



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

***CENTAUREA STENOLEPIS* KERNER BİTKİSİ ÜZERİNDE
FARMAKOGNOZİK ARAŞTIRMALAR**

ALİ ŞEN
YÜKSEK LİSANS TEZİ

FARMAKOGNOZİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Yrd.Doç.Dr. Leyla BİTİŞ

İSTANBUL-2011



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

***CENTAUREA STENOLEPIS* KERNER BİTKİSİ ÜZERİNDE
FARMAKOGNOZİK ARAŞTIRMALAR**

ALİ ŞEN
YÜKSEK LİSANS TEZİ

FARMAKOGNOZİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Yrd.Doç.Dr. Leyla BİTİŞ

İSTANBUL-2011

TEZ ONAYI

ÖRNEK

Kurum : Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Programın seviyesi : Yüksek Lisans (X) Doktora ()

Anabilim Dalı: Farmakogresi

Tez Sahibi : Ali SEN

Tez Başlığı : Centaurea stenolepis Kerner Bitkisi Üzerinde Farmakognik
Araştırmalar

Sınav Yeri : Prof. Mustafa Nevzat Pıgalk Konferans Salonu

Sınav Tarihi : 28. 6. 11

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans/~~Doktora~~ Tezi olarak
kabul edilmiştir.

Danışman (Unvan, Adı, Soyadı)

Yrd. Doç. Dr. Leyla Bitiş

Kurumu

M.Ü. Eczacılık Fakültesi

Sınav Jüri Üyeleri (Unvan,

Adı, Soyadı)

Prof. Dr. Ali Hikmet Mericli

M.Ü. Eczacılık Fakültesi

Prof. Dr. Erten Tılbacı

M.Ü. Eczacılık Fakültesi

Yukarıdaki jüri kararı Enstitü yönetim Kurulu'nun 14/07/2011 tarih ve 14 sayılı kararı ile
onaylanmıştır.

Prof. Dr. Gülden Z. OMURTAG

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

08.06.2011

Ali ŞEN



Canım ağabeyim Engin'e...

TEŞEKKÜR

Bu tezin konusunun seçilmesi de dahil başlangıcından sonuna kadar derin akademik bilgisi ve en önemlisi de dostça yaklaşımlarıyla her zaman yanımda olan, bana bağımsız çalışma imkanı veren, en yoğun anlarında dahi çalışmalarım esnasında karşılaştığım sorunlara içtenlikle çözüm arayan, Danışman Hocam Sayın Yrd.Doç.Dr. Leyla BİTİŞ'e,

Tez bitkişinin bulunmasında, toplanılmasında, bitkinin teşhisi de dahil olmak üzere tezimin Botanik kısmının hazırlanmasında değerli katkılarını yadsıyamayacağım Sayın Prof.Dr. Ertan TUZLACI ve Sayın Yrd.Doç.Dr. Gizem BULUT'a,

Laboratuvarının kapılarını her daim bana açık tutan, izolasyon çalışmalarım neticesinde elde ettiğim saf maddelerin ücretsiz NMR çekimlerinin yapılmasının yanında elde edilen spektral verilerin değerlendirilmesinde de önemli katkılarını gördüğüm Yıldız Teknik Üniversitesi Biyoloji Bölümü Öğretim Üyesi Sayın Prof.Dr. Nezhun GÖREN ve maddelerimin NMR çekimlerini yapan arkadaşım Uzman Kimyager F. Pınar ÇAĞLAR'a,

Mikrobiyolojik çalışmalarımın yapılmasına olanak sağlayan Sayın Doç.Dr. Ümran SOYOĞUL GÜREER ve çalışmalarımı gerçekleştiren arkadaşım Arş.Gör.Burçak GÜRBÜZ'e,

Maddelerimin UV spektrumlarının çekilmesine olanak sağlayan İ.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmakognozi A.B.D. Başkanı Sayın Prof.Dr. Ali Hikmet Meriçli'ye, yardımları için arkadaşım Arş.Gör. Burcu ŞEN'e ve M.Ü. Eczacılık Temel Bilimleri A.B.D. öğretim üye ve yardımcılara,

Çalışmalarımın her aşamasında bana destek veren hem öğrencilik hem de akademik hayata beraber başladığım ve sonuna kadar da beraber çalışmayı ümit ettiğim dostum ve meslektaşım Arş.Gör. Turgut TAŞKIN ve değerli arkadaşım Zehra İlke MERİÇ'e,

Bu günlere gelmem de büyük bir özveri gösteren, "aile" kavramının ne demek olduğunu sevgi ve şefkatleriyle bana hissettiren, doğrularımla yanlışlarımınla hep yanımda olan ve bu günden sonra da daima yanımda olacağına inandığım Canım aileme,

Bu tezin gerçekleşmesine katkısı olupta ismini burada anmayı unutmuş olabileceğlerime sonsuz teşekkürü bir borç bilirim...

Bu çalışma, Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: SAG-C-YLP-060510-0119

Ali ŞEN

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ	ix
RESİMLER LİSTESİ	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ	xii
TABLolar LİSTESİ	xiv
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	5
4.1. Compositae (Asteraceae) Familyası	5
4.2. <i>Centaurea</i> L. Cinsi	6
4.3. <i>Centaurea stenolepis</i> Kerner	7
4.4. <i>Centaurea</i> Türlerinden Elde Edilen Bileşikler ve Biyolojik Aktiviteleri Üzerine Yapılan Çalışmalar	8
4.5. <i>Centaurea</i> Türlerinden İzole Edilmiş Bazı Bileşiklerin Molekül Yapısı	42
5. GEREÇ VE YÖNTEM	45
5.1. Materyal	45
5.2. Genel Metotlar	45
5.2.1. Fitokimyasal ön denemeler	45
5.2.1.1. Numunede antrasen türevlerinin aranması	45
5.2.1.2. Numunede flavon türevlerinin aranması	45
5.2.1.3. Numunede saponin türevlerinin aranması	46
5.2.1.4. Numunede tanen aranması	46
5.2.1.5. Numunede alkaloit aranması	46
5.2.2. Miktar tayini yöntemleri	46
5.2.2.1. Kül miktar tayini	46
5.2.2.2. Su miktar tayini	47
5.2.2.3. Toplam fenolik bileşik miktar tayini	47

5.3. Flavonoidal Bileşiklerin Eldesi İçin Bitkiye Uygulanan İşlemler ve Elde Edilen Saf Flavonoidal Bileşiklerin Tanınması	47
5.4. Kromatografik Yöntemler	49
5.4.1. Normal ve vakum likit sütun kromatografisi	49
5.4.2. Kromatotron	49
5.4.3. Jel filtrasyon kromatografisi	49
5.4.4. İnce tabaka kromatografisi	50
5.4.5. Kağıt kromatografisi	51
5.5. Belirteçler	51
5.5.1. Fitokimyasal ön denemelerde kullanılan belirteçler	51
5.5.2. Madde izolasyonu sürecinde kullanılan belirteçler	52
5.6. Spektroskopik Yöntemler	53
5.6.1. Ultraviyole - mor ötesi (UV) spektroskopisi	53
5.6.2. Nükleer magnetik rezonans (NMR) spektroskopisi	54
5.7. Biyolojik Aktivite Tayini	55
5.7.1. Antioksidan aktivite yöntemi	55
5.7.1.1. DPPH [•] radikalini süpürücü aktivite tayini	55
5.7.2. Antimikrobiyal aktivite tayini	55
5.7.2.1. Agar oluk difüzyon metodu	56
5.7.2.2. Sıvı mikrodilüsyon metodu	57
5.8. Kullanılan Programlar	58
6. BULGULAR	59
6.1. Fitokimyasal Ön Deneme Sonuçları	59
6.2. Miktar Tayini Sonuçları	59
6.2.1. Kül ve su miktar tayini	59
6.2.2. Toplam fenolik bileşik miktar tayini (TFB)	60
6.3. Biyolojik Aktivite Sonuçları	61
6.3.1. DPPH [•] radikalini süpürücü aktivite tayini	61
6.3.2. Antimikrobiyal aktivite tayini	62
6.4. Bitkiden Etken Maddelerin İzole Edilme Aşamaları	64
6.4.1. Etil asetat ekstresinden maddelerin saflaştırılma aşamaları	64
6.4.2. Petrol eteri ekstresinden maddenin saflaştırılma aşamaları	67

6.5. Saf Bileşikler	69
CST-1 bileşiği: Jacein	69
CST-2 bileşiği: Patuletin 3-O- β -glikozit	80
CST-3 bileşiği: Kersetin 3-O- β -glikozit	90
CST-4 bileşiği: Jaceidin	99
7. TARTIŞMA VE SONUÇ	112
8. KAYNAKLAR	114
9. ÖZGEÇMİŞ	129

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

AA: Askorbik asit

AlCl₃: Alüminyum klorür

BHT: Bütillenmiş hidroksitoluen

CAMHB : Mueller Hinton Broth

CDCl₃: Dötöro-Kloroform

CH₂Cl₂: Diklorometan

CHCl₃: Kloroform

CST : *Centaurea stenolepis*'in toluen ekstresi

CSK: *Centaurea stenolepis*'in kloroform ekstresi

CSE : *Centaurea stenolepis*'in etilasetat ekstresi

CSS : *Centaurea stenolepis*'in sulu ekstresi

d: Dublet

Δ: Yağ asitlerinin sistematik isimlendirilmesinde kullanılan simge (Delta)

δ : Kimyasal kayma ölçüsü

dH₂O: Distile su

DPPH: 2,2-difenil-1- pikrilhidrazil

DMSO-d₆: Dötöro-Dimetil sülfoksit

EtOH: Etanol

EtOAc: Etil asetat

FeCl₃: Demir III klorür

FTS : Fizyolojik tuzlu su

GAE: Gallik asite eşdeğer

H₃BO₃: Borik asit

HCl: Hidroklorik asit

HgCl₂: Civa II klorür

HMBC: Heteronuclear Multiple Bond Coherence

H₂SO₄: Sülfürik asit

HSQC: Heteronuclear Single Quantum Coherence

Hz: Hertz

I: İyot

İK₅₀: Radikalin % 50'sini ortadan kaldıran antiradikal konsantrasyonu

İTK: İnce tabaka kromatografisi
KI: Potasyum iyodür
KK: Kağıt kromatografisi
L.: Linnaeus
m: Multiplet
MARE: Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu
MeOH: Metanol
MHz: Megahertz
MİK : Minimal İnhibitör Konsantrasyon
μ: Mikro
μl: Mikrolitre
NA: Naturstoff Reagenz A, Difenil borik asit β-amino etileter
NaCl: Sodyum klorür
NMR: Nükleer Magnetik Rezonans
NaOMe: Sodyum metoksit
NaOAc: Sodyum asetat
Na₂SO₄: Sodyum sülfat
OCH₃: Metoksi(l)
PE: Petrol eteri
PDA : Potato Dextrose Agar (Difco)
ppm: Parts per million
q.s.p.: Quantitat sufficient per
Rf: Retention factor
UV-Vis: Ultraviyole-Görünür bölge spektroskopisi
TLC: Thin Layer Chromatography
TFB : Toplam Fenolik Bileşikler
TPC: Total Phenolic Contents
TSA: Tryptic Soy Agar
TSB: Tryptic Soy Broth
s: Singlet
SDB: Sabouraud Dextrose Broth
Syn.: Synonym
VLK: Vakum likit kromatografi

RESİMLER LİSTESİ

Centaurea stenolepis KERNER bitkisi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. *Centaurea* türlerinden izole edilmiş bazı bileşikler

Şekil 2. Gallik asit standart eğrisi

Şekil 3. Ekstrelerin toplam fenol içerikleri

Şekil 4. *Centaurea stenolepis*'ten elde edilen çeşitli ekstrelerin 10-1,25 mg arasındaki konsantrasyonlarda karşılaştırılması

Şekil 5. CST-1 bileşiğinin molekül yapısı

Şekil 6. CST-1 bileşiğine ait metanol ve farklı kayma belirteçleriyle alınan UV spektrumları

Şekil 7. CST-1 bileşiğine ait ^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) spektrumu

Şekil 8. MestReNova programı kullanılarak CST-1 bileşiğine ait ^1H -NMR sinyallerinin ve yarılmasının büyütülmüş durumları

Şekil 9. CST-1 bileşiğine ait ^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6) spektrumu

Şekil 10. CST-2 bileşiğinin molekül yapısı

Şekil 11. CST-2 bileşiğine ait metanol ve farklı kayma belirteçleriyle alınan UV spektrumları

Şekil 12. CST-2 bileşiğine ait ^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) spektrumu

Şekil 13. MestReNova programı kullanılarak CST-2 bileşiğine ait ^1H -NMR sinyallerinin ve yarılmasının büyütülmüş durumları

Şekil 14. CST-2 bileşiğine ait ^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6) spektrumu

Şekil 15. CST-3 bileşiğinin molekül yapısı

Şekil 16. CST-3 bileşiğine ait metanol ve farklı kayma belirteçleriyle alınan UV spektrumları

Şekil 17. CST-3 bileşiğine ait ^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) spektrumu

Şekil 18. MestReNova programı kullanılarak CST-3 bileşiğine ait ^1H -NMR sinyallerinin ve yarılmasının büyütülmüş durumları

Şekil 19. CST-4 bileşiğinin molekül yapısı

Şekil 20. CST-4 bileşiğine ait metanol ve farklı kayma belirteçleriyle alınan UV spektrumları

Şekil 21. CST-4 bileşiğine ait ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) spektrumu

Şekil 22. MestReNova programı kullanılarak CST-4 bileşiğine ait ^1H -NMR sinyallerinin ve yarılmasının büyütülmüş durumları

Şekil 23. CST-4 bileşiğine ait HSQC spektrumu

Şekil 24. MestReNova programında CST-4 bileşiğine ait HSQC spektrumundaki kimyasal kayma değerleri

Şekil 25. CST-4 bileşiğine ait HMBC spektrumu

Şekil 26. MestReNova programında CST-4 bileşiğine ait HMBC spektrumundaki kimyasal kayma değerleri

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. *Centaurea* türleri üzerinde yapılan çalışmalar

Tablo 2. Aglikonlar için kullanılan çözücü sistemleri ve oranları

Tablo 3. Glikozitler için kullanılan çözücü sistemleri ve oranları

Tablo 4. Şekerler için kullanılan çözücü sistemleri ve oranları

Tablo 5. Mikroorganizmalar

Tablo 6. *Centaurea stenolepis* bitkisinin toprak üstü kısımları (kapitulum hariç) üzerinde yapılan fitokimyasal ön denemelerin sonuçları

Tablo 7. *Centaurea stenolepis* bitkisinin toprak üstü kısımları (kapitulum hariç) üzerinde yapılan miktar tayini sonuçları

Tablo 8. Farklı çözücülerle elde edilen ekstrelerin toplam fenolik bileşik miktarları

Tablo 9. Ekstrelerin İK₅₀ değerleri

Tablo 10. *Centaurea stenolepis* bitkisinden elde edilen farklı ekstrelerin antimikrobiyal aktivite tayini sonuçları

Tablo 11. Silikajel sütundan geçirilen çözücü sistemleri

Tablo 12. Poliamid sütundan geçirilen çözücü sistemleri

Tablo 13. Kromatotronda kullanılan çözücü sistemleri

Tablo 14. İTK plak üzerinde çeşitli çözücü sistemlerinde yürütülen CST-1 bileşiğine ait R_f değerleri

Tablo 15. Kağıt üzerinde çeşitli çözücü sistemlerinde yürütülen CST-1 bileşiğinin taşıdığı şekere ait R_f değerleri

Tablo 16. CST-1 bileşiğine ait UV spektrum değerleri

Tablo 17. CST-1 bileşiğine ait ¹H-NMR ve ¹³C-NMR değerleri (DMSO-d₆; 500 MHz; 125 MHz)

Tablo 18. İTK plak üzerinde çeşitli çözücü sistemlerinde yürütülen CST-2 bileşiğine ait R_f değerleri

Tablo 19. Kağıt üzerinde çeşitli çözücü sistemlerinde yürütülen CST-2 bileşiğinin taşıdığı şekere ait R_f değerleri

Tablo 20. CST-2 bileşiğine ait UV spektrum değerleri

Tablo 21. CST-2 bileşiğine ait ¹H-NMR ve ¹³C-NMR değerleri (DMSO-d₆; 500 MHz; 125 MHz)

Tablo 22. İTK plak üzerinde çeşitli çözücü sistemlerinde yürütülen CST-3 bileşiğine ait Rf değerleri

Tablo 23. Kağıt üzerinde çeşitli çözücü sistemlerinde yürütülen CST-3 bileşiğinin taşıdığı şekere ait Rf değerleri

Tablo 24. CST-3 bileşiğine ait UV spektrum değerleri

Tablo 25. CST-3 bileşiğine ait ^1H -NMR değerleri (DMSO- d_6 ; 500 MHz)

Tablo 26. İTK plak üzerinde çeşitli çözücü sistemlerinde yürütülen CST-4 bileşiğine ait Rf değerleri

Tablo 27. CST-4 bileşiğine ait UV spektrum değerleri

Tablo 28. CST-4 bileşiğine ait ^1H -NMR değerleri (CDCl_3 ; 500 MHz)



Resim: *Centaurea stenolepis* Kerner bitkisi (Fotoğraf : Ali ŞEN)

1. ÖZET

Bu çalışmada *Centaurea stenolepis* Kerner (Asteraceae) bitkisinin toprak üstü kısımları (kapitulum hariç) biyolojik ve kimyasal açıdan incelenmiştir. *C.stenolepis* bitkisi 2009 yılının temmuz ayında İstanbul'un Çatalça ilçesinden toplandı(MARE 11651). *C.stenolepis* dahil olmak üzere birkaç *Centaurea* türünün farklı kısımları (kapitulum ve kapitulumlarından arındırılmış toprak üstü kısımları) üzerinde, karşılaştırmalı olarak yapmış olduğumuz antioksidan ve toplam fenolik miktar tayini sonuçlarına göre değerleri yüksek bulunan *C.stenolepis* bitkisinin kapitulumsuz toprak üstü kısımlarının çalışılmasına karar verildi. Bitkinin kapitulumlarından ayrılmış toprak üstü kısımları kurutulduktan sonra kabaca toz edildi. Toz edilen bu materyal üzerinde fitokimyasal ön denemeler ve miktar tayinleri yapıldı. Ayrıca materyalin fitokimyasal açıdan incelenmesi için toz edilmiş materyalin Soxhlet yardımıyla petrol eteri ve etanol ekstraheleri elde edildi. Etanol ekstresinden sıvı sıvı ekstraksiyon metoduyla sırasıyla toluen, kloroform, etil asetat ve sulu fraksiyonlar elde edildi. Tüm bu ekstraheler üzerinde yapılan antioksidan, antimikrobiyal ve İTK testleri neticesinde aktivite yönünden etkin bulunan ve madde içeriği bakımından zengin flavonoidal bileşikler taşıdığı görülen etil asetat ekstresi üzerinde madde izolasyonu yapılmasına karar verildi. Ayrıca petrol eteri ekstresinde yoğun olduğu görülen bir flavonoidal madde de izole edildi. Ekstrelerde bulunan maddeler vakum likit ve normal sütun kromatografisi, kromatotron ve İTK yardımıyla saflaştırıldı. Saflaştırma aşamasında Silikajel, Poliamid ve Sephadex LH-20 sabit fazları kullanıldı. Bir tanesi aglikon diğerleri glikozit olmak üzere izole edilen 4 adet saf flavonoidal bileşiklerin yapıları; UV (kaydırma reaktifleri yardımıyla), NMR (¹³C-NMR, ¹H-NMR, HMBC, HSQC) spektrumları ve şahit maddelerle yapılan kromatografik karşılaştırmalarla aydınlatıldı. Sonuç olarak en yüksek antioksidan ve antimikrobiyal aktivite gösteren EtOAc ekstresinden Jacein, Kersetin-3-O-β-glikozit, Patuletin-3-O-β-glikozit) olmak üzere 3 adet flavonol glikoziti ve petrol eteri ekstresinden ise 1 adet flavonol yapısındaki Jaceidin aglikonu izole edilmiştir.

Anahtar kelimeler: *Centaurea stenolepis*, Flavonoidler, Antioksidan aktivite, Antimikrobiyal aktivite, Toplam fenolik bileşikler

2. SUMMARY

PHARMACOGNOSIC RESEARCHES ON *CENTAUREA STENOLEPIS* KERNER

In this study, the aerial parts (except capitulum) of *Centaurea stenolepis* Kerner (Asteraceae) were investigated biologically and chemically. The aerial parts of *C.stenolepis* were collected from Çatalca, İstanbul in July, 2009 (MARE). Antioxidant activities and total phenolic quantities of several *Centaurea* species including *C.stenolepis* (capitulum and aerial parts except capitulum) were compared. According to these results, the aerial parts of *C. stenolepis*, which possess high antioxidant activity and total fenolic contents were decided to study on. The aerial parts of the plant were separated from capitulum. After drying, the material (excluding capitulum) was powdered roughly. The pythochemical preliminary experiments and quantitative tests have been carried out on the powdered material. In addition, with the aid of Soxhlet's apparatus, petroleum ether and ethanol extracts were obtained from powdered material to be used for phytochemical investigations. Toluene, chloroform, ethyl acetate and aqueous fractions were obtained from ethanol extract by means of liquid-liquid extraciton methods, respectively. According to results of antioxidant, antimicrobial and TLC tests, applied to all extracts, ethyl acetate extract showed highest antioxidant, antimicrobial activity and contains highest amount of flavonoidal compounds when compared to other extracts. Therefore; it has been decided to isolate compounds from ethyl acetate extract. Compounds were purified by vacuum liquid and normal column chromatography, chromatotron and commercial TLC plates. In the purification stage; silica gel, polyamid and sephadex LH-20 were used as stationary phase. Additionally, a flavonoidal substance abundantly observed in the petroleum ether extract was isolated. Four pure flavonoidal compounds, one aglycone and three glycoside were isolated. UV, NMR spectra and TLC comparisons with authentic samples were used for the structure elucidation of the purified compounds. Finally; flavonol glycosides in ethyl acetate were determined as Jacein, Kersetin-3-O- β -glikozit, Patuletin-3-O- β -glikozit and flavonol aglycone in petroleum ether extract were determined as Jaceidin.

Key words: *Centaurea stenolepis*, Flavonoids, Antioxidant activity, Antimicrobial activity, Total phenolic contents

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Centaurea cinsi, Asteraceae familyasının Cynareae tribusunda yer alan tek yıllık, iki yıllık ve çok yıllık otsu bitkiler olup Türkiye’de 205 takson ile temsil edilir(1,2,3).

Centaurea cinsinin aynı veya farklı türleri farklı yörelerde yaşayan halk tarafından Çobangalgıdan, Acımık otu, Mavi süpürge çiçeği, Peygamber düğmesi, Acımık, Gökbaş, Peygamber çiçeği, Kotankıran, Çandır diken, Deve diken, Eşek çalısı, Deligöz diken, Yabani diken, Eşek diken, Çakır diken, Çalı süpürgesi, Gelindili, Sarı diken, Zerdali diken, Kötürüm, Çoban diken, Çobançökerten, Yandak diken, Deniz geveni, Kavgalaz diken, Kaynana dili gibi farklı isimlerle anılmaktadır(4,5,6,7).

Centaurea türlerinden bazıları, ülkemizde ve dünyada halk arasında çeşitli amaçlarla kullanılmaktadır. Çok farklı ve geniş bir spektruma yayılan tedavi edici özellikleri ile *Centaurea* türleri özellikle antipiretik, antidiyareik, antidiyabetik kuvvet verici, iştah açıcı, göğüs yumuşatıcı, midevi, adet getirici olarak; karaciğer ve böbrek rahatsızlıklarının tedavisinde; nefes darlığı, ülser ve sıtma hastalığı tedavisinde; baş, göz ve boğaz ağrılarının giderilmesinde; göz çevresinde görülen şişliklerin tedavisinde; sinüs enfeksiyonlarında; yılan ve akrep sokmasına karşı; dikenleri siğile batırılarak siğillerin yok edilmesinde kullanılmaktadır (8,9).

Centaurea türleri üzerinde yapılan çalışmaları kapsayan bir derlemede bu türlerin yukarıda belirtilen etnobotanik kullanımlarını destekleyen antienflamatuvar, antipiretik, antiülserojenik ve antimalaryal etkilerinin yanında, antimikrobiyal, antiviral, antitoviral, düz kaslar üzerinde antispazmodik, hipoglisemik, immunolojik, nörotoksik, sitotoksik ve vazodilatatör etkilerinin olduğu görülmüştür(10).

Çoğunlukla *Centaurea* türlerinin toprak üstü kısımları çalışılmış olup bunun yanı sıra meyveleri de çalışılmıştır.

Centaurea cinsine ait olan türler kimyasal bakımdan gyanolit, germakranolit, elemanolit, ödesmanolit yapılarındaki seskiterpen lakton bileşikler, çok sayıda metoksi ve hidroksi grubu taşıyan flavonoidler ve lignanlar taşırlar (11,12,13,14,15,16,17).

Uçucu yağlarıyla ilgili yapılan çalışmalarda özellikle seskiterpen yapıdaki bileşiklerin elde edildiği ve gerek bu bitkiden elde edilen uçucu yağın gerekse de ekstresinden izole edilen bileşiklerin antimikrobial ve antifungal aktivite gösterdiği görülmüştür (18,19,20,21,22,23,24).

Tohumlarından izole edilen lignan sınıfı bileşiklerin antioksidan özellik gösterdikleri ancak içlerinden bazılarının bu aktiviteye ek olarak sitotoksik özelliklere sahip olduğu da bulunmuştur (25,26).

Özellikle *Centaurea* türleri ile ilgili literatürdeki son çalışmalarda, bu cinse ait bazı türlerin yara iyi edici özelliğe sahip oldukları görülmüştür(27,28).

Son olarak *Centaurea* cinsinin bir üyesi olan *Centaurea cyanus* bitkisi “Cornflower” adıyla “The complete German Commission E Monographs” adlı kitapta da yer almaktadır. Özellikle çiçeklerinin (reseptakulumundan ayrılmış) başağrısı, menstrual düzensizlikler ve vajinal mantar enfeksiyonlarında kullanılmasının yanı sıra laksatif, tonik, diüretik, ekspektoran, karaciğer ve safra kesesi uyarıcı olarak kullanıldığı da belirtilmiştir(29).

Tüm bu veriler göz önüne alındığında; Üzerinde araştırma yapacağımız *Centaurea stenolepis* bitkisini seçmemizin nedeni;

- *Centaurea* türlerinin içerdiği madde grubu içeriklerinin çeşitliliği,
- Gerek ekstre gerekse de izole edilen maddelerinin biyoaktif olmaları,
- *Centaurea* türlerinin Türkiye’de yaygın bir yayılım göstermesi,
- *Centaurea* türlerinin halk tarafından çeşitli rahatsızlıklarda kullanılıyor olmaları yani etnobotanik kullanımlarının olmaları,
- Bu bitki üzerinde daha önceden flavonoidal bileşik izolasyonu açısından bir çalışma yapılmamış olmasıdır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Compositae (Asteraceae) Familyası

Bir yıllık, iki yıllık veya çok yıllık otlar veya bazen çalılar, dokular lateksli veya değil. Yapraklar alternan veya bazen opposit, stipulasız (nadiren stipuloid), tam, dişli, loblu veya çeşitli şekillerde parçalı. Çiçekler genellikle çok sayıda (nadiren sadece 1 tane), sapsız ve 1-çok sayıda brakte (involukrumun brakteleri) serilerinden oluşmuş, koruyucu bir involukrum ile etrafı çevrili bir kapitulum halinde kümelenmiş durumda, nadiren birbiriyle kaynaşmış; kapitulumlar bazen ikincil kapitulum benzeri baş şeklinde kümelenmiş (pseudosephalum). Reseptakulum çıplak veya brakteol (pullar), uzun tüyler veya kıllar taşır. Çiçekler epigin, ya hepsi hermafrodit ve protandr veya dişi, erkek şeklinde (en azından işlevsel olarak öyle) veya nötr (steril). Kaliks, ovaryumun tepesinde tüyler, kıllar, pullar veya kılçıklardan oluşan papus veya az çok devamlı bir koronayla temsil edilir; papus bazen tamamen yok. Korolla gamopetal, tüpsü (huni şeklinde veya altta dar silindirik şekilde ve üstte kampanulat şekilde), ipliksi, dilsli veya nadiren iki dudaklı, çoğunlukla 3- veya 5- dişli; nadiren yok. Stamenler (4-)5, epipetal, filamentler çoğunlukla serbest; anterler, stilusun etrafında yanlarından bir silindir şeklinde birleşmiş (singenezik), nadiren serbest; anterlerin açılışı intrors. Ovaryum alt durumlu, 1 gözlü, 1 bazal anatrop (devrik) ovüllü; stilus çoğunlukla üstte ikiye dallanmış, disk çiçeklerinin stilusları çoğunlukla anter silindirinden polenleri süpüren toplayıcı fırça şeklinde tüyler taşır. Meyve bir aken (sipsela), sapsız veya bir gaga (rostrum) şeklinde saplı, çoğunlukla kalıcı veya düşücü bir papus taşır (1).

Centaurea cinsi **Cardueae** tribusunun **Centaureinae** subtribus'unda bulunur (1).

4.2. *Centaurea L. Cinsi*

Bir yıllık, iki yıllık veya çok yıllık otlar, nadiren dikenli dallı küçük çalılar veya her zaman yeşil yapraklara sahip daha büyük yarı çalılar, çoğunlukla tomentoz veya skabrozdan hirsuta kadar değişen tipte tüylü, nadiren çıplak. Çoğunlukla sapsız glandlı. Yapraklar alternan, bazen hepsi tabanda, çok çeşitli yapıda, ama (Türkiye’de) asla dikenli değil (C.odyssei’deki dikensi olanlar hariç), çoğunlukla pennatifit veya pennatipartit, bazen dekurent. Kapitulumlar heterogam, diskiform veya radyant. İnvolukrum ovoid, az çok küremsi, yarı küremsi, hemen hemen silindirik, oblong veya iğ şeklinde; brakteler çok sıralı, imbrikat, az çok ($\pm$) sert , hemen hemen daima zarımsı, saman yapısında veya derimsi, çok değişken yapıda apendiskli; kenarlarda tam veya saçaklı veya siliat, dairemsi, lanseolat veya üçgenimsi, küçük bir uzantı dikencik veya sert bir dikenle sonlanır, bazen apendiks küçük bir orta damar uzantısı veya dikencik şeklinde veya apendisk yok Reseptakulum düz kılsı uzantılar taşır. Çiçekler pembe, mor (siyahımsı-mora kadar değişen renklerde), mavi, sarı veya beyazımsı; kenardakiler nötr (staminotlu), huni biçiminde 5-8 veya daha fazla segmentli veya hemen hemen ipliksi ve çok belirgin olmayacak şekilde 4-5 linear segmentli, ortadakiler hermafrodit. Akenler genellikle olgunken çıplak, az çok ($\pm$) yandan basık, tepesi yuvarlak veya kesik, hilum lateral tabana yakın, çoğunlukla elaiozomlu. Papus eşit olmayan birkaç seriden oluşmuş skabroz, barbellat veya plumoz kılsı uzantılardan oluşmuş, kademeli olarak merkeze doğru uzama gösterir fakat en iç sıra çoğunlukla kısa ve daha çok pulsu, papus kalıcı veya nadiren düşücü, bazen yok (1).

Centaurea stenolepis **Jacea** seksiyonunda yer alır (1).

4.3. *Centaurea stenolepis* Kerner

Çok yıllık, 25-70(-100) cm, gövde dik, en üst kısmında dallanmış. Yapraklar üstte skabroz, altta hafifce örümcek ağ-tomentoz, tam (çok küçük dişli), alttakiler genişce lanseolat (2-6 cm genişliğinde) ve saplı, ortadakiler ve üsttekiler lanseolattan oblonga kadar değişen şekillerde, sapsız. İnvolukrum 16-20 x 10-15 mm, oblong. Apendiskler küçük, braktelerin taban kısmını kısmen örter, tabanda sadece 0.5-0.8-1 mm genişliğinde, uca doğru tedricen daralmış, tepede geri kıvrık ipliksi yapıda daralmış, tümü 6-12 mm, alt kısmında siyahımsı-kahverengi, uç kısmında açık kahverengi, her iki kenarında kirpiksi (siliat) uzantılar çok sayıda, 2.5-4 mm uzunluğunda. Çiçekler gül pembesi-mor, kenardakiler ışınsal. Akenler 3.2-3.8 mm; papus 0.5-1.5 mm.

Çiçeklenme dönemi: Temmuz-Ağustos

Yetiştirme ortamı: Çayırlar, Çalılıklar

Bulunduğu yükseklik: 900-1350 m

Bitkinin Türkiye'deki yayılış alanı: Türkiye'nin kuzeybatısı & Orta Anadolu **A1 (E)** Kırklareli: Dereköy yakını, **A2(E)** İstanbul: Terkos gölünün güneyi **A3** Bolu: Abant gölü, 1300 m **A4** Zonguldak: Keltepe, Karabük'ün yukarısı, 900 m; Ankara: Ankara yakını Hacıkadın

Dünya üzerindeki genel yayılış alanı: Orta Avrupa'nın güneydoğusu, Balkanlar (1).

4.4. *Centaurea* Türlerinden Elde Edilen Bileşikler ve Biyolojik Aktiviteleri Üzerine Yapılan Çalışmalar

Tablo 1. *Centaurea* türleri üzerinde yapılan çalışmalar

Tür adı	Elde edilen maddeler	Etki gösteren ekstre ve biyolojik aktivitesi
<i>Centaurea acaulis</i> (30)	Seskitерpen laktonlar: 14-chloro-10βhydroxy-10(14)-dihydrozaluzanin D (3β-acetoxy-14-chloro-10β-hydroxy-1αH, 5αH, 6βH, 7αH-guaia-4(15),11(13)-dien-6,12-olide) ; β-cyclocostunolide (5αH, 6βH, 7αH, 10βCH ₃ -eudesma-4(15),11(13) -dien-6,12-olide) ; Costunolide (6βH, 7αH-germacra-1(10),4(5)-dien-6,12-olide) ; Zaluzanin D (3β-acetoxy-1αH,5αH, 6βH, 7αH-guaia-4(15),10(14), 11 (13)-trien-6,12-olide); Santamarin(1β-hydroxy-5αH,6βH,7αH-10βCH ₃ -eudesma-3(4),11(13)-dien-6,12-olide); Kandavanolide(3β-acetoxy-8α-hydroxy-1αH,5αH,6βH,7αH-guaia-4(15),10(14),11(13)-trien-6,12-olide)	
<i>Centaurea affinis</i> (31)	Flavonlar: Apigenin; eupatorin; salvigenin; 5-desmethylinensetin Lignanlar: Matairesinol; arctigenin Seskitерpen laktonlar: Cnicin; salonitenolide	
<i>Centaurea africana</i> (32)	Algerianin; 4'-methyl gossypetin; isovanillic acid ethyl ester; β -sitosterol; β -sitosterol 3-O-glucoside; α ve β -amyrin karışımı; 3'-Hydroxyflindulain; chrysoeriol; jaceidin; corniculatusin; centaurein	Bir in vitro çalışmada Algerianin'in insanda bulunan miyeloid lösemi hücrelerine karşı toksik bir etkiye sahip olduğu bulunmuştur.
<i>Centaurea africana</i> (33)	Fenolik esterler: Methyl 3-(4-hydroxyphenyl)propanoate; ethyl 3,4-di hydroxy benzoate Flavonoitler: Hispidulin; centaureidin; nepetin Fenolik asit: (E)-3-(4'-hydroxy-3'-methoxyphenyl)acrylic acid veya 5-hydroxyferulic acid	

Tablo 1. *Centaurea* türleri üzerinde yapılan çalışmalar (devamı)

<i>Centaurea ainetensis</i> (34)	Seskitерpen lakton: Salograviolide A	Bitkinin metanol ekstresinden elde edilen Salograviolide A maddesinin hem in vitro hem de in vivo enflamasyon modellerinde antienflamatuvar aktivite gösterdiği görülmüştür.
<i>Centaurea aladagensis</i> (22)	Yağ asiti: Hexadecanoic acid (39.3%) Oksijenli seskitерpen: Caryophyllene oxide (6.6%) Karbonilik bileşik: Hexahydrofarnesyl acetone (4.3%)	Bitkinin uçucu yağı <i>Staphylococcus epidermidis</i> 'e karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiği bulunmuştur.
<i>Centaurea aladaghensis</i> , <i>Centaurea antiochia</i> var. <i>prealta</i> , <i>Centaurea antitauri</i> , <i>Centaurea babylonica</i> , <i>Centaurea balsamita</i> , <i>Centaurea cheirolepidoides</i> , <i>Centaurea deflexa</i> , <i>Centaurea iconiensis</i> , <i>Centaurea lanigera</i> , <i>Centaurea ptosimopappoides</i> (35)	<i>Centaurea aladaghensis</i> n-heneicosane (% 4.7); n-tricosane (% 7.2); β -eudesmol (% 11.8); caryophyllene oxide (% 7.5); germacrene D (% 22.7); β -caryophyllene (% 18.3); bicyclogermacrene (% 3.5) <i>C. antiochia</i> var. <i>prealta</i> β -caryophyllene (% 4.5); germacrene D (% 45.1) ; bicyclogermacrene (% 5.5) ; spathulenol (% 3.3) ; α -bisabolol (% 5.3) <i>C. antitauri</i> Bicyclogermacrene (% 5.0) ; germacrene D (% 40.2) ; β -caryophyllene (% 13.5) <i>C. babylonica</i> p-cymene (% 6.1); heptanol acetate (% 7.1); β -caryophyllene (% 9.9); germacrene D (% 43.0); bicyclogermacrene (% 3.9) <i>C. balsamita</i> Bicyclogermacrene (% 7.1); germacrene D (% 40.2); β -caryophyllene (% 1.7); α -cedrene (% 3.5); methyl 2,4-decadienoate (% 3.2)	

Tablo 1. *Centaurea* türleri üzerinde yapılan çalışmalar (devamı)

(devamı)

C. cheirolepidoides

2,6-dimethyl-1-heptene (% 3.8) ; β -caryophyllene (% 14.4) ; β -cedrene (% 5.1) ; γ -muurolene (% 4.0) ; germacrene D (% 21.7) ; β -selinene (% 3.7) ; bicyclogermacrene (% 3.1) ; caryophyllene oxide (% 6.1)

C. deflexa

Caryophyllene oxide (% 12.8) ; bicyclogermacrene (% 2.9) ; germacrene D (% 21.2) ; β -caryophyllene (% 33.9) ; α -copaene (% 3.4) ; 1-undecene (%4.0)

C. iconiensis

1-undecene (% 84.3) ; β -caryophyllene (% 3.4) ; α -eudesmol (% 4.4)

C. lanigera

β -eudesmol (% 4.7) ; caryophyllene oxide (% 2.5) ; bicyclogermacrene (% 6.7) ; germacrene D (% 43.1) ; β -caryophyllene (% 13.7)

C. ptosimopappoides

β -caryophyllene (% 22.5) ; cyclosativene (% 3.0) ; β -caryophyllene (% 22.5) ; α -humulene (% 3.0) ; germacrene D (% 36.9) ; bicyclogermacrene (% 3.5) ; α -eudesmol (% 9.1)

Centaurea alba,
Centaurea conifera
(36)

Seskitерpen laktonlar

Centaurea alba

Salonitenolide; 11 β ,13-dihydro salonitenolide; salonitenolide 8-O-(4'-acetoxy-5'-hydroxy)-angelate; cnicin 4'-O-acetate; cnicin

C. conifera

Loliolide; 1 β ,6 α -dihydroxy-4(15)-eudesmene; chlorojanerin; chlorohyssopifolin A (centaurepensis); O'nun C-17 epimer

Centaurea amanicola,
Centaurea
consanguinea,

Centaurea amanicola

4-Vinylguaiaicol (% 9.4); caryophyllene (% 5.4) ; caryophyllene oxide (% 12.0); hexahydrofarnesylacetone (% 6); hexadecanoic acid (% 15) ; (Z,Z)-9,12-octadecadienoic acid (% 5.2)

Uçucu yağların gram (+) patojenlere karşı antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu görülmüştür.

Tablo 1. *Centaurea* türleri üzerinde yapılan çalışmalar (devamı)

<i>Centaurea ptosimopappa</i> (19) (devamı)	<i>Centaurea consanguinea</i> Guaiacol (% 14.9) ; germacrene B (% 8.3) ; caryophyllene oxide (% 7.3) ; hexahydrofarnesylacetone (% 13.5) ; hexadecanoic acid (% 14.2) ; (Z,Z)-9,12-octadecadienoic acid (% 5.7) <i>Centaurea ptosimopappa</i> p-cymen-8-ol (% 7.6) ; p-Methoxyacetophenone (% 6.8) ; β -selinene (% 4.1) ; caryophyllene oxide (% 4.3); hexadecanoic acid (% 13.6); (Z,Z)-9,12-octadecadienoic acid (% 6.1)	
<i>Centaurea amanicola</i> (37)	Flavon: Apigenin Kumarin: Scopoletin Triterpen: α -amyrin Steroid: β -sitostreol Aromatik bileşikler: Vanilik asit; p-hidroksibenzoik asit; benzil- β -D-glikozit; 2-feniletil β -D-glikozit; 4'-formil-2',6'-dimetoksi-n-heptanophenone; 4'-formil-n-heptanophenone	
<i>Centaurea americana</i> (25)	Lignanlar: Matairesinoside; arctiin; matairesinol; arctigenin; lappaol A Dibenzylbutyrolactone lignan: Americanin (3"-O-caffeoyl arctiin) Phytoecdysteroids: 20-hydroxyecdysone; makisterone A	Metanol ekstresi ve izole edilen bütün lignanların antioksidan aktiviteye sahip oldukları ayrıca arctigenin'nin toksik etkiye sahip olduğu bulunmuştur.
<i>Centaurea americana</i> (38)	Lignan glikozitler: Matairesinoside; arctiin Fitosteroid: 20-hydroxyecdysone Fenolik asit: 3,4-dihydroxycinnamic acid	
<i>Centaurea appendicigera</i> , <i>Centaurea helenioides</i> (18)	<i>C. appendicigera</i> Caryophyllene oxide (% 17.1); β -caryophyllene (% 17.5); n-heptacosane (% 1.6); cis-phytol (% 0.5); (E)- β -damascenone (% 1.8) <i>C. helenioides</i> Caryophyllene oxide (% 18.2); germacrene-D (% 7.3); dihydroedulan I (% 2.6); cis-phytol (% 6.2); pentadecanal (% 1.7); neophytadiene (% 0.2)	Bu çalışmada uçucu yağların gram (+), gram (-) ve maya mantarlarına karşı orta derecede antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu görülmüştür.

Tablo 1. *Centaurea* türleri üzerinde yapılan çalışmalar (devamı)

Centaurea aspera
(subsp. *aspera*,
subsp. *stenophylla*)
(39)

Seskiterpen laktonlar: 8 α -(Z-2-Methyl-4-acetoxybut-2-enoyloxy)-15-hydroxy-germacra-1(10),E,4Z, 11(13) -trien-12,6 α -olide; 8-oxo-15-hydroxygermacra-1(10),E,4Z-dien-11 β H-12,6 α -olide

Centaurea babylonica
(40)

Seskiterpen laktonlar: Babylin A; babylin B; repin; chlorohyssopifolin; janerin; cebellin j

Centaurea balsamita,
Centaurea
coronopifolia (41)

C. balsamita'nın kloroform ekstresi *Bacillus cereus*'a karşı diğer ekstrelerden daha yüksek aktivite göstermiştir. Çalışmada kullanılan bitki ekstreleri (kloroform ,etil asetat, aseton ve etanol) *Staphylococcus aureus* suşlarına karşı yüksek antimikrobiyal aktivite gösterirken her iki türe ait etanol ekstrelerinin daha düşük aktiviteye sahip olduğu görülmüştür.

Centaurea bella (42)

Seskiterpen laktonlar: Cynaropicrin; 19-desoxychlorojanerin; 8-deacyloxy-8 α -[2-methylacryloxy]-subluteolide; 3 α -isobutyroxy-8 α -hydroxy-1 α H,5 α H,6 β H,7 α H,-guai-4(15),10(14),11(13)-triene-6,12-olide(cebellin N); 3 α -isobutyroxy-3 β -hydroxy-1 α H,5 α H,6 β H,7 α H-guai-4(15),10(14),11(3)-triene-6,12-olide(cebellin O)

Tablo 1. *Centaurea* türleri üzerinde yapılan çalışmalar (devamı)

<i>Centaurea bracteata</i> (43)	Sterol glikozit: β -sitosterol 3-O- β -D-glucopyranoside Flavonoidler: Jaceidin; luteolin; axillarin; nepetin; 6-methoxy apigenin; isokaempferide; jacein; centaureidin; axillarin 7-glucoside; 6-hydroxyluteolin-6,4'-dimethyl ether; centabractein; apigenin 7-glucoside; bracteoside Quinic asit türevleri: 5-caffeoylquinic acid; 3,4-dicaffeoylquinic; 3-caffeoylquinic acid methyl ester Fenolik asit: Protocatechuic acid; caffeic acid
<i>Centaurea bracteata</i> (44)	Flavonoidler: Jaceidin; jacein; 6-hydroxyluteolin-6,4'-dimethylether; centaureidin; hispidulin; 6-hydroxykaempferol 3,6-dimethylether; axillarin; nepetin; 6-hydroxyluteolin-6,4'-dimethylether-7-O- β -D-glucopyranoside; jaceosidin; centaurein; nepetin-7-O- β -D-glucopyranoside; axillarin 7-O- β -D-glucopyranoside; isokaempferide; nepetin 7-sulphate; patuletin 7-sulphate; quercetin 3,3'-disulphate; hispidulin 7-sulphate; centradixin Sterol glikozit: β -sitosterol-3-O- β -D-glucoside Quinic asit türevleri: 5-caffeoylquinic acid; 3-caffeoylquinic acid methyl ester Şeker: Fructopyranose
<i>Centaurea cadmea</i> (45)	Metoksiflavonlar: Eupatorin; 5-desmethylinensetin Seskitерpen lakton: İvalin Fitosteroller: β -sitosterol; β -sitosterol-3-O- β -D-glucopyranoside
<i>Centaurea calcitrapa</i> (46)	<i>Centaurea calcitrapa</i> β -caryophyllene (% 5.3) ; 6,10,14-trimethyl-2-pentadecanone (% 4.7) ; (Z)- β -farnesene (% 4.2) ; heptanal (% 4.2)

Tablo 1. *Centaurea* türleri üzerinde yapılan çalışmalar (devamı)

<i>Centaurea calcitrapa</i> , <i>Centaurea</i> <i>sphaerocephala</i> subsp. <i>sphaerocephala</i> (47)	<i>Centaurea calcitrapa</i> Tetradecanoic acid (% 4.2); Hexadecanoic acid (%10.2); 9,12-Octadecadienoic acid (% 15.8); Tricosane (% 8.0); Pentacosane (% 5.6); Heptacosane (% 7.8); Nonacosane (% 6.5) <i>Centaurea sphaerocephala</i> L. ssp. <i>sphaerocephala</i> β -eudesmol (% 5.4); Hexadecanoic acid (% 30.7); 9,12-Octadecadien- oic acid (% 3.9); Heptacosane (% 4.9)	Uçucu yağların, test edilen bakterilere karşı dikkate değer bir antimikrobiyal aktiviteleri görülmemiştir.
<i>Centaurea cankiriense</i> (48)		Özellikle <i>C.cankiriense</i> 'nin çiçeklerinden hazırlanan etil asetat ekstresinin antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu görülmüştür.
<i>Centaurea centaurium</i> (49)	MeOH ekstresinin hekzan fraksiyonundan elde edilen Majör yağ asitleri: 11,14-eicosadienoic acid methyl ester; 9-octadecenoic acid methyl ester; 9-octadecenoic acid Çeşitli terpenik bileşikler: Cypirene; α -zingiberene; β -farnesene; β -santalene; β -bisabolene; β -himachalene; azulene	Metanol ekstresi ve bu ekstrenin polifenolik fraksiyonunun yüksek antioksidan; hekzan fraksiyonunun hem α -amilaz inhibitör aktivite hem de metanol ekstresiyle birlikte standart olarak kullanılan Vinkristin sülfat'tan daha yüksek sitotoksik aktivite gösterdiği görülmüştür.
<i>Centaurea chilensis</i> (50)	İki elemanolit ester: 2-methylpropanoate; 2-methyl-2-propenoate of 11,13-dehydromelitenin	Her iki madde karışımının iltihap giderici aktiviteye sahip oldukları görülmüştür.

Tablo 1. *Centaurea* türleri üzerinde yapılan çalışmalar (devamı)

<i>Centaurea cineraria</i> subsp.umbrosa, <i>Centaurea napifolia</i> (51)	<i>Centaurea cineraria</i> L. subsp. umbrosa β-Caryophyllene (% 8.6) ; Germacrene D (% 22.0) ; Caryophyllene oxide (% 3.2) ; Palmitic acid (% 20.8) ; Heptacosane (% 3.5) <i>Centaurea napifolia</i> L. Palmitic acid (% 14.7); Methyl linolenate (% 4.0); Tricosane (% 13.7); Tetracosane (% 4.0); Pentacosane (% 27.3); Heptacosane (% 12.1)	Uçucu yağlar kullanılan konsantrasyonlarda herhangi bir antimikrobiyal aktivite göstermemişlerdir.
<i>Centaurea collina</i> (52)	Seskitерpen laktonlar: 3β-hydroxy-8α-epoxymethylacriloloxo-4(15),10(14),11(13); O'nun 11β,13-dihydro türevi	
<i>Centaurea conifera</i> , <i>Centaurea cineraria</i> subsp. <i>busambarensis</i> (53)	Seskitерpen laktonlar <i>C. cineraria</i> ssp. busambarensis Dehydromelitensin(1a); 1b; Cnicin <i>Centaurea conifera</i> Subluteolide(3a); repin (3b); janerin (3c); 4a; 4b; 4c	
<i>Centaurea cuneifolia</i> , <i>Centaurea euxina</i> (24)	<i>Centaurea cuneifolia</i> β - eudesmol; hexadecanoic acid <i>Centaurea euxina</i> Hexadecanoic acid; spathulenol; caryophyllene oxide	
<i>Centaurea cuneifolia</i> (54)	Seskitерpen laktonlar: Cnicin; dehydramelitensin; dehydromelitensin-8-[(2'-alpha-hydroxy-beta-hydroxyethyl)-acryloyl] Lignan: (-)-Arctigenin Flavonoitler: Salvigenin; eupatilin; jaceosidin; acacetin; kaemferol; 5,7,4'-trihydroxy-3-methylether; 5-hydroxy-3',4',6,7-tetramethoxyflavone; 5-hydroxy-3',4',7,8-tetramethoxyflavone Triterpen: α-amyrin Sterol: β-sitosterol	

Tablo 1. *Centaurea* türleri üzerinde yapılan çalışmalar (devamı)

<i>Centaurea cyanus</i> (55)	Antosiyanin: Centaurocyanin [cyanidin 3-O-(6-O-succinylglucoside)-5-O-glucoside] Flavon glikozit: Apigenin 7-O-glucuronide-4'-O-(6-O-malonylglucoside)	
<i>Centaurea cyanus</i> (56)	Epoksilignan: Berchemol; lariciresinol 4'-O-β-D-glucopyranoside	
<i>Centaurea cyanus</i> (57)	Alkaloitler: Moschamine; Cis-moschamine; (E) N-(4-hydroxy cinnamoyl)-5-methoxy tryptamine (centcyamine); (Z) N-(4-hydroxy cinnamoyl)-5-methoxy tryptamine (cis-centcyamine)	Elde edilen tüm bileşiklerin, Brine Shrimp (<i>Artemia salina</i>) toksisite testine göre toksik etkiye sahip olduğu görülmüştür.
<i>Centaurea cyanus</i> (58)	Monosakkarit şekerler: Galacturonic acid; arabinose; glucose; rhamnose; galactose	Bitkinin kapitulumlarından elde edilen şekerlerin iltihap giderici aktiviteye sahip oldukları bulunmuştur.
<i>Centaurea cyanus</i> (59)	Antosiyan glikozit: Centaurocyanin (cyanidin 3-succinyl glucoside 5-glucoside)	
<i>Centaurea cyanus</i> (60)	Fenolkarboksilik asitler: Caffeic acid; neochlorogenic acid; chlorogenic acid	
<i>Centaurea cyanus</i> (61)	Kumarinler: 7-hydroxy-6-methoxy coumarin (scopoletin); 7-hydroxycoumarin (umbelliferone)	
<i>Centaurea cyanus</i> (62)	Flavon glikozit: Apigenin 4'-O-β-glucoside 7-O-β-D-glucuronide	

Tablo 1. *Centaurea* türleri üzerinde yapılan çalışmalar (devamı)

<i>Centaurea cyanus</i> (63)	Antosiyanidin bileşiği: Pelargonidin 3-(6''-succinylglucoside)-5-glucoside	
<i>Centaurea deflexa</i> (64)	β -sitosterol; 3,7,4'-trimethoxykaempferol; 7,3',4'-trimethoxyquercetin; arctigenin; aguerin B; cynaropicrin 8-desacylcynaropicrin; cynaropicrin; chrysoeriol 7-O- β -glucoside; luteolin; syringin; arctiin; 5-caffeoylquinic acid; kaempferide; isorhamnetin; apigenin 6-C- β -glucopyranosyl-8-C- β -apiofuranoside; protocathecuic acid; 3-caffeoylquinic acid; luteolin 4'-O- β -glucopyranoside; shaftoside; isoshaftoside; 15-nor-guaianolide-(3S,3aR,4S,6aR,9aS,9bR)-4-hydroxy-3-methyl-6-methyleneoctahydroazuleno[4,5-b]furan-2,8 (3H, 9bH)-dione	
<i>Centaurea depressa</i> (65)	Flavonoit: Scutellarein (5, 6, 7, 4'-tetrahydroxyflavone)	
<i>Centaurea depressa</i> (66)	Centaurea depressa Piperitone (% 35.2); germacrene D (% 2.9); elemol (% 14.1); spathulenol (% 5.0); caryophyllene oxide (% 4.0); β -eudesmol (% 6.9); α -eudesmol (% 3.5); hexadecanoic acid (% 4.0)	
<i>Centaurea deusta</i> (67)	Seskitерpen laktonlar: 8 α -(3,4-dihydroxy-2-methylenebutanoyloxy)dehydromelitensine; 8 α -(4-acetoxy-3-hydroxy-2-methylene-butanoyloxy)dehydromelitensine; Methyl 8 α -(3,4-di-hydroxy-2-methylene-butanoyloxy)-6 α ,15-dihyd roxyelema-1,3,11(13)-trien-12-oate; Methyl 8 α -(4-acetoxy-3-hydroxy-2-methylene-butanoyloxy)-6 α ,15-dihydroxy-elema-1,3,11(13)-trien-12-oate; Cnicin; 4'-acetylcnicin; 3'-acetylcnicin; 8 α -(4-acetyl-2-hydroxymethyl-buten-2-oyloxy)-salonitenolide; 8 α -(4-acetoxy-3-hydroxy-2-methylene-butanoyloxy)-4-epi-sonchucarpolide; 8 α -(4-acetoxy-3-hydroxy-2-methylenebutanoyloxy)-sonchucarpolide; Nor-izoprenoit: 3S, 5R-loliolide	Bütün bileşiklerin yüksek antifungal aktivite gösterdikleri görülmüştür.

Tablo 1. *Centaurea* türleri üzerinde yapılan çalışmalar (devamı)

<i>Centaurea dichroa</i> (68)	Yağ asiti: Hexadecanoic acid (% 11.8) Seskiterpenler: Caryophyllene oxide (% 9.8) ; spathulenol (% 5.8)	
<i>Centaurea diffusa</i> (69)	Önceden izole edilen bileşikler Seskiterpen lakton: Cnicin Diğer bileşikler: 1,2-diangeloyloxyglucose; 1-(3-methylbutanoyloxy),2-angeloyloxy glucose	MeOH ekstresinin bütün test edilen gram (+) ve gram (-) bakterilere karşı ayrıca <i>Candida albicans</i> 'a karşı antimikrobiyal aktivitesi saptanmıştır.
<i>Centaurea diffusa</i> (70)	Flavonoidler: 5-hydroxy-6,7,3',4'-tetramethoxyflavone; cirsimaritin; cirsilineol Lignan: Dihydrosyringenin Karotenoid: Loliolide Şeker: 1,2-Diangeloyloxyglucose; 1-(3-Methyl butanoyloxy),2-angeloyloxyglucose Seskiterpenler: Cnicin (1a); 1b; 2a; 2b ve 3	
<i>Centaurea diffusa</i> (71)	Germacrene B; (-)-caryophyllene oxide; apotaxene; ethyl linoleate; ethyl oleate; linoleic acid	Bitkinin hem etanol ekstresinin hem de bu ekstreten elde edilen hekzan fraksiyonunun <i>Arabidopsis thaliana</i> 'nın tohumlarının gelişimini durdurduğu yani fitotoksik etki gösterdiği gözlenmiştir.
<i>Centaurea ensiformis</i> (72)	Fenolik bileşikler: Gentisic acid 2-O-β-D-glucoside; tachioside; protocatechuic acid; m-anisic acid Aminoasit: L-phenylalanine Asetofenon glikozitler: Picein; 4-hydroxyacetophenon 4-O-(2-O-β-D-apiofuranosyl)-β-D-glucopyranoside Fenilpropanoit glikozitler: Syringin; cis-p-coumaric acid 4-O-(2'-O-β-D-apiofuranosyl)-β-D-glucopyranoside; 9-O-methyl coniferin	

Tablo 1. *Centaurea* türleri üzerinde yapılan çalışmalar (devamı)

<i>Centaurea ensiformis</i> (72) (Devamı)	Kumarin glikozit: Scopolin Flavon glikozitler: Vicenin-2; schaftoside; neoschaftoside; chrysoeriol 7-O-rutinoside Neolignan glikozitler: Dihydrodehydrodiconiferylalcohol-4-O-β-D-glucopyranoside; dehydrodiconiferylalcohol-9'-metoksi-4-O-β-D-gluco-pyranoside Megastigmane glikozitler: [(3S,5R,6R,7E,9S)-megastigman-7-ene-3,5,6,9-tetrol 3-O-β-D-glucopyranoside; megastigman-5-en-3,9-diol 3-O-β-D-glucopyranoside Schikimic acid methyl ester: Schikimic acid methyl ester
<i>Centaurea eryngioides</i> , <i>Centaurea iberica</i> var. <i>hermonis</i> (73)	<i>Centaurea eryngioides</i> Caryophyllene oxide (% 4.3); eudesmol (% 6.2); pentadecanoic acid (% 3.9); hexadecanoic acid (% 33.2); 9,12-Octadecadienoic acid (% 4.8); heptacosane (% 3.6) <i>Centaurea iberica</i> var. <i>hermonis</i> Dodecanoic acid (% 5.3); caryophyllene oxide (% 2.9); pentadecanoic acid (% 3.8); hexadecanoic acid (% 6.2); 4-vinyl guaiacol (% 8.5); heptacosane (% 3.9)
<i>Centaurea furfuracea</i> (74)	Flavonoitler: Apigenin; hispidulin; cirsimaritin; 5,7,4'-trihydroxy-3-methoxyflavone; apigenin-7-O-glucoside; apigenin-7-O-methyl glucuronide; hispidulin-7-O-glucoside; patelutin-7-O-glucoside
<i>Centaurea furfuracea</i> (75)	Flavon glikozit: Hispidulin 7-O-methylglucuronide
<i>Centaurea furfuracea</i> (76)	Flavonol glikozit: Isokaempferide 7-O-methylglucuronide; isokaempferide 7-O-glucuronide

Kloroform ekstresinin antiparazitik ve sitotoksik aktiviteye sahip olduğu görülmüştür.

Tablo 1. *Centaurea* türleri üzerinde yapılan çalışmalar (devamı)

<i>Centaurea gigantea</i> (77)	Caffeoylquinic acid: Chlorogenic acid Flavonoitler: 2''-(4'''-hydroxybenzoyl)-isoorientin; orientin; isoorientin; isoquercetrin; cirsiliol	Tüm bileşiklerin önemli derecede radikal süpürücü aktiviteye sahip oldukları ; Cirsiliol 'ün Brine shrimp deneyine göre en toksik madde olduğu ve Chlorogenic asit ile cirsiliol'ün anti-kolon kanser potansiyeli gösterdikleri görülmüştür.
<i>Centaurea glastifolia</i> (78)	Seskitерpen laktonlar: 19-desoxypicrolide A; 15-deschloro-15-hydroxy episolstiolide; epicebellin J; cebellin J; episolstiolide; 19-desoxy-15-chlorojanerin; 15-deschloro-15-hydroperoxychlorojanerin; 17,18-desoxyrepin; centaurepensis; epicentaurepensis; repdiolide triol; aguerin B	
<i>Centaurea granata</i> (79)	Metoksi flavonlar: 5-hydroxy-6,7,3',4'-tetramethoxyflavone; 5,3'-dihydroxy -6,7,4'-trimethoxyflavone Seskitерpen lakton: 8 α -hydroxy-11 β ,13-dihydro onopordaldehyde	
<i>Centaurea grisebachii</i> subsp. <i>grisebachii</i> (11)	Nor-isoprenoid: (3S, 5R)-loliolide Lignanlar: Arctigenin; dimethylmatairesinol Seskitерpen laktonlar: Salonitenolide, 8 α -O-[(4-acetoxy-5-hydroxy)-angeloyl]-salonitenolide; 8 α -O-(3,4-dihydroxy-2-methylene-butanoyloxy)-11 β ,13-dehydromelitensin; 8 α -hydroxy-4-epi-sonchucarpolide; 8 α -O-(4-acetoxy-3-hydroxy-2-methylenebutanoyloxy)-4-epi-sonchucarpolide; 8 α -O-(3,4-dihydroxy-2-methylene-butanoyl)-4-epi-sonchucarpolide (malacitenolide); 8 α -O-(4-acetoxy-3-hydroxy-2-methylene-butanoyloxy)-sonchucarpolide; Cnicin; 8 α -O-(3,4-dihydroxy-2-methylene-butanoyloxy)-sonchucarpolide (4-epi-malacitanolide) Sterol: Taraxast-20 (30)ene-3 β -ol Flavonoit: Jaceosidin	

Tablo 1. *Centaurea* türleri üzerinde yapılan çalışmalar (devamı)

<i>Centaurea hierapolitana</i> (13)	Seskitерpen laktonlar: Hierapolitanins A–D Flavonoitler: Hispidulin; jaceosidin; shaftoside; kaempferol-3-O-rutinoside Neo-lignan: Dehydrodiconiferyl alcohol
<i>Centaurea helenioides</i> (80)	Grosheimin; Cynaropicrin
<i>Centaurea hermannii</i> (81)	Seskitерpen laktonlar: 15-deschloro-15-hydroperoxychlorojanerin; 15-deschloro-15-hydroperoxychlorohyssopifolin B; 15-deschloro-3 β -acetoxy-15-hydroxy-chlorojanerin; cynaropicrin; janerin; 19-desoxy-chlorojanerin, 15-deschloro-15-acetoxy chlorojanerin Diğer bileşikler: Sitosteryl 3 β -D-glucoside; β -sitosterol; α -amyrin
<i>Centaurea horrida</i> (82)	Triterpen: Lupeol; betulin Flavonoitler: Apigenin; rutin; apigenin 3-O- β -D-glucopyranouronide; apigenin 8-C- α -l-arabinopyranoside; apigenin 6-C- α -L-arabinopyranoside; scutellarein 7-O- β -D-glucopyranoside; horridin; vitexin; quercetin 3-O- α -L-rhamnopyranoside; apigenin 7-O- β -D-glucopyranoside; isovitexin; orientin ; kaempferol 3-O- β -D-glucopyranoside; kaempferol 3-O- α -L-rhamnopyranoside; shaftoside; apigenin 6,8-di-C- β -D-glucopyranoside Fenolik asitler: 5-caffeoylquinic acid; 3-caffeoylquinic acid; Protocatechuic acid; cis- ve trans-3,5-dicaffeoyl quinic acids; 4-caffeoylquinic acid Sterol glikozit: β -sitosterol 3-O- β -D-glucopyranoside
<i>Centaurea huber-morathii</i> (83)	Octanol (% 17.8); hexadecanoic acid (% 8.0); p-cymene (% 4.9); caryophyllene oxide (% 3.3)

Tablo 1. *Centaurea* türleri üzerinde yapılan çalışmalar (devamı)

<i>Centaurea hyrcanica</i> (84)	Seskiterpen lakton: Repin	
<i>Centaurea iberica</i> (28)		%1 lik metanol ekstresiyle hazırlanmış merhem formülasyonunun yara iyileştirici aktivitesi ile metanol ekstresinin doza bağımlı bir iltihap giderici aktiviteye sahip olduğu görülmüştür.
<i>Centaurea iberica</i> (85)	Pentasiklik triterpen β-amyrin serileri: α -amyrin; β -sitosterol Seskiterpen laktonlar: Cnicin; salonitenolide	
<i>Centaurea iberica</i> (86)	Nitrojenli bileşikler: 3-methyl-2-benzyl-4-quinazolone; methyl-2-[(methylamino) carbonyl] benzoate Lignan glikozit: (3R,4R)-4-(3,4-dimethoxybenzyl)-3-(4-{[5-{[6-(4-{[(3R,4R)-4-(3,4-dimethoxybenzyl)-2-oxotetrahydro-3-furanyl]methyl}-2-methoxyphenoxy)-4,5-dihydroxy-2-(hydroxymethyl) tetrahydro-2H-pyran-3-yl]oxy}-3,4-dihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl]oxy}-3-methoxybenzyl)dihydro-2-(3H)-furanone	İzole edilen bütün bileşiklerin önemli bir platelet agregasyonu inhibisyonuna sahip oldukları ortaya çıkarılmıştır.
<i>Centaurea iberica</i> , <i>Centaurea triumphettii</i> (87)	<i>Centaurea iberica</i> Flavonoidler: Apigenin; salvigenin; penduletin; hispudilin; scutellarein-4',7-dimetil eter; kersetin; apigenin 7-O-glikozit; kersetin 4'-O-glikozit Steroidler: Δ^5 -3-on-sitosteron; stigmast-1,5-dien-3 β -ol Triterpen: α -amyrin Seskiterpen laktonlar: Sinaropikrin; solstitialin	Brine shrimp toksisite testine göre her üç türe (<i>C. iberica</i> ; <i>C. triumphettii</i> ; <i>C. cyanus</i>) ait seskiterpen lakton (STL) ekstraktlarının, <i>C. triumphettii</i> 'den elde edilen flavonoidal bileşikler taşıyan ekstrenin ve <i>C. triumphettii</i> ile <i>C. cyanus</i> 'dan elde edilen fenolik asit ekstraktlarının kullanılan standartlara göre

Tablo 1. *Centaurea* türleri üzerinde yapılan çalışmalar (devamı)

<i>Centaurea iberica</i> , <i>Centaurea triumphettii</i> (87) (Devamı)	Fenolik asit: Klorojenik asit C. triumphettii Flavonoitler: Apigenin; salvigenin; cirsiliol; eupatilin; kemferol Kumarin: Skopoletin Steroid: Stigmasterol (5,22-stigmastdien-3 β -ol) Triterpen: α -amyrin Seskiterpen laktonlar: Sinaropikrin; sinisin (cnicin); janerin
<i>Centaurea incana</i> (88)	Flavonoitler: 7,3',4',5'-tetramethyltricetin; 7,3',5'-trimethyltricetin; 3,5'-dimethyl myricetin 7-O-glucoside; 2''-O-glucosyl-6-C-glucosylapigenin; 3'-methyl myricetin 7-O-glucoside; 6-methoxyapigenin; 6-methoxyluteolin; 6-methoxykaempferol; 6-methoxyquercetin; apigenin-7-methylgalacturonide; hispidulin 7-O-glucoside; 6-methoxyquercetin 7-O-glucoside; rutin, 6,8-di-C-glucosylapigenin
<i>Centaurea incana</i> (89)	(8Z, 11Z, 14Z)-1,8,11,14-heptadecatetraene (Aplotaxene)
<i>Centaurea incana</i> (90)	Seskiterpen laktonlar: Desoxyrepin; repin(subluteolide); repin monochlorhydrin; acroptilin; janerin; repdiolide triol
<i>Centaurea isaurica</i> (91)	Fitosterol: β -sitosterol 3-glucoside Polifenolik asit: Protocatechuic acid Kumarin: Scopoletin Caffeoylquinic acid: Chlorogenic acid Flavonoitler: Jacein; centaurein; kaempferol-3-glucoside; quercetin 3-glucoside Lignan: Arctiin Seskiterpen lakton: Janerin

daha aktif olduğu bulunmuştur.

C.iberica'ya ait STL ekstraktları hem antibakteriyel aktivite hem de *Candida guilliermondii* suşuna karşı antifungal aktivite gösterirken diğer iki türe ait STL ekstraktlarının ise sadece antibakteriyel aktivite gösterdikleri görülmüştür.

Antioksidan aktivite açısından *C.cyanus*'a ait fenolik asit ekstresi diğer iki türe göre daha fazla aktifken, iki türün STL ve flavonoit ekstraktlarının *C.cyanus* kadar aktif oldukları görülmüştür.

Tablo 1. *Centaurea* türleri üzerinde yapılan çalışmalar (devamı)

<i>Centaurea kilea</i> , <i>C.salonitana</i> (92)	Flavonoitler <i>Centaurea kilea</i> Salvigenin; 6-hidroksiluteolin-6,7,3',4'-tetrametil eter;luteolin-7,3',4'-trimetil eter; jaceosidin; pektolinarigenin <i>C.salonitana</i> Pektolinarigenin; 6-hidroksiluteolin-4'-metil eter; cirsiliol; hispidulin; apigenin 7-O-glikozit
<i>Centaurea kotschyi</i> (var. <i>kotschyi</i> , var. <i>decumbens</i>) (93)	<i>C. kotschyi</i> var. <i>kotschyi</i> Germacrene D (% 44.2); β -caryophyllene (% 12.1); bicyclogermacrene (% 5.5) <i>C. kotschyi</i> var. <i>decumbens</i> Germacrene D (% 29.4); β -caryophyllene (% 11.2); β -cedrene (% 7.1)
<i>Centaurea lippii</i> (94)	Seskitерpen lakton: Cnicin Flavonoitler: Apigenin 6-C-glucoside (isovitexin) ; quercetin 3-O-glucoside (isoquercitrin); kaempferol 3-O-rutinoside (nicotiflorin)
<i>Centaurea macrocephala</i> (95)	Flavonoitler: 6-C-glucosyl luteolin (isoorientin); 6-C-glucosyl apigenin (isovitexin) Lignan: Arctigenin
<i>Centaurea maroccana</i> (96)	Flavonoitler: Hispidulin; apigenin Fenolik bileşik: 3-(3'-methoxy-4',5'-dihydroxyphenyl)propan-1-ol Seskitерpen laktonlar: 5 α H,6 β H,7 α H,15-hydroxy-8 α -(1',2'-dihydroxyethyl)acryloxyelema- 1(2),3(4),11(13)-trien-6,12-olide; cnicin

Tablo 1. *Centaurea* türleri üzerinde yapılan çalışmalar (devamı)

<i>Centaurea maroccana</i> (97)	Flavonoidler: Cirsimaritin; 6-methoxyisokaempferide; hispidulin; apigenin; isokaempferide
<i>Centaurea meyeriana</i> (98)	Kumarin: Scopoletin
<i>Centaurea moesiaca</i> (12)	Seskitерpen laktонlar: Cnicin; 4'-acetylcnicin; 3'-acetylcnicin; salonitenolide-8-O-(4'-acetoxy-5'-hydroxyangelate; 8 α -(5-hydroxy)-angeloylsalonitenolide; onopordopicrin; malacitanolide; 8 α -(3,4-dihydroxy-2-methylenebutanoyloxy)-dehydromelitensin; 8 α -(3-hydroxy-4-acetoxy-2-methylene butanoyloxy)-4-epi-sonchucarpolide; 1 β ,15-dihydroxy-8 α -(3,4-dihydroxy-2-methylenebutanoyloxy)-4E,10(14),11(13)-germacatrien-12,6 α -olide; 1 α ,15-dihydroxy-8 α -(3,4-dihydroxy-2-methylenebutanoyloxy)-4E,10(14),11(13)-germacatrien-12,6 α -olide Flavonoidler: Pectolinarigenin; jaceidin; centaureidin; desmethoxycentaureidin; kaempferol-3,6 dimethyl ether; hispidulin; isokaempferide; apigenin; axillarin Lignan: Trachelogenin
<i>Centaurea moschata</i> (99)	Steroid al bir glikozit: Moschatine
<i>Centaurea moschata</i> (100)	Alkaloid: Moschamide
<i>Centaurea moschata</i> (101)	Ecdysteroidlerin <i>C. americana</i> , <i>C. moschata</i> and <i>C. rothrockii</i> 'de yüksek seviyelerde olduğu, <i>C. dealbata</i> and <i>C. rupestris</i> 'de ise düşük oranda bulunduğu saptanmıştır.

Tablo 1. *Centaurea* türleri üzerinde yapılan çalışmalar (devamı)

Centaurea mucronifera (102)

Centaurea mucronifera'nın antioksidan aktivitesi diğer türlerle karşılaştırıldığında düşük bulunmuştur.

Centaurea mucronifera,
Centaurea chrysantha
(103)

C. mucronifera
Seskitерpenler: Germacrene D (% 29.3); bicyclogermacrene (% 4.8); β -Caryophyllene (% 7.3); Caryophyllene oxide (% 5.2); β -eudesmol (% 17.4)
Oksijenli aromatik bileşikler: Thymol (% 1.1); carvacrol (% 0.3)
C. chrysantha
Seskitерpenler: Germacrene D (% 27.4); bicyclogermacrene (% 5.4); β -caryophyllene (% 4.2); caryophyllene oxide (% 9.5); globulol (% 1.8); α -cadinol (% 2.6); trans-nerolidol (% 0.7); guaiol (% 0.6); (E)- β -farnesene (% 0.4); β -bisabolene (% 1.2)

Centaurea musimomum (104)

Seskitерpen laktonlar
4 β ,15-dihydro-3-dehydrosolstitialine A monoacetate; aguerin B; 17,18-desoxyrepin; 19-desoxy-15-chlorojanerin; centaurepensis ve O'nun C-17 epimeri ile karışık; chlorojanerin; linichlorin B diacetate; repin monoacetate; cynaropicrin diacetate; janerin diacetate

Kloroform ekstresinin *Plasmodium falciparum*'a karşı antiparazitik ve sitotoksik etkiye sahip olduğu bulunmuştur.

Centaurea musimomum (105)

Seskitерpen laktonlar: 3-oxo-4 α -acetoxy-15-hydroxy-1 α H,5 α H,6 β H,7 α H,11 β H-guai-10(14)-ene-6,12-olide; 3-oxo-4 α -hydroxy-15-hydroxy-1 α H,5 α H,6 β H,7 α H,11 β H-guai-10(14)-ene-6,12-olide

Centaurea musimomum (106)

Seskitерpen lakton: Cynatriol

Tablo 1. *Centaurea* türleri üzerinde yapılan çalışmalar (devamı)

<i>Centaurea napifolia</i> (107)	Flavonoidler: Quercetin; hispidulin; cirsimaritin; cirsilineol; 5-hydroxy-6,7,3',4'-tetramethoxyflavone	İn vitro yapılan bir çalışmada n-butanol ekstresinin nazofarinks kanser hücrelerinin gelişimini durdurucu etkiye sahip olduğu görülmüştür.
<i>Centaurea napifolia</i> (108)	Seskitерpen laktonlar: Cnicin; 4'-acetoxycnicin; melitensin; dehydromelitensin Dehydromelitensin esterleri: Lappaol; Lappaol isomer Şeker: 1,2-diacylated glucose	
<i>Centaurea nicaeensis</i> (109)	Seskitерpen laktonlar: 11 β (H),13-dihydrocnicin; 8,15-dihydroxelema-1,3-dien-12,6-olide (Melitensin); 11 β (H),13-dihydrosalonitenolide; 5 α ,6 β ,7 α ,8 β ,11 β (H)-15-Hydroxy-8-(1',2'-dihydroxy ethyl)-acryloelema-1,3-dien-6,12-olide	
<i>Centaurea nicaeensis</i> , <i>Centaurea parlatoris</i> , <i>Centaurea solstitialis</i> subsp. <i>schouwii</i> (110)	<i>Centaurea nicaeensis</i> Thymol (% 2.4); hexadecanoic acid (% 33.5); (Z, Z)-9,12-octadecadienoic acid (% 28.8); heptacosane (% 3.6); tetradecanoic acid (% 2.5); nonacosane (% 2.8) <i>C. parlatoris</i> Caryophyllene (% 2.6); caryophyllene oxide (% 4.4); hexadecanoic acid (% 18.1); (Z, Z)-9,12-octadecadienoic acid (% 2.3); tricosane (% 5.4); pentacosane (% 4.6); heptacosane (% 9.6); nonacosane (% 10.2) <i>C. solstitialis</i> L. ssp. <i>schouwii</i> Tetradecanoic acid (% 2.5); hexahydrofarnesyl acetone (% 2.8); hexadecanoic acid methyl ester (% 3.9); hexadecanoic acid (% 29.4); (Z, Z)-9,12-octadecadienoic acid (% 4.9); pentacosane (% 5.2); heptacosane (% 7.7); nonacosane (% 5.6)	Uçuşu yağlar önemli bir aktimikrobiyal aktivite göstermemiştir.

Tablo 1. *Centaurea* türleri üzerinde yapılan çalışmalar (devamı)

<i>Centaurea nicolai</i> (111)	(8Z)-1,8-heptadecadiene, (8Z,11Z)-1,8,11-heptadecatriene; (8Z,11Z,14Z)-1,8,11,14-heptadecatetraene; 1,11-tridecen-3,5,7,9-tetrayne (Z ve E); 1-tridecen-3,5,7,9,11-pentayne; 5'-prop-1-ynyl-[2,2']bithiophenyl-5-carbaldehyde (arctinal); 5'-prop-1-ynyl-[2,2'] bithiophenyl-5-yl-methanol	
<i>Centaurea nicolai</i> (112)	Seskitерpen laktonlar: 3-O-deacetyl-9-O-acetylsalograviolide A (1); Salograviolide A (9 β -hydroxykandavananolide) (2); 9-O-acetylsalograviolide A (3); kandavanolide (4); salograviolide B (5)	1, 2 ve 3 numaralı bileşiklerin antifungal etkiye (<i>Trichoderma viride</i> 'e karşı hariç) sahip oldukları görülmüştür.
<i>Centaurea nigra</i> (113)	Alkaloitler: N-(trans-p-coumaroyl)-serotonin; N-(trans-feruloyl)-serotonin (moschamine)	Moschamine'nin antimikrobiyal aktivite gösterdiği saptanmıştır.
<i>Centaurea nigra</i> (114)	Lignanlar: Arctiin; matairesinoside; matairesinol; arctigenin; thujaplicatin methyl ether Alkaloitler: Moschamine; N-(p-coumaroyl)-serotonin	
<i>Centaurea orphanidea</i> (115)	Seskitерpen laktonlar: Salonitenolide; cnicin; 4'-O-acetylcnicin; malacitenolide; 8 α -O-hydroxy-4-epi-sonchucarpolide; 8 α -O-(4-acetoxy-3-hydroxy-2-methylene-butanoyloxy)-4-epi-sonchucarpolide; 8 α -O-(3, 4-dihydroxy-methylenebutanoyloxy)-dehydromelitensin Flavonoitler: Apigenin; cirsimaritin; luteolin; 3-methoxykaempferol Lignanlar: Pinoresinol; dimethylmatairesinol	
<i>Centaurea nigrescens</i> , <i>Centaurea stenolepis</i> (116)	C. stenolepis Caryophyllene oxide (% 6.9-15.6) ; hexahydrofarnesyl acetone (% 6.5-4.4); heptacosane (% 6.0- 4.9); p-vinyl guaiacol (% 4.3-5.0) Centaurea nigrescens Caryophyllene oxide (% 9.9); β -eudesmol (% 9.5); spathulenol (% 7.6); heptacosane (% 6.1); p-vinyl guaiacol (% 5.5)	

Tablo 1. *Centaurea* türleri üzerinde yapılan çalışmalar (devamı)

<i>Centaurea paniculata</i> subsp. <i>castellana</i> (117)	Triterpen: Taraxasterol Fitosterol: Stigmasterol ve β -sitosterol karışımı Flavonoitler: 5-hydroxy-6,7,3',4-tetramethoxyflavone; cirsileol; 5-hydroxy-6,7,3',4-tetramethoxyflavone; 5-hydroxy-6,7,3',4-tetramethoxyflavone; cirsileol; cirsilineol; cirsimaritin Seskiterpen lakton: 1b; 2; cnicin (1a)	
<i>Centaurea patula</i> , <i>Centaurea pulchella</i> , <i>Centaurea tchihatcheffii</i> (118)	<i>C. pulchella</i> and <i>C. tchihatcheffii</i> türlerinin taşıdığı majör yağ asidinin linoleik asit, <i>C. patula</i> 'nın ise α -linolenik asit olduğu bulunmuştur.	Bitkilerin metanol ekstralarının antioksidan aktiviteleri şu şekilde bulunmuştur: <i>C.pulchella</i> > <i>C.patula</i> > <i>C.tchihatcheffii</i>
<i>Centaurea polypodiifolia</i> (119)	Benzoik asitin bir fenolik türevi: p-hydroxybenzoic acid	
<i>Centaurea pullata</i> (23)	Seskiterpen laktonlar: 8 α -O-(4-hydroxy-2-methylenebutanoyloxy) melitensine; melitensin; 11 β ,13-dihydrosalonitenolide; 8 α -hydroxy-11 β ,13-dihydro-4-epi-sonchucarpolide; 8 α -hydroxy-11 β ,13-dihydro-onopordaldehyde	Bütün izole edilen maddelerin antifungal ve antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu görülmüştür.
<i>Centaurea pullata</i> (120)	Flavonoitler: Jaceosidin; Cirsilineol	
<i>Centaurea pullata</i> (121)	Caryophyllene oxide (% 27.0); phytol isomer (% 16.5); 6,10,14-trimethyl 2-pentadecanone (% 14.9)	

Tablo 1. *Centaurea* türleri üzerinde yapılan çalışmalar (devamı)

<i>Centaurea pseudoscabiosa</i> subsp. <i>pseudoscabiosa</i> , <i>Centaurea hadimensis</i> (122)	Seskiterpenler <i>C. pseudoscabiosa</i> subsp. <i>pseudoscabiosa</i> Germacrene D (% 36.0); bicyclgermacrene; β -sesquiphellandrene; β -caryophyllene <i>C. hadimensis</i> Germacrene D (% 44.3); bicyclgermacrene; β -sesquiphellandrene; β -caryophyllene
<i>Centaurea pseudomaculos</i> , <i>Centaurea aggregata</i> <i>Centaurea salicifolia</i> (123)	Metoksiflavonlar <i>Centaurea pseudomaculosa</i> 5-hydroxy-3',4',6,7-tetramethoxyflavone <i>C. aggregata</i> 5-hydroxy-3',4',6,7-tetramethoxyflavone; eupatorin <i>C. salicifolia</i> Jaceidin
<i>Centaurea pseudoscabiosa</i> subsp. <i>pseudoscabiosa</i> (124)	Flavonoitler: Chrysin; baicalein 6-methyl ether; chrysin 7-O-glucopyranouronide; luteolin; hispidulin; chrysin 7-O-glucopyranouronide methyl ester; chrysin 6-C-glucopyranoside; chrysin 8-C-glucopyranoside; pinocembrin 7-O- α -arabinopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)- β -glucopyranoside; chrysin 7-O- β -galactopyranuronoside; baicalein 6-methylether-7-O- β -galactopyranuronoside; luteolin 7-O-glucopyranoside Fenolik asitler: Protocatechuic acid; 5-caffeoylquinic acid Kumarin: Scopoletin Şeker: Sukroz
<i>Centaurea pseudosinaica</i> (125)	

Centaurea pseudosinaica'nın metanol ekstresinin yüksek antimikrobiyal aktivite gösterdiği görülmüştür.

Tablo 1. *Centaurea* türleri üzerinde yapılan çalışmalar (devamı)

<i>Centaurea ptosimopappa</i> (126)	Butyrolactone lignanlar: Arctigenin; matairesinol Seskiterpen laktonlar: Zaluzanin D; zaluzanin C; janerin; chlorojanerin; cynaropicrin; deacylcynaropicrin; 11 α ,13-dihydro-deacylcynaropicrin; 11 β ,13-dihydro-deacylcynaropicrin; 4 β ,15-dihydro-3-dehydro-solstitialin A	
<i>Centaurea ptosimopappoides</i> (127)	Kök kısmı Triterpenler: 17 β ,21 β -epoxy-16 α -ethoxyhopan-3 β -ol; 3 β -acetoxy-17,24-dioxobaccharane; 17 β ,21 β -epoxyhopan-3 β -ol; 3 β -acetoxyhop-17(21)-ene; 3 β -acetoxyerythrodiol Toprak üstü kısmı Kumarin: Scopoletin Steroller: 7-oxositosterol; stigmasterol Triterpen: α -amyrin Seskiterpen laktonlar: 11,13-dihydro-desacetylcynaropicrin; cynaropicrin	
<i>Centaurea regia</i> (128)	Sitosteryl 3 β -glucoside 6'-O-palmitate; sitosterol; sitosteryl 3 β -glucoside; lupeol; taraxasterol; crysoeriol; vitexin; luteolin 3'-glucoside; <i>p</i> -hydroxybenzoic acid; vanillic acid; (-)- arctigenin; <i>p</i> -hydroxyacetophenone	
<i>Centaurea rupestris</i> (129)	Flavonoit: 3,4',5,6,7-pentahydroxy-3'-methoxyflavone (quercetagenin 3'-methylether)	Bitkiden izole edilen bileşiğin fitoviral bir aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur.
<i>Centaurea ruthenica</i> (14)	Flavonoitler: Patuletin; patuletin 7-O-glucoside; patuletin 3,7-di-O-glucoside; quercetagenin 7-O-glucoside; 6-methoxykaempferol; 6-methoxykaempferol 7-O-glycoside; axillarin; axillarin 7-O-galactoside; axillarin 7-O-glucoside; jaceosidin; jaceosidin 7-O-glucoside; quercetin 3-O-glycoside	

Tablo 1. *Centaurea* türleri üzerinde yapılan çalışmalar (devamı)

Centaurea sadleriana
(27)

Metanol ekstresinin apolar fraksiyonlarının (hekzan, kloroform) yara iyileştirici aktivite gösterdikleri bulunmuştur.

Centaurea saligna
(130) **Doymuş yağ asiti:** Hexadecanoic acid (% 41.9)
Asiklik diterpen alkol: Phytol (% 8.2)
Bir hidrokarbon: Heptacosane (% 5.2)
Oksijenli aromatik bileşik: Carvacrol (% 4.1)

Centaurea saligna
(131) Hexadecanoic acid (% 41.9); phytol (% 8.2); heptacosane (% 5.2); carvacrol (% 4.1)

Centaurea salonitana
(132) N-phenyl-β-naphthylamine

Centaurea scabiosa
(133) **Lignanlar:** Arctigenin; matairesinol; matairesinoside; 7-(S)-hydroxy arctigenin

Centaurea scabiosa
(134) **Seskiterpen lakton:** Grosshemin

Centaurea schischkini(26) **Alkaloid:** Schischkiniin (1)
Lignanlar: Arctiin (2); matairesinoside (3); matairesinol (4); arctigenin (5)
Flavonoidler: Astragalin (6); afzelin (7); apigenin (8)

1, 3 ve 4 numaralı maddelerin antioxidant aktiviteye sahip oldukları, ayrıca 1, 4 ve 5 numaralı maddelerin ise sitotoksik etkiye sahip oldukları görülmüştür.

Tablo 1. *Centaurea* türleri üzerinde yapılan çalışmalar (devamı)

<i>Centaurea scoparia</i> (135)	Seskitерpen laktonlar: (1R,3S,4S,5S,6S,7R,8S)-4β-(chloromethyl)-3β,4α-dihydroxy-8α-(3-formyl-2-methyl-prope-noyloxy)-1αH,5αH,6βH,7αH-guai-10(14),11(13)-dien-6,12-olide; (1R,3S,4S,5S,6S,7R,8S)-4β-(chloromethyl)-3β,4α-dihydroxy,8α-(sarracenoyloxy)-1αH,5αH,6βH,7αH-guai-10(14),11(13)-dien-6,12-olide; 8α-hydroxy-3β-(benzoyloxy)-1αH,5αH,6βH,7αH-guai-4(15),10(14),11(13)-trien-6,12-olide; 3β-hydroxy-8α-(3,4-dimethoxybenzoyloxy)-11β,13-dihydro-1αH,5αH,6βH,7αH-guai-4(15),10(14)-dien-6,12-olide; Onopordopicrin
<i>Centaurea scoparia</i> (136)	Seskitерpen laktonlar: 3β,8 α-O-di(4-hydroxytigloyl)-1αH,5αH,6βH,7αH-guai-4(15),10(14),11(13)-triene-6,12-olide; Cebellin F; 8α,4'-(hydroxytiglinate)-8-desacyloxysublateolide; 8-desacylrepin (1 S,3S,5R,6R,7R,8S)-8-angelyloxy-3-hydroxyguai-3(15),10(14) 11(13)-trien-6,12-olide); 8-desacetylcentaurepentin-8-O-(4-hydroxytiglinate); chlorohyssopifolin A (centaurepentin); 8α-hydroxy-11α,13-dihydrozaluzanin C; desacylcynaropicrin; chlorohyssopifolin B
<i>Centaurea scoparia</i> (137)	Flavonlar: Apigenin; luteolin; salvigenin; cirsimaritin; hispidulin Lignanlar: (-)-matairesinol; (-)-arctigenin Diğer izole edilen bileşikler: ω-hydroxypropionguaiacone; vanillin
<i>Centaurea scoparia</i> (138)	Seskitерpen laktonlar: Diain; janerin; cynaropicrin; deacylcynaropicrin
<i>Centaurea sessilis</i> , <i>Centaurea armena</i> (139)	C. sessilis Seskitерpenler: β-eudesmol (% 12.4); caryophyllene oxide(% 10); spathulenol (% 4.9) Diterpen: Phytol (% 6.4) Hidrokarbon: 6,10,14-trimethyl-2-pentadecanone (% 3.1) C. armena Seskitерpenler: β -eudesmol(% 19.3); Calarene (% 10.3); β -caryophyllene (% 5.4) Hidrokarbon: 6,10,14-trimethyl-2-pentadecanone (% 5.7)

Her iki türden elde edilen uçucu yağların hem gram (+) hem de gram (-) bakterilere karşı antibakteriyel etkiye sahip olduğu ancak antifungal bir etki göstermedikleri saptanmıştır.

Tablo 1. *Centaurea* türleri üzerinde yapılan çalışmalar (devamı)

<i>Centaurea sessilis</i> , <i>Centaurea armena</i> (140)	<i>Centaurea armena</i> 4,4-dimethyl-(E)-2-pentene (% 4.0); trans-pinane (% 4.1); β -caryophyllene (% 5.4); calarene (% 10.3); spathulenol (% 3.9); caryophyllene oxide (% 4.7); β -eudesmol (% 19.3); 6,10,14-trimethyl-2-pentadecanone (% 5.7) <i>Centaurea sessilis</i> Spathulenol (% 4.9); caryophyllene oxide (% 10.0); β -eudesmol (% 12.4); cis-phytol (% 6.4); 6,10,14-trimethyl-2-pentadecanone (% 3.1)	Bitkilerden elde edilen uçucu yağlar gram (+) ve gram (-) bakterilere karşı orta derecede antimikrobiyal aktivite göstermişler ancak maya mantarlarına karşı herhangi bir antifungal etkinlik göstermemişlerdir.
<i>Centaurea sibthorpii</i> (20)	Seskitерpenler: Cyclosativene (% 9.9); caryophyllene (% 3.3); (E)- β -farnesene (% 10.4); caryophyllene oxide (% 3.9); eudesmol (% 1.9) Karbonilik bileşikler: (Z)-damascenone (% 1.9); phenyl acetaldehyde (% 1.9); safranal (% 1.5); p-methoxyacetophenone (% 1.5) Fenolik bileşikler: Carvacrol methyl ether (% 2.8); 4-vinylguaiaicol (% 2.4) Yağ asitleri: Hexadecanoic acid (% 18.6); (Z,Z)-9,12-octadecadienoic acid (% 12.2)	Bu çalışmada elde edilen uçucu yağın sadece <i>Streptococcus faecalis</i> 'e karşı düşük derecede etkili olduğu görülmüştür.
<i>Centaurea sinaica</i> (141)	Seskitерpen laktonlar: Amberboin; chlorohyssopifolin A; sinaicin	
<i>Centaurea solstitialis</i> (142)	Seskitерpen laktonlar: Stizolicin	
<i>Centaurea solstitialis</i> (143)	<i>Centaurea solstitialis</i> 1,8-cineole (% 9.6); β -caryophyllene (% 6.2); caryophyllene oxide (% 25.2); germacrene D (% 2.4); hexadecanoic acid (% 30.8); limonene (% 3.3)	

Tablo 1. *Centaurea* türleri üzerinde yapılan çalışmalar (devamı)

<i>Centaurea solstitialis</i> subsp. <i>solstitialis</i> , <i>Centaurea depressa</i> (144)	Seskiterpen laktonlar: Solstitialin A; acetyl solstitialin	Özellikle <i>Centaurea solstitialis</i> L. subsp. <i>solstitialis</i> 'in etanol ekstresinin ağrı dindirici ve ateş düşürücü aktiviteye sahip olduğu görülmüştür.
<i>Centaurea solstitialis</i> subsp. <i>solstitialis</i> (145)	Seskiterpen laktonlar: Centaurepensin; chlorojanerin; 13-acetylsolstitialin A	13-acetyl solstitialin A'nın hem <i>Enterococcus faecalis</i> 'e karşı antimikrobiyal hem de bir DNA virüsü olan <i>Herpes simplex</i> Type-1'e karşı antiviral aktiviteye sahip olduğu görülmüştür.
<i>Centaurea solstitialis</i> subsp. <i>solstitialis</i> (146)	Seskiterpen laktonlar: Solstitialin A; chlorojanerin; 13-acetyl solstitialin A	Chlorojanerin, 13-acetyl solstitialin A ve solstitialin A'nın antiülser aktiviteye sahip oldukları görülmüştür.
<i>Centaurea solstitialis</i> subsp. <i>solstitialis</i> (147)	Seskiterpen laktonlar: Chlorojanerin; 13-acetyl solstitialin A	Ülseri % 99,5 oranında durdurmada kloroform fraksiyonunun etkili olduğu ve bu fraksiyonda bulunan chlorojanerin ve 13-acetyl solstitialin A isimli seskiterpenlerin rol oynayabileceği görülmüştür.

Tablo 1. *Centaurea* türleri üzerinde yapılan çalışmalar (devamı)

<i>Centaurea sphaerocephala</i> (148)	Flavonoitler: Chrysoeriol; apigenin; nepetin; luteolin
<i>Centaurea sphaerocephala</i> (149)	Flavonoit glikozitleri: Chrysoeriol 7-O- β -glucoside; apigenin 7-O- β -glucoside
<i>Centaurea sulphurea</i> (150)	Flavonoitler: Cirsilineol; jaceosidin; 3'-O-methyl-eupatorin; nepetin; eupatilin
<i>Centaurea stenolepis</i> , <i>Centaurea kilaea</i> , <i>Centaurea cuneifolia</i> , <i>Centaurea solstitialis</i> subsp. <i>solstitialis</i> , <i>Centaurea iberica</i> (151)	

Bitkilerin kapitulumlarından hazırlanan metanol ekstralarının karşılaştırılması sonucunda en yüksek antioksidan ve toplam fenolik madde miktarı *C.stenolepis* 'de bulunmuştur.

Ayrıca *C.kilaea* ve *C.iberica* 'nın kapitulumlarından hazırlanan metanol ekstralarının *Candida albicans* ve *Pseudomonas aeruginosa* 'ya karşı orta derecede (312 μ g/ml) antimikrobiyal aktivite gösterdiği görülmüştür.

Tablo 1. *Centaurea* türleri üzerinde yapılan çalışmalar (devamı)

Centaurea stenolepis
Centaurea kilaea
Centaurea cuneifolia
Centaurea solstitialis
subsp. *solstitialis*
Centaurea iberica
(152)

Bitkilerin toprak üstü kısımlarından (kapitulum hariç) hazırlanan metanol ekstralarının karşılaştırılması sonucunda en yüksek antioksidan ve toplam fenolik madde miktarı *C.stenolepis*'de bulunmuştur. Ayrıca bitkinin toprak üstü kısımlarının, kapitulumlarından daha yüksek oranda antioksidan ve toplam fenolik içeriğe sahip olduğu görülmüştür. Antimikrobiyal açıdan ise; metanol ekstralarının *C. solstitialis* subsp. *solstitialis* dışında hepsi *Candida albicans*'a; *C. kilaea* ve *C. solstitialis* subsp. *solstitialis*'in *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı orta derecede (312 µg/ml) ve *C. cuneifolia*'nın ise *Staphylococcus aureus* 'a karşı düşük derecede bir antimikrobiyal aktivite gösterdiği görülmüştür. (625 µg/ml).

Centaurea
tchihatcheffii **(153)**

Bitkinin çiçeklerinden elde edilen etanol ekstresinin antienflamatuvar ve analjezik aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur.

Tablo 1. *Centaurea* türleri üzerinde yapılan çalışmalar (devamı)

<i>Centaurea thessala</i> , <i>Centaurea attica</i> (21)	<i>C. thessala</i> ssp. <i>drakiensis</i> Seskitерpen laktonlar: 8α-Hydroxy-4-epi-sonchucarpolide Dehydromelitensine türevleri: 8α-(3,4-dihydroxy-2-methylene-butanoyloxy); 8α-(3-hydroxy-4-acetoxy-2-methylene-butanoyloxy) <i>C. attica</i> ssp. <i>attica</i> Seskitерpen laktonlar: Malacitanolide; 8α-(3'-Hydroxy-4'-acetoxy-2'-methylene-butanoyloxy) 4-epi-sonchucarpolide; Atticin Önceki çalışmalardan elde edilen seskitерpen laktonlar: Cnicin; 4'-acetylcnicin; 8α-[(4-acetoxy-5-hydroxy)-angelate]salonitenolide; 8α-(3,4-dihydroxy-2-methylene-butanoyloxy)-dehydromelitensin; methyl-8α-(3,4-dihydroxy-2-methylene-butanoyloxy)-6α,15-dihydroxyelema-1,3,11(13)-trien-12-oate	İzole edilen maddelerin hepsinin antifungal aktiviteye sahip olduğunu ortaya çıkarılmıştır.
<i>Centaurea tougourensis</i> (154)	Flavonoidler: Jaceosidin; eupatilin; 3'-O-methyl eupatorin; nepetin; kaempferol; apigenin	
<i>Centaurea tweediei</i> (155)	Seskitерpen laktonlar: Onopordopicrin; (1R*,4R*,5R*,6R*,7R*,8S*,10R*)-1-hydroxy-8-methacryloxy-15-oxoeudesm-11(13)en-6,12-olide; (1R*,4S*,5R*,6R*,7R*,8S*,10R*)-methyl 1,6-dihydroxy-8-methacryloxyeudesm-11(13)-en-15-oic acid-12-oate; (6S*,7R*,8S*)-8-(4'-hydroxymethacryloxy)-15-oxohelianga-1(10),4,11(13)-trien-6,12-olide; (1R*,4S* veya R*,5R*,6S*,7R*,8S*)-15-hydroxy-8-(4'-hydroxy methacroyloxy) -10(14),11(13)-guaiadien-6,12-olide Lignanlar: Arctigenin; matairesinol	

Tablo 1. *Centaurea* türleri üzerinde yapılan çalışmalar (devamı)

<i>Centaurea urvillei</i> subsp. <i>armata</i> , <i>Centaurea mucronifera</i> (156)	Lignanlar: Matairesinoside; arctiin	İki türün (<i>C. urvillei</i> subsp. <i>armata</i> and <i>C. mucronifera</i>) hem metanol ekstralarının hem de bu ekstralardan izole edilen iki lignanın antioksidan aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir. Brine shrimp toksisite deneyinde maddelerin neredeyse standartta yakın toksisiteye sahip olmalarının yanında ekstraların de toksisite gösterdikleri görülmüştür. MTT deneyinde ise kolon kanseri hücre dizilerine karşı ekstraların herhangi bir toksisiteye sahip olmadıkları ancak lignanların ise sitotoksik aktivite gösterdikleri görülmüştür.
<i>Centaurea urvillei</i> subsp. <i>urvillei</i> (157)	Flavonoidler: Naringenin-7-O-β-d-glucuronopyranoside; 6-hydroxykaempferol-7-O-β-d-glucuronopyranoside; hispidulin-7-O-β-d-glucuronopyranoside; apigenin-7-O-β-d-methylglucuronopyranoside; hispidulin-7-O-β-d-methylglucuronopyranoside; hispidulin-7-O-β-d-glucopyranoside; apigenin-7-O-β-d-glucopyranoside; kaempferol; apigenin; luteolin; eriodictyol-7-O-β-d-glucuronopyranoside Fenol glikozitler: Arbutin; salidroside; 3,5-dihydroxyphenethyl alcohol-3-O-β-d-glucopyranoside	En aktif antiproteozomal ajan kemferol olmakla birlikte bileşiklerin sırasıyla antiproteozomal aktiviteleri şu şekilde bulunmuştur: Kemferol > apigenin > eriodictyol-7-O-β-D-glucuronopyranoside > 3,5-dihydroxyphenethyl alcohol-3-O-β-D-glucopyranoside > salidroside
<i>Centaurea virgata</i> (158)		<i>Centaurea virgata</i> 'nın kloroform ekstrelerinin antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu özellikle <i>Bacillus megaterium</i> 'a karşı etkili olduğu görülmüştür.

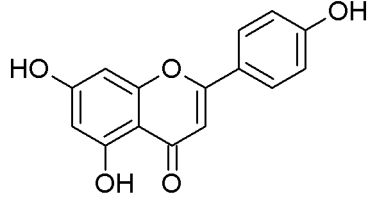
Tablo 1. *Centaurea* türleri üzerinde yapılan çalışmalar (devamı)

<i>Centaurea wagenitzii</i> , <i>Centaurea tossiensis</i> , <i>Centaurea luschaniana</i> (159)	<i>C. wagenitzii</i> Hexadecanoic acid (% 25.6); nonacosane (% 12.0); heptacosane (% 9.8); caryophyllene oxide (% 7.3); caryophylla-2(12),6-dien-*5 β -ol (caryophyllenol II) (% 3.8) <i>C. tossiensis</i> Hexadecanoic acid (% 50.6); nonacosane (% 11.6); heptacosane (% 10.7); pentacosane (% 5.8); dodecanoic acid (% 2.9) <i>C. luschaniana</i> Hexadecanoic acid (% 40.0); dodecanoic acid (% 12.6); nonacosane (% 7.8); spathulenol (% 4.6); tetradecanoic acid (% 4.0)
<i>Centaurea zuvandica</i> (160)	Bitkinin çeşitli kısımlarındaki uçucu yağ bileşenleri Yaprak kısımları Spathulenol (% 28,1); α -pinene (% 21,3); caryophyllene oxide (% 9,7) Çiçek kısımları Spathulenol (% 32,3); α -pinene (% 25,8); limonene (% 8,2) Gövde kısımları Spathulenol (% 37,1); α -terpineol (% 12,8); caryophyllene oxide (% 8,2) Kök kısmı Germacrene D (% 35,2); spathulenol (% 15,7); α -terpineol (% 11,6)
Bazı <i>Centaurea</i> türleri (161)	Flavonoit: Quercetin 7- β -D-glucopyranoside Aynı glikozitin, 1965'deki çalışmalarda <i>C. cheiranthifolia</i> 'nın çiçeklerinde bulunduğu ancak <i>C.ciscaucasica</i> , <i>C.nigrifimbria</i> , <i>C.micranthos</i> , <i>C.rutenica</i> , <i>C.solstitialis</i> ve <i>C.sumensis</i> 'de bulunmadığı görülmüştür.

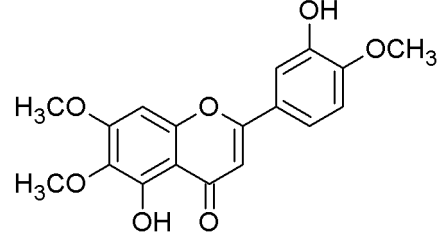
Tablo 1. *Centaurea* türleri üzerinde yapılan çalışmalar (devamı)

Bazı <i>Centaurea</i> türleri (162)	<i>C. hierapolitana</i> Carvacrol (% 13.3); hexadecanoic acid (% 33.4); tetradecanoic acid (% 4.4)
	<i>C. cadmea 1</i> Carvacrol (% 14.7); hexadecanoic acid (% 23.1); dodecanoic acid (% 4.4); phytol (% 4.1); tetradecanoic acid (% 4.1); heptacosane (% 3.8)
	<i>C. cadmea 2</i> Carvacrol (% 16.6); hexadecanoic acid (% 19.5); dodecanoic acid (% 5.3); phytol (% 6.0); tetradecanoic acid (% 4.1); heptacosane (% 4.1)
	<i>C. calolepis</i> Carvacrol (% 18.9); hexadecanoic acid (% 27.3)
	<i>C. cariensis subsp. maculiceps 1</i> Carvacrol (% 13.0); hexadecanoic acid (% 4.9); (Z)-3-hexenal (% 4.0); 4-methyl-4-hepten-3-one (% 12.8); dodecanoic acid (% 4.1)
	<i>C. cariensis subsp. microlepis 2</i> Carvacrol (% 28.4); dodecanoic acid (% 4.6); phytol (% 4.3); hexadecanoic acid (% 10.0)
	<i>C. ensiformis</i> Carvacrol (% 17.4); hexadecanoic acid (% 13.2); phytol (% 6.0)
	<i>C. reuterana</i> var. <i>reuterana</i> Carvacrol (% 14.9); hexadecanoic acid (% 23.8); heptacosane (% 4.7); nonacosane (% 4.3)
	<i>C. cyanus</i> Carvacrol (% 25.5); hexadecanoic acid (% 6.4)
	<i>C. depressa</i> Carvacrol (% 14.2); hexadecanoic acid (% 21.3); dodecanoic acid (% 4.7); tetradecanoic acid (% 8.8)
	<i>C. urvillei subsp. urvillei</i> Carvacrol (% 12.4); hexadecanoic acid (% 26.4); tetradecanoic acid (% 4.1); dodecanoic acid (% 9.4)

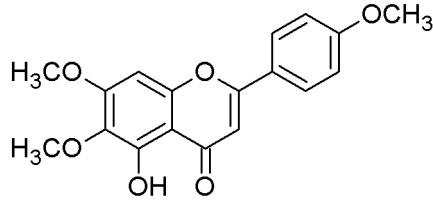
4.5. *Centaurea* Türlerinden İzole Edilmiş Bazı Bileşiklerin Molekül Yapıları



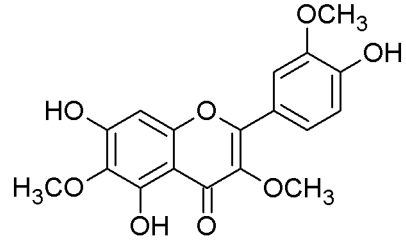
Apigenin (Flavonoit)



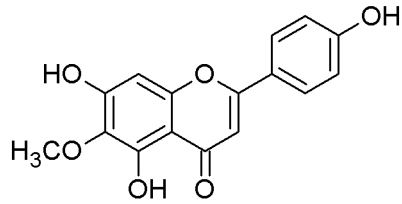
Eupatorin (Flavonoit)



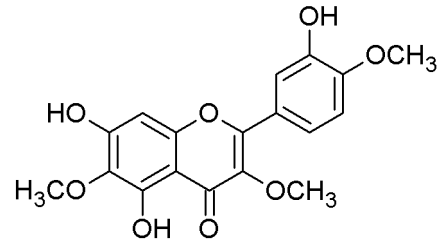
Salvigenin (Flavonoit)



Jaceidin (Flavonoit)

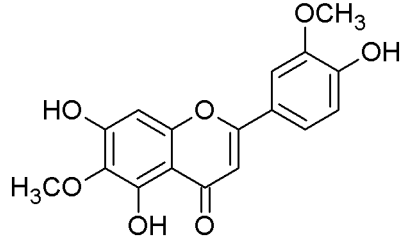


Hispidulin (Flavonoit)

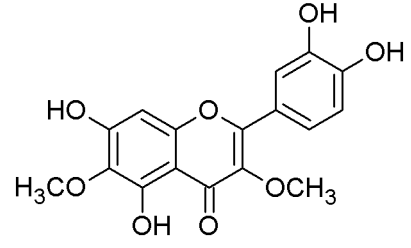


Centaureidin (Flavonoit)

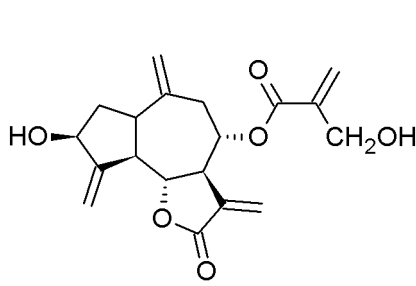
Şekil 1. *Centaurea* türlerinden izole edilmiş bazı bileşiklerin molekül yapıları



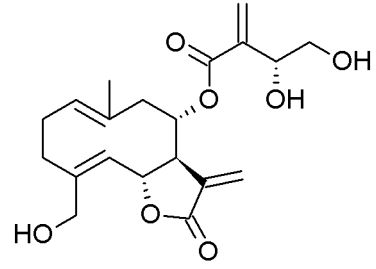
Jaceosidin (Flavonoit)



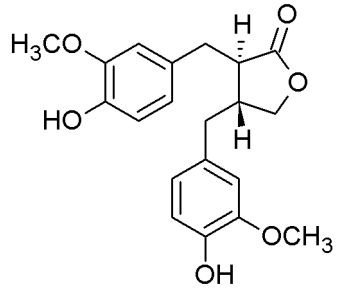
Axillarin (Flavonoit)



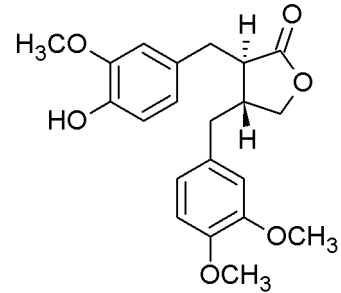
Cynaropicrin (Seskitерpen lakton)



Cnicin (Seskitерpen lakton)

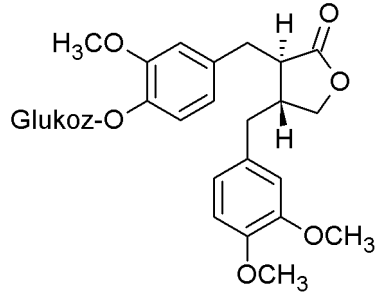


Matairesinol (Lignan)

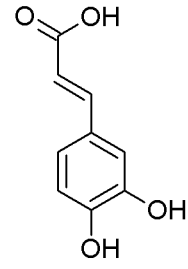


Arctigenin (Lignan)

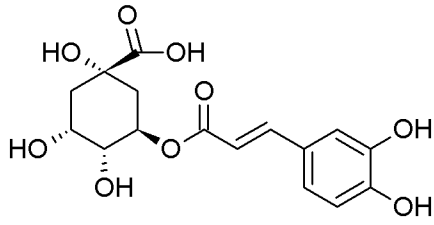
Şekil 1. *Centaurea* türlerinden izole edilmiş bazı bileşikler (devamı)



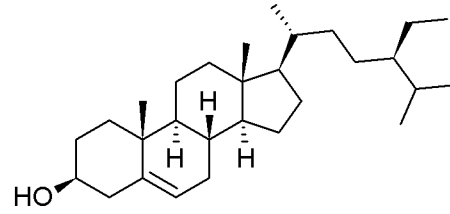
Arctiin (Lignan)



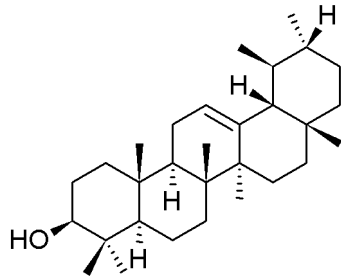
Kafeik asit (Fenolik asit)



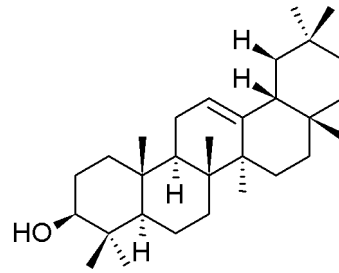
Klorojenik asit (Fenolik asit)



β -sitosterol (Fitosterol)



α -amyrin (Triterpen)



β -amyrin (Triterpen)

Şekil 1. *Centaurea* türlerinden izole edilmiş bazı bileşikler (devamı)

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Materyal

Tezin araştırma konusu olan *Centaurea stenolepis* (Astereceae) Kerner. bitkisi 2009 yılında İstanbul'un Çatalça ilçesinden toplanmıştır. Bitki, Yrd.Doç.Dr. Gizem Bulut tarafından teşhiş edilmiştir. Bitkinin birkaç örneği, Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu'nda (MARE) 11651 numara ile kayıtlıdır.

5.2. Genel Metotlar

5.2.1. Fitokimyasal ön denemeler

5 g kaba toz edilmiş materyal üzerine 100 ml sıcak su eklenerek 5 dakika su banyosunda tutulmuş ve soğuduktan sonra pamuktan süzölmüştür. Elde edilen %5'lik infüzyonda antrasen, flavon, saponin ve tanen türevleri aranmıştır. Örnekte alkaloit varlığı ise, "Numunede alkaloit aranması" başlığı altında geçen tüketme metoduyla araştırılmıştır.

5.2.1.1. Numunede antrasen türevlerinin aranması

10 ml infüzyon üzerine 1 ml derişik H_2SO_4 ilave edildi. Elde edilen karışım 15 dakika su banyosunda bekletilerek glikozitlerin hidrolizi sağlandı. Karışım soğuduktan sonra 10 ml toluen ile çalkalandı. Toluenli kısım bir plastik pipetle başka bir tüpe aktarıldı ve üzerine 3 ml % 10'luk NH_3 çözeltisi ilave edildi. Alkali ilavesiyle kırmızı rengin oluşup oluşmadığına bakıldı.

5.2.1.2. Numunede flavon türevlerinin aranması

5 ml infüzyon üzerine 5 ml Shibata belirteci (klorhidrik asitli etanol) ve biraz magnezyum talaşı ilave edildi. Reaksiyon sonucunda pembe, turuncu veya mor rengin meydana gelip gelmediğine bakıldı.

5.2.1.3. Numunede saponin türevlerinin aranması

10 ml infüzyon kapaklı bir deney tüpüne alındı. Tüpün kapağı sıkıca kapatıldıktan sonra tüp yatay vaziyette 30 saniye şiddetli bir şekilde çalkalandı ve 15 dakika dinlenmeye bırakıldı. 15 dakika sonunda en az 1 cm kalıcı köpük oluşup oluşmadığına bakıldı.

5.2.1.4. Numunede tanen aranması

10 ml infüzyon üzerine 2 ml tuzlu jelatin çözeltisi (NaCl ile doyurulmuş %1'lik jelatin çözeltisi) eklendi. Krem rengi çökelek oluşup oluşmadığına bakıldı.

Gallik ve kateşik tanenlerin aranması

5 ml infüzyon üzerine 5 damla % 5'lik FeCl_3 çözeltisi eklendi. Gallik tanen için mavi-siyah, kateşik tanen için ise esmer zeytin yeşili bir rengin meydana gelip gelmediğine bakıldı.

5.2.1.5. Numunede alkaloit aranması

1 g toz edilmiş materyal üzerine 10 ml % 3'lük H_2SO_4 çözeltisi ilave edildi ve ısıtılarak materyalin tüketilmesi sağlandı. Isınan karışım soğuduktan sonra süzüldü ve süzüntü üzerine 5 ml %10'luk NH_3 çözeltisi ilave edildi. Kalevi hale gelen karışım ayırma hunisinde 10 ml eter ile iki defa tüketildikten sonra eterli kısımlar birleştirildi ve su banyosu üzerinde yoğunlaştırıldı. Asitli karışıma alkaloit reaktifleri ilave edilerek teşhis reaksiyonları gerçekleştirildi.

5.2.2. Miktar tayini yöntemleri

5.2.2.1. Kül miktar tayini

Etüvde ısıtılarak sabit vaze getirilmiş olan bir porselen kröze içine kaba toz edilmiş ve tam 1 g olacak şekilde tartılmış drog konuldu ve önce düşük daha sonra 800 °C' yi geçmeyecek ısıda 30 dakika yakıldı. Yakma işleminin ardından kroze desikatöre alınarak soğutulduktan sonra tartıldı.

5.2.2.2. Su miktar tayini

Etüvde ısıtılarak sabit vezne getirilmiş olan bir cam tartı kabı desikatörde soğutulduktan sonra içine kaba toz edilmiş ve tam 1 g olacak şekilde tartılmış drog konuldu. Tekrar tam olarak alınan tartımdan sonra 2 saat 100-105 °C’de etüvde tutuldu. Bu süre sonunda tartım kabı desikatöre alınarak soğutulduktan sonra tartıldı.

5.2.2.3. Toplam fenolik bileşik miktar tayini (TFB)

Centaurea stenolepis’in dört farklı ekstresinin toplam fenol içeriği, Folin-Ciocalteu solüsyonu kullanılarak Gao ve ark.ları tarafından önerilen metota göre belirlenmiştir(163). Özetle; 5 mg/ml ve 10 mg/ml konsantrasyonlarda (metanolde) hazırlanan ekstrelerden 0,1 ml tüplere alınmış ve ardından tüplere sırasıyla 0,2 ml Folin-Ciocalteu solüsyonu, 2 ml ultra saf su ve 1 ml % 15’lik Na₂SO₄ ilave edilmiştir. Bu çözelti, vortekste 10 saniye karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığında 2 saat dinlenmeye bırakılmıştır. Çözeltiler 765 nm absorbansta diğer bileşenler sabit kalmak şartıyla sadece ekstrenin yerine aynı miktarda metanol konularak oluşturulan köre karşı okunmuştur. Standart eğri grafiği için, gallik asit kullanılarak (500-31,25 µg/ml) her bir konsantrasyona karşılık gelen absorbanslar ölçülmüştür. Her bir ekstrenin toplam fenolik içerikleri bu grafikten hesaplanarak sonuçlar mg GAE/g bitki ekstresi olarak ifade edilmiştir. Ekstrelerin ölçümleri üç defa, standart eğri için ölçümler beş defa tekrarlanmıştır.

5.3. Flavonoidal Bileşiklerin Eldesi İçin Bitkiye Uygulanan İşlemler ve Elde Edilen Saf Flavonoidal Bileşiklerin Tanınması

Centaurea stenolepis’in toprak üstü kısımları kapitulumlarından ayrılarak gölgede kurutuldu. Toprak üstü kısımları (kapitulumuz) toz edildikten sonra 1 kg tartılarak Soxhlet apareyinde önce petrol eteri ile tüketildi. Petrol eteri ile tüketilen drog kurutulduktan sonra etanol ile tüketildi. Daha sonra rotary evaporatörde distillenerek elde edilen yoğun etanol ekstresi distile suyla seyreltilip ayırma hunisine aktararak, tolüen ile çalkalandı ve bu işleme tolüenli kısımlar renksiz olana kadar devam edildi. Tolüenli ekstreler birleştirilerek Na₂SO₄ ile suyu alındıktan sonra rotary evaporatörde yoğunlaştırıldı. Kalan sulu ekstre ayırma

hunisine konularak kloroform ile çalkalandı ve bu işlem kloroformlu kısımlar renksiz olana kadar tekrarlandı, kloroformlu ekstre Na_2SO_4 ile suyundan kurtarıldıktan sonra rotary evaporatörde yoğunlaştırıldı. Son olarak, sulu ekstre ayırma hunisinde etil asetat ile çalkalandı; bu işlem etil asetatlı kısımlar renksiz olana kadar sürdü, ardından etil asetatlı ekstreler birleştirilerek Na_2SO_4 ile suyu çekildikten sonra rotary evaporatörde yoğunlaştırıldı. Elde edilen ekstreler analizlere kadar $+4^\circ\text{C}$ ' de bekletildi.

Elde edilen ekstrelerde, fitokimyasal ön denemelerin yanı sıra ince tabaka kromatografisi ile içerikleri hakkında ön fikir edinildi. Etil asetat ekstresinin, redüksiyon testi ve İTK analizleri sonucunda yoğun flavonoidal yapıda bileşikler taşımasının yanısıra yüksek antimikrobiyal, antioksidan aktivite göstermesi izolasyon çalışmalarında seçilmesinde etkili oldu.

Ayrıca yapılan İTK analizi sonucunda etil asetat ekstresinden farklı bir flavonoidal madde taşıdığı görülen petrol eteri ekstresi üzerinde de izolasyon çalışmaları yapıldı. %70'lik etanol ile çözülen petrol eteri ekstresi süzgeç kağıdından süzüldü. Ardından ayırma hunisine alınan süzüntü, kloroform ile çalkalandı. Elde edilen kloroformlu kısmın suyu Na_2SO_4 ile çekildikten sonra rotary evaporatörde yoğunlaştırıldı. Elde edilen ekstre analizlere kadar $+4^\circ\text{C}$ ' de bekletildi.

Etil asetat ekstresindeki bileşiklerin izolasyonu önce sütun kromatografisi (Normal, Vakum likit kromatografi), daha sonra preparatif İTK ve/veya sütun kromatografi (sephadex LH-20) yöntemleri kullanılarak sağlandı.

Petrol eteri ekstresinde yoğun olarak gözüken flavonoidal bileşik ise Kromatotronda fraksiyonlandırıldıktan sonra preparatif İTK yardımıyla saflaştırıldı.

Saflaştırılan maddelerin yapıları; UV, NMR spektroskopisi, İTK yardımıyla; şahit maddelerle yapılan karşılaştırmalı kromatografik yöntem ve UV lamba altında çeşitli reaktiflerle verdikleri renk reaksiyonlarına dayanılarak aydınlatıldı.

Flavonoidal glikozitlerin hidrolizi: Flavonol glikozit yapısındaki bileşiklerin hem aglikonlarının hem de taşıdıkları şeker yapılarının tayin edilebilmesi için asit hidroliz yöntemi uygulandı. Minimum metanol kullanılarak çözülen belirli

miktardaki madde üzerine maddenin yaklaşık 2 katı kadar hacminde 2 N HCl ilave edildi. Ardından karışım su banyosunda geri çeviren soğutucu altında, 3-O-glikozitler için 3 saat, 7-O-glikozitler için 7 saat boyunca hidroliz işlemine tabi tutuldu. Bu süre sonunda, karışım soğutulduktan sonra küçük bir ayırma hunisine aktarılarak eterle tüketildi. Eterli fraksiyonda aglikonların (İTK ile), sulu çözeltide ise şekerlerin varlığı (KK ile) kromatografik olarak saptandı.

5.4. Kromatografik Yöntemler

5.4.1. Normal ve vakum likit sütun kromatografisi (VLK)

Özellikle bu yöntemler ham ekstreyi ön saflaştırma işlemine tabi tutmak için kullanıldı. Kullandığımız sütunlar normal olabildiği gibi ön saflaştırma çalışmamızın süresini kısaltmak için vakum bağlantısına olanak sağlayan sütunlar da kullanıldı. Bu yöntemler gerekli görüldüğü hallerde birkaç defa kullanıldı. Kolonda sabit faz olarak; Kieselgel 60 [(1.07734.1000 (0,063-0,2 mm))(Merck) ve Polyamide (02395-250 G) (Fluka) kullanıldı.

5.4.2. Kromatotron

Preparatif ayırmalarda kullanılan, merkezkaç kuvvetle hızlanan, dairesel bir ince tabaka kromatografi cihazıdır. Özellikle çok fazla polar yapıda olmayan (aglikon yapısındaki flavonoidal bileşikler gibi) bileşiklerin saflaştırılmasında kullanılır. Bu çalışmada cihaz, petrol eteri ekstresinde aglikon yapısında olduğu düşündüğümüz flavonoidal bileşiğin izolasyonu için kullanıldı. Dairesel cam plakaların üzeri, yapışma özelliği olan bir silikajel tipiyle kaplanmıştır (Silica gel 60 PF254 containing gypsum- Merck 7749).

5.4.3. Jel filtrasyon kromatografisi

Hemen hemen saflaşmış veya birkaç madde içeren karışımdaki maddeleri saflaştırmak için kullanıldı. Sabit faz olarak kullanılan ve maddelerin molekül büyüklüğüne göre ayırımını sağlayan Sephadex LH-20 kolona dökülmeden önce bir gece metanolde şişmeye bırakıldı. Daha sonra kolona yerleştirilen sabit faz ve madde karışımı üzerinden hareketli faz olarak sadece metanol geçirilerek maddeler saflaştırıldı (Lipophilic sephadex; 25-100µ)(Sigma LH20100-50G).

5.4.4. İnce tabaka kromatografisi

Ham ekstrelerin madde içerikleri hakkında ön fikir edinilmesinde, toplanan fraksiyonlarının birleştirilmesinde, ayırmalarda kullanılacak çözücü sistemine karar vermede ve maddeleri preparatif olarak saflaştırmada hazır alüminyum plaklardan yararlanıldı (Silikajel 60 F₂₅₄, Merck, Art.5554).

Silikajel adsorban ile kaplı İTK’da kullanılan çözücü sistemleri ve oranları aşağıda verilmiştir.

Aglikonlar için

Tablo 2. Aglikonlar için kullanılan çözücü sistemleri ve oranları

No	Çözücü sistemi	Oranlar
1	Petrol eteri: Etil asetat	(3:1)
2	Toluen: Aseton	(5:1)
3	Kloroform: Metanol	(49:1)
4	Kloroform: Etanol	(15:1)

Glikozitler için

Tablo 3. Glikozitler için kullanılan çözücü sistemleri ve oranları

No	Çözücü sistemi	Oranlar
1	Toluen: Aseton: Formik asit	(5:5:1)
2	Kloroform: Metanol: Su	(40:10:1)
3	Metanol: Asetik asit: Su	(18:1:1)
4	Etil asetat: Formik asit: Su	(8:1:1)
5	Etil asetat: Formik asit: Asetik asit: Su	(100:11:11:26)
6	Etil asetat: Metil etil keton: Formik asit: Su	(5:3:3:1)
7	Etil asetat: Metil etil keton: Formik asit: Su	(10:3:1:1)
8	Etil asetat: Metil etil keton: Formik asit: Su	(20:1:1:1)

5.4.5. Kağıt kromatografisi

Özellikle flavonoidal glikozitlerin hidrolizi sonucunda açığa çıkan şekerleri belirlemek amacıyla şahit örneklerle karşılaştırmak için kullanıldı (Whatman No:1)(Katalog no: 3001-917).

Şekerler için

Tablo 4. Şekerler için kullanılan çözücü sistemleri ve oranları

No	Çözücü sistemi	Oranlar
1	Etıl asetat: Piridin: Su	12:5:4
2	n-Bütanol: Asetik asit: Su	4:1:5

5.5. Belirteçler

5.5.1. Fitokimyasal ön denemelerde kullanılan belirteçler

Shibata reaktifi-Klorhidrik asitli etanol ve Mg talaşı

Derişik HCl-EtOH-H₂O (1:1:1) oranlarında karıştırılarak hazırlanır. Ekstrelerdeki ve fraksiyonlardaki madde karışımlarında veya saf elde edilen maddelerin flavonoit olup olmadığını doğrulamak için diğer yöntemlerin yanı sıra bu reaktife de başvuruldu.

Stiasny belirteci-klorhidrik asitli formol

100 ml %30 Formaldehit, 50 ml derişik HCl asitle karıştırılır.

Bouchardat reaktifi

2.5 g I ve 5 g KI, 100 ml distile suda çözündürülerek hazırlanır.

Dragendorff reaktifi

5 g Bizmut karbonat 50 ml distile su ile karıştırılır. Üzerine 10 ml saf HCl ilâve edilir. Kabarcık çıkışı bittikten sonra, 25 g KI ilâve edilir ve karışım distile su ile 100 ml'ye tamamlanır.

Mayer reaktifi

1.36 g HgCl_2 ve 25 g KI, 100 ml distile suda çözündürülerek hazırlanır.

5.5.2. Madde izolasyonu sürecinde kullanılan belirteçler

Flavon bileşikleri için İTK’da kullanılan belirteçler

UV’de İTK plakları üzerinde flavonoit yapısındaki maddeleri çıplak gözle görünür kılmak veya 366 nm’de renk değişimlerini gözlemlemek için kullanıldı. Kullanılan belirteçler aşağıdadır:

Amonyak buharı

Çeker ocak altında direkt olarak % 25’lik NH_3 çözeltisinin buharı kullanıldı.

NA (Naturstoffreagenz A, Difenil borik asit β -amino etileter) belirteci

100 mg NA, 100 ml metanolle karıştırılarak hazırlandı ve bu çözelti otomatik İTK sprey cihazı kullanılarak çeker ocak altında İTK plaklarının üzerine püskürtüldü.

KOH çözeltisi

1 g KOH, 100 ml etanolde çözülerek hazırlandı.

FeCl_3 çözeltisi

1 g FeCl_3 , 100 ml saf metanolde çözülerek hazırlandı.

Şekerler için K.K.’de kullanılan belirteç

Anilin	0.4 ml
Fosforik asit	2 ml
Timol	2 g
Etanol q.s.p.	150 ml

Belirteç, kağıda püskürtüldükten sonra 100 ° C’lik etüvde 10 dakika boyunca bekletilir. Bu süre sonunda şeker bileşiklerine ait spotlar, kromatogram üzerinde kahverengi lekeler oluşturur.

5.6. Spektroskopik Yöntemler

5.6.1. Ultraviyole - mor ötesi (UV) spektroskopisi

UV spektroskopisi organik molekülde, özellikle konjügasyonun derecesi ve aromatiklik hakkında bilgi verir (164).

Özellikle fitokimya açısından; flavonoidlerin yapıları büyük ölçüde UV spektroskopisi ve kayma belirteçleri kullanılarak aydınlatılabilir.

Çalışmamızda elde edilen flavonoidal bileşiklerin UV spektrumları Shimadzu UV -1700 UV-VS spektrometresinde alındı. Maddelerin, metanol ve metanol çözeltilerine eklenen kaydırma reaktifleriyle yapılan ölçümleri için, 1 cm'lik kuvarz küvetler kullanıldı.

UV' de flavonoidal bileşiklerin spektrumları alınırken kullanılan kaydırma belirteçleri ve hazırlanmaları (165)

Sodyum metoksit (NaOMe): Taze kesilmiş 2,5 g metalik sodyum, küçük parçalar halinde, 100 ml kuru spektroskopik metanolde dikkatli bir şekilde çözüldü.

Alüminyum klorür (AlCl₃): 5 g taze, susuz, reaktif saflığında AlCl₃ (sarı-yeşil renktedir ve suyla karıştırıldığı zaman hızlı bir şekilde tepkimeye girer) 100 ml spektroskopik metanole dikkatli bir şekilde eklendi (Başlangıçta kalıp biçimindedir, yaklaşık 24 saat sonra çözünür).

Hidroklorik asit (HCl) solüsyonu: 50 ml konsantre reaktif saflığında HCl, 100 ml distile suyla karıştırıldı.

Sodyum asetat (NaOAc): Toz halde, susuz, reaktif saflığında NaOAc kullanıldı.

Borik asit (H₃BO₃): İki şekilde kayma belirteci olarak kullanılabilir;

1. Direkt kullanılabilir: Toz halde, susuz, reaktif saflığında H₃BO₃ kullanılır.

2. Çözelti halinde kullanılabilir: 100 ml spektroskopik metanol, susuz reaktif saflığında H₃BO₃ ile doyurularak kullanılır.

Çalışmamızda direkt olarak toz halde, susuz, reaktif saflığında H₃BO₃ kullanıldı.

5.6.2. Nükleer magnetik rezonans (NMR) spektroskopisi

Bir NMR spektrumu dört tür bilgi verir;

- 1) Piklerin sayısı, molekülde değişik türdeki çekirdekleri belirtir.
- 2) Piklerin yerleri, çekirdeğin türünü ve kimyasal çevresini (onun magnetik alandan etkilenmesini belirleyen bağlar ve atomlar) gösterir.
- 3) Piklerin bağlı alanları, her tür çekirdeğin bağlı sayısını belirtir.
- 4) Piklerin yarıma durumu, hangi çekirdeklerin birbirinden etkilendiğini gösterir (164).

Özellikle flavonoidal bileşiklerin yapılarındaki metoksi gruplarının belirlenmesinde ^1H -NMR spektrumu büyük kolaylık sağlar. Flavonoidal bileşiklerin belirli ppm değerlerinde kendilerine özgü verdikleri pik yarımlarına bakarak maddenin yapısının aydınlatılması UV spektrumuyla birlikte sağlanabilir. Bazı bileşikler için çekilen ^{13}C -NMR spektrumu ile de bileşikteki karbon sayısı bulunabilir.

HSQC (Heteronuclear Single Quantum Correlation) deneyi, protonun kimyasal kaymasıyla direkt olarak bağlı olduğu karbonun kimyasal kayması arasındaki korelasyonu gösteren iki boyutlu NMR deneyidir. HSQC spektrumları, tek bağ üzerinden C-H etkileşimleri hakkında bilgi verir. HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation) deneyi ise, HSQC'den farklı olarak çoklu bağ etkileşimlerini- iki veya üç bağ üzerinden- gösteren iki boyutlu NMR deneyidir. Çapraz pikler iki veya üç bağ uzaklıkta olan protonlar ve karbonlar arasındadır. HSQC'nin aksine HMBC'de direkt tek bağ üzerinden etkileşimleri gösteren çapraz pikler elimine edilir.

(<http://www.rockefeller.edu/spectroscopy/manuals/hxBruker.pdf>; Erişim Tarihi: 25 Mayıs 2011)

Çalışmamızda tüm bu spektrum verileri bir bütün olarak değerlendirilip flavonoidal bileşiklerin yapısı aydınlatılmıştır.

Elde edilen flavonoidal bileşiklerin NMR spektrumları, Bruker Avance 3 500 MHz cihazında, dötero Dimetil sülfoksit (DMSO-d_6) ve kloroform(CDCl_3) çözücülerini kullanılarak alınmıştır.

5.7. Biyolojik Aktivite Tayini

5.7.1. Antioksidan aktivite yöntemi

5.7.1.1. DPPH[•] radikalini süpürücü aktivite tayini

Centaurea stenolepis'den çeşitli çözücüler kullanılarak hazırlanan ekstrelerin antioksidan aktivitelerine DPPH yöntemi ile bakılmıştır (166). Özetle, bitkiden elde edilen toluen (20-1,25 mg/ml), kloroform (10-0,625 mg/ml), etil asetat (10-0,3125 mg/ml) ve sulu (10-0,625 mg/ml) ekstreleri çeşitli konsantrasyonlarda, metanolde çözülerek hazırlanmışlardır. Hazırlanan her bir ekstrenin 0,1 ml'si koyu renkli şişelere aktarılmıştır. Üzerlerine 3,9 ml 6×10^{-5} M 'lık DPPH çözeltisi ilave edilerek 10 saniye vortekste çalkalanmıştır. Karışımlar 30 dakika karanlık ortamda bekletildikten sonra absorbanları 517 nm'de kör olarak kullanılan metanole karşı okunmuştur. Standart olarak BHT (10-0,625 mg/ml) ve Askorbik asit (250-15,625 µg/ml) kullanılmıştır. Ekstrelerin, serbest radikali süpürme yüzdeleri aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır.

DPPH radikali süpürme yüzdesi (%): $(A_{\text{kontrol}} - A_{\text{örnek}} / A_{\text{kontrol}}) \times 100$

A_{kontrol} : DPPH çözeltisi ve metanol içerir.

$A_{\text{örnek}}$: DPPH çözeltisi ve örnek solüsyonlarını içerir.

DPPH radikalinin % 50'sini ortadan kaldıran ekstrelerin inhibisyon konsantrasyonları (IK_{50}) Graphpad Prism5 programı aracılığıyla ekstrelerin konsantrasyonlarına bağlı inhibisyon grafiği çizilerek hesaplanmıştır. Ölçümler üç defa tekrarlanmıştır.

5.7.2. Antimikrobiyal aktivite tayini

Çalışmamızda, *Centaurea stenolepis* bitkisinin ekstrelerinin (petrol eteri, toluen, kloroform, etil asetat ve sulu ekstre) antimikrobiyal aktivitesi araştırılmıştır. Antimikrobiyal aktivite testinde agar oluk difüzyon ve sıvı mikrodilüsyon yöntemleri kullanılmıştır.

Bakteriler için katyon ayarlı Mueller Hinton Broth (CAMHB)(Merck), Tryptic Soy Broth (TSB)(Merck) ve Tryptic Soy Agar (TSA)(Merck) besiyerleri, mantarlar için Sabouraud Dextrose Broth (SDB)(Merck) ve Potato Dextrose Agar (PDA)(Difco) besiyerleri ve RPMI 1640 (Biochrom KG) tamponu, çözücü olarak; Petrol Eteri, etanol ve distile su kullanılmıştır(167-175).

Test mikroorganizmalar Tablo 5’ da gösterilmiştir.

Tablo 5. Mikroorganizmalar

Bakteriler	Mayalar
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	<i>Candida albicans</i> ATCC 90028
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228	<i>Candida glabrata</i> ATCC 90030
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Candida guilliermondii</i> KUEN 998
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Candida tropicalis</i> KUEN 1021
<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 13315	<i>Candida parapsilosis</i> ATCC 90018
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 4352	<i>Candida krusei</i> ATCC 6258

5.7.2.1. Agar oluk difüzyon metodu

Centaurea ekstreleri, kapaklı tüpler içinde 1 gr tartılarak 2 ml uygun çözücülerinde, 45 °C'lik su banyosunda iyice çözüldükten sonra kullanılmıştır. Mikroorganizma süspansiyonları 18 saatlik sıvı kültürlerden hazırlanmıştır. İki kez fizyolojik tuzlu su (FTS) ile yıkanan bakteri süspansiyonları Mc Farland 0.5 standart bulanıklık tüpüne ($1-2 \times 10^8$ kob/ml) , maya süspansiyonları ise Mc Farland 1 standart bulanıklık tüpüne (3×10^8 kob/ml) göre hazırlanmıştır. Bu süspansiyonlardan 100 µl alınıp 15 ml besiyeri (bakteriler için TSA, mayalar için PDA) içine ilave edilmiş ve steril boş petri kutularına konularak katılaşmaları beklenmiştir. İçinde mikroorganizma bulunan 15 ml'lik katı agar besiyeri yüzeyine belirli aralıklarla 5 mm çapında oluklar açılmıştır. Açılan oluklara 2'şer ml uygun çözücülerinde çözülmüş *Centaurea* ekstrelerinden (500 mg/ml), 50 µl konulmuştur. Böylece ekstrelerin oluk içine konulan final konsantrasyonları: 25 mg/ oluk olmuştur.

Kontrol antibiyotik olarak Meropenem'in 200 µg/ml (10 µg/oluk) ve kontrol antifungal ajan olarak Amfoterisin B'nin 40 µg/ml (2 µg/oluk) stok çözeltileri hazırlanmış ve 50 µl oluklara konularak aynı şekilde test edilmiştir. Ayrıca çözücüler de (Meropenem ve Amfoterisin B için distile su, ekstreler için Petrol eteri ve Etanol) aynı şekilde test edilmiştir.

Bütün petripler bakterilerin üremesi için 35 °C 'de 18-24 saat, mayalar ise 35 °C de 24-48 saat süre ile inkübe edilmiş, süre sonunda üreme inhibisyon zonları mm cinsinden ölçülmüştür .

5.7.2.2. Sıvı mikrodilüsyon metodu

Minimal İnhibitör Konsantrasyon (MİK) tayini için mikrodilüsyon testi uygulanmış ve yalnızca antimikrobiyal etki gösteren ekstreler çalışmaya alınmıştır. *Centaurea* ekstreleri (2 gr) 1 ml etanol içinde çözünerek stok çözeltiler hazırlanmıştır.

Bakteri ve maya süspansiyonları 1 gecelik kültürlerden alınıp, FTS ile yıkandıktan sonra, bakteriler Mc Farland 0.5 standart bulanıklık tüpüne göre $1-2 \times 10^8$ kob/ml, mayalar Mc Farland 1 standart bulanıklık tüpüne göre 3×10^8 kob/ml olacak şekilde hazırlanmıştır. Daha sonra 100 µl sıvı besiyeri (bakteriler için CAMHB, mayalar için RPMI 1640 tamponu) steril oluklara dağıtılmıştır. İçinde 100µl besiyeri bulunan ilk oluğa 100 µl stok ekstreten konulmuştur. Birinci oluk iyice karıştırıldıktan sonra 1. oluktan 100 µl alınıp 2. oluğa konulmuştur. Böylece tüm ekstreler 10. oluğa kadar 2 kat dilüe edilmiştir. Daha sonra her bir oluğa, hazırlanan mikroorganizma süspansiyonlarından (bakteriler 5×10^5 kob/ml, mayalar $0.5-2.5 \times 10^5$ kob/ml) 100µl ilave edilmiştir. Ekstrelerin son konsantrasyonları 50 000 µg/ml – 97,65625 µg/ml olmuştur.

Çözücüler de aynı şekilde denenmiştir. Sonuçlar çözücülerin etkileri değerlendirilerek bildirilmiştir. Ayrıca besiyeri ve üreme kontrol tüpleri de deney serisine eklenmiştir. Deney sonunda bakteriler 35 °C 'de 18-24 saat, mayalar 35 °C de 24-48 saat süre ile inkübe edilmiştir. İnkübasyondan sonra her oluktaki üreme, kontrol üremeleri ile karşılaştırılmış ve çıplak gözle görünen, üremenin tamamen inhibe olduğu en düşük konsantrasyon tüpü MİK değeri olarak kaydedilmiştir.

Kontrol antibiyotik olarak Meropenem (512µg/ml) 1. oluk 256 µg/ml - 12. tüp 0,0625 µg/ml; kontrol antifungal ajan olarak Amfoterisin B (5120µg/ml) 1. oluk 2560 µg/ml – 12. oluk 0,625 µg/ml olmak üzere seri dilüsyonlarda test edilmiştir.

5.8. Kullanılan Programlar

İstatiksel hesaplamalar için GraphPad Prism 5.0; bileşiklerin molekül formüllerinin çizimleri için ACDLABS 12.0; NMR spektrumlarındaki sinyallerin kimyasal kayma değerlerinin, J değerlerinin ve integrallerinin hesaplanmasının yanı sıra sinyallere ait yarılmaların daha net görülebilmesi için MNova7; programlarının demo sürümleri kullanıldı.

6. BULGULAR

6.1. Fitokimyasal Ön Deneme Sonuçları

Centaurea stenolepis bitkisi üzerinde yapmış olduğumuz fitokimyasal ön deneme sonuçları Tablo 6’de belirtilmiştir.

Tablo 6. *Centaurea stenolepis* bitkisinin toprak üstü kısımları (kapitulum hariç) üzerinde yapılan fitokimyasal ön denemelerin sonuçları

Antrasen türevleri		-
Flavon türevleri		+
Saponin türevleri		+
Tanen	Gallik tanen	+
	Kateşik tanen	-
Alkaloit	Dragendorff	-
	Bouchardat	-
	Mayer	-

6.2. Miktar Tayini Sonuçları

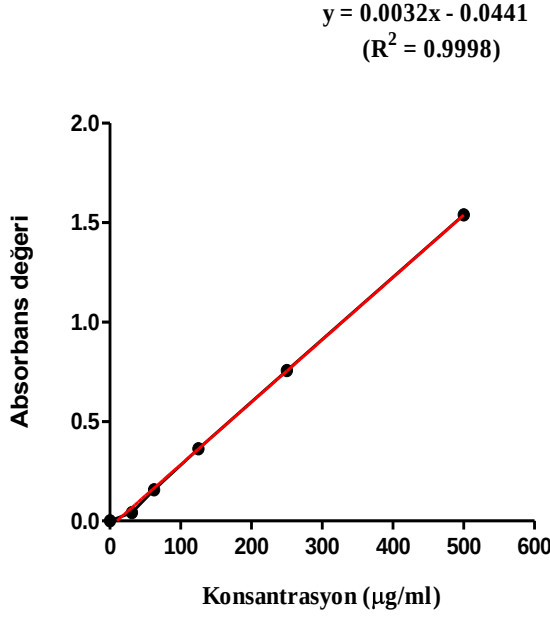
6.2.1. Kül ve su miktar tayini

Centaurea stenolepis bitkisi üzerinde yapılan kül ve su miktar tayini sonuçları % olarak Tablo 7’de belirtilmiştir.

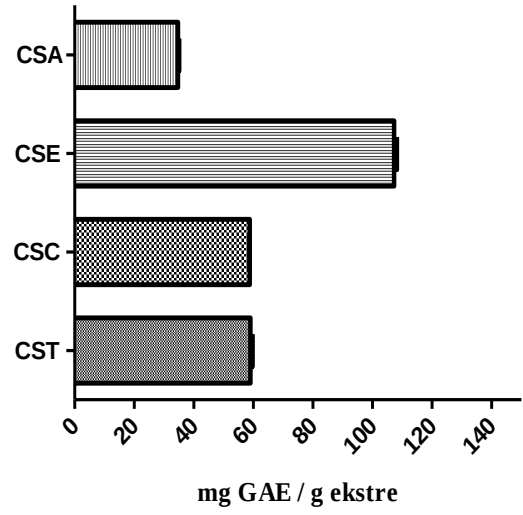
Tablo 7. *Centaurea stenolepis* bitkisinin toprak üstü kısımları(kapitulum hariç) üzerinde yapılan miktar tayini sonuçları (%)

Bitkinin türü	Miktar Tayini	
	% Su	% Kül
<i>Centaurea stenolepis</i>	3,46±0,33	17,42±1,99

6.2.2. Toplam fenolik bileşik miktar tayini (TFB)



Şekil 2. Gallik asit standart eğrisi



Şekil 3. Ekstrelerin toplam fenol içerikleri

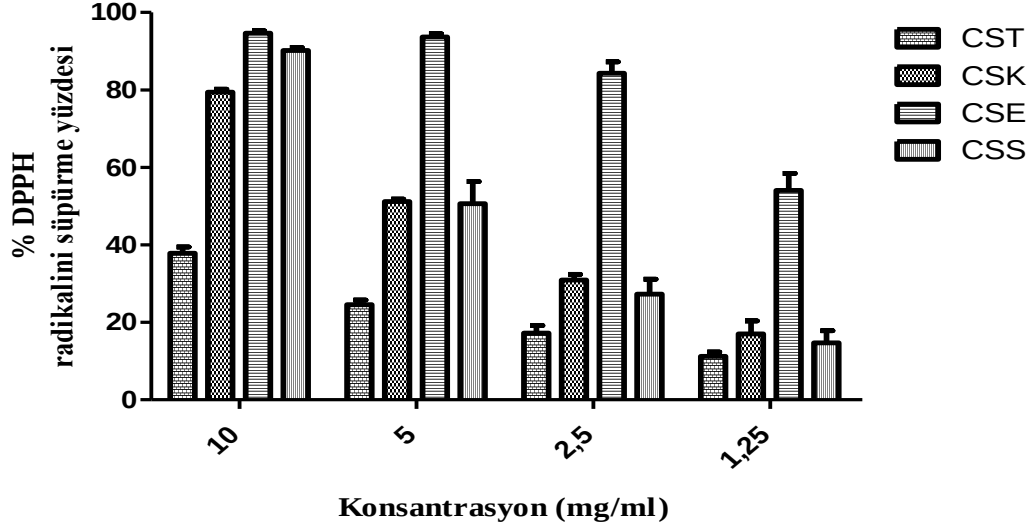
Tablo 8: Farklı çözücülerle elde edilen ekstrelerin toplam fenolik bileşik miktarları (g ekstrelerde, mg gallik asite eşdeğer bulunan fenolik madde miktarları)

Ekstreler	CST	CSK	CSE	CSS
TFB(mg GAE / g ekstere)	59,03 ± 0,58 ^a	58,76 ± 0,07 ^a	107,30 ± 0,96 ^b	34,70 ± 0,39 ^c

- Her bir değer ortalama±standart sapma şeklinde ifade edilmiştir (n=3).
- Aynı sütundaki üst karakterli farklı harfler değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıkların olduğunu gösterir (p<0,05).
- *Centaurea stenolepis*'in; Toluen ekstresi (CST)- Kloroform ekstresi (CSK)- Etil asetat ekstresi (CSE) - Sulu ekstresi(CSS)

6.3. BİYOLOJİK AKTİVİTE SONUÇLARI

6.3.1. DPPH[•] radikalini süpürücü aktivite tayini



Şekil 4. *Centaurea stenolepis*'ten elde edilen çeşitli ekstrelerin 10-1,25 mg arasındaki konsantrasyonlarda karşılaştırılması

Tablo 9. Ekstrelerin İK₅₀ değerleri

Ekstreler / standartlar	İK ₅₀ değerleri (mg/ml)
CST	22,50 ± 0,39 ^a
CSK	5,46 ± 0,15 ^b
CSE	1,29 ± 0,09 ^c
CSS	5,22 ± 0,33 ^b
BHT	1,60 ± 0,05 ^c
A.A	0,09 ± 0,01 ^d

- Her bir değer ortalama±standart sapma şeklinde ifade edilmiştir (n=3).

- Aynı sütundaki üst karakterli farklı harfler değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıkların olduğunu gösterir (p<0,05).

- *Centaurea stenolepis*'in; Toluen ekstresi(CST)- Kloroform ekstresi(CSK)- Etilasetat ekstresi(CSE) -Sulu ekstresi(CSS); BHT: Butilhidroksi toluen, A.A: Askorbik asit

Düşük İK₅₀ değeri yüksek antioksidan aktiviteyi gösterir. Dolayısıyla Şekil-4 ve Tablo-9 incelendiğinde; ekstreler arasında en yüksek antioksidan aktiviteyi etil

asetat ekstresinin gösterdiği ve bu ekstrenin standart olarak kullanılan sentetik antioksidan BHT kadar etkin olduğu görülür.

6.3.2. Antimikrobiyal aktivite tayini

Çalışmamızda kullandığımız *Centaurea stenolepis* ekstrelerinden etil asetat ekstresi tüm mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal aktivite göstermiştir. Toluen ve kloroform ekstreleri yalnızca *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228 ve *Proteus vulgaris* ATCC 13315 suşlarına karşı antibakteriyel aktivite gösterirken diğer mikroorganizmalara antimikrobiyal aktivite göstermemiştir. Petrol eteri ekstresi ise sadece *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228' e karşı antibakteriyel aktivite gösterirken, diğer bakterilere ve mayalara antimikrobiyal aktivite göstermemiştir. Sulu ekstre hiçbir mikroorganizmaya karşı antimikrobiyal aktivite göstermemiştir.

Sonuçlar Tablo 10 'de gösterilmiştir.

Tablo 10. *Centaurea stenolepis* bitkisinden elde edilen farklı ekstrelerin antimikrobiyal aktivite tayini sonuçları

Bakteriler	CSP*		CST*		CSK*		CSE*		CSS*		Meropenem (10 µg/oluk)	
	Zon çapı (mm)	MİK ^ψ (µg/ml)	Zon çapı (mm)	MİK (µg/ml)	Zon çapı (mm)	MİK (µg/ml)	Zon çapı (mm)	MİK (µg/ml)	Zon çapı (mm)	MİK (µg/ml)	Zon çapı (mm)	MİK (µg/ml)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	3	25 000	15	3125	16	1562,5	13	1562,5	-		32	< 0,0625
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228	3	25 000	16	1562,5	22	6250	15	1562,5	-		38	< 0,0625
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	-(^Φ)		-		-		6	1562,5	-		27	< 0,0625
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	-		-		-		8	781,25	-		30	< 0,0625
<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 13315	-		8	>50 000	10	25 000	12	1562,5	-		18	< 0,0625
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 4352	-		-		-		6	781,25	-		26	< 0,0625
Mayalar											Amfoterisin B (2 µg/oluk)	
<i>Candida albicans</i> ATCC 90028	-		-		-		13	1562,5	-		13	< 0,625
<i>Candida glabrata</i> ATCC 90030	-		-		-		10	> 3125	-		11	< 0,625
<i>Candida guilliermondii</i> KUEN 998	-		-		-		10	1562,5	-		10	< 0,625
<i>Candida tropicalis</i> KUEN 1021	-		-		-		10	3125	-		10	< 0,625
<i>Candida parapsilosis</i> ATCC 90018	-		-		-		11	781,25	-		7	< 0,625
<i>Candida krusei</i> ATCC 6258	-		-		-		8	781,25	-		6	< 0,625

* CSP, CST, CSK, CSE, CSS kısaltmaları sırasıyla bitkiden elde edilen petrol eteri, toluen, kloroform, etil asetat ve sulu ekstreleri ifade eder.

^ψ MİK: Minimum inhibisyon konsantrasyonu

^Φ -: İnhibisyon yok

6.4. Bitkiden Etken Maddelerin İzole Edilme Aşamaları

Ekstreler üzerinde yapılan İTK ile içerik analizi, fenolik madde miktar tayini ve biyolojik aktivite deneyleri sonucunda yüksek aktivite ve yüksek madde içeriği açısından etil asetat ekstresi üzerinde ve farklı bir madde taşıdığı görülen petrol eteri ekstresi üzerinde izolasyon çalışması yapılmasına karar verildi.

6.4.1. Etil asetat ekstresinden maddelerin saflaştırılma aşamaları

4,5 g etil asetat ekstresi tartılıp biraz etanol ile çözüldükten sonra 9 g silikajel ile karıştırılarak su banyosu üzerinde 40°C'yi geçmeyen sıcaklıkta kurutuldu. 90 g tartılan aynı özellikteki silikajel, vakum uygulamaya müsait kolona yerleştirildi ve üzerine toz haline getirilmiş ekstre-silikajel karışımı konularak aşağıda belirtilen şekilde çözücü sistemleri artan polaritede kolondan geçirildi. Kuru usul yöntemle vakum likit kromatografisi yapıldı (Tablo 11).

Tablo 11. Silikajel sütundan geçirilen çözücü sistemleri

Fraksiyon No.	Kloroform	Metanol	Birleştirilen kısımlar veya elde edilen maddeler
S1	100 ml	-	
S2	100 ml		
S3	99 ml	1 ml	
S4	98 ml	2 ml	
S5	97 ml	3 ml	
S6	96 ml	4 ml	
S7	95 ml	5 ml	
S8	92 ml	8 ml	
S9	90 ml	10 ml	
S10	85 ml	15 ml	CST1 bileşiği, CHCl ₃ : MeOH (4:1) çözücü sistemi kullanılarak preparatif İTK’da ayrıldı.
S11	80 ml	20 ml	
S12	75 ml	25 ml	
S13	70 ml	30 ml	S11-S14 arası fraksiyonlar birleştirildi.
S14	65 ml	35 ml	
S15	60 ml	40 ml	
S16	55 ml	45 ml	
S17	50 ml	50 ml	
S18	45 ml	55 ml	
S19	40 ml	60 ml	
S20	35 ml	65 ml	
S21	30 ml	70 ml	
S22	25 ml	75 ml	
S23	20 ml	80 ml	
S24	15 ml	85 ml	
S25	10 ml	90 ml	
S26	5 ml	95 ml	
S27	-	100 ml	
S28	-	100 ml	
S29	-	100 ml	

S11-S14 arası fraksiyonlar birleştirildi ve çözücüleri uçuruldu (2,34 g). Yaklaşık 500 mg alınan ekstre, bir miktar su ve gerektiği kadar metanolde çözdürüldükten sonra yaklaşık 24 g tartılan ve saf su ile karıştırılarak kurulan poliamid kolonunun üzerine konuldu ve ıslak yöntemle normal sütun kromatografisi yapıldı.

Tablo 12. Poliamid sütundan geçirilen çözücü sistemleri

Fraksiyon No	dH ₂ O	CH ₃ OH	Birleştirilen kısımlar veya elde edilen maddeler
P1	150 ml	-	
P2	120 ml	30 ml	
P3	120 ml	30 ml	
P4	120 ml	30 ml	
P5	105 ml	45 ml	
P6	90 ml	60 ml	
P7	75 ml	75 ml	
P8	60 ml	90 ml	
P9	60 ml	90 ml	CST-2 bileşiği elde edildi.
P10	60 ml	90 ml	
P11	45 ml	105 ml	CST-3 bileşiği elde edildi.
P12	30 ml	120 ml	
P13	15 ml	135 ml	
P14	-	150 ml	
P15	-	150 ml	

P9 fraksiyonunun çözücüsü uçurulduktan sonra ekstre bir miktar metanolla çözülerek, bir gece önceden metanolla şişmeye bırakılan Sephadex LH-20 kolonuna döküldü. Kolondan çözücü olarak saf metanol geçirildi. 1 ml'lik fraksiyonlar halinde 47 fraksiyon toplandı. 28-47 arasındaki fraksiyonlar birleştirildi. Tekrar sephadex'den geçirildi. Tüplere 1 ml'lik 40 fraksiyon toplandı. Glikozitler için İTK plakta kullanılan 8 numaralı çözücü sistemi kullanılarak 22-28 numaraları arasındaki fraksiyonların saf madde taşıdığı UV ışık altında görüldü.

Bu tüplerdeki fraksiyonlar birleştirildi, çözücüsü uçurulduktan sonra CST-2 bileşiği olarak kodlandı.

P11 fraksiyonunun çözücüsü uçurulduktan sonra ekstre bir miktar metanolle çözülerek, bir gece önceden metanolle şişmeye bırakılan Sephadex LH-20 kolonuna döküldü. Kolondan çözücü olarak saf metanol geçirildi. 1 ml'lik fraksiyonlar halinde 47 fraksiyon toplandı. Glikozitler için İTK plakta kullanılan 8 numaralı çözücü sistemi kullanılarak 39-46 numaraları arasındaki fraksiyonların saf madde taşıdığı UV ışık altında gözlemlendi. Bu tüplerdeki fraksiyonlar birleştirildi, çözücüsü uçurulup ve CST-3 bileşiği olarak kodlandı.

6.4.2. Petrol eteri ekstrelerinden maddenin saflaştırılma aşamaları

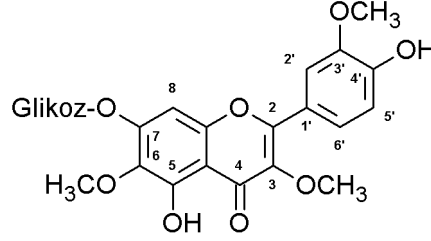
0.8525 g ekstredeki flavonoidal bileşiğin ayrımı kromatotron cihazı ve preparatif İTK ile sağlanmıştır. Kromatotronda kullanılacak olan dairesel cam plağın buzlu yüzeyi üzerine 2 mm kalınlığında adsorban tabakası kaplanması için yaklaşık 65 g silikajel (0-5°C), 130 ml dH₂O (0-5°C) kullanıldı. Adsorban tabakasıyla kaplanan dairesel plak, kapalı ortamda bir gece oda sıcaklığında kurumaya bırakıldıktan sonra yaklaşık 10 saat süreyle 50 °C'lik etüvde aktive edildi, ardından tabaka soğuduktan sonra kullanıldı.

Tablo 13. Kromatotronda kullanılan çözücü sistemleri

Fraksiyon No	n-hekzan	Diklorometan	Metanol	Birleştirilen kısımlar veya elde edilen maddeler
K1	100 ml	-	-	
K2	90 ml	10 ml	-	
K3	80 ml	20 ml	-	
K4	70 ml	30 ml	-	
K5	60 ml	40 ml	-	
K6	50 ml	50 ml	-	
K7	40 ml	60 ml	-	K7-12 arasındaki fraksiyonlar birleştirilerek preparatif İTK (Petrol eteri: CHCl ₃ : CH ₃ OH (7:4:1)) aracılığıyla madde saflaştırıldı ve CST-4 kod numarası verildi.
K8	30ml	70 ml	-	
K9	20ml	80 ml	-	
K10	10ml	90 ml	-	
K11	-	100 ml	-	
K12	-	90 ml	10 ml	
K13	-	80 ml	20 ml	
K14	-	70 ml	30 ml	
K15	-	60 ml	40 ml	
K16	-	50 ml	50 ml	

6.5. Saf Bileşikler

CST-1 bileşiği: Jacein



Jacein

Şekil 5. CST-1 bileşiğinin molekül yapısı

CST-1 bileşiği, sarı renkli amorf bir bileşik olup İTK plak üzerinde çeşitli reaktifler püskürtülmeden önce ve püskürtüldükten sonra verdiği renkler aşağıdaki gibidir.

Renk reaksiyonları

UV(gün ışığı): Sarı

UV(254nm): Mor

UV(366nm): Mor- (3-OH serbest değil ve 5-OH serbest)

NH₃ buharı (366nm): Koyu sarı- (4'-OH serbest)

NA (366 nm): Sarı-kahverengi- (4'-OH serbest)

FeCl₃ (gün ışığı): Yeşil

KOH(gün ışığı): Sarı

Kromatografik verileri

Tablo 14. İTK plak üzerinde çeşitli çözücü sistemlerinde yürütülen CST-1 bileşiğine ait Rf değerleri

Hareketli faz sistemi	Rf değerleri
Toluen: Aseton: Formik asit (5:5:1)	0.34
Kloroform:Metanol:Su (40:10:1)	0.78
Metanol: Asetik asit: Su (18:1:1)	0.87
Etil asetat: Formik asit : Su (8:1:1)	0.60
Etil asetat: Formik asit: Asetik asit: Su (100:11:11:26)	0.81
Etil asetat: Metil Etil Keton: Formik asit:Su (5:3:1:1)	0.81
Etil asetat: Metil Etil Keton: Formik asit: Su (10:3:1:1)	0.51
Etil asetat: Metil Etil Keton: Formik asit: Su (20:1:1:1)	0.48

Tablo 15. Whatman No:1 kağıt üzerinde çeşitli çözücü sistemlerinde yürütülen CST-1 bileşiğinin taşıdığı şeker ile şahit şekerlere ait Rf değerleri

Bileşikler	Rf değerleri	
	Etil asetat: Piridin: Su (12:5:4)	n-Bütanol: Asetik asit: Su (4:1:5)
CST-1 bileşiğine ait şeker	0.60	0.30
Glikoz	0.61	0.31
Galaktoz	0.53	0.26
Ramnoz	0.87	0.51
Ksiloz	0.74	0.40
Arabinoz	0.64	0.34

UV spektrum verileri

Tablo 16. CST-1 bileşiğine ait UV spektrum değerleri

Kullanılan çözücü ve kaydırma reaktifleri	Bant II ($\lambda_{\max}$ nm)	Bant I ($\lambda_{\max}$ nm)	Yorum
MeOH	257, 272(om)	352	Flavonol
MeOH+NaOMe	268	408↑	4'-OH,7-OH serbest değil
MeOH+AlCl ₃	270,280(om),295(om)	380	5-OH
MeOH+AlCl ₃ +HCl	268,280(om),296(om)	369,400(om)	Orto dihidroksi yok
MeOH+NaOAc	260	359,415	7-OH serbest değil
MeOH+NaOAc+H ₃ BO ₃	258,270(om)	355	Orto dihidroksi yok

Yukarıdaki UV değerlerini inceleyecek olursak(165);

➤ Bileşiğin MeOH'de çekilen spektrumunun Band I'ine ait değer 352 nm çıkması, yapıda 3-(O) fonksiyonunun olduğunu ve büyük olasılıkla bir flavonol olduğunu,

➤ NaOMe'de alınan spektrumun Band I'inde MeOH spektrumunun Band I'ine göre absorpsiyon şiddetinde bir artışla beraber 56 nm'lik batokromik kayma olması, yapıda 4'-OH'ın serbest olduğunu ve 5 dakika sonra tekrar çekilen spektrumun bandlarında bir dekompozisyon olmaması, C-3'e bağlı OH grubunun serbest olmadığını ve Band I'de omuz şeklinde ikinci bir bandın oluşmaması, C-7'e bağlı hidroksil grubunun serbest olmadığını,

➤ NaOAc'la çekilen spektrumun Band II'sinde MeOH spektrumu Band II'sine göre 3 nm'lik kayma olması, C-7 pozisyonunda OH grubunun serbest olmadığını,

➤ NaOAc/H₃BO₃ ve MeOH spektrumlarının Band I değerlerine bakıldığında; MeOH'ün Band I'inin NaOAc/H₃BO₃ varlığında 3 nm'lik bir batokromik kayma yapması, yapının B halkasında orto dihidroksi grubun bulunmadığını,

➤ AlCl₃/HCl spektrumuna ait Band Ia'nın AlCl₃ spektrumuna ait Band I'e göre hipsokromik kayma yapmaması, yapının B halkasında orto dihidroksi gruplarının olmadığını,

➤ MeOH Band I'ine göre AlCl_3 spektrumunun Band I'inde görülen bir batokromik kaymanın yanısıra asit ilavesi ile spektrumun MeOH spektrumuna benzememesi, yapıda 5-OH'in serbest olduğunu,

➤ AlCl_3/HCl varlığında çekilen spektrumdaki Band Ia'nın MeOH'e (Band I) göre 48 nm batokromik kayma yapmış olması, bileşiğin 5-OH ve 3-OR yapısında bir flavonol olabileceğini göstermiştir.

Bileşiğin hidrolizinin ardından aglikon yapısının UV spektrumu değerlendirildiğinde;

➤ NaOMe spektrumunda (272, 337(om), 412nm) 412 nm'de çıkan Bant I'in yanında 337 nm'de omuz şeklinde belirgin bir pikin daha çıkması, yapının 7-OH kısmının hidrolizden önce kapalı olduğunu ve hidroliz işleminin ardından serbest hale geçtiğini ve bu pozisyona şekerin bağlı olabileceğini,

➤ 5 dakika beklemenin ardından tekrar çekilen NaOMe spektrumunda dejenerasyon olmaması, bileşiğin C-3 pozisyonunda hidroliz olabilecek şeker yapısının bulunmadığını, metoksi grubu gibi hidrolizle kopmayacak bir grubun olduğunu,

➤ NaOAc spektrumuna (274, 321(om), 379 nm) ait Band II'nin, MeOH spektrumuna ait Band II'ye göre 18 nm'lik bir batokromik kayma yapması, 7-OH'in hidrolizin ardından serbest olduğunu dolayısıyla CST-1 bileşiğinin, C-7 pozisyonunda hidrolizle ayrılacak bir yapı yani şeker taşıdığını,

➤ 5 dakikanın ardından tekrar çekilen NaOAc spektrumunda herhangi bir dekompozisyon olmaması yapının 3-OH kısmının dolu olduğunu yani hidrolizle ayrılacak şeker yapısı taşımadığını göstermektedir.

CST-1 bileşiğine ait UV spektrumları Şekil 6'da gösterilmiştir.

Molekülün yapısı, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR verileriyle desteklenmiştir.

Tablo 17. CST-1 bileşğine ait ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR değerleri
(DMSO- d_6 ; 500 MHz; 125 MHz)

H	$\delta\text{H ppm, J Hz}$	C	$\delta\text{C ppm}$
Aglikon			
2		2	156.44
3		3	137.67
4		4	178.27
5		5	151.19
6		6	132.17
7		7	156.03
8	7.03 s	8	94.36
9		9	151.99
10		10	106.22
1'		1'	120.64
2'	7.67 d (J=1.8 Hz)	2'	111.98
3'		3'	147.45
4'		4'	149.9
5'	6.99 d (J= 8,5 Hz)	5'	115.61
6'	7.62 dd (J=1.8; 8.5 Hz)	6'	122.28
OCH ₃	3.79 s	OCH ₃	59.69
OCH ₃	3.84 s	OCH ₃	60.31
OCH ₃	3.88 s	OCH ₃	55.68
Glikoz			
1''	5,13 d (J=7,4 Hz)	1''	100.24
2''		2''	73.14
3''		3''	76.71
4''	3.82-3.18 m	4''	69.62
5''		5''	77.39
6''		6''	60.62

¹H-NMR spektrumu incelendiğinde (165),

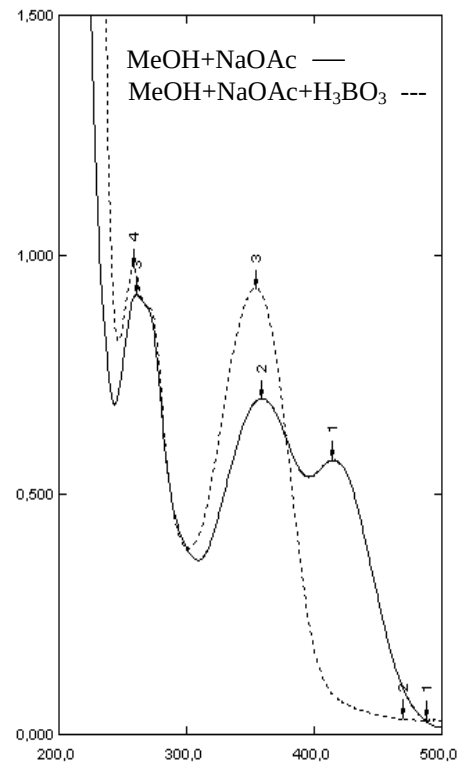
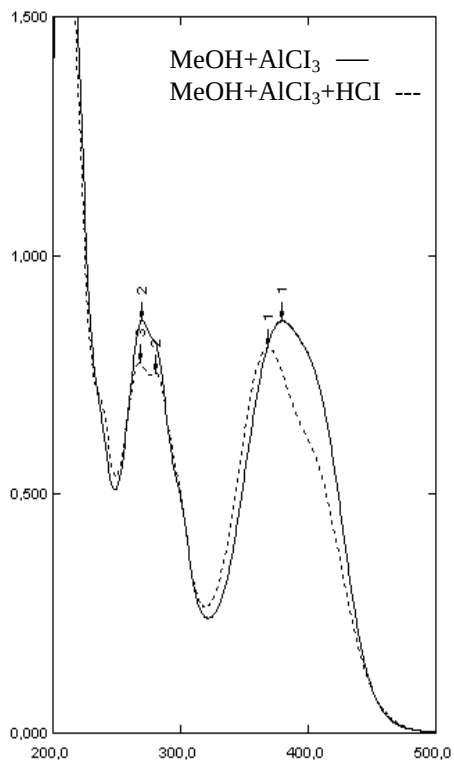
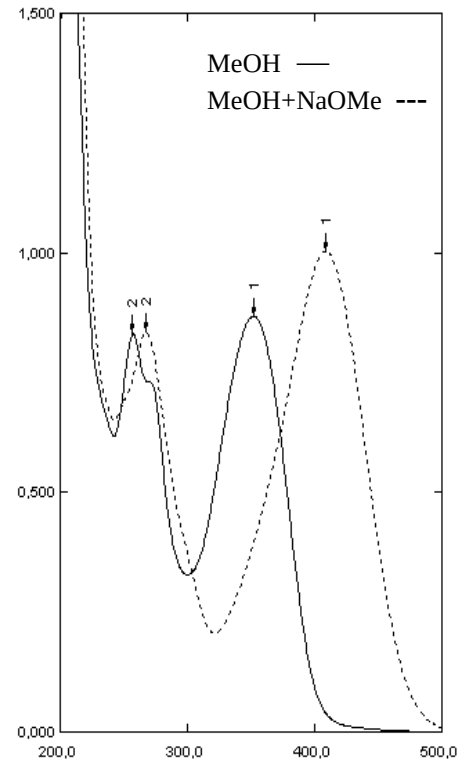
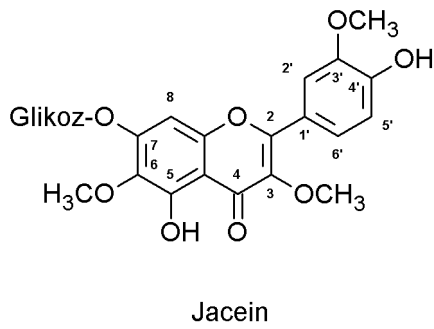
- 3.79, 3.84 ve 3.88 ppm'de görülen ve her biri yaklaşık üç protona karşılık gelen singletler C-3, C-6 ve C-3' ye bağlı metoksi gruplarına işaret etmektedir.
- Tahmini molekül yapısı incelendiğinde yapıda singlet vermesi gereken tek proton A halkasındaki H-8 protonudur. 7.03 ppm'de singlet olarak gözükten sinyal H-8 protonuna ait olmalıdır.
- 3'-4' pozisyonunda oksijenli substitüentler taşıyan flavonollerin H-5' proton sinyali 6.7-7.1 ppm arasında ve 8,5 Hz'lik bir J değerine sahip dublet olması gerekir. Dolayısıyla 6.99 ppm'de çıkan ve H-6' protonuyla orto etkileşiminden kaynaklanan 8.5 Hz'lik bir dublet yarıma gösteren pik C-5' karbonuna bağlı proton sinyalini gösterir.
- H-2' ve H-6' protonlarına ait sinyaller ise sırasıyla 7.67 ve 7.62 ppm'de gözükürler. Daha aşağı alanda gözükten ve H-6' ile meta etkileşiminden kaynaklanan 1.8 Hz'lik dublet yarıma gösteren pik H-2' protonuna aittir. Hem H-2' hem de H-5' protonlarıyla sırasıyla meta (1.8Hz) ve orto (8.5Hz) etkileşimi yaparak dublet dublet yarıma gösteren pik H-6' protonuna aittir.
- 5.13 ppm'de görülen dublet, moleküle bir şekerin bağlı olduğunu göstermektedir. Bu dubletin 7.2 Hz'lik bir yarıma göstermesi şekerin aglikona β pozisyonundan bağlı glikoz ya da galaktoz olduğunun işaretidir. Çünkü şekere ait olan H-1" protonu ile H-2" protonunun diaksiyal etkileşimi ancak böyle büyük bir etkileşim sabiti ortaya çıkarabilir.

CST-1 bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumları Şekil 7-8'de yer almakta olup ayrıca bileşiğe ait karbonlar Şekil 9'daki ¹³C-NMR spektrumunda açıkça görülmektedir.

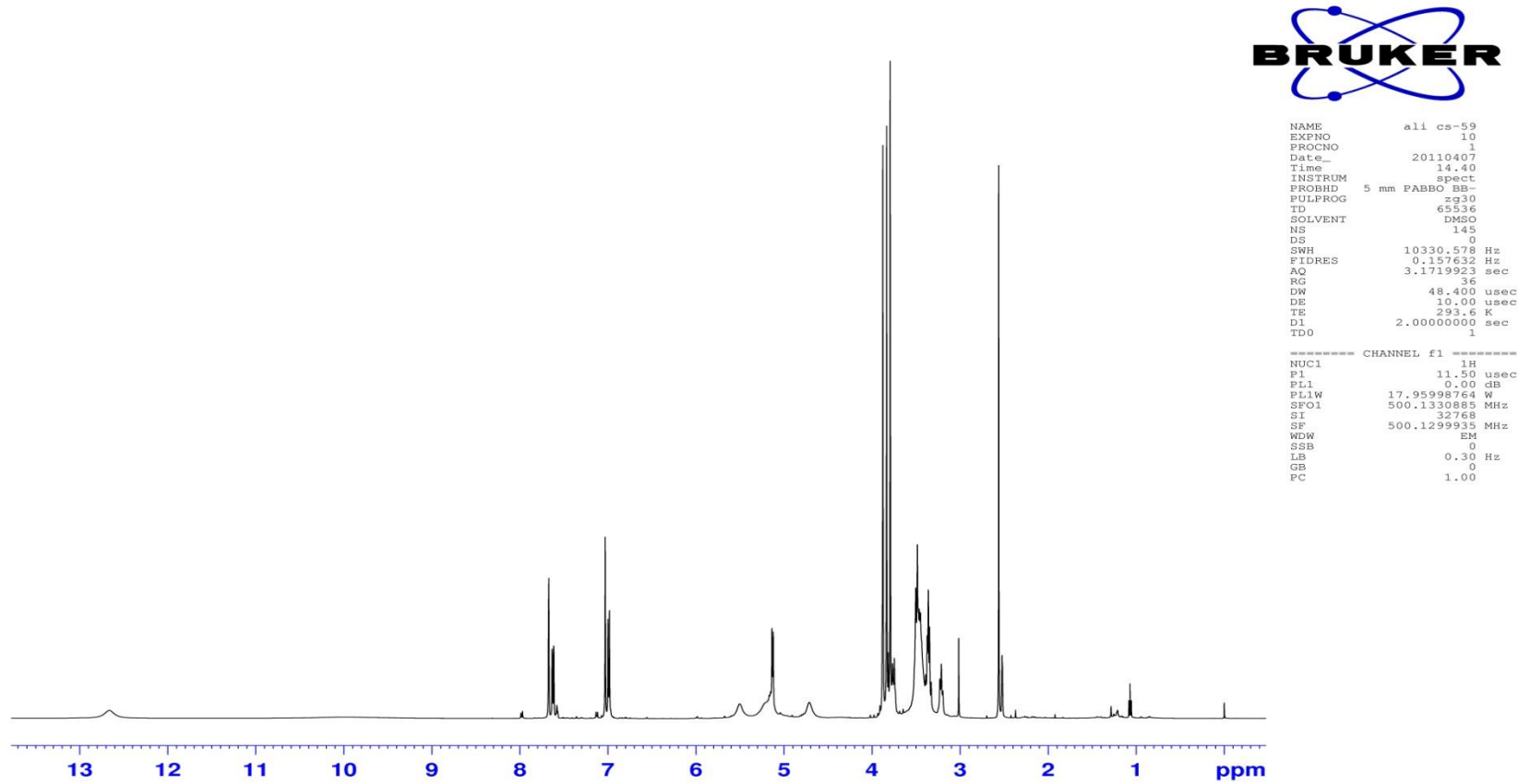
Bileşiğin yapısında taşıdığı şeker molekülünün glikoz olduğu, şahit şekerlerle birlikte yapılan kağıt kromatografisinde, R_f değerlerinin karşılaştırılmasıyla bulundu.

Ayrıca CST-1 bileşiğinden hidroliz sonucu elde edilen aglikon yapısındaki molekülün, petrol eteri ekstresinden elde edilen CST-4 bileşiği ile aynı olduğu yapılan İTK sonucuyla ortaya çıkarılmıştır. Detaylı bilgi CST-4 bileşiği ile ilgili kısımda verilecektir.

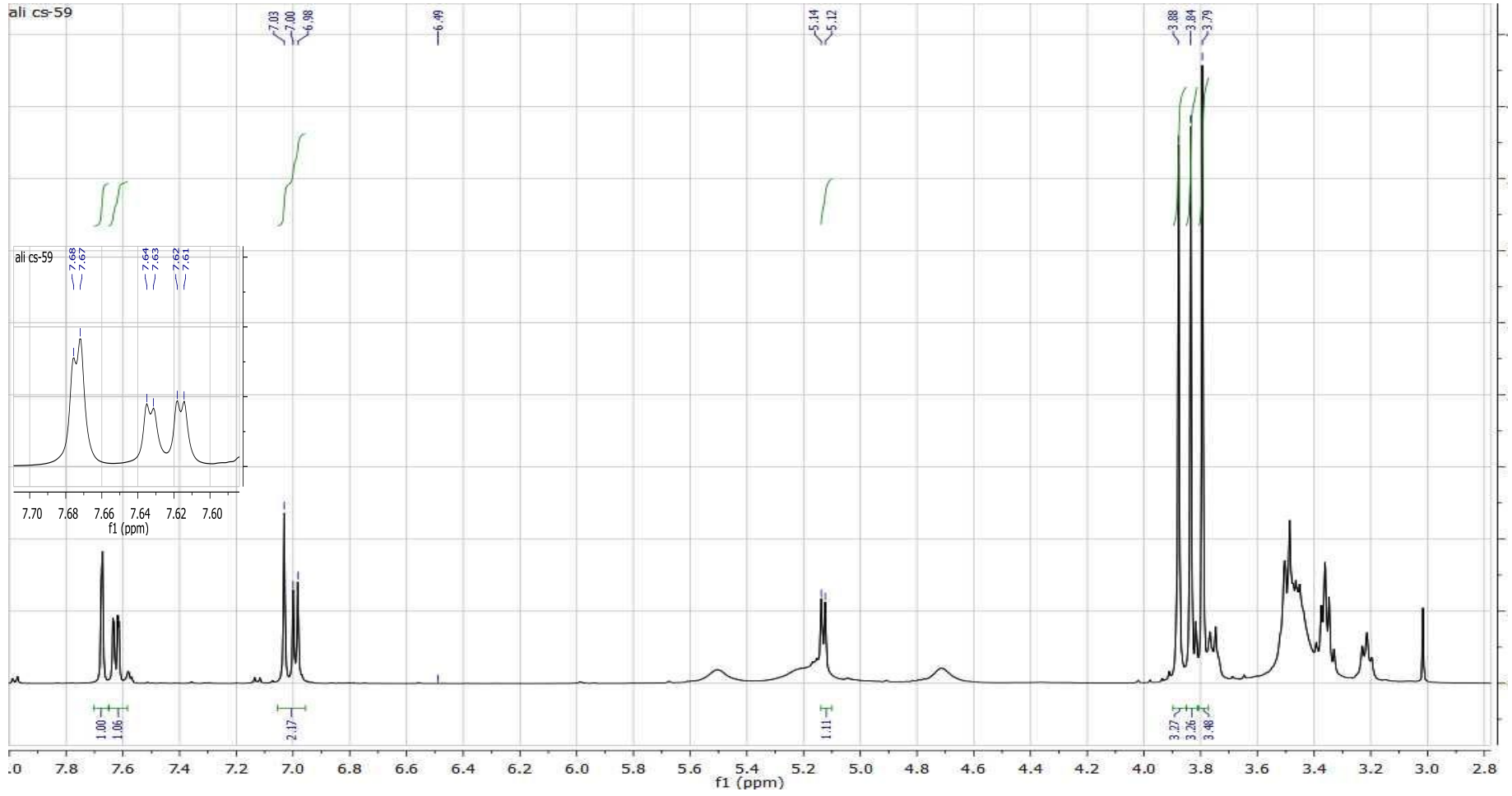
CST-1 bileşimine ait tüm bu spektral verilerin değerlendirilmesi sonucunda yapının Jacein olduğu ortaya çıkarılmış olup literatürde Jacein bileşimine ait değerlerle de örtüştüğü görülmüştür (165, 176).



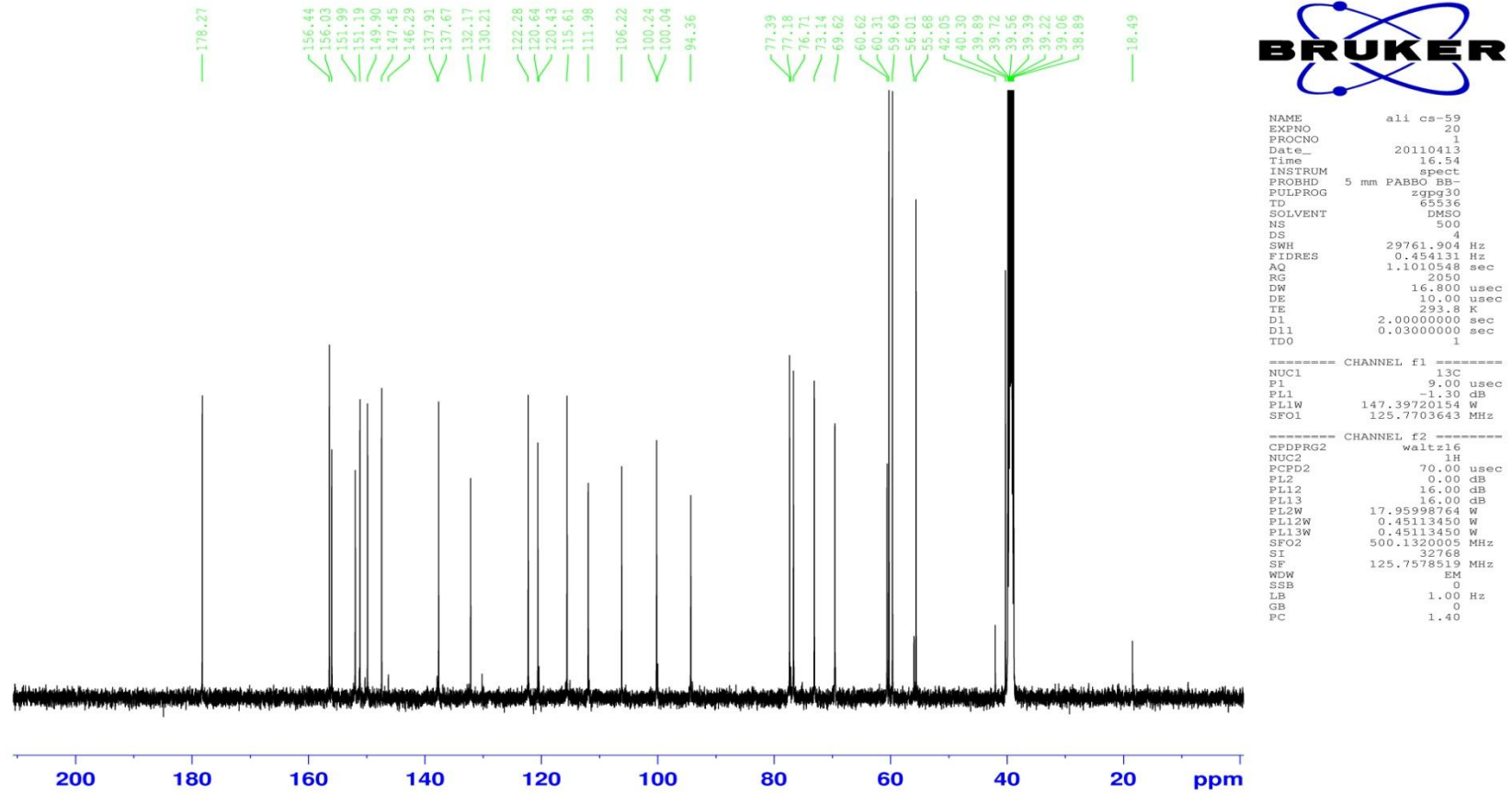
Şekil 6. CST-1 bileşiğine ait metanol ve farklı kayma belirteçleriyle alınan UV spektrumları



Şekil 7. CST-1 bileşiğine ait ^1H -NMR (500 MHz, DMSO-d_6) spektrumu

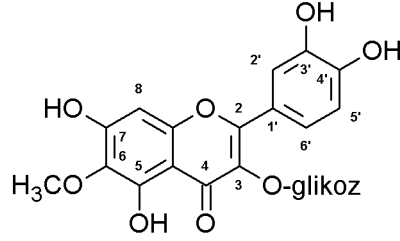


Şekil 8. MestReNova programı kullanılarak CST-1 bileşiğine ait ^1H -NMR sinyallerinin ve yarılmalarının büyütülmüş durumları



Şekil 9. CST-1 bileşiğine ait ^{13}C -NMR(125 MHz, DMSO- d_6) spektrumu

CST-2 Bileşigi: Patuletin 3-O-β-glikozit



Patuletin-3-O-β-glikozit

Şekil 10. CST-2 bileşiğinin molekül yapısı

CST-2 bileşiği, sarı renkli amorf bir bileşik olup İTK plak üzerinde çeşitli reaktifler püskürtülmeden önce ve püskürtüldükten sonra verdiği renkler aşağıdaki gibidir.

Renk reaksiyonları

UV(gün ışığı): Sarı

UV(254nm): Mor

UV(366nm): Mor - (3-OH serbest değil ve 5-OH serbest)

NH₃ buharı (366nm): Koyu kahverengi

NA (366 nm): Turuncu - (3' - 4' OH)

FeCl₃ (gün ışığı): Yeşil

KOH (gün ışığı): Sarı

Kromatografik verileri:**Tablo 18.** İTK plak üzerinde çeşitli çözücü sistemlerinde yürütülen CST-2 bileşiğine ait Rf değerleri

Hareketli faz sistemi	Rf değerleri
Toluen: Aseton: Formik asit (5:5:1)	0.26
Kloroform:Metanol:Su (40:10:1)	0.42
Metanol: Asetik asit: Su (18:1:1)	0.85
Etil asetat: Formik asit : Su (8:1:1)	0.55
Etil asetat: Formik asit: Asetik asit: Su (100:11:11:26)	0.79
Etil asetat: Metil Etil Keton: Formik asit:Su (5:3:1:1)	0.79
Etil asetat: Metil Etil Keton: Formik asit: Su (10:3:1:1)	0.45
Etil asetat: Metil Etil Keton: Formik asit: Su (20:1:1:1)	0.27

Tablo 19. Whatman No:1 kağıt üzerinde çeşitli çözücü sistemlerinde yürütülen CST-2 bileşiğinin taşıdığı şeker ile şahit şekerlere ait Rf değerleri

Bileşikler	Rf değerleri	
	Etil asetat: Piridin: Su (12:5:4)	n-Bütanol: Asetik asit: Su (4:1:5)
CST-2 bileşiğine ait şeker	0.60	0.29
Glikoz	0.61	0.31
Galaktoz	0.53	0.26
Ramnoz	0.87	0.51
Ksiloz	0.74	0.40
Arabinoz	0.64	0.34

UV spektrum verileri

Tablo 20. CST-2 bileşiğine ait UV spektrum değerleri

Kullanılan çözücü ve kaydırma reaktifleri	Bant II ($\lambda_{\max}$ nm)	Bant I ($\lambda_{\max}$ nm)	Yorum
MeOH	259, 268(om)	354	Flavonol
MeOH+NaOMe	273	342, 410↑	4'-OH, 7-OH
MeOH+AlCl ₃	278,302(om)	342(om), 437	5-OH
MeOH+AlCl ₃ +HCl	269,280(om)	303(om),372,403(om)	Orto dihidroksi
MeOH+NaOAc	273	328(om), 393	7-OH, 4'-OH
MeOH+NaOAc+H ₃ BO ₃	266	381	Orto dihidroksi

CST-2 bileşiğine ait yukarıdaki UV spektrum verileri göz önüne alındığında(165);

- Bileşiğin MeOH spektrumuna ait Band I'nin 354 nm'de maksimum absorpsiyon piki vermesi yapının 3-(O) grubu taşıyan bir flavonol olabileceğini,
- NaOMe'le alınan spektrumda MeOH spektrumunun Band I'inin absorpsiyon şiddetinde bir artışla beraber 56 nm batokromik bir kayma yapması, bileşiğin 4'-OH ve 342 nm'de bir omuz şeklinde pik görülmesi, 7-OH gruplarının serbest olduğunu,
- Yaklaşık 5 dakika bekledikten sonra çekilen NaOMe spektrumdaki absorpsiyon piklerinde herhangi bir bozunma olmaması, 3-OH grubunun kapalı olduğunu,
- NaOAc varlığında Band II'in MeOH spektrumundaki Band II'e göre yaklaşık 14 nm batokromik kayma yapması bileşiğin, C-7 pozisyonunda serbest OH grubu taşıdığını,
- NaOAc ile NaOMe spektrumlarının Band I'lerinin birbirine benzemesi 4'-OH grubunun molekülde serbest olduğunu,
- Birkaç dakika sonra tekrar NaOAc ile alınan spektrumda herhangi bir dekompozisyon olmaması, yapının 5,6,7; 5,7,8 veya 3,3',4' hidroksil gruplarının herhangi birinden (son verilen grupta 3' pozisyonu metoksi olabilir) oluşmadığını,

- NaOAc içeren solüsyona H_3BO_3 eklendiğinde Band I'in MeOH spektrumundaki Band I'e göre, 27 nm batokromik kayma yapması, yapının B halkasında orto dihidroksi gruplarının bulunduğunu,
- MeOH Band I'ine göre, $AlCl_3$ spektrumunun Band I'inde görülen batokromik bir kaymanın yanısıra asit ilavesi ile spektrumun MeOH spektrumuna benzememesi yapıda 5-OH'in serbest olduğunu,
- HCl ilavesiyle $AlCl_3$ spektrumdaki Band I'in Band Ia'ya 34 nm'lik bir hipsokromik kayma yapması B halkasında orto dihidroksi gruplarının bulunduğunu,
- $AlCl_3$ /HCl varlığında çekilen spektrumdaki Band Ia'nın MeOH spektrumunun Band I'ine göre 49 nm batokromik kayma yapmış olması, bileşiğin 5-OH ve 3-OR yapısında bir flavonol olduğunu gösterir.

Ayrıca bileşiğin hidrolizinin ardından aglikon yapısının UV spektrumunu değerlendirildiğinde;

- MeOH spektrumunun (258, 295(om), 371 nm) Band I'inin, glikozitin Bant I'ine göre (354 nm), 17 nm batokromik kayma yapmış olması ve 3-OH grubu serbest flavonollere özgü aralıkta çıkmış olması (352-385nm) yapının C-3 pozisyonuna hidrolizden önce asitle hidroliz sonucunda ayrılacak bir grubun yani şekerin bağlı olabileceğini,
- Bileşiğin NaOMe'le hemen alınan spektrumunda Bant I'in absorpsiyon şiddetinde artışla beraber 414 nm'lik batokromik kayma yapması, 4'-OH grubunun serbest olduğunu,
- 5 dakika bekledikten sonra çekilen NaOMe spektrumunda Bant I (336, 409(dekom.)) ve Bant II'nin bozunmaya uğraması, B halkasındaki orto pozisyonundaki 3'-4' OH gruplarıyla etkileşen 3-OH grubunun açığa çıktığını dolayısıyla hidrolizle bu pozisyonlardan ayrılan bir şeker yapısının bulunduğunu gösterir.

CST-2 bileşiğine ait UV spektrumları Şekil 11'de gösterilmiştir.

Molekülün yapısı, 1H -NMR ve ^{13}C -NMR verileriyle desteklenmiştir.

Tablo 21. CST-2 bileşğine ait ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR değerleri
(DMSO- d_6 ; 500 MHz; 125 MHz)

H	$\delta\text{H ppm, J Hz}$	C	$\delta\text{C ppm}$
Aglikon			
2		2	153.5
3		3	132.89
4		4	177.4
5		5	152.15
6		6	131.60
7		7	151.71
8	6.46 s	8	94.01
9		9	155.87
10		10	104.33
1'		1'	121.50
2'	7.56 $^\Phi$	2'	116.12
3'		3'	144.84
4'		4'	148.51
5'	6.84 d (J= 9 Hz)	5'	115.23
6'	7.57 $^\Phi$	6'	121.20
OCH ₃	3.73 s	OCH ₃	59.77
Glikoz			
1''	5,44 d (J=7 Hz)	1''	101.01
2''		2''	74.09
3''		3''	76.51
4''	3.59-3.00 m	4''	69.91
5''		5''	77.49
6''		6''	60.95

$^\Phi$ Sinyal örtüşmesi nedeniyle J değeri ölçülememiştir.

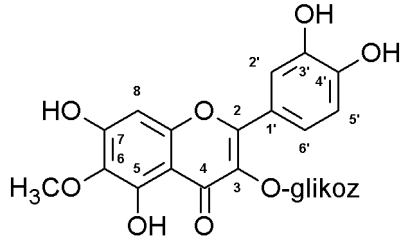
CST-2 bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde (165);

- 7.57 ve 7.56 ppm'de çıkan sinyaller aromatik halka protonlarından H-2' ve H-6' 'ne ait sinyallerdir. Ancak protonlara ait yarımla sinyalleri birbirleriyle kaynaştığı için J değerleri hesaplanamamıştır.
- 3'-4' oksijenli flavonollere ait olan C-5' proton sinyali 6.84 ppm'de 9 Hz'lik dublet olarak gözükmemektedir.
- Tahmini moleküle göre, A halkasında bulunan ve singlet olarak çıkması gereken H-8 sinyali 6.46 ppm'de görünmemektedir.
- 5.44 ppm'de çıkan ve C-1" protonuyla C-2" protonunun diaksial etkileşiminden kaynaklanan 7 Hz'lik J değerine sahip belirgin bir dublet piki, moleküle β pozisyonundan bağlı glikoz veya galaktozu akla getirir.
- 3.73 ppm'de görülen yaklaşık 3 protona eşdeğer sinyal, molekülün C-6'ya bağlı metoksil grubuna aittir.

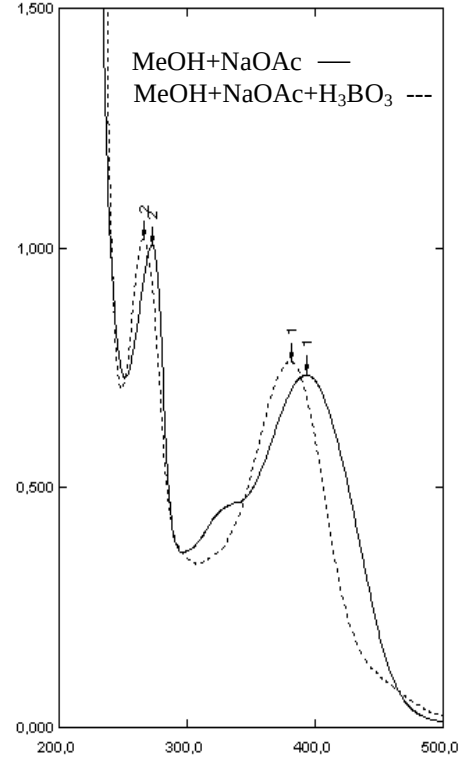
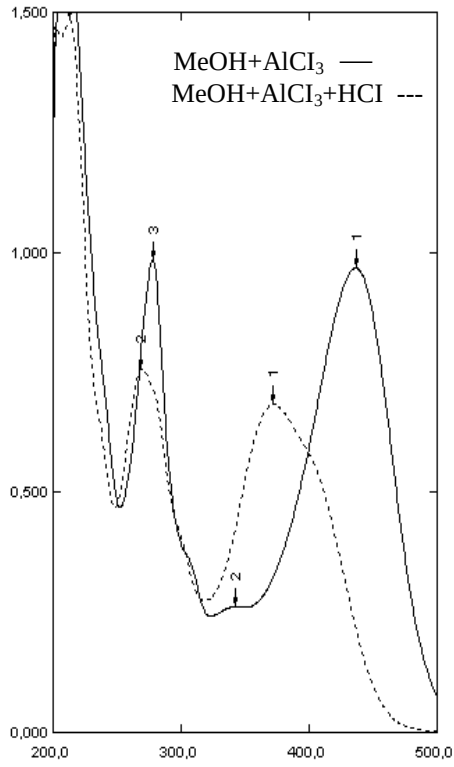
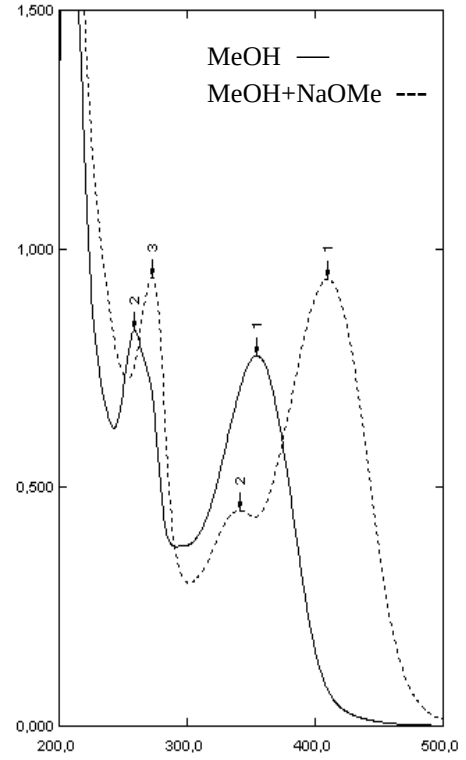
CST-2 bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumları Şekil 12-13'de yer almakta olup ayrıca bileşiğe ait karbonlar Şekil 14'deki ^{13}C -NMR spektrumunda açıkça görülmektedir.

Bileşiğin yapısında taşıdığı şeker molekülünün glikoz olduğu şahit şekerlerle birlikte yapılan kağıt kromatografisinde, R_f değerlerinin karşılaştırılması yoluyla ortaya çıkarıldı.

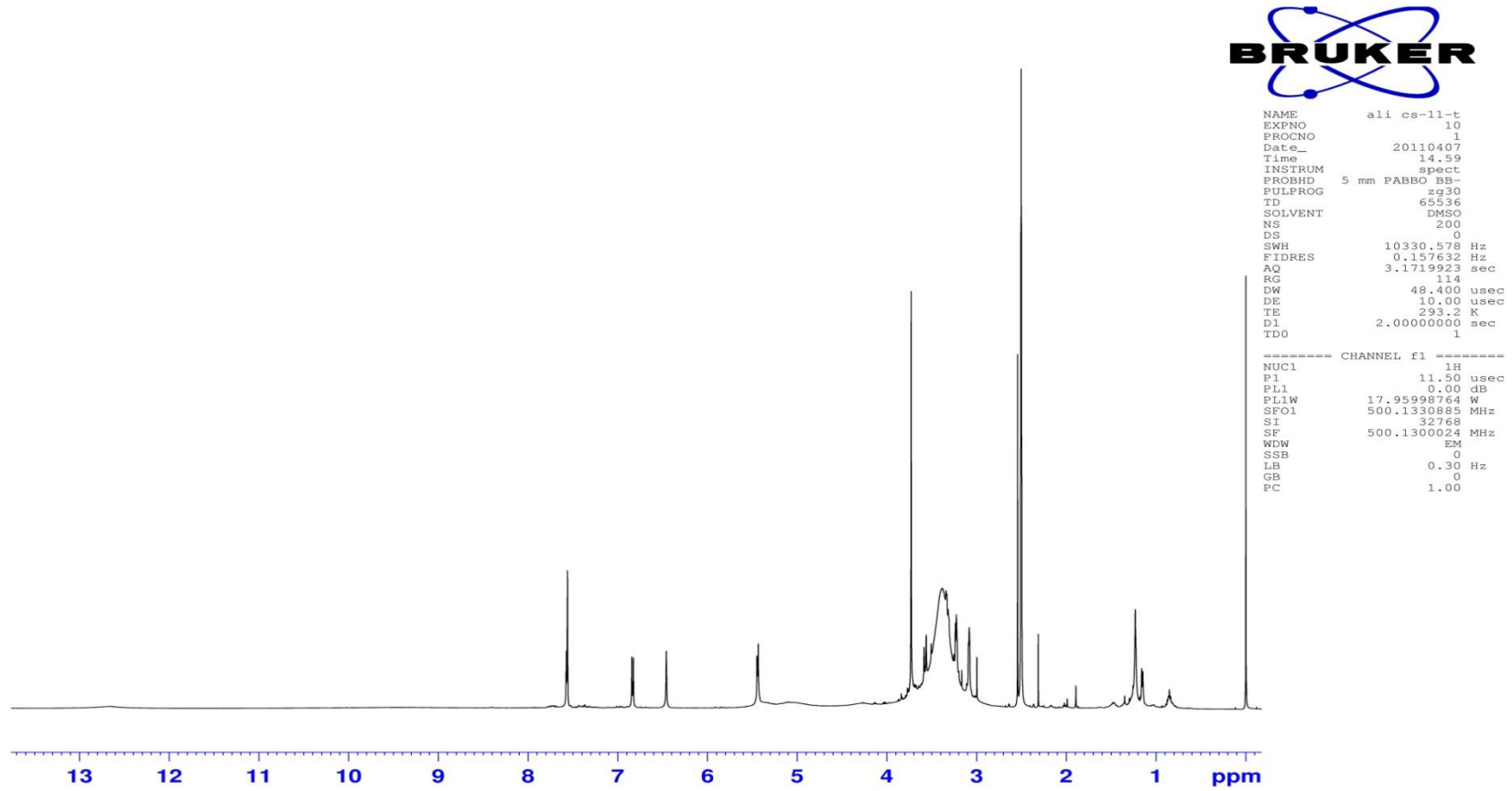
CST-2 bileşiğine ait tüm bu spektral verilerin değerlendirilmesi sonucunda yapının Patuletin 3-O- β -glikozit olduğu ortaya çıkarılmış olup literatürde Patuletin 3-O- β -glikozit bileşiğine ait verilerle de uyduğu görülmüştür (165, 177).



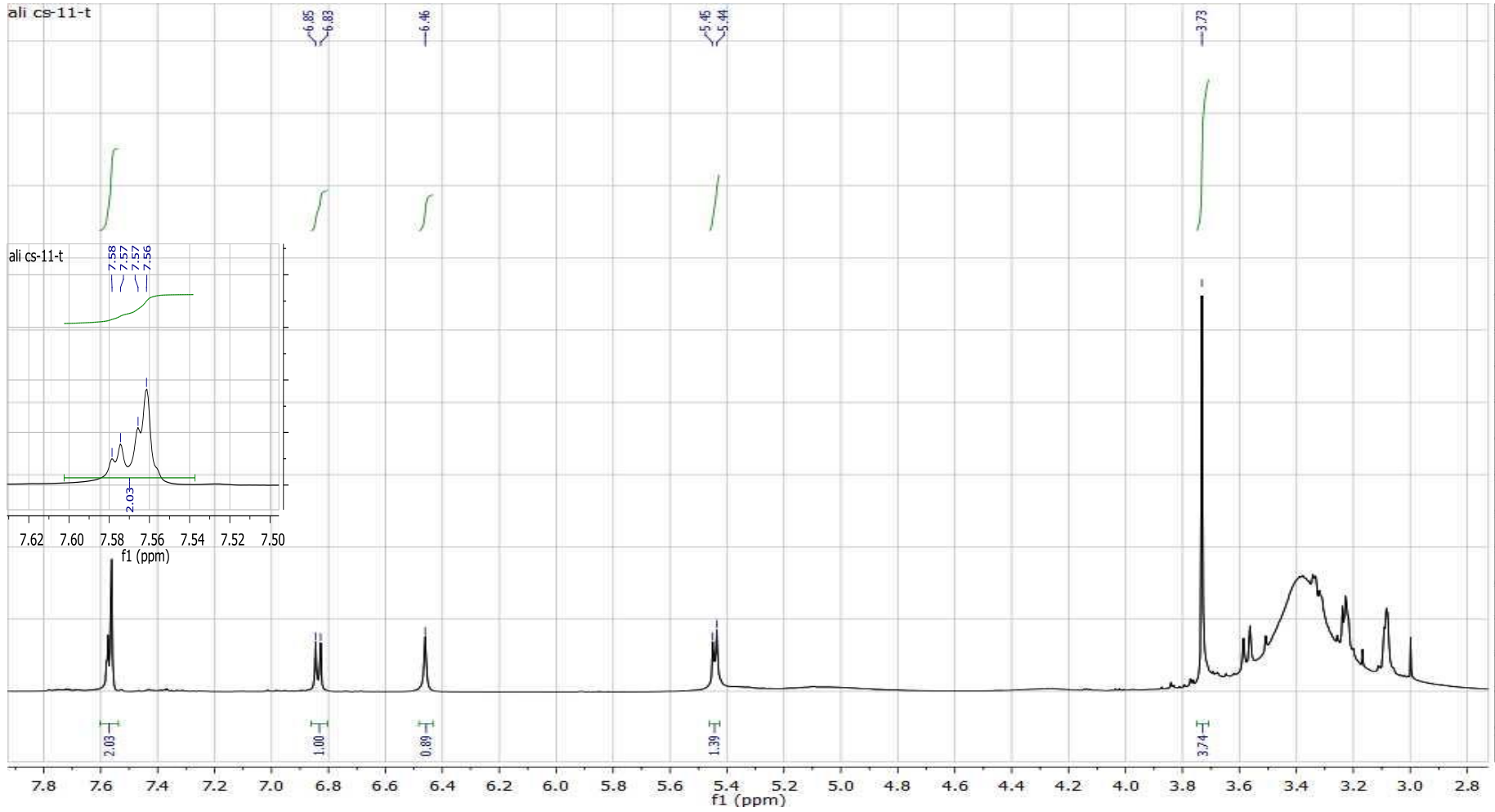
Patuletin-3-O- β -glikozit



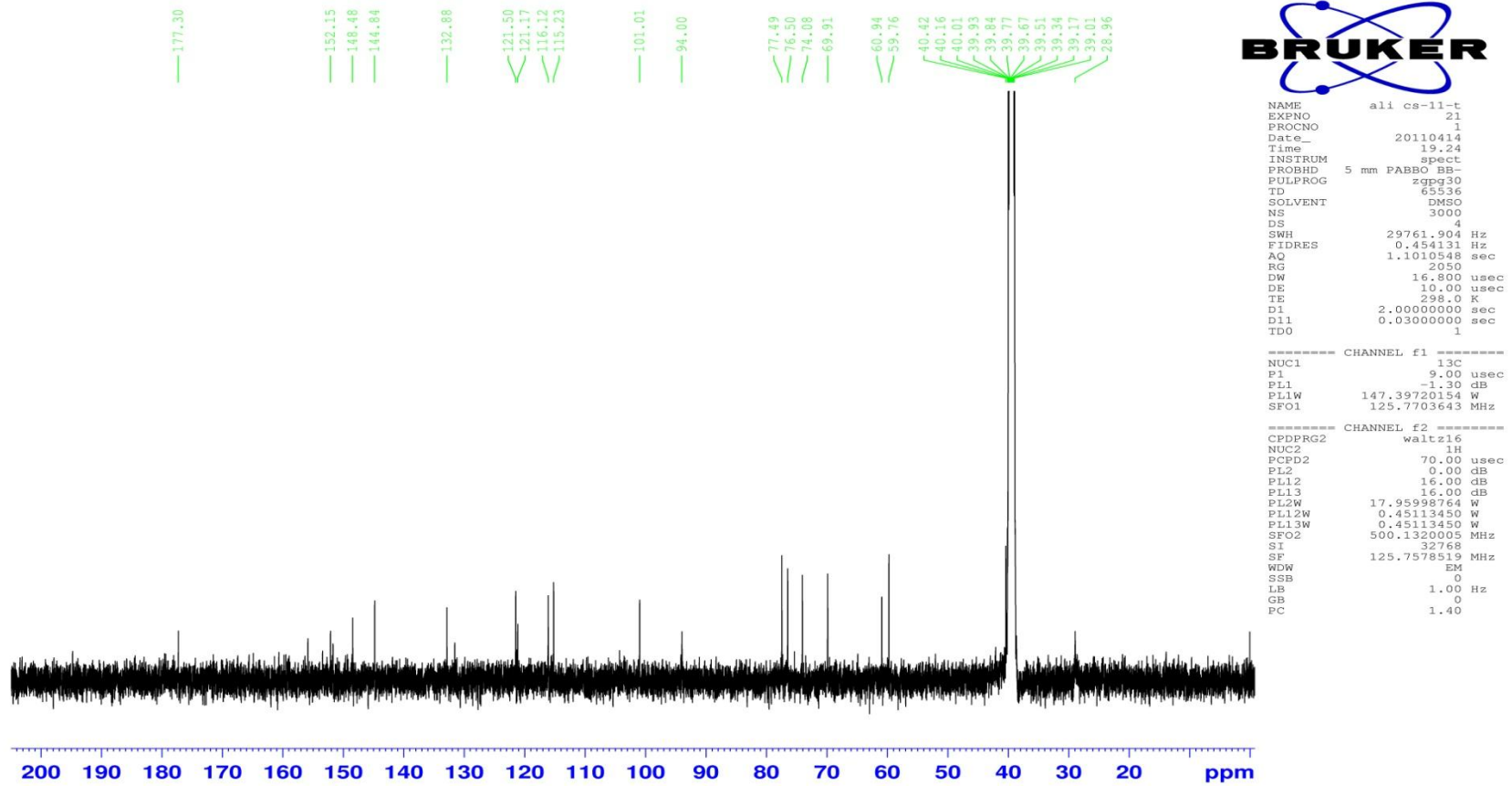
Şekil 11. CST-2 bileşiğine ait metanol ve farklı kayma belirteçleriyle alınan UV spektrumları



Şekil 12. CST-2 bileşiğine ait ^1H -NMR (500 MHz, DMSO-d_6) spektrumu

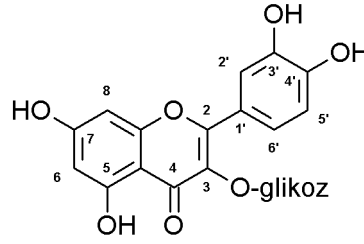


Şekil 13. MestReNova programı kullanılarak CST-2 bileşiğine ait ^1H -NMR sinyallerinin ve yarılmalarının büyütülmüş durumları



Şekil 14. CST-2 bileşiğine ait ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) spektrumu

CST-3 Bileşiği: Kersetin 3-O-β-glikozit (İzokersitrin)



Kersetin-3-O-β-glikozit

Şekil 15. CST-3 bileşiğinin molekül yapısı

CST-3 bileşiği, sarı renkli amorf bir bileşik olup İTK plak üzerinde çeşitli reaktifler püskürtülmeden önce ve püskürtüldükten sonra verdiği renkler aşağıdaki gibidir.

Renk reaksiyonları

UV(gün ışığı): Sarı

UV(254nm): Mor

UV(366nm): Mor - (3-OH serbest değil ve 5-OH serbest)

NH₃ buharı (366nm): Koyu kahverengi

NA (366 nm): Sarı-Turuncu- (3' - 4' OH)

FeCl₃ (gün ışığı): Yeşil

KOH (gün ışığı): Sarı

Kromatografik verileri:**Tablo 22.** İTK plak üzerinde çeşitli çözücü sistemlerinde yürütülen CST-3 bileşiğine ait Rf değerleri

Hareketli faz sistemi	Rf değerleri
Toluen: Aseton: Formik asit (5:5:1)	0.24
Kloroform:Metanol:Su (40:10:1)	0.35
Metanol: Asetik asit: Su (18:1:1)	0.85
Etil asetat: Formik asit : Su (8:1:1)	0.58
Etil asetat: Formik asit: Asetik asit: Su (100:11:11:26)	0.83
Etil asetat: Metil Etil Keton: Formik asit:Su (5:3:1:1)	0.81
Etil asetat: Metil Etil Keton: Formik asit: Su (10:3:1:1)	0.47
Etil asetat: Metil Etil Keton: Formik asit: Su (20:1:1:1)	0.28

Tablo 23. Whatman No:1 kağıt üzerinde çeşitli çözücü sistemlerinde yürütülen CST-3 bileşiğinin taşıdığı şeker ile şahit şekerlere ait Rf değerleri

Bileşikler	Rf değerleri	
	Etil asetat: Piridin: Su (12:5:4)	n-Bütanol: Asetik asit: Su (4:1:5)
CST-3 bileşiğine ait şeker	0.62	0.28
Glikoz	0.61	0.31
Galaktoz	0.53	0.26
Ramnoz	0.87	0.51
Ksiloz	0.74	0.40
Arabinoz	0.64	0.34

UV spektrum verileri

Tablo 24. CST-3 bileşiğine ait UV spektrum değerleri

Kullanılan çözücü ve kaydırma reaktifleri	Bant II (λ_{max} nm)	Bant I (λ_{max} nm)	Yorum
MeOH	257,268(om)	355	Flavonol
MeOH+NaOMe	272	336(om),407↑	4'-OH, 7-OH
MeOH+AlCl ₃	276,304(om)	431	5-OH
MeOH+AlCl ₃ +HCl	270,300(om)	365,400(om)	Orto dihidroksi
MeOH+NaOAc	274	334(om), 393	7-OH, 4'-OH
MeOH+NaOAc+H ₃ BO ₃	263	376	Orto dihidroksi

Yukarıdaki UV değerlerini analiz edecek olursak (165);

➤ Bileşiğe ait MeOH spektrumunun Band I değerinin 355 nm’de çıkması, yapıda, 3-(O) fonksiyonunun olduğunu ve büyük olasılıkla bir flavonol olduğuna işaret eder.

➤ Molekülün NaOMe spektrumuna ait verilere bakıldığında, absorpsiyon şiddetinde bir artışla birlikte 52 nm’lik bir batokromik kayma görülmesi, yapının C-4' pozisyonunda OH’ın serbest olduğunu gösterir. Ayrıca bir süre beklendikten sonra çekilen NaOMe spektrumunda herhangi bir dekompozisyon olmaması, C-3 pozisyonundaki OH’ın serbest olmadığını gösterir (Metoksi, şeker vb. gruplar olabilir).

➤ Bileşiğin NaOAc spektrumuna ait Band II’nin, MeOH Band II’sine göre 17 nm’lik bir batokromik kayma meydana getirmesi, C-7 pozisyonundaki hidroksil grubunun serbest olduğunu gösterir. Ayrıca Band I’nin NaOMe’in Band I’yle benzerlik göstermesi de C-4' pozisyonundaki OH’ın bir kez daha serbest olduğunu kanıtlar.

➤ NaOAc/H₃BO₃ ve MeOH spektrumlarının Band I değerlerine bakıldığında; MeOH’ün Band I’nin, NaOAc/H₃BO₃ varlığında 21 nm’lik bir batokromik kayma yapması, yapının B halkasında orto dihidroksi gruplarının olduğunu gösterir.

➤ AlCl_3 spektrumuna ait Band I'de, AlCl_3/HCl varlığında 31 nm 'lik bir hipsokromik kayma olması, bileşiğin B halkasında bir orto dihidroksi grubun varlığını gösterir.

➤ MeOH Band I'ine göre AlCl_3 spektrumunun Band I'inde görülen bir batokromik kaymanın yanısıra asit ilavesi ile spektrumun MeOH spektrumuna benzememesi yapıda 5-OH'ın serbest olduğunu,

➤ AlCl_3/HCl spektrumuna ait Band Ia'nın MeOH spektrumuna ait Band I'e göre 45 nm'lik bir batokromik kayma yapması, yapının 5-OH ve 3-OR yapısında bir flavonol olduğunu gösterir.

Ayrıca bileşiğin hidrolizinin ardından aglikon yapısının UV spektrumunu değerlendirildiğinde;

➤ Aglikonun MeOH spektrumunun (256, 295(om), 371 nm) Band I'inin, glikozitin Bant I'ine göre (355 nm), 16 nm batokromik kayma yapmış olması ve 3-OH'ı serbest flavonollere özgü aralıkta çıkmış olması (352-385nm) yapının C-3 pozisyonuna hidrolizden önce asitle hidroliz olabilecek bir grubun yani şekerin bağlı olabileceğini,

➤ Bileşiğin NaOMe'le hemen alınan spektrumunda Bant I'in (416 nm) MeOH Band I'ine göre absorpsiyon şiddetinde bir artışla beraber 45 nm'lik batokromik kayma yapması 4'-OH grubunun serbest olduğunu,

➤ 5 dakika bekledikten sonra çekilen NaOMe spektrumunda Bant I (332 nm (dekom.)) ve Bant II' nin (243(om)) bozunmaya uğraması, B halkasındaki 3'-4' OH gruplarıyla etkileşen 3-OH grubunun açığa çıktığını dolayısıyla hidrolizle bu pozisyonlardan ayrılan bir şeker yapısının olduğunu gösterir.

CST-3 bileşiğine ait UV spektrumları Şekil 16'de gösterilmiştir.

Molekülün yapısı, $^1\text{H-NMR}$ ile desteklenmiştir.

Tablo 25. CST-3 bileşğine ait ¹H-NMR değerleri (DMSO-d₆; 500 MHz)

H	δH ppm, J Hz
Aglikon	
2	
3	
4	
5	
6	6.18 d (J=1.8 Hz)
7	
8	6.40 d (J=1.8 Hz)
9	
10	
1'	
2'	7.58 ^Φ
3'	
4'	
5'	6.84 d (J=9 Hz)
6'	7.57 ^Φ
Glikoz	
1''	5,46 d (J=7.4 Hz)
2''	
3''	
4''	3.05-3.75 m
5''	
6''	

^Φ Sinyal örtüşmesi nedeniyle J değeri ölçülememiştir.

CST-3 bileşiğine ait ^1H -NMR spektrum verileri değerlendirildiğinde (165);

➤ 6.18 ve 6.40 ppm'de 1.8 Hz'lik J değerine sahip iki dublet piki görülür. Bu dubletler C-6 ve C-8'e bağlı protonlara ait olmalıdır.

➤ C-5' protonuna ait pik 9 Hz'lik bir etkileşim sabitiyle 6.84 ppm'de görülmektedir. 7.58 ve 7.57 ppm'de görülen pikler C-2' ve C-6' protonlarına ait olup sinyaller üst üste çakıştığı için J değerleri ölçülememiştir.

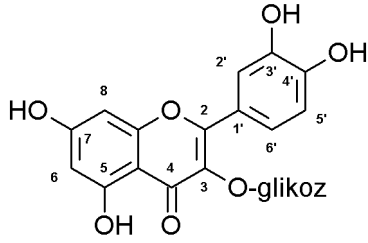
➤ Spektrum dikkatle incelendiğinde, 5,54 ppm'de bir dubletle beraber 3.75-3.05 ppm arasında multiple yarılmaların olması, moleküle bağlı bir şeker grubunun olduğunu gösterir. 5,54 ppm'de belirgin bir dublet yarıma görülmesi ve bu yarımanın şekerin C-1" protonunun C-2" protonuyla diaksiyal etkileşiminden kaynaklanan 7.4 Hz'lik dublet yarıma şeklinde olması, yapıya β -pozisyonundan bağlı bir şekerin olduğunu kanıttır.

CST-3 bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumları Şekil 17-18'de gösterilmiştir.

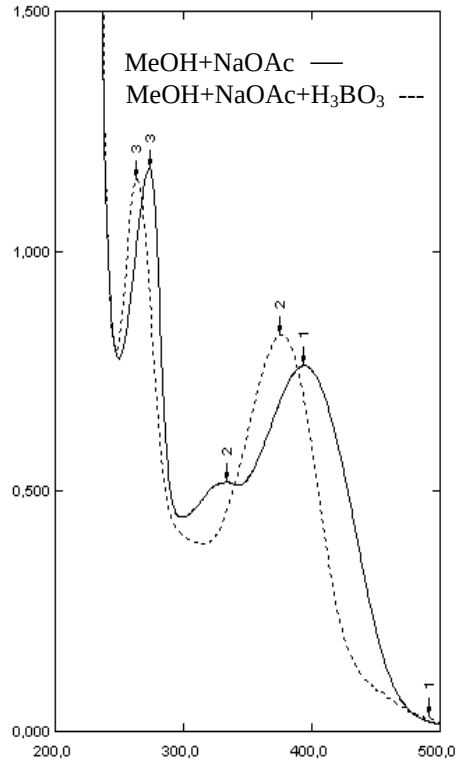
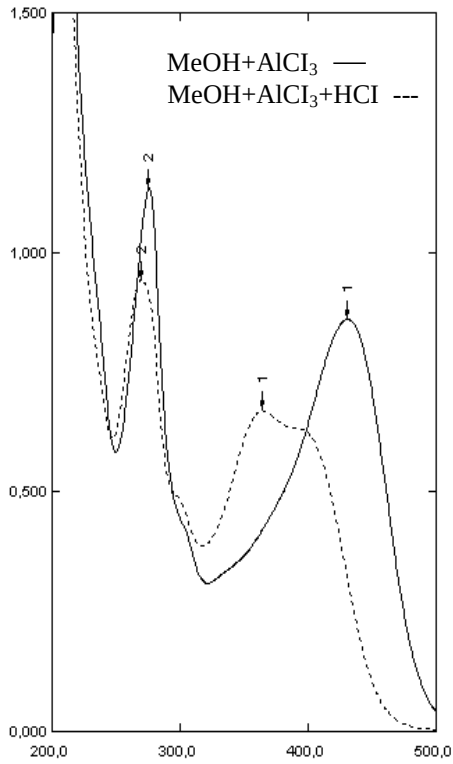
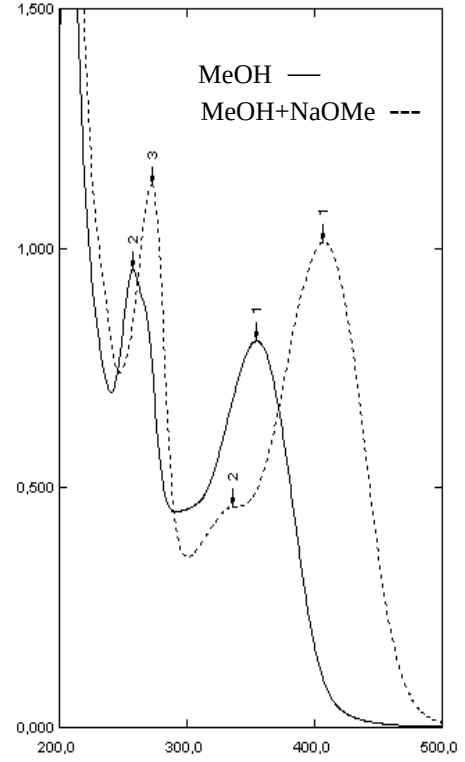
Bileşiğin yapısında taşıdığı şeker molekülünün glikoz olduğu şahit şekerlerle birlikte yapılan kağıt kromatografisinde Rf değerlerinin karşılaştırılması yoluyla ortaya çıkarılmıştır.

Son olarak yapının Kersetin 3-O- β -glikozit olduğu şahit örnekle yapılan İTK analiziyle de kanıtlanmıştır.

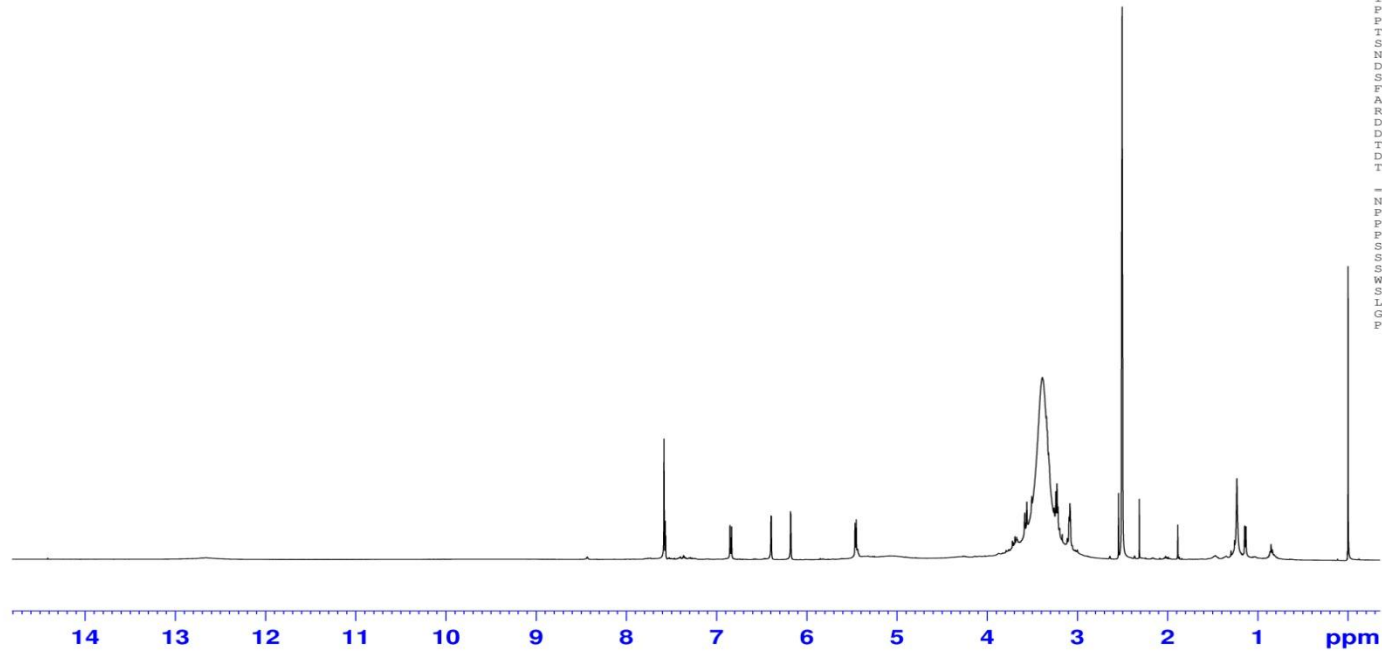
CST-3 bileşiğine ait tüm bu verilerin değerlendirilmesi sonucunda yapının Kersetin 3-O- β -glikozit olduğu ortaya çıkarılmış olup literatürde Kersetin 3-O- β -glikozit bileşiğine ait verilerle de örtüştüğü görülmüştür (94,178,179).



Kersetin-3-O- β -glikozit



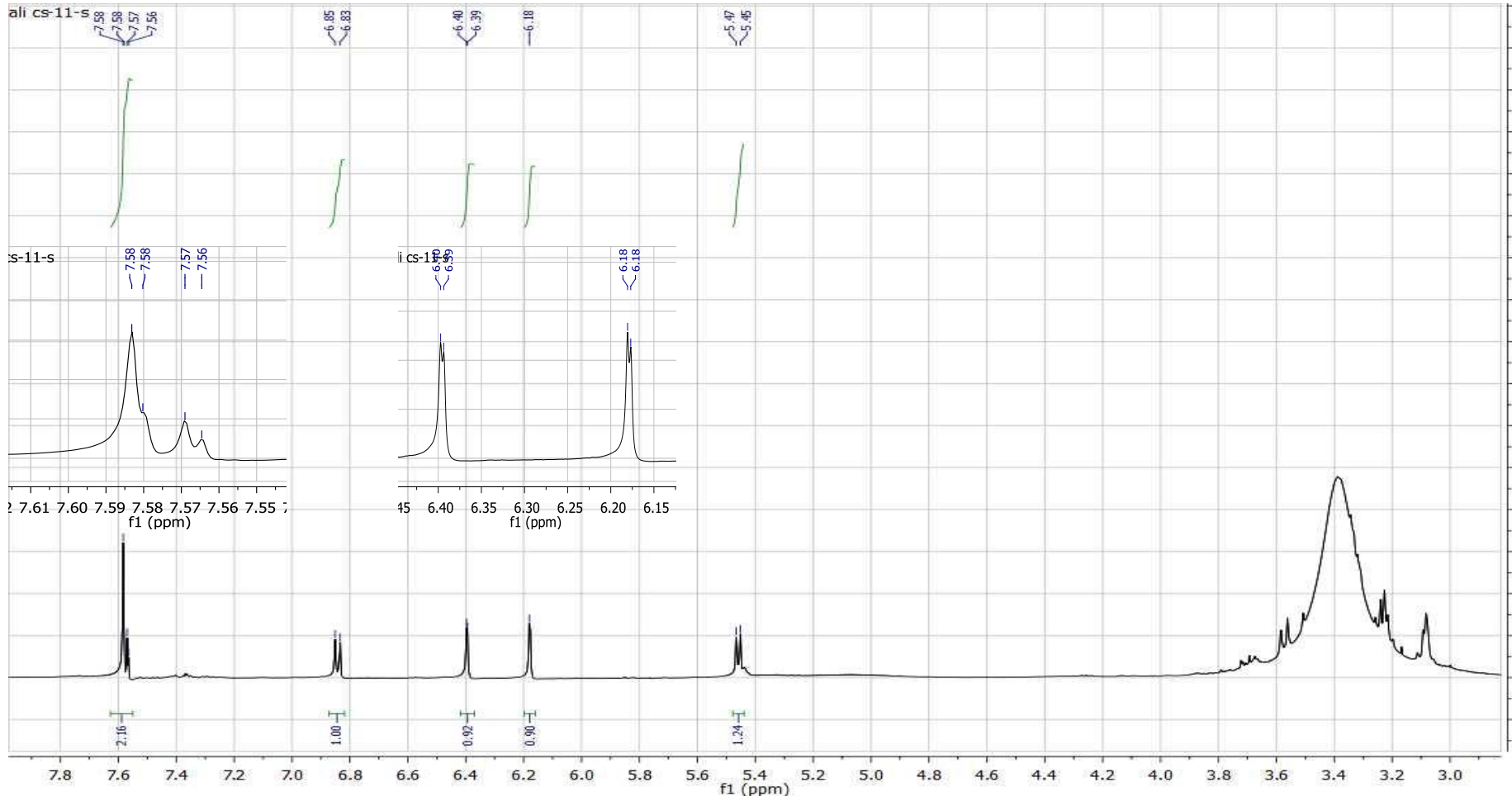
Şekil 16. CST-3 bileşiğine ait metanol ve farklı kayma belirteçleriyle alınan UV spektrumları



```
NAME      ali cs-11-s
EXPNO      10
PROCNO      1
Date_      20110407
Time       15.50
INSTRUM     spect
PROBHD      5 mm PABBO BB-
PULPROG     zg30
TD          65536
SOLVENT     DMSO
NS          200
DS          0
SWH         10330.578 Hz
FIDRES      0.157632 Hz
AQ          3.1719923 sec
RG          161
DW          48.400 usec
DE          10.00 usec
TE          292.8 K
D1          2.00000000 sec
TD0         1

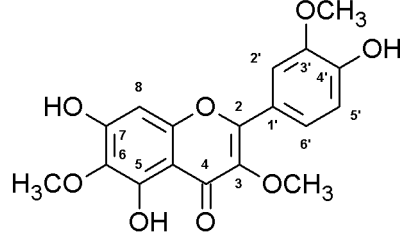
----- CHANNEL f1 -----
NUC1        1H
P1          11.50 usec
PL1         0.00 dB
PL1W        17.95998764 W
SF01        500.1330985 MHz
SI          32768
SF          500.1300022 MHz
WDW         EM
SSB         0
LB          0.30 Hz
GB          0
PC          1.00
```

Şekil 17. CST-3 bileşiğine ait ^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) spektrumu



Şekil 18. MestReNova programı kullanılarak CST-3 bileşiğine ait ^1H -NMR sinyallerinin ve yarılmalarının büyütülmüş durumları

CST-4 Bileşiği: Jaceidin



Jaceidin

Şekil 19. CST-4 bileşiğinin molekül yapısı

CST-4 bileşiği, sarı renkli amorf bir bileşik olup İTK plak üzerinde çeşitli reaktifler püskürtülmeden önce ve püskürtüldükten sonra verdiği renkler aşığıdaki gibidir.

Renk reaksiyonları

UV(gün ışığı): Sarı

UV(254nm): Mor

UV(366nm): Mor - (3-OH serbest değil ve 5-OH serbest)

NH₃ buharı (366nm): Koyu sarı - (4'- OH serbest)

NA (366 nm): Sarı-kahverengi - (4'- OH serbest)

FeCl₃ (gün ışığı): Yeşil

KOH (gün ışığı): Sarı

Kromatografik verileri:

Tablo 26. İTK plak üzerinde çeşitli çözücü sistemlerinde yürütülen CST-4 bileşiğine ait Rf değerleri

Hareketli faz sistemi	Rf değerleri
Petrol eteri: Etil Asetat (3:1)	0.37
Toluen: Aseton (5:1)	0.27
Kloroform: Metanol (49:1)	0.31
Kloroform: Etanol (15:1)	0,67

UV spektrum verileri

Tablo 27. CST-4 bileşiğine ait UV spektrum değerleri

Kullanılan çözücü ve kaydırma reaktifleri	Bant II ($\lambda_{\max}$ nm)	Bant I ($\lambda_{\max}$ nm)	Yorum
MeOH	256, 271	352	Flavonol
MeOH+NaOMe	272	336, 411↑	4'-OH, 7-OH
MeOH+AlCl ₃	268, 279(om), 300(om)	382	5-OH
MeOH+AlCl ₃ +HCl	265, 281	369, 407(om)	Orto dihidroksi yok
MeOH+NaOAc	274, 322	401	7-OH, 4'-OH
MeOH+NaOAc+H ₃ BO ₃	259, 270,	356	Orto dihidroksi yok

Yukarıdaki UV değerlerini incelendiğinde (165);

➤ Bileşiğin MeOH'de çekilen spektrumunun Band I'ine ait değer 352 nm çıkması, muhtemelen yapının 3-(O) grubuna sahip olan flavonol yapısında bir bileşik olduğunu,

➤ Band II'ye ait bir omuzla birlikte iki absorpsiyon pikinin görülmesi (256, 271(om)) molekülün B halkasında 3'-4' oksijenliliğin var olduğunu,

➤ NaOMe’de alınan spektrumun Band I’ine bakıldığında MeOH’e göre (Band I) absorpsiyon şiddetinde artışla beraber 59 nm’lik batokromik bir kayma olması, yapının 4'-OH'ının serbest olduğunu ve 5 dakika sonra tekrar çekilen spektrumda MeOH bandlarında herhangi bir dekompozisyon olmaması C-3 karbonuna bağlı serbest bir OH grubunun yokluğunu ve Band I’de omuz şeklinde ikinci bir bandın (336nm) oluşması C-7’ye bağlı serbest bir hidroksil grubunun olduğunu,

➤ NaOAc’la çekilen spektrumun Band II’sinde MeOH’e göre (Band II) 18 nm’lik bir kayma olması molekülün C-7 pozisyonunda serbest bir OH grubu bulunduğunu, bir süre bekledikten sonra tekrar çekilen NaOAc spektrumunda herhangi bir dejenerasyon olmaması , yapının 5,6,7; 5,7,8 veya 3,3',4' hidroksil gruplarının herhangi birinden (son verilen grupta C-3' pozisyonu metoksi olabilir) oluşmadığını,

➤ NaOAc/H₃BO₃ ve MeOH spektrumlarının Band I değerlerine bakıldığında; MeOH’ün Band I’inin NaOAc/H₃BO₃ varlığında 4 nm’lik bir batokromik kayma yapması, yapının B halkasında orto dihidroksi grubu bulunmadığını,

➤ MeOH Band I’ine göre AlCl₃ spektrumunun Band I’inde görülen bir batokromik kaymanın yanısıra asit ilavesi ile spektrumun MeOH spektrumuna benzememesi yapıda 5-OH’ın serbest olduğunu,

➤ AlCl₃/HCl spektrumuna ait Band Ia’nın, AlCl₃ spektrumuna ait Band I’e göre hipsokromik kayma yapmaması, yapının B halkasında orto dihidroksi gruplarının olmadığını,

➤ AlCl₃/HCl varlığında çekilen spektrumdaki Band Ia’nın MeOH’e (Band I) göre 55 nm batokromik kayma yapmış olması, bileşiğin 5-OH ve 3-OR yapısında bir flavonol olabileceğini gösterir.

➤ Ayrıca yukarıda yapısı aydınlatılan glikozit yapısındaki CST-1 bileşiğinin hidrolizi sonucu oluşan aglikon yapısındaki bileşik ile CST-4 bileşiğinin hem kayma belirteçleriyle çekilen UV değerlerinin birbiriyle örtüştüğü (Değerler CST-1 bileşiğinin yapısının aydınlatılması kısmında belirtildi.) hem de İTK analizi neticesinde aynı R_f değerine sahip oldukları görüldü (R_f:0.67).

Bu sonuç CST-4 bileşiğinin, glikozit yapısındaki CST-1 bileşiğinin aglikonu olduğunun ispatı olup aynı zamanda yapının Jaceidin olduğunu gösterir.

CST-4 bileşiğine ait UV spektrumları Şekil 20’de gösterilmiştir.

Molekülün yapısı, ¹H-NMR, HSQC ve HMBC verileriyle desteklenmiştir.

Tablo 28. CST-4 bileşiğine ait ¹H-NMR değerleri (CDCl₃; 500 MHz)

H	δH ppm, J Hz
Aglikon	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	6.58 s
9	
10	
1'	
2'	7.71 ^Φ
3'	
4'	
5'	7.07 d (J= 8,2 Hz)
6'	7.69 ^Φ
OCH3	3.88 s
OCH3	4.01 s
OCH3	4.07 s

^Φ Sinyal örtüşmesi nedeniyle J değeri ölçülememiştir.

¹H-NMR spektrumu incelendiğinde (165);

➤ 3.88, 4.01 ve 4.07 ppm’de görülen ve her biri yaklaşık üç protona karşılık gelen singlet sinyaller C-3, C-6 ve C-3' karbon atomlarına bağlı metoksi gruplarına ait protonlardır. Bu sinyallerin yerleri HMBC ve HSQC spektrumlarıyla ortaya çıkarılmıştır. CST-4 bileşiğinin molekül yapısına bakıldığında metoksi protonlarının iki veya üç bağ üzerinden uzak etkileşim gösterecekleri karbonların sırasıyla C-3, C6 ve C-3' karbonları oldukları görülür. HMBC spektrumuna göz atıldığında 3.88 ppm’de bulunan metoksi protonlarına ait sinyalin tek bir etkileşim yaptığı görülür. Molekül yapısına dikkatle bakıldığında bu etkileşimi verebilecek tek yer C-3 karbonuna bağlı metoksi protonlarıdır. Dolayısıyla bu sinyal C-3 karbonuna bağlı metoksi protonlarına ait olmalıdır. HMBC spektrumunda yaklaşık 130 ppm’de görülen karbon sinyalinin hem 6,58 ppm’deki singlet H-8 protonuyla hem de 4,07 ppm’deki metoksi protonlarıyla etkileşim halinde olduğu görülür. Dolayısıyla böyle bir etkileşim yapabilecek protonlar C-6 karbonuna bağlı metoksi protonları olacaklardır. 4,01 ppm’deki diğer sinyal ise C-3' metoksi protonlarına ait olacaktır.

➤ Tahmini molekül yapısında singlet vermesi gereken tek proton A halkasındaki C-8 atomuna bağlı H-8 protonudur. 6.58 ppm’de singlet olarak gözükken sinyal H-8 protonuna ait olmalıdır. 6.51 ve 6.01 ppm’de singlet olarak gözükken piklerin safsızlık olduğu dötero asetonda çekilen ¹H-NMR ve dötero kloroformda çekilen HSQC (protonun kimyasal kaymasıyla, doğrudan bağlı olduğu karbon arasındaki kimyasal kayma arasındaki-yani tek bağ üzerinden-ilişkiyi gösterir) spektrumlarıyla doğrulanmıştır (Sadece HSQC spektrumu tezde verilmiştir).

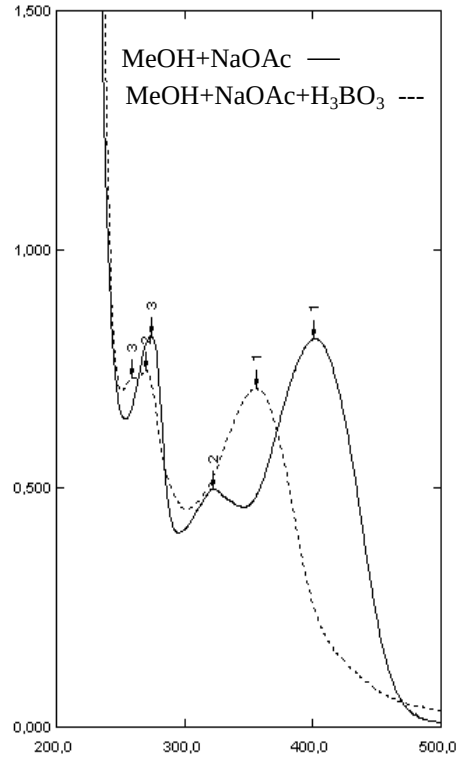
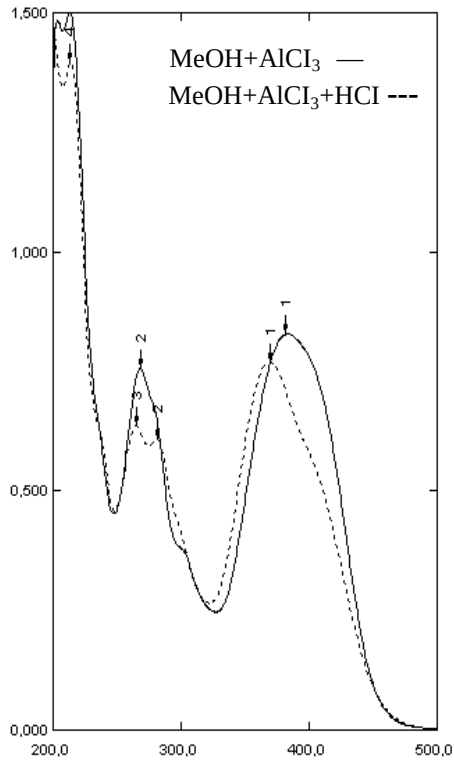
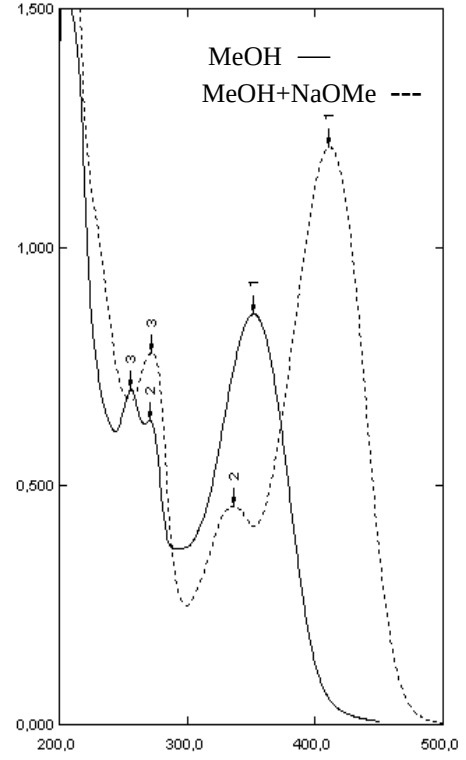
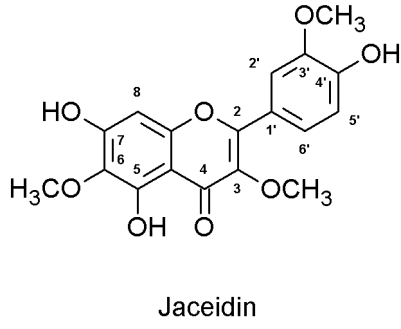
➤ 3'-4' pozisyonunda oksijenli substitüentler taşıyan flavonollerin C-5' proton sinyali, 6.7-7.1 ppm arasında ve 8,5 Hz’lik bir J değerine sahip dublet olması beklenir. Dolayısıyla 7.07 ppm’de çıkan ve H-6' protonuyla orto etkileşiminden kaynaklanan 8.2 Hz’lik bir dublet yarılma gösteren pik, C-5' karbonuna bağlı proton sinyalini gösterir.

➤ H-2' ve H-6' protonlarına ait sinyaller ise sırasıyla 7.71 ve 7.69 ppm’de gözükürler. Sinyallerin örtüşmesi nedeniyle j değerleri hesaplanamamıştır.

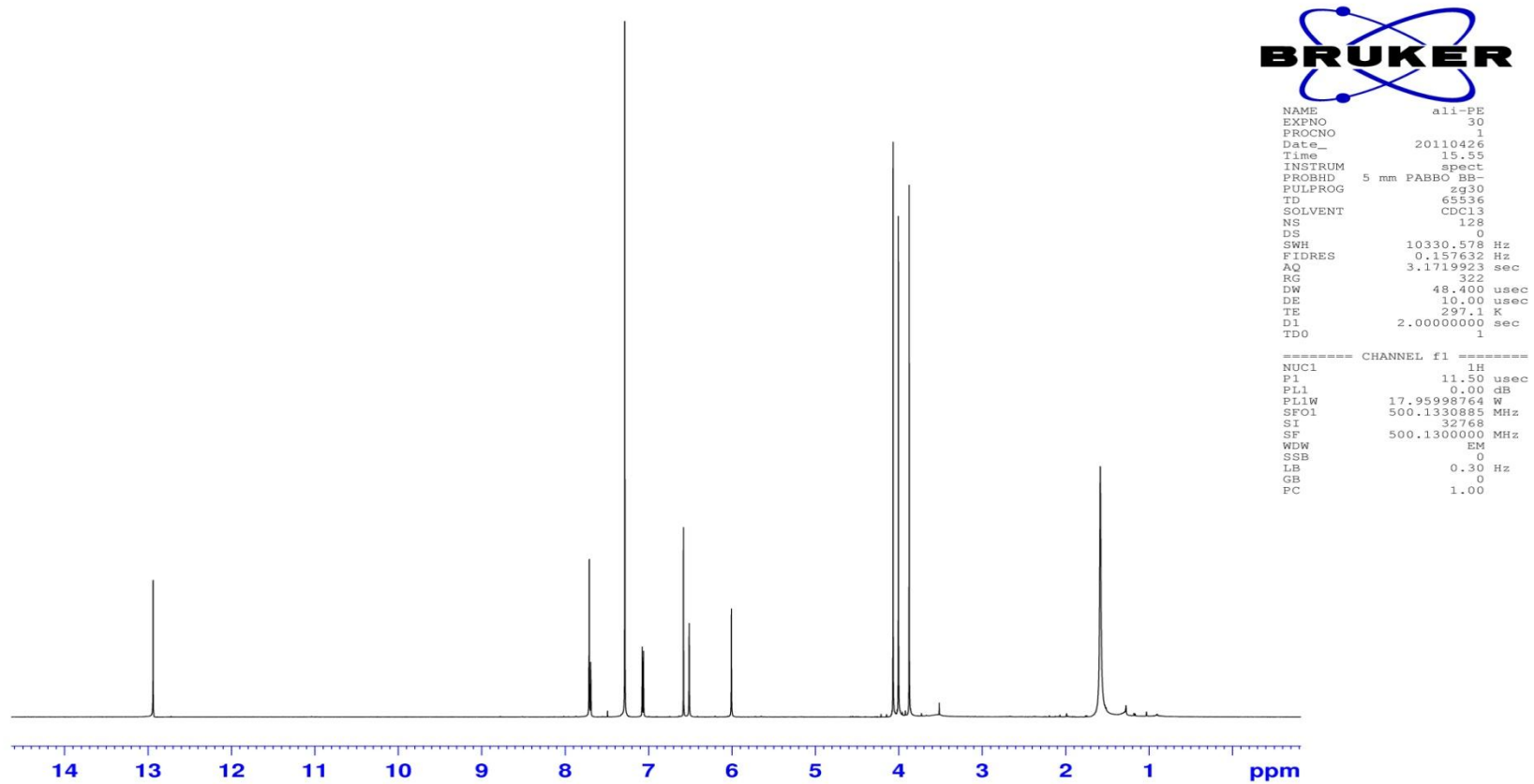
➤ 12.93 ppm’de gözükken sinyal, C-5 karbonuna bağlı olan hidroksil grubunun karbonil grubuyla yapmış olduğu hidrojen bağına aittir.

CST-4 bileşiğine ait ^1H -NMR, HSQC ve HMBC spektrumları Şekil 21-22-23-24-25-26’da gösterilmiştir.

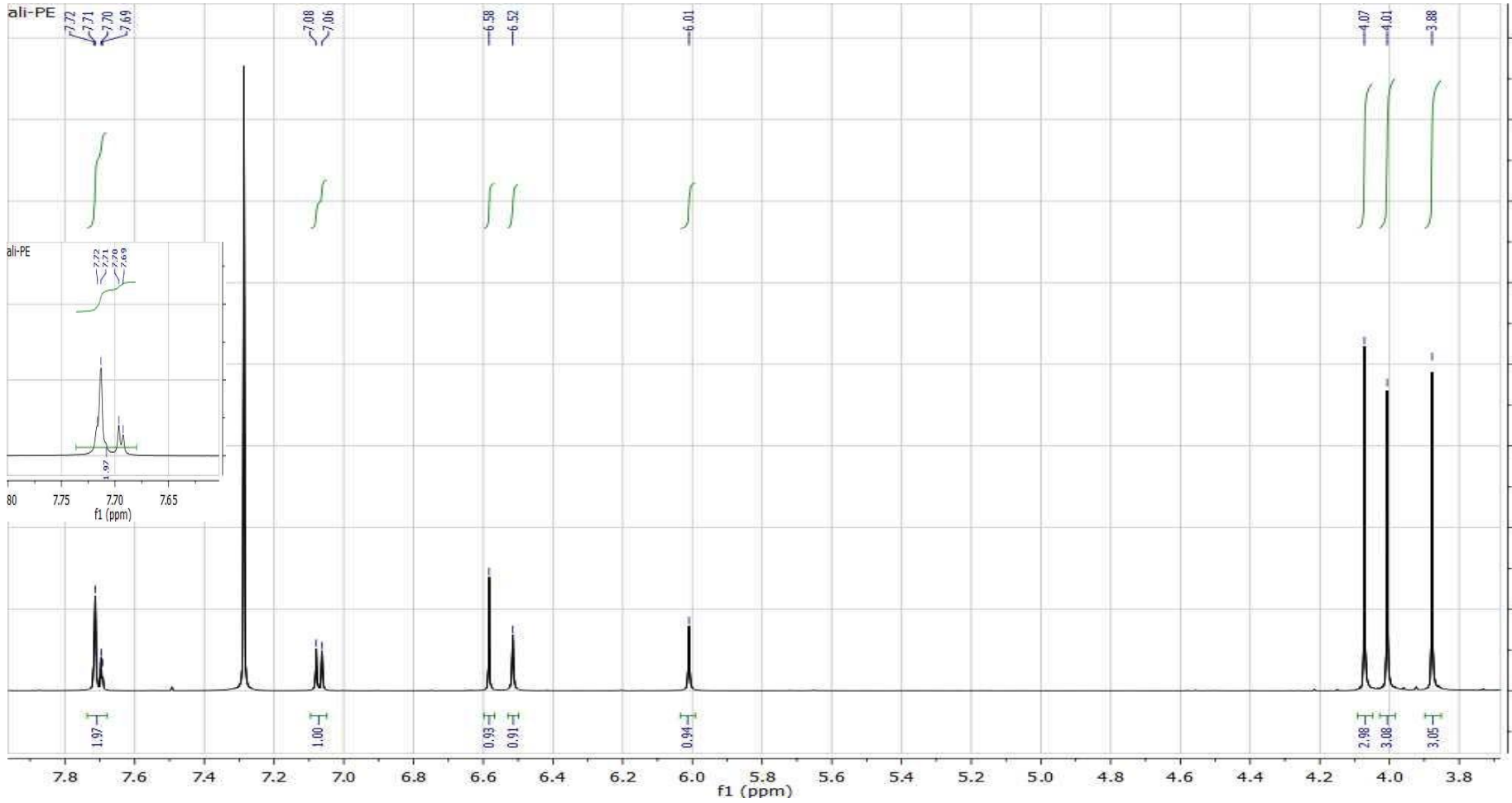
CST-4 bileşiğine ait tüm bu verilerin değerlendirilmesi sonucunda yapının Jaceidin olduğu ortaya çıkarılmış olup literatürde Jaceidin bileşiğine ait değerlerle de örtüştüğü görülmüştür(165, 180).



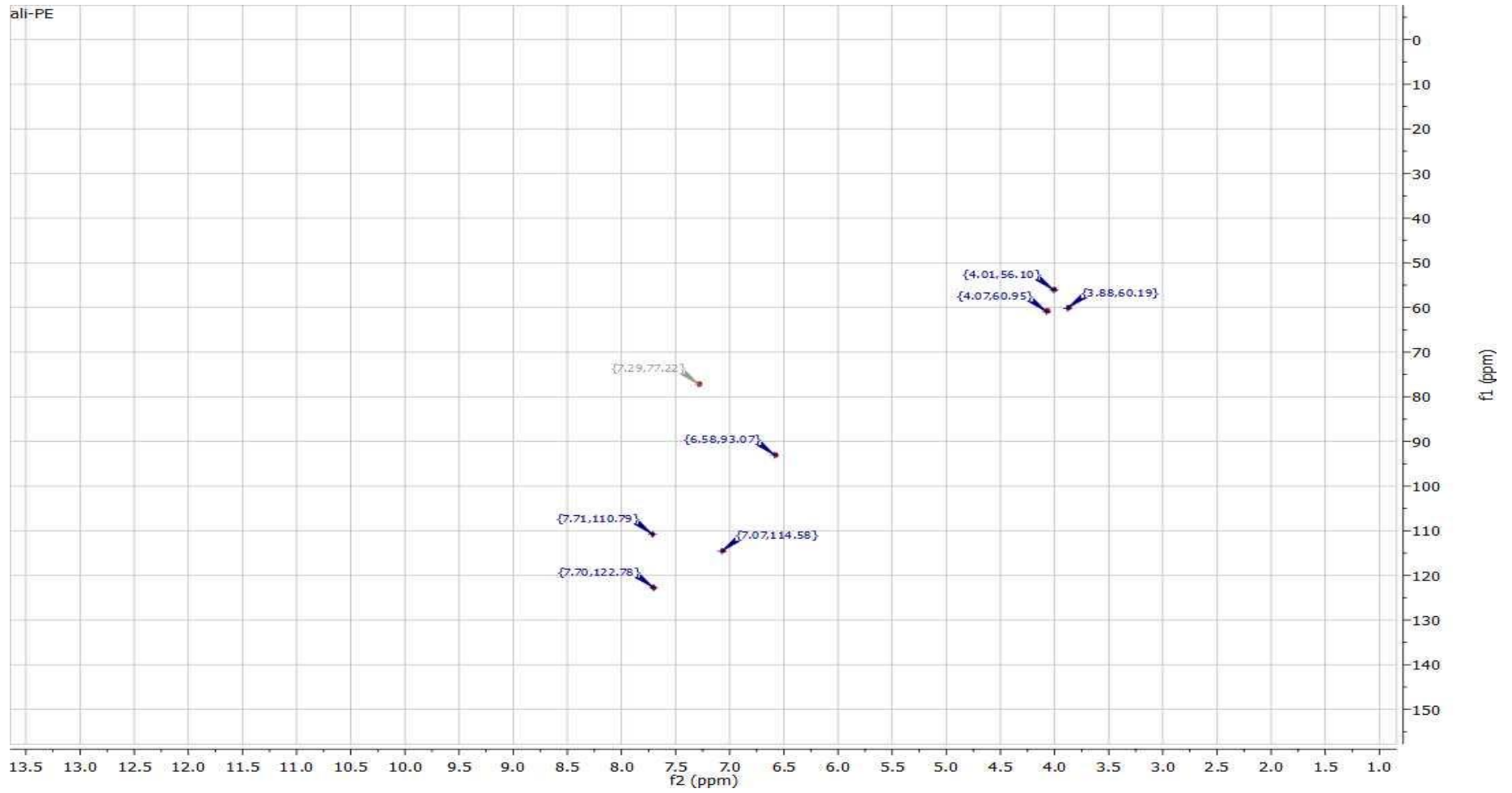
Şekil 20. CST-4 bileşiğine ait metanol ve farklı kayma belirteçleriyle alınan UV spektrumları



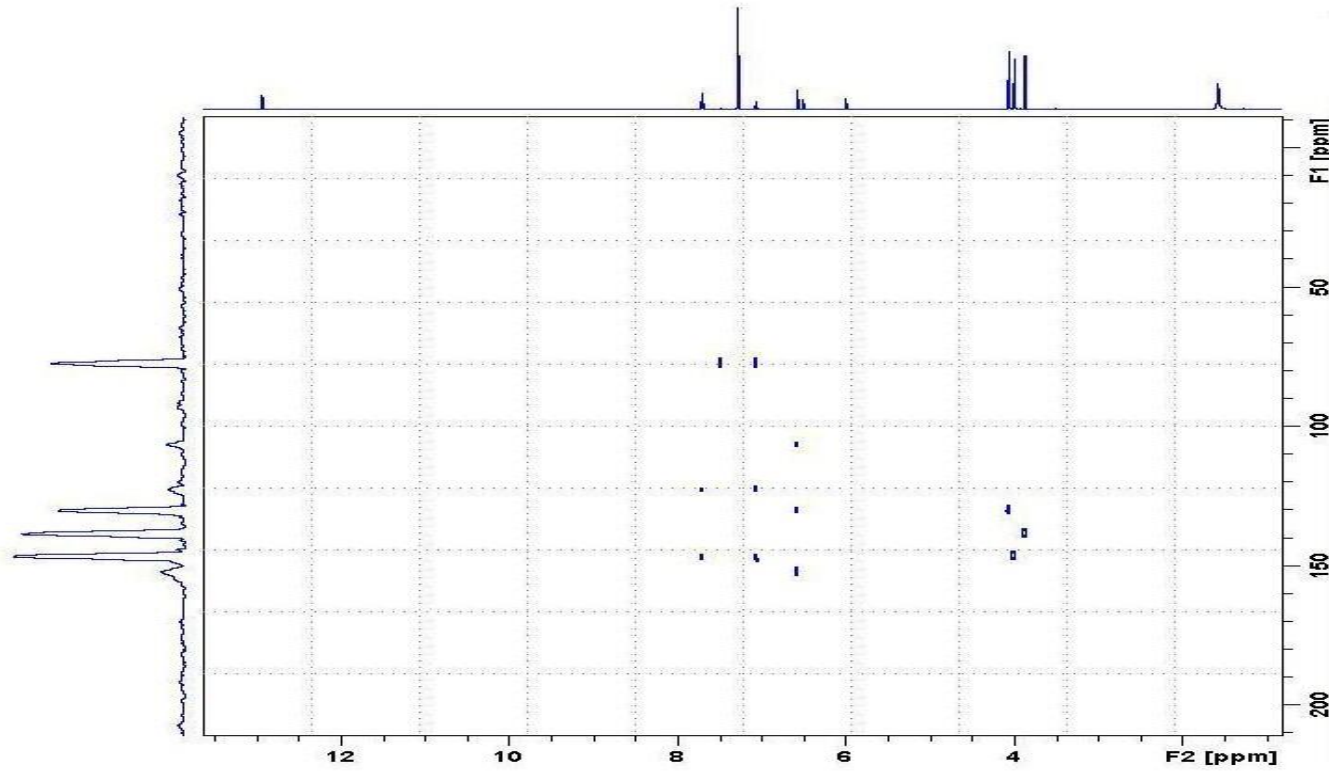
Şekil 21. CST-4 bileşiğine ait ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) spektrumu



Şekil 22. MestReNova programı kullanılarak CST-4 bileşiğine ait ^1H -NMR sinyallerinin ve yarılmalarının büyütülmüş durumları



Şekil 24. MestReNova programında CST-4 bileşiğine ait HSQC spektrumundaki kimyasal kayma değerleri



```

[NAME] al i-PE
[EXPNO] 40
[PROCNO] 1
[Date_] 20110504
[Time] 16.12
[INSTRUM] spect
[PROBHD] 5 mm PABBO ES-
[PULPROG] hmbcgp1pndqf
[TD] 4096
[SOLVENT] CDCl3
[NS] 8
[DS] 16
[SWH] 6410.256 Hz
[FIDRES] 1.565004 Hz
[AQ] 0.3195380
[RG] 20.50
[DW] 76.000 usec
[DE] 10.00 usec
[TE] 298.2 K
[CMST2] 145.0000000
[CMST13] 10.0000000
[D0] 0.00000300 sec
[D1] 1.42505500 sec
[D2] 0.00344625 sec
[D5] 0.05000000 sec
[D15] 0.00200000 sec
[IN0] 0.00001720 sec

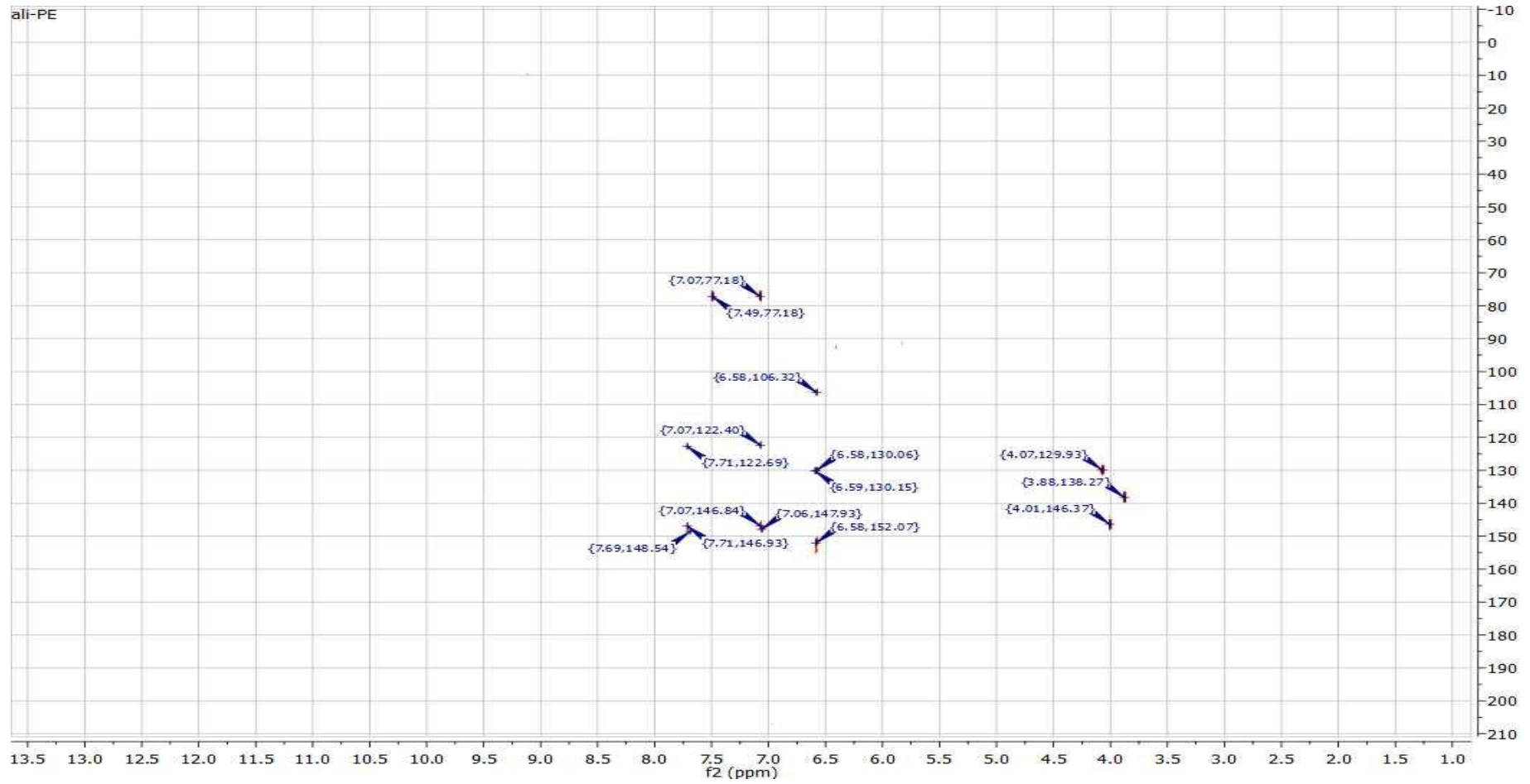
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 11.50 usec
P2 23.00 usec
PL1 0.00 dB
PL12 17.95992764 dB
SFO1 500.1326194 MHz

===== CHANNEL f2 =====
NUC2 13C
P3 9.00 usec
P4 1.20 dB
PL32 147.09720154 dB
SFO2 125.7703443 MHz

===== GRADIENT CHANNEL =====
GPNAM1 SINE.100
GPNAM2 SINE.100
GPNAM3 SINE.100
GPZ1 50.00 *
GPZ2 30.00 *
GPZ3 40.10 *
P15 1000.00 usec
MD0 2
TD 91
SFO1 125.7703 MHz
FIDRES 306.955750 Hz
[SW] 222.095 ppm
[FMODE] QF
SI 2048
SF 500.1300000 MHz
WDW SINE
SSB 0
LB 0.00 Hz
GB 0

```

Şekil 25. CST-4 bileşiğine ait HMBC spektrumu



Şekil 26. MestReNova programında CST-4 bileşiğine ait HMBC spektrumundaki kimyasal kayma değerleri

7. TARTIŞMA VE SONUÇ

Asteraceae familyasının bir üyesi olan *Centaurea stenolepis* türü ile ilgili yapmış olduğumuz literatür taramasında, sadece uçucu yağları üzerinde bir çalışmaya rastladığımız bu türün flavonoidal bileşiklerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu doğrultuda, bitkiden biri aglikon (Jaceidin) diğerleri glikozit (Jacein, Patuletin 3-0- β -glikozit, Kersetin 3-0- β -glikozit) olmak üzere toplam dört adet flavonol yapısında bileşikler izole edilmiştir. Patuletin 3-0- β -glikozit dışındaki flavonoidal bileşikler *Centaurea* türlerinden (Jaceidin *C. bracteata*, *C. moesiaca*, *C. salicifolia* türlerinden; Jacein *C. bracteata*, *C. isaurica* türlerinden; Kersetin 3-0- β -glikozit *C. isaurica*, *C. lippii*, *C. ruthenica* türlerinden) daha önce elde edilmişlerdir, ancak bu çalışmada izole edilen Patuletin 3-0- β -glikozit *Centaurea* cinsi için yenidir. Ayrıca Jacein etil asetat ekstresinde major flavonoit olarak bulunmuştur.

İzole edilen saf flavonoidal bileşiklerin yapıları, UV(MeOH ve kayma belirteçleri kullanılarak alınmış), NMR (^1H NMR, ^{13}C NMR, HSQC, HMBC) spektrumları ve şahit maddelerle yapılan İTK karşılaştırmaları ile aydınlatılmıştır.

Bitkinin kapitulumuz toprak üstü kısımları üzerinde yapılan fitokimyasal ön denemeler sonucunda ise flavon, saponin ve gallik tanen varlığına rastlanmıştır. Ayrıca drogda % 3,46 oranında nem, % 17,42 oranında ise kül bulunmuştur.

Bitkiden elde edilen çeşitli ekstraktlar üzerinde yapılan antioksidan ve antimikrobiyal aktivite deneylerinde en aktif ekstrenin etil asetat ekstresi olduğu görülmüştür. Antioksidan deneyinde etil asetat ekstresi, 1,29 mg/ml İK_{50} değeriyle hem ekstraktlar içinde en yüksek radikal süpürücü değerde bulunmuş hem de standart olarak kullanılan sentetik antioksidan BHT kadar etkin olduğu görülmüştür. Tıbbi tür olarak kabul edilen *C. cyanus* üzerinde anabilim dalımızda daha önce yapılan tez çalışmasında (87) bu türe ait etil asetat ekstresinin sadece *S. epidermidis* ve *S. aureus* suşlarına karşı antimikrobiyal etki gösterdiği görülürken *C. stenolepis*'e ait etil asetat ekstresinin ise kullanılan tüm mikroorganizmalara karşı önemli bir aktivite gösterdiği görülmüştür..

Ayrıca bu ekstrenin, toplam fenolik madde miktar tayini deneyinde de diğer ekstrelerden epeyce yüksek oranda (g ekstrede galik asite eşdeğer 107,30 mg) fenolik madde taşıdığı görülmüştür.

Sonuç olarak; oldukça aktif görülen *C.stenolepis* bitkisinin etil asetat ekstresi üzerinde, diğer in vitro antioksidan ve sitotoksik testler yapılmasının yanında in vivo deneylerin de yapılması gerekmektedir. Ayrıca bitkinin, kapitulum ve toprak üstü kısımlarının madde içerikleri açısından karşılaştırılması ve özellikle *Centaurea* türlerinde yoğun olarak bulunan seskiterpen laktonlar açısından da araştırılması yararlı olacaktır. Tüm bu çalışmaların tıbbi tür olarak kabul edilen *C.cyanus* bitkisiyle karşılaştırmalı olarak yapılması, bitkinin tıbbi açıdan değerlendirilmesinde daha yararlı olacaktır.

8. KAYNAKLAR

1. Davis PH. (1975). Flora of Turkey and the East Aegean Islands. Vol. 5, Edinburgh University Press, Edinburgh.
2. Davis PH, Mill RR, Tan K. (1988). Flora of Turkey and the East Aegean Islands (Supplement 1). PH Davis (Ed.), Vol. 10, Edinburgh University Press, Edinburgh.
3. Güner A, Özhatay N, Ekim T, Baser KHC. (2000). Flora of Turkey and the East Aegean Islands (Supplement 2). Vol. 11, Edinburgh University Press, Edinburgh.
4. Tuzlacı E. (2006). Türkiye Bitkileri Sözlüğü. Alfa Yayınları, İstanbul.
5. Bulut G, Tuzlacı E. (2009). Bozcaada'nın Çiçekleri ve Yararlı Bitkileri. Pigment Baskı Merkezi, İstanbul.
6. Tuzlacı E. (2007). Dekoratif Türkiye Bitkileri, Alfa Yayınları, İstanbul.
7. Tuzlacı E, İsbilen DFA, Bulut G. (2010). Turkish Folk Medicinal Plants, VIII:Lalapaşa(Edirne). *J Pharm Univ Mar*, 14; s. 47-52.
8. Baytop T. (1999). Türkiye'de Bitkilerle Tedavi, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul
9. Tuzlacı E. (2006). 'Şifa Niyetine' Türkiye'nin Bitkisel Halk İlaçları, Alfa Yayınları, İstanbul.
10. Arif R., Küpeli E., Ergun F. (2004). *Centaurea* L. türlerinin biyolojik aktivitesi (Derleme), GÜ, *Fen Bilimleri Dergisi*, 17(4): 149-164.
11. Djeddi S, Argyropoulou C, Skaltsa H. (2008). Secondary metabolites from *Centaurea grisebachii* ssp *grisebachii*. *Biochem Syst Ecol*, 36(5-6): p.336-339.
12. Trendafilova A, Todorova M, Banchewa S. (2007). Secondary metabolites from *Centaurea moesiaca*. *Biochem Syst Ecol*, 35(8): p. 544-548
13. Karamenderes C, Bedir E, Pawar R, Baykan S, Khan IA. (2007). Elemanolide sesquiterpenes and eudesmane sesquiterpene glycosides from *Centaurea hierapolitana*. *Phytochemistry*, 68(5): p. 609-615.
14. Mishio T, Honma T, Iwashina T. (2006). Yellow flavonoids in *Centaurea ruthenica* as flower pigments. *Biochem Syst Ecol*, 34(2): p. 180-184.
15. Ferguson CA, Nahar L, Finnie D, Kumarasamy Y, Reid R, Mir-Babayev NF, Sarker SD. (2003). *Centaurea scabiosa*: a source of dibenzylbutyrolactone lignans. *Biochem Syst Ecol*, 31(3): p. 303-305
16. Zapesochaya GG, Eustratova RI, Muhametzhonov MN. (1977). Methoxyflavones from certain *Centaurea* Species. *Khimiya Prirodnykh Soedinenii*, 5: 706-707.
17. Gousiadou C, Skaltsa H. (2003). Secondary metabolites from *Centaurea orphanidea*. *Biochem Syst Ecol*, 31(4): p. 389-396.

18. Yayli N, Yasar A, Yayli N., Albay C, Asamaz Y, Coskunçelebi K, Karaoğlu S. (2009). Chemical composition and antimicrobial activity of essential oils from *Centaurea appendicigera* and *Centaurea helenioides*. *Pharm Biol*, 47(1): p. 7-12.
19. Formisano C, Rigano D, Senatore F, Celik S, Bruno M, Rosselli S. (2008). Volatile constituents of aerial parts of three endemic *Centaurea* species from Turkey: *Centaurea amanicola* Hub.-Mor., *Centaurea consanguinea* DC. and *Centaurea ptoisimopappa* Hayek and their antibacterial activities. *Nat Prod Res*, 22(10): p. 833-839.
20. Formisano C, Mignola E, Senatore F, Bancheva S, Bruno M, Rosselli S. (2008). Volatile constituents of aerial parts of *Centaurea sibthorpii* (Sect. Carduiformes, Asteraceae) from Greece and their biological activity. *Nat Prod Res*, 22(10): p. 840-845.
21. Skaltsa H, Lazaria D, Panagouleasa C, Georgiadou E, Garciab B, Sokovic M. (2000). Sesquiterpene lactones from *Centaurea thessala* and *Centaruea attica*. Antifungal activity. *Phytochemistry*, 55(8): p. 903-908.
22. Köse YB, İşcan G, Demirci B, Başer KHC, Çelik S. (2007). Antimicrobial activity of the essential oil of *Centaurea aladagensis*. *Fitoterapia*, 78(3): p. 253-254.
23. Djeddi S, Kariotia A, Sokovicb M, Koukoulitsac C, Skaltsa H. (2008). A novel sesquiterpene lactone from *Centaurea pullata*: Structure elucidation, antimicrobial activity, and prediction of pharmacokinetic properties. *Bioorgan Med Chem*, 16(7): p. 3725-3731.
24. Rosselli S, Bruno M, Maggio A, Raccuglia RA, Svetlana B, Senatore F, Formisano C. (2009). Essential oils from the aerial parts of *Centaurea cuneifolia* Sibth. & Sm. and *C. euxina* Velen., two species growing wild in Bulgaria. *Biochem Syst Ecol*, 37(4): p. 426-431.
25. Shoeb M, MacManus SM, Kumarasamy Y, Jaspars M, Nahar L, Thoo-Lin PK, Nazemiyeh H, Sarker SD. (2006). Americanin, a bioactive dibenzylbutyrolactone lignan, from the seeds of *Centaurea americana*. *Phytochemistry*, 67(21): p. 2370-2375.
26. Shoeb M, Celik S, Jaspars M, Kumarasamy Y, MacManus SM, Nahar L, Thoo-Lin PK, Sarker SD. (2005). Isolation, structure elucidation and bioactivity of schischkiniin, a unique indole alkaloid from the seeds of *Centaurea schischkini*. *Tetrahedron*, 61(38), p. 9001-9006.
27. Csupor D, Blazsó G, Balogh Á, Hohmann J. (2010). The traditional Hungarian medicinal plant *Centaurea sadleriana* Janka accelerates wound healing in rats. *J Ethnopharmacol*, 127(1):p. 193-195.

28. Koca U, Suntar IP, Keles H, Yesilada E, Akkol EK. (2009). In vivo anti-inflammatory and wound healing activities of *Centaurea iberica* Trev. ex Spreng, *J Ethnopharmacol*, 126(3): p. 551-556.
29. Blumenthal M, Buse WR, Goldberg A, Gruenwald J, Hall T, Riggins CW, Rister RS. (1998). The Complete German Commission E Monographs -Therapeutic Guide to Herbal Medicines, American Botanical Council, Austin,Texas.
30. Bentamene A, Benayache S, Creche J, Petit G, Bermejo-Barrera J, Leon F, Benayache F. (2005). A new guaianolide and other sesquiterpene lactones from *Centaurea acaulis* L. (Asteraceae), *Biochem Syst Ecol* , 33(10): p. 1061-1065.
31. Janackovic P, Tesevic V, Milosavljevic S, Vajs V, Marin PD. (2004). Sesquiterpene lactones, lignans and flavones of *Centaurea affinis*, *Biochem Syst Ecol*, 32(3): p. 355-357.
32. Seghiri R, Boumaza O, Mekkiou R, Benayache S, Mosset P, Quintana J, Estévez F, León F, Bermejo J, Benayache F. (2009). A flavonoid with cytotoxic activity and other constituents from *Centaurea africana*. *Phytochem Lett*, 2(3): p. 114-118.
33. Seghiri R, Mekkiou R, Boumaza O, Benayache S, Bermijo J, Benayache F. (2006). Phenolic compounds from *Centaurea Africana*. *Chem Nat Compd+* , 42(5): p. 610-611.
34. Al-Saghir J, Al-Ashi R, Salloum R, Saliba NA, Talhouk RS, Homaidan FR. (2009). Anti-Inflammatory properties of Salograviolide A purified from Lebanese plant *Centaurea ainetensis*. *BMC Complement Altern Med*, 9(36).
35. Flamini G, Tebano M, Cioni PL, Bagci Y, Dural H, Ertugrul K, Uysal T, Savran A. (2006) . A multivariate statistical approach to *Centaurea* classification using essential oil composition data of some species from Turkey. *Plant Syst Evol*, 261(1-4): p. 217-228.
36. Fernandez I, Pedro JR, Polo E. (1995). Sesquiterpene lactones from *Centaurea alba* and *C. conifera*. *Phytochemistry*, 38(3): p. 655-657.
37. Işık E, Öksüz S. (2000). Chemical constituents of *Centaurea amanicola* . *J Fac Pharm Istanbul*, 33: p. 49-54.
38. Cooper G, Laird A, Nahar L, Sarker SD. (2002). Lignan glucosides from the seeds of *Centaurea americana* (Compositae). *Biochem Syst Ecol*, 30 (1): p. 65-67.
39. Marco JA, Sanz-Cervera JF, Yuste A, Sancenon F, Carda M. (2005). Sesquiterpenes from *Centaurea aspera*. *Phytochemistry* , 66(14): p. 1644-1650.
40. Bruno M, Rosselli S, Maggio A, Raccuglia RA, Arnold NA. (2005). Guaianolides from *Centaurea babylonica*. *Biochem Syst Ecol*, 33(8): p. 817-825.

41. Yıldırım N. (2008). *Centaurea balsamita* Lam. ve *Centaurea coronopifolia* Lam. türlerinin antimikrobiyal etkilerinin belirlenmesi. S.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Konya, (Danışman: Yrd.Doç.Dr. Mehtap Akın)
42. Daniewski WM, Nowak G.(1993). Further Sesquiterpene lactones of *Centaurea bella*. *Phytochemistry*, 32(1): p. 204-205.
43. Flamini G, Antognoli E, Morelli I. (2001). Two flavonoids and other compounds from the aerial parts of *Centaurea bracteata* from Italy. *Phytochemistry*, 57(4): p. 559-564.
44. Flamini G, Pardini M, Morelli I. (2001). A flavonoid sulphate and other compounds from the roots of *Centaurea bracteata*. *Phytochemistry*, 58(8): p. 1229-1233.
45. Karamenderes C, Bedir E, Abou-Gazar H, Khan IA. (2007). Chemical constituents of *Centaurea cadmea*. *Chem Nat Compd*+, 43(6): p. 694-695.
46. Dob T, Dahmane D, Gauriat-Desrudy B, Daligault V. (2009). Oil Composition of *Centaurea calcitrapa* L. from Algeria. *J Essent Oil Res*, 21(3): p. 216-219.
47. Senatore F, Landolfi S, Celik S, Bruno M. (2006). Volatile components of *Centaurea calcitrapa* L. and *Centaurea sphaerocephala* L. ssp *sphaerocephala*, two Asteraceae growing wild in Sicily. *Flavour Frag J*, 21(2): p. 282-285.
48. Cansaran A, Doğan NM, Öztekin M, Acar G. (2010). Antimicrobial activity of various extracts of *Centaurea cankiriense* A. Duran and H. Duman, *Afr J Microbiol Res*, 4(8): p. 608-612.
49. Conforti F, Menichini F, Loizzo MR, Statti AG, Rapisarda A, Menichini F, Houghton PJ. (2008). Antioxidant, α-amylase inhibitory and brine-shrimp toxicity studies on *Centaurea centaurium* L. methanolic root extract. *Nat Prod Res*, 22(16): p. 1457–1466.
50. Negrete RE, Backhouse N, Cajigal I, Delporte C, Cassels BK, Breitmaier E, Eckhardt G. (1993). 2 New Antiinflammatory Elemanolides from *Centaurea chilensis*, *J Ethnopharmacol*. 40(3): p. 149-153.
51. Senatore F, Rigano D, De Fusco R, Bruno M. (2003). Volatile components of *Centaurea cineraria* L. subsp *umbrosa* (Lacaita) Pign. and *Centaurea napifolia* L. (Asteraceae), two species growing wild in Sicily. *Flavour Frag J*, 18(3): p. 248-251.
52. Fernandez I, Garcia B, Grancha FJ, Pedro JR. (1987). 2 Guaianolides from *Centaurea collina*. *Phytochemistry*, 26(8): p. 2403-2405.
53. Bruno M, Vasallo N, Fazio C, Gedris TE, Herz W. (1998). Sesquiterpene lactones of two *Centaurea* species from Sicily. *Biochem Syst Ecol*, 26(7): p. 801-803.
54. Aslan U, Oksuz S. (1999). Chemical constituents of *Centaurea cuneifolia*. *Turk J Chem*, 23(1): p. 15-20.

55. Takeda K, Osakabe A, Saito S, Furuyama D, Tomita A, Kojima Y, Yamadera M, Sakuta M. (2005). Components of protocyanin, a blue pigment from the blue flowers of *Centaurea cyanus*. *Phytochemistry*, 66(13): p. 1607-1613.
56. Shoeb M, Jaspars M, MacManus MS, Majinda RTR, Sarker SD. (2004). Epoxy lignans from the seeds of *Centaurea cyanus* (Asteraceae). *Biochem Syst Ecol*. 32: p. 1201-1204.
57. Sarker SD, Laird A, Nahar L, Kumarasamy Y, Jaspars M. (2001). Indole alkaloids from the seeds of *Centaurea cyanus* (Asteraceae). *Phytochemistry*, 57(8): p. 1273-1276.
58. Garbacki N, Gloaguen V, Damas J, Bodart P, Tits M, Angenot L. (1999). Anti-inflammatory and immunological effects of *Centaurea cyanus* flower-heads. *J Ethnopharmacol*, 68(1-3): p. 235-241.
59. Takeda K, Tominaga S. (1983) The Anthocyanin In Blue Flowers Of *Centaurea-cyanus*. *Botanical Magazine-Tokyo*, 96(1044): p. 359-363.
60. Murav'eva DA, Bubenchikova VN. (1986). Phenolcarboxylic acids of the flowers of *Centaurea cyanus*. *Chem Nat Compd+*, 22(1): p. 102.
61. Bubenchikova V. N. (1990). Coumarins of plants of the genus *Centaurea*, *Chem Nat Compd+*. 26(6): p. 709.
62. Asen S, Horowitz RM.(1974). Apigenin 4'-ortho-beta-d-glucoside 7-ortho-beta-d-glucuronide - Copigment in Blue Pigment Of *Centaurea-cyanus*. *Phytochemistry*, 13(7): p. 1219-1223.
63. Takeda K, Kumegawa C, Harborne JB, Self R. (1988). Pelargonidin 3-(6"-Succinyl glucoside)-5-Glucoside from pink *Centaurea cyanus* flowers. *Phytochemistry*, 27(4): p. 1228-1229.
64. Chicca A, Tebano M, Adinolfi B, Ertugrul K, Flamini G, Nieri P. (2011). Anti-proliferative activity of aguerin B and a new rare nor-guaianolide lactone isolated from the aerial parts of *Centaurea deflexa*. *Eur J Med Chem*.
65. Bandyukova VA, Khalmatov Kh. Kh. (1967). Isolation of scutellarin from *Centaurea depressa*. *Chem Nat Compd+*, 3(1): p. 48-49.
66. Esmaeili A, Rustaiyan A, Nadimi M. (2005). Volatile constituents of *Centaurea depressa* MB. *Carduus pycnocephalus* L. two Compositae herbs growing wild in Iran. *J Essent Oil Res*, 17(5): p. 539-541.
67. Karioti A, Skaltsa H, Lazari D, Sokovic M, Garcia B, Harvala C.(2002). Secondary Metabolites from *Centaurea deusta* with Antimicrobial Activity. *Zeitschrift für Naturforschung*, 57c: p. 75-80.

68. Altintas A, Kose YB, Yucel E, Demirci B, Baser KHC. (2004). Composition of the essential oil of *Centaurea dichroa*. *Chem Nat Compd+*, 40(6): p. 604-605.
69. Skliar MI, Toribio MS, Oriani DS. (2005). Antimicrobial activity of *Centaurea diffusa*. *Fitoterapia*, 76 (7-8): p. 737-739.
70. Fortuna AM, de Riscala EC, Catalan CAN, Gedris TE, Herz W.(2002). Sesquiterpene lactones and other constituents of *Centaurea diffusa*. *Biochem Syst Ecol*, 30(8): p. 805-808.
71. Quintana N, El Kassis EG, Stermitz FR, Vivanco JM.(2009). Phytotoxic compounds from roots of *Centaurea diffusa* Lam. *Plant Signal Behav*, 4(1): p. 9–14.
72. Baykan-Erel S, Bedir E, Khan IA, Karaalp C. (2010). Secondary metabolites from *Centaurea ensiformis* P.H. Davis. *Biochem Syst Ecol*, 38(5): p. 1056-1058.
73. Senatore F, Arnold NA, Bruno M. (2005). Volatile components of *Centaurea eryngioides* Lam. and *Centaurea iberica* Trev. var. *hermonis* Boiss. Lam, two Asteraceae growing wild in Lebanon. *Nat Prod Res*, 19(8): p. 749-754.
74. Akkal S, Benayache F, Medjroubi K, Tillequin F, Seguin E. (2003). Flavonoids from *Centaurea furfuracea* (Asteraceae). *Biochem Syst Ecol*, 31(6): p. 641-643.
75. Akkal S, Benayache F, Benayache S, Medjroubi K, Jay M, Tillequin F, Seguin E. (1999). A new flavone glycoside from *Centaurea furfuracea*. *Fitoterapia*, 70(4): p. 368-370.
76. Akkal S, Benayache F, Medjroubi K, Tillequin F. (2007). Flavonol glycosides from *Centaurea furfuracea* . Antiplasmodial and cytotoxic activities. *Chem Nat Compd+*, 43(3): p. 319-320.
77. Shoeb M, Celik S, Nahar L, MacManus SM, Kong-Thu-Lin P, Jaspars M, Sarker SD. (2007). Two salonitenolide derivatives from the aerial parts of *Centaurea gigantea* inhibit the growth of colorectal cancer cells in vitro. *Nat Prod Commun*, 2(2): p. 121-125.
78. Oksuz S, Topcu G. (1994). Guaianolides from *Centaurea glastifolia*. *Phytochemistry*, 37(2): p. 487-490.
79. Medjroubi K, Benayache F, Benayache S, Akkal S, Kaabeche M, Tillequin F, Seguin E. (1998). Eudesmanolide from *Centaurea granata*. *Phytochemistry*, 49(8): p. 2425-2427.
80. Yaylı N, Baltacı C, Gök Y, Aydın E, Üçüncü O. (2006). Sesquiterpene lactones from *Centaurea helenioides* Boiss. *Turk J Chem*, 30: p. 229-233
81. Oksuz S, Serin S, Topcu G. (1994). Sesquiterpene lactones from *Centaurea hermannii*. *Phytochemistry*, 35(2): p. 435-438.

82. Flamini G, Bulleri C, Morelli I. (2002). Secondary constituents from *Centaurea horrida* and their evolutionary meaning. *Biochem Syst Ecol*, 30(11): p. 1051-1054.
83. Baser KHC, Ozek G, Ozek T, Duran A. (2006). Composition of the essential oil of *Centaurea huber-morathii* Wagenitz isolated from seeds by microdistillation. *Flavour Frag J*, 21(3): p. 568-570.
84. Evstratova RI, Mukhametzhanov MN, Sheichenko VI, Shreter AI, Pakaln DA. (1969). Isolation of repin from *Centaurea hyrcanica*. *Chem Nat Compd+*, 5(3): p. 160.
85. Sham'yanov ID, Akhmedov UA, Saidkhodzhaev AI. (1998). Sesquiterpene lactones and other components of *Centaurea iberica*. *Chem Nat Compd+*, 34(3): p. 339-340.
86. Khan AN, Fatima I, Khaliq UA, Malik A, Miana GA, Qureshi Zia-ur-R, Rasheed H. (2011). Potent Anti-Platelet Constituents from *Centaurea iberica*. *Molecules*, 16: p. 2053-2064.
87. Ulusoylu M. (2004). *Centaurea iberica* ve *C. triumfettii* türleri üzerinde farmakognozik araştırmalar, Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul, (Danışman: Prof.Dr. Elçin Gürkan)
88. Akkal S, Benayache F, Benayache S, Jay M. (1997). Flavonoids from *Centaurea incana* (Asteraceae). *Biochem Syst Ecol*, 25(4): 361-362.
89. Cossy J, Aclinou P. (1990). Isolation and total synthesis of The major constituent of The roots of *Centaurea incana* - Aplotaxene. *Tetrahedron Lett.*31(52): p. 7615-7618.
90. Massiot G, Morfaux AM, Lemenolievier L, Bouquant J, Madaci A, Mahamoud A, Chopova M, Aclinou P. (1986). Guaianolides from the leaves of *Centaurea incana*. *Phytochemistry*, 25(1): p. 258-261.
91. Flamini G, Stoppelli G, Morelli I, Ertugrul K, Dural H, Tugay O, Demirelma H. (2004). Secondary metabolites from *Centaurea isaurica* from Turkey and their chemotaxonomical significance. *Biochem Syst Ecol*, 32 (6): p. 553-557.
92. Salan Ü, Topçu G, Öksüz S. (2001). Flavonoids of *Centaurea kilaea* and *C. salonitana*. *Journal of Faculty of Pharmacy of Istanbul University*, 34(1): p. 55-61.
93. Ertugrul K, Dural H, Tugay O, Flamini G, Cioni PL, Morelli L. (2003). Essential oils from lowers of *Centaurea kotschyi* var. *kotschyi* and *C. kotschyi* var. *decumbens* from Turkey. *Flavour Frag J*, 18(2): p. 95-97.
94. Mezache N, Bendjeddou D, Satta D, Mekkiou R, Benayache S, Benayache F. (2010). Secondary metabolites from *Centaurea lippii*. *Chem Nat Compd+*, 46(5): p. 801-802.
95. Ribeiro NL, Nahar L, Kumarasamy Y, Mir-Babayev N, Sarker SD. (2002). Flavonoid C-glucosides and a lignan from *Centaurea macrocephala* (Compositae). *Biochem Sys Ecol*, 30(11): p. 1097-1100.

96. Bentamene A, Benayache S, Creche J, Bermejo J, Benayache F.(2007). Sesquiterpene lactones and phenolic compounds from *Centaurea maroccana*. *Chem Nat Compd+*, 43(6): p. 749-750.
97. Bicha S, Bentamene A, Benaissa O, Benayache S, Garcia VP, Leon F, Brouard I, Bermejo J, Benayache F. (2011). Flavonoid aglycones from *Centaurea maroccana*. *Chem Nat Compd+*, 47(1).
98. Mukhametzhanov MN, Shreter AI, Pakaln DA. (1969). Scopoletin from *Centaurea meyeriana*. *Chem Nat Compd+*, 5(5): p. 360.
99. Sarker SD, Dinan L, Sik V, Rees HH.(1998). Moschatine: An unusual steroidal glycoside from *Centaurea moschata*. *Phytochemistry*, 48(6): p. 1039-1043.
100. Sarker SD, Dinan L, Sik V, Underwood E, Waterman PG. (1998). Moschamide: An unusual alkaloid from the seeds of *Centaurea moschata*. *Tetrahedron Lett*, 39(11): p. 1421-1424.
101. Sarker SD, Savchenko T, Whiting P, Sik V, Lafont R, Dinan L. (1997). Occurrence of ecdysteroids in the genus *Centaurea* (Compositae): 20-hydroxyecdysone from *Centaurea moschata*. *Biochem Syst Ecol*, 25(4): p. 367-368.
102. Tepe B, Sokmen M, Akpulat HA, Yumrutas O, Sokmen A.(2006). Screening of antioxidative properties of the methanolic extracts of *Pelargonium endlicherianum* Fenzl., *Verbascum wiedemannianum* Fisch & Mey., *Sideritis libanotica* Labill. subsp *linearis* (Bentham) Borm., *Centaurea mucronifera* DC. and *Hieracium cappadocicum* Freyn from Turkish flora. *Food Chem*, 98 (1): p. 9-13.
103. Dural H, Bagci Y, Ertugrul K, Demirelma H, Flamini G, Cioni PL, Morelli L. (2003). Essential oil composition of two endemic *Centaurea* species from Turkey, *Centaurea mucronifera* and *Centaurea chrysantha*, collected in the same habitat. *Biochem Syst Ecol*, 31(12): p. 1417-1425.
104. Medjroubi K, Benayache F, Bermejo J. (2005). Sesquiterpene lactones from *Centaurea musimomum*. Antiplasmodial and cytotoxic activities. *Fitoterapia*, 76(7-8): p. 744-746.
105. Medjroubi K, Benayache F, Benayache S, Akkal S, Khalfallah N, Aclinou P. (1997). Guaianolides from *Centaurea musimomum*. *Phytochemistry*, 45(7): p. 1449-1451.
106. López-Rodríguez M, García VP, Zater H, Benayache S, Benayache F. (2009). Cynaratriol, a sesquiterpene lactone from *Centaurea musimomum*. *Acta Crystallographica Section E Structure Reports*. 65(8): p. 1867–1868.
107. Akkal S, Benayache F, Bentamene A, Medjroubi K, Seguin E, Tillequin F. (2003). Flavonoid Aglycones from *Centaurea napifolia*. *Chem Nat Compd+*, 39(2): p. 219-220.

108. Bruno M, Fazio C, Paternostro P, Diaz JG, Herz W. (1995). Sesquiterpene Lactones and other constituents of *Centaurea-napifolia*. *Planta Med*, 61(4): 374-375.
109. Medjroubi K, Bouderdara N, Benayache F, Akkal S, Seguin E, Tillequin F.(2003). Sesquiterpene Lactones of *Centaurea nicaensis*, *Chem Nat Compd+*, 39(5): p. 506-507.
110. Senatore F, Formisano C, Raio A, Bellone G, Bruno M. (2008). Volatile components from flower-heads of *Centaurea nicaeensis* All., *C. parlatoris* Helder and *C. solstitialis* L. ssp *schouwii* (DC.) Dostal growing wild in southern Italy and their biological activity. *Nat Prod Res*, 22(10): p. 825-832.
111. Tesevic V, Milosavljevic S, Vajs V, Janackovic P, Popsavin M. (2003). Dithiophenes and other constituents of roots of *Centaurea nicolai*, *Biochem Syst Ecol*, 31(1): p. 89-90.
112. Vajs V, Todorovic N, Ristic M, Tesevic V, Todorovic B, Janackovic P, Marin P, Milosavljevic S. (1999). Guaianolides from *Centaurea nicolai*: Antifungal activity. *Phytochemistry*, 52(3): p. 383-386.
113. Kumarasamy Y, Middleton M, Reid RG, Nahar L, Sarker SD. (2003). Biological activity of serotonin conjugates from the seeds of *Centaurea nigra*. *Fitoterapia*, 74(6): p. 609-612.
114. Middleton M, Cox PJ, Jaspars M, Kumarasamy Y, Nahar L, Reid R, Sarker SD. (2003). Dibenzylbutyrolactone lignans and indole alkaloids from the seeds of *Centaurea nigra* (Asteraceae). *Biochem Syst Ecol*, 31(6): p. 653-656.
115. Gousiadou C, Skaltsa H. (2003). Secondary metabolites from *Centaurea orphanidea*. *Biochem Syst Ecol*, 31(4): p. 389-396.
116. Formisano C, Senatore F, Bancheva S, Bruno M, Maggio A, Rosselli S. (2010). Volatile components of aerial parts of *Centaurea nigrescens* and *C. stenolepis* growing wild in the Balkans. *Nat Prod Commun*, 5(2): 273-8.
117. Bruno M, Maggio A, Rosselli S, Gedris TE, Herz W. (2002). Sesquiterpene lactones and other constituents of *Centaurea paniculata* ssp. *castellana*. *Biochem Syst Ecol*, 30(4): p. 379-381.
118. Zengin G, Cakmak YS, Guler GO, Aktumsek A. (2010). In vitro antioxidant capacities and fatty acid compositions of three *Centaurea* species collected from Central Anatolia region of Turkey. *Food Chem Toxicol*, 48(10): p. 2638-2641.
119. Rasulov FA, Ibragimov Ash, Belyi M. B. (1983). p-Hydroxybenzoic acid from *Centaurea polypodiifolia*. *Chem Nat Compd+*, 19(4): p. 495.
120. Medjroubi K, Mezhoud S, Benayache F, Seguin E, Tillequin F. (2005). Flavonoids of the aerial part of *Centaurea pullata*. *Chem Nat Compd+*, 41(2): p. 226-227.

121. Dob T, Dahmane D, Gauriat-Desrudy B, Daligault V. (2009). Essential oil composition of *Centaurea pullata* L.. *J Essent Oil Res*, 21(5): p. 417-422.
122. Flamini G, Ertugrul K, Cioni PL, Morelli I, Dural H, Bagci Y. (2002). Volatile constituents of two endemic *Centaurea* species from Turkey: *C. pseudoscabiosa* subsp. *pseudoscabiosa* and *C. hadimensis*. *Biochem Syst Ecol*, 30(10): p. 953-959.
123. Zapesochay GG, Evstratova RI, Mukhametzhanov MN. (1977). Methoxyflavones of some species of *Centaurea*. *Chem Nat Compd*, 13(5): p. 590-591.
124. Flamini G, Pardini M, Morelli I, Ertugrul K, Dural H, Bagci Y, Kargioglu M. Flavonoid glycosides from *Centaurea pseudoscabiosa* subsp. *pseudoscabiosa* from Turkey. *Phytochemistry*, 61(4): p. 433-437, 2002.
125. Mothana RAA, Abdo SAA, Hasson S, Althawab FMN, Alaghbari SAZ, Lindequist U. (2010). Antimicrobial, Antioxidant and Cytotoxic Activities and Phytochemical Screening of Some Yemeni Medicinal Plants. *Evid-Based Compl Alt*, 7(3): p. 323-330.
126. Celik S, Rosselli S, Maggio AM, Raccuglia RA, Uysal I, Kisiel W, Michalska K, Bruno M. (2006). Guaianolides and lignans from the aerial parts of *Centaurea ptosimopappa*. *Biochem Syst Ecol*, 34(4): p. 349-352.
127. Oksuz S, Serin S. (1997). Triterpenes of *Centaurea ptosimopappoides*. *Phytochemistry*, 46(3): p. 545-548.
128. Ulubelen A, Oksuz S, Mericli AH. (1988). Palmitic acid ester of sitosterol 3-Beta-Glucoside from *Centaurea regia*. *Phytochemistry*, 27(12), p. 3964-3965.
129. Rusak G, Krajacic M, Plese N. (1997). Inhibition of tomato bushy stunt virus infection using a quercetagenin flavonoid isolated from *Centaurea rupestris* L.. *Antivir Res*, 36(2): p. 125-129.
130. Altintas A, Kose YB, Kandemir A, Demirci B, Baser KHC. (2009). Composition of the essential oil of *Centaurea saligna*. *Chem Nat Compd*, 45(2): p. 276-277.
131. Altintas A, Kose YB, Kandemir A, Demirci B, Baser KHC. (2009). Composition of the essential oil of *Centaurea saligna*. *Chem Nat Compd*, 45(2): p. 276-277.
132. Evstratova RI, Zapesochay GG. (1977). N-Phenol-Beta-Naphthylamine from *Centaurea salonitana*. *Khimiya Prirodnkh Soedinenii*, 4: p. 582-582.
133. Ferguson CA, Nahar L, Finnie D, Kumarasamy Y, Reid R, Mir-Babayev NF, Sarker SD. (2003). *Centaurea scabiosa*: a source of dibenzylbutyrolactone lignans. *Biochem Syst Ecol*, 31(3): p. 303-305.
134. Krasnov EA, Raldugin VA, Kadyrova TV, Kaminskii IP. (2006). Isolation of grosshemin from the Siberian population of *Centaurea scabiosa*. *Chem Nat Compd*, 42(4): p. 495-496.

135. Youssef DTA.(1998). Sesquiterpene lactones of *Centaurea scoparia*.
Phytochemistry, 49(6): p. 1733-1737.
136. Helal AM, Nakamura N, Meselhy MR, ElFishawy A, Hattori M, Mahran GH.
(1997). Guaianolides from *Centaurea scoparia*. *Phytochemistry*, 45(3), 551-554.
137. Youssef D, Frahm AW. (1995). Constituents of the Egyptian *Centaurea scoparia* .
3. Phenolic constituents of the aerial parts. *Planta Med*, 61(6): p. 570-573.
138. Youssef D, Frahm AW. (1994). Constituents of The Egyptian *Centaurea scoparia*
.2. Guaianolides of the aerial parts. *Planta Med*, 60(6): p. 572-575.
139. Yayli N, Yasar A, Gulec C., Usta A, Kolayli S, Coskuncelebi K, Karaoglu S. (2005)
Composition and antimicrobial activity of essential oils from *Centaurea sessilis* and
Centaurea armena. *Phytochemistry*, 66(14), p. 1741-1745,
140. Yayli N, Yasar A, Gulec C, Usta A, Kolayli S, Coskuncelebi K, Karaoglu S. (2005).
Composition and antimicrobial activity of essential oils from *Centaurea sessilis* and
Centaurea armena. *Phytochemistry*, 66(14): p. 1741-1745.
141. Aleasa HS, Mann J, Rızk AF. (1990). Guaianolides from *Centaurea sinaica*.
Phytochemistry, 29(4): p. 1324-1325.
142. Mukhametzhannov MN, Shreter A I, Pakaln DA. (1969). Stizolicin from *Centaurea*
solstitialis. *Chem Nat Compd*+, 5(6), p. 503.
143. Esmaeili A, Rustaiyan A, Akbari MT, Moazami N, Masoudi S, Amiri H. (2006).
Composition of the essential oils of *Xanthium strumarium* L. and *Centaurea*
solstitialis L. from Iran. *J Essent Oil Res*, 18(4): p. 427-429.
144. Akkol EK, Arif R, Ergun F, Yesilada E. (2009). Sesquiterpene lactones with
antinociceptive and antipyretic activity from two *Centaurea* species.
J Ethnopharmacol, 122(2): p. 210-5.
145. Özçelik B, Gürbüz I, Karaoglu T, Yeşilada E. (2009). Antiviral and antimicrobial
activities of three sesquiterpene lactones from *Centaurea solstitialis* L. ssp.
solstitialis. *Microbiol Res*, 164(5): p. 545-552.
146. Gürbüz I, Yesilada E. (2007). Evaluation of the anti-ulcerogenic effect of
sesquiterpene lactones from *Centaurea solstitialis* L. ssp. *solstitialis* by using various
in vivo and biochemical techniques. *J Ethnopharmacol*, 112(2): p. 284-91.
147. Yesilada E, Gurbuz I, Bedir E, Tatli I, Khan WA. (2004). Isolation of anti-
ulcerogenic sesquiterpene lactones from *Centaurea solstitialis* L. ssp. *solstitialis*
through bioassay-guided fractionation procedures in rats. *J Ethnopharmacol*,
95(2-3): p. 213-219.

148. Bentamene A, Baz M, Boucheham R, Benayache S, Creche J, Benayache F. (2008). Flavonoid aglycones from *Centaurea sphaerocephala*. *Chem Nat Compd*+, 44(2): p. 234-235.
149. Bentamene A, Boucheham R, Baz M, Benayache S, Creche J, Benayache F. (2010). Flavonoid glucosides from *Centaurea sphaerocephala*. *Chem Nat Compd*+, 46(3).
150. Kabouche A, Kabouche Z, Touzani R, Bruneau C. (2011). Flavonoids from *Centaurea sulphurea*. *Chem Nat Compd*, 46(6).
151. Şen A, Bitiş L, Birteksöz S, Bulut G. (2010). Bazı *Centaurea* Türlerinin Kapitulumlarının Antioksidan, Antimikrobiyal Aktivitelerinin ve Toplam Fenol İçeriklerinin Karşılaştırılması. 19. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı (19.BİHAT) Bildiri Özeti Kitabı, s.86, Mersin,
152. Şen A, Bitiş L, Birteksöz S, Bulut G. (2010). Comparison of Antimicrobial and Antioxidant Activities of Aerial Parts of Five *Centaurea* L. Species. Third International Meeting on Pharmacy & Pharmaceutical Sciences (IMPPS-3) Bildiri Özeti Kitabı, s.192, İstanbul.
153. Koca U, Toker G, Akkol EK. (2009). Assessment of the Extracts of *Centaurea tchihatcheffii* Fischer for Anti-inflammatory and Analgesic Activities in Animal Models. *Trop J Pharm Res*, 8 (3): p.193-200.
154. Nacer A, Bernard A, Boustie J, Touzani R, Kabouche Z. (2006). Aglycone flavonoids of *Centaurea tougourensis* from Algeria. *Chem Nat Compd*+, 42(2): p. 230-231.
155. Fortuna AM, de Riscala EC, Catalan CAN, Gedris TE, Herz W. (2001). Sesquiterpene lactones from *Centaurea tweediei*. *Biochem Syst Ecol*, 29(9): p. 967-971.
156. Shoeb M, MacManus SM, Jaspars M, Kong-Thoo-Lin P, Nahar L, Celik S, Sarker SD. (2007). Bioactivity of two Turkish endemic *Centaurea* species, and their major constituents. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, 17(2): p.155-159.
157. Gülcemal D, Alankuş-Çalışkan Ö, Karaalp C, Örs AU, Ballar P, Bedir E. (2010). Phenolic Glycosides with antiproteasomal activity from *Centaurea urvillei* DC. subsp. *urvillei*. *Carbohyd Res*, 345(17): p. 2529-2533.
158. Erecevit P, Kırbağ S. (2007). Tıbbi amaçlar için kullanılan bazı bitki türlerinin antimikrobiyal aktivitelerinin araştırılması, FÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Elazığ, (Danışman: Doç.Dr. Sevdâ Kırbağ).
159. Köse YB, Demirci B, Baser KHC, Yucel E. (2008). Composition of the essential oil of three endemic *Centaurea* species from Turkey. *J Essent Oil Res*, 20(4): p. 335-338.

160. Salmanpour S, Khalilzadeh MA, Sadeghifar H. (2009). Chemical Composition of the Essential Oils From Leaves, Flowers, Stem and Root of *Centaurea zuvandica* Sosn.. *J Essent Oil Res*, 21(4): p. 357-359.
161. Bandyukova VA. (1967). The quercimeritrin content of some species of *Centaurea*, *Chem Nat Compd*, 3(1): p. 49.
162. Karamenderes C, Demirci B, Baser KHC. (2008) Composition of essential oils of ten *Centaurea* L. taxa from Turkey. *J Essent Oil Res*, 20(4): p. 342-349.
163. Gao X, Ohlander M, Jeppsson N, Björk L, Trajkovski V. (2000). Changes in Antioxidant Effects and Their Relationship to Phytonutrients in Fruits of Sea Buckthorn(*Hippophae rhamnoides* L.) during Maturation. *J Agric Food Chem*, 48: p. 1485-1490.
164. Erdik E. (1998). Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler. Gazi kitabevi, Ankara, 2.baskı.
165. Mabry TJ, Markham KR, Thomas MB. (1970). The Systematic Identification of Flavonoids. Springer-Verlag, Berlin.
166. Ozsoy N, Can A, Yanardag R, Akev N. (2008). Antioxidant activity of *Smilax excelsa* L. leaf extracts. *Food Chem*, 110(3): p. 571-583.
167. Perez C, Pauli M, Bazerque P.(1990). An Antibiotic Assay by the Agar-Well Diffusion Method. *Acta Biologiae et Medicine Experimentails* 15: p. 113-115.
168. Duru EM., Öztürk M, Uğur A, Ceylan Ö. (2004) The Constituents of Essential Oil and İn Vitro Antimicrobial Activity of *Micromeria cilicica* from Turkey, *J Ethnopharmacol*, 94: p. 43-48.
169. NCCLS.(1999). Performance Standarts For Antimicrobial Susceptibility Testing; Ninth İnformational Supplement. NCCLS Document M100-S9 [ISBN 1-56238-358-2] NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne Pennsylvania 19087-1898 USA.
170. Rex JH, Pfaller MA, Rinaldi MG, Polak A, Galgiani JN.(1993). Antifungal Susceptibility Testing. *Clinical Microbiology Reviews*, 6 (4): p.367-381.
171. NCCLS. (2003). Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard- Sixth Edition. NCCLS Document M7-A6 [ISBN 1-56238-486-4]. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne Pennsylvania 19087-1898 USA.
172. National Committee for Clinical Laboratory Standards. (1993). Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, 3rd ed. Approved standard M7-A3. Villanova, Pa: National Committee for Clinical Laboratory Standards.

173. Clinical and Laboratory Standards Institute.(2005). Antibiyotik Duyarlılık Testleri İçin Uygulama Standartları; Onbeşinci Bilgi Eki, M100-S 15. 25(1), M100-S14. 24(1).
174. Ergon CM, Yücesoy M. (2005). Evaluation of Microdilution Method Using High Resolution Medium for Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts. *Turkish Journal of Infection*, 19 (4): p. 445-451.
175. NCCLS.(1997). Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Approved Standart. NCCLS Document M27-A [ISBN 1-56238-358-0]. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087.
176. Chianga Y-M, Chuanga D-Y, Wanga S-Y, Kuob Y-H, Tsaia P-W, Shyura L-F.(2004). Metabolite profiling and chemopreventive bioactivity of plant extracts from *Bidens pilosa*. *J Ethnopharmacol*, 95: p. 409–419.
177. Xie Q, Wei Y, Zhang G. (2010). Separation of flavonol glycosides from *Flaveria bidentis* (L.) Kuntze by high-speed counter-current chromatography. *Sep Purif Technol*, 72: p. 229–233.
178. Süzgeç S. (2002). *Helichrysum compactum* Boiss. üzerinde farmakognozik araştırmalar. İ.Ü., Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora tezi, İstanbul (Danışman: Prof.Dr. Ali H. Meriçli)
179. Dai D, He J, Sun R, Zhang R, Aisa HA, Abliz Z.(2009). Nuclear magnetic resonance and liquid chromatography–mass spectrometry combined with an incompleted separation strategy for identifying the natural products in crude extract. *Anal Chim Acta*, p. 221–228
180. Beattie KD. (2009). Phytochemical studies and bioactivity of *Centipeda* and *Eremophila* species. PhD thesis, Southern Cross University, Lismore, NSW.

9. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Ali	Soyadı	ŞEN
Doğum Yeri	Pülümür-Tunceli	Doğum Tarihi	26.06.1982
Uyruğu	T.C.	TC Kimlik No	46819260310
E-mail	alisenfb@hotmail.com	Tel	0535 938 78 94

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık	-	-
Yüksek Lisans	Marmara Üniversitesi-Eczacılık Fakültesi- Farmakognozi	2009-
Lisans	Marmara Üniversitesi-Atatürk Eğitim Fakültesi- Biyoloji Öğrt.	2002-2007

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Araştırma görevlisi	Marmara Üniversitesi –Eczacılık Fakültesi	Devam ediyor...
2.	-	-	-
3.	-	-	-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	İyi	Orta	Orta

* Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Yabancı Dil Sınav Notu #								
KPDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
77	81.25	-	-	-	-	-	-	-

Başarılmış birden fazla sınav varsa, tüm sonuçlar yazılmalıdır

KPDS: Kamu Personeli Yabancı Dil Sınavı; ÜDS: Üniversitelerarası Kurul Yabancı Dil Sınavı; IELTS: International English Language Testing System; TOEFL IBT: Test of English as a Foreign Language-Internet-Based Test TOEFL PBT: Test of English as a Foreign Language-Paper-Based Test; TOEFL CBT: Test of English as a Foreign Language-Computer-Based Test; FCE: First Certificate in English; CAE: Certificate in Advanced English; CPE: Certificate of Proficiency in English

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	95.615	94.356	95.183
(Diğer) Puanı	-	-	-