



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ENDEMİK *CENTAUREA KILAEA* BOISS. BİTKİSİNDEN
ANTİPROLİFERATİF AKTİVİTE YÖNLENDİRMELİ AKTİF
BİLEŞİKLERİN İZOLASYONU**

ALİ ŞEN
DOKTORA TEZİ

FARMAKOĞNOZİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Doç.Dr. Leyla Bitiş

İSTANBUL-2015



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ENDEMİK *CENTAUREA KILAEA* BOISS. BİTKİSİNDEN
ANTİPROLİFERATİF AKTİVİTE YÖNLENDİRMELİ AKTİF
BİLEŞİKLERİN İZOLASYONU**

ALİ ŞEN
DOKTORA TEZİ

FARMAKOGNOZİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Doç.Dr. Leyla Bitiş

İSTANBUL-2015

TEZ ONAYI

Kurum : Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Programın seviyesi : Doktora
Anabilim Dalı : Farmakognozi
Tez Sahibi : Ali ŞEN
Tez Başlığı : Endemik *Centaurea kilaia* Boiss. bitkisinden antiproliferatif aktivite yönlendirmeli aktif bileşiklerin izolasyonu
Sınav Yeri : Farmakognozi Anabilim Dalı
Sınav Tarihi : 30.12.2015

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman (Unvan, Adı, Soyadı)

Doç.Dr. Leyla BİTİŞ

Kurumu

Marmara Üniversitesi

İmza



Sınav Jüri Üyeleri (Unvan, Adı, Soyadı)

Prof. Dr. Ertan TUZLACI

Marmara Üniversitesi

Prof. Dr. Afife MAT

İstanbul Üniversitesi

Doç.Dr. Gülay MELİKOĞLU

İstanbul Üniversitesi

Doç.Dr. Sevdâ SÜZGEÇ SELÇUK

Marmara Üniversitesi



Yukarıdaki jüri kararı Enstitü Yönetim Kurulu'nun 30.12.2015 tarih ve 23. sayılı kararı ile onaylanmıştır.


Prof. Dr. Göksel ŞENER
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Canım aileme ve değerli Leyla hocama...

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla 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 olmadığını beyan ederim.

Ali ŞEN



TEŞEKKÜR

Akademik hayata 04.03.2009 yılında kabul edilmem süreci de dahil olmak üzere bir çok konuda bana destek olan, güvenen, tezimin 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, aklımdan geçen düşünceleri çekinmeden kendisiyle paylaşabileceğim rahat ortamı bana hazırlayan, master tezimi de birlikte yürüttüğüm değerli Danışman hocam Sayın Doç.Dr. Leyla BİTİŞ'e,

Anabilim dalımızda öğretim üyesi eksiği nedeniyle doktora programının kapalı olması dolayısıyla 2011-2013 yılları arasında İ.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı'na doktora öğrencisi olarak kabul edilmemi sağlayan İ.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Tez izleme komitesinde yer alarak, altı ayda bir kendilerine sunmuş olduğum raporumu, değerli zamanlarını ayırarak büyük bir titizlikle inceleyen M.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Doç.Dr. Sevdâ SÜZGEÇ SELÇUK ve İ.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Doç.Dr. Gülay MELİKOĞLU'na,

Tez bitkimin teşhisi ve tezimin Botanik kısmının hazırlanmasında değerli katkılarını yadsıyamayacağım M.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Botanik Anabilim Dalı öğretim üyeleri Sayın Prof.Dr. Ertan TUZLACI ve Yrd.Doç.Dr. Gizem BULUT'a,

İzolasyon çalışmalarım neticesinde elde ettiğim saf maddelerin özenli bir şekilde NMR çekimlerinin yapılmasını sağlayan değerli arkadaşlarım, Yıldız Teknik Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü NMR cihazı sorumlusu Uzman Kimyager F. Pınar ÇAĞLAR'a ve Yıldız Teknik Üniversitesi Kimya Bölümü Organik Kimya Anabilim Dalı doktora öğrencisi Hüseyin SERVİ'ye,

Yoğun işleri arasında hem ekstrelerin hem de elde ettiğim saf bileşiklerin antikanser ve sitotoksik aktivite çalışmalarını yapan M.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Biyoteknoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Yrd.Doç.Dr. Suna Özbaş TURAN'a,

Tezimin antikanser aktivite çalışması için gerekli olan PC-3 hücre hattının temin edilmesinde büyük yardımlarını gördüğüm Yeditepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı'ndan değerli arkadaşım Arş.Gör. Beril Kadioğlu'na ve bu hücre hattını bana ücretsiz olarak veren Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı doktora öğrencisi Ceren Şeref'e,

Özellikle kolon kurulması ve fraksiyonların toplanması gibi bir çok kere yaptığımız işlerde hiç sıkılmadan bana yardımcı olan, yaptığım saflaştırma işlemlerini dikkatle izleyen ve bu süre zarfında büyük bir deneyim kazandığımı düşündüğüm değerli öğrenci arkadaşım 5. sınıf öğrencisi Ec. Fatma YAŞAR'a,

Bu günlere gelmem de büyük bir özveri gösteren, "aile" kavramının ne demek olduğunu sevgi ve şefkatleriyle bana hissettiren, doğrularıyla yanlışlarımla hep yanımda olan ve bu günden sonra da daima yanımda olacağına inandığım babam Mustafa ŞEN'e, annem Naciye ŞEN'e, kardeşlerim Engin ŞEN'e, Arzu ŞEN'e ve Ozan ŞEN'e kısaca canım aileme,

Bu tez çalışması ile TÜBİTAK tarafından şahsıma verilen 2211-C Öncelikli Alanlara Yönelik (Sağlık-İlaç) Yurt İçi Doktora Bursu için TÜBİTAK Bilim İnsanı Destekleme Daire Başkanlığı'na,

Bu tezin gerçekleşmesine katkısı olup da ismini burada anmayı unutmış olabileceğlerime sonsuz teşekkürü bir borç bilirim...

Bu tez, Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından SAG-C-DRP-280214-0034 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Ali ŞEN

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ	v
RESİMLER LİSTESİ	x
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
TABLolar LİSTESİ	xvi
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	8
4.1. Compositae (Asteraceae) Familyası	8
4.2. <i>Centaurea</i> L. Cinsi	9
4.3. <i>Centaurea kilaea</i> Boiss.	10
4.4. 1982-2015 Yılları Arasında <i>Centaurea</i> Türleri Üzerinde Yapılmış Diğer Sitotoksik Aktivite Çalışmaları	11
5. GEREÇ VE YÖNTEM	52
5.1. Bitki Materyali	52
5.2. Ekstraksiyon	52
5.3. Genel Metotlar	52
5.3.1. Fitokimyasal ön denemeler	52
5.3.1.1. Numunede antrasen türevlerinin aranması	53
5.3.1.2. Numunede flavon türevlerinin aranması	53
5.3.1.3. Numunede saponin türevlerinin aranması	53
5.3.1.4. Numunede tanen aranması	53
5.3.1.5. Numunede alkaloit aranması	53

5.3.2. Miktar tayini yöntemleri	54
5.3.2.1. Kül miktar tayini	54
5.3.2.2. Su miktar tayini	54
5.4. MTT Deneyi	54
5.5. Kromatografik Yöntemler	55
5.5.1. Normal ve vakum likit sütun kromatografisi	55
5.4.2. Jel filtrasyon kromatografisi	55
5.4.3. İnce tabaka kromatografisi	55
5.6. Belirteçler	56
5.6.1. Fitokimyasal ön denemelerde kullanılan belirteçler	56
5.6.2. Madde izolasyonu sürecinde kullanılan belirteçler	57
5.7. Spektroskopik Yöntemler	57
5.7.1. Ultraviyole - mor ötesi (UV) spektroskopisi	57
5.7.2. Nükleer magnetik rezonans (NMR) spektroskopisi	58
5.8. Kullanılan Programlar	59
6. BULGULAR	60
6.1. Fitokimyasal Ön Deneme Sonuçları	60
6.2. Miktar Tayini Sonuçları	61
6.2.1. Kül ve su miktar tayini	61
6.3. Antiproliferatif Aktivite Yönlendirmeli Aktif Bileşiklerin İzolasyon Aşamaları	62
6.4. Saf Bileşikler	74
CK-1 bileşiği: Taraksasterol	74
CK-2 bileşiği: Dehidromelitensin	83
CK-3 bileşiği: Salvigenin	91
CK-4 bileşiği: 3'-O-metilöparatorin	99

CK-5 bileşigi: Oleanolik asit	107
CK-6 bileşigi: Yaseosidin	116
CK-7 bileşigi: Pektolinarigenin	124
CK-8 bileşigi : Öpatorin	134
CK-9 Bileşigi: Apigenin	142
CK-10 Bileşigi: Sinisin	150
CK-11 Bileşigi: Sirsimaritin	159
6.5. Bileşiklerin Sitotoksik ve Antiproliferatif Aktivitesi	174
7. TARTIŞMA VE SONUÇ	175
8. KAYNAKLAR	184
9. ÖZGEÇMİŞ	209

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

308: Neoplastik papilloma hücre dizisi

293HEK: İnsan embriyonik normal böbrek hücre dizisi

1A9: Ovaryum kanseri hücre dizisi

A431: Deri epidermoid kanseri hücre dizisi

A-549: İnsan akciğer kanseri hücre dizisi

Aberrant Kript Odağı (Aberrant Crypt Foci-ACF): Kolorektumda epitelyal neoplazinin en erken morfolojik prekürsörü olarak kabul edilir ve normal kolon mukozası ve adenomatöz polip arasında bir geçiş lezyonu olduğu düşünülür (Savaş ve ark., 2007).

AlCl₃: Alüminyum klorür

APT: Bağlı Proton Testi (Attached Proton Test)

BJ-1: İnsan normal deri fibroblast hücre dizisi

BT-549: İnsan duktal karsinoma (meme kanseri) hücre dizisi

¹³C-NMR : Karbon 13 Nükleer manyetik rezonans

Caco-2: Kolon kanseri hücre dizisi

CDCl₃: Dötöro kloroform

CD₃COCD₃: Dötero aseton

CD₃OD: Dötero metanol

Ce(IV)SO₄: Seryum sülfat

CHCl₃: Kloroform

CH₃OH: Metanol

CKH: *Centaurea cuneifolia* kapitulum hekzan ekstresi

CKK: *Centaurea cuneifolia* kapitulum kloroform ekstresi

CKS: *Centaurea cuneifolia* kapitulum sulu metanol ekstresi

CTH: *Centaurea cuneifolia* kapitulumuz toprak üstü kısmı hekzan ekstresi

CTK: *Centaurea cuneifolia* kapitulumuz toprak üstü kısmı hekzan ekstresi

CTS: *Centaurea cuneifolia* kapitulumuz toprak üstü kısmı hekzan ekstresi

Δ: Yağ asitlerinin sistematik isimlendirilmesinde kullanılan simge (Delta)

δ : Kimyasal kayma ölçüsü

d: Dublet

dd: dubletin dubleti

dH₂O: Distile su

DLD1: İnsan kolon kanseri hücre dizisi

DMSO: Dimetil sülfoksit

EtOH: Etil alkol

EtOAc veya EA: Etil asetat

F₁-F₃: *C.kilaea* bitkisinin aktif kloroform ekstresinin 1-3 arası birleştirilen alt fraksiyonları

F₄-F₁₀: *C.kilaea* bitkisinin aktif kloroform ekstresinin 4-10 arası birleştirilen alt fraksiyonları

F₁₁-F₁₄: *C.kilaea* bitkisinin aktif kloroform ekstresinin 11-14 arası birleştirilen alt fraksiyonları

F₁₅-F₂₀: *C.kilaea* bitkisinin aktif kloroform ekstresinin 15-20 arası birleştirilen alt fraksiyonları

FHs74Int: İnsan normal barsak epitel hücre dizisi

FeCl₃: Demir III klorür

FL: İnsan amniyotik epitel hücre dizisi

GL₅₀: Yaşayan hücrelerin % 50'sinin gelişimini inhibe eden konsantrasyon

H₂O: Su

H₃BO₃: Borik asit

H460: İnsan akciğer kanseri hücre dizisi

HCl: Hidroklorik asit

HCT-8: Kolon kanseri hücre dizisi

HCT-116: İnsan kolon (kolorektal) kanseri hücre dizisi

Hela: İnsan serviks kanseri hücre dizisi

HEP2: Larinks kanseri hücre dizisi (Bu hücreler larinks karsinoma hücreleri olarak yanlış tanımlanmış daha sonra bir servikal adenokarsinom hücresi olan HeLa hücreleri olduğu bulunmuştur) (Akçalı, 2010).

HepG-2: İnsan hepatoselüler karaciğer kanseri hücre dizisi

HgCl₂: Civa II klorür

HL-60: İnsan miyeloid lösemi hücre dizisi

¹H-NMR: Proton nükleer manyetik rezonans

HL-60: İnsan lösemi kanseri hücre dizisi

HMBC: Heteronuclear Multiple Bond Correlation: Uzun mesafe karbon-proton etkileşmelerinin korrelasyonu

H₂SO₄: Sülfürik asit

HSQC: Heteronuclear Single Quantum Correlation: Kısa mesafe karbon-proton etkileşmelerinin korrelasyonu

HT-29: İnsan kolon kanseri hücre dizisi

Hz: Hertz

J: Eşleşme sabiti

J-45.01: Jurkat; İnsan akut T lösemi hücre dizisi

JB6P + cells: Fare epidermal hücreleri

I: İyot

I7: PMKs'den oluşan cilt kanseri hücrelerinden türevlenen bir spindle hücreli kanseri dizisi

İK₅₀: Deneyde kullanılan kanserli hücrelerin veya yaşayan herhangi bir canlının % 50'sini inhibe eden konsantrasyon

İTK: İnce tabaka kromatografisi

K562: İnsan kronik miyeloblastik lösemi hücre dizisi

KB: Nazofarinks kanseri hücre dizileri: Bu hücreler oro-laringeal skuamöz karsinoma hücreleri olarak yanlış tanımlanmış daha sonra bir servikal adenokarsinom hücresi olan HeLa hücreleri olduğu bulunmuştur (Akçalı, 2010)

KB-VIN: Çoklu ilaç direnci ile ilişkili P-glikoproteinli KB hücre dizisi

KI: Potasyum iyodür

KKH: *Centaurea kilaea* kapitulum hekzan ekstresi

KKK: *Centaurea kilaea* kapitulum kloroform ekstresi

KKS: *Centaurea kilaea* kapitulum sulu metanol ekstresi

KTH: *Centaurea kilaea* kapitulumuz toprak üstü kısmı hekzan ekstresi

CTK: *Centaurea kilaea* kapitulumuz toprak üstü kısmı kloroform ekstresi

KTS: *Centaurea kilaea* kapitulumuz toprak üstü kısmı sulu metanol ekstresi

L.: Linnaeus

LD₅₀: Letal doz

LLC-PK11: Domuz böbrek epitel hücre dizisi

m: Multiplet

MARE: Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu

MCF7: İnsan meme kanseri hücre dizisi

MDA-MB-231: Meme kanseri hücre dizisi

MDBK: Madin-Darby sığır böbrek hücreleri

MEL-28: İnsan melanoma deri kanseri hücre dizisi

MeOH: Metanol

MHz: Megahertz

ml: Mililitre

MTT: 3-(4,5-Dimetiltiazol-2-il)-2,5-Difeniltetrazolium Bromit

m: multiplet

µg: Mikrogram

µl: Mikrolitre

µM: Mikromolar

N2a-NB: Beyin kanseri hücre dizisi

NA: Naturstoff Reagenz A, Difenil borik asit β-amino etileter

NCI (National Cancer Institute): Amerika Ulusal Kanser Enstitüsü

NMR: Nükleer Magnetik Rezonans

NaOMe: Sodyum metoksit

NaOAc: Sodyum asetat

OCH₃: Metoksi grubu

OVCAR3: İnsan ovaryum kanseri hücre dizisi

P-388: Fare lenfoma hücre dizisi

PAM212: *În vitro* ortamda kendiliğinden skuamöz kanseri hücre dizilerinden dönüşen kanserli hücre dizisi

PC-3: Prostat kanseri hücre dizisi

PC12: Sıçan feokromositoma hücre dizisi

PE: Petrol eteri

pİTK: Preparatif ince tabaka kromatografisi

PMKs: Primer fare keratinosit hücre dizisi

ppm: Parts per million: Milyonda bir birim

q.s.p.: Quantitat sufficient per

Rf: Retention factor

s: Singlet

SCHABEL: Fare lenfoma hücre dizisi

SF268: İnsan santral sinir sistemi hücre dizisi

SK-MEL: İnsan malign melanom hücre dizisi

SK-OV-3: İnsan ovaryum kanseri hücre dizisi

SP-1: Neoplastik papilloma hücre dizisi),

STL: Seskiterpen lakton

Syn.: Sinonim

t: Triplet

T47D: Meme kanseri hücre dizisi

TLC: Thin Layer Chromatography

U2OS: İnsan kemik kanseri hücre dizisi

U87-MG: Beyin kanseri hücre dizisi

U937: İnsan lösemi kanseri hücre dizisi

UV-Vis: Ultraviyole-Görünür bölge spektroskopisi

UV₂₅₄: 254 nm dalga boyuna sahip ışık

UV₃₆₆: 366 nm dalga boyuna sahip ışık

Vero: Normal Afrika yeşil maymun böbreği hücre dizisi

VLK: Vakum likit kromatografi

WEHI-164: Fare fibro sarkoma hücre dizisi

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1. *Centaurea kilaia* Boiss. bitkisi (Çilingöz, Çatalca, İstanbul, 2009)

Resim 2. Kilyos sahilinin kumsalı ve *Centaurea kilaia* Boiss. bitkisi (Boğaziçi Üniversitesi Sarıtepe Kampüsü kumsalı, Kilyos, Sarıyer, İstanbul, 02.09.2014)

Resim 3. Fitokimyasal ön deneme sonuçlarına ait fotoğraf

Resim 4. Kül ve su miktar tayinine ait fotoğraflar

Resim 5. Birleştirilen fraksiyonların çeşitli çözücü sistemlerindeki kromatogramlarına ait fotoğraflar

Resim 6. F₁₁-F₁₄ ekstresine ait alt fraksiyonları gösteren kromatogramlar [(Çözücü sistemleri: 13→ CHCl₃:PE:EA (2:2:1))]

Resim 7. F₁₁-F₁₄ ekstresine ait alt fraksiyonları gösteren kromatogramlar [(Çözücü sistemleri: 14→ CHCl₃:PE:EtOH (5:4:1))]

Resim 8. CK-1 bileşiğine ait kromatogramlar

Resim 9. CK-2 bileşiğine ait kromatogramlar

Resim 10. CK-3 bileşiğine ait kromatogramlar

Resim 11. CK-4 bileşiğine ait kromatogramlar

Resim 12. CK-5 bileşiğine ait kromatogramlar

Resim 13. CK-6 bileşiğine ait kromatogramlar

Resim 14. CK-7 bileşiğine ait kromatogramlar

Resim 15. CK-8 bileşiğine ait kromatogramlar

Resim 16. CK-9 bileşiğine ait kromatogramlar

Resim 17. CK-10 bileşiğine ait kromatogramlar

Resim 18. CK-11 bileşiğine ait kromatogramlar

Resim 19. Saflaştırılan tüm maddelerin çeşitli çözücü sistemlerindeki kromatogramları [43→Toluen:Aseton (4:1)]

Resim 20. Saflaştırılan tüm maddelerin çeşitli çözücü sistemlerindeki kromatogramları [20a→Hekzan:EA (3:1)]

Resim 21. Saflaştırılan flavonoidlere ait kromatogramlar

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. *Centaurea aegyptiaca* türünden izole edilmiş gayanolit tip seskiterpen lakton bileşiklerine ait molekül formülleri

Şekil 2. 8 α -hidroksi-11 α ,13-dihidrozaluzanın C bileşiğinin molekül yapısı

Şekil 3. Algerianin bileşiğinin molekül yapısı

Şekil 4. Salograviolit A bileşiğinin molekül yapısı

Şekil 5. Arktiin bileşiğine ait molekül yapısı

Şekil 6. *Centaurea alexanderina* türünden izole edilmiş çeşitli flavonoit bileşiklerine ait molekül yapıları

Şekil 7. *Centaurea americana* türünden izole edilmiş çeşitli bileşiklere ait molekül yapıları

Şekil 8. Çeşitli *Centaurea* türlerinde bulunan lignan tipi bileşiklere ait molekül yapıları

Şekil 9. Arktigenin (1), matairesinol (2), sinisin (3) ve apigenin (4) bileşiklerinin molekül yapıları

Şekil 10. Sinisin bileşiğinin molekül yapısı

Şekil 11. *Centaurea carduiformis* türünden izole edilmiş çeşitli flavonoit bileşiklerine ait molekül yapıları

Şekil 12. *Centaurea cyanus* türünden izole edilmiş indol alkaloit bileşiklerine ait molekül yapıları

Şekil 13. Siklosativen bileşiğinin molekül yapısı

Şekil 14. Aguerin B (1) ve 15-nor-gyanolit (2) bileşiklerinin molekül yapıları

Şekil 15. *Centaurea furfuracea* türünden izole edilmiş flavonol glikozitlerine ait molekül yapıları

Şekil 16. *Centaurea gigantea* türünden izole edilmiş fenolik bileşiklere ait molekül yapıları

Şekil 17. *Centaurea glomerata* türünden izole edilmiş flavonol glikozitlerine ait molekül yapıları

Şekil 18. Sentaureidin bileşiğinin molekül yapısı

Şekil 19. *Centaurea macrocephala* türünden izole edilmiş lignan tipi bileşiklere ait molekül yapıları

Şekil 20. *Centaurea montana* türünden izole edilmiş çeşitli bileşiklere ait molekül yapıları

Şekil 21. Moskamindol bileşiğine ait molekül yapısı

Şekil 22. *Centaurea nigra* türünden izole edilmiş indol alkaloit bileşiklerine ait molekül yapıları

Şekil 23. *Centaurea omphalotricha* türünden izole edilmiş çeşitli yapıda seskiterpen lakton bileşiklerine ait molekül yapıları

Şekil 24. *Centaurea pamphylica* türünden izole edilmiş çeşitli bileşiklere ait molekül yapıları

Şekil 25. Repin bileşiğine ait molekül yapısı

Şekil 26. *Centaurea scabiosa* türünden izole edilmiş lignan bileşiklerine ait molekül yapıları

Şekil 27. Şişkinin bileşiğine ait molekül yapısı

Şekil 28. *Centaurea scoparia* türünden izole edilmiş flavonoit bileşiklerine ait molekül yapıları

Şekil 29. Onopordopikrin bileşiğinin molekül yapısı

Şekil 30. *Centaurea spinosa* türünden izole edilmiş çeşitli yapıda seskiterpen lakton bileşiklerine ait molekül yapıları

Şekil 31. *Centaurea urvillei* türünden izole edilmiş fenolik bileşiklere ait molekül yapıları

Şekil 32. İki *Centaurea* türünden izole edilmiş lignan bileşiklerine ait molekül yapıları

Şekil 33. CK-1 bileşiğinin molekül yapısı

Şekil 34. CK-1 bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (500 MHz; CDCl_3)

Şekil 35. MestReNova programı kullanılarak CK-1 bileşiğine ait ^1H -NMR sinyallerinin ve yarılmalarının büyütülmüş durumları (500 MHz; CDCl_3)

Şekil 36. CK-1 bileşiğine ait ^{13}C -NMR (APT) spektrumu (125 MHz; CDCl_3)

Şekil 37. MestReNova programı kullanılarak CK-1 bileşiğine ait ^{13}C -NMR (APT) sinyallerinin büyütülmüş durumları (125 MHz; CDCl_3)

Şekil 38. CK-2 bileşiğinin molekül yapısı

Şekil 39. CK-2 bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (500 MHz; CDCl_3)

Şekil 40. MestReNova programı kullanılarak CK-2 bileşiğine ait ^1H -NMR sinyallerinin ve yarımalarının büyütülmüş durumları (500 MHz; CDCl_3)

Şekil 41. CK-2 bileşiğine ait ^{13}C -NMR (APT) spektrumu (125 MHz; CDCl_3)

Şekil 42. MestReNova programı kullanılarak CK-2 bileşiğine ait ^{13}C -NMR (APT) sinyallerinin büyütülmüş durumları (125 MHz; CDCl_3)

Şekil 43. CK-3 bileşiğinin molekül yapısı

Şekil 44. CK-3 bileşiğine ait metanol ve farklı kayma belirteçleriyle alınan UV spektrumları

Şekil 45. CK-3 bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (500 MHz; CDCl_3)

Şekil 46. MestReNova programı kullanılarak CK-3 bileşiğine ait ^1H -NMR sinyallerinin ve yarımalarının büyütülmüş durumları (500 MHz; CDCl_3)

Şekil 47. CK-4 bileşiğinin molekül yapısı

Şekil 48. CK-4 bileşiğine ait metanol ve farklı kayma belirteçleriyle alınan UV spektrumları

Şekil 49. CK-4 bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (500 MHz; CDCl_3)

Şekil 50. MestReNova programı kullanılarak CK-4 bileşiğine ait ^1H -NMR sinyallerinin ve yarımalarının büyütülmüş durumları (500 MHz; CDCl_3)

Şekil 51. CK-5 bileşiğinin molekül yapısı

Şekil 52. CK-5 bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz; CDCl_3)

Şekil 53. MestReNova programı kullanılarak CK-5 bileşiğine ait ^1H -NMR sinyallerinin ve yarımalarının büyütülmüş durumları (500 MHz; CDCl_3)

Şekil 54. CK-5 bileşiğine ait ^{13}C -NMR (APT) spektrumu (100 MHz; CDCl_3)

Şekil 55. MestReNova programı kullanılarak CK-5 bileşiğine ait ^{13}C -NMR (APT) sinyallerinin büyütülmüş durumları (100 MHz; CDCl_3)

Şekil 56. CK-6 bileşiğinin molekül yapısı

Şekil 57. CK-6 bileşiğine ait metanol ve farklı kayma belirteçleriyle alınan UV spektrumları

Şekil 58. CK-6 bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (500 MHz, CD_3COCD_3)

Şekil 59. MestReNova programı kullanılarak CK-6 bileşiğine ait ^1H -NMR sinyallerinin ve yarımalarının büyütülmüş durumları (500 MHz, CD_3COCD_3)

Şekil 60. CK-7 bileşiğinin molekül yapısı

Şekil 61. CK-7 bileşiğine ait metanol ve farklı kayma belirteçleriyle alınan UV spektrumları

Şekil 62. CK-7 bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (500 MHz, CDCl_3)

Şekil 63. MestReNova programı kullanılarak CK-7 bileşiğine ait ^1H -NMR sinyallerinin ve yarılmalarının büyütülmüş durumları (500 MHz, CDCl_3)

Şekil 64. CK-7 bileşiğine ait ^{13}C -NMR (APT) spektrumu (125MHz, CDCl_3)

Şekil 65. MestReNova programı kullanılarak CK-7 bileşiğine ait ^{13}C -NMR (APT) sinyallerinin büyütülmüş durumları (125 MHz, CDCl_3)

Şekil 66. CK-8 bileşiğinin molekül yapısı

Şekil 67. CK-8 bileşiğine ait metanol ve farklı kayma belirteçleriyle alınan UV spektrumları

Şekil 68. CK-8 bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (500 MHz, CDCl_3)

Şekil 69. MestReNova programı kullanılarak CK-8 bileşiğine ait ^1H -NMR sinyallerinin ve yarılmalarının büyütülmüş durumları (500 MHz, CDCl_3)

Şekil 70. CK-9 bileşiğinin molekül yapısı

Şekil 71. CK-9 bileşiğine ait metanol ve farklı kayma belirteçleriyle alınan UV spektrumları

Şekil 72. CK-9 bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu

Şekil 73. MestReNova programı kullanılarak CK-9 bileşiğine ait ^1H -NMR sinyallerinin ve yarılmalarının büyütülmüş durumları (500 MHz, CD_3COCD_3)

Şekil 74. CK-10 bileşiğinin molekül yapısı

Şekil 75. CK-10 bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (500 MHz, $\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$)

Şekil 76. MestReNova programı kullanılarak CK-10 bileşiğine ait ^1H -NMR sinyallerinin ve yarılmalarının büyütülmüş durumları (500 MHz, $\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$)

Şekil 77. CK-10 bileşiğine ait ^{13}C -NMR (APT) spektrumu (100 MHz, CD_3OD)

Şekil 78. MestReNova programı kullanılarak CK-10 bileşiğine ait ^{13}C -NMR (APT) sinyallerinin büyütülmüş durumları (100 MHz, CD_3OD)

Şekil 79. CK-11 bileşiğinin molekül yapısı

Şekil 80. CK-11 bileşiğine ait metanol ve farklı kayma belirteçleriyle alınan UV spektrumları

Şekil 81. CK-11 bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (500 MHz, CD_3OD)

Şekil 82. MestReNova programı kullanılarak CK-11 bileşiğine ait ^1H -NMR sinyallerinin ve yarılmalarının büyütülmüş durumları (500 MHz, CD_3OD)

Şekil 83. CK-11 bileşiğine ait HSQC spektrumu

Şekil 84. MestReNova programı kullanılarak CK-11 bileşiğine ait HSQC spektrumundaki C-H etkileşimleri ve kimyasal kayma değerleri

Şekil 85. CK-11 bileşiğine ait HMBC spektrumu

Şekil 86. MestReNova programı kullanılarak CK-11 bileşiğine ait HMBC spektrumundaki C-H etkileşimleri ve kimyasal kayma değerleri

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo-1: 10 µg/ml konsantrasyonlarda ekstraların MCF-7 hücre hattı üzerinde inhibisyon yüzdeleri

Tablo 2. İTK’da kullanılan çözücü sistemleri ve oranları

Tablo 3. *Centaurea kilaia* bitkisinin toprak üstü kısımları üzerinde yapılan fitokimyasal ön denemelerin sonuçları

Tablo 4. *Centaurea kilaia* bitkisinin toprak üstü kısımları üzerinde yapılan miktar tayini sonuçları (%)

Tablo-5: Ekstraların üç farklı hücre hattı üzerinde gösterdikleri antiproliferatif aktiviteleri

Tablo-6: Fraksiyonların üç farklı hücre hattı üzerinde gösterdikleri antiproliferatif aktiviteleri

Tablo 7. F₁₁-F₁₄ ekstresi için silikajel sütundan geçirilen çözücü sistemleri ve elde edilen fraksiyonlar

Tablo 8. F₁₁-F₁₄ /12-14 ekstresi için silikajel sütundan geçirilen çözücü sistemleri ve elde edilen fraksiyonlar

Tablo 9. İTK plak üzerinde çeşitli çözücü sistemlerinde yürütülen CK-1 bileşiğine ait R_f değerleri

Tablo 10. CK-1 bileşiğine ait ¹H-NMR (CDCl₃; 500 MHz) ve ¹³C-NMR (APT) (CDCl₃; 125 MHz) değerleri

Tablo 11. İTK plak üzerinde çeşitli çözücü sistemlerinde yürütülen CK-2 bileşiğine ait R_f değerleri

Tablo 12. CK-2 bileşiğine ait ¹H-NMR (CDCl₃; 500 MHz) ve ¹³C-NMR (APT) (CDCl₃; 125 MHz) değerleri

Tablo 13. İTK plak üzerinde çeşitli çözücü sistemlerinde yürütülen CK-3 bileşiğine ait R_f değerleri

Tablo 14. CK-3 bileşiğine ait UV spektrum değerleri

Tablo 15. CK-3 bileşiğine ait ¹H-NMR (CDCl₃; 500 MHz) değerleri

Tablo 16. İTK plak üzerinde çeşitli çözücü sistemlerinde yürütülen CK-4 bileşiğine ait R_f değerleri

Tablo 17. CK-4 bileşiğine ait UV spektrum değerleri

Tablo 18. CK-4 bileşiğine ait ^1H -NMR (CDCl_3 ; 500 MHz) değerleri

Tablo 19. İTK plak üzerinde çeşitli çözücü sistemlerinde yürütülen CK-5 bileşiğine ait Rf değerleri

Tablo 20. CK-5 bileşiğine ait ^1H -NMR (CDCl_3 ; 400 MHz) ve ^{13}C -NMR (APT) (CDCl_3 ; 100 MHz) değerleri

Tablo 21. İTK plak üzerinde çeşitli çözücü sistemlerinde yürütülen CK-6 bileşiğine ait Rf değerleri

Tablo 22. CK-6 bileşiğine ait UV spektrum değerleri

Tablo 23. CK-6 bileşiğine ait ^1H -NMR (CD_3COCD_3 ; 500 MHz) değerleri

Tablo 24. İTK plak üzerinde çeşitli çözücü sistemlerinde yürütülen CK-7 bileşiğine ait Rf değerleri

Tablo 25. CK-7 bileşiğine ait UV spektrum değerleri

Tablo 26. CK-7 bileşiğine ait ^1H -NMR (CDCl_3 ; 500 MHz) ve ^{13}C -NMR (APT) değerleri (CDCl_3 ; 125 MHz)

Tablo 27. İTK plak üzerinde çeşitli çözücü sistemlerinde yürütülen CK-8 bileşiğine ait Rf değerleri

Tablo 28. CK-8 bileşiğine ait UV spektrum değerleri

Tablo 29. CK-8 bileşiğine ait ^1H -NMR (CDCl_3 ; 500 MHz) değerleri

Tablo 30. İTK plak üzerinde çeşitli çözücü sistemlerinde yürütülen CK-9 bileşiğine ait Rf değerleri

Tablo 31. CK-9 bileşiğine ait UV spektrum değerleri

Tablo 32. CK-9 bileşiğine ait ^1H -NMR (CD_3COCD_3 ; 500 MHz) değerleri

Tablo 33. İTK plak üzerinde çeşitli çözücü sistemlerinde yürütülen CK-10 bileşiğine ait Rf değerleri

Tablo 34. CK-10 bileşiğine ait ^1H -NMR (CDCl_3 -Birkaç damla CD_3OD ; 500 MHz) ve ^{13}C -NMR (APT) (CD_3OD ; 100 MHz) değerleri

Tablo 35. İTK plak üzerinde çeşitli çözücü sistemlerinde yürütülen CK-11 bileşiğine ait Rf değerleri

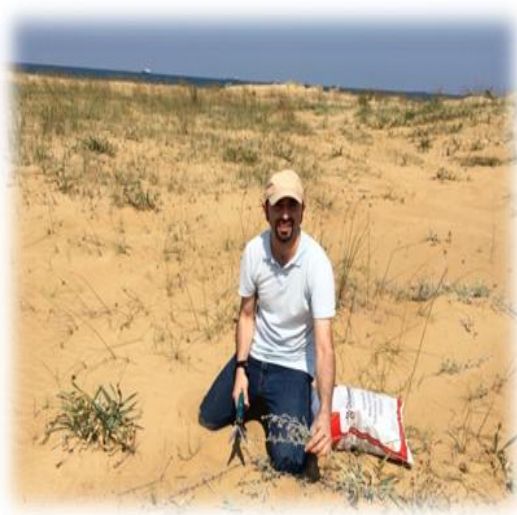
Tablo 36. CK-11 bileşiğine ait UV spektrum değerleri

Tablo 37. CK-11 bileşiğine ait ^1H -NMR (CD_3OD ; 500 MHz) değerleri

Table 38. Bileşiklerin normal ve kanserli hücre dizileri üzerine antiproliferatif aktiviteleri (IK_{50} , $\mu\text{g/ml}$)



Resim 1: *Centaurea kilaea* Boiss. bitkisi (Çilingöz, Çatalca, İstanbul, 14.07.2009)
(Fotoğraflar : Yrd.Doç.Dr. Gizem BULUT; Arş. Gör. Ali ŞEN)



Resim 2: Kilyos sahilinin kumsalı ve *Centaurea kilaea* Boiss. bitkisi (Boğaziçi Üniversitesi Sarıtepe Kampüsü kumsalı, Kilyos, Sarıyer, İstanbul, 02.09.2014) (Fotoğraflar : Arş. Gör. Ali ŞEN; Ecz. Fatma YAŞAR).

Endemik *Centaurea kilaea* Boiss. bitkisinden antiproliferatif aktivite yönlendirmeli aktif bileşiklerin izolasyonu

Öğrencinin Adı: Ali Şen

Danışmanı: Doç.Dr. Leyla Bitiş

Anabilim Dalı: Farmakognozi

1. ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, *Centaurea kilaea* Boiss. (Asteraceae) bitkisinden antiproliferatif aktivite yönlendirmeli aktif bileşiklerin izolasyonu ve yapılarının tayini amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: *C. kilaea* türünün toprak üstü kısımlarından maserasyonla hazırlanan heptan (H), kloroform (K), metanol (M) ekstralarının, üç farklı insan kanser hücre dizilerine (MCF-7: Meme kanseri, Hela: Serviks kanseri, PC-3: Prostat kanseri) karşı antiproliferatif etkileri MTT testiyle incelenerek aktif çıkan kloroform ekstresinden madde izolasyonu yapılmasına karar verilmiştir.

Bulgular: K ekstresi, Hela ve MCF-7'ye karşı en yüksek antiproliferatif aktiviteyi sergilerken, K ile M ekstraları ise PC-3 üzerinde en yüksek aktiviteyi göstermişlerdir. En aktif gözükten K ekstresinin, üç ana fraksiyonu (F₄₋₁₀, F₁₁₋₁₄, F₁₅₋₂₀) denenmiş ve F₁₁₋₁₄'ün, Hela ve MCF-7'ye karşı en aktif olduğu bulunmuştur. Bu fraksiyondan izole edilen 3'-O-metilöpatörin, apigenin, dehidromelitensin, oleanolik asit, öpatörin, pektolinarigenin, salvigenin, sinisin, sirsimaritin, taraksasterol, yaseosidin L-929 (Fare fibroblast hücre dizisi) ve Hela'ya karşı herhangi bir aktivite göstermemiştir. MCF-7'ye karşı, Sinisin oldukça güçlü bir antikanser aktivite gösterirken, dehidromelitensin ve pektolinarigenin orta derecede aktivite göstermişlerdir. PC-3'e karşı ise sirsimaritin güçlü bir antikanser aktivite gösterirken apigenin, dehidromelitensin, oleanolik asit, öpatörin ve sinisin bileşiklerinin orta düzeyde aktiviteye sahip oldukları bulunmuştur.

Sonuçlar: *C. kilaea* türünün antiproliferatif aktivite gösteren K ekstresinin sorumlu bileşikleri ilk kez bu çalışmayla bulunmuştur. Aynı zamanda dehidromelitensin, oleanolik asit, öpatörin, sinisin, sirsimaritin ve taraksasterol bileşikleri ilk kez bu çalışmayla izole edilmiştir. Sinisin bileşiği ile ilk kez aktivitesi bu çalışmayla ortaya çıkarılan sirsimaritin'in sırasıyla meme ve prostat kanserine karşı potansiyel bir antikanser ilaç adayı olabilecekleri görülmektedir.

Anahtar Sözcükler: *Centaurea kilaea*, Flavonoidler, Seskitrpen laktonlar, Triterpenler, Antiproliferatif aktivite

Bioactivity-guided isolation of antiproliferative compounds from Endemic *Centaurea kilaea* Boiss

Student name: Ali Sen

Supervisor: Assoc. Prof. Leyla Bitis

Department: Pharmacognosy

2. SUMMARY

Objective: In this study, it is aimed to isolate and structurally elucidate the active compounds from *Centaurea kilaea* Boiss. (Asteraceae).

Material and methods: Antiproliferative activity of heptane (H), chloroform (K) and methanol extracts (M) of *C. kilaea* were measured against three human cancer cell lines (Hela; cervix adenocarcinoma, MCF-7; breast adenocarcinoma, PC-3; prostate adenocarcinoma) using MTT assay and compounds have been determined to be isolated from C exhibiting antiproliferative activity.

Results: K exhibited the greatest antiproliferative activity against Hela and MCF-7 cells while K and M showed the highest activity against PC-3 cell. Three main fractions of K (F₄₋₁₀, F₁₁₋₁₄, F₁₅₋₂₀) showing the most activity were tested and F₁₁₋₁₄ demonstrated the highest activity against Hela and MCF-7 cells. 3'-O-methyleupatorin, apigenin, dehydromelitensine, oleanolic acid eupatorin, pectolinarigenin, salvigenin, cnicin, cirsimaritin, taraxasterol, jaseosidin isolated from this fraction did not display any activity against L-929 (mouse fibroblast cell line) and Hela. When Cnicin showed fairly strong activity against MCF-7; dehydromelitensine and pectolinarigenin exhibited moderate activity against it. While Cirsimaritin demonstrated potent activity against PC-3; apigenin, dehydromelitensine, oleanolic acid, eupatorin and cnicin were found to have moderate activity against it.

Conclusion: The active compounds of K of *C. kilaea* showing activity have been found for the first time in this study. Also, Dehydromelitensine, oleanolic acid, eupatorin, cnicin, cirsimaritin, taraxasterol have been isolated for the first time. It is seen that Cnicin and cirsimaritin whose activity was firstly revealed by this study could serve as a potential anticancer drug candidates against breast and prostate cancer, respectively.

Key words: *Centaurea kilaea*, flavonoids, sesquiterpene lactones, triterpenes, antiproliferative activity

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Amerika Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI), Kanseri, vücut hücrelerinin kontrolsüz olarak anormal şekilde çoğalması, bölünmesi ve diğer dokuları da istila etmesi sonucunda oluşan rahatsızlık olarak tanımlanmaktadır.

Kanser hücreleri, kan veya lenf sistemleri aracılığıyla vücudun diğer kısımlarına yayılabilir. Tek bir hastalıktan kaynaklanmayan kanser, aksine çok sayıda hastalığı bir arada bulunduran bir rahatsızlık olup 100'den fazla türüyle karşımıza çıkmaktadır. Çoğu kanserler ortaya çıktıkları organa veya hücre tipine göre isimlendirilirler. Örneğin kolonda başlayan kanserin “kolon” kanseri, derinin melanositlerinde başlayan kanserin “melanoma” olarak isimlendirilmesi gibi (<http://www.cancer.gov/cancertopics/cancerlibrary/what-is-cancer>, Erişim tarihi: 08 Kasım 2013).

Amerika Kanseri Topluluğu'na göre, Dünya çapında aylık ölümlerin yaklaşık % 2-3'ünü kanserden ölümler oluşturmaktadır (Unnati ve ark., 2013). Çalışma konumuzun biyoaktivite yönünü oluşturan meme, prostat ve serviks kanserleriyle ilgili hem A.B.D.'deki hem de Türkiye'deki istatistiki veriler bizlere çok önemli bilgiler vermektedir.

NCI, A.B.D'de 2013 yılı için tez çalışmamızın konusuna dahil olan kanser tipleriyle ilgili beklenen yeni vakalar ve ölümlerle ilgili detaylı istatistiki veriler ortaya koymuştur.

Göğüs dokularında oluşan bir kanser türü olan meme kanserinin en yaygın tipi süt kanallarını oluşturan hücrelerde meydana gelen kanal karsinomadır. Meme kanseri erkeklerde nadir olmasına rağmen hem erkeklerde hem de kadınlarda görülür. Meme kanseri için tahmini yeni vakaların kadınlarda 232 340, erkeklerde 2 240 kişi; ölümlerin ise kadınlarda 39 620 erkeklerde ise 410 kişi olması beklenmektedir (<http://www.cancer.gov/cancertopics/types/breast>, Erişim Tarihi: 08 Kasım 2013). Yaşlı erkeklerin prostat dokularında görülen bir kanser türü olan prostat kanseri için ise tahmini yeni vakalar 238 590, ölümler ise 29 720 olarak öngörülmektedir (<http://www.cancer.gov/cancertopics/types/prostate>, Erişim Tarihi: 08 Kasım 2013). Serviks dokularında oluşan serviks kanserinde ise beklenen yeni vakalar 12 340 iken

4 030 kişinin ise ölümle sonuçlanan bir durumla karşı karşıya kalacağı tahmin edilmektedir (<http://www.cancer.gov/cancertopics/types/cervical>, Erişim Tarihi: 08 Kasım 2013).

Türkiye’de ise kanserli hastalar üzerine istatistiki veriler Sağlık Bakanlığı’na bağlı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Dairesi Başkanlığı’nın 2008 yılına ait veriler olup bu verilerde kadınlarda meme kanseri ilk sırada yer alırken bunu tiroid ve kolorektal kanserler takip etmektedir. 10. sırada ise serviks kanseri gelmektedir. Erkeklerde ise farklı kanser türleri ön plana çıkmakta olup bunlardan akciğer kanseri en sık karşılaşılan kanser türü olurken bunu prostat ve mesane kanserlerinin takip ettiği görülmektedir (<http://www.kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri.html>, Erişim Tarihi: 08 Kasım 2013).

Kanserin bu denli yüksek ölümlere neden olmasının yanında, kanserle savaşta kullanılan kemoterapi ve radyoterapinin ciddi yan etkilerinden dolayı kanser hastalarının çoğu alternatif veya tamamlayıcı tedavi metotlarına yönelmişlerdir. Son araştırmalar kanser tedavisinde toksik etkisi az ya da hiç olmayan uygun kemoterapi yönteminin geliştirilmesinin bir ihtiyaç olduğunu göstermektedir (Unnati ve ark., 2013).

Bu ihtiyacın yeni moleküller sentezlenerek veya bitkilerden yeni maddeler izole edilerek karşılanabileceği açıktır. Kanser tedavisinde kullanılan ilaçların büyük bir çoğunluğu ya bitkilerden izole edilen maddelerden ya doğal moleküllerin modifikasyonu ya da doğal kökenli maddelerin ana yapıları model alınarak elde edilmiştir. Bu nedenle yeni molekül keşfinde antikanser aktivite gösteren bitkiler üzerinde araştırmayı sürdürmek çok önemlidir (Csapi ve ark., 2010).

Bitkiler çok eski zamanlardan beri çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmışlardır. Klinik kullanımı olan ve kanser hücrelerini kontrol edebilme yeteneklerine sahip tüm modern ilaçların % 50’sinden fazlası doğal kaynaklıdır. Dünya Sağlık Örgütü’ne göre, gelişmekte olan ülkelerde yaşayan insanların % 80’inden fazlası, günlük rahatsızlıklarında geleneksel tıptan yararlanmaktadır. Son araştırmalar kanserli hastaların % 60’dan fazlasının da tedavilerinde vitaminleri veya bitkileri kullandıklarını göstermektedir (Unnati ve ark., 2013).

Doğal kaynakların antikanser ajan olarak kullanılma potansiyeli ilk olarak 1950’lerde ABD Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI)’nde, Dr. Jonathan Hartwell liderliğindeki ekip tarafından keşfedilmiştir (Cragg ve ark., 2011). Bu kurum doğal kaynaklı antikanser ajanlar keşfine çok önemli katkılar sağlamış, tıbbi bitkilerden yeni antikanser ilaçların keşfedilmesinde ve antikanser ilaç geliştirilmesinde öncü rol üstlenmiştir (Unnati ve ark., 2013).

Bitkisel kökenli bileşiklerin, klinik kullanımı olan yararlı bazı antikanser ajanların geliştirilmesinde yadsınamaz katkıları olmuştur. Klinik kullanım için geliştirilen ilk antikanser ajanlar *Catharanthus roseus* L. (Apocynaceae) bitkisinden elde edilen vinblastin ve vinkristin adındaki Vinca alkaloidleridir. Bu bileşikler lösemide, lenfomada, ileri derece testikular kanserde, meme ve akciğer kanserlerinde ve kaposi sarkomunda kullanılmaktadırlar.

Taxus brevifolia Nutt. (Taxaceae) bitkisinin kabuklarından Paklitaksel’in bulunması da doğal kaynaklardan antikanser ajanların keşfine bir başka kanıt oluşturmaktadır. Bu bileşik özellikle ovaryum kanserine, ileri derece meme kanserine, küçük hücreli olan ve küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerine karşı önemli derecede aktiftir.

Camptotheca acuminata (Nyssaceae) bitkisinden elde edilen kamptotesin’in yarı sentetik türevleri olan Topotekan, ovaryum ve küçük hücreli akciğer kanserlerinde kullanılırken, İrinotekan kolorektal kanserlerde kullanılmaktadır.

Epipodofillotoksin, *Podophyllum* türlerinin (Berberidaceae) köklerinden elde edilen aktif antitümöral bir bileşik olan Podofillotoksin’in izomeridir. Etoposid ve Teniposid, Epipodofillotoksin’in yarı sentetik türevleri olup lenfoma, bronşiyal ve testikular kanserlerin tedavisinde kullanılmaktadırlar.

Cephalotaxus harringtonia (Cephalotaxaceae) bitkisinden homoharringtonin, *Bleekeria vitensis* bitkisinden elde edilen eliptisin’in türevi eliptinium, *Combretum caffrum* (Combretaceae) türünden elde edilen kombretastatinler vb. bileşikler de antikanser ajanlar olarak bulunmuşlardır (Unnati ve ark., 2013).

Yukarıda bahsettiğimiz bileşikler dışında bitkilerden daha onlarca bileşik keşfedilmiş ve keşfedilmeye de devam edilmektedir. Doğal kaynaklı antikanser etki gösteren bileşiklerin klinik kullanımları araştırmacılara ilham kaynağı olmuş ve farklı

türde bitkiler üzerinde sayısı her geçen gün artan oranda araştırmalar ortaya konmaya başlanmıştır.

Özellikle *Centaurea* cinsi (tez çalışmamızın konusunu oluşturan *C. kilaea* türünün de yer aldığı) üzerinde de yoğun araştırmalar yapılmaktadır. Bu türler üzerinde genellikle *in vitro* hücre kültürü deneyleriyle antiproliferatif aktivite çalışmalarının yapıldığı görülmektedir. Özellikle MCF-7 ve Hela hücre dizileri kullanılarak *in vitro* antikanser aktivite tarama çalışmaları yapılmış ve önemli antiproliferatif aktivite gösteren bileşikler elde edilmiştir.

Literatür verilerine göre; *Centaurea* türleri asetilen, flavonoid, lignan ve seskiterpen lakton yapısındaki bileşikler ana sekonder metabolitler olarak taşımaktadır (Csapi ve ark., 2010). Özellikle seskiterpen laktonların araştırmacılar tarafından potansiyel bir antikanser ajan adayları oldukları da bilinmektedir (Chicca ve ark., 2011). Bu nedenle *Centaurea* türleri üzerinde son zamanlarda sıklıkla antikanser aktivite çalışmaları yapılmaktadır. Bu çalışmalarda önceden izole edilmiş ancak aktivitesi bilinmeyen bileşiklerin antikanser aktiviteye sahip oldukları ortaya çıkarılmakta, bunun yanı sıra yeni bileşikler bulunmakta ve umut verici oranda kanser hücreleri üzerinde antiproliferatif aktivite gösterdikleri görülmektedir.

Türkiye’de *Astragalus* ve *Verbascum* cinsinden sonra en fazla takson sayısına sahip *Centaurea* L. cinsi, Asteraceae familyasının Cynareae tribusunda yer alan tek yıllık, iki yıllık ve çok yıllık otsu bitkiler olup Türkiye’de 205 takson ile temsil edilir. Bu cinse ait türlerin % 50’den fazlası endemiktir (Davis, 1975; Davis ve ark., 1988; Güner ve ark., 2000). Tez çalışmamızda da endemik bir tür olan *C. kilaea* Boiss. bitkisi seçilmiştir. Yapılan detaylı literatür taramasında aynı ekibin içinde olduğu iki adet izolasyon çalışması bulunmuş ve bu çalışmalarda bitkinin flavonoidlerinin izolasyonu yapılmıştır (Öksüz ve ark., 1984; Salan ve ark., 2001). Ancak çalışmamızın ana konusunu doğal kaynaklardan biyoaktivite yönlendirmeli madde izolasyonu ve yapı tayini oluşturduğundan, bu yönüyle bahsedilen çalışmadan farklılık göstermektedir. Ayrıca bitkiden farklı madde gruplarının özellikle antikanser aktiviteden sorumlu olduğu bulunan seskiterpen lakton bileşikler ile triterpenlerin de elde edilmiş olması çalışmanın özgünlüğüne katkı sağlamaktadır. Bu çalışmada *C. kilaea*’nın toprak üstü kısımlarından maserasyonla hazırlanan heptan,

kloroform, metanol ekstralarının, aktif gözüken ekstre veya ekstralarına ait fraksiyonlarının ve en son aşamada da aktif fraksiyon veya fraksiyonlardan saflaştırılan bileşiklerin, üç farklı insan kanser hücre dizilerine (MCF-7, Hela, PC-3) karşı antiproliferatif etkilerinin *in vitro* olarak MTT testiyle değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Sonuç olarak; yukarıda sıklıkla bahsedilen doğal kaynaklardan, özellikle de bitkilerden elde edilmiş ve klinik kullanıma girmiş olan antikanser bileşiklerin sayısı bitkilerin kanser tedavisinde bir çare olarak görülmesinin kanıtını oluşturmakta ve araştırmacıların doğal kaynaklardan yeni etkin bileşikler dolayısıyla ilaçlar bulma umudunu güçlendirmektedir. Kendir ve arkadaşlarının yaptıkları bir derleme çalışmasına göre Ülkemiz yaklaşık 3 bini endemik olmak üzere toplamda yaklaşık 12 binden fazla bitki türüne ev sahipliği yapmaktadır (Kendir ve Güvenç, 2010). Böylesine önemli bir bitki türü çeşitliliğine sahip ülkemiz coğrafyasında bu imkanın iyi değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu nedenle bitkilerden elde edilecek ekstralar üzerinde yapılacak ön antikanser tarama çalışmalarıyla aktif ekstralar belirlenerek bu ekstralardeki antikanser etkiden sorumlu bileşiklerin bulunması yoluna gidilmelidir. Şüphesiz ki bu çalışmaların insan sağlığına ve ülke ekonomisine çok önemli katkıları olacaktır. Tamamlanmış olan tez çalışmasının konusu da bu düşünceden hareketle belirlenmiştir.

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 (Davis, 1975).

Centaurea cinsi **Cardueae** tribusunun **Centaureinae** subtribus'unda bulunur (Davis, 1975).

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 kılsız 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 kılsız 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 (Davis, 1975).

Centaurea kilaea **Acrolophus** seksiyonunda yer alır (Davis, 1975).

4.3. *Centaurea kilaea* Boiss.

Üst kısımlarda birkaç dallı (25-)40-80 cm uzunluğunda yatık veya yükselici gövdeli ve toprak altı stolonlu çok yıllık bitkiler. Yapraklar yoğunca gri veya beyaz tomentoz, bunlardan oluşan verimsiz rozetler lirattan (veya bazen parçalanmamış) pinnatisekte kadar değişen şekillerde, alttaki gövde yaprakları çiçeklenme zamanında solmuş, ortadakiler 1-2 pennatisekt, (1-)2-4 mm genişliğinde linear-lanseolattan lanseolata kadar değişen şekillerde segmentli, uçtakiler hafifçe büyük, üsttekiler basit veya tabana yakın kısmında 1-2 çift loblu. İnvolukrum (10-)12-15 x (5-)6-8 mm boyutlarında, ovoid; involukrum brakteleri hafifçe boyuna çizgili, seyrekçe araknoid (örümcek ağımsı tüylü). Apendiksler küçük, kahverengi, her bir tarafında (0.5-1.5 mm uzunluğunda) (3-)4-6(-7) adet silialı ve 0.3-0.8 mm uzunluğunda mukro ile sonlanır. Çiçekler pembe-mor, kenardakiler hafifçe radyant (ortadakilerden hafifçe büyük ve yayık). Akenler 3.5-4.5 mm uzunluğunda; papuslar (3-)3.5-4.5 mm uzunluğunda, en içteki sıra kısa (1.5 mm uzunluğunda) veya diğerleri ile aynı uzunlukta.

Çiçeklenme dönemi: (Haziran-)-Temmuz-Ağustos

Yetiştirme ortamı: Kumsallar veya kum tepelikleri

Bulunduğu yükseklik: Deniz seviyesinden 20 metreye kadar değişen yüksekliklerde yayılış gösterir.

Bitkinin Türkiye'deki yayılış alanı: Türkiye'nin kuzey batısı. **A2(E)** Kırklareli: Kasatura, İstanbul: Domuzdere, Terkos Gölü, **A2(A)** İstanbul: Yeşilçay, **A3** Adapazarı: Karasu, Bolu: Akçakoca'nın 20 km güneyi, 20 m.

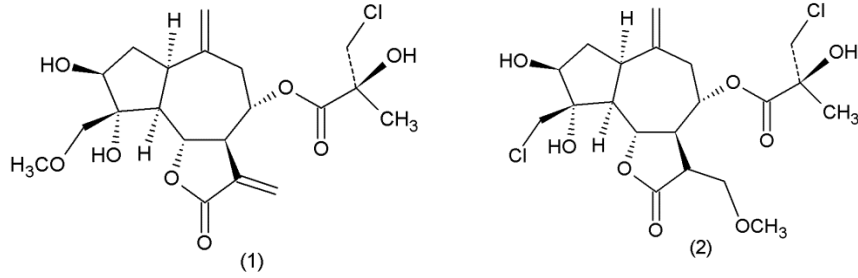
Endemik olup olmadığı: Endemik (Davis, 1975).

4.4. 1982-2015 Yılları Arasında *Centaurea* Türleri Üzerinde Yapılmış Diğer Sitotoksik Aktivite Çalışmaları

- ❖ **Çalışmanın adı:** *Centaurea aegyptiaca* türünden yeni sitotoksik gyanolitler (New cytotoxic guaianolides from *Centaurea aegyptiaca*) (Orabi ve Sary, 2014).

i) **Çalışılan tür(ler):** *C. aegyptiaca*

ii) **Elde edilen madde(ler):** Senegiptin A (15-metoksi sebellin J) (1) ve Senegiptin B (2).



Şekil 1. *Centaurea aegyptiaca* türünden izole edilmiş gyanolit tip seskiterpen lakton bileşiklerine ait molekül formülleri

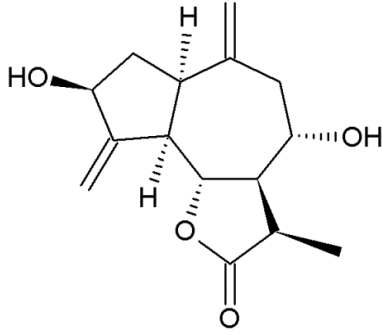
iii) **Etki gösteren ekstre(ler) veya madde(ler):** İki gyanolit tip seskiterpenden Senegiptin A, HEPG-2 ve HEP2 hücre hatlarına karşı sırasıyla 7,16 μM ve 7,51 μM 'lık IK_{50} değerleriyle sitotoksik aktivite gösterirken, Senegiptin B ise HEPG2 ve HEP2 hücre hatlarına karşı 24,24 μM ve 32,40 μM 'lık IK_{50} değerleriyle, Senegiptin A'dan daha düşük oranda bir sitotoksik aktivite gösterdiği bulunmuştur.

- ❖ **Çalışmanın adı:** *Centaurea aegyptiaca* türünün etanol ekstresinden biyoaktif bir gyanolit bileşiğinin izolasyonu (Isolation of a Bioactive Guaianolide from *Centaurea aegyptiaca* Ethanol Extract) (Orabi ve ark., 2013)

i) **Çalışılan tür(ler):** *C. aegyptiaca*

ii) **Elde edilen madde(ler):** 8 α -hidroksi-11 α ,13-dihidroزالuzanin C

iii) Etki gösteren ekstre(ler) veya madde(ler): Araştırmacı grup önceki çalışmalarında *C. aegyptiaca* bitkisinden elde ettikleri etanol ekstresinin serviks, kolon ve meme kanseri hücre dizilerine karşı iyi derecede, karaciğer ve larenks kanseri hücre dizilerine karşı ise güçlü bir antiproliferatif etki gösterdiğini bulmuşlar ve bu etkinin hangi bileşik veya bileşiklerden kaynaklanıyor olabileceğini merak



Şekil 2. 8α-hidroksi-11α,13-dihidrozaluzanın C bileşiğinin molekül yapısı

ederek çalışmalarını ilerletmişlerdir. Bu araştırmalarının sonucunda etanol ekstresinden 8α-hidroksi-11α,13-dihidrozaluzanın C (Şekil 2) isminde bir gyanolit yapısında seskiterpen lakton izole etmişlerdir. Bu maddenin larinks kanseri hücre hattı üzerinde 25,57 µM ile önemli derecede güçlü bir antiproliferatif aktivite gösterdiğini, etanol ekstresinin aktivitesinden de bu bileşiğin sorumlu olabileceği fikrini ileri sürmüşlerdir.

❖ **Çalışmanın adı:** Seçilmiş bazı *Centaurea* türleri üzerinde brine shrimp öldürücülük biyotesti (Brine shrimp lethality bioassay of selected *Centaurea* L. species (Asteraceae)) (Janačković ve ark., 2008).

i) Çalışılan tür(ler): *C. affinis*, *C. arenaria*, *C. atropurpurea*, *C. chrysolepis*, *C. cyanus*, *C. grisebachii*, *C. incompta*, *C. jacea*, *C. montana*, *C. nervosa*, *C. rupestris*, *C. salonitana*, *C. scabiosa*, *C. scabiosa*, *C. solstitialis*, *C. splendens*, *C. stoebe*, *C. triniifolia*, *C. triumphetti*

ii) Elde edilen madde(ler): -

iii) Etki gösteren ekstre(ler) veya madde(ler): Yukarıda verilen türlerin kurutulmuş yapraklarından eter ekstreleri, taze yapraklarından ise metanol ekstreleri hazırlanmış ve bu ekstrelerin, Brine shrimp toksisite testiyle toksisiteleri araştırılmıştır. *C. splendens*, *C. nervosa*, *C. rupestris* türlerinin eter ekstreleri (sırasıyla LD₅₀: 7,3; 13,8 ve 27,8 µg/ml) ile *C. arenaria* türünün metanol ekstresinin (12,4 µg/ml) toksik etkiye sahip oldukları bulunmuştur. Ayrıca bir seskiterpen lakton bileşiği olan sinisin bu çalışmada denemiş ve 0,2 µg/ml'lik LD₅₀ değeriyle önemli bir sitotoksik aktivite gösterdiği ortaya çıkarılmıştır. Buradan hareketle önceki

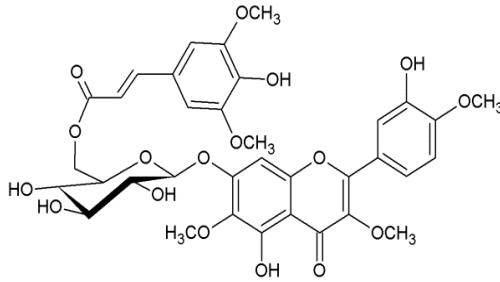
çalışmalarda zengin bir sinisin kaynağı olarak bilinen *C. splendens*'in eter ekstresinin aktivitesinin bu bileşikten kaynaklanabileceği öne sürülmüştür.

- ❖ **Çalışmanın adı:** *Centaurea africana* türünden sitotoksik aktiviteli bir flavonoit ve diğer bileşikler (A flavonoid with cytotoxic activity and other constituents from *Centaurea africana*) (Seghiri ve ark., 2009).

i) **Çalışılan tür(ler):** *C. africana*

ii) **Elde edilen madde(ler):** Algerianin, 4'-metil gossipetin, izovanillik asit etil ester, β -sitosterol, β -sitosterol 3-O-glukozit, α ve β -amyrin karışımı, 3'-hidroksiflindulatin, krizoeriol, yaseidin, kornikulatusin ve sentaurein

iii) **Etki gösteren ekstre(ler) veya madde(ler):** Seghiri ve arkadaşları *C. africana*



Şekil 3. Algerianin bileşiğinin molekül yapısı

var. *africana* bitkisinin toprak üstü kısımlarından elde ettikleri sulu etanol ekstresinin etil asetat fraksiyonundan algerianin (Şekil 3) isimli yeni bir asetilli flavonol glikozit izole etmişler ve bu bileşiğin HL-60'a karşı 26,1 mM'lık IK_{50} değeriyle yüksek bir antitümöral etkiye sahip olduğunu bulmuşlardır.

- ❖ **Çalışmanın adı:** *Centaurea ainetensis* türünden izole edilen Salograviolit A'nın kolon kanserine karşı etkileri (Anti-colon cancer effects of Salograviolide A isolated from *Centaurea ainetensis*) (El-Najjar ve ark., 2008).

i) **Çalışılan tür(ler):** *C. ainetensis*

ii) **Elde edilen madde(ler):** Salograviolit A

iii) **Etki gösteren ekstre(ler) veya madde(ler):** *C. aninetensis*'nin toprak üstü kısmından hazırlanan metanol ekstresi ile aktif fraksiyonundan elde elen Salograviolit A isimli seskiterpen laktonun, FHs74Int hücre hattına karşı toksik olmayan konsantrasyonlarda HCT-116 ve HT-29 hücre hatlarının gelişimini durduğu ortaya konmuştur. Özellikle ekstrenin, tedaviye en duyarlı hücre dizilerinden biri olan HCT-116 (p53+/+) hücrelerinde, Bax/Bcl-2 oranını, p53 ve p21 protein seviyelerini arttırarak ve siklin B1 proteinlerini azaltarak apoptozise

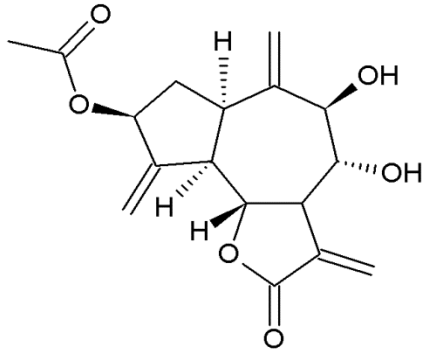
neden olduğu bulunmuştur. Ayrıca bu ekstrenin antikanser aktivitesi deney hayvanları üzerinde yapılan *in vivo* çalışmayla da kanıtlanmıştır. Bu çalışmada ekstrenin, karsinojen 1,2-dimetilhidrazin ile oluşturulan tümörlü hücrelerin sayısını azalttığı ve Aberrant Kript Odağı'nın ortalama ebatını küçülttüğü görülmüştür.

- ❖ **Çalışmanın adı:** *Centaurea ainetensis* türünden izole edilmiş saf Salograviolit A'nın, neoplastik epidermal hücrelerde apoptozise ve gelişim inhibisyonuna neden oluşu (Purified Salograviolide A isolated from *Centaurea ainetensis* causes growth inhibition and apoptosis in neoplastic epidermal cells) (Ghantous ve ark., 2008).

i) **Çalışılan tür(ler):** *C. ainetensis*

ii) **Elde edilen madde(ler):** Salograviolit A

iii) **Etki gösteren ekstre(ler) veya madde(ler):** Bu çalışmada *C. ainetensis* türünün metanol ekstresi ile bu ekstreten elde edilen gyanolit tip bir seskiterpen lakton olan



Şekil 4. Salograviolit A bileşiğinin molekül yapısı

Salograviolit A'nın (Şekil 4), epidermal skuamöz kanseri hücre dizilerine yani cilt kanserine karşı terapötik etkiye sahip oldukları bulunmuştur. Özellikle Salograviolit A maddesi, PMKs ve I7 hücre hatlarına karşı 16 µg/ml, SP-1, PAM212 ve 308 hücre hatlarına karşı ise sırasıyla 3,5; 4,8 ve 12,7 µg/ml IK_{50} değerleriyle bu aktiviteyi göstermiştir.

- ❖ **Çalışmanın adı:** Orta Doğu'ya özgü bitkilerden izole edilen seskiterpen laktonların, tümör oluşumunu teşvik edici ve hücrel transformasyona uğrama özelliği olan JB6 hücrelerinin gelişimini durdurması (Sesquiterpene lactones isolated from indigenous Middle Eastern plants inhibit tumor promoter-induced transformation of JB6 cells) (Saikali ve ark., 2012).

i) **Çalışılan tür(ler):** *C. ainetensis*

ii) **Elde edilen madde(ler):** Salograviolit A

iii) **Etki gösteren ekstre(ler) veya madde(ler):** Salograviolit A'nın, tümör oluşumunu teşvik edici ve hücrel transformasyona uğrama özelliğinden dolayı model olarak seçilen fare epidermal (JB6P + cells) hücrelerinin gelişimlerini, JB6P +

ve primer keratinosit bazal hücrelerinin gelişimlerini etkilemeyen konsantrasyonda, seçici olarak inhibe ettiği ortaya konmuştur. Ayrıca Salograviolit A'nın, hücrel transformasyonda ve tümör oluşumunda anahtar rol oynayan AP-1 and NF-κB transkripsiyon faktörlerinden, NF-κB'nin aktivitelerini azaltarak, AP-1'nin ise farklı olarak transkripsiyon aktivitesini düzenleyerek, JB6P + hücrelerinin sinyal yollarını (AP-1 ve NF-κB) düzenlediği bulunmuştur.

- ❖ **Çalışmanın adı:** Bitki kökenli Salograviolit A ve izo-seko-tanapartolit isimli seskiterpen laktonların sinerjik antikanser aktiviteleri (Synergistic anticancer activities of the plant-derived sesquiterpene lactones salograviolide A and iso-seco-tanapartholide) (Salla ve ark., 2013).

i) Çalışılan tür(ler): *C. ainetensis*

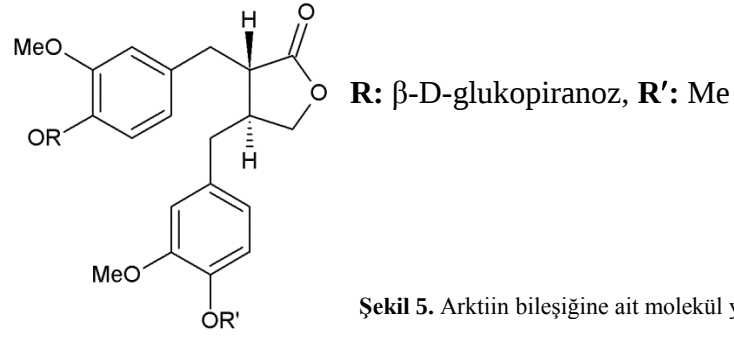
ii) Elde edilen madde(ler): Salograviolit A, izo-seko-tanapartolit

iii) Etki gösteren ekstre(ler) veya madde(ler): Salograviolit A (Sal A) (Şekil 3) ile *Achillea falcata*'den izole edilen izo-seko-tanapartolit (TNP) isimli seskiterpen laktonların, HCT-116 ve DLD-1 kolon kanser hatları üzerinde etkilerine dair yapılan bir çalışmada bu bileşiklerin ayrı ayrı uygulandığında kanserli hücrelerin yaşayabilirliğini % 25 oranında azalttıklarını, kombinasyonlarının ise kanserli hücreler üzerinde % 80'e varan oranda ölüme sebebiyet vererek dikkat çekici bir antikanser etki gösterdikleri bulunmuştur.

- ❖ **Çalışmanın adı:** *Centaurea alexandrina* Del türünden izole edilen Arktiin lignan glikozitinin, Proton ve karbon-13-NMR ile tayini ve sitotoksik aktivitesi (Proton- and carbon-13-NMR assignments and cytotoxic activity of the lignan glucoside arctiin from *Centaurea alexandrina* Del) (Harraz ve Amer, 1988).

i) Çalışılan tür(ler): *C. alexandrina*

ii) Elde edilen madde(ler): Arktiin



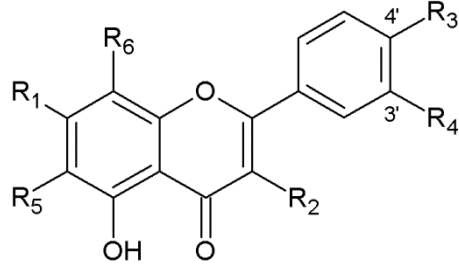
Şekil 5. Arktiin bileşiğine ait molekül yapısı

iii) Etki gösteren ekstre(ler) veya madde(ler): *C. alexandrina*'nın toprak üstü kısımlarından elde edilen bir laktonik lignan glukozit olan Arktiin, KB hücrelerine karşı önemli bir sitotoksik aktivite göstermiştir (İK₅₀: 2,6 µg/mL).

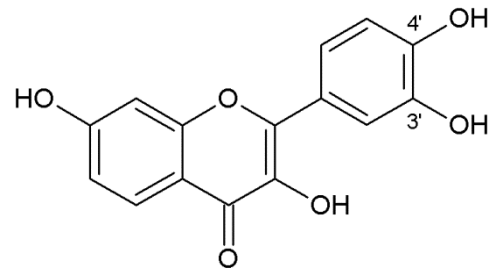
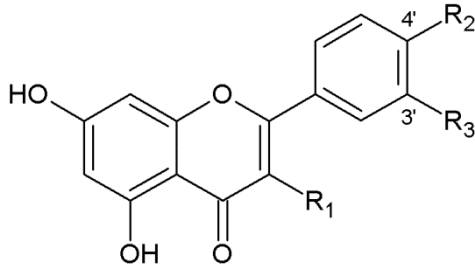
❖ **Çalışmanın adı:** *Centaurea alexandrina* yaprak ekstresinin flavonoitleri ve biyolojik aktivitesi (Biological activity and flavonoids from *Centaurea alexandrina* leaf extract) (Kubacey ve ark., 2012).

i) Çalışılan tür(ler): *C. alexandrina*

ii) Elde edilen madde(ler): Kemferol 3-O-rutinozit (1), rutin (2), hesperidin (3), apigenin 7-O-D-galakturonik asid metil ester (4), apigenin 7-O-β-D-glukozit (5), astragalin (6), sentaurein (7), visenin (8), vitexin (9), izoviteksin (10), kemferol (11), apigenin (12), kersetin (13), naringenin (14), fisetin (15) yaseosidin (16).



Bileşikler	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
1	OH	O-ramnoglukoz	OH	H	H	H
2	OH	O-ramnoglukoz	OH	OH	H	H
4	O-galakturonik metil	H	OH	H	H	H
5	O-glukoz	H	OH	H	H	H
6	OH	O-glukoz	OH	H	H	H
7	O-glukoz	OCH ₃	OCH ₃	OH	OCH ₃	H
8	OH	H	OH	H	glukoz	glukoz
9	OH	H	OH	H	H	glukoz
10	OH	H	OH	H	glukoz	H
11	OH	OH	OH	H	H	H
12	OH	H	OH	H	H	H
13	OH	OH	OH	OH	H	H
16	OH	OCH ₃	OCH ₃	OH	OCH ₃	H



(15)

Bileşikler	R ₁	R ₂	R ₃
3	O-ramnoglukoz	OCH ₃	OH
14	H	OH	H

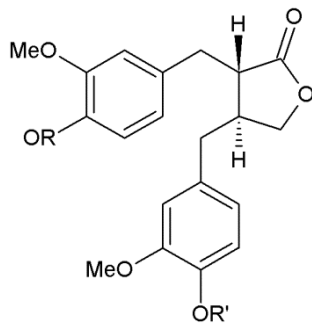
Şekil 6. *Centaurea alexandrina* türünden izole edilmiş çeşitli flavonoid bileşiklerine ait molekül yapıları

iii) Etki gösteren ekstre(ler) veya madde(ler): *C. alexanderina*'nın yapraklarından hazırlanan % 80 metanol ekstresinin, A-549 hücre hattına karşı 195 µg/ml'lik İK₅₀ değeriyle iyi bir sitotoksik aktivite sergilediği bulunmuştur.

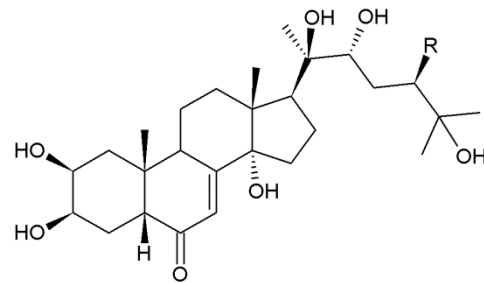
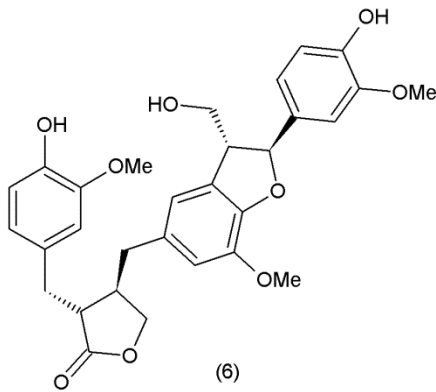
❖ **Çalışmanın adı:** Amerikanin, *Centaurea americana* türünün tohumlarından izole edilen biyoaktif dibenzilbütürolakton lignan (Amerikanin, a bioactive dibenzylbutyrolactone lignan, from the seeds of *Centaurea americana*) (Shoeb ve ark., 2006a)

i) Çalışılan tür(ler): *C. americana*

ii) Elde edilen madde(ler): 3''-O-kaffeoil arktiin (americanin)(1), arktiin (2), matairesinozit (3), matairesinol (4), arktigenin (5), lappaol A (6), 20-hidroksiekdison (7), makisteron A (8).



Bileşikler	R	R'
1	β-D-(3-O-kaffeoil)-glukopiranoz	Me
2	β-D-glukopiranoz	Me
3	β-D-glukopiranoz	H
4	H	H
5	H	Me



Bileşikler	R
7	H
8	Me

Şekil 7. *Centaurea americana* türünden izole edilmiş çeşitli bileşiklere ait molekül yapıları

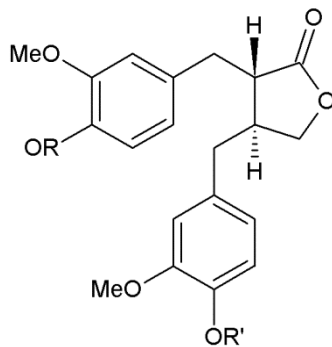
iii) Etki gösteren ekstre(ler) veya madde(ler): Bitkinin tohumlarından elde edilmiş olan metanol ekstresinden izole edilen matairesinol, arktigenin, lappaol A'nın , Brine shrimp'e karşı sırasıyla 5,5; 2; 9,2 $\mu\text{g/ml}$ 'lik IK_{50} değerleriyle önemli bir toksik etkiye sahip oldukları bulunmuştur. Ayrıca arktigenin, 2 $\mu\text{g/ml}$ 'lik değeriyle standart olarak kullanılan Podofillotoksin (IK_{50} : 2,79 $\mu\text{g/ml}$)'den daha yüksek bulunmuştur.

❖ **Çalışmanın adı:** *Centaurea* türlerinde dibenzilbütirolakton tip lignanların tayini ve arktigenin'in antikanser etkisinin analizi (Determination of dibenzylbutyrolactone-type lignans in *Centraurea* species and analysis of arctigenin's anticancer effect) (Borsodi-Szokol ve ark., 2010).

i) Çalışılan tür(ler): *C. americana*, *C. calcitrapa*, *C. cyanus*, *C. dealbata*, *C. montana* ve *C. scabiosa*

ii) Elde edilen madde(ler): 6 *Centaurea* türünün meyvelerindeki dibenzilbütirolakton-tip lignan bileşiklerinin kantitatif tayinleri HPLC-UV cihazıyla yapılmış ve *C. scabiosa* türünde Matairesinozit (2) ve matairesinol (3) bileşikleri sırasıyla 51,5 ve 11,7 mg/g düzeyinde, *C. dealbata* bitkisinde ise arktiin (1) 58,7 mg/g oranında majör lignanlar olarak bulunmuştur. Arktigenin (4), tüm *Centaurea* türlerinde mevcutken, en yüksek oranı 6,3 mg/g olarak *C.americana* türünde bulunmuştur.

Total lignan içeriği ise 4,53 mg/g (*C. cyanus*) ila 73,8 mg/g (*C. dealbata*) arasında değişkenlik göstermiştir. Farmasötik açıdan bu *Centaurea* türleri değerlendirildiğinde en iyi arktiin (1) kaynağının *C. dealbata*, en iyi matairesinozit kaynağının ise *C. scabiosa* türlerinin olduğu ileri sürülmüştür.



1	R = β -D-glukopiranoz	R' = Me
2	R = β -D-glukopiranoz	R' = H
3	R = H	R' = H
4	R = H	R' = Me

Şekil 8. Çeşitli *Centaurea* türlerinde bulunan lignan tipi bileşiklere ait molekül yapıları

iii) Etki gösteren ekstre(ler) veya madde(ler): Arktigenin'in önceki çalışmalarda kolorektal, pankreatik ve deri kanserine karşı antitümör aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur. Araştırmacılar bu çalışmada ise arktigenin'nin *in vivo* düzeyde antikanser aktivitesini incelemişler ve melez C57B1/6 farelerine C38 kolorektal tümör hücrelerini nakletmişlerdir. Vücut ağırlığı başına 50 mg/kg dozunda arktigenin uygulanan farelerde tümör gelişiminin en küçük boyutta olduğu görülmüştür. Tedavi edilen gruptaki tümörlerin 21. gündeki büyüklüğünün, kontrol grubunun 14. günündeki tümörlerin büyüklüğüne eşit olduğu bulunmuştur. Dolayısıyla bu çalışmayla Arktigenin molekülünün 50 mg/kg dozda C38 kolon kanserine karşı umut verici oranda antitümör aktivite sergilediği ortaya konmuştur.

❖ **Çalışmanın adı:** Ürdün'de yetişen yabani bitkilerin brine shrimp öldürücülük testi kullanılarak sitotoksitelerinin değerlendirilmesi (Cytotoxicity Evaluation of Jordanian Wild Plants using Brine Shrimp Lethality Test) (Tawaha, 2006).

i) Çalışılan tür(ler): *C. ammocyanus*

ii) Elde edilen madde(ler): -

iii) Etki gösteren ekstre(ler) veya madde(ler): Bitkinin tamamından elde edilen etanol ekstresinin, brine shrimp toksisite deneyiyle toksisitesi araştırılmış ve ekstrenin 94 µg/ml İK₅₀ değeriyle toksik etki gösterdiği bulunmuştur.

❖ **Çalışmanın adı:** Anadolu yetişen beş *Centaurea* L. türünün sitotoksik özellikleri (Cytotoxic properties of five *Centaurea* L. species from Anatolia) (Baykan Erel ve ark., 2011).

i) Çalışılan tür(ler): *C. aphrodisea*, *C. athoa*, *C. hyalolepis*, *C. iberica* ve *C. polyclada*

ii) Elde edilen madde(ler): -

iii) Etki gösteren ekstre(ler) veya madde(ler): Beş *Centaurea* türünden (*C. aphrodisea*, *C. athoa*, *C. hyalolepis*, *C. iberica* ve *C. polyclada*) elde edilen metanol ekstreleriyle, MCF-7, A549, U2OS ile 293HEK hücre dizileri üzerinde yapılan antiproliferatif aktivite çalışmasında *C. polyclada* (İK₅₀ değerleri: MCF-7: 61 µg/ml; U2OS: 63 µg/ml; 293HEK: 72 µg/ml) ile *C. aphrodisea* (293HEK: 85 µg/ml; MCF7: 90 µg/ml)'nın önemli bir antiproliferatif aktivite gösterdiği görülmüştür.

❖ **Çalışmanın adı:** 5 *Centaurea* türünün biyoaktivite yönünden taranması ve *C. athoa* türünün antienflamatuar aktivitesi (Bioactivity screening of five *Centaurea* species and *in vivo* anti-inflammatory activity of *C. athoa*.) (Erel ve ark., 2014).

i) **Çalışılan tür(ler):** *C. aphrodisea*, *C. athoa*, *C. hyalolepis* , *C. iberica* ve *C. polyclada*

ii) **Elde edilen madde(ler):** -

iii) **Etki gösteren ekstre(ler) veya madde(ler):** *C. polyclada* türünün BT-549 ve KB hücre hatları üzerinde sırasıyla 30, 33 and 47 µg/ml'lik İK₅₀ değerleriyle güçlü bir sitotoksik aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur.

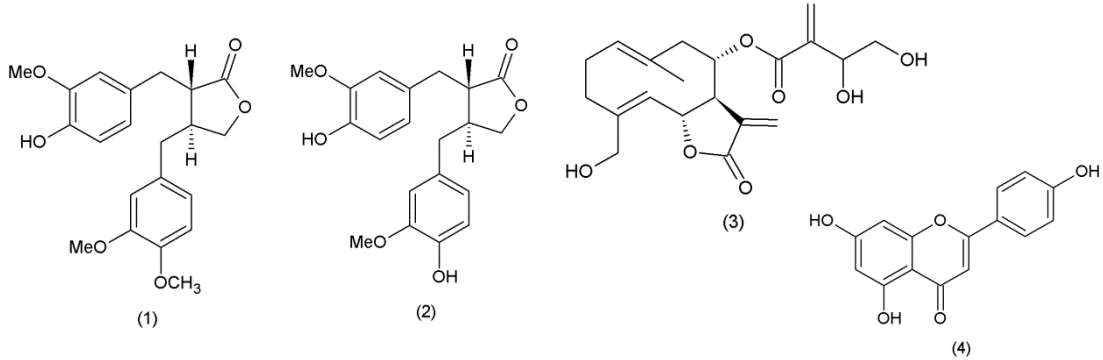
❖ **Çalışmanın adı:** *Centaurea arenaria* türünden antiproliferatif bileşiklerin biyoaktivite yönlendirmeli izolasyonu (Bioactivity-guided Isolation of Antiproliferative Compounds from *Centaurea arenaria*) (Csapi ve ark., 2010).

i) **Çalışılan tür(ler):** *C. arenaria*

ii) **Elde edilen madde(ler):** Öpatilin, öpatorin, 3'-metilöpatorin, apigenin, izokemferol, arktigenin, arktiin, matairesinol, sinisin, moskamin, *cis*-moskamin, β-amirin, β-sitosterin-β-D-glikopiranozit

iii) **Etki gösteren ekstre(ler) veya madde(ler):** Csapi ve arkadaşlarının yapmış oldukları biyoaktivite yönlendirmeli madde izolasyonu çalışmasında; *C. arenaria* türünün tamamından elde edilen sulu metanol ekstresinin kloroform fraksiyonunun 10 µg/ml konsantrasyonda kanser hücrelerinin proliferasyonunu % 85'den fazla inhibe ettiğini bulmuşlardır (MCF-7: % 86,29 Hela: % 94,08 A431: % 98,85). Araştırmacılar bu sonuçlardan hareketle kloroform fraksiyonundaki antiproliferatif etkiden sorumlu bileşikleri izole etme yoluna gitmişlerdir. Ekstreden, üç farklı kanser hücre hattına karşı en yüksek aktiviteyi gösteren arktigenin (1) isimli bir lignan bileşiğinin (İK₅₀; Hela: 0,27 µg/ml, MCF7: 1,29, A431: 1,66) yanı sıra tüm hücrelerin proliferasyonunu dikkat çekici bir şekilde inhibe eden matairesinol (2), sinisin (3) ve apigenin (4) elde etmişlerdir. Arktigenin, önemli derecede yüksek bir aktivite göstererek standart olarak kullanılan Cisplatin'den daha aktif çıkmıştır (Cisplatin için İK₅₀; Hela: 3,73 µg/ml, MCF-7: 2,89, A431: 0,852). Ayrıca aynı ekstreten izole edilmiş olan arktiin, öpatorin, öpatilin ve moskamin bileşikleri de

çalışmada kullanılan üç farklı kanser hücre dizilerinden biri veya ikisi üzerinde önemli bir antiproliferatif etki göstermiştir.



Şekil 9. Arktigenin (1), matairesinol (2), sinisin (3) ve apigenin (4) bileşiklerinin molekül yapıları

❖ **Çalışmanın adı:** Macaristan’da yetişen Asteraceae türlerinin insan kanser hücre dizilerine karşı antiproliferatif aktiviteleri (Antiproliferative activity of Hungarian Asteraceae species against human cancer cell lines) (Csupor-Löffler ve ark., 2009).

i) **Çalışılan tür(ler):** *C. biebersteinii*, *C. jacea*, *C. spinulosa*

ii) **Elde edilen madde(ler):** -

iii) **Etki gösteren ekstre(ler) veya madde(ler):** *C. biebersteinii* bitkisinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan sulu metanol ekstresinin kloroform fraksiyonunun (İK₅₀ değerleri Hela: 15,36; MCF-7: 5,72; A431: 6,94 µg/ml), *C. jacea*’nın çiçek ve meyvelerinden elde edilen sulu metanol ekstresinin kloroform fraksiyonunun (Hela: 4,36; MCF-7: 10,10; A431: 11,35), yapraklarından elde edilen sulu metanol ekstresinin kloroform fraksiyonunun (Hela: 6,27; MCF-7: 12,19; A431: 11,77), köklerinden elde edilen sulu metanol ekstresinin hekzan fraksiyonunun (Hela: 8,82; MCF-7: 17,74), köklerinden elde edilen sulu metanol ekstresinin kloroform fraksiyonunun (Hela: 0,37; MCF-7: 1,68; A431: 8,48), köklerinden elde edilen sulu metanol ekstresinin sulu metanol fraksiyonunun (Hela: 5,71; MCF-7: 15,29), *C. spinulosa*’nın toprak üstü kısımlarından elde edilen sulu metanol ekstresinin kloroform fraksiyonunun (Hela: 20,17; MCF-7: 6,39; A431: 14,57) iyi derecede antikanser aktivite gösterdiği bulunmuştur.

- ❖ **Çalışmanın adı:** *Centaurea bornmuelleri* ve *Centaurea huber-morathii* türlerinden elde edilen ekstraların *in vitro* koşullarda kolon kanseri hücrelerinin gelişimini durdurması (Extracts of *Centaurea bornmuelleri* and *Centaurea huber-morathii* inhibit the growth of colon cancer cells *in vitro*) (Sarker ve ark., 2007)

i) **Çalışılan tür(ler):** *C. bornmuelleri*, *C. huber-morathii*

ii) **Elde edilen madde(ler):** -

iii) **Etki gösteren ekstre(ler) veya madde(ler):** *C. bornmuelleri* ve *C. huber-morathii* tohumlarından elde edilem metanol ekstraları, brine shrimps deneyinde sırasıyla $55,2 \times 10^{-2}$ and $42,4 \times 10^{-2}$ mg/ml'lik LD₅₀ değerleriyle toksisite göstermişlerdir. Ayrıca bu türlerin metanol ekstralarının, CaCo-2 hücre hattına karşı sırasıyla 29,9 ve 33,0 mg/ml İK₅₀ değerleriyle sitotoksik aktiviteye sahip oldukları bulunmuştur.

- ❖ **Çalışmanın adı:** *Centaurea bruguierana* subsp. *belangerana* türünün sitotoksik aktivitesinin araştırılması (Investigation on Cytotoxic activity of *Centaurea bruguierana* ssp. *belangerana*) (Rajabi ve ark., 2009).

i) **Çalışılan tür(ler):** *Centaurea bruguierana* subsp. *belangerana*

ii) **Elde edilen madde(ler):** -

iii) **Etki gösteren ekstre(ler) veya madde(ler):** *C. bruguierana* subsp. *belangerana* üzerinde yapılan araştırmalarda çiçekli dönemde toplanmış toprak üstü kısımlarından hazırlanan % 80'lik metanol ekstresinin etil asetat ve kloroform fraksiyonlarının Caco-2 ve T47D kanserli hücre dizilerine karşı 100 µg/ml İK₅₀ değeriyle (Kloroform fraksiyonunun Caco-2 hücre hattı için İK₅₀ değeri: 10 µg/ml) önemli bir antikanser aktivite gösterdikleri bulunmuştur. Araştırmacılar kloroform ekstresinin güçlü bir antikanser etki göstermesinin nedeninin taşıdığı seskiterpen lakton bileşiklerinden kaynaklanabileceğini ileri sürmüşlerdir.

- ❖ **Çalışmanın adı:** İran'ın kuzeyinde yetişen bazı tıbbi bitkilerin sitotoksik etkilerinin araştırılması (Investigating the cytotoxic effect of some medicinal plants from northern parts of Iran) (Ghafari ve ark., 2015).

i) **Çalışılan tür(ler):** *C. bruguierana*

ii) **Elde edilen madde(ler):** -

iii) Etki gösteren ekstre(ler) veya madde(ler): *C. bruguierana* türünün toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanol ekstresinin, MCF-7 (IK_{50} : 47,30 $\mu\text{g/ml}$), WEHI-164 (50,66 $\mu\text{g/ml}$), HepG-2 (84,70 $\mu\text{g/ml}$), MDBK (53,27 $\mu\text{g/ml}$) hücre hatlarına karşı ve metanol ekstresinin kloroform fraksiyonunun ise MCF-7 (23,03 $\mu\text{g/ml}$), WEHI-164 (14,44 $\mu\text{g/ml}$), HepG-2 (21,10 $\mu\text{g/ml}$), MDBK (17,00 $\mu\text{g/ml}$) hücre hatlarına karşı önemli bir sitotoksik aktiviteye sahip oldukları bulunmuştur.

❖ **Çalışmanın adı:** *Centaurea cadmea* Boiss. türünün sitotoksik ve antibakteriyel aktiviteleri (Cytotoxic and antibacterial activities of *Centaurea cadmea* Boiss.) (Astari ve ark., 2014).

i) Çalışılan tür(ler): *C. cadmea*

ii) Elde edilen madde(ler): -

iii) Etki gösteren ekstre(ler) veya madde(ler): *C. cadmea* türünün toprak üstü kısımlarından hazırlanan hekzan ekstresinin HeLa (IK_{50} : 50,25 $\mu\text{g/ml}$), A549 (79,03 $\mu\text{g/ml}$), U2OS (>100 $\mu\text{g/ml}$), 293HEK (43,05 $\mu\text{g/ml}$); kloroform ekstresinin HeLa (14,24 $\mu\text{g/ml}$), A549 (35,00 $\mu\text{g/ml}$), U2OS (43,10 $\mu\text{g/ml}$), 293HEK (23,50 $\mu\text{g/ml}$) hücre hatlarına karşı önemli bir sitotoksik aktivite gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca aynı türün kökünden hazırlanan metanol ekstresinin de sadece U2OS hücre hattına karşı 100 $\mu\text{g/ml}$ 'den büyük IK_{50} değeriyle (138 $\mu\text{g/ml}$) sitotoksik aktiviteye sahip olduğu görülmüştür.

❖ **Çalışmanın adı:** Üç *Centaurea* türünün - *C. calcitrapa* subsp. *calcitrapa*, *C. ptosimopappa* and *C. spicata*- total fenolik içerikleri, antioksidan aktiviteleri ve sitotoksitesisi (Total Phenolic Contents, Antioxidant Activities and Cytotoxicity of Three *Centaurea* Species: *C. calcitrapa* subsp. *calcitrapa*, *C. ptosimopappa* and *C. spicata*)(Erol-Dayi ve ark., 2011).

i) Çalışılan tür(ler): *C. calcitrapa* subsp. *calcitrapa*, *C. ptosimopappa*, *C. spicata*

ii) Elde edilen madde(ler): -

iii) Etki gösteren ekstre(ler) veya madde(ler): *C. calcitrapa* subsp. *calcitrapa* türünün yapraklarından hazırlanan metanol ekstresi, HeLa ve Vero hücre hatlarına karşı sırasıyla 92,5 ve 91,7 $\mu\text{g/mL}$ IK_{50} değerleriyle önemli bir inhibisyon göstermiştir.

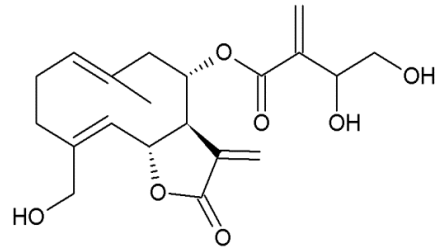
- ❖ **Çalışmanın adı:** *Centaurea calolepis* türünün sekonder metabolitleri ve sinisinin antienflamatuar, antioksidan ve sitotoksik aktivitelerinin değerlendirilmesi (Secondary metabolites of *Centaurea calolepis* and evaluation of cnicin for anti-inflammatory, antioxidant, and cytotoxic activities) (Baykan Erel ve ark., 2011a).

i) **Çalışılan tür(ler):** *C. calolepis*

ii) **Elde edilen madde(ler):** Sinisin, lusenin-2, şaftozit, 3-O-feruloilkinik asit, visenin-2, viteksin, izoviteksin, homoorientin, rutin, orientin, luteolin-7-O-glikozit ve klorojenik asit

iii) **Etki gösteren ekstre(ler) veya**

madde(ler): *C. calolepis* bitkisinin toprak üstü kısımlarından elde edilen kloroform ekstresinden, özellikle *Centaurea* türlerinde sıklıkla rastlanan bir germakranolit tip seskiterpen lakton olan sinisin (Şekil 5)



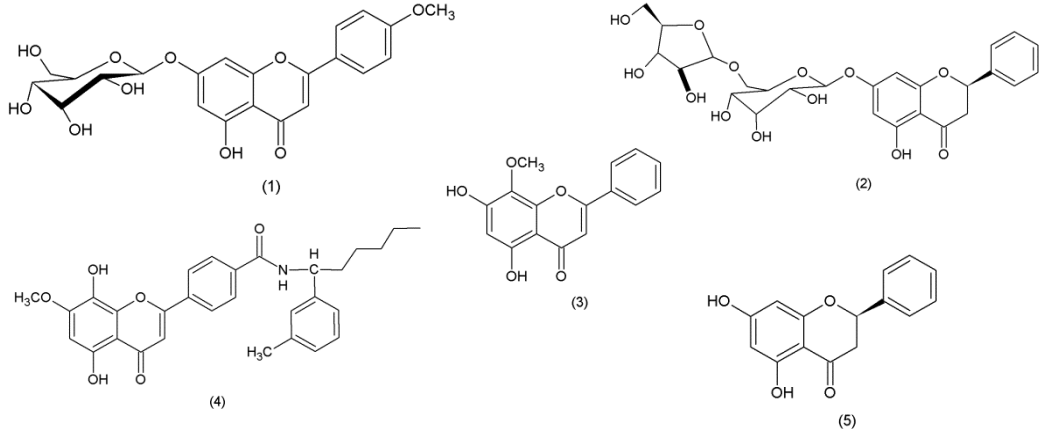
Şekil 10. Sinisin bileşiğinin molekül yapısı

bileşiği majör bileşik olarak izole edilmiş ve bu bileşiğin LLC-PK11, SK-MEL ve BT-549 üzerinde sırasıyla 23,3; 14,0 and 18,3 μM IK_{50} değerleriyle yüksek oranda antiproliferatif aktivite gösterdiği ortaya çıkarılmıştır.

- ❖ **Çalışmanın adı:** *Centaurea carduiiformis* DC türünden biyoaktivite yönlendirmeli antiproliferatif etkili bileşiklerin izolasyonu (*Bioactivity-guided isolation of antiproliferative compounds from Centaurea carduiiformis* DC) (Sahin-Yaglioglu ve ark., 2014).

i) **Çalışılan tür(ler):** *C. carduiiformis*

ii) **Elde edilen madde(ler):** 7-O- β -D-glukopiranozil-4'-metilapigenin (1), 7-O- β -D-6"-O-glukopiranozil-6"-O- β -D-furanozilpinosembrin (2), Vogonin (3), N-(pentiloksi(m-tolil)metil) asetamideizo-vogonin (4), Pinosembrin (5)



Şekil 11. *Centaurea carduiformis* türünden izole edilmiş çeşitli flavonoid bileşiklerine ait molekül yapıları

iii) Etki gösteren ekstre(ler) veya madde(ler): N-(pentiloksi(m-tolil)metil)asetamidoizovogonin, Vero hücre hatlarına karşı 250 µg/mL ve HeLa hücre hatlarına ise 735 µg/mL'lik $İK_{50}$ değerleriyle antiproliferatif etki göstermiştir.

❖ **Çalışmanın adı:** *Centaurea centaurium* türünün kökünden hazırlanan metanol ekstresi üzerine antioksidan, α -amilaz inhibisyonu ve brine-shrimp toksisite çalışmaları (Antioxidant, α -amylase inhibitory and brine-shrimp toxicity studies on *Centaurea centaurium* L. methanolic root extract) (Conforti ve ark., 2008)

i) Çalışılan tür(ler): *C. centaurium*

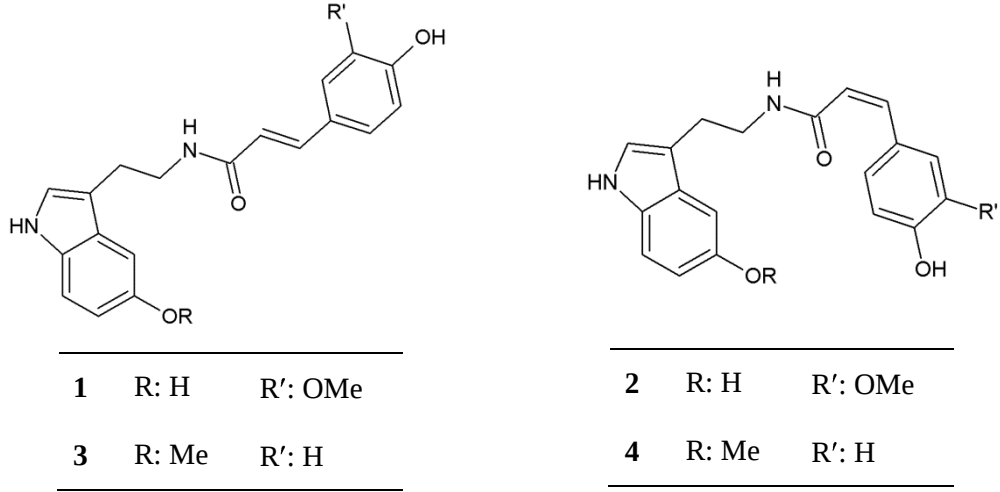
ii) Elde edilen madde(ler): 11,14-eikosadienoik asit metil ester, 9-oktadekenoik asit metil ester, 9-oktadekenoik asit, sipren, β -zingiberen, β -farnesen, β -santalen, β -bisabolen, β -himakalen ve azulen bileşikleri, *C. centaurium* türünün köklerinden elde edilmiş olan metanol ekstresinin hekzan fraksiyonunda tayin edilmiştir.

iii) Etki gösteren ekstre(ler) veya madde(ler): *C. centaurium* türünün köklerinden elde edilmiş olan metanol ekstresi ile onun hekzan fraksiyonunun, Brine shrimp'e karşı sırasıyla 44,05 ve 25,98 µg/ml'lik $İK_{50}$ değerleriyle önemli bir toksik etkiye sahip oldukları açığa çıkarılmıştır.

❖ **Çalışmanın adı:** *Centaurea cyanus* türünün tohumlarından indol alkaloidler (Indole alkaloids from the seeds of *Centaurea cyanus* (Asteraceae)) (Sarker ve ark., 2001)

i) Çalışılan tür(ler): *C. cyanus*

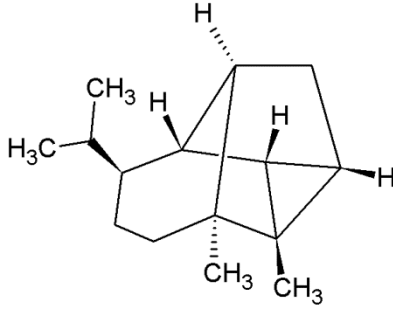
ii) Elde edilen madde(ler): Moskamin (1), cis-moskamin (2), (*E*) *N*-(4-hidroksisinnamoil)-5-metoksitriptamin (diğer adı: sentsiyamin) (3) ve (*Z*) *N*-(4-hidroksisinnamoil)-5-metoksitriptamin (diğer adı: cis-sentsiyamin) (4).



Sekil 12. *Centaurea cyanus* türünden izole edilmiş indol alkaloit bileşiklerine ait molekül yapıları

iii) Etki gösteren ekstre(ler) veya madde(ler): *C. cyanus* türünün tohumlarından elde edilmiş olan metanol ekstresinden izole edilen izomerlerden, moskamin ve cis-moskamin karışımı ile sentsiyamin ve cis-sentsiyamin karışımları, Brine Shrimp'e karşı önemli bir toksik etki gösterdikleri ortaya konmuştur (İK₅₀ değerleri sırasıyla 21,65 and 14,43 µg/ml). Bu değerler önceki çalışmalarda benzer aktivite için, standart maddeler olarak kullanılan berberin klorür ve striknin sülfat maddelerinin değerleriyle karşılaştırıldığında bu maddelerden daha yüksek aktiviteye sahip oldukları görülmüştür (sırasıyla 22,5 ve 77,2 µg/ml).

- ❖ **Çalışmanın adı:** Sıçan nöron ve nöroblastom hücre dizileri üzerine Siklosativen'in antiproliferatif, genotoksik ve oksidan aktiviteleri (Antiproliferative, genotoxic and oxidant activities of cyclosativene in rat neuron and neuroblastoma cell lines) (Toğar ve ark., 2014).



Şekil 13. Siklosativen bileşiğinin molekül yapısı

i) **Çalışılan tür(ler):** *C. cineraria*

ii) **Elde edilen madde(ler):** Siklosativen (CSV),

iii) **Etki gösteren ekstre(ler) veya madde(ler):** *C. cineraria* bitkisinin uçucu yağında bulunan ve tetrasiklik bir seskiterpen olan CSV'nin, N2a-NB hücre hattı üzerinde 100 µg/ml'nin üzerinde bir konsantrasyonda antiproliferatif aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur.

- ❖ **Çalışmanın adı:** Pilot çalışma: J-45.01 lösemi hücre dizileri üzerine Asteraceae familyasından bazı tıbbi bitkilerin sitotoksik etkisi (Cytotoxic effect of some medicinal plants from Asteraceae family on J-45.01 leukemic cell line - Pilot study) (Wegiera ve ark., 2012).

i) **Çalışılan tür(ler):** *C. cyanus*

ii) **Elde edilen madde(ler):** -

iii) **Etki gösteren ekstre(ler) veya madde(ler):** *C. cyanus* türünün kapitulum ve toprak üstü kısımlarından ayrı ayrı % 70'lik metanolle elde edilen sulu metanol ekstrahlarının, J-45.01 hücre hattına karşı sırasıyla 0,77 ve 0,25 mg/ml'lik İK₅₀ değerleriyle antilösemik aktiviteye sahip oldukları ortaya çıkarılmıştır.

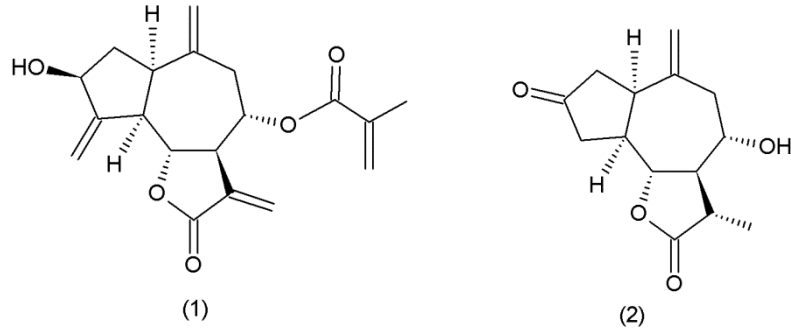
- ❖ **Çalışmanın adı:** *Centaurea deflexa* türünün toprak üstü kısımlarından izole edilen aguerin B ve yeni nadir bir nor-gayanolit lakton'un antiproliferatif aktivitesi (Antiproliferative activity of aguerin B and a new rare nor-guaianolide lactone isolated from the aerial parts of *Centaurea deflexa*) (Chicca ve ark., 2011).

i) **Çalışılan tür(ler):** *C. deflexa*

ii) **Elde edilen madde(ler):** Aguerin B (1), 15-nor-gayanolit (2)

iii) **Etki gösteren ekstre(ler) veya madde(ler):** *C. deflexa* türünün toprak üstü kısımlarından biyoaktivite yönlendirmeli madde izolasyonu neticesinde, insan

pankreas ve kolon kanser hücre hatları üzerinde dikkat çekici bir antiproliferatif aktiviteye sahip aguerin B (1) ile yeni bir bileşik olan ve 15-nor-gayanolit (2) olarak tanımlanan iki seskiterpen lakton bileşiği izole edilmiştir. Bu iki bileşikten sadece aguerin B'nin apoptotik hücre ölümünü teşvik ettiğini ve bunun da nedeninin 15-nor-gayanolit'den farklı olarak yapısında taşıdığı α -metilen- γ -lakton nüvesi ile C-8'deki esterleşmeden kaynaklandığı ortaya çıkarılmıştır. Ayrıca bu bileşiğin genellikle pankreas ve kolon kanserlerinin tedavisinde kullanılan 5-florourasil (5-FU)'den istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha düşük $İK_{50}$ değerine sahip olduğu görülmüştür.



Şekil 14. Aguerin B (1) ve 15-nor-gayanolit (2) bileşiklerinin molekül yapıları

❖ **Çalışmanın adı:** Sinisin ve onopordopikrin seskiterpen laktonlarının antibakteriyel ve sitotoksik aktiviteleri (Antibacterial and cytotoxic activities of the sesquiterpene lactones cnicin and onopordopicrin.) (Bach ve ark., 2011).

i) **Çalışılan tür(ler):** *C. diffusa* ve *C. tweediei*

ii) **Elde edilen madde(ler):** Sinisin (1) ve onopordopikrin (2)

iii) **Etki gösteren ekstre(ler) veya madde(ler):** *C. tweediei* ve *C. diffusa* türlerinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan kloroform ekstrelerinin, THP-1 insan makrofajlarına, pozitif kontrol olarak kullanılan H_2O_2 'ye benzer oranda (% 70-80) zarar vererek sitotoksik aktivite gösterdikleri bulunmuştur. Ayrıca *C. tweediei* türünden elde edilen sinisin ile *C. diffusa* türünden elde edilen onopordopikrin'in de sırasıyla % 80 ve % 65 oranında makrofajlara zarar vererek sitotoksik aktivite gösterdikleri ortaya çıkarılmıştır.

- ❖ **Çalışmanın adı:** Kolon kanseri hücre dizileri üzerine endemik *Centaurea fenzlii* Reichardt türünün sitotoksik etkisi (The cytotoxic effect of endemic *Centaurea fenzlii* Reichardt on colon cancer cell lines) (Yirtici ve ark., 2012).

i) **Çalışılan tür(ler):** *C. fenzlii*

ii) **Elde edilen madde(ler):** -

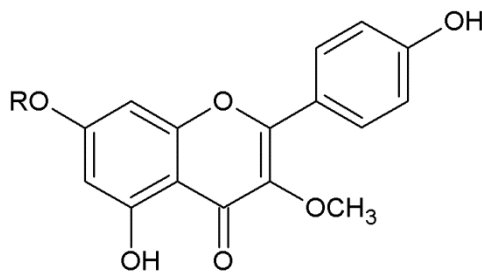
iii) **Etki gösteren ekstre(ler) veya madde(ler):** *C. fenzlii* bitkisinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan hekzan, diklorometan ve metanol ekstraktlarının hepsinin, Caco-2 hücre hattına karşı dikkate değer oranda sitotoksik aktivite sergiledikleri görülmüş olup en yüksek aktiviteyi diklorometan ekstresinin gösterdiği saptanmıştır.

- ❖ **Çalışmanın adı:** *Centaurea furfuracea* türünden izole edilen flavonol glikozitleri. Antiplasmodiyal ve sitotoksik aktiviteleri (Flavonol glycosides from *Centaurea furfuracea*. Antiplasmodial and cytotoxic activities) (Akkal ve ark., 2007).

i) **Çalışılan tür(ler):** *C. furfuracea*

ii) **Elde edilen madde(ler):** İzokemferol 7-O-metilglukuronit (1), İzokemferol 7-O-glukuronit (2)

iii) **Etki gösteren ekstre(ler) veya madde(ler):** *C. furfuracea* bitkisinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanol ekstresinin kloroform fraksiyonunun, KB hücre hattının gelişimini 10 mg/mL konsantrasyonda % 90, 1 mg/mL konsantrasyonda ise % 26 oranında durdurduğu tespit edilmiştir.



1 R = O-metilglukuronik asit

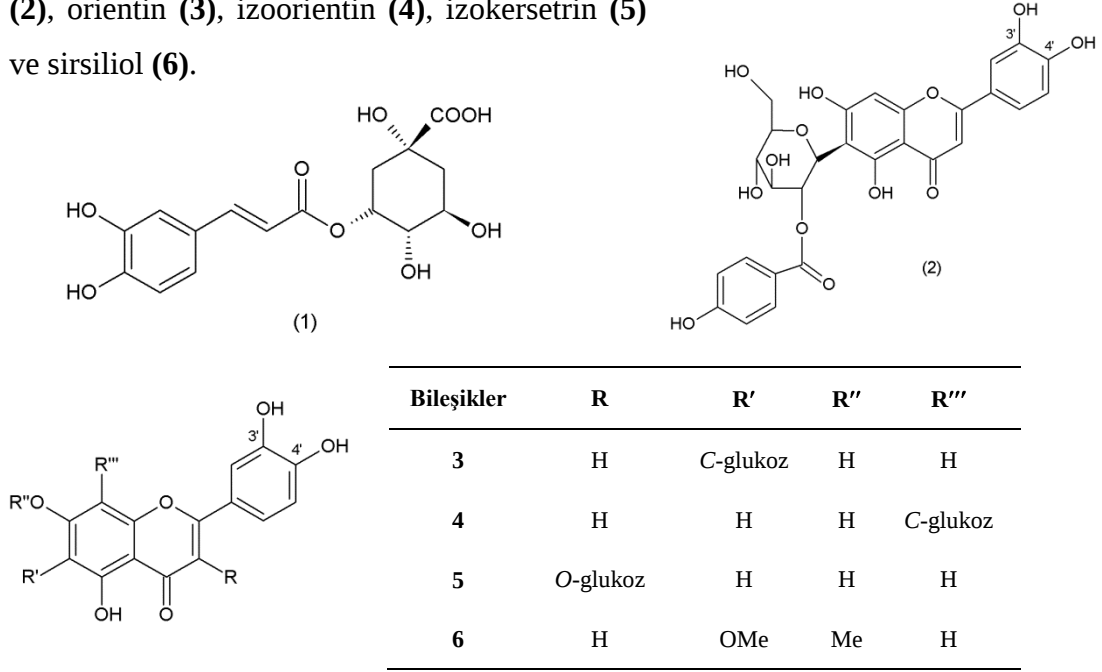
2 R = O-glukuronik asit

Şekil 15. *Centaurea furfuracea* türünden izole edilmiş flavonol glikozitlerine ait molekül yapıları

- ❖ **Çalışmanın adı:** *Centaurea gigantea* türünün toprak üstü kısımlarından izole edilen fenolik bileşiklerin kolon kanserine karşı potansiyeli (Anti-colon cancer potential of phenolic compounds from the aerial parts of *Centaurea gigantea* (Asteraceae)) (Shoeb ve ark., 2007).

i) Çalışılan tür(ler): *C. gigantea*

ii) Elde edilen madde(ler): Klorojenik asit (**1**), 2''-(4'''-hidroksibenzoil)-izoorientin (**2**), orientin (**3**), izoorientin (**4**), izokersetin (**5**) ve sirsiliol (**6**).



Şekil 16. *Centaurea gigantea* türünden izole edilmiş fenolik bileşiklere ait molekül yapıları

iii) Etki gösteren ekstre(ler) veya madde(ler): *C. gigantea* türünün toprak üstü kısımlarından hazırlana metanol ekstresi ile 1 ve 6 numaralı bileşiklerin, Brine shrimp'e karşı toksik ve CaCo-2 hücre hattına karşı ise antiproliferatif aktivite gösterdikleri bulunmuştur.

Ekstre veya bileşikler	Brine shrimp toksisite testi	MTT testi (CaCo-2)
	LD ₅₀ (mg/ml)	İK ₅₀ (µM)
Metanol ekstresi	69,2x10 ⁻²	43,2
1	2,5x10 ⁻²	79,0
6	6,4x10 ⁻³	96,0

- ❖ **Çalışmanın adı:** *Centaurea gigantea* türünün toprak üstü kısımlarından izole edilen iki salonitenolit türevi bileşikler, *in vitro* koşullarda kolon kanseri hücrelerinin gelişimini durdurur. (Two salonitenolide derivatives from the aerial parts of *Centaurea gigantea* inhibit the growth of colorectal cancer cells *in vitro*) (Shoeb ve ark., 2007a)

i) **Çalışılan tür(ler):** *C. gigantea*

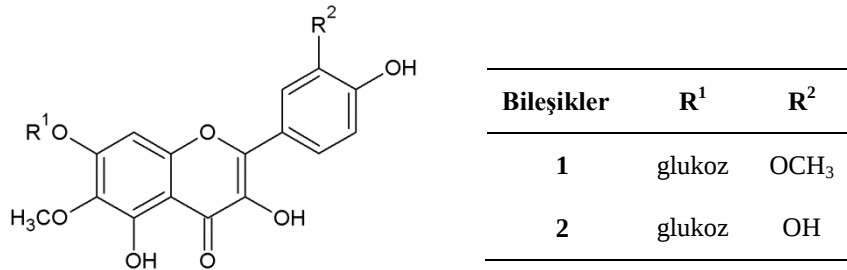
ii) **Elde edilen madde(ler):** 8-O-(3-hidroksi-2-metilpropanoil)-salonitenolit (arktiopikrin) (1) , 8-O-(4-hidroksi-3-metilbütanoil)-salonitenolit (2)

iii) **Etki gösteren ekstre(ler) veya madde(ler):** *C. gigantea*'nın toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanol ekstresinden izole edilmiş olan 1 ve 2 numaralı bileşiklerin, CaCo-2 hattına karşı sırasıyla 8,5 and 26,4 μM IK_{50} değerleriyle antikanser aktiviteye sahip oldukları bulunmuştur.

- ❖ **Çalışmanın adı:** Karşılaştırmalı bir çalışma: Bitkilerden elde edilen flavonoidlerin *in vitro* antinitrosatif, antioksidan ve sitotoksik aktiviteleri (*In vitro* anti-nitrosative, antioxidant, and cytotoxicity activities of plant flavonoids: a comparative study) (Awad ve ark., 2014).

i) **Çalışılan tür(ler):** *C. glomerata*

ii) **Elde edilen madde(ler):** Kersetin 6,3'-dimetoksi-7-O-glukozit (1) ve kersetin 6-metoksi-7-O-glukozit (2) aynı araştırmacı grubun önceki çalışmalarında *C. glomerata* 'nın toprak üstü kısımlarından elde etmiş oldukları maddelerdir.



Şekil 17. *Centaurea glomerata* türünden izole edilmiş flavonol glikozitlerine ait molekül yapıları

iii) **Etki gösteren ekstre(ler) veya madde(ler):** Bileşik 1 ve 2'nin, HepG2, MCF-7 ve HCT-116 hücre hatlarına karşı, 300 μM konsantrasyonda herhangi bir antikanser aktivite göstermediği, BJ-1 hücre hattına karşı da aynı konsantrasyonda herhangi bir sitotoksik aktiviteye sahip olmadığı bulunmuştur. Bu nedenle bu konsantrasyona

kadar güvenli bir şekilde bu moleküllerden terapötik amaçlarla yararlanılabileceği ileri sürülmüştür.

❖ **Çalışmanın adı:** *Centaurea iberica* ve *C. triumphettii* türleri üzerinde farmakognozik araştırmalar (Ulusoylu, 2004).

i) **Çalışılan tür(ler):** *C. iberica*, *C. triumphettii*, *C. cyanus*

ii) **Elde edilen madde(ler):** *C. iberica* türünden apigenin, salvigenin, penduletin, hispidulin, skutellarein-4',7-dimetil eter, kersetin, apigenin 7-O-glukozit; kersetin 4'-O-glukozit, Δ^5 -3-on-sitosteron, stigmast-1,5-dien-3 β -ol, α -amirin, sinaropikrin, solstitialin, klorojenik asit; *C. triumphettii* türünden ise apigenin, salvigenin, cirsiliol, eupatilin, kemferol, skopoletin, stigmasterol (5,22-stigmastdien-3 β -ol), α -amirin, sinaropikrin, sinisin, janerin maddeleri izole edilmiştir.

iii) **Etki gösteren ekstre(ler) veya madde(ler):** Brine shrimp toksisite testine göre her üç türe (*C.iberica*; *C.triumfettii*; *C.cyanus*) ait seskiterpen lakton (STL) ekstrelerinin, *C. triumphettii*'den elde edilen flavonoit yapısında bileşikleri taşıyan ekstrelerinin ve *C. triumphettii* ile *C. cyanus*'dan elde edilen fenolik asit ekstrelerinin kullanılan standartlara göre daha aktif olduğu bulunmuştur.

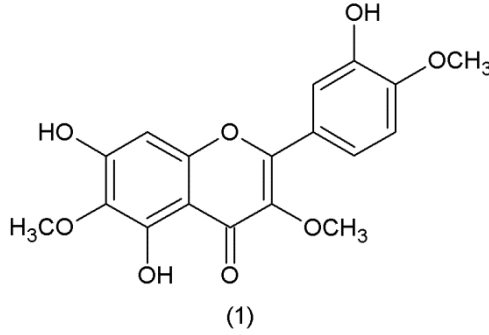
❖ **Çalışmanın adı:** *Centaurea jacea* L. türünden antiproliferatif bileşiklerin biyoaktivite yönlendirmeli izolasyonu (Bioactivity-guided isolation of antiproliferative compounds from *Centaurea jacea* L.) (Forgo ve ark., 2012).

i) **Çalışılan tür(ler):** *C. jacea*

ii) **Elde edilen madde(ler):** Sirsiliol, apigenin, hispidulin, öpatorin, izokemferol, aksillarin, sentaureidin, 6-metoksikemferol 3-metil eter, trakelogenin, sinisin, 4'-asetilsinisin, 1 β -izobütanoiloksi-2-anjeloiloksiglukoz, 1 β ,2-dianjeloil-glukoz, 1 β -(2-metilbütanoil)-2-anjeloil-glukoz

iii) **Etki gösteren ekstre(ler) veya madde(ler):** *C. jacea* L. bitkisinden antiproliferatif aktivite yönlendirmeli madde izolasyonu yoluyla antikanser etkiden sorumlu olan bileşiklerin flavonoit ve seskiterpen lakton yapısında bileşikler olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada en yüksek aktiviteyi flavonoit yapısında olan Sentaureidin (Şekil 1) göstermiştir. Hatta bu bileşik standart olarak kullanılan doksorubisin, sisplatin isimli bileşiklerden bile daha yüksek antiproliferatif aktivite

göstermiştir. Bu bileşiğin yanında ekstreden orta derecede aktiviteye sahip sirsiliol, izokemferol, apigenin, hispidulin, sinisin ve 4'-asetilsinisin isimli bileşikler izole edilmiştir.

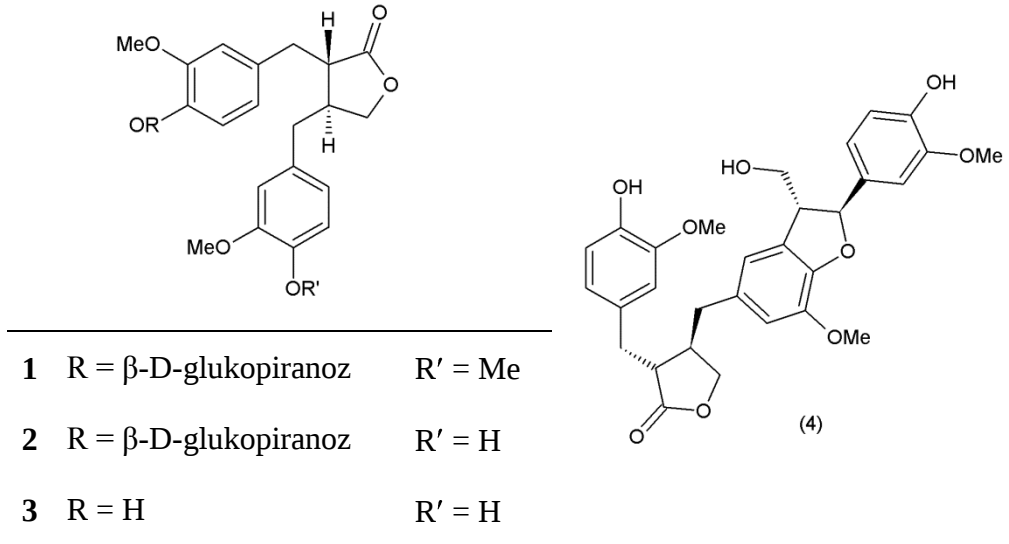


Şekil 18. Sentaureidin bileşiğinin molekül

❖ **Çalışmanın adı:** *Centaurea macrocephala* tohumlarından biyoaktif lignanlar (Bioactive lignans from the seeds of *Centaurea macrocephala*) (Shoeb ve ark., 2004).

i) **Çalışılan tür(ler):** *C. macrocephala*

ii) **Elde edilen madde(ler):** Arktiin(1), matairesinozit (2), matairesinol(3), lappaol A (4).



Şekil 19. *Centaurea macrocephala* türünden izole edilmiş lignan tipi bileşiklere ait molekül yapıları

iii) **Etki gösteren ekstre(ler) veya madde(ler):** *C. macrocephala*'nın tohumlarından elde edilen metanol ekstresinden izole edilen dibenzilbütirolakton tip lignanlardan matairesinol'ün, brine shrimp'e karşı en yüksek toksisiteye sahip olduğu

bulunmuştur (Arktiin, lappaol A, matairesinol ve matairesinozit'in, LD₅₀ değerleri sırasıyla $9,8 \times 10^{-2}$, $1,65 \times 10^{-2}$, $5,5 \times 10^{-3}$ ve $9,25 \times 10^{-3}$ mg/ml'dir).

- ❖ **Çalışmanın adı:** Sinisin'in Malasitanolit'e biyomimetik siklizasyonu, *Centaurea malacitana* türünden sitotoksik bir ödesmanolit (Biomimetic Cyclization of Cnicin to Malacitanolide, a Cytotoxic Eudesmanolide from *Centaurea malacitana*) (Barrero ve ark., 1997).

i) Çalışılan tür(ler): *C. malacitana*

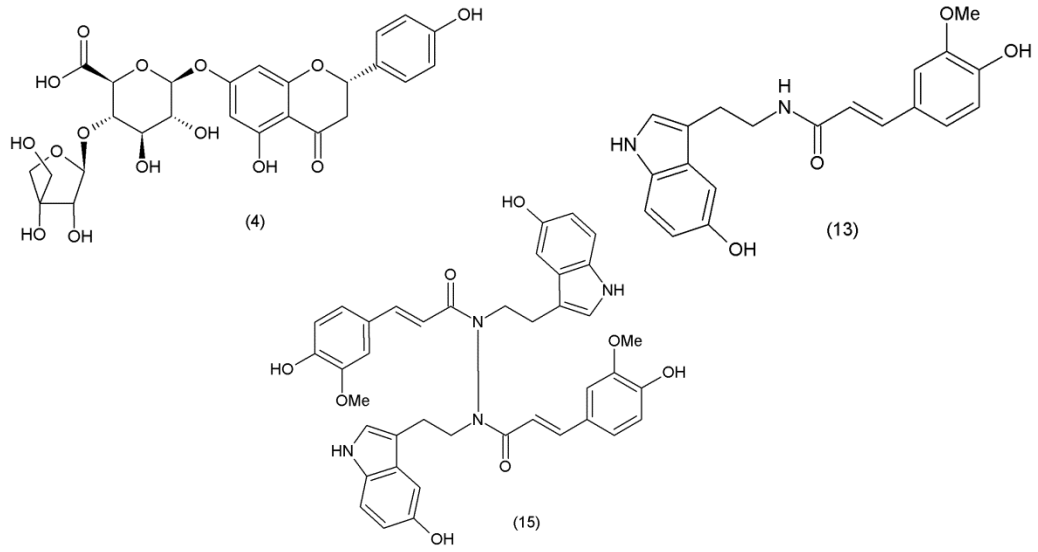
ii) Elde edilen madde(ler): 8-O-(4-asetoksianjeloil)salonitenolit (1), sinicin 4'-O-asetat (2), stenofillolit (3), sinisin (4), malasitanolit (5)

iii) Etki gösteren ekstre(ler) veya madde(ler): *C. malacitana*'nın toprak üstü kısmının metil tersiyer bütül eter (t-BuOMe) ekstresinden elde edilen 1 ve 5 numaralı maddeler, P-388, SCHABEL, A-549, HT-29 ve MEL-28 hücre hatları üzerinde denenmiş ve 1 numaralı madde P-388 ve SCHABEL hücre hatlarına karşı 2,5 µg/ml ve A-549, HT-29, MEL-28 hücre hatlarına karşı ise 5 µg/ml'lik İK₅₀ değerleriyle önemli bir sitotoksik aktivite göstermiştir. 5 numaralı maddenin ise bütün hücre hatlarına karşı 0,12 µg/ml gibi oldukça düşük bir İK₅₀ değeriyle yüksek bir sitotoksik etkiye sahip olduğu ortaya çıkarılmıştır.

- ❖ **Çalışmanın adı:** Montamin, *Centaurea montana* [Asteraceae] türünün tohumlarından izole edilen eşsiz bir dimerik indol alkaloidi ve onun CaCo2 kolon kanseri hücre dizilerine karşı sitotoksik aktivitesi (Montamine, a unique dimeric indole alkaloid, from the seeds of *Centaurea montana* [Asteraceae], and its in vitro cytotoxic activity against the CaCo2 colon cancer cells) (Shoeb ve ark., 2006).

i) Çalışılan tür(ler): *C. montana*

ii) Elde edilen madde(ler): *trans*-3-O-*p*-kumaroilkinik asit (1), *cis*-3-O-*p*-kumaroilkinik asit (2), triptamin (3), montanozit (4), berkemol 4'-O-β-D-glukozit (5), pinorezinol 4,4'-di-O-β-D-glukozit (6), berkemol (7), pinorezinol 4-O-β-D-glukozit (8), pinorezinol 4-O-apiose-(1→2)-β-D-glukozit (9), pinorezinol (10), N-(4-hidroksisinnamoil)-5-hidroksitriptamin (11), *cis*-N-(4-hidroksisinnamoil)-5-hidroksitriptamin (12), moskamin (13), *cis*-moskamin (14), montamin (15), Sentsiyamine (16), *cis*-sentsiyamin (17).



Şekil 20. *Centaurea montana* türünden izole edilmiş çeşitli bileşiklere ait molekül yapıları

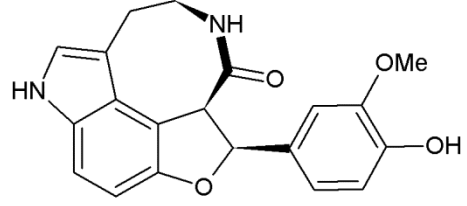
iii) Etki gösteren ekstre(ler) veya madde(ler): *C. montana* türünün tohumlarından elde edilen metanol ekstresi ile bu ekstreden izole edilen 15 numaralı bileşiğin CaCo-2 hücre hattına karşı sırasıyla 56,4 ve 43,9 μM 'lık IK_{50} değeriyle önemli bir sitotoksik aktivite gösterdikleri bulunmuştur. Ayrıca 13 ve 16 numaralı bileşiklerin de aynı kanserli hücre hattına karşı sırasıyla 81,0 ve 82,2 μM 'lık IK_{50} değeriyle orta derecede antikanser aktiviteye sahip oldukları saptanmıştır. Montanozide (4), moskamindol (13) ve montamin (15) brine shrimp toksisite testine göre sırasıyla $7,2 \times 10^{-3}$; 20×10^{-3} ; $3,5 \times 10^{-3}$ mg/ml LD_{50} değerleriyle en toksik bileşikler olarak bulunmuşlardır. Ayrıca bu değerler standart olarak kullanılan ve sitotoksik lignan olarak iyi bilinen bir madde olan podofillotoksin (LD_{50} : $2,79 \times 10^{-3}$ mg/ml)'le karşılaştırıldığında iyi bir toksik etkiye sahip oldukları görülmüştür.

❖ **Çalışmanın adı:** *Centaurea moschata* türünden izole edilen Moskamindol'un biyoaktivitesi (Bioactivity of Moschamindole from *Centaurea moschata*) (Kumarasamy ve ark., 2002)

i) Çalışılan tür(ler): *C. moschata*

ii) Elde edilen madde(ler): Moskamindol

iii) Etki gösteren ekstre(ler) veya madde(ler): *C. moschata* türünün tohumlarının metanol ekstresinden elde edilen bir indol türevi alkaloit olan moskamindol, Brine shrimp toksisite deneyinde, 564 µg/ml'lik İK₅₀ değeriyle standart olarak kullanılan podofilotoksin ile karşılaştırıldığında (2,79 µg/ml) oldukça düşük bir toksisiteye sahip olduğu bulunmuştur.



Şekil 21. Moskamindol bileşiğine ait molekül yapısı

❖ **Çalışmanın adı:** *Centaurea musimomum* türünden seskiterpen laktonlar. Antiplazmodiyal ve sitotoksik aktiviteleri (Sesquiterpene lactones from *Centaurea musimomum*. Antiplasmodial and cytotoxic activities) (Medjroubi ve ark., 2005)

i) Çalışılan tür(ler): *C. musimomum*

ii) Elde edilen madde(ler): 4β,15-Dihidro-3-dehidrosolstitialin A monoasetat, aguerin B, 17,18-dezoksirepin, 19-dezoksi-15-klorojanerin, Sentaurepensin ve onun C-17 epimeri, klorojanerin, liniklorin B diasetat, repin monoasetat, Sinaropikrin diasetat, janerin diasetat.

iii) Etki gösteren ekstre(ler) veya madde(ler): Toprak üstü kısımlarından hazırlanan kloroform ekstresinin, KB hücrelerinin gelişimini 10 µg/ml konsantrasyonda % 89 ve 1 µg/ml konsanstrasyonda ise %26 oranında durdurduğu tespit edilmiştir.

❖ **Çalışmanın adı:** *Centaurea napifolia* türünden izole edilen aglikon yapısında flavonoidler (Flavonoid aglycones from *Centaurea napifolia*) (Akkal ve ark., 2003).

i) Çalışılan tür(ler): *C. napifolia*

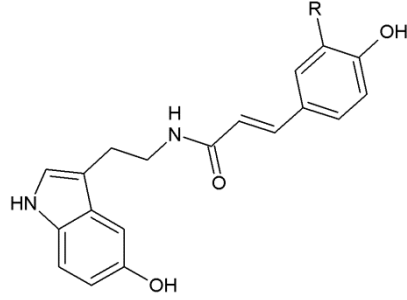
ii) Elde edilen madde(ler): Kersetin, hispidulin, sirsimaritin, sirsilineol, 5-hidroksi-6,7,3',4'-tetrametoksiflavon.

iii) Etki gösteren ekstre(ler) veya madde(ler): *C. napifolia* bitkisinin torpak üstü kısımlarından hazırlanan metanol ekstresinin n-bütanol fraksiyonunun KB hücre hattının gelişimini 10 mg/mL konsantrasyonda % 9, 1 mg/mL konsantrasyonda ise % 2 oranında durdurduğu tespit edilmiştir.

- ❖ **Çalışmanın adı:** *Centaurea nigra* türünün tohumlarından elde edilen serotonin konjugatlarının biyoaktivitesi (Biological activity of serotonin conjugates from the seeds of *Centaurea nigra*) (Kumarasamy ve ark., 2003)

i) **Çalışılan tür(ler):** *C. nigra*

ii) **Elde edilen madde(ler):** N-(trans-p-kumaroil)-serotonin (**1**), N-(trans-feruloil)-serotonin (maoskamin, **2**)



Bileşikler	R
1	H
2	OMe

Şekil 22. *Centaurea nigra* türünden izole edilmiş indol alkaloit bileşiklerine ait molekül yapıları

iii) **Etki gösteren ekstre(ler) veya madde(ler):** *C. nigra* türünün tohumlarının metanol ekstresinden izole edilen 1 ve 2 numaralı maddelerin brine shrimp'e karşı toksik oldukları ortaya çıkarılmıştır (İK₅₀ değerleri sırasıyla 32 ve 63 µg/ml).

- ❖ **Çalışmanın adı:** *Centaurea obtusifolia* Ekstrelerinin Sitotoksik Etkilerinin K562 Hücre Dizilerinde MTT Yöntemiyle Araştırılması

i) **Çalışılan tür(ler):** *C. obtusifolia*

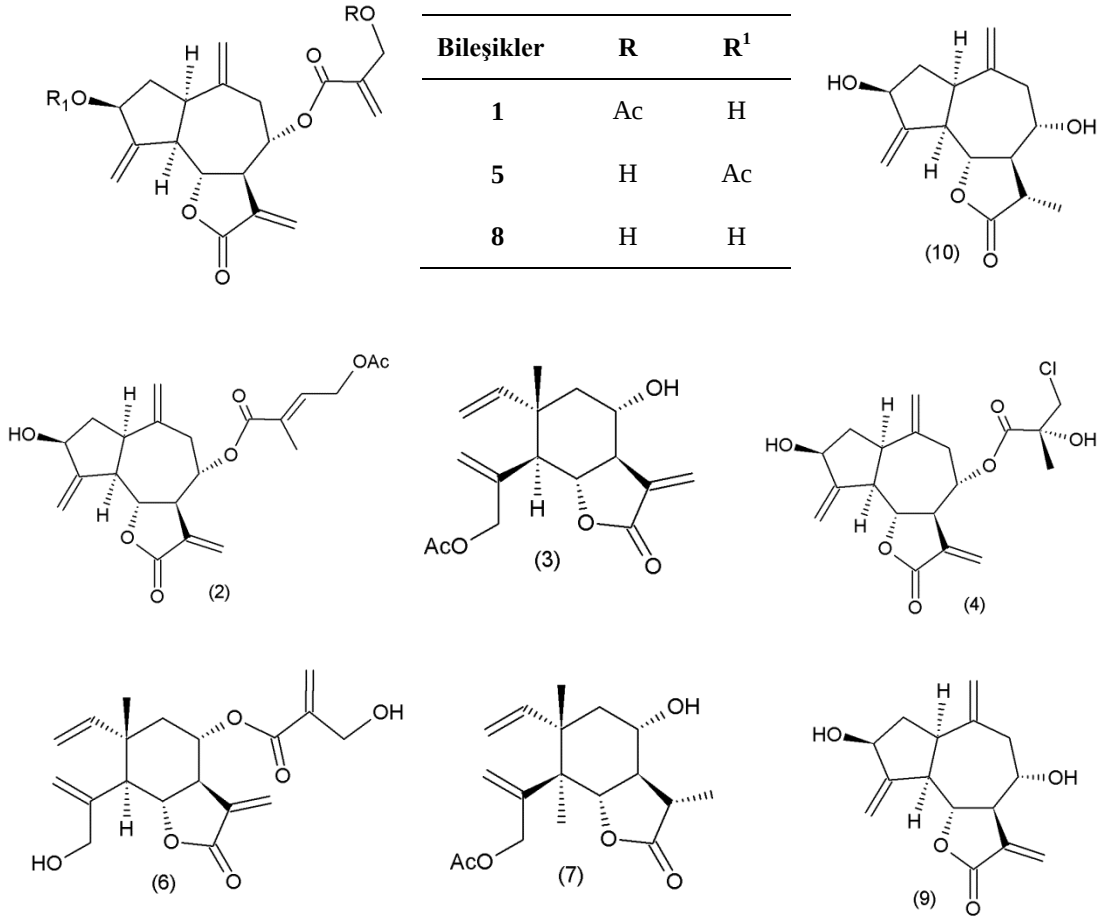
ii) **Elde edilen madde(ler):** -

iii) **Etki gösteren ekstre(ler) veya madde(ler):** *C. obtusifolia*'nın tüm ekstreleri % 80'lik etanol çözücüsüyle hazırlanmış ve K562 hücre hattı üzerinde sitotoksik aktiviteleri incelenmiş ve çiçek ekstresinin 100 µg/ml konsantrasyonda % 68,3, yaprak ekstresinin 10 µg/ml konsantrasyonda % 62,6, gövde ekstresinin 1000 µg/ml konsantrasyonda % 50,5, kök ekstresinin ise 1000 µg/ml konsantrasyonda % 68,3 oranında hücrelerin gelişimini inhibe ederek sitotoksik aktivite gösterdikleri belirlenmiştir.

❖ **Çalışmanın adı:** *Centaurea omphalotricha* türünden izole edilen sitotoksik seskiterpen laktonlar ve diğer bileşikler (Cytotoxic Sesquiterpene Lactones and other Constituents of *Centaurea omphalotricha*) (Kolli ve ark., 2012).

i) **Çalışılan tür(ler):** *C. omphalotricha*

ii) **Elde edilen madde(ler):** 4'-asetil sinaropikrin (**1**), 4'-asetil sebellin F (**2**), 15-asetil dehidromelitensin (**3**), liniklorin B (**4**), 3-asetil sinaropikrin (**5**), 8-(4-hidroksimetakrilat)-dehidromelitensin (**6**), 15-asetil melitensin (**7**), sinaropikrin (**8**), desasilsinaropikrin (**9**), 8-hidroksi-11,13-dihidrozaluzanin C (**10**), 3-hidroksi-5,6-epoksi-ionon (**11**), dehidrovomifoliol (**12**), sirsimaritin (**13**), apigenin (**14**), luteolin (**15**).



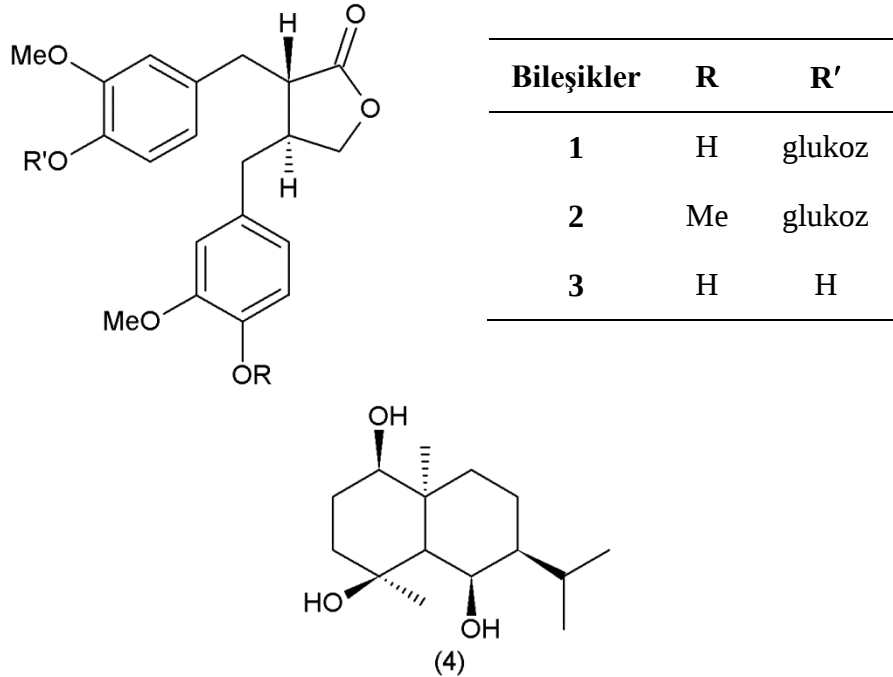
Şekil 23. *Centaurea omphalotricha* türünden izole edilmiş çeşitli yapıda seskiterpen lakton bileşiklerine ait molekül yapıları

iii) **Etki gösteren ekstre(ler) veya madde(ler):** *C. omphalotricha* bitkisinin toprak üstü kısımlarından, EtOH/H₂O (80:20) karışımıyla hazırlanan ekstrenin, kloroform fraksiyonundan izole edilen maddelerden, 4'-asetil sinaropikrin (**1**), 5,1 ve 10,8; 4'-asetil sebellin F (**2**), 7,0 ve 10,4; liniklorin B (**4**), 5,4 ve 6,8; 3-asetil sinaropikrin (**5**), 2,0 ve 3,1; 8-(4-hidroksimetakrilat)-dehidromelitensin (**6**), 5,6 ve 11,7 $\mu\text{mol/L}$ IK_{50} değerleriyle sırasıyla U937 ve HL-60 insan lösemi kanseri hücre dizileri üzerinde önemli bir sitotoksik aktiviteye sahip oldukları bulunmuştur.

❖ **Çalışmanın adı:** *Centaurea pamphylica* türünün toprak üstü kısımlarından elde edilen lignanların ve bir seskiterpen'in izolasyonu ve ekstrelerinin biyoaktivitesi (Bioactivity of the extracts and isolation of lignans and a sesquiterpene from the aerial parts of *Centaurea pamphylica* (Asteraceae) (Shoeb ve ark., 2007b).

i) **Çalışılan tür(ler):** *C. pamphylica*

ii) **Elde edilen madde(ler):** Matairesinozit (**1**), Arktiin (**2**), Matairesinol (**3**), Pterodontriol (**4**)



Şekil 24. *Centaurea pamphylica* türünden izole edilmiş çeşitli bileşiklere ait molekül yapıları

iii) Etki gösteren ekstre(ler) veya madde(ler): *C. pamphylica* türünün toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanol ekstresinin, Brine shrimp'e karşı düşük bir toksisiteye sahip olduğu bulunmuştur (LD₅₀:1250 µg/ml).

❖ **Çalışmanın adı:** Bazı Yemen tıbbi bitkilerinin antimikrobiyal, antioksidan ve sitotoksik aktiviteleri ve fitokimyasal yönden taranmaları (Antimicrobial, Antioxidant and Cytotoxic Activities and Phytochemical Screening of Some Yemeni Medicinal Plants) (Mothana ve ark., 2010)

i) Çalışılan tür(ler): *C. pseudosinaica*

ii) Elde edilen madde(ler): -

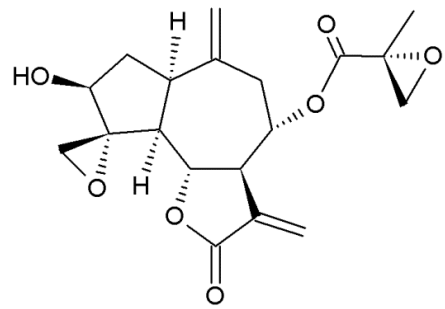
iii) Etki gösteren ekstre(ler) veya madde(ler): *C. pamphylica* türünün toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanol ekstresi ile dekoksilyonunun FL hücre hattına karşı sırasıyla 540 ve >1000 µg/ml'lik İK₅₀ değerleriyle düşük bir sitotoksik aktiviteye sahip oldukları bulunmuştur.

❖ **Çalışmanın adı:** Repin'in sitotoksik etkileri, "Rus Knapweed" bitkisinin ana seskiterpen lakton bileşiği (Cytotoxic Effects of Repin, a Principal Sesquiterpene Lactone of Russian Knapweed) (Robles ve ark., 1997).

i) Çalışılan tür(ler): *C. repens*

ii) Elde edilen madde(ler): Repin

iii) Etki gösteren ekstre(ler) veya madde(ler): *C. repens* türünün toprak üstü kısımlarından elde edilen kloroform ekstresinden repin isimli bir seskiterpen lakton bileşiği izole edilmiş ve bu maddenin, PC12 hücre hattı ile fare astrositleri üzerinde sırasıyla 14 µM ve 6,2 µM'lık İK₅₀ değerleriyle doza bağımlı olarak oldukça yüksek sitotoksik aktivite gösterdiği bulunmuştur.

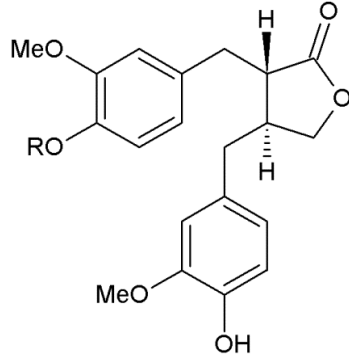


Şekil 25. Repin bileşiğine ait molekül yapısı

- ❖ **Çalışmanın adı:** *Centaurea scabiosa* türünün tohumlarından izole edilen lignanların biyolojik aktivitesi (Biological activity of Lignans from the Seeds of *Centaurea scabiosa*) (Kumarasamy ve ark., 2003a)

i) **Çalışılan tür(ler):** *C. scabiosa*

ii) **Elde edilen madde(ler):** Matairesinol (1), matairesinozit (2)



Bileşikler	R
1	H
2	glukoz

Şekil 26. *Centaurea scabiosa* türünden izole edilmiş lignan bileşiklerine ait molekül yapıları

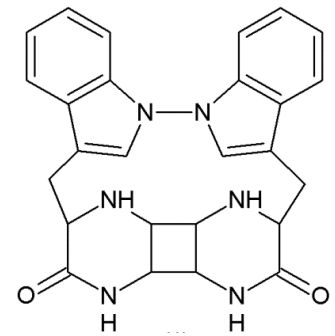
iii) **Etki gösteren ekstre(ler) veya madde(ler):** Bitkinin tohumlarının metanol ekstresinden izole edilen matairesinol ve matairesinozit'in , Brine shrimp'e karşı sırasıyla 5,5 ve 16,5 µg/ml'lik $İK_{50}$ değerleriyle önemli bir toksik etkiye sahip oldukları bulunmuştur.

- ❖ **Çalışmanın adı:** Şişkinin bileşiğinin izolasyonu, yapı tayini ve biyoaktivitesi, *Centaurea schischkinii* türünün tohumlarından izole edilen eşsiz bir indol alkaloid (Isolation, structure elucidation and bioactivity of schischkiniin, a unique indole alkaloid from the seeds of *Centaurea schischkinii*) (Shoeb ve ark., 2005)

i) **Çalışılan tür(ler):** *C. schischkinii*

ii) **Elde edilen madde(ler):** Şişkinin (1), arktiin (2), matairezinozit (3), matairesinol (4), arktigenin (5), astragalin (6), afzelin (7), apigenin (8)

iii) **Etki gösteren ekstre(ler) veya madde(ler):** *C. schischkinii* bitkisinin tohumlarından elde edilen metanol ekstresinden izole edilen maddeler içerisinde Arktigenin (5), 7 µM'lık $İK_{50}$ değeriyle umut verici oranda yüksek bir antikanser aktivite gösterirken,



Şekil 27. Şişkinin bileşiğine ait molekül yapısı

şışkinin (1), 76 µM'lık İK₅₀ değeriyle orta derecede bir antikanser aktiviteye sahip olduğu açığa çıkarılmıştır.

- ❖ **Çalışmanın adı:** *Centaurea sclerolepis* türünün tohumlarından izole edilen arktiin bileşiğinin antibakteriyel aktivitesinin ve toksisitesinin değerlendirilmesi (Evaluation of the antibacterial activity and toxicity of isolated arktiin from the seeds of *Centaurea sclerolepis*) (Arslanyolu ve Zerrin-Erdemgil, 2006).

i) **Çalışılan tür(ler):** *C. sclerolepis*

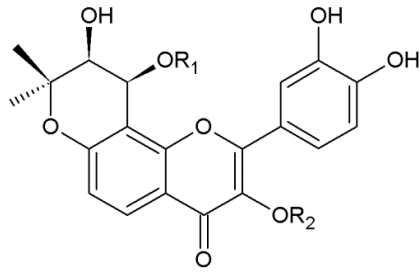
ii) **Elde edilen madde(ler):** (-)-arktiin

iii) **Etki gösteren ekstre(ler) veya madde(ler):** *C. sclerolepis* türünün tohumlarından elde edilen metanol ekstresinden izole edilen dibenzilbütirolakton yapısında bir lignan olan ve önceki çalışmalarda antitümöral aktivitesi ortaya konmuş arktiin maddesinin, brine shrimp toksisite deneyinde LD₅₀ değerinin 1000 µg/ml'nin üzerinde bulunmuş olması dolayısıyla bu doza kadar herhangi bir toksisiteye sahip olmadığı bulunmuştur.

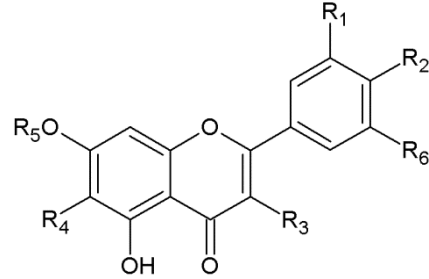
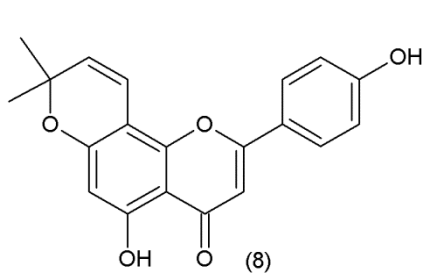
- ❖ **Çalışmanın adı:** *Centaurea scoparia* türünden izole edilen flavonoidlerin sitotoksik aktiviteleri (Cytotoxic Activities of Flavonoids from *Centaurea scoparia*) (Ahmed ve Kamel, 2014).

i) **Çalışılan tür(ler):** *C. scoparia*

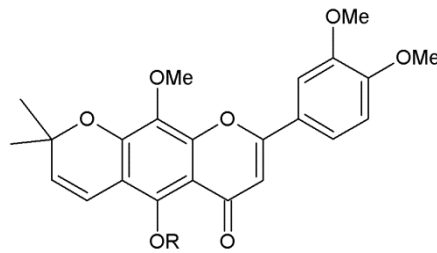
ii) **Elde edilen madde(ler):** 3',4'-dihidroksi-(3'',4''-dihidro-3''-hidroksi-4''-asetoksi)-2'',2''-dimetilpirano-(5'',6'':7,8)-flavon-3-O-beta-D-glukopiranozit (1), 3,3',4'-trihidroksi-(3'',4''-dihidro-3'',4''-dihidroksi)-2'',2''-dimetilpirano-(5'',6'':7,8)-flavon (2), sinarozit (3), apigetrin (4), Sentaureidin (5), oroksilin A (6), 5,7-dihidroksi-3',4',5'-trimetoksiflavon (7), atalantoflavon (8), 5-hidroksi-3',4',8-trimetoksi-2'',2''-dimetilpirano(5'',6'':6,7)-flavon (9), 3',4',5,8-tetrametoksi-2'',2''-dimetilpirano(5'',6'':6,7)-flavon (10).



Bileşikler	R ₁	R ₂
1	Ac	-D-glukopiranozit
2	H	H



Bileşikler	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
3	OH	OH	H	H	-D-glukopiranozit	H
4	H	OH	H	H	-D-glukopiranozit	H
5	OH	OMe	OMe	OMe	H	H
6	H	H	H	OMe	H	H
7	OMe	OMe	H	H	H	OMe



Bileşikler	R
9	H
10	Me

Şekil 28. *Centaurea scoparia* türünden izole edilmiş flavonoit bileşiklerine ait molekül yapıları

iii) **Etki gösteren ekstre(ler) veya madde(ler):** *C. scoparia* türünün toprak üstü kısımlarından hazırlanan etanol ekstresinden elde edilen maddelerden neredeyse hepsi Hela, HepG2 ve MCF-7 hücre hatlarına karşı önemli oranda sitotoksik aktivite göstermelerine rağmen en güçlü sitotoksik aktiviteyi yeni izole edilen bir bileşik olan 3,3',4'-trihidroksi-(3'',4''-dihidro-3'',4''-dihidroksi)-2'',2''-dimetilpirano-(5'',6'':7,8)-

flavon maddesi, HeLa hücre hattına karşı 0,079 μM 'lık IK_{50} değeriyle gösterdiği bulunmuştur.

- ❖ **Çalışmanın adı:** *Centaurea scoparea* Sieb türünün kimyasal bileşimi ve dört insan kanser hücre dizisine karşı sitotoksik aktivitesi (Chemical Composition and Cytotoxic Activity of *Centaurea scoparea* Sieb against Four Human Cell Lines) (Beltagy, 2015)

i) **Çalışılan tür(ler):** *C. scoparea*

ii) **Elde edilen madde(ler):** -

iii) **Etki gösteren ekstre(ler) veya madde(ler):** *C. scoparea*'nın toprak üstü kısımlarından hazırlanan etanol ekstresi ile petro eteri: eter: metanol (1:1:1) karışımıyla hazırlanan ve çeşitli işlemlerden sonra elde edilen total seskiterpen lakton ekstresinin HCT116, Hela, HepG2 ve MCF-7 hücre hatları üzerinde sitotoksik aktiviteleri incelenmiş ve etanol ekstresinin HepG2, MCF-7, HCT116 hücre hatlarına karşı sırasıyla 15,1; 16,6; 14,3 $\mu\text{g/ml}$, total seskiterpen lakton ekstresinin ise HepG2, MCF-7, HCT116 hücre hatlarına karşı 9,3; 8,03; 12,8 $\mu\text{g/ml}$ IK_{50} değerleriyle yüksek bir sitotoksik aktivite gösterdikleri bulunmuştur.

- ❖ **Çalışmanın adı:** *Centaurea solstitialis* L. türünden izole edilen solstitialin A 13-asetat ve sinaropikrin'in cenin rat beyin hücre kültürlerinde toksik etkileri (Toxic effects of solstitialin A 13-acetate and cynaropicrin from *Centaurea solstitialis* L. (Asteraceae) in cell cultures of foetal rat brain.) (Cheng ve ark., 1992).

i) **Çalışılan tür(ler):** *C. solstitialis*

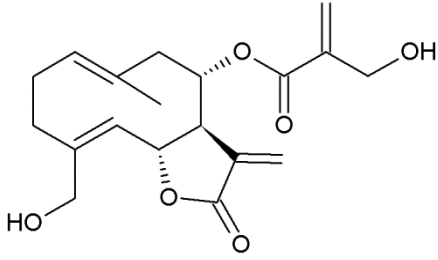
ii) **Elde edilen madde(ler):** Solstitialin A (1), solstitialin A 13-asetat (2), solstitialin A 3-asetat (3), sinaropikrin (4).

iii) **Etki gösteren ekstre(ler) veya madde(ler):** *C. solstitialis* türünün toprak üstü kısımlarının kloroform ekstresi ile diklorometan ekstresinden izole edilen Solstitialin A 13-asetat ve sinaropikrin maddelerinin, cenin rat beyin hücre kültürlerine karşı toksik oldukları bulunmuştur.

- ❖ **Çalışmanın adı:** *Centaurea sonchifolia* türünden onopordopikrin'in izolasyonu, onopordopikrin üzerine NMR çalışmaları ve onopordopikrin'in biyolojik aktivitesi (Isolation, nmr studies, and biological activities of onopordopicrin from *Centaurea sonchifolia*) (Lonergan ve ark., 1992).

i) **Çalışılan tür(ler):** *C. sonchifolia*

ii) **Elde edilen madde(ler):** Onopordopikrin



Şekil 29. Onopordopikrin bileşiğinin molekül yapısı

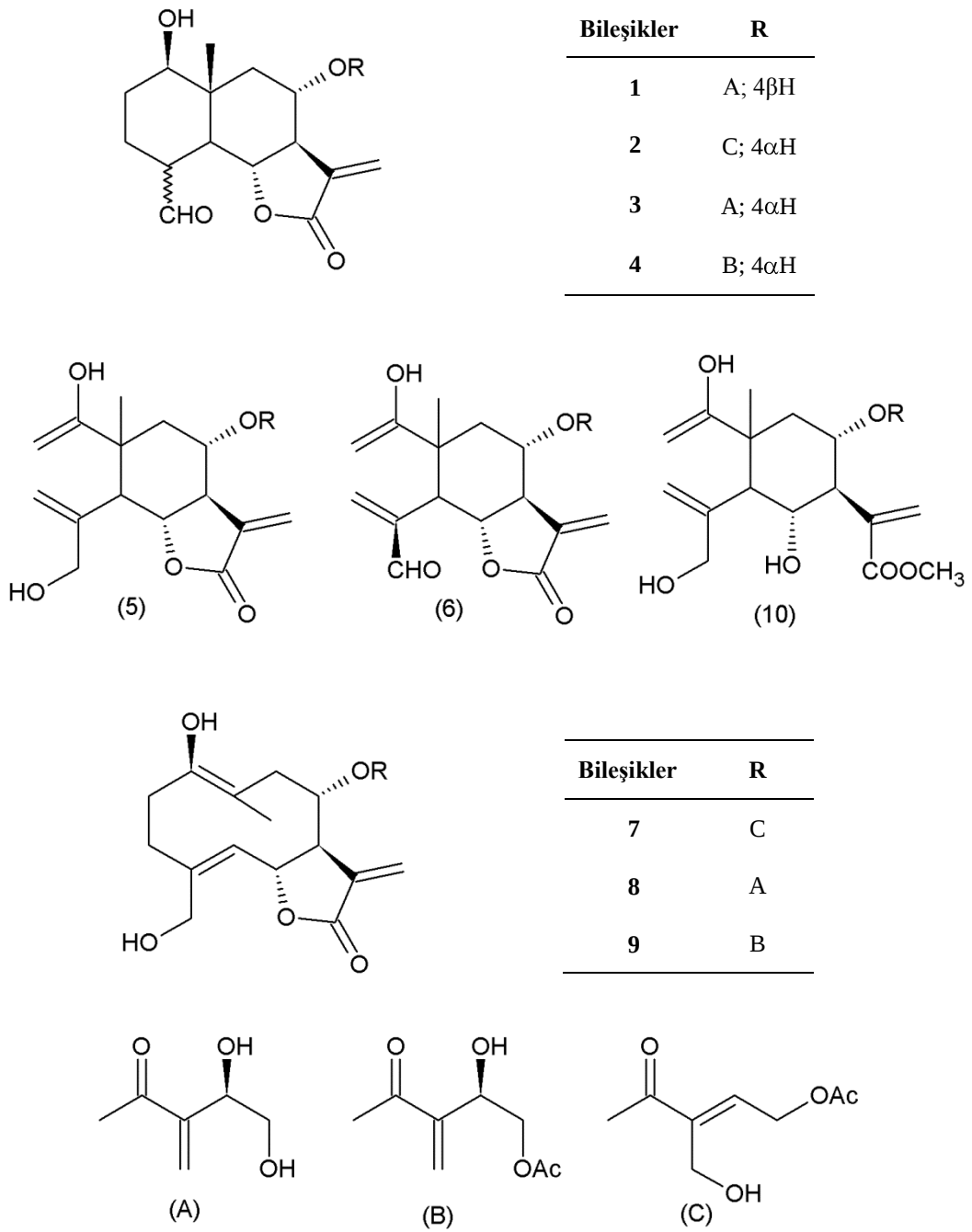
iii) **Etki gösteren ekstre(ler) veya madde(ler):**

C. sonchifolia bitkisinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanol ekstresinden izole edilen Onopordopikrin'nin KB hücre hattına karşı 0,85 µg/ml gibi oldukça düşük bir İK₅₀ değerleriyle yüksek bir sitotoksik etkiye sahip olduğu ortaya çıkarılmıştır.

- ❖ **Çalışmanın adı:** *Centaurea spinosa* türünden izole edilen seskiterpen laktonlar ve onların antibakteriyel ve sitotoksik aktiviteleri (Sesquiterpene Lactones from *Centaurea spinosa* and Their Antibacterial and Cytotoxic Activities) (Saroglou ve ark., 2005).

i) **Çalışılan tür(ler):** *C. spinosa*

ii) **Elde edilen madde(ler):** 8α-O-(3,4-dihidroksi-2-metilenbütanoiloksi) sonkukarpolit (4-*epi*-malasitanolit) (1), 8α-O-(4-asetoksi-2-hidroksimetilbüten-2-oyloksi)-4-*epi*-sonku-karpolit (2), malasitanolit (3), onun 4'-asetil türevi (4), 8α-O-(3,4-dihidroksi-2-metilen-bütanoiloksi) dehydromelitensin (5), 8α-O-(3,4-dihidroksi-2-metilenbütanoiloksi)-15-okso-5,7αH,6βH-eleman-1,3,11(13) -trien-6,12-olit (6), 8α-O-(4-asetoksi-2-hidroksimetilbüten-2-oyloksi) salonitenolit (7), sinisin (8), ve 4'-asetilsinisin (9), metil 8α-O-(3,4-dihidroksi-2-metilenbütanoiloksi)-6α,15-dihidroksielema-1,3,11(13)-trien-12-oat (10).



Şekil 30. *Centaurea spinosa* türünden izole edilmiş çeşitli yapıda seskiterpen lakton bileşiklerine ait molekül yapıları

iii) Etki gösteren ekstre(ler) veya madde(ler): Sikloheksan-Et₂O-MeOH (1:1:1) çözücü karışımıyla *C. spinosa* bitkisinin toprak üstü kısımlarından elde edilen ekstreden izole edilen maddelerin, DLD1, SF268, MCF7, H460 ve OVCAR3 kanser hücre hatları üzerinde aktiviteleri araştırılmış ve en yüksek sitotoksik aktiviteyi 8α-

O-(3,4-dihidroksi-2-metilenbütanoiloksi)-15-okso-5,7 α H,6 β H-eleman-1,3,11(13)-trien-6,12-olit (**6**) maddesi, SF268 hattına karşı 7,7 μ M ; MCF7 hattına karşı 10,0 μ M; OVCAR3 hattına karşı ise 4,7 μ M'lık GL₅₀ değerleriyle göstermiştir.

- ❖ **Çalışmanın adı:** Bazı doğal ve sentetik seskiterpen laktonların sitotoksik aktiviteleri (Cytotoxic activity of some natural and synthetic sesquiterpene lactones) (Bruno ve ark., 2005)

i) **Çalışılan tür(ler):** *C. sphaerocephala*

ii) **Elde edilen madde(ler):** Sinisin

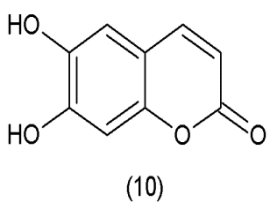
iii) **Etki gösteren ekstre(ler) veya madde(ler):** *C. sphaerocephala* türünden elde edilen germakranolit tip bir seskiterpen lakton olan sinisin bileşiği; A549, MCF-7, MDA-MB-231, 1A9, HCT-8, U87-MG, PC-3, KB ve KB-VIN kanserli hücre hatlarının gelişimini önleyerek sırasıyla 17,5; 4,2; 1,06; 0,77; 1,38; 2,4; 2,6; 0,79; 0,85 μ M'lık İK₅₀ değerleriyle antikanser aktivite göstermiştir.

- ❖ **Çalışmanın adı:** *Centaurea urvillei* türünden sitotoksik flavonlar (Cytotoxic flavones from *Centaurea urvillei*) (Ulubelen ve Öksüz, 1982).

i) **Çalışılan tür(ler):** *C. urvillei*

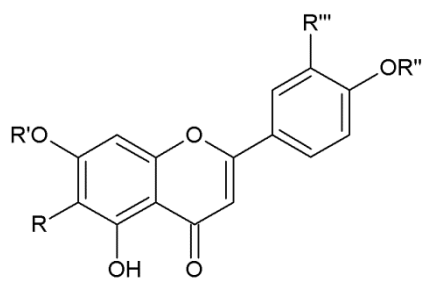
ii) **Elde edilen madde(ler):** 6-metoksiapigenin (hispidulin) (**1**), apigenin (**2**) , 6-metoksiluteolin 7-metil eter (sirsiliol) (**3**), 6-metoksiluteolin (nepetin) (**4**), 6-metoksiapigenin 7-metil eter (sirsimaritin) (**5**), 6-metoksiapigenin 7,4'-dimetileter (salvigenin) (**6**), apigenin 7-metil eter (genkvanin) (**7**), apigenin 7- β -D-glukozit (**8**), luteolin (**9**) ve eskuletin (**10**).

iii) **Etki gösteren ekstre(ler) veya madde(ler):** *C. urvillei* türünün yapraklarından



elde edilen etanol ekstresinin kloroform ve etil asetat fraksiyonunun, L-strain fibroblast hücre dizisine karşı sitotoksikite gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca bu aktif

ekstrelerden yukarıda bahsedilen moleküller izole edilmiş olup sadece majör bileşen olan hispidulin, aynı hücre hattı üzerinde denenmiş ve hücreler üzerinde 0.05 mg/ml dozunda sitotoksikiteye sahip olduğu bulunmuştur.



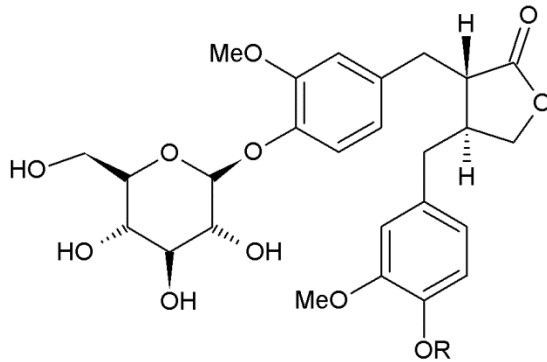
Bileşikler	R	R'	R''	R'''
1	OMe	H	H	H
2	H	H	H	H
3	OMe	Me	H	OH
4	OMe	H	H	OH
5	OMe	Me	H	H
6	OMe	Me	Me	H
7	H	Me	H	H
8	H	glukoz	H	H
9	H	H	H	H

Şekil 31. *Centaurea urvillei* türünden izole edilmiş fenolik bileşiklere ait molekül yapıları

- ❖ **Çalışmanın adı:** Türkiye’den iki endemik *Centaurea* türünün biyoaktivitesi ve onların majör bileşenleri (Bioactivity of two Turkish endemic *Centaurea* species, and their major constituents) (Shoeb ve ark., 2007c)

i) **Çalışılan tür(ler):** *C. urvillei* subsp. *armata*, *C. mucronifera*

ii) **Elde edilen madde(ler):** Matairesinozit (1) ve arktiin (2)



Bileşikler	R
1	H
2	Me

Şekil 32. İki *Centaurea* türünden izole edilmiş lignan bileşiklerine ait molekül yapıları

iii) **Etki gösteren ekstre(ler) veya madde(ler):** Bitkilerin toprak üstü kısımlarının metanol ekstresi ile *C. urvillei* subsp. *armata*’nın metanol ekstresinden izole edilen Matairesinozit ve arktiin maddelerinin, Brine shrimp’e karşı toksik ve CaCo-2 hücre hattına karşı ise sitotoksik etkilere sahip olup olmadıkları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir. Ekstrelerin herhangi bir toksik etkiye sahip oldukları görülmezken, elde edilen lignan tipi bileşiklerin önemli bir toksik etkiye sahip oldukları bulunmuştur.

Ekstre veya bileşikler	Brine shrimp toksisite testi LD ₅₀ (mg/ml)	MTT testi (CaCo-2) İK ₅₀ (µM veya µg/ml)
<i>C. urvillei</i> subsp. <i>armata</i> metanol ekstresi	115,5 x 10 ⁻²	>1000 µg/ml
<i>C. mucronifera</i> metanol ekstresi	120,0 x 10 ⁻²	>1000 µg/ml
Matairesinozit	1,6 x 10 ⁻²	220 µM
Arktiin	9,8 x 10 ⁻²	288 µM

Anabilim dalımızda bazı *Centaurea* türleri üzerinde yapmış olduğumuz biyoaktivite çalışmalarının sonuçları da kayda değer oranda ilgi çekicidir. Yüksek lisans tez çalışmamızda üzerinde madde izolasyonu yaptığımız *C. stenolepis* türünün Soxhlette tüketme ile elde edilen etanol ekstresinin kloroform fraksiyonu ve maserasyonla tüketme ile elde edilen metanol ekstresinin kloroform fraksiyonu 10 µg/ml gibi düşük bir konsantrasyonda MCF-7 hücre hattı üzerinde sırasıyla % 45,26 ve % 48,51'lik inhibisyon yüzdeleriyle önemli bir antiproliferatif etki göstermiştir.

C. cuneifolia bitkisinin kapitulumsuz toprak üstü kısımlarından hazırlanan ekstreler ile *C. kilaea* bitkisinin kapitulumsuz toprak üstü kısımlarından hazırlanan ekstreleri 10 µg/ml konsantrasyonlarda MCF-7 hücre hattı üzerinde önemli bir antiproliferatif aktivite göstermiştir. Bitkilerden maserasyonla elde edilen metanol ekstrelerinin CKH, CKK, CKS, KTH, KTK ve KTS fraksiyonlarının, kanserli hücrelerin gelişimini sırasıyla % 59, % 54, % 53, %56, % 60 ve % 52 oranında durdurduğu görülmüştür (Tablo-1). *C. kilaea* türünün bu derece düşük konsantrasyonda önemli bir antitümöral etki göstermesi tez çalışmamızda bu bitkinin seçilmesinde önemli bir rol oynamıştır.

Tablo-1: 10 µg/ml konsantrasyonlarda ekstrelerin MCF-7 hücre hattı üzerinde inhibisyon yüzdeleri

Bitki Adı	Kodu	Ekstre edilen kısım	Elde edilen ekstreler	% İnhibisyon (10µg/ml)
<i>C.cuneifolia</i>	CKH		Hekzan ekstresi	59
	CKK	Kapitulum	Kloroform ekstresi	54
	CKS		Sulu metanol ekstresi	53
	CTH		Hekzan ekstresi	25
	CTK	Kapitulumsuz toprak üstü kısmı	Kloroform ekstresi	18
	CTS		Sulu metanol ekstresi	25
<i>C.kilaea</i>	KKH		Hekzan ekstresi	26
	KKK	Kapitulum	Kloroform ekstresi	19
	KKS		Sulu metanol ekstresi	28
	KTH		Hekzan ekstresi	56
	KTk	Kapitulumsuz toprak üstü kısmı	Kloroform ekstresi	60
	KTS		Sulu metanol ekstresi	52

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Bitki Materyali

C. kilaea bitkisinin toprak üstü kısımları, 14.07.2009 tarihinde İstanbul'un Çatalca ilçesinden toplanmış ve bu bitki üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Ayrıca gerekli olması durumunda kullanılmak üzere aynı bitki İstanbul'un Sarıyer ilçesinde bulunan Boğaziçi Üniversitesi Sarıtepe Kampüsü kumsalından da 02.09.2014 tarihinde toplanmıştır. Bitkilerin teşhisi Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Botanik Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd.Doç.Dr. Gizem Bulut tarafından yapılmış olup kurutulmuş bitki örnekleri, Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu'nda saklanmaktadır (MARE No: 11712 ve 18033).

5.2. Ekstraksiyon

Bitkinin toprak üstü kısımları, Retsch SM 100 marka değirmende 2x2 elek boyu kullanılarak öğütülmüştür. Toz edilmiş yaklaşık 1595,02 g bitki, 10 lt'lik kapalı bir cam kaba koyulmuş ve sırasıyla heptan, kloroform ve metanol çözücülerini ile her birinden her defasında 7.5 lt kullanılarak maserasyon yöntemiyle 2'şer gün bekletilerek 7 kez tüketilmiştir. Elde edilen ekstraktlerdeki çözücüler, rotary evaporatörde 45 °C'yi geçmeyen sıcaklıkta kuruluğa kadar uçurulmuş ve sırasıyla heptan (33,04 g; verim: % 2.07), kloroform (63,99 g; verim: % 4.01) ve metanol (133,97 g; verim: % 8.40) ekstraktleri elde edilmiştir. Analiz süresince bu ekstraktler + 4 ° C'de tutulmuştur.

5.3. Genel Metotlar

5.3.1. 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 alkaloid varlığı ise, "Numunede alkaloid aranması" başlığı altında geçen tüketme metoduyla araştırılmıştır (Baytop, 1980).

5.3.1.1. 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 tolue ile çalkalandı. Toluenli kısım, plastik bir pipetle başka bir tüpe aktarıldı ve üzerine 3 ml % 10'luk NH_3 çözeltisi ilave edildi. Alkali ilavesiyle kırmızı rengin oluşup oluşmadığına bakıldı.

5.3.1.2. 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.

5.3.1.3. 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.

5.3.1.4. 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 veya 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.

5.3.1.5. 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 (Baytop, 1980).

5.3.2. Miktar tayini yöntemleri

5.3.2.1. Kül miktar tayini

Etüvde ısıtılarak sabit vezne 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 süre yakıldı. Yakma işleminin ardından kröze desikatöre alınarak soğutulduktan sonra tartıldı (Baytop, 1980).

5.3.2.2. Su miktar tayini

Etüvde ısıtılarak sabit vezne getirilmiş olan bir cam tartı kabı desikatörde bekletildikten 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 (Baytop, 1980).

5.4. MTT Deneyi

Ekstrelerin ve izole edilen maddelerin antiproliferatif etkileri, *in vitro* olarak MTT ([3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromit]) deneyiyle üç farklı insan kanser hücre dizilerine (Hela: Serviks kanseri hücre dizisi, MCF-7: Meme kanseri hücre dizisi, PC-3: Prostat kanseri hücre dizisi) karşı denenmiştir. Ayrıca maddelerin sitotoksik etkilerine de L929 (Fare fibroblast hücre dizisi) hücre hattı üzerinde bakılmıştır. Özetle, sınırlı sayıda insan kanser hücresi (5000/kuyu), 96 kuyucuklu mikropalakaya ekilmiş ve bir gece bekletilerek tabana tutunmaları sağlanmıştır. İkinci gün medyum kaldırılmış ve test maddelerini de içeren 200 µl yeni bir medyum eklenmiştir. 72 saatlik inkübasyon periyodundan sonra yaşayan hücreler, 200 µl 5 mg/ml MTT solüsyonu eklenerek test edilmiştir. 4 saatlik süre zarfında MTT, mitokondriyal redüktaz enzimi varlığında mor renkli formazan kristallerine dönüşür. Daha sonra medyum kaldırılmış ve çöken kristaller, bir saat

boyunca 100 µl DMSO ile çalkalanarak çözülmüştür. En sonunda indirgenmiş MTT çözeltisi ekstre tatbik edilmemiş kontrol hücreleriyle birlikte mikropłaka okuyucuda 545 nm'de absorbansı okunmuştur. Deney 5 kez tekrarlanmış ve test edilecek ekstreler (7,5-100 µg) veya izole edilen maddeler çeşitli konsantrasyonlarda (5-50 µg, sadece sinisin bileşiği 0,25-50 µg) DMSO çözücüsüyle hazırlanmıştır. Ekstrelerin ve bileşiklerin doz-yanıt eğrileri için GraphPad Prism 5.0 programının demo sürümü kullanılmış ve İK₅₀ değerleri hesaplanmıştır (Mossman, 1983; Wordenbag ve ark., 1986; Beekman ve ark., 1997).

5.5. Kromatografik Yöntemler

5.5.1. Normal ve vakum likit sütun kromatografisi (VLK)

Özellikle bu yöntemler ham ekstreyi ön saflaştırma işlemine tabi tutmak için kullanıldı. Normal sütunlar veya ön saflaştırma süresini kısaltmak için vakum bağlantılı sütunlar kullanıldı. Bu yöntemler gerekli görüldüğu hallerde birkaç defa tekrarlandı. Kolonda sabit faz olarak, Silika jel 60 [(1.07733.1000 (0,2-0,5 mm)](Merck) Silikajel 60 [(1.07734.1000 (0,063-0,2 mm)](Merck) kullanıldı.

5.5.2. Jel filtrasyon kromatografisi

Oldukça saflaşmış veya birkaç madde içeren karışımdaki maddeleri saflaştırmak için kullanıldı. Sabit faz olarak kullanılan ve maddelerin molekül büyüklüğüne göre ayırımı 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 saf metanol veya kloroform metanol (1:1 veya 2:1) geçirilerek maddeler saflaştırıldı (Lipophilic sephadex; 25-100µ)(Sigma LH20100-50G).

5.5.3. İnce tabaka kromatografisi

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

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

Tablo 2. İTK’da kullanılan çözücü sistemleri ve oranları

No	Çözücü sistemi	Oranlar
1	Hekzan: Etil asetat	(3:1)
2	Kloroform: Petrol eteri: Etanol	(5:4:1)
3	Kloroform: Petrol eteri: Etanol	(5:4:1.5)
4	Kloroform: Petrol eteri: Etil asetat	(2:2:1)
5	Kloroform: Petrol eteri: Etil asetat	(2:6:1)
6	Kloroform: Petrol eteri: Etil asetat	(2.5:2:1)
7	Toluen: Aseton	(1:1)
8	Toluen: Aseton	(4:1)
9	Toluen: Aseton	(6:1)

5.6. Belirteçler

5.6.1. Fitokimyasal ön denemelerde kullanılan belirteçler

Shibata reaktifi (Klorhidrik asitli etanol) ve Mg talaşı

Derişik HCl-EtOH-H₂O (1:1:1) oranlarında karıştırılarak hazırlanır.

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 HgCl₂ ve 25 g KI, 100 ml distile suda çözündürülerek hazırlanır.

5.6.2. Madde izolasyonu sürecinde kullanılan belirteçler

İTK'da kullanılan belirteçler

Belirteçler, İTK plakların üzerindeki maddeleri çıplak gözle görünür kılmak veya UV₃₆₆ nm'de renk değişimlerini gözlemlemek için kullanıldı. Kullanılan belirteçler aşağıdadır:

Flavonoit yapısındaki bileşikler için İTK'da kullanılan belirteç: 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.

Hem flavonoit hem de terpenik bileşikler için İTK'da kullanılan belirteç: Serik sülfat belirteci

10 g Ce(IV)SO₄, çeker ocak altında bir behere alınmış ve 50 ml % 95-97'lik sülfürik asit (MERCK, 1.00731.2511) ve 50 ml ultra saf suda çözülmüş ve bu çözelti balon jojeye aktararak ultra saf suyla 500 ml'ye tamamlanmıştır.

5.7. Spektroskopik Yöntemler

5.7.1. Ultraviyole - mor ötesi (UV) spektroskopisi

UV spektroskopisi organik molekülde, özellikle konjugasyonun derecesi ve aromatiklik hakkında bilgi verir (Erdik, 1998).

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

Çalışmamızda elde edilen flavonoit yapısında bileşiklerin UV spektrumları Shimadzu UV -1800 UV-VS spektrometresinde alındı. Maddelerin, metanol ve metanol çözeltilerine eklenen kaydırma reaktifleriyle yapılan ölçümleri için, 1 cm'lik kuvartz küvetler kullanıldı.

UV’ de flavonoit yapısında bileşiklerin spektrumları alınırken kullanılan kaydırma belirteçleri ve hazırlanmaları (Mabry ve ark., 1970).

Sodyum metoksit (NaOMe): Taze kesilmiş 2,5 g metalik sodyum, küçük parçalar halinde, 100 ml kuru spektroskopik metanolde dikkatli bir şekilde çözüldü. Bu oran dikkate alınarak elimizde bulunan % 30’luk NaOMe’li metanol solüsyonundan 8.33 ml, 100 ml’lik balon jojeye alınarak üzeri metanolle 100 ml’ye tamamlandı.

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.

5.7.2. Nükleer magnetik rezonans (NMR) spektroskopisi

Bir NMR spektrumu dört tür bilgi verir;

- Piklerin sayısı, molekülde değişik türdeki çekirdekleri belirtir.
- Piklerin yerleri, çekirdeğin türünü ve kimyasal çevresini (onun magnetik alandan etkilenmesini belirleyen bağlar ve atomlar) gösterir.
- Piklerin bağlı alanları, her tür çekirdeğin bağlı sayısını belirtir.
- Piklerin yarıлма durumu, hangi çekirdeklerin birbirinden etkilendiğini gösterir ((Erdik, 1998).

Flavonoit yapısındaki bileşiklerin metoksi gruplarının belirlenmesinde ^1H -NMR spektrumu büyük kolaylık sağlar. Bu bileşiklerin belirli ppm değerlerinde kendilerine özgü verdikleri pik yarılmalarına bakarak maddenin yapısının aydınlatılması UV spektrumuyla birlikte sağlanabilir. Bazı bileşikler için (özellikle terpenik bileşikler) ^1H -NMR yanında, ^{13}C -NMR (APT) spektrumu ile de bileşikteki toplam karbon sayısı, metil, metilen, metin ve katerner karbonlarının 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.

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

Elde edilen bileşiklerin NMR spektrumları, Bruker Avance 3 500 MHz ve 400 MHz cihazlarında, dötero kloroform (CDCl_3 , bazen üzerine eklenen birkaç damla CD_3OD ile), dötero aseton (CD_3COCD_3) ve metanol (CD_3OD) çözücülerini kullanılarak alınmıştır.

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

C. kilaia bitkisi üzerinde yapılan fitokimyasal ön deneme sonuçları, Tablo 3’de belirtilmiştir.



Resim 3. Fitokimyasal ön deneme sonuçlarına ait fotoğraf

Tablo 3. *Centaurea kilaia* bitkisinin toprak üstü kısımları 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

C. kilaia bitkisi üzerinde yapılan kül ve su miktar tayini sonuçları % olarak Tablo 4’de belirtilmiştir.



Resim 4. Kül ve su miktar tayinine ait fotoğraflar

Tablo 4. *Centaurea kilaia* bitkisinin toprak üstü kısımları üzerinde yapılan miktar tayini sonuçları (%)

Bitkinin türü	Miktar Tayini*	
	% Kül	% Su
<i>C. kilaia</i>	7,31±0,56	10,15±0,37

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

6.3. Antiproliferatif Aktivite Yönlendirmeli Aktif Bileşiklerin İzolasyon Aşamaları

Ön biyoaktivite denemesi için heptan, kloroform ve metanol ekstrelerinden bir miktar alınarak liyofilize edilmiş ve her birinden 10 mg tartılarak MCF-7 (Meme kanseri hücre dizisi), Hela (Serviks kanseri hücre dizisi), PC-3 (Prostat kanseri hücre dizisi) hücre dizileri üzerinde antiproliferatif aktivitelerine bakılmıştır (Tablo 5).

Tablo-5: Ekstrelerin üç farklı hücre hattı üzerinde gösterdikleri antiproliferatif aktiviteleri

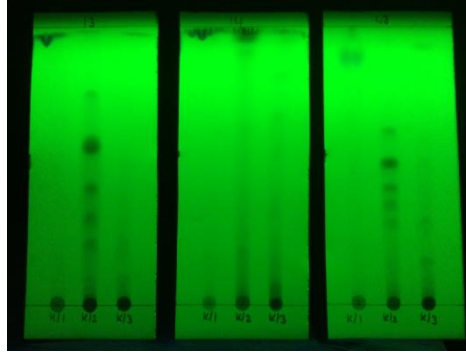
Ekstreler	İK ₅₀ (µg/ml)**		
	MCF-7	Hela	PC-3
Heptan eks.	90,82±1,70	103,8±1,51	90,25±2,08
Kloroform eks.	68,64±1,37	53,07±0,70	73,92±2,12
Metanol eks.	91,53±1,11	102,1±3,01	70,11±1,65

* İstatiksel hesaplamalar için GraphPad Prism 5.0 programının demo sürümü kullanılmıştır.

** İK₅₀: Deneyde kullanılan kanserli hücrelerin gelişimini % 50 oranında inhibe eden konsantrasyon

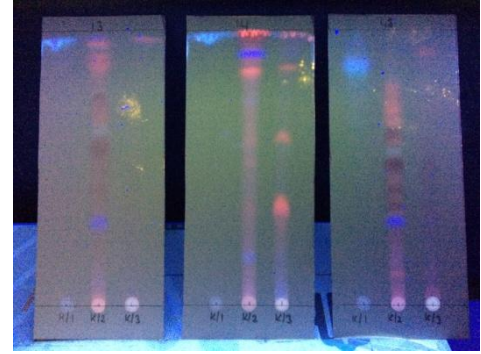
Düşük İK₅₀ değeri yüksek antiproliferatif aktiviteyi gösterir. Bu nedenle en yüksek aktiviteyi kloroform ekstresi gösterdiğinden bu ekstre üzerinde fraksiyonlandırma çalışması yapılmasına karar verilmiştir. Kloroform ekstresinin fraksiyonlandırılması işleminde kuru usul yöntemle vakum likit kromatografisi yapılmıştır. Bunun için liyofilize edilmiş yaklaşık olarak 20,7370 g kloroform ekstresi biraz kloroform ile çözüldükten sonra 40 g silikajelle (0,2-0,5 mm) karıştırılarak su banyosu üzerinde 40 °C'yi geçmeyen sıcaklıkta kurutulmuştur. 800 g tartılan aynı özellikteki silikajel, vakum uygulamaya müsait kolona yerleştirilmiş ve üzerine toz haline getirilmiş ekstre-silikajel karışımı konularak kolondan Hekzan-CHCl₃-CH₃OH çözücü sistemleri artan polaritede geçirilmiştir. Kolondan her biri 500 ml olan 20 fraksiyon toplanmış ve İTK kullanılarak benzer madde içeriklerine sahip fraksiyonlar birleştirilmiştir. Birleştirilen fraksiyonlar rotary evaporatörde kuruluğa kadar uçurularak tekrar biyoaktivite çalışması için aynı şekilde test edilmiştir. (F₄-F₁₀: 0,6229 g; F₁₁-F₁₄: 18,4003 g; F₁₅-F₂₀: 1,5488 g).

- **Fraksiyonlar:** K/1 → F₄-F₁₀; K/2 → F₁₁-F₁₄; K/3 → F₁₅-F₂₀
- **Çözücü sistemleri:** 13 → CHCl₃:PE:EA (2:2:1); 14 → CHCl₃:PE:EtOH (5:4:1); 43 → Toluen:Aseton (4:1)



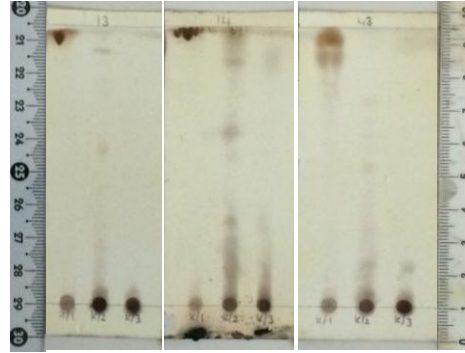
UV-254

(a)



UV-366

(b)



Plak seryum sülfat
belirteci püskürtüldükten
sonra 100°C'de
yakıldığında

(c)

Resim 5. Birleştirilen fraksiyonların çeşitli çözücü sistemlerindeki kromatogramlarına ait fotoğraflar (a:UV-254 nm, b:UV-366 nm, c:Plak seryum sülfat belirteci püskürtüldükten sonra 100°C'de yakıldığında)

Tablo-6: Fraksiyonların üç farklı hücre hattı üzerinde gösterdikleri antiproliferatif aktiviteleri

Fraksiyonlar	İK ₅₀ (µg/ml)		
	MCF-7	Hela	PC-3
F ₁ -F ₃	-	-	-
F ₄ -F ₁₀	90,17±3,15	98,28±1,48	100,9±3,86
F ₁₁ -F ₁₄	60,70±2,07	60,75±1,40	96,08±1,64
F ₁₅ -F ₂₀	89,81±3,89	83,51±0,80	86,62±0,67

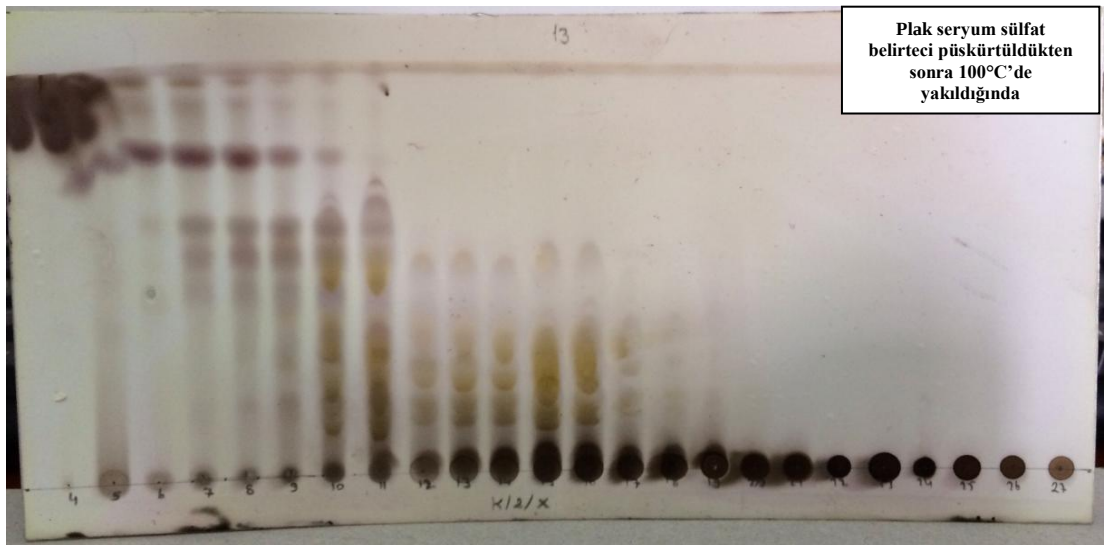
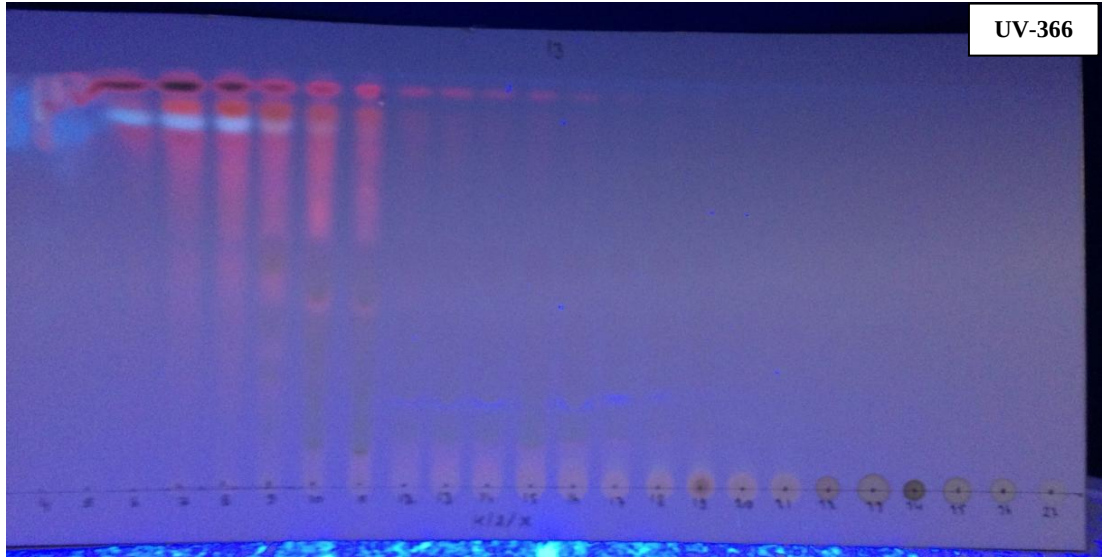
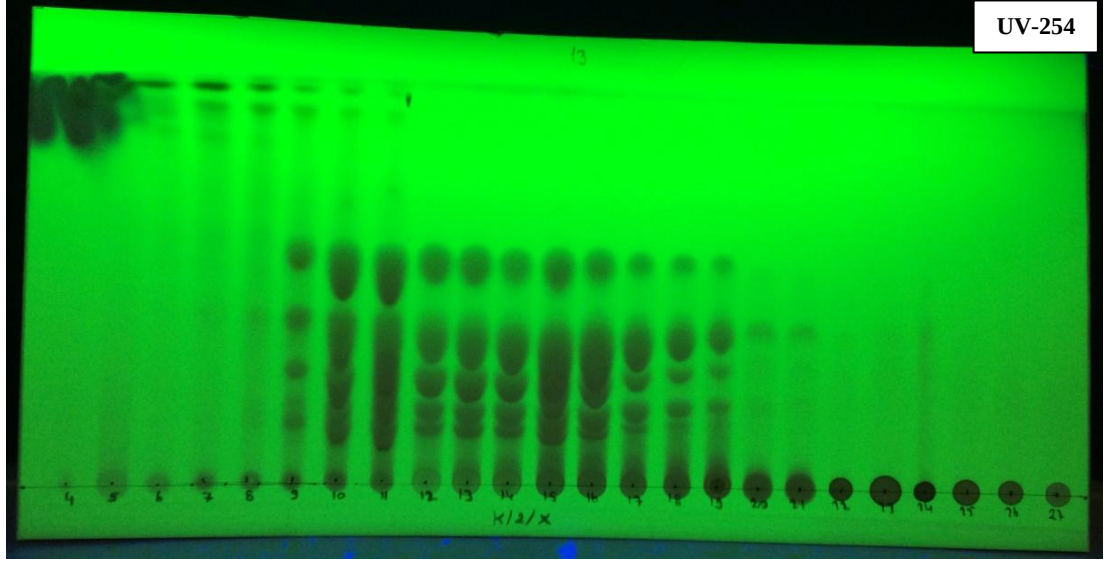
- : Miktar azlığı nedeniyle test edilememiştir.

Hem Tablo-5 hem de Tablo-6 birlikte incelendiğinde en yüksek aktiviteyi kloroform ve metanol ekstresi ile kloroform ekstresinin (F₁₁-F₁₄) fraksiyonu göstermiştir. Ancak MCF-7 ve Hela hücre hatları üzerine kloroform ekstresi ile kloroform ekstresinin (F₁₁-F₁₄) fraksiyonu hem daha düşük bir İK₅₀ değerlerine sahip olmaları hem de daha fazla kanserli hücre hattı üzerinde aktif olmaları nedeniyle kloroform ekstresinden ve bu ekstrenin fraksiyonlanmasından elde edilen (F₁₁-F₁₄) fraksiyonundan maddelerin izolasyonunun yapılmasına devam edilmiştir.

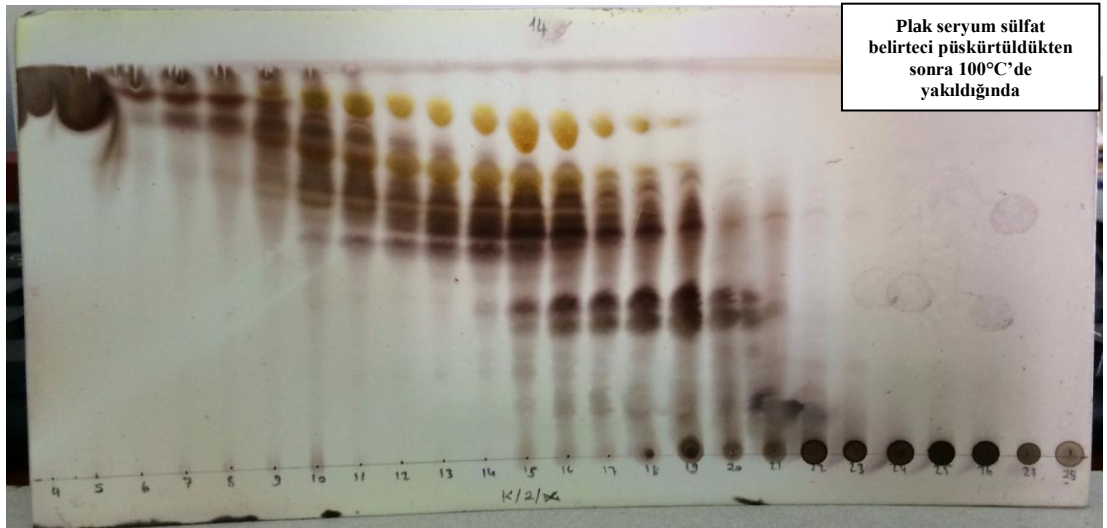
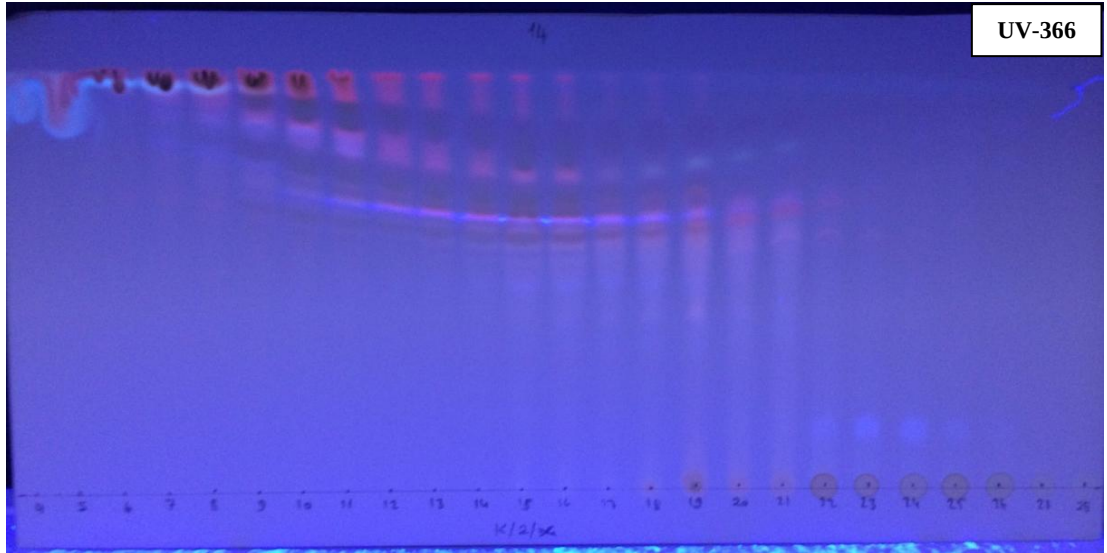
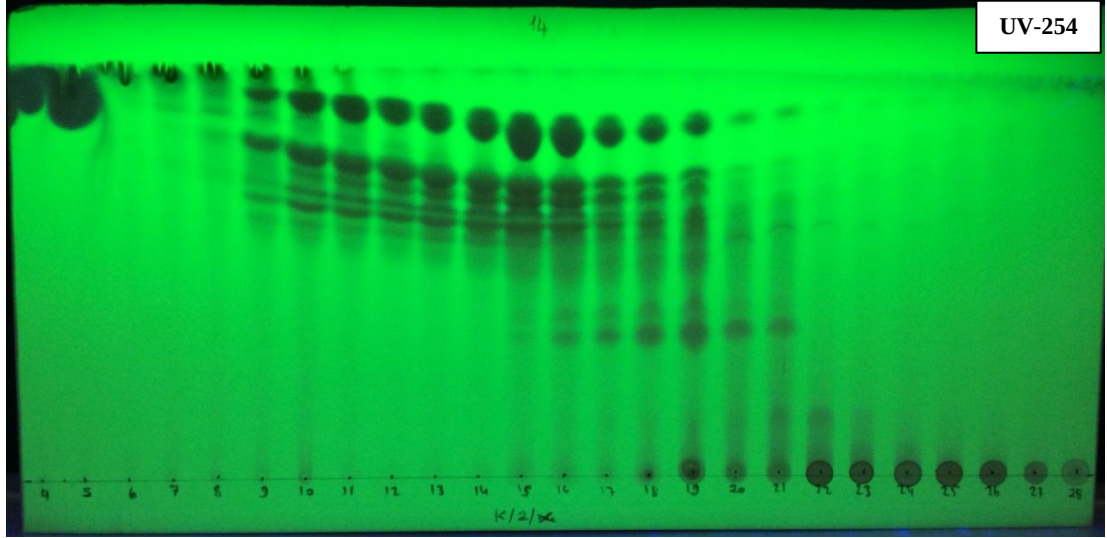
F₁₁-F₁₄ ekstresi üzerinde kuru usul yöntemle vakum likit kromatografisi yapılmış ve liyofilize edilmiş yaklaşık olarak 18 g ekstre biraz kloroform ile çözüldükten sonra 36 g silikajelle (0,063-0,2 mm) karıştırılarak su banyosu üzerinde 40 °C'yi geçmeyen sıcaklıkta kurutulmuştur. 700 g tartılan aynı özellikteki silikajel, vakum uygulamaya müsait kolona yerleştirilmiş ve üzerine toz haline getirilmiş ekstre-silikajel karışımı konularak kolondan Petrol eteri-dietil eter- etil asetat- etanol çözücü sistemleri artan polaritede geçirilmiştir. Kolondan her biri 500 ml olan 28 fraksiyon toplanmış ve İTK kullanılarak benzer madde içeriklerine sahip fraksiyonlar birleştirilmiştir (Tablo 7).

Tablo 7. F₁₁-F₁₄ ekstresi için silikajel sütundan geçirilen çözücü sistemleri ve elde edilen fraksiyonlar

Fraksiyon No.	Petrol eteri	Dietil eter	Etil asetat	Etanol	Birleştirilen kısımlar ve elde edilen maddelerin miktarı
F ₁₁ -F ₁₄ / 1	500	-	-	-	
F ₁₁ -F ₁₄ / 1	500	-	-	-	
F ₁₁ -F ₁₄ / 2	400	100	-	-	0,1402 g
F ₁₁ -F ₁₄ / 3	300	200	-	-	
F ₁₁ -F ₁₄ / 4	200	300	-	-	
F ₁₁ -F ₁₄ / 5	100	400	-	-	
F ₁₁ -F ₁₄ / 6	50	450	-	-	
F ₁₁ -F ₁₄ / 7	-	500	-	-	0,7135 g
F ₁₁ -F ₁₄ / 8	-	450	50	-	
F ₁₁ -F ₁₄ / 9	-	400	100	-	0,1994 g
F ₁₁ -F ₁₄ / 10	-	350	150	-	
F ₁₁ -F ₁₄ / 11	-	300	200	-	0,636 g
F ₁₁ -F ₁₄ / 12	-	250	250	-	
F ₁₁ -F ₁₄ / 13	-	200	300	-	1,2972 g
F ₁₁ -F ₁₄ / 14	-	150	350	-	
F ₁₁ -F ₁₄ / 15	-	100	400	-	
F ₁₁ -F ₁₄ / 16	-	50	450	-	0,881 g
F ₁₁ -F ₁₄ / 17	-	-	500	-	
F ₁₁ -F ₁₄ / 18	-	-	450	50	1,5681 g
F ₁₁ -F ₁₄ / 19	-	-	400	100	
F ₁₁ -F ₁₄ / 20	-	-	350	150	
F ₁₁ -F ₁₄ / 21	-	-	300	200	6,6726 g
F ₁₁ -F ₁₄ / 22	-	-	250	250	
F ₁₁ -F ₁₄ / 23	-	-	200	300	
F ₁₁ -F ₁₄ / 24	-	-	150	350	
F ₁₁ -F ₁₄ / 25	-	-	100	400	3,536 g
F ₁₁ -F ₁₄ / 26	-	-	50	450	
F ₁₁ -F ₁₄ / 27	-	-	-	500	
F ₁₁ -F ₁₄ / 28	-	-	-	500	



Resim 6. F₁₁-F₁₄ ekstresine ait alt fraksiyonları gösteren kromatogramlar [(Çözücü sistemleri: 13→ CHCl₃:PE:EA (2:2:1)]



Resim 7. F₁₁-F₁₄ ekstresine ait alt fraksiyonları gösteren kromatogramlar [(Çözücü sitemleri: 14→ CHCl₃:PE:EtOH (5:4:1)]

- **CK-1** maddesinin saflaştırılması için, birleştirilen F_{11} - $F_{14}/5-8$ fraksiyonları bir gece CHCl_3 : MeOH (1:1) çözücü karışımıyla şişmeye bırakılan sephadeks sütundan geçirildi ve 5'er ml'lik 96 fraksiyon toplandı. Birleştirilen F_{11} - $F_{14}/5-8/15-31$ fraksiyonu tekrar aynı çözücü sistemiyle sephadeks sütundan geçirildi. 2'şer ml'lik 55 fraksiyon toplandı. Bu fraksiyonlardan birleştirilen F_{11} - $F_{14}/5-8/15-31/32-36$ fraksiyonu benzer çözücü sistemiyle tekrar sephadeks sütundan geçirildi. 1'er ml'lik 50 fraksiyon toplandı. Birleştirilen F_{11} - $F_{14}/5-8/15-31/32-36/13-19$ fraksiyonu ile bir önceki aşamada elde edilen F_{11} - $F_{14}/5-8/15-31/41$ fraksiyonu ayrı ayrı CHCl_3 : PE : EA (2:6:1) çözücü sistemi kullanılarak pİTK yapıldı ve üç bant elde edildi ve yoğun olan F_{11} - $F_{14}/5-8/15-31/32-36/13-19/\text{A}$ ve F_{11} - $F_{14}/5-8/15-31/41/\text{A}$ bantları alınarak birleştirildi ve **CK-1** maddesi elde edildi (**199.1 mg**).
- **CK-2** maddesi CHCl_3 : MeOH (2:1) ile hazırlanmış olan sephadeks sütundan aşağıda belirtilen uzun bir fraksiyonlandırma aşamasından elde edilen farklı fraksiyonların pİTK ile saflaştırılıp birleştirilmesinden elde edildi (**9.3 mg**).
- F_{11} - $F_{14}/10-11$ (55 fraksiyon) $\rightarrow F_{11}$ - $F_{14}/10-11/20-53$ (44 fraksiyon) $\rightarrow F_{11}$ - $F_{14}/10-11/20-53/11-17$ (65 fraksiyon) $\rightarrow F_{11}$ - $F_{14}/10-11/20-53/11-17/34-41$ (60 fraksiyon) $\rightarrow F_{11}$ - $F_{14} /10-11/20-53/11-17/34-41/42-53$ (pİTK, Toluen: Aseton (4:1), **CK-2** maddesi)
- F_{11} - $F_{14}/10-11/20-53/11-17/42-56$ fraksiyonu ile F_{11} - $F_{14}/10-11/20-53/18-20$ (42 fraksiyon) $\rightarrow F_{11}$ - $F_{14}/10-11/20-53/18-20/12-19$ fraksiyonu birleştirildi. Birleştirilen F_{11} - $F_{14}/10-11/20-53/11-17/42-56 + F_{11}$ - $F_{14} /10-11/20-53/18-20/12-19$ (50 fraksiyon) fraksiyonundan 22-31 fraksiyonları birleştirilerek pİTK ile Toluen: Aseton (4:1) çözücü sistemi kullanılarak **CK-2** maddesi saflaştırıldı.
- $(F_{11}$ - $F_{14}/10-11/20-53/11-17/42-56 + F_{11}$ - $F_{14}/10-11/20-53/18-20/12-19)$ (50 fraksiyon) $\rightarrow (F_{11}$ - $F_{14}/10-11/20-53/11-17/42-56 + F_{11}$ - $F_{14}/10-11/20-53/18-20/12-19)/13-21$ (37 fraksiyon) $\rightarrow (F_{11}$ - $F_{14}/10-11/20-53/11-17/42-56 + F_{11}$ - $F_{14}/10-11/20-53/18-20/12-19)/13-21/18-28$ (pİTK, Toluen: Aseton (4:1), **CK-2** maddesi)

- $(F_{11}-F_{14}/10-11/20-53/11-17/42-56 + F_{11}-F_{14}/10-11/20-53/18-20/12-19)/13-21$ (37 fraksiyon) $\rightarrow (F_{11}-F_{14} /10-11/20-53/11-17/42-56 + F_{11}-F_{14} /10-11/20-53/18-20/12-19)/13-21/10-17$ (32 fraksiyon) $\rightarrow (F_{11}-F_{14}/10-11/20-53/11-17/42-56 + F_{11}-F_{14}/10-11/20-53/18-20/12-19)/13-21/10-17/12-16$ ile $(F_{11}-F_{14}/10-11/20-53/11-17/42-56 + F_{11}-F_{14}/10-11/20-53/18-20/12-19)/13-21/10-17/17-28$ ayrı ayrı Toluen: Aseton (4:1) çözücü sistemiyle pİTK yapılarak **CK-2** maddesi elde edildi.
- $F_{11}-F_{14}/10-11/20-53/18-20$ (42 fraksiyon) $\rightarrow F_{11}-F_{14}/10-11/20-53/18-20/20-25$ ile $F_{11}-F_{14}/10-11/20-53/18-20/26-38$ ayrı ayrı Toluen: Aseton (4:1) çözücü sistemiyle pİTK yapılarak **CK-2** maddesi elde edildi.
- **CK-3** maddesi, $CHCl_3:MeOH$ (2:1) ile hazırlanmış olan sephadeks sütundan aşağıda belirtilen uzun bir fraksiyonlandırma aşamasından elde edilen farklı fraksiyonların pİTK ile saflaştırılıp birleştirilmesinden elde edildi (**49.7 mg**).
- $F_{11}-F_{14}/10-11/20-53/11-17/27-33$ (60 fraksiyon) $\rightarrow F_{11}-F_{14}/10-11/20-53/11-17/27-33/36-42$ (pİTK, Toluen: Aseton (4:1), **CK-3** maddesi)
- $F_{11}-F_{14}/10-11/20-53/11-17/27-33/28-35$ (38 fraksiyon) $\rightarrow F_{11}-F_{14}/10-11/20-53/11-17/27-33/28-35/18-26$ (pİTK, Toluen: Aseton (4:1), **CK-3** maddesi)
- $F_{11}-F_{14}/10-11/20-53/11-17/27-33/28-35/13-17$ (60 fraksiyon) $\rightarrow F_{11}-F_{14} /10-11/20-53/11-17/27-33/28-35/13-17/44-52$ (pİTK, Toluen: Aseton (4:1), **CK-3** maddesi)
- $F_{11}-F_{14}/10-11/20-53/11-17/27-33/28-35/13-17/33-43$ (50 fraksiyon) $\rightarrow F_{11}-F_{14}/10-11/20-53/11-17/27-33/28-35/13-17/33-43/21-24$ (pİTK, Toluen: Aseton (4:1), **CK-3** maddesi)
- **CK-4** maddesi, $CHCl_3:MeOH$ (2:1) ile hazırlanmış olan sephadeks sütundan aşağıda belirtilen uzun bir fraksiyonlandırma aşamasından elde edilen farklı fraksiyonların pİTK ile saflaştırılıp birleştirilmesinden elde edildi (**35.7 mg**).
- $F_{11}-F_{14}/10-11/20-53/11-17/27-33/18-27$ (pİTK, Toluen: Aseton (4:1), **CK-4** maddesi)

- F₁₁-F₁₄/10-11/20-53/11-17/27-33/28-35/6-12 (pİTK, Toluen: Aseton (4:1), **CK-4** maddesi)
- F₁₁-F₁₄/10-11/20-53/11-17/27-33/28-35/13-17/26-32 (pİTK, Toluen: Aseton (4:1), **CK-4** maddesi)
- F₁₁-F₁₄/10-11/20-53/11-17/27-33/28-35/13-17/33-43/7-8 (pİTK, Toluen: Aseton (4:1), **CK-4** maddesi)

➤ **CK-5** maddesinin saflaştırılması için, aşağıda verilen 5 farklı fraksiyon (A,B,C,D,E) birleştirilerek CHCl₃:MeOH (2:1) ile hazırlanmış olan sephadex sütundan geçirilerek 50 fraksiyon toplanmış ve 9-19 arası fraksiyonlar ile 20-27 arası fraksiyonlar ayrı ayrı birleştirilmiştir. Ardından bu fraksiyonlarda yoğun olarak gözüken **CK-5** maddesi, Hekzan: EA (3:1) sisteminde pİTK ile saflaştırılmıştır (**9.3 mg**).

A. F₁₁-F₁₄/10-11/20-53/18-20/7-11

B. F₁₁-F₁₄/10-11/20-53/11-17/34-41/30-41

C. (F₁₁-F₁₄/10-11/20-53/11-17/42-56 + F₁₁-F₁₄/10-11/20-53/18-20/12-19)/5-12

D. (F₁₁-F₁₄/10-11/20-53/11-17/42-56 + F₁₁-F₁₄/10-11/20-53/18-20/12-19)/13-21/2-9

E. (F₁₁-F₁₄/10-11/20-53/11-17/42-56 + F₁₁-F₁₄/10-11/20-53/18-20/12-19)/13-21/10-17/4-11

➤ **CK-6** maddesinin saflaştırılması için, F₁₁-F₁₄/10-11/20-53 fraksiyonu CHCl₃: MeOH (2:1) çözücü karışımıyla kurulan sephadex sütuna uygulandı. Toplanan 44 fraksiyondan 21-23 fraksiyonları (12.1 mg) ile 24-26 fraksiyonları (5.9 mg) kendi aralarında birbirine benzer içeriklere sahip olduklarından birleştirildi. Birleştirilen bu fraksiyonlar ayrı ayrı pİTK ile Toluen-Aseton (4:1) sisteminde 3 defa yürütüldü. F₁₁-F₁₄/10-11/20-53/21-23 fraksiyonunun İTK'da yoğun olarak gözüken üç bantından F₁₁-F₁₄/10-11/20-53/21-23/C bandı ile F₁₁-F₁₄/10-11/20-53/24-26 fraksiyonunun İTK'da yoğun olarak gözüken tek bandı olan F₁₁-F₁₄/10-11/20-53/21-23/B bandı kazındı ve

plaktaki maddelerin hepsi $\text{CHCl}_3\text{:MeOH}$ (2:1) çözücü karışımına alınarak **CK-6** maddesi elde edildi (**9.1 mg**).

- **CK-7, CK-8, CK-9 ve CK-11** maddelerinin saflaştırılması için, birleştirilen $\text{F}_{11}\text{-F}_{14}/12\text{-}14$ fraksiyonu (1,2972 g), 3 g silikajel (0,063-0,2 mm) ile karıştırılarak yine aynı özellikte silikajelle doldurulmuş cam sütun kolondan artan polaritede Petrol eteri: Etil asetat çözücü karışımları geçirilerek fraksiyonlandırıldı. Kuru usul yöntemle vakum likit kromatografisiyle fraksiyonlandırılan $\text{F}_{11}\text{-F}_{14}/12\text{-}14$ fraksiyonuna ait alt fraksiyonlar Tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8. $\text{F}_{11}\text{-F}_{14}/12\text{-}14$ ekstresi için silikajel sütundan geçirilen çözücü sistemleri ve elde edilen fraksiyonlar

Fraksiyon No.	Petrol eteri	Etil asetat	Birleştirilen kısımlar
			ve elde edilen maddelerin miktarı
$\text{F}_{11}\text{-F}_{14}/12\text{-}14/ 1$	200	-	0,0086 g
$\text{F}_{11}\text{-F}_{14}/12\text{-}14/ 2$	190	10	0,0077 g
$\text{F}_{11}\text{-F}_{14}/12\text{-}14/ 3$	180	20	0,0134 g
$\text{F}_{11}\text{-F}_{14}/12\text{-}14/ 4$	170	30	0,0308 g
$\text{F}_{11}\text{-F}_{14}/12\text{-}14/ 5$	160	40	0,0566 g
$\text{F}_{11}\text{-F}_{14}/12\text{-}14/ 6$	150	50	0,0534 g
$\text{F}_{11}\text{-F}_{14}/12\text{-}14/ 7$	140	60	0,0632 g
$\text{F}_{11}\text{-F}_{14}/12\text{-}14/ 8$	130	70	0,0897 g
$\text{F}_{11}\text{-F}_{14}/12\text{-}14/ 8a$	130	70	0,0907 g
$\text{F}_{11}\text{-F}_{14}/12\text{-}14/ 9$	120	80	0,1364 g
$\text{F}_{11}\text{-F}_{14}/12\text{-}14/ 10$	110	90	0,1467 g
$\text{F}_{11}\text{-F}_{14}/12\text{-}14/ 11$	100	100	0,1661 g
$\text{F}_{11}\text{-F}_{14}/12\text{-}14/ 12$	90	110	0,1854 g
$\text{F}_{11}\text{-F}_{14}/12\text{-}14/ 13$	80	120	0,1555 g
$\text{F}_{11}\text{-F}_{14}/12\text{-}14/ 14$	70	130	0,105 g

F ₁₁ -F ₁₄ /12-14/ 15	60	140	0,0687 g
F ₁₁ -F ₁₄ /12-14/ 16	50	150	0,0455 g
F ₁₁ -F ₁₄ /12-14/ 17	40	160	0,0324 g
F ₁₁ -F ₁₄ /12-14/ 18	30	170	0,0277 g
F ₁₁ -F ₁₄ /12-14/ 19	20	180	0,0219 g
F ₁₁ -F ₁₄ /12-14/ 20	10	190	0,0212 g
F ₁₁ -F ₁₄ /12-14/ 21	-	200	0,0155 g
F ₁₁ -F ₁₄ /12-14/ 22	-	200	0,016 g

- **CK-7** maddesinin saflaştırılması için, pİTK yöntemi kullanılarak CHCl₃: PE: EA (2,5:2:1) çözücü sisteminde F₁₁-F₁₄/12-14/7 fraksiyonu iki defa yürütülerek F₁₁-F₁₄/12-14/7/A, F₁₁-F₁₄ /12-14/ 8 fraksiyonu bir defa yürütülerek F₁₁-F₁₄/12-14/8/B, F₁₁-F₁₄/12-14/8a fraksiyonu bir defa yürütülerek F₁₁-F₁₄/12-14/8a/B, F₁₁-F₁₄/12-14/9 fraksiyonu üç defa yürütülerek F₁₁-F₁₄/12-14/9/B bandları kazındı ve plaktaki maddelerin hepsi CHCl₃:MeOH (2:1) çözücü karışımına alınarak **CK-7** maddesi elde edildi (**12.5 mg**).
- **CK-8** maddesinin saflaştırılması için, pİTK ile CHCl₃: PE: EA (2,5:2:1) çözücü sisteminde F₁₁-F₁₄ /12-14/8a fraksiyonu bir defa yürütülerek F₁₁-F₁₄/12-14/8a/C, F₁₁-F₁₄ /12-14/9 fraksiyonu üç defa yürütülerek F₁₁-F₁₄/12-14/9/C bandları kazındı ve plaktaki maddelerin tümü CHCl₃:MeOH (2:1) çözücü karışımına alınarak **CK-8** maddesi elde edildi (**38.6 mg**).
- **CK-9** maddesinin saflaştırılması için, pİTK ile CHCl₃: PE: EA (2,5:2:1) çözücü sisteminde F₁₁-F₁₄/12-14/9 fraksiyonu üç defa yürütülerek F₁₁-F₁₄/12-14/9/F bandı kazındı ve plaktaki madde CHCl₃:MeOH (2:1) çözücü karışımına alınarak **CK-9** maddesi elde edildi (**4.2 mg**).
- **CK-10** maddesinin izolasyonuna CHCl₃: MeOH (1:1) çözücü karışımıyla kurulan sephadex sütuna 0.6366 g ekstre (F₁₁-F₁₄/19) uygulanmasıyla başlandı. Toplanan 90 fraksiyondan 35-43 arası fraksiyonlar birleştirildi

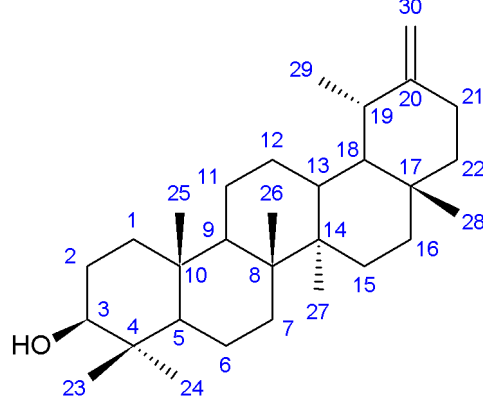
(0.2817 g). Bu ekstrenin tekrar aynı sistemle kromatografi işlemi gerçekleştirildi ve toplanan 60 fraksiyondan 19-22, 23, 24, 25, 26,27, 28, 29-30, 31-36, 43 fraksiyonları, 20x20 cm ebatında bütün bir İTK plağına ayrı ayrı uygulanarak 3 defa CHCl_3 : PE: EA (2:2:1), 2 defa da CHCl_3 : PE: EtOH (5:4:1,5) çözücü sisteminde yürütülerek CK-10 maddesi saf olarak elde edildi (**37.3 mg**).

- **CK-11** maddesinin saflaştırılması için, pİTK ile CHCl_3 : PE: EA (2,5:2:1) çözücü sisteminde F_{11} - F_{14} /12-14/9 fraksiyonu üç defa yürütülerek F_{11} - F_{14} /12-14/9/D bandı kazındı ve plaktaki madde CHCl_3 :MeOH (2:1) çözücü karışımına alınarak **CK-11** maddesi elde edildi (**10.2 mg**)

Tüm maddeler NMR analizine gönderilmeden önce CHCl_3 :MeOH (2:1) karışımından oluşan sephadeks sütundan birer defa (yalnızca **CK-9** maddesi iki defa) geçirilmiştir.

6.4. Saf Bileşikler

CK-1 bileşiği: Taraksasterol



Şekil 33. CK-1 bileşiğinin molekül yapısı

Diğer isimleri: Taraksast-20(30)-en-3-ol ;

(3 β ,18 α ,19 α)-urs-20(30)-en-3-ol

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

Renk reaksiyonları

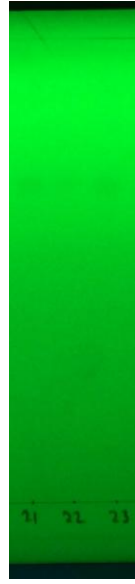
UV(gün ışığı): -

UV(254nm): -

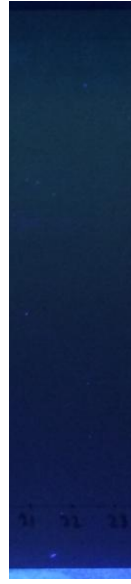
UV(366nm): -

Seryum sülfat belirteci (100°C’de ısıtılma): Koyu kahverengi-mor

CK-1 bileşiğine ait kromatogram: Terpenik bir bileşik olduğunu düşündüğümüz madde İTK plak üzerinde Toluen: Aseton (6:1) çözücü sisteminde yürütülmüştür.



UV-254



UV-366



Plak seryum sülfat
belirteci püskürtüldükten
sonra 100°C'de
yakıldığında

Resim 8. CK-1 bileşiğine ait kromatogramlar

Kromatografik verileri

Tablo 9. İTK plak üzerinde çeşitli çözücü sistemlerinde yürütülen CK-1 bileşiğine ait Rf değerleri

Hareketli faz sistemi	Rf değerleri
Toluen: Aseton (4:1)	0,72
Toluen: Aseton (6:1)	0,66
Hekzan: EA (3:1)	0,71

CK-1 bileşiminin ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde;

- 0,79; 0,87; 0,88; 0,95; 0,99; 1,04 ppm’lerde singlet olarak çıkan ve 3H integraline sahip 6 adet metil grubu protonları (sırasıyla H-24, H-25, H-28, H-27, H-23, H-26) görülmektedir. Bir adet 1,04 ppm’de 6,78 Hz’lik dublet olarak gözükken sinyal ise yine 3H protonluk integral değerine sahip H-29 protonuna ait sinyal olmalıdır.
- 3,23 ppm’de görülen sinyal, oksimetin protonuna (H-3) (dd, J = 11,4; 4,8 Hz, 1H) ait olup oksimetin karbonuna (C-3), OH grubu bağlı olduğunu gösterir. Çünkü ancak C-3 karbonuna elektronegatif bir atomun bağlı olması koşuluyla H-3 protonu, çevresinde elektron yoğunluğunun düşmesiyle perdeleme etkisinin azalmasından dolayı daha düşük bir alana kayabilir (Yekta ve Alavi, 2008).
- 4,62 (t, J = 2,1 Hz, 1H) ve 4,64 ppm’de (t, J = 2,1 Hz, 1H) olefinik (metilen) protonları olan H-30a ve H-30b görülmektedir.
- Bu sonuçlar bize yapının bir terpenoit veya izoprenoit yapı olabileceğini gösterir.

CK-1 bileşiminin ^{13}C -NMR (APT) spektrumu incelendiğinde;

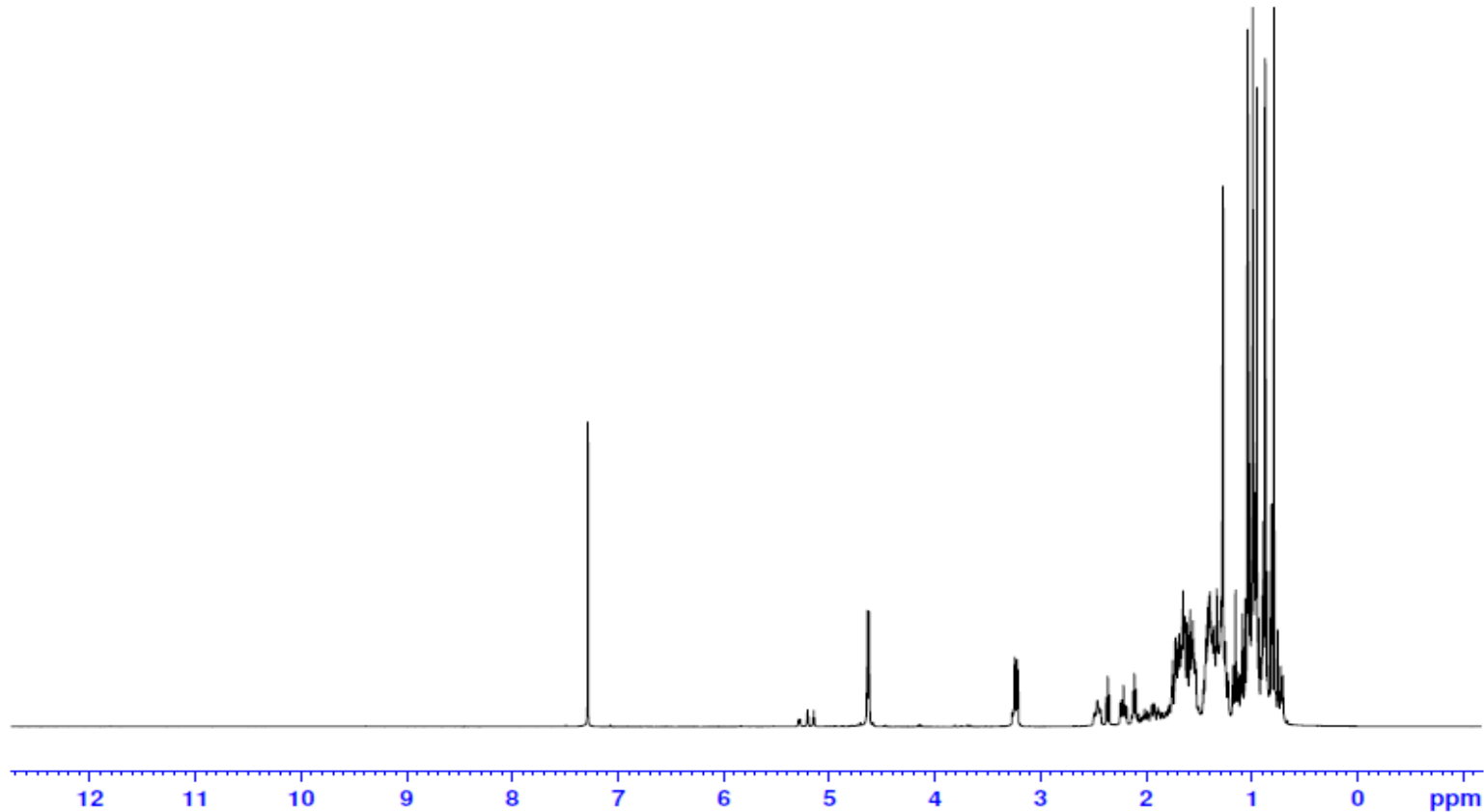
- 7’si metil, 11’i metilen, 6’sı metin ve 6’sı da katerner karbon olmak üzere 30 sinyal göze çarpmaktadır. 154,7 (C-20) ve 107,2 (C-30) ppm gibi aşağı alanlarda çıkan pikler olefinik karbonlara ait olup yapının “urs-20(30)-en” iskeletine sahip ursan tip bir triterpen olduğunu düşündürür (Silva ve ark., 2011).
- 79,1 ppm (C-3)’de çıkan pik triterpen alkoller için karakteristik olup hidroksilin oksimetin karbonuna β konumundan bağlı olduğunun işaretidir. (Silva ve ark., 2011).
- CK-1 bileşiğine ait tüm bu verilerin değerlendirilmesi sonucunda yapının Urs-20(30)-en-3-ol iskeletine sahip bir ursan tip triterpen olan “**Taraksasterol**” olduğu ortaya çıkarılmış olup literatürdeki değerlerle de örtüştüğü görülmüştür (Mouffok ve ark., 2012; Shakeri ve Ahmadian, 2014; Khalilov ve ark., 2003; Yekta ve Alavi, 2008) (Tablo 10, Şekil 38-41).

Tablo 10. CK-1 bileşğine ait ^1H -NMR (CDCl_3 ; 500 MHz) ve ^{13}C -NMR (APT) (CDCl_3 ; 125 MHz) değerleri

Pozisyon	H	δH ppm, J Hz	C	δC ppm
1	H-1	*	1	CH_2 38,8
2	H-2	*	2	CH_2 27,4
3	H-3	3,23 (dd, J=11,4; 4,9 Hz, 1H)	3	CH 79,1
4	-		4	C 38,8
5	H-5	*	5	CH 55,4
6	H-6	*	6	CH_2 18,3
7	H-7	*	7	CH_2 34,1
8	-		8	C 40,9
9	H-9	*	9	CH 50,5
10	-		10	C 37,1
11	H-11	*	11	CH_2 21,5
12	H-12	*	12	CH_2 26,2
13	H-13	*	13	CH 39,2
14	-		14	C 42
15	H-15	*	15	CH_2 26,7
16	H-16	*	16	CH_2 38,3
17	-		17	C 34,5
18	H-18	*	18	CH 48,6
19	H-19	*	19	CH 39,4
20	-		20	C 154,7
21	H-21	*	21	CH_2 25,6
22	H-22	*	22	CH_2 38,9
23	H-23	0,99 (s, 3H)	23	CH_3 28,0
24	H-24	0,79 (s, 3H)	24	CH_3 15,4

25	H-25	0,87 (s, 3H)	25	CH ₃	16,3
26	H-26	1,04 (s, 3H)	26	CH ₃	15,9
27	H-27	0,95 (s, 3H)	27	CH ₃	14,8
28	H-28	0,88 (s, 3H)	28	CH ₃	19,5
29	H-29	1,04 (d, J= 6,8 Hz, 3H)	29	CH ₃	25,5
30	H-30a	4,62 (t, J = 2,1 Hz, 1H)	30	CH ₂	107,2
	H-30b	4,64 (t, J = 2,1 Hz, 1H)			

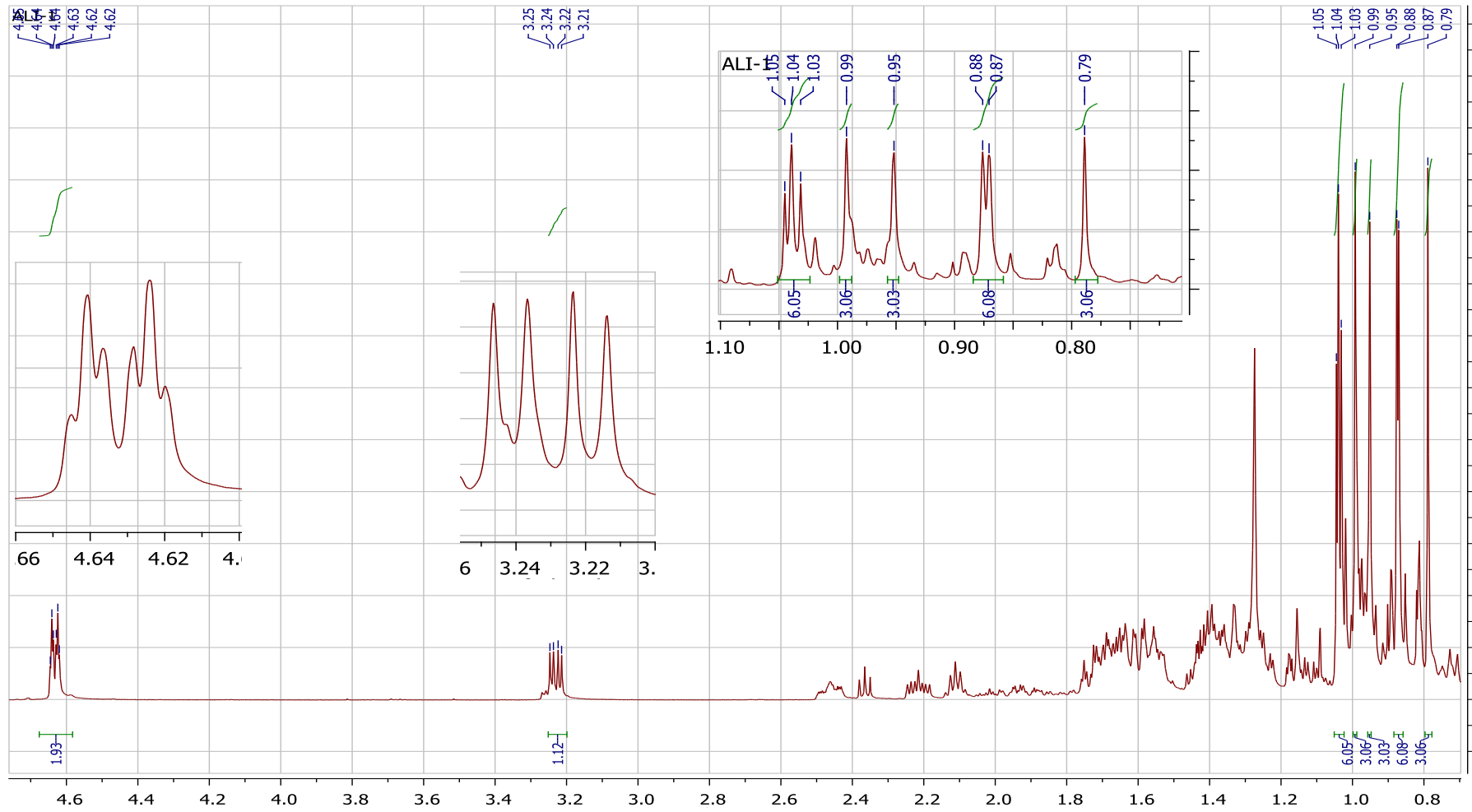
- Bu protonlara ait piklerin bir çoğu multipler veya üst üste çıkmakla birlikte triterpen yapısının aydınlatılmasında önemli olan protonların değerleri sadece tabloya işlenmiştir.



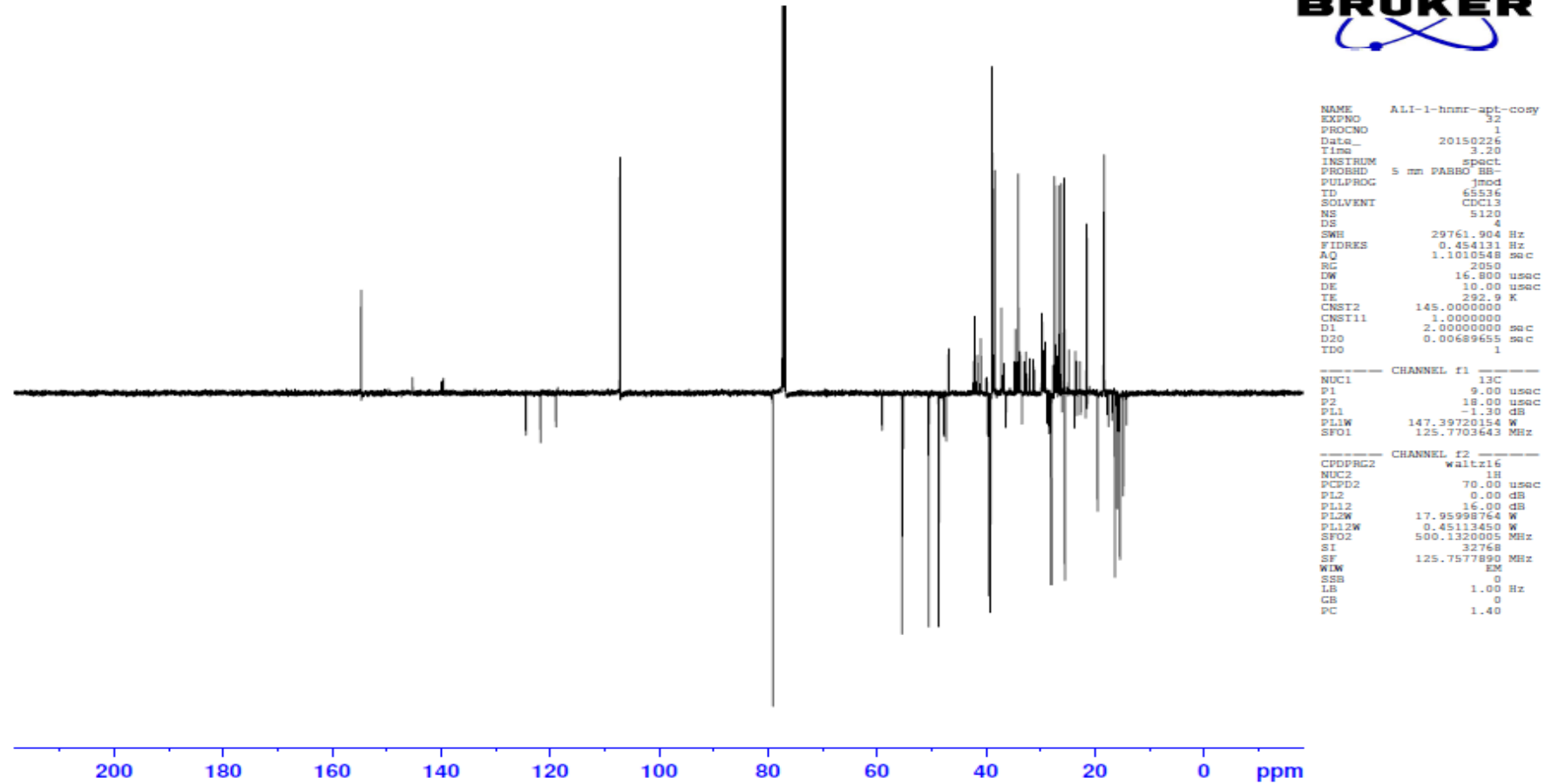
```
NAME          ALI-1
EXPNO          30
PROCNO         1
Date_          20150225
Time          22.20
INSTRUM        spect
PROBHD         5 mm PABBO BB-
PULPROG        zg30
TD             65536
SOLVENT        CDCl3
NS             128
DS             0
SWH            10330.578 Hz
FIDRES         0.157632 Hz
AQ             3.1719923 sec
RG             71.8
DW             48.400 usec
DE             10.00 usec
TE             291.6 K
D1             2.00000000 sec
TD0            1

----- CHANNEL f1 -----
NUC1           1H
P1             11.50 usec
PL1            0.00 dB
PL1W           17.95998764 W
SFO1           500.1330885 MHz
SI             32768
SF             500.1300000 MHz
WDW            EM
SSB            0
LB             0.30 Hz
GB            0
PC             1.00
```

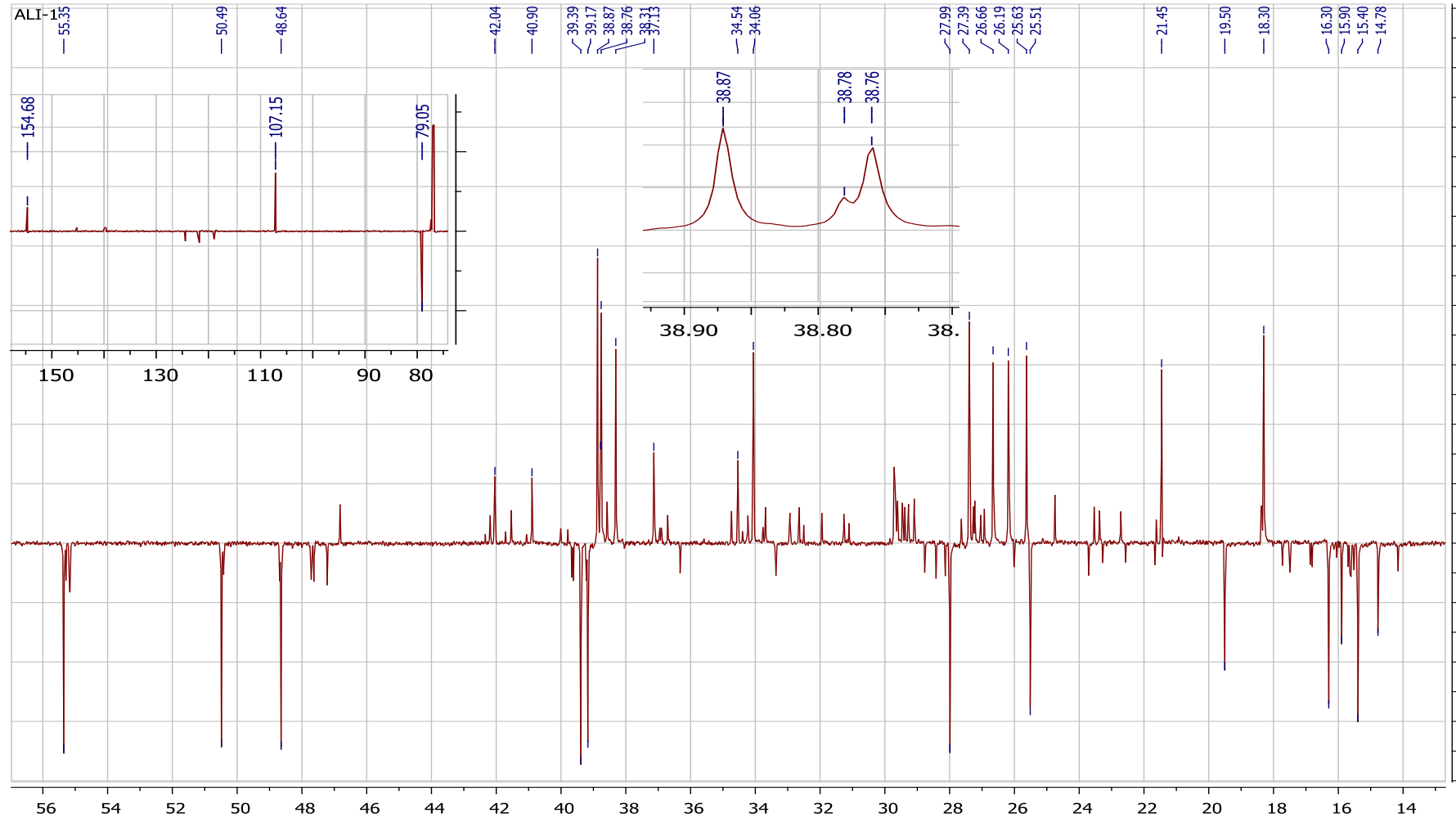
Şekil 34. CK-1 bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (500 MHz; CDCl_3)



Şekil 35. MestReNova programı kullanılarak CK-1 bileşiğine ait ^1H -NMR sinyallerinin ve yarılmalarının büyütülmüş durumları (500 MHz; CDCl_3)

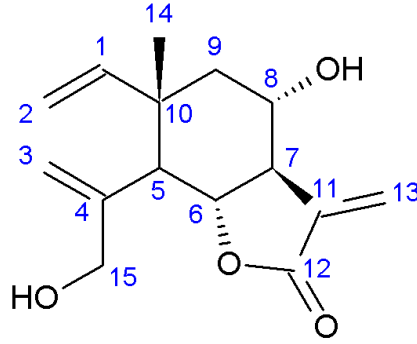


Şekil 36. CK-1 bileşiğine ait ^{13}C -NMR (APT) spektrumu (125 MHz; CDCl_3)



Şekil 37. MestReNova programı kullanılarak CK-1 bileşiğine ait ^{13}C -NMR (APT) sinyallerinin büyütülmüş durumları (125 MHz; CDCl_3)

CK-2 bileşiği: Dehidromelitensin



şekil 38. CK-2 bileşiğinin moleköl yapısı

Diğer isimleri: 11,13-dehidromelitensin;
11 β ,13-dehidromelitensin;
11 β ,13-dihidromelitensin

CK-2 bileşiği, renksiz yağımsı bir bileşik olup İTK plak üzerinde çeşitli reaktifler püsürtölmeden önce ve püsürtölöükten sonra verdiği renkler aşağıdaki gibidir.

Renk reaksiyonları

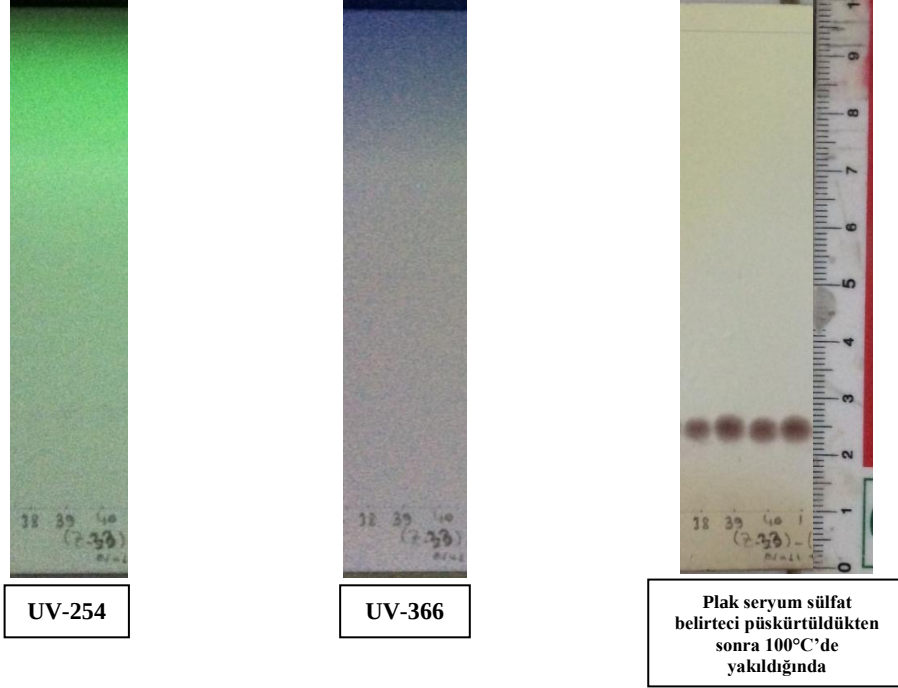
UV(gün ışığı): -

UV(254nm): -

UV(366nm): -

Seryum sülfat belirteci (100°C’de ısıtılma): Koyu kahverengi-mor

CK-2 bileşiğine ait kromatogram: Terpenik bir bileşik olduğunu düşündüğümüz madde İTK plak üzerinde Toluen: Aseton (4:1) çözücü sisteminde yürütülmüştür.



Resim 9. CK-2 bileşiğine ait kromatogramlar

Kromatografik verileri

Tablo 11. İTK plak üzerinde çeşitli çözücü sistemlerinde yürütülen CK-2 bileşiğine ait Rf değerleri

Hareketli faz sistemi	Rf değerleri
Toluen: Aseton (4:1)	0,16
Hekzan: EA (3:1)	0,02

CK-2 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde;

- 1,11 ppm'de metil grubuna ait bir singletin (s, 3H, CH_3 -14), 5,80 ppm'de bir vinilik protona ait dubletin dubletinin (dd, 1H, J: 17,4; 10,7 Hz, H-1) ve altı tane olefinik metilen protonlarına ait sinyallerin 5,06 (d, 1H, J: 10,7 Hz, H-2a), 5,00 (d, 1H, J: 17,4 Hz, H-2b), 5,42 (s, 1H, H-3a), 4,96 (s, 1H, H-3b), 6,19 (d, 1H, J: 3,1 Hz, H-13a), 6,02 (d, 1H, J: 3,1 Hz, H-13b) görülmesi yapının, elemanolit iskeletine sahip tipik bir 1,3,11(13)-elematrien-6,12- olit yapısında seskiterpen lakton bileşiği olduğunu gösterir.

CK-2 bileşiğinin ^{13}C -NMR (APT) spektrumu incelendiğinde;

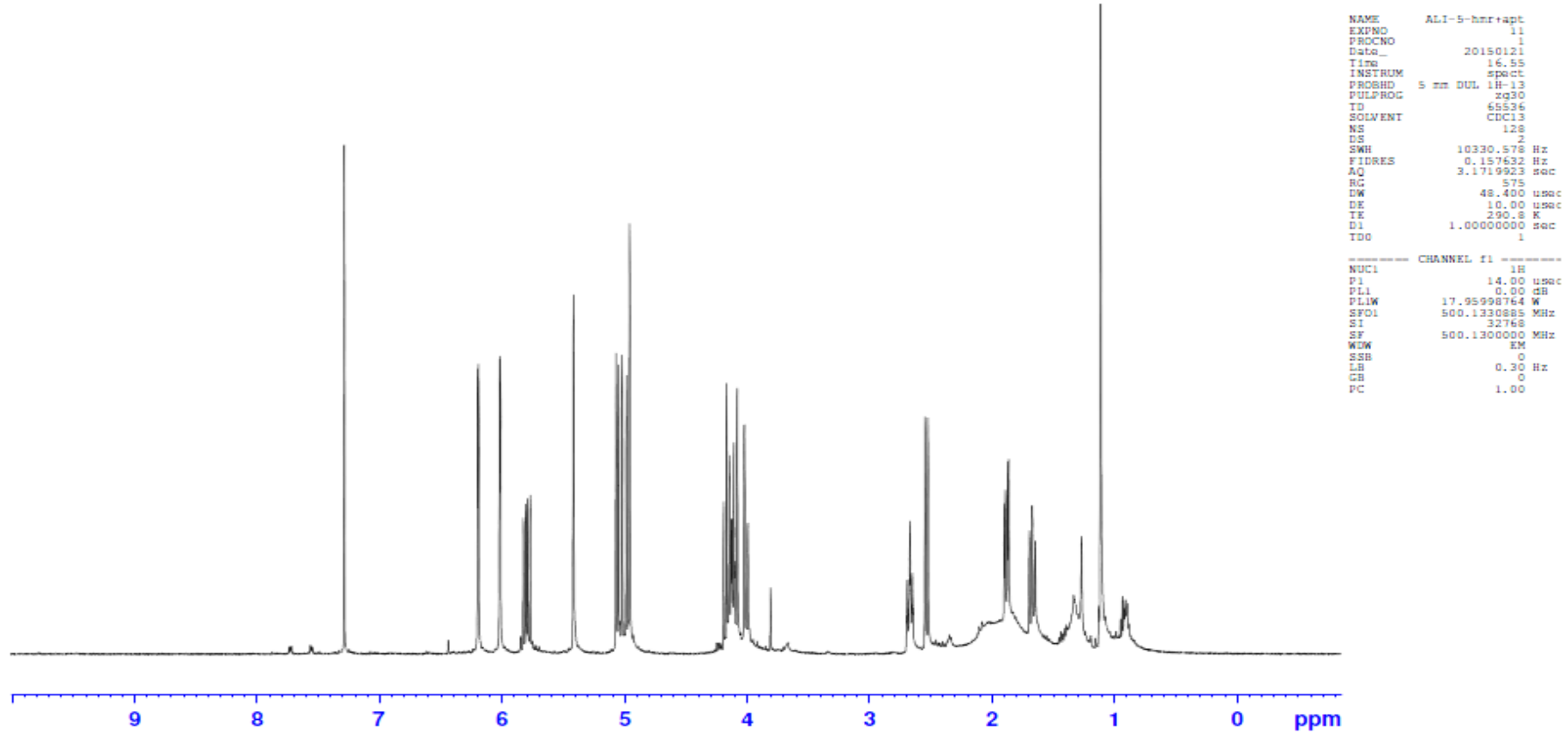
- γ -lakton halkasına ait bir karbonil (C-12, 169,97 ppm), 6 adet olefinik karbon (C-1, 146,20 ppm; C-2, 112,70 ppm; C-3, 114,88 ppm; C-4, 137,47 ppm; C-11, 137,47 ppm; C-13, 120,53 ppm), bir metil grubuna ait karbon (C-14, 18,88 ppm), iki adet alifatik metilen karbonu (biri oksijene bağlı) (C-9, 49,75 ppm; C-15, 67,30 ppm), dört adet metin karbonu (ikisi oksijen atomuna bağlı) (C-5, 50,60 ppm; C-6, 78,88 ppm; C-7, 55,04 ppm; C-8, 67,46 ppm) ve bir adet katerner karbon (C-10, 41,94 ppm) piklerine ait toplam 15 sinyal görülmektedir.
- CK-2 bileşiğine ait tüm bu verilerin değerlendirilmesi sonucunda yapının elemanolit iskeletine sahip bir seskiterpen lakton olan **“Dehidromelitensin”** olduğu ortaya çıkarılmış olup literatürdeki değerlerle de örtüştüğü görülmüştür (Salan ve Oksuz, 1999; Sönmez ve ark., 1995; Machado ve ark., 2012) (Tablo 12, Şekil 43-46).

Tablo 12. CK-2 bileşğine ait ^1H -NMR (CDCl_3 ; 500 MHz) ve ^{13}C -NMR (APT) (CDCl_3 ; 125 MHz) değerleri

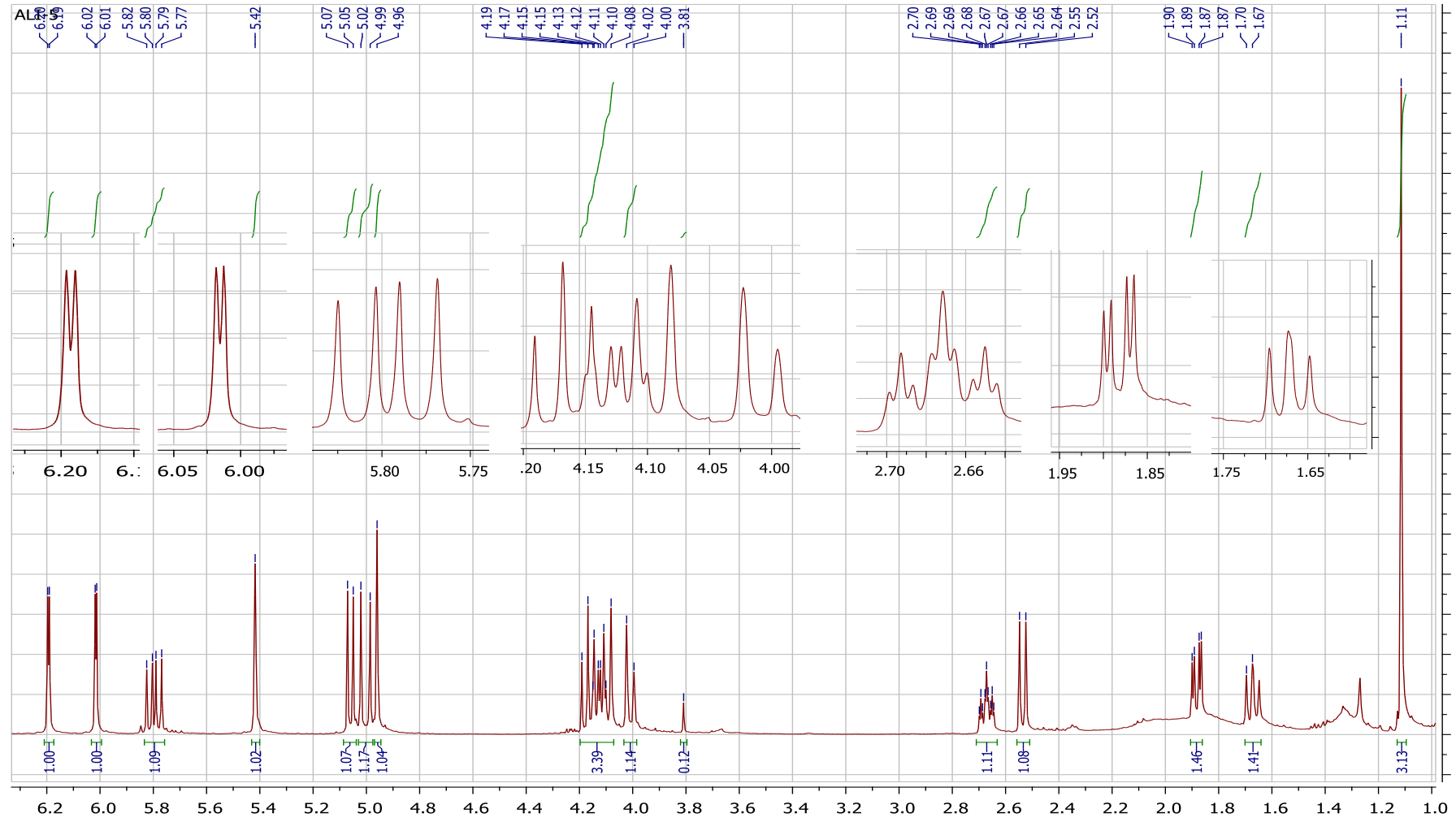
Pozisyon	H	δH ppm, J Hz	C	δC ppm
1	H-1	5,80 (dd, J: 17,4; 10,7 Hz, 1H)	1	CH 146,20
2	H-2a	5,06 (d, 10,7 Hz, 1H)	2	CH ₂ 112,70
	H-2b	5,00 (d, J: 17,4 Hz, 1H)		
3	H-3a	5,42 (s, 1H)	3	CH ₂ 114,88
	H-3b	4,96 (s, 1H)		
4	-	-	4	C 143,95
5	H-5	2,54 (d, J: 11,8 Hz, 1H)	5	CH 50,60
6	H-6	4,17 (t, J: 11,4 Hz, 1H)	6	CH 78,88
7	H-7	2,67 (tt, J: 10,8; 2,9 Hz, 1H)	7	CH 55,04
8	H-8	4,12 $^{\sigma, \Phi}$ (m, üst üste çakışma, 1H)	8	CH 67,46
9	H-9a	1,88 (dd, J: 13,1; 4,1 Hz, 1H)	9	CH ₂ 49,75
	H-9b	1,67 $^{\sigma, \Phi}$ (m, üst üste çakışma, 1H)		
10	-	-	10	C 41,94
11	-	-	11	C 137,47
12	-	-	12	C 169,97
13	H-13a	6,19 (d, J: 3,1 Hz, 1H)	13	CH ₂ 120,53
	H-13b	6,02 (d, J: 3,1 Hz, 1H)		
14	H-14	1.11 (s, 3H)	14	CH ₃ 18,88
15	H-15a	4,10 (d, J: 13,7 Hz, 1H)	15	CH ₂ 67,30
	H-15b	4,01 (d, J: 13,8 Hz, 1H)		

$^{\sigma}$ Sinyalleri üst üste gelmiştir. Referans değerleri ile aynıdır.

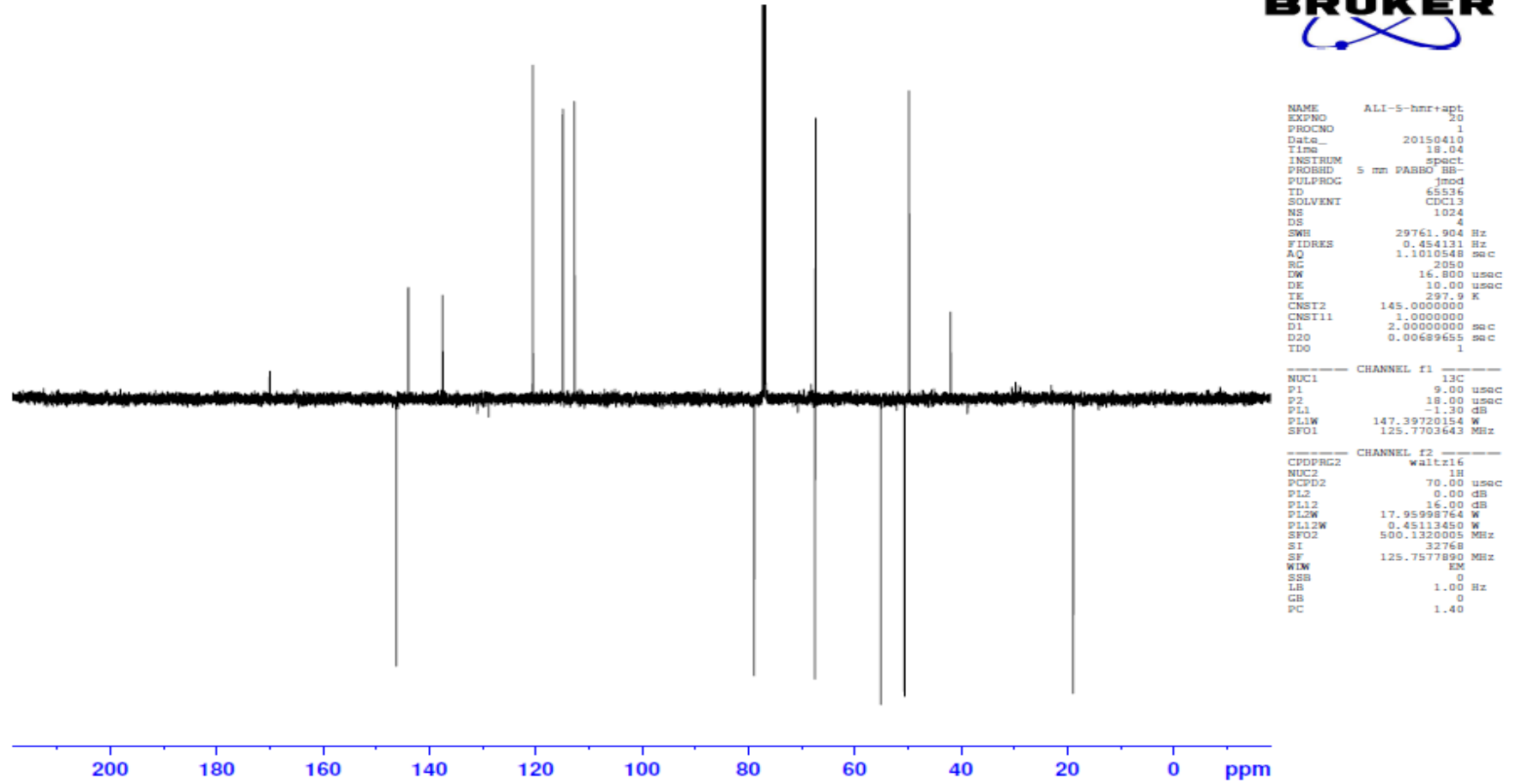
$^{\Phi}$ Sinyal örtüşmesi nedeniyle J değerleri ölçülememiştir.



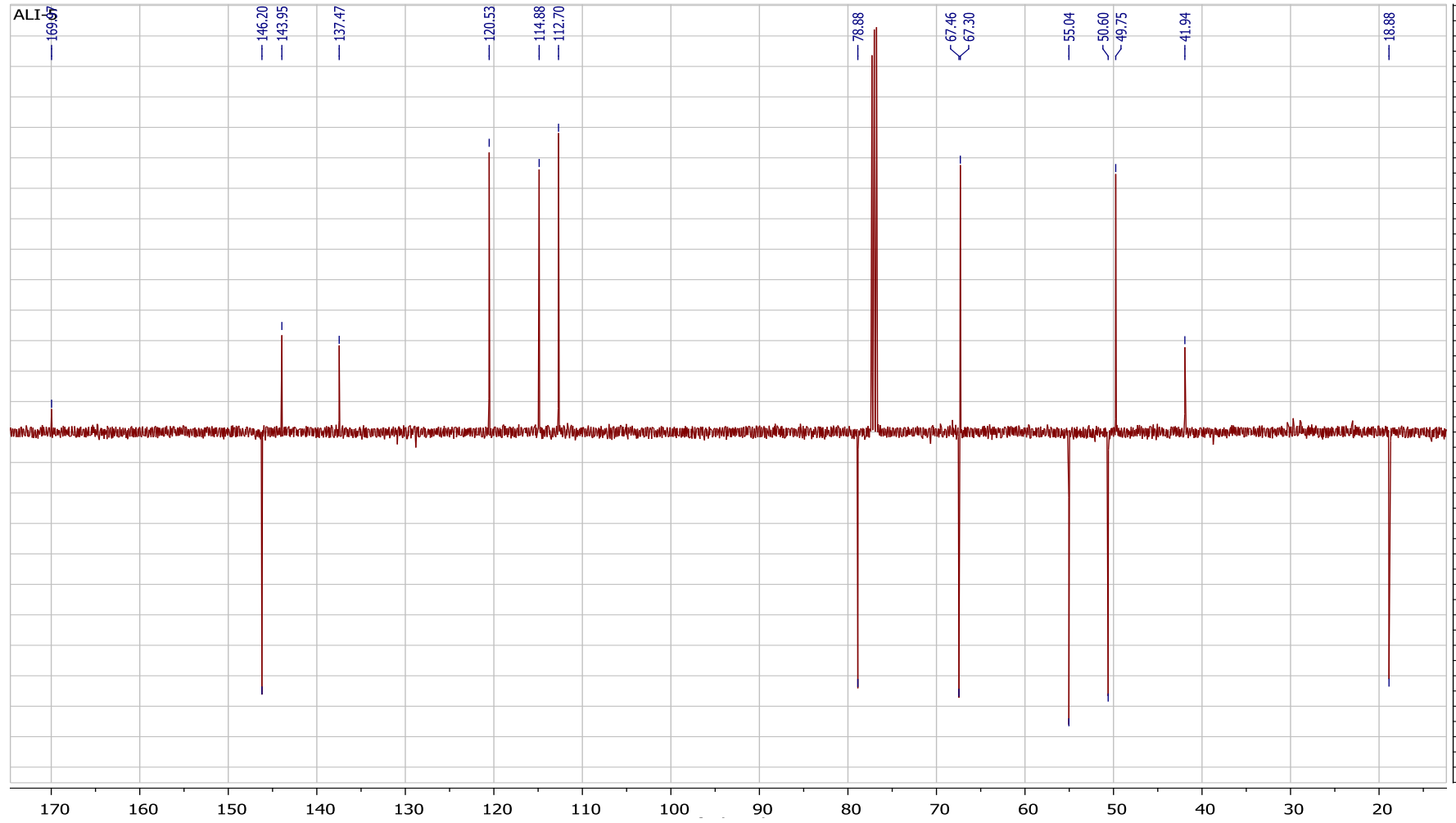
Şekil 39. CK-2 bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (500 MHz; CDCl_3)



Şekil 40. MestReNova programı kullanılarak CK-2 bileşiğine ait ^1H -NMR sinyallerinin ve yarılmalarının büyütülmüş durumları (500 MHz; CDCl_3)

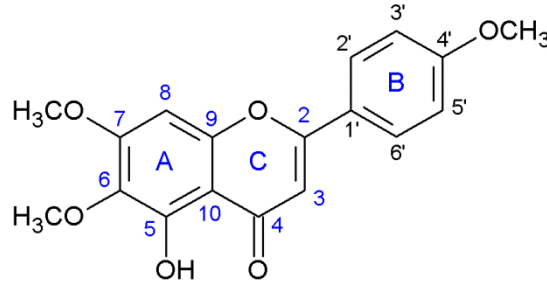


Şekil 41. CK-2 bileşiğine ait ^{13}C -NMR (APT) spektrumu (125 MHz; CDCl_3)



Şekil 42. MestReNova programı kullanılarak CK-2 bileşiğine ait ^{13}C -NMR (APT) sinyallerinin büyütülmüş durumları (125 MHz; CDCl_3)

CK-3 bileşiği: Salvigenin



Şekil 43. CK-3 bileşiğinin molekül yapısı

Diğer isimleri: 5-hidroksi-6,7,4'-trimetoksiflavon;

6-metoksiapigenin 7,4'-dimetil eter;

Skutellarein-4',6,7-dimetil eter

CK-3 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

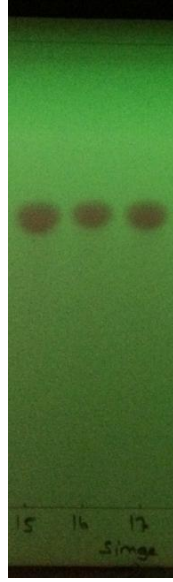
UV(254nm): Koyu kahverengi-mor

UV(366nm): Koyu mor

NA (366nm): Koyu turuncu

Seryum sülfat belirteci (100°C'de ısıtılma): Sarı-turuncu

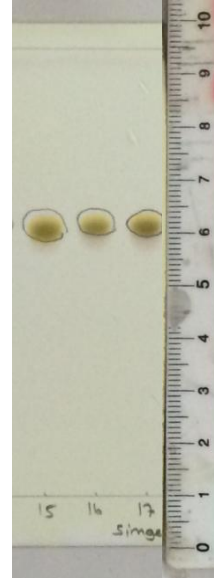
CK-3 bileşimine ait kromatogram: Flavonoit olduğunu düşündüğümüz madde İTK plak üzerinde, Toluen: Aseton (4:1) çözücü sisteminde yürütülmüştür.



UV-254



UV-366



Plak seryum sülfat
belirteci püskürtüldükten
sonra 100°C'de
yakıldığında

Resim 10. CK-3 bileşimine ait kromatogramlar

Kromatografik verileri

Tablo 13. İTK plak üzerinde çeşitli çözücü sistemlerinde yürütülen CK-3 bileşimine ait Rf değerleri

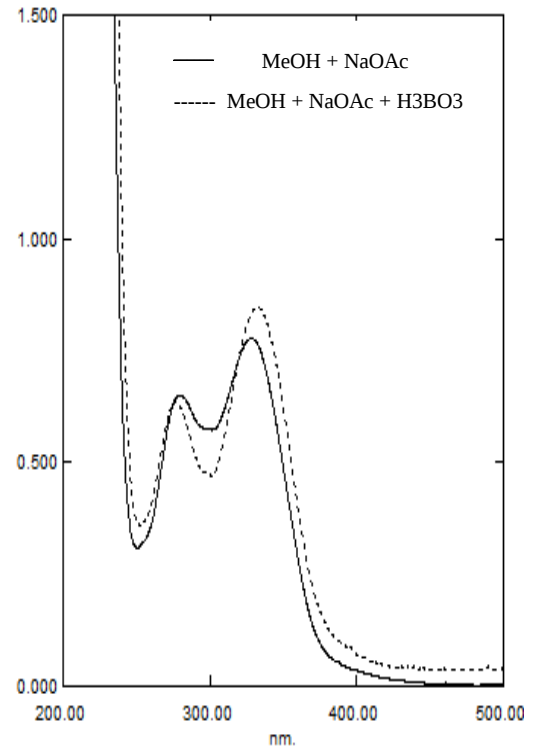
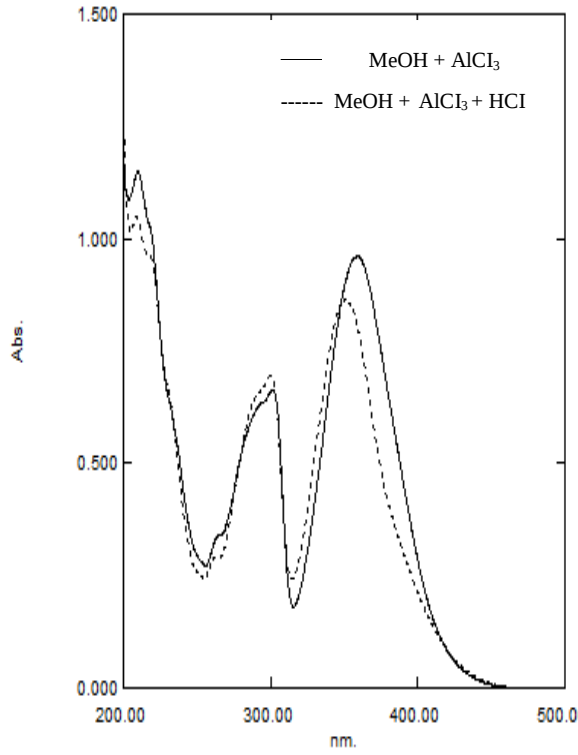
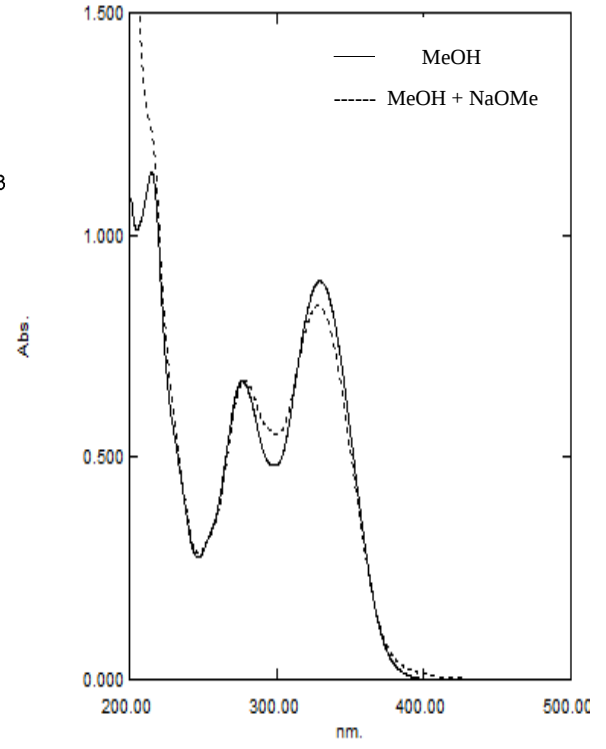
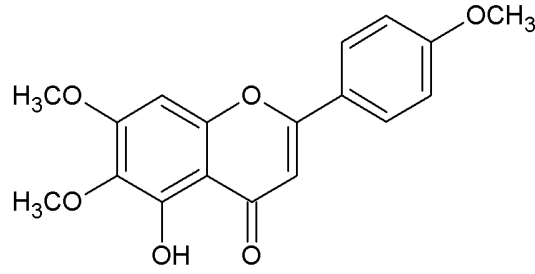
Hareketli faz sistemi	Rf değerleri
Toluen: Aseton (4:1)	0,61
Hekzan: EA (3:1)	0,22

UV spektrum verileri

Tablo 14. CK-3 bileşimine ait UV spektrum değerleri

Kullanılan çözücü ve kaydırma reaktifleri	Bant II ($\lambda_{\max}$ nm)	Bant I ($\lambda_{\max}$ nm)	Yorum
MeOH	277	329	Flavon
MeOH+NaOMe	278	328	4'-OH serbest değil
MeOH+AlCl ₃	263(om), 301	359	5-OH
MeOH+AlCl ₃ +HCl	262(om), 300	351	Orto dihidroksi yok, 6-OCH ₃
MeOH+NaOAc	280	328	7-OH serbest değil
MeOH+NaOAc+H ₃ BO ₃	277	332	Orto dihidroksi yok

CK-3 bileşimine ait UV spektrumları Şekil 48'de gösterilmiştir.



Şekil 44. CK-3 bileşiğine ait metanol ve farklı kayma belirteçleriyle alınan UV spektrumları

Molekülün yapısı, ^1H –NMR verileriyle desteklenmiştir.

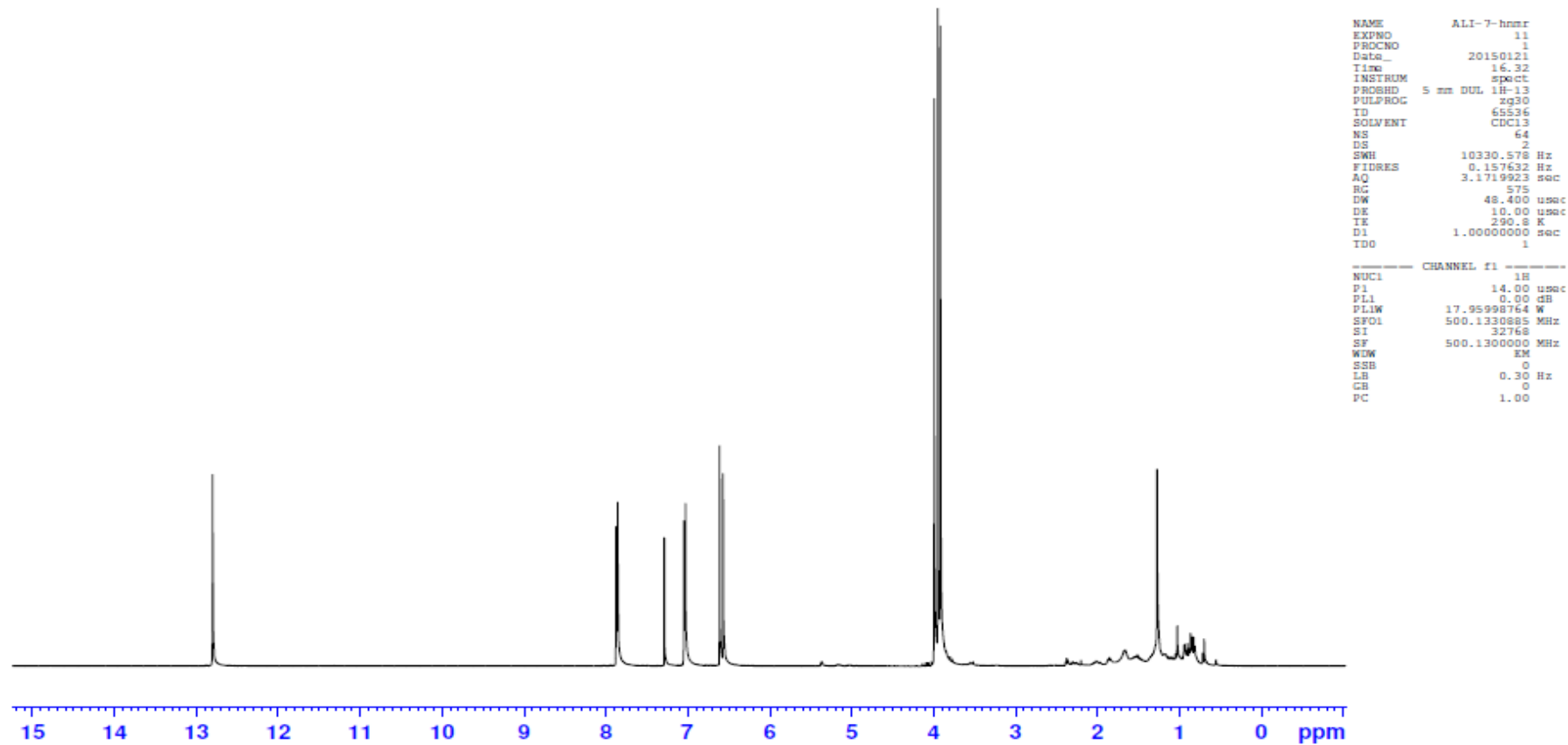
Tablo 15. CK-3 bileşiğine ait ^1H -NMR (CDCl_3 ; 500 MHz) değerleri

Pozisyon	H	δH ppm, J Hz
2	-	
3	H-3	6,57 (s, 1H)
4	-	
5	-	
6	-	
7	-	
8	H-8	6,61 (s, 1H)
9	-	
10	-	
1'	-	
2'	H-2'	7,86 ^Φ (m, 1H)
3'	H-3'	7,05 ^Φ (m, 1H)
4'	-	
5'	H-5'	7,03 ^Φ (m, 1H)
6'	H-6'	7,88 ^Φ (m, 1H)
	OCH ₃	3,92 (s, 3H)
	OCH ₃	3,95 (s, 3H)
	OCH ₃	3,99 (s, 3H)
	5-OH	12,80 (s, 1H)

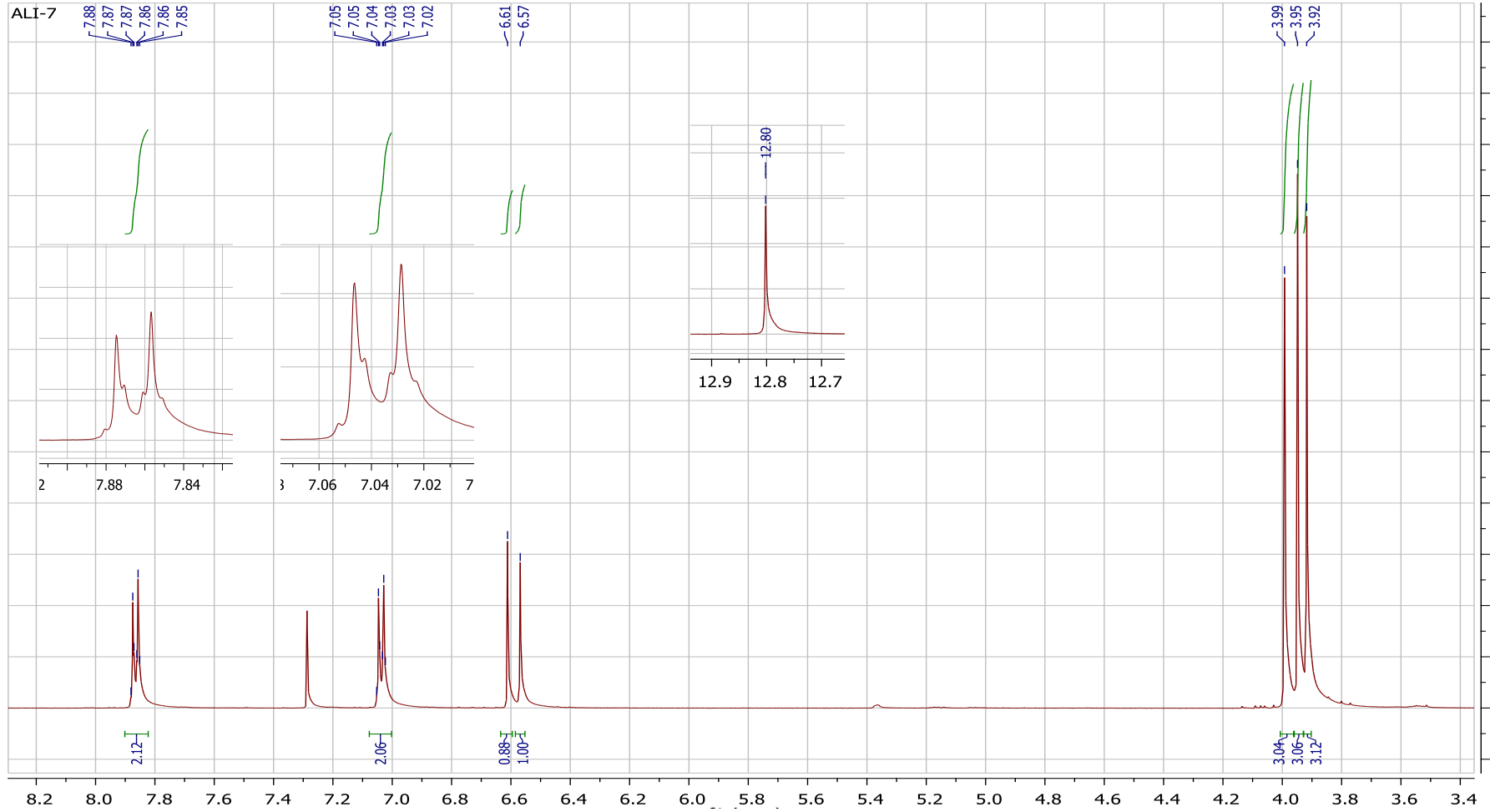
^Φ Sinyal örtüşmesi nedeniyle J değerleri ölçülememiştir.

CK-3 bileşiminin ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde;

- 12,80 ppm’de gözükten sinyal, C-5 karbonuna bağlı olan hidroksil grubunun karbonil grubuyla yapmış olduğu hidrojen bağına ait olmalıdır.
 - 7,88; 7,86; 7,05 ve 7,03 ppm’de çıkan ve pik yarılımları sinyal örtüşmesinden dolayı tam olarak ölçülemeyen her biri 1H integral değerine sahip aşağı alanda çıkan pikler B-halkasında 1,4-disüstitüe yapısına sahip bir flavonoit bileşimini gösterir. Bu pikler sırasıyla H-6', H-2', H-3' ve H-5' protonlarına ait olup H-6' protonunun H-2' ile meta, H-5' protonu ile orto; H-2' protonunun H-6' ile meta, H-3' protonu ile orto; H-3' protonunun H-5' ile meta, H-2' protonu ile orto; H-5' protonunun H-3' ile meta, H-6' protonu ile orto etkileşim yapmış olmalarından kaynaklanan yarılımlar sinyallerin üst üste gelmesinden dolayı broad singlet olarak gözükmemektedirler.
 - 6,61 ve 6,57 ppm’de çıkan pikler ayrı ayrı A halkası ile C halkası protonlarına ait her biri 1H integral değerine sahip sinyallerdir.
 - 3,99; 3,95 ve 3,92 ppm’de çıkan ve 3H integral değerine sahip sinyaller O atomuna bağlı üç adet metil grubunu işaret etmektedir.
- CK-3 bileşimine ait tüm bu verilerin değerlendirilmesi sonucunda yapının “**Salvigenin**” olduğu ortaya çıkarılmış olup literatürdeki değerlerle de örtüştüğü görülmüştür (Mabry ve ark., 1970; Salan ve ark., 2001) (Tablo 14-15, Şekil 48-50).

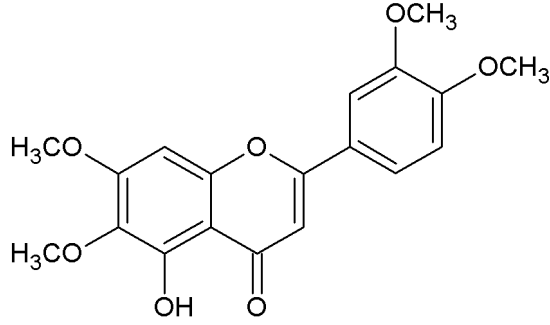


Şekil 45. CK-3 bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (500 MHz; CDCl_3)



Şekil 46. MestReNova programı kullanılarak CK-3 bileşiğine ait ^1H -NMR sinyallerinin ve yarılmalarının büyütülmüş durumları (500 MHz; CDCl_3)

CK-4 bileşigi: 3'-O-metilöparatorin



Şekil 47. CK-4 bileşiginin molekül yapısı

Diğer isimleri: 5-hidroksi-6,7,3',4'-tetrametoksiflavon;

6-hidroksiluteolin-6,7,3',4'-tetrametil eter;

6-metoksiluteolin 3',4',7-trimetil eter;

5-desmetilsinensetin;

Santoflavon

CK-4 bileşigi, 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

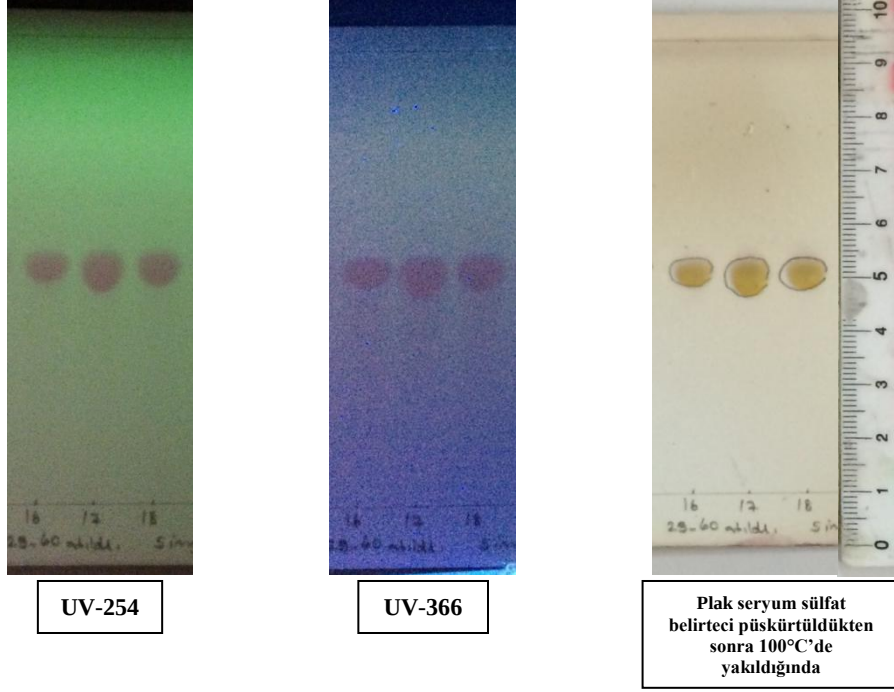
UV(254nm): Koyu kahverengi-mor

UV(366nm): Koyu mor

NA (366nm): Koyu turuncu

Seryum sülfat belirteci (100°C'de ısıtılma): Sarı-turuncu

CK-4 bileşimine ait kromatogram: Flavonoit olduğunu düşündüğümüz madde İTK plak üzerinde Toluen: Aseton (4:1) çözücü sisteminde yürütülmüştür.



Resim 11. CK-4 bileşimine ait kromatogramlar

Kromatografik verileri

Tablo 16. İTK plak üzerinde çeşitli çözücü sistemlerinde yürütülen CK-4 bileşimine ait Rf değerleri

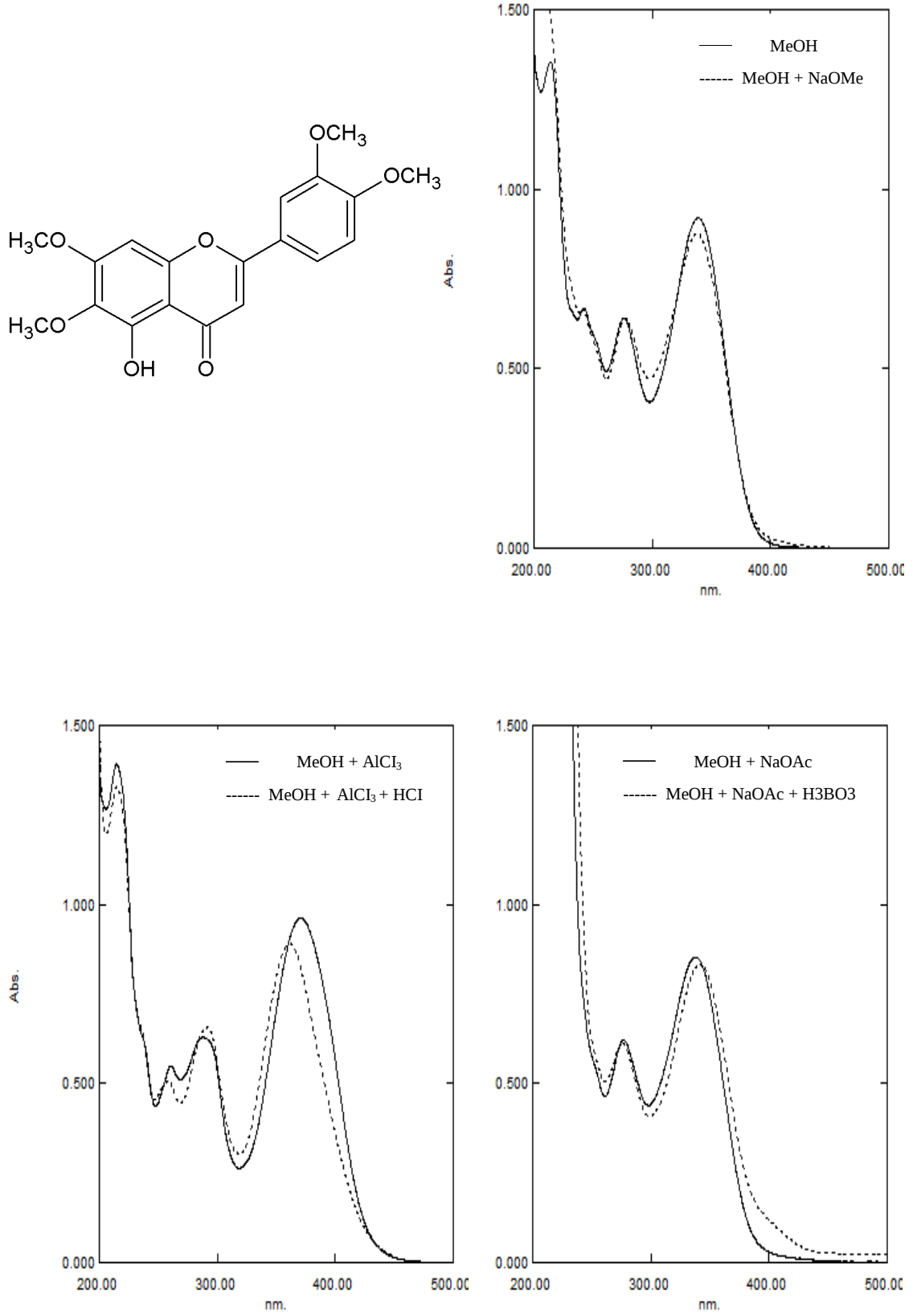
Hareketli faz sistemi	Rf değerleri
Toluen: Aseton (4:1)	0,48
Hekzan: EA (3:1)	0,08

UV spektrum verileri

Tablo 17. CK-4 bileşiğine ait UV spektrum değerleri

Kullanılan çözücü ve kaydırma reaktifleri	Bant II ($\lambda_{\max}$ nm)	Bant I ($\lambda_{\max}$ nm)	Yorum
MeOH	242, 276	339	Flavon
MeOH+NaOMe	241, 277	338	4'-OH serbest değil
MeOH+AlCl ₃	261, 288	371	5-OH
MeOH+AlCl ₃ +HCl	258, 291	361	Orto dihidroksi yok, 6-OCH ₃
MeOH+NaOAc	277	338	7-OH serbest değil
MeOH+NaOAc+H ₃ BO ₃	276	341	Orto dihidroksi yok

CK-4 bileşiğine ait UV spektrumları Şekil 52'de gösterilmiştir.



Şekil 48. CK-4 bileşiğine ait metanol ve farklı kayma belirteçleriyle alınan UV spektrumları

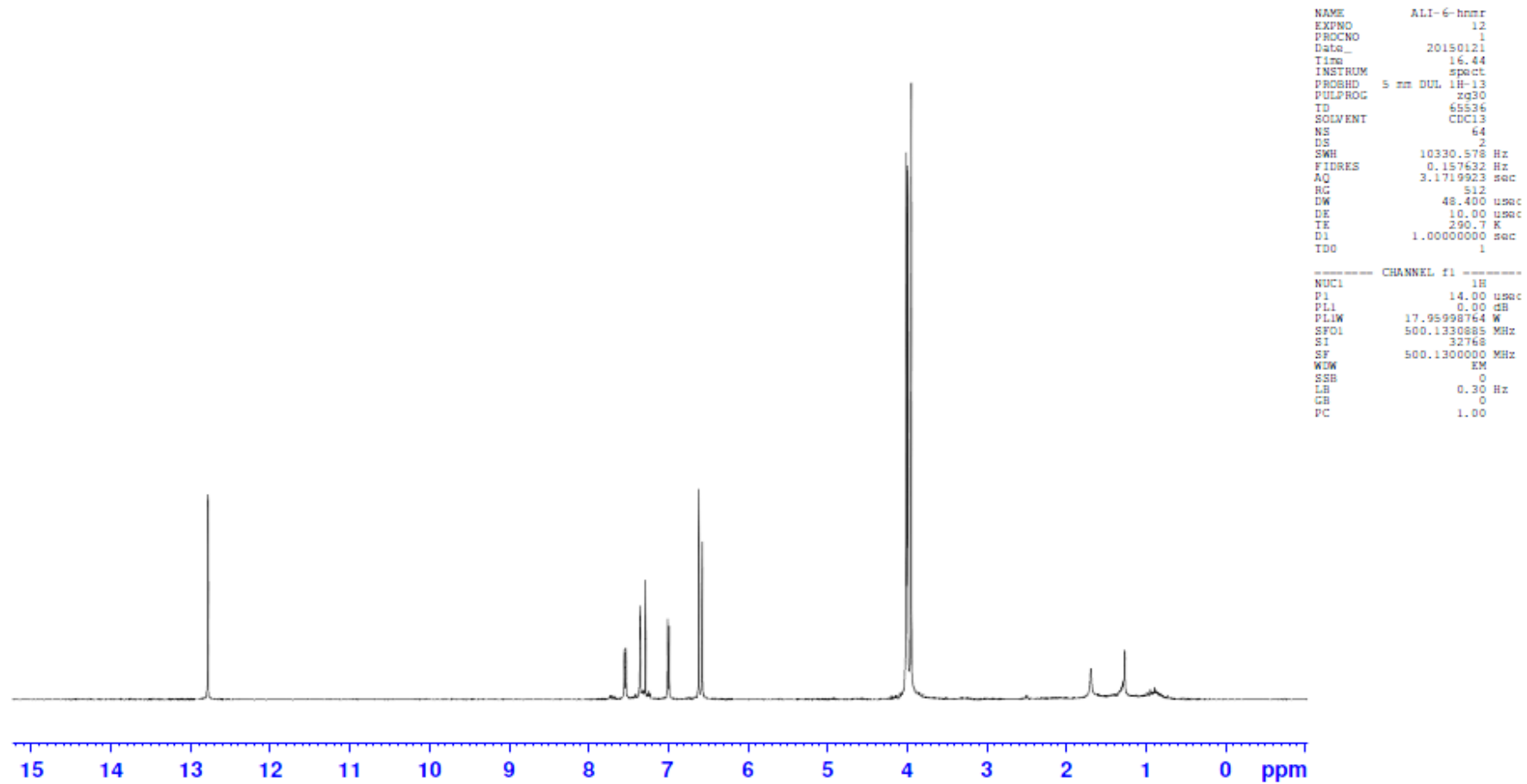
Molekülün yapısı, ^1H -NMR verileriyle desteklenmiştir.

Tablo 18. CK-4 bileşiğine ait ^1H -NMR (CDCl_3 ; 500 MHz) değerleri

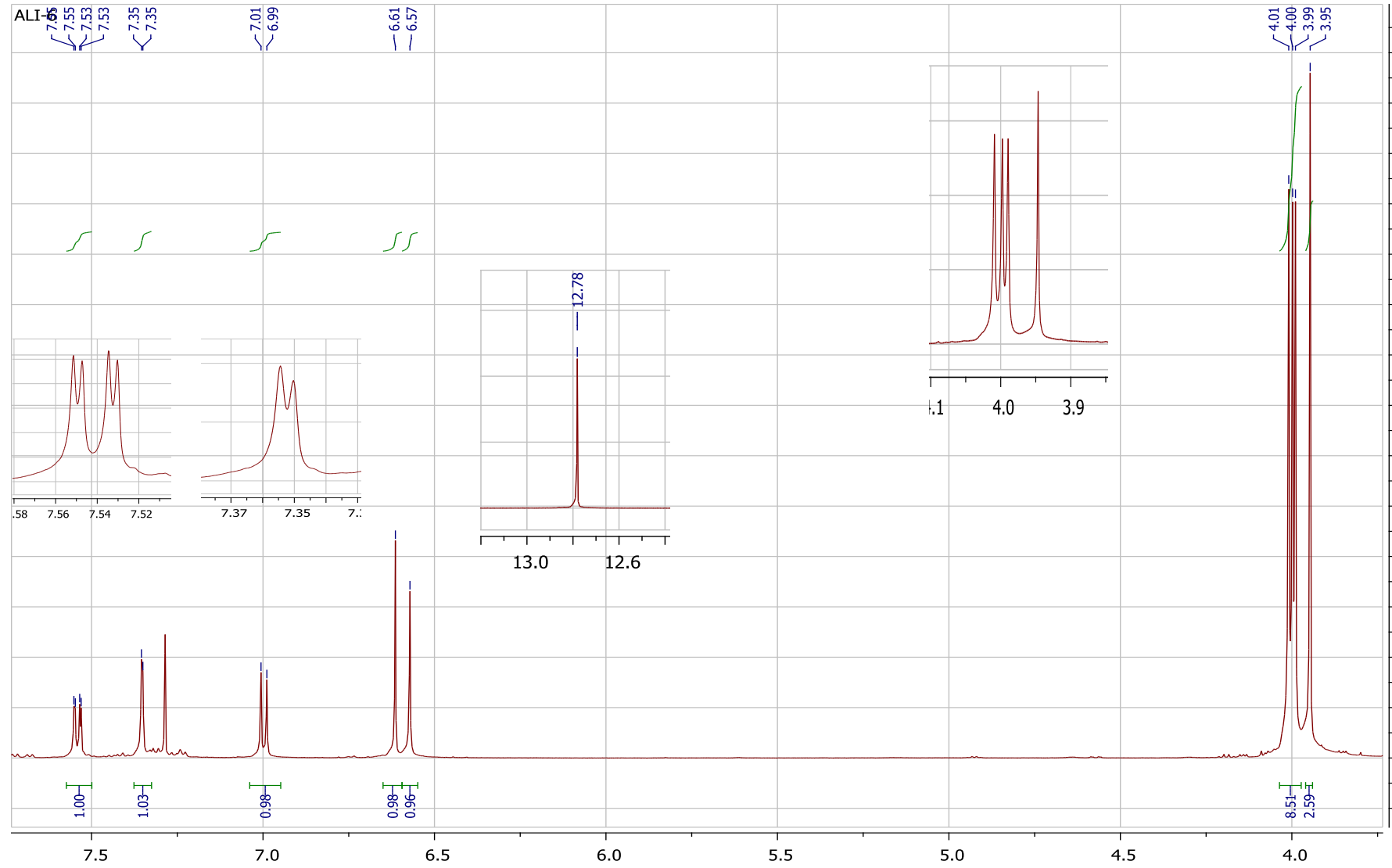
Pozisyon	H	δH ppm, J Hz
2	-	
3	H-3	6,57 (s, 1H)
4	-	
5	-	
6	-	
7	-	
8	H-8	6,61 (s, 1H)
9	-	
10	-	
1'	-	
2'	H-2'	7,35 (d, 2.1 Hz, 1H)
3'	-	
4'	-	
5'	H-5'	7,00 (d, 8.5 Hz, 1H)
6'	H-6'	7,54 (dd, 8,5; 2,1 Hz, 1H)
	OCH_3	3,95 (s, 3H)
	OCH_3	3,99 (s, 3H)
	OCH_3	4,00 (s, 3H)
	OCH_3	4,01 (s, 3H)
	5-OH	12,78 (s, 1H)

CK-4 bileşiminin ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde;

- 12,78 ppm'de gözükken sinyal, C-5 karbonuna bağlı olan hidroksil grubunun karbonil grubuyla yapmış olduğu hidrojen bağına ait olmalıdır.
 - 7,54; 7,35 ve 7,00 ppmde çıkan ve pik yarılmalarından protonların orto ve meta etkileşim halinde olduğunu düşündüren, her biri 1H integral değerine sahip aşağı alanda çıkan pikler, B-halkasında 1,3,4-trisüstitüe yapısına sahip bir flavonoit bileşimini gösterir. Bu pikler sırasıyla H-6', H-2' ve H-5' protonlarına ait olup H-6' protonunun H-2' ile meta, H-5' protonu ile orto; H-2' protonunun H-6' ile meta; H-5' protonunun H-6' protonu ile orto etkileşim yapmış oldukları sinyal yarılmalarından bariz olarak gözükmemektedir.
 - 6,61 ve 6,57 ppm'de çıkan pikler ayrı ayrı A halkası ile C halkası protonlarına ait her biri 1H integral değerine sahip sinyallerdir.
 - 4,01, 4,00, 3,99 ve 3,95 ppm'de çıkan ve 3H integral değerine sahip sinyaller O atomuna bağlı 4 adet metil grubunu işaret etmektedir.
- CK-4 bileşimine ait tüm bu verilerin değerlendirilmesi sonucunda yapının **“3'-O-metil öpatorin”** olduğu ortaya çıkarılmış olup literatürdeki değerlerle de örtüştüğü görülmüştür (Mabry ve ark., 1970; Salan ve ark., 2001) (Tablo 17-18, Şekil 52-54).

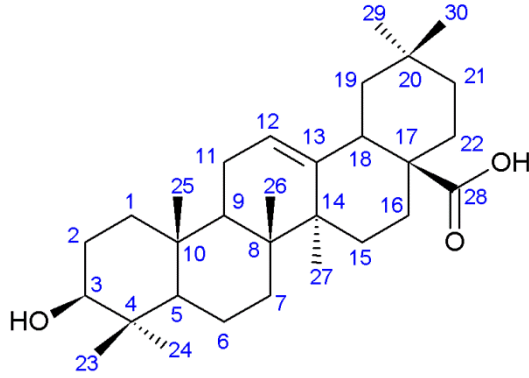


Şekil 49. CK-4 bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (500 MHz; CDCl_3)



Şekil 50. MestReNova programı kullanılarak CK-4 bileşiğine ait ^1H -NMR sinyallerinin ve yarılmalarının büyütülmüş durumları (500 MHz; CDCl_3)

CK-5 bileşiği: Oleanolik asit



Şekil 51. CK-5 bileşiğinin molekül yapısı

Diğer ismi: 3 β -hidroksiolean-12-en-28-oik asit

CK-5 bileşiği, beyaz renkli amorf bir bileşik olup İTK plak üzerinde çeşitli reaktifler püskürtülmeden önce ve püskürtüldükten sonra verdiği renkler aşığıdaki gibidir.

Renk reaksiyonları

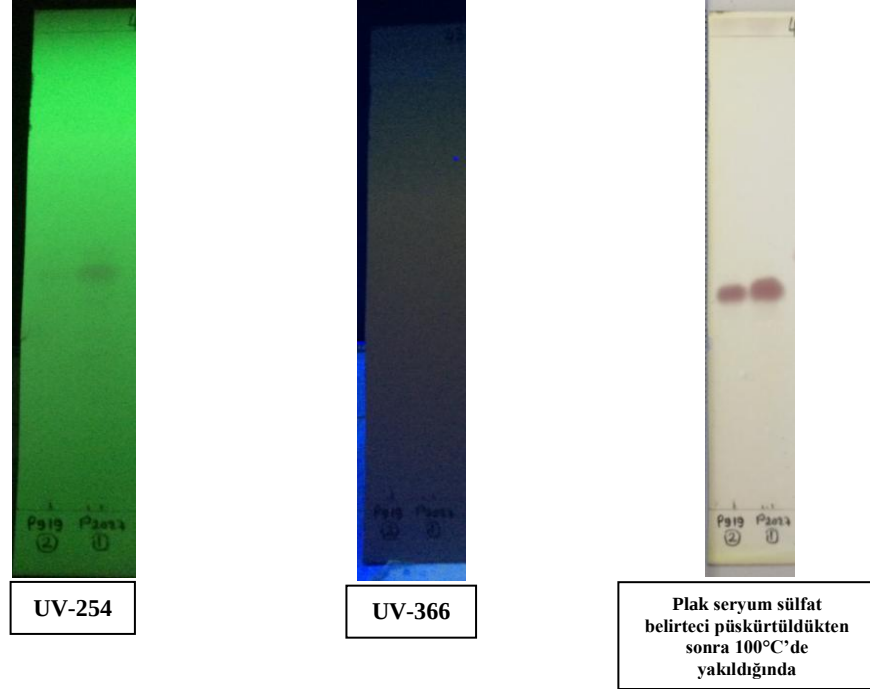
UV(gün ışığı): -

UV(254nm): Mor

UV(366nm): -

Seryum sülfat belirteci (100°C’de ısıtılma): Mor

CK-5 bileşiğine ait kromatogram: Terpenik bir bileşik olduğunu düşündüğümüz madde İTK plak üzerinde Toluen: Aseton (4:1) çözücü sisteminde yürütülmüştür.



Resim 12. CK-5 bileşiğine ait kromatogramlar

Kromatografik verileri

Tablo 19. İTK plak üzerinde çeşitli çözücü sistemlerinde yürütülen CK-5 bileşiğine ait Rf değerleri

Hareketli faz sistemi	Rf değerleri
Toluen: Aseton (4:1)	0,51
Hekzan: EA (3:1)	0,33

CK-5 bileşiminin ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde;

- 0,71; 0,83; 0,84; 0,86; 0,91; 1,07 ppm’lerde singlet olarak çıkan ve 0,71 ppm’deki sinyal (6H) hariç diğerleri 3H integraline sahip sinyaller 7 adet metil grubu protonlarına (sırasıyla H-24 ile H-26, H-29, H,25, H-30, H-23, H-27) ait sinyaller olmalıdırlar.
- 2,76 ppm’de (dd, J = 14; 3,6 Hz, 1H) H-18 protonuna ait pik görülmektedir.
- 3,14 ppm’de görülen sinyal oksimetin protonuna (H-3) (dd, J = 11; 5,1 Hz, 1H) ait olup oksimetin karbonuna (C-3), OH grubu bağlı olduğunu gösterir. Çünkü ancak C-3 karbonuna elektronegatif bir atomun bağlı olması koşuluyla H-3 protonu, çevresinde elektron yoğunluğunun düşmesiyle perdeleme etkisinin azalmasından dolayı daha düşük bir alana kayabilir (Yekta ve Alavi, 2008).
- 5,21 ppm’de (t, J = 3,6 Hz, 1H) olefinik (metin) protonu olan H-12 protonuna ait sinyal görülmektedir.
- Bu sonuçlar bize yapının bir terpenoit veya izoprenoit yapı olabileceğini gösterir.

CK-5 bileşiminin ^{13}C -NMR (APT) spektrumu incelendiğinde;

- 7’si metil, 10’nu metilen, 5’i metin ve 8’i de katerner karbon olmak üzere toplam 30 sinyal göze çarpmaktadır. 143,61 (C-13) ve 122,63 (C-12) ppm gibi aşağı alanlarda çıkan pikler olefinik karbonlara ait olup yapının “olean-12-en” iskeletine sahip a oleanan tip bir triterpen olduğunu düşündürür (Silva ve ark., 2011).
- 79,05 ppm (C-3)’de çıkan pik triterpen alkoller için karakteristik olup hidroksilin oksimetin karbonuna β konumundan bağlı olduğunun işaretidir (Silva ve ark., 2011).
- 183,14 ppm gibi düşük alanda çıkan sinyal karakteristik karboksilik asit sinyali olup 30 adet sinyalle birlikte değerlendirildiğinde bileşiğin karboksilik asit grubu taşıyan bir triterpen olduğunu gösterir.

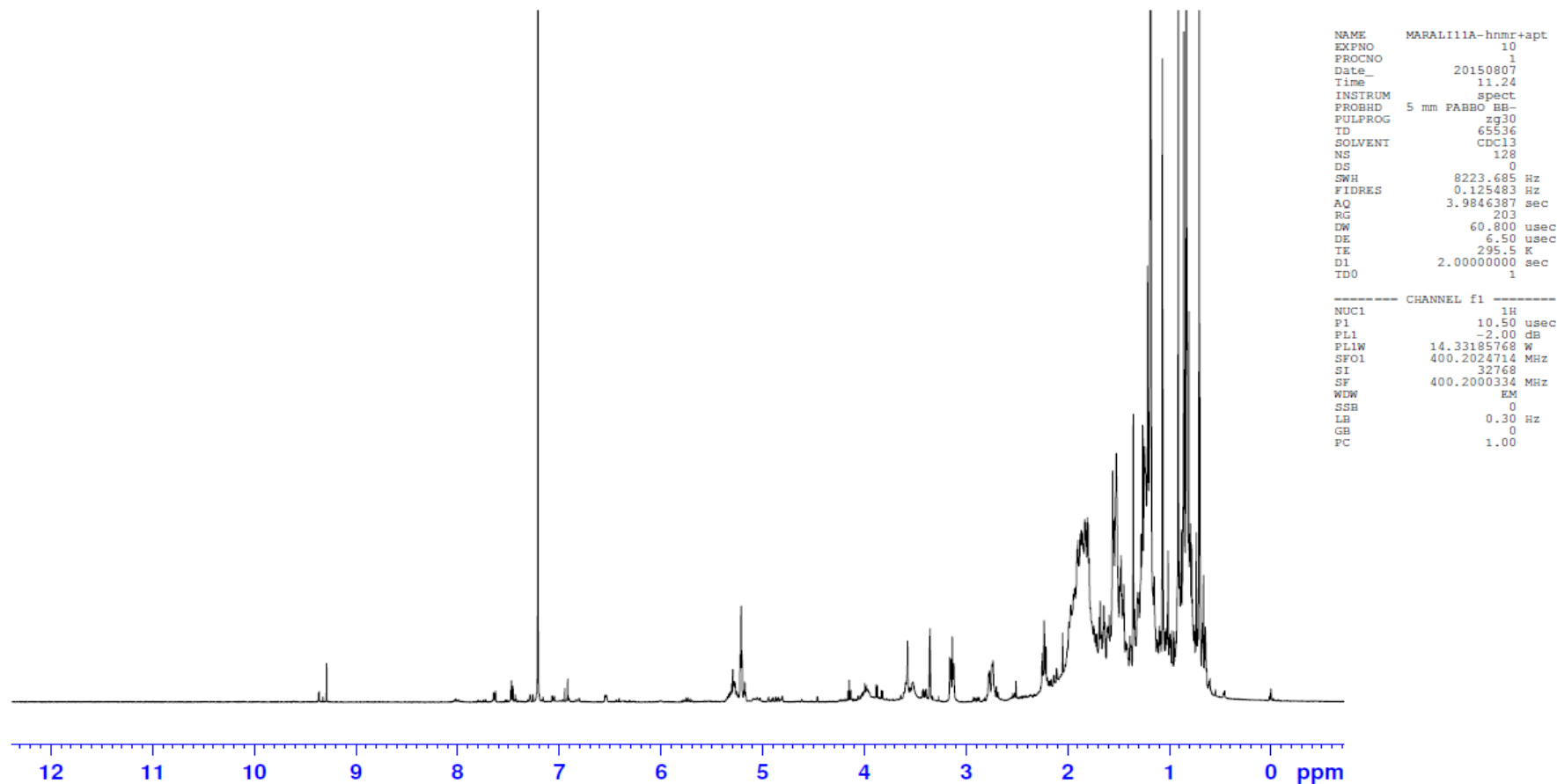
- CK-5 bileşiğine ait tüm bu verilerin değerlendirilmesi sonucunda yapının olean-12-en-3-ol iskeletine sahip bir oleanan tip triterpen olan “**Oleanolik asit**” olduğu ortaya çıkarılmış olup literatürdeki değerlerle de örtüştüğü görülmüştür (Irungu ve ark., 2014; Martins ve ark., 2013) (Tablo 20, Şekil 56-59).

Tablo 20. CK-5 bileşiğine ait ^1H -NMR (CDCl_3 ; 400 MHz) ve ^{13}C -NMR (APT) (CDCl_3 ; 100 MHz) değerleri

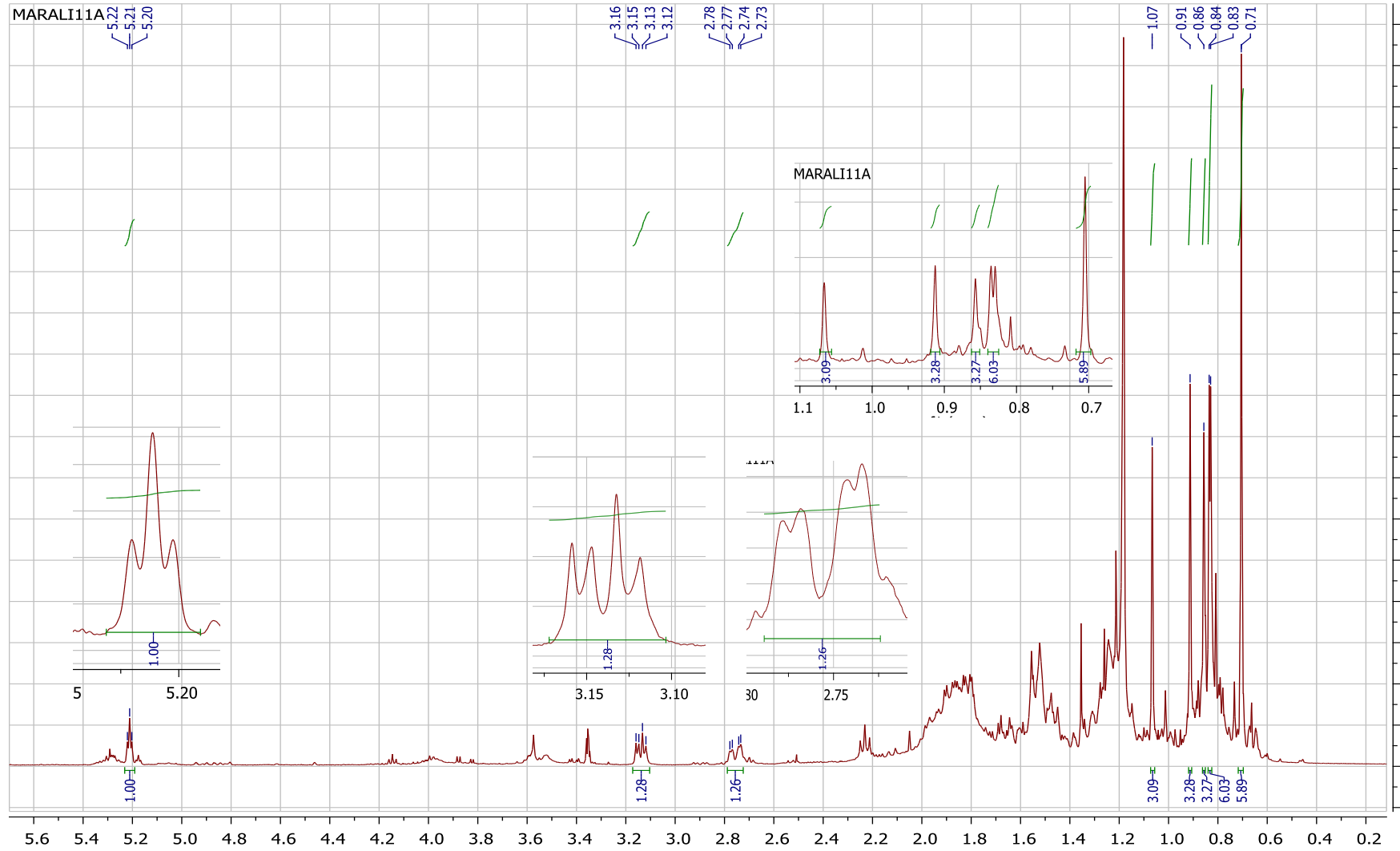
Pozisyon	H	δH ppm, J Hz	C	δC ppm
1	H-1	*	1	CH_2 38,43
2	H-2	*	2	CH_2 27,19
3	H-3	3,14 (dd, J=11; 5,1 Hz, 1H)	3	CH 79,05
4	-		4	C 38,77
5	H-5	*	5	CH 55,24
6	H-6	*	6	CH_2 18,32
7	H-7	*	7	CH_2 32,64
8	-		8	C 39,29
9	H-9	*	9	CH 47,65
10	-		10	C 37,09
11	H-11	*	11	CH_2 22,95
12	H-12	5,21 (t, J=3,6 Hz, 1H)	12	CH 122,63
13	H-13	*	13	C 143,61
14	-		14	C 41,64
15	H-15	*	15	CH_2 27,70
16	H-16	*	16	CH_2 23,42
17	-		17	C 46,54
18	H-18	2,76 (dd, J=14; 3,6 Hz, 1H)	18	CH 41,02
19	H-19	*	19	CH_2 45,90

20	-		20	C	30,69
21	H-21	*	21	CH₂	33,82
22	H-22	*	22	CH₂	32,46
23	H-23	0,91 (s, 3H)	23	CH₃	28,12
24	H-24	0,71 (s, 6H)	24	CH₃	15,56
25	H-25	0,84 (s, 3H)	25	CH₃	15,34
26	H-26	0,71 (s, 6H)	26	CH₃	17,07
27	H-27	1,07 (s, 3H)	27	CH₃	25,94
28	-		28	C=O	183,14
29	H-29	0,83 (s, 3H)	29	CH₃	33,08
30	H-30	0,86 (s, 3H)	30	CH₃	23,59

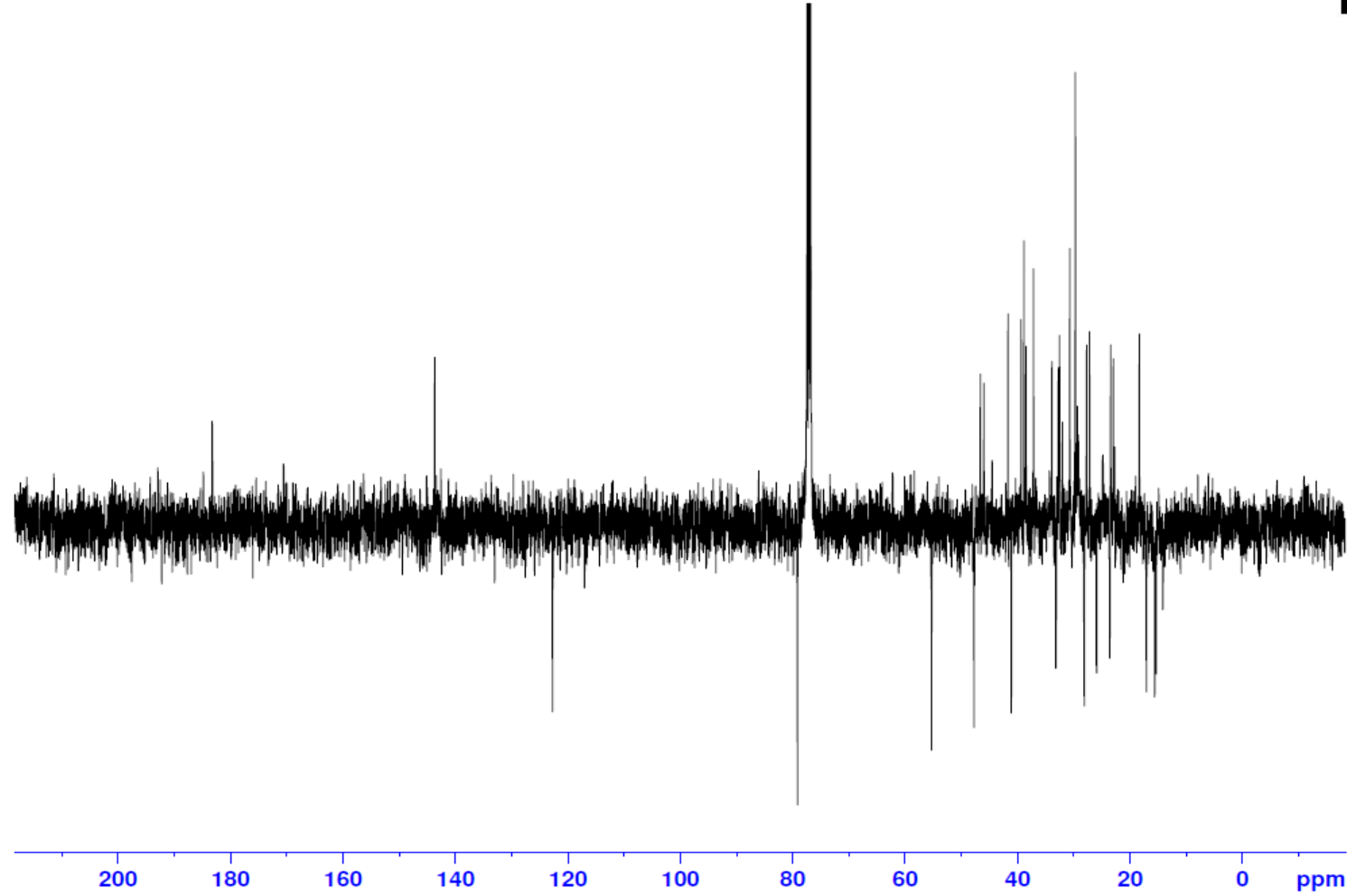
- Bu protonlara ait piklerin bir çoğu multipler veta üst üste çıkmakla birlikte triterpen yapısının aydınlatılmasında önemli olan protonların değerleri sadece tabloya işlenmiştir.



Şekil 52. CK-5 bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz; CDCl_3)



Şekil 53. MestReNova programı kullanılarak CK-5 bileşiğine ait ^1H -NMR sinyallerinin ve yarılmalarının büyütülmüş durumları (500 MHz; CDCl_3)

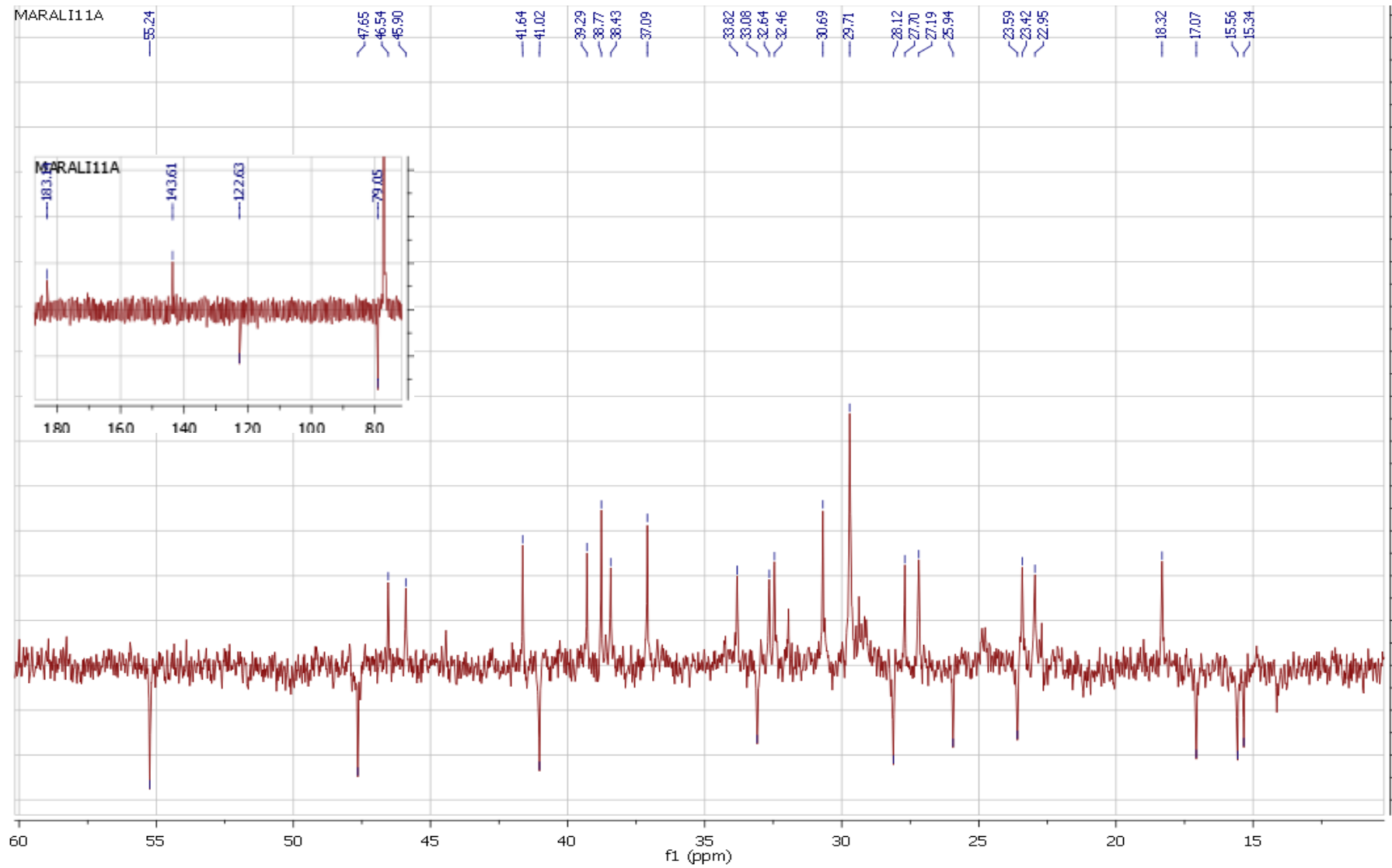


```
NAME      MARALI11A-hnmr+apt
EXPNO     20
PROCNO    1
Date_     20150810
Time      11.09
INSTRUM    spect
PROBHD     5 mm PABBO BB-
PULPROG    jmod
TD         65536
SOLVENT    CDCl3
NS         1024
DS         4
SWH        24038.461 Hz
FIDRES     0.366798 Hz
AQ         1.3631988 sec
RG         2050
DW         20.800 usec
DE         6.50 usec
TE         296.8 K
CNST2     145.0000000
CNST11    1.0000000
D1         5.0000000 sec
D20        0.00689655 sec
TD0        1

----- CHANNEL f1 -----
NUC1       13C
P1         11.00 usec
P2         22.00 usec
PL1        0.00 dB
PL1W       36.92473221 W
SFO1       100.6404331 MHz

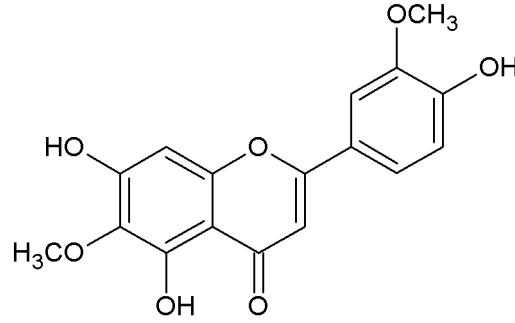
----- CHANNEL f2 -----
CPDPRG2    waltz16
NUC2       1H
PCPD2      80.00 usec
PL2        2.00 dB
PL12       17.00 dB
PL2W       5.70561552 W
PL12W      0.18042740 W
SFO2       400.2016008 MHz
SI         32768
SF         100.6303700 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         2.00 Hz
GB         0
PC         1.40
```

Şekil 54. CK-5 bileşiğine ait ^{13}C -NMR (APT) spektrumu (100 MHz; CDCl_3)



Şekil 55. MestReNova programı kullanılarak CK-5 bileşiğine ait ^{13}C -NMR (APT) sinyallerinin büyütülmüş durumları (100 MHz; CDCl_3)

CK-6 bileşiği: Yaseosidin



Şekil 56. CK-6 bileşiğinin molekül yapısı

Diğer isimleri: 5,7,4'-trihidroksi-6,3'-dimetoksiflavon;
6-hidroksiluteolin-6,3'-dimetil eter

CK-6 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

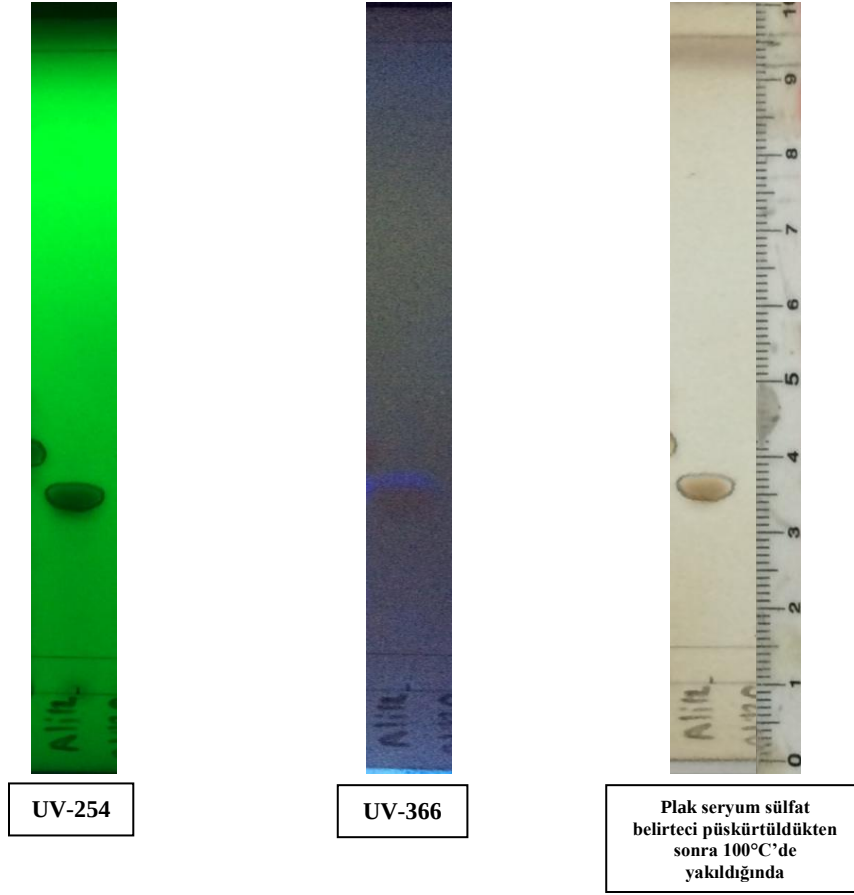
UV(254nm): Koyu kahverengi-mor

UV(366nm): Koyu mor

NA (366nm): Koyu turuncu

Seryum sülfat belirteci (100°C'de ısıtılma): Sarı-turuncu

CK-6 bileşimine ait kromatogram: Flavonoit olduğunu düşündüğümüz madde İTK plak üzerinde Toluen: Aseton (4:1) çözücü sisteminde yürütülmüştür.



Resim 13. CK-6 bileşimine ait kromatogramlar

Kromatografik verileri

Tablo 21. İTK plak üzerinde çeşitli çözücü sistemlerinde yürütülen CK-6 bileşimine ait Rf değerleri

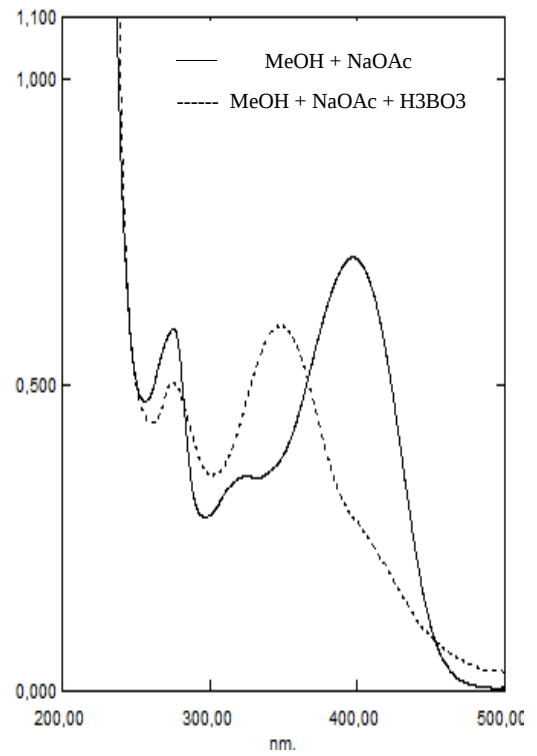
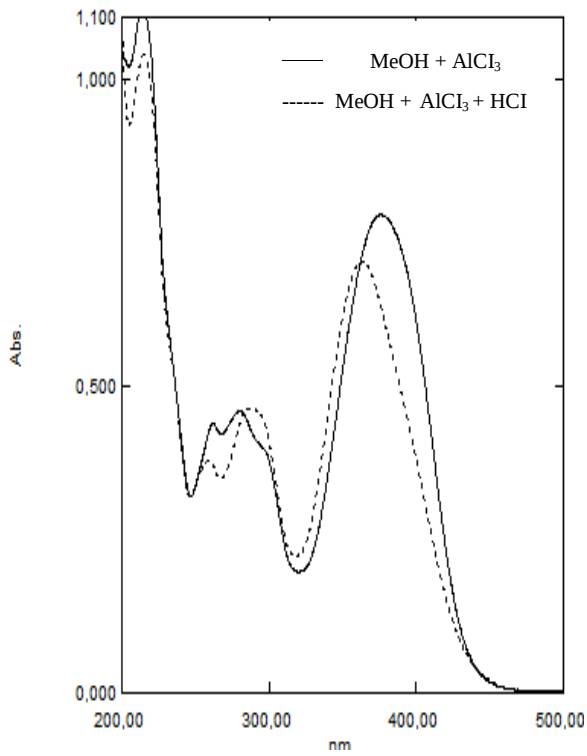
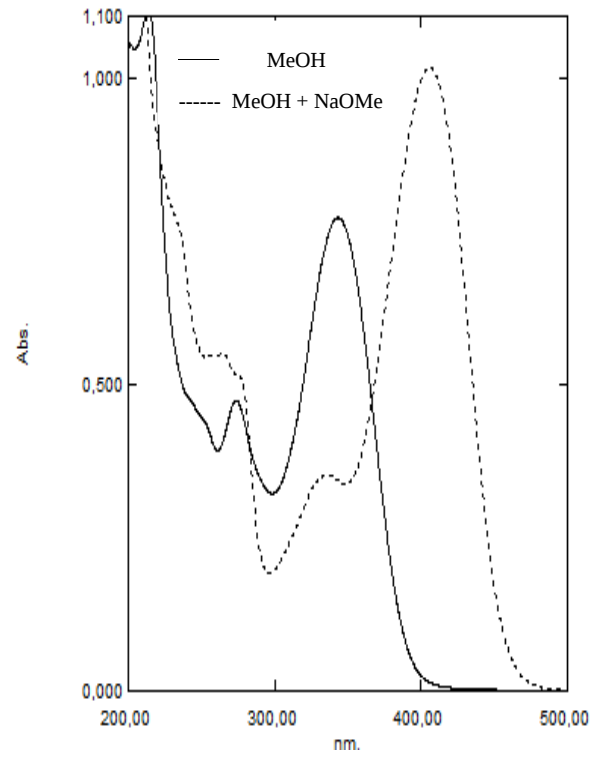
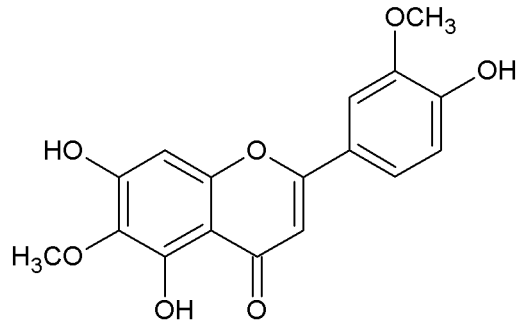
Hareketli faz sistemi	Rf değerleri
Toluen: Aseton (4:1)	0,31
Hekzan: EA (3:1)	0,08

UV spektrum verileri

Tablo 22. CK-6 bileşigine ait UV spektrum değerleri

Kullanılan çözücü ve kaydırma reaktifleri	Bant II ($\lambda_{\max}$ nm)	Bant I ($\lambda_{\max}$ nm)	Yorum
MeOH	274	343	Flavon
MeOH+NaOMe	257, 265	337(om), 406↑	4'-OH serbest
MeOH+AlCl ₃	262, 280	376	5-OH
MeOH+AlCl ₃ +HCl	259, 287	364	Orto dihidroksi yok, 6-OCH ₃
MeOH+NaOAc	275	320 (om), 394	7-OH serbest (Referansla uyumlu)
MeOH+NaOAc+H ₃ BO ₃	275	348	Orto dihidroksi yok

CK-6 bileşigine ait UV spektrumları Şekil 61'de gösterilmiştir.



Şekil 57. CK-6 bileşiğine ait metanol ve farklı kayma belirteçleriyle alınan UV spektrumları

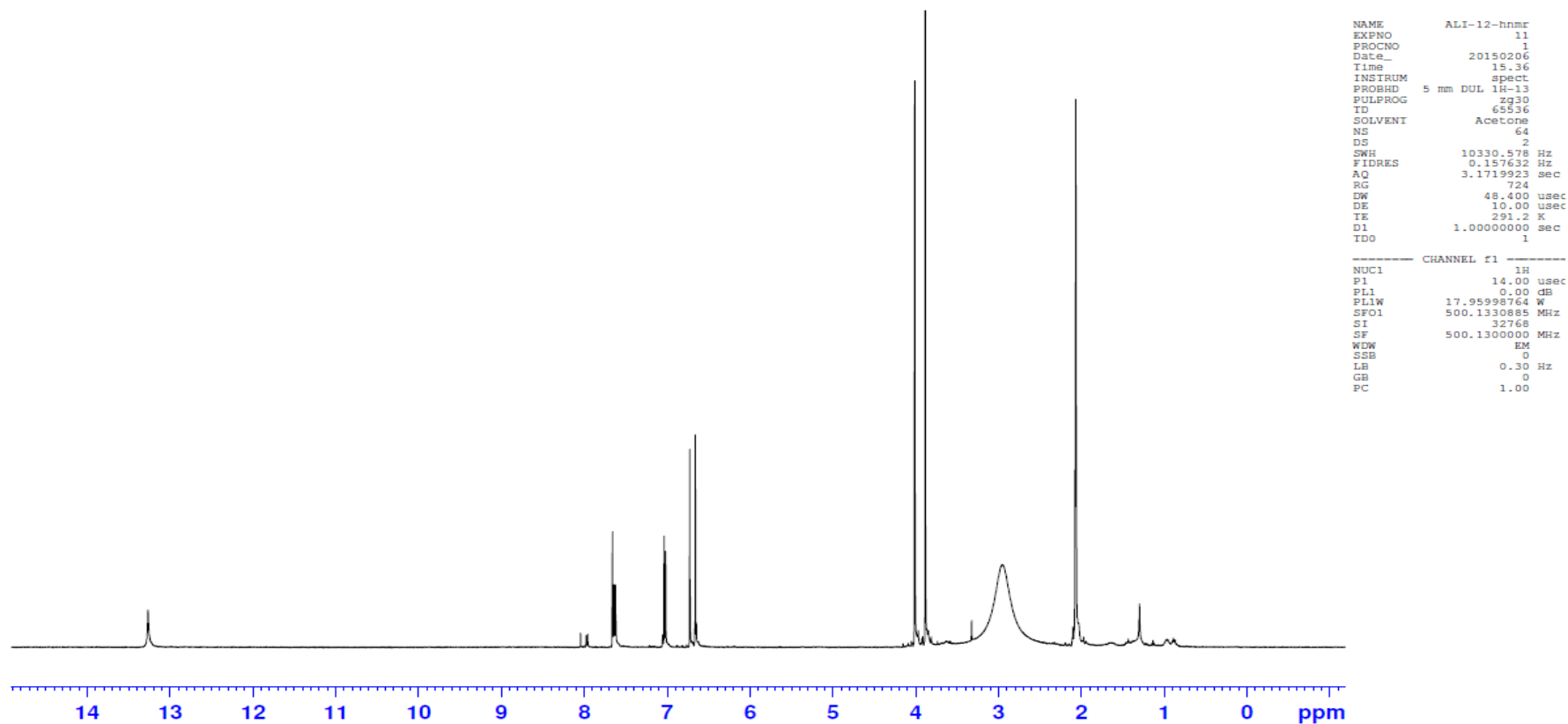
Molekölün yapısı, ^1H –NMR verileriyle desteklenmiştir.

Tablo 23. CK-6 bileşigine ait ^1H -NMR (CD_3COCD_3 ; 500 MHz) değerleri

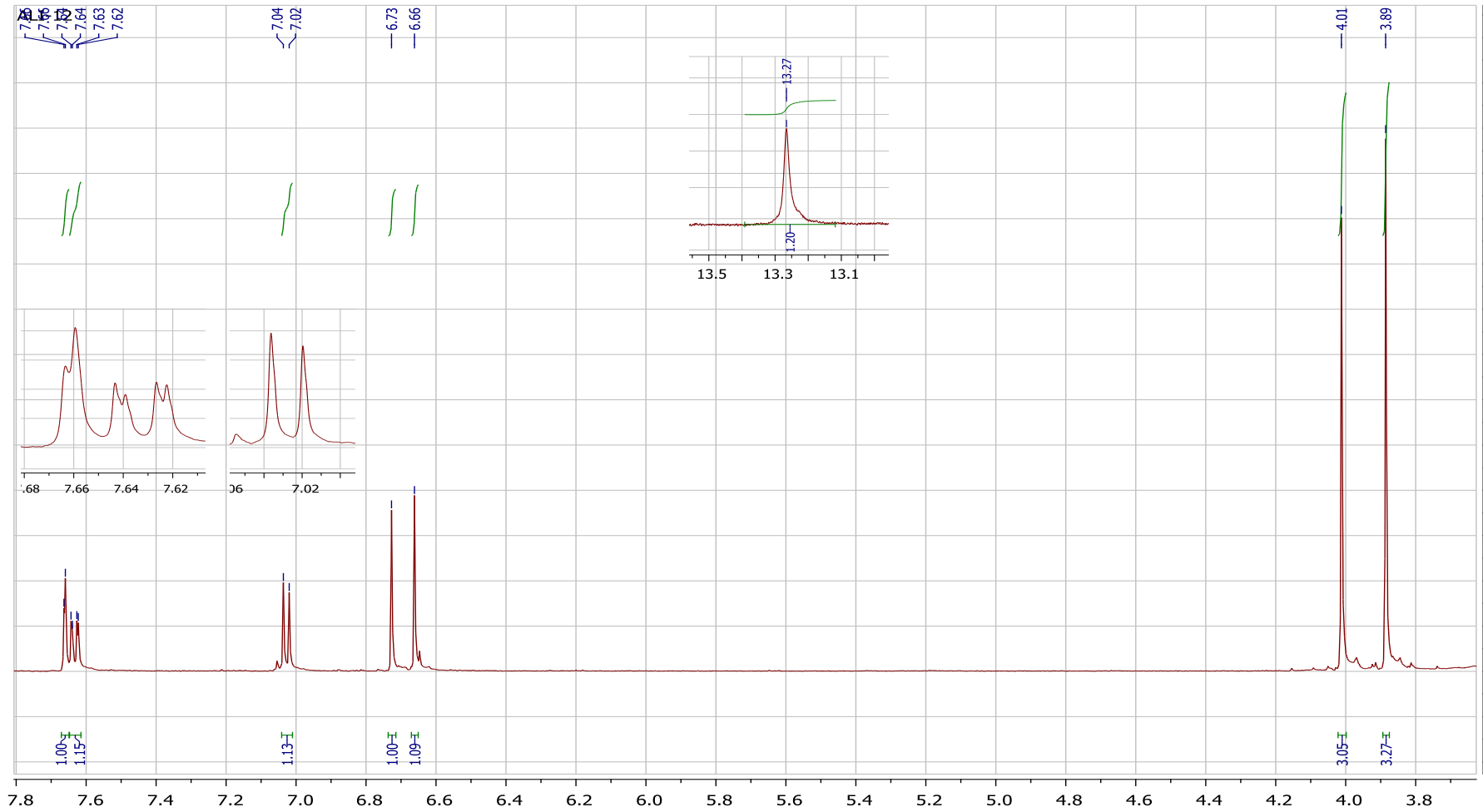
Pozisyon	H	δH ppm, J Hz
2	-	
3	H-3	6,66 (s, 1H)
4	-	
5	-	
6	-	
7	-	
8	H-8	6,73 (s, 1H)
9	-	
10	-	
1'	-	
2'	H-2'	7,66 (d, J= 2 Hz, 1H)
3'	-	
4'	-	
5'	H-5'	7,03 (d, J= 8.4 Hz, 1H)
6'	H-6'	7,63 (dd, J= 8.4; 2.1 Hz, 1H)
	OCH_3	3,89 (s, 3H)
	OCH_3	4,01 (s, 3H)
	5-OH	13,27 (s, 1H)

CK-6 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde;

- 13,27 ppm’de gözükken sinyal, C-5 karbonuna bağlı olan hidroksil grubunun karbonil grubuyla yapmış olduğu hidrojen bağına ait olmalıdır.
- 7,66; 7,63 ve 7,03 ppmde çıkan ve pik yarılmalardan protonların orto ve meta etkileşim halinde olduğunu düşündüren, her biri 1H integral değerine sahip aşağı alanda çıkan pikler, B-halkasında 1,3,4-trisüstitüe yapısına sahip bir flavonoit bileşiğini gösterir. Bu pikler sırasıyla H-2', H-6' ve H-5' protonlarına ait olup H-6' protonunun H-2' ile meta, H-5' protonu ile orto; H-2' protonunun H-6' ile meta; H-5' protonunun H-6' protonu ile orto etkileşim yapmış oldukları sinyal yarılmalardan bariz olarak gözükmektedir.
- 6,73 ve 6,66 ppm’de çıkan pikler ayrı ayrı A halkası ile C halkası protonlarına ait her biri 1H integral değerine sahip sinyallerdir.
- 4,01 ve 3,89 ppm’de çıkan ve 3H integral değerine sahip sinyaller O atomuna bağlı 2 adet metil grubunu işaret etmektedir. Bileşiğin UV spektrumu değerlendirildiğinde metoksi gruplarının bileşiğin C-6 ($\text{AlCl}_3\text{-HCl}$ spektrumuna ait Band I’in MeOH spektrumunun Band I’ine göre yaklaşık 21 nm kayma yapmış olması) ve C-3' (hem $\text{NaOAc-H}_3\text{BO}_3$ hem de $\text{AlCl}_3\text{-HCl}$ spektrumlarının kaymalarına bakıldığında orto dihidroksi gruplarının olmayışı) karbonlarına bağlı oldukları kolaylıkla anlaşılabilir.
- CK-6 bileşiğine ait tüm bu verilerin değerlendirilmesi sonucunda yapının “**Yaseosidin**” olduğu ortaya çıkarılmış olup literatürdeki değerlerle de örtüştüğü görülmüştür (Mabry ve ark., 1970; Salan ve ark., 2001) (Tablo 22-23, Şekil 61-63).

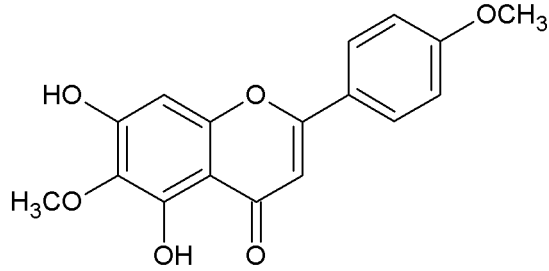


Şekil 58. CK-6 bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (500MHz, CD_3COCD_3)



Şekil 59. MestReNova programı kullanılarak CK-6 bileşiğine ait ^1H -NMR sinyallerinin ve yarılımlarının büyütülmüş durumları (500MHz, CD_3COCD_3)

CK-7 bileşiği: Pektolinarigenin



şekil 60. CK-7 bileşiğinin moleköl yapısı

Diğer isimleri: 5,7-dihidroksi-6,4'-dimetoksiflavon;

6-hidroksi apigenin-6,4 '-dimetil eter

CK-7 bileşiği, sarı renkli amorf bir bileşik olup İTK plak üzerinde çeşitli reaktifler püskürtölmeden önce ve püskürtölldükten sonra verdiği renkler aşağıdaki gibidir.

Renk reaksiyonları

UV(gün ışığı): Sarı

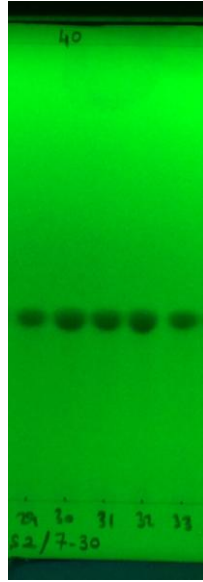
UV(254nm): Koyu kahverengi-mor

UV(366nm): Koyu mor

NA (366nm): Koyu turuncu

Seryum sülfat belirteci (100°C'de ısıtılma): Sarı-turuncu

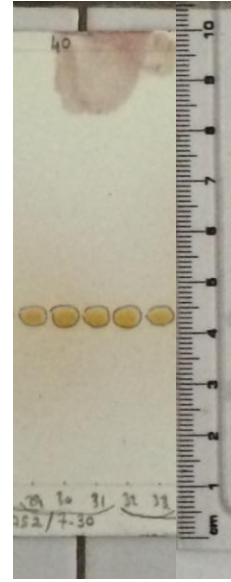
CK-7 bileşiğine ait kromatogram: Flavonoit olduğunu düşündüğümüz madde İTK plak üzerinde Toluen: Aseton (6:1) çözücü sisteminde yürütülmüştür.



UV-254



UV-366



Plak seryum sülfat
belirteci püskürtüldükten
sonra 100°C'de
yakıldığında

Resim 14. CK-7 bileşiğine ait kromatogramlar

Kromatografik verileri

Tablo 24. İTK plak üzerinde çeşitli çözücü sistemlerinde yürütülen CK-7 bileşiğine ait Rf değerleri

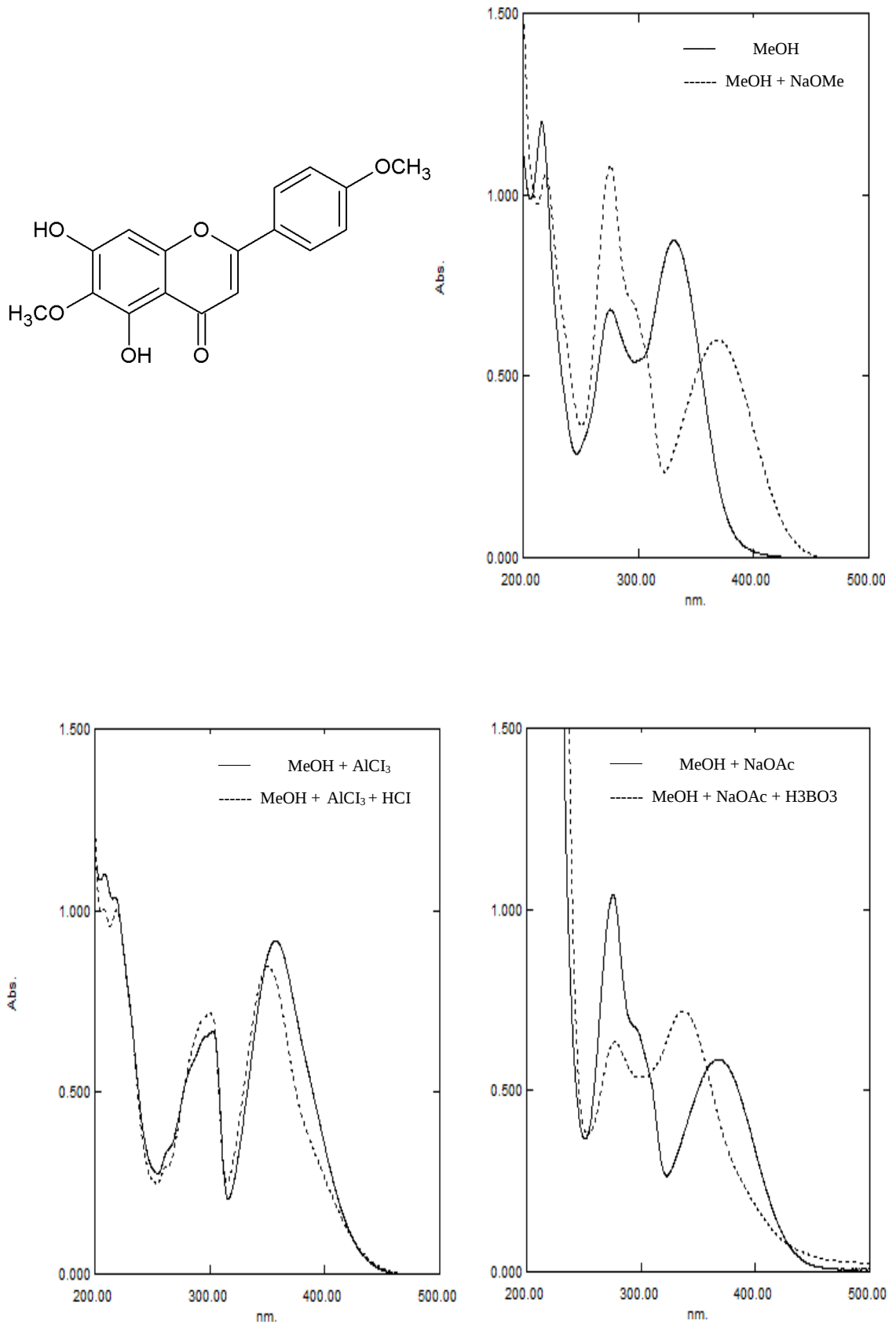
Hareketli faz sistemi	Rf değerleri
Toluen: Aseton (4:1)	0,52
Toluen: Aseton (6:1)	0,39
Hekzan: EA (3:1)	0,21

UV spektrum verileri

Tablo 25. CK-7 bileşğine ait UV spektrum değerleri

Kullanılan çözücü ve kaydırma reaktifleri	Bant II ($\lambda_{\max}$ nm)	Bant I ($\lambda_{\max}$ nm)	Yorum
MeOH	276	331	Flavon
MeOH+NaOMe	276	369 ↓	4'-OH serbest değil
MeOH+AlCl ₃	302	357	5-OH
MeOH+AlCl ₃ +HCl	301	351	Orto dihidroksi yok, 6-OCH ₃
MeOH+NaOAc	275, 299 (om)	368	7-OH serbest (Referansla uyumlu)
MeOH+NaOAc+H ₃ BO ₃	277	337	Orto dihidroksi yok

CK-7 bileşğine ait UV spektrumları Şekil 65’de gösterilmiştir.



Şekil 61. CK-7 bileşiğine ait metanol ve farklı kayma belirteçleriyle alınan UV spektrumları

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

Tablo 26. CK-7 bileşiğine ait ^1H -NMR (CDCl_3 ; 500 MHz) ve ^{13}C -NMR (APT) değerleri (CDCl_3 ; 125 MHz)

Pozisyon	H	δH ppm, J Hz	C	δC ppm
2	-	-	2	C 164.2
3	H-3	6,44 $^\sigma$ s	3	CH 103.8
4	-	-	4	C 183.0
5	-	-	5	C 153.1
6	-	-	6	C 130.3
7	-	-	7	C 155.0
8	H-8	6,44 $^\sigma$ s	8	CH 93.3
9	-	-	9	C 152.1
10	-	-	10	C 105.8
1'	-	-	1'	C 123.6
2', 6'	H-2', H-6'	7,74 (d, J= 8,9 Hz, 2H)	2', 6'	CH 128.1**
3', 5'	H-3', H-5'	6,90 (d, J= 8,9 Hz, 2H)	3', 5'	CH 114.5*
4'	-	-	4'	C 162.6
	OCH_3	3,77 s	4'- OCH_3	CH_3 60.9
	OCH_3	3,81 s	6'- OCH_3	CH_3 55.5

$^\sigma$ Sinyalleri üst üste gelmiştir.

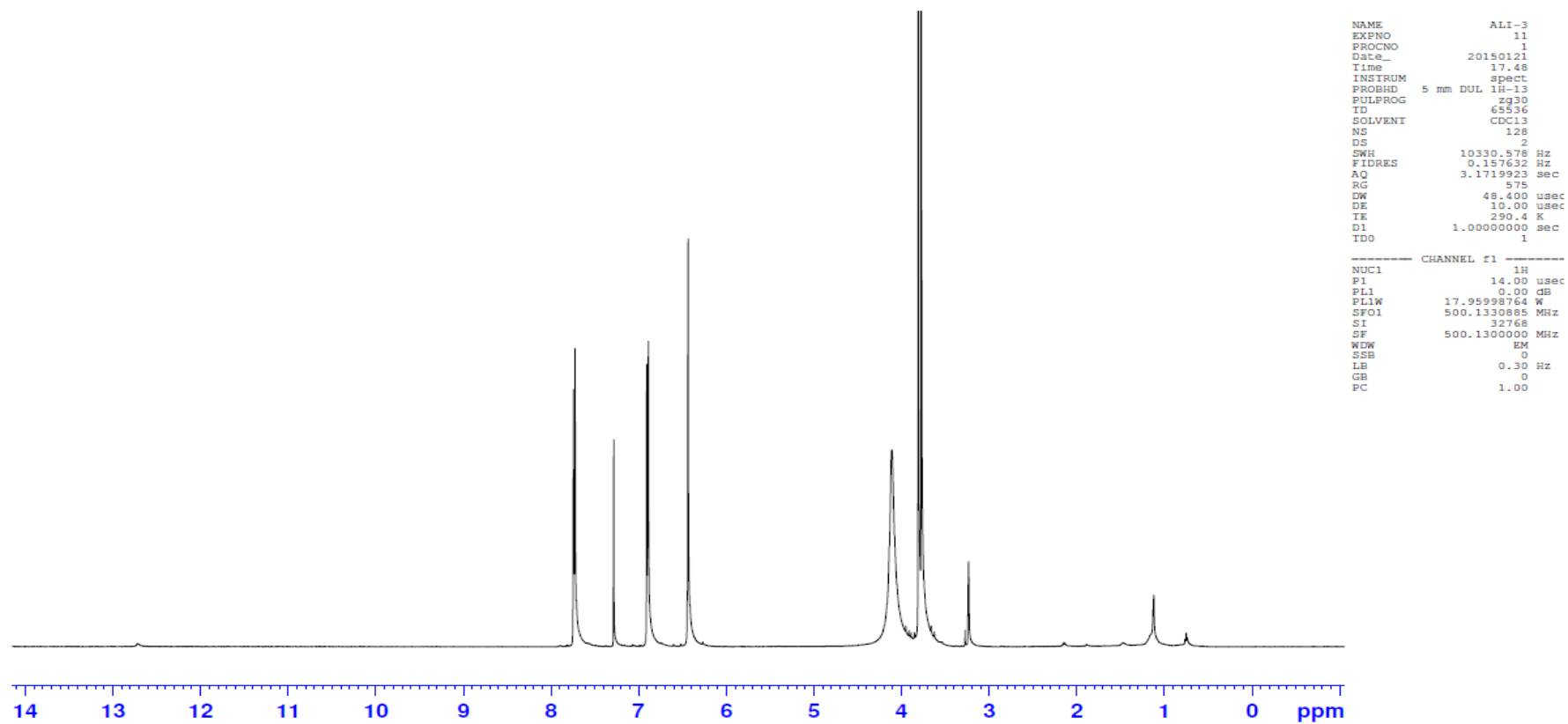
*** APT spektrumunda piklerin şiddeti kuvvetli olup üst üste gelmiştir. Referans değerleri ile aynıdır.

CK-7 bileşiğinin ^{13}C -NMR (APT) spektrumu incelendiğinde;

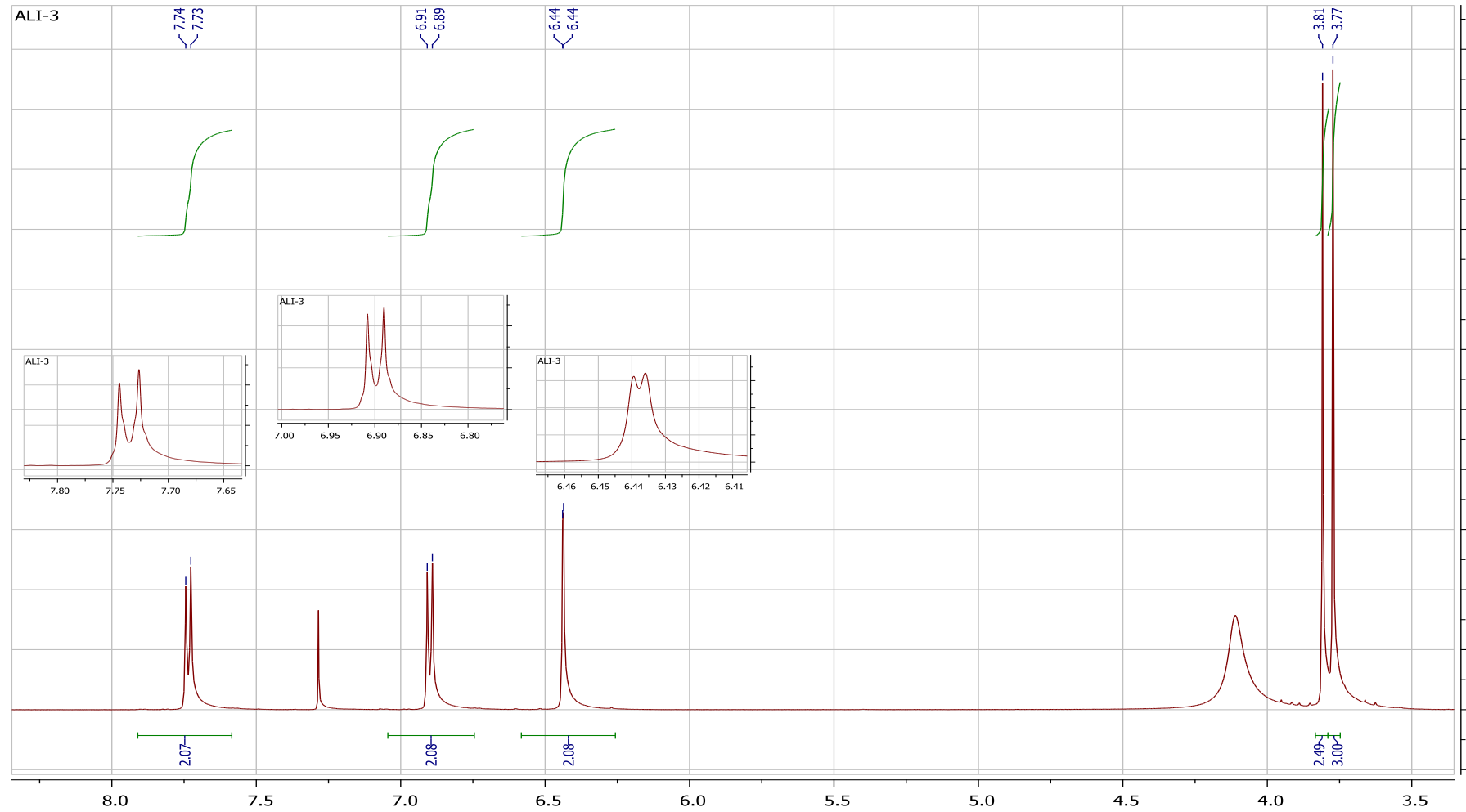
- 9 adet katerner karbon (C), 6 adet metin karbonu (CH) (ikisinin şiddeti yüksek olup aynı çevreye sahip olduklarından sinyalleri üst üste çakışan C-6' ve C-2' ile C-3' ve C-5' çiftlerine aittir.) ve 2 adet O atomuna bağlı metil karbonları gözükmemektedir. Bu sinyaller bileğin yapısının flavonoit olduğunu ve metoksi süstitüentleri taşıdığını göstermektedir.

CK-7 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde;

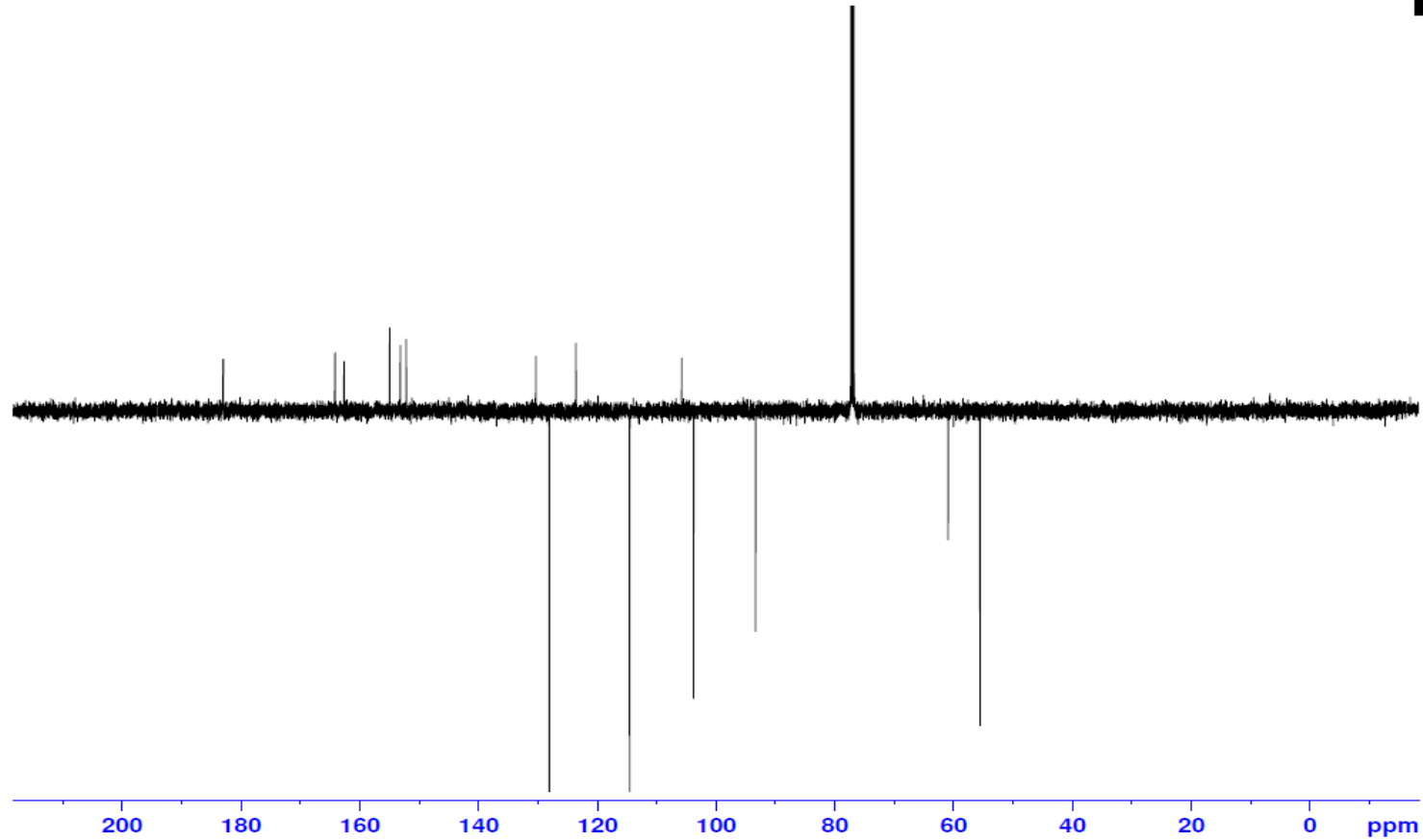
- 7,74 ve 6,90 ppm'de çıkan ve her biri 2H integral değerine sahip aşağı alanda çıkan pikler B-halkasında 1,4-disüstitüe (p-süstitüe) yapısına sahip bir flavonoit bileşiğini gösterir. Bu pikler aynı kimyasal çevreye sahip sırasıyla H-6' ve H-2' ile H-3' ve H-5' protonlarına ait olup protonlar arasındaki orto etkileşimler nedeniyle oluşan yaklaşık 8.9 Hz'lik büyük yarılmalar (H-5' ve H-6' protonlarının birbirleriyle yapmış oldukları orto etkileşim ile H-2' ve H-3' protonlarının birbirleriyle yapmış oldukları orto etkileşimler) meta etkileşimlerden kaynaklanan küçük yarılmaların (H-2' ve H-6' protonlarının birbirleriyle yapmış oldukları meta etkileşim ile H-3' ve H-5' protonlarının birbirleriyle yapmış oldukları meta etkileşimler) üzerini örttüğünden dolayı sinyaller dublet olarak gözükmüşlerdir.
- 6,44 ppm'de çıkan pikler ayrı ayrı A halkası ile C halkası protonlarına ait sinyallerdir. Bu pik her ne kadar dublet olarak gözükse de gerek ^1H -NMR spektrumunda pikin integralinin 2H değerinde çıkması gerekse de APT spektrumunda C-8 ve C-3 karbonlarının CH (negatif) sinyallerinin görülmesi ve bu sinyallerinin referans değerleriyle örtüşmesi bu sinyallerin H-3 ve H-8 protonlarına ait ayrı ayrı birer singlet olduklarını doğrulamaktadır.
- 3,81 ve 3,77 ppm'de çıkan ve 3H integral değerine sahip sinyaller O atomuna bağlı iki adet metil grubunun işaret etmektedir.
- CK-7 bileşiğine ait tüm bu verilerin değerlendirilmesi sonucunda yapının "**Pektolinarigenin**" olduğu ortaya çıkarılmış olup literatürdeki değerlerle de örtüştüğü görülmüştür (Mabry ve ark., 1970; Salan ve ark., 2001; Chacón-Morales ve ark., 2013) (Tablo 25-26, Şekil 65-69).



Şekil 62. CK-7 bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (500MHz, CDCl_3)



Şekil 63. MestReNova programı kullanılarak CK-7 bileşiğine ait ^1H -NMR sinyallerinin ve yarılmalarının büyütülmüş durumları (500MHz, CDCl_3)

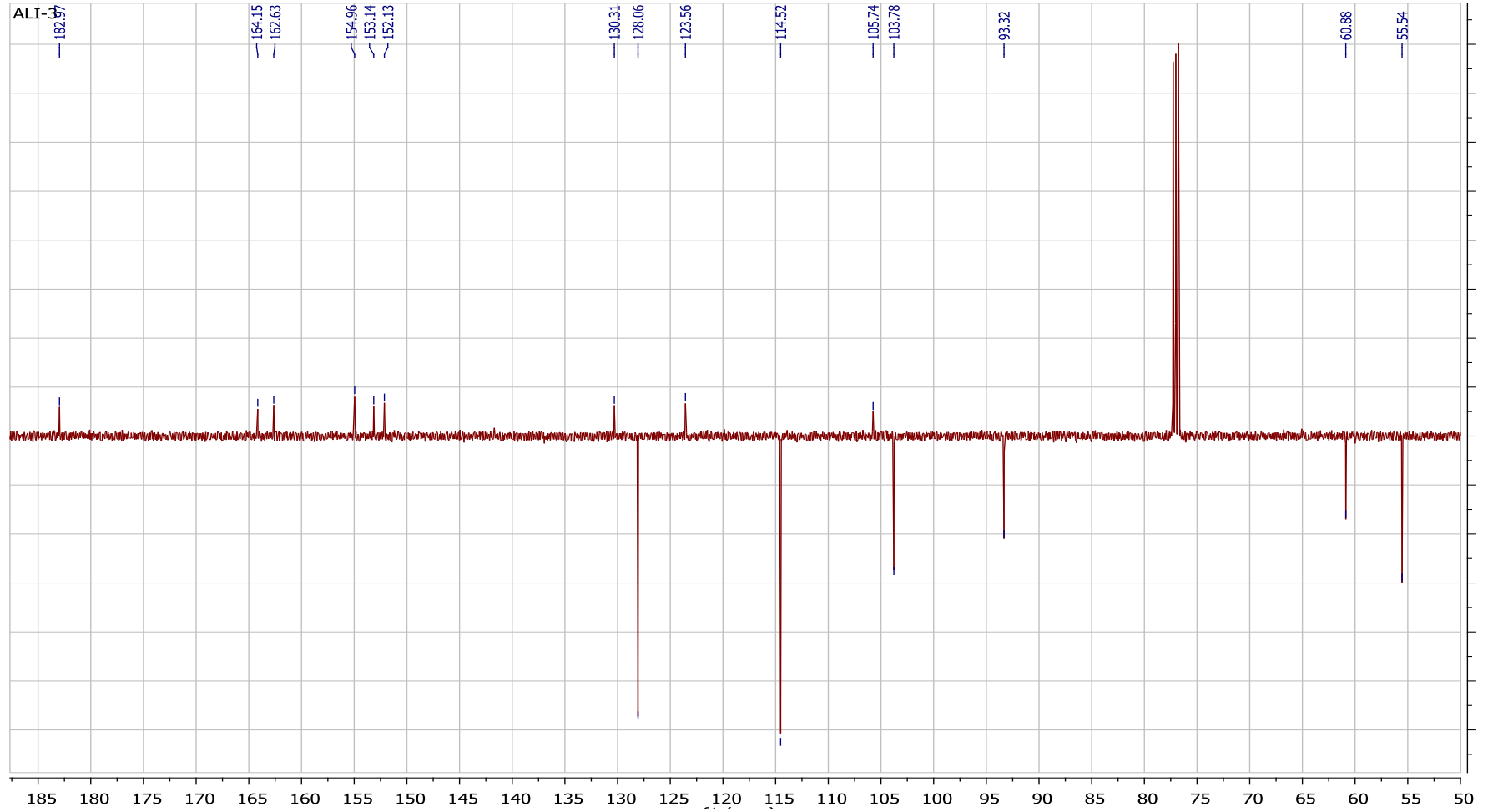


```
NAME      ALI-3-hnmr+apt
EXPNO     20
PROCNO     1
Date_     20150410
Time      17.28
INSTRUM    spect
PROBHD     5 mm PABBO BB-
PULPROG    jmod
TD         65536
SOLVENT    CDCl3
NS         1024
DS         4
SWH        29761.904 Hz
FIDRES     0.454131 Hz
AQ         1.1010548 sec
RG         2050
DW         16.800 usec
DE         10.00 usec
TE         297.7 K
CNST2     145.0000000
CNST11     1.0000000
D1         2.00000000 sec
D20        0.00689655 sec
TD0        1

----- CHANNEL f1 -----
NUC1       13C
P1         9.00 usec
P2         18.00 usec
PL1        -1.30 dB
PL1W       147.39720154 W
SFO1       125.7703643 MHz

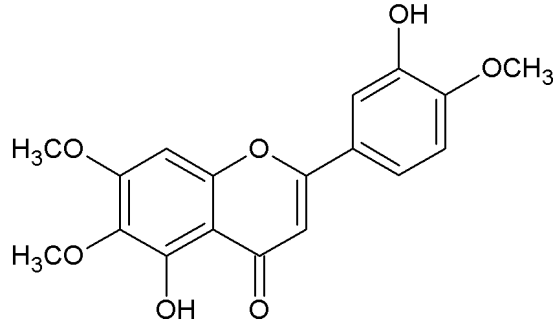
----- CHANNEL f2 -----
CPDPRG2    waltz16
NUC2       1H
PCPD2      70.00 usec
PL2        0.00 dB
PL12       16.00 dB
PL2W       17.95998764 W
PL12W      0.45113450 W
SFO2       500.1320005 MHz
SI         32768
SF         125.7577890 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         1.00 Hz
GB         0
PC         1.40
```

Şekil 64. CK-7 bileşiğine ait ^{13}C -NMR (APT) spektrumu (125MHz, CDCl_3)



Şekil 65. MestReNova programı kullanılarak CK-7 bileşiğine ait ^{13}C -NMR (APT) sinyallerinin büyütülmüş durumları (125MHz, CDCl_3)

CK-8 bileşigi : Öpatorin



Şekil 66. CK-8 bileşiğinin molekül yapısı

Diğer ismi: 3',5-dihidroksi-6,7,4'-trimetoksiflavon

CK-8 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): Koyu kahverengi-mor

UV(366nm): Koyu mor

NA (366nm): Koyu turuncu

Seryum sülfat belirteci (100°C'de ısıtılma): Sarı-turuncu

CK-8 bileşiğine ait kromatogram: Flavonoit olduğunu düşündüğümüz madde İTK plak üzerinde Toluen: Aseton (4:1) çözücü sisteminde yürütülmüştür.



UV-254



UV-366



Plak seryum sülfat
belirteci püskürtüldükten
sonra 100°C'de
yakıldığında

Resim 15. CK-8 bileşiğine ait kromatogramlar

Kromatografik verileri

Tablo 27. İTK plak üzerinde çeşitli çözücü sistemlerinde yürütülen CK-8 bileşiğine ait Rf değerleri

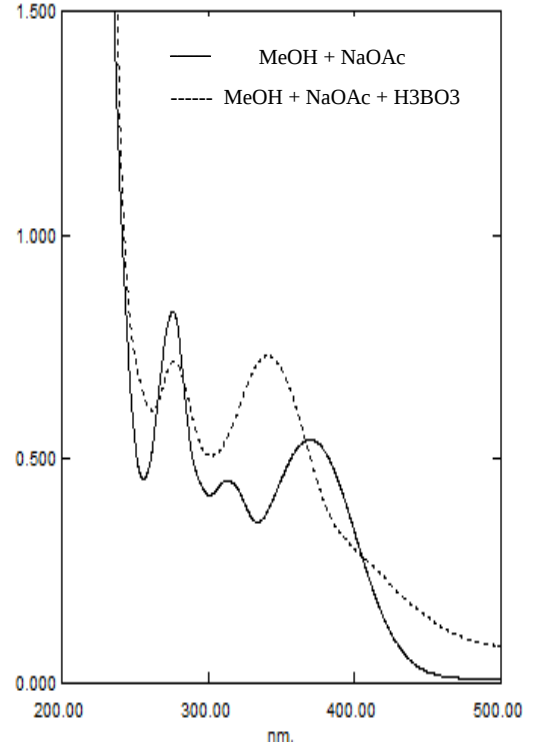
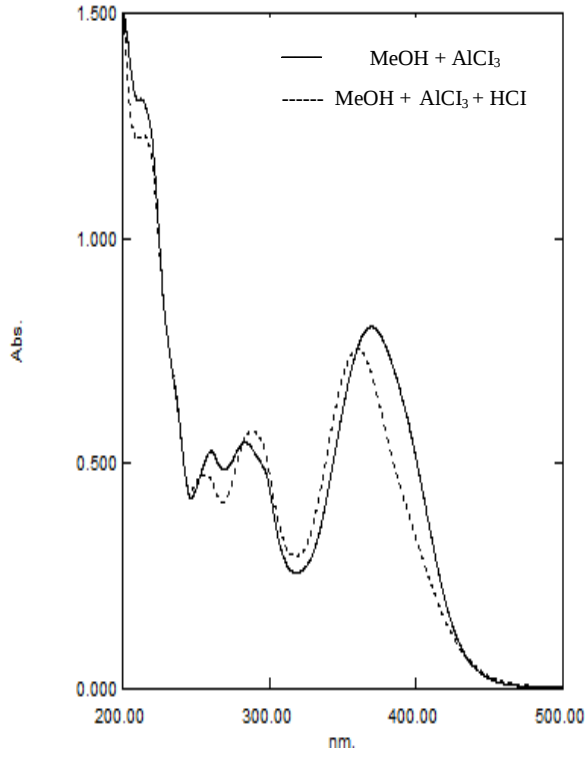
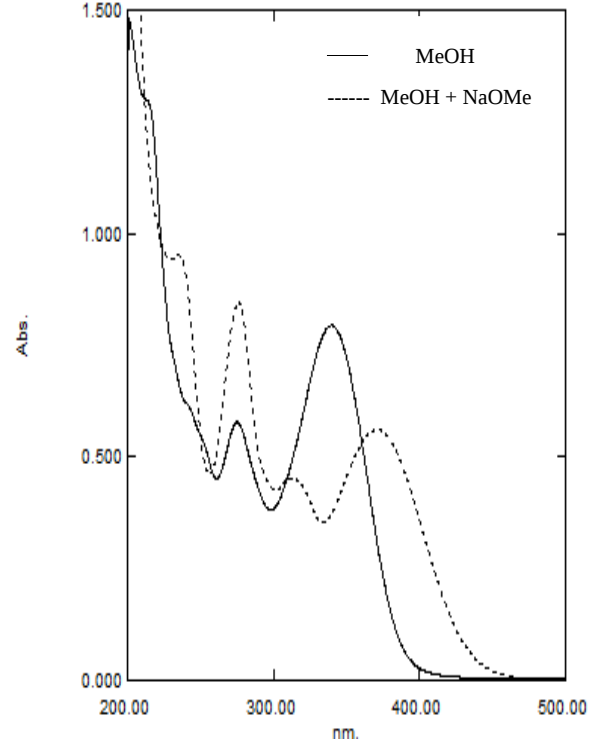
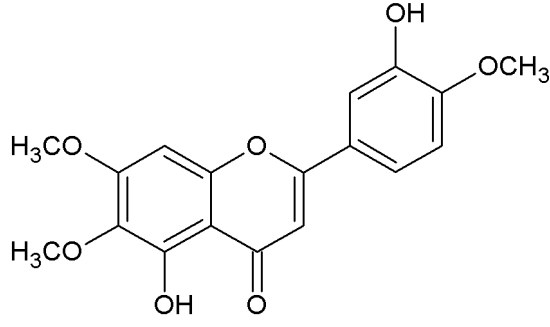
Hareketli faz sistemi	Rf değerleri
Toluen: Aseton (4:1)	0,35
Hekzan: EA (3:1)	0,10

UV spektrum verileri

Tablo 28. CK-8 bileşğine ait UV spektrum değerleri

Kullanılan çözücü ve kaydırma reaktifleri	Bant II ($\lambda_{\max}$ nm)	Bant I ($\lambda_{\max}$ nm)	Yorum
MeOH	275	340	Flavon
MeOH+NaOMe	276, 313 (om)	371↓	4'-OH serbest değil
MeOH+AlCl ₃	260, 283	369	5-OH
MeOH+AlCl ₃ +HCl	257, 288	360	Orto dihidroksi yok, 6-OCH ₃
MeOH+NaOAc	276, 313 (om)	370	7-OH serbest değil
MeOH+NaOAc+H ₃ BO ₃	277	340	Orto dihidroksi yok

CK-8 bileşğine ait UV spektrumları Şekil 71’de gösterilmiştir.



Şekil 67. CK-8 bileşiğine ait metanol ve farklı kayma belirteçleriyle alınan UV spektrumları

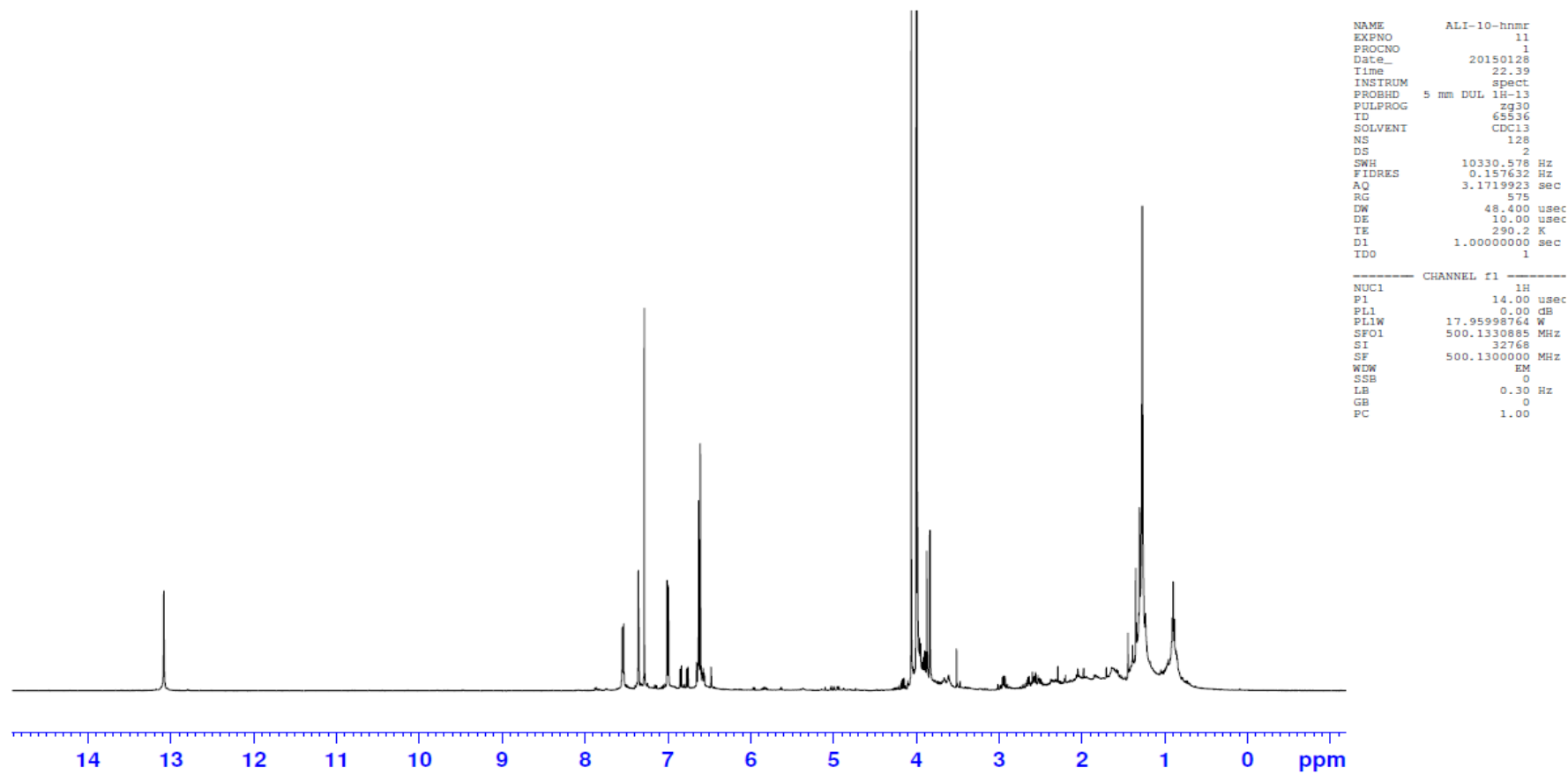
Molekülün yapısı, ^1H –NMR verileriyle desteklenmiştir.

Tablo 29. CK-8 bileşiğine ait ^1H -NMR (CDCl_3 ; 500 MHz) değerleri

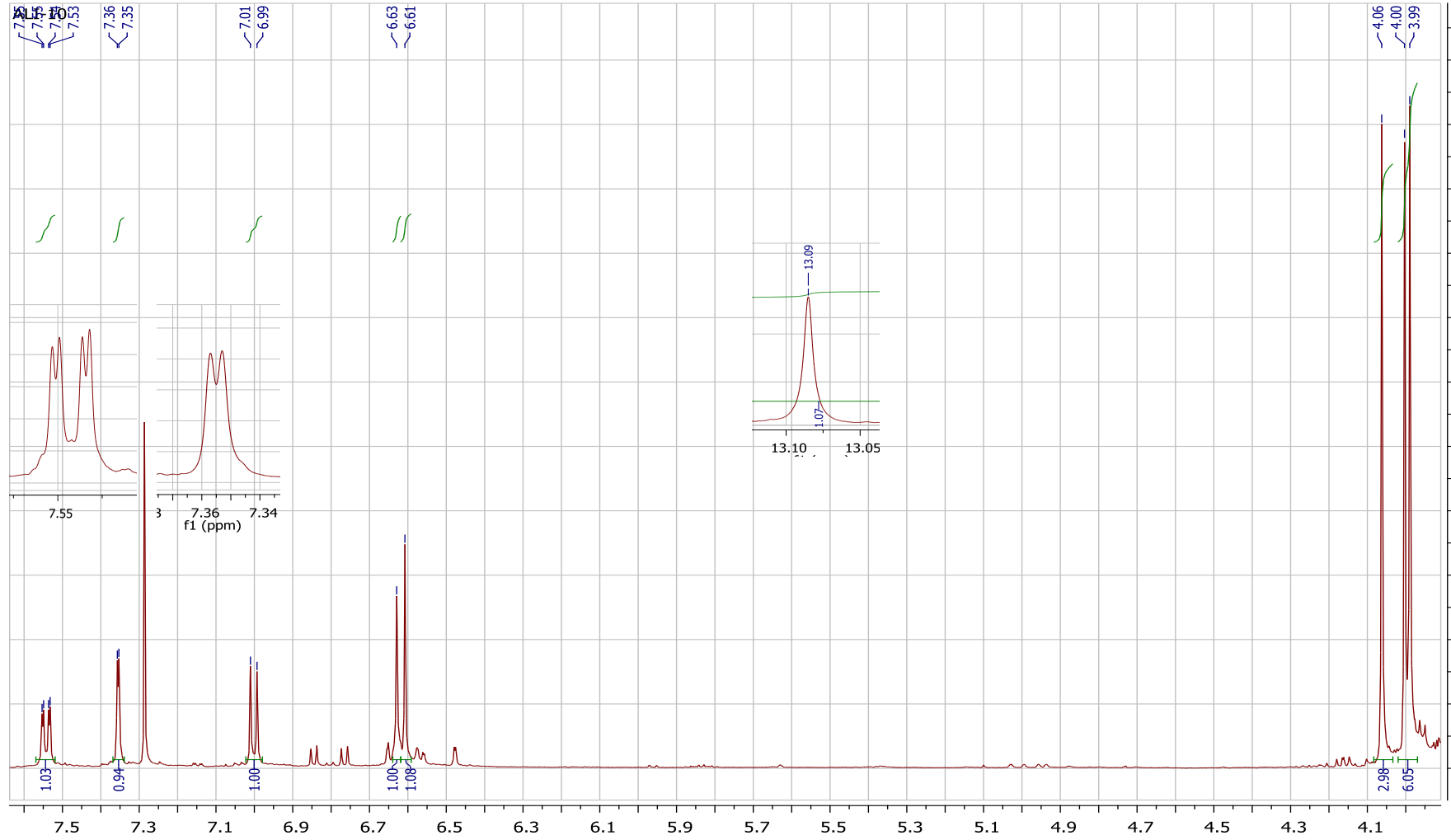
Pozisyon	H	δH ppm, J Hz
2	-	
3	H-3	6,63 (s, 1H)
4	-	
5	-	
6	-	
7	-	
8	H-8	6,61 (s, 1H)
9	-	
10	-	
1'	-	
2'	H-2'	7,36 (d, 2 Hz, 1H)
3'	-	
4'	-	
5'	H-5'	7,00 (d, 8,5 Hz, 1H)
6'	H-6'	7,54 (dd, 8,5; 2 Hz, 1H)
	OCH_3	3,99 (s, 3H)
	OCH_3	4,00 (s, 3H)
	OCH_3	4,06 (s, 3H)
	5-OH	13,09 (s, 1H)

CK-8 bileşiminin ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde;

- 13,09 ppm'de gözükken sinyal, C-5 karbonuna bağlı olan hidroksil grubunun karbonil grubuyla yapmış olduğu hidrojen bağına ait olmalıdır.
- 7,54; 7,36 ve 7,00 ppmde çıkan ve pik yarılmalarından protonların orto ve meta etkileşim halinde olduğunu düşündüren, her biri 1H integral değerine sahip aşağı alanda çıkan pikler, B-halkasında 1,3,4-trisüstitüe yapısına sahip bir flavonoit bileşimini gösterir. Bu pikler sırasıyla H-6', H-2' ve H-5' protonlarına ait olup H-6' protonunun H-2' ile meta, H-5' protonu ile orto; H-2' protonunun H-6' ile meta; H-5' protonunun H-6' protonu ile orto etkileşim yapmış oldukları sinyal yarılmalarından bariz olarak gözükmetedir.
- 6,63 ve 6,61 ppm'de çıkan pikler ayrı ayrı A halkası ile C halkası protonlarına ait her biri 1H integral değerine sahip sinyallerdir.
- 4,06; 4,00 ve 3,99 ppm'de çıkan ve her biri 3H integral değerine sahip sinyaller O atomuna bağlı 3 adet metil grubunu işaret etmektedir.
- CK-8 bileşimine ait tüm bu verilerin değerlendirilmesi sonucunda yapının **“Öpatorin”** olduğu ortaya çıkarılmış olup literatürdeki değerlerle de örtüştüğü görülmüştür (Mabry ve ark., 1970; Oganessian, 2007; Yam ve ark., 2010) (Tablo 28-29, Şekil 71-73).

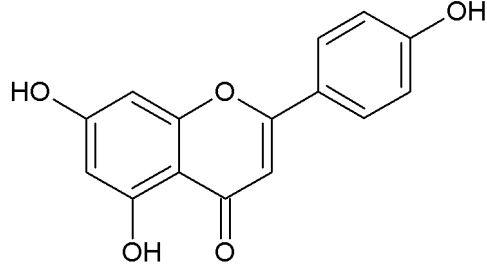


Şekil 68. CK-8 bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (500MHz, CDCl_3)



Şekil 69. MestReNova programı kullanılarak CK-8 bileşiğine ait ^1H -NMR sinyallerinin ve yarılmalarının büyütülmüş durumları (500MHz, CDCl_3)

CK-9 Bileşiği: Apigenin



Şekil 70. CK-9 bileşiğinin molekül yapısı

Diğer ismi: 5,7,4'-trihidroksiflavon

CK-9 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

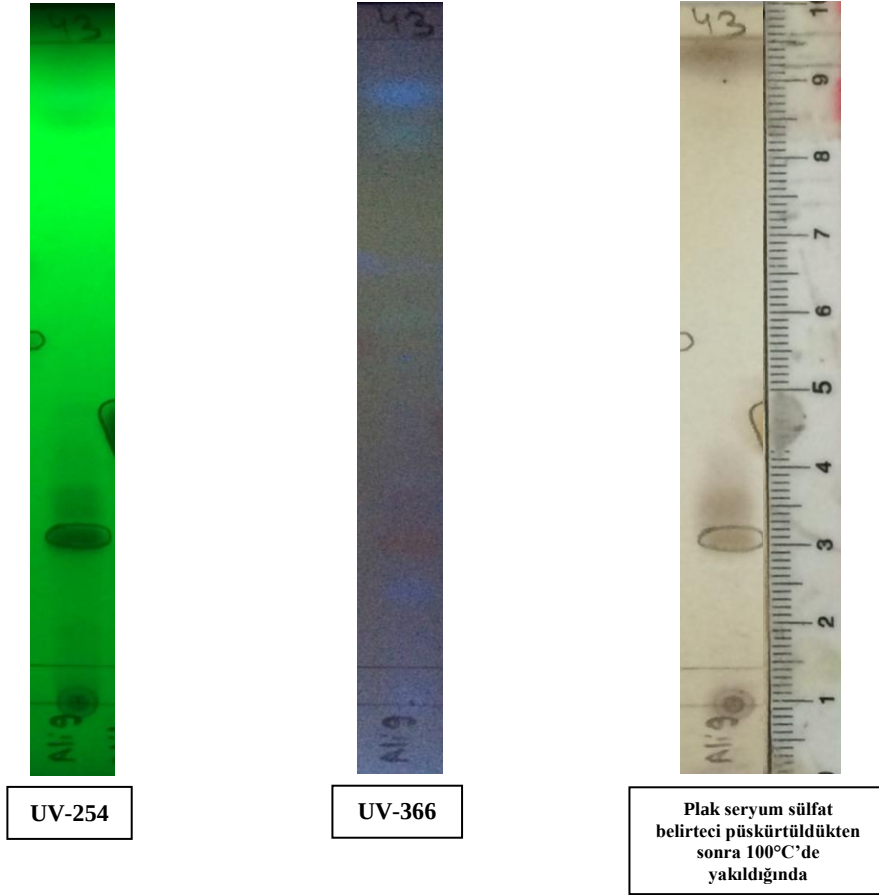
UV(254nm): Koyu kahverengi-mor

UV(366nm): Koyu mor

NA (366nm): Limon sarısı

Seryum sülfat belirteci (100°C'de ısıtılma): Sarı-turuncu

CK-9 bileşiğine ait kromatogram: Flavonoit olduğunu düşündüğümüz madde İTK plak üzerinde Toluen: Aseton (4:1) çözücü sisteminde yürütülmüştür.



Resim 16. CK-9 bileşiğine ait kromatogramlar

Kromatografik verileri

Tablo 30. İTK plak üzerinde çeşitli çözücü sistemlerinde yürütülen CK-9 bileşiğine ait Rf değerleri

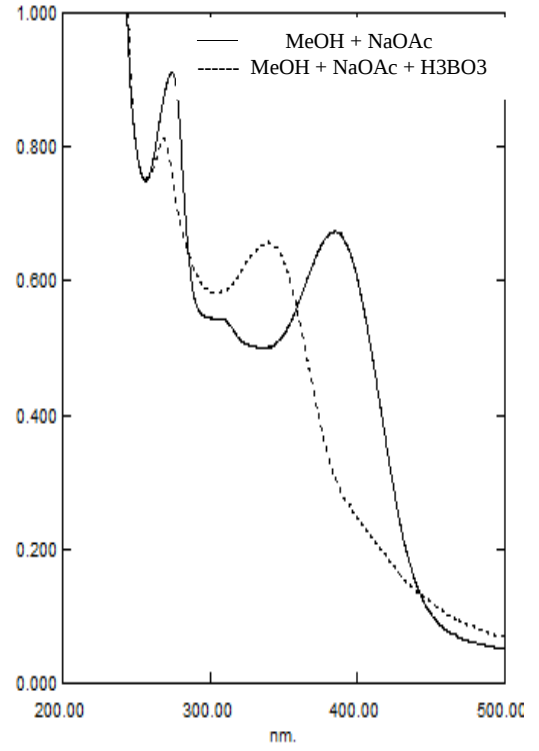
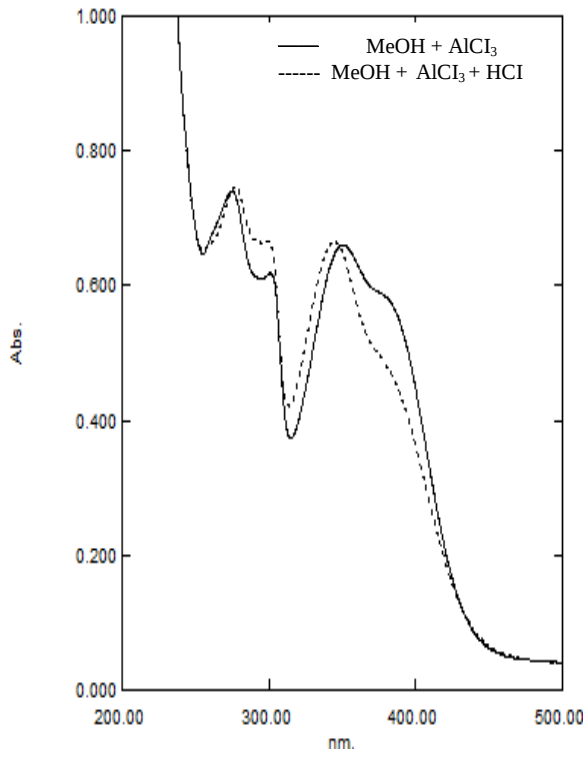
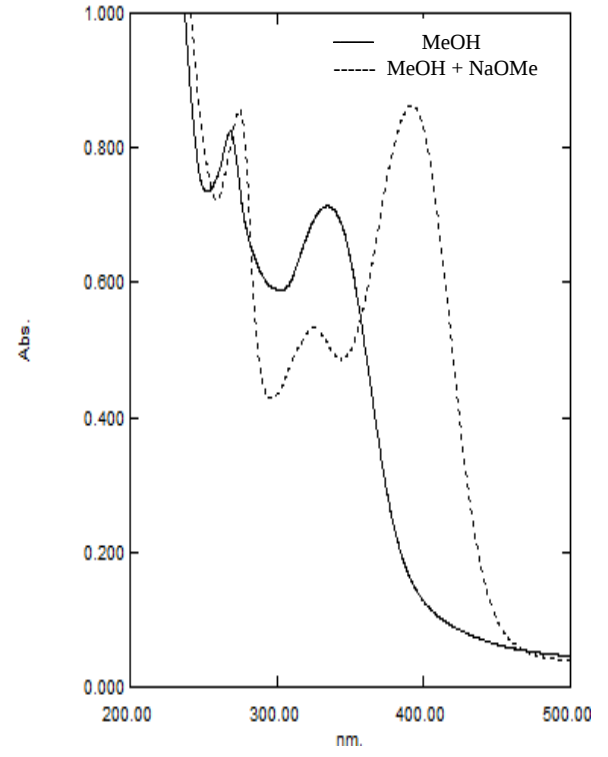
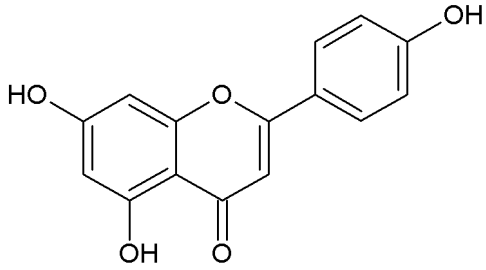
Hareketli faz sistemi	Rf değerleri
Toluen: Aseton (4:1)	0,24
Hekzan: EA (3:1)	0,06

UV spektrum verileri

Tablo 31. CK-9 bileşimine ait UV spektrum değerleri

Kullanılan çözücü ve kaydırma reaktifleri	Bant II ($\lambda_{\max}$ nm)	Bant I ($\lambda_{\max}$ nm)	Yorum
MeOH	268	334	Flavon
MeOH+NaOMe	275,326 (om)	392↑	4'-OH serbest
MeOH+AlCl ₃	275, 301 (om)	349, 381 (om)	5-OH
MeOH+AlCl ₃ +HCl	277, 298 (om)	344, 381 (om)	Orto dihidroksi yok
MeOH+NaOAc	274, 307 (om)	385	7-OH serbest
MeOH+NaOAc+H ₃ BO ₃	269	340	Orto dihidroksi yok

CK-9 bileşimine ait UV spektrumları Şekil 75'de gösterilmiştir.



Şekil 71. CK-9 bileşiğine ait metanol ve farklı kayma belirteçleriyle alınan UV spektrumları

Molekülün yapısı, ^1H -NMR verileriyle desteklenmiştir.

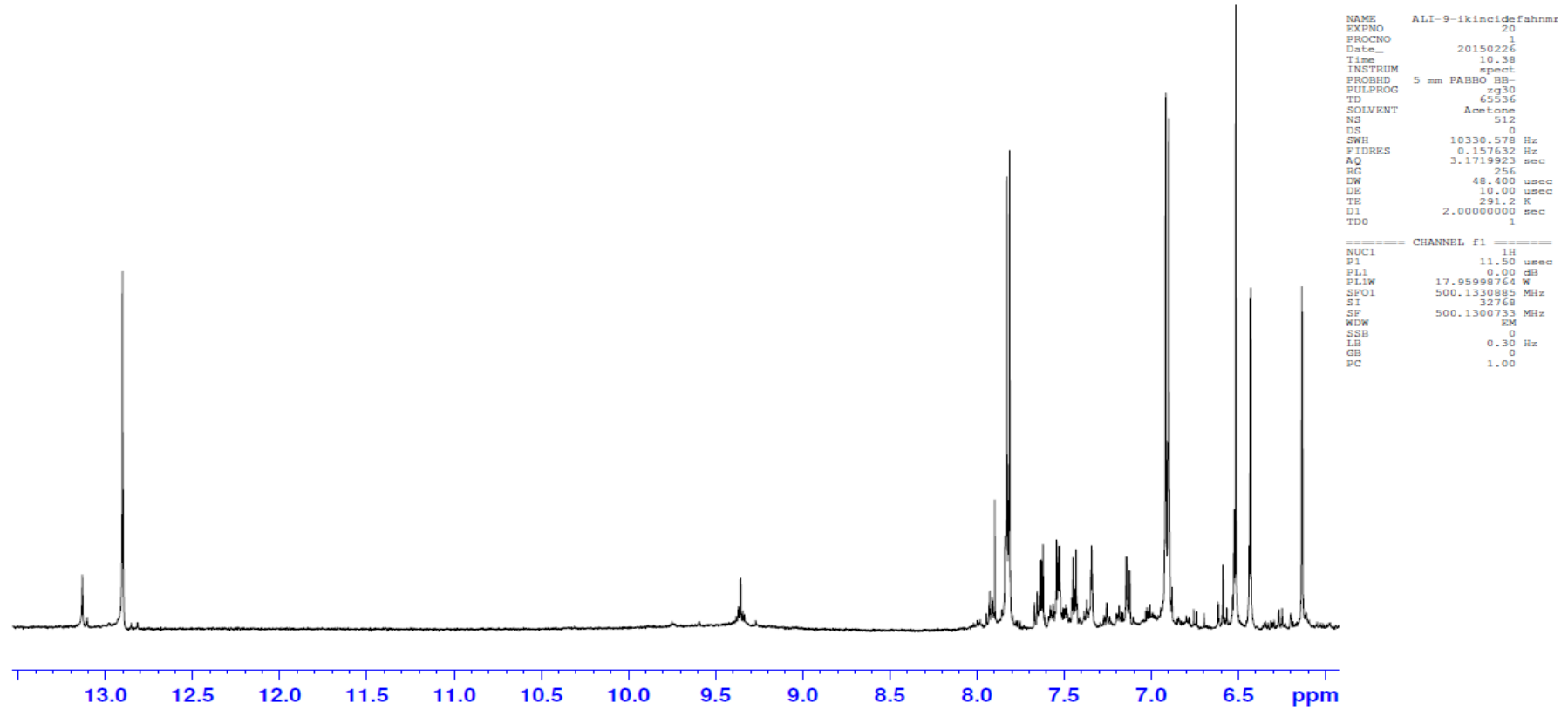
Tablo 32. CK-9 bileşiğine ait ^1H -NMR (CD_3COCD_3 ; 500 MHz) değerleri

Pozisyon	H	δH ppm, J Hz
2	-	
3	H-3	6,51 (s, 1H)
4	-	
5	-	
6	H-6	6,13 (d, 2.1 Hz, 1H)
7	-	
8	H-8	6,43 (d, 2.1 Hz, 1H)
9	-	
10	-	
1'	-	
2'	H-2'	7,83 $^\Phi$ (m, 1H)
3'	H-3'	6,92 $^\Phi$ (m, 1H)
4'	-	
5'	H-5'	6,90 $^\Phi$ (m, 1H)
6'	H-6'	7,81 $^\Phi$ (m, 1H)
	5-OH	12,90 (s, 1H)

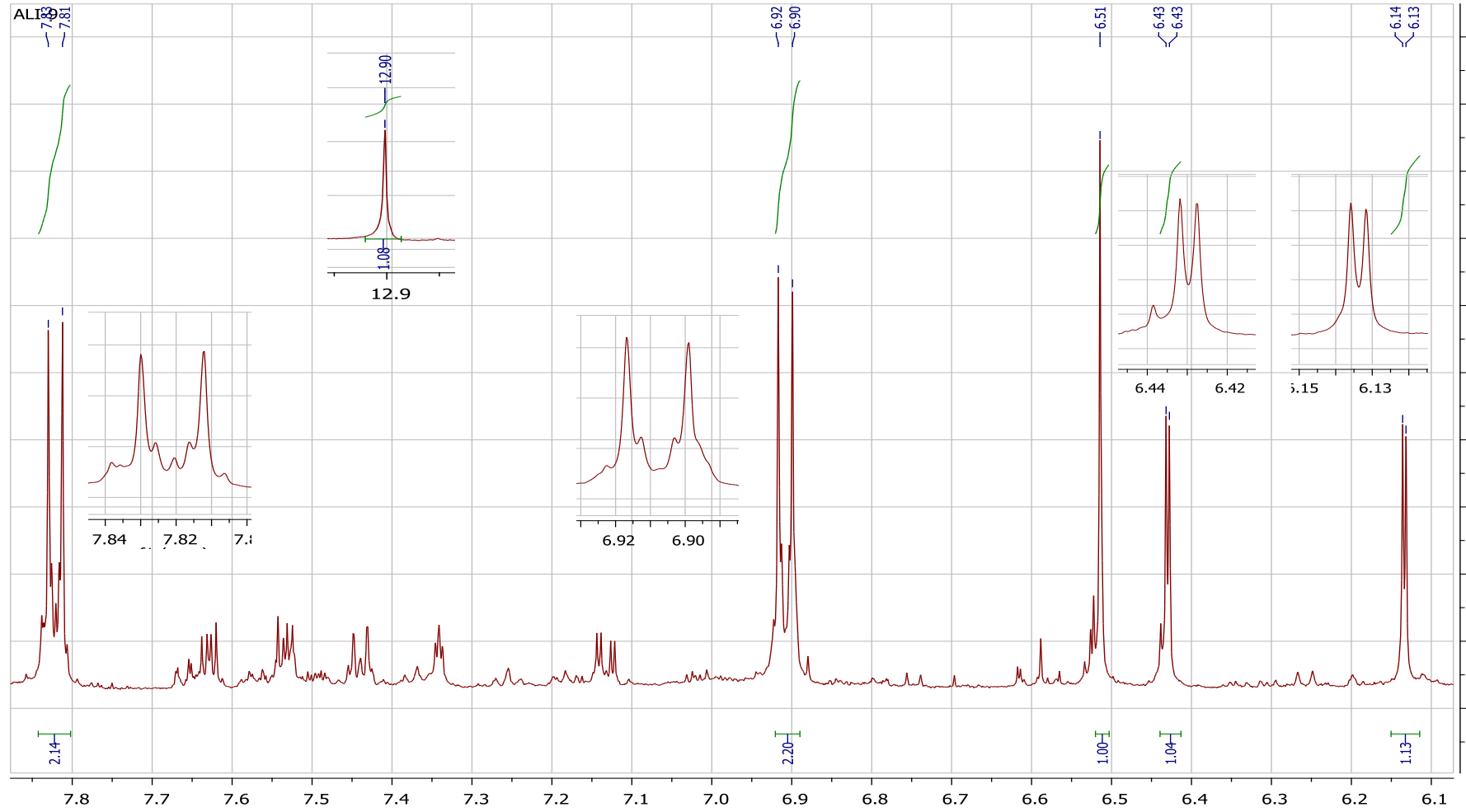
$^\Phi$ Sinyal örtüşmesi nedeniyle J değerleri ölçülememiştir.

CK-9 bileşiminin ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde;

- 12,90 ppm’de gözükten sinyal, C-5 karbonuna bağlı olan hidroksil grubunun karbonil grubuyla yapmış olduğu hidrojen bağına ait olmalıdır.
- 7,83; 7,81; 6,92 ve 6,90 ppm’de çıkan ve pik yarılmaları sinyal örtüşmesinden dolayı tam olarak ölçülemeyen her biri 1H integral değerine sahip aşağı alanda çıkan pikler B-halkasında 1,4-disüstitüe yapısına sahip bir flavonoit bileşimini gösterir. Bu pikler sırasıyla H-6', H-2', H-3' ve H-5' protonlarına ait olup H-6' protonunun H-2' ile meta, H-5' protonu ile orto; H-2' protonunun H-6' ile meta, H-3' protonu ile orto; H-3' protonunun H-5' ile meta, H-2' protonu ile orto; H-5' protonunun H-3' ile meta, H-6' protonu ile orto etkileşim yapmış olmalarından kaynaklanan yarılmalar sinyallerin üst üste gelmesinden dolayı broad singlet olarak gözükmemektedirler.
- 6,43 ve 6,13 ppm’de dublet olarak çıkan ve düşük etkileşim sabitleri göz önüne alındığında bu protonların birbiriyle meta etkileşim halinde olan ve her biri 1H integral değerine sahip A halkası protonlarından H-6 ve H-8 olduğu görülür.
- 6,51 ppm’de singlet olarak çıkan pik ise C halkası protonuna ait 1H integral değerine sahip H-3 protonuna ait olan sinyaldir.
- **CK-9** bileşimine ait tüm bu verilerin değerlendirilmesi sonucunda yapının “**Apigenin**” olduğu ortaya çıkarılmış olup literatürdeki değerlerle de örtüştüğü görülmüştür (Mabry ve ark., 1970; Ersöz ve ark., 2002) (Tablo 31-32, Şekil 75-77).

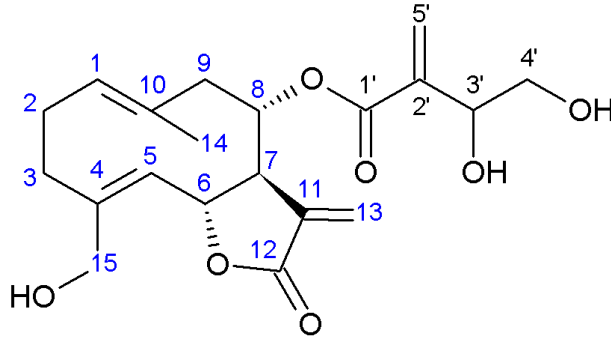


Şekil 72. CK-9 bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu



Şekil 73. MestReNova programı kullanılarak CK-9 bileşiğine ait ^1H -NMR sinyallerinin ve yarımalarının büyütülmüş durumları (500MHz, CD_3COCD_3)

CK-10 Bileşiği: Sinisin



Şekil 74. CK-10 bileşiğinin molekül yapısı

Diğer isimleri: 8α -O-(3,4-dihidroksimetilenbutanoiloksi)salonitenolit;
 8α -(3,4-dihidroksi-2-metilen-butanoil)-salonitenolit;
(6R,7R,8S,1''R)-8-[(1'',2''-Dihidroksietil)akriloil]-15-hidroksi-
germakra -1(10),4,11(13)-trien-6,12-olit

CK-10 bileşiği, beyazımsı-gri renkte amorf bir bileşik olup İTK plak üzerinde çeşitli reaktifler püskürtülmeden önce ve püskürtüldükten sonra verdiği renkler aşığıdaki gibidir.

Renk reaksiyonları

UV(gün ışığı): -

UV(254nm): Mor-kahverengi

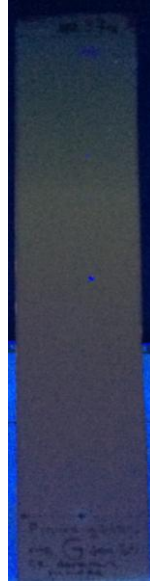
UV(366nm): -

Seryum sülfat belirteci (100°C'de ısıtılma): Koyu kahverengi

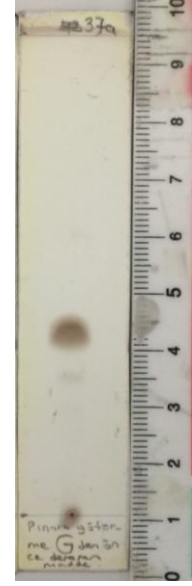
CK-10 bileşiğine ait kromatogram: Terpenik bir bileşik olduğunu düşündüğümüz madde İTK plak üzerinde Toluen: Aseton (1:1) çözücü sisteminde yürütülmüştür.



UV-254



UV-366



Plak seryum sülfat
belirteci püskürtüldükten
sonra 100°C'de
yakıldığında

Resim 17. CK-10 bileşiğine ait kromatogramlar

Kromatografik verileri

Tablo 33. İTK plak üzerinde çeşitli çözücü sistemlerinde yürütülen CK-10 bileşiğine ait Rf değerleri

Hareketli faz sistemi	Rf değerleri
Toluen: Aseton (1:1)	0,39
Toluen: Aseton (4:1)	0,06
Hekzan: EA (3:1)	0,01

Tablo 34. CK-10 bileşimine ait ^1H -NMR (CDCl_3 -Birkaç damla CD_3OD ; 500 MHz) ve ^{13}C -NMR (APT) (CD_3OD ; 100 MHz) değerleri

Pozisyon	H	δH ppm, J Hz	C	δC ppm
1	H-1	5,10 (m, üst üste çakışma, 1H)	1	CH 130,90
2	H-2a	2,15-2,33* (m)	2	CH ₂ 26,92
	H-2b	2,15-2,33* (m)		
3	H-3a	2 (m, üst üste çakışma, 1H)	3	CH ₂ 35,20
	H-3b	2,48-2,65*** (m)		
4	-	-	4	C 145,56
5	H-5	4,87 (d, J: 10 Hz, 1H)	5	CH 129,78
6	H-6	5,18 (t, J: 8,8 Hz, 1H)	6	CH 78,75
7	H-7	3,17 (m, üst üste çakışma, 1H)	7	CH 54,06
8	H-8	5,03 (m, üst üste çakışma, 1H)	8	CH 74,53
9	H-9a	2,48-2,65** (m)	9	CH ₂ ***
	H-9b	2,48-2,65** (m)		
10	-	-	10	C 133,23
11	-	-	11	C 137,43
12	-	-	12	C 172,21
13	H-13a	6,23 (d, J: 3,2 Hz, 1H)	13	CH ₂ 125,38
	H-13b	5,81 (d, J: 2,6 Hz, 1H)		
14	H-14	1,52 (s, 3H)	14	CH ₃ 17,09
15	H-15a	4,25 (d, J: 13,7 Hz, 1H)	15	CH ₂ 60,83
	H-15b	4,02 (d, J: 13,8 Hz, 1H)		
1'	-	-	1'	C 166,61
2'	-	-	2'	C 142,29
3'	H-3'	4,53 (dd, J: 3,2; 6,4 Hz, 1H)	3'	CH 71,97

4'	H-4'a	3,75 (dd, J: 3,4; 11,3 Hz, 1H)	4'	CH ₂	66,67
	H-4'b	3,48 (dd, J: 6,7; 11,3 Hz, 1H)			
5'	H-5'a	6,39 (s, 1H)	5'	CH ₂	127,39
	H-5'b	6,11 (s, 1H)			

* H-2a ve H-2b protonlarına ait sinyaller, 2,15-2,33 ppm aralığında üst üste gelmiş olup 2H integraline sahip multipler olarak gözükmemektedirler.

** H-3b, H-9a ve H-9b protonlarına ait sinyaller, 2,48-2,65 ppm aralığında üst üste gelmiş olup 3H integraline sahip multipler olarak gözükmemektedirler.

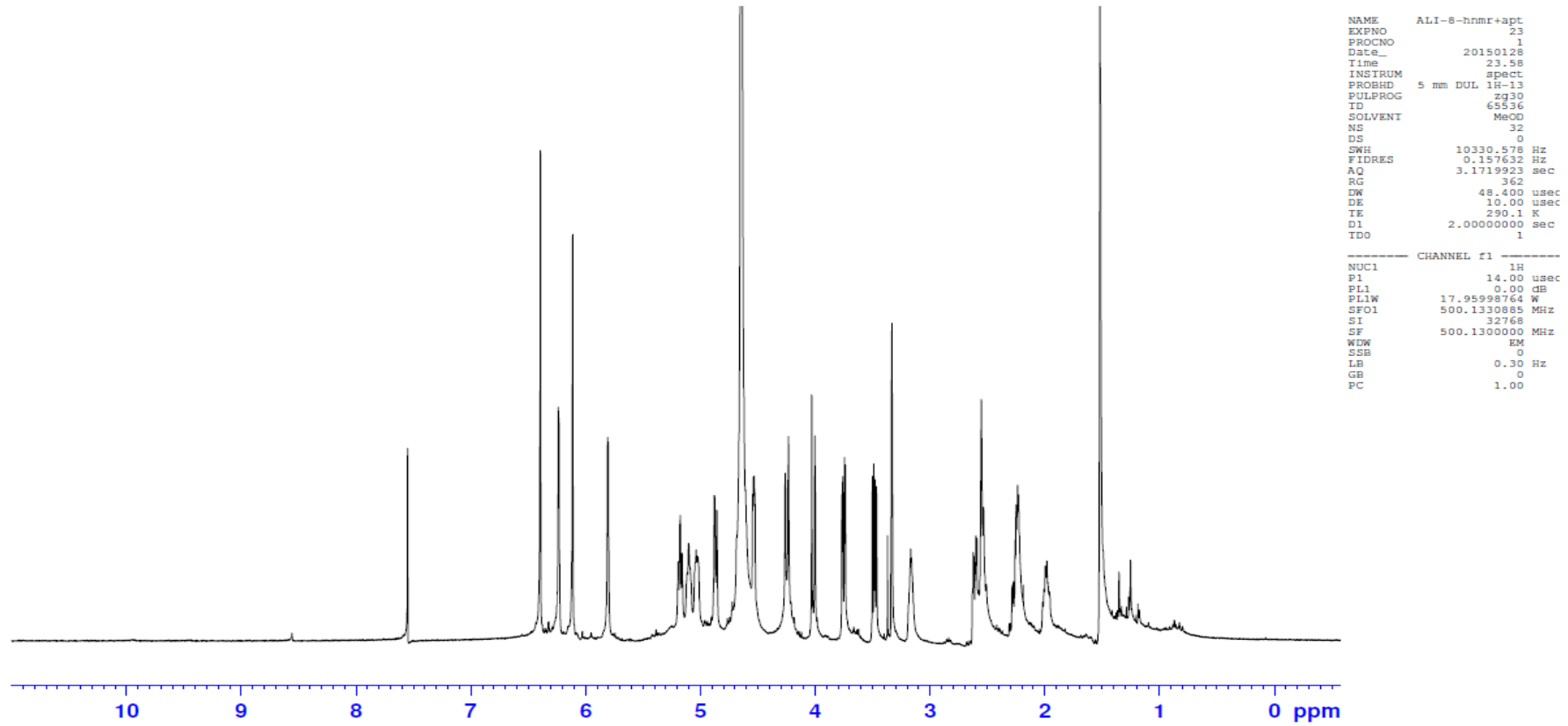
*** C-9 karbonuna ait sinyal 48,42 - 49,69 ppm aralığında çıkan çözücü pikine (CD₃OD) ait sinyallerin altında kaldığından gözükmemektedir.

CK-10 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde;

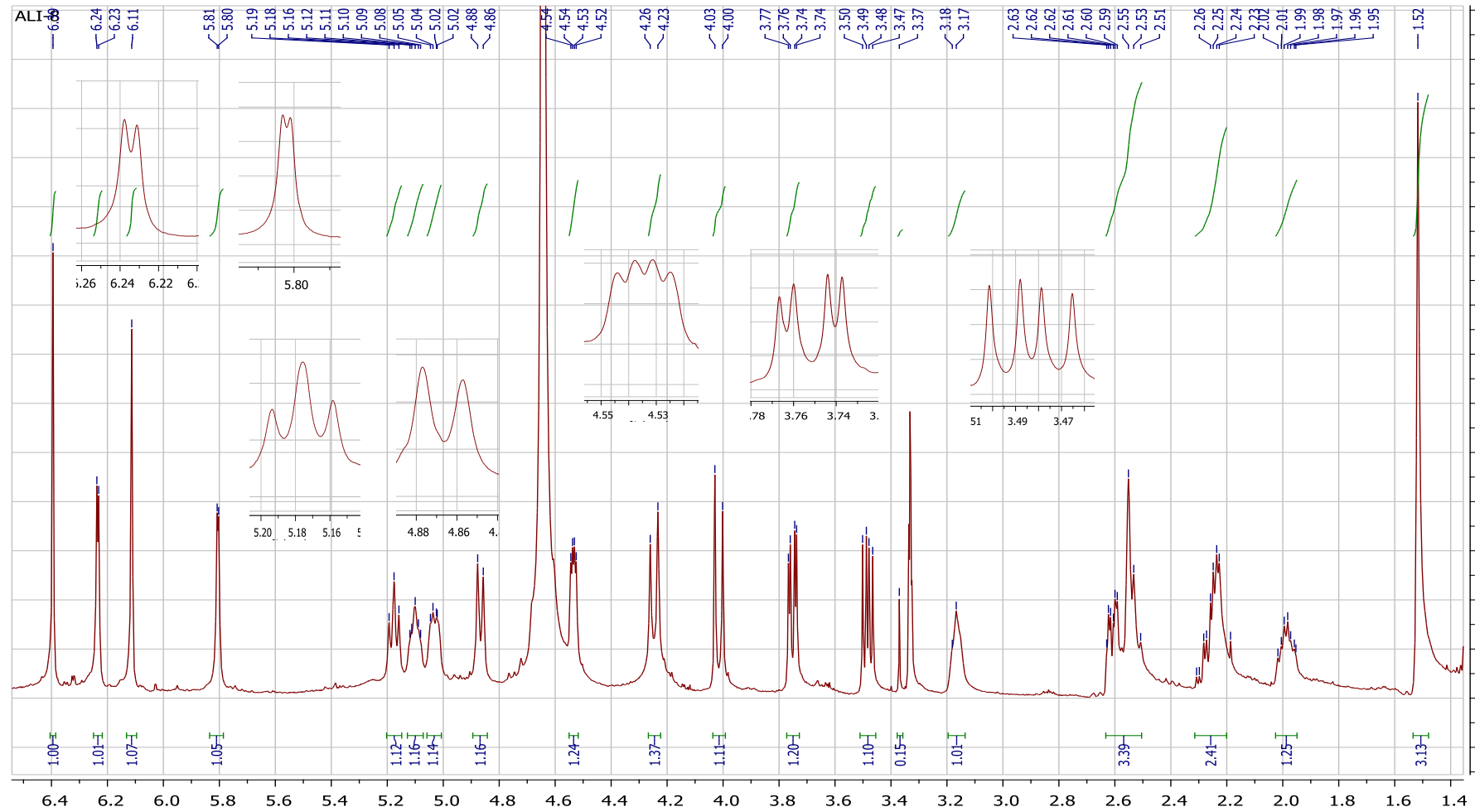
- 6,23 (d, J: 3,2 Hz, 1H, H-13a) ve 5,81 (d, J: 2,6 Hz, 1H, H-13b) ppm'de α - β doymamış γ -lakton halkasına konjüge olan ekzosiklik metilen grubunun protonlarına ait karakteristik iki dublet, 4,25 (d, J: 13,7 Hz, 1H, H-15a) ve 4,02 (d, J: 13,8 Hz, 1H, H-15b) ppm'de oksimetilen ($\text{O}-\text{CH}_2$) grubuna ait iki dublet, 4,87 (d, J: 10 Hz, 1H, H-5) ppm'de bir dublet, 5,18 (t, J: 8,8 Hz, 1H, H-6) ppm'de bir triplet ile yukarı alanda 1,52 ppm'de metil grubuna ait bir singlet (s, 3H, H-14) gözükmemektedir (Salan ve Oksuz, 1999).
- Ayrıca 4,53 (dd, J: 3,2; 6,4 Hz, 1H, H-3') ppm'de görülen dubletin dubleti, 3,75 (dd, J: 3,4; 11,3 Hz, 1H, H-4'a) ve 3,48 (dd, J: 6,7; 11,3 Hz, 1H, H-4'b) ppm'lerde gözüken iki çift dubletin dubleti ile 6,39 (s, 1H, H-5'a) ve 6,11 (s, 1H, H-5'b) ppm'lerde çıkan iki adet singlet, molekülde α -hidroksi- β -hidroksietilakriloksi grubu bir ester fonksiyonunun bulunduğuna işaretler (Salan ve Oksuz, 1999).

CK-10 bileşiğinin ^{13}C -NMR (APT) spektrumu incelendiğinde;

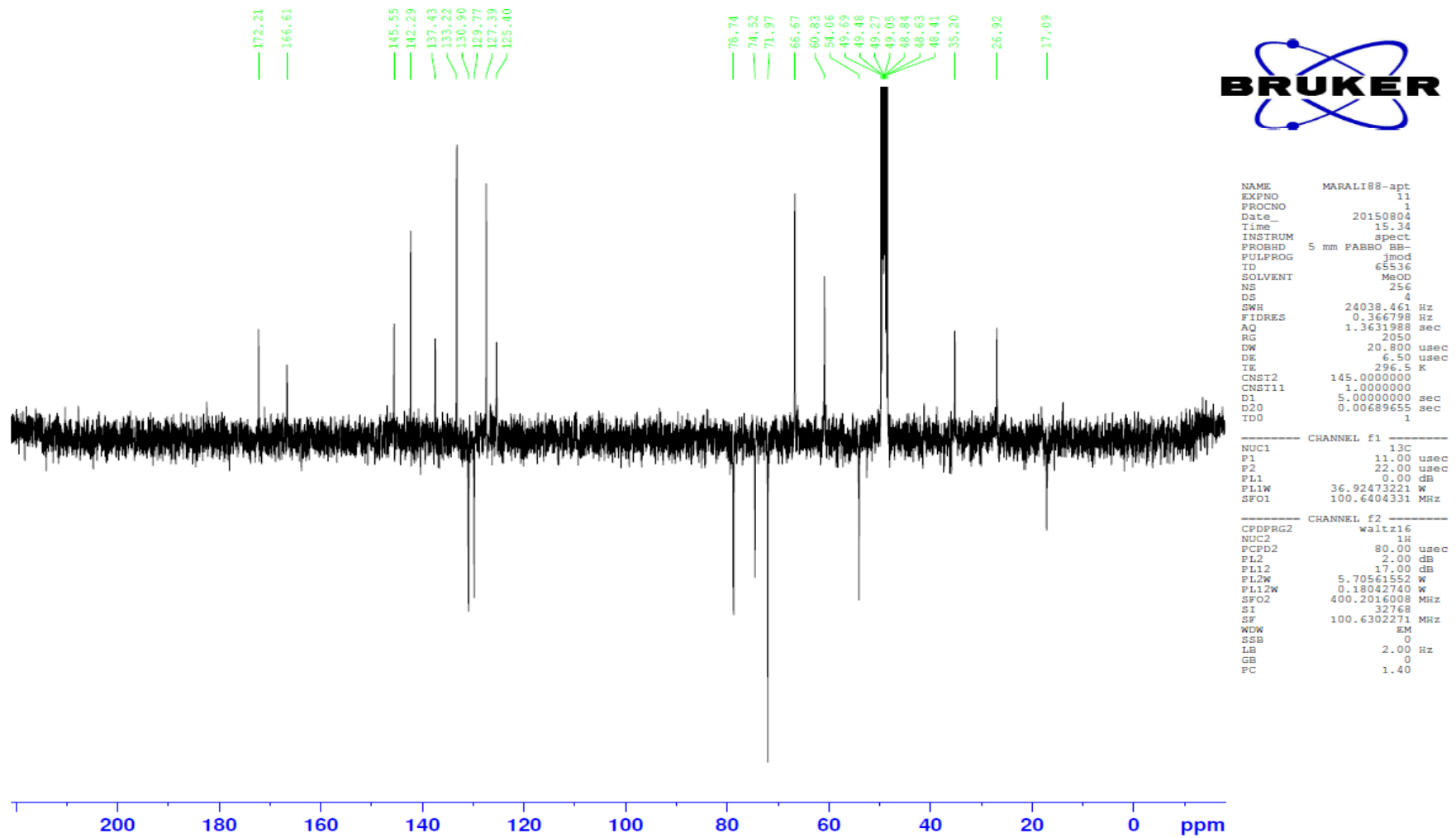
- 1 tane primer (CH_3), 6 tane sekonder (CH_2), 6 tane tersiyer (CH) ve 6 tane katerner (C) olmak üzere toplam 19 tane C sinyali gözükmemektedir. 1 tane C-9 karbonuna ait sekonder (CH_2) karbon sinyali ise 49,69 – 48,42 ppm aralığında çıkan çözücü pikine (CD_3OD) ait sinyallerin altında kaldığından gözükmemektedir.
- CK-10 bileşiğine ait tüm bu verilerin değerlendirilmesi sonucunda yapının germakranolit iskeletine sahip bir seskiterpen lakton olan Sinisin olduğu ortaya çıkarılmış olup literatürdeki değerlerle de örtüştüğü görülmüştür (Csapi ve ark., 2010; Salan ve Oksuz, 1999) (Tablo 34, Şekil 79-82).



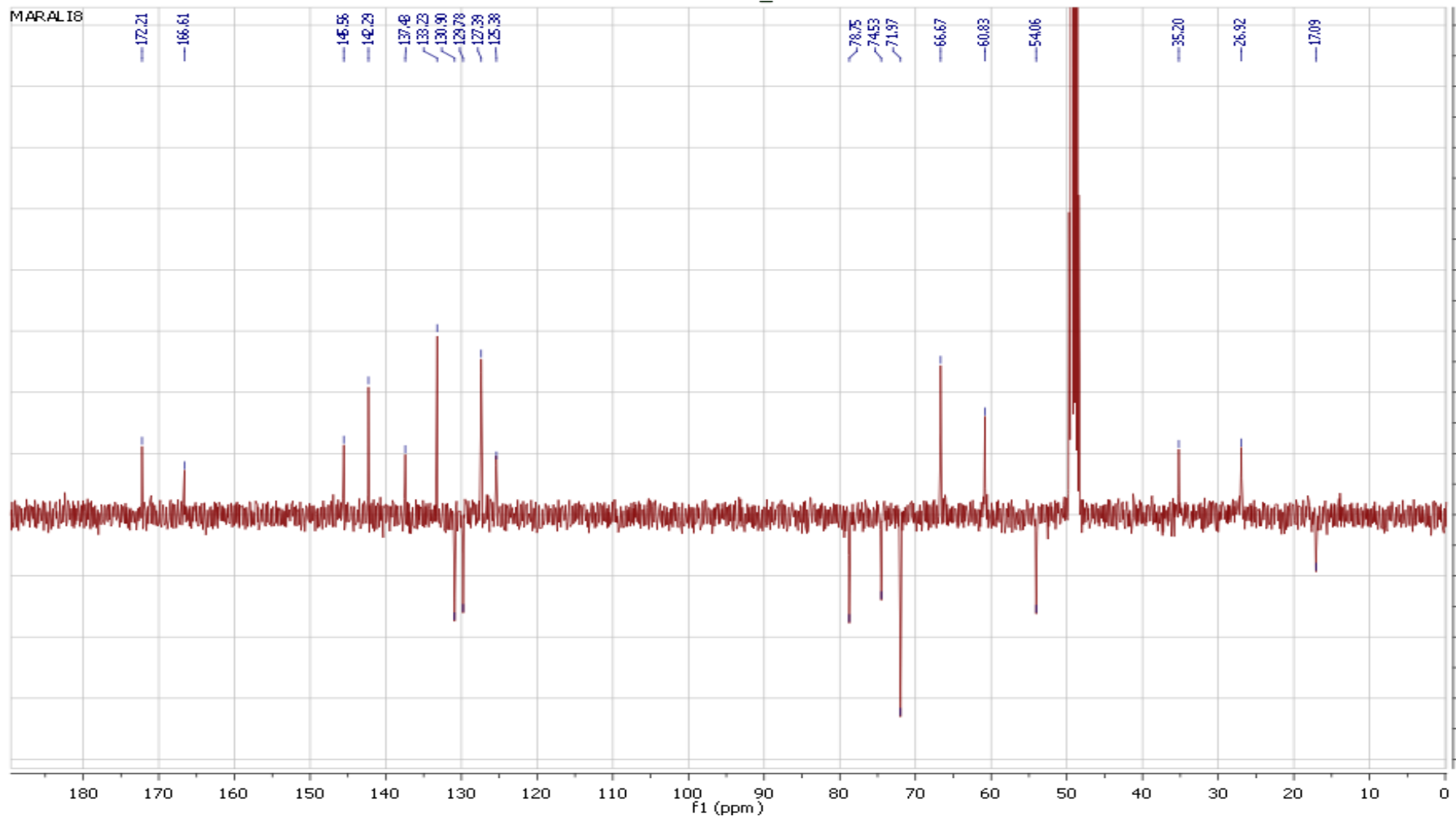
Şekil 75. CK-10 bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (500 MHz, $\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$)



Şekil 76. MestReNova programı kullanılarak CK-10 bileşiğine ait ¹H-NMR sinyallerinin ve yarılmalarının büyütülmüş durumları (500 MHz, CDCl₃+CD₃OD)

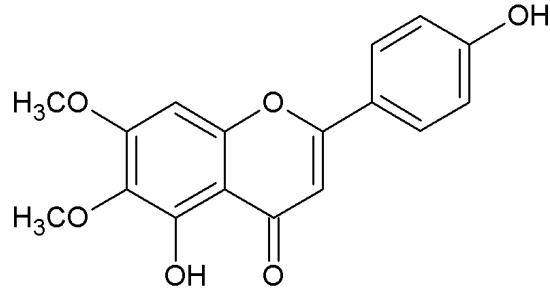


Şekil 77. CK-10 bileşiğine ait ^{13}C -NMR (APT) spektrumu (100 MHz, CD_3OD)



Şekil 78. MestReNova programı kullanılarak CK-10 bileşiğine ait ^{13}C -NMR (APT) sinyallerinin büyütülmüş durumları (100 MHz, CD_3OD)

CK-11 bileşigi: Sirsimaritin



Şekil 79. CK-11 bileşiginin molekül yapısı

Diğer isimleri: Skutellarin-6,7-dimetil eter;

6-hidroksiapigenin-6,7-dimetil eter;

5,4'-dihidroksi-6,7-dimetoksiflavon;

Skorfulein;

Sirsumaritin;

Sirsitakaogenin

CK-11 bileşigi, 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

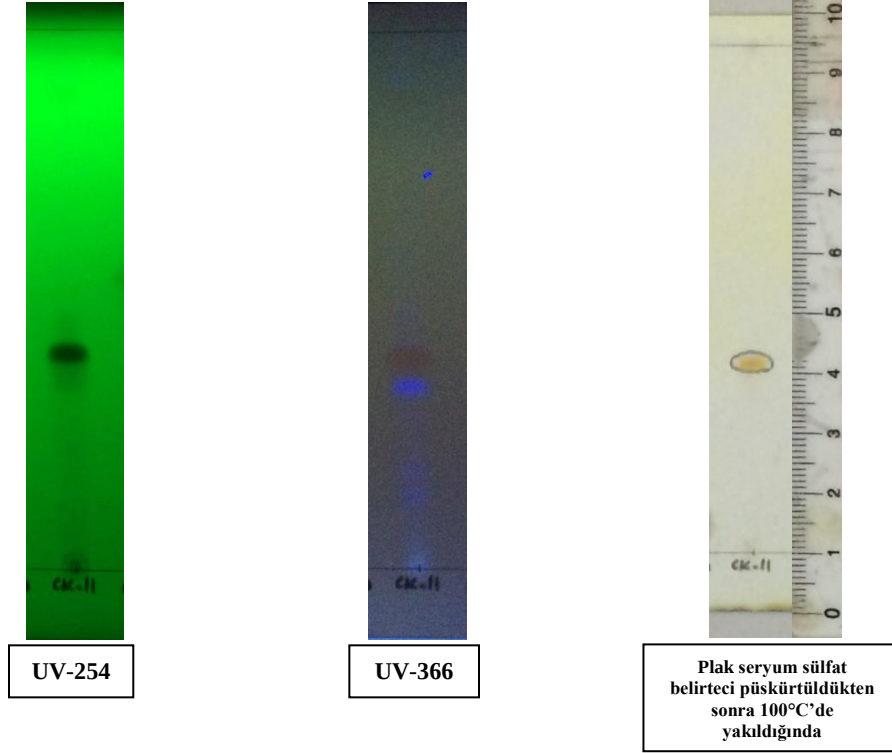
UV(254nm): Koyu kahverengi-mor

UV(366nm): Koyu mor

NA (366nm): Koyu turuncu

Seryum sülfat belirteci (100°C'de ısıtılma): Sarı-turuncu

CK-11 bileşiğine ait kromatogram: Flavonoit olduğunu düşündüğümüz madde İTK plak üzerinde Toluen: Aseton (4:1) çözücü sisteminde yürütülmüştür.



Resim 18. CK-11 bileşiğine ait kromatogramlar

Kromatografik verileri

Tablo 35. İTK plak üzerinde çeşitli çözücü sistemlerinde yürütülen CK-11 bileşiğine ait Rf değerleri

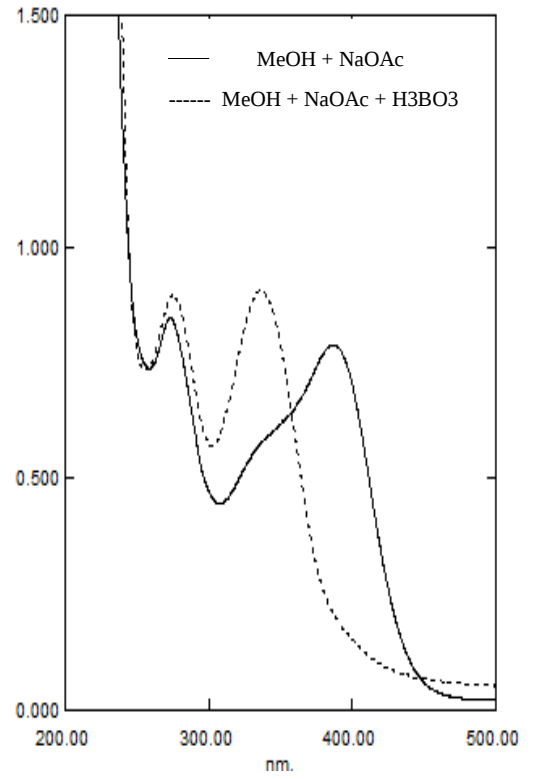
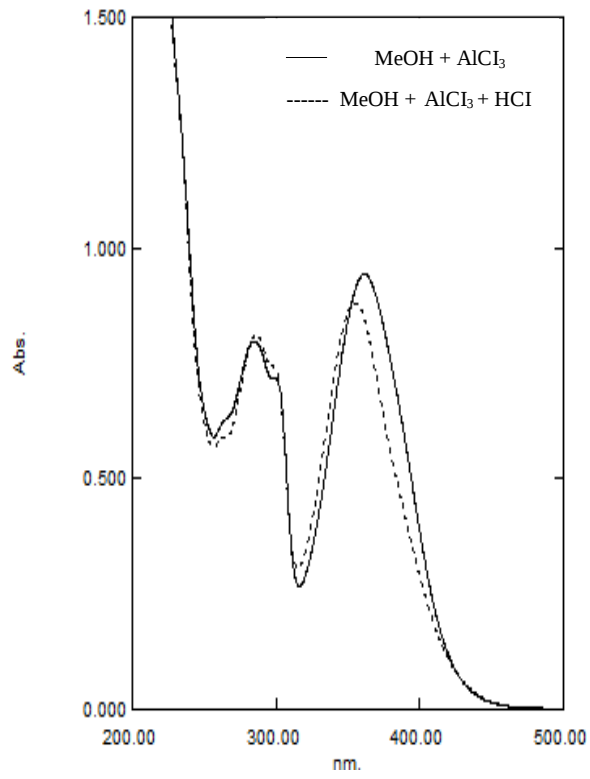
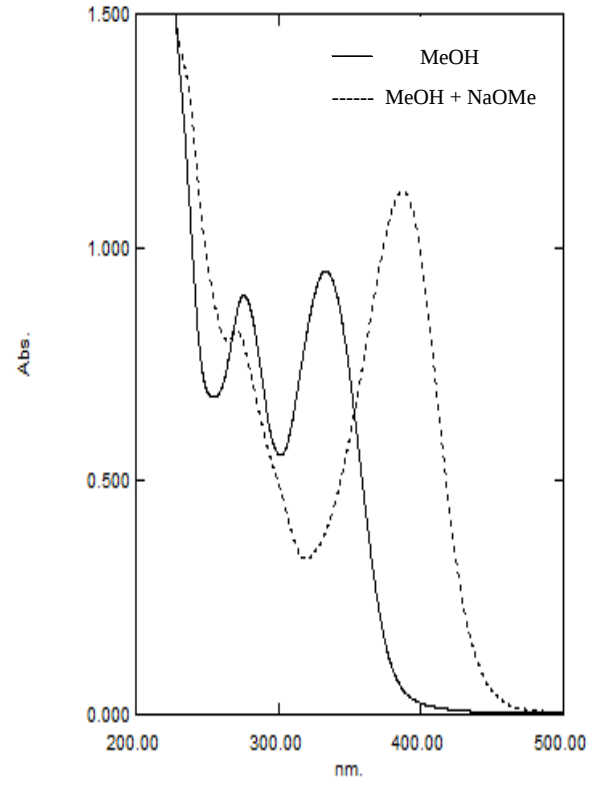
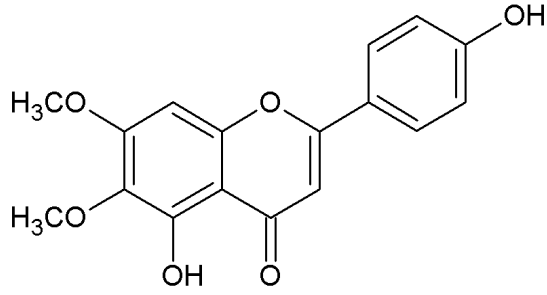
Hareketli faz sistemi	Rf değerleri
Toluen: Aseton (4:1)	0,38
Toluen: Aseton (6:1)	0,27
Hekzan: EA (3:1)	0,08
CHCl ₃ : PE: EA (2:2:1)	0.23

UV spektrum verileri

Tablo 36. CK-11 bileşimine ait UV spektrum değerleri

Kullanılan çözücü ve kaydırma reaktifleri	Bant II (λ_{max} nm)	Bant I (λ_{max} nm)	Yorum
MeOH	276	333	Flavon
MeOH+NaOMe	276	387 ↑	4'-OH
MeOH+AlCl ₃	285, 299 (om)	362	5-OH
MeOH+AlCl ₃ +HCl	287, 299 (om)	355	Orto dihidroksi yok, 6-OCH ₃
MeOH+NaOAc	273	335 (om), 387	7-OH serbest değil
MeOH+NaOAc+H ₃ BO ₃	275	336	Orto dihidroksi yok

CK-11 bileşimine ait UV spektrumları Şekil 84'de gösterilmiştir.



Şekil 80. CK-11 bileşiğine ait metanol ve farklı kayma belirteçleriyle alınan UV spektrumları

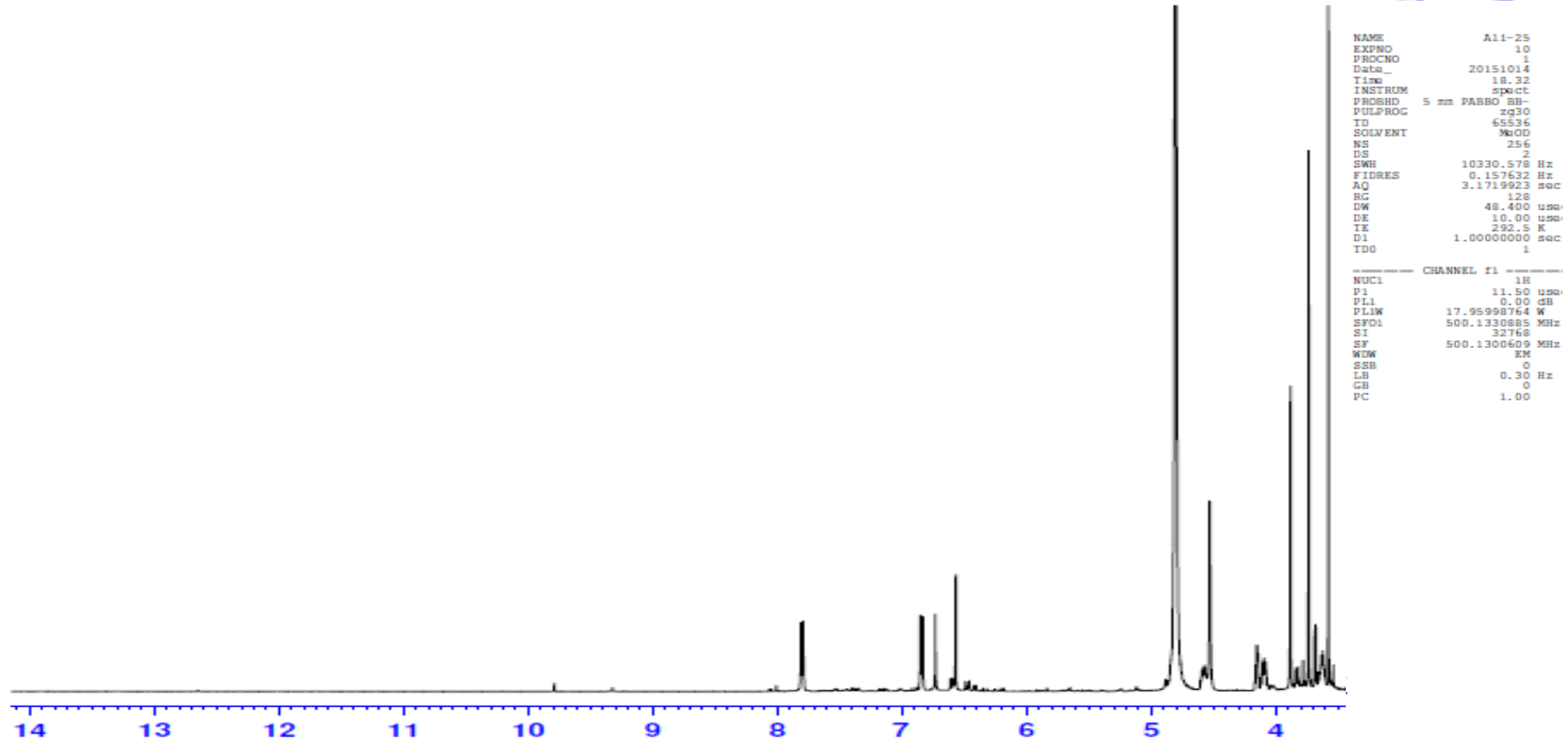
Molekülün yapısı, ¹H-NMR, HSQC ve HMBC verileriyle desteklenmiştir.

Tablo 37. CK-11 bileşiğine ait ¹H-NMR (CD₃OD; 500 MHz) değerleri

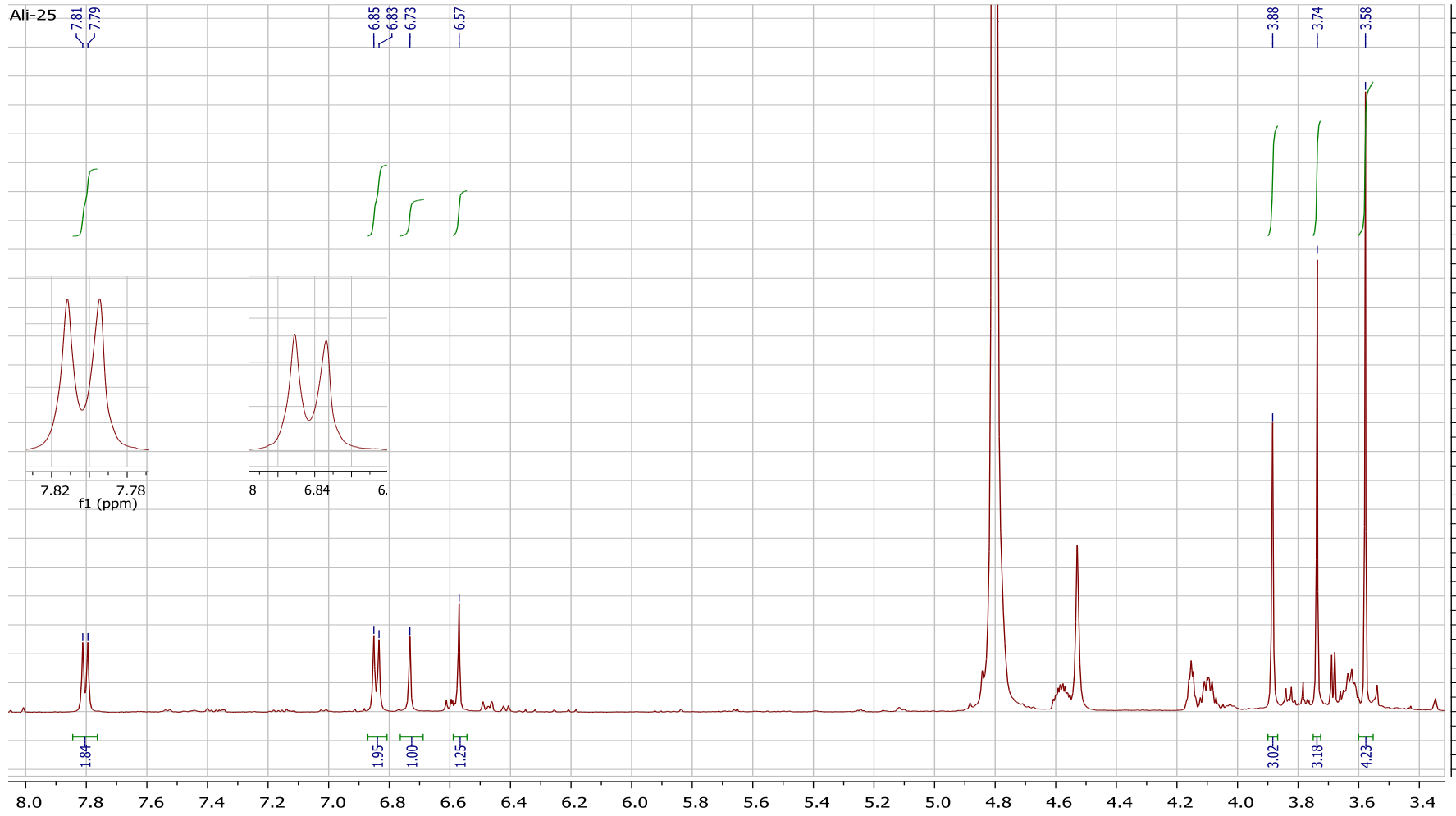
Pozisyon	H	δH ppm, J Hz
2	-	
3	H-3	6,57 (s, 1H)
4	-	
5	-	
6	-	
7	-	
8	H-8	6,73 (s, 1H)
9	-	
10	-	
1'	-	
2', 6'	H-2', H-6'	7,80 (d, J= 8.5 Hz, 2H)
3', 5'	H-3', H-5'	6,84 (d, J= 8.6 Hz, 2H)
4'	-	
	OCH ₃	3,74 (s, 3H)
	OCH ₃	3,88 (s, 3H)

CK-11 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde;

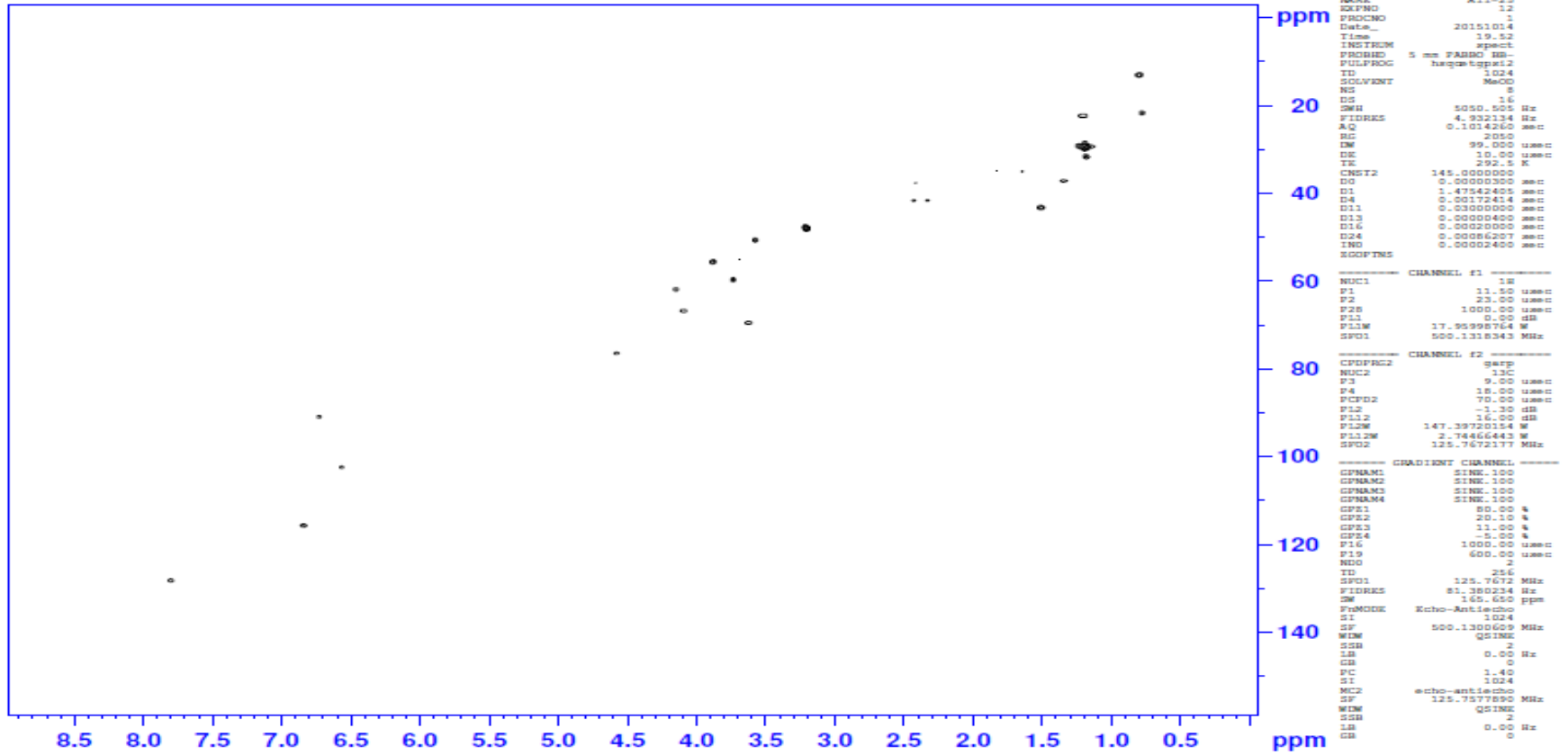
- 7,80 ve 6,84 ppm’de çıkan ve her biri 2H integral değerine sahip aşağı alanda çıkan pikler B-halkasında 1,4-disüstitüe (p-süstitüe) yapısına sahip bir flavonoit bileşiğini gösterir. Bu pikler aynı kimyasal çevreye sahip sırasıyla H-6' ve H-2' ile H-3' ve H-5' protonlarına ait olup protonlar arasındaki orto etkileşimler nedeniyle oluşan yaklaşık 8.5 Hz’lik büyük yarılmalar (H-5' ve H-6' protonlarının birbirleriyle yapmış oldukları orto etkileşim ile H-2' ve H-3' protonlarının birbirleriyle yapmış oldukları orto etkileşimler) meta etkileşimlerden kaynaklanan küçük yarılmaların (H-2' ve H-6' protonlarının birbirleriyle yapmış oldukları meta etkileşim ile H-3' ve H-5' protonlarının birbirleriyle yapmış oldukları meta etkileşimler) üzerini örttüğünden dolayı sinyaller dublet olarak gözükmüşlerdir.
- 6,57 ve 6,73 ppm’de çıkan her biri 1H integral değerine sahip pikler ayrı ayrı A halkası ile C halkası protonlarına ait sinyallerdir. Bileşiğin HSQC spektrumunda bu piklerden 6,57 ppm’deki proton pikinin 102,28 ppm’deki karbon (C-3) pikiyle, 6,73 ppm’deki proton pikinin 90,75 ppm’deki karbon (C-8) pikiyle tek bağ üzerinden C-H etkileşimi gösterdikleri görülmüştür. Dolayısıyla bu pikler sırasıyla H-3 ve H-8 protonlarına ait olmalıdırlar.
- 3,88 ve 3,74 ppm’de çıkan ve 3H integral değerine sahip sinyaller, O atomuna bağlı iki adet metil grubunun işaret etmektedir. HMBC spektrumunda üç bağ üzerinden bu protonların sırasıyla 159,13 ve 132,16 ppm’deki karbonlarla etkileştikleri görülmüştür. Dolayısıyla metoksi gruplarının sırasıyla C-7 ve C-6 karbonuna bağlı oldukları söylenebilir. Ayrıca 3,58 ppm’deki sinyalin kirlilik olduğu HMBC spektrumundan kolaylıkla anlaşılabılır. Çünkü bu protona ait sinyalin, etkileşim halinde olduğu karbon değeri (172,39 ppm) incelendiğinde, bu değerin flavonoit bileşiklerine özgü karbon sinyallerine ait olmadığı görülmektedir.
- CK-11 bileşiğine ait tüm bu verilerin değerlendirilmesi sonucunda yapının “**Sirsimaritin**” olduğu ortaya çıkarılmış olup literatürdeki değerlerle de örtüştüğü görülmüştür (Mabry ve ark., 1970; Akkal ve ark., 2003; Bicha ve ark., 2011; Alwahsh ve ark., 2015) (Tablo 36-37, Şekil 84-90).



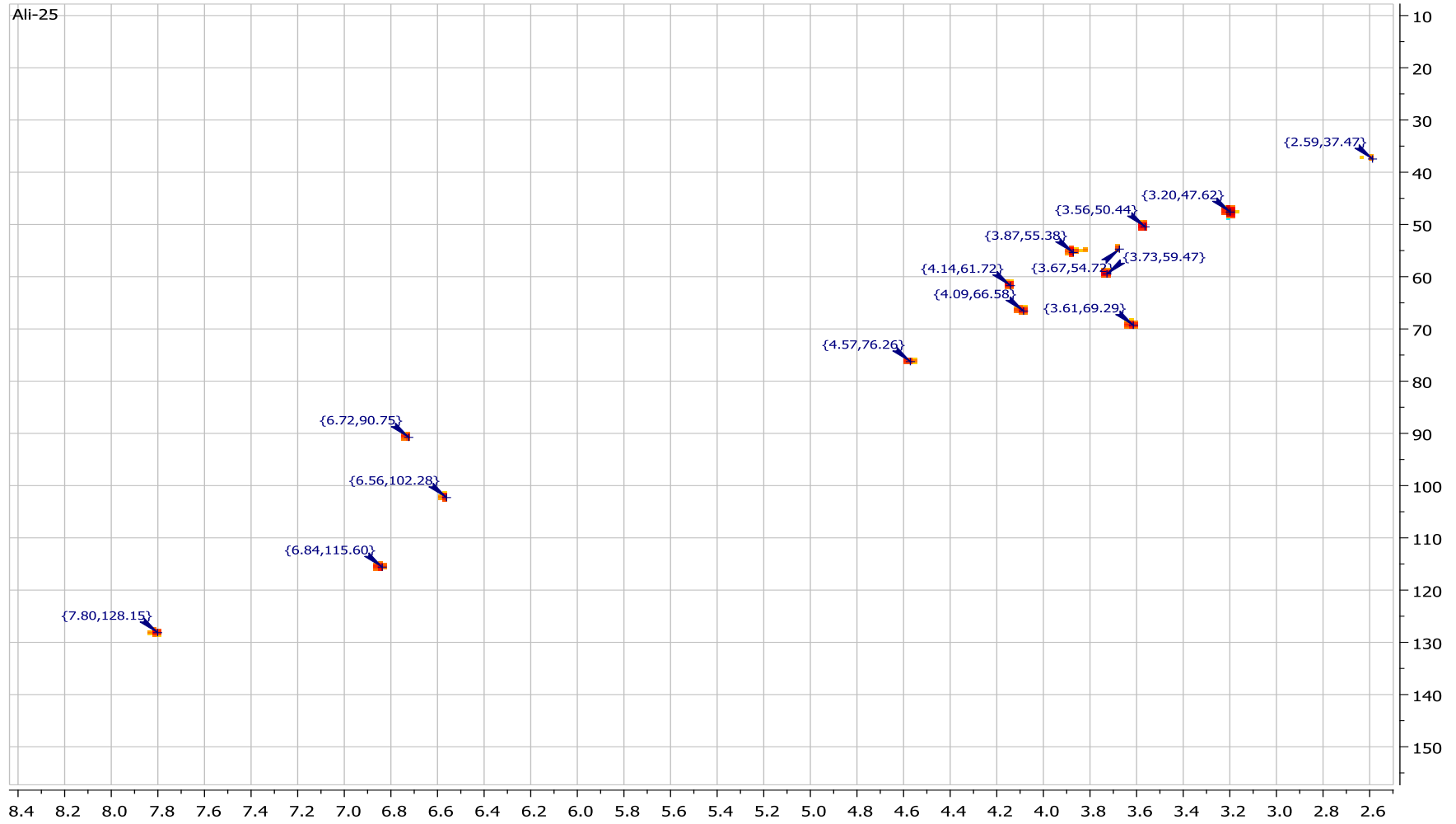
Şekil 81. CK-11 bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (500MHz, CD_3OD)



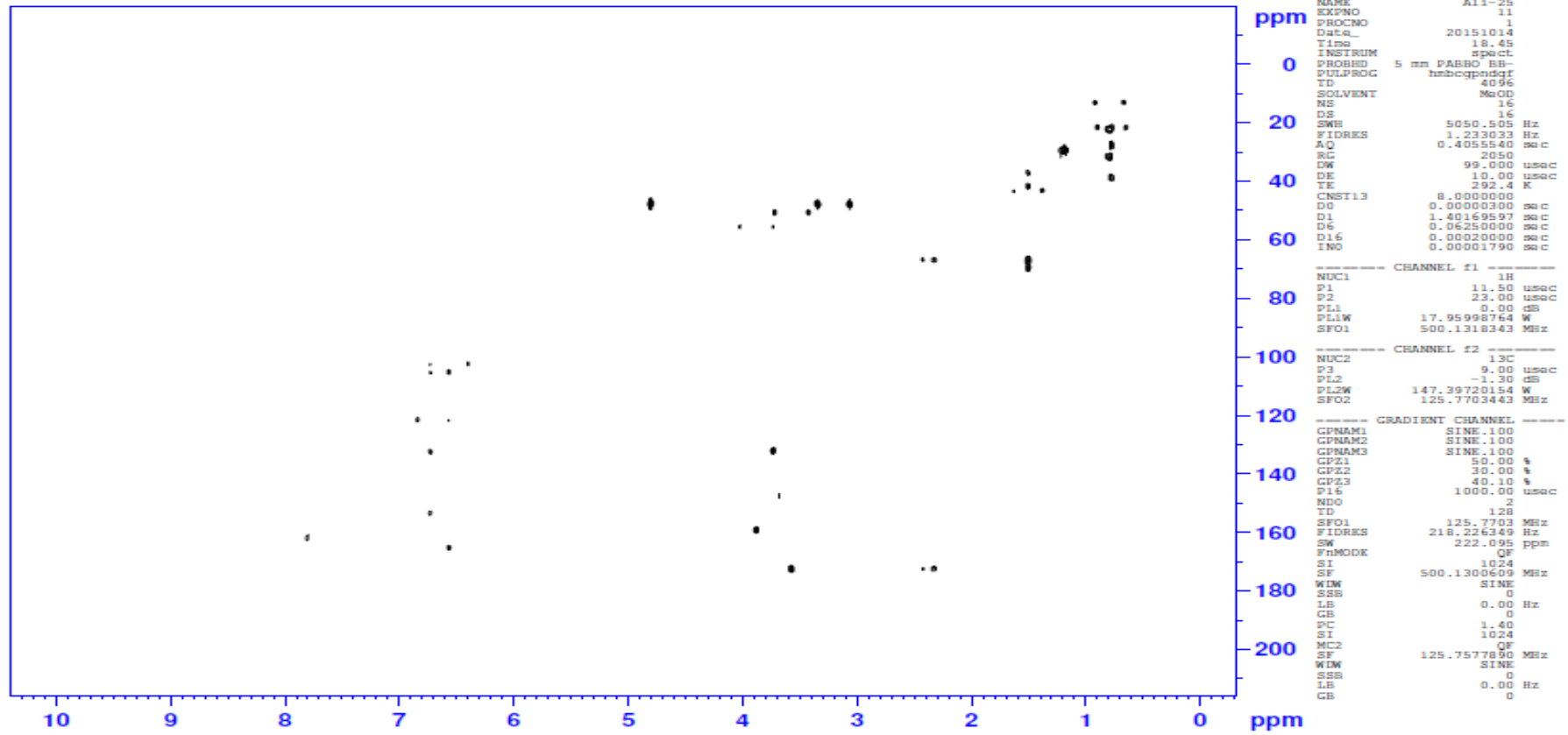
Şekil 82. MestReNova programı kullanılarak CK-11 bileşiğine ait ^1H -NMR sinyallerinin ve yarılmalarının büyütülmüş durumları (500MHz, CD_3OD)



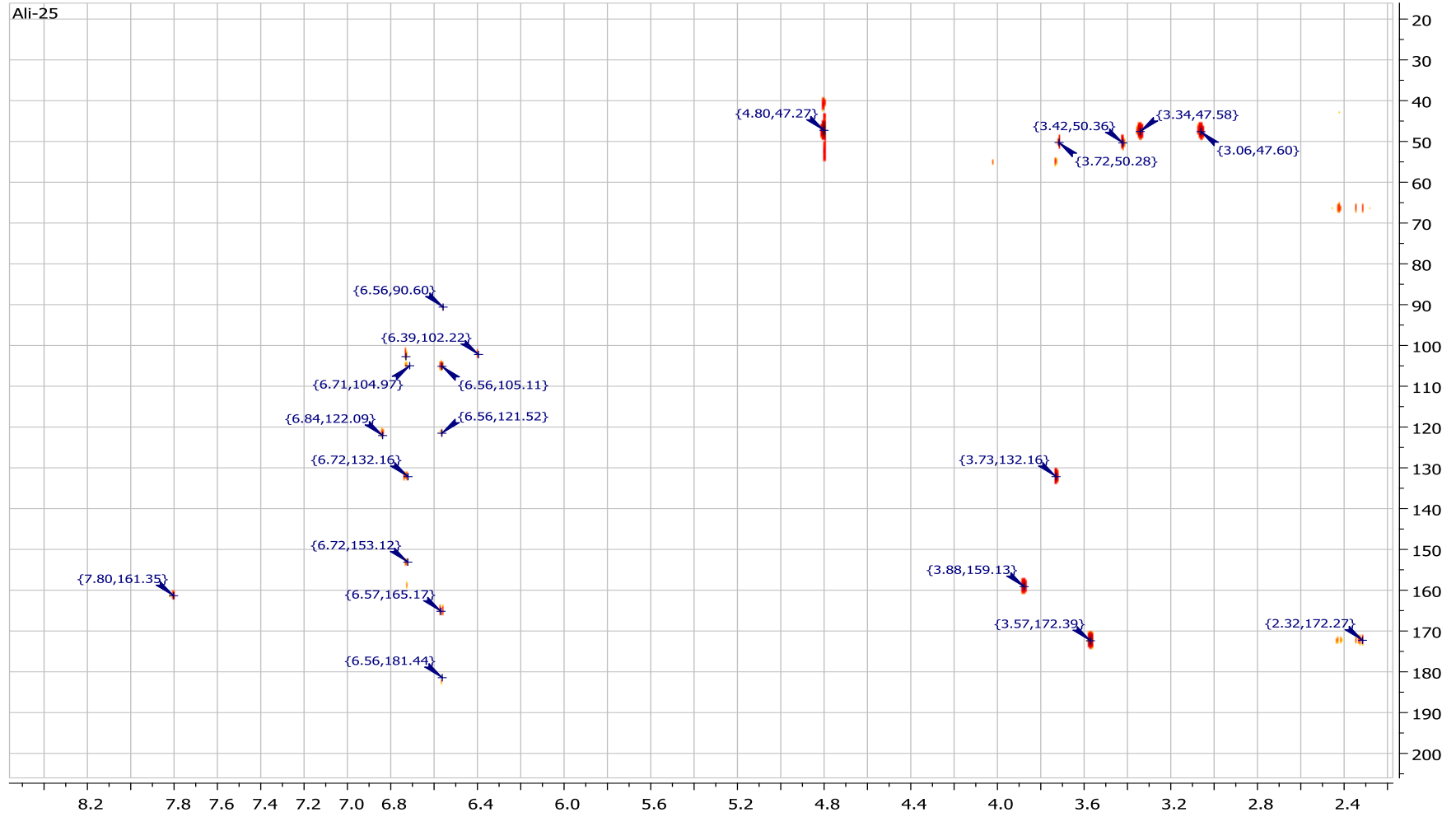
Şekil 83. CK-11 bileşiğine ait HSQC spektrumu



Şekil 84. MestReNova programı kullanılarak CK-11 bileşiğine ait HSQC spektrumundaki C-H etkileşimleri ve kimyasal kayma değerleri

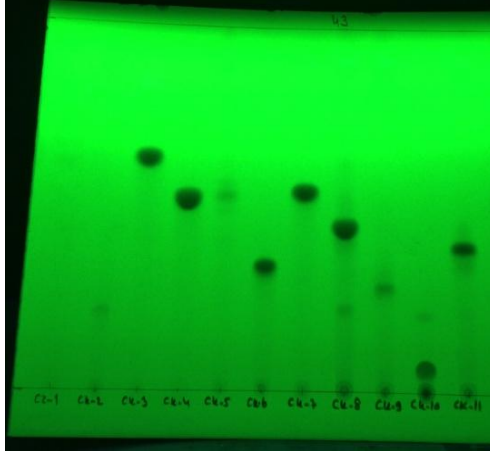


Şekil 85. CK-11 bileşiğine ait HMBC spektrumu

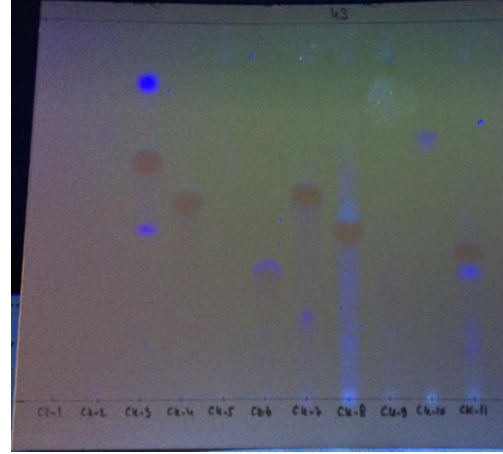


Şekil 86. MestReNova programı kullanılarak CK-11 bileşiğine ait HMBC spektrumundaki C-H etkileşimleri ve kimyasal kayma değerleri

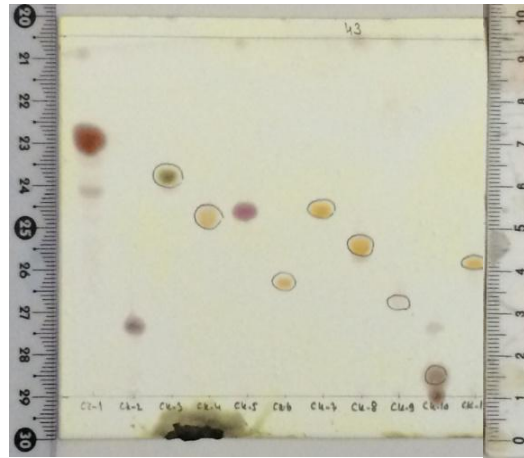
- **Maddeler:** CK-1, CK-2, CK-3, CK-4, CK-5, CK-6, CK-7, CK-8, CK-9, CK-10,CK-11 (11 adet saf madde)
- **Çözücü sistemi:** 43→Toluen:Aseton (4:1)



UV-254



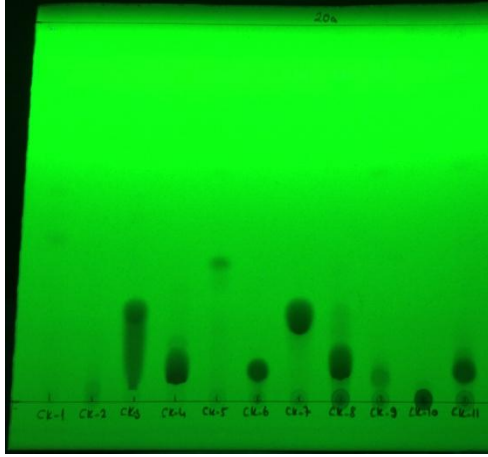
UV-366



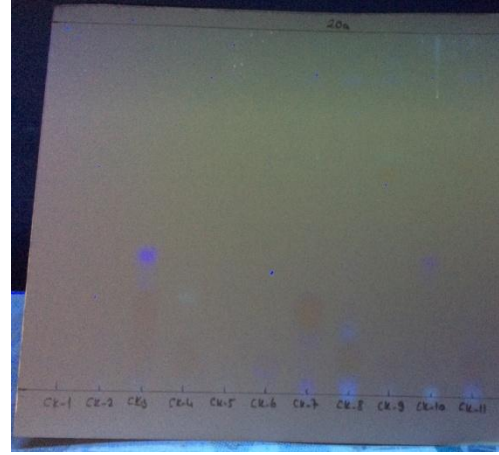
Plak seryum sülfat belirteci
püskürtüldükten sonra
100°C'de yakıldığında

Resim 19. Saflaştırılan tüm maddelerin çeşitli çözücü sistemlerindeki kromatogramları [43→Toluen:Aseton (4:1)]

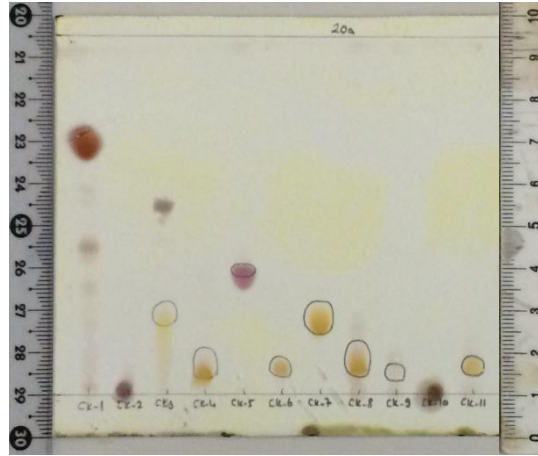
- **Maddeler:** CK-1, CK-2, CK-3, CK-4, CK-5, CK-6, CK-7, CK-8, CK-9, CK-10,CK-11 (11 adet saf madde)
- **Çözücü sistemi:** 20a→Hekzan:EA (3:1);



UV-254



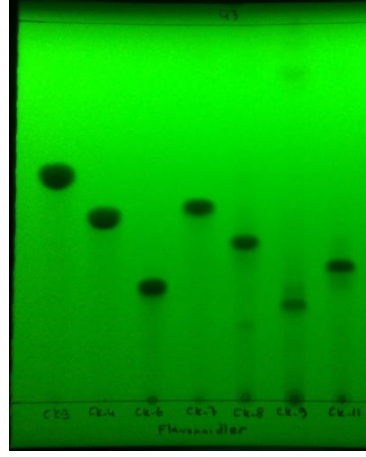
UV-366



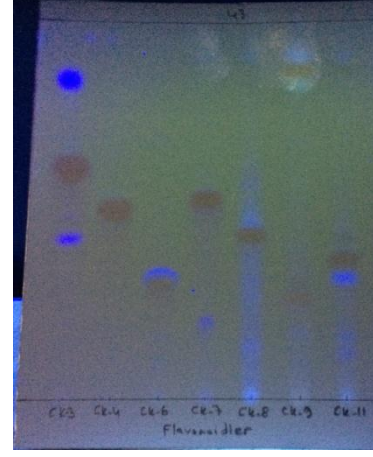
Plak seryum sülfat belirtci
püskürtüldükten sonra
100°C'de yakıldığında

Resim 20. Saflaştırılan tüm maddelerin çeşitli çözücü sistemlerindeki kromatogramları [20a→Hekzan:EA (3:1)]

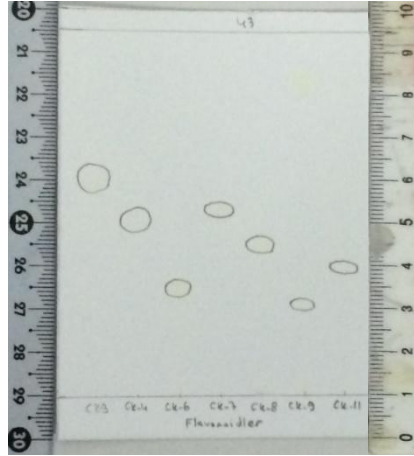
- **Maddeler:** CK-3, CK-4, CK-6, CK-7, CK-8, CK-9, CK-11
- **Çözücü sistemleri:** 43→ Toluen:Aseton (4:1)



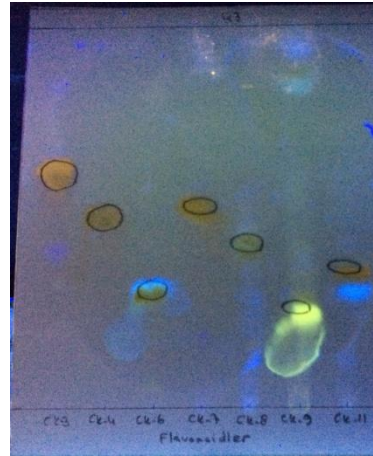
UV-254



UV-366



Gün ışığı



NA belirteci püskürtüldükten sonra UV-366 nm ışık altında

Resim 21. Saflaştırılan flavonoidlere ait kromatogramlar

6.5. Bileşiklerin Sitotoksik ve Antiproliferatif Aktivitesi

Table 38. Bileşiklerin normal ve kanserli hücre dizileri üzerine antiproliferatif aktiviteleri (IK_{50} , $\mu g/ml$)

Bileşikler	Hücre hatları			
	L-929	Hela	MCF-7	PC-3
Taraksasterol	- ^a	-	-	-
Pektolinarigenin	-	-	35,53 $\pm$ 2,70 ^b	-
Dehidromelitensin	-	-	28,95 $\pm$ 0,95	25,00 $\pm$ 0,44
3'-O-metilöpatorin	-	-	-	-
Salvigenin	-	-	-	-
Sinisin	-	-	3,25$\pm$0,03	31,53 $\pm$ 0,71
Apigenin	-	-	-	44,13 $\pm$ 0,33
Öpatorin	-	-	-	35,69 $\pm$ 0,30
Oleanolik asit	-	-	-	45,38 $\pm$ 0,42
Yaseosidin	-	-	-	-
Sirsimaritin	-	-	-	4.30$\pm$1.55

^a : $IK_{50} > 50 \mu g/ml$

^b : Sonuçlar Ortalama $\pm$ Standart sapma olarak ifade edilmiştir.

^c : Sinisin hariç tüm maddeler 5-50 $\mu g/ml$ konsantrasyon aralıklarında denenmiştir. Sinisin ise 0,25-50 $\mu g/ml$ konsantrasyonlarda denenmiştir.

7. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmanın amacı, *Centaurea kilaea* Boiss. (Asteraceae) bitkisinden biyolojik aktivite rehberliğinde antiproliferatif etkili bileşiklerin izolasyonu ve yapılarının aydınlatılmasıdır. Bu doğrultuda, bitkinin aktif ekstresinden 7 tanesi flavonoit (Apigenin, 3'-O-metilöparatorin, öparatorin, yaseosidin, salvigenin, pektolinarigenin, sirsimaritin), 2 tanesi seskiterpen lakton (Dehidromelitensin, sinisin) ve 2 tanesi de triterpen (Oleanolik asit, taraksasterol) olmak üzere toplam 11 adet bileşik izole edilmiş ve bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır.

Asteraceae familyasının endemik bir üyesi olan *C. kilaea* türü ile ilgili yapmış olduğumuz literatür taramasında dört adet çalışmaya rastlanmıştır. Bu çalışmalardan ikisi aynı ekibin içinde yer aldığı Öksüz ve ark. (1984) ile Salan ve ark. (2001) tarafından bitkinin flavonoit bileşiklerinin izolasyonu üzerine yapılmış çalışmalar olup bu çalışmalarda apigenin, 3'-O-metilöparatorin, yaseosidin, luteolin-7,3',4'-trimetil eter, pektolinarigenin ve salvigenin izole edilmiştir. Diğer iki çalışma tarafımızdan yapılmış olup, bu çalışmalardan biri bitkinin uçucu yağının analizi diğeri ise çeşitli ekstrelerinin antioksidan aktiviteleriyle ilgili olan çalışmalardır (Şen ve ark., 2013; Polatoğlu ve ark.,2014).

Öparatorin, dehidromelitensin, sinisin, oleanolik asit, taraksasterol ve sirsimaritin bileşikleri *C. kilaea* bitkisinden ilk kez bu çalışmayla bulunmuşlardır. Bu çalışmada izole edilen tüm maddelerin diğer *Centaurea* türlerinde bulunup bulunmadığına dair detaylı bilgiler şu şekildedir:

İzole edilen maddelerden flavon iskeletine sahip “**Apigenin**” bileşiği daha önce *C. affinis* (Janac'kovic' ve ark., 2004), *C. alexanderina* (Kubacey ve ark., 2012), *C. alexandrina* (Ismail ve ark.,1986), *C. amanicola* (Isik ve Oksuz, 2000), *C. araneosa* (Farrag ve ark., 1993), *C. arenaria* (Csapi ve ark., 2010), *C. aspera* var. *stenophylla* (Picher ve ark., 1984), *C. calcitrapa* (Kitouni ve ark., 2015), *C. collina* (Fernandez ve ark., 1989), *C. cyanus* (Litvinenko ve Bubenchikova, 1988; Tan ve ark., 2008), *C. depressa* (Demir ve ark.,2009a; Demir ve ark.,2009b), *C. derwentana* (Tessević ve ark., 1998), *C. furfuracea* (Akkal ve ark., 2003), *C. galicicae* (Tešević ve ark., 2014), *C. glomerata* (Toumy ve ark., 2011), *C. horrida* (Flamini ve ark., 2002), *C.iberica*

(Ulusoylu ve Gürkan, 2004), *C. inermis* (Öksüz ve ark., 1984), *C. jacea* (Forgo ve ark., 2012), *C. kilaea* (Öksüz ve ark., 1984), *C. macrocephala* (Mishio ve ark., 2015), *C. maroccana* (Bentamene ve ark., 2007; Bicha ve ark., 2011), *C. moesiaca* (Trendafilova ve ark., 2007), *C. nervosa* (Christensen ve Lam, 1991), *C. nicaeensis* var. *walliana* (Hammoud ve ark., 2012), *C. omphalotricha* (Kolli ve ark., 2012), *C. orphanidea* (Gousiadou ve Skaltsa, 2003), *C. pallescens* (Ali ve ark., 1987), *C. pannonica* (Milošević-Ifantis ve ark., 2012; Milošević-Ifantis ve ark., 2013), *C. pichleri* subsp. *pichleri* (Putun ve Putun, 1990), *C. phrygia* (Christensen ve Lam, 1991), *C. raphanina* subsp. *mixta* (Panagouleas ve ark., 2003), *C. repens* (Zheng ve ark., 2004), *C. rupestotilis* (Mishio ve ark., 2015), *C. schischkinii* (Shoeb ve ark., 2005), *C. scoparia* (Youssef ve Frahm, 1995), *C. soskae* (Tešević ve ark., 2014), *C. sphaerocephala* (Bentamene ve ark., 2008), *C. suaveolens* (Mishio ve ark., 2015), *C. tomorosii* (Tešević ve ark., 2014), *C. tougourensis* (Nacer ve ark., 2006), *C. triumfettii* (Ulusoylu ve Gürkan, 2004), *C. urvillei* (Ulubelen ve Öksüz, 1982; Ulubelen ve ark., 2012), *C. urvillei* subsp. *urvillei* (Putun ve Ozcan, 1992; Gülcemal ve ark., 2009; Gülcemal ve ark., 2010), *C. virgata* (Öksüz ve ark., 1984), *C. zuccariniana* (C'iric' ve ark., 2012) türleri olmak üzere toplam 46 farklı *Centaurea* türünden izole edilmiştir.

Polimetoksilli bir flavon olan “**3'-O-metilöpatorin**” bileşiği ise önceden *C. aggregata* (Zapesochnay ve ark., 1977), *C. affinis* (Janac'kovic' ve ark., 2004), *C. arenaria* (Csapi ve ark., 2010), *C. bruguierana* (Rustaiyan ve ark., 1982), *C. bruguierana* (Sönmez ve ark., 1995), *C. cadmea* (Karamenderes ve ark., 2007), *C. cineraria* subsp. *umbrosa* (Bruno ve Herz, 1988), *C. cuneifolia* (Salan ve Oksuz, 1999), *C. diffusa* (Fortuna ve ark., 2002), *C. foucauldiana* (Bensouici ve ark., 2012), *C. galicicae* (Tešević ve ark., 2014), *C. granata* (Medjroubi ve ark., 1998), *C. grisebachii* subsp. *grisebachii* (Djeddi ve ark., 2008a; Djeddi ve ark., 2008b), *C. kilaea* (Öksüz ve ark., 1984; Salan ve ark., 2001), *C. napifolia* (Akkal ve ark., 2003), *C. paniculata* subsp. *castellana* (Bruno ve ark., 2002), *C. parviflora* (Belkacem ve ark., 2014), *C. phyllocephala* (Lazari ve ark., 2008), *C. pullata* (Djeddi ve ark., 2008), *C. pseudomaculosa* (Zapesochnay ve ark., 1977; Adekenov ve ark., 1986; Donbaeva ve ark., 2005), *C. rothmalerana* (Santos ve ark., 1992), *C. soskae* (Tešević ve ark., 2014), *C. sulphurea* (Kabouche ve ark., 2011), *C. thessala* subsp. *drakiensis*

(Georgiadou ve ark., 2000), *C. tomorosii* (Tešević ve ark., 2014), *C. tougourensis* (Nacer ve ark., 2006) türleri olmak üzere toplam 26 farklı *Centaurea* türünden izole edilmiştir.

“**Öpatorin**” bileşiğini ise *C. affinis* (Janac’kovic’ ve ark., 2004), *C. aggregata* (Zapesochnay ve ark.,1977), *C. arenaria* (Csapi ve ark., 2010), *C. cadmea* (Karamenderes ve ark., 2007), *C. calcitrapa* (Kitouni ve ark., 2015), *C. cariensis* (Halfon ve ark., 1989), *C. cuneifolia* (Oksuz ve ark.,1988), *C. galicicae* (Tešević ve ark., 2014), *C. granata* (Medjroubi ve ark., 1998), *C. grisebachii* subsp. *grisebachii* (Djeddi ve ark., 2008b), *C. inermis* (Öksüz ve ark., 1984), *C. jacea* (Forgo ve ark., 2012), *C. parviflora* (Belkacem ve ark., 2014), *C. phyllocephala* (Lazari ve ark., 2008), *C. soskai* (Tešević ve ark., 2014), *C. thessala* subsp. *drakiensis* (Georgiadou ve ark., 2000), *C. tomorosii* (Tešević ve ark., 2014), *C. virgata* (Öksüz ve ark., 1984) olmak üzere 18 farklı *Centaurea* türünün de taşıdığı önceki çalışmalarda rapor edilmiştir.

“**Yaseosidin**” bileşiğinin *C. alexanderina* (Kubacey ve ark., 2012), *C. alexandrina* (Amer ve ark., 1984; Ismail ve ark.,1986), *C. arguta* (Gadeschi ve ark., 1989), *C. bruguierana* (Sönmez ve ark.,1995), *C. calcitrapa* (Kitouni ve ark., 2015), *C. cineraria* subsp. *umbrosa* (Bruno ve Herz, 1988), *C. cuneifolia* (Oksuz ve ark.,1988; Salan ve Oksuz, 1999), *C. furfuracea* (Fakhfakh ve ark.,2005), *C. foucauldiana* (Bensouici ve ark., 2012), *C. grisebachii* subsp. *grisebachii* (Djeddi ve ark., 2007; Djeddi ve ark., 2008b), *C. hierapolitana* (Karamenderes ve ark., 2007), *C. inermis* (Öksüz ve ark., 1984), *C. kilaea* (Öksüz ve ark., 1984; Salan ve ark., 2001), *C. malacitana* (Barrero ve ark., 1988), *C. nicaeensis* var. *walliana* (Hammoud ve ark., 2012), *C. pallescens* (Ali ve ark., 1987), *C. parviflora* (Belkacem ve ark., 2014), *C. phyllocephala* (Twaij ve ark., 1983; Kery ve ark., 1985), *C. pullata* (Medjroubi ve ark., 2005), *C. rothmalerana* (Santos ve ark., 1992), *C. ruthenica* (Mishio ve ark., 2006), *C. senegalensis* (Aqil ve ark., 1998), *C. sulphurea* (Kabouche ve ark., 2011), *C. thessala* subsp. *drakiensis* (Georgiadou ve ark., 2000), *C. tougourensis* (Nacer ve ark., 2006), *C. virgata* (Öksüz ve ark., 1984) olmak üzere toplam 26 farklı *Centaurea* türünde bulunduğu önceki çalışmalarda tespit edilmiştir.

Salan ve ark. (2001) tarafından yapılan çalışmayla *C. kilaea* türünde de tespit edilen “**Salvigenin**” bileşiğinin varlığı ayrıca *C. affinis* (Janac’kovic’ ve ark., 2004), *C. cineraria* subsp. *umbrosa* (Bruno ve Herz, 1988), *C. cuneifolia* (Oksuz ve ark., 1988; Salan ve Oksuz, 1999), *C. galicicae* (Tešević ve ark., 2014), *C. grisebachii* subsp. *grisebachii* (Djeddi ve ark., 2007; Djeddi ve ark., 2008b), *C. iberica* (Ulusoylu, 2004), *C. omphalodes* (Khalfallah ve ark., 2012), *C. ornata* (Navarro ve ark., 1990), *C. pseudomaculosa* (Donbaeva ve ark., 2005), *C. scoparia* (Youssef ve Frahm, 1995), *C. sinaica* (Al-Easa ve ark., 1992), *C. soskae* (Tešević ve ark., 2014), *C. triumphettii* (Ulusoylu, 2004), *C. tomorosii* (Tešević ve ark., 2014), *C. urvillei* (Ulubelen ve Öksüz, 1982; Ulubelen ve ark., 2012), *C. urvillei* subsp. *urvillei* (Putun ve Ozcan, 1992), *C. zuccariniana* (C’iric’ ve ark., 2012) türleri olmak üzere toplam 17 farklı *Centaurea* türünde bulunmuştur.

“**Pektolinarigenin**” bileşiği *C. kilaea*’da dahil olmak üzere 9 farklı *Centaurea* türünde önceden yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Bu türler *C. alexandrina* (Mosharrafa ve ark., 1994), *C. bruguierana* (Sönmez ve ark., 1995), *C. cariensis* (Halfon ve ark., 1989), *C. collina* (Fernandez ve ark., 1989), *C. kilaea* (Salan ve ark., 2001), *C. salonitana* (Salan ve ark., 2001), *C. moesiaca* (Trendafilova ve ark., 2007), *C. ornata* subsp. *ornata* (Bastos ve ark., 1994), *C. urvillei* subsp. *urvillei* (Putun ve Ozcan, 1992)’dir.

İlk kez *C. kilaea* türünde bu çalışmayla ortaya çıkarılan elemanolit tip bir seskiterpen lakton olan “**Dehidromelitensin**” bileşiği daha önceden *C. aegialophila* (Bruno ve ark., 2001), *C. aspera* subsp. *stenophylla* (Picher ve ark., 1984; Marco ve ark., 2005), *C. bruguierana* (Sönmez ve ark., 1995), *C. cineraria* subsp. *busambarensis* (Bruno ve ark., 1998), *C. cuneifolia* (Salan ve Oksuz, 1999), *C. grisebachii* subsp. *grisebachii* (Djeddi ve ark., 2007; Djeddi ve ark., 2008b), *C. malacitana* (Barrero ve ark., 1988), *C. maroccana* (Bicha ve ark., 2013), *C. napifolia* (Bruno ve ark., 1995), *C. salonitana* (Salan ve Oksuz, 2003), *C. zuccariniana* (C’iric’ ve ark., 2012) isimli 11 farklı *Centaurea* türünden izole edilmiştir.

Çoğu *Centaurea* türünde rastlanan ve *C. kilaea* türünde de bu çalışmayla ilk kez ortaya çıkarılan germakranolit tip bir seskiterpen lakton olan “**Sinisin**” bileşiğinin *C. aegialophila* (Bruno ve ark., 2001), *C. affinis* (Janac’kovic’ ve ark., 2004; Tesevic ve

ark., 2007), *C. alba* (Fernandez ve ark., 1995), *C. alexandrina* (Ismail ve ark.,1986), *C. araneosa* (Farrag ve ark., 1993), *C. arenaria* (Tesevic ve ark., 2007; Csapi ve ark., 2010), *C. aspera* subsp. *aspera* (Geppert ve ark.,1983), *C. aspera* subsp. *stenophylla* (Marco ve ark., 2005), *C. attica* subsp. *attica* (Skaltsa ve ark., 1999), *C. bombycina* (Barrero ve ark., 2000), *C. bruguieriana* (Rustaiyan ve ark., 1982), *C. bruguierana* (Harraz ve ark., 1994; Sönmez ve ark., 1995), *C. calcitrata* (Gonzalez ve ark., 1978; Geppert ve ark.,1983; Jakupovic ve ark., 1986; Marco ve ark., 1992; Kitouni ve ark., 2015), *C. calolepis* (Baykan ve ark., 2011), *C. cineraria* subsp. *busambarensis* (Bruno ve ark., 1998), *C. cineraria* subsp. *umbrosa* (Bruno ve Herz, 1988), *C. crocodylium* (Horoszkiewicz-Hassan ve Nowak, 2001; Nowak ve ark., 2011), *C. cuneifolia* (Salan ve Oksuz, 1999; Tesevic ve ark., 2007), *C. derventana* (Tesević ve ark., 1998; Janačković ve ark., 2008), *C. deusta* (Karioti ve ark., 2002), *C. diffusa* (Milkova ve ark., 1993; Fortuna ve ark., 2002; Skliar ve ark., 2005; Bach ve ark., 2011), *C. eriophora* (Geppert ve ark.,1983), *C. eryngioides* (Sarg ve ark., 1989), *C. foucauldiana* (Bensouici ve ark., 2012), *C. galicicae* (Tešević ve ark., 2014), *C. glaberima* (Tesevic ve ark., 2007), *C. granatensis* (Barrero ve ark., 2000), *C. grisebachii* subsp. *grisebachii* (Djeddi ve ark., 2007; Djeddi ve ark., 2008b), *C. iberica* (Sham'yanov ve ark., 1998), *C. jacea* (Forgo ve ark., 2012), *C. lippii* (Mezache ve ark., 2010), *C. maculosa* (Kelsey ve Locken, 1987; Locken ve Kelsey, 1987; Landau ve ark., 1994), *C. malacitana* (Barrero ve ark., 1997; Barrero ve ark., 1988), *C. maroccana* (Barrero ve ark., 2000; Bentamene ve ark., 2007), *C. moesiaca* (Trendafilova ve ark., 2007), *C. monticola* (Barrero ve ark., 2000), *C. napifolia* (Bruno ve ark., 1995; Rosselli ve ark., 2003), *C. nicaensis* (Bruno ve ark., 1996), *C. orphanidea* (Gousiadou ve Skaltsa, 2003), *C. pallescens* (Ali ve ark., 1987), *C. paniculata* subsp. *castellana* (Bruno ve ark., 2002), *C. parviflora* (Belkacem ve ark., 2014), *C. paui* (Cardona ve ark., 1997), *C. pseudomaculosa* (Adekenov ve ark., 1986), *C. pumilio* (El-Masry ve ark., 1984), *C. raphanina* subsp. *mixta* (Panagouleas ve ark., 2003), *C. rocheliana* (Geppert ve ark.,1983), *C. rothmalerana* (Santos ve ark., 1995), *C. soskae* (Tešević ve ark., 2014), *C. sphaerocephala* (Rosselli ve ark., 2003), *C. sphaerocephala* subsp. *lusitanica* (Geppert ve ark.,1983), *C. spinosa* (Saroglou ve ark., 2005), *C. splendens* (Tesevic ve ark., 2007), *C. stoebe* (Huneck ve ark., 1986; Tesevic ve ark., 2007), *C. sulphurea* (Geppert ve ark.,1983; Barrero ve

ark., 2000), *C. thessala* subsp. *drakiensis* (Skaltsa ve ark., 1999; Georgiadou ve ark., 2000), *C. triumfettii* (Ulusoylu, 2004), *C. tomorosii* (Tešević ve ark., 2014), *C. tougourensis* (Nacer ve ark., 2012), *C. vallesiaca* (Geppert ve ark., 1983; Landau ve ark., 1994), *C. zuccariniana* (Koukoulitsa ve ark., 2002; Ćiric ve ark., 2012) olmak üzere 58 farklı *Centaurea* türünde de bulunduğu önceki çalışmalarda rapor edilmiştir.

Pentasiklik triterpenlerden olan oleanan grubundan “**Oleanolik asit**” ile ursan grubundan “**Taraksasterol**” bileşiklerinin *C. kilaea* türünde varlıkları ilk kez bu çalışmayla ortaya konmakla beraber daha önce farklı *Centaurea* türlerinden çeşitli araştırmacılar tarafından izole edilmişlerdir. Oleanolik asit önceki çalışmalarda sadece *C. cuneifolia* (Oksuz ve ark., 1988) türünde bulunurken ikinci kez bu çalışmada *C. kilaea* bitkisinde tarafımızdan bulunmuştur. Taraksasterol bileşiğinin ise *C. aegyptica* (El Dahmy ve ark., 1985), *C. aspera* subsp. *stenophylla* (Picher ve ark., 1985), *C. diffusa* (Milkova ve ark., 1986; Milkova ve ark., 1993), *C. dimorpha* (Damak ve ark., 2000), *C. furfuracea* (Fakhfakh ve Damak, 2001), *C. grisebachii* subsp. *grisebachii* (Djeddi ve ark., 2008b), *C. omphalotricha* (Mouffok ve ark., 2012), *C. paniculata* subsp. *castellana* (Bruno ve ark., 2002), *C. persica* (Sanz ve ark., 1990), *C. pseudomaculosa* (Adekenov ve ark., 1986), *C. regia* (Ulubelen ve ark., 1988), *C. repens* (Jakupovic ve ark., 1986), *C. scoparius* (Dawidar ve ark., 1989), *C. solstitialis* (Gonzalez ve ark., 1983) olmak üzere 14 farklı *Centaurea* türünde bulunduğu rapor edilmiştir.

C. kilaea türünden ilk kez bu çalışmayla izole edilen “**Sirsimaritin**” bileşiği daha önce *C. alexandrina* (Mosharafa ve ark. 1994), *C. araneosa* (Farrag ve ark., 1993), *C. bruguierana* (Harraz ve ark., 1994), *C. diffusa* (Fortuna ve ark., 2002), *C. furfuracea* (Akkal ve ark., 2003), *C. kotschy* var. *kotschy* (Öksüz ve Putun, 1987), *C. maroccana* (Bicha ve ark., 2011), *C. napifolia* (Akkal ve ark., 2003), *C. omphalodes* (Khalfallah ve ark., 2012), *C. orphanidea* (Gousiadou ve Skaltsa, 2003), *C. paniculata* subsp. *castellana* (Bruno ve ark., 2002), *C. pichleri* Boiss subsp. *pichleri* (Putun ve Putun, 1990), *C. scoparia* (Youssef ve Frahm, 1995), *C. urvillei* (Ulubelen ve Öksüz, 1983), *C. tomorosii* (Tesevic ve ark., 2014), *C. zuccariniana* (Ćiric ve ark., 2012) olmak üzere 16 farklı *Centaurea* türünde bulunduğu rapor edilmiştir.

L-929 normal hücre hattı üzerinde maddelerin sitotoksik aktivitesi incelendiğinde maddelerin $İK_{50}$ değerlerinin $50 \mu\text{g/ml}$ 'nin üzerinde olması nedeniyle (Tüm hücreler arasında en aktif gözükten Sinisin bileşiğinin $İK_{50}$ değeri bile $51,64 \mu\text{g/ml}$ bulunmuştur) hiç birisinin sitotoksik etkiye sahip olmadığı görülmüştür (Tablo 35).

Hela hücre hattına karşı tüm maddeler en yüksek konsantrasyon olan $50 \mu\text{g/ml}$ konsantrasyonda bile zayıf antiproliferatif etki göstermişlerdir. Bu maddeler içerisinde, Sinisin bileşiği bu konsantrasyonda Hela hücrelerinin proliferasyonunu ancak $\% 34,71 \pm 3,73$ oranında engelleyerek en yüksek oranda yüzdeye sahip bulunmuştur (Tablo 35).

MCF-7 hücre hattına karşı, Sinisin bileşiği $3,25 \mu\text{g/ml}$ 'lik $İK_{50}$ değeriyle oldukça güçlü bir antikanser aktivite gösterirken, aynı hücre hattına karşı Dehidromelitensin, pektolinarigenin bileşikler de sırasıyla $28,95$ ve $35,53 \mu\text{g/ml}$ 'lik değerleriyle orta derecede antikanser aktivite göstermişlerdir. Bu çalışmada elde edilen iki seskiterpen lakton da (Dehidromelitensin ve sinisin) aktif bulunurken, elde edilen yedi adet flavonoit içerisinde sadece pektolinarigenin'in aktif çıktığı görülmektedir (Tablo 35). Sinisin bileşiğinin daha önceki çalışmalarda, MCF-7 ($4,2 \mu\text{M}$ veya $1,59 \mu\text{g/ml}$ bir başka çalışmada $16,84 \mu\text{M}$ veya $6,37 \mu\text{g/ml}$) kanser dizileri üzerine aktif olduğu bulunmuş olup bu çalışmayla da bu aktivitesi doğrulanmıştır (Bruno ve ark., 2005; Csapi ve ark., 2010). Dehidromelitensin ile pektolinarigenin'in, MCF-7 üzerine etkileri ise ilk kez bu çalışmayla ortaya konulmuştur.

PC-3 kanserli hücre hattına karşı ise Sirsimaritin $4,30 \mu\text{g/ml}$ 'lik $İK_{50}$ değeriyle oldukça güçlü bir antikanser aktivite göstermiştir. Dehidromelitensin, sinisin, öpatorin, apigenin ve oleanolik asit maddelerinin ise sırasıyla 25 ; $31,53$; $35,69$; $44,13$; $45,38 \mu\text{g/ml}$ 'lik değerleriyle orta düzeyde antitümör aktiviteye sahip oldukları bulunmuştur. Pentasiklik bir triterpen bileşik olan oleanolik asit, en düşük aktiviteye sahip olmasının yanında sadece bu hücre hattı üzerinde aktivite gösteren terpenik bileşik olmuştur (Tablo 35). Önemli derecede aktif çıkan Sirsimaritin bileşiğinin PC-3 hücre hattına karşı etkisi ilk kez bu çalışmayla ortaya çıkarılmıştır. Sinisin bileşiğinin daha önceki çalışmalarda PC-3 ($2,6 \mu\text{M}$ veya $0,98 \mu\text{g/ml}$) kanser dizileri üzerine aktif olduğu bulunmuş olup bu çalışmayla da bu aktivitesi doğrulanmıştır

(Bruno ve ark., 2005). Apigenin bileşiği ise bu çalışmamızda PC-3 kanser hattı üzerinde düşük aktivite göstermesine rağmen apigenin'in prostat kanseri üzerinde etkisine dair bir çok moleküler düzeyde çalışmalara literatürde rastlanmıştır. Bu çalışmalardan birinde apigenin'in umut verici bir kemoterapötik ajan olarak bu kanser türüne karşı geliştirilebileceği öne sürülmüştür (Gupta ve ark., 2001). Öpatorin de apigenine benzer şekilde PC-3 kanser hattı üzerinde düşük aktivite göstermesine rağmen önceki bir çalışmada organotipik 3D prostat kanser hücre kültürü modeli üzerinde antiproliferatif etkisi araştırılmış ve kanser hücrelerinin gelişimini baskıladığı ortaya konulmuştur. Ayrıca bu hücrelerde apoptozis sıklığını da artırdığı görülmüştür (Salmela ve ark., 2012). Oleanolik asit ise bu çalışmada her ne kadar prostat kanser hücrelerine karşı düşük aktivite göstermişse de bu molekülün prostat kanseri üzerinde moleküler düzeyde etkileri ortaya konmuştur. Lui ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada, hücrelerdeki metabolik uyarımı başlatan en önemli kinaz proteinlerinden biri olan AMP-aktifli protein kinaz (AMPK) üzerinde bileşiğin, AMPK aktivasyonunu uyarak kanserli hücrelerdeki metabolik düzeni değiştirdiği dolayısıyla kanserli hücrelerin proliferasyonunu ve koloni oluşumunu azalttığını ortaya çıkarmışlardır (Liu ve ark.,2014). Dehidromelitensin'in, PC-3 kanserli hücre hattı üzerine etkisi ise bu çalışmayla ilk kez açığa çıkarılmıştır.

Sonuç olarak aktif çıkan Apigenin, dehidromelitensin, oleanolik asit, öpatorin, pektolinarigenin, sinisin, sirsimaritin bileşiklerinin, doza bağımlı olarak aktivite göstermelerinin yanında normal hücre hattından ziyade kanserli hücre hatlarına karşı seçicilik gösterdikleri de görülmektedir. Ayrıca dehidromelitensin ve sinisin bileşikleri MCF-7 ve PC-3'e karşı (özellikle Sinisin bileşiği MCF-7'ye karşı yüksek oranda); pektolinarigenin bileşiği MCF-7'ye karşı; Apigenin, oleanolik asit, öpatorin ve sirsimaritin bileşikleri ise PC-3'e karşı (özellikle Sirsimaritin bileşiği PC-3'e karşı yüksek oranda) seçicilik göstermiştir. Özellikle bu çalışmada en aktif çıkan Sinisin bileşiğinin yanında orta derecede aktivite gösteren maddeler içerisinde en yüksek $İK_{50}$ değerine sahip Dehidromelitensin'in seskiterpen lakton sınıfına ait bileşikler olması da dikkat çeken bir başka noktadır. Seskiterpen laktonların iyi bir antikanser ajanlar oldukları bilinmektedir. Hatta birkaç madde üzerinde (tapsigargin, artemisinin, partenolit) klinik denemeler olduğuna dair literatürde bilgilere

rastlanmıştır (Ghantous ve ark., 2010). Önceki araştırmalarda seskiterpen laktonların sitotoksik ve proapoptotik etkilerinde α -metilen- γ -lakton halkalarının önemli bir rol oynadığına dair önemli bilgiler bulunmuştur. α -metilen- γ -lakton halkanın, tiyol kalıntıları gibi biyolojik nükleofillerle Michael tip katılma aracılığıyla reaksiyona girerek bu etkilerini gerçekleştirdikleri ileri sürülmüştür (Chicca ve ark., 2011; Ghantous ve ark., 2010). Bu araştırmamızda izole ettiğimiz iki seskiterpen laktonun da (Dehidromelitensin, sinisin) kanserli hücre hatlarına karşı etkisinin yapılarında taşıdıkları α -metilen- γ -lakton halkalarından kaynaklandığı düşünülebilir.

C. kilaea türünün antiproliferatif aktivite gösteren kloroform ekstresinin aktiviteden sorumlu bileşikleri ilk kez bu çalışmayla ortaya çıkarılmıştır. Amerika Ulusal Kanseri Enstitüsü (NCI) tarafından kanserli hücre hatları üzerinde 4 $\mu\text{g/ml}$ değerine eşit veya bu değerden daha küçük IK_{50} değerine sahip bileşiklerin potansiyel antikanser ilaçlar olabileceği ileri sürülmüştür (Alejandre-García ve ark., 2015). Bu nedenle, Sinisin bileşiğinin meme kanserine karşı ve ilk kez aktivitesi bu çalışmayla ortaya konulmuş olan Sirsimaritin bileşiğinin ise prostat kanserine karşı potansiyel bir antikanser ilaç adayı olabilecekleri görülmektedir. Ayrıca sinisin ve sirsimaritinle birlikte diğer tüm maddelerin farklı tipte kanser hücre hatları üzerinde de aktivitelerinin araştırılmasına anabilim dalımızda devam edilecektir.

8. KAYNAKLAR

Adekenov SM, Kadirberlina GM, Sadykova VI, Kupriyanova TI., Kagarlitskii AD. Biologically-active compounds of *Centaurea pseudomaculosa*. Izvestiya Akademii Nauk Kazakhskoi SSR, Seriya Khimicheskaya, 1986; 3: 65-69.

Ahmed SA, Kamel EM. Cytotoxic activities of flavonoids from *Centaurea scoparia*. Sci World J. 2014; 2014: 1-7.

Akçalı A. Araştırmalarda tanımlanmış hücre hatlarının kullanılmasının önemi. Türk Onkoloji Dergisi. 2010; 25: 119-123.

Akkal S, Benayache F, Medjroubi K, Tillequin F. Flavonol glycosides from *Centaurea furfuracea*. Antiplasmodial and cytotoxic activities. Chem Nat Compd. 2007; 43: 319-320.

Akkal S, Benayache F, Bentamene A, Medjroubi K, Seguin E, Tillequin F. Flavonoid aglycones from *Centaurea napifolia*. Chem Nat Compd. 2003; 39: 219-220.

Akkal S, Benayache F, Medjroubi K, Tillequin F, Seguin E. Flavonoids from *Centaurea furfuracea* (Asteraceae). Biochem Syst Ecol. 2003; 31: 641-643.

Al-Easa HS, Kamel A, Rizk AFM. Constituents of plants growing in Qatar. XXI. Flavonoids from *Centaurea sinaica*. Fitoterapia. 1992; 63: 468-469.

Alejandro-García I, Álvarez L, Cardoso-Taketa A, González-Maya L, Antúnez M, Salas-Vidal E, J. Díaz F, Marquina-Bahena S, Villarreal ML. Cytotoxic Activity and Chemical Composition of the Root Extract from the Mexican Species *Linum scabrellum*: Mechanism of Action of the Active Compound 6-Methoxypodophyllotoxin. Evid Based Complementary Altern Med. 2015; 2015:1-11.

Ali YE, Omar AA, Sarg TM, Slatkin DJ. Chemical constituents of *Centaurea pallelescens*. *Planta Med.* 1987; 53: 503-504.

Alwahsh MAA., Khairuddean M, Chong WK. Chemical Constituents and Antioxidant Activity of *Teucrium barbeyanum* Aschers. *Rec Nat Prod.* 2015; 9: 159-163.

Amer MMA, Salama OM, Omar AA. Methylated flavonoidal aglycons from *Centaurea alexandrina*. *Acta Pharm Jugosl.* 1984; 34: 257-259.

Aqil M, Khan IZ, Diamari GA. Flavonoids from *Centaurea senegalensis* DC (Compositae). *B Chem Soc Ethiopia.* 1998; 12: 177-180.

Arslanyolu M, Zerrin-Erdemgil F. Evaluation of the antibacterial activity and toxicity of isolated arctiin from the seeds of *Centaurea sclerolepis*. *J Fac Pharm Ankara.* 2006; 35: 103- 109.

Astari KA, Baykan-Erel Ş, Aydın-Köse F, Köksal Ç, Karaalp C. Cytotoxic and Antibacterial Activities of *Centaurea cadmea* Boiss. *Turk J Pharm Sci.* 2014; 11: 101-106.

Awad HM, Abd-Alla HI, Mahmoud KH, El-Toumy SA. In vitro anti-nitrosative, antioxidant, and cytotoxicity activities of plant flavonoids: a comparative study. *Med Chem Res.* 2014; 23: 3298-3307.

Bach SM, Fortuna MA, Attarian R, de Trimarco JT, Catalán CA, Av-Gay Y, Bach H. Antibacterial and cytotoxic activities of the sesquiterpene lactones cnicin and onopordopicrin. *Nat Prod Commun.* 2011; 6: 163-166.

Barrero AF, Sanchez JF, Rodriguez I, Soria Sanz C. Germacranolides of *Centaurea malacitana*. *An Quím C-Org Bioq.* 1988; 84: 344-347.

Barrero AF, Oltra JE, Morales V, Alvarez M, Rodriguez-Garcia I. Biomimetic Cyclization of Cnicin to Malacitanolide, a Cytotoxic Eudesmanolide from *Centaurea malacitana*. J Nat Prod. 1997; 60: 1034-1035.

Barrero AF, Oltra JE, Alvarez M, Raslan DS, Saude DA, Akssira M. New sources and antifungal activity of sesquiterpene lactones. Fitoterapia. 2000; 71: 60-64.

Bastos MMSM, Kijjoa A, Pinto MMM. Constituents of *Centaurea ornata* ssp. *ornata*. Fitoterapia. 1994; 65: 191.

Baykan Erel Ş, Demir S, Aydın-Kose F, Ballar P, Karaalp C. Cytotoxic properties of five *Centaurea* L. species from Anatolia. Planta Med. 2011; 77: 149.

Baykan Erel S, Karaalp C, Bedir E, Kaehlig H, Glasl S, Khan S, Krenn L. Secondary metabolites of *Centaurea calolepis* and evaluation of cnicin for anti-inflammatory, antioxidant, and cytotoxic activities. Pharm Biol. 2011a; 49: 840–849.

Baytop T. Farmakognozi ders kitabı. 3. Baskı. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Yayınları; 1980, s:205-223.

Beekman AC, Barentsen AR, Woerdenbag HJ, Uden WV, Pras N. Stereochemistry-dependent cytotoxicity of some artemisinin derivatives. J Nat Prod. 1997; 60: 325-330.

Belkacem S, Belbache H, Boubekri C, Mosset P, Rached-Mosbah O, Marchioni E, Benayache S, Benayache F. Chemical constituents from *Centaurea parviflora* Desf. Res J Pharm Biol Chem Sci. 2014; 5: 1275-1279.

Beltagy AM. Chemical Composition and Cytotoxic Activity of *Centaurea scoparea* Sieb against Four Human Cell Lines. J Pharm Sci & Res. 2015; 7: 103-107.

Bensouici C, Kabouche A, Kabouche Z, Touzani R, Bruneau C. Sesquiterpene lactones and flavonoids from *Centaurea foucauldiana*. Chem Nat Compd. 2012; 48: 510-511.

Bentamene A, Benayache S, Creche J, Bermejo J, Benayache F. Sesquiterpene lactones and phenolic compounds from *Centaurea maroccana*. Chem Nat Compd. 2007; 43: 749-750.

Bentamene A, Baz M, Boucheham R, Benayache S, Creche J, Benayache F. Flavonoid aglycones from *Centaurea sphaerocephala*. Chem Nat Compd. 2008; 44: 234-235.

Bicha S, Bentamene A, Benaissa O, Benayache S, Garcia VP, Leon F, Brouard I, Bermejo J, Benayache F. Flavonoid aglycones from *Centaurea maroccana*. Chem Nat Compd. 2011; 47: 105-106.

Bicha S, Chalard P, Hammoud L, León F, Brouard I, Garcia VP, Lobstein A, Bentamene A, Benayache S, Bermejo J, Benayache F. Maroccanin: A New γ -lactone and Other Constituents from *Centaurea maroccana* Ball. (Asteraceae). Rec Nat Prod. 2013; 7: 114-118.

Borsodi Szokol L, Sedlák É, Boldizsár I, Paku S, Preininger É, Gyurján I. Determination of dibenzylbutyrolactone-type lignans in *Centraurea* species and analysis of arctigenin's anticancer effect. Planta Med. 2010; 76: 568.

Bruno M, Herz W. Sesquiterpene lactones and flavones from *Centaurea cineraria* subsp. *umbrosa*. Phytochemistry. 1988; 27: 1873-1875.

Bruno M, Fazio C, Paternostro MP, Diaz J, Herz W. Sesquiterpene lactones and other constituents of *Centaurea napifolia*, Planta Med. 1995; 61: 374-375.

Bruno M, Paternostro MP, Gedris TE, Herz W. Sesquiterpene lactones and other constituents of *Centaurea nicaensis*. *Phytochemistry*. 1996; 41: 335–336.

Bruno M, Vasallo N, Fazio C, Gedris TE, Herz W. Sesquiterpene lactones of two *Centaurea* species from Sicily. *Biochem Syst Ecol*. 1998; 26: 801-803.

Bruno M, Maggio A, Paternostro MP, Rosselli S, Arnold NA, Herz W. Sesquiterpene lactones and other constituents of three Cardueae from Cyprus. *Biochem Syst Ecol*. 2001; 29: 433-435.

Bruno M, Maggio A, Rosselli S, Gedris TE, Herz W. Sesquiterpene lactones and other constituents of *Centaurea paniculata* ssp. *castellana*. *Biochem Syst Ecol*. 2002; 30: 379-381.

Bruno M, Rosselli S, Maggio A, Raccuglia RA, Bastow KF, Wu CC, Lee KH. Cytotoxic activity of some natural and synthetic sesquiterpene lactones. *Planta Med*. 2005; 71: 1176-1178.

Cardona L, García B, Muñoz MC, Navarro FI, Pedro JR. New Sesquiterpene Lactones and Other Constituents from *Centaurea paui*. *Liebigs Annalen*. 1997; 3: 527-532.

Chacón-Morales P, Amaro-Luis JM, Bahsas A. Isolation and characterization of (+)-mellein, the first isocoumarin reported in *Stevia* genus. *Avances en Química*. 2013; 8: 145-151.

Cheng CH, Costall B, Hamburger M, Hostettmann K, Naylor RJ, Wang Y, Jenner P. Toxic effects of solstitialin A 13-acetate and cynaropicrin from *Centaurea solstitialis* L. (Asteraceae) in cell cultures of foetal rat brain. *Neuropharmacology*. 1992; 31: 271-277.

Chicca A, Tebano M, Adinolfi B, Ertugrul K, Flamini G, Nieri P. 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. 2011; 46: 3066-3070.

Christensen LP, Lam J. Flavones and other constituents from *Centaurea* species. Phytochemistry. 1991; 30: 2663-2665.

C'iric' A, Kariotia A, Koukoulitsa C, Sokovic'M, Skaltsa H. Sesquiterpene Lactones from *Centaurea zuccariniana* and Their Antimicrobial Activity. Chem Biodivers. 2012; 9: 2843-2853.

Conforti F, Menichini F, Loizzo MR, Statti AG, Rapisarda A, Menichini F, Houghton PJ. Antioxidant, alpha-amylase inhibitory and brine-shrimp toxicity studies on *Centaurea centaurium* L. methanolic root extract. Nat Prod Res. 2008; 22: 1457-1466.

Cragg GM., Kingston DGI, Newman DJ. Anticancer Agents from Natural Products. CRC Press; 2011, p: 1.

Csapi B, Hajdú Z, Zupkó I, Berényi Á, Forgo P, Szabó P, Hohmann J. Bioactivity-guided Isolation of Antiproliferative Compounds from *Centaurea arenaria*. Phytother Res. 2010; 24: 1664-1669.

Csupor-Löffler B, Hajdú Z, Réthy B, Zupkó I, Máthé I, Rédei T, Falkay G, Hohmann J. Antiproliferative activity of Hungarian Asteraceae species against human cancer cell lines. Part II. Phytother Res. 2009; 23: 1109-1115.

Damak N, Ghorbel H, Bahroun A, Damak M, Mc Killop A, Simmonds M. Contribution to structural investigation of *Centaurea dimorpha* compounds. Journal de la Societe Chimique de Tunisie. 2000; 4: 653-658.

Davis PH. Flora of Turkey and the East Aegean Islands , Vol. 5, Edinburgh: Edinburgh University Press; 1975.

Davis PH, Mill RR, Tan K. Flora of Turkey and the East Aegean Islands (Supplement 1), PH Davis (Ed.), Vol.10. Edinburgh: Edinburgh University Press; 1988,

Dawidar AM, Metwally MA, Abou-Elzahab M, Abdel-Mogib M. Chemical constituents of two *Centaurea* species. Pharmazie. 1989; 44: 735-736.

Demir S, Baykan Erel Ş, Bedir E, Karaalp C. *Centaurea depressa* Bieb.’in sekonder metabolitleri. Ankara Ecz Fak Derg. 2009a; 38: 1-7.

Demir S, Karaalp C, Bedir E. Secondary metabolites of *Centaurea depressa* Bieb. Planta Med. 2009b; 75: PA63

Djeddi S, Karioti A, Skaltsa H. Sesquiterpene lactones of *Centaurea grisebachii* (Nyman) Heldr. ssp. *grisebachii* from Greece. Planta Med. 2007; 73: P-362

Djeddi S, Chatter R, Karioti A, Argyropoulou C, Kharrat R, Skaltsa H. Analgesic activity of secondary metabolites from two *Centaurea* species. Planta Med. 2008a; 74: PA37.

Djeddi S, Argyropoulou C, Skaltsa H. Secondary metabolites from *Centaurea grisebachii* ssp. *grisebachii*. Biochem Syst Ecol. 2008b; 36: 336-339.

Donbaeva EK, Yamovoi VI, Tuleuvov BI, Turdybekov KM, Gatilov YuV, Adekenov SM. Acetylation of 8-Bromo-5-hydroxy-6,7,4'-trimethoxyflavone. Russ J Gen Chem. 2005; 75: 943-945.

El Dahmy S, Bohlmann F, Sarg TM, Ateya A, Farrag N. New guaianolides from *Centaurea aegyptica*, Planta Med. 1985; 2: 176-177.

El-Masry S, Vuilhorgne M, Evans FJ. Sesquiterpene lactones from *Aegialophila pumila*. *Planta Med.* 1984; 50: 115.

El-Najjar N, Dakdouki S, Darwiche N, El-Sabban M, Saliba NA. Gali-Muhtasib H. Anti-colon cancer effects of Salograviolide A isolated from *Centaurea ainetensis*. *Oncol Rep.* 2008; 19: 897-904.

Erdik E. *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*. 2 baskı. Ankara: Gazi kitabevi, 1998, s.10.

Erel SB, Demir S, Nalbantsoy A, Ballar P, Khan S, Yavasoglu NU, Karaalp C. Bioactivity screening of five *Centaurea* species and in vivo anti-inflammatory activity of *C. athoa*. *Pharm Biol.* 2014; 52: 775-781.

Erol-Dayi Ö, Pekmez M, Bona M, Aras-Perk A, Arda N. Total Phenolic Contents, Antioxidant Activities Cytotoxicity of Three *Centaurea* Species: *C. calcitrapa* subsp. *calcitrapa*, *C. ptosimopappa*, *C. spicata*. *Free Radicals and Antioxidants.* 2011; 1: 31-36.

Ersöz T, Harput ŞÜ, Saraçoğlu İ, Çalış İ. Phenolic Compounds from *Scutellaria pontica*. *Turk J Chem.* 2002; 26: 581-588.

Fakhfakh JA, Damak M. Lignans and triterpenes of *Centaurea furfuracea* (Asteraceae). *Journal de la Societe Chimique de Tunisie.* 2001; 4: 1177-1184.

Fakhfakh JA, Martin MT, Damak M. 2D NMR of lignans and flavonoids isolated from *Centaurea furfuracea* (Asteraceae). *Journal de la Societe Chimique de Tunisie.* 2005; 7: 11-18.

Farrag NM, Abd El Aziz EM, El-Domiaty MM, El Shafea AM. Phytochemical investigation of *Centaurea araneosa* growing in Egypt. *Zagazig J Pharm Sci.* 1993; 2: 29-45.

Fernandez I, Garcia B, Grancha FJ, Pedro JR. Sesquiterpene lactones, flavonoids and coumarins from *Centaurea collina*. *Phytochemistry*. 1989; 28: 2405-2407.

Fernandez I, Pedro JR, Polo E. Sesquiterpene lactones from *Centaurea alba* and *C. conifera*. *Phytochemistry*. 1995; 38: 655-657

Flamini G, Bulleri C, Morelli I. Secondary constituents from *Centaurea horrida* and their evolutionary meaning. *Biochem Syst Ecol*. 2002; 30: 1051-1054.

Forgo P, Zupkó I, Molnár J, Vasas A, Dombi G, Hohmann J. Bioactivity-guided isolation of antiproliferative compounds from *Centaurea jacea* L. *Fitoterapia*. 2012; 83: 921-925.

Fortuna AM, de Riscalca EC, Catalan CAN, Gedris TE, Herz W. Sesquiterpene lactones and other constituents of *Centaurea diffusa*. *Biochem Syst Ecol*. 2002; 30: 805–808.

Gadeschi E, Jorge ZD, Massanet GM, Luis FR. Two derivatives of costic acid from *Centaurea arguta*. *Phytochemistry*. 1989; 28: 2204-2206.

Georgiadou E, Skaltsa H, Lazari D, Garcia B, Harvala C. A Novel Eudesmanolide from *Centaurea thessala* Hausskn. Ssp. drakiensis (Freyn & Sint.) Georg. *Nat Prod Lett*. 2000; 14: 167-173.

Geppert B, Drozd B, Kielczewski M, Holub M. Sesquiterpene lactones. XXIII. Isolation of sesquiterpene lactones from *Centaurea* L. species. *Acta Soc Bot Pol*. 1983; 52: 23-34.

Ghafari S, Naghibi F, Esmaeili S, Sahranavard S, Mosaddegh M. Investigating the cytotoxic effect of some medicinal plants from northern parts of Iran. *Res J Pharmacogn (RJP)*. 2015; 2: 47-51.

Ghantous A, Tayyoun AA, Lteif GA, Saliba NA, Gali-Muhtasib H, El-Sabban M, Darwiche N. Purified salograviolide A isolated from *Centaurea ainetensis* causes growth inhibition and apoptosis in neoplastic epidermal cells. *Int J Oncol*. 2008; 32: 841-849.

Ghantous A, Gali-Muhtasib H, Vuorela H, Saliba NA, Darwiche N. What made sesquiterpene lactones reach cancer clinical trials? *Drug Discov Today*. 2010; 15: 668-678.

Gonzalez AG, Velazquez JM, Breton JL. Sesquiterpene lactones of *Centaurea solstitialis* L. Chemistry of compounds. XLVII. *An Quím C-Org Bioq*. 1983; 79: 469-470.

Gonzalez AG, Darias V, Alonso G, Boada JN, Feria M. Cytostatic Activity of Sesquiterpene Lactones from Compositae of the Canary Islands. *Planta Med*. 1978; 33: 356-359.

Gousiadou C, Skaltsa H. Secondary metabolites from *Centaurea orphanidea*. *Biochem Syst Ecol*. 2003; 31: 389-396.

Gupta S, Afaq F, Mukhtar H. Selective growth-inhibitory, cell-cycle deregulatory and apoptotic response of apigenin in normal versus human prostate carcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001; 287: 914-920.

Gülcemal D, Alankuş-Çalışkan Ö, Karaalp C, Bedir E. Phytochemical investigations of *Centaurea urvillei* DC. subsp. *urvillei*. *Planta Med*. 2009; 75: PJ98.

Gülcemal D, Alankuş-Çalışkan Ö, Karaalp C, Örs AU, Ballar P, Bedir E. Phenolic Glycosides with antiproteasomal activity from *Centaurea urvillei* DC. subsp. *urvillei*. *Carbohydr Res*. 2010; 345: 2529–2533.

Güner A, Özhatay N, Ekim T, Baser K.H.C. Flora of Turkey and the East Aegean Islands (Supplement 2), Vol 11. Edinburgh: Edinburgh University Press; 2000.

Halfon B, Oksuz S, Cirpici A. Flavonoids from *Centaurea cariensis* Boiss. Türk Sağlık Bil Derg. 1989; 13: 138-140.

Hammoud L, Seghiri R, Benayache S, Mosset Paul, Lobstein A, Chaabi M, Leo'n F, Brouard I, Bermejo J, Benayache F. A new flavonoid and other constituents from *Centaurea nicaeensis* All. var. *walliana* M. Nat Prod Res. 2012; 26: 203-208.

Harraz FM, Amer ME. ¹H and ¹³C-NMR assignments and cytotoxic activity of the lignan glucoside arctiin from *Centaurea alexandrina* Del. Alex J Pharm Sci. 1988; 2: 168-171.

Harraz FM, Kassem FF, El-Shaer NS. Sesquiterpene lactones and flavonoids from *Centaurea bruguierana*. Alex J Pharm Sci. 1994; 8: 219-222.

Horoszkiewicz-Hassan M, Nowak G. Germacranolides in *Centaurea crocodylium* L. Herba Pol. 2001; 47: 122-124.

Huneck S, Jakupovic J, Schuster A. Further compounds from *Centaurea stoebe*. Planta Med. 1986; 52: 398-399.

Irungu BN, Orwa JA, Gruhonjic A, Fitzpatrick PA, Landberg G, Kimani F, Midiwo J, Erdélyi Máté, Yenesew A. Constituents of the Roots and Leaves of *Ekebergia capensis* and Their Potential Antiplasmodial and Cytotoxic Activities. Molecules. 2014; 19: 14235-14246.

Ismail S, Hammouda FM, Rimpler H, Abdallah SM. Flavonoids and Sesquiterpene Lactones, Constituents of *Centaurea alexandrina*. Planta Med. 1986; 52: 527.

Isik, E, Oksuz S. Chemical constituents of *Centaurea amanicola*. J Fac Pharm Istanbul. 2000; 33: 49-54.

Jakupovic J, Jia Y, Pathak V P, Bohlmann F, King RM. Bisabolone derivatives and sesquiterpene lactones from *Centaurea* species. Planta Med. 1986; 5: 399-401.

Janac'kovic' P, Tes'evic' V, Milosavljevic' S, Vajs V, Marin PD. Sesquiterpene lactones, lignans and flavones of *Centaurea affinis*. Biochem Syst Ecol. 2004; 32: 355–357.

Janaćković P, Tešević V, Marin PD, Milosavljević S, Duletić-Laušević S, Janaćković S, Veljić M. Brine shrimp lethality bioassay of selected *Centaurea* species (Asteraceae) Arch Biol Sci. 2008; 60: 681- 685.

Kabouche A, Kabouche Z, Touzani R, Bruneau C. Flavonoids from *Centaurea sulphurea*. Chem Nat Compd. 2011; 46: 966-967.

Karamenderes C, Bedir E, Abou-Gazar H, Khan IA. Chemical constituents of *Centaurea cadmea*. Chem Nat Compd. 2007; 43: 694-695.

Karamenderes C, Bedir E, Pawar R, Baykan S, Khan IA. Elemanolide sesquiterpenes and eudesmane sesquiterpene glycosides from *Centaurea hierapolitana*. Phytochemistry. 2007; 68: 609-615.

Karioti A, Skaltsa H, Lazaria D, Sokovic M, Begoña G, Harvala C. Secondary Metabolites from *Centaurea deusta* with Antimicrobial Activity. Z Naturforsch. 2002; 57c: 75-80.

Kelsey RG, Locken LJ. Phytotoxic properties of cnicin, a sesquiterpene lactone from *Centaurea maculosa* (spotted knapweed). J Chem Ecol. 1987; 13: 19-33.

Kendir G, Güvenç A. Etnobotanik ve Türkiye’de Yapılmış Etnobotanik Çalışmalara Genel Bir Bakış. Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi. 2010; 30: 49-80.

Kery A, Twaij HAA, Al-Khazraji NK. Methylated flavones from *Centaurea phyllocephala* L. Herba Hung. 1985; 24: 183-194.

Khalfallah A, Berrehal D, Kabouche A, Touzani R, Kabouche Z. Flavonoids from *Centaurea omphalodes*. Chem Nat Compd. 2012; 48: 482-483.

Khalilov LM, Khalilova AZ, Shakurova ER, Nuriev IF, Kachala VV, Shashkov AS, Dzhemilev UM. PMR and ¹³C NMR spectra of biologically active compounds. XII. * Taraxasterol and its acetate from the aerial part of *Onopordum acanthium*. Chem Nat Compd. 2003; 39: 285-288.

Kitouni R, Benayache F, Benayache S. Flavonoids of the exudate of *Centaurea calcitrapa*. Chem Nat Comd. 2015; 51: 762-763.

Kolli EH, León F, Benayache F, Estévez S, Quintana J, Estévez F, Brouard I, Bermejo J, Benayache S. Cytotoxic Sesquiterpene lactones and other constituents of *Centaurea omphalotricha*. J Braz Chem Soc, 2012; 23: 977-983.

Koukoulitsa E, Skaltsa H, Karioti A, Demetzos C, Dimas K. Bioactive sesquiterpene lactones from *Centaurea* species and their cytotoxic/cytostatic activity against human cell lines *in vitro*. Planta Med. 2002; 68: 649-652.

Kubacey TM, Haggag EG, El-Toumy SA, Ahmed AA, El-Ashmawy IM, Youns MM. Biological activity and flavonoids from *Centaurea alexanderina* leaf extract. J Pharm Res. 2012; 5: 3352-3361.

Kumarasamy Y, Fergusson ME, Nahar L, Sarker SD. Bioactivity of Moschamindole from *Centaurea moschata*. Pharm Biol. 2002; 40: 307-310.

Kumarasamy Y, Middleton M, Reid RG, Nahar L, Sarker SD. Biological activity of serotonin conjugates from the seeds of *Centaurea nigra*. *Fitoterapia*. 2003; 74: 609-612.

Kumarasamy Y, Nahar L, Cox PJ, Dinan LN, Ferguson CA, Finnie DA, Jaspars M, Sarker SD. a Biological Activity of Lignans from the Seeds of *Centaurea scabiosa*. *Pharm Biol*. 2003a; 41: 203-206.

Landau I, Mueller-Scharer H, Ward PI. Influence of cnicin, a sesquiterpene lactone of *Centaurea maculosa* (Asteraceae), on specialist and generalist insect herbivores. *J Chem Ecol*. 1994; 20: 929-942.

Lazari D, Tsioumela C, Pegklidou K, Karioti A, Demopoulos V, Skaltsa H, Arfan M. Inhibitory activity of extracts and bioactive constituents of *Centaurea phyllocephala* Boiss. (Asteraceae) on aldose reductase in vitro. *Planta Med*. 2008; 74: PA144.

Litvinenko VI, Bubenchikova VN. Phytochemical study of *Centaurea cyanus*. *Chem Nat Comd*. 1988; 24: 672-674.

Liu J, Zheng L, Wu N, Ma L, Zhong J, Liu G, Lin X. Oleanolic acid induces metabolic adaptation in cancer cells by activating the AMP-activated protein kinase pathway. *J Agric Food Chem*. 2014; 62: 5528-5537.

Locken LJ, Kelsey RG. Cnicin concentrations in *Centaurea maculosa*, spotted knapweed. *Biochem Syst Ecol*. 1987; 15: 313-320.

Lonergan G, Routsis E, Georgiadis T, Agelis G, Hondrelis J, Matsoukas J, Larsen LK, Caplan FR. Isolation, NMR studies, and biological activities of onopordopicrin from *Centaurea sonchifolia*. *J Nat Prod*. 1992; 55: 225-228.

Mabry TJ, Markham KR, Thomas MB. (1970). *The Systematic Identification of Flavonoids*. Springer-Verlag, Berlin.

Machado FB, Yamamoto RE, Zanolli K, Nocchi SR, Novello CR, Schuquel ITA, Sakuragui CM, Luftmann H, Ueda-Nakamura T, Nakamura CV, Palazzo de Mello JC. Evaluation of the Antiproliferative Activity of the Leaves from *Arctium lappa* by a Bioassay-Guided Fractionation. *Molecules*. 2012; 17: 1852-1859.

Marco JA, Sanz-Cervera JF, Yuste A, Sanceno'n F, Carda M. Sesquiterpenes from *Centaurea aspera*. *Phytochemistry*. 2005; 66: 1644-1650.

Marco JA, Sanz JF, Sancenon F, Susanna A, Rustaiyan A, Saberi M. Sesquiterpene lactones and lignans from *Centaurea* species. *Phytochemistry*. 1992; 31: 3527-3530.

Martins D, Carrion LL,2 Ramos DF, Salomé KS, Almeida da Silva PE, Barison A, Nunez CV. Triterpenes and the Antimycobacterial Activity of *Duroia macrophylla* Huber (Rubiaceae). *BioMed Research International*. 2013; 2013: 1-7.

Medjroubi K, Benayache F, Benayache S, Akkal S, Kaabeche M, Tillequin F, Seguin E. Eudesmanolide from *Centaurea granata*. *Phytochemistry*. 1998; 49: 2425–2427.

Medjroubi K, Benayache F, Bermejo J. Sesquiterpene lactones from *Centaurea musimomum*. Antiplasmodial and cytotoxic activities. *Fitoterapia*. 2005; 76: 744-746.

Medjroubi K, Mezhoud S, Benayache F, Seguin E, Tillequin F. Flavonoids of the aerial part of *Centaurea pullata*. *Chem Nat Compd*. 2005; 41: 226-227.

Mezache N, Bendjeddou D, Satta D, Mekkiou R, Benayache S, Benayache F. Secondary metabolites from *Centaurea lippii*. *Chem Nat Compd*. 2010; 46: 801-802.

Milkova TS, Marekov N, Hobert K, Welzel P. Taraxasterol and its acetate from *Centaurea diffusa* Lam. The stereochemistry of ring E. *Izvestiya po Khimiya*. 1986; 19: 416-421.

Milkova TS, Marekov N, Welzel P, Hobert K. Constituents of *Centaurea diffusa* Lam. Dokladi na Bulgarskata Akademiya na Naukite. 1993; 46: 29-31.

Milošević-Ifantis T, Muratspahić-Pavlović D, Solujić S, Skaltsa H. Secondary metabolites from the aerial parts of *Centaurea pannonica*. Planta Med. 2012; 78: PI350

Milošević-Ifantis T, Solujić S, Pavlović-Muratspahić D, Skaltsa H. Secondary metabolites from the aerial parts of *Centaurea pannonica* (Heuff.) Simonk. from Serbia and their chemotaxonomic importance. Phytochemistry. 2013; 94: 159-170.

Mishio T, Honma T, Iwashina T. Yellow flavonoids in *Centaurea ruthenica* as flower pigments. Biochem Syst Ecol. 2006; 34: 180-184.

Mishio T, Takeda K, Iwashina T. Anthocyanins and other flavonoids as flower pigments from eleven *Centaurea* species. Nat Prod Commun. 2015; 10: 447-450.

Mosharrafa SAM, Mansour RMA, Abou-Zaid M, Saleh NAM. Some biologically active flavonoids from Egyptian members of the Compositae. Bull Chem Soc Ethiop. 1994; 8: 9-13.

Mossman T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. J Immunol Methods. 1983; 65: 55-63.

Mothana RAA, Abdo SAA, Hasson S, Althawab FMN, Alaghbari SAZ, Lindequist U. Antimicrobial, Antioxidant and Cytotoxic Activities and Phytochemical Screening of Some Yemeni Medicinal Plants. Evid Based Complement Alternat Med. 2010; 7: 323–330.

Mouffok S, Haba H, Lavaud C, Long C, Benkhaled M. Chemical constituents of *Centaurea omphalotricha* Coss. & Durieu ex Batt. & Trab. Rec Nat Prod. 2012; 6: 292-295.

Nacer A, Bernard A, Boustie J, Touzani R, Kabouche Z. Aglycone flavonoids of *Centaurea tougourensis* from Algeria. Chem Nat Compd. 2006; 42: 230-231.

Nacer A, Merza J, Kabouche Z, Rhouati S, Boustie J, Richomme P. Sesquiterpene lactones from *Centaurea tougourensis*. Biochem Syst Ecol. 2012; 43: 163-165.

Navarro JJ, Caballero MC, Morán JR, Medarde M, Grande M, Anaya J. Guaianolides and eudesmanolides from *Centaurea ornata*. J Nat Prod. 1990; 53: 573-578.

Nowak G, Dawid-Pač R, Urbańska M, Nawrot J. TLC of selected sesquiterpenoids of the Asteraceae family. Acta Soc Bot Pol. 2011; 80: 193-196.

Oganesyan GB. On a flavone from *Teucrium orientale*. Chem Nat Compd. 2007; 43: 474-475.

Orabi KY, Sary HG. New cytotoxic guaianolides from *Centaurea aegyptiaca*. Planta Med. 2014; 80: 96.

Orabi KY, Sary HG, Ayoub NA, Singab ANB. Isolation of a Bioactive Guaianolide from *Centaurea aegyptiaca* Ethanol Extract. Planta Med. 2013; 79: 62.

Öksüz S, Ayyıldız H, Johansson C. 6-methoxylated and C-glycosyl flavonoids from *Centaurea* species. J Nat Prod. 1984; 47: 902-903.

Öksüz S, Putun E. Flavonoids of *Centaurea kotschyi* var. *kotschyi*. Doğa Türk Kimya Dergisi. 1987; 11: 66-71.

Öksüz S, Halfon B, Terem B. Flavonoids of *Centaurea cuneifolia*. Planta Med. 1988; 54: 89.

Panagouleas C, Skaltsa H, Lazari D, Skaltsounis AL, Sokovic M. Antifungal Activity of Secondary Metabolites of *Centaurea raphanina* ssp. *mixta*, Growing Wild in Greece. Pharm Biol. 2003; 41: 266-270.

Picher MT, Seoane E, Tortajada A. Flavones, sesquiterpene lactones and glycosides isolated from *Centaurea aspera* var. *stenophylla*. Phytochemistry. 1984; 23: 1995-1998.

Picher MT, Seoane E, Tortajada A. Components of the hexane extract of flowers of *Centaurea aspera* L. ssp. *stenophylla* (Dufour) Nyman, An Quím C-Org Bioq. 1985; 81: 211-213.

Polatoglu K, Sen A, Bulut G, Bitis L, Goren N. Essential Oil Composition of *Centaurea kilaia* Boiss. and *C. cuneifolia* Sm. from Turkey. Nat Vol Essent Oils. 2014; 1: 55-59.

Putun AE, Ozcan A: Flavonoids of *Centaurea urvillei* DC. subsp. *urvillei*. Chim Acta Turc. 1992; 19: 191-195

Putun AE, Putun E. Flavonoid compounds of *Centaurea pichleri* Boiss subsp. *pichleri*. Chim Acta Turc. 1990; 18: 225-231.

Rajabi A, Khanavi M, Khademi R, Hadjiakhoondi A, Ostad SN. Investigation on Cytotoxic activity of *Centaurea bruguierana* ssp. *belangerana*. Planta Med. 2009; 75: 63.

Robles M, Wang N, Kim R, Choi BH. Cytotoxic effects of repin, a principal sesquiterpene lactone of Russian knapweed. J Neurosci Res. 1997; 47: 90-97.

Rosselli S, Maggio A, Raccuglia RA, Bruno M. Rearrangement of Germacranolides. Synthesis and Absolute Configuration of Elemene and Heliangolane Derivatives from Cnicin. Eur J Org Chem. 2003; 14: 2690-2694.

Rustaiyan A, Niknejad A, Aynehchi Y. Chemical Constituents of *Centaurea brugueriana*, Planta Med. 1982; 44: 185-186.

Sahin Yaglioglu A, Demirtasa I, Goren N. Bioactivity-guided isolation of antiproliferative compounds from *Centaurea carduiformis* DC. Phytochemistry Letters. 2014; 8: 213–219.

Saikali M, Ghantous A, Halawi R, Talhouk SN, Saliba NA, Darwiche N. Sesquiterpene lactones isolated from indigenous Middle Eastern plants inhibit tumor promoter-induced transformation of JB6 cells. BMC Complement Altern Med. 2012; 12: 1-10.

Salan Ü, Oksuz S. Chemical Constituents of *Centaurea cuneifolia*. Turk J Chem. 1999; 23: 15-20.

Salan Ü, Topçu G, Öksüz S. Flavonoids of *Centaurea kilaia* and *C. salonitana*, J Fac Pharm Istanbul. 2001; 34: 55-61.

Salan U, Oksuz S. Sesquiterpene lactones, a cyclohexenone and aromatic compounds from *Centaurea salonitana*, J Fac Pharm Istanbul. 2003; 35-36: 77-82.

Salla M, Fakhoury I, Saliba N, Darwiche N, Gali-Muhtasib H. Synergistic anticancer activities of the plant-derived sesquiterpene lactones salograviolide A and iso-seco-tanapartholide. J Nat Med. 2013; 67: 468-479.

Salmela AL, Pouwels J, Kukkonen-Macchi A, Waris S, Toivonen P, Jaakkola K, Mäki-Jouppila J, Kallio L, Kallio MJ. The flavonoid eupatorin inactivates the mitotic checkpoint leading to polyploidy and apoptosis. Exp Cell Res. 2012; 318: 578-592.

Santos SMBP, Palma FB, Grande MB. Flavonoids from *Centaurea rothmalerana*, an endemic species of Portugal. Bulletin de Liaison - Groupe Polyphenols. 1992; 16: 153-156.

Santos SMBP, Brito Palma FMS, Grande M. Constituents of *Centaurea rothmalerana*. Fitoterapia. 1995; 66: 285.

Sanz JF, Marco JA, Rustaiyan A. Chemical constituents of *Centaurea persica* and *Senecio coronopifolius*. Pharmazie. 1990; 45: 381.

Sarg, T, El-Dahmy S, El-Domiaty M, El-Shazly A. Germacranolides and elemanolides of *Centaurea eryngioides*. Sci Pharm. 1989; 57: 63-67.

Sarker SD, Laird A, Nahar L, Kumarasamy Y, Jaspars M. Indole alkaloids from the seeds of *Centaurea cyanus* (Asteraceae). Phytochemistry. 2001; 57: 1273-1276.

Sarker SD, Shoeb M, Celik S, Jaspars M, Nahar L, Kong-Thoo-Lin P, MacManus SM. Extracts of *Centaurea bornmuelleri* and *Centaurea huber-morathii* inhibit the growth of colon cancer cells *in vitro*. Orient Pharm Exp Med. 2007; 7: 336-340.

Saroglou V, Karioti A, Demetzos C, Dimas K, Skaltsa H. Sesquiterpene Lactones from *Centaurea spinosa* and Their Antibacterial and Cytotoxic Activities. J Nat Prod. 2005; 68: 1404-1407.

Savaş B, Erinanç H, Perçinel S, Ensar A. Kolorektal Karsinogenez. Güncel Gastroenteroloji. 2007; 11: 27-33.

Seghiri R, Boumaza O, Mekkiou R, Benayache S, Mosset P, Quintana J, Este'vez F, Leo'n F, Bermejo J, Benayache F. A flavonoid with cytotoxic activity and other constituents from *Centaurea africana*. Phytochem Lett. 2009; 2: 114-118.

Silva LB, Strapasson RLB, Riva D, Salvador MJ, Stefanello MÉA, Triterpenes from the flowers of *Gochnatia polymorpha* subsp. *floccosa*. Braz J Pharmacog. 2011; 21: 556-559.

Shakeri A, Ahmadian M. Phytochemical studies of Some terpene compounds in roots of *Cynara scolymus*, Intl J Farm & Alli Sci. 2014; 10: 1065-1068.

Sham'yanov ID, Akhmedov UA, Saidkhodzhaev AI. Sesquiterpene lactones and other components of *Centaurea iberica* . Chem Nat Compd. 1998; 34: 339-340.

Shoeb M, Celik S, Jaspars M, Kumarasamy Y, MacManus SM, Nahar L, Thoo-Lind PK, Sarker SD. Isolation, structure elucidation and bioactivity of schischkiniin, a unique indole alkaloid from the seeds of *Centaurea schischkini*. Tetrahedron. 2005; 61: 9001–9006.

Shoeb M, Jaspars M, MacManus SM, Celik S, Nahar L, Kong-Thoo-Lin P, Sarker SD. Anti-colon cancer potential of phenolic compounds from the aerial parts of *Centaurea gigantea* (Asteraceae). J Nat Med. 2007; 61: 164-169.

Shoeb M, Jaspars M, MacManus SM, Celik S, Nahar L, Kong-Thoo-Lin P, Sarker SD. Two salonitenolide derivatives from the aerial parts of *Centaurea gigantea* inhibit the growth of colorectal cancer cells in vitro. Nat Prod Comm. 2007a; 2: 121-125.

Shoeb M, Macmanus SM, Kong-Thoo-Lin P, Celik S, Jaspars M, Nahar L, Sarker SD. Bioactivity of the extracts and isolation of lignans and a sesquiterpene from the aerial parts of *Centaurea pamphylica* (Asteraceae). DARU J Pharm Sci. 2007b; 15: 118-122.

Shoeb M, MacManus SM, Jaspars M, Kong-Thoo-Lin P, Nahar L, Celik S, Sarker SD. Bioactivity of two Turkish endemic *Centaurea* species, and their major constituents. Braz J Pharmacog. 2007c; 17: 155-159

Shoeb M, MacManus SM, Jaspars M, Trevidu J, Nahar L, Kong-Thoo-Lin P, Sarker SD. Montamine, a unique dimeric indole alkaloid, from the seeds of *Centaurea*

montana (Asteraceae), and its in vitro cytotoxic activity against the CaCo2 colon cancer cells. Tetrahedron. 2006; 62: 11172-11177.

Shoeb M, MacManus SM, Kumarasamy Y, Jaspars M, Nahar L, Thoo-Lin PK, Nazemiyeh H, Sarker SD. Americanin, a bioactive dibenzylbutyrolactone lignan, from the seeds of *Centaurea americana*. Phytochemistry. 2006a; 67: 2370-2375.

Shoeb M, Rahman M.M, Nahar L, Delazar A, Jaspars M, Macmanus SM, Sarker SD. Bioactive lignans from the seeds of *Centaurea macrocephala*. DARU : J Pharm Sci. 2004; 12: 87-93.

Skaltsa H, Lazari D, Georgiadou E, Kakavas S, Constantinidis T. Sesquiterpene lactones from *Centaurea* species. *C. thessala* subsp. *drakiensis* and *C. attica* subsp. *attica*. Planta Med. 1999; 65: 393.

Skliar MI, Toribio MS, Oriani DS. Antimicrobial activity of *Centaurea diffusa*. Fitoterapia. 2005; 76: 737-739.

Sönmez U, Harraz FM, Öksüz S. Further sesquiterpene lactones and flavones from *Centaurea bruguierana*. J Fac Pharm İstanbul. 1995; 31: 29-36.

Şen A. *Centaurea stenolepis* Kerner bitkisi üzerinde farmakognozik araştırmalar. M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2011, İstanbul (Danışman: Yrd. Doç. Dr. Leyla Bitiş).

Şen A, Bitiş L, Birteksöz-Tan A, Bulut G. In vitro evaluation of antioxidant and antimicrobial activities of some *Centaurea* L. species. Marmara Pharm J. 2013; 17: 42-45.

Tan G, Baykan Erel Ş, Demir S, Akgün İ, Bedir E, Karaalp C. *Centaurea cyanus* L.'nin sekonder metabolitleri. Ankara Ecz Fak Derg. 2008; 37: 285-294.

Tessević V1, Vajs V, Janačković P, Todorovic N, Djoković D, Marin P, Milosavljevic S. Sesquiterpene lactones from *Centaurea* species: *C. derventana* and *C. kosaninii*. *Planta Med.* 1998; 64: 488.

Tešević V, Aljančić I, Milosavljević S, Vajs V, Đorđević I, Jadranin M, Menković N, Matevski V. Secondary metabolites of three endemic *Centaurea* L. species. *J Serb Chem Soc.* 2014; 79: 1355-1362.

Tesevic V, Milosavljevic S, Vajs V, Janackovic P, Dordevic I, Jadranin M, Vuckovic I. Quantitative analysis of sesquiterpene lactone cnicin in seven *Centaurea* species wild-growing in Serbia and Montenegro using ¹H-NMR spectroscopy. *J Serb Chem Soc.* 2007; 72: 1275-1280.

Toumy SA El, Omara EA, Brouard I, Bermejo J. Flavonoids from *Centaurea glomerata* and antioxidant activity of its extract. *Planta Med.* 2011; 77: PG11.

Trendafilova A, Todorova M, Bancheva S. Secondary metabolites from *Centaurea moesiaca*. *Biochem Syst Ecol.* 2007; 35: 544-548.

Tawaha KA. Cytotoxicity Evaluation of Jordanian Wild Plants using Brine Shrimp Lethality Test. *J J Appl Sci.* 2006; 8: 12-17.

Toğar B, Türkez H, Geyikoğlu F, Hacımüftüoğlu A, Tatar A. Antiproliferative, genotoxic and oxidant activities of cyclosativene in rat neuron and neuroblastoma cell lines. *Arch Biol Sci Belgrade.* 2014; 66: 1171-1177.

Twaij HAA, Kery A, Al-Khazraji NK. Some pharmacological, toxicological and phytochemical investigations on *Centaurea phyllocephala*. *J Ethnopharmacol.* 1983; 9: 299-314.

Ulubelen A, Oksuz S, Mericli AH. Palmitic acid ester of sitosteryl 3β-glucoside from *Centaurea regia*. *Phytochemistry.* 1988; 27: 3964-3965.

Ulubelen A, Öksüz S. Cytotoxic flavones from *Centaurea urvillei*. J Nat Prod. 1982; 45: 373.

Ulubelen A, Kolak U, and Boğa M. Screening Some Plants for their Antiproliferative Compounds, Rec Nat Prod. 2012; 6: 194-211.

Ulusoylu M. *Centaurea iberica* ve *C. triumfettii* türleri üzerinde farmakognozik araştırmalar, Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2004, İstanbul (Danışman: Prof.Dr. Elçin Gürkan)

Unnati S, Ripal S, Sanjeev A, Niyati A. Novel anticancer agents from plant sources, Chin J Nat Med. 2013, 11: 0016–0023.

Wegiera M, Smolarz HD, Jedruch M, Korczak M, Koproń K. Cytotoxic effect of some medicinal plants from Asteraceae family on J-45.01 leukemic cell line--pilot study. Acta Pol Pharm. 2012; 69: 263-268.

Wordenbag HJ, Meijer C, Mulder NH. Evaluation of In vitro cytotoxicity of some sesquiterpene lactones on human lung carcinoma cell line using the fast green dye exclusion assay, Planta Med. 1986; 2: 112- 114.

Yam MF, Lim V, Salman IM, Ameer OZ, Ang LF, Rosidah N, Abdulkarim MF, Abdullah G Z, Basir R, Sadikun A, Asmawi MZ. HPLC and Anti-Inflammatory Studies of the Flavonoid Rich Chloroform Extract Fraction of *Orthosiphon stamineus* Leaves. Molecules. 2010; 15: 4452-4466

Yekta MM, Alavi SHR. New Triterpenoids from *Peucedanum ruthenicum* Iran J Pharm Sci. 2008; 4: 289-294.

Yirtici U, Yılmaz F, Serim G, Kirimer N, Ulukaya E, Içgen B, Ergene A. The cytotoxic effect of endemic *Centaurea fenzlii* Reichardt on colon cancer cell lines. Planta Med. 2012; 78: 125.

Youssef D, Frahm AW. Constituents of the Egyptian *Centaurea scoparia*; III. Phenolic constituents of the aerial parts. *Planta Med.* 1995; 61: 570-573.

Zapesochnay GG, Evstratova RI, Mukhametzhano MN. Methoxyflavones of some species of *Centaurea*. *Chem Nat Compd.* 1977; 13: 590-591.

Zheng X, Hu H, Chen H, Zheng S, Shen X. Studies on chemical components of *Centaurea repens*. *Xibei Zhiwu Xuebao.* 2004; 24: 1932-1935.

9. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Ali	Soyadı	ŞEN
Doğum Yeri	Pülümür-Tunceli	Doğum Tarihi	26.06.1982
Uyruğu	T.C.	Tel	0535 938 78 94
E-mail	alisenfb@hotmail.com		

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık	Marmara Üniversitesi-Eczacılık Fakültesi- Farmakognozi	2013-Devam ediyor.
Doktora/Uzmanlık	İstanbul Üniversitesi-Eczacılık Fakültesi- Farmakognozi	2011-2013 (Yatay Geçiş)
Yüksek Lisans	Marmara Üniversitesi-Eczacılık Fakültesi- Farmakognozi	2009-2011
Lisans	Marmara Üniversitesi-Atatürk Eğitim Fakültesi- Biyoloji Öğrt.	2002-2007

İş Deneyimi

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Araştırma görevlisi	Marmara Üniversitesi –Eczacılık Fakültesi	2009- Devam ediyor...
2.	-	-	-
3.	-	-	-

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

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

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

Bilgisayar Bilgisi*

Program	Kullanma becerisi
MICROSOFT OFFICE	Çok iyi
ACDLABS	Çok iyi
GRAPHPAD SOFTWARE	Çok iyi
MESTRENOVA	Çok iyi

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendiriniz.

EK : Diğer Bilimsel faaliyetler (yayın, kongre bildirisi vs.)

9. ÖZGEÇMİŞ (DEVAMI)

ÜYESİ OLDUĞU MESLEK KURULUŞLARI

KURUM/KURULUŞ
Farmakognozi ve Fitoterapi Derneği

AKADEMİK İLGİ ALANLARI

AKADEMİK İLGİ ALANLARI
1. Özellikle <i>Centaurea</i> ve <i>Tanacetum</i> türlerinde biyolojik aktivite yönlendirmeli (Brine shrimp toksisite testi, MTT) fraksiyonlandırma, madde izolasyonu ve yapı aydınlatma çalışmaları
2. <i>In vivo</i> ve <i>In vitro</i> biyolojik aktivite çalışmaları (Antioksidan aktivite, sitotoksik aktivite ve yara iyileştirici aktivite)
3. Fitoterapi

VERİLEN DERSLER/ GİRİLEN LABORATUVARLAR

GİRİLEN LABORATUVARLAR
1. Eczacılık Fakültesi Farmakognozi I Laboratuvarı
2. Eczacılık Fakültesi Farmakognozi II Laboratuvarı
3. Eczacılık Fakültesi Uygulamalı Fitoterapi Laboratuvarı
4. Eczacılık Fakültesi Fitokimyasal Analizler Laboratuvarı

MAKALE/DERLEME/BİLDİRİLER

1	Birincil indekslerde taranan dergilerde yayınlanmış makale ve derleme (SCI, SCI Expanded)
	1. Aksoy H, Sancar M, Sen A, Okuyan B, Bitis L, Uras F, Akakın D, Cevik O, Kultur S, İzzettin F. V: The effect of topical ethanol extract of <i>Cotinus coggygria</i> Scop. on cutaneous wound healing in rats. Natural Product Research, 2015 (DOI:10.1080/14786419.2015.1019349) 2. Sen A., Gurbuz B., Soyogul Gurer S., Bulut G., Bitis L: Flavonoids and Biological Activities of <i>Centaurea stenolepis</i>, Chemistry of Natural Compounds, 2014, 50(1), 128-129. 3. Polatoğlu K., Sen A., Bulut G., Bitis L., Goren N: Essential Oil Composition of <i>Centaurea stenolepis</i> KERNER. from Turkey. Journal of Essential Oil Bearing Plants, 2014, 17(6), 1268-1278. 4. Polatoğlu, K., Sen, A., Kandemir, A. & Gören, N. (2012). Essential oil composition and DPPH scavenging activity of endemic <i>Tanacetum mucroniferum</i> Hub. Mor. & Grierson from Turkey. Journal of Essential Oil Bearing Plants, 15(1), 66-74.
2	Hakemli ulusal dergilerde Türkçe veya Yabancı dilde yayınlanmış makale ve derleme
	1. Sen A, Turan Ozbas S, Akbuga J, Bitis L. <i>In vitro</i> Antiproliferative Activity of Endemic <i>Centaurea kilaea</i> Boiss. against Human Tumor Cell Lines. Journal of Marmara University Institute of Health Sciences, 2015; 5(3): 149-153 (doi: 10.5455/musbed.20150602022750) 2. Polatoğlu K., Sen A., Bulut G., Bitis L., Goren N: Essential Oil Composition of <i>Centaurea kilaea</i> Boiss. and <i>C. cuneifolia</i> Sm. from Turkey, Natural volatiles & Essential oils, 2014; 1(1): 55-59. 3. Şen, A., Bitiş, L., Birteksöz-Tan, A. & Bulut, G. (2013). In vitro evaluation of antioxidant and antimicrobial activities of some <i>Centaurea</i> L. species. Marmara Pharmaceutical Journal. 17(1), 42-45.

	4. Şen, A. & Bitiş, L. (2010). Ülkemizde Önemi Bilinmeyen Bir Bitki-Yalancı İğde (<i>Hippophae rhamnoides</i>)(Sea Buckthorn). Fitomed. Sayı 2010/15, 36-42.
3	Uluslararası kongrelerde (sempozyum, çalıştay, panel vb.) sunulan sözlü bildiriler * İsminin altı çizilen yazar ilgili kongreye bizzat katılmıştır veya sunumu kendi yapmıştır.
	1. Kürkçüoğlu M, Şen A. , Bitiş L, Birteksoz-Tan S, Doğan A, Başer KHC. Chemical composition and biological activity of essential oil of <i>Chaerophyllum aromaticum</i> L. from Turkey, 11th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds (SCNC 2015), 2015, Antalya, Turkey (Sözlü Bildiri, Sunumu yapan kişi: Ali Şen)
4	Ulusal kongrelerde (sempozyum, çalıştay, panel vb.) sunulan sözlü bildiriler * İsminin altı çizilen yazar ilgili kongreye bizzat katılmıştır veya sunumu kendi yapmıştır.
	1. Şen A. , L. BITİS. (2014). <i>Centaurea stenolepis</i> Kerner Üzerinde Farmakognozik Araştırmalar, 21. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı (21.BİHAT), Nevşehir-Ürgüp, Türkiye. (Sözlü Bildiri, Sunumu yapan kişi: Ali Şen)
5	Uluslararası kongrelerde (sempozyum, çalıştay, panel vb.) sunulan özet bildiriler ve posterler * İsminin altı çizilen yazar ilgili kongreye bizzat katılmıştır veya sunumu kendi yapmıştır.
	1. Sahin M, Şen A., Bitis L. Antioxidant Activities of Individual and Combined Extracts of <i>Petroselinum crispum</i>, <i>Eruca sativa</i> and <i>Lepidium sativum</i>. 2nd IVEK International Convention of Pharmaceuticals and Pharmacies, 2015, İstanbul, Turkey. 2. Yıldız E, Şen A., Bitis L. View Of Community Pharmacists On Herbal Medicine. 2nd IVEK International Convention of Pharmaceuticals and Pharmacies, 2015, İstanbul, Turkey. 3. Şen A., Bitiş L. Flavones from Endemic <i>Centaurea kilaea</i> Boiss. 11th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds (SCNC 2015), 2015, Antalya, Turkey 4. Şen A., Bingol-Ozakpınar O, Tan-Birteksoz S, Kultur S, Uras F, Bitis L. Antimicrobial and antiproliferative activity of <i>Tanacetum argenteum</i> subsp. <i>argenteum</i>. International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS-11), 2015, Ankara, Turkey 5. Aksoy H, Şen A., Sancar M, Akakın D, Bitis L, Uras F, Kultur S, Izzettin F.V. Wound-healing activity of <i>Cotinus coggygia</i> in diabetic rats. International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS-11), 2015, Ankara, Turkey 6. Şen A., Yuksel M., Bulut G., Bitis L., Ercan F., Ozyılmaz-Yay N., Akbulut O., Cobanoğlu H., Ozkan S., Sener G. (2014). Therapeutic potential of <i>Myrtus communis</i> subsp. <i>communis</i> extract against acetic acid-induced colonic inflammation in rats., III WORLD CONGRESS OF PUBLIC HEALTH NUTRITION , Nutrition 2014, Las Palmas de Gran Canaria, Spain. 7. Kuruca B., Şen A., Alev B., Ipekci H., Ustundag U.V., Koc Ozturk L., Emekli Alturfan E., Tunali Akbay T., Sener G., Yarat A. (2014). The effect of <i>Myrtus communis</i> L. extract on the small intestine in experimental thermal burn injury. III WORLD CONGRESS OF PUBLIC HEALTH NUTRITION, Nutrition 2014, Las Palmas de Gran Canaria, Spain. 8. Şen A., Gurbuz B.,Ozakpınar O.B., Kultur S., Gurer U.S., Uras F., Bitis L. (2014)., Biological Activities of Aerial Parts of <i>Centaurea salicifolia</i>, Fourth International Meeting on Pharmacy & Pharmaceutical Sciences, Istanbul, Turkey. 9. Şen A., Ozakpınar O.B., Dogan A., Uras F., Bitis L. (2014). An assessment of antiproliferative and cytotoxic activity of essential oil of <i>Chaerophyllum aromaticum</i> against normal and tumor cell lines, Fourth International Meeting on Pharmacy & Pharmaceutical Sciences, Istanbul, Turkey. 10. Bitis L., Taskın T., Şen A., Bulut G., Tuzlacı E. (2014). Comparative study of antioxidant properties of four Umbelliferae species wildy growing in Turkey, Fourth International Meeting on Pharmacy & Pharmaceutical Sciences, Istanbul, Turkey. 11. Polatoglu K., Şen A., Bulut G., Bitis L., Goren N. (2014). Essential oil composition of <i>Centaurea stenolepis</i> KERNER, 45th International Symposium of Essential Oils (ISEO 2014), Istanbul, Turkey. 12. Bitis L., Şen A., OZakpınar O.B., Kultur S., Uras F. (2014). Evaluation of in vitro cytotoxic and antitumor activity of essential oil from <i>Sideritis perfoliata</i>, 45th International Symposium of Essential Oils (ISEO 2014), Istanbul, Turkey.

	13. Polatoglu K., Sen, A., Bitis L., Goren N. (2013). Chemical composition of hydrodistilled oil of <i>Centaurea cuneifolia</i> Sm. from Turkey. X. International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. Tashkent-Bukhara, Uzbekistan. 14. Polatoglu K., Sen, A., Bitis L., Goren N. (2013). Essential oil composition of <i>Centaurea kilaea</i> Boiss. from Turkey. X. International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. Tashkent-Bukhara, Uzbekistan. 15. Bitis, L., Sen, A., Taskin, T., Bulut, G., Tuzlacı, E. (2013). A comparative study on antioxidant capacities and total phenolic contents of three edible <i>Umbelliferae</i> species growing wild in Turkey. 11th International Ethnobotany Symposio. Antalya, Turkey (Emirates Journal of Food and Agriculture dergisinde özet bildiri halinde de yayımlanmıştır. 2013, Vol.25, p.56) 16. Aksoy, H., Sen, A., Sancar, M., Okuyan, B., Bitis, L., Uras, F., Akakin, D., Cevik, O., Kultur, S. & Izzettin, F. V. (2013). The effects of <i>Cotinus coggygia</i> Scop. ethanol extract on cutaneous wound healing in rats. Phytopharm2013. Vienna, Austria 17. Bitis, L., Sen, A. & Bulut, G. (2013). Antioxidant activity, total phenolic and flavonoid content of leaves of <i>Myrtus communis</i> subsp. <i>communis</i> : The preliminary study. Phytopharm2013. Vienna, Austria 18. Sen, A., Turan, S.O., Akbuga, J. & Bitis, L. (2012). An in vitro study on cytotoxic and antiproliferative effects of <i>Centaurea stenolepis</i> Kerner extracts. 1st International Pharmacy Graduation Projects Symposium. Nicosia, Turkish Republic of Northern Cyprus 19. Sen, A., Bitis, L. & Bulut, G. (2011). Flavonoids of <i>Centaurea stenolepis</i>. New Challenges in Natural Products Chemistry. İstanbul, Türkiye 20. Sen, A., Bitis, L., Birteksoz, S. & Bulut, G. (2010). Comparison of Antimicrobial and Antioxidant Activities of Aerial Parts of Five <i>Centaurea</i> L. Species (<i>Centaurea cuneifolia</i>, <i>Centaurea kilaea</i>, <i>Centaurea iberica</i>, <i>Centaurea solstitialis</i> subsp. <i>solstitialis</i>, <i>Centaurea stenolepis</i>). Third International Meeting on Pharmacy& Pharmaceutical Sciences (IMPPS-3). İstanbul, Türkiye 21. Sen, A., Gurbuz, B., Gurer, U. S. & Bitiş, L. (2010). In Vitro Antioxidant and Antimicrobial Activities of Various Extracts of <i>Centaurea stenolepis</i>. Third International Meeting on Pharmacy& Pharmaceutical Sciences (IMPPS-3). İstanbul, Türkiye
6	Ulusal (sempozyum, çalıştay, panel vb.) sunulan özet bildiriler ve posterler * İsmi altı çizilen yazar ilgili kongreye bizzat katılmıştır veya sunumu kendi yapmıştır.
	1. Sen, A., Van B., Bosgelmez-Tınaz G., Bitis L. (2014). Bazı <i>Centaurea</i> Türlerinin Antipatojenik Etkilerinin Değerlendirilmesi, 21. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı (21.BİHAT), Nevşehir-Ürgüp, Türkiye. 2. Sen, A., Turan, S. Ö., Akbuğa, J., Bulut, G. & Bitiş, L. (2012). <i>Centaurea cuneifolia</i> Sm. ve <i>Centaurea kilaea</i> Boiss. Türlerinin In Vitro Koşullarda Sitotoksik ve Antiproliferatif Etkilerinin Değerlendirilmesi. 20. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı (20.BİHAT). Manavgat-Antalya, Türkiye 3. Sen, A., Bitis, L., Birteksoz, S. & Bulut, G. (2010). Bazı <i>Centaurea</i> Türlerinin (<i>Centaurea cuneifolia</i>, <i>Centaurea kilaea</i>, <i>Centaurea iberica</i>, <i>Centaurea solstitialis</i> subsp. <i>solstitialis</i>, <i>Centaurea stenolepis</i>) Kapitulumlarının Antioksidan, Antimikrobiyal Aktivitelerinin ve Toplam Fenol İçeriklerinin Karşılaştırması 19. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı (19.BİHAT). Mersin, Türkiye

PROJELER

	Proje Adı	Projedeki pozisyonu	Destekleyen Kurum	Nitelik	Durum
1	Türkiye'de Yetişen Bazı Tanacetum Türlerinin Sekonder Metabolitlerinin ve Biyolojik Aktivitelerinin Araştırılması (Proje No: 104T306)	Bursiyer / Araştırmacı	TÜBİTAK	Ulusal	Tamamlandı
2	<i>Centaurea stenolepis</i> KERNER üzerinde farmakognozik araştırmalar (Proje No: SAG-C-YLP-060510-0119)	Araştırmacı	Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi	Ulusal	Tamamlandı
3	<i>Cotinus coggygria</i> Scop Etanol Ekstresinden Hazırlanan Merhem'in Deney Hayvanlarında Yara İyileştirici Etkisinin İncelenmesi (SAG-A-200611-0185)	Araştırmacı	Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi	Ulusal	Tamamlandı
4	<i>Umbelliferae</i> Familyası'nda Sebze Olarak Yararlanılan Bazı Yabani Bitkilerin Antioksidan Aktivitelerinin İncelenmesi (Proje No: SAG-B-110412-0077)	Araştırmacı	Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi	Ulusal	Tamamlandı
5	Diyabetli Hayvanlarda <i>Cotinus coggygria</i> Scop Bitkisinin Etanol Ekstresinden Hazırlanan Merhem'in Yara İyileşmesine Etkisi (SAG-A-030114-0004)	Araştırmacı	Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi	Ulusal	Tamamlandı
6	Endemik <i>Centaurea kilaia</i> Boiss. Bitkisinin Antiproliferatif Aktivite Yönlendirmeli Aktif Bileşiklerin İzolasyonu (SAG-C-DRP-280214-0034)	Araştırmacı	Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi	Ulusal	Devam ediyor...

ÖDÜLLER VE BURSLAR

	Burs/Ödül	Ödülü/Bursu veren kişi/kurum/kurulu	Ödül/Burs tarihi
1	TEV Eğitim (Yüksek Öğrenim Lisans) Bursu	Türk Eğitim Vakfı (TEV)	2004-2007
2	Türkiye'de Yetişen Bazı Tanacetum Türlerinin Sekonder Metabolitlerinin ve Biyolojik Aktivitelerinin Araştırılması (Proje No: 104T306) (Bursiyer)	TÜBİTAK	2008-2009
3	Yurt İçi Bilimsel Etkinliklere Katılım Desteği (19. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı için)	TÜBİTAK	Ekim 2010
4	2211-C Öncelikli Alanlara Yönelik (Sağlık-İlaç) Doktora Tez Teşvik Bursu	TÜBİTAK	Kasım 2013
5	Genç Araştırmacı Ödülü	Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	24.06.2015

ALANIYLA İLGİLİ KATILDIĞI KURSLAR/ÇALIŞTAYLAR

	Kursun/Çalıştayın adı	Düzenlendiği yer	Tarihi
1	NMR çalıştayı	Türk Eczacıları Birliği (TEB)-Ankara	2014

DİĞER FAALİYETLER

1	M.Ü. Eczacılık Fakültesi İletişim Komisyonu Üyesi (2009- Ekim 2015)
2	M.Ü. Eczacılık Fakültesi Müze Geliştirme Komisyonu Üyesi (2009-)
3	M.Ü. Eczacılık Fakültesi Sosyal ve Kültürel Etkinlikler Komisyonu Üyesi (Erkek Voleybol Takımı Sorumlusu) (2010-Ekim 2015)
4	M.Ü. Eczacılık Fakültesi Araştırma görevlisi temsilcisi (Ekim2014-)
5	Fourth International Meeting on Pharmacy and Pharmaceutical Sciences (IMPPS-4) Kongresi Lokal Alt Komite Üyeliği, 18-21 Eylül 2014, İstanbul
6	M.Ü. Eczacılık Fakültesi Ders ve sınav programlarını hazırlama komisyonu (Ekim2014-)
7	28-30 Kasım 2014 tarihlerinde İstanbul'da yapılan Uluslar arası İlaç ve Eczacılık Kongresi (İVEK2014) (Katılımcı olarak)
8	11 Mayıs 2015 tarihinde M.Ü. Eczacılık Fakültesi tarafından düzenlenen “Tabiat Eczanesinden Sağlıklı Yaşama” konulu panel (Katılımcı olarak)
9	M.Ü. Eczacılık Fakültesi Fakülte kurulu üyesi (Araştırma görevlisi temsilcisi olarak) (Ekim 2014-)
10	M.Ü. Eczacılık Fakültesi Yönetim kurulu üyesi (Araştırma görevlisi temsilcisi olarak) (Ekim 2014-)
11	M.Ü. Eczacılık Fakültesi Mezuniyet Projesi Belirleme ve İzleme Komisyonu (Aralık 2015-)

