

NURDAN YAZICI BEKTAŞ

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

DOKTORA TEZİ

İSTANBUL-2020

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(DOKTORA TEZİ)

**FERULA MERVYNII M. SAĞIROĞLU & H. DUMAN VE FERULA ORIENTALIS L.
TÜRLERİ ÜZERİNDE FİTOKİMYASAL ARAŞTIRMALAR**

NURDAN YAZICI BEKTAŞ

**DANIŞMAN
PROF. DR. MAHMUD MİSKİ**

**FARMAKOGNOZİ ANABİLİM DALI
FARMAKOGNOZİ PROGRAMI**

İSTANBUL-2020

DOKTORA TEZİ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Farmakognozi Doktora Programında Doktora öğrencisi Nurdan Yazıcı Bektaş tarafından Prof. Dr. Mahmud Miski'nin danışmanlığında hazırlanan "*Ferula mervynii* M. Sağıroğlu & H. Duman ve *Ferula orientalis* L. Türleri Üzerinde Fitokimyasal Araştırmalar" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 11/11/2020 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.



Jüri Başkanı-Danışman
Prof. Dr. Mahmud MİSKİ
İ. Ü. Eczacılık Fakültesi
Farmakognozi Anabilim Dalı



Jüri
Prof. Dr. Fatma TOSUN
İ. Medipol Ü. Eczacılık Fakültesi
Farmakognozi Anabilim Dalı



Jüri
Prof. Dr. Emine AKALIN URUŞAK
İ. Ü. Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Botanik Anabilim Dalı



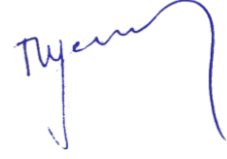
Jüri
Prof. Dr. Nur TAN
İ. Ü. Eczacılık Fakültesi
Farmakognozi Anabilim Dalı



Jüri
Doç. Dr. Gülin RENDA
K. T. Ü. Eczacılık Fakültesi
Farmakognozi Anabilim Dalı

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 çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.



Nurdan YAZICI BEKTAŞ

İTHAF

Lisansüstü eğitimime başlamama vesile olan ve her anında yanımda olup destekleyen
sevgili eşim Burak’a...

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının yürütülebilmesi için gerekli ortam ve olanakları sağlayan İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Aynur Sarı'ya teşekkür ederim. Çalışmamın her adımında engin bilgi ve tecrübesini cömertçe paylaşan, her daim anlayışlı bir tutum ile beni destekleyen sayın hocam Prof. Dr. Mahmud Miski'ye saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmalarım sırasında her anlamda destek olan, başta Doç. Dr. Esra Eroğlu Özkan olmak üzere tüm Farmakognozi Anabilim Dalı öğretim üyeleri, yardımcıları ve elemanlarına teşekkür ederim.

Çalışmalarımızda kullanılan bitkilerin toplanmasında, teşhisinde ve sınıflandırılmasında yardımlarını esirgemeyen Farmasötik Botanik Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Emine Akalın Uruşak ve Doç. Dr. Yeter Yeşil Cantürk'e teşekkür ederim.

Biyolojik aktivite çalışmalarının yürütülebilmesi için olanaklarını cömertçe kullanan Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Pınar Aksoy Sağır ve Doç. Dr. Tuğba Yılmaz Özden'e ve öğretim yardımcıları Araş. Gör. Dr. Gözde Hasbal Çelikok ve Araş. Gör. Gülsüm Altıparmak Ülbegi'ye teşekkür ederim.

Doktora eğitimimi İ.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı'nda tamamlamam için başta beni destekleyen ve yardım eden sayın hocam Doç. Dr. Gülin Renda olmak üzere, eğitim sürecinde her zaman desteklerini hissettiğim Karadeniz Teknik Üniversitesi Eczacılık Fakültesi öğretim üyeleri, yardımcıları ve elemanlarına teşekkür ederim.

Ömrümce aldığım her kararda arkamda duran, canlarını dişlerine takarak tüm imkanları önüme seren ve beni destekleyen başta babam, annem ve kardeşlerim olmak üzere kocaman ve kalabalık aileme şükranlarımı sunarım.

Tanıştığımız günden beri hayatımı güzelleştiren, her konuda beni destekleyen yol arkadaşım, eşim Burak Bektaş'a ve beni üçüncü evlatları olarak bağırlarına basan sevgili ailesine teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımdaki renkler her solmaya döndüğünde kalbinin güzelliği ve yanımda oluşu ile beni canlandıran Ecz. Nuran Torunoğlu Güngör'e, uzakta ama hep yanımda olan Tuba Pekşen, Didem Er Gürdegir ve Reyhan Okutan'a, fikirlerine her daim değer verdiğim Dr. Ecz. Sezin Anıl, Dr. Ecz. Kübra Karaca Sancaktepe, Dr. Öğr. Üyesi Hasan Şahin ve Dr. Su Hye Lim'e dostlukları için teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Öğretim Üyesi Yetiştirme Programı (ÖYP) Koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir. Proje No: 349-2017-DR-35/27-07

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	Vİİ
TABLolar LİSTESİ.....	Xİ
ŞEKİLLER LİSTESİ	Xİİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	XVİ
ÖZET	XVİİİ
ABSTRACT.....	XİX
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Botanik Bölüm	4
2.1.1. Apiaceae (Umbelliferae) Familyası	4
2.1.2. <i>Ferula</i> L. Cinsi Genel Özellikleri	4
2.1.2.1. <i>Ferula mervynii</i> M. Sağiroğlu & H. Duman	6
2.1.2.2. <i>Ferula orientalis</i> L.	9
2.2. Kimyasal Bölüm	12
2.3. Farmakolojik Bölüm	45
2.3.1. Geleneksel Kullanım.....	45
2.3.2. Antioksidan Etki	46
2.3.3. Antiepileptik Etki.....	47
2.3.4. Antidiyabetik Etki	48
2.3.5. Antikolinesteraz Etki.....	48
2.3.6. Sitotoksik Etki.....	49
2.3.7. Kontraseptif Etki	56
2.3.8. Östrojenik Etki	56
2.3.9. Antiinflamatuvar Etki	57
2.3.10. Antimikrobiyal Etki	58
2.3.10.1. Antibakteriyel Etki	59

2.3.10.2. Antiviral Etki.....	60
2.3.10.3. Antifungal Etki.....	60
2.3.10.4. Antileishmanial Etki.....	61
2.3.10.5. Antiprotozoal Etki.....	61
2.3.11. Diğer Etkiler.....	62
2.3.12. Toksik Etkiler.....	63
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	65
3.1. Bitki Materyalleri.....	65
3.2. İzolasyon ve Saflaştırma Yöntemleri.....	65
3.2.1. Ekstraksiyon İşlemleri.....	65
3.2.2. Kromatografik Yöntemler.....	66
3.2.2.1. Kolon Kromatografisi	66
3.2.2.2. Preparatif İnce Tabaka Kromatografisi (PİTK)	68
3.2.2.3. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK)	68
3.3. Yapı Tayini Metotları	70
3.3.1. Ultraviyole (UV-Vis) Spektroskopisi	70
3.3.2. İnfrared (IR) Spektroskopisi	70
3.3.3. Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) Spektroskopisi	70
3.3.4. Kütle (MS) Spektroskopisi.....	71
3.3.5. Optik Çevirmenin Ölçülmesi	71
3.3.6. DP4 Hesaplamalarının Yapılması.....	71
3.4. Biyolojik Aktivite Çalışmaları.....	71
3.4.1. Antidiyabetik Aktivite Çalışmaları	71
3.4.1.1. α -Amilaz İnhibisyonu Tayini	72
3.4.1.2. α -Glukozidaz İnhibisyonu Tayini	72
3.4.2. Antikolinesteraz Aktivite Çalışmaları.....	73
3.4.2.1. Asetilkolinesteraz İnhibisyonu Tayini	73
3.4.2.2. Butirilkolinesteraz İnhibisyonu Tayini	73
3.4.3. Sitotoksik Aktivite Çalışmaları.....	74
3.4.3.1. Hücre Kültürü.....	74
3.4.3.2. Hücre Canlılık Testi	74
4. BULGULAR.....	76
4.1. Kromatografik Bulgular.....	76

4.1.1. <i>Ferula mervynii</i> Köklerinden Elde Edilen Kromatografik Bulgular	76
4.1.2. <i>Ferula orientalis</i> Köklerinden Elde Edilen Kromatografik Bulgular	76
4.2. Yapı Tayini Bulguları	77
4.2.1. <i>Ferula mervynii</i> Köklerinden Elde Edilen Bileşiklerin Yapı Tayini Bulguları	77
4.2.1.1. FM-1 (6-asetil-8- <i>t</i> -sinnamoil-antakyatriol)	78
4.2.1.2. FM-2 (8- <i>t</i> -sinnamoil-antakyatriol)	79
4.2.1.3. FM-3 (Latifolon/Krokaton)	89
4.2.1.4. FM-4 (6-asetil-8- <i>t</i> -sinnamoil-şiromodiol)	90
4.2.1.5. FM-5 (6-asetil-8-benzoil-tovarol)	99
4.2.1.6. FM-7 (8- <i>t</i> -sinnamoil-tovarol)	100
4.2.1.7. FM-8 (6-asetoksi-8- <i>t</i> -sinnamoiloksi-nor- β -1(<i>S</i>),2-epoksi-eleman-4-on) ...	110
4.2.1.8. FM-11 (Ferutinin)	121
4.2.1.9. FM-12 (1-hidroksi-1-(3'-metoksi-4'-5'-metilendioksi)fenilpropan)	123
4.2.1.10. FM-13 (Falkarindiol)	124
4.2.1.11. FM-19 (6 β -asetoksi-8 α - <i>t</i> -sinnamoiloksi-nor- <i>epi</i> -elemen-4-on)	125
4.2.1.12. FM-20 (6-asetil-8- <i>t</i> -sinnamoil-3- <i>epi</i> -antakyatriol)	136
4.2.2. <i>Ferula orientalis</i> Köklerinden Elde Edilen Bileşiklerin Yapı Tayini Bulguları	146
4.2.2.1. R-2 (Ferutinin)	146
4.2.2.2. R-3 (8- <i>p</i> -hidroksi-benzoil tovarol)	148
4.2.2.3. R-5 (Epoksiyaşkeanadiol vanillat)	149
4.2.2.4. R-6 (Epoksiyaşkeanadiol <i>p</i> -hidroksi benzoat)	151
4.2.2.5. R-7 (6- β - <i>p</i> -hidroksibenzoiloksi-germakra-1(10),4-dien)	153
4.2.2.6. R-9 (Şiromodiol -8- <i>O</i> -anjelat/Lökoferin)	154
4.2.2.7. R-11 (8-vanilloil tovarol)	155
4.2.2.8. R-14 (Yaşkeanadiol-6-vanillat/Teferin)	156
4.2.2.9. R-15 (Yaşkeanadiol-6-benzoat/Teferidin)	157
4.2.2.10. R-16 (8- <i>O</i> -anjeloil tovarol)	158
4.2.2.11. R-25 (Bornil- <i>p</i> -hidroksi benzoat/Çimgin)	159
4.3. Biyolojik Aktivite Bulguları	160
4.3.1. Antidiyabetik Aktivite Bulguları	160
4.3.2. Antikolinesteraz Aktivite Bulguları	162
4.3.3. Sitotoksik Aktivite Bulguları	163

5. TARTIŞMA	167
KAYNAKLAR	172
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	205
ÖZGEÇMİŞ	206

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Ferula türlerinden izole edilen bileşikler.....	13
Tablo 3-1: PİTK ve İTK yöntemlerinde kullanılan çözücü sistemleri	69
Tablo 4-1: <i>Ferula mervynii</i> köklerinden izole edilen maddeler ve miktarları.....	76
Tablo 4-2: <i>Ferula orientalis</i> köklerinden izole edilen maddeler ve miktarları	77
Tablo 4-3: FM-2'nin NMR spektral değerleri (500 MHz, CDCl ₃).....	81
Tablo 4-4: FM-4'nin NMR spektral değerleri (500 MHz, CDCl ₃).....	92
Tablo 4-5: FM-7'nin NMR spektral değerleri (500 MHz, CDCl ₃).....	102
Tablo 4-6: FM-8'in NMR spektral değerleri (500 MHz, CDCl ₃).....	112
Tablo 4-7: NorKetoEleman A ve B Konformasyonlarının DP4 Hesaplamaları	119
Tablo 4-8: FM-19'un NMR spektral değerleri (500 MHz, CDCl ₃).....	127
Tablo 4-9: FM-20'nin NMR spektral değerleri (500 MHz, CDCl ₃).....	138
Tablo 4-10: Hazırlanan ekstrelerin, izole edilen maddelerin ve standartların antidiyabetik aktivite sonuçları.....	161
Tablo 4-11: Hazırlanan ekstrelerin, izole edilen maddelerin ve galantaminin antikolinesteraz aktivite sonuçları	163
Tablo 4-12: Hazırlanan ekstrelerin ve izole edilen maddelerin sitotoksik aktivite sonuçları.....	165
Tablo 4-13: IC ₅₀ değeri >100 olan ekstre ve maddelerin, çalışılan en yüksek dozda (100 µg/mL) gösterdikleri % inhibisyon değerlerinin ortalaması.....	166

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: <i>Ferula mervynii</i> türünün Türkiye’deki yayılışı.....	7
Şekil 2-2: <i>Ferula mervynii</i> ’nin doğadaki görünüşü.....	8
Şekil 2-3: <i>Ferula orientalis</i> türünün Türkiye’deki Yayılışı	10
Şekil 2-4: <i>Ferula orientalis</i> ’in doğadaki görünüşü.....	11
Şekil 4-1: FM-1 kimyasal formülü	78
Şekil 4-2: FM-1’in ¹ H NMR spektrum	78
Şekil 4-3: FM-2 kimyasal formülü	79
Şekil 4-4: FM-2’nin UV spektrumu.....	80
Şekil 4-5: FM-2 IR spektrumu.....	80
Şekil 4-6: FM-2’nin ¹ H NMR spektrumu	82
Şekil 4-7: FM-2’nin ¹³ C NMR spektrumu	82
Şekil 4-8: FM-2’nin HSQC spektrumu.....	83
Şekil 4-9: FM-2’nin HSQC spektrumunda alt alanın genişletilmiş hali.....	83
Şekil 4-10: FM-2’nin COSY spektrumu.....	85
Şekil 4-11: FM-2’nin HMBC spektrumu.....	86
Şekil 4-12: FM-2’nin COSY ve HMBC etkileşimleri	86
Şekil 4-13: FM-2’nin NOESY spektrumu	87
Şekil 4-14: FM-2’nin NOESY etkileşimleri	87
Şekil 4-15: FM-2’nin HRMS spektrumu	88
Şekil 4-16: FM-3 kimyasal formülü	89
Şekil 4-17: FM-3’ün ¹ H NMR spektrumu	89
Şekil 4-18: FM-4 Kimyasal formülü	90
Şekil 4-19: FM-4’ün UV spektrumu.....	90
Şekil 4-20: FM-4’ün IR spektrumu	91
Şekil 4-21: FM-4’ün ¹ H NMR spektrumu	93
Şekil 4-22: FM-4’ün ¹³ C NMR spektrumu	93
Şekil 4-23: FM-4’ün HSQC spektrumu.....	94
Şekil 4-24: FM-4’ün COSY spektrumu.....	95
Şekil 4-25: FM-4’ün HMBC spektrumu.....	96
Şekil 4-26: FM-4’ün COSY ve HMBC etkileşimleri	96
Şekil 4-27: FM-4’ün NOESY spektrumu	97

Şekil 4-28: FM-4'ün NOESY etkileşimleri	97
Şekil 4-29: FM-4'ün HRMS spektrumu	98
Şekil 4-30: FM-5 Kimyasal formülü	99
Şekil 4-31: FM-5'in ^1H NMR spektrumu	99
Şekil 4-32: FM-7 kimyasal formülü	100
Şekil 4-33: FM-7'nin UV spektrumu.....	100
Şekil 4-34: FM-7'nin IR spektrumu	101
Şekil 4-35: FM-7'nin ^1H NMR spektrumu	103
Şekil 4-36: FM-7'nin ^{13}C NMR spektrumu	103
Şekil 4-37: FM-7'nin HSQC spektrumu.....	104
Şekil 4-38: FM-7'nin COSY spektrumu.....	105
Şekil 4-39: FM-7'nin HMBC spektrumu.....	106
Şekil 4-40: FM-7'nin HMBC spektrumunda alt alanın genişletilmiş hali.....	106
Şekil 4-41: FM-7'nin HMBC spektrumunda üst alanın genişletilmiş hali.....	107
Şekil 4-42: FM-7'nin COSY ve HMBC etkileşimleri	107
Şekil 4-43: FM-7'nin NOESY spektrumu	108
Şekil 4-44: FM-7'nin NOESY etkileşimleri.....	108
Şekil 4-45: FM-7'nin HRMS spektrumu	109
Şekil 4-46: FM-8 Kimyasal formülü	110
Şekil 4-47: FM-8'in UV spektrumu.....	111
Şekil 4-48: FM-8'in IR spektrumu	111
Şekil 4-49: FM-8'in ^1H NMR spektrumu	113
Şekil 4-50: FM-8'in ^1H NMR spektrumunda üst alanın genişletilmiş hali	113
Şekil 4-51: FM-8'in ^{13}C NMR spektrumu.....	114
Şekil 4-52: FM-8'in HSQC spektrumu.....	114
Şekil 4-53: FM-8'in COSY spektrumu.....	115
Şekil 4-54: FM-8'in HMBC spektrumu.....	116
Şekil 4-55: FM-8'in COSY ve HMBC etkileşimleri	116
Şekil 4-56: FM-8'in NOESY spektrumu	117
Şekil 4-57: FM-8'in NOESY etkileşimleri.....	117
Şekil 4-58: FM-8'in NorKetoEleman A adı verilen konformasyon şekli	118
Şekil 4-59: FM-8'in NorKetoEleman B adı veriler konformasyon şekli	118
Şekil 4-60: FM-8'nin HRMS spektrumu	120

Şekil 4-61: FM-11 kimyasal formülü	121
Şekil 4-62: FM-11'in ^1H NMR spektrumu	121
Şekil 4-63: FM-11'in ^1H NMR spektrumunda üst alanın genişletilmiş hali	122
Şekil 4-64: FM-12 Kimyasal formülü	123
Şekil 4-65: FM-12'nin ^1H NMR spektrumu	123
Şekil 4-66: FM-13 Kimyasal formülü	124
Şekil 4-67: FM-13'ün ^1H NMR spektrumu	124
Şekil 4-68: FM-19 Kimyasal formülü	125
Şekil 4-69: FM-19'un UV spektrumu.....	126
Şekil 4-70: FM-19'un IR spektrumu	126
Şekil 4-71: FM-19'un ^1H NMR spektrumu	128
Şekil 4-72: FM-19'un ^1H NMR spektrumunda üst alanın genişletilmiş hali	128
Şekil 4-73: FM-19'un ^1H NMR spektrumunda orta alanın genişletilmiş hali.....	129
Şekil 4-74: FM-19'un ^{13}C NMR spektrumu	129
Şekil 4-75: FM-19'un HSQC spektrumu.....	130
Şekil 4-76: FM-19'un COSY spektrumu.....	131
Şekil 4-77: FM-19'un HMBC spektrumu.....	132
Şekil 4-78: FM-19'un COSY ve HMBC etkileşimleri	132
Şekil 4-79: FM-19'un NOESY spektrumu	133
Şekil 4-80: FM-19'un NOESY etkileşimleri	133
Şekil 4-81: FM-19'un HRMS spektrumu	134
Şekil 4-82: FM-8 ve FM-19'un olası biyosentetik yolağı	135
Şekil 4-83: FM-20 Kimyasal formülü	136
Şekil 4-84: FM-20'nin UV spektrumu.....	137
Şekil 4-85: FM-20'nin IR spektrumu	137
Şekil 4-86: FM-20'nin ^1H NMR spektrumu	139
Şekil 4-87: FM-20'nin ^{13}C NMR spektrumu.....	139
Şekil 4-88: FM-20'nin HSQC spektrumu.....	140
Şekil 4-89: FM-20'nin COSY spektrumu.....	141
Şekil 4-90: FM-20'nin COSY spektrumunda orta alanın genişletilmiş hali	142
Şekil 4-91: FM-20'nin HMBC spektrumu.....	143
Şekil 4-92: FM-20'nin COSY ve HMBC etkileşimleri	143
Şekil 4-93: FM-20'nin NOESY spektrumu	144

Şekil 4-94: FM-20'nin NOESY etkileşimleri	144
Şekil 4-95: FM-20'nin HRMS spektrumu	145
Şekil 4-96: R-2 kimyasal formülü	146
Şekil 4-97: R-2'nin ^1H NMR spektrumu	146
Şekil 4-98: R-2'nin ^1H NMR'ında üst alan görüntüsü	147
Şekil 4-99: R-3 kimyasal formülü	148
Şekil 4-100: R-3'ün ^1H NMR spektrumu	148
Şekil 4-101: R-5 kimyasal formülü	149
Şekil 4-102: R-5'in ^1H NMR spektrumu	149
Şekil 4-103: R-5'in ^1H NMR üst alanının genişletilmiş hali	150
Şekil 4-104: R-6 kimyasal formülü	151
Şekil 4-105: R-6'nın ^1H NMR spektrumu	151
Şekil 4-106: R-6'nın ^1H NMR üst alanın genişletilmiş hali	152
Şekil 4-107: R-7 kimyasal formülü	153
Şekil 4-108: R-7'nin ^1H NMR spektrumu	153
Şekil 4-109: R-9 kimyasal formülü	154
Şekil 4-110: R-9'un ^1H NMR spektrumu	154
Şekil 4-111: R-11 kimyasal formülü	155
Şekil 4-112: R-11'in ^1H NMR spektrumu	155
Şekil 4-113: R-14 kimyasal formülü	156
Şekil 4-114: R-14'ün ^1H NMR spektrumu	156
Şekil 4-115: R-15 kimyasal formülü	157
Şekil 4-116: R-15'in ^1H NMR spektrumu	157
Şekil 4-117: R-16 kimyasal formülü	158
Şekil 4-118: R-16'nın ^1H NMR spektrumu	158
Şekil 4-119: R-25 kimyasal formülü	159
Şekil 4-120: R-25'in ^1H NMR spektrumu	159

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

AChE: Asetilkolinesteraz

APT: Attached Protein Test

BChE: Butirilkolinesteraz

CDCL₃: Döterokloroform

CH₂Cl₂: Diklorometan

cm: Santimetre

COSY: Correlation Spectroscopy

d: Dublet

dd: Dubletin dubleti

dm: Desimetre

DMSO: Dimetil sülfoksit

DNS: 3,5-dinitro salisilik asit

DPPH: 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil

E: Endemik

EC₅₀: Olası maksimum yanıtın %50'sini oluşturan konsantrasyon

g: Gram

HIV: Human Immunodeficiency Virus

HMBC: Heteronuclear Multiple Bond Correlation

HRMS: Yüksek çözünürlüklü kütle spektrometresi

HSQC: Heteronuclear Single Quantum Correlation

IC₅₀: Ortamdaki bakterilerin %50'sini inhibe eden madde konsantrasyonu

IR: Infrared

ISTE: İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbariumu

İTK: İnce Tabaka Kromatografisi

LC-MS: Sıvı Kromatografisi – Kütle spektroskopisi

m: Metre

m: Multiplet

MDA: Malondialdehit

mg: Miligram

MHz: Megahertz

mL: Mililitre

mm: Milimetre

M.Ö.: Milattan Önce

MTS: 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-karboksimetoksifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolyum

MTT: 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromit

NaCl: Sodyum klorür

nm: Nanometre

NMR: Nükleer manyetik rezonans

NO: Nitrik Oksit

NOESY: Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy

PİTK: Preparatif İnce Tabaka Kromatografisi

PMS: Phenazine methosulfate

pNPG: *p*-nitrofenil- α -D-glukopiranozit

RP: Reverse Phase

s: Singlet

SOD: Süperoksit Dismutaz

t: Triplet

U: Ünite

UV-Vis: Ultraviyole-Görünür Alan

1D: 1 Dimensiyonlu

μ M: Mikromolar

μ L: Mikrolitre

μ m: Mikrometre

ÖZET

Yazıcı Bektaş, N. (2020). *Ferula mervynii* M. Sağıroğlu & H. Duman ve *Ferula orientalis* L. Türleri Üzerinde Fitokimyasal Araştırmalar. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakognozi ABD. Doktora Tezi. İstanbul.

Bu çalışmada, *Ferula orientalis* L. ve Türkiye için endemik olan *Ferula mervynii* M. Sağıroğlu & H. Duman bitkileri Erzurum'dan toplanmış, iki türün de köklerinden elde edilen diklorometan ve metanol ekstraktları, *in vitro* ortamda antidiyabetik, antikolinesteraz ve sitotoksik aktiviteleri açısından incelenmiş ve iki bitkinin de toprak altı diklorometan ekstresinin aktif olduğu ortaya konmuştur. Aktif ekstraktlar üzerinde kromatografik yöntemler kullanılarak izolasyon çalışmaları yapılmıştır ve elde edilen moleküllerin yapıları aydınlatılmıştır. Miktarı yeterli olan bileşiklere antidiyabetik, antikolinesteraz ve sitotoksik aktivite test sistemleri uygulanmıştır.

Ferula mervynii bitkisi üzerinde ilk defa izolasyon çalışması yapılmıştır. Kök diklorometan ekstresinden 6 tanesi yeni seskiterpen ester; 6-asetil-8-*t*-sinnamoil-antakyatriol (FM-2), 6-asetil-8-*t*-sinnamoil-şiromodiol (FM-4), 8-*t*-sinnamoil-tovarol (FM-7), 6-asetoksi-8-*t*-sinnamoiloksi-nor- β -1(S),2-epoksi-eleman-4-on (FM-8), 6 β -asetoksi-8 α -*t*-sinnamoiloksi-nor-*epi*-elemen-4-on (FM-19), 6-asetil-8-*t*-sinnamoil-3-*epi*-antakyatriol (FM-20), 3 tanesi bilinen seskiterpen ester; 6-asetil-8-*t*-sinnamoil-antakyatriol (FM-1), 6-asetil-8-benzoil-tovarol (FM-5), ferutinin (FM-11), 2 tanesi bilinen fenilpropanoit; kroaton (FM-3) ve 1-hidroksi-1-(3'-metoksi-4'-5'-metilendioksi)fenilpropan (FM-12) ve 1 tanesi bilinen asetilenik molekül; falkarindiol (FM-13) olmak üzere toplam 12 molekül izole edilmiştir.

Ferula orientalis bitkisinin kök diklorometan ekstresinden 11 adet bilinen molekül elde edilmiş ve yapı analizleri ortaya konmuştur. İzole edilen ferutinin (R-2), 8-*p*-hidroksi-benzoil tovarol (R-3), epoksiyaşkeanadiol vanillat (R-5), epoksiyaşkeanadiol *p*-hidroksi benzoat (R-6), 6- β -*p*-hidroksibenzoiloksi-germakra-1(10),4-dien (R-7) ve 8-vanilloil tovarol (R-11) isimli moleküllerin daha önce *F. orientalis* bitkisinden elde edildiği bilinmektedir. Fakat lökoferin (R-9), teferin (R-14), teferidin (R-15), 8-*O*-anjeloil tovarol (R-16) ve çimgin (R-25) adlı moleküller ilk defa *F. orientalis* türünden elde edilmiştir.

Yapılan bu çalışmada; antidiyabetik aktivite için α -amilaz ve α -glukozidaz enzimleri üzerinde, antikolinesteraz aktivite için asetilkolinesteraz ve butirilkolinesteraz enzimleri üzerinde, sitotoksik aktivite için kolon (COLO 205), lösemi (K-562), meme (MCF-7) ve insan umbilikal ven endotelial (HUVEC) hücre hatları üzerinde çalışılmıştır.

Anahtar Kelimeler : *Ferula*, izolasyon, yapı tayini, biyolojik aktivite

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Öğretim Üyesi Yetiştirme Programı (ÖYP) Koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir. Proje No: 349-2017-DR-35/27-07

ABSTRACT

Yazıcı Bektaş, N. (2020). Phytochemical investigation on *Ferula mervynii* M. Sağıroğlu & H. Duman ve *Ferula orientalis* L.. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Pharmacognosy. PhD Thesis. İstanbul.

In this study, *Ferula orientalis* L. and endemic species for Turkey *Ferula mervynii* M. Sağıroğlu & H. Duman plants collected from Erzurum, *in vitro* antidiabetic, anticholinesterase and cytotoxic activities were tested on dichloromethane and methanol extracts obtained from the roots of both species and the root dichloromethane extracts were found to be active. Isolation studies were performed on active extracts using chromatographic methods and obtained molecule's structures were elucidated. The test systems were applied to the compounds with sufficient amount.

All substances were isolated for the first time from *Ferula mervynii*. Six new sesquiterpene esters; 6-acetyl-8-*t*-cinnamoyl-antakyatriol (FM-2), 6-acetyl-8-*t*-cinnamoyl-shiromodiol (FM-4), 8-*t*-cinnamoyl-tovarol (FM-7), 6-acetoxy-8-*t*-cinnamoyloxy-nor- β -1(S),2-epoxy-eleman-4-on (FM-8), 6 β -acetoxy-8 α -*t*-cinnamoyloxy-nor-*epi*-elemen-4-on (FM-19), 6-acetyl-8-*t*-cinnamoyl-3-*epi*-antakyatriol (FM-20), three known sesquiterpene esters; 6-acetyl-8-*t*-cinnamoyl-antakyatriol (FM-1), 6-acetyl-8-benzoyl-tovarol (FM-5), ferutin (FM-11), two known phenylpropanoids; crocaton (FM-3), 1-hydroxy-1-(3'-methoxy-4'-5'-methylenedioxy)phenylpropane (FM-12) and one known acetylenic compound; falcarindiol (FM-13), totally 12 molecules were isolated.

Eleven known compounds were isolated from the root dichloromethane extract of *Ferula orientalis* and identified using spectroscopic methods. Six molecules; ferutin (R-2), 8-*p*-hydroxy-benzoyl tovarol (R-3), epoxyjaeschkeanadiol vanillate (R-5), epoxyjaeschkeanadiol *p*-hydroxy benzoate (R-6), 6- β -*p*-hydroxybenzoyloxy-germacra-1(10),4-diene (R-7) and 8-vanilloyl tovarol (R-11) were obtained like another isolation study on *F. orientalis*. In addition, leucoferin (R-9), teferin (R-14), teferidine (R-15), 8-*O*-angeloyl tovarol (R-16) and chimgin (R-25) were determined for the first time from this species.

In this study; on α -amylase and α -glucosidase enzymes for antidiabetic activity, acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase enzymes for anticholinesterase activity, colon (COLO 205), leukemia (K-562), breast (MCF-7) and human umbilical vein endothelial (HUVEC) cell lines for cytotoxic activity were used for biological activity test systems.

Key Words: *Ferula*, isolation, structure elucidation, biological activity

The present work was supported by the Coordination Office of Lecturer Training Program (ÖYP) of İstanbul University. Project No. 349-2017-DR-35/27-07

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Irak'da Şanidar mağarasında bulunan, 60 bin yıl öncesine ait olduğu düşünülen Neandertal insan mezarlarından Shanidar IV olarak adlandırılan mezarda iskeletin yanında taştan yapılmış aletler, hayvan kalıntıları ve fosilleşmiş polenlere rastlanmıştır. Bulunan polen fosillerinin adaçayı ve nane gibi tıbbi kullanımı olan bitki türlerine ait oldukları saptanmıştır. Bu buluntular beslenme ve sağlık sorunlarının giderilmesi için bitki kullanımının insanlık tarihi kadar eski olduğunun kanıtı niteliğindedir (Leroi-Gourhan, 1975). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre hala günümüzde 20.000 civarında bitki tedavi amacıyla kullanılmaktadır ve dünya nüfusunun yaklaşık %80'i sağlık sorunlarını gidermek için öncelikle bitkisel droglara başvurmaktadır. Ayrıca 1981 yılından günümüze kadar 1881 adet doğal kaynaklı bileşik tıbbi kullanım için FDA tarafından onaylanmıştır ve farmasötik preparatların %25'i bitkisel kökenli etken madde içermektedir. Bu veriler bizlere bitkilerin tarih boyunca insanlar için önemli rol oynadığını ve günümüzde de bu rolü devam ettirdiğini göstermektedir (Demirci Kayıran, 2019; Faydaoğlu ve Sürücüoğlu, 2011; Newman ve Cragg, 2020).

Ferula cinsi Apiaceae familyasının bir üyesi olup Orta Avrupa'dan Çin ve Afganistan'a kadar geniş bir bölgede yayılım göstermektedir. Dünyada 180-185, Türkiye'de 23 türün yetiştiği tespit edilmiştir (Akalin ve ark. 2020; Sağiroğlu, 2005). Anadolu'da pek çok *Ferula* türü çasıır/çakşır adı ile bilinmektedir ve halk arasında gıda ve tedavi edici olarak kullanılmaktadır. Bu türler çeşitli şekillerde hazırlanarak diyabet, tansiyon, kolesterol, hemoroid, ülser, nefes darlığı, mide rahatsızlıkları, kadın hastalıkları tedavisinde, ayrıca afrodizyak ve antiseptik olarak kullanılmaktadır (Baytop, 1965; Tuzlacı, 2016).

Ferula türleri üzerinde yapılmış pek çok fitokimyasal ve biyolojik aktivite çalışması bulunmaktadır. Genel olarak *Ferula* cinsi bitkilerin kimyasal içerikleri kumarinler (hemiterpen kumarinler, monoterpen kumarinler, seskiterpen kumarinler, kumarinil esterler), seskiterpen kromonlar, seskiterpenler (daukan tipi seskiterpenler, seskiterpen laktonlar, seskiterpen esterler), prenillenmiş benzoik asit türevleri, sülfür içerikli bileşikler, saponinler, steroidler, fenilpropanoidler, kromonlardan oluşmaktadır. Ayrıca yapılan uçucu yağ içerik tespit çalışmalarında *Ferula* uçucu yağlarının en çok monoterpen hidrokarbonlar (α -pinen, β -pinen, limonen), oksijenlenmiş seskiterpenler (karvakrol, neril asetat, verbenon), seskiterpen hidrokarbonlar (germakren D,

bisiklogermakren, (E)-karyofillen) ve organosülfür bileşikler (2,3,4-trimetiltiofen, 2,5-dietiltiofen) ihtiva ettikleri belirlenmiştir (Mohammadhosseini ve ark. 2019). Literatürde kayıtlı olan fitokimyasal çalışmalar Bölüm 2.2. Kimyasal Bölüm kısmında listelenmiştir.

Ferula türleri içerdikleri kimyasal bileşiklerden ve geleneksel kullanımlarından yola çıkılarak farklı pek çok biyolojik aktivite çalışmasına konu olmuştur. Literatüre bakıldığında bu çalışmaların daha çok antioksidan, antimikrobiyal, antiinflamatuvar, antikanser aktivite ve sitotoksiste çalışmaları kapsamında oldukları görülmektedir (Mohammadhosseini ve ark. 2019). Geleneksel kullanımların ve yapılmış olan farmakolojik aktivite çalışmalarının detaylı literatür özeti Bölüm 2.3. Farmakolojik Bölüm kısmında sıralanmıştır.

Diyabet dünyada en hızlı artış gösteren hastalıklardan biridir ve 2019 yılı verilerine göre 1,1 milyonu 20 yaş altında olmak üzere 463 milyon insan diyabet hastasıdır (Karuranga ve ark. 2019). Diyabet hastalığı dört tiptir (insüline bağımlı diabetes mellitus (Tip 1), insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus (Tip 2), matürasyon başlangıçlı diyabet (Tip 3), gebelik diyabeti (Tip 4)) ve en sık görüleni Tip 2'dir. Tip 2 diyabet; genetik faktörler, yaş, obezite ve periferik insülin direnci gelişimi ile ortaya çıkmaktadır. Kısa dönemde yıkıcı etkileri her zaman görülmesine de uzun vadede vasküler komplikasyonlar sebebiyle nöropati, retinopati ve kardiyovasküler hastalıklara ve devamında organ kaybına neden olabilmektedir. Diyabet tedavisinde kan glukoz seviyesinin normal sınırlarda tutulması, olası uzun dönem komplikasyonlarının gelişiminin durdurulması hedeflenmektedir ve çeşitli oral antidiyabetik ilaçlar ve insülin tipleri tedavide bu amaçla kullanılmaktadır. α -Amilaz ve α -glukozidaz enzimi inhibitörleri kullanılarak bağırsakta karbonhidrat sindirimi geciktirilerek glukoz emilimi azaltılabilmektedir. Akarboz etken maddeli preparatlar tedavide kullanılmaktadır (Onat ve ark. 2009 pp. 281-294). Bu çalışmada yapılan antidiyabetik aktivite testlerinde de akarboz standart molekül olarak kullanılarak hazırlanan ekstrelerin ve ekstrelerden izole edilen bileşiklerin antidiyabetik etkinlikleri ortaya konması amaçlanmıştır.

Demans, ileri yaşlarda ortaya çıkan hafıza kaybı, düşünme ve konuşma zorluğu, davranış ve his bozuklukları ile karakterize olan bir rahatsızlıktır. Alzheimer hastalığı da bu tablo ile ortaya çıkan nörodejeneratif bir hastalıktır ve tüm demans tanılarının %50-60'ını oluşturmaktadır. Alzheimer's Disease International isimli kurumun

yayınlağı raporda; 2019 yılında 50 milyon kişinin demanstan muzdarip olduğu belirtilmektedir. Alzheimer hastalığının tedavisi palyatiftir ve tedavi için asetilkolinesteraz inhibitörleri ve N-metil-D-aspartat reseptör antagonistleri kullanılmaktadır. Kolinesteraz inhibitörleri kullanılarak nöronlarda kolinerjik ileti düzeltilerek bilişsel işlevin kaybedilme hızında azalma sağlanmaktadır (Alzheimer's Disease International, 2019; Onat ve ark. 2009 pp. 100-101). Yapılan bu çalışmada hazırlanan ekstrelerin ve ekstrelerden izole edilen bileşiklerin asetilkolinesteraz (AChE) ve butirilkolinesteraz (BChE) inhibe edici aktivitelerinin ortaya konması amaçlanmıştır

Dünya Sağlık Örgütü, kanseri bulaşıcı olmayan ve en fazla erken ölüme (30-69 yaş arası) sebep olan hastalıklardan biri olarak tanımlamaktadır. Sadece 2016 yılında erken ölümler içerisinde kanser sebebiyle 4,5 milyon insan (%29,8) hayatını kaybetmiştir. Birleşmiş Milletler bulaşıcı olmayan ve erken ölüme sebebiyet veren vakaları ve ölüm oranını 2030 yılına kadar üçte bir oranında düşürmeyi sürdürülebilir kalkınma hedefleri arasına koymuştur. Küresel anlamda bu hedeflere ulaşılabilmesi için uygulanabilir ve uygun maliyetli şekilde hastalık sebeplerine maruziyetin azaltılması, temel sağlık hizmetlerine erişim hizmetlerinin geliştirilmesi, etkin ve uygun fiyatlı temel ilaçların ve aşıların geliştirilmesi gerekliliği ortaya konmuştur. Yapılan bu çalışmada hazırlanan ekstrelerin ve ekstrelerden izole edilen bileşiklerin sitotoksik etkinliklerinin kolon (COLO 205), lösemi (K-562), meme (MCF-7) ve kontrol olarak insan umbilikal ven endotelyal (HUVEC) hücre hatları üzerinde test edilmesi amaçlanmıştır.

Bu alışmada, Panahi ve arkadaşlarının (2018) yaptıkları çalışmaya göre Türkiye’de yetişen *Ferula* türlerinin sistematik sınıflandırılması yapılmıştır (Panahi ve ark. 2018). *Ferula* subgenusu *Ferula* seksiyonuna ait olan ve halk arasında kerkür adıyla bilinen ve daha önce üzerinde izolasyon çalışması yapılmamış olan *Ferula mervynii* M. Sağıroğlu & H. Duman türü ve *Narthex* subgenusu *Peucedanoides* seksiyonuna ait olan ve halk arasında kınğor ve at kasnısı adları ile bilinen ve Erzurum bölgesinden toplanmış olan *Ferula orientalis* L. türü üzerinde fitokimyasal çalışmalar yapılmıştır. *F. mervynii* türünün kimyasal içeriğinin ilk kez aydınlatılması, farklı bölgelerde yetişebilen *F. orientalis* türünün ise yetiştiği ortamlara göre kimyasal içerik çeşitliliğinin ortaya konması, izole edilen bileşiklerin yapı analizlerinin yapılması, antidiyabetik, antikolinesteraz ve sitotoksik etkinliklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Botanik Bölüm

2.1.1. Apiaceae (Umbelliferae) Familyası

Türkiye iklim, topografik ve jeolojik yapı çeşitliliği, 5000 m'ye varan rakım farklılığı ve 3 fitocoğrafik bölgede bulunması gibi nedenlere bağlı olarak florasında büyük zenginlik ve çeşitlilik göstermektedir. Türkiye florası 1320 cins ve 9996 türe ev sahipliği yapmaktadır. Apiaceae familyası ise Türkiye'de sekizinci büyük familyadır ve üçte biri endemik olmak üzere 101 cins ve 482 tür ile temsil edilmektedir (Güner ve ark. 2012; Özhatay ve ark. 2008).

Familyada bulunan bitkiler tek veya çok yıllık, otsu, nadiren çalimsıdır. Yapraklar tabanda ya da gövdede alternan, nadiren karşılıklı veya helezonik dizilişli, az veya çok parçalı; petioller genelde tabanda geniş ve kın şeklindedir. Çiçek durumu genelde bileşik umbel, nadiren basit umbel ve simoz şeklindedir. Brakte ve brakteoller bulunabilmektedir. Çiçekler epigin, hermafrodit veya tek eşeylidir, nadiren dioiktir. Sepaller küçüktür veya yoktur. Petaller 5, bazen uçlarda kavisli olarak geriye dönmüş veya ikiye bölünmüş, hepsi eşit boydadır veya dıştakiler içtekilerden geniştir. Beyaz, sarı, sarı-yeşil, uçuk mavi veya pembe renkte olabilmektedirler. Kuru meyveler olgunlukta açılamayan, yassı yuvarlak veya yandan basık şekilde şizokarp tipindedir. Merikarplar geniş veya dar kanatlı, tüylü, pullu veya tüysüz olabilmektedir. Karpeller genellikle bitişik gelişir, olgunlukta ayrılırlar. Merikarplar çoğunlukla salgı kanalı taşımaktadırlar (Davis 1972).

2.1.2. *Ferula* L. Cinsi Genel Özellikleri

Ferula cinsi dünyada Güneybatı ve Orta Avrupa'dan Orta Asya, Çin, Afganistan'a uzanan geniş bir hat boyunca yayılım göstermektedir. Dünyada Apiaceae familyasında en çok tür içeren üçüncü cinstir. *Ferula*, dünyada 180-185 tür ile, Türkiye'de ise 14 tanesi endemik 23 tür ile temsil edilmektedir (Akalın ve ark. 2020; Güner ve ark. 2012; Sağıroğlu, 2005).

Çok yıllıktır. Rizomlar kalın, odunlaşmış, silindiriktir; gövde tabanında ipliksi kalıntılar bulundurur. Gövde genellikle sağlam, dik, silindirik, yeşilimsi renkli yapıdadır, mumsu tabaka ile kaplıdır. Taban yapraklarının sapı gövdeyi sarar.

Genellikle yaprakların ayaları gövdede aşağıdan yukarıya doğru azalarak devam eder ve kın belirginleşir. Taban ve alt gövde yaprakları 3-7 pennattır. Kınlar (okrealar) gelişmiş ve derimsidir. Brakteleri yoktur, brakteoller nadiren görülür. Umbellalar panikulat-korimboz ve nadiren rasemoz bir düzendedir. Merkez umbella kısa saplı, verimli iken yan umbellalar uzun saplı, verimsizdir. Sepaller körelmiştir. Petaller sarı renkli; tüysüz veya nadiren tüylüdür. Olgunlaşmış meyve kahverengi renktedir. Merikarplar sırt kısımdan basık şekilde yassılaşmış, sırttaki kanatlar genellikle filiform, yan taraftakiler 0,3-4 mm genişliğindedir. Merikarplar stilopodyuma yakın kısmında şişkin veya değil, kommisural yüzeyleri genellikle düz, nadiren asperoustur. Bazen stilopodyum merikarpın içerisine gömülü halde bulunur. Salgı kanalları merikarp yüzeyinde belirgin veya değildir, sırt kısımda her valekulada 1-6, kommisural yüzeyde 2-10 salgı kanalı bulunur (Peşmen, 1972; Sağıroğlu, 2005).

2018 yılında Panahi ve arkadaşları toplamda 153 *Ferula* örneği üzerinde yapılan morfolojik ve filogenetik çalışmalara göre *Ferula* cinsini 4 subgenus ve 10 seksiyon altında toplamışlardır (Panahi ve ark. 2018). Bu çalışmaya göre Türkiye’de yetişen türlerin gruplandırılması aşağıdaki gibidir:

Ferula L.

Lektotip tür *Ferula communis* L.

○ Subgenus I. *Ferula*

Seksiyon *Ferula*

Ferula communis L.

Ferula tingitana L.

Seksiyon *Stenocarpa* Puchałka & Spalik

Ferula coskunii H.Duman & M.Sağiroğlu (E)

***Ferula mervynii* M.Sağiroğlu & H.Duman (E)**

○ Subgenus II. *Narthex* (Falc.) Drude

Seksiyon *Peucedanoides* (Boiss.)

Ferula haussknechtii H. Wolf ex Rech.

Ferula rigidula Fisch. ex DC.

Ferula caspica M. Bieb.

***Ferula orientalis* L.**

Seksiyon *Merwia* (B. Fedtsch.) Koso-Pol

Ferula szowitsiana DC.

Bu çalışmada *Ferula* subgenusu *Ferula* seksiyonuna ait *Ferula mervynii* M. Sağıroğlu & H. Duman türü ve *Narthex* subgenusu *Peucedanoides* seksiyonuna ait *Ferula orientalis* L. türü üzerinde fitokimyasal araştırmalar yapılmıştır.

2.1.2.1. *Ferula mervynii* M. Sağıroğlu & H. Duman

Çok yıllık ve polikarpik bir bitkidir. Kökleri silindirik-dikdörtgenimsi şekilli, 0,5-2 cm genişliğinde ve bazen 2 gövdelidir. Gövde silindirik, 30-90(-130) cm yüksekliğinde, 1-3 cm çapında, dip kısımlarında ipliksi yaprak kalıntıları bulunur ve tüysüzdür. Taban yaprakları triangular-ovate, 10-20 x 6-15 cm boyutlarında ve tüysüz, kınatsız yaprak sapı 1-3 cm, yaprak ayası 3-4 pinnat ve son segmentleri linear ve 5-25 x 0,5-2 mm boyutlarında, uçları akut-mukronattır. Tüm kınlar zarımsı, tüysüz, oluklu, hafifçe şişkin, mavimsi-yeşil renkli, 4-10 x 0,2-0,5 cm boyutlarında; alt ve orta kısımdaki kınlar gövdeyi sarıcı, üst taraftaki kınlar gövdeyi yarı sarıcıdır. Çiçeklenme durumu çok seyrek panikulat-korimboz, genellikle yan umbeller yoktur; varsa merkezi umbel 2 cm uzunluğundadır. Raylar 4-11 tane, eşit olmayan, 2-8 cm uzunluğunda, yükselidir; umbellalardaki çiçek sayısı 20-55 tane, olgun meyve sapı 5-15 mm uzunluğundadır ve eşit değildir. Brakteol genellikle yoktur varsa nadiren 2-4 tane, 1-2 mm uzunluğunda, linear-lanseolat şeklinde, tüysüz, düşüçüdür. Sepaller tamamen körelmiştir. Petaller koyu sarı renkte, 1-1,5 mm büyüklüğünde, tüysüz, uçtan içe kıvrık şekildedir. Merikarplar eliptik-oblong, 4-5(-7) x 2-4 mm boyutlarında, olgunlaştığında koyu kahverengidirler, sırt tarafındaki kanatlar belli belirsiz filiform yapıda, yan taraftaki kanatlar 0,1-0,3 mm genişliğinde, kommisural yüzey asperous, stilus kalıcı, sitilopodyum silindirik, belirgin şekilde dalgalı, sırttaki her kanat arasında 2-4, karın tarafında ise 2-4 salgı kanallı, salgı kanalları karpafora ya da lateral kanatlara yakındır (Sağıroğlu 2005).

Çiçeklenme Zamanı: Temmuz ve Ağustos ayları

Yetiştirme Ortamı ve Yükseklik: Eğimli taşlı yerler, serpantin kayalıklar, 650-1100 m, Artvin-Erzurum

Yayılış Alanı ve Fitocoğrafik Bölgesi: Bitki ilk olarak İran-Turan bölgesinden daha sonra Karadeniz bölgesinden toplanmıştır. Karadeniz bölgesindeki alan mikroklima özelliği göstermektedir. Bitki için özel olarak bir fitocoğrafik bölge tanımlanmamıştır.

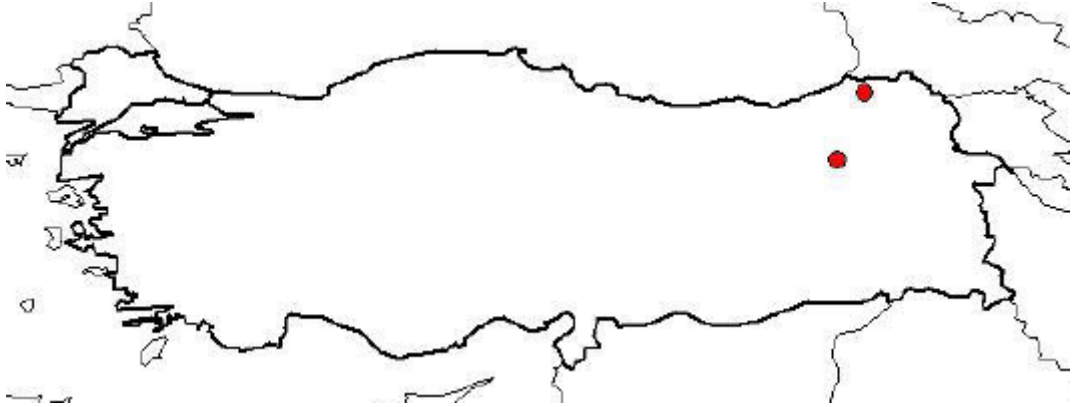
Endemizm: Yöresel endemik

Tehlike Kategorisi: CR

Türkiye’deki Yayılışı: Tip örneği **A8** Artvin: Yusufeli-Sarıgöl yolu 1. km, 650 m, 26.07.2002, *M. Sağıroğlu*

A9 Erzurum: Uzundere-Yusufeli yolu 10. km Tortum barajı üstü, 1100 m, 26.07.2002, *M. Sağıroğlu*

Mehmet Sağıroğlu ve Hayri Duman tarafından 2007 yılında yeni tür olarak tanımlanmıştır (Sağıroğlu ve Duman 2007).



Şekil 2-1: *Ferula mervynii* türünün Türkiye’deki yayılışı



Şekil 2-2: *Ferula mervynii*'nin doğadaki görünüşü

2.1.2.2. *Ferula orientalis* L.

Polikarpik ve çok yıllık bir bitkidir. Kökleri silindirik ve 1-3 cm çapındadırlar. Gövde tabanında ipliksi yaprak kalıntıları bulunur. Gövdesi 1-5 cm genişliğinde silindirik, 70-200 cm yüksekliğinde, oluklu ve tüysüz yapıdadır. Taban yaprakları triangular-ovate, 25-70 x 15-45 cm boyutlarında ve tüysüzdür. Kınısız yaprak sapları 4-15 cm, yaprak ayası 5-6 pinnat şeklinde ve son segmentleri setaceus-filiform şeklinde, (1-)3-24 x 0,1-0,4 mm boyutlarında, uç kısmı akut akuminateden mukronata doğru değişmektedir. Bütün kınları gövdeyi sarımsı şekilde, yeşilimsi-mumsu ve bazen menekşe renginde, şişkin ve tüysüzdür. Alt taraftaki kınlar oblong lanseolat, 3-12 x 1-5 cm boyutlarında, yaprak ayası 4-5 pennat şeklinde iken; ortadaki kınlar genişçe şişkin, ovate lanseolattan oblonga kadar şekillenebilen, 4-14 x 2,5-7 cm boyutlarında, yaprak ayası 3-4 pennat şeklindedir; üst kısımdaki kınlar ise ovate lanseolat 4-10 x 1-4 cm boyutlarında, yaprak indirgenmiş 1-2 pennat şeklindedir. Çiçeklenme durumu panikulat-korimboz, merkezi umbel sapı 0,5-2,5 cm veya sapsızdır. Yan umbeller verimlidir; raylar (4-)10-17(-22) tane, 1,5-5 cm uzunluğunda, umbellulalar ise 6-18 çiçeklidir ve olgun meyve sapları 5-15 mmdir. Brakteoller 3-5 tane, 1-2 mm uzunluğunda, ovate lanseolat şeklinde, tüysüz ve düşüçüdürler. Sepalleri körelmiş şekildedir. Petaller tüysüz, 1,5-2,5(3) mm uzunluğunda, uçtan içe kıvrık şekildedir. Merikarplar eliptik-oblongtan oblanseolat-obovata kadar değişebilen şekillerde, (8-)10-15 x 4-6 mm boyutlarında, olgunlaştığında açık kahverengi renkte, sırt taraftaki kanatlar belirginden hafif ipliksi, yan kanatlar 0,5-1(1,5) mm genişliğinde, sitilopodyum konik; sırttaki her kanat arasında 1(-2), karın tarafında ise 2-8 tane salgı kanalı bulundurmaktadır (Sağiroğlu 2005).

Çiçeklenme Zamanı: Mayıs ve Haziran ayları

Yetiştirme Ortamı ve Yükseklik: Step, taşlık ve kayalık alanlar, 1050-2900 m

Yayılış Alanı ve Fitocoğrafik Bölgesi: Türkiye, İran ve Kafkasya bölgesinde yayılır. İran-Turan elementi.

Endemizm: Endemik değil

Tehlike Kategorisi: LC

Türkiye'deki Yayılışı: **A8** Bayburt: Bayburt-Araklı yolu 39. km, 1630 m, 27.07.2002, *M. Sağiroğlu*; Erzurum: Erzurum-Artvin yolu 26. km, 1960 m,

25.07.2002, *M. Sağıroğlu*; Bayburt: Aşkale-Bayburt arası 22. km, 2100 m, 22.08.1999, *A. Duran*; Erzurum: Hasankale-Nenehatun köyü, 1920 m, 11.07.1972, *A. Tatlı*

A9 Erzurum: Horasan-Sarıkamış yolu 34. km, 1450 m, 13.06.2002, *M. Sağıroğlu*

B6 Malatya: Darende-Malatya yolu 2. km, 23.07.2002, *M. Sağıroğlu*; Maraş: Engizek Dağı, Dehliz yurdu, 1700-1750 m, 25.11.1998, *H. Duman*

B7 Elazığ: Maden-Hazar Gölü, 11.07.2000, *A. Duran*; Tunceli: Ovacık-Dilop yaylası, 1250-2250 m, 08.07.1980, *Ş. Yıldırım*

B8 Erzurum: Erzurum-Horasan arası 12. km, 1950 m, 02.09.2002, *M. Sağıroğlu*; Erzurum: 10 km doğusu, 2000 m, 28.07.1966, *Y. Kaya*; Erzurum: Pasinler-Yiğittaş arası, 1800 m, 08.07.1987, *Y. Kaya*; Muş: Muş-Varto yolu, 39. km, 1600 m, 09.06.2002, *M. Sağıroğlu*; Ağrı: Tutak-Ağrı 4. km, 1550 m, 13.06.2002, *M. Sağıroğlu*



Şekil 2-3: *Ferula orientalis* türünün Türkiye'deki Yayılışı



Şekil 2-4: *Ferula orientalis*'in doğadaki görünüşü

2.2. Kimyasal Bölüm

İncelenen literatürlerde bugüne kadar *Ferula* türleri üzerinde yapılmış izolasyon çalışmalarında elde edilen moleküller Tablo 2.1’de listelenmiştir.

Tablo 2-1: *Ferula* türlerinden izole edilen bileşikler

Tür Adı	Kullanılan Kısım/Ekstre	İzole Edilen Bileşik	Kaynak
<i>Ferula akitschkensis</i>	Kök Metanol Ekstresi/ Meyve Metanol Ekstresi	Akiferin, Akiferidin, Akiferidinin, Akişenin, Ferutin, Ferutinin, Ferutidin / Akiferin	(Kadyrov ve ark. 1977; Kushmuradov ve ark. 1978)
<i>Ferula arrigonii</i>	Kök Aseton Ekstresi	Ferutidin, Yaşkeanadiol veratrat, Lapiferin, 2 α -hidroksiferutidin, 2-oksoferutidin, 10-deanjeloilpallinin, Badrekemon, İsosamarkandin anjelat, Kataravisinol, Kolladin, Kolladonin, Umbelliprenin	(Appendino ve ark. 1997)
<i>Ferula assafoetida</i>	Reçine Eter Ekstresi	Assafoetidin, Ferokolisin, Asimafoetida, Ferulik asit, Farnesiferol A ve C	(Banerji ve ark. 1988; Ghosh ve ark. 2009)
<i>Ferula assafoetida</i>	Reçine Etil asetat Ekstresi	Saradaferin	(Bandyopadhyay ve ark. 2006)
<i>Ferula assa-foetida</i>	Kök Alkol:Su Ekstresi	Foetidin	(Buddrus ve ark. 1985)
<i>Ferula assafoetida</i>	Kök Metanol Ekstresi	Asadisülfit, Asakumarin A, Asakumarin B	(Kajimoto ve ark. 1989)
<i>Ferula assa-foetida</i>	Kök Kloroform Ekstresi	Assafoetidnol A ve B, Gummosin, Poliantin, Badrakemin, Samarkandin, Galbanik asit	Neveskon, (Abd El-Razek ve ark. 2001)
<i>Ferula badrakema</i>	Kök Etanol Ekstresi	Badrakemin, Badrakemin asetat, Umbelliferon, Konferol asetat	İzosamarkandin, (Bukreeva ve Pimenov 1991)

<i>Ferula badrakema</i>	Kök Diklorometan Ekstresi	Badrakemonin, Mogoltasin, Feselol, Badrakemin asetat, Ferokaulidin, Konferon, Konferol asetat	(Iranshahi, Ghiadi ve ark. 2009)
<i>Ferula badrakema</i>	Meyve Diklorometan Ekstresi	Konferon, Mogoltasin, Feselol, Ferokaulidin, Ligupersin A	(Iranshahi, Rezaee ve ark. 2009)
<i>Ferula behboudiana</i>	Toprak Üstü Kloroform Ekstresi	1-sek-butil-2-[(E)-3-(metiltio)-prop-1-enil]-disülfan 1-sek-butil-2-[(Z)-3-(metiltio)-prop-1-enil]-disülfan 1-[(E)-3-(metiltio)-prop-1-enil]-2-(1-(methiltio)propil)-disülfan 1-[(Z)-3-(methiltio)prop-1-enil]-2-(1(metiltio)propil)-disülfan	(Yousefi ve ark. 2010)
<i>Ferula ceratophylla</i>	Kök Etanol Ekstresi	Ferosin, Ferosinin	(Golovina & Saidkhodzhaev, 1977)
<i>Ferula communis</i>	Kök Diklorometan Ekstresi	Ferprenin	(Appendino ve ark. 1988)
<i>Ferula communis</i>	Kök Diklorometan Ekstresi	(E)-ω-hidroksifeulenol (Z)-ω-hidroksiferulenol (E)-ω-asetoksiferulenol (Z)-ω-asetoksiferulenol (E)-ω-oksoferulenol (E)-ω-hidroksiferprenin (Z)-ω-hidroksiferprenin (E)-ω-asetoksiferprenin (Z)-ω-asetoksiferprenin (E)-ω-oksoferprenin	(Appendino ve ark. 1988)
<i>Ferula communis</i>	Kök Benzen Ekstresi	Ferulenol, Ferulinolon, Dekarboksiferulinolon,	(De Pascual Teresa ve ark. 1986)

		Metoksilatifolon	
<i>Ferula communis</i>	Kök Metanol Ekstresi	ω-hidroksiferulenol, <i>E</i>-ω-benzoiloksiferulenol, 3-nonil-4-hidroksikumarin, Yaşkeanin, Ferutinin, Teferin, Ferutinin-2-asetoksi, Fertidin, Lapiferin, Ferutidin, Yaşkeanadiol, Yaşkeanadiol benzoat, Ferulenol 12-hidroksi ferulenol, 15-hidroksi ferulenol, 12-asetoksi ferulenol, 15-asetoksi ferulenol, 12-benzoiloksi ferulenol, 15-benzoiloksi ferulenol	(Appendino ve ark. 2004; Arnoldi ve ark. 2004)
<i>Ferula communis</i>	Meyve Diklorometan Ekstresi	1-oksoyaşkeanadiol-izovalerat, 1-oksoyaşkeanadiol-5(<i>O</i>)-anjelat, 1-oksoyaşkeanadiol-5(<i>O</i>)-anisat	(Appendino ve ark. 1990)
<i>Ferula communis</i>	Rizom Petrol Eteri Ekstresi	14-(<i>O</i>-hidroksisinnamoiloksi)-dauk-4,8-dien, 2α-asetil-6α-(benzoil)-yaşkeanadiol, 2α-asetil-6α-(<i>p</i>-anisoil)-yaşkeanadiol, Ferulenol, Ferkromon	(Al-Yahya ve ark. 1998)
<i>Ferula communis</i>	Pedinkul Etanol:Diklorometan (1:1) Ekstresi	Koladonin, Moşatol, 4-hidroksiasetofenon, 4-hidroksi-3-metoksiasetofenon, Veratrik asit, metil-4-metoksisinnamat, Koniferil alkol, Şiringik asit, İzofeulik asit, Vanilik asit, Umbelliferon	(Abdel-mogib ve Basaif 2004)
<i>Ferula communis</i>	Topraküstü ve kök n-hekzan Ekstresi	Asetoksiferutinin, Oksoyaşkeanadiol anisat,	(Mamoci ve ark. 2011)

		Fertidin, Ferulenol	
		Ferulenol,	
		2-asetoksi-6- <i>p</i> -hidroksibenzoil-yaşkeanadiol,	
<i>Ferula communis</i>	var.	Yaprak Diklorometan Ekstresi/	10-anjeloiloksi-6- <i>p</i> -hidroksibenzoil-yaşkeanadiol
<i>brevifolia</i>		Tohum Petrol Eteri Ekstresi /	(Lamnaouer ve ark. 1989)
		6-anjeloil-10-hidroksi-yaşkeanadiol,	
		6-(3',4'-dimetoksibenzoil)yaşkeanadiol	
<i>Ferula communis</i>	subsp.	Kök Benzen Ekstresi	Ferkomin, Ferkolid, 14- <i>p</i> -anisoiloksi-dauk-4,8-dien, (Miski ve Mabry 1986a; Miski ve ark. 1986)
<i>communis</i>			Ferkoperol
		Yaşkeanadiol <i>p</i> -anisat,	
		Dehidroksitingitanol,	
<i>Ferula communis</i>	subsp.	Kök Benzen Ekstresi	2 α -hidroksi-6 α - <i>p</i> -metoksi-benzoil-10 β -asetoksi-yaşkeanadiol,
<i>communis</i>			(Miski ve Jakupovic 1990)
			2 α -asetoksi-6 α - <i>p</i> -metoksi-benzoil-10 α -hidroksi-yaşkeanadiol,
			14- <i>p</i> -metoksi-benzoil-dauk-4,8-dien
<i>Ferula communis</i>	subsp.	Kök Diklorometan Ekstresi	2 α -hiroksit-6 α - <i>p</i> -metoksi-benzoil-10 β -asetoksi-yaşkeanadiol
<i>communis</i>			2 α -asetoksi-6 α - <i>p</i> -metoksi-benzoil-10 α -hidroksi-yaşkeanadiol
			(Dall'Acqua ve ark. 2011)
			14- <i>p</i> -metoksi-benzoil-dauk-4,8-dien

			14- <i>p</i> -metoksi-benzoil-4,5-epoksi-dauk-8-en	
			2 α -asetoksi-6 α - <i>p</i> -metoksi-benzoil-10 β -hidroksi-yaşkeanadiol	
			2 α -asetoksi-6 α - <i>p</i> -metoksi-benzoil-10 α -asetoksi yaşkeanadiol	-
			Lapiferin, Pallinin	
			Ferulenol,	
			4-asetilferulenol	
<i>Ferula genuina</i>	<i>communis</i> var.	Reçine Diklorometan Ekstresi	ω -hidroksiferulenol, 4-asetil ω -asetoksiferulenol, İzoferprenin	(Lamnaouer ve ark. 1987; Lamnaouer ve ark. 1991)
<i>Ferula genuina</i>	<i>communis</i> var.	Kök Aseton Ekstresi	(4 <i>E</i> ,8 <i>E</i> ,12 <i>Z</i>)-13-hidroksimetilen-1-(2—hidroksifenil)-5,9-dimetil-4,8,12-tetradekatrien-1-on	(Lamnaouer ve ark. 1994)
<i>Ferula conocaula</i>		Kök Etanol Ekstresi	Ferokaolin, Ferokaolinin, Ferokaolidin, Ferokolisin, Kauferin, Kauferidin	(Kuliev ve Khasanov 1978b; 1978a)
<i>Ferula dissecta</i>		Kök Etanol Ekstresi	Sireiteat A, Sireiteat B	(Huang ve ark. 2013)
<i>Ferula diversivittata</i>		Kök Ekstresi/Kök Etanol Ekstresi	Feselol, Feselolanjelat, İzosamarkandin anjelat, Diversin, Diversinin, Umbelliferon, β -sitosterol	(Kiseleva ve ark. 1975; Nabiev ve ark. 1978)
<i>Ferula diversivittata</i>		Kök Diklorometan Ekstresi	Diversolid A–G, Diversin,	(Iranshahi, Hosseini, Sahebkar ve ark. 2010; Iranshahi, Hosseini ve

		Stigmasterol, Diversivittatin	ark. 2008)
<i>Ferula dshaudshamyr</i>	Kök Metanol Ekstresi	Tşamiron	(Kamilov ve Nikonov 1976)
<i>Ferula dshizakensis</i>	Kök Ekstresi	Tşimgin, İzotşimgin	(Borisov ve ark. 1976)
<i>Ferula duranii</i>	Kök Diklorometan Ekstresi	6-asetil-8-benzoil-tovarol, 8-benzoil-antakyatriol, 8-benzoil-tovarol, 6-asetil-8- <i>t</i> -sinnamil-antakyatriol, 6-asetil-8-benzoil-antakyatriol, 6-asetil-8-benzoil-4 β ,5 α -epoksi-antakyatriol, 8-benzoil-4 β ,5 α -epoksi-antakyatriol, 6-asetil-8-benzoil-şromodiol, 6 β -asetoksi-8 α -benzoiloksi-nor- <i>epi</i> -elemen-4-on, Krokaton, 4-metoksi-3-hidroksi-propiofenon	(Karaca Sancaktepe, 2018)
<i>Ferula elaeochytris</i>	Kök Benzen Ekstresi	Yaşkeanadiol anjelat, yaşkeanadiol salisilat, teferidin, teferin, ferutinin, ferutidin, 3-hidroksi-4,5-metilendioksipropiofenon	(Miski ve ark. 1983)
<i>Ferula elaeochytris</i>	Kök Metanol Ekstresi	Elaeokitrin A ve B 6-anjeloiloksi-yaşkeanadiol, Teferidin, Ferutinin 6-(<i>p</i> -hidroksi-benzoil)-epoksi-yaşkeanadiol 6-(<i>p</i> -hidroksi-benzoil)-lanserotriol Klorojenik asit Sinarin Sandrosaponin IX	(Alkhatib ve ark. 2008)
<i>Ferula equisetacea</i>	Kök Ekstresi	Ekuişetin, Miristisin	(Bagirov 1978)

<i>Ferula ferganensis</i>	Kök Ekstresi	Agrendiol	(Kadyrov ve ark. 1977)
<i>Ferula ferulaeoides</i>	Kök Ekstresi	Guayol, β -sitosterol, β -rezorsilik asit, metoksirezorsilik asit	(Borisov ve ark. 1976b)
<i>Ferula ferulaeoides</i>	Kök Metanol Ekstresi	2,3-dihidro-7-hidroksi-2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *-dimetil-2-[4,8-dimetil-3(<i>E</i>),7-nonadienil]-furo[2,3- <i>b</i>]kromon, 2,3-dihidro-7-hidroksi-2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *-dimetil-2-[4-metil-5-(4-metil-2-furil)-3(<i>E</i>),7-pentenil]-furo[2,3- <i>b</i>]kromon, 2,3-dihidro-7-hidroksi-2 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *-dimetil-2-[4-metil-5-(4-metil-2-furil)-3(<i>E</i>),7-pentenil]-furo[2,3- <i>b</i>]kromon	(Nagatsu ve ark. 2002)
<i>Ferula ferulaeoides</i>	Kök Etanol Ekstresi	Ferulakton A ve B	(Hu ve ark. 2010)
<i>Ferula feruloides</i>	Kök Metanol Ekstresi	3 <i>S</i> *(2,4-dihidroksibenzoil)-4 <i>R</i> *,5 <i>R</i> *-dimetil-5-(4,8-dimetil-3(<i>E</i>),7(<i>E</i>)-nonadien-1-il)tetrahidro-2-furanon, 3 <i>S</i> *(2,4-dihidroksibenzoil)-4 <i>R</i> *,5 <i>R</i> *-dimetil-5-(4-metil-2-furil)-3(<i>E</i>)-penten-1-il)tetrahidro-2-furanon, 3 <i>S</i> *(2,4-dihidroksibenzoil)-4 <i>R</i> *,5 <i>S</i> *-dimetil-5-(4-metil-5-(4-metil-2-furil)-3(<i>E</i>)-penten-1-il)tetrahidro-2-furanon, 2,6-dihidroksi-2-[3,7,11-trimetil-2(<i>E</i>),6(<i>E</i>),10-dodekatrien-1-il]-3(2 <i>H</i>)-benzofuranon	(Kojima, Isaka, Ondognii, ve ark. 1999; Kojima, Isaka, Purev, ve ark. 1999)
<i>Ferula feruloides</i>	Kök Etanol Ekstresi	Badrakemin, Badrakemin asetat, Konferol asetat	(Eshbakova ve ark. 2009)
<i>Ferula ferulaeoides</i>	Kök Diklorometan Ekstresi	8,9-oksoisopropanilşamiron, Ferulaeolakton A 8,9-dihidroksişamiron	(Liu ve ark. 2013)
<i>Ferula ferulaeoides</i>	Kök Etanol:Su (95:5) Ekstresi	Ferulin A, B, C, Ferulin D, E,	(Meng ve ark. 2013)

		2,3-dihidro-7-hidroksi-2 <i>S</i> *, 3 <i>R</i> *-dimetil-2-[4,8-dimetil-3(<i>E</i>), 7-nonadienil]-furo[3,2- <i>c</i>]kumarin,
		2,3-dihidro-7-hidroksi-2 <i>R</i> *, 3 <i>R</i> *-dimetil-2-[4,8-dimetil-3(<i>E</i>), 7-nonadienil]-furo[3,2- <i>c</i>]kumarin,
		2,3-dihidro-7-hidroksi-2 <i>S</i> *, 3 <i>R</i> *-dimetil-2-[4-metil-5-(4-metil-2-furil)-3(<i>E</i>)-pentenil]-furo-[3,2- <i>c</i>]kumarin,
		2,3-dihidro-7-hidroksi-2 <i>R</i> *, 3 <i>R</i> *-dimetil-2-[4-metil-5-(4-metil-2-furil)-3(<i>E</i>)-pentenil]-furo[3,2- <i>c</i>]kumarin,
		2,3-dihidro-7-metoksi-2 <i>S</i> *, 3 <i>R</i> *-dimetil-2-[4,8-dimetil-3(<i>E</i>), 7-nonadienil]-furo[3,2- <i>c</i>]kumarin,
		2,3-dihidro-7-metoksi-2 <i>R</i> *, 3 <i>R</i> *-dimetil-2-[4,8-dimetil-3(<i>E</i>), 7-nonadienil]-furo[3,2- <i>c</i>]kumarin,
		2,3-dihidro-7-hidroksi-2 <i>S</i> *, 3 <i>R</i> *-dimetil-3-[4,8-dimetil-3(<i>E</i>), 7-nonadienil]-furo[3,2- <i>c</i>]kumarin,
		2,3-dihidro-7-hidroksi-2 <i>R</i> *, 3 <i>R</i> *-dimetil-3-[4,8-dimetil-3(<i>E</i>), 7-nona-dienil]-furo[3,2- <i>c</i>]kumarin,
		4,7-dihidroksi-3-[3,7,11-trimetil-2(<i>E</i>), 6(<i>E</i>), 10-dodekatrienil]kumarin,
		2,3-dihidro-7-hidroksi-2 <i>S</i> *, 3 <i>R</i> *-dimetil-2-[4,8-dimetil-3(<i>E</i>), 7-nonadienil]-furo[3,2- <i>b</i>]kromon
		2,3-dihidro-7-hidroksi-2 <i>R</i> *, 3 <i>R</i> *-dimetil-2-[4,8-dimetil-3(<i>E</i>), 7-nonadienil]-furo[3,2- <i>b</i>]kromon
<i>Ferula flabelliloba</i>	Kök Diklorometan Ekstresi	Feselol, Konferon, Farnesiferon B, Flabellilobin A, Flabellilobin B, Ligupersin A, 7- <i>epi</i> -gamma-ödesmol, Persikasülfit A, Konferdion, Umbelliprenin, Konferon, Feselol, Lehmferin, Farnesiferol B (Iranshahi, Kalategi ve ark. 2008)

<i>Ferula flabelliloba</i>	Kök Diklorometan Ekstresi	Farnesiferon B, Flabellilobin A, Flabellilobin B, Ligupersin A, 7- <i>epi</i> -gamma-ödesmol, Persikasülfid A, (Iranshahi, Kalategi, Sahebkar ve ark. 2010) Konferdion, Umbelliprenin, Konferon, Feselol, Lemferin, Farnesiferol B
<i>Ferula foetida</i>	Kök Metanol Ekstresi	(<i>E</i>)-3-metilsülfinil-2-propenil <i>sec</i> -butil disülfid (foetisülfid A), (<i>Z</i>)-3-metilsülfiniloksi-2-propenil <i>sec</i> -butil disülfid (foetisülfid B), (<i>E</i>)-3-metilsülfiniloksi-2-propenil <i>sec</i> -butil disülfid (Duan ve ark. 2002) (foetisülfid C), Bis(3-methiltio-2 <i>E</i> -propenil) disülfid (foetisülfid D), 3,4,5-trimetil-2-tiofenekarboksilik asit (foetitiofen A), 3,4,5-trimetil-2-(metilsülfiniloksimetil)tiofen (foetitiofen B)
<i>Ferula foetida</i>	Reçine Metanol Ekstresi	<i>Epi</i> -konferdion, Kolladonin, Karatavisinol, (Abd El-Razek ve ark. 2007) 8-Asetoksi-5-hidroksiumbelliprenin, Asakumarin A
<i>Ferula foetida</i>	Kök Metanol Ekstresi	Foetitiofen A-F, Koniferaldehid, Sinapik aldehid (Chitsazian-Yazdi ve ark. 2015)
<i>Ferula foliosa</i>	Kök Ekstresi	Foliferin, Kamolon, Kamolol (Kadyrov ve ark. 1978; Kadyrov ve ark. 1977)
<i>Ferula fukanensis</i>	Kök Metanol Ekstresi	2,3-dihidro-7-hidroksi-2 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *-dimetil-2-[4,8-dimetil-3(<i>E</i>),7-nonadien-6-onil]furo[3,2- <i>c</i>]kumarin, (Motai, Daikonya, ve Kitanaka 2004, 2013; Motai ve Kitanaka 2004, 2005a, 2005b, 2006) 2,3-dihidro-7-metoksi-2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *-dimetil-2-[4,8-dimetil-

		3(E),7-nonadienil]-furo[3,2-c]kumarin, 3-dihidro-7-metoksi-2R*,3R*-dimetil-2-[4,8-dimetil-3(E),7-nonadienil]furo[3,2-c]kumarin, 1-(2,4-dihidroksifenil)-3,7,11-trimetil-3-ninil-6(E),10-dodekadien-1-on, 1-(2,4-dihidroksifenil)-3,7-dimetil-3-vinil-8-(4-metil-2-furil)-6(E)-okten-1-on, Fukanefuromarin A-M, Fukanemarin A-B, Fukanefurokromon A-E, Fukanedon A-E, Fukaneketoester A, Dşamiron, Nerolidol	
<i>Ferula gigantea</i>	Kök Aseton Ekstresi	Umbelliferon, Malafil, Malafillin, Malafillidin, Giferolid, Ferugolid, Gigantolid,	(Savina ve ark. 1979)
<i>Ferula glauca</i> <i>subs. glauca</i>	Kök Diklorometan Ekstresi	Pallinin Ferutidin 2α-hidroksi ferutinin	(Dall'Acqua ve ark. 2011)
<i>Ferula gumosa</i>	Kök Metanol Ekstresi	Gumosin, Gumosid A ve B, Kauferosit, Feselol, Konferosit, Ferilin, Ferokaulidin, Ligupersin A, Konferol, Daukosterol Asantrifosit E 4-hidroksi-benzoik asit 4-(6-O-sulfo)-glukopiranosit	(Iranshahi ve ark. 2010)

<i>Ferula halophila</i>	Kök Diklorometan Ekstresi	Kurubaşık asit anjelat, Kurubaşık asit tiglat, Ferutinin	(Sahpaz ve ark. 2013)
<i>Ferula haussknechtii</i>	Kök Diklorometan Ekstresi	Fervanol benzoat, Fervanol p-hidroksibenzoat, Fervanol vanillat, Kurubaşık aldehit benzoat, Kurubaşık aldehit vanillat, Kurubaşık asit anjelik, Kurubaşık asit benzoat, 1 β , 10 α -Epoksikurubaşık asit anjelat, 1 β , 10 α -Epoksikurubaşık asit benzoat, 1 α , 10 β -Epoksikurubaşık asit benzoat	(Miski ve ark. 1987)
<i>Ferula helenae</i>	Kök Etanol Ekstresi	Ferosin, Ferosinin	(Saidkhodzhaev ve ark. 1985)
<i>Ferula hermonis</i>	Kök Diklorometan Ekstresi	2,3- α -epoksiyaşkeanadiol-5-benzoat	(Diab ve ark. 2001)
<i>Ferula hermonis</i>	Kök Hekzan Ekstresi	(1R,4R)-4-hidroksidauka-7-en-6-on, (1R,4R)-4-hidroksidauka-7-en-6,9-dion, (1R,3S,8S)-3-etoksi-8-anjeloiloksida-4-en-9-on, Ferutinin, Teferidin, (+)-R-bisabolol	(Lhuillier ve ark. 2005)
<i>Ferula hermonis</i>	Tohum n-Hekzan: Etil asetat (1:1)	Feruhermonin A-C	(Auzi ve ark. 2008)
<i>Ferula hermonis</i>	Kök n-Hekzan: Etil asetat (1:1)	Teferin, Teferidin, Ferutinin	(Geroushi ve ark. 2011)
<i>Ferula hermonis</i>	Kök Etanol Ekstresi	Feruhermonin A, B ve D	(Ibraheim ve ark. 2012)

		4β,8β-dihidroksi-6α-<i>p</i>-hidroksi-benzoil-dauk-9-en 4β,8β-dihidroksi-6α-(4-hidroksi-3-metoksi-benzoil)-dauk-9-en Lanserodiol <i>p</i>-hidroksi-benzoat, Lanserodiol vanillat Lanserotriol benzoat, Lanserotriol <i>p</i>-hidroksi-benzoat Lanserotriol vanillat 2,3-epoksi-yaşkeanadiol-benzoat 2,3-epoksi-yaşkeanadiol-<i>p</i>-hidroksi-benzoat (Yaşkeanin) 2,3-epoksi-yaşkeanadiol vanillat Vaginatın, Yaşkeanadiol benzoat (Teferidin) Yaşkeanadiol-<i>p</i>-hidroksi-benzoat (Ferutinin), Yaşkeanadiol vanillat (Teferin)	
<i>Ferula hermonis</i>	Kök n-Butanol Ekstresi	Sandrosaponin IX, X, XI	(Z. Ibraheim, Abdel-Mageed ve Jaspars 2012)
		Latifolon, Elemisin, Şamiron, Fukanedon B, Samarkandin asetat (6<i>E</i>)-1-(2,4-dihidroksifenil)-3,7,11-trimetil-3-vinildodeka-6,10-dien-1-on	
<i>Ferula heuffelli</i>	Kök Kloroform Ekstresi	(3<i>S</i>*,4<i>R</i>*,5<i>R</i>*)-3-(2,4-dihidroksi-benzoil)-5-[(3<i>E</i>,7<i>E</i>)-4,8-dimetilnona-3,7-dien-1-il]-tetrahidro-4,5-dimetilfuran-2-on (2<i>S</i>*,3<i>R</i>*)-2-[(3<i>E</i>)-4,8-dimetilnona-3,7-dien-1-il]-2,3-dihidro-7-hidroksi-2,3-	(Pavlovic ve ark. 2014)

			dimetilfuro[3,2- <i>c</i>]-kumarin Baigene C/ <i>rel</i> -(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2-[(3 <i>E</i>)-4,8-dimetilnona-3,7-dien-1-il]-2,3-dihidro-7- hidroksi-2,3-dimetil-4 <i>H</i> -furo[3,2- <i>c</i>] [1]-benzopiran-4-on (2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *)-2-[(3 <i>E</i>)-4,8-dimetilnona-3,7-dien-1-il]-2,3-dihidro-7-hidroksi-2,3- dimetilfuro[2,3- <i>b</i>]kromon	
<i>Ferula iliensis</i>	Kök Metanol Ekstresi/ Aseton Ekstresi	Ekstresi/Kök	Umbelliferon, Umbelliprenin, Kamolon, Moşatol, Kamolol/ Ferilidin	(Bizhanova ve Saidkhodzhaev 1978; Veselovskaya ve Sklyar 1984)
<i>Ferula jaeschkeana</i>	Rizom Petrol Ekstresi		Feruginin, Feruginidin, Ferugin Yaşkeanadiol, 5- α -(3-metoksi-4-hidroksibenzoil)-yaşkeanadiol, 5 α -(4-hidroksibenzoil)-yaşkeanadiol, 2,3-epoksi-yaşkeanadiol 5 α -vanillat, Lanserotol-5 α -(4hidroksibenzoat), 2 β -hidroksi-3,4-epoksi-yaşkeanadiol, Feruon, Ferutriol Ferutriol 5 α -(p-hidroksibenzil)ester	(Garg, Agarwal ve ark. 1987; Garg, Misra ve ark. 1987)
<i>Ferula jaeschkeana</i>	Rizom Metanol Ekstresi			(Garg ve Agarwal 1987; 1988)

<i>Ferula jaeschkeana</i>	Rizom Petrol Eteri Ekstresi Rizom Metanol Ekstresi	Yaşkenol, Yeşferin, 2 α ,3 α -dihidroksi-4-keto-5 α -p-hidroksi-benzoil- yaşkeanadiol	(Garg ve ark. 1993)
<i>Ferula jaeschkeana</i>	Tüm Bitkinin Etanol Ekstresi	Ferujol	(Singh ve ark. 1985)
<i>Ferula jaeschkeana</i>	Rizom Petrol Eteri / Metanol Ekstresi	Yaşkenol, Yeşferin, 2 α ,3 α -dihidroksi-4-keto-5 α -p-hidroksi- benzoil-yaşkeanadiol	(Garg ve ark. 1993)
<i>Ferula jaeskeana</i>	Kök Etil asetat Ekstresi	Yaşkeanin, Ferutionon, Yaşkeonidin, Ferutinianin, Anjeloilferutinianin, Teferidin, Ferutinin, Yaşkeanadiol salisilat, Yaşkeanadiol anjelat, Yaşkeanadiol, Epoksifarnakrol, Dimatrol	(Razdan ve ark. 1989)
<i>Ferula juniperina</i>	Kök Ekstresi	Juferin, Juniferin, Juniferinin, Juniferidin	(Sagitdinova ve Saidkhodzhaev 1977; Sagitdinova ve ark. 1978)
<i>Ferula karakalensis</i>	Kök Etanol Ekstresi	Karaferin, Karaferinin	(Saidkhodzhaev ve ark. 1993a)
<i>Ferula karatavica</i>		Karatavisin	(Nabiev ve ark. 1983)
<i>Ferula kelifii</i>	Kök Etanol Ekstresi	Samarkandin, Samarkandin asetat, Konferol, Gummosin, Moşatol	(Saidkhodzhaev ve ark. 1993)
<i>Ferula keratavica</i>	Kök Ekstresi	Karatavin	(Bagirov 1978a)
<i>Ferula kokanica</i>	Kök Ekstresi	Deasetilkellerin, Kokanidin, Poliantinin, Mogoltadon, Gummosin, Kellerin, Fesurin, Umbelliferon, Kokanikin, Galbanik asit	(Nabiev ve ark. 1982b)

<i>Ferula kopetdagensis</i>	Kök Etanol Ekstresi	Ferukrin, Asetilferukrin, İzosamarkandin, Kopeolon	(Nabiev ve ark. 1979, 1982a)
<i>Ferula kopetdagensis</i>	Kök Etanol Ekstresi	<i>l</i> -şimgin, <i>l</i> -şimganin, Şimganidin, Ferolin, Rubaferinin, Rubaferidin	(Saidkhodzhaev ve ark. 1988)
<i>Ferula koso-poljanskyi</i>	Kök Etanol Ekstresi	Grilakton, Dehidrogrilakton	(Kabilov ve ark. 1994)
<i>Ferula krylovii</i>	Kök Aseton Ekstresi	Fekrol, Ferukrin, Ferelon, Kamolon, Kamolol, Kopetdagin(Farnesiferol B ile karışık halde)	(Veselovskaya, Sklyar, Fesenko ve ark. 1979; Veselovskaya, Sklyar, Perel'son ve ark. 1979)
<i>Ferula kuhistanica</i>	Kök Metanol Ekstresi	Kuhistanikol A-G, Kuhistanol A-D, 3-farnesil- <i>p</i> -hidroksibenzoik asit	(Chen ve ark. 2000; Chen ve ark. 2000)
<i>Ferula kuhistanica</i>	Meyve Hekzan Ekstresi	Kuhistaferon	(Tamemoto ve ark. 2002)
<i>Ferula lancerottensis</i>	Topraküstü Etanol Ekstresi	Epoksiyaşkeanadiol <i>p</i> -hidroksibenzoat, Lanserodiol <i>p</i> -metoksibenzoat, Lanserodiol <i>p</i> -hidroksibenzoat, Lanserodiol, Lanserotriol <i>p</i> -hidroksibenzoat, Linkitriol <i>p</i> -metoksibenzoat, Yaşkeanadiol <i>p</i> -hidroksibenzoat	(Fraga ve ark. 1985)
<i>Ferula lapidosa</i>	Kök Etanol Ekstresi	Ferolin, Şimganidin, Ferosin, Ferosinin	(Saidkhodzhaev ve ark. 1985)

<i>Ferula lapidosa</i>	Kök Etanol Ekstresi	Şairol	(Nishanbaev ve ark. 2011)
		Laserin, Helmantisin, 3,4',5-trimetoksi- <i>cis</i> -stilben 3,4',5-trimetoksi- <i>trans</i> -stilben 3,4',5-trimetoksibibenzil 3,4',5-trihidroksibibenzil	
<i>Ferula latipinna</i>	Kök ve Topraküstü Etanol Ekstreleri	Lapidol, 8-dezoksitingitanol, 10 β -hidroksi-5 α - <i>p</i> -hidroksi-benzoiloksi-1 α -anjeloksi-dauk-2-en, 10 β -hidroksi-5 α - <i>p</i> -anisoiloksi-1 α -anjeloksi-dauk-2-en, Lapidin, Lapiferin, Lapiferol, Felikiol-3-anjelat, Vebiol-3-anjelat, Felikiol, Himakalol, Miristisin, Krokaton(Latifolon), Helmantisin- <i>p</i> -anisat, Skopoletin, İzoskopoletin, Diosmetin, Veratrik asit	(Gonzalez ve ark. 1988a; Gonzalez ve ark. 1988b)
<i>Ferula latisecta</i>	Kök Diklorometan Ekstresi	Latisektin, Kopetdagin C,	(Iranshahi, Amanolahi ve Schneider 2012)
<i>Ferula leucographa</i>	Kök Etanol Ekstresi	Lökoferin, Ugaferin, Fekorin	(Kobilov ve ark. 1995)
<i>Ferula linczewskii</i>	Kök Ekstresi	Badrakemin, Badrakemin asetat, Badrakemon, Farnesiferol A	(Savina ve ark. 1978)

<i>Ferula linkii</i>	Kök Etanol Ekstresi	Linkiol, 3 β -asetoksiolean-9,12-dien, hidroksiolean-9,12-dien	3 β -asetoksi-6 β - (Díaz ve ark. 1984; Gonzalez ve ark. 1977)
		İzolanserotriol 5-izovalerat, İzolanserotetrol 5-izovalerat, İzolanserotetrol 5-anjelat, Epoksiizolanserotetrol 5-izovalerat, 1 α -10 β -epoksi-4 –humulan-6 β - <i>p</i> -anisat, Epoksi-yaşkeanadiol valerat, Ferulinkiol-1-asetat, Ferulinkiol-5-isovalerat, Lapiferol-1-asetat,	
<i>Ferula linkii</i>	Topraküstü Etanol Ekstresi	Lapiverol-5-isovalerat, Yaşkeanadiol- <i>p</i> -anisat, Lapiferin <i>p</i> -anisat, Epoksi-yaşkeanadiol isovalerat, Kolladin, Kolladinin, Nevskin, Umbelliprenin, Linkiol, İzolanserotril-5-isovalerat, Lapidol-2-metilbütirat, Lapidol isobütirat, Lapidol- <i>p</i> -anisat, Ferulinkiol-1-hidroksi-5(2-metilbütirat), Yaşkeanadiol isovalerat,	(Fraga ve ark. 1986; A Gonzalez ve ark. 1993)

		Yaşkeanadiol-2-metilbütirat	
<i>Ferula linkii</i>	Meyve Etanol Ekstresi	Karotdiol asetat, Karotdiol veratrat, Daukol, Laserin, Laserin oksit, Helmantisin	(Fraga ve ark. 1989)
<i>Ferula linkii</i>	Topraküstü Etanol Ekstresi	Lapidin	(Valencia ve ark. 1994)
<i>Ferula litvinowiana</i>	Kök Etanol Ekstresi	Talassin A, Malafil, Malafillin	(Bagirov ve ark. 1983)
		Kersetin-3-O- α -L-ramnopiranosit-7-O-[2-O-kaffeoil]- β -D-glukopiranosit	
		Kempferol-3-O- α -L-ramnopiranosit	
		Kersetin-3-O- α -L-ramnopiranosit	
		Kempferol-3-O-s-D-glucopiranosit-7-O- α -L-rhamnopiranosit	
<i>Ferula longipes</i>	Toprak Üstü Metanol Ekstresi	İsorhamnetin-3-O- α -L-rhamnopiranosit-7-O-s-D-glukopiranosit	(Bouratoua ve ark. 2018)
		Kersetin-3-O- α -L-rhamnopiranosit-7-O-s-D-glukopiranosit	
		İsohramnetin-3,7-di-O- β -D-glukopiranosit	
		Apigenin	
		Apigenin-7-O-s-D-glukopiranosit	
		Sinarin	
		Deltoin	
<i>Ferula loscosii</i>	Topraküstü Metanol Ekstresi / Kök Ekstresi	2-2metil-3-buten-2-il- β -D-glukopiranozid / Koladin, Koladonin, İzovaleril koladonin	(Pinar ve Martin-Lomas 1977; Pinar ve Rodriguez 1977)

			(-)-5-hidroksipranşimgin ve (-)-5-hidroksideltoin izomerleri karışım halinde	
<i>Ferula lutea</i>	Kök	Diklorometan Ekstresi	(-)-pranşimgin, (-)-deltoin, Psoralen, Ksantotoksin Umbelliferon, Stigmasterol, β -sitosterol Kafeik asit	(Ben Salem ve ark. 2013)
			(<i>E</i>)-5-Etilidenefuran-2(5H)-1-5- <i>O</i> - β -D-glukopiranozit, 4-hidroksi-3-metilbut-2-enoik asit, Verbenon-5- <i>O</i> - β -D-glukopiranozit, Klorojenik asit, Metil kafeat, Metil 3,5- <i>O</i> -dikaffeoilkuinat, Sinarin, İsoramnetin-3- <i>O</i> - α -L-ramnopiranozil(1 $\rightarrow$ 6)- β -D-glukopiranozit, Narsissin, (-)-Marmesin, İzoimperatorin 2,3,6-Trimetilbenzaldehit	(Znati ve ark. 2014)
<i>Ferula lutea</i>	Çiçek Ekstresi	Metanol:Su (7:3)		
<i>Ferula lycia</i>	Kök ve Meyve Ekstresi	Petroleteri	Lyciferin A-E, Juniferdin Juniferinin, Juniferin, Benzoilfervanol, <i>p</i> -hidroksibenzoilfervanol, Vanilloilfervanol, 6- β - <i>p</i> -hidroksibenzoiloksigermakra- 1(10),4-dien, 6- β -vanilloiloksigermakra-1(10),4-dien	(Alkhatib ve ark. 2010)

<i>Ferula lycia</i>	Kök Diklorometan Ekstresi	Kurubaşık asit anjelat, Kurubaşık asit tıglat, 8 α -vanilloiloksi-nor- γ -apien-4-on, Ferosinin, Falkarindiol, Tridesil-dihidro- <i>p</i> -kumarat, Laserin, Stigmasterol, β -sitosterol	(Karaca Sancaktepe, 2018)
<i>Ferula malacophylla</i>	Kök Ekstresi	Malafil, Malafilin, Talasin A	(Bagirov ve ark. 1978c)
<i>Ferula marmarica</i>	Kök Etanol Ekstresi	Marmarisin	(Dawidar ve ark. 1979)
<i>Ferula microcarpa</i>	Kök Etanol Ekstresi	Kamolol, Feropolol, Fekarpin	(Golovina ve ark. 1978)
<i>Ferula microloba</i>	Kök Ekstresi	Auraptin, Metil galbanat, Galbanik asit, İzosamarkandin, İzosamarkandin anjelat, Umbelliferon, Mikrolobin	(Nabiev ve Malikov 1982)
<i>Ferula mogoltavica</i>	Kök Metanol Ekstresi	Mogoltasin	(Khasanov ve ark. 1976)
<i>Ferula narthex</i>	Tüm Bitki Metanol Ekstresi	Fnartekson, Fnarteksol, Konferol, Konferon, Umbelliferon	(Bashir ve ark. 2014)
<i>Ferula nevskii</i>	Kök Kloroform Ekstresi	Badrakemon, Samarkandin	(Bagirov ve Kir'yalov 1970)
<i>Ferula olgae</i>	Kök Aseton Ekstresi	Olgin, Olgoferin, Talassin A, Talassin B, 4-asetoksipruteninon	(Konovalova ve ark. 1975)
<i>Ferula oopoda</i>		Semopodin	(Serkerov 1976)
<i>Ferula oopoda</i>	Kök Reçinesi	Badkisin, Badkisinin, Badkisinin I, İzobadkisin, Oopodin II, Dehidrooopodin II, Feropodin III, Ferulin, Hidroksilakton, Hidroksilakton I, Opoferdin, Opoferin, ve ark. 1992) Talassin A-B, Olgin, Olgoferin, Diversolid	(Serkerov 1980, 1982; Serkerov ve ark. 1992)

<i>Ferula oopoda</i>	Kök Kloroform Ekstresi	Feruhodin A, Feruhodin B, Daukoödesmanolakton, Dehidrooopodin, Oopodin, Badkisin, 7- demetilplastokromenol, Scoparon (Kasaian ve ark. 2014)
<i>Ferula orientalis</i>	Kök n-hekzan Ekstresi	Ferulon A ve B (Razavi ve ark. 2016)
<i>Ferula orientalis</i> var. <i>orientalis</i>	Kök Benzen Ekstresi	6β- <i>p</i> -hidroksi-benzoiloksi-germakra-1(10),4-dien, 6β-vanilloiloksi-germakra-1(10),4-dien, Tovarol vanillat, Tovarol <i>p</i> -hidroksi-benzoat, Şiromodiol <i>p</i> -hidroksi-benzoat, 8- <i>p</i> -hidroksi-benzoil-şiromodiol, 8-vanilloiloksi-şiromodiol, 8-anjeloiloksi-şiromodiol, Şiromodiol vanillat, Epoksi-yaşkeanadiol <i>p</i> -hidroksi-benzoat, Epoksi-yaşkeanadiol vanillat, Yaşkeanadiol <i>p</i> -hidroksi-benzoat, Yaşkeanadiol vanillat, Lanserodiol <i>p</i> -hidroksi-benzoat, Lanserodiol vanillat (Miski ve ark. 1987b)
<i>Ferula ovina</i>	Kök Etanol Ekstresi	Ferovinolal (Khasanova ve ark. 2020)
<i>Ferula pallida</i>	Kök Metanol Ekstresi	Şimgin, Şimganin, Şimganidin, Ferolin, Ferutin, Ferutinin, Teferin, Teferidin, Taulin, Tauferin, Taufedin, Taufenin (Potapov ve Nikonov 1976; Saidkhodzhaev ve ark. 1977)
<i>Ferula pallida</i>	Kök Etanol Ekstresi	Pallinin, Pallinol (Kushmuradov ve ark. 1981b)
<i>Ferula pallida</i>	Kök Etil asetat Ekstresi	Pallidon A ve B, Pallidon C-F (Su ve ark. 2000b, 2000a)

		Pallidon G ve H, Pallidon I ve J, Feselol, Konferol	
<i>Ferula parva</i>	Kök Diklorometan Ekstresi	Fervanol vanillat, Fervanol <i>p</i> -hidroksibenzoat, Linoleik asit, Falkarindiol, Kurubaşık asit anjelat, 1 α ,10 β -epoksi kurubaşık asit vanillat, 1 β ,10 α -epoksi kurubaşık asit vanillat, Kurubaşık asit tiglät, Norketofervanol vanillat	(İduğ, 2016)
<i>Ferula penninervis</i>	Meyve Ekstresi	Ferulid	(Abdullaev ve Nurmukhamedova 1986)
<i>Ferula penninervis</i>	Kök Etil asetat Ekstresi	Ferupenin A-O, Desipenin D, Penninnervin, 1 α -hidroksi-2-okso-5 α ,7 β -11 β - <i>H</i> -ödesm-3-en-6 α ,12-olid	(Shikishima ve ark. 2002)
<i>Ferula persica</i>	Kök Ekstresi	3,4-oksimetilen-5-metoksi-1-(1-okso-prepil)benzen, Konferon, Konferol, Samarkandin asetat, samarkandin, Umbelliferon	(Bagirov ve ark. 1977)
<i>Ferula persica</i>	Topraküstü Ekstresi / Kök Metanol Ekstresi	Metanol:Su(4:1) 9-O-Asetil-8-O-tigloiltovarol / Umbelliprenin	(Iranshahi ve ark. 2003)
<i>Ferula persica</i>	Kök Kloroform Ekstresi	Farnesiferol A ve B, Badrakemon, Gummosin, Farnesiferon A	(Iranshahi ve ark. 2004)

<i>Ferula persica</i>	Kök Metanol Ekstresi	Persikaosid A-D, Sitosterol 3-O- β -glukosid, Stigmasterol 3-O- β -glukosid	(Iranshahi ve ark. 2008)
<i>Ferula persica</i>	Kök n-hekzan Ekstresi	Ferulon C	(Razavi ve Janani, 2015)
<i>Ferula persica</i> var. <i>latisecta</i>	Kök Metanol Ekstresi	<i>t</i> -butil 3-[(1-metilpropil)-ditio]-2-propenil malonat <i>t</i> -butil 3-[(1-methiltiopropil)-tio]-2-propenil malonat	(Iranshahi ve ark. 2003)
<i>Ferula persica</i> var. <i>persica</i>	Kök Kloroform Ekstresi	Persikasülfit A, B ve C, Umbelliprenin	(Iranshahi ve ark. 2009; Mirjani ve ark. 2005; Shahverdi ve ark. 2005)
<i>Ferula persica</i> var. <i>persica</i>	Kök Metanol Ekstresi	Persikasülfit B, Umbelliprenin	(Shahverdi ve ark. 2006)
<i>Ferula polyantha</i>		Feropolin, Feropolol, Feropolon, Feropolidin	(Saidkhodzhaev ve Malikov 1978b)
<i>Ferula polyanthum</i>		Poliantin, Poliantinin	(Perel'son 1975)
<i>Ferula pseudalliacea</i>	Kök n-Hekzan Ekstresi	Sanandajin, Kamolonol asetat, Fekrinol asetat, Etil galbanat, Metil galbanat, Farnesiferol B, Aristolon, Kamolonol, Szovitsia-kumarin A, Farnesiferon B, Farnesiferol C, Flabellilobin A	(Dastan ve ark. 2014, 2012)
<i>Ferula pseudooreoselinum</i>	Kök Aseton Ekstresi	α -reolones, β -reolones, Reoselin	(Bukreeva ve ark. 1977; Kir'yalov ve ark. 1975)
<i>Ferula rigidula</i>	Kök Aseton Ekstresi	Kurubaşık asit anjelat,	(Akhmedov ve ark. 1993)

		Kurubaşık asit benzoat, Kurubaşaldehit vanillat, 1,10-epoksikurubaşık asit anjelat	
<i>Ferula rigidula</i>	Kök Diklorometan Ekstresi	Çimganin, Çimganidin, Çimgin, Tovarol- <i>p</i> -hidroksibenzoat, Şiromodiol- <i>p</i> -hidroksibenzoat, Şiromodiol (İduğ, 2016) vanillat	
<i>Ferula rubroarenose</i>	Kök Etanol Ekstresi	<i>l</i> -şimgin, Şimganidin, Ferolin, Federin, Feringin, Teferin, Rubaferin, Rubaferinin, Rubaferidin	(Golovina ve ark. 1978)
<i>Ferula rutabensis</i>	Kök Diklorometan Ekstresi	Rutadisülfıt A, Rutadisülfıt B, Asadisülfıt, Miristisin, Ferulatrısülfıt, Dioktilfıtlat	(Abdel-Sattar ve El-Mekkawy 2009; Al-Said ve ark. 1996)
<i>Ferula samarcandica</i>	Tohum Etanol Ekstresi	7- α -D-glukofuranosiloil-3',5-dihidroksi-4'-metoksiflavon	(Batirov ve ark. 1979)
<i>Ferula samarcandica</i>	Kök Etanol Ekstresi	Çimgin, Çimganin, Çimganin ve İsoçimganinin doğal karışımı, Lanserodiol- <i>p</i> -hidroksi-benzoat	(Eshbakova ve Saidkhodzhaev 2003)
<i>Ferula schair</i>	Topraküstü Etanol Ekstresi	Luteolin, Luteolin-7-O- β -D-glukopiranozid	(Batirov ve ark. 1979)
<i>Ferula sinaica</i>	Kök Diklorometan Ekstresi	Yaşkeanadiol, yaşkeanadiol benzoat, Yaşkeanadiol <i>p</i> -hidroksibenzoat, Yaşkeanadiol <i>p</i> -metoksibenzoat, 4 β -hidroksi-6 α (<i>p</i> -hidroksibenzoiloksi)-10 α -anjeloksidaok-7-en, Ferutiol-5- <i>p</i> -hidroksibenzoat, İzosamarkandin, Koladonin, Feselol, 14-hidroksivajinatin, 4 β , 8 β , 9 α -trihidroksi-6 α - <i>p</i> -hidroksibenzoildaukan, İzolanserotriol	(Ahmed 1990)

<i>Ferula sinaica</i>	Kök Diklorometan Ekstresi	4β,9β-dihidroksi-6α-<i>p</i>-hidroksi-benzoiloksi-dauk-8(14)-en, 9-<i>epi</i>-6-<i>p</i>-hidroksi-benzoil-isolanseretriol, 4β,6α,8β-trihidroksi-9α-<i>p</i>-hidroksi-benzoiloksi-daukan, 4β,6α-dihidroksidauk-8-en-10-on, 6α-<i>p</i>-hidroksi-benzoiloksi-4β-hidroksi-dauk-8-en-10-on, 2β,6α-anjeloiloksi-4β-hidroksi-dauk-8-en-10-en, 2β-hidroksi-6-<i>p</i>-hidroksi-benzoil-lanserodiol, 2β-hidroksi-6-<i>p</i>-hidroksi-benzoil-yaşkeanadiol, Ferugin, Lanserodiol-<i>p</i>-hidroksi-benzoat, 8-hidroksiborneol, Santolin	(Ahmed 1991)
<i>Ferula sinaica</i>	Yaprak Metanol:Diklorometan (1:1) Ekstresi	1,1-Dimetilprop-2-enil 1-O-β-D-glukopiranozit, 1,1-Dimetilprop-2-enil 2,3,4-triasetil-1-O-β-D-glukopiranozit, 2-C-Metil-1,3,4-triasetil-D-eritriol	(Ahmed ve ark. 1996)
<i>Ferula sinaica</i>	Kök Diklorometan Ekstresi	Karatavisinol, 6,7-dihidroksi-karatavisinol, Samarkandin, Samarkandon, İsosamarkandin, Bornan,	(Ahmed 1999)

		14-hidroksi-dauk-4-en, Yaşkeanadiol- <i>p</i> -anisat, Yaşkeanadiol vanillat, 4,8-dihidroksi-6-vanilloiloksi-dauk-9-en, Fersomin, Lanserotriol- <i>p</i> -hidroksi-benzoat	
<i>Ferula sinaica</i>	Kök Diklorometan Ekstresi	Ferulol, <i>Epi</i> -samarkandin, 3-Anjeloiloksikoladin, Samarkandon, 13-hidroksi-feselol, 13-hidroksi-feselol diasetat, 1-metoksi- β -L-glukopiranozit tetra asetat	(Ahmed, Hegazy ve ark. 2007; Ahmed, Mohamed, El-Razek ve Hegazy 2007)
<i>Ferula sinaica</i>	Kök Diklorometan: Metanol (1:1) Ekstresi	Ferusinol, Samarkandin diastereomer	(El-Bassuony ve ark. 2007)
<i>Ferula sinaica</i>	Kök Benzen Ekstresi	Ferutidin, 3-metoksi-4,5metilendioksi propiofenon	(Al-Hazimi 1986)
<i>Ferula sinkiangensis</i>	Kök Etanol Ekstresi	Lehmannolon, Lehmannolol, Sinkianon	(Yang ve ark. 2006)
<i>Ferula sinkiangensis</i>	Reçine Kloroform Ekstresi	Karatavisinol A, Umbelliprenin, Farnesiferol B ve C, Galbanik asit, 7-hidroksikumarin, 10- <i>R</i> -karatavisinol	(Teng ve ark. 2013)
<i>Ferula sinkiangensis</i>	Reçine Kloroform Ekstresi	Sinkianol A-B, Ferukrinon, Ferukrin, Kellerin, Deasetilkellerin, Farnesiferol A-C, Farnesiferon A, Gummosin, Polianthinin, Galbanik asit, Metil galbanat,	(Xing ve ark. 2017)

		Karatavisinol, Umbelliprenin, Karatavisinol A, 7-hidroksikumarin, 10'R-karatavisinol	
<i>Ferula sinkiangensis</i>	Reçine Etanol Ekstresi	Sinkiangenon A-D, Ferulaon G, Ferulik asit, 3',4'-dimetoksi sinnamil izovalent, (2E)-3-(4-etoksi-3-metoksifenil)prop-2-en-1-ol, Vanillin, 4,4'-dihidroksi-3,3'-dimetoksi- <i>t</i> -stilben, Koniferaldehit, 3-(3,4-dimetoksifenil)-2-propen-1-il ester), p-hidroksisinnamik asit, (7S, 8R)-guayasil gliserol, (7S,8S)-guayasil gliserol	(Wang ve ark. 2018)
<i>Ferula sinkiangensis</i>	Tohum Etanol Ekstresi	Sinkiangenorin F, 8-O-asetil sinkiangenorin F	(Li ve ark. 2015)
<i>Ferula soongarica</i>	Kök Etanol Ekstresi	Teferin, Ferutin, Ferutinin, Akışenin, <i>d</i> -şimgin, <i>d</i> -şimganin, Akiferidin, Ferutanol, Lapiferol, Fersin, Fersinin	(Nazhimitdinova ve Saidkhodzhaev 1993; Nazhimitdinova ve ark. 1994)
<i>Ferula stylosa</i>	Kök Ekstresi	Teferin, Stilosin	(Bagirov ve Aliev, 1981)
<i>Ferula sumbul</i>	Kök Etanol :Metanol (1:1) Ekstresi	Moşatol, Sumferin	(Khalilova ve Saidkhodzhaev 1998)
<i>Ferula sumbul</i>	Kök Metanol Ekstresi	Fesumtuorin A-C, Fesumtuorin D-H, Heraklenol, Oksipösedanin, Oksipösedanin hidrat, Oksipösedanin metinolat, Heraklenin, Heraklenol-3'-metilester, Pranferol, İmperatorin, Pabulenol, Ksantoksol, Ksantotoksin, Ostol, Auraptenol, Merazin hidrat, Feselol, Konferol, Konferon	(Zhou ve ark. 2000)

<i>Ferula syreitschikowii</i>	Kök Etanol Ekstresi	Pramşingin, İmperatorin, Saksalin, Oksipösedanin, Oksipösedanin hidrat (Bizhanova ve Nikonov 1977)
<i>Ferula szovitsiana</i>	Kök Ekstresi	Umbelliprenin, Galbanik asit, Umbelliferon, Metilgalbanat, Farnesiferol C (Bagirov ve ark. 1977)
<i>Ferula szowitsiana</i>	Kök Aseton Ekstresi	Szovitsiakumarin A, Szovitsiakumarin B, 2-epihelmantisine, Aurapten, Umbelliprenin, Galbanic asit, Metil galbanat, Farnesiferol B, Farnesiferol C, Persikasülfit A, β -sitosterol, Stigmasterol (Iranshahi ve ark. 2007)
<i>Ferula tadshikorum</i>	Meyve Aseton Ekstresi	Tadziferin, Tadzikorin (Perel'son ve ark. 1976)
<i>Ferula tenuisecta</i>	Kök Ekstresi	Tenuferin, Tenuferinin, Tenuferidin, Ferutanol, Ferutin, Ferutinin, Teferin (Eidler ve ark. 1976; Saidkhodzhaev 1978)
<i>Ferula tenuisecta</i>	Kök Ekstresi	Ferolin, Ferosinin, Ferosin, <i>l</i> -şimgin, Şimganidin, Rubaferidin, Rubaferinin (Saidkhodzhaev ve ark. 1985)
<i>Ferula teterrima</i>	Kök Aseton Ekstresi	Badrakemin asetat, Badrakemin, Badrakemon, Samarkandin asetat, Feterin (Perel'son ve ark. 1978; Sokolova ve ark. 1978)
<i>Ferula teterrima</i>	Kök Etanol Ekstresi	İzofeterin (Yang ve ark. 2006)
<i>Ferula tingitana</i>	Kök Benzen Ekstresi	Tingitanol, Feselol, Kolladonin, İzosamarkandin anjelat, Latifolon (Miski ve ark. 1985; Miski ve ark. 1984)

<i>Ferula tingitana</i>	Kök Petrol Eteri Ekstresi	14- <i>p</i> -anisoiloksida-4,8-dien, Dezoksodehidrolaserpitin, Asetiltingitanol, Asetildezoksodehidrolaserpitin, 4 β -hidroksi-6 α - <i>p</i> -hidroksibenzoiloksi-10 α - anjeloiloksida-8-en, Ferkomin, Laserin	(Miski ve Mabry 1986)
<i>Ferula tschatcalensis</i>	Kök Ekstresi	Juniferin, Ferosinin, Kseroferol, Fekserin, Çetferin	(Sagitdinova ve ark. 1983)
<i>Ferula tunetana</i>	Kök Metanol Ekstresi	Tunetanin A, Tunetakumarin, Umbelliprenin Koladin, Koladonin, İsosamarkandin, 13-hidroksifeselol Propiofenon, Stigmasterol, β -sterol	(Jabrane ve ark. 2010)
<i>Ferula ugamica</i>	Kök Etanol Ekstresi	Ugaferin, Ugamdiol	(Saidkhodzhaev ve Malikov 1978)
<i>Ferula varia</i>	Kök Etanol Ekstresi	Luteolin-4'-O-B-D-glukopiranozit Luteolin-3'-O-B-D-glukopiranozit	(Maksumova ve ark. 1994)
<i>Ferula varia</i>	Kök Metanol Ekstresi	Dehidrooopodin, Oopodin, Spathulenol, Ferupennin L, 8 α -anjeloiloksi-10 β -hidroksilov-3-en-6,12-olit	(Suzuki ve ark. 2007) ve

		isimlendirilmemiş 6 yeni seskiterpen lakton	
<i>Ferula varia</i>	Kök Metanol Ekstresi	Ödesman, guayan ve germakren halkasına sahip, isimlendirilmemiş 15 yeni seskiterpen lakton glikozidi	(Kurimoto ve ark. 2012a , 2012b)
<i>Ferula vesceritensis</i>	Toprak Üstü Diklorometan Ekstresi	10-hidroksilanserodiol-6-anisat 2,10-diasetil-8-hidroksiferutriol-6-anisat 10-hidroksilanserodiol-6-benzoat Veseritenon, Epoksi-veseritenol, Lapidol 2-asetil-yaşkeanadiol-6-anisat, Lasidiol-10-anisat 10-okso-yaşkeanadiol-6-anisat Farnesiferol-A, Feselol	(Oughlissi-Dehak ve ark. 2008)
<i>Ferula vesceritensis</i>	Kök Kloroform:Metanol (1:1) Ekstresi	Lapiferin	(Gamal-Eldeen ve Hegazy, 2010)
<i>Ferula vesceritensis</i>	Kök Kloroform:Metanol (1:1) Ekstresi	4 β -hidroksi-6 α -benzoiloksi-10 α -angeloiloksidauk-8-en, 4 β -hidroksi-6 α - <i>p</i> -anisoiloksi-10 α -anjeloiloksidauk-8-en, 4 β -hidroksi-6 α - <i>p</i> -hidroksibenzoiloksi-10 α -asetiloksidauk-8-en, 4 β -hidroksi-6 α - <i>p</i> -anisoiloksi-10 α -asetiloksidauk-8-en, 4 β -hidroksi-6 α - <i>p</i> -hidroksibenzoiloksi-10 α -anjeloiloksidauk-8-en, 4 β -hidroksi-6 α -benzoiloksi-10 α -hidroksidauk-8-en, Lapiferin, Lanserodiol- <i>p</i> -metoksibenzoat, Ferkomin, 4 β -	(Zellagui ve ark. 2012)

hidroksi-6 α -anjeloiloksi-10 α -anjeloiloksidauk-8-en

<i>Ferula xeromorpha</i>	Kök Metanol / Kök Ekstresi / Kök Etanol Ekstresi	Kseroferin, Kseroferol, Fekserinin, Fekseridin, Fekserin / Ksantogalol, Visnadin	(Aminov ve Kasymova 1977; Bizhanova ve ark. 1978c, 1978a, 1978b)
--------------------------	---	---	--

Uçucu Yağlar

Literatürde pek çok *Ferula* türü üzerinde yapılmış uçucu yağ içerik analizi çalışması bulunmaktadır. Fakat bu tezin kapsamı ile tamamen örtüşmediğinden dolayı yalnızca bir kaç çalışmaya değinilmiştir.

Erzurum'dan toplanan *Ferula orientalis* yaprak ve çiçeklerinden Clevenger apareyi ile elde edilen uçucu yağları GC/MS analizine tabi tutulmuş ve yaprak uçucu yağında 69, çiçek uçucu yağında 68 molekülün varlığı tespit edilmiştir. Kimyasal profilleri yüksek oranda benzerlik göstermekle birlikte; en yüksek oranda bulunan moleküllerin α -kadinol, δ -kadinen, germakran D-4-ol, *epi*- α -muurol ve α -pinen olduğu belirlenmiştir. Ayrıca minör miktarda *t*-verbenol, bornil asetat, β -karyofillen, germakren D içerdikleri analiz edilmiştir. Böylece içerik profillerinin seskiterpenler, seskiterpen hidrokarbonlar, oksijen içeren seskiterpenler ile karakterize olduğu ortaya konmuştur (Ozkan ve ark. 2014).

Asafoetida, çeşitli *Ferula* türlerinin köklerinden ve tohumlarından elde edilen ve çeşitli rahatsızlıklarda ve yemeklerde kullanılan karakteristik ve keskin kokulu oleogumresindir. Genellikle *F. asafoetida*, *F. alliaceae*, *F. foetida* ve *F. narthex* türlerinden elde edilir. Farklı görüntüye, renge ve kokuya sahip olan reçineler vardır ama major içerikleri genellikle aynıdır. Yapılan çalışmalarda karakteristik kokuyu veren major moleküllerin kükürtlü bileşikler olan (R)2-butil-1-propenil disülfid, 1-(1-metiltiopropil)1-propenil disülfid ve 2-butil-3-metiltioallil disülfid olduğu ortaya koyulmuştur (Abraham, Shankaranarayana, Raghavan ve Natarajan 1982; Rajanikanth, Ravindranath ve Shankaranarayana 1984).

Türkiye Konya bölgesinden toplanan *Ferula elaeochytris* meyvelerinden su distilasyonu ile elde edilen yağ GC/MS yöntemi ile analiz edilmiştir. Bu analizde yağ içerisinde bulunan majör moleküllerin %27,1'i nonan, %12,7'si α -pinen, %10,3'ü germakren B ve %8,4'ü yapısı tam olarak bilinmeyen bir diterpenoid olduğu tespit edilmiştir (Başer ve ark. 2000).

Ferula arrigonii yapraklarından elde edilen uçucu yağı %70 oranında monoterpen içerirken %20,5 oranında seskiterpen ve %5,5 oranında asiklik bileşikleri

ihativa etmektedir. İçerdiği monoterpenlerin ise %16,6'sı β -fellandren iken %12,5'u linalool'dür (Filippini ve ark. 2000).

2.3. Farmakolojik Bölüm

Birçok *Ferula* türünün eski zamanlardan beri dünyanın pek çok bölgesinde halk arasında hem baharat hem de tedavi edici olarak kullanımları olduğu kayıtlıdır. Yaygın kullanımının oluşu bilim insanlarının dikkatini çekmiş ve üzerlerinde pek çok kimyasal ve biyolojik çalışma yapılmasına neden olmuştur. Literatürde de bu çalışmaları bir araya toparlamış derlemeler bulunmaktadır (Iranshahy ve Iranshahi, 2011). Bu bölümde etnobotanik kullanımlar ve çeşitli aktivite test çalışmaları toplamda 12 başlık altında gruplandırılmış ve literatür özetlenmiştir.

2.3.1. Geleneksel Kullanım

Ferula türlerinin İran ve Pakistan'da geleneksel tedavilerde gastrointestinal, karaciğer, idrar yolu, böbrek, kardiyovasküler, sinir, solunum sistemi rahatsızlıklarında, ağrı kesici, ateş düşürücü, ekspektoran, öksürük kesici, laksatif, antimikrobiyal, antiinflamatuar, antiseptik, antispazmodik, yara iyi edici olarak kullanımları kayıtlıdır. Ayrıca antitümör, antiepileptik, antidiyabetik, antihelmintik, menstrüasyon stimülatörü, afrodisyak, diaforetik etkili olarak da kullanıldıkları bilinmektedir (Aziz-Ul-Ikram ve ark. 2015; Bibi vd., 2016; Farida ve ark. 2018; Mahboubi, 2016; Sayyah ve ark. 2001).

Dünya'nın farklı bölgelerinde de geleneksel kullanımlar bulunmaktadır. Örneğin; *Ferula persica* hiltit adı ile Ürdün'de diyabet tedavisi için (Iranshahi ve ark. 2003), *Ferula narthex* Boiss. reçinesi Hindistan'da *Osbeckia nepalensis* veya *Carica papaya* ile karıştırılarak kadınlarda abortif olarak kullanılmaktadır (Tiwari, Majumder ve Bhattacharjee 1982).

Anadolu'da yapılan etnobotanik çalışmalarda da *Ferula* türlerinin geleneksel tedavilerde yaygın olarak yer aldığı görülmektedir. Bu kullanımlar şu şekilde listelenebilir:

Ferula communis'in antik çağlarda antidizanterik ajan olarak kullanıldığı bilinmektedir (Miski ve ark. 1986).

Teze konu olan *Ferula orientalis* de pek çok etki için geleneksel tedavilerde kullanılır. Kuru çiçeklerden hazırlanan infüzyon mide ve toprak üstü kısımların dekoksiyonu mide rahatsızlıklarında kullanılmaktadır. Taze bitkinin toprak üstü

kısımları haşlandıktan sonra diyabet ve hipertansiyon tedavisi için tüketilmektedir. Toprak üstü kısımlarından hazırlanan dekoksion dahilen hemoroidde kullanılır. Taze bitkinin köklerinden elde edilen özsuu hayvanlarda haricen yara iyi edici olarak kullanılmaktadır (Tuzlacı, 2016).

Ferula elaeochytris türünden hazırlanan dekoksion mide ağrısında, ülser tedavisinde ve cinsel gücü artırıcı olarak kullanılır (Tuzlacı, 2016).

Ferula caspica genç sürgünlerinden hazırlanan dekoksion aç karnına diyabet ve kadın hastalıkları tedavisi için kullanılır (Tuzlacı, 2016).

Ferula rigidula toprak üstü kısımlarından hazırlanan turşu diyabet ve kolesterol tedavisinde kullanılır (Tuzlacı, 2016).

Çeşitli *Ferula* türlerinde; köklerden hazırlanan dekoksion nefes darlığında ve haricen yara iyi edici olarak; kök ve yapraklardan hazırlanan dekoksion dahilen hemoroidde kullanılmaktadır. Ayrıca pek çok türün kökleri kurutulup toz edilerek balla karıştırılır ve cinsel gücü artırıcı olarak kullanılır. Bitkinin tüm kısımları hayvanlara et ve süt arttırmak amacıyla da verilmektedir (Tuzlacı, 2016).

Ferula elaeochytris bitkisinin kökleri Hatay Yayladağı bölgesinde kurutulup toz edilerek balla tatlandırılmakta ve afrodizyak etki için kullanılmaktadır. Ayrıca bu bölgede anlatıldığına göre otu yiyen keçiler ikiz yavru lamaktadır (Baytop 1965).

Ferula haussknechtii kökleri ezilerek haricen yara tedavisinde antiseptik olarak Hakkari-Geçitli bölgesinde kullanılmaktadır (Kaval ve ark. 2014).

2.3.2. Antioksidan Etki

Ferula pallida ve *Ferula penninervis* ekstrelerinden izole edilen moleküllerin antioksidan etkinlikleri lipid peroksidasyonu ve DPPH (1,1-difenil-2-pikrilhidrazil) radikal süpürücü yöntemleri kullanılarak incelenmiştir. *F. penninervis* türünden elde edilen ve KT 108, KT 118 ve KT 119 şeklinde kodlanan bileşiklerin antioksidan etki gösterdikleri saptanmıştır (Kogure ve ark. 2004).

Ferula hermonis köklerinden elde edilen bileşiklerin antioksidan kapasitesi DPPH metoduyla test edilmiş ve teferin, teferidin ve ferutin bileşiklerinin en yüksek radikal süpürücü etkinliğe sahip olduğu belirlenmiştir (İbraheim ve ark. 2012).

Ferula orientalis topraküstü kısımlarından hazırlanan farklı polaritelere sahip ekstrelerin antioksidan etkinlikleri DPPH testi ile taranmış ve en yüksek aktiviteye metanol:su (1:1) ekstresinin sahip olduğu belirlenmiştir (Kartal ve ark. 2007).

Ferula szowitsiana köklerinden elde edilen auraptenin DNA hasarına karşı koruyucu etkisi, insan lenfositlerinde hidrojen peroksit ile indüklenerek oluşturulan oksidatif DNA hasarları üzerinde test edilmiştir. Auraptenin antigenotoksik özellik gösterdiği belirlenmiş ve ileri çalışmalar ile desteklenmesi gerektiği görüşü savunulmuştur (Soltani ve ark. 2010).

Ferula lutea çiçeklerinden izole edilen moleküllerin antioksidan etkinlikleri DPPH ve ABTS yöntemlerine göre test edilmiştir. En yüksek aktiviteyi DPPH yönteminde $18 \pm 0,5$ $\mu\text{mol/L}$ IC_{50} değerine, ABTS yönteminde ise $19,7 \pm 0,7$ $\mu\text{mol/L}$ IC_{50} değerine sahip olan 3,5-O-dikaffeoilkuinik asit göstermiştir (Znati ve ark. 2014).

Ferula longipes topraküstü kısımlarından izole edilen bileşiklerin antioksidan etkinlikleri ABTS, CUPRAC ve DPPH serbest radikal süpürücü yöntemleri ile test edilmiş ve kersetin-3-O- α -L-ramnopiranozid-7-O- β -D-[2-O-kaffeoil]-glukopiranozid adlı bileşiğin pozitif kontrol olarak kullanılan BHA, BHT ve askorbik asitten daha kuvvetli antioksidan aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Bouratoua ve ark. 2018).

2.3.3. Antiepileptik Etki

Ferula gummosa'nın İran'da yöresel olarak epilepsi tedavisinde kullanımından yola çıkarak hazırlanan meyve uçucu yağı fareler üzerinde incelenmiştir. Maksimal elektroşok ve pentilentetrazol ile oluşturulan nöbetlere karşı koruması test edilmiştir. Maksimal elektroşok ile oluşturulan nöbetlere karşı koruma sağlamazken pentilentetrazol ile indüklenmiş nöbetlere ve mortaliteye karşı 2,5 ml/kg dozunda koruma sağladığı tespit edilmiştir. Fakat bu dozda sedasyon ve motor tepkilerde bozulma gibi nörotoksisite kaydedilmiştir ve letal dozun 2,62 ml/kg olduğu belirlenmiştir. Terapötik indeksinin bu kadar dar olması %3,3 oranında α -tuyen içermesinden kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür (Sayyah ve ark. 2001). Aynı bitkinin meyvelerinden hazırlanan aseton, metanol ve etil asetat ekstreleri de yine maksimal elektroşok ve pentilentetrazol ile indüklenmiş ataklardaki etkileri incelenmiş ve sadece aseton ekstresinin antikonvülsan aktivite gösterdiği belirlenmiştir ve ED_{50} değerleri sırasıyla 198,3 mg/kg ve 55 mg/kg olarak tespit edilmiştir. Aseton ekstresi de sedasyona ve motor hareketlerinde yavaşlamaya sebep olmuş ve toksik dozu TD_{50} 375,8

mg/kg olarak bulunmuştur. Elde edilen bu veriler ile aseton ekstresinin çok daha güvenli bir kullanım aralığı olduğu görülmektedir. Aseton ekstresinde etkiden sorumlu olabilecek bileşiklerin daha önce de antikonvülsan etkinliği kanıtlanmış olan monoterpenler ve terpenik yapılar olabileceği düşünülmektedir. Etkiden sorumlu bileşiklerin ortaya konması için çalışmalara devam edilmesi gerektiği vurgulanmıştır (Sayyah ve ark. 2002).

Albino fareler üzerinde kurulan bir deney düzeneğinde; *F. assa-foetida* reçine metanol ekstresinin antikonvülsan etkilerini araştırmak üzere, farelere pentilentetrazol uygulanarak epileptik kriz oluşturulmuştur. Valproatın pozitif kontrol olarak kullanıldığı deneyde farelerin beyinleri çıkarılarak malondialdehit (MDA), nitrik oksit (NO), süperoksit dismutaz (SOD) enzim seviyeleri ölçülmüştür. Ekstre tedavisi uygulanmış olan hayvanlarda MDA ve NO seviyelerinde düşüş, SOD seviyelerinde artış kaydedilmiş, konvülsiyonların şiddet ve uzunluklarında azalma olduğu saptanmıştır. Rapor edilen sonuçların, ekstrenin antioksidan aktivite göstererek enzim aktivasyon mekanizmalarında etkili olduğu ve bu şekilde antiepileptik etki gösterdiği kanısına varılmıştır (Kiasalari ve ark. 2013).

2.3.4. Antidiyabetik Etki

Halk arasında diyabet tedavisinde kullanımı kayıtlı olan *Ferula persica* bitkisinin oleo-gum-resininden hazırlanan su ekstresinin antidiyabetik etkisi çalışılmıştır. *In vitro* çalışılan α -amilaz inhibisyonu ve *in vivo* çalışılan streptozosin ile diyabet oluşturulmuş sıçanlar üzerinde hipo veya hiperglisemik etki görülmemiştir (Hamdan ve Afifi 2004).

Streptozotosin ile diyabet oluşturulmuş Wistar fareleri üzerinde yapılan kontrollü bir araştırmada 4 hafta boyunca günde 50 mg/kg *F. assa-foetida* gum-resini verilen diyabetli grupta hipoglisemik aktivite rapor edilmiştir (Akhlaghi ve ark. 2012).

2.3.5. Antikolinesteraz Etki

Farklı *Ferula* türlerinden elde edilen galbanik asit, çimgin, umbelliferon, umbelliprenin, aurapten, diversin, diversolit, farnesiferol A, herniarin ve 7-isopentanioksikumarin bileşikleri Ellman metodu ile *in vitro* ortamda insan eritrositlerine 100 mM konsantrasyonda tatbik edilmiştir. Elde edilen asetilkolinesteraz (AChE) inhibisyon değerlerine bakıldığında standart olarak kullanılan galantamin

%86,4 inhibisyon değerine sahip iken çimgin %63,5 inhibisyon değerine sahip olduğu görülmüştür. Bu yüksek inhibisyon dolayısıyla çimginin Alzheimer tedavisinde geliştirilecek ilaçlar için öncü bir kimyasal model olarak kullanılabileceği öngörülmüştür (Karimi ve ark. 2010).

Ferula lutea köklerinden elde edilen moleküllerin asetilkolinesteraz inhibisyonları test edilmiş ve en etkili bileşiğin ksantotoksin olduğu, standart olarak kullanılan fizostigmininden daha düşük etkiye sahip olduğu raporlanmıştır (Ben Salem ve ark. 2013).

İran’da yapılan bir çalışmada, geleneksel olarak kognitif rahatsızlıkların tedavisinde kullanılan içerisinde *F. gummosa* ve *F. assa-foetida*’nın da olduğu 40 bitkinin metanol ve diklorometan ekstreleri hazırlanarak asetilkolinesteraz inhibisyonlarına bakılmıştır. İki *Ferula* türünün de diklorometan ekstresinin asetilkolinesteraz enzimini inhibe ettiği belirlenmiştir (Adhami ve ark. 2011).

Rivastigminin pozitif kontrol olarak kullanıldığı bir deney düzeninde; *F. assa-foetida* sulu ekstresinin Wistar farelerinde öğrenme ve hafıza üzerine etkisi incelenmiştir. Ekstre günlük 200 ve 400 mg/kg dozlarda uygulanmış ve farelerin beyinlerinde asetilkolinesteraz aktivitesi, serum kolesterol ve tiyol seviyeleri ölçülmüştür. 400 mg/kg dozda ekstre uygulanan grupta doza bağlı olarak asetilkolinesteraz inhibisyonu ve serum antioksidan seviyesinde artış rapor edilmiştir (Vijayalakshmi ve ark. 2012).

Ferula gummosa köklerinden izole edilen deasetilkellerin, kellerin, umbelliferon, 5-asetoksiauraptin, 5-hidroksiauraptin ve farnesiferol B’nin AChE inhibisyon aktivitesi test edilmiştir. Fizostigminin (IC₅₀ 2,91 µM) pozitif kontrol olarak kullanıldığı çalışmada en yüksek aktiviteyi kellerin (IC₅₀ 10,6 µM) göstermiştir (Adhami ve ark. 2014).

2.3.6. Sitotoksik Etki

F. asafoetida’dan izole edilen farnesiferol C’nin antikanser etkinliği birkaç yöntem ile test edilmiştir. İnsan umbilikal ven endotel hücreleri (HUVEC) üzerinde 10-40 µmol/L konsantrasyon aralığında farnesiferol C’nin vasküler büyüme faktörü (VEGF) ile indüklenen hücre proliferasyonunu, göçünü, invazyonunu, tüp formasyonunu ve matriks metalloproteinaz-2’nin ekspresyonunu inhibe ettiği

gösterilmiştir. Aynı çalışmada farnesiferol C'nin *ex vivo* modelde sıçan aortu üzerinde VEGF ile anjiyogenik filizlenmeyi inhibe edici etkisi olduğu raporlanmıştır. Ayrıca *in vivo* modelde fare Lewis akciğer kanseri allograft modelinde intraperitoneal uygulama ile 1 mg/kg dozlama ile tümör büyümesini inhibe ettiği ve farede vücut ağırlığında negatif bir etkiye sebep olmadığı belirlenmiştir (Lee ve ark. 2010).

Ras (rat sarkoma virüsü) geninin onkogenik mutasyonları insanlarda görülen kanserlerin %30undan sorumludur. Kanser oluşumunun önlenmesi için ras proteininin lokalize edilmesi, yani farnesiltransferaz enziminin inhibe edilmesi amaçlanmaktadır. Aktivite yönlendirmeli izolasyon çalışmaları sonucunda *F. asafoetida* köklerinden izole edilen galbanik asitin inhibisyon etkisinin yüksek olduğu (IC₅₀ 2,5 µM) ve yeni ilaç molekülleri için referans bileşik özelliği taşıyabileceği rapor edilmiştir (Cha ve ark. 2011).

Ferula asafoetida'dan izole edilen ferulik asitin MDA-MB-231 meme kanseri hücrelerinin canlılığını azalttığı, apoptosisi arttırdığı ve metastazını baskıladığı *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar ile gösterilmiştir (Zhang ve ark. 2016).

4T1 hücreleri enjekte edilerek dişi BALB/c farelerinde tümör oluşturulmuş ve *F. asafoetida* reçinesi günde 100 mg/kg dozda oral gavaj verilerek reçinenin tümör üzerine etkileri 3 hafta boyunca *in vivo* olarak test edilmiştir. 3 haftanın sonunda tümör ağırlığında ve hacminde küçülme olduğu saptanmış, kontrol grubuna göre farelerde vücut ağırlığında artış gözlemlenmiştir. Antitümör etkisinin yanında akciğer, karaciğer ve böbrek metastazlarında azalma kaydedilmiştir (Bagheri ve ark. 2017).

Dişi Sprague-Dawleys tipi sıçanlar N-metil-N-nitrozürea (MNU) ile indükleyerek meme kanseri oluşturulmuş, yemlerine %1,25 ve %2,5 oranında *Ferula asafoetida* karıştırılarak beslenmiş ve *Ferula asafoetida*'nın koruyuculuğu ve antioksidan etkinliği incelenmiştir. Yapılan bu çalışmada tümör çoğalmasında önemli bir azalma ve meme bezi farklılaşması sırasında terminal uç tomurcukları sayısında da etkili bir azalma kaydedilmiştir. Bu çalışma ile *Ferula asafoetida*'nın potansiyel bir kemoprotektif olduğu gösterilmiştir (Mallikarjuna ve ark. 2003).

F. communis ve *F. arrigonii*'den elde edilmiş olan ferutinin, 2α-hidroksiferutidin, ferutidin, siol anisat, lapiferin ve yaşkeanadiol 3 farklı kolon kanseri hücre hattı (WiDr, COLO320-HSR, LS-174T) üzerinde test edilmiştir ve doza bağımlı olarak hücreleri inhibe ettikleri belirlenmiştir. İnhibisyon aktiviteleri sıralanacak olursa

ferutinin >2 α -OH-ferutidin > ferutidin > siol anisat > lapiferin > yaşıkeanadiol şeklinde verilebilir (Poli ve ark. 2005).

Ferula communis'den elde edilen ve prenilenmiş kumarin yapısında olan ferulenol, insan meme kanseri MCF-7, kolon kanseri Caco-2, yumurtalık kanseri SK-OV-3 ve lösemi HL-60 hücre hatları üzerinde doza bağımlı olarak sitotoksik aktivite göstermiştir ve 24 saatlik tedavi süresince hücre canlılığını azaltmıştır. En yüksek inhibisyonu 100 nM ve 1 μ M dozlamlarında göstermiştir (Bocca ve ark. 2002).

Ferula communis subsp. *communis*, *Ferula glauca* subsp. *glauca* ve *Ferulago campestris*'den izole edilen bileşikler yedi adet kanser hücresi hattı üzerinde (HeLa, A549, HL-60, K562, RS 4;11, SEM ve Jurkat) test edilmiştir. 2 α -asetoksi-6 α -*p*-metoksibenzoil-10 β -asetoksi-yaşıkeanadiol, Jurkat hücreleri üzerinde en yüksek aktiviteyi gösterirken pallinin diğer hücre hatlarında en yüksek aktiviteyi göstermiştir (Dall'Acqua vd., 2011).

Ferula dissecta köklerinden izole edilen sirenitat A ve B molekülleri servikal kanseri hücre hatları olan HeLa hücre hatları üzerinde MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromit) testi yöntemine göre çalışılmış ve IC₅₀ değerleri sırasıyla 13,2 ve 19,3 μ M olarak saptanmıştır (Huang ve ark. 2013).

Ferula elaeochytris köklerinden elde edilen on molekül imatinibe dirençli insan kronik miyeloid lösemi (K562R) ve dasanitibe dirençli fare lösemi hücre hatlarında (DA1-3b/M2BCR-ABL) MTT yöntemi ile test edilmiş ve kamptotesin pozitif kontrol olarak kullanılmıştır. Elaeokitrin A adlı madde sırasıyla 12,4 ve 7,8 μ M IC₅₀ değerleriyle en yüksek sitotoksisiteyi göstermiştir. Aynı molekül insan promiyelositik lösemi hücre hattında da (HL60) denenmiş ve IC₅₀ değeri 13,1 μ M olarak hesaplanmış; normal periferik kan hücreleri üzerinde toksik etki göstermediği tespit edilmiştir. Elde edilen sonuçlar çalışmalara devam edilmesi gerekliliğini ortaya koymuştur (Alkhatib ve ark. 2008).

Ferula feruloides köklerinden hazırlanan etanol:su (95:5) ekstresinden elde edilen moleküllerin sitotoksik aktiviteleri HepG2, MCF-7 ve C6 kanser hücre hatları üzerinde test edilmiş ve 2,3-dihidro-7-hidroksi-2*R*,3*R*-dimetil-2-[4,8-dimetil-3(*E*),7-nonadienil]-furo[3,2-*c*]-kumarin isimli molekülün en yüksek etkiye sahip olduğu belirlenmiştir (Meng ve ark. 2013).

F. gummosa köklerinden izole edilen üç tanesi yeni ve on tanesi bilinen madde M14 (insan melanoma), MCF-7 (meme melanoma), T98G (glioblastoma), A549 (akciğer karsinoma), Saos-2 (osteosarkoma), FRO (tiroid karsinoma) ve U937 (lökemik monosit lenfoma) hücre hatlarında MTT yöntemi kullanılarak test edilmiştir. Çalışmada feselol, U937 hücreleri üzerinde 8µM IC₅₀ değeriyle aktif bulunmuştur (Iranshahi ve ark. 2010).

Ferula gummosa meyve diklorometan ekstresinden elde edilen mogoltasin, feselol ve konferon; doksorubisine karşı dirençli meme kanseri hücre hattı (MCF-7) üzerinde test edilmiştir. Pozitif kontrol olarak verapamilin kullanıldığı deney düzeneğinde; verapamilden zayıf etki göstermiş olmakla beraber, test edilen bileşiklerin doza bağımlı olarak, doksorubisinin P-gp aracılı ilaca dirençli MCF-7 hücreleri tarafından geri alımını arttırdıkları gösterilmiştir (Iranshahi ve ark. 2014).

Ferula hermonis köklerinden elde edilen daukan esterleri, hekzan ekstresi ve ferutinin MCF-7 meme kanseri hücreleri üzerindeki etkileri incelenmiştir. Hekzan ekstresi ve ferutinin düşük konsantrasyonlarda proliferatif etki gösterirken yüksek konsantrasyonda antiproliferatif etki göstermiştir. Aynı zamanda benzer yapılarda olmalarına rağmen (1*R*,4*R*)-4-hidroksidauka-7-en-6-on ve (1*R*,3*S*,8*S*)-3-etoksi-8-anjeloiloksida-4-en-9-on yüksek proliferatif etki gösterirken (1*R*,4*R*)-4-hidroksidauka-7-en-6,9-dion aynı konsantrasyonda antiproliferatif etki göstermiştir. Bu farklı sonuçlar dolayısı ile ileri araştırmalara gereksinim duyulduğu vurgulanmıştır (Lhuillier ve ark. 2005).

Farklı bir seskiterpen yapısına sahip olan ve *Ferula kuhistanica* meyvelerinden elde edilen seskiterpen bileşik kuhistaferonun, insan kolon kanseri hücre hattı HCT116 üzerinde MTT yöntemi ile antikanser etkinliği test edilmiş ve 181 µM IC₅₀ değeri ile ortalama bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (Tamemoto ve ark. 2002).

Ferula lycia kök ve meyvelerinden izole edilen moleküller dirençli kronik miyeloid lösemi hücreleri üzerinde (DA1-3b/M2^{BCR-ABL} ve K562R) test edilmiş ve kamptotesin ile karşılaştırılmıştır. En yüksek aktiviteyi juniferinin ve 6-β-*p*-hidroksi-benzoiloksi-germakra-1(10),4-dien göstermiştir (Alkhatib ve ark. 2010).

Ferula lutea çiçeklerinden izole edilen ve bir tanesi yeni olan 11 molekülün sitotoksik aktiviteleri MTT yöntemi ile insan kolon kanseri hücre hattı (HCT-116) ve insan ovaryum kanseri hücre hatları (IGROV-1 ve OVCAR-3) üzerinde test edilmiştir.

Tüm moleküller arasından metil kafeatın üç hücre hattında da en yüksek sitotoksositeye sahip olduğu belirlenmiştir (Znati ve ark. 2014).

Sivas yöresinde yetişen ve antineoplastik etkisi olabileceği öngörülen bazı bitkilerin polar ve apolar ekstraları hazırlanmıştır. *Ferula orientalis* ekstraları de MDA-MB-231 ve MDA-MB-468 meme kanseri hücre serileri üzerinde Paclitaxel standart olarak kullanılarak test edilmiştir. Yapılan testler de en etkili ekstre *F. orientalis*'in polar ekstresi olmuş ve kayda değer IC₅₀ değeri göstermiştir (Turan ve ark. 2010).

Ferula oopoda köklerinden elde edilen seskiterpen laktonların sitotoksik etkileri MCF7 ve K562 kodlu insan kanser hücre hatlarında test edilmiştir. Dehidrooopodin bileşiğinin 15 µM (MCF7) ve 5 µM (K562) IC₅₀ değerleri ile en yüksek sitotoksik etkiye sahip olduğu rapor edilmiştir (Kasaian ve ark. 2014).

Ferula pseudalliacea köklerinden izole edilen kamolonol, 4-hidroksi kamolonol asetat ve farnesiferon B HeLa hücreleri üzerinde sırasıyla 3,8, 4,5 ve 7,7 µM IC₅₀ değerleriyle sitotoksik aktivite göstermiştir (Dastan ve ark. 2014).

Ferula sinkiangensis tohumlarından izole edilen iki yeni kumarin, MTT metodu ile taksolün pozitif kontrol olarak kullanıldığı bir test sisteminde AGS, K562 ve HeLa insan kanser hücre hatları üzerinde sitotoksik etkinlikleri ölçülmüştür. AGS hücre hattı üzerinde sitotoksik etki gösterdikleri ve bu etkinin taksolden zayıf olduğu raporlanmıştır (Li ve ark. 2015).

Ferula sinkiangensis reçinelerinden izole edilen, dördü yeni fenilpropanoid olan 15 molekül; AGS mide kanseri hücre hattı üzerinde antitümör etkinlikleri ve normal insan mide epitel hücreleri üzerinde toksik etkileri bakımından incelenmiştir. Sinkiengenon B adlı yeni molekülün apoptozisi arttırarak antitümoral etki gösterdiği ve normal mide epitel hücrelere karşı zayıf sitotoksik etkinlik gösterdiği belirlenmiştir (Wang ve ark. 2018).

İran'da yetişen 15 farklı tıbbi bitkiden hazırlanan metanol ekstraları MCF7, HepG2, WEHI164 kanser hücre hatları ve MDBK normal hücre hattı üzerinde test edilmiş ve en etkili ekstrenin *F. szowitsiana* kök metanol ekstresi olduğu belirlenmiştir. Bu ekstreden aktivite yönlendirmeli izolasyon çalışması yapıldığında ise etkiden sorumlu bileşiklerin çimgin ve çimganin olduğu, neredeyse pozitif kontrol olarak kullanılan tamoksifen kadar etkili oldukları raporlanmıştır (Sahranavard ve ark. 2009).

Auraptin'in farelerde metastazik akciğer tümör hücresi sayısını ve gelişimini azalttığı önceki çalışmalarda rapor edilmiştir. Bu çalışmalara dayanarak yapıcı auraptene benzeyen umbellipreninin de antiproliferatif etkiye sahip olup olmadığı incelenmiştir. *Ferula szowitsiana*'dan izole edilen umbelliprenin ve auraptin ve pozitif kontrol olarak kullanılan Cisplatin, M4Beu olarak adlandırılan metastazik pigmente malign melanom hücre hatları üzerinde test edilmiştir ve umbellipreninin oral alınması ile M4Beu üzerine antiproliferatif etkisinin diğer iki molekülden ve normal fibroblastlardan daha kuvvetli olduğu rapor edilmiştir (Barthomeuf ve ark. 2008).

Ferula tunetana'dan izole edilen bileşiklerin HT-29 insan kolon epitelyal karsinomu ve HCT-116 insan kolon karsinomu hücre hatları üzerinde sitotoksik etkileri incelenmiş ve hidroksifeselol, kolladin ve koladonin bileşiklerinin zayıf sitotoksik etki gösterdiği belirlenmiştir (Jabrane ve ark. 2010).

Ferula varia köklerinden izole edilen moleküllerin antikanser aktiviteleri nazofarenks kanser hücreleri (KB) ve bu hücrelerin kolşisine dirençli olanları (KB-C2) ile lösemi hücreleri (K562) ve doksorubisine dirençli lösemi hücreleri (K562/Adr) üzerinde test edilmiştir. Elde edilen yeni seskiterpen lakton yapıdaki bazı maddelerin, oopodinin ve ferupennin L'nin KB-C2'ye karşı yüksek sitotoksik etkili olduğu belirlenmiştir (Suzuki ve ark. 2007).

Ferula vesceritensis köklerinden elde edilen lapiferin adlı bileşiğin MCF-7 kodlu insan meme kanseri hücreleri üzerinde sitotoksik etkiye sahip olduğu rapor edilmiştir. Etki mekanizmasının apoptozis yoluyla olduğu, DNA parçalanmasını stimüle ettiği, kaspaz enzimini aktive ettiği ve histon asetilasyonunu indüklediği belirlenmiştir (Gamal-Eldeen ve Hegazy, 2010).

Çeşitli *Ferula* türlerinden elde edilmiş seskiterpen kumarinlerin, Raji hücrelerindeki 12-O-tetradekanoilforbol-13-asetat (TPA) ile indüklenerek aktive edilmiş Epstein-Barr virüsü erken antijeni (EBV-EA) üzerindeki inhibisyonları test edilerek kemoprotektif etkileri çalışılmıştır. Pozitif standart olarak β -karoten ve kurkumin kullanılmıştır ve bu moleküllerin 32 nM'da yüzde inhibisyonları sırasıyla %90,9 ve %100 olarak verilmiştir. Test edilen bileşiklerin hepsinde zayıf sitotoksikite gözlemlenirken en yüksek aktivite, prenil yapısına sahip 7-hidroksi kumarin tipinde bileşikler olan auraptin ve umbellipreninde görülmüş ve 32 nM konsantrasyonda inhibisyonları sırasıyla %92,8 ve %97,4 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışma ile

kumarine bağılı prenil yapısının antitümör aktiviteyi destekleyici etkiyi arttırdığı rapor edilmiştir (Iranshahi, Kalategi ve ark. 2008).

Bazı kanser hücre tiplerinde apoptozisi indüklediği bilinen umbelliprenin molekülünün, tedaviye dirençli kronik lenfositik lösemi hücre hatları olan Jurkat T-CLL ve Raji B-CLL üzerine etkisi araştırılmıştır. Umbellipreninin doza ve zamana bağılı olarak bu hücre hatlarında apoptozisi indüklediği belirlenmiştir. CLL hücrelerinin umbelliprenine karşı normal periferik kan monoklonal hücrelerinden daha hassas olduğu saptanmıştır (Ziai ve ark. 2012). Yapılan devam çalışmasında umbelliprenin kaspaz-8 ve kaspaz-9 enzimlerini aktive ettiği ve bu şekilde intrinsik ve ekstrinsik yolları aktive ederek apoptozisi indüklediği tespit edilmiştir (Gholami ve ark. 2013).

Ferula türlerinden izole edilmiş 11 kumarinin sitotoksik aktivitesi karsinoma (CH1), akciğer kanseri (A549), melanoma (SK-MEL-28) hücre hatları üzerinde, MTT yöntemi ile cisplatinin pozitif kontrol olarak kullanıldığı bir deney düzeneğinde test edilmiştir. Tüm moleküllerde cisplatinden daha zayıf fakat mikromolar konsantrasyon seviyelerinde IC₅₀ değerleri kaydedilmiştir. En yüksek aktiviteyi konferon CH1 ve A549 hücreleri üzerine gösterirken, SK-MEL-28 hücre hattına en yüksek sitotoksik etkiyi stilosin göstermiştir (Valiahdi ve ark. 2013).

Ferutininin insan kolon karsinoma hücre hatlarında sitotoksik ve apoptotik etkilerinin test edildiği bir çalışmada; CT26 hücre hattı üzerinde IC₅₀ değeri 26 µg/mL, HT29 hücre hattı üzerinde IC₅₀ değeri 29 µg/mL olarak bulunmuş ve hücrelerde DNA hasarını indüklediği belirlenmiştir. Ayrıca *in vivo* çalışmada kontrol grubuna kıyasla ferutininin farelerde tümör boyutunu küçülttüğü gösterilmiş, etkinin cisplatine yakın olduğu vurgulanmıştır (Arghiani ve ark. 2014). Başka bir çalışmada doksorubisin ve vinkristinin pozitif kontrol olarak kullanıldığı deney düzeneğinde meme kanseri hücre hattı (MCF7), mesane kanseri hücre hattı (TCC) ve normal fibroblastlar (HFF3) üzerinde sitotoksik ve apoptotik etkileri incelendiğinde; ferutinin MCF7 ve TCC üzerinde HFF3'den daha fazla DNA hasarı oluşturduğu ve potansiyel bir antikanser ilaç olabileceği rapor edilmiştir (Matin ve ark. 2014).

Ferutininden yarısentez yöntemleri ile elde edilen çeşitli yaşıkeanadiol esterleri ve ferutinin, östrojene bağılı meme kanseri hücreleri (MCF-7) ve östrojenden bağımsız meme kanseri hücreleri (MDA-MB-231) üzerinde test edilmiştir. Tamoksifenin pozitif kontrol olarak kullanıldığı bu deney düzeneğinde yaşıkeanadiol dihidro-p-kumarikasit

esteri adlı molekülün IC₅₀ değerinin 1 µM olduğu ve MCF-7 hücrelerini selektif olarak inhibe ettiği belirlenmiştir. Ferutinin α östrojen reseptörü (ERα) proteini üzerinde agonist etki gösterirken bu molekülün antagonist etki gösterdiği belirlenmiştir (Safi ve ark. 2016).

2.3.7. Kontraseptif Etki

Ferula jaeschkeana bitkisinden elde edilen ferujol isimli kumarinin sıçanlarda cinsel ilişki sonrası 1-5 gün içerisinde oral kullanımında kontraseptif etki gösterdiği raporlanmıştır. Bu etkinin sadece *trans*-stilben karakterine sahip olmasından dolayı 3-fenilkumarinlerde görüldüğü vurgulanmıştır (Singh ve ark. 1985).

Ferula assafoetida'nın etanol ekstresi sıçanların gebeliklerinin 1-10. günü süresince verildiğinde implantasyon sırasında oksidatif yollarla uterustaki enerji metabolizmasını bozarak sıçanların %67 sinde gebeliğin sonlandığı belirlenmiştir (Keshri ve ark. 2004).

2.3.8. Östrojenik Etki

Ferula kuhistanica bitkisinin toprak üstü bölümlerinden hazırlanan ekstrenin fenolik fraksiyonlarından elde edilen kufestrol (ferutinin, ferutin, akişenin) ve tefestrol (ferutinin, tenuferidin, fertidin) karışımları sıçanlar üzerinde östrojenik aktiviteleri test edilmiştir. Kontrol olarak kullanılan dietilstilbestrol ve etinilöstradiolden daha düşük etkili olmak üzere kufestrol ve tefestrol benzer olarak doza bağımlı şekilde östrojenik etki göstermişlerdir (Nazrullaev ve ark. 2000).

Ferula hermonis kök etanol ekstresi 6 hafta boyunca her gün erkek ve dişi farelere 3 mg/kg miktarınca oral olarak verildiğinde hem erkek hem dişilerin doğurganlığında düşüş olduğu görülmüştür. Buna bitkinin hem östrojenik hem anti östrojenik bileşikler ihtiva etmesinin sebep olabileceği düşünülmüştür. Hayvanlarda aynı zamanda çiftleşme, çiftleşen farelerde oluşan gebelik ve canlı gebelik oluşum sayılarında da düşüş kaydedilmiştir (Homady ve ark. 2002).

Ferula hermonis köklerin aseton ekstresinin kullanıldığı bir araştırmada ovariektomize dişi sıçanlara östradiol benzoat ve progesteron yanında bir gruba tek sefer 30 ve 60 mg/kg verilirken ikinci gruba on gün boyunca 1-10 mg/kg dozda ekstre verilmiştir. Çalışmanın sonunda, her iki grupta da çiftleşme amacıyla refleks olarak lordoz tepkileri ortaya çıkmıştır. Cinsel aktivitede ve libidoda artış gözlenmiştir. Bu

etkinin *F. hermonis* ekstresinin antiöstrojenik aktivite göstermesinden kaynaklandığı sonucuna varılmıştır (Zanoli ve ark. 2005).

Ferula hermonis'den izole edilen ferutin, teferin ve teferdin ovariyektomize edilmiş dişi farelerde test edilmiştir. Üç molekül de seksüel motivasyonu arttırmazken, ferutininin antiöstrojen etki gösterdiği belirlenmiştir (Zavatti ve ark. 2006).

Çeşitli *Ferula* türlerinden elde edilen 28 adet molekül ile terpenlerin aromatik ve alifatik asit esterlerinin 1 mg/kg dozu ile uygulandığında *in vitro* düzenekte gösterdikleri östrojen etkinlikler incelenmiştir. Moleküllerin bir kısmı fare uterusunun büyümesini ve hidrasyonunu stimule ederken bir kısmı inhibe etmiştir. Lapidin, lapiferin ve lapidolin uterus gelişimini %28,4-41,2 aralığında inhibe ederken, iki veya 3 metoksil taşıyan terpen aromatik asit esterlerinin inhibisyonlarının daha düşük olduğu ve %19,9-28,8 aralığında kaldığı tespit edilmiştir. Palliferinde bulunan iki metoksi grubu yerine metilendioksi bağlandığında, tenuferidin'deki *p*-hidroksibenzoik asit varlığında östrojenik aktivitenin önemli derecede arttığı görülmüştür (Nazrullaev ve ark. 2008).

Ovariyektomize edilmiş farelerde östrojen eksikliği dolayısı ile oluşabilecek kemik kaybını önleyebilecek fitoöstrojen etkiye sahip ferutininin etkisi çalışılmıştır. Östradiol benzoat uygulanan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ferutininin kontrol grubu ile benzer antiosteoporotik etki gösterdiği; bazı farelerde daha kuvvetli etkiye dahi sahip olduğu belirlenmiştir (Palumbo ve ark. 2009).

2.3.9. Antiinflamatuvar Etki

Ferula linkii'den elde edilen lapidin, fare ve sıçanlarda non-steroid antiinflamatuvar ilaçlarla karşılaştırıldığında orta etkili analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik olduğu gösterilmiştir (Valencia ve ark. 1994).

Ferula fukanensis köklerinden hazırlanan %80 metanol ekstresi fraksiyonlandırılmış ve bu alt fraksiyonların nitrik oksit (NO) çoğalmasını inhibe edici etkisi incelenmiştir. En etkili bulunan kloroform ekstresinde aktiviteden sorumlu moleküller aktivite yönlendirmeli izolasyon çalışması ile elde edilmiş ve inhibe edici etkileri ortaya konmuştur. Aktivite sonuçlarından yola çıkarak seskiterpen moleküllerinin yapı-etki ilişkisi ortaya konmuştur (Motai ve ark. 2004, 2013; Motai ve Kitanaka 2004, 2006).

Asafetida adı verilen *Ferula asafoetida*'dan elde edilen ve baharat olarak kullanılan kısımlar halk arasında karminatif ve öpeptik olarak da kullanılmaktadır. Bu kullanımdan da yola çıkarak asafetida kolon kromatografisi yardımı ile çalışılmış ve 3 molekül izole edilmiştir. Fetidon A ve B, 8-asetoksi-5-hidroksiumbelliprenin elde edilmiş ve antiinflamatuvar etkileri NF- κ B inhibisyonu üzerinden incelenmiştir. Fetidon A ve B'un inhibisyon etkisi bulunmazken 8-asetoksi-5-hidroksiumbelliprenin'in IC₅₀ değeri 15,09 μ M olarak bulunmuştur (Appendino ve ark. 2006).

Ferula persica var. *persica* köklerinin kloroform ekstresinin matriks metaloproteinaz inhibe edici etkisi yüksek görülmüş ve etkiden sorumlu olabilecek moleküller (persikasülfit B ve umbelliprenin) elde edilmiştir (Shahverdi ve ark. 2006).

F. hermonis köklerinden izole edilen ferutinin, teferin ve teferidinin, sıçan pençesinde karragenan ile oluşturulan ödem üzerindeki antiinflamatuvar etkinlik ölçülmüştür. Teferidin etki göstermezken teferin ve ferutinin 100 mg/kg dozlamada etki göstermiştir ve ferutinin etkisi standart olarak kullanılan aspirinden daha kuvvetli olduğu rapor edilmiştir (Geroushi ve ark. 2011).

Ferula lutea çiçeklerinden izole edilen 11 adet molekülün antiinflamatuvar etkinlikleri 5-lipogenaz enzimini inhibe etme kuvvetlerine göre test edilmiştir. En kuvvetli antiinflamatuvar etkiye sahip molekülün $5,3 \pm 0,1$ μ mol/L IC₅₀ değeri ile metil 3,5-O-dikafeoilkuinat olduğu belirlenmiştir (Znati ve ark. 2014).

2.3.10. Antimikrobiyal Etki

Ferula hermonis köklerinden izole edilen bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri sıvı dilüsyon metodu kullanılarak altı bakteri ve bir mantar türü üzerinde test edilmiştir. (*Pseudomonas aeruginosa* PAO1, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis* ATCC6633, *Mycobacterium bovis* BCG Pasteur, *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv, *Staphylococcus aureus* ATCC6538) teferin, teferidin ve ferutinin'in *S. aureus* ve *B. subtilis* ve *Mycobacterium* türlerine karşı yüksek aktiviteye sahip olduğu görülmüştür (Ibraheim ve ark 2012).

10 mg/mL ile 0,3 mg/mL konsantrasyon aralığında hazırlanan *Ferula halophila* kök diklorometan ekstresi 36 mikroorganizma üzerinde *in vitro* ortamda test edilmiştir. Ekstre 0,3 mg/mL konsantrasyonda tüm gram-pozitif bakteriler üzerinde, gram-negatif *Stenotrophomonas maltophilia* suşu üzerinde ve *Candida albicans* mantar mayası

üzerinde inhibisyon göstermiştir. Aktivite bazlı izolasyon çalışmalarında ekstreden izole edilen en aktif bileşiklerin kurubaşık asit anjelat, kurubaşık asit tiglata ve ferutinin olduğu raporlanmıştır (Sahpaz ve ark. 2013).

Ferula parva ve *Ferula rigidula* kök diklorometan ekstreleri ve ekstrelerden izole edilen seskiterpen esterlerin antimikrobiyal aktiviteleri standart ve klinik suşlar üzerinde test edilmiş ve dikkate değer aktivite ve MİK değerleri saptanmıştır (İduğ, 2016).

2.3.10.1. Antibakteriyel Etki

Ferula communis rizomlarından hazırlanan petrol eteri ekstresinden izole edilen daukan ve seskiterpen ester yapısındaki bileşiklerin antibakteriyel etkileri agar dilüsyon metodu ile araştırılmıştır. Daukan ester yapısında olan molekül gram pozitif bakterilere karşı yüksek aktivite gösterirken seskiterpen esterler zayıf etkiye sahip olduğu raporlanmıştır (Al-Yahya ve ark. 1998).

Ferula communis rizomlarından elde edilen ferulenol adlı bileşiğin *Mycobacterium intracellulare*, *M. smegmatis*, *M. xenopei* ve *M. chelonae* üzerindeki etkisi isonikotinic asit hidrazit (INH) ile birlikte kullanıldığında minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerlerinin 1.25–2.5 µg/ml'den 0.15–0.3 µg/mL'ye düştüğü belirlenmiş ve sinerjik etki gösterdiği raporlanmıştır (Mossa ve ark. 2004).

Ferula persica var. *persica* köklerinden hazırlanan kloroform ve su ekstrelerinin antibakteriyel etkinlikleri incelenmiş ve kloroform ekstresinin etkili olduğu görülmüş; etkiden sorumlu bileşik izole edilmiştir. İzolasyon çalışmasında umbelliprenin maddesi elde edilmiştir ve 500 µg /ml konsantrasyonda *Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella typhi*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* üzerine maksimum aktiviteyi göstermiştir (Shahverdi ve ark. 2005).

Ferula vesceritensis köklerinden hazırlanan diklorometan: metanol (1:1) ekstresinin antibakteriyel etkinliği disk difüzyon yöntemi ile *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* ve *Proteus vulgaris* suşları üzerinde değişen konsantrasyonlarda test edilmiştir. Etkinlik 8000 µg/ml konsantrasyonda görülmeye başlanmış ve en yüksek etkinlik *P. vulgaris* üzerinde görülmüştür (Zellagui ve ark. 2012).

Ferula feruloides köklerinden izole edilen 8,9-oksoisopropanilşamiron, Ferulaeolakton A ve 8,9-dihidroksişamiron'un *Staphylococcus aureus* suşu üzerine antibakteriyel etkinlikleri belirli konsantrasyonlarda çalışılmış ve yüksek etkinliğe sahip oldukları belirlenmiştir (Liu ve ark. 2013).

Ferula pseudalliacea köklerinden izole edilen 4-hidroksi kamolonol asetat ve Kamolonol 64 µg/mL konsantrasyonda *Helicobacter pylori* ve *Staphylococcus aureus* üzerinde antibakteriyel etki göstermiştir (Dastan ve ark. 2014).

Ferula foetida kök metanol ekstresinden elde edilen moleküllerin gram-pozitif bakteriler üzerine etkinlikleri incelenmiştir. En yüksek MİK aktivite *Bacillus cereus* PTCC 1247 üzerine 50 µg/mL konsantrasyonda foetitiofen F molekülünde gözlemlenmiştir (Chitsazian-Yazdi ve ark. 2015).

2.3.10.2. Antiviral Etki

Ferula sumbul kök metanol ekstresinden izole edilen pabulenol, ksantotoksin, oksipösedanin, oksipösedanin hidrat, heraklenol, pranferol kumarinlerinin H9 lenfositlerindeki insan immün yetmezlik virüsü (HIV) replikasyonunu inhibisyonları ve terapötik indeksleri test edilmiştir. Tüm kumarinlerin etkili olduğu, en kuvvetli etkiyi pabulenolün gösterdiği ve en yüksek terapötik indekse sahip olduğu belirlenmiştir (Zhou ve ark. 2000).

2.3.10.3. Antifungal Etki

Ferula persica var. *persica* köklerinden hazırlanan kloroform ve su ekstraktları *Aspergillus niger* PIM, *Aspergillus flavus* PTCC 36006, *Candida albicans* ATCC 14053 ve *Cryptococcus neoformans* Kf 33 suşları üzerinde etkileri test edilmiş ve sadece kloroform ekstresinde etki görülmüştür. Etkiden sorumlu olabilecek moleküller izole edilmiş ve saf halde aynı suşlar üzerinde etkinlikleri incelenmiştir. Elde edilen persikasülfid A ve B isimli moleküller de ekstre gibi antimikotik etki göstermişlerdir (Mirjani ve ark. 2005).

F. diversivittata köklerinden elde edilen guayanolid tipi moleküllerin antifungal ve antibakteriyel etkileri *in vivo* ortamda *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Aspergillus niger* ve *Candida albicans* üzerinde gentamisin ve flukonazol pozitif kontrol kullanılarak test edilmiştir. *C. albicans* üzerinde 1.25–160 µg/ml konsantrasyonlarda hiçbir molekül antifungal etki göstermezken, diğer suşlarda 160

$\mu\text{g/ml}$ konsantrasyondan daha düşük dozlarda etki göstermişlerdir. Diversolid A dışındaki tüm moleküller en iyi antimikrobiyal aktiviteyi *A. niger* suşu üzerine göstermiştir (Iranshahi ve ark. 2008).

Ferula vesceritensis köklerinden hazırlanan diklorometan:metanol (1:1) ekstresi *Alternaria alternata* ve *Aspergillus fumigatus* suşlarına değişen konsantrasyonlarda uygulanmıştır. Ekstrenin *A. alternata*'ya karşı daha iyi derecede antifungal etki gösterdiği belirlenmiştir (Zellagui ve ark. 2012).

Ferula hermonis rizom ve köklerinden hazırlanan hekzan, diklorometan, metanol ve su ekstralarının antifungal aktiviteleri agar disk metod yöntemi ile fırsatçı ve patojenik insan mantar hücreleri üzerinde *in vitro* yöntem ile test edilmiştir. Hekzan ve diklorometan ekstraları *Microsporum gypseum*, *Tricophyton mentagrophytes* dermatofitlerine ve *Candida lactis-condensi* maya mantarına karşı en yüksek aktiviteyi göstermiştir. Bu iki ekstreten yapılan aktivite yönlendirmeli izolasyonda ferutinin ve teferidin izole edilmiş ve bu iki molekülün de yüksek antifungal aktivite gösterdiği ortaya konmuştur (Al-ja'fari ve ark. 2013).

2.3.10.4. Antileishmanial Etki

Ferula szowitsiana aseton ekstresinin, bu ekstreten izole edilen aurapten, umbelliprenin ve galbanik asitin promastigot formda olan *Leishmania major* üzerine etkisi incelenmiştir. 48 saat inkübasyon sonunda umbelliprenin ve aurepten sırasıyla 4.9 $\mu\text{g/ml}$ (13.3 μM) ve 5.1 $\mu\text{g/ml}$ (17.1 μM) IC_{50} değerleri ile yüksek aktiviteye sahip oldukları tespit edilmiştir (Iranshahi ve ark. 2007).

Ferula narthex metanol ekstresi, bu ekstreten hazırlanan hekzan, kloroform, etil asetat, butanol alt ekstraları, metanol ekstresinden izole edilen konferon, konferol, nartekson ve narteksol bileşiklerinin antileishmanial etkileri pentamidinin standart olarak kullanıldığı *in vitro* test düzeneğinde incelenmiştir. Hekzan ekstresi ve konferol en yüksek aktiviteleri göstermişlerdir (Bashir ve ark. 2014).

2.3.10.5. Antiprotozoal Etki

Ferula vesceritensis toprak üstü kısımlarından elde edilen seskiterpen türevi bileşikler, enteropatojenik bir protozoan paraziti olan *Cryptosporidium parvum*'dan elde edilmiş CpABC3'ün saflaştırılmış rekombinant nükleotid bağlayıcı bölgesi üzerinde test

edilmiştir. Farnesiferol A ve feselol'ün bu bölgeye bağlanarak antiprotozoal etki gösterdiği belirlenmiştir (Oughlissi-Dehak ve ark. 2008).

2.3.11. Diğer Etkiler

Ferula gummosa bitkisinin İran'da halk arasında mide ağrısında kullanılmasından yola çıkarak bitkiden hazırlanan alkol:su, eter, petroleteri, metanol ekstreleri, uçucu yağ, ayrıca α -pinen ve β -pinen KCl ve ACh ile indüklenerek kasılma oluşturulan izole sıçan ileumları üzerine etkileri incelenmiştir. Tüm ekstrelerin hepsi doza bağımlı şekilde 80 mM KCl ile indüklenmiş kasılmaları inhibe edebildiği gösterilmiştir. Aynı ayrı kullanıldığında hem α -pinen hem β -pinen ileum kasılmalarını inhibe ederken birlikte kullanıldıklarında etkilerinde düşüş görülmüştür. Bu çalışma ile yerel kullanım ile aktivite çalışmalarının uyduğu raporlanmıştır (Sadraei ve ark. 2001).

Ferula hermonis köklerinin halk arasında veterinerlikte afrodizyak olarak kullanımı kayıtlıdır. Bu kullanım üzerinden köklerden hazırlanan petroleteri, etil asetat, metanol ve su ekstrelerinin sıçanlardaki üreme davranışları üzerine etkisi sildenafil sitrat ile karşılaştırılarak çalışılmıştır. Yapılan bu çalışmada yüksek polariteli ekstrelerde (metanol ve su) seksüel aktivitede artış görülürken apolar ekstrelerde (petroleteri ve etil asetat) seksüel aktivitede azalma gözlemlenmiştir. Bu çalışma yerel kullanımı desteklerken, apolar ekstredeki seksüel aktivitede azalmaya sebep olan moleküllerin araştırılması gerekliliğini ortaya koymuştur (Hadidi ve ark. 2003). *F. hermonis* meyvelerinden elde edilen yağın erektil disfonksiyon üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada; yağ 12,03 mg/kg dozda uygulandığında ratlar üzerinde etkili olduğu tespit edilmiştir. Letal doz 10,6 g/kg olarak bulunmasına rağmen uzun süreli kullanımda hepatomegali, total ağırlıkta azalma, atrofik testis, hemoglobinin ve kırmızı kan hücreleri değerlerinde düşme gibi toksik etkilerin ortaya çıktığı raporlanmıştır (El-Thaher ve ark. 2001). Başka bir çalışmada *F. hermonis* aseton ekstresi sıçanlara 30 ve 60 mg/kg olarak oral verildiğinde akut kullanımda doza bağımlı olarak serum testosteron seviyesinin yükseldiği ve seksüel aktivitenin arttığı raporlanırken uzun süreli (10 günlük) kullanımda aksi etki gösterdiği, serum testosteron seviyelerinin ve ejaküle olan sıçan sayısının düştüğü raporlanmıştır (Zanoli ve ark. 2003).

Ferula asafoetida reçine ekstresi kobaylardan izole edilmiş ileumlarda asetilkolin, histamin ve potasyum klorür ile oluşturulan kasılmalar üzerinde gevşetici

etkileri incelenmiş ve geri çevrilebilir şekilde etkili olduğu gösterilmiştir (Fatehi ve ark. 2004).

Ferula sinkiangensis reçinesinden hazırlanan kloroform, etil asetat ve n-butanol ekstralarının antiülser aktivitesi test edilmiştir. Bu deney düzenğinde famotodin pozitif, salinin negatif kontrol olarak kullanılmıştır. İndometazin verilerek mide ülseri oluşturulan farelere 5 gün boyunca intragastrik olarak ekstralar verilmiş, sonrasında midelerinden 1 mm x 1 mm ölçüsündeki lezyonlar sayılmıştır. Tüm ekstraların antiülser aktiviteye sahip olduğu, kloroform ekstresinin ise famotodinden iyi iyileştirme etkisine sahip olduğu raporlanmıştır (Teng ve ark. 2013).

Ferula heuffelii köklerinden elde edilen moleküllerin antispazmodik etkileri fare ileumları üzerinde test edilmiştir. Yapılan çalışmada izole fare ileumunda meydana gelen doğal kasılmalar ve asetilkolin/potasyum klorür ile indüklenen kasılmalar incelenmiştir. Ekstre ve (2*S**,3*R**)-2-[(3*E*)-4,8-dimetilnona-3,7-dien-1-il]-2,3-dihidro-7-hidroksi-2,3-dimetilfuro[3,2-*c*]-kumarin bileşiği doza bağlı olarak üç ileum üzerinde de spazmolitik etki gösterirken, şamiron asetilkolin ile kontraksiyon oluşturulan ileumda, latifolon ise hem potasyum klorür ile kontraksiyon oluşturulan hem de doğal olarak kasılan ileumlar üzerinde antispazmodik etki göstermiştir. Ekstrenin antispazmodik etkisinin saf moleküllerden daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır (Pavlovic ve ark. 2014).

Ferula sumbul köklerinin Hindistan'da yöresel olarak sedatif etkisinden dolayı anksiyete tedavisinde kullanımı kayıtlıdır. Bu etkiden sorumlu olabilecek moleküllerin elde edilmesi için aktivite yönlendirmeli izolasyon çalışması tasarlanmıştır. Bitkinin köklerinden hazırlanan petrol eteri, kloroform, etanol ekstraları ve dekoksasyonu 100, 200 ve 400 mg/kg dozlarda oral olarak farelere uygulanmış, pozitif kontrol olarak diazepam kullanılmıştır ve yükseltilmiş artı labirent testi uygulanmıştır. En etkili ekstre kloroform ekstresi olmuştur ve yönlendirmeli izolasyon çalışması sonucunda aktif pentakosan-13-ol molekülü elde edilmiştir. Molekül 20 mg/kg dozda yüksek antianksiyete etkinlik gösterdiği rapor edilmiştir (Batra ve ark. 2018).

2.3.12. Toksik Etkiler

Ferula communis'in potansiyel bir antikoagülan etkiye sahip olduğu, bitkiyi otlayan koyunlarda çeşitli hemorajik rahatsızlıklara ve gebe koyunlarda varfarin gibi etki göstererek fetüs üzerinde teratojenik etki gösterdiği bilinmektedir (Shlosberg ve

Egyed 1983). Bu bitkiden izole edilmiş olan ferulenol ve ferprenin adlı moleküllerin *in vivo* ortamda hemorajik etki gösterdikleri kanıtlanmıştır (Appendino ve ark. 1988). Ayrıca, ferulenol üç gün boyunca farelere intraperitoneal ve oral olarak uygulandığında ferulosise benzer şekilde hayvanlarda hipoprotrombinemi ve iç-dış kanamalara sebep olan bir toksisite görüldüğü; fakat varfarinden daha yüksek bir LD₅₀ değerine sahip olduğu raporlanmıştır (Fraigui ve ark. 2002).

Türkiye'nin güneyinde ve güneydoğusunda görülen dermatit vakalarında *Ferula orientalis* ile temas kaynaklı fitofotodermatit oluştuğu tespit edilmiş ve raporlanmıştır (An ve Ozturk, 2019).

Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada; yetişkin, gebe ve laktasyon döneminde olan üç gruba ayrılmış farelere 0, 150 ve 700 mg/kg dozlarda *Ferula gummosa* kökü yedirilmiş; farelerin organlarında farklılığa rastlanmazken 700 mg/kg doz ile beslenen gebe farelerin düşük ağırlıklı yavruladıkları saptanmıştır. Uzun süreli maruziyetin doğurabileceği toksik etkilerin çalışılması gerektiği vurgulanmıştır (Vahedi ve ark. 2018).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Bitki Materyalleri

Ferula mervynii M. Sağıroğlu & H. Duman bitkisi Erzurum ili, Uzundere ilçesi, Altınçanak köyünden 1162 m rakımda, meyveli durumda 5 Ekim 2016 tarihinde toplanmıştır. Bitkinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan herbaryum örneği ISTE 115 986 numarası ile İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu (ISTE)'de bulundurulmaktadır.

Ferula orientalis L. bitkisi Erzurum-Pasinler yolu 15. km yol kenarlarından 1850 m rakımda, meyveli durumda 15 Temmuz 2017 tarihinde toplanmıştır. Toprak üstü kısımlarından hazırlanan herbaryum örnekleri ISTE'de ISTE 115 990, ISTE 115 992 ve ISTE 115 993 numaraları ile bulundurulmaktadır.

Çalışmada kullanılan örnekler Nurdan Yazıcı Bektaş, Dr. Öğr. Üyesi Yeter Yeşil, Kemal Yazıcı ve Burak Bektaş tarafından toplanmıştır.

Toplanan bitki örnekleri Prof. Dr. Emine Akalın Uruşak ve Dr. Öğr. Üyesi Yeter Yeşil tarafından teşhis edilmiştir.

Toprak altı kısımları toplanmış, dilimlenerek gölgede, açık havada ve oda sıcaklığında kurutulmuş ve toz edilerek çalışmalar için kapalı kutularda serin, karanlık ve rutubetsiz ortamda muhafaza edilmiştir.

3.2. İzolasyon ve Saflaştırma Yöntemleri

3.2.1. Ekstraksiyon İşlemleri

Her iki türe ait toz edilmiş kökler Soxhlet apareyinde diklorometan ile tüketilmiştir. Elde edilen diklorometan ekstresi 45°C de alçak basınç altında (Büchi Rotavapor R-200/ Büchi Pompa V-700) kuruluğa kadar yoğunlaştırılmıştır. Kuru diklorometan ekstraktları 1 gramı için 50 mL olacak şekilde aseton ile çözündürülmüş; hidrokarbonların çökelti oluşturması ile aseton çözeltisinin berrak hale gelmesine kadar buzdolabında (+4°C) bekletilmiştir. Oluşan berrak çözelti tortularından kurtarılması için gooch hunisine diatome toprağı (Sigma-Aldrich 392554) yerleştirilerek, vakum yardımıyla süzölmüştür. Yine asetonu uzaklaştırmak için alçak basınç altında kuruluğa kadar yoğunlaştırılmış ve kromatografik işlemler için hazır hale getirilmiştir.

Ekstreler kromatografik çalışmalarda kullanılmak üzere buzdolabında (+4°C) bekletilmiştir.

3.2.2. Kromatografik Yöntemler

3.2.2.1. Kolon Kromatografisi

Ekstrelerin kaba ayırım ve izolasyon aşamalarında kolon kromatografisi yöntemi kullanılmıştır. Adsorban olarak çeşitli partikül boyutlarına sahip silika jel, RP-18 silika jel ve sephadeks LH-20 kullanılmıştır.

Cam kolonlar kullanılmış ve adsorbanın kolona yerleştirilmesi yaş usule göre yapılmıştır. Çeşitli çözücü sistemleri mobil faz olarak kullanılmıştır. Ayırımı yapılacak bakiye normal faz silika jel kolonlarda kuru tatbik yöntemi ile, RP-18 silika jel ve sefadeks kolonlarda yaş tatbik usulüne göre yapılmıştır. Kuru tatbik yönteminde tatbik edilecek bakiye diklorometan ile çözündürülerek diatome toprağı ile homojen bir karışım oluşturulmuştur. Bu karışım oda ısısında vakum yardımı ile diklorometanından uzaklaştırılarak kolona tatbik edilecek toz haline getirilmiştir.

Fraksiyonlar kaba fraksiyonlandırma ve izolasyon çalışmalarında 10 mL, saflaştırma ve temizleme çalışmalarında 5 mL miktarında toplanmıştır. Alınan fraksiyonların kontrolleri ince tabaka kromatografisi (İTK) ile yapılmıştır. Birbiri ile benzer bileşikler ihtiva eden fraksiyonlar birleştirilmiştir.

Ferula mervynii izolasyonunda ilk kaba ayırım sefadeks LH-20 kolon ile yapılmış, sonraki ayırım ve temizleme işlemleri ince partiküllü Silika jel, RP-18 silika jel, sefadeks LH-20 kolon sistemleri ve preparatif İTK yöntemleri ile yapılmıştır.

Ferula orientalis üzerinde yapılan izolasyon çalışmalarında ilk fraksiyonlandırma büyük partiküllü silika jel kolon ile yapılmış, sonraki izolasyon ve temizleme işlemleri sefadeks LH-20, ince partiküllü silika jel, RP-18 silika jel kolon sistemleri ve preparatif İTK yöntemleri ile yapılmıştır.

-Normal faz silika jel kolon kromatografisi:

Silika jel kolonları açık kolon yöntemi ile çeşitli boyutlarda cam kolonlar kullanılarak yaş yönteme göre kurulmuştur.

Ferula mervynii'nin sephadeks LH-20 kolonundan alınan ana fraksiyonların temizlenmesi için kurulan silika jel kolonlar 2,5 cm x 47 cm boyutlarında kurulmuştur,

0,063-0,200 mm partikül büyüklüğüne sahip ince silika jel (Merck 1.07734 Kieselgel 60/0,0063-0,200 mm 70-230 mesh ASTM) kullanılmıştır. Kullanılan çözücü sistemi gradient *n*-hekzan:etil asetat (%100 *n*-hekzan→%50 *n*-hekzan; her basamakta %10 polarite artışı) şeklindedir.

Ferula orientalis'in kaba ayrımı için 6 cm x 63 cm boyutlarında cam kolon kurulmuştur. Adsorban olarak 0,2-0,5 mm partikül büyüklüğüne sahip büyük partiküllü silika jel (Merck 1.07733 Kieselgel 60/0,2-0,5 mm 35-70 mesh) kullanılmıştır. Çözücü sistemi olarak gradient *n*-hekzan:etil asetat (%100 *n*-hekzan→%100 etil asetat; her basamakta %10 polarite artışı) sistemi kullanılmış ve kolonda takılı kalan maddelerin temizlenmesi yeterli miktarda etil asetat:metanol (20:80) ile yapılmıştır.

-Ters faz silika jel (RP-18) kolon kromatografisi:

Bu yöntem preparatif amaçlı, her iki bitkiden de elde edilen ve hidrokarbon kirliliği içerdiği ¹H NMR ile belirlenmiş olan saf maddelerin temizlenmesi için kullanılmıştır.

Ters faz silika jel kolon için kullanılan cam kolonlara azot gazı ile basınç oluşturulmuş, flaş kromatografisi düzeneği kurularak çözücü sisteminin akış hızı artırılmıştır. Kolonlar distile su ile şartlanarak hazırlanmıştır. Adsorban olarak RP-18 silika jel (Merck 1.13900 LiChroprep RP-18 (40-63µm)) kullanılmıştır. Bakiye yağ olarak yüklendikten sonra çözücü sistemi (%100 su→(50:50) su:metanol; her basamakta %10 polarite azalışı) uygulanarak kirlilik bulunduran maddelerin temizlenmesi sağlanmıştır.

-Sephadex LH-20 kolon kromatografisi:

Açık kolon kromatografisi yöntemine göre düzenlenen sistemde adsorban olarak kullanılacak sefadeks (Sigma Chem. Co. Sephadex LH-20, 25-100 µm, 124H0053), beher içerisinde, kullanılacak çözücü sistemi ile makul süre muamele edilerek şişirilmiştir. Maksimum hacme ulaşan sefadeks süspansiyonu, uygun boyuttaki cam kolona hızlı ve düzgün bir şekilde aktararak yerleştirilmiştir. Saflaştırma işlemine tabi tutulacak bakiye yağ yönteme göre çözündürülerek kolona tatbik edilmiştir.

Ferula mervynii diklorometan ekstresinin ana fraksiyonlandırılması 5,5 cm x 63 cm boyutlarındaki sefadeks kolon ile gradient çözücü sistemi (*n*-

hekzan:diklorometan:metanol sırasıyla fraksiyon 1-81 arası (70:45:5), fraksiyon 82-125 arası (70:40:10), fraksiyon 126-133 arası (70:10:40) oranında kullanılarak yapılmıştır.

Ferula orientalis'in ana fraksiyonlarından bazıları 50 cm x 3 cm boyutlarında hazırlanan sefadeks LH-20 kolon ve *n*-hekzan:diklorometan:metanol (70:40:10) çözücü sistemi yardımı ile alt fraksiyonlar elde edilmiştir.

3.2.2.2. Preparatif İnce Tabaka Kromatografisi (PİTK)

Kolon kromatografisi yardımı ile fraksiyonlandırılan fakat saf halde elde edilemeyen bileşiklerin izole edilebilmesi için preparatif İTK kullanılmıştır. Uygulanan bu yöntemde çeşitli kalınlıkta silika jel 60 (Merck 1.13895.0001 PLC Silica Gel 60 F254 20x20cm) kaplı, hazır cam plaklar kullanılmıştır. 20 mg'dan az olan miktarların ayırımında 0,5 mm, 20-50 mg arasındakilerde 1 mm, 50-70 mg olanlarda ise 2 mm kalınlıktaki plaklar kullanılmıştır. Fraksiyon diklorometan:metanol (9:1) karışımında olabilecek maksimum konsantrasyonda çözündürüldükten sonra plak tabanından 1-1,5 cm yukarıya, plağın tabanına paralel olacak bir şerit halinde tatbik edilmiştir. Kullanılacak olan çözücü sistemiyle önceden doyurulmuş olan tankta plağın üst hizasına 1 cm kalan seviyeye kadar yürütülmüştür. PİTK çalışmalarında mobil faz olarak kullanılan çözücü sistemleri Tablo 3.1'de gösterilmiştir. Ardından ısı uygulanmaksızın vakum etüvünde plak üzerindeki çözücü uzaklaştırılmıştır. Plak UV kabinde 254 nm ve 366 nm dalga boylarındaki ışıklar altında incelenmiş, bantların yerleri tespit edilmiş ve kurşun kalem ile belirlenmiştir. UV ışık altında görülemeyen bantların tespiti için plağın yüzeyi temiz bir cam plak ile sadece kenar bölgesinde ince bir açıklık bırakılacak şekilde kapanmış ve bu açık bölgeye belirteç püskürtülüp bir saç kurutma cihazı ile dikkatlice ısıtılmış ve maddelere ait olan bantların yeri tespit edilmiştir. Yerleri belirlenen bantlar kazınarak alınmıştır. Kazınan bantlar adsorban miktarına göre diklorometan:metanol (9:1) ile elüe edilip, pamuktan süzöldükten sonra önce rotavaporda alçak basınç altında kuruluğa kadar distile edilmiştir. Elde edilen distilat az miktarda çözücüyle viallere alınarak azot gazı altında kuruluğa kadar tutulmuştur. Gerekli analizler yapılana kadar buzdolabında (4-8 °C) saklanmıştır.

3.2.2.3. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK)

Kolon kromatografisinden elde edilen fraksiyonların, izole edilen bileşiklerin, daha önce elde edilmiş şahit maddelerin, ekstrelerin karşılaştırılıp benzerlerin ve farklılıkların ortaya konulabilmesi veya maddelerin 254 ve 366 nm dalga boyundaki UV

ışık altında nasıl görüldüğünü belirlemek için ince tabaka kromatografisi yöntemi kullanılmıştır. Sabit faz olarak silika jel 60 kaplı alüminyum plaklar (Merck 1.0554.0001 TLC Silica Gel 60 F254 20x20cm) kullanılmıştır. Kullanılan mobil faz çözücü sistemleri, kapaklı cam tanklara konmuş ve çözücü buharı ile doygunluğa ulaştıktan sonra plaklar yürütülmüştür. Kullanılan çözücü sistemleri Tablo 3.1’de verilmiştir. Uygun mobil fazda yürütülen plağın çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra UV kabinde (CAMAG® UV Cabinet 4) 254 nm ve 366 nm dalga boyuna sahip lambalar (4 dual wavelength 254/366 nm, 2x8 W) altında lekelerin Rf değerleri ve renkleri incelenerek not edilmiştir. Ardından anisaldehit belirteci püskürtülüp etüvde 110°C’de ısıtılarak lekelerin aldığı renkler de kaydedilmiştir. Elde edilen Rf değerleri ve renklenme çeşitlerine göre bileşiklerin yapıları hakkında fikir edinilip aynı Rf değerine ve renklenmeye sahip bileşiklerin aynı moleküller olduğu düşünülmüş ve fraksiyonlar birleştirilerek saklanmıştır veya İTK’da tek leke gözüktüyorsa bileşiğin saf halde elde edildiği düşünülerek yapı analizi çalışmalarına yönelinmiştir.

Renklendirme için kullanılan anisaldehit belirteci; anisaldehit:etanol (10:90) oranında stok çözelti hazırlanmış ve buzdolabında saklanmıştır. Stok çözelti püskürtülmeye hazır hale getirilmesi için her 20 mL stok çözeltiye 2 mL derişik sülfirik asit eklenerek hazırlanmış ve buzdolabında muhafaza edilmiştir.

Tablo 3-1: PİTK ve İTK yöntemlerinde kullanılan çözücü sistemleri

Çözücü Sistemi	Çözücü Oranı (%)
Benzen:Etil asetat	50:50
	50:50
Sikloheksan:Etil asetat	80:20
	85:15
	90:10
	8:8:2:1
Benzen:Diklorometan:Etil asetat:Asetonitril	10:10:2:1
	14:14:2:1

3.3. Yapı Tayini Metotları

Kromatografik yöntemler ile izole edilen bileşiklerin yapıları, çeşitli yöntemlerin yardımıyla ortaya konmuştur.

3.3.1. Ultraviyole (UV-Vis) Spektroskopisi

Bitkilerden izole edilen ve literatürde daha önce bitkiden elde edilmemiş olan moleküllerin (yeni maddelerin) UV-Vis spektrumları İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı'nda bulunan Shimadzu UV-Vis Spectrophotometer marka UV-1700 PharmaSpec model spektrofotometre ile metanol içerisinde alınmıştır.

Epsilon (ϵ) değeri hesaplamaları aşağıda verilen formüle göre hesaplanmıştır (Wypych, 2018).

$$\epsilon = A / (l \times C)$$

ϵ : epsilon değeri

A: UV-absorbans değeri

l : küvet genişliği (1 cm)

C: çözeltinin molar konsantrasyonu

3.3.2. İnfrared (IR) Spektroskopisi

Yeni maddelerin IR spektrumları Bezmialem Vakıf Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde bulunan Bruker marka Alpha FT-IR Spectrometer model cihaz ile NaCl tableti üzerine tatbik edilerek alınmıştır.

3.3.3. Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) Spektroskopisi

Maddelerin ^1H NMR, ^{13}C NMR (decoupled ve APT) tek boyutlu ile COSY, HSQC, HMBC, NOESY çift boyutlu NMR spektrumları Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi'nde bulunan, Bruker Avance III 500 MHz Spektrometre cihazında döterokloroform (CDCl_3) çözücü kullanılarak analiz edilmiştir. Böylece molekülde bulunan proton ve karbonların sayıları, birbiriyle olan etkileşim ve bağlantılarının tespitiyle bileşiklerin yapılarının kesin olarak belirlenmesi sağlanmıştır.

3.3.4. Kütle (MS) Spektroskopisi

İzolasyon çalışmalarında elde edilen ve yeni olduğu düşünülen bileşiklerin tam kütle analizleri LC-HRMS tekniği kullanılarak, Bezmialem Vakıf Üniversitesi İlaç Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde bulunan Thermo Scientific-Q Exactive marka cihaz ile yapılmıştır.

3.3.5. Optik Çevirmenin Ölçülmesi

İlk defa bitkiden izole edilen ve kiral merkez taşıyan moleküllerin optikçe aktifliğinin ölçülmesi için İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde bulunan Rudolph Research Analytical Autopol V Plus marka ve modele sahip polarimetre cihazı kullanılmıştır. Numuneler diklorometan (CHCl_3) içerisinde çözünerek ölçümler yapılmıştır. Çevirme açıları ölçülen maddelerin spesifik rotasyon değerleri aşağıda verilen formüle göre hesaplanmıştır (Polavarapu, 2002).

$$[\alpha]_D = a \times 100 / L \times C$$

α : spesifik çevirme derecesi (spesifik rotasyon değeri)

a : okunan çevirme açısı

L : tüp uzunluğu (dm)

C : konsantrasyon (g/100 mL)

D : ışık kaynağının sodyum lambası olduğunu gösterir.

3.3.6. DP4 Hesaplamalarının Yapılması

İlk defa elde edilen FM-8 kodlu maddenin stereokimyasının tam olarak ortaya konulabilmesi için Spartan'18 programı kullanılarak literatüre uyumlu bir şekilde DP4 hesaplamaları yapılmıştır (Hahre vd., 2019). Bu metod ile NMR spektroskopilerinden elde edilen verilerin, teorik olarak hesaplanan veriler ile uyumuna bakılarak molekülün uzay konumlanmasına tam olarak karar verilmiştir.

3.4. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

3.4.1. Antidiyabetik Aktivite Çalışmaları

Bitkilerin köklerinden hazırlanan ekstraktların ve izole edilen bileşiklerin α -amilaz ve α -glukozidaz enzim inhibisyonları tayin edilerek antidiyabetik aktiviteleri ortaya konmuştur.

3.4.1.1. α -Amilaz İnhibisyonu Tayini

Ali ve ark. (2006) ortaya koyduğu metod modifiye edilerek test prosedürü oluşturulmuştur (Ali ve ark. 2006).

PH'ı 6,8 olan 20 mM Na-fosfat tamponundan 40 μ L, 3 U/mL olarak hazırlanmış α -amilaz solüsyonundan 50 μ L ve test edilen örnekten 10 μ L karıştırılarak 25°C'de 10 dakika boyunca inkübe edilmiştir. İnkübasyondan sonra bu karışımın üzerine % 0,75 g'lık nişasta çözeltisinden 50 μ L ilave edilip 25°C'de 5 dakika bekletilmiş ve sonrasında 75 μ L renk ayracı (DNS ayracı) konularak reaksiyon durdurulmuştur. Hazırlanan bu tüm karışım 85°C'de 15 dakika boyunca tutulduktan sonra 675 μ L distile su konularak seyreltilmiştir. Karışımın absorbansı 540 nm'de köre karşı ölçülmüştür. Kontrol, deney düzeneğinde örnek yerine aynı miktarda çözücü kullanılarak hazırlanmış ve standart madde olarak akarboz kullanılmıştır.

Test edilen örneklerin α -amilaz inhibe edici aktivitesi şu formüle göre hesaplanmıştır:

$$\% \text{ inhibisyon} = \left(1 - \frac{\text{Örneğin 540 nm'deki absorbansı}}{\text{Kontrolün 540 nm'deki absorbansı}} \right) \times 100$$

3.4.1.2. α -Glukozidaz İnhibisyonu Tayini

Bothon ve ark. (2013) ortaya koymuş olduğu metod modifiye edilerek test prosedürü oluşturulmuştur (Bothon ve ark. 2013).

PH'ı 6,8 olan 20 mM'lık Na-fosfat tamponundan 75 μ L, 1 U/mL olarak hazırlanmış α -glukozidaz solüsyonundan 50 μ L ve 25 μ L örnek karıştırılarak 37°C'de 10 dakika inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyondan sonra karışıma 1 mM olarak hazırlanmış pNPG çözeltisinden 50 μ L eklenerek absorbans artışı 5 dakika süresince 405 nm'de köre karşı kaydedilmiştir. Kontrol, deney düzeneğinde örnek yerine aynı miktarda çözücü kullanılarak hazırlanmıştır ve akarboz, standart madde olarak kullanılmıştır.

Test edilen örneklerin α -glukozidaz inhibe edici aktivitesi şu formüle göre hesaplanmıştır:

$$\% \text{ inhibisyon} = \left(1 - \frac{\text{Örneğin 405 nm'deki absorbans değişimi}}{\text{Kontrolün 405 nm'deki absorbans değişimi}} \right) \times 100$$

3.4.2. Antikolinesteraz Aktivite Çalışmaları

Bitkilerin köklerinden hazırlanan ekstrelerin ve izole edilen bileşiklerin antikolinesteraz aktiviteleri asetilkolinesteraz ve butirilkolinesteraz enzimleri üzerinden tayin edilmiştir.

3.4.2.1. Asetilkolinesteraz İnhibisyonu Tayini

Ellman ve arkadaşlarının (1961) yayınlamış oldukları prosedür modifiye edilerek deney düzeneği oluşturulmuştur (Ellman ve ark. 1961).

15 mL Na-fosfat tamponu, 200 µL ATChI çözeltisi ve 500 µL DTNB çözeltisinin karıştırılması ile Ellman ayıracı hazırlanmıştır. 220 µL Ellman ayıracı, 0,5 U/mL konsantrasyonda hazırlanmış 10 µL AChE solüsyonu ve 20 µL örnek karıştırılarak absorbans artışı 15 dakika boyunca 412 nm’de köre karşı kaydedilmiştir. Kontrol, deney düzeneğinde örnek yerine aynı miktarda çözücü kullanılarak hazırlanmış ve standart madde olarak galantamin kullanılmıştır.

Test edilen örneklerin AChE inhibe edici aktivitesi şu formüle göre hesaplanmıştır:

$$\% \text{ inhibisyon} = \left(1 - \frac{\text{Örneğin 412 nm'deki absorbans değişimi}}{\text{Kontrolün 412 nm'deki absorbans değişimi}} \right) \times 100$$

3.4.2.2. Butirilkolinesteraz İnhibisyonu Tayini

Ellman ve arkadaşlarının (1961) yayınlamış oldukları prosedür modifiye edilerek deney düzeneği kurulmuştur (Ellman ve ark. 1961).

15 mL Na-fosfat tamponu, 200 µL ATChI çözeltisi ve 500 µL DTNB çözeltisinin karıştırılması ile Ellman ayıracı hazırlanmıştır. 220 µL Ellman ayıracı, 0,5 U/mL konsantrasyonda hazırlanmış 10 µL BChE solüsyonu ve 20 µL örnek karıştırılmış ve absorbans artışı 15 dakika boyunca 412 nm’de köre karşı kaydedilmiştir. Kontrol, deney düzeneğinde örnek yerine aynı miktarda çözücü kullanılarak hazırlanmış ve standart madde olarak galantamin kullanılmıştır.

Test edilen örneklerin BChE inhibe edici aktivitesi şu formüle göre hesaplanmıştır:

$$\% \text{ inhibisyon} = \left(1 - \frac{\text{Örneğin 412 nm'deki absorbans değişimi}}{\text{Kontrolün 412 nm'deki absorbans değişimi}} \right) \times 100$$

3.4.3. Sitotoksik Aktivite Çalışmaları

Yapılan bu çalışmada hazırlanan ekstraların ve izole edilen bileşiklerin kanserli ve sağlıklı hücre hatlarına sitotoksik etkileri incelenmiş ve potansiyel antikanser etkinlikleri ile ilgili veriler ortaya konmuştur.

3.4.3.1. Hücre Kültürü

Hazırlanan ekstraların ve izole edilen bileşiklerin sitotoksik aktiviteleri; ATCC'den satın alınmış olan kolon (COLO 205 ATCC ® CCL-222™), lösemi (K-562 ATCC ® CCL-243™) ve meme (MCF-7 ATCC® HTB-22™) kanser hücre hatları üzerinde, kontrol olarak ise insan umbilikal ven endotelyal (HUVEC ATCC ® CRL-1730™) hücre hattı üzerinde test edilmiştir.

Kullanılan hücre hatları %10 fetal sığır serum ve %1 antibiyotik (100.000 g/L streptomisin ve 100.000 U/L penisilin) içeren besiyeri içerisinde; COLO 205 hücre hattı için RPMI-1640 (Roswell Park Memorial Institute), K-562 hücre hattı için IMDM (Iscoe's Modified Dulbecco's Medium) ve MCF-7 hücre hattı için 0,01 mg/ml insan rekombinat insülin içeren EMEM (Eagle's Minimum Essential Medium), %5 CO₂ destekli, nemlendirilmiş etüv ortamında 37° C' de kültüre edilmiştir ve hücrelerin her 2 veya 3 günde bir besiyerleri tazelenmiştir. Kullanılmayan hücreler sıvı azot içerisinde dondurularak saklanmıştır.

3.4.3.2. Hücre Canlılık Testi

Hücre hatları standart laboratuvar teknikleri kullanılarak büyütülmüş ve test edilen örnekler ile muamele edilmiştir. Örnekler dimetil sülfoksit (DMSO) ile çözündürülmüş, son konsantrasyonları 100 µg/mL - 0,78125 µg/mL olacak şekilde seri dilüsyonlar hazırlanmış ve her örnek için doz-cevap çalışması yapılmıştır. Kontrol deneylerinde %0,01 DMSO çözeltisi kullanılmıştır.

Hücre canlılık testinde 96 kuyucuklu plakalar kullanılmıştır. Her bir kuyucuğa 5x10⁴ sayıda hücre olacak şekilde ekilmiş ve kuyucuk yüzeyine hücrelerin yapışması için bir gece beklenmiştir. Ekilen hücreler, belirli konsantrasyonlardaki (100 µg/mL - 0,78125 µg/mL) test maddeleri ile 72 saat inkübe edilmiştir. 72 saatin sonunda 20 µL

MTS/PMS ((3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-karboksimetoksifenil)-2-(4-sülfofenil)-2H-tetrazolyum) / fenazin metosülfat) (20:1) çözeltisi eklenmiş ve 2-4 saat beklenmiştir. 2-4 saat sonunda değerler 490 nm’de mikropilaka okuyucuda okunmuş ve Graphpad Prism 7.0 programı kullanılarak IC₅₀ değerleri hesaplanmıştır.

4. BULGULAR

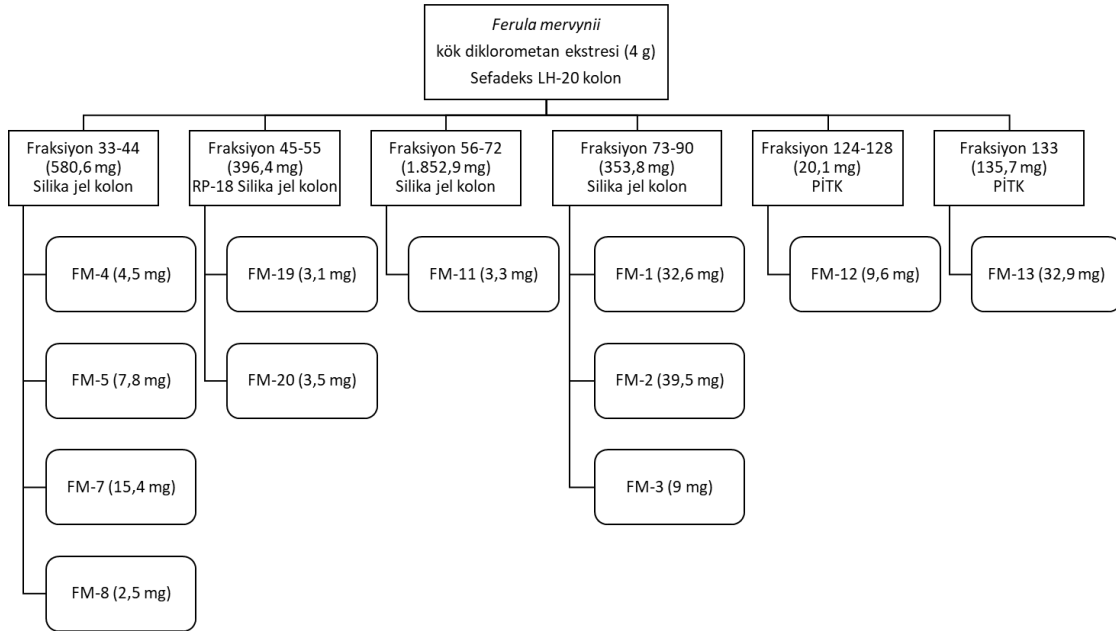
4.1. Kromatografik Bulgular

Ferula mervynii ve *Ferula orientalis* köklerinden Bölüm 3.2.1’de anlatıldığı şekilde hazırlanan diklorometan ekstreleri, çeşitli kromatografik metodlar yardımı ile fraksiyonlandırılmış ve saf halde maddeler elde edilmiştir. *Ferula mervynii* köklerinden izole edilen 12 adet, *Ferula orientalis* köklerinden elde edilen 11 adet moleküle ait kromatografik veriler bu bölümde incelenecektir.

4.1.1. *Ferula mervynii* Köklerinden Elde Edilen Kromatografik Bulgular

Bitkinin köklerinden hazırlanan diklorometan ekstresi aseton ile çöktürme işlemine tabi tutularak hidrokarbonlarından uzaklaştırılmıştır. Bu ekstrenin 4 gramı sefadeks LH-20 (63 cm x 5,5 cm) kolona tatbik edilmiş, gradient çözücü sistemi kullanılarak fraksiyonlandırılmıştır. Yapılan tüm kromatografik çalışmalar sonucunda elde edilen moleküller Tablo 4.1’deki gibidir.

Tablo 4-1: *Ferula mervynii* köklerinden izole edilen maddeler ve miktarları

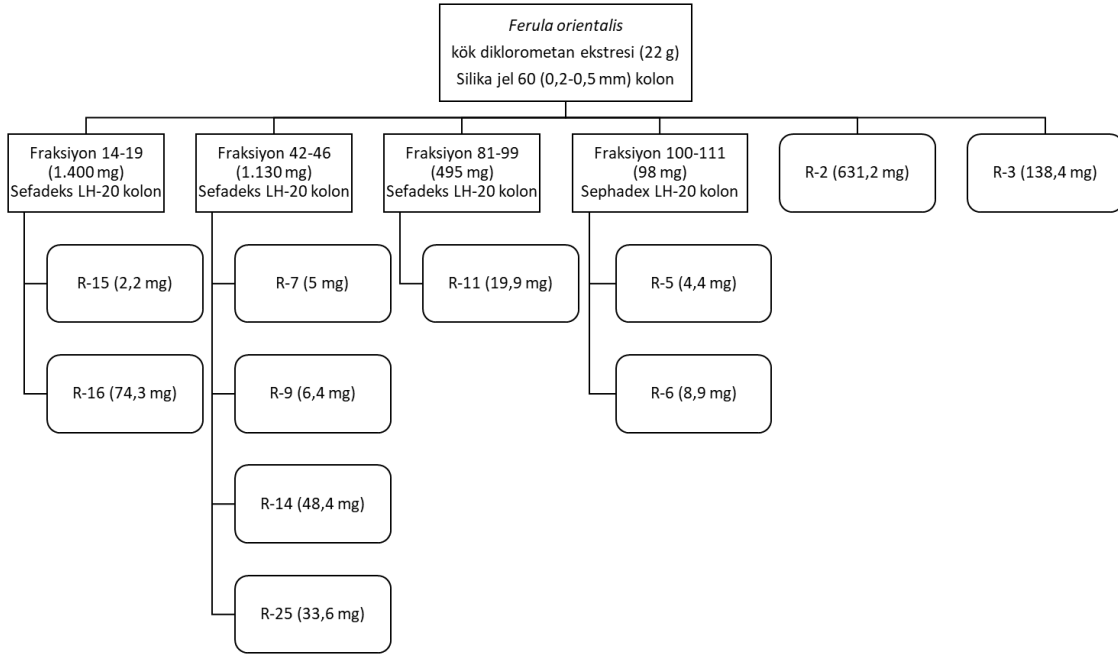


4.1.2. *Ferula orientalis* Köklerinden Elde Edilen Kromatografik Bulgular

Bitkinin köklerinden hazırlanan diklorometan ekstresi hidrokarbonlarından aseton yardımı ile uzaklaştırıldıktan sonra ana fraksiyonlandırılması iri partiküllü (0,2-

0,5 mm) silika jel kolon ile yapılmıştır. Elde edilen ana fraksiyonlardan ileri kromatografik çalışmalar ile saf bileşikler elde edilmiştir. İzole edilen bileşikler ve miktarları Tablo 4.2’de verilmiştir.

Tablo 4-2: *Ferula orientalis* köklerinden izole edilen maddeler ve miktarları



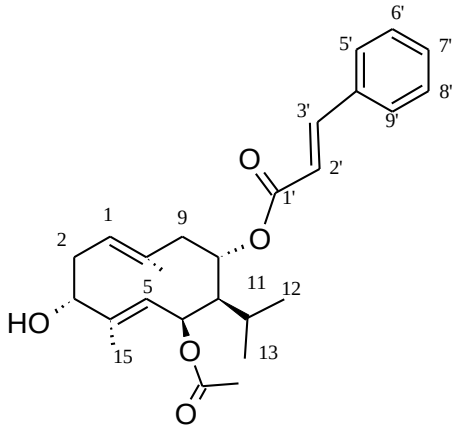
4.2. Yapı Tayini Bulguları

Bu bölümde bitkilerin kök diklorometan ekstratlarından kromatografik metotlar ile elde edilen bileşiklerin çeşitli spektroskopik metotlar (UV, IR, optik çevirme, 1D NMR (^1H NMR, ^{13}C NMR), 2D NMR (COSY, NOESY, HMBC, HSQC), HR/LC-MS) ile ortaya konan verileri sunulmuştur ve bileşiklerin açık formülleri ortaya konmuştur. Tüm spektrumlarda X işareti ile gösterilen pikler çözücü artıklarını veya madde içerisinde bulunan eser miktardaki kirlilikleri temsil etmektedir.

4.2.1. *Ferula mervynii* Köklerinden Elde Edilen Bileşiklerin Yapı Tayini Bulguları

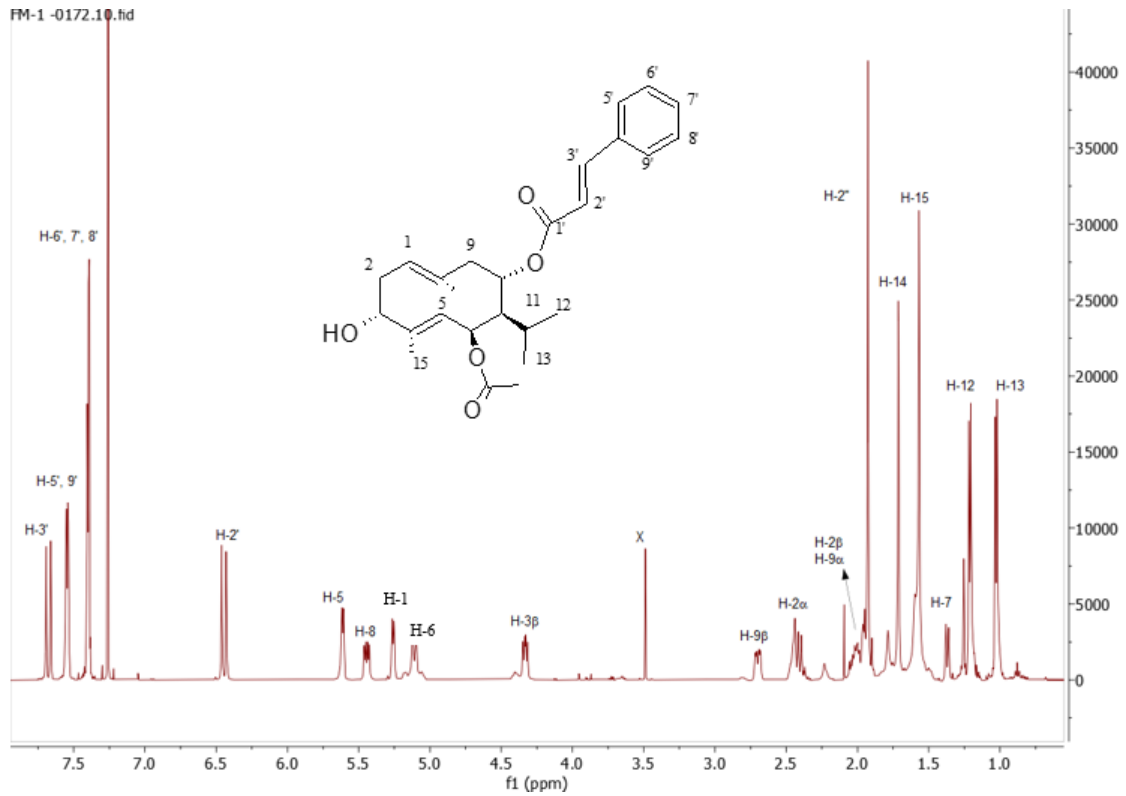
Ferula mervynii kök diklorometan ekstresinden toplam 12 adet molekül izole edilmiş ve yapıları aydınlatılmıştır. Bunlardan FM-4, FM-7, FM-8, FM-19 ve FM-20 bileşikleri ilk defa elde edilen ve yapıları ortaya konan moleküllerdir. FM-2 ise daha önce yarısentez metodu ile elde edilmiş, bu çalışmada ise molekül ilk defa bitkiden izole edilmiştir.

4.2.1.1. FM-1 (6-asetil-8-*t*-sinnamoil-antakyatriol)



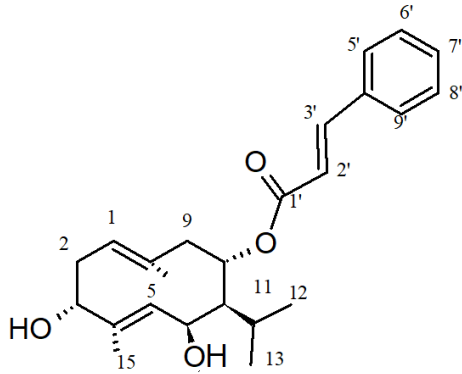
Şekil 4-1: FM-1 kimyasal formülü

İzole edilen FM-1 kodlu molekülün ^1H NMR spektrumu incelendiğinde Şekil 4-1'deki bileşiğin daha önce *Ferulago antiochia* köklerinden elde edilmiş olan 6-asetil-8-*t*-sinnamoil-antakyatriol olduğu belirlenmiştir (Miski ve ark. 1990).



Şekil 4-2: FM-1'in ^1H NMR spektrumu

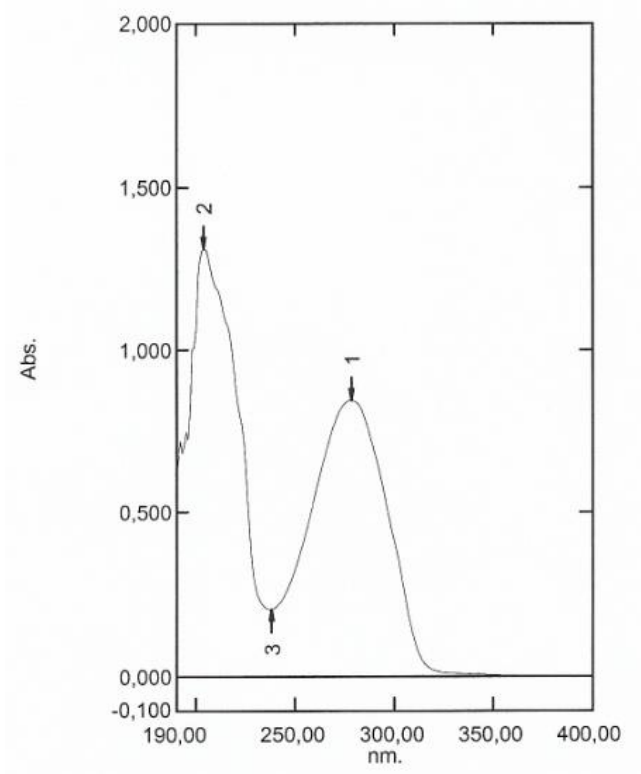
4.2.1.2. FM-2 (8-*t*-sinnamoil-antakyatriol)



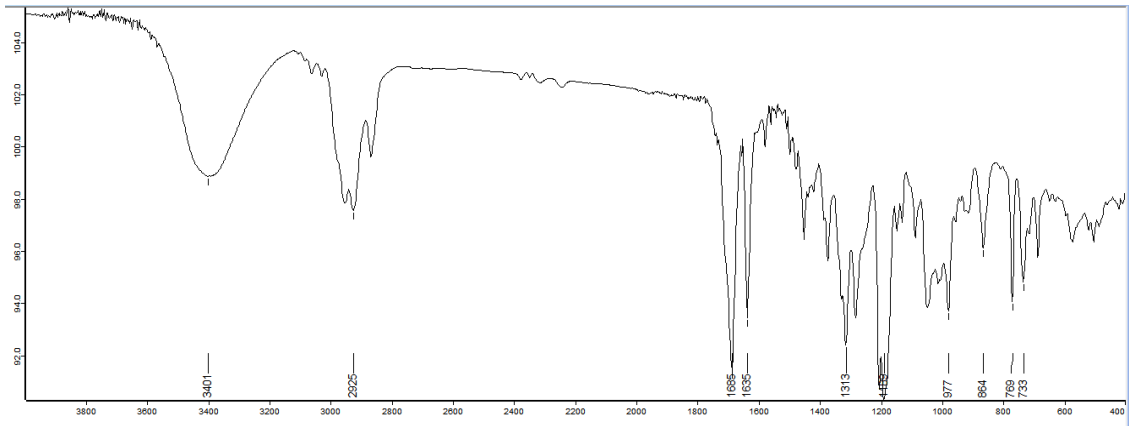
Şekil 4-3: FM-2 kimyasal formülü

Elde edilen FM-2 kodlu bileşiğin ^1H NMR ve HRMS spektrumları incelendiğinde kimyasal kaymalarının *Ferulago antiochia* köklerinden elde edilmiş olan 6-asetil-8-*t*-sinnamoil-antakyatriol'ün kısmi hidrolizi ile elde edilmiş olan ve 5a olarak tanımlanan bileşik olduğu; bu tezde ise söz konusu bileşiğin ilk defa bitkiden izole edilerek elde edildiği belirlenmiştir (Miski ve ark. 1990). İlk defa bitkiden izole edildiği için tüm analizleri ortaya konmuştur.

8-*t*-sinnamoil-antakyatriol (FM-2); beyaz kristalize toz (39,5 mg), $[\alpha]_D^{20}$: -136,5 (C:0,293 g/100 mL, CH_2Cl_2); UV λ_{max} (log ϵ) (MeOH) nm: 278 (2,03) ve 204 (1,90) nm (Şekil 4-4); IR ν_{max} (NaCl) cm^{-1} : 3401 (OH), 2925 (terpen halkası protonları), 1685 (doymamışlıkla konjuge C=O), 1313 (C-O) (Şekil 4-5).



Şekil 4-4: FM-2'nin UV spektrumu

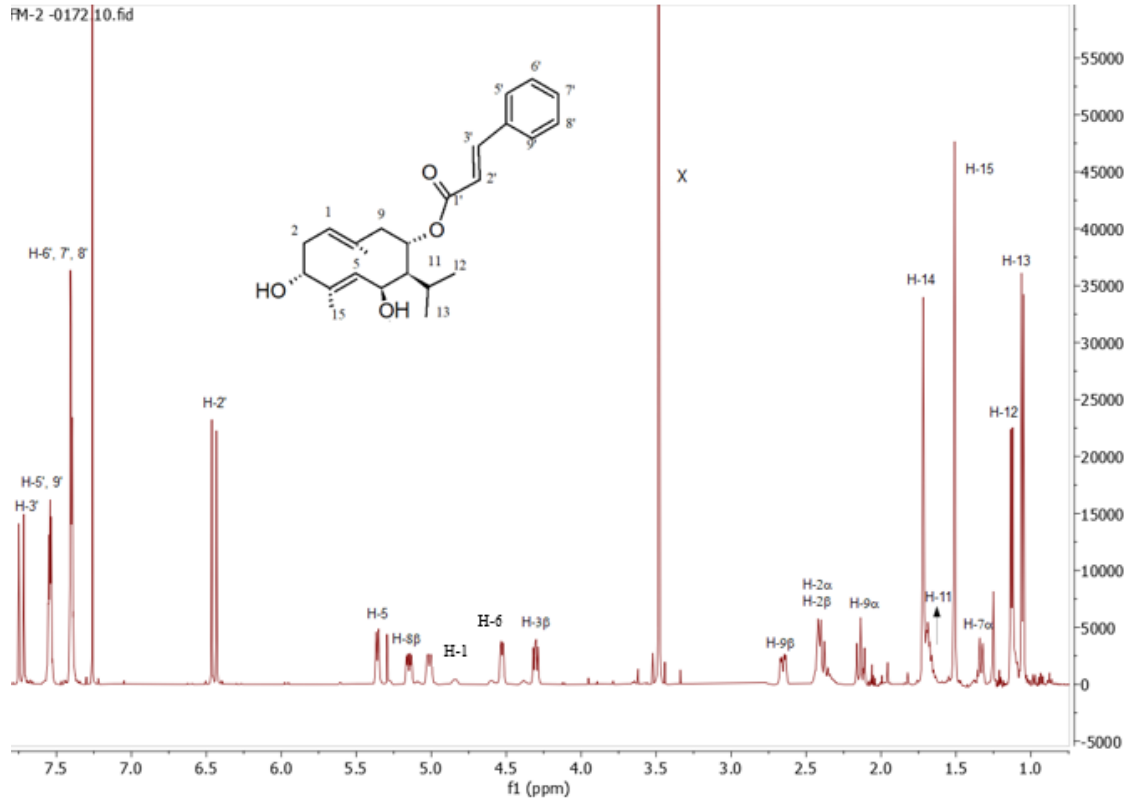


Şekil 4-5: FM-2 IR spektrumu

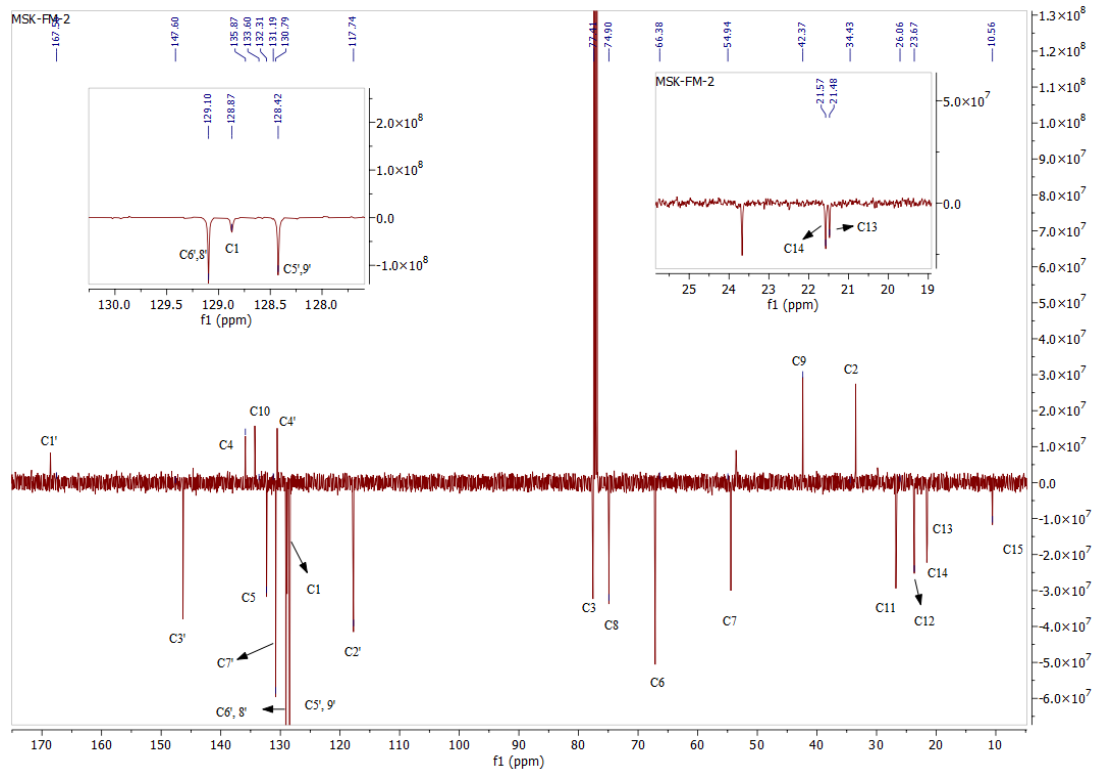
Moleküle ait alınan tüm NMR spektrumlarının değerlendirilmesi Tablo 4-3'de verilmiştir. Yapılan HSQC analizinde molekülde yer alan karbon-proton eşleştirilmeleri analiz edilmiş ve Şekil 4-8'de gösterilmiştir. Yapılan eşleştirmeler ile Şekil 4-7'de bulunan APT (^{13}C)spektrumunda bulunan sinyallerin hangi karbonlara ait oldukları analiz edilmiştir.

Tablo 4-3: FM-2'nin NMR spektral değerleri (500 MHz, CDCl₃)

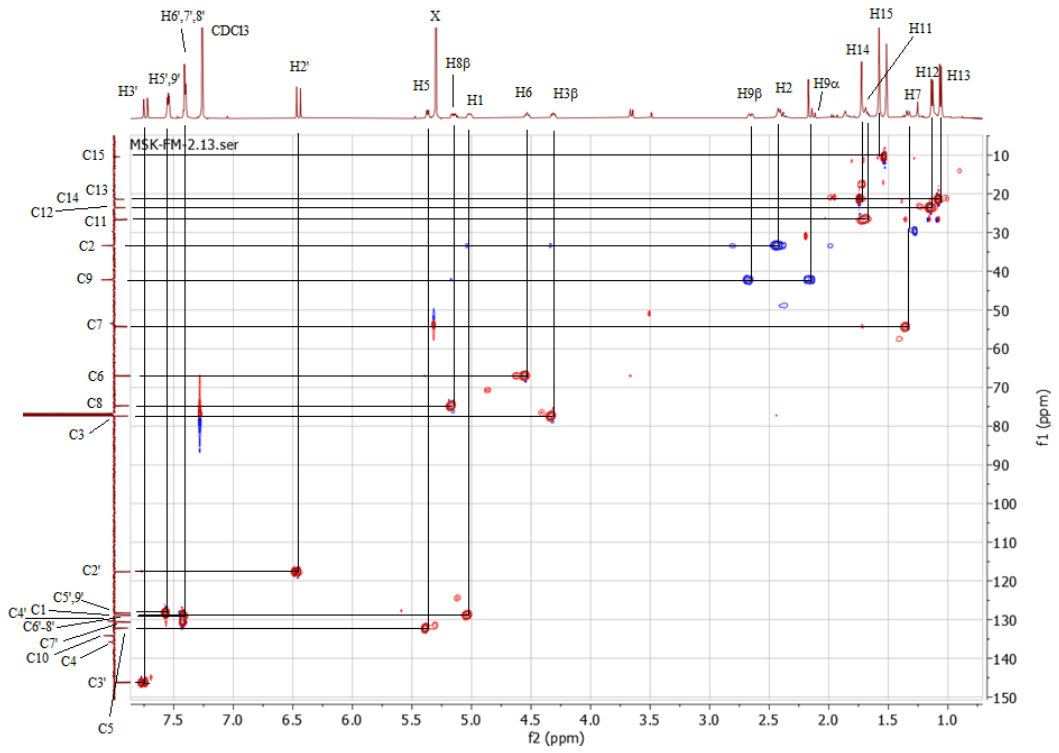
Pozisyon	δ_H ppm (<i>J</i> değeri, Hz)	δ_C (ppm)	HMBC	NOESY
1	5.01 <i>bdd</i> (<i>J</i> 2.5; 11.5) 1H	128.87	-	H-2
2	2.38 <i>m</i> , 2H	33.49	C-1, C-3, C-4	H-1, H-3
3	4.31 <i>dd</i> (<i>J</i> 6.2; 9.8) 1H	77.33	C-15	H-5
4	-	135.87	-	-
5	5.36 <i>bd</i> (<i>J</i> 7.4) 1H	132.31	C-3, C-15	H-3
6	4.53 <i>bdd</i> (<i>J</i> 7.9) 1H	67.13	C-8	H-7, H-13
6-OH	3.65 <i>d</i> (<i>J</i> 10.7) 1H			
7	1.32 <i>bd</i> (<i>J</i> 10.1) H	54.44	C-9	H-6
8	5.14 <i>bdd</i> (<i>J</i> 5.3; 12.0) 1H	74.90	C-6, C-7, C-1'	-
9 α	2.13 <i>t</i> (<i>J</i> 12.8) 1H	42.36	C-1, C-8, C-14	H-7, H-14
9 β	2.65 <i>bdd</i> (<i>J</i> 5.0; 13.0) 1H		C-1, C-7, C-8	H-8
10	-	134.30	-	-
11	1.68 <i>m</i> , 1H	26.75	-	-
12	1.12 <i>d</i> (<i>J</i> 6.8) 3H	23.67	C-7, C-13	-
13	1.05 <i>d</i> (<i>J</i> 6.8) 3H	21.47	C-7, C-12	H-6
14	1.72 <i>bs</i> , 3H	21.57	C-1, C-9	H-2, H-9 α
15	1.51 <i>bs</i> , 3H	10.55	C-3	-
1'	-	168.56	-	-
2'	6.45 <i>d</i> (<i>J</i> 16.0) 1H	117.73	C-1', C-10	H-(5'-9')
3'	7.73 <i>d</i> (<i>J</i> 16.0) 1H	146.34	C-1', C-2', C-(5'-9')	
4'	-	130.53	-	-
5'-9'	7.54 <i>m</i> , 2H	128.42	C-3', C-4'	-
7'		130.78		
6'-8'	7.41 <i>dd</i> (<i>J</i> 6.4; 3.7) 3H	129.09	-	-



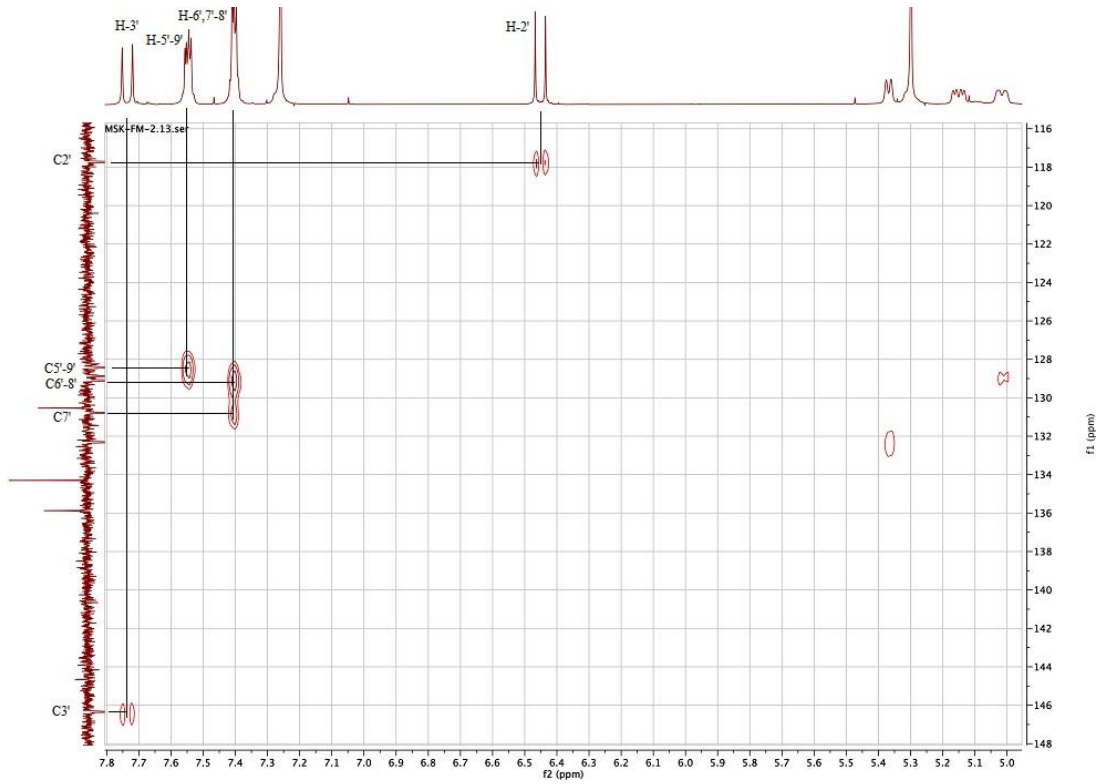
Şekil 4-6: FM-2'nin ^1H NMR spektrumu



Şekil 4-7: FM-2'nin ^{13}C NMR spektrumu

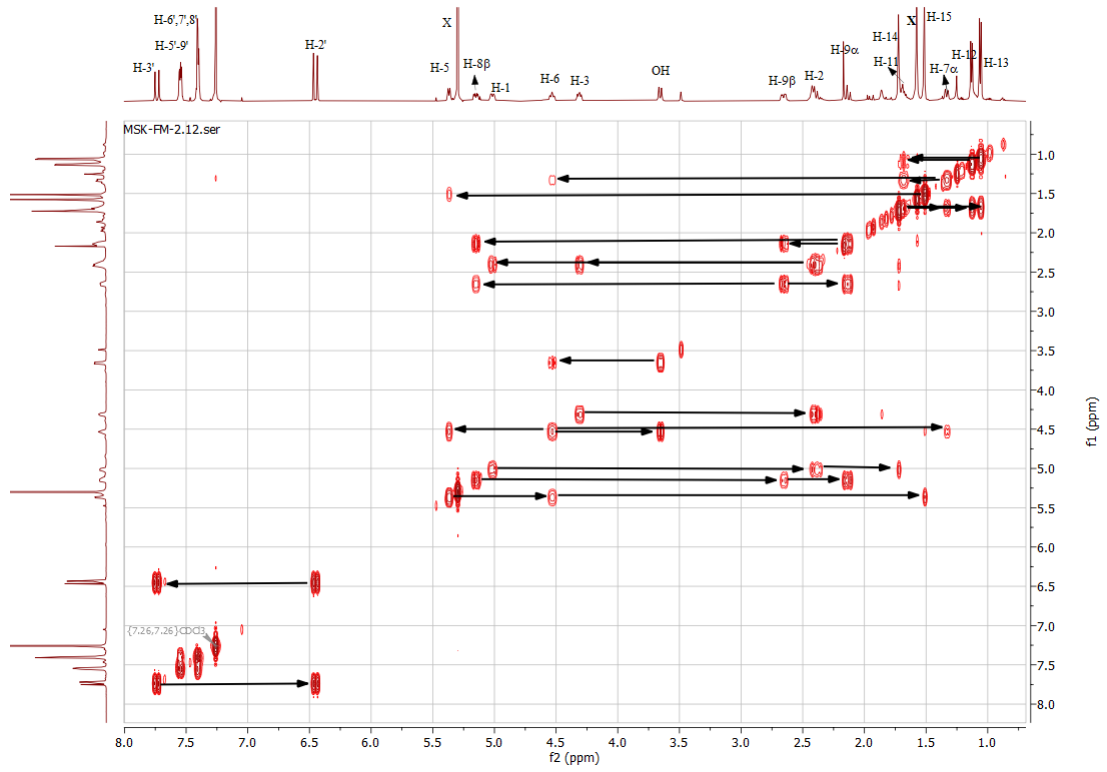


Şekil 4-8: FM-2'nin HSQC spektrumu



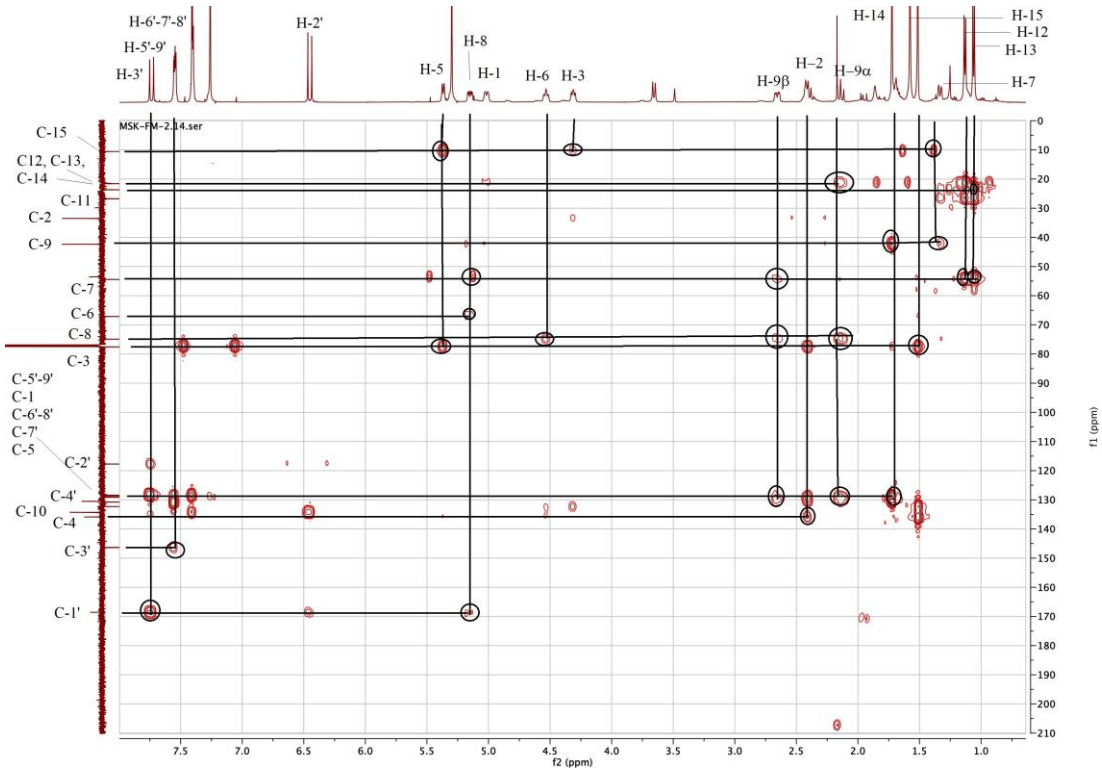
Şekil 4-9: FM-2'nin HSQC spektrumunda alt alanın genişletilmiş hali

Şekil 4-10'da verilen COSY spektrumunda δ_H 2.38 ppm'deki (2H, *m*) H-2 protonlarının δ_H 5.01 ppm'deki (1H, *bdd*, $J=2.5$; 9.8 Hz) H-1 protonu ve δ_H 4.31 ppm'deki (2H, *dd*, $J=6.2$; 9.8 Hz) H-3 protonu ile etkileştiği görülmektedir. δ_H 4.53 ppm'deki (1H, *bdd*, $J=7.9$ Hz) H-6 protonunun δ_H 5.36 ppm'deki (1H, *bd*, $J=7.4$ Hz) H-5 protonu ve δ_H 1.32 ppm'deki (1H, *bd*, $J=10.1$ Hz) H-7 protonu ile etkileştiği görülmektedir. Ayrıca δ_H 4.53 ppm'deki (1H, *bdd*, $J=7.9$ Hz) H-6 protonunun aynı karbona bağlı bulunan δ_H 3.65 ppm'deki (1H, *d*, $J=10.7$ Hz) 6-OH protonu ile etkileşimi görülmektedir. δ_H 1.68 ppm'deki (1H, *m*) H-11 protonunun δ_H 1.32 ppm'deki (1H, *bd*, $J=10.1$ Hz) H-7 protonu, δ_H 1.12 ppm'deki (3H, *d*, $J=6.8$ Hz) H-12 protonları ve δ_H 1.05 ppm'deki (3H, *d*, $J=6.8$ Hz) H-13 protonları ile etkileştiği görülmektedir. δ_H 5.14 ppm'deki (1H, *bdd*, $J=5.3$; 12.0) H-8 protonunun δ_H 2.13 ppm'deki (1H, *t*, $J=12.8$ Hz) H-9 α protonu ve δ_H 2.65 ppm'deki (1H, *bdd*, $J=5.0$; 13.0 Hz) H-9 β protonu ile etkileştiği görülmektedir. δ_H 2.13 ppm'deki (1H, *t*, $J=12.8$ Hz) H-9 α protonunun da δ_H 2.65 ppm'deki (1H, *bdd*, $J=5.0$; 13.0 Hz) H-9 β protonu ile etkileştiği görülmektedir. δ_H 5.36 ppm'deki (1H, *bd*, $J=7.4$ Hz) H-5 protonunun δ_H 1.51 ppm'deki (3H, *bs*) H-15 protonları ile etkileştiği görülmektedir. Ayrıca spektrumda δ_H 6.45 ppm'deki (1H, *d*, $J=16.0$) H-2' protonunun δ_H 7.73 ppm'deki (1H, *d*, $J=16.0$ Hz) H-3' protonu ile etkileştiği görülmektedir.

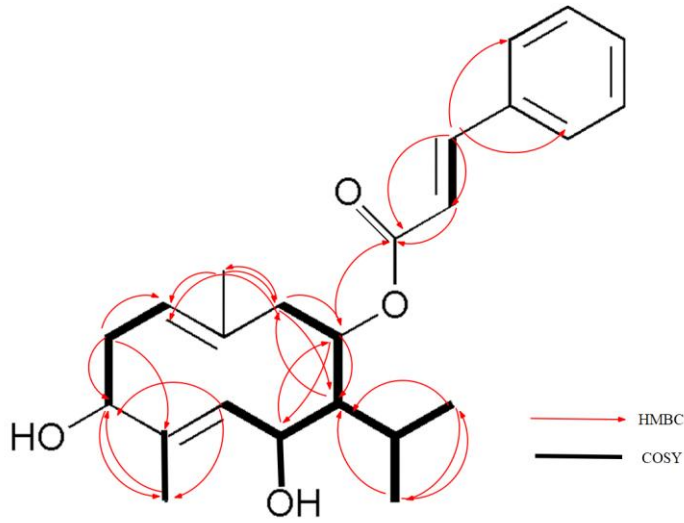


Şekil 4-10: FM-2'nin COSY spektrumu

Şekil 4-11'de verilen HMBC spektrumunda FM-2 molekülünde bulunan protonların kendilerine 1, 2, 3 konum uzaklıktaki karbonlar ile olan etkileşimleri görülmektedir. Bu etkileşimler Tablo 4-3'de listelenmiştir.

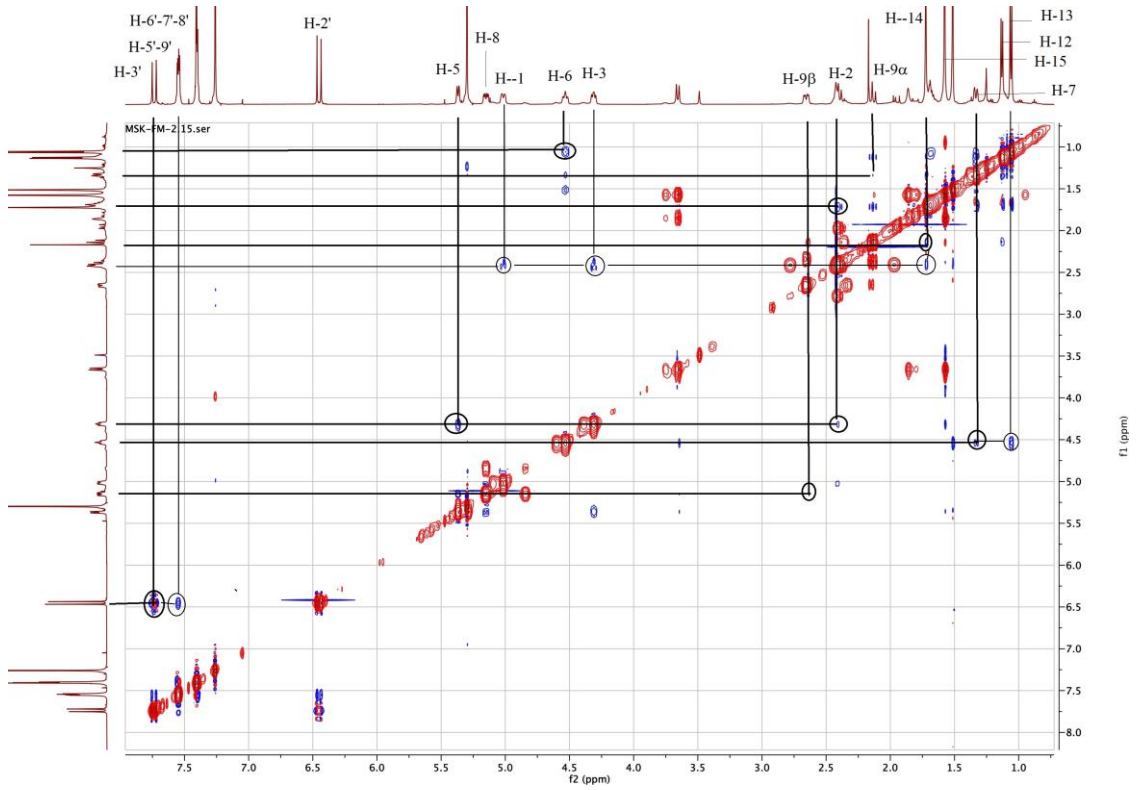


Şekil 4-11: FM-2'nin HMBC spektrumu

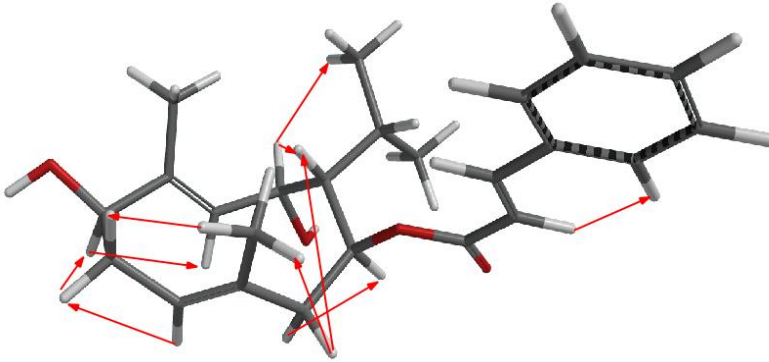


Şekil 4-12: FM-2'nin COSY ve HMBC etkileşimleri

Şekil 4-13'de verilen NOESY spektrumunda FM-2 molekülünde farklı karbonlara bağlı protonların uzaysal konumlanmalarından dolayı birbirleri ile olan etkileşimleri görülmektedir. Bu etkileşimler spektrum üzerinde belirtilmiş ve Tablo 4-3'de listelenmiştir.

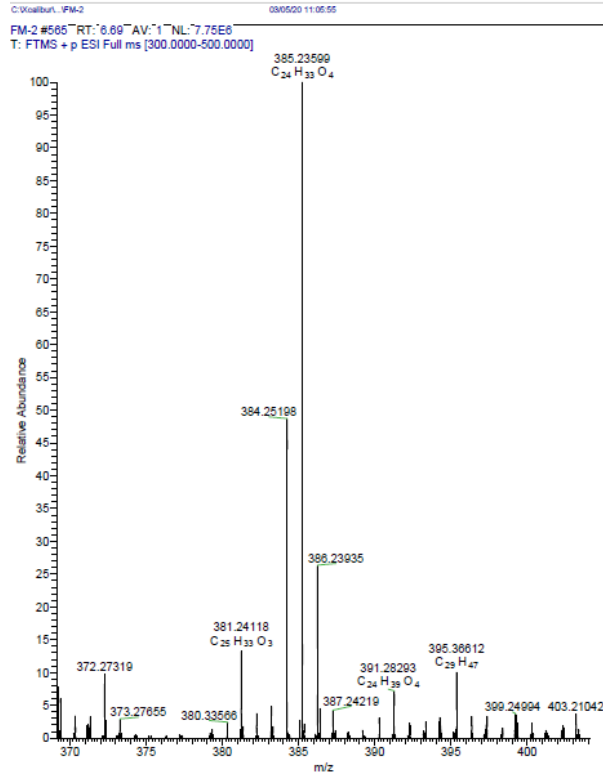


Şekil 4-13: FM-2'nin NOESY spektrumu



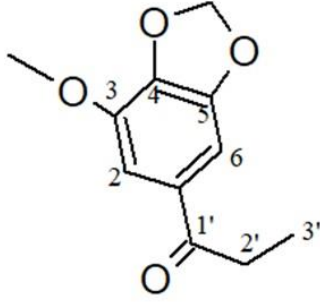
Şekil 4-14: FM-2'nin NOESY etkileşimleri

Molekülün spektroskopik verileri kapalı formülün $C_{24}H_{32}O_4$ olması gerektiğini belirtmektedir. ESI yöntemi ile pozitif modda yapılan HRMS tam kütle analizinde proton katımı ile oluşan molekülün $[M+H]^+$ iyonunun kütlesi Şekil 4-15'de gösterildiği gibi m/z 385,2360 dalton olarak saptanmıştır. Bu değer $C_{24}H_{33}O_4$ kapalı formülü için teorik olarak hesaplanan m/z 385,2373 değerinden sadece 3,4 ppm farklı olması molekülün elemental kompozisyonunu doğrulamaktadır.



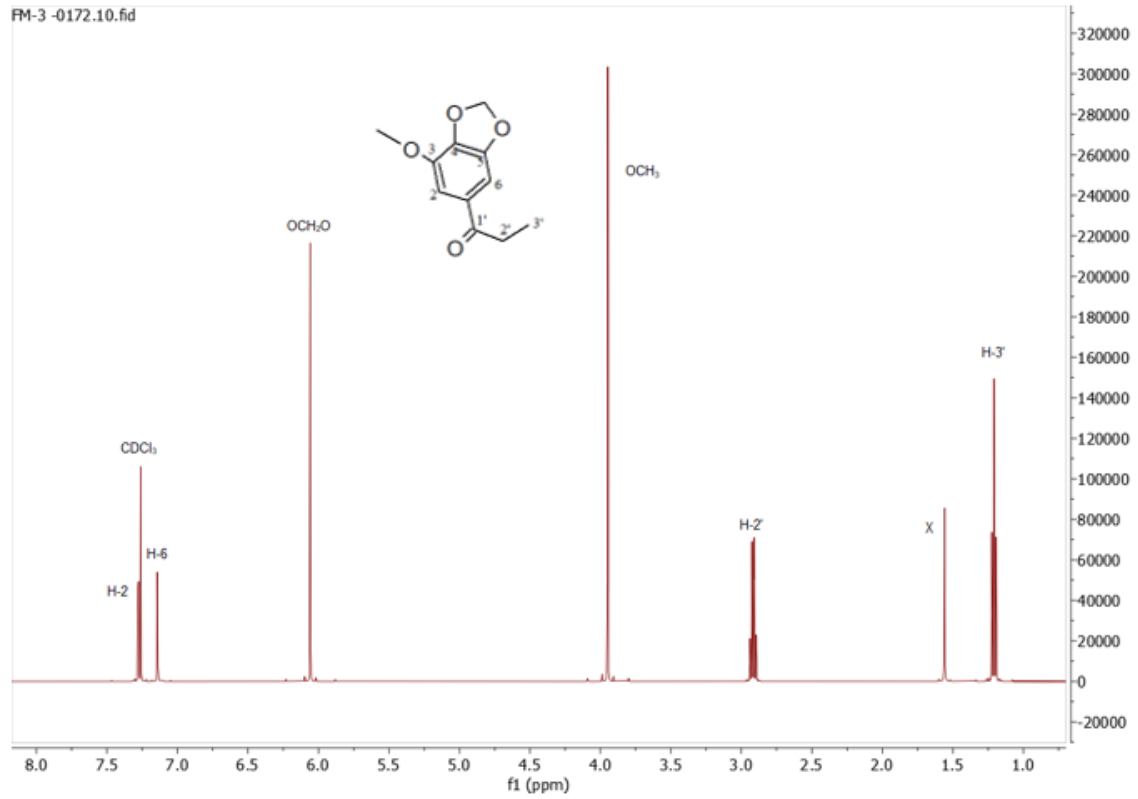
Şekil 4-15: FM-2'nin HRMS spektrumu

4.2.1.3. FM-3 (Latifolon/Krokaton)



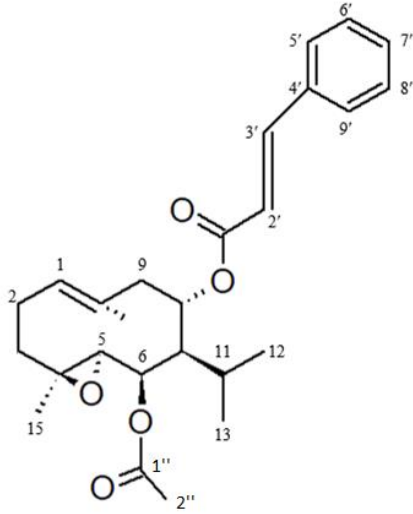
Şekil 4-16: FM-3 kimyasal formülü

Elde edilen FM-3 adlı bileşiğin daha önce izole edilmiş olan bir fenilpropanoit olduğu ve adının literatürde latifolon veya krokaton (3-metoksi-4,5(metilendioksi) propiofenon) olarak kayıtlı olduğu görülmüştür (Schneiders ve Stevenson 1981).



Şekil 4-17: FM-3'ün ¹H NMR spektrumu

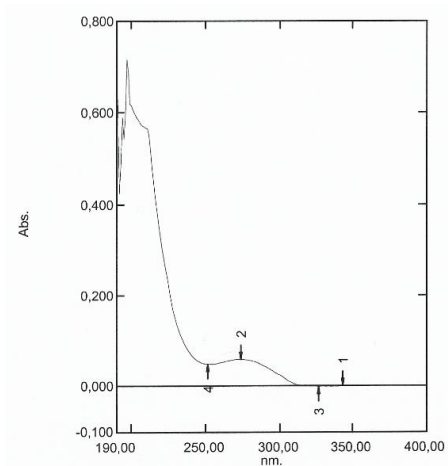
4.2.1.4. FM-4 (6-asetil-8-*t*-sinnamoil-şiromodiol)



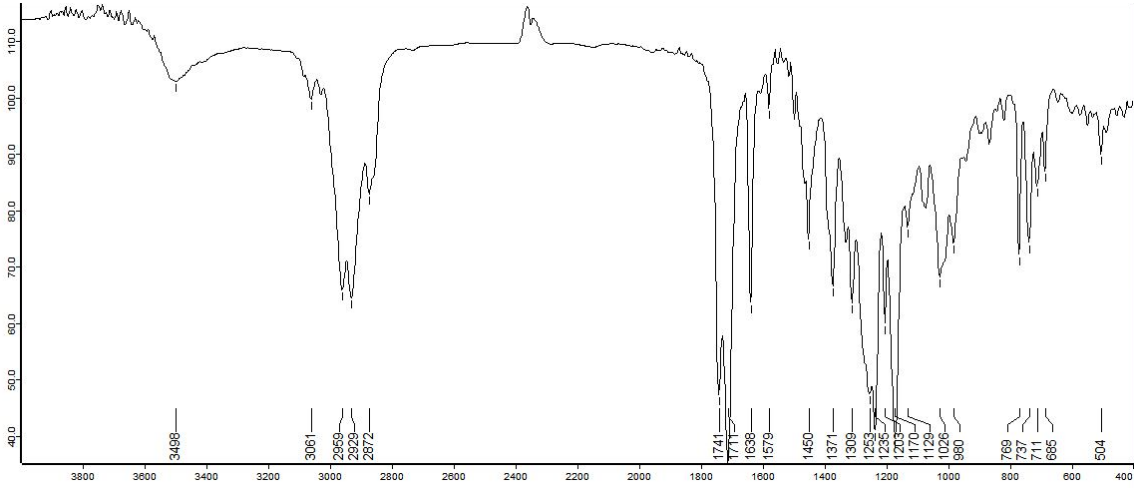
Şekil 4-18: FM-4 Kimyasal formülü

Molekül hakkında elde edilen veriler değerlendirildiğinde bileşiğin 6-asetil-8-*t*-sinnamoil-şiromodiol olduğu belirlenmiştir. Yapılan literatür taramalarında bu moleküle ait herhangi bir bilgiye rastlanmamıştır. Bileşik ilk defa bitkiden izole edilmiş ve yapısı ortaya konmuştur.

6-asetil-8-*t*-sinnamoil-şiromodiol (FM-4); 4,5 mg, $[\alpha]_D^{20}$: +46,00 (C: 0,1 g/100 mL, CH₂Cl₂); UV λ_{max} (log ϵ) (MeOH) nm: 274 (2,36) nm (Şekil 4-19); IR ν_{max} (NaCl) cm⁻¹: 2959, 2929 (terpen halkası protonları), 1711 (doymamışlıkla konjuge C=O), 1253 (ester C-O) (Şekil-4-20).



Şekil 4-19: FM-4'ün UV spektrumu



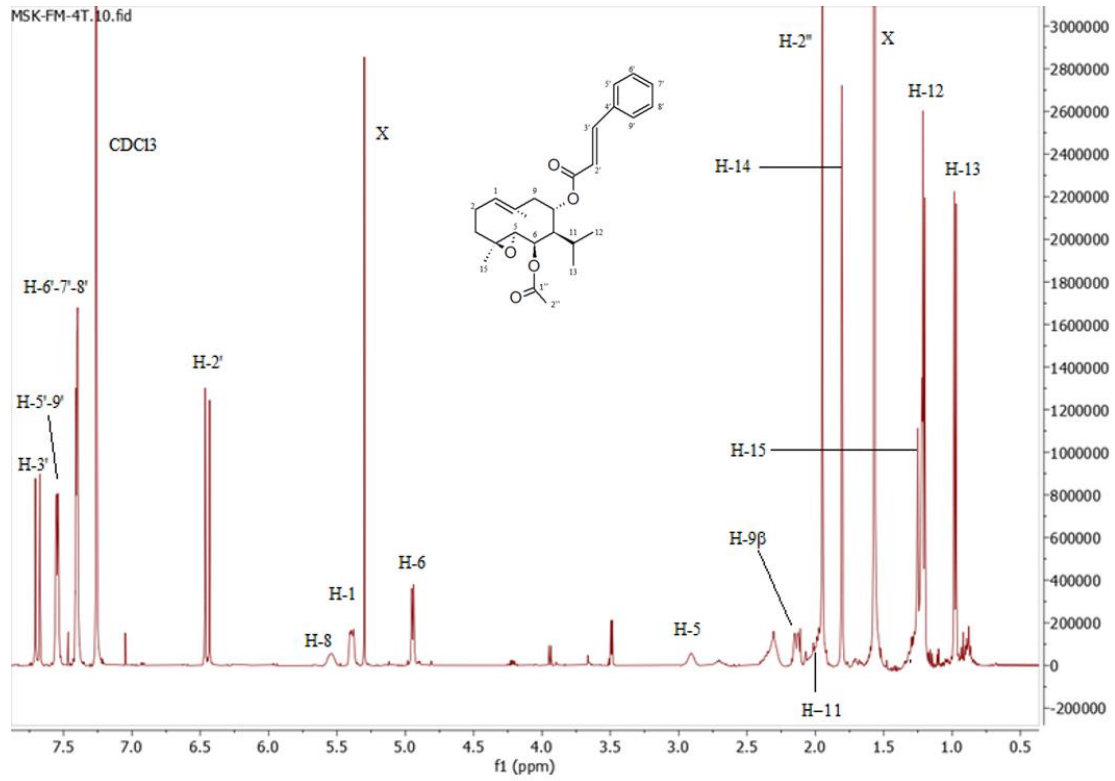
Şekil 4-20: FM-4'ün IR spektrumu

4,5-epoksigermakran türü bileşiklerin konformasyonel oynaklığı sebebiyle ^1H ve ^{13}C NMR spektrumlarında piklerin genişleyerek kaybolmaları çok sık rastlanan bir durumdur. Sinyallerin sağlıklı şekilde tespit edilebilmesi için prob sıcaklığının -70°C 'ye soğutulması gerekmektedir. Bu koşulları sağlamak isteyen operatör bulunamadığından spektrumlar klasik koşullarda 25°C 'de elde edilmiştir. Moleküle ait alınan tüm NMR spektrumlarının değerlendirilmesi Tablo 4-4'de verilmiştir. Yapılan HSQC analizinde molekülde yer alan karbon-proton eşleştirilmeleri analiz edilmiş ve Şekil 4-23'de gösterilmiştir. Yapılan eşleştirmeler ile Şekil 4-22'de bulunan APT (^{13}C) spektrumunda bulunan sinyallerin hangi karbonlara ait oldukları da analiz edilmiştir.

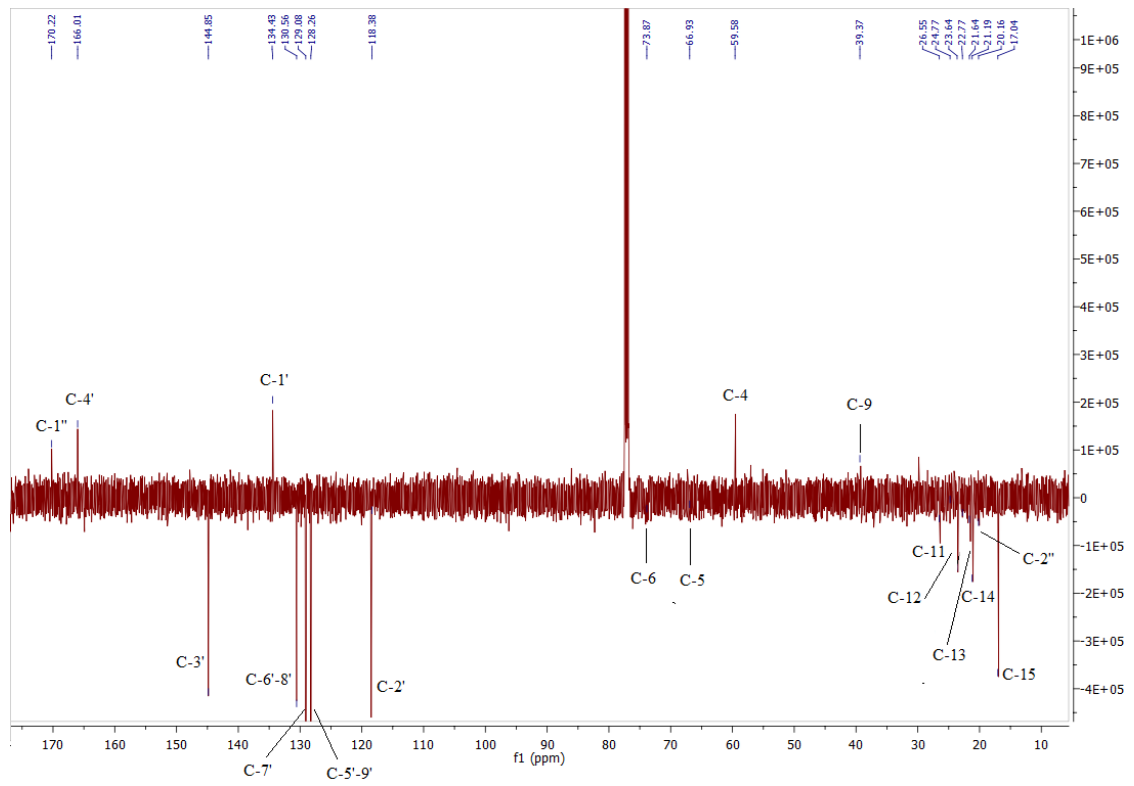
Tablo 4-4: FM-4'nin NMR spektral değerleri (500 MHz, CDCl₃)

Pozisyon	δ_H ppm (<i>J</i> değeri, Hz)	δ_C (ppm)	HMBC	NOESY
1	5.39 <i>m</i> , 1H	-	-	-
2	~2.30 <i>m</i> , 2H	-	-	-
3	~2.30 <i>m</i> , 2H	-	-	-
4	-	59.58	-	-
5	2.91 <i>bm</i> , 1H	66.93	C-6	H-8
6	4.95 <i>d</i> (<i>J</i> 6.9) 1H	73.87	C-5, C-1''	H-2'', H-13, H-15
7	-	-	-	-
8	5.54 <i>bm</i> , 1H	-	-	H-5
9 α	-	39.37	-	-
9 β	2.13 <i>m</i> , 1H		-	-
10	-	-	-	-
11	2.04 <i>m</i> , 1H	26.55	-	H-13
12	1.21 <i>d</i> (<i>J</i> 6.6) 3H	23.64	C-11, C-13	-
13	0.98 <i>d</i> (<i>J</i> 6.6) 3H	21.64	C-11, C-12	H-6, H-11
14	1.81 <i>s</i> , 3H	21.19	-	-
15	1.24 <i>s</i> , 3H	17.04	C-4, C-5	H-6
1'	-	134.43	-	-
2'	6.45 <i>d</i> (<i>J</i> 16.0) 1H	118.38	C-1', C-4'	H-(5'-9')
3'	7.69 <i>d</i> (<i>J</i> 16.0) 1H	144.85	C-1', C-4', C-(5'-9')	-
4'	-	166.01	-	-
5'-9'	7.55 <i>m</i> , 2H	128.26	C-3', C-7', C-(6'-8')	H-2'
6'-8'	7.40 <i>m</i> , 2H*	130.56	C-(5'-9')	-
7'	7.40 <i>m</i> , 1H*	129.08	C-(5'-9')	-
1''	-	170.22	-	-
2''	1.95 <i>s</i> , 3H	20.16	C-1''	H-6

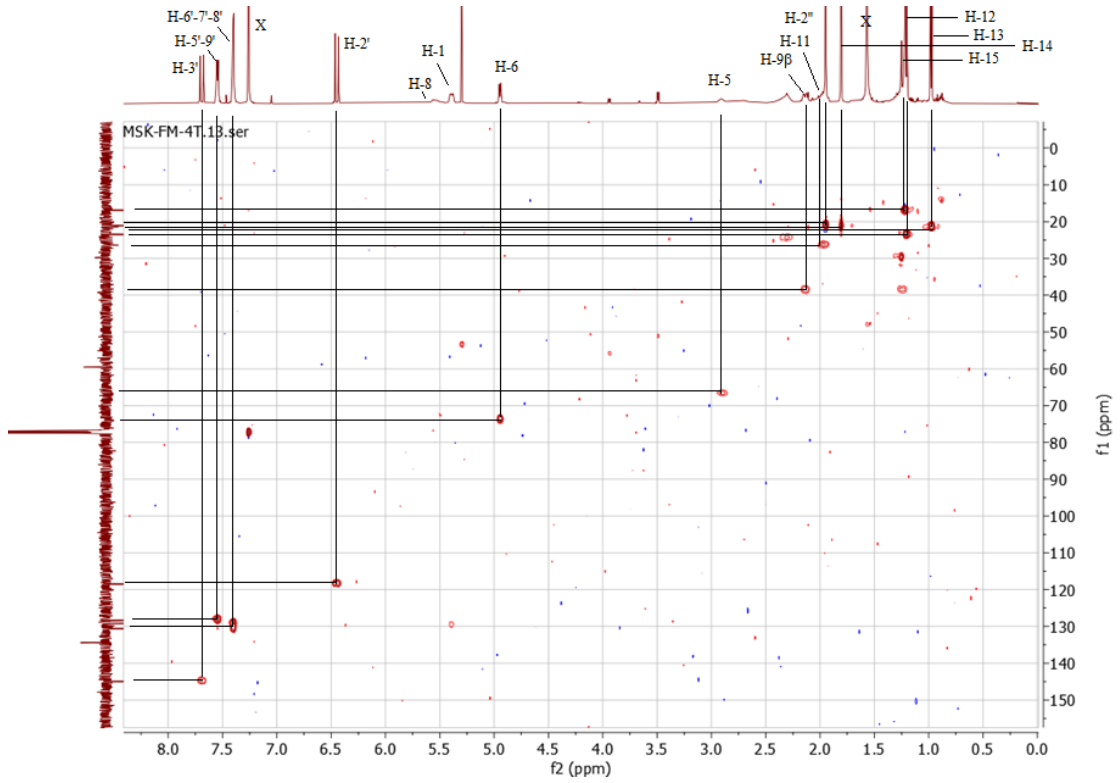
* Örtüşen pikler



Şekil 4-21: FM-4'ün ¹H NMR spektrumu

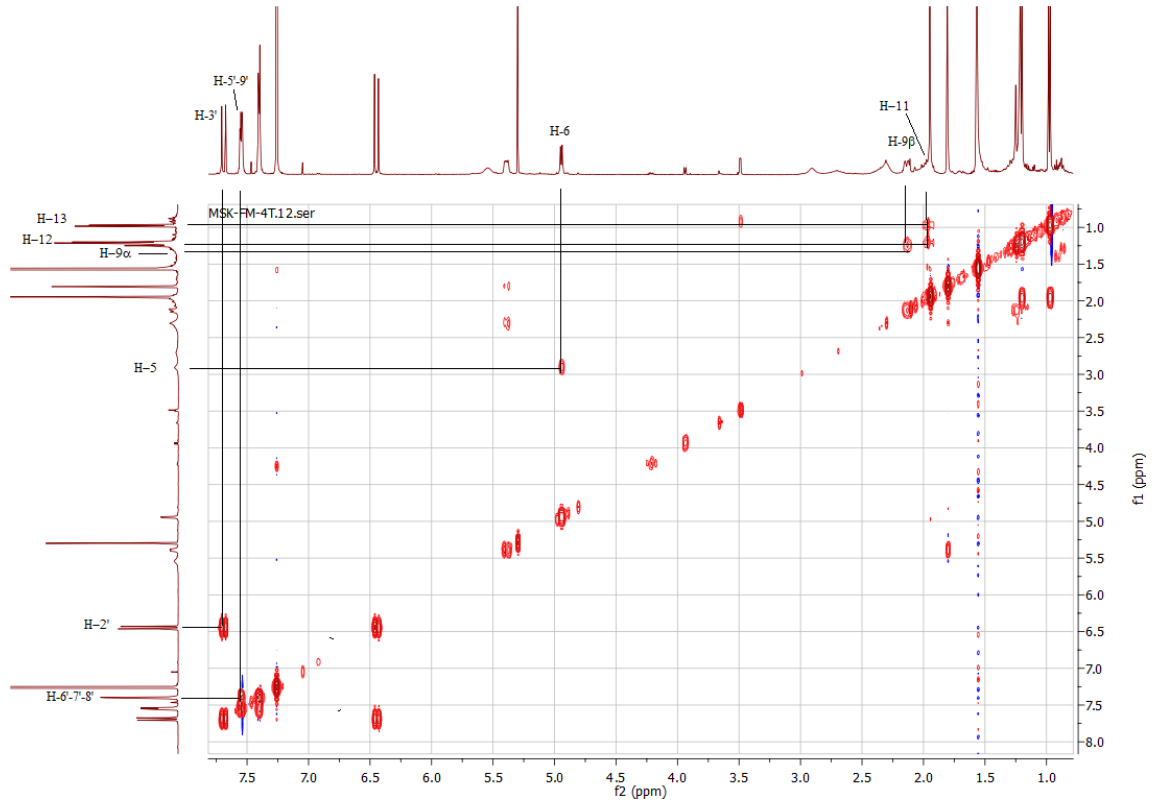


Şekil 4-22: FM-4'ün ¹³C NMR spektrumu



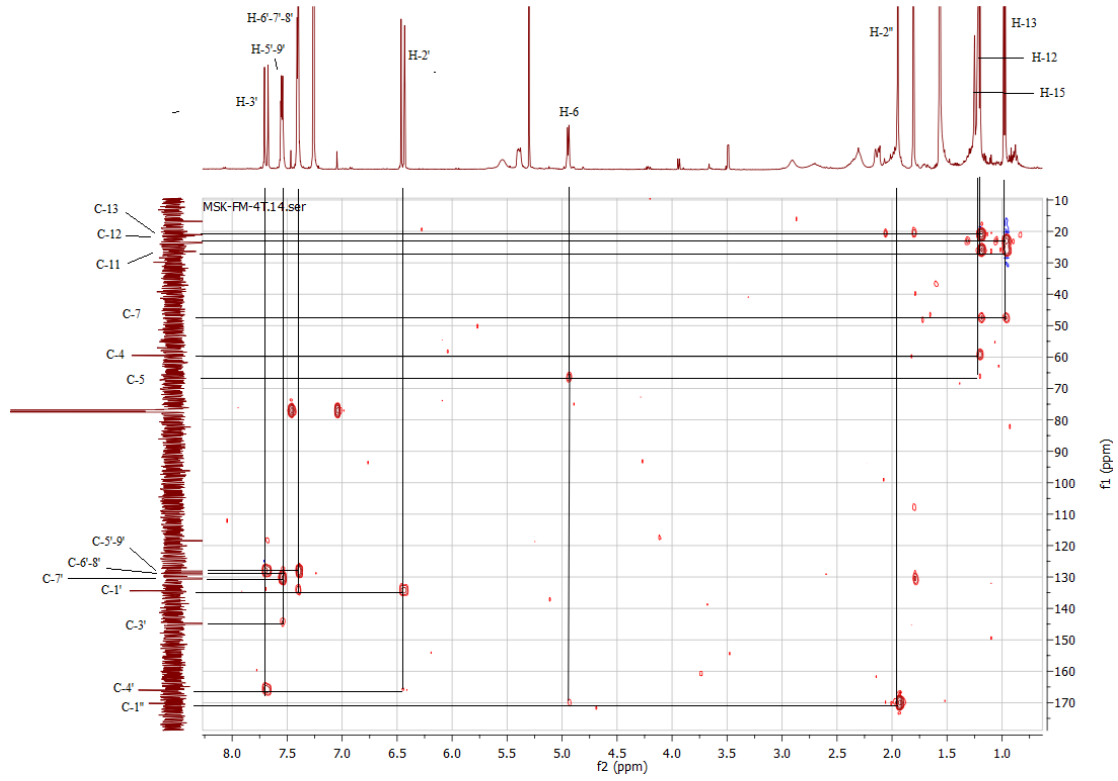
Şekil 4-23: FM-4'ün HSQC spektrumu

Şekil 4-24'de verilen COSY spektrumunda δ_H 2.91 ppm'deki (1H, *bm*) H-5 protonunun δ_H 4.95 ppm'deki (1H, *d*, $J=6.9$ Hz) H-6 protonu ile etkileştiği görülmektedir. δ_H 2.04 ppm'deki (1H, *m*) H-11 protonunun δ_H 1.21 ppm'deki (3H, *d*, $J=6.6$ Hz) H-12 protonları ve δ_H 0.98 ppm'deki (3H, *d*, $J=6.6$ Hz) H-13 protonları ile etkileştiği görülmektedir. δ_H 6.45 ppm'deki (1H, *d*, $J=16.0$ Hz) H-2' protonu ile δ_H 7.69 ppm'deki (1H, *d*, $J=16.0$ Hz) H-3' protonunun etkileşimi görülmektedir. δ_H 7.55 ppm'deki (2H, *m*) H-5'-9' protonlarının δ_H 7.40 ppm'deki (3H, *m*) H-6'-7'-8' protonları ile etkileşimi görülmektedir.

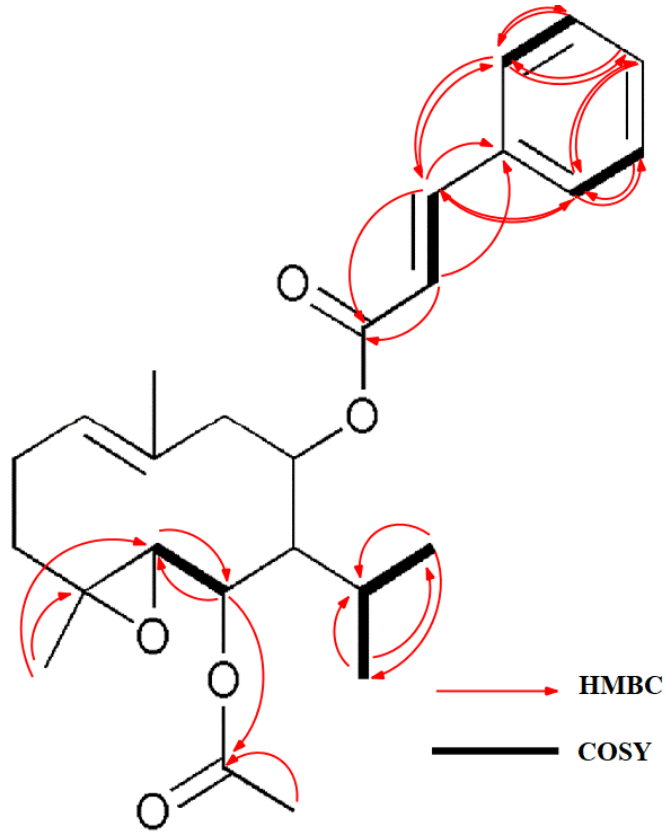


Şekil 4-24: FM-4'ün COSY spektrumu

Şekil 4-25'de verilen HMBC spektrumunda FM-4 molekülünde bulunan protonların kendilerine 1, 2, 3 konum uzaklıktaki karbonlar ile olan etkileşimleri görülmektedir. Bu etkileşimler Tablo 4-4'de listelenmiştir.

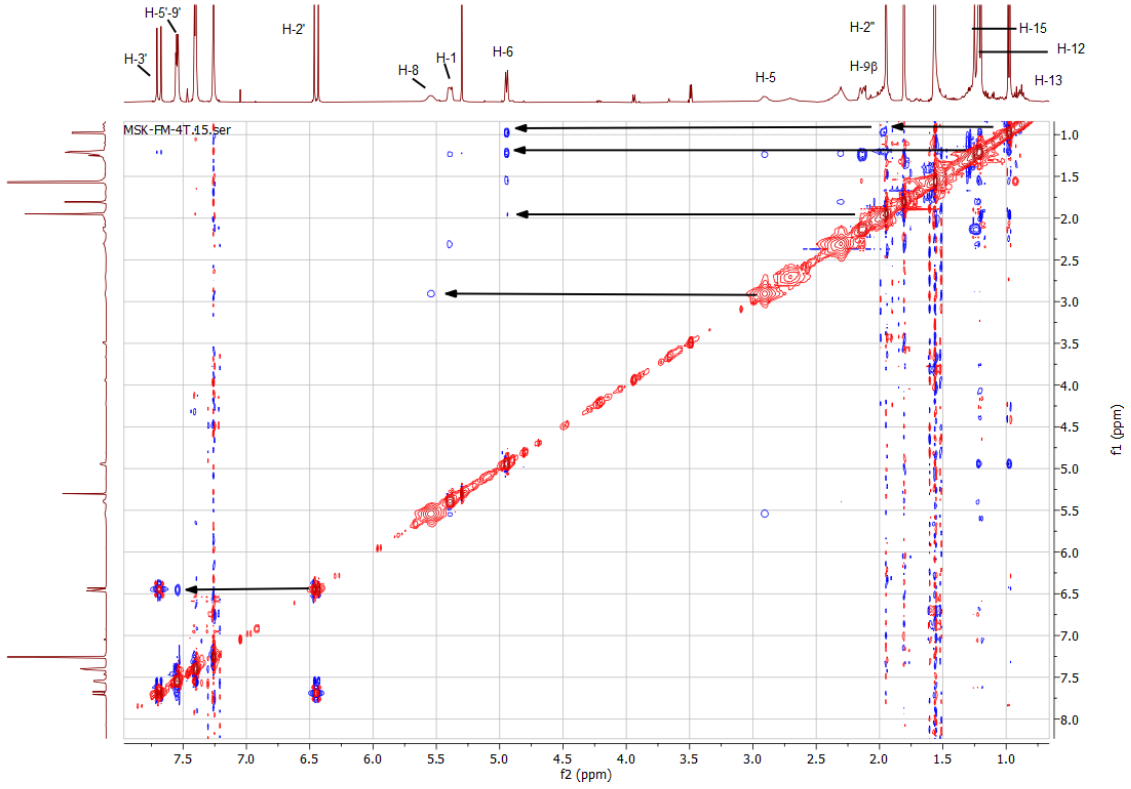


Şekil 4-25: FM-4'ün HMBC spektrumu

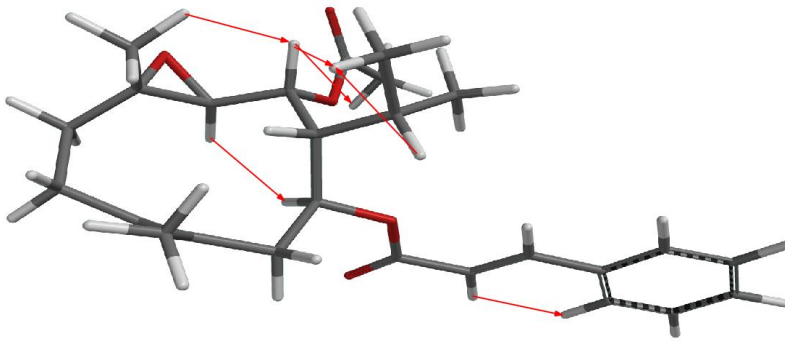


Şekil 4-26: FM-4'ün COSY ve HMBC etkileşimleri

Şekil 4-27’de verilen NOESY spektrumunda FM-4 molekülünde farklı karbonlara bağlı protonların uzaysal konumlanmalarından dolayı birbirleri ile olan etkileşimleri görülmektedir. Bu etkileşimler spektrum üzerinde belirtilmiş ve Tablo 4-4’de listelenmiştir.



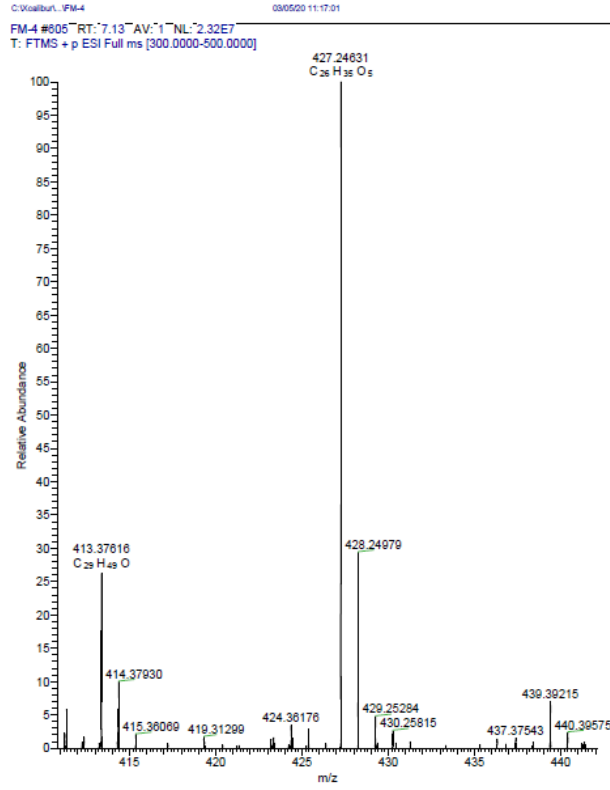
Şekil 4-27: FM-4’ün NOESY spektrumu



Şekil 4-28: FM-4’ün NOESY etkileşimleri

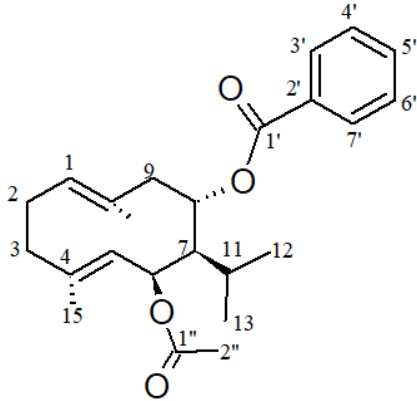
Molekülün spektroskopik verileri kapalı formülün $C_{26}H_{34}O_5$ olması gerektiğini belirtmektedir. ESI yöntemi ile pozitif modda yapılan HRMS tam kütle analizinde proton katımı ile oluşan molekülün $[M+H]^+$ iyonunun kütlesi Şekil 4-29’da gösterildiği gibi m/z 427,2463 dalton olarak saptanmıştır. Bu değer $C_{26}H_{35}O_5$ kapalı formülü için

teorik olarak hesaplanan m/z 427,2479 değerinden sadece 3,7 ppm farklı olması molekülün elemental kompozisyonunu doğrulamaktadır.



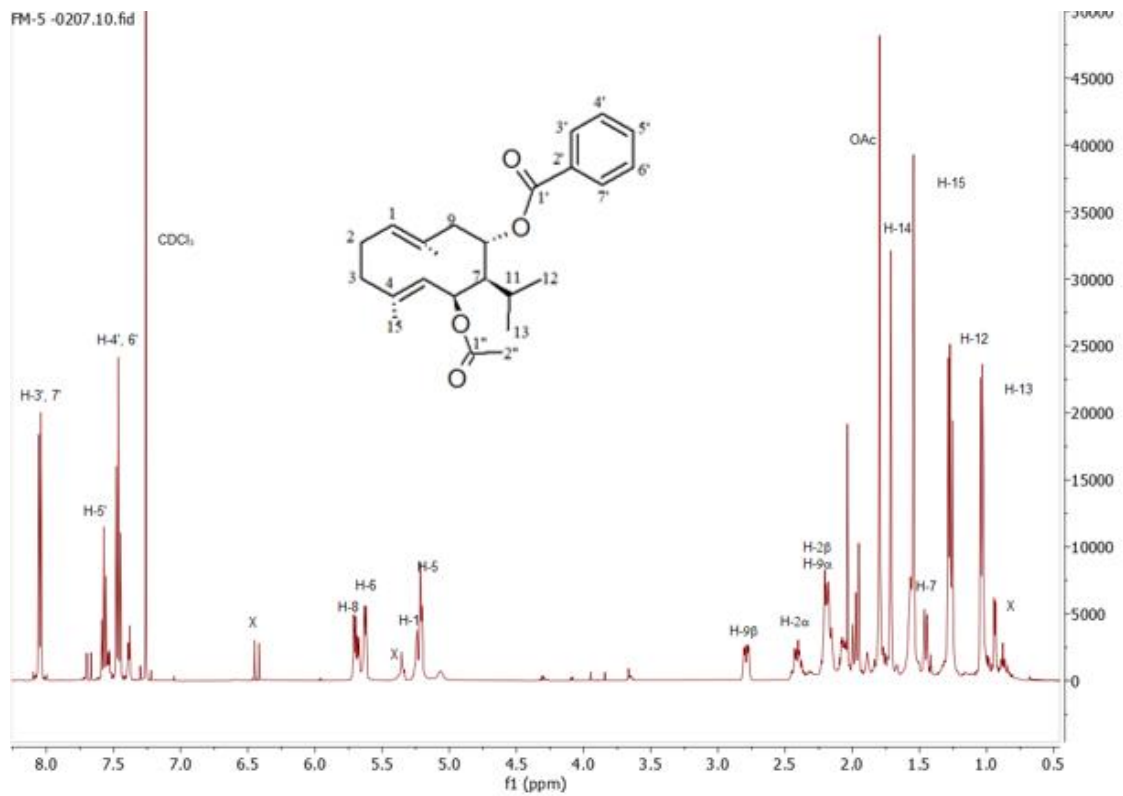
Şekil 4-29: FM-4'ün HRMS spektrumu

4.2.1.5. FM-5 (6-asetil-8-benzoil-tovarol)



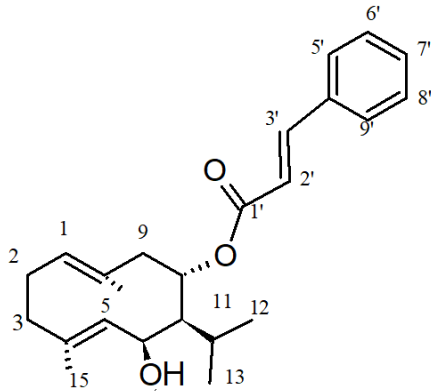
Şekil 4-30: FM-5 Kimyasal formülü

^1H NMR verileri incelendiğinde elde edilen FM-5 kodlu maddenin daha önce *Ferulago antiochia* köklerinden izole edilmiş olan 6-asetil-8-benzoil-tovarol adlı molekül olduğu belirlenmiştir (Miski ve ark. 1990).



Şekil 4-31: FM-5'in ^1H NMR spektrumu

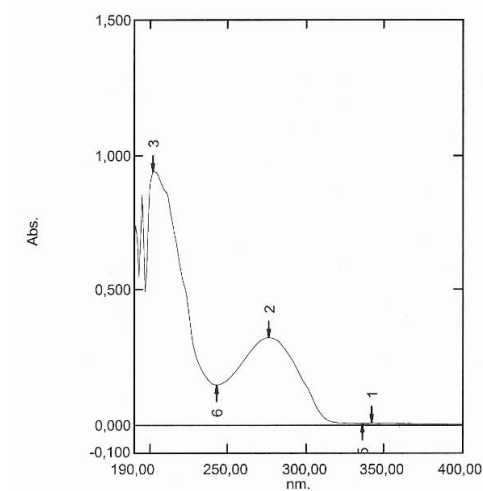
4.2.1.6. FM-7 (8-*t*-sinnamoil-tovarol)



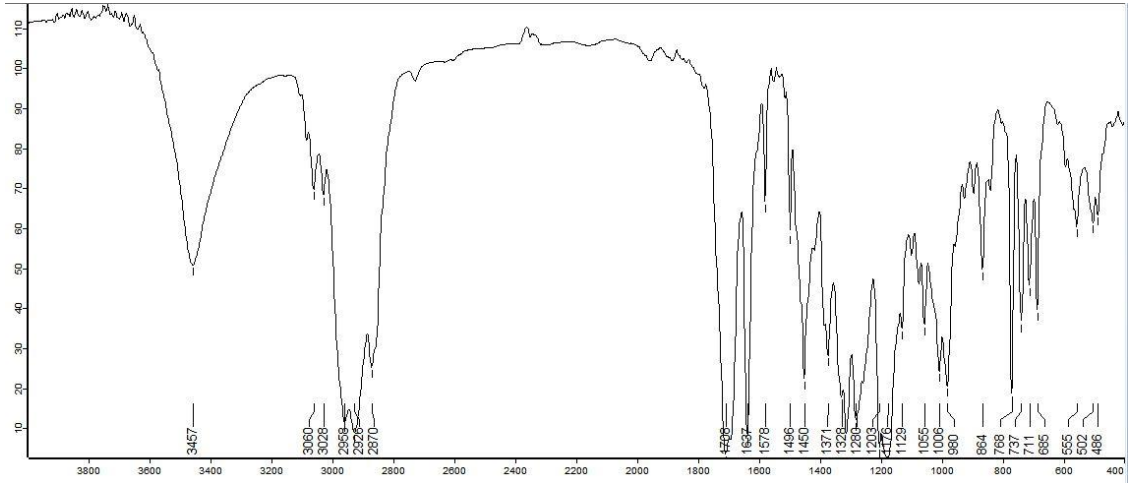
Şekil 4-32: FM-7 kimyasal formülü

Molekül hakkında elde edilen veriler değerlendirildiğinde bileşiğin 8-*t*-sinnamoil-tovarol olduğu belirlenmiştir. Yapılan literatür taramalarında bu moleküle ait herhangi bir bilgiye rastlanmamıştır. Bileşik ilk defa bitkiden izole edilmiş ve yapısı ortaya konmuştur.

8-*t*-sinnamoil-tovarol (FM-7); renksiz ve yağsı madde (15,4 mg), $[\alpha]_D^{20}$:-5,40 (C:0,667 g/100 mL, CH₂Cl₂); UV $\lambda_{\max}$ (log ϵ) (MeOH) nm: 276 (2,26) ve 202 (2,12) nm (Şekil 4-33); IR $\nu_{\max}$ (NaCl) cm⁻¹: 3457 (OH), 3060, 2958, 2926 (terpen halkası ve aromatik halka protonları), 1637 (doymamışlıkla konjuge C=O), 1280 (ester C-O) (Şekil 4-34).



Şekil 4-33: FM-7'nin UV spektrumu



Şekil 4-34: FM-7'nin IR spektrumu

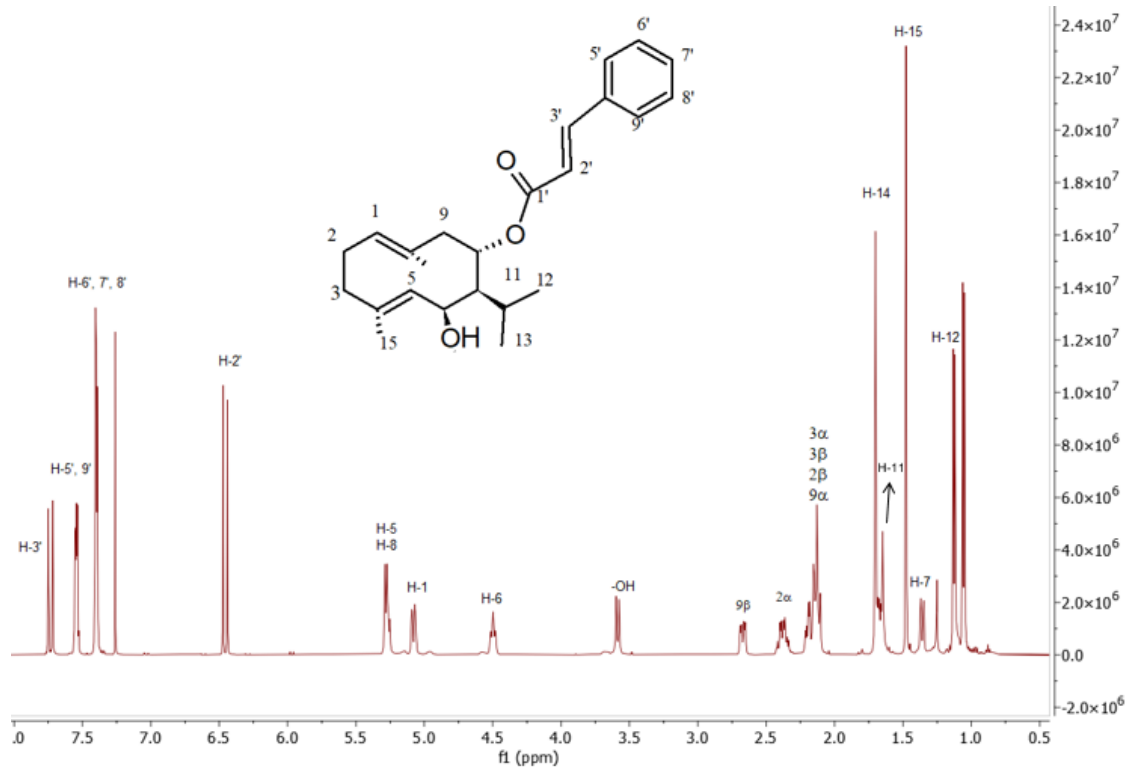
Molekül üzerinde yapılmış tüm NMR analizlerinin değerlendirmesi Tablo 4-5'de yapılmıştır. Yapılan HSQC analizinde molekülde bulunan karbon-proton etkileşimleri analiz edilmiş ve Şekil 4-37'de gösterilmiştir. Yapılan eşleştirmeler sayesinde Şekil 4-36'de bulunan APT (^{13}C) spektrumunda bulunan sinyallerin hangi karbonlara ait oldukları belirlenmiştir.

Tablo 4-5: FM-7'nin NMR spektral değerleri (500 MHz, CDCl₃)

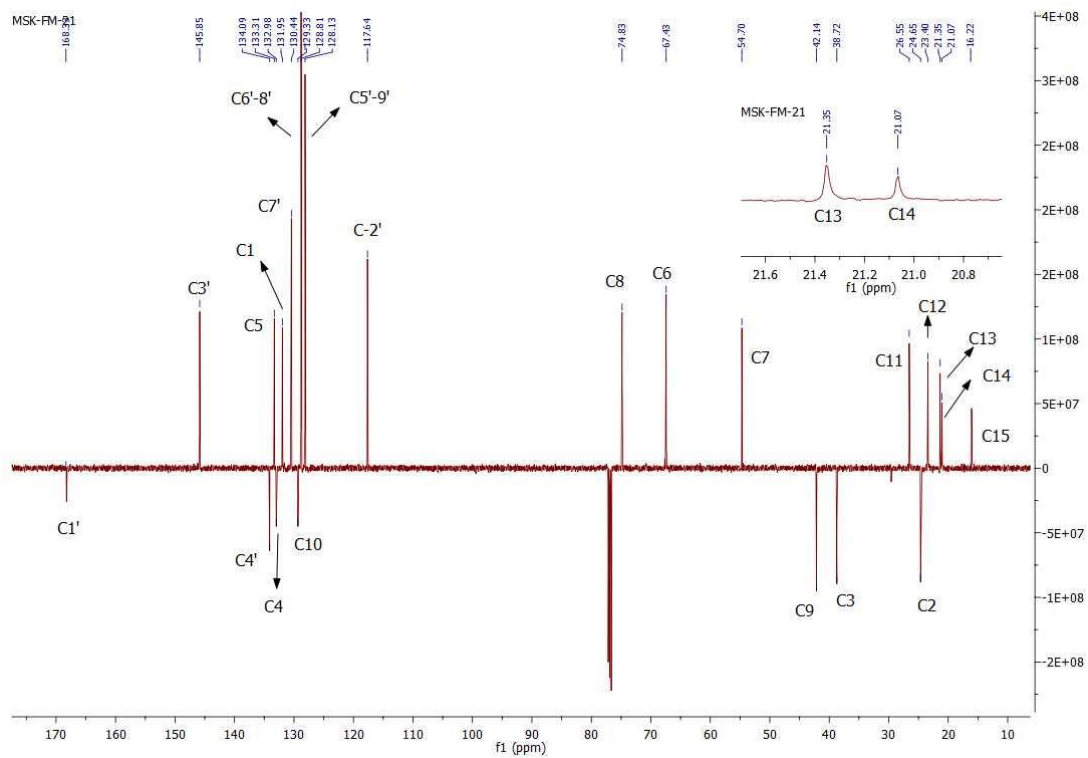
Pozisyon	δ_H ppm (<i>J</i> değeri, Hz)	δ_C ppm	HMBC	NOESY
1	5.08 <i>bd</i> (<i>J</i> 11.2), 1H	131.95	C-9, C-14	H-9 β
2 α	2.37 <i>dq</i> (<i>J</i> 14.0; 5.8), 1H	24.65	C-1, C-3, C-10	H-14
2 β	2.16 <i>m</i> , 1H*	24.65	-	-
3	2.16 <i>m</i> , 2H*	38.72	C-15	-
4	-	132.98	-	-
5	5.28 <i>bd</i> (<i>J</i> 6.9), 1H**	133.31	C-3, C-4, C-6, C-15	-
6	4.50 <i>t</i> (<i>J</i> 7.9), 1H	67.43	C-4, C-7, C-8	H-7, H-12, H-13, H-15
6-OH	3.59 <i>d</i> (<i>J</i> 10.7), 1H	-	-	-
7	1.36 <i>d</i> (<i>J</i> 10.5), 1H	54.70	C-8, C-9, C-11, C-12	H-6
8	5.27 <i>m</i> , 1H	74.83	C-1', C-9	H-9 β
9 α	2.13 <i>t</i> (<i>J</i> 12.8), 1H***	42.14	-	H-12, H-14
9 β	2.67 <i>dd</i> (<i>J</i> 13.1; 5.2), 1H	42.14	C-7, C-8, C-10	H-1, H-8
10	-	129.33	-	-
11	1.66 <i>m</i> , 1H	26.55	-	6-OH(β)
12	1.13 <i>d</i> (<i>J</i> 6.5), 3H	23.40	C-7, C-11, C-13	-
13	1.05 <i>d</i> (<i>J</i> 6.5), 3H	21.35	C-7, C-12	-
14	1.69 <i>bs</i> , 3H	21.07	C-1, C-9, C-10	H-2 α , H-9 α
15	1.48 <i>d</i> (<i>J</i> 0.6), 3H	16.22	C-2, C-3, C-4, C-5 C-6	-
1'	-	168.39	-	-
2'	6.46 <i>d</i> (<i>J</i> 16.0), 1H	117.64	C-1', C-3', C-4'	H-5'-9'
3'	7.74 <i>dd</i> (<i>J</i> 16.0; 8.0), 1H	145.85	C-1', C-2', C-(5'-9')	-
4'	-	134.09	-	-
5'-9'	7.55 <i>m</i> , 2H	128.13	C-3', C-7', C-(6'-8')	-
6'-8'	7.40 <i>m</i> , 2H*	128.81	C-4', C-(5'-9')	-
7'	7.40 <i>m</i> , 1H*	130.44	-	-

*Örtüşen sinyaller

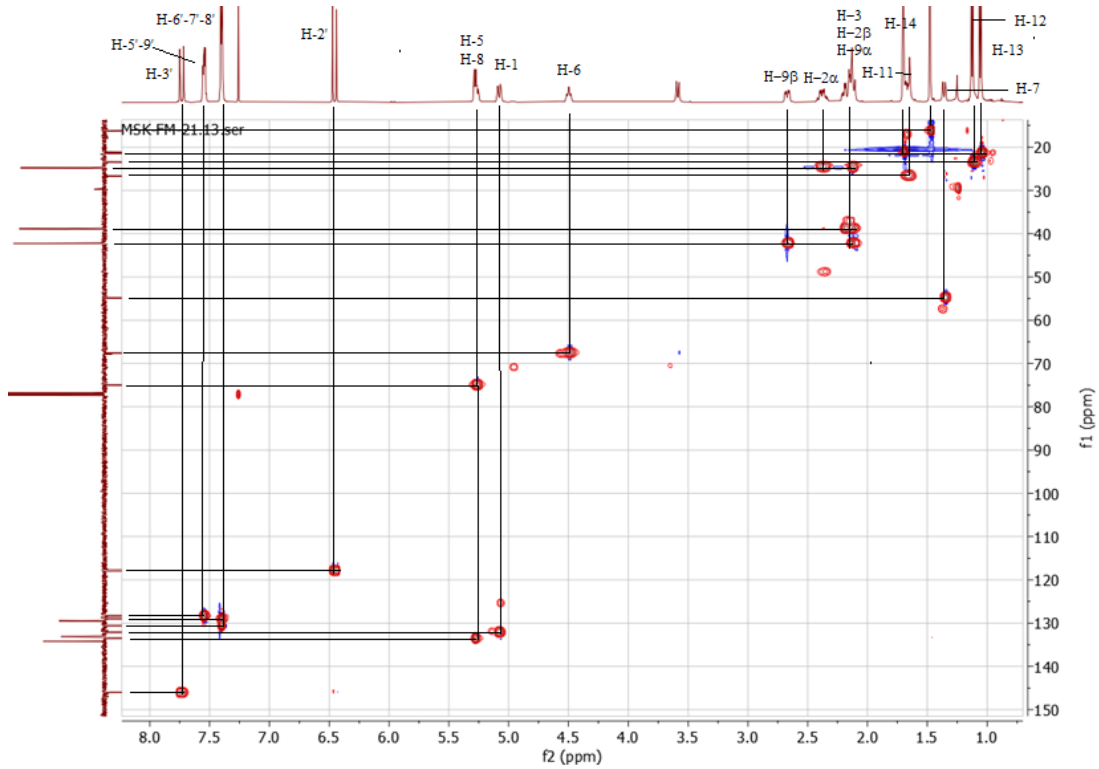
,*Kısmen örtüşen sinyaller



Şekil 4-35: FM-7'nin ^1H NMR spektrumu



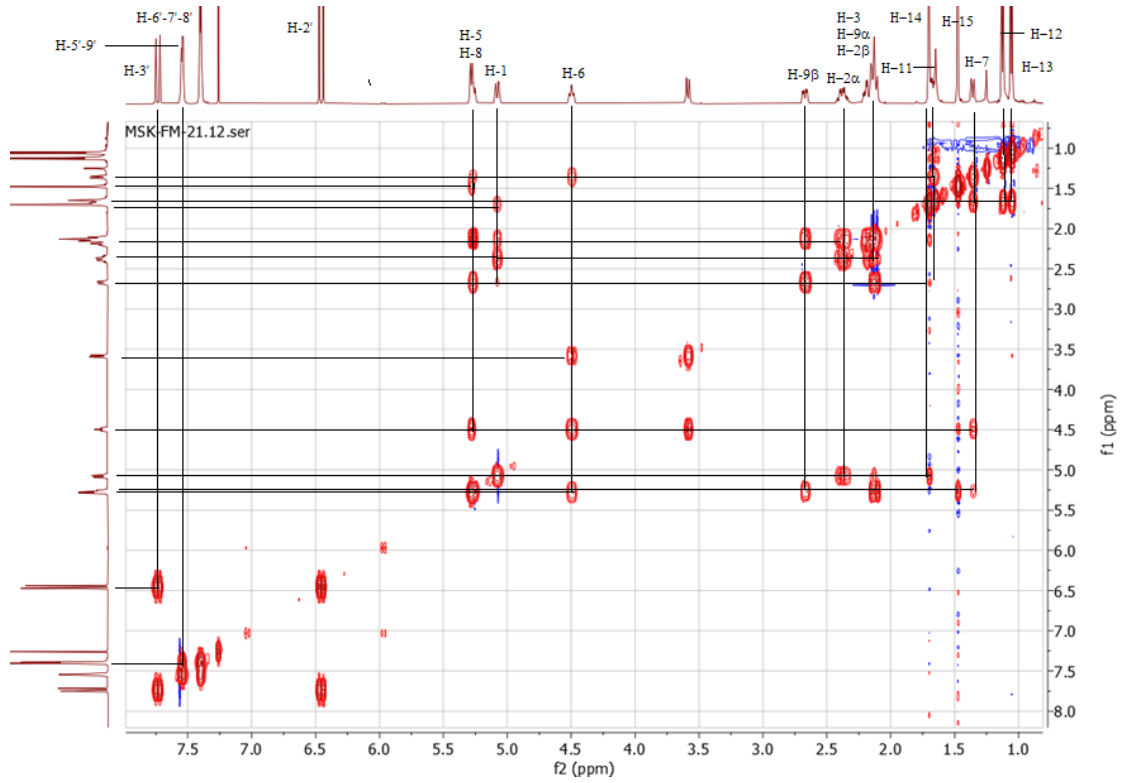
Şekil 4-36: FM-7'nin ^{13}C NMR spektrumu



Şekil 4-37: FM-7'nin HSQC spektrumu

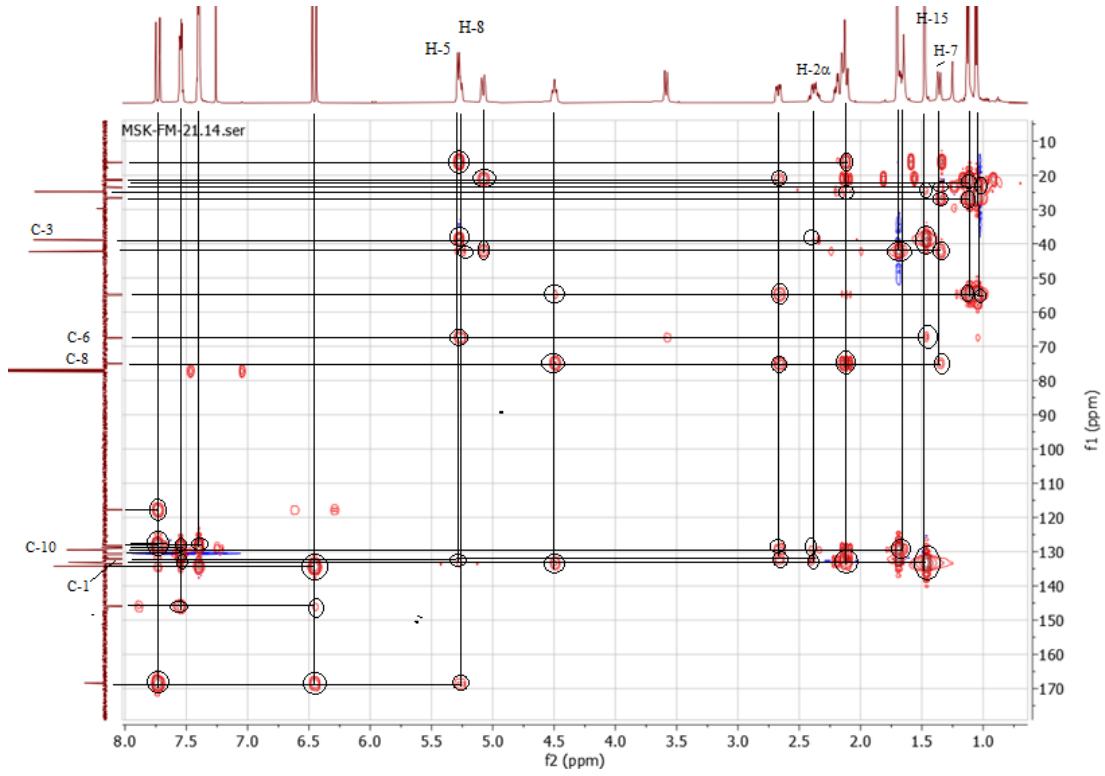
Şekil 4-38'de verilen COSY spektrumunda δ_H 5.08 ppm'deki (1H, *bd*, $J=11.2$ Hz) H-1 protonunun δ_H 2.37 ppm'deki (1H, *dq*, $J=14.0$; 5.8 Hz) H-2 α protonu ve δ_H 1.69 ppm'deki (3H, *bs*) H-14 protonları ile etkileşimleri görülmektedir. δ_H 2.37 ppm'deki (1H, *dq*, $J=14.0$; 5.8 Hz) H-2 α protonunun δ_H 2.16 ppm'deki (1H, *m*) H-3 protonları ile etkileştiği görülmektedir. δ_H 4.50 ppm'deki (1H, *t*, $J=7.9$ Hz) H-6 protonunun δ_H 5.28 ppm'deki (1H, *bd*, $J=6.9$ Hz) H-5 protonu ve δ_H 1.36 ppm'deki (1H, *d*, $J=10.5$ Hz) H-7 protonu ile etkileştiği görülmektedir. δ_H 1.36 ppm'deki (1H, *d*, $J=10.5$ Hz) H-7 protonunun δ_H 5.27 ppm'deki (1H, *m*) H-8 protonu ile etkileşimi de görülmektedir. δ_H 2.67 ppm'deki (1H, *dd*, $J=13.1$; 5.2 Hz) H-9 β protonunun δ_H 5.27 ppm'deki (1H, *m*) H-8 protonu ile etkileştiği görülmektedir. δ_H 1.66 ppm'deki (1H, *m*) H-11 protonunun δ_H 1.36 ppm'deki (1H, *d*, $J=10.5$ Hz) H-7, δ_H 1.13 ppm'deki (3H, *d*, $J=6.5$ Hz) H-12 ve δ_H 1.05 ppm'deki (3H, *d*, $J=6.5$ Hz) H-13 protonları ile etkileştiği görülmektedir. δ_H 5.28 ppm'deki (1H, *bd*, $J=6.9$ Hz) H-5 protonunun δ_H 1.48 ppm'deki (3H, *d*, $J=0.6$ Hz) H-15 protonu ile etkileşimi görülmektedir. Ayrıca molekülde bulunan sinnamat grubundaki δ_H 6.46 ppm'deki (1H, *d*, $J=16.0$ Hz) H-2' protonunun δ_H 7.74 ppm'deki (1H, *dd*, $J=16.0$ ve 8.0 Hz) H-3' protonu etkileşimi ve δ_H 7.40 ppm'deki (3H,

m) H-6'-7'-8' protonlarının δ_H 7.55 ppm'deki (2H, *m*) H-5'-9' protonları ile etkileşimleri COSY spektrumunda görülebilmektedir.

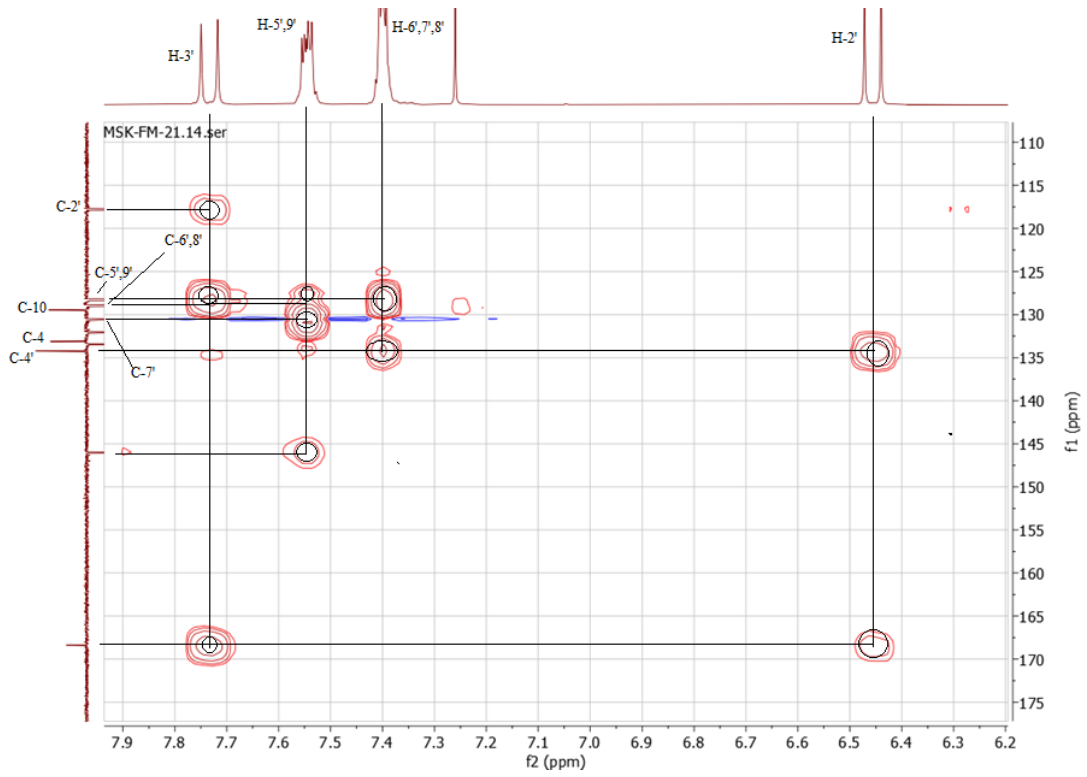


Şekil 4-38: FM-7'nin COSY spektrumu

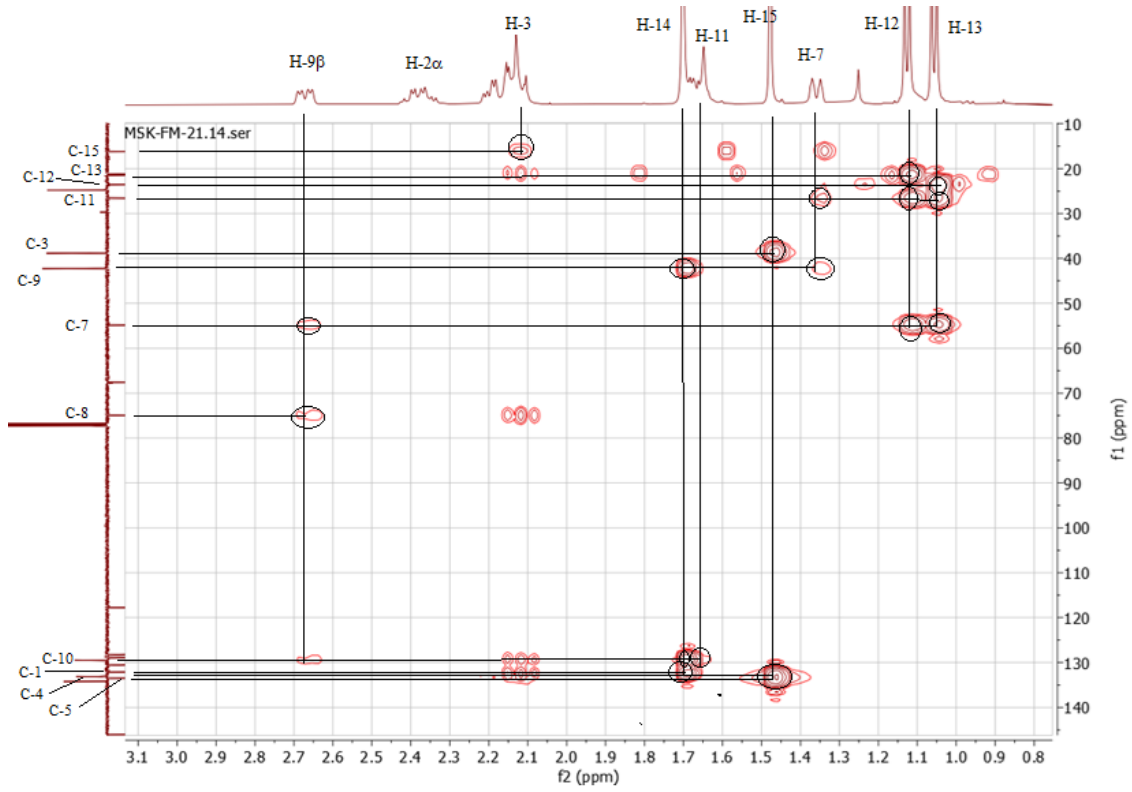
Şekil 4-39'da verilen HMBC spektrumunda protonların kendilerine 1, 2, 3 konum uzaklıktaki karbonlar ile olan etkileşimleri görülmektedir. Bu etkileşimler ayrıca Tablo 4-5'de listelenmiştir.



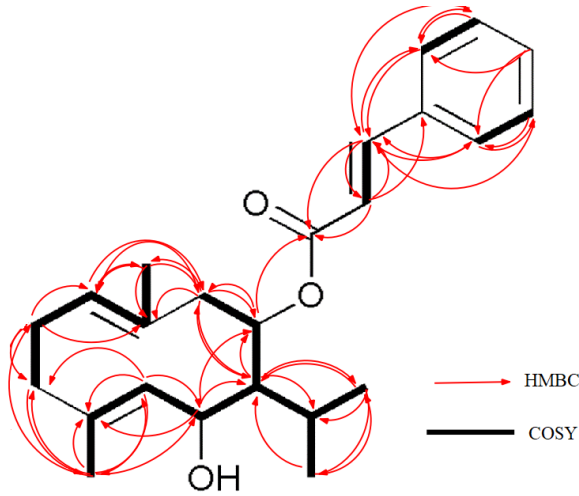
Şekil 4-39: FM-7'nin HMBC spektrumu



Şekil 4-40: FM-7'nin HMBC spektrumunda alt alanın genişletilmiş hali

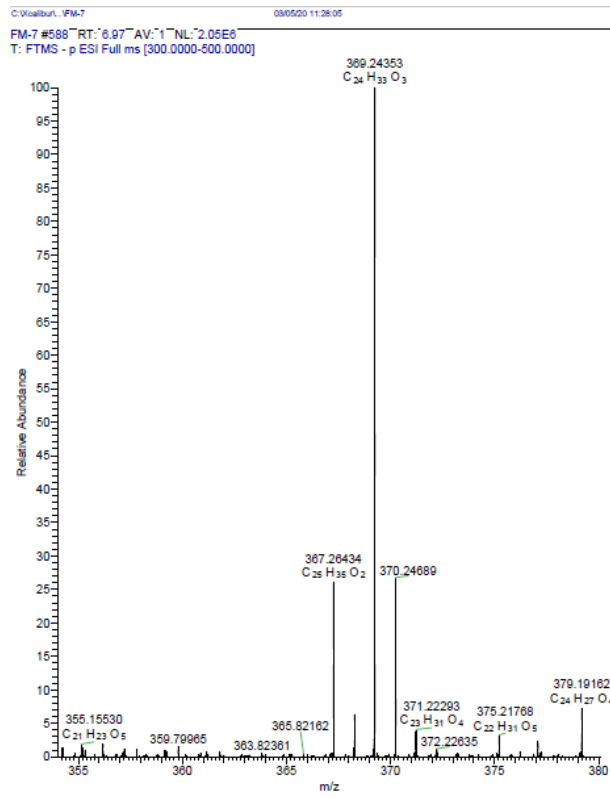


Şekil 4-41: FM-7'nin HMBC spektrumunda üst alanın genişletilmiş hali



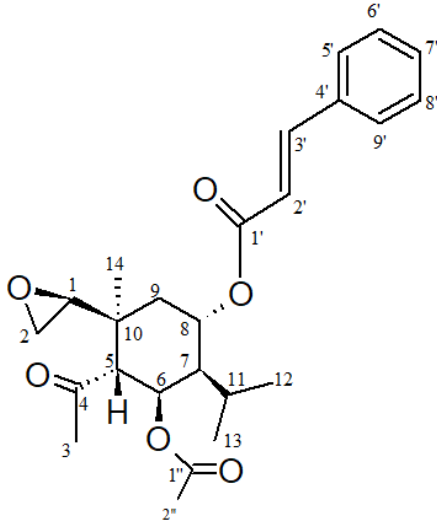
Şekil 4-42: FM-7'nin COSY ve HMBC etkileşimleri

Şekil 4-43'de verilen NOESY spektrumunda farklı karbonlara bağlı protonların uzaysal konumlanmalarından dolayı birbirleri ile olan etkileşimleri görülmektedir. Bu etkileşimler spektrum üzerinde belirtilmiş ve Tablo 4-5'de listelenmiştir.



Şekil 4-45: FM-7'nin HRMS spektrumu

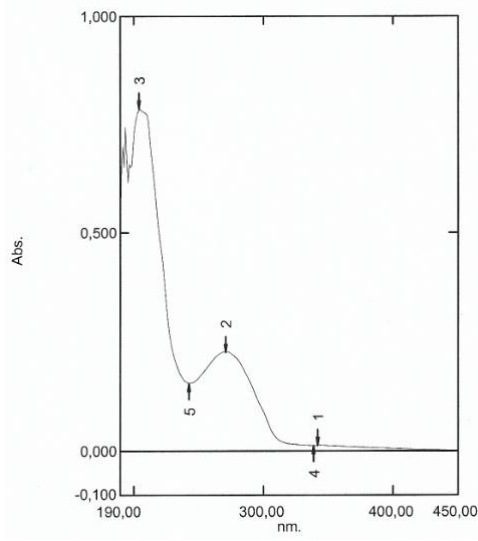
4.2.1.7. FM-8 (6-asetoksi-8-*t*-sinnamoiloksi-nor- β -1(*S*),2-epoksi-eleman-4-on)



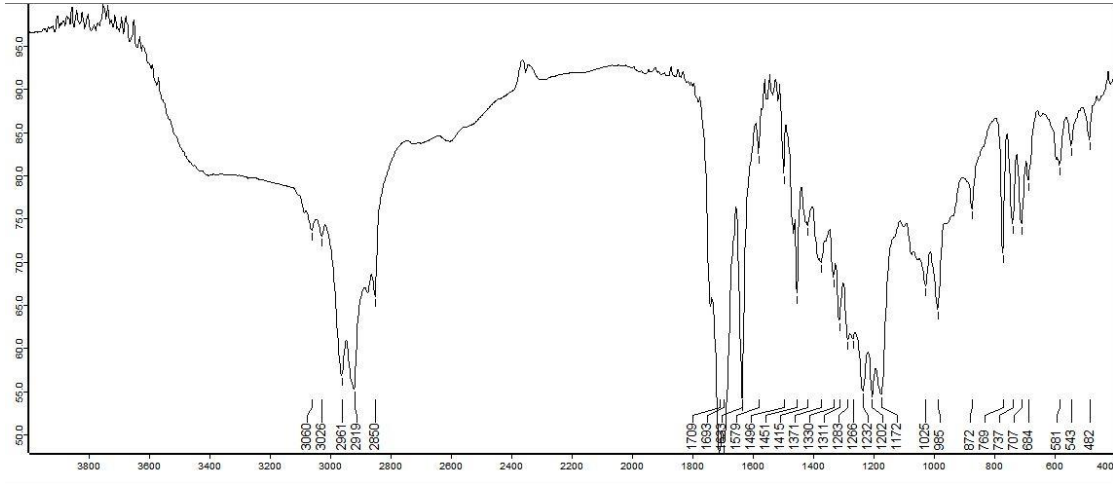
Şekil 4-46: FM-8 Kimyasal formülü

Molekül hakkında elde edilen veriler değerlendirildiğinde bileşiğin 6-asetoksi-8-*t*-sinnamoiloksi-nor- β -1(*S*),2-epoksi-eleman-4-on olduğu belirlenmiştir. Yapılan literatür taramalarında bu moleküle ait herhangi bir bilgiye rastlanmamıştır. Bileşik ilk defa bitkiden izole edilmiş ve yapısı ortaya konmuştur.

6-asetoksi-8-*t*-sinnamoiloksi-nor- β -1(*S*),2-epoksi-eleman-4-on (FM-8); beyaz toz (2,5 mg), $[\alpha]_D^{20}$: +2,5 (C:0,08 g/100 mL, CH₂Cl₂); UV $\lambda_{\max}$ (log ϵ) (MeOH) nm: 271 (2,33) ve 205 (2,21) nm (Şekil 4-47); IR $\nu_{\max}$ (NaCl) cm⁻¹: 2961 ve 2919 (halka protonları), 1709, 1693, 1633 (C=O), 1451, 1330, 1311 (R-O-R), 1266 (ester C-O) (Şekil 4-48).



Şekil 4-47: FM-8'in UV spektrumu



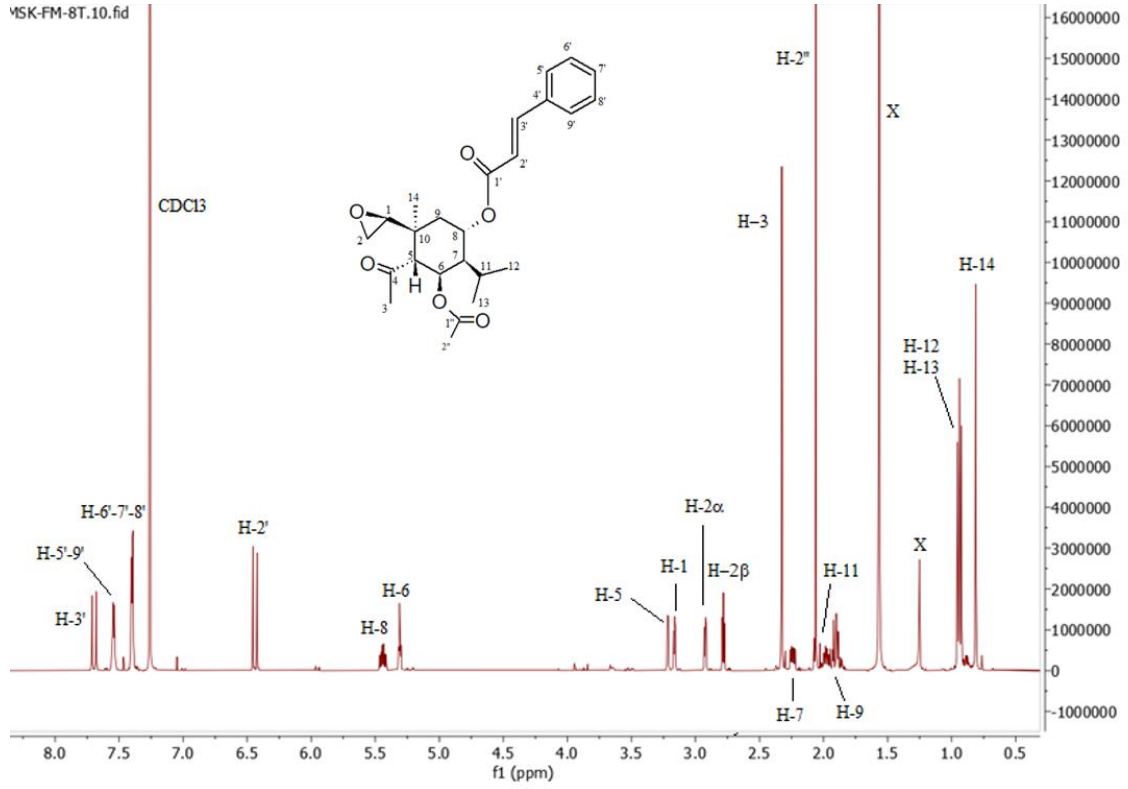
Şekil 4-48: FM-8'in IR spektrumu

Molekül üzerinde yapılmış tüm NMR analizlerinin değerlendirmesi Tablo 4-6'da yapılmıştır. Yapılan HSQC analizinde molekülde bulunan karbon-proton etkileşimleri analiz edilmiş ve Şekil 4-52'de gösterilmiştir. Yapılan eşleştirmeler sayesinde Şekil 4-51'de bulunan APT (^{13}C) spektrumunda bulunan sinyallerin hangi karbonlara ait oldukları belirlenmiştir.

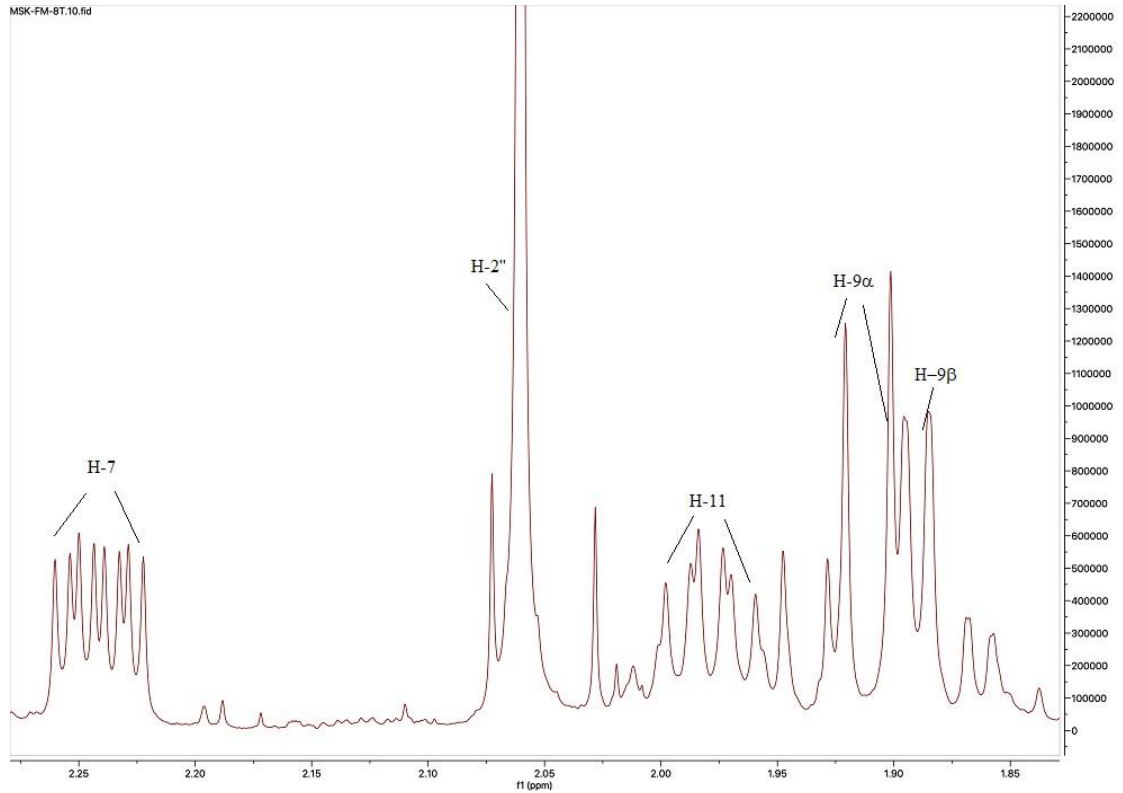
Tablo 4-6: FM-8'in NMR spektral değerleri (500 MHz, CDCl₃)

Pozisyon	δ_H ppm (<i>J</i> değeri, Hz)	δ_C ppm	HMBC	NOESY
1	3.16 <i>dd</i> (<i>J</i> 3.9; 2.9) 1H	58.20	-	H-2 α , H-2 β
2 α	2.92 <i>dd</i> (<i>J</i> 4.5; 2.8) 1H	46.52	-	H-1, H-14
2 β	2.78 <i>t</i> (<i>J</i> 4.5) 1H		-	H-1, H-2 α
3	2.33 <i>s</i> , 3H	33.85	C-4, C-5	H-5
4	-	208.95	-	-
5	3.22 <i>bd</i> (<i>J</i> 2.9) 1H	56.43	C-1, C-4, C-6, C-7, C-10	H-3, H-6
6	5.31 <i>t</i> (<i>J</i> 3.1) 1H	71.43	C-8, C-10	H-5, H-7, H-13
7	2.24 <i>ddd</i> (<i>J</i> 10.6; 5.1; 3.2) 1H	43.41	-	H-6, H-9 α , H-11, H-12, H-13
8	5.44 <i>td</i> (<i>J</i> 10.1) 1H	69.41	C-3'	H-9
9 α	1.92 <i>dd</i> (<i>J</i> 9.7; 13.5) 1H	36.57	C-1, C-7, C-8, C-10	H-8 β , H-14
9 β	1.88 <i>bdd</i> (<i>J</i> 5.3; 13.5) 1H			
10	-	37.02	-	-
11	1.98 <i>m</i> , 1H	27.18	C-6, C-7, C-12, C-13	H-7, H-12, H-13
12	0.95 <i>d</i> (<i>J</i> 7.1) 3H	20.56	C-7, C-11, C-13	H-11
13	0.93 <i>d</i> (<i>J</i> 7.1) 3H	20.45	C-7, C-11, C-12	H-6, H-11
14	0.81 <i>s</i> , 3H	19.98	C-1, C-10	H-2 α , H-9
1'	-	166.61	-	-
2'	6.43 <i>d</i> (<i>J</i> 16.0) 1H	118.25	C-1', C-4'	H-(5'-9')
3'	7.69 <i>d</i> (<i>J</i> 16.0) 1H	145.29	C-1', C-2', C-(5'-9')	-
4'	-	134.43	-	-
5'-9'	7.54 <i>m</i> , 2H*	128.31	C-7'	H-2'
6'-8'	7.40 <i>m</i> , 2H**	129.07	C-4', C-(5'-9')	-
7'	7.40 <i>m</i> , 1H**	130.58		
1''	-	170.25	-	-
2''	2.06 <i>s</i> , 3H	21.58	C-1''	-

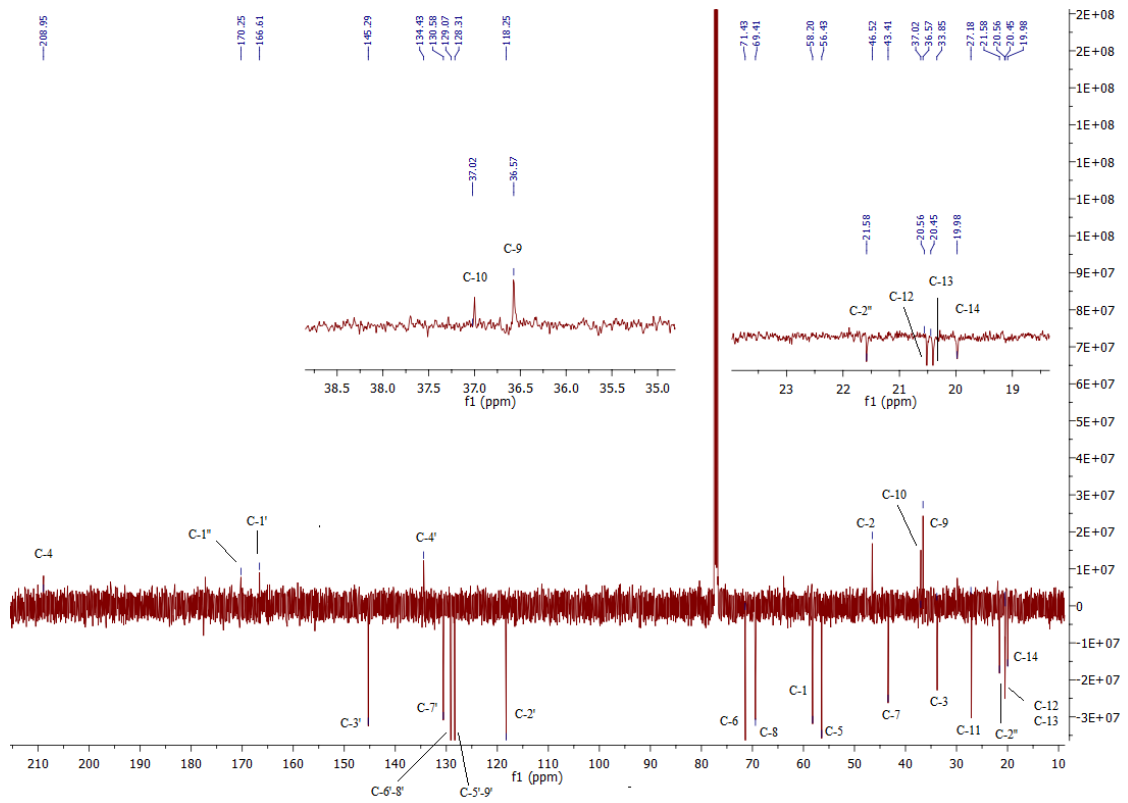
*,** Örtüşen sinyaller



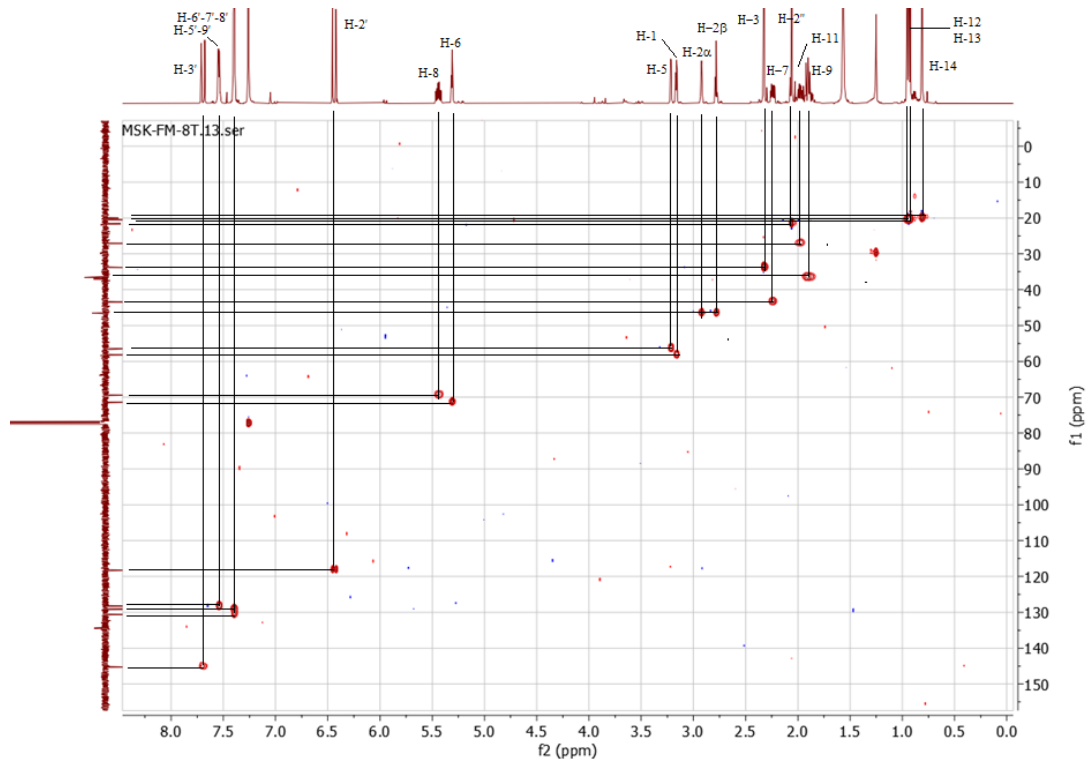
Şekil 4-49: FM-8'in ¹H NMR spektrumu



Şekil 4-50: FM-8'in ¹H NMR spektrumunda üst alanın genişletilmiş hali

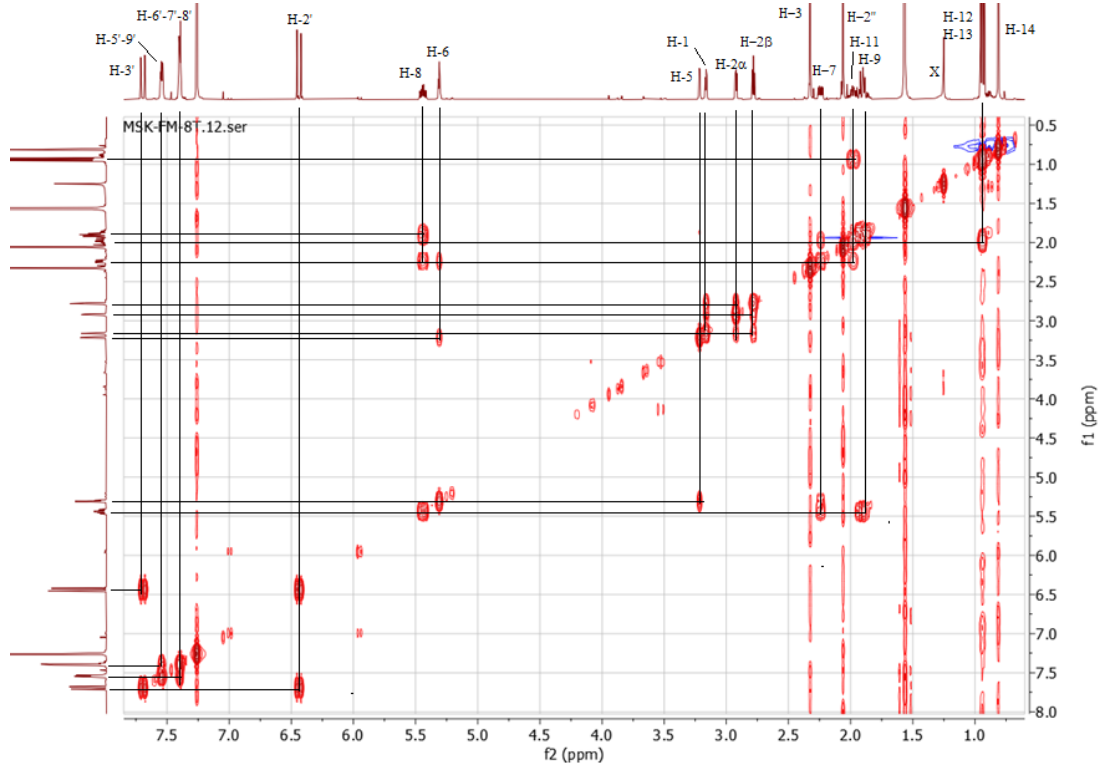


Şekil 4-51: FM-8'in ^{13}C NMR spektrumu



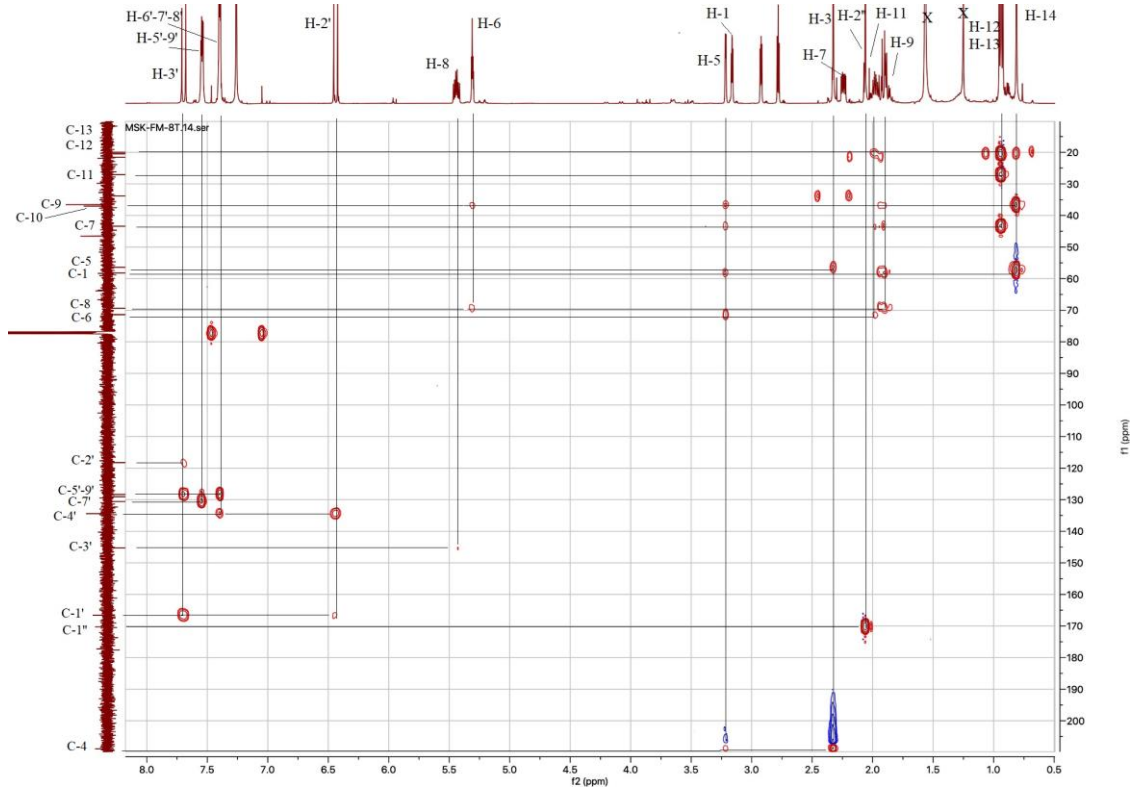
Şekil 4-52: FM-8'in HSQC spektrumu

Şekil 4-53'de verilen COSY spektrumunda δ_H 3.16 ppm'deki (1H, *dd*, $J=3.9$; 2.9 Hz) H-1 protonunun δ_H 2.92 ppm'deki (1H, *dd*, $J=4.5$; 2.8 Hz) H-2 α protonu ve δ_H 2.78 ppm'deki (1H, *t*, $J=4.5$ Hz) H-2 β protonu ile etkileşimi görülmektedir. δ_H 2.92 ppm'deki (1H, *dd*, $J=4.5$; 2.8 Hz) H-2 α protonunun δ_H 2.77 ppm'deki (1H, *t*, $J=4.5$ Hz) H-2 β protonu ile etkileşimi görülmektedir. δ_H 5.31 ppm'deki (1H, *t*, $J=3.1$ Hz) H-6 protonunun δ_H 3.22 ppm'deki (1H, *bd*, $J=2.9$ Hz) H-5 protonu ve δ_H 2.24 ppm'deki (1H, *ddd*, $J=10.6$; 5.1; 3.2 Hz) H-7 protonu ile etkileşimi görülmektedir. δ_H 1.98 ppm'deki (1H, *m*) H-11 protonunun δ_H 2.24 ppm'deki (1H, *ddd*, $J=10.6$; 5.1; 3.2 Hz) H-7 protonu, δ_H 0.95 ppm'deki (3H, *d*, $J=7.1$ Hz) H-12 protonları ve δ_H 0.93 ppm'deki (3H, *d*, $J=7.1$ Hz) H-13 protonları ile etkileşimleri görülmektedir. δ_H 5.44 ppm'deki (1H, *td*, $J=10.1$ Hz) H-8 protonunun δ_H 2.24 ppm'deki (1H, *ddd*, $J=10.6$; 5.1; 3.2 Hz) H-7 protonu ve δ_H 1.92 ppm'deki (1H, *dd*, $J=9.7$; 13.5 Hz) H-9 α ve 1.88 ppm'deki (1H, *bdd*, $J=5.3$; 13.5 Hz) H-9 β protonları ile etkileşimi görülmektedir. δ_H 6.43 ppm'deki (1H, *d*, $J=16.0$ Hz) H-2' protonu ile δ_H 7.69 ppm'deki (1H, *d*, $J=16.0$ Hz) H-3' protonunun etkileşimi görülmektedir. δ_H 7.54 ppm'deki (2H, *m*) H-(5'-9') protonlarının δ_H 7.40 ppm'deki (2H, *m*) H-(6'-8') protonları ile etkileşimi görülmektedir.

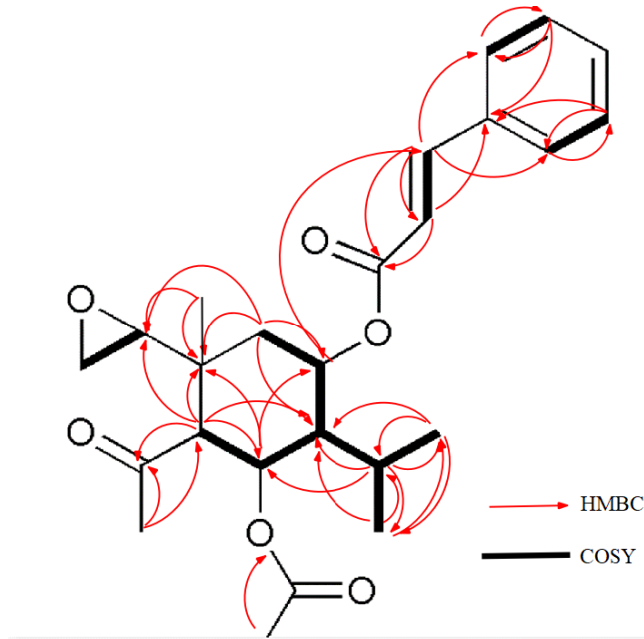


Şekil 4-53: FM-8'in COSY spektrumu

Şekil 4-54’de verilen HMBC spektrumunda protonların kendilerine 1, 2, 3 konum uzaklıktaki karbonlar ile olan etkileşimleri görülmektedir. Bu etkileşimler ayrıca Tablo 4-6’da listelenmiştir.

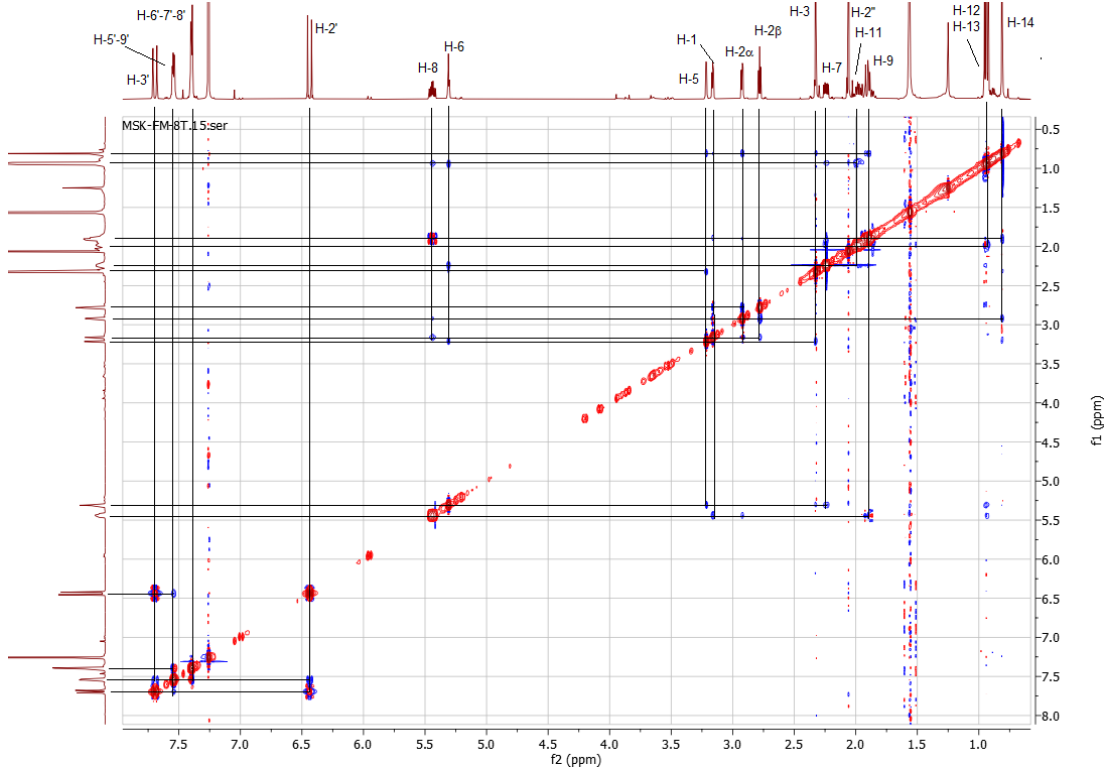


Şekil 4-54: FM-8’in HMBC spektrumu

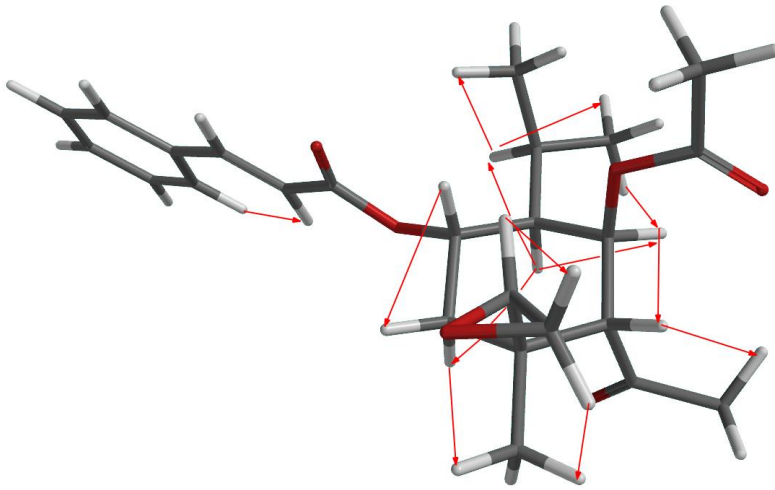


Şekil 4-55: FM-8’in COSY ve HMBC etkileşimleri

Şekil 4-56’de verilen NOESY spektrumunda farklı karbonlara bağlı protonların uzaysal konumlanmalarından dolayı birbirleri ile olan etkileşimleri görülmektedir. Bu etkileşimler spektrum üzerinde belirtilmiş ve Tablo 4-6’da listelenmiştir.



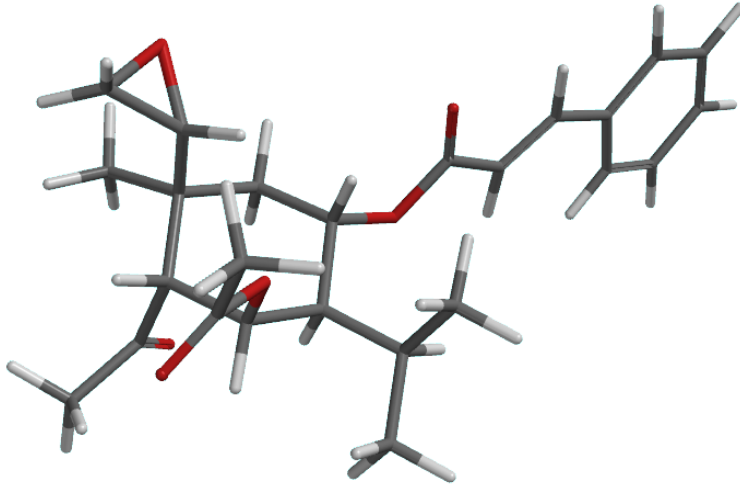
Şekil 4-56: FM-8’in NOESY spektrumu



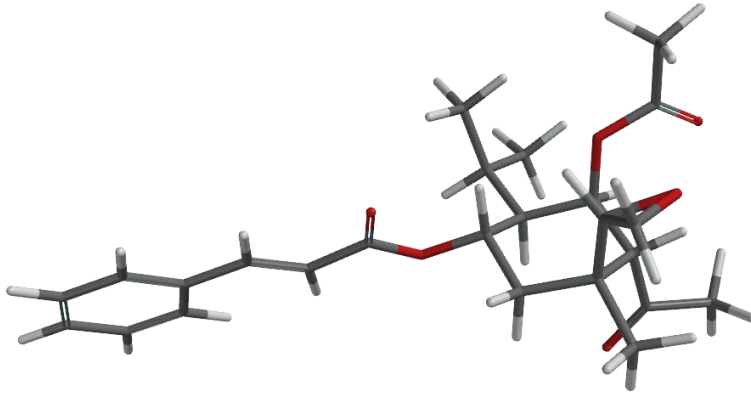
Şekil 4-57: FM-8’in NOESY etkileşimleri

NOESY spektrumları incelendiğinde; 1 ve 2 numaralı karbonların oluşturduğu epoksit grubunun olası uzaysal konumu hakkında kesin veriye ulaşılamamış ve NorKetoEleman A (Şekil 4-58) ve NorKetoEleman B (Şekil 4-59) olarak adlandırılan

iki olası konumlanma ihtimal üzerinde durulmuştur. Yapının kesin olarak ortaya konulabilmesi için literatüre uygun şekilde DP4 hesaplamaları yapılmıştır (Ermanis ve ark. 2016; Smith ve Goodman, 2010). Yapılan bu hesaplamalar sonucunda molekülün uzaysal konformasyonunun NorKetoEleman B şeklinde olması gerektiği ortaya konmuştur.



Şekil 4-58: FM-8'in NorKetoEleman A adı verilen konformasyon şekli

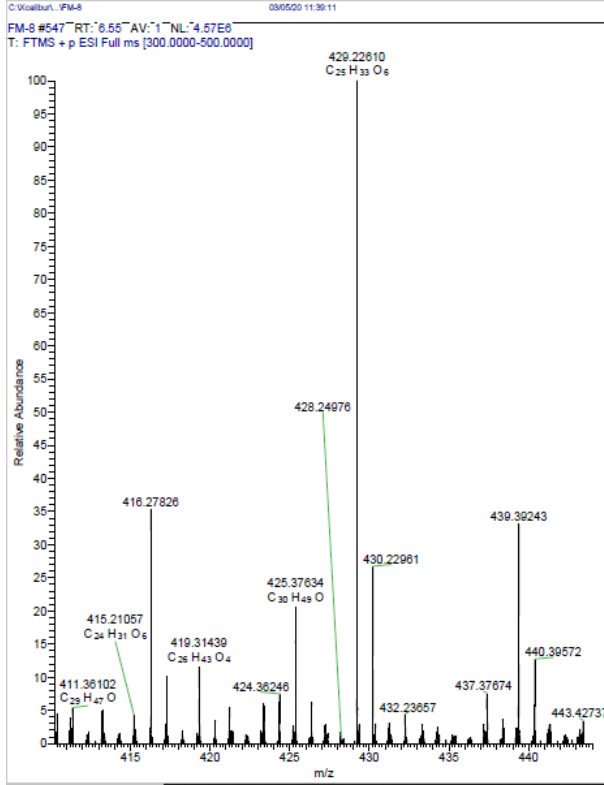


Şekil 4-59: FM-8'in NorKetoEleman B adı veriler konformasyon şekli

Tablo 4-7: NorKetoEleman A ve B Konformasyonlarının DP4 Hesaplamaları

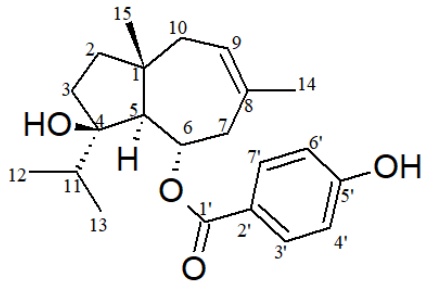
Karbon Numarası	NorKetoEleman A'nın Hesaplanan Kimyasal Kaymaları	NorKetoEleman B'nin Hesaplanan Kimyasal Kaymaları	FM-8'in ¹³C NMR Spektrumunda Gözlemlenen Kimyasal Kaymalar
1	55.4	57.5	58.2
2	42.5	47.9	46.5
3	31.7	31.5	33.8
4	210.3	212.2	208.9
5	56.9	54.8	56.4
6	72.7	71.7	71.4
7	41.4	40.1	43.4
8	66.7	68.3	69.4
9	38.4	36.4	36.6
10	37.6	37.2	37.0
11	25.7	25.7	27.2
12	17.3	17.1	20.6
13	20.0	19.7	20.5
14	17.4	19.7	20.0
1'	168.8	168.8	166.6
2'	116.8	116.9	118.2
3'	147.6	147.0	145.3
4'	133.3	133.3	134.4
5'-9'	128.9	128.8	128.3
6'-8'	128.2	128.2	129.1
7'	129.8	129.8	130.6
1''	171.6	172.3	170.2
2''	21.5	21.4	21.6
DP4 %	1.6	98.4	

Molekölün spektroskopik verileri kapalı formölün $C_{25}H_{32}O_6$ olması gerektiğini belirtmektedir. ESI yöntemi ile pozitif modda yapılan HRMS tam kütle analizinde proton katımı ile oluşan molekülün $[M+H]^+$ iyonunun kütleşi Şekil 4-60'da gösterildiği gibi m/z 429,2262 dalton olarak saptanmıştır. Bu değeri $C_{25}H_{33}O_6$ kapalı formölü için teorik olarak hesaplanan m/z 429,2272 değeriinden sadece 2,25 ppm farklı olması molekülün elemental kompozisyonunu doğrulamaktadır.



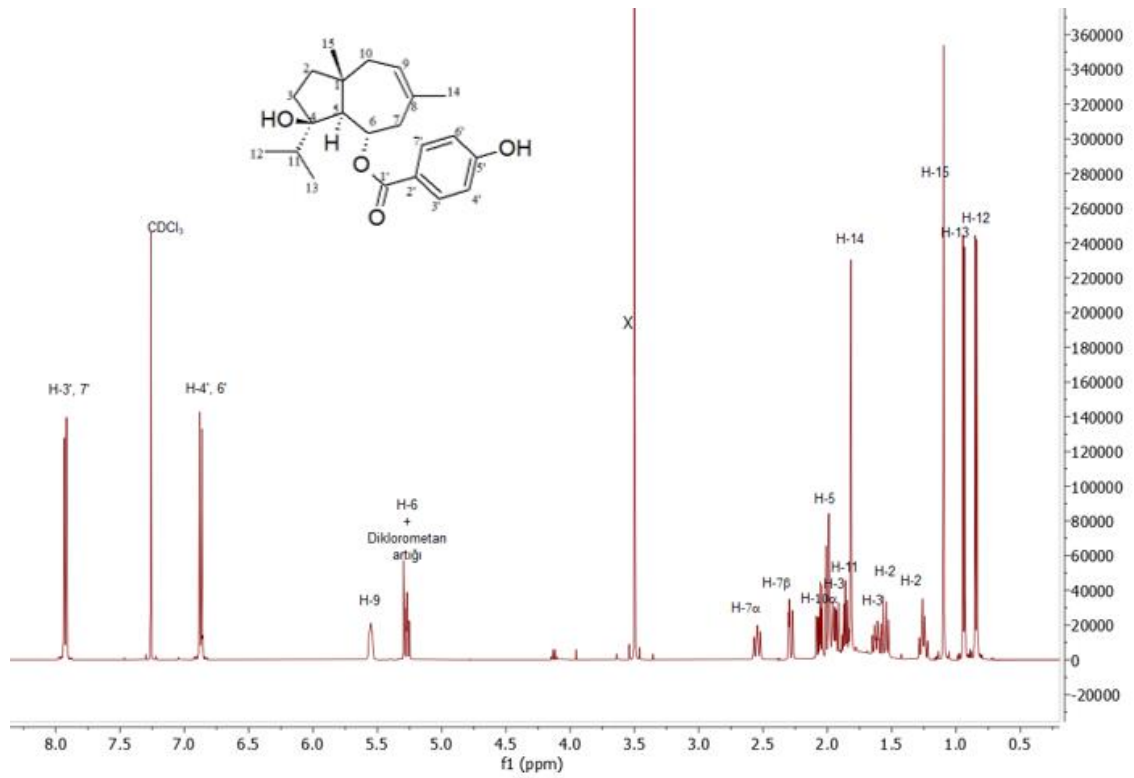
Şekil 4-60: FM-8'nin HRMS spektrumu

4.2.1.8. FM-11 (Ferutinin)

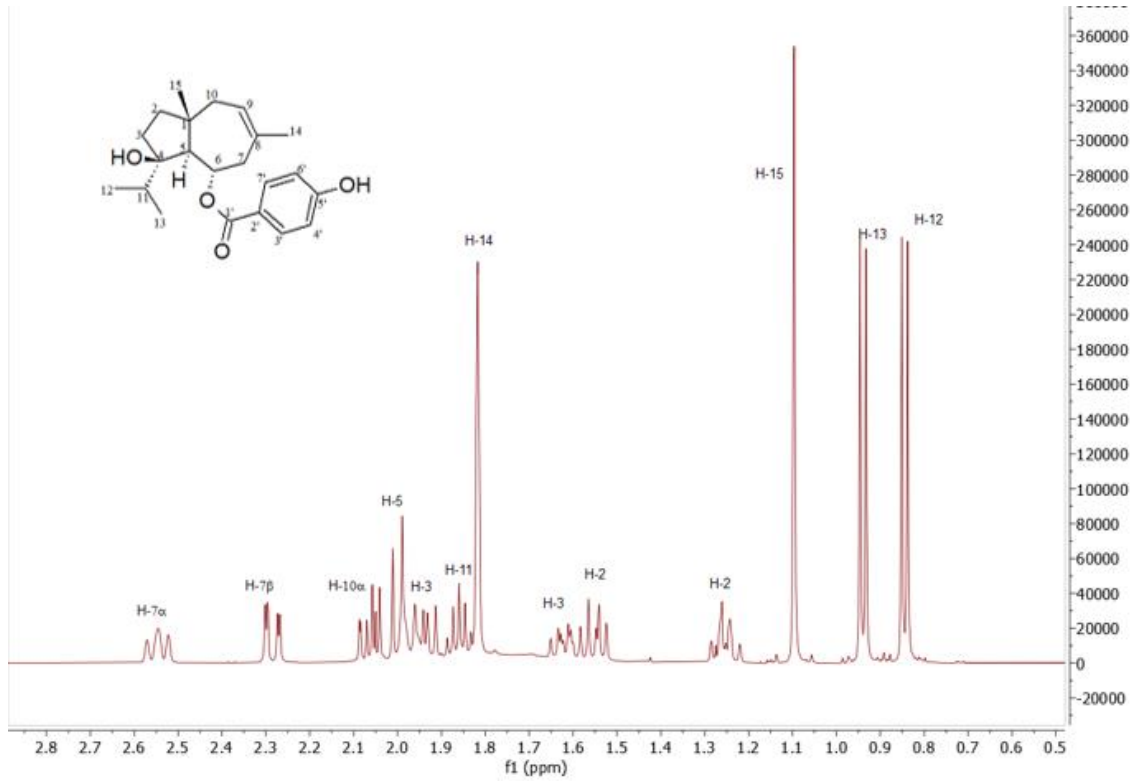


Şekil 4-61: FM-11 kimyasal formülü

Bileşiğin ^1H NMR verileri incelendiğinde, *Ferula* cinsinde sıklıkla karşılaşılan ferutinin molekülü olduğu belirlenmiştir (Miski ve ark. 1983b).

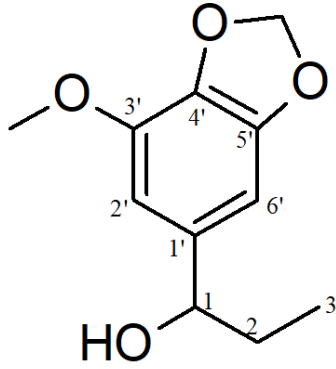


Şekil 4-62: FM-11'in ^1H NMR spektrumu



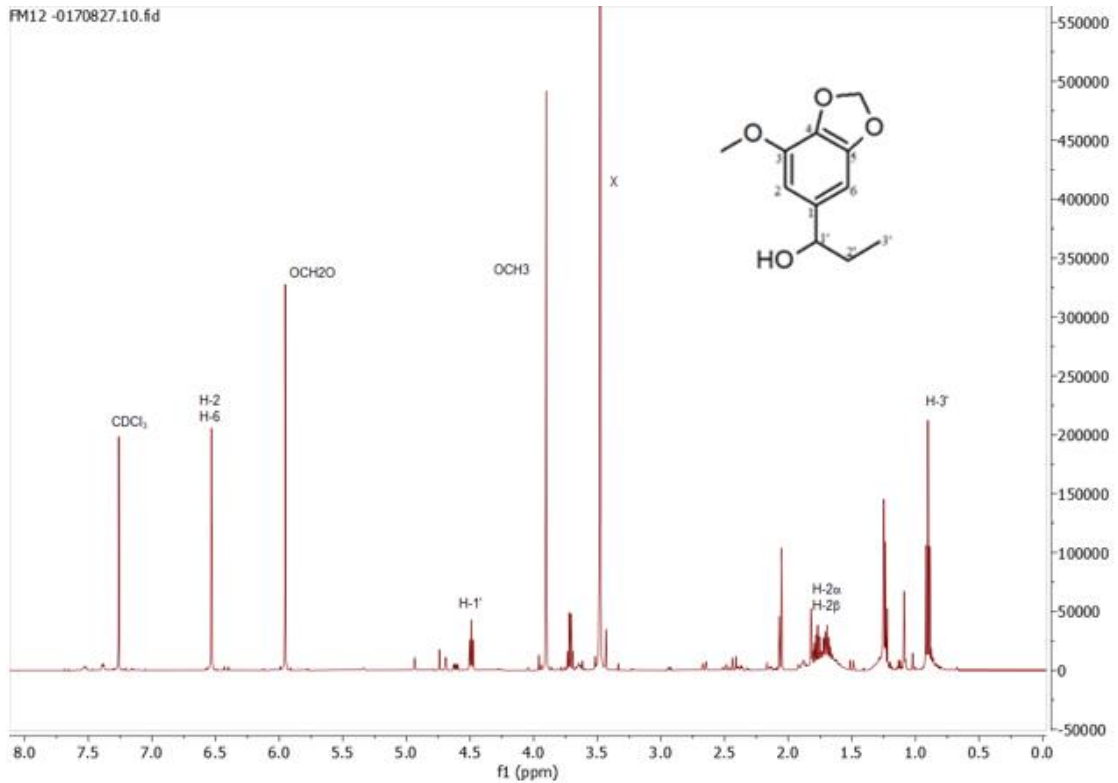
Şekil 4-63: FM-11'in ^1H NMR spektrumunda üst alanın genişletilmiş hali

4.2.1.9. FM-12 (1-hidroksi-1-(3'-metoksi-4'-5'-metilendioksi)fenilpropan)



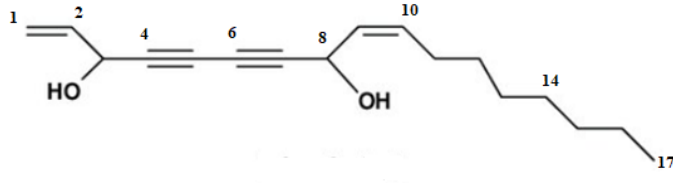
Şekil 4-64: FM-12 Kimyasal formülü

^1H NMR verileri incelendiğinde FM-12 kodlu molekülün daha önce *Ferula communis* subsp. *communis* kök benzen ekstresinden elde edilmiş olan 1-hidroksi-1-(3'-metoksi-4'-5'-metilendioksi)fenilpropan isimli fenilpropanoid olduğu belirlenmiştir (Miski ve Jakupovic, 1990).



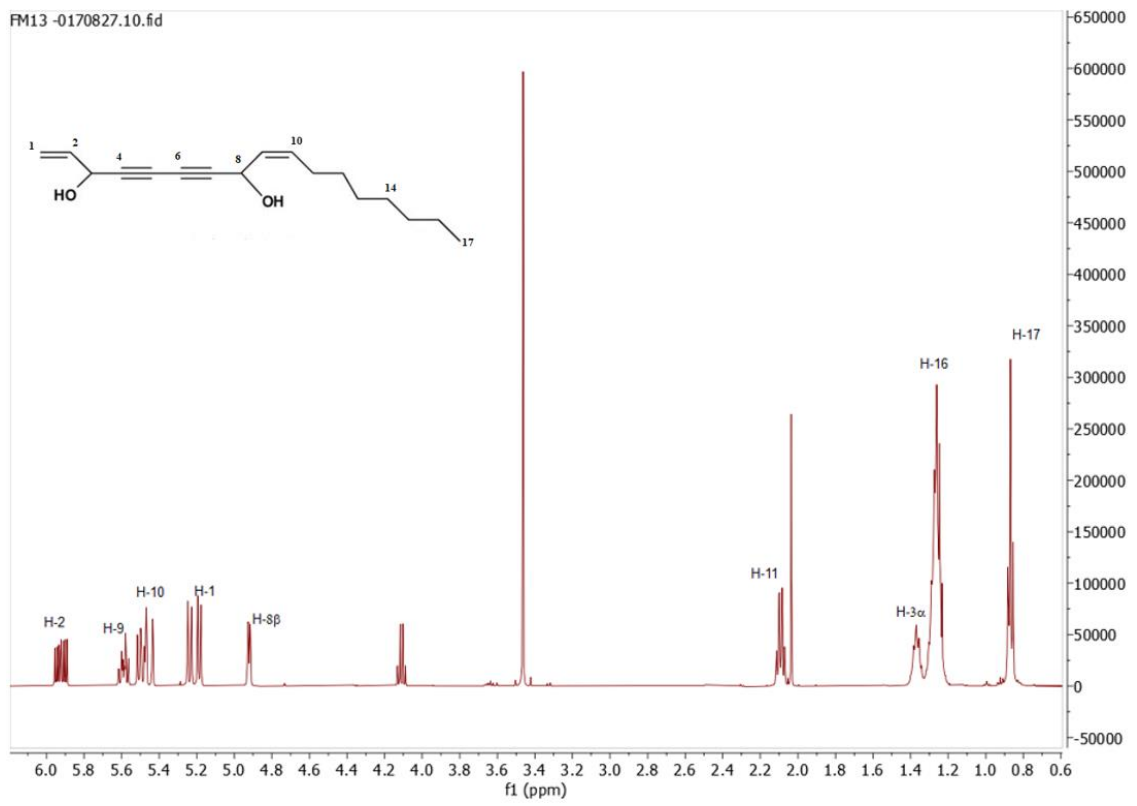
Şekil 4-65: FM-12'nin ^1H NMR spektrumu

4.2.1.10. FM-13 (Falkarindiol)



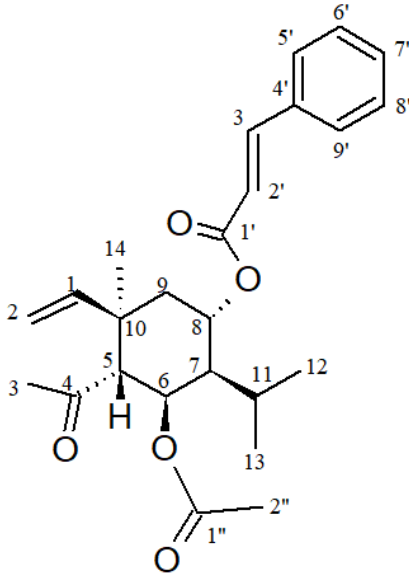
Şekil 4-66: FM-13 Kimyasal formülü

^1H NMR verileri incelendiğinde FM-13 kodlu molekülün asetilenik yapıda ve bilinen bir bileşik olan falkarindiol olduğu belirlenmiştir (Meot-Duros ve ark. 2010).



Şekil 4-67: FM-13'ün ^1H NMR spektrumu

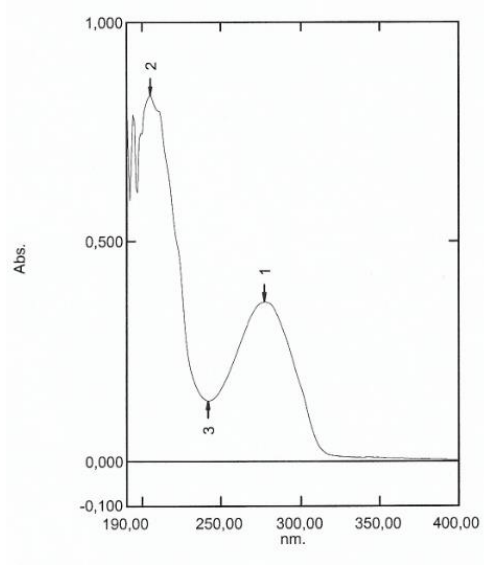
4.2.1.11. FM-19 (6 β -asetoksi-8 α -*t*-sinnamoiloksi-nor-*epi*-eleman-4-on)



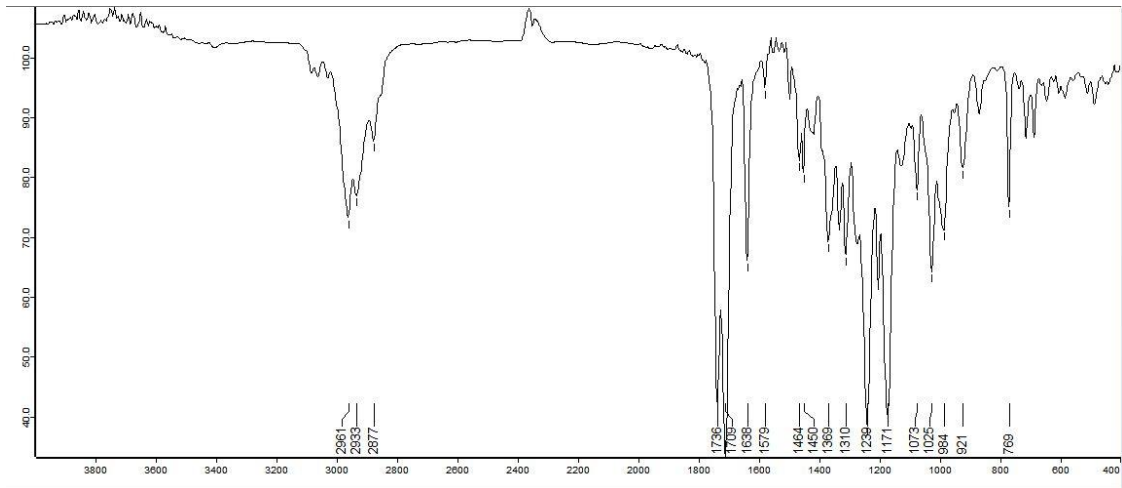
Şekil 4-68: FM-19 Kimyasal formülü

Molekül hakkında elde edilen veriler değerlendirildiğinde bileşiğin 6 β -asetoksi-8 α -*t*-sinnamoiloksi-nor-*epi*-eleman-4-on olduğu belirlenmiştir. Yapılan literatür taramalarında bu moleküle ait herhangi bir bilgiye rastlanmamıştır. Bileşik ilk defa bitkiden izole edilmiş ve yapısı ortaya konmuştur.

6 β -asetoksi-8 α -*t*-sinnamoiloksi-nor-*epi*-eleman-4-on (FM-19); 3,1 mg; $[\alpha]_D^{20}$: +33,33 (C: 0,147 g/100 mL, CH₂Cl₂); UV λ_{max} (log ϵ) (MeOH) nm: 277 (2,06) ve 205 (1,93) nm (Şekil 4-69); IR ν_{max} (NaCl) cm⁻¹: 2961 (halka protonları), 1736, 1709 (C=O), 1638 (doymamışlıkla konjuge C=O), 1450 (aromatik halka), 1239 (ester C-O) (Şekil 4-70).



Şekil 4-69: FM-19'un UV spektrumu



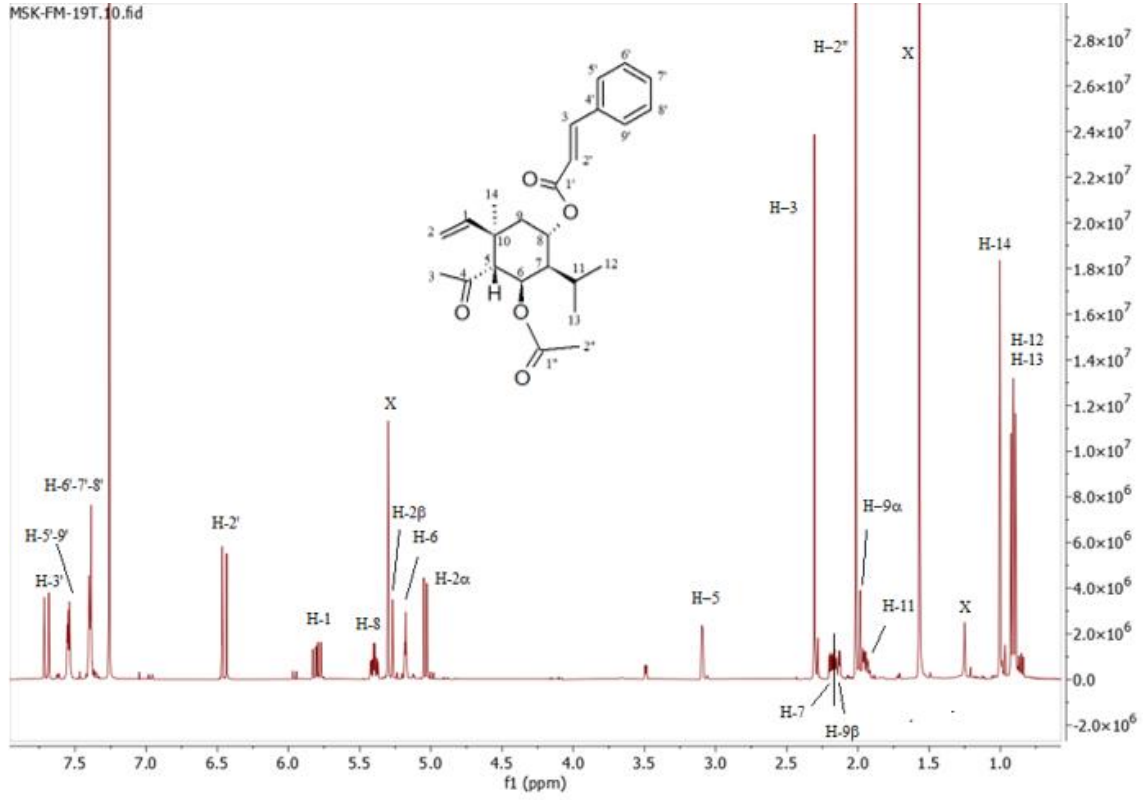
Şekil 4-70: FM-19'un IR spektrumu

Moleküle ait alınan tüm 1D, HMBC ve NOESY NMR spektrumlarının değerlendirilmesi Tablo 4-8'de verilmiştir. Yapılan HSQC analizinde molekülde yer alan karbon-proton eşleştirilmeleri analiz edilmiş ve Şekil 4-75'de gösterilmiştir. Yapılan eşleştirmeler ile Şekil 4-74'de bulunan APT (^{13}C) spektrumunda bulunan sinyallerin hangi karbonlara ait oldukları da analiz edilmiştir.

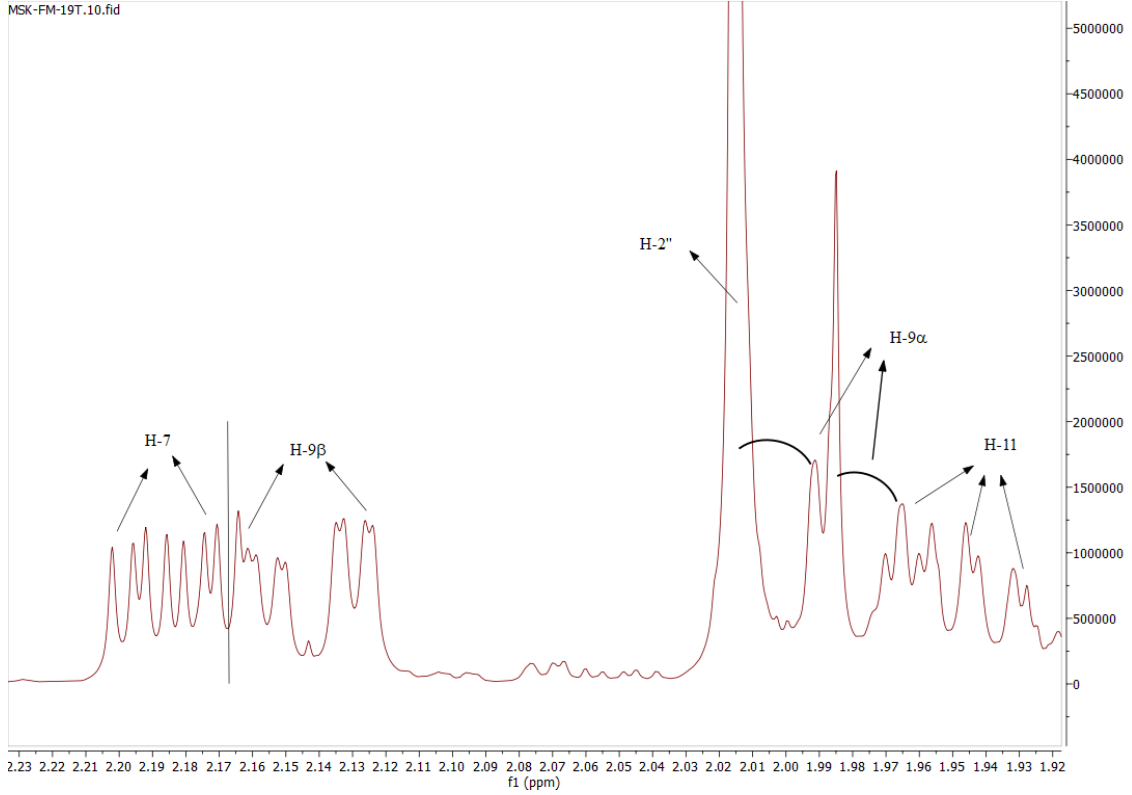
Tablo 4-8: FM-19'un NMR spektral değerleri (500 MHz, CDCl₃)

Pozisyon	δ_H ppm (<i>J</i> değeri, Hz)	δ_C (ppm)	HMBC	NOESY
1	5.80 <i>dd</i> (<i>J</i> 17.6; 10.8) 1H	146.32	C-5, C-9, C-10	H-5, H-2 α , H-2 β
2 α	5.04 <i>d</i> (<i>J</i> 10.9) 1H	111.11	C-10	H-1
2 β	5.29 <i>d</i> (<i>J</i> 17.6) 1H	111.11	C-1, C-10	H-1, H-9 β
3	2.31 <i>s</i> , 3H	33.65	C-4, C-5	H-5
4	-	208.68	-	-
5	3.09 <i>d</i> (<i>J</i> 2.0) 1H	58.57	C-1, C-4, C-6, C-7, C-9, C-10	H-1, H-3, H-6, H-14
6	5.18 <i>t</i> (<i>J</i> 3.0) 1H	71.44	C-8, C-10	H-5, H-7, H-13
7	2.19 <i>ddd</i> (<i>J</i> 3.4; 5.1; 10.6) 1H	43.30	C-5, C-9, C-11	H-6, H-11, H-12, H-13
8	5.40 <i>td</i> (<i>J</i> 10.4; 4.4) 1H	69.52	C-6, C-9	H-9 β , H-12
9 α	1.98 <i>bdd</i> (<i>J</i> 10.3; 13.3) 1H*	36.87	C-1, C-7, C-8	-
9 β	2.14 <i>ddd</i> (<i>J</i> 1.2; 4.5; 13.3) 1H	36.87	C-5, C-8	H-2 β , H-14, H-8
10	-	39.15	C-5, C-6	-
11	1.94 <i>m</i> , 1H*	26.70	C-7, C-12, C-13	H-7
12	0.92 <i>d</i> (<i>J</i> 7.0) 3H	20.19	C-7, C-11, C-13	H-7, H-8
13	0.90 <i>d</i> (<i>J</i> 7.0) 3H		C-7, C-11, C-12	H-6, H-7
14	1.00 <i>s</i> , 3H	26.95	C-1, C-5, C-9, C-10	H-9 β
1'	-	134.22	C-2'	-
2'	6.45 <i>d</i> (<i>J</i> 16.0) 1H	118.10	C-1', C-4'	H-3', H-(5'-9')
3'	7.70 <i>d</i> (<i>J</i> 16.0) 1H	144.72	C-2', C-4', C-(5'-9')	H-2', H-(5'-9')
4'	-	166.34	C-2', C-3'	-
5'-9'	7.55 <i>m</i> , 2H	128.09	C-3', C-(6'-8')	H-2', H-3', H-(6'-7'-8')
6'-8'	7.40 <i>m</i> , 2H**	128.75	C-(5'-9')	H-(5'-9')
7'	7.40 <i>m</i> , 1H**	130.22	C-(5'-9')	, H-(5'-9')
1''	-	170.26	C-2''	-
2''	2.02 <i>s</i> , 1H	21.28	C-1''	-

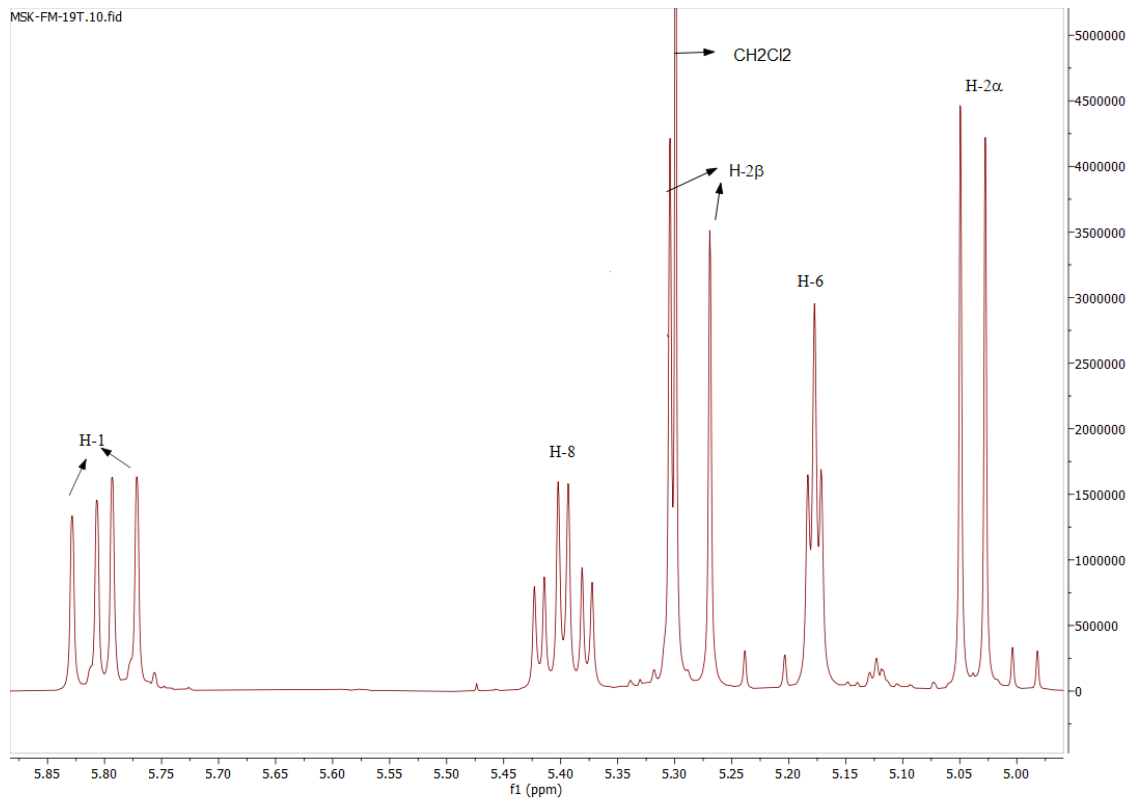
*,** Örtüşen sinyaller



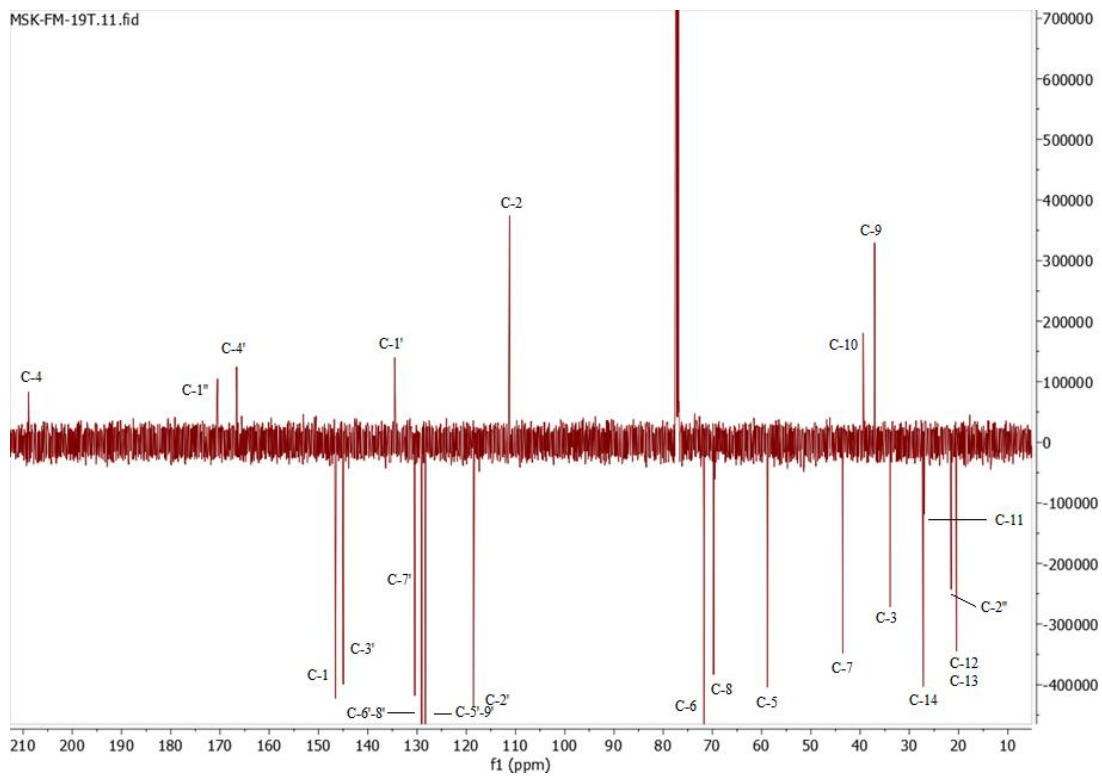
Şekil 4-71: FM-19'un ^1H NMR spektrumu



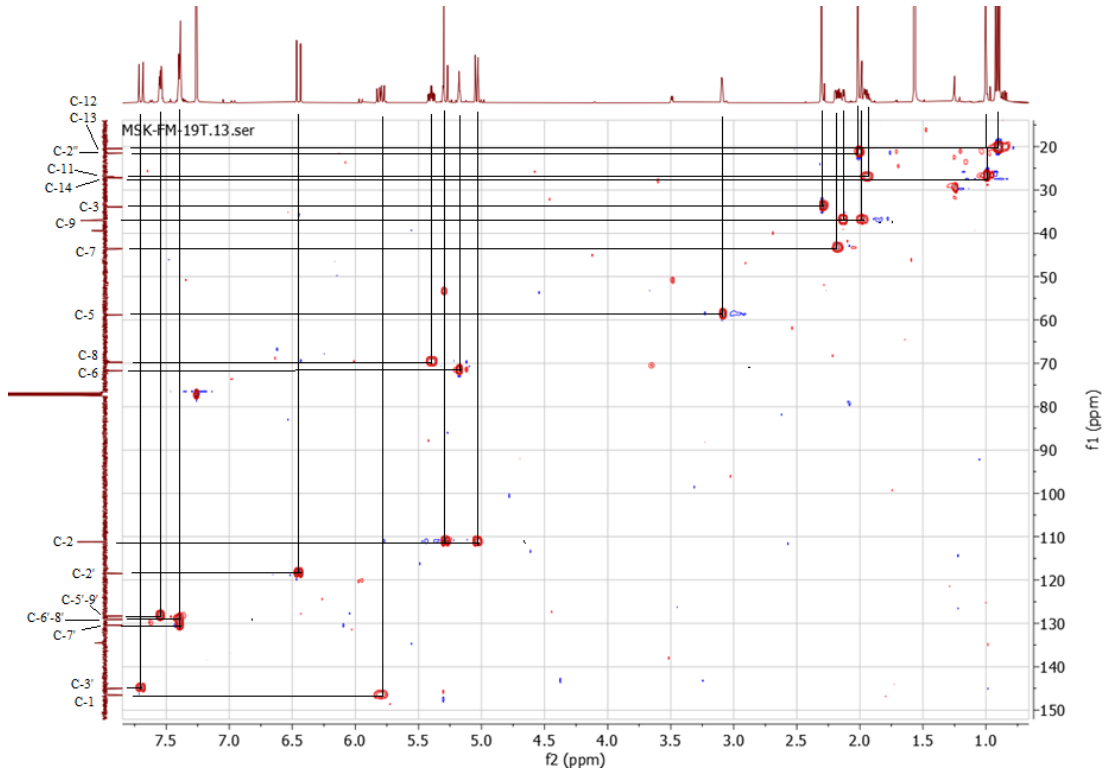
Şekil 4-72: FM-19'un ^1H NMR spektrumunda üst alanın genişletilmiş hali



Şekil 4-73: FM-19'un ^1H NMR spektrumunda orta alanın genişletilmiş hali

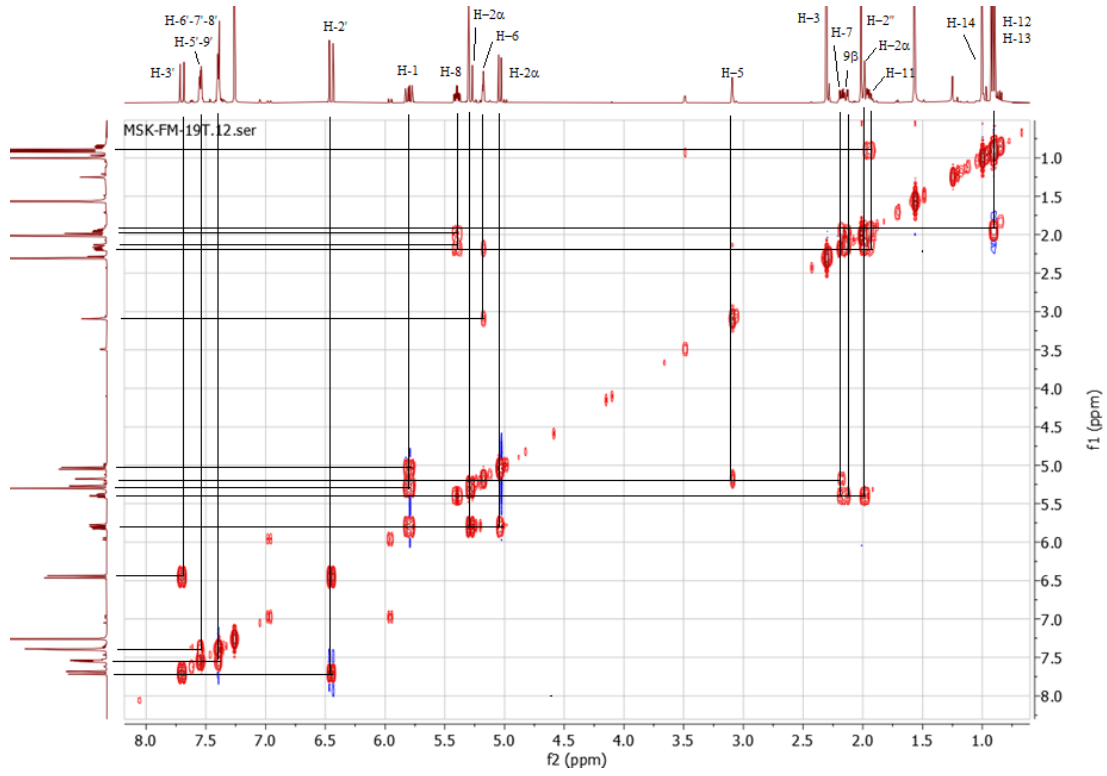


Şekil 4-74: FM-19'un ^{13}C NMR spektrumu



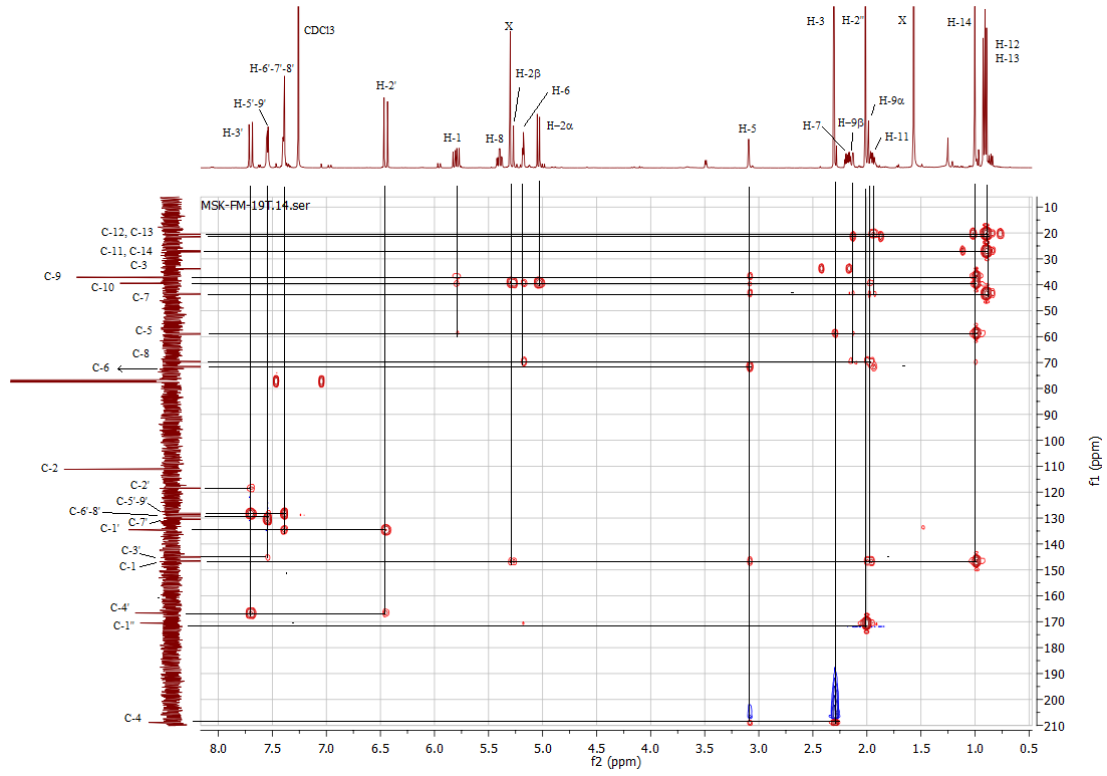
Şekil 4-75: FM-19'un HSQC spektrumu

Şekil 4-76'de verilen COSY spektrumunda δ_H 5.80 ppm'deki (1H, *dd*, $J=17.6$; 10.8 Hz) H-1 protonunun δ_H 5.04 ppm'deki (1H, *d*, $J=10.9$ Hz) H-2 α protonu ve δ_H 5.29 ppm'deki (1H, *d*, $J=17.6$ Hz) H-2 β protonu ile etkileştiği görülmektedir. δ_H 5.18 ppm'deki (1H, *t*, $J=3.0$ Hz) H-6 protonunun δ_H 3.09 ppm'deki (1H, *d*, $J=2.0$ Hz) H-5 protonu ve δ_H 2.19 ppm'deki (1H, $J=3.4$; 5.1; 10.6) H-7 protonu ile etkileştiği görülmektedir. δ_H 5.40 ppm'deki (1H, *td*, $J=10.4$; 4.4 Hz) H-8 protonunun δ_H 2.19 ppm'deki (1H, $J=3.4$; 5.1; 10.6) H-7 protonu, δ_H 1.98 ppm'deki (1H, *bdd*, $J=10.3$; 13.3 Hz) H-9 α protonu ve δ_H 2.14 ppm'deki (1H, *ddd*, $J=1.2$; 4.5; 13.3 Hz) H-9 β protonu ile etkileştiği görülmektedir. δ_H 1.94 ppm'deki (1H, *m*) H-11 protonunun δ_H 2.19 ppm'deki (1H, $J=3.4$; 5.1; 10.6) H-7 protonu, δ_H 0.92 ppm'deki (3H, *d*, $J=7.0$ Hz) H-12 ve H-13 protonları ile etkileştiği görülmektedir. δ_H 6.45 ppm'deki (1H, *d*, $J=16.0$ Hz) H-2' protonunun δ_H 7.70 ppm'deki (1H, *d*, $J=16.0$ Hz) H-3' protonu ile etkileştiği görülmektedir. δ_H 7.55 ppm'deki (2H, *m*) H-5'-9' protonlarının δ_H 7.40 ppm'deki (3H, *m*) H-6'-7'-8' protonları ile etkileştiği görülmektedir.

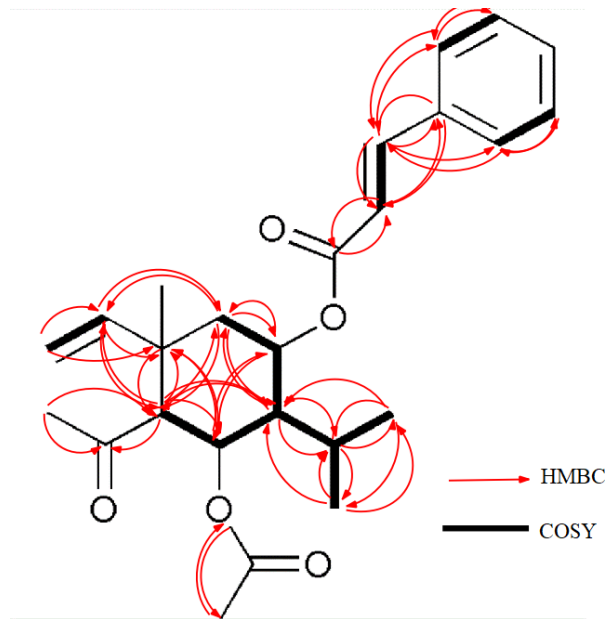


Şekil 4-76: FM-19'un COSY spektrumu

HMBC spektrumunda FM-19 molekülünde bulunan protonların kendilerine 1, 2, 3 konum uzaklıktaki karbonlar ile olan etkileşimleri görülmektedir. Bu etkileşimler Şekil 4-77'de spektrum üzerinde belirlenmiş ve Tablo 4-8'de listelenmiştir.

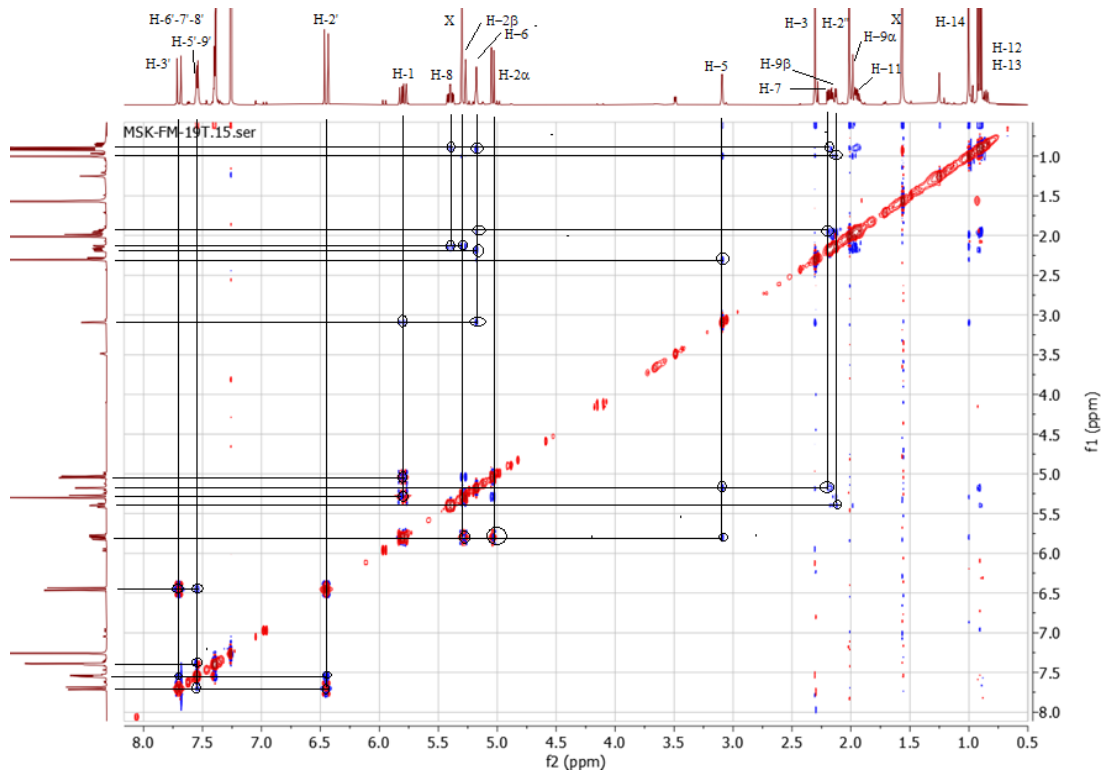


Şekil 4-77: FM-19'un HMBC spektrumu

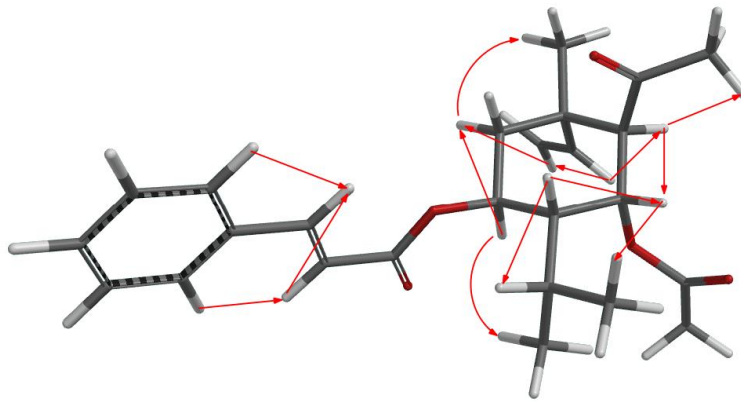


Şekil 4-78: FM-19'un COSY ve HMBC etkileşimleri

Şekil 4-79'da verilen NOESY spektrumunda FM-19 molekülünde farklı karbonlara bağlı protonların uzaysal konumlanmalarından dolayı birbirleri ile olan etkileşimleri görülmektedir. Bu etkileşimler spektrum üzerinde belirtilmiş ve Tablo 4-8'de listelenmiştir.

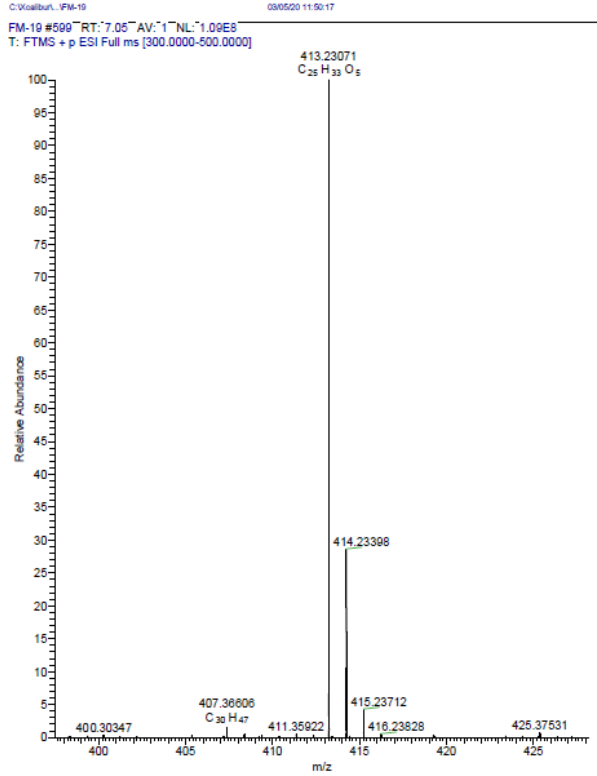


Şekil 4-79: FM-19'un NOESY spektrumu



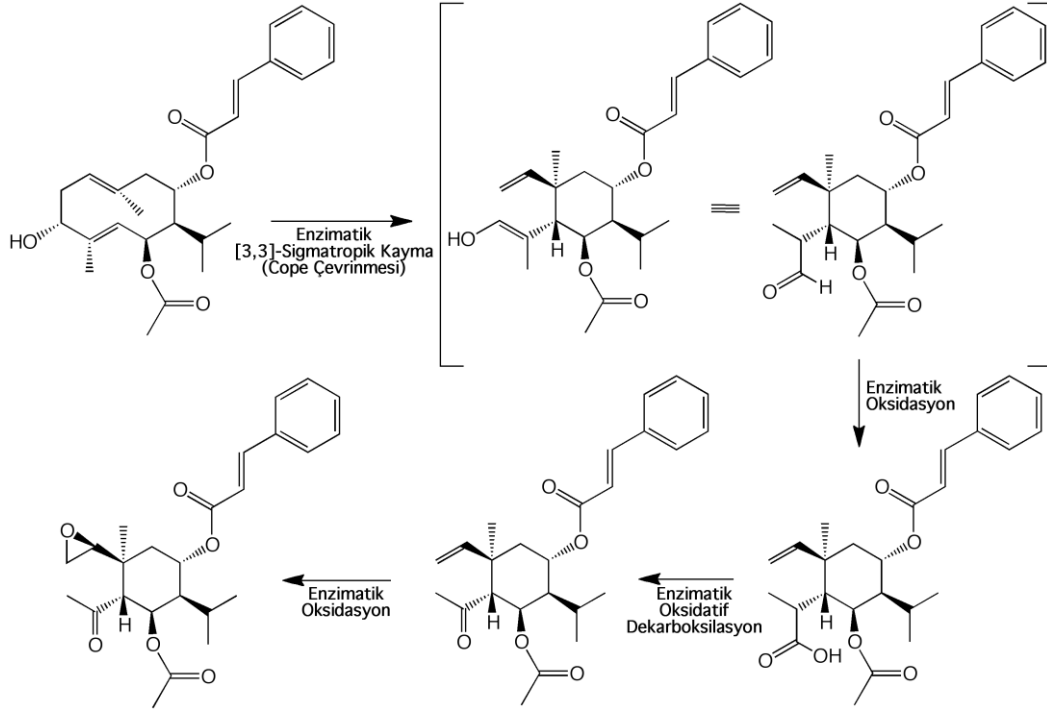
Şekil 4-80: FM-19'un NOESY etkileşimleri

Molekülün spektroskopik verileri kapalı formülün $C_{25}H_{32}O_5$ olması gerektiğini belirtmektedir. ESI yöntemi ile pozitif modda yapılan HRMS tam kütle analizinde proton katımı ile oluşan molekülün $[M+H]^+$ iyonunun kütlesi Şekil 4-81'de gösterildiği gibi m/z 413,2307 dalton olarak saptanmıştır. Bu değer $C_{25}H_{33}O_5$ kapalı formülü için teorik olarak hesaplanan m/z 413,2323 değerinden sadece 3,73 ppm farklı olması molekülün elemental kompozisyonunu doğrulamaktadır.



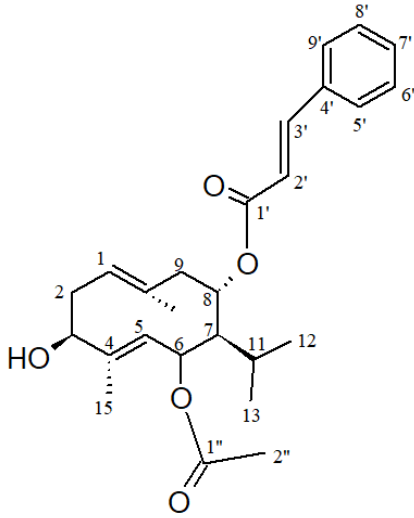
Şekil 4-81: FM-19'un HRMS spektrumu

Yapıları ortaya konan nor-keto eleman türevi FM-19 ve FM-8 moleküllerinin biyosentezlerinin literatüre bakıldığında Şekil-82'deki gibi olabileceği hipotezi ortaya konulmuştur (Degenhardt ve ark. 2009). Yalnızca FM-8 değil FM-8'in enzimatik oksidasyonu ile FM-19'un meydana gelmesinden dolayı bu tip moleküllerin artefakt olmadıkları, bitkide sekonder molekül olarak sentezlendikleri düşünülmüş, ileri çalışmaların yapılması gerekliliği ortaya konmuştur.



Şekil 4-82: FM-8 ve FM-19'un olası biyosentetik yolağı

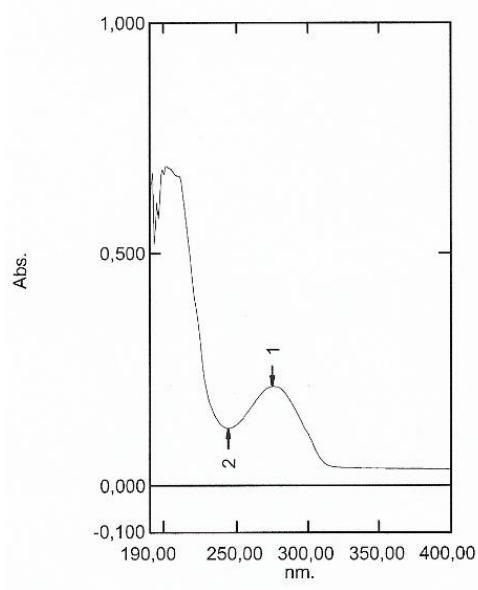
4.2.1.12. FM-20 (6-asetil-8-*t*-sinnamoil-3-*epi*-antakyatriol)



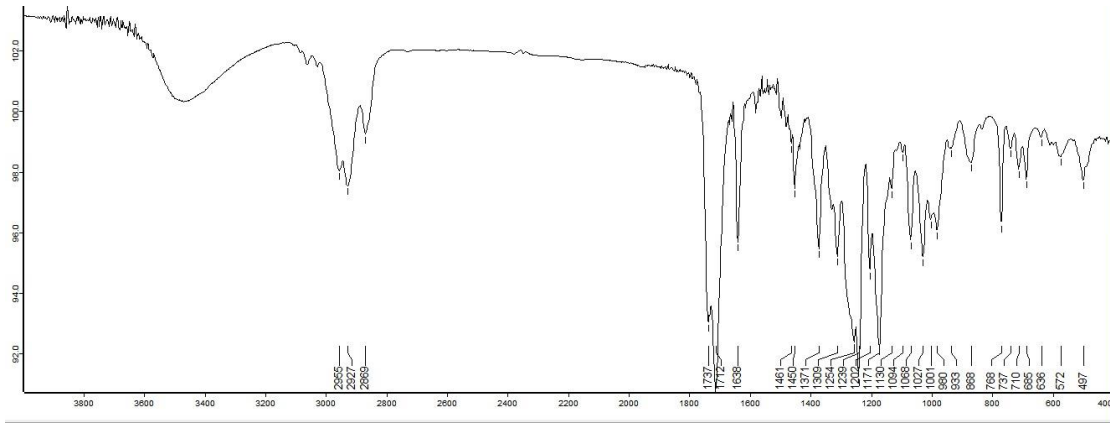
Şekil 4-83: FM-20 Kimyasal formülü

Molekül hakkında elde edilen veriler değerlendirildiğinde bileşiğin 6-asetil-8-*t*-sinnamoil-3-*epi*-antakyatriol olduğu belirlenmiştir. Yapılan literatür taramalarında aynı kapalı formüle sahip fakat 3 konumundaki hidroksil grubunun alfa konumlanmasında olan hali bulunduğu belirlenmiştir (Miski ve ark. 1990). İzole ettiğimiz bu molekülün ise ilk defa elde edildiği tespit edilmiş ve yapı analizi ortaya konmuştur.

6-asetil-8-*t*-sinnamoil-3-*epi*-antakyatriol (FM-20); renksiz yağsı (3,5 mg); $[\alpha]_D^{20}$: -80,83 (C:0,193 g/100 mL, CH₂Cl₂); UV λ_{max} (log ϵ) (MeOH) nm: 276 (2,26) ve 202 (2,12) nm (Şekil 4-84); IR ν_{max} (NaCl) cm⁻¹: 3500 (OH), 2927, 2869 (terpen halkası protonları), 1737, 1712 (C=O), 1371, 1309 (ester C-O) (Şekil 4-85).



Şekil 4-84: FM-20'nin UV spektrumu



Şekil 4-85: FM-20'nin IR spektrumu

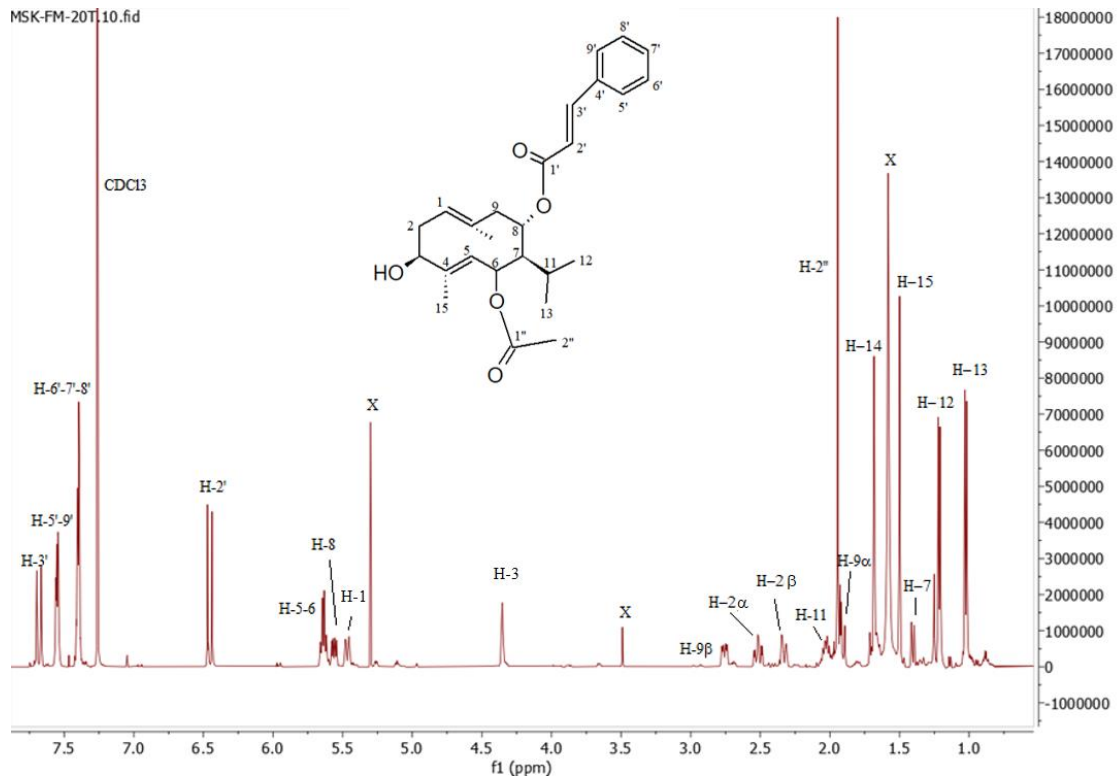
Moleküle ait alınan ^1H , ^{13}C , HMBC ve NOESY NMR spektrumlarının değerlendirilmesi Tablo 4-9'da verilmiştir. Yapılan HSQC analizinde molekülde yer alan karbon-proton eşleştirilmeleri analiz edilmiş ve Şekil 4-88'de gösterilmiştir. Yapılan eşleştirmeler ile Şekil 4-87'da bulunan APT (^{13}C) spektrumunda bulunan sinyallerin hangi karbonlara ait oldukları da analiz edilmiştir.

Tablo 4-9: FM-20'nin NMR spektral değerleri (500 MHz, CDCl₃)

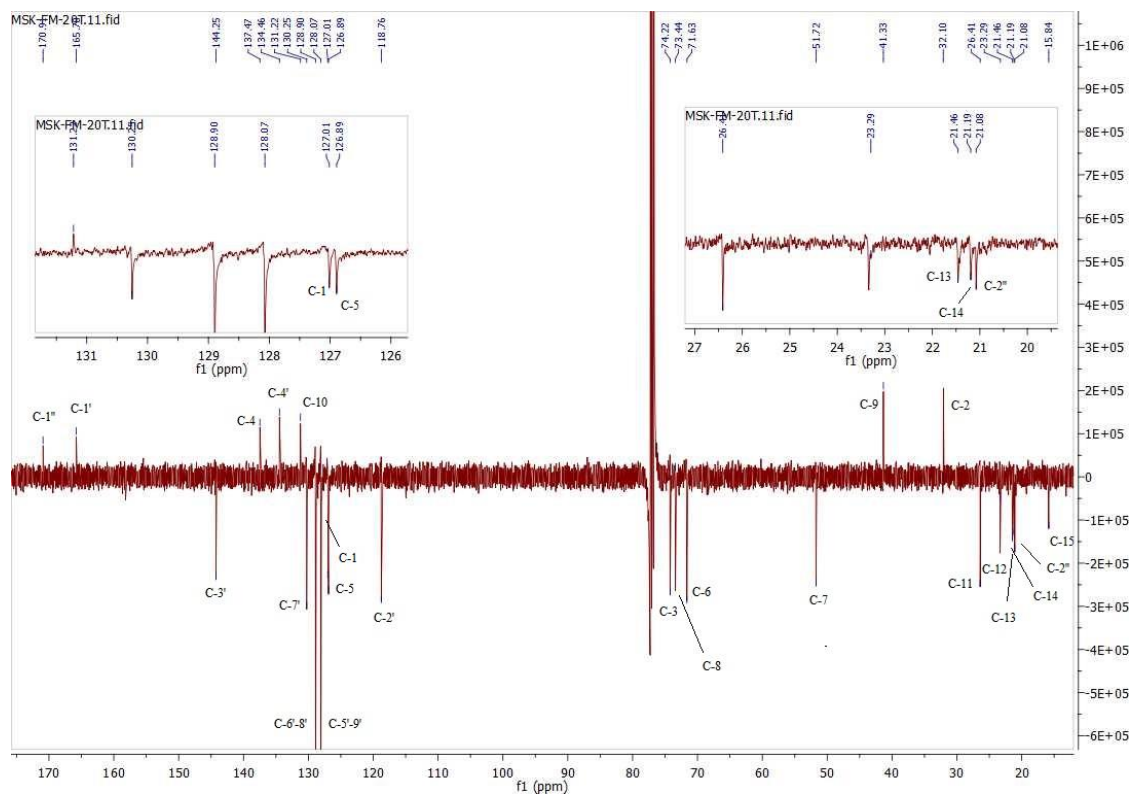
Pozisyon	δ_H ppm (<i>J</i> değeri, Hz)	δ_C (ppm)	HMBC	NOESY
1	5.47 <i>bd</i> (<i>J</i> 12.0) 1H	127.01	C-14	H-2 β
2 α	2.52 <i>dt</i> (<i>J</i> 3.3; 13.3) 1H	32.10	-	H-3 α , H-14
2 β	2.33 <i>bd</i> (<i>J</i> 14.1) 1H		-	H-1, H-3 α
3	4.34 <i>bs</i> , 1H	74.22	C-1	H-2 α , H-2 β , H-15
4	-	137.47	-	-
5	5.62 <i>bd</i> (<i>J</i> 7.2) 1H	126.89	C-3, C-15	-
6	5.65 <i>bd</i> (<i>J</i> 7.2) 1H	71.63	C-8	H-7, H-13, H-15
7	1.40 <i>d</i> (<i>J</i> 9.8) 1H	51.72	C-8, C-9, C-11	H-6, H-12, H-13
8	5.56 <i>dd</i> (<i>J</i> 12.0; 5.8) 1H	73.44	C-6, C-1'	H-9 β
9 α	1.92 <i>dd</i> (<i>J</i> 12.5; 17.0) 1 H*	41.33	C-8, C-10, C-14	-
9 β	2.76 <i>dd</i> (<i>J</i> 13.0; 5.6) 1H		C-7, C-8, C-10, C-14	H-8
10	-	131.22	-	-
11	2.02 <i>m</i> , 1H	26.41	C-13	-
12	1.21 <i>d</i> (<i>J</i> 6.5) 3H	23.29	C-7, C-11, C-13	H-7, H-11
13	1.02 <i>d</i> (<i>J</i> 6.7) 3H	21.46	C-7, C-11, C-12	H-6, H-7, H-11
14	1.68 <i>s</i> , 3H	21.19	C-1, C-9, C-10	H-2 α
15	1.50 <i>s</i> , 3H	15.84	C-1, C-4, C-5, C-6	H-6, H-3
1'	-	156.78	-	-
2'	6.45 <i>d</i> (<i>J</i> 16.0) 1H	118.76	C-1', C-4'	H-(5'-9')
3'	7.68 <i>d</i> (<i>J</i> 16.0) 1H	144.25	C-1', C-2', C-(5'-9')	-
4'	-	134.46	-	-
5'-9'	7.55 <i>dd</i> (<i>J</i> 6.5; 3.1) 2H	128.07	C-3', C-7', C-(6'-8')	-
6'-8'	7.40 <i>m</i> , 2H**	128.90	C-4', C-(5'-9')	-
7'	7.40 <i>m</i> , 1H**	130.25	C-4', C-(5'-9')	-
1''	-	170.91	-	-
2''	1.94 <i>s</i> , 3H*	21.08	C-1''	-

*Kısmen örtüşen sinyaller

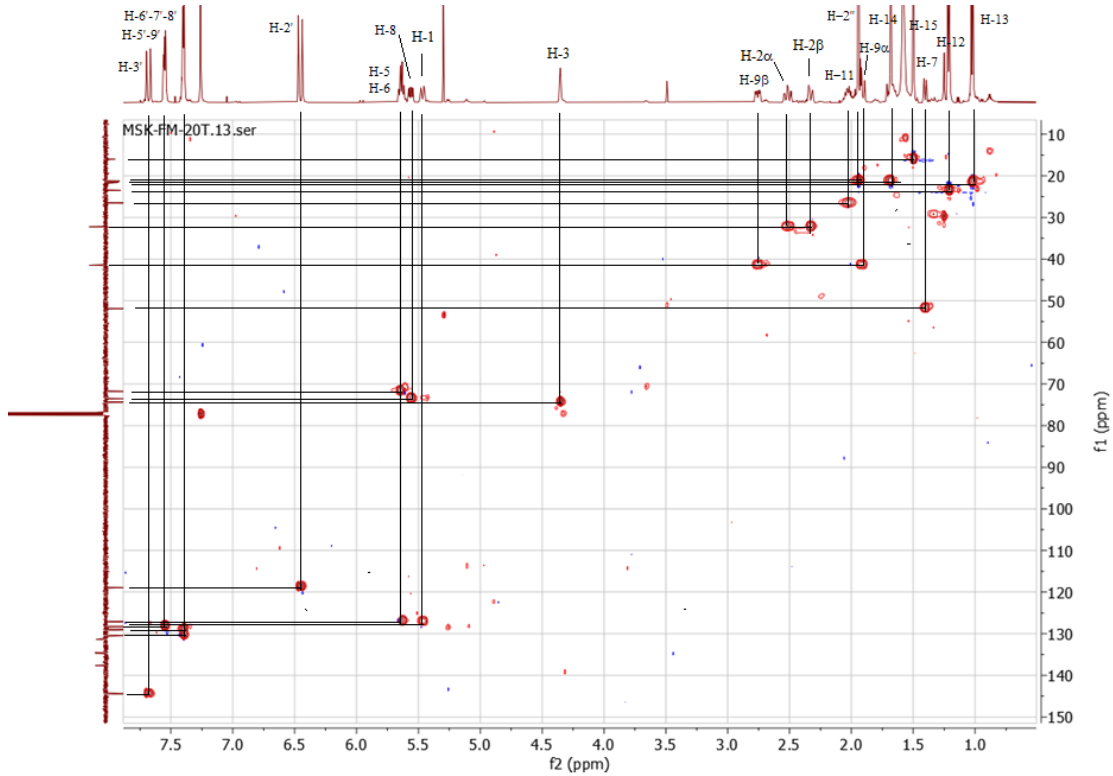
**Örtüşen sinyaller



Şekil 4-86: FM-20'nin ¹H NMR spektrumu



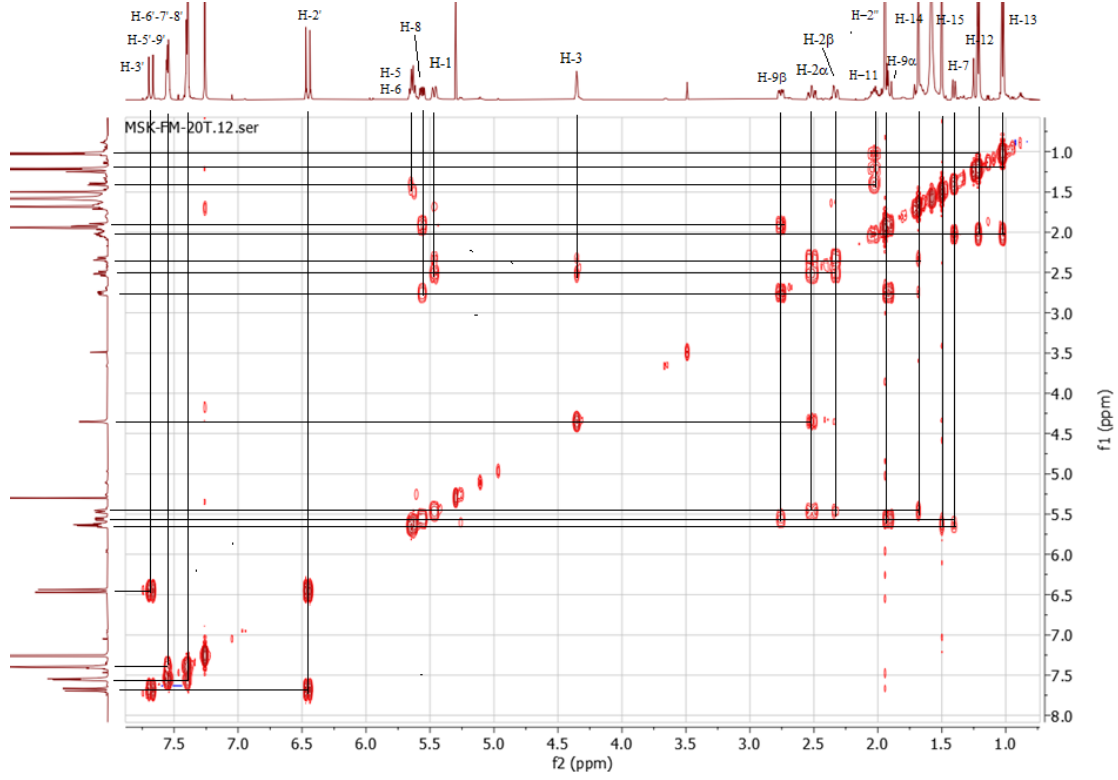
Şekil 4-87: FM-20'nin ¹³C NMR spektrumu



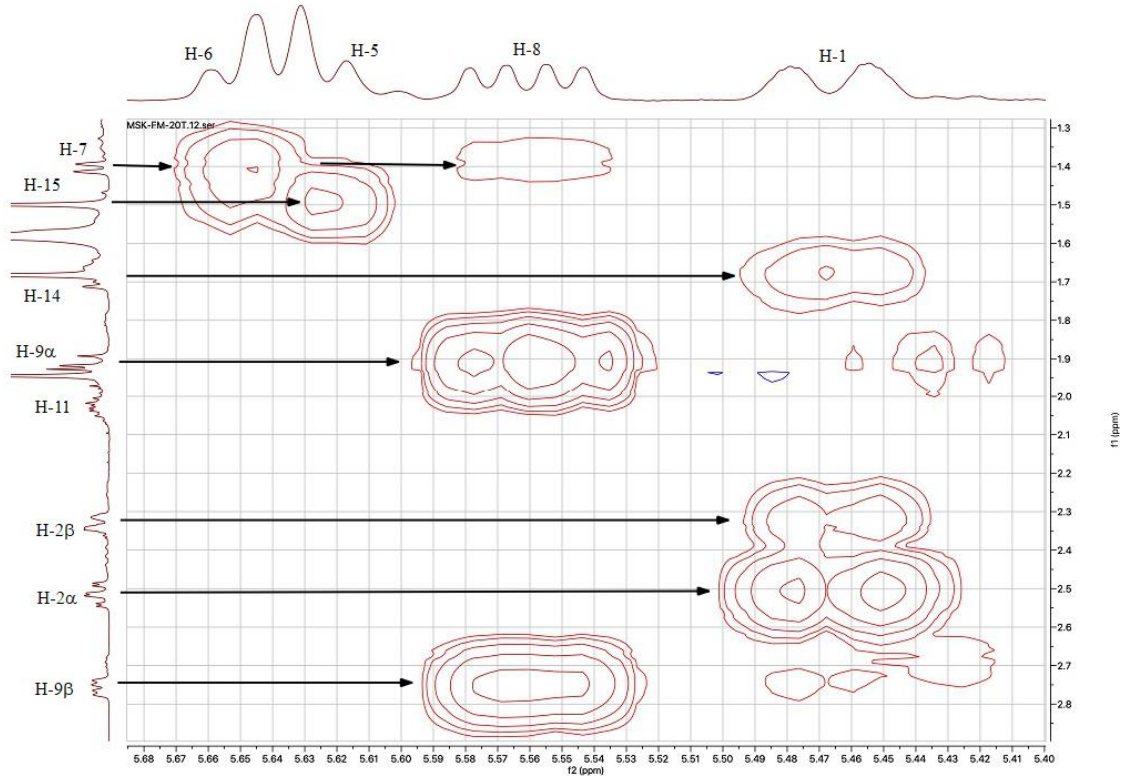
Şekil 4-88: FM-20'nin HSQC spektrumu

Şekil 4-89'da verilen COSY spektrumunda 2 konumunda bulunan δ_H 2.52 ppm'deki (1H, *dt*, $J=3.3$; 13.3 Hz) 2α ve δ_H 2.33 ppm'deki (1H, *bd*, $J=14.1$ Hz) 2β protonlarının δ_H 5.47 ppm'deki (1H, *bd*, $J=12.0$ Hz) H-1 protonu ve δ_H 4.34 ppm'deki (1H, *bs*) H-3 protonu ile etkileşimleri görülmektedir. δ_H 5.65 ppm'deki (1H, *bd*, $J=7.2$ Hz) H-6 protonunun δ_H 1.40 ppm'deki (1H, *d*, $J=9.8$ Hz) H-7 protonu ve δ_H 5.62 ppm'deki (1H, *bd*, $J=7.2$ Hz) H-5 protonu ile etkileşimi görülmektedir. δ_H 5.56 ppm'deki (1H, *dd*, $J=12.0$; 5.8 Hz) H-8 protonunun δ_H 1.40 ppm'deki (1H, *d*, $J=9.8$ Hz) H-7 protonu, δ_H 1.92 ppm'deki (1H, *dd*, $J=12.7$; 17.0 Hz) H-9 α ve δ_H 2.76 ppm'deki (1H, *dd*, $J=13.0$; 5.6 Hz) H-9 β protonları ile etkileşimleri görülmektedir. δ_H 2.02 ppm'deki (1H, *m*) H-11 protonunun δ_H 1.40 ppm'deki (1H, *d*, $J=9.8$ Hz) H-7 protonu, δ_H 1.21 ppm'deki (3H, *d*, $J=6.5$ Hz) H-12 protonları ve δ_H 1.02 ppm'deki (3H, *d*, $J=6.7$ Hz) H-13 protonları ile etkileşimleri görülmektedir. δ_H 1.68 ppm'deki (3H, *s*) H-14 protonlarının δ_H 5.47 ppm'deki (1H, *bd*, $J=12.0$ Hz) H-1 protonu, δ_H 2.52 ppm'deki (1H, *dt*, $J=3.3$; 13.3 Hz) 2α protonu ve δ_H 2.76 ppm'deki (1H, *dd*, $J=13.0$; 5.6 Hz) H-9 β protonu ile etkileşimi görülmektedir. δ_H 1.50 ppm'deki (3H, *s*) H-15 protonlarının δ_H 5.62 ppm'deki (1H, *bd*, $J=7.2$ Hz) H-5 protonu ile etkileşimi görülmektedir. δ_H 6.45 ppm'deki (1H, *d*, $J=16.0$ Hz) H-2' protonunun δ_H 7.68 ppm'deki (1H, *d*, $J=16.0$ Hz) H-

3' protonu ile etkileşimi görülmektedir. δ_H 7.55 ppm'deki (2H, *dd*, $J=6.5$; 3.1 Hz) H-5'-9' protonlarının δ_H 7.40 ppm'deki (3H, *m*) H-6'-7'-8' protonları ile etkileşimi görülmektedir.

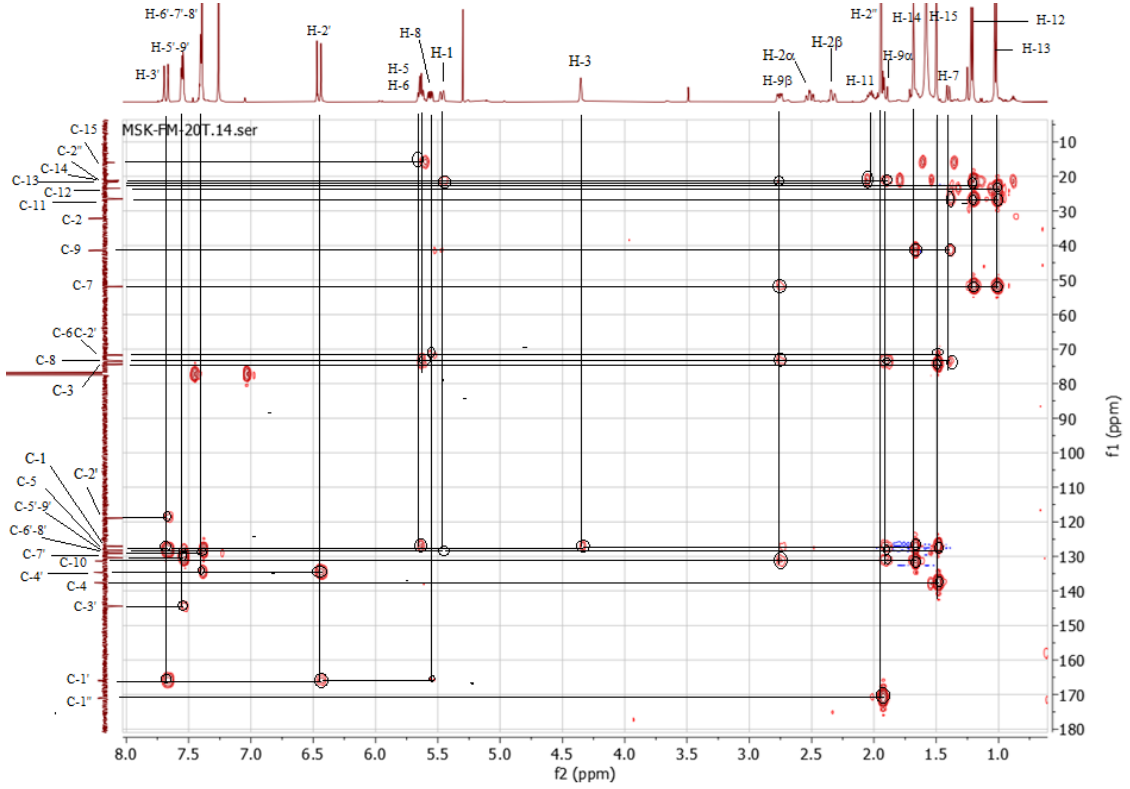


Şekil 4-89: FM-20'nin COSY spektrumu

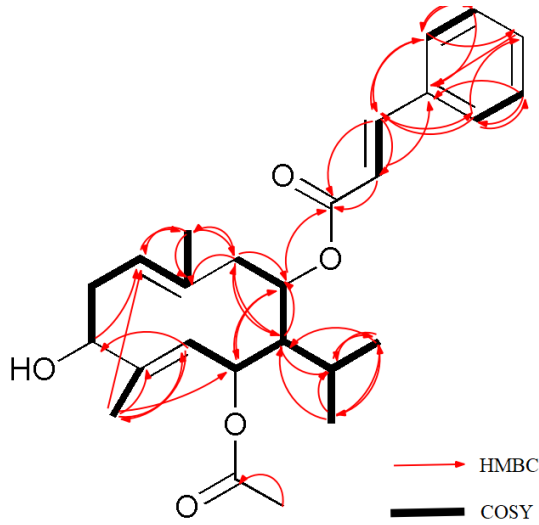


Şekil 4-90: FM-20'nin COSY spektrumunda orta alanın genişletilmiş hali

HMBC spektrumunda FM-20 molekülünde bulunan protonların kendilerine 1, 2, 3 konum uzaklıktaki karbonlar ile olan etkileşimleri görülmektedir. Bu etkileşimler Şekil 4-91'de spektrum üzerinde belirlenmiş ve Tablo 4-9'da listelenmiştir.

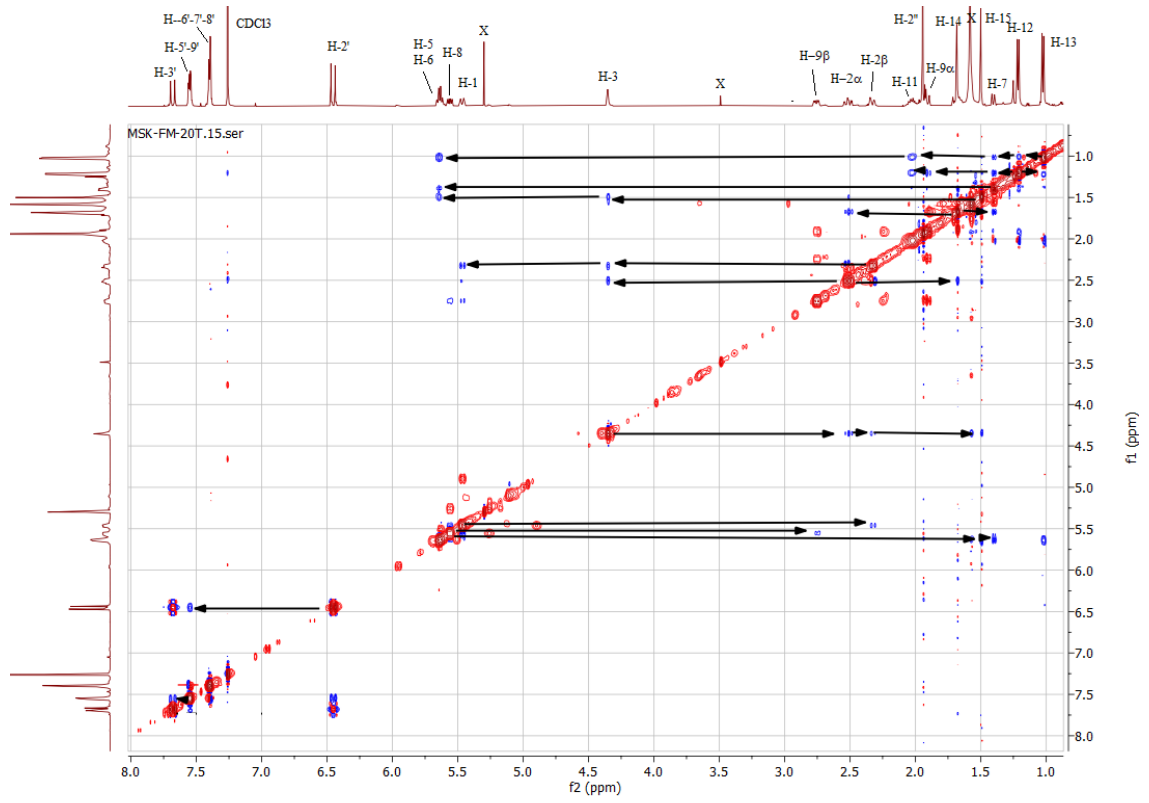


Şekil 4-91: FM-20'nin HMBC spektrumu

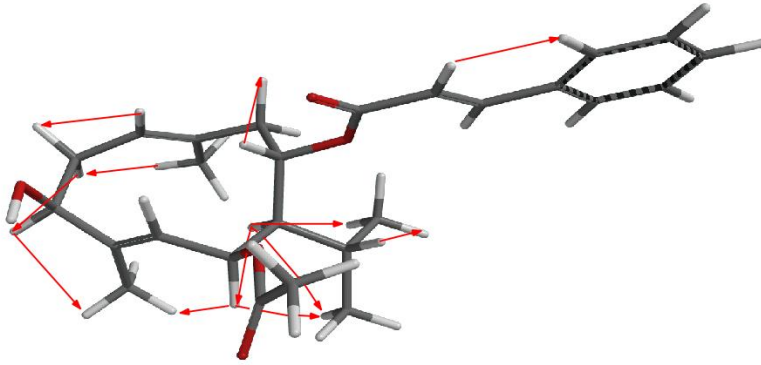


Şekil 4-92: FM-20'nin COSY ve HMBC etkileşimleri

Şekil 4-93'de verilen NOESY spektrumunda FM-20 molekülünde farklı karbonlara bağlı protonların uzaysal konumlanmalarından dolayı birbirleri ile olan etkileşimleri görülmektedir. Bu etkileşimler spektrum üzerinde belirtilmiş ve Tablo 4-9'da listelenmiştir.

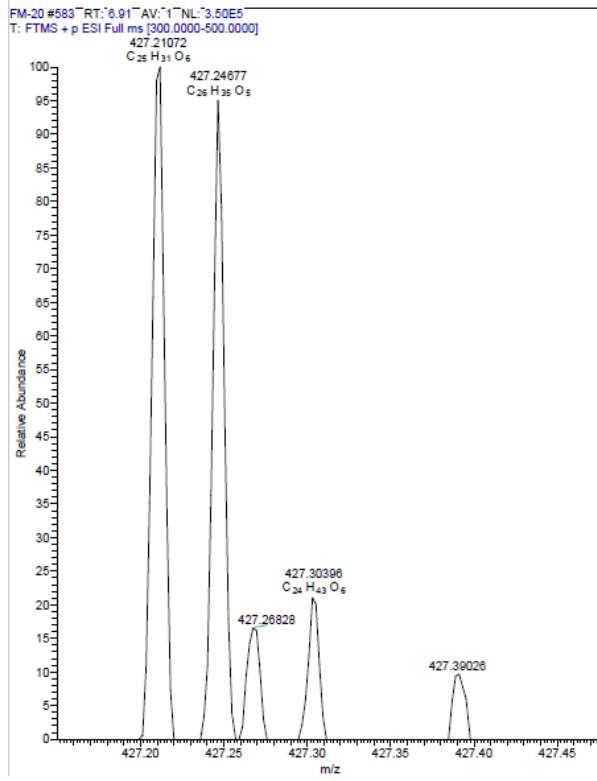


Şekil 4-93: FM-20'nin NOESY spektrumu



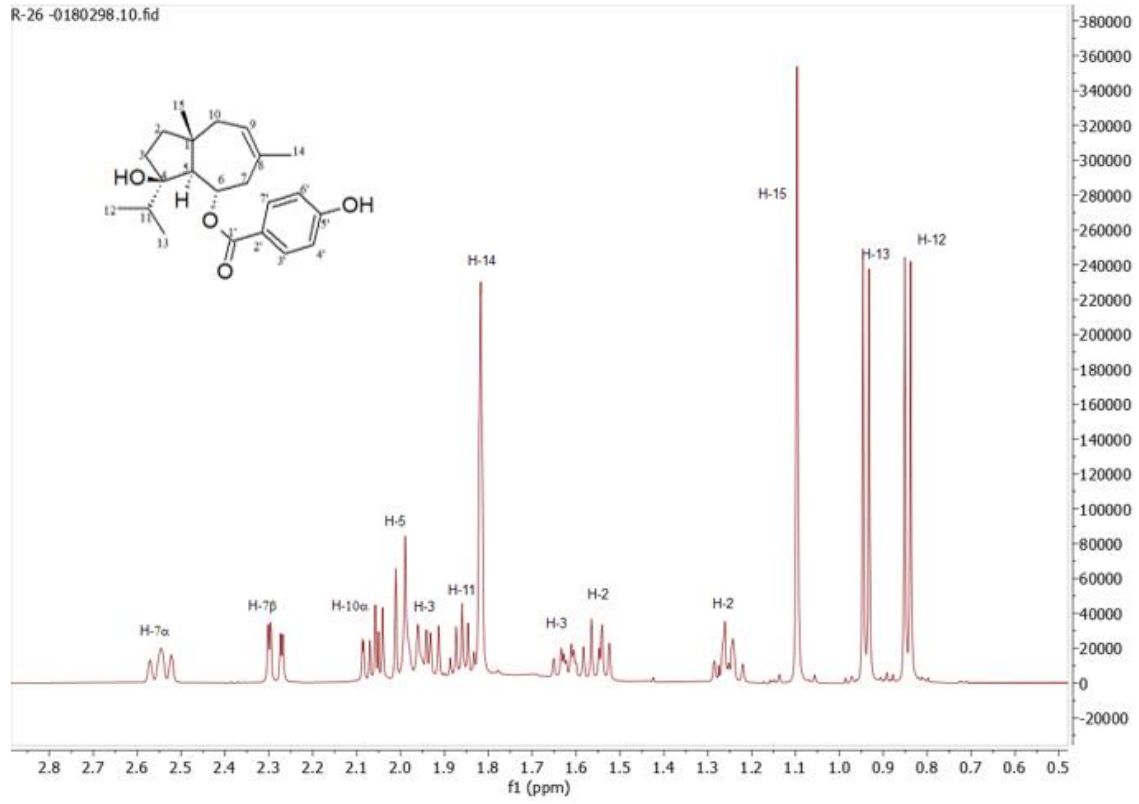
Şekil 4-94: FM-20'nin NOESY etkileşimleri

Molekülün spektroskopik verileri kapalı formülün $C_{26}H_{34}O_5$ olması gerektiğini belirtmektedir. ESI yöntemi ile pozitif modda yapılan HRMS tam kütle analizinde proton katımı ile oluşan molekülün $[M+H]^+$ iyonunun kütlesi Şekil 4-95'de gösterildiği gibi m/z 427,2468 dalton olarak saptanmıştır. Bu değer $C_{26}H_{35}O_5$ kapalı formülü için teorik olarak hesaplanan m/z 427,2479 değerinden sadece 2,65 ppm farklı olması molekülün elemental kompozisyonunu doğrulamaktadır.



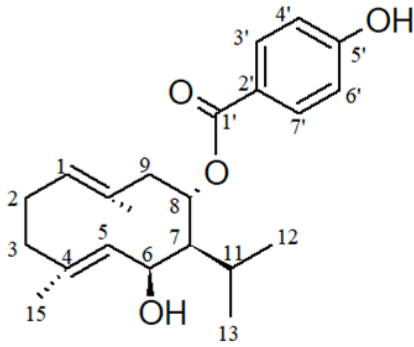
Şekil 4-95: FM-20'nin HRMS spektrumu

Şekil 4-97: R-2'nin ^1H NMR spektrumu



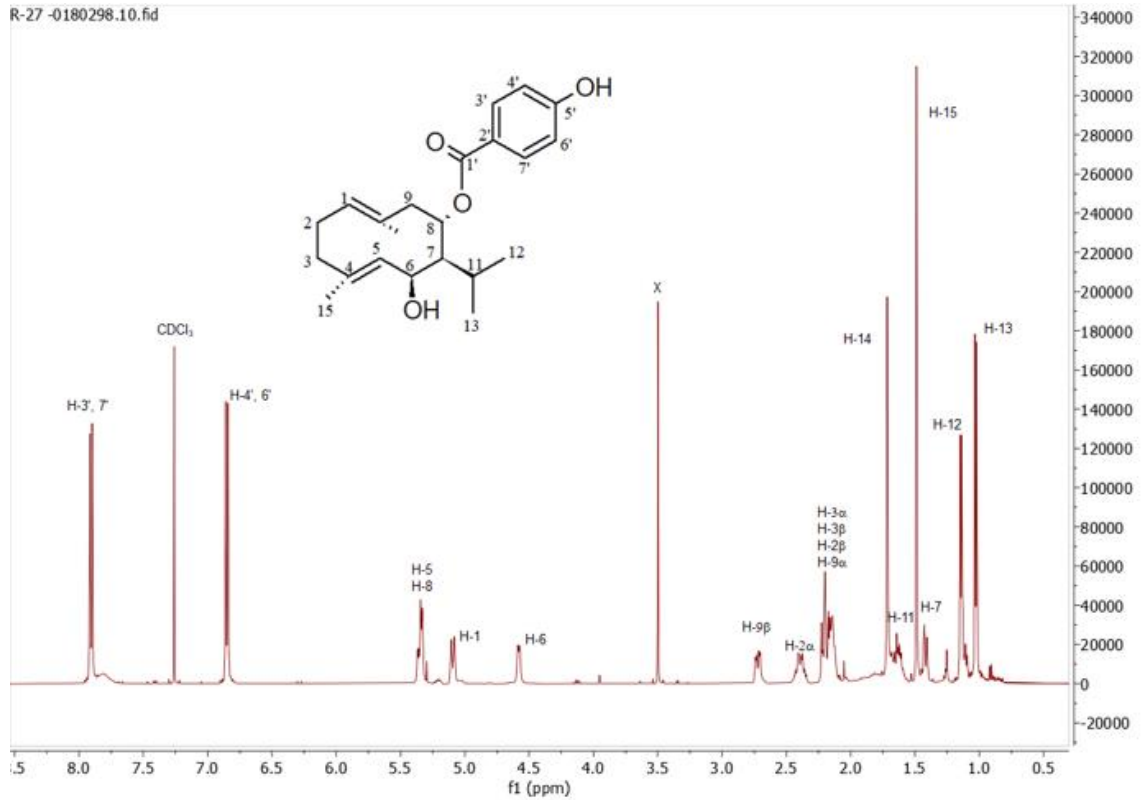
Şekil 4-98: R-2'nin ^1H NMR'ında üst alan görüntüsü

4.2.2.2. R-3 (8-*p*-hidroksi-benzoil tovarol)



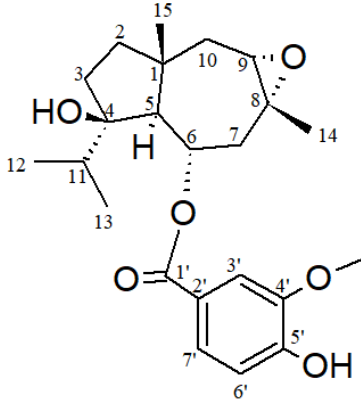
Şekil 4-99: R-3 kimyasal formülü

Elde edilen molekülün ^1H NMR verileri incelendiğinde bileşiğin daha önce yine *Ferula orientalis* bitkisinden izole edilen 8-*p*-hidroksi-benzoil tovarol olduğu belirlenmiştir (Miski ve ark. 1987b).



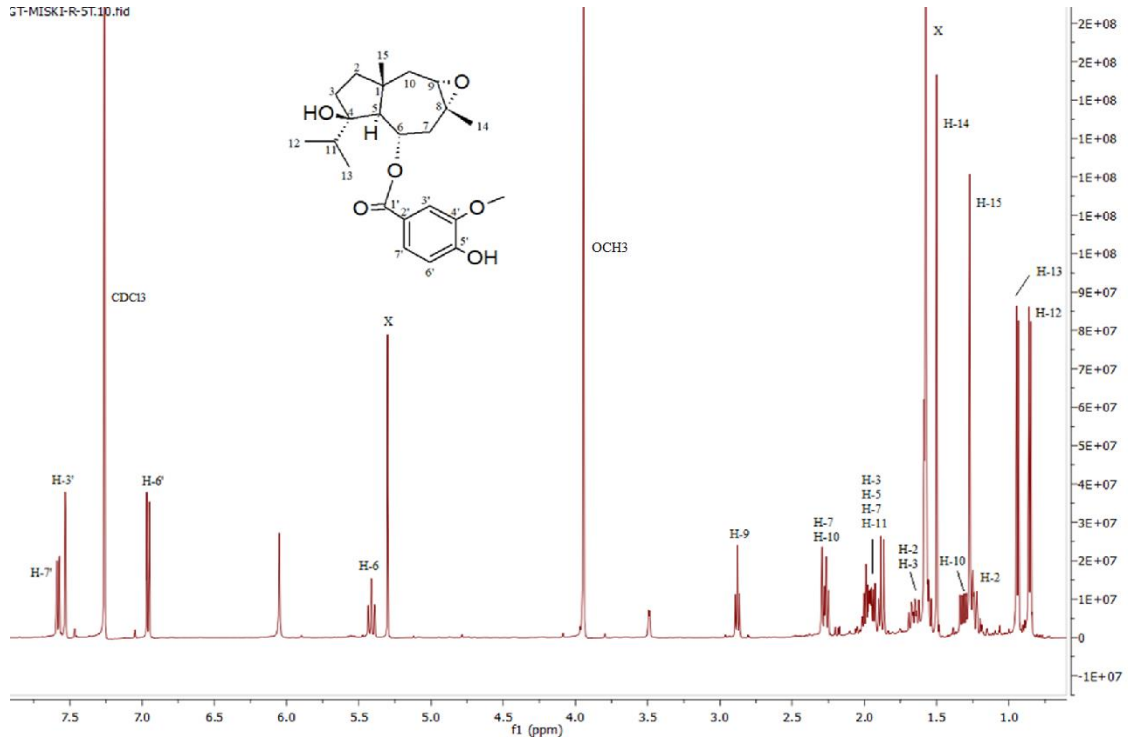
Şekil 4-100: R-3'ün ^1H NMR spektrumu

4.2.2.3. R-5 (Epoksiyaşkeanadiol vanillat)

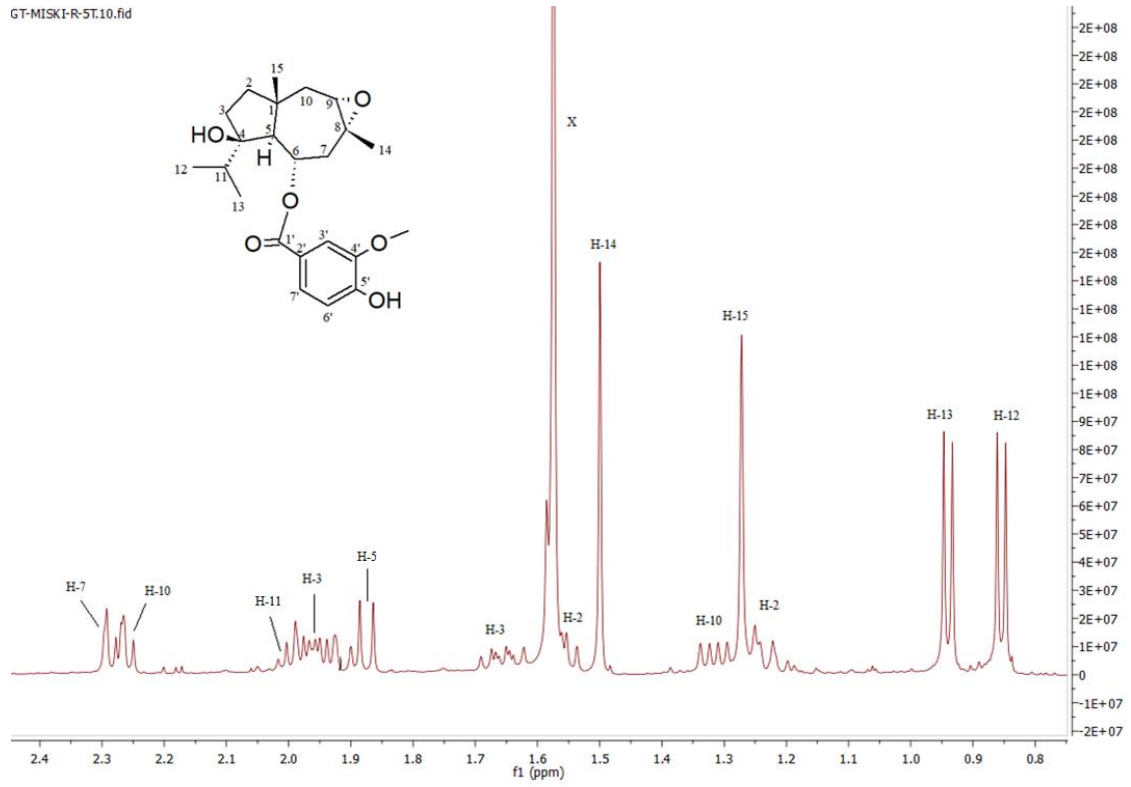


Şekil 4-101: R-5 kimyasal formülü

^1H NMR verileri incelendiğinde elde edilen molekülün epoksiyaşkeanadiol vanillat olduğu belirlenmiştir (Miski ve ark. 1987b).

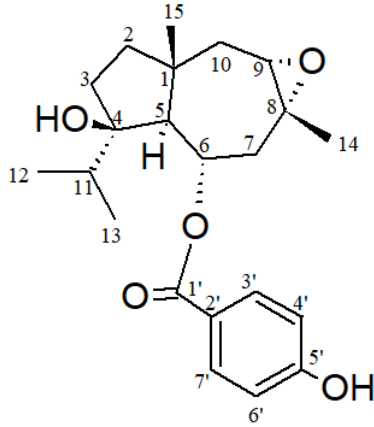


Şekil 4-102: R-5'in ^1H NMR spektrumu



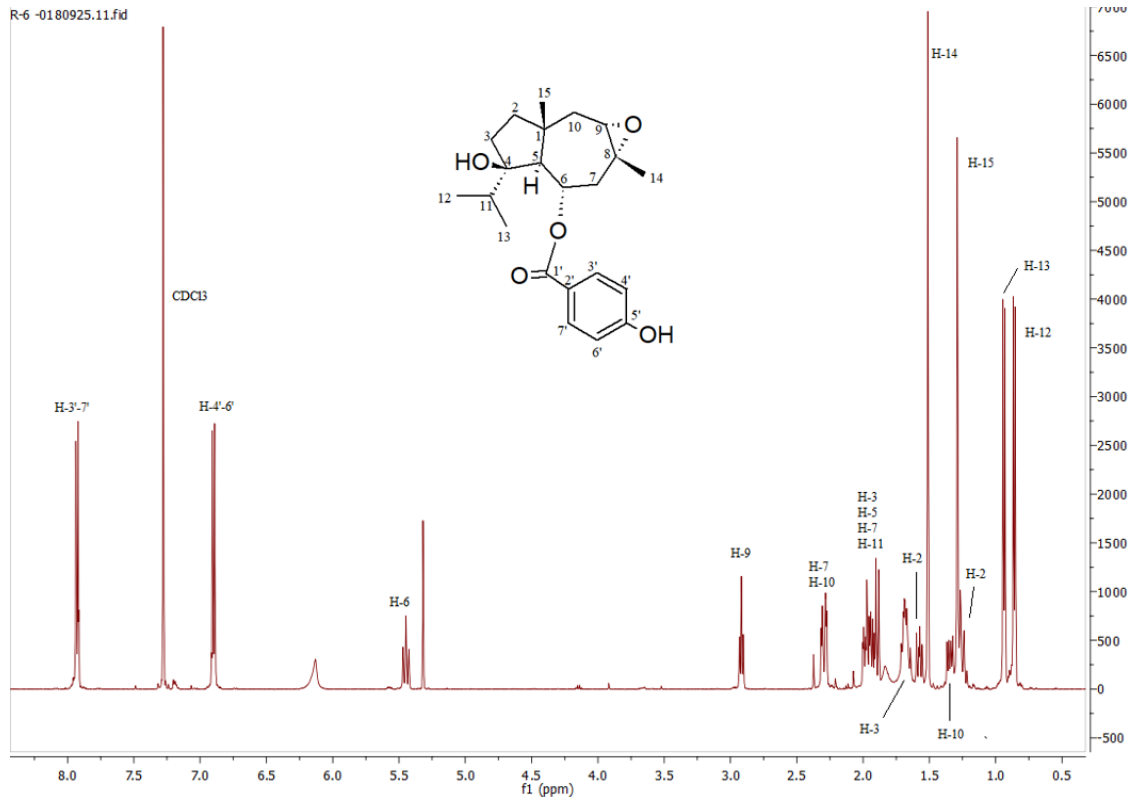
Şekil 4-103: R-5'in ^1H NMR üst alanının genişletilmiş hali

4.2.2.4. R-6 (Epoksiyaşkeanadiol *p*-hidroksi benzoat)

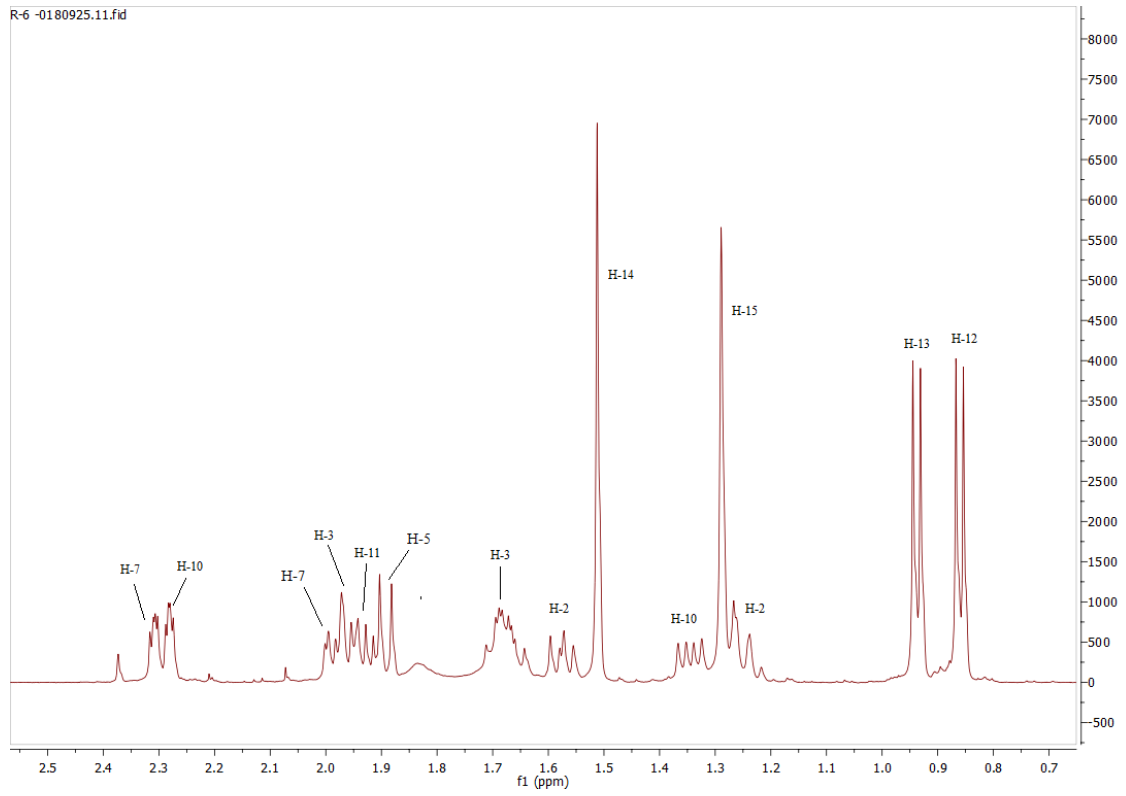


Şekil 4-104: R-6 kimyasal formülü

Molekülün ^1H NMR verileri incelendiğinde molekülün epoksiyaşkeanadiol *p*-hidroksi benzoat olduğu ortaya konmuştur (Miski ve ark. 1987b).

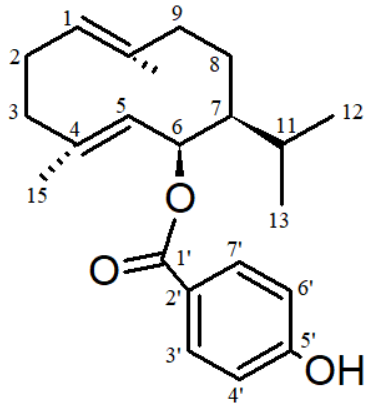


Şekil 4-105: R-6'nın ^1H NMR spektrumu



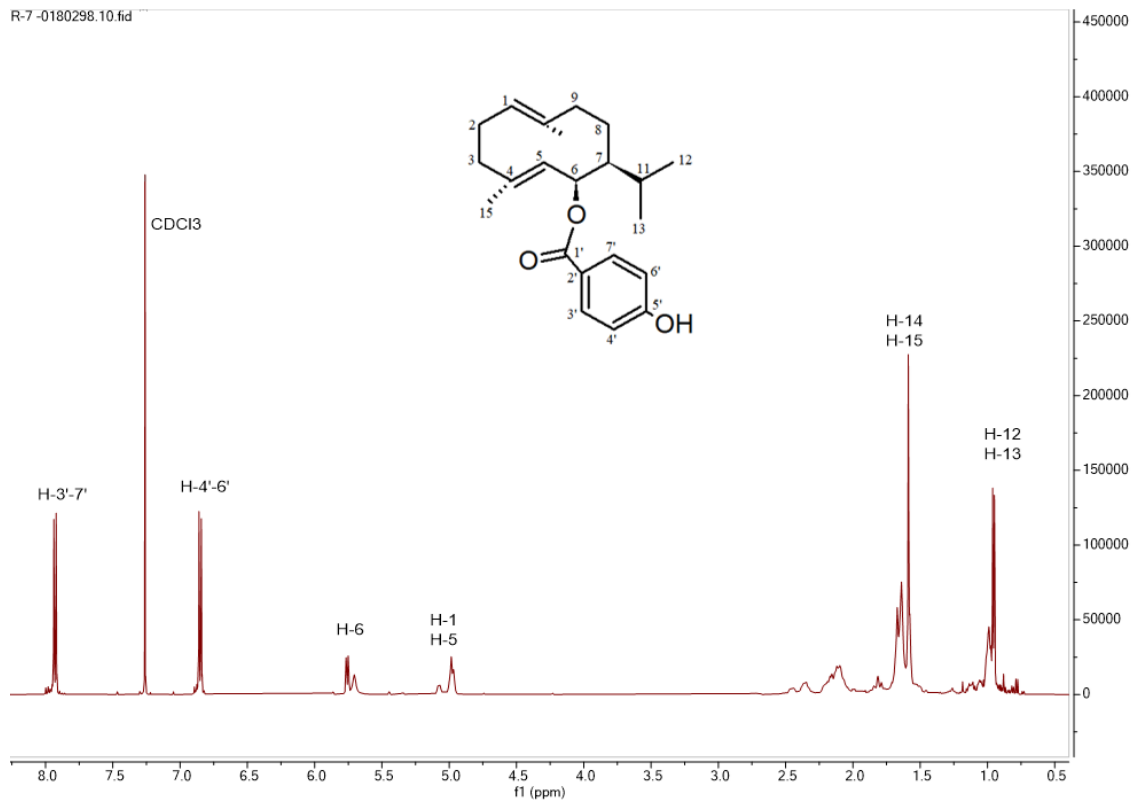
Şekil 4-106: R-6'nın ^1H NMR üst alanın genişletilmiş hali

4.2.2.5. R-7 (6- β -*p*-hidroksibenzoiloksi-germakra-1(10),4-dien)



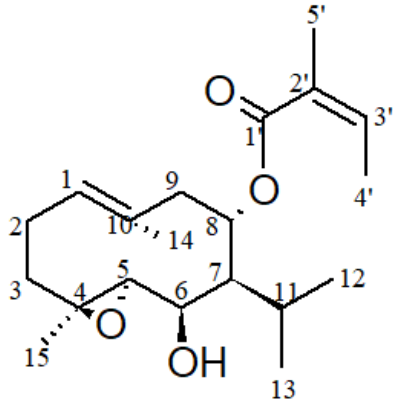
Şekil 4-107: R-7 kimyasal formülü

^1H NMR verileri incelendiğinde molekülün 6- β -*p*-hidroksibenzoiloksi-germakra-1(10),4-dien olduğu ortaya konmuştur (Miski ve ark. 1987b). Molekül mono sübstitüe germakran yapısında olduğundan dolayı ^1H NMR spektrumunda tüm pikler net olarak gözlemlenememektedir fakat literatür ile uyumlu spektrum elde edilmiştir.



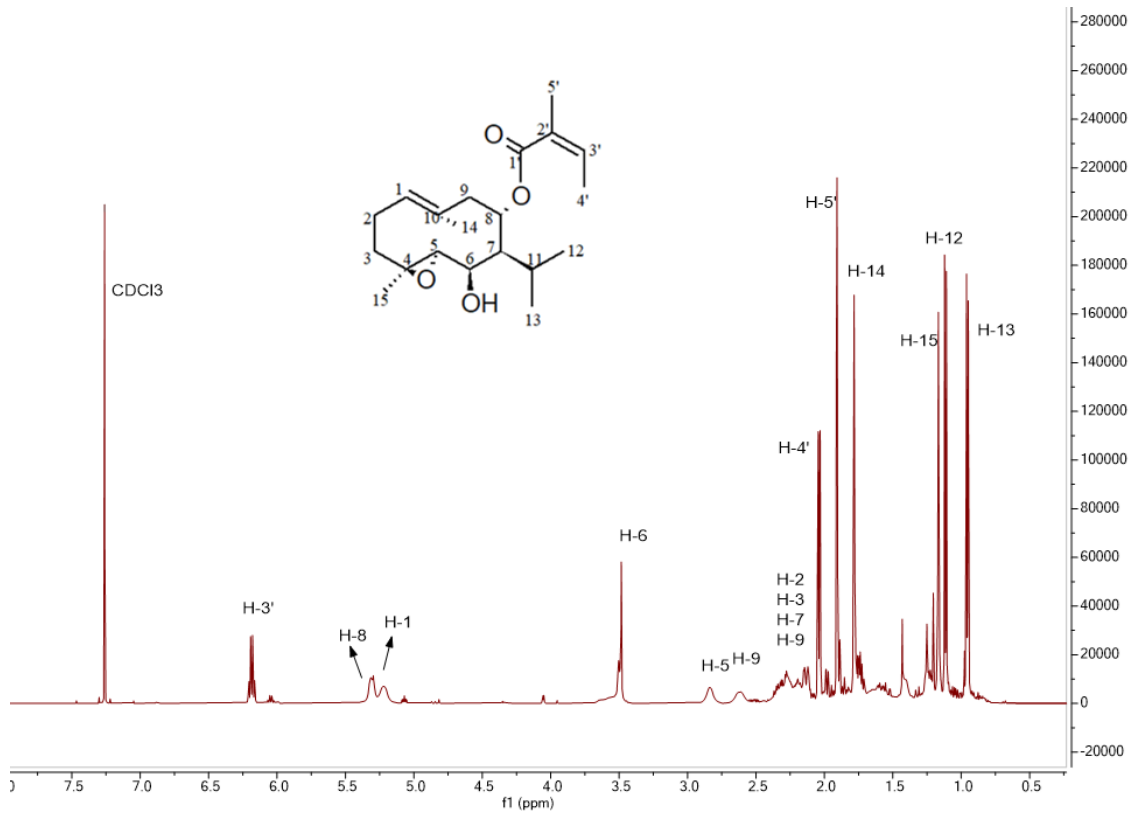
Şekil 4-108: R-7'nin ^1H NMR spektrumu

4.2.2.6. R-9 (Şiromodiol -8-O-anjelat/Lökoferin)



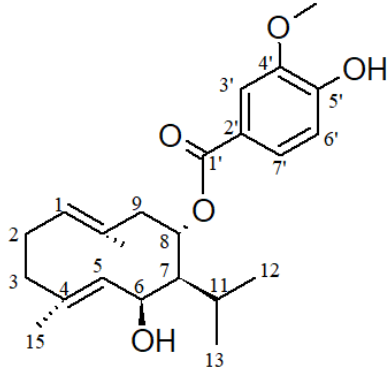
Şekil 4-109: R-9 kimyasal formülü

^1H NMR verileri incelendiğinde, izole edilmiş olan R-9 kodlu maddenin lökoferin adı ile literatürde kayıtlı olduğu belirlenmiştir (Kobilov ve ark. 1995). Epoksi grubunun varlığından dolayı yapısal stabilite zayıftır ve spektrumda bazı piklerde belirginlik kaybolmuştur. Bununla birlikte spektrum verileri literatür ile uyumludur.



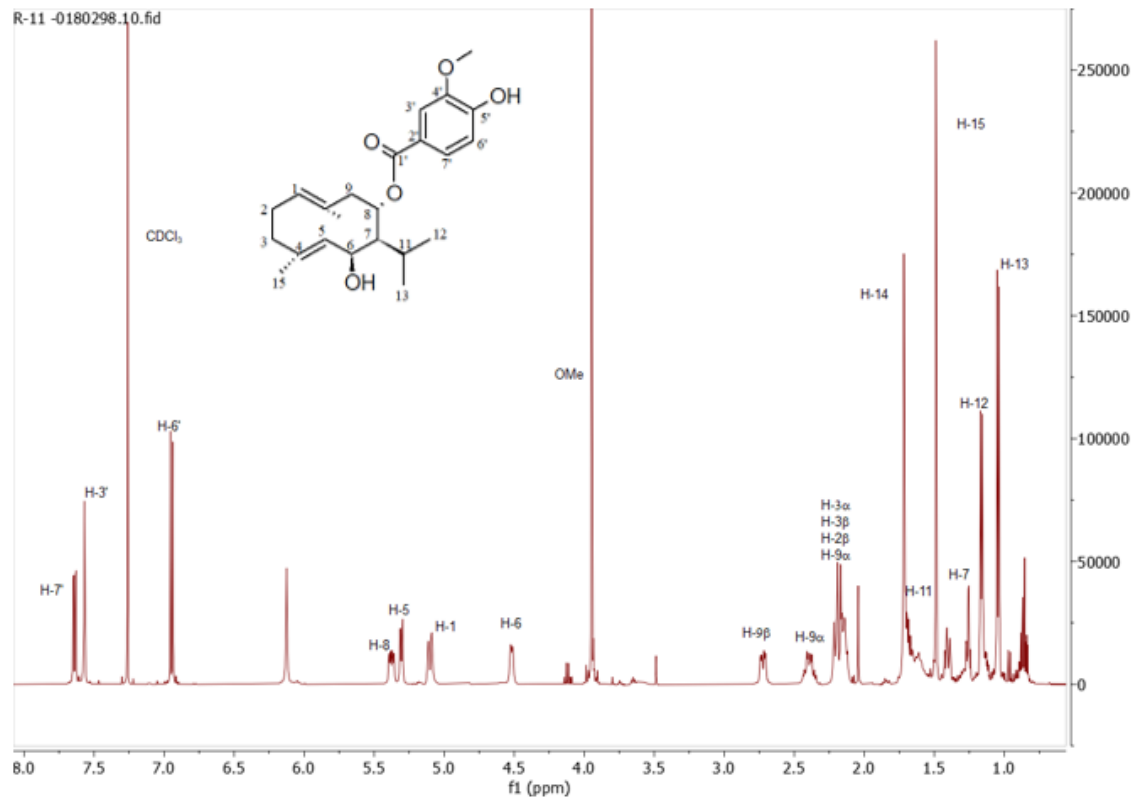
Şekil 4-110: R-9'un ^1H NMR spektrumu

4.2.2.7. R-11 (8-vanilloil tovarol)



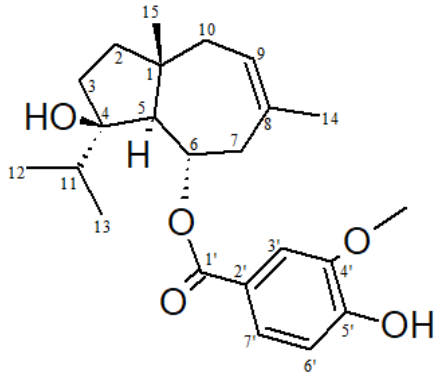
Şekil 4-111: R-11 kimyasal formülü

^1H NMR verileri incelendiğinde, R-11 kodlu molekülün 8-vanilloil tovarol adı ile literatürde kayıtlı olduğu tespit edilmiştir (Miski ve ark. 1987b).



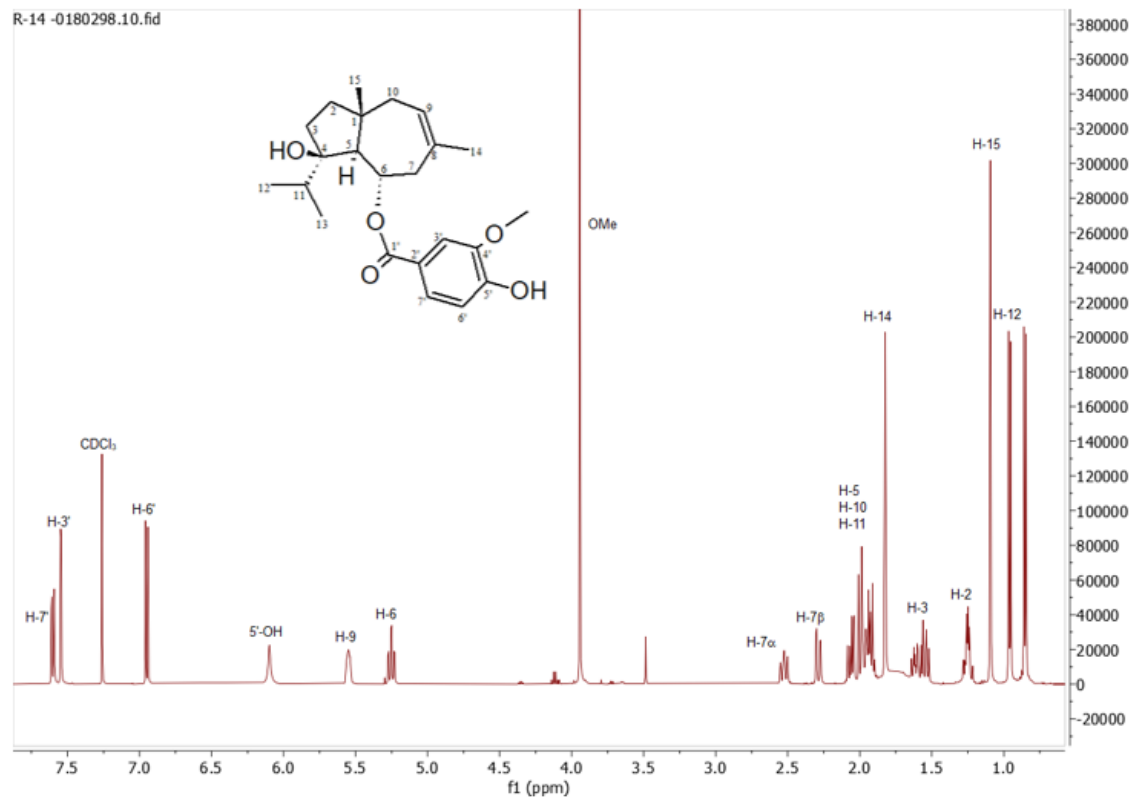
Şekil 4-112: R-11'in ^1H NMR spektrumu

4.2.2.8. R-14 (Yaşkeanadiol-6-vanillat/Teferin)



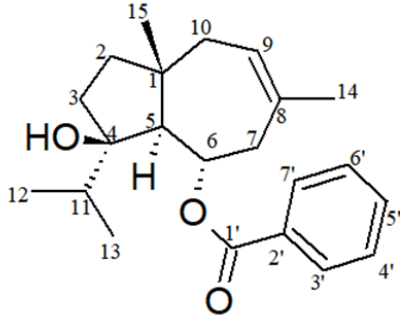
Şekil 4-113: R-14 kimyasal formülü

İzole edilen R-14 kodlu maddeden elde edilen ^1H NMR verileri incelendiğinde molekülün teferin adı ile literatürde yer aldığı belirlenmiştir (Khasanov ve ark. 1974; Miski ve ark. 1983b).



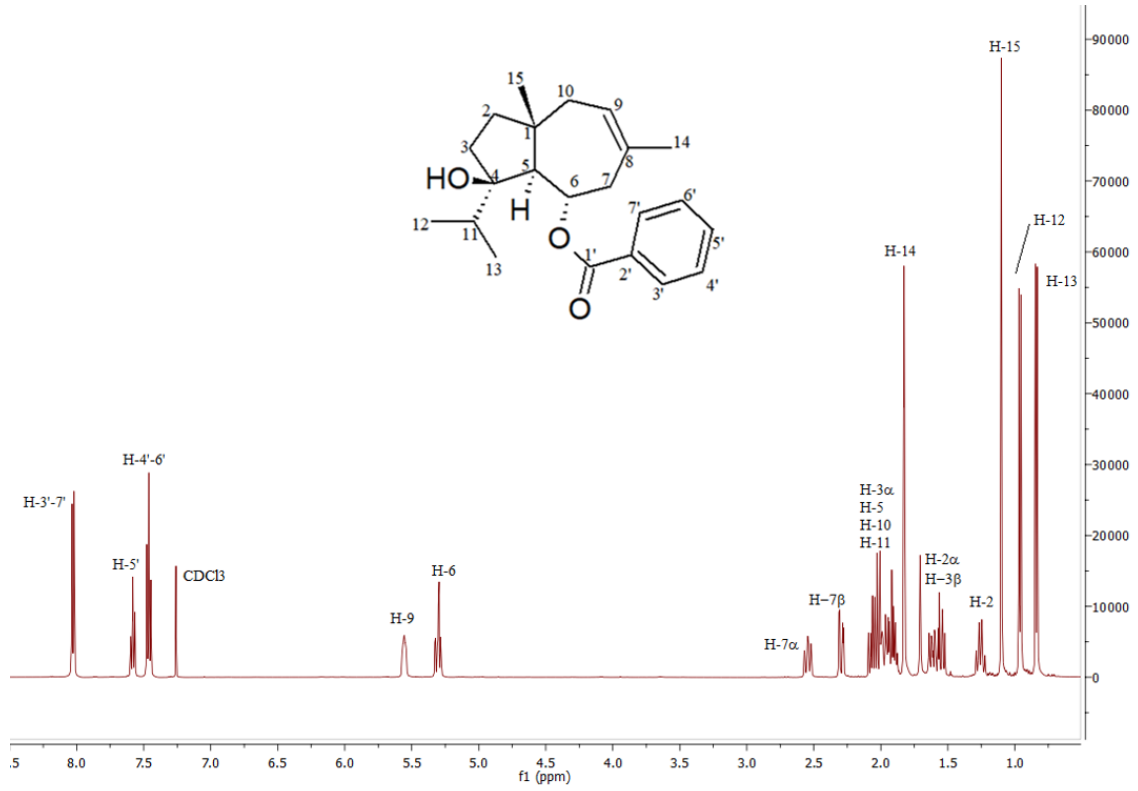
Şekil 4-114: R-14'ün ^1H NMR spektrumu

4.2.2.9. R-15 (Yaşkeanadiol-6-benzoat/Teferidin)



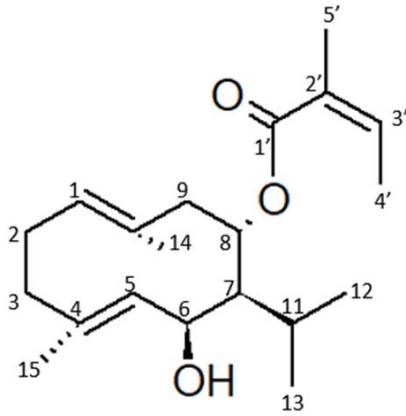
Şekil 4-115: R-15 kimyasal formülü

^1H NMR verileri incelendiğinde R-15 kodlu maddenin teferidin olduğu belirlenmiştir (Miski ve ark. 1983b).



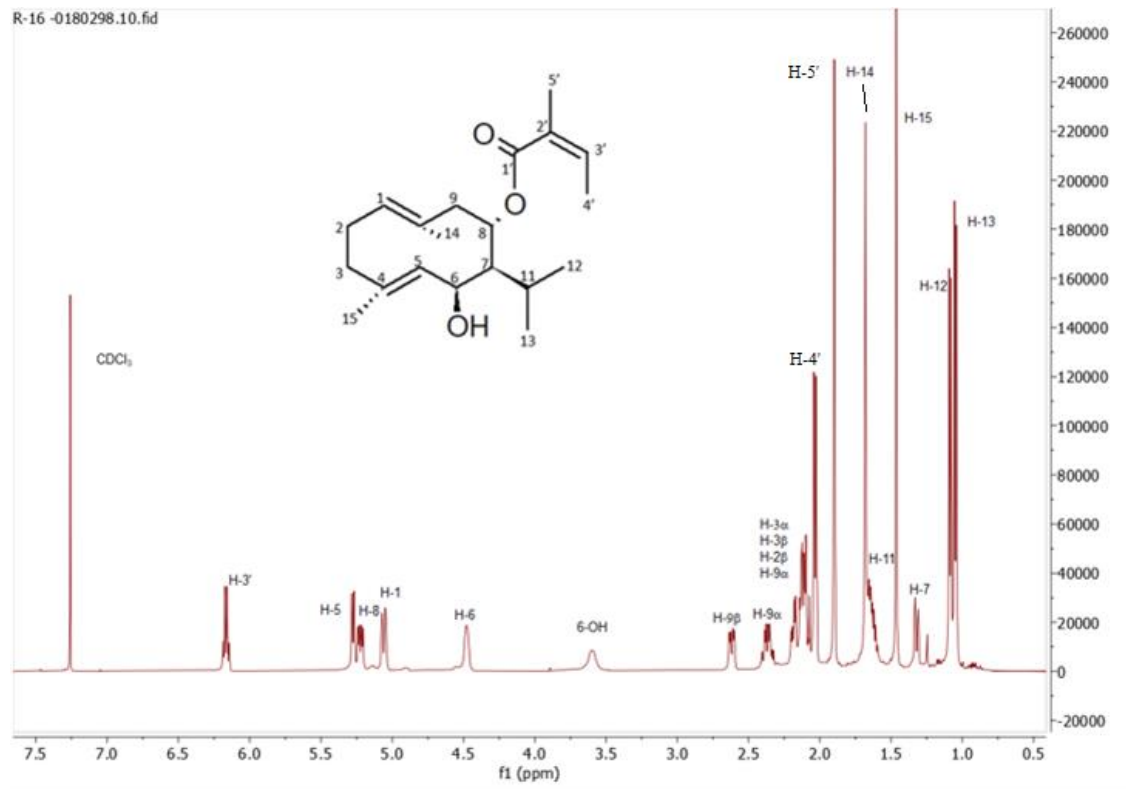
Şekil 4-116: R-15'in ^1H NMR spektrumu

4.2.2.10. R-16 (8-*O*-anjeloil tovarol)



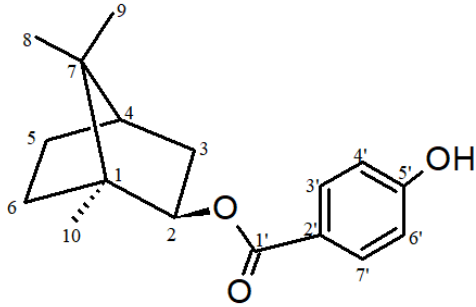
Şekil 4-117: R-16 kimyasal formülü

^1H NMR verileri incelendiğinde R-16 kodlu maddenin literatürde 8-*O*-anjeloil tovarol adı ile kayıtlı olduğu tespit edilmiştir (de Pascual Teresa ve ark. 1985).



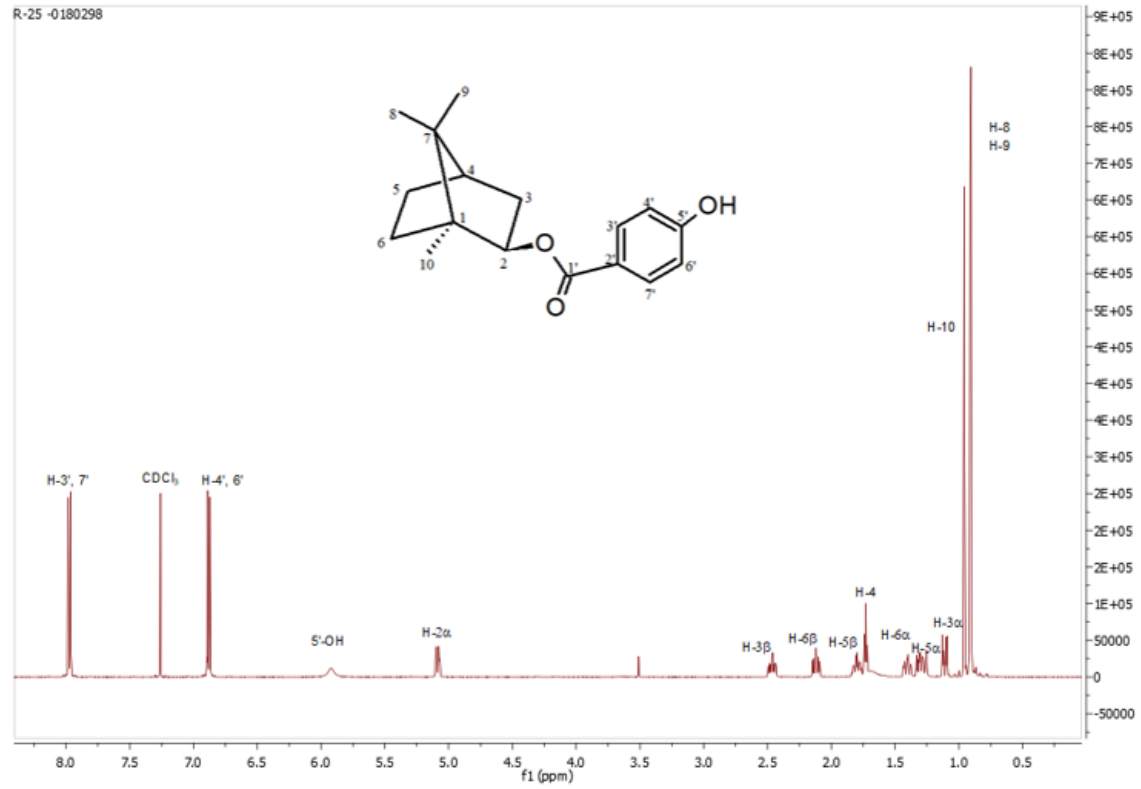
Şekil 4-118: R-16'nın ^1H NMR spektrumu

4.2.2.11. R-25 (Bornil-*p*-hidroksi benzoat/Çimgin)



Şekil 4-119: R-25 kimyasal formülü

^1H NMR verileri incelendiğinde R-25 kodlu maddenin çimgin olduğu belirlenmiştir (Sahranavard ve ark. 2009).



Şekil 4-120: R-25'in ^1H NMR spektrumu

4.3. Biyolojik Aktivite Bulguları

4.3.1. Antidiyabetik Aktivite Bulguları

İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı işbirliği ile yapılan testlerde; bitkilerin toprak altı kısımlarından hazırlanmış diklorometan ekstreleri (*Ferula orientalis* diklorometan ekstresi (FOR DC), *Ferula mervynii* diklorometan ekstresi (FM DC)), metanol ekstreleri (*Ferula orientalis* metanol ekstresi (FOR ME), *Ferula mervynii* metanol ekstresi (FM ME)), diklorometan ekstrelerinden izole edilen ve miktarı aktivite çalışmalarına yeterli olan moleküller kullanılmıştır. Standart molekül olarak akarboz kullanılmıştır, klorojenik asit ve kafeik asit de karşılaştırma amaçlı test edilmiştir.

Yapılan deneyler 3 kez tekrarlanmış ve sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir. EC₅₀ değerleri örneklerin deney ortamındaki final konsantrasyonları kullanılarak hesaplanmıştır. ‘N.D.’ ibaresi EC₅₀ değerinin belirlenemediğini ifade etmektedir.

Tablo 4-10: Hazırlanan ekstrelerin, izole edilen maddelerin ve standartların antidiyabetik aktivite sonuçları

Maddeler	EC ₅₀ (mg/mL)	
	α -glukozidaz	α -amilaz
FOR DE	0,0545 $\pm$ 0,0118	0,1348 $\pm$ 0,0018
FOR ME	N.D.	N.D.
R-2	0,0877 $\pm$ 0,0020	0,0424 $\pm$ 0,0019
R-3	0,0556 $\pm$ 0,0018	0,0653 $\pm$ 0,0031
R-5	N.D.	N.D.
R-6	N.D.	N.D.
R-7	0,0095 $\pm$ 0,0013	0,0330 $\pm$ 0,0027
R-9	N.D.	N.D.
R-11	0,0737 $\pm$ 0,0033	0,0209 $\pm$ 0,0010
R-14	0,2192 $\pm$ 0,0101	N.D.
R-16	N.D.	N.D.
R-25	0,0301 $\pm$ 0,0033	0,0305 $\pm$ 0,0005
FM DC	0,2003 $\pm$ 0,0078	N.D.
FM ME	N.D.	N.D.
FM-1	N.D.	N.D.
FM-2	N.D.	N.D.
FM-3	N.D.	N.D.
FM-5	N.D.	N.D.
FM-7	0,1619 $\pm$ 0,0022	0,0222 $\pm$ 0,0012
FM-11	0,0877 $\pm$ 0,0020	0,0424 $\pm$ 0,0019
FM-12	N.D.	N.D.
FM-13	0,0148 $\pm$ 0,0004	N.D.
FM-20	N.D.	N.D.
Akarboz	0,2411 $\pm$ 0,0128	0,0076 $\pm$ 0,0006
Klorojenik asit	N.D.	N.D.
Kafeik asit	N.D.	N.D.

4.3.2. Antikolinesteraz Aktivite Bulguları

İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı işbirliği ile yapılan testlerde; bitkilerin toprak altı kısımlarından hazırlanmış diklorometan ekstreleri (*Ferula orientalis* diklorometan ekstresi (FOR DC), *Ferula mervynii* diklorometan ekstresi (FM DC)), metanol ekstreleri (*Ferula orientalis* metanol ekstresi (FOR ME), *Ferula mervynii* metanol ekstresi (FM ME)) ve diklorometan ekstrelerinden izole edilen ve miktarı aktivite çalışmalarına yeterli olan moleküller kullanılmıştır. Standart molekül olarak galantamin kullanılmıştır.

Yapılan deneyler 3 kez tekrarlanmış ve sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir. EC₅₀ değerleri örneklerin deney ortamındaki final konsantrasyonları kullanılarak hesaplanmıştır. ‘N.D.’ ibaresi EC₅₀ değerinin belirlenemediğini ifade etmektedir.

Tablo 4-11: Hazırlanan ekstrelerin, izole edilen maddelerin ve galantaminin antikolinesteraz aktivite sonuçları

Maddeler	EC ₅₀ (mg/mL)	
	AChE	BChE
FOR DC	0,1805 ± 0,0056	0,0394 ± 0,0034
FOR ME	0,0642 ± 0,0047	0,0726 ± 0,0065
R-2	0,0708 ± 0,0107	0,0298 ± 0,0027
R-3	N.D.	N.D.
R-5	N.D.	0,1244 ± 0,0065
R-6	N.D.	N.D.
R-7	0,0599 ± 0,0025	0,0009 ± 0,0001
R-9	N.D.	0,0313 ± 0,0007
R-11	N.D.	N.D.
R-14	N.D.	N.D.
R-16	N.D.	N.D.
R-25	0,0182 ± 0,0055	0,0591 ± 0,0033
FM DC	N.D.	N.D.
FM ME	N.D.	N.D.
FM-1	N.D.	N.D.
FM-2	N.D.	N.D.
FM-3	N.D.	N.D.
FM-5	N.D.	N.D.
FM-7	0,0504 ± 0,0046	N.D.
FM-11	0,0708 ± 0,0107	0,0298 ± 0,0027
FM-12	N.D.	N.D.
FM-13	N.D.	0,0100 ± 0,0006
FM-20	N.D.	N.D.
Galantamin	0,0008 ± 0,0001	0,0088 ± 0,0004

4.3.3. Sitotoksik Aktivite Bulguları

İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı işbirliği ile yapılan testlerde; bitkilerin toprak altı kısımlarından hazırlanmış diklorometan ekstreleri

(*Ferula orientalis* diklorometan ekstresi (FOR DC), *Ferula mervynii* diklorometan ekstresi (FM DC)), metanol ekstreleri (*Ferula orientalis* metanol ekstresi (FOR ME) ve *Ferula mervynii* metanol ekstresi (FM ME)) ve diklorometan ekstrelerinden izole edilen ve miktarı aktivite çalışmalarına yeten moleküller kullanılmıştır.

‘N.D.’ ifadesi çalışılan dozlarda herhangi bir sitotoksosite görülmediğini ifade etmektedir. Örnekler 20 mg/mL olacak şekilde DMSO’da çözülmüştür ve 100-50-25-12,5-6,25-3,125-1,5625-0,78125 µg/mL olmak üzere 8 doz çalışılmıştır. 72 saatlik inkübasyon uygulanmıştır.

Tablo 4-12: Hazırlanan ekstrelerin ve izole edilen maddelerin sitotoksik aktivite sonuçları

Maddeler	IC₅₀ (µg/mL)			
	COLO 205	MCF-7	K-562	HUVEC
FOR DC	36,34 ± 1,84	43,31 ± 0,93	26,89 ± 1,78	27,86 ± 0,13
FOR ME	N.D.	>100	>100	N.D.
R2	16,30 ± 0,93	7,38 ± 0,10	11,87 ± 1,18	13,38 ± 0,45
R3	34,71 ± 0,47	14,77 ± 0,39	17,81 ± 2,09	31,17 ± 0,99
R5	>100	>100	74,42 ± 4,33	>100
R6	>100	>100	89,71 ± 1,53	>100
R7	17,72 ± 0,13	24,35 ± 1,46	25,80 ± 0,16	27,73 ± 0,47
R9	34,01 ± 0,57	17,67 ± 0,24	27,76 ± 0,64	28,93 ± 0,37
R11	17,98 ± 0,14	13,01 ± 0,78	13,06 ± 0,35	15,47 ± 0,61
R14	71,20 ± 1,07	74,39 ± 3,09	79,30 ± 2,62	67,11 ± 1,70
R16	>100	78,49 ± 2,11	86,95 ± 1,59	>100
R25	15,92 ± 0,13	7,43 ± 0,11	9,77 ± 0,37	14,22 ± 0,75
FM DC	40,99 ± 0,45	26,36 ± 0,52	29,59 ± 0,46	34,57 ± 0,71
FM ME	N.D.	>100	90,35 ± 3,13	N.D.
FM-1	14,94 ± 0,10	7,13 ± 0,09	9,36 ± 0,13	13,83 ± 0,22
FM-2	30,84 ± 0,38	14,44 ± 0,14	16,17 ± 2,08	29,55 ± 0,35
FM-3	>100	>100	>100	>100
FM-5	47,17 ± 1,81	16,28 ± 0,72	10,65 ± 0,21	69,60 ± 2,73
FM-7	47,86 ± 0,40	11,46 ± 0,92	20,67 ± 1,02	44,65 ± 1,40
FM-11	16,30 ± 0,93	7,38 ± 0,10	11,87 ± 1,18	13,38 ± 0,45
FM-12	53,02 ± 1,27	59,53 ± 1,64	60,03 ± 1,75	>100
FM-13	>100	>100	99,25 ± 4,20	>100
FM-20	15,78 ± 0,24	11,75 ± 0,42	15,27 ± 0,16	16,05 ± 0,16

IC₅₀ değerleri >100 olan örneklerde, çalışılan en yüksek doz olan 100 µg/mL’de, gözlemlenen % inhibisyon değerlerinin ortalaması ayrı bir tablo olarak verilmiştir.

Tablo 4-13: IC₅₀ değeri >100 olan ekstre ve maddelerin, çalışılan en yüksek dozda (100 µg/mL) gösterdikleri % inhibisyon değerlerinin ortalaması

% İnhibisyon			
COLO 205	MCF-7	K-562	HUVEC
R5: 28,15 ± 2,00	R5: 31,74 ± 4,23	FM-3: 37,19 ± 0,15	R5: 45,15 ± 2,99
R6: 23,47 ± 0,98	R6: 45,79 ± 2,85	FOR ME: 29,77 ± 1,01	R6: 34,94 ± 4,43
R16: 33,07 ± 4,46	FM-3: 38,36 ± 1,53		R16: 23,16 ± 2,80
FM-3: 20,84 ± 2,69	FM-13: 29,17 ± 3,43		FM-3: 18,87 ± 2,87
FM-13: 6,05 ± 4,40	FOR ME: 33,55 ± 1,79		FM-12: 42,48 ± 0,84
	FM ME: 44,59 ± 2,57		FM-13: 23,13 ± 2,88

5. TARTIŞMA

Hastalık mekanizmalarında etkili olabilecek ve hastalıkların tedavilerinde kullanılabilecek ilaç moleküllerinin tespit edilmesi için pek çok farklı yaklaşım içerisinde bitkisel kökenli moleküllerin taranması, yeni moleküllerin tespiti ve bunların kullanımı tüm dünyada önemli bir yer tutmaktadır ve ülkemizde de T.C. Hazine ve Maliye Bakanlığı'nın teşvik uygulamaları ile desteklediği bir alandır (Tepav, 2015).

Yapılan bu çalışmada, farklı bölgelerde yetişebilen bir tür olan ve bu çalışma için Erzurum'dan toplanarak farklı bölgelerde yetişen *Ferula orientalis* türlerinin kimyasal bileşen farklılıklarının ortaya konması, ülkemizde endemik olarak Erzurum-Artvin bölgesinde yetişen *Ferula mervynii* türünün içeriğinin aydınlatılması, elde edilen moleküllerin yapı analizlerinin yapılması ve miktarı yeterli olan bileşiklerin antidiyabetik, antikolinesteraz, sitotoksik aktivitelerinin incelenmesi ile sağlık alanında önemli bir yer tutan bitkisel kökenli Ar-Ge çalışmalarına katkıda bulunulması hedeflenmiştir.

Daha önce Türkiye-Ağrı ve İran-Erdebil bölgelerinden toplanan *Ferula orientalis* toprak altı kısımları üzerinde fitokimyasal analizlerin yapılmış olduğu literatürde kayıtlıdır (Miski ve ark. 1987b; Razavi ve ark. 2016). İran bölgesinden toplanmış olan örneğin içeriğinde kumarin türevi bileşiklerin varlığı raporlanmıştır. Ağrı ve Erzurum bölgelerinde yetişen bitkilerin içeriklerinde ise kumarinlere rastlanmadığı, seskiterpen esterlerin var olduğu tespit edilmiştir.

Ağrı ve Erzurum bölgelerinden toplanan örneklerin fitokimyasal içerikleri karşılaştırıldığında, monosiklik seskiterpenler açısından benzer içeriklere sahip oldukları, bisiklik seskiterpenler açısından ise farklılık gösterdikleri saptanmıştır. İki yörede de yetişen örneklerde epoksiyaşkeanadiol türevi bisiklik seskiterpenlerin varlığı tespit edilmiştir. Bunun yanında; Ağrı bölgesinde yetişen *F. orientalis* köklerinde lanserodiol türevi bisiklik seskiterpenlerin bulunurken Erzurum bölgesinde yetişen *F. orientalis* köklerinde yaşkeanadiol türevi bisiklik seskiterpen esterlerin ve bisiklik monoterpen olan bornil-*p*-hidroksi benzoatın bulunduğu tespit edilmiş ve bu çalışmada ortaya konmuştur.

Üzerinde ilk defa fitokimyasal araştırmaların yapıldığı *Ferula mervynii* bitkisinin toprak altı kısımlarından elde edilen 6-asetil-8-*t*-sinnamoil-antakyatriol (FM-1) ve 6-asetil-8-benzoil-tovarol (FM-5) moleküllerinin daha önce Antakya bölgesinden toplanan *Ferula antiochia* köklerinden elde edildiği tespit edilmiştir (Miski ve ark. 1990). *F. antiochia*'dan izole edilen 6-asetil-8-*t*-sinnamoil-antakyatriol'un kısmi hidrolizi ile elde edilen 8-*t*-sinnamoil-antakyatriol (FM-2), bu tez çalışmasında ilk defa doğadan elde edilmiştir. Ayrıca 6-asetil-8-*t*-sinnamoil-antakyatriol (FM-1) molekülünün stereoisomeri olan 6-asetil-8-*t*-sinnamoil-3-*epi*-antakyatriol (FM-20) ilk defa bu çalışmada elde edilmiş ve yapı analizi ortaya konmuştur. Bunların dışında; 6-asetil-8-*t*-sinnamoil-şiromodiol (FM-4), 8-*t*-sinnamoil-tovarol (FM-7), 6 β -asetoksi-8 α -*t*-sinnamoiloksi-nor-*epi*-elemen-4-on (FM-19) ve farklı bir çekirdek yapısına sahip olan 6-asetoksi-8-*t*-sinnamoiloksi-nor- β -1(S),2-epoksi-elemen-4-on (FM-8) ilk defa bu çalışmada elde edilmiş ve yapıları analiz edilmiştir. *Ferula* türlerinde daha önce rastlanmış olan yaşkeanadiol türevi bir molekül olan ferutinin (FM-11) (Baykan ve ark. 2020), asetilenik yapıda bir molekül olan falkarindiol (FM-13) (İduğ, 2016; Karaca Sancaktepe, 2018), fenilpropanoid yapısına sahip olan kroaton (FM-3) (Gonzalez ve ark. 1988; Pavlovic ve ark. 2014) ve 1-hidroksi-1-(3'-metoksi-4'-5'-metilendioksi)fenilpropan (FM-12) (Miski ve Jakupovic, 1990) bileşikleri de bu çalışmada *F. mervynii* kök diklorometan ekstresinden elde edilmiştir.

İzole edilen ve miktarı yeterli olan bileşiklerin antidiyabetik aktiviteleri, α -glukozidaz ve α -amilaz enzimleri üzerinde oluşturdıkları inhibisyonların EC₅₀ değerleri hesaplanarak ortaya konmuştur. α -Glukozidaz enzimi üzerinde aktivite gösteren tüm moleküllerin standart olarak kullanılan akarbozdan (EC₅₀ 0,2411 $\pm$ 0,0128 mg/mL) kuvvetli inhibisyona sahip oldukları, *F. orientalis* bitkisinden izole edilen ve en kuvvetli etkiyi gösteren molekülün EC₅₀ 0,0095 $\pm$ 0,0013 mg/mL değeri ile 6- β -*p*-hidroksibenzoiloksi-germakra-1(10),4-dien (R-7); *F. mervynii* bitkisinden izole edilen ve en kuvvetli etkiyi gösteren molekülün ise EC₅₀ 0,0148 $\pm$ 0,0004 mg/mL değeri ile falkarindiol (FM-13) olduğu belirlenmiştir. Ayrıca falkarindiolün (FM-13) α -glukozidaz enzimini kuvvetli şekilde inhibe ederken α -amilaz enzimi üzerinde etkisi bulunmadığı tespit edilmiştir.

α -Glukozidaz enzimine karşı kuvvetli etki göstermelerine rağmen test edilen bileşiklerin α -amilaz üzerine inhibisyonlarının akarbozdan (EC₅₀ 0,0076 $\pm$ 0,0006

mg/mL) daha zayıf olduğu belirlenmiştir. α -Amilaz enzimi üzerine en kuvvetli antidiyabetik aktiviteyi, *F. orientalis* bitkisinden elde edilen EC₅₀ 0,0209 $\pm$ 0,0010 mg/mL değerine sahip 8-vanilloil tovarol (R-11)'ün gösterdiği tespit edilmiştir. *F. mervynii* bitkisinden elde edilen moleküllerden sadece yeni bir molekül olan 8-*t*-sinnamoil-tovarol'ün (FM-7, EC₅₀ 0,0222 $\pm$ 0,0012 mg/mL) α -amilaz enzimini inhibe ettiği saptanmıştır.

Yapılan antidiyabetik aktivite test sonuçları literatür ile karşılaştırıldığında çalışmaların paralellik gösterdiği; daha önce *Ferula* türleri üzerinde yapılmış çalışmalarda da hem ekstrelerin hem izole edilmiş seskiterpen tipi bileşiklerin α -glukozidaz enzimini kuvvetli şekilde inhibe ederken α -amilaz enzimi üzerinde zayıf etki gösterdikleri belirlenmiştir (Choudhary ve ark. 2001; Zengin ve ark. 2018).

Nörodejeneratif bir hastalık olan Alzheimer hala dünyada fazla sayıda insanı etkilemektedir. Alzheimer tedavisinde kullanılan bileşiklerin çoğu doğal kaynaklı moleküllerdir ve bazı yan etkilerinden dolayı hala yeni molekül arayışları devam etmektedir (Sharma, 2019). Bu çalışmada, miktarı yeterli olan bileşiklerin anti-Alzheimer aktiviteleri asetilkolinesteraz ve butirilkolinesteraz enzimleri üzerinde, galantaminin (AChE EC₅₀ 0,0008 $\pm$ 0,0001 mg/mL; BChE EC₅₀ 0,0088 $\pm$ 0,0004 mg/mL) standart madde olarak kullanıldığı deney düzeneğinde test edilmiştir ve sonuçlar EC₅₀ birimi üzerinden verilmiştir.

AChE enzimi üzerinde yapılan testlerde, *F. orientalis* köklerinden elde edilen ferutinin (R-2, EC₅₀ 0,0708 $\pm$ 0,0107 mg/mL), 6- β -*p*-hidroksibenzoiloksi-germakra-1(10),4-dien (R-7, EC₅₀ 0,0599 $\pm$ 0,0025 mg/mL) ve çimgin (R-25, EC₅₀ 0,0301 $\pm$ 0,0033 mg/mL) moleküllerinin; *F. mervynii* köklerinden elde edilen ferutinin (FM-11, EC₅₀ 0,0708 $\pm$ 0,0107 mg/mL) ve ilk defa izole edilmiş olan 8-*t*-sinnamoil-tovarol (FM-7, EC₅₀ 0,1619 $\pm$ 0,0022 mg/mL) moleküllerinin aktiviteye sahip oldukları ve bu moleküllerin galantaminden daha zayıf inhibisyon oluşturdıkları belirlenmiştir.

BChE enzimi üzerinde yapılan aktivite çalışmalarında; *F. orientalis* köklerinden izole edilen 6- β -*p*-hidroksibenzoiloksi-germakra-1(10),4-dien (R-7) isimli molekülün (EC₅₀ 0,0009 $\pm$ 0,0001 mg/mL) galantaminden (EC₅₀ 0,0088 $\pm$ 0,0004 mg/mL) çok daha kuvvetli bir inhibisyona sahip olduğu tespit edilmiştir. Bunun yanında ferutinin (R-2, EC₅₀ 0,0298 $\pm$ 0,0027 mg/mL), epoksiyaşkeanadiol vanillat (R-5, EC₅₀ 0,1244 $\pm$ 0,0065

mg/mL), lökoferin (R-9, EC_{50} $0,0313 \pm 0,0007$ mg/mL) ve çimgin (R-25, EC_{50} $0,0591 \pm 0,0033$ mg/mL) de BChE enzimini orta düzeyde inhibe etmiştir.

F. mervynii köklerinden izole edilen ferutinin (FM-11, EC_{50} $0,0298 \pm 0,0027$ mg/mL) hem AChE hem BChE enzimini inhibe ederken falkarindiol (FM-13, EC_{50} $0,0100 \pm 0,0006$ mg/mL) yalnızca BChE enziminde spesifik olarak inhibisyon oluşturduğu tespit edilmiştir.

COLO 205 kolon kanseri hücreleri üzerinde sitotoksik aktiviteleri test edilen bileşiklerde *F. orientalis* köklerinden elde edilen çimgin (R-25, IC_{50} $15,92 \pm 0,13$ µg/mL) en yüksek aktiviteye sahip olmasına rağmen sağlıklı insan umbilikal ven endotelyal (HUVEC) hücrelerine de yüksek toksik etki (IC_{50} $14,22 \pm 0,75$ µg/mL) göstermiştir. Bunun yanında 6-β-*p*-hidroksibenzoiloksi-germakra-1(10),4-dien (R-7, IC_{50} $17,72 \pm 0,13$ µg/mL) kolon kanseri hücreleri üzerinde yüksek toksisite gösterirken HUVEC hücre hattı üzerinde daha düşük toksisite gösterdiği (IC_{50} $27,73 \pm 0,47$ µg/mL) ve daha güvenli bir profil oluşturduğu belirlenmiştir.

F. mervynii köklerinden izole edilen bileşiklerden olan ve birbirlerinin stereoizomerleri olan 6-asetil-8-*t*-sinnamoil-antakyatriol (FM-1, IC_{50} $14,94 \pm 0,10$ µg/mL) ve 6-asetil-8-*t*-sinnamoil-3-*epi*-antakyatriol (FM-20, IC_{50} $15,78 \pm 0,24$ µg/mL) moleküllerinin COLO 205 üzerine benzer sitotoksikite göstermiştir. Bunun yanında 6-asetil-8-*t*-sinnamoil-3-*epi*-antakyatriol (FM-20, IC_{50} $16,05 \pm 0,16$ µg/mL) bileşiğinin HUVEC hücre hattında daha az sitotoksikite gösterdiği tespit edilmiştir.

F. orientalis köklerinden elde edilen ve MCF-7 meme kanseri hücre hattı üzerinde yapılan sitotoksikite çalışmalarında en yüksek aktiviteyi sırasıyla $7,38 \pm 0,10$ µg/mL, $7,43 \pm 0,11$ µg/mL ve $14,77 \pm 0,39$ µg/mL IC_{50} değerleri ile ferutinin, çimgin ve 8-*p*-hidroksi-benzoil tovarol'ün gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca bu moleküller kontrol olarak kullanılan HUVEC hücre hattı üzerinde sırasıyla $13,38 \pm 0,45$ µg/mL, $14,22 \pm 0,75$ µg/mL ve $31,17 \pm 0,99$ µg/mL IC_{50} değerleri ile daha düşük sitotoksik etki gösterdikleri belirlenmiştir.

F. mervynii köklerinden elde edilen 6-asetil-8-*t*-sinnamoil-antakyatriol (FM-1, IC_{50} $7,13 \pm 0,09$ µg/mL) ve yeni bir bileşik olan 8-*t*-sinnamoil-tovarol (FM-7, IC_{50} $11,46 \pm 0,92$ µg/mL)'ün MCF-7 meme kanseri hücre hattı üzerinde yüksek sitotoksik aktivite gösterdikleri belirlenmiştir. Bu moleküllerin $13,83 \pm 0,22$ µg/mL (6-asetil-8-*t*-sinnamoil-antakyatriol; FM-1) ve $44,65 \pm 1,40$ µg/mL (8-*t*-sinnamoil-tovarol; FM-7)

IC₅₀ değerleri ile sağlıklı HUVEC hücre hattında düşük sitotoksik etki oluşturdukları saptanmıştır.

K-562 lösemi hücre hattı üzerinde yapılan sitotoksisite çalışmalarında en yüksek aktiviteleri *F. orientalis* köklerinden izole edilen ferutin (R-2, IC₅₀ 11,87 ± 1,18 µg/mL) ve  imgin (R-25, IC₅₀ 9,77 ± 0,37 µg/mL); *F. mervynii* köklerinden izole edilen 6-asetil-8-*t*-sinnamoil-antakyatriol (FM-1, IC₅₀ 9,36 ± 0,13 µg/mL) ve 6-asetil-8-benzoil-tovarol (FM-5, IC₅₀ 10,65 ± 0,21 µg/mL) göstermiştir. Bu moleküller, kontrol olarak kullanılan sağlıklı HUVEC hücreleri üzerinde ise ferutin (R-2) IC₅₀ 13,38 ± 0,45 µg/mL,  imgin (R-25) IC₅₀ 14,22 ± 0,75 µg/mL, 6-asetil-8-*t*-sinnamoil-antakyatriol (FM-1) IC₅₀ 13,83 ± 0,22 µg/mL ve 6-asetil-8-benzoil-tovarol (FM-5) IC₅₀ 69,60 ± 2,73 µg/mL değerleri ile daha düşük sitotoksik etkiye sahip oldukları belirlenmiştir.

Ferula türleri üzerinde yapılmış olan önceki çalışmalar incelendiğinde; hazırlanan çeşitli ekstrelerin ve izole edilen seskiterpen türevi bileşiklerin pek çok çalışmada, pek çok kanser hücre hattı üzerinde sitotoksik aktivite göstermiş olduğu görülmektedir (Alilou ve ark. 2020; Sahranavard ve ark. 2009b; Valiahdi ve ark. 2013). Bu çalışmada elde edilen veriler de literatür ile paralellik göstermektedir.

Bu çalışmanın sonucunda; *Ferula orientalis* türünün yetiştiği bölgeye bağlı olarak kimyasal içeriğinin farklıla abildiği tespit edilmiştir. Ayrıca *Ferula mervynii* bitkisinin fitokimyasal bileşikleri üzerinde ilk kez izolasyon çalışması yapılmış ve bilinen bileşiklerin yanında 6 tane doğadan elde edilen yeni molekül literatüre kazandırılmıştır. İki bitkiden elde edilen ekstre ve bileşiklerin antidiyabetik, anti-Alzheimer ve sitotoksik aktiviteleri *in vitro* ortamda incelenmiş ve farmasötik ajan olabilme potansiyelleri ortaya konmuştur.

KAYNAKLAR

- Abd El-Razek, M., Ohta, S., Ahmed, A., & Hirata, T. (2001). Sesquiterpene Coumarins from the Roots of *Ferula assa-foetida*. *Phytochemistry*, 58(8), 1289–1295. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(01\)00324-7](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(01)00324-7)
- Abd El-Razek, M., Wu, Y., & Chang, F. (2007). Sesquiterpene coumarins from *Ferula foetida*. *Journal of the Chinese Chemical Society*, 54(1), 235–238. <https://doi.org/10.1002/jccs.200700035>
- Abdel-mogib, M., & Basaif, S. (2004). Drimane Sesquiterpene-Umbelliferone Ethers from the Peduncles of *Ferula*. *Journal of Saudi Chemical Society*, 8(1), 121–124.
- Abdel-Sattar, E., & El-Mekkawy, S. (2009). New sulphide derivative from *Ferula rutabensis*. *Natural Product Research*, 23(9), 861–865. <https://doi.org/10.1080/14786410802200602>
- Abdullaev, N., & Nurmukhamedova, M. (1986). Structure of Ferulide. *Khimiya Prirodnikh Soedinenii*, (2), 240–241.
- Abraham, K., Shankaranarayana, M., Raghavan, B., & Natarajan, C. (1982). Odorous compounds of *asafetida*. VII. Isolation and identification. *Food Packer*, 36(5), 65–76.
- Adhami, H. R., Farsam, H., & Krenn, L. (2011). Screening of medicinal plants from Iranian traditional medicine for acetylcholinesterase inhibition. *Phytotherapy Research*, 25(8), 1148–1152. <https://doi.org/10.1002/ptr.3409>
- Adhami, H. R., Fitz, V., Lubich, A., Kaehlig, H., Zehl, M., & Krenn, L. (2014). Acetylcholinesterase inhibitors from galbanum, the oleo gum-resin of *Ferula gummosa* Boiss. *Phytochemistry Letters*, 10, 82–88. <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2014.08.023>
- Ahmed, A. (1990). New Sesquiterpenes from *Ferula sinaica*. *Journal of Natural Products*, 53(2), 483–486. <https://doi.org/10.1021/np50068a033>
- Ahmed, A. (1991). Daucanes and Other Constituents from *Ferula sinaica*. *Phytochemistry*, 30(4), 1207–1210.
- Ahmed, A. (1999). Sesquiterpene Coumarins and Sesquiterpenes from *Ferula sinaica*.

- Phytochemistry*, 50(1), 109–112. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(98\)00489-0](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(98)00489-0)
- Ahmed, A., Abd El-Razek, M., Abu Mostafa, E., Williams, H., Scott, A., Reibenspies, J., & Mabry, T. (1996). A New Derivative of Glucose and 2-C-methyl-d-erythritol from *Ferula sinaica*. *Journal of Natural Products*, 59(12), 1171–1173. <https://doi.org/10.1021/np9603434>
- Ahmed, A., Hegazy, M., Zellagui, A., Rhouati, S., Mohamed, T., Sayed, A., ... Hirata, T. (2007). Ferulsinaic acid, a sesquiterpene coumarin with a rare carbon skeleton from *Ferula* species. *Phytochemistry*, 68(5), 680–686. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2006.12.011>
- Ahmed, A., Mohamed, A., El-Razek, M., & Hegazy, M. (2007). Ferulol and episamarcandin, two new sesquiterpene coumarins from *Ferula sinaica*. *Natural Product Communications*, 2(5), 521–524.
- Akalın, E., Tuncay, H. O., Olcay, B., & Miski, M. (2020). A New *Ferula* (Apiaceae) Species from Southwest Anatolia: *Ferula pisidica* Akalın & Miski. *Plants*, 9(6), 740. <https://doi.org/10.3390/plants9060740>
- Akhlaghi, F., Rajaei, Z., Hadjzadeh, M. A. R., Iranshahi, M., & Alizadeh, M. (2012). Antihyperglycemic effect of asafoetida (*Ferula assafoetida* oleo-gum-resin) in streptozotocin-induced diabetic rats. *World Applied Sciences Journal*, 17(2), 157–162.
- Akhmedov, D., Mir-Babaev, N., Aleskerova, A., Serkerov, S., Knight, D., & Salan, Y. (1993). Humulane Esters from *Ferula rigidula*. *Chemistry of Natural Compounds*, 29(2), 248–248.
- Al-Hazimi, H. (1986). Terpenoids and A Coumarin from *Ferula sinaica*.pdf. *Phytochemistry*, 25(10), 2417–2419.
- Al-ja'fari, A., Vila, R., Freixa, B., Costa, J., & Cañigüeral, S. (2013). Antifungal Compounds from the rhizome and roots of *Ferula hermonis*. *Phytotherapy Research*, 27, 911–915.
- Al-Said, M., Sattar, E., El-Feraly, F., Nahrstedt, A., & Coen, M. (1996). New Sulfides from *Ferula rutabensis*. *International Journal of Pharmacognosy*, 34(3), 189–193. <https://doi.org/10.1076/phbi.34.3.189.13209>

- Al-Yahya, M., Muhammad, I., Mirza, H., & El-Feraly, F. (1998). Antibacterial Constituents from the Rhizomes of *Ferula communis*. *Phytotherapy Research*, 12(5), 335–339. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1573\(199808\)12:5<335::AID-PTR306>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1573(199808)12:5<335::AID-PTR306>3.0.CO;2-H)
- Ali, H., Houghton, P., & Soumyanath, A. (2006). α -amylase inhibitory activity of some Malaysian plants used to treat diabetes; with particular reference to *Phyllanthus amarus*. *Journal of Ethnopharmacology*, 107(3), 449–455.
- Alilou, M., Dibwe, D. F., Schwaiger, S., Khodami, M., Troppmair, J., Awale, S., & Stuppner, H. (2020). Antiausterity Activity of Secondary Metabolites from the Roots of *Ferula hezarlalehzarica* against the PANC-1 Human Pancreatic Cancer Cell Line. *Journal of Natural Products*, 83(4), 1099–1106. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b01109>
- Alkhatib, R., Hennebelle, T., Joha, S., Idziorek, T., Preudhomme, C., Quesnel, B., ... Bailleul, F. (2008). Activity of elaeochytrin A from *Ferula elaeochytris* on leukemia cell lines. *Phytochemistry*, 69(17), 2979–2983. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2008.09.019>
- Alkhatib, R., Hennebelle, T., Joha, S., Roumy, V., Güzel, Y., Biabiany, M., ... Bailleul, F. (2010). Humulane and germacrane sesquiterpenes from *Ferula lycia*. *Journal of Natural Products*, 73(4), 780–783. <https://doi.org/10.1021/np900827a>
- Aminov, A., & Kasymova, S. (1977). Pyranocoumarins from *Ferula xeromorpha*. *Chemistry of Natural Compounds*, 13(2), 246–246.
- An, I., & Ozturk, M. (2019). Phytodermatitis in East and southeast of Turkey: A prospective study. *Cutaneous and Ocular Toxicology*, 38(2), 176–181. <https://doi.org/10.1080/15569527.2018.1561711>
- Appendino, G., Jakupovic, J., Alloatti, S., & Ballero, M. (1997). Daucane Esters from *Ferula Arrigonii*. *Phytochemistry*, 45(8), 1639–1643. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(97\)00250-1](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(97)00250-1)
- Appendino, G., Maxia, L., Bascope, M., Houghton, P., Sanchez-Duffhues, G., Muñoz, E., & Sterner, O. (2006). A meroterpenoid NF- κ B inhibitor and drimane sesquiterpenoids from *asafetida*. *Journal of Natural Products*, 69(7), 1101–1104. <https://doi.org/10.1021/np0600954>

- Appendino, G., Mercalli, E., Fuzzati, N., Arnoldi, L., Stavri, M., Gibbons, S., ... Maxia, A. (2004). Antimycobacterial coumarins from the Sardinian giant fennel (*Ferula communis*). *Journal of Natural Products*, 67(12), 2108–2110. <https://doi.org/10.1021/np049706n>
- Appendino, G., Tagliapietra, S., Gariboldi, P., Nano, G., & Picci, V. (1988). w-Oxygenated Prenylated Coumarins from *Ferula communis*. *Phytochemistry*, 27(11), 3619–3624.
- Appendino, G., Tagliapietra, S., Nano, G., & Picci, V. (1988). Ferprenin, A Prenylated Coumarin from *Ferula communis*. *Phytochemistry*, 27(3), 944–946.
- Appendino, G., Tagliapietra, S., Paglino, L., Nano, G., Monti, D., & Picci, V. (1990). Sesquiterpenoid Esters from the Fruits of *Ferula communis*. *Phytochemistry*, 29(5), 1481–1484.
- Argghiani, N., Matin, M. M., Bahrami, A. R., Iranshahi, M., Sazgarnia, A., & Rassouli, F. B. (2014). Investigating anticancer properties of the sesquiterpene ferutinin on colon carcinoma cells, in vitro and in vivo. *Life Sciences*, 109(2), 87–94. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2014.06.006>
- Arnoldi, L., Ballero, M., Fuzzati, N., Maxia, A., Mercalli, E., & Pagni, L. (2004). HPLC-DAD-MS identification of bioactive secondary metabolites from *Ferula communis* roots. *Fitoterapia*, 75(3–4), 342–354. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2004.03.001>
- Auzi, A., Gray, A., Salem, M., Badwan, A., & Sarker, S. (2008). Feruhermonins A-C: three daucane esters from the seeds of *Ferula hermonis* (Apiaceae). *Journal of Asian natural products research*, 10(8), 701–707. <https://doi.org/10.1080/10286020802016040>
- Aziz-Ul-Ikram, Zahra, N. B., Shinwari, Z. K., & Qaiser, M. (2015). Ethnomedicinal review of folklore medicinal plants belonging to family Apiaceae of Pakistan. *Pakistan Journal of Botany*, 47(3), 1007–1014.
- Bagheri, S. M., Abdian-Asl, A., Moghadam, M. T., Yadegari, M., Mirjalili, A., Zare-Mohazabieh, F., & Momeni, H. (2017). Antitumor effect of *Ferula assa foetida* oleo gum resin against breast cancer induced by 4T1 cells in BALB/c mice. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*, 8(3), 152–158.

<https://doi.org/10.1016/j.jaim.2017.02.013>

- Bagirov, V. (1978a). A Sesquiterpene Alcohol from *Ferula karatavica*. *Khimiya Prirodnikh Soedinenii*, (5), 655.
- Bagirov, V. (1978b). An Aromatic Aldehyde from *Ferula equisetacea*. *Chemistry of Natural Compounds*, 14(5), 559.
- Bagirov, V., & Aliev, G. (1981). *Ferula stylosa* esters. *Khimiya Prirodnikh Soedinenii*, (1), 99–100.
- Bagirov, V., Gasanova, R., Burma, O., & Ban'kovskii, A. (1977). Coumarins of *Ferula szovitsiana* and *Ferula persica*. *Khimiya Prirodnikh Soedinenii*, (2), 279–280.
- Bagirov, V., & Kir'yalov, P. (1970). Coumarins from the Roots of *Ferula nevskii*. *Khimiya Prirodnikh Soedinenii*, 6(4), 1970.
- Bagirov, V., Sheichenko, V., Gasanova, R., & Pimenov, M. (1978). Study of *Ferula malacophylla* Lactones. *Khimiya Prirodnikh Soedinenii*, (4), 445–449.
- Bagirov, V., Sheichenko, V., Mir-Babaev, N., & Pimenov, M. (1983). Sesquiterpene Lactones of *Ferula litvinowiana*. *Khimiya Prirodnikh Soedinenii*, (1), 114.
- Bandyopadhyay, D., Basak, B., Chatterjee, A., Lai, T., Banerji, A., Banerji, J., ... Prange, T. (2006). Saradaferin, a new sesquiterpenoid coumarin from *Ferula assafoetida*. *Natural Product Research*, 20(10), 961–965.
<https://doi.org/10.1080/14786410600823431>
- Banerji, A., Mallick, B., Chatterjee, A., Budzikiewicz, H., & Breuer, M. (1988). Assafoetidin and Ferocolicin, Two Sesquiterpenoid Coumarins from *Ferula Assafoetida* Regel. *Tetrahedron Letters*, 29(13), 1557–1560.
- Barthomeuf, C., Lim, S., Iranshahi, M., & Chollet, P. (2008). Umbelliprenin from *Ferula szowitsiana* inhibits the growth of human M4Beu metastatic pigmented malignant melanoma cells through cell-cycle arrest in G1 and induction of caspase-dependent apoptosis. *Phytomedicine*, 15(1–2), 103–111.
<https://doi.org/10.1016/j.phymed.2007.04.001>
- Başer, K., Özek, T., Demirci, B., Kürkcüolu, M., Aytaç, Z., & Duman, H. (2000). Composition of the Essential Oils of *Zosima absinthifolia* (Vent.) Link and *Ferula elaeochytris* Korovin from Turkey. *Flavour and Fragrance Journal*, 15(6), 371–

372. [https://doi.org/10.1002/1099-1026\(200011/12\)15:6<371::AID-FFJ919>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/1099-1026(200011/12)15:6<371::AID-FFJ919>3.0.CO;2-Z)
- Bashir, S., Alam, M., Adhikari, A., Shrestha, R. L. S., Yousuf, S., Ahmad, B., ... Choudhary, M. I. (2014). New antileishmanial sesquiterpene coumarins from *Ferula narthex* Boiss. *Phytochemistry Letters*, 9, 46–50. <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2014.04.009>
- Batirov, E., Yuldashev, M., Nezhinskaya, G., & Malikov, V. (1979). Flavonoids of *Ferula schair* and *F. samarkandica*. *Khimiya Prirodnikh Soedinenii*, (5), 727–728. <https://doi.org/10.1007/BF00565951>
- Batra, S., Kumar, A., & Sharma, A. (2018). Isolation, Characterization and Antianxiety Activity of Pentacosan-13-ol from *Ferula sumbul* Hook. Roots. *Journal of Biologically Active Products from Nature*, 8(3), 171–179. <https://doi.org/10.1080/22311866.2018.1472037>
- Baykan, Ş., Aydoğan, F., Öztürk, M. B., Debeleş-Bütüner, B., Yengin, Ç., & Öztürk, B. (2020). Ferutinin content and cytotoxic effects of various *Ferula* L. species on prostate cancer (PC-3) cell line. *Journal of Research in Pharmacy*, 24(1), 142–149. <https://doi.org/10.35333/jrp.2020.120>
- Baytop, T. (1965). *Ferula meifolia* (Fenzl) Boiss. Bitkisinin Kökleri Üzerinde İlk Araştırmalar. *İstanbul Eczacılık Fakültesi Mecmuası*, 1(157), 157–162.
- Ben Salem, S., Jabrane, A., Harzallah-Skhiri, F., & Ben Jannet, H. (2013). New bioactive dihydrofuranocoumarins from the roots of the Tunisian *Ferula lutea* (Poir.) Maire. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 23(14), 4248–4252. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.04.081>
- Bibi, T., Ahmad, M., Edwards, S. E., Tareen, N. M., Jabeen, R., & Abdullah, I. (2016). Ethnomedicinal uses of plants in the treatment of paediatric geohelminth infections in Kalat district of Northern Balochistan, Pakistan. *Journal of Ethnopharmacology*, 183, 176–186. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.02.029>
- Bizhanova, K., & Nikonov, G. (y.y.). Coumarin of *Ferula syreitschikowii*. *Khimiya Prirodnikh Soedinenii*.
- Bizhanova, K., & Saidkhodzhaev, A. (1978). Coumarins of the Roots of *Ferula iliensis*.

Chemistry of Natural Compounds, 14(2), 222.

- Bizhanova, K., Saidkhodzhaev, A., & Malikov, V. (1978a). Fecseridin and fecserinin - New Esters from *Ferula xeromorpha*. *Khimiya Prirodnykh Soedinenii*, (5), 576–581.
- Bizhanova, K., Saidkhodzhaev, A., & Malikov, V. (1978b). Structure of Fekserine. *Khimiya Prirodnykh Soedinenii*, (3), 407.
- Bizhanova, K., Saidkhodzhaev, A., & Malikov, V. (1978c). The Structure of Xeroferin. *Khimiya Prirodnykh Soedinenii*, (5), 581–584.
- Bocca, C., Gabriel, L., Bozzo, F., & Miglietta, A. (2002). Microtubule-interacting activity and cytotoxicity of the prenylated coumarin Ferulenol. *Planta Medica*, 68(12), 1135–1137. <https://doi.org/10.1055/s-2002-36342>
- Borisov, V., Ban'kovskii, A., Sheichenko, V., Kabanov, V., & Pimenov, M. (1976a). Esters of *Ferula dshizakensis* Roots. *Khimiya Prirodnykh Soedinenii*, (5), 665.
- Borisov, V., Ban'kovskii, A., Sheichenko, V., Kabanov, V., & Pimenov, M. (1976b). Guaiol and Hydroxyaromatic Acids of *Ferula ferulaeoides*. *Chemistry of Natural Compounds*, 12(5), 600–601.
- Bothon, F., Debiton, E., Avlessi, F., Forestier, C., Teulade, J., & Sohounhloue, D. (2013). In vitro biological effects of two anti-diabetic medicinal plants udes in Benin as folk medicine. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 13(1), 51.
- Bouratoua, A., Khalfallah, A., Bensouici, C., Kabouche, Z., Alabdul Magid, A., Harakat, D., ... Kabouche, A. (2018). Chemical composition and antioxidant activity of aerial parts of *Ferula longipes* Coss. ex Bonnier and Maury. *Natural Product Research*, 32(16), 1873–1880. <https://doi.org/10.1080/14786419.2017.1353513>
- Buddrus, J., Bauer, H., Abu-Mustafa, E., Khattab, A., Mishaal, S., El-Khrisy, E., & Linsheid, M. (1985). Foetidin, A Sesquiterpenoid Coumarin from *Ferula assa-foetida*. *Phytochemistry*, 24(4), 869–870.
- Bukreeva, T., Kir'yalov, N., & Gindin, V. (1977). The Structure of the Lactones A- and B- Reolones.pdf. *Chemistry of Natural Compounds*, 13(1), 25–32.
- Bukreeva, T., & Pimenov, M. (1991). Coumarins from the Roots of *Ferula badrakema*.

Chemistry of Natural Compounds, 27(5), 634–634.

- Cha, M., Choi, Y., Choi, C., Kim, Y., Kim, Y., Ryu, S., ... Choi, S. (2011). Galbanic acid, a cytotoxic sesquiterpene from the gum resin of *ferula asafoetida*, blocks protein farnesyltransferase. *Planta Medica*, 77(1), 52–54. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1250049>
- Chen, B., Kawazoe, K., Takaishi, Y., Honda, G., Itoh, M., Takeda, Y., ... Ashurmetov, O. (2000). Prenylated Benzoic Acid Derivatives from *Ferula kuhistanica*. *Journal of Natural Products*, 63(3), 362–365. <https://doi.org/10.1021/np990338a>
- Chen, B., Teranishi, R., Kawazoe, K., Takaishi, Y., Honda, G., Itoh, M., ... Kodzhimatov, O. (2000). Sesquiterpenoids from *Ferula kuhistanica*. *Phytochemistry*, 54(7), 717–722. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)00197-7](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)00197-7)
- Chitsazian-Yazdi, M., Agnolet, S., Lorenz, S., Schneider, B., Es'Haghi, Z., Kasaian, J., ... Iranshahi, M. (2015). Foetithiophenes C-F, thiophene derivatives from the roots of *Ferula foetida*. *Pharmaceutical Biology*, 53(5), 710–714. <https://doi.org/10.3109/13880209.2014.939765>
- Choudhary, M. I., Baig, I., Nur-e-Alam, M., Shahzad-ul-Hussan, S., Öndognii, P., Bunderya, M., ... Rahman, A. U. (2001). New α -glucosidase inhibitors from the Mongolian medicinal plant *Ferula mongolica*. *Helvetica Chimica Acta*, 84(8), 2409–2416. [https://doi.org/10.1002/1522-2675\(20010815\)84:8<2409::AID-HLCA2409>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/1522-2675(20010815)84:8<2409::AID-HLCA2409>3.0.CO;2-D)
- Dall'Acqua, S., Linardi, M. A., Maggi, F., Nicoletti, M., Petitto, V., Innocenti, G., ... Viola, G. (2011). Natural daucane sesquiterpenes with antiproliferative and proapoptotic activity against human tumor cells. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 19(19), 5876–5885. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.08.021>
- Dastan, D., Salehi, P., Reza Gohari, A., Ebrahimi, S. N., Aliahmadi, A., & Hamburger, M. (2014). Bioactive Sesquiterpene Coumarins from *Ferula pseudalliacea*. *Planta Medica*, 80, 1118–1123.
- Dastan, D., Salehi, P., Reza Gohari, A., Zimmermann, S., Kaiser, M., Hamburger, M., ... Nejad Ebrahimi, S. (2012). Disesquiterpene and sesquiterpene coumarins from *Ferula pseudalliacea*, and determination of their absolute configurations. *Phytochemistry*, 78, 170–178. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2012.02.016>

- Davis, P. (1972). *Flora of Turkey and East Aegean Island* (4. baskı). Edinburg: Edinburg University Press.
- Dawidar, A., Abu-Mustafa, E., Rücker, G., Elkhisy, E., & Abbas, R. (1979). Marmarin, A New Sesquiterpenoid Coumarin from *Ferula marmarica* L. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 12(27), 3153–3155.
- de Pascual Teresa, J., Morán, J., Hernández, J., & Grande, M. (1985). Tovarol and other germacrane derivatives from *Thapsia villosa*. *Phytochemistry*, 24(8), 1779–1783. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)82550-9](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)82550-9)
- De Pascual Teresa, J., Villaseco, M., Hernandez, J., Moran, J., Urones, J., & Grande, M. (1986). Complex Acetylenes from the Roots of *Ferula communis*. *Planta Medica*, No. 6, 458–462.
- Degenhardt, J., Köllner, T. G., & Gershenzon, J. (2009). Monoterpene and sesquiterpene synthases and the origin of terpene skeletal diversity in plants. *Phytochemistry*, 70(15–16), 1621–1637. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2009.07.030>
- Demirci Kayıran, S. (2019). Dioskorides'in De Materia Medica Adlı Eserindeki Tıbbi Bitkilerin Doğu Akdeniz'de Günümüzdeki Kullanımlarının Araştırılması. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi*, 9(2), 189–202. <https://doi.org/10.31020/mutftd.519382>
- Diab, Y., Dolmazon, R., & Fenet, B. (2001). 2,3- α -Eposyjaeschkeanadiol 5-benzoate from *Ferula hermonis* boiss. *Flavour and Fragrance Journal*, 16(6), 397–400. <https://doi.org/10.1002/ffj.1017>
- Díaz, J., Fraga, B., González, A., González, P., Hernandez, M., & Miranda, J. (1984). Triterpenes from *Ferula linkii*. *Phytochemistry*, 23(7), 1471–1473. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)80488-4](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)80488-4)
- Duan, H., Takaishi, Y., Tori, M., Takaoka, S., Honda, G., Ito, M., ... Ashurmetov, O. (2002). Polysulfide Derivatives from *Ferula foetida*. *Journal of Natural Products*, 65(11), 1667–1669. <https://doi.org/10.1021/np010541h>
- Eidler, Y., Genkina, G., & Shakirov, T. (1976). Chromato-Spectrophotometric Method for Determining Ferutinin, Teferin, and Ferutin. *Chemistry of Natural Compounds*,

12(5), 551–553.

- El-Bassuony, A., Gohar, A., & Kabbash, M. (2007). Two new sesquiterpene coumarins, ferusinol and samarcandin diastereomer from *Ferula sinaica*. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 6(3), 217–221.
- El-Thaher, T., Matalaka, K., Taha, H., & Badwan, A. (2001). *Ferula harmonis* “zallouh” and enhancing erectile function in rats: Efficacy and toxicity study. *International Journal of Impotence Research*, 13(4), 247–251. <https://doi.org/10.1038/sj.ijir.3900706>
- Ellman, G. L., Courtney, K. D., Andres, J. V., & Featherstone, R. M. (1961). A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochemical Pharmacology*, 7(2), 88–95.
- Ermanis, K., Parkes, K. E. B., Agback, T., & Goodman, J. M. (2016). Expanding DP4: Application to drug compounds and automation. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 14, 3943–3949.
- Eshbakova, K., & Saidkhodzhaev, A. (2003). Esters from *Ferula samarcandica*. *Chemistry and Biodiversity*, 39(2), 221–222.
- Eshbakova, K., Saidkhodzhaev, A., Vdovin, A., & Abdullaev, N. (2009). Terpenoid coumarins from *Ferula feruloides*. *Chemistry of Natural Compounds*, 45(5), 708–709.
- Farida, S. H. M., Ghorbani, A., Ajani, Y., Sadr, M., & Mozaffarian, V. (2018). Ethnobotanical applications and their correspondence with phylogeny in Apiaceae-Apioideae. *Research Journal of Pharmacognosy*, 5(3), 79–97. <https://doi.org/10.22127/rjp.2018.64880>
- Fatehi, M., Farifteh, F., & Fatehi-Hassanabad, Z. (2004). Antispasmodic and hypotensive effects of *Ferula asafoetida* gum extract. *Journal of Ethnopharmacology*, 91(2–3), 321–324. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2004.01.002>
- Faydaoğlu, E., & Sürücüoğlu, M. S. (2011). Geçmişten günümüze tıbbi ve aromatik bitkilerin kullanılması ve ekonomik önemi. *Journal of Forestry Faculty*, 11(1), 52–57. <https://doi.org/10.2165/00126839-199901010-00009>
- Filippini, M., Tomi, F., & Casanova, J. (2000). Composition of the Leaf Oil of *Ferula*

- arrigonii Bocchieri. *Flavour and Fragrance Journal*, 15(3), 195–198.
[https://doi.org/10.1002/1099-1026\(200005/06\)15:3<195::AID-FFJ891>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/1099-1026(200005/06)15:3<195::AID-FFJ891>3.0.CO;2-6)
- Fraga, B., González, A., González, P., Hernandez, M., & Larruga, C. (1985). Carotane Sesquiterpenes from *Ferula lancerottensis*. *Phytochemistry*, 24(3), 501–504.
[https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)80756-6](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)80756-6)
- Fraga, B., Hernandez, M., & Diaz, J. (1989). Carotdiol Esters from *Ferula linkii*. *Phytochemistry*, 28(6), 1649–1652.
- Fraga, B., Hernandez, M., Diaz, J., Gonzalez, A., & Gonzalez, P. (1986). Carotane Sesquiterpenes from *Ferula linkii*. *Phytochemistry*, 25(12), 2883–2886.
<https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Fraigui, O., Lamnaouer, D., & Faouzi, M. (2002). Acute toxicity of Ferulenol, a 4-hydroxycoumarin isolated from *Ferula communis* L. *Veterinary and Human Toxicology*, 44(1), 5–7.
- Gamal-Eldeen, A. M., & Hegazy, M. E. F. (2010). A crystal lapiferin derived from *Ferula vesceritensis* induces apoptosis pathway in MCF-7 breast cancer cells. *Natural Product Research*, 24(3), 246–257.
<https://doi.org/10.1080/14786410802685398>
- Garg, S., & Agarwal, S. (1987). New Sesquiterpenes from *Ferula jaeschkeana*. *Planta Medica*, 53(4), 341–342.
- Garg, S., & Agarwal, S. (1988). Further New Sesquiterpenes from *Ferula jaeschkeana*. *Journal of Natural Products*, 51(4), 771–774. <https://doi.org/10.1021/np50058a020>
- Garg, S., Agarwal, S., Fidelis, K., Hossain, M., & van der Helm, D. (1993). New Jaeschkeanadiol Derivatives from *Ferula jaeschkeana*. *Journal of Natural Products*, 56(4), 539–544. <https://doi.org/10.1021/np50094a014>
- Garg, S., Agarwal, S., Mahajan, V., & Rastogi, S. (1987). Feruginidin and Ferugin, Two New Sesquiterpenoids Based on the Carotane Skeleton from *Ferula jaeschkeana*. *Journal of Natural Products*, 50(2), 253–255. <https://doi.org/10.1021/np50050a027>
- Garg, S., Misra, L., Agarwal, S., Mahajan, V., & Rastogi, S. (1987). Carotane Derivatives from *Ferula jaeschkeana*. *Phytochemistry*, 26(2), 449–450.
- Geroushi, A., Auzi, A., Elhwuegi, A., Elzawam, F., Elsherif, A., Nahar, L., & Sarker, S.

- (2011). Antiinflammatory sesquiterpenes from the root oil of *Ferula hermonis*. *Phytotherapy Research*, 25(5), 774–777. <https://doi.org/10.1002/ptr.3324>
- Gholami, O., Jeddi-Tehrani, M., Iranshahi, M., Zarnani, A. H., & Ziai, S. A. (2013). Umbelliprenin from *Ferula szowitsiana* activates both intrinsic and extrinsic pathways of apoptosis in jurkat T-CLL cell line. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 12(3), 371–376. <https://doi.org/10.22037/ijpr.2013.1341>
- Ghosh, A., Banerji, A., Mandal, S., & Banerji, J. (2009). A New sesquiterpenoid coumarin from *Ferula assafoetida*. *Natural Product Communications*, 4(8), 1023–1024.
- Golovina, L., Khasanov, T., Saidkhodzhaev, A., Malikov, V., & Rakhmankulov, U. (1978). Coumarins and Esters of *Ferula microcarpa*. *Chemistry of Natural Compounds*, 14(5), 487–490.
- Golovina, L., & Saidkhodzhaev, A. (1977). The Structures of Ferocin and Ferocinin. *Chemistry of Natural Compounds*, 13(6), 671–674.
- Golovina, L., Saidkhodzhaev, A., & Malikov, V. (1978). Esters of *Ferula rubroarenose*. *Chemistry of Natural Compounds*, 14(6), 606–608.
- Gonzalez, A, Diaz, J., Lopez, L., Valencia, E., De Paz, P., & Barrera, J. (1993). Sesquiterpene Esters and Sesquiterpene Coumarin Ethers from *Ferula linkii*. *Phytochemistry*, 33(4), 863–866.
- Gonzalez, AG, Bermejo, J., Diaz, J., Arancibia, L., & De Paz, P. (1988). Humulenes and Other Constituents of *Ferula latipinna*. *Journal of Natural Products*, 51(6), 1140–1147. <https://doi.org/10.1021/np50060a015>
- Gonzalez, AG, Diaz, J., Arancibia, L., & Bermejo, J. (1988). Phenylpropanoid and Stilbene Compounds from *Ferula latipinna*. *Planta Medica*, 54(02), 184–185. <https://doi.org/10.1055/s-2006-962393>
- Gonzalez, AG, Fraga, B., Hernandez, M., Luis, J., Estevez, R., Baez, J., & Rivero, M. (1977). Linkiol, A New Sesquiterpene from *Ferula linkii*. *Phytochemistry*, 16, 265–267.
- Güner, A., Aslan, S., Ekim, T., Vural, M., & Babaç, M. (Ed.). (2012a). *Türkiye Bitkileri Listesi (Damarlı Bitkiler)*. Nezahat Gökyiğit Botanik Bahçesi ve Flora

Araştırmaları Derneği Yayını.

- Güner, A., Aslan, S., Ekim, T., Vural, M., & Babaç, M. T. (2012b). *Türkiye bitkileri listesi (damarlı bitkiler)*. (A. Güner, S. Aslan, T. Ekim, M. Vural, & M. Babaç, Ed.), *Nezahat Gökyiğit Botanik Bahçesi ve Flora Araştırmaları Derneği Yayını. İstanbul*. İstanbul: Nezahat Gökyiğit Botanik Bahçesi ve Flora Araştırmaları Derneği Yayını.
- Hadidi, K., Aburjai, T., & Battah, A. (2003). A comparative study of *Ferula hermonis* root extracts and sildenafil on copulatory behaviour of male rats. *Fitoterapia*, 74(3), 242–246. [https://doi.org/10.1016/S0367-326X\(03\)00032-7](https://doi.org/10.1016/S0367-326X(03)00032-7)
- Hamdan, I., & Afifi, F. (2004). Studies on the in vitro and in vivo hypoglycemic activities of some medicinal plants used in treatment of diabetes in Jordanian traditional medicine. *Journal of Ethnopharmacology*, 93(1), 117–121. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2004.03.033>
- Hehre, W., Klunzinger, P., Deppmeier, B., Driessen, A., Uchida, N., Hashimoto, M., ... Takata, Y. (2019). Efficient Protocol for Accurately Calculating ¹³C Chemical Shifts of Conformationally Flexible Natural Products: Scope, Assessment, and Limitations. *Journal of Natural Products*, 82(8), 2299–2306. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b00603>
- Homady, M., Khleifat, K., Tarawneh, K., & Al-Raheil, I. (2002). Reproductive toxicity and infertility effect of *Ferula hermonis* extracts in mice. *Theriogenology*, 57(9), 2247–2256. [https://doi.org/10.1016/S0093-691X\(02\)00900-7](https://doi.org/10.1016/S0093-691X(02)00900-7)
- Hu, Y., Li, X., Li, G., Li, N., Zuo, W., Zeng, Y., ... Wang, J. (2010). Two Novel Sesquiterpenoids from the Roots of *Ferula ferulaeoides* (Steud.) Korov. *Helvetica Chimica Acta*, 93, 1019–1024.
- Huang, J., Han, H., Li, G., Wang, H., Zhang, C., Zhang, K., ... Wang, J. (2013). Two new terpenoid benzoates with antitumor activity from the roots of *Ferula dissecta*. *Journal of Asian Natural Products Research*, 15(10), 1100–1106. <https://doi.org/10.1080/10286020.2013.818660>
- Ibraheim, Z., Abdel-Mageed, W. M., & Jaspars, M. (2012). Triterpenoid saponins from *Ferula hermonis* Boiss. *Biochemical Systematics and Ecology*, 40, 86–90. <https://doi.org/10.1016/j.bse.2011.09.006>

- Ibraheim, Z. Z., Abdel-Mageed, W. M., Dai, H., Guo, H., Zhang, L., & Jaspars, M. (2012). Antimicrobial antioxidant daucane sesquiterpenes from *Ferula hermonis* Boiss. *Phytotherapy Research*, 26(4), 579–586. <https://doi.org/10.1002/ptr.3609>
- İduğ, T. (2016). *Ferula rigidula* DC. ve *Ferula parva* Freyn&Bornm. türleri üzerinde fitokimyasal araştırmalar. İstanbul Üniversitesi.
- International, A. D. (2019). *World Alzheimer Report 2019- Attitudes to dementia. Alzheimer's Disease International: World Alzheimer Report 2019.*
- Iranshahi, M., Amanolahi, F., & Schneider, B. (2012). New sesquiterpene coumarin from the roots of *Ferula latisecta*. *Avicenna journal of phytomedicine*, 2(3), 133–138. <https://doi.org/10.22038/ajp.2012.99>
- Iranshahi, M., Amin, G., Amini, M., & Shafiee, A. (2003). Sulfur containing derivatives from *Ferula persica* var. *latisecta*. *Phytochemistry*, 63(8), 965–966. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(03\)00296-6](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(03)00296-6)
- Iranshahi, M., Amin, G., Jalalizadeh, H., & Shafiee, A. (2003). New Germacrane Derivative from *Ferula persica*. *Pharmaceutical Biology*, 41(6), 431–433. <https://doi.org/10.1076/phbi.41.6.431.17834>
- Iranshahi, M., Amin, G., & Shafiee, A. (2004). A new coumarin from *Ferula persica*. *Pharmaceutical Biology*, 42(6), 440–442. <https://doi.org/10.1080/13880200490886102>
- Iranshahi, M., Arfa, P., Ramezani, M., Jaafari, M., Sadeghian, H., Bassarello, C., ... Pizza, C. (2007). Sesquiterpene coumarins from *Ferula szowitsiana* and in vitro antileishmanial activity of 7-prenyloxycoumarins against promastigotes. *Phytochemistry*, 68(4), 554–561. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2006.11.002>
- Iranshahi, M., Barthomeuf, C., Bayet-Robert, M., Chollet, P., Davoodi, D., Piacente, S., ... Sahebkar, A. (2014). Drimane-type sesquiterpene coumarins from *Ferula gummosa* fruits enhance doxorubicin uptake in doxorubicin-resistant human breast cancer cell line. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 4(2), 118–125. <https://doi.org/10.4103/2225-4110.126181>
- Iranshahi, M., Ghiadi, M., Sahebkar, A., Rahimi, A., Bassarello, C., Piacente, S., & Pizza, C. (2009). Badrakemonin, a new eremophilane-type sesquiterpene from the

- roots of *Ferula badrakema* Kos.-Pol. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 8(4), 275–279.
- Iranshahi, M., Hosseini, S., Sahebkar, A., Khan, S., & Ahmad, V. (2010). Diversivittatin, A new phenylpropanoid derivative from the roots of *Ferula diversivittata*. *Chemistry of Natural Compounds*, 46(2), 163–164.
- Iranshahi, M., Hosseini, S., Shahverdi, A., Molazade, K., Khan, S., & Ahmad, V. (2008). Diversolidines A-G, guaianolides from the roots of *Ferula diversivittata*. *Phytochemistry*, 69(15), 2753–2757. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2008.08.009>
- Iranshahi, M., Kalategi, F., Rezaee, R., Shahverdi, A., Ito, C., Furukawa, H., ... Itoigawa, M. (2008). Cancer chemopreventive activity of terpenoid coumarins from *Ferula* species. *Planta Medica*, 74(2), 147–150. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1034293>
- Iranshahi, M., Kalategi, F., Sahebkar, A., Sardashti, A., & Schneider, B. (2010). New sesquiterpene coumarins from the roots of *Ferula flabelliloba*. *Pharmaceutical Biology*, 48(2), 217–220. <https://doi.org/10.3109/13880200903019226>
- Iranshahi, M., Masullo, M., Asili, A., Hamedzadeh, A., Jahanbin, B., Festa, M., ... Piacente, S. (2010). Sesquiterpene coumarins from *Ferula gumosa*. *Journal of Natural Products*, 73(11), 1958–1962. <https://doi.org/10.1021/np100487j>
- Iranshahi, M., Mojarab, M., Sadeghian, H., Hanafi-Bojd, M., & Schneider, B. (2008). Polar secondary metabolites of *Ferula persica* roots. *Phytochemistry*, 69(2), 473–478. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2007.08.001>
- Iranshahi, M., Noroozi, S., Behravan, J., Karimi, G., & Schneider, B. (2009). Persicasulphide C, a new sulphur-containing derivative from *Ferula persica*. *Natural Product Research*, 23(17), 1584–1588. <https://doi.org/10.1080/14786410802393571>
- Iranshahi, M., Rezaee, R., Sahebkar, A., Bassarello, C., Piacente, S., & Pizza, C. (2009). Sesquiterpene coumarins from the fruits of *Ferula badrakema*. *Pharmaceutical Biology*, 47(4), 344–347. <https://doi.org/10.1080/13880200902752884>
- Iranshahy, M., & Iranshahi, M. (2011). Traditional uses, phytochemistry and

- pharmacology of asafoetida (*Ferula assa-foetida* oleo-gum-resin) - A review. *Journal of Ethnopharmacology*, 134(1), 1–10.
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.11.067>
- Jabrane, A., Jannet, H., Mighri, Z., Mirjolet, J., Duchamp, O., Harzallah-Skhiri, F., & Lacaille-Dubois, M. (2010). Two new sesquiterpene derivatives from the Tunisian endemic *Ferula tunetana* POM. *Chemistry and Biodiversity*, 7(2), 392–399.
<https://doi.org/10.1002/cbdv.200900025>
- Kabilov, M., Saidkhodzhaev, A., Malikov, V., & Melibaev, S. (1994). Sesquiterpene Lactones of *Ferula koso-poljanskyi*. *Chemistry of Natural Compounds*, 30(4), 523–523.
- Kadyrov, A., Saidkhodzhaev, A., & Malikov, V. (1978). The Structure of Foliferin. *Chemistry of Natural Compounds*, 14(4), 442–443.
- Kadyrov, A., Saidkhodzhaev, A., Nikonov, G., & Melibaev, S. (1977). Coumarins and Esters of *Ferula foliosa* and *F. ferganensis*. *Chemistry of Natural Compounds*, 13(5), 587–588.
- Kadyrov, A., Saidkhodzhaev, A., Nikonov, G., & Rakhmankulov, U. (1977). Esters of *Ferula akitschkensis*. *Chemistry of Natural Compounds*, (2), 278–279.
- Kajimoto, T., Yahiro, K., & Nohara, T. (1989). Sesquiterpenoid and Disulphide Derivatives from *Ferula assa-foetida*. *Phytochemistry*, 28(6), 1761–1763.
[https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)97841-5](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)97841-5)
- Kamilov, K., & Nikonov, G. (1976). Dshamirone, A New Ketone from *Ferula dshaudshamyr* roots. *Khimiya Prirodnykh Soedinenii*, (6), 817–818.
- Karaca Sancaktepe, K. (2018). *Ferula duranii* ve *F. lycia* türleri üzerinde farmakognozik araştırmalar. İstanbul Üniversitesi.
- Karimi, G., Iranshahi, M., Hosseinalizadeh, F., Riahi, B., & Sahebkar, A. (2010). Screening of acetylcholinesterase inhibitory activity of terpenoid and coumarin derivatives from the genus *Ferula*. *Pharmacologyonline*, 1, 566–574.
- Kartal, N., Sokmen, M., Tepe, B., Daferera, D., Polissiou, M., & Sokmen, A. (2007). Investigation of the antioxidant properties of *Ferula orientalis* L. using a suitable extraction procedure. *Food Chemistry*, 100, 584–589.

<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2005.09.084>

Karuranga, S., Malanda, B., Saeedi, P., & Salpea, P. (2019). *IDF Diabetes Atlas Ninth Edition*.

Kasaian, J., Iranshahy, M., Masullo, M., Piacente, S., Ebrahimi, F., & Iranshahi, M. (2014). Sesquiterpene lactones from *Ferula oopoda* and their cytotoxic properties. *Journal of Asian Natural Products Research*. Taylor & Francis. <https://doi.org/10.1080/10286020.2013.866099>

Kaval, İ., Behçet, L., & Çakılcıoğlu, U. (2014). Ethnobotanical study on medicinal plants in Geçitli and its surrounding (Hakkari-Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 155, 171–184.

Keshri, G., Bajpai, M., Lakshmi, V., Setty, B., & Gupta, G. (2004). Role of energy metabolism in the pregnancy interceptive action of *Ferula assafoetida* and *Melia azedarach* extracts in rat. *Contraception*, 70(5), 429–432. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2004.06.003>

Khalilova, E., & Saidkhodzhaev, A. (1998). Terpenoid Coumarins of *Ferula sumbul*. *Chemistry of Natural Compounds*, 34(4), 506–507.

Khasanov, T., Saidkhodzhaev, A., & Nikonov, G. (1974). Structure of teferin-A new ester from the roots. *Khimiya Prirodnykh Soedinenii*, (4), 528–529.

Khasanov, T., Saidkhodzhaev, A., & Nikonov, G. (1976). Structure of Mogoltacin. *Chemistry of Natural Compounds*, 12(1), 84–84.

Khasanova, K. I., Eshbakova, K. A., Turgunov, K. K., Tashkhodzhaev, B., & Aisa, H. A. (2020). Ferovinolal, a New Humulane from *Ferula ovina*. *Chemistry of Natural Compounds*, 56(2), 249–253. <https://doi.org/10.1007/s10600-020-02999-z>

Kiasalari, Z., Khalili, M., Roghani, M., Heidari, H., & Azizi, Y. (2013). Antiepileptic and antioxidant effect of hydroalcoholic extract of *ferula assa foetida* gum on pentylentetrazole-induced kindling in male mice. *Basic and Clinical Neuroscience*, 4(4), 299–306.

Kir'yalov, N., Bukreeva, T., Gindin, V., Mamatov, G., & Kozhina, I. (1975). The Structure of the Coumarin Glucoside Reoselin from the Roots of *Ferula pseudooreoselinum*. *Khimiya Prirodnykh Soedinenii*, (1), 87–89.

<https://doi.org/10.1007/BF00567039>

- Kiseleva, V., Nikonov, G., & Karryev, M. (1975). The Structure of Diversin and Diversinin-Coumarins of *Ferula diversivittata*. *Chemistry of Natural Compounds*, 11(3), 358–361.
- Kobilov, M., Saidkhodzhaev, A., & Abdullaev, N. (1995). Esters of *Ferula leucographa* Structure of Leucoferin. *Chemistry of Natural Compounds*, 31(4), 530–531.
- Kogure, K., Yamauchi, I., Tokumura, A., Kondou, K., Tanaka, N., Takaishi, Y., & Fukuzawa, K. (2004). Novel antioxidants isolated from plants of the genera *Ferula*, *Inula*, *Prangos* and *Rheum* collected in Uzbekistan. *Phytomedicine*, 11(7–8), 645–651. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2003.09.004>
- Kojima, K., Isaka, K., Ondognii, P., Zevgeegiin, O., Davgiin, K., Mizukami, H., & Ogihara, Y. (1999). Sesquiterpenoid Derivatives from *Ferula ferulioides*. III. *Chemical Pharmaceutical Bulletin*, 47(8), 1145–1147. Tarihinde adresinden erişildi <http://www.mendeley.com/research/geology-volcanic-history-eruptive-style-yakedake-volcano-group-central-japan/>
- Kojima, K., Isaka, K., Purev, O., Jargalsaikhan, G., Suran, D., Mizukami, H., & Ogihara, Y. (1999). Sesquiterpenoid Derivatives from *Ferula ferulioides*. II. *Chemical Pharmaceutical Bulletin*, 47(5), 690–691. Tarihinde adresinden erişildi <http://www.mendeley.com/research/geology-volcanic-history-eruptive-style-yakedake-volcano-group-central-japan/>
- Konovalova, O., Rybalko, K., & Sheichenko, V. (1975). Sesquiterpene Lactones of *Ferula olgae*. *Chemistry of Natural Compounds*, 11(5), 620–628.
- Kuliev, Z., & Khasanov, T. (1978a). Structure of Kauferin and Kauferidin. *Khimiya Prirodnikh Soedinenii*, (3), 327–331.
- Kuliev, Z., & Khasanov, T. (1978b). The Structures of Ferocaulin, Ferocaulinin, Ferocaulidin, and Ferocaulicin. *Chemistry of Natural Compounds*, 14(3), 267–271.
- Kurimoto, S. I., Suzuki, K., Okasaka, M., Kashiwada, Y., Kodzhimatov, O. K., & Takaishi, Y. (2012a). New sesquiterpene lactone glucosides from the roots of *Ferula varia*. *Phytochemistry Letters*, 5(4), 729–733. <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2012.08.001>

- Kurimoto, S. I., Suzuki, K., Okasaka, M., Kashiwada, Y., Kodzhimatov, O. K., & Takaishi, Y. (2012b). New sesquiterpene lactone glucosides from the roots of *Ferula varia*. *Chemical Pharmaceutical Bulletin*, 60(7), 913–919. <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2012.08.001>
- Kushmuradov, A., Kadyrov, A., Saidkhodzhaev, A., & Malikov, V. (1978). Structures of Akiferidin and Akiferidinin. *Khimiya Prirodnikh Soedinenii*, (6), 725–727.
- Kushmuradov, A., Saidkhodzhaev, A., & Kadyrov, A. (1981). Structure of palliferidin from *Ferula pallida*. *Khimiya Prirodnikh Soedinenii*, (3), 400.
- Lamnaouer, D., Bodo, B., Martin, M., & Molho, D. (1987). Ferulenol and w-hydroxyferulenol, Toxic Coumarins from *Ferula communis* var. *genuina*. *Phytochemistry*, 26(6), 1613–1615.
- Lamnaouer, D., Fraigui, O., Martin, M., Gallard, J., & Bodo, B. (1991). Structure of Isoferprenin , a 4- hydroxycoumarin Derivative from *Ferula communis* var. *genuina*. *Journal of Natural Products*, 54(2), 576–578.
- Lamnaouer, D., Khalti, F., Martin, M., & Bodo, B. (1994). A Farnesyl Acetophenone Derivative from *Ferula communis* var. *genuina*. *Phytochemistry*, 36(4), 1079–1080. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)90496-5](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)90496-5)
- Lamnaouer, D., Martin, M., Molho, D., & Bodo, B. (1989). Isolation of Daucane Esters from *Ferula communis* var. *brevifolia*. *Phytochemistry*, 28(10), 2711–2716. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)98073-7](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)98073-7)
- Lee, J., Choi, S., Lee, Y., Lee, H., Kim, K., Ahn, K., ... Kim, S. (2010). Herbal compound farnesiferol C exerts antiangiogenic and antitumor activity and targets multiple aspects of VEGFR1 (Flt1) or VEGFR2 (Flk1) signaling cascades. *Molecular Cancer Therapeutics*, 9(2), 389–399. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-09-0775>
- Leroi-Gourhan, A. (1975). The flower found with Shanidar IV, a Neanderthal burial in Iraq. *Science*, 190(4214), 562–564.
- Lhuillier, A., Fabre, N., Cheble, E., Oueida, F., Maurel, S., Valentin, A., ... Moulis, C. (2005). Daucane sesquiterpenes from *Ferula hermonis*. *Journal of Natural Products*, 68(3), 468–471. <https://doi.org/10.1021/np049652h>

- Li, G., Wang, J., Li, X., Cao, L., Lv, N., Chen, G., ... Si, J. (2015). Two new sesquiterpene coumarins from the seeds of *Ferula sinkiangensis*. *Phytochemistry Letters*, 13, 123–126. <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2015.06.002>
- Liu, T., Osman, K., Kaatz, G., Gibbons, S., & Mu, Q. (2013). Antibacterial Sesquiterpenoid Derivatives from *Ferula ferulaeoides*. *Planta Medica*, 79, 701–706.
- Mahboubi, M. (2016). *Ferula gummosa*, a Traditional Medicine with Novel Applications. *Journal of Dietary Supplements*, 13(6), 700–718. <https://doi.org/10.3109/19390211.2016.1157715>
- Maksumova, N., Yuldashev, M., & Batirov, E. (1994). Luteolin Glucosides from *Ferula varia*. *Chemistry of Natural Compounds*, 30(5), 627–628.
- Mallikarjuna, G., Dhanalakshmi, S., Raisuddin, S., & Rao, A. (2003). Chemomodulatory influence of *Ferula asafoetida* on mammary epithelial differentiation, hepatic drug metabolizing enzymes, antioxidant profiles and N-methyl-N-nitrosourea-induced mammary carcinogenesis in rats. *Breast Cancer Research and Treatment*, 81(1), 1–10. <https://doi.org/10.1023/A:1025448620558>
- Mamoci, E., Cavoski, I., Simeone, V., Mondelli, D., Al-Bitar, L., & Caboni, P. (2011). Chemical composition and in vitro activity of plant extracts from *Ferula communis* and *Dittrichia viscosa* against postharvest fungi. *Molecules*, 16(3), 2609–2625. <https://doi.org/10.3390/molecules16032609>
- Matin, M. M., Nakhaeizadeh, H., Bahrami, A. R., Iranshahi, M., Arghiani, N., & Rassouli, F. B. (2014). Ferutinin, an apoptosis inducing terpenoid from *Ferula ovina*. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15(5), 2123–2128. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.5.2123>
- Meng, H., Li, G., Huang, J., Zhang, K., Wang, H., & Wang, J. (2013). Sesquiterpene coumarin and sesquiterpene chromone derivatives from *Ferula ferulaeoides* (Steud.) Korov. *Fitoterapia*, 86, 70–77. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2013.02.002>
- Meot-Duros, L., Cérantola, S., Talarmin, H., Le Meur, C., Le Floch, G., & Magné, C. (2010). New antibacterial and cytotoxic activities of falcarindiol isolated in *Crithmum maritimum* L. leaf extract. *Food and Chemical Toxicology*, 48(2), 553–557. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2009.11.031>

- Mirjani, R., Shahverdi, A., Iranshahi, M., Amin, G., & Shafiee, A. (2005). Identification of antifungal compounds from *Ferula persica* var. *persica*. *Pharmaceutical Biology*, 43(4), 293–295. <https://doi.org/10.1080/13880200590951658>
- Miski, M., & Jakupovic, J. (1990). Cyclic Farnesyl-Coumarin and Farnesyl-Chromone Derivatives from *Ferula communis* subsp. *communis*. *Phytochemistry*, 29(6), 1995–1998.
- Miski, M., & Mabry, T. (1986a). Fercolide, A Type of Sesquiterpene Lactone from *Ferula communis* subsp. *communis* and The Correct Structure of Vaginatol. *Phytochemistry*, 25(7), 1673–1675. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)81233-9](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)81233-9)
- Miski, M., & Mabry, T. (1986b). New Daucane Esters from *Ferula tingitana*. *Journal of Natural Products*, 49(4), 657–660. <https://doi.org/10.1021/np50046a016>
- Miski, M., Mabry, T., & Bohlmann, F. (1986). Fercoperol, An Unusual Cyclic-Endoperoxynerylol Derivative from *Ferula communis* subsp. *communis*. *Journal of Natural Products*, 49(5), 916–918. <https://doi.org/10.1021/np50047a026>
- Miski, M., Mabry, T., & Saya, Ö. (1987a). Apiene Esters from *Ferula haussknechtii*. *Phytochemistry*, 26(6), 1733–1737. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)82278-5](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)82278-5)
- Miski, M., Mabry, T., & Saya, Ö. (1987b). New Daucane and Germacrane Esters from *Ferula orientalis* var. *orientalis*. *Journal of Natural Products*, 50(5), 829–834. <https://doi.org/10.1021/np50053a009>
- Miski, M., Moubasher, H., & Mabry, T. (1990). Sesquiterpene Aryl Esters from *Ferulago antiochia*. *Phytochemistry*, 29(3), 881–886.
- Miski, M., Ulubelen, A., Lee, E., & Mabry, T. (1985). Sesquiterpene-Coumarin Ethers of *Ferula tingitana*. *Journal of Natural Products*, 48(2), 326–327.
- Miski, M., Ulubelen, A., & Mabry, T. (1983a). Six Sesquiterpene Alcohol Esters from *Ferula elaeochytris*. *Phytochemistry*, 22(10), 2231–2233. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)80153-3](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)80153-3)
- Miski, M., Ulubelen, A., & Mabry, T. (1983b). Six Sesquiterpene Alcohol Esters from *Ferula elaeochytris*. *Phytochemistry*, 22(10), 2231–2233.

- Miski, M., Ulubelen, A., Mabry, T., Watson, W., Vickovic, I., & Holub, M. (1984). A New Sesquiterpene Ester from *Ferula tingitana*. *Tetrahedron*, 40(40), 5197–5201.
- Mohammadhosseini, M., Venditti, A., Sarker, S. D., Nahar, L., & Akbarzadeh, A. (2019). The genus *Ferula*: Ethnobotany, phytochemistry and bioactivities – A review. *Industrial Crops and Products*, 129, 350–394. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.12.012>
- Mossa, J., El-Feraly, F., & Muhammad, I. (2004). Antimycobacterial constituents from *Juniperus procera*, *Ferula communis* and *Plumbago zeylanica* and their in vitro synergistic activity with isonicotinic acid hydrazide. *Phytotherapy Research*, 18(11), 934–937. <https://doi.org/10.1002/ptr.1420>
- Motai, T., Daikonya, A., & Kitanaka, S. (2004). Sesquiterpene coumarins from *Ferula fukanensis* and nitric oxide production inhibitory effects. *Journal of Natural Products*, 67(12), 432–436. <https://doi.org/10.1021/np058079e>
- Motai, T., Daikonya, A., & Kitanaka, S. (2013). Sesquiterpene coumarins from *Ferula fukanensis* and their proinflammatory cytokine gene expression inhibitory effects. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 61(6), 618–623. <https://doi.org/10.1248/cpb.c12-01028>
- Motai, T., & Kitanaka, S. (2004). Sesquiterpene coumarins from *Ferula fukanensis* and nitric oxide production inhibitory effects (2). *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 52(10), 1215–1218. <https://doi.org/10.1248/cpb.52.1215>
- Motai, T., & Kitanaka, S. (2005a). Sesquiterpene chromones from *Ferula fukanensis* and their nitric oxide production inhibitory effects. *Journal of Natural Products*, 68(12), 1732–1735. <https://doi.org/10.1021/np058079e>
- Motai, T., & Kitanaka, S. (2005b). Sesquiterpene phenylpropanoids from *Ferula fukanensis* and their nitric oxide production inhibitory effects. *Journal of Natural Products*, 68(12), 365–368. <https://doi.org/10.1021/np058079e>
- Motai, T., & Kitanaka, S. (2006). Sesquiterpenoids from *Ferula fukanensis* and their inhibitory effects on nitric oxide production. *Journal of Natural Medicines*, 60(1), 54–57. <https://doi.org/10.1007/s11418-005-0006-2>
- Nabiev, A., Khasanov, T., & Malikov, V. (1979). A Chemical Study of the Roots of

- Ferula kopetdagensis. *Chemistry and Biodiversity*, 15(1), 14–16.
- Nabiev, A., Khasanov, T., & Malikov, V. (1982a). A New Terpenoid Coumarin from Ferula kopetdagensis. *Chemistry of Natural Compounds*, 1(18), 44–46.
- Nabiev, A., Khasanov, T., & Malikov, V. (1982b). Terpenoid Coumarins of Ferula kokanica. *Chemistry of Natural Compounds*, 18(5), 547–549.
- Nabiev, A., Khasanov, T., & Melibaev, S. (1978). Coumarins from Ferula diversivittata. *Khimiya Prirodnykh Soedinenii*, (4), 517–518.
- Nabiev, A., & Malikov, V. (1982). Microlobin-A New Coumarin from Ferula microloba. *Khimiya Prirodnykh Soedinenii*, (6), 700–704.
- Nabiev, A., Malikov, V., & Khasanov, T. (1983). Karatavicin-A New Coumarin from Ferula karatavica. *Khimiya Prirodnykh Soedinenii*, (4), 526–527.
- Nagatsu, A., Isaka, K., Kojima, K., Ondognii, P., Zevgeegiin, O., Gombosurengyin, P., ... Ogihara, Y. (2002). New esquiterpenes from Ferula ferulaeoides (STEUD.) KOROVIN. VI. Isolation and identification of three new dihydrofuro[2,3-b]chromones. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 50(5), 675–677. <https://doi.org/10.1248/cpb.50.675>
- Nazhimitdinova, N., & Saidkhodzhaev, A. (1993). Terpenoid Esters of Ferula soongarica. *Chemistry of Natural Compounds*, 29(6), 804–804.
- Nazhimitdinova, N., Saidkhodzhaev, A., & Malikov, M. (1994). Structures of Fersin and Fersinin. *Chemistry of Natural Compounds*, 30(4), 464–465.
- Nazrullaev, S., Khushbaktova, Z., & Syrov, V. (2000). The Estrogen Activity of the Sum of Terpenoid Alcohol Esters Isolated from Ferula kuhistanica and Ferula tenuifida. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 34(10), 540–542. <https://doi.org/10.1023/A:1010363331552>
- Nazrullaev, S., Saidkhodzhaev, A., Akhmedkhodzhaeva, K., Syrov, V., Rasulev, B., & Khushbaktova, Z. (2008). Estrogen activity of terpenoids from plants of the genus Ferula. *Chemistry of Natural Compounds*, 44(5), 572–577. <https://doi.org/10.1007/s10600-008-9143-7>
- Newman, D. J., & Cragg, G. M. (2020). Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019. *Journal of Natural Products*,

- 83(3), 770–803. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b01285>
- Nishanbaev, S. Z., Tashkhodzhaev, B., Bobakulov, K. M., & Abdullaev, N. D. (2011). Structure of shairol from *Ferula lapidosa*. *Chemistry of Natural Compounds*, 47(3), 463–464. <https://doi.org/10.1007/s10600-011-9965-6>
- Onat, F., Gören, Z., & Karaalp, A. (Ed.). (2009). *Farmakoloji (3. Baskı)*. Nobel Tıp Kitabevleri.
- Oughlissi-Dehak, K., Lawton, P., Michalet, S., Bayet, C., Darbour, N., Hadj-Mahammed, M., ... Guilet, D. (2008). Sesquiterpenes from aerial parts of *Ferula vesceritensis*. *Phytochemistry*, 69(9), 1933–1938. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2008.03.010>
- Özhatay, N., Akalin, E., Özhatay, E., & Ünlü, S. (2008). Rare and endemic taxa of apiaceae in Turkey and their conservation significance. *Journal of Pharmacy of Istanbul University*, 40(1), 1–15.
- Ozkan, H., Yanmis, D., Karadayi, M., Bal, T., Baris, O., & Gulluce, M. (2014). Determination of genotoxic and antigenotoxic properties of essential oil from *Ferula orientalis* L. using Ames/Salmonella and E. coli WP2 bacterial test systems. *Toxicology and Industrial Health*, 30(8), 714–723. <https://doi.org/10.1177/0748233712462479>
- Palumbo, C., Ferretti, M., Bertoni, L., Cavani, F., Resca, E., Casolari, B., ... Zanolli, P. (2009). Influence of ferutinin on bone metabolism in ovariectomized rats. I: Role in preventing osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 27(5), 538–545. <https://doi.org/10.1007/s00774-009-0070-x>
- Panahi, M., Banasiak, Ł., Piwczyński, M., Puchałka, R., Kanani, M. R., Oskolski, A. A., ... Spalik, K. (2018). Taxonomy of the traditional medicinal plant genus *Ferula* (Apiaceae) is confounded by incongruence between nuclear rDNA and plastid DNA. *Botanical Journal of the Linnean Society*, 188(2), 173–189. <https://doi.org/10.1093/botlinnean/boy055>
- Pavlovic, I., Krunic, A., Nikolic, D., Radenkovic, M., Brankovic, S., Niketic, M., & Petrovic, S. (2014). Chloroform Extract of Underground Parts of *Ferula heuffelii*: Secondary Metabolites and Spasmolytic Activity. *Chemistry&Biodiversity*, 11, 1417–1427.

- Perel'son, M. (1975). The Configuration of Polyanthin and Polyanthinin. *Chemistry of Natural Compounds*, 11(2), 254–254.
- Perel'son, M., Bandyshev, V., Sklyar, Y., Vezhkhovska-Renke, K., Veselovskaya, N., & Pimenov, M. (1976). New Terpenoid Coumarins from *Ferula tadshikorum*. *Chemistry of Natural Compounds*, 12(5), 533–537.
- Perel'son, M., Sokolova, A., & Sklyar, Y. (1978). The Structure of Feterin- A New Terpenoid Coumarin from *Ferula teterrima*. *Chemistry of Natural Compounds*, 14(3), 263–267.
- Peşmen, H. (1972). *Ferula L. in Flora of Turkey and the East Aegean Islands*. (P. H. Davis, Ed.). Edinburg: Edinburg University Press.
- Pinar, M., & Martin-Lomas, M. (1977). 2-methyl-3-buten-2-yl-B-D-glucopyranoside from *Ferula loscosii*. *Phytochemistry*, 16, 281–282.
- Pinar, M., & Rodriguez, B. (1977). A New Coumarin from *Ferula loscosii* and the Correct Structure of Coladonin. *Phytochemistry*, 16(12), 1987–1989.
- Polavarapu, P. (2002). Optical rotation: recent advances in determining the absolute configuration. *Chirality*, 14(10), 768–781.
- Poli, F., Appendino, G., Sacchetti, G., Ballero, M., Maggiano, N., & Ranelletti, F. O. (2005). Antiproliferative effects of daucane esters from *Ferula communis* and *F. arrigonii* on human colon cancer cell lines. *Phytotherapy Research*, 19(2), 152–157. <https://doi.org/10.1002/ptr.1443>
- Potapov, V., & Nikonov, G. (1976). Esters of *Ferula pallida* roots. *Khimiya Prirodnykh Soedinenii*, (6), 819–820.
- Rajanikanth, B., Ravindranath, B., & Shankaranarayana, M. (1984). Volatile Polysulphides of Asafoetida. *Phytochemistry*, 23(4), 899–900. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)85054-2](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)85054-2)
- Razavi, S. M., & Janani, M. (2015). A new ester coumarin from *Ferula Persica* wild, indigenous to Iran. *Natural Product Research*, 29(8), 717–721. <https://doi.org/10.1080/14786419.2014.982650>
- Razavi, S. M., Nahar, L., Talischi, H., & Sarker, S. D. (2016). Ferulone A and ferulone B: two new coumarin esters from *Ferula orientalis* L. roots. *Natural Product*

- Research*, 30(19), 2183–2189. <https://doi.org/10.1080/14786419.2016.1155574>
- Razdan, T., Qadri, B., Qurishi, M., Khuroo, M., & Kachroo, P. (1989). Sesquiterpene Esters and Sesquiterpene-coumarin Ethers from *Ferula jaeskeana*. *Phytochemistry*, 28(12), 3389–3393.
- Sadraei, H., Asghari, G., Hajhashemi, V., Kolagar, A., & Ebrahimi, M. (2001). Spasmolytic Activity of Essential Oil and Various Extracts of *Ferula gummosa* Boiss. on Ileum Contractions. *Phytomedicine*, 8(5), 370–376. <https://doi.org/10.1078/0944-7113-00052>
- Safi, R., Rodriguez, F., Hilal, G., Diab-Assaf, M., Diab, Y., El-Sabban, M., ... Delfourne, E. (2016). Hemisynthesis, Antitumoral Effect, and Molecular Docking Studies of Ferutin and Its Analogues. *Chemical Biology and Drug Design*, 87(3), 382–397. <https://doi.org/10.1111/cbdd.12670>
- Sağiroğlu, M., & Duman, H. (2007). *Ferula mervynii* (Apiaceae), a distinct new species from north-east Anatolia, Turkey. *Botanical Journal of the Linnean Society*, 153(3), 357–362. <https://doi.org/10.1111/j.1095-8339.2007.00615.x>
- Sagitdinova, G., & Saidkhodzhaev, A. (1977). The Structures of Juniferin and Juniferinin. *Chemistry of Natural Compounds*, 13(6), 665–670. <https://doi.org/https://doi.org/10.1093/mnras/183.3.341>
- Sagitdinova, G., Saidkhodzhaev, A., & Malikov, V. (1978). The Structures of Juferin and Juniferidin. *Chemistry of Natural Compounds*, 14(6), 693–694.
- Sagitdinova, G., Saidkhodzhaev, A., & Malikov, V. (1983). Components of the Roots of *Ferula tschatcalensis*. *Khimiya Prirodnykh Soedinenii*, (6), 721–724.
- Sağiroğlu, M. (2005). *Türkiye Ferula L. (Umbelliferae) Cinsinin Revizyonu*. Gazi Üniversitesi.
- Sahpaz, S., Neut, C., Abedini, A., & Miski, M. (2013). Antimicrobial activity of the sesquiterpene esters of *Ferula halophila* Peşmen. *Planta Medica*, 79.
- Sahranavard, S., Naghibi, F., Mosaddegh, M., Esmaeili, S., Sarkhail, P., Taghvaei, M., & Ghafari, S. (2009a). Cytotoxic activities of selected medicinal plants from Iran and phytochemical evaluation of the most potent extract. *Research in Pharmaceutical Sciences*, 4(2), 133–137.

- Sahranavard, S., Naghibi, F., Mosaddegh, M., Esmaeili, S., Sarkhail, P., Taghvaei, M., & Ghafari, S. (2009b). Cytotoxic activities of selected medicinal plants from Iran and phytochemical evaluation of the most potent extract. *Research in Pharmaceutical Sciences*, 4(2), 133–137.
- Saidkhodzhaev, A. (1978). The Structures of Tenuferin, Tenuferinin, and Tenuferidin. *Chemistry of Natural Compounds*, 14(1), 55–58.
- Saidkhodzhaev, A., Abdullaev, N., Khasanov, T., Nikonov, G., & Yagudaev, M. (1977). Structures of Angrendiol, Ferolin and Chimganidin. *Chemistry of Natural Compounds*, 13(4), 434–438.
- Saidkhodzhaev, A., Golovina, L., Malikov, V., Melibaev, S., & Rakhmankulov, U. (1985). Esters of Three Species of Ferula. *Chemistry of Natural Compounds*, 21(3), 388–389. <https://doi.org/10.1007/BF00574228>
- Saidkhodzhaev, A., Kamilov, K., & Pimenov, M. (1988). Esters of Ferula kopetdaghensis. *Chemistry of Natural Compounds*, 23(5), 640–640.
- Saidkhodzhaev, A., & Malikov, V. (1978a). Structure of Ugaferin and Some Properties of Ugamdiol Derivatives. *Khimiya Prirodnikh Soedinenii*, (6), 721–724.
- Saidkhodzhaev, A., & Malikov, V. (1978b). The Stereochemistry of Feropolol, Feropolin, Feropolone and Feropolidin. *Chemistry of Natural Compounds*, 14(6), 1681–1682.
- Saidkhodzhaev, A., Malikov, V., & Pimenov, M. (1993a). Esters of Ferula karakalensis. Structure and Stereochemistry of Karaferin and Kaaferinin. *Chemistry of Natural Compounds*, 29(2), 187–190.
- Saidkhodzhaev, A., Malikov, V., & Pimenov, M. (1993b). Terpene Coumarins from the Roots of Ferula kelifii. *Chemistry of Natural Compounds*, 29(2), 249–249.
- Savina, A., Fesenko, D., Dukhovlinova, L., Sklyar, Y., Pimenov, M., & Baranova, Y. (1979). Lactones of Ferula gigantea. *Khimiya Prirodnikh Soedinenii*, (4), 490–495.
- Savina, A., Sklyar, Y., & Pimenov, M. (1978). Terpenoid Coumarins of Ferula linczewskii. *Khimiya Prirodnikh Soedinenii*, (3), 396–397.
- Sayyah, M., Kamalinejad, M., Hidage, R., & Rustaiyan, A. (2001). Antiepileptic Potential and Composition of the Fruit Essential Oil of Ferula gummosa boiss.

Iranian Biomedical Journal, 5(2–3), 69–72.

- Sayyah, M., Mandgary, A., & Kamalinejad, M. (2002). Evaluation of the anticonvulsant activity of the seed acetone extract of *Ferula gummosa* Boiss. against seizures induced by pentylenetetrazole and electroconvulsive shock in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 82(2–3), 105–109. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(02\)00166-6](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(02)00166-6)
- Schneiders, G., & Stevenson, R. (1981). Structure and Synthesis of (±)-Wuweizisu C. *Journal of Organic Chemistry*, 46, 2969–2971. <https://doi.org/10.1021/jo00327a026>
- Serkerov, S. (1976). The Structure of Semopodin and A Hydroxylactone. *Chemistry of Natural Compounds*, 12(3), 343–344.
- Serkerov, S. (1980). Stereochemistry of *Ferula oopoda* eudesmanolides. *Khimiya Prirodnikh Soedinenii*, (4), 510–512.
- Serkerov, S. (1982). Sesquiterpenoid lactone content in underground organs of *Ferula oopoda* (Bossis. et Buhse) Boiss. according to the phase of plant development. *Rastitel'nye Resursy*, (1), 80–83.
- Serkerov, S., Aleskerova, A., Akhmedov, D., & Rasulov, F. (1992). A New Sesquiterpene Lactone-Opoferdin from *Ferula oopoda*. *Chemistry of Natural Compounds*, 28(2), 248–249.
- Shahverdi, A., Iranshahi, M., Mirjani, R., Jamalifar, H., Amin, G., & Shafiee, A. (2005). Bioassay-guided isolation and identification of an antibacterial compound from *Ferula persica* var. *persica* roots. *Daru*, 13(1), 17–19.
- Shahverdi, A., Saadat, F., Khorramizadeh, M., Iranshahi, M., & Khoshayand, M. (2006). Two matrix metalloproteinases inhibitors from *Ferula persica* var. *persica*. *Phytomedicine*, 13(9–10), 712–717. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2006.01.003>
- Sharma, K. (2019). Cholinesterase inhibitors as Alzheimer's therapeutics (Review). *Molecular Medicine Reports*, 20(2), 1479–1487. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10374>
- Shikishima, Y., Takaishi, Y., Honda, G., Ito, M., Takeda, Y., Tori, M., ... Ashurmetov, O. (2002). Sesquiterpenes from *Ferula penninervis*. *Journal of Natural Products*,

- 65(12), 1897–1903. <https://doi.org/10.1021/np020014d>
- Shlosberg, A., & Egyed, M. (1983). Examples of poisonous plants in Israel of importance to animals and man. *Archives of toxicology. Supplement*, 6, 194–196.
- Singh, M., Gupta, D., Wadhwa, V., Jain, G., Khanna, N., & Kamboj, V. (1985). Contraceptive Efficacy and Hormonal Profile of Ferujol: A New Coumarin from *Ferula jaeschkeana*. *Planta Medica*, NO. 3(1), 268–270.
- Smith, S. G., & Goodman, J. M. (2010). Assigning Stereochemistry to Single Diastereoisomers by GIAO NMR Calculation: The DP4 Probability. *Journal of American Chemical Society*, 132, 12946–12959.
- Sokolova, A., Sklyar, Y., & Pimenov, M. (1978). Terpenoid Coumarins from *Ferula teterrima*. *Khimiya Prirodnikh Soedinenii*, (1), 134–135.
- Soltani, F., Mosaffa, F., Iranshahi, M., Karimi, G., Malekaneh, M., Haghighi, F., & Behravan, J. (2010). Auraptene from *Ferula szowitsiana* protects human peripheral lymphocytes against oxidative stress. *Phytotherapy Research*, 24, 85–89. <https://doi.org/10.1002/ptr>
- Su, B., Takaishi, Y., Honda, G., Itoh, M., Takeda, Y., Kodzhimatov, O., & Ashurmetov, O. (2000a). Sesquiterpene Coumarins and Related Derivatives from *Ferula pallida*. *Journal of Natural Products*, 63(4), 436–440. <https://doi.org/10.1021/np990262i>
- Su, B., Takaishi, Y., Honda, G., Itoh, M., Takeda, Y., Kodzhimatov, O., & Ashurmetov, O. (2000b). Sesquiterpene Phenylpropanoid and Sesquiterpene Chromone Derivatives from *Ferula pallida*. *Journal of Natural Products*, 63(4), 520–522. <https://doi.org/10.1021/np9904298>
- Suzuki, K., Okasaka, M., Kashiwada, Y., Takaishi, Y., Honda, G., Ito, M., ... Ikeshiro, Y. (2007). Sesquiterpene lactones from the roots of *Ferula varia* and their cytotoxic activity. *Journal of Natural Products*, 70(12), 1915–1918. <https://doi.org/10.1021/np0703996>
- Tamemoto, K., Takaishi, Y., Kawazoe, K., Honda, G., Ito, M., Kiuchi, F., ... Hori, H. (2002). An unusual sesquiterpene derivative from *Ferula kuhistanica*. *Journal of Natural Products*, 65(9), 1323–1324. <https://doi.org/10.1021/np020020+>
- Teng, L., Ma, G., Li, L., Ma, L., & Xu, X. (2013). Karatavicinol A, a new anti-ulcer

- sesquiterpene coumarin from *Ferula sinkiangensis*. *Chemistry of Natural Compounds*, 49(4), 606–609.
- Tiwari, K., Majumder, R., & Bhattacharjee, S. (1982). Folklore information from Assam for family planning and birth control. *International journal of crude drug research*, (3), 133–137.
- Turan, M., Sökmen, A., Karadayı, K., Akın Polat, Z., & Şen, M. (2010). Sivas yöresine özgü bazı bitki özütlerinin anti neoplastik etkileri. *Cumhuriyet Medical Journal*, 32, 9–18.
- Tuzlacı, E. (2016). *Türkiye bitkileri geleneksel ilaç rehberi*. İstanbul: İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık Hiz. Tic. Ltd. Şti.
- Vahedi, M. M., Mahdian, D., Jafarian, A. H., Iranshahi, M., Esmailizadeh, M., & Ghorbani, A. (2018). Toxicity assessment of *Ferula gummosa* administration during pregnancy, lactation, and juvenile period in rat. *Drug and Chemical Toxicology*, 41(2), 199–205. <https://doi.org/10.1080/01480545.2017.1337126>
- Valencia, E., Ferial, M., Diaz, J., Gonzalez, A., & Bermejo, J. (1994). Antinociceptive, Anti-Inflammatory and Antipyretic Effects of Lapidin, a Bicyclic Sesquiterpene. *Planta Medica*, 60, 395–399. <https://doi.org/10.1192/bjp.111.479.1009-a>
- Valiahdi, S. M., Iranshahi, M., & Sahebkar, A. (2013). Cytotoxic activities of phytochemicals from *Ferula* species. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 21(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/2008-2231-21-39>
- Veselovskaya, N. ., & Sklyar, Y. (1984). Ferilin from *Ferula iliensis*. *Khimiya Prirodnikh Soedinenii*, 3, 387–388.
- Veselovskaya, N. ., Sklyar, Y., Fesenko, D., & Pimenov, M. (1979). Fekrol - A Terpenoid Coumarin from *Ferula krylovii*. *Khimiya Prirodnikh Soedinenii*, (6), 851.
- Veselovskaya, N., Sklyar, Y., Perel'son, M., & Pimenov, M. (1979). Terpenoid Coumarins of *Ferula krylovii*. *Chemistry of Natural Compounds*, 15(2), 195–196.
- Vijayalakshmi, Adiga, S., Bhat, P., Chaturvedi, A., Bairy, K. L., & Kamath, S. (2012). Evaluation of the effect of *Ferula asafoetida* Linn. gum extract on learning and memory in Wistar rats. *Indian Journal of Pharmacology*, 44(1), 82–87.

<https://doi.org/10.4103/0253-7613.91873>

- Wang, J., Gao, Y., Wang, H., Chen, L., Cao, L., Xu, J., ... Si, J. (2018). Apoptosis induction and cell cycle arrest induced by Sinkiangenone B, a novel phenylpropanoid derivative from the resin of: *Ferula sinkiangensis* K. M. Shen. *RSC Advances*, 8(8), 4093–4103. <https://doi.org/10.1039/c7ra13716h>
- Wypych, G. (2018). Photophysics. *Handbook of Material Weathering (Sixth Edition)*, 1–26.
- Xing, Y., Li, N., Zhou, D., Chen, G., Jiao, K., Wang, W., ... Hou, Y. (2017). Sesquiterpene Coumarins from *Ferula sinkiangensis* Act as Neuroinflammation Inhibitors. *Planta Medica*, 83(1–2), 135–142. <https://doi.org/10.1055/s-0042-109271>
- Yang, J., An, Z., Li, Z., Jing, S., & Qin, H. (2006). Sesquiterpene coumarins from the roots of *Ferula sinkiangensis* and *Ferula teterrima*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 54(11), 1595–1598. <https://doi.org/10.1248/cpb.54.1595>
- Yousefi, M., Mohammadi, M., Habibi, Z., & Shafiee, A. (2010). New polysulphanes from aerial parts of *Ferula behboudiana* Rech. f. Esfand. *Natural Product Research*, 24(14), 1352–1357. <https://doi.org/10.1080/14786410903458273>
- Zanoli, P., Benelli, A., Rivasi, M., Baraldi, C., Vezzalini, F., & Baraldi, M. (2003). Opposite effect of acute and subchronic treatments with *Ferula hermonis* on copulatory behavior of male rats. *International Journal of Impotence Research*, 15(6), 450–455. <https://doi.org/10.1038/sj.ijir.3901051>
- Zanoli, P., Zavatti, M., Rivasi, M., & Baraldi, M. (2005). *Ferula hermonis* impairs sexual behavior in hormone-primed female rats. *Physiology and Behavior*, 86(1–2), 69–74. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2005.06.025>
- Zavatti, M., Montanari, C., & Zanoli, P. (2006). Role of ferutinin in the impairment of female sexual function induced by *Ferula hermonis*. *Physiology and Behavior*, 89, 656–661. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2006.08.002>
- Zellagui, A., Gherraf, N., Hegazy, M. E. F., Akkal, S., Rhouati, S., Dendougui, H., & Ahmed, A. A. (2012). Phytochemical investigation and antimicrobial activity of crude extract of the roots of *Ferula vesceritensis*. *Chemistry of Natural*

- Compounds*, 48(5), 891–892. <https://doi.org/10.1007/s10600-012-0414-y>
- Zengin, G., Uysal, A., Diuzheva, A., Gunes, E., Jekő, J., Cziáky, Z., ... Mahomoodally, M. F. (2018). Characterization of phytochemical components of *Ferula halophila* extracts using HPLC-MS/MS and their pharmacological potentials: a multi-functional insight. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 160, 374–382. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.08.020>
- Zhang, X., Lin, D., Jiang, R., Li, H., Wan, J., & Li, H. (2016). Ferulic acid exerts antitumor activity and inhibits metastasis in breast cancer cells by regulating epithelial to mesenchymal transition. *Oncology Reports*, 36(1), 271–278. <https://doi.org/10.3892/or.2016.4804>
- Zhou, P., Takaishi, Y., Duan, H., Chen, B., Honda, G., Itoh, M., ... Lee, K. (2000). Coumarins and Bicoumarin from *Ferula sumbul*: Anti-HIV Activity and Inhibition of Cytokine Release. *Phytochemistry*, 53(6), 689–697. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(99\)00554-3](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(99)00554-3)
- Ziai, S. A., Gholami, O., Iranshahi, M., Zamani, A. H., & Jeddi-Tehrani, M. (2012). Umbelliprenin induces apoptosis in CLL cell lines. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 11(2), 653–659. <https://doi.org/10.22037/ijpr.2012.1106>
- Znati, M., Jannet, H. B., Cazaux, S., Souchard, J. P., Skhiri, F. H., & Bouajila, J. (2014). Antioxidant, 5-lipoxygenase inhibitory and cytotoxic activities of compounds isolated from the *Ferula lutea* flowers. *Molecules*, 19(10), 16959–16975. <https://doi.org/10.3390/molecules191016959>

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

FERULA MERVYNİİ M. SAĞIROĞLU & H. DUMAN VE FERULA
ORIENTALIS L. TÜRLERİ ÜZERİNDE FİTOKİMYASAL
ARAŞTIRMALAR

ORJİNALLIK RAPORU

%7	%4	%4	%3
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	%1
2	Submitted to Canakkale Onsekiz Mart University Öğrenci Ödevi	<%1
3	Submitted to Mugla University Öğrenci Ödevi	<%1
4	orca.cf.ac.uk İnternet Kaynağı	<%1
5	www.genome.jp İnternet Kaynağı	<%1
6	www.niscair.res.in İnternet Kaynağı	<%1
7	Submitted to Batman University Öğrenci Ödevi	<%1
8	Hery Suwito, Helda Hardiyanti, Kautsar Ul Haq, Alfinda Kristanti, Miratul Khasanah. "(E)-3-[3-(4-	<%1

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	NURDAN	Soyadı	YAZICI BEKTAŞ
Doğ.Yeri	ÇAYKARA/TRABZON	Doğ.Tar.	29/07/1990
Email	ecz.nurdanyazici@gmail.com	Uyruğu	T.C.

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora	İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü	2020
Yük.Lis.	-	-
Lisans	İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2013
Lise	Trabzon Kanuni Anadolu Lisesi	2008

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Araştırma Görevlisi	İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2016 - Halen
2.	Araştırma Görevlisi	Karadeniz Teknik Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2014 - 2016
3.	Eczacı	İstanbul Özel Acıbadem Maslak Hastanesi	2013 - 2014

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	İyi	İyi	İyi		YDS: 87,5

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	91,85021	91,84038	76,07998
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
MS Office	İyi
Mendeley	İyi
MestReNova	İyi
Chemsketch	İyi

Yayınları/Tebliğleri

- Renda, G., Korkmaz, B., Yıldırım, S., Reis, A., **Yazıcı Bektaş, N.**, Sevgi, S., Türkiş, S., Uzunhisarcıklı, M. E. , Yaşar, A., Tosun, İ. (2018). Antimicrobial activity and the phenolic profile of five *Scrophularia* L. species. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 1, 10-15
- Renda, G., **Bektaş, N. Y.** , Korkmaz, B., Celik, G., Sevgi, S., Yaylı, N. (2017). Volatile constituents of three *Stachys* L. species from Turkey. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 21, 278-285.
- Yazıcı Bektaş, N.**, Eroğlu Özkan, E., Boğa, M. (2019). LC-MS/MS analysis and biological activities of *Hypericum androsaemum* L. leaves and fruits extracts. *6th World Congress on Medicinal and Aromatic Plants*, 31-31.
- Yazıcı Bektaş, N.**, Yılmaz Özden, T., Aksoy Sağırli, P., Altıparmak Ülbegi, G., Miski, M. (2019). Antidiabetic, acetylcholinesterase inhibitor and cytotoxic activities of the root extracts of *Ferula mervynii*. *Phytopharm 2019*, 17, 78-79.
- Yazıcı Bektaş, N.**, Gürer, Ç. (2019). Argan yağı. *I. Ulusal Genç Eczacılar Kongresi*, 12-12.
- Mataraci Kara, E., **Yazıcı Bektaş, N.**, Yeşil, Y. (2018). Antimicrobial activities of *Cephalaria Procera* Fisch. & Avé-Lall. in Turkey. *12th International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS)*, 1(1), 174.
- Yazıcı Bektaş, N.**, Barut, B., Yeşil, Y. (2018). Potential therapeutic usage in neurodegenerative diseases of *Cephalaria procera*, *12th International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS)*, 1(1), 175.
- Yazıcı Bektaş, N.**, Çalış, İ., Miski, M. (2016). Daucane esters and prenylated aromatic compounds from the Cyprus population of *Ferula communis* L. subsp. *communis*. *29th International Symposium on the Chemistry of Natural Products (ISCNP-29) and the 9th International Conference on Biodiversity (ICOB-9)*, 78-78.
- Yazıcı Bektaş, N.**, Renda, G. (2016). Halk arasında kadın hastalıklarında kullanılan bitkiler. *Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı*, 139-139.
- Renda, G., **Yazıcı Bektaş, N.**, Çelik, G., Yaylı, B., Sevgi, S., Yaylı, N. (2015). SPME/GC analysis of three *Stachys* species from Turkey. *11th International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS-11)*, 1, 369-369.

Sertifikaları/Ödülleri

- Mesleki Eğitim Sertifikası (2020). Projeden Patente Süreç Ve Kaynaklar Çalıştayı. *İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü*.
- Mesleki Eğitim Sertifikası (2019). Eğitim Yönetimi ve Planlama, İntihal ve Yayın Etiği Çalıştayı. *İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü*.
- Yazarlık Çalıştayı (2018). Springer Nature Author Workshop, *İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü*.
- Mesleki Eğitim Sertifikası (2017). International Workshop on Application of NMR in Pharmaceutics, Phytoterapeutics and Medicine. *Bezmialem Vakıf Üniversitesi*.

