

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

CENTAUREA VIRGATA LAM. BİTKİSİNİN FARMAKOGNOZİK YÖNDEN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Farmakognozi Anabilim Dalı Programı

Doktora Tezi

Eczacı
Burcu SÜMER TÜZÜN

DANIŞMAN
Prof. Dr. Bijen KIVÇAK

İZMİR
(2015)

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

CENTAUREA VIRGATA LAM. BİTKİSİNİN FARMAKOGNOZİK YÖNDEN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Farmakognozi Anabilim Dalı Programı

Doktora Tezi

Eczacı
Burcu SÜMER TÜZÜN

DANIŞMAN
Prof. Dr. Bijen KIVÇAK

İZMİR
(2015)

DEĞERLENDİRME KURULU ÜYELERİ

(Adı Soyadı)

(İmza)

Başkan : Prof. Dr. Bijen KIVÇAK

Üye : Prof. Dr.

Üye : Prof. Dr.

Üye : Prof. Dr.

Üye : Prof. Dr.

Doktora tezinin kabul edildiği tarih:

ÖNSÖZ

Doktora tez çalışmamda bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, her konuda yardımlarıyla yanımda olan, zamanını ve emeğini benim için harcayan danışman hocam Farmakognozi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Bijen KIVÇAK'a,

Araştırmalarımın bir kısmını tamamlamam için bana laboratuvarını açıp destek veren Szeged Üniversitesi Farmakognozi Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Judit Hohmann'a,

İzolasyon çalışmalarım sırasında bilgi ve desteğini her anlamda esirgemeyen Szeged Üniversitesi Farmakognozi Anabilim Dalı'ndan Dr. Hajdu Zsuzsanna'ya ve tüm Szeged Üniversitesi Farmakognozi Anabilim Dalı'na,

Tez çalışmalarım sırasında yardımlarını ve bilgilerini hiçbir zaman esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Tuğçe ERDOĞAN'a ve Doç. Dr. Buket BOZKURT'a,

Tüm tez süresince desteklerini her anımda gördüğüm tüm asistan arkadaşlarıma,

Çalışmalarına mali destek sağlayan Ege Üniversitesi Araştırma Fonu'na (Proje No: 14/ ECZ/014),

Bitki toplanmasında yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Uğur ÇAKILCIOĞLU'na,

Başından beri her zaman yanımda olup her anlamda bana destek olan sevgili eşim Ferit TÜZÜN'e ve aileme en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

İzmir, 2015

Ecz. Burcu SÜMER TÜZÜN

ÖZET

CENTAUREA VIRGATA LAM. BİTKİSİNİN FARMAKOĞNOZİK YÖNDEN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bu çalışmada Türkiye’de Doğu Anadolu Bölge’sinde yetişen *Centaurea virgata* Lam. bitkisi 4 farklı açıdan ayrıntılı olarak araştırılmıştır.

İlk olarak, bitki üzerinde yapılan botanik çalışmalarda, bitki tayininde yararlanılabilecek ve ileride hazırlanabilecek muhtemel monograflarda yer alabilecek, anatomik ve mikroskopik özellikler araştırılmıştır.

İkinci aşama olarak, *C. virgata* bitkisinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanol ekstresi ve alt ekstreleri (n-hekzan, kloroform, metanol:su) ksantin oksidaz inhibitör aktiviteleri açısından araştırılmış ve en yüksek aktivite gösteren kloroform ekstresi üzerinden çalışmalara devam edilmiştir. Öncelikle LC-MS ile apigenin, eupatorin, 3'-metil eupatorin, salvigenin, izokemferit, hispidulin ve sinisin varlığı tespit edilmiş, ardından ana sütun kromatografisi, sıvı kromatografisi, CPC(Santrifüj Düzlemsel Kromatografi), preparatif İTK gibi kromatografik yöntemler ve kristalizasyon yöntemi kullanılarak madde izolasyonu gerçekleştirilmiştir. Saf halde elde edilen bileşiklerin yapıları, spektroskopik yöntemler (UV, IR, 1D, 2D NMR, ESIMS ve LC-MS) kullanılarak aydınlatılmıştır. Çalışmalar sonucunda, seskiterpen laktonlardan bir tanesi germakranolit yapıda olan sinisin, bir tanesi ödesmanolit yapıdaki 8 α -hidroksi sonkukarpolit ve son olarak elemanolit yapıdaki 8 α -(3,4-dihidroksi-2-metilen-butanoiloksi)-dehidromelitensin olmak üzere 3 madde elde edilmiştir. Ayrıca apigenin, eupatorin, 3'-metil eupatorin ve salvigenin adlı flavonoidler de izole edilmiştir. Çok miktarda izole edilen eupatorinin miktar tayini LC-MS ile gerçekleştirilmiştir. Saf maddeler ksantin oksidaz inhibitör aktiviteleri açısından araştırılmış ve 7-OH flavon yapısında olan apigenin ve hispidulin aktif bulunmuştur.

Üçüncü aşamada, bitkinin uçucu yağı elde edilmiş ve ana bileşenleri; karyofilen oksit % 6, pentakozan % 8.6, spathulenol % 9.1, dodekanoik asit % 15.8 ve hegzadekanoik asit % 17.8 olarak GC-MS analizi ile saptanmıştır.

Son aşama olarak, bitkinin kloroform ekstresinden ve çok miktarda izole edilen eupatorin maddesinden gümüş nanopartikül eldesi gerçekleştirilmiştir. Gümüş nanopartikül karakterizasyonu için Partikül büyüklüğü, Zeta Potansiyel, TEM, SEM, XRD, TGA, UV ve FT-IR yöntemleri kullanılmıştır.

Sentezlenen gümüş nanopartiküllerinin nitrik oksit süpürücü aktivitesi incelenmiş ve nanopartiküllerinin aktivitelerinin daha çok olduğu görülmüştür. Bu durum, ileride bu nanopartiküllerin ilaç ve kozmetik sanayinde değerlendirilmesi açısından önem teşkil etmektedir.

Anahtar Kelimeler: izolasyon; yeşil sentez; ksantin oksidaz; eupatorin; *Centaurea virgata*

ABSTRACT

EVALUTION OF THE PLANT *CENTAUREA VIRGATA* LAM. IN PHARMACOGNOSTICAL WAY

In this study, *C. virgata* Lam., a plant which grows in East Anatolia in Turkey, has been investigated in four different projects.

As the first project, in the botanical research the microscobical and anatomical features which would be useful for the identification of the plant and take place in a possible monograph are investigated.

As the second project, the xanthine oxidase inhibitory activities of the methanol extract and its subextracts (n-hexane, chloroform and remaining methanol:water) were investigated. Remarkable activity was exerted by the chloroform extract. Therefore constituents of this extract were analysed. VLC, CPC, PLC and crystallization of the compounds were used as purification steps, for isolation. Sesquiterpenes, cnicin, 8 α -hydroxy sonchucarpolide and 8 α -(3,4-dihydroxy-2-methylene-butanoyloxy)-dehydromelitensine and flavones, apigenin, eupatorin, 3'-methyl eupatorin, salvigenin were identified. Flavones, apigenin, eupatorin, 3'- methyl eupatorin, hispidulin, salvigenin and flavonol isokaempheride were identified by LC-MS. Quantitative determination performed by LC-MS for the major compound eupatorin. The xanthine oxidase activity of pure compounds was investigated. Sesquiterpenes are inactive and the flavonoids containing 7-OMe group have no activity. However 7-OH flavones, such apigenin and hispidulin exerted significant XO inhibitory activity.

The essential oil of the plant investigated by GC-MS analysis and the major compounds were found as: caryophyllene oxide % 6, pentacosane % 8.6, spathulenol % 9.1, dodecanoic acid % 15.8 ve hegzadecanoic acide % 17.8.

As the last project, the chloroform extract and the isolated compound eupatorin used for synthesizing silver nanoparticle by green synthesis. The characterization of silver nanoparticles were done by Particle Size Distrubition, Zeta Potential, TEM, SEM, XRD, TGA, UV and FT-IR.

The silver nanoparticles were investigated for their nitric oxide radical scavenging activity. It is found that nanoparticles have much more activity than before synthesis. This situation poses matter for medicine and cosmetic industry.

Keywords: isolation; green sythesis; xanthine oxidase; eupatorin; *Centaurea virgata*

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
ÖZET	II
ABSTRACT	III
İÇİNDEKİLER	IV
TABLO DİZİNİ	XI
RESİM DİZİNİ	XIII
ŞEKİL DİZİNİ.....	XV
SPEKTRUM DİZİNİ	XVI
KISALTMALAR	XVIII

BÖLÜM I GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Botanik Bölüm	4
2.1.1. Asteraceae (Compositae) Familyası.....	5
2.1.2. <i>Centaurea</i> L. Genusu.....	5
2.1.3. <i>Centaurea virgata</i> Lam.....	6
2.2. Kalite Kontrol ve Miktar Tayini Araştırmaları	9
2.2.1. Kalite Kontrol Çalışmaları.....	9
2.2.2. LC-MS ile Bazı Bileşiklerin Saptanması ve Miktar Tayini.....	9
2.2.3. Total Fenol Tayini.....	10
2.2.4. Total Flavonoit Tayini	10
2.3. Uçucu Bileşiklerin Saptanması	10
2.4. Biyolojik Aktivite Rehberliğinde İzolasyon ve Yapı Aydınlatma Çalışmaları.....	10
2.4.1. Genel Bilgiler	10

2.4.2. Ksantin Oksidaz İnhibitör Aktivite Rehberliğinde İzolasyon Ve Yapı Aydınlatma Çalışmaları	11
2.5. <i>Centaurea</i> Türlerinden İzole Edilen Maddeler.....	11
2.5.1. Lignanlar.....	11
2.5.2. Flavonoitler.....	11
2.5.3. Seskiterpen Laktonlar	11
2.5.4. Fenolik Bileşikler.....	12
2.5.5. Diğer Bileşikler	12
2.6. Nanopartikül Eldesi ve Karakterizasyonu	54
2.7. Nitrik Oksit Süpürücü Aktivite Tayini	54

BÖLÜM II

GEREÇ VE YÖNTEM

1. BOTANİK ARAŞTIRMALAR.....	55
1.1. Materyal.....	55
1.2. Deneyler	56
2. Kalite Kontrol ve Miktar Tayini Araştırmaları.....	57
2.1. Materyal.....	57
2.2. Yöntemler	57
2.2.1. Kurutmada Kayıp Tayini.....	57
2.2.2. Total Kül Miktar Tayini.....	57
2.2.3. Sülfat Külü Miktar Tayini	58
2.2.4. Hidroklorik Asitte Çözünmeyen Kül Miktar Tayini	58
2.2.5. LC-MS ile Eupatorin Miktar Tayini	58
2.2.6. Total Fenol Tayini	59
2.2.7. Total Flavonoit Tayini	59
2.3. Deneyler	60
2.3.1. Kurutmada Kayıp Tayini.....	60
2.3.2. Total Kül Miktar Tayini.....	60
2.3.3. Sülfat Külü Miktar Tayini	60

2.3.4. Hidroklorik Asitte Çözünmeyen Kül Miktar Tayini	61
2.3.5. Total Fenol Tayini	61
2.3.6. Total Flavonoit Tayini	61
2.3.7. LC- MS ile Bazı Bileşiklerin Teşhisi ve Miktar Tayini	61
3. GC/MS ile Uçucu Bileşenlerin Saptanması	63
3.1. Materyal	63
3.2. Yöntem	63
3.2.1. GC/ MS Analiz Koşulları	63
4. Biyolojik Aktivite Rehberliğinde İzolasyon ve Yapı Aydınlatma Çalışmaları	64
4.1. Materyal	64
4.2. Yöntemler	64
4.2.1. Ekstraksiyon Yöntemi	64
4.2.2. İTK ile Maddelerin İncelenmesi	65
4.2.3. Saflaştırma Yöntemleri	65
4.2.4. Biyolojik Aktivite Tayini	67
4.3. Deneyler	68
4.3.1. N-hekzan, Kloroform ve Metanol:Su Ekstrelerinin Hazırlanışları:	68
4.3.2. Ekstreler Üzerinde Aktivite Çalışmaları	68
4.3.3. Kloroform Ekstresi Üzerinden Fraksiyonlandırma Çalışmaları	68
4.3.4. Ana Sütundan Elde Edilen Fraksiyonlar Üzerine Çalışmalar	69
4.3.5. Ksantin Oksidaz İnhibitör Aktivite Tayininin Saf Maddeler Üzerine Uygulanması	73
5. Nanopartikül Oluşumu ve Karakterizasyonu	73
5.1. Genel Bilgi	73
5.2. Materyal	74
5.3. Yöntem	75
5.3.1. Çözelti Hazırlanışı	75
5.3.2. Bitki Ekstresi Hazırlanışı	75
5.3.3. Nanopartikül Eldesi	75
5.3.4. Elde Edilen Nanopartiküllerin Karakterizasyonu	75

6. Nitrik Oksit Radikal Süpürücü Aktivite Tayini	78
6.1. Materyal.....	78
6.2. Yöntem	78
6.3. Deneyin Yapılışı.....	78
6.3.1. Griess Reaktifi Hazırlanışı	78
6.3.2. Standart Eğri Hazırlanışı	78
6.3.3. Aktivite Tayini.....	79

BÖLÜM III

BULGULAR

1. Botanik Araştırmaların Bulguları.....	80
1.1. Anatomik Bulgular	80
1.1.1. Yaprğa Ait İnceleme ve Bulgular	80
1.1.2. Köke Ait İnceleme ve Bulgular	83
1.1.3. Gövdeye Ait İnceleme ve Bulgular	86
1.1.4. Çiçeğe Ait İnceleme Ve Bulgular	89
1.2. Mikroskobik Bulgular	92
1.2.1. Yaprak Toz Droğunda Mikroskobik İncelemeler.....	92
1.2.2. Kök Toz Droğunda Mikroskobik İncelemeler	93
1.2.3. Çiçek Toz Droğunda Mikroskobik İncelemeler	94
2. Kalite Kontrol ve Miktar Tayini Çalışmalarına Ait Bulgular.....	97
2.1. Kurutmada Kayıp Tayini	97
2.2. Total Kül Miktar Tayini	97
2.3. Sülfat Külü Miktar Tayini	98
2.4. Hidroklorik Asitte Çözünmeyen Kül Miktar Tayini	98
3. Total Fenol Tayini.....	99
4. Total Flavonoit Miktar Tayini.....	99
5. LC- MS ile Teşhis ve Miktar Tayini.....	100
5.1. Teşhis.....	100

5.2. Eupatorin Miktar Tayini	106
6. Biyolojik Aktivite Rehberliğinde İzolasyon ve Yapı Aydınlatma Çalışmalarına Ait Bulgular.....	107
6.1. Ksantin Oksidaz İnhibitör Aktivite Tayinine Ait Bulgular	107
6.2. İzolasyonla Elde Edilen Bileşiklere Ait Bulgular	108
6.2.1. CV-2 Kodlu Bileşiğe Ait Spektral Bulgular.....	108
6.2.2. CV-3 Kodlu Bileşiğe Ait Spektral Bulgular.....	111
6.2.3. CV-8 Kodlu Bileşiğe Ait Spektral Bulgular.....	121
6.2.4. CV-9 Kodlu Bileşiğe Ait Spektral Bulgular.....	130
6.2.5. CV-10 Kodlu Bileşiğe Ait Spektral Bulgular.....	133
6.2.6. CV-11 Kodlu Bileşiğe Ait Spektral Bulgular.....	136
6.2.7. CV-15 Kodlu Bileşiğe Ait Spektral Bulgular.....	148
7. Uçucu Bileşiklerin Saptanmasına Yönelik Çalışmalarda Elde Edilen Bulgular.....	151
8. Nanopartikül Karakterizasyonuna Ait Bulgular.....	152
8.1. UV Bulguları	152
8.2. FT-IR Bulguları	153
8.3. TEM Bulguları	157
8.5. SEM Bulguları.....	158
8.6. EDX Bulguları.....	162
8.7. Partikül Büyüklüğü ve Zeta Potansiyel	163
8.8. XRD Bulguları	165
8.9. TGA Bulguları.....	166
9. Nitrik Oksit Süpürücü Aktiviteye ait Bulgular.....	167
9.1. Standart Eğri.....	167
9.2. Aktivite Tayin Sonuçları	167

BÖLÜM IV

TARTIŞMA

1. BOTANİK ARAŞTIRMALAR.....	168
2. Kalite Kontrol ve Miktar Tayini Taramaları.....	171
2.1. Kurutmada Kayıp, Total Kül, Sülfat Külü ve Hidroklorik Asitte Çözünmeyen Kül Miktarı	171
2.2. LC-MS İle Eupatorin Miktar Tayini Çalışmaları	172
2.3. Total Fenol Tayini	172
2.4. Total Flavonoit Tayini	172
3. GC-MS ile Uçucu Yağ Bileşenlerinin Tayini.....	172
4. LC- MS ile Bazı Flavonoit ve Seskiterpenlerin Teşhisi	178
5. Biyolojik Aktivite Rehberliğinde İzolasyon ve Yapı Aydınlatma Çalışmaları 179	
5.1. CV-2 (Sinisin)	179
5.2. CV-3 (Eupatorin).....	182
5.3. CV-8 (8 α -Hidroksi Sonkukarpolit)	184
5.4. CV-9 (3'-Metil Eupatorin).....	188
5.5. CV-10 (Salvigenin: 5-Hidroksi- 4', 6, 7 Trimetoksi Flavon)	189
5.6. CV-11(8 α -O-(3',4'-Dihidroksi-2'-Metilen-Butanoiloksi)-Dehidromelitensin) 191	
5.7. CV-15 (Apigenin).....	194
6. Nanopartikül Oluşum ve Karakterizasyonu	196
6.1. UV Değerlendirme	196
6.2. FT-IR Değerlendirme	197
6.3. TEM Görüntüleme	198
6.4. SEM Görüntüleme ve EDX Analizleri:.....	199
6.5. Parçacık Büyüklüğü ve Zeta Potansiyel	199

6.6.	XRD Değerlendirme.....	200
6.7.	TGA Analizleri.....	200

BÖLÜM V

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

SONUÇLAR VE ÖNERİLER	201
KAYNAKLAR.....	204
ÖZGEÇMİŞ.....	237

TABLO DİZİNİ

Tablo 1 : The Plant List Güncellemesi.....	8
Tablo 2 : <i>Centaurea</i> Genusundan İzole Edilen Lignanlar ve Türevleri.....	13
Tablo 3 : <i>Centaurea</i> Genusundan İzole Edilen Flavonoidler.....	17
Tablo 4 : <i>Centaurea</i> Genusundan İzole Edilen Ödesmanolitler	30
Tablo 5 : <i>Centaurea</i> Genusundan İzole Edilen Elemanolitler	32
Tablo 6 : <i>Centaurea</i> Genusundan İzole Edilen Germakranolitler	35
Tablo 7 : <i>Centaurea</i> Genusundan İzole Edilen Gayanolitler	39
Tablo 8 : <i>Centaurea</i> Genusundan İzole Edilen Heliangolitler	47
Tablo 9 : <i>Centaurea</i> Genusundan İzole Edilen Fenolik Bileşikler	48
Tablo 10 : <i>Centaurea</i> Genusundan İzole Edilen Diğer Bileşikler	50
Tablo 11 : Ekstraksiyon Şeması.....	64
Tablo 12 : Kullanılan Solvan Listesi.....	65
Tablo 13 : Ana sütun kromatografisi solvanları.....	66
Tablo 14 : Ana Sütun Kromatografisi Sonucu Elde Edilen Fraksiyonlar	70
Tablo 15 : <i>C. virgata</i> Bitkisinden Hazırlanan Örnekler Üzerinde Yapılan Kurutmada Kayıp Miktar Tayini Sonuçları	97
Tablo 16 : <i>C. virgata</i> Bitkisinden Hazırlanan Örnekler Üzerinde Yapılan Total Kül Miktar Tayini Sonuçları	97
Tablo 17 : <i>C. virgata</i> Bitkisinden Hazırlanan Örnekler Üzerinde Yapılan Sülfat Külü Miktar Tayini Sonuçları	98
Tablo 18 : <i>C. virgata</i> Bitkisinden Hazırlanan Örnekler Üzerinde Yapılan Hidroklorik Asitte Çözünmeyen Kül Miktarı Sonuçları.....	98
Tablo 19 : Total Fenol Miktar Tayini.....	99
Tablo 20 : Total Flavonoid Miktar Tayini	100
Tablo 21 : Alan Değerleri	106
Tablo 22 : Konsantrasyon Değerleri	106
Tablo 23 : Eupatorin Miktar Tayini	107
Tablo 24 : Ksantin Oksidaz İnhibitör Aktivite Tayini Sonuçları	107
Tablo 25 : CV-3 Kodlu Bileşiğin 1D ve 2D NMR Spektral Bulgular	112
Tablo 26 : CV-8 Kodlu Bileşiğe Ait 1D ve 2D NMR Spektral Bulgular	122
Tablo 27 : CV-11 Kodlu Bileşiğe Ait 1D ve 2D NMR Bulgular.....	139
Tablo 28 : <i>Centaurea virgata</i> Lam.'a Ait Uçucu Yağ Bulguları	151

Tablo 29: Regresyon Eğrisi Değerleri.....	167
Tablo 30: Nitrik Oksit Süpürücü Aktivite Sonuçları	167
Tablo 31: Çeşitli Centaurea türlerinden elde edilen uçucu yağlar	178



RESİM DİZİNİ

Resim 1 : <i>Centaurea virgata</i> Lam. Bitkisinin Genel Görünüşü	9
Resim 2 : <i>Centaurea virgata</i> Lam. Bitkisinin Doğadaki Görünüşü	55
Resim 3 : Herbaryum Fotoğrafı.....	56
Resim 4 : Yaprak Enine Kesiti	80
Resim 5 : Yaprak Yüzeysel Kesitinde Epidermis Hücreleri	81
Resim 6 : Yaprak Enine Kesitinde Stoma Açıklığı	81
Resim 7 : Yaprak Enine Kesitinde Kamçı Tüy	82
Resim 8 : Kök Enine Kesitinden Emici Tüylerin Görüntüsü	83
Resim 9 : Kök Enine Kesitte Diğer Yapıların Görünüşü	84
Resim 10 : Kök Enine Kesit Büyütülmüş Görüntüsü.....	84
Resim 11 : Kesit Üzerinde Taş Hücrelerinin Büyütülmüş Görüntüsü-1.....	85
Resim 12 : Kesit Üzerinde Taş Hücrelerinin Büyütülmüş Görüntüsü-2.....	85
Resim 13 : Gövde Tam Enine Kesiti.....	86
Resim 14 : Gövde Enine Kesiti	87
Resim 15 : Enine Kesitte Sklerenkima, İletim Demetleri ve Öz kısmı	87
Resim 16 : Sklerenkima Demetinin Enine Kesitte Büyütülmüş Görünüşü.....	88
Resim 17 : Gövde Enine Kesitinde Stoma Açıklığı	88
Resim 18 : Çiçek durumu epidermis hücreleri	89
Resim 19 : Salgı tüyleri ve polenler	90
Resim 20 : Çiçek durumunda uzanan papüs tüyleri ve salgı tüyleri	91
Resim 21 : Stoma hücresi	92
Resim 22 : Trake ve trakeitler	93
Resim 23 : Sklerenkima.....	93
Resim 24 : Trikolpat polen	94
Resim 25 : Trikolpat polen-2.....	94
Resim 26 : Salgı tüyleri	95
Resim 27 : Salgı Tüyleri Büyütülmüş Görünüşü	95
Resim 28 : Epidermadan uzanan papus tüyleri	96
Resim 29 : Toz drogta basit billurlar.....	96
Resim 30 : Basit prizmatik ve ikiz billurlar	96
Resim 31 : AgNP _{scv} 'ye Ait TEM Görüntüsü	157
Resim 32 : AgNP _{se} 'ye Ait TEM Görüntüsü	157

Resim 33: AgNP _{SCV} 'ye Ait SEM Görüntüsü (1µm)	158
Resim 34: AgNP _{SCV} 'ye Ait SEM Görüntüsü (2µm)	158
Resim 35: AgNP _{SCV} 'ye Ait SEM Görüntüsü (5µm)	159
Resim 36: AgNP _{SE} 'ye Ait SEM Görüntüsü (5µm)	159
Resim 37: AgNP _{SE} 'ye Ait SEM Görüntüsü (2µm)	160
Resim 38: AgNP _{SE} 'ye Ait SEM görüntüsü (1µm)	160
Resim 39: AgNP _{SE} Kitleleşmiş Partiküller	161



ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1 : Gallik Asit Regresyon Eğrisi.....	99
Şekil 2 : Kersetin Regresyon Eğrisi.....	100
Şekil 3 : Eupatorin Regresyon Eğrisi.....	107
Şekil 4 : AgNP _{CV} 'ye Ait Zeta Potansiyel Grafiği.....	163
Şekil 5 : AgNP _{SE} 'ye Ait Zeta Potansiyel Grafiği	163
Şekil 6 : AgNP _{CV} 'ye Ait Partikül Büyüklüğü Dağılımı Grafiği.....	164
Şekil 7 : AgNP _{SE} 'ye Ait Partikül Büyüklüğü Dağılımı Grafiği	164
Şekil 8 : AgNP _{SCV} 'ye Ait XRD Görüntüsü	165
Şekil 9 : AgNP _{SE} 'ye Ait XRD Görüntüsü	165
Şekil 10: AgNP _{SCV} 'nin Termogravimetrik Analizi (TGA)	166
Şekil 11: AgNP _{SE} 'nin Termogravimetrik Analizi (TGA)	166
Şekil 12: Sodyum Nitrite Ait Regresyon Eğrisi	167
Şekil 13: CV ekstresi ve AgNP _{SCV} Karşılaştırmalı FTIR Spektrumu.....	197
Şekil 14: Eupatorin ve AgNP _{SE} Karşılaştırmalı FTIR Spektrumu	198

SPEKTRUM DİZİNİ

Spektrum 1 : 3-metil eupatorin'e Ait LC-MS Spektrumu.....	101
Spektrum 2 : Eupatorin'e Ait LC-MS Spektrumu	102
Spektrum 3 : Apigenin'e Ait LC-MS Spektrumu	103
Spektrum 4 : İzokemferit ve Hispidulin'e Ait LC-MS Spektrumu	104
Spektrum 5 : Sinisin'e Ait LC-MS Spektrumu	105
Spektrum 6 : CV-2 Kodlu Bileşiğe Ait ESIMS Spektrumu.....	109
Spektrum 7 : CV-2 Kodlu Bileşiğe Ait ¹ H NMR Spektrumu	110
Spektrum 8 : CV-3 Kodlu Bileşiğe Ait ESIMS Spektrumu.....	113
Spektrum 9 : CV-3 Kodlu Bileşiğe Ait ¹ H NMR Spektrumu	114
Spektrum 10 : CV-3-Kodlu Bileşiğe Ait Genişletilmiş ¹ H NMR Spektrumu.....	115
Spektrum 11 : CV-3 Kodlu Bileşiğe Ait APT Spektrumu	116
Spektrum 12 : Eupatorin FT-IR Spektrumu	117
Spektrum 13 : CV-3-Kodlu Bileşiğe Ait HMBC Spektrumu	118
Spektrum 14 : CV-3 Kodlu Bileşiğe Ait HSQC Spektrumu	119
Spektrum 15 : CV-3 Kodlu Bileşiğe Ait COSY Spektrumu	120
Spektrum 16 : CV-8-Kodlu Bileşiğe Ait ¹ H NMR Spektrumu.....	123
Spektrum 17 : CV-8 Kodlu Bileşiğe Ait ¹³ C NMR Spektrumu	124
Spektrum 18 : CV-8 Kodlu Bileşiğe Ait HSQC Spektrumu	125
Spektrum 19 : CV-8 Kodlu Bileşiğe Ait HMBC Spektrumu.....	126
Spektrum 20 : CV-8 Kodlu Bileşiğe Ait COSY Spektrumu	127
Spektrum 21 : CV-8-Kodlu Bileşiğe Ait NOESY Spektrumu.....	128
Spektrum 22 : CV-8 Kodlu Bileşiğe Ait ESIMS Spektrumu.....	129
Spektrum 23 : CV-9 Kodlu Bileşiğe Ait ¹ H NMR Spektrumu	131
Spektrum 24 : CV-9 Kodlu Bileşiğe Ait APT Spektrumu	132
Spektrum 25 : CV-10 Kodlu Bileşiğe Ait ¹ H NMR Spektrumu	134
Spektrum 26 : CV-10 Kodlu Bileşiğe Ait ¹³ C NMR Spektrumu	135
Spektrum 27 : CV-11 Kodlu Bileşiğe Ait ESIMS Spektrumu.....	140
Spektrum 28 : CV-11 Kodlu Bileşiğe Ait Genişletilmiş ¹ H NMR Spektrumu-1....	141
Spektrum 29 : CV-11 Kodlu Bileşiğe Ait Genişletilmiş ¹ H NMR Spektrumu-2....	142
Spektrum 30 : CV-11 Kodlu Bileşiğe Ait ¹³ C NMR Spektrumu	143
Spektrum 31 : CV-11 Kodlu Bileşiğe Ait HSQC Spektrumu	144
Spektrum 32 : CV-11 Kodlu Bileşiğe Ait HMBC Spektrumu.....	145

Spektrum 33: CV-11 Kodlu Bileşige Ait COSY Spektrumu	146
Spektrum 34: CV- 11 Kodlu Bileşige Ait NOESY Spektrumu	147
Spektrum 35: CV-15 Kodlu Bileşige Ait ¹ H NMR Spektrumu	149
Spektrum 36: CV-15 Kodlu Bileşige Ait APT Spektrumu	150
Spektrum 37: AgNP _{SCV} ve CV ekstresi'ne Ait UV-visible (ultraviyole- görünür) Absorpsiyon Spektrumu.....	152
Spektrum 38: AgNP _{SE} ve Eupatorin'e Ait UV-visible (ultraviyole-görünür) Absorpsiyon Spektrumu.....	152
Spektrum 39: CV Ekstresine Ait FT-IR Spektrumu	153
Spektrum 40: AgNP _{SCV} 'ne Ait FT-IR Spektrumu	154
Spektrum 41: Eupatorin'e Ait FT-IR Spektrumu.....	155
Spektrum 42: AgNP _{SE} 'ne Ait FT-IR Spektrumu	156
Spektrum 43: AgNP _{CV} 'ye Ait EDX (Enerji-dispers X-ray) Spektrumu	162
Spektrum 44: AgNP _{SE} 'ye Ait EDX (Enerji-dispers X-Ray) Spektrumu	162

KISALTMALAR

AgNP _{SCV}	: Kloroform Ekstresi Nanopartikülü
AgNP _{SE}	: Eupatorin Nanopartikülü
COSY	: Korelasyon Spektroskopisi
CPC	: Santrifüj Düzlemsel Kromatografi
CV Ekstre	: Kloroform Ekstresi
EDX	: Enerji Dağılımı Spektroskopisi
FT-IR	: Fourier Dönüşümlü İnfrared Spektroskopisi
GC	: Gaz Kromatografisi
GC-MS	: Gaz Kromatografisi- Kütle Spektrometresi
HMBC	: Heteronükleer Çoklu Bağ Korelasyonu
HPLC	: Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi
HSQC	: Heteronükleer Tek-Kuantum Korelasyonu
İTK	: İnce Tabaka Kromatografisi
LC-MS	: Sıvı Kromatografisi-Kütle Spektrometrisi
MS	: Kütle Spektrometrisi
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
NOESY	: Nükleer Overhauser Efekt Spektroskopisi
RP	: Ters Faz
SEM	: Tarama Elektron Mikroskobu
TBAM	: Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Araştırma Merkezi
TEM	: Geçirgen Elektron Mikroskobu
TGA	: Termogravimetrik Diferansiyal Analiz
UV	: Ultraviyole
UV-VIS	: Ultraviyole ve Görünür Bölge Spektroskopisi
XRD	: X-Işını Kırınımı

BÖLÜM I

GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

1. GİRİŞ

Asteraceae familyası Angiospermae aleminin en geniş familyasıdır. Yaklaşık 13 takım, 1000 cins ve 23.000 türden oluşmaktadır. Cynareae takımında bulunan Asteraceae familyası 4 alt takımdan oluşmaktadır. Bunlar Carduinea, Carlineae, Centaureinae ve Echinipsidae'dır. Centaureinae alt takımı en geniş alt takımdır. *Centaurea* genusu burada yer alır (1). *Centaurea* son yıllarda 4 genusa bölünmüştür. Revize edilen sisteme göre genuslar *Centaurea*, *Rhapoticoides* Vaill., *Psephellus* Cass. ve *Cyanus* Mill.' dir (2).

Asteraceae familyasında Türkiye' den 130 genus ve 1130 tür bulunmaktadır. Bunlardan *Centaurea* genusu en yaygın bulunanıdır. *Centaurea* genusunda 180 tane tür bulunmaktadır, bu türlerden 113 tanesi endemiktir. 6 tane eksik bilinen türden ise 1 tanesi endemiktir. Ayrıca şüpheyile kaydedilen 7 tane tür vardır (3-5).

2000 yılından sonra Türkiye'de bulunan *Centaurea* türlerine yenileri eklenmiştir. Toplamda Türkiye'de literatüre 16 yeni tür geçmiştir. Dünyada ise 1992 yılı sonrası 42 yeni tür bulunmuştur.

Türkiye'de bulunan yeni türler:

1. *Centaurea yıldizii* (6)
2. *Centaurea marashica* (7)
3. *Centaurea goeksunense* (8)
4. *Centaurea tuzgolvensis* (9)
5. *Centaurea elazigensis* (10)
6. *Centaurea kizildaghensis* (11)
7. *Centaurea glabro- auriculata* (12)
8. *Centaurea yaltirikii* (13)
9. *Centaurea ertugruliana* (14)
10. *Centaurea dursunbeyensis* (15)
11. *Centaurea serpentinica* (16)
12. *Centaurea aksoyi* (17)
13. *Centaurea eflanensis* (18)

14. *Centaurea kaynakiae* (19)
15. *Centaurea baseri* (20)
16. *Centaurea aytugiana* (21)

Centaurea virgata Lam. bitkisi Türkiye’de Doğu Anadolu bölgesi Elazığ bölgesinden toplanmış endemik olmayan bir türdür (3). *C. virgata* Lam. bitkisi çok yıllık odunsu tabanlı ve birden fazla gövdeli, (20-) 30-70 cm, birbirinin üzerinden düzgünce ayrılan bolca dala sahip bir bitkidir (3).

Çok eski zamanlardan beri faydalı bitkiler, farklı amaçlar için kullanılmıştır. Besin olarak, boya elde etmek, süs bitkisi olarak ve tedavi amacıyla yararlanılmıştır (22).

Elazığ’ da yapılan etnobotanik çalışmalarda *C. virgata* Lam. bitkisinin yöre halkı tarafından acı süpürge adıyla anıldığı görülmüştür. Halk arasında alerji ve dabazlara karşı kullanılmaktadır. Banyo şeklinde uygulanır. Ayrıca Elazığ bölgesinde farklı *Centaurea* türleri hakkında da etnobotanik çalışmalar bulunmaktadır. *Centaurea kurdica* Reichardt pamuk dikenini adıyla bilinmektedir. Halk arasında üç bardak suya, bir tane pamuk dikenini kapitulumu atılarak, kaynatılarak içilir. Sinir gevşetici etkisi bulunmaktadır. *Centaurea solstitialis* L. subsp. *solstitialis*’in toz edilmiş tohumları mesane taşları için; toz edilmiş kökleri ise idrar yollarındaki kum ve taş tedavisinde kullanılır. *Centaurea iberica* Trev. ex Sprengel, peygamber çiçeği adıyla bilinmektedir. İnfüzyon halinde dahilen ateş düşürücü olarak kullanılır (23, 24).

Centaurea türleri ile ilgili Türkiye’nin bir çok bölgesinde etnobotanik çalışmalar yapılmıştır. *Centaurea* türlerinin bölgelerde kullanıldığı isimleri ve kullanılışları belirtilmiştir. *Centaurea depressa* M. Bieb bitkisi Şanlıurfa yöresinde mitemor adıyla bilinmekte ve çocuklarda korku önleyici olarak kullanılmaktadır (25). Aynı bitki İç Anadolu bölgesinde tay boncuğu ismiyle bilinmekte ve gıda olarak tüketilmektedir (26). *Centaurea solstitialis* L. subs. *solstitialis* bitkisi yine Güneydoğu Anadolu bölgesinde ve İç Anadolu’da çakırdiken ismiyle bilinmektedir. Gıda ve hayvan yemi olarak kullanılmaktadır (25, 26). *Centaurea trumfettii* All. ekşi hamur, oğlak sakızı gibi isimlerle anılmakta ve gıda ya da sakız olarak kullanılmaktadır (25, 27). *Centaurea cyanus* L. bitkisi Kırklareli bölgesinde gıda olarak tüketilirken; Manisa yöresinde ise gastrointestinal sistem hastalıkları üzerine etkisinden faydalanılmaktadır (28, 29). *Centaurea appendicifera* ya da halkın deyimiyle peygamber çiçeği, tüm bitki olarak Rize yöresinde hayvan yemi şeklinde tüketilmektedir (30). Çakır dikenini ismiyle

bilinen *Centaurea iberica* Trev. Ex. Sprengel Elazığ yöresinde antipiretik ve yara iyi edici olarak kullanılırken, Balıkesir yöresinde böbrek taşı düşürücü etkisi bilinmektedir (24, 31). *Centaurea urvillei* DC. subsp. *stepposa* ve *Centaurea lycopifolia* cerrah otu olarak bilinir ve infüzyonu ve süt dekoksasyonu yara iyileştirici olarak kullanılır (32). *Centaurea haradjianii* bitkileri gıda olarak farklı yörelerde kullanılmaktadır (33).

Centaurea türleri ile yapılan biyolojik aktivite çalışmalarını araştırdığımızda çok çeşitli aktivitelerinin bulunduğu görülmektedir. Yapılan bir derlemede *Centaurea* türlerinin antienflamatuvar, antipiretik, antimalaryal, antimikrobiyal, antiviral, antifitoviral, antiülserojenik, hipoglisemik, immunolojik, insektisit, nörotoksik, sitotoksik ve vazodilatör etkilerinden bahsedilmektedir (34). 1982 ve 1983 senelerinde yapılan çalışmalarda *Centaurea* türlerinin allelopatik aktivitesi saptanmıştır (35, 36). Ayrıca *Centaurea* türlerinin antioksidan, analjezik, aldoz-redüktaz aktivite, diferensiyel esteraz aktivite, antiproteozomal aktivite, larvisidal aktivite, anti-platelet aktivite, bakteriyostatik aktivite, COX inhibitör aktivite, gastroprotektif aktivite, antifungal aktivite ve asetilkolin esteraz inhibitör aktiviteleri tespit edilmiştir (37-48).

Centaurea türlerinin içerikleri üzerinde yapılan araştırmalarda başlıca sekonder metabolitlerinin, seskiterpen laktonlar (49-56), flavonoidler (54-61), asetilenler (58,59), lignanlar (58-62) ve fenolik asitler (57) olduğu görülmüştür. Seskiterpen laktonlardan gayanolit (52), elemanolit (51), germakranolit (51, 54) ve ödesmanolit (63, 64) yapıları görülmektedir. Ayrıca *Centaurea* türlerinden kumarinler (56, 65, 66), aldehitler (58), aminoasitler (57), monotiyofen (58) ve alkaloit (55, 67-69) bileşikleri de izole edilmiştir.

Etnobotanik çalışmalar ile ilgili literatür değerlendirmesi yapıldıktan sonra, *Centaurea* türlerinin pek çok biyolojik aktiviteye de sahip olduğu göz önüne alınarak ve de *Centaurea* genusunun içerdiği sekonder metabolitlerin çeşitliliği nedeniyle, Elazığ yöresi halkı tarafından alerji ve dabalara karşı kullanıldığı görülen *C. virgata* Lam. üzerinde çalışmaya karar verilmiştir (23).

Araştırmamızda, Elazığ Harput'tan toplanan *C. virgata* Lam. bitkisi üzerinde anatomik çalışmalar yapılmıştır. *C.virgata* Lam. bitkisinin toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağın kimyasal bileşenleri GC-MS (Gaz kromatografisi/ kütle spektrometrisi) ile tayin edilmiştir. Bitkisel materyalden hazırlanan n-hekzan, kloroform ve metanol:su ekstraktlarının ve izole edilen saf maddelerin ksantin oksidaz inhibitör aktiviteleri araştırılmıştır.

Biyolojik aktivite rehberli izolasyon çalışmaları, *C.virgata* Lam. bitkisinin ksantin oksidaz aktivite gösteren kloroform ekstresi üzerinde gerçekleştirilmiştir. İzole edilen maddelerin öncelikle ^1H NMR'ları (Nükleer Manyetik Rezonans), daha sonra ise gerekli olduğu durumlarda ^{13}C NMR ve 2D NMR'ları çekilerek yapıları aydınlatılmıştır.

LC-MS ile *C.virgata* bitkisinden izole edilen majör maddesi eupatorinin miktar tayini gerçekleştirilmiştir.

Son senelerde bitkisel materyalden yeşil sentez ile hazırlanan Ag-nanopartikül (AgNP) elde edilmesi çalışmalarına önem verilmektedir. Bu sebeple ileride kozmetik, ilaç, tekstil v.s. sanayide değerlendirilebilecek *Centaurea virgata* kloroform ekstresi ve Eupatorinden AgNP elde edilmesine ve karakterizasyonlarının gerçekleştirilmesine araştırmamızda yer verilmiştir.

Böylece araştırmamızda, ülkemizde yabani olarak yaygın yetişen ve halk arasında etnobotanik kullanımı bulunan *C.virgata* Lam. bitkisinin anatomik özellikleri, uçucu yağı, sekonder metabolitleri, majör madde üzerinden LC-MS ile miktar tayini ve de biyolojik aktivite çalışmaları yapılarak, ileride bitkinin değerlendirilmesinde kaynak oluşturulması amaçlanmıştır.

Ayrıca *C.virgata* Lam. kloroform ekstresi ve majör maddeden ileride farklı alanlarda değerlendirilebilecek (ilaç, kozmetik, tekstil ve elektronik v.s.) AgNP'lerin eldesi ve karakterizasyonun yapılması da , hedeflediğimiz bu çalışmada çalışılan bitkimiz ve izole edilen majör maddenin de farklı bir şekilde değerlendirilebileceğini de göstermiş olmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Botanik Bölüm

C. virgata Lam. bitkisi çok yıllık odunsu tabanlı ve birden fazla gövdeli, (20-) 30-70 cm, birbirinin üzerinden düzgünce ayrılan bolca dala sahip bir bitki olup Asteraceae familyası üyeleri arasında yer almaktadır. Aşağıda bitkinin cins ve tür seviyesinde tanımına ve familyaya yönelik verilen bilgiler, 'Flora of Turkey and the East Eagen Islands' adlı kaynaktan hiçbir katkıda bulunmaksızın derlenmiştir.

2.1.1. Asteraceae (Compositae) Familyası

Bir yıllık, iki yıllık ya da çok yıllık otsu, nadiren çalı tipinde bitkilerdir. Bazen süt içerirler. Yapraklar alternan ve bazen karşılıklı, stipulasız, nadiren stipulalı, tam dişli, loplu veya değişik şekillerde parçalanmış haldedir. Tek çiçekler genellikle çok sayıda, nadiren sadece bir tane, sapsız ve bir kapitulum şeklinde toplanmış olup, kapitulum bir ya da çok seride braktelerden yapılmış koruyucu bir involukrum ile çevrilidir. Kapitulum bazen ikincil olarak kapitulum benzer bir baş (psödokapitulum) şeklinde toplanmıştır. Reseptekulum çıplaktır ya da pullar, uzun tüyler ya da sert kıllar taşımaktadır. Epigin çiçeklerin ya hepsi erdişi ve proandri veya dişi, erkek ya da sterildir. Kaliks ovaryumun tepesinde tüylerden, sert kıllardan veya dikenlerden oluşmuş bir papüs şeklinde ya da sürekli bir taç şeklindedir. Korolla birleşik petalli, tüpsü, ipliksi, dilsli veya nadiren iki dudaklı olup genellikle 3- veya 5- dişlidir, nadiren yoktur. Stamenler (4-) 5, epipetal, filamentler genellikle serbesttir; anterler ise stilüs etrafında yan yana bir silindir şeklinde birleşmiştir; nadiren serbest olarak bulunurlar, açılmaları içe doğrudur. Ovaryum alt durumlu, 1 gözlü ve anatrop, 1 ovüllüdür; stilüs genellikle üstte iki kola ayrılmıştır; disk çiçeklerin stilusları toplayıcı tüyler taşımaktadır. Meyve genellikle tepesinde sapsız veya gaga şeklinde kalıcı ya da düşücü papüs taşıyan akendir.

2.1.2. *Centaurea* L. Genusu

Tek yıllık, iki yıllık veya çok yıllık bitkiler, nadiren dalları dikenli küçük çalılar veya daha büyük yapraklarını dökmeyen çalılıklar; sıklıkla tomentoz veya skabritten çok hücreli hirsut tüylere, nadiren tüysüz, çok sık sapsız guddeler. Yapraklar alternat hepsi tabanda, çok değişken, fakat (Türkiye’de) hiçbir zaman dikenli değil (*C. odysseei*’deki kısa dikencikli dışında); genelde pinnafit veya pinnatifid bazen kayıcı. Kapitula heterogam, diskiform veya radyant. Involukrum, yumurtamsı, hemen hemen küremsi, yarı küremsi, neredeyse silindirik, dikdörtgensel veya iğimsi; brakteler pluriseriat, kiremitsi, + sert, neredeyse her zaman zarımsı, saman rengi- yapı veya çok çeşitli formların derimsi ek yapısı: tam veya saçaklıdan kirpikliye, dairemsi, lanseolat veya üçgensel, küt veya mukro ile biten küçük diken veya sert diken veya tamamen yok. Reseptekulum pürüzsüz setalar ile. Çiçekler pembe, mor (mordan siyahımsı mora), mavi, sarı veya beyazımsı; kenarsal olanlar eşeysiz (bazen staminatlar), huni şeklinde 5-8 veya daha fazla parça ile veya neredeyse ipliksi ve 4-5 linear parçalar ile

belirsiz, ortada olanlar hermafrodit. Akenler genelde olgun iken tüysüz, + yanlamasına yassılmış, tepe yuvarlak veya kesik, hilum tabanın yanında yanal, sıklıkla elaiosom ile birlikte. Eşit olmayan plumoz, skabrit veya dikencikli setaların çeşitli serilerinin papusları, kademeli olarak merkeze doğru uzamış, fakat en iç sıra sıklıkla kısa ve daha pulsu, papus kalıcı veya nadiren düşücü, bazen yok.

2.1.3. *Centaurea virgata* Lam.

Çok yıllık odunsu veya sıklıkla dalların bitiminde ikisi birlikte, çoğunlukla çiçeklenmeden sonra düşücü. Yapraklar araknoitten ince tomentoza, altta (2-) pinnatipartit(çiçekler solduğu zaman), ortada 1-2(-3) mm genişlikte birkaç aralıklı lineer bölümler ile pinnatipartit, üstte basit. İnvolukrum 7- 9 x 3-4 mm, iğimsi. Ek yapılar küçük, (görünen braktelerin taban kısmı), genelde geniş mor- kahve benekli saman renkli, çoğunlukla yaygın veya geri kıvrık, her bir yüzünde 5-10 silia (1-2) mm ile, 0.5-2 mm mukroda sonlanan. Çiçekler (pembe-) mor, kenar hemen hemen radyant, hermafrodit çiçekler 4-8 (-10). Akenler 3-3.8 mm; papuslar 0.5-3.5 mm ve yok. Fl.6-9. Kuru tepeler; bozkır, kuru ekilmemiş toprak, 100- 2000 m.

Kültür bitkilerinden tanımlanmıştır, tohumlar ‘ dans 1 Armé nie’ A. Michaux (holo. P, photo!) tarafından toplandı.

Yaygın, özellikle İç Anadolu’da. Önceki bir çalışmada altındaki alan için çeşitli türler geçici olarak 4 informal gruba (varyant’lar) bölünmüştür. (Willdenowia 6: 484, 1972).

- | | |
|--|--------|
| 1. Terminal mukro 0.5- 1 mm, düz | Grup B |
| 1. Daha uzun terminal mukro, (1-) 1.5- 2.5 mm, kıvrılmış veya geri kıvrık | |
| 2. Papus yok veya çok kısa (-0.5) mm, (7-) 8-10 silia ek kısımların her bir yüzünde. | Grup C |
| 2. Papus daha uzun, 5- 8(9-) silia ek kısımların her bir yüzünde | |
| 3. Papus (0.5-) 1- 2 mm, kapitulum meyvelenme zamanı kapalı | Grup A |
| 3. Papus (2-) 2.5- 3.5 mm, kapitulum+ meyvelenme zamanı açık | Grup D |

Grup **A**. Sin: *C. squarrosa* Willd., Sp. Pl. 3(3): 2319 (1803), nom. İllegit. (non *C. squarrosa* Roth); *C. virgata* Lam. var. *squarrosa* Boiss., Fl. Or. 3:651 Hung. 6: 248 (1907/ 8)! *C. squarrosa* Willd. var. *colensis* C. Koch in Linnaea 24: 434 (1851)! *C. squarrosa* Willd. var. *rubella* Schultz Bip. in Exsicc. Th. Kotschy, Pl. Alepp. Kurd. Moss. No. 303 (1843)! Ic: Prodan, Centaur. Roman. t. 33a (1930) Figure 20, p.487.

Başlıca İç Andaolu. **A2(A)** Bilecik: Bilecik, Yenişehir yolunda, *Dingler* 178! **A3** Bolu: N. Of Bolu, 810 m, *Wagenitz& Beug* 117! **A5** Tokat: Zile yakınında, 1200-1500 m, *Bornm.* 1889:1119! **A7** Gümüşhane: Taltaban, *Sint.* 1894: 7407c! **A8** Gümüşhane: Colas Bayburt yakınında, *Bourgerau* 133! **A9** Kars: Kağızman altında, 1300 m, *D.* 46838! **B3** Konya: Sultan Da., Akşehir yakınında, 1000 m, *Bornm.* 1899: 5205! **B4** Ankara: 10 km Koçhisar'dan Tuz G., *Rech.* 15282! **B5** Nevşehir: Ürgüp, 1250 m, *Sorger* 70- 37- 13! **B6** Sivas: Deliktaş yakınında, 1400 m, *M. & D. Zohary* 3600! **B7** Erzincan: S.E. Mecidiyeköy'ün, S. Sipikör Da.'nın, 1900 m, *Demiriz* 5951! **B8** Muş: Murat vadisi, 26 km Muş'tan Varto'ya, 1420 m, *D.* 46095! **B9** Van: Edremit, 2000 m, *D.* 22649! **B10** Ağrı: Doğubayazıt'ın 7 km kuzeyi, 1510 m, *Buttler* 14425! **C2** Denizli: Pamukkale kalıntıları yakını, *Alava* 5292, *Bocquet*! **C4** Konya: Konya'dan Çumra'ya, 980 m, *Helbaek* 2620! **C5** Niğde: Madenköy, 1670 m, *Spitz.* 156! **B/C6** Maraş: W. Ayakla Nuruhak Da., *D.* 20448! **C10** Hakkari: Yüksekova, 1950 m, *Duncan& Tait* 186!

Grup **B**. (*C. virgata* Lam. sensu stricto)

N.W & İç Anadolu. **A2(A)** Bilecik: Bilecik, *Dingler* 251! **A3** Adapazari: Geyve, 100 m, *D.* 36295! **B3** Konya: Sultan Da. Akşehir yakını, 1000 m, *Bornm.* 1899:5203! **C6** Gaziantep: Gaziantep, 650 m, 20 vi 1865, *Hauskn.*! Malatya: 9 km Gölbaşı'nın N.E., 850 m, *Sorger* 72-42-1! **B7** Sivas: 8 km Divriği'nin N.E., 1200 m, *Sorger* 70- 31- 7! Erzincan: Cırzini'nin S.E., 1400- 1500 m, *Demiriz* 5805!

Grup **C**.

Başta İç Anadolu. **A2(A)** İstanbul: Fenerbahçe, 23 vi 1916, *Azn.*! **A4** Çankırı: Çankırı, 800 m, *Bornm.* 1929: 14314! Ankara: Kalecik yakını, 700- 800 m, *Bornm.* 1929. 14312! **A5** Kastamonu: Tosya, Karvak Tschesme, *Sint.* 1892:4524! **B2/3** Kütahya: Hantaşı boğazı, *Leblebici& Ersoy* (EGE 6318)! **B4** Ankara: Beynam, *D.* 13014! Konya: Cihanbeyli'den Ankara'ya, Kulu'dan 32 km, 1000 m, *Dudley* (*D.*

35961)! **C2** Denizli: Tavas'tan Denizli'ye, 800- 900 m, *Dudley* (*D.* 35560b) **C3** (?) Konya: 7 km Bademli'nin kuzeyinde, 1450 m, *Spitz*. 18!

Grup D.

D. Anadolu. **A7** Gümüşhane: Kurdomer, *Sint.* 1894: 7407! **B8** Muş: Muş, *C. Koch* 2099!

Türlerin dağılımı: Bulgaristan, Lübnan, Anti- Lübnan, Transkafkasya, Kuzey Irak, İran, Afganistan, Türkistan. Ir. – Tur. eleman, ve sıklıkla önde gelen türler. Türkiye dışında örnekler Grup **A**' ya aittir. Türkiye'deki değişik gruplar arasındaki geçişler çok nadir değil. Bundan başka, Grup **C** *C. calolepis* Boiss. ile bazı geçiş türleri aracılığıyla bağlıdır, e.g. **C3** Konya: Seydişehir yakınında Suberde, *Bordaz* 15 !

Bitkinin doğal ortamdaki görüntüsü Resim 1'de verilmiştir.

Centaurea genusu son yıllarda revize edilmiş ve *Centaurea virgata* Lam. bitkisi ayrı bir tür olarak kabul edilmiştir. Sinonimleri ise *Centaurea virgata* subsp. *aggregata* (DC.) Gugler ve *Centaurea virgata* var. *squarrosa* (Willd.) Boiss., *Acosta virgata* (Lam.) Holub, *Centaurea virgata* var. *virgata*, *Centaurea virgata* subsp. *virgata*'tır. *Centaurea virgata* subsp. *squarrosa* (Boiss.) Gugler ise ayrı bir tür olarak belirtilmiştir (70).

BİTKİ ADI	DURUM
<i>Centaurea virgata</i> Port. ex Nyman	Çözümlememiş
<i>Centaurea virgata</i> Besser	Sinonim
<i>Centaurea virgata</i> Cav.	Sinonim
<i>Centaurea virgata</i> Lam.	Kabul edildi
<i>Centaurea virgata</i> subsp. <i>aggregata</i> (DC.) Gugler	Sinonim
<i>Centaurea virgata</i> var. <i>squarrosa</i> (Willd.) Boiss.	Sinonim
<i>Centaurea virgata</i> subsp. <i>squarrosa</i> (Boiss.) Gugler	Kabul edildi
<i>Centaurea virgata</i> var. <i>virgata</i>	Sinonim
<i>Centaurea virgata</i> subsp. <i>virgata</i>	Sinonim

Tablo 1: The Plant List Güncellemesi



Resim 1: *Centaurea virgata* Lam. Bitkisinin Genel Görünüşü

2.2. Kalite Kontrol ve Miktar Tayini Araştırmaları

2.2.1. Kalite Kontrol Çalışmaları

C. virgata Lam. bitkisi ve Herba droğu hiç bir farmakopede yer almadığından kalite kontrol çalışmaları yapılmasına karar verilmiştir. Bunun için kurutmada kayıp, total kül, sülfat külü ve HCl de erimeyen kül miktar tayinleri ile teşhis ve saflıklarının kontrol edilmesi hedeflenmiştir. Sonuçlarımızın droğumuzla ilgili yazılabilecek monograflar için öncül olabileceği düşünülmektedir.

2.2.2. LC-MS ile Bazı Bileşiklerin Saptanması ve Miktar Tayini

Centaurea türleri üzerinde daha önce yapılmış kalitatif ve kantitatif analizler bulunmaktadır. Yayınlardan bazılarında analizler için LC-MS (Sıvı kromatografi-kütle spektrometrisi) kullanılırken bazılarında ise HPLC (Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi) cihazı kullanılmıştır (41, 71-78). Biz çalışmamızda bazı bileşiklerin belirlenmesi ve majör maddenin miktar tayini için LC-MS cihazını kullandık.

2.2.3. Total Fenol Tayini

Total fenol içeriği Ragozzi ve Veronese tarafından tanımlanmış olan Folin Ciocalteu reaktifi kullanılarak tayin edilmiştir (79). Daha önce farklı *Centaurea* türleri total fenolik madde miktarları açısından araştırılmıştır (80, 81). Sonuçlar maddenin içeriğinin belli ölçülerde belirlenmesine yardımcı olmuştur.

2.2.4. Total Flavonoit Tayini

Total flavonoit miktar tayini Alüminyum klorür metodu kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Chang ve arkadaşlarının prosedürü uygulanmıştır (82). Farklı *Centaurea* türleri için total flavonoit tayini yapılan çalışmalar bulunmaktadır (83, 84).

2.3. Uçucu Bileşiklerin Saptanması

Clevenger cihazı kullanılarak bitkisel materyalden su distilasyonu yöntemiyle uçucu yağların eldesi gerçekleştirilmiştir. Uçucu yağ bileşenlerinin tayini Hewlett Packard MSD Gaz kromatografisi/ kütle spektrometresi sistemi (GC/MS) kullanılarak sağlanmıştır.

2.4. Biyolojik Aktivite Rehberliğinde İzolasyon ve Yapı Aydınlatma Çalışmaları

2.4.1. Genel Bilgiler

Gut hastalığı oldukça fazla görülen metabolik bir bozukluktur (85). Gut, batı ülkelerinde insanların en az %1' inde görülen romatizmal bir hastalıktır (86). Belirgin hiperürisemi ile karakterizedir. Eklemlerde ve böbrekte ürat monohidratların birikmesine sebep olur ve gut artriti ve ürik asit nefrolitiazisi ile sonuçlanır (85). Hiperürisemi aşırı ürik asit üretimi veya boşaltım azlığı sebebiyle ortaya çıkar. Ürik asit üretimi hipoksantinden ksantin ve son olarak ürik asit meydana gelmesiyle oluşur ve bu reaksiyon ksantin oksidaz enzimi tarafından katalizlenir (87, 88). Ksantin Oksidaz memeli dokulardaki pürin metabolizmasının temel enzimidir (89). Dolayısıyla ksantin oksidaz enzim inhibitörlüğüne bağlı olarak gut hastalığı tedavisi sağlanabilmektedir.

Flavonoitler bitkisel orijinli sekonder metabolitlerdir. Güçlü antioksidan aktiviteye ve metal bağlama aktivitesine sahiplerdir. Bazı flavonoitlerin özellikle ksantin oksidaz enzimi üzerine inhibitör etkisi olduğu gözlenmiştir (90, 91).

Yıllarca yapılan çalışmalara göre flavonoit içeren çeşitli familyaların çeşitli bitkilerinde ksantin oksidaz inhibitör aktivite gözlenmiştir ve aktivitenin varlığı flavonoid varlığına bağlanmıştır (92-100). *Centaurea* türleri üzerinde yapılan ksantin oksidaz inhibisyonu ile ilgili aktiviteler de bulunmaktadır (101, 102). Asteraceae familyası üzerinde yapılan çalışmalarda sadece *Centaurea* türlerinde değil daha çok çeşitli türlerde ksantin oksidaz inhibitör aktivite çalışmaları yapıldığı gözlenmiştir.

2.4.2. Ksantin Oksidaz İnhibitör Aktivite Rehberliğinde İzolasyon Ve Yapı Aydınlatma Çalışmaları

Ülkemizde Asteraceae familyasının 130 cins ve 1130 genusu bulunmakta ve bunlardan en yaygını da *Centaurea* genusu olarak bilinmektedir (3).

2.5. *Centaurea* Türlerinden İzole Edilen Maddeler

2.5.1. Lignanlar

Centaurea genusundan izole edilen belli başlı sekonder metabolitlerden biri de lignanlardır. Değişik yapıda bulunan lignanların çeşitli biyolojik aktiviteleri de görülmektedir. Bunlardan bazıları anti-platelet, antioksidan ve sitotoksik aktivite bunlardan bazılarıdır (43, 103, 104). *Centaurea* genusunun çeşitli türlerinden elde edilen lignanlar Tablo 2’de verilmiştir.

2.5.2. Flavonoitler

Centaurea genusundan en çok izole edilen sekonder metabolit gruplarından biri de flavonoitlerdir. Daha çok flavon, flavonol ve glikozitleri, daha az görülmekle beraber izoflavon ve bisflavanon türevleri *Centaurea* türlerinde görülmektedir. Flavonoitler antioksidan, antiproliferatif, antimikrobiyal ve ksantin oksidaz inhibitör gibi önemli biyolojik aktiviteleri ile de bu genusta geniş bir yer kaplamaktadır (100, 105-107). İzole edilen flavonoit yapısında bileşikler Tablo 3’te verilmiştir.

2.5.3. Seskiterpen Laktonlar

Seskiterpen laktonlar germakranolitler, elemanolitler, ödesmanolitler ve gayanolitler olmak üzere 4 ana gruptan oluşurlar. *Centaurea* türlerinde en yaygın görülen grup germakranolitler olmakla beraber, elemanolitler en seyrek görülen

gruptadırlar. Biyolojik olarak da oldukça aktiftirler. Antienflamatuvar, antiproliferatif ve antimikrobiyal aktiviteler bunların başlıcalarıdır (108-110). *Centaurea* türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar, germakranolit, elemanolit, ödesmanolit, gayanolit ve heliangolit olmak üzere 5 grupta toplanarak incelenmiştir. Tarama sonuçları Tablo 4-8’de verilmiştir.

2.5.4. Fenolik Bileşikler

Fenolik asitler başta olmak üzere çeşitli fenolik bileşikler *Centaurea* türlerinden izole edilmiştir. İzole edilen maddeler Tablo 9’da görülmektedir.

2.5.5. Diğer Bileşikler

Centaurea türlerinden başlıca izole edilen sekonder metabolitler dışında daha nadir görülen başka metabolitler de vardır. Bunlardan başlıcaları aminoasitler, steroller, kumarinler, alkaloidler ve siyanogenetik glikozitlerdir. *Centaurea* türlerinden izole edilen diğer bileşikler Tablo 10’da verilmiştir.

Tablo 2: *Centaurea* Genusundan İzole Edilen Lignanlar ve Türevleri

BİTKİ ADI	LİGNAN TİPİ	MADDE ADI	KAYNAK
<i>Centaurea americana</i>	Dibenzil butirolakton	Amerikanin Arktiin Arktigenin Matairezinol Matairezinoit Lappaol A	(104) (62, 104) (104) (104) (62, 104) (62)
<i>Centaurea ensiformis</i> P.H. Davis	Lignan Glikoziti	Dihidrodehidro dikoniferil alkol-4- <i>O</i> - β -D-glikopiranozit	(66)
		Dehidrodikoniferil alkol-9'-metoksi-4- <i>O</i> - β -D-glikopiranozit	(66)
<i>Centaurea aspera</i> subsp. <i>stenophylla</i>	Dibenzil butirolakton	Matairezinol	(111)
<i>Centaurea montana</i>	Epoksilignan	Berkemol	(112)
		Berkemol 4'- <i>O</i> - β -D-glukozit	(112)
		Pinorezinol	(112)
		Pinorezinol 4- <i>O</i> - β -D- glukozit Pinorezinol 4,4'-di- <i>O</i> - β -D-glukozit	(112) (112)
		Pinorezinol 4- <i>O</i> -apioz-(1 $\rightarrow$ 2)- β -D- glukozit	(112)
	Dibenzil butirolakton	Arktigenin	(58)
<i>Centaurea macrocephala</i>	Dibenzil butirolakton tip	Arktigenin	(113)
<i>Centaurea scabiosa</i>	Dibenzil butirolakton	Arktigenin	(114)
		Matairesinol	(114)
		Matairezinoit	(114)
		7'(S)-hidroksi arktigenin	
<i>Centaurea cyanus</i>	Epoksilignan	Larisiresinol 4'- <i>O</i> - β -D- glukopiranozit	(115)
		Berkemol	(115)
<i>Centaurea moesiaca</i>	Dibenzil butirolakton	Trakelogenin	(116)
<i>Centaurea grisebachii</i> ssp. <i>grisebachii</i>	Dibenzil butirolakton	Arktigenin	(117)
		Dimetilmatairezinol	(117)

BİTKİ ADI	LİGNAN TİPİ	MADDE ADI	KAYNAK
<i>Centaurea pamphylica</i>	Dibenzil butirolakton	Arktiin Matairezinoit Matairezinol	(103) (103) (103)
<i>Centaurea cunifolia</i>	Dibenzil butirolakton	Arktigenin	(61)
<i>Centaurea iberica</i>	Dimerik lignan glikozidi	(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,4-dimetoksibenzil)-3-(4,5 dihidroksi-2-(hidroksimetil) tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-3-il]oksi}-3,4-dihidroksi-6-(hidroksimetil) tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-il]oksi}-3-metoksibenzil)dihidro-2-(3 <i>H</i>)-furanon	(43)
<i>Centaurea bornmuelleri</i> Hauskn. Ex. Bornm.	Dibenzil butirolakton	Arktiin Matairezinol Matairezinoit Arktigenin	(118) (118) (118) (118)
<i>Centaurea huber-morathii</i> Wagenitz	Dibenzil butirolakton	Arktiin Matairezinol Matairezinoit	(118) (118) (118)
<i>Centaurea scoparia</i>	Dibenzil butirolakton	Arktigenin Matairezinol	(60) (60)
<i>Centaurea nervosa</i>	Dibenzil butirolakton	Arktigenin	(59)
<i>Centaurea phrygia</i>	Dibenzil butirolakton	Arktigenin	(59)
<i>Centaurea dealbata</i>	Dibenzil butirolakton	Arktigenin	(58)
<i>Centaurea sphaerocephala</i> ssp. <i>polyacantha</i>	Dibenzil butirolakton	Matairezinol Arktiin Arktigenin	(119) (119) (119)
	Seskilignan	Lappaol A	(119)
		Lappaol A izomeri	(119)
	Dibenzil butirolakton	Arktigenin	(109)
<i>Centaurea deflexa</i>	Dibenzil butirolakton	Arktiin	(109)
<i>Centaurea arenaria</i>	Dibenzil butirolakton	Arktigenin	(120)
		Arktiin	(120)
		Matairezinol	

BİTKİ ADI	LİGNAN TİPİ	MADDE ADI	KAYNAK
	Sesamin tip lignan	± Siringarezinol	(120)
<i>Centaurea isaurica</i>	Dibenzil butirolakton	Arktiin	(121)
<i>Centaurea schischkinii</i> Tzvelev	Dibenzil butirolakton	Arktiin	(122)
		Arktigenin	(122)
		Matairezinol	(122)
		Matairezinoit	(122)
<i>Centaurea phrygia</i>	Dibenzil butirolakton	Arktigenin	(59)
<i>Centaurea cuneifolia</i>	Dibenzil butirolakton	Arktigenin	(61)
<i>Centaurea calcitrapa</i>	Dibenzilbutirolakton	Arktigenin	(123)
		Pinorezinol	(123)
		7'(S)-hidroksiarktigenin	(123)
<i>Centaurea pannonica</i>	Dibenzil butirolakton	Arktiin	(124)
		Arktigenin	(124)
		Mateirezinol	(124)
<i>Centaurea tweedie</i>	Dibenzil butirolakton	Arktigenin	(125)
		Mateirezinol	(125)
<i>Centaurea hierapolitana</i>	Neolignan	Dehidrodikoniferil alkol	(71)
<i>Centaurea zuccariniana</i>	Dibenzil butirolakton	Arktigenin	(126)
		Arktiin	(126)
<i>Centaurea paui</i>	Dibenzil butirolakton	Pinorezinol	(127)
		Arktigenin	(127)
<i>Centaurea ptosimopappa</i>	Dibenzil butirolakton	Arktigenin	(128)
		Mateirezinol	(128)
<i>Centaurea orphanidea</i>	Dibenzil butirolakton	Pinorezinol	(129)
		Dimetil mateirezinol	(129)
<i>Centaurea raphanina</i> ssp. mixta	Dibenzil butirolakton	Mateirezinol	(130)
<i>Centaurea nigra</i>	Dibenzil butirolakton	Arktiin	(131)
		Mateirezinoit	(131)

BİTKİ ADI	LİGNAN TİPİ	MADDE ADI	KAYNAK
		Mateirezinol	(131)
		Arktigenin	(131)
		Tuyaplikatin metil eter	(131)
<i>Centaurea affinis</i>	Dibenzil butirolakton	Arktigenin	(132)
		Mateirezinol	(132)
<i>Centaurea isaurica</i>	Dibenzil butirolakton	Arktiin	(121)

Tablo 3: *Centaurea* Genusundan İzole Edilen Flavonoitler

BİTKİ ADI	FLAVONOİT TİPİ	MADDE ADI	KAYNAK
<i>Centaurea jacea</i> L.	Flavon	Eupatorin	(133)
		Hispidulin	(133)
	Flavonol	6-metoksi kemferol	(133)
		Sirsiliol	(133)
		İzokemferit	(133)
		Sentaureidin	(133)
		Aksillarin	(133)
<i>Centaurea furfuracea</i>	Flavon glikozidi	Hispidulin 7-O-metilglukronid	(134)
		Apigenin 7-O glukozit	(135)
		Apigenin 7-O-metil glukuronat	(135)
		Hispidulin 7-O glukozit	(135)
	Flavon	Apigenin	(135)
		Hispidulin	(135)
		Sirsimaritin	(135)
		5,7,4'- trihidroksi-3-metoksi flavon	(135)
	Flavonol	Patelutin 7-O glukozit	(135)
<i>Centaurea schischkinii</i> Tzvelev	Flavonol glikozidi	Astragalin	(122)
		Afzelin	(122)
	Flavon glikozidi	Apigenin	(122)
<i>Centaurea urvillei</i> DC. subsp. <i>urvillei</i>	Flavanon glikozidi	Naringenin-7-O- β -D-glikopiranozit	(41)
		Eriodiktiyol-7-O- β -glikopiranozit	(41)
	Flavonol glikozidi	6-hidroksi kemferol-7-O- β -D-glikopiranozit	(41)
	Flavon glikozidi	Hispidulin-7-O- β -D metilglikopiranozit	(41)
		Apigenin-7-O- β -D-metilglikopiranozit	(41)
		Hispidulin-7-O- β -D-glikopiranozit	(41)
		Hispidulin-7-O- β -D metil glikopiranozit	(41)
		Apigenin 7-O- β -D glikopiranozit	(41)

BİTKİ ADI	FLAVONOİT TİPİ	MADDE ADI	KAYNAK
<i>Centaurea orphanidea</i>	Flavon	Apigenin	(129)
		Sirsimaritin	(129)
		Luteolin	(129)
	Flavonol	3-metoksi kemferol	(129)
<i>Centaurea bracteata</i>	Flavonol glikozidi	Sentabraktein	(136)
		Brakteozit	(136)
		Aksillarin 7-glikozit	(136)
		Aksillarin 7-O- β -D-glikopiranozit	(137)
	Bis flavanon	Jasein	(136, 137)
	Flavon	Luteolin	(136)
		Nepetin	(136)
		Hispidulin	(136, 137)
		6-hidroksiluteolin-6,4'-dimetil eter	(136, 137)
	Flavon glikozidi	Jaseidin	(137)
		6-hidroksiluteolin-6,4'dimetil-eter-7-O- β -D-glikopiranozit	(137)
		Nepetin-7-O- β -D- glikopiranozit	(137)
	Flavonol	Aksillarin	(136)
		Sentaureidin	(136, 137)
		İzokemferit	(136)
		Jaseosiolin	(136)
		Jaseidin	(137)
		Sentaurein	(137)
		6-hidroksi kemferol-3,6 dimetil eter	(137)
		Apigenin 7-glukronit	(137)
<i>Centaurea bracteata</i>	Flavonoit sülfat	Sentaradiksin	(137)
		Patuletin-7-sülfat	(137)
		Nepetin-7-sülfat	(137)

BİTKİ ADI	FLAVONOİT TİPİ	MADDE ADI	KAYNAK
<i>Centaurea bracteata</i>	Flavonoit sülfat	Kersetin 3,3'-disülfat	(137)
<i>Centaurea pseudoscabiosa</i> subsp. <i>pseudoscabiosa</i>	Flavanon	Pinosembrin	(138)
	Flavanon glikozidi	Pinosembrin-7- <i>O</i> - α -arabino-piranozil-(1 $\rightarrow$ 2)glikopiranozit	(138)
	Flavon	Krisin	(138)
		Luteolin	(138)
		Hispidulin	(138)
	Flavon glikozidi	Baisalein-6-metil eter-7- <i>O</i> - β -galaktopiranozit	(138)
		Krisin 7- <i>O</i> -glikopiranozit	(138)
		Krisin 7- <i>O</i> -glikopiranozit metil esteri	(138)
		Krisin 6- <i>C</i> -glikopiranozit	(138)
		Krisin 8- <i>C</i> -glikopiranozit	(138)
		Luteolin 7- <i>O</i> -glikopiranozit	(138)
<i>Centaurea pannonica</i> (Heuff.) Simonk.	Flavon	Apigenin	(139)
		Diosmetin	(139)
		Hispidulin	(139)
		Nepetin	(139)
	Flavon glikozidi	Hispidulin-7- <i>O</i> - β -D-glikopiranozit	(139)
		Nepetin-7- <i>O</i> - β -D-glikopiranozit	(139)
	Flavonol	6-metoksi kemferol	(139)
<i>Centaurea montana</i>	Flavanon	Montanozit	(112)
<i>Centaurea deflexa</i>	Flavonol	3, 7, 4'-trimetoksi kemferol	(109)
		7,3',4'-trimetoksi kersetin	(109)
		Kemferit	(109)
		İzoramnetin	(109)
	Flavon	Luteolin	(109)
		Şaftozit	(109)
	Flavanon glikozidi	Krisoeriol 7- <i>O</i> - β -glikozit	(109)
	Flavon glikozidi	Apigenin-6- <i>C</i> - β -glikopiranozil-8- <i>C</i> - β -apiofuranozit	(109)

BİTKİ ADI	FLAVONOİT TİPİ	MADDE ADI	KAYNAK
<i>Centaurea deflexa</i>	Flavon glikozidi	Luteolin 4'-O- β -glikopiranozit	(109)
	İzoflavon	İzoşaftozit	(109)
<i>Centaurea horrida</i>	Flavonol	Horridin	(140)
		Rutin	(140)
		Kersetin	(140)
	Flavonol glikozidi	Kemferol 3-O- β -D glikopiranozit	(140)
		Kemferol 3-O- α -L ramnopiranozit	(140)
		Kersetin 3-O- α -L ramnopiranozit	(140)
	Flavon glikozidi	Apigenin 3-O- β -D-glikopiranozit	(140)
		Apigenin 8-C- α -1-arabinopiranozit	(140)
		Apigenin 6-C- α -L-arabinopiranozit	(140)
		Skutellarein 7-O- β -D-glukopiranozit	(140)
		Apigenin 7-O- β -D-glikopiranozit	(140)
		Viteksin	(140)
	İzoflavon glikozidi	İzoviteksin	(140)
	Flavon	Apigenin	(140)
		Şaftozit	(140)
<i>Centaurea isaurica</i>	Bis flavanon	Jasein	(121)
	Flavonol	Sentaurein	(121)
	Flavonol glikozidi	Kemferol-3-O- β glikopiranozit	(121)
		Kersetin-3-O- β glikopiranozit	(121)
<i>Centaurea ruthenica</i>	Flavonol	Patuletin	(141)
		Kersetagetin	(141)
		Aksillarin	(141)
		Jaseosidin	(141)
		6-metoksi kemferol	(141)
	Flavonol glikozidi	Patuletin 7-O-glikozit	(141)
		Patuletin 3,7- di-O glikozit	(141)
		Kersetagetin 7-O glikozit	(141)
		6-metoksi kemferol 7-O-glikozit	(141)

BİTKİ ADI	FLAVONOİT TİPİ	MADDE ADI	KAYNAK
<i>Centaurea ruthenica</i>	Flavonol glikozidi	Aksillarin 7- <i>O</i> -galaktozit	(141)
		Aksillarin-7- <i>O</i> -glikozit	(141)
		Jaseosidin-7- <i>O</i> -glikozit	(141)
		Kersetin-3- <i>O</i> -glikozit	(141)
<i>Centaurea moesiaca</i>	Flavonol	Pektolinaringenin	(116)
		Jaseidin	(116)
		Sentaureidin	(116)
		Desmetoksisentaureidin	(116)
		Aksillarin	(116)
	Flavonol glikozidi	Kemferol-3,6-dimetil eter	(116)
	Flavon	Hispidulin	(116)
		Apigenin	(116)
	İzoflavonol	İzokemferit	(116)
<i>Centaurea grisebachii</i> ssp. <i>grisebachii</i>	Flavon	Salvigenin	(117)
		5-hidroksi,6,7,3',4'-tetra-metoksiflavon	(117)
		Sirsilineol	(117)
		Eupatorin	(117)
	Flavonol	Jaseosidin	(117)
<i>Centaurea ensiformis</i> P.H. Davis	Flavon glikozidi	Visenin-2	(66)
		Neşaftozit	(66)
		Şaftozit	(66)
		Krisoeriol-7- <i>O</i> -rutozit	(66)
<i>Centaurea incana</i>	Flavon glikozidi	7,3',4',5'-tetrametilrisetin	(142)
		7,3',5'-trimetilrisetin	(142)
		2"- <i>O</i> -glikozil-6- <i>C</i> -glikozil apigenin	(142)
		Apigenin-7-metil galakturonid	(142)
		Hispidulin-7- <i>O</i> -glikozit	(142)
		6,8-di- <i>C</i> -glukozil apigenin	(142)
	Flavon	6-metoksi apigenin	(142)
		6-metoksi luteolin	(142)

BİTKİ ADI	FLAVONOİT TİPİ	MADDE ADI	KAYNAK
<i>Centaurea incana</i>	Flavonol	6-metoksi kemferol	(142)
		6-metoksi kersetin	(142)
	Flavonol glikoziti	3,5'-dimetil mirsetin 7-O-glikozit	(142)
		3'-metil mirsetin 7-O-glikozit	(142)
		6-metoksi kersetin 7-O-glikozit	(142)
		Rutin	(142)
<i>Centaurea africana</i> Lamk. var. <i>africana</i>	Flavonol glikozidi	Algerianin-7-(6"-sinapil-O-glikopiranozit)	(143)
		4'-metil-gossipetin	(143)
		3-hidroksi flindulatin	(143)
	Flavon	Krisoeriol	(143)
	Flavonol	Jaseosidin	(143)
		Sentaurein	(143)
		Kornikulatusin	(143)
<i>Centaurea carduiformis</i> DC	Flavon glikozidi	7-O- β -D-6"-O-glikopiranozil-6"-O- β -D-furanozil pinosembrin	(106)
		7-O- β -D-glikopiranozil-4'metil apigenin	(106)
		N-(pentiloksi(m-tolil)metil)-asetamidizovogonin	(106)
	Flavon	Vogonin	(106)
<i>Centaurea spruneri</i> Boiss.& Heldr.	Flavanon	Eriodiktiol	(107)
<i>Centaurea tomorosii</i> Micevski	Flavon	Apigenin	(144)
		İzokemferit	(144)
		Hispidulin	(144)
		Sirsimaritin	(144)
		Santoflavon	(144)
		Eupatorin	(144)
		Salvigenin	(144)
<i>Centaurea macrocephala</i>	Flavon	İzoorientin	(113)
		İzoviteksin	(113)

BİTKİ ADI	FLAVONOİT TİPİ	MADDE ADI	KAYNAK
<i>Centaurea scoparia</i>	Flavon glikozidi	3',4'-dihidroksi-(3'',4''-dihidro-3''-hidroksi-4''-asetoksi)-2'',2''-dimetil pirano-(5'',6'':7,8)-flavon-3-O- β -D-glikopiranozit	(145)
		3,3',4'-trihidroksi-(3'',4''-dihidro-3'',4''-dihidroksi)-2'',2''-dimetilpirano-(5'',6'':7,8)-flavon	(145)
		Sinarozit	(145)
		Apigetrin	(145)
	Piranoflavon	Atalantoflavon	(145)
		5,7-dihidroksi-3',4',5'-trimetoksi flavon	(145)
		5-hidroksi-3',4'-8-trimetoksi-2'',2''-dimetilpirano(5'',6'',6,7)	(145)
		3',4',5,8-tetrametoksi-2'',2''-dimetil pirano(5'',6'',6,7) flavon	(145)
<i>Centaurea scoparia</i>	Flavonol	Sentaureidin	(145)
		Oroksilin A	(145)
<i>Centaurea scoparia</i>	Flavon	Apigenin	(60)
		Luteolin	(60)
		Salvigenin	(60)
		Sirsimaritin	(60)
		Hispidulin	(60)
<i>Centaurea behen</i> L.	Flavon	Luteolin	(105)
<i>Centaurea nicaeensis</i> All. var <i>walliana</i> M.	Flavon	Sirsilineol	(146)
		Jaseosidin	(146)
		Apigenin	(146)
	Flavon glikozidi	Apigenin 4'-(6''-metilglukuronat)	(146)
		Apigenin 7-(6'-metilglukuronid)	(146)
<i>Centaurea thessala</i> Hausskn. ssp. <i>drakiensis</i> (Freyn&Sint)Georg.	Flavon	Hispidulin	(147)

BİTKİ ADI	FLAVONOİT TİPİ	MADDE ADI	KAYNAK
<i>Centaurea thessala</i> Hausskn. ssp. <i>drakiensis</i> (Freyn&Sint)Georg.	Flavon	Jaseosidin	v
		Sirsilineol	(147)
		Eupatorin	(147)
		5-hidroksi-6,7,3,4'-tetrametoksi flavon	(147)
<i>Centaurea pallescens</i> Del.	Flavonol glikozidi	4'metoksi kemferol 3-O-[α -L-ramnopiranozil-(1 $\rightarrow$ 3)-(2-O-E-p-kumaroil)]- β -D-glikopiranozit-7-O-(4-O-E-p-kumaroil) α -L-ramnopiranozit)	(148)
		Mirsetin 3-O-glukozit	(148)
	Flavonol	İzokersetin	(148)
<i>Centaurea tougourensis</i>	Flavon	Jaseosidin	(149)
		Eupatilin	(149)
		3'-O-metil eupatorin	(149)
		Nepetin	(149)
		Apigenin	(149)
<i>Centaurea tougourensis</i>	Flavonol	Kemferol	(149)
<i>Centaurea maroccana</i>	Flavon	Hispidulin	(150,151)
		Apigenin	(150,151)
		Sirsimaritin	(151)
	Flavonol	İzokemferit	(151)
		6-metoksi izokemferit	(151)
<i>Centaurea sphaerocephala</i>	Flavon	Krisoeriol	(152)
		Apigenin	(152)
		Nepetin	(152)
		Luteolin	(152)
	Flavon glikozidi	Krisoeriol 7-O- β -glikozit-flavon glikozit	(153)
		Apigenin 7-O- β -glikozit	(153)

BİTKİ ADI	FLAVONOİT TİPİ	MADDE ADI	KAYNAK
<i>Centaurea sulphurea</i>	Flavon	Sirsilineol	(154)
		Jaseosidin	(154)
		3'-O-metil eupatorin	(154)
		Nepetin	(154)
		Eupatilin	(154)
<i>Centaurea omphalodes</i>	Flavon	Krisin	(155)
		Sirsimaritin	(155)
		Salvigenin	(155)
		Krisoeriol	(155)
		Krisin 8-C-glikozit	(155)
<i>Centaurea foucaldiana</i>	Flavon	Jaseosidin	(156)
		3'-O-metil eupatorin	(156)
		Sirsilineol	(156)
		Nepetin	(156)
<i>Centaurea stenolepis</i>	Flavon	Jaseidin	(157)
		Jasein	(157)
<i>Centaurea stenolepis</i>	Flavon glikozidi	Patuletin-3-O- β -glikozit	(157)
<i>Centaurea gigantea</i>	Flavon	Orientin	(158)
		İzoorientin	(158)
		Sirsiliol	(158)
	Flavonol	İzokersetin	(158)
	Flavon glikozidi	2''-(4'''-hidroksibenzoil)izoorientin	(158)
<i>Centaurea napifolia</i>	Flavonol	Kersetin	(159)
	Flavon	Hispidulin	(159)
		Sirsimaritin	(159)
		Sirsilineol	(159)
		5-hidroksi-6,7,3',4-tetrametoksi flavon	(159)
<i>Centaurea arenaria</i>	Flavon	Eupatilin	(120)
		Eupatorin	(120)
		Apigenin	(120)

BİTKİ ADI	FLAVONOİT TİPİ	MADDE ADI	KAYNAK
<i>Centaurea arenaria</i>	Flavon	3-metil eupatorin	(120)
	Flavonol	İzokemferit	(120)
<i>Centaurea calolepis</i>	Flavon glikozidi	Lusenin-2	(160)
		Şaftozit	(160)
		Luteolin-7-O-glikozit	(160)
	Flavon	Visenin-2	(160)
		Viteksin	(160)
		İzoviteksin	(160)
		Homoorientin	(160)
		Orientin	(160)
		Rutin	(160)
<i>Centaurea nervosa</i>	Flavon	Apigenin	(59)
		Jaseidin	(59)
	Flavonol	Sentaureidin	(59)
<i>Centaurea nervosa</i>	Flavon	Hispidulin	(59)
	Flavonol	Kemferol-3-metil eter	(59)
		Kemferol 3,6-dimetil eter	(59)
<i>Centaurea phrygia</i>	Flavon	Apigenin	(59)
		Jaseidin	(59)
		Jaseosidin	(59)
		Sentaureidin	(59)
		Desmetoksisentaureidin	(59)
		Hispidulin	(59)
		Kemferol-3-metil eter	(59)
		Kemferol 3,6-dimetil eter	(59)
<i>Centaurea cuneifolia</i>	Flavon	Salvigenin	(61)
		Eupatilin	(61)
		Jaseosidin	(61)
		Akasetin	(61)

BİTKİ ADI	FLAVONOİT TİPİ	MADDE ADI	KAYNAK
<i>Centaurea cuneifolia</i>	Flavon	Kemferol	(61)
		5- hidroksi-3',4',6,7-tetrametoksiflavon	(61)
		5-hidroksi-3',4',7,8-tetrametoksiflavon	(61)
<i>Centaurea aspera</i>	Flavon	Pektolinarigenin	(161)
		Jaseosidin	(161)
		Hispidulin	(161)
		Eupafolin	(161)
<i>Centaurea collina</i>	Flavon	Pektolinarigenin	(56)
		Hispidulin	(56)
		Apigenin	(56)
		Eupafolin	(56)
		Luteolin	(56)
<i>Centaurea bornmuelleri</i> Hauskn. Ex. Bornm.	Flavon	Aftalin	(118)
		Astragalin	(118)
<i>Centaurea huber-morathii</i>	Flavon	Aftalin	(118)
		Kemferol	(118)
<i>Centaurea hierapolitana</i>	Flavon	Hispidulin	(71)
		Jaseosidin	(71)
	Flavon glikozidi	Şaftozit	(71)
	Flavonol glikozidi	Kemferol-3-O-rutinozit	(71)
<i>Centaurea deusta</i>	Flavon	Salvigenin	(162)
		Sirsimaritin	(162)
<i>Centaurea granata</i>	Flavon	5-hidroksi-6,7,3',4'-tetrametoksiflavon	(64)
		5,3'-dihidroksi-6,7,4'-trimetoksiflavon	(64)
<i>Centaurea zuccariniana</i>	Flavon	Apigenin	(126)
		Genkvanin	(126)
		Hispidulin	(126)
		Sirsimaritin	(126)
		Salvigenin	(126)

BİTKİ ADI	FLAVONOİT TİPİ	MADDE ADI	KAYNAK
<i>Centaurea zuccariniana</i>	Flavonol	7-metil kemferol	(126)
	Flavon glikozidi	Kozmozit	(126)
	Flavon glikozidi	6-hidroksi apigenin-7- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glikozit	(126)
		6-metoksi apigenin-7- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glikozit	(126)
		Luteolin-7- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glikozit	(126)
		Luteolin-4'- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glikozit	(126)
		Kemferol-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glikozit	(126)
		6-metoksikemferol-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glikozit	(126)
<i>Centaurea omphalotricha</i>	Flavon	Apigenin	(163)
		Sirsimaritin	(163)
		Luteolin	(163)
<i>Centaurea microcarpa</i> Coss. Et Dur	Flavonol	6-metoksi kemferol	(164)
	Flavonol glikozidi	6-metoksi kemferol-7- <i>O</i> -glikozit	(164)
		Kemferol-7- <i>O</i> -glikozit	(164)
		Patuletin-7- <i>O</i> -glikozit	(164)
	Flavon	6-metoksi luteolin	(164)
	Flavon glikozidi	Hispidulin-7- <i>O</i> -glikozit	(164)
<i>Centaurea cadmea</i>	Flavon	Eupatorin	(165)
		5-desmetil-sinensetin	(165)
<i>Centaurea lippii</i>	Flavon	İzoviteksin	(166)
		İzokersetin	(166)
		Nikotiflorin	(166)
<i>Centaurea aspera</i> var. <i>stenophylla</i>	Flavon	Apigenin	(167)
		6-metoksi luteolin	(167)
		Etil-7- <i>O</i> -apigenin-glukuronat	(167)
<i>Centaurea coronopifolia</i>	Flavon	6-metoksi apigenin	(168)
		6-metoksi luteolin	(168)

BİTKİ ADI	FLAVONOİT TİPİ	MADDE ADI	KAYNAK
<i>Centaurea coronopifolia</i>	Flavonol	Kersetagetin 3,6-dimetil eter	(168)
	Flavonol glikozidi	Kersetagetin 3,6-dimetil eter-7-O-glikozit	(168)
<i>Centaurea cineraria</i> ssp. <i>umbrosa</i>	Flavon	Salvigenin	(169)
		5-hidroksi-3',4',6,7-tetrametoksiflavon	(169)
		Eupatilin	(169)
		Jaceosidin	(169)
<i>Centaurea orphanidea</i>	Flavon	Apigenin	(129)
		Sirsimaritin	(129)
		Luteolin	(129)
	Flavonol	3-metoksi kemferol	(129)
<i>Centaurea raphanina</i> ssp. <i>mixta</i>	Flavon	Apigenin	(130)
		7,4-dimetoksi kemferol	(130)
	Flavonol glikozidi	Kemferol-3-O- β -D-glikozpiranozit	(130)
	Flavon glikozidi	Apigenin-7-O- β -D-glikozpiranozit	(130)
		Apigenin-4'-O- β -D-glikozpiranozit	(130)
	Flavanon	Eriyodiktiyol	(130)
<i>Centaurea affinis</i>	Flavon	Eriyodiktiyol-7-O- β -D-glikozpiranozit	(130)
		Apigenin	(132)
		Eupatorin	(132)
		Salvigenin	(132)
<i>Centaurea isaurica</i>	Flavon	5-desmetilsinensetin	(132)
		Jasein	(121)
		Sentaurein	(121)
	Flavonol	Kemferol-3-glikozit	(121)
		Kersetin-3-glikozit	(121)

Tablo 4: *Centaurea* Genusundan İzole Edilen Ödesmanolitler

BİTKİ ADI	MADDE ADI	KAYNAK
<i>Centaurea granata</i>	8- α -hidroksi-11 β ,13-dihidro onopordaldehit	(64)
<i>Centaurea tweediei</i>	(1R,4R,5R,6R,7R,8S,10R)-1-hidroksi-8-metakriloksi-15-oksoödesm 11(13)-en-6,12-olit	(125)
	(1R, 4S, 5R, 6R, 7R, 8S, 10R) Metil-1,6-dihidroksi-8-metakriloksiödesm-11(13)-en-15-oik asit-12-oat	(125)
<i>Centaurea grisebachii</i> ssp. <i>grisebachii</i>	Malasitenolit	(117)
	4-epi malasitenolit	(117)
	8- α -hidroksi-4-epi-sonkukarpolit	(117)
	8- α -O-(4-asetoksi-3-hidroksi-2-metilen-butanoloksi)-4-epi-sonkukarpolit	(117)
	8 α -O-(3,4-dihidroksi-2-metilen-butanoil)-4-epi-sonkukarpolit	(117)
<i>Centaurea thessala</i> Hausskn.ssp. <i>drakiensis</i> (Freyn Et Smith) Georg.	Malasitenolit	(147)
	8- α -hidroksi-4-epi-sonkukarpolit	(147)
<i>Centaurea zuccariniana</i>	8- α -(4',5'-diasetoksi angeloil)sonkukarpolit	(126)
	Zukkarinin	(126)
	Malasitenolit	(126)
	8- α -O[(4-asetoksi-3-hidroksi-2-metilen-butanoil)oksi]-4-epi sonkukarpolit	(126)
	8- α -hidroksi sonkukarpolit	(170)
<i>Centaurea malacitana</i>	Malasitenolit	(63)
<i>Centaurea deusta</i>	8- α -(4-asetoksi-3-hidroksi-2-metilen-butanoloksi)-4-epi-sonkukarpolit	(162)
	8- α -(4-asetoksi-3-hidroksi-2-metilen-butanoloksi)-sonkukarpolit	(162)
<i>Centaurea orphanidea</i>	Malasitenolit	(129)
	8- α -O-4-epi-sonkukarpolit	(129)
	8- α -O-(4-asetoksi-3-hidroksi-2-metilen-butanoiloksi)-4-epi sonkukarpolit	(129)
<i>Centaurea moesiaca</i>	Malasitenolit	(116)
	8- α -(3-hidroksi-4-asetoksi-2-metilenbutanoiloksi)-4-epi-sonkukarpolit	(116)
<i>Centaurea pamphylica</i>	Pterodontriol	(103)

BİTKİ ADI	MADDE ADI	KAYNAK
<i>Centaurea acaulis</i> L.	β -siklokostunolit	(171)
	Santamarin	(171)
<i>Centaurea hierapolitana</i>	Hierapolitanin C	(71)
	Hierapolitanin D	(71)
<i>Centaurea pullata</i>	8 α -hidroksi-11 β ,13 dihidro-4- <i>epi</i> sonkukarpolit	(172)
	8- α -O-(4-hidroksi-2-metilenbutanoiloksi)-11 β ,13-dihidro-4- <i>epi</i> -sonkukarpolit	(173)
	8- α -O-(4-hidroksi-2-metilenbutanoiloksi)-11 β ,13-dihidrosonkukarpolit	(173)
<i>Centaurea maroccana</i>	8 α -[2'-hidroksimetil-2'-butenoiloksi]- sonkukarpolit	(174)
<i>Centaurea uniflora</i> Turra <i>subsp. neruosa</i> (Willd.) Bonnier et Layens	Santamarin	(175)
	Reynosin	(175)
<i>Centaurea aspera</i> var. <i>subinermis</i>	6- <i>epi</i> -1 β -15-dihidroksi verbesindiol	(176)
<i>Centaurea orphanidea</i>	Malasitenolit	(129)
	8 α -O- 4- <i>epi</i> -sonkukarpolit	(129)
	8 α -O-(4-asetoksi-3-hidroksi-2-metilenbutanoiloksi)-4- <i>epi</i> -sonkukarpolit	(129)

Tablo 5: *Centaurea* Genusundan İzole Edilen Elemanolitler

BİTKİ ADI	MADDE ADI	KAYNAK
<i>Centaurea hierapolitana</i>	Hierapolitanin A	(71)
	Hierapolitanin B	(71)
<i>Centaurea pullata</i>	8- α -O-(4-hidroksi-2-metilenbutanoil-oksi)melitensin	(172)
	Melitensin	(172)
<i>Centaurea cuneifolia</i>	Dehidromelitensin	(61)
	Dehidromelitensin-8-[(2'- α -hidroksi- β -hidroksietil)akriloil]]	(61)
<i>Centaurea chilensis</i>	11,13-Dehidromelitensin 2-metil propanoat	(177)
	11,13-Dehidromelitensin-2-metil propenoat	(177)
<i>Centaurea achaia</i>	11,13-dehidromelitensin	(178)
<i>Centaurea calcitrapa</i>	Melitensin diasetat	(123)
<i>Centaurea aspera</i>	Melitensin	(161)
	Dehidromelitensin	(161)
	İzomelitensin	(161)
<i>Centaurea aspera</i> var. <i>stenophylla</i>	Melitensin	(167, 179)
	11,13-dehidromelitensin	(167)
<i>Centaurea aspera</i> var. <i>aspera</i>	Metil-8 α -(Z-2-hidroksimetil-4-asetoksibut-2-enoiloksi)-6 α ,15-dihidroksielema-1,3,11(13)-trien-12- oat	(111)
	Elemakarmanin	(111)
<i>Centaurea maroccana</i>	5 α H,6 β H,7 α H,15-hidroksi-8 α -(1',2'-dihydroxyethyl)akriloksielema-1(2),3(4),11(13)-trien-6,12-olit	(150)
<i>Centaurea grisebachii</i> subsp. <i>grisebachii</i>	11 β ,13-dehidromelitensin	(117)
	8 α -O-(3,4-dihidroksi-2-metilen-butanoiloksi)-11 β ,13-dehidromelitensin	(117)
<i>Centaurea thessala</i> Hausskn. ssp. <i>drakiensis</i> (Freyn Et Smith) Georg.	8 α -(3,4-dihidroksi-2-metilen-butanoiloksi	(147)
	8 α -(3-hidroksi-4-asetoksi-2-metilenbutanoiloksi	(147)
<i>Centaurea orphanidea</i>	8 α -O-(3,4-dihidroksi-metilenbutanoiloksi)-dehidromelitensin	(129)
<i>Centaurea nicaeensis</i> All. var. <i>walliana</i> M.	Melitensin	(146)

BİTKİ ADI	MADDE ADI	KAYNAK
<i>Centaurea moesiaca</i>	8 α -(3,4 dihidroksi-2-metilenbutanoloksi)-dehidromelitensin	(116)
<i>Centaurea foucaldiana</i>	8-O-(3,4-dihidroksi-2 metilenbutanoloksi)dehidromelitensin	(156)
<i>Centaurea deusta</i>	Metil-8 α -(3,4-dihidroksi-2-metilen butanoloksi)-6 α ,15-dihidroksieleman-1,3,11(13)trien-12-oat	(162)
	Metil-8 α -(4-asetoksi-3-hidroksi-2-metilen-butanoloksi)-6 α -15-dihidroksi eleman,1,3,11(13)trien 12-oat	(162)
<i>Centaurea tougourensis</i>	8 α -(3,4-dihidroksi-2-metilen-butanoloksi)-dehidromelitensin	(180)
<i>Centaurea sphaerocephala</i> subsp. <i>sphaerocephala</i>	(5R*,6R*,7R*,8S*,10S*)-14-hidroksi-8-(2'-[α -hidroksi, β -asetoksietil]-akriloksi)-elema- 1,3-dien-6,12-olit	(181)
<i>Centaurea zuccariniana</i>	11 β ,13-dehidromelitensin	(126)
	8 α -O-[(3,4-dihidroksi-2-metilidenbutanol)oksi],8 α -O-[(4-asetoksi-3-hidroksi-2-metilenbutanol)oksi]	(126)
	8-O-[(3,4-dihidroksi-2-metilenbutanol)oksi]-15-okso-5,7 α H,6 β H-elema-1,3,11(13)-trien-6,12-olit	(126)
	Metil-8 α -O-[(4-asetoksi-3-hidroksi-2-metilenbutanol)oksi]-6 α ,15-dihidroksielema-1,3,11(13)-trien- 12-oat	(126)
<i>Centaurea paui</i>	11,13-dehidromelitensin	(127)
	Melitensin	(127)
	Elemakranin	(127)
	8 α -hidroksi-15-okso-5,7 α H,6 β H-elema-1,3,11(13)-trien-12,6- olit	(127)
	Metil-8 α -(3,4-dihidroksi-2-metilenbutanoloksi)-6 α ,15-dihidroksielema-1,3,11(13)-trien-12-oat	(127)
<i>Centaurea maroccana</i>	8 α -[2'-hidroksimetil- 2'-butanoloksi]-dehidromelitensin	(174)
	11,13-dehidromelitensin	(174)
	5 α H, 6 β H, 7 α H,-15-hidroksi-8 α -(1', 2'-dihidroksietil-akriloksi)-elema-1(2),3(4),11(13)-trien-6,12-olit	(174)

BİTKİ ADI	MADDE ADI	KAYNAK
<i>Centaurea omphalotricha</i>	15-asetil dehidro melitensin	(163)
	8-(4-hidroksimetakrilat)-dehidromelitensin	(163)
<i>Centaurea cadmea</i>	İvalin	(165)
<i>Centaurea arbutifolia</i>	İzoarbutifolin	(51)
	Asetil-izoarbutifolin	(51)
	11,13-dihidro-izoarbutifolin	(51)
	Asetil 11,13-dihidro-izoarbutifolin	(51)
	Dehidromelitensin	(51)
	Melitensin	(51)
	Melitensin monoasetat	(51)
<i>Centaurea castellana</i> Boiss.	Dehidromelitensin	(53)
	8-deoksi melitensin	(53)
	11 β ,15-dehidroksizaussera lakton	(53)
<i>Centaurea tagananensis</i> Svent.	Melitensin	(53)
	Dehidromelitensin-8(O)-4(4'-hidroksi metakrilat)	(53)
<i>Centaurea cineraria</i> ssp. <i>umbrosa</i>	8 α -(3,4-dihidroksi-2-metilen-butanoloksi) dehidromelitensin	(169)
<i>Centaurea aspera</i> var. <i>subinermis</i>	Melitensin	(176)
	Dehidromelitensin	(176)
	İzomelitensin	(176)
<i>Centaurea chilensis</i>	11,13-dehidro melitensin 2-metil propenoat	(182)
	11,13-dehidro melitensin 2-metil-2-propenoat	(182)
<i>Centaurea orphanidea</i>	8 α -O-(3, 4-dihidroksi-metilenbutanoiloksi)-dehidromelitensin	(129)

Tablo 6: *Centaurea* Genusundan İzole Edilen Germakranolitler

BİTKİ ADI	MADDE ADI	KAYNAK
<i>Centaurea scoparia</i>	Onopordopikrin	(183)
<i>C. tomorosii</i>	Sinisin	(144)
<i>Centaurea tougourensis</i>	Sinisin	(180)
<i>Centaurea pannonica</i> (Heuff)Simonk.	2 α -hidroksi,8-dehidroksi 15- <i>O</i> -metakrilat salonitenolit	(139)
<i>Centaurea pullata</i>	11 β ,13-dihidrosinisin	(172)
	11 β ,13-dihidro-19-dezoksisinisin	(172)
	8 α - <i>O</i> -(4-asetoksi-5hidroksiangeoil)-11 β ,13-dihidrosinisin	(173)
	11 β ,13 dihidrosalonitenolit	(172)
	8 α - hidroksi-11 β ,13 dihidro onopordaldehit	(172)
<i>C. maroccana</i>	Sinisin	(150)
<i>Centaurea achaia</i>	Salonitenolit 8 α - <i>O</i> -(4,5-dihidroksi-tigloiloksi)esteri	(178)
<i>Centaurea sphaerocephala</i> ssp. <i>sphaerocephala</i>	Sinisin	(181)
	4'asetoksi sinisin	(181)
	1(10)-epoksi-15-hidroksi-germakr-4-en-6,12-olit	(181)
	(1 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,10 <i>S</i>)-8-15-dihidroksi-1(10)-epoksi-germakr-4-en-6,12-olit	(181)
<i>Centaurea aspera</i>	Onopordopikrin	(184)
	Stenofilloit	(161)
	Dihidrostenofilloit	(161)
<i>Centaurea aspera</i> subsp. <i>stenophylla</i>	9 α ,15-dihidroksi-germakra-1(10),4-dien,11 β ,13-hidro-6 α ,12 olit	(185)
	Salonitenolit deriveleri	(111)
	8 α -(<i>Z</i> -2-Metil-4-asetoksibut-2-enoiloksi)-15-hidroksigermakra-1(10), <i>E</i> ,4 <i>Z</i> ,11(13)-trien-12,6 α -olit	(111)
	Onopordopikrin	(111)
	Sinisin	(111)
<i>Centaurea aspera</i> subsp. <i>stenophylla</i>	Sinisin derivesi	(111)
	Stenofilloit	(111,167)
	11,13-dihidrostenofilloit	(111)

BİTKİ ADI	MADDE ADI	KAYNAK
<i>Centaurea aspera</i> subsp. <i>aspera</i>	Salonitenolit derivesi	(111)
	Onopordopikrin	(111)
	11 β ,13-dihidroksalonitenolit	(111)
	8-okso-15-hidroksigermakra-1(10),E,4Z-dien-11 β H-12,6 α -olit	(111)
	Stenofilloit	(111)
	11,13-dihidro stenofilloit	(111)
<i>Centaurea arenaria</i>	Sinisin	(120)
<i>Centaurea grisebachii</i> subsp. <i>grisebachii</i>	Salonitenolit	(117)
	8 α -O-[(4-asetoksi-5-hidroksi)-angeloil]-salonitenolit	(117)
	Sinisin	(117)
<i>Centaurea thessala</i> Hausskn. ssp. <i>drakiensis</i> (Freyn Et Smith) Georg.	Sinisin	(147)
	4-asetil sinisin	(147)
<i>Centaurea orphanidea</i>	Salonitenolit	(129)
	Sinisin	(129)
	4-asetil sinisin	(129)
<i>Centaurea moesiaca</i>	Sinisin	(116)
	4'-asetil sinisin	(116)
	3'-asetil sinisin	(116)
	Salonitenolit-8-O-(4'-asetoksi-5'-hidroksi angelat)	(116)
	8 α -(5-hidroksi)-angeloil salotenolit	(116)
	Onopordopikrin	(116)
	1 β ,15-dihidroksi-8 α -(3,4-dihidroksi-2metilenbutanoiloksi)-4E,10(14),11(13)-germakratrien-12,6 α -olit	(116)
	1 α ,15-dihidroksi-8 α -(3,4-dihidroksi-2metilenbutanoiloksi)-4E,10(14),11(13)-germakratrien-12,6 α -olit	(116)
<i>Centaurea foucaldiana</i>	Sinisin	(156)
<i>Centaurea calolepis</i>	Sinisin	(160)
<i>Centaurea cuneifolia</i>	Sinisin	(61)

BİTKİ ADI	MADDE ADI	KAYNAK
<i>Centaurea calcitrapa</i>	Sinisin	(123)
	Sinisin 4'-asetat	(123)
	Salonitenolit	(123)
	11 β ,13-dihidro salonitenolit	(123)
	11 α ,13-dihidroalonitenolit	(123)
<i>Centaurea acaulis L.</i>	Kostunolit	(171)
<i>Centaurea tweedie</i>	Onopordopikrin	(125)
<i>Centaurea deusta</i>	Sinisin	(162)
	4'-asetil sinisin	(162)
	3'-asetil sinisin	(162)
	8 α -(4-asetil-2-hidroksi-metil-buten-2-oloksi)-salonitenolit	(162)
<i>Centaurea zuccariana</i>	Sinisin	(126)
	4'-O-asetil sinisin	(126)
<i>Centaurea paui</i>	Salonitenolit	(127)
	11 β H, 13-dihidro salonitenolit	(127)
	Sinisin	(127)
	4'-asetil sinisin	(127)
	8-O-(4-asetoksi-5- hidroksiangeloi1)salonitenolit	(127)
	Stobenolit	(127)
	İzosifonidin	(127)
<i>Centaurea lippii</i>	Sinisin	(166)
<i>Centaurea canariensis</i>	Germakren D	(186)
	Biyosiklo germakren	(186)
<i>Centaurea amara L.</i>	Amarin	(50)
	Dihidro amarin	(50)
<i>Centaurea arbutifolia</i>	Arbutifolin	(51)
	11,13-dihidroarbutifolin	(51)
<i>Centaurea arbutifolia</i>	Asetil-arbutifolin	(51)
	11-13-dihidro-asetil arbutifolin	(51)
	Sinisin	(51)

BİTKİ ADI	MADDE ADI	KAYNAK
	Salonitenolit	(51)
	Salonitenolit monoasetat	(51)
<i>Centaurea glomerata</i>	Salonitenolit 1-hidroksi-3-metil-2-butanoik asit ester ve izomeri	(187)
	11,13-dihidro salonitenolit 1-hidroksi-3-metil-2-butanoik asit ester ve izomeri	(187)
<i>Centaurea coronopifolia</i>	1(10)en-4 α ,5 β -epoksi-9 α -hidroksi germakrenolit 8 α -(4-hidroksi senesioat)	(168)
	1(10)en-4 α ,5 β -epoksi-9 α -hidroksi germakranolit 8 α -senesioat	(168)
	1(10)en-4 α ,5 β -epoksi-9 α -hidroksi-germakranolit-1(10)en-4 α ,5 β -epoksi-8 α -(4-hidroksi senesioat)	(168)
<i>Centaurea moculosa</i>	Sinisin	(188)
<i>Centaurea cineraria</i> ssp.	Sinisin	(169)
	Sinisin-4'-O-asetat	(169)
<i>Centaurea sonchifolia</i>	Onopordopikrin	(47)
<i>Centaurea aspera</i> var. <i>subinermis</i>	Stenofilloit	(176)
	Dihidrostenofilloit	(176)
<i>Centaurea pullata</i>	11 β ,13-dihidro sinisin	(189)
	11 β ,13-dihidro-19-dezoksi sinisin	(189)
<i>Centaurea iberica</i>	Sinisin	(190)
	Salonitenolit	(190)
<i>Centaurea diffusa</i>	Sinisin	(191)
<i>Centaurea orphanidea</i>	Sinisin	(129)
	Salonitenolit	(129)
<i>Centaurea orphanidea</i>	4-O-asetilsinisin	(129)
<i>Centaurea raphanina</i> ssp. <i>mixta</i>	Sinisin	(130)
<i>Centaurea affinis</i>	Sinisin	(132)

Tablo 7: *Centaurea* Genusundan İzole Edilen Gayanolitler

BİTKİ ADI	MADDE ADI	KAYNAK
<i>Centaurea scoparia</i>	3 β ,8 α -O-di-(4-hidroksi-tigloil)-1 α H,5 α H,6 β H,7 α H-gayan4(15),10(14),11(13)-triene-6,12-olit	(192)
	Sebelin F	(192)
	8-desaçilrepin	(192)
	8 α ,4'-(hidroksitiglinat-8-desaçiloksisubluteolit	(192)
	(1S,3S,5R,6R,7R,8S)-8-angeoiloksi-3-hidroksigaya-3(15),10(14),11(13)-trien-6,12-olit	(192)
	8-desasetilsentaurepensis-8-O-(4-hidroksitiglinat)	(192)
	Klorohhissopifolin A	(192)
	8 α -hidroksi-11 α ,13-dihidrozaluzanin C	(192)
	Klorohissopifolin B	(192)
	Klorojanerin	(193)
	Diain	(194)
	Janerin	(194)
	Sinaropikrin	(194)
	Deaçilsinaropikrin	(194)
	Kloroskoparin	(195)
	(1R,3S,4S,5S,6S,7R,8S)-4 β -(klorometil)-3 β ,4 α -dihidroksi-8 α -(3-formil-2-metil-propenoiloksi)-1 α H,5 α H,6 β H,7 α H-gayan-10(14),11(13)-dien-6,12-olit	(183)
	(1R,3S,4S,5S,6S,7R,8S)-4 β -(klorometil)-3 β ,4 α -dihidroksi,8 α -(sarrasenoiloksi)-1 α H, 5 α H,6 β H,7 α H-gayan-10(14),11(13)-dien-6,12-olit	(183)
	8 α -hidroksi-3 β -(benzoiloksi)-1 α H,5 α H,6 β H,7 α H-gayan-4(15),10(14),11(13)-trien-6,12-olit	(183)
<i>Centaurea nicolai</i>	Kandavanolit	(110)
	Salograviolit	(110)
	Salograviolit B	(110)

BİTKİ ADI	MADDE ADI	KAYNAK
<i>Centaurea nicolai</i>	3-O-deasetil-9-O-asetilsalograviolit A	(110)
	9-O-asetilsalograviolit A	(110)
<i>Centaurea solstitialis</i> L. ssp. <i>solstitialis</i>	Klorojanerin	(196)
	13-asetil solstitialin A	(196)
	Solstitialin A	(196)
<i>Centaurea solstitialis</i> L.	Solstitialin A	(197, 198)
	13-O-asetilsolstitialin A	(197)
	3-O-asetilsolstitialin A	(197)
	Sinaropikrin	(197)
<i>Centaurea deflexa</i>	Aguerin B	(109)
	15-nor-gayanolid	(109)
	(3 <i>S</i> ,3 <i>aR</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>aR</i> ,9 <i>aS</i> ,9 <i>βR</i>)-4-hidroksi-3-metil-10-metilenoktahidroazulen[4,5-6]furan-2,8(3 <i>H</i> ,9 <i>βH</i>)-dion	(109)
	Sinaropikrin	(109)
<i>Centaurea tweediei</i>	(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> / <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)-15-hidro-8-(4'-hidroksimetakroiloksi)-10(14),11(13)-gayadien-6,12-olit	(125)
<i>Centaurea acualis</i> L.	14-kloro-10 <i>β</i> -hidroksi-10(14)-dihidrozaluzanin D	(171)
	Zaluzanin D	(171)
	Kandavanolit	(171)
<i>Centaurea ainetensis</i>	Salograviolit A	(108, 199)
<i>Centaurea musimomum</i>	Sinaratriol	(200)
<i>Centaurea aegyptiaca</i>	8 <i>α</i> -hidroksi-11 <i>α</i> ,13-dihidrozaluzanin C	(201)
<i>Centaurea pannonica</i> (Heuffel) Simonkai	Babilin A	(124, 139)
<i>Centaurea pannonica</i> (Heuffel) Simonkai	Klorohissopifolin C	(124, 139)
	Klororepdiolit	(124, 139)
	Repdiolit	(124, 139)
	Janerin	(124, 139)

BİTKİ ADI	MADDE ADI	KAYNAK
<i>Centaurea pannonica</i> (Heuffel) Simonkai	19-deoksijanerin	(124, 139)
	Babilin B	(139)
	Sebellin J	(139)
	Raposerin	(139)
	Epoksirepdilit	(139)
<i>Centaurea behen</i>	Solstitialin A monoasetat	(202, 203)
	Sinaropikrin	(204, 205)
	Aguerin B	(204, 205)
	Deaçilsinaropikrin	(204, 205)
	Grosemin	(204, 205)
	Solstitialin A	(205)
	4 β ,15-dihidro-3-dehidrosolstitialin A diasetat	(205)
<i>Centaurea solstitialis</i> ssp. <i>schouwii</i>	Solstitialin A diol monoasetat	(202)
	Sinaropikrin	(206)
	Aguerin B	(206)
<i>Centaurea bella</i> Trautv.	Sebellin L	(207)
	Sebellin K	(207)
	Sebellin O	(207)
	Sebellin N	(207)
	19-deoksiklorojanerin	(207)
	17,18-epoksi-19-deoksi-klorojanerin	(207)
	8-deaçiloksi-8 α -[2-metilakriloksi]subluteoliot	(207)
	Repin	(207, 208)
	Sentaurepensi	(207, 208)
	Sebellin A	(207, 208)
	Sebellin B	(207, 208)

BİTKİ ADI	MADDE ADI	KAYNAK
<i>Centaurea bella</i> Trautv.	Sebellin C	(208)
	Repdiolit	(208)
	Akroptilin	(207, 208)
	15-deoksirepin	(207)
	Klorojanerin	(207)
	Sebellin D	(207, 208)
	Sinaropikrin	(207)
	Sebellin F	(207, 208)
	Sebellin E	(207, 208)
	Janerin	(207, 208)
	8 α -(4'hidroksi)-tiglinat-8-deasetilsbluteolit	(207)
	Sebellin G	(207, 208)
	Sebellin H	(207, 208)
	Sebellin I	(207, 208)
	Sebellin J	(207)
	Sebellin M	(207)
<i>Centaurea pabotii</i>	11,13-dihidrodeaçilsinaropikrin	(209)
	Aguerin A	(209)
	3 β -hidroksi-8 α -[(S)-3-hidroksi-2-metilpropioniloksi]-gaya-4(15),10(14),11(13)-trien-1 α ,5 α ,6 β H_12,6-olit-(deaçilsinaropikrin)-8-O-C(S)-3-hidroksi-2-metilpropiyonat])	(123, 209)
<i>Centaurea salonitana</i>	Salograviolit A	(210)
	Kandanavolit	(210)
	Salograviolit C	(210)
	Aguerin A	(210)
<i>Centaurea clementei</i>	Klementin	(211,212)
	Sinaropikrin	(211)
<i>Centaurea canariensis</i>	Subekspinnatin	(213)
<i>Centaurea isaurica</i>	Janerin	(121)

BİTKİ ADI	MADDE ADI	KAYNAK
<i>Centaurea collina</i>	3 β -hidroksi-8 α -epoksimetil akriloksi-4(15),10(14),11(13)-trien-(1 α H), (5 α H)- gayan-6,12-olit	(56)
	11 β -13-dihidro-3 β -hidroksi-8 α -epoksimetil-akriloksi-4(15),10(14),11(13)-trien (1 α H),(5 α H)-gayan-6,12-olit	(56)
<i>Centaurea adjarica</i> Alb.	Repin	(208)
	Akroptilin	(208)
	Janerin	(208)
	Sebellin F	(208)
	Sebellin G	(208)
	Sebellin I	(208)
<i>Centaurea acaulis</i> L.	14-kloro-10 β -hidroksi-10(14)-dihidrozaluzanin D	(171)
	Zaluzanin D	(171)
	Kandavanolit	(171)
<i>Centaurea omphalotricha</i>	4'-asetil-sinaropikrin	(163)
	4'-asetil sebellin F	(163)
	3-asetil sinaropikrin	(163)
	Sinaropikrin	(163)
	Deaçilsinaropikrin	(163)
	8-hidroksi-11,13-dihidrozaluzanin	(163)
	Liniklorin B	(163)
<i>Centaurea linifolia</i> Vahl.	Klorohissopifolin A	(214)
	Klorohissopifolin B	(214)
	Klorohissopifolin C	(214)
	Klorohissopifolin D	(214)
	Klorohissopifolin E	(214)
	Vahlenin	(214)
	Aguerin B	(214)
	Liniklorin A	(214)
	Liniklorin B	(214)
	Liniklorin C	(214)

BİTKİ ADI	MADDE ADI	KAYNAK
<i>Centaurea linifolia</i> Vahl.	Deačilhidrosinaropikrin	(214)
<i>Centaurea babylonica</i>	Repin	(215)
	Klorohissopifolin	(215)
	Janerin	(215)
<i>Centaurea babylonica</i>	Sebellin J	(215)
	Babilin A	(215)
	Babilin B	(215)
<i>Centaurea musimomum</i>	Klorojanerin	(216)
	Sentaurepensin	(216)
	Aguerin B	(216)
	17,18-deoksi repin	(216)
	19-dezoksi-15-klorojanerin	(216)
	Liniklorin B diasetat	(216)
	Repin monoasetat	(216)
	Janerin diasetat	(216)
	Sinaropikrin diasetat	(216)
	4 β -15-dihidro-3-dehidro solstitialin A	(216)
<i>Centaurea helenioides</i> Boiss.	Grosemin	(217)
	8 α -asetil grosemin	(217)
	Sinaropikrin	(217)
<i>Centaurea holeleuca</i>	Janerin	(218)
	Repin	(218)
	Sebellin J	(218)
	Klorojanerin	(218)
	Sebellin G	(218)
	15-deskloro-15-hidroksi klorojanerin	(218)
<i>Centaurea ptosimopappa</i>	Zaluzanin D	(128)
	Zaluzanin C	(128)
	Janerin	(128)
	Klorojanerin	(128)

BİTKİ ADI	MADDE ADI	KAYNAK
<i>Centaurea ptosimopappa</i>	Sinaropikrin	(128)
	Deağılsinaropikrin	(128)
	11 β ,13-dihidro-deağılsinaropikrin	(128)
	11 α .13-dihidro-deağıl sinaropikrin	(128)
	4 β ,15-dihidro-3-dehidro-solstitialin A	(128)
<i>Centaurea ptosimopappoides</i> Wagenitz	Sinaropikrin	(219)
	11,13-dihidro-desasetilsinaropikrin	(219)
<i>Centaurea solstitialis</i> L. ssp. <i>solstitialis</i>	Klorojanerin	(220)
	Sentaurepensin	(220)
	Solstitialin A-13 asetat	(220)
	Solstitialin A	(221,222)
	Asetil solstitialin	(221)
	Repin	(222)
	Janerin	(222)
	Solstitolit	(222)
	Episolstitolit	(222)
	Akroptilin	(222)
	Subluteoilin	(222)
	Sinaropikrin	(222)
<i>Centaurea depressa</i> Bieb.	Solstitialin A	(221)
	Asetil solstitialin	(221)
<i>Centaurea canariensis</i>	8 α -hidroksidehidrokostus lakton	(186)
	8 α -hidroksi-11 β ,13H-dehidrokostus lakton	(186)
	3-dezoksi sinaropikrin	(186)
<i>Centaurea repens</i>	Akroptilin	(223)
	Sentaurepensin	(223)
	Janerin	(223)
	Reptiolit	(223)
	Sinaropikrin	(223)
	Aguerin B	(223)

BİTKİ ADI	MADDE ADI	KAYNAK
<i>Centaurea repens</i>	Epoksirepdiolit	(223)
	Subluteolit	(223)
	Repdiolit diasetat	(223)
	Subluteolit asetat	(223)
	Epoksi repdiolit diasetat	(223)
	Epoksisinaropikrin diasetat	(223)
	Klororepdiolit	(224)
<i>Centaurea uniflora</i> Turra subsp. <i>nervosa</i> (Willd.) Bonnier et Layens	8-hidroksimetakrilik gayanolid	(175)
	Gayanolit 4-hidroksi tiglik asit esteri	(175)
	8 α -tigloiloksi-2 α ,3 β -dihidroksi-4 α -epoksidehidrokostuslakton	(175)
<i>Centaurea bella</i>	Sinaropikrin	(182)
	19-dezoksiklorojanerin	(182)
	8- deačiloksi-8 α -[2-metilakriloksi]-subluteolit	(182)
	Sebellin N	(182)
	Sebellin O	(182)
<i>Centaurea hermanii</i>	15-deskloro-15-hidroperoksiklorojanerin	(225)
	15-deskloro-15-hidroperoksiklorohissopifolin	(225)
<i>Centaurea glastifolia</i>	19-dezoksi pikrolit A	(226)
	15-deskloro-15-hidroksi episolstiolit	(226)
<i>Centaurea isaurica</i>	Janerin	(121)

Tablo 8: *Centaurea* Genusundan İzole Edilen Heliangolitler

BİTKİ ADI	MADDE ADI	KAYNAK
<i>Centaurea tweedie</i>	(6 <i>S</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>S</i>)-8-(4'-hidroksimetakriloksi)-15-oksohelianga-1(10),4,11(13)-trien-6,12-olit	(125)
<i>Centaurea tougourensis</i>	(6 <i>R</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>S</i> , 3' <i>R</i>) 8 α -(3, 4-dihidroksi-2-metilenbutanoiloksi)-15-asetoksi-helianga 1(10), 4(5),11(13) trien-6-olit	(180)
	(6 <i>R</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>S</i> , 3 <i>OR</i>) 8 α -(3,4-dihidroksi-2-metilenbutanoiloksi)-15-oksohelianga1(10), 4(5),11(13) trien-6-olit	(180)
<i>Centaurea zuccariniana</i>	(1 <i>E</i> ,4 <i>Z</i>)-15-hidroksi-8 α - <i>O</i> -(4'-asetoksi-3'-hidroksi-2'-metilidenbutanoil)-6 β H,7 α H-germakra-1,4,11(13)-trien-6,12-olit	(126)
<i>Centaurea paui</i>	15-asetoksi-1 β ,10 α -epoksi-8 α -hidroksi-7 α H,6 β H-germakra-4 <i>E</i> ,11(13)-dien-12,6-olit	(127)
	15 asetoksi-8 α -(3',4'-dihidroksi-2'-metilen butanoiloksi)-1 β -hidroksi-7 α H,6 β H-germakra-4 <i>E</i> ,10(14),11(13)-trien-12,6-oli	(127)
	15-asetoksi-1 β ,8 α -dihidroksi-7 α H, 6 β H-germakra-4 <i>E</i> ,10 (I 4), 11(13)-trien-12,6-olit	(127)
	15-asetoksi-1 β -hidroperoksi-8 α -hidroksi-7 α H, 6 β H-germakran-4 <i>E</i> ,10(14),11(13)-trien-12,6-olit	(127)
<i>Centaurea sulphurea</i>	Sülfüreın	(227)

Tablo 9: *Centaurea* Genusundan İzole Edilen Fenolik Bileşikler

BİTKİ ADI	MADDE ADI	KAYNAK
<i>Centaurea pallescens</i>	Protokateşik asit	(148)
	p-hidroksi benzoik asit	(148)
	Kafeik asit	(148)
	İzovanilik asit	(148)
<i>Centaurea gigantea</i>	Klorojenik asit	(158)
<i>Centaurea ensiformis</i> P.H. Davis	Gentisik asit 2-O- β -D- glikozit	(66)
	Taçiozit	(66)
	Protokateşik asit	(66)
	m- anisik asit	(66)
	Cis-p-kumarik asit 4-O-(2'-O- β -D-apiofuranozil)- β -D-glikopiranozit	(66)
	Siringin	(66)
	9-O-metil koniferin	(66)
	Şikimik asit metil esteri	(66)
<i>Centaurea maroccana</i>	3-(3'-metoksi-4',5' dihidroksifenil)propan-1-ol	(150)
<i>Centaurea deflexa</i>	Siringin	(109)
	5-kafeoilkinik asit	(109)
	Protokateşik asit	(109)
	3-kafeoilkinik asit	(109)
<i>Centaurea bracteata</i>	5-kafeoil kinik asit	(136)
	Protokateşik asit	(136)
	Kafeik asit	(136)
	3,4-dikafeoil kinik asit	(136)
	3-kafeoilkinik asit	(136)
	3-kafeoilkinik asit metil esteri	(136)
<i>Centaurea horrida</i>	5-kafeoil kinik asit	(140)
	3-kafeoil kinik asit	(140)
	cis -3,5-dikafeoil kinik asit	(140)
	trans-3,5-dikafeoil kinik asit	(140)

BİTKİ ADI	MADDE ADI	KAYNAK
<i>Centaurea horrida</i>	4-kafeoil kinik asit	(140)
<i>Centaurea pseudoscabiosa</i> subsp. <i>pseudoscabiosa</i>	Protokateşik asit	(138)
	5-kafeoil kinik asit	(138)
	Protokateşik asit	(121)
	Klorojenik asit	(121)
<i>Centaurea urvillei</i> DC.subsp <i>urvillei</i>	Arbutin	(41)
	Salidrozit	(41)
	3,5-dihidroksifenetil alkol-3- <i>O</i> - β -D-glikopiranozit	(41)
<i>Centaurea africana</i> Lamk. var. <i>africana</i>	İzovanilik asit etil ester	(143)
<i>Centaurea montana</i>	trans-3- <i>O</i> -p-kumaroilkinik asit	(112)
	cis-3- <i>O</i> -p-kumaroilkinik asit	(112)
<i>Centaurea spruneri</i> Boiss. & Heldr.	Protokateşik asit	(107)
	İzovanilik asit	(107)
<i>Centaurea calolepis</i>	3-feruloil kinik asit	(160)
	Klorojenik asit	(160)
<i>Centaurea aspera</i>	Benzoik asit	(161)
	p-hidroksi benzoik asit	(161)
	p-kumarik asit	(161)
<i>Centaurea sphaerocephala</i> subsp. <i>polycantha</i>	Ditienilasetilen	(119)
<i>Centaurea scoparia</i>	Vanilik asit	(60)
<i>Centaurea aspera</i> var. <i>stenophylla</i>	Benzoik asit	(167)
	p-hidroksi benzoik asit	(167)
<i>Centaurea isaurica</i>	Protokateşik asit	(121)
	Klorojenik asit	(121)

Tablo 10: *Centaurea* Genusundan İzole Edilen Diğer Bileşikler

BİTKİ ADI	MADDE GRUBU	MADDE ADI	KAYNAK
<i>Centaurea ensiformis</i> P.H. Davis	Aminoasit	L- fenil alanin	(66)
	Asetofenon glikozidi	Pisein	(66)
		4-hidroksiasetonfenon4- <i>O</i> -(2- <i>O</i> - β -D apiofuranosil)- β -D-glikopiranozit	(66)
	Kumarin glikozidi	Skopolin	(66)
	Metastigman glikozidi	(3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>E</i> ,9 <i>S</i>)-metastigman-7-en-3,5,6,9-tetrol-3- <i>O</i> - β -D-glikopiranozit	(66)
<i>Centaurea deflexa</i>	Fitosterol	β -sitosterol	(109)
<i>Centaurea arenaria</i>	Aminoasit	<i>N</i> -feruloilserotonin	(120)
	Triterpen	β -amirin	(120)
		Taraksast-20(30)ene-3 β -ol	(117)
	Sterol	β -sitosterin-glikozit	(120)
<i>Centaurea bracteata</i>	Sterol	β -sitosterol-3 glikozit	(136)
<i>Centaurea horrida</i>	Triterpenoit	Lupeol	(140)
		Betulin	(140)
	Sterol	β -sitosterol 3- <i>O</i> - β -D-glikopiranozit	(140)
<i>Centaurea isaurica</i>	Sterol	β -sitosterol-3 glikozit	(121)
	Kumarin	Skopoletin	(121)
<i>Centaurea jacea</i> L.	Degrade Terpen	1 β -izobutanoil-2-angeloil-glikoz	(133)
		1 β ,2 diangeloil glikoz	(133)
		1 β -(2-metilbutanoil)-2-angeloil glikoz	(133)
<i>Centaurea nicaeensis</i> All. var. <i>walliana</i> M.	Siyanogenetik glikozit	Prunasin	(146)

BİTKİ ADI	MADDE GRUBU	MADDE ADI	KAYNAK
<i>Centaurea africana</i> Lamk. var. <i>africana</i>	Sterol	β - sitosterol	(143)
		β - sitosterol 3-O-glikozit	(143)
	Triterpen	α -amirin	(143)
		β - amirin	(143)
<i>Centaurea schischkinii</i> Tzvelev	İndol alkaloidi	Şinkinin	(122)
<i>Centaurea montana</i>	İndol alkaloidi	Triptamin	(112)
		N-(4-hidroksisinnamoil)-5-hidroksitriptamin	(112)
		Cis-N-(4-hidroksisinnamoil)-5- hidroksitriptamin	(112)
		Sentasiyamin	(112)
		Cis-sentasiyamin	(112)
		Moşamin Cis-moşamin	(112)
	Dimerik indol alkaloidi	Montamin	(112)
		Montanozit	(112)
<i>Centaurea spruneri</i> Boiss. & Heldr.	Kumarin	Skopoletin	(107)
		İzoskopoletin	(107)
<i>Centaurea cuneifolia</i>	Triterpen	α - amirin	(61)
	Sterol	β - sitosterol	(61)
<i>Centaurea cyanus</i> L.	Kumarin	Umbelliferon	(228)
		Skopoletin	(228)
<i>Centaurea collina</i>	Kumarin	Skopoletin	(56)
		Skoparon	(56)
<i>Centaurea iberica</i>	Azotlu Bileşik	3-metil-2-benzil-4-kinazalon	(43)
		Metil-2[(metilamino)karbonil]benzoat	(43)
<i>Centaurea aspera</i> var. <i>aspera</i>	Germakranolit- aminoasit	Valin-onopordopikrin	(111, 184)

BİTKİ ADI	MADDE GRUBU	MADDE ADI	KAYNAK
<i>Centaurea aspera</i> var. <i>stenophylla</i>	Degrade terpen	Lolliolit	(111)
<i>Centaurea bornmuelleri</i> Hausskn. Ex. Bornm.	Sterol	Stigmast-4-en-3 β -ol	(118)
<i>Centaurea americana</i>	Fitoekdisteroit	20-hidroksiekdisteroit	(104)
<i>Centaurea scoparia</i>	Keton	ω -hidroksipropiyogayekon	(60)
<i>Centaurea zuccariniana</i>	Basit lakton	(2R,3R)-3-hidroksi-2-metilbutanolit	(126)
<i>Centaurea maroccana</i> Ball.	Gama lakton	Marokkanin	(174)
	Kumarin	Skopoletin	(174)
<i>Centaurea omphalotricha</i>	İzoprenoit	3-hidroksi-5,6-epoksi-ionon	(163)
		Dehidrovomifoliol	(163)
<i>Centaurea iberica</i>	Sterol	Stigmast-1,5-dien-3 β -ol	(229)
		B-sitosterol	(190)
		Stigmasterol	(190)
		Kampasterol	(190)
<i>Centaurea cadmea</i>	Sterol	α -amirin	(190)
		β -sitosterol	(165)
		β -sitosterol-3-O- β -D-glikopiranozit	(165)
<i>Centaurea canariensis</i>	Poliasetilen	Aplotaksen	(186)
		Tetrain	(186)
		Kapillol asetat	(186)
	Asidik bileşik	3-okso-1,2-dehidro kostik asit	(186)
<i>Centaurea coronopifolia</i>	Triterpen	α -amirin	(168)
<i>Centaurea aspera</i> var. <i>subinermis</i>	Terpen alkol	Vomifoliol	(176)
<i>Centaurea aspera</i> var. <i>subinermis</i>	Siyanogenetik glikozit	Prunasin	(176)
		Prunasin 6'-trans-2-butenolat	(176)

BİTKİ ADI	MADDE GRUBU	MADDE ADI	KAYNAK
<i>Centaurea diffusa</i>	Degrade terpen	Lolliolit 1,2-diangeoloilglikoz 1-(3-metilbutanoloksi)-2-angeloiloksi glikoz	(191) (191) (191)
<i>Centaurea nigra</i>	İndol alkaloidi	Moşamin N-(<i>p</i> -kumaroil)-serotonin	(131) (131)
<i>Centaurea isaurica</i>	Kumarin	Skopoletin	(121)
	Sterol	β-sitosterol-3-glikozit	(121)

2.6. Nanopartikül Eldesi ve Karakterizasyonu

Daha önce *Centaurea* genusunda yapılmış bir nanopartikül sentez ve karakterizasyon çalışması bulunmamaktadır. Yeşil sentezle öncelikle *C.virgata* kloroform ekstresi (Tablo 11) ile nanopartikül eldesi gerçekleştirilmiştir. Çeşitli karakterizasyon çalışmaları sonucunda nanopartikül varlığı kanıtlanmıştır. İzolasyon çalışmalarında en yüksek miktarda elde edilen Eupatorin maddesi ile nanopartikül yeşil sentezle elde edilmiş ve karakterizasyonları gerçekleştirilmiştir.

2.7. Nitrik Oksit Süpürücü Aktivite Tayini

Centaurea genusunda nitrik oksit süpürücü aktivite tayini daha önce yapılmamıştır ve ilk kez tarafımızdan gerçekleştirilmiştir. Farklı nanopartiküllerin daha önce nitrik oksit süpürücü aktivitesi incelenmiştir (230). Araştırmamızda Eupatorin, CV ekstre ve nanopartiküllerinin bu aktiviteleri incelenerek kıyaslanmıştır.

BÖLÜM II

GEREÇ VE YÖNTEM

1. BOTANİK ARAŞTIRMALAR

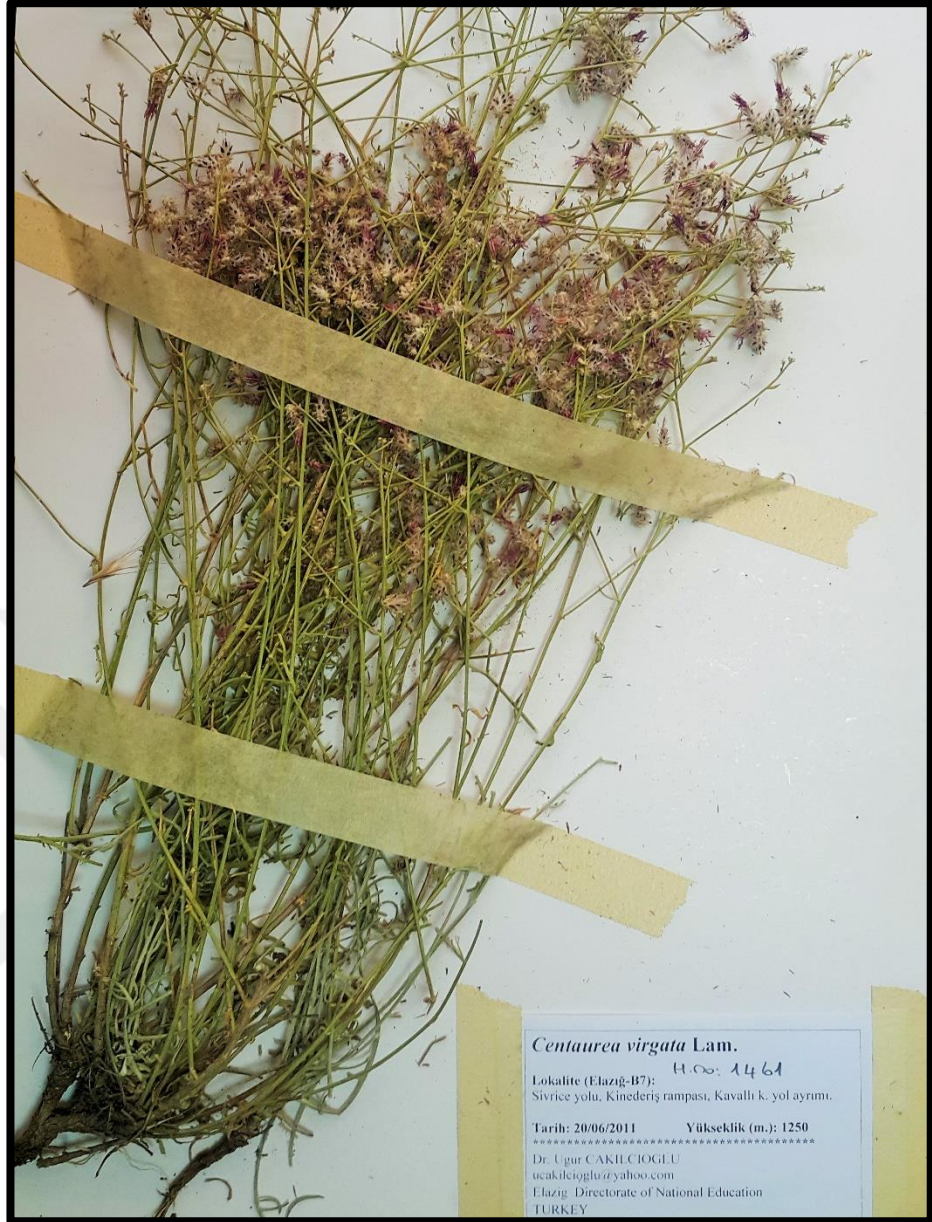
1.1. Materyal

Centaurea virgata Lam. bitkisi çiçekli döneminde iken Haziran ayında Elazığ ili Harput ilçesinden toplanmış ve Yard. Doç. Dr. Uğur Çakılcıoğlu tarafından teşhis edilmiştir. Bitkiye ait herbaryum örnekleri Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı Herbaryumunda, 1461 numaralı herbaryum olarak saklanmaktadır. Doğadaki görünüşüne ait fotoğraf Resim 2’de, bitkiye ait herbaryum fotoğrafı ise Resim 3’de görülmektedir.

Bitkinin tüm kısımlarını içeren taze örnekler 70°’lik etanol kullanılarak anatomik çalışmalarda kullanılacak alkol materyali hazırlanmıştır. Bitkisel materyalin Herba kısımları ayrılmış ve temizlenmiş, küçük parçalara ayrılmış ve gölgede ve oda sıcaklığında kurutulmuştur.



Resim 2: *Centaurea virgata* Lam. Bitkisinin Doğadaki Görünüşü



Resim 3: Herbarium Fotoğrafi

1.2. Deneyler

C. virgata Lam. bitkisinden hazırlanan drog mekanik olarak tunç havanda toz edilerek mikroskopik inceleme için hazır hale getirilmiştir. Anatmik çalışmalar için hazırlanan alkol materyalinden kök, gövde, çiçek ve yaprak kısımlarından enine yüzeyel kesitler alınmış ve Sartur reaktifinde incelenmiştir. Mikroskopik inceleme Soif marka mikroskopta yapılmıştır. Fotoğraflar ise Celestron marka mikroskop kamerası ile çekilmiştir.

2. Kalite Kontrol ve Miktar Tayini Araştırmaları

2.1. Materyal

Kalite kontrol çalışmalarında, *C. virgata* bitkisinin Haziran 2011 tarihinde Elazığ ili Harput ilçesinden toplanmış iekli hali kullanılmıştır. Bitkiye ait herbaryum rnekleri Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı Herbaryumunda 1461 numaraları altında bulunmaktadır. Bitkisel materyal orta incelikte doğranıp, oda sıcaklığında gölgede kurutulduktan sonra Retsch GmbH SK 1 marka elektrikli değirmende (elek çapı 1 mm) ince toz haline getirilmiştir.

2.2. Yöntemler

2.2.1. Kurutmada Kayıp Tayini

1 g drog önceden sabit vezne getirilmiş cam tartım kabına konulur. 100-105°C sıcaklıktaki etüvde 1 saat süreyle tutulur. Etüvden çıkarıldıktan sonra desikatörde soğuması için bekledikten sonra tartılır. Aynı işleme iki tartım arasındaki fark 0.5 mg'dan fazla olmayana kadar devam edilir. Droğun yüzde kurutmada kayıp miktarı hesaplanır (231).

2.2.2. Total Kül Miktar Tayini

Daha nce 600± 25°C'lik fırında sabit vezne getirilmiş porselen kroze içerisine 1 g civarı tam tartılmış drog konulur. İlk nce 100-105°C'lik etüvde 1 saat kurutulur. Ardından 1 saat süreyle Heraeus marka yakma fırınında 600± 25°C'de yakılır. Desikatörde soğutulduktan sonra tartılır. Bu işlemlere son iki tartım arasındaki fark 0.5 mg'dan az fazla olmayana kadar devam edilir. Droğun içerdiği yüzde total kül miktarı hesaplanır (231).

2.2.3. Sülfat Külü Miktar Tayini

Porselen krozeler $600 \pm 25^\circ\text{C}$ 'lik Heraeus marka yakma fırınında daha önce sabit vezne getirilir. Sabit vezne getirilen bu porselen krozelerin içerisine 1 g civarı tam tartılmış drog konulur. Drog üzerine damla damla 2 ml % 10'luk sülfürik asit çözeltisi eklenir. Öncelikle su banyosunda kuruluğa kadar bekletilir. Daha sonra tablalı ısıtıcıda duman çıkışı bitene kadar yakılır. Ardından $600 \pm 25^\circ\text{C}$ 'lik yakma fırınında 1 saat süreyle yakılır. Fırında çıkarılıp, desikatörde soğutulur. Üzerine % 10'luk sülfürik asit eklenir, aynı şekilde ısıtılır ve yakılır. Soğuduktan sonra üzerine % 15'lik amonyum karbonat çözeltisi ilave edilir ve aynı işlem tekrarlanır. Bu yakma, soğutma ve tartım işlemlerine kül içeren kroze sabit vezne gelene kadar devam edilir. Drogdaki yüzde sülfat kül miktarı hesaplanır (231).

2.2.4. Hidroklorik Asitte Çözünmeyen Kül Miktar Tayini

$600 \pm 25^\circ\text{C}$ 'lik yakma fırınında sabit vezne getirilmiş olan porselen kroze içerisine 1 g civarı toz drog tam tartılarak konulur. $100-105^\circ\text{C}$ ' lik etüvde 1 saat süreyle kurutulur. Daha sonra $600 \pm 25^\circ\text{C}$ 'lik Heraeus marka yakma fırınında 1 saat süreyle yakılır. Fırından çıkarıldıktan sonra bir süre desikatörde bekletilerek soğutulur ve tartılır. Aynı işlemlere son iki tartım arasındaki fark 0.5 mg'dan fazla olmayıncaya kadar devam edilir. Sabit vezne gelince üzerine , distile su ve HCl eklenir. Krozenin ağzı saat camıyla kapatılır. Tablalı ısıtıcıda kaynayana kadar beklenilir. Soğuduktan sonra kül bırakmayan süzgeç kağıdı (589¹ Black ribbon) kullanılarak süzülür. Süzüntü sıcak distile su ile nötr olana kadar süzgeç kağıdı yıkanır. Üzerindeki bakiyesiyle beraber tekrar kroze içerisine konulur, son iki tartım arasındaki fark 0.5 mg'dan fazla olmayacak şekilde sabit vezne gelene kadar yakma işlemine devam edilir. Sonuç olarak droğun yüzde olarak hidroklorik asitte çözünmeyen kül miktarı hesaplanır (231).

2.2.5. LC-MS ile Eupatorin Miktar Tayini

2.2.5.1. Ekstre Hazırlanışı

Toz edilmiş drogtan 10 g kadar tartılır. Drog perkolasyon yöntemi ile metanol kullanılarak ekstre edilir. Metanol ekstresi üzerine yaklaşık 10 ml kadar metanol:su (50:50) eklenir ve ekstre çözülür. Daha sonra her defasında 50 ml n-hekzan ile 5 kez ekstre edilerek n- hekzanlı ve metanol: su' lu kısımlar ayrılır. metanol:su' lu kısımlar

tekrar her defasında 50 ml kloroform ile 5 kez ekstre edilir. Kloroformlu kısımlar alınarak distillenir. Böylece miktar tayini için kullanılacak olan kloroform ekstremiz hazırlanmış olur.

2.2.5.2. Standart Maddeye Ait Eğri Hazırlanması

Eupatorin standardı kullanılarak farklı konsantrasyonlarda çözeltileri hazırlanmış ve bu çözeltilerin her birinden uygun miktarda alınarak LC-MS ile ölçü eğrisi hazırlanmış ve denklemi kullanılarak hesaplama yapılmıştır.

2.2.6. Total Fenol Tayini

2.2.6.1. Ekstre Hazırlanışı

Toz edilmiş drogtan 10 g kadar tartılır. Drog perkolasyon yöntemi ile metanol kullanılarak ekstre edilir. Metanol ekstresi üzerine yaklaşık 10 ml kadar metanol:su (50:50) eklenir ve ekstre çözülür. Daha sonra her defasında 50 ml n-hekzan ile 5 kez ekstre edilerek n- hekzanlı ve metanol:su' lu kısımlar ayrılır. Metanol:su' lu kısımlar tekrar her defasında 50 ml kloroform ile 5 kez ekstre edilir. Kloroformlu kısımlar alınarak distillenir. Böylece miktar tayini için kullanılacak olan kloroform ekstremiz hazırlanmış olur.

2.2.6.2. Standart Maddeye Ait Eğri Hazırlanması

Standart olarak gallik asit kullanılmıştır. Farklı konsantrasyonlarda hazırlanan çözeltilerin absorbensları ölçülerek regresyon eğrisi ve denklemi hazırlanmıştır.

2.2.7. Total Flavonoit Tayini

2.2.7.1. Ekstre Hazırlanışı

Toz edilmiş drogtan 10 g kadar tartılır. Drog perkolasyon yöntemi ile metanol kullanılarak ekstre edilir. Metanol ekstresi üzerine yaklaşık 10 ml kadar metanol:su (50:50) eklenir ve ekstre çözülür. Daha sonra her defasında 50 ml n-hekzan ile 5 kez ekstre edilerek n- hekzanlı ve metanol:su' lu kısımlar ayrılır. Metanol:su' lu kısımlar tekrar her defasında 50 ml kloroform ile 5 kez ekstre edilir. Kloroformlu kısımlar alınarak distillenir. Böylece total flavonoit miktar tayini için kullanılacak olan kloroform ekstremiz hazırlanmış olur.

2.2.7.2. Standart Maddeye Ait Eğri Hazırlanması

Standart olarak kersetin kullanılmıştır. Farklı konsantrasyonlarda hazırlanan kersetin absorbanası ölçülerek regresyon eğrisi ve denklemleri hazırlanmıştır.

2.3. Deneyler

2.3.1. Kurutmada Kayıp Tayini

Camdan yapılmış tartım kabı sabit vezne getirildi. İçerisine 1 g civarı tam tartılmış drog konuldu. 100-105°C'lik etüvde 1 saat tutuldu. Desikatörde soğutulduktan sonra tartım yapıldı. Bu işlemlere son iki tartım arasındaki fark 0.5 mg dan fazla olmayana kadar devam edildi. Yüzde kurutmada kayıp miktarı hesaplandı.

2.3.2. Total Kül Miktar Tayini

600± 25°C'lik yakma fırınında porselen kroze sabit vezne getirildi. Porselen kroze içerisine 1 g civarında tam tartılmış drog eklendi. Öncelikle 100-105°C'lik etüvde 1 saat kurutuldu. Ardından 600± 25°C'lik Heraeus marka yakma fırınında 1 saat yakıldı. Desikatörde 30 dakika soğutulduktan sonra tartıldı. Yakma, soğutma ve tartma işlemlerine son iki tartım arasındaki fark 0.5 mg 'dan fazla olmayacak şekilde sabit vezne gelinceye kadar devam edildi. Yüzde total kül miktarı hesaplandı.

2.3.3. Sülfat Külü Miktar Tayini

600± 25°C'lik Heraeus marka yakma fırınında porselen kroze sabit vezne getirildikten sonra, 1 g civarı tam tartılmış drog kroze içerisine konuldu. Droğun üzerine 2 ml % 10'luk sülfürik asit çözeltisi damla damla ilave edildi. Kuruluğa kadar su banyosunda tutuldu ve ardından tablalı ısıtıcıda duman çıkışı bitene kadar yakıldı. Daha sonra 600± 25°C'lik yakma fırınında 1 saat yakılıp, yarım saat desikatörde soğutuldu. Soğuduktan sonra üzerine birkaç damla % 10'luk sülfürik asit tekrar ilave edildi. Aynı şekilde ısıtılıp yakıldı. 30 dakika desikatörde soğutulduktan sonra % 15.8'lik amonyum karbonat çözeltisi konuldu. Sabit vezne gelene kadar yakma ve soğutma işlemlerine devam edildi. İşlemler sonucunda droğun içerdiği yüzde sülfat külü miktarı tespit edildi.

2.3.4. Hidroklorik Asitte Çözünmeyen Kül Miktar Tayini

600± 25°C'lik Heraeus marka yakma fırınında yakılıp soğutularak sabit vızne getirilen porselen kröze içerisine 1 g civarı tam tartılmış drog eklendi. 100-105°C'lik etüvde 1 saat süreyle kurutuldu. Ardından 600± 25°C'lik yakma fırınında 1 saat süreyle yakıldı. Desikatörde 30 dakika soğutuldu ve tartıldı. İşlemlere son iki tartım arasındaki fark 0.5 mg'dan fazla olmayana kadar devam edildi. Daha sonra drog içeren kröze içerisine 15 ml distile su ve 10 ml HCl eklendi. Krozenin üzeri saat camıyla kapatıldı. 10 dakika süreyle plak ısıtıcı üzerinde ısıtıldı. Soğumasının ardından kül bırakmayan süzgeç kağıdından (589¹ Black ribbon) süzölerek süzöntü nötr olana dek süzgeç kağıdı sıcak distile su ile yıkandı. Üzerindeki bakiyeyle beraber süzgeç kağıdı tekrar kröze içerisine konuldu. Son iki tartım arasındaki fark 0.5 mg'dan fazla olmayana kadar 1'er saat yakma ve ardından 30 dk soğutma işlemine devam edildi. İşlemler sonunda droğun içerdiği % hidroklorik asitte çözünmeyen kül miktarı hesaplandı.

2.3.5. Total Fenol Tayini

Ekstrenin metanoldeki çözeltisi, deiyonize su ve sodyum karbonat eklendi. Ardından Folin Ciocalteu reaktifi eklerək oda sıcaklığında 30 dakika bekletildi. 750 nm'de suya karşı spektrofotometrede absoransı ölçüldü. Regresyon eğrisi kullanılarak total fenol miktarı hesaplandı.

2.3.6. Total Flavonoit Tayini

Ekstrenin metanoldeki çözeltisi, % 95'lik etanol, alüminyum klorür çözeltisi ve su eklenerek oda sıcaklığında 40 dakika inkübasyona bırakıldı. 415 nm'de etanole karşı spektrofotometrede absorans ölçüldü. Regresyon eğrisi kullanılarak total flavonoit miktarı hesaplandı.

2.3.7. LC- MS ile Bazı Bileşiklerin Teşhisi ve Miktar Tayini

2.3.7.1. Kloroform Ekstresi Hazırlanışı

C. virgata toprak üstü tozundan 10 g tartılır. Her defasında 100 ml kullanılarak 3 kez metanol ile ultrasonik banyoda 15'er dakika ekstraksiyona tabi tutulur. Ekstraksiyon sonrası öncelikle süzme işlemi yapılır. Toplanan metanol çözeltisi rotavaporda alçak basınçta çözücüsünden kurtarılır. Elde edilen metanol ekstresi 50

ml metanol:su (50:50) karışımında çözülür. Çözelti önce 4 kez 25 ml n-hekzan ile daha sonra 4 kez 25 ml kloroformla ekstre edilir. N-hekzanlı kısımlar atılır. En son elde edilen kloroform ekstresinin çözücüsü alçak basınçta distillenir. Böylece kloroform ekstresi hazırlanmış olur.

2.3.7.2. Deneyin Yapılışı

Kloroform ekstresi konsantrasyonu 1,05 µg/µl olacak şekilde ayarlandı. Daha önce belirlenmiş standartlara karşılık ekstre içerisindeki maddelerin varlığı saptandı. Ekstre kolona verildi. Standartlara göre tanımlamalar yapıldı. Belirlenen maddelerden Eupatorin üzerinden miktar tayini çalışmaları yapıldı.

Cihaz: Shimadzu Liquid Chromatographic System

HPLC şartları:

Kolon: Phenomex Gemini C18 (100mx 4.60mm x 5µm)

Kaynak sıcaklığı: 350 °C

Mod: Pozitif iyonizasyon

Akış hızı: 0.4 ml/dak

MS Şartları:

Mod: ESI- APCI

Kaynak Sıcaklığı: 350 °C

2.3.7.3. Standart Eğri Hazırlanışı

1.05 mg saf eupatorin 1 ml metanol içerisinde çözündü ve ardından süzülerek stok solüsyonu hazırlandı. Stok solüsyon üzerinden gerekli seyreltmeler yapılarak, 1.05 µg/ml, 0.4200 µg/ml, 0.105 µg/ml, 0.0525 µg/ml ve 0.021 µg/ml konsantrasyonları hazırlandı. Her birinden üçer uygulama yapıldı. Uygulanan miktara karşı okunanan alan değerleriyle eupatorine ait ölçü eğrisi ve regresyon denklemi hazırlandı.

3. GC/MS ile Uçucu Bileşenlerin Saptanması

3.1. Materyal

Uçucu yağ eldesinde kullanılan *C. virgata* bitkisi Elazığ-Harput ilçesinden Haziran 2011 yılında toplanmıştır. Toplanan bitkinin toprak üstü kısımları taze haldeyken küçük parçalar halinde kesilerek distilasyon işlemine başlanmıştır.

3.2. Yöntem

Uçucu yağ eldesi için su distilasyonu yöntemi kullanılmıştır. Distilasyon için Clevenger tipi distilasyon düzeneği kullanılmıştır.

Bitkisel materyal yaklaşık 100'er gramlık bölümler halinde 2 litrelik distilasyon balonuna doldurulup 1 litre su ilave edilmiştir. 8 saat süreyle distilasyon işlemi uygulanmıştır. Elde edilen uçucu yap toluen içinde toplanmıştır. Elde edilen uçucu yağ bileşenlerinin tayininde GC/MS cihazı kullanılmıştır. Gaz kolonunda tutunma sürelerine göre bileşenler ayrılmış, relatif oranlarına göre değerlendirilmiştir. Her birinin tek tek kütle spektrumları alınmıştır. Değerlendirme aşamasında LSS-30 kütüphane tarama yazılımı kullanılmıştır. Ayrıca TBAM (Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Araştırma Merkezi) uçucu yağ kütüphanesinden de yararlanılmıştır.

3.2.1. GC/ MS Analiz Koşulları

Sistem: Agilent 5975 GC- MSD

Kolon : Innowax FSC (60m x 0.25 mm, 0.25µm film kalınlığı)

Taşıyıcı Gaz: Helyum (0.8 ml/dk)

Sıcaklıklar: Enjeksiyon: 250°C; Dedektör: 280°C; Kolon : 60°C'de 10 dk//220°C'ye 4°C dk// 220°C'de 10 dk// 240°C'ye 1 dk

Split Oranı: 40:1

MS Koşulları (Kütle S.): Elektron Enerjisi; 70 Ev; Kütle Aralığı: m/z 35- 450

GC Koşulları (Gaz Kromatografisi): Agilent 6890 N GC, FID Dedektör, Dedektör Sıcaklık: 300°C

4. Biyolojik Aktivite Rehberliğinde İzolasyon ve Yapı Aydınlatma Çalışmaları

4.1. Materyal

C. virgata bitkisi Haziran 2011 yılında bitki çiçekli halde iken Elazığ'ın Harput ilçesinden toplanmıştır. Materyalimiz yabancı maddelerinden ayıklanıp temizlenmiş küçük parçalara ayrılarak kurutulmuştur. Kurutmanın ardından Retsch GmbH SK 1 marka elektrikli değirmende (elek çapı 1 mm) ince toz haline getirilmiştir.



Tablo 11: Ekstraksiyon Şeması

4.2. Yöntemler

4.2.1. Ekstraksiyon Yöntemi

Toz edilen bitkimiz oda sıcaklığında metanol ile perkolasyon yöntemi, seryum sülfat ile renk vermeyene kadar ve ince tabaka kromatografisi (İTK) ile madde gelmeye kadar ekstre edildi. Metanol ekstresi, metanol:su (50:50) ile çözüldü. Elde ettiğimiz çözelti öncelikle n-hekzan, daha sonra kloroform çözücülerini ile ekstre edildi. Kloroform, n-hekzan ve metanol:su çözeltileri rotavaporda alçak basınçta distile edildi. Böylece kloroform, n-hekzan ve metanol:su ekstrelerimiz elde edildi.

4.2.2. İTK ile Maddelerin İncelenmesi

Bu çalışmada 20x20 cm ve 0.25 mm kalınlığında silikajel 60 F₂₅₄ (Merck 5715) hazır alüminyum ve cam plaklar kullanılmıştır. Örnekler belirlenmiş konsantrasyonlarda plaklara uygulanmıştır. İTK yönteminden, sütun kromatografisi yaparken fraksiyonlandırmada, vakum kromatografisinde, santrifüj düzlemsel kromatografi ve preparatif İTK çalışmalarında yararlanılmıştır. Kullanılan solvan sistemleri Tablo 12’de verilmiştir.

NO	CÖZÜCÜ SİSTEMİ	ORAN
I	sikloheksan-kloroform- metanol	(5:9:1)
II	sikloheksan-kloroform-metanol	(8:9:1.5)
III	sikloheksan-kloroform-metanol	(4:10:1.5)
IV	sikloheksan-kloroform-metanol	(4:9:2)
V	kloroform-metanol	(98:2)
VI	kloroform-etilasetat	(5:5)
VII	kloroform-etilasetat-metanol	(30:20:2)
VIII	kloroform-etilasetat-metanol	(30:20:5)
IX	kloroform-etilasetat-metanol	(30:20:10)
X	toluen-etilasetat-formik asit	(5:4:1)
XI	metanol-su	(3:7)
XII	metanol-su	(4:6)
XIII	metanol-su	(5:5)
XIV	metanol-su	(6:4)
XV	metanol-su	(7:3)
XVI	metanol-su	(8:2)
XVII	metanol-su	(9:1)
XVIII	diklorometan-aseton-metanol	(9:0.5:0.5)
XIX	toluen-etilasetat-formik Asit	(3:7:0.5)

Tablo 12: Kullanılan Solvan Listesi

4.2.3. Saflaştırma Yöntemleri

4.2.3.1. Sütun Kromatografisi

Sütun kromatografisi yöntemi kloroform ekstresi üzerinden fraksiyonlandırma yapılmasında ve fraksiyonların ileri fraksiyonlandırmalarında kullanılmıştır. Sütun kromatografisi için adsorban olarak Silikajel 60 (70-230 Mesh) kullanılmıştır. Fraksiyonlandıracağımız ekstrenin 40 katı kadar adsorban kullanılarak sütun kurulmuştur. Sütuna uygulanacak olan ekstrenin yoğun çözeltisi üzerine yavaş yavaş adsorban eklenmiş ve toz hale gelip çözücüsü uzaklaşana kadar beklenmiştir. Elde

edilen toz haldeki adsorban emdirilen ekstre sütuna yüklendi ve elüsyona başlandı. Sütun kromatografisi için kullanılan solvan sistemleri Tablo 13’de belirtilmiştir.

4.2.3.2. Preparatif İnce Tabaka Kromatografisi

Preperatif İnce Tabaka Kromatografisi (Prep. İTK) için 20x20 cm boyutlarında 0.25 ve 0.50 mm kalınlığındaki alüminyum ve cam silikajel hazır plaklardan faydalanılmıştır. Ön denemeler sırasında 0.25 mm’lik plaklardan faydalanılmış ve uygun çözücüler bulunduktan sonra 0.50 mm preparatif İTK plakları kullanılmıştır. Maddeler bant şeklinde uygulanarak solvan sisteminde yürütülmüştür. Bantlar 254 nm ve 366 nm de incelenmiştir. Plâğin kenarına derişik sülfürik asit püskürtülerek yakılmış ve maddeler renklerine göre tespit edilmiştir. Ardından plakta belirlenen maddeler kazındı. Kazınan maddeler farklı çözücü sistemleri ile elüe edildi. Alçak basınç altında çözücüsünden kurtarılarak amorf halde elde edilmişlerdir. Gerektiğinde ise kristalizasyona tabi tutulmuştur.

NO	ÇÖZÜCÜ SİSTEMİ
XX	n-hekzan: aseton (9:1)
XXI	n-hekzan:aseton (8:2)
XXII	n-hekzan: aseton (7:3)
XXIII	n-hekzan: aseton (6:4)
XXIV	n-hekzan:aseton(5:5)
XXV	n-hekzan:aseton:metanol(50:50:3)
XXVI	n-hekzan:aseton:metanol(50:50:5)
XXVII	n-hekzan:aseton:metanol(5:5:2)
XXVIII	n-hekzan:aseton:metanol(1:1:1)

Tablo 13: Ana sütun kromatografisi solvanları

4.2.3.3. Kristallendirme

Kristallendirme işlemi fraksiyonların saflaştırılması işleminde bazı durumlarda kullanılmıştır. İşlem için az miktarda uygun polaritedeki çözücülerden yararlanılmıştır. Oda sıcaklığında hava ile teması az olacak şekilde bekletilerek kristaller elde edilmiştir. Elde edilen kristaller safsızlıklarından kurtarılmak üzere daha az çözündükleri bir çözücü ile yıkanmış ya da tekrar kristalizasyon işlemin tabi tutulmuştur.

4.2.3.4. Saf Halde Elde Edilen Bileşiklerin Tanımlanması

Kromatografik yöntemlerle elde edilen saf bileşiklerin, spektroskopik yöntemler ile yapıları aydınlatılmıştır. Bu yöntemler; 1D NMR (^1H , ^{13}C), 2D NMR (COSY(Korelasyon Spektroskopisi), NOESY(Nükleer Overhauser Efekt Spektroskopisi), HMBC(Heteronükleer Çoklu Bağ Korelasyonu) ve HSQC (Heteronükleer Tek-Kuantum Korelasyonu)) ve ESIMS dir. Elde ettiğimiz veriler literatürler ile kıyaslanarak sonuca ulaşılmıştır. Kullandığımız cihazlara ait bilgiler şöyledir:

NMR Spekturumları: Bileşiklere ait 1D NMR (^1H NMR, ^{13}C NMR) ve 2D NMR (COSY, NOESY, HMBC, HSQC) spekturumları için 500 M Hz (^1H), 125 M Hz (^{13}C) Bruker Avance DRX 500 spektrometre markalı cihaz kullanılmıştır.

Kütle Spekturumları: ESI kütle spektrumları LC/MS Applied Biosystems 3200 QTrap cihazında uygulanmıştır.

4.2.4. Biyolojik Aktivite Tayini

Biyolojik aktivite tayini olarak ksantin oksidaz inhibitör aktivite uygulanmıştır. Ksantin oksidaz inhibitör aktivite tayini öncelikle kloroform, n-hekzan ve metanol:su ekstraktlarına uygulanmıştır. Sonuçlara göre sütun kromatografisi uygulanmış ve izole edilen saf maddeler üzerine aktivite tekrar uygulanarak hangi maddelerin aktiviteden sorumlu olduğuna dikkat çekilmiştir.

Gut hastalığı enflamatuvar bir hastalıktır ve ürat monohidrat kristallerinin dokularda birikimi ile karakterize durumdadır (85). Ksantin oksidaz enzimi insanlardaki pürin nükleotidi metabolizmasında rol oynar (232). Bu enzim hipoksantinden ksantin oluşumu ve sonrasında ürik asit oluşumunu katalizler (101, 233-235). Buna bağlı olarak ürik asit birikimi ve hiperürisemi oluşur. Hiperürisemi ise başta gut hastalığı olmak üzere başka hastalıkların da sebebi olabilmektedir. Ksantin oksidaz inhibitörleri hipoksantinden itibaren dönüşümü inhibe ederek ürik asit birikimini önler (101, 235, 236).

4.2.4.1. Ksantin Oksidaz İnhibitör Aktivite Tayini

Ksantin oksidaz inhibitör aktivite öncelikle n-hekzan, kloroform ve metanol:su ekstresi üzerine uygulanmıştır. Daha sonra izole edilen saf maddeler üzerinde aktif maddeleri tayin etmek amacıyla aktivite tekrar uygulanmıştır. Metanolde çözünen örnekler mikropalak okuyucuda 209 nm de okunmuştur. IC₅₀ değerleri GraphPad Prism 5.04 Software kullanılarak hesaplanmıştır.

4.3. Deneyler

4.3.1. N-hekzan, Kloroform ve Metanol:Su Ekstrelerinin Hazırlanışları:

C. virgata bitkisi uygun incelikte 1.5 kg toz edilmiştir. Toz edilmiş bitki oda sıcaklığında metanol ile perkolasyona tabi tutulmuştur. Ekstraksiyon işlemi sırasında toplam 40 L metanol kullanılmıştır. İşleme madde gelip gelmediği derişik sülfürik asit ve seryum sülfat belirteçleriyle kontrol edilerek son verilmiştir. Elde ettiğimiz metanol ekstresi 1 L metanol:su (50:50) içerisinde kısım kısım az miktar su banyosunda ısıtarak (50°C) tamamı çözünecek şekilde aktarılmıştır. Çözeltilimiz öncelikle beş kez 500 ml n- hekzan ile ekstre edilmiştir. N- hekzan ve metanol: sulu çözeltilimiz ayrı yerlerde toplanarak n-hekzanlı kısımlar distile edilerek alçak basınç altında çözücüsünden kurtarılıp daha sonra kullanılmak üzere desikatöre kaldırılmıştır (n-hekzan ekstresi). Metanol: su çözeltilimiz ardından 5 kez 500 ml kloroform ile ekstre edilmiş ve her iki kısım ayrı ayrı toplanmış, çözücülerinden kurtarılmış ve ekstreler desikatöre kaldırılmıştır (metanol:su ve kloroform ekstreleri).

4.3.2. Ekstreler Üzerinde Aktivite Çalışmaları

Kloroform, n-hekzan ve metanol:su ekstreleri üzerinde ksantin oksidaz aktivitesi uygulanmıştır. En aktif görülen kloroform ekstresi üzerinden fraksiyonlandırma çalışmaları yapılmaya karar verilmiştir.

4.3.3. Kloroform Ekstresi Üzerinden Fraksiyonlandırma Çalışmaları

800 gram Silikajel 60 (70-230 Mesh) (Merck) tartılarak 2 litre XX numaralı solvan sistemi içerisinde süspanse hale getirilerek 9 cm çaplı sütuna yüklendi. Ardından 16.5 gram kloroform ekstresi, kloroform:metanol (8:2) karışımında çözüldü. Beher içine 40 gram Silikajel 60 (230:400 Mesh) (Merck) tartıldı. Çözünmüş ekstre

cam damlalıkla, damla damla silikajele emdirildi. Kokusu gidip tamamen toz haline gelene kadar arada sırada karıştırılarak çeker ocak altında bekletildi. Hazır hale gelen ekstre daha önce hazırlanmış olan sütuna yüklendi. XX numaralı solvan sistemi ile her fraksiyon 500 ml olacak şekilde elüsyon gerçekleştirildi. Elüsyon hızı gündüz 150 damla/dakika; gece ise 12-15 damla/ dakika olacak şekilde ayarlandı. İTK’da görülen madde varlığına göre elüsyon için kullanılacak bir sonraki solvan sistemine geçildi. Solvan sistemleri elde edilen fraksiyon kodları ve miktarları ile birlikte Tablo 14’te gösterilmiştir.

4.3.4. Ana Sütundan Elde Edilen Fraksiyonlar Üzerine Çalışmalar

4.3.4.1. CVI₁₀₋₁₁ Kodlu Ana Fraksiyon Üzerinde Çalışmalar

Ana sütundan elde edilen CVI₁₀ ve CVI₁₁ kodlu fraksiyonlar, İTK kontrolünden sonra benzer maddeler içerdiği düşünülerek birleştirilmiştir. Bu fraksiyonlar üzerinden izolasyon çalışmalarına devam edilmiş, bunun için öncelikle İTK’da kullanılacak uygun bir solvan sistemi bularak, vakum kromatografisi uygulanmıştır. Vakum kromatografisi için beş tane solvan sistemi seçilmiştir. Bu solvan sistemleri I-V numaralar arası solvan sistemleridir. Sütun hazırlamak için İTK Silikajel 60 GF₂₅₄ ve 16 cm’lik cam sütun kullanılmıştır. 27 g kadar silikajel ilk solvan sistemimizle karıştırılarak sütuna yüklenmiştir. Az miktar sütun solvanı ile çözünen fraksiyonumuz silikajele emdirilerek çeker ocak altında kokusu kalmayana kadar distile edilmiştir. Bir süre sabit vezne gelene kadar desikatörde bekletilmiştir. Ardından madde sütuna yüklenmiş ve vakum ile ayırma başlanmıştır. İlk iki solvan sisteminden 20’şer fraksiyon alınırken, 3. ve 4. Solvan sisteminden 15’er fraksiyon alınmış ve son olarak 150 ml metanol ile yıkanmıştır. Her bir fraksiyon yaklaşık 20 ml olacak şekilde alınmıştır. Çeşitli solvan sistemleri kullanılarak elüsyon gerçekleştirilmiş, toplanan fraksiyonlar karşılaştırılmış ve toplamda 6 ayrı fraksiyon elde edilmiştir. İTK kontrolleri sonucunda 1. fraksiyon (C1) tek bırakılmış; 2. ve 3. fraksiyonlara (C2); 4. ve 5. Fraksiyonlara (C3) kodu verilerek çalışılmaya karar başlanmıştır.

Fraksiyon No	Ana Fraksiyon No	Çözücü Sistemi	Miktar
1-4	CVI ₁	XX	0.0553 g
5-7	CVI ₂	XX	0.013 g
8-14	CVI ₃	XX	0.0604 g
15-29	CVI ₄	XX	0.0785 g
30-48	CVI ₅	XX-XXI	0.4432 g
49-62	CVI ₆	XXI	0.5222 g
63-73	CVI ₇	XXI	0.735 g
74-87	CVI ₈	XXI-XXII	0.7651 g
88-108	CVI ₉	XXII	0.8715 g
109-121	CVI ₁₀	XXIII	1.421 g
122-137	CVI ₁₁	XXIII	1.2549 g
138-188	CVI ₁₂	XXIII-XXIV-XXV	4.0171 g
189-266	CVI ₁₃	XXV-XXVI-XVII-XVIII	5,85 g

Tablo 14: Ana Sütun Kromatografisi Sonucu Elde Edilen Fraksiyonlar

4.3.4.2. C1 Kodlu Fraksiyonun Çalışılması

C1 kodlu fraksiyonumuz 206.4 mg' dır. Fraksiyonumuzun preperatif İTK için uygun olduğu solvan sistemi tespit edilmiştir. V nolu solvan sisteminin kullanılmasına karar verilmiştir. İşlem sonucunda 20x20 boyutlarında, 0.5 mm kalınlığında hazır alüminyum silikajel 60 F₂₅₄ (Merck) plağa eşit miktarda, fraksiyonun tamamı bant şeklinde uygulandı ve V nolu solvan sisteminde yürütüldü. UV ışık altında incelenmiş ve plağın kenarına derişik sülfürik asit püskürtölüp yakılarak yeri tam olarak saptanmıştır. Saptanan kısım kazınarak kloroform ile elüe edilmiştir. 2.8 mg flavonoid yapısında olduğu düşünölen saf elde edilen bileşige CV-3 kodu verilmiştir.

4.3.4.3. C2 Kodlu Fraksiyonun Çalışılması

Fraksiyon 1.1577 g olup yapılan İTK incelemelerine göre, santrifüj düzlemsel kromatografi (CPC) uygulanmaya karar verilmiştir. Bunun için belirlenmiş en az 3 solvan sistemi gereklidir. Solvan sistemleri bulunmuş ve sırasıyla 6, 7, 8 ve 9 numaraları solvan sistemleri kullanılmıştır. Fraksiyonumuz az miktarda çözöcöyle çözönmüş ve plağın en iç kısmına yuvarlak olacak şekilde uygulanmıştır ve kuruması için vakum çalıştırılıp bir süre beklenmiştir. Ardından solvan sistemiyle muamele edilmeye başlanmıştır. Her birinden 20' şer fraksiyon ve yaklaşık 20 ml aldıktan sonra en son 150 ml kadar metanol ile yıkanmıştır. Elde edilen fraksiyonlar birleştirilerek 3

nolu fraksiyona preparatif İTK yapılmasına karar verilmiştir. Bu işlem için uygun çözücü aranması İTK ile yapılmış ve sonuç olarak X numaralı solvan sisteminin kullanılmasına karar verilmiştir. Preparatif İTK 20x20 cam plakta gerçekleştirilmiş olup bant şeklinde uygulama yapılmıştır. Yürütülmesinin ardından çeker ocak altında kurumaya bırakılmış ve kuruyan plak UV ışık altında incelenmiş ve işaretlenmiştir. Bu işlemlerin ardından plağın kenarda küçük bir kısmına derişik sülfürik asit püskürtölüp yakılmış ve plak üzerinde maddelerin yeri tam olarak tespit edilmiştir. Kazıma işlemi gerçekleştirilmiştir. 5 madde kazınmış fakat miktarı daha fazla olan madde üzerinden devam edilmiştir. Bu maddeye kirlilikler sebebiyle iki kez Sephadex sütun kurulmuştur. Elde edilen çözelti alçak basınçta rotavaporda çözücüsünden kurtarılmıştır. Sonuçta 31.8 mg saf madde elde edilmiştir. Maddeye CV-11 kodu verilmiştir.

4.3.4.4. C3 Kodlu Fraksiyon Üzerinde Çalışmalar

10-11. ana fraksiyondan elde edilen 4. ve 5. fraksiyonlara C3 kodu verilmiştir. C3 kodlu bileşik miktarı 476.9 mg'dır. Miktarı ve bileşik profili vakum kromatografi için uygun görölmüştür. İTK denemelerinde maddelerde ayırım sağlanamamış Ters Faz (RP) plakta yapılan denemeler sonucunda RP kolon (40-63µm) kurulmaya karar verilmiştir. Solvan sistemi olarak XI-XVII numaralı sistemler sırasıyla kullanılmıştır. Son olarak 150 ml metanol ile yıkama yapılmıştır. Fraksiyonlandırma sonrasında 4 fraksiyon elde edilmiş ve madde yoğunluğunun olduğu 2. ve 4. fraksiyonlar üzerinden izolasyon çalışmalarına devam edilmiştir. 2. fraksiyon üzerinde İTK çalışmaları yapılmış ve RP plakta istenen ayırım sağlanmıştır. Prep. İTK için uygun solvan sistemi seçilmiştir. Sistem XIII numaralı solvan sistemidir. Bant şeklinde 20x20 RP silikajel alüminyum plağa uygulanan fraksiyonumuz XIII numaralı solvan sisteminde yürütölmüştür. 8 bileşik bandı kazınmıştır. Fakat kirlilikler mevcut olduğundan en temiz ve çok miktarda olan 7. bileşik, tekrar prep. İTK' ya tabi tutulmuştur. Solvan sistemi olarak XVIII numaraları solvan sistemi kullanılmıştır. 7. bileşik, 20x20 cm silikajel alüminyum plağa bant şeklinde uygulanmıştır. Yürütöldükten sonra kurutulmuş ve UV (Ultraviyole) ışık altında incelenmiştir. Bu işlemlerden sonra plağın kenarının bir kısmı üzerine derişik sülfürik asit püskürtölüp yakılmış ve renge göre maddenin tam sınırı belirlenerek kazıma işlemi yapılmıştır. Kazımanın ardından kloroform:metanol (8:2) de elüe edilmiştir. Son olarak rotavaporda alçak basınçta

çözücüsünden kurtarılmış ve 2.5 mg saf madde elde edilmiştir. Maddemize CV-2 kodu verilmiştir.

Bir sonraki adımda daha önce de belirttiğimiz **4. Fraksiyon** üzerinden devam edilmiştir. İTK ile bu fraksiyon üzerinde ön çalışmalar yapılmış ve sonuç olarak prep. İTK yapılması uygun görülmüştür. Preparatif İTK için solvan sistemi aranmış ve sonuç olarak XIX numaraları solvan sistemi kullanılmaya karar verilmiştir. Preparatif İTK için 20x20 cm silikajel alüminyum plak kullanılmıştır. Madde kloroformda çözülüp bant şeklinde uygulandıktan sonra mobil fazında yürütülmüş ve kurutmanın ardından UV ışığı altında incelenmiştir. Belirlenen bantlardan sonra plak kenarına derişik sülfürik asit püskürtülerek yakılmış ve renge göre bandlar tespit edilmiştir. 2 band kazanmıştır. metanol ile elüsyon yapılmıştır. 1. band için metanol ile gelen silikayı temizlemek için Sephadex kolon kurulmuştur. Sonuç olarak rotavaporda alçak basınçta çözücümüz distile edilmiştir. 8 mg saf madde elde edilmiştir. Maddemize CV-5 kodu verilmiştir. 2. band için de aynı şekilde metanol ile gelen silikayı temizlemek için Sephadex kolon kurulmuştur. Sonuç olarak çözücümüz alçak basınçta distile edilmiş ve 12,8 mg saf madde elde edilmiştir. Maddemize CV-8 kodu verilmiştir.

4.3.4.5. CVI₅ Kodlu Ana Fraksiyonun Üzerinde Çalışmalar

Kloroform ekstresinin ana fraksiyonlandırılması sırasında sarı kristal yapıda bileşik kirli bir şekilde elde edilmiştir. Kirli bulunan kristaller az miktarda asetonda çözülüp, hafif ısıtılmasının ardından hava ile çok az temas edecek şekilde oda sıcaklığında bekletilmiş ve elde edilen kristaller metanol ile temizlenerek 37.8 mg saf madde elde edilmiştir. Maddeye CV-10 kodu verilmiştir.

4.3.4.6. CVI₆ Kodlu Ana Fraksiyonun Üzerinde Çalışmalar

Ana sütunu kurduğumuz kloroform ekstresi fraksiyonlandırılırken 6. fraksiyonda kristal oluşumuna yatkınlık gözlenmiş ve bunun üzerine çok az miktarda asetonda çözülerek ısıtılıp, oda sıcaklığında kristallenmeye bırakılmıştır. 9.6 mg sarı renkte temiz kristaller elde edilmiştir. Elde edilen maddeye CV-9 kodu verilmiştir.

4.3.4.7. CVI₇ Kodlu Ana Fraksiyon Üzerinde Çalışmalar

Kloroform ekstremizi fraksiyonlandırırken, 7. fraksiyon çözücü distillendiğinde kristalizasyon oluşmuştur. Bunun üzerine düzgün kristaller oluşturmak için az

miktarda metanolde çözülen madde oda sıcaklığında az hava teması ile kristallenmeye bırakıldı. Sarı renkli, 255.8 mg saf kristaller oluştu. Maddeye CV-12 kodu verildi.

4.3.4.8. CVI₈ Kodlu Ana Fraksiyon Üzerinde Çalışmalar

Ana fraksiyonlandırma sırasında kristal olarak gelen maddeler, tekrar aseton ile kristallendirilmeye bırakılmıştır. Bir miktar kristal ve ana çözelti görülmüştür. Kristal temizlenerek ayrılmıştır. Ana çözelti incelendiğinde ve İTK yöntemiyle kristal ile kıyaslandığında aynı madde olduğu görülmüş ve tekrar kristallenmeye bırakılmıştır. Elde edilen sarı renkli kristallere CV-15 kodu verilmiştir. Madde 42.8 mg'dır.

4.3.5. Ksantin Oksidaz İnhibitör Aktivite Tayininin Saf Maddeler Üzerine Uygulanması

Saf halde elde edilen bileşiklerden aktif olanlarını tespit etmek için her birine aktivite uygulandı. Bileşiklerin metanol içerisindeki çözeltileri 200µg/mL konsantrasyonda çözeltisi hazırlandı. Standart olarak da allopurinolün 0.002-10µg/ ml konsantrasyon aralığında çözeltileri hazırlandı. Maddeler 96 kuyucuklu mikropalakaya uygulandı ve 290 nm'de FluoSTAR OPTIMA (BMN LABTECH, Germany) marka mikropalak okuyucuda 3 dakikada bir, standart ve maddelerin ölçümleri yapıldı. Bileşiklerin IC₅₀ değerleri GraphPad Prism 5.04 Software (GraphPad Software Inc., La Jolia, CA, USA) ile ölçüldü.

5. Nanopartikül Oluşumu ve Karakterizasyonu

5.1. Genel Bilgi

Nanoteknoloji terimi ilk kez 1974 yılında çok ince boyutları ifade etmek için kullanılmıştır. Norio Tanigucci nanoteknolojiyi 'Maddelerin bir atomla veya bir molekülle ayrılma, birleştirme, şekil bozma ve sağlamlaştırma işlemidir' şeklinde tanımlamıştır (237). Zaten yunanca kökenli olan 'nano' kelimesi cüce anlamına gelmektedir (238). Nanoteknoloji anlayışı genellikle 1- 100 nm boyut aralığını kapsamaktadır (239, 240).

Son 10 yılda nanoteknoloji uygulamalarına olan ilgi oldukça artmıştır. Nanoteknolojinin çok yararlı getirileri olmasına karşın, bazı nanomateriyallerin makro ve mikro formlarının oldukça zararlı oldukları tespit edilmiştir (238).

Son yıllarda nanopartikül sentezi gelişmekte olan bir alandır. Sentezlenen nanopartiküller genellikle sulu ya da organik fazda çözünür haldedir. Eğer su bazlı çözeltilerde çözünüyorsa organik solvanlarda çözünmezken; organik solvanda çözünüyor ise de sulu çözeltilerde çözünmezler (241).

Nano boyutlardaki metal nanopartikülleri boyutlarıyla ikilem oluşturacak kadar fazla olan kimyasal ve fiziksel özellikleri nedeniyle ilgi çekici bir konu haline gelmiştir (242). İlk gümüş nanopartikülleri mikroemülsiyon içerisinde Barnickel tarafından 1990 yılında yapılmıştır (243). Gümüş nanopartikülleri üzerinde yapılan bir çalışmaya da bakacak olursak, nanopartikül şekillerinin insan hücrelerine toksik olmadığı gözlenmiştir. Buradan da yola çıkarak nano dünyanın makro dünyadan çok farklı olduğunu ve etkilerinin araştırılması gerektiğini düşündürmektedir (244).

Nanopartiküllerin sentezlenmesi sırasında meydana gelen toksisite ve çevre zararını azaltmak için yeşil sentez de denilen bitkiler ile yapılan nanopartikül sentezi son zamanlarda oldukça rağbet görmektedir (245). Yeşil kimya bakış açısına göre nanopartikül sentezinin üç basamağı üzerinde değişimlere ihtiyaç vardır. Bunlar sentez için gerekli solvan seçimi, indirgeme ajanı seçimi ve stabilizasyon için gerekli toksik olmayan madde seçimidir. Bunun doğrultusunda bitkiler nanopartikül sentezinde indirgen ajan olarak oldukça fazla tercih edilmeye başlanmıştır (246, 247). Bitkiler ile sentez, hem ekonomik hem de çevre için güvenlidir (247). Bitkisel sekonder metabolitlerden, terpenoitler ve flavonoidlerin metal bağlama ve redüksiyon aşamalarında oldukça faydaları olduğu ayrıca tespit edilmiştir (246). Biz de bu yüzden çalışmamızda terpenoit ve flavonoid içeriğinin oldukça fazla olduğunu bildiğimiz *C. virgata* kloroform ekstresi ve majör madde eupatorin üzerinden nanopartikül eldesi gerçekleştirdik.

5.2. Materyal

C. virgata kloroform ekstresi (Tablo 11) ve bu ekstreden izole edilen eupatorin saf maddesi kullanılarak nanopartikül yeşil sentezi gerçekleştirilmesi uygun görülmüştür.

5.3. Yöntem

5.3.1. Çözelti Hazırlanışı

0.17 gram AgNO_3 bir miktar steril distile suda çözündü. 100 ml' lik balon jodede steril distile su ile tamamlandı.

5.3.2. Bitki Ekstresi Hazırlanışı

Toz edilmiş 10 g *C. virgata* droğu tozu 150 ml metanol ile perkole edildi. Alçak basınç altında çözücü distile edildi. Ekstre 10 ml metanol:su (50:50) içerisinde çözündü. Öncelikle ard arda 5 kez 100 ml n- hekzan ile ekstre edildi. N-hekzanlı kısımlar atıldı. Metanol:su'lu çözelti bu sefer 5 kez kloroform ile ekstre edildi. Kloroformlu kısımlar her defasında toplandı. Kloroform alçak basınçta rotavaporda distillendi. Böylece kloroform ekstresi hazırlanmış oldu.

5.3.3. Nanopartikül Eldesi

Hazırlanan kloroform ekstresinin 10 mg' ı, 10 ml metanolde çözündü. Her 5 ml ekstre çözeltisi 100 ml AgNO_3 ile karıştırıldı. LAB-LINE MaxQ6000 marka inkübatörde 55°C'de 60 dakika çalkalayarak bekletildi. Ardından BECKMAN COULTER Optima L100 XP marka ultrasantrifüj cihazında 30 dakika 4750 rpm'de santrifüjlendi. Liyofilize edilerek nanopartikül elde edildi. Eupatorinden elde edilen nanopartikül AgNP_{SE} , *C.virgata* kloroform ekstresinden (Tablo 11) elde edilen nanopartikül AgNP_{SCV} olarak kodlandırılmıştır. Liyofilizasyon için LABCONCO marka cihaz kullanıldı.

5.3.4. Elde Edilen Nanopartiküllerin Karakterizasyonu

Elde ettiğimiz nanopartiküllerin belirli bir büyüklüğe ve şekle sahip olmaları ile ilgili karakterizasyon işlemleri FT-IR (Fourier dönüşümlü infrared spektroskopisi), TEM (Geçirgen Elektron Mikroskobu), SEM (Tarama Elektron Mikroskobu), XRD (X- ışını kırınımı), Zeta- Potansiyel analizi, EDX (Enerji dağılımlı spektroskopi), TG-DTA (Termo gravimetrik diferansiyel analiz) ve UV-VIS (Ultraviyole ve görünür bölge spektroskopisi) kullanılarak yapıldı.

5.3.4.1. Genel Bilgi

UV spektroskopisi ile sentezlenen gümüş nanopartiküllerinin karakteristik dalga boyları; fonksiyonel grupların gümüşe bağlanmalarını ispat etmek için incelenir (248). UV spektrumunda 200-400 nm arasında keskin bir pik gümüş nanopartikülleri varlığına işaret eder (249). Bu yöntem iyi dağılımlı monodispers nanopartiküller için karakteristiktir (250). Bu yöntem nanopartiküllerimizin karakterizasyonunda bir ön çalışma olarak kullanılmıştır. FT-IR spektrumu sentezlenen metal nanopartiküllerinin yeterli stabilizasyon ve bağlanmasından sorumlu biyomolekülleri belirlemek için kullanılır (251). Belirli piklerin şiddetlerinin değişimi ve değerlerdeki kayma nanopartikül oluşumunun ispatıdır (251-253). TEM ölçümleri nanopartiküllerin mikroskopik görüntüsünü almak ve partikül büyüklüğünü tespit etmek için yapılmaktadır (245, 254). Nanopartiküllerin büyüklüğü ve şekli SEM analizi ile belirlenir (255). Nanopartiküllerin fiziksel karakterizasyonu gerçekleştirilir (256). EDX analizi ile nanopartiküllerin elementel kompozisyonu belirlenir (255). Partikül büyüklüğü ve zeta potansiyel karakterizasyon için gerekli basamaklardandır. Zeta potansiyel nanopartikülün taşıdığı yük ile ilgili bilgi sağlamakta, böylece elde edilen nanopartikülün stabilitesi ve diğer moleküllerle etkileşme yeteneği ile ilgili bilgi sağlamaktadır (257). XRD analizi ile nanopartiküllerin kristal yapıda olup olmadığı ve hangi kristal yapısına sahip olduğu belirlenmektedir (258-260). TGA analizi genellikle termal stabilite belirlenmesinde, basamaklı olarak sıcaklık artışıyla madde kaybının gerçekleşmesinin izlenmesi amacıyla yapılmaktadır (255).

5.3.4.2. Gereçler

UV ölçümleri Thermoscientific UV Visible Spectrophotometer marka cihaz; FT-IR ölçümleri, Perkin Elmer Spectrum 100 FT-IR Spectrometer marka cihazda; KBr kullanılarak pelletleri hazırlanarak gerçekleştirilmiştir. TEM ölçümlerinde FEI marka Tecnai G² Spirit Biotwin model cihaz kullanılmıştır. SEM analizi için SEM 250 FEG Quanta marka cihaz; EDX analizinde SEM 250 FEG Quanta marka cihaz EDX dedektörü ile kullanılmıştır. Partikül büyüklüğü dağılımını belirlemek ve zeta potansiyel ölçümlerini yapmak için Malvern marka Zeta-sizer NanoS cihazı kullanılmıştır. XRD analizlerinde Philips X'Pert Powder cihazı (X'Celerator dedektörü); TGA analizlerinde Perkin Elmer Diomand TG/DTA marka cihaz kullanılmıştır.

5.3.4.3. Yöntem

Nanopartiküllerin sentezlenme aşamasında inkübasyon sonrası, köre karşı 340 nm’de ölçüm gerçekleştirilir. Aynı ölçüm nanopartikül sentezlenmesi gerçekleştirilmeden önce de *C.virgata* ekstresi ve eupatorine uygulanarak kıyaslama yapılır.

FTIR analizi için; 1 mg maddeye karşılık 100 mg KBr eklenerek agat havanda ezilerek pellet basma makinesinde pellet haline getirilir ve cihazda ölçüm gerçekleştirilir. Bütün maddeler için ölçüm gerçekleştirilir.

TEM, SEM mikroskopları kullanarak morfolojileri tespit edilir ve EDX dedektörü ile elementel kompozisyon belirlenir.

Partikül büyüklüğü dağılımı ve zeta potansiyel ölçümleri su içerisinde hazırlanan nanopartikül süspansiyonları özel kuvvetler içerisine konulup 25°C’de ölçüm yapılarak gerçekleştirilir. Ortalama zeta potansiyel değerleri mV cinsinden ölçülmüştür.

XRD analizinde AgNP_{SCV} ve AgNP_{SE} nanopartikülleri tamamen toz haline havanda getirilir. Cihaza bu şekilde uygulanır ve 2θ değerleri belirlenir. 2θ değeri ve düzlem değerleri göz önüne alınarak farklı kristal yapısında nanopartiküller tespit edilir.

TGA için; AgNP_{SCV} ve AgNP_{SE} nanopartikülleri istenilen ısıya kadar ısıtılarak nitrojen atmosfer içerisindeki bozulma miktarları belirlenmektedir.

5.3.4.4. Deney

Sentezlendiği düşünülen nanopartikülleri barındıran çözelti inkübasyon sonrası UV ölçümüne tabi tutuldu. UV ölçümü köre karşı 340 nm’de uygulandı. Nanopartikül sentezlenmesi gerçekleştirilmeden önce aynı şekilde maddelerin köre karşı 340 nm’de ölçümü yapılarak karşılaştırma gerçekleştirildi.

FTIR analizi için; 1 mg ölçülecek madde 100 mg KBr ile agat havanda ezildi. Ezilen karışım pellet basma makinesinde pellet haline getirildi. Ölçüm cihaza konularak gerçekleştirildi. Bu ölçüm AgNP_{SCV}, CV ekstresi, AgNP_{SE} ve Eupatorin için uygulandı.

AgNP_{SCV} ve AgNP_{SE} TEM ve SEM analizleri mikroskop incelemesi sonucunda gerçekleştirildi. EDX analizi ise EDX dedektörü kullanılarak SEM 250 FEG Quanta cihaz ile ölçüldü.

Partikül büyüklüğü dağılımı ve zeta potansiyel ölçümü için nanopartiküller su içersinde süspanse edildi. 25°C’de ölçüm gerçekleştirildi.

XRD için; AgNP_{SCV} ve AgNP_{SE} nanopartikülleri havanda toz haline getirildi. Ardından cihaza verilerek sonuçlar kaydedildi.

TGA ölçümleri cihazda nitrojen atmosferi altında 50- 500°C arası yapıldı.

6. Nitrik Oksit Radikal Süpürücü Aktivite Tayini

6.1. Materyal

Kalite kontrol çalışmalarında, *C. virgata* bitkisinin Haziran 2011 tarihinde Elazığ ili Harput ilçesinden toplanmış çiçekli hali kullanılmıştır. Bitkiye ait herbaryum örnekleri Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı Herbaryumunda 1461 kodlu numara ile yer almaktadır. Bitkisel materyal orta incelikte doğranıp, oda sıcaklığında gölgede kurutulduktan sonra Retsch GmbH SK 1 marka elektrikli değirmende (elek çapı 1 mm) ince toz haline getirilmiştir. *C. virgata* toz droğundan hazırlanan kloroform ekstresi (Tablo 11), sentezlenen AgNP_{SCV}, çeşitli izolasyon teknikleriyle elde edilen Eupatorin ve sentezlenen AgNP_{SE}’ye nitrik oksit radikal süpürücü aktivite tayini yapılmıştır.

6.2. Yöntem

Griess Reaktifi ve sodyum nitrit kullanılarak kolorimetrik metotla eğri hazırlandı. Bu eğriye bağlı olarak bundan sonraki madde miktarları absorbansa göre belirlendi (261, 262).

6.3. Deneyin Yapılışı

6.3.1. Griess Reaktifi Hazırlanışı

% 0.1’lik N-(1-naftil)etilenediamine dihidroklorid ve % 1’lik sulfanilik asit eşit oranlarda karıştırılarak griess reaktifi hazırlanmış olur.

6.3.2. Standart Eğri Hazırlanışı

5, 25, 50 ve 100 µM konsantrasyonlarda hazırlanan çözeltiler Griess reaktifi ve deiyonize su ile birlikte 548 nm’de kolorimetrik olarak ölçüldü. Uygulanan miktara karşı absorbans ölçülerek regresyon denklemi ve ölçü eğrisi hazırlandı.

6.3.3. Aktivite Tayini

C. virgata toz droğundan hazırlanan kloroform ekstresi (Tablo 11) sentezlenen AgNP_{SCV}, çeşitli izolasyon teknikleriyle elde edilen Eupatorin ve sentezlenen AgNP_{SE}'ye nitrik oksit radikal süpürücü aktivite tayini yapıldı. 1 mg/ml örnek kullanılarak Griess reaktifi ve distile su eklenerek çözelti hazırlanmış ve köre karşı 548 nm'de ölçüm yapıldı. Absorbans değerine bakılarak standart eğri üzerinden madde miktarı saptanmış, burdan yola çıkarak yüzde süpürücü aktivite tayin edildi.



BÖLÜM III

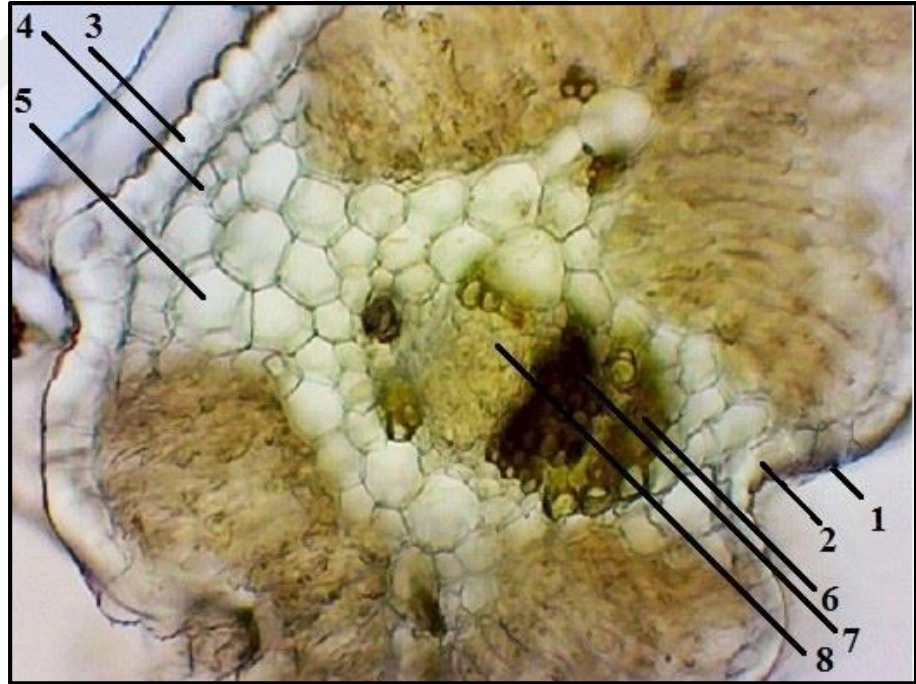
BULGULAR

1. Botanik Araştırmaların Bulguları

1.1. Anatomik Bulgular

1.1.1. Yaprğa Ait İnceleme ve Bulgular

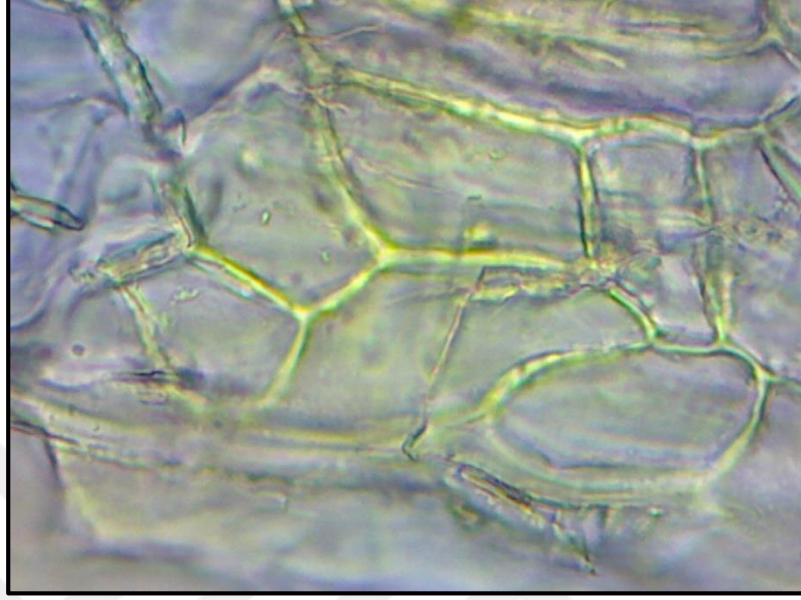
Yaprak enine kesiti incelendiğinde yaprağın monofasiyal yapıda olduğu gözlenmektedir. En dış kısmı kutikula tabakasından oluşmaktadır. Kutikula tabakası ardından epidermis hücreleri gelmektedir. Hem alt hem üst epidermis altında palizat parenkiması görülmektedir. Orta kısımda az miktarda sünger parenkiması görülmektedir. (Resim 4, Resim 5 ve Resim 6)



Resim 4: Yaprak Enine Kesiti

1. *Kutikula tabakası*, 2. *Üst Epidermis*, 3. *Alt epidermis*, 4. *Kollenkima*,
5. *Damar parenkiması*, 6. *Sklerenkima*, 7. *Ksilem*, 8. *Floem*

Orta kısımda floem ve ksilemlerden oluşan iletim demetleri ve sklerankima demetleri görülmektedir.

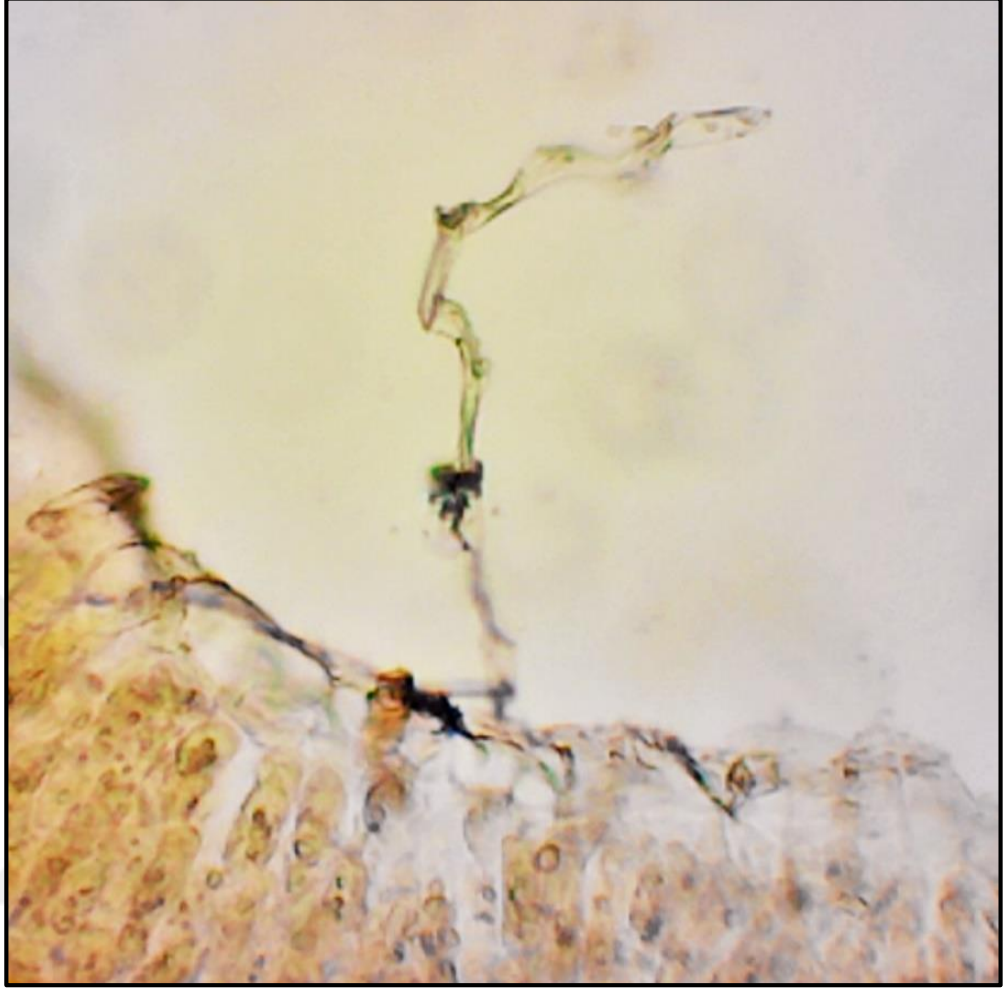


Resim 5: Yaprak Yüzeysel Kesitinde Epidermis Hücreleri



Resim 6: Yaprak Enine Kesitinde Stoma Açıklığı

Stomalar 3 hücre tarafından sarılmış durumdadır. Anomastik tip stoma görülmektedir.

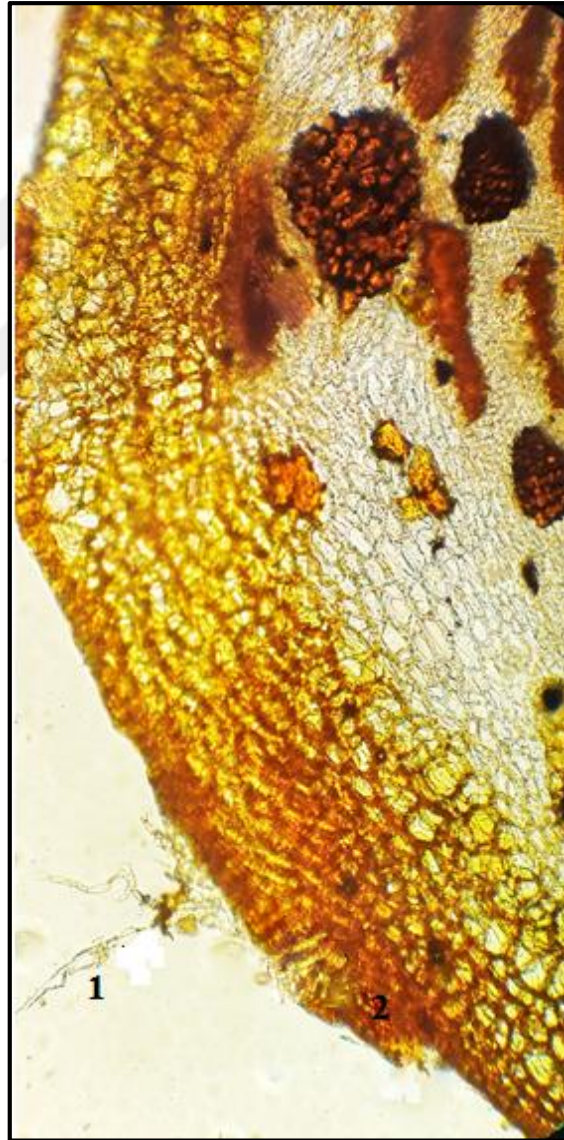


Resim 7: Yaprak Enine Kesitinde Kamçı Tüy

Kesitte epidermisten uzamış tüyler çok fazla olmamakla birlikte görülmektedir. Resim 7’de gördüğümüz gibi kamçı tüy yaprak enine kesiti üst epidermisinden uzamıştır.

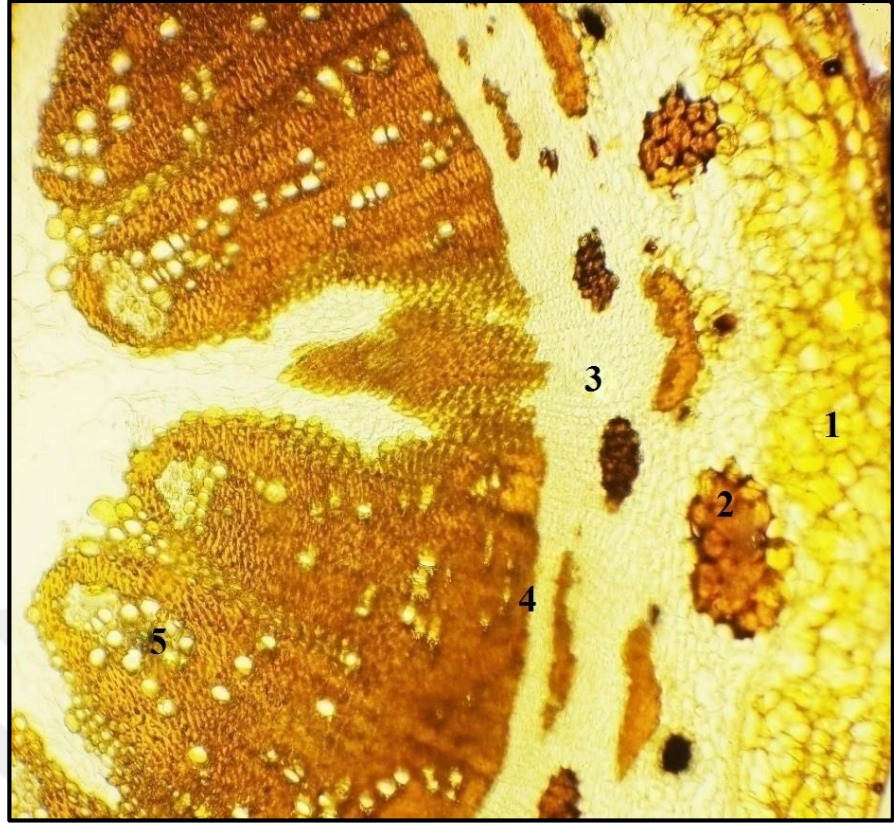
1.1.2. Köke Ait İnceleme ve Bulgular

Kök enine kesidini incelediğimizde en dışta periderm tabakası altında epidermis hücreleri görülmektedir. Tek sıralı epidermis hücrelerinin bir kısmı dışa doğru uzayarak emici tüyleri meydana getirmiştir. Epidermis hücrelerinden sonra kabuk parenkiması yer alır. Kabuk parenkiması geniş bir yer kaplamaktadır. Kabuk parenkimasında bol miktarda sklerenkima demeti görülmektedir. Kabuk parenkiması ardından belirgin endodermis tabakası görülmektedir. Merkeze doğru iletim demetleri ve öz bulunmaktadır (Resim 8, Resim 9 ve Resim 10).



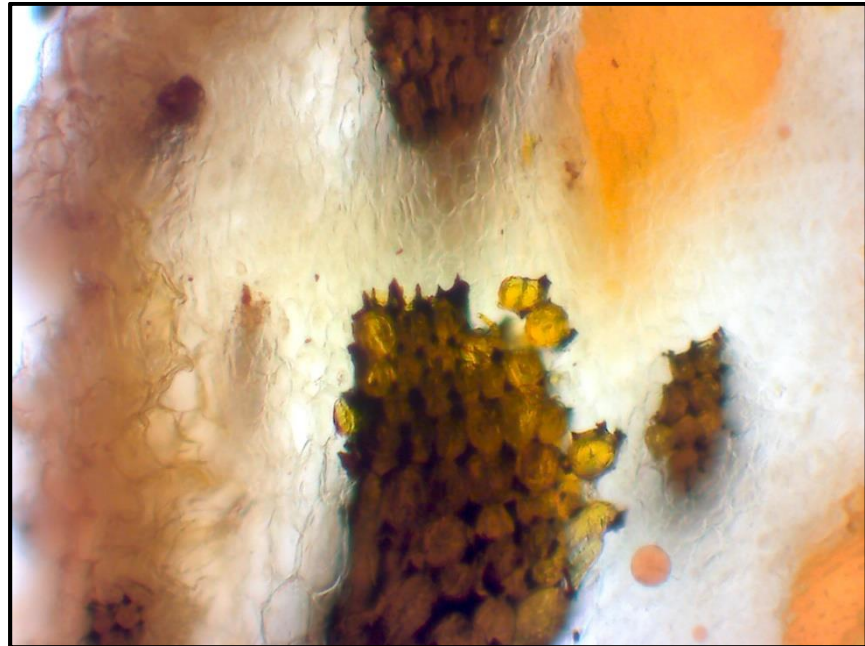
Resim 8: Kök Enine Kesitinden Emici Tüylerin Görüntüsü

1. Emici Tüy, 2. Periderm



Resim 9: Kök Enine Kesitte Diğer Yapıların Görünüşü

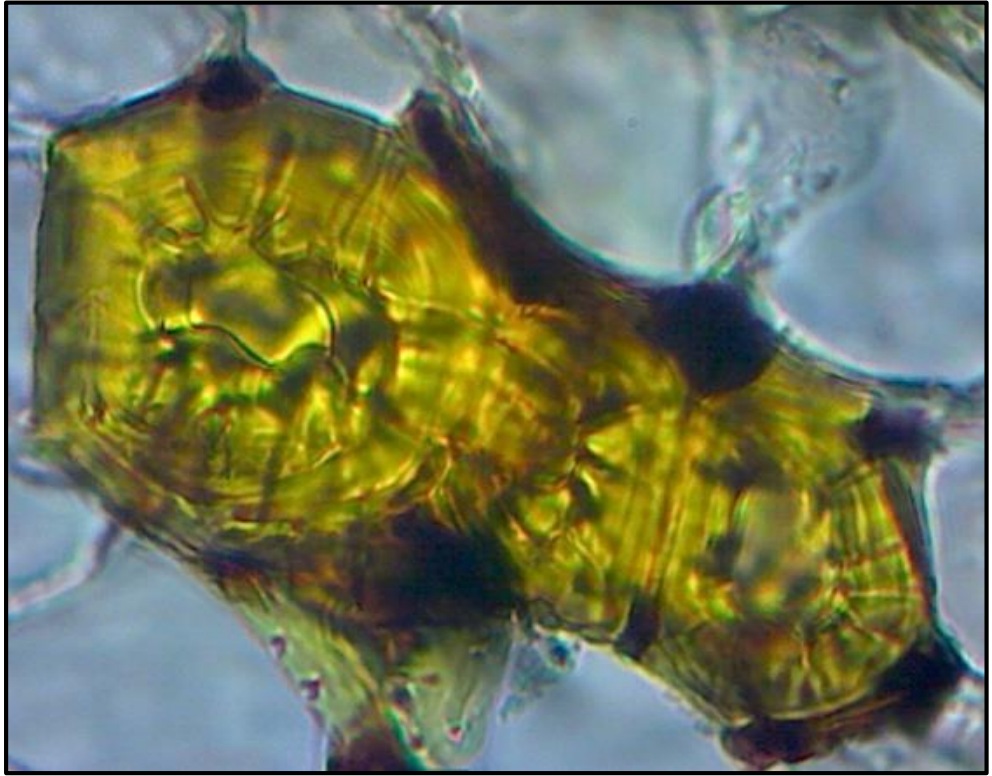
1. *Primer Korteks*, 2. *Sklerenkima Demeti*, 3. *Sekonder Korteks*, 4. *Kambiyum*, 5. *Ksilem*



Resim 10: Kök Enine Kesit Büyütülmüş Görüntüsü



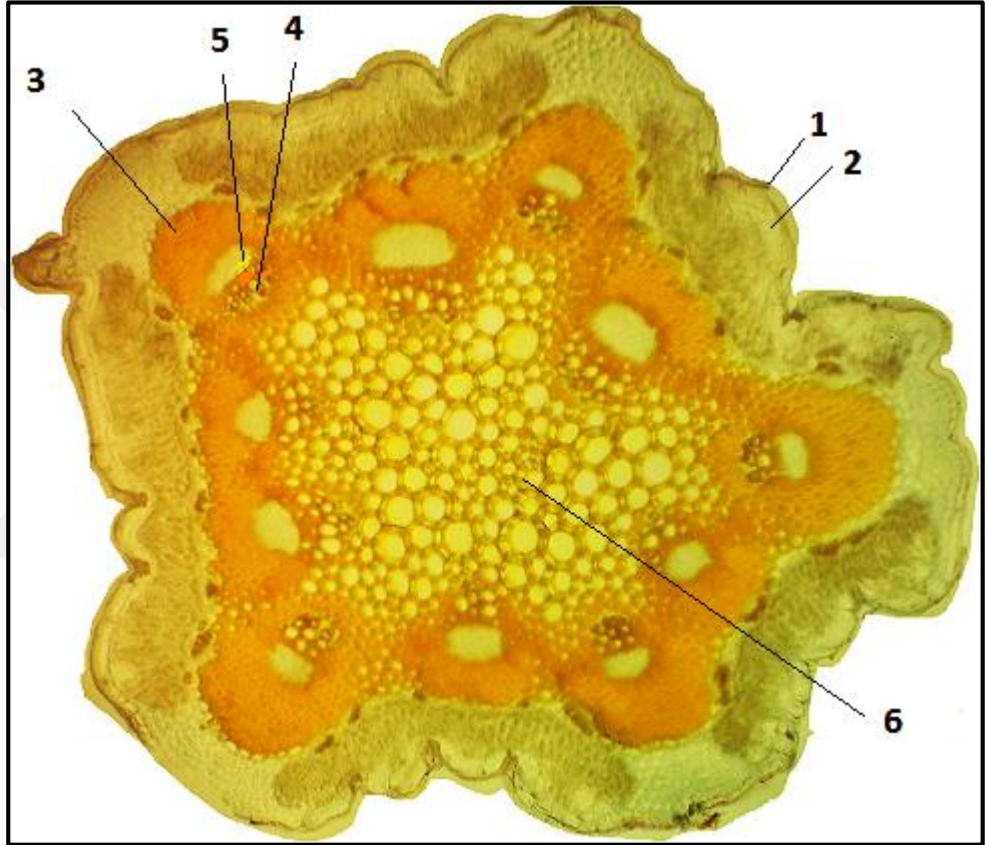
Resim 11: Kesit Üzerinde Taş Hücrelerinin Büyütülmüş Görüntüsü-1



Resim 12: Kesit Üzerinde Taş Hücrelerinin Büyütülmüş Görüntüsü-2

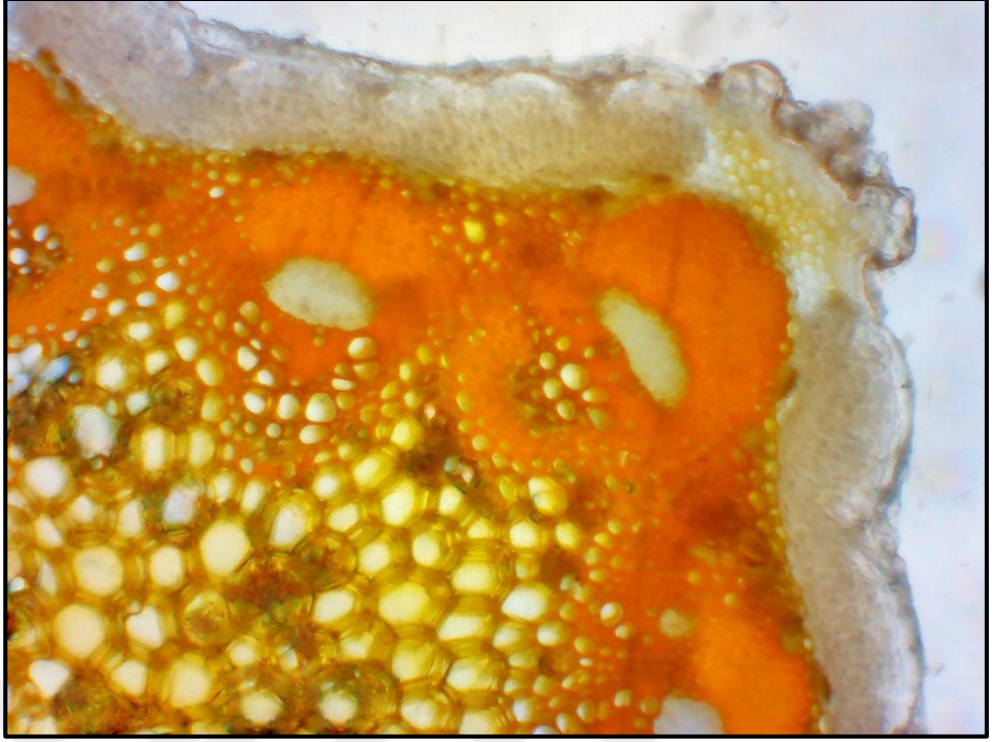
1.1.3. Gövdeye Ait İnceleme ve Bulgular

Gövde enine kesitine baktığımızda (Resim 13 ve Resim 14) en dış kısmında kutikula tabakası ve kanatlı yapılar bulunmaktadır. Ardından epidermis hücreleri görülmektedir. Sarı görülen 3 numaralı kısım kalınlaşmış sklerankima hücreleridir. İç kısımlarında ise iletim demetleri ve boşluklar yer almaktadır. Öz kısmının çok geniş yer kapladığı gözlemlenmektedir.



Resim 13: Gövde Tam Enine Kesiti

1. Kutikula, 2. Epidermis, 3. Sklerankima, 4. Ksilem, 5. Floem, 6. Öz kısmı

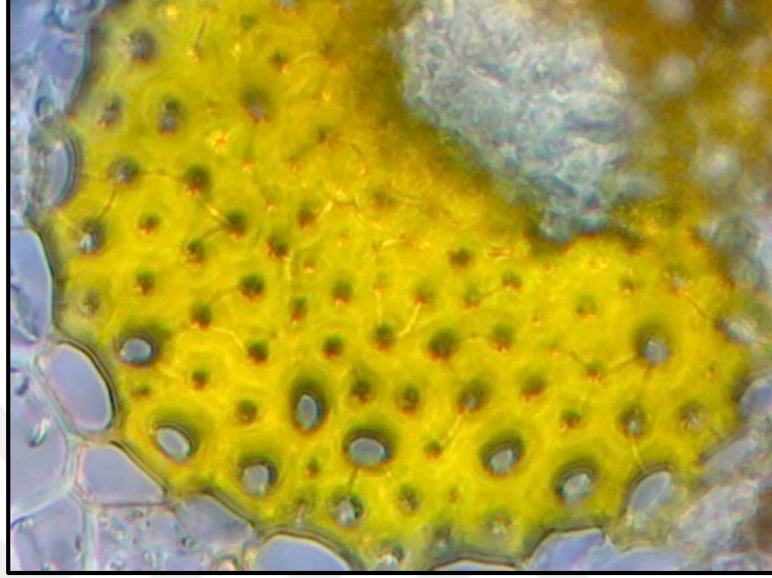


Resim 14: Gövde Enine Kesiti



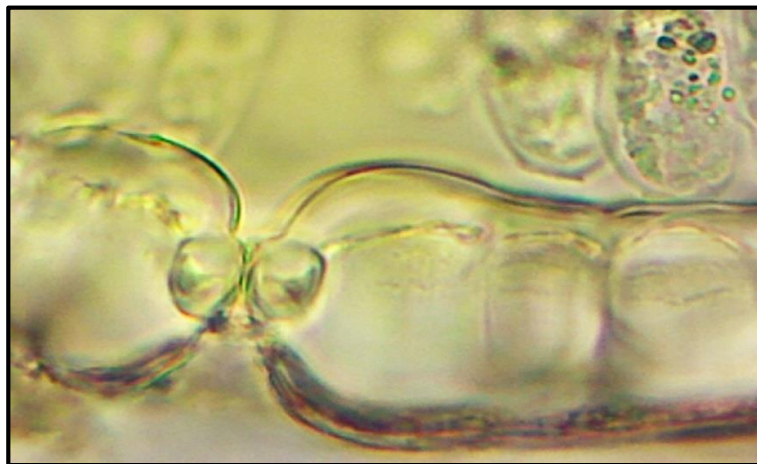
Resim 15: Enine Kesitte Sklerenkima, İletim Demetleri ve Öz kısmı

Resim 15’de görüldüğü gibi kollenkima hücrelerinden sonra sklerenkima ve floemler düzgün dizilmiş durumdadır. Boşlukların etrafı ksilem ve floemlerle çevrilidir. Öz kısmı ise belirgin bir şekilde ayırt edilebilmektedir.



Resim 16: Sklerankima Demetinin Enine Kesitte Büyütülmüş Görünüşü

En dış kutikula tabakasının oldukça kalın olduğu resimden de görülebileceği gibi anlaşılmaktadır. Ardından epidermis hücreleri ve kollenkima hücreleri bulunmaktadır (Resim 13 ve Resim 14).

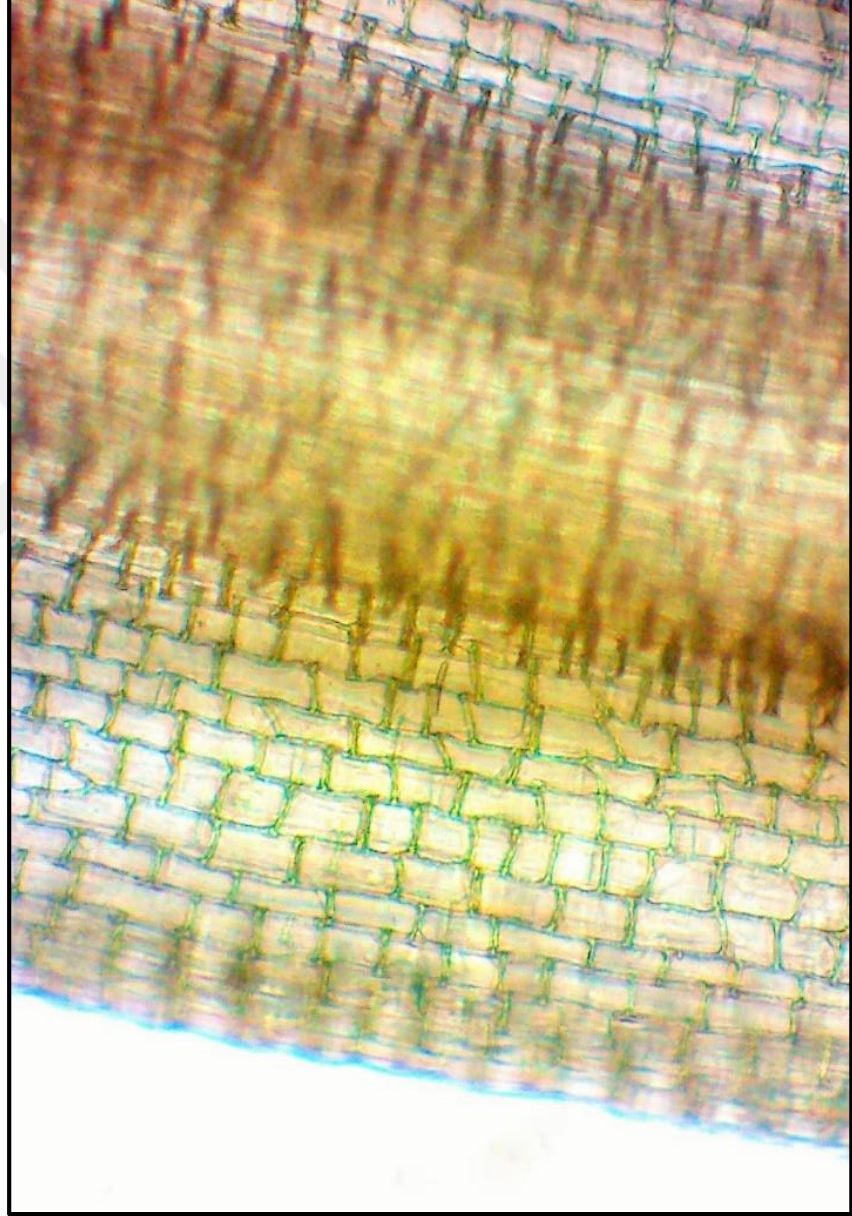


Resim 17: Gövde Enine Kesitinde Stoma Açıklığı

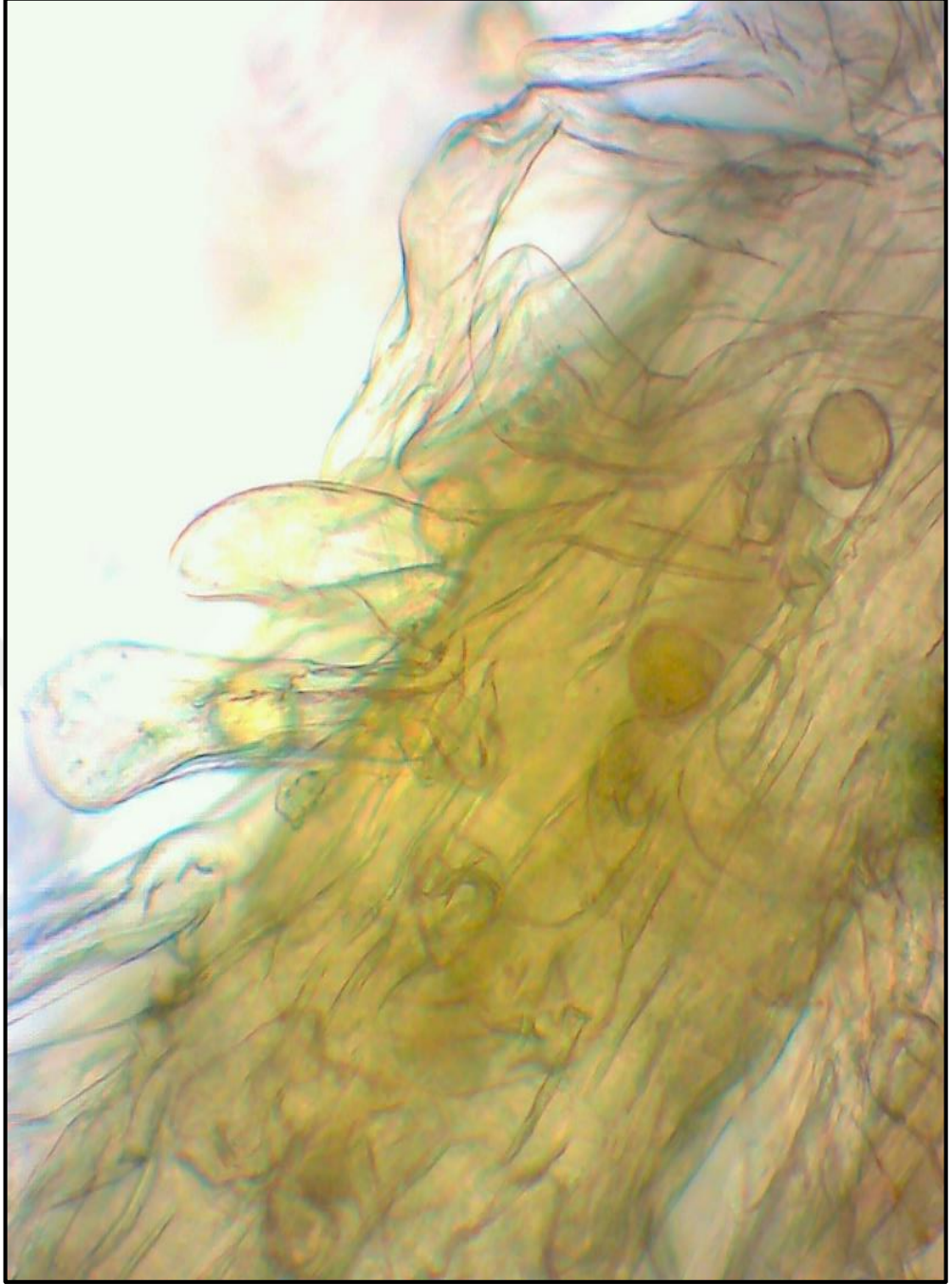
Resim 16’da gövde enine kesitinde sklerenkima demetinin büyütülmüş görüntüsü ve Resim 17’de gövde enine kesitinde stoma açıklığı görülmektedir.

1.1.4. Çiçeğe Ait İnceleme Ve Bulgular

Çiçek boyutu çok ufak olduğundan çiçek enine kesiti alınmamış fakat çok ince şekilde görülen çiçekler yüzeyel incelenmiştir (Resim 18). Yüzeyel görüntüde salgı tüyleri epidermisten uzanarak büyük yapılar meydana getirmişlerdir. Aynı zamanda polenler bulunmaktadır.



Resim 18: Çiçek durumu epidermis hücreleri



Resim 19: Salgı tüyleri ve polenler

Resim 19 ve 20’de görüldüğü gibi çiçek durumunda bol miktarda salgı tüyü, papüs tüyü ve polen bulunmaktadır. Papüs tüyleri daha önce farklı Asteraceae familyası üyelerinde de görülmüştür (263).



Resim 20: Çiçek durumunda uzanan papüs tüyleri ve salgı tüyleri

1.2. Mikroskopik Bulgular

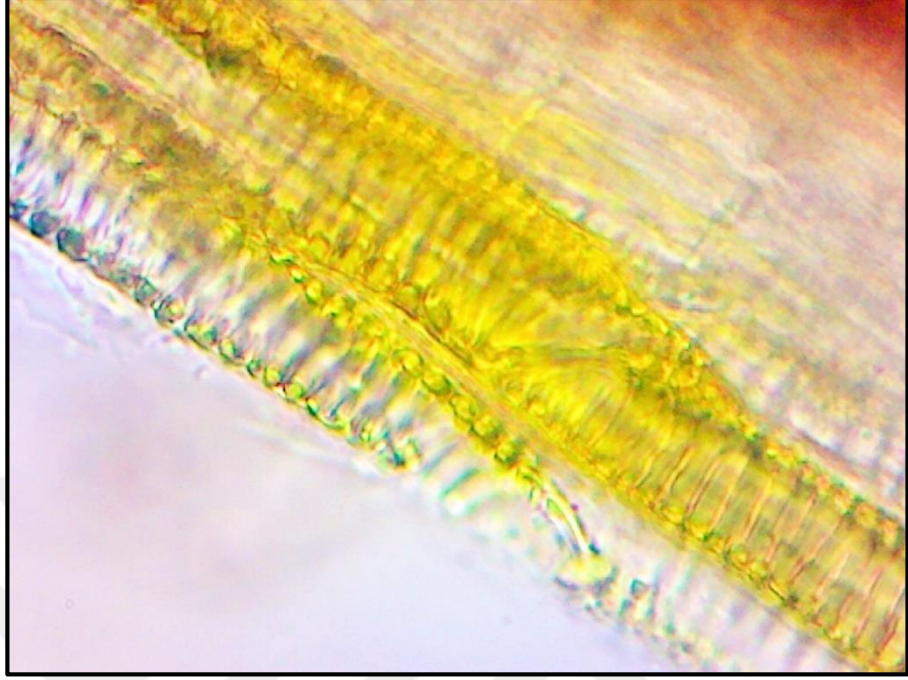
Yaprak toz droğunda alt ve üst epidermis üzerinde bol miktarda anomasitik tip stoma görölmüşür. Kök toz droğunda ise trake ve trakeitler ve sklerenkima demeti bulunmuşür. Yapılan incelemelerde çiçek toz droğunda trikolpat polen, bol miktarda salgı tüyleri ve diş tüyleri görölmüşür. Endosperma üzerinde bol miktarda kristal bulunmuşür. Kristal olarak ikiz billur ve basit prizmatik billurlar yoğunluktadır.

1.2.1. Yaprak Toz Droğunda Mikroskopik İncelemeler

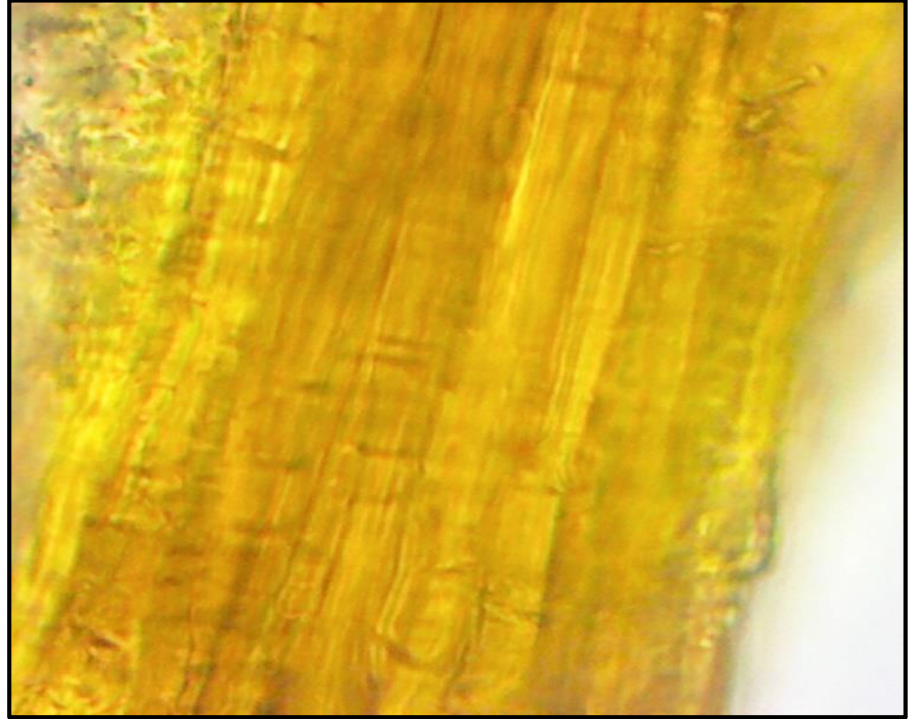


Resim 21: Stoma hücresi

1.2.2. Kök Toz Droğunda Mikroskopik İncelemeler



Resim 22: Trake ve trakeitler



Resim 23: Sklerenkima

1.2.3. Çiçek Toz Droğunda Mikroskopik İncelemeler



Resim 24: Trikolpat polen



Resim 25: Trikolpat polen-2

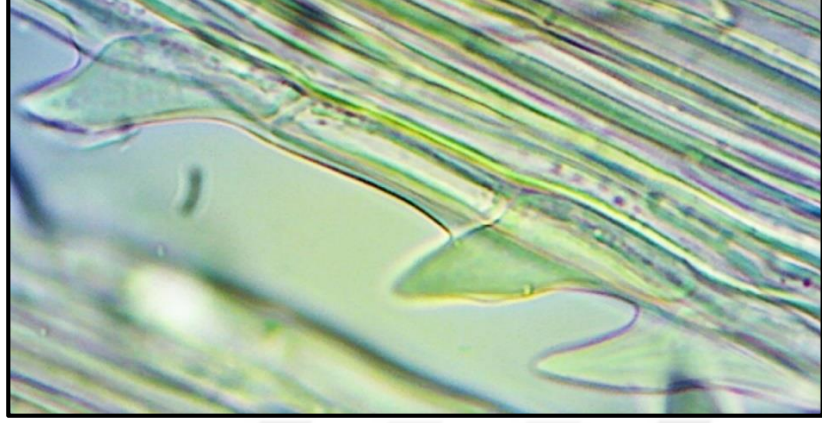


Resim 26: Salgı tüyleri

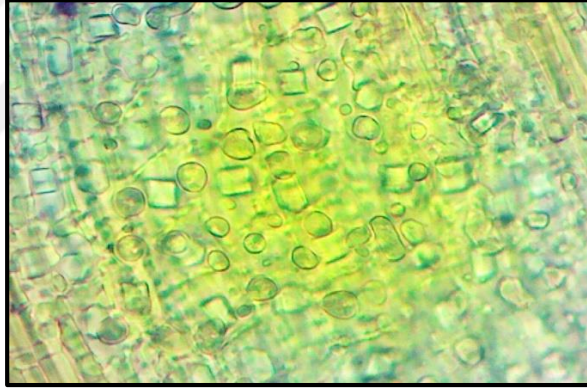


Resim 27: Salgı Tüyleri Büyütülmüş Görünüşü

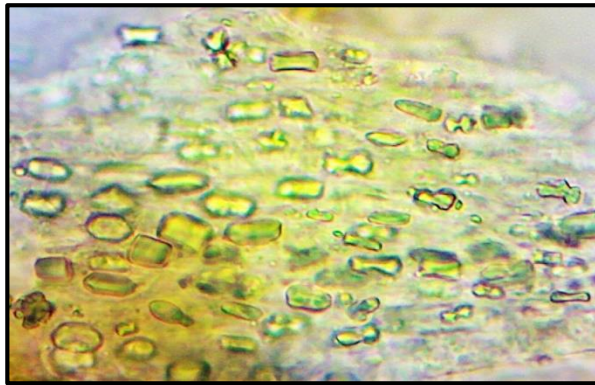
Çok fazla miktarda basit prizmatik billur, ikiz billur bulunan hücre ve endosperma görülmektedir.



Resim 28: Epidermadan uzanan papus tüyleri



Resim 29: Toz drogta basit billurlar



Resim 30: Basit prizmatik ve ikiz billurlar

2. Kalite Kontrol ve Miktar Tayini Çalışmalarına Ait Bulgular

2.1. Kurutmada Kayıp Tayini

Herba Virgata droğu üzerinde 3 paralel şekilde nem miktar tayini taramaları Avrupa Farmakopesinin genel kısmında belirtilen yöntem esas alınarak yapılmıştır (189). Elde edilen sonuçlar Tablo 15’de gösterilmektedir.

DROG MİKTARI	% TOTAL NEM MİKTARI
1.0294 g	6.98
1.0145 g	6.80
1.003 g	6.85
ORTALAMA % KURUTMADA KAYIP MİKTARI: 6.88	

Tablo 15: *C. virgata* Bitkisinden Hazırlanan Örnekler Üzerinde Yapılan Kurutmada Kayıp Miktar Tayini Sonuçları

2.2. Total Kül Miktar Tayini

Herba Virgata droğu üzerinde 3 paralel haline total kül miktar tayini deneyleri Avrupa Farmakopesinin genel kısmında belirtilen yöntem esas alınarak yapılmıştır (189). Elde edilen sonuçlar aşağıdaki tabloda gösterilmektedir (Tablo 16).

DROG MİKTARI	% TOTAL KÜL MİKTAR TAYİNİ
1.0484 g	8.48
1.0480 g	8.45
1.0487 g	8.53
ORTALAMA % TOTAL KÜL MİKTAR TAYİNİ: 8.49	

Tablo 16: *C. virgata* Bitkisinden Hazırlanan Örnekler Üzerinde Yapılan Total Kül Miktar Tayini Sonuçları

2.3. Sülfat Külü Miktar Tayini

Herba Virgata droğu üzerinden 3 paralel şekilde sülfat külü miktar tayini taramaları Avrupa Farmakopesinin genel kısmında belirtilen yöntem esas alınarak yapılmıştır (189). Elde edilen sonuçlar aşağıda gösterilmektedir(Tablo 17).

DROG MİKTARI	% SÜLFAT KÜLÜ MİKTARI
1.010 g	12.23
1.012 g	12.24
1.017 g	12.25
ORTALAMA % SÜLFAT KÜLÜ MİKTARI: 12.24	

Tablo 17: *C. virgata* Bitkisinden Hazırlanan Örnekler Üzerinde Yapılan Sülfat Külü Miktar Tayini Sonuçları

2.4. Hidroklorik Asitte Çözünmeyen Kül Miktar Tayini

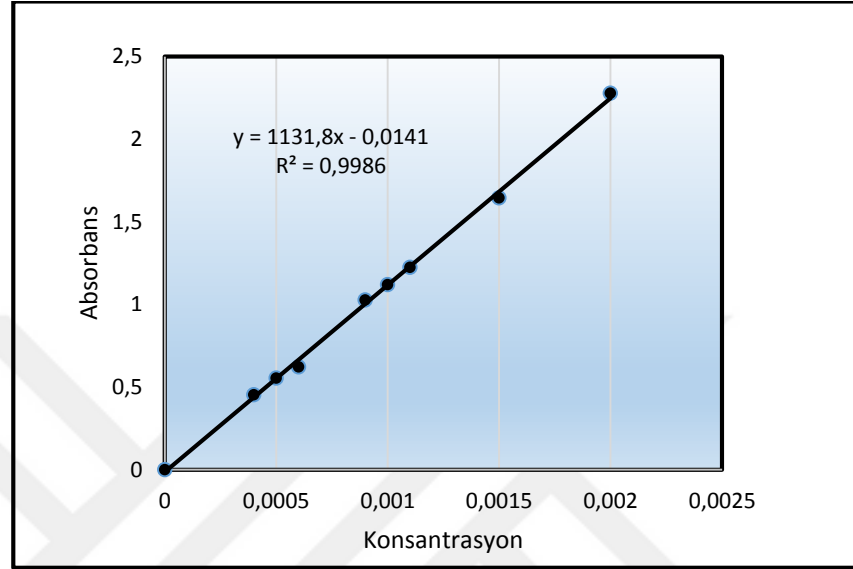
Herba Virgata droğu üzerinden 3 paralel olacak şekilde hidoklorik asitte çözünmeyen kül miktar tayini taramaları Avrupa Farmakopesinin genel kısmında belirtilen yöntem esas alınarak yapılmıştır (189). Elde edilen sonuçlar 18 numaraları tabloda yer almaktadır.

DROG MİKTARI	% HİDROKLORİK ASİTTE ÇÖZÜNMEYEN KÜL MİKTARI
1.0484 g	1.25
1.0480 g	1.26
1.0487 g	1.26
ORTALAMA % HİDROKLORİK ASİTTE ÇÖZÜNMEYEN KÜL MİKTARI: 1.26	

Tablo 18: *C. virgata* Bitkisinden Hazırlanan Örnekler Üzerinde Yapılan Hidroklorik Asitte Çözünmeyen Kül Miktarı Sonuçları

3. Total Fenol Tayini

Herba Virgata droğu üzerinde 3 paralel olacak şekilde total fenol miktar tayini ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçlar Tablo 19’da verilmiştir.



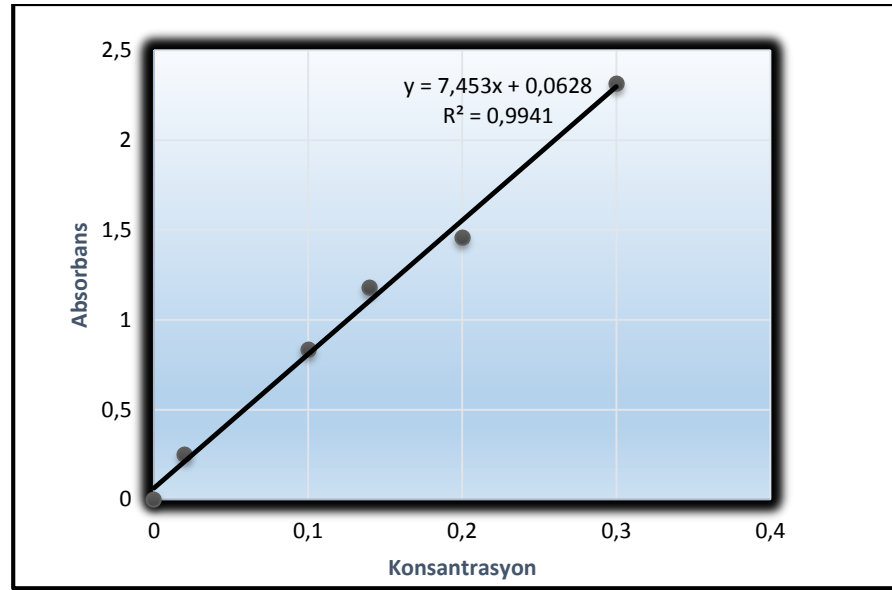
Şekil 1: Gallik Asit Regresyon Eğrisi

EKSTRE (1 mg)	% TOTAL FENOL MİKTARI
1.01	4.86
1.02	4.88
1.01	4.86
ORTALAMA % TOTAL FENOL MİKTARI: 4.87	

Tablo 19: Total Fenol Miktar Tayini

4. Total Flavonoit Miktar Tayini

Herba Virgata droğu üzerinde 3 paralel olacak şekilde total flavonoit miktar tayini ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçlar Tablo 20’de görölmektedir.



Şekil 2: Kersetin Regresyon Eğrisi

EKSTRE (mg)	% TOTAL FLAVONOİT MİKTARI
1.05	3.86
1.02	3.88
1.03	3.86
ORTALAMA % TOTAL FLAVONOİT MİKTARI: 3.87	

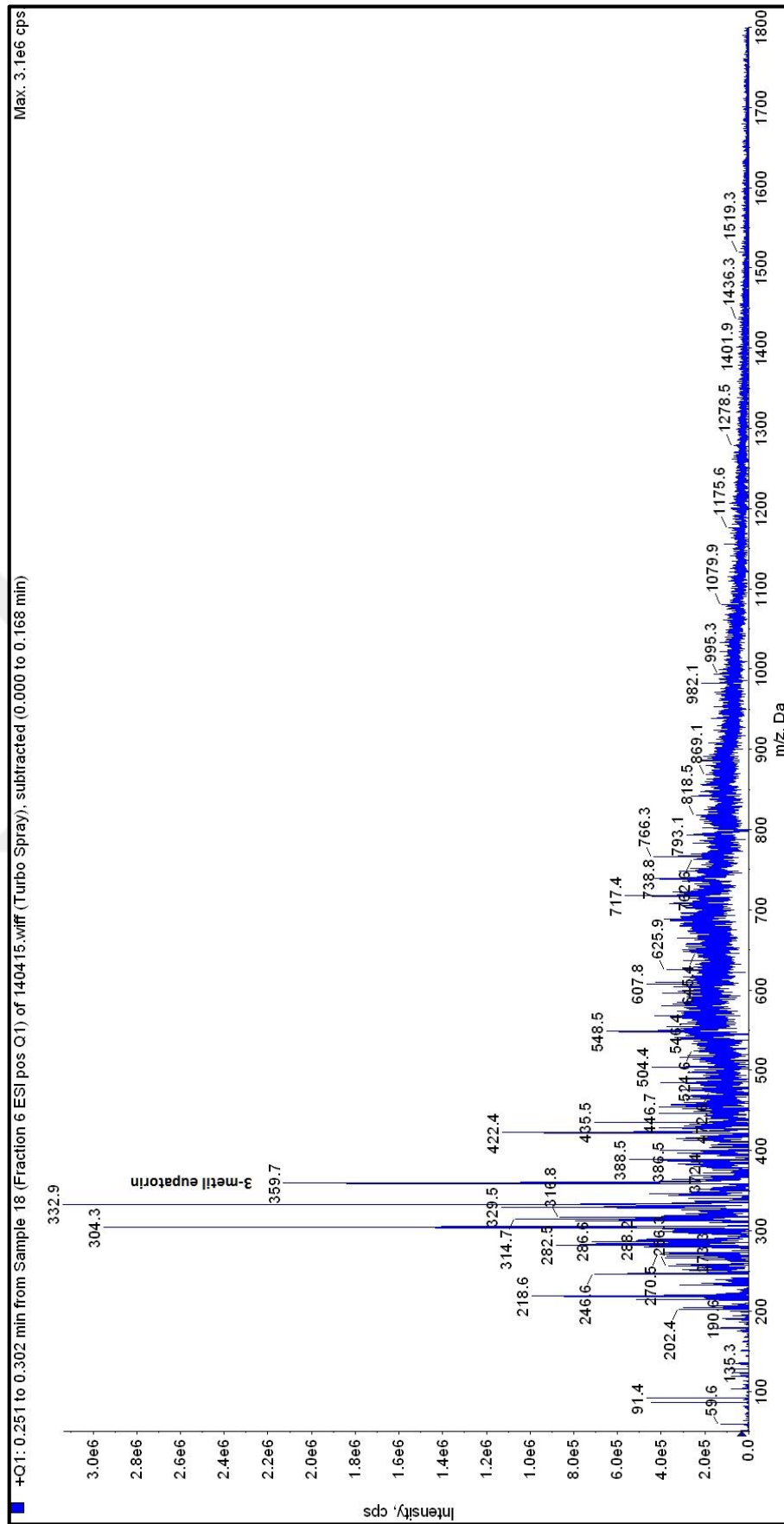
Tablo 20: Total Flavonoit Miktar Tayini

5. LC- MS ile Teşhis ve Miktar Tayini

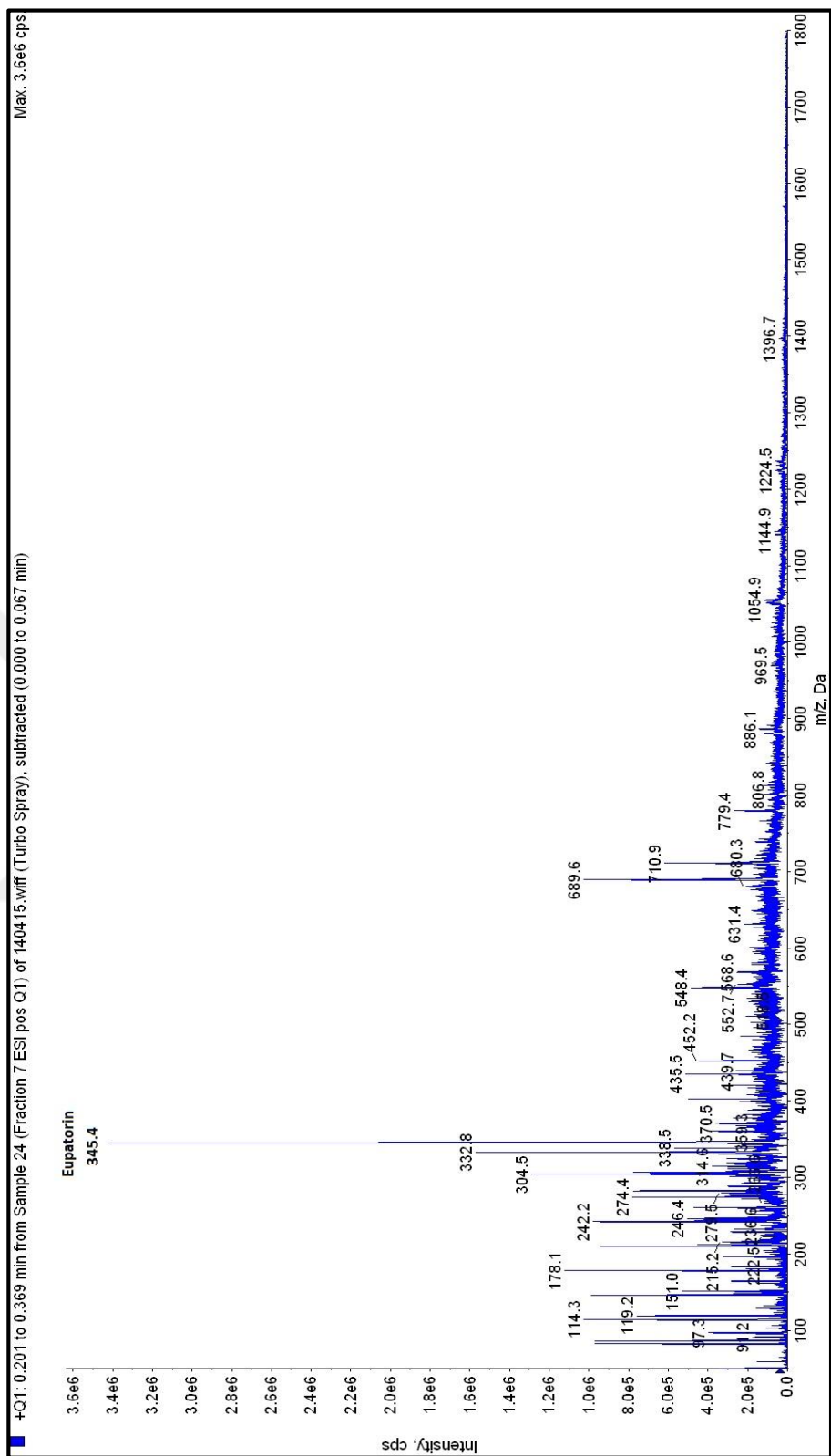
C. virgata Lam. bitkisi Herba droğu üzerinden elde edilen ekstreden eupatorin miktar tayini ve bazı maddelerin teşhisi yapılmıştır.

5.1. Teşhis

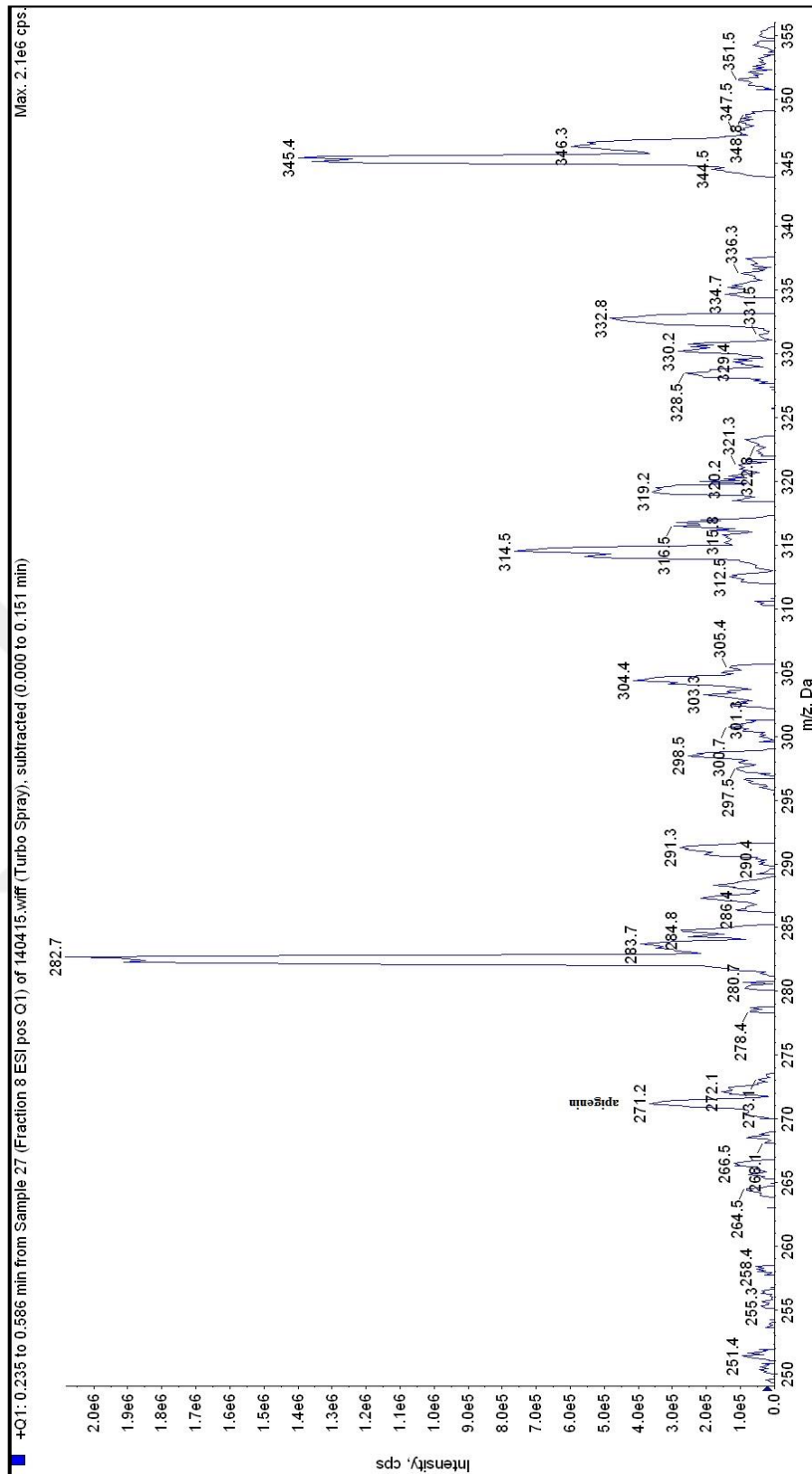
LC- MS ile teşhiste elimizdeki standartlar ile karşılaştırdığımız kloroform ekstreminde bulunması muhtemel izokemferid, hispidulin, eupatorin, 3-metil eupatorin, apigenin ve sinisin maddelerinin LC-MS ile kontrolü ve tespiti sağlanmıştır. 4 ana fraksiyon üzerinde çalışılmıştır. Bu fraksiyonlar CVI₁₀₋₁₁, CVI₆, CVI₇ ve CVI₈ kodlu fraksiyonlardır.



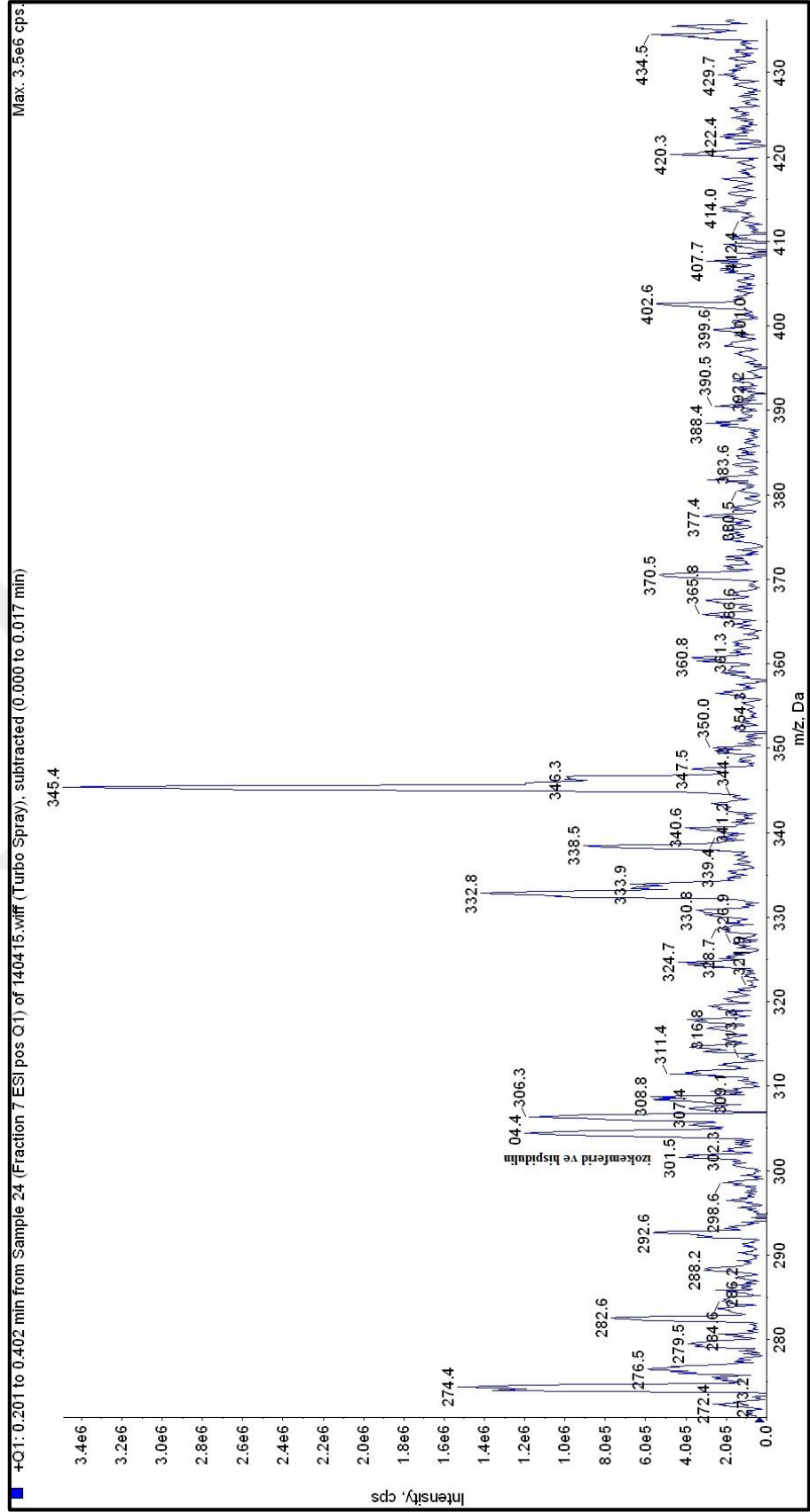
Spektrum 1: 3-metil eupatorin'e Ait LC-MS Spektrumu



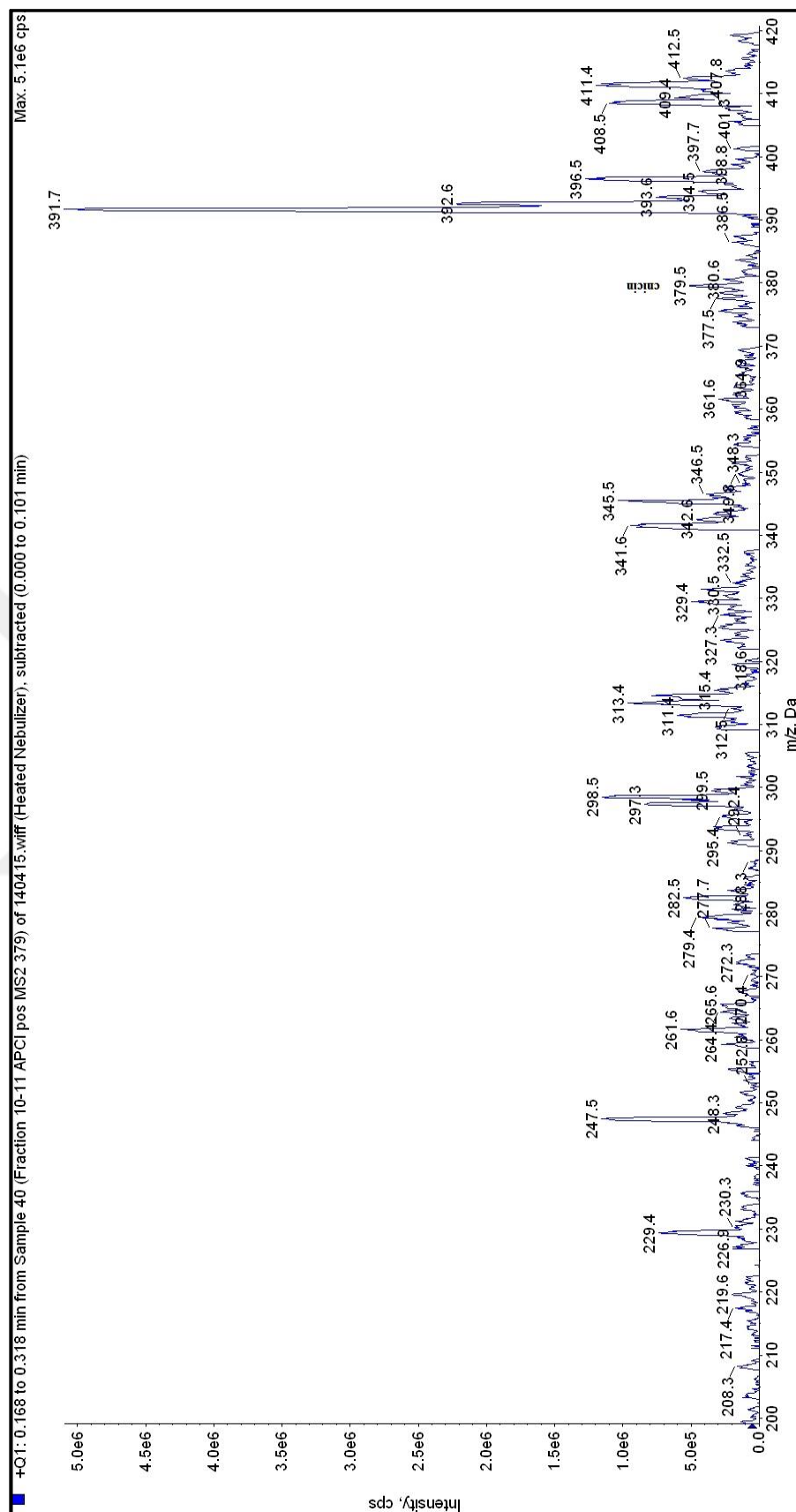
Spektrum 2: Eupatorin'e Ait LC-MS Spektrumu



Spektrum 3: Apigenin'e Ait LC-MS Spektrumu



Spektrum 4: İzokemferit ve Hispidulin'e Ait LC-MS Spektrumu



Spektrum 5: Sinisin'e Ait LC-MS Spektrumu

5.2. Eupatorin Miktar Tayini

İzolasyon sonucunda elde edilen en çok miktardaki madde eupatorin olmuştur. Bu hem nanopartikül sentezinde kullanılmasına hem de eupatorin üzerinden öncelikle miktar tayini yapılmasına karar verilmesini sağlamıştır.

Kloroform ekstresi üzerinden yapılan eupatorin miktar tayini ile ilgili değerler tablolar şeklinde verilmiştir (Tablo 21, Tablo 22 ve Tablo 23). Regresyon denklemi ve ölçü eğrisi de Şekil 3' te verilmiştir.

	V _{inj} (µl)	m _{inj} (µg)	Alan Değerleri
STD100x	5,00	0,0525	1,0296E+06
	5,00	0,0525	1,1556E+06
	5,00	0,0525	1,3399E+06
	10,00	0,1050	2,7330E+06
	10,00	0,1050	2,5792E+06
	10,00	0,1050	2,7050 E+06
STD50x	1,00	0,0210	5,9043E+05
	1,00	0,0210	5,8244E+05
	1,00	0,0210	6,1563E+05
	20,00	0,4200	9,8141E+06
	20,00	0,4200	9,8156E+06
	20,00	0,4200	9,8739E+06
STD10x	10	1,05	2,46E+07
	10	1,05	2,46E+07
	10	1,05	2,41E+07

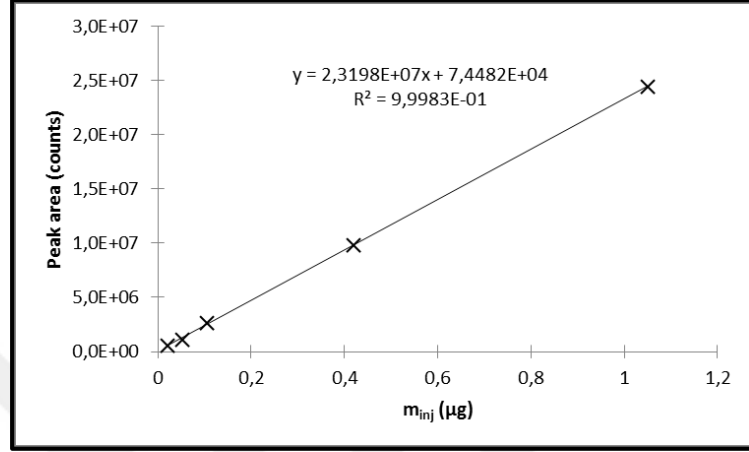
Tablo 21: Alan Değerleri

m _{inj} (µg)	Alan
0,021	5,9617E+05
0,0525	1,0926E+06
0,105	2,6724E+06
0,42	9,8345E+06
1,05	2,44E+07

Tablo 22: Konsantrasyon Değerleri

	V _{inj}	Pik alanı	m _{inj}	m _{inj} CHCl ₃
Ekstre	5,00	4,7835E+06	0,2030	405,9848
	5,00	4,7728E+06	0,2025	405,0623
	5,00	4,8857E+06	0,2074	414,7959
Ortalama			0,2043	408,6144

Tablo 23: Eupatorin Miktar Tayini



Şekil 3: Eupatorin Regresyon Eğrisi

6. Biyolojik Aktivite Rehberliğinde İzolasyon ve Yapı Aydınlatma Çalışmalarına Ait Bulgular

6.1. Ksantin Oksidaz İnhibitör Aktivite Tayinine Ait Bulgular

Ksantin oksidaz inhibitör aktivite tayininde *C. virgata* Lam. bitkisi Herba droğundan hazırlanan üç farklı ekstre üzerinde ve üç paralel olarak çalışılmıştır. Aktivite sonuçları aşağıda tabloda gösterilmiştir (Tablo24).

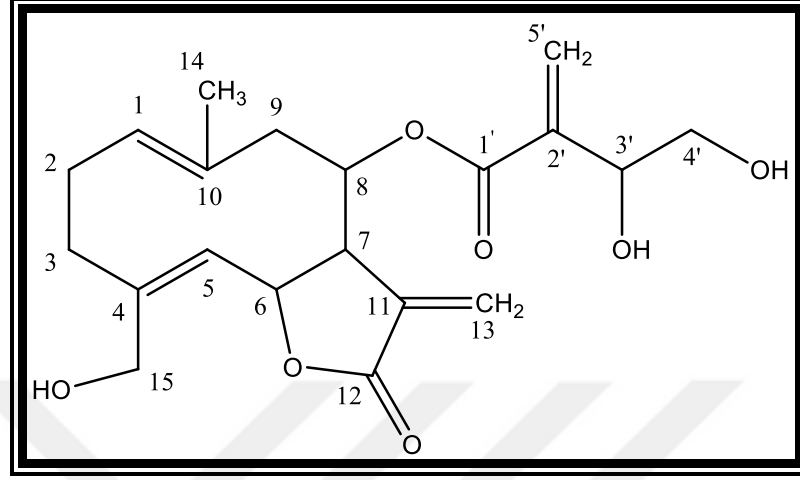
Ekstre	Ksantin Oksidaz İnhibisyonu
Metanol	% 46.90 ± 8.53
N-hekzan	AKTİVİTE YOK
Kloroform	% 79.35 ± 8.76
Metanol:Su	% 42.33 ± 9.88

Tablo 24: Ksantin Oksidaz İnhibitör Aktivite Tayini Sonuçları

Kloroform ekstresi IC₅₀ değeri ise 98.88 ± 15.77 µg/ ml olarak bulunmuştur.

6.2. İzolasyonla Elde Edilen Bileşiklere Ait Bulgular

6.2.1. CV-2 Kodlu Bileşiğe Ait Spektral Bulgular



SİNİSİN

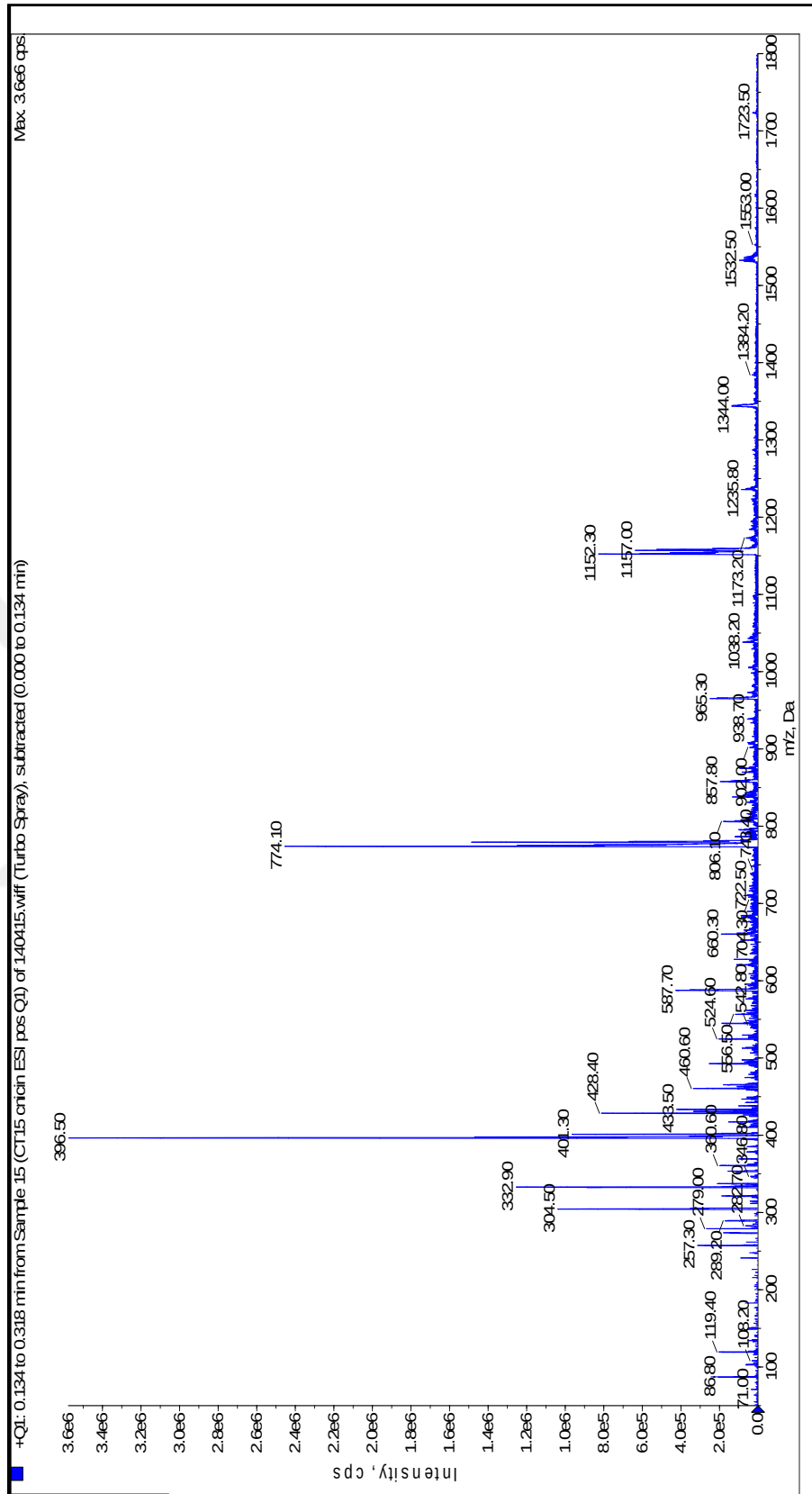
Kapalı Formül: C₂₀H₂₆O₇

MA: 378.416

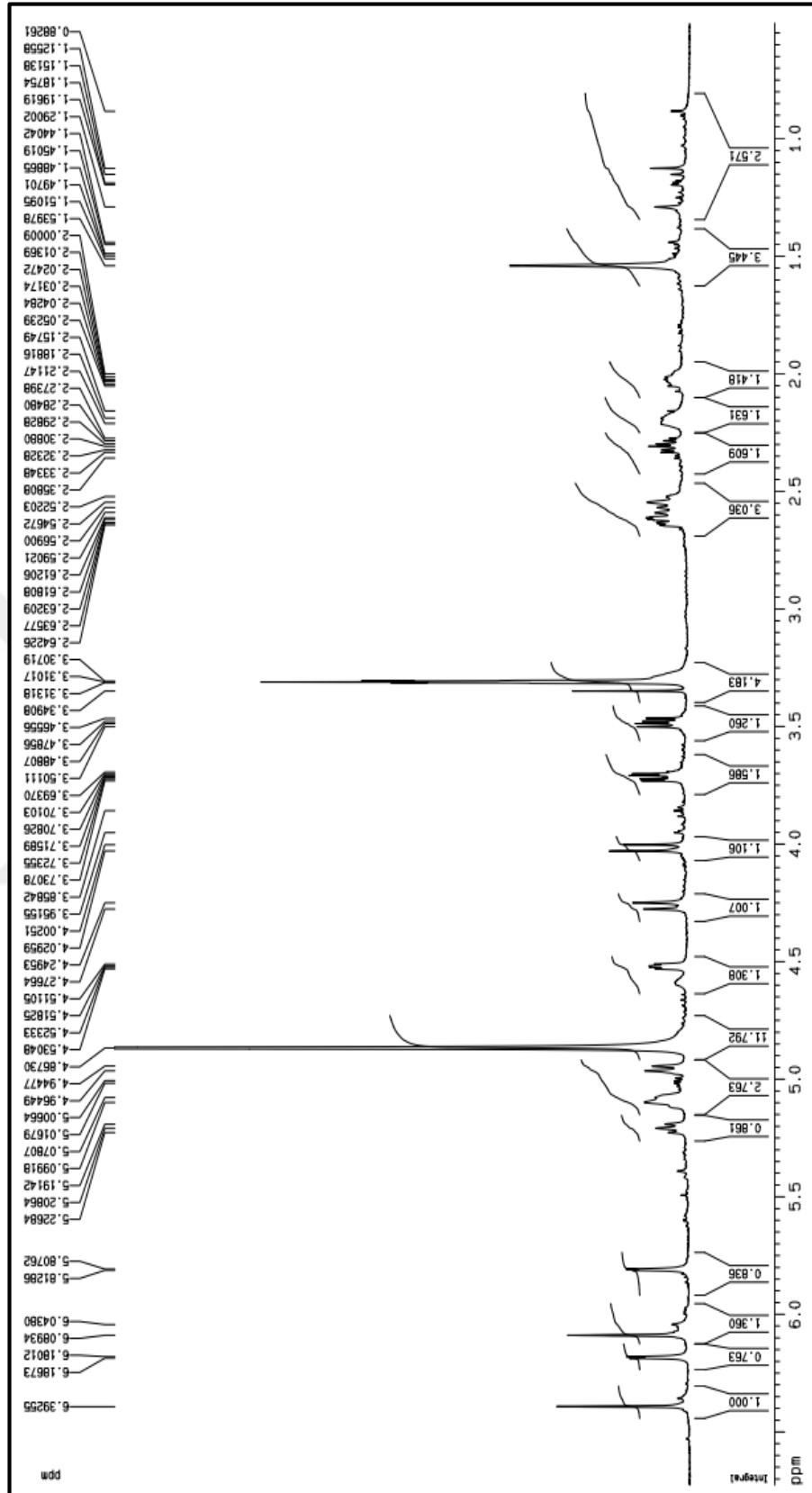
ESIMS (Spektrum 6): 396.50 [M+NH₄]⁺

¹H NMR (Spektrum 7)

(500 MHz, CDCl₃) δ 6.39 (1H, s, H- 5'a), δ 6.18 (1H, d, *J* = 3.3 Hz, H-13a), δ 6.08 (1H, s, H-5'b), δ 5.81 (1H, d, *J* = 2.62 Hz, H-13b), δ 5.21 (1H, t, H-6), δ 5.08 (1H, d, *J* = 10 Hz, H-8), δ 5.01 (1H, m, H-1), δ 4.95 (1H, d, *J* = 9.9, H-5), δ 4.51 (1H, dd, *J* = 3.5, 6 Hz, H-3'), δ 4.26 (1H, d, *J* = 13.5 Hz, H-15a), δ 4.01 (1H, d, *J* = 13.5 Hz, H-15b), δ 3.71 (1H, ddd, *J* = 6.5, 13.5 Hz, H-4'a), δ 3.48 (1H, dd, *J* = 6.5, 11.3 Hz, H-4'b), δ 3.35 (1H, s, 4'-OH), δ 2.64 (1H, m, H-7), δ 2.63 (1H, m, H-3b), δ 2.60 (1H, m, H-9a), δ 2.55 (1H, m, H-2a), δ 2.30 (1H, m, H-9b), δ 2.20 (1H, m, H-2b), δ 2.04 (1H, m, H-3a), δ 1.54 (3H, s, H-14)

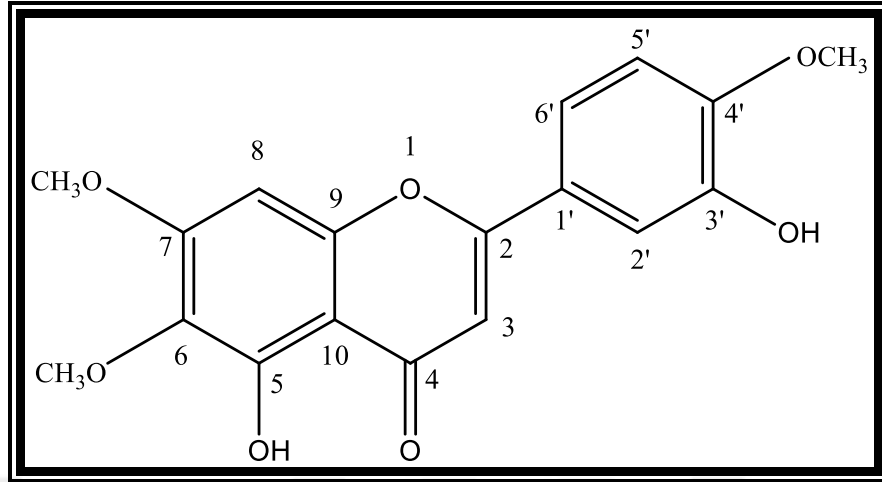


Spektrum 6: CV-2 Kodlu Bileşige Ait ESIMS Spektrumu



Spektrum 7: CV-2 Kodlu Bileşige Ait ¹H NMR Spektrumu

6.2.2. CV-3 Kodlu Bileşiğe Ait Spektral Bulgular



EUPATORİN

5, 3'-dihidroksi-6,7,4'-trimetoksiflavon

Kapalı Formül: C₁₈H₁₆O₇

MA: 344.315

ESIMS (Spektrum 8): 345.50 [M+H]⁺

¹H NMR (Spektrum 9)

(500 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (1H, dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, H-6'), δ 7.44 (1H, d, *J* = 2.0, H-2'), δ 6.96 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, H-5'), δ 6.56 (1H, s, H-3), δ 6.52 (1H, s, H-8), δ 3.97 (3H, s, 7-OMe), δ 3.95 (3H, s, 6-OMe), δ 3.91 (3H, s, 4'-OMe)

¹H NMR-Genişletilmiş (Spektrum 10)

APT(Spektrum 11)

(125 MHz, CDCl₃) δ 182.7 (C-4), δ 163.8 (C-2), δ 158.7 (C-7), δ 154.4 (C-5), δ 153.2 (C-9), δ 149.6 (C-4'), δ 146.0 (C-3'), δ 133.1 (C-6), δ 124.5 (C-1'), δ 119.64 (C-6'), δ 112.6 (C-2'), δ 110.9 (C-5'), δ 106.2 (C-10), δ 104.7 (C-3), δ 90.1 (C-8), δ 61.1 (6-OMe), δ 56.5 (4'OMe), δ 56.4 (7-OMe)

FT-IR_{γ_{max}} (%1 KBr) cm⁻¹ (Spektrum 12)

3419(OH), 1751(α, β-doymamış-γ-lakton)

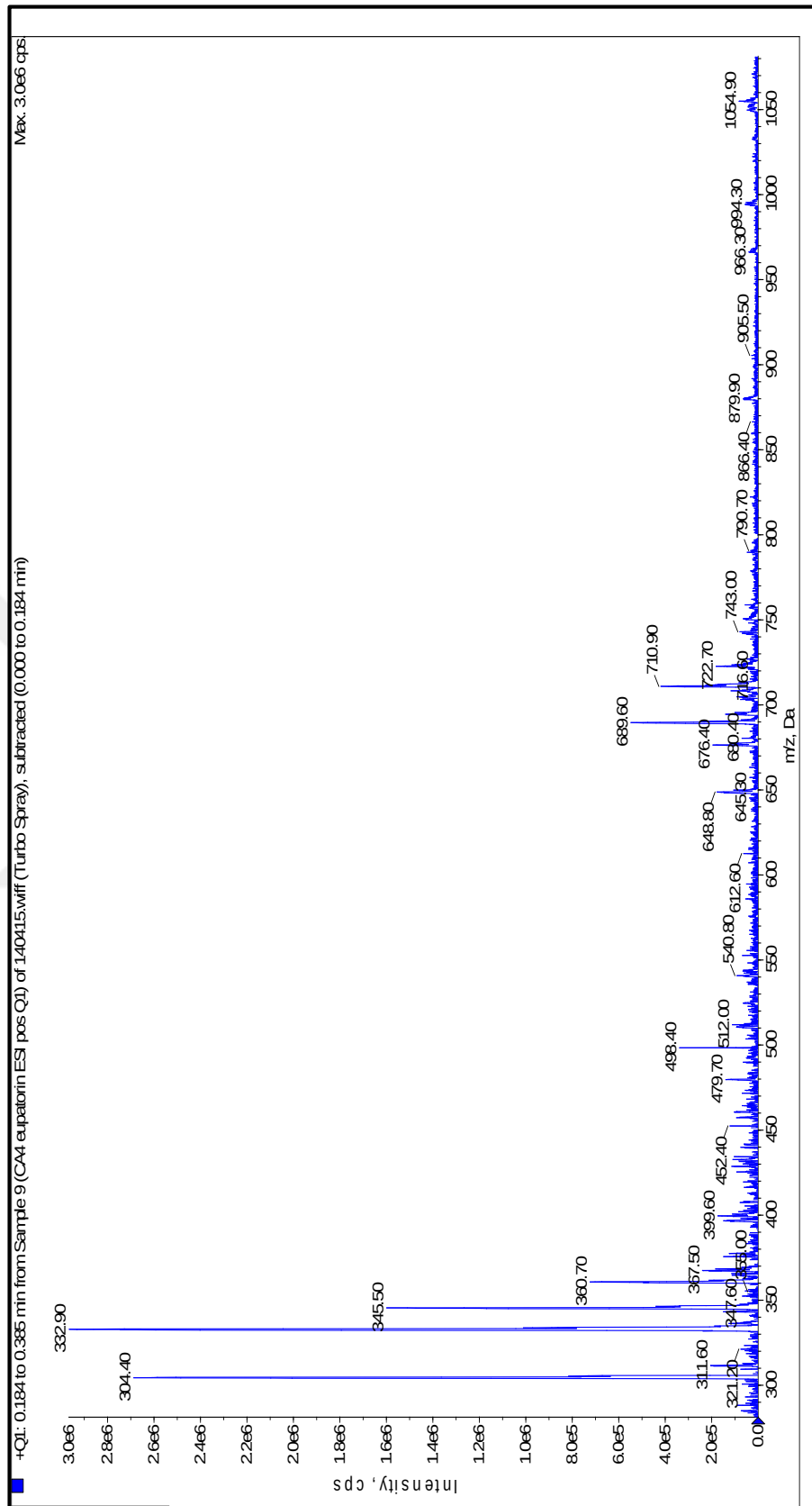
HMBC (Spektrum 13)

HSQC (Spektrum 14)

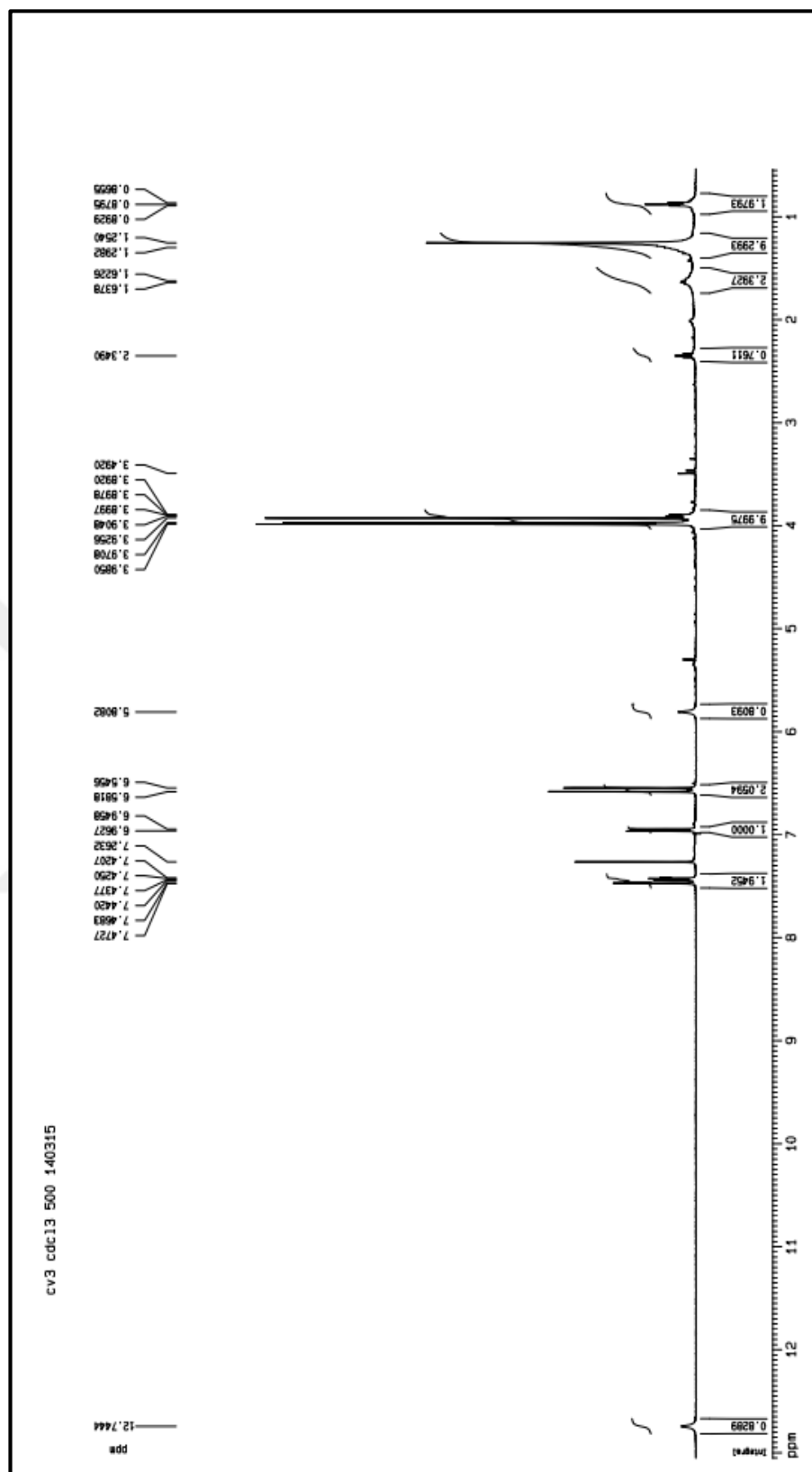
COSY (Spektrum 15)

KONUM	¹ H NMR (δ _H) ppm <i>J</i> (Hz)	HSQC (δ _C) ppm	HMBC	¹ H- ¹ H COSY
2	-	163.8		
3	6.56s	104.7	C4(182.7), C5(154.4), C10(106.2)	H3, H8
4	-	182.7		
5	-	154.4		
6	-	133.1		
7	-	158.7		
8	6.52s	90.1	C6(133.1), C10(106.2), C9(153.2), C5(154.4), C4(182.7)	H8,H3
9	-	153.2		
10	-	106.2		
1'	-	124.5		
2'	7.44d (2.0)	112.6	C2'(112.6), C4'(149.6), C5(154.4)	H5', H2', H6'
3'	-	146.0		
4'	-	149.6		
5'	6.96d(8.5)	110.9	C3'(146.0), C4'(149.6), C1'(124.5)	H2', H5', H6'
6'	7.47dd(8.5, 2.0)	119.4	C6'(119.4), C3'(146.0),C4'(149.6), C7(158.7)	
6-OMe	3.95s	61.1	C6(133.1), C7(158.7)	
7-OMe	3.97s	56.4	C7(158.7)	
4'-OMe	3.91s	56.5	C6'(119.4)	

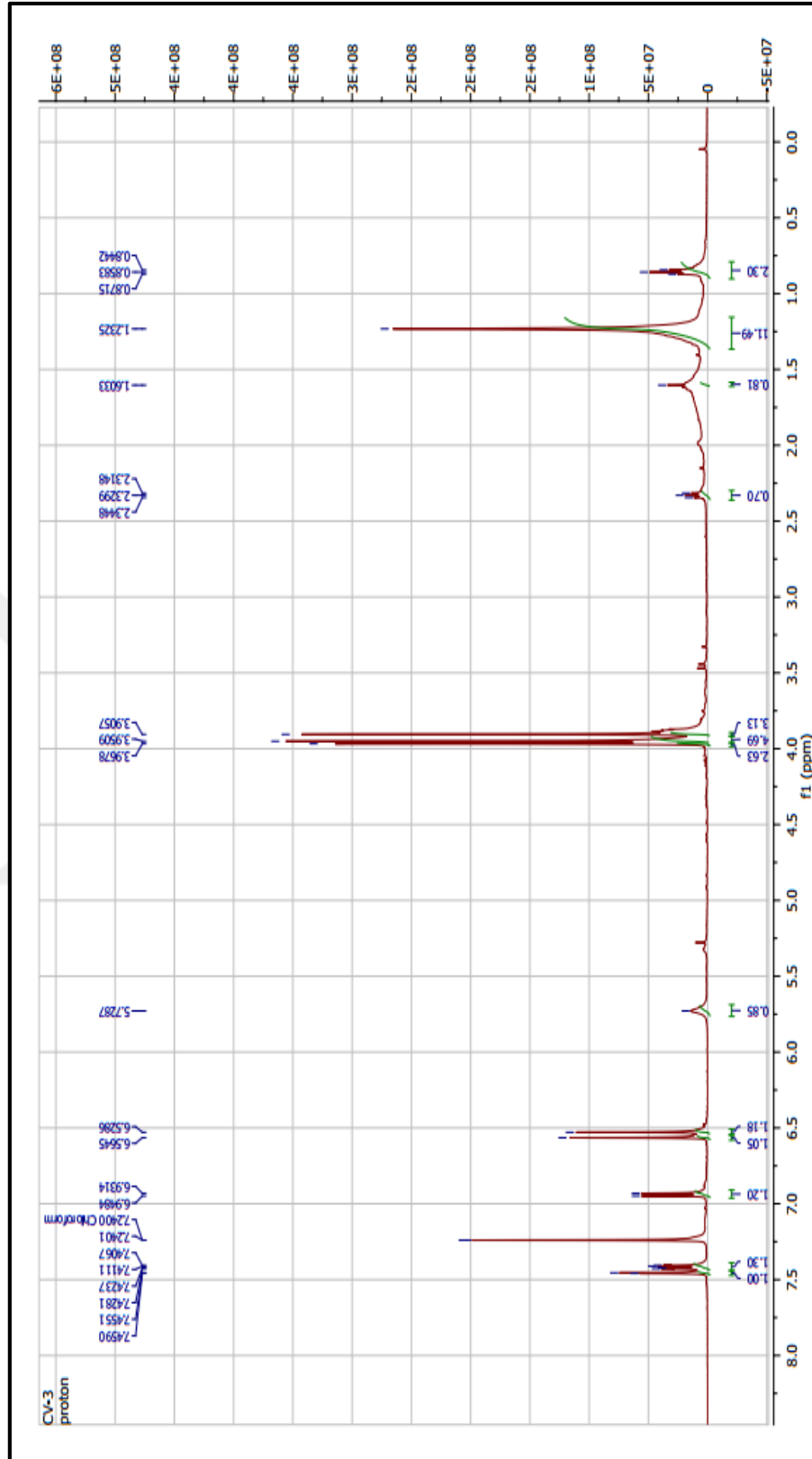
Tablo 25: CV-3 Kodlu Bileşiğin 1D ve 2D NMR Spektral Bulgular



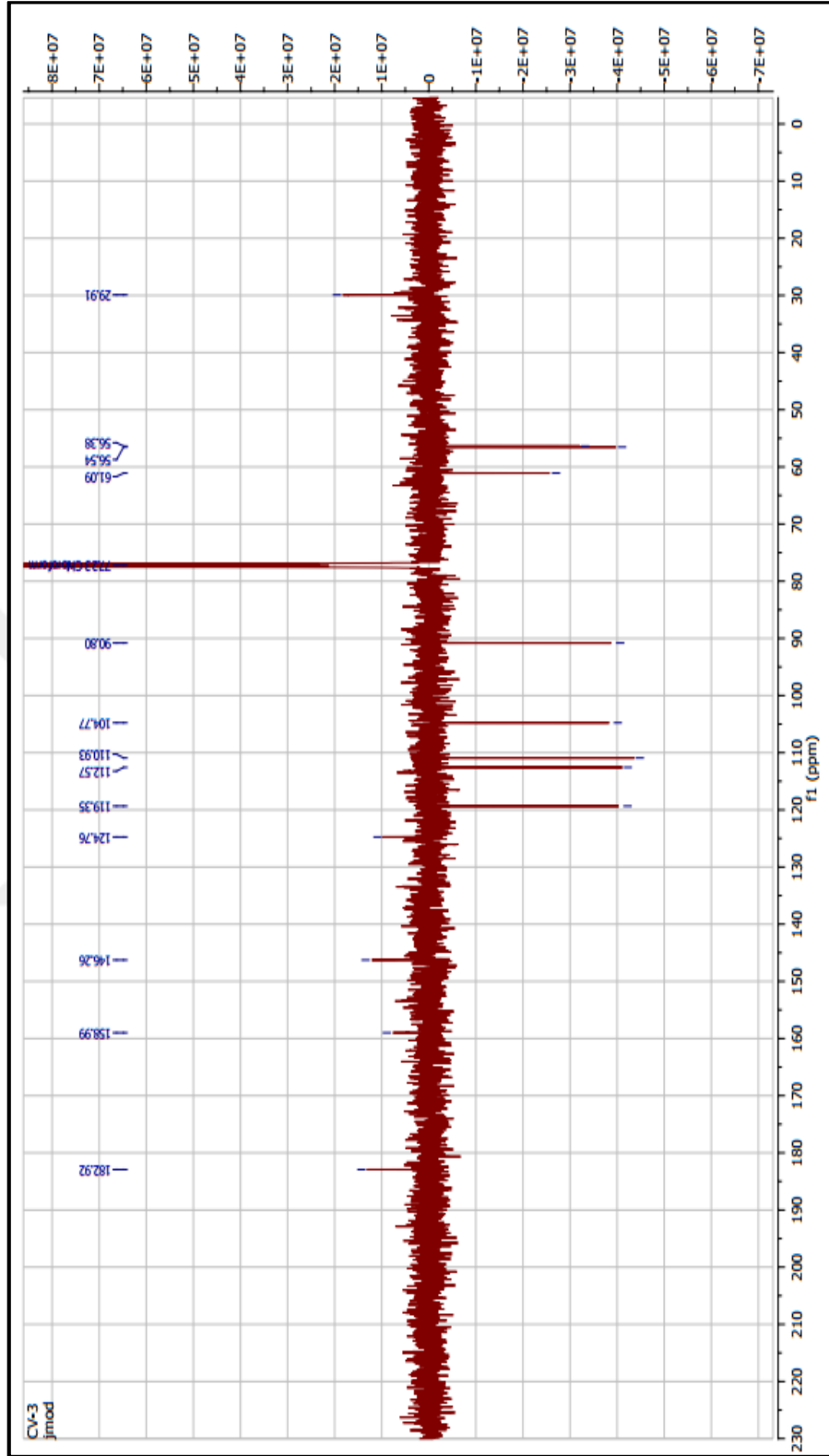
Spektrum 8: CV-3 Kodlu Bileşiğe Ait ESIMS Spektrumu



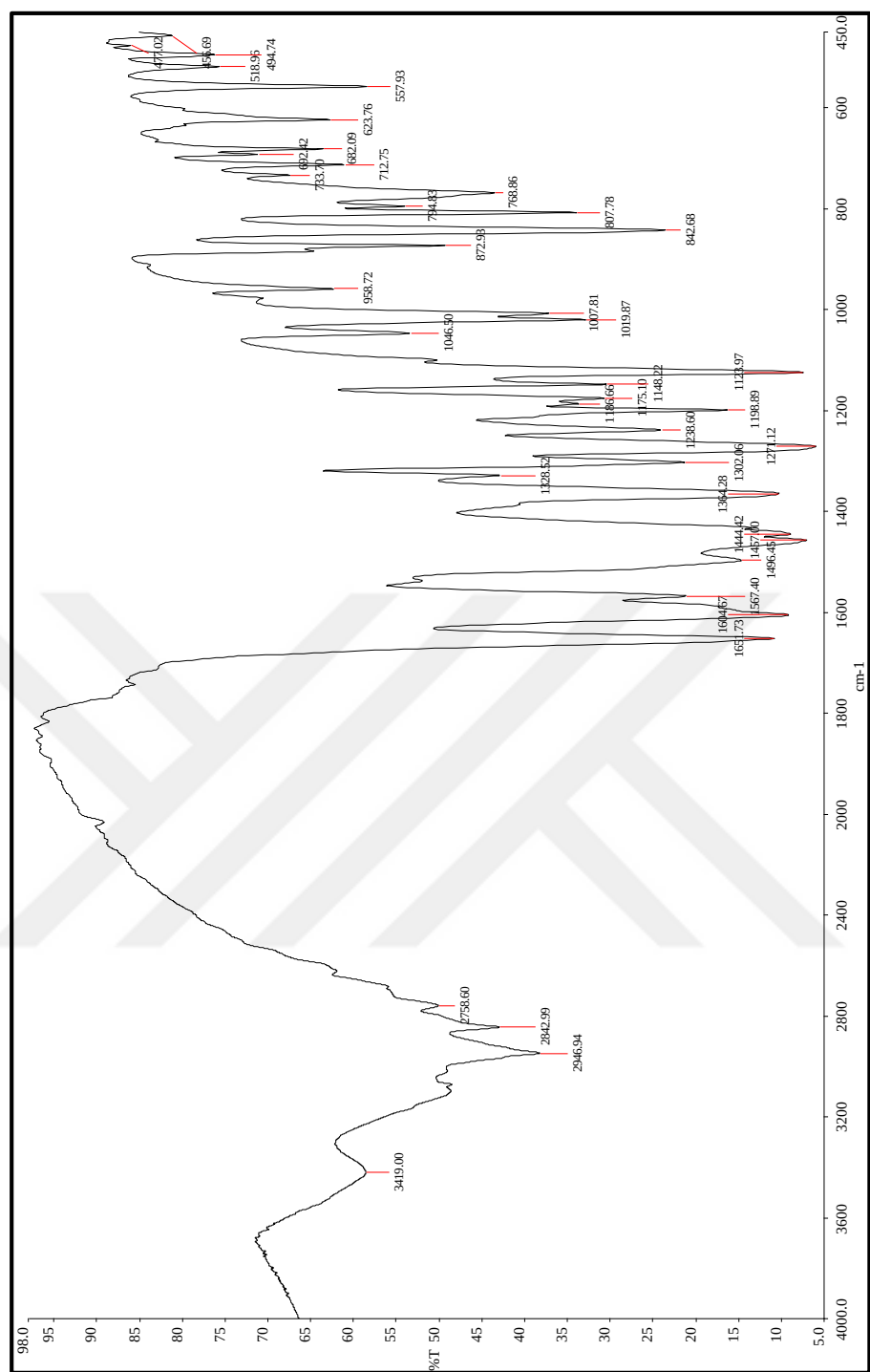
Spektrum 9: CV-3 Kodlu Bileşige Ait ^1H NMR Spektrumu



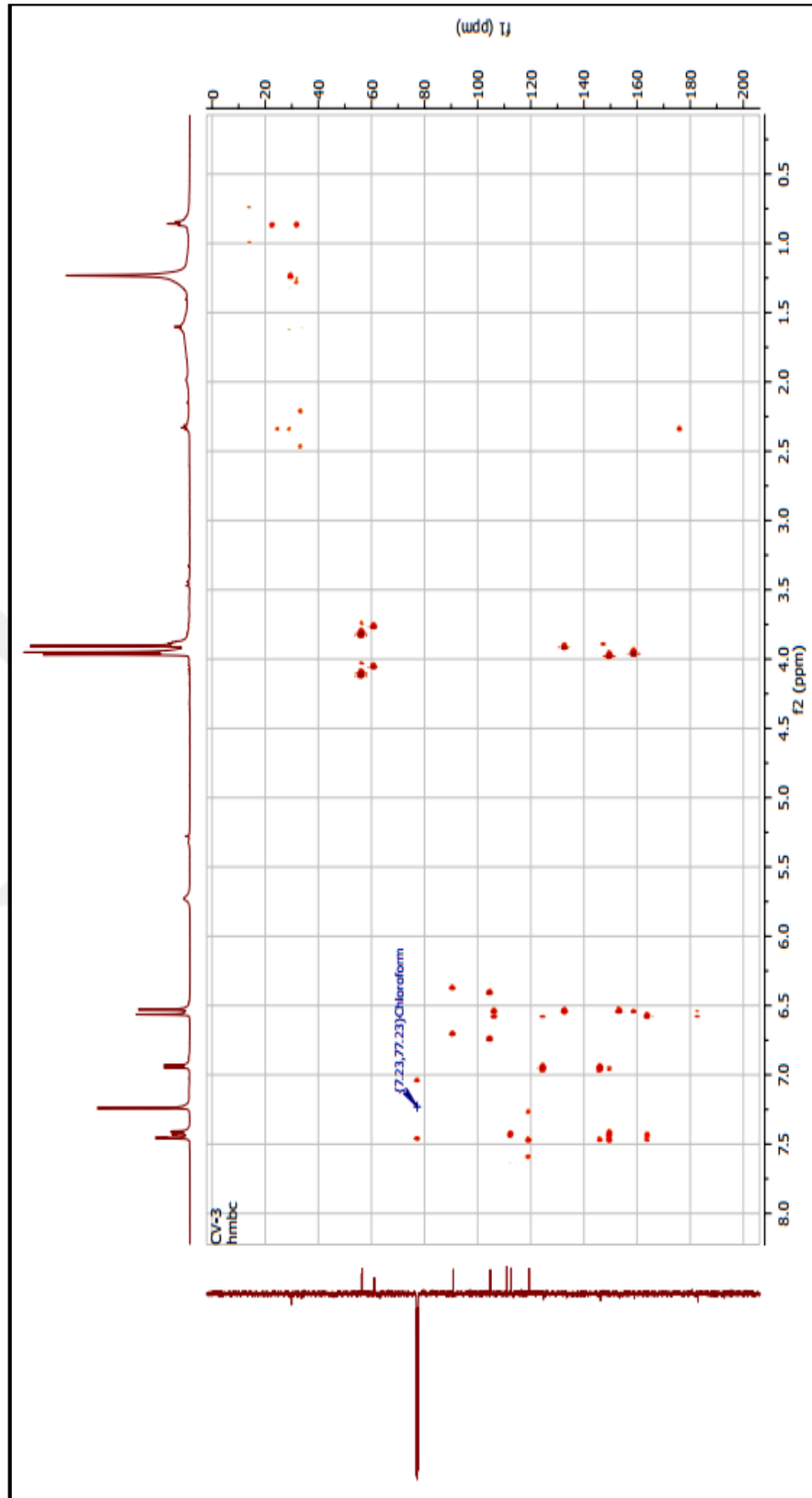
Spektrum 10: CV-3-Kodlu Bileşiğe Ait Genişletilmiş ^1H NMR Spektrumu



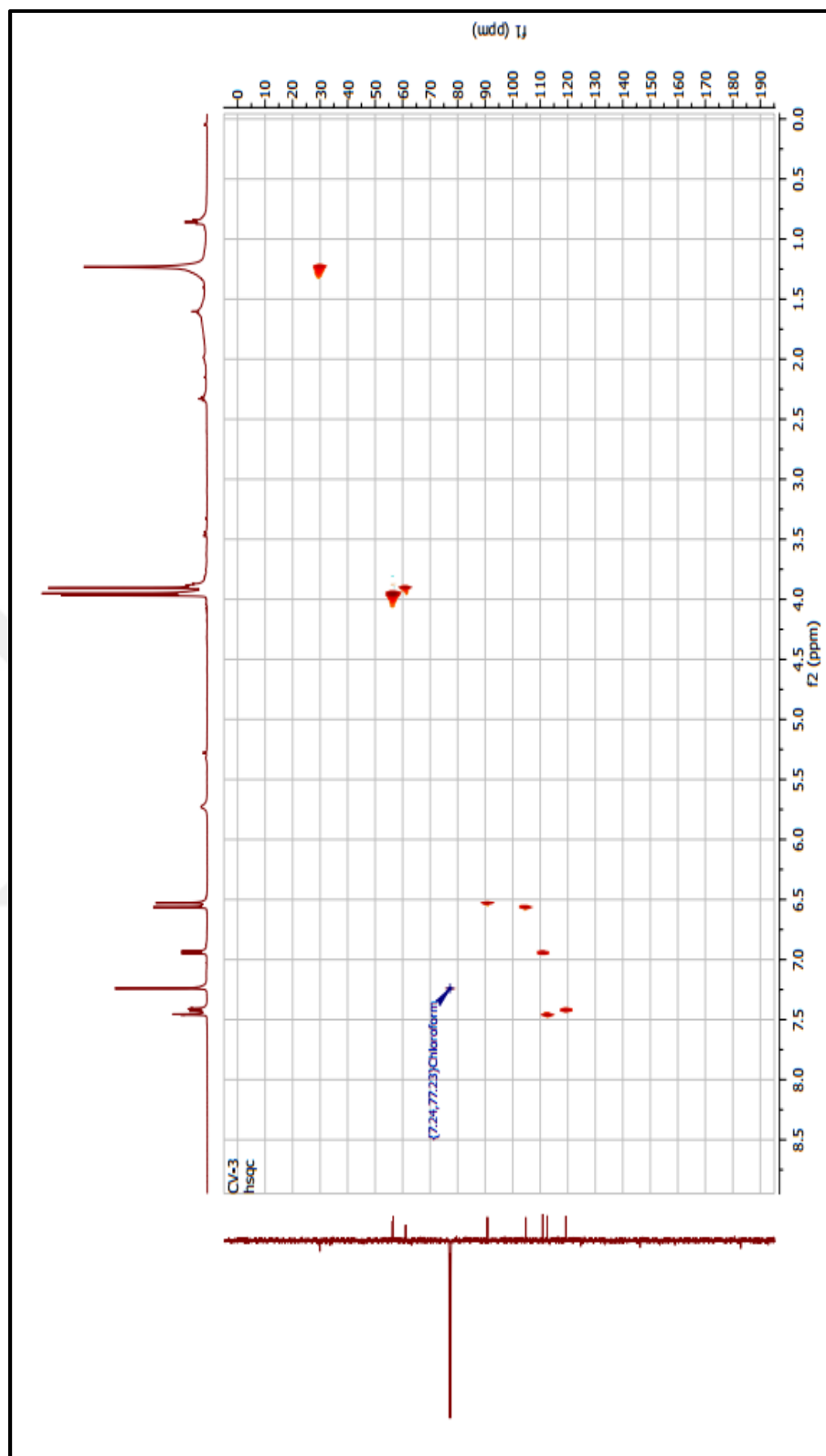
Spektrum 11: CV-3 Kodlu Bileşiğe Ait APT Spektrumu



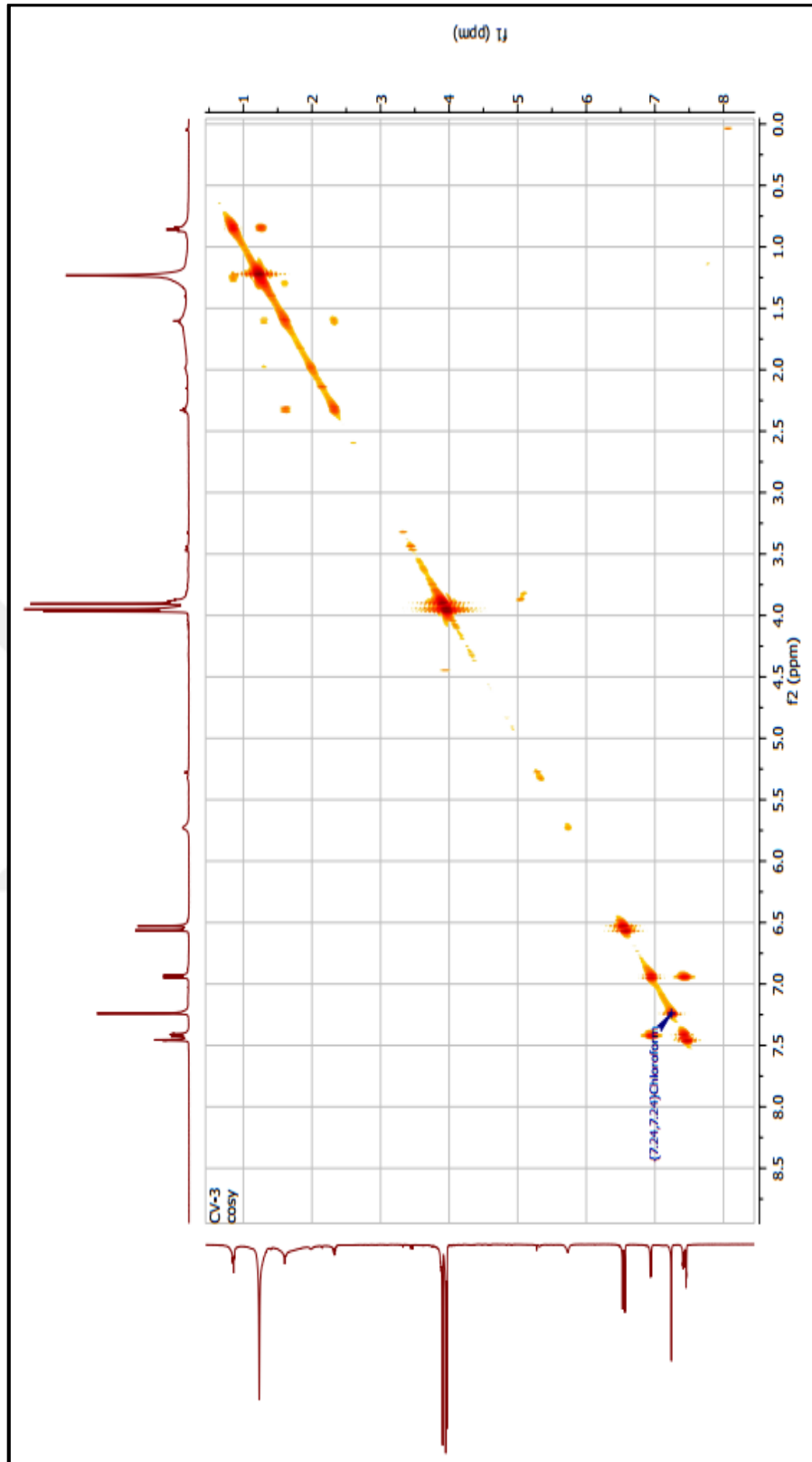
Spektrum 12: Eupatorin FT-IR Spektrum



Spektrum 13: CV-3-Kodlu Bileşiğe Ait HMBC Spektrumu

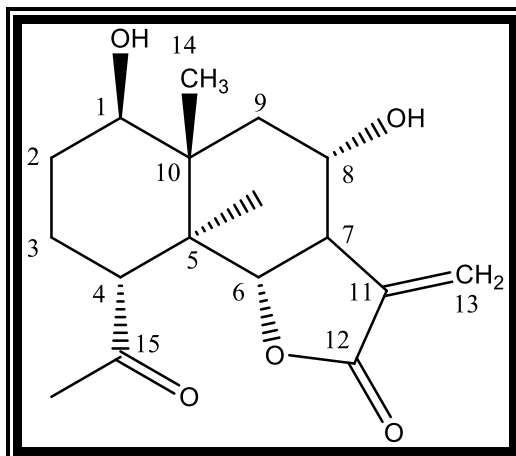


Spektrum 14: CV-3 Kodlu Bileşige Ait HSQC Spektrumu



Spektrum 15: CV-3 Kodlu Bileşğe Ait COSY Spektrumu

6.2.3. CV-8 Kodlu Bileşiğe Ait Spektral Bulgular



8α-hidroksi sonkukarpolit

Kapalı Formül: C₁₅H₂₀O₅

MA: 280

ESIMS (Spektrum 22): 298 [M+ NH₄]⁺, 303 [M+ Na]⁺, 335 [M+Na+MeOH]⁺, 281 [M+H]⁺, 263 [(M+H)-H₂O]⁺, 245 [(M+H)-2H₂O]⁺, 227 [(M+H)-3H₂O]⁺, 217 [227-CO]⁺, 199 [217-H₂O]⁺

¹H NMR (Spektrum 16)

(500 MHz, DMSO) δ 9.42 (1H, d, 4.4 Hz, H-15), δ 5.93 (1H, d, 2.7 Hz, H-13a), δ 5.87 (1H, d, 2.4 Hz, H-13b), δ 5.13 (1H, d, 5.7 Hz, 8-OH), δ 4.74 (1H, 4.9 Hz, 1-OH), δ 3.94 (1H, t, H-6), δ 3.83 (1H, m, H-8), δ 3.19 (1H, t, H-1), δ 2.53 (1H, t, H-7), δ 2.32 (1H, m, H-4), δ 2.10 (1H, dd, 13.1, 4.2 Hz, H-9a), δ 1.9 (1H, t, H-5), δ 1.60 (1H, m, H-2a), δ 1.44 (2H, m, H-2b, H-3), δ 1.12 (1H, t, H-9b), δ 0.80 (3H, s, H-14) ppm

¹³C NMR (Spektrum 17)

(125 MHz, DMSO) δ 205.9 (C-14), δ 170.0 (C-12), δ 140.1 (C-11), δ 120.9 (C-13), δ 81.1 (C-6), δ 77.3 (C-1), δ 67.5 (C-8), δ 56.8 (C-7), δ 49.4 (C-4), δ 48.8 (C-5, 9), δ 41.3 (C-10), δ 29.8 (C-2), δ 25.6 (C-3), 14.5 (CH₃) ppm

HSQC (Spektrum 18)

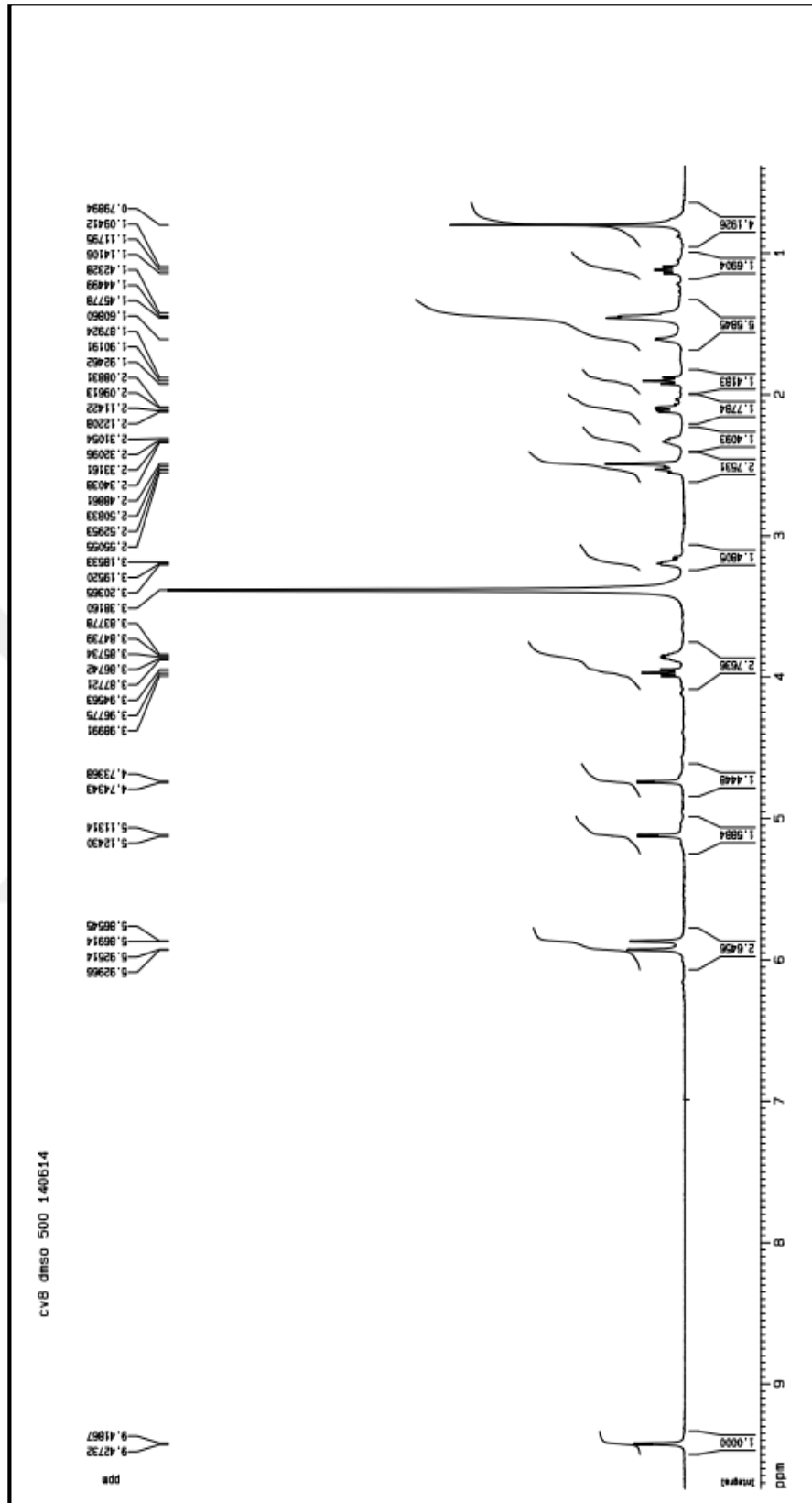
HMBC (Spektrum 19)

COSY (Spektrum 20)

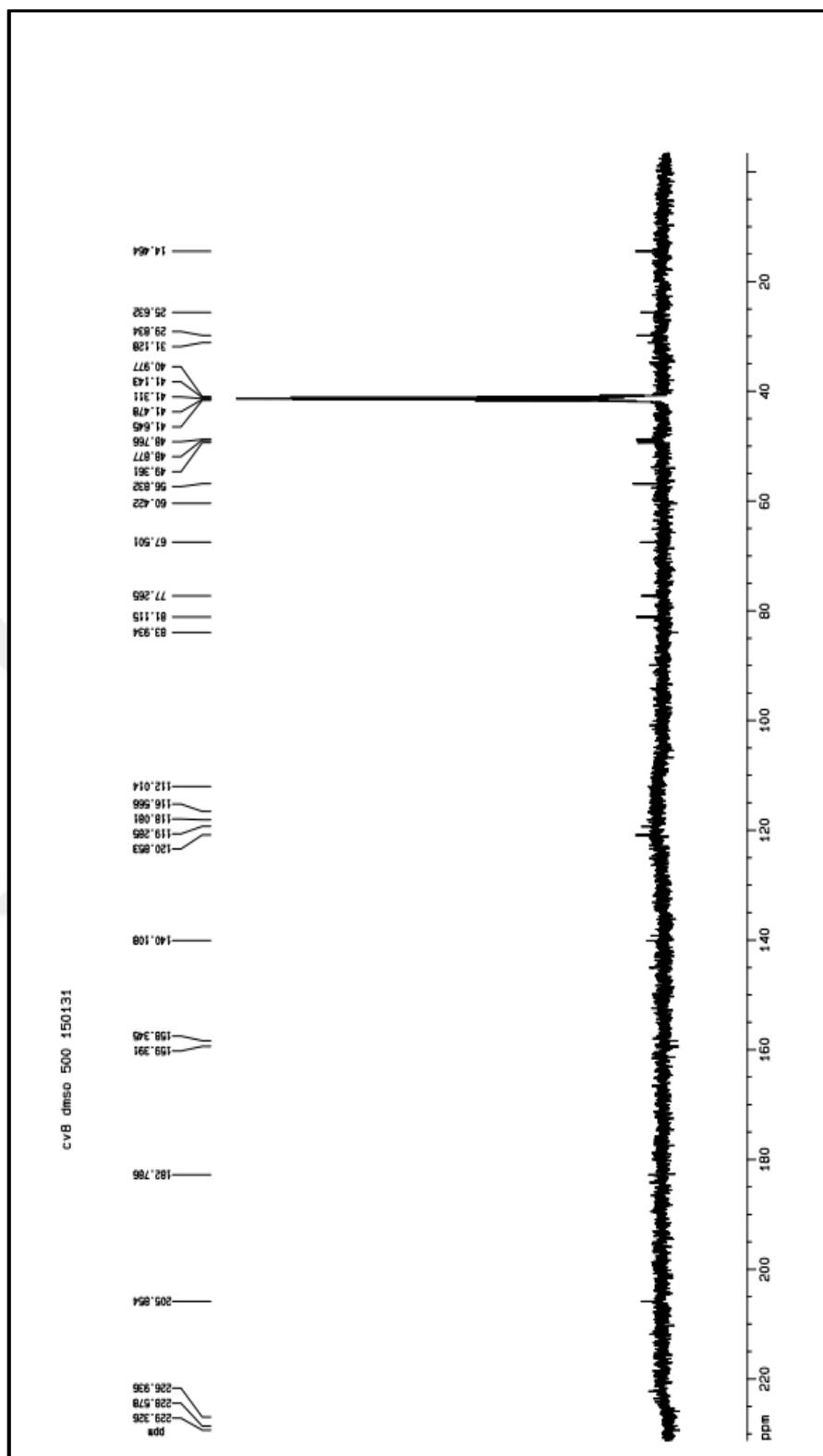
NOESY (Spektrum 21)

KONUM	¹ H NMR (δ _H) ppm <i>J</i> (Hz)	HSQC (δ _C)	HMBC	¹ H- ¹ H COSY	NOESY
1	3.19t (4.8)	77.3	-	H1, H2a, H2b, H3, H1OH	H1-OH, H2b, H3, H5, H9b
2a	1.60m	29.8	-	H1, H2a, H2b, H3	H2b, H3
2b	1.44m	29.8	C1 (77.3), C2 (29.8)	H2a, H2b, H3, H4	H1, H2a, H5
3a	1.44m	25.6	C1 (77.3), C2 (29.8)	H2a, H2b, H3, H4	H2a, H4, H14
3b	1.44m	25.6	-	-	H1, H5, H2b
4	2.32m	49.4	-	H2b, H3, H4, H5, H14	H3, H6, H14
5	1.9t (11.4)	48.8	C1(77.3), C5(48.8), C6(81.1) C7(56.8), C14 (205.9), C15 (14.5)	H4, H5, H6	H1, H2b, H3b, H7, H9b, H15
6	3.94t (11.1)	81.1	C8 (67.5), C11 (140.1)	H5, H6, H7	H4, H8, H14
7	2.53t(10.5)	56.8	-	H6, H7, H8, H13a, H13b	H5, H9b
8	3.83m	67.5	C11(140.1)	H7, H8, H9a, H9b	H6, 8-OH, H9a, H13b, H14
9a	2.10dd (13.1,4.2)	48.8	C5(48.8), C7(56.8), C8(67.5), C11(140.1), C15(14.5)	H8, H8-OH, H9a, H9b	1-OH, H8, H9b, H14
9b	1.12t (11.7)	48.8	C5(48.8), C7(56.8), C8(67.5), C11(140.1), C15(14.5)	H8, H9a, H9b, H15	H1, H5, H7, H9a
10	-	41.3	-	-	-
11	-	140.1	-	-	-
12	-	170.0	-	-	-
13a	5.93d (2.7)	120.9	C7(56.8), C11(140.1), C12(170.0)	H7, H13a, H13b	H13b
13b	5.87d (2.4)	120.9	C7(56.8), C11(140.1), C12(170.0)	H7, H13a, H13b	H7, 8-OH, H13a
14	9.42d (4.4)	205.9	C5(48.8), C9(48.8)	H4, H14	H2b, H3, H4, H5
15	0.80s	14.5	C1(77.3), C9(48.8)	H15	H2b, H3, H4, H6, H8, H9a,
1-OH	4.74d (4.9)	-	C1(77.3), C2(29.8)	H1, H1-OH	H1, H2a, H3a, H9a, H14
8-OH	5.13d (5.7)	-	C7(56.8), C8(67.5)	H-8, H8-OH	H8, H9a

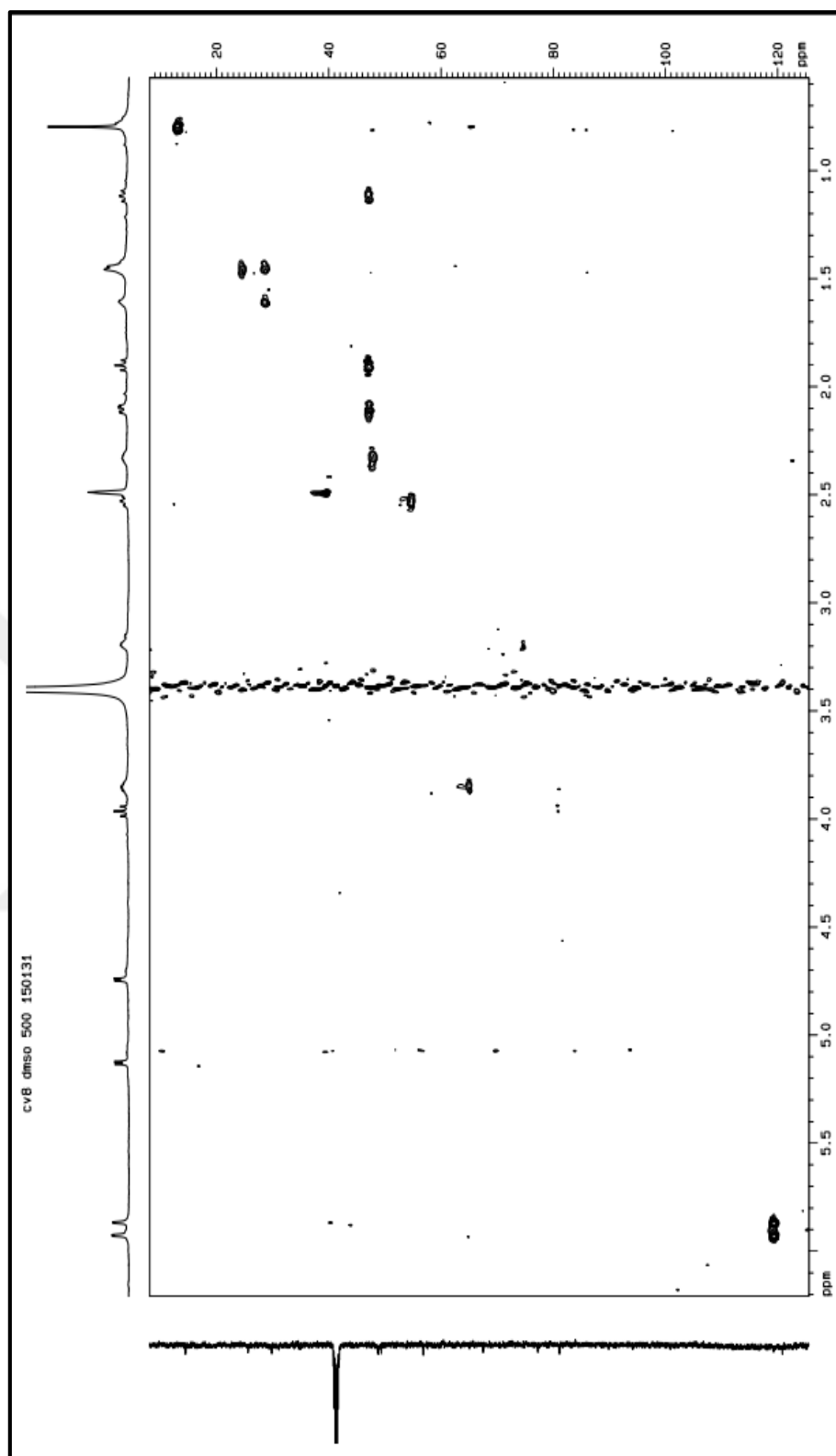
Tablo 26: CV-8 Kodlu Bileşiğe Ait 1D ve 2D NMR Spektral Bulgular



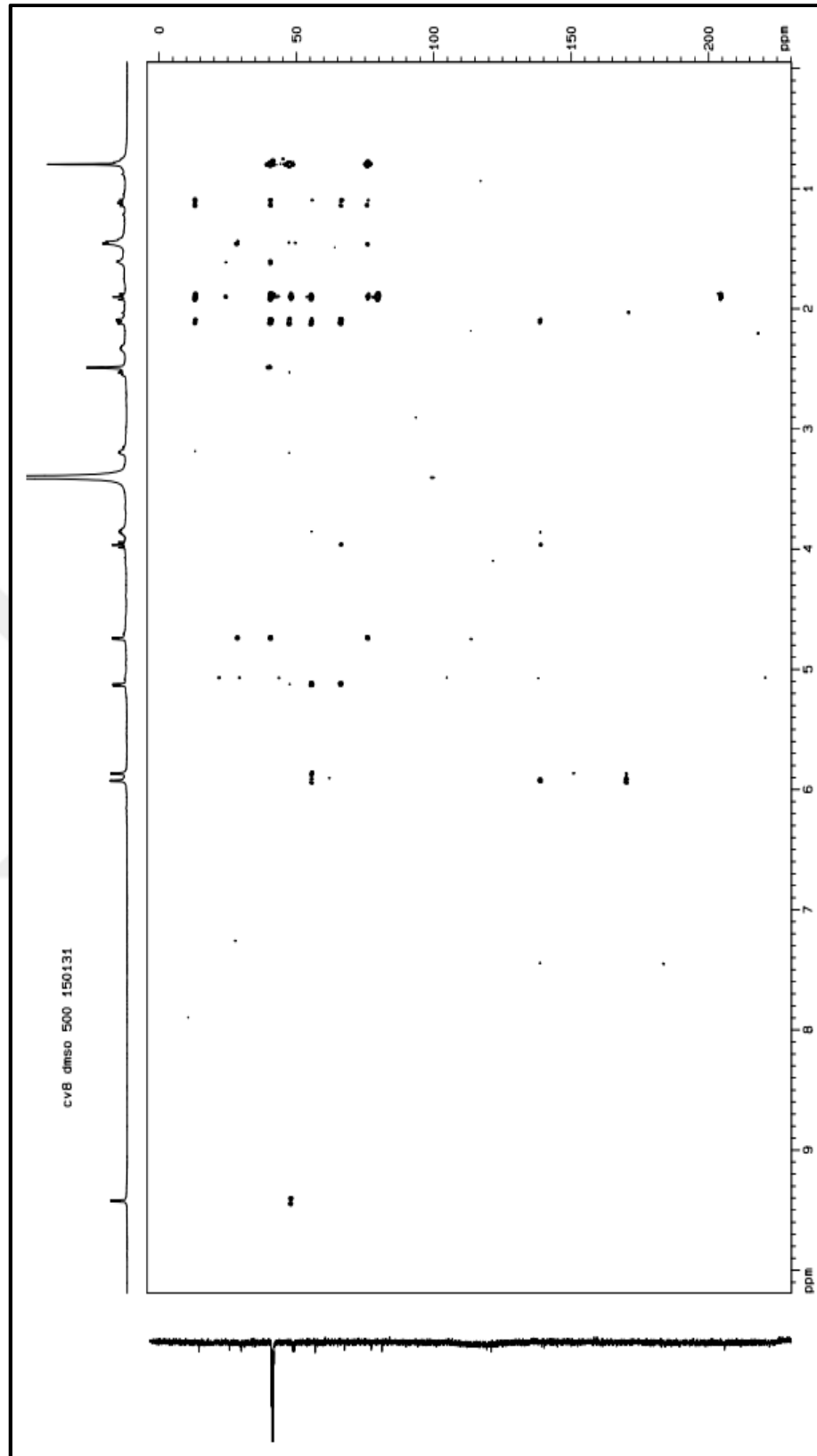
Spektrum 16: CV-8-Kodlu Bileşiğe Ait ^1H NMR Spektrumu



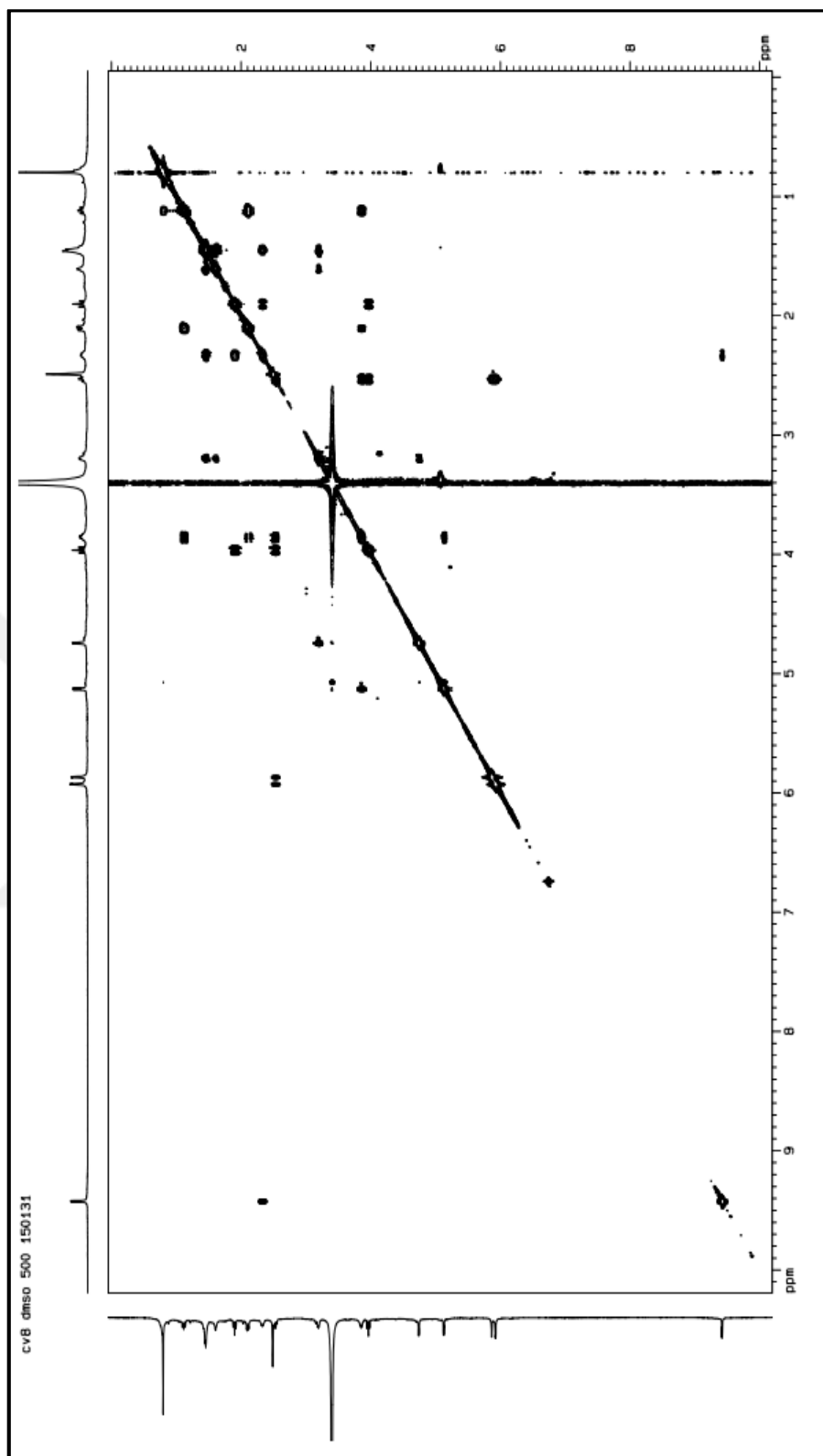
Spektrum 17: CV-8 Kodlu Bileşiğe Ait ^{13}C NMR Spektrumu



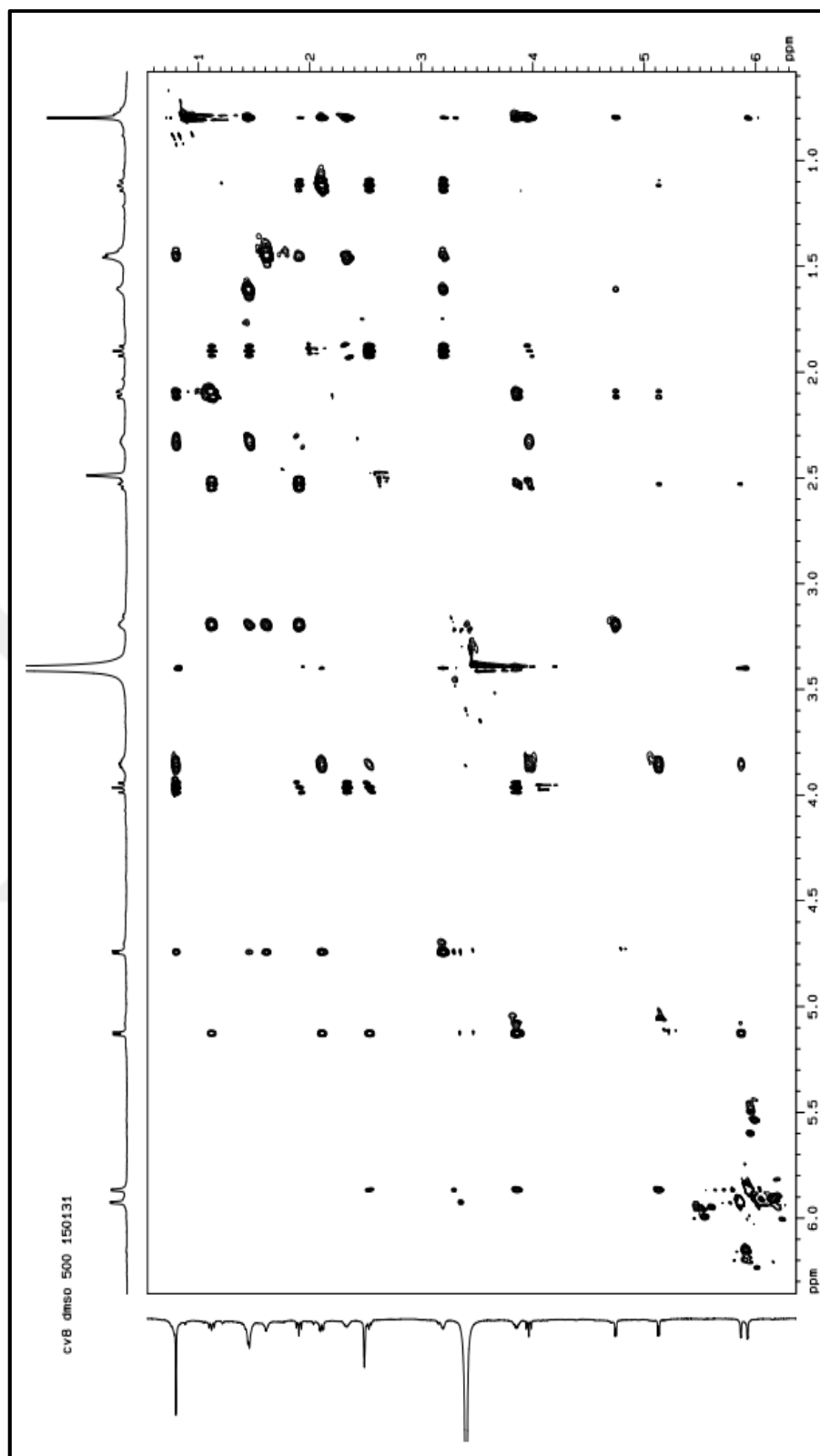
Spektrum 18: CV-8 Kodlu Bileşige Ait HSQC Spektrumu



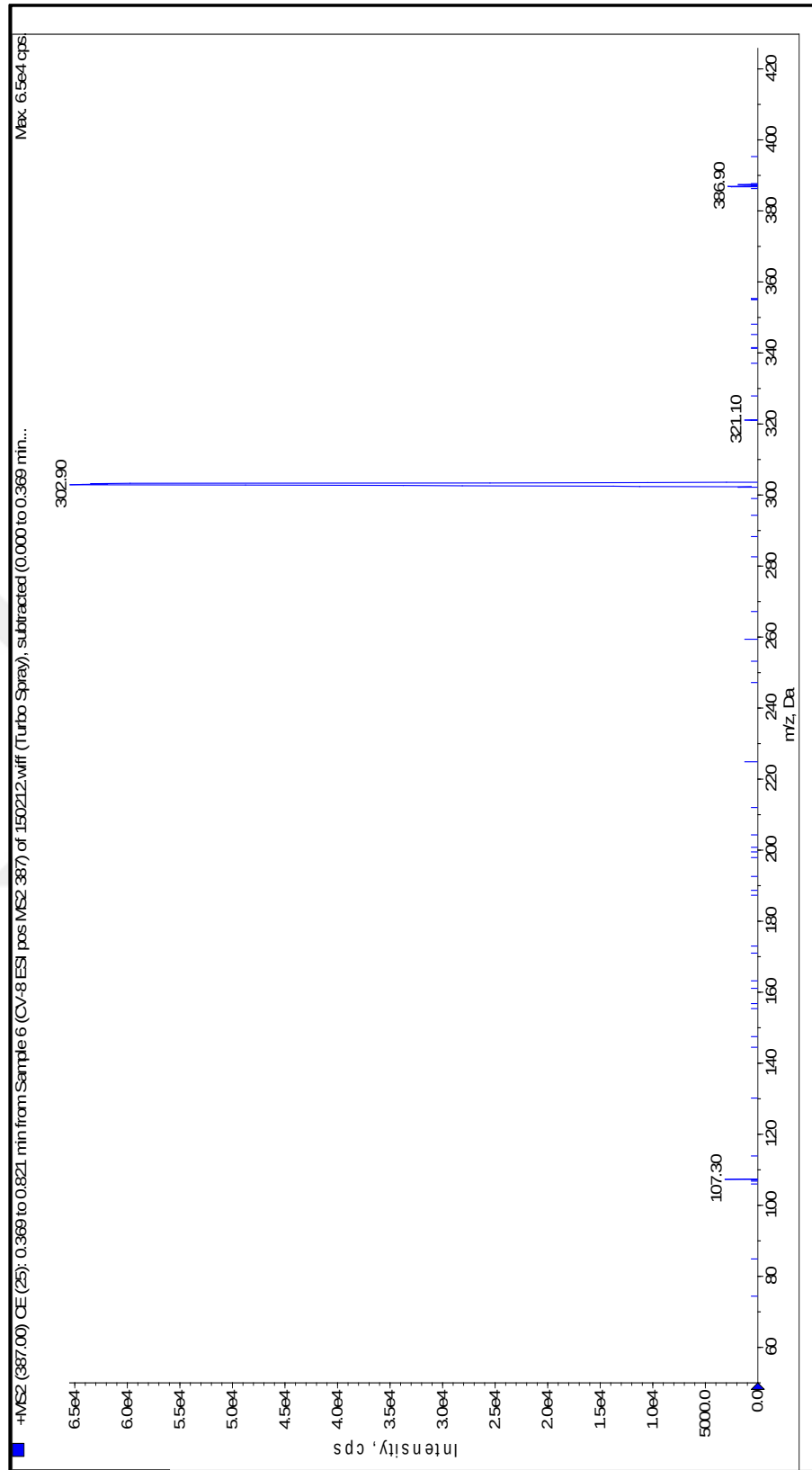
Spektrum 19: CV-8 Kodlu Bileşiğe Ait HMBC Spektrumu



Spektrum 20: CV-8 Kodlu Bileşiğe Ait COSY Spektrumu

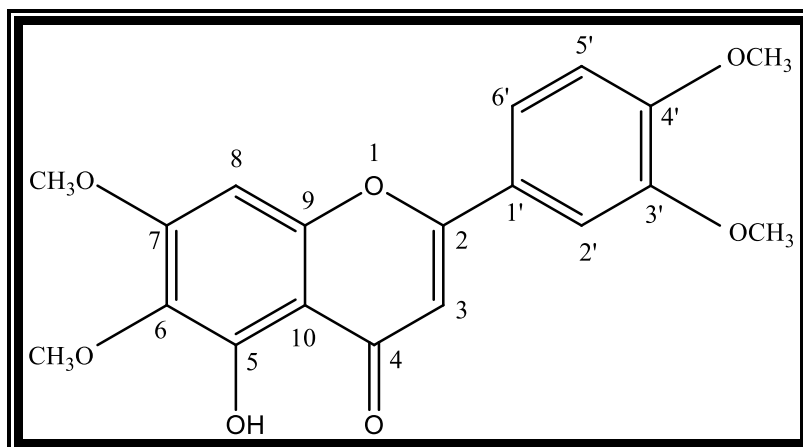


Spektrum 21: CV-8-Kodlu Bileşiğe Ait NOESY Spektrumu



Spektrum 22: CV-8 Kodlu Bileşiğe Ait ESIMS Spektrumu

6.2.4. CV-9 Kodlu Bileşiğe Ait Spektral Bulgular



3'-metil eupatorin

Kapalı Formül: C₁₉H₁₈O₇

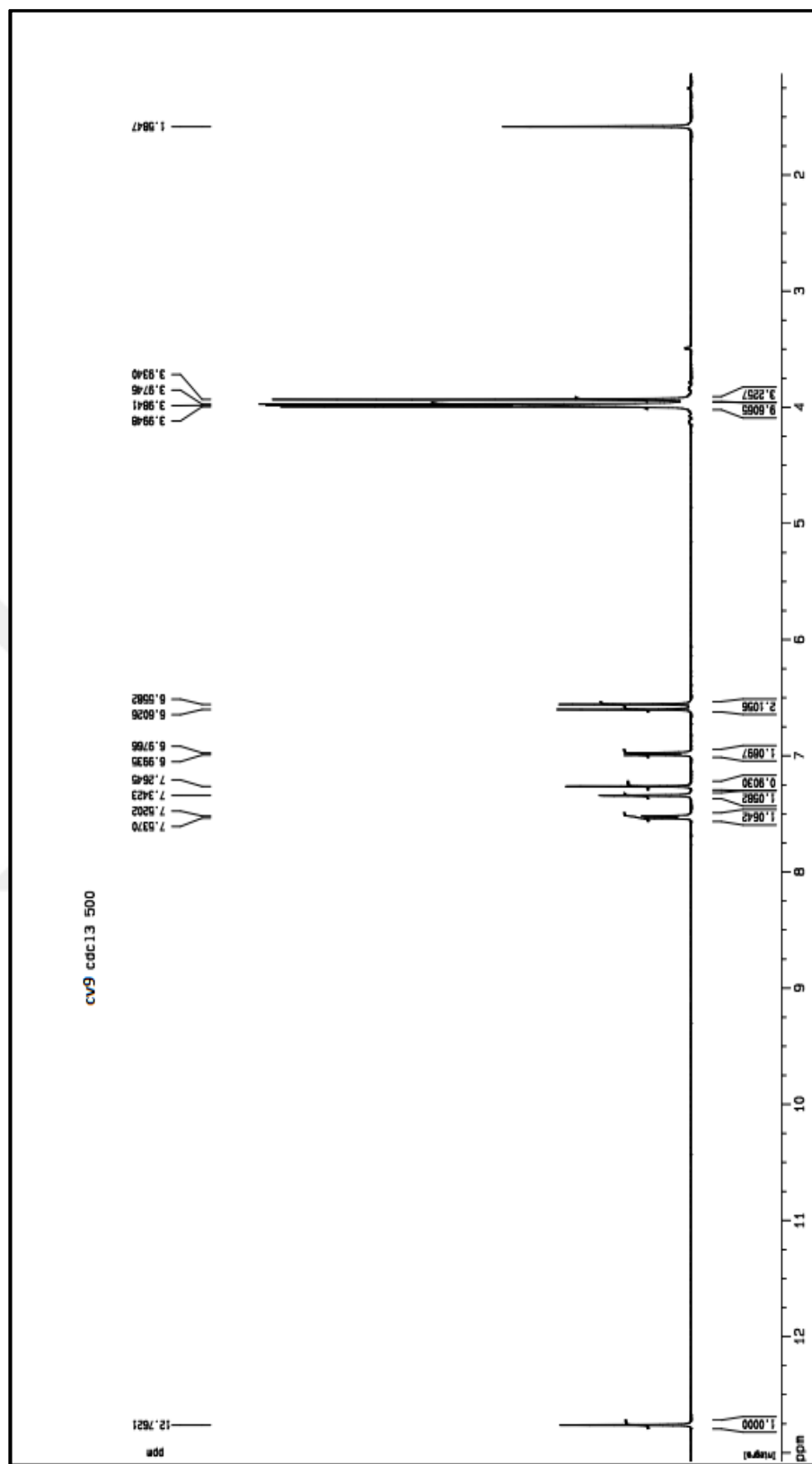
MA: 358

¹H NMR (Spektrum 23)

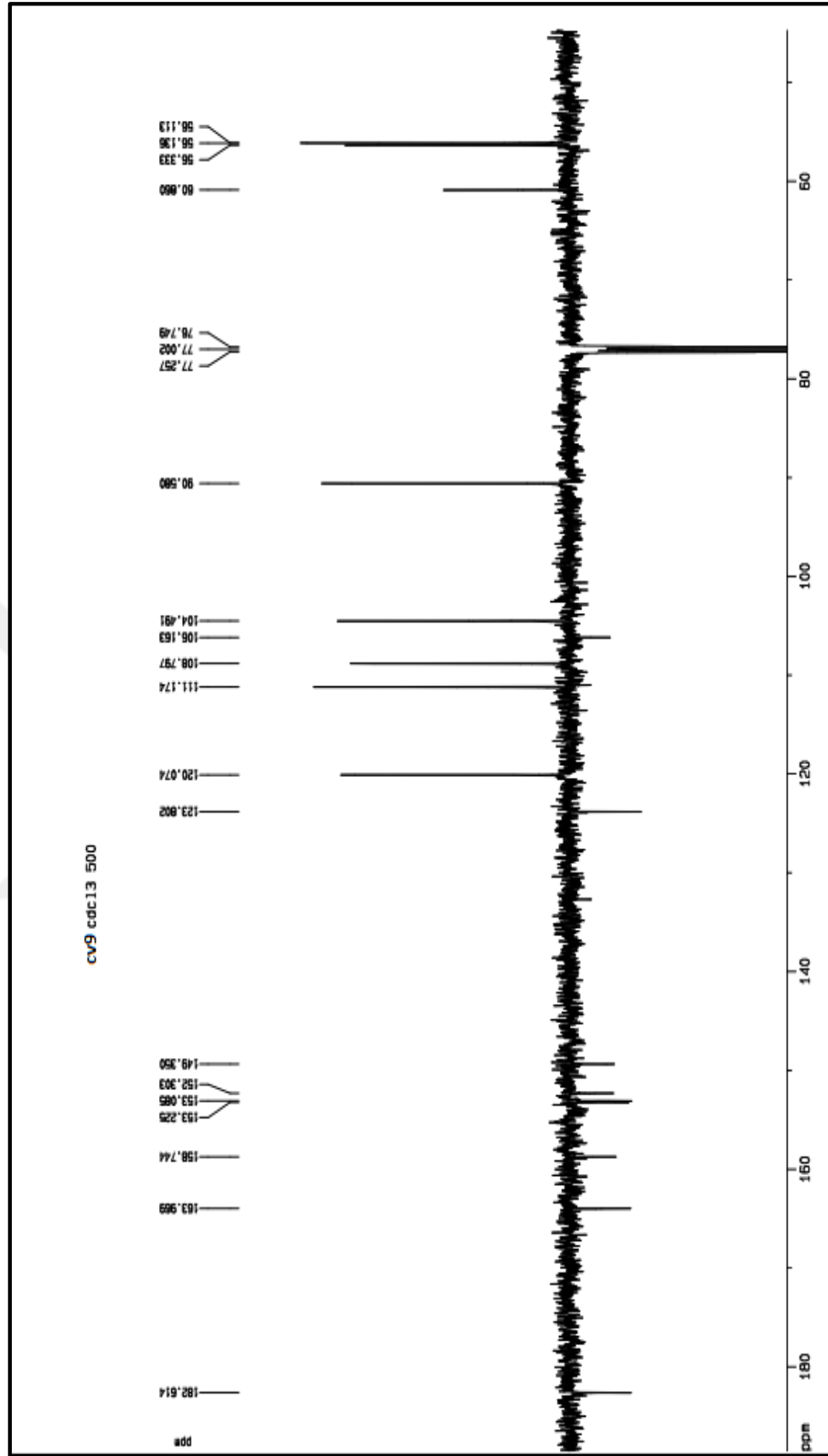
(500 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, H-6'), δ 7.34 (1H, s, H-2'), δ 6.98 (1H, d, *J* = 8.45 Hz, 5'), δ 6.60 (1H, s, H-3), δ 6.56 (1H, s, H-8), δ 3.99 (3H, s, OCH₃-3'), δ 3.98 (3H, s, OCH₃-4'), δ 3.97 (3H, s, OCH₃-6), δ 3.93 (3H, s, OCH₃-7) ppm

APT (Spektrum 24)

(125 MHz, CDCl₃) δ 182.61 (C-4), δ 163.96 (C-2), δ 158.74 (C-7), δ 153.23 (C-5), δ 153.1 (C-9), δ 152.3 (4'), δ 149.35 (C-3'), δ 132.0 (C-6), δ 123.8 (C-1'), δ 120.1 (C-6'), δ 111.17 (C-5'), δ 108.8 (C-2'), δ 106.2 (C-10), δ 104.5 (C-3), δ 90.6 (C-8), δ 60.86 (OCH₃), δ 56.33 (OCH₃), δ 56.14 (OCH₃), δ 56.12 (OCH₃) ppm

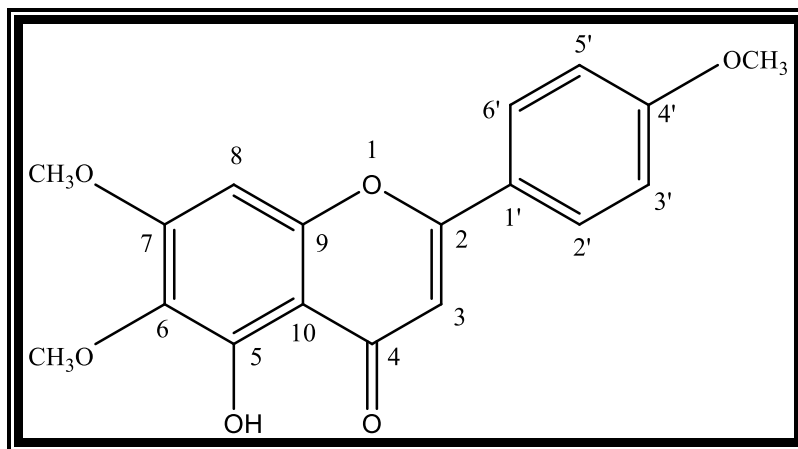


Spektrum 23: CV-9 Kodlu Bileşiğe Ait ^1H NMR Spektrumu



Spektrum 24: CV-9 Kodlu Bileşiğe Ait APT Spektrumu

6.2.5. CV-10 Kodlu Bileşige Ait Spektral Bulgular



SALVİGENİN
5-hidroksi-4',6,7 trimetoksi flavon

Kapalı Formül: C₁₈H₁₆O₆

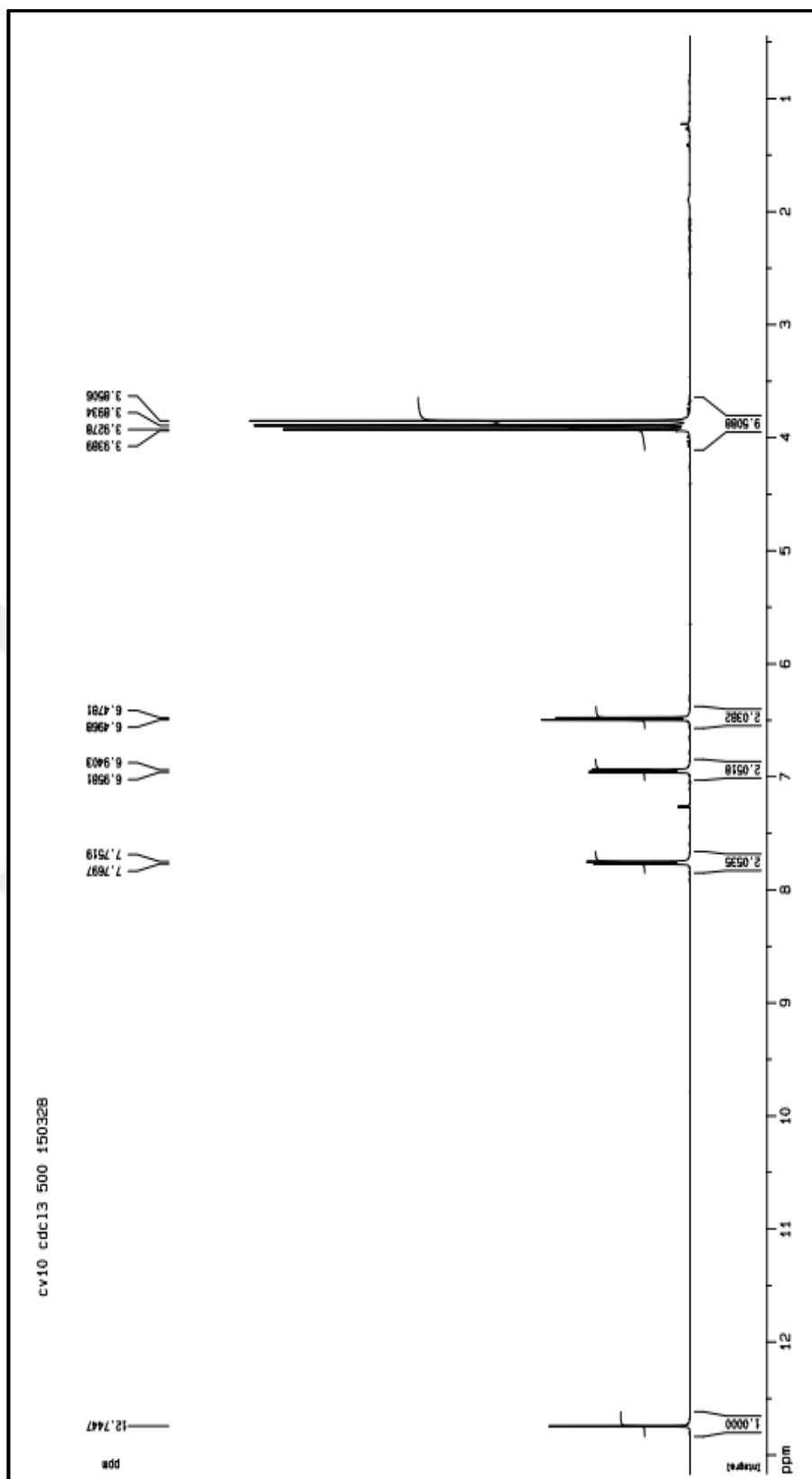
MA: 328

¹H NMR (Spektrum 25)

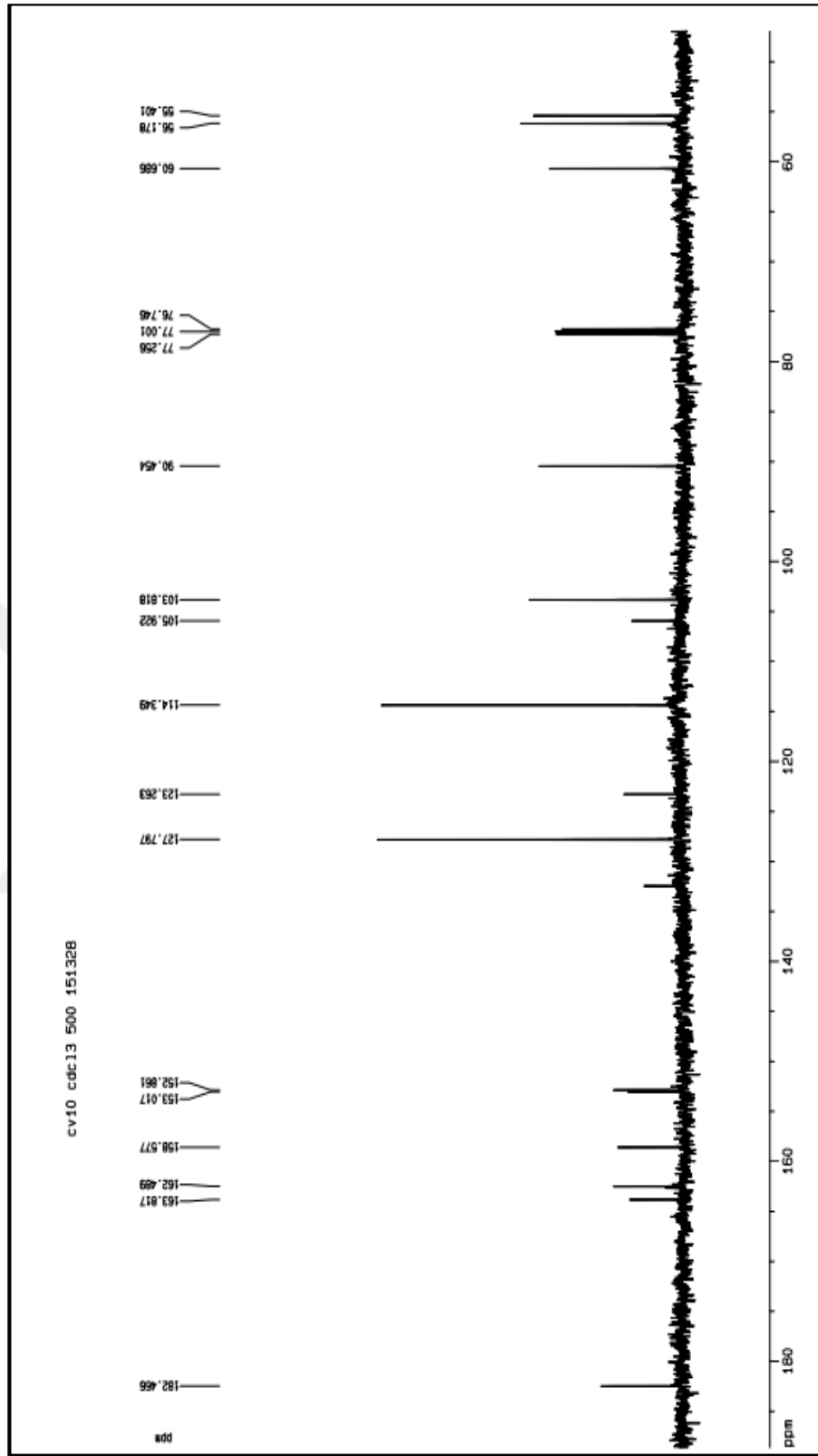
(500 MHz, CDCl₃) δ 12.74 (1H, s, OH), δ 7.76 (2H, d, *J* = 8.9 Hz, H-6', H-2'), δ 6.95 (2H, d, *J* = 8.9 Hz, H-5', H-3'), δ 6.49 (2H, d, *J* = 9.4 Hz, H-3, H-8), δ 3.93 (3H, s, OCH₃), 3.89 (3H, s, OCH₃), δ 3.85 (3H, s, OCH₃) ppm

¹³C NMR (Spektrum 26)

(125 MHz, CDCl₃) δ 182.5 (C-4), δ 163.8 (C-2), δ 162.5 (C-4'), δ 158.6 (C-8), δ 153.01 (C-10), δ 152.9 (C-6), δ 130.50 (C-7) δ 127.8 (C-2'), δ 123.3. (C-1'), δ 114.34 (C-3'), δ 105.9 (C-5), δ 103.8 (C-3), δ 90.4 (C-9), δ 60.68 (OCH₃), δ 56.17 (OCH₃), δ 55.40 (OCH₃) ppm

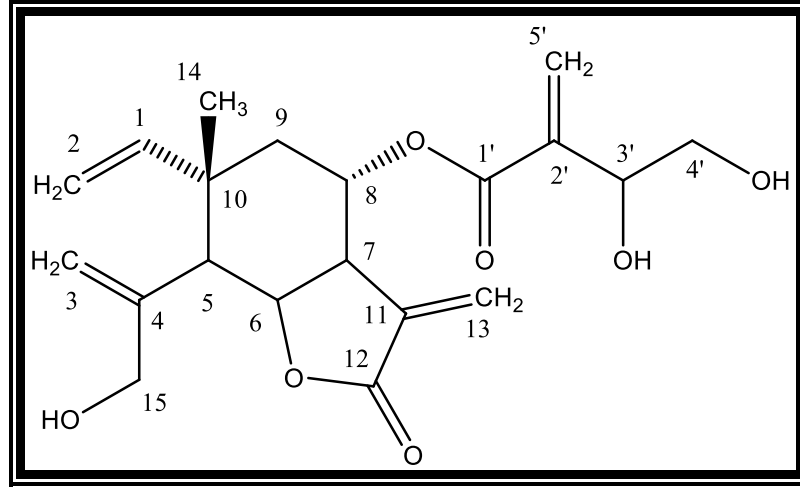


Spektrum 25: CV-10 Kodlu Bileşige Ait ^1H NMR Spektrumu



Spektrum 26: CV-10 Kodlu Bileşiğe Ait ^{13}C NMR Spektrumu

6.2.6. CV-11 Kodlu Bileşiğe Ait Spektral Bulgular



8α-(3,4-dihidroksi-2-metilen-butanoiloksi)-dehidromelitensin

Kapalı Formül: C₂₀H₂₆O₇

MA: 350

ESIMS (Spektrum 27): 379, [M+H]⁺, 396, [M+NH₄], 428, [M+NH₄+MeOH], 774, [M₂+NH₄], 1153, [M₃+NH₄]

Genişletilmiş ¹H NMR-1 (Spektrum 28)

(500 MHz, MeOD), δ 6.37 (1H, s, H-5'a), δ 6.06 (1H, s, 5'b), δ 6.06 (1H, d, 2.8 Hz, H- 13a), δ 5.85 (1H, dd, 17.4, 10.7 Hz, H-1), δ 5.60 (1H, d, 2.8 Hz, H- 13b), δ 5.42 (1H, s, H-3), δ 5.33 (1H, dt, 10.8, 4.1 Hz, H-8), δ 5.03 (1H, d, 10.7, H-2a) δ 5.01 (1H, s, H-3), 5.01 (1H, d, 17.4, H-2b), δ 4.59 (1H, dd, 6.1, 4.0 Hz, H-3'), δ 4.50 (1H, t, H-6), δ 4.06 (1H, d, 15 Hz, H-15a), δ 3.96 (1H, d, 15 Hz, H- 15b), δ 3.70 (1H, dd, 11.3, 4.0 Hz, H-4'a), δ 3.50 (1H, dd, 11.2, 6.1 Hz, H- 4'b), δ 3.08 (1H, dt, 10.8, 2.8 Hz, H-7), δ 2.52 (1H, d, 11.5 Hz, H-6), δ 1.95 (1H, dd, 12.8, 4,1 Hz, H-9a), δ 1.75 (1H, t, 11.3 Hz, H-9b), δ 1.19 (3H, s, H-14)

Genişletilmiş ^1H NMR-2 (Spektrum 29)

^{13}C NMR (Spektrum 30)

(125 MHz, MeOD) δ 170.1 (C-12), δ 165.2 (C-1'), δ 146.5 (C-1), δ 144.2 (C-4), δ 140.8 (C-2'), δ 137.6 (C-11), δ 125.2 (C-5'), δ 118.4 (C-13), δ 112.0 (C-3), δ 11.6 (C-2), δ 78.7 (C-6), δ 70.5 (C-3'), δ 69.5 (C-8), δ 65.4 (C-15), δ 65.2 (C-4'), δ 51.8 (C-7), δ 50.4 (C-5), δ 44.6 (C-9), δ 41.6 (C-10), δ 17.7 (CH_3) ppm

HSQC (Spektrum 31)

HMBC (Spektrum 32)

COSY (Spektrum 33)

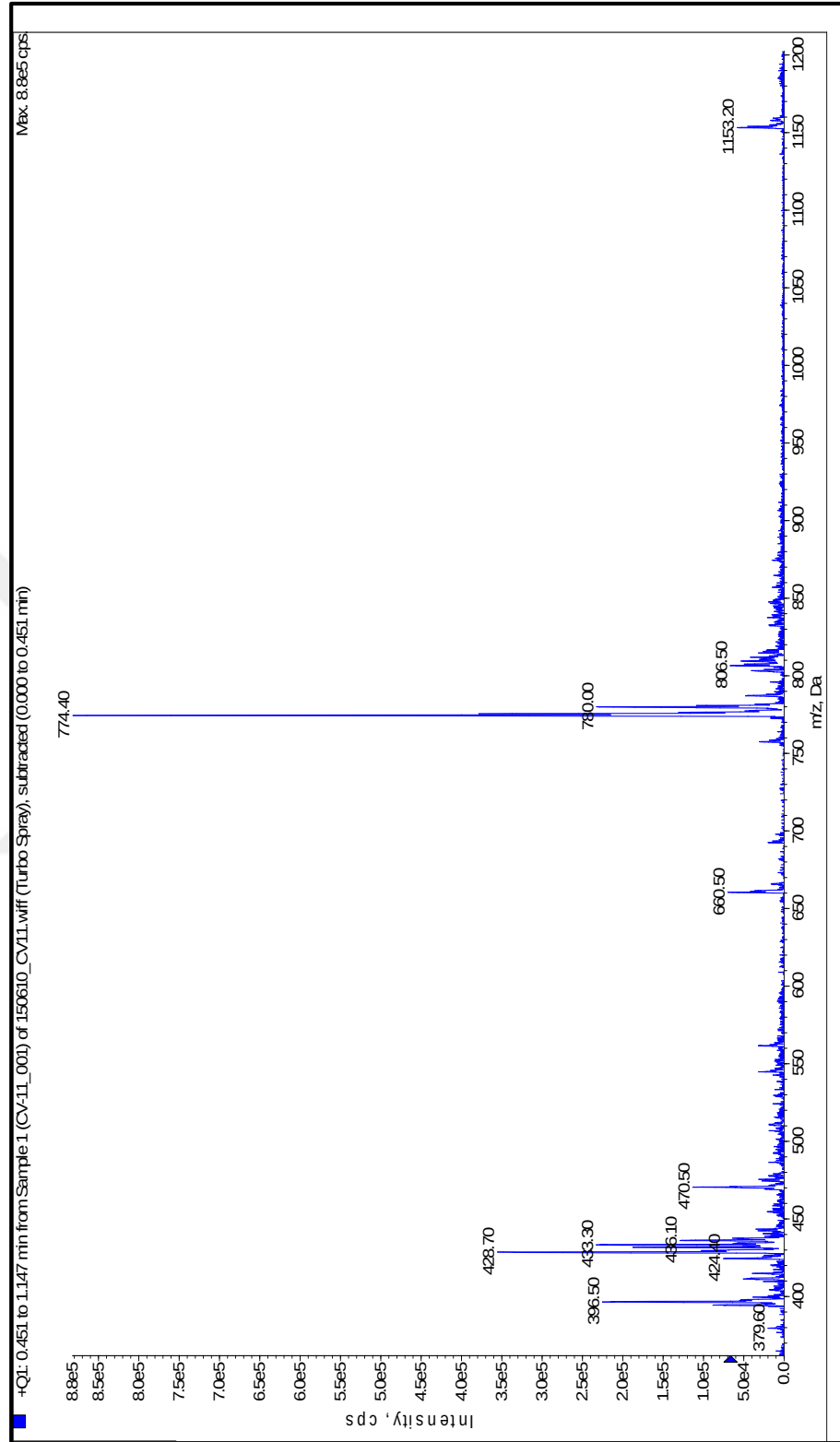
NOESY (Spektrum 34)



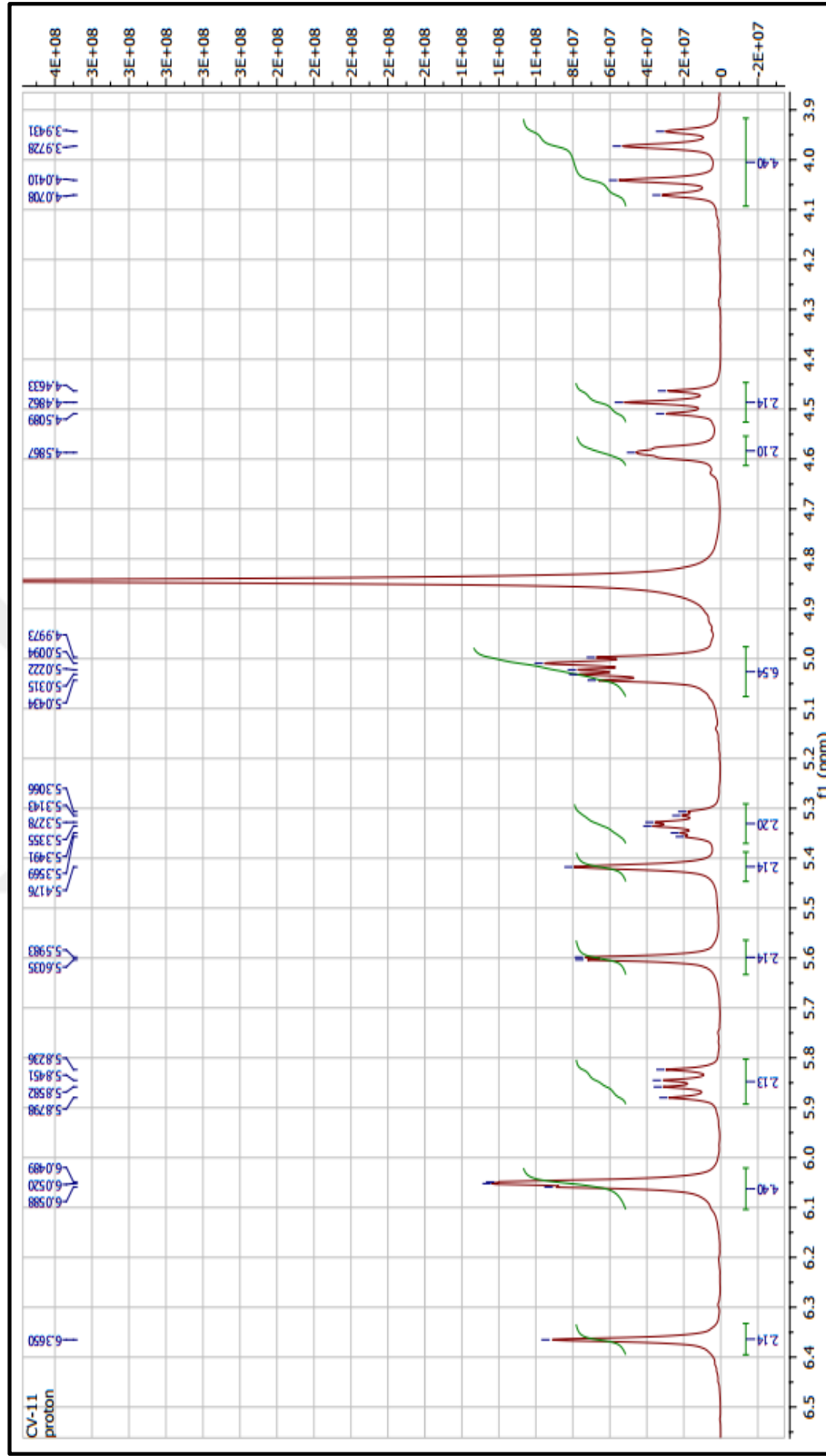
KONUM	¹ H NMR (δ _H) ppm <i>J</i> (Hz)	HSQC(δ _C)ppm	HMBC	¹ H- ¹ H COSY	NOESY
1	5.85 dd (17.4, 10.7)	146.5	C5 (50.4), C9 (44.6), C 10(41.6), C14 (17.7)	H1, H2a, H2b, H3b	H2a, H2b, H3b
2a	5.03 d (10.7)	111.6	C1 (146.5), C5 (50.4), C10 (41.6)	H1, H2a, H2b, H3b	H1, H14
2b	5.01 d (17.4)	111.6	C10 (41.6), C4' (65.2)	H1, H2a, H2b, H3b	H1, H6, H3a
3a	5.42 s	112.0	C4 (144.2), C5 (50.4), C4' (65.2)	H3a, H3b, H15a, H15b	H2b
3b	5.01 s	112.0	C1 (146.5), C5 (50.4), C10 (41.6), C4' (65.2)	H1, H2a, H2b, H3b, H15a, H15b	H1
4	-	144.2	-	-	-
5	2.52 d (11.5)	50.4	C1 (146.5), C2 (111.6), C4 (144.2), C6 (78.7), C7 (51.8), C10 (41.6), C14 (17.7)	H5, H6	H7
6	4.50 t (11.5)	78.7	C4 (144.2), C5 (50.4), C10 (41.6), C11 (137.6), C15 (65.4)	H5, H6, H7	H2b, H14, H8
7	3.08 dt (10.8, 2.8)	51.8	C5 (50.4), C6 (78.7), C9 (44.6), C11 (137.6), C15 (65.4)	H6, H7, H13a, H13b	H5
8	5.33 dt (10.8, 4.1)	69.5	C7 (51.8), C11 (137.6), C1' (165.2)	H8, H9a, H9b	H6, H14
9a	1.95 dd (12.8, 4.1)	44.6	C5 (50.4), C7 (51.8), C10 (41.6), C11 (137.6), C14 (17.7), C15 (65.4)	H8, H9a, H9b	H14, H9b, H8
9b	1.75 t (11.3)	44.6	C1 (146.5), C7 (51.8), C10 (41.6), C14 (17.7), C15 (65.4)	H8, H9a, H9b, H14	H9a, H5, H7
10	-	41.6	-	-	-
11	-	137.6	-	-	-
12	-	170.1	-	-	-
13a	6.06 d (2.8)	118.4	C7 (51.8), C8 (69.5), C11 (137.6), C12 (170.1), C2' (140.8)	H7, H13a, H5'a	H5'a, H13b
13b	5.60 d (2.8)	118.4	C7 (51.8), C12 (170.1)	H7, H13b	H13a
14	1.19 s	17.7	C1 (146.5), C5 (50.4), C7 (51.8), C9 (44.6), C10 (41.6)	H14, H9b	H6, H8, H2a, H2b, H3b, H9a

15a	4.06 d (15.0)	65.4	C2 (111.6), C4 (144.2)	H15a, H15b, H3b, H3a	H15b
15b	3.96 d (15.0)	65.4	C2 (111.6), C4 (144.2)	H15a,H15b, H3a, H3b	H15a
1'	-	165.2	-	-	-
2'	-	140.8	-	-	-
3'	4.59 dd (6.1, 4.0)	70.5	C1' (165.2), C2' (140.8), C4' (65.2), C5' (125.2)	H3',H4'a, H4'b	H 4'a, H4'b
4'a	3.70 dd (11.3, 4.0)	65.2	C8 (69.5), C2' (140.8)	H3', H4'a, H4'b	H3', H4'b
4'b	3.50 dd (11.2, 6.1)	65.2	C8 (69.5), C2' (140.8)	H3', H4'a, H4'b	H3', H4'a
5'a	6.37 s	125.2	C8 (69.5), C1'(165.2), C2' (140.8)	H5'a	H13a
5'b	6.06 s	125.2	C7 (51.8), C8 (69.5), C11 (137.6), C12 (170.1), C2' (140.8)	H5'b	-

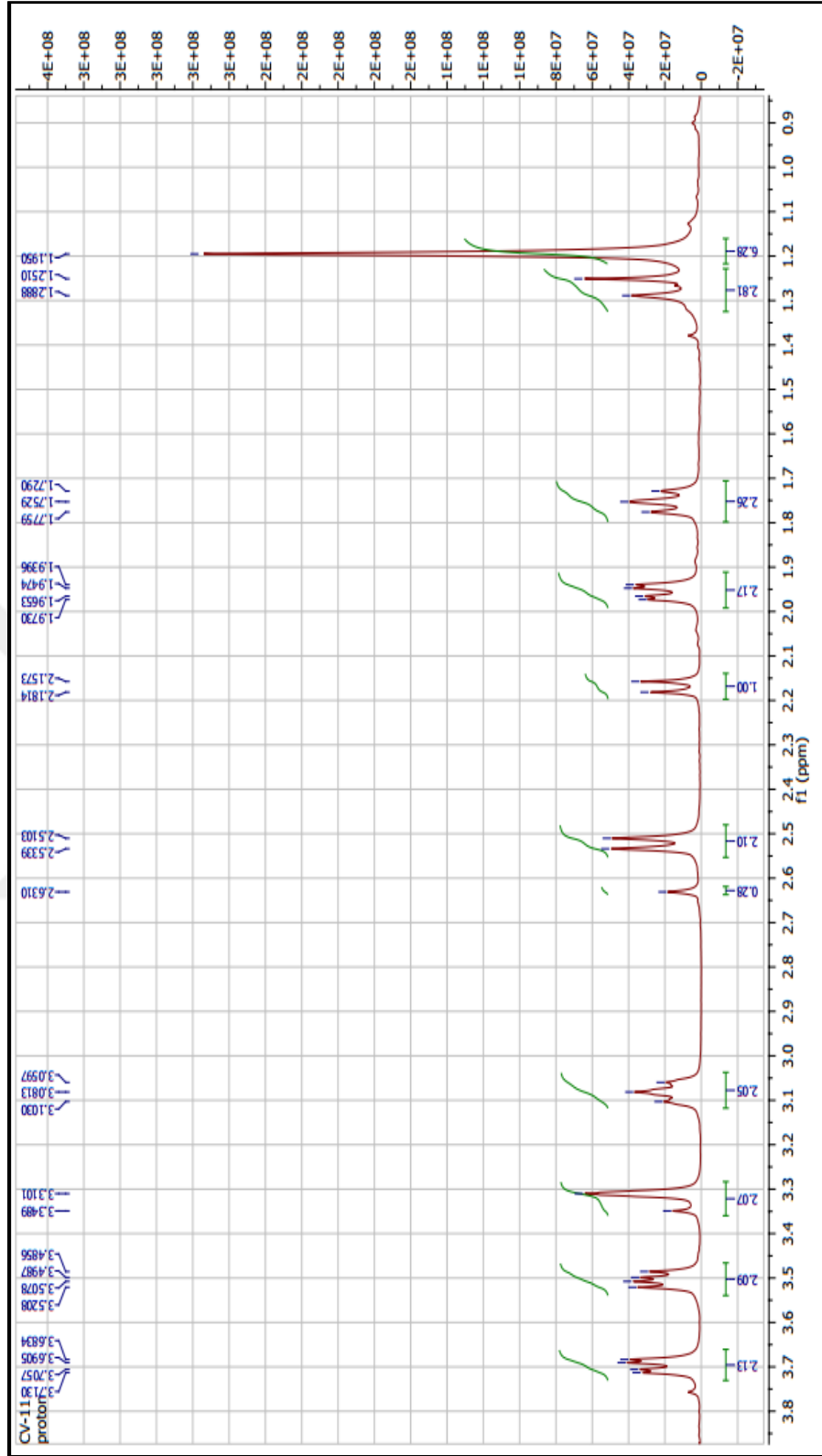
Tablo 27: CV-11 Kodlu Bileşiğe Ait 1D ve 2D NMR Bulgular



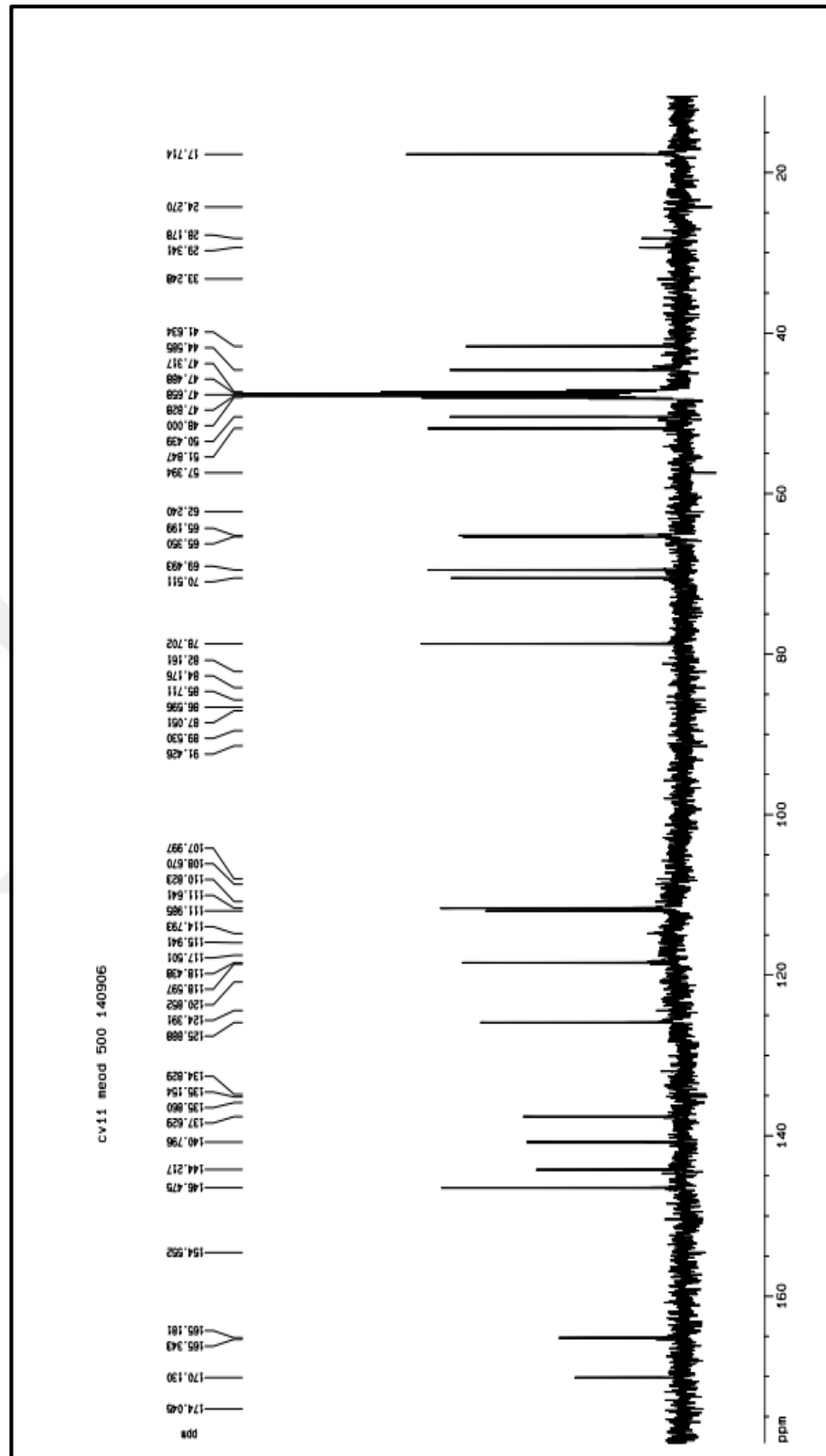
Spektrum 27: CV-11 Kodlu Bileşiğe Ait ESIMS Spektrumu



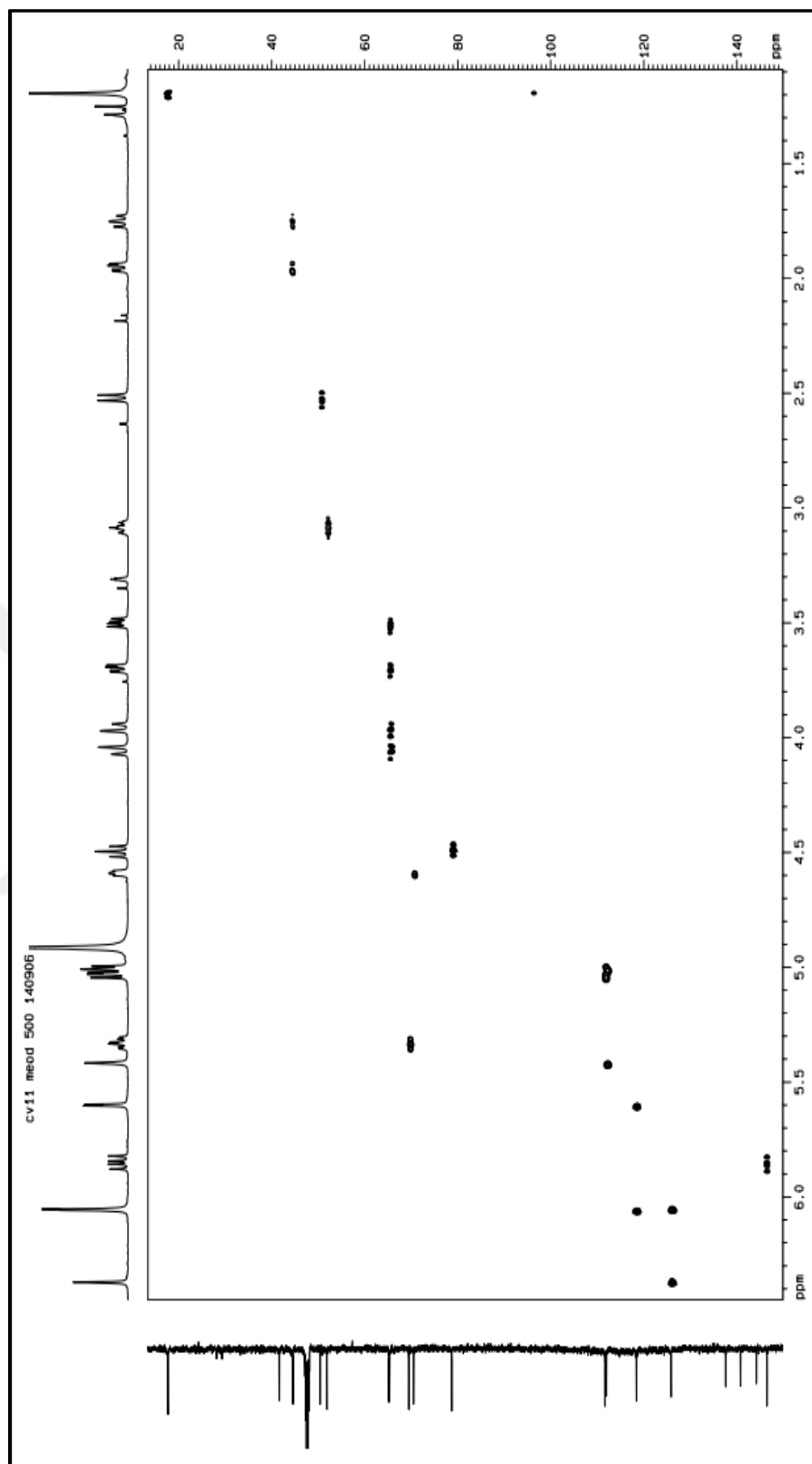
Spektrum 28: CV-11 Kodlu Bileşiğe Ait Genişletilmiş ^1H NMR Spektrumu-1



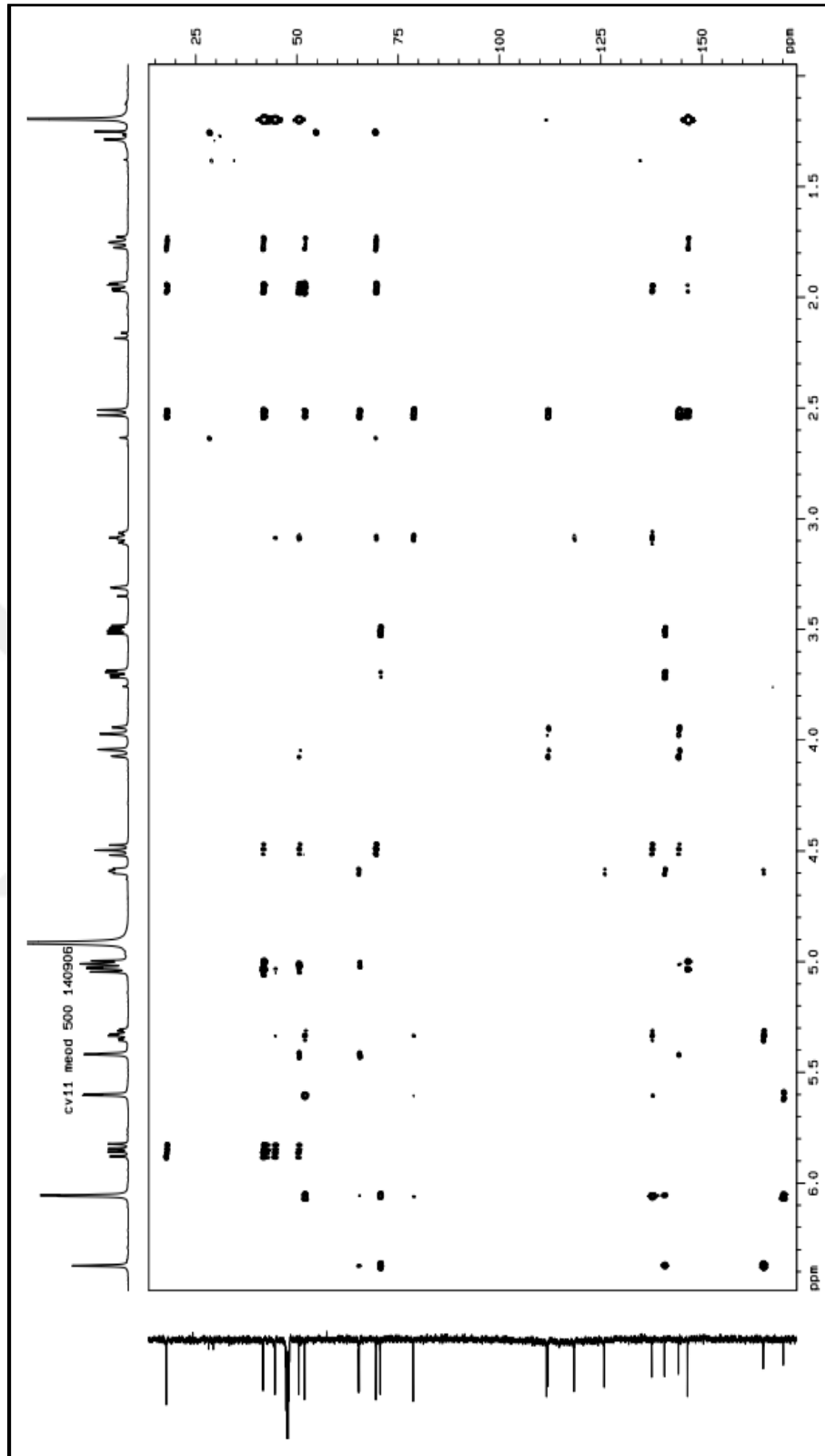
Spektrum 29: CV-11 Kodlu Bileşğe Ait Genişletilmiş ^1H NMR Spektrumu-2



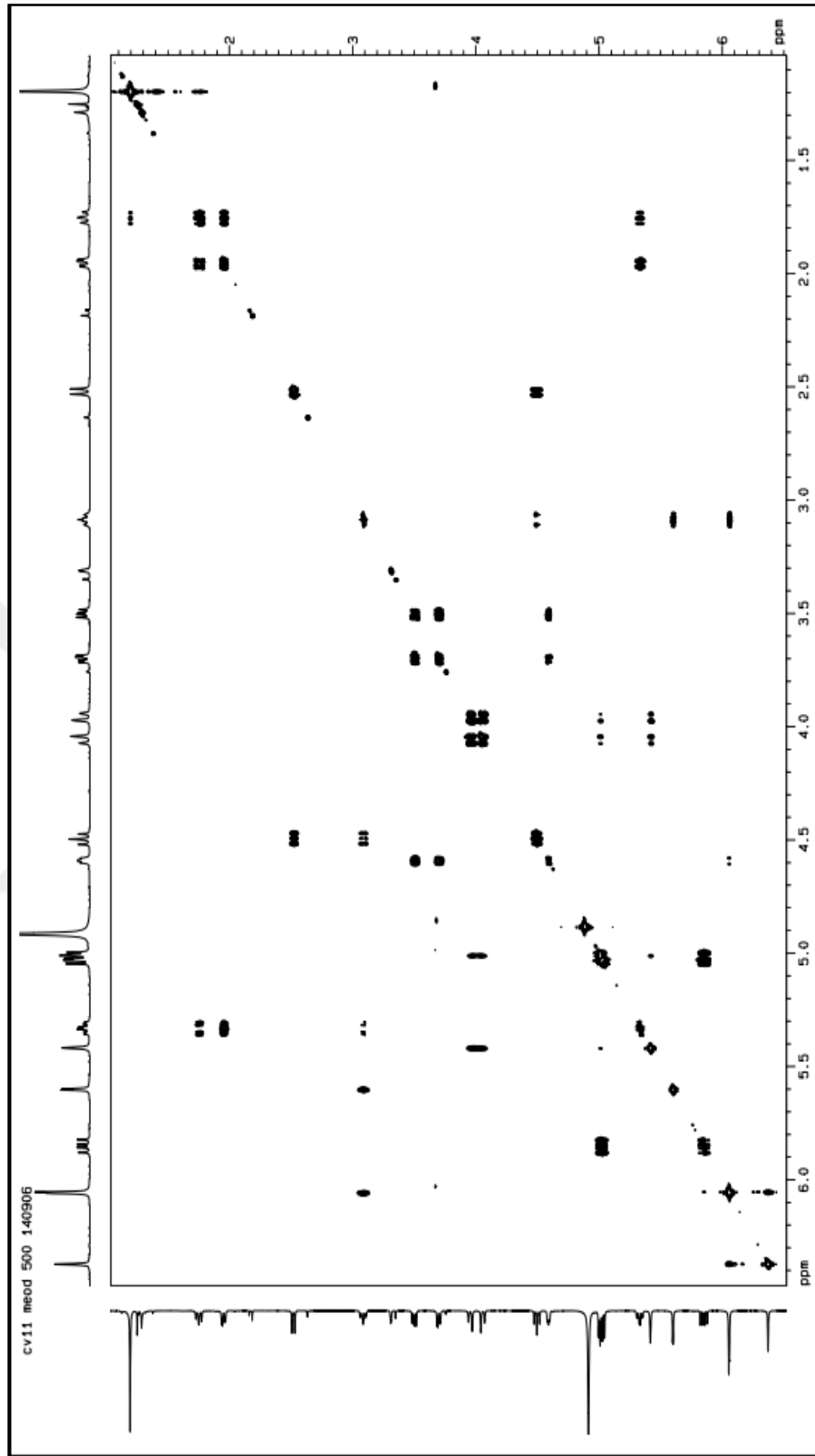
Spektrum 30: CV-11 Kodlu Bileşiğe Ait ^{13}C NMR Spektrumu



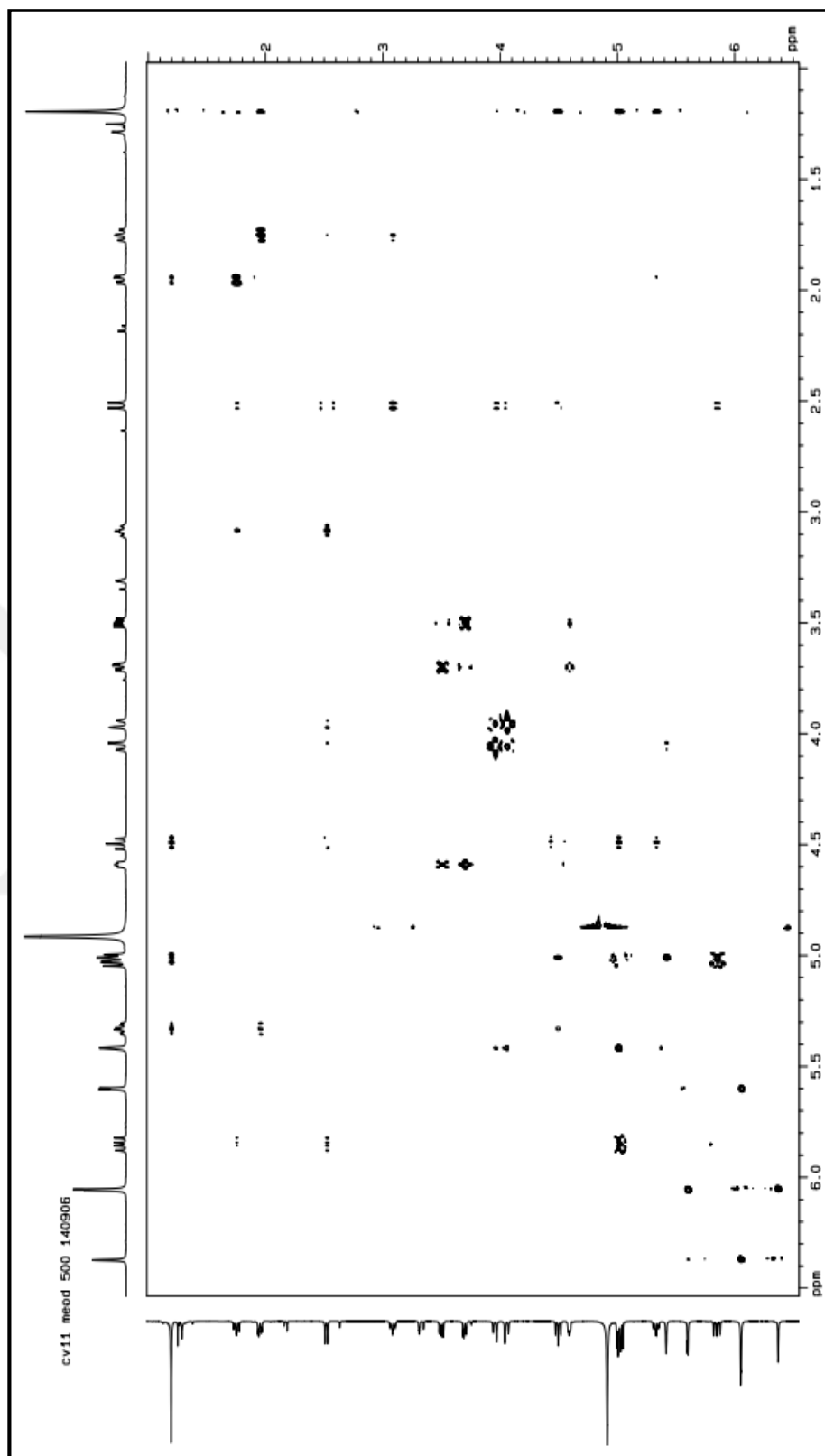
Spektrum 31: CV-11 Kodlu Bileşiğe Ait HSQC Spektrumu



Spektrum 32: CV-11 Kodlu Bileşiğe Ait HMBC Spektrumu

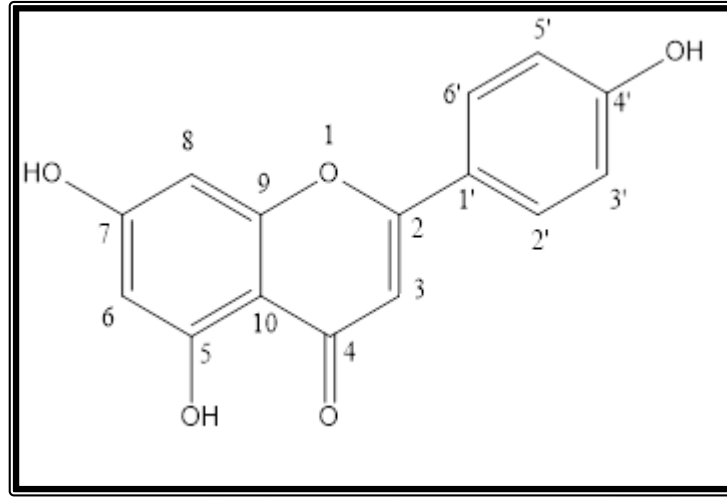


Spektrum 33: CV-11 Kodlu Bileşiğe Ait COSY Spektrumu



Spektrum 34: CV- 11 Kodlu Bileşige Ait NOESY Spektrumu

6.2.7. CV-15 Kodlu Bileşiğe Ait Spektral Bulgular



APİGENİN

5,7-dihidroksi-2-(4-hidroksifenil)-4*H*-1-benzopiran-4-on

Kapalı Formül: C₁₅H₁₀O₅

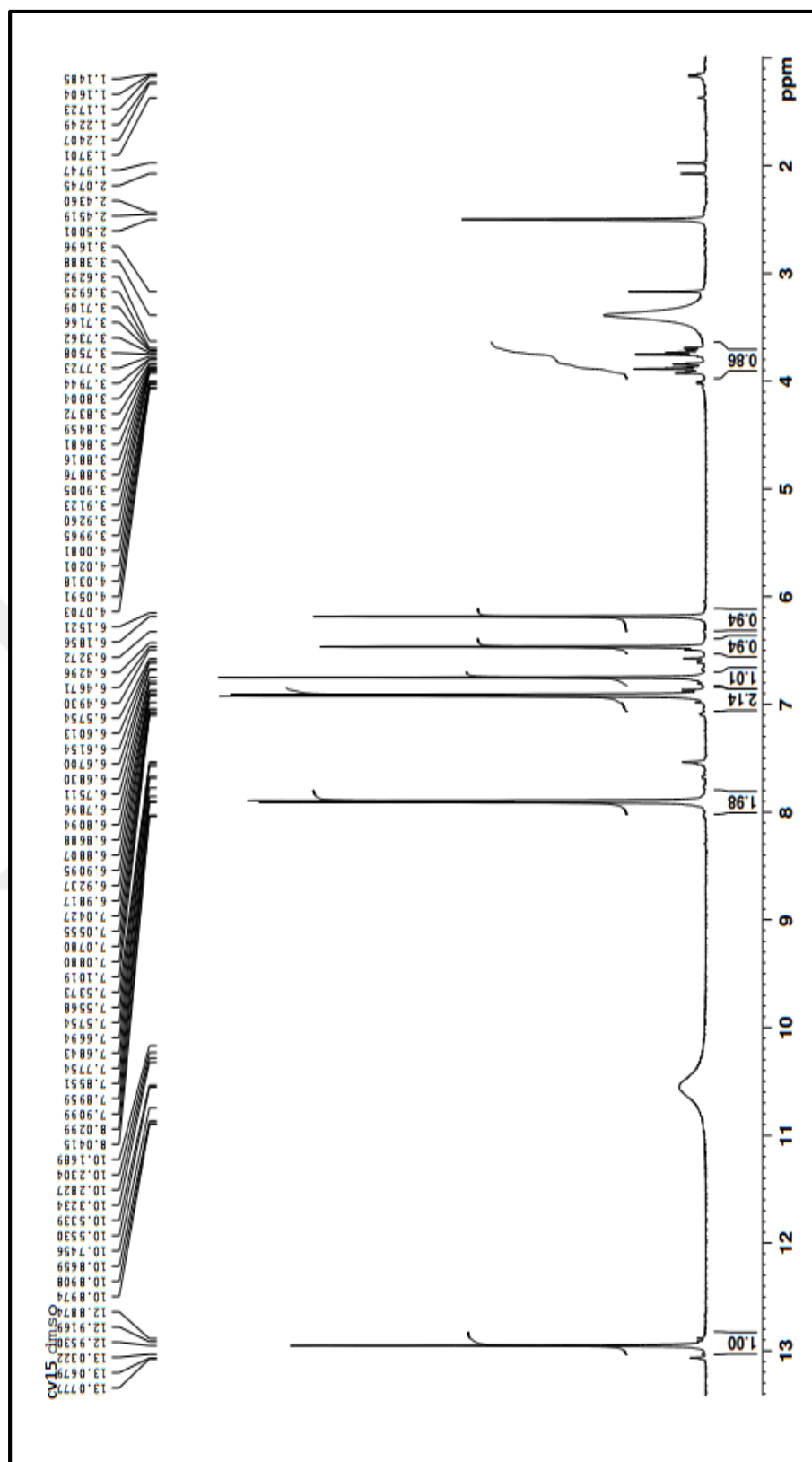
MA: 270.2369

¹H NMR (Spektrum 35)

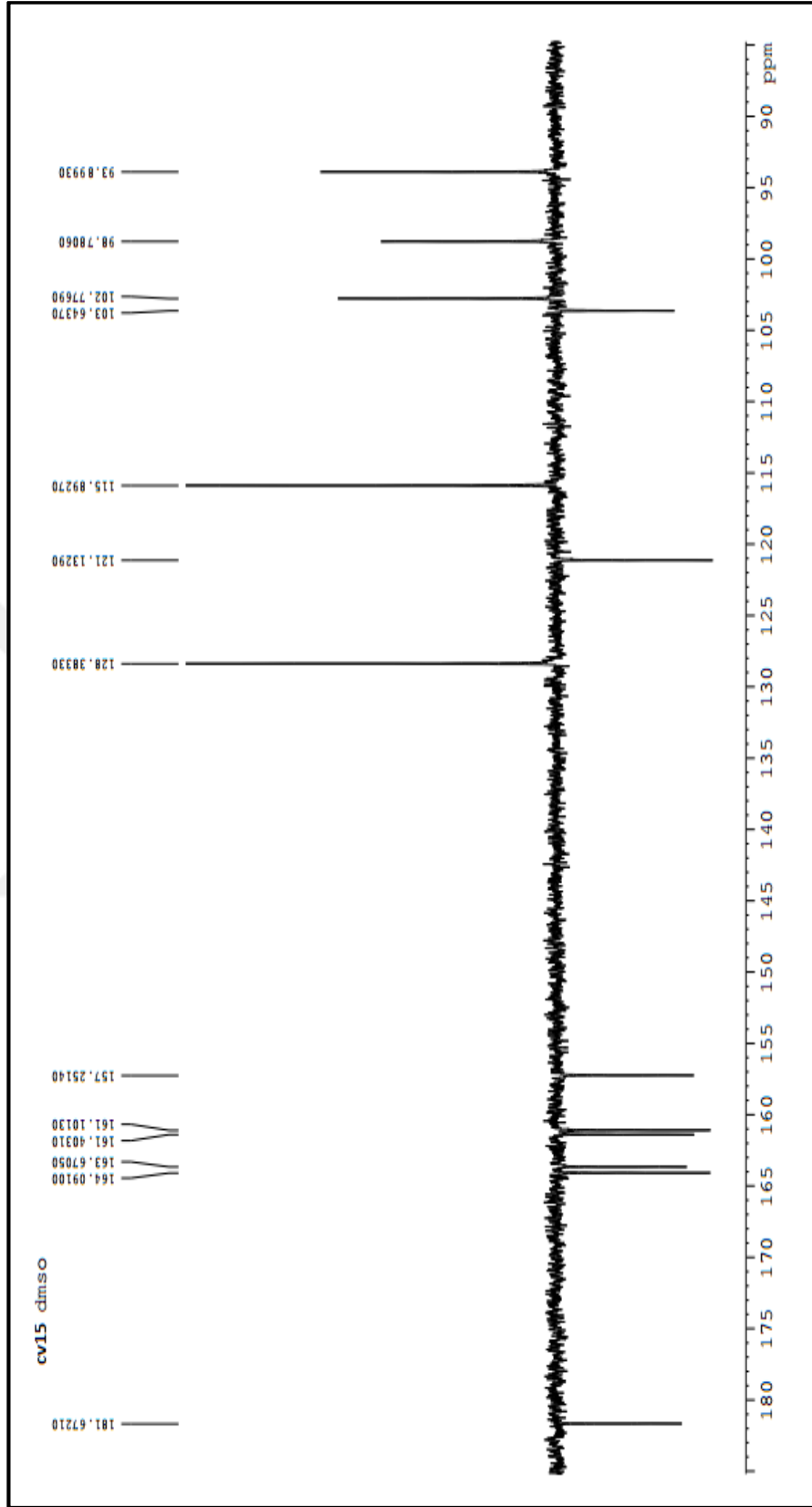
(500 MHz, DMSO) δ 12.99 (1H, s, OH), δ 6.79 (2H, d, *J* = 9 Hz, H-3' ve 5'), δ 6.68 (2H, d, *J* = 7.1 Hz, H-2' ve 6'), δ 6.49 (1H, s, H-8), δ 6.18 (1H, s, H-6) ppm

APT (Spektrum 36)

(125 MHz, DMSO) δ 181.7 (C-4), δ 164.1 (C-2), δ 163.7 (C-7), δ 161.4 (C-5), δ 161.1 (C-4'), δ 157.3 (C-9), δ 128.4 (C-2',6'), 121.1 (C-1'), δ 115.9 (C-3',5'), δ 103.6 (C-10), δ 102.8 (C-3), δ 98.8 (C-6), δ 93.9 (C-8) ppm



Spektrum 35: CV-15 Kodlu Bileşige Ait ^1H NMR Spektrumu



Spektrum 36: CV-15 Kodlu Bileşige Ait APT Spektrumu

7. Uçucu Bileşiklerin Saptanmasına Yönelik Çalışmalarda Elde Edilen Bulgular

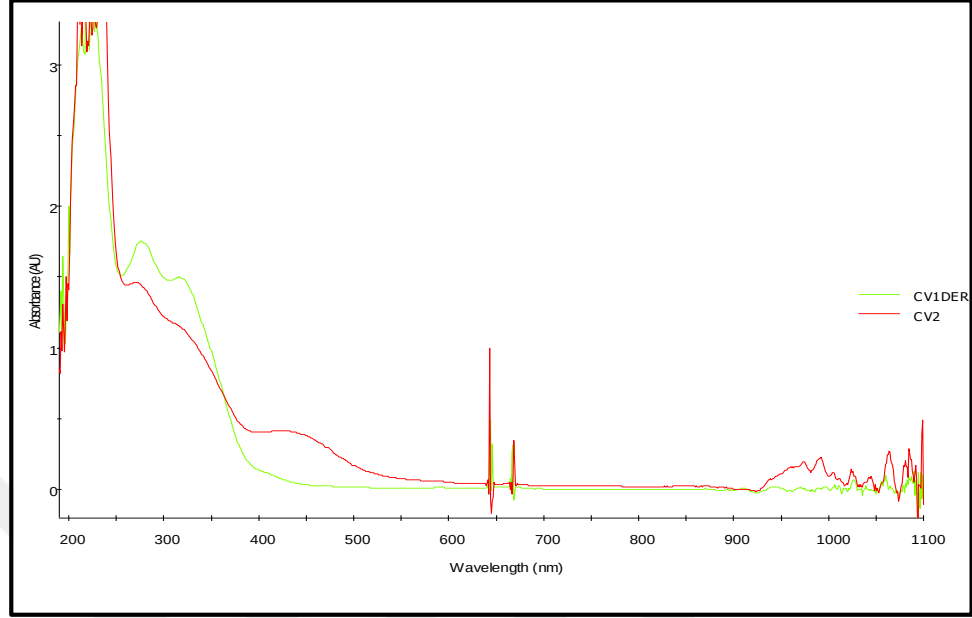
C. virgata bitkisinin toprak üstü kısımlarından su distilasyonu ile elde edilen ve tolüen içinde toplanan uçucu yağın GC/MS sisteminde incelenmesi sonucu bileşim tespit edilmiştir. Buna göre elde edilen uçucu yağ bileşenleri ve yüzdeleri Tablo 28’de verilmiştir.

Relatif Retansiyon İndisi	Bileşik	%
1400	Tetradekan	0.1
1612	β -Karyofilen	0.4
1668	(Z)- β -Farnesen	0.4
1838	(E)- β -Damaskenon	0.3
1945	1,5-Epoksi-salvial(4)14-en	1.1
1958	(E)- β -Iyonon	0.8
2008	Karyofilen oksit	6.0
2037	Salvial-4(14)-en-1-on	1.3
2041	Pentadekanal	0.5
2071	Humulen epoksit-II	1.0
2092	β -Oplopenon	0.4
2130	Salviadienol	0.5
2131	Hekzahidrofarnesil aseton	1.4
2144	Spathulenol	9.2
2148	(Z)-3-Hekzen-1-il benzoat	0.8
2179	3,4-Dimetil-5-pentiliden-2(5H)-	0.5
2179	Nor-Kopanon	0.5
2192	Nonanoik asit	0.4
2255	α -kadinol	0.5
2269	Gaya-6,10(14)-dien-4 β -ol	0.9
2278	Torilenol	1.2
2289	4-okso- α -Ylangene	1.3
2298	Dekanoik asit	0.7
2300	Trikozan	0.6
2324	Karyofilla-2(12),6(13)-dien-5 α -ol	0.6
2369	Ödesman-4(15),7-dien-4 β -ol	1.6
2392	Karyofilla-2(12),6-dien-5 β -ol	1.2
2500	Pentakozan	8.6
2503	Dodekanoik asit	15.8
2622	Fitol	7.1
2670	Tetradekanoik asit	1.8
2700	Heptakozan	3.8
2900	Nonakozan	1.2
2931	Hekzadekanoik asit	17.8
	TOTAL	90.3

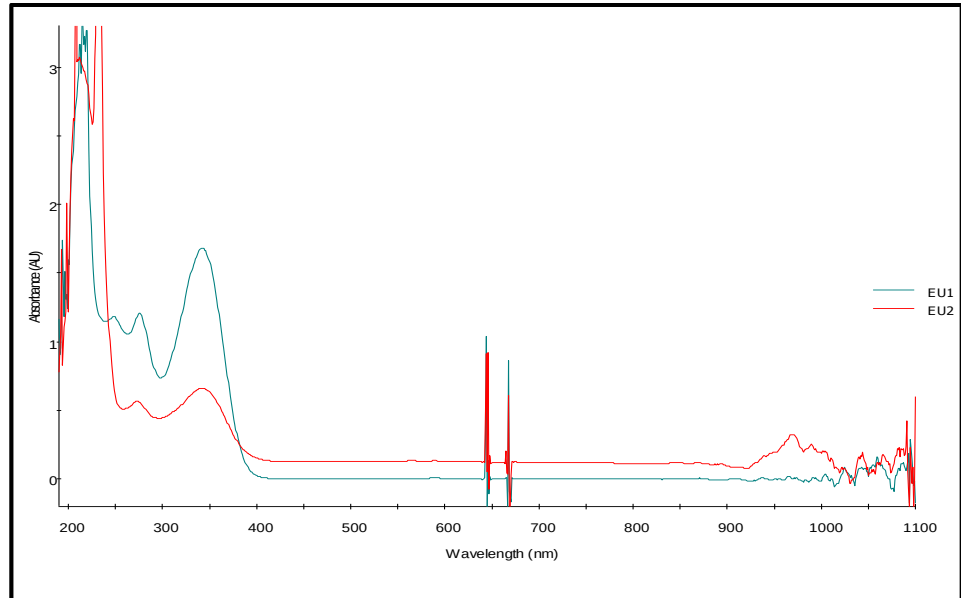
Tablo 28: *Centaurea virgata* Lam.’a Ait Uçucu Yağ Bulguları

8. Nanopartikül Karakterizasyonuna Ait Bulgular

8.1. UV Bulguları

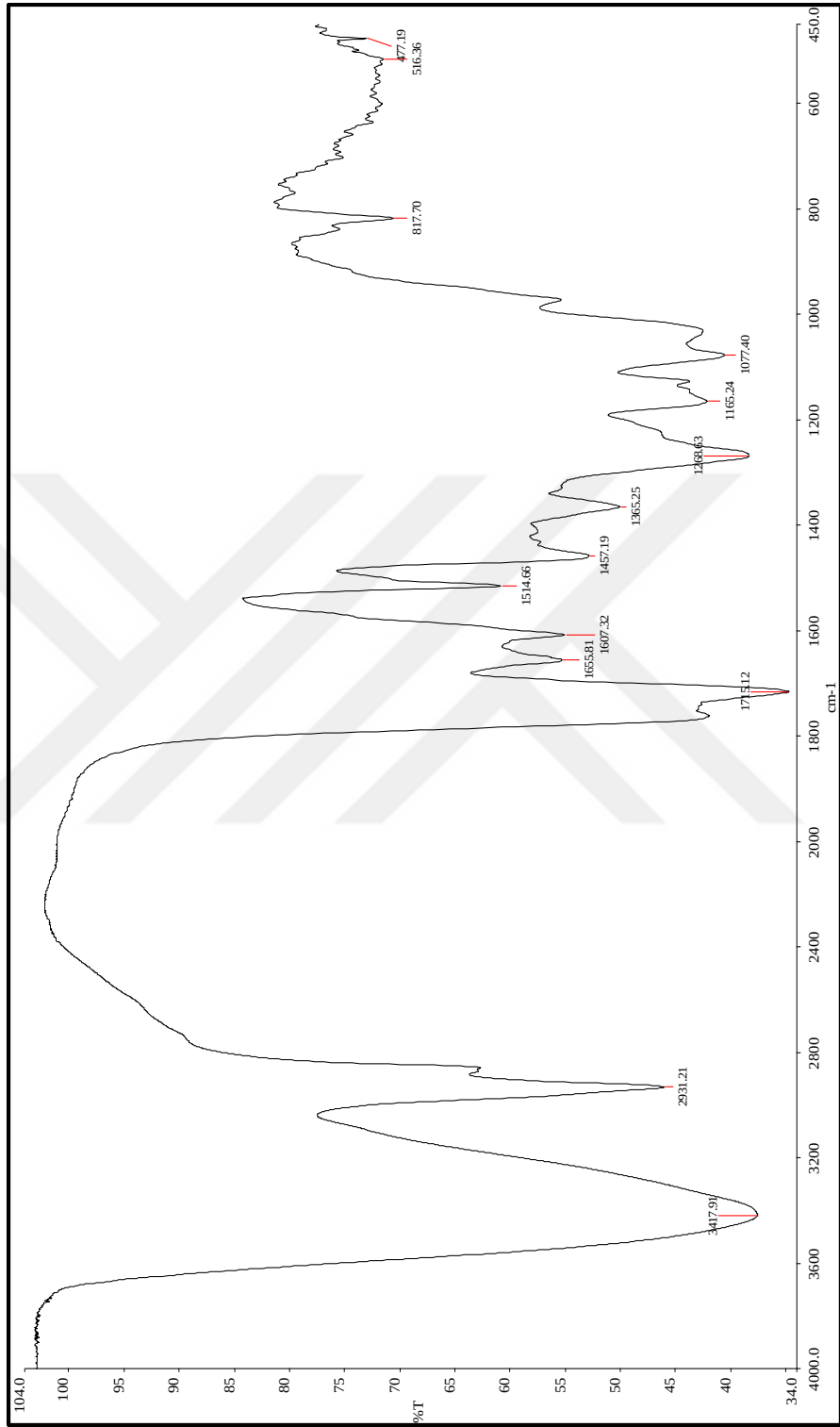


Spektrum 37: AgNP_{SCV} ve CV ekstresi'ne Ait UV-visible (ultraviyole-görünür) Absorpsiyon Spektrumu

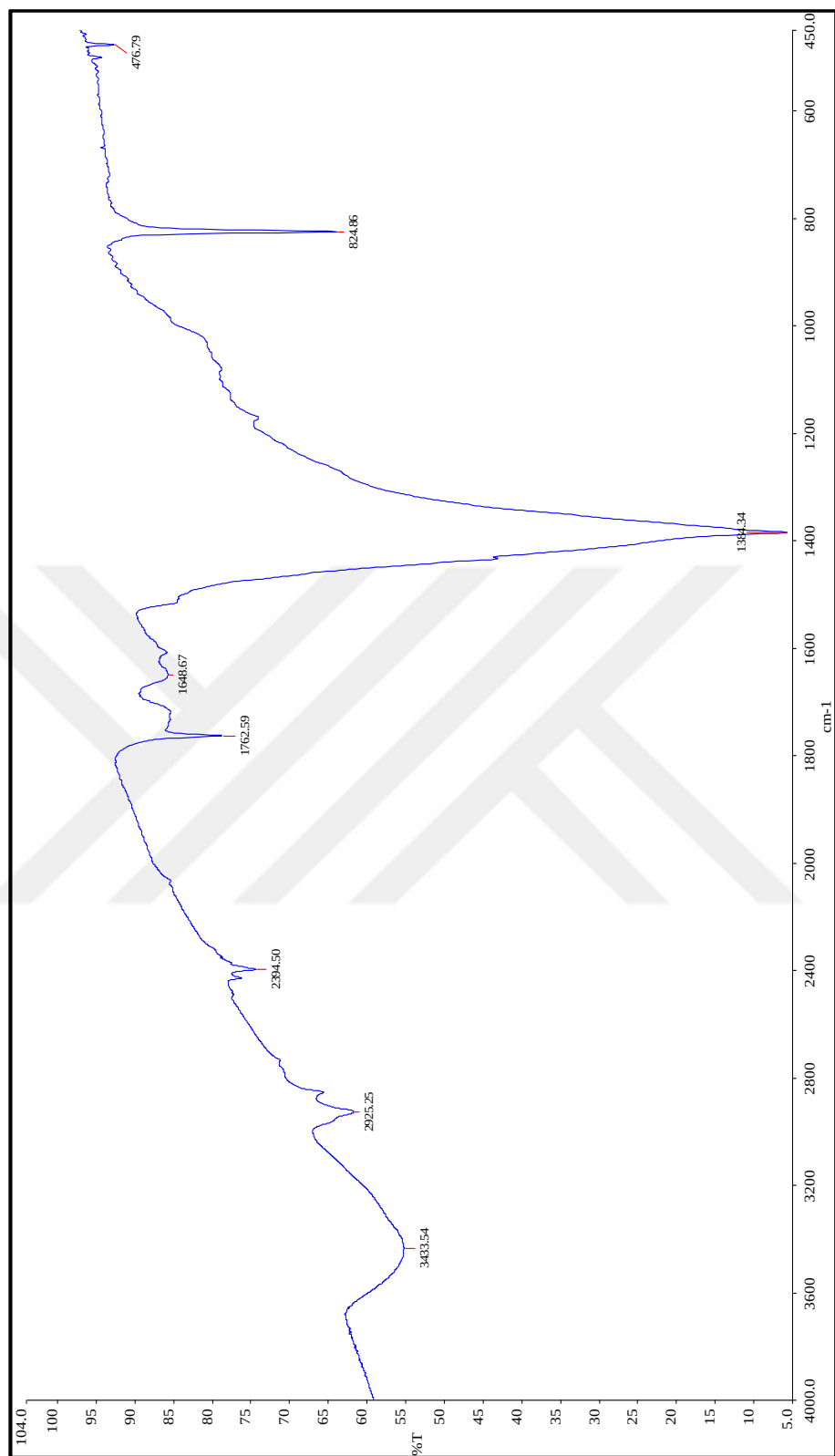


Spektrum 38: AgNP_{SE} ve Eupatorium'e Ait UV-visible (ultraviyole-görünür) Absorpsiyon Spektrumu

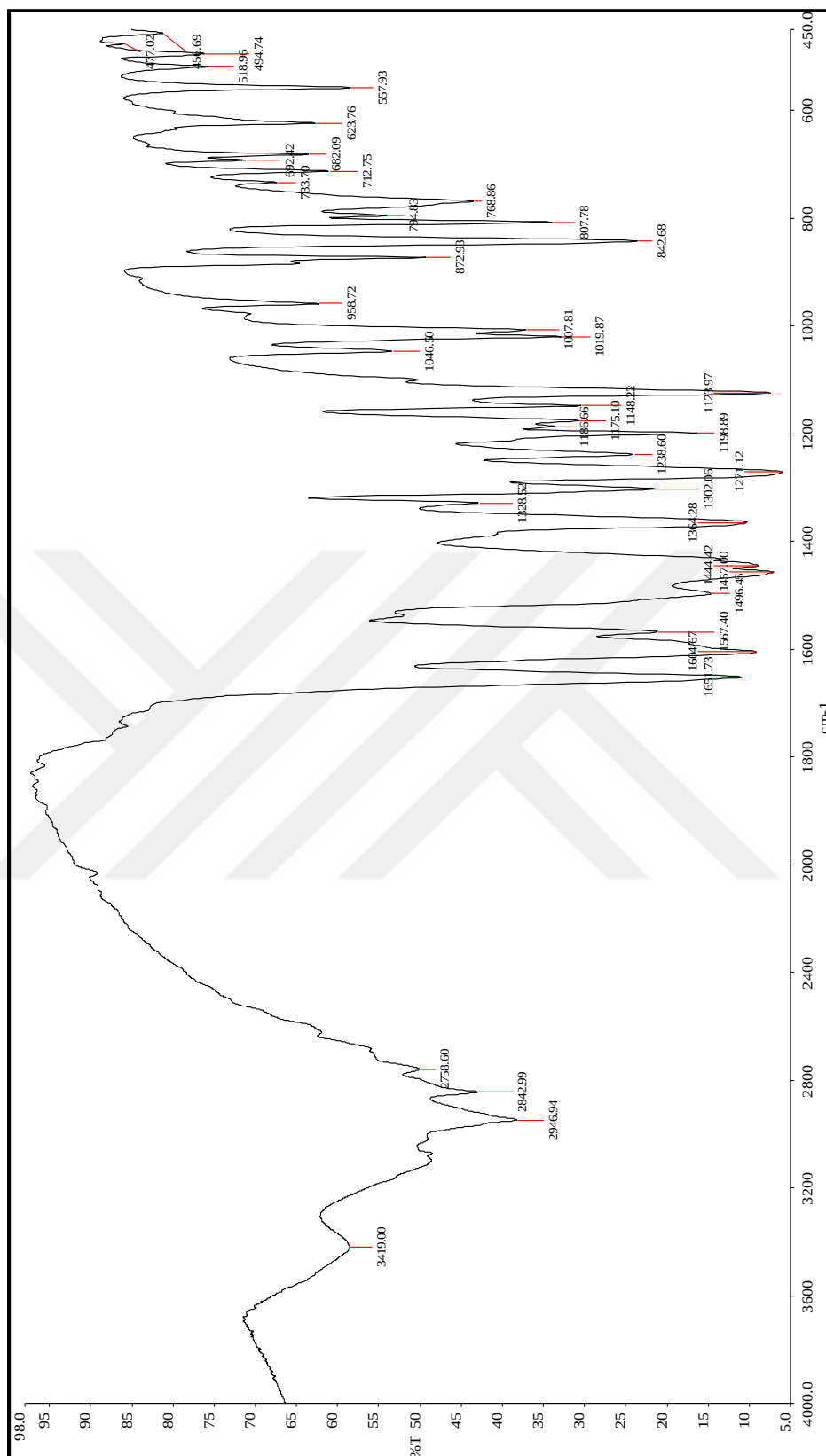
8.2. FT-IR Bulguları



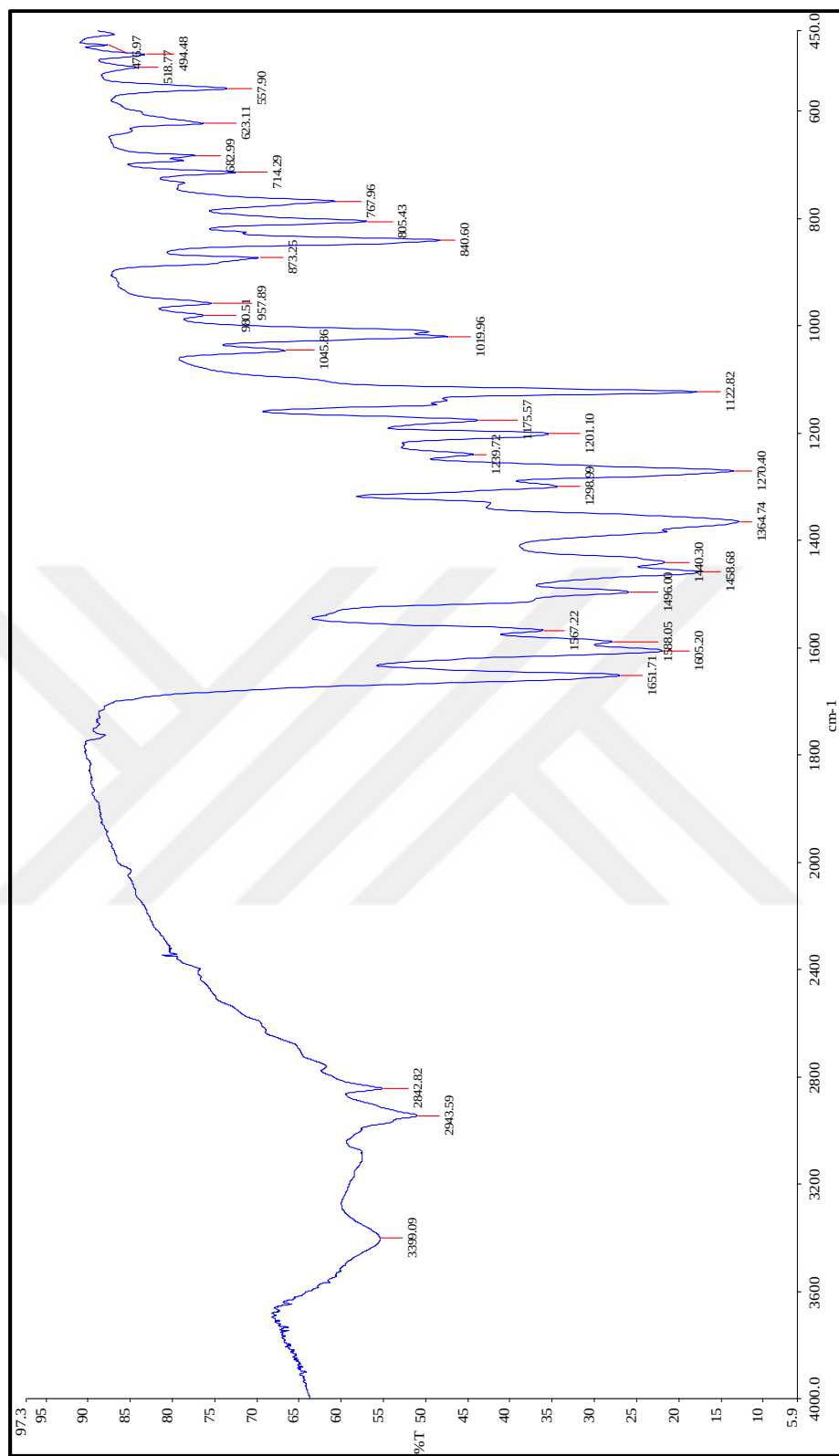
Spektrum 39: CV Ekstresine Ait FT-IR Spektrumu



Spektrum 40: AgNP_{scv'}ne Ait FT-IR Spektrum

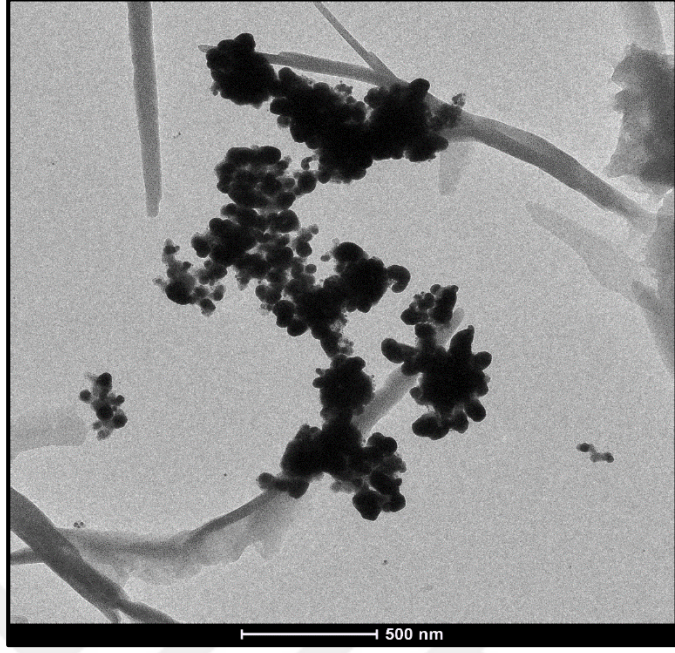


Spektrum 41: Eupatorin 'e Ait FT-IR Spektrumu

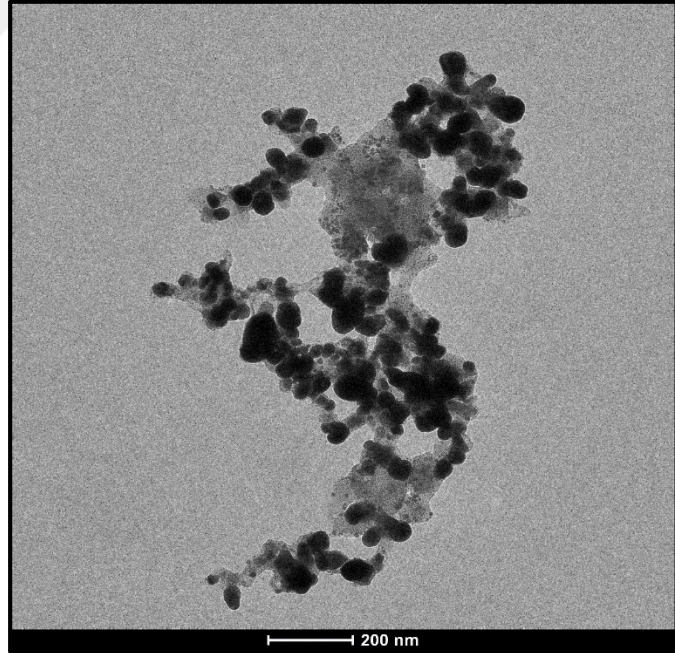


Spektrum 42: AgNP_{SE} 'ne Ait FT-IR Spektrumu

8.3. TEM Bulguları

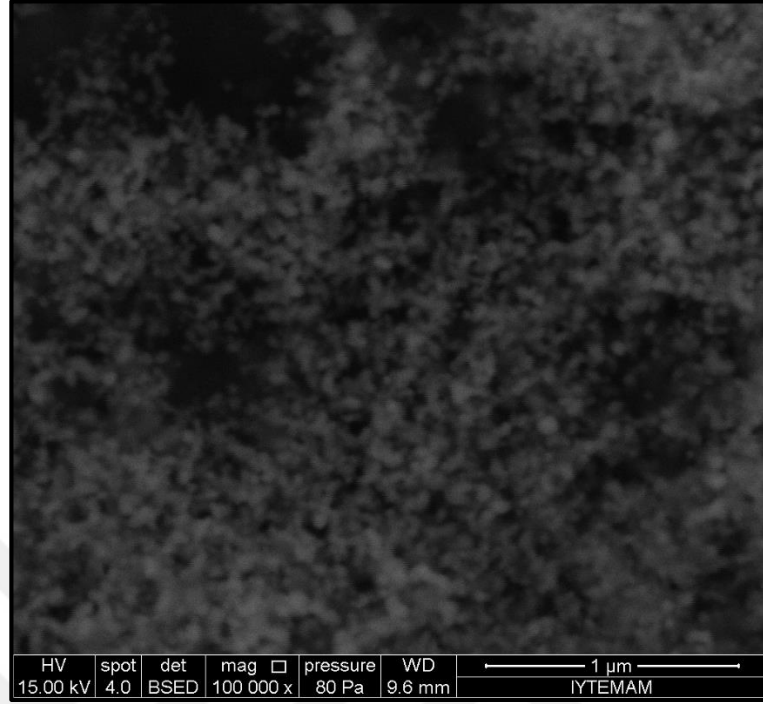


Resim 31: AgNP_{scv}'ye Ait TEM Görüntüsü

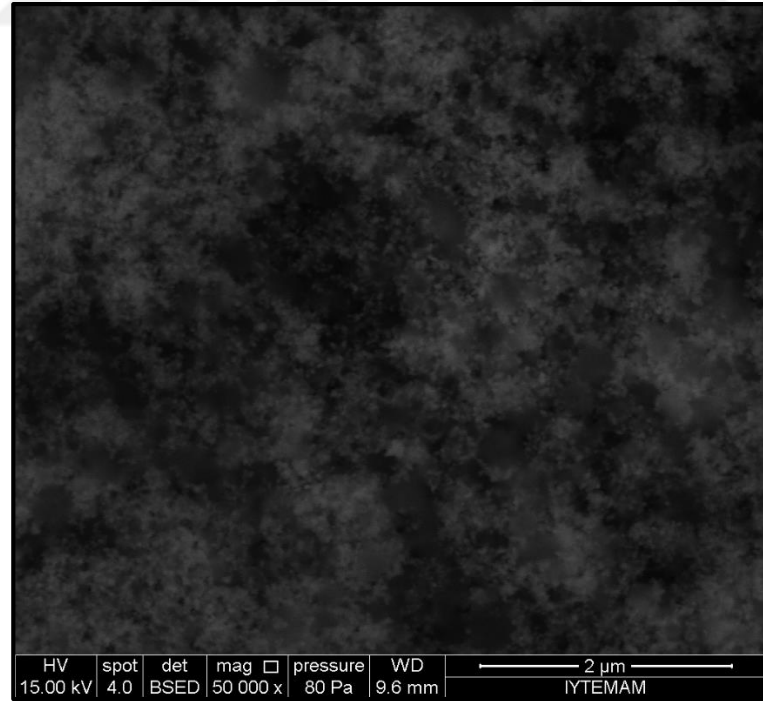


Resim 32: AgNP_{se}'ye Ait TEM Görüntüsü

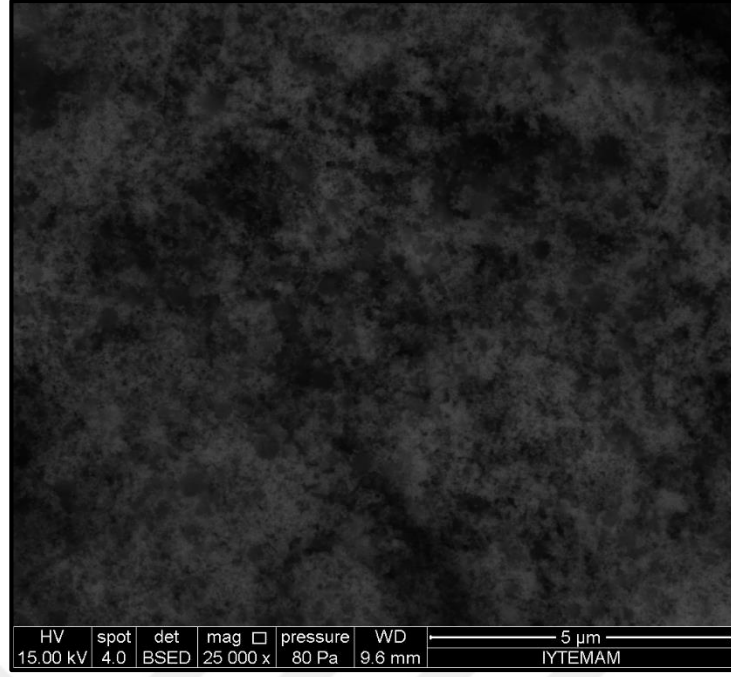
8.5. SEM Bulguları



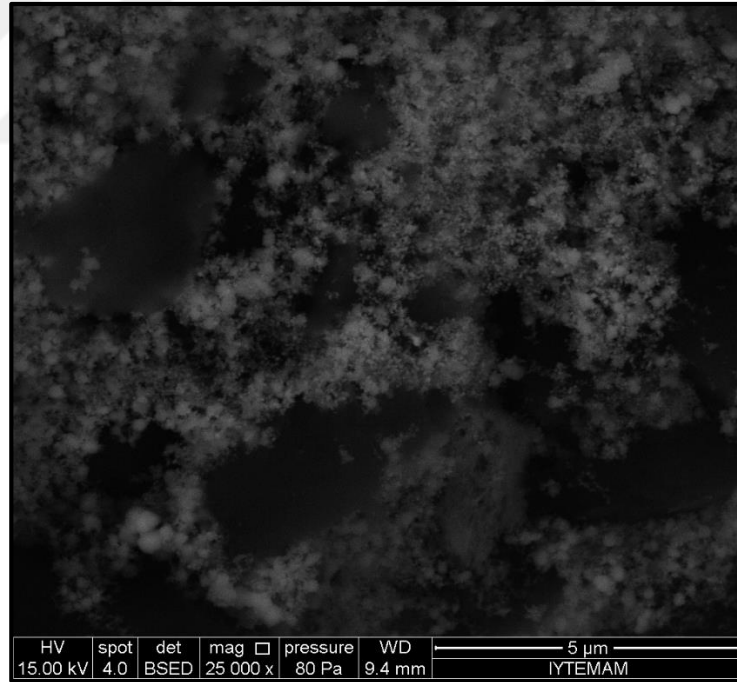
Resim 33: AgNP_{scv}'ye Ait SEM Görüntüsü (1µm)



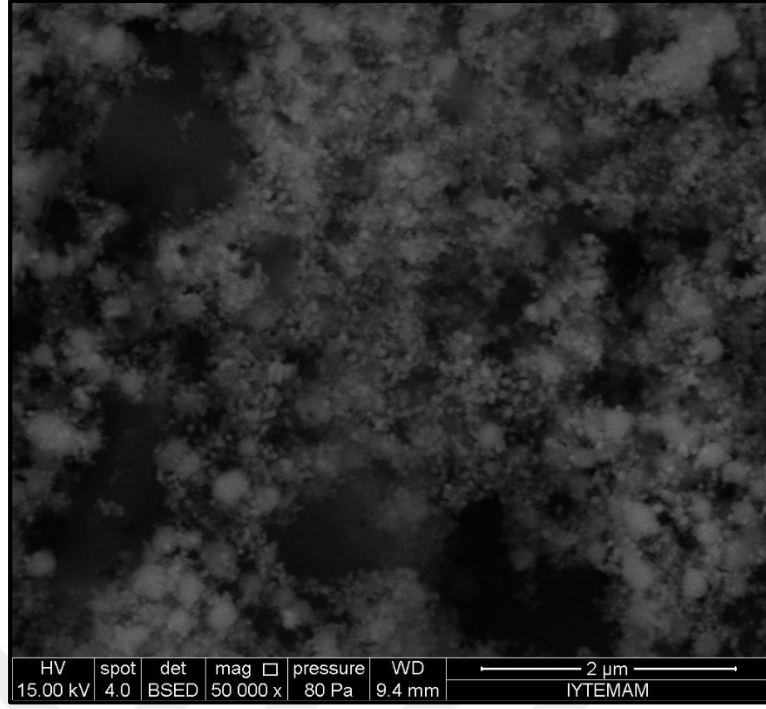
Resim 34: AgNP_{scv}'ye Ait SEM Görüntüsü (2µm)



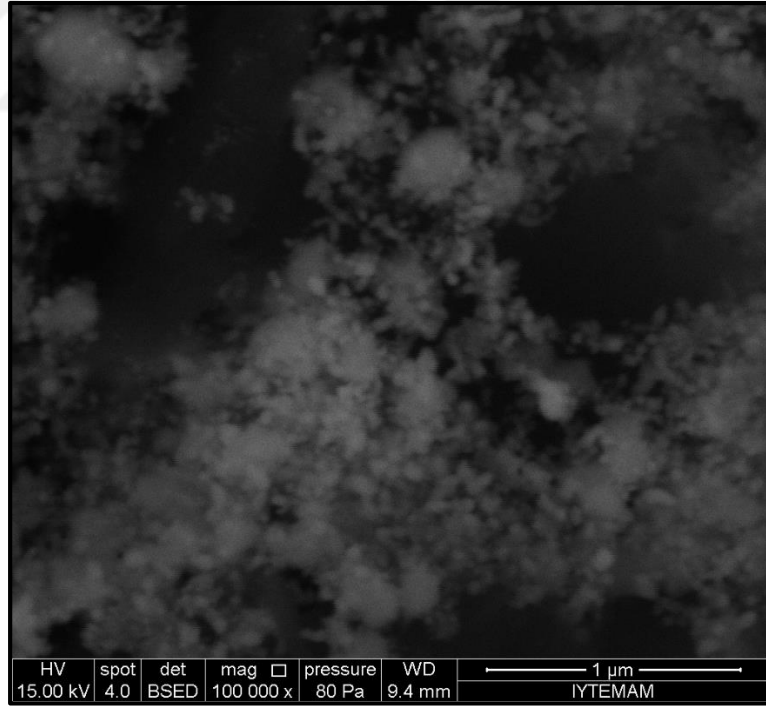
Resim 35: AgNP_{scv}'ye Ait SEM Görüntüsü (5μm)



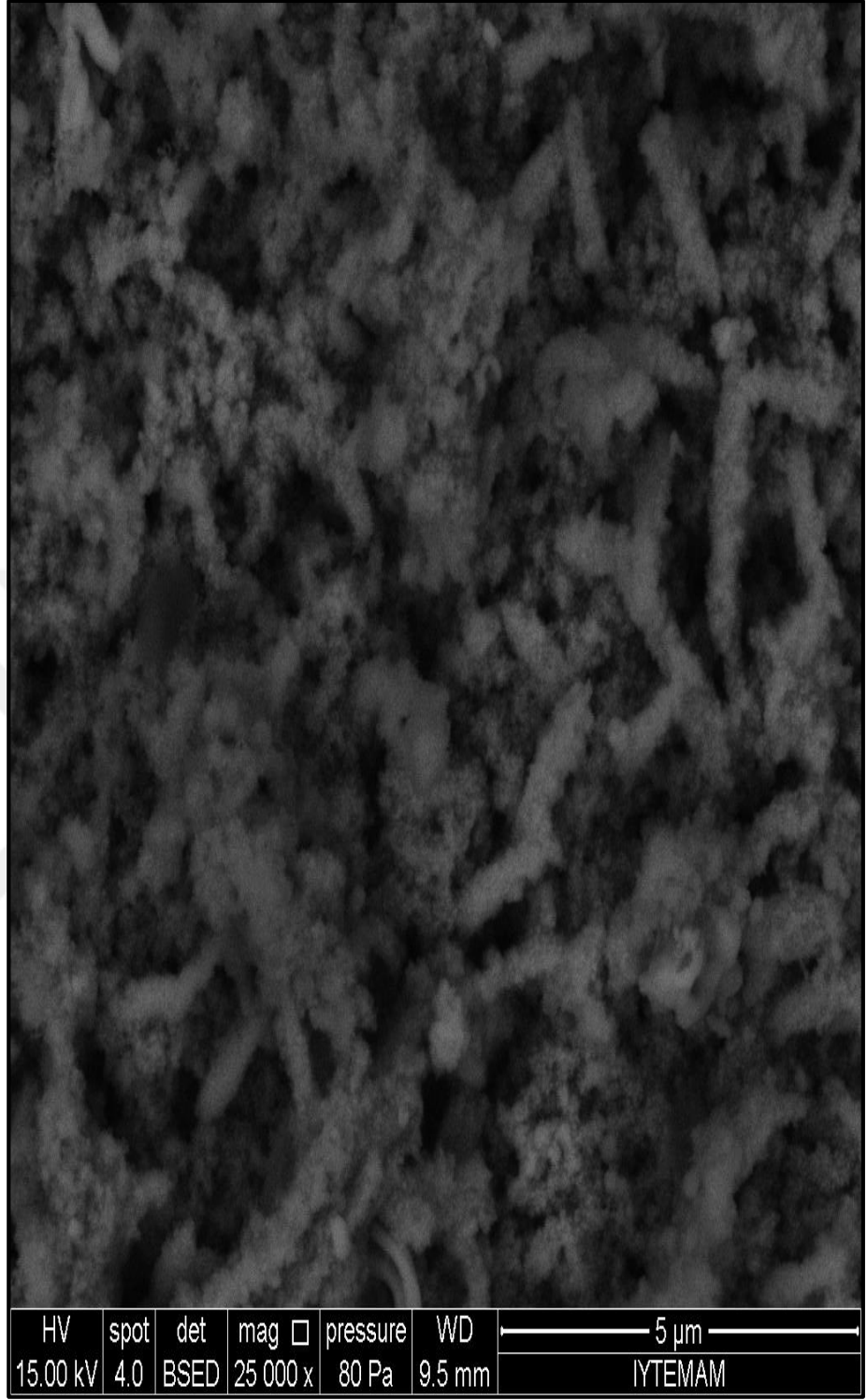
Resim 36: AgNP_{se}'ye Ait SEM Görüntüsü (5μm)



Resim 37: AgNP_{SE}'ye Ait SEM Görüntüsü (2μm)

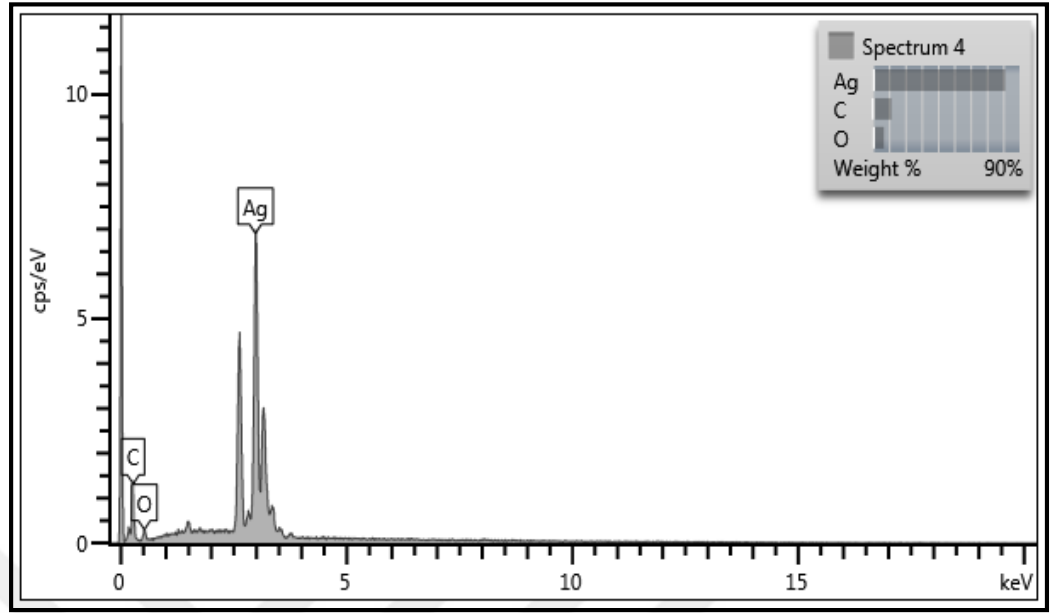


Resim 38: AgNP_{SE}'ye Ait SEM görüntüsü (1μm)

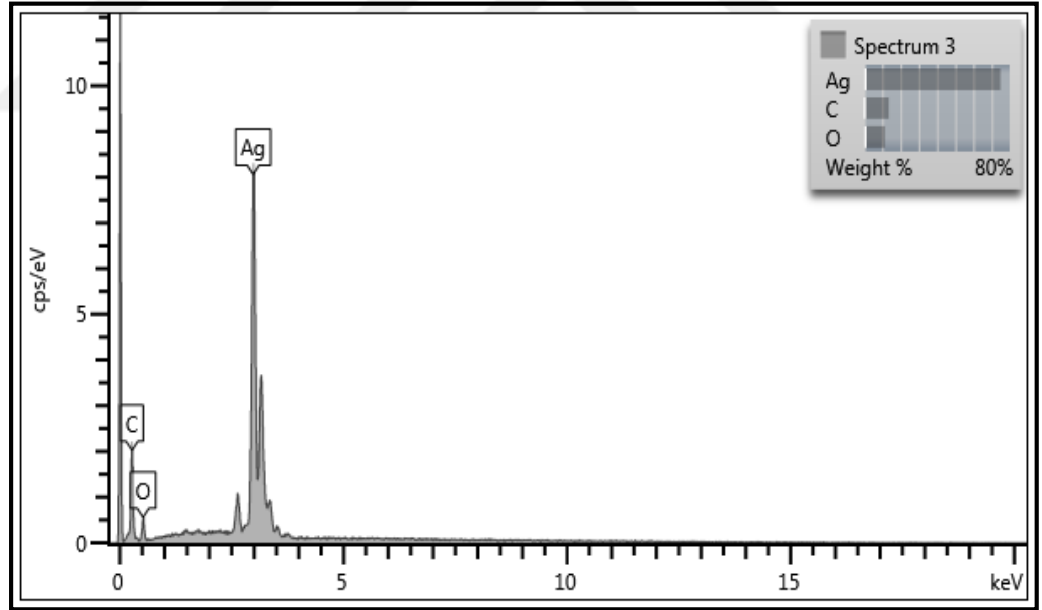


Resim 39: AgNP_{SE} Kitleleşmiş Partiküller

8.6. EDX Bulguları

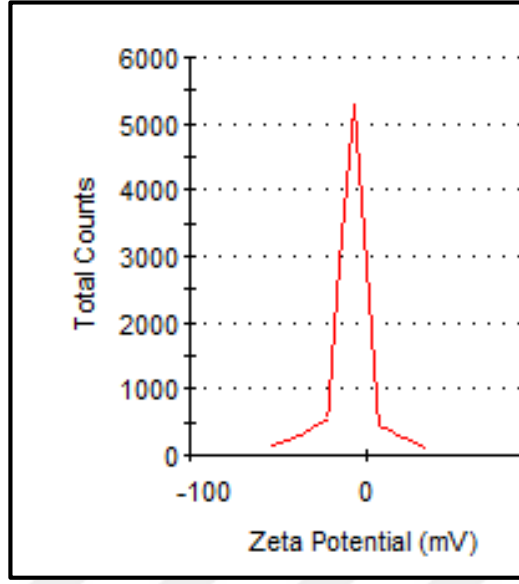


Spektrum 43: AgNP_{CV}'ye Ait EDX (Enerji-dispers X-ray) Spektrumu

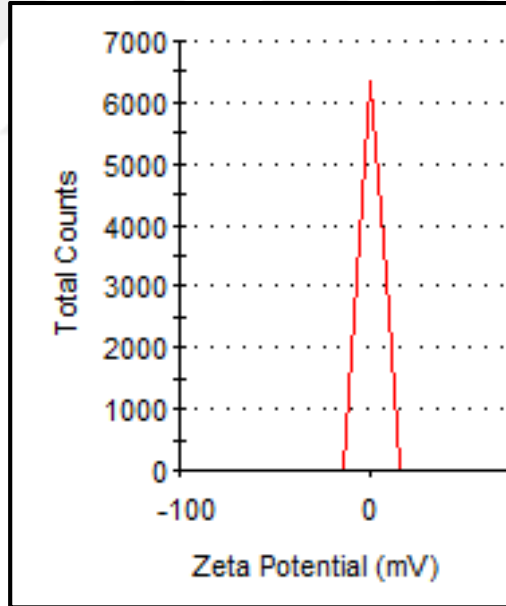


Spektrum 44: AgNP_{SE}'ye Ait EDX (Enerji-dispers X-Ray) Spektrumu

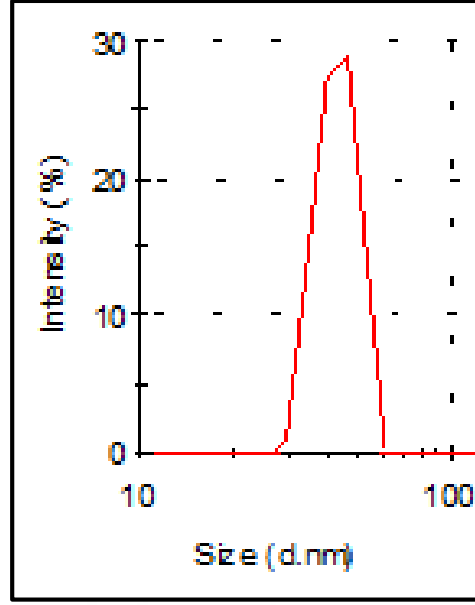
8.7. Partikül Büyüklüğü ve Zeta Potansiyel



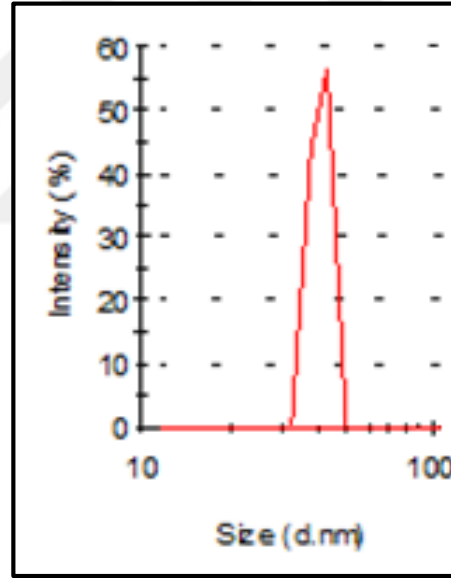
Şekil 4: AgNP_{cv}'ye Ait Zeta Potansiyel Grafiği



Şekil 5: AgNP_{se}'ye Ait Zeta Potansiyel Grafiği



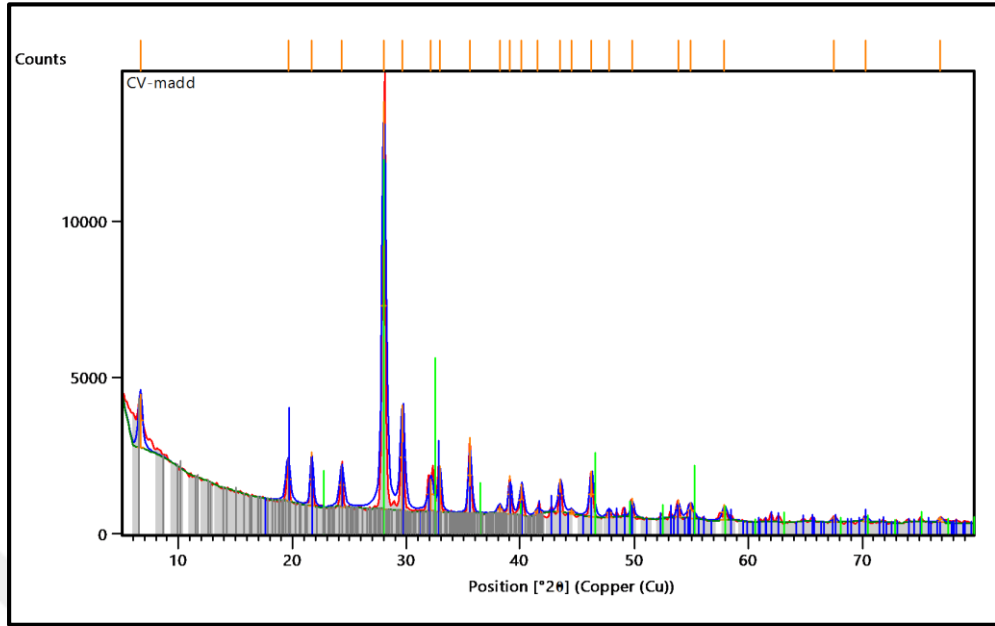
Şekil 6: AgNP_{CV}'ye Ait Partikül Büyüklüğü Dağılımı Grafiği



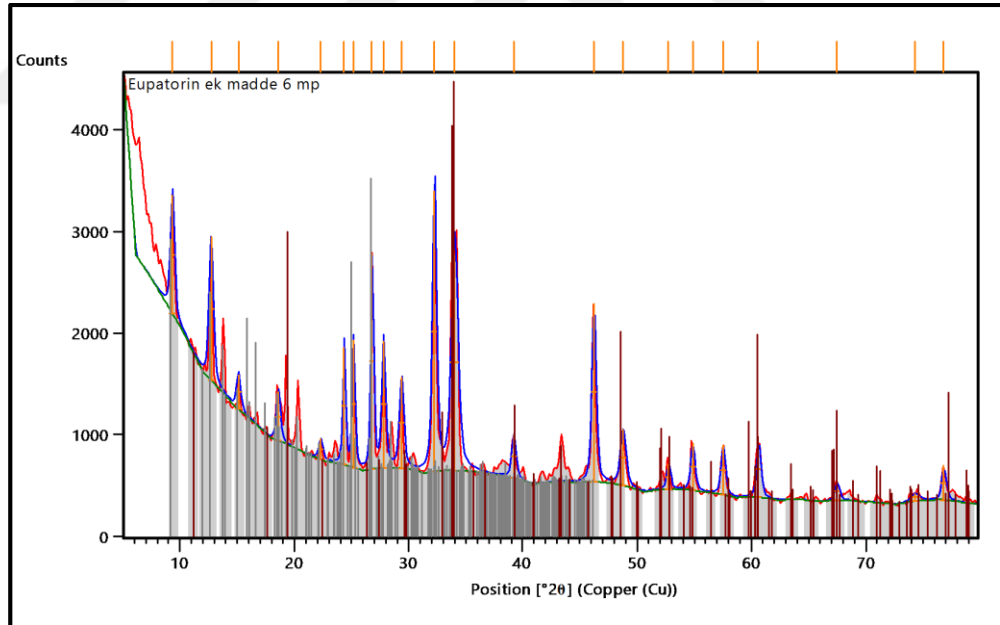
Şekil 7: AgNP_{SE}'ye Ait Partikül Büyüklüğü Dağılımı Grafiği

Formülasyon	Partikül Büyüklüğü (nm)	Zeta Potansiyel (mV)
AgNP _{CV}	47.06	-0.22
AgNP _{SE}	41.06	0.03

8.8. XRD Bulguları

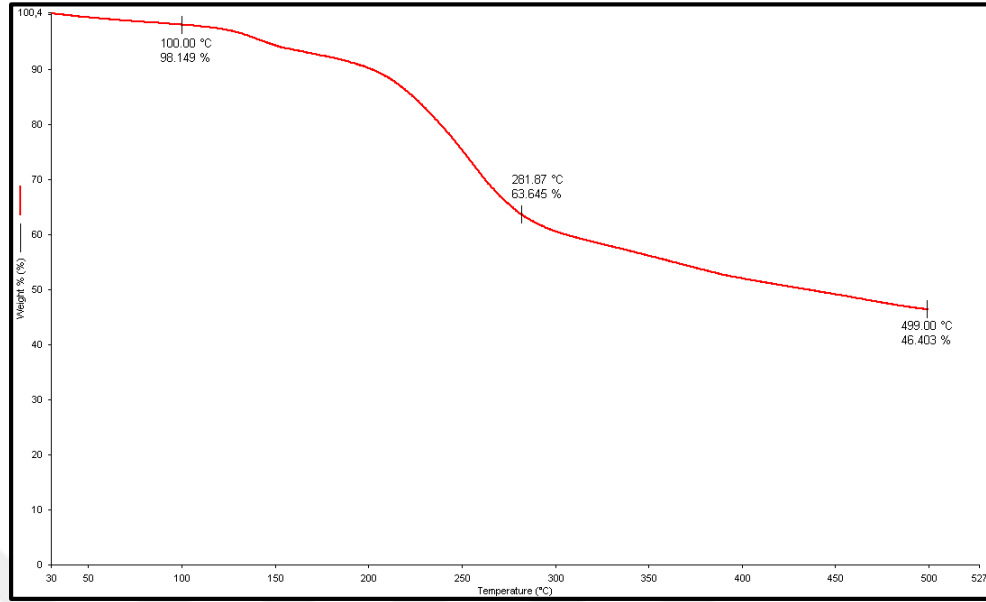


Şekil 8: AgNP_{SCV}'ye Ait XRD Görüntüsü

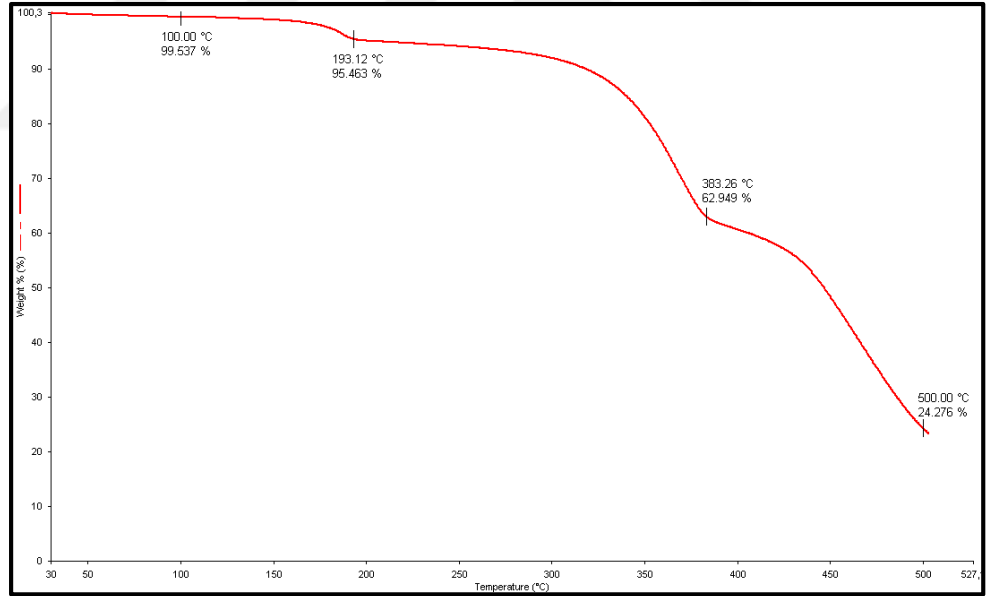


Şekil 9: AgNP_{SE}'ye Ait XRD Görüntüsü

8.9. TGA Bulguları



Şekil 10: AgNP_{scv}'nin Termogravimetrik Analizi (TGA)

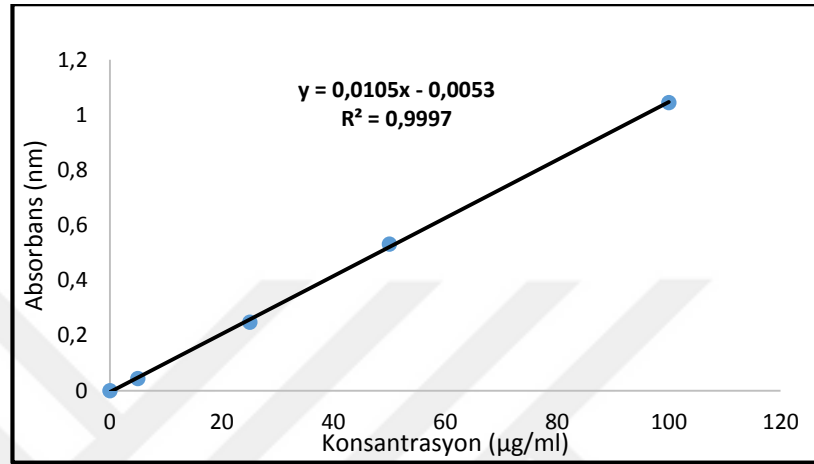


Şekil 11: AgNP_{se}'nin Termogravimetrik Analizi (TGA)

9. Nitrik Oksit Süpürücü Aktiviteye ait Bulgular

9.1. Standart Eğri

Sodyum nitrite ait ölçü eğrisi ve değerleri Şekil 12’de görülmektedir.



Şekil 12: Sodyum Nitrite Ait Regresyon Eğrisi

KONSANTRASYON (µg/ml)	ABSORBANS(nm)
0	0
5	0.044
25	0.248
50	0.531
100	1.044

Tablo 29: Regresyon Eğrisi Değerleri

9.2. Aktivite Tayin Sonuçları

ÖRNEKLER	% Süpürücü Aktivite
CV ekstre	3.44
AgNP _{SCV}	7.48
Eupatorin	1.83
AgNP _{SE}	6.85

Tablo 30: Nitrik Oksit Süpürücü Aktivite Sonuçları

BÖLÜM IV

TARTIŞMA

1. BOTANİK ARAŞTIRMALAR

Yaptığımız çalışmada Elazığ ili, Harput ilçesinden Haziran 2011 tarihinde çiçekli döneminde toplanmış olan *Centaurea virgata* Lam. bitkisinin Herba kısmı kullanılmıştır. Anatomik kısmı için bir miktar toprak altı kısmı da toplanmıştır. Anatomik özelliklerini saptamak amacıyla, bitkinin çiçek, gövde, kök ve yaprak kısımları % 70 lik etanol içerisinde bekletilmiştir. Ayrıca Herba, Flos, Radix ve Folia droglarının toz örnekleri de mikroskopik olarak incelenmiştir.

Çalışmamızda bitkimizin yaprak enine kesiti incelendiğinde kalın bir kutikula tabakası ile çevrili tek katlı epidermis tabakası görmekteyiz. Epidermis düzgün sıralı ve oval şekillidir. Epidermis altında kollenkima tabakası görülmektedir. Üst ve alt epidermis altındaki palizat parenkiması arasında sünger parenkiması vardır. İletim demetleri orta damarın merkezinde yer almaktadır. Ksilem üst yüzeye, floem ise alt yüzeye daha yakın konumlanmıştır. Sklerenkima demetleri şapka şeklinde iletim demetleri üzerinde konumlanmıştır. Stomalar her iki yüzeyde de bulunmaktadır, yani amfistomatiktir. Diğer *Centaurea* türleri ile kıyaslandığında genel anlamda enine kesitler oldukça benzer olmakla beraber ufak farklılıklar gözlenmektedir. *C. virgata* bitkisinde kalın olarak gördüğümüz kutikula, *Centaurea urvillei* DC. ssp. *stepposa* Wagenitz, *Centaurea pseudoreflexa* Hayek. *Centaurea simplicicaulis* Boiss.& Huet., *Centaurea pecho* Albow., *Centaurea hypoleuca* DC., *Centaurea cheiranthifolia* Willd. var. *purpurascens* (DC.) Wagenitz ve *Centaurea pulcherrima* var. *freynii* bitkilerinde de kalın iken; *Centaurea glastifolia* ve *Centaurea woronowii* Bornm. bitkisinde ince; *Centaurea ptosimopappa* ve *Centaurea ptosimopappoides* bitkilerinde dalgalı yapıya sahiptir (264-267). *C. virgata* da kutikula tek katlı oval hücreli epidermisi sarmaktadır. *C. urvillei* DC. ssp. *stepposa* Wagenitz, *C. pseudoreflexa* Hayek., *C. simplicicaulis* Boiss.& Huet., *C. pecho* Albow., *C. hypoleuca* DC., *C. cheiranthifolia* Willd. var. *purpurascens* (DC.) Wagenitz ve *C. glastifolia* tek katlı epidermise sahiptir (264, 266). Ayrıca *C. glastifolia* ve *C. pulcherrima* var. *freynii* epidermis hücreli oval yapıdadır (265, 266). *Centaurea calcitrapa* L. ssp. *cilicica* (Boiss. Bal.) Wagenitz ve *Centaurea solstitialis* L. ssp. *carneola* (Boiss.) Wagenitz bitkilerinde *C. virgata*’ da görüldüğü

gibi ksilem alt yüzeye daha yakinken, floem ise üst yüzeye daha yakın konumlanmış durumdadır (268). Sklerenkima demetleri iletim demetleri üzerinde şapka şeklinde *Centaurea kilaia* Boiss., *Centaurea sessilis* Willd., *Centaurea armena* Boiss., *Centaurea helenioides* Boiss., *Centaurea huber-morathii* Wagenitz, *Centaurea hedgei* Wagenitz, *Centaurea appendicigera* C. Koch bitkilerinde de *C. virgata*'da olduğu gibi görülmektedir (269). *C. glastifolia*, *C. urvillei* DC. ssp. *stepposa* Wagenitz, *C. pseudoreflexa* Hayek., *C. simplicicaulis* Boiss.& Huet., *C. pecho* Albow., *C. hypoleuca* DC., *C. cheiranthifolia* Willd. var. *purpurascens* (DC.) Wagenitz, *C. woronowii*, *C. pulcherrima* var. *freynii*, *C. ptosimopappa*, *C. ptosimopappoides*, *C. kilaia* Boiss., *C. sessilis* Willd., *C. armena* Boiss., *C. huber-morathii* Wagenitz, *C. hedgei* Wagenitz ve *C. appendicigera* C. Koch bitkilerinde yaprak amfistomatik iken sadece *C. helenioides* bitkisinde hipostomatiktir (264-267, 269). Stomalar *C. virgata*'da olduğu gibi *C. calcitrapa* L. ssp. *cilicica* (Boiss. Bal.) Wagenitz, *C. solstitialis* L. ssp. *carneola* (Boiss.) Wagenitz, *C. urvillei* DC. ssp. *stepposa* Wagenitz, *C. pseudoreflexa* Hayek., *C. cheiranthifolia* Willd. var. *purpurascens* (DC.) Wagenitz ve *C. woronowii* Bornm. bitkilerinde epidermis ile aynı seviyede iken *C. simplicicaulis* Boiss. & Huet, *C. pecho* Albow ve *C. hypoleuca* DC bitkilerinde ise aynı seviyede değildir (264, 268). Stomalar incelenen tüm *Centaurea* türlerinde 3 veya 5 komşu hücre taşımaktadır.

Yapılan köke ait incelemelerde *C. virgata* bitkisinde en dışta epidermis hücresi ve kırık periderm yapısı görülmüştür. Epidermis tabakasından emici tüyler uzanmaktadır. Yapılan incelemelerde *C. calcitrapa* L. ssp. *cilicica* (Boiss. Bal.) Wagenitz ve *C. solstitialis* L. ssp. *carneola* (Boiss.) Wagenitz bitkilerinde de aynı şekilde kırık periderm gözlenmiştir. Epidermis ardından gelen kabuk parenkiması oldukça geniş yer kaplamaktadır (268). Endodermis *C. pulcherrima* var. *freynii*'de olduğu gibi oldukça belirgindir (265). *C. calcitrapa* L. ssp. *cilicica* (Boiss. Bal.) Wagenitz, *C. solstitialis* L. ssp. *carneola* (Boiss.) Wagenitz ve *C. pulcherrima* var. *freynii* adlı bitkiler üzerinde yapılan çalışmalarda endodermis arası hücre boşluklarında ve floemde salgı hücrelerine rastlanmıştır. Bitkimizde öz kısmı sklerenkimatik hücreleri ve trakeidal hücreleri içermektedir. Aynı şekilde kök enine kesiti çalışılan diğer *Centaurea* türlerinde de bu durum gözlenmiştir (265, 268).

Centaurea türleri üzerinde yapılan gövde enine kesit çalışmalarının çoğunda kanatlı yapılar gözlenmiştir. Fakat *C. virgata* bitkisinde de gövde enine kesitinde kanatlı yapı görülmektedir. *C. glastifolia*, *C. calcitrapa* L. ssp. *cilicica*, *C. solstitialis*

L. ssp. carneola, *C. urvillei* DC. *ssp. stepposa* Wagenitz, *C. pseudoreflexa* Hayek, *C. simplicicaulis* Boiss. & Huet, *C. pecho* Albow, *C. hypoleuca* DC. , *C. cheiranthifolia* Willd. var. *purpurascens* (DC.) Wagenitz ve *C. woronowii* Bornm bitkilerinde gövde enine kesitinde kanatlı yapılar gözlenmiştir (264, 266, 268). *C. virgata* gövde enine kesiti hem kanatlı hem de pentagonal bir yapıya sahiptir. *C. glastifolia*’ da bu pentagonal iken *C. pulcherrima* var. *freynii*’ de ise 5-7 köşelidir (265, 266). Kutikula tabakası *C. virgata*’da da olduğu gibi *C. glastifolia*, *C. pulcherrima* var. *freynii*’ de kalın iken; *C. ptosimopappa*, *C. ptosimopappoides*, *C. sessilis* Willd., *C. armena* Boiss., *C. helenioides* Boiss., *C. huber-morathii* Wagenitz, *C. hedgei* Wagenitz ve *C. appendicigera* C. Koch’da ise incedir (265-267, 269). *C. virgata*’da tek sıra gelen epidermisin ardından, kollenkima hücreleri başlamaktadır. Genel olarak yapılan çalışmalarda *Centaurea* türlerinde kollenkimanın, epidermise yakın olduğu saptanmıştır. Kollenkima dokusunun pozisyonunun karşılaştırma çalışmalarındaki önemi daha önceki taramalarda belirlenmiştir (270). Kollenkima *C. sessilis* Willd, *C. armena* Boiss., *C. glastifolia*, *C. calcitrapa* L. *ssp. cilicica*, *C. solstitialis* L. *ssp. carneola*, *C. pulcherrima* var. *freynii*, *C. ptosimopappa*, *C. ptosimopappoides*, *C. urvillei* DC. *ssp. stepposa* Wagenitz, *C. pseudoreflexa* Hayek, *C. simplicicaulis* Boiss. & Huet, *C. pecho* Albow, *C. hypoleuca* DC. ve *C. cheiranthifolia* Willd. var. *purpurascens* (DC.) Wagenitz ve *C. woronowii* Bornm. epidermis tek katmanlı ve kollenkima epidermise yakındır (264-266, 268, 269). *C. virgata*’da stomalar epidermis seviyesindedir. *C. calcitrapa* L. *ssp. cilicica*, *C. solstitialis* L. *ssp. carneola*, *C. urvillei* DC. *ssp. stepposa* Wagenitz, *C. pseudoreflexa* Hayek, *C. pecho* Albow, *C. hypoleuca* DC., *C. pulcherrima* var. *freynii*, *C. ptosimopappa* ve *C. ptosimopappoides* bitkilerinde de durum aynı şekildedir (264, 265, 267, 268). Sklerenkima lifleri kümelenmiş şekilde iletim demetlerinin alt ve üst kısımlarında yer almaktadır. Floem ve ksilem *C. glastifolia*’da olduğu gibi kolayca ayırt edilebilmektedir (266). *C. calcitrapa* L. *ssp. cilicica* ve *C. solstitialis* L. *ssp. carneola* bitkilerinde sklerenkima ve kollenkima arasında tek katlı endodermis tabakası yer almaktadır (268). *C. pulcherrima* var. *freynii* sklerenkimatik demetleri şapka şeklindedir (212). Öz kısmı ise oldukça geniş yer kaplamaktadır. Parenkimatik öz hücreleri merkezde yer almaktadır. *C. solstitialis* L. *ssp. carneola* bitkisinde öz kısmında kübik ve yuvarlak kristaller bulunurken; *C. calcitrapa* L. *ssp. cilicica* bitkisinde ise öz kısmında prizmatik kristal bulunmaktadır (268). Araştırma konumuz olan *C. virgata* bitkisinde bu yapılar gözlenmemektedir.

Çiçek enine kesiti ise çok ufak olması sebebiyle alınamamış, bunun yerine çiçek durumu incelenmiştir. Çiçek durumunda düzgün dizili epidermis hücreleri, epidermis hücreleri üzerinden dallanmış şekilde uzanan salgı tüyleri ve polenler görülmektedir.

Toz edilmiş bitki üzerinden mikroskobik incelemeler ayrıca yapılmış ve bulgular önceki kısımlarda anlatılmıştır. Daha önce toz drog ile yapılan bir çalışma bulunmamaktadır.

2. Kalite Kontrol ve Miktar Tayini Taramaları

Tezimizde çalışılan bitkimiz *C. virgata* Lam. Herba droğu üzerinde çeşitli kalite kontrol taramaları yapılmıştır.

Çalışmamızda Avrupa Farmakopesinden yararlanılmıştır. Gravimetrik kurutmada kayıp miktar tayini, sülfat külü miktar tayini, total kül miktar tayini ve hidroklorik asitte çözünmeyen kül miktar tayini yöntemleri aynen ya da belirli ölçüde değiştirilerek uygulanmıştır.

Ayrıca çalışmamızda Eupatorin üzerinden, elde edilen majör maddelerden biri olması sebebiyle, LC-MS ile miktar tayini yapılmıştır. Daha önce Eupatorin miktar tayini çalışması, *Centaurea* türlerinde yapılmamış olup ilk defa tarafımızdan gerçekleştirilmiştir.

2.1. Kurutmada Kayıp, Total Kül, Sülfat Külü ve Hidroklorik Asitte Çözünmeyen Kül Miktarı

C. virgata Lam. bitkisi Herba droğları üzerinden gerçekleştirilen kurutmada kayıp miktar tayini denemelerinde, ortalama değer olarak ortalama % 6.88 nem oranı tespit edilmiştir.

Total kül miktar tayini taramaları sonucunda ortalama % 8.49 kül oranı tespit edilmiştir.

Sülfat külü miktar tayini taramaları sonucunda ortalama % 12.24 sülfat külü miktarı bulunmuştur.

Hidroklorik asitte çözünmeyen kül miktar tayini taramaları sonucunda ortalama % 1.26 hidroklorik asitte çözünmeyen kül miktarı saptanmıştır.

Centaurea genusundan daha önce kurutmada kayıp, total kül, sülfat külü ve hidroklorik asitte çözünmeyen kül miktar tayini çalışmaları yapılmadığından sonuçlar ilk kez tarafımızdan kaydedilmiştir.

2.2. LC-MS İle Eupatorin Miktar Tayini Çalışmaları

Centaurea türlerinde LC-MS ile eupatorin miktar tayini çalışması daha önce yapılmamıştır. Miktar tayini sonuçları bulgular bölümünde verilmiştir (Tablo 22).

2.3. Total Fenol Tayini

Total fenol tayini sonucu % 4.87 olarak bulunmuştur. Daha önce yapılan çalışmalarda *Centaurea calcitrapa* subsp. *calcitrapa*, *Centaurea ptosimopappa* ve *Centaurea spicata* bitkilerinde total fenol yüzdesi % 3-12 arası bulunmuştur. Sonuçlar yayınlar ile karşılaştırıldığında uyumlu bulunmuştur (80, 81).

2.4. Total Flavonoit Tayini

Total flavonoit tayini sonucu % 3.87 olarak bulunmuştur. *Centaurea depressa*'da yapılan bir çalışmaya göre total flavonoit miktarı % 4 civarı olarak görülmektedir. *Centaurea urvillei* subsp. *hayekiana*'da ise 3.9 civarı çıkmıştır. Sonuçlar yayınlar ile uyumludur (83, 84).

3. GC-MS ile Uçucu Yağ Bileşenlerinin Tayini

Daha önce *Centaurea* türleriyle yapılan uçucu yağ analizleri çalışmalarından elde edilen sonuçlar, majör komponentleri açısından tarafımızdan Tablo 31'de derlenmiştir.

No	Bitki Adı	Kısım	Majör Maddeler	Yüzde	Kaynak
1	<i>C. stenolepis</i>	Flos	Karyofilen oksit	% 12.6	(271)
			Hekzadekanoik asit	% 10.6	(271)
			β - ödesmol	% 7.2	(271)
		Gövde	Hekzadekanoik asit	% 38.4	(271)
			Fitol	% 12.9	(271)
2	<i>C. zuvandica</i> Sosn.	Folia	Spathulenol	% 28.1	(272)
			α - pinen	% 21.3	(272)
			Karyofilen oksit	% 9.7	(272)
		Flos	Spathulenol	% 32.3	(272)
			α - pinen	% 25.8	(272)
			Limonen	% 8.2	(272)
		Gövde	Spathulenol	% 37.1	(272)
			α - terpineol	% 12.8	(272)
			Karyofilen oksit	% 8.2	(272)
		Radix	Germakren D	% 35.2	(272)
			Spathulenol	% 15.7	(272)
			α - terpineol	% 11.6	(272)
3	<i>C. orphanidae</i> Heldr.& Sart. ex Boiss. ssp. thessala (Hauskn) Postal	Herba	γ - elemen	% 26.1	(273)
			Karyofilen oksit	% 13.2	(273)
		Kapitu la	Hekzadekanoik asit	% 32.5	(273)
			Heptakozan	% 6.3	(273)
		Radix	Hekzadekanoik asit	% 22	(273)
4	<i>C. behen</i>	Herba	α - kamigren	% 14	(273)
			Karyofilen	% 24.5	(274)
			β - selinen	% 13.8	(274)
5	<i>C. balsamita</i>	Herba	Valensen	% 11.7	(274)
			α - selinen	% 8.5	(275)
			Hekzatriakontan	% 8.3	(275)
			Germakren D	% 40	(276)
6	<i>C. lycopifolia</i>	Herba	β - karyofilen	% 4.5	(276)
			Karyofilen oksit	% 9.7	(275)
7	<i>C. iberica</i>	Herba	Spathulenol	% 7.3	(275)
			Araşidik asit	% 25.3	(275)
			Hekzadekanoik asit	% 5.9	(275)
			Hekzadekanoik asit	% 27.9	(277)
			Siklosativen	% 13	(277)
			Dodekanoik asit	% 12.1	(277)
8	<i>C. davidovii</i>	Herba	Trikozan	% 4.5	(277)
			β - ödesmol	% 13.9	(278)
			Spathulenol	% 13.3	(278)
			Karyofilen oksit	% 10.1	(278)
9	<i>C. parilica</i>	Herba	Fitol	% 5.4	(278)
			Hekzadekanoik asit	% 39.2	(278)
			(ZZ) 9,12-	% 11.9	(278)
			Karyofilen oksit	% 6.8	(278)
10	<i>C. kurdica</i>	Herba	Spathulenol	% 6.6	(278)
			Karyofilen	% 14.4	(279)
			Germakren	% 11.95	(279)

			Spathulenol	% 7.73	(279)
			Glubulol	% 5.58	(279)
			Humulen	% 4.62	(279)
			β - ödesmol	% 4.4	(279)
11	<i>C. antochia</i> var. <i>antochia</i>	Herba	Spathulenol	%29.86	(279)
			Germakren	%27.37	(279)
			Karyofilen	%18.23	(279)
			Hekzadekanoik asit	% 7.4	(279)
12	<i>C. albonites</i>	Herba	Karyofilen oksit	%16.45	(279)
			β - selinenol	%14.57	(279)
			Germakren	% 9.23	(279)
			Spathulenol	% 7.97	(279)
			Karyofilen	% 7.75	(279)
			Sembren	% 6.25	(279)
			Fitol	% 4.75	(279)
13	<i>C. aphrodisea</i>	Herba	Spathulenol	% 8.1	(277)
			Hekzahidro farnesil	% 7.8	(277)
			Tridekanol	% 5.4	(277)
			Heptakozan	% 4.5	(277)
14	<i>C. polyclada</i>	Herba	Hekzadekanoik asit	% 8.1	(277)
			Hekzahidro farnesil	% 7.1	(277)
			β - ödesmol	% 6.4	(277)
15	<i>C. athoa</i>	Herba	Karyofilen oksit	% 17.1	(277)
			Heptakozan	% 8.1	(277)
			Hekzadekanoik asit	%5.8	(277)
			Hekzahidro farnesil	% 5	(277)
			Dodekanoik asit	% 5	(277)
16	<i>C. hyalolepis</i>	Herba	Hekzadekanoik asit	% 8.2	(277)
			Tetradekanoik asit	% 5.6	(277)
			Hekzahidro farnesil	% 4.6	(277)
17	<i>C. formanekii</i> Halacsy	Herba	Hekzadekanoik asit	% 13.6	(273)
			Spathulenol	% 6.9	(273)
			Delta elemen	% 3.1	(273)
18	<i>C. pulcherrima</i> Willd. Var	Herba	Germakren D	% 17.8	(280)
19	<i>C. drabifolia</i> subsp. <i>detonsa</i>	Herba	Germakren D	%44.83	(280)
20	<i>C. pannonica</i> (Heufel)	Herba	Oktadekanoik asit	% 34	(281)
			Karyofilen oksit	% 8	(227)
			Spathulenol	% 6	(227)
21	<i>C. tchihatcheffi</i> Fisch& Mey	Herba	Karyofilen oksit	% 15.1	(282)
			Karvakrol	% 14.7	(282)
			Asetofenon	% 6.2	(282)
			Spathulenol	% 5.3	(282)
22	<i>C. paniculata</i> subsp. <i>caruelina</i>	Herba	Seskiterpen	% 25.6	(283)
23	<i>C. rupestris</i>	Herba	Seskiterpen	% 74.5	(283)
24	<i>C. cariensis</i> subsp. <i>niveotomentosa</i>	Herba	Karyofilen oksit	%20.79	(284)
			Spathulenol	%14.73	(284)
			Ödesmol	% 9.27	(284)

			Karyofilen	% 6.84	(284)
			N- setil alkol	% 6.27	(284)
			Kubenol	% 5.23	(284)
			Cis- santalol	% 4.67	(284)
25	<i>C. cuneifolia</i> Sibht.& Sm.	Herba	β- ödesmol	%26.5	(285)
			Hekzadekanoik asit	% 17.6	(285)
26	<i>C. euxina</i> Velen	Herba	Hekzadekanoik asit	% 20.3	(285)
			Spathulenol	% 10.8	(285)
			Karyofilen oksit	% 6.2	(285)
27	<i>C. pullata</i> L.	Herba	Karyofilen oksit	% 27	(286)
			Fitol izomer	% 16.5	(286)
			6,10,14- trimetil-2-	% 14.9	(286)
28	<i>C. drabifolia</i> S.M. subsp. <i>cappadocica</i>	Herba	Spathulenol	% 14.1	(287)
			Karyofilen oksit	% 12.5	(287)
			Oktadekanol	% 10.2	(287)
			Etilpalmitat	% 7.7	(287)
			[Z,Z]-10,12-	% 6	(287)
			3-hidroksi p-	% 5.9	(287)
			Pentakozan	% 5.8	(287)
29	<i>C. paphlagonica</i> (Bornm) Wagenitz	Herba	Hekzadekanoik asit	% 28.9	(288)
			Dodekanoik asit	% 22.8	(288)
			Karyofilen oksit	% 9.2	(288)
30	<i>C. saligna</i>	Herba	Hekzadekanoik asit	% 41.9	(288)
			Fitol	% 8.2	(288)
			Heptakozan	% 5.2	(288)
			Karvakrol	% 4.1	(288)
31	<i>C. ensiformis</i> Hub.-Mor	Herba	Karyofilen oksit	%28.72	(289)
			Spathulenol	%17.81	(289)
			Ödesmol	%13.03	(289)
			Burbonen	% 8.51	(289)
32	<i>C. appendicigera</i> C Koch	Herba	β- karyofilen	% 17.5	(290)
33	<i>C. helenioides</i> Boiss	Herba	Karyofilen oksit	% 18.2	(290)
34	<i>C. wagenitzii</i> Hub., -Mor.	Herba	Hekzadekanoik asit	% 25.6	(291)
35	<i>C. tossiensis</i> Freyn et Sint	Herba	Hekzadekanoik asit	% 50.6	(291)
36	<i>C. luschaniana</i> Heimerl	Herba	Hekzadekanoik asit	% 40	(291)
37	<i>C. hierapolitana</i> Boiss.	Herba	Hekzadekanoik asit	%19.5-33.4	(292)
38	<i>C. cadmea</i> Boiss.	Herba	Hekzadekanoik asit	%19.5-33.4	(292)
39	<i>C. calolepis</i> Boiss.	Herba	Hekzadekanoik asit	%19.5-33.4	(292)
40	<i>C. depressa</i> Bieb.	Herba	Hekzadekanoik asit	%19.5-33.4	(292)
41	<i>C. urvillei</i> DC. subsp. <i>urvillei</i>	Herba	Hekzadekanoik asit	%19.5-33.4	(292)
42	<i>C. reuterana</i> Boiss. Var. <i>reuterana</i>	Herba	Hekzadekanoik asit	%19.5-33.4	(292)
43	<i>C. cariensis</i> Boiss. subsp. <i>maculiceps</i>	Herba	Karvakrol	% 13-28.4	(292)
44	<i>C. cariensis</i> Boiss. subsp. <i>microlepis</i> (Boiss) Wagenitz	Herba	Karvakrol	% 13-28.4	(292)
45	<i>C. ensiformis</i> PH Davis	Herba	Karvakrol	% 13-28.4	(292)
46	<i>C. cyanus</i>	Herba	Karvakrol	% 13-28.4	(292)

47	<i>C. sicana</i>	Herba	Germakren D	% 13.3	(293)
			(E)- β - farnesen	% 8.3	(293)
			Nonakozan	% 7.3	(293)
			Heptakozan	% 6.5	(293)
			Fitol	% 6	(293)
48	<i>C. giardinae</i>	Herba	Karyofilen oksit	% 17.7	(293)
			Nonakozan	% 14.5	(293)
			Germakren D	% 11.5	(293)
			Karyofilen	% 11.2	(293)
			Heptakozan	% 10.3	(293)
49	<i>C. nicaeensis</i> All.	Herba	Hekzadekanoik asit	% 33.5	(294)
			Oktadekadienoik	% 28.8	(294)
50	<i>C. parlatoris</i> Helder.	Herba	Nonakozan	% 10.2	(294)
			Heptakozan	% 9.6	(294)
			Trikozan	% 5.4	(294)
			Karyofilen oksit	% 4.4	(294)
51	<i>C. solstitialis</i> L. ssp. <i>schouwii</i> (DC) Dostál	Herba	Hekzadekanoik asit	% 29.4	(294)
			Heptakozan	% 7.7	(294)
			Nonakozan	% 5.6	(294)
			Pentakozan	% 5.2	(294)
52	<i>C. amanicola</i> Hub.- Mor.	Herba	Karyofilen oksit	% 15.4	(295)
			Karyofilen	% 5.4	(295)
53	<i>C. consanguinea</i> DC.	Herba	Germakren B	% 8.3	(295)
			Karyofilen oksit	% 7.3	(295)
54	<i>C. ptosimopappa</i> Hayek	Herba	β - ödesmol	% 8.2	(295)
			β - selinen	% 4.1	(295)
			Karyofilen oksit	% 4.3	(295)
55	<i>C. sibthorpii</i>	Herba	β - farnesen	% 10.4	(296)
			Siklosativen	% 9.9	(296)
56	<i>C. aladaghensis</i>	Herba	Hekzadekanoik asit	% 39.3	(297)
			Karyofilen oksit	% 6.6	(297)
			Hekzahidro farnesil	% 4.3	(297)
			Germakren D	% 21.4	(276)
			β - karyofilen	% 18.3	(276)
			Karyofilen oksit	% 7.5	(276)
57	<i>C. ispahanica</i> Boiss.	Herba	1,8- sineol	% 23.3	(298)
			Krizantenon	% 21.3	(298)
			Davaron	% 19.3	(298)
58	<i>C. babylonica</i>	Herba	Germakren D	% 43	(276)
			β - karyofilen	% 9.9	(276)
59	<i>C. antitauri</i>	Herba	Germakren D	% 40.2	(276)
			β - karyofilen	% 13.5	(276)
60	<i>C. lanigera</i>	Herba	Germakren D	% 43.1	(276)
			β - karyofilen	% 13.7	(276)
61	<i>C. antochia</i> var. <i>preata</i>	Herba	Germakren D	% 40	(276)
			β - karyofilen	% 4.5	(276)
62	<i>C. cherolepidoides</i>	Herba	Germakren D	% 21.7	(276)
			β - karyofilen	% 14.4	(276)
			Karyofilen oksit	% 6.1	(276)

63	<i>C. deflexa</i>	Herba	Germakren D	% 21.1	(276)
			β - karyofilen	% 33.9	(276)
			Karyofilen oksit	% 12.8	(276)
64	<i>C. ptosimopappades</i>	Herba	Germakren D	% 36.9	(276)
			β - karyofilen	% 22.5	(276)
65	<i>C. iconiensis</i>	Herba	1- undesen	% 84.3	(276)
			β - karyofilen	% 3.4	(276)
66	<i>C. solstitialis</i> L.	Herba	Hekzadekanoik asit	% 30.8	(299)
			Karyofilen oksit	% 25.2	(299)
67	<i>C. huber- morathii</i> Wagenitz	Herba	Oktanöl	% 17.8	(300)
			Hekzadekanoik asit	% 8	(300)
			p- simen	% 4.9	(300)
			Karyofilen oksit	% 3.3	(300)
68	<i>C. polymorpha</i> Lag.	Herba	α - sedren	% 3.8	(301)
			β - sedren	% 3.6	(301)
			β - kurkumen	% 3	(301)
			Karyofilen oksit	% 2.6	(301)
69	<i>C. calcitrapa</i> L.	Herba	9,12- oktadekanoik	% 15.8	(302)
			Trikozan	% 8	(302)
			Heptakozan	% 7.8	(302)
			Nonakozan	% 6.5	(302)
70	<i>C. sphaerocephala</i> L. ssp. <i>sphaerocephala</i>	Herba	Hekzadekanoik asit	% 30.7	(302)
			Heptakozan	% 4.9	(302)
71	<i>C. eryngioides</i> Lam.	Herba	β - ödesmol	% 8.7	(303)
			Karyofilen oksit	% 4.3	(303)
72	<i>C. iberica</i> Trev. ex Spreng.	Herba	4- vinil guaikol	% 8.5	(303)
73	<i>C. depressa</i> MB.	Herba	Piperiton	% 35.2	(304)
			Elemol	% 14.1	(304)
74	<i>C. sessilis</i>	Herba	β - ödesmol	% 12.4	(305)
75	<i>C. armena</i>	Herba	β - ödesmol	% 19.3	(305)
76	<i>C. dichroa</i>	Herba	Hekzadekanoik asit	% 11.8	(306)
			Karyofilen oksit	% 9.8	(306)
			Spathulenol	% 5.8	(306)
77	<i>C. mucronifera</i>	Herba	Germakren D	% 29.3	(307)
			β - ödesmol	% 17.4	(307)
			β - karyofilen	% 7.0	(307)
78	<i>C. chrysantha</i>	Herba	Germakren D	% 29.3	(307)
			β - ödesmol	% 17.4	(307)
			β - karyofilen	% 7.0	(307)
79	<i>C. cineraria</i> L. subsp. <i>umbrosa</i>	Herba	Germakren D	% 22	(308)
			Karyofilen	% 8.6	(308)
			Karyofilen oksit	% 3.2	(308)
			Palmitik asit	% 20.8	(308)
80	<i>C. napifolia</i> L.	Herba	Karyofilen	% 4.7	(308)
81	<i>C. kotschy</i> var. <i>kotschy</i>	Herba	Germakren D	% 44.2	(308)
			β - karyofilen	% 12.1	(308)
			Bisiklogermakren	% 5.5	(308)
82	<i>C. kotschy</i> var. <i>decumbens</i>	Herba	Germakren D	% 29.4	(308)
			β - karyofilen	% 11.2	(308)

			β- sedren	% 7.1	(308)
83	<i>C. pseudoscabiosa</i> subsp. <i>pseudoscabiosa</i> Boiss et	Herba	Germakren D	% 36	(309)
84	<i>C. hadimensis</i> Wagenitz	Herba	Germakren D	% 44.3	(309)

Tablo 31: Çeşitli *Centaurea* türlerinden elde edilen uçucu yağlar

Tarafımızdan *C. virgata*'nın toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağın ana bileşikleri hekzadekanoik asit % 17.8, dodekanoik asit % 15.8, spathulenol % 9.2, pentakozan % 8.6 ve % 6 karyofilen oksit olarak tespit edilmiştir.

Yukarı tabloda görüldüğü üzere 85 farklı *Centaurea* türleri üzerinde uçucu yağ analizleri yapılmış, 25 farklı *Centaurea* türünün uçucu yağlarının ana bileşeni hekzadekanoik asit olarak tespit edilmiştir.

5 farklı *Centaurea* türünde de seskiterpen alkol yapısında olan spathulenol majör bileşen olarak bulunmuştur. Doymuş yağ asidi olan dodekanoik asit *C. athoa* (% 5) ve *C. paphlagonica* (% 22.8) saptanmıştır (Tablo 31).

Karyofilen oksit 12 farklı *Centaurea* türünün uçucu yağın ana bileşeni olarak bulunduğu halde *C. virgata*'da % 6 olarak bulunmuştur.

Germakren D, 19 farklı *Centaurea* türünün uçucu yağının ana bileşeni olarak tespit edilirken, *C. virgata*'da bulunmamıştır.

Pentakozan, *C. drabifolia* uçucu yağında % 5.8 ve *C. solstitialis* uçucu yağında ise % 5.2 oranında bulunmuştur. Çalıştığımız *C. virgata*'da % 8.6 oranında tespit edilmiştir.

Sonuç olarak *C. virgata* uçucu yağı total % 90.3 olarak bulunmuştur. Bu toplamın % 33.6'sını doymuş yağ asitlerinden olan hekzadekanoik asit (% 17.8) ve dodekanoik asit (% 15.8) oluşturmaktadır. Ayrıca seskiterpen alkol olan spathulenol (% 9.2), alkan yapısında pentakozan (% 8.6) ve bisiklik seskiterpen oksit olan karyofilen oksit (% 6), *C. virgata* uçucu yağının ana bileşenleri olarak tespit edilmiştir.

4. LC- MS ile Bazı Flavonoit ve Seskiterpenlerin Teşhisi

Apigenin, izokemferit, hispidulin, eupatorin, 3-metil eupatorin ve sinisin maddelerinin varlığı LC-MS ile belirlenmiştir. Eupatorin miktarı fazla bulunduğu ve nanopartikül oluşumu ve aktivitesi için önemli olması sebebiyle eupatorin miktar

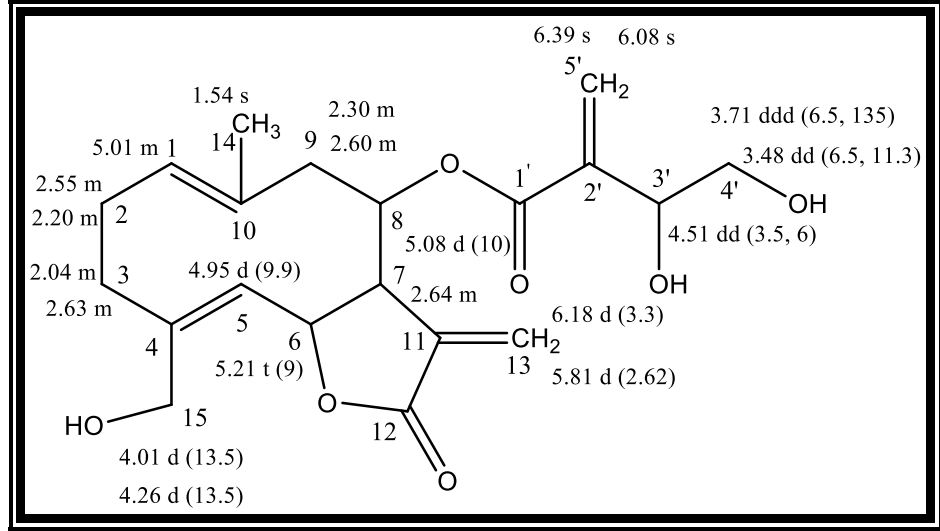
tayini yapılmıştır. Elde edilen sonuç, bulgular kısmımızda belirtilmiş olup nanopartikül uygulaması için uygun görülmüştür.

5. Biyolojik Aktivite Rehberliğinde İzolasyon ve Yapı Aydınlatma Çalışmaları

5.1. CV-2 (Sinisin)

CV-2 kodlu bileşik kahverengimsi renkli, yağimsı bir madde olarak elde edilmiştir. LC-MS spektrumunda moleküler iyon piki $[M]^+$ m/z 379.5' da görülmüştür (Spektrum 6).

Bileşiğin dötrometanolda çekilmiş ^1H - NMR spektrumunda 1 metil grubu bulunmaktadır (Spektrum 7). ^1H -NMR spektrumunda δ_{H} 1.54 ppm de gözlenen metil grubunun kimyasal kayma değerinin yukarı alanda görülmesi bu grubun çifte bağa komşu olduğunu göstermektedir. Spektrumda gözlenen önemli iki sinyal δ_{H} 6.18 (d, J : 3.3 Hz) ve 5.81 (d, J : 2.62 Hz) lakton halka yapısındaki ekzosiklik metilen protonları için karakteristik yapıların varlığını göstermektedir. δ_{H} 5.01 ppm'de multipler ve δ_{H} 4.95 ppm de dublet görülen proton sinyalleri olefinik protonların olduğunu düşündürmektedir. δ_{H} 4.26 ve 4.01 ppm de görülen dublet pikler 13.5 gibi büyük bir bölünme göstererek oksimetilen grubunun karakteristiğini göstermektedir. α -hidroksi- β -hidroksi etilakriloksi grubu ester fonksiyonu göstererek 3' konumundaki hidrojen, δ_{H} 4.51 ppm de dublet dublet vermiştir. Germakranolit yapılarına özgü yapıda 2 ve 3 pozisyonlarında her zaman olduğu gibi δ_{H} 2-3 ppm aralığında hidrojenlerle multipler bölünmeler görülmüştür (310). Hidroksillerden bir tanesi δ_{H} 3.35 ppm'de singlet vermiştir. Daha önceki çalışmalar ile desteklenen 5' konumundaki hidrojenlerin δ_{H} 6.39 ppm ve 6.08 ppm'de kimyasal kayma gösterdikleri ve singlet pik verdikleri görülmektedir. Aşağı alanda görülen 4.95 ppm de görülen 9.9 Hz'lik etkileşme katsayısına sahip protonların olefinik protonlar olduğu düşünülmektedir.



C. virgata kloroform ekstresinden LC-MS analizi sonucu belirlenen sinisin adlı bileşiğin kütlesi $[M]^+$ m/z 379.5 dir. Ayrıca yaptığımız literatür taramalarında daha önce izole edilen bu bileşiğin ^1H NMR spektrum bulguları araştırıldığında, bileşiğimizin yapısının sinisin olduğu kesinlik kazanmıştır (310, 311).

Sinisin germakranolit grubu bir seskiterpen lakton olup ilk kez *Cnicus benedictus* L. bitkisinden elde edilmiştir (312). Bu bitki *Centaureinae* alt sınıfında bulunurken, daha sonra izole edilen sinisin ise *Centaurea* L. genusundan elde edilmiştir (312). 1984 yılında yapılan bir çalışmada *Centaurea aplolepa* Moretti subsp. *aplolepa*, *Centaurea aplolepa* Moretti. subsp. *lunensis* (Fiori) Dostal, *Centaurea arenaria* Bieb. Ex Wild. subsp. *arenaria*, *Centaurea arenaria* Bieb. Ex. Wild. subsp. *odessaea* (Prodan) Dostal, *Centaurea arenaria* Bieb. Ex. Wild. subsp. *majorowii* (Dumbadze) Dostal, *Centaurea grisebachii* (Nyman) Form. subsp. *grisebachii*, *Centaurea grisebachii* (Nyman) Form. subsp. *confusa* (Halácsy) Dostal, *Centaurea ossaea* Halácsy, *Centaurea calvescens* Pancić, *Centaurea rhenana* Boreau subsp. *sauranica* (Klakow) Dostal, *Centaurea cineraria* L. subsp. *cineraria*, *Centaurea cineraria* L. var. *circae* Somm., *Centaurea pallidior* Halácsy subsp. *pallidior*, *Centaurea diffusa* Lam. var. *brevispina* Boiss., *Centaurea tymphaea* Hausskn subsp. *tymphaea*, *Centaurea typhaeae* Hausskn subsp. *brevispina*, *Centaurea pelia* DC. ve *Centaurea leucophaea* Jordan subsp. *leucophaea* türlerinde sinisin içerdiği tespit edilmiştir (312). *Centaurea maculosa* (313), *Centaurea calcitrapa* (123), *Centaurea napifolia* (314), *Centaurea bombycina* (315), *Centaurea monticola* (315), *Centaurea incana* Desf (315), *Centaurea maroccana* Ball. (315) , *Centaurea sulphurea* Willd.

(315), *Centaurea calolepis* (316), *Centaurea cuneifolia* (61), *Centaurea thessala* Hausskn ssp. *drakiensis* Georg. (147, 317), *Centaurea zuccariana* (126), *Centaurea tweediei* (318, 319), *Centaurea diffusa* (318, 319), *Centaurea arenaria* (120, 320), *Centaurea grisebachii* ssp. *grisebachii* (117), *Centaurea alba* (321), *Centaurea jacea* L. (133), *Centaurea spinosa* (322), *Centaurea derventana* (323), *Centaurea tomorosii* Micevski (320), *Centaurea soskai* Hayek (320), *Centaurea galicicae* Micevski, (320), *Centaurea attica* (317), *Centaurea orphanidae* (129), *Centaurea tougourensis* (180) ve *Centaurea raphanina* ssp. *mixta* (130) bitkilerinden de farklı metotlarla sinisin izole edilmiştir.

Sinisin üzerinde *Cunninghamella echinulata* ve *Rhizopus oryzae* adlı mantarlardan faydalanarak mikrobiyal biyotransformasyon çalışmaları da yapılmıştır (268). Madde üzerinde biyomimetik siklizasyon çalışmaları da gerçekleştirilmiştir. Siklizasyon ile salotenolid eldesi yapılmış, ayrıca sinisin üzerinden elemanolide ve heliangolid yapıda derivelerin sentezleri sağlanmıştır (63, 325). Ayrıca sinisinin yarı sentezle elde edilme çalışmaları da yapılmıştır (326).

Sinisin üzerinden miktar tayini çalışmaları da yapılmıştır. *Centaurea maculosa* bitkisinin öncelikle farklı kısımlarındaki sinisin miktarları incelenmiş, daha sonra ise büyüme süreçleri ve mevsimlerin, miktar üzerinde etkisi incelenmiştir. Yapılan taramalarda en yüksek sinisin miktarının, bitkinin yapraklarında olduğu bulunmuştur. Ayrıca sinisin miktarının yaprakta haziran ayından temmuz ayına doğru arttığı, fakat gövdede ise azaldığı saptanmıştır. Genel anlamda olgunlaşmamış aşamada fazla miktarda sinisin varlığı belirlenmiştir (327, 328). Yapılan başka bir miktar tayini de farklı 6 tane *Centaurea* türü üzerinde ¹H NMR kullanılarak miktar tayini çalışmaları yapılmıştır (329).

Sinisin biyolojik olarak oldukça aktif bir sekonder metabolit olarak bilinmektedir. Saf madde üzerine yapılan aktivite çalışmaları bulunmaktadır. Antimikrobiyal aktivitesi çalışılmış ve bu aktivitenin bitki olgunlaşması ile birlikte arttığı görülmüştür (327). Başka bir çalışmada ise otçul böceklerin yumurtlama evresi üzerine olan etkisi tespit edilmiştir (313). Antiproliferatif aktivitesi üzerinde yapılan çalışmada Pim-2 serin/ treonin kinaz enzimi üzerine etki ederek miyeloma hücreleri ölümünü arttırmakta olduğu görülmüştür (330). Antiproliferatif aktivitesi üzerine farklı bitkilerden izole edilen sinisin üzerinde yapılan çalışmalarda çok aktif oldukları belirlenmiştir (120, 133). Antibakteriyel, antifungal ve sitotoksik etkileri ile ilgili birden fazla çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar sonucunda gram (–) ve gram (+)

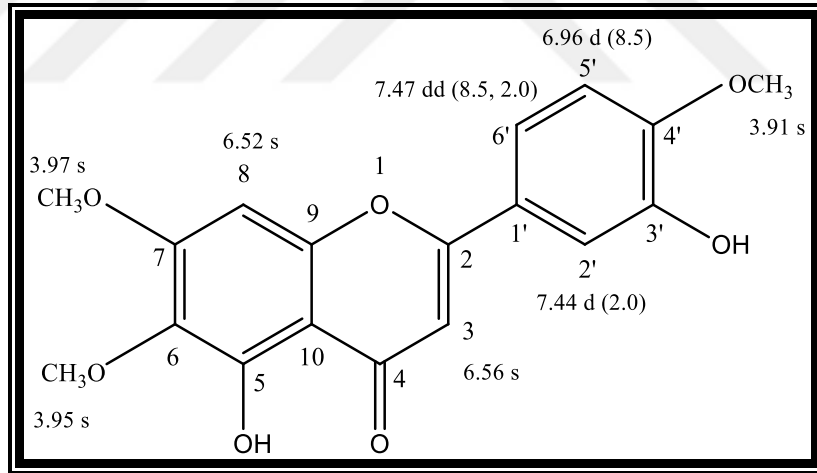
bakteriler üzerine aktif olduğu ayrıca Mur A hedef enzimi üzerine etkili olduğu bulunmuştur (130, 315-318, 322, 331-334). Alleopatik olarak da etki gösterdiği bilinmektedir. Kökten su alımını inhibe ederek çimlenmeyi inhibe eder (319). Antienflamatuvar aktivitesi olduğu da bilinmektedir (316). CV-2 bileşiğine ksantin oksidaz inhibitör aktivite tarafımızdan uygulanmış olup, aktif bulunmamıştır.

5.2. CV-3 (Eupatorin)

CVI₁₀₋₁₁ kodlu fraksiyona vakum kromatografisi uygulanmıştır. Vakum kromatografisi sonucu elde edilen fraksiyonlardan birine C1 kodu verilmiştir. C1 kodlu fraksiyon üzerinden preparatif İTK uygulanarak 3.8 mg madde elde edilmiş ve buna CV-3 kodu verilmiştir.

CVI₇ kodlu fraksiyon üzerinden kristallendirme yöntemiyle sarı renkli 255.8 mg kristal elde edilmiştir. Bu maddeye de CV-12 kodu verilmiştir.

Yapılan spektroskopik ve kromatografik incelemelerde CV-12 ve CV-3 kodlu maddelerin aynı maddeler oldukları belirlenmiştir.

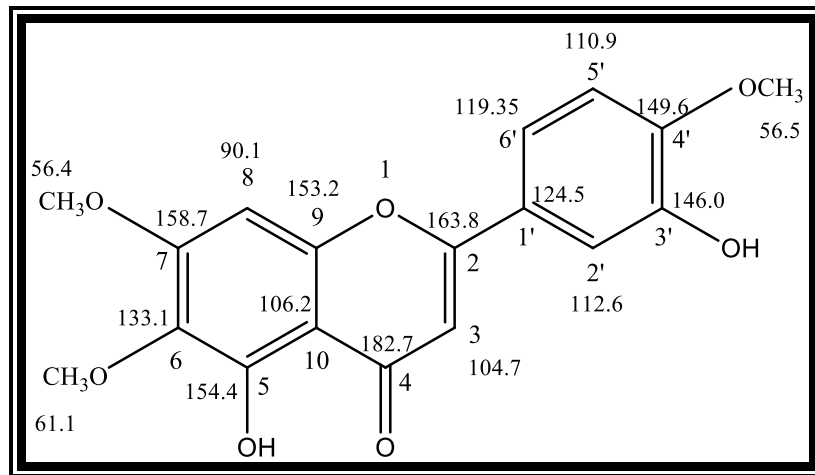


Bileşiğin ¹H NMR spektrumu 500 MHz NMR spektrometresinde çekilmiştir. Spektrum incelendiğinde toplam 15 proton gözlenmektedir. Spektrumda gözlenen δ_H 7.44 (d, J : 2.0 Hz), δ_H 7.47 (dd, J : 8.5, 2.0 Hz) ve δ_H 6.96 (d, J : 8.5 Hz) ppm'lerdeki aromatik proton sinyalleri, A, B, X sistemi varlığını işaret etmektedir. δ_H 12.74 ppm'de görülen sinyal hidroksil grubuna aittir. Ayrıca ¹H NMR spektrumunda, belirgin her biri 3H değerinde δ_H 3.91, 3.95 ve 3.97 ppm'lerde üç metoksil grubunun sinyali singlet olarak görülmektedir.

Bileşiğin 125 MHz'de ^{13}C NMR spektrumu alınmıştır. Spektrum değerlendirildiğinde δ_{C} 182.7 ppm'de karbonil grubu varlığı görülmektedir. Metoksil gruplarına ait karbon değerleri δ_{C} 56.4, 56.5 ve 61.1 ppm'dir. Katerner karbonlar, δ_{C} 163.8, 154.4, 133.1, 158.7, 153.2, 106.2, 124.5, 146.0 ve 149.6 ppm'lerde bulunur.

APT spektrumunda, 13 karbon atomu sinyali görülmüştür. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları (Spektrum 9 ve 11) beraber değerlendirildiğinde de molekülün $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_7$ kapalı formülü ortaya çıkmaktadır. Molekülün ^1H ve ^{13}C NMR rezonansları, 2D NMR spektrumları [HSQC (Spektrum 14), HMBC (Spektrum 13) ve COSY (Spektrum 15)] ile birlikte değerlendirilmiştir.

2D-HSQC spektrumu aracılığı ile ^1H NMR spektrumunda belirlenen proton rezonanslarına ait karbonlar tespit edildi. Moleküldeki fonksiyonel grupların katerner karbonların yerlerini belirlemek için HMBC spektrumundan yararlanılmıştır. ^1H NMR spektrumunda gözlenen ve metoksil grubunun protonları $\delta_{\text{H}7}$ 3.97, $\delta_{\text{H}6}$ 3.95 ve $\delta_{\text{H}4'}$ 3.91 ppm'de oldukları tespit edilmiştir. HSQC deneyi ile bu protonları sırasıyla yukarı alanda yer alan (δ_{C} 56.4, δ_{C} 61.1 ve δ_{C} 56.5) karbon atomlarında yer aldığı belirlenmiştir. HMBC deneyinde bu protonlardan 6-OMe'in $\delta_{\text{C}7}$ ve $\delta_{\text{C}6}$ ile olan etkileşimi, 4'-OMe'in ise $\delta_{\text{C}6'}$ ile olan etkileşimi yapının Eupatorin olduğunu desteklemektedir. 2D-COSY spektrumunun (Spektrum 15) değerlendirilip, etkileşimlerin saptanması ile Eupatorinin yapısı kesinlik kazanmıştır.



Elde edilen bulgular ışığında bileşiğin moleküler yapısı literatür verileri ile de desteklenip, doğrulanmıştır. Kloroform ekstresi (Tablo 11) ile LC-MS çalışmalarında

eupatorinin varlığı tespit edilmesi bulguların doğrulanmasında başka bir kanıt olmuştur.

Eupatorin saf maddesi üzerinde daha önce yapılmış olan çeşitli aktivite çalışmaları bulunmaktadır. 2014 yılında yapılan bir çalışmaya göre eupatorin saf maddesinin CYP1A2 inhibitör aktiviteye sahip olduğu bilinmektedir (335). Ionita ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise antioksidan aktivite tayini olarak DPPH uygulanmış ve madde aktif olarak tespit edilmiştir (336). Ayrıca farklı antioksidan aktivite çalışmaları da uygulanmıştır (337). Yapılan farklı çalışmaların hepsinde maddenin ayrıca antiproliferatif etkisi olduğu görülmüştür (120, 133, 338, 339). Bunlara ek olarak antimitotik (340), antimikobakteriyal (341) ve antienflamatuvar (342) etkileri de gözlemlenmiştir. Saf olarak elde ettiğimiz eupatorin maddesine daha önce uygulanmamış olan ksantin oksidaz inhibitör aktivite tarafımızdan uygulanmıştır. Maddenin aktif olmadığı tespit edilmiştir. Aktif bulunmayan fakat miktar olarak en çok izole edilen eupatorinden yeşil sentez ile Ag nanopartikülü elde edilip karakterizasyonu gerçekleştirilmiştir.

5.3. CV-8 (8 α -Hidroksi Sonkukarpolit)

Bileşik CV-8 renksiz, kristaller halinde elde edilmiştir. Bileşiğin pozitif iyon ESI-kütle spektrumunda (Spektrum 22) m/z 303 ([M+ Na]⁺)’de pik gözlenmiştir. Bu bulgu, ¹H ve ¹³C NMR spektroskopik değerleri (Tablo 26, Spektrum 16 ve Spektrum 17) ile bir arada değerlendirildiğinde, bileşiğin kapalı formülü C₁₅H₂₀O₅ ve molekül ağırlığı 280’dir. Bileşiğin DMSO’da çekilen ¹H NMR spektrumunda (Spektrum 16, Tablo 14) δ_H 5.93 (J: 2.7 Hz) ve 5.87 (J: 2.4 Hz) ppm’lerde görülen dubletler lakton halka yapısına özgü olan ekzosiklik metilen proton varlığını göstermektedir. Spin ayrışmaları bu iki sinyal ile başlar. Böylece metilen lakton yapısı varlığı kesinleşir. ¹³C NMR spektrumu incelendiğinde, δ_C 140.1, δ_C 170.0 ve δ_C 56.8 ppm’de görülen pikler α , β doymuş γ - lakton yapısını gösterir. 6. Karbon oksijen varlığı sebebiyle δ_C 81.1 ppm’de pik vermektedir. NMR bulgularına göre tetrasübsitüe C=C bağı, trisübsitüe C=C bağı, ekzosiklik CH₂=C bölümü ve C=O lakton yapısındaki varlığı trisiklik iskeleti işaret etmektedir.

¹H ve ¹³C NMR spektrumlarındaki rezonanslar, 2D NMR spektrumları [COSY (Spektrum 20), HSQC (Spektrum 18) ve HMBC (Spektrum 19)] ile beraber

değerlendirildiği zaman bileşiğin ödesman yapısına sahip bir seskiterpen lakton yapısında olduğu anlaşılmaktadır.

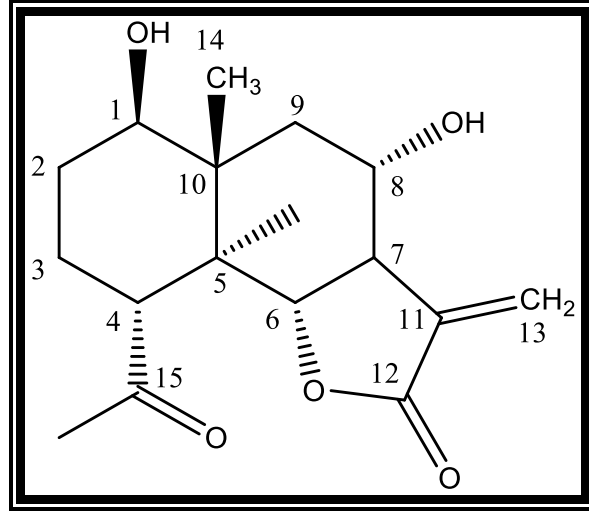
CV-8 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu incelendiğinde, δ_{H} 0.80 ppm'de bir metil grubu içerdiği, 3 proton değerindeki singletten yola çıkarak belirlenmiştir. Bileşiğin HSQC spektrumu incelendiğinde bu protonun oldukça yukarı alanda bulunan (δ_{C} 14.5) karbon atomu üzerinde yer aldığı ve HMBC spektrumu incelendiğinde de bu protonların $\delta_{\text{C}1}$ 77.3 ve $\delta_{\text{C}5}$ 48.8 karbonlarıyla korelasyonu, yapıyı desteklemektedir.

^1H NMR spektrumunun değerlendirilmesi sonucu 20 proton varlığı belirlenmiştir. Protonların bir tanesi aşağı alanda geri kalanları ise yukarı alanda görülmektedir. İki tane oksijenli metin grupları δ_{H} 3.19 ppm'de triplet (J :4.8 Hz) ve δ_{H} 3.83 ppm'de mulitplet sinyal vermiştir. Aşağı alanda tek görülen sinyal 9.42 ppm'de görülen dublet (J : 4.4 Hz) bölünme aldehit varlığına işaretir (343). Yukarı alanda 3H değerinde δ_{H} 0.80 ppm'de görülen singlet bölünme metil varlığını göstermektedir. OH grupları ise 1. ve 8. Konumlarda yer alır ve sırasıyla δ_{H} 4.74d (J : 4.9 Hz) ve δ_{H} 5.13d (J : 5.7 Hz) bölünme yaparlar.

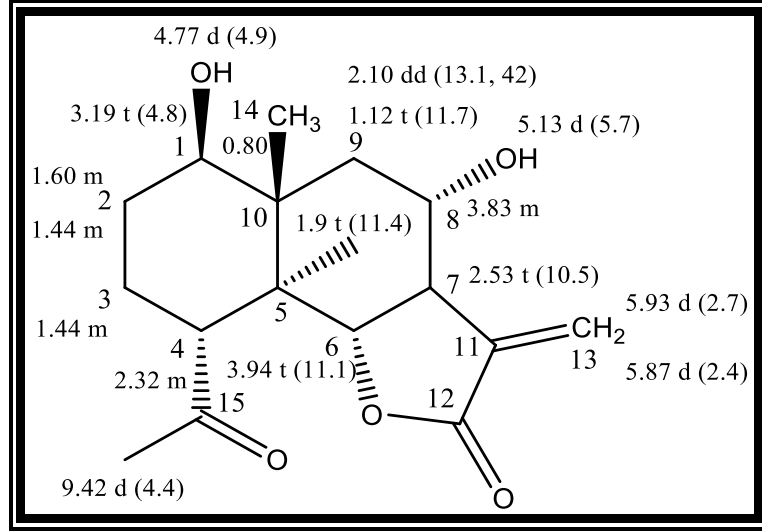
Bileşiğin ^1H NMR spektrumu incelendiğinde aşağı alanda δ_{H} 3.94 ppm'de gözlenen ve 11.1 Hz'lik etkileşme katsayısına sahip protonun H-6'ya ait olduğu düşünülerek, bileşiğin 2D-COSY spektrumu (Spektrum 20, Tablo 14) değerlendirildiğinde δ_{H} 3.94 ppm'deki proton sinyalinin δ_{H} 2.53 ppm'deki rezonans ile korelasyonu yaptığı gözlendi ve bu korelasyonu etkileşme sabitleri de lakton halkası sistemindeki bir trans ilişkiyi ispatlamaktadır.

Yine ^1H NMR spektrumunda aşağı alanda gözlenen δ_{H} 3.19 ve 3.83 ppm'lerdeki metin proton sinyallerinin, geminalinde hidroksil fonksiyonel grubuna komşu olduğunu düşündürmektedir. 2D COSY spektrumunda sırasıyla δ_{H} 4.74d (J : 4.9 Hz) ve δ_{H} 5.13d (J : 5.7 Hz) sinyaller korelasyonu ve etkileşme sabitleri, δ_{H} 4.74 ve δ_{H} 5.13ppm'lerdeki rezonansların OH fonksiyonel gruplarının protonları olduğunu göstermektedir.

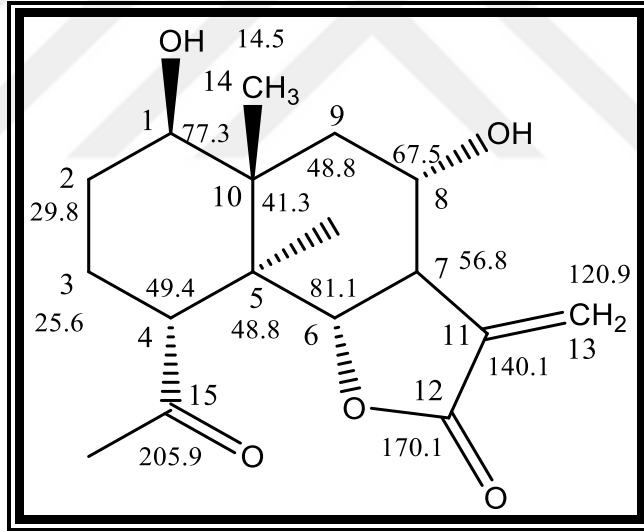
^1H NMR spektrumunda aşağı alanda görülen $\delta_{\text{H}15}$ 9.42 ppm'de görülen dublet (J : 4.4 Hz) bölünme aldehit grubunun varlığını göstermektedir. Bu grubun bağlı olduğu 4C konumunda yer alan H₄ protonu NOESY denemesinde H₆ ile korelasyonu, H₆ protonunda aksiyel yönlenmede olduğunu ve aldehitin H₅ protonunun da H₅ protonu ile korelasyonu da C₄'ten bağlanan aldehit grubunun ekvatoryal yönlenmede olduğunu göstermektedir.



Yapı hakkındaki kesin bilgiler, çift boyutlu NMR (^1H - ^1H COSY, HSQC, HMBC ve NOESY) tekniklerinin hepsi kullanılarak sağlanmıştır. HMBC deneyi ile molekülün yapısındaki protonlara komşu karbon atomlarının yerleri, 2 ve 3 bağ aracılığı ile ($^2\delta_{\text{CH}}$ ve $^3\delta_{\text{CH}}$) hidrojen- karbon korelasyonları ile saptanmıştır. (Spektrum 19, Tablo 14) 0.80 ppm'de rezonans yapan metil grubu hidrojenleri ve iki bağ aracılığıyla δ_{C} 41.3 ppm'deki sinyali ile etkileşmektedir. δ_{C} 77.3 ile etkileşmesi bu karbonun üzerinde hidroksil grubu olabileceğini düşündürmekte olup, $\delta_{1\text{-OH}}$ 4.74 ppm rezonans veren hidroksilin de iki bağ aracılığı ile $\delta_{1\text{C}}$ 77.3 ppm ile korelasyonu görülmektedir. $\delta_{8\text{-OH}}$ 5.13 ppm'de rezonans veren hidroksil grubu olduğunu düşündürmekte ve rezonans da $\delta_{7\text{C}}$ 56.8 ppm ile iki bağ aracılığı ile etkileşmiştir. NOESY spektrumu değerlendirildiğinde δ_{H8} 5.13 ppm'deki OH fonksiyonel grubunun, $\delta_{9\text{b}}$ 1.12 ppm ile korelasyonu bu protonları ekvatoryal konumda olduğunu doğrulamaktadır. Bu bulgulara göre moleküldeki süstitüsyonların yerleşimi sağlanmış olmaktadır (Spektrum 21).



Bileşiğin molekül modeli yapılarak δ_{H9a} ve δ_{1-OH} arasında görülen kuvvetli korelasyonu bu protonların molekülün aynı yönünde (β) yer aldığını işaret etmektedir.



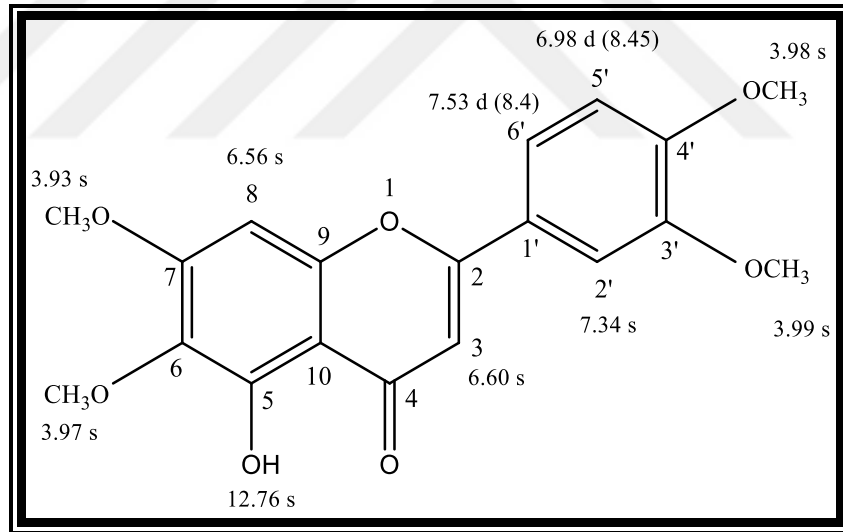
Sonuç olarak bileşiğin bulguları, yapılan literatür araştırmaları verileri ile molekülümüzün daha önce bulunan 8 α -hidroksi sonkukarpolit bileşiği olduğu belirlenmiştir.

8 α -hidroksi sonkukarpolit adlı bileşik ilk olarak *Centaurea zuccariana* bitkisinden izole edilmiştir (170). Madde üzerinde antifungal aktivite ve sitotoksik aktiviteler yapılmıştır (126, 170). İlk defa tarafımızdan ksantin oksidaz inhibitör aktivite çalışmaları yapılmış olup bileşiğin aktif olmadığı belirlenmiştir.

5.4. CV-9 (3'-Metil Eupatorin)

CVI₆ kodlu ana fraksiyon üzerinden kristallendirme yöntemiyle elde edilen 9.6 mg sarı renkli kristallere CV-9 kodu verilmiştir.

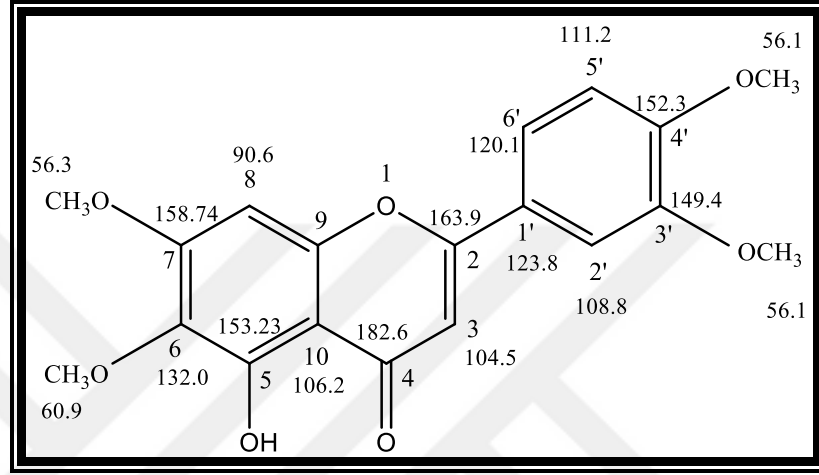
Dötorokloroform solvanı içinde, 500 MHz NMR spektrometresinde alınan ¹H NMR bulgularına göre toplam 18 proton olduğu görülmüştür (Spektrum 23). δ_H 12.76'da görülen pik 5 konumundaki hidroksil grubuna ait olduğu düşünülmektedir. δ_H 7.53, 7.34, 6.98, 6.60 ve 6.56'daki sinyaller aromatik sahada yer alan protonlara aittir. δ_H 7.53 ve 6.98 ppm'de görülen sinyaller dublet bölünme yapmıştır ve *J* değerleri sırasıyla 8.4 ve 8.45 Hz'tir. Bu değerlere bakarak orto pozisyonunda iki proton oldukları düşünülmektedir. δ_H 7.34, 6.60 ve 6.56 ppm'deki protonlar singlet olarak gözlenmektedir. δ_H 3.99, 3.98, 3.97 ve 3.93 ppm'deki protonlar da singlet bölünmüştür ve hepsi 3H değerindedir. Bu rezonansların metoksil gruplarına ait olduğu düşünülmektedir.



Bileşiğin APT spektrumu değerlendirilmesi yapıldığında toplam 19 karbon olduğu saptanmıştır (Spektrum 24). δ_C 182.61 ppm'de gözlenen sinyal karbonil grubu varlığını göstermektedir. Katerner karbonlar ise δ_C 163.9, 158.7, 153.2, 153.1, 152.3, 149.4, 123.8 ve 106.2 ppm'de sinyal vermiştir. Sırasıyla C-2, 7, 5, 9, 4', 3', 1' ve 10 şeklinde konumlandırılırlar. δ_C 60.9, 56.3, 56.1 ve 56.1 ppm'de görülen sinyaller metoksil grubu karbonlarına ait olduğu düşünülmektedir.

Bir dimensiyonlu NMR bulgularına dayanarak kapalı formülün $C_{19}H_{18}O_7$ olduğu düşünülmektedir.

Literatür taramaları ve elde edilen bileşiğe ait veriler değerlendirilerek molekülün üzerine proton ve karbonları yerleştirilmiştir (120, 149). Molekülün 3'-metil eupatorin olduğu sonucuna varılmıştır.



3'-metil eupatorin adlı bileşik daha önce *Centaurea* türlerinden izole edilmiştir (120, 149). Ayrıca *Lippia naculosa* bitkisinden de izole edilmiştir (341). 3'-metil eupatorin üzerine antiproliferatif aktivite tayini yapılmış ve madde inaktif bulunmuştur (120). Madde üzerine daha önce ksantin oksidaz inhibitör aktivite tayini yapılmamıştır. Tarama ilk kez tarafımızdan gerçekleştirilmiştir. Aktif bulunmamıştır.

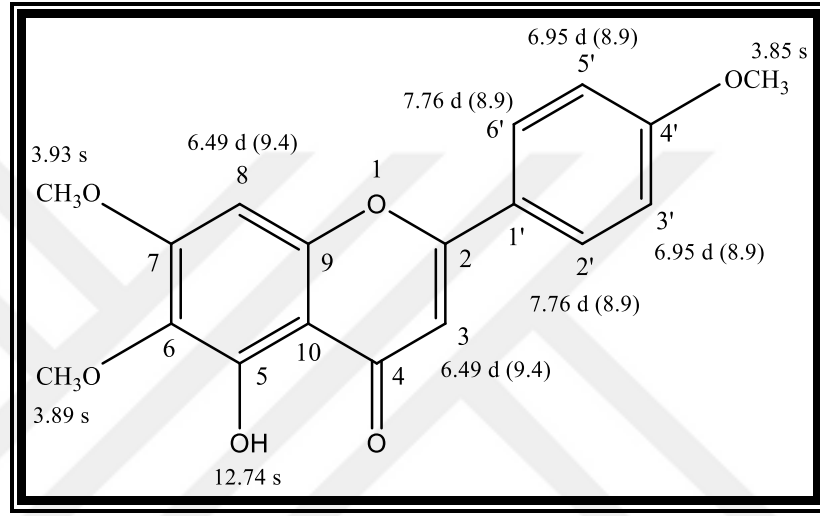
5.5. CV-10 (Salvigenin: 5-Hidroksi- 4', 6, 7 Trimetoksi Flavon)

CVI₅ kodlu ana fraksiyon üzerinden kristalizasyon ile 37.8 mg sarı renkli saf madde elde edilmiştir. Bu maddeye CV-10 kodu verilmiştir.

Bileşiğin dötorokloroform solvanı içinde, 500 MHz NMR spektrometresinde, ^1H NMR spektrumu alınmıştır. Spektrumda toplam 16 proton yer almaktadır (Spektrum 25). ^1H NMR spektrumu genel olarak değerlendirildiğinde bu bileşiğin bir flavonoit yapısına sahip olduğu görülmektedir. δ_H 12.74 ppm'deki sinyal 5 numaralı karbona bağlı bir hidroksil grubuna aittir. δ_H 7.76, 6.95 ve 6.49 ppm'lerde görülen sinyaller monosüstitüe benzen halkasına ait aromatik protonlara ait olup, flavonoidlerin B

halkası için karakteristiktir. ^1H NMR spekturumunda, belirgin herbiri 3H değerinde δ_{H} 3.93, 3.89 ve 3.85 ppm'lerde üç metoksil grubunun sinyali görülmektedir.

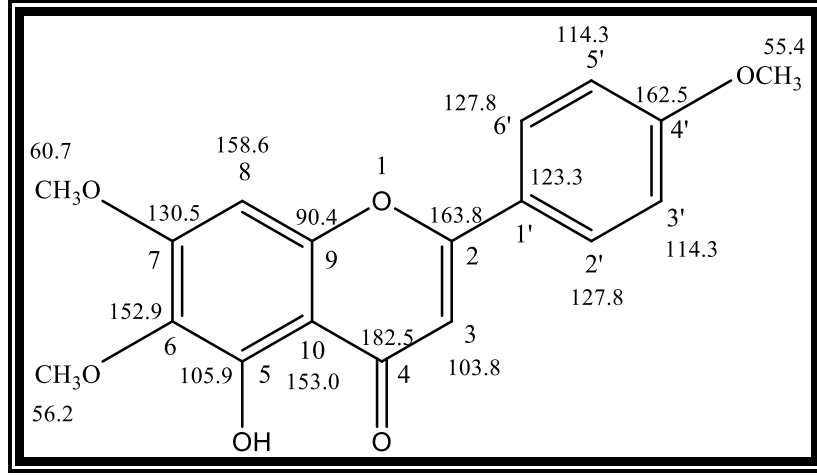
Bileşiğin 125 MHz'de ^{13}C NMR spektrumu alınmıştır (Spektrum 26). Spektrum değerlendirmesi sonucunda 18 adet karbon varlığı tespit edilmiştir. δ_{C} 182.46 ppm'de görülen sinyal karbonil grubu varlığını göstermektedir. δ_{C} 163.8, 162.5, 153.0, 152.9, 130.5, 123.3, 105.9 ve 90.5 ppm'lerde görülen sinyaller katerner karbonlara aittir. Metoksil gruplarına ait C sinyalleri, δ_{C} 60.9, 56.2 ve 55.4 ppm'lerde görülmüştür.



Bir dimensiyonlu NMR verilerinden sağlanan bilgilere göre molekül kapalı formülünün $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_6$ olduğu düşünülmüştür.

Yapılan literatür araştırmaları ve elde edilen bulgular doğrultusunda CV-10 kodlu bileşiğin salvigenin olduğu belirlenmiştir. Bileşiğin proton ve karbon NMR bulguları, literatür bilgileri ile kıyaslanarak molekül yerleştirilmiştir (344-346).

Salvigenin adlı flavonoit *Centaurea* genusunda daha önce izole edilmiş olup *C. virgata* bitkisinde ise ilk kez tarafımızdan izole edilmiştir (60, 61, 320). Madde farklı tür ve genoslardan da izole edilen bir flavonoittir (345, 347-349, 350-370).



Salvigenin ile ilgili literatür araştırmamızda çeşitli aktivite çalışmalarının yapıldığı görülmektedir. Antitümör ve immünomodülatör etkileri olduğu belirlenmiştir (371). Böcek öldürücü etkisi düşük toksisiteyle görülmektedir (372). Salvigeninin antimikobakteriyel etkisi olduğu da bulunmuştur (341). Salvigenin apoptosisi inhibe eder ve otofajiyi artırarak hücrenin yaşamda kalmasına yardımcı olur. Ayrıca antioksidan aktiviteye de sahip olduğu bilinmektedir (373). Salvigenin maddesinin metal şelatlama afinitesi olduğu tespit edilmiştir (374).

Daha önce salvigenin ksantin oksidaz inhibitör aktivitesi ile ilgili bir çalışmanın bulunmadığı literatür taraması ile tespit edilmiştir. Tezimizde biyolojik aktivite çalışması olarak tüm izole edilen maddeler üzerine 'Ksantin oksidaz inhibitör aktivite' testi yapılmıştır. İzole ettiğimiz salvigeninin bu aktiviteyi göstermediği yaptığımız test ile tayin edilmiştir.

5.6. CV-11(8 α -O-(3',4'-Dihidroksi-2'-Metilen-Butanoiloksi)-Dehidromelitensin)

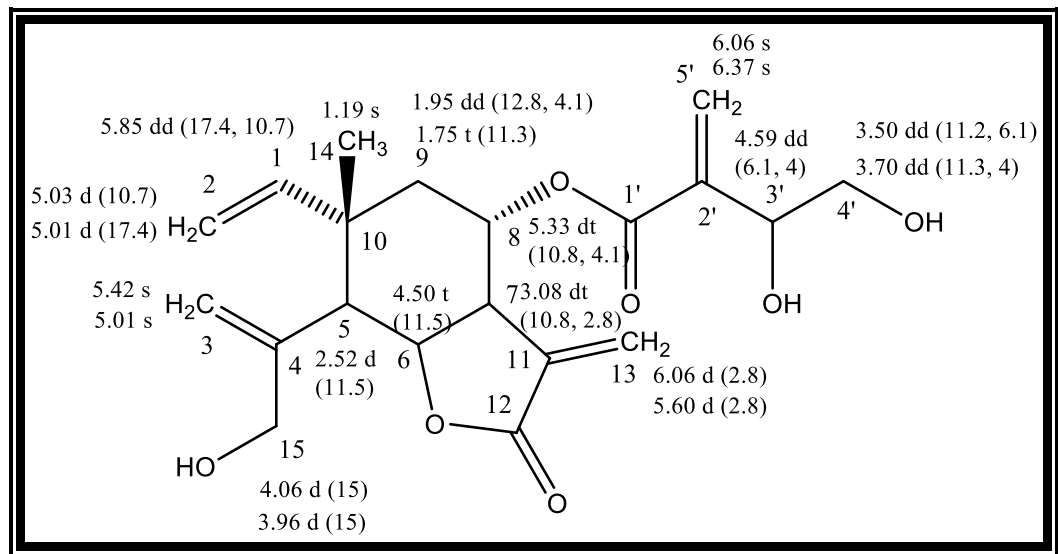
Bileşik CV-11, renkli, kristaller halinde elde edilmiştir. Bileşiğin dötorometanolde çekilmiş ^1H NMR spekturumunda (Spektrum 28 ve Spektrum 29, Tablo 27), δ_{H} 6.06 (d, J : 2.8 Hz) ve δ_{H} 5.60 (d, J : 2.8 Hz) ppm'lerde gözlenen sinyaller, lakton halka yapısı için karakteristik olan ekzosiklik metilen protonlarının varlığını belirtmektedir.

CV-11'in ^{13}C NMR spekturumu elemanolidler için çok karakteristiktir. C₁, C₂, C₃ ve C₄ karbonlarının sırasıyla 1. karbon için verdiği δ_{C} 146.5 ppm, 2. karbon için verdiği δ_{C} 111.6 ppm, 3. karbon için verdiği δ_{C} 112.0 ppm ve 4. karbon için verdiği δ_{C} 144.2 ppm sinyaller elemanolit yapısını vurgulamaktadır (Spektrum 30). ^1H NMR

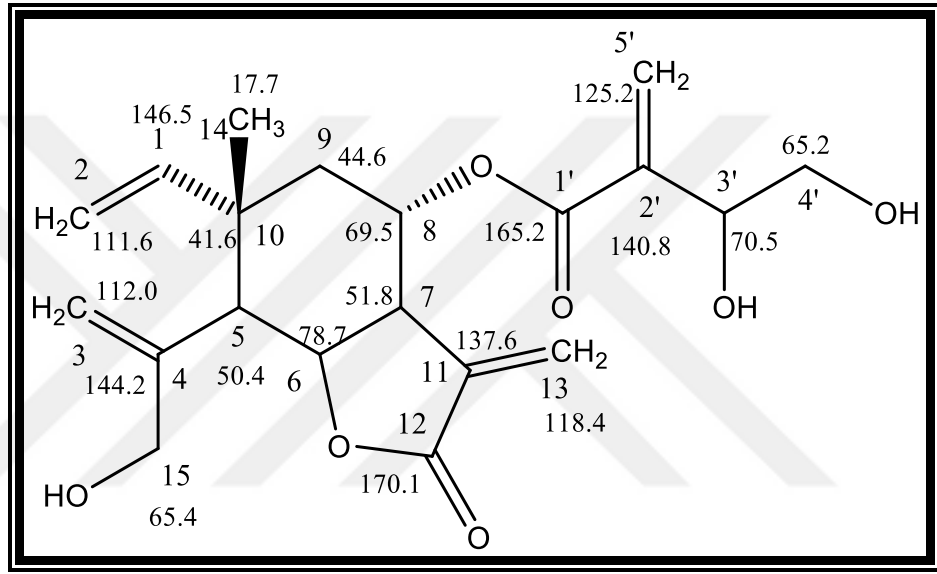
spekturumu değerlendirildiğinde toplam 23 proton belirlenmiştir. Bunlardan 10 protonun aşağı alanda bulunduğu ve 6 protonun etkileşme değerlerinin belirlenmesi ile ekzosiklik çifte bağların varlığı tespit edildi. Yukarı alanda δ_H 1.19 ppm'de 3H değerinde singlet, metil varlığını göstermektedir. 2D HSQC spektrumu (Spektrum 31) ile de bu protonların bulunduğu karbon atomlarının yeri tespit edilerek, üç ekzosiklik çifte bağın metilen gruplarından oluştuğu saptanmıştır. (δ_{C2} 111.6, δ_{C3} 112.0 ve $\delta_{C5'}$ 125.2) Bu trisiklik yapıların belirlenmesinde HMBC spektrumundaki korelasyon piklerinin anahtar rol oynadığı tespit edildi.

HMBC spektrumu, iki ve üç bağ aracılığıyla karbon korelasyonunu ve katerner karbonların yerini tespit etmemizi sağlamıştır. ^1H - ^1H COSY ile saptanan etkileşimlerde molekül içindeki spin sistemleri saptandığında bu yapının elemanolit olduğu kesinleşti.

Moleküldeki protonların yerleri ile ilgili HMBC spektrumundaki değerlendirmede, elemanolit halka yapısındaki molekülün karbon ve hidrojenlerin yerleri, HMBC spektrumunun değerlendirilmesi ile kesinlik kazanmıştır. HMBC spektrumunda C-8'den bağlanan yan zincirdeki protonlardan yukarı alanda görülen ekzosiklik metilen protonlarında $\delta_{H5'a}$ 6.37 ve kimyasal kayma rezonansının $\delta_{C2'}$ 140.8, $\delta_{C1'}$ 165.2 ve δ_{C8} 69.5 ppm'deki korelasyonları ve $\delta_{H3'}$ 4.59 ppm kimyasal kaymasındaki sinyalin $\delta_{C1'}$ 165.2, $\delta_{C2'}$ 140.8, $\delta_{C4'}$ 65.2 ve $\delta_{C5'}$ 125.2 ile korelasyonu ile C-8'de seskiterpen yapısına bağlanan yan zincirin 3',4'-dihidroksi-2'-metilen-butaniloksi olduğunu göstermektedir (Tablo 26) (Spektrum 32).



Bileşiğin konfigürasyonal yapısının belirlenmesi için NOESY spektrumundan yararlanılmıştır (Spektrum 34). Aşağı alanda yer alan δ_{H8} 5.33 ppm aksiyel oryantasyonda olup ve aksiyel oryantasyonu bilinen C-10'daki metil grubunun korelasyonu ve de C-6'daki δ_{H6} 4.50 ppm ile etkileşmesi, söz konusu tüm hidrojenlerin aksiyal olarak yönlendiğini göstermektedir. Benzer bir değerlendirme ekvatoryel oryantasyonda olan H-5 (δ_H 2.52)'nin H-1 (δ_H 5.88) ve H-7 (δ_H 3.08) ile etkileşmeleri sonucunda bu hidrojenlerin de ekvatoryel oryantasyon gösterdiklerini kanıtlamaktadır.



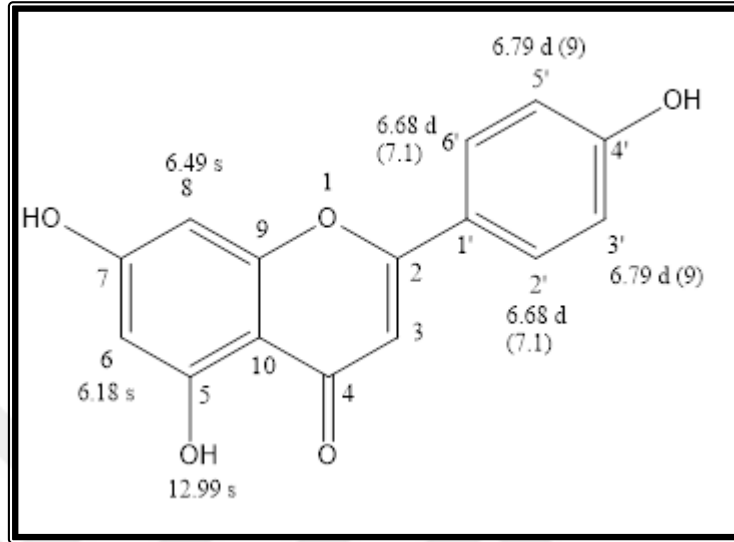
Elemanolitler biyogenetik olarak germakranolitlerden oluşan seskiterpen laktonların küçük bir grubunu temsil etmektedir. Yapısal olarak tüm elemanolitler 6 üyeli karboksilik halka taşır, eğer yanında en az bir beş üyeli lakton halkası taşıyor ise γ elemanolitler olarak bilinirler. 8α -O-(3',4'-dihidroksi-2'-metilen-butanoiloksi)-dehidromelitensin de γ elemanolit yapısında bir bileşiktir. Maddemizin tüm spektral sonuçlarının, literatür bilgileriyle tamamen uyumlu olduğu saptanmıştır.

8α -(3',4'-dihidroksi-2'-metilen-butanoiloksi)-dehidromelitensin daha önce *Centaurea* genusundan *Centaurea cineraria* subsp. *umbrosa*, *Centaurea thessala* ssp. *drakiensis*, *Centaurea spinosa* ve *Centaurea zuccariniana* bitkilerinden izole edilmiştir (126, 169, 317, 322).

8α -(3',4'-dihidroksi-2'-metilen-butanoiloksi)-dehidromelitensin üzerinde ksantin oksidaz inhibitör aktivite çalışmaları ilk defa tarafımızdan yapılmıştır. Maddenin aktif olmadığı görülmüştür.

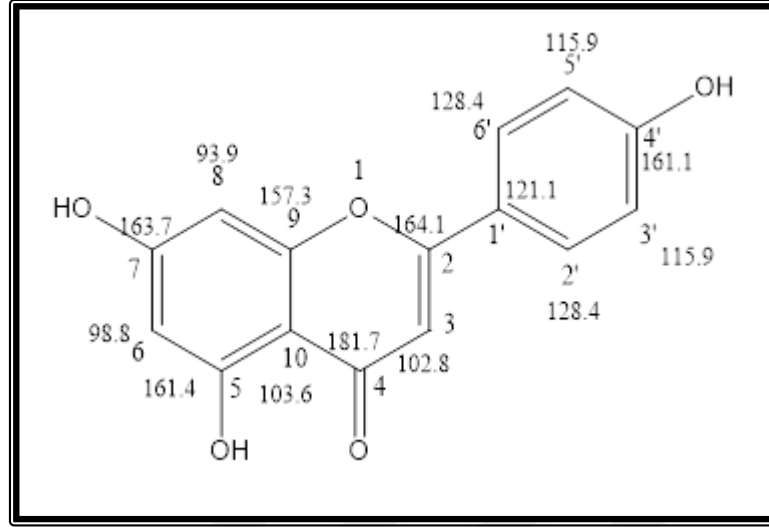
5.7. CV-15 (Apigenin)

CVI₈ kodlu ana fraksiyondan kristallendirilerek 42.8 mg ağırlığında sarı renkli kristal elde edilmiştir ve CV 15 kodu verilmiştir.



CV-15 kodlu bileşiğin DMSO solvanı içerisinde 500 MHz NMR spektrometresinde ¹H NMR spektrumu alınmıştır (Spektrum 35). Spektrumda 7 tane proton yer almaktadır. Bütün protonlar aromatik sahada. Proton sayısı ve sinyaller dikkate alındığında spektrumun bir flavonoid spektrumu olduğu tahmin edilmektedir. δ_H 12.99 ppm'de görülen 1H değerindeki singlet 5 konumundaki OH varlığını göstermektedir. δ_H 6.79 ppm'de görülen sinyal 2H değerindedir, dublet bölünmüştür ve *J* değeri 9 Hz dir. δ_H 6.68 ppm'de 2H değerinde 7.1 Hz değerinde dublet bölünme görülmüştür. Bölünmelere ve hidrojen değerlerine bakıldığında, δ_H 6.79 ppm ve δ_H 6.68 ppm'de görülen dubletler sırasıyla monosubstitüe benzen halkasına ait, AA'XX' spin sisteminden oluşan H3'-5' ve H2'-6' aromatik protonların varlığını göstermektedir. Bileşiğin APT spektrumu incelendiğinde toplam 13 adet karbon varlığı saptanmıştır (Spektrum 36). δ_C 181.7 ppm'de görülen sinyal karbonil grubu varlığını göstermektedir. δ_C 164.1, 163.7, 161.4, 161.1, 157.3, 121.3, 102.8 ve 98.8 ppm'ler'de görülen sinyaller katener karbonlara aittir. Sırasıyla bu karbonlar C-2, C-7, C-5, C-4', C-9, C-1', C-3 ve C-6 dır. 1 konumunda bulunan eter grubuna komşu karbon kimyasal kayması için δ_C 164.1 ppm uygun görülmüştür. Hidroksil grubu içeren

karbonların kimyasal kaymaları ise δ_C 161.1, 163.7, 161.4 ve 102.8 ppm'de olduğu saptanmıştır. Literatür bilgileri ile doğrulanmıştır (375).



Bir dimensiyonlu NMR bulguları incelendiğinde, molekülümüzün kapalı formülü $C_{15}H_{10}O_5$ olabileceği düşünülmüştür.

Ayrıca *C. virgata*'nın kloroform ekstresinin LC-MS ile yapılan analizinde de apigenin varlığının saptanması izole edilen maddenin apigenin bileşiği olduğunu doğrulamaktadır.

Literatür taramaları sonucu spektrum bulguları ile kıyaslama sonucunda CV-15 kodlu maddenin apigenin olduğu tespit edilmiştir. Bileşiğin proton ve karbonları literatür ile kıyaslayarak yerleştirilmiştir (376-378).

Apigenin *Centaurea* genusundan daha önce izole edilmiş bir flavonoidtir (41, 46, 58- 60, 120, 122, 133, 146, 320, 379- 381). *C. virgata* bitkisinde ise Eskişehir ilinden toplanmış olan bitkiden daha önce izole edilmiştir. Elazığ yöresinden toplanan bitkimizden ise ilk defa tarafımızdan izole edilmiştir. *Centaurea* genusu dışında çeşitli türlerden apigenin izole edilmiştir (376- 378, 382-392).

Apigenin ile ilgili çeşitli aktivite tayini çalışmaları yapılmıştır. Hipokampal nöronların primer kültürü üzerine olan etkileri incelenmiş ve ancak yüksek dozlarda etkisi olduğu belirtilmiştir (393). Apigeninin osteoblastogenezis ve osteoklastogenezisi inhibe ettiği tespit edilmiştir (394). Ayrıca apigenin ve derivelerinin antiproliferatif aktivitesi olduğu bilinmektedir (120, 133, 382, 389, 395). Antimikrobiyal olarak da aktif bulunmuştur (376). Vasküler kontraktilitenin agonist uyarılmış regülasyonunu apigenin kalsiyum desentisizasyonu ile ilişkili yollar ile

gerçekleştirir (396). Anksiyolitik etkili merkez benzodiazepin reseptörüdür (397). Kemopreventif etkileri görülmüştür (398).

Apigenin ve derivateleleri ile ilgili çeşitli sentez çalışmaları ve buna bağlı aktivite çalışmaları da literatürde yer almaktadır (395, 399, 400-403).

Apigenin ile ilgili ksantin oksidaz inhibitör aktivite tayini daha önce çalışılmamış, ilk defa tarafımızdan yapılmıştır. Apigenin aktif madde olarak bulunmuştur.

6. Nanopartikül Oluşum ve Karakterizasyonu

6.1. UV Değerlendirme

UV spektroskopisi nanopartikül değerlendirme açısından oldukça önemli ve pratik bir yöntemdir. 200-400 nm arası görülen pik, gümüş nanopartikülleri varlığını gösterir (249). Eupatorin'e gümüş nitrat çözeltisinin eklenmesi ile karışım inkübasyon sonrası açık sarı renkten, altın sarısı portakal rengine dönüşmüştür. Bu renk dönüşümü gümüş nanopartikülleri ile yüzey plazmon rezonansının uyarılması sonucu gerçekleşir (260). *C. virgata* ekstresinde ise, AgNO_3 eklenmesi ve inkübasyon ile açık sarıdan kahverengiye dönüşen bir renk gözlenmektedir (249). 200- 1100 nm arası ölçüm kaydedilmiştir. UV spektroskopisi yöntemi monodispers olan gümüş nanopartikülleri için karakteristiktir. 320-520 nm arası dalga boyunda absorpsiyon gösterir (250).

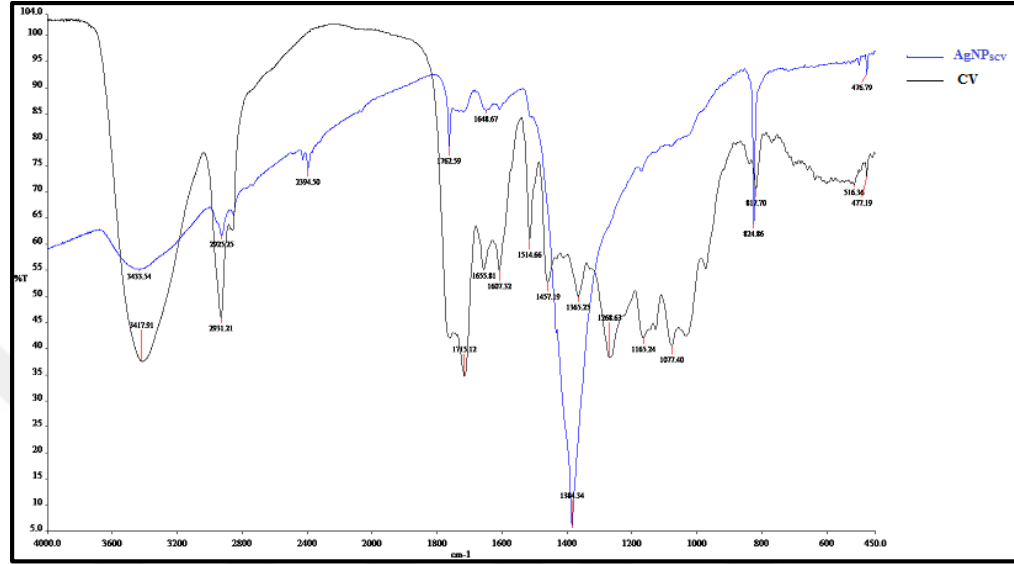
C. virgata ekstresi AgNO_3 karışımı inkübasyon sonrası ve *C.virgata* ekstresi ile kıyaslamalı ölçümde daha önce oluşmamış olan 420 nm civarı plazmon bandı meydana geldiği görülmüştür (Spektrum 37). AgNP_{scv} monodispers gümüş nanopartikülleri karakteristiğini göstermektedir.

AgNP_{se} için durum biraz daha farklıdır. Monodispers olmaması nedeniyle ve agregat oluşturmuş olabileceği gibi nedenlerle piki 371 nm'de verdiği düşünülmektedir (Spektrum 38) (250). Daha önce yapılmış çalışmalarda da görüldüğü gibi gümüş nanopartikülleri için 338-376 nm arası maksimum absorpsiyon göstermesi karakteristiktir (248).

UV spektrum sonuçları ve yüzey plazmon rezonansı, renk değişimi sebebiyle nanopartikül oluşumumuz doğrulanmıştır (Spektrum 38).

6.2. FT-IR Değerlendirme

C. virgata kloroform ekstresi (Tablo 11) FT-IR spektrumu ve AgNP_{SCV} FTIR spektrumu (Spektrum 39-40) sentezlenen nanopartiküllerin, bağlanma/ stabilizasyon ve indirgenmede rol oynayan ekstredeki fonksiyonel grupların teşhisi için yapılmıştır.

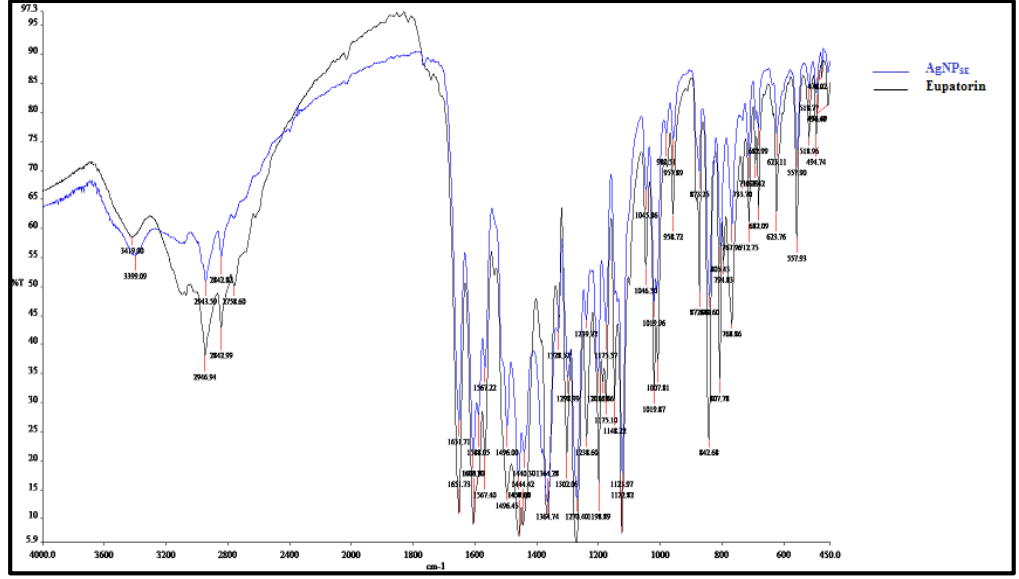


Şekil 13: CV ekstresi ve AgNP_{SCV} Karşılaştırmalı FTIR Spektrumu

Majör absorbans bantları 3418, 2931, 1715, 1656, 1365, 1077 ve 818 cm⁻¹ de görülmektedir. 3418 cm⁻¹'de görülen pik O-H gerilme titreşimlerine bağlıdır. 1715 cm⁻¹'de görülen pik karbonil grubuna ait (C=O) gerilme pikini göstermektedir.

AgNP_{SCV}'ün FTIR spektruma bakıldığında (Spektrum 39) pikler 3434, 2925, 2395, 1763, 1649, 1384 ve 825 cm⁻¹'de görülmektedir.

3418 cm⁻¹'den 3434 cm⁻¹'e ve 1715 cm⁻¹'den 1763 cm⁻¹'e ve 1365 cm⁻¹'ten 1384 cm⁻¹'e kaymalar gümüş iyonlarının, hidroksil ve karbonil gruplarına bağlandığını göstermektedir. Ekstremizin IR spektrumunda gördüğümüz 1715, 1656 ve 1608 cm⁻¹'de lakton halkasına özgü bantlar görülmüştür. Nanopartikül oluşumu ile beraber lakton halkası yapısı bozulmakta C=O piki 1763 cm⁻¹'e kaymakta ve pik şiddeti azalmaktadır. Bu durumla beraber nanopartikül spektrumunda 2394 cm⁻¹'de gördüğümüz pik gümüş nitrat ile tepkime oluşturarak O-C-O yapısına işaret etmektedir (251, 252).



Şekil 14: Eupatorin ve AgNP_{SE} Karşılaştırmalı FTIR Spektrumu

Bu bilgiler doğrultusunda nanopartikül oluşumu tepkimelere bağlı IR spektrum değişiklikleri ile anlaşılmıştır.

Eupatorin molekülü flavonoit yapısında olup, karakteristik C=O gerilmesi pikini 1651 cm^{-1} olarak görülmüştür (Spektrum 41). Ayrıca tipik benzopiran halkası 1046 cm^{-1} 'de pik vermiştir. $800\text{-}500\text{ cm}^{-1}$ aralığında benzen sübstüsyonları görülmüştür. 3419 cm^{-1} 'de bant veren fenolik OH grubudur (253).

Nanopartikül oluşumu sonrası IR spektrumu incelendiğinde (Spektrum 42) 3419 cm^{-1} 'de görülen pikin 3339 cm^{-1} 'e kaydığı ve şiddetinin azaldığı gözlenmiştir. Ayrıca 1238 cm^{-1} 'de görülen pik C-OH gerilmesi, 1239 cm^{-1} 'e kayarak şiddeti de düşmüştür. Bu durum gümüş nitrat ile tepkimeye işaret etmektedir. IR spektrumları genel olarak kıyaslandığında da yapı değişikliği anlaşılmaktadır.

6.3. TEM Görüntüleme

TEM analizleri ile nanotanecik şekli, büyüklüğü ve büyüklük dağılımı görülür. Morfolojik ve büyüklük tayinleri için oldukça önemlidir.

AgNP_{SCV}'nin TEM görüntüleri incelendiğinde (Resim 31) taneciklerin küresel yapıda olduğu görülmektedir ve büyüklüğü $40\text{-}50\text{ nm}$ arasında olduğu anlaşılmaktadır.

AgNP_{SE}'de ise görüntülere göre (Resim 32) aynı şekilde küresel yapıda partiküller bulunmaktadır. Büyüklükleri ise iki kısım halindedir. Bir kısmı $45\text{-}55\text{ nm}$ arası büyüklüğe sahipken; bir kısmı ise 30 nm civarındır.

6.4. SEM Görüntüleme ve EDX Analizleri:

CV kodlu (AgNP_{SCV}) ve Eupatorin (AgNP_{SE}) nanopartiküllerinin SEM görüntüleri Philips X'Pert Powder (Detector: X'Celerator) cihazı ile alınmıştır. Görüntüler değerlendirildiğinde yapı morfolojisi hakkında bilgi sağlamamıza yardımcı olmuştur. Çalışma potansiyeli 15 kV'tur.

Her iki nanopartikülünün SEM görüntüleri ile fiziksel karakterizasyon, morfoloji, kristalografi ve partikül büyüklüğü hakkında yorum yapabilmek mümkündür. EDX analizi ile ise madde kompozisyonu belirlenmektedir. Gümüş varlığını belirlemek için EDX analizi yapılmaktadır.

AgNP_{SCV} 'nin mikroskop görüntülerine göre (Resim 33-35) nanoparçacıklarımız dar bir alana dağılım yapmış yani birbirine yakın konumda istiflenmiştir. Agregat halinde bulunmaktadır. Görüntülerde kristallerin eşit dağılımı görülerek homojenizasyon doğrulanmıştır. Rastgele yakınlaştırılarak ölçülen nanopartiküllerin boyutları; 40 nm, 45 nm, 47 nm ve 58 nm olarak ölçülmüştür. EDX analizlerine bakıldığında keskin gümüş sinyali gümüş nitratin gümüş nanopartiküllerine dönüştüğünü doğrulamaktadır (Spektrum 43).

AgNP_{SE} polidispers bir yapı göstermektedir. Birbiri üzerine istiflenir konumda bulunan nanoparçacıklardan bir kısmının boyutları 25-30 nm civarında iken; diğer bir kısmının ise 55 nm civarı olduğu anlaşılmıştır (Resim 36-39). EDX analizi incelendiğinde gümüş sert bir pik vermiştir. Bu gümüş nanopartikül oluşumunu doğrulamaktadır (Spektrum 44). Diğer sinyaller karbon, oksijen atomlarına aittir. Bu sinyallerin biyolojik materyalden geldiği düşünülmektedir.

6.5. Parçacık Büyüklüğü ve Zeta Potansiyel

Zeta-Sizer NanoS ile yapılan ölçümlere göre partikül büyüklüğü ortalama AgNP_{CV} için 47.06 nm iken AgNP_{SE} için 41.06 nm'dir (Şekil 6 ve Şekil 7).

Zeta potansiyelleri ise AgNP_{CV} için -0.22 mV'dur (Şekil 4). Zeta potansiyel nanopartikülün sahip olduğu yüküdür ve stabilitesi ve diğer moleküller ile ilişkisini belirleyebilmek için önemlidir. Nanopartikülün yüklü olması gereklidir (299). AgNP_{SE} için ise 0.03 mV değerindedir (Şekil 5). Bu değerlere bakıldığında oluşan nanopartiküllerde AgNP_{CV} 'nin stabilitesinin AgNP_{SE} 'ye göre daha yüksek olduğu görülmektedir (405).

6.6. XRD Değerlendirme

XRD analizi ile nanopartikülün kristal yapısı ortaya konmaktadır.

AgNP_{SCV} yapısı ortorombik ve kübik yapılardan meydana gelmektedir. Şekil 8’de görülen pikler 111, 200, 220, 240, 400 ve 420 düzlemlerine denk gelmektedir. Bu düzlemler gümüş nanopartikülleri için karakteristiktir (301). 111, 200 ve 240 orthorhombik kristaller için karakteristiktir (258, 406). 11.4°’ de görülen pik 110 düzlemine denk gelmektedir ve bu durum ortorombik kristaller için spesifik (259, 407). Diğer düzlemler ise yüzey merkezli kübik kristal varlığını göstermektedir (407).

AgNP_{SE} kristal yapısı ise XRD verilerine göre hekzagonal ve monoklinik yapıdadır. 030, 110, 220 ve 222 en güçlü görülen piklerin düzlemleridir (Şekil 9). 111 düzlemi düşük şiddette görülmektedir. Ayrıca 100 düzlemi de görülmektedir. Bunların hekzagonal ve monoklinik kristal yapısına bağlı olduğu düşünülmektedir. 110 ve 112 düzlemleri de hekzagonal yapıyı doğrulamaktadır (408).

6.7. TGA Analizleri

AgNP_{SCV} 100°C’den 500°C’ye ısıtılmıştır (Şekil 10). İlk ağırlık kaybı 200-250°C arasında görülmüş 281.87 °C’de kayıp % 36.355 oranına varmıştır. 200°C’nin üzerinde görülen kütle kaybı serbest su molekülleri ve biyomoleküllere gevşek olarak bağlı su molekülleri kaybına bağlıdır. Bu ilk aşamayı oluşturur (409, 410). 500 °C’ye ısıtıldığında ağırlık kaybı % 53.597 kadar olmuştur. Bu gözlenen olay büyük olasılıkla nanopartikül toz içerisindeki biyoorganik maddelerin yüzey desorpsiyonu sonucu olduğu düşünülmektedir (260).

AgNP_{SE}’de aynı şekilde 100-500 °C arası çalışılmıştır (Şekil 11). İlk kayıp 193.12 °C’de görülmüştür. Bu kayıp moleküldeki su kaybıyla gerçekleşir (304). Başlangıçta % 5 oranında görülen kayıp artarak 383.26 °C’de % 37.051 olup 500 °C’de ise % 75.724 olarak belirlenmiştir. Bu gözlenen davranış büyük olasılıkla nanopartikül toz içerisindeki biyoorganik maddelerin yüzey desorpsiyonu sonucu olduğu düşünülmektedir (260).

BÖLÜM V

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızın ilk aşamasında *Centaurea* türlerinden Türkiye Elazığ/Harpur bölgesinde yetişen *C. virgata* bitkisi ile ilgili kök, gövde, çiçek ve yaprağa ait anatomik karakterler belirlenmiştir. Aynı zamanda toz droglarında mikroskopik incelemeler yapılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre; Türkiye’de yetişen diğer *Centaurea* türleri ile ilgili anatomik çalışmalar ile kıyaslama yapılarak, türler arası tayin için önemli sonuçlar elde edilmiştir.

Araştırmamızın ikinci aşamasında Avrupa Farmkopesinde yer alan yöntemler esas alınarak , *Herba Virgata* droğunun kurutmada kayıp, total kül, sülfat külü ve HCl’de çözünmeyen kül miktarları tespit edilmiştir. Halk arasında yaygın kullanımı bulunan *Centaurea* türlerine ve droğumuz ile ilgili bu araştırmalar, ileride hazırlanacak farmakope monografi için de faydalı olabilecek niteliktedir. *Herba Virgata* droğu ile ilgili sonuçlar değerlendirildiğinde ortalama % 6.88 kurutmada kayıp miktarına sahip olduğu, bununla beraber ortalama % 8.49 total kül, ortalama % 12.24 sülfat külü ve ortalama % 1.26 HCl’de çözünmeyen kül miktarı içerdiği tespit edilmiştir (Tablo 5-8).

Araştırmamızın üçüncü aşamasında *Centaurea virgata* bitkisinin toprak üstü kısımlarından su buharı distilasyonu yöntemi kullanılarak, bu bitkinin ilk kez uçucu yağ elde edilmiş ve bileşenler tanımlanmıştır. Uçucu yağ % 90.3 verimle elde edilmiştir. 35 tane madde belirlenmiştir. Majör komponentler karyofilen oksit % 6, pentokozan % 8.6 , spathulenol % 9.1, dodekanoik asit % 15.8 ve hekzadekanoik asit %17.8 olarak tespit edilmiştir. Daha önce yapılmış olan *Centaurea* genusu uçucu yağ tayin çalışmaları ile yapılan kıyaslamaya göre doymuş yağ asidi olan hekzadekanoik asitin genel olarak farklı *Centaurea* türlerinin uçucu yağlarında da ana madde olduğu görülmüştür.

Çalışmamızın dördüncü aşamasında *C. virgata*’dan hazırlanan kloroform, metanol ve metanol:su ekstralarına (Tablo 11) ksantin oksidaz inhibitör aktivite uygulanmış ve en aktif ekstre olan kloroform ekstresi seçilerek izolasyon işlemleri uygulanmıştır. *C. virgata*’dan hazırlanan kloroform ekstresinden (Tablo 11) fraksiyonlandırma işlemi yapılmış ve ana fraksiyonlar üzerinde LC-MS cihazı kullanılarak bilinen maddelerin tespiti sağlanmıştır. LC-MS ile belirlenen maddeler;

apigenin, hispidulin, izokemferit, eupatorin, 3'-metil eupatorin ve sinisin adlı maddelerdir. LC-MS ile *C.virgata* ekstresinden izole edilen majör madde eupatorin üzerinden miktar tayinin çalışmaları da gerçekleştirilmiştir. Daha sonra ileri izolasyon teknikleri kullanılarak 7 tane saf madde izole edilmiştir. Yapıları aydınlatılan bu maddelerden üçü seskiterpen lakton yapısına sahip olup, seskiterpen laktonlardan germakranolid, ödesmanolid ve elemanolid halka yapısına sahip maddeler olduğu tespit edilmiştir. Sinisin, germakranolit; 8 α -hidroksi sonkukarpolit, ödesmanolit ve 8 α -O-(3',4'-dihidroksi-2'-metilen-butanoiloksi)-dehidromelitensin elemanolit halka yapısındadır. *Centaurea* genusu üzerinde yapılan izolasyon ve yapı aydınlatılması ile ilgili literatürler incelendiğinde germakranolit ve elemanolit grubu seskiterpen laktonların varlığına sık rastlanırken, ödesmanolit grubu seskiterpen laktonların bu genustan nadir olarak izole edildiği görülmektedir. Eskişehir'den toplanan *C. virgata* ile daha önce yapılan bir çalışmada yedi flavonoit izole edilip yapılarının aydınlatıldığı tespit edilmiştir. Tarafımızdan Elazığ'dan toplanan bitkide, seskiterpen laktonlar dışında flavonoit yapısında dört madde izole edilip yapısı aydınlatılmıştır (Salvigenin, Apigenin, Eupatorin ve 3'- Metil eupatorin). Eskişehir'den toplanan *C. virgata* ile ilgili çalışmada elde edilen flavonoitler eupatorin, apigenin, eupatilin, hispidulin, izosaptozit, jaceosidin ve nepetindir (411). Çalışmamız ile kıyaslandığında iki tane aynı izole madde görülmekte diğerleri ise farklılık göstermektedir. Ayrıca daha önce yapılan bir çalışmada HPLC yöntemi ile eupatorin, eupatilin, diosmetin ve kersetin 6-metil eter bileşiklerinin varlığı saptanmıştır (412). Bu durum iklim ve çevresel şartların bitkiler üzerine farklı etkileri olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızın bir sonraki aşamasında izole edilen saf maddelere ksantin oksidaz inhibitör aktivite uygulanmıştır. Sonuçlara göre seskiterpen laktonların inaktif olduğu belirlenmiştir. 7-OMe grubu taşıyan flavonoitlerin aktivitesi de görülmemiş; buna karşılık 7-OH derivelerinin önemli ksantin oksidaz inhibitör aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir.

Çalışmamızda ayrıca kloroform ekstresi (Tablo 11) ve *C. virgata*'dan majör olarak elde edilen Eupatorin maddesinin gümüş nanopartikülleri eldesi sağlanmıştır. Hazırlanan gümüş nanopartiküllerinin UV, FTIR, TEM, SEM, XRD, TGA ve zeta potansiyel analizleri yapılarak karakterizasyonları sağlanmıştır. Öncelikle nanopartikül oluşumu doğrulanmış, ardından morfolojik ve fiziksel özellikleri belirlenmiştir.

Son olarak elde ettiğimiz nanopartiküller ve nanopartikül oluşmadan önceki halleri kıyaslamalı olarak nitrik oksit inhibitör aktivite tayinine tabi tutulmuştur. AgNP_{SCV}'nin CV'den daha aktif olduğu; benzer şekilde AgNP_{SE}'nin eupatorinden oldukça fazla aktivite gösterdiği gözlenmiştir. Bu durum nanopartikül oluşumunun az madde kullanımı ile daha aktif maddelerin oluşumunu ortaya koyduğunu ispatlamıştır. Buna bağlı ileri aşamalarda bu nanopartiküllerin farklı yerlerde kullanılmak üzere (ilaç, kozmetik, tekstil, elektrik sanayi v.b.) ürüne dönüşme potansiyeli bulunmaktadır.



KAYNAKLAR

1. Al- Easa HS RA. Constituents of *Centaurea* species. Qatar Univ Sci J 1992;12: 27–57.
2. Güner A, Özhatay N, Ekim T, Başer KHC. Flora of Turkey and the east Aegean islands(Suppl.2). Edinburgh. 2002;11:163–4.
3. Davis PH. Flora of Turkey. Edinburgh; 1975. p. 484–585.
4. PH. D. Flora of Turkey. Edinburgh. 1975;166–8.
5. Güner A, Özhatay N, Ekim T, Başer KHC. Flora of Turkey. 11th edition. Edinburgh. 2000;163–4.
6. Turkoglu I, Akan H, Civelek S. A new species of *Centaurea* (Asteraceae: sect. Psephelloideae) from Turkey. Bot J Linn Soc 2003;143:207–12.
7. Uzunhisarcikli M, Teksen M, Dogan E. *Centaurea marashica* (Asteraceae), a new species from Turkey. Ann Bot Fenn 2005;42(4):309–12.
8. Aytac Z, Duman H. A new species of *Centaurea* L. (Compositae) from Turkey. Pakistan J Bot 2005; 37: 563–6.
9. Vural M, Duman H, Aytac Z, Adigüzel N. *Saponaria karapinarensis*, *Senecio salsuginea* and *Centaurea tuzgoluensis* three new species from central anatolia, Turkey on JSTOR. Belgian J Bot 2006;139: 252–60.
10. Kaya Z, Vural M. A New Species of *Centaurea* Sect. *Acrocentron* (Asteraceae) from Turkey. Novon A J Bot Nomencl 2007;17:198.
11. Uzunhisarcikli ME, Dogan E, Duman H. A new species of *Centaurea* L. (Cardueae: Asteraceae) from Turkey. Bot J Linn Soc 2007;153(1):61–6.
12. Uysal T, Demirelma H, Ertugrul K, Garcia-Jacas Nuria SA. *Centaurea glabro-auriculata* (Asteraceae), a new species from Turkey. Ann Bot Fenn 2007;44:219–22.
13. Aksoy N, Duman H, Efe A. *Centaurea yaltirikii* sp. nov. (Asteraceae, C. sect. *Pseudoseridia*) from Turkey. Nord J Bot 2008;26(1-2):53–6.
14. Uysal T. *Centaurea ertugruliana* (Asteraceae), a new species from Turkey. Ann Bot Fenn 2008 Apr;45(2):137–40.
15. Uysal T, Kose YB. A New *Centaurea* L. (Asteraceae) Species from Turkey. Turk J Botany 2009; 33: 41–6.
16. Doğan B, Duran A. *Centaurea serpentinica* sp. nov. (Asteraceae) from the central and south Anatolia transition zone, Turkey. Nord J Bot 2009; 27: 319–

23.

17. Hamzaoglu E, Budak Ü. *Centaurea aksoyi* sp. nov. (Asteraceae: Cardueae) from Turkey and a contribution to the sectional taxonomy. Nord J Bot 2009;27:16–20.
18. Kaya Z, Bancheva S. A New Species of *Cyanus* (*Centaurea* p.p.) sect. Napuliferi (Asteraceae) from Turkey1. Novon A J Bot Nomencl 2009; 19: 175–7.
19. Daskin R, Yilmaz O. *Centaurea kaynakiae* (Asteraceae), a new species from Turkey. Ann Bot Fenn 2009; 46: 474–8.
20. Kose YB, Alan S. *Centaurea baseri* (Compositae), a new species from Turkey. Phytotaxa 2013; 117: 23–9.
21. Bancheva S, Kaya Z, Binzet R. *Centaurea aytugiana* (Asteraceae), a new species from North Anatolia, Turkey. Novon A J Bot Nomencl 2014; 23: 133–8.
22. Turhan B. Türkiye’de Bitkiler ile Tedavi. İstanbul Üniversitesi Yayınları; 1984.
23. Çakılcıoğlu U, Türkoğlu İ KM. Harput (Elazığ) çevresinin etnobotanik özellikleri. Doğu Anadolu Bölgesi Araştırmaları 2007; 22–8.
24. Cakilcioglu U, Turkoglu I. An ethnobotanical survey of medicinal plants in Sivrice (Elazığ-Turkey). J Ethnopharmacol 2010; 132: 165–75.
25. Akan H, Aydoğdu M, Korkut MM, Balos MM. An ethnobotanical research of the kalecik mountain area (Şanlıurfa, South- East Anatolia). Bio Di Con. 2013; 6/2: 84–90.
26. Kargioğlu M, Cenkci S, Serteser A, Evliyaoğlu N, Konuk M, Kök MS, et al. An Ethnobotanical Survey of Inner-West Anatolia, Turkey. Hum Ecol 2008; 36(5): 763–77.
27. Özüdoğru B, Akaydın G, Erik S, Yesilada E. Inferences from an ethnobotanical field expedition in the selected locations of Sivas and Yozgat provinces (Turkey). J Ethnopharmacol 2011; 137: 85–98.
28. Şükran K. An ethnobotanical study of Kırklareli (Turkey). Phytol Balc 2008; 14: 279–89.
29. Sargın SA, Akçicek E, Selvi S. An ethnobotanical study of medicinal plants used by the local people of Alaşehir (Manisa) in Turkey. J Ethnopharmacol. 2013;150:860–74.
30. Sağıroğlu M, Arslantürk A, Akdemir ZK, Turna M. Hayrat (Trabzon) ve Kalkandere (Rize) ’den etnobotanik bir araştırma. Biyol ve Çeşitlilik Koruma

2012; 5: 31–43.

31. Uysal İ, Onar S, Karabacak E, Çelik S. Ethnobotanical aspects of Kapıdağ Peninsula (Turkey). *Bio Di Con* 2012; 3: 15- 22.
32. Demirci S, Özhatay N. Wild plants for medicinal purpose in Andirin, Kahramanmaraş (Turkey). *Turk J Pharm Sci* 2012; 9: 75–92.
33. Salim M. Bahçe ve Hasanbeyli (Osmaniye) halkının kullandığı doğal bitkilerin etnobotanik yönden araştırılması. 2006.
34. Reyhan A, Küpeli E, Ergun F. The Biological Activity of *Centaurea* L. species. *G.U. J Sci* 2004; 17: 149–64.
35. Vezina L, Doyon D, Denis J. Biology of *Centaurea nigra* competitive aggressivity and allelopathic inhibitor potential. *Phytoprotection* 1982; 63: 35–35.
36. Muir A, Majak W. Allelepathic potential of Diffuse Knapweed (*Centaurea diffusa*) extracts. *J Plant Sci* 1983; 63: 989–96.
37. Kumarasamy Y, Fergusson ME, Nahar L, Sarker SD. Bioactivity of Moschamindole from *Centaurea moschata*. *Pharm Biol* 2002;40: 307–10.
38. Djeddi S, Chatter R, Karioti A, Argyropoulou C, Kharrat R, Skaltsa H. Analgesic activity of secondary metabolites from two *Centaurea* species. *Planta Med* 2008; 74: 947–947.
39. Lazari D, Tsioumela C, Pefklidou K, Karloti A, Demopoulos V, Skaltsa H AM. Inhibitory activity of extracts and bioactive constituents of *Centaurea pyhlocephala* Boiss. (Asteraceae) an aldose reductase in vitro. *Planta Med* 2008; 74: 974–5.
40. Radic S, Pevalik-Kozlina B. Differential esterase activity in leaves and roots of *Centaurea regusina* L. as a consequence of salinity. *Period Biol* 2010; 112: 253–8.
41. Gülcemal D, Alankuş-Çalışkan O, Karaalp C, Ors AU, Ballar P, Bedir E. Phenolic Glycosides with antiproteasomal activity from *Centaurea urvillei* DC. subsp. *urvillei*. *Carbohydr Res* 2010; 345: 2529–33.
42. Khanavi M, Rajabi A, Behzad M, Hadjakhondi A, Vatandoost H, Abaee M. Larvicidal activity of *Centaurea brugierana* ssp. *Belangerana* Against *Aopheles stephensi* Larvae. *Iran J Pharm Res* 2011; 10: 829–33.
43. Khan AN, Fatima I, Khaliq UA, Malik A, Miana GA, Qureshi Z, et al. Potent anti-platelet constituents from *Centaurea iberica*. *Molecules* 2011 ;16 :2053–64.

44. Pollock JL, Kogan LA, Thorpe AS, Holben WE. ($\pm$)-catechin, a root exudate of the invasive *Centaurea stoebe* lam. (Spotted knapweed) exhibits bacteriostatic activity against multiple soil bacterial populations. *J Chem Ecol* 2011; 37: 1044–53.
45. Park JB. Synthesis, biological activities and bioavailability of moschamine, a safflomid-type phenylpropenoic acid amide found in *Centaurea cyanus*. *Nat Prod Res* 2012; 26: 1465–72.
46. Pirvu L, Dragomir C, Schiopu S, Mihul SC. Vegetal extracts with gastroprotective activity. Part. I. Extracts obtained from *Centaurea cyanus* L. raw material. *Rom Biotechnol Lett* 2012; 17: 7169–76.
47. Lonergan G, Routsis E, Georgiadis T, Agelis G, Hondrelis J, Matsoukas J, et al. Isolation, Nmr Studies, and Biological Activities of Onopordopicrin from *Centaurea sonchifolia*. *J Nat Prod* 1992 ;55: 225–8.
48. Aktumsek A, Zengin G, Guler GO, Cakmak YS, Duran A. Antioxidant potentials and anticholinesterase activities of methanolic and aqueous extracts of three endemic *Centaurea* L. species. *Food Chem Toxicol* 2013; 55: 290–6.
49. González A, Darias V, Alonso G, Estevez E. The Cytostatic Activity of the Chlorohyssopifolins, Chlorinated Sesquiterpene Lactones from *Centaurea* 1. *Planta Med* 2008 ;40: 179–84.
50. Gonzales A, Bermejo J, Zaragoza T, Velazquez R. Chemistry of compounds .43. Sesquiterpene lactones from *Centaurea amara* L (amarin and dihydroamarin). *An Quim Ser C-Qumica Org Y Bioquim* 1980; 76: 296–7.
51. Gonz'alez AG, Bermejo J, Toledo F, Daza LR. Sesquiterpene lactones from *Centaurea arbutifolia*. *Phytochemistry* 1981; 20: 1895–7.
52. Stevens KL. Sesquiterpene lactones from *Centaurea repens*. *Phytochemistry* 1982; 21(5):1093–8.
53. González AG, Barrera JB, García TZ, Rosas FE. Sesquiterpene lactones from *Centaurea* species. *Phytochemistry* 1984; 23: 2071–2.
54. Picher MT, Seoane E, Tortajada A. Flavones, sesquiterpene lactones and glycosides isolated from *Centaurea aspera* var. *stenophylla*. *Phytochemistry* 1984; 23: 1995–8.
55. Twaij HAA, Kery A, Al-Khazraji NK. Some pharmacological, toxicological and phytochemical investigations on *Centaurea phyllocephala*. *J Ethnopharmacol* 1983; 9: 299–314.
56. Fernandez I, Garcia B, Grancha FJ, Pedro JR. Sesquiterpene lactones, flavonoids and coumarins from *Centaurea collina*. *Phytochemistry* 1989; 28: 2405–7.

57. Litvinenko V, Bubenchikova V. Phytomchemical study of *Centaurea cyanus*. Khimiya Prir Soedin 1988; 24: 792–5.
58. Christensen LP, Lam J. Acetylenes and other constituents from *Centaurea* species. Phytochemistry 1991; 30: 3289–92.
59. Christensen LP, Lam J. Flavones and other constituents from *Centaurea* species. Phytochemistry 1991; 30: 2663–5.
60. Youssef D, Frahm AW. Constituents of the Egyptian *Centaurea scoparia*. III. Phenolic constituents of the aerial parts. Planta Med 1995; 61: 570–3.
61. Aslan U, Oksuz S. Chemical constituents of *Centaurea cuneifolia*. Turk J Chem 1999; 23: 15–20.
62. Cooper G, Laird A, Nahar L, Sarker SD. Lignan glucosides from the seeds of *Centaurea americana* (Compositae). Biochem Syst Ecol 2002; 30: 65–7.
63. Barrero AF, Oltra JE, Morales V, Alvarez M, Rodríguez-García I. Biomimetic cyclization of cnicin to malacitanolide, a cytotoxic eudesmanolide from *Centaurea malacitana*. J Nat Prod 1997; 60: 1034–5.
64. Medjroubi K, Benayache F, Benayache S, Akkal S, Kaabeche M, Tillequin F, et al. Eudesmanolide from *Centaurea granata*. Phytochemistry 1998; 49: 2425–7.
65. Bubenchikova VN. Coumarins of plants of the genus *Centaurea*. Chem Nat Compd 1990; 26: 709–709.
66. Baykan-Erel S, Bedir E, Khan IA, Karaalp C. Secondary metabolites from *Centaurea ensiformis* P.H. Davis. Biochem Syst Ecol 2010; 38: 1056–8.
67. Sarker SD, Savchenko T, Whiting P, Šik V, Dinan LN. Moschamine, CIS - Moschamine, Moschamindole and Moschamindolol: Four Novel Indole Alkaloids from *Centaurea moschata*. Nat Prod Lett 1997; 9(3): 189–99.
68. Sarker SD, Laird A, Nahar L, Kumarasamy Y, Jaspars M. Indole alkaloids from the seeds of *Centaurea cyanus* (Asteraceae). Phytochemistry 2001; 57: 1273–6.
69. Middleton M, Cox PJ JM. Dibenzylbutyrolactone lignans and indole alkaloids from the seeds of *Centaurea nigra* (Asteraceae). Biochem Syst Ecol 2003; 31: 653–6.
70. Version 1.1. Published on the Internet; <http://www.theplantlist.org/>. The Plant List. 2013.
71. Karamenderes C, Bedir E, Pawar R, Baykan S, Khan IA. Elemanolide sesquiterpenes and eudesmane sesquiterpene glycosides from *Centaurea hierapolitana*. Phytochemistry 2007; 68: 609–15.

72. Alizadeh Astari, Kaveh; Baykan Erel, Sura; Bedir, Erdal; Karaalp C. Secondary Metabolites of *Centaurea cadmea* Boiss. Rec Nat Prod 2013; 242.
73. Yaylı N, Baltacı C, Gor S, Aydın E UO. Sesquiterpene Lactones from *Centaurea helenoides* Boiss. Turk J Chem 2006; 30: 229-233.
74. Ćurković-Perica M, Likić S, Rusak G. Phenolic Compounds in *Centaurea rupestris* Tissues and Their Antiphytoviral Activity. Croat Chem Acta 2014; 87: 79–84.
75. Kaminskii IP, Krasnov EA, Kadyrova T V., Ivasenko SA, Rakhimova BB, Adekenov SM. Quantitative HPLC determination of cynaropicrin in *Centaurea scabiosa* dry extract. Pharm Chem J 2011; 45: 560–3.
76. Lar'kina MS, Kadyrova T V., Ermilova E V., Krasnov EA. Quantitative determination of flavonoids from the aerial part of greater knapweed (*Centaurea scabiosa* L.). Pharm Chem J 2009; 43: 320–3.
77. Shoeb M, MacManus SM, Jaspars M, Kong-Thoo-Lin P, Nahar L, Celik S, et al. Bioactivity of two Turkish endemic *Centaurea* species, and their major constituents. Brazilian J Pharmacogn 2007; 17(2): 155–9.
78. Moret S, Populin T, Conte LS, Cosens G. HPLC determination of free nitrogenous compounds of *Centaurea solstitialis* (Asteraceae), the cause of equine nigropallidal encephalomalacia. Toxicon 2005; 46: 651–7.
79. Ragazzi E, Veronese G. Quantitative analysis of phenolic compounds after thin-layer chromatographic separation. J Chromatogr A 1973; 77: 369–75.
80. Erol-Dayi Ö, Pekmez M, Bona M, Aras-Perk A, Arda N. Total Phenolic Contents, Antioxidant Activities Cytotoxicity of Three *Centaurea* Species: *C. calcitrapa* subsp. *calcitrapa*, *C. ptoisopappa*, *C. spicata*. Free Radicals Antioxidants 2011; 1:31–6.
81. Karamanderes C, Konyalıoğlu S, Khan S, Khan IA. Total phenolic contents, free radical scavenging activities and inhibitory effects on the activation of NF-kappa B of eight *Centaurea* L. species. Phyther Res 2007; 21: 488–91.
82. CHIA-CHI CHANG, YANG M-H, WEN H-M, CHERN J-C. Estimation of Total Flavonoid Content in Propolis by Two Complementary Colorimetric Methods. J Food Drug Anal 2002; 10: 178–82.
83. Hosseinimehr SJ, Pourmorad F, Shahabimajd N, Shahrandy K, Hosseinzadeh R. In vitro Antioxidant Activity of *Polygonum hyrcanicum*, *Centaurea depressa*, *Sambucus ebulus*, *Mentha spicata* and *Phytolacca americana*. Pakistan J Biol Sci 2007; 10: 637–40.

84. Zengin G, Aktumsek A, Guler GO, Cakmak YS, Yildiztugay E. Antioxidant Properties of Methanolic Extract and Fatty Acid Composition of *Centaurea urvillei* DC. subsp. *hayekiana* Wagenitz. *Rec Nat Prod* 2011; 5: 123–32.
85. Kramer HM, Curhan G. The association between gout and nephrolithiasis: the National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988-1994. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 37–42.
86. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, Deyo RA, Felson DT, Giannini EH, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 778–99.
87. Krenitsky TA, Spector T, Hall WW. Xanthine oxidase from human liver: purification and characterization. *Arch Biochem Biophys* 1986; 247: 108–19.
88. Harris MD, Siegel LB, Alloway JA. Gout and hyperuricemia. *Am Fam Physician* 1999; 59: 925–34.
89. Wang Y, Zhang G, Pan J, Gong D. Novel insights into the inhibitory mechanism of kaempferol on xanthine oxidase. *J Agric Food Chem* 2015; 21; 63(2): 526–34.
90. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985; 312: 159–63.
91. Yoshikawa T, Ueda S, Naito Y, Takahashi S, Oyamada H, Morita Y, et al. Role of oxygen-derived free radicals in gastric mucosal injury induced by ischemia or ischemia-reperfusion in rats. *Free Radic Res Commun* 1989; 7(3-6): 285–91.
92. Sheu S, Lai C, Chiang H. Inhibition of xanthine oxidase by purpurogallin and silymarin group. *Anticancer Res* 1998; 18: 263–7.
93. SchmedaHirschmann G, Zuniga J, DutraBehrens M, Habermehl G. Xanthine oxidase inhibitory activity of flavonoids and tannins from *Hexachlamys edulis* (Myrtaceae). *Phyther Res* 1996; 10(3): 260–2.
94. Owen PL, Johns T. Xanthine oxidase inhibitory activity of northeastern North American plant remedies used for gout. *J Ethnopharmacol* 1999; 64: 149–60.
95. NAGAO A, SEKI M, KOBAYASHI H. Inhibition of Xanthine Oxidase by Flavonoids. *Biosci Biotechnol Biochem* 2014; 63: 1787–90.
96. Lin C-M, Chen C-S, Chen C-T, Liang Y-C, Lin J-K. Molecular modeling of flavonoids that inhibits xanthine oxidase. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 294: 167–72.
97. Costantino L, Rastelli G, Albasini A. Inhibitory activity of flavonols towards the xanthine oxidase enzyme. *Int J Pharm* 1992; 86: 17–23.

98. Cos P, Ying L, Calomme M, Hu JP, Cimanga K, Van Poel B, et al. Structure-activity relationship and classification of flavonoids as inhibitors of xanthine oxidase and superoxide scavengers. *J Nat Prod* 1998; 61: 71–6.
99. Choi CW, Kim SC, Hwang SS, Choi BK, Ahn HJ, Lee MY, et al. Antioxidant activity and free radical scavenging capacity between Korean medicinal plants and flavonoids by assay-guided comparison. *Plant Sci* 2002; 163: 1161–8.
100. Chang W, Lee Y, Lu F, Chiang H. Inhibitory Effects of Flavonoids on xanthine-oxidase. *Anticancer Res* 1993; 13: 2165–70.
101. Pieroni A, Janiak V, Durr CM, Ludeke S, Trachsel E, Heinrich M, In vitro antioxidant activity of non-cultivated vegetables of ethnic Albanians in southern Italy. *Phyther Res* 2002; 16: 299–300.
102. Salazar R, Pozos ME, Cordero P, Perez J, Salinas MC, Waksman N. Determination of the Antioxidant Activity of Plants from Northeast Mexico. *Pharm Biol* 2008; 46(3): 166–70.
103. Shoeib M, Macmanus SM, Kong-Thoo-Lin P, Celik S, Jaspars M, Nahar L, et al. Bioactivity of the extracts and isolation of lignans and a sesquiterpene from the aerial parts of *Centaurea pamphylica* (Asteraceae). *Daru-Journal Fac Pharm* 2007; 15(3):118–22.
104. Shoeib M, MacManus SM, Kumarasamy Y, Jaspars M, Nahar L, Thoo-Lin PK, et al. Americanin, a bioactive dibenzylbutyrolactone lignan, from the seeds of *Centaurea americana*. *Phytochemistry* 2006; 67(21): 2370–5.
105. Esmaeili A, Mousavi Z, Shokrollahi M, Shafaghat A. Antioxidant Activity and Isolation of Luteoline from *Centaurea behen* L. Grown in Iran. *J Chem* 2013; 5.
106. Sahin Yaglioglu A, Demirtas I, Goren N. Bioactivity-guided isolation of antiproliferative compounds from *Centaurea carduiiformis* DC. *Phytochem Lett* 2014; 8: 213–9.
107. Ciric A, Karioti A, Glamoclija J, Sokovic M, Skaltsa H. Antimicrobial activity of secondary metabolites isolated from *Centaurea spruneri* Boiss. & Heldr. *J Serb Chem Soc* 2011; 76: 27–34.
108. Al-Saghir J, Al-Ashi R, Salloum R, Saliba NA, Talhouk RS, Homaidan FR. Anti-inflammatory properties of Salograviolide A purified from Lebanese plant *Centaurea ainetensis*. *BMC Complement Altern Med* 2009; 9: 36.
109. Chicca A, Tebano M, Adinolfi B, Ertugrul K, Flamini G, Nieri P. Anti-proliferative activity of aguerin B and a new rare nor-guaianolide lactone isolated from the aerial parts of *Centaurea deflexa*. *Eur J Med Chem* 2011; 46: 3066–70.

110. Vajs V, Todorović N, Ristić M, Tešević V, Todorović B, Janačković P, et al. Guaianolides from *Centaurea nicolai*: antifungal activity. *Phytochemistry* 1999; 52(3): 383–6.
111. Marco JA, Sanz-Cervera JF, Yuste A, Sancenón F, Carda M. Sesquiterpenes from *Centaurea aspera*. *Phytochemistry* 2005; 66: 1644–50.
112. Shoeb M, MacManus SM, Jaspars M, Trevidu J, Nahar L, Kong-Thoo-Lin P, et al. Montamine, a unique dimeric indole alkaloid, from the seeds of *Centaurea montana* (Asteraceae), and its in vitro cytotoxic activity against the CaCo2 colon cancer cells. *Tetrahedron* 2006; 62(48): 11172–7.
113. Ribeiro N., Nahar L, Kumarasamy Y, Mir-Babayev N, Sarker S. Flavonoid C-glucosides and a lignan from *Centaurea macrocephala* (Compositae). *Biochem Syst Ecol* 2002; 30: 1097–100.
114. Ferguson CA, Nahar L, Finnie D, Kumarasamy Y, Reid R, Mir-Babayev NF, et al. *Centaurea scabiosa*: a source of dibenzylbutyrolactone lignans. *Biochem Syst Ecol* 2003; 31: 303–5.
115. Shoeb M, Jaspars M, MacManus SM, Majinda RRT, Sarker SD. Epoxylignans from the seeds of *Centaurea cyanus* (Asteraceae). *Biochem Syst Ecol* 2004; 32(12): 1201–4.
116. Trendafilova A, Todorova M, Bancheva S. Secondary metabolites from *Centaurea moesiaca*. *Biochem Syst Ecol* 2007; 35(8): 544–8.
117. Djeddi S, Argyropoulou C, Skaltsa H. Secondary metabolites from *Centaurea grisebachii* ssp. *grisebachii*. *Biochem Syst Ecol* 2008; 36: 336–9.
118. Shoeb M, MacManus SM, Jaspars M, Nahar L, Kong-Thoo-Lin P, Celik S, et al. Lignans and flavonoids from the seeds of *Centaurea bornmuelleri* Hausskn. ex. Bornm. and *Centaurea huber-morathii* Wagenitz. *Pol J Chem* 2007; 81(1): 39–44.
119. Bastos MM, Kijjoa A, Cardoso JM, Gutiérrez AB, Herz W. Lignans and Other Constituents of *Centaurea sphaerocephala* ssp. *polyacantha*. *Planta Med* 1990; 56: 403–5.
120. Csapi B, Hajdú Z, Zupkó I, Berényi A, Forgo P, Szabó P, et al. Bioactivity-guided isolation of antiproliferative compounds from *Centaurea arenaria*. *Phytother Res* 2010; 24: 1664–9.
121. Flamini G, Stoppelli G, Morelli I, Ertugrul K, Dural H, Tugay O, et al. Secondary metabolites from *Centaurea isaurica* from Turkey and their chemotaxonomical significance. *Biochem Syst Ecol* 2004; 32: 553–7.

122. Shoeb M, Celik S, Jaspars M, Kumarasamy Y, MacManus SM, Nahar L, et al. Isolation, structure elucidation and bioactivity of schischkiniin, a unique indole alkaloid from the seeds of *Centaurea schischkini*. *Tetrahedron* 2005; 61(38): 9001–6.
123. Marco JA, Sanz JF, Sancenon F, Susanna A, Rustaiyan A, Saberi M. Sesquiterpene lactones and lignans from *Centaurea* species. *Phytochemistry* 1992; 31: 3527–30.
124. Milosevic T, Gousiadou C, Pavlovic MD, Solujic S, Skaltsa H. A New Guaianolide from the aerial parts of *Centaurea pannonica* (Heuffel) Simonkai. *Planta Med* 2011; 77: 1348–1348.
125. Fortuna AM, De Riscala EC, Catalan CAN, Gedris TE, Herz W. Sesquiterpene lactones from *Centaurea tweediei*. *Biochem Syst Ecol* 2001; 29: 967–71.
126. Cirić A, Karioti A, Koukoulitsa C, Soković M, Skaltsa H. Sesquiterpene lactones from *Centaurea zuccariniana* and their antimicrobial activity. *Chem Biodivers* 2012; 9: 2843–53.
127. Cardona L, Garcia B, Munoz M, Navarro F, Pedro J. New sesquiterpene lactones and other constituents from *Centaurea pau*. *Liebigs Ann* 1997; 1997: 527–32.
128. Çelik S, Rosselli S, Maggio AM, Raccuglia RA, Uysal I, Kisiel W, et al. Guaianolides and lignans from the aerial parts of *Centaurea ptosimopappa*. *Biochem Syst Ecol* 2006; 34: 349–52.
129. Gousiadou C, Skaltsa H. Secondary metabolites from *Centaurea orphanidea*. *Biochem Syst Ecol* 2003; 31: 389–96.
130. Panagouleas C, Skaltsa H, Lazari D, Skaltsounis A-L, Sokovic M. Antifungal Activity of Secondary Metabolites of *Centaurea raphanina* ssp. *mixta*, Growing Wild in Greece. *Pharm Biol* 2003; 41: 266–70.
131. Middleton M, Cox PJ, Jaspars M, Kumarasamy Y, Nahar L, Reid R, et al. Dibenzylbutyrolactone lignans and indole alkaloids from the seeds of *Centaurea nigra* (Asteraceae). *Biochem Syst Ecol* 2003; 31: 653–6.
132. Janačković P, Tešević V, Milosavljević S, Vajs V, Marin PD. Sesquiterpene lactones, lignans and flavones of *Centaurea affinis*. *Biochem Syst Ecol* 2004; 32: 355–7.
133. Forgo P, Zupkó I, Molnár J, Vasas A, Dombi G, Hohmann J. Bioactivity-guided isolation of antiproliferative compounds from *Centaurea jacea* L. *Fitoterapia* 2012; 83: 921–5.

134. Akkal S, Benayache F, Benayache S, Medjroubi K, Jay M, Tillequin F, et al. A new flavone glycoside from *Centaurea furfuracea*. *Fitoterapia* 1999; 70(4): 368–70.
135. Akkal S, Benayache F, Medjroubi K, Tillequin F, Seguin E. Flavonoids from *Centaurea furfuracea* (Asteraceae). *Biochem Syst Ecol* 2003; 31(6): 641–3.
136. Flamini G, Antognoli E, Morelli I. Two flavonoids and other compounds from the aerial parts of *Centaurea bracteata* from Italy. *Phytochemistry*. 2001; 57: 559–64.
137. Flamini G. A flavonoid sulphate and other compounds from the roots of *Centaurea bracteata*. *Phytochemistry* 2001; 58: 1229–33.
138. Flamini G, Pardini M, Morelli I, Ertugrul K, Dural H, Bagci Y, et al. Flavonoid glycosides from *Centaurea pseudoscabiosa* subsp. *pseudoscabiosa* from Turkey. *Phytochemistry* 2002; 61: 433–7.
139. Milošević Ifantis T, Solujić S, Pavlović-Muratspahić D, Skaltsa H. Secondary metabolites from the aerial parts of *Centaurea pannonica* (Heuff.) Simonk. from Serbia and their chemotaxonomic importance. *Phytochemistry* 2013; 94: 159–70.
140. Flamini G, Bulleri C, Morelli I. Secondary constituents from *Centaurea horrida* and their evolutionary meaning. *Biochem Syst Ecol* 2002; 30: 1051–4.
141. Mishio T, Honma T, Iwashina T. Yellow flavonoids in *Centaurea ruthenica* as flower pigments. *Biochem Syst Ecol* 2006; 34: 180–4.
142. Akkal S, Benayache F, Benayache S, Jay M. Flavonoids from *Centaurea incana* (Asteraceae). *Biochem Syst Ecol* 1997; 25: 361–2.
143. Seghiri R, Boumaza O, Mekkiou R, Benayache S, Mosset P, Quintana J, et al. A flavonoid with cytotoxic activity and other constituents from *Centaurea africana*. *Phytochem Lett* 2009; 2(3): 114–8.
144. Aljancic I, Milosavljevic S, Vajs V, Đorđević I, Jadranin M, Menkovic N, et al. Secondary metabolites of three endemic *Centaurea* L. species. *J Serbian Chem Soc* 2014; 79: 1355.
145. Kamel SAA and EM. Cytotoxic activities of flavonoids from *Centaurea scoparia*. *Sci World J* 2014; 2014: 7.
146. Hammoud L, Seghiri R, Benayache S, Mosset P, Lobstein A, Chaabi M, et al. A new flavonoid and other constituents from *Centaurea nicaeensis* All. var. *walliana* M. *Nat Prod Res* 2012; 26: 203–8.

147. Georgiadou E, Skaltsa H, Lazari D, Garcia B, Harvala C. A Novel Eudesmanolide from *Centaurea thessala* Hausskn. ssp. *drakiensis* (Freyn & Sint.) Georg. Nat Prod Lett 2006; 14: 167–73.
148. Abdallah HM, Mohamed MA, Abdou AM, Hamed MM, Abdel-Naim AB, Ashour OM. Protective effect of *Centaurea pallescens* Del. against CCl₄-induced injury on a human hepatoma cell line (Huh7). Med Chem Res 2013; 22(12): 5700–6.
149. Nacer A, Bernard A, Boustie J, Touzani R, Kabouche Z. Aglycone flavonoids of *Centaurea tougourensis* from Algeria. Chem Nat Compd 2006; 42: 230–1.
150. Bentamene A, Benayache S, Creche J, Bermejo J, Benayache F. Sesquiterpene lactones and phenolic compounds from *Centaurea maroccana*. Chem Nat Compd 2007; 43: 749–50.
151. Bicha S, Bentamene A, Benaissa O, Benayache S, Garcia VP, Leon F, et al. Flavonoid Aglycones from *Centaurea maroccana*. Chem Nat Compd 2011; 47: 105–6.
152. Bentamene A, Baz M, Boucheham R, Benayache S, Creche J, Benayache F. Flavonoid aglycones from *Centaurea sphaerocephala*. Chem Nat Compd 2008; 44: 234–5.
153. Bentamene A, Boucheham R, Baz M, Benayache S, Creche J, Benayache F. Flavonoid glucosides from *Centaurea sphaerocephala*. Chem Nat Compd 2010; 46: 452–3.
154. Kabouche A, Kabouche Z, Touzani R, Bruneau C. Flavonoids from *Centaurea sulphurea*. Chem Nat Compd. 2011; 46: 966–7.
155. Khalfallah A, Berrehal D, Kabouche A, Touzani R, Kabouche Z. Flavonoids from *Centaurea omphalodes*. Chem Nat Compd 2012; 48: 482–3.
156. Bensouici C, Kabouche A, Kabouche Z, Touzani R, Bruneau C. Sesquiterpene Lactones and Flavonoids from *Centaurea foucauldiana*. Chem Nat Compd 2012; 48: 510–1.
157. Sen A, Gurbuz B, Gurer US, Bulut G, Bitis L. Flavonoids and Biological Activities of *Centaurea stenolepis*. Chem Nat Compd 2014; 50(1): 128–9.
158. Æ M, Sarker L. Anti-colon cancer potential of phenolic compounds from the aerial parts of *Centaurea gigantea* (Asteraceae). J Nat Med 2007; 61: 164–9.
159. Akkal S, Benayache F, Bentamene A, Medjroubi K, Seguin E, Tillequin F. Flavonoid Aglycones from *Centaurea napifolia*. Chem Nat Compd 2003; 39(2): 219–20.

160. Erel SB, Karaalp C, Bedir E, Kaehlig H, Glasl S, Khan S, et al. Secondary metabolites of *Centaurea calolepis* and evaluation of cnicin for anti-inflammatory, antioxidant, and cytotoxic activities. *Pharm Biol* 2011; 49:840–9.
161. Cardona ML, Fernández I, Pedro JR, Pérez B. Sesquiterpene lactones and flavonoids from *Centaurea aspera*. *Phytochemistry* 1991; 30: 2331–3.
162. Karioti A, Skaltsa H, Lazari D, Sokovic M, Garcia B, Harvala C. Secondary metabolites from *Centaurea deusta* with antimicrobial activity. *Zeitschrift fur Naturforsch Sect C J Biosci* 2002; 57: 75–80.
163. Kolli EH, Leon F, Benayache F, Estevez S, Quintana J, Estevez F, et al. Cytotoxic Sesquiterpene Lactones and other Constituents of *Centaurea omphalotricha*. *J Braz Chem Soc* 2012; 23: 977–83.
164. Louaar S, Achouri A, Lefahal M, Laouer H, Medjroubi K, Duddeck H, et al. Flavonoids from Algerian Endemic *Centaurea microcarpa* and their Chemotaxonomical Significance. *Nat Prod Commun* 2011; 6: 1603–4.
165. Karamenderes C, Bedir E, Abou-Gazar H, Khan IA. Chemical constituents of *Centaurea cadmea*. *Chem Nat Compd* 2007; 43: 694–5.
166. Mezache N, Bendjeddou D, Satta D, Mekkiou R, Benayache S, Benayache F. Secondary metabolites from *Centaurea lippii*. *Chem Nat Compd* 2010; 46: 801–2.
167. Picher MT, Seoane E, Tortajada A. Flavones, sesquiterpene lactones and glycosides isolated from *Centaurea aspera* var. *stenophylla*. *Phytochemistry* 1984; 23: 1995–8.
168. Öksüz S, Ayyildiz H. Sesquiterpene lactones from *Centaurea coronopifolia*. *Phytochemistry* 1986; 25: 535–7.
169. Bruno M, Herz W. Sesquiterpene lactones and flavones from *Centaurea cineraria* subsp. *umbrosa*. *Phytochemistry* 1988; 27: 1873–5.
170. Koukoulitsa E, Skaltsa H, Karioti A, Demetzos C, Dimas K. Bioactive sesquiterpene lactones from *Centaurea* species and their cytotoxic/cytostatic activity against human cell lines in vitro. *Planta Med* 2002; 68: 649–52.
171. Bentamène A, Benayache S, Crèche J, Petit G, Bermejo-Barrera J, Leon F, et al. A new guaianolide and other sesquiterpene lactones from *Centaurea acaulis* L. (Asteraceae). *Biochem Syst Ecol* 2005; 33: 1061–5.
172. Djeddi S, Karioti A, Sokovic M, Koukoulitsa C, Skaltsa H. A novel sesquiterpene lactone from *Centaurea pullata*: structure elucidation, antimicrobial activity, and prediction of pharmacokinetic properties. *Bioorg Med Chem* 2008; 16: 3725–31.

173. Djeddi S, Karioti A, Sokovic M, Stojkovic D, Seridi R, Skaltsa H. Minor sesquiterpene lactones from *Centaurea pullata* and their antimicrobial activity. *J Nat Prod* 2007; 70: 1796–9.
174. Bicha S, Chalard P, Hammoud L, Leon F, Brouard I, Garcia VP, et al. Maroccanin: A New gamma-lactone and Other Constituents from *Centaurea maroccana* Ball. (Asteraceae). *Rec Nat Prod* 2013; 7: 114–8.
175. Appendino G, Gariboldi P, Belliardo F. Sesquiterpene lactones from *Centaurea uniflora* subsp. *nervosa*. *Phytochemistry* 1986; 25: 2163–5.
176. Cardona L, Fernández I, Pedro JR, Vidal R. Polyoxygenated terpenes and cyanogenic glucosides from *Centaurea aspera* var. *subinermis*. *Phytochemistry* 1992; 31: 3507–9.
177. Negrete RE, Backhouse N, Cajigal I, Delporte C, Cassels BK, Breitmaier E, et al. Two new antiinflammatory elemanolides from *Centaurea chilensis*. *J Ethnopharmacol* 1993; 40: 149–53.
178. Skaltsa H, Lazari D, Garcia B, Pedro JR, Sokovic M, Constantinidis T. Sesquiterpene Lactones from *Centaurea achaia*, a Greek Endemic Species: Antifungal Activity. *Zeitschrift für Naturforsch C* 2000; 55: 534–9.
179. Tortajada A, Picher M-T, Reventos M-M, Amigo J-M. Structure and stereochemistry of melitensin, an elemanolide from *Centaurea aspera* var. *stenophylla*. *Phytochemistry* 1988; 27(11): 3549–50.
180. Nacer A, Merza J, Kabouche Z, Rhouati S, Boustie J, Richomme P. Sesquiterpene lactones from *Centaurea tougourensis*. *Biochem Syst Ecol* 2012; 43: 163–5.
181. Bruno M, Fazio C, Passananti S, Paternostro MP, Díaz JG, Herz W. Sesquiterpene lactones from *Centaurea sphaerocephala* ssp. *sphaerocephala*. *Phytochemistry* 1994; 35: 1371–2.
182. Daniewski W, Nowak G. Further Sesquiterpene Lactones of *Centaurea bella*. *Phytochemistry* 1993; 32: 204–5.
183. Youssef DT. Sesquiterpene lactones of *Centaurea scoparia*. *Phytochemistry* 1998; 49(6): 1733–7.
184. Marco JA, Sanz JF, Yuste A, Jakupovic J. A novel germacranolide-aminoacid adduct dimer from *Centaurea aspera*. *Tetrahedron Lett* 1991; 32: 5193–4.
185. Picher M, Seoane E, Tortajada A. 9- α , 15-dihydroxygermacra-1(10),4-dien-11- β , 13-dihydro-6- α , 12-olide, A Germacranolide isolated from *Centaurea aspera* subsp. *stenophylla*. *Phytochemistry* 1984; 23: 2956–8.

186. Bohlmann F, Gupta RK. Guaianolides from *Centaurea canariensis*. *Phytochemistry* 1981; 20: 2773–5.
187. El-Masry S, Darwish FA, Abou-Donia A, Abou-Karam MA, Grenz M. Sesquiterpene lactones from *Centaurea glomerata*. *Phytochemistry* 1985; 24: 999–1001.
188. Kelsey RG, Locken LJ. Phytotoxic properties of cnicin, a sesquiterpene lactone from *Centaurea maculosa* (spotted knapweed). *J Chem Ecol* 1987; 13: 19–33.
189. Benayache F, Benayache S, Medjroubi K, Massiott G, Aclinou P, Drodz B, et al. Sesquiterpene lactones from *Centaurea pullata*. *Phytochemistry* 1992; 31: 4359–60.
190. Shamyayov I, Akhmedov U, Saidkhodzhaev A. Sesquiterpene lactones and other components of *Centaurea iberica*. *Khimiya Priir Soedin* 1998; 34: 377–9.
191. Fortuna AM, de Riscala EC, Catalan CAN, Gedris TE, Herz W. Sesquiterpene lactones and other constituents of *Centaurea diffusa*. *Biochem Syst Ecol* 2002; 30: 805–8.
192. Helal AM, Nakamura N, Meselhy MR, El-Fishawy AM, Hattori M, Mahran GH. Guaianolides from *Centaurea scoparia*. *Phytochemistry* 1997; 45: 551–4.
193. Mattern G, Weckert E, Youssef D, Frahm AW. Absolute Configuration of Chlorojanerin, a Chlorine-Containing Guaianolide from *Centaurea scoparia*. *Acta Crystallogr Sect C Cryst Struct Commun* 1996; 52: 1791–3.
194. Youssef D, Frahm AW. Constituents of the Egyptian *Centaurea scoparia*; Part II. Guaianolides of the Aerial Parts. *Planta Med* 1994; 60(6): 572–5.
195. Youssef D, Frahm AW. Constituents of the Egyptian *Centaurea scoparia*; Chlorinated Guaianolides of the Aerial Parts. *Planta Med* 1994; 60(3): 267–71.
196. Gürbüz I, Yesilada E. Evaluation of the anti-ulcerogenic effect of sesquiterpene lactones from *Centaurea solstitialis* L. ssp. *solstitialis* by using various in vivo and biochemical techniques. *J Ethnopharmacol* 2007; 112: 284–91.
197. Wang Y, Hamburger M, Cheng CHK, Costall B, Naylor RJ, Jenner P, et al. Neurotoxic Sesquiterpenoids from the Yellow Star Thistle *Centaurea solstitialis* L. (Asteraceae). *Helv Chim Acta* 1991; 74(1): 117–23.
198. Tesevic V, Vajs V, Todorovic E, Dokovic D, Marin P, Milosavljevic S. Sesquiterpene lactones from plant species *Centaurea solstitialis* L. *J Serbian Chem Soc* 1998; 63(2): 131–5.
199. Saliba NA, Dakdouki S, Homeidan FR, Kogan J, Bouhadir K, Talhouk S, et al. Bio-guided identification of an anti-inflammatory guaianolide from *Centaurea ainetensis*. *Pharm Biol* 2009; 47: 701–7.

200. López-Rodríguez M, P García V, Zater H, Benayache S, Benayache F. Cynaratriol, a sesquiterpene lactone from *Centaurea musimomum*. Acta Crystallogr Sect E 2009; 65: 1867–8.
201. Orabi K, Sary H, Ayoub N, Singab A. Isolation of a Bioactive Guaianolide from *Centaurea aegyptiaca* Ethanol Extract. Planta Med 2013; 79: 62.
202. Öksüz S, Clark RJ, Herz W. A guaianolide diol monoacetate from *centaurea behen* and *C. solstitialis* ssp. *schouwii*. Phytochemistry 1993; 33: 1267–8.
203. Oksuz S, Ulubelen A, Aynechi Y, Wagner H. A guaianolide from *Centaurea behen*. Phytochemistry 1982; 21: 2747–9.
204. Rustaiyan A, Niknejad A, Zdero C, Bohlmann F. A guaianolide from *Centaurea behen*. Phytochemistry 1981; 20(10): 2427–9.
205. Rustaiyan A, Niknejad A, Zdero C, Bohlmann F. A guaianolide from *Centaurea behen*. Phytochemistry 1981; 20(10): 2427–9.
206. Bruno M, Diaz JG, Herz W. Guaianolides and lignans from *Centaurea solstitialis* subs *schouwii*. Phytochemistry 1991; 30: 4165–6.
207. Nowak G. Isolation and Chromatography of 15-deoxyrepin and 25 other Sesquiterpene Lactones from *Centaurea bella* Trautv. Acta Soc Bot Pol 1993; 62: 33–6.
208. Nowak G, Drozd B, Holub M, Budesinsky M, Sman D. Sesquiterpene Lactones .31. New Guaianolides in *Centaurea bella* Trautv and *Centaurea adjarica* Alb. Acta Soc Bot Pol 1986; 55: 227 – &.
209. Marco JA, Sanz JF, Sancenon F, Susanna A, Rustaiyan A, Saberi M. Sesquiterpene lactones and lignans from *Centaurea* species. Phytochemistry 1992; 31: 3527–30.
210. Daniewski WM, Nowak G, Pankowska E, Georgiadis T, Routsis E, Rychlewska U, et al. Sesquiterpene Lactones of *Centaurea salonitana*. Phytochemistry 1993; 34: 445–7.
211. Massanet GM, Collado IG, Macías FA, Bohlmann F, Jakupovic J. Structural determination of clementein, a new guaianolide isolated from *Centaurea clementei*. Tetrahedron Lett 1983; 24: 1641–2.
212. Collado I, Macias F, Massanet G, Luis F. Structure and Chemistry of Secondary Metabolites from Compositae .8. Structure, Chemistry and Stereochemistry of clementeins, Sesquiterpene Lactones from *Centaurea clementei*. Tetrahedron 1986; 42: 3611–22.
213. González AG, de la Rosa AD, Massanet GM. Subexpinnatin, a new guaianolide from *Centaurea canariensis*. Phytochemistry 1982; 21: 895–7.

214. Conzalez AC, J. Bermejo JMA, Massanet CM, Calindo A, Cabrer I. Sesquiterpen lactones from *Centaurea linifolia* Vahl. Can J Chern 1978; 56:491.
215. Bruno M, Rosselli S, Maggio A, Raccuglia RA, Arnold NA. Guaianolides from *Centaurea babylonica*. Biochem Syst Ecol 2005; 33: 817–25.
216. Medjroubi K, Benayache F, Bermejo J. Sesquiterpene lactones from *Centaurea musimomum*. Antiplasmodial and cytotoxic activities. Fitoterapia 2005; 76: 744–6.
217. Yayli N, Baltaci C, Gor S, Aydin E, Ucuncu O. Sesquiterpene lactones from *Centaurea helenioides* Boiss. Turkish J Chem 2006; 30(2): 229–33.
218. Rosselli S, Maggio AM, Raceuglia RA, Simmonds MSJ, Arnold NA, Bruno M. Guaianolides from the aerial parts of *Centaurea hololeuca*. Nat Prod Commun 2006; 1(4): 281–5.
219. Oksüz S, Serin S. Triterpenes of *Centaurea ptosimopappoides*. Phytochemistry 1997; 46: 545–8.
220. Özçelik B, Gürbüz I, Karaoglu T, Yeşilada E. Antiviral and antimicrobial activities of three sesquiterpene lactones from *Centaurea solstitialis* L. ssp. *solstitialis*. Microbiol Res 2009; 164: 545–52.
221. Akkol EK, Arif R, Ergun F, Yesilada E. Sesquiterpene lactones with antinociceptive and antipyretic activity from two *Centaurea* species. J Ethnopharmacol 2009; 122(2): 210–5.
222. Merrill GB, Stevens KL. Sesquiterpene lactones from *Centaurea solstitialis*. Phytochemistry 1985; 24: 2013–8.
223. Stevens KL. Sesquiterpene lactones from *Centaurea repens*. Phytochemistry 1982; 21(5): 1093–8.
224. Stevens KL, Wong RY. Structure of Chlororepdiolide, a New Sesquiterpene Lactone from *Centaurea repens*. J Nat Prod 1986; 49(5): 833–7.
225. Öksüz S, Serin S, Topçu G. Sesquiterpene lactones from *Centaurea hermannii*. Phytochemistry 1994; 35: 435–8.
226. Öksüz S, Topcu G. Guaianolides from *Centaurea glastifolia*. Phytochemistry 1994; 37: 487–90.
227. Lakhall H, Boudiar T, Kabouche A, Kabouche Z, Touzani R, Bruneau C. New Sesquiterpene Lactone and Other Constituents from *Centaurea sulphurea* (Asteraceae). Nat Prod Commun 2010; 5: 849–50.
228. Bubenchikova V. Coumarins of *Centaurea* genus plants. Khimiya Priir Soedin 1990; 26: 829–30.

229. Dumlu M, Gurkan E. A new active compound from *Centaurea* species. *Zeitschrift fur Naturforsch C-A J Biosci* 2006; 61: 44–6.
230. Ramamurthy CH, Padma M, Samadanam ID mariya, Mareeswaran R, Suyavaran A, Kumar MS, et al. The extra cellular synthesis of gold and silver nanoparticles and their free radical scavenging and antibacterial properties. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2013; 102: 808–15.
231. European Pharmacopoeia, Sixth Edition. 2007. 1261-1266 p.
232. R W Rundles, J B Wyngaarden, G H Hitchings A, Elion GB. Drugs and Uric Acid. 1969; 3: 345-62.
233. Yü T-F, Gutman AB. Effect of allopurinol (4-Hydroxypyrazolo-(3,4-d)pyrimidine) on serum and urinary uric acid in primary and secondary gout. *Am J Med* 1964; 37(6): 885–98.
234. Rundles RW, Metz EN, Silberman HR. Allopurinol in the Treatment of Gout. *Ann Intern Med* 1966; 64(2): 229.
235. Kweon M-H, Hwang H-J, Sung H-C. Identification and Antioxidant Activity of Novel Chlorogenic Acid Derivatives from Bamboo (*Phyllostachys edulis*). *J Agric Food Chem* 2001; 49: 4646–55.
236. Klinenberg JR. The Effectiveness of the Xanthine Oxidase Inhibitor Allopurinol in the Treatment of Gout. *Ann Intern Med* 1965; 62: 639.
237. Taniguchi N. On the basic concept of nanotechnology. *Proc Intl Conf Prod Eng Tokyo, Part II, Japan Soc* 1974.
238. The Relevance for Food Safety of Applications of Nanotechnology in the Food and Feed Industries | Nanowerk. Food Safety Authority of Ireland. 2008.
239. Zhang L, Gu FX, Chan JM, Wang AZ, Langer RS, Farokhzad OC. Nanoparticles in Medicine: Therapeutic Applications and Developments. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83: 761–9.
240. Roco MC. Nanotechnology: convergence with modern biology and medicine. *Curr Opin Biotechnol* 2003; 14: 337–46.
241. Setua P, Chakraborty A, Seth D, Bhatta MU, Satyam PV, Sarkar N. Synthesis, Optical Properties, and Surface Enhanced Raman Scattering of Silver Nanoparticles in Nonaqueous Methanol Reverse Micelles. *J Phys Chem* 2007; 111(10): 3901–7.
242. Hulst HV del. *Light Scattering by Small Particles*. Dover publications:1957.
243. Barnickel P, Wokaun A. Synthesis of metal colloids in inverse microemulsions. *Mol Phys* 1990; 69: 1–9.

244. Pal S, Tak YK, Song JM. Does the antibacterial activity of silver nanoparticles depend on the shape of the nanoparticle? A study of the Gram-negative bacterium *Escherichia coli*. *Appl Environ Microbiol* 2007; 73: 1712–20.
245. Raveendran P, Fu J, Wallen SL. Completely “green” synthesis and stabilization of metal nanoparticles. *J Am Chem Soc* 2003; 125: 13940–1.
246. Makarov V V, Love AJ, Sinitsyna O V, Makarova SS, Yaminsky I V, Taliansky ME, et al. “Green” nanotechnologies: synthesis of metal nanoparticles using plants. *Acta Naturae* 2014; 6: 35–44.
247. Vimalanathan AB, Tyagi V, Rajesh A, Devanand P, Tyagi MG. Biosynthesis of silver nanoparticles using chinese white Ginseng plant root *Panax ginseng*. *World J Pharm Pharm Sci* 2013;2
248. C. PK, P. RB, Packiyam JE. Synthesis of silver nanoparticles from leaf extracts of *Wedelia chinensis* (Osbeck) Merrill and their antimicrobial activity. *J Microbiol Biotech Res* 2013; 3: 48–53.
249. Bharathidasan R, Panneerselvam A. Biosynthesis and Characterization of Silver Nanoparticles Using Endoehtic *Fungi Aspergillus Concius*, *Penicillium janthinellum* and *Phomosis SP*. *Int J Pharm Sci Res* 2012; 3: 3163–9.
250. Gherbawy YA, Shalaby IM, El-Sadek MSA, Elhariry HM, Abdelilah BA. The anti-fasciolasis properties of silver nanoparticles produced by *Trichoderma harzianum* and their improvement of the anti-fasciolasis drug triclabendazole. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 21887–98.
251. Khalil MMH, Ismail EH, El-Baghdady KZ, Mohamed D. Green synthesis of silver nanoparticles using olive leaf extract and its antibacterial activity. *Arab J Chem* 2014; 7: 1131–9.
252. Kora AJ, Beedu SR, Jayaraman A. Size-controlled green synthesis of silver nanoparticles mediated by gum ghatti (*Anogeissus latifolia*) and its biological activity. *Org Med Chem Lett*. 2012;2:17.
253. Das S, Roy P, Mondal S, Bera T, Mukherjee A. One pot synthesis of gold nanoparticles and application in chemotherapy of wild and resistant type visceral leishmaniasis. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2013; 107: 27–34.
254. Sharma VK, Yngard RA, Lin Y. Silver nanoparticles: green synthesis and their antimicrobial activities. *Adv Colloid Interface Sci* 2009; 145(1-2): 83–96.
255. Banik M, Basu T. Calcium phosphate nanoparticles: a study of their synthesis, characterization and mode of interaction with salmon testis DNA. *Dalt Trans* 2014; 43: 3244–59.

256. Patwekar S, Gattani S, Giri R, Bade A, Balaji Sangewar, Raut V. Review on nanoparticles used in cosmetics and dermal products. *World J Pharm Sci* 2014; 3: 1407–21.
257. Alvarez-Puebla RA, Arceo E, Goulet PJG, Garrido JJ, Aroca RF. Role of nanoparticle surface charge in surface-enhanced Raman scattering. *J Phys Chem B* 2005; 109(9): 3787–92.
258. Jancy ME, Inbathamizh L. Green Synthesis and Characterization of Nano Silver Using Leaf Extract of *Morinda pubescens*. *Asian J Pharm Clin Res* 2012; 5: 159–62.
259. Majeed Khan MA, Kumar S, Ahamed M, Alrokayan SA, Alsalhi MS. Structural and thermal studies of silver nanoparticles and electrical transport study of their thin films. *Nanoscale Res Lett* 2011; 6: 434.
260. Mani U, Dhanasingh S, Arunachalam R, Paul E, Shanmugam P, Rose C, et al. A Simple and Green Method for the Synthesis of Silver Nanoparticles Using Ricinus Communis Leaf Extract. *Prog Nanotechnol Nanomater* 2013; 2: 21–5.
261. Santiago LA, Dayrit KC, Correa PCB, Mayor ABR. Comparison of antioxidant and free radical scavenging activity of triterpenes α -amyrin, oleanolic acid and ursolic acid. *J Nat Prod* 2014; 7: 29–36.
262. Agarwal R, Gupta SK, Agarwal P, Srivastava S, Alyayutdin R. Anticholinesterase, Antioxidant and Nitric Oxide Scavenging Activity of the Aqueous Extract of Some Medicinal Plants. *Br J Pharm Res* 2013; 3: 807.
263. Czygan F-C. Herbal Drugs and Phytopharmaceutics Max Wichtl(Ed.). 2004. 282-284.
264. Ozcan M, Unver M, Eminagaoglu O. Comparative anatomical and ecological investigations on some *Centaurea* (Asteraceae) taxa from Turkey and their taxonomic significance. *Pak J Bot* 2014; 46: 1287-1301.
265. Özcan M. Türkiye’de Yetişen *Psephellus pulcherrimus* (syn: *Centaurea pulcherrima* var. *freynii*)(Cardueae, Asteraceae)'un Morfolojik ve Anatomik Özellikleri. 2013; 14: 104- 112.
266. Altundağ E. Anatomical characteristics of *Centaurea glastifolia* L.(Asteraceae) used as folk medicine in East Anatolia. *J Fac Pharm Istanbul Univ.* 2009; 40: 57–64.
267. Celik S, Uysal I, Menemen Y. Morphology, anatomy, ecology and palynology of two *Centaurea* species from Turkey. *Bangladesh J Bot* 2008; 37: 67–74.

268. Kaya Z, Orcan N. Morphological, Anatomical and Palynological Study of *Centaurea calcitrapa* L. ssp. *cilicica* (Boiss. & Bal.) Wagenitz and *Centaurea solstitialis* ssp. *carneola* (Boiss.) Wagenitz Endemic for Turkey. Pak J Bot 2010; 42: 59–69.
269. Özhan A, Coşkunçelebi K, Gültepe M, Güzel ME. A contribution to taxonomy of *Centaurea* including *Psephellus* (Asteraceae) based on anatomical and molecular data. Turk J Botany 2013; 37: 419–27.
270. Coşkunçelebi K, Terzioğlu S, Türkmen Z, Makbul S, Usta A. A comparative study on two closely relative *Tulipa* L. taxa from NE Anatolia. Plant Syst Evol 2008; 276: 191–8.
271. Polatoglu K, Sen A, Bulut G, Bitis L, Gören N. Essential Oil Composition of *Centaurea stenolepis* Kerner. from Turkey. J Essent Oil Bear Plants. 2015; 17: 1268–78.
272. Salmanpour S, Khalilzadeh MA, Sadeghifar H. Chemical Composition of the Essential Oils From Leaves, Flowers, Stem and Root of *Centaurea zuvandica* Sosn. J Essent Oil Res 2009; 21(4): 357–9.
273. Ben Jemia M, Formisano C, Bancheva S, Bruno M, Senatore F. Chemical Composition of the Essential Oils of *Centaurea formanekii* and *C. orphanidea* ssp. *thessala*, Growing Wild in Greece. Nat Prod Commun 2012; 7: 1083–6.
274. Esmaeili A, Panahi ZA, Ebrahimzadeh MA. Investigation of Phytochemistry of Gene of *Centaurea* Grown in Iran. J Essent Oil Bear Plants 2014; 17: 806–12.
275. Ertas A, Gören AC, Boga M, Demirci S, Kolak U. Chemical Composition of The Essential Oils of Three *Centaurea* Species Growing Wild in Anatolia and Their Anticholinesterase Activities. J Essent Oil Bear Plants 2014; 17: 922–6.
276. Flamini G, Tebano M, Cioni PL, Bagci Y, Dural H, Ertugrul K, et al. A multivariate statistical approach to *Centaurea* classification using essential oil composition data of some species from Turkey. Plant Syst Evol 2006; 261: 217–28.
277. Erel SB, Demirci B, Demir S, Karaalp C, Hüsnü Can Baser K. Composition of the essential oils of *Centaurea aphrodisaea*, *C. polyclada*, *C. athoa*, *C. hyalolepis* and *C. iberica*. J Essent Oil Res 2013; 25: 79–84.
278. Maggio A, Riccobono L, Bancheva S, Bruno M, Senatore F. Chemical Composition of the Essential Oil of the Local Endemics *Centaurea davidovii* and *C. parilica* (Asteraceae, sect. *Leptanthus*) from Bulgaria. Nat Prod Commun 2014; 9: 1373–6.
279. Akkurt A, Celik S. Composition of the Essential Oil of Some *Centaurea* L. Asian J Chem 2014; 26(15): 4912–4.

280. Kahriman N, Tosun G, İskender NY, Alpay Karaoğlu Ş, Yaylı N. Antimicrobial activity and a comparative essential oil analysis of *Centaurea pulcherrima* Willd. var. *pulcherrima* extracted by hydrodistillation and microwave distillation. Nat Prod Res 2012; 26: 703–12.
281. Miloevic T, Argyropoulou C, Mihailovic V, Stankovic M, Solujic S, Skaltsa H. Essential oil of *Centaurea pannonica* (Heufel) Simonkai and antioxidant activity of the methanol extract. Planta Med 2010; 76: 226.
282. Altintas A, Koca U, Demirci B, Baser KHC. Essential Oil Composition of Endemic *Centaurea tchihatcheffii* Fisch and Mey. from Turkey. Asian J Chem 2010; 22: 4711–6.
283. Tava A, Esposti S, Boracchia M, Viegi L. Volatile Constituents of *Centaurea paniculata* subsp. *carueliana* and *C. rupestris* s.l. (Asteraceae) From Mt. Ferrato (Tuscany, Italy). J Essent Oil Res 2010 ; 22(3): 223–7.
284. Ugur A, Sarac N, Ceylan O, Emin Duru M. Antimicrobial activity and chemical composition of endemic *Centaurea cariensis* subsp. *niveo-tomentosa*. Nat Prod Res 2010; 24(9): 861–72.
285. Rosselli S, Bruno M, Maggio A, Raccuglia RA, Bancheva S, Senatore F, et al. Essential oils from the aerial parts of *Centaurea cuneifolia* Sibth. & Sm. and *C. euxina* Velen., two species growing wild in Bulgaria. Biochem Syst Ecol 2009; 37(4): 426–31.
286. Dob T, Dahmane D, Gauriat-Desrudy B, Daligault V. Essential Oil Composition of *Centaurea pullata* L. J Essent Oil Res 2009; 21: 417–22.
287. Zengin G, Aktumsek A, Guler GO, Cakmak YS, Kan Y. Composition of essential oil and antioxidant capacity of *Centaurea drabifolia* Sm. subsp. *detonsa* (Bornm.) Wagenitz, endemic to Turkey. Nat Prod Res 2012; 26(1): 1–10.
288. Kose YB, Altintas A, Demirci B, Celik S, Baser KHC. Composition of the Essential Oil of Endemic *Centaurea paphlagonica* (Bornm.) Wagenitz from Turkey. Asian J Chem 2009; 21: 1719–24.
289. Ugur A, Duru ME, Ceylan O, Sarac N, Varol O, Kivrak I. Chemical composition, antimicrobial and antioxidant activities of *Centaurea ensiformis* Hub.-Mor. (Asteraceae), a species endemic to Mugla (Turkey). Nat Prod Res 2009; 23(2): 149–67.
290. Yaylı N, Yaşar A, Yaylı N, Albay C, Aşamaz Y, Coşkunçelebi K, et al. Chemical composition and antimicrobial activity of essential oils from *Centaurea appendicigera* and *Centaurea helenioides*. Pharm Biol 2009; 47(1): 7–12.

291. Kose YB, Demirci B, Baser KHC, Yucel E. Composition of the essential oil of three endemic *Centaurea* species from Turkey. J Essent Oil Res 2008; 20: 335–8.
292. Karamenderes C, Demirci B, Baser KHC. Composition of essential oils of ten *Centaurea* L. taxa from Turkey. J Essent Oil Res 2008; 20: 342–9.
293. Formisano C, Rigano D, Senatore F, Bruno M, Rosselli S, Raimondo FM, et al. Chemical composition of the essential oils of *Centaurea sicana* and *C. giardinae* growing wild in Sicily. Nat Prod Commun 2008; 3: 919–22.
294. Senatore F, Formisano C, Raio A, Bellone G, Bruno M. Volatile components from flower-heads of *Centaurea nicaeensis* All., *C. parlatoris* Helder and *C. solstitialis* L. ssp. *schouwii* (DC.) Dostál growing wild in southern Italy and their biological activity. Nat Prod Res 2008; 22(10): 825–32.
295. Formisano C, Rigano D, Senatore F, Celik S, Bruno M, Rosselli S. Volatile constituents of aerial parts of three endemic *Centaurea* species from Turkey: *Centaurea amanicola* Hub.-Mor., *Centaurea consanguinea* DC. and *Centaurea ptosimopappa* Hayek and their antibacterial activities. Nat Prod Res 2008; 22: 833–9.
296. Formisano C, Mignola E, Senatore F, Bancheva S, Bruno M, Rosselli S. Volatile constituents of aerial parts of *Centaurea sibthorpii* (Sect. Carduiformes, Asteraceae) from Greece and their biological activity. Nat Prod Res 2008; 22: 840–5.
297. Bülent Köse Y, İşcan G, Demirci B, Başer KHC, Çelik S. Antimicrobial activity of the essential oil of *Centaurea aladagensis*. Fitoterapia 2007; 78: 253–4.
298. Firouznia A, Akbari MT, Rustaiyan A, Masoudi S, Bigdeli M, Tabatabaei-Anaraki M. Composition of the essential oils of *Artemisia turanica* Krasch., *Helichrysum ooecephalum* Boiss. and *Centaurea isphahanica* Boiss. Three Asteraceae herbs growing wild in Iran. J Essent Oil 2007; 10: 88–93.
299. Esmaeili A, Rustaiyan A, Akbari MT, Moazami N, Masoudi S, Amiri H. Composition of the essential oils of *Xanthium strumarium* L. and *Centaurea solstitialis* L. from Iran. J Essent Oil Res 2006; 18: 427–9.
300. Başer KHC, Özek G, Özek T, Duran A. Composition of the essential oil of *Centaurea huber-morathii* Wagenitz isolated from seeds by microdistillation. Flavour Fragr J 2006; 21: 568–70.
301. Formisano C, Senatore F, Bellone G, Bruno M, Grassia A, Raio A, et al. Chemical composition and biological activity of essential oil from flowerheads of *Centaurea polymorpha* Lag. (Asteraceae) growing wild in Spain. Pol J Chem 2006; 80: 617–22.

302. Senatore F, Landolfi S, Celik S, Bruno M. Volatile components of *Centaurea calcitrapa* L. and *Centaurea sphaerocephala* L. ssp.*sphaerocephala*, two Asteraceae growing wild in Sicily. *Flavour Fragr J* 2006; 21(2): 282–5.
303. Senatore F, Arnold NA, Bruno M. Volatile components of *Centaurea eryngiodes* Lam. and *Centaurea iberica* Trev.var. *hermonis* Bois. Lam.,two Asteraceae growing wild in Lebanon. *Nat Prod Res* 2005; 19(8): 749–54.
304. Esmaeili A, Rustaiyan A, Nadimi M. Volatile constituents of *Centaurea depressa* MB and *Carduus pycnocephalus* L. two Compositae herbs growing wild in Iran. *J Essent Oil Res* 2005; 17: 539–41.
305. Yayli N, Yaşar A, Güleç C, Usta A, Kolayli S, Coşkunçelebi K, et al. Composition and antimicrobial activity of essential oils from *Centaurea sessilis* and *Centaurea armena*. *Phytochemistry* 2005; 66(14): 1741–5.
306. Altintas A, Kose YB, Yucel E, Demirci B, Baser KHC. Composition of the essential oil of *Centaurea dichroa*. *Chem Nat Compd* 2004; 40: 604–5.
307. Dural H, Bagci Y, Ertugrul K, Demirelma H, Flamini G, Cioni PL, et al. Essential oil composition of two endemic *Centaurea* species from Turkey, *Centaurea mucronifera* and *Centaurea chrysantha*, collected in the same habitat. *Biochem Syst Ecol* 2003; 31: 1417–25.
308. Senatore F, Rigano D, De Fusco R, Bruno M. Volatile components of *Centaurea cineraria* L. subsp.*umbrosa* (Lacaita) Pign. and *Centaurea napifolia* L. (Asteraceae), two species growing wild in Sicily. *Flavour Fragr J* 2003; 18: 248–51.
309. Flamini G, Ertugrul K, Cioni PL, Morelli I, Dural H, Bagci Y. Volatile constituents of two endemic *Centaurea* species from Turkey: *C. pseudoscabiosa* subsp. *pseudoscabiosa* and *C. hadimensis*. *Biochem Syst Ecol* 2002; 30: 953–9.
310. Monsalve LN, Rosselli S, Bruno M, Baldessari A. Lipase-catalysed preparation of acyl derivatives of the germacranolide cnicin. *J Mol Catal B Enzym* 2009; 57: 40–7.
311. Chain F, Romano E, Leyton P, Paipa C, Catalán CAN, Fortuna MA, et al. An experimental study of the structural and vibrational properties of sesquiterpene lactone cnicin using FT-IR, FT-Raman, UV–visible and NMR spectroscopies. *J Mol Struct* 2014; 1065-1066: 160–9.
312. Nowak G, Drozd B, Georgiadis T. Sesquiterpene Lactones .29. Cnicin in Species of the Subgenus *Acrolophus* (Cass) Dobrocz. *Acta Soc Bot Pol* 1984; 53: 199–205.

313. Landau, I, Müller- Schärer, H, Ward P. Influence of cnicin, a sesquiterpene lactone of *Centaurea maculosa* (Asteraceae), on specialist and generalist insect herbivores. *J Chem Ecol* 1994; 20: 929–42.
314. Bruno M, Fazio C, Paternostro MP, Díaz JG, Herz W. Sesquiterpene lactones and other constituents of *Centaurea napifolia*. *Planta Med* 1995; 61: 374–5.
315. Barrero AF, Oltra JE, Álvarez M, Raslan DS, Saúde DA, Akssira M. New sources and antifungal activity of sesquiterpene lactones. *Fitoterapia* 2000; 71: 60–4.
316. Erel SB, Karaalp C, Bedir E, Kaehlig H, Glasl S, Khan S, et al. Secondary metabolites of *Centaurea calolepis* and evaluation of cnicin for anti-inflammatory, antioxidant, and cytotoxic activities. *Pharm Biol* 2011; 49: 840–9.
317. Skaltsa H, Lazari D, Panagouleas C, Georgiadou E, Garcia B, Sokovic M. Sesquiterpene lactones from *Centaurea thessala* and *Centaurea attica*. Antifungal activity. *Phytochemistry* 2000; 55: 903–8.
318. Bach SM, Fortuna MA, Attarian R, de Trimarco JT, Catalan CAN, Av-Gay Y, et al. Antibacterial and Cytotoxic Activities of the Sesquiterpene Lactones Cnicin and Onopordopicrin. *Nat Prod Commun* 2011; 6: 163–6.
319. Cabral MES, Fortuna AM, De Riscala EC, Catalan CAN, Sigstad EE. Allelopathic activity of *Centaurea diffusa* and *Centaurea tweediei*: Effects of cnicin and onopordopicrin on seed germination, phytopathogenic bacteria and soil. *Allelopath J* 2008; 21: 183–90.
320. Tesevic V, Aljancic I, Milosavljevic S, Vajs V, Djordjevic I, Jadranin M, et al. Secondary metabolites of three endemic *Centaurea* L. species. *J Serbian Chem Soc* 2014; 79: 1355–62.
321. Fernández I, Pedro J, Polo E. Sesquiterpene lactones from *Centaurea alba* and *C. conifera*. *Phytochemistry* 1995; 38: 655–7.
322. Saroglou V, Karioti A, Demetzos C, Dimas K, Skaltsa H. Sesquiterpene lactones from *Centaurea spinosa* and their antibacterial and cytotoxic activities. *J Nat Prod* 2005; 68: 1404–7.
323. Janackovic P, Tesevic V, Marin PD, Milosavljevic S, Duletic-Lausevic S, Janackovic S, et al. Brine shrimp lethality bioassay of selected *Centaurea* L. species (Asteraceae). *Arch Biol Sci* 2008; 60: 681–5.
324. Barrero A, Oltra J, Raslan D, Saude D. Microbial transformation of sesquiterpene lactones by the fungi *cunninghamella echinulata* and *rhizopus oryzae*. *J Nat Prod* 1999; 62: 726–9.

325. Rosselli S, Maggio A, Raccuglia RA, Bruno M. Rearrangement of Germacranolides. Synthesis and Absolute Configuration of Elemene and Heliangolane Derivatives from Cnicin. *European J Org Chem* 2003; 2003: 2690–4.
326. Rosselli S, Maggio A, Raccuglia RA, Bruno M. Acid-Induced Rearrangement of Epoxygermacra-8,12-olides: Synthesis and Absolute Configuration of Guaiane and Eudesmane Derivatives from Artemisiifolin. *European J Org Chem* 2010; 2010: 3093–101.
327. Olson BE, Kelsey RG. Effect of *Centaurea maculosa* on Sheep Rumen Microbial Activity and Mass in Vitro. *J Chem Ecol* 1997; 23: 1131–44.
328. Locken LJ, Kelsey RG. Cnicin concentrations in *Centaurea maculosa*, spotted knapweed. *Biochem Syst Ecol* 1987; 15: 313–20.
329. Tesevic V, Milosavljevic S, Vajs V, Janackovic P, Djordjevic I, Jadranin M, et al. Quantitative analysis of sesquiterpene lactone cnicin in seven *Centaurea* species wild-growing in Serbia and Montenegro using ¹H-NMR spectroscopy. *J Serbian Chem Soc* 2007; 72: 1275–80.
330. Jöhrer K, Obkircher M, Neureiter D, Parteli J, Zelle-Rieser C, Maizner E, et al. Antimyeloma activity of the sesquiterpene lactone cnicin: impact on Pim-2 kinase as a novel therapeutic target. *J Mol Med (Berl)* 2012; 90: 681–93.
331. Bachelier A, Mayer R, Klein CD. Sesquiterpene lactones are potent and irreversible inhibitors of the antibacterial target enzyme MurA. *Bioorg Med Chem Lett* 2006; 16: 5605–9.
332. Bruno M, Rosselli S, Maggio A, Raccuglia RA, Napolitano F, Senatore F. Antibacterial evaluation of cnicin and some natural and semisynthetic analogues. *Planta Med* 2003; 69: 277–81.
333. Shigetomi K, Shoji K, Mitsuhashi S, Ubukata M. The antibacterial properties of 6-tuliposide B. Synthesis of 6-tuliposide B analogues and structure-activity relationship. *Phytochemistry* 2010; 71: 312–24.
334. Steinbach A, Scheidig AJ, Klein CD. The unusual binding mode of cnicin to the antibacterial target enzyme MurA revealed by X-ray crystallography. *J Med Chem* 2008; 51: 5143–7.
335. Pan Y, Tiong KH, Abd-Rashid BA, Ismail Z, Ismail R, Mak JW, et al. In vitro effect of important herbal active constituents on human cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) activity. *Phytomedicine* 2014; 21: 1645–50.
336. Ionita L, Grigore A, Pirvu L, Draghici E, Bubueanu C, Ionita C, et al. Pharmacological activity of an *Eupatorium cannabinum* L. extract. *Rom Biotechnol Lett* 2013; 18: 8779–86.

337. Gu L, Weng X. Antioxidant activity and components of *Salvia plebeia* R.Br. — a Chinese herb. Food Chem 2001; 73: 299–305.
338. Dolečková I, Rárová L, Grúz J, Vondrusová M, Strnad M, Kryštof V. Antiproliferative and antiangiogenic effects of flavone eupatorin, an active constituent of chloroform extract of *Orthosiphon stamineus* leaves. Fitoterapia 2012; 83: 1000–7.
339. Androutsopoulos V, Arroo RRJ, Hall JF, Surichan S, Potter GA. Antiproliferative and cytostatic effects of the natural product eupatorin on MDA-MB-468 human breast cancer cells due to CYP1-mediated metabolism. Breast cancer Res 2008; 10: 39.
340. Salmela A-L, Pouwels J, Kukkonen-Macchi A, Waris S, Toivonen P, Jaakkola K, et al. The flavonoid eupatorin inactivates the mitotic checkpoint leading to polyploidy and apoptosis. Exp Cell Res 2012; 318: 578–92.
341. Castellar A, Coelho TS, Silva PEA, Ramos DF, Lourenço MCS, Lage CLS, et al. The activity of flavones and oleanolic acid from *Lippia lacunosa* against susceptible and resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains. Rev Bras Farmacogn 2011; 21: 835–40.
342. Schinella G, Giner R, Recio M, De Buschiazzi P, Rios J, Manez S. Anti-inflammatory effects of south American *Tanacetum vulgare*. J Pharm Pharmacol 1998; 50: 1069–74.
343. García B, Skaltsa H, Navarro FI, Pedro J, Lazari D. Sesquiterpene lactones and elemene derivatives from *Onopordon myriacanthum*. Phytochemistry 1996; 41: 1113–7.
344. Krishnan S, Nair A. Revised structures of the flavonoids from *Limnophila gratissima* (Scrophulariaceae). Indian J Chem Sect B-Organic Chem Incl Med Chem 1999; 38: 1009–10.
345. Kolak U, Hacibekiroglu I, Ozturk M, Ozturk F, Topcu G, Ulubelen A. Antioxidant and anticholinesterase constituents of *Salvia pocalata*. Turk J Chem 2009; 33: 813–23.
346. Ouyang X, Wei L, Pan Y, Huang S, Wang H, Begonia GB, et al. Antioxidant properties and chemical constituents of ethanolic extract and its fractions of *Ocimum gratissimum*. Med Chem Res 2012; 22: 1124–30.
347. De Vivar AR, Vidales P, Pérez A-L. An aliphatic δ -lactone from *Hyptis urticoides*. Phytochemistry 1991; 30: 2417–8.
348. Kulkarni RR, Joshi SP. New 2,2-diphenylpropane and ethoxylated aromatic monoterpenes from *Lavandula gibsoni* (Lamiaceae). Nat Prod Res 2013; 27: 1323–9.

349. Tezuka Y, Stampoulis P, Banskota A, Awale S, Tran K, Saiki I, et al. Constituents of the Vietnamese medicinal plant *Orthosiphon stamineus*. Chem Pharm Bull(Tokyo)2000;48:1711–9.
350. Gohari AR, Ebrahimi H, Saeidnia S, Foruzani M, Ebrahimi P, Ajani Y. Flavones and Flavone Glycosides from *Salvia macrosiphon* Boiss. Iran J Pharm Res 2011; 10: 247–51.
351. Çulhaoğlu B, Yapar G, Dirmenci T, Topçu G. Bioactive constituents of *Salvia chrysophylla* Stapf. Nat Prod Res 2013; 27: 438–47.
352. Gohari AR, Saeidnia S, Malmir M, Hadjiakhoondi A, Ajani Y. Flavones and rosmarinic acid from *Salvia limbata*. Nat Prod Res 2010; 24: 1902–6.
353. Henchiri H, Bodo B, Deville A, Dubost L, Zourgui L, Raies A, et al. Sesquiterpenoids from *Teucrium ramosissimum*. Phytochemistry 2009; 70: 1435–41.
354. Moghaddam FM, Zaynizadeh B, Rüedi P. Salvileucolide methylester, a sesterterpene from *Salvia sahendica*. Phytochemistry 1995; 39: 715–6.
355. Grayer RJ, Bryan SE, Veitch NC, Goldstone FJ, Paton A, Wollenweber E. External flavones in sweet basil, *Ocimum basilicum*, and related taxa. Phytochemistry 1996; 43: 1041–7.
356. Çitoğlu GS, Sever B, Antus S, Baitz-Gács E, Altanlar N. Antifungal Flavonoids from *Ballota glandulosissima*. Pharm Biol 2003; 41: 483–6.
357. Miura K. Apianane terpenoids from *Salvia officinalis*. Phytochemistry 2001; 58: 1171–5.
358. Furukawa M, Makino M, Ohkoshi E, Uchiyama T, Fujimoto Y. Terpenoids and phenethyl glucosides from *Hyssopus cuspidatus* (Labiatae). Phytochemistry 2011; 72: 2244–52.
359. Alwahsh MAA, Khairuddean M, Chong WK. Chemical Constituents and Antioxidant Activity of *Teucrium barbeyanum* Aschers. Rec Nat Prod 2015; 9: 159–63.
360. Jamzad Z, Grayer RJ, Kite GC, Simmonds MSJ, Ingrouille M, Jalili A. Leaf surface flavonoids in Iranian species of *Nepeta* (Lamiaceae) and some related genera. Biochem Syst Ecol 2003; 31: 587–600.
361. Topcu G, Tan N, Ulubelen A, Sun D, Watson WH. Terpenoids and flavonoids from the aerial parts of *Salvia candidissima*. Phytochemistry 1995; 40: 501–4.
362. Argyropoulou C, Karioti A, Skaltsa H. Minor Labdane Diterpenes from *Marrubium thessalum*. Chem Biodivers 2011; 8: 1880–90.

363. Gandomkar S, Yousefi M, Habibi Z, As'habi MA. A new triterpene from *Salvia xanthocheila* Boiss. Nat Prod Res 2012; 26: 648–53.
364. Ali MI, Ahmed Z, Waffo AFK, Ali MS. Flavonoids from *Erythrina vogelii* (Fabaceae) of Cameroon. Nat Prod Commun 2010; 5(6): 889–92.
365. Gökdil G, Topcu G, Sönmez U, Ulubelen A. Terpenoids and flavonoids from *Salvia cyanescens*. Phytochemistry 1997; 46: 799–800.
366. Quijano L, Gómez-G F, Sierra-R E, Rios T. Acyclic diterpenes and sesquiterpene lactones from *Montanoa tomentosa* subsp. *tomentosa*. Phytochemistry 1991 ;30: 1947–50.
367. Asghari B, Salehi P, Sonboli A, Ebrahimi SN. Flavonoids from *Salvia chloroleuca* with alpha-amylase and alpha-glucosidase Inhibitory Effect. Iran J Pharm Res 2015; 14: 609–15.
368. Favier LS, Nieto M, Giordano OS, Tonn CE. Diterpenoids and flavonoids from *Ophryosporus charrua*. Phytochemistry 1997; 45: 1469–74.
369. Ono M, Morinaga H, Masuoka C, Ikeda T, Okawa M, Kinjo J, et al. New Bisabolane-Type Sesquiterpenes from the Aerial Parts of *Lippia dulcis*. Chem Pharm Bull (Tokyo) 2005; 53: 1175–7.
370. Topcu G, Ulubelen A. Diterpenoids from *Salvia wiedemannii*. Phytochemistry 1991; 30: 2412–3.
371. Noori S, Hassan ZM, Yaghmaei B, Dolatkhan M. Antitumor and immunomodulatory effects of salvigenin on tumor bearing mice. Cell Immunol 2013; 286: 16–21.
372. Anaya AL, Mata R, Sims JJ, Gonz'lez-Coloma A, Cruz-Ortega R, Guadaño A, et al. Allelochemical Potential of *Callicarpa acuminata*. J Chem Ecol 2003; 29: 2761–76.
373. Rafatian G, Khodagholi F, Farimani MM, Abraki SB, Gardaneh M. Increase of autophagy and attenuation of apoptosis by Salvigenin promote survival of SH-SY5Y cells following treatment with H₂O₂. Mol Cell Biochem 2012; 371: 9–22.
374. Moradkhani S, Ayatollahi AM, Ghanadian M, Moin MR, Razavizadeh M, Shahlai M. Phytochemical Analysis and Metal-chelation Activity of *Achillea tenuifolia* Lam. Iran J Pharm Res 2012; 11: 177–83.
375. Van Loo P, De Bruyn A, Buděšínský M. Reinvestigation of the structural assignment of signals in the ¹H and ¹³C NMR spectra of the flavone apigenin. Magn Reson Chem 1986; 24(10): 879–82.

376. Tofighi Z, Molazem M, Doostdar B, Taban P, Shahverdi AR, Samadi N, et al. Antimicrobial Activities of Three Medicinal Plants and Investigation of Flavonoids of *Tripleurospermum disciforme*. Iran J Pharm Res 2015; 14: 225–31.
377. Han WS. Isolation and structure elucidation of radical scavengers from *Chrysanthemum boreale* Makino. Korean J Med Crop Sci 2003; 11(1):1–4.
378. Bertelli D, Papotti G, Bortolotti L, Marcazzan GL, Plessi M. ¹H-NMR simultaneous identification of health-relevant compounds in propolis extracts. Phytochem Anal 2012; 23: 260–6.
379. Gonnet J-F. Flavonoid glycoside variation in wild specimens of *Centaurea triumfetti* (Compositae) and comments on its relationships with *Centaurea montana* based on flavonoid fingerprints. Biochem Syst Ecol 1993; 21: 389–96.
380. Gonnet J-F. Flavonoid glycoside variation in wild specimens of *Centaurea montana* (Compositae). Biochem Syst Ecol 1992; 20: 149–61.
381. Csupor D, Widowitz U, Blazsó G, Laczkó-Zöld E, Tatsimo JSN, Balogh A, et al. Anti-inflammatory activities of eleven *Centaurea* species occurring in the Carpathian Basin. Phytother Res 2013; 27: 540–4.
382. El-Alfy TS, Ezzat SM, Hegazy AK, Amer AMM, Kamel GM. Isolation of biologically active constituents from *Moringa peregrina* (Forssk.) Fiori. (family: Moringaceae) growing in Egypt. Pharmacogn Mag 2011; 7: 109–15.
383. Zarga M, Qauasmeh R, Sabri S, Munsoor M, Abdalla S. Chemical Constituents of *Artemisia arborescens* and the Effect of the Aqueous Extract on Rat Isolated Smooth-muscle. Planta Med 1995; 61(3): 242–5.
384. Rhlid R, Chabot S, Piche Y, Chenevert R. Isolation and Identification of Flavonoids from RI T-DNA-Transformed Roots (*Daucus corata*) and Their Significance in Vesicular-Arbuscular Mycorrhiza. Phytochemistry 1993; 33: 1369–71.
385. Kulevanova S, Stefova M, Stefkov G, Stafilov T. Identification, Isolation, and Determination of Flavones in *Origanum vulgare* from Macedonian Flora. J Liq Chromatogr Relat Technol 2001; 24: 589–600.
386. Rey J, Pousset J, Levesque J, Wanty P. Isolation and Composition of a Natural Dye from the Stems of *Sorghum bicolor* (L) Moench subsp. *americanum caudatum*. Cereal Chem 1993; 70: 759–60.
387. Shin KH, Kang SS, Seo EA, Shin SW. Isolation of aldose reductase inhibitors from the flowers of *Chrysanthemum boreale*. Arch Pharm Res 1995; 18(2): 65–8.

388. Lee S, Kim KS, Jang JM, Park Y, Kim YB, Kim B-K. Phytochemical constituents from the herba of *Artemisia apiacea*. Arch Pharm Res 2002; 25: 285–8.
389. Nagao T, Abe F, Kinjo J, Okabe H. Antiproliferative Constituents in Plants 10. Flavones from the Leaves of *Lantana montevidensis* BRIQ. and Consideration of Structure–Activity Relationship. Biol Pharm Bull 2002; 25: 875–9.
390. Maciejewicz W. Isolation of Flavonoid Aglycones from Propolis by a Column Chromatography Method and Their Identification by GC-MS and TLC Methods. J Liq Chromatogr Relat Technol 2001; 24: 1171–9.
391. Yang JO, Oh SR, Lee HK, Kim CJ, Song KB. Isolation of Anticomplementary Substances from *Cucurbita moschata* Duch. J Food Sci 2002; 67: 1348–51.
392. Lin J, Lin Y, Huang Y, Wen K, Chen R, Ueng T, et al. Isolation and cytotoxicity of flavonoids from *Daphnis genkwae* Flos. J Food Drug Anal 2001; 9: 6–11.
393. Korkotian E, Botalova A, Odegova T, Galishevskaya E, Skryabina E, Segal M. Complex effects of aqueous extract of *Melampyrum pratense* and of its flavonoids on activity of primary cultured hippocampal neurons. J Ethnopharmacol 2015; 163: 220–8.
394. Goto T, Hagiwara K, Shirai N, Yoshida K, Hagiwara H. Apigenin inhibits osteoblastogenesis and osteoclastogenesis and prevents bone loss in ovariectomized mice. Cytotechnology 2015; 67: 357–65.
395. Zheng X, Yu L, Yang J, Yao X, Yan W, Bo S, et al. Synthesis and Anti-cancer Activities of Apigenin Derivatives. Med Chem (Los Angeles) 2014; 10: 747–52.
396. Je HD, Kim H-D, La H-O. The Inhibitory Effect of Apigenin on the Agonist-Induced Regulation of Vascular Contractility via Calcium Desensitization-Related Pathways. Biomol Ther (Seoul) 2014; 22: 100–5.
397. Viola H, Wasowski C, Destein M, Wolfman C, Silveira R, Dajas F, et al. Apigenin, a component of *Matricaria recutita* flowers, is a central benzodiazepine receptors-ligand with anxiolytic effects. Planta Med 1995 ; 61: 213–6.
398. Tong X, Mirzoeva S, Veliceasa D, Bridgeman BB, Fitchev P, Cornwell ML, et al. Chemopreventive apigenin controls UVB-induced cutaneous proliferation and angiogenesis through HuR and thrombospondin-1. Oncotarget 2014; 5: 11413–27.

399. Del Turco S, Sartini S, Cigni G, Sentieri C, Sbrana S, Battaglia D, et al. Synthetic analogues of flavonoids with improved activity against platelet activation and aggregation as novel prototypes of food supplements. *Food Chem* 2015; 175: 494–9.
400. Zhang J, Liu M, Cui W, Yang J, Liao X-L. Efficient synthesis of apigenin. *J Chem Res* 2013; 37: 694–6.
401. Wang Q-Q, Cheng N, Yi W-B, Peng S-M, Zou X-Q. Synthesis, nitric oxide release, and α -glucosidase inhibition of nitric oxide donating apigenin and chrysin derivatives. *Bioorg Med Chem* 2014; 22(5): 1515–21.
402. Liu R, Zhang H, Yuan M, Zhou J, Tu Q, Liu J-J, et al. Synthesis and biological evaluation of apigenin derivatives as antibacterial and antiproliferative agents. *Molecules* 2013; 18: 11496–511.
403. Oyama K, Kondo T. Total synthesis of apigenin 7,4'-di-O- β -glucopyranoside, a component of blue flower pigment of *Salvia patens*, and seven chiral analogues. *Tetrahedron* 2004; 60: 2025–34.
404. Ajitha B, Ashok Kumar Reddy Y, Shameer S, Rajesh KM, Suneetha Y, Sreedhara Reddy P. *Lantana camara* leaf extract mediated silver nanoparticles: Antibacterial, green catalyst. *J Photochem Photobiol B* 2015; 149: 84–92.
405. Kavaz D. Nanomalzemeler karakterizasyonları ve uygulama alanları nanofiberler. *Nanobülten* 2011; 12–9.
406. Britton D, Dunitz JD. The Crystal Structure of Silver Fulminate. *Acta Cryst* 1965; 19: 662.
407. Li Z, Huang H, Shang T, Yang F, Zheng W, Wang C, et al. Facile synthesis of single-crystal and controllable sized silver nanoparticles on the surfaces of polyacrylonitrile nanofibres. *Nanotechnology* 2006; 17: 917–20.
408. R.Geethalakshmi, Sarada DVL. Synthesis of plant-mediated silver nanoparticles using *Trianthema decandra* extract and evaluation of their anti microbial activities. *Int J Eng Sci Technol* 2010; 2: 970–5.
409. Jena J, Pradhan N, Nayak RR, Dash BP, Sukla LB, Panda PK, et al. *Microalga scenedesmus* sp.: A potential low-cost green machine for silver nanoparticle synthesis. *J Microbiol Biotechnol* 2014; 24: 522–33.
410. Moon K-S, Dong H, Maric R, Pothukuchi S, Hunt A, Li Y, et al. Thermal behavior of silver nanoparticles for low-temperature interconnect applications. *J Electron Mater* 2005; 34: 168–75.

411. Oksuz S, Ayyıldız H, C J. 6-Methoxylated and C-Glycosyl Flavonoids from *Centaurea* Species. J NatProd 1984; 47: 902–3.
412. Bozkurt E. *Centaurea virgata* Lam üzerinde Farmakognozik Çalışmalar. HacettepeÜniversitesi.1997.



ÖZGEÇMİŞ

1989 yılında İzmir’de doğdum. Liseyi Bornova Anadolu Lisesinde okudum. 2006 yılında Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesine girdim. 2011 yılında mezun olduktan sonra Eylül 2011’de Ege Üniversitesi Farmakognozi Anabilim Dalı’na Araştırma Görevlisi olarak atandım. Eylül 2011 döneminde aynı zamanda Doktora öğrenimime başladım. Halen Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalında Araştırma Görevlisi olarak çalışmaktayım. Evliyim.

e-posta: burcusmer@gmail.com

