



***ELAEAGNUS ANGUSTIFOLIA* L. BİTKİSİNİN FİTOTERAPİ AÇISINDAN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Özge Sultan PINARBAŞI

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
FARMAKOGNOZİ ANABİLİM DALI
FİTOTERAPİ PROGRAMI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

EYLÜL 2021

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada:

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Özge Sultan PINARBAŞI

13/09/2021

ELAEAGNUS ANGUSTIFOLIA L. BİTKİSİNİN FİTOTERAPİ AÇISINDAN
DEĞERLENDİRİLMESİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Özge Sultan PINARBAŞI

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Eylül 2021

ÖZET

Asya, Avrupa ve Kuzey Amerika step bölgelerinde ve kayalık yerlerde yayılış gösteren Elaeagnaceae familyasında *Hippophae*, *Shepherdia* ve *Elaeagnus* olmak üzere 3 cins ile 45 kadar tür bulunmaktadır. Ülkemizde ise 2 cinse ait *Hippophae rhamnoides* ve *Elaeagnus angustifolia* türleri yetişmektedir. Elaeagnaceae familyasına ait türlerin dünyada ve Türkiye’de geniş bir yayılış göstermesi nedeniyle, halk arasında ve geleneksel tıpta yaygın olarak kullanıldığı görülmektedir. Ülkemizde yapılan etnobotanik saha çalışmalarında *E. angustifolia* L. meyvelerinin İç Anadolu’da kuvvet verici, antipiretik, böbrek taşı düşürücü, antidiyareik ve gözde oluşan enfeksiyonlarda anti-enflamatuvar olarak kullanıldığı belirlenmiştir. Bu çalışmada, ülkemizde geniş bir yayılış gösteren ve halk tıbbında kullanılan *E. angustifolia* bitkisinin yaprak, dal ve meyvelerinden hazırlanan farklı polaritedeki ekstralarının anti-enflamatuvar aktivitesi *in vitro* yöntemlerle değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu bağlamda, bitkiden hazırlanan *n*-hekzan, etil asetat ve metanollü ekstraların anti-enflamatuvar etkisi *in vitro* siklooksijenaz (COX-1 ve COX-2) enzim inhibisyonu, protein denatürasyonunun inhibisyonu, proteinaz enzim inhibisyonu ve anti-lipoksijenaz aktivite testleri ile değerlendirilmiştir. Çalışma sonuçları dallardan hazırlanan etil asetat ekstresinin en yüksek aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. Bu bağlamda elde edilen verilerin bitkinin halk arasında kullanılışını destekler nitelikte olduğu sonucuna varılmıştır.

Bilim Kodu : 1017

Anahtar Kelimeler : Etnobotanik, Elaeagnaceae, *Elaeagnus angustifolia*, Fitoterapi, Anti-enflamatuvar

Sayfa Adedi : 73

Danışman : Prof. Dr. Esra AKKOL

EVALUATION OF *ELAEAGNUS ANGUSTIFOLIA* L. IN TERMS OF PHYTOTHERAPY

(M. Sc. Thesis)

Özge Sultan PINARBAŞI

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES

September 2021

ABSTRACT

There are 3 genera and about 45 species, including *Hippophae*, *Shepherdia* and *Elaeagnus* in the Elaeagnaceae family, which spreads in Asian, European and North American steppe regions and rocky places. Two species, *Hippophae rhamnoides* and *Elaeagnus angustifolia*, grow in our country. Due to the widespread distribution of species belonging to the Elaeagnaceae family in the world and in Turkey, it is seen that they are widely used among the people and in traditional medicine. In ethnobotanical field studies conducted in our country, it has been determined that the fruits of *E. angustifolia* are used as antipyretic, urolithiatic, antidiarrheal and anti-inflammatory in eye effects in Central Anatolia. In this study, it was aimed to evaluate the anti-inflammatory activity of different polarity extracts prepared from the leaves, branches and fruits of *E. angustifolia*, which is widely distributed in our country and used in folk medicine, by *in vitro* methods. The anti-inflammatory effect of *n*-hexane, ethyl acetate and methanol extracts prepared from the plant was evaluated by performing *in vitro* cyclooxygenase (COX-1 and COX-2) enzyme inhibition, inhibition of protein denaturation, proteinase enzyme inhibition and anti-lipoxygenase activity tests. Results of the study showed that the ethyl acetate extract prepared from the stems had the highest activity. It was concluded that the data obtained in this context supports the use of the plant among the people.

Science Code : 1017

Key Words : Ethnobotany, Elaeagnaceae, *Elaeagnus angustifolia*, Phtotherapy, Anti-inflammatory

Page Number : 73

Supervisor : Prof. Dr. Esra AKKOL

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasında, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, çalışmalarımın yürütülmesine olanak sağlayan, değerli zamanını ve bilgi birikimini paylaşarak her konuda beni aydınlatan, ve aynı zamanda tez çalışmalarım süresince Anabilim Dalı'nın tüm imkanlarını kullanmamı sağlayan Farmakognozi Anabilim Dalı Başkanı, danışman hocam sayın Prof. Dr. Esra AKKOL'a,

Fitokimyasal ve biyolojik aktivite çalışmalarım süresince yardımlarını benden esirgemeyen Ecz. Büşra KARPUZ'a ve Farmakognozi Anabilim Dalı'ndaki tüm Öğretim Üye ve Yardımcılarına,

Yüksek lisans eğitimimi destekleyen, tez çalışmalarımı yürütebilmek için bana zaman ve imkan tanıyan çalışmakta olduğum kurum Bursa Eczacılar Kooperatifi'ne ve değerli çalışma arkadaşlarıma,

Her zaman olduğu gibi yüksek lisans yaptığım dönem boyunca da, özellikle tez çalışmalarımın denk geldiği zorlu pandemi dönemi dolayısıyla belirsizlik süreçleri içerisinde, maddi ve manevi olarak hep yanımda olan, motivasyonlarıyla bana yol gösteren, varlıklarıyla ve destekleriyle güç bulduğum sevgili aileme ve dostlarım Şeyma Çapar ile Yasemin Güngör'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	x
RESİMLERİN LİSTESİ	xi
HARİTALARIN LİSTESİ.....	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Botanik Bilgiler.....	3
2.1.1. Elaeagnaceae familyasının özellikleri.....	3
2.1.2. <i>Elaeagnus</i> cinsinin özellikleri.....	4
2.1.3. <i>Elaeagnus angustifolia</i> L.'nin botanik özellikleri.....	8
2.1.4. <i>Elaeagnus angustifolia</i> L.'ye verilen isimler	9
2.1.5. <i>Elaeagnus angustifolia</i> L.'nin taksonomideki yeri	10
2.1.6. <i>Elaeagnus angustifolia</i> L.'nin habitat tipi.....	10
2.1.7. <i>Elaeagnus angustifolia</i> L.'nin dünyadaki yayılışı	10
2.1.8. <i>Elaeagnus angustifolia</i> L.'nin Türkiye'deki yayılışı	11
2.1.9. <i>Elaeagnus angustifolia</i> L.'nin ekonomik açıdan önemi	19
2.2. Kimyasal Bilgiler	21
2.2.1. <i>Elaeagnus</i> türlerinin kimyasal bileşimi üzerinde yapılan çalışmalar....	21
2.3. <i>Elaeagnus</i> Türlerinin Kullanılış Amaçları ve Biyolojik Etkileri Üzerinde Yapılan Çalışmalar	27

2.3.1. <i>Elaeagnus</i> türlerinin halk arasında ve geleneksel tedavi sistemlerinde kullanılışı.....	27
2.3.2. <i>Elaeagnus</i> türleri üzerinde yapılan biyolojik aktivite çalışmaları	29
2.4. Enflamasyon Yolakları.....	35
2.4.1. Araşidonik Asit Metabolizması.....	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	43
3.1. Gereç	43
3.1.1. Materyal	43
3.1.2. Kullanılan cihazlar	43
3.1.3. Kullanılan kimyasal maddeler ve sarf malzemeler	44
3.2. Yöntem.....	45
3.2.1. Kimyasal çalışmalar	45
3.2.2. Biyolojik aktivite çalışmaları	47
4. BULGULAR	51
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	59
KAYNAKLAR	61
ÖZGEÇMİŞ	73

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Kaynak verilerine göre <i>E. angustifolia</i> L. ‘nin Türkiye’deki yayılışı	12
Çizelge 2.2. <i>Elaeagnus</i> türlerinin içerdiği alkaloidler	21
Çizelge 2.3. <i>Elaeagnus</i> türlerinin içerdiği polifenoller.....	22
Çizelge 2.4. <i>Elaeagnus</i> türlerinin içerdiği fenolik asitler	22
Çizelge 2.5. <i>Elaeagnus</i> türlerinin içerdiği vitaminler	23
Çizelge 2.6. <i>Elaeagnus</i> türlerinin içerdiği şeker, serbest karbonhidratlar ve suda çözünebilen polisakkaritler	23
Çizelge 2.7. <i>Elaeagnus</i> türlerinin içerdiği hidroksiasitler	24
Çizelge 2.8. <i>Elaeagnus</i> türlerinin içerdiği epoksiasitler	24
Çizelge 2.9. <i>Elaeagnus</i> türlerinin içerdiği fosfolipitler	24
Çizelge 2.10. <i>Elaeagnus</i> türlerinin içerdiği flavonoidler.....	25
Çizelge 2.11. <i>Elaeagnus</i> türlerinin içerdiği fitosteroller.....	25
Çizelge 2.12. <i>Elaeagnus</i> türlerinin içerdiği yağ asitleri.....	26
Çizelge 2.13. <i>Elaeagnus</i> türlerinin içerdiği serbest aminoasitler	26
Çizelge 2.14. Piyasada satılan <i>Elaeagnus</i> türlerini içeren ürünler.....	29
Çizelge 3.1. Fitokimyasal analizlerde kullanılan cihazlar ve marka bilgileri.....	43
Çizelge 3.2. Deneylerde kullanılan madde ve solvanlar ile marka bilgileri	44
Çizelge 4.1. Test materyallerinin COX enzim inhibisyonu üzerindeki etkileri.....	51
Çizelge 4.2. Test numunelerinin protein denatürasyonu üzerindeki etkileri	52
Çizelge 4.3. Test numunelerinin proteinaz enzim inhibisyonu üzerindeki etkileri	53
Çizelge 4.4. Test numunelerinin lipoksijenaz enzim aktivitesi üzerindeki etkileri	54

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Siklooksijenaz yolağı ve prostanoidlerin oluşumu	36
Şekil 2.2. Lipoksijenaz yolağı ve lökotrienlerin oluşumu	40



RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 2.1. <i>E. angustifolia</i> L. meyvesi ve yaprakları	3
Resim 3.1. <i>E. angustifolia</i> L. yaprak, dal ve meyvelerinden hazırlanan <i>n</i> -hekzan, etil asetat ve etanol ekstralarının İTK kromatogramları	46
Resim 3.2. <i>E. angustifolia</i> L. yaprak, dal ve meyvelerinden hazırlanan <i>n</i> -hekzan, etil asetat ve etanol ekstralarının İTK kromatogramları	47



HARİTALARIN LİSTESİ

Harita	Sayfa
Harita 2.1. <i>E. angustifolia</i> L.'nin dünya üzerindeki yayılışı.....	11
Harita 2.2. <i>E. angustifolia</i> L.'nin Türkiye üzerindeki yayılışı.....	12



SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklamalar
α	Alfa
β	Beta
γ	Gama
cm	Santimetre
dk	Dakika
g	Gram
i.p.	Periton içi
kg	Kilogram
km	Kilometre
L	Litre
m	Metre
μ g	Mikrogram
mg	Miligram
mL	Mililitre
mm	Milimetre
mM	Milimolar
M	Molar
nm	Nanometre
N	Normal
p.o.	Per os
s	Saniye
U	Ünite
°C	Santigrat derece
°	Derece

Kısaltmalar	Açıklamalar
Abs	Absorban
ABTS	2,2 'azino-bis (3-etilbenztiazolin-6-sülfonik asit)
AEF	Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu
ANK	Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Herbaryumu
CHCl₃	Kloroform
COX	Siklooksijenaz
cPGES	Sitozolik Prostaglandin E sentaz
cPLA₂	Sitozolik fosfolipaz A ₂
CYP450	Sitokrom P450
DPPH	1,1-difenil-2-pikrilhidrazin
DSİ	Devlet Su İşleri
EET	Epoksieikosatrienoik asit
EGF	Epidermal büyüme faktörü
EtOAc	Etanol
FLAP	Lipoksijenaz enzimi aktive edici protein
GAP	Güneydoğu Anadolu Projesi
GAZİ	Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Herbaryumu
HETE	Hidroksieikozatetraenoik asit
HPETE	Hidroperoksieikozatetraenoik asit
H₂SO₄	Sülfürik asit
HUB	Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Herbaryumu
IC50	Enzimin %50'sini inhibe eden inhibitör konsantrasyonu
IL	İnterlökin
İSTE	İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
LOX	Lipoksijenaz
LT	Lökotrien
LX	Lipoksin
MeOH	Metanol
MİK	Minimum İnhibitör Konsantrasyon
MMP	Matriks metaloproteinaz
NSAİİ	Nonsteroidal antienflamatuvar

Kısaltmalar**Açıklamalar**

PG	Prostaglandin
PGES	Prostaglandin E sentaz
PGI₂	Prostasiklin
PLA₂	Fosfolipaz A ₂
PPAR-γ	Peroksizom proliferasyonu aktive edici reseptör
TNF-α	Tümör nekroz faktör- α
TX	Tromboksan
TXA₂	Tromboksan A ₂

1. GİRİŞ

Elaeagnaceae familyasına ait türlerin dünyada ve Türkiye’de geniş bir yayılış göstermesi nedeniyle, halk arasında ve geleneksel tıpta yaygın olarak kullanıldığı görülmektedir. Asya, Avrupa ve Kuzey Amerika’da yayılış gösteren bu familyada *Hippophae*, *Shepherdia* ve *Elaeagnus* olmak üzere 3 cins ve 45 tür bulunmaktadır (Karamanoğlu, 1972:292; Bekker ve Glushenkova, 2001) . Ülkemizde ise 2 cinse ait *Hippophae rhamnoides* L. (yalancı iğde ağacı) ve *Elaeagnus angustifolia* L. (iğde) türleri bulunmaktadır (Davis, 1984:533; Türk, 2017:147; A. Baytop, 1998: 243; T. Baytop, 1984:125,126; Karamanoğlu, 1972:292).

Elaeagnus türlerinin kullanılışı ile ilgili yayınlanan kaynaklarda dünyada pek çok ülkede *E. angustifolia*’nın gastrointestinal ve üriner sistem rahatsızlıkları, diyare, mide bulantısı, kusma, sarılık, astım ve romatizmal şikayetlerde kullanıldığı görülmektedir (Yalçın, 2012; Ahmadiani ve diğerleri, 2000; Gülcü ve Uysal, 2010; Gürbüz, Üstün, Yeşilada, Sezik ve Kutsal, 2003; Hosseinzadeh, Ramezani ve Namjo, 2003; Karimi, Hosseinzadeh, Rassoulzadeh, Razavi ve Taghiabadi, 2010; Wang, Ruan, Huang, Xu ve Yan, 2006). *E. angustifolia*, İran geleneksel tıpında meyve ve çiçeklerinden hazırlanan ekstreler bulantı, kusma, sarılık, astım ve şişkinlik tedavisinde (Hamidpour ve diğerleri, 2017; Tuzlacı ve Aymaz, 2001; Natanzi ve diğerleri, 2012), antiülserojenik (Gürbüz ve diğerleri, 2003) , kas gevşetici (Hosseinzadeh ve diğerleri, 2003), antipiretik (Farahbakhsh ve diğerleri, 2011), antinosiseptif ve antienflamatuar (Ahmadiani ve diğerleri, 2000; Farahbakhsh ve diğerleri, 2011; Ramezani, Hosseinzadeh ve Daneshmand, 2011) olarak, meyvelerden hazırlanan çayı romatoid artritte analjezik olarak (Karimi ve diğerleri, 2010; Hamidpour ve diğerleri, 2017; Farahbakhsh ve diğerleri, 2011), kurutulmuş yaprakları kanamayı kontrol etmek (Hamidpour ve diğerleri, 2017) ve yara iyileşme sürecini hızlandırmak (Hamidpour ve diğerleri, 2017; Farahbakhsh ve diğerleri, 2011; Rasekhi, Kamali, Hosseini ve Fallahi, 1999) amacıyla kullanılmaktadır.

Ülkemizde yapılan Etnobotanik saha çalışmalarında *E. angustifolia* meyvelerinin İç Anadolu’da kuvvet verici, antipiretik, böbrek taşı düşürücü, antidiyareik ve gözde oluşan enfeksiyonlarda anti-enflamatuvar olarak kullanıldığı belirlenmiştir (Gürbüz ve diğerleri, 2003; Bulut ve Tuzlacı, 2008) .

Bu çalışmada, ülkemizde geniş bir yayılış gösteren ve halk tıbbında kullanılan *E. angustifolia* bitkisinin botanik özellikleri, kimyasal bileşimi, Türkiye’de ve dünyada halk arasında kullanılışı, bitki üzerinde yapılan biyolojik aktivite çalışmaları ile Fitoterapi’de kullanılacak olan bu bitkiye ait müstahzarların hazırlanabilmesi için gerekli bilgilerin derlenmesi, *in vitro* antienflamatuvar etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

Bu bölüm botanik ve kimyasal kısım olmak üzere iki alt başlık altında toplanmıştır. Botanik kısımda *E. angustifolia* bitkisinin genel botanik özellikleri ile dahil olduğu cins ve familyaya ait bilgiler, bitkinin yayılışı ve genel karakteristik özellikleri ile ilgili bilgiler yer almaktadır.

Kimyasal kısımda ise *Elaeagnus* cinsine ait bitkilerin kimyasal bileşimi üzerinde yapılan çalışmalar, halk arasındaki kullanılışları ve bitkiler üzerinde yapılan biyolojik aktivite çalışmaları sunulmuştur.



Resim 2.1. *E. angustifolia* L. meyvesi ve yaprakları

2.1. Botanik Bilgiler

2.1.1. Elaeagnaceae familyasının özellikleri

Yapraklar basit, tam kenarlı, gümüşümsü renkli, yıldız, kalkan veya pulsu tüylerle örtülü, sarmal veya karşılıklı dizilişli ve stipulasız. Çiçekler yaprak tabanında tek, demet şeklinde veya rasemus. Erdişi veya dişi çiçeğin körelmesi ile iki evcikli, aktinomorf, çiçek organları çoğunlukla 4'lü, sadece çanak yaprakları var, taç yaprakları yok. Kaliks tüp şeklinde 2-4 loplu. Stamenler lop sayısı kadar veya iki katı. Pistil 1, ovaryum üst durumlu, tek lokuluslu

ve tek karpelli. Meyve drupaya benzer ve etli periant ile sarılı. Çiçek eksenini çukurlaştırmış hipantiyum boru veya bardak şeklinde (Davis, 1984:533; Karamanoğlu, 1972: 293).

Asya, Avrupa ve Kuzey Amerika step bölgelerinde ve kayalık yerlerde yayılış gösteren bu familyada *Hippophae*, *Shepherdia* ve *Elaeagnus* olmak üzere 3 cins ile 45 kadar tür bulunmaktadır (Karamanoğlu, 1972: 293; Bekker ve Glushenkova, 2001). Ülkemizde ise 2 cinse ait *Hippophae rhamnoides* ve *Elaeagnus angustifolia* türleri yetişmektedir (Davis, 1984: 533; Bekker ve Glushenkova, 2001). *Hippophae* ve *Elaeagnus* cinsleri için “Flora of Turkey and The East Aegean Islands” adlı kitapta ayrımı için verilen “Dikotomik Tayin Anahtarı” şu şekildedir (Davis, 1984: 533);

1. Periant loblar 2; bitki dioik; yapraklar linear-lanseolat

1. *Hippophae*

2. Periant loblar 4; bitki poligamik; yapraklar oblong, linear-lanseolat

2. *Elaeagnus*

Çiçek formülü: a. $S_4 A_{4-8} G_{1-}$ (Karamanoğlu, 1972: 292)

2.1.2. *Elaeagnus* cinsinin özellikleri

Genellikle küçük dikenli ağaç veya çalılar. Yapraklar alternat, oblong, linear lanseolat; parlak pullu tüylü. Çiçekler aksillar, tek veya kümelenmiş, hermafrodit veya erkek ve aynı bitki üzerinde hermafrodit; periant tubular kampanulat, 4 bölmeli. Stamenler 4 adet. Meyve drupa benzeri aken, etli periant ile çevrili (Davis, 1984:533).

Elaeagnus L. cinsinin 36 türünün ayrımı için verilen tayin anahtarı şu şekildedir (Sun ve Lin ,2010);

- 1a. Yaprak dökmeyen çalılar, dik veya tırmanıcı; yaprak yüzeyi kösele gibi; sonbaharda veya kışın nadiren ilkbaharda çiçek açar; ilkbahar ve yaz aylarında meyve veren: Sect. I. Bölüm *Sempervirentes*2
- 1b. Nadiren tırmanıcı, yaprak döken veya yarı yaprak dökmeyen ağaçlar veya çalılar; yaprak yüzeyi kağıtsı veya zarımsı, nadiren tüylü; çiçeklenme ilkbahar veya yaz aylarında; meyvelenme yaz veya sonbahar: Sect.II.Bölüm *Elaeagnus*23
- 2a. Kaliks tüpü çan veya geniş boru şeklinde 3

- 2b. Kaliks tüpü boru veya huni şeklinde.....13
- 3 A. Çiçek daha büyük, çanak tüp 7–10 mm.....4
- 3b. Çiçek daha küçük, çanak tüp 2–6 mm.....8
- 4a. Yapraklar yoğun gümüşü veya sarımsı beyaz pullarla eksensiz olarak devam eder; çiçekler yoğun gümüşü ve sarımsı beyaz pullara sahip.....5
- 4b. Yapraklar aksel olarak yoğun veya seyrek pas rengi pullu; çiçekler yoğun veya seyrek pas renkli pullarla kaplı..... 6
- 5a. Yaprak yüzeyi kağıtsı, eliptik; çiçekler beyaz pullarla kaplı, kaliks kağıtsı, 7 mm uzunluğunda, loblar 5 mm genişliğinde.....**1. *E. macrantha***
- 5b. Yaprak yüzeyi kösele gibi, oval veya obovat; çiçekler sarımsı beyaz pullu, kaliks ince, 4–5,5 mm uzunluğunda, 4–4,5 mm genişliğinde loblu **2. *E. pingnanensis***
- 6a. Kaliks tüpü kopular, göze çarpacak şekilde 4 açılı, 4–6 mm, iç kısımda yoğun loblu sadece peltat pullarla kaplı; meyve veren pediseller 1,2–2,5 cm uzunluğunda, sağlam, sert çekirdekli genişçe elipsoid veya oval-elipsoid, 1,5–2,2 cm.....**3. *E. gonyanthes***
- 6b. Kaliks tüpü geniş çan şeklinde, hafifçe 4 açılı, 6–11 mm, iç kısımda yıldız şeklinde tüyler ve peltat pullarla yoğun loblu; meyve veren pediseller 7–11 cm uzunluğunda, ince kıvrımlı, drupa elipsoid, 1,5–2,2 cm..... 7
- 7a. Yapraklar eksensiz olarak yoğun pas renkli peltat pullarla kaplı, yan damarlar eksen dışı olarak göze çarpmayan ve kabarmamış; pas renkli peltat pullu yoğun çiçekler, loblar 5–7 mm.....**4. *E. loureiroi***
- 7b. Yapraklar eksensiz olarak yoğun gümüşü beyaz pullu ve seyrek pas renkli peltat pullu, yan damarlar eksen dışı olarak göze çarpar ve kabarık; çiçekler yoğun gümüşü beyaz peltat pullu, loblar 4–4,5 mm.....**5. *E. luxiensis***
- 8a. Dikenli9
- 8b. Dikensiz 11
- 9a. Yapraklar pas renginde peltat pulları ile eksensiz olarak yoğun bir şekilde; yoğun çiçekler; drupa 1,3–1,8 cm.....**6. *E. difficilis***
- 9b. Yapraklar, gümüşü beyaz peltat pullarla eksensiz olarak yoğun; çiçekler yoğun gümüş beyazı pullarla kaplı; drupa 0,7–1,2 cm 10
- 10a. Yaprak ayası kağıtsı, eliptik, taban obtus, apeks obtus; kaliks tüpü 3,5–4 mm; drupa dar elipsoid, 1,2 cm **7. *E. tonkinensis***
- 10b. Yaprak ayası neredeyse kösele, obovat veya ovat-lanseolat, taban kama şeklinde, apeks yuvarlak; kaliks tüpü 2 mm; drupa küre veya buna yakın, 0,7–0,9 cm **8. *E. oldhamii***

- 11a. Genç dallar prizmatik; yaprak ayası ovat veya neredeyse orbicular, taban yuvarlak veya kordat, petiol 1,1–1,2 cm, sağlam **9. *E. macrophylla***
- 11b. Genç dallar silindirik; yaprak ayası eliptik, tabanı yuvarlak veya kama şeklinde, petiol 0,6–1 cm, sağlam değil.....12
- 12a. Yaprak ayası, yüzey genellikle şişkin, apeks geniş; kaliks tüpü kampanulat, loblar dik; drupa 1–1.2 cm **11. *E. tutcheri***
- 12b. Yaprak ayası kağıtsı, yüzeyi düz, apeks kuspilat; kaliks tüpü urseolat, loblar dik değil; drupa 1.3– 4cm.....**10. *E.conferta***
- 13a. Tırmanıcı çalı, bazen dik.....14
- 13b. Dik çalı 17
- 14a. Kaliks tüpü silindirik.....15
- 14b. Kaliks tüpü huni şeklinde-tubuler16
- 15a. Diken var. Yaprak ayası kösele, mızrak şeklinde, sarımsı beyaz peltat pulları ile eksensiz olarak yoğun; sarımsı beyaz pullarla kaplı yoğun çiçekler, kaliks tüpü 5-6 mm.....**12. *E. lanceolata***
- 15b. Diken yok. Yaprak ayası kağıtsı, dikdörtgen veya eliptik, eksen dışı olarak yoğun veya seyrek olarak pas rengi peltat pullarla kaplı; pas rengi pullarla kaplı yoğun veya seyrek çiçekler, kaliks tüpü 8–9 mm.....**13. *E. sarmentosa***
- 16a. Dallar sarımsı beyaz, diken yok; yan damarlar eksen dışı olarak belirgin ve kabarık, petiol 0,8–1,6 cm, sağlam, yoğun sarımsı beyaz ve açık kahverengi pullarla kaplı; kaliks tüpü 8–9 mm, yoğun sarımsı beyaz peltat pullarla kaplı.....**15. *E. cinnamomifolia***
- 16b. Dallar kahverengi, nadiren dikenli; yan damarlar eksenel olarak göze çarpmayan, yaprak sapı 0,5–1 cm, ince, yoğun pas rengi veya kahverengi pullarla kaplı; kaliks tüpü 4,5–6 mm, yoğun olarak kahverengi peltat pullarla kaplı..... **14. *E. glabra***
- 17a. Genç dallar pas renginde; kaliks tüpü huni şeklinde-tubuler 18
- 17b. Genç dallar sarımsı kahverengi, nadiren kahverengi; kaliks tüpü silindirik 20
- 18a. Dikenler var; yaprak ayası kösele, eksensiz olarak peltat pullarla kaplı; kaliks tüpü 7 mm, tüysüz.....19
- 18b. Dikenler yok; yaprak ayası kalın kağıtsı, eksensiz olarak yıldız-peltat pullarla kaplı; kaliks tüpü 4–4,5 mm, seyrek beyaz yıldızsı tüylü.....**18. *E. liuzhouensis***
- 19a. Yapraklar geniş lanseolattan ovata giden şekilde, benekli, taban kama şeklinden yuvarlatılmış, apeks küspilat, petiol sağlam, kahverengi pullarla kaplı; pedisel 6 mm uzunlukta; drupa dikdörtgen, 2 cm'ye kadar.....**16. *E. henryi***

- 19b. Yapraklar eliptik veya oblong-lanseolat şeklinde, benekli değil, taban kama şeklinde, apeks geniş veya sivri uçlu, yaprak sapı ince, pas rengi pullarla kaplı; pedisel 12 mm uzunluğa kadar; drupa elipsoid, yaklaşık 1,2 cm.....**17. *E. delavayi***
- 20a. Dikenler mevcut; yaprak ayası eksen dışı olarak gümüşü beyaz veya seyrek olarak paslı peltat pullarla kaplı; kaliks tüpü 4–7 mm 21
- 20b. Dikenler yok; yaprak ayası eksensiz olarak pas renkli peltat pullarla kaplı ; kaliks tüpü 9–10 mm.....**19. *E. tubiflora***
- 21a. Yaprak ayası dikdörtgen veya dikdörtgen-mızrak şeklinde, eksensiz olarak gümüşü beyaz peltat pullarla kaplı; taban kama şeklinde; kaliks tüp bazen 10 mm'ye kadar uzunlukta, lob üçgen, iç kısımda yoğun yıldızsı-peltat pullu**20. *E. bockii***
- 21b. Yaprak ayası eliptik, taban yuvarlak, eksensiz olarak gümüşü beyaz peltat pullarla kaplı; kaliks tüpü 8 mm uzunluğa kadar, lob oval, yoğun yıldızsı tüylü.....22
- 22a. Yaprak ayası kösele, eksen dışı olarak yoğun veya seyrek olarak kahverengi peltat pullarla kaplı; kaliks tüpü kahverengi pullarla yoğun; pedisel 3-5 mm, dik; meyveli pedisel 4–6mm.....**21. *E. pungens***
- 22b. Yaprak ayası neredeyse kösele veya kağıt gibi, eksen dışı olarak yoğun grimsi beyaz peltat pullarla, seyrek olarak pas rengi pullarla kaplı; kaliks tüpü yoğun gümüşü beyaz pullu; pedisel 16–18 mm.....**22. *E. viridis***
- 23a. Yaprak ayası kösele veya kağıt gibi; meyve sulu 26
- 23b. Yapraklar ayası kağıtsı; meyve sulu değil.....24
- 24a. Dikenler yok; yaprak ayası eliptik veya dikdörtgen; genç dallar, yapraklar, çiçekler, yoğun yıldız tüylü; meyve 8 kanatlı, dokusu unsu yumuşak**23. *E. mollis***
- 24b. Dikenler mevcut; yaprak ayası mızrak şeklinde veya eliptik; genç dallar, yapraklar, yoğun bir şekilde peltat pullu; meyve 8 kanatlı, eti sulu.....25
- 25a. Disk çiçekleri genellikle tüysüz, nadiren tüylü; drupa sarımsı kahverengi, dikdörtgen veya dar silindirik, her iki ucu geniş, 0,9–2,5 × 0,5– 1,3 cm**24. *E. angustifolia***
- 25b. Disk çiçekleri tüylü; drupa kestane sarısı, küresel-oval veya yarı küresel, her iki ucu sivri, 0,7–1,2×0,6–0,8 cm **25. *E. oxycarpa***
- 26a. Yaprak eksensiz olarak yıldızsı tüylerle yoğun 27
- 26b. Yaprak ayası eksen dışı olarak peltat pullarla yoğun 3
- 27a. Genç dallar yoğun bir şekilde peltat pullarla, seyrek olarak yıldızsı tüylerle veya göze çarpmayan; kaliks tüpleri, pullarla veya yıldız-peltat pullarla yoğun bir şekilde..... 28

- 27b. Genç dallar yoğun olarak yıldızsı tüylü veya kısa saplı yıldızsı tüylü; kaliks tüpleri yoğun yıldızsı tüylü.....30
- 28a. Yaprak ayası mevsime göre dimorfik, ilkbahar yaprakları küçük, elipsten dikdörtgene, sonbahar yaprakları daha büyük, dikdörtgen-oval veya geniş eliptik; kaliks tüpü huni şeklinde, 5,5–6 mm, kalın; meyve sapı 0,5–1 cm, ince, sert çekirdekli obovoid.....
..... **26. *E. argyi***
- 28b. Yaprak ayası mevsime göre dimorfik değil veya göze çarpmaz; kaliks tüpü boru şeklinde, 4–4,5 mm, kağıt gibi; pedisel 0,3–0,4 cm, drupa küre şeklinde.....29
- 29a. Yaprak ayası kösele, obovat, nadiren eliptik lanseolat; drupa 1,5 cm**27. *E. guizhouensis***
- 29b. Yaprak yüzeyi kağıtsı, eliptik; drupa 2,5 – 3 cm.....**28. *E. calcarea***
- 30a. Loblar lanseolat veya oval-üçgen; 0,3 cm'ye kadar meyve sapı**29. *E. stellipila***
- 30b. Loblar oval veya oval-üçgen; 0,5–2 cm'ye kadar meyve sapı31
- 31a. Yaprak yüzeyi kösele, oval veya geniş oval**30. *E. grijsii***
- 31b. Yaprak yüzeyi kağıtsı, elips veya obovat32
- 32a. Eski yapraklar yıldız şeklinde tüylerle eksensiz olarak yoğun; meyve sapı 0,8–1,5 cm, sert çekirdekli dikdörtgen, geniş ölçüde fusiform **31. *E. jingdongensis***
- 32b. Eski yapraklar sadece yıldızsı tüylerle eksensiz olarak damarlı; 5 cm'ye kadar meyve sapı, meyve elipsoid **32. *E. courtoisii***
- 33a. Meyve sapı ince kıvrımlı, 1,5–5 cm.....34
- 33b. Meyve sapı etli, dik veya neredeyse yok, 0,4–1 cm.....35
- 34a. Yaprak ayası mızrak; drupa oval, yoğun gümüşü beyaz peltat pullu ... **33. *E. angustata***
- 34b. Yaprak ayası oval veya obovat; drupa elipsoid, yoğun olarak pas renginde peltat pullu.....**34. *E. multiflora***
- 35a. Kaliks tüpü tubuler; drupa elipsoid, 1,2–2 cm**35. *E. magna***
- 35b. Kaliks tüpü huni şeklinde; drupa küre şeklinde, 0,5–0,7 cm.....**36. *E. umbellata***

2.1.3. *Elaeagnus angustifolia* L.'nin botanik özellikleri

Küçük ağaç ya da 7 m'ye kadar boylanabilen 100 cm çapında uzun çalılar. Çiçekler dört loplu, periant gümüşsü, sarı renkli, 8-10 mm salkım durumunda, aromatik ve kokulu. Meyve drupa, eliptik-oblong, 10-20(-30) x 6-12(-20) mm, kırmızımsı kahverengi. Olgun meyveler tatlı. Yapraklar kısa saplı, alternat ve petiolat, 4-8 cm uzunluğunda, üst yüzü mat yeşil alt

yüzü gümüşü renkte. Dallar esnek, tüylü (gri ve pullu) ve genellikle kısa bir dikene sahip. Kabuk kahverengi, sık çatlaklar ile ince, uzun şeritler halinde soyulur (Ahmadiani ve diğerleri, 2000; Baranov ve Kositzyn, 2003; Klich, 2000; Ayaz ve Bertoft, 2001).

Bu türün varyetelerinden olan *E. angustifolia* var. *orientalis*, çoğunlukla dikensiz olup, meyve ve yaprakları büyüktür (2 cm kadar). Davis'e (1984) göre Türkiye'de sadece bir *Elaeagnus* türü bulunmaktadır. Doğal olarak yetiştiği gibi kültürlü de yapılmaktadır. Hızlı bir şekilde büyüyeabilen ve yan kökler geliştirebilen bir türdür. Köklerinde havanın serbest azotunu bağlayarak toprak koşullarını iyileştiren nodüller bulunmaktadır. İğde ağacı, genel olarak akarsu ve nehir yataklarında yetişmesine rağmen kurak ortamlarda, tuzlu ve kireçli topraklarda dahi yetişebilen bir bitkidir. Çevreden gelebilecek, zararlara karşı (hastalık, böcek vs.) dayanıklı, bir türdür. Yapraklarından çay, hayvan yemi, kağıt hamuru ve tohum posası gibi maddeler üretilir (Davis, 1984:533; Karamanoğlu, 1972: 293; Yalçın, 2021).

E. angustifolia yüksek morfolojik çeşitliliğe sahiptir. Genellikle dört varyete birbirinden ayrılır, ancak coğrafi veya habitat farklılaşması gözlemlenmez. *E. angustifolia* 'nın bu varyetelerine ait tayin anahtarı şu şekildedir (Dénes ve Csiszár, 2008: 86) ;

- yapraklar mızrak şeklinde veya doğrusal, her iki tarafta da gümüş renkli, yıldızsı tüy yok
var. *angustifolia* (*E. inermis* Mill.)
- yapraklar oval veya eliptik ve dallar genellikle dikenli
var. *spinosa* C.K.Schn.
- yapraklar yumuşak dokulu, genellikle yıldızsı tüylü
var. *songerica* Fisch
- sürgünlerde kılcal tüy yok, yumuşak yün ya da keçe dokulu
var. *orientalis* Dipp.

2.1.4. *Elaeagnus angustifolia* L.'ye verilen isimler

Türkçe: İğde, has iğde, kır iğdesi, kuş iğdesi, yabani iğde, çalığaga, pışat, puşat, sultan iğdesi (Güner ve diğerleri, 2014: 445 ; Brako, Rossman ve Farr, 1995:145).

İngilizce: Autumn olive, Bohemian olive, narrow-leaved oleaster, oleaster, Russian silverberry, Russian olive, silver berry, trebizond date, wild olive, winter olive.

İspanyolca: Árbol del paraíso, panjino.

Fransızca: Arbre d'argent, chalef, olivier de boheme, olivier sauvage.

Çince: Guixiangliu, jinlinghua, qilixiang, shazao, xiangliu, yinliu.

Potekizce: Árvore-do-paráiso (Brako ve diğerleri, 1995:145; Patel, 2015).

2.1.5. *Elaeagnus angustifolia* L.'nin taksonomideki yeri

E. angustifolia'nın taksonomisi şu şekildedir (Bakis, Babac ve Uslu, 2011; Babac, 2004);

Alem: Plantae

Alt Alem: Tracheobionta

Şube: Magnoliophyta

Sınıf: Magnoliopsida

Alt Sınıf: Rosidae

Takım: Rhamnales

Familya: Elaeagnaceae

Cins: *Elaeagnus*

Tür: *Elaeagnus angustifolia* L.

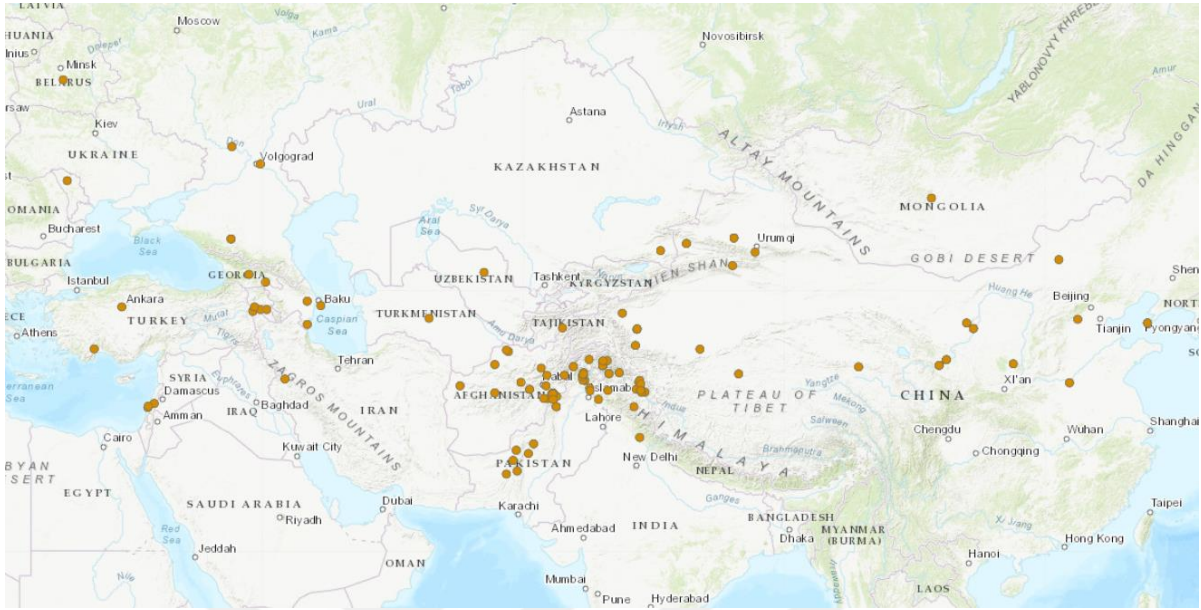
2.1.6. *Elaeagnus angustifolia* L.'nin habitat tipi

E. angustifolia, 80-100 yıl arasında yaşayabilen bir türdür. Genellikle kıyı şeridinde bulunan, yaprak döken bir ağaçtır ancak dağlar ve kuru dere yatakları gibi daha kuru yerlerde de bulunabilir. Genel olarak, türün geniş bir ekolojik aralığı vardır. Rüzgara, sıcağa ve tuzlu su koşullarına oldukça toleranslıdır ve hızlı büyür. *E. angustifolia*, en yaygın olarak *Frankia* gibi çeşitli nitrojen tespit edici bakterilerle enfekte olur. Bu nedenle İsrail'de habitat kaybının % 51-80 arasında olduğu bildirilmiştir. Dikimden 3-5 yıl sonrasında tohum verir ve su ile veya bitkinin meyvesini yiyen hayvanlar aracılığı ile çevreye dağılabilir (Barstow, 2017).

2.1.7. *Elaeagnus angustifolia* L.'nin dünyadaki yayılışı

E. angustifolia, Avrupa ve Kuzey Amerika başta olmak üzere Asya Kıtasının orta ve batı bölgeleri, Gobi Çölü, Alpler, Akdeniz çevresi ve ülkemizde Karadeniz, Marmara, Güney Anadolu ve Güney Doğu Anadolu'da geniş yayılım göstermektedir (Güngör, Adatoprak, Özer, Akdağ, ve Kandemir, 2002). Deniz seviyesinden 3000 m yüksekliğe kadar geniş bir dikey yayılım alanına sahiptir (Davis, 1984;533).

E. angustifolia' nın dünya üzerindeki yayılışı Harita 2.1.'de verilmiştir.

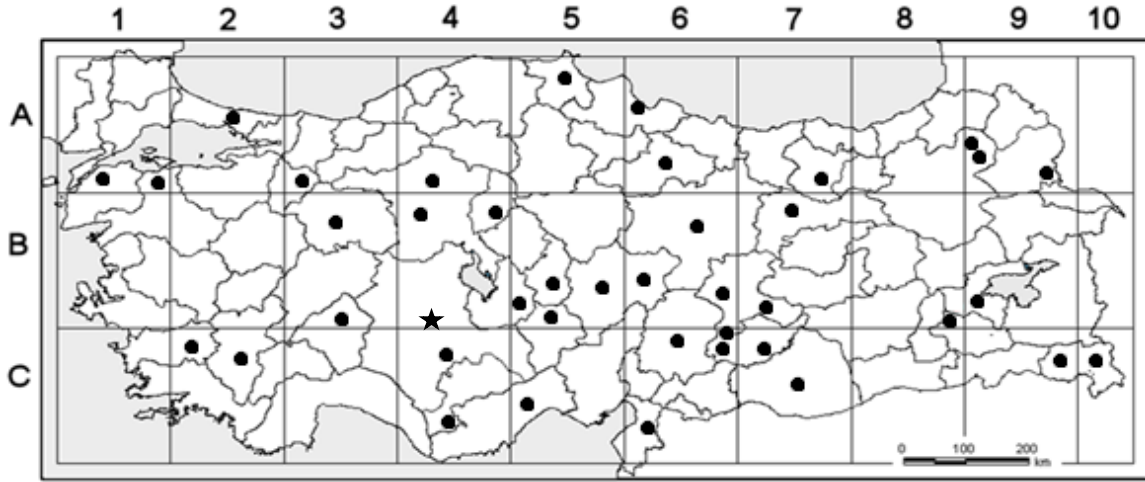


Harita 2.1. *E. angustifolia* L.'nin dünya üzerindeki yayılışı (Barstow, 2017)

E. angustifolia; Afganistan, Ermenistan, Azerbaycan, Belarus, Çin (Gansu, Hebei, Henan, Liaoning, Nei Moğol, Ningxia, Çinghay, Şaanksi, Şanksi, Sincan), Gürcistan, Hindistan; İran, İslam Cumhuriyeti; İsrail; Kazakistan; Moldova; Moğolistan; Pakistan, Rusya Federasyonu (Dağıstan, Batı Sibirya), Tacikistan, Türkiye (Asya-Türkiye), Türkmenistan ve Özbekistan' da doğal olarak yetişmektedir (Davis, 1984:533; Barstow, 2017).

2.1.8. *Elaeagnus angustifolia* L.'nin Türkiye'deki yayılışı

İncelenen Herbaryum örnekleri ve "Flora of Turkey and The East Eagean Islands"da kayıtlı örnekler aşağıda kareleme sistemine göre gruplandırılarak verilmiş ve harita üzerinde işaretlenmiştir (Davis, 1984:534).



Harita 2.2. *E. angustifolia* L.'nin Türkiye üzerindeki yayılışı

● Kaynak verilere göre *E. angustifolia* L.'nin Türkiye'deki yayılışı

★ Numunenin toplandığı yer

Çizelge 2.1. Kaynak verilerine göre *E. angustifolia* L. 'nin Türkiye'deki yayılışı

KARE	TOPLANDIĞI YER; YÜKSEKLİK; TARİH	KAYIT BİLGİLERİ	HERBARYUM NO	KAYNAK
A1	Çanakkale, Eceabat Kilitbahir arası; 18.05.1970	A. Baytop, F. Öktem	17907 (ANK)!	-
A1(A)	Balıkesir, Marmaris, S. Side.	A. Baytop	13787 (ISTE)	(Davis, 1984:534)
A1(E)	Çanakkale, Kilitbahir, Eceabat	A. Baytop	17907 (ISTE)	(Davis, 1984:534)
A2(E)	İstanbul, Maltepe; 1899	Azn.	-	(Davis, 1984:534)
A3	Bilecik, Lefke (Osmaneli); 1929	Bornm.	13596	(Davis, 1984:534)

Çizelge 2.1. (devam) Kaynak verilerine göre *E. angustifolia* L. 'nin Türkiye'deki yayılışı

KARE	TOPLANDIĞI YER; YÜKSEKLİK; TARİH	KAYIT BİLGİLERİ	HERBARYUM NO	KAYNAK
A4	Ankara, Çubuk Deresi; 18.05.1939	Baki	(ANK)!	-
A4	Çankırı, Eldivan, Sarayköy üstü, <i>Pinus nigra</i> ormanı ve açıkları; 900-1150 m; 08.08.1984	Ş. Yıldırım	7343 (HUB)!	-
A4	Çankırı, Eldivan, Gölez Köy, Hocaeli mevkii, bağ, bahçe arası; 1000 m; 25.05.1983	Ş. Yıldırım	4851 (HUB)!	-
A4	Çankırı, Eldivan, Karadere boyunca; 950-1050 m; 21.07.1984	Ş. Yıldırım	6749 (HUB)!	-
A4	Çankırı, Eldivan, Gölez Köyü aşağısı, bahçe araları; 900 m; 26.05.1983	Ş. Yıldırım	4937 (HUB)!	-
A4	Çankırı, Kalecik	-	21755	(Davis, 1984:534)
A5	Sinop, Boyabat; 400 m; 01.06.1967	Tobey	(HUB)!	-
A5	Sinop, Boyabat; 400 m	Tobey	1974	(Davis, 1984:534)
A6	Tokat, Artova, Aktaş Köyü yol ve dere kenarları; 1200 m; 23.06.1980	R. İlarslan	1065 (ANK)!	-
A6	Samsun, Tehelu to Suniza	Tchihatcheff	111	(Davis, 1984:534)
A7	Gümüşhane	Tchihatcheff	-	(Davis, 1984:534)

Çizelge 2.1. (devam) Kaynak verilerine göre *E. angustifolia* L. 'nin Türkiye'deki yayılışı

KARE	TOPLANDIĞI YER; YÜKSEKLİK; TARİH	KAYIT BİLGİLERİ	HERBARYUM NO	KAYNAK
A9	Erzurum, Narman, Gökdağ Köyü; 22.07.2004	Ufuk Özgen, Gökhan Bulut	23039 (AEF)!	-
A9	Erzurum, Kosor; 12.07.1903	König	-	(Davis, 1984:534)
B3	Eskişehir, Sündiken Dağ; 350 m; 18.05.1971	T. Ekim	477 (ANK)!	-
B3	Isparta, Ş.Karaağaç, Kızıldağ Milli Parkı, Çatakbashi etekleri, tarla kenarı; 1150-1300 m; 16.10.1994	B. Mutlu	1114 (HUB)!	-
B3	Eskişehir, Sündiken Dağı, Kuşbaşı Deresi, 350 m	Ekim	477	(Davis, 1984:534)
B4	Ankara; 20.06.1932	W. Kotte	(ANK)!	-
B4	Ankara, İncesu deresi, İmrahor köyü yakınlarında; 1960	H. Morath, Rıza Çelik	864/793 (ANK)!	-
B4	Ankara; 26.05.1936	Gassner	401 (ANK)!	-
B4	Ankara, Keçiören; 18.05.1936	Krause	4992 (ANK)!	-
B4	Ankara; 18.5.1934	Krause	4533 (ANK)!	-
B4	Ankara, Beypazarı, Orman ıslahı yanı	Y. Akman	1064 (ANK)!	-
B4	Ankara, Polatlı, Hamamboğazı, Ankara Çayı; 21.05.1971	T. Uslu, M. Kılınç	(ANK)!	-

Çizelge 2.1. (devam) Kaynak verilerine göre *E. angustifolia* L. 'nin Türkiye'deki yayılışı

KARE	TOPLANDIĞI YER; YÜKSEKLİK; TARİH	KAYIT BİLGİLERİ	HERBARYUM NO	KAYNAK
B4	Ankara, Hatip çayı kenarı, 08.06.1971	T. Uslu	(ANK)!	-
B4	Ankara, Kayaş, Hatip Çayı	T. Uslu, M. Kılınç	(ANK)!	-
B4	Ankara, Ayaş, Tekke Köyü, Çağlak deresi çevresi; 1100 m; 08.07.1988	Ş. Yıldırım	10966 (HUB)!	-
B4	Ankara, Ayaş, Gölet ağzı deresi çevresi, Kirazdibi bağı, ağaçlık ve çalılık yerler; 875 m; 10.06.1988	Ş. Yıldırım	10569 (HUB)!	-
B4	Ankara, Ayaş, Kirazdibi Deresi, ağaçlık, nemli ve sulu yerler; 875 m; 30.09.1988	Ş. Yıldırım	11667 (HUB)!	-
B4	Ankara, Beştepe, DSİ barajı yakınları; 850 m; 31.05.1975	S. Erik	1214 (HUB)!	-
B4	Ankara, Aşağı ayrıncı; 05.06.1983	N. Ulusu	14 (HUB)!	-
B4	Ankara; 850 m; 25.05.1985	M. Vural	3385 (GAZİ)!	-
B4	Kırıkkale, Keskin, Böbrek Dağı, Müsellim Köyü, tarla kenarı; 880 m; 23.06.1992	Ü. Güler	1802 (GAZİ)!	-
B4	Ankara, Çankaya yolu; 850- 1000 m	Lindsay	71	(Davis, 1984:534)
B5	Niğde, İhlara Vadisi, Kızılkaya Köyü; 1350 m; 02.10.1988	M. Koyuncu, N. Tanker, M. Tanker	14649 (AEF)!	-

Çizelge 2.1. (devam) Kaynak verilerine göre *E. angustifolia* L. 'nin Türkiye'deki yayılışı

KARE	TOPLANDIĞI YER; YÜKSEKLİK; TARİH	KAYIT BİLGİLERİ	HERBARYUM NO	KAYNAK
B5	Kayseri, Yılanlı Dağ, Kulaklı Bağları, Sallı Bayır; 1180 m; 23.06.1992	N. Tanker, L. Altun	16871 (AEF)!	-
B5	Nevşehir, Avanos, Kızılırmak, Balıçer; 28.05.1978	Ş. Yıldırım	1041 (ANK)!	-
B5	Kayseri, Sultan Sazlığı, Yeşilhisar İlçesi, Yol kenarı; 1071 m, 20.08.1994	M. Öztekin	(HUB)!	-
B5	Aksaray, Kızılkaya Köyü, Lalelik Mevkii; 1150 m; 04.10.1994	Fusun Ertuğ, M. Vural	236 (GAZİ)!	-
B5	Aksaray, Kızılkaya Köyü, Lalelik Mevkii; 1170 m; 21.09.1994	Fusun Ertuğ, M. Vural	222 (GAZİ)!	-
B5	Nevşehir, Göreme, Göreme'nin 5 km batısı, volkanik tüp, bağ kenarı; 1110 m; 18.05.1989	M. Vural ve diğerleri	4666 (GAZİ)!	-
B5	Nevşehir, Çavuşin-Avanos, Volkanik tüp, yol kenarı; 1100 m; 18.10.1989	M. Vural, Ü. Kol	5600 (GAZİ)!	-
B5	Kayseri, Erciyes Dağı, Everek (Develi); 1902	Penther & Zederbauer	-	(Davis, 1984:534)
B6	Kayseri, Pınarbaşı; 1550 m; 07.07.2000	A. Mine Özkan, Şevki Özkan	22042 (AEF)!	-
B6	Malatya, Gürün; 3500 ft.; 19.06.1954	Davis	21877 (ANK)!	-

Çizelge 2.1. (devam) Kaynak verilerine göre *E. angustifolia* L. 'nin Türkiye'deki yayılışı

KARE	TOPLANDIĞI YER; YÜKSEKLİK; TARİH	KAYIT BİLGİLERİ	HERBARYUM NO	KAYNAK
B6	Sivas, Gürün; 1065 m	-	21877	(Davis, 1984:534)
B7	Erzincan, Kemah, Maksut Uşağı köyü aşağısı, Munzur dağları, Karasu Çevresi; 1100-1500 m; 29.05.1979	Ş. Yıldırımllı	1726 (HUB)!	-
B7	Ercinzan, Kemaliye, Yaka (Venk) köyü, Fozak çevresi; 850-1000 m; 10.11.1980	Ş. Yıldırımllı	4191 (HUB)!	-
B7	Ercinzan, Kemaliye, Tuybele köyleri çevresi; 900 m; 19.05.1980	Ş. Yıldırımllı	2977 (HUB)!	-
B7	Erzincan, Yaylabaşı köyü, Kazankaya Dağı, Munzur Dağları; 1200-2000 m; 06.08.1980	Ş. Yıldırımllı	3792 (HUB)!	-
B7	Malatya, Gölbaşı	Balls	2328	(Davis, 1984:534)
B8	Siirt, Batman, Sason	Hand.-Mazz.	-	(Davis, 1984:534)
B9	Bitlis, Tatvan, Tuğ; 1800 m, 29.06.1954	Davis	22309 (ANK)!	-
B9	Bitlis, Tatvan, Tuğ; 1800 m	-	22309	(Davis, 1984:534)
B9	Kars, Aralık (İğdır'dan 14 km uzaklıkta); 900 m	-	43652	(Davis, 1984:534)
C2	Aydın, Atça Köyü tarla kenarı; 07.05.1990	Meltem Yalçın	15 (HUB)!	-

Çizelge 2.1. (devam) Kaynak verilerine göre *E. angustifolia* L. 'nin Türkiye'deki yayılışı

KARE	TOPLANDIĞI YER; YÜKSEKLİK; TARİH	KAYIT BİLGİLERİ	HERBARYUM NO	KAYNAK
C2	Denizli, Honaz, Menteş; 600 m	Tuzlacı	28028 (ISTE)	(Davis, 1984:534)
C4	Konya, Ermenek, Kazancı Nahiyesi civarı; 700-1100 m; 14.10.1983	H. Sümbül	2602 (HUB)!	-
C4	Konya, Ermenek, Kazancı Nahiyesi civarı; 700-1100 m; 14.10.1983	H. Sümbül	2602 (GAZİ)!	-
C4	Konya, Çumra, Küçük Köy; 980 m	Helbaek	2515	(Davis, 1984:534)
C5	İçel; Adana'ya 12 km uzaklıkta.	Buttler & Uzunoğlu	12912	(Davis, 1984:534)
C6	Zeytun; 3000;16.05.1984	Balls	(AEF)!	-
C6	Malatya, Gölbaşı; 1100 m; 20.05.1935	Balls.	2328 (ANK)!	-
C6	Maraş-Malatya yol üzerinde; 700 m; 25.05.1959	E. Hennipman, P. Nijhoff, C. Swennen, A.S. Tulp, W.J.M. Vader, W.J.J.O. De Wilde	1400 (ANK)!	-
C6	Hatay, Altınözü, Tokaçlı; 350 m; 16.04.2017	Y. Güzel, M. Güzelşemme	BGB-31-0083 (HUB)!	-
C6	Malatya, Doğanşehir, Erkenek- Gölbaşı arası 20. km, yol kenarı, açık alanlar, 850 m, 24.05.1987	Ekrem Aktoklu	0446 (HUB)!	-

Çizelge 2.1. (devam) Kaynak verilerine göre *E. angustifolia* L. 'nin Türkiye'deki yayılışı

KARE	TOPLANDIĞI YER; YÜKSEKLİK; TARİH	KAYIT BİLGİLERİ	HERBARYUM NO	KAYNAK
C6	Kahramanmaraş, Engizek Dağı, Aksu Mahallesi çevresi, dere kenarı; 1000 – 1100 m; 11.06.1987	H. Duman	3124 (GAZİ)!	-
C6	Maraş, Zeytun (Süleymanlı); 915 m	Balls	1098	(Davis, 1984:534)
C7	Adıyaman, Kâhta, Uluğınar Köyü, Merdi Mezram, Fırat ırmağı kıyısı, GAP Atatürk Barajı altında kalacak yerler, köy önü bahçeleri, Duman Deresi, Ömerisa Ziyaret çevreleri; 500 m; 28.06.1988	Ş. Yıldırım	10848 (HUB)!	-
C7	Şanlıurfa, Ceylanpınar Gökçayır İşletmesi bahçesi; 500 m; 01.05.1995	N. Adıgüzel	2186 (GAZİ)!	-
C7	Urfa, Karaköprü	Hand.-Mazz.	-	(Davis, 1984:534)
C9	Hakkâri, Koçanis, Zap vadisi; 1600 m	Nabelek	-	(Davis, 1984:534)
C10	Hakkâri, Şemdinli, Yüksekova; 1600 m	-	45097	(Davis, 1984:534)]

ANK: Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Herbaryumu; AEF: Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu; GAZİ: Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Herbaryumu; HUB: Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Herbaryumu; İSTE: İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu; (!): Tarafımızdan incelenmiş olan herbaryum örnekleri

2.1.9. *Elaeagnus angustifolia* L.'nin ekonomik açıdan önemi

E. angustifolia, birçok yararlı özelliği nedeniyle çok eski zamanlardan beri çeşitli alanlarda kullanılan bir bitkidir. Çiçek yönünden zengin olması nedeniyle arıların uğrak yeridir fakat nektarının şeker seviyesi nispeten düşüktür. Bununla birlikte, siyah akasya

çiçeklenmesinden sonra açan çiçekler, çiçeklenme dönemindeki büyümeyi artırır (Bartha ve Csizsar, 2006; Bean, 1973: 644; Borhidi, 2003: 610). Yüksek oranda C vitaminine sahiptir (0,33 mg C vitamini / g meyve). Bitkinin türleri, yenilebilir meyveleri sayesinde Türkiye, İran ve Yunanistan'da yaygın olarak yetiştirilmektedir. Temel şekerler (fruktoz ve galaktoz) ve fenolik bileşenleri (4-hidroksibenzoik asit, kafeik asit, ferulik asit, benzoik asit, protokatekin asit, vanilin asit ve 4-hidroksisinnamik asit) meyvenin tadını oluşturmaktadır. Meyveler aynı zamanda alkollü içecek yapımında da kullanılır (Lesica ve Miles, 2001; Stannard, Ogle, Holzworth, Scianna ve Sunleaf, 2002).

Meyvelerinden kahverengi boya maddesi elde edilir. Ağacın gövdesi düşük kalitede olduğu için yakacak odun olarak kullanılmaktadır. Bu durum aynı zamanda sonbahar ve kış aylarında kuşların meyvelere zarar vermelerine engel olur. Kökü, gür ve hacimlidir. Kuraklığa dayanıklı özelliğinden dolayı kurak ve yarı kurak alanlarda yetişmesi mümkündür (Aksoy ve Şahin, 1999; Brock, 1998,2003). Düşük besin gereksinimi nedeniyle yağsız kumlu topraklarda bile yaygın olarak yetişmektedir. Tuza olan toleransı sebebiyle tuzlu toprakların bölgesinde en sık yetişen türlerden biridir, *Tamarix* türleri ile birlikte yetiştirilmeye devam edilmektedir. Azot saptama özelliğinden dolayı, genellikle atık alanlarına, erozyon kontrolü ve çevresel ağaçlandırma amaçlı olarak dikilmektedir. Kısa gövde ve gür dal sistemi sayesinde yol kenarlarında rüzgar kıran olarak dikilen bir ağaç türüdür. Yeniden canlanma kabiliyeti nedeniyle budanabilir, çitlerin yapımında ve medyan otoyol şeritlerinin oluşturulmasında kullanılır (Brown, 1990; I. Csapody, V. Csapody ve Rott, 1966:106; Csontos, 2001:145). Kirli havayı, yolların tuzlanmasını ve kuru kentsel yerleşimleri en iyi tolere edebilen türlerden biridir. Güçlü öncü özelliği (ışık talebi, kaçak özelliği ve güçlü kök eşzamanlılığı), daha önce belirtilen uygulama alanlarındaki kullanımını kısmen öngörür, bunun sonucu olarak diğer odunsu bitki türleriyle birlikte yaşayamaz.

Türlerin biyomonitör olarak uygulanabilirliği, bitkinin temizlenmiş ve temizlenmemiş yapraklarından kurşun, kadmiyum ve çinko tespiti ile test edilmiştir (Dittberner ve Olson. 1983:85; Gencsi ve Vancsura, 1992:74). Temizlenmiş ve temizlenmemiş yapraklardan elde edilen numunelerin farkı, metal kontaminasyonlarına göre değişmiştir. Toprağın üst tabakasındaki ağır metal konsantrasyonu ile yıkanmış yapraklar arasında önemli korelasyon bulunmuştur. Bunlardan dolayı iğde, ağır metal kontaminasyonunun uygun bir biyomonitörü olabilir. Biyomonitör olarak kullanımı, toleransının yüksek olması (sıcaklık aralıkları, toprak tipi), yapraklarının büyük miktarda kirlilik biriktirebilmesi, hava ve toprak kirliliği

ölçüsünün kolayca ayırt edilebilmesi (temizlenmemiş veya temizlenmiş yaprakların ağır metal içeriğinin belirlenmesi) ve yaygın bir tür olması sebebiyle önerilmektedir (Gilman ve Watson, 1993; Pottorff ve Jacobi, 2005; Priszter, 1963; Protopopova, Shevera ve Melnik, 2006).

2.2. Kimyasal Bilgiler

Bu bölümde *Elaeagnus* türlerinin kimyasal bileşimi üzerinde yapılan çalışmalar, kimyasal gruplarına göre sınıflandırılarak incelenmiştir.

2.2.1. *Elaeagnus* türlerinin kimyasal bileşimi üzerinde yapılan çalışmalar

Yapılan çalışmalar *Elaeagnus* türlerinin familyadaki diğer cinslere kıyasla vitamin C, karotenoid (likopen), linoleik asit, tanen, flavonoid, flavonol glikoziti (elaegnozid A-G), isoamerikanol B bakımından zengin olduğunu göstermiştir (Patel, 2015).

Elaeagnus türleri üzerinde yapılan fitokimyasal çalışmalar kimyasal yapılarına göre sınıflandırılarak çizelgeler halinde sunulmuştur.

Alkaloidler

Çizelge 2.2. *Elaeagnus* türlerinin içerdiği alkaloidler

Bileşik	Tür	Kaynak No
Harman	<i>E. angustifolia</i> <i>E. argentea</i> <i>E. multiflora</i> <i>E. orientalis</i> <i>E. umbellata</i>	(Tolkachev, Abizov, Abizova ve Mal'tsev, 2008)
Dihidroharman		
Tetrahidroharman		
N- metil-1,2,3,4-tetrahidro-β-karbolin		
Tetrahidroharmol		
N- metiltetrahidroharmol	<i>E. angustifolia</i>	(Bekker ve Glushenkova, 2001)
1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-β-karbolin-1-karboksilikasit		
1-izobutil-1,2,3,4-tetrahidro- β - karbolin		
6-hidroksi-2'-(2-metilpropil)-3,3'-spirotetrahidroprolidinohidroksiindol	<i>E. commutata</i>	

KateşinlerÇizelge 2.3. *Elaeagnus* türlerinin içerdiği polifenoller

Bileşik	Tür	Kaynak No
Epigallokateşin	<i>E. multiflora</i>	(Bekker ve Glushenkova, 2001; Lee, Seo ve Cho, 2011)
Epigallokateşin gallat		
Epikateşin	<i>E. angustifolia</i> <i>E. glabra</i> <i>E. multiflora</i>	
Epikateşin gallat	<i>E. multiflora</i>	
Kateşin	<i>E. angustifolia</i> <i>E. multiflora</i>	
Kateşin gallat	<i>E. multiflora</i>	

Fenolik asitlerÇizelge 2.4. *Elaeagnus* türlerinin içerdiği fenolik asitler

Bileşik	Tür	Kaynak No
Gallik Asit	<i>E. angustifolia</i> <i>E. multiflora</i>	(Bekker ve Glushenkova, 2001; Lee ve diğerleri, 2011)
Protokatekuik asit	<i>E. argentea</i>	
<i>p</i> -hidroksibenzoik asit	<i>E. montana</i> <i>E. multiflora</i>	
Tannik Asit	<i>E. umbellata</i>	
Vanilik asit	<i>E. multiflora</i>	(Lee ve diğerleri, 2011)
Ferulik asit	<i>E. angustifolia</i>	(Bekker ve Glushenkova, 2001; Lee ve diğerleri, 2011)
Kafeik asit	<i>E. argentea</i> <i>E. montana</i> <i>E. multiflora</i> <i>E. umbellata</i>	
Klorojenik asit	<i>E. umbellata</i>	
Neoklorojenik asit	<i>E. angustifolia</i>	
Sinapik asit	<i>E. argentea</i> <i>E. montana</i> <i>E. multiflora</i> <i>E. orientalis</i> <i>E. umbellata</i>	
Elajik asit	<i>E. argentea</i>	
Gentisinik asit	<i>E. montana</i> <i>E. multiflora</i>	
Sirinjik asit	<i>E. umbellata</i>	

Vitaminler

Çizelge 2.5. *Elaeagnus* türlerinin içerdiği vitaminler

Bileşik	Tür	Kaynak No
Askorbik asit	<i>E. angustifolia</i> <i>E. multiflora</i> var. <i>gigantea</i> <i>E. umbellata</i>	(Bekker ve Glushenkova, 2001)
Dehidroaskorbik asit		
L-askorbik asit		
Provitamin A	<i>E. angustifolia</i>	(E. A. Abizov, Tolkachev, Mal'Tsev, E.V. Abizova, , 2008; Bekker ve Glushenkova, 1997)
Vitamin E		
Vitamin K		
α -Tokoferol		
β -Karoten		

Şeker, Serbest Karbonhidratlar ve Suda Çözünebilen Polisakkaritler

Çizelge 2.6. *Elaeagnus* türlerinin içerdiği şeker, serbest karbonhidratlar ve suda çözünebilen polisakkaritler

Bileşik	Tür	Kaynak No
Fruktoz	<i>E. angustifolia</i> <i>E. multiflora</i> , <i>E. umbellata</i> , <i>E. orientalis</i>	(Bekker ve Glushenkova, 2001; Ayaz ve Bertoft, 2001)
Glukoz		
Sakkaroz		

Hidroksiasitler

Çizelge 2.7. *Elaeagnus* türlerinin içerdiği hidroksiasitler

Bileşik	Tür	Kaynak No
11-Hidroksitridek-9-enoik asit	<i>E. angustifolia</i>	(Bekker ve Glushenkova, 2001)
10-Hidroksitrideka-6,8-dekenoik asit		
9-Hidroksiheksadek-10-enoik asit		
12-Hidroksioktadekanoik asit		
8-Hidroksioktadek-9-enoik asit		
12-Hidroksioktadeka-8,10-dienoik asit		
13-Hidroksioktadeka-9,11-dienoik asit		
9-Hidroksioktadeka-9,11,13-trienoik asit		

Epoksiasitler

Çizelge 2.8. *Elaeagnus* türlerinin içerdiği epoksiasitler

Bileşik	Tür	Kaynak No
12,13-Epoksioktadek-9-enoik asit	<i>E. angustifolia</i>	(Bekker ve Glushenkova, 2001)
9,10-Epoksioktadek-12- enoik asit		

Fosfolipitler

Çizelge 2.9. *Elaeagnus* türlerinin içerdiği fosfolipitler

Bileşik	Tür	Kaynak No
Fosfatidik asit	<i>E. angustifolia</i>	(Bekker ve Glushenkova, 2001)
Fosfotidiletanolamin		
Fosforidilkolin		
Fosfatidilserin		
Lizo-N-asil-Fosfotidiletanolamin		
Sefalin		

Flavonoitler

Çizelge 2.10. *Elaeagnus* türlerinin içerdiği flavonoitler

Bileşik	Tür	Kaynak No
Eleagnozit	<i>E. angustifolia</i>	(Bekker ve Glushenkova, 2001)
İzoramnetin(3,5,7,4-tetrahidroksi-3-metoksiflavon)		
İzoramnetin-3-O-β-D-galaktopiranozit		
İzoramnetin-3-D-gluko-D-galaktozit		
İzoramnetin -3-D-gluko-D-galaktoferuloil		
İzoramnetin -3-ramnoglukoramnozit	<i>E. argentea</i>	
İzoramnetin -3-gluko-7-ramnoglukozit		
İzoramnetin -3-glukoferuil-7-ramnoglukozit		
İzoramnetin -3-diglukozit		
İzoramnetin -3-glikozit		
Kemferol-7-p-kumaril-3- β -D-glukozit	<i>E. argentea</i> <i>E. angustifolia</i>	
Kemferol-3-β-D-glukopiranozit (astragalin)	<i>E. angustifolia</i>	
Kemferol-3-O-β-D-glukozido-4’-p-kumaril-7-O-β-D-açılgalaktozit		

Fitosteroller

Çizelge 2.11. *Elaeagnus* türlerinin içerdiği fitosteroller

Bileşik	Tür	Kaynak No
α-amirin	<i>E. angustifolia</i>	(Bekker ve Glushenkova, 2001)
β-amirin		
Eritrodiol		
Obtusifoliol		
Oleanol aldehit		
Sikloartenol		
Sitosterol		
Sitrostadienol		
Ursolik aldehit		
Uvaol		
24-etilkolest-7-en-3-ol		
24-metilenesikloartanol		

Yağ asitleriÇizelge 2.12. *Elaeagnus* türlerinin içerdiği yağ asitleri

Bileşik	Tür	Kaynak No
α -linolenik asit	<i>E. angustifolia</i>	(Bekker ve Glushenkova, 2001)
Linoleik asit		
Oleik asit		
Palmitik asit		
Palmitolik asit		
Stearik asit		
Vaksenik asit		
Arjunolik asit	<i>E. oldhami</i> , <i>E. pungens</i>	
Maslinik asit	<i>E. oldhami</i>	

AminoasitlerÇizelge 2.13. *Elaeagnus* türlerinin içerdiği serbest aminoasitler

Bileşik	Tür	Kaynak No
Alanine	<i>E. angustifolia</i> , <i>E. multiflora</i> <i>hortensis</i>	(Bekker ve Glushenkova, 2001; Abizov ve diğerleri, 2008)
Arjinin		
Aspartik asid		
Fenilalanin		
Glisin		
Glutamin		
Histidin		
İzolösin		
Lizin		
Lösin		
Metiyonin		
Pirolin		
Serin		
Sistein		
Tirozin		
Treonin		
Triptopan		
Valin		

2.3. *Elaeagnus* Türlerinin Kullanılış Amaçları ve Biyolojik Etkileri Üzerinde Yapılan Çalışmalar

2.3.1. *Elaeagnus* türlerinin halk arasında ve geleneksel tedavi sistemlerinde kullanılışı

E. angustifolia'nın dünyada geniş yayılım göstermesi ve bileşiminde yer alan sekonder metabolitlerin çeşitliliğinden dolayı geleneksel tedavide yoğun bir şekilde kullanıldığı görülmektedir.

Çin'de, *E. angustifolia* çiçek, meyve, yaprak ve kabukları; dalak ve midede asteni durumunda, dispepsi, enterit, diyare ve yoğun balgamlı öksürükte kullanılır (Wang ve diğerleri, 2013).

İran'da *E. angustifolia* dal ve kabukları antitussif, astrenjan, karminatif olarak ve romatizmal şikayetlerde; meyveleri kadınlarda afrodizyak, karaciğer ve dalak üzerinde tonik, antidiyareik, osteoporoz ve mide ağrılarına karşı, bulantı, kusma, astma ve gut tedavisinde ve böbrek taşlarını düşürmede (Karimi ve diğerleri, 2010; Hamidpour ve diğerleri, 2017; Tuzlacı ve Aymaz, 2001: 325; Natanzi ve diğerleri, 2012; Farahbakhsh ve diğerleri, 2011; Ghasemi Pirbalouti, Momeni ve Bahmani, 2013; Amiri ve Joharchi, 2013; Khajoei ve Khosravi, 2014); toprak üstü kısımları ise varikosel, aft ve eklem ağrılarına karşı, antiülserojenik (Gülbüz ve diğerleri, 2003), kas gevşetici (Hosseinzadeh ve diğerleri, 2003), antipiretik (Farahbakhsh ve diğerleri, 2011), antinosiseptif ve antienflamatuvar olarak (Farahbakhsh ve diğerleri, 2011; Ramezani ve diğerleri, 2011, Mardaninejad, Janghorban ve Vazirpour, 2013); yaprakları kanama durdurucu (Hamidpour ve diğerleri, 2017) ve yara iyileştirici olarak (Hamidpour ve diğerleri, 2017; Natanzi ve diğerleri, 2012; Rasekhi ve diğerleri, 1999); yağı miyalji, romatoid artrit ve diz kapağı ağrılarında (Mikaili, Shayegh, Sarahroodi ve Sharifi, 2012) kullanılır.

Pakistan'da tüm bitki baş ağrısı, mide ekşimesi ve cilt enfeksiyonlarında (Ahmad ve diğerleri, 2014); meyve ve çiçekleri öksürük, soğuk algınlığı, boğaz ağrısı, yüksek ateş, hazımsızlık gibi şikayetlerde (Khan ve diğerleri, 2016; Ali ve Qaiser, 2009); gövdesinden elde edilen zamk astma, bronşiyal rahatsızlıklar ve akciğer hastalıklarında (Afzal ve diğerleri, 2009; Awan, Jamal ve Khan, 2013; Qureshi, Ghufraan, Sultana, Ashraf ve Khan, 2006) kullanılır.

Ürdün’de meyveler dizanteri, diyare, genitoüriner sistem hastalıkları, dalak ve midede asteni, dispepsi ve enterit gibi rahatsızlıklarda (Obon, Rivera, Alcaraz ve Attieh, 2014; Lev ve Amar, 2002); Lübnan ve Suriye’de dizanteri ve diyarede (Obon ve diğerleri, 2014) kullanım alanı bulmaktadır.

Türkiye’de meyveler gözde oluşan enflamatuvar hastalıklarda, böbrek rahatsızlıkları ve diyarede, tonik, anti-enflamatuvar ve antipiretik olarak (Yalçın, 2012; Gülcü ve Uysal, 2010; Gürbüz ve diğerleri, 2003; Bulut ve Tuzlacı, 2008); yapraklarından hazırlanan dekoksasyon böbrek taşı tedavisinde; çiçekli dallar ve yapraklarından hazırlanan dekoksasyon da diyabette kullanılmaktadır (Tuzlacı ve Aymaz, 2001).

Rusya’da, yaş iğde yaprakları, iltihaplanma, iyileşmeyen yaralar ve romatizmal ağrıların tedavisinde; çiçeklerden elde edilen uçucu yağın solunmasının kardiyak fonksiyonları düzenlemede (Kholmatov, 1964; Popov, 1966: 235; Gubergrits ve Solomchenko, 1966); meyve, yaprak ve çiçek ekstreleri çeşitli kas ağrısı ile ilgili hastalıkların tedavisi için geleneksel olarak kullanılmaktadır. Halk tıbbında tetanoz tedavisi için iğde çiçeğinin kullanımının da bu bitkinin kas gevşetici aktivitesinin bir göstergesi olabileceği düşünülmektedir (Hamidpour ve diğerleri, 2017).

Elaeagnus angustifolia L.’nin kayıtlı olduğu Farmakope ve Monograflar

E. angustifolia’nın kayıtlı olduğu Farmakope ve Monograflar aşağıda sunulmuştur:

- 1) Romanya Farmakopesi (10. Baskı) (Bucur, Stanciu ve Istudor, 2007)
- 2) Rus Farmakopesi (11.Baskı) (State Pharmacopoeia, 1987,1990)
- 3) Çin Farmakopesi (2005 versiyon) (Wang ve diğerleri, 2010)

Piyasada satılan *Elaeagnus* türlerini içeren ürünler

Piyasada satılan *Elaeagnus* türlerini içeren ürünler Çizelge 2.14.’te sunulmuştur (RxMediaPharma, 2019).

Çizelge 2.14. Piyasada satılan *Elaeagnus* türlerini içeren ürünler

Preparat ismi	İçeriği	Kullanım amacı	Üretici firma
Unadix 5 Şurup	<i>Thymus vulgaris</i> <i>Elaeagnus angustifolia</i> <i>Rosmarinus officinalis</i> <i>Ribes nigrum</i> <i>Rosa canina</i>	Gıda takviyesi	Laboratoires Equilibre Attitude France
Pedifix Krem	<i>Chamomilla recutita</i> <i>Dimetikon</i> <i>Elaeagnus glabra</i> <i>Jojoba yağı</i> <i>Melaleuca alternifolia</i> <i>Mentol</i> <i>Ökalyptus globulus</i> <i>Mentha piperita</i>	Ayak bakım kremi	FNF İlaç

2.3.2. *Elaeagnus* türleri üzerinde yapılan biyolojik aktivite çalışmaları

Antimikrobiyal etki

E. angustifolia bitkisi üzerinde yapılan *in vitro* çalışmalarda, yaprak, çiçek, meyve ve köklerinden hazırlanan metanollü ekstrenin ve bundan hazırlanan fraksiyonların *Escherichia coli* ve *Staphylococcus aureus*'a karşı bakterisit etki gösterdiği; *n*-hekzan ve etil asetat fraksiyonlarının *Pseudomonas aeruginosa* üzerinde antibakteriyel etkiye sahip olduğu belirlenmiştir (Khan ve diğerleri, 2016).

Çiçekli kısımlardan hazırlanan yarı katı ekstrenin *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae* ve *E. coli* üzerinde Gram (+) bakterilere oranla daha yüksek antibakteriyel etki gösterdiği rapor edilmiştir (Bucur, Badea ve Istudor, 2006).

Okmen ve Turkcan (2014) tarafından yapılan bir çalışmada, yapraklardan hazırlanan metanollü ekstrenin *Yersinia enterocolitica* üzerinde bakteristatik etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte metanollü ekstenin klinik koagülaz negatif *Staphylococcus* suşu içeren mastit kaynaklı bakteriler üzerinde 3250–6500 µg / ml minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) aralığı ile antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir (Okmen ve Turkcan, 2013,2014).

Yapılan benzer bir çalışmada yapraklardan hazırlanan etanollü ekstrenin *Alternaria solani* ve *Botrytis cinerea*' ya karşı antifungal etkiye sahip olduğu belirlenmiştir (Bahraminejad, Amiri ve Abbasi, 2015). Ayrıca, *E. angustifolia*'nın farklı kısımlarından hazırlanan ekstrelerin *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus* ve *A. niger* üzerinde fungusit etkiye sahip olduğu (Patel, 2015; Khan ve diğerleri, 2016); *Candida albicans* üzerinde ise herhangi bir etkiye sahip olmadığı tespit edilmiştir (Khan ve diğerleri, 2016).

Antioksidan etki

Oksidatif stres durumunun çeşitli hastalıkların patojenezinde yer aldığı, yapılan pek çok çalışmada görülmüştür (Farzaei ve diğerleri, 2014). *E. angustifolia* yapraklarından hazırlanan metanollü ekstreden izole edilen flavonoidlerin antioksidan etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada, metanol ekstresinin 100 mg/ml konsantrasyonda ABTS (2,2 'azino-bis (3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit)) süpürücü etkisinin % 84 oranında olduğu belirlenmiştir (Farzaei, Bahramsoltani, Abbasabadi ve Rahimi, 2015; Okmen ve Turkcan, 2013,2014). Benzer bir çalışmada meyvelerden hazırlanan sulu alkollü ekstrenin radikal süpürücü etkisinin oldukça güçlü olduğu rapor edilmiştir (Yalcin ve Sogut, 2014).

Wang ve diğerleri (2013) tarafından yapılan bir çalışmada, meyvelerden izole edilen flavonoid glikozitleri olan kersetin 3,4'-O- β -D-diglukozit, izoramnetin-3-O- β -D-galaktopiranozit, kersetin 3-O- β -D-galaktopiranozit-4'-O- β -D-glukopiranozit ve izoramnetin 3-O- β -D-galakto-piranozit-4'-O- β -D-glukopiranozit bileşiklerinin ABTS⁺, DPPH (1,1-difenil-2-pikrilhidrazin) ve süperoksit anyon radikal süpürücü etkilerinin oldukça yüksek olduğu belirlenmiştir.

E. angustifolia çiçeklerinden hazırlanan etanollü ekstrenin, ferrik tiyosiyanat, demir iyonu indirgeme, DPPH ve süperoksit anyon radikal süpürücü etkisi ile lipid peroksidasyonu üzerinde güçlü antioksidan aktiviteye sahip olduğu rapor edilmiştir (Caliskan, Elmastas ve Gokce, 2010).

Bucur, Negreanu-Pirjol, Giurginca ve Istudor (2008) tarafından yapılan bir çalışmada, çiçek ve genç dallardan hazırlanan yumuşak ekstreden elde edilen formülasyonun kemoluminesans deneyinde antioksidan etkinliği araştırılmıştır. Çalışmada, çiçeklerden hazırlanan yumuşak ekstre içeren formülasyonun antioksidan aktivitesinin (% 43,6 - 45,9)

genç dallardan hazırlanan formülasyona göre (% 32,7-43) daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Antioksidan etkinin ekstrelerin içerdiği polifenollerden kaynaklandığı rapor edilmiştir.

Insektisit Etki

Sentetik insektisitlere olan direncin artması, bunların çevre ve insan sağlığı üzerindeki zararlı etkileri ve biyolojik olarak parçalanamayan doğası nedeniyle günümüzde alternatif insektisit kaynakları bulma yönündeki araştırma eğilimi artmıştır.

Khan ve diğerleri (2016) tarafından yapılan çalışmada, *E. angustifolia* bitkisinin yaprak, çiçek, meyve ve köklerinden hazırlanan ekstrelerin insektisidal etkisi araştırılmıştır. Çalışmada hazırlanan ekstrelerin tahıl üzerinde zararlı olan kırmızı un böceği olarak bilinen *Tribolium castaneum* ve badem güvesi olarak bilinen *Ephestia cautella* üzerinde insektisit aktivitelerinin olduğu belirlenmiştir.

Analjezik ve Antispazmodik etki

E. angustifolia meyvelerinden hazırlanan sulu ekstrenin farklı dozlarda (0,5; 1; 1,5 g/kg, i.p.) antinosiseptif etki gösterdiği ve farelerde siyatik sinirlere bağlanarak yapılan deneyde ağrı reaksiyonunun başlama zamanını ve ağrının süresini azalttığı belirlenmiştir (Bekker ve Glushenkova, 2001).

Meyve tohumlarından elde edilen polifenolik ve flavonoit bileşikler bakımından zengin fraksiyonların, sıcak plaka ve kıvrınma testlerinde ağrı eşiğini önemli ölçüde azalttığı gözlenmiştir (Ramezani ve diğerleri, 2011).

Ahmadiani ve diğerleri (2000) tarafından yapılan bir çalışmada, meyvelerden ve endokarptan hazırlanan sulu ekstrelerin 1000 mg/kg dozda formalin testinin erken ve ikinci aşamalarında kronik ağrı semptomlarını ve kuyruk çekme testinde akut ağrı belirtilerini iyileştirdiği görülmüştür. Ekstrelerin, periton içine yapılan uygulamada önemli bir etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. Kuyruk çekme testinde, toplam ekstraktın intraperitoneal ve oral olarak uygulanması ve endokarp ekstresinin intraperitoneal olarak uygulanması ile antinosiseptif etki gözlenmiştir (Ahmadiani ve diğerleri, 2000). Ayrıca, meyve tohumlarından elde edilen sulu ve etanollü ekstrelerin farelerde çekme testi üzerinde doz

bağımlı olarak kas gevşetici etki gösterdiği ve bu aktiviteden flavonoidlerin sorumlu olduğu bildirilmiştir (Hosseinzadeh ve diğerleri, 2003).

Anti-enflamatuvar etki

E. angustifolia'nın meyveden hazırlanan sulu ekstresinin (1000 mg/kg), intraperitoneal ve oral ; endokarptan elde edilen ekstresinin (1000 mg/kg), i.p. yolla uygulamasının formaldehit nedenli arka ayak ödemi azalttığı görülmüştür ($P < 0,01$) (Ahmadiani ve diğerleri, 2000).

Farahbakhsh ve diğerleri (2011) tarafından yapılan benzer bir çalışmada, meyvelerden hazırlanan sulu ekstrenin farelerde formaldehit ile indüklenen enflamasyonu 10, 30 mg/kg ($P < 0,01$) ve 40, 50 mg/kg ($P < 0,001$) dozlarda azalttığı belirlenmiştir. Ayrıca ekstrenin siklooksijenaz-1 (COX-1) (% 40-55) ($P < 0,0001$) ve COX-2 enzimlerini (% 50) ($P < 0,0001$) inhibe ettiği rapor edilmiştir.

Antimutajenik ve Antikarsinojen etki

Yapılan *in vitro* çalışmalar, *E. angustifolia* yapraklarından hazırlanan metanollü ekstrenin, mutajenik bir ajan olan sodyum azidi inhibe ettiğini göstermiştir (Okmen ve Turkcan, 2014).

Meyvenin, *in vitro* olarak HepG2 hepatoma hücrelerinin çoğalmasında doza bağlı bir şekilde inhibe ettiği, H22 hepatoma hücrelerinin büyümesini baskıladığı ve H22 hücreleri taşıyan fare deney modelinde tümör dokusunun patolojik izlemine iyileştirdiği gözlenmiştir (Wang, Fan, Li ve Guo, 2013).

Tümör hücreleri aşılansız sıçanlara, çiçek tentürünün intraperitoneal olarak uygulanması sonucunda, tümörün ortaya çıkma süresinde gecikme ve sıçanların ortalama hayatta kalma süresinde artış olduğu rapor edilmiştir (Bucur, Taralunga, Istudor ve Badea, 2008).

Gastrointestinal etki

E. angustifolia yaprak ve çiçeklerinden hazırlanan etanollü ekstrenin 10, 100, 1000 µg/ml dozlarında farelerden izole edilen ince bağırsak kas hücreleri üzerinde doza bağlı olarak spazmolitik etki gösterdiği ve etkiden sorumlu bileşiklerin flavonoidler ve terpenoidler olduğu rapor edilmiştir (Mohammed, Al-Essa, Shafagoj ve Afifi, 2006).

Meyve ve yapraklardan hazırlanan sulu alkollü ekstresinin indometazin nedenli mide ülseri üzerinde koruyucu etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, ekstrelerin 400 mg/kg ve 800 mg/kg dozlarda mide ülseri indeksini anlamlı derecede düşürdüğü belirlenmiştir ($P < 0,05$) (Fallah Huseini, Kianbakht ve Hoormand, 2013). Benzer bir çalışmada da meyvelerden hazırlanan metanollü ekstrenin etanol nedenli mide ülserine karşı % 99,4 inhibisyon yüzdesi ile önemli ölçüde koruyucu etki gösterdiği tespit edilmiştir ($P < 0,001$) (Gülbüz ve diğerleri, 2003).

Eliassi, Mandipour ve Kamalinejad (2008) tarafından yapılan bir çalışmada, meyvelerin kaynamış su ile hazırlanan ekstresinin, intragastrik olarak uygulanması ile uyarılmış kolinerjik gastrik asit sekresyonu üzerinde pH'a bağımlı sekresyonu engelleyici aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Ayrıca ekstrenin oral yoldan verilmesinin de uyarılmış kolinerjik gastrik asit salgılanmasını bastırdığı ancak bilinçli hayvanda bazal asit salgılanması üzerinde inhibe edici bir etkiye sahip olmadığı görülmüştür (Eliassi, Ghodrati ve Kamalinrjad, 2009) .

E. angustifolia meyvelerinden hazırlanan sulu ekstrenin gebe farelere 640 mg/kg dozda uygulanması ile fetüsün mide parametrelerini ve mide duvarı da dahil olmak üzere toplam mide hacmini önemli ölçüde arttırdığı belirlenmiştir ($P < 0,01$) (Malihezaman, Mahbobe ve Maryam, 2007).

Yara iyileştirici etki

E. angustifolia meyvelerinden hazırlanan sulu ekstrenin yaralamadan sonraki 10., 12. ve 15. günlerde uygulanması durumunda yara iyileşme oranını kontrol grubuna kıyasla daha hızlı sağladığı tespit edilmiştir. Histolojik skorla birlikte hasarlı dokunun 10. ve 15. günlerde hidroksiprolin ve kolajen içeriğinin tedavi edilen grupta önemli ölçüde ($P < 0,05$) arttığı ve yeniden epitelizeasyon sürecinin hızlandığı, yaranın hücrel infiltrasyonun baskılandığı rapor edilmiştir (Natanzi ve diğerleri, 2012).

Antiartritik etki

E. angustifolia meyvelerinden hazırlanan tabletin osteoartrit hastalarına yedi haftalık tedavi sürecinde uygulanması sonucu osteoartrit belirtilerinin belirgin şekilde iyileştiği görülmüştür (Panahi, Alishiri, Bayat, Hosseini ve Sahebkar , 2016). Osteoartritli kadınlarda

8 hafta boyunca hem medullanın hem de meyvenin tamamının toz halde besin takviyesi şeklinde kullanımının, tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ve matriks metaloproteinaz (MMP)-1 gibi enflamatuvar sitokinleri baskılayarak ve antienflamatuvar sitokinleri güçlendirerek hastalık belirtilerini iyileştirdiği, interlökin (IL) -10, serum IL - 1 β ve MMP - 13 seviyeleri üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı rapor edilmiştir (Z. Nikniaz, Ostadrahimi, Mahdavi, Ebrahimi ve L. Nikniaz, 2014).

Talaei-Khozani ve diğerleri (2011) tarafından yapılan bir çalışmada, sulu alkollü ekstrenin düşük dozlarda (10 mg/ml) kondrojenez baskıladığı ancak osteojenez baskılamadığı; yüksek dozlarda kondrojenez veya osteojenez üzerinde önemli bir etkisinin olmadığı belirlenmiştir. Ayrıca, *E. angustifolia* meyvelerinden hazırlanan alkollü ekstrenini 50 mg/kg dozda gebe farelere oral olarak verilmesinin fetal femur ve kemikleşmiş zon uzunluğunu önemli ölçüde arttırdığı ($p < 0.05$); 0,5 ve 50 mg/kg dozlarda toplam kıkırdak hacmini düşürdüğü ($p = 0.001$) ve 0,5, 5,0 ve 50,0 mg/kg dozlarda toplam kemik dokusu hacmini arttırdığı rapor edilmiştir.

Kardiyovasküler etki

Wang ve diğerleri (2014) tarafından yapılan bir çalışmada, *E. angustifolia* yapraklarından hazırlanan sulu ekstrenin, koroner kan akımını, sol ventrikülde gelişen basıncı ve miyokard üzerinde gelişen maksimum yükselme/alçalma hızını arttırdığı ve ayrıca miyokardiyal iskemi modelinde antioksidan aktivitesi ile enfarktüs boyutunu küçülttüğü belirlenmiştir.

Sağlıklı insanlara gıda takviyesi olarak dört haftalık meyve yağı uygulamasının kontrol grubuyla karşılaştırıldığı bir çalışmada, plazma trigliseritlerini, toplam kolesterolü ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolünü önemli ölçüde azalttığı ($P < 0,05$), belirgin şekilde lipid profilini geliştirdiği; plazma üre, kreatinin, ürik asit ve glukoz seviyesi üzerinde önemli bir etki göstermediği görülmüştür. Çalışmada doymuş, tekli doymamış ve çoklu doymamış yağ asitlerinin kardiyovasküler etkiden sorumlu olduğu rapor edilmiştir (Belarbi ve diğerleri, 2011).

2.4. Enflamasyon Yolakları

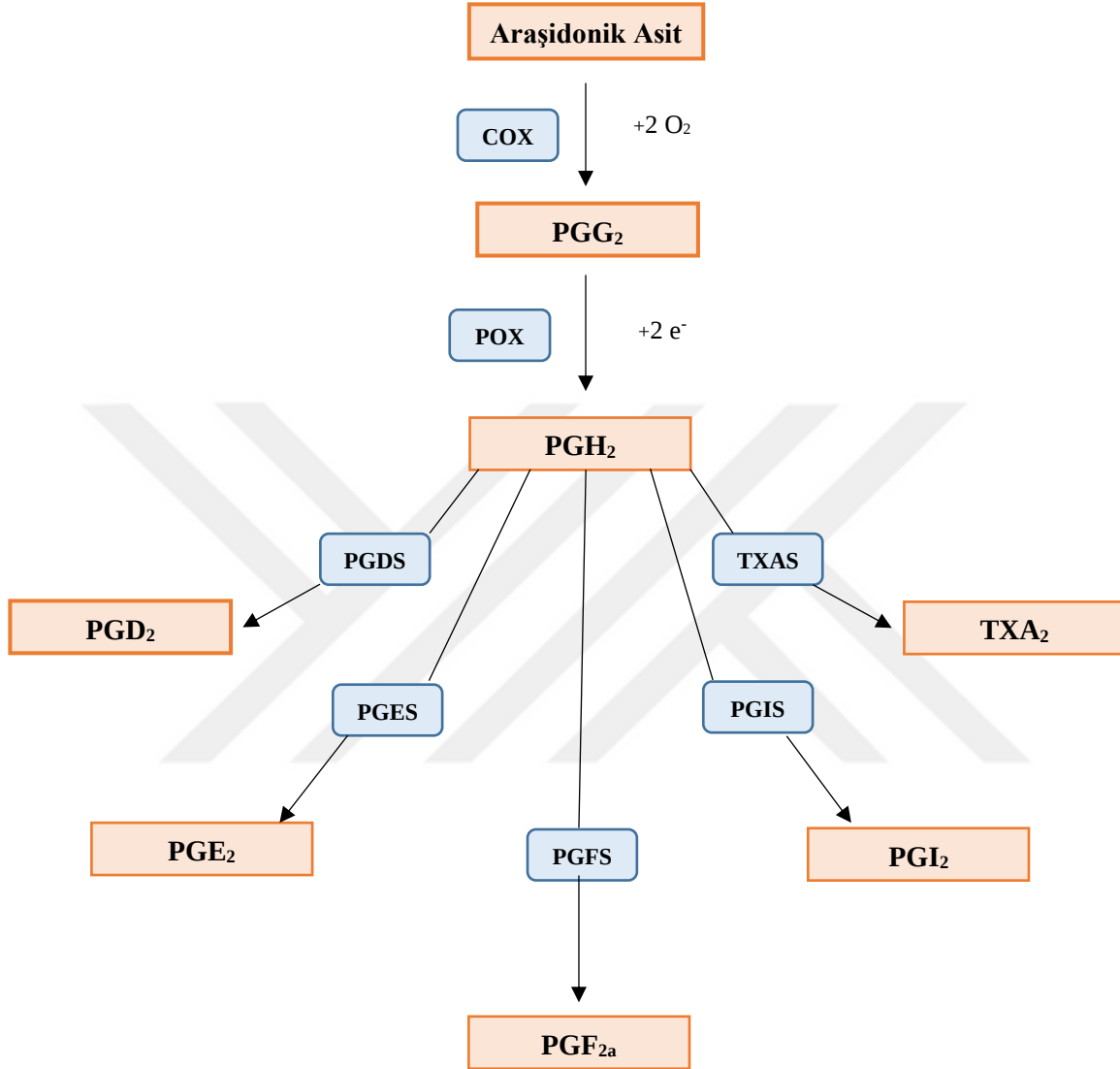
2.4.1. Araşidonik Asit Metabolizması

Araşidonik asit (5, 8, 11, 14-eikozatetraenoik asit), hücre membranı fosfolipidlerinin hidrolizi sonucunda serbest hale geçen polidoymamış yağ asitidir. Membran fosfolipitlerinden fosfolipaz A₂'nin (PLA₂) aktivasyonu, araşidonik asitin salınımını sağlar (Gökşen ve Kelekçi, 2010; Claria ve Romano, 2005). Araşidonik asit, siklooksijenaz (COX), lipoksijenaz (LOX), sitokrom P450 (CYP450) epoksijenaz yolakları ile metabolize olur. COX yolağı ile prostaglandinler (PG) ve tromboksanlar (TX), LOX yolağı ile lökotrienler (LT), lipoksinler (LX), hidroksieikosatetraenoik asitler (HETE) ve hepoksilinler, epoksijenaz yolağıyla ise epoksieikosatrienoik asitler (EET) oluşur. COX ve LOX yolakları ile oluşan eikozanoitlerin enflamasyon, ateş, artrit ve kanser gibi çeşitli hastalıklarda ve birçok biyolojik fonksiyonda önemli rolleri bulunmaktadır (Claria ve Romano, 2005; Nie, Che, Grignon, Tang ve Honn, 2001).

Siklooksijenaz (COX) Yolağı ve Prostanoid Biyokimyası

Siklooksijenaz enzimleri, hem siklooksijenaz hem peroksidaz aktivitesi gösteren çift yönlü protein yapılarıdır. Araşidonik asitten prostaglandin endoperoksidaz ara ürünlerinin (PGG₂ ve PGH₂) oluşumunu sağlar. Siklooksijenaz reaksiyonunda, araşidonik asit iki molekül oksijenle, PGG₂ 'ye dönüşür. Peroksidaz reaksiyonunda ise PGG₂, PGH₂ 'ye indirgenir (FitzGerald, 2003). Kararsız olan PGH₂ belirli dokularda enzimlerle birlikte prostanoidlere (PGD₂, PGE₂, PGF_{2α}, PGI₂) dönüşür. Sentezlenen COX ürünleri, hücreye özgüdür ve prostanoid üreten hücre bu bileşiklerden sadece bir tanesini ana ürün olarak oluşturmaktadır. Örneğin, sitozolik enzim PGD sentaz aracılığıyla beyinde PGH₂, PGD₂'ye dönüştürülürken, uterusu bulan PGF sentaz aracılığıyla PGF_{2α} sentezlenir (Claria ve Romano, 2005). Vasküler endotel hücreler PGI sentaz aracılığıyla PGH₂ 'den PGI₂ oluşturur. Plateletler TX sentaz ile TXA₂ oluşturur. Bununla birlikte trombositler de tromboksan sentaz enzimiyle tromboksanlara (TXA₂, TXB₂) indirgenir. PGI₂ ve TXA₂ kararsız olması nedeniyle sırasıyla 6-keto-PGF_{1α} ve TXB₂'ye dönüşürler (Gonzalez-Periz ve Claria, 2007). Çoğu hücrede sentezlenen PGE₂, PGE sentaz (PGES) aracılığıyla oluşmaktadır. Yapılan çalışmalarda üç farklı PGES izoformunun (sitozolik PGES (cPGES), mikrozomal PGES-1 (membran bağlı PGES) ve mPGES-2) olduğu belirlenmiştir (Tanioka, Nakatani, Semmyo,

Murakami ve Kudo, 2000; Jakobsson, Thorén, Morgenstern ve Samuelsson, 1999; Tanikawa ve diğerleri, 2002).



Şekil 2.1. Siklooksijenaz yolağı ve prostanoidlerin oluşumu

Prostanoidlerin biyolojik etkileri

Lipit mediyatör olan prostanoidler, otokrin ve parakrin fonksiyonlarına sahip olmaları nedeniyle lokal hormonlar gibi değerlendirilirler (Gökşen ve Kelekçi, 2010). Etkileri hedef hücre membranlarında bulunan özel prostaglandin reseptörlerinin aktivasyonu ile meydana gelir. Bu reseptörler sırasıyla PGE₂, PGD₂, PGF_{2α}, PGI₂ ve TXA₂'nin bağlandığı EP₁-EP₄, DP₁ ve DP₂, FP_α ve FP_β, IP, TP_α ve TP_β reseptörleridir (Claria ve Romano, 2005). DP₂ dışındaki prostaglandin reseptörleri G-protein reseptör kompleksinde üç farklı gruba aittir. Prostaglandinler hücre çekirdeğine girerek PPAR-γ (peroksizom proliferasyonu aktive edici

reseptör) gibi nükleer hormon reseptörlerini de aktive edebilir (FitzGerald, 2003; Tanikawa ve diğerleri, 2002; Jakobsson ve diğerleri, 1999).

Prostanoidlerin birçok fizyolojik olayda rol oynadığı bilinmekle birlikte bunlardan en iyi bilinen fonksiyonları, enflamasyonla birlikte gelişen ağrı, ateş ve şişme gibi belirtilerin gelişiminde rol almalarıdır. PGE₂ ve PGI₂, histamin ya da bradikinin gibi diğer otokoidlerle sinerji oluşturarak kuvvetli vazodilatör etki gösterir. Bunlar, enflamasyonlu bölgelerde sinerjistik etkileriyle birlikte, akut enflamasyonlu bölgelerde kızarıklık oluşumuna ve kapillerde kan akışının artmasına, dokularda karakteristik şişliğe, ayrıca duyuşal liflerin periferik terminallerini duyarlı hale getirerek hiperalejiye neden olurlar. PGE₂, nöronları da etkileyerek enflamasyonun ateş, yorgunluk ve ağrıda aşırı duyarlılık gibi sistemik yanıtlar oluşturmaya sebep olur (Charlier ve Michaux, 2003).

Prostanoidler enflamasyon uyarıcı olarak, üretilen prostanoid ve prostanoid reseptörüne bağlı olarak pro-enflamatuvar ve/veya anti-enflamatuvar etkinlik gösterebilirler. PGE₂ 'nin potent pro-enflamatuvar etkileriyle birlikte lenfosit proliferasyonunu supresif olarak etkileyen ve bazı interleükinlerle interferonların oluşumunu engelleyici anti-enflamatuvar özellikleri de bilinmektedir. Ayrıca, PGD₂ 'den meydana gelen siklopentanon türevi prostaglandinler de anti-enflamatuvar etkinliğe sahiptir (Yedgar, Krinsky, Cohen ve Flower, 2007; Samad, Sapirstein ve Woolf, 2002).

Damar endotelindeki başlıca COX ürünü olan prostasiklin (PGI₂), trombositlerin agregasyonunu ve adezyonunu önler. Ayrıca kardiyovasküler sistemde çok güçlü vazodilatör etkiye sahiptir, kan basıncını düşürür ve damar düz kas hücrelerinin proliferasyonunu inhibe eder. Araşidonik asitin COX-1 enzimi tarafından katalize edilmesiyle tromboksan A₂ (TXA₂) oluşur. TXA₂, trombositleri aktive eder ve bunların agregasyonunu ve adezyonunu sağlar. Damar geçirgenliğini artırarak ödeme, vazokonstriktör etkiye neden olur ve damar kas hücrelerinin proliferasyonunu artırır. PGI₂ ve TXA₂ arasındaki fizyolojik ve biyolojik denge, kardiyovasküler sistemin sağlığı açısından önem arz eder (Gökşen ve Kelekçi, 2010; Funk, 2001; Warner ve Mitchell, 2004).

PGE₂ ve PGI₂ asit sekresyonunun azalması, mukus salgısının artması ve mukozada vazodilatör etki sonucunda gastrik mukozanın korunmasına yardımcı olur. Normal fizyolojik koşullarda gastrik mukozada prostaglandinlerin oluşumu, böbrek ve

gastrointestinal sistemde platelet agregasyonu ve homeostazis gibi koruyucu fizyolojik olaylardan COX-1 enzimi sorumlu iken, patolojik durumlarda COX-2 enziminin enflamasyonun oluşumunu tetiklediği bilinmektedir (Coruzzi, Venturi ve Spaggiari, 2007; Celotti ve Laufer, 2001).

COX enzimleri

Siklooksijenazlar; konstitütif siklooksijenaz COX-1 ve indüklenabilir siklooksijenaz COX-2 olarak ikiye ayrılmaktadır. Bunlar endoplazmik retikulumda yerleşmiş membrana bağlı proteinlerdir (Gökşen ve Kelekçi, 2010). COX-1 ve COX-2 enzimleri amino asit dizilimi, moleküler kütle, hücre içi yerleşim ve enzimatik fonksiyon açısından oldukça benzer yapıya sahipken, bu iki enzimi kodlayan genler ve mRNA'lar farklılık gösterir (Warner ve Mitchell, 2004, 2006).

COX'ların enzimatik yapıları

Olgun memeli COX-1 ve COX-2 enzimleri 576 ve 587 aminoasit içerir. Siklooksijenazlar hem foksiyonel hem de yapısal olarak homodimer yapıda bulunurlar. Her monomer 3 yapısal bölge içerir. Bunlar N-terminal epidermal büyüme faktörü (EGF) benzeri bölge, membran bağlanma bölgesi, C-terminal globüler katalitik bölgedir (Smith, DeWitt ve Garavito, 2000).

Siklooksijenaz aktif bölgesi COX-2'de COX-1'e göre % 20 daha geniştir ve farklı bir şekle sahiptir. COX-1 ve COX-2'nin aktif bölgelerindeki şekil ve ebat farkı ikisinin arasındaki üç aminoasit farklılığından kaynaklanmaktadır. COX-2'de 523. konumdaki valin yerine COX-1'de izolösün bulunmaktadır. Bu farklılık kanalda hidrofilik bir fark oluşturarak COX-2'nin aktif bölgesinin hacmini genişletir. Bu fark sayesinde oluşturduğu yan cep COX-2 inhibitörler tarafından kullanılan yapısal bir özelliktir. Yine farklı olarak COX-1 enziminde 434. konumdaki izolösün yerine COX-2'de valin bulunmaktadır. COX-2'deki 523. ve 434. konumlardaki bu değişiklikler fenilalanin 518'de konum değişikliğine sebep olur ve yan cep hacmini artırır (Kurumbail ve diğerleri, 1996; Luong ve diğerleri, 1996). Ayrıca 513. konumdaki COX-1 de bulunan histidinin, COX-2'de arjinin ile yer değiştirmesi yan cebin kimyasal yapısını değiştirerek polar gruplarla etkileşimi artırır (Kurumbail ve diğerleri, 1996; Flower, 2003).

COX-1 ve COX-2'nin Biyolojik Fonksiyonları

COX-1 enzimi dokularda koruyucu etki gösterip, böbrek ve gastrointestinal sistemde platelet agregasyonu ve homeostazis gibi fizyolojik fonksiyonları düzenlerken, COX-2 enzimi COX-1 enzimine göre zıt bir etki gösterir. COX-2 izoformu sağlıklı insanlarda görülmemektedir. Sitokinler, büyüme faktörleri, tümör nekroz ajanlar, bakteriyel endotoksin gibi pro-enflamatuvar stimulanlar enflamasyonlu hücrelerdeki yanıtlarıyla hızlıca COX-2'nin ekspresyonuna sebep olurlar. COX-2 ürünü PG'lerin enflamatuvar reaksiyonlarda rolleri büyüktür ve ateş, şişlik, kızarıklık, ağrı ve fonksiyon kaybı gibi karakteristik enflamatuvar semptomlardan sorumludurlar. Kolorektal ve göğüs kanseri gibi bazı kanser türlerinde de COX-2'nin indüklendiği ve oluşturduğu PG'lerle hücre apoptozunu engelleyerek kanser hücresi proliferasyonunu desteklediği görülmüştür. Ayrıca, Alzheimer ve Parkinson hastalarının beyinlerindeki plaklarda da COX-2'nin indüklendiği görülmüştür (Hoffmann, 2012).

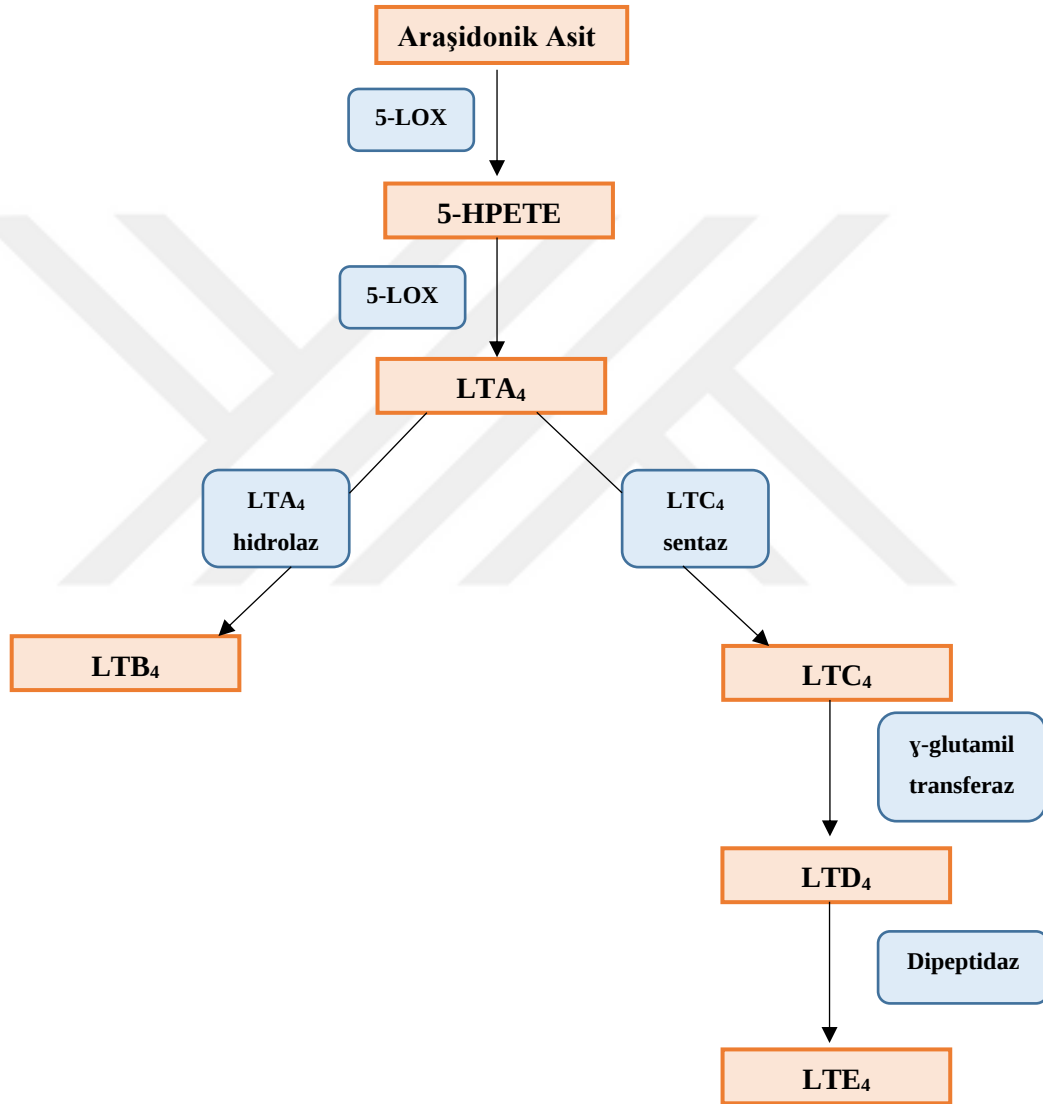
Lipooksijenaz (LOX) Yolağı

Lipooksijenaz, hayvanlarda ve bitkilerde bulunan bir lipit peroksidaz enzimidir. Bu dioksijenazlar, 1,4-cis,cis-pentadien yapısındaki çoklu doymamış yağ asitlerine, oksijen katılmasını katalizleyerek, hidroperoksi türevlerini oluştururlar. Bu enzim, Fe^{+2} (inaktif formu) ve Fe^{+3} (aktif formu) arasında gidip gelen hem yapısında olmayan bir demir atomuyla katalitik döngüyü tamamlar (Brash, 1999; Kuhn, 2000). 5-LOX, 12-LOX ve 15-LOX, memelilerde bulunun en önemli 3 farklı lipooksijenaz izoenzimidir. Bunlar, 5-hidroperoksieikozatetraenoik asit (HPETE), 12-HPETE ve 15-HPETE oluşumunu, araşidonik asitin sırasıyla C-5, C-12 ve C-15 konumlarına moleküler oksijeni bağlayarak oluştururlar (Leone, Ottani ve Bertolini, 2007). 5-LOX enzimi üzerinde yapılan çalışmalarda kuvvetli pro-enflamatuvar lökotrienlerin sentezlenmesinde görev aldığı belirlenmiştir (Gökşen ve Kelekçi, 2010).

Lökotrienlerin Biyosentezi

5-LOX, lökotrienlerin biyosentezinin ilk iki basamağı olan; araşidonik asitin C-5 konumunun oksidasyonu ile 5-HPETE oluşmasını ve dehidratasyon sonucu hidroperoksit yapısında LTA_4 oluşumunu sağlar. Non-stabil olan bu epoksit, LTA_4 hidrolaz tarafından

hidrolize olarak dihidroksi asit LTB_4 'e dönüşebilir ya da LTC_4 sentaz tarafından glutatyon ile konjuge olarak LTC_4 'ü oluşturur. γ -glutamiltransferaz enzimi indirgenmiş glutatyonun konjugasyonunu katalizleyerek LTC_4 'ü, LTD_4 'e dönüştürür. Son olarak, LTD_4 dipeptidaz enzimi tarafından glisinin elimine edilmesiyle LTE_4 'e dönüşür. LTC_4 , LTD_4 ve LTE_4 bileşikler i sisteinil lökotrienler veya peptidolökotrienler olarak da isimlendirilir (Kayaalp, 2002: 239).



Şekil 2.2. Lipoksijenaz yolağı ve lökotrienlerin oluşumu

Araşidonik asit metabolizmasında, bu yolakla ortaya çıkan bir diğer medyatör de lipoksinlerdir. Bunlar, araşidonik asitten 15-LOX enzimi ile oluşan 15-HPETE'nin 5-LOX ile etkileşmesiyle oluşmaktadır. Ayrıca lipoksinlerin, LTA_4 'ün 12-LOX veya 15-LOX

enzimlerinin lipoksijenaz reaksiyonu sonucunda da oluştuğu bilinmektedir (Gilroy, Lawrence, Perretti ve Rossi, 2004; Pommery, Massingham ve Henichart, 2006).

Lökotrienler ve lipoksinlerin biyolojik etkileri

Lökotrienler, astım, romatoid artrit, enflamatuvar barsak hastalığı, psöriazis, allerjik rinit gibi çeşitli enflamatuvar ve alerjik reaksiyonlarda rol oynarlar (Werz ve Steinhilber, 2006). Yapılan bazı çalışmalarda, 5-LOX yolağının, aterosklerozis ve belirli kanser türleriyle de bir bağlantısı olabileceği görülmüştür (Radmark ve Samuelsson, 2007).

LTB₄ nötrofil, makrofaj ve eozinofil gibi enflamatuvar hücreler için potent bir kemotaktik ajandır. Enflamasyon bölgesinde, lökosit artışına neden olurlar. Harekete geçen nötrofiller, LTB₄ enzim salınması ve süperoksit radikallerinin oluşumuyla birlikte degranülasyona sebep olur. Aynı zamanda nötrofillerin damar endotelinde adezyonunu ve dokulardan infiltrasyonunu artırır. Sonuç olarak, makrofajlardan ve lenfositlerden pro-enflamatuvar sitokinlerin salınımını sağlayarak immünolojik reaksiyonlarda önemli görev alırlar (Pommery ve diğerleri, 2006 ; Peters-Golden ve Henderson, 2007).

Sisteinil lökotrienler bronşial düz kas hücrelerinde daraltıcı etkiye, mukus salgısının artmasına ve damar geçirgenliğini artırarak plazmanın hücre dışına çıkmasıyla birlikte ödem oluşumuna neden olurlar. Düz kaslarda konstrikسیون yaparlar, özellikle de hava yollarında şiddetli bronkokonstriksiyona neden olurlar. Dolayısıyla sisteinil lökotrienler astımda ve hipersensitivite reaksiyonlarında önemli rollere sahiptir. Gastrik mukozada damar daraltıcı etkileri nedeniyle kan akışını azaltarak sisteinil lökotrienlerin ülserojenik etkilerine (Leone ve diğerleri, 2007; Werz ve Steinhilber, 2006; Martel-Pelletier, Lajeunesse, Reboul ve Pelletier, 2003), endotel hücrelerde trombozisin artmasına (Peters-Golden ve Henderson, 2007) neden olurlar. Ayrıca kemotaktik özelliktedirler (Martel-Pelletier ve diğerleri, 2003; Epstein, Lewis, Austen ve Soberman, 1990).

Sisteinil lökotrienler için tip 1 ve tip 2 olmak üzere 2 çeşit sisteinil lökotrien reseptörü tanımlanmıştır. Tip 1 formu, bronkokonstriksiyona, mukus sekresyonuna ve ödeme aracılık ederken, Tip 2 formu, bronkokonstriksiyon hariç enflamasyon, vasküler permeabilite ve doku fibrozuna eşlik eder (Peters-Golden ve Henderson, 2007).

B lökotrien reseptör 1, LTB₄ için yüksek afinite göstererek kemoatraktant ve pro-enflamatuvar etkiye aracılık eder. B lökotrien reseptör 2, LTB₄ için daha düşük afiniteye sahiptir ve diğer lipoksijenaz ürünlerine de bağlanır. Fizyolojik fonksiyonu hakkındaki veriler yeterli düzeyde değildir (Tager ve Luster, 2003).

5-LOX enzimi

5-LOX enzimi, bazı memeli türlerinde karakteristiktir ve lökositlerde bulunmaktadır. Yaklaşık 75-80 kDa ağırlığında 672-673 amino asit içeren bir proteindir. Üç boyutlu yapısı halen tanımlanamamış olsa da % 38 dizilim benzerliği gösteren tavşan 15-LOX enzimi ile soya fasulyesindeki LOX-1 ve LOX-3 enzimlerinin yapısı bilinmektedir (Zheng, M ve diğerleri, 2006; Charlier, Henichart, Durant ve Wouters, 2006). Farklı LOX enzimlerinin ortak olarak, bir kıvrım şeklinde iki farklı ünite içerdiği bilinmektedir. Bunlar küçük N-terminal bölgesi ve uzun C-terminal katalitik bölgesidir. N-terminal bölgesi insan pankreatik lipazının C-terminal bölgesine benzerliğine göre yağlarla etkileşir. Çoğunlukla katalitik hem yapısında olmayan demir atomu ile birlikte enzimin aktif bölgesini oluşturur ve α -heliks yapısının meydana geldiği kısımdır (Borngraber ve diğerleri, 1999).

5-LOX enzimi, istirahat halindeki hücrelerde sitozolde, bazı hücrelerde ise çekirdekte toplanır. Genel olarak, hücresel uyarılma sonucunda 5-LOX enzimi ve sitozolik PLA₂ (cPLA₂) nükleer membrana geçer ve cPLA₂ fosfolipitlerden araşidonik asiti serbest bırakır. 5-LOX enzimi aktive edici protein (FLAP), araşidonik asiti 5-LOX'a transfer eder (Werz ve Steinhilber, 2006).

5-LOX enzim aktivitesinin düzenlenmesi halen tam olarak belirli olmamakla birlikte oldukça kompleks yapıda olduğu bilinmektedir. Hücre içi Ca²⁺ konsantrasyonu, protein kinaz veya diaçilgliserol bağlanması, hücresel peroksit tonüsü, fosforilasyon, FLAP ile etkileşim ve hücresel yer değiştirme 5-LOX enzim aktivitesinin düzenlenmesinde rol oynayan faktörlerdir (Radmark, 2002).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Materyal

Elaeagnus angustifolia yaprak, dal ve meyveleri Konya-Selçuklu ilçesinden 2018 yılının Ekim ayının ilk haftasında toplanmış ve gölgede kurutulduktan sonra toz edilerek kullanılmıştır. Herbaryum örnekleri Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Öğretim Üyesi Prof. Dr. Hayri DUMAN tarafından tayin edilmiştir ve eşörneği Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumunda saklanmaktadır.

3.1.2. Kullanılan cihazlar

Fitokimyasal analizlerde ve biyolojik aktivite çalışmalarında kullanılan cihazlara ait bilgiler aşağıda verilmiştir.

Çizelge 3.1. Fitokimyasal analizlerde kullanılan cihazlar ve marka bilgileri

Cihaz	Marka
Çalkalayıcı	Heidolph Promax 2020
Etüv	İldam
Mekanik karıştırıcı	Janke & Kunkel RW 20
Bitki Parçalayıcı	Lavion HC-200
Rotavapor	Heidolph Rotavapor G3
Santrifüj cihazı	Boeco U-320 R
Sintilasyon cihazı	Beckman Coulter LS 6000
Spektrofotometre	VERSAmax microplate reader
Terazi	RADWAG AS 220.R2

3.1.3. Kullanılan kimyasal maddeler ve sarf malzemeler

Kimyasal ve biyolojik aktivite deneylerinde kullanılan madde ve solvanlar ile bunların temin edildiği firmalar Çizelge 3.2.'de verilmiştir.

Çizelge 3.2. Deneylerde kullanılan madde ve solvanlar ile marka bilgileri

Madde/Solvan	Marka
Anisaldehit	Merck SRA1
Asetik asit	Sigma-Aldrich 695092
Borik asit	Sigma-Aldrich B0394
Dioksan	Sigma-Aldrich 360481
Kloroform	Fisher Scientific 865-49-6
Etil asetat	Merck 205-500-4
Hidroklorik asit	Sigma-Aldrich 56296-78-7
İTK plağı	Merck 5735
Kazein	Sigma-Aldrich C4032
Kofaktör Solüsyonu	Sigma-Aldrich
Linoleik asit	Sigma-Aldrich L1376
Lipoksidaz enzin solüsyonu	Sigma-Aldrich L6632
Metanol	Merck 200-659-6
<i>n</i> -hekzan	Merck 203-777-6
Perklorik asit	Sigma-Aldrich 311421
Silika Jel	Supelco 717185
Sülfirik asit	Sigma-Aldrich 339741
Tripsin	Sigma-Aldrich T1426
Tris HCl	Roche 10812846001

3.2. Yöntem

3.2.1. Kimyasal çalışmalar

Ekstraksiyon

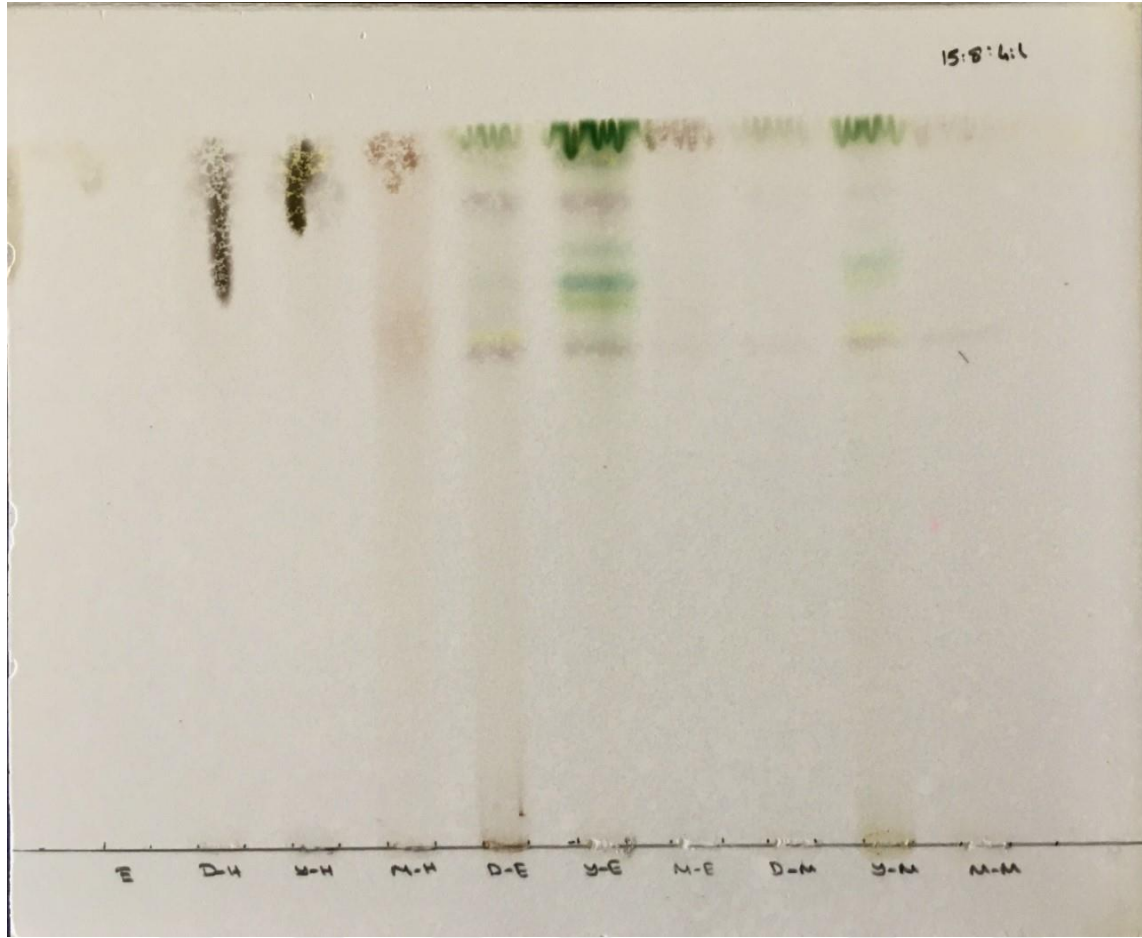
Kimyasal ve biyolojik çalışmaların yürütülebilmesi amacıyla *E. angustifolia* dal, yaprak ve meyveleri aşamalı olarak ekstraksiyona tabi tutulmuştur.

Kurutularak toz edilmiş *E. angustifolia* bitkisinin meyvesi (283,11 g), dalı (534,89 g), ve yaprağı (751,26 g) ayrı ayrı 5 L *n*-hekzan ile oda ısısında mekanik karıştırıcıyla karıştırmak suretiyle 3 gün arayla 2 defa ekstre edildi. *n*-hekzanlı fazlar birleştirilip alçak basınç altında 40°C sıcaklıkta rotavaporda yoğunlaştırıldı. Kurutularak tartıldı **“*n*-hekzan ekstresi”** [Meyve kuru ekstre ağırlığı: 0,55 g (verim: %); Dal kuru ekstre ağırlığı: 2,67 g (verim: %); Yaprak kuru ekstre ağırlığı: 15,02 g (verim: %)].

n-hekzan ile ekstraksiyon sonrası kalan bitki kısımları 5 L etil asetat ile oda ısısında mekanik karıştırıcıyla karıştırmak suretiyle 3 gün arayla 2 defa ekstre edildi. Etil asetatlı fazlar birleştirilip alçak basınç altında 40°C sıcaklıkta rotavaporda yoğunlaştırıldı. Kurutularak tartıldı **“*Etil asetat ekstresi* ”** [Meyve kuru ekstre ağırlığı: 0,50 g (verim: %); Dal kuru ekstre ağırlığı: 12,44 g (verim: %); Yaprak kuru ekstre ağırlığı: 13,65 g (verim: %)].

EtOAc ile ekstraksiyon sonrası kalan bitki kısımları 5 L metanol ile oda ısısında mekanik karıştırıcıyla karıştırmak suretiyle 3 gün arayla 2 defa ekstre edildi. Metanollü fazlar birleştirilip alçak basınç altında 40°C sıcaklıkta rotavaporda yoğunlaştırıldı. Kurutularak tartıldı **“*Metanol ekstresi*”** [Meyve kuru ekstre ağırlığı: 2,61 g (verim: %); Dal kuru ekstre ağırlığı: 83,57g (verim: %); Yaprak kuru ekstre ağırlığı: 70,93 g (verim: %)].

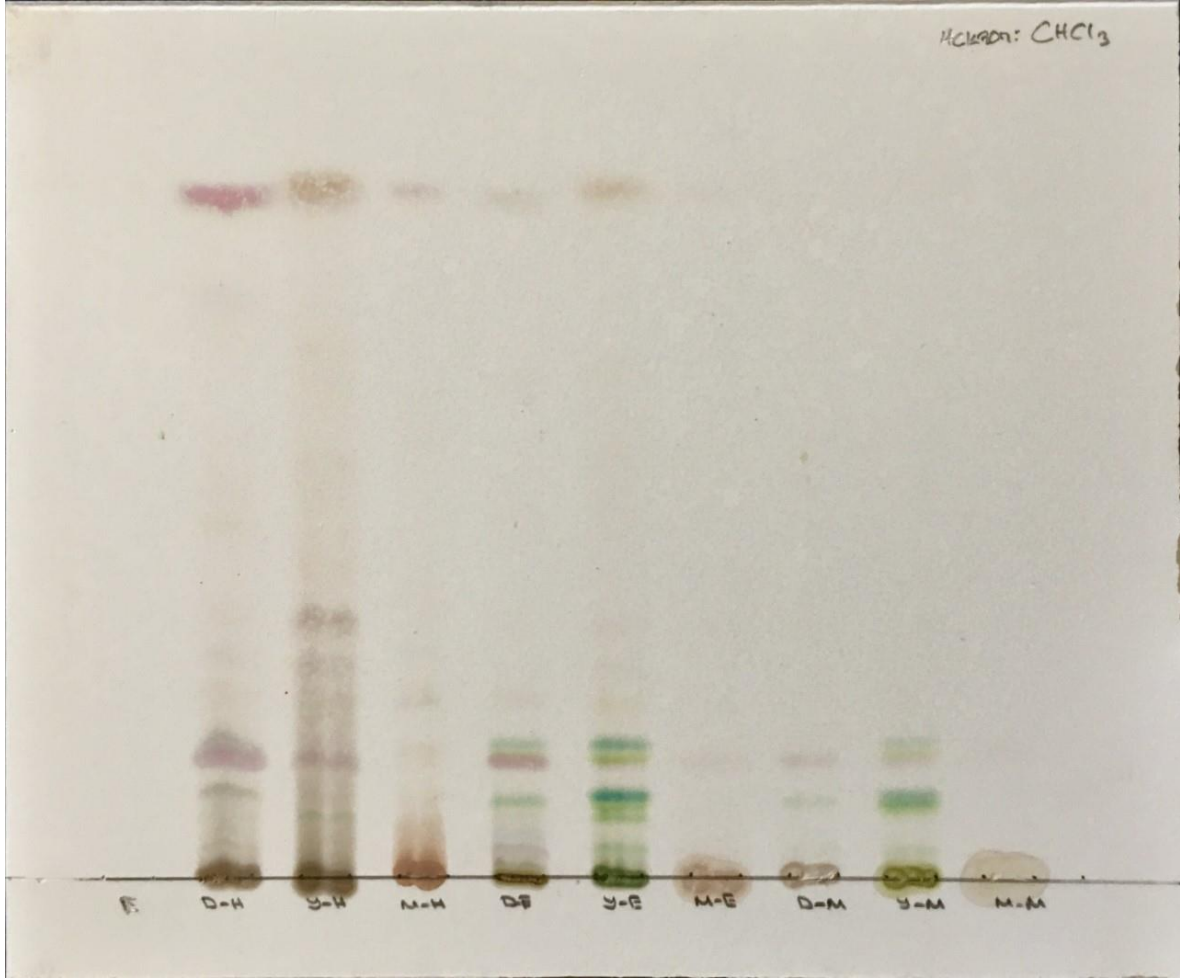
Yaprak, dal ve meyve kısımlarına ait *n*-hekzan, etil asetat ve metanol ekstrelerinin İTK profili Resim 3.1. ve Resim 3.2.’de görülmektedir.



Solvan sistemi: EtOAc: CHCl₃: MeOH: H₂O (15:8:4:1)

Revelatör: Anisaldehyt-H₂SO₄ Reaktifi

Resim 3.1. *E. angustifolia* L. yaprak, dal ve meyvelerinden hazırlanan *n*-hekzan, etil asetat ve etanol ekstraktlarının İTK kromatogramları



Solvan sistemi: Hekzan:CHCl₃ (5:5)
Revelatör: Anisaldehit-H₂SO₄ Reaktifi

Resim 3.2. *E. angustifolia* L. yaprak, dal ve meyvelerinden hazırlanan *n*-hekzan, etil asetat ve etanol ekstraktlarının İTK kromatogramları

3.2.2. Biyolojik aktivite çalışmaları

Deney Protokolü

Siklooksijenaz (COX-1 ve COX-2) enzim inhibisyonu testi

Test numunelerinin *in vitro* anti-enflamatuvar aktivitesi, temel protokolleri aynı olan hem COX-1 hem de COX-2 enzim kitleri kullanılarak araştırıldı.

COX-1 enzim inhibisyon testi Jager ve diğerleri (1996) tarafından belirlenen yöntemle yapıldı. COX-1 enzimi (Sigma-Aldrich) kofaktör solüsyonu ile aktive edilerek 5 dk boyunca buz üzerinde ön inkübasyona bırakıldı. Hazırlanan bu enzim/kofaktör çözeltisinden 60 µl alınarak, 20 µl test çözeltisine (2,5 µl ekstre +17,5 µl su) ilave edildi ve 5 dk oda sıcaklığında

ön inkübasyona bırakıldı. Test numunesi üzerine 20 µl araşidonik asit substratı ilave edildi ve 37 °C'de 10 dk inkübe edildi. İnkübasyondan sonra 10 µl 2 N HCl eklenerek reaksiyon sonlandırıldı. Etiketlenmemiş prostaglandinlerin 0,2 mg/ml taşıyıcı çözeltisinden 4 µl eklendi. Prostaglandinler, metabolize edilmemiş araşidonik asitten silika jel kolon kromatografisi ile ayrıldı. Numuneler silika jel (0,063-0,200 mm, Merck) ile doldurulmuş Pasteur pipetlerine çekildi. Araşidonik asidi ayrıştırmak için kolona her seferinde 1 ml olmak üzere 4 ml hekzan:dioksan:asetik asit (350:150:1 v/v) karışımı ilave edildi. Prostaglandinler daha sonra 3 ml etil asetat:metanol (425:75 v/v) karışımı ilave edilerek ayrıştırıldı ve tek tek sintilasyon şişelerine alındı. Prostaglandinleri içeren her şişeye 4 ml sintilasyon solüsyonu eklendi ve Beckman LS 6000 LL sintilasyon cihazı kullanılarak radyoaktivite ölçüldü.

COX-2 enzim deneyi Noreen ve diğerleri (1998) tarafından belirlenen yöntem üzerinde yapılan modifikasyonlarla (Zschocke ve Van Staden, 2000) gerçekleştirilmiştir. S21 hücrelerinde Baculovirus ekspresyon sisteminden izole edilen N-terminali yakınında altı histidin sekansı içeren insan rekombinant COX-2 kullanıldı (Sigma-Aldrich). COX-1 enzim deneyi ile aynı protokol uygulandı. Her deneyinde, dört kontrol çalıştırıldı. İndometazin, her test deneyine standart olarak (COX-1 enzim deneyi için 5 µM ve COX-2 enzim deneyi için 200 µM) kullanılmıştır.

Test numunelerinin enzim inhibisyon yüzdesi, numunede bulunan radyoaktivite miktarı ile çözücü köründe bulunan miktar karşılaştırılarak hesaplandı (Eldeen ve Staden, 2008).

Protein denatürasyonunun inhibisyonu

Reaksiyon karışımları $37 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 'de 15-20 dk su banyosunda inkübe edildikten sonra 70°C 'de ısıtılarak reaksiyon karışımı 5 dk bekletildi. Daha sonra reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 15 dk soğumaya bırakıldı. Denatürasyondan önce ve sonra reaksiyon karışımının absorbanı, her konsantrasyon için (1000 µg/ml, 100 µg/ml, 10 µg/ml, 1 µg/ml, 0,1 µg/ml ve 0,01 µg/ml) 680 nm'de kolorimetrik olarak ölçüldü. Her test üç kez tekrarlandı ve ortalama absorban kaydedildi.

Protein inhibisyon yüzdesi, aşağıdaki formül kullanılarak kontrole göre yüzde bazında belirlendi (Dharmadeva, Galgamuwa, Prasadine ve Kumarasinghe, 2018).

Protein denatürasyonu inhibisyonu (%) = $\frac{[\text{Abs kontrol} - \text{Abs numune}]}{\text{Abs kontrol}} \times 100$

Proteinaz enzim inhibisyonu testi

Antiproteinaz aktivite testi Oyedapo ve Famurew (1995) ile Sakat, Juvekar ve Gambhire (2010) tarafından geliştirilen yöntemle göre yapıldı. 2 mL reaksiyon karışımı [0,06 mg tripsin, 1 mL 20 mM Tris HCl tamponu (pH 7,4) ve farklı konsantrasyonlarda (100 – 500 µg/ml) 1 ml test numunesi] 37°C'de 5 dk inkübe edildi ve ardından 1 ml % 0,8 (a/h) kazein ilave edildi. Karışım 20 dk daha inkübe edildi. Reaksiyonu durdurmak için 2 ml %70 perklorik asit ilave edildi. Hazırlanan süspansiyon santrifüjlendi ve süpernatantın absorbansı 210 nm'de okundu. Deney üç tekrar halinde gerçekleştirildi. Proteinaz inhibisyon aktivitesinin yüzde inhibisyonu aşağıdaki formüle göre hesaplandı (Leelaprakash ve Mohan Dass, 2011).

Antiproteinaz aktivite (%) = $\frac{(\text{Abs kontrolü} - \text{Abs örneği}) \times 100}{\text{Abs kontrolü}}$

Anti-lipoksijenaz aktivite tayini

Anti-lipoksijenaz aktivite testi substrat olarak linoleik asit ve lipoksidaz enzim kullanılarak çalışıldı. Test numuneleri 0,25 ml 2 M borat tamponu (pH= 9,0) içinde çözüldü ve 0,25 ml lipoksidaz enzim solüsyonu (20 000 U/ml) ilave edilerek 5 dk süreyle 25°C'de inkübe edildi. Daha sonra 1,0 mL linoleik asit solüsyonu (0,6 mM) ilave edilerek iyice karıştırıldı ve 234 nm'de absorbans ölçüldü. Referans madde olarak indometazin kullanıldı. İnhibisyon yüzdesi aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı.

% inhibisyon = $\frac{[\text{Abs kontrol} - \text{Abs numune}]}{\text{Abs kontrol}} \times 100$

IC₅₀ değerlerini belirlemek amacıyla doz yanıt eğrisi çizildi. Tüm testler ve analizler üç tekrar halinde yapıldı ve ortalaması alındı (Shinde ve diğerleri, 1999; Leelaprakash ve Mohan Dass, 2011).

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizlerde GraphPad Prism 6.0 (San Diego, CA, USA) programı kullanıldı. Tüm parametrelerde ANOVA testi yapıldı ve ardından Dunnett testi uygulandı.

Kontrol ve referans grubu ile karşılaştırılan deney sonuçlarındaki istatistiksel belirginlik aşağıdaki gibi ifade edildi:

* : $p < 0,05$; ** : $p < 0,01$; *** : $p < 0,001$



4. BULGULAR

Elaeagnus angustifolia bitkisinin dal, yaprak ve meyvelerinden hazırlanan *n*-hekzan, etil asetat ve metanol ekstralarının siklooksijenaz (COX-1 ve COX-2) enzim aktiviteleri prostaglandin biyosentezi üzerindeki inhibisyon yüzdesi olarak kaydedilmiştir. Bu deneyde, ekstraların aktif olarak nitelendirilebilmesi için minimum %50 inhibisyon oranına sahip olması gereklidir. Çalışmamızda, *E. angustifolia* bitkisinin dallarından hazırlanan etil asetat ekstresinin % 61,8 oranında COX-2 enzim inhibisyonu aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1. Test materyallerinin COX enzim inhibisyonu üzerindeki etkileri

Bitki kısmı	Ekstre tipi	COX-1 inhibisyonu	COX-2 inhibisyonu
Dal	<i>n</i> -hekzan	41,0±5,1	37,3±2,4
	EtOAc	59,3±4,8	61,8±3,9
	MeOH	42,7±6,3	44,2±3,5
Yaprak	<i>n</i> -hekzan	14,8±2,6	11,9±1,1
	EtOAc	33,6±9,7	27,8±5,9
	MeOH	49,0±6,6	41,7±8,4
Meyve	<i>n</i> -hekzan	24,4±5,2	18,6±8,3
	EtOAc	44,6±3,1	18,1±6,2
	MeOH	9,5±1,4	2,6±0,8
İndometazin		80,2±4,6	65,1±5,7

Prostaglandin inhibisyonu değerleri, siklooksijenaz (COX-1 ve COX-2) testleri kullanılarak belirlenmiştir. Elde edilen inhibisyon oranı (%) İstatistiksel ortalama±S.D olarak ifade edilmiştir. EtOAc: Etil asetat; MeOH: Metanol

Çalışmamızda, *E. angustifolia* bitkisinin protein denatürasyonu ve proteinaz inhibitör aktivitesi için çalışılan farklı polaritedeki ekstralardan dallardan hazırlanan etil asetat

ekstresinin ısı kaynaklı albümin denatürasyonunu % 63 ve yapraklardan hazırlanan etil asetat ekstresinin % 49 oranında inhibe ettiği belirlenmiştir (Çizelge 4.2) .

Çizelge 4.2. Test numunelerinin protein denatürasyonu üzerindeki etkileri

Materyal	Ekstre tipi	Konsantrasyon (µg/mL)	Absorbans	Protein denatürasyonu inhibisyonu (%)
Kontrol	-	-	0,43±0,09	-
Dal	<i>n</i> -hekzan	100	0,31±0,04	28
	EtOAc	100	0,16±0,04**	63
	MeOH	100	0,28±0,03	35
Yaprak	<i>n</i> -hekzan	100	0,47±0,05	-
	EtOAc	100	0,22±0,05**	49
	MeOH	100	0,33±0,02	23
Meyve	<i>n</i> -hekzan	100	0,29±0,05	33
	EtOAc	100	0,55±0,07	-
	MeOH	100	0,46±0,09	-
Asetil salisilik asit		100	0,11±0,01***	74

Deney sonuçları İstatistiksel ortalama±S.D olarak ifade edilmiştir.

*: p<0,05; **: p<0,01; ***: p<0,001; EtOAc: Etil asetat; MeOH: Metanol

E. angustifolia bitkisinin proteinaz enzim inhibisyonu üzerindeki etkileri incelendiğinde bitkinin dallarından hazırlanan etil asetat ekstresinin % 59 oranında antiproteinaz aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir. Referans madde olarak kullanılan Aspirin, bu deneyde 100 µg/mL konsantrasyonda % 67'lik bir inhibisyon oranı ile en yüksek aktiviteyi göstermiştir (Çizelge 4.3).

Çizelge 4.3. Test numunelerinin proteinaz enzim inhibisyonu üzerindeki etkileri

Materyal	Ekstre tipi	Konsantrasyon (µg/mL)	Absorbans	Proteinaz enzim inhibisyonu (%)
Kontrol	-	-	0,59±0,17	-
Dal	<i>n</i> -hekzan	100	0,48±0,29	19
	EtOAc	100	0,24±0,03**	59
	MeOH	100	0,33±0,18	44
Yaprak	<i>n</i> -hekzan	100	0,60±0,38	-
	EtOAc	100	0,48±0,16	19
	MeOH	100	0,31±0,14	47
Meyve	<i>n</i> -hekzan	100	0,46±0,19	22
	EtOAc	100	0,50±0,15	15
	MeOH	100	0,52±0,11	12
Asetil salisilik asit		100	0,19±0,06***	67

Deney sonuçları İstatistiksel ortalama±S.D olarak ifade edilmiştir.

*: p<0,05; **: p<0,01; ***: p<0,001; EtOAc: Etil asetat; MeOH: Metanol

Anti-lipoksijenaz enzim aktivite tayininde *E. angustifolia* bitkisinin dallarından hazırlanan etil asetat ekstresi 100 µg/mL konsantrasyonda %63 ve metanol ekstresi %56 oranında inhibitör etki göstermiştir. Referans madde olarak kullanılan indometazin ise %89 oranında bir inhibisyon göstermiştir. Bitkinin yaprak ve meyvelerinden hazırlanan farklı polaritelerdeki diğer ekstrelerin ise kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir inhibitör etkiye sahip olmadığı belirlenmiştir (Çizelge 4.4).

Çizelge 4.4. Test numunelerinin lipoksijenaz enzim aktivitesi üzerindeki etkileri

Materyal	Ekstre tipi	Konsantrasyon (µg/mL)	Absorbans	Lipoksijenaz enzimi inhibisyonu (%)
Kontrol	-	-	0,84±0,26	-
Dal	<i>n</i> -hekzan	100	0,42±0,14	50
	EtOAc	100	0,31±0,05**	63
	MeOH	100	0,37±0,09*	56
Yaprak	<i>n</i> -hekzan	100	0,76±0,41	10
	EtOAc	100	0,69±0,21	18
	MeOH	100	0,66±0,39	21
Meyve	<i>n</i> -hekzan	100	0,70±0,48	17
	EtOAc	100	0,51±0,35	39
	MeOH	100	0,74±0,28	12
İndometazin		100	0,09±0,01***	89

Deney sonuçları İstatistiksel ortalama±S.D olarak ifade edilmiştir.

*: p<0,05; **: p<0,01; ***: p<0,001; EtOAc: Etil asetat; MeOH: Metanol

5. TARTIŞMA

Enflamasyon, enfeksiyöz ajanlar, antijen antikor reaksiyonları, termal, kimyasal, fiziksel ajanlar ve iskemi gibi zararlı uyaranlara karşı olağan ve temel koruyucu tepki olup, bozulmuş fizyolojik işlevlerle oluşan hasara, hastalığa veya yıkıma karşı vücudun kendi savunma mekanizmasıdır (Goldyne, Burrish, Poubelle ve Borgeat, 1984). Fiziksel hasar, UV maruziyeti, mikrobiyal saldırı ve bağışıklık reaksiyonları dahil olmak üzere çeşitli uyaranlardan kaynaklanır. Enflamasyonun klasik görünümü kızarıklık, ateş, şişme ve ağrıdır (Punchard, Whelan ve Adcock, 2004). Enflamasyon kaskadları, kronik astım, artrit, multipl skleroz, enflamatuvar bağırsak hastalığı ve sedef hastalığı gibi hastalıkların yayılmasına yol açabilir (Brown ve Mackey, 1968).

Romatoid artrit, sinoviyal membranların, kıkırdakların ve kemiğin parçalanmasına yol açan, tedavisi olmayan enflamatuvar bir hastalıktır. Romatoid artrit etiyolojisi ve patogenezi kesin olarak belirlenememiş olsa da, pro-enflamatuvar sitokinlerin romatoid artrit patogenezinde önemli role sahip olduğu bilinmektedir (Smolen, Aletaha ve McInnes, 2016). Tümör nekroz faktörü (TNF- α) ve Interlökin-1 (IL-1) gibi çeşitli sitokinler, artrit patojenik mekanizmalarında kritik bir role sahiptir ve pro-enflamatuvar sitokinler olarak bilinmektedir. Artrit hastalık sekansı, lizozomal membranların zayıflığı, proteinlerin denatürasyonu ve enflamatuvar mediatörlerin inhibisyonu ile ilişkilendirilir.

Siklooksijenaz enzimleri farklı kromozomlardaki farklı genler tarafından kodlanan iki izoformda bulunur (COX-1 ve COX-2). İki izoform yaklaşık %50 homoloji ve benzer katalitik aktivite göstermesine karşın fizyolojik açıdan farklıdır. COX-1 genel olarak gastrik sitoproteksiyon ve trombosit agregasyonundan sorumlu iken; COX-2 enflamatuvar hücrelerde indüklenir, ekspresyonu ve aktivitesi büyük ölçüde enflamasyon gibi olumsuz uyaranlara yanıt olarak ortaya çıkar (Pasinetti, 2001; Cronstein, 2002). Yapılan çalışmalarda, COX-1 enzim inhibisyonunun mide-bağırsak mukozası üzerinde olumsuz etkilere neden olduğu, gastrik ülserasyon ve kardiyovasküler hastalıkların gelişme riskini artırdığı belirlenmiştir. Bununla birlikte, COX-2 enziminin bazı dokularda yapısal olarak eksprese edildiği, COX-2 enzimi aracılığıyla üretilen prostaglandinlerin biyolojik ve/veya fizyolojik fonksiyonlarda önemli rol oynadıkları rapor edilmiştir (Cronstein, 2002).

Tez çalışması kapsamında, *E. angustifolia* bitkisinin dallarından hazırlanan etil asetat ekstresinin % 61,8 oranında COX-2 enzim inhibisyonu aktivite gösterdiği, referans madde olarak kullanılan indometazine oldukça yakın sonuçlar verdiği belirlenmiştir. Bu bağlamda *E. angustifolia* bitkisinin dallarının enflamatuvar prostaglandinlerin oluşumunu engellediği görüşüne ulaşılmıştır.

Protein denatürasyonu ısı, kuvvetli asit veya kuvvetli baz gibi dış etkenlere bağlı olarak gelişen enflamasyonun iyi bilinen nedenlerinden biridir. Bir organik çözücü veya konsantre inorganik tuz, proteinin denatüre olmasına neden olur, bu da proteinin üçüncül ve ikincil yapısının yönünün bozulmasına yol açarak (Leelaprakash ve Mohan Dass, 2011; Sen ve diğerleri, 2015) substratların aktif bölgeye bağlanmasına engel olur ve enzimler aktivitelerini kaybeder (Liu ve diğerleri, 2013). İltihaplanma süreci ile bağlantılı olan romatizmal artrit, kanser ve diyabet gibi durumlarda protein denatürasyonu otoantijenlerin üretilmesine neden olur. Dolayısıyla protein denatürasyonunun inhibisyonu ile enflamatuvar aktivite inhibe edilebilir (Sostres, Gargallo, Arroyo ve Lanas; 2010; Patel, Kaur, Sawant ve Deshmukh, 2013; Sakat ve diğerleri, 2010).

Çalışmamızda, *E. angustifolia* bitkisinin protein denatürasyonu üzerindeki aktivitesi için çalışılan farklı polaritedeki ekstraktlardan, dallardan hazırlanan etil asetat ekstresinin ısı kaynaklı albümin denatürasyonunu %63 ve yapraklardan hazırlanan etil asetat ekstresinin %49 oranında, referans madde olarak kullanılan aspirinin ise %74 oranında inhibe ettiği belirlenmiştir. Sonuçlar, bitkinin dal ve yapraklarının enflamasyonda etkili olabileceğini düşündürmüştür.

Enflamatuvar hücrelerde ortaya çıkan serin proteinaz, artrit ve pulmoner amfizem gibi çeşitli enflamatuvar bozukluklarda önemli rol oynar. Nötrofiller, serin proteinazın zengin bir başlangıç yeri olarak bilinir ve lizozomlarda küçük bir alanla sınırlıdır. Lökosit proteinazı enflamatuvar reaksiyonlar sırasında doku hasarının gelişmesinde önemli bir rol oynar. Proteinaz inhibitörlerinin iletimdeki eksikliği, enflamatuvar bozukluğun büyümesi için ana risk faktörüdür (Woolf ve Pflieger, 2003; Khandelwal, 2008: 149-153). Proteinaz inhibitörleri ile enflamasyonun oluşumunda önemli düzeyde koruma sağlanır (Das ve Chatterjee, 1995).

Çalışmamızda, *E. angustifolia* bitkisinin dallarından hazırlanan etil asetat ekstresinin %59 oranında antiproteinaz aktiviteye, referans madde olarak kullanılan Aspirinin 100 µg/mL konsantrasyonda %67'lik bir inhibisyon oranı ile en yüksek aktiviteyi gösterdiği tespit edilmiştir. Elde edilen sonuçlar, bitkinin güçlü proteinaz enzim inhibitörü etkisine bağlı olarak enflamatuvar rahatsızlıkların gelişimini engelleyici potansiyele sahip olabileceğini göstermiştir.

Bitki lipoksijenaz (LOX) yolağı, birçok yönden hayvanlardaki “araşidonik asit kaskadlarına” eşdeğerdir (Gardner, 1991). Bu nedenle, lipoksijenazın *in vitro* inhibisyonu, anti-enflamatuvar potansiyeli olan test materyallerinin taranması için iyi bir model oluşturur. LOX'lar antioksidanlara duyarlıdır ve etkilerinin çoğu, lipitoksinin veya enzim peroksidasyonu sırasında oluşan lipit peroksi-radikalinin temizlenmesine bağlı olarak lipit hidroperoksit oluşumunun inhibisyonundan oluşabilir. Bu, LOX'un katalitik döngüsü için gerekli olan lipid hidroperoksit substratının oluşumunu sınırlayabilir (Abad, Bermejo ve Villar, 1995).

Tarafımızdan yapılan bu çalışmada, *E. angustifolia* bitkisinin dallarından hazırlanan etil asetat ekstresinin 100 µg/mL konsantrasyonda % 63 ve metanol ekstresinin % 56, referans madde olarak kullanılan indometazinin ise % 89 oranında bir inhibitör etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. Bu bağlamda, *E. angustifolia* bitkisinin LOX enzimi aracılığı ile enflamatuvar bir rahatsızlık olarak nitelendirilen astma durumunda ortaya çıkan LOX mediyatörlerinin açığa çıkmasını engellediği sonucuna varılmıştır.

Nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlar, ağrı ve iltihabı azaltmadaki doğrulanmış etkinlikleri nedeniyle dünyada yaygın olarak reçete edilen ilaçlardır. NSAII'lar, antijen görevi gören ve otoimmün hastalıkları tetikleyen protein denatürasyonunun önlenmesinde ve siklooksijenaz enzim aktivitesinin inhibisyonunda rol oynarlar (Roberts, L.J. Morrow ve J.D Morrow, 2001). İbuprofen, propiyonik asidin bir türevi olan seçici olmayan bir NSAII olup analjezik, anti-enflamatuvar ve antipiretik ajan olarak reçete edilir. Prednizolon, özellikle astım, alerjik durum ve enfeksiyonlarda hafifletici etkisi nedeniyle alternatif olarak kullanılan oral steroid olarak kabul edilmektedir. Ancak bu ilaçlar, mide ülserinin gelişmesine yol açan gastrik irritasyon başta olmak üzere kanama, perforasyon ve obstrüksiyon gibi yan etkilere neden olur (Sostres ve diğerleri, 2010). Çoklu ilaç direnci prevalansındaki artış, yeni sentetik antimikrobiyal, antioksidan ve anti-enflamatuvar ilaçların gelişimini hızlandırmış ve

alternatif kaynaklardan yeni antimikrobiyal, antioksidan ve anti-enflamatuvar kaynak arayışına yol açmıştır.

Tıbbi bitkiler, potansiyel tedavi edici etkileri olan yeni kimyasal maddelerin temel kaynağı olarak kabul edilmektedir. Son yıllarda minimum maliyet ve daha az yan etki nedeniyle bitkisel ilaç ve doğal ürünlerin kullanımı yaygınlaşmıştır (Nostro, Germano, D'angelo, Marino ve Cannatelli, 2000).

Tez kapsamında elde edilen sonuçlar, *E. angustifolia* bitkisi ile ilgili umut vadeden ön çalışmalar olup, ileri çalışmalar yapıldıktan sonra NSAII'lara doğal bir alternatif olabileceği düşünülmüştür.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Ülkemizde halk arasında enflamatuvar rahatsızlıklarda kullanıldığı tespit edilen *Elaeagnus angustifolia* bitkisi üzerinde yapılan *in vitro* anti-enflamatuvar aktivite çalışmasında, bitkinin dallarından hazırlanan etil asetat ekstresinin yüksek oranda anti-enflamatuvar etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir. Literatürde *Elaeagnus* cinsi ile ilgili pek çok çalışma bulunmasına rağmen *E. angustifolia* bitkisinin *in vitro* anti-enflamatuvar etkinliğinin değerlendirildiği herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Günümüzde enflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılan çok sayıda sentetik anti-enflamatuvar ilaç bulunmasına karşın, bu ilaçların hedeflenen etkiyi beklenen düzeyde sağlayamaması ve özellikle gastrointestinal sistemde ciddi yan etkilere sahip olmaları nedeniyle, tedavide daha etkili ve güvenilir ilaç moleküllerinin geliştirilmesi amaçlanmaktadır. Bu bağlamda, çalışmamızın yeni anti-enflamatuvar ilaç/ilaç moleküllerinin geliştirilmesi amacıyla yürütülen çalışmalara katkı sağlayabileceği ve bitkiden ilaca giden yolda bir kaynak olarak değerlendirilebileceği düşünülmüştür.

Yapılan bu çalışma ile ülkemizde geniş yayılış gösteren ve enflamatuvar rahatsızlıklarda halk ilacı olarak kullanılan *E. angustifolia* bitkisinin kullanımının doğruluğu bilimsel platformda kanıtlanmıştır. Gelecekte yapılması planlanan çalışmalar, aktiviteden sorumlu bileşik/lerin izolasyonu ve ticari olarak temininin ardından anti-enflamatuvar aktivitelerinin çeşitli *in vitro* ve *in vivo* yöntemlerle araştırılmasını ve aktivite mekanizmalarının aydınlatılmasını kapsamaktadır.



KAYNAKLAR

- Abad, M. J., Bermejo, P. and Villar, A. (1995). The activity of flavonoids extracted from *Tanacetum microphyllum* DC. (Compositae) on soybean lipoxygenase and prostaglandin synthetase. *General Pharmacology*, 26(4), 815-819.
- Abizov, E. A., Tolkachev, O. N., Mal'Tsev, S. D. and Abizova, E.V. (2008). Composition of biologically active substances isolated from the fruits of Russian olive (*Elaeagnus angustifolia*) introduced in the European part of Russia. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 42, 696-698.
- Afzal, S., Afzal, N., Awan, M. R., Khan, T. S., Khanum, A. G. R. and Tariq, S. (2009). Ethno-botanical studies from Northern Pakistan. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad : JAMC*, 21(1), 52-57.
- Ahmad, M., Sultana, S., Fazl-i-Hadi, S., Ben Hadda, T., Rashid, S., Zafar, M., Khan, M. A., Khan, M. P. Z. and Yaseen, G. (2014). An Ethnobotanical study of Medicinal Plants in high mountainous region of Chail valley(District Swat-Pakistan). *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 10(1), 36.
- Ahmadiani, A., Hosseiny, J., Semnanian, S., Javan, M., Saeedi, F., Kamalinejad, M. and Saremi, S. (2000). Antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Elaeagnus angustifolia* fruit extract. *Journal of Ethnopharmacology*, 72(1-2), 287-292.
- Aksoy, A. and Şahin, U. (1999): *Elaeagnus angustifolia* L. as a biomonitor of heavy metal pollution. *Turkish Journal of Botany*, 23, 83-87.
- Ali, H. ve Qaiser, M. (2009). The ethnobotany of Chitral Valley, Pakistan with particular reference to medicinal plants. *Pakistan Journal of Botany*, 41, 2009-2041.
- Amiri, M.S. and Joharchi, M.R. (2013). Ethnobotanical investigation of traditional medicinal plants commercialized in the markets of Mashhad, Iran. *Avicenna Journal of Phytomedicine*; 3(3), 254-271.
- Awan, M.R., Jamal, Z. and Khan, A. (2013). Ethno-botanical studies of economically important plants from mountainous region of Gilgit-Baltistan, Pakistan. *Science, Technology and Development*, 32(4), 308-318.
- Ayaz, F.A. and Bertoft, E. (2001) Sugar and phenolicacid composition of stored commercial oleaster fruits. *Journal of Food Composition and Analysis*, 14(5), 505-511.
- Babac, M. T. (2004). Possibility of an information system on plants of South-West Asia with particular reference to the Turkish Plants Data Service (TÜBİVES) *Turkish Journal of Botany*, 28(1-2), 119-127.
- Bahraminejad, S., Amiri, R. and Abbasi, S. (2015). Anti-fungal properties of 43 plant species against *Alternaria solani* and *Botrytis cinerea*. *Archives of Phytopathology and Plant Protection*, 48(4), 1-9.

- Bakis, Y., Babac, M. T. and Uslu, E. (2011). Updates and improvements of Turkish Plants Data Service (TÜBİVES). Proceedings of the 6th International Symposium on Health Informatics and Bioinformatics, HIBIT, 136-140.
- Baranov, A.F. and Kositzyn, V.N. (2003). Productivity and stocks of fruits of *Elaeagnus angustifolia* L. in basin of the Lower Volga. *Rastitel'nye Resursy*, 39(4), 54-60.
- Bartha, D. and Csiszar, A. (2006): Keskenylevelű ezüstfa (*Elaeagnus angustifolia* L.). In: Z. Botta-Dukát and B. Mihály (edit.): *Biológiai inváziók Magyarországon. Özönnövények II. – A KvVM Természetvédelmi Hivatalának Tanulmánykötetei* 10., *Line & More Kft.*, Budapest, 114-119.
- Baytop, A. (1998). *Botanik Kılavuzu*, İstanbul: İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, 243.
- Baytop, T. (1984). *Türkiye’de Bitkiler İle Tedavi* (3. Baskı). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 125-126.
- Bean, W. J. (1973). *Trees and shrubs, hardy in the British isles (II:D-M)*. Frome, London: Great Britain by Butler & Tanner Ltd., 644.
- Bekker, N. P. and Glushenkova, A. I. (2001). Components of certain species of the Elaeagnaceae family. *Chemistry of Natural Compounds*, 37(2), 97-116.
- Bekker, N.P. and Glushenkova, A.I. (1997). Lipids of the leaves of *Elaeagnus angustifolia*. I. Surface lipids. *Chemistry of Natural Compounds*, 33, 543-544.
- Belarbi, M., Bendimerad, S., Sour, S., Soualem, Z., Baghdad, C., Hmimed, S., Chemat, F. and Visioli, F. (2011). Oleaster oil positively modulates plasma lipids in humans. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59(16), 8667–8669.
- Borhidi, A. (2003). *Magyarország növénytársulásai (Plant associations of Hungary)*. Budapest, Hungarian: Akadémiai Kiadó, 610.
- Borngraber, S., Browner, M., Gillmor, S., Gerth, C., Anton, M., Fletterick, R. and Kühn, H. (1999). Shape and specificity in mammalian 15-lipoxygenase active site. *Journal of Biological Chemistry*, 274(52), 37345-37350.
- Brako, L., Rossman, A.Y. and Farr, D.F. (1995). *Scientific and common names of 7,000 vascular plants in the United States* (1st edition). Amer Phytopathological Society Press, 146.
- Brash, A. R. (1999). Lipoxygenases: Occurrence, functions, catalysis, and acquisition of substrate. *Journal of Biological Chemistry*, 274(34), 23679-23682.
- Brock, J. H. (1998). Invasion, ecology and management of *Elaeagnus angustifolia* (Russian olive) in the southwestern United States of America. In U. Starfinger, K. Edwards, I. Kowarik and M. Williamson (Eds.) *Plant Invasions: Ecological Mechanisms and Human Responses*, Leiden: Backhuys Publishers, 123-136.
- Brock, J. H. (2003). *Elaeagnus angustifolia* (Russian olive) seed banks from invaded riparian habitats in northeastern Arizona. In U. Starfinger, K. Edwards, I. Kowarik and M.

- Williamson (Eds.) *Plant Invasions: Ecological Threats and Management Solutions*. Backhuys Publishers, Leiden, 267-276.
- Brown, C. R. (1990): *Avian use of native and exotic riparian habitats on the snake river*, Idaho MSc. Thesis, Colorado State University, Fort Collins, Colorado, 60.
- Brown, J. H. and Mackey, H. K. (1968). Inhibition of heat-induced denaturation of serum proteins by mixtures of nonsteroidal anti-inflammatory agents and amino acids. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 128(1), 225-228.
- Bucur, L., Badea, V. and Istudor, V. (2006). Antibacterial activity for two soft extracts of *Elaeagnus angustifolia* L. *Archives of the Balkan Medical Union*, 41(3), 127–131.
- Bucur, L., Negreanu-Pirjol, T., Giurginca, M. and Istudor, V. (2008). Some new *Elaeagnus angustifolia* L. extracts and the pharmaceutical products antioxidant activities determined by the chemiluminescence method. *Revue Roumaine de Chimie*, 53(10), 961-964.
- Bucur, L., Stanciu, G. and Istudor, V. (2007). The GC-MS analysis of *Elaeagnus angustifolia* L. flowers essential oil. *Revista de Chimie*, 58(11), 1027.
- Bucur, L., Taralunga, G., Istudor, V. and Badea, V. (2008). Pharmacological studies on *Elaeagnus angustifolia* L. tinctures and extracts. Note 2. Experimental research about the tincture flowers antitumoral activity. *Archives of the Balkan Medical Union*, 43(2), 107–112.
- Bulut, G. and Tuzlacı, E. (2008). Folk medicinal plants of Bayramiç (Çanakkale-Turkey). *Journal of Pharmacy of Istanbul University*, 40, 87-99.
- Caliskan, E., Elmastas, M. and Gokce, I. (2010). Evaluation of antioxidant properties of *Elaeagnus angustifolia* flowers. *Asian Journal of Chemistry*, 22(4), 2840–2848.
- Celotti, F. and Laufer, S. (2001). Anti-inflammatory drugs: New multitarget compounds to face an old problem. The dual inhibition concept. *Pharmacological Research*, 43(5), 429-436.
- Charlier, C. and Michaux, C. (2003). Dual inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2) and 5-lipoxygenase (5-LOX) as a new strategy to provide safer non-steroidal anti-inflammatory drugs. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 38 (7–8), 645-659.
- Charlier, C., Hénichart, J. P., Durant, F. and Wouters, J. (2006). Structural insights into human 5-lipoxygenase inhibition: Combined ligand-based and target-based approach. *Journal of Medicinal Chemistry*, 49(1), 186-195.
- Claria, J. and Romano, M. (2005). Pharmacological intervention of cyclooxygenase-2 and 5 lipoxygenase pathways. Impact on inflammation and cancer. *Current Pharmaceutical Design*, 11(26), 3431-3447.
- Coruzzi, G., Venturi, N. and Spaggiari, S. (2007). Gastrointestinal safety of novel nonsteroidal antiinflammatory drugs: Selective COX-2 inhibitors and beyond. *Acta Biomedica de l'Ateneo Parmense*, 78(2), 96-110.

- Cronstein, B. N. (2002). Cyclooxygenase-2-selective inhibitors: Translating pharmacology into clinical utility. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 69, 13-19.
- Csapody, I., Csapody, V. and Rott, F. (1966). *Erdei fák és cserjék (Forest trees and shrubs)*. Budapest: Országos Erdészeti Főigazgatóság, 106.
- Csontos, P. (2001). *A természetes magbank kutatásának módszerei. (Methods for studying of the seed bank.)* Budapest: Synbiologia Hungarica 4, Scientia Kiadó, 145.
- Das, S.N. ve Chatterjee, S. (1995). Long term toxicity study of ART-400. *Indian Journal of Indigenous Medicines*, 16(2), 117-123.
- Davis, P. H. (1984). *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*. Cambridge University Press, 7, 530-534.
- Dénes, B. and Csiszár, Á. (2008). *Russian Olive (Elaeagnus angustifolia L.)*. Hungarian: Institute of Ecology and Botany, Hungarian Academy of Sciences, 85-93.
- Dharmadeva, S., Galgamuwa, L., Prasadine, C. and Kumarasinghe, N. (2018). In vitro anti-inflammatory activity of *Ficus racemosa* L. bark using albumin denaturation method. *An International Quarterly Journal of Research in Ayurveda*, 39(4), 239–242.
- Dittberner, Ph. L. and Olson, M. R. (1983): *The plant information network (PIN) database: Colorado, Montana, North Dakota, Utah, and Wyoming*. FWS/OBS, Washington, U.S. Department of the Interior, Fish and Wildlife Service, 83-86.
- Eldeen, I.M.S. and Staden, J.V. (2008). Cyclooxygenase inhibition and antimycobacterial effects of extracts from Sudanese medicinal plants. *South African Journal of Botany* 74(2), 225-229.
- Eliassi, A., Ghodrati, M. and Kamalinrjad, M. (2009). Effect of oral (systemic) *Elaeagnus angustifolia* L. fruit on stimulated gastric acid secretion in unconscious rat and on basal acid secretion in conscious rat. *Journal of Medicinal Plants*, 8, 123-130.
- Eliassi, A., Mandipour, M. And Kamalinejad, M. (2008). Intragastric effect of *Elaeagnus angustifolia* L. fruit on gastric acid secretion in a rat pylorus-ligated model. *Journal of Medicinal Plants*, 7(27), 82-91.
- Epstein, F. H., Lewis, R. A., Austen, K. F. and Soberman, R. J. (1990). Leukotrienes and other products of the 5-Lipoxygenase pathway. *New England Journal of Medicine*, 323 (10), 645-655.
- Fallah Huseini, H., Kianbakht, S. and Hoormand, M. (2013). Protective effects of *Vaccinium arctostaphylos* L., *Berberis thunbergii* var. *atropurpurea* chenault, *Elaeagnus angustifolia* L. and *Launaea acanthodes* (Boiss.) O. Kuntze against indomethacin-induced gastric ulcers in rats. *Journal of Medicinal Plants*, 12(47), 62-69.
- Farahbakhsh, S., Arbabian, S., Emami, F., Moghadam, B. R., Ghoshooni, H., Noroozadeh, A., Sahraei, H., Golmanesh, L., Jalili, C. and Zrdooz, H. (2011). Inhibition of cyclooxygenase type 1 and 2 enzyme by aqueous extract of *Elaeagnus angustifolia* in mice. *Basic and Clinical Neuroscience*, 2(2), 31-37.

- Farzaei, M. H., Khanavi, M., Moghaddam, G., Dolatshahi, F., Rahimi, R., Shams-Ardekani, M. R., Amin, G. and Hajimahmoodi, M. (2014). Standardization of *Tragopogon graminifolius* DC extract based on phenolic compounds and antioxidant activity. *Journal of Chemistry*, 425965, 6.
- Farzaei, M.H., Bahramsoltani,R., Abbasabadi,Z. and Rahimi,R. (2015). A comprehensive review on phytochemical and pharmacological aspects of *Elaeagnus angustifolia* L., *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 67(11), 1467-1480.
- FitzGerald, G. A. (2003). COX-2 and beyond: Approaches to prostaglandin inhibition in human disease. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2(11), 879-890.
- Flower, R. J. (2003). The development of COX-2 inhibitors. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2(3), 179-191.
- Funk, C. D. (2001). Prostaglandins and leukotrienes: Advances in eicosanoid biology. *Science*, 294(5548), 1871-1875.
- Gardner, H. W. (1991). Recent investigations into the lipoxygenase pathway of plants. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)/Lipids and Lipid Metabolism*, 1084(3), 221-239.
- Gencsi, L. and Vancsura, R. (1992). *Dendrológia (Dendrology)*. *Erdészeti növénytan II*. Budapest, Hungarian: Mezőgazda Kiadó, 74.
- Ghasemi Pirbalouti, A., Momeni, M. and Bahmani, M. (2013). Ethnobotanical study of medicinal plants used by Kurd tribe in Dehloran and Abdanan districts. Ilam province, *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines (AJTCAM) / African Networks on Ethnomedicines*, 10, 368–385.
- Gilman, E. F. and Watson, D. G. (1993). *Elaeagnus angustifolia* Russian-Olive. Environmental Horticulture Department, Florida Cooperative Extension Service, Institute of Food and Agricultural Sciences, University of Florida, *Fact Sheet ST-233*, 1-2.
- Gilroy, D. W., Lawrence, T., Perretti, M. and Rossi, A. G. (2004). Inflammatory resolution: New opportunities for drug discovery. *Nature Reviews Drug Discovery*, 3(5), 401-416.
- Goldynet, M. E., Burrish, G. F., Poubelle, P. and Borgeat, P. (1984). Arachidonic acid metabolism among human mononuclear leukocytes. Lipoxygenase-related pathways. *Journal of Biological Chemistry*, 259(14), 8815-8819.
- Gonzalez-Periz, A. and Claria, J. (2007). New approaches to the modulation of the cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenase pathways. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 7(3): 297-309.
- Gökşen, U.S. ve Kelekçi, N.G. (2010). Antiinflamatuvar tedavide yeni bir yaklaşım: Siklooksijenaz ve 5-lipooksijenazın dual inhibitörler. *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 30(1), 81-118.
- Gubergrits, A. Y. and Solomchenko, N. I. (1966). *Lekarstvennyie rasteniya Donbassa* (Medicinal plants of the Donbass). Donetsk, Russian, 329.

- Gülcü, S. ve Uysal, S.Ç. (2010). Kuş iğdesi'nde (*Elaeagnus angustifolia* L.) yetiştirme sıklığının fidan morfolojik özelliklerine etkisi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Orman Fakültesi Dergisi*, A(2), 74-81.
- Güner, A., Karabacak, E., Çingay, B., Güneş, F., Eker, İ., Öztekin, M., Keskin, M. ve Körüklü, T. (2014). *Resimli Türkiye Florası*. Cilt 1. İstanbul: Nezahat Gökyiğit Botanik Bahçesi , 445.
- Güngör, D., Adatoprak, A., Özer, F., Akdağ, N. ve Kandemir, N.İ. (2002). *Bitkilerin Dünyası, Bitki Tanıtımı Detayları ile Fidan Yetiştirme Esasları*. Lazer Ofset Matbaa, Ankara, 2, 34.
- Gürbüz, İ., Üstün, O., Yesilada, E., Sezik, E. and Kutsal, O. (2003). Anti-ulcerogenic activity of some plants used as folk remedy in Turkey. *Journal of Ethnopharmacology*, 88, 93-97.
- Hamidpour, R., Hamidpour, S., Hamidpour, M., Shahlari, M., Sohraby, M., Shahlari, N. and Hamidpour, R. (2017). Russian olive (*Elaeagnus angustifolia* L.): From a variety of traditional medicinal applications to its novel roles as active antioxidant, anti-inflammatory, anti-mutagenic and analgesic agent. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 7(1), 24-29.
- Hoffmann, C. (2012). COX-2 in brain and spinal cord - Implications for therapeutic use. *Current Medicinal Chemistry*, 7(11), 1113.
- Hosseinzadeh, H., Ramezani, M. and Namjo, N. (2003). Muscle relaxant activity of *Elaeagnus angustifolia* L. fruit seeds in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 84 (2-3), 275-278.
- İnternet: Barstow, M. (2017) *Elaeagnus angustifolia*. The IUCN Red List of Threatened Species 2017: e.T62002626A62002628. URL: <https://www.iucnredlist.org/species/62002626/62002628#geographic-range>, Son Erişim Tarihi: 20.10.2019.
- Jager, A. K., Hutchings, A. and Van Staden, J. (1996). Screening of Zulu medicinal plants for prostaglandin-synthesis inhibitors. *Journal of Ethnopharmacology*, 52(2), 95-100.
- Jakobsson, P. J., Thoren, S., Morgenstern, R. and Samuelsson, B. (1999). Identification of human prostaglandin E synthase: A microsomal, glutathione-dependent, inducible enzyme, constituting a potential novel drug target. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(13), 7220-7225.
- Karamanoğlu, K. (1972). *Farmasötik Botanik*. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, 44(2), 292-293.
- Karimi, G., Hosseinzadeh, H., Rassoulzadeh, M., Razavi, B.M. and Taghiabadi, E. (2010). Antinociceptive effect of *Elaeagnus angustifolia* fruits on sciatic nerve ligated mice, *Iran Journal of Basic Medical Sciences*, 13(3), 97-101.
- Kayaalp, S. O. (2002). *Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji*. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hacettepe-Taş Yayınları, Ankara, 11, 239.

- Khajoei Nasab, F. and Khosravi, A.R. (2014). Ethnobotanical study of medicinal plants of Sirjan in Kerman Province, Iran. *Journal of Ethnopharmacology*, 154, 190-197.
- Khan, N., Ahmed, M., Ahmed, A., Shaukat, S. S., Wahab, M., Ajaib, M., Siddiqui, M. F. and Nasir, M. (2011). Important medicinal plants of Chitral Gol National Park (CGNP) Pakistan. *Pakistan Journal of Botany*, 43(2), 797-809.
- Khan, S. U., Khan, A. U., Shah, A. U. H. A., Shah, S. M., Hussain, S., Ayaz, M. and Ayaz, S. (2016). Heavy metals content, phytochemical composition, antimicrobial and insecticidal evaluation of *Elaeagnus angustifolia*. *Toxicology and Industrial Health*, 32(1), 154-161.
- Khandelwal, K.R. (2008). *Practical Pharmacognosy*. Delhi: Nirali prakashan, , 149-153.
- Kholmatov, Kh. (1964). Wild Medicinal Plants of Uzbekistan (in Russian), Medicina, Tashkent, 3-7.
- Klich, M.G. (2000). Leaf variations in *Elaeagnus angustifolia* related to environmental heterogeneity. *Environmental and Experimental Botany*, 44(3), 171-183.
- Kuhn, H. (2000). Structural basis for the positional specificity of lipooxygenases. *Prostaglandins and Other Lipid Mediators*, 62(3), 255-270.
- Kurumbail, R. G., Stevens, A. M., Glerse, J. K., McDonald, J. J., Stegeman, R. A., Pak, J. Y., Glidehaus, D., Miyashiro, J. M., Penning, T. D., Selbert, K., Isakson, P. C. and Stallings, W. C. (1996). Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents, *Nature*, 384(6610), 644-648.
- Lee, J. H., Seo, W. T. and Cho, K. M. (2011). Determination of phytochemical contents and biological activities from the fruits of *Elaeagnus multiflora*. *Journal of Food Science and Nutrition*, 16(1), 29-36.
- Leelaprakash, G. and Mohan Dass, S. (2011). In vitro anti-inflammatory activity of methanol extract of *enicostemma axillare*. *International Journal of Drug Development and Research*, 3(3), 189-196.
- Leone, S., Ottani, A. and Bertolini, A. (2007). Dual acting anti-inflammatory drugs. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 7(3), 265-275.
- Lesica, P. and Miles, S. (2001). Natural history and invasion of Russian olive along eastern Montana rivers. *Western North American Naturalist*, 61(1), 1-10.
- Lev, E. And Amar, Z. (2002). Ethnopharmacological survey of traditional drugs sold in the Kingdom of Jordan. *Journal of Ethnopharmacology*, 82(2-3), 131-145.
- Liu, D., Ahmet, A., Ward, L., Krishnamoorthy, P., Mandelcorn, E. D., Leigh, R., Brown, J. P., Cohen, A. and Kim, H. (2013). A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology* 9(1), 30.

- Luong, C., Miller, A., Barnett, J., Chow, J., Ramesha, C. And Browner, M. F. (1996). Flexibility of the NSAID binding site in the structure of human cyclooxygenase-2. *Nature Structural Biology*, 3(11), 927-933.
- Malihezaman, M., Mahbobe, M. and Maryam, S. L. (2007). The ultrastructural and stereological study of aqueous extracts of *Zataria multiflora* Boiss and *Elaeagnus angustifolia* on the mouse fetus stomach. *Journal of Biological Sciences*, 7, 648–652.
- Mardaninejad, S., Janghorban, M. and Vazirpour, M. (2013). Collection and identification of medicinal plants used by the indigenous people of Mobarakeh (Isfahan), southwestern Iran. *Journal Of Herbal Drugs*, 4(1), 23-32.
- Martel-Pelletier, J., Lajeunesse, D., Reboul, P. and Pelletier, J. P. (2003). Therapeutic role of dual inhibitors of 5-LOX and COX, selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 62(6), 501-509.
- Mikaili, P., Shayegh, J., Sarahroodi, S. and Sharifi, M. (2012). Pharmacological properties of herbal oil extracts used in Iranian traditional medicine. *Advances in Environmental Biology*, 6, 153-158.
- Mitchell, J. A. and Warner, T. D. (2006). COX isoforms in the cardiovascular system: Understanding the activities of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Nature Reviews Drug Discovery*, 5(1), 75-86.
- Mohammed, F. I., Al-Essa, M. K., Shafagoj, Y. A. and Afifi, F. U. (2006). Investigation of the direct effects of the alcoholic extract of *Elaeagnus angustifolia* L. (Elaeagnaceae) on dispersed intestinal smooth muscle cells of guinea pig. *Scientia Pharmaceutica*, 74(1), 21-30.
- Natanzi, M.M., Pasalar, P., Kamalinejad, M., Dehpour, A.R., Tavangar, S.M., Sharifi, R., Ghanadian, N., Rahimi-Balaei, M. and Gerayesh-Nejad S. (2012). Effect of aqueous extract of *Elaeagnus angustifolia* fruit on experimental cutaneous wound healing in rats. *Acta Medica Iranica*, 50(9), 589-596.
- Nie, D., Che, M., Grignon, D., Tang, K. and Honn, KV. (2001). Role of eicosanoids in prostate cancer progression. *Cancer and Metastasis Reviews*, 20(3-4), 195-206.
- Nikniaz, Z., Ostadrahimi, A., Mahdavi, R., Ebrahimi, A. and Nikniaz, L. (2014). Effects of *Elaeagnus angustifolia* L. supplementation on serum levels of inflammatory cytokines and matrix metalloproteinases in females with knee osteoarthritis. *Complementary Therapies in Medicine*, 22, 864–869.
- Noreen, Y., Ringbom, T., Perera, P., Danielson, H. and Bohlin, L. (1998). Development of a radiochemical cyclooxygenase-1 and -2 in vitro assay for identification of natural products as inhibitors of prostaglandin biosynthesis. *Journal of Natural Products*, 61(1), 2-7.
- Nostro, A., Germano, M. P., D'Angelo, V., Marino, A. and Cannatelli, M. A. (2000). Extraction methods and bioautography for evaluation of medicinal plant antimicrobial activity. *Letters in Applied Microbiology*, 30(5), 379-384.

- Obon, C., Rivera, D., Alcaraz, F. and Attieh, L. (2014). Beverage and culture. 'Zhourat', a multivariate analysis of the globalization of a herbal tea from the Middle East. *Appetite*, 79, 1-10.
- Okmen, G. and Turkcan, O. (2013). The antibacterial activity of *Elaeagnus angustifolia* L. against mastitis pathogens and antioxidant capacity of the leaf methanolic extracts. *Journal of Animal and Veterinary Advances*, 12, 491-496.
- Okmen, G. and Turkcan, O. (2014). A study on antimicrobial, antioxidant and antimutagenic activities of *Elaeagnus angustifolia* L. leaves. *African Journal of Traditional, Complementary, and Alternative Medicines: AJTCAM / African Networks on Ethnomedicines*, 11(1), 116-120.
- Oyedapo, O. O. and Famurewa, A. J. (1995). Antiprotease and membrane stabilizing activities of extracts of *Fagara Zanthoxyloides*, *Olex subscorpioides* and *Tetrapleura tetraptera*. *International Journal of Pharmacognosy*, 33(1), 65-69.
- Panahi, Y., Alishiri, G. H., Bayat, N., Hosseini, S. M. and Sahebkar, A. (2016). Efficacy of *Elaeagnus angustifolia* extract in the treatment of knee osteoarthritis: A randomized controlled trial. *EXCLI Journal*, 15, 203-210.
- Pasinetti, G. M. (2001). Cyclooxygenase and Alzheimer's disease: Implications for preventive initiatives to slow the progression of clinical dementia. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 33(1), 13-28.
- Patel, D., Kaur, G., Sawant, M. G. and Deshmukh, P. (2013). Herbal medicine - A natural cure to arthritis. *Indian Journal of Natural Products and Resources*, 4(1), 27-35.
- Patel, S. (2015). Plant genus *Elaeagnus*: Underutilized lycopene and linoleic acid reserve with permaculture potential. *Fruits*, 70(4), 191-199.
- Peters-Golden, M. and Henderson, W. R. (2007). Mechanisms of disease: Leukotrienes. *The New England Journal of Medicine [NEJM]*, 357(18), 1841-1854.
- Pommery, N., Massingham, R. and Hénichart, J. P. (2006). 5-lipoxygenase inhibitors - Patent and literature activity during 2001 - 2004. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 16(1), 13-26.
- Popov, O. P. (1966). *Medicinal Plants in Folk Medicine*. Kiev: Health, 235.
- Pottorff, L. P. and Jacobi, W. R. (2005). Russian-olive decline and gummosis. Colorado State University Extension. Horticulture, 2942,1.
- Priszter, Sz. (1963): A magyar adventívflóra bibliográfiája (Bibliographia florae adventivae Hungaricae). *Botanikai Közlemények*, 50(4), 213-223.
- Protopopova, V. , Shevera, M. and Melnik, R.P. (2006). The history of introduction and present distribution of *Elaeagnus angustifolia* L. in the black sea region of Ukraine. *Chornomors'k. Bot*, 2(2), 5-13.
- Punchard, N. A., Whelan, C. J. and Adcock, I. (2004). The journal of inflammation. *Journal of Inflammation*, 1,1.

- Qureshi, R. A., Ghufraan, M. A., Sultana, K. N., Ashraf, M. and Khan, A. G. (2007). Ethnobotanical studies of medicinal plants of Gilgit District and surrounding areas. *Ethnobotany Research and Applications*, 5, 115-122.
- Radmark, O. (2002). Arachidonate 5-lipoxygenase. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, 68–69, 211-234.
- Radmark, O. and Samuelsson, B. (2007). 5-Lipoxygenase: Regulation and possible involvement in atherosclerosis. *Prostaglandins and Other Lipid Mediators*, 83(3), 162-174.
- Ramezani, M., Hosseinzadeh, H. and Daneshmand, N., (2011). Antinociceptive effect of *Elaeagnus angustifolia* fruit seeds in mice. *Fitoterapia*, 72(3), 255-262.
- Rasekhi, HR., Kamali, M., Hosseini, SM. and Fallahi, M. (1999). Wound healing properties of *Elaeagnus angustifolia*. *Journal Pharmacol*, 51, 128.
- Roberts, H., Marrow, L.J. and Morrow, J.D (2001). Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In J.G. Hardman, L.E., Limbird, P.B., Molinoff, R.W., Ruddon, A. Gilmaneditors (Eds.) *Goodman & Gilman's, The Pharmacological Basics of Therapeutics* (10th editions). New York: McGraw Hill, 703-705.
- Sakat, S. S., Juvekar, A. R. and Gambhire, M. N. (2010). In-vitro antioxidant and anti-inflammatory activity of methanol extract of *Oxalis corniculata* Linn. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2(1), 146-155.
- Samad, T. A., Sapirstein, A. and Woolf, C. J. (2002). Prostanoids and pain: Unraveling mechanisms and revealing therapeutic targets. *Trends in Molecular Medicine*, 8(8), 390-396.
- Sen, S., Chakraborty, R., Maramsa, N., Basak, M., Deka, S. and Dey, B. K. (2015). In vitro anti-inflammatory activity of *Amaranthus caudatus* L. leaves. *Indian Journal of Natural Products and Resources*, 6(4), 326-329.
- Shinde, U. A., Kulkarni, K. R., Phadke, A. S., Nair, A. M., Mungantiwar, A. A., Dikshit, V. J. and Saraf, M. N. (1999). Mast cell stabilizing and lipoxygenase inhibitory activity of *Cedrus deodara* (Roxb.) Loud. wood oil. *Indian Journal of Experimental Biology*, 37(3), 258-261.
- Smith, W. L., DeWitt, D. L. and Garavito, R. M. (2000). Cyclooxygenases: Structural, cellular and molecular biology. *Annual Review of Biochemistry*, 69, 145-182.
- Smolen, J. S., Aletaha, D. and McInnes, I. B. (2016). Rheumatoid arthritis. *The Lancet*, 388(10055), 2023-2038.
- Sostres, C., Gargallo, C. J., Arroyo, M. T. and Lanás, A. (2010). Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*, 24(2), 121-132.

- Stannard, M., Ogle, D., Holzworth, L., Scianna, J. and Sunleaf, E. (2002). History, biology, ecology, suppression and revegetation of Russian-Olive sites. *USDA Plant Materials*, 47, 1-14.
- State Pharmacopoeia, XIth Ed.*, Meditsina, Moscow, Vol. 1 (1987), Vol. 2 (1990).
- Sun, M. and Lin, Q. (2010). A revision of *Elaeagnus* L. (Elaeagnaceae) in mainland China. *Journal of Systematics and Evolution*, 48(5), 356-390.
- Tager, A. M. and Luster, A. D. (2003). BLT1 and BLT2: The leukotriene B4 receptors. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 69(2-3), 123-134.
- Talaei-Khozani, T., Vojdani, Z., Dehghani, F., Heidari, E., Kharazinejad, E. and Panjehshahin, M. R. (2011). Toxic effects of *Elaeagnus angustifolia* fruit extract on chondrogenesis and osteogenesis in mouse limb buds. *Tokai Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 36, 63-70.
- Tanikawa, N., Ohmiya, Y., Kojima, M., Ohkubo, H., Hashimoto, K., Kangawa, K., Ito, S., and Watanabe, K. (2002). Identification and characterization of a novel type of membrane associated prostaglandin E synthase. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 291(4), 884-889.
- Tanioka, T., Nakatani, Y., Semmyo, N., Murakami, M. and Kudo, I. (2000). Molecular identification of cytosolic prostaglandin E2 synthase that is functionally coupled with cyclooxygenase-1 in immediate prostaglandin E2 biosynthesis. *Journal of Biological Chemistry*, 275(42), 32775-32782.
- Tolkachev, O. N., Abizov, E. A., Abizova, E. V. and Mal'tsev, S. D. (2008). Phytochemical study of the bark of some plants of the Elaeagnaceae family as a natural source of β - Carboline indole alkaloids. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 42(11), 27-29.
- Tuzlacı, E. and Aymaz, P.E. (2001). Turkish folk medicinal plants, Part IV: Gönen(Balıkesir). *Fitoterapia*, 72(4), 323-343.
- Tuzlacı, E. and Bulut, G. (2007). Turkish folk medicinal plants, part VII: Ezine (Çanakkale) . *Journal of Pharmacy of Istanbul University*, 39, 39–51.
- Türk, A.(2017). *Bitki Sistematiği*. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi AÖF Tıbbi Ve Aromatik Bitkiler Önlisans Programı Yayınları, 1(1), 143-149.
- Üstünes, L. (2019). RxMediaPharma İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı. *İzmir, Türkiye: GEMAŞ*.
- Wang, B., Qu, H., Ma, J., Sun, X., Wang, D., Zheng, Q. and Xing, D. (2014). Protective effects of *Elaeagnus angustifolia* leaf extract against myocardial ischemia/reperfusion injury in isolated rat heart. *Journal of Chemistry*, 1-6.
- Wang, J., Yan, Y., Xian, X., Wang, R., Chen, H., Zhang, Z. and Wang, Y. (2010). Determination of the contents of total flavonoids in *Elaeagnus angustifolia* blossoms and its pharmacological actions. *Lishizhen Medicine and Materia Medica Research*, 2010(4), 812-814.

- Wang, Q., Ruan, X., Huang, J. hua, Xu, N. yi, and Yan, Q. chuan (2006). Intra-specific genetic relationship analyses of *Elaeagnus angustifolia* based on RP-HPLC biochemical markers. *Journal of Zhejiang University-SCIENCE B.*, 7(4), 272-278.
- Wang, Y., Fan, M., Li, J. and Guo, T. (2013). Antitumor effect of edible part of *Elaeagnus angustifolia* L. in vivo and in vitro. *Journal of Chinese Institute of Food Science and Technology*, 2013(6), 26–31.
- Wang, Y., Guo, T., Li, J. Y., Zhou, S. Z., Zhao, P. and Fan, M. T. (2013). Four flavonoid glycosides from the pulps of *Elaeagnus angustifolia* and their antioxidant activities. *Advanced Materials Research*, 756-759, 16–20.
- Warner, T. D. and Mitchell, J. A. (2004). Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *The FASEB Journal*, 18(7), 790-804.
- Werz, O. and Steinhilber, D. (2006). Therapeutic options for 5-lipoxygenase inhibitors. *Pharmacology and Therapeutics*, 112(3), 701-718.
- Woolf, A. D. and Pfleger, B. (2003). Burden of major musculoskeletal conditions. *Bulletin of the World Health Organization*, 81(9), 646–656.
- Yalcin, G. ve Sogut, O. (2014). Influence of extraction solvent on antioxidant capacity value of oleaster measured by ORAC method. *Natural Product Research*, 28(18), 1513-1517.
- Yalçın, G. (2012). *İğde (Elaeagnus angustifolia L.) Bitkisinin Çeşitli Kısımlarının Kimyasal Bileşenlerinin Farklı Yöntemler Kullanılarak Antioksidan Kapasitesinin İncelenmesi*, Doktora Tezi, Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir.
- Yedgar, S., Krinsky, M., Cohen, Y. and Flower, R. J. (2007). Treatment of inflammatory diseases by selective eicosanoid inhibition: a double-edged sword? *Trends in Pharmacological Sciences*, 28(9), 459-464.
- Zheng, M., Zhang, Z., Zhu, W., Liu, H., Luo, X., Chen, K. and Jiang, H. (2006). Essential structural profile of a dual functional inhibitor against cyclooxygenase-2 (COX-2) and 5-lipoxygenase (5-LOX): Molecular docking and 3D-QSAR analyses on DHDMBF analogues. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 14(10), 3428-3437.
- Zschocke, S., Van Staden, J., Paulus, K., Bauer, R., Horn, M. M., Munro, O. Q., Brown, N. J. and Drewes, S. E. (2000). Stereostructure and anti-inflammatory activity of three diastereomers of ocobullenone from *Ocotea bullata*. *Phytochemistry*, 54(6), 591-595.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı : Pınarbaşı
Adı : Özge Sultan

Eğitim Derecesi

Yüksek Lisans

Lisans

Lise

Okul/Program

Gazi Üniversitesi/Eczacılık Fakültesi

Anadolu Üniversitesi/Eczacılık Fakültesi

Güventaş Lisesi, Konya

Mezuniyet yılı

Devam ediyor

2016

2011

İş Deneyimi, Yıl

2018 – devam ediyor

2016 – 2018

Çalıştığı Yer

Bursa Eczacıları Kooperatifi

Şifa Kimya İlaç

Görev

Mesul Müdür

Ruhsatlandırma

ve Farmakovijilans

Uzmanı

Yabancı Dili

İngilizce



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..