

SU HYE LIM

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

DOKTORA TEZİ

İSTANBUL-2020

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(DOKTORA TEZİ)

TÜRKİYE’DE YETİŞEN BAZI *ANGELICA* TÜRLERİ
ÜZERİNDE FARMAKOĞNOZİK ARAŞTIRMALAR

SU HYE LIM

DANIŞMAN
PROF. DR. MAHMUD MİSKİ

FARMAKOĞNOZİ ANABİLİM DALI
FARMAKOĞNOZİ PROGRAMI

İSTANBUL-2020

TEZ ONAYI

(Bu sayfa yerine, başarılı geçen Tez Sınavı sonrası sınav tutanağı ekinde yer alan Tez Onay sayfası gelecektir.)



BEYAN

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



SU HYE LIM

İTHAF

Bu tezi, dördüncü dil ile üniversite okuyan çocuklarım çalışmaları sırasında karşılaşacakları zorluklar yüzünden vazgeçmeden sadık bir şekilde sonuna kadar devam edebilsinler diye, sevgili oğlum Junseo ve kızım Seohyun'a ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanması için gerekli olanakları sağlayan İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Aynur Sarı'ya teşekkür ederim. Tezimin başından sonuna kadar derin bilgi ve anlayış ile beni destekleyen danışman hocam Prof. Dr. Mahmud Miski'ye gönülden teşekkür ederim. 2010 yılından beri değişmeyen sevgisi ile doktora başvurmamı sağlayan Prof. Dr. Afife Mat'a içten teşekkür ederim.

Doktora sürecinde eğitimim ile birlikte oğlumun üniversiteye hazırlanmasına sevgi ile yardım eden Prof. Dr. Nur Tan'a teşekkür ederim. Çalışmalarında bilgi ve yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Gülay Melikoğlu, Doç. Dr. Çağlayan Gürer ve Doç. Dr. Sevda Süzgeç Selçuk'a teşekkür ederim.

Tüm tez çalışmam sırasında hiç esirgmeden bana yardım eden Araş. Gör. Nurdan Yazıcı Bektaş başta olmak üzere Dr. Öğr. Üyesi Esra Eroğlu Özkan, Dr. Öğr. Üyesi Burcu Şen Utsukarçi, Dr. Öğr. Üyesi Seçil Yazıcı Tütüniş, Arş. Gör. Seçil Karahüseyin, Arş. Gör. Fatma Memnune Eruçar ve Arş. Gör. Selin Tufan'a teşekkür ederim.

Tezimin botanik kısmında yardım eden, her zaman gülyüz ile karşılayan Farmasötik Botanik Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Emine Akalın Uruşak ve *Angelica* türleri için yardım eden Arş. Gör. Hüseyin Onur Tuncay'a teşekkür ederim.

Maddelerin biyoaktivite çalışmaları için desteğini esirgemeyen Biyokimya Ana Bilim Dalı'ndan Doç. Dr. Tuğba Yılmaz Özden'e teşekkür ederim.

Her konuda yardımcı olan sevgili dostum Merve Kaplan'a teşekkür ederim.

Hayatım boyunca büyük destek ile beni yüreklendiren eşim Eun Sang Jeon'a teşekkür ederim. Uzun doktora çalışma sürecimde kendi derslerine sadık bir şekilde çalışarak annelerini destekleyen oğlum Junseo ve kızım Seohyun'a teşekkür ederim. Uzaktan beni cesaretlendiren Güney Kore'deki annem ve babama teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 30423

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	Xİ
ŞEKİLLER LİSTESİ	Xİİİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	XVİ
ÖZET	XX
ABSTRACT.....	XXİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Botanik Bölüm	4
2.1.1. Apiaceae (Umbelliferae) Familyası	4
2.1.2. Dünya’da <i>Angelica</i> Türleri.....	4
2.1.3. Türkiye’de <i>Angelica</i> Türleri.....	5
2.1.3.1. <i>Angelica sylvestris</i> L.	6
2.1.3.2. <i>Angelica purpurascens</i> (Avé-Lall.) Gilli	7
2.1.4. <i>Angelica</i> Türlerinin Etnobotanik Kullanılışı.....	8
2.2. Kimyasal Bölüm	10
2.2.1. Uçucu Yağlar	10
2.2.1.1. Monoterpenler	12
2.2.1.2. Seskiterpenler	16
2.2.1.3. Diğer Bileşikler	22
2.2.2. Kumarinler	26
2.2.2.1. Basit Kumarinler	26
2.2.2.2. Furanokumarinler.....	29
2.2.2.3. Piranokumarinler.....	35
2.2.3. Türkiye’de <i>Angelica</i> türleri	45
2.2.3.1. <i>Angelica archangelica</i> L.	45

2.2.3.2. <i>Angelica sylvestris</i> L.	45
2.2.3.3. <i>Angelica purpurascens</i> (Avé-Lall.) Gilli	47
2.2.4. Doğu Tıbbında <i>Angelica</i> Türleri	47
2.2.4.1. <i>Angelica gigas</i> Nakai, <i>A.sinensis</i> (Oliv.) Diels ve <i>A. acutiloba</i> Kitag.....	47
2.2.4.2. <i>Angelica dahurica</i> Benth.et Hook. f.	49
2.2.4.3. <i>Angelica decursiva</i> Franchet et Savatier	49
2.2.4.4. <i>Angelica tenuissima</i> Nakai	50
2.2.4.5. <i>Angelica koreana</i> Maxim.	51
2.2.4.6. <i>Angelica pubescens</i> Maxim. f. biserrata Shan et Yuan	51
2.3. <i>Angelica</i> Türlerinin Farmakolojik Bilgileri	52
2.3.1. Antienflamatuar ve Analjezik Aktivite	52
2.3.2. Asetilkolinesteraz İnhibitörü Aktivitesi	53
2.3.3. Antidiyabetik Aktivite.....	54
2.3.4. Sitotoksik Aktivite	54
2.3.5. Antiaterojenik ve Kardiyotonik Aktivite	55
2.3.6. Vazorelaksasyon Aktivitesi.....	56
2.3.7. Sedatif Aktivite	56
2.3.8. Diğer Aktiviteleri	56
2.3.9. Fototoksik Aktivite	58
2.3.10. Toksisite ve İlaç Etkileşimi.....	58
2.4. <i>A.sylvestris</i> var. <i>sylvestris</i> ve <i>A.purpurascens</i> 'ten İzole Edilen Maddelerin Farmakolojik Aktiviteleri.....	59
2.4.1. Oksipeusedanin	59
2.4.2. Demetilsuberozin	60
2.4.3. Suberozin	60
2.4.4. Ostrutol.....	61
2.4.5. Osterivolon A.....	61
2.4.6. İzomperatorin	61
2.4.7. Oksipeusedanin Hidrat.....	62
2.4.8. Bergapten	62
2.4.9. Praeruptorin A.....	63
2.4.10. Praeruptorin B (Syn. Anomalin)	64
2.4.11. Snidisin.....	65

2.4.12. α -Bisabolol.....	65
2.4.13. Fellopterin	66
2.4.14. Hamaudol	67
2.4.15. Selinidin	67
2.4.16. Falkarindiol	68
2.4.17. Ostenol (Syn. Desmetil Ostol)	69
2.4.18. Laserpitin	70
2.5. Doğu Tıbbında Fitoterapi.....	76
2.5.1. Doğu Tıbbının Temel Kavramı	76
2.5.2. Doğu Tıbbının Tarihi	76
2.5.3. Doğu Tıbbında Bitkisel Tedavi.....	77
2.5.4. Doğu Tıbbında Yinyang.....	77
2.5.5. Doğu Tıbbının Etiyolojisi	78
2.5.5.1. Dış Etkenler (Çevresel Faktör).....	79
2.5.5.2. İç Etkenler (Duygusal Faktör; 7 Duygu Bozukluğu)	81
2.5.5.3. Bedensel Etkenler (Bireysel Faktör)	82
2.5.6. Bitkisel Tedavide Dört Qi ve Beş Tat.....	83
2.5.7. Reçete Oluşumu	86
2.5.8. Doğu Tıbbında <i>Angelica</i> Türlerin Tedavi Kategorisi	88
2.5.9. Doğu Tıbbında <i>Angelica</i> Türleri İçeren Formüller	88
2.5.9.1. Samultang (四物湯).....	88
2.5.9.2. Ojeoksan (五積散).....	89
2.5.9.3. Jaeumganghwatang (滋陰降火湯).....	90
2.5.10. Dekoksasyon Yöntemi	91
2.5.11. Doğu Tıbbında Farmakopunktur.....	91
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	93
3.1. Bitkisel Materyal.....	93
3.2. Kimyasal Yöntemler	93
3.2.1. Ekstraksiyon İşlemleri.....	93
3.2.2. Kromatografik Yöntemler.....	94
3.2.2.1. Silikajel Sütun Uygulamaları	95

3.2.2.2. Sefadeks LH-20 Sütun Uygulanmaları	96
3.2.3. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK)	96
3.2.4. Preparatif İnce Tabaka Kromatografisi (PİTK)	96
3.2.5. APR 22'nin Total Sentezi	98
3.2.6. Yapı Tayini Yöntemleri	99
3.2.6.1. Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) Spekturumu.....	99
3.2.6.2. İnfrared Spektrumu (IR).....	99
3.2.6.3. Kütle Spektroskopisi (MS).....	99
3.2.6.4. Optikal Rotasyon.....	100
3.2.6.5. UV (Ultraviyole) Spektroskopi.....	100
3.2.7. Biyolojik Aktivite Yöntemleri	100
3.2.7.1. Kolinesteraz İnhibitörü Aktivitesi.....	100
3.2.7.2. Antidiyabetik Aktivite.....	101
4. BULGULAR.....	103
4.1. Kromatografik Bulgular.....	103
4.1.1. <i>Angelica sylvestris</i> var. <i>sylvestris</i> Bileşiklerinin İzolasyonu	104
4.1.2. <i>A.purpurascens</i> Bileşiklerinin İzolasyonu	106
4.2. Yapı Tayini Bulgular	108
4.2.1. <i>A. sylvestris</i> var. <i>sylvestris</i> 'ten Elde Edilen Maddeler	108
4.2.1.1. ASR 321 ve ASR 522 (Oksipeusedanin)	108
4.2.1.2. ASR 339 ve ASR 351 (Demetilsuberozin)	110
4.2.1.3. ASR 523 ve ASR314 (Ostrutol).....	111
4.2.1.4. ASR524 (Osterivolon A).....	112
4.2.1.5. ASR155 (Oksipeusedanin Hidrat).....	114
4.2.1.6. ASR 89 (İzoimperatorin).....	115
4.2.1.7. ASR 57 ve ASR 352 (Oksipeusedanin Metanolat).....	116
4.2.1.8. ASR 281 ve APR 40 (Bergapten)	118
4.2.2. <i>A. purpurascens</i> 'ten Elde Edilen Maddeler	120
4.2.2.1. APR1, 2, 3 ve 17 (Praeruptorin B).....	120
4.2.2.2. APR 18 ve APR 21 (Praeruptorin A).....	122
4.2.2.3. APR 7 (Snidisin)	123
4.2.2.4. APR 4 ve APR 12 (α -Bisabolol).....	124
4.2.2.5. APR 13 (Suberozin)	126

4.2.2.6. APR 5, 14, 15 ve 31 (Selinidin)	127
4.2.2.7. APR34 (Falkarindiol).....	128
4.2.2.8. APR 16 ve 32 (Fellopterin)	129
4.2.2.9. APR 22 (Demetilsesibirisin)	130
4.2.2.10. APR 24 ve 25 (Hamaudol).....	152
4.2.2.11. APR 33 (Anjelidiol : (R, Z)-hekzadeka-9-en-4,6-din-1,8-diol)	153
4.2.2.12. APR 36 (Ostenol).....	164
4.2.2.13. APR 42 (Laserpitin)	165
4.2.2.14. APR 41 (İzolaserpitin)	167
4.3. Biyoaktivite Bulguları.....	169
4.3.1. Kolinesteraz İnhibitörü Aktivitesi Sonuçları	169
4.3.2. Antidiyabetik Aktivite Sonuçları	170
5. TARTIŞMA	172
KAYNAKLAR	176
ÖZGEÇMİŞ	192
6. İNTİHAL RAPOR FORMU.....	195

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2-1: <i>Angelica</i> Türlerinde Bulunan Bazı Monoterpen Türevleri	13
Tablo 2-2: <i>Angelica</i> Türlerinde Bulunan Bazı Seskiterpen Türevleri	17
Tablo 2-3: <i>Angelica</i> Türlerinde Bulunan Bazı Ftalitler	22
Tablo 2-4: <i>Angelica</i> Türlerinde Bulunan Diğer Bileşikler	24
Tablo 2-5: <i>Angelica</i> Türlerinde Bulunan Bazı Basit Kumarinler	27
Tablo 2-6: <i>Angelica</i> Türlerinde Bulunan Bazı Furanokumarinler	30
Tablo 2-7: <i>Angelica</i> Türlerinde Bulunan Bazı Piranokumarinler	36
Tablo 2-8 : <i>A.sylvestris</i> var. <i>sylvestris</i> ve <i>A.purpurascens</i> 'ten İzole Edilen Maddelerin Farmakolojik Aktiviteleri	72
Tablo 2-9: <i>A.sylvestris</i> var <i>sylvestris</i> ve <i>A.purpurascens</i> 'ten İzole Edilen Maddelerin Bazı Farmakolojik Etkilerinin Karşılaştırılması	74
Tablo 2-10: Yinyang Kavramı	78
Tablo 2-11: Dört Qi ve Bitki Örnekleri	85
Tablo 2-12: Beş Tat ve Bitki Örnekleri	86
Tablo 2-13: Bojungikgitang (補中益氣湯) Formülü ve Reçete Rolü	87
Tablo 2-14: Samultang (四物湯) Formülü	89
Tablo 2-15: Ojeoksan (五積散) Formülü	90
Tablo 2-16: Jaeumganghwatang (滋陰降火湯) Formülü	91
Tablo 3-1: Silikajel Sütununda Kullanılan Çözücü Sistemi Oranları	95
Tablo 3-2: Sefadeks Sütununda Kullanılan Çözücü Sistem Oranları	96
Tablo 3-3: İTK ve PİTK'da Kullanılan Çözücü Sistemleri ve Oranları	97
Tablo 4-1: Kuru Drog Miktarı, Ekstre Miktarı ve Yüzde Verimi	104
Tablo 4-2: <i>Angelica sylvestris</i> var. <i>sylvestris</i> Kök Diklorometan Ekstresinin Silikajel 60 Kolonunda Fraksiyonlandırılması	105
Tablo 4-3: <i>Angelica purpurascens</i> Kök Diklorometan Ekstresinin Silikajel 60 Kolonunda Fraksiyonlandırılması	107
Tablo 4-4: APR 22'nin UV ve IR Spektrumu Verileri	140
Tablo 4-5: 5,7-diasetoksikumarin'in Sefadeks Kolonu İşlemi	146

Tablo 4-6: Virol B ve APR 33'ün ^1H NMR ve ^{13}C NMR Spektrumların Karşılaştırılması	157
Tablo 4-7: APR 33'ün UV, IR, ve Spesifik Rotasyon Verileri	162
Tablo 4-8: Maddelerin AChE ve BChE Enzimlerini İnhibe Edici Aktiviteleri.....	170
Tablo 4-9: Maddelerin α -glukozidaz Enzimini İnhibe Edici Aktiviteleri.....	171



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: <i>Angelica sylvestris</i> var. <i>sylvestris</i> (Fotoğraf: Mahmud Miski)	7
Şekil 2-2: <i>Angelica purpurascens</i> (Fotoğraf: Emine Akalın Uruşak)	8
Şekil 2-3: Anjelika Reçeli (Ulus Pastanesi, Bursa) (Fotoğraf: Su Hye Lim)	10
Şekil 2-4: <i>Angelica</i> Türlerinde En Çok Rastlanan Uçucu Yağ Bileşikleri	11
Şekil 2-5: (+)-Praeruptorin A ve (-)-Praeruptorin A.....	50
Şekil 2-6: (+)-Praeruptorin B ve (-)-Praeruptorin B	50
Şekil 3-1: <i>A. sylvestris</i> var. <i>sylvestris</i> Köklerinin Kurutulmuş Hali	94
Şekil 3-2: <i>A. purpurascens</i> Köklerinin Kurutulmuş Hali	94
Şekil 4-1: <i>A. sylvestris</i> var. <i>sylvestris</i> İzolasyon Şeması	106
Şekil 4-2: <i>A. purpurascens</i> İzolasyon Şeması	108
Şekil 4-3: Oksipeusedanin	109
Şekil 4-4: ASR321'in ¹ H NMR Spektrumu.....	109
Şekil 4-5: Demetilsuberozin	110
Şekil 4-6: ASR339'un ¹H NMR Spektrumu	110
Şekil 4-7: Ostrutol.....	111
Şekil 4-8: ASR523'ün ¹ H NMR Spektrumu.....	112
Şekil 4-9: Osterivolon A	113
Şekil 4-10: ASR 524'ün ¹ H NMR Spektrumu.....	113
Şekil 4-11: Oksipeusedanin Hidrat	114
Şekil 4-12: Oksipeusedanin Hidrat'ın ¹ H NMR Spektrumu.....	114
Şekil 4-13: İzimperatorin	115
Şekil 4-14: ASR 89'un ¹ H NMR Spektrumu.....	116
Şekil 4-15: Oksipeusedanin Metanolat	117
Şekil 4-16: ASR 352'nin ¹ H NMR Spektrumu.....	117
Şekil 4-17: Bergapten	118
Şekil 4-18: ASR281'in ¹ H NMR Spektrumu.....	118
Şekil 4-19: Praeruptorin B	120
Şekil 4-20: APR 2'nin ¹ H NMR Spektrumu.....	121
Şekil 4-21: Praeruptorin A.....	122
Şekil 4-22: APR18'in ¹ H NMR Spektrumu.....	123
Şekil 4-23: Snidisin.....	123

Şekil 4-24: APR 7'nin ^1H NMR Spektrumu.....	124
Şekil 4-25: α -Bisabolol	125
Şekil 4-26: APR4'ün ^1H NMR Spektrumu.....	125
Şekil 4-27: Suberozin.....	126
Şekil 4-28: APR13'ün ^1H NMR Spektrumu.....	126
Şekil 4-29: Selinidin	127
Şekil 4-30: APR 14'ün ^1H NMR Spektrumu.....	127
Şekil 4-31: Falkarindiol	128
Şekil 4-32: APR34'ün ^1H NMR Spektrumu.....	128
Şekil 4-33: Fellopterin	129
Şekil 4-34: APR16'nin ^1H NMR Spektrumu.....	130
Şekil 4-35: APR 22'nin İTK ve PİTK Sonuçları	131
Şekil 4-36: APR 22 (Demetilsesibirisin)'in Yapısı ve ^1H NMR Spektrumu.....	132
Şekil 4-37: APR 22'nin COSY Spektrumu	133
Şekil 4-38: APR22'nin ^{13}C NMR Spektrumu.....	134
Şekil 4-39: APR22'nin HSQC Spektrumu	135
Şekil 4-40: APR22'nin HSQC Spektrumunun Üst Alanının Genişletilmiş Hali.....	135
Şekil 4-41: APR22'nin HMBC Spektrumu	137
Şekil 4-42: APR22'nin HMBC Spektrumunun Üst Alanının Genişletilmiş Hali	137
Şekil 4-43: APR 22'nin COSY ve HMBC Etkileşimleri.....	138
Şekil 4-44: APR22'nin NOESY Spektrumu.....	138
Şekil 4-45: APR22'nin NOESY etkileşimleri	139
Şekil 4-46: APR 22'nin UV Spektrumu	141
Şekil 4-47: APR22'nin IR Spektrumu	142
Şekil 4-48: APR 22'nin HR/MSMS Spektrumu.....	142
Şekil 4-49: 5,7-dihidroksikumarin Sentezi	143
Şekil 4-50: 5,7-diasetoksikumarin Sentezi	144
Şekil 4-51: Total Sentez Maddenin 5,7-diasetoksikumarin (Soldaki) ve APR 22 (Sağdaki) ile Karşılaştırılması	145
Şekil 4-52: Sefadeks Kolondan 27-33 Fraksiyon ile APR 22 Karşılaştırılması	147
Şekil 4-53: Sentetik Maddenin ^1H NMR Spektrumu.....	147
Şekil 4-54: APR 22'nin ^1H NMR Spektrumu.....	148
Şekil 4-55: Sentetik Maddenin UV Spektrumu	149

Şekil 4-56: APR 22'nin UV Spektrumu	150
Şekil 4-57: Sentetik Maddenin HR/MSMS Spektrumu.....	151
Şekil 4-58: APR 22'nin HR/MSMS Spektrumu	151
Şekil 4-59: Hamaudol	152
Şekil 4-60: APR24'ün ¹ H NMR Spektrumu.....	152
Şekil 4-61: APR 33'ün İTK ve PİTK Sonuçları	153
Şekil 4-62: Anjelidiol : (R, Z)-hekzadeka-9-en-4,6-din-1,8-diol.....	154
Şekil 4-63: APR 33'ün ¹ H NMR Spektrumu.....	155
Şekil 4-64: APR33'ün ¹ H NMR Spektrumunun Alt Alanının Genişletilmiş Hali	155
Şekil 4-65: APR33'ün ¹ H NMR Spektrumunun Üst Alanının Genişletilmiş Hali	155
Şekil 4-66: APR 33'ün ¹³ C NMR Spektrumu.....	156
Şekil 4-67: APR 33'ün COSY Spektrumu	158
Şekil 4-68: APR33'ün HSQC Spektrumu	159
Şekil 4-69: APR 33'ün HMBC Spektrumu	160
Şekil 4-70: APR33'ün COSY ve HMBC Etkileşimleri.....	160
Şekil 4-71: APR 33'ün NOESY Spektrumu.....	161
Şekil 4-72: APR33'ün NOESY Etkileşimleri.....	162
Şekil 4-73:APR33'ün IR Spektrumu	163
Şekil 4-74: APR 33'ün UV Spektrumu	163
Şekil 4-75: APR 33'ün HR/MSMS Spektrumu.....	164
Şekil 4-76: Ostenol	164
Şekil 4-77:APR36'nın ¹ H NMR Spektrumu.....	165
Şekil 4-78: Laserpitin.....	166
Şekil 4-79: APR 42'nin ¹ H NMR Spektrumu.....	166
Şekil 4-80: İzolaserpitin.....	167
Şekil 4-81: APR 41'in ¹ H NMR Spektrumu.....	168

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

- 5FU: 5-fluorouracil
5-LO: 5-lipoksijenaz
 α -MSH: α -melanosit uyarıcı hormon
AChE: Asetilkolinesteraz
AG: *Angelica gigas*
AP: *Angelica purpurascens*
APD: Aksiyon potansiyel süresi
APR: *Angelica purpurascens* root
APT: Attached Proton Test
AS: *Angelica sylvestris* var. *sylvestris*
ASA: Asetil salisilik asit
ASR: *Angelica sylvestris* var. *sylvestris* root
ATP: Adenozin trifosfat
BACE1: Beta sekretaz enzimi
BChE: Butirilkolinesteraz
CAP: Compound action potential
CCl₄: Karbon tetraklorür
CDCl₃: Döterokloroform
CHCl₃: Kloroform
COSY: Correlation Spectroscopy
COX-1: Siklooksijenaz-1
COX-2: Siklooksijenaz-2
d: Dublet
dd: Dubletin dubleti
DMSO: Dimetil sülfoksit
DPPH: 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil
DTNB: 5,5'-ditiobis-(2-nitrobenzoik asit)
EC₅₀: En etkili olduğu konsantrasyonun yarısı

FcεRI: Yüksek afiniteli IgE reseptörü
fMLP: N-formil-metionil-leusil-fenilalanin
Fr.: Fraksiyon
g: Gram
GABA_A: γ-aminobutirik asit A
HD: Hydrodistillation
HDL: High Density Lipoprotein
HFD: Yüksek yağ diyeti
HMBC: Heteronuclear Multi Bond Correlation
HPLC: High performance liquid chromatography
HR/MSMS: Yüksek rezolüsyonlu kütle spektroskopisi
HSQC: Heteronuclear Single Quantum Correlation
IC₅₀: Ortamdaki bakterilerin %50'ini inhibe eden madde konsantrasyonu
IFN-γ: Interferon gamma
IgE: Immunoglobulin E
IL: İnterlökin
IL-1β: İnterlökin-1 beta
IP: İzoprenil
IR: İnfrared Spektrumu
ISTE: İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu
iNOS: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
İTK: İnce Tabaka Kromatografisi
KCl: Potasyum klorür
l: Litre
LD50: %50 Öldürücü Konsantrasyon
LDL: Low Density Lipoprotein
LPS: Lipopolisakkarit
M.Ö.: Milattan Önce
m: Multiplet
MD: Microdistillation

MeOH: Metanol
mg: Miligram
MHC II: Majör histo-uyumluluk kompleksi
MHz: Megahertz
MİK: Minimum İnhibitör Konsantrasyonu
ml: Mililitre
MRSA: Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*
MS: Kütle Spektrumu
MSD-SPME: Micro-steam distillation- solid-phase microextraction
NE: *dl*-norepinephrine
NF- κ B: Nuclear factor kappa B
NF-AT: Nuclear factor of activated T cells
NMR: Nükleer manyetik rezonans
NO: Nitrik Oksit
NPG: p-nitrofenil- α -D-glukopiranozit
NOAEL: No Observed Adverse Effect Level
NOESY: Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
PAF: Platelet aktive edici faktör
PBMC: Periferik kan mononükleer hücreleri
PGE2: E2
PHA: Fitohemaglutinin
PİTK: Preparatif İnce Tabaka Kromatografisi
PMS: Phenazine methosulfate
PMN: Polimorfonükleer nötrofiller
pNPG: p-nitrofenil- α -D-glukopiranozit
PT: Protrombin süresi
PTP1B: Protein tirozin fosfataz 1B
PUVA: Psoralen (P) ve ultraviyole A (UVA)
RLAR: Rat lens aldoz reduktaz
s: Singlet

sGPT: Serum glutamic pyruvic transaminase

SOD: Süperoksit Dismutaz

STZ: Streptozotocin

t: Triplet

tsp: Triplet septet

TBLDB: Türkiye Bitkileri Listesi Damarlı Bitkiler

TNF- α : Tümör Nekroz Faktörü alfa

TPA: 12-O-tetradekanilforbol-13-asetat

TYR: Tirozinaz

UV: Ultraviyole

UY: Uçucu Yağ

XTT: 2,3-bis-[2-metoksi-4-nitro-5-sulfofenil]-2H-tetrazolyum-5-karboksanilit

μ g: Mikrogram

μ L: Mikrolitre

μ M: Mikromolar

ÖZET

Lim, SH., Türkiye'de Yetişen Bazı *Angelica* Türleri Üzerinde Farmakognozik Araştırmalar. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakognozi ABD, Doktora Tezi, İstanbul, 2020.

Bu çalışmada, Karadeniz ve İç Anadolu bölgesinden toplanan *Angelica sylvestris* var. *sylvestris* ve *Angelica purpurascens* (Syn. *Xanthogalum purpurascens*)'in köklerinden hazırlanan diklorometan ekstresinden 23 saf madde izole edilmiştir ve bu maddelerin antikolinesteraz ve antidiyabetik aktiviteleri değerlendirilmiştir.

Angelica sylvestris var. *sylvestris* (AS)'ten bilinen 8 bileşik (oksipeusedanin, demetilsuberozin, ostrutol, osterivolon A, oksipeusedanin hidrat, izoimperatorin, bergapten, oksipeusedanin metanolat) elde edilmiştir. *Angelica purpurascens* (AP)'ten 13 bilinen bileşik (bergapten, praeruptorin A, praeruptorin B, snidisin, α -bisabolol, suberozin, selinidin, falkarindiol, fellopterin, hamaudol, ostenol, laserpitin, izolaserpitin) ve 2 yeni bileşik (demetilsesibirisin ve (R, Z)-hekzadeka-9-en-4,6-din-1,8-diol (anjelidiol)) izole edilmiştir. İzole edilen bileşiklerin çoğu furanokumarin ve piranokumarin türevlerinden oluşmaktadır. Demetilsesibirisin sesibirisinin sentezlendiği Claisen reaksiyonu sırasında ortaya çıkan bir ara maddedir. Floroglusinol dihidrat ve etil propiolatın başlangıç maddesi olarak kullanıldığı sentez deney düzeneğinde demetilsesibirisin sentezlenmiştir.

Bitkilerden hazırlanan diklorometan ekstralarının ve izole edilen saf maddelerin kolinesteraz inhibisyonu (AChE ve BChE enzimleri üzerinde) ve antidiyabetik aktiviteleri (α -glukozidaz ve α -amilaz enzimleri üzerinde) incelenmiştir. Selinidin, anjelidiol ve AP ekstresinin BChE üzerinde galantaminden daha yüksek inhibe edici etkisi olduğu ve AS ekstresinin galantamine benzer etkili olduğu gösterilmiştir. α -Glukozidaz enzimi üzerinde falkarindiolun en yüksek inhibisyon etkisine sahip olduğu, ardından oksipeusedanin metanolat, demetilsuberozin, oksipeusedanin hidrat, laserpitin moleküllerinin ve AS ekstresinin akarbozdan daha yüksek inhibisyona sahip olduğu saptanmıştır. Tüm maddelerin AChE inhibitörü olarak galantaminden daha düşük etkili olduğu ve α -amilaz inhibitörü olarak hiçbir etkilerinin olmadığı belirlenmiştir.

Bu çalışma, *Angelica* türlerinin Doğu tıbbında binlerce yıldır devam eden terapötik kullanımı değerlendirilerek Türkiye'de *Angelica* türlerinin tıbbi kullanım açısından zenginleştirilmesine ve ilaç etken maddesi olarak geliştirilebilme potansiyellerine yöneliktir.

Anahtar Kelimeler: *Angelica* türleri, Doğu tıbbı, Kuminler, Antikolinesteraz aktivitesi, Antidiyabetik aktivite

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No:30423

ABSTRACT

Lim, SH. A Pharmacognostic Study on Some *Angelica* Species in Turkey, Istanbul University, Institute of Health Sciences, Department of Pharmacognosy. PhD Thesis, Istanbul, 2020.

The dichloromethane extracts of the roots of *Angelica sylvestris* var. *sylvestris* and *Angelica purpurascens* (Syn. *Xanthogalum purpurascens*) collected from the Black Sea and the Central Anatolia region were researched in this study. 23 compounds isolated from those extracts were investigated in anticholinesterase and antidiabetic activities.

From *Angelica sylvestris* var. *sylvestris*, 8 known compounds (oxypeucedanin, demethylsuberosin, ostruthol, osterivolone A, oxypeucedanin hydrate, isoimperatorin, bergapten, oxipeucedanin methanolate) were isolated. From *Angelica purpurascens*, 13 known compounds (bergapten, praeruptorin A, praeruptorin B, cnidicin, α -bisabolol, suberosin, selinidin, falcariindiol, phellopterin, hamaudol, ostenol, laserpitin, isolaserpitin) and 2 new compounds (demethylsesibiricin and (*R, Z*)-hexadeca-9-en-4,6-dyne-1,8-diol (angelidiol)) were isolated. Furonocoumarins and pyranocoumarins were dominant among them. Demethylsesibiricin was an intermediate product in the synthesis of sesibiricin with Claisen rearrangement. This new compound was obtained in the total synthesis using phloroglucinol dihydrate and ethyl propionate as starting materials.

Selinidin, angelidiol, AP extract exerted a higher BChE inhibitory effect than galantamine and the BChE inhibitory effect of AS extract was similar to galantamine. Falcariindiol showed the highest effect as α -glucosidase inhibitor, which was followed by oxipeucedanin methanolate, demethylsuberosin, oxypeucedanin hydrate, AS extract and laserpitin. These compounds expressed a higher effect than acarbose. All substances demonstrated lower effects than galantamine as AChE inhibitors and no effects as α -amylase inhibitors.

This study aims to enrich the medical usage of Turkish *Angelica* and contribute to the development of potential pharmaceutical ingredients through evaluation of *Angelica* species in the Eastern medicine, which has been used for traditional medical purposes over thousand years.

Key Words

Angelica species, Eastern Medicine, Coumarins, Anticholinesterase activity, Antidiabetic activity

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No. 30423

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya tarihinde insanlar hastalığa karşı uzun süre mücadele etmektedir. Modern tıbbın gelişmesinden önce çoğu ülkelerde geleneksel tıp veya halk tedavisi adı ile bitkisel, hayvansal ve mineral kaynaklar tedavi amacı ile kullanılmıştır. Bazı ülkelerde geleneksel tedavi yöntemleri devam ederken bazı ülkelerde ise geleneksel yöntemler kaybolmuştur [1].

Ünlü arkeolog Ralph Solecki'nin 1971 yılında yazılmış “Shanidar, the first flower people” adlı kitabında Kuzey Irak'ta bulunan Şanidar mağarasında 50.000 yıl öncesine ait ilk Neandertal insanının mezarında polenlerin bulunduğu bildirilmiştir [2]. Bununla ilgili yapılan analiz sonucunda bu polenlerin *Achillea* sp., *Senecio* sp., *Centraurea solstitialis*, *Muscari* sp., *Ephedra altissima* gibi bitkilere ait olduğu ve bu bitkilerin tıbbi amaçla olarak ilk kullanımının kanıtı olduğu düşünülmektedir [3]. Eski Asur İmparatorluğu döneminin Asurbanipal'ın Kitaplığında bulunan M.Ö. 7. yüzyılda yazılmış kil tabletlerde birçok drog ve bu drogların yer aldığı reçeteler yazılmıştır. Antik Mısır Çağı'nda M.Ö. 1550 yılında yazılmış Ebers Papirüsü 877 tıbbi bitki reçetesini içermektedir. M.S. 77-78 yılına ait Pedanius Dioscorides'in eseri, “De Materia Medica”da yaklaşık 500 bitkiden bahsedilmiş ve bu eser 16. yüzyıla kadar bitkisel tedavi alanında çok önemli bir yer almıştır [4, 5].

Dünyadaki geleneksel tıp alanlarından biri olan Doğu tıbbi Çin, Kore ve Japonya'da sistematik bir şekilde ilerlemiştir [6]. Doğu tıbbının tedavi metotlarından bitkisel tedavi alanında M.Ö. 1. yüzyılda yazılmış Shennung Pentsaoching (神農本草經) kitabı 365 drog içerip önemli bir yer almaktadır. Lee Shi-Zhen (李時珍) tarafından M.S. 1596 yılında yayınlanmış Bencao Kangmu (本草綱目) eseri 1892 drog içermektedir [7]. 1613 yılında Kore'de Heo Jun (허준) (1546-1615) tarafından yazılmış Dongui Bogam (동의보감) günümüze kadar geçerliliğini korumuştur [8].

Bitkisel tedavi konusunda Batı ve Doğu tıbbının yaklaşımı farklıdır. Batı tıbbında teknoloji ilerdikçe tek bileşiğin farmakolojik etkisi ve biyoaktivitesi önem

kazanırken Doğu tıbbında birkaç bitkinin kombinasyonu ile oluşan sinerjik ve tamamlayıcı etkiye odaklanılmaktadır [9].

Apiaceae familyasına ait olan *Angelica* türleri Batı ve Doğu ülkelerinde tıbbi olarak kullanılan bitkilerdendir. Kuzey yarım küresinde Avrupa ve Asya kıtasında çok yaygın olarak yetişen *Angelica* yaklaşık 110 türü bulunmaktadır [10, 11]. Özellikle Çin, Kore ve Japonya’da *Angelica* türleri geleneksel tıbbi amaçlarla binlerce yıldır kullanılmakta ve terapötik önemleri nedeniyle günümüzde bu bitkiler üzerinde biyolojik ve kimyasal araştırmalar sürdürülmektedir.

Angelica türlerinin biyolojik aktiviteleri içerdikleri uçucu yağlardan, kumarin, kromon ve seskiterpen sınıfı bileşiklerden kaynaklanmaktadır [12]. Fenilpropanoit bileşikler grubuna ait olan kumarinler birçok terapötik etkilerinden dolayı hastalıkların tedavi amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Kumarin bileşiklerinin antikoagülan, bakteriyostatik, sitotoksik, antienflamatuar ve diüretik etkileri olduğu gösterilmiştir [13]. Kore’de bulunan bazı *Angelica* türü Doğu tıbbında drog olarak kullanılmaktadır; *Angelica gigas* Nakai, *Angelica dahurica* Benth. et Hook. f., *Angelica tenuissima* Nakai (Syn. *Ligusticum tenuissimum* Kitag.), *Angelica koreana* Maxim. (Syn. *Ostericum koreanum* Maxim.), *Angelica decursiva* Franch. et Savatier, (Syn. *Peucedanum decursivum* Maxim.) ve *Angelica pubescens* Maxim. f. *biserrata* Shan et Yuan. *Angelica* türleri, çeşitli biyolojik etkilere sahip olduğu için çok sayıdaki tıbbi reçete içine yer alır [1, 14, 15]. *Angelica gigas*’ta bulunan dekursin ve dekursinol gibi kumarin bileşiklerinin belirgin nöroprotektif, antitümör ve asetilkolinesteraz inhibitörü etkileri olduğu gösterilmiştir [16]. *Angelica dahurica*’nın içerdiği imperatorinin ise antienflamatuar ve antikanser etkileri olduğu bildirilmiştir [17, 18]. *Angelica tenuissima*’nın içerdiği Z-butilidenftalit, Z-ligustilit ve senkyunolit gibi bileşiklerin antienflamatuar ve antikanser etkileri olduğu gözlenmiştir [19, 20]. *Angelica decursiva*’daki dekursitin, dekursin ve dekursinolun antitussif ve antimikrobiyal etkileri olduğu saptanmıştır [21, 22]. *Angelica koreana*’daki ostol ve imperatorin gibi kumarin bileşiklerinin analjezik, antipiretik ve antispazmodik etkileri olduğu kanıtlanmıştır [23]. Genellikle *Angelica* türleri analjezik, antienflamatuar, diüretik, sitotoksik, sedatif, antipiretik, antispazmodik, antioksidan ve kardiyoprotektif etkilere sahiptir ve bu biyolojik aktivitelerde kumarinlerin önemli rol oynadığı düşünülmektedir [24-26].

Türkiye florasında kayıtlı olan *Angelica* türleri *Angelica sylvestris* L., *Angelica archangelica* L. ve *Angelica purpurascens* (Ave-Lall.) Gilli (Syn. *Xanthogalum purpurascens* Ave-Lall.) türleridir. *A.sylvestris* var. *sylvestris* L. ve *A. sylvestris* var. *stenoptera* Ave-Lall, *A.sylvestris*' in iki türü kayıtlıdır [11, 27]. Ayrıca 2016 yılında *Angelica purpurascens*'e benzeyen *Angelica turcica* Hamzaoglu & Koc da yeni bir endemik tür olarak rapor edilmiştir [28]. Türkiye'de bulunan *Angelica* türleri üzerinde sınırlı sayıda araştırma yapılmış ve *Angelica sylvestris* ile *A. purpurascens*'ten bazı kumarin bileşikleri izole edilmiştir [29].

Türkiye'de bulunan *Angelica* türlerinde Doğu tıbbında sıkça kullanılan *Angelica* türlerindeki bileşikler veya benzer maddeleri taşıma ihtimalinin yüksek olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle Türkiye'deki *Angelica* türlerinden elde edilen ekstre ve maddelerin biyolojik aktivitelerine bakılıp tıbbi kullanım açısından geliştirilmelerinin Türkiye için faydalı olacağı varsayılmaktadır.

Bu çalışmada Karadeniz ve İç Anadolu bölgesinden toplanan *Angelica sylvestris* var. *sylvestris* ve *Angelica purpurascens* köklerinin diklorometan ekstraktları çeşitli kromatografik yöntemlerle fraksiyonlandırılarak içerdiği sekonder metabolitler saflaştırılmıştır. Elde edilen maddelerin kolinesteraz inhibitörü ve antidiyabetik aktiviteleri incelenmiştir. Bu çalışmada geleneksel Doğu tıbbında sıkça kullanılan *Angelica* türlerinin tıbbi kullanılışları değerlendirilerek bitki çeşitliliği yönünden çok zengin olan Türkiye'de bulunan *Angelica* türlerindeki bileşikler izole edilip yapıları saptandıktan sonra biyolojik etkileri ve ilaç etken maddesi olarak geliştirilebilme potansiyelleri hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Botanik Bölüm

2.1.1. Apiaceae (Umbelliferae) Familyası

Dünya çapında Apiaceae familyası 455 cinse ait yaklaşık 3700 türle temsil edilir [30]. Doğal olarak 12.000'den fazla bitki türü yetişip bulunan, bunun 1/3'ü endemik taksonlardan oluşan Türkiye florası bitki açısından dünyanın en zengin ülkelerinden biridir [29]. Türkiye Bitkileri Listesi (Damarlı Bitkiler) adlı kitaptaki temel istatistik bilgilere göre Türkiye'de 3649 endemik takson, 154 familya, 1220 cins ve 11466 tür bulunuyor. Apiaceae familyası % 4,6 endemik lokasyon oranı ile 449 endemik lokasyon sayısı içermektedir [30]. Apiaceae familyası Türkiye'de 104 cinse ait 486 türe sahiptir ve Türkiye'de 182 endemik tür ile endemizm oranı % 37'dir [31]. Apiaceae familyasına ait bitkiler genelde gastrointestinal sistem rahatlatıcı başta olmak üzere, dolaşım, solunum ve ürojenital sistem sorunları giderici olarak kullanılır [32].

2.1.2. Dünya'da *Angelica* Türleri

Angelica türleri Batı ve Doğu ülkelerinde tıbbi olarak kullanılan ortak bitkilerdendir. Asya, Avrupa ve Kuzey Amerika'da yetişen *Angelica* türlerinin 60'dan fazlası tıbbi olarak kullanılmaktadır. *Angelica archangelica* L., Avusturya, Belçika, Danimarka, Almanya, Grönland, Macaristan, İzlanda, Polonya ve Orta Rusya'da doğal olarak yetişmektedir ve İngiltere'de ve Avrupa'nın diğer bölgelerinde kültürü yapılmıştır. Apiaceae familyasının en büyük gruplarından biri olan *Angelica sylvestris* L. Avrupa ülkeleri, Kuzey Atlantik adaları, Orta Asya ve Türkiye'de çok yaygın görülmektedir [33, 34]. *Angelica atropurpurea* L. Amerika'da endemik olarak bulunur [35]. *Angelica purpurascens* (Avé-Lall.) Gilli İran [36], Azerbaycan [37], Kafkasya [38] ve Türkiye'de yetişmektedir [34]. Asya kıtasında *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels, *A. gigas* Nakai, *A. acutiloba* (Siebold & Zucc.) Kitag., *A. koreana* Maxim. Çin, Kore ve Japonya'da yetişmektedir [1]. *Angelica* cinsi genellikle antienflamatuvar, analjezik, diüretik, ekspektoran ve diyaforetik etkili olduğu için soğuk algınlığı, grip, hepatit, artrit, hazımsızlık, öksürük, kronik bronşit, akciğer zarı iltihabı, tifoid, baş ağrısı, ateş, kalınbağırsak sancısı, romatizma, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar ve idrar yolları hastalıklarında kullanılır [35].

2.1.3. Türkiye’de *Angelica* Türleri

Angelica türleri genellikle çok yıllık ve tüysüz bitkilerdir. Rizomları kalındır ve lifli boyun kısmı yoktur. Bazal yapraklar 2-pinnat ila 2-ternattır; loblar geniş ve ovattır; yaprak sapları tabanda kın oluşturur; üst yapraklar da bazal yapraklar gibidir fakat daha küçüktür. Şemsiye şeklindeki umbel çiçeklerin ışın sayısı 15 ila 95’tir; brakte ve brakteol çok çeşitlidir ve lineerden lanseolata değişen şekildedir. Bütün çiçekler hermafrodittir; sepalleri yoktur ve petaller pembemsi beyazdır. Tüysüz meyvelerin şekilleri kabaca elipsten daireye değişen biçimde ve belirgin şekilde sırttan basıktır; dış kenarlar geniş dalgalı kanatçıklar oluşturur; iç kenarlar belirgindir; vitta yani salgı kanalı yerleşimi şu şekildedir: 2 adet valekulumda (girinti), 1 adet komissuralde (şizokarp meyvede 2 mezokarpın birleştiği bölge). *Angelica* cinsi yine Apiaceae familyasından *Xanthogalum* cinsine benzer [34]. Yapılan araştırmada *Xanthogalum* Lallem. ve *Angelica* cinsinin ileri derecede moleküler filogenetik benzerlik gösterdiği ve morfolojik tanı karakterleri ile moleküler taksonomik sınıflandırma arasında bir ilişki var olduğu saptanmıştır [39].

Türkiye florasında kayıtlı olan *Angelica* türleri *Angelica sylvestris*, *Angelica archangelica* (Syn. *A. officinalis* Hoffm.) ve *Angelica purpurascens* (Syn. *Xanthogalum purpurascens* Lallem) türleridir [11, 27]. Ayrıca 2016 yılında *Angelica purpurascens*’e benzeyen *Angelica turcica* Hamzaoğlu & Koç da yeni bir endemik tür olarak rapor edilmiştir [28]. Nezahat Gökyiğit Botanik Bahçesi’nin (NGBB) bünyesinde bilim adamları tarafından hazırlanan Bizimbtkiler sitesinde Türkiye florasında *Angelica* türlerine *A. turcica* eklenmiştir [11, 40].

► *Angelica sylvestris* L.

► *Angelica sylvestris* var. *sylvestris* L.

► *Angelica sylvestris* var. *stenoptera* Avé-Lall. (endemik)

► *Angelica purpurascens* (Avé-Lall.) Gilli (Syn. *Xanthogalum purpurascens* Lallem)

► *Angelica archangelica* L. (Syn. *A. officinalis* Hoffm.)

► *Angelica turcica* Hamzaoğlu & Koç (endemik)

2.1.3.1. *Angelica sylvestris* L.

Çok yıllık ve diktir; gövde 70-200 cm kadar uzar ve çizgi görülür. Bazal yapraklar 2-pinnat ila 2-ternattır ve tüysüzdür; loblar 2,5-9 cm kadar geniş, ovat, elips şeklinde ve dişlidir. Umbel çiçeklerin ışın sayısı 15 ila 90'dır. Işınlar siğilli ve dikenlidir. Brakte çok çeşitlidir ve lineerden lanseolata değişen şekilde parçalara ayrılmıştır. Brakteol çok çeşitli ve lineerdir. Çiçekler pembemsi beyaz; meyve, 5-6 x 3,5-5 mm, eliptik ila orbiküler şeklinde, tüsüz; kenarlar 1,5 mm genişliğinde. Akarsu kenarı ve nemli yerlerde, 50-2200 m yükseklikte yetişmektedir. P.H. Davis tarafından yazılmış "Flora of Turkey and the East Aegean Islands" eserinde *A.sylvestris* ' in iki tür alt takson kayıtlıdır; *A.sylvestris* var. *sylvestris* L. ve *A. sylvestris* var. *stenoptera* Avé-Lall. [34].

- *Angelica sylvestris* var. *sylvestris*: Bazal yapraklar, 3-6 (-9) cm, lanseolattan ovata kadar değişen şekilde, testere dişli loblar bulunur. Meyve kanadı 1-1,5 mm genişliğindedir.

- *Angelica sylvestris* var. *stenoptera*: Bazal yapraklar 6-9 cm, oval, kenarı tırtıllı şeklindedir. Meyve kanadı 0,3-0,8 mm genişliğindedir.

Syn: *A. elata* Velen. *A. brachyradia* Freyn, *A. illyrica* Maly

Lokaliteler: A2(E) İstanbul: Büyükdere- Belgrad Ormanı, A2(A) Bursa: Uludağ, A3 Bolu: Abant Gölü altı, A4 Zonguldak: Çimşir Dere, Yenice çevresi, 780 m, A5 Sinop: Çangal Dağı, Ayancık çevresi, 1100 m, A7 Trabzon: Hamsiköy, A8 Rize: Pazar - Çayeli, 50 m, C6 Hatay: Yeşilkent, 305 m, Maraş: Karkan, Akar (Ahir) Dağı girişinde; C6 Osmaniye: ISTE116784!; C6 Hatay: ISTE116803!; B2 Kütahya: Domaniç, ISTE115931!; A4 Kastamonu: Devrekani-Bozkurt arası, ISTE115933!; A7 Trabzon: Sümela Manastırına 1 km kala ve manastırı geçtikten sonra 5 km ile ilerisinden yol güzergahında derenin karşı kıyılarından toplanmış, 1400m, 24.09.2018, ISTE 115927!.

Yayılış: *Angelica sylvestris* var. *sylvestris* L. Kuzey Anadolu'da yaygın olup Bolu, İstanbul, Sinop, Trabzon, Bursa, Hatay, Maraş ve Karabük'te bulunmaktadır. *A. sylvestris* var. *stenoptera* Lallem. ise Rize'de yetişmektedir [41].



Şekil 2-1: *Angelica sylvestris* var. *sylvestris* (Fotoğraf: Mahmud Miski)

2.1.3.2. *Angelica purpurascens* (Avé-Lall.) Gilli

Dik ve çok yıllıktır, gövdesi 50-420 cm kadar uzar ve çizgi görülür. Bazal yapraklar 2-pinnattır, kenarı elips şeklinde, yaprak sapları ile 30-40 cm; ve lobları 70-170 mm kadar geniş, ovat-elliptik, ve kenarı tırtıllı, basit veya 2-3 loblu. Umbeller 20-30 ışınlı; ışınlar kalın, papillate yoğun; brakte ve brakteol yoktur. Çiçekleri yeşilimsi sarı; çanak yaprağı 1 mm, göz çarpıcıdır. Meyveler 10-15 x 8-12 mm, suborbiküler; kenarı 3 mm genişliğindedir.

Syn: *Xanthogalum purpurascens* Lallem., *Tommasinia kotschy* Boiss. *T. purpurascens* (Lallem.) Boiss.

Lokaliteler: A6 Sivas: Yıldız Dağı., 1800-2300 m; A7 Gümüşhane: Istavros, A8 Rize: d. Hemşin, Ortköy - Çat, 1800 m; Çoruh: Artvin'in Güneydoğu; A9 Kars: Kağızman- Cumaçay arası 7 km uzaklıkta, 1600 m; B2 Kütahya: Murat Dağı, 1400 m, B7 Erzincan: Sipikör, Pirinbaghce. B2 Kütahya: ISTE116698!; B2 Kütahya:

ISTE115929!; A6 Sivas: ISTE114037!; B6 Sivas: Şerefiye, Çamlıkale köyü, kösedağı arası, nemli dere içi, 1600m, 11.08.1984, ISTE102012! C4 Konya: Hadım, Beyreli köyü, köyiçi dere kenarı, 27.06.2017, ISTE114883!.



Şekil 2-2: *Angelica purpurascens* (Fotoğraf: Emine Akalın Uruşak)

2.1.4. *Angelica* Türlerinin Etnobotanik Kullanılışı

Angelica türlerinin Latince ismi angelica bu bitkinin melek gibi güçlü tedavi gücünden dolayı adlandırılmıştır [42]. Halk arasında kuşaktan kuşağa aktarılan

hikayelere göre bir rahip gökten gelen bir melek tarafından bu bitkinin sıtma ateşi için tedavi edici olduğunu öğrenmiş. Rahip melekten öğrendiği bitkiyi sıtmalılı hastalara uygulayınca iyileştiklerini görmüş. Ondan sonra bu bitkinin tıbbi özellikleri ortaya çıkmıştır. Bu nedenle bitkiye *Angelica* adı verilmiştir [43].

Angelica sylvestris'in İtalya'da hazımsızlık için, Tayland'da antipiretik olarak, Çin'de analjezik, antikanserojen, artrit ve baş ağrısı için kullanıldığı bildirilmiştir [44].

Angelica sylvestris'in kökleri Avusturya'da gastrointestinal sistem, solunum sistemi, sinir sistemi rahatsızlıklarında, ateş ve enfeksiyon tedavisinde kullanılmıştır [45].

Türkiye'de *A. sylvestris* melek otu, yabancı melekotu, kekire olarak bilinmektedir. *Angelica archangelica* ise selem otu, melek otu denilir [46, 47]. Türkiye'nin Erzurum, Kars bölgesinde kekire adıyla bilinen *Angelica sylvestris*'in genç gövdesi kabuğu soyulduktan sonra yenilir. Bursa'da gövde ve dallarından Anjelika reçeli (Melekotu reçeli) yapılır [47, 48]. Uludağ'ın eteklerinden dağ köylerinde toplanan *A. sylvestris* ile Bursa'da tek üretici olan Ulus Pastanesi tarafından Anjelika reçeli üretilmektedir [49].

Çanakkale yöresinde melek otu denilen *Angelica sylvestris*'in kök kısmı infüzyon halinde iştah açıcı, romatizma ve diyare için kullanılmıştır [50]. *Angelica sylvestris* var. *sylvestris* Kars yöresinde kekire olarak tanınmaktadır [51]. *Angelica sylvestris* Osmanlı İmparatorluğu döneminden beri kullanılan Mesir macununun içeriğinde *Zingiber officinale*, *Terminalis citrina* ve *Cuminum cyminum* türleri ile birlikte yer almıştır. Mesir macununun terapötik etkisi içerdiği baharatların sinerjik antimikrobiyal etkisinden ileri geldiği düşünülmektedir [52]. Doğu Anadolu bölgesinde üretilen otlu peynir yapımında kullanılan bitkiler arasında da yer alan *A. sylvestris* tuzlu suda beklendikten sonra peynir yapımında kullanıldığı bildirilmiştir [53]. *Angelica purpurascens* halk tarafından melek otu, halvan olarak tanınır ve Konya'da baldıran olarak bilinir [54].



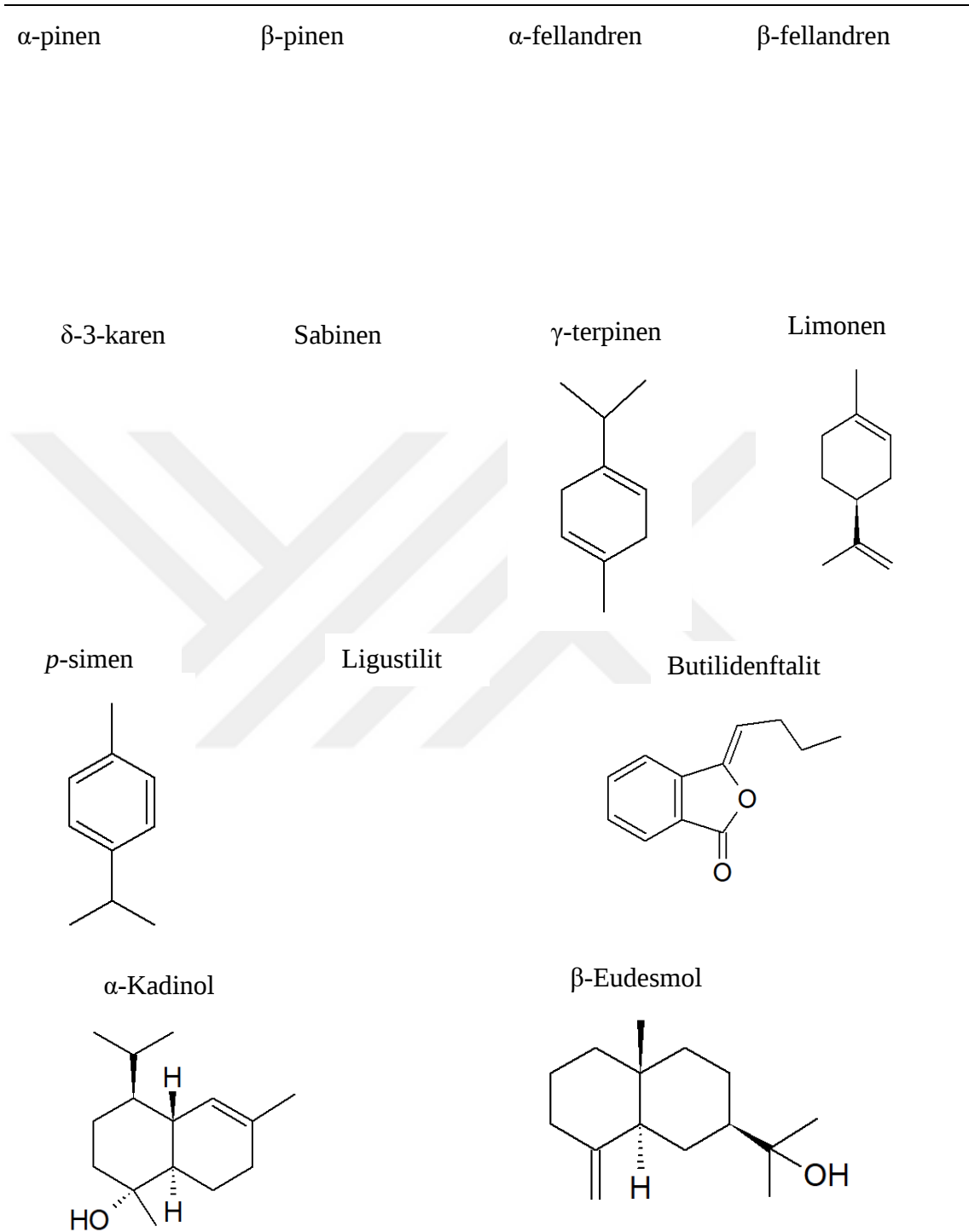
Şekil 2-3: Anjelika Reçeli (Ulus Pastanesi, Bursa) (Fotoğraf: Su Hye Lim)

2.2. Kimyasal Bölüm

Angelica türlerinden uçucu yağlar, kumarin, kromon ve seskiterpen sınıfı bileşikler bulunmaktadır [12]. *Angelica* türleri üzerinde yapılan literatür araştırmalarında bu cins üzerinde yapılan çalışmaların uçucu yağlar ve kumarin bileşikleri üzerinde yoğunlaştığı tesbit edilmiştir.

2.2.1. Uçucu Yağlar

Uçucu yağlar, aromatik bitkilerden veya bitkisel droglardan elde edilen kokulu, yağimsı, uçucu özelliği olan karışımlardır. Su veya su buharı distilasyonu yöntemi ile elde edilen uçucu yağlar oda sıcaklığında genelde sıvı halindedir, bazen kristalleşebilmektedir. Uçucu yağlarda monoterpen, seskiterpen, benzen halkasını taşıyan aromatik bileşikler, düz zincirli hidrokarbonlar ve azot ve kükürt içeren bileşikler bulunmaktadır [4]. *Angelica* türlerinin uçucu yağlarında en çok rastlanan bileşikler α -pinen, β -pinen, α -fellandren, β -fellandren, δ -3-karen, sabinen, γ -terpinen, limonen, *p*-simen, ligustilit, butilidenftalit, α -kadinol ve β -eudesmoldur [55].



Şekil 2-4: *Angelica* Türlerinde En Çok Rastlanan Uçucu Yağ Bileşikleri

2.2.1.1. Monoterpenler

Monoterpenler ($C_{10}H_{16}$), 2 tane izopren (C_5H_8) ünitesinden oluşan 10 karbonlu bileşiktir. Yapılarına göre asiklik monoterpenler, monosiklik monoterpenler ve bisiklik monoterpenler olarak sınıflandırılmaktadır [56].

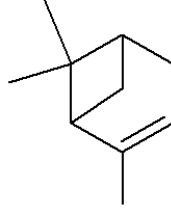
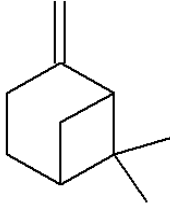
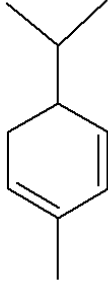
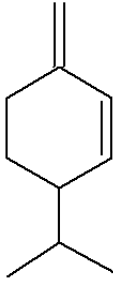
Litvanya'nın üç lokasyonundan toplanan *Angelica archangelica* L.'nin meyveleri üzerinde yapılan çalışmada içerdiği uçucu yağlarda en çok β -fellandren (% 33,6-63,4), ikinci olarak α -pinen (% 4,2-12,8) bulunduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada *A. archangelica* meyvelerinin uçucu yağının büyük bir kısmını monoterpen hidrokarbonları (% 63,5-76,6) oluşturur [57].

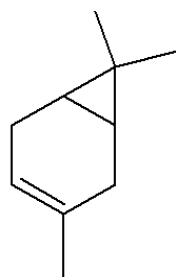
İsveç'te *Angelica archangelica* L.'in köklerinin uçucu yağı üzerinde yapılan çalışmada α -pinen, kamfen, β -pinen, sabinen, 3-karen, mirsen, α -terpinen, limonen, β -fellandren, β -osimen ve γ -terpinen bulunmaktadır [58].

Angelica purpurascens'in meyvelerinden elde edilen uçucu yağların α -fellandren, β -fellandren, izopropilheksanoat, limonen, ρ -simen, α -pinen, 1-8 sineol içerdiği tespit edilmiştir [59].

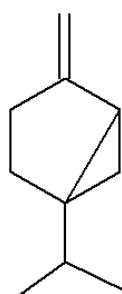
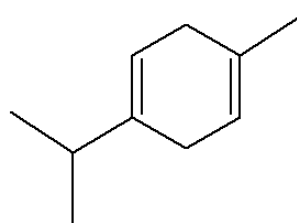
Angelica gigas'ın köklerinin uçucu yağı üzerinde yapılan araştırmada α -pinen, kamfen, 2-metiloktan, mirsen ve ρ -simen bulunmuştur [60].

Tablo 2-1: *Angelica* Türlerinde Bulunan Bazı Monoterpen Türevleri

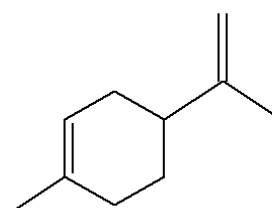
Monoterpen Türevleri	Fomül
α -pinen	
β -pinen	
α -fellandren	
β -fellandren	

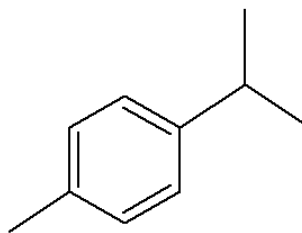
δ -3-karen

Sabinen

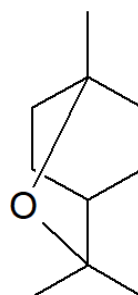
 γ -terpinen

Limonen

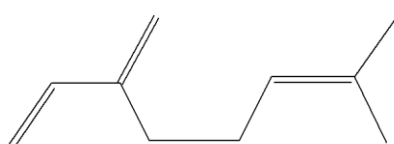


p-simen

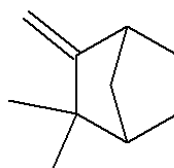
1,8-sineol



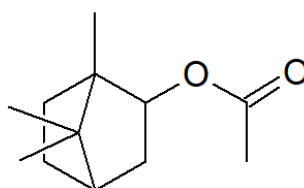
Mirsen



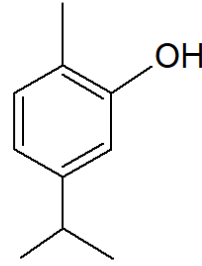
Kamfen



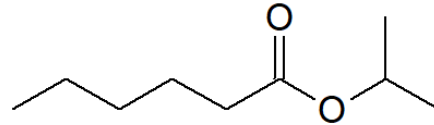
Bornil Asetat



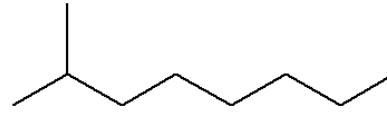
Karvakrol



İzopropilheksanoat



Metiloktan



2.2.1.2. Seskiterpenler

Seskiterpenler ($C_{15}H_{24}$), 3 tane izopren (C_5H_8) ünitesinden oluşan 15 karbonlu bileşiktir. Yapılarına göre asiklik, monosiklik, bisiklik, trisiklik seskiterpenler, norseskiterpenler ve seskiterpen laktonlar olarak sınıflandırılmaktadır [56].

Angelica sylvestris var. *sylvestris* meyve kısmından elde edilen uçucu yağlar üzerinde yapılan çalışmada en büyük kısmı olan monoterpen bileşikler ardından α -kamigren, β -seskifellandren, (Z)- β -farnesen ve akorenol B baskındır [44].

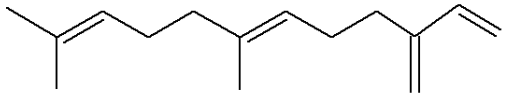
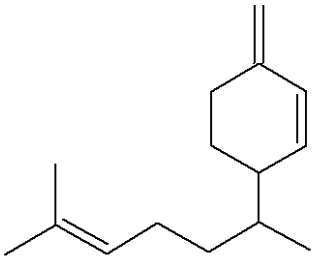
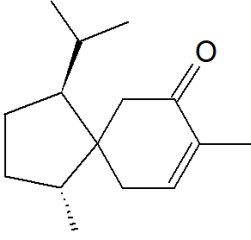
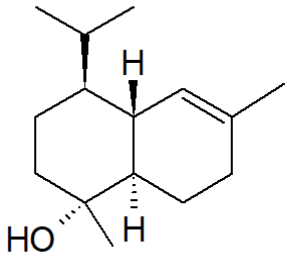
Angelica archangelica L.'nin meyveleri üzerinde yapılan çalışmada seskiterpen bileşikler olarak α -kopaen, germakren D, β -bisabolen, α -bisabolol, α -kadinol ve β -eudesmol bulunduğu bildirilmiştir [57, 61, 62].

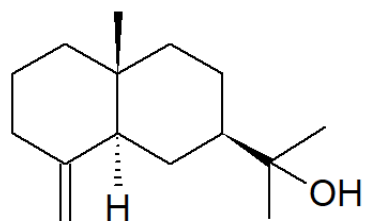
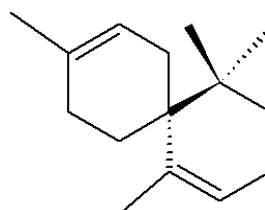
Angelica sylvestris L. meyvelerin aktif bileşikler arasında seskiterpen hidrokarbonlar olarak karyofilen, β -farnesen, germakrene D, β -bisobolen, α -muurolen,

β -kadinen, γ -kadinen, seskiterpen alkol olan nerolidol, β -sedrol, bisabolangelon, (+)-globulol yer almaktadır [63].

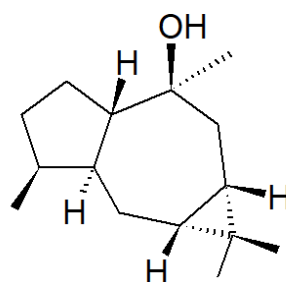
Angelica purpurascens'in meyve kısmından elde edilen uçucu yağlarda seskiterpen alkol olan spatulenol, seskiterpen eter olan kessan, bisiklik hidrokarbon olan bisiklogermakren bulunduğu ortaya çıkmıştır [59].

Tablo 2-2: *Angelica* Türlerinde Bulunan Bazı Seskiterpen Türevleri

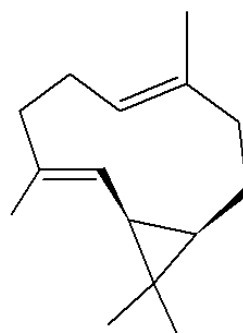
Seskiterpen Türevleri	Fomül
β -farnesen	
β -seskifellandren	
Akorenon B	
α -kadinol	

β -eudesmol α -kamigren

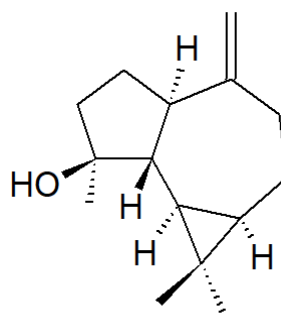
(+) - globulol



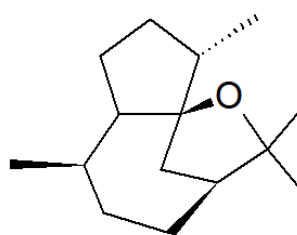
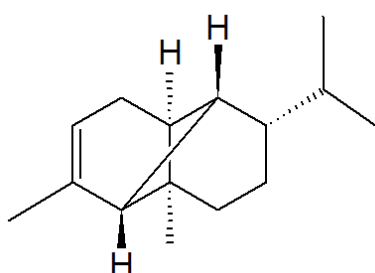
Bisiklogermakren



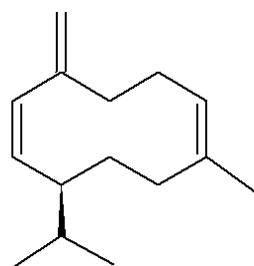
Spatulenol

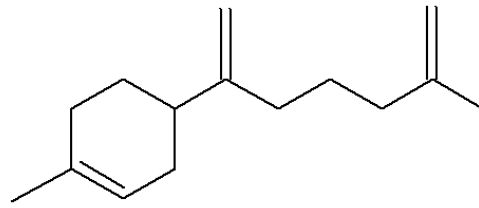
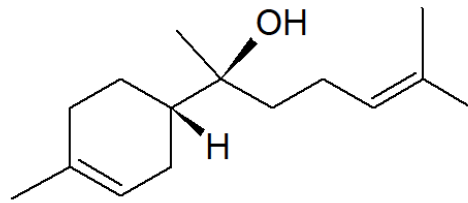


Kessan

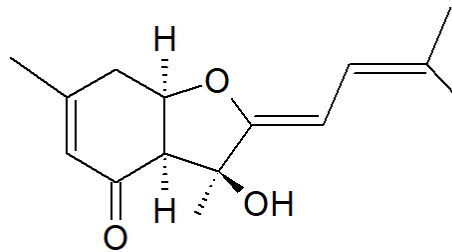
 α -kopaen

Germakren D

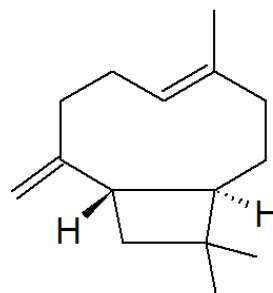


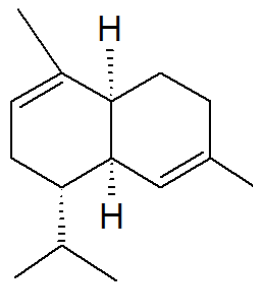
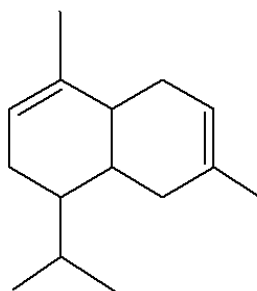
β -bisabolen α -bisabolol

Bisabolangelon

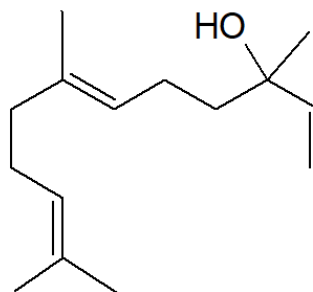


Karyofilen

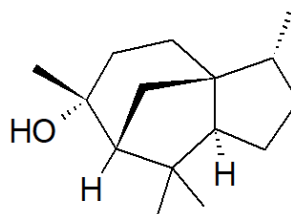


α -muurolen β -kadinen

Nerolidol



Sedrol



2.2.1.3. Diğer Bileşikler

Yapılan birçok çalışmada Doğu tıbbında Danggui olarak kullanılan 3 *Angelica* türünde ferulik asitin ortak olduğu ve *A. sinensis* ve *A. acutiloba*'da ana bileşik olarak yer aldığı bildirilmiştir [5, 60].

Yapılan çeşitli çalışmalarda *Angelica sinensis* ve *Angelica acutiloba*'nın ana bileşiklerin (Z)-ligustilit, (E)-3-butilidenftalit olduğu saptanmıştır. *Angelica sinensis*'in köklerinde senkyunolit A, β -sitosterol bulunduğu bildirilmiştir [60, 64].

Angelica acutiloba'nın kök kısmından snildilit, sedanolit, falkarinol ve falkarindiol izole edildiği rapor edilmiştir [23, 65].

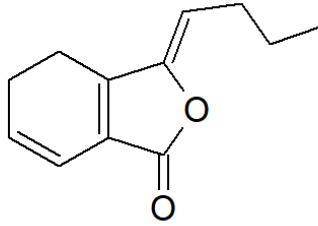
Angelica gigas kök kısmında nonan, 2-metiloktan, 2-furanmetanol, butirolakton ve guaiahol bulunmaktadır [66].

Angelica sylvestris L. köklerinin furfural içerdiği rapor edilmiştir [63].

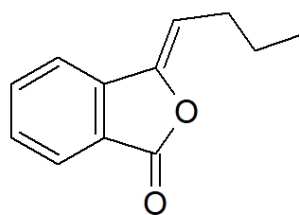
Angelica genuflexa köklerinden tekrarlanan silikajel kolon kromatografisi yöntemi ile hamaudol izole edilmiştir [67].

Angelica japonica köklerinin CHCl_3 ekstresinde poliasetilenik bileşik olan panaksinol, falkarindiol, 8-O-asetilfalkarindiol ve (9Z)-1,9-hekzadekadien-4,6-din-3,8,11-triol bulunduğu, ve kromon bileşik olan 3'-O-asetilhamaudol ve hamaudol bulunduğu bildirilmiştir [68].

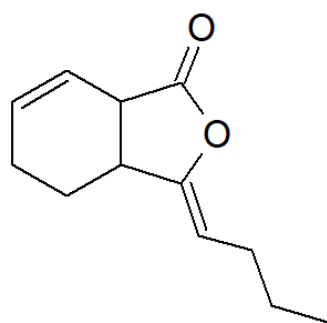
Tablo 2-3: *Angelica* Türlerinde Bulunan Bazı Ftalitler

Bileşikler Adları	Formül
Z-ligustilit	

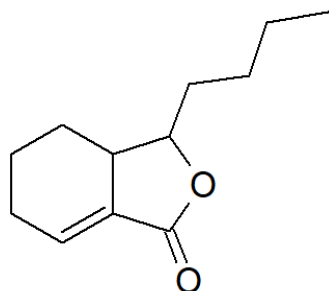
n-Butilidenftalit



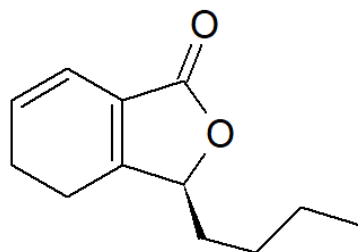
Snildilit



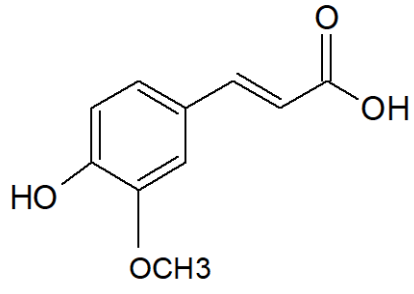
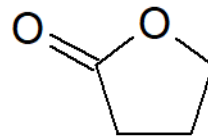
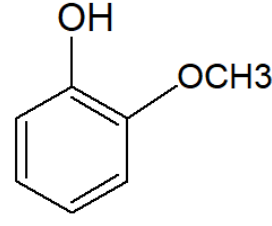
Sedanolit



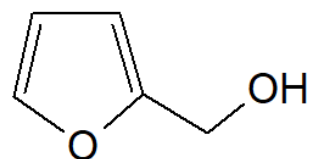
Senkyunolit A



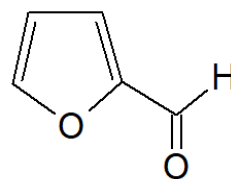
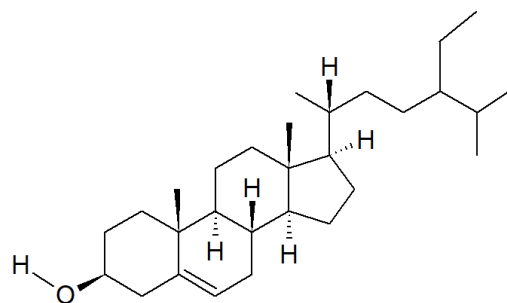
Tablo 2-4: *Angelica* Türlerinde Bulunan Diğer Bileşikler

Bileşikler Adları	Formül
Ferulik Asit	
Butirolakton	
Guaiakol	
Nonan	

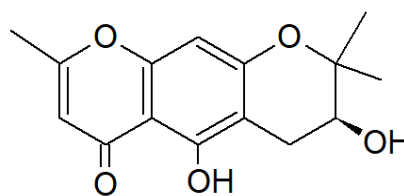
2-furanmetanol



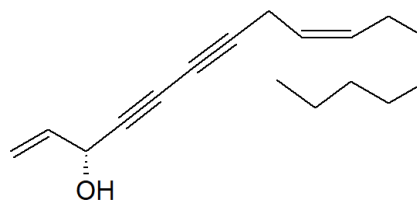
Furfural

 β -sitosterol

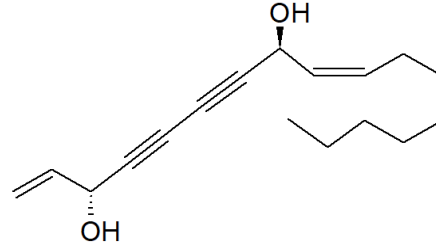
Hamaudol



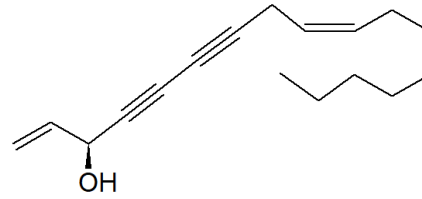
Falkarinol



Falkarindiol



Panaksinol



2.2.2. Kumarinler

Kumarinler kimyasal yapı olarak 2H-1-benzopiran-2-on olarak adlandırılır ve benzen halkası ile α -piron halkasının birleşmesinin sonucu olarak meydana gelir. Yapısına göre basit kumarinler, furanokumarinler, piranokumarinler ve diskumarinler olarak ayrılmaktadır [56]. *Angelica* türlerinde kumarin bileşikler majör olarak yer almaktadır ve furanokumarinler ile piranokumarinler baskındır [5].

2.2.2.1. Basit Kumarinler

Yapılan çalışmada *Angelica archangelica* ve *Angelica gigas*'ın kök kısmında umbelliferon bulunmuştur [58, 60].

Angelica archangelica ve *Angelica pubescens*'ten ostol izole edilmiştir [58, 69]

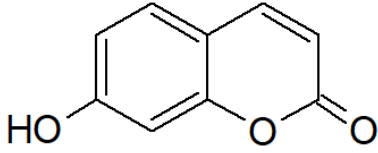
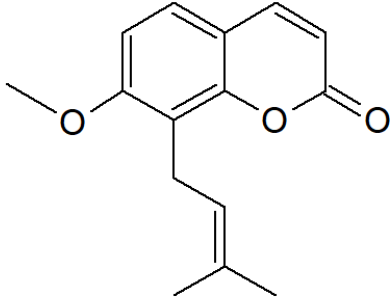
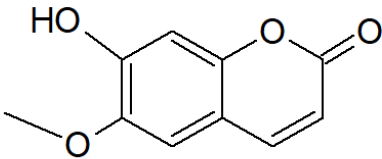
İncelenen literatürlere göre skopoletin, *Angelica gigas*, *A. dahurica* ve *A. acutiloba*'nın içeriklerinde yer almaktadır [66, 70].

Angelica sinensis'ten anjelol elde edildiği ve *Angelica dahurica*'dan ostrutin izole edildiği bildirilmiştir [1].

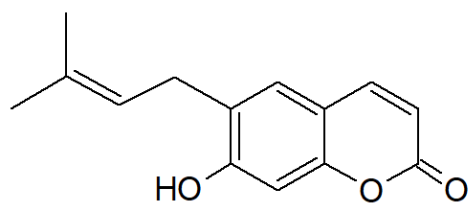
A. gigas'ta 7-demetilsuberozin ve skoparon bulunduğu, *A. koreana*'nın kök kısmında ostenol içerdiği bildirilmiştir [66].

N-hekzan, diklorometan ve MeOH (1:1:1) çözücü sistemi ile yapılan çalışmada *A. sylvestris*'in meyvelerinden umbelliprenin izole edildiği bildirilmiştir [29].

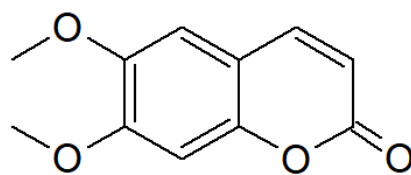
Tablo 2-5: *Angelica* Türlerinde Bulunan Bazı Basit Kumarinler

Basit Kumarin Bileşikleri	Fomül
Umbelliferon	
Ostol	
Skopoletin	

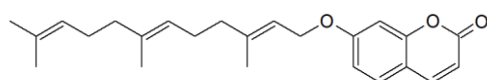
Demetilsuberozin



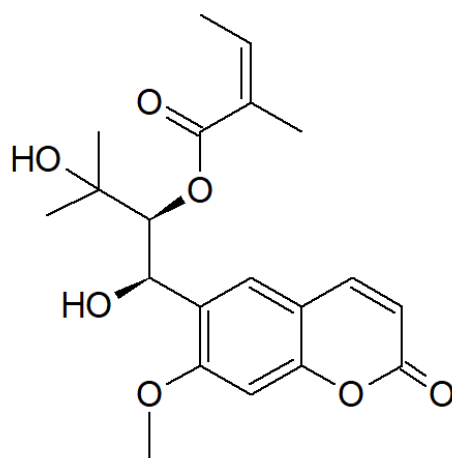
Skoparon



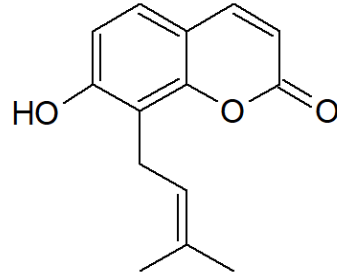
Umbelliprenin



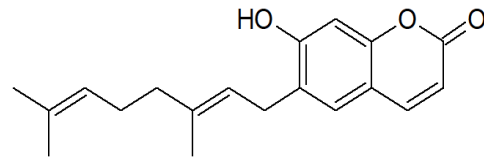
Anjelol A



Ostenol



Ostrutin



2.2.2.2. Furanokumarinler

Angelica türlerinde ve Apiaceae familyasında bulunan kumarin bileşiklerinden özellikle prenillenmiş linear furanokumarinlerin çok yer aldığı bildirilmiştir [29].

Angelica sylvestris'in meyvelerinden bergapten, izoimperatorin, aviprin, byakanjelisin, imperatorin, ksantotoksol izole edildiği bildirilmiştir [29].

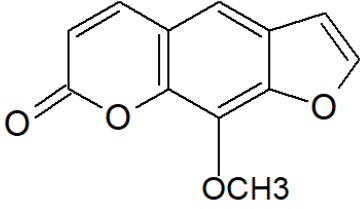
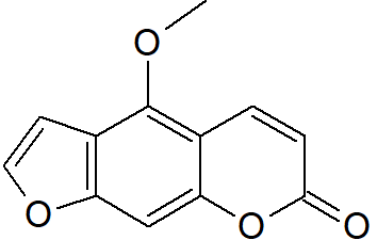
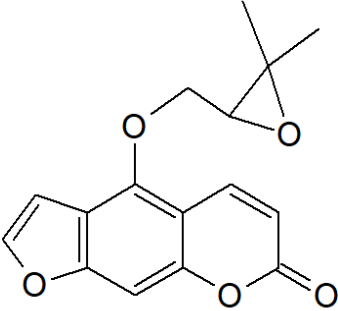
Angelica archangelica'nın köklerinde oksipeusedanin, fellopterin, psoralen, ksantotol, arkanjelin ve arkanjelisin bulunduğu bildirilmiştir [71, 72].

Angelica purpurascens üzerinde yapılan çalışmalarda tomasin izole edildiği rapor edilmiştir [73].

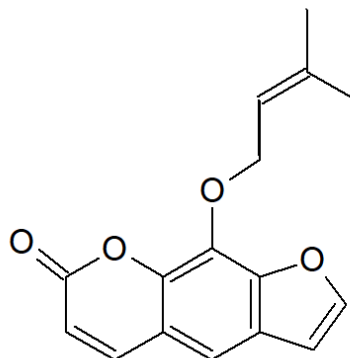
Angelica gigas kök kısmının MeOH ekstresinden nodakenin, marmesin, izoimperatorin ve kolombianadin elde edilmiştir [16].

A. acutiloba'nın kloroform ekstresinden ksantotoksin ve izopimpinelin elde edilmiştir [74]. *A. koreana*'nın köklerinden oksipeusedanin hidrat, snidisin ve edultin izole edilmiştir [75]. *Angelica genuflexa* köklerinden tekrarlanan silikajel kolon kromatografisi yöntemi ile pabulenol izole edilmiştir [67].

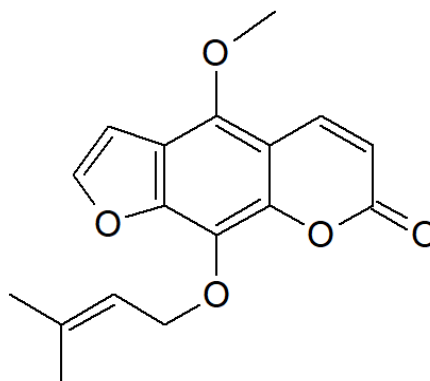
Tablo 2-6: *Angelica* Türlerinde Bulunan Bazı Furanokumarinler

Furanokumarin Bileşikleri	Formül
Ksantotoksin	
Bergapten	
Oksipeusedanin	

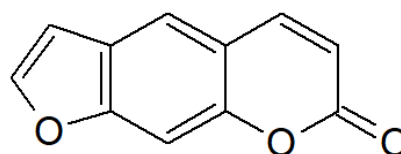
İmperatorin



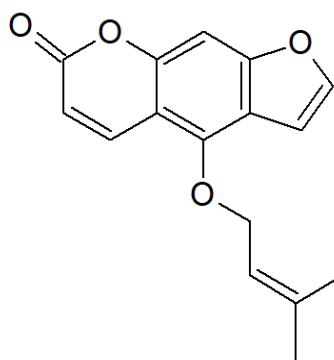
Fellopterin



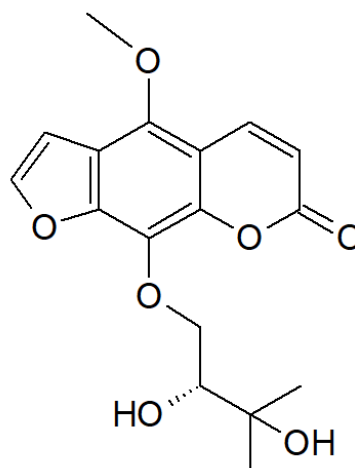
Psoralen



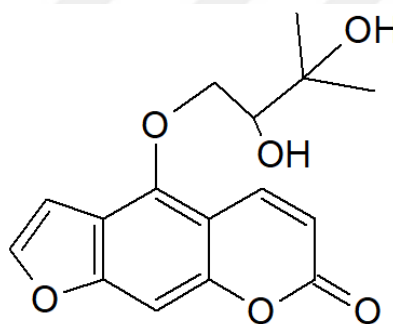
İzoimperatorin



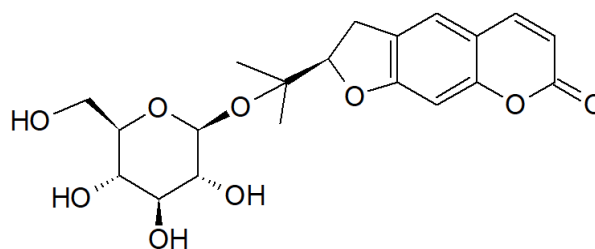
Byakanjelinin



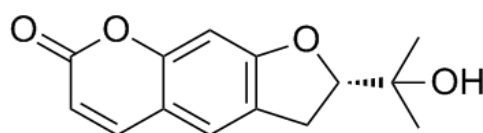
Oksipeusedanin Hidrat



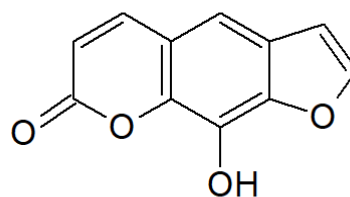
Nodakenin



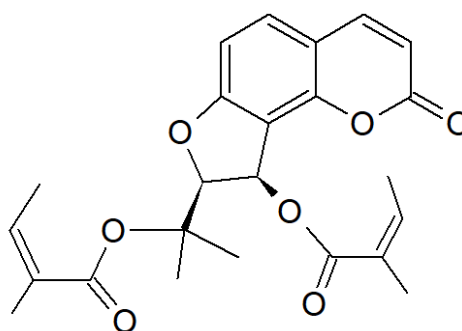
Marmesin



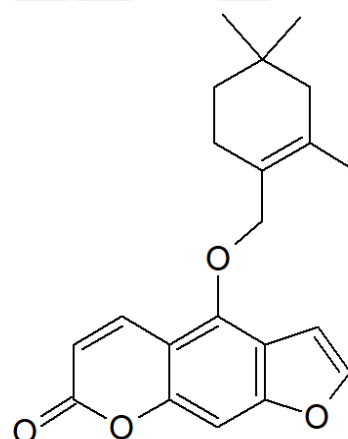
Ksantotol



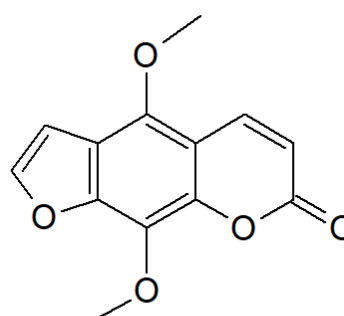
Arkanjelisin



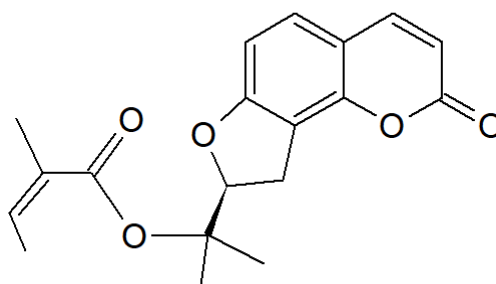
Arkanjelin



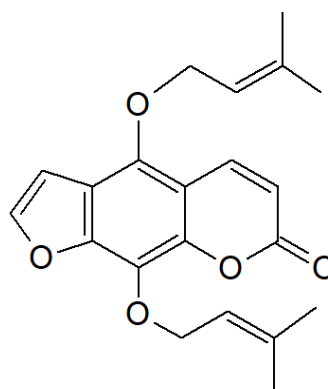
İzopimpinelin



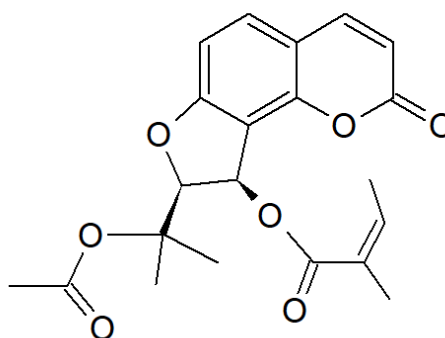
Kolombianadin



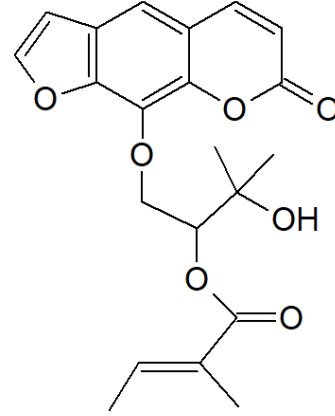
Snidisin



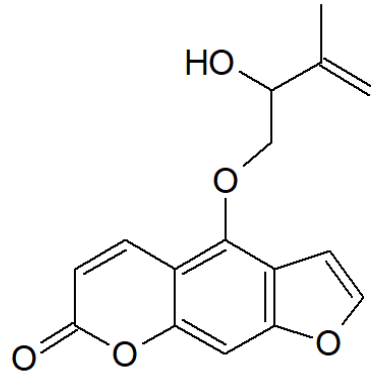
Edultin



Tomasin



Pabulenol



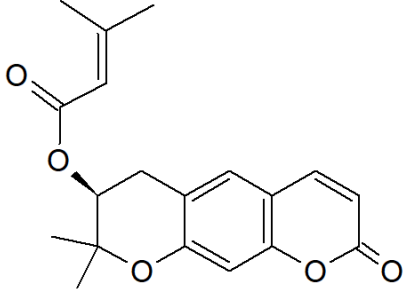
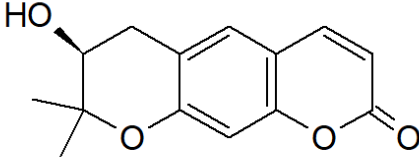
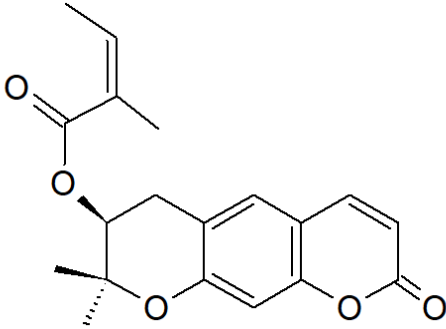
2.2.2.3. Piranokumarinler

Angelica gigas kök kısmından dekursinol, dekursin, dekursinol anjelat, lomatın ve seselin elde edilmiştir [16].

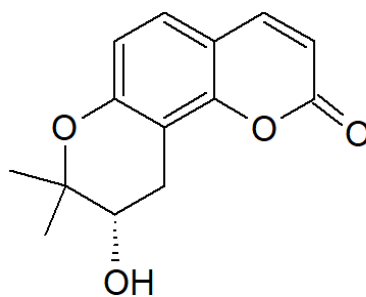
Yapılan çalışmada *Angelica purpurascens*'in ksantogalin ve ksantalin içerdiği ortaya konmuştur [37].

Angelica keiskei köklerinden laserpitin elde edildiği rapor edilmiştir [76].

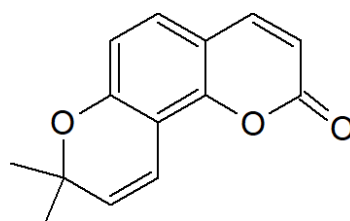
Tablo 2-7: *Angelica* Türlerinde Bulunan Bazı Piranokumarinler

Piranokumarin Bileşikleri	Formül
Dekursin	
Dekursinol	
Dekursinol Anjelat	

Lomatin

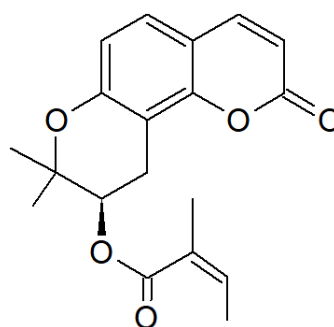


Seselin

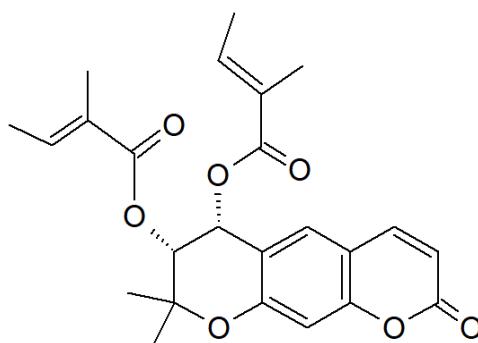


Ksantogalin

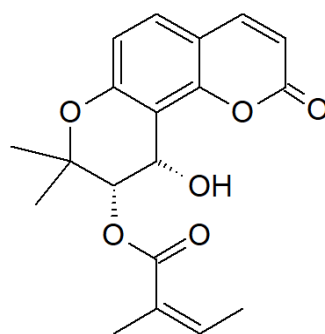
(Syn. Selinidin, Jatamansin)



Ksantalín



Laserpitin



Tablo 2.2 : *Angelica* Türlerinin Ana Bileşikleri ve Tıbbi Kullanılışları

Tür Adı	Kullanılan Kısım	Ana Bileşikleri	Etkileri/ Kullanılışı	Kaynak
<i>Angelica archangelica</i>	Kök, Meyve, Yaprak	α -pinen, β -pinen, β -fellandren, Limonen, Anjelisin, Ostol, Bergapten, İmperatorin, Oksipeusedanin, Umbelliferon, Ksantotoksin, Ksantotoksol, Arkanjelin	Karminatif, Spazmolitik Adet hızlandırıcı, Diyaforetik, Diüretik, Stomaşık, Antienflamatuar, Ekspektoran	[58, 61]
<i>Angelica sylvestris</i>	Kök, Meyve	(+)-globulol, (+)-limonen, α -pinen, β -pinen, Bisabolangelon, Bergapten, İzöimperatorin, Aviprin, Byakanjelicin, İmperatorin, Ksantotoksol, Umbelliprenin	Ekspektoran, Diüretik, Stomaşık, Antienflamatuar, Antitussif, Üriner antiseptik, Analjezik	[29, 63, 77]

Tür Adı	Kullanılan Kısım	Ana Bileşikleri	Etkileri/ Kullanılışı	Kaynak
<i>Angelica purpurascens</i>	Kök, Meyve	Bisiklogermakren, 1,8-sineol, α -fellandren, β -fellandren, Spatulenol, Kessan, β -sitosterol. Ksantolin, Fellopterin, Ksantotoksin, Ostrutol, Biakanjelisin, Ksantogalin, Ksantalın, Tomasin, Ksantotoksol, Agasilin, İzooksipeusedanin	Antitumor, Antibakteriyel	[38, 73, 78-81]
<i>Angelica gigas</i>	Kök, Meyve	Dekursin, Dekursinol anjelat, Umbelliferon, Bergapten, İmperatorin, İzimperatorin, Ksantotoksin, Dekursinol, Nodakenin, 7-demetilsuberozin, α -pinen, Kamfen, Mirsen, ρ -simen	Vaskular sistemi rahatlatıcı, Antikoagülan, Sedatif, Sitotoksik Nöroprotektif, İmmünmodulator	[16, 60, 82]

Tür Adı	Kullanılan Kısım	Ana Bileşikleri	Etkileri/ Kullanılışı	Kaynak
<i>Angelica sinensis</i>	Kök, Meyve	Z-ligustilit, N-butilidenftalit, Ferulik asit, Senkyunolit A, Anjelol, Anjelikon, Bergapten, Oksipeusedanin, Ostol, Psoralen, 7-desmetilsuberozin, Koniferil ferulat, β -osimen, α - pinen.	Antikoagülan, Antispazmodik, İmmünmodulator, Vaskular sistemi rahatlatıcı	[5, 82, 83]
<i>Angelica acutiloba</i>	Kök, Meyve	Z-ligustilit, N-butilidenftalit, Ferulik asitt, Snildilit, İzosnildilit, Bergapten, Ksantotoksin, İzopimpinellin, Folik asit, Maltol, Klorojenik asit, Sedanolit, β -mirsen, β -osimen, o-simen, β -fellandren, Butilftalit Falkarinol, Falkarindiol, Falkarinolon	Antikoagülan, Sedatif, Vaskular sistemi rahatlatıcı	[60, 70]

Tür Adı	Kullanılan Kısım	Ana Bileşikleri	Etkileri/ Kullanılışı	Kaynak
<i>Angelica dahurica</i>	Kök	İmperatorin, İzimperatorin, Oksipeusedanin, Bergapten, Suberozin, Fellopterin, Psoralen, Byakanjelikol, Skopoletin, Byakanjelisin, Oksipeusedanin hidrat, Ksantotoksin, Ksantotoksol, Nodakenin, Falkarindiol, Ferulik asit	Antienflamatuar, Antidiyabetik Antifungal, Asetilkolinesteraz inhibitörü, Antibakteriyel	[66, 70, 84, 85]
<i>Angelica decursiva</i>	Kök	Nodakenin, Dekursin, Dekursinol, Dekursidin, Nodakenetin, Bergapten, İmperatorin, İzimperatorin, Andelin, Edultin, Ostrutin, Umbelliferon	Antipiretik Ekspektoran Antialerjik Antienflamatuar	[66, 86]

Tür Adı	Kullanılan Kısım	Ana Bileşikleri	Etkileri/ Kullanılışı	Kaynak
<i>Angelica pubescens</i>	Kök	α -pinen, β -pinen, β -fellandren, Limonen, Anjelisin, Ostol, Bergapten, İmperatorin, Oksipeusedanin, Umbelliferon, Ksantotoksin, Ksantotoksol, Arkanjelin, Bisabolangelon	Spazmolitik Analjezik Antienflamatuar Antiromatizmal	[1, 87]
<i>Angelica tenuissima</i>	Kök	Z-ligustilit, Butilidenftalit, Spatulenol, Limonen, γ -terpinen, Simen, 4-vinil gualiakol, Senkyunolit, Hidroksibutilidenftalit, Butilftalit, İzimperatorin, Prangolarin	Analjezik Antienflamatuar	[20, 88]

Tür Adı	Kullanılan Kısım	Ana Bileşikleri	Etkileri/ Kullanılışı	Kaynak
<i>Angelica koreana</i>	Kök	Sabinen, <i>m</i> -kresol, α -pinen, α -bisabolol, α -bornilasetat, Snidisin, İzimperatorin, İmperatorin, Oksipeusedanin, İzooksipeusedanin, Nodakenin, Fellopterin, Byakanjelikol, Oksipeusedan inhidrat, Byakanjelisinin, Ostol, Ostenol, Bergapten, Skopoletin, Bisabolangelon, β -sitosterol, Falkarindiol	Analjezik Antienflamatuar Antiülser Antiallerjik	[75, 89]

2.2.3. Türkiye’de *Angelica* türleri

2.2.3.1. *Angelica archangelica* L.

Çok uzun zamandır gıda, içecek, likör yapımında kullanılan *Angelica archangelica* L.’in kök kısmında anjelisin, ostol, bergapten, imperatorin, izoimperatorin, oreoselon, oksipeusedanin, umbelliferon, ksantotoksin, ksantotoksol, ksantotol, arkanjelin, arkanjelinsin, α -pinen, kamfen, β -pinen, sabinen, 3-karen, mirsen, α -terpinen, limonen, β -fellandren, cis- β -osimen, γ -terpinen, trans- β -osimen, *p*-simen, terpinolen, α -kopaen, bornil asetat, 4-terpineol, tridekanolit, pentadekanolit bulunmaktadır [71, 90].

2.2.3.2. *Angelica sylvestris* L.

Angelica sylvestris’in meyvelerin basit kumarinler, furanokumarinler, seskiterpenler ve uçucu yağlar içerdiği tespit edilmiştir. Soxhlet apareyinde n-hekzan, diklorometan ve MeOH (1:1:1) çözücü ile yapılan çalışmanın sonucunda *A. sylvestris*’in meyvelerinden umbelliprenin, imperatorin, ksantotoksol, bergapten, izoimperatorin, aviprin ve byakanjelisin izole edildiği bildirilmiştir [29]. *A. sylvestris*’in meyvelerin n-hekzan ve diklorometan ekstresinde umbellipreninin majör bileşik olduğu saptanmıştır [91]. *A. sylvestris*’in meyvelerinden HPLC yöntemi ile oksipeusedanin, byakanjelikol, umbelliprenin, imperatorin, bisabolangelon ve fellopterin elde edildiği rapor edilmiştir [92].

Yapılan çalışmada *A. sylvestris*’in meyvelerinden bergapten, imperatorin, heraklenin, heraklenol ve oksipeusedanin hidrat izole edildiği ve köklerinden izoimperatorin, oksipeusedanin, ostrutol ve arkanjelin elde edildiği tespit edilmiştir [93]. *A. sylvestris* köklerinin eter ekstresinden PİTK yöntemi ile umbelliferon izole edildiği saptanmıştır [94]. Dihidrofuranokumarin glikozitlerine yönelik yapılan çalışmada *A. sylvestris* köklerinden 1'-*O*- β -D-glukopiranozil-(2*S*, 3*R*)-3-hidroksimarmesin izole edildiği tespit edilmiştir [95]

Angelica sylvestris’in meyvelerinin uçucu yağında ana bileşik olarak başta limonen ve α -pinen olmak üzere kamfen, α -fellandren, bornil asetat ve trans-karyofilen bulunmaktadır [96].

Angelica sylvestris L. bitkisinin uçucu yağında aktif bileşik olarak (+)-globulol, (+)-limonen, α -pinen, β -pinen, furfural (köklerde), seskiterpen alkol türü bisabolangelon (meyvelerde) bulunduğu bildirilmiştir [63, 97].

Türkiye’de yetişen Apiaceae familyasındaki bazı bitkiler üzerinde yapılan çalışmada *Angelica sylvestris* var. *sylvestris*’in toprak üstü kısmın metanol ekstresinde anjelinin ve imperatorin izole edildiği tespit edilmiştir [98].

Angelica sylvestris var. *sylvestris*’in kök, yaprak, çiçek ve meyvelerinden hidrodistilasyon yöntemi ile uçucu yağlar elde edilmiştir. Yapraklarından spatulenol, germakren D ve α -humulen izole edildiği, köklerinde elemol, 10-epi- γ -eudesmol, ve spatulenol bulunduğu, çiçek ve meyvelerinden α -pinen ve β -phellandren elde edildiği saptanmıştır [41].

Üç farklı izolasyon yöntemi, HD (Hydrodistillation), MD (Microdistillation) and MSD-SPME (Micro-steam distillation- solid-phase microextraction), ile *Angelica sylvestris* var. *sylvestris* meyve kısmından elde edilen uçucu yağlar araştırılmıştır. Üç yöntem ile yapılan çalışmada monoterpen bileşiklerinin uçucu yağlarda baskın olduğu tespit edilmiştir. Monoterpen hidrokarbonlarında başta α -pinen ve β -fellandren olmak üzere limonen, mirsen ve kamfen yer almaktadır. Oksijenik monoterpenlerde bornil asetat ve karvakrol bulunmuştur. Ardından seskiterpen bileşik olarak α -kamigren, β -seskifellandren, (Z)- β -farnesen ve akorenol B elde edildiği bildirilmiştir [44].

Angelica sylvestris’in meyve ve köklerinde sterol bileşiklerine yönelik yapılan çalışmada sterolun total miktarı meyvelerinde % 0,12 ve köklerinde % 0,06 olduğu rapor edilmiştir. *Angelica sylvestris*’in meyve ve köklerinden başta sitosterol ve stigmasterol olmak üzere kampesterol, kolesterol ve stigmast-7-en-3-ol elde edildiği tespit edilmiştir [99].

Apiaceae familyasına ait bitkilerin yaprakları üzerinde yapılan çalışmada *Angelica sylvestris*’in yapraklarında flavonoit olarak sadece kersetin bulunduğu ve furanokumarin olarak umbeliferon bulunduğu bildirilmiştir [100].

Yapılan çalışmada *Angelica sylvestris*’in meyvelerinin eter ekstresinde petroselenik asit bulunduğu rapor edilmiştir [101].

Angelica sylvestris L.'nin çiçek, yaprak, meyve ve kökleri üzerinde iki boyutlu selüloz ince tabaka kromatografisi ile fenolik asitlerin oluşumu ve miktar ilişkileri araştırılmıştır. Elde edilen 13 fenolik asitten kafeik, *p*-hidroksibenzoik, *p*-kumarik, vanillik asit ve ferulik asitlerin major bileşikler olduğu belirlenmiştir [102].

2.2.3.3. *Angelica purpurascens* (Avé-Lall.) Gilli

Türkiye’de yapılan çalışmalarda *Xanthogalum purpurascens*’in meyve kısmında α -fellandren, β -fellandren, izopropilheksanoat, limonen, ρ -simen, α -pinen, bisiklogermakren, spatulenol, kessan bulunduğu rapor edilmiştir [59, 78].

Azerbaycan’da toplanmış bu bitkinin köklerinden fellopterin, ksantoksin, ostrutol ve byakanjelisin gibi kumarinler izole edilmiştir [37].

Rusya’da yapılan çalışmalarda *Xanthogalum purpurascens* köklerinden ksantogalin [103], ostrutol, oksipeusedanin hidrat [104], tomasin [73], ksantolin, β -sitosterol [79] ve ksantalin [105] içerdiği bildirilmiştir. *Xanthogalum purpurascens* meyvelerinden agasilin, izooksipeusedanin ve β -sitosterol elde edildiği tespit edilmiştir [38]. *Xanthogalum purpurascens* yapraklarından elde edilen uçucu yağlarından 1,8-sineol, *cis*-muurol-5-en-4 α -ol, neril asetat ve *E*-anetol baskın olduğu rapor edilmiştir [36, 106].

Türkiye’de *Angelica purpurascens* herbası üzerinde yapılan çalışmada uçucu yağında α -pinen ve β -fellandren majör olduğu, köklerinin uçucu yağında α -pinen ve α -bisabololün baskın olduğu, çiçeklerinin uçucu yağında β -karyofilen, oktil asetat, (*Z*)- β -osimen, γ -terpinen, germakren D’nin baskın olduğu, meyvelerinin uçucu yağında ise en çok heksil oktanoat, oktil oktanoat ve heksil heksanoat bulunduğu bildirilmiştir. Ayrıca herba ekstresinden β -sitosterol, bergapten ve oksipeusedanin izole edildiği bildirilmiştir [54].

2.2.4. Doğu Tıbbında *Angelica* Türleri

2.2.4.1. *Angelica gigas* Nakai, *A.sinensis* (Oliv.) Diels ve *A. acutiloba* Kitag.

Kore’de yetişen *Angelica gigas*, Çin’de yetişen *Angelica sinensis* ve Japonya’da yetişen *Angelica acutiloba*’nın kökü *Angelicae radix* (Danggui) olarak kabul edilmektedir [1]. Danngui(當歸)’nın Çince anlamı “mutlaka döner” dir. Eski zamanlarda kadınlar savaşa giden kocalarının giysisine bu bitkiyi koyduklarında sağ

salim döneceklerine inanırlarmış. Aynı zamanda kocalarının savaşta bitkin olduğunda bu bitkiyi yiyip enerji almaları için koymuşlar. Geleneksel olarak *Angelicae radix* enerji toplama ve kan dolaşımını arttırmak için kullanılmıştır [23].

Angelica gigas'ın ana bileşikleri kumarinler ve polisakkaritlerdir. Kumarin bileşikleri başta dekursin ve dekursinol anjelat olmak üzere umbelliferon, bergapten, imperatorin, izoimperatorin, ksantotoksin, skoparon, kolumbianadin, nodakenetin, ksantotoksol, dekursinol, skopoletin, nodakenin, 7-demetilsuberozin, kolumbianetin, peusedanon, lomatin, seselin ve marmesindir. Terpenik bileşikler olarak α -pinen, kamfen, butirolakton, mirsen ve ρ -simen içermektedir. Bunun dışında nonan, 2-metiloktan, 2-furanmetanol, guaiakol, klorojenik asit ve polisakkarit türü anjelan bulunmaktadır [60, 66, 82].

Angelica sinensis (Syn. *Angelica polymorpha* Maxim. var. *sinensis* Oliv.)'in ana bileşikleri uçucu yağlar, organik asitler ve polisakkarittir; başta Z-ligustilit (3-butilden-4,5-dihidroftalit), n-butildenftalit, ferulik asit olmak üzere senkyunolit, anjelol, anjelikon, bergapten, oksipeusedanin, ostol, psoralen, 7-desmetilsuberozin, koniferil ferulat, heksadekanoik asit, β -osimen, α -pinen, undekan, nonan, alloosimen, furfural, kampen, 4-piridinol, butilftalit, guaiakol, 2-furanmetanol, 2-metoksy-4-vinilfenol, 1-fenil-1-pentanon, butirolketon, γ -sitosterol, 2-asetilpirol, maltol, 9,12-oktadekanoik asit, stigmasterol, 2-siklopenten-1-on içerir [5, 82, 83].

Angelica acutiloba (Syn. *Ligusticum acutilobum*)'nın içerikleri *A. sinensis* ile benzemektedir. *A. acutiloba*'nın ana bileşikleri Z-ligustilit, n-butildenftalit, ferulik asittir. Bunun dışında snildilit, izosnildilit, bergapten, ksantotoksin, isopimpinellin, folik asit, maltol, klorojenik asit, γ -sitosterol, sedanolit, β -mirsen, β -osimen, o-simen, β -fellandren, 2-furanmetanol, 5-metilfurfural, squalen, 9,12-oktadekanoik asit, butilftalit, asetolasetat, 1-fenil-1-pentanon, 22-siklopenten-1-on, 1-oktadekanol, 4-oktanon, heksadekanoik asit, γ -terpinen, 2-asetilpirol, guaiakol içerir [60, 66, 82].

Yapılan çalışmalara göre *A.gigas*'ta bulunan dekursin ve dekursinol anjelatin antikoagülan, nöroprotektif, asetilkolinesteraz inhibitörü, antikanser, antienflamatuar ve antibakterial etkili olduğu saptanmıştır. *A. sinensis* ve *A. acutiloba*'dan izole edilmiş Z-ligustilitin vasküler sistemi rahatlatıcı, antikoagülan, nöroprotektif, sedatif, antikanser ve antioksidan etkiye sahip olduğu belirlenmiştir [60].

2.2.4.2. *Angelica dahurica* Benth.et Hook. f.

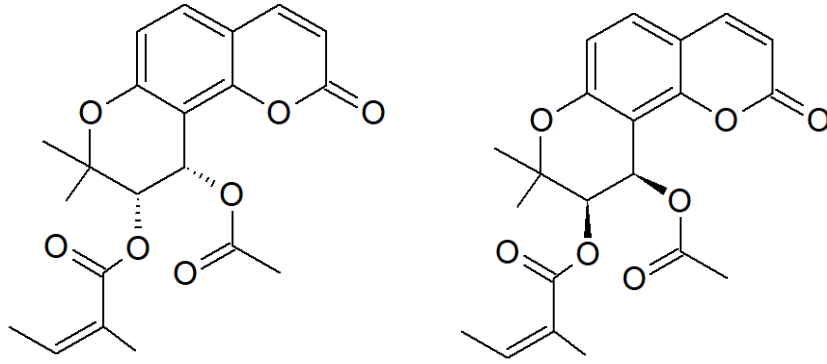
Angelicae dahuricae radix drog olarak Baizhi (白芷) denilir. Doğu tıbbında *Angelicae dahuricae radix* uzun süredir antienflamatuar, diüretik, ekspektoran ve diyaforetik etkili olarak kullanılmıştır [70].

Angelica dahurica'nın içerikleri başta imperatorin, izoimperatorin, oksipeusedanin olmak üzere bergapten, suberozin, fellopterin, psoralen, byakanjelikol, skopoletin, byakanjelisin, oksipeusedanin hidrat, ksantotoksin, ksantotoksol, nodakenin, pabulenol, falkarindiol ve ferulik asittir [66, 85]. *Angelica dahurica*'dan elde edilen imperatorin antienflamatuar etkili, fellopterin antidiyabetik etkilidir. Yapılan çalışmalarda imperatorin, izoimperatorin ve oksipeusedaninin asetilkolin esteraz inhibitörü etkili olduğu, falkarindiolun antibakteriyel etkili olduğu, bergapten ve ksantotoksolun antifungal etkili olduğu ve psoralenin sedef hastalığının tedavisinde sorumlu olduğu saptanmıştır [70, 84, 85].

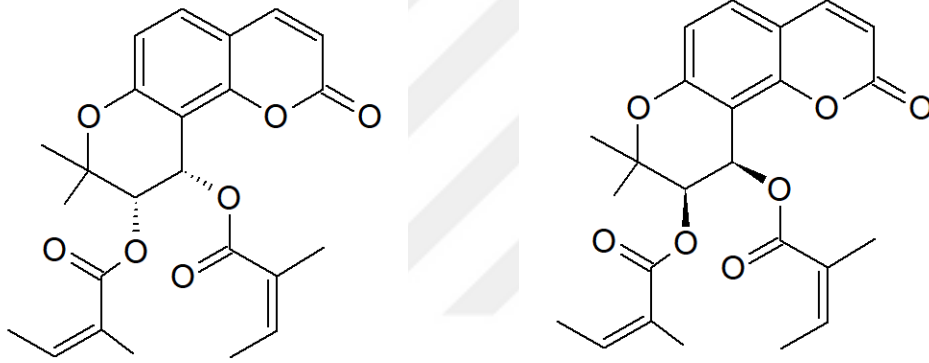
2.2.4.3. *Angelica decursiva* Franchet et Savatier

Doğu tıbbında *Angelicae decursivae radix* (syn. *Peucedani radix*)'ın drog adı Qianhu (前胡)dur. *Peucedanum praeruptorum* Dunn ve *Angelica decursiva* Franch.et Savatier (= *Peucedanum decursivum* Maxim.)'nin kökleri drog olarak kullanılmaktadır. *Peucedani radix* Doğu tıbbında antipiretik, analjezik, ekspektoran, antitussif etkili olarak uzun süre kullanılmıştır [1].

A. decursiva ve *P. praeruptorum* kumarince zengindir ama içerik açısından farklıdır. *A. decursiva*'nın içeriklerinde nodakenin ve dekursin başta olmak üzere dekursinol, dekursidin, nodakenetin, bergapten, imperatorin, izoimperatorin, andelin, edultin, ostrutin, umbelliferon bulunmaktadır. *P. praeruptorum*'un içerikleri ise başta praeruptorin A ve praeruptorin B olmak üzere peusedanokumarin, umbelliferon, rutaretin, nodakenetin, skimmin, marmesinin, bergapten, ksantotoksin, *d*-laserpitin, nodakenetin tiglata, dekursinol anjelat, korimbokumarin, qianhukumarin, praeruptorin C-E bulunmaktadır [107].



Şekil 2-5: (+)-Praeruptorin A ve (-)-Praeruptorin A



Şekil 2-6: (+)-Praeruptorin B ve (-)-Praeruptorin B

2.2.4.4. *Angelica tenuissima* Nakai

Baş ağrısı için sıkça kullanılan Gaoben (藁本)'nin bitki kaynakları Kore'de yetişen *Angelica tenuissima* Nakai (Syn. *Ligusticum tenuissimum* Kitag.), Çin'de yetişen *Ligusticum sinense* Oliv. ve *Ligusticum jeholense* Nakai et Kitag. dir. Angelicae tenuissimae radix ve Ligustici rhizoma drog olarak kullanılmaktadır. *Angelica tenuissima*'nın içerikleri başta Z-ligustilit, butilidenftalit ve spatulenol olmak üzere limonen, γ -terpinen, simen, 4-vinil guaiakol, senkyunolit, hidroksibutilidenftalit, butilftalit, izoimperatorin, prangolarindir.

Ligusticum sinense'nin bileşikleri ise başta 3-butilftalit, senkyunolit ve snildilit olmak üzere levistolit A, Z-3-butiliden-7-hidroksiftalit, Z-ligustilit, neosnildilit, fellandren, transosimen, bergapten, skopoletin, β -sitosteroldur [20, 23, 108]. Doğru

tıbbında *Angelicae tenuissimae radix* ve *Ligustici rhizoma* analjezik olarak kullanılmaktadır [1].

2.2.4.5. *Angelica koreana* Maxim.

Doğu tıbbında *Angelicae koreanae radix* ve *Notopterygii rhizoma et radix* Qianghuo (羌活) olarak kullanılmaktadır. Bu drogun bitki kaynakları Kore’de yetişen *Angelica koreana* Maxim. (Syn. *Ostericum koreanum* Maxim.), Çin’de yetişen *Notopterygium incisum* Ting ve *Notopterygium forbesii* Boiss drog olarak kabul edilmektedir. Doğu tıbbında antipiretik, analjezik, antiromatizmal ve diyaforetik olarak kullanılır.

Angelica koreana’nın içerikleri sabinen, *m*-kresol, α -pinen, α -bisabolol, α -bornilasetat, snidisin, izoimperatorin, imperatorin, oksipeusedanin, izooksipeusedanin, nodakenin, felloterin, byakanjelikol, oksipeusedanin hidrat, byakanjelisinin, ostol, ostenol, bergapten, skopoletin, bisabolangelon, β -sitosterol ve falkarindioldur [75, 109, 110]. Doğu tıbbında bu drog antipiretik, antienflamatuar ve analjezik olarak kullanılır [23].

2.2.4.6. *Angelica pubescens* Maxim. f. *biserrata* Shan et Yuan

Antienflamatuar, antiromatizmal ve analjezik etkileri olan *Angelicae pubescentis radix*, drog olarak Duhuo (獨活) denilir. Çin’de yetişen *Angelica pubescens*, Kore’de yetişen *Aralia continentalis* Kitag. ve Japonya’da yetişen *Aralia cordata* Thunb. bitkileri sinonim ya da aynı familyanın bitkileri olmasada Duhuo (獨活) drogunun bitkisel kaynaklarıdır [1].

Angelica pubescens’in içerikleri kolumbianetin, kolumbianetin asetat, izoimperatorin, bergapten, ksantotoksin, kolumbianadin, anpubesol, anjelol, nodakenetin, marmesinin, kolumbianin, bisabolangelon, falkarindiol, ostol, eugenoldur [66, 111]. *Aralia continentalis*’ta pimarik asit, oleanolik asit, aralozit, kontinentalik asit, ferulik asit, kaffeik asit, duakostrel, kaurenoiak asit, β -sitosterol bulunmaktadır [70].

Aralia cordata’nın içerikleri ise (-)-pimara-8(14),15-din-19-oik asit, pimarik asit, (-)-kaur-16-en-19-oik asit, 17-hidroksi-ent-kaur-15-en-19-oik asit, 7 α -hidroksi(-)-pimara-8,15-din-19-oik asit, 16 α , 17-dihidroksi(-)-kauran-19-oik asit, 16-hidroksi-17-

izovaleroiloksi-ent-kauran-19-oik asit, falkarindiol, dehidrofalkarindiol, dehidrofalkarindiol-8-asetat, falkarindiol-8-asetat, alfa-mono palmitin, stigmaterol, ve daukosteroldur [112]. Doğu tıbbında bu drog analjezik, antienflamatuar ve antiromatizmal olarak kullanılır [1].

2.3. *Angelica* Türlerinin Farmakolojik Bilgileri

Angelica türleri hem Batı dünyasında hem de Doğu ülkelerinde geleneksel olarak tıbbi amaç ile kullanılan ortak bitkilerdendir. Orta Çağ'da veba salgını Avrupa nüfusunun büyük kısmını yok ettiği zamandaki mitolojik inanca göre bir melek bir rahibe bu bitkiyi veba hastalığı için şifa verecek bitki olarak vermiş, bu nedenle bitkiye *Angelica* adı verilmiştir. *Angelica* türleri geleneksel olarak antienflamatuar, analjezik, idrar söktürücü, balgam söktürücü, terletici etkilere sahip olduğu için soğuk algınlığı, grip, hepatit, artrit, hazımsızlık, öksürük, kronik bronşit, baş ağrısı, ateş, kolik, romatizma, bakteriyel ve fungal enfeksiyonların, ve idrar yolları hastalıklarının tedavisinde kullanılmıştır [35].

2.3.1. Antienflamatuar ve Analjezik Aktivite

Yapılan bir *in vitro* çalışmada *Angelica gigas*'tan dekursin, dekursinol anjelat, 7-demetilsuberozin, marmesin, ve dekursinol bileşikleri izole edilmiştir. *A. gigas* etanol ekstresi DPPH radikal scavenging testinde belirgin bir şekilde aktivite gösterirken ondan izole edilmiş beş kumarinin önemli bir antioksidan aktiviteye sahip olmadığı bildirilmiştir. Bu beş kumarinin LPS ile stimüle edilmiş RAW 264,7 hücreleri üzerinde doza bağlı antienflamatuar etkileri olduğu tespit edilmiştir [113].

In vitro olarak yapılan bir çalışmada, *Ostericum koreanum*'un (syn. *Angelica koreana*) etilasetat ekstresinin LPS ile uyarılmış RAW 264,7 hücreleri üzerinde NO ve PGE2 üretimini önemli ölçüde inhibe ederek antienflamatuar etki gösterdiği rapor edilmiştir [86].

A. dahurica'dan izole edilen byakanjelikolün insan pulmoner epitel hücreleri üzerinde konsantrasyona bağımlı olarak interlökin-1 beta ile indüklenen COX-2 ekspresyonunu ve PGE2 salınımını inhibe ettiği saptanmıştır [114].

Fareler üzerinde yapılan çalışmada *A. acutiloba* köklerinden izole edilen umbelliferon, skopoletin, falkarinol, falkarindiol, falkarinolon, kolin ve vanillik asidin, asetik asit ile indüklenen kıvrandırıcı testten analjezik etki gözlemlendiği bildirilmiştir.

Yedi bileşikten falkarinol, falkarindiol, ve falkarinolon kıvrandırıcı testte en belirgin aktiviteyi göstermiştir [65].

Angelica decursiva metanol ekstresinden elde edilen etilasetat fraksiyonundan, nodakenin, nodakenetin, umbelliferon, umbelliferon-6-karboksilik asit ve vanilik asit izole edilmiştir. Bunlardan umbelliferon-6-karboksilik asidin RAW 264,7 hücreleri üzerinde lipopolisakaritten indüklenen NO üretimini inhibe ederek antienflammatuar etkili olduğu göstermiştir [115].

2.3.2. Asetilkolinesteraz İnhibitörü Aktivitesi

Angelica dahurica ve *A. gigas* asetilkolinesteraz enzim inhibitörü etkisine sahip olan en önemli *Angelica* türlerinden ikisidir. Bu bitkilerin antiasetilkolinesteraz aktivitesi temel olarak çeşitli kumarinlerin varlığından kaynaklanmaktadır [35].

Angelica decursiva metanol ekstresi ve *A. decursiva*'dan izole edilen nodakenin, nodakenetin, umbelliferon, *cis*-3'-asetil-4'-anjeloilkellakton, 3'(*R*)-*O*-asetil-4'(*S*)-*O*-tigloilkellakton, izorutarin ve *p*-hidroksibenzoik asit gibi yedi bileşiğin AChE, BChE ve beta amiloid prekürsor proteinlerini bağlayan beta sekretaz enzimi (BACE1)'ne karşı güçlü inhibe edici aktivite gösterdiği tespit edilmiştir [116].

Angelica officinalis L. (Syn. *A. archangelica*) metanol ekstresinden izole edilmiş imperatorin, ksantotoksin ve bergapten'in BChE'ye karşı belirgin inhibitör etkili olduğu bildirilmiştir [117].

13 Apiaceae bitkisinin metanol ekstrelerinin üzerinde asetilkolinesteraz (AChE), butirilkolinesteraz (BChE) ve tirozinaz (TYR) inhibitör etkisi denenmiş. On üç bitkiden birinci olarak *Heracleum platytaenium* ve ikinci olarak *Angelica sylvestris* var. *sylvestris*'in AChE, BChE ve TYR inhibitör etkisi gösterdiği ortaya çıkmıştır [98].

Yapılan *in vitro* çalışmada *Angelica gigas* metanol ekstresinin ve ondan izole edilmiş onbir kumarin bileşiklerinden dekursinolun en güçlü AChE inhibitör aktivitesi gösterdiği saptanmıştır [118].

Fareler üzerinde yapılan *in vivo* çalışmada, *Angelica gigas*'tan izole edilmiş dekursinin, skopolamin ile indüklenen amneziye karşı anti-amnestik aktivitesi değerlendirilmiştir. Dekursinin amnezili farelerin hipokampusundeki AChE aktivitesini % 34 orana kadar önemli bir ölçüde inhibe ettiği saptanmıştır [119].

2.3.3. Antidiyabetik Aktivite

Angelica dahurica köklerinin metanol ekstresinin etilasetat fraksiyonundan izole edilen bergapten, imperatorin ve fellopterin kumarin bileşikleri üzerinde antidiyabetik aktivite incelenmiştir. Üç kumarinden fellopterinin HFD (yüksek yağ diyeti) ve STZ (streptozotocin) ile indüklenen diyabetik hayvan modeli üzerine kan glukoz, trigliserit ve toplam kolesterol seviyelerini önemli ölçüde düşürdüğü tespit edilmiştir [84] .

Angelica decursiva köklerinin metanol ekstresi ve *A. decursiva*'dan izole edilen nodakenin , nodakenetin, umbelliferon, *cis*-3'-asetil-4'-anjeloilkellakton, 3' (R)-O-asetil-4' (S)-O-tigloilkellakton, izorutarin ve *p*-hidroksibenzoik asit gibi yedi bileşiğin α -glukozidaz, PTP1B, rat lens aldoz redüktaz (RLAR)'ye karşı güçlü inhibe edici aktivite gösterdiği tespit edilmiştir [116].

A. dahurica'nın köklerinden izole edilen byakanjelisin aldoz redüktaz inhibitörü olarak nitelendirilmiştir ve galaktozemik katarakt ve diyabetik komplikasyonların tedavisinde kullanımı açısından hayvan deneyi yapılarak değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmada % 30 galaktoz diyeti ile beslenen sıçanların lenslerine 21 gün boyunca 100 mg/kg dozunda byakanjelisin uygulandığında katarakt ve galaktitol oluşumunun önemli bir ölçüde önlendiği rapor edilmiştir [120] .

2.3.4. Sitotoksik Aktivite

In vivo olarak fareler üzerinde yapılan bir çalışmada *Angelica gigas* köklerinden izole edilen dekursinol anjelat ve dekursinin antitümör aktiviteleri araştırılmıştır. Sarcoma-180 tümör hücreleri inoküle edilmiş farelere bu iki bileşik 9 gün boyunca 50 ve 100 mg/kg doz ile uygulandığında, farelerin yaşam süresinin önemli bir ölçüde arttığı, farelerdeki tümör ağırlığı ve tümör hacimlerinin belirgin bir şekilde azaldığı bildirilmiştir [121].

Angelica gigas'tan izole edilen dekursinin kanser hücreleri üzerinde sitotoksik etkisi incelenmiştir. MCF-7 (meme kanser hücresi) 24 saat boyunca 20 μ g/mL konsantrasyonlu dekursin ile muamele edildiğinde kanser hücresinin proliferasyonunun doza bağlı bir şekilde azaldığı belirlenmiştir. Dekursinin sitotoksik aktivitesi SW480 (kolon kanser hücresi), 293 (böbrek kanser hücresi), HepG2 (karaciğer kanser hücresi) ve MCF-7 hücrelerinde sırasıyla IC₅₀ (tam inhibe edecek konsantrasyon değerinin yarısı) değeri 31,04 μ g/mL, 33,60 μ g/mL, 27,24 μ g/mL, 20,45 μ g/mL olarak

bulunmuştur. *A.gigas*'tan izole edilen dekursinin, apoptoz yoluyla MCF-7 hücrelerinin büyümesini inhibe ettiği tespit edilmiştir [122].

Sıçanlar ile yapılan çalışmada *Angelica pubescens*'ten elde edilen ostolun vasküler düz kas hücreleri üzerindeki antiproliferatif etkisi araştırılmıştır. Ostolun DNA sentezini inhibe ederek endotelial hücrelerden ziyade vasküler düz kas hücrelerine 12 kat daha güçlü etkisi olduğu vurgulanmıştır [123].

2.3.5. Antiaterojenik ve Kardiyotonik Aktivite

Geleneksel Doğu tıbbında, kan mikrosirkülasyonunun iyileştirici olarak klinikte kullanılan *Angelica* bitkinin insan eritrositlerinin reolojik davranışı ile ilgili bir *in vitro* çalışma yapılmıştır. 37 °C'de 60 dakika boyunca farklı konsantrasyonlarda (5, 10 veya 20 mg/mL) *Angelica* ekstresi ile inkübe edilmiş normal kırmızı kan hücrelerinin (RBC) agregasyon, deformasyon ve ozmotik kırılabilirlik özelliklerine bakılmıştır. *Angelica*'nın (20 mg/mL) konsantrasyonda, normal RBC'lerin agregasyon hızını önemli ölçüde azalttığı ve dekstran 500 ile indüklenen hiperagregasyonu inhibe ettiği saptanmıştır. *Angelica* ekstresi (20 mg/mL) konsantrasyonda, normal RBC'lerin deformasyonu olmadan önemli ölçüde eritrositlerin deformasyonunu önlediği ve *Angelica* ekstresi (5 ve 10 mg/mL) konsantrasyonda, normal RBC'lerin ozmotik kırılabilirliğini anlamlı bir şekilde azalttığı ortaya konmuştur [124].

Angelica genuflexa'nın MeOH ekstresinden izole edilen izoimperatorin, pabulenol, izooksipeusedanin, oksipeusedanin hidrat ve ostol kumarin bileşikleri ile birlikte *Angelica gigas*'tan izole edilen dekursinol anjelat, dekursin ve nodakeninin antiplatelet ve antikoagülan etkileri açısından araştırılmıştır. Pabulenol, ostol, dekursinol anjelat ve dekursinin hem arşidonik asit hem de U46619 (9,11-dideoxy-11 α , 9 α -epoxymethanoprostaglandin F2 α , TXA2 mimetik) ile indüklenen trombosit agregasyonlarında eşit derecede etkili veya asetil salisilik asit (ASA)'ten 2-4 kat daha fazla inhibe edici oldukları gözlenmiştir [125].

Fareler üzerinde 5FU (5-fluorouracil) ile indüklenen anemik hayvan modelini hazırlayarak *Angelica acutiloba* kökünün su ekstraktlarından hazırlanan ve polisakkaritler içeren AR-3 fraksiyonunun antianemik etkisi doğrulanmıştır. Yapılan çalışmanın sonucuna göre *A. acutiloba*'nın polisakkaritlerinden anemi için yeni bir ilaç geliştirme imkanı olabileceği düşünülmektedir [126].

2.3.6. Vazorelaksasyon Aktivitesi

Angelica furcijuga'dan elde edilen MeOH ekstresinden dört yeni kellakton tipi kumarin, hyuganin A, B, C ve D, 12 bilinen kumarin, iki bilinen asetilenik bileşik ve bir lignan birlikte izole edilip vazorelaksasyon aktiviteleri incelenmiştir. Yapılan çalışmada 3'-ve 4'-asil gruplarını taşıyan kellakton tipi kumarinlerin, yüksek konsantrasyonlu K^+ ile oluşan damar kasılmasını inhibe ettiği bildirilmiştir. Hyuganin A ve anomalinin, yüksek konsantrasyonlu K^+ kaynaklı kasılma üzerinde inhibitör etki gösterdiği, ve NE (*dl*-norepinephrine) kaynaklı kasılma üzerinde önleyici etki göstermediği tespit edilmiştir [127].

Angelica pubescens'ten izole edilen ostolun sıçan torasik aortu üzerindeki farmakolojik etkileri incelenmiştir. Yapılan çalışmada ostolun, norepinefrin (NE, 3 μ M) kaynaklı fazik ve tonik kasılmalarda konsantrasyona bağlı bir şekilde (40–200 μ M) vasorelaksasyon aktivitesi gösterdiği rapor edilmiştir [128].

2.3.7. Sedatif Aktivite

Angelica türlerinde bulunan linear furanokumarin olan ksantotoksolun köpek, kedi, sıçan, fare ve hamsterlerde doza bağlı sedatif aktivitesi araştırılmıştır. Yapılan testlerde ksantotoksolun sedatif aktivitesinin diazepamdan daha az etkili olduğu saptanmıştır. Ksantotoksolun sıçanlarda ve hamsterlerde amfetaminin indüklediği hipermobilityyi antagonize ettiği belirlenmiştir [129].

In vitro olarak yapılan bir çalışmada *Angelica dahurica* MeOH ekstresinden elde edilen fellopterinin kuvvetli bir şekilde ($IC_{50} = 0,36 \mu$ M) diazepamın santral sinir sistemindeki benzodiazepin reseptörlerine bağlanmasını engellediği saptanmıştır [130].

Angelica keiskei'den izole edilmiş ksantoanjelol and 4-hidroksiderrisinin belirgin bir şekilde antidepresan etki gösterdiği gözlenmiştir [131].

2.3.8. Diğer Aktiviteleri

Angelica sylvestris meyvelerinden elde edilen uçucu yağın *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli*'ye karşı antibakteriyel etkisi incelenmiştir. Yapılan çalışmada *A. sylvestris*'in uçucu yağının *E. coli*'yi *S. aureus*'tan daha çok etkilediği ve Minimum inhibitör konsantrasyonunun (MİK) sırasıyla 28,40 μ L/mL ve 56,81 μ L/mL olduğu tespit edilmiştir [96]. Yapılan diğer çalışmada *A. sylvestris* meyvelerinin MeOH ekstresi *E. coli* ve *S. aureus* dahil 8 bakteri suşuna karşı antibakteriyel etki göstermediği

bildirilmiştir [77]. *A. sylvestris* köklerinin etanol ekstresi üzerinde disk difüzyon yöntemi ile yapılan antimikrobiyal duyarlılık testinde *A. sylvestris* etanol ekstresinin gram pozitif ve gram negatif mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal etkili olduğu saptanmıştır [52].

Angelica koreana köklerinden elde edilen uçucu yağlar, *m*-kresol ve sabinenin DPPH, nitrit inhibisyonu ve indirgeyici gücü (reducing power) kullanılarak antioksidan etkileri değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmada 16 mg/mL konsantrasyondaki *m*-kresol (% 56,12)un, uçucu yağ (UY) (% 19,31) ve sabinenden (% 4,45) daha güçlü DPPH temizleme aktivitesi gösterdiği ortaya çıkmıştır. Sabinenin, UY fraksiyonu veya *m*-kresolden daha güçlü indirgeme gücü ve nitrik oksit temizleme aktiviteleri belirlenmiştir [109].

Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmada *Angelica* türlerinde sıkça bulunan ligustilit, butilidenftalit ve butilftalitlerin uterus kasları ve diğer düz kaslar üstünde antispazmodik etkili olduğu saptanmıştır [132].

Sıçanlar üzerinde *in vivo* olarak yapılan çalışmada *Angelica sinensis* etanol ekstresinin (100, 300 mg/kg) östrus siklusu uzatarak östrojenik etki gösterdiği tespit edilmiştir ve bu etkinin içeriğindeki *Z*-ligustilitten kaynaklandığı düşünülmektedir [133].

Angelica sinensis ve *Astragalus membranaceus*'un menstrüasyon düzenleyici dekoksasyonunun enerji seviyesi düşük olan hastaların adet bozuklukları tedavisinde anlamlı bir şekilde etkili olduğu ortaya konmuştur [134].

In vitro olarak sıçanların kortikal hücreleri üzerinde yapılan çalışmada *Angelica gigas* köklerinin *n*-butanol fraksiyonunun glutamattan kaynaklanan toksisiteye karşı nöroprotektif etkili olduğu saptanmıştır [135].

In vitro olarak yapılan çalışmada *A. koreana* köklerinden elde edilen snidisinin β -heksozaminidaz salınımını inhibe ederek antialerjik etki gösterdiği tespit edilmiştir [75].

In vivo olarak yapılan çalışmada etanol, indometasin ve pilorik ligasyon kaynaklı ülser oluşturulan Sprague-Dawley sıçanları üzerinde *Ostericum koreanum* köklerinden elde edilen izoimperatorinin (40 mg/kg) antikanser aktivite gösterdiği belirlenmiştir [89].

In vitro olarak yapılan bir çalışmada *Angelica dahurica* köklerinin etanol ekstresinden elde edilen oksipeusedanin, izoimperatorin, imperatorin ve oksipeusedanin

hidratın influenza A (H1N1 ve H9N2) virüsü üzerine antivirüs etkisi araştırılmıştır. İzole edilen 4 furanokumarin bileşiklerinden oksipeusedanin en güçlü antivirüs etkisi gösterdiği ve onun ardından izoimperatorin, imperatorin ve oksipeusedanin hidrat izlediği saptanmıştır [254].

2.3.9. Fototoksik Aktivite

Fitofotodermatit, UV ışıklarının varlığında bazı bitkilerden bulunan furanokumarinlerin neden olduğu epidermal bir reaksiyondur. Fototoksik furanokumarinler yapısal farklılıkla linear ve angular furanokumarin olarak ayrılmaktadır. *Angelica* türlerinde bulunan fototoksik furanokumarinler linear olan ksantotoksin, bergapten, psoralen, ve angular olan ise anjelisin ve izobergaptendir [136]. Psoralen gibi furanokumarinler sedef hastalığı için kullanılan PUVA terapisinde önemli bir yer almaktadır. PUVA, psoralen (P) ve ultraviyole A (UVA)'nın kısaltmasıdır. Psoriasis, egzama, vitiligo, mikoz fungoidleri ve prurigo nodularis hastalarına önce ağızdan psoralen verilip daha sonra hastalıklı bölgeler UVA ışığına maruz bırakılarak uygulanan bir tedavi yöntemidir. PUVA tedavisi deri kanseri riskini arttırabilir ve hamile kadınlara uygulanmamalıdır [137].

2.3.10. Toksisite ve İlaç Etkileşimi

Angelica türlerinde bulunan çeşitli kumarinler yapısal benzerlik nedeniyle antikoagülan kumarin türevidir olan warfarin ile birlikte kullanıldığında ilaç etkileşimi gösterebilir. Çeşitli *Angelica* türleri, örneğin *A. sinensis*, warfarin ile eşzamanlı olarak uygulandığında kanamayı tetiklediği rapor edilmiştir [35].

Angelica gigas (AG) kök ekstresinin subkronik toksisite ve genotoksitesisi incelenmiştir. Subkronik toksisite çalışmasında, NOAEL (No Observed Adverse Effect Level)'in sıçanlarda 2000 mg/kg/gün'den fazla olduğu tespit edilmiştir. Genotoksisite çalışmalarında, AG ekstresinin klastojenik ve mutajenik olmadığı tespit edilmiştir [138].

Tuzlu su karidesi üzerinde yapılan toksisite testinde *A. sylvestris*'in diklorometan ekstresi (LC₅₀ değeri 500 µg/mL) ve MeOH ekstresinin (LC₅₀ değeri 250 µg/mL) çok düşük toksisiteye sahip olduğu bildirilmiştir [77].

2.4. *A.sylvestris* var. *sylvestris* ve *A.purpurascens*'ten İzole Edilen Maddelerin Farmakolojik Aktiviteleri

2.4.1. Oksipeusedanin

Çeşitli insan tümör hücreleri üzerinde yapılan *in vitro* çalışmada *A.dahurica* köklerinin hekzan ekstresinden izole edilen oksipeusedaninin doza bağımlı bir şekilde tümör hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ederek sitotoksik etkili olduğu saptanmıştır [139].

Angelica dahurica'dan saflaştırılmış oksipeusedaninin insan Kvl.5 kanalı ve kardiyak aksiyon potansiyel süresi (APD) üzerindeki etkileri araştırıldığında antiaritmik etkileri olduğu gözlemlenmiştir [140].

Angelica dahurica'nın köklerinin etanol ekstresinden elde edilen kumarin bileşikleri arasında oksipeusedaninin influenza A virüsüne karşı en güçlü antivirüs etkisi gösterdiği saptanmıştır [254].

Prangos uloptera yapraklarından izole edilen oksipeusedaninin güçlü fototoksik ve sitotoksik etkili olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada oksipeusedaninin *Xanthomonas campestris*, *Erwinia cartovorum* ve *Sclerotinia sclerotium*'a karşı antipatojenik etkili olmadığı ve 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) testinde antioksidan etki göstermediği görülmüştür [141].

Sıçanlar üzerinde yapılan *in vivo* çalışmada oksipeusedaninin antidiyaretik ve antienflamatuar etkili olduğu gösterilmiştir [142].

LPS ve IFN- γ ile indüklenen RAW 264,7 hücreleri üzerinde *Angelica dahurica* köklerindeki furanokumarinler ile yapılan çalışmada oksipeusedaninin NO üretimi inhibe etmediği yani antienflamatuar etkisi olmadığı saptanmıştır [143].

A.dahurica'nın köklerinin metanol ekstresinden elde edilen oksipeusedaninin AChE aktivitesini doza bağlı bir şekilde inhibe ettiği ortaya konmuştur [144].

Tavşanlardan çıkarılmış duodenum üzerinde yapılan çalışmada *A. koreana*'dan alınan oksipeusedaninin duodenum hareketliliğini arttırdığı gözlenmiştir [145].

Prangos ferulacea köklerinin aseton ekstresinden izole edilen oksipeusedaninin nöronal model hücrelerinin (PC12) doksorubisin kaynaklı apoptozuna karşı protektif etkili olduğu vurgulanmıştır [146].

Diplolophium buchananii'den elde edilen oksipeusedaninin antifungal ve *Aedes aegypti* larvae öldürücü etkili olduğu belirlenmiştir [147].

Kumarinlerin GABA_A reseptörü üzerindeki etkilerini araştıran bir çalışmada oksipeusedaninin 100 µM dozunda EC₅₀ (En etkili olduğu konsantrasyonun yarısı) değeri 25 ± 8 µM ile GABA_A reseptörünün allosterik modülatörü olarak etkili olduğu ve GABA_A işlevini artırıcı etki gösterdiği saptanmıştır [148].

2.4.2. Demetilsuberozin

A.gigas'tan izole edilen bileşikler arasında yapılan çalışmada 7-demetilsuberozinin AChE inhibitör etkisinin çok az olduğu ortaya konmuştur. Elde edilen kumarin bileşiklerin AChE'yi inhibe edici etkisinin kuvveti, C-6'daki izoprenil (IP) ünitesinin halka oluşturması haline bağlı olarak farklılık gösterdiği ve C-6'daki IP grubun halka oluşturmuş hali olan dekursinolün AChE'ye karşı diğer kumarinlerden daha güçlü inhibe edici etkisi olduğu belirlenmiştir [118].

A.gigas'tan elde edilen demetilsuberozinin, B16F1 melanom hücrelerinin melanin miktarını doza bağımlı bir şekilde azaltarak antimelanojenik etkili olduğu gösterilmiştir [149].

Cudrania tricuspidata'nın köklerinden izole edilen demetilsuberozinin 20S proteazom aktivite testinde üç tip proteazom aktivitesini artırarak güçlü bir nöroprotektif etki gösterdiği saptanmıştır [150].

A.gigas'tan izole edilen demetilsuberozinin P388 lösemi hücreleri üzerinde güçlü sitotoksik aktivite gösterdiği bildirilmiştir [151].

Agar-dilüsyon plakası yöntemi ile yapılan çalışmada demetilsuberozinin çeşitli bakteri suşlarına karşı antibakteriyel etkisi olduğu saptanmıştır [152].

LPS ile indüklenen RAW 264,7 hücreleri üzerinde yapılan *in vitro* çalışmada *Angelica gigas*'tan elde edilen demetilsuberozinin doza bağlı olarak NO üretimi, iNOS, IL-1β ve COX-2'nin işlevini inhibe ederek antienflamatuar etkili olduğu tespit edilmiştir [113].

2.4.3. Suberozin

Fitohemaglutinin (PHA) ile *in vitro* olarak uyarılan periferik kan mononükleer hücrelerinin (PBMC) üzerinde yapılan çalışmada *Plumbago zeylanica*'dan izole edilen

suberozinin NF-AT ve NF- κ B transkripsiyon faktörlerinin modülasyonu yoluyla antienflamatuar etki gösterdiği kanıtlanmıştır [153].

Ferulago carduchorum'dan izole edilen suberozinin protrombin süresini (PT), 3 ve 6 mg/kg'lık dozlarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir şekilde uzattığı, ama bu etkinin warfarinin antikoagülan etkisinden daha zayıf olduğu açıklanmıştır [154].

A. dahurica köklerinden elde edilen suberozinin *Phomopsis viticola*'ya karşı % 88,3 inhibisyon oranı ile yüksek antifungal etkili olduğu ve suberozinin 4,48 μ g/mL (IC₅₀ değeri) ile *Leishmania donovani* promastigotlarına karşı orta düzeyde antiparazitik etki gösterdiği saptanmıştır [85].

Ferulago trachycarpa'dan izole edilen suberozinin *Candida albicans*'a karşı MİK değeri 625 mg/L ile antifungal aktivite gösterdiği ve MRSA(Methicilline dirençli *Staphylococcus aureus*)'a karşı MİK değeri 1250 mg/L ile antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir [155].

2.4.4. Ostrutol

Peucedanum ostruthium köklerinin diklorometan ekstresinden izole edilen ostrutolun çok aktif bir şekilde AChE inhibitör etkili olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada ostrutolun AChE inhibitör etkisi galantaminden 10 kat daha aktif ve huperzin A ile benzer bir seviyede olduğu vurgulanmıştır [156].

Apiaceae familyası bitkilerden bulunan ostrutolun kalsiyum bloker aktivitesiye sahip olduğu belirlenmiştir [157].

2.4.5. Osterivolon A

α -Melanosit uyarıcı hormon (α -MSH) ile aktiveleştirilmiş B16 melanom hücrelerinin melanin üretimi üzerinde yapılan çalışmada *A.koreana*'dan elde edilen osterivolon A'nın IC₅₀ değeri 1,1 μ g/mL ile pozitif kontrolü olan arbutinden daha güçlü bir şekilde melanin üretimi inhibe ettiği vurgulanmıştır [158].

2.4.6. İzimperatorin

Sıçanların aortik vasküler düz kas hücreleri üzerinde yapılan *in vitro* çalışmada *Peucedanum ostruthium* rizomlarının diklorometan ekstresinden izole edilen izimperatorinin % 10 buzağı serumunun indüklediği vasküler düz kas hücresi proliferasyonunu inhibe etmediği ortaya konmuştur [159].

In vitro olarak yapılan çalışmada *A.dahurica* köklerinin hekzan ekstresinden elde edilen izoimperatorinin insan tümör hücrelerine karşı sitotoksik etkisi olduğu saptanmıştır [139].

In vitro bir çalışmada *Angelica dahurica* köklerinin etanol ekstresinden elde edilen izoimperatorinin influenza A (H1N1 ve H9N2) virüsü üzerine antivirüs etkisi gösterdiği tespit edilmiştir [254].

A.dahurica'dan izole edilen izoimperatorinin BACE1'e karşı doza bağımlı bir şekilde zayıf beta sekretaz inhibitörü etkisi olduğu tespit edilmiştir [160].

Yapılan *in vitro* çalışmada *A. dahurica* köklerin n-hekzan fraksiyonundan izole edilen izoimperatorinin LPS ile oluşan prostaglandin E2 (PGE2) üretimini inhibe ederek antienflamatuar etki gösterdiği kanıtlanmıştır [18].

2.4.7. Oksipeusedanin Hidrat

Peucedanum ostruthium köklerinin CH₂Cl₂ ekstresinden elde edilen oksipeusedanin hidratın AChE inhibitörü etkisine sahip olduğu bildirilmiştir [156].

Yapılan *in vitro* çalışmada *P. ostruthium* köklerinin diklorometan ekstresinden izole edilen oksipeusedanin hidratın vasküler düz kas hücresi proliferasyonunu inhibe edici olmadığı saptanmıştır [159].

İnsan kanser hücrelerine karşı yapılan çalışmada *A.dahurica* köklerinden izole edilen oksipeusedanin hidratın tümör hücrelerinin proliferasyonunu doza bağımlı olarak inhibe ettiği rapor edilmiştir [139].

Yapılan bir çalışmada *Angelica dahurica* köklerinden izole edilen oksipeusedanin hidratın influenza A virüsüne karşı antivirüs etkisiye sahip olduğu belirlenmiştir [254].

2.4.8. Bergapten

A. officinalis meyvelerinin MeOH ekstresinden izole edilen bergaptenin BChE'ye karşı belirgin inhibitör etkili olduğu bildirilmiştir [117].

A.dahurica köklerinden elde edilen bergaptenin *Phomopsis viticola*'ya karşı % 61,0 inhibisyon oranı ile antifungal aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir [85].

Fareler üzerinde yapılan çalışmada *A. pubescens* köklerinden izole edilen bergaptenin % 1 asetik asit ve sıcak plaka metodları ile indüklenen ağrıları anlamlı bir

şekilde azalttığı ve % 1,5 karragenan ile indüklenen ödemi inhibe ederek analjezik ve antienflamatuar etki gösterdiği rapor edilmiştir [161].

Fareler üzerinde yapılan *in vivo* çalışmada *A. dahurica* köklerinde bulunan bergaptenin 48/80 maddesi (*N*-metil-*p*-metoksifeniletılamin'in formaldehit ile yaptığı bir kondansasyon ürünü) ile indüklenen histamin salınımını inhibe ederek antialerjik etki gösterdiği saptanmıştır. Bununla birlikte yapılan çalışmada fellopterin ve oksipeusedaninin antialerjik etkisinin olmadığı gösterilmiştir [162].

Yapılan çalışmada fotokemoterapötik özellikleri için bergapten (5-metoksipsoralen), 8-metoksipsoralen ile karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda bergaptenin 8-metoksipsoralenden fototoksik ve ilaç intoleransı reaksiyonları daha az olduğu için PUVA tedavisinde daha iyi sonuç verdiği görülmüştür [163].

LPS ile indüklenen osteoklastojeneze karşı bergaptenin osteoklast formasyonu ve kemik rezorpsiyonunu inhibe ederek enflamatuar kemik kaybının önlenmesi ve tedavisi için bir alternatif olarak yararlı olabileceği saptanmıştır [164].

2.4.9. Praeruptorin A

Peucedanum praeruptorum köklerinden izole edilen pıranokumarinlerin LPS ile indüklenen RAW 264,7 hücreleri üzerinde yapılan çalışmada Praeruptorin A'nın iNOS (indüklenebilir nitro oksit sentetaz) enziminin nitrik oksit üretimini ve proenflamatuar sitokin olan TNF- α , IL-1 β ve IL-6 salınımı inhibe ederek antienflamatuar etki gösterdiği tespit edilmiştir. Bu çalışmada Praeruptorin B'nin nitrik oksit üretimi ve TNF- α , IL-1 β ve IL-6 salınımları üzerinde etkili olmadığı yani antienflamatuar etkisi olmadığı ortaya konmuştur [165].

Bir başka *in vitro* çalışmada *P. praeruptorum* köklerinden izole praeruptorin A'nın LPS ile indüklenen RAW 264,7 hücrelerinde NF- κ B sinyal yolu aktivasyonunu inhibe ederek antienflamatuar etkili olduğu göstermiştir [166].

P. praeruptorum köklerinden elde edilen praeruptorin A'nın *Streptococcus agalactiae* suşlarına karşı MİK değeri 100 μ g/mL ile antimikrobiyal etki gösterdiği saptanmıştır [167].

P. praeruptorum'un köklerinin metanol ekstresinden elde edilen praeruptorin A'nın insan gastrik kanseri hücreleri (SGC7901 hücreleri) üzerinde antiproliferatif ve sitotoksik etkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada praeruptorin A'nın SGC7901

hücrelerine karşı doksorubisinin antitümör etkisini arttırdığı saptanmıştır. Praeruptorin A ile birlikte kullanıldığında doksorubisinin dozunu azaltarak istenen antitümör etkiyi gösterebileceği düşünülmektedir [168].

Miyokardiyal disfonksiyon oluşturulan köpekler üzerinde yapılan çalışmada *P. praeruptorum* köklerinden izole edilen praeruptorin A'nın sersemletici miyokard hastalığına karşı kardioprotektif etkili olduğu ortaya koymuştur [169].

Tavşanın trakeaları ve pulmoner arterleri üzerine yapılan çalışmada praeruptorin A'nın KCl ve asetilkolin tarafından indüklenen kasılmayı inhibe ederek kalsiyum antagonistik etkili olduğu kaydedilmiştir [170].

P. japonicum köklerin kloroform ekstresinden elde edilen praeruptorin A'nın IC₅₀ değeri 27,4 µM ile fare beynindeki monoamin oksidazı inhibe ederek nöroprotektif etkili olduğu saptanmıştır [171].

Platelet aktive edici faktör (PAF) tarafından indüklenen trombosit agregasyonu üzerinde yapılan çalışmada praeruptorin A'nın spesifik olarak trombosit agregasyonuna karşı antagonistik bir etkiye sahip olduğu belirlenmiştir [172].

2.4.10. Praeruptorin B (Syn. Anomalin)

Yapılan literatür çalışmasında anomalinin antikanser, antilösemi, kalsiyum antagonistik etkisi ve anti-trombosit agregasyonu etkilerine sahip olduğu bildirilmiştir. İnsan mide kanseri hücreleri (SGC7901 hücreleri) üzerinde yapılan çalışmada *Peucedanum praeruptorum*'un metanol ekstresinden elde edilen Praeruptorin B'nin antiproliferatif ve sitotoksik etkili olduğu saptanmıştır [168].

Streptozotosin (STZ) ile indüklenen diyabetik nöropatik ağrılı fareler üzerinde *in vivo* olarak yapılan çalışmada Praeruptorin B'nin farelerde antinöropatik, antinöroenflamatuar ve nöroprotektif etkiler gösterdiği gözlenmiştir [173].

Angelica furcijuga köklerinin metanol ekstresinden izole edilen Praeruptorin B'nin fare peritoneal makrofajlarında LPS ile indüklenen NO üretimini inhibe ederek antienflamatuar etkili olduğu tespit edilmiştir [174].

Freund'ın adjuvan kaynaklı akut ve kronik enflamasyon ve ağrı modelleri üzerinde yapılan çalışmada Praeruptorin B'nin TNF-α, iNOS, COX-2 ve NF-κB

transkripsiyonu inhibe ederek antienflamatuar ve analjezik etki gösterdiği bildirilmiştir [175].

Yüksek yağlı diyet (HFD) ile beslenen obez fareler üzerinde yapılan çalışmada Praeruptorin B ile tedavi gören obez farelerin lipit birikimi, hiperlipidemi ve insülin direncinin anlamlı bir şekilde iyileştiği ve praeruptorin B'nin antidiyabetik etkili olduğu belirlenmiştir [176].

Praeruptorin B'nin insan rahim ağzı kanseri hücreleri üzerinde önemli bir toksisitesi olmadan TPA (12-O-tetradekanilforbol-13-asetat) indüklenmiş metastaz yeteneğini inhibe ederek antikanser etki gösterdiği kaydedilmiştir [177].

Angelica furcijuga'nın metanol ekstresinden izole edilen Praeruptorin B'nin yüksek konsantrasyonlu K⁺dan kaynaklanan kas kasılmasını inhibe ederek vazorelaksan etkili olduğu rapor edilmiştir [127].

2.4.11. Snidisin

İnsan tümör hücrelerinin üzerinde yapılan çalışmada *A. dahurica*'nın kök hekzan ekstresinden izole edilen snidisinin sitotoksik etki gösterdiği ortaya konmuştur [139].

A. koreana köklerinden elde edilen snidisinin β -heksozaminidaz salınımını inhibe ederek antialerjik etkili olduğu ve RAW 264,7 hücrelerinde nitrik oksit sentezini inhibe ederek antienflamatuar etkili olduğu tespit edilmiştir [75].

2.4.12. α -Bisabolol

α -Bisabololün fenilefrin ve potasyum klorür (KCl) kaynaklı düz kas kasılmalarını inhibe ettiği bildirilmiştir [178].

Farelerin periferik sinir sistemi üzerindeki CAP (Compound action potential) değişiklikler gözlemlenerek yapılan çalışmada (-)- α -bisabololün yüksek konsantrasyonlarda CAP ve sodyum kanallarını inhibe ederek hipotansif etkiye neden olduğu bildirilmiştir [179].

Standardize kemirgen hayvanlar üzerinde yapılan çalışmada enflamasyon modellerinde 100 ve 200 mg/kg, nosisepsiyon modellerinde 25 ve 50 mg/kg dozlarda gavaj uygulamasıyla (-)- α -bisabolol verilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda (-)- α -bisabololün antienflamatuar ve antinosiseptif etkili olduğu saptanmıştır [180].

Etanol ve indometasin kaynaklı ülser oluşturulan sıçanlar üzerinde yapılan çalışmada (-)- α -bisabololün (100 ve 200 mg/kg) etanol ve indometasin kaynaklı ülserlere karşı gastroprotektif etkili olduğu tespit edilmiştir [181].

İnsan ve sıçan glioma hücreleri üzerinde yapılan çalışmada α -bisabololün zaman ve doza bağlı güçlü sitotoksik etkileri olduğu belirlenmiştir. 2,5–3,5 μ M dozlu α -bisabolol ile 24 saatlik muamele edilen hücrelerin yaşama kabiliyeti muamele edilmemiş hücrelere göre % 50 azalmıştır. Yüksek konsantrasyonda α -bisabolol (10 μ M) ile tedavi edilen glioma hücreleri, % 100 hücre ölümü ile sonuçlanmıştır [182].

Yapılan *in vitro* çalışmada Leishmaniasis hastalığına neden olan *Leishmania infantum* promastigotlara karşı (-)- α -bisabololün antileishmaniasis aktivitesi araştırılmıştır. Test edilen en yüksek iki konsantrasyonda (1000 ve 500 μ g/mL), (-)- α -bisabololün *L. infantum* promastigotlarına karşı % 100 inhibisyonunu sağladığı kaydedilmiştir [183].

In vitro olarak yapılan bir çalışmada *Candida albicans* ve fMLP (N-formil-metionil-leusil-fenilalanin) ile uyarılan polimorfonükleer nötrofillere (PMN) karşı bisabololün antioksidan etkili olduğu tespit edilmiştir [184].

2.4.13. Fellopterin

HFD ve STZ tarafından indüklenen diyabetik hayvan modelinde *in vivo* olarak yapılan çalışmada *Angelica dahurica* metanol ekstresinin etilasetat fraksiyonundan izole edilen fellopterinin 1 mg/kg ve 2 mg/kg dozlarda uygulandığında kan şekeri, trigliserit ve total kolesterol seviyelerini önemli ölçüde azaltarak antidiyabetik aktivite gösterdiği bildirilmiştir [84].

Angelica dahurica'nın köklerinin metanol ekstresinden elde edilen fellopterinin diazepamın santral sinir sisteminde benzodiazepin reseptörlerine bağlanmasını engelleyerek sedatif etki gösterdiği belirlenmiştir [130].

Solunum yolu epitelyal hücreleri üzerinde yapılan çalışmada, fellopterinin adenzin trifosfat (ATP) kaynaklı müsin salgılanmasını inhibe ederek antienflamatuar ve mukoregülatör etkili olduğu saptanmıştır [185].

Angelica dahurica köklerinden elde edilen furanokumarinlerin LPS ile indüklenen fare peritoneal makrofaj hücreleri üzerinde yapılan çalışmada fellopterinin prostaglandin E2 (PGE2) üretimini inhibe ederek antienflamatuar etkili olduğu

belirlenmiştir. Bu çalışmada PGE2nin inhibe edilmesi sonucu COX-2'nin işlevinin inhibisyonu ile oluştuğu düşünülmektedir [18].

In vitro olarak yapılan çalışmada fellopterinin potansiyel bir sitokrom P-450 inhibitör aktivitesi araştırılmıştır. Fellopterin ile muamele edildiğinde CCl₄ kaynaklı zehirlenmeden 24 saat sonra sGPT aktivitesi ile ölçülen hepatotoksitenin neredeyse tamamen inhibe edildiği ortaya çıkmıştır [186].

Angelica archangelica meyvelerin diklorometan ekstresinden elde edilen kumarinlerden fellopterin, izoimperatorin ve karışımlarının, Herpes simpleks virüs tip I'e karşı antiviral etkili olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, C-8 pozisyonunda izopentiloksi grubunun varlığının antiviral etki için önemli rol oynadığı düşünülmektedir [187].

2.4.14. Hamaudol

Yapılan çalışmada *Angelica polymorpha*'dan izole edilen (–)-hamaudolun IC₅₀ değeri 37,5 µM ile asetilkolinesteraz inhibisyon aktivitesine sahip olduğu saptanmıştır [188].

Peucedanum japonicum köklerinden elde edilen hamaudolun IC₅₀ değeri 0,30 µM ile COX-1'e karşı ve IC₅₀ değeri 0,57 µM ile COX-2'ye karşı inhibe edici aktivite göstererek antienflamatuar etkili olduğu bildirilmiştir [189].

Fareler üzerinde yapılan çalışmada *Saposhnikovia divaricata*'nın köklerinden izole edilen hamaudolun 1 mg/kg'lık oral dozda kıvrandırıcı testte analjezik etki gösterdiği bildirilmiştir [190].

Angelica morri köklerinden elde edilen 3'S-(–)-hamaudol, 3'S-(–)-O-asetilhamaudol, 3'R-(+)-hamaudol ve (±)-hamaudolun K⁺ kaynaklı kasılma üzerinde yapılan çalışmada 3'S-(–)-O-asetilhamaudol ve (±)-hamaudolun damar kasılmasını inhibe ederek vazorelaksan etki gösterdiği saptanmıştır [244].

2.4.15. Selinidin

Kroton yağ ile kulak ödemi indüklenen fareler üzerinde yapılan çalışmada *Ligusticum lucidum*. subsp. *cuneifolium*'dan elde edilen selinidinin 0.3 µmol/cm² doz ile ödemi % 27 oranında azaltarak zayıf antienflamatuar etkili olduğu kaydedilmiştir [191].

LPS ile indüklenen RAW 264,7 hücreleri üzerinde yapılan çalışmada *P. praeruptorum* köklerinden elde edilen selinidinin iNOS enziminin nitrik oksit üretimini

ve TNF- α , IL-1 β ve IL-6 salınımını etkilemediği ve antienflamatuar etkili olmadığı bildirilmiştir [165].

In vitro olarak yapılan çalışmada *Peucedanum japonicum* köklerinin metanol ekstresinden izole edilen selinidinin platelet aggregasyonunu inhibe ederek antitrombosit etki gösterdiği tespit edilmiştir [192].

A. keiskei'nin gövdelerinden elde edilen selinidinin Fc ϵ RI (yüksek afiniteli IgE reseptörü) bağlı sinyal iletim yollarını inhibe ederek IgE aracılı mast hücre aktivasyonunu inhibe ettiği ve antialerjik etkiye sahip olduğu saptanmıştır [193].

A. keiskei'nin gövdelerinden izole edilen bileşiklerin antidiyabetik etkisi üzerinde yapılan araştırmalarda selinidinin protein tirozin fosfataz 1B (PTP1B)'ye karşı inhibe edici etkisi olmadığı ve bu mekanizma üzerinden antidiyabetik etkiye sahip olmadığı belirlenmiştir [194].

A. keiskei köklerinden elde edilen bileşiklerden selinidinin insan tümör hücreleri olan HL60 (lösemi), CRL1579 (melanom), A549 (akciğer) ve AZ521 (mide)'e karşı yaygın sitotoksik aktivite gösterdiği bildirilmiştir [195].

2.4.16. Falkarindiol

Fareler üzerinde yapılan çalışmada *A. acutiloba* köklerinden izole edilen falkarindiolun asetik asit ile indüklenen kıvrandırıcı testte analjezik etki gösterdiği bildirilmiştir [65].

In vitro olarak yapılan çalışmada *A. pubescens*'ten elde edilen falkarindiolun COX-1(siklooksijenaz-1) ve 5-LO (5-lipoksijenaz)'yı inhibe ederek antienflamatuar etki gösterdiği saptanmıştır [196].

HT-29 kolon epitel hücreleri üzerinde yapılan *in vitro* çalışmada *A. koreana*'dan izole edilen falkarindiolun IL-8 salınımını inhibe ettiği ve IL-10 salınımını ise aktive ettiği tespit edilmiştir. Aynı çalışmada falkarindiolun LPS ile indüklenen COX-2 ve iNOS'e karşı inhibe edici etkileri olduğu saptanmıştır [197].

Angelica furcijuga'nın köklerinin metanol ekstresinden izole edilen falkarindiolun, yüksek konsantrasyonlu K⁺ kaynaklı kas kasılmaları ve *dl*-norepinefrin kaynaklı kasılmaları inhibe ederek vazorelaksan etkili olduğu bildirilmiştir [127].

Peucedanum praeruptorum'un metanol ekstresinden geri kazanılan hekzan ekstresinden izole edilen falkarindiolun *Salmonella typhimurium* TA1535/pSK1002'nin *umu* gen ekspresyonu üzerinde yapılan çalışmada mutajenlere karşı antimutajenik etkisi olduğu gözlenmiştir [198].

Crithmum maritimum yapraklarının kloroform ekstresinden izole edilen falkarindiolun *Micrococcus luteus* ve *Bacillus cereus*'a karşı minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri $50 \mu\text{g ml}^{-1}$ ile antibakteriyel etki gösterdiği ve 48 saatlik bırakıldıktan sonra IEC-6 hücrelerine karşı IC_{50} değeri $20 \mu\text{M}$ ile sitotoksik etkili olduğu saptanmıştır [199].

Notopterygii rhizoma'dan elde edilen falkarindiolun immünosupresif aktivitesi araştırılmıştır. Yapılan *in vitro* çalışmada falkarindiolun doza bağımlı bir şekilde ($1\text{-}5 \mu\text{M}$) murin epidermal türevli dendritik hücre olan XS106 hücrelerinde MHC II (majör histo-uyumluluk kompleksi) ekspresyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir [200].

Sıçanlar üzerinde yapılan *in vivo* çalışmada oral yoldan falkarindiol verildiğinde (100 mg/kg), karbon tetraklorür (CCl_4) kaynaklı hepatotoksisiteye karşı hepatoprotektif etki gösterdiği tespit edilmiştir [201].

Cryptotaenia canadensis'in yaprak, kök ve meyvelerinden izole edilen falkarindiolun sivrisinek larvaları ile yapılan sivrisinek öldürücü araştırmada falkarindiolun LC_{50} değerleri $6,5 \text{ ppm}$ ile sivrisinek öldürücü aktiviteye sahip olduğu açıklanmıştır [202].

Pycnocycla caespitosa'nın toprak üstü kısmının etanol ekstresinden izole edilen falkarindiolun KCl (80 mM) ve oksitosin ($0,0005 \text{ IU/mL}$) tarafından indüklenen uterus kasılması üzerinde antispazmodik etki gösterdiği gözlenmiştir [203].

2.4.17. Ostenol (Syn. Desmetil Ostol)

In vivo ve *in vitro* olarak yapılan çalışmada ostenolun iki aşamalı karsinogenez testinde farelerin deri tümörlerine karşı güçlü bir inhibitör etki gösterdiği saptanmıştır [204].

Kumarinlerin *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, ve *Staphylococcus aureus* suşlarına karşı antibakteriyel aktivitesi araştırıldığında, ostenolun MİK değerleri 125 ve $62,5 \mu\text{g/mL}$ arasında değişen gram pozitif bakterilere

karşı en etkili antibakteriyel etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada ostenolun 8. konumundaki prenil zincirinin ve benzen halkasının 7. konumundaki OH grubunun varlığının bu suşlara karşı antibakteriyel aktivite için gerekli olduğu gösterilmiştir [205].

Kumarinlerin *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, ve *Staphylococcus aureus* suşlarına karşı antibakteriyel aktivitesi araştırıldığında, ostenolun MİK değerleri 125 ve 62,5 µg/mL arasında değişen gram pozitif bakterilere karşı en etkili antibakteriyel etkinliğine sahip olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada ostenolun 8. konumundaki prenil zincirinin ve benzenik halkanın 7. konumundaki OH varlığının bu suşlara karşı antibakteriyel aktivite için gerekli olduğu gösterilmiştir [206].

Angelica pubescens köklerinin diklorometan ekstresinden izole edilen ostenolun 5-lipoksijenaz (5-LO) ve siklooksijenaz (COX-1) inhibisyonu ile antienflamatuar etki gösterdiği saptanmıştır [207].

Angelica koreana'dan saflaştırılmış ostenolun LNCaP hücrelerinde 5α-redüktaz tip I aktivitesi için test edilmiştir. Yapılan çalışmada ostenol (IC₅₀ değeri 0,1 µg/mL)un pozitif kontrolü finasterid (IC₅₀ değeri 19,8 µg/mL)'ten 200 kat daha güçlü inhibisyon etkisi olduğu saptanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda ostenolun erkek tipi saç dökülmesi ve prostat hastalıklarını tedavi etmek için potansiyel ilaç etken maddesi adayı olabileceği düşünülmektedir [110].

Ostenolun seçici ve doza bağımlı bir şekilde sitokrom P450 2C8 (CYP2C8) katalizli paklitaksel hidroksilasyonu üzerinde inhibitör etki gösterdiği rapor edilmiştir [208].

2.4.18. Laserpitin

Mikrodilüsyon yöntemi ile yapılan çalışmada *Laserpitium latifolium*'un köklerinin kloroform ekstresinden elde edilen laserpitinin antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu ispatlanmıştır [209].

Angelica keiskei'nin gövdelerinin etilasetat ekstresinden izole edilen laserpitinin Raji hücreleri üzerinde antitümör promotörü etkili olduğu bildirilmiştir [210].

A. keiskei'nin köklerinden izole edilen laserpitinin *in vitro* tirozinaz inhibisyon deneyinde IC₅₀ değeri > 100 µM ile tirozinaz inhibitör aktivitesine sahip olduğu rapor edilmiştir [211].

Yapılan çalışmada *A. keiskei*'nin gövdelerinden elde edilen laserpitinin lipoproteinlerin metabolizmasını değiştirebildiği ve hiperlipidemi üzerinde faydalı etkisi olduğu saptanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda HDL seviyesinde artış görüldüğü ve hepatik trigliserit içeriğinde azalma görüldüğü ortaya çıkmıştır [76].

In vivo olarak yapılan çalışmada *Seseli gummiferum*'un n-heksan ve etilasetat ekstrelerinden izole edilen laserpitinin antienflamatuar ve antinosiseptif aktiviteleri değerlendirilmiştir. Bu çalışmada laserpitinin karragenan ile indüklenen arka pençe ödeme ve *p*-benzokinon ile indüklenen kıvrandırıcı testinde önemli inhibitör aktivite gösterdiği kanıtlanmıştır [212].



Tablo 2-8 : *A.sylvestris* var. *sylvestris* ve *A.purpurascens*'ten İzole Edilen Maddelerin Farmakolojik Aktiviteleri

Maddeler	Farmakolojik Aktiviteler
Oksipeusedanin	Sitotoksik [139], Antiaritmik [140], Fototoksik, Antioksidan [141], Antidiyaretik ve Antienflamatuar [142], Asetilkolinesteraz İnhibitörü [144], Kas Hareketliliği Arttırıcı [145], Antiapoptoz [146], Antifungal ve Sivrisinek Larvaları Öldürücü [147], GABA _A Reseptör Modülatörü [148], Antiviral [254]
Demetilsuberozin	Antiparazit [85], Asetilkolinesteraz İnhibitörü [118], Antimelanojenik [149], Nöroprotektif [150], Sitotoksik [151], Antibakteriyel [152], Antienflamatuar [113]
Suberozin	Antienflamatuar [153], Antikoagülan [154], Antifungal [85], Antibakteriyel [155]
Ostrutol	Asetilkolinesteraz İnhibitörü [156], Kalsiyum Bloker [157]
Osterivolon A	Melanogenesis İnhibitörü [158]
İzoimperatorin	Antienflamatuar [18], Antiviral [254]
Oksipeusedanin Hidrat	AChE inhibitörü [156], Antiproliferatif [139], Antiviral [254]
Bergapten	Butirilkolinesteraz İnhibitörü [117], Antifungal [85], Antienflamatuar ve Analjezik [161], Antialerjik [162], Fotokemoterapötik [163], Enflamatuar Kemik Kaybı Önleyici [164]
Praeruptorin A	Antienflamatuar [165], Antimikrobiyal [167], Antiproliferatif ve Sitotoksik [168], Kardiyoprotektif [169], Kalsiyum Antagonist [170], Nöroprotektif [171], Antitrombosit [172]

Praeruptorin B	Antikanser, Antilösemi, Kalsiyum Antagonist, Antitrombosit Antiproliferatif ve Sitotoksik [168], Antinöropatik, Antinöroenflamatuar ve Nöroprotektif [173], Antienflamatuar [174], Analjezik [175], Antidiyabetik [176], Vazorelaksan [127]
Snidisin	Sitotoksik [139], Antialerjik ve Antienflamatuar [75]
α -Bisabolol	Düz Kas Kasılmalarını İnhibe Edici [178], Hipotansif [179], Antienflamatuar ve Antinosiseptif [180], Gastroprotektif [181], Sitotoksik [182], Antileishmaniasis [183], Antioksidan [184]
Fellopterin	Antidiyabetik [84], Sedatif [130], Antienflamatuar ve Mukoregülatör [185], Hepatoprotektif [186], Antiviral [187]
Hamaudol	Asetilkolinesteraz İnhibitörü [188], Antienflamatuar [189], Analjezik [190], Vazorelaksan [244]
Selinidin	Antienflamatuar [191], Antitrombosit [192], Antialerjik [193], Sitotoksik [195]
Falkarindiol	Analjezik [65], Antienflamatuar [196], Vazorelaksan [127], Antimutajenik [198], Sitotoksik [199], İmmünosupresif [200], Hepatoprotektif [201], Sivrisinek Öldürücü [202], Antispazmodik [203]
Ostenol	Antitümör [204], Antifungal [205], Antibakteriyel [206], Antienflamatuar [207], 5 α -redüktaz Tip I İnhibitörü [110], CYP2C8 İnhibitörü [208]
Laserpitin	Antimikrobiyal [209], Antitümör Promotörü [210], Tirozinaz İnhibitörü [211], Hipolipidemik [76], Antienflamatuar ve Antinosiseptif [212].

Tablo 2-9: *A.sylvestris* var *sylvestris* ve *A.purpurascens*'ten İzole Edilen Maddelerin Bazı Farmakolojik Etkilerinin Karşılaştırılması

Madde	Antienfla- matuar	Antiviral	Antinosiseptif /Analjezik	Asetilkolinesteraz İnhibitörü	Antidiyabetik	Sitotoksik / Antitümör
Oksipeusedanin	+	+		+		+
Demetilsuberozin	-			+		+
Suberozin	+					
Ostrutol				+		
Osterivolon A						
İzoimoperatorin	+	+				
Oksipeusedanin hidrat		+		+		+
Bergapten	+		+	+		
Praeruptorin B	+		+		+	
Praeruptorin A	+					+
Snidisin	+					+
α -Bisabolol	+		+			+
Fellopterin	+	+			+	

Hamaudol	+	+	+			
Selinidin	+	+		-		
Falkarindiol	+	+				+
Ostenol	+					+
Laserpitin	+	+				+

2.5. Doğu Tıbbında Fitoterapi

2.5.1. Doğu Tıbbının Temel Kavramı

Yinyang ve beş element gibi doğu felsefesinden kaynaklanan Doğu tıbbı Çin'den başlayıp Kore, Japonya'ya yayılmıştır ve 3 ülkede sistematik bir şekilde gelişmiştir [6]. Doğu tıbbı vücudun Yinyang dengesini sağlayarak hastalığın önlenmesini ve iyileştirilmesini amaçlamaktadır. Doğu tıbbında Qi denilen biyoenerji kavramı önemlidir. Doğuştan beri insanlarda bulunan Qi çok incecik ve hareketli bir maddedir. Eski Çin felsefeciler tarafından Qi bütün evreni oluşturan temel materyal olarak düşünülmüştür. Bu bakış tıba uygulanınca Qi insanın oluşmasını sağlayan ve yaşamı sürdüren temel madde olarak algılanmıştır. Doğu tıbbı, bütüncül bakış ve kişiselleşmiş yaklaşım ile hastalığın nedenini ve semptomlarını ortadan kaldırır. Tedavi yöntemleri olarak akupunktur, bitkisel tedavi, kupa tedavisi, moksa, farmakopunktur, apiterapi ve kayropratik yöntemleri kullanılmaktadır [8].

2.5.2. Doğu Tıbbının Tarihi

Doğu tıbbının tarihi en az 2.200 yıl öncesine dayanır [213]. M.Ö. 300 yıllarında yazılan ve birkaç yazarın yazılarının bir derlemesi olduğu düşünülen Huangdi neijing (The Yellow Emperor's Inner Classic) Doğu tıbbının temel kanunu olarak kabul edilmektedir. Bu kitap anatomi, biyoloji, patoloji, diagnostikler, çeşitli tedaviler, akupunktur bilgileri içermektedir ve günümüzde geleneksel tıp fakültelerinde ders kitabı olarak halen geçerliliğini korumaktadır [8, 214]. M.Ö. 1. yüzyılda yazılmış en eski farmakope olan Shennung Pentsaoching (神農本草經) üç gruba ait 365 drog içermektedir. Üst grup (120 drog) toksinsiz, yaşam süresini uzatan tonikler olduğu için uzun süre kullanılabilir. Orta grubun (120 drog) bazıları toksinli, bazıları toksinsizdir. Hem tedavi için hem de hastalık önlemek için kullanılır. Aşağı grubun (125 drog) çoğu toksinli olduğundan sadece tedavi amacı ile kısa süre kullanılır [1, 7]. Lee Shi-Zhen (李時珍) tarafından M.S. 1596 yılında yayınlanmış Bencao Kangmu (本草綱目) bitkisel, hayvansal, mineral kaynaklı 1892 drog içerir [7]. 1613 yılında Kore'de Heo Jun (허준, 1546-1615) tarafından yazılmış Dongui Bogam (동의보감) geleneksel tıp ve farmakope kitabı olarak günümüze kadar geçerliliğini korumuştur [8].

2.5.3. Doğu Tıbbında Bitkisel Tedavi

Doğu tıbbının tedavi yöntemlerinden bitkisel tedavi, akupunktur ile birlikte Doğu tıbbında önemli bir yer almaktadır. Klasik kitaplarda 3000 drog bulunmaktadır. Kore Farmakopesi 511 drog içerir; bunlardan 423ü bitkisel drog, 54ü hayvansal drog ve 34ü mineral drogtur. Doğu tıbbının özelliği kişiye özel tıp olarak hastalıklar teşhis edildikten sonra kişiselleştirilmiş özel kombinasyonlar oluşturulur. Genelde tek bitki yerine birkaç bitki kombine edilerek bireysel dekoksasyon halinde verilir [16]. Bitkisel ilaçlar dekoksasyon tipi bireysel ilaçlar, granül, toz ve hap tipi ekstre preparatları ve krem, pomad, pastil gibi çeşitli preparatlar olarak ayrılmaktadır. Bireysel dekoksasyonlar için Doğu tıbbı doktorları tarafından yazılan reçeteye göre droglar seçilir, dekoksasyon cihazında kaynatıldıktan sonra taze paket olarak hazırlanıp hastalara verilir. Granül, toz ve hap tipi ekstre preparatları GMP standartlarına göre hazırlanmış ekstre ilaçlarıdır. Krem, pomad, pastil vs çeşitli preparatlar da bulunmaktadır [23].

Doğu tıbbında bitkilerin sınıflandırılması Yinyang, dört Qi ve beş Tat gibi Doğu tıbbının kendi teorisi ile açıklanırken, Batı tıbbında bitkilerin sınıflandırılması farmakognozi açısından sekonder metabolitlere dayanılarak bu bileşiklerin farmakolojik etkilerine göre yapılmaktadır [56].

2.5.4. Doğu Tıbbında Yinyang

Doğu felsefesinden kaynaklanan Yinyang teorisi tıp alanına girince Doğu tıbbının temelini oluşturmuştur. Yinyang teorisi dünya görüşü ve doğa olayların yorumlanmasıdır. Yinyang Uzak Doğu'da eski zamanlardan beri doğayı anlamak ve açıklamak için kullanılan rasyonel bir metodolojidir. Yin (陰)'in literatür anlamı gölgeli yerdir. Yang (陽) ise güneşli yeri işaret eder. Yinyang teorisi sadece soyut kavramı için değil somut kavramı için de kullanılır. Örneğin, soğuk, karanlık, gece, durgunluk, ay, kadın, alçaklık, su, toprak ve iç gibi kavramlar Yin'e aittir. Sıcak, aydınlık, gündüz, hareketlilik, güneş, erkek, yükseklik, ateş, gök ve dış gibi kavramlar ise Yang'a aittir. Doğu tıbbında vücudun fenomenleri Yinyang kavramı ile açıklanmaktadır. Sağlık Yinyang'ın dengeli olması demektir. Hastalık Yinyang'ın dengesiz olması anlamına gelir [8, 215].

Tablo 2-10: Yinyang Kavramı

Yin (陰)	Yang (陽)
Soğuk	Sıcak
Karanlık	Aydınlık
Gece	Gündüz
Durgunluk	Hareketlilik
Alçaklık	Yükseklik
Su	Ateş
İç	Dış

2.5.5. Doğu Tıbbının Etiyolojisi

Doğu tıbbında, uzun zamandır devam eden klinik uygulamalar ve deneyimlerle vücutta dengesizliklere neden olan birçok faktörün var olduğu ve bunların hastalıklara sebebiyet verdiği fark edilmiştir. Dolayısıyla, vücudun homeostazında dengesizliğe sebep olan faktörlerin araştırılmasıyla semptomlara dayanarak hastalık nedenleri belirlenmiştir [216]. Hastalık nedenleri Huangdi neijing Lingshu adlı kitapta “Bütün hastalıklar soğuk hava, yağmur, rüzgar, yaz sıcaklığı, duygu bozukluğu, uygunsuz beslenme, aşırı yorgunluk, çevre kirliliğinden gelir” denilerek açıklanmıştır [217]. Buna ek olarak fiziksel egzersiz eksikliği, travmatik yaralanmalar ve kan dolaşım bozukluğunun da hastalığa yol açabildiği belirtilmiştir [218]. Basit bir şekilde hastalığın nedeni üçe ayrılır. Birinci dış etkenler (rüzgar, soğuk, sıcak, nem, kuruluk, ateş), iç etkenler (öfke, neşe, kaygı, dalgınlık, üzüntü, dehşet, şok) ve üçüncü bedensel etkenlerdir. Eski çağlarda birçok hastalığın isimleri etiyolojik tanısı ile ilgilidir. Bununla birlikte, görülen semptomlara göre hastalığın nedeni ve adı belirtilmiştir. Bu yüzden antik ve modern etiyoloji anlayışları arasında farklılık bulunmaktadır [219].

2.5.5.1. Dış Etkenler (Çevresel Faktör)

Doğu tıbbının etiyolojisi Huangdi neijing Suwen adlı kitapta “İnsan ve doğa birbirine uyum sağlar” diye açıklanan esasa dayanarak ilerlemiştir. Özellikle hava durumunun anormal değişimleri hastalıklara yol açmaktadır. Buna dış etkenler denir. Doğada bulunmuş 6 çeşit Qi, bedene girince hastalığın nedeni oluşturur. Soğuk, nem (寒濕), Yin karakteridir (陰邪). Rüzgar, yaz sıcaklığı, kuruluk, sıcak (風暑燥火), Yang karakteridir (陽邪). Doğu tıbbın kavramında hastalığın nedeni aynı zamanda hastalık paterni içermektedir [217]. Aşırı iklim değişiklikleri ile düşük direnç gücü hastalığa yol açar. Cilt, ağız ve burun yoluyla dışarıdan gelen altı patojenik faktörün tümü vücudu etkiler [218].

Rüzgar

Rüzgar hastalığın nedeni olarak birincil dışsal patojenik faktördür. Hızlı hareket eden ve sıkça değişen rüzgarın özelliği gibi hızlı ilerleyen rahatsızlıkların ve değişik semptomlara sahip olan hastalıkların nedeninin rüzgar olduğu ifade edilmiştir [220]. Rüzgar yukarı doğru hareket eden Yang patojenik faktörüdür. Rüzgar ilk olarak vücudun üst kısmını vurur. Örneğin, dışsal patojenik rüzgardan dolayı soğuk algınlığı ortaya çıkmışsa baş ağrısı, burun tıkanıklığı, kaşıntı ya da boğaz ağrısı gibi semptomlar görülmektedir [218]. Rüzgarın klinik belirtileri ateş, rüzgardan kaçınma, terleme, yüzeysel nabız, kuru ve kaşıntılı boğaz ağrısı, öksürük, burun tıkanıklığı ve akıntıdır. Bu semptomlar vücudun yüzey kısmı ve akciğerin dışsal patojenik rüzgar tarafından hasar görmesinden kaynaklanır [220]. Dışsal patojenik rüzgar deri ve kasları etkilediğinde, Wei Qi (savunmacı biyoenerji) vücut yüzeyini korumada başarısız olur ve terleme ile rüzgardan kaçınma gibi semptomlar ortaya çıkar. Ayrıca rüzgar ve karaciğer ilişkisinde karaciğerin kaslara bağlı olduğu söylenmiştir. Dolayısıyla rüzgarın kaslara etkisi bu şekilde açıklanmıştır. Yani rüzgar, motor bozukluk veya konvülsiyon, spazm, kol ve ayakların titremesi ve boyun sertliği ile anormal hareketlerin nedenidir. Bu kavram, Doğu tıbbının biyolojik mekanizmasında karaciğer ve kasların bağlı olmasından kaynaklanır. Dolayısıyla rüzgarın kaslara zarar vermesi karaciğere bağlı olarak tetiklenir. Spazm veya felç gibi kaslarla ilgili hastalıklar ortaya çıktığı zaman, bu durumun patojenik rüzgardan kaynaklandığı düşünülür ve ona göre tedavi uygulanır.

Rüzgar bazen diğer patojenik faktörlerle birlikte hastalığın nedenini oluşturmaktadır. Örneğin, rüzgar nem ile birlikte hastalığın nedeni olursa göz ve yüz şişmesi, balgam oluşması gibi patolojik semptomlar görülmektedir [217] .

Soğuk

Soğuk kışın sıkça görülen bir patojenik faktördür. Terledikten sonra soğuğa maruz kalma, yağmura yakalanma veya ince kıyafetler giyiyor olma gibi durumlarda soğuk vücudu etkiler. Soğuk, Yin zararlı Qi olarak bedene girdiğinde kan ve Qi dolaşımını engeller [217]. Soğuk, Qi ve kan dolaşımı rahatsızlığına, damarların ve tendonların kısılıp sertleşmesine neden olduğundan ağrılara sebep vermektedir. Soğuk, sindirim sistemi üzerinde kusma, ishal, karın ağrısı gibi sıkıntılar ortaya çıkarır. Doğu tıbbında akciğer cilt ve saçlarla bağlantılıdır. Soğuk vücudun yüzey kısmını bloke ederse Wei Qi'nin işlevi zayıf olur. O zaman akciğer Qi'si de iyi hareket etmediği için burun tıkanıklığı, akıntısı, öksürük ve astım gözlenir. Soğuk, Qi ve kan dolaşımını engellediği için baş ağrısı ve bedensel ağrılar sıkça görülür [221].

Yaz sıcaklığı

Yaz sıcaklığı yaz döneminde oluşan ana patojenik faktördür. Yüksek sıcaklığa ve güneşe maruz kalmaktan kaynaklanır. Qi ve Yin, yaz sıcaklığında tüketilir [218]. Yaz sıcaklığının yukarıya doğru hareket etmesi ve dağılımı ile karakterize edilir. Yaz sıcaklığı vücut içine girdiğinde ateş, susamışlık ve terleme gibi belirtiler görülmektedir.

Yaz sıcaklığı başı etkilendiğinde sersemlik hissi, baş dönmesi, aşırı terlemeye neden olur. Aşırı terleme Qi ve vücut sıvısını tüketir. Yaz sıcaklığının klinik belirtileri ateş, aşırı terleme, sinirlilik, susamışlık, nefes darlığı, halsizlik, koyu idrar ve hızlı nabızdır [221].

Nem

Dışsal patojenik nem vücudu vurduğunda, bedenin alt kısmında hastalık başlar. Bu nem faktörünün ağır karakterini gösterir. Bedenin alt kısmında hastalık başladığı için Yin karakteri içerir [221]. Nem, yaz sonunda sıcak ve yağmurlu günlerde en çok görülen patojenik faktördür. Aynı zamanda nemli koşullarda veya nemli yerlerde de rastlanır. Nem, baş dönmesi, başta ve göğüste ağırlık hissi, karın şişkinliği, kabızlık , idrar azalması, egzama, anormal vajinal akıntı ve şişmiş paslı dil gibi belirtilere sahiptir

[218]. Nem Qi'nin fonksiyonunu durdurur ve dalak işlevine zarar verir. Dalak kuru bir ortamda iyi çalışan ve nemli bir ortamda hassas olan bir organdır. Bu nedenle nem vücudun içine girince dalak Yang Qi'sine zarar verir. Dalağın vücuttaki taşımacılığını da negatif etkilediği için karın şişkinliği, ishal, ödem, başta ağırlık hissi, boyun sertliği olduğu belirtilmiştir [221].

Kuruluk

Kuruluk sonbaharda sıkça görülen bir patojenik faktördür. Patojenik kuruluk, vücut sıvılarını tüketerek vücudun Yin kısmını azaltır. Kuruluk vücudun içine girdiğinde akciğerin Yin sıvısını tüketir [217]. Kuruluk Qi'nin dağılma ve iniş fonksiyonu bozukluğuna yol açtığı için kıvamlı balgam, kuru öksürük gibi belirtiler meydana gelmektedir. Özellikle çok zayıf ihtiyarlarda sıkça kuru öksürük görülmesi patojenik kuruluktan kaynaklanmıştır. Kuruluk klinik belirtileri ağız, dudak, burun ve dil kuruluğu, kuru ve çatlak cilt ve kabızlıktır. Patojenik kuruluk akciğer rahatsızlığına yol açar [222].

Ateş (Sıcaklık)

Sıcaklık yazın sıkça görülen bir patojenik faktördür. Huangdi Neijing Suwen adlı kitapta “Yinyang'ın dengesizliğinden gelen fazla Yang Qi vücutta sıcaklığın nedenini oluşturur ve öz Qi'ye zarar verir.” diye açıklamıştır [223]. Ateş devam ederse vücudun enerjisinin azalacağı belirtilmiştir. Sıcaklık, akciğer, mide ve kalbi etkilemektedir [217]. Sıcaklığın hareket yönü yukarıya doğru olduğu için, klinik bulguların çoğu baş ve yüz bölgelerinde görülmektedir. Sıcaklığın klinik belirtileri ateş, susamışlık, aşırı terleme, kuru dudaklar ve boğaz, kabızlık ve koyu idrardır. Sıcaklıktan dolayı sinirlilik, anksiyete, uykusuzluk ve sersemlik gibi psikolojik problemler de ortaya çıkabilir [221].

2.5.5.2. İç Etkenler (Duygusal Faktör; 7 Duygu Bozukluğu)

Doğu tıbbında bütün duygular 7 çeşit olarak ayrılmaktadır: öfke, neşe, kaygı, dalgınlık, üzüntü, şaşkınlık ve şok [218]. Doğu tıbbında 7 duygu iç organlarla bağlantılı olup vücudun biyoloji ve patolojisini etkilemektedir. Normalde var olan bu duygular zamanla patojenik duygusal faktörlere dönüşüyorsa bu patojenik duygular iç organlara zarar verebilmektedir. İnsanlar çok öfkeli olursa, bu durum karaciğere zarar verir. Fazla

sevinçli olursa kalp zarar görür. Fazla düşünceye dalırsa dalağa zarar verir. Üzüntü akciğere, ve korku veya dehşet böbreğe zarar verir [8].

Patojenik duygu bozuklukları Qi'nin hareketlerini engeller. Örneğin, kişi öfkeliyse Qi yükselir. Neşeliyse Qi yavaşlar. Üzülürse Qi azalır. Korkarsa Qi alçalır. Dehşet içindeyse Qi dağılır. Düşünceye dalarsa Qi tutulur. Hasta çok stresli ya da çok hassas ise bu duygular hastalıklara yol açar. Bu duygu bozuklukları endojen hastalıkların başlıca patojenik faktörleridir. 7 duygu bozukluğu kavramı sadece zihin ve bedenin ayrı olmamasını değil; aynı zamanda hastalıklarda bütüncül tedavinin önemini göstermektedir [221].

2.5.5.3. Bedensel Etkenler (Bireysel Faktör)

Genetik zayıflıklar

Herkes ebeveynlerinin genel sağlığına bağlı olarak genetik bir ana yapıya sahiptir. Bu farklı genetik zayıflıklardan dolayı iki hastada aynı hastalık olsa bile hastalığın iyileşmesi ve tedavi uygulaması farklıdır [224]. Bu nedenle Doğu tıbbında genetik ana yapıya göre 4 konstitüsyon tıbbi meydana gelmiştir. İnsanların ana yapılarını 4 kategori olarak ayıran Kore konstitüsyon tıbbi yani Sasang tipolojisinde, her bir konstitüsyona göre farklı özellikler, farklı zayıflıklar ve farklı tedavi yöntemleri gelişmiştir [6].

Gıda alımındaki dengesizlik

Doğu tıbbında yanlış beslenme alışkanlıklarının hastalıkların nedeni olduğu çok eskiden beri bilinmektedir. Beslenme bozukluğunun nedeni aşırı yeme, kötü beslenme ve açlıktır. Bunlar, dalak ve kan Qi'si yeterli olmadığında, genel vücut güçsüzlüğüne yol açar [217]. Beslenme bozukluğu karın şişkinliği ve ağrısı, bulantı, kusma, ishal gibi belirtiler gösterir. Dengesiz beslenme ve aşırı yemek yemek te hastalıkların nedenidir [222].

Aşırı cinsel aktivite

Doğu tıbbında insanlar bir miktar öz Qi ile doğar ve yaşam boyunca öz Qi'yi tüketerek yaşar. Aşırı cinsel aktivite böbreğin öz Qi'sini hızla tüketir. Doğu tıbbında böbreğin öz Qi'sini geri kazanmak zor olduğu için cinsel aktivitelere sınır koymak

tavsiye edilir. Cinsel yorgunluktan dolayı diz ağrısı, lumbago, baş dönmesi ve kulak çınlaması ortaya çıkmaktadır [225].

Aşırı efor

Aşırı efor Batı tıbbı ve Doğu tıbbında önemli patojenik faktörlerden biridir. İnsanlar çalışırken beden enerjisini tüketir ve dinlenirken enerjilerini toparlar. Enerji yani Qi, gıda alımı ile restore edilir. Fakat aşırı efor ile Qi tüketimi fazla olursa Yin eksikliğine yol açıp hastalık nedeni oluşabilmektedir [222].

Kan durgunluğu ve Viskoz beden sıvısı

Kan durgunluğu ve viskoz beden sıvısı iç organların fonksiyon bozukluğundan kaynaklanan patojenik üründür. Bunlar direkt ya da indirekt olarak hastalıkların nedenini oluşturmaktadır. Kan durgunluğu, Qi eksikliği ve kan dolaşımı rahatsızlığından ileri gelir [221]. Huangdi Neijing Suwen adlı kitapta kan durgunluğunun düşme, travma, iç kanamalardan kaynaklandığı belirtilmiştir [223]. Kan durgunluğunda ağrı, şişkinlik, morarma görülür. Bu durumda, kan genellikle koyu kırmızı veya koyu mor renklidir. Kan durgunluğunda deri altında lokal ağrı ile birlikte ekimoz ya da peteşi oluşur. Kan durgunluğundan kaynaklanan hastalıkların teşhisi için mor renkli dil ve ekimoz veya peteşi görülmesi çok önemlidir [8].

Viskoz beden sıvısı, su metabolizmasının bozukluğu ile vücuttaki sıvıların bir yerde patojenik bir şekilde birikimiyle meydana gelir. Bu nedenle su metabolizmasını kontrol eden akciğer, dalak ve böbreğin fonksiyonel bozukluklarıyla yakın bir ilişki göstermektedir [222]. Alkol, yağlı gıda ve yüksek kalorili gıdalara aşırı düşkün olmanın ardından gelen balgamlı beden sıvısı karaciğer Qi'sinin durgunluğuna yol açar. Balgamlı beden sıvısının bulunduğu yerlere göre klinik bulgular da farklıdır. Akciğerde olursa öksürük, kalpte ise çarpıntı ve psikoz, ve iskelet sisteminde ise felç ya da uyuşukluk görülür [221].

2.5.6. Bitkisel Tedavide Dört Qi ve Beş Tat

Bitkisel tedavide dört Qi ve beş tat kavramı bitkilerin özelliği ve kullanımını açıklamak için önemlidir. Yingyang teorisinin uzantısı olan dört Qi bitkilerin soğuk, serin, ılık ve sıcak niteliğini ifade eder. Yinyang konsepti Doğu tıbbının biyoloji ve

patolojisini kapsadığı için bitkilerin dört Qi kavramı hastalığın Yinyang karakterine göre zıt olarak kullanılmaktadır. Soğuk ve serin özelliklere sahip bitkiler Yang hastalıklarına, ılık ve sıcak niteliği taşıyan bitkiler ise Yin hastalıklarına karşı uygulanır [226]. Örneğin, *Scutellaria baicalensis* (黃芩), *Coptis chinensis* (黃蓮) ve *Phellodendron amurense* (黃柏) soğuk niteliğine sahiptir. *Gardenia jasminoides* (梔子), *Anemarrhena asphodeloides* (知母), *Liriope muscari* (麥門冬) ve *Akebia quinata* (木通) serin bitkilerdir. *Astragalus membranaceus* (黃芪), *Panax ginseng* (人蔘), *Angelica gigas* (當歸) ve *Cnidium officinale* (川芎) ılık özelliğini taşır. *Aconitum carmichaeli* (附子), *Cinnamomum cassia* (桂皮) ve *Zingiber officinale* (乾薑) sıcak bitkilerdir. Genellikle soğuk ve serin bitkiler ateş düşürücü, antienflamatuar, analjezik, idrar söktürücü ve yatıştırıcı etkiler gösterir. Sıcak ve ılık bitkiler ise terletici, tonik, metabolizma hızlandırıcı ve vazodilatör etkiler içerir [1, 23].

Tablo 2-11: Dört Qi ve Bitki Örnekleri

Dört Qi	Bitki Örnekleri
Soğuk	<i>Scutellaria baicalensis</i> (黃芩), <i>Coptis chinensis</i> (黃蓮), <i>Phellodendron amurense</i> (黃柏)
Serin	<i>Gardenia jasminoides</i> (梔子), <i>Anemarrhena asphodeloides</i> (知母), <i>Liriope muscari</i> (麥門冬), <i>Akebia quinata</i> (木通)
Ilık	<i>Astragalus membranaceus</i> (黃芪), <i>Panax ginseng</i> (人蔘), <i>Angelica gigas</i> (當歸), <i>Cnidium officinale</i> (川芎)
Sıcak	<i>Aconitum carmichaeli</i> (附子), <i>Cinnamomum cassia</i> (桂皮), <i>Zingiber officinale</i> (乾薑)

Doğu tıbbında bitkilerin farmakolojik etkileri tatlarına göre ayrılır. Genellikle beş tat kendine özgü terapötik etkiye sahiptir; ekşi, acı, tatlı, yakıcı acı ve tuzlu tat. Sitrik asit gibi asit türevi taşıyan ekşi bitkiler astrenjan etkilidir. Alkaloit türevleri ve acı maddeler taşıyan acı bitkiler antienflamatuar, purgatif ve kolagog etkiye sahiptir. Amino asit ve polisakkarit gibi bileşikleri içeren tatlı bitkiler mideyi, tonik ve antispazmodik etkilidir. Uçucu yağlar taşıyan yakıcı acı bitkiler diyaforetik ve metabolizmayı hızlandırıcı olarak kullanılır. Sodyum ve magnezyum içeren tuzlu bitkiler laksatif ve yumuşatıcı etkiye sahiptir. Beş tate ait bitki örnekleri Tablo 2-11’de gösterilmektedir [70].

Tablo 2-12: Beş Tat ve Bitki Örnekleri

Beş Tat	Bitki Örnekleri
Ekşi Tat	<i>Schisandra chinensis</i> (五味子), <i>Cornus officinalis</i> (山茱萸), <i>Scrophularia buergeriana</i> (烏梅)
Acı Tat	<i>Rheum palmatum</i> (大黃), <i>Sophora flavescens</i> (苦蔘), <i>Scrophularia buergeriana</i> (玄蔘)
Tatlı Tat	<i>Ziziphus jujube</i> (大棗), <i>Dinocarpus longan</i> (龍眼肉), <i>Nelumbo nucifera</i> (蓮子肉)
Yakıcı Acı Tat	<i>Asiasarum heterotropoides</i> (細辛), <i>Mentha piperita</i> (薄荷), <i>Perilla frutescens</i> var. <i>acuta</i> (蘇葉)
Tuzlu Tat	<i>Laminaria japonica</i> (昆布)

2.5.7. Reçete Oluşumu

Doğu tıbbi doktorları tarafından muayene edildikten sonra hastalara yazılan reçeteler genelde dört ögeden oluşmaktadır: Remedium Cardinale, adjuvans, asistan ve rehber (君, 臣, 佐, 使) [1]. Remedium Cardinale (君) reçetede hükümdarın yerini alan tedavi için ana droglardır. Adjuvans (臣) reçetede vekilin yerini alarak tedavi etkisini destekleyen droglardır. Asistan (佐) ana drogların toksiklik veya yan etkisini azaltan droglardır. Rehber (使) tedavi etkisini hedef organa veya bölgesine yönlendiren droglar ve reçete içeriklerine uyum sağlayan tamamlayıcı droglardır [227].

Örneğin, 8 drog ile oluşturulmuş Bojungikgitang (補中益氣湯) halsizlik için kullanılır. Bu kombinasyonda *Astragalus membranaceus* (黃芪) Remedium Cardinale olarak kullanılan ana drogdur. *Astragalus membranaceus* tonik olarak vücudun enerjisini toparlar ve fazla terlemeyi önler. Adjuvans olarak 3 drog yer almaktadır; *Panax ginseng* (人蔘), *Atractylodes japonica* (白朮), *Glycyrrhiza uralensis* (甘草). Bu üç drog Remedium Cardinale ile birlikte vücudun enerjisini artırır. Asistan olarak *Angelica gigas* (當歸) ve *Citrus unshiu* (陳皮) rol oynamaktadır. *Angelica gigas* kan dolaşımı sağlar ve *Citrus unshiu* ise sindirimi kolaylaştırır. *Cimicifuga heracleifolia* (升麻) ve *Bupleurum falcatum* (柴胡) ise rehber rolü oynar. Bu iki drog Remedium Cardinale ile işbirliği yaparak bu formülün farmakolojik etkisini yukarıya taşır [218]. Bojungikgitang hakkında yapılan çok sayıdaki çalışmalarda immün sistemi iyileştirici, nöroprotektif, antialerjik, antienflamatuar, antikanser, antidiyabetik ve radyasyondan korunma etkili olduğu bildirilmiştir [228]. Yapılan *in vivo* ve *in vitro* çalışmada Bojungikgitang'ın demans ve Alzheimer hastalığı için terapötik etkili olduğu tespit edilmiştir [229]. Bojungikgitang (補中益氣湯) formülü ve içindeki drogların rolü Tablo 2-13'de verilmiştir.

Tablo 2-13: Bojungikgitang (補中益氣湯) Formülü ve Reçete Rolü

Bojungikgitang İçerikleri		Reçete Rolü
Astragali radix (黃芪) 6g	→	Remedium Cardinale
Ginseng radix (人蔘) 4g	↘	
Atractylodis alba rhizoma (白朮) 4g,	→	Adjuvans
Glycyrrhizae radix (甘草) 4g	↗	

Angelicae gigantis radix (當歸) 2g	→	Asistan
Citri unshius pericarpium (陳皮) 2g	→	
Cimicifugae rhizoma (升麻) 1.5g	→	Rehber
Bupleuri radix (柴胡) 1.5g	→	

2.5.8. Doğu Tıbbında *Angelica* Türlerinin Tedavi Kategorisi

Doğu tıbbının bitkisel tedavisinde droglar Yingyang kavramı ve geleneksel patoloji teorisine göre ayrılmaktadır. Tonik droglar Qi arttırıcı, Yang arttırıcı, kan arttırıcı, Yin arttırıcı olarak belirlenir. Tedavi edici droglar Qi dolaşım sağlayıcı, kan dolaşım rahatlatıcı, ateş düşürücü, rüzgar ve nem giderici, iç ısıtıcı, dış kısmı rahatlatıcı, sindirim rahatlatıcı, öksürük ve balgam giderici, zihin rahatlatıcı, karaciğer iyileştirici, kan durdurucu, su metabolizması sağlayıcı vs. olarak ayrılmaktadır [1].

Doğu tıbbının bitkisel tedavisinde yer alan *Angelica* türlerinin tedavi kategorileri farklıdır. *Angelica gigas* tonik drogu kan arttırıcı grubunda olduğu için kan eksikliğinden kaynaklanan hastalıklar üzerinde kullanılır. *Angelica dahurica*, *Angelica koreana* ve *Angelica tenuissima* vücudun dış kısmı ısıtıcı/rahatlatıcı grubunda olduğu için vücudun metabolizma dolaşımını sağlayarak soğuk algınlığı, üst solunum rahatsızlığı, eklem ağrısı, baş ağrısı gibi hastalıklar için uygulanır. *Angelica decursiva* öksürük ve balgam giderici kategorisinde olduğu için çeşitli solunum rahatsızlıkları için kullanılır. *Angelica pubescens* ise rüzgar ve nem giderici grubunda olduğu için romatizma gibi muskuloskeletal hastalıklar için kullanılır [23].

2.5.9. Doğu Tıbbında *Angelica* Türleri İçeren Formüller

2.5.9.1. Samutang (四物湯)

Samutang formülü Doğu tıbbında sıkça kullanılan temel formüllerdendir. ‘Samul’ dört tane drog anlamıdır ve ‘tang’ ise dekoksiyon demektir. Korece

Samultang (사물탕), Çince Siwutang ve Japonca Shimotsuto denilir. Samultang’da kullanılan droglar, Angelicae gigantis radix, Cnidii rhizoma, Paeoniae radix ve Rehmanniae radix preparata’dır. Doğu tıbbında kan arttırıcı amaç için yazılan Samultang genellikle kan eksikliğinden kaynaklanan adet düzensizliği, adet sancısı, karın ağrıları, riskli gebelik ve lohusalık rahatsızlıklarında kullanılır [230].

Tablo 2-14: Samultang (四物湯) Formülü

Samultang (四物湯) İçerikleri	Doz
Angelicae gigantis radix (當歸)	5g
Cnidii rhizoma (川芎)	5g
Paeoniae alba radix (白芍藥)	5g
Rehmanniae radix preparata (熟地黃)	5g

2.5.9.2. Ojeoksan (五積散)

Ojeoksan formülü Doğu tıbbında bel ağrısı, romatizma, adet sancısı ve dispepsi için kullanılmaktadır. Ojeok’un sözcük anlamı beş tane dolaşım bozukluğu demektir; soğuk (寒), balgam (痰), yemek (食), bioenerji (氣) ve kan (血) dolaşım bozukluğu. ‘San’ ise formülün tipi toz veya granül demektir. Ojeoksan beş tane dolaşım bozukluğunu ortadan kaldıran bir reçete anlamına gelir. Bu formül Korece Ojeoksan (오적산), Çince Wujisan ve Japonca Goshakusan denilir. Ojeoksan analjezik, antipiretik, antiflojistik, antihiperlipidemik, antitümör veya kan dolaşımı hızlandırıcı aktivitesi ile çeşitli hastalıklarda kullanılmaktadır [1, 231].

Tablo 2-15: Ojeoksan (五積散) Formülü

İçerikler	Doz	İçerikler	Doz
Atractylodis rhizoma (蒼朮)	8 g	Paeoniae alba radix (白芍藥)	3,2 g
Ephedrae herba (麻黃)	4 g	Poria sclerotium (白茯苓)	3,2 g
Citri unshius pericarpium (陳皮)	4 g	Angelicae dahuricae radix (白芷)	2,8 g
Magnolia cortex (厚朴)	3,2 g	Cnidii rhizoma (川芎)	2,8 g
Platycodonis radix (桔梗)	3,2 g	Pinelliae tuber (半夏)	2,8 g
Aurantii immaturus fructus (枳角)	3,2 g	Cinnamimi cortex (桂皮)	2,8 g
Angelicae gigantis radix (當歸)	3,2 g	Glycyrrhizae radix (甘草)	2,4 g

2.5.9.3. Jaeumganghwatang (滋陰降火湯)

Jaeumganghwatang formülü Doğu tıbbında antienflamatuar, analjejik ve antispazmodik etkili ve kronik solunum hastalıkları için kullanılır. Bu formül Korece Jaeumganghwatang (자음강화탕), Çince Ziyinjinghuotang ve Japonca Jiinkokato denilir. Jaeumganghwatang Yinyang dengesi bozukluğundan dolayı ortaya çıkan kronik öksürük hastalıkları için kullanılmaktadır. Jaeum'un sözcük anlamı Yinyang dengesi bozukluğundan zayıflamış Yin kısmını desteklemek anlamına gelir. Ganghwa'nın sözcük anlamı fazla olan patolojik Yang kısmını azaltan ateş düşürücü demektir. Tang'un anlamı ise formülün şeklinin dekoksasyon olduğunu açıklar [228].

Tablo 2-16: Jaeumganghwatang (滋陰降火湯) Formülü

İçerikler	Doz	İçerikler	Doz
Paeoniae alba radix (白芍藥)	5,2 g	Rehmanniae radix (生地黃)	3,2 g
Angelicae gigantis radix (當歸)	4,8 g	Citri unshius pericarpium (陳皮)	2,8 g
Rehmanniae radix preparata (熟地黃)	4 g	Anemarrhane rhizoma (知母)	2 g
Asparagi tuber (天門冬)	4 g	Phellodendri cortex (黃柏)	2 g
Atractylodis alba rhizoma (白朮)	4 g	Glycyrrhizae radix (甘草)	2 g
Liriodis tuber (麥門冬)	4 g		

2.5.10. Dekoksiyon Yöntemi

Doğu tıbbında bir formülün günlük dozu formülün toplam ağırlığının 2 katıdır. Örneğin, samultang formülündeki 4 drogun toplamı 20g'dır. Samultang'ın günlük dozu 20g'ın 2 katı 40g'dır. Dekoksiyon işleminde drog miktarının 10 katı su eklenip 100 °C sıcaklığında 2 saat kaynatılır. Dekoksiyon işleminde drogların karakterine göre işlem sıraları ve kaynama süreleri farklıdır. Elde edilen dekoksiyon miktarı üçe bölünür ve genellikle tok karına içilir [230].

2.5.11. Doğu Tıbbında Farmakopunktur

Farmakopunktur, akupunktur ve bitkisel tedavinin birleşmesiyle oluşan yeni bir tedavi yöntemidir. Geleneksel akupunktur tedavisi akupunktur noktalarına iğne batırılarak tedavi sağlar. Farmakopunkturda ise akupunktur noktalarına sterilize bitki ekstraktları enjekte edilerek akupunkturun tedavi etkisi ile bitkilerin farmakolojik etkileri birleştirilerek terapötik etki arttırılmaktadır. Farmakopunkturun avantajları; hızlı etki, akupunktur ve bitkisel tedavinin birleşmesinden gelen sinerjik etkiler ve kolay doz ayarlamasıdır [232].

Farmakopunkturda bitkisel ekstre kaynağı olarak tek bitki veya bitkilerin kombinasyonu kullanılmaktadır [233]. Farmakopunkturun bitkisel kaynaklardan *Angelicae gigantis* radix ekstresinin antioksidan, immün kuvvetlendirici ve kemopreventif etkili olduğu saptanmıştır [234].



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Bitkisel Materyal

Angelica sylvestris var. *sylvestris* 24 Eylül 2018 tarihinde A7 Bölgesi-Trabzon ilinde Sümela Manastırı yolunda manastıra 1km kala ve manastırı geçtikten sonra 5 km ilerisinde yol güzergahındaki derenin kıyılarından Nursen Yazıcı ve İlhan Kuğu tarafından toplanmıştır. Herbaryum örneği, İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu (ISTE)'na 115927 numarası ile kaydedilmiştir. *Angelica purpurascens* 27 Haziran 2017 tarihinde Konya, Hadım ilçesinde Beyreli köyü ile Keşefli köyü arası yol ayırımından 1 km sonra Prof. Dr. Emine Akalın Uruşak ve Uğur Uruşak tarafından toplanmıştır. Herbaryum örneği, İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu (ISTE)'nda 114883 numarası ile kaydedilmiştir. Bitkiler Prof. Dr. Emine Akalın Uruşak tarafından teşhis edilmiştir.

3.2. Kimyasal Yöntemler

3.2.1. Ekstraksiyon İşlemleri

Toz haline getirilmiş *Angelica sylvestris* var. *sylvestris* ve *Angelica purpurascens*'in kökleri Soxhlet apareyi yardımıyla diklorometan ile tüketildi. Elde edilen diklorometan ekstresi rotavaporda (Büchi Rotavapor R-200/ Büchi Pompa V-700) düşük basınç altında yoğunlaştırıldı. Diklorometan ekstresi 1 g ekstre: 50 mL aseton oranı ile asetonla çözülerek hidrokarbonlardan kurtarılmak üzere +4 °C buzdolabında 24 saat bekletildi. Asetonla çöktürülmüş ekstre Gooch hunisinde diatome toprağı (Sigma-Aldrich 392554) yerleştirildikten sonra vakum yardımı ile süzülerek hidrokarbonlardan uzaklaştırıldı. Geri kalan asetonlu ekstre rotavaporda düşük basınç altında 45 °C'de yoğunlaştırıldıktan sonra +4 °C buzdolabında kullanılacağı zamana kadar saklandı.



Şekil 3-1: *A. sylvestris* var. *sylvestris* Köklerinin Kurutulmuş Hali



Şekil 3-2: *A. purpurascens* Köklerinin Kurutulmuş Hali

3.2.2. Kromatografik Yöntemler

Fraksiyonlama ve saflaştırma işlemleri için çeşitli kromatografik yöntemler uygulandı. Sütun kromatografisi esnasında, sabit faz olarak Sefadeks LH 20 (Sigma Chem. Co. Sephadex LH-20, 25-100 µm, 124H0053) veya silikajel kullanıldı. Sabit faz Sefadeks LH 20 iken genelde mobil faz olarak n-hekzan: diklorometan: metanol (7:4:1) çözücü sistemi seçildi. Silikajel sütunu için ise n-hekzan: etilasetat veya n-hekzan: dietileter çözücü sistemleri gradyen olarak arttırılarak kullanıldı.

Sütun kromatografisi sonucu elde edilen fraksiyonlar İTK ile kontrol edilerek gerekli birleştirmeler yapıldı ve azot gazı ile çözücülerinden kurtarıldı. Birleştirilmiş olan fraksiyonlar miktarları belirlendikten sonra etiketlenerek +4 °C buzdolabında saklandı.

3.2.2.1. Silikajel Sütun Uygulamaları

Ekstrelerin kaba ayrımı için çeşitli silikajel sütunlar kullanıldı. Elde edilen diklorometan ekstresi çok az diklorometan ile çözülüp celite ile karıştırıldı. Celite karışımı koyu çorba kıvamına getirildikten sonra vakum altında çözücüsünden kurtararak kuru halde silikajel sütunun üst kısmını bozmayacak şekilde dikkatlice sütuna yüklendi.

Fraksiyonlar üzerinde ileri saflaştırma çalışmaları esnasında sabit faz olarak çeşitli boy ve çaplarda kolonlar farklı partikül büyüklüklerinde silikajel ile doldurularak kullanıldı.

- Boyu 56 cm çapı 4,5 cm olan kolon ve 0,2- 0,5 mm partikül büyüklüğü silikajel (Merck 1.07733 Kieselgel 60/0,2-0,5 mm).

- Boyu 60 cm kolon çapı 3 cm olan kolon ve 0,063 – 0,200 mm partikül büyüklüğü silikajel (Merck 1.07734 Kieselgel 60/0,0063-0,200 mm).

Kullanılan çözücü sistemlerinden örnekler Tablo 3-1’de verildi.

Tablo 3-1: Silikajel Sütununda Kullanılan Çözücü Sistemi Oranları

No.	Çözücü Sistemleri	Çözücü Oranları
1	Hekzan: etilasetat	95:5, 90:10, 80:20, 75:25, 70:30, 60:40, 50:50, 25:75, 0:100, 80:20 (Etilasetat: MeOH), 50:50 (Etilasetat: MeOH), 0:100 (MeOH)
2	Hekzan: dietileter	100:0, 90:10, 80:20, 50:50, 0:100

3.2.2.2. Sefadeks LH-20 Sütun Uygulanmaları

Sefadeks LH 20 (Sigma Chem. Co. Sephadex LH-20, 25-100 μ m, 124H0053) sabit faz olarak kullanıldı. Çözücü sistemi olarak n-hekzan: diklorometan: metanol (7:4,5: 0,5 veya 7:4:1), diklorometan: metanol (3:1) çözücü sistemi kullanıldı.

Sefadeks sütunu fraksiyon uygulamasında önce kullanılacak çözücü sistemine şartlandıktan sonra 24 saat oturması için bekletildi. Fraksiyon çözücü sistem ile tamamen çözülerek sütuna uygulandı. Fraksiyonlama işlemi sütunda madde kalmayınca kadar devam edildi. İTK ile kontrol edebilmek amacı ile fraksiyonun bir kısmı ayrıldı.

Tablo 3-2: Sefadeks Sütununda Kullanılan Çözücü Sistem Oranları

No.	Hekzan	Diklorometan	MeOH
1	7	4,5	0,5
2	7	4	1
3		3	1

3.2.3. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK)

Sütun kromatografisi sonucu elde edilen fraksiyonların kontrolü İTK yardımı ile yapıldı. Hazır silikajel plakları (Merck 1.0554.0001 TLC Kieselgel 60 F254 20x20cm) üzerinde fraksiyonlar tatbik edilerek uygun çözücü sistemi kullanılarak İTK işlemi tamamlandı. 254 nm ve 366 nm dalga boylarında UV lambası altında lekeler incelenerek gerekli işaretlemeler yapıldıktan sonra anisaldehit belirteci homojen bir şekilde İTK plağın üstüne püskürtüldü. Buzdolabında saklanmış renklendirme reaktifi anisaldehit belirteci, etanol: anisaldehit (90:10) oranı ile hazırlanan 20 mL stok çözeltiye 2 mL derişik sülfürik asit ilave edilerek hazırlandı. İTK plağı 110 °C'de etüvde ısıtılması sonucu ortaya çıkan lekeler değerlendirildi.

3.2.4. Preparatif İnce Tabaka Kromatografisi (PİTK)

Alınan fraksiyonlardaki maddelerin saflaştırılma işlemleri için bu yöntem kullanıldı. Sabit faz olarak silikajel kaplı cam plaklar (PTLC Glass Plates, Si 60 F254,

adsorban; 20 X 20 cm boyutlarda; 0,5 mm, 1 mm veya 2 mm adsorban kalınlığında) fraksiyonların miktarına göre seçildi. Fraksiyonların miktarı 30 mg'dan az olunca 0,5 mm kalınlığında plak, 30 mg- 50 mg arası olunca 1 mm kalınlığında plak, 50 mg'dan fazla olunca 2 mm kalınlığında plak kullanıldı. Fraksiyonlar diklorometan: metanol (9:1) karışımında çözülerek düzgün bir şerit şekilde tatbik edildi. Mobil faz seçiminde İTK ile en efektif ayrımı sağlayan mobil faz sistemi PİTK mobil fazı olarak seçildi. İşlem sonrasında plaklar 254 nm ve 366 nm dalga boylarında UV lambası altında incelendi. Gerekli işaretlemeler kurşun kalemle yapıldıktan sonra madde bantları kazınarak toz haline getirilmiş silikajel adsorbandan maddeler %10 metanol içeren diklorometan ile ekstre edilerek kazanıldı. Bir cam huni yardımı ile pamukla süzülerek silikajelinden uzaklaştırılan saf maddeler 45 °C rotavapor ve/veya azot gazı altında çözücüsü uçurularak bir cam vial içerisinde +4 °C buzdolabında saklandı.

Tablo 3-3: İTK ve PİTK'da Kullanılan Çözücü Sistemleri ve Oranları

No.	Çözücü Sistemleri	Çözücü Oranları
1	Siklohekzan: Etilasetat	97:3
2	Siklohekzan: Etilasetat	95:5
3	Siklohekzan: Etilasetat	90:10
4	Siklohekzan: Etilasetat	85:15
5	Siklohekzan: Etilasetat	80:20
6	Siklohekzan: Etilasetat	70:30
7	Siklohekzan: Etilasetat	65:35
8	Siklohekzan: Etilasetat	60:40
9	Siklohekzan: Etilasetat	50:50
10	Benzen: Diklorometan: Etilasetat: Asetonitril	9:9:2:2
11	Benzen: Diklorometan: Etilasetat: Asetonitril	8:8:2:1

12	Benzen: Diklorometan: Etilasetat: Asetonitril	6:6:2:1
13	Benzen: Diklorometan: Etilasetat: Asetonitril	4:4:2:1
14	Benzen: Diklorometan: Etilasetat: Asetonitril	3:3:2:1

3.2.5. APR 22'nin Total Sentezi

Elde edilen APR 22 kodlu demetilsesibirisinin miktarını arttırmak için 1965 yılında Kaufman ve Kelly tarafından yayınlanan 5,7-dihidroksikumarin sentezi yönteminden temel alınarak total sentez işlemi yapıldı [235].

5,7-dihidroksikumarin sentezi için başlangıç maddeleri olan 0,010 mol floroglusinol dihidrat ve 0,015 mol etil propiolat ve 0,010 mol çinko klorür kullanıldı. Onlar karıştırılıp su banyosunda bir saat ısıtıldı. Soğuduktan sonra %5 sulu hidroklorik asit ilave edilerek 5,7-dihidroksikumarin elde edildi.

5,7-diasetoksikumarin sentezi için piridin, asetik anhidrit, distile su, diklorometan kullanıldı. 5,7-dihidroksikumarin piridin ile çözüldükten sonra asetik anhidrit eklenerek bir gece bırakıldı. Reaksiyon karışımı distile su ile yıkandıktan sonra ayırma hunisi içinde CH_2Cl_2 ile ekstre edildi. Elde edilen diklorometan fazı %5 HCl, %5 NaHCO_3 ve doymuş NaCl çözeltisi ile temizlendi. Reaksiyon ürünü susuz Na_2SO_4 ile karıştırıldıktan sonra kurutulup $+4^\circ\text{C}$ buzdolabında saklandı.

5,7-diasetoksikumarinin dimetil allilasyonu 1975 yılında Murray ve ark. kullandığı metoda göre yapıldı [236].

Dimetil allilasyonu için 5,7-diasetoksikumarin 1,2-dimetoksietanda çözüldükten sonra K_2CO_3 (potasyum karbonat) ve 1-bromo-3-metilbut-2-en ilave edilerek geriçeviren soğutucu altında 24 saat kaynatıldı. 24 saat sonra karışıma yeniden K_2CO_3 ve 1-bromo-3-metilbut-2-en ilave edilip kaynatmaya devam edildi. 48 saat sonra reaksiyon durduruldu. Oda ısısına geldikten sonra ayırma hunisine aktarılan çözelti diklorometan ile dilüe edildi, bu çözelti sırasıyla %2 HCl ve %5 NaHCO_3 çözeltisi ile ayırma hunisinde yıkandıktan sonra diklorometan fazı susuz sodyum sülfat ile kurutulduktan sonra bir pamuk ile tıkanmış huniden rotary evaporatör balonuna süzülde

ve solvan düşük basınç altında 45° C ısıda distillenerek uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımı n-hekzan: diklorometan: metanol (7: 4,5: 0,5) çözücü sistemi ile sefadeks LH-20 sütununda ayrıştırıldı. Bu sütundan alınan fraksiyonlardaki sentetik APR22 maddesini içeren fraksiyonlar birleştirilip PİTK ile temizlenerek elde edilen sentetik bileşiğin doğal APR22 maddesi ile aynı olduğu spektroskopik ve kromatografik yöntemlerle kanıtlandı.

3.2.6. Yapı Tayini Yöntemleri

İzolasyon ve saflaştırılma sonucunda elde edilen saf maddelerin yapılarının aydınlatılması için çeşitli spektroskopik yöntemler kullanıldı.

3.2.6.1. Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) Spekturumu

Maddelerin 1D NMR (¹H NMR, ¹³C NMR) ve 2D NMR (COSY, HMBC, HSQC, NOESY) spekturumları Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi'nde bulunan Bruker Avance III 500 MHz cihazı, Güney Kore Seoul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde bulunan Bruker Avance 500 MHz cihazı ve Bezmialem Vakıf Üniversitesi merkez laboratuvarında bulunan Bruker Magnet System 500'54 Ascend 500 MHz cihazı ile ölçüldü. Çözücü olarak döterokloroform (CDCl₃) kullanıldı.

3.2.6.2. İnfrared Spekturumu (IR)

Maddelerin infrared spekturumları için Bezmialem Vakıf Üniversitesi merkez laboratuvarında bulunan Bruker Alpha FT-IR Spectrometer cihazı kullanıldı. Spekturumlar NaCl tablet üzerinde spekturumu alınacak maddeyi (yaklaşık 1 mg) diklorometan çözeltisi halinde damlatılıp çözücüsü uçurulduktan sonra tabletin üzerinde oluşan ince madde tabakasının spektrometretrik analizi ile elde edildi. Analizden sonra tabletin üzerindeki madde yine diklorometanda çözünerek geri kazanıldı.

3.2.6.3. Kütle Spektroskopisi (MS)

Kütle Spektroskopisi moleküllerin iyonlaştırıldıktan sonra iyonize kütlelerinin ölçülmesi ile yapılan analiz yöntemidir. Maddelerin kütle spekturumları Bezmialem Vakıf Üniversitesi merkez laboratuvarında bulunan Thermo Scientific Q Exactive MS cihazı kullanılarak HR/MSMS (yüksek rezolüsyonlu kütle spektroskopisi) yöntemi ile yapıldı.

3.2.6.4. Optikal Rotasyon

Kiral merkezi olan maddelerin optik rotasyonlarının ölçülmesi ve spesifik rotasyon değerlerinin saptanması İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde bulunan Rudolph Research Analytical Autopol V Plus Polarimetre Cihazı (Seri No 86007) ile 589 nm dalga boyunda yapıldı.

3.2.6.5. UV (Ultraviyole) Spektroskopi

Maddelerin UV analizi için İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde bulunan Shimadzu UV-1700 Spektrofotometre kullanıldı.

UV spektrumlarında gözlemlenen maksimum ve omuz dalga boylarındaki ϵ (spesifik molar absorpsiyon) değerleri Beer-Lambert kuralında verilen Absorbans hesaplama formülü yardımı ile hesaplanmıştır.

$$A = \epsilon \times l \times c$$

A=Absorbans

ϵ = molar absorpsiyon ($L \cdot mol^{-1} cm^{-1}$)

l = ışık yolu uzunluğu (cm)

c = çözelti konsantrasyonu (mol/L)

3.2.7. Biyolojik Aktivite Yöntemleri

3.2.7.1. Kolinesteraz İnhibitörü Aktivitesi

Ellman ve arkadaşları tarafından 1961 yılında yayınlanan Ellman metodundan temel alınarak değerlendirilmiştir [237].

AChE ve BChE inhibe edici aktivite tayini için; enzim olarak AChE (Sigma C3389) ve BChE (Sigma C7512), reaksiyon substratları olarak asetiltiyokolin iyodür (Sigma 01480) ve bütiriltiyokolin iyodür (Sigma B3253), sodyum fosfat tamponu hazırlamak için sodyum fosfat dibazik dihidrat ($Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$; Sigma 30412), sodyum dihidrojen fosfat dihidrat ($NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$; Merck 6345) ve sodyum hidrojen karbonat ($NaHCO_3$; Merck 6323) kullanıldı. Belirteç olarak 5,5'-ditiobis-(2-nitrobenzoik asit) (DTNB; Sigma D8130) ve referans olarak galantamin (Sigma G1660) kullanıldı.

AChE ve BChE inhibe edici aktivite tayini için, 15 mL sodyum fosfat tamponu (pH 7,5), 500 µL DTNB çözeltisi (10 mM) ve 200 µL asetiltiyokolin iyodür/bütiriltiyokolin iyodür çözeltisi (75 mM) karıştırılarak Ellman ayıracı hazırlandı. 20 µL örnek çözeltisi, 220 µL Ellman ayıracı ve 10 µL AChE/BChE (0,5 U/mL) solüsyonu 96 kuyucuklu mikrolakaya yerleştirildi. DTNB'den sarı renkli 5-merkapt-2-nitrobenzoat anyonunun oluşumu ile absorbansta meydana gelen artış 25°C'de 10 dakika boyunca 412 nm'de köre karşı ölçüldü. Kontrol, örnek yerine aynı miktarda çözücü kullanılarak hazırlandı ve galantamin referans olarak kullanıldı.

Örneklerin AChE/BChE inhibe edici aktivitesi aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

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

3.2.7.2. Antidiyabetik Aktivite

α -Glukozidaz inhibe edici aktiviteleri 2013 yılında yayılanan Bothon ve ark.'nın metodundan temel alınıp değerlendirilmiştir [238]. α -Amilaz inhibe edici aktiviteleri 2006 yılında yayınlanan Ali ve ark.'nın metoduna temel alınıp birkaç değişiklik ile uygulanmıştır [239].

α -Glukozidaz ve α -amilaz inhibe edici aktivite tayini için; enzim olarak α -glukozidaz (Sigma G5003) ve α -amilaz (Sigma A3176), reaksiyon substratları olarak p-nitrofenil- α -D-glukopiranozid (pNPG; Fluka 73673) ve nişasta (Sigma S2004), sodyum fosfat tamponu hazırlamak için, sodyum fosfat dibazik dihidrat ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; Sigma 30412), sodyum dihidrojen fosfat dihidrat ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; Merck 6345) kullanıldı. Referans olarak akarboz (Sigma A8980) ve α -amilaz deneyinde belirteç olarak 3,5-dinitrosalisilik asit (DNS; Sigma D0550) kullanıldı.

α -Glukozidaz inhibe edici aktivite tayini için, 25 µL örnek, 75 µL sodyum fosfat tamponu (pH 6,8) ve 50 µL α -glukozidaz solüsyonu (1 U/mL) 96 kuyucuklu mikrolakaya yerleştirildi. 37°C'de 10 dakika preinkübasyona bırakıldıktan sonra, 50 µL substrat çözeltisi olan pNPG çözeltisi (1 mM) ilave ederek reaksiyon başlatıldı ve α -glukozidazın pNPG'yi hidroliz etmesinden açığa çıkan p-nitrofenol'ün renk şiddeti

37°C’de 5 dakika boyunca 405 nm’de köre karşı ölçüldü. Kontrol, örnek yerine aynı miktarda çözücü kullanılarak hazırlandı ve akarboz referans olarak kullanıldı.

Örneklerin α -glukozidaz inhibe edici aktivitesi aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

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

α -Amilaz inhibe edici aktivite tayini için, 10 μ L örnek, 40 μ L Na fosfat tamponu (pH 6,8) ve 50 μ L α -amilaz solüsyonu (3 U/mL) 96 kuyucuklu mikropalakaya yerleştirildi. 10 dakika 25°C’de preinkübasyona bırakıldıktan sonra, 50 μ L substrat çözeltisi olan nişasta çözeltisi (% 0,75 g) ilave edildi. 5 dakika 25 °C’de inkübe edildikten sonra DNS ile hazırlanan renk ayırıcından 75 μ L ilave edilerek reaksiyon durduruldu. Reaksiyon karışımı 85°C’de 15 dakika bırakıldıktan sonra distile su ilavesi ile seyretildi. Karışımın absorbansı 540 nm’de köre karşı ölçüldü. Kontrol, örnek yerine aynı miktarda çözücü kullanılarak hazırlandı ve akarboz referans olarak kullanıldı.

Örneklerin α -amilaz inhibe edici aktivitesi aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

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

4. BULGULAR

4.1. Kromatografik Bulgular

A. sylvestris var. *sylvestris* kökleri (428 g) ve *A. purpurascens* kökleri (567 g) küçük parçalara bölünerek gölgede iyice kurutulmuştur ve değirmende toz haline getirilmiştir. Her iki bitki materyali oda sıcaklığında Soxhlet apareyinde ısı uygulanmadan maserasyonla 24 saat diklorometan ile tüketilmiştir, sifon yaptırılarak alınan maserasyon çözeltileri süzölmüştür. Isı uygulamadan elde edilen diklorometan ekstresi alındıktan sonra kalan bitki materyali yine diklorometan ile Soxhlet apareyi yardımı ile sürekli olarak 24 saat tüketildikten sonra süzölmüştür. Her iki diklorometan ekstresi de rotavaporda düşük basınç altında 45 °C’de çözücüsünden kurtarılmıştır. Yapılan İTK kontrolleri sonucunda her iki ekstrenin benzer bileşikler taşıdığı saptandığından birleştirilmelerine karar verilmiştir.

Birleştirilen ekstrelerin çözücülerini rotavaporda düşük basınç altında distillenerek ekstreler yoğunlaştırılmıştır. Elde edilen ekstre her 1 g ekstre için 50 mL aseton kullanılarak asetonda çözülmüştür, çözelti +4 °C buzdolabında 24 saat berraklaşmaya kadar bekletilmiştir. Ekstredeki hidrokarbon karışımları soğuk aseton çözeltisinde çökerek erlenin alt kısmında birikmiştir. Soğuk asetonla süspansiyon haline getirilmiş diatome toprağı (celite) vakum yardımı ile Gooch huninin cam filtresinden süzölerek filtrenin üzerinde 1-1,5 cm kalınlığında bir tabaka oluşturulmuştur. Gooch hunisindeki diatome toprağı tabakasından vakum yardımı ile soğutulmuş asetonda çözündürölmüş ekstre geçirilerek süzölmüştür, berrak ekstre çözeltisi nuçe erlenine toplanmıştır ve soğuk asetonda çöktürölmüş hidrokarbon karışımları koyu renkli bir tabaka halinde diatome toprağı tabakası üstünde kalarak ekstreten uzaklaştırılmıştır. Hidrokarbonlarından kurtarılmış asetonlu ekstre çözeltileri rotavaporda düşük basınç altında 45 °C’de çözücüsünden kurtarılarak yoğunlaştırıldıktan sonra +4 °C buzdolabında kullanılacağı zamana kadar saklanmıştır. *A. sylvestris* var. *sylvestris* köklerinden 22,3 g ve *A. purpurascens* köklerinden 29,4 g diklorometan ekstresi elde edilmiştir (Tablo 4-1). *A. sylvestris* var. *sylvestris* kökleri diklorometan ekstresi ASR olarak ve *A. purpurascens* kökleri diklorometan ekstresi APR olarak kodlanmıştır.

Diklorometan ekstraksiyonundan sonra Soxhlet ekstraktöründen çıkarılan bitkiler bir çeker ocağın içerisinde kurutulmuştur. Kurutulmuş bitki materyali Soxhlet

apareyinde metanol ile 24 saat devamlı ekstraksiyon ile tüketilmiştir, tüketme tamamlandıktan sonra metanol ekstresi süzülerek bir rotavapor balonuna aktarılmıştır. Metanol ekstresi rotavaporda düşük basınç altında 45 °C’de kuruluğa kadar uçurulup çözücüsü uzaklaştırılmış ve buzdolabında +4 °C ta saklanmıştır.

İki bitkiden hazırlanan diklorometan ve metanol ekstresi üzerinde yapılan biyoaktivite çalışmalarında diklorometan ekstrelerinde iyi sonuç gözlemlenmesine rağmen metanol ekstrelerinde hiçbir aktivite sahip olmadığı göstermiştir. Bu çalışmada diklorometan ekstrelerinde aktivite gözlemlendiği ve bitkilerin içerdiği kumarin bileşiklerine odaklanıldığı bu ekstreler üzerinde fitokimyasal çalışmalar yapılmıştır.

Tablo 4-1: Kuru Drog Miktarı, Ekstre Miktarı ve Yüzde Verimi

<i>Angelica</i> Türleri	Kuru Drog Miktarı	Diklorometan Ekstre Miktarı	Yüzde Verimi
<i>A. sylvestris</i> var. <i>sylvestris</i> kökleri	428 g	22,3 g	% 5,21
<i>A. purpurascens</i> kökleri	567 g	29,4 g	% 5,18

4.1.1. *Angelica sylvestris* var. *sylvestris* Bileşiklerinin İzolasyonu

16 g *Angelica sylvestris* var. *sylvestris* kök diklorometan ekstresinin ilk kromatografik ayrıştırılması için silikajel 60 kolonunda (partikül boyu 0,2-0,5 mm, kolondaki silikajel adsorban yüksekliği 56 cm × çapı 4,5 cm) mobil faz olarak n-hekzan: etilasetat solvan gradient karışımları (Tablo 4-2) kullanılarak fraksiyonlandırılmıştır. Fraksiyonlardan elde edilen madde karışımlarının toplam miktarının 15,1 g olduğu tespit edilmiştir.

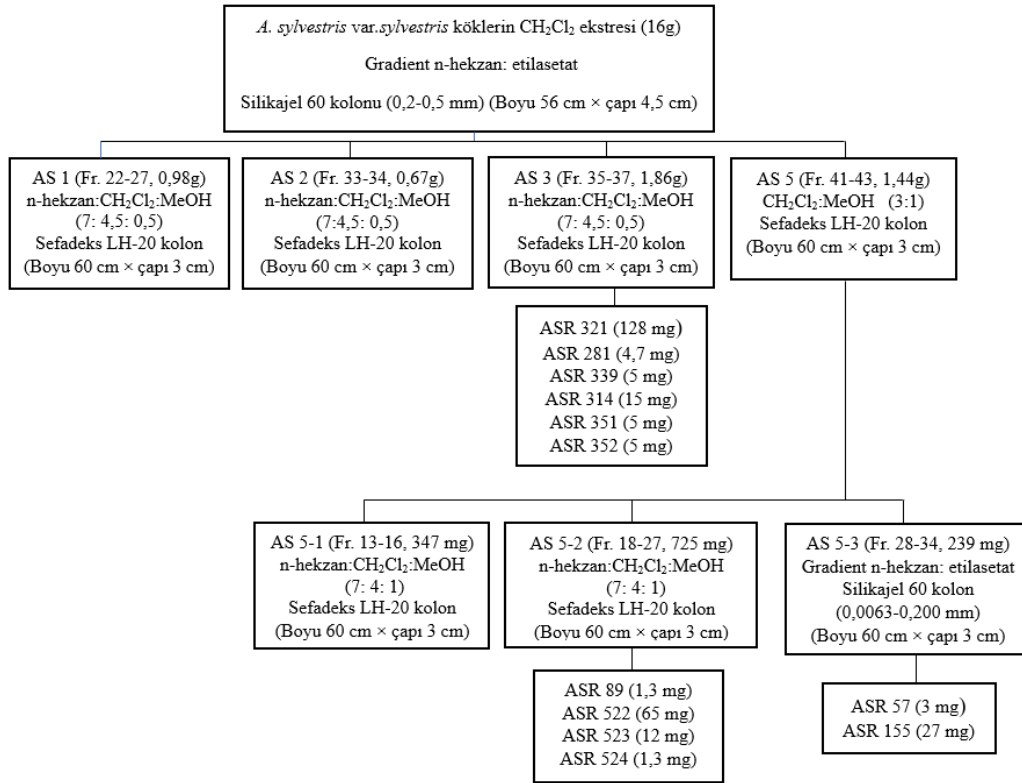
Angelica sylvestris var. *sylvestris* kök kısmından elde edilen diklorometan ekstresinin silikajel kolon fraksiyonları İTK kromatografisi ile kontrol edilip benzer fraksiyonlar bir araya getirilerek çözücülerinden kurtarılmıştır. Birleştirilen fraksiyonlardan AS1 (Fr.22-27, 980 mg), AS2 (Fr.33-34, 670 mg), AS3 (Fr.35-37, 1.860 mg) ve AS5 (Fr.41-43, 1.440 mg) fraksiyonları yeniden sefadeks LH-20 kolon kromatografisi (boyu 60 cm × çapı 3 cm) ile ayrıştırılmıştır. AS1, AS2 ve AS3

fraksiyonları için sedafeks kolonunda n-hekzan: CH₂Cl₂: MeOH (7: 4,5: 0,5) çözücü sistemi kullanılmıştır. AS5 fraksiyonu sefadeks LH-20 kolonunda önce diklorometan: metanol (3:1) solvan sistemi ile ayırıştırılmış daha sonra bu kolondan alınan birleştirilmiş fraksiyonlardan AS 5-1 (Fr. 13-16, 347 mg) ve AS 5-2 (Fr. 18-27, 725 mg), sefadeks LH-20 kolonunda (boyu 60 cm × çapı 3 cm) n-hekzan: CH₂Cl₂: MeOH (7:4:1) solvan sistemi ile ayırıştırılmıştır. AS 5-3 (Fr. 28-34, 239 mg) fraksiyonu silikajel 60 kolonunda (partikül boyu 0,0063-0,200 mm, boyu 60 cm × çapı 3 cm) gradient bir şekilde n-hekzan: etilasetat solvan sistemi ile ayırıştırılmıştır. İzole edilen maddeler preparatif İTK yöntemi ile saflaştırılmıştır. PİTK plaklarında elde edilen saf maddeler fraksiyon numaralarından sonra parantez işareti ile ifade edilmiştir. Örneğin, ASR 281 kodlu madde AS 3 kolondan alınan Fr.28-29'un PİTK plağından elde edilen birinci madde olduğu için Fr. 28-29 (1) şeklinde ifade edilerek maddeye ASR 281 kodu verilmiştir. *Angelica sylvestris* var. *sylvestris* diklorometan ekstresinden toplam sekiz madde izole edilip yapıları aydınlatılmıştır. *Angelica sylvestris* var. *sylvestris*'deki maddelerin izolasyonu ve saflaştırılmasının detayları Şekil 4-1'de verilmiştir.

Tablo 4-2: *Angelica sylvestris* var. *sylvestris* Kök Diklorometan Ekstresinin Silikajel 60 Kolonunda Fraksiyonlandırılması

Fraksiyon no	Solvan Miktarı	Çözücü oranı (n-hekzan :etilasetat)
1-3	500 mL	95:5
4-6	500 mL	90:10
7-9	500 mL	95:15
10-13	500 mL	80:20
14-18	500 mL	75:25
19-23	500 mL	70:30
24-29	500 mL	60:40
30-31	250 mL	50:50
32-34	250 mL	25:75
35-38	500 mL	0:100
39	750 mL	80:20 (etilasetat: MeOH)

40-45	1000 mL	50:50 (etilasetat: MeOH)
46-47	1000 mL	0:100 (MeOH)



Şekil 4-1: *A. sylvestris* var. *sylvestris* İzolasyon Şeması

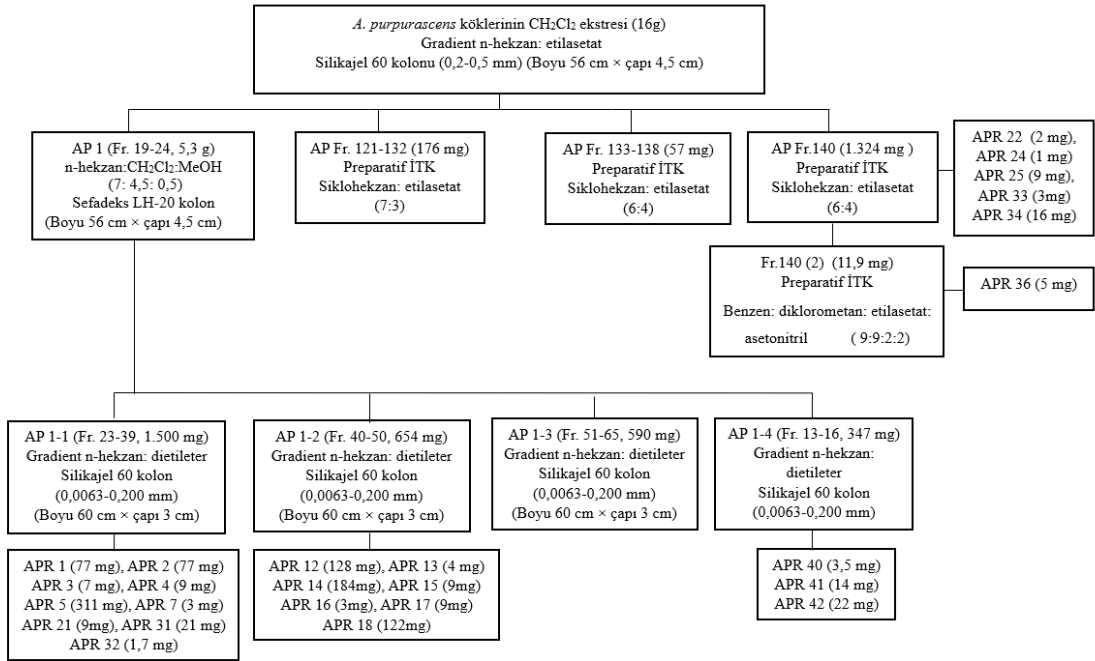
4.1.2. *A.purpurascens* Bileşiklerinin İzolasyonu

20 g *A. purpurascens* kök diklorometan ekstresinin ilk kromatografik ayırıştırılması için silikajel 60 kolonunda (partikül boyu 0,2-0,5 mm, boyu 56 cm × çapı 4,5 cm) mobil faz olarak n-hekzan: etilasetat gradient solvan karışımları (Tablo 4-3) kullanılarak fraksiyonlandırılmıştır. Fraksiyonlardan elde edilen madde karışımlarının toplam miktarı 19,68 g olarak tespit edilmiştir. *A.purpurascens* kök kısmından elde edilen diklorometan ekstresinin silikajel kolon fraksiyonlarından Fr. 19-24 (5,3 g) AP1 olarak adlandırılmıştır. AP1 fraksiyonu sefadeks LH-20 kolonunda (boyu 60 cm × çapı 4,5 cm) n-hekzan: CH₂Cl₂: MeOH (7: 4,5: 0,5) solvan sistemi ile ayırıştırılmıştır. AP1-

1 (Fr. 23-39, 1.500 mg), AP1-2 (Fr. 40-50, 654 mg), AP1-3 (Fr. 51-65, 590 mg), AP1-4 (Fr. 75-95, 920 mg) fraksiyonları silikajel 60 kolonunda (partikül boyu 0,0063-0,200 mm, boyu 60 cm × çapı 3 cm) gradient bir şekilde n-hekzan: dietileter çözücü sistemi ile ayırıştırılmıştır. AP1 fraksiyonlarından Fr. 121-132 (176 mg), Fr. 133-138 (57 mg) ve Fr.140 (1.324 mg) PİTK yöntemi ile saflaştırılmıştır (Şekil 4-3). Saflaştırma sırasında iki kez PİTK yapıldıktan sonra izole edilen APR 36'ın elde edilmesi için ilk olarak AP1 Fr. 140 Tablo 3-3'teki 8. çözücü sistemi ile PİTK yapıldıktan sonra elde edilen ikinci madde Fr.140 (2) olarak adlandırılmıştır. Ardından Fr.140 (2) tekrar Tablo 3-3'teki 10. çözücü sistemi ile PİTK yapıldıktan sonra fraksiyondaki ikinci madde izole edilip Fr. 140 (2)-2 olarak adlandırılmıştır ve APR 36 olarak kodlanmıştır. *Angelica purpurascens* diklorometan ekstresinden yeni 2 madde dahil toplam 15 madde izole edilip yapıları aydınlatılmıştır.

Tablo 4-3: *Angelica purpurascens* Kök Diklorometan Ekstresinin Silikajel 60 Kolonunda Fraksiyonlandırılması

Fraksiyon No	Solvan Miktarı	Çözücü oranı (n-hekzan :etilasetat)
1	200 mL	100:0
2,3	200 mL	90:10
4,5	200 mL	80:20
6,7	200 mL	70:30
8,9	200 mL	60:40
10-15	1000 mL	50:50
16-24	1000 mL	30:70
25-34	800 mL	20:80
35,36	200 mL	10:90
37-45	1000 mL	0:100
46,47	200 mL	80:20 (etilasetat:MeOH)
48-66	2000 mL	50:50 (etilasetat:MeOH)
67-79	2000 mL	0:100 (MeOH)



Şekil 4-2: *A. purpurascens* İzolasyon Şeması

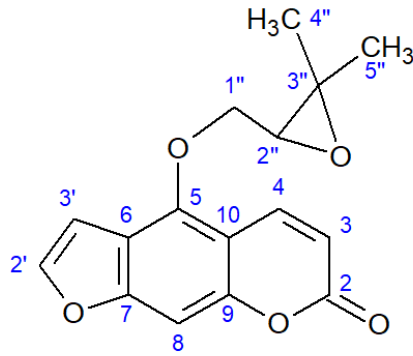
4.2. Yapı Tayini Bulgular

Elde edilen bileşiklerin yapı tayininde yeni madde için ^1H NMR, ^{13}C NMR, 2D NMR teknikleri (COSY, HSQC, HMBC, NOESY), UV, IR, HR/MSMS ve optikal rotasyon ölçümü kullanılmıştır. Daha önce bilinen madde ise ^1H NMR spektrumu ile değerlendirilmiştir. Burada yer alan spektrumlar üzerinde X işareti çözücü veya kirlilikleri göstermektedir.

4.2.1. *A. sylvestris* var. *sylvestris*'ten Elde Edilen Maddeler

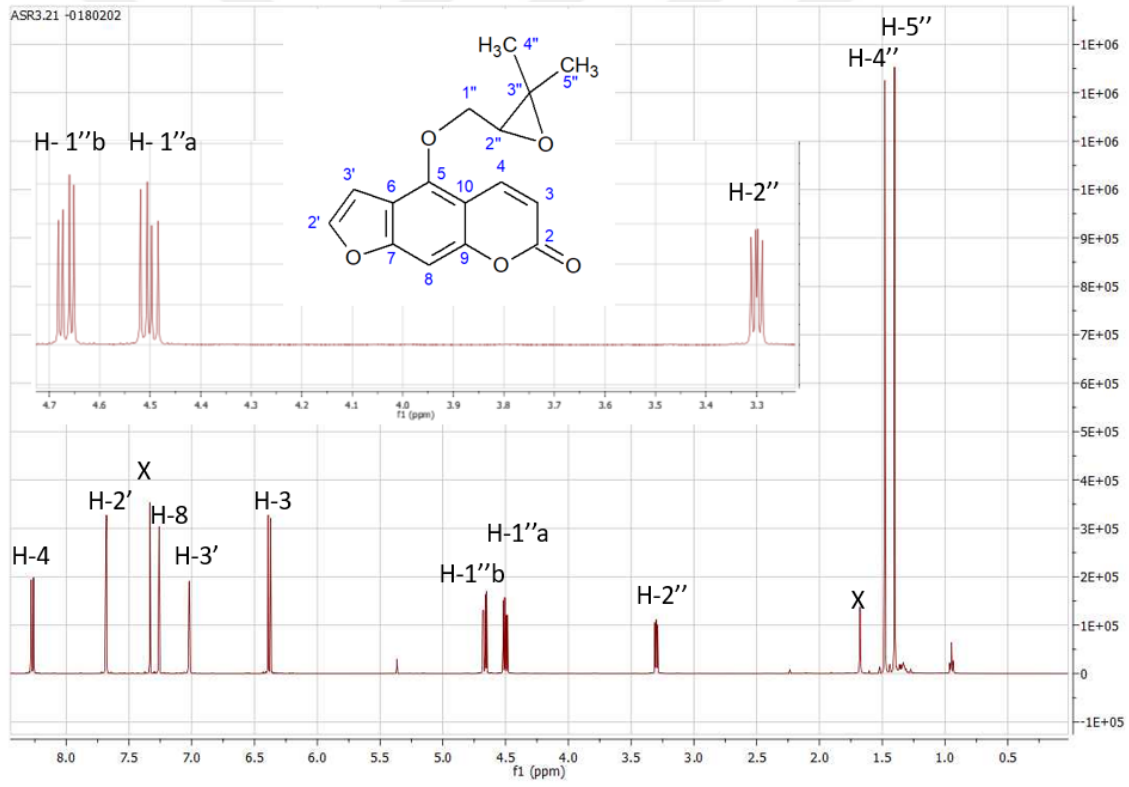
4.2.1.1. ASR 321 ve ASR 522 (Oksipeusedanin)

AS3 Fr. 21'den elde edilen ASR 321 ve AS 5-2 Fr. 13-20'den Tablo 3-3'teki 7. çözücü sistemi ile yapılan PİTK'den izole edilen kodlu maddenin ^1H NMR spektrumları incelediğinde ikisinin aynı madde olduğu ve literatür verilerine dayanarak daha önceden bilinen oksipeusedanin bileşiği olduğu saptanmıştır [240].



Şekil 4-3: Oksipeusedanin

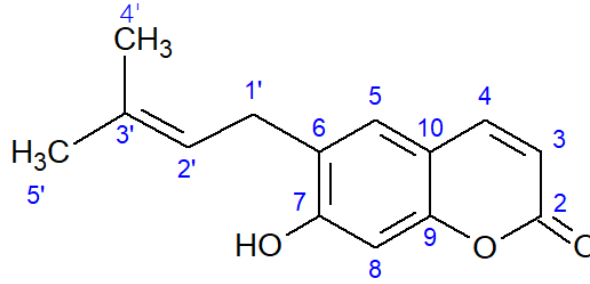
Şekil 4-4: ASR321'in ^1H NMR Spektrumu



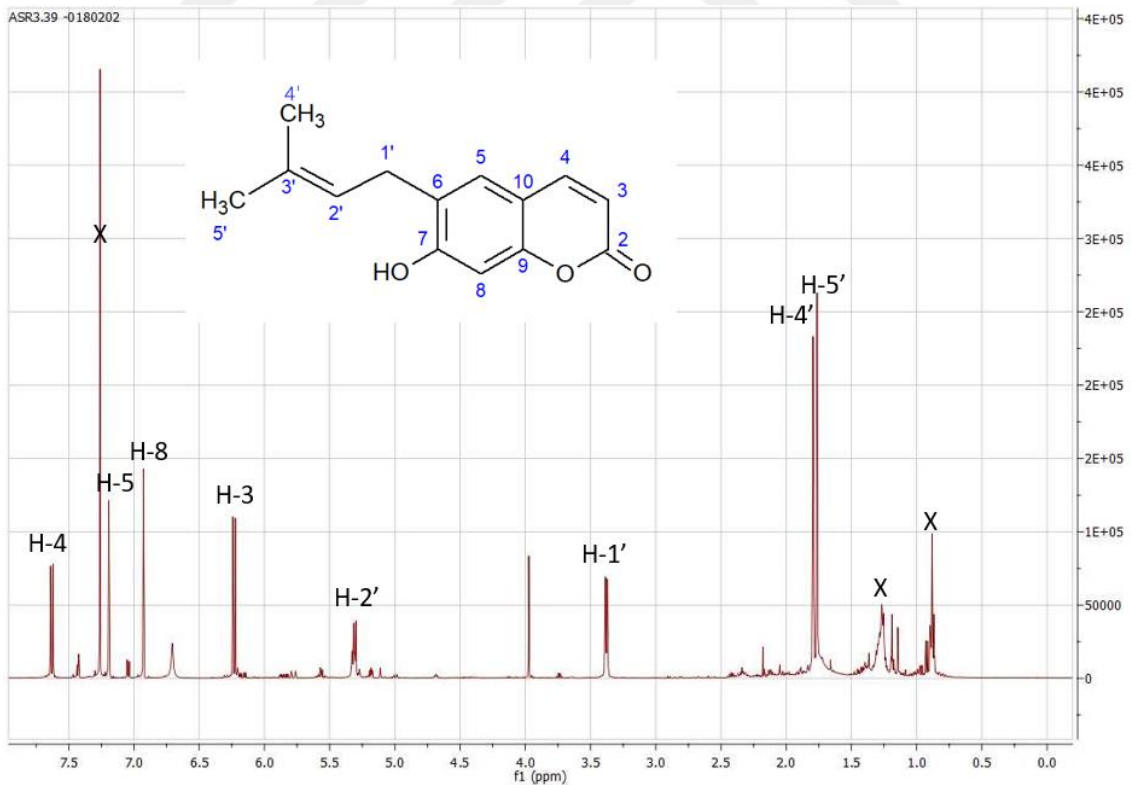
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.27 (1H, d, $J = 10.0$ Hz, H-4), 7.68 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, H-2'), 7.19 (1H, br s, H-8), 7.02 (1H, dd, $J = 1.0, 2.4$ Hz, H-3'), 6.38 (1H, d, $J = 10.0$ Hz, H-3), 4.67 (1H, dd, $J = 4.1, 11.0$ Hz, H-1''b), 4.50 (1H, dd, $J = 7.0, 11.0$ Hz, H-1''a), 3.30 (1H, dd, $J = 4.1, 7.0$ Hz, H-2''), 1.48 (3H, s, H-4''), 1.40 (3H, s, H-5'').

4.2.1.2. ASR 339 ve ASR 351 (Demetilsuberozin)

AS3 Fr.39'dan izole edilen ASR 339 ve AS3 Fr.31-35'in Tablo 3-3'teki 9. çözücü sistemi ile yapılan PİTK'den elde edilen ASR 351 kodlu maddenin ^1H NMR spektrumlarına göre ikisinin aynı madde olduğu ve literatür verileriyle karşılaştırıldığında önceden bilinen demetilsuberozin maddesi olduğu tespit edilmiştir [67].



Şekil 4-5: Demetilsuberozin

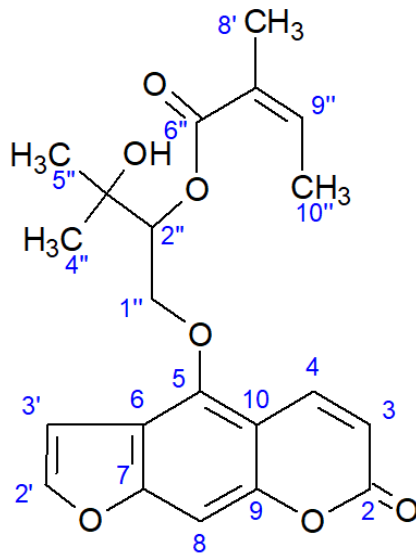


Şekil 4-6: ASR339'un ^1H NMR Spektrumu

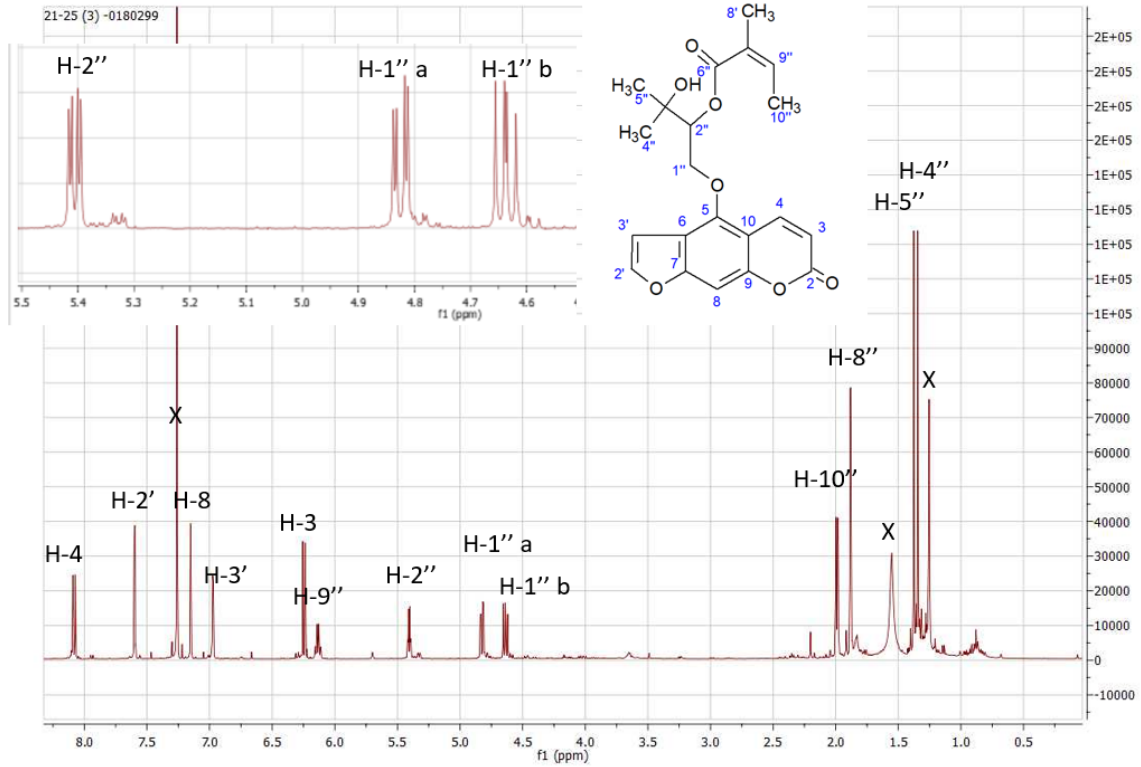
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.63 (1H, d, J = 9.4 Hz, H-4), 7.21 (1H, s, H-5), 6.93 (1H, s, H-8), 6.22 (1H, d, J = 9.4 Hz, H-3), 5.31 (1H, t, J = 7.3 Hz, H-2'), 3.39 (2H, d, J = 7.3 Hz, H-1'), 1.83 (3H, s, H-4'), 1.76 (3H, s, H-5').

4.2.1.3. ASR 523 ve ASR314 (Ostrutol)

AS 5-2 Fr.13-20'nin Tablo 3-3'teki 9. çözücü sistemi ile yapılan PİTK'den elde edilen ASR 523 kodlu madde ve AS3 Fr. 31-33'ün Tablo 3-3'teki 8. çözücü sistemi ile yapılan PİTK'den izole edilen ASR 314 kodlu maddenin ^1H NMR spektrumları incelediğinde ikisinin aynı madde olduğu ve literatür verilerine göre daha önceden bilinen ostrutol bileşiği olduğu saptanmıştır [241].



Şekil 4-7: Ostrutol

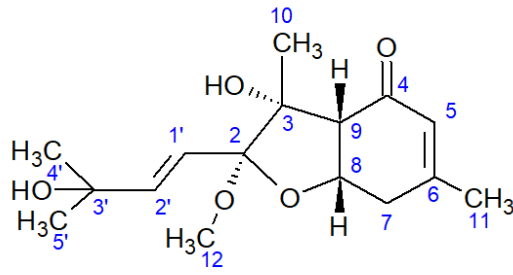


Şekil 4-8: ASR523'ün ^1H NMR Spektrumu

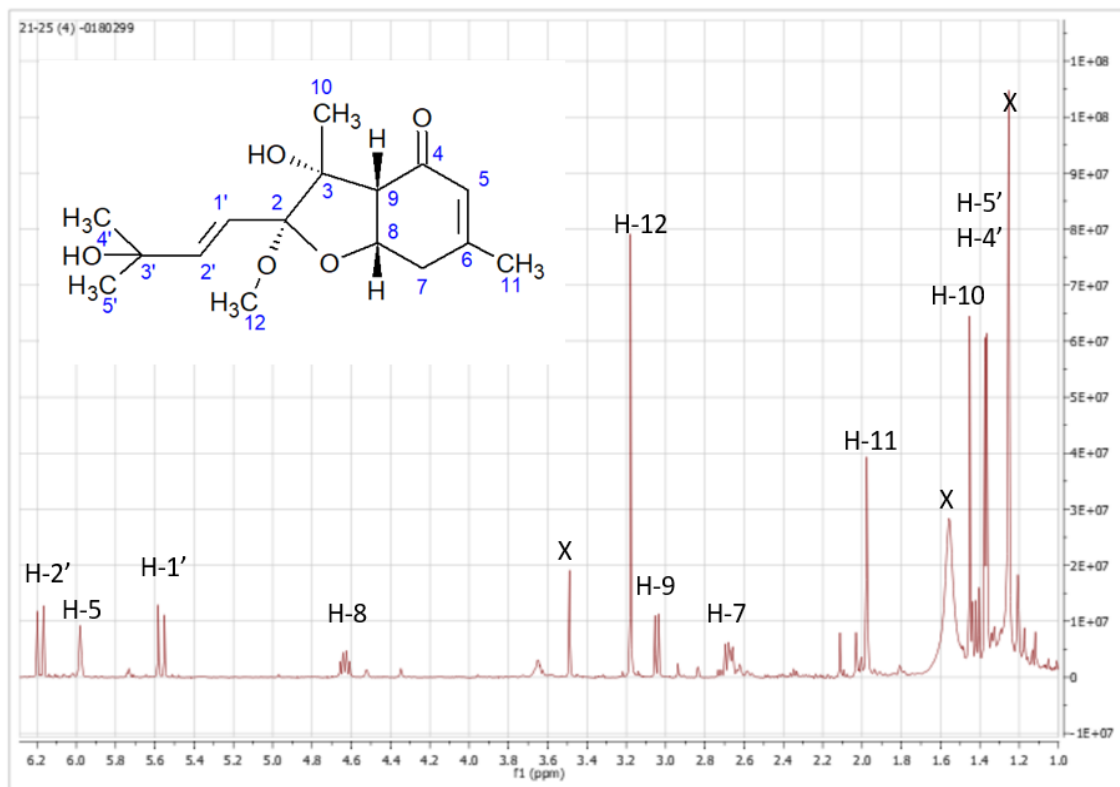
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.08 (1H, d, J = 10.0 Hz, H-4), 7.58 (1H, d, J = 2.5 Hz, H-2'), 7.10 (1H, s, H-8), 6.97 (1H, d, J = 2.5 Hz, H-3'), 6.25 (1H, d, J = 10.0 Hz, H-3), 6.13 (1H, qq, J = 7.3, 1.4 Hz, H-9''), 5.36 (1H, dd, J = 7.8, 3.3 Hz, H-2''), 4.81 (1H, dd, J = 9.9, 3.3 Hz, H-1'' a), 4.57 (1H, dd, J = 9.9, 7.8 Hz, H-1'' b), 1.99 (3H, dq, J = 7.3, 1.4 Hz, H-10''), 1.88 (3H, br t, J = 1.4 Hz, H-8''), 1.40 (3H, s, H-5''), 1.35 (3H, s, H-4'').

4.2.1.4. ASR524 (Osterivolon A)

AS5-2 Fr. 21-25'in Tablo 3-3'teki 9. çözücü sistemi ile yapılan PİTK'den elde edilen ASR 524 kodlu maddenin ^1H NMR spektrumu literatür veriyle karşılaştırıldığında daha önceden bilinen Osterivolon A bileşiği olduğu anlaşılmıştır [158].



Şekil 4-9: Osterivolon A

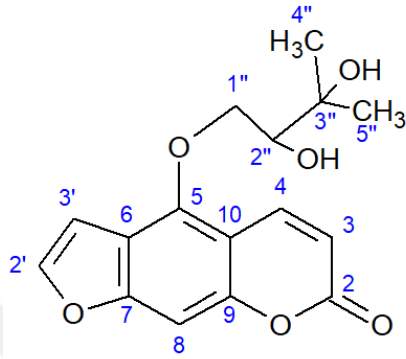


Şekil 4-10: ASR 524'ün ¹H NMR Spektrumu

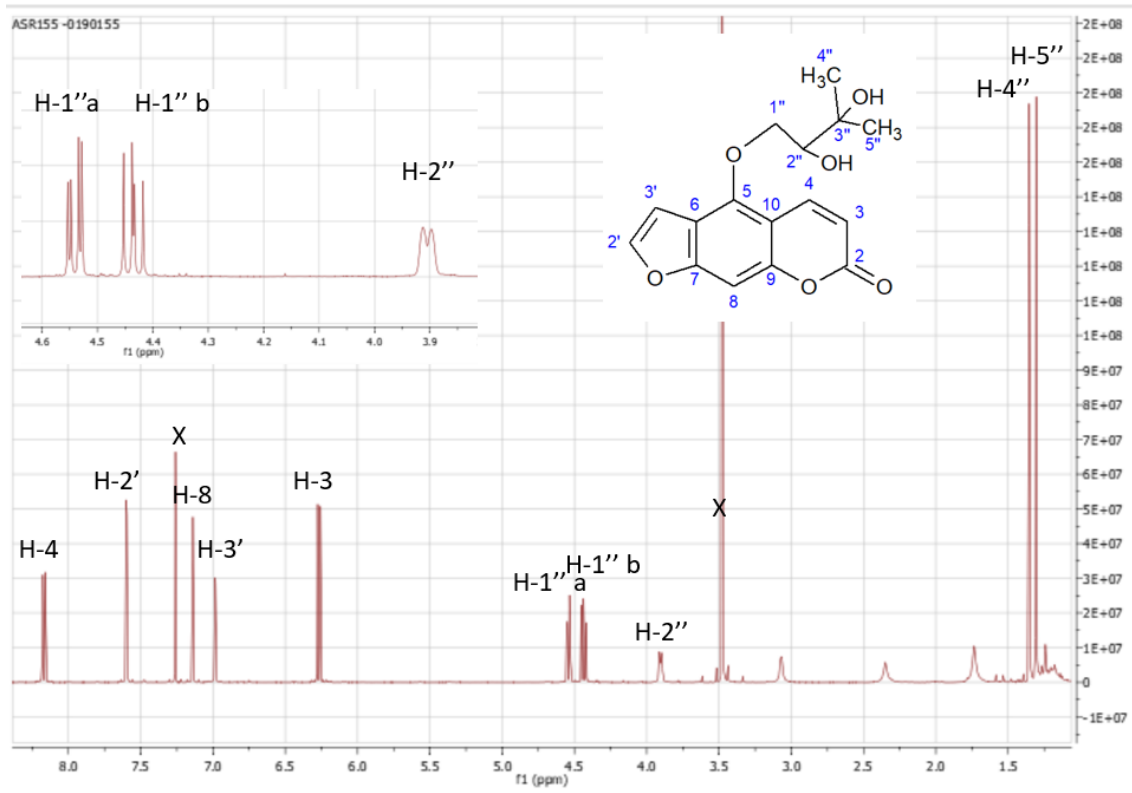
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 6.16 (1H, d, J = 15.9 Hz, H-2'), 5.99 (1H, s, H-5), 5.53 (1H, d, J = 15.9 Hz, H-1'), 4.63 (1H, ddd, J = 9.1, 7.1, 15.8 Hz, H-8), 3.18 (3H, s, H-12), 3.07 (1H, d, J = 9.1 Hz, H-9), 2.66 (2H, br d, J = 7.1 Hz, H-7), 1.45 (3H, s, H-11), 1.36 (3H, s, H-4'), 1.34 (3H, s, H-5').

4.2.1.5. ASR155 (Oksipeusedanin Hidrat)

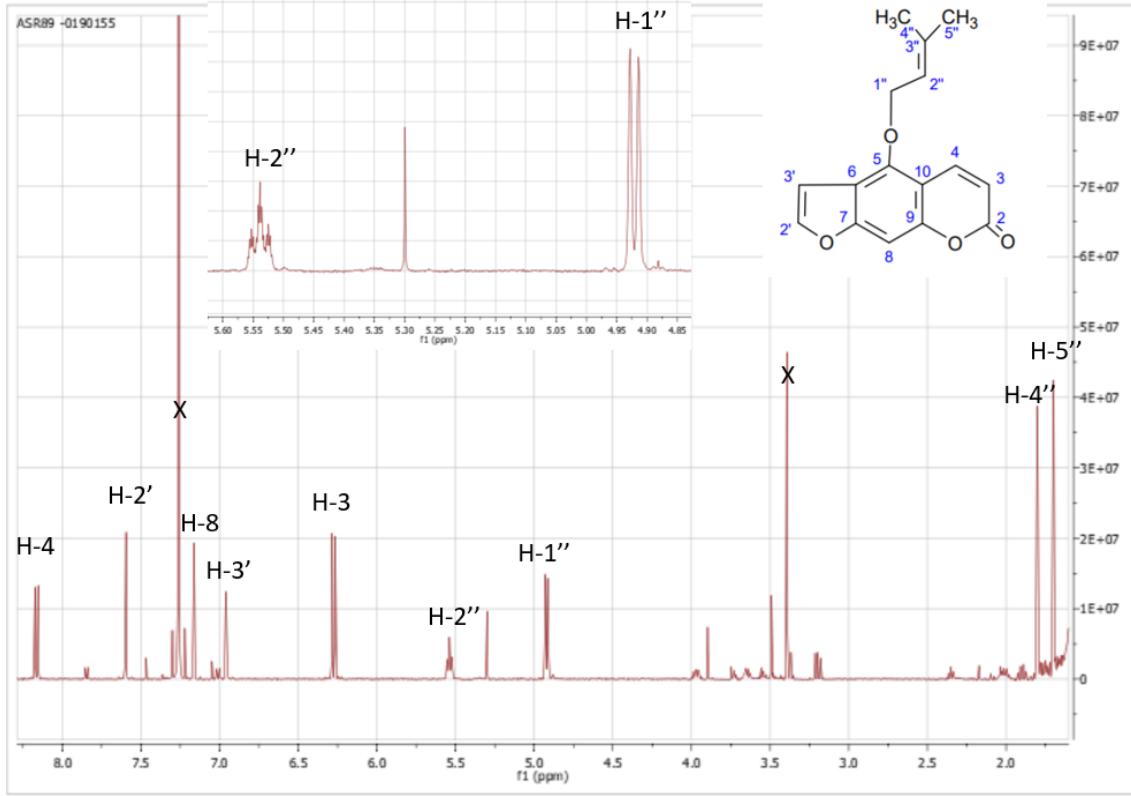
AS 5-3 Fr. 155-162'nin Tablo 3-3'teki 9. çözücü sistemi ile yapılan PİTK'den elde edilen ASR 155 kodlu maddenin ^1H NMR spektrumu incelendiğinde, literatür verilerine dayanarak daha önceden bilinen oksipeusedanin hidrat bileşiği olduğu saptanmıştır [242].



Şekil 4-11: Oksipeusedanin Hidrat



Şekil 4-12: Oksipeusedanin Hidrat'ın ^1H NMR Spektrumu

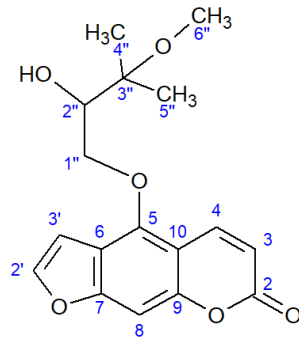


Şekil 4-14: ASR 89'un ^1H NMR Spektrumu

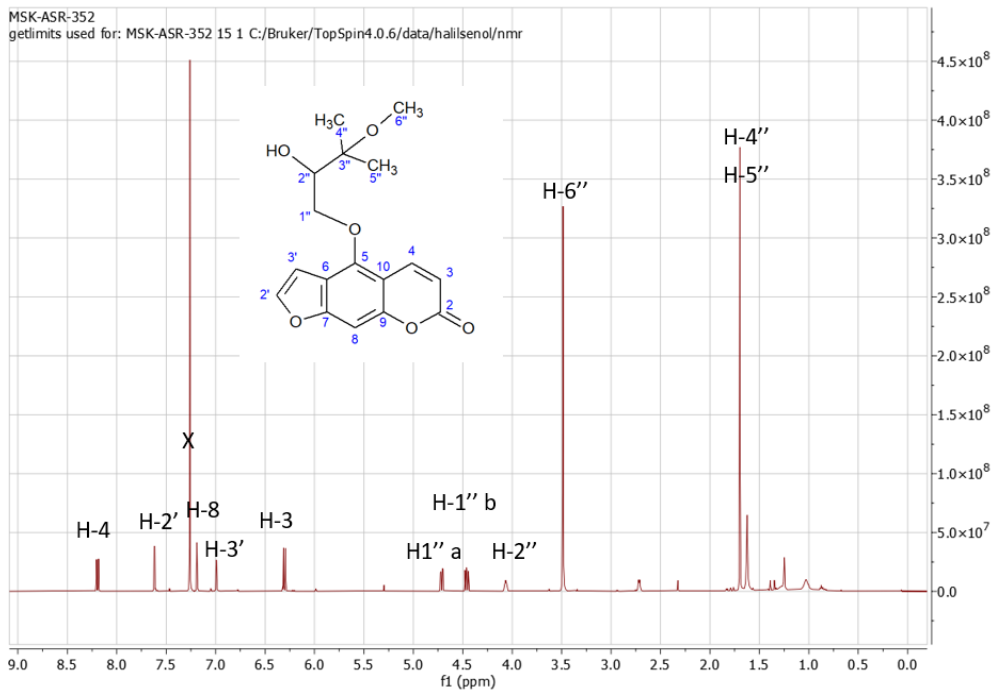
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.19 (1H, d, J = 9.8 Hz, H-4), 7.62 (1H, d, J = 2.3 Hz, H-2'), 7.18 (1H, s, H-8), 6.98 (1H, d, J = 2.3 Hz, H-3'), 6.30 (1H, d, J = 9.8 Hz, H-3), 5.57 (1H, br t, J = 6.6 Hz, H-2''), 4.95 (2H, d, J = 6.6 Hz, H-1''), 1.83 (3H, s, H-4''), 1.73 (3H, s, H-5'').

4.2.1.7. ASR 57 ve ASR 352 (Oksipeusedanin Metanolat)

AS 5-3 Fr.57-62'den elde edilen ASR 57 ve AS 3 Fr. 35-38'in Tablo 3-3'teki 9. çözücü sistemi ile yapılan PİTK'den elde edilen ASR 352 kodlu maddenin ^1H NMR spektrumu karşılaştırılması ile aynı madde olduğu ve literatür verilerine dayanarak daha önceden bilinen oksipeusedanin metanolat olduğu tespit edilmiştir [255].



Şekil 4-15: Oksipeusedanin Metanolat

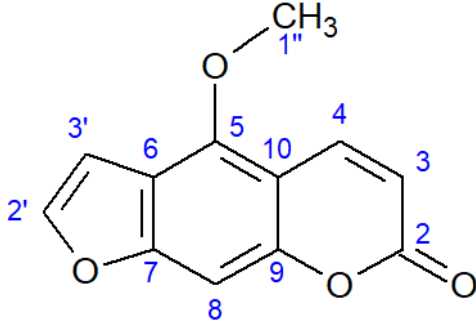


Şekil 4-16: ASR 352'nin ^1H NMR Spektrumu

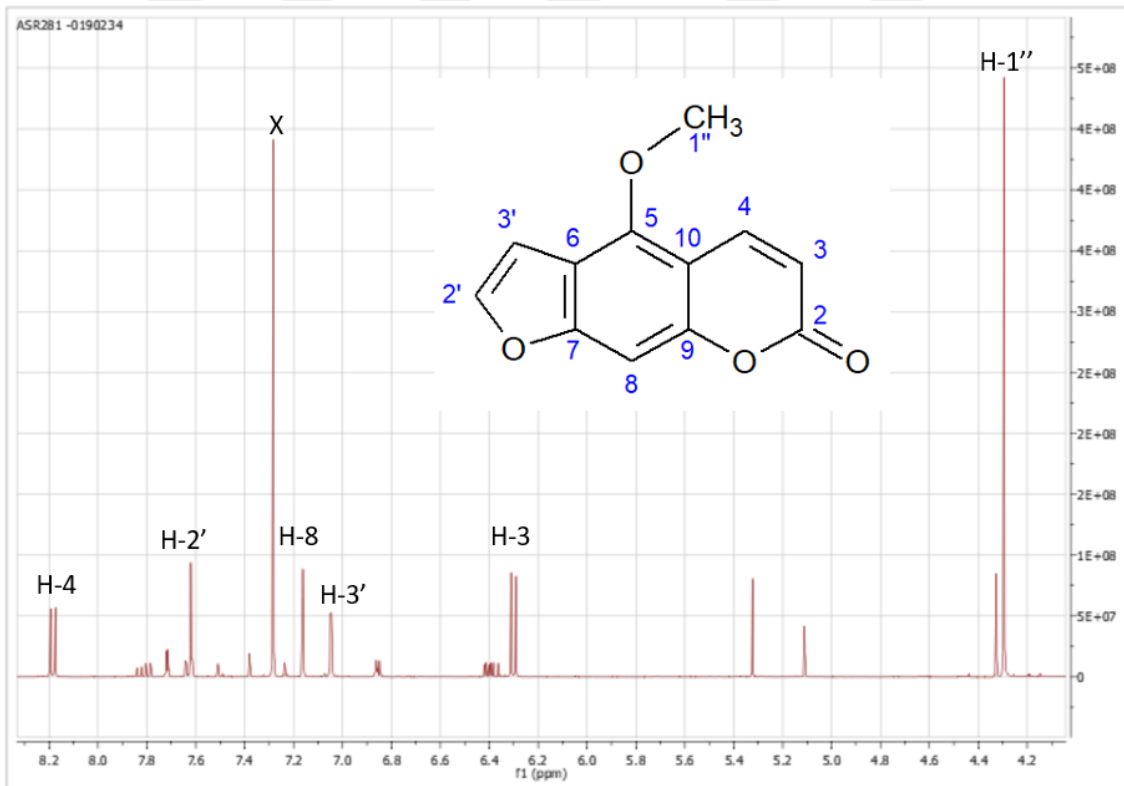
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.21 (1H, d, J = 9.7 Hz, H-4), 7.63 (1H, d, J = 2.4 Hz, H-2'), 7.19 (1H, br s, H-8), 7.00 (1H, dd, J = 2.4, 0.9 Hz, H-3'), 6.32 (1H, d, J = 9.7 Hz, H-3), 4.73 (1H, dd, J = 10.0, 3.1 Hz, H-1''a), 4.46 (1H, dd, J = 10.0, 7.7 Hz, H-1''b), 4.07 (1H, m, H-2''), 3.51 (3H, s, H-6''), 1.71 (6H, s, H-4'', H-5'').

4.2.1.8. ASR 281 ve APR 40 (Bergapten)

Angelica sylvestris var *sylvestris*'ten izole edilen AS 3 Fr.28-29'un Tablo 3-3'teki 13. çözücü sistemi ile yapılan PİTK'den elde edilen ASR 281 kodlu madde ile *Angelica purpurascens*'ten elde edilen AP 1-4 Fr. 65-70 fraksiyonundan izole edilen APR 40 kodlu maddeler ^1H NMR sonuçlarına göre aynı bileşik olduğu ve literatür verilerine göre bilinen bergapten bileşiği olduğu anlaşılmıştır [245].



Şekil 4-17: Bergapten



Şekil 4-18: ASR281'in ^1H NMR Spektrumu

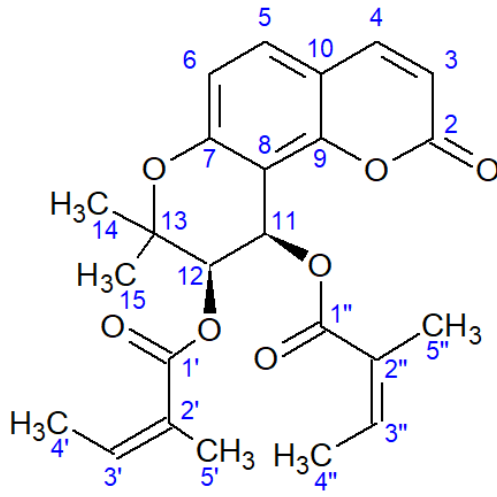
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.18 (1H, d, $J = 9.8$ Hz, H-4), 7.61 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, H-2'), 7.14 (1H, s, H-8), 7.02 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, H-3'), 6.28 (1H, d, $J = 9.8$ Hz, H-3), 4.30 (3H, s, H-1'').



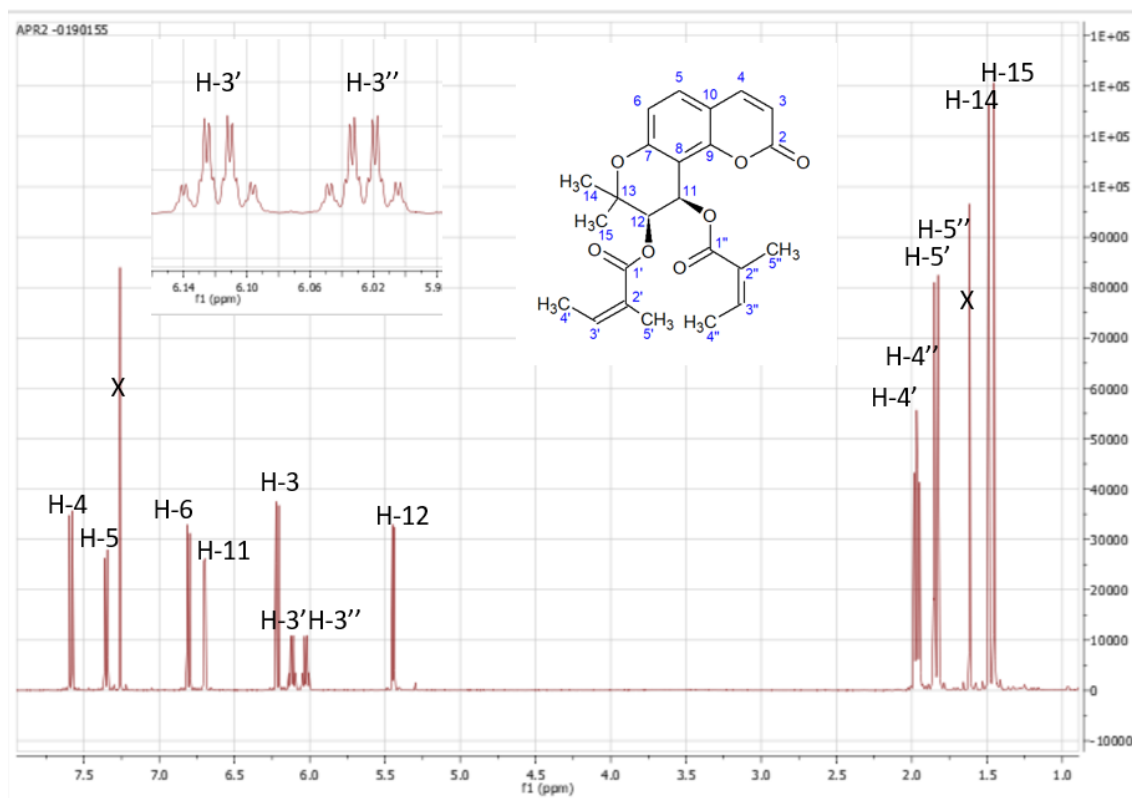
4.2.2. *A. purpurascens*'ten Elde Edilen Maddeler

4.2.2.1. APR1, 2, 3 ve 17 (Praeruptorin B)

AP1-1 Fr.35-37 fraksiyonundan izole edilen APR 1, AP1-1 Fr.39-42 fraksiyonundan elde edilen APR 2, AP1-1 Fr.43-48 fraksiyonundan izole edilen APR3 ve AP 1-2 Fr. 41-49 fraksiyonundan elde edilen APR 17 kodlu bileşiklerin ¹H NMR sonuçları incelendiğinde hepsinin aynı madde olduğu ve literatür verilerine dayanarak daha önce başka *Angelica* türlerinden elde edilmiş olan Praeruptorin B (Syn. Anomalin) bileşiği olduğu tespit edilmiştir [168, 246].



Şekil 4-19: Praeruptorin B

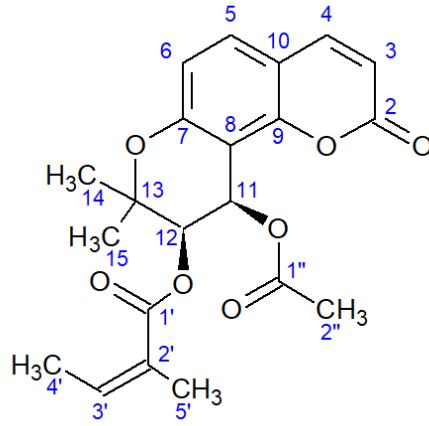


Şekil 4-20: APR 2'nin ^1H NMR Spektrumu

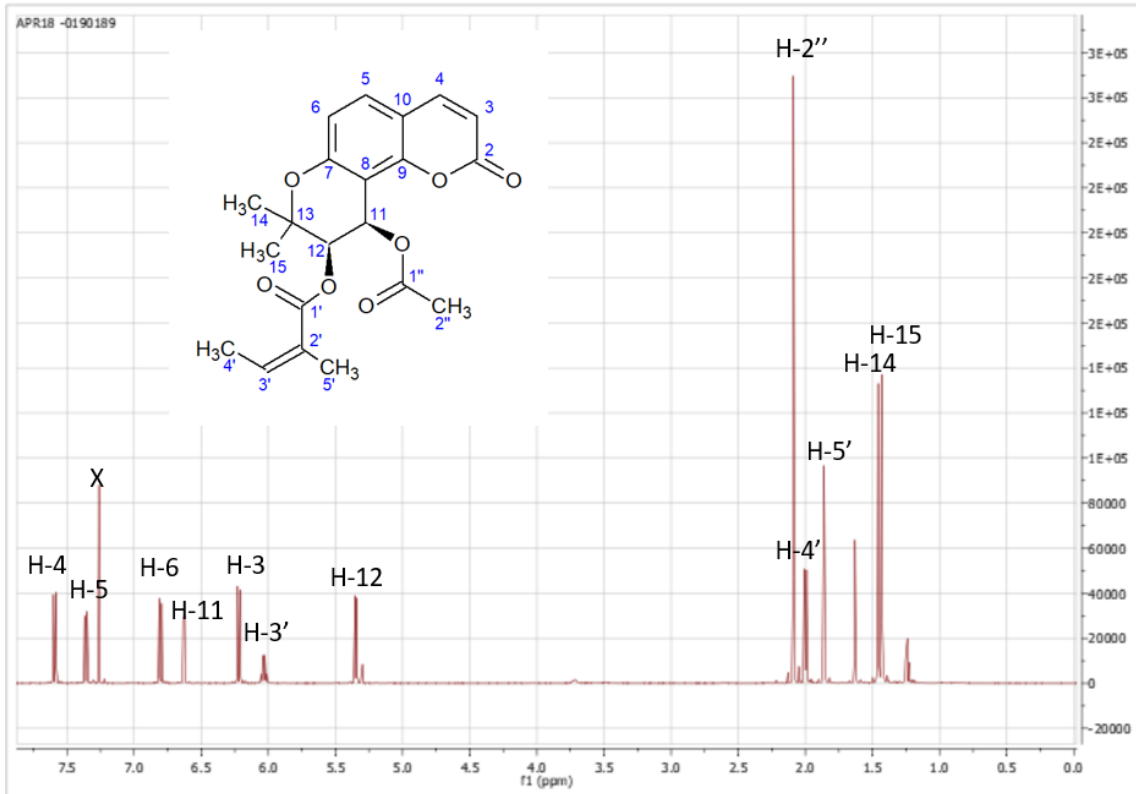
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.59 (1H, d, $J = 9.6$ Hz, H-4), 7.35 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, H-5), 6.81 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, H-6), 6.70 (1H, d, $J = 4.8$ Hz, H-11), 6.21 (1H, d, $J = 9.6$ Hz, H-3), 6.12 (1H, qq, $J = 7.2, 1.4$, H-3'), 6.02 (1H, qq, $J = 7.4, 1.4$ Hz, H-3''), 5.44 (1H, d, $J = 4.8$ Hz, H-12), 1.99 (3H, dq, $J = 7.2, 1.4$ Hz, H-4'), 1.95 (3H, dq, $J = 7.4, 1.4$ Hz, H-4''), 1.86 (3H, br t, $J = 1.6$ Hz, H-5'), 1.82 (3H, br t, $J = 1.6$ Hz, H-5''), 1.49 (3H, s, H-14), 1.45 (3H, s, H-15).

4.2.2.2. APR 18 ve APR 21 (Praeruptorin A)

AP 1-2 Fr. 59-71'den izole edilen APR 18 ve AP 1-1 Fr. 58-66'dan elde edilen APR 21 kodlu bileşiklerin ^1H NMR sonuçlarına dayanarak aynı madde olduğu ve literatür araştırma verilerine göre daha önceden başka *Angelica* türlerinden elde edilmiş olan praeruptorin A bileşiği olduğu saptanmıştır [246].



Şekil 4-21: Praeruptorin A

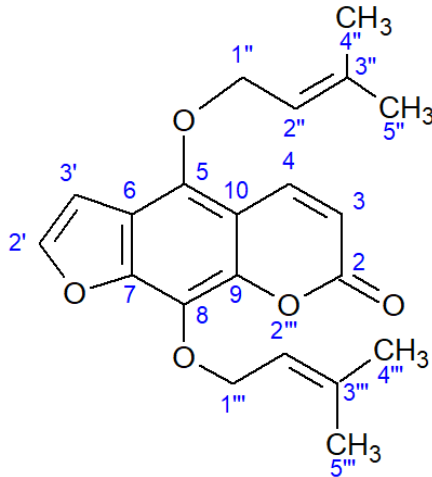


Şekil 4-22: APR18'in ^1H NMR Spektrumu

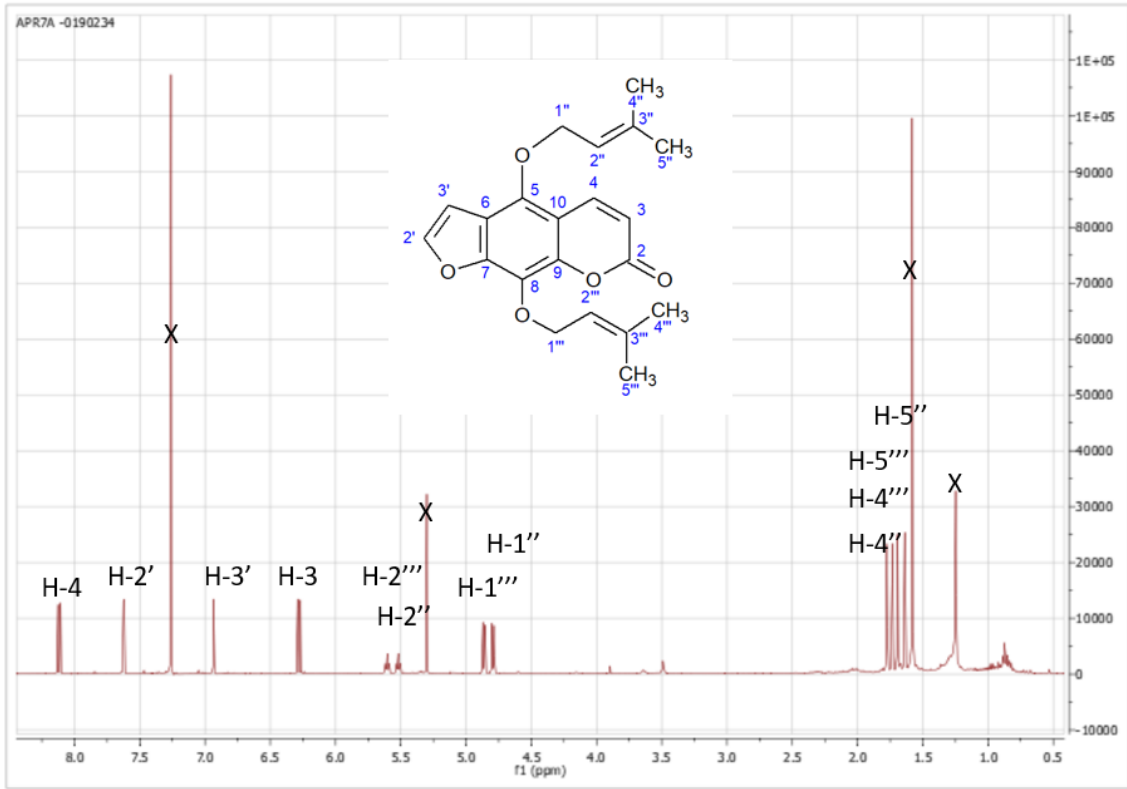
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.57 (1H, d, $J = 9.5$ Hz, H-4), 7.35 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, H-5), 6.80 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, H-6), 6.61 (1H, d, $J = 5.0$ Hz, H-11), 6.21 (1H, d, $J = 9.5$ Hz, H-3), 6.03 (1H, qq, $J = 7.2, 1.4$ Hz, H-3'), 5.35 (1H, d, $J = 5.0$ Hz, H-12), 2.09 (3H, s, H-2''), 1.99 (3H, dq, $J = 7.2, 1.4$ Hz, H-4'), 1.85 (3H, br t, $J = 1.4$ Hz, H-5'), 1.45 (3H, s, H-14), 1.42 (3H, s, H-15).

4.2.2.3. APR 7 (Snidisin)

AP 1-1 Fr. 15-19'un Tablo 3-3'teki 5. çözücü sistemi ile yapılan PİTK'den elde edilen APR 7 kodlu maddenin ^1H NMR spektrumu incelendiğinde literatür verilerine göre daha önceden bilinen snidisin bileşiği olduğu tespit edilmiştir [247].



Şekil 4-23: Snidisin

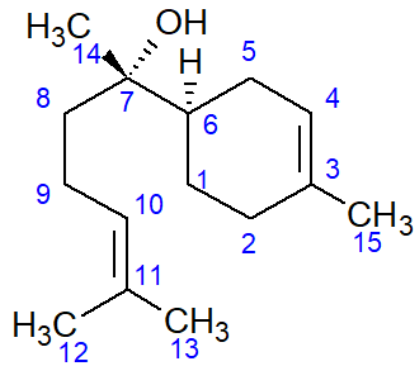


Şekil 4-24: APR 7'nin ¹H NMR Spektrumu

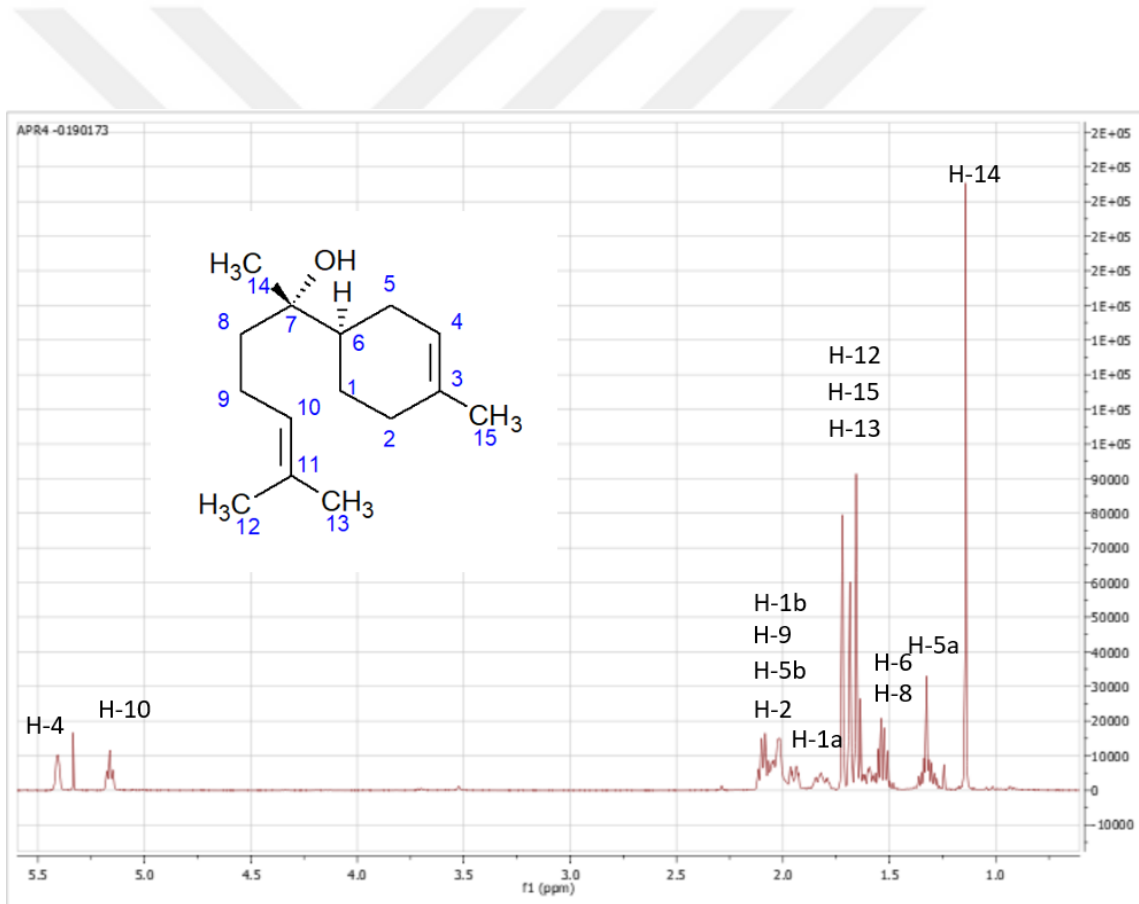
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.12 (1H, d, $J = 9.8$ Hz, H-4), 7.63 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, H-2'), 6.93 (1H, d, $J = 2.3$ Hz, H-3'), 6.27 (1H, d, $J = 9.8$ Hz, H-3), 5.60 (1H, m, H-2'''), 5.51 (1H, m, H-2''), 4.86 (2H, d, $J = 7.4$ Hz, H-1'''), 4.79 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, H-1''), 1.80 (3H, d, $J = 0.9$ Hz, H-4''), 1.73 (3H, d, $J = 0.9$ Hz, H-4'''), 1.68 (3H, d, $J = 0.9$ Hz, H-5'''), 1.62 (3H, d, $J = 0.9$ Hz, H-5'').

4.2.2.4. APR 4 ve APR 12 (α -Bisabolol)

AP 1-1 Fr. 9'dan elde edilen APR 4 ve AP 1-2 Fr. 4-7'den izole edilen APR 12 kodlu bileşiklerin ¹H NMR sonuçlarına göre aynı madde olduğu ve literatür verilerine dayanarak daha önce bilinen α -bisabolol bileşiği olduğu tespit edilmiştir [248].



Şekil 4-25: α -Bisabolol

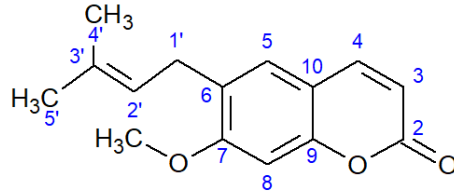


Şekil 4-26: APR4'ün ^1H NMR Spektrumu

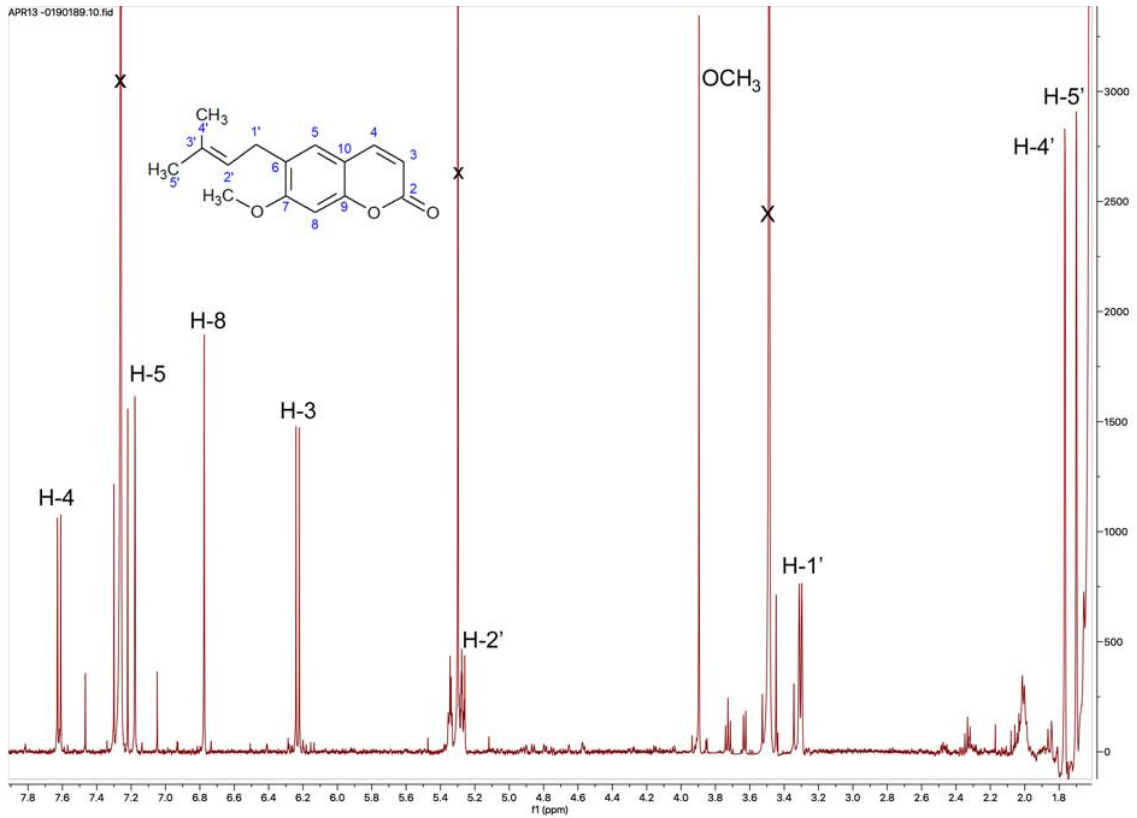
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 5.41 (1H, br s, H-4), 5.16 (1H, br t, $J=6.8$ Hz, H-10), 2.09 (2H, m, H-9), 2.02 (1H, m, H-1b), 1.96 (2H, m, H-2), 1.94 (1H, m, H-5b), 1.82 (1H, m, H-1a), 1.72 (3H, s, H-12), 1.68 (3H, s, H-15), 1.65 (3H, s, H-13), 1.59 (1H, m, H-6), 1.53 (2H, m, H-8), 1.33 (1H, m, H-5a), 1.14 (3H, s, H-14).

4.2.2.5. APR 13 (Suberozin)

AP 1-2 Fr.13-16'dan elde edilen APR 13 kodlu maddenin ^1H NMR spektrumu ile literatür verileri karşılaştırıldığında suberozin bileşiği olduğu saptanmıştır [247].



Şekil 4-27: Suberozin

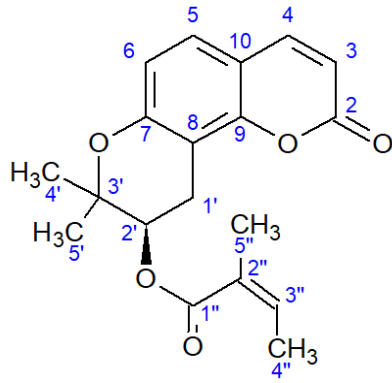


Şekil 4-28: APR13'ün ^1H NMR Spektrumu

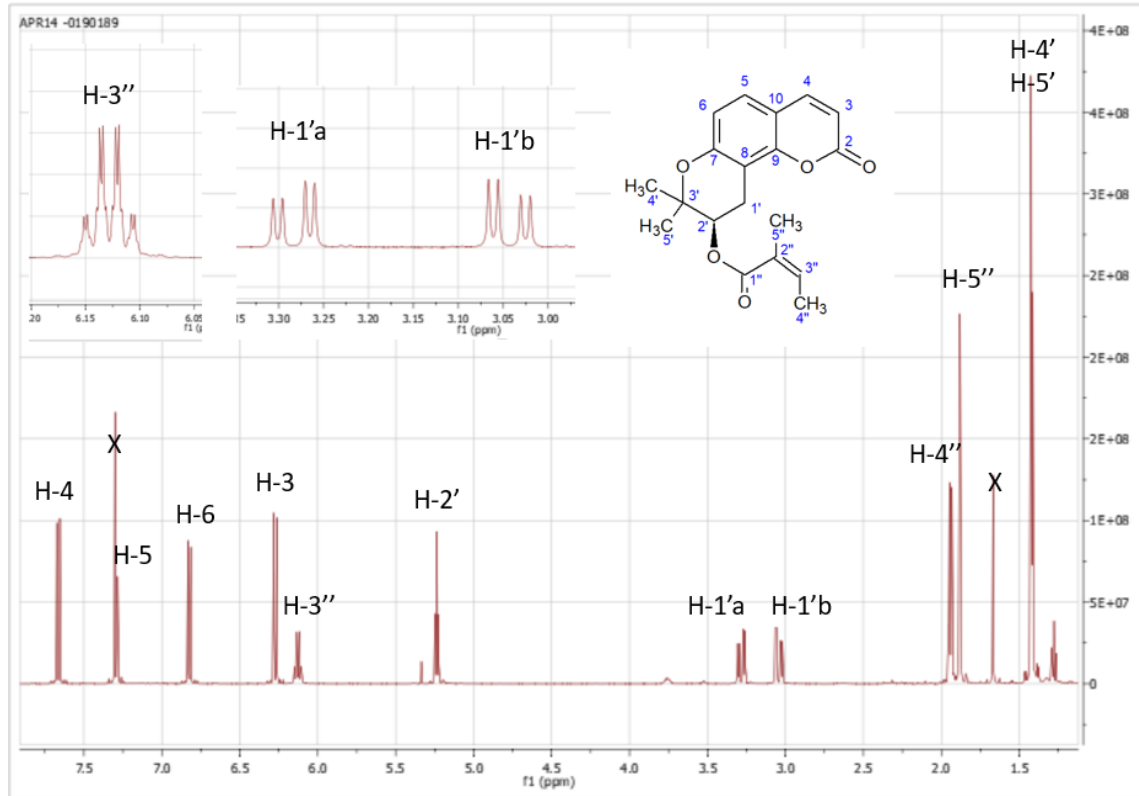
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.62 (1H, d, $J = 9.6$ Hz, H-4), 7.16 (1H, s, H-5), 6.76 (1H, s, H-8), 6.22 (1H, d, $J = 9.6$ Hz, H-3), 5.28 (1H, t, $J = 7.2$ Hz, H-2'), 3.90 (3H, s, OCH_3), 3.32 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, H-1'), 1.77 (3H, s, H-4'), 1.66 (3H, s, H-5').

4.2.2.6. APR 5, 14, 15 ve 31 (Selinidin)

AP 1-1 Fr.23-27'den izole edilen APR 5, AP 1-2 Fr.18-23'ten elde edilen APR 14, AP1-2 Fr.24-26'nın Tablo 3-3'teki 5. çözücü sistemi ile yapılan PİTK'den izole edilen APR 15 kodlu madde ve AP 1-1 Fr.28-31'in Tablo 3-3'teki 5. çözücü sistemi ile yapılan PİTK'den elde edilen APR 31 kodlu maddelerin ^1H NMR spektrumlarına göre hepsinin aynı madde olduğu ve literatür verilerine dayanarak daha önceden bilinen selinidin bileşiği olduğu tespit edilmiştir [249].



Şekil 4-29: Selinidin

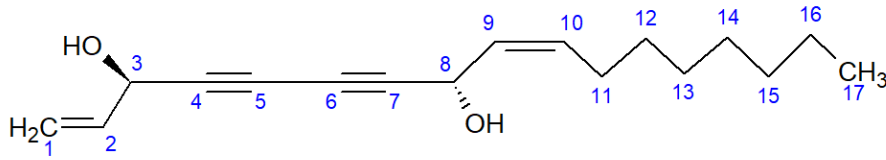


Şekil 4-30: APR 14'ün ^1H NMR Spektrumu

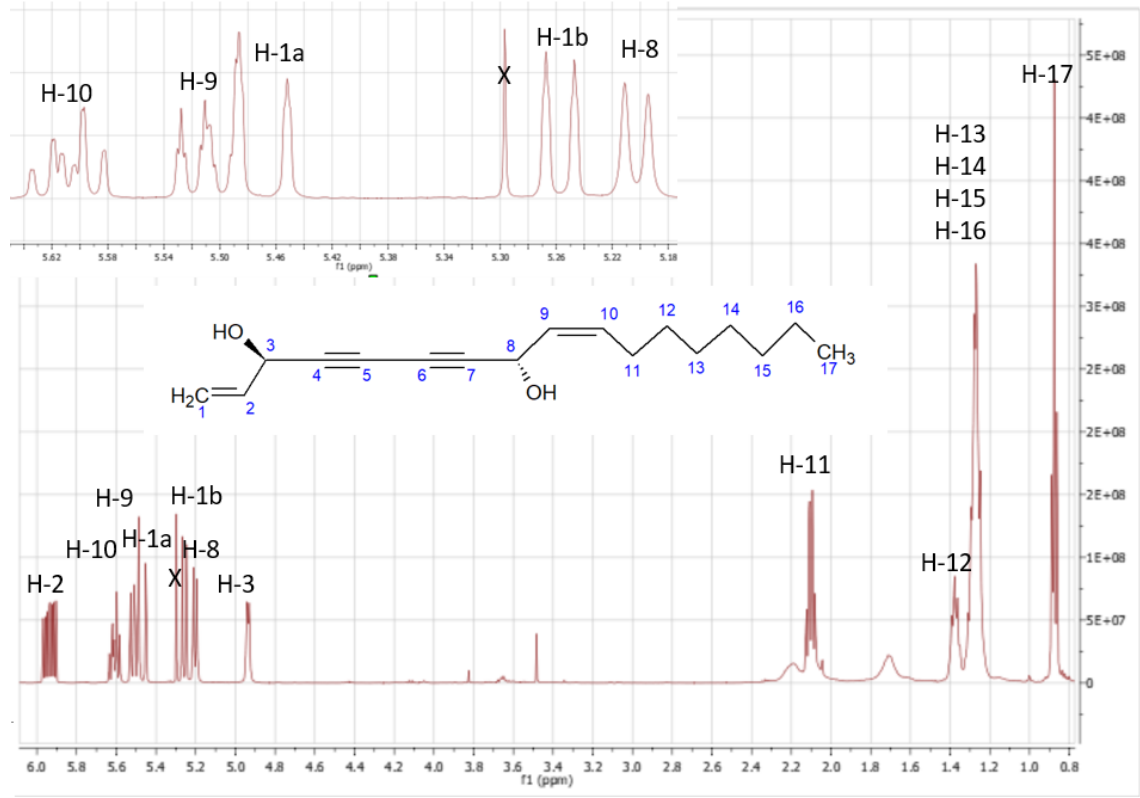
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.64 (1H, d, $J = 9.4$ Hz, H-4), 7.27 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, H-5), 6.79 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, H-6), 6.24 (1H, d, $J = 9.4$ Hz, H-3), 6.10 (1H, qq, $J = 7.3, 1.4$ Hz, H-3''), 5.20 (1H, t, $J = 5.2$ Hz, H-2'), 3.25 (1H, dd, $J = 5.2, 18.0$ Hz, H-1'a), 3.01 (1H, dd, $J = 5.2, 18.0$ Hz, H-1'b), 1.90 (3H, dq, $J = 7.3, 1.4$ Hz, H-4''), 1.83 (3H, br t, $J = 1.4$ Hz, H-5''), 1.38 (6H, s, H-4' ve H-5').

4.2.2.7. APR34 (Falkarindiol)

AP1 Fr.140'ın Tablo 3-3'teki 8. çözücü sistemi ile yapılan PİTK'den elde edilen APR 34 kodlu maddenin ^1H NMR spektrumu incelendiğinde, literatür verilerine dayanarak daha önceden bilinen falkarindiol bileşiği olduğu tespit edilmiştir [250].



Şekil 4-31: Falkarindiol



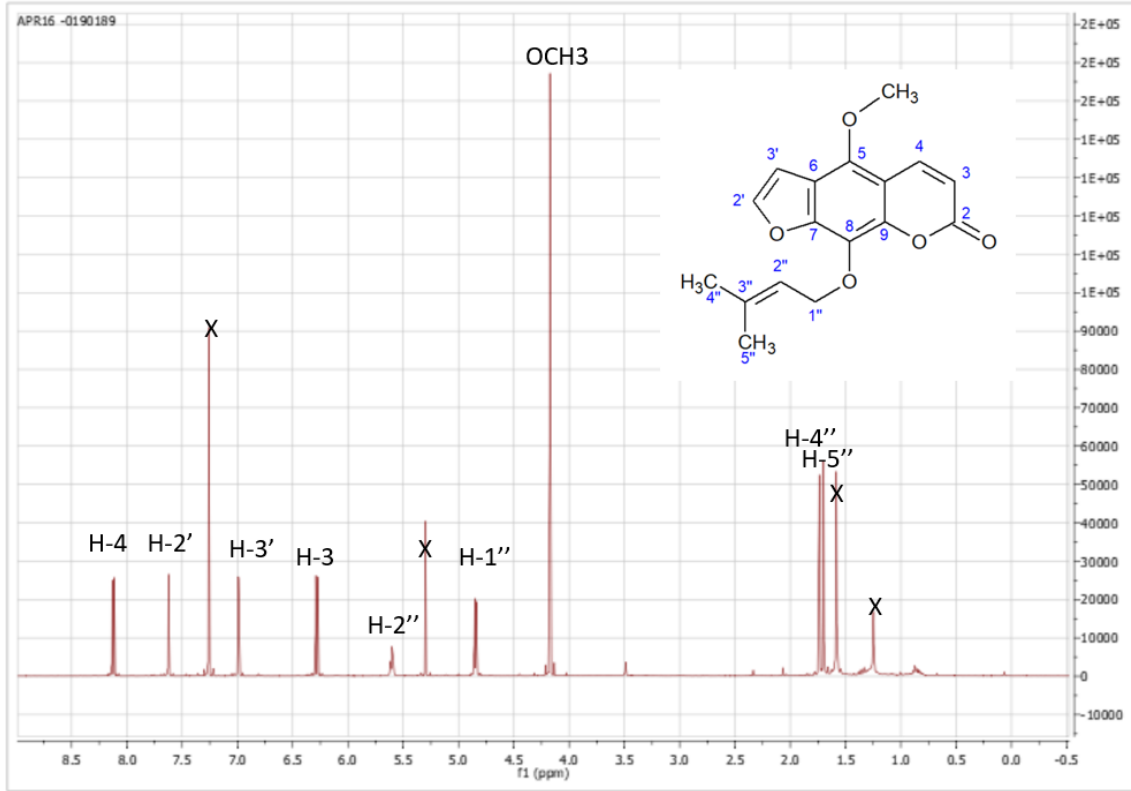
Şekil 4-32: APR34'ün ^1H NMR Spektrumu

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 5.96 (1H, ddd, $J = 17.2, 10.2, 4.5$ Hz, H-2), 5.61 (1H, ddd, $J = 7.4, 7.6, 10.5$ Hz, H-10), 5.51 (1H, dd, $J = 9.4, 9.5$ Hz, H-9), 5.47 (1H, d, $J = 17.2$ Hz, H-1a), 5.26 (1H, d, $J = 10.2$ Hz, H-1b), 5.20 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-8), 4.96 (1H, br d, $J = 4.5$ Hz, H-3), 2.11 (2H, dd, $J = 7.6, 7.4$ Hz, H-11), 1.40 (2H, m, H-12), 1.30 (2H, m, H-13), 1.30 (2H, m, H-14), 1.30 (2H, m, H-15), 1.30 (2H, m, H-16), 0.90 (3H, t, $J = 6.8$ Hz, H-17).

4.2.2.8. APR 16 ve 32 (Fellopterin)

AP1-2 Fr.24-26'nın Tablo 3-3'teki 5. çözücü sistemi ile yapılan PİTK'den izole edilen APR 16 kodlu madde ile AP 1-1 Fr.28-31'in Tablo 3-3'teki 5. çözücü sistemi ile yapılan PİTK'den elde edilen APR 32 kodlu maddenin ^1H NMR spektrumlarına bakıldığında ikisinin aynı madde olduğu ve literatür verilerine göre önceden bilinen fellopterin bileşiği olduğu tespit edilmiştir [143].

Şekil 4-33: Fellopterin



Şekil 4-34: APR16'nin ^1H NMR Spektrumu

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.11 (1H, d, J = 9.8 Hz, H-4), 7.62 (1H, d, J = 2.2 Hz, H-2'), 6.97 (1H, d, J = 2.2 Hz, H-3'), 6.27 (1H, d, J = 9.8 Hz, H-3), 5.60 (1H, t, J = 7.2 Hz, H-2''), 4.84 (2H, d, J = 7.2 Hz, H-1''), 4.15 (3H, s, -OCH₃), 1.72 (3H, s, H-4''), 1.58 (3H, s, H-5'').

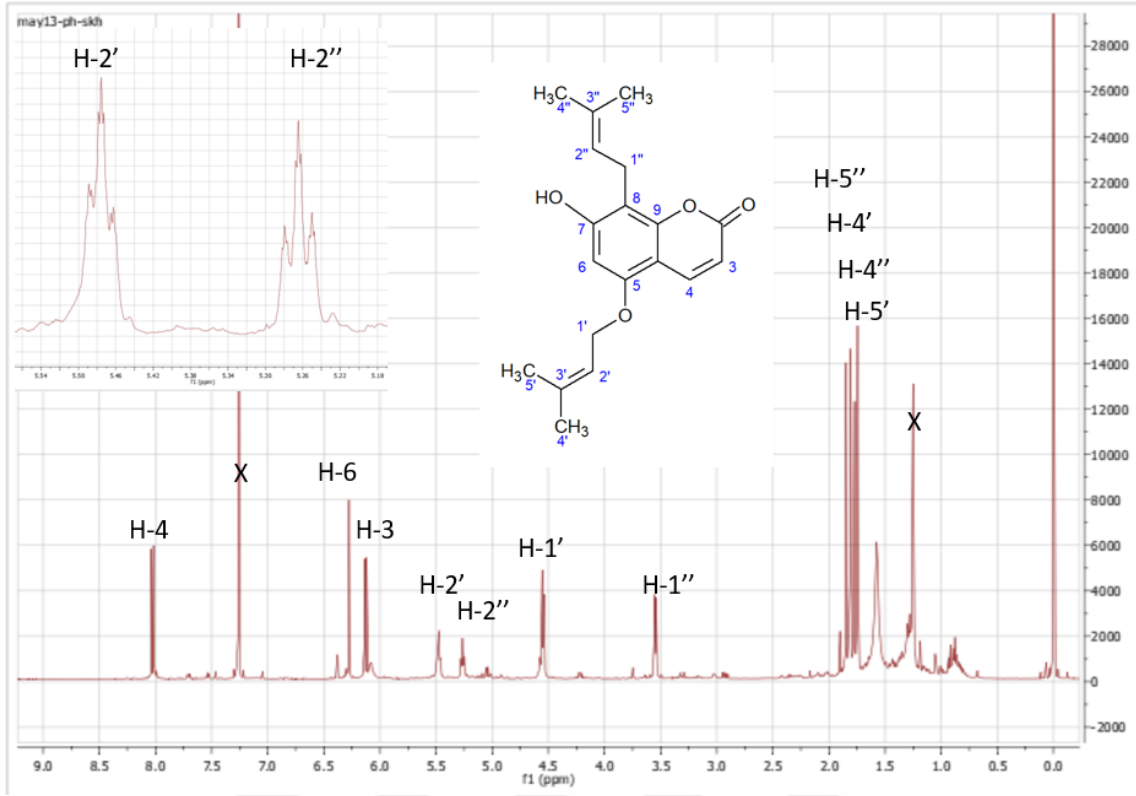
4.2.2.9. APR 22 (Demetilsesibirisin)

AP1 Fr. 121-132'nin Tablo 3-3'teki 6.çözücü sistemi ile yapılan PİTK'den elde edilen APR 22 kodlu maddenin yapısı ^1H NMR, ^{13}C NMR, 2D NMR teknikleri (COSY, HSQC, HMBC, NOESY) ile demetilsesibirisin olarak saptanmıştır. Ayrıca bileşiğin yapısı UV, IR, HR/MSMS spektrumları ile doğrulanmıştır. 1975 yılında Murray ve ark. tarafından Claisen kondensasyonu yoluyla sesibirisinin total sentezi yapılırken bu madde bir ara ürün olarak elde edilmiştir [236], ancak bu bileşik doğadan ilk defa izole edilmiştir.

Şekil 4-58’de verilen APR 22’nin İTK sonuçlarına bakıldığında 254 nm UV ışık altında açık mavi leke, 366 nm UV ışık altında parlak mavi floresan leke halinde görünmüştür. İTK plağı anisaldehit ile püskürtülüp yakıldığında açık grimsi viyole leke halinde görünmüştür. Yapılan PİTK plağında APR 22’nin UV ışık altındaki rengi iyi görünmüştür.



Şekil 4-35: APR 22’nin İTK ve PİTK Sonuçları



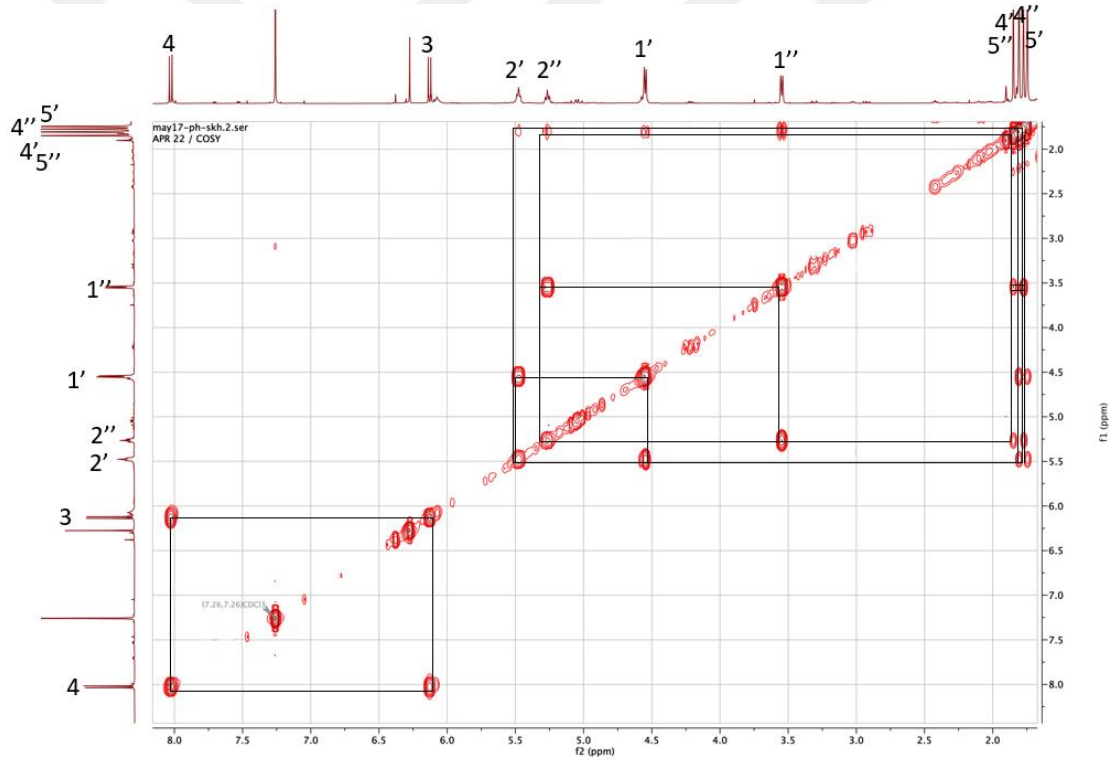
Şekil 4-36: APR 22 (Demetilsibirisin)'in Yapısı ve ^1H NMR Spektrumu

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.03 (1H, d, $J = 9.6$ Hz, H-4), 6.27 (1H, s, H-6), 6.13 (1H, d, $J = 9.6$ Hz, H-3), 5.48 (1H, tsp, $J = 6.5, 1.2$ Hz, H-2'), 5.26 (1H, tsp, $J = 7.4, 1.2$ Hz, H-2''), 4.54 (2H, d, $J = 6.5$ Hz, H-1'), 3.54 (2H, d, $J = 7.4$ Hz, H-1''), 1.85 (3H, s, H-5''), 1.81 (3H, s, H-4'), 1.77 (3H, s, H-4''), 1.75 (3H, s, H-5').

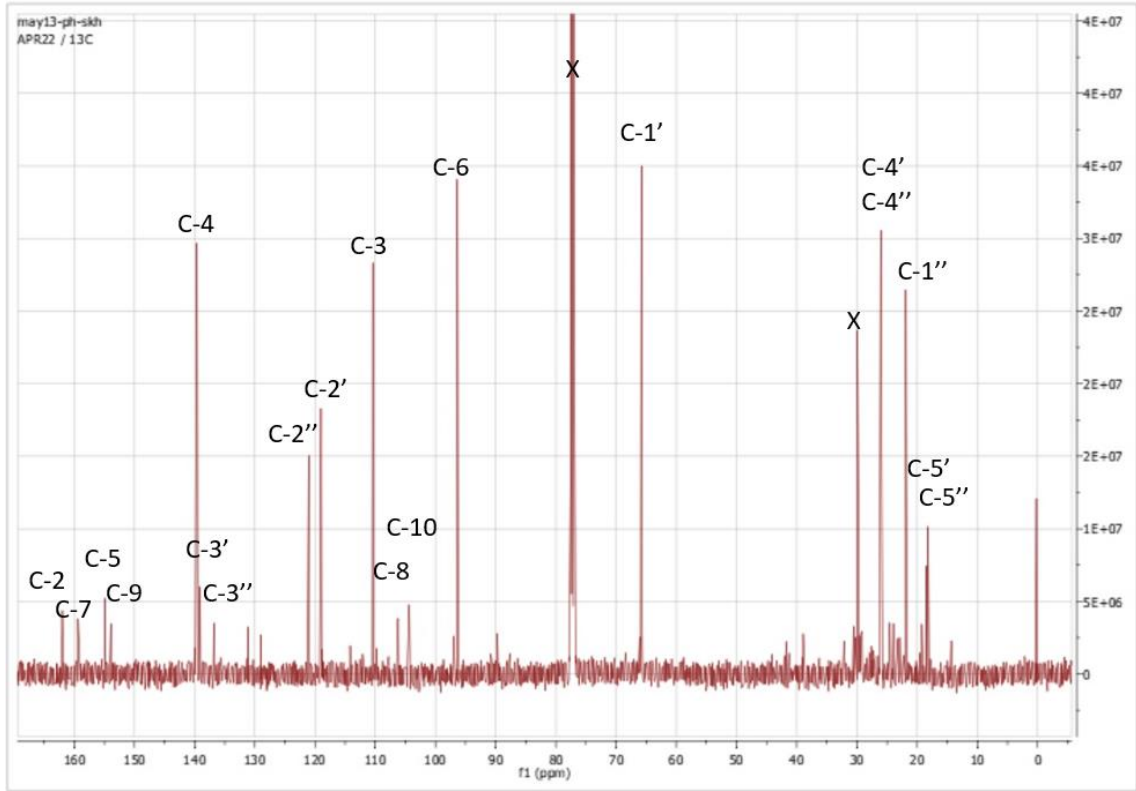
APR22'nin ^1H NMR Spektrum Yorumu:

Şekil 4-36'da verilen ^1H NMR ve 2D COSY spektrumlarında (Şekil 4-37) gözlemlenen δ_{H} 5.48 ppm (1H, tsp, $J = 6.5, 1.2$ Hz, H-2'), δ_{H} 5.26 ppm (1H, tsp, $J = 7.4, 1.2$ Hz, H-2''), δ_{H} 4.54 ppm (2H, d, $J = 6.5$ Hz, H-1'), δ_{H} 3.54 ppm (2H, d, $J = 7.4$ Hz, H-1''), δ_{H} 1.85 ppm (3H, s, H-5''), δ_{H} 1.81 ppm (3H, s, H-4'), δ_{H} 1.77 ppm (3H, s, H-4'') ve δ_{H} 1.75 ppm (3H, s, H-5') pikleri molekülün iki izoprenil grubu taşıdığını göstermektedir. H-4 protonunun 8 ppm'den daha alt alana kayması genellikle C-5 karbon üzerinde oksijen olduğu belirtmektedir. 3.54 ppm'deki iki protonluk dublet pik izoprenil gruplarından birisinin doğrudan aromatik halkaya bağlı olduğunu ve 4.54 ppm'deki iki protonluk dublet pik ise diğer izoprenil grubunun aromatik halkadaki oksijen atomu üzerinden bağlı olduğunu göstermektedir. 2D COSY spektrumunda (şekil 4-37) gözlemlenen çapraz piklerden δ_{H} 8.03 ppm'deki (1H, d, $J = 9.6$ Hz) H-4 protonu

ile δ_H 6.13 ppm'deki (1H, d, $J = 9.6$ Hz) H-3 protonunun etkileştikleri görülmektedir. δ_H 5.48 ppm'deki (1H, tsp, $J = 6.5, 1.2$ Hz) H-2' protonu, δ_H 4.54 ppm (2H, d, $J = 6.5$ Hz) H-1' protonları ile visinal etkileşim oluşturarak triplet bölünme gösterir. Aynı zamanda H-2' protonu δ_H 1.81 ppm'deki (3H, s) H-4' ve δ_H 1.75 ppm'deki (3H, s) H-5' metil protonlarıyla ile allilik etkileşme nedeniyle bölünme vererek triplet septet sinyal oluşturur. δ_H 5.26 (1H, tsp, $J = 7.4, 1.2$ Hz) H-2'' protonunun triplet septet sinyali de 5.48 ppm'deki sinyale benzer şekilde vinilik protonun komşu metilen protonları ile visinal bölünmesi ile vinilik metil protonları ile allilik bölünme vermesi sonucu oluşur. COSY spektrumunda H-2' ve H-2'' protonlarının komşu H-1' ve H-1'' metilen protonları ile ve allilik etkileşme gösterdikleri vinilik metil sinyalleri ile etkileşimleri açıkça görülmektedir.



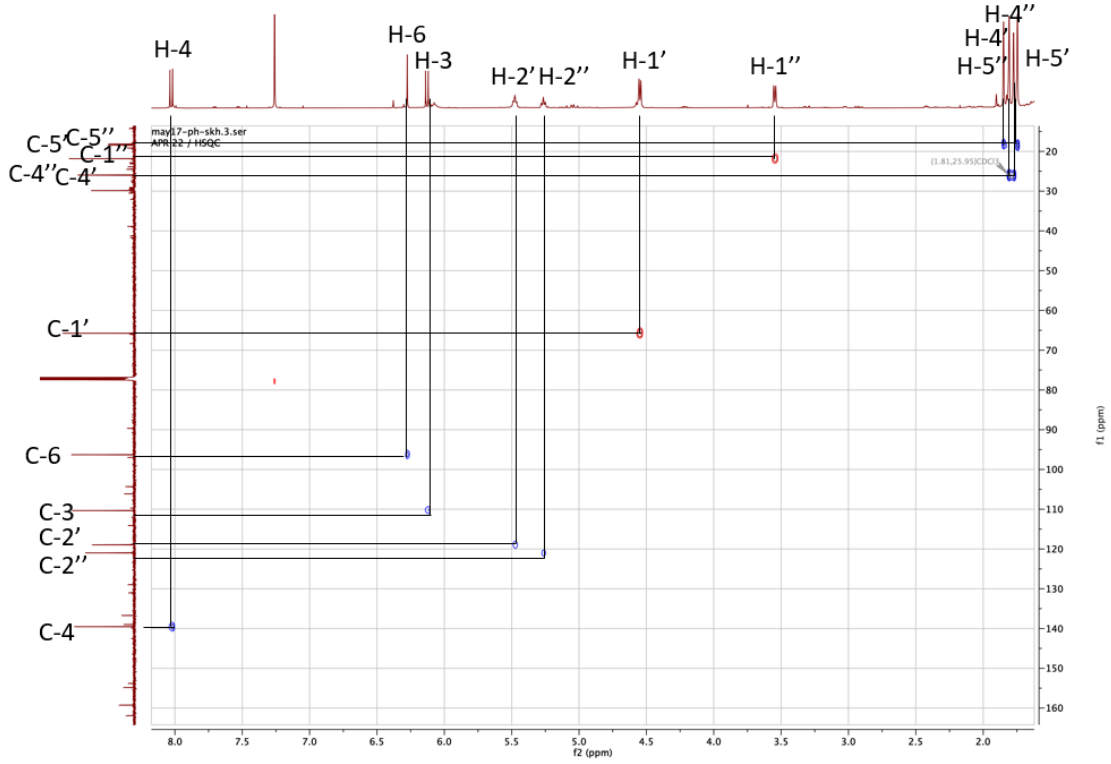
Şekil 4-37: APR 22'nin COSY Spektrumu



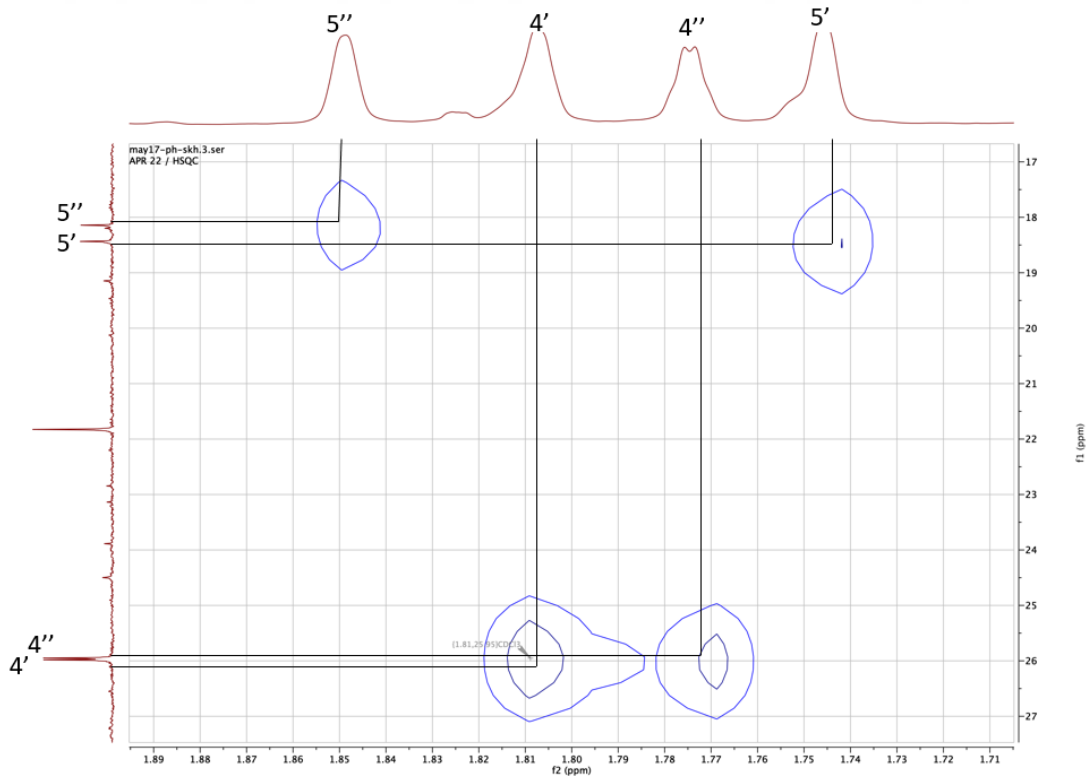
Şekil 4-38: APR22'nin ^{13}C NMR Spektrumu

^{13}C NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 161.78 (C, C-2), 159.26 (C, C-7), 154.72 (C, C-5), 153.82 (C, C-9), 139.54 (CH, C-4), 138.99 (C, C-3'), 136.72 (C, C-3''), 120.83 (CH, C-2''), 118.86 (CH_2 , C-2'), 110.18 (CH, C-3), 106.18 (C, C-8), 104.28 (C, C-10), 96.22 (CH, C-6), 65.65 (CH_2 , C-1'), 25.98 (CH_3 , C-4'), 25.94 (CH_3 , C-4''), 21.89 (CH_2 , C-1''), 18.43 (CH_3 , C-5'), 18.14 (CH_3 , C-5'').

Şekil 4-39 ile Şekil 4-40'taki HSQC spektrumlarında moleküldeki karbon sinyalleri ile bu karbon atomlarına bağlı olan protonların eşleşmeleri görülmektedir. HSQC spektrumunda proton bağlı olmayan karbonlarda etkileşme gözlenmemektedir. Şekil 4-39 ve Şekil 4-40'ta karbonlara doğrudan bağlı olan protonların konumları çapraz pikler ile belirlenmiştir.

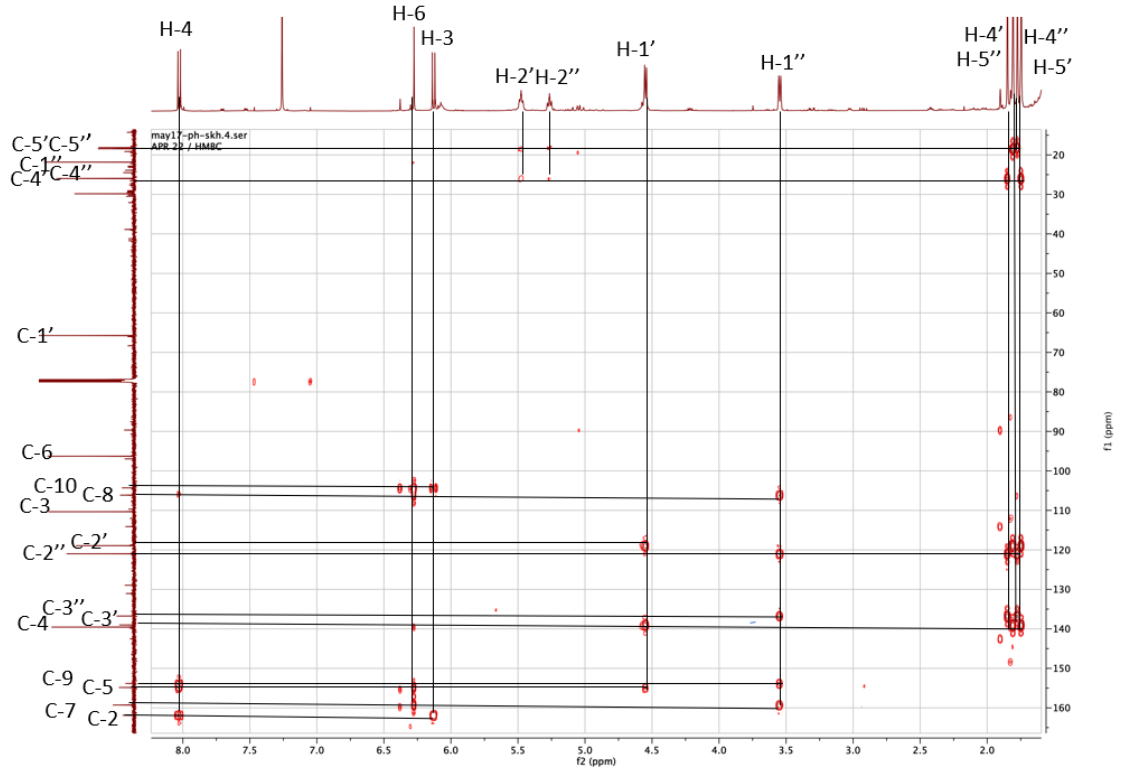


Şekil 4-39: APR22'nin HSQC Spektrumu

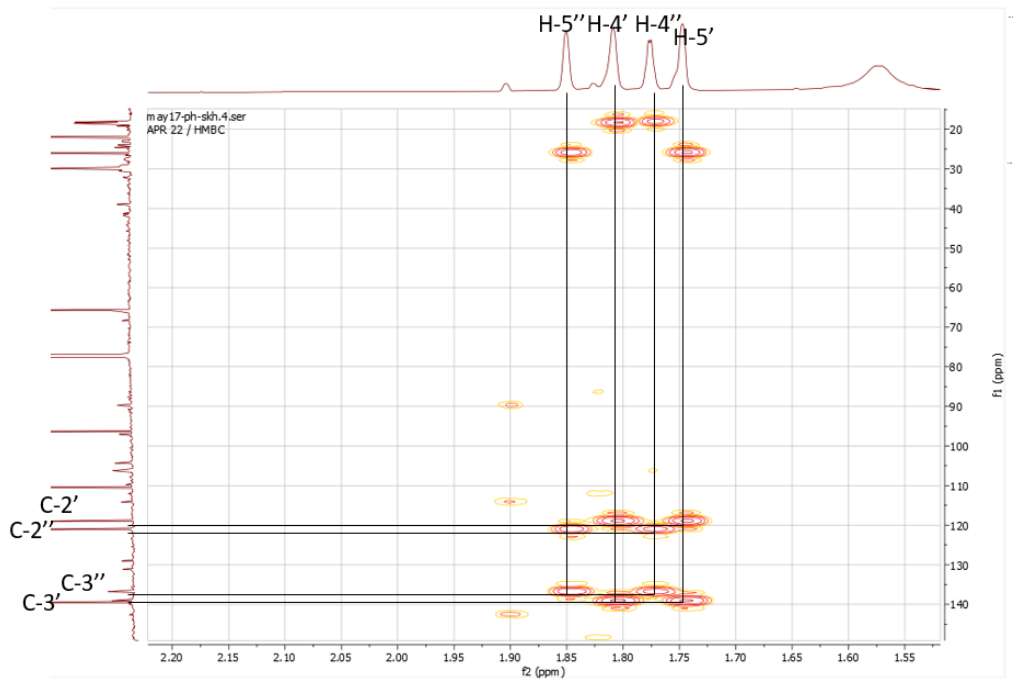


Şekil 4-40: APR22'nin HSQC Spektrumunun Üst Alanının Genişletilmiş Hali

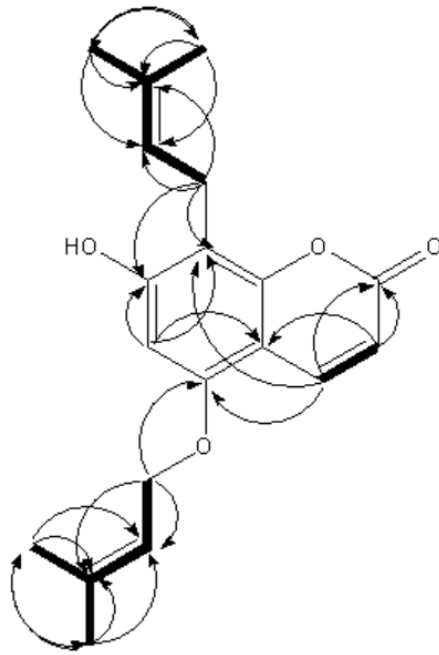
HMBC (Heteronuclear Multi Bond Correlation) spektrumlarında protonların 2-3 bağ ötesindeki karbon atomları ile olan etkileşimleri gözlemlenir, bu etkileşimler oksijen, vb. hetero atomlar üzerinden de olabilir. Şekil 4-41 ve 4-42’de verilen HMBC spekturumunda δ_H 6.13 ppm’deki (1H, d, $J=9.6$ Hz) H-3 protonun δ_C 161.78 ppm’deki C-2 ve δ_C 104.28 ppm’deki C-10 karbonlarıyla etkileştiği görülmektedir. δ_H 6.27 ppm’deki (1H, s) H-6 protonun, δ_C 154.72 ppm’deki C-5, δ_C 159.26 ppm’deki C-7, δ_C 106.18 ppm’deki C-8 ve δ_C 104.28 ppm’deki C-10 karbonlarıyla etkileştiği görülmektedir. δ_H 4.54 ppm’deki (2H, d, $J=6.5$ Hz) H-1' protonun δ_C 138.99 ppm’deki C-3', δ_C 118.86 ppm’deki C-2', ve δ_C 154.72 ppm’deki C-5 karbonlarıyla etkileştiği gözlemlenmiştir. δ_H 3.54 ppm’deki (2H, d, $J=7.4$ Hz) H-1" protonun, δ_C 120.83 ppm’deki C-2", δ_C 136.72 ppm’deki C-3", δ_C 159.26 ppm’deki C-7, ve δ_C 106.18 ppm’deki C-8 karbonlarıyla etkileştiği görülmektedir. δ_H 8.03 ppm’deki (1H, d, $J=9.6$ Hz) H-4 protonun δ_C 161.78 ppm’deki C-2 ve δ_C 154.72 ppm’deki C-5 karbonlarıyla etkileştiği gözlenmiştir. δ_H 1.81 ppm’deki (3H, s,) H-4' protonun δ_C 118.86 ppm’deki C-2', δ_C 138.99 ppm’deki C-3', ve δ_C 18.43 ppm’deki C-5' karbonlarıyla etkileştiği saptanmıştır. δ_H 1.75 ppm’deki (3H, s) H-5' protonun δ_C 118.86 ppm’deki C-2', δ_C 138.99 ppm’deki C-3', ve δ_C 25.98 ppm’deki C-4' karbonlarıyla etkileştiği görülmektedir. δ_H 1.77 ppm’deki (3H, s) H-4" protonun δ_C 120.83 ppm’deki C-2", δ_C 136.72 ppm’deki C-3", ve δ_C 18.14 ppm’deki C-5" karbonlarıyla etkileştiği saptanmıştır. δ_H 1.85 ppm’deki (3H, s) H-5" protonun ise 120.83 ppm’deki C-2", δ_C 136.72 ppm’deki C-3", ve δ_C 25.94 ppm’deki C-4" karbonlarıyla etkileştiği gözlemlenmiştir. Bu etkileşimler ve gözlemlenen proton ve karbon kimyasal kaymaları molekülün yapısının demetilsesibirisin olduğunu kanıtlamaktadır.



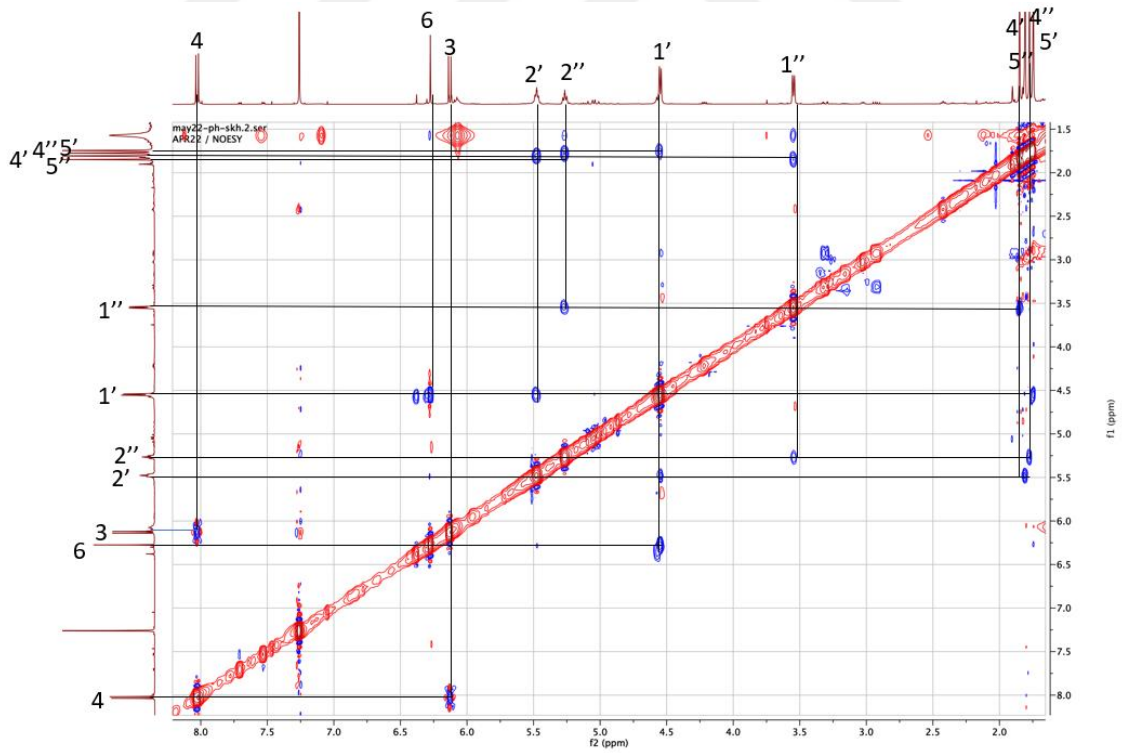
Şekil 4-41: APR22'nin HMBC Spektrumu



Şekil 4-42: APR22'nin HMBC Spektrumunun Üst Alanının Genişletilmiş Hali

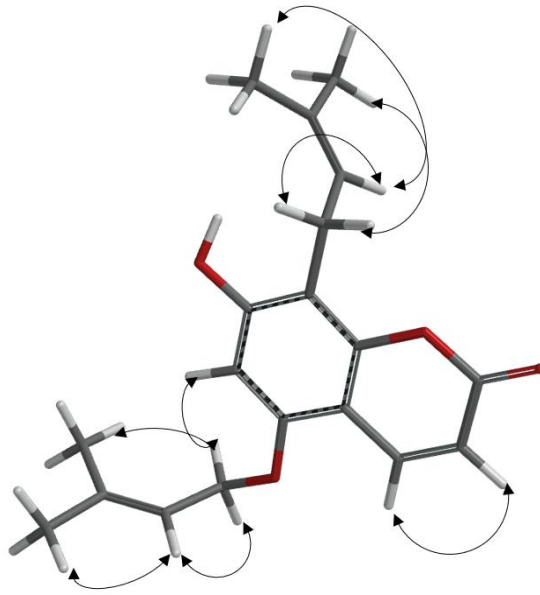


Şekil 4-43: APR 22'nin COSY ve HMBC Etkileşimleri



Şekil 4-44: APR22'nin NOESY Spektrumu

Şekil 4-44'te verilen NOESY spekturumunda δ_H 4.54 ppm'deki (2H, d, $J = 6.5$ Hz) H-1' protonunun δ_H 1.75 ppm'deki (3H, s) H-5' protonu ile etkileştiği görülmektedir. δ_H 5.48 ppm'deki (1H, tsp, $J = 6.5, 1.2$ Hz) H-2' protonu δ_H 1.81 ppm (3H, s) H-4' protonuyla etkileşmektedir. δ_H 3.54 ppm'deki (2H, d, $J = 7.4$ Hz) H-1'' protonunun δ_H 1.85 ppm (3H, s) H-5'' protonu ile, δ_H 5.26 ppm (1H, ts, $J = 7.4, 1.2$ Hz) H-2'' protonu δ_H 1.77 ppm'deki (3H, s) H-4'' protonu ile etkileştiği görülmektedir. δ_H 6.27 ppm'deki (1H, s) H-6 protonuyla δ_H 4.54 ppm'deki (2H, d, $J = 6.5$ Hz) H-1' protonunun etkileşimi oksijene bağlı olan izoprenil grubunun H-6 protonu ile uzaysal konumlarının yakın olduğunu göstermektedir. Gözlemlenen NOESY etkileşimleri molekülün önerilen yapısı ile uyumlu olup bileşiğin yapısının demetilsesibirisin olduğunu onaylamaktadır.



Şekil 4-45: APR22'nin NOESY etkileşimleri

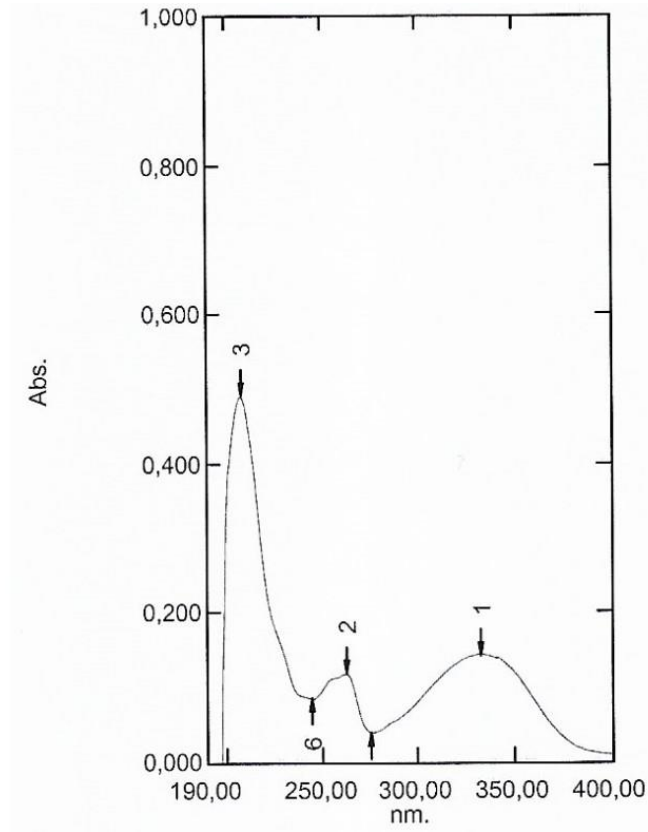
Bileşiğin şekil 4-46'da verilen UV spektrumunda 245, 254sh, 263, 273, 333 nm'lerde absorpsiyon bantları görülmüştür. λ_{max} 333 nm değerinde absorpsiyon görülmesi bu maddenin bir kumarin olabileceğini göstermektedir [243].

Maddenin şekil 4-47'de verilen IR spektrumunda 3350 cm^{-1} yayvan absorpsiyon bandı taşıdığı hidroksil grubunu temsil etmektedir. 2919 cm^{-1} ve 2851 cm^{-1} pikleri molekülün sp^3 alkan gruplarını göstermektedir. 1698 cm^{-1} piki kumarin bileşiklerinde

yaygın olan α -piron halkasının varlığına işaret etmektedir. 1604 ve 1579 cm^{-1} pikleri aromatik halkanın karbon karbon bağlarını temsil etmektedir. 1123 ve 1089 cm^{-1} pikleri C-5 karbonuna bağlı oksijen taşıdığını göstermektedir. UV ve IR spektrumu verileri Tablo 4-4'te gösterilmiştir. Molekülün negatif mod ta alınan yüksek çözünürlüklü kütle spektrumu (HR/MSMS) analizinde (şekil 4-48) proton kaybı ile moleküler piki m/z 313,14401 $[\text{M}-\text{H}]^+$ bulunmuştur. Molekülün kapalı formülünün $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_4$ olduğunu ve diğer spektroskopik yöntemlerle saptadığımız yapısının doğruluğunu kanıtlamaktadır.

Tablo 4-4: APR 22'nin UV ve IR Spektrumu Verileri

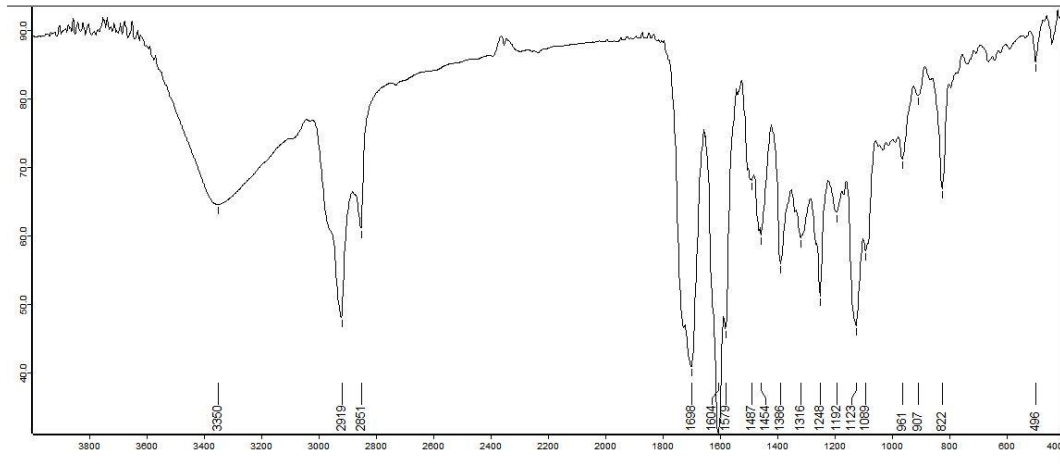
UV Spektrumu (c: 00,0052 g/L, MeOH)	λ_{max} (log ϵ): 333 (3,93), 263 (3,85), 254 (sh) (3,81), 208 (4,47) nm
IR Spektrumu (NaCl)	ν_{max} cm^{-1} : 3350 (OH), 2919, 2851 (CH), 1698 (C=O), 1604, 1579 (C=C), 1123, 1089 (CO)



No.	P/V	Wavelength	Abs.	Description
1	⊕	333,00	0,143	
2	⊕	263,00	0,118	
3	⊕	208,00	0,490	
4	⊕	412,00	0,006	
5	⊕	276,00	0,039	
6	⊕	245,00	0,084	

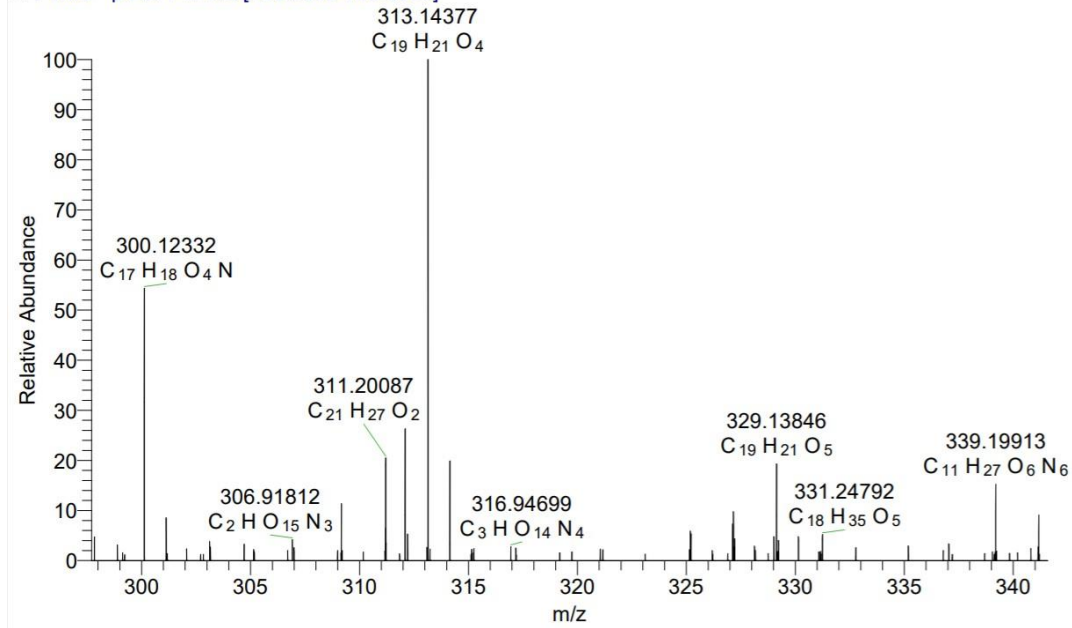
No.	Wavelength	Absorbance	Description
1	254,00	0,109	
2			

Şekil 4-46: APR 22'nin UV Spektrumu



Şekil 4-47: APR22'nin IR Spektrumu

APR22 #636 RT: 6.23 AV: 1 NL: 3.51E6
T: FTMS - p ESI Full ms [100.0000-750.0000]



m/z = 308.14-318.14

m/z	Theo. Mass	Delta (ppm)	RDB equiv.	Composition
313.1438	313.1434	1.07	9.5	C ₁₉ H ₂₁ O ₄

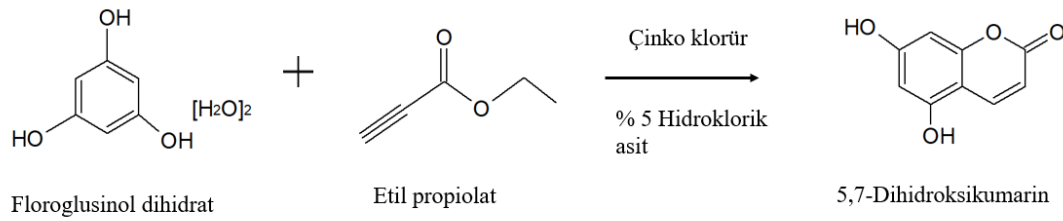
Şekil 4-48: APR 22'nin HR/MSMS Spektrumu

APR 22'nin Total Sentezi

Elde edilen APR 22 kodlu demetilsesibirisinin miktarını arttırmak için total sentez işlemi yapılmıştır.

5,7-dihidroksikumarin sentezi

Şekil 4-49'da gösterildiği gibi başlangıç maddeleri olan floroglusinol dihidrat (0,62 g; 0,010 mol), etil propiolat (1,5 g; 0,015 mol) ve çinko klorür (1,33 g; 0,010 mol) kullanılmıştır. Reaksiyon karışımı etilen glikol banyosunda 120 ° C de bir saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılmaya tabii tutulmuştur. Reaksiyon sırasında çöktürülmüş karışım soğuduktan sonra 100 mL %5 sulu hidroklorik asit ilave edilip karıştırıldıktan sonra çökelti süzölmüş, daha sonra süzöntü asit reaksiyon vermeyinceye kadar çökelti distile su ile yıkanıp kurutulduktan sonra 5,7-dihidroksikumarin (1,65 g) elde edilmiştir.

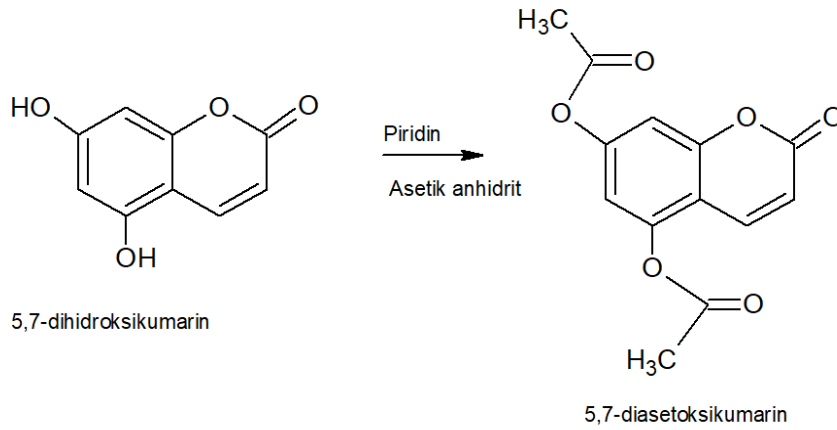


Şekil 4-49: 5,7-dihidroksikumarin Sentezi

5,7-diasetoksikumarin sentezi

Şekil 4-50'de gösterildiği gibi elde edilen 5,7-dihidroksikumarinin asetilleme reaksiyonu ile 5,7-diasetoksikumarine (1,45 g) dönüştürölmüştür. 5,7-diasetoksikumarin sentezi için 5,7-dihidroksikumarin piridin içerisinde çözüldükten sonra asetik anhidritin fazlası (yaklaşık 3 ekivalan katı) ile oda ısısında bir gece boyunca reaksiyona sokularak asetillenmiştir, oluşan 5,7-diasetoksikumarin'in piridin ve asetik anhidrit karışımındaki çözeltisi bir ayırma hunisine konulan distile su içerisinde dökölmüştür. Reaksiyon ürünü diklorometan ile ayırma hunisinde (3 x 50 mL) ekstre edilmiştir, birleştirilen diklorometan fazı tekrar ayırma hunisine alınarak sırası ile %5 HCl (3x25 mL), %5 NaHCO₃ (3 x 25 mL) ve doymuş NaCl çözeltisi (3 x 25 mL) ile çalkalanarak reaksiyon ürünü diklorometan fazındaki su ve reaktif artıklarından kurtarılmıştır. Temiz bir

erlenmayere alınan reaksiyon ürününü içeren diklorometan fazı susuz Na₂SO₄ ile karıştırılarak kurutulduktan sonra bir cam huniden pamuk yardımı ile süzülerek rotovapor balonuna alınmıştır. Diklorometan çözücü düşük basınçta rotavaporde uzaklaştırıldıktan sonra kurutulan 5,7-diasetoksikumarin (790 mg) bir viale aktararak buzdolabında +4° C'te saklanmıştır. Asetilleme reaksiyonun sonucu kanıtlamak için 5,7-dihidroksikumarin ve 5,7-diasetoksikumarin İTK (Çözücü sistemi CH₂Cl₂ : MeOH = 97:3) ile karşılaştırılıp ispat edilmiştir.



Şekil 4-50: 5,7-diasetoksikumarin Sentezi

5,7-diasetoksikumarinin dimetil allilasyonu

5,7-diasetoksikumarinin sentez işlemi 3 gün boyunca geri çeviren soğutucu altında yapılmıştır.

Birinci gün: 5,7-diasetoksikumarin (790 mg), 1,2-dimetoksietan (20 mL) içerisinde çözüldükten sonra, K₂CO₃ (potasyum karbonat) (1,42 g) ve 1-bromo-3-metilbut-2-en (1,61 g) ilave edilerek 85 °C te bir geri çeviren soğutucu altında kaynatılarak reaksiyona sokulmuştur. Reaksiyon karışımı 24 saat kaynatılmıştır.

İkinci gün: 24 saat devam edilen reaksiyon karışımına K₂CO₃ (0,29 g) ve 1-bromo-3-metilbut-2-en (0,58 g) yeniden ilave edilerek reaksiyon karışımı geri çeviren soğutucu altında 24 saat daha kaynatılmıştır.

Üçüncü gün: Toplam 48 saat devam edilen reaksiyon durdurulmuştur. Soğutulan reaksiyon karışımı bir ayırma hunisine aktararak diklorometan (300 mL) ile dilüe edilmiştir ve reaksiyon ürününü içeren diklorometan fazı sırası ile %2 HCl (3 x 50 mL)

ve %5 NaHCO₃ çözeltisi ile yıkanmıştır, temiz bir erlenmayere aktarılan diklorometan fazı susuz Na₂SO₄ ile kurutulduktan sonra bir cam huni kullanılarak pamuk yardımı ile rotavapor balonuna süzüldü. Rotavaporda düşük basınç altında çözücüsünden kurtarılan reaksiyon ürünü (1,4793 g) bir vialle aktararak buzdolabında saklanmıştır.

Şekil 4-51’de gösterildiği gibi temizlenen reaksiyon ürünü n-hekzan: etilasetat (85:15) çözücü sistemli İTK yapılarak 5,7-diasetoksikumarin ile karşılaştırılmıştır. Yapılan İTK sonucunda 5,7-diasetoksikumarinin dimetil allilasyonu gerçekleştiği saptanmıştır. Elde edilen reaksiyon ürünü n-hekzan: etilasetat (9:1) çözücü sistemli İTK analizi sonucundan minör madde olarak APR 22 maddesini içerdiği saptanmıştır. Elde edilen madde diklorometan ile çözünerek balona aktarılmıştır. Rotavaporda uçurulup vakum altında tamamen kurutulmuştur.

Şekil 4-51: Total Sentez Maddenin 5,7-diasetoksikumarin (Soldaki) ve APR 22 (Sağdaki) ile Karşılaştırılması

Sefadeks kolonu ile saflaştırılma

Tablo 4-5’te gösterildiği gibi karışım halindeki reaksiyon ürünü (1,4793 g) n-hekzan: diklorometan: metanol (7: 4,5: 0,5) çözücü sistemi ile sefadeks LH 20 sütunu ile fraksiyonlandırılmıştır.

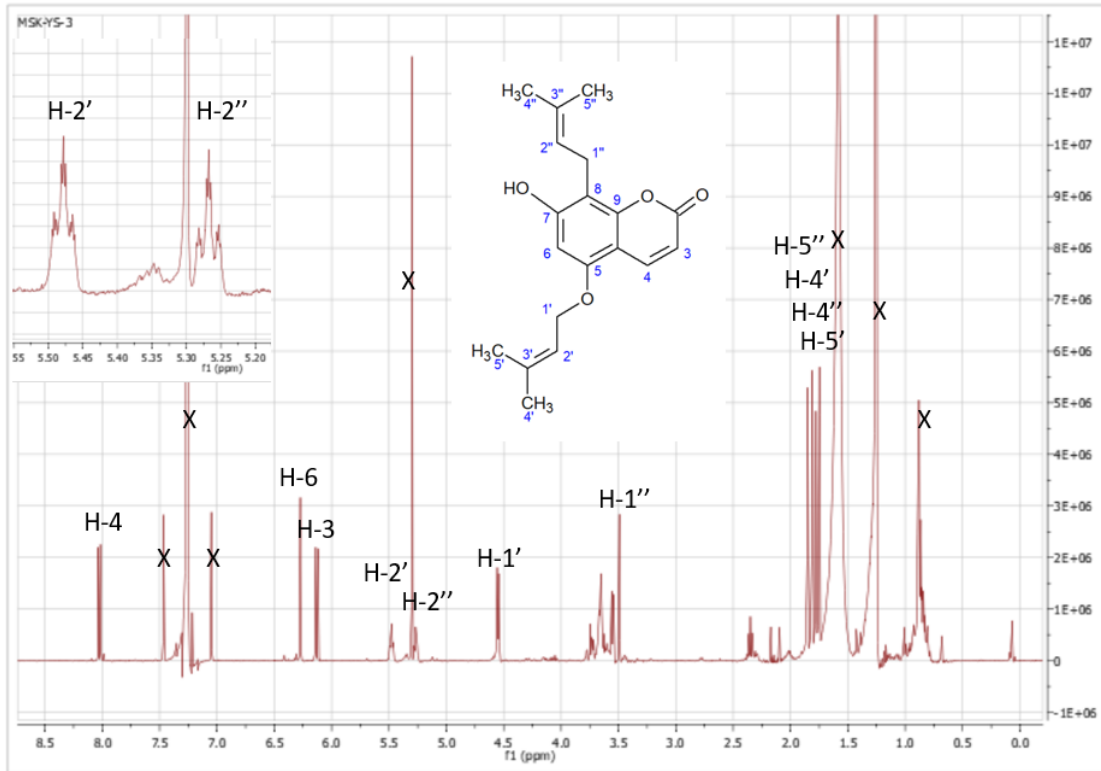
Sekil 4-52’de gösterildiği gibi n-hekzan: etilasetat (9:1) çözücü sistemli İTK sonucunda bu kolondan alınan 27- 33 fraksiyonundaki minör maddenin APR 22 ile aynı

olduğu saptanmıştır. Sentetik desmetilsibiricin maddesi n-hekzan: etilasetat (8:2) çözücü sistemli PİTK ile temizlenmiştir (1,5 mg). Bu maddenin doğal APR22 maddesinde görüldüğü gibi ITK plak üzerinde UV lambası altında parlak açık mavi leke halinde görülüp (şekil 4-52), yapılan ^1H NMR, HR/MSMS ve UV gibi analiz tayin sonuçları elde edilen bu maddenin doğal APR22 maddesi ile tam aynı olduğu kanıtlanmıştır (şekil 4-53 - 4-58).

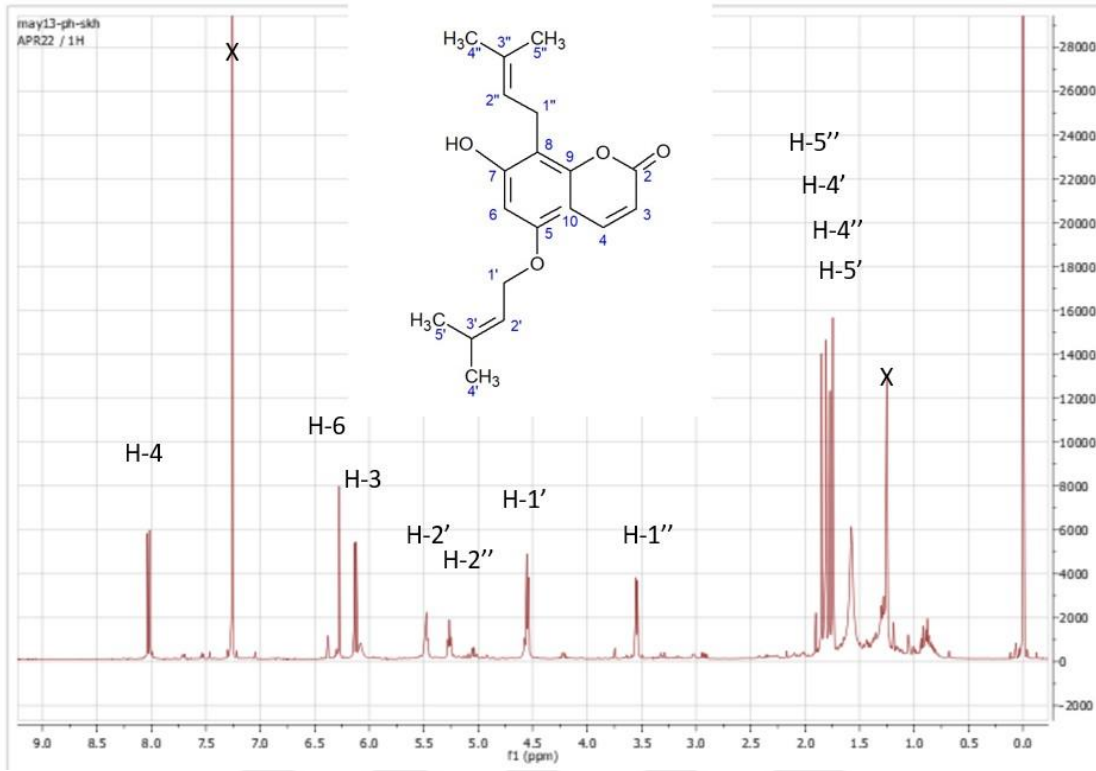
Çözücü Sistemi	Çözücü Miktarı	Fr.No
7:4,5:0,5	1500 mL	Fr.1-45
7:4:1	200 mL	Fr. 46
7:3,5:2,3	150 mL	Fr. 47
7:3:2,4	150 mL	Fr. 48
7:2,5:2,9	150 mL	Fr. 49
7:2:3,3	150 mL	Fr. 50
7:1:4	150 mL	Fr. 51

Tablo 4-5: 5,7-diasetoksikumarin'in Sefadeks Kolonu İşlemi

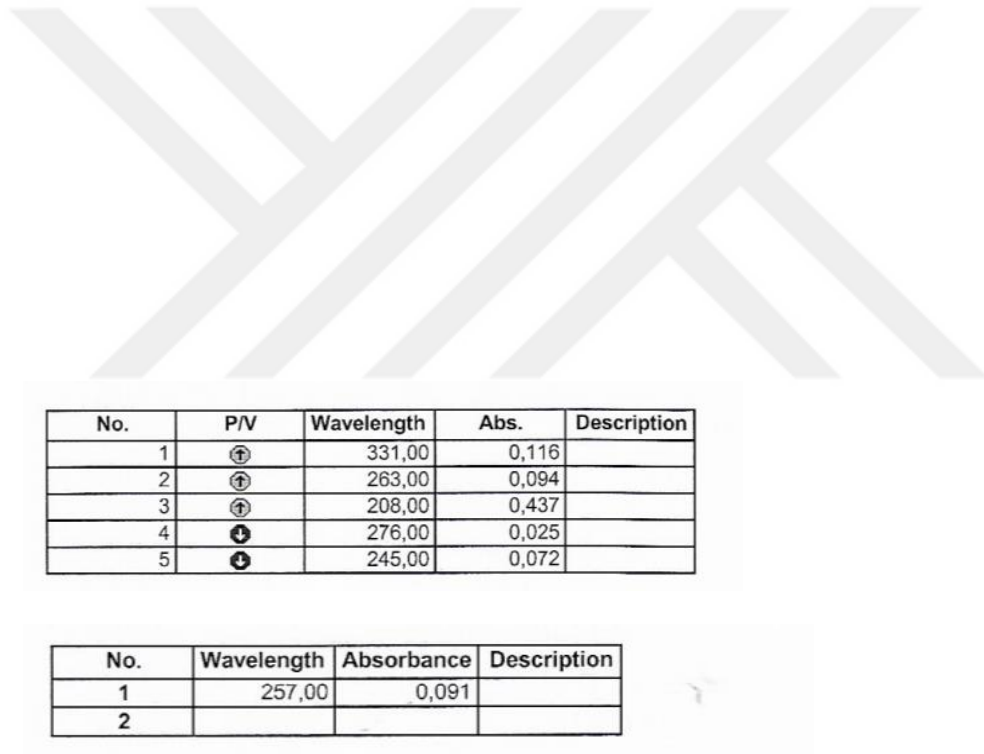
Şekil 4-52: Sefadeks Kolondan 27-33 Fraksiyon ile APR 22 Karşılaştırılması



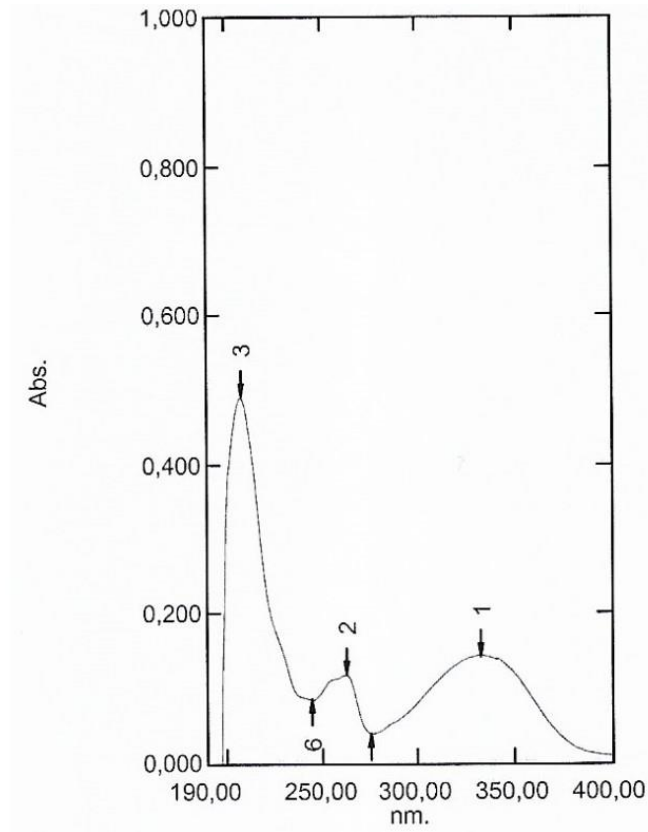
Şekil 4-53: Sentetik Maddenin ^1H NMR Spektrumu



Şekil 4-54: APR 22'nin ^1H NMR Spektrumu



Şekil 4-55: Sentetik Maddenin UV Spektrumu



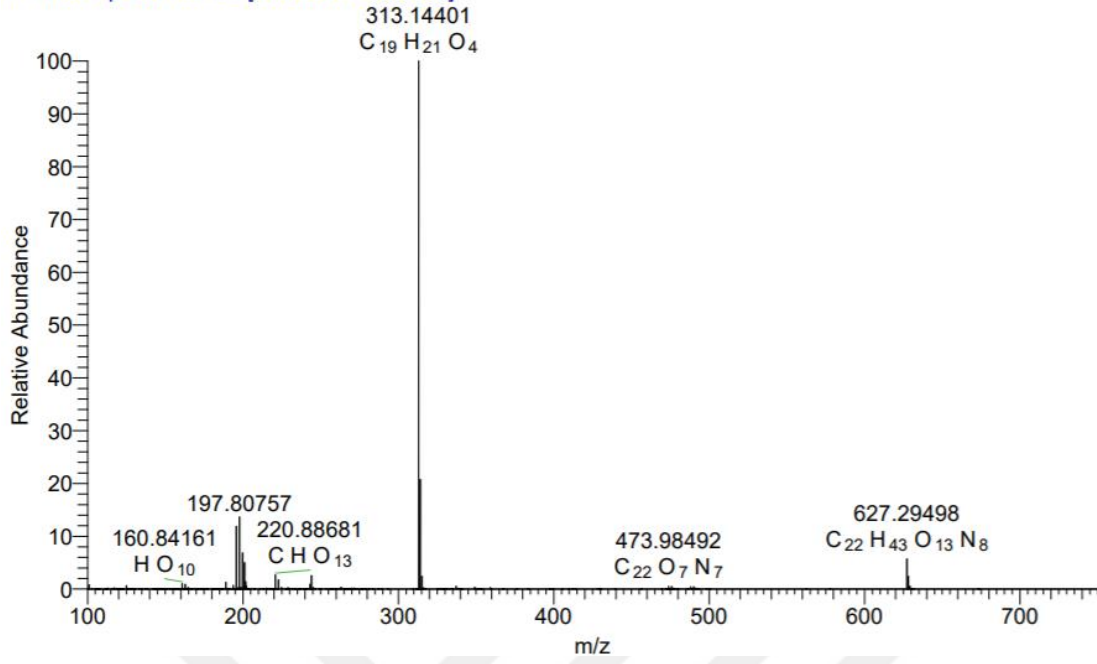
No.	P/V	Wavelength	Abs.	Description
1	⊕	333,00	0,143	
2	⊕	263,00	0,118	
3	⊕	208,00	0,490	
4	⊕	412,00	0,006	
5	⊕	276,00	0,039	
6	⊕	245,00	0,084	

No.	Wavelength	Absorbance	Description
1	254,00	0,109	
2			

Şekil 4-56: APR 22'nin UV Spektrumu

YS3 #680 RT: 6.67 AV: 1 NL: 1.52E9

T: FTMS - p ESI Full ms [100.0000-750.0000]

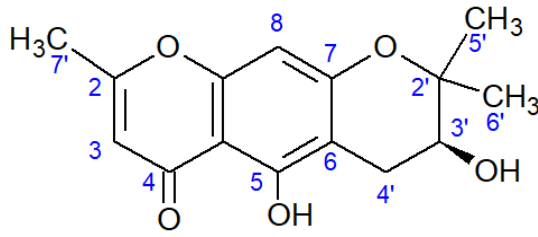


Şekil 4-57: Sentetik Maddenin HR/MSMS Spektrumu

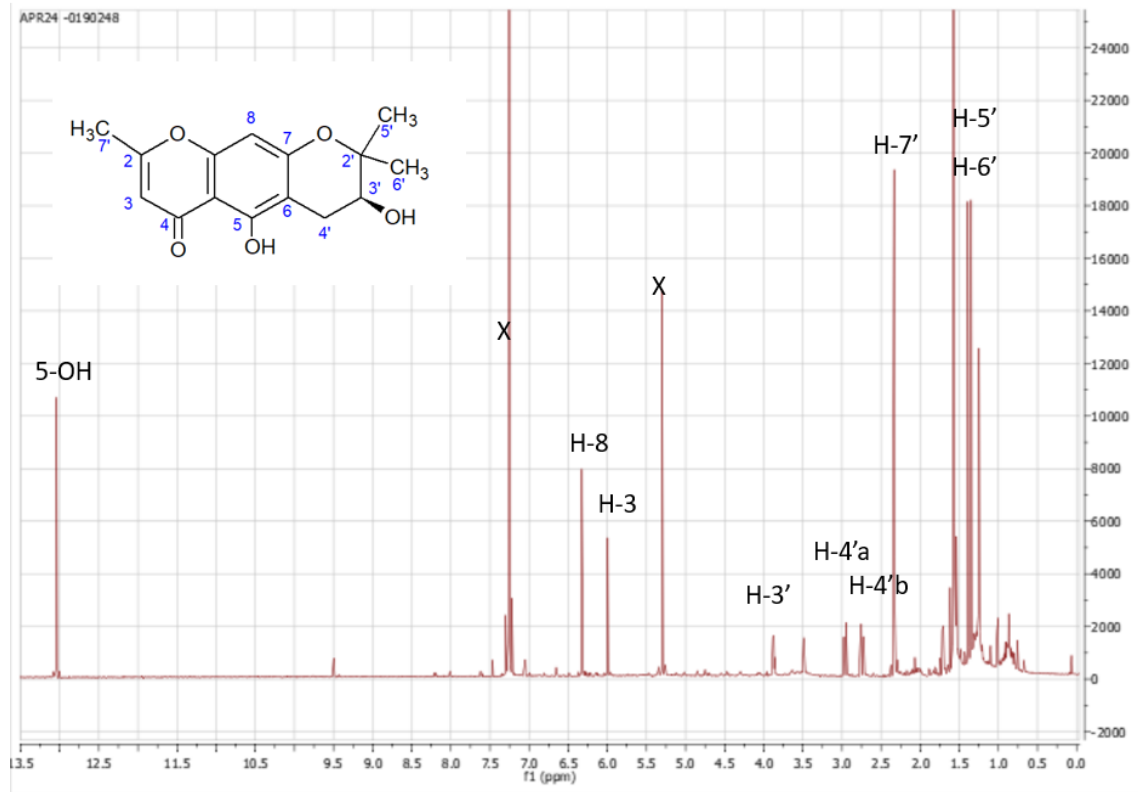
Şekil 4-58: APR 22'nin HR/MSMS Spektrumu

4.2.2.10. APR 24 ve 25 (Hamaudol)

AP1 Fr. 121-132'nin Tablo 3-3'teki 6. çözücü sistemi ile yapılan PİTK'den elde edilen APR 24 kodlu madde ve APR 25 kodlu maddenin ^1H NMR spektrumlarına göre aynı madde olduğu ve literatür verilerine dayanarak önceden bilinen hamaudol bileşiği olduğu saptanmıştır [67, 188].



Şekil 4-59: Hamaudol

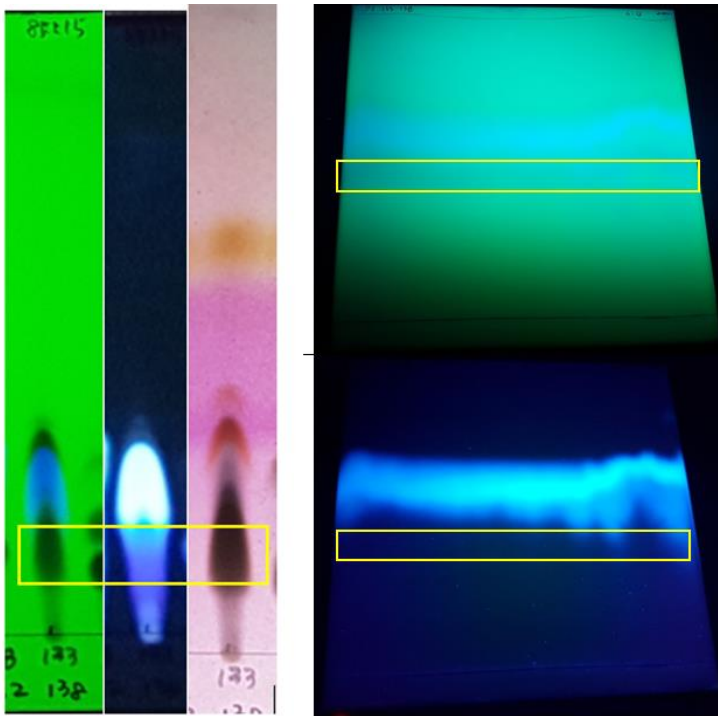


Şekil 4-60: APR24'ün ^1H NMR Spektrumu

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ :13.04 (1H, s, 5-OH), 6.29 (1H, s, H-8), 5.98 (1H, s, H-3), 3.89 (1H, br s, H-3'), 2.96 (1H, dd, $J = 4.9, 17.1$ Hz, H-4' a), 2.75 (1H, dd, $J = 4.9, 17.1$ Hz, H-4'b), 2.32 (3H, s, H-7'), 1.40 (3H, s, H-5'), 1.35 (3H, s, H-6').

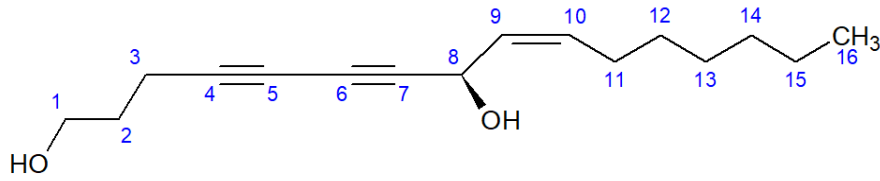
4.2.2.11. APR 33 (Anjelidiol : (R, Z)-hekzadeka-9-en-4,6-din-1,8-diol)

AP1 Fr. 133-138'in Tablo 3-3'teki 8. çözücü sistemi ile yapılan PİTK'den izole edilen APR 33 kodlu maddenin yapısını aydınlatmak için ^1H NMR, ^{13}C NMR, 2D NMR teknikleri (COSY, HSQC, HMBC, NOESY) ile (R, Z)-hekzadeka-9-en-4,6-din-1,8-diol olarak aydınlatılmıştır. Ayrıca bileşiğin yapısı UV, IR, HR/MSMS spektrumları ile doğrulanmıştır. Bileşiğin optik çevirmesi ölçülerek maddenin dekstrorotatori özelliği taşındığı saptanmıştır. APR33 *A purpurascens*'ten poliasetilen yapısında yeni bir bileşik olarak doğadan ilk defa izole edilmiş ve anjelidiol olarak isimlendirilmiştir. Şekil 4-61'de verilen APR 33'ün İTK sonuçlarına bakıldığında 254 nm UV ışık altında koyu yeşilimsi gri leke, 366 nm UV ışık altında mavimsi leke halinde görünmüştür. İTK plağı anisaldehit ile püskürtülüp yakıldığında koyu kırmızı kahverengi leke halinde görünmüştür. PİTK plağında 254 nm UV ışık altındaki koyu yeşilimsi gri leke biraz daha iyi görünmüştür.

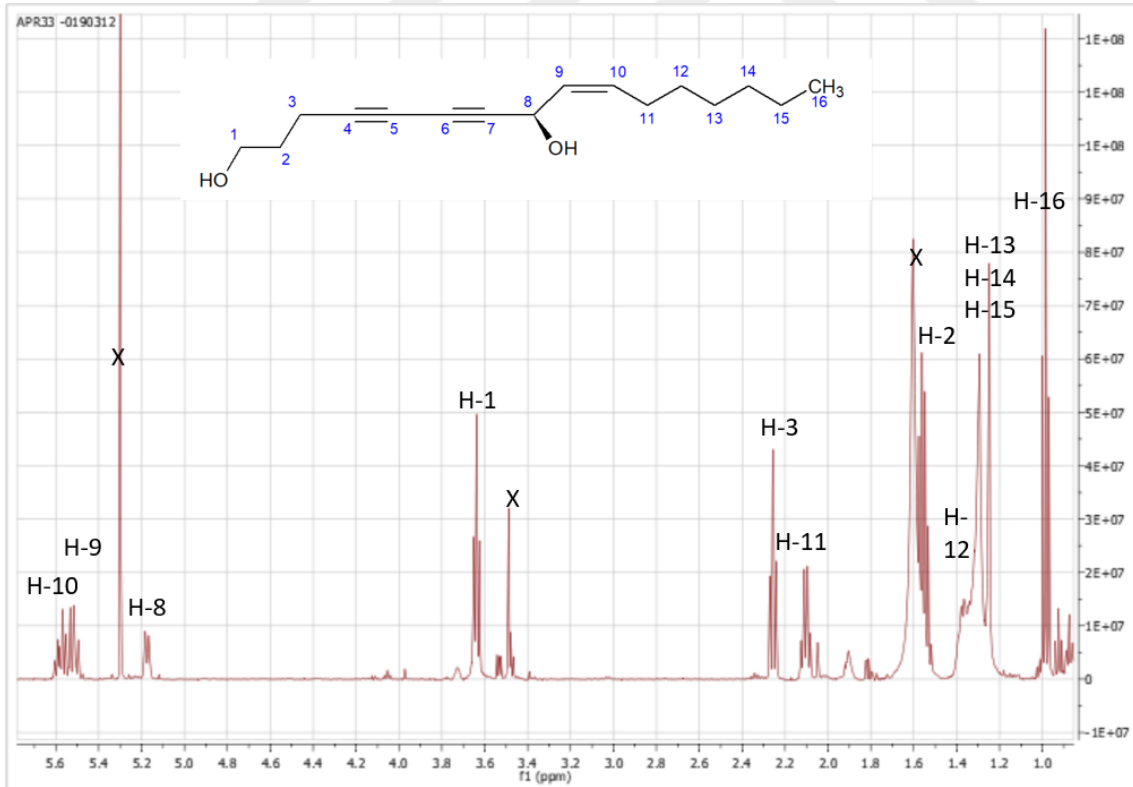


Şekil 4-61: APR 33'ün İTK ve PİTK Sonuçları

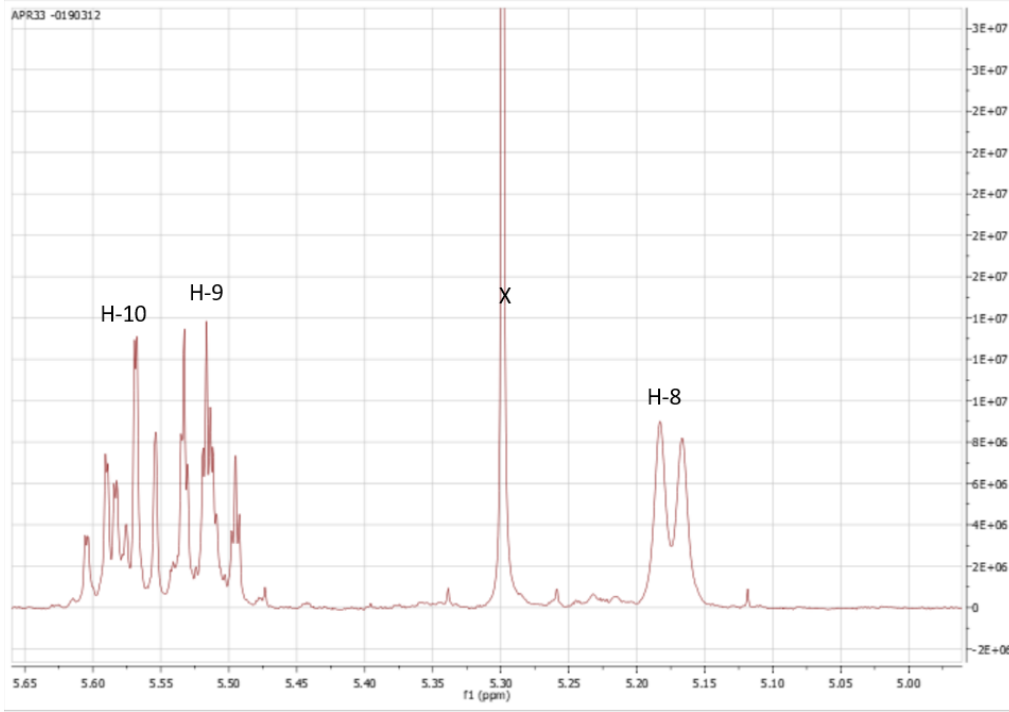
Apiaceae familyasında poliasetilen türevi bileşikler içeren *Angelica* türleri yer almaktadır. Yapılan literatür taramalarına göre bu familyada 63 tanesi 17 karbonlu olmak üzere 103 adet poliasetilen bileşiği tespit edilmiş ve yaygın olarak 17 karbonlu poliasetilen bileşiklerinin bulunduğu saptanmıştır [251]. APR33'ün pozitif mod ta yapılan yüksek rezolüsyonlu kütle spektrumu analizinde (şekil 4-75) proton katımı yapmış $[M+H]$ molekül piki 249.1834'te gözlemlenmiştir, bu kütle $C_{16}H_{24}O_2$ elemental kompozisyona karşılık gelmektedir yani APR33 16 karbonlu asetilenik bir maddedir.



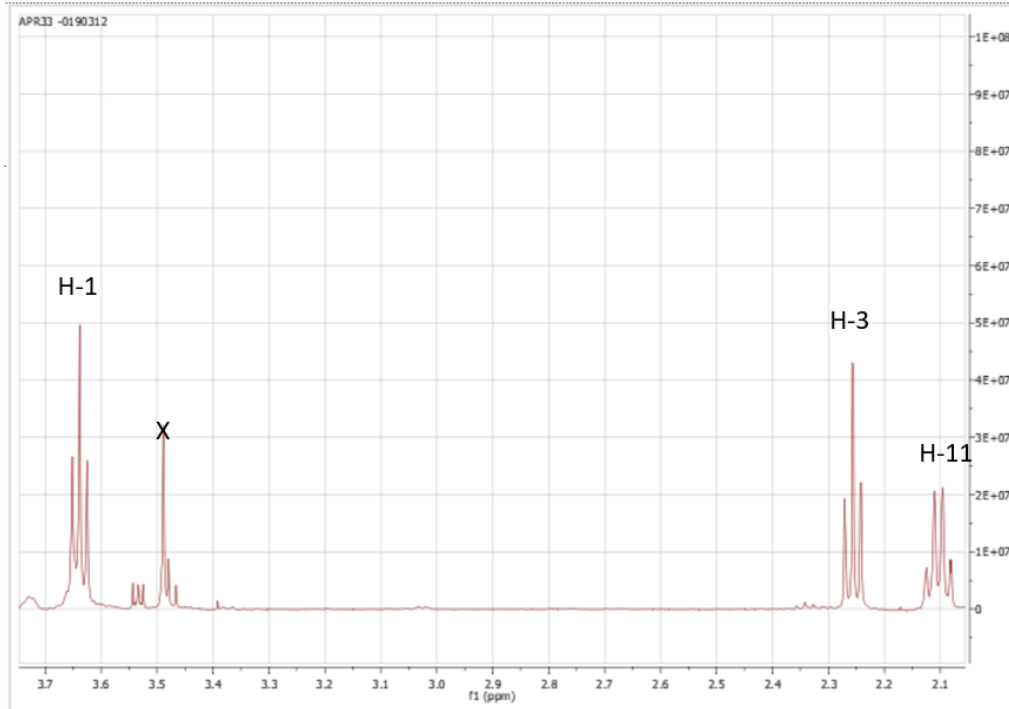
Şekil 4-62: Anjelidiol : (R, Z)-heksadeka-9-en-4,6-din-1,8-diol



Şekil 4-63: APR 33'ün ^1H NMR Spektrumu



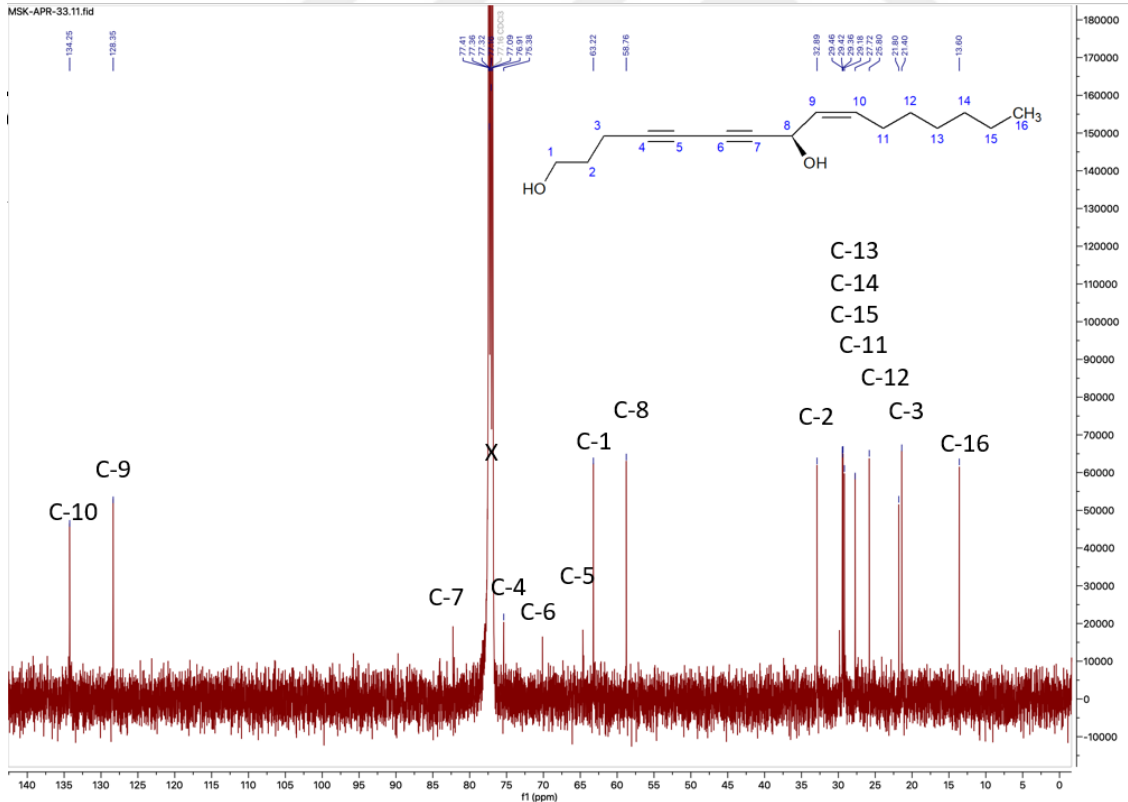
Şekil 4-64: APR33'ün ^1H NMR Spektrumunun Alt Alanının Genişletilmiş Hali



Şekil 4-65: APR33'ün ^1H NMR Spektrumunun Üst Alanının Genişletilmiş Hali

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 5.58 (1H, ddd, $J = 14.4, 10.7, 7.2$ Hz, H-10), 5.50 (1H, dd, $J = 10.7, 8.4$ Hz, H-9), 5.19 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H-8), 3.6 (2H, t, $J = 6.4$ Hz, H-1), 2.30 (2H, t, $J = 6.9$ Hz, H-3), 2.10 (2H, dd, $J = 14.4, 7.2$ Hz, H-11), 1.58 (2H, sept, $J = 7.3$ Hz, H-2), 1.38 (2H, m, H-12), 1.27 (6H, m, H-13, H-14, H-15), 1.00 (3H, t, H-16).

Şekil 4-63 ile 4-65 arasında verilen ^1H NMR spekturumunda gözlemlenen δ_{H} 1.38 ppm (2H, m, H-12), 1.27 ppm (6H, m, H-13, H-14, H-15) ve 1.00 ppm (3H, t, H-16) pikleri alifatik protonlar taşıdığını göstermektedir. δ_{H} 5.19 ppm'deki (1H, br d, $J = 8.4$ Hz) H-8 protonun δ_{H} 5.50 ppm'deki (1H, dd, $J = 10.7, 8.4$ Hz) H-9 protonuyla dublet bölünme verirken δ_{H} 2.10 ppm'deki (2H, dd, $J = 14.4, 7.2$ Hz) H-11 protonuyla homoallilik etkileşme nedeniyle piklerinde genişlemeler gözlenmektedir.



Şekil 4-66: APR 33'ün ^{13}C NMR Spektrumu

^{13}C NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 134.25 (CH, C-10), 128.35 (CH, C-9), 82.23 (C, C-7), 75.25 (C, C-4), 69.91 (C, C-6), 64.46 (C, C-5), 63.22 (CH_2 , C-1), 58.76 (CH, C-8), 32.89 (CH_2 , C-2), 29.87 (CH_2 , C-13, C-14, C-15), 27.39 (CH_2 , C-11), 25.8 (CH_2 , C-12), 21.39 (CH_2 , C-3), 13.60 (CH_3 , C-16).

Şekil 4-66'da gösterilen ^{13}C NMR spektrumunda δ_{C} 82.23 ppm'deki C-7, δ_{C} 75.25 ppm'deki C-4, δ_{C} 69.91 ppm'deki C-6, ve δ_{C} 64.46 ppm'deki C-5 karbonların pikleri çok kısa olduğundan bu piklerin asetilenik kuaterner karbonlar olduğu anlaşılmaktadır.

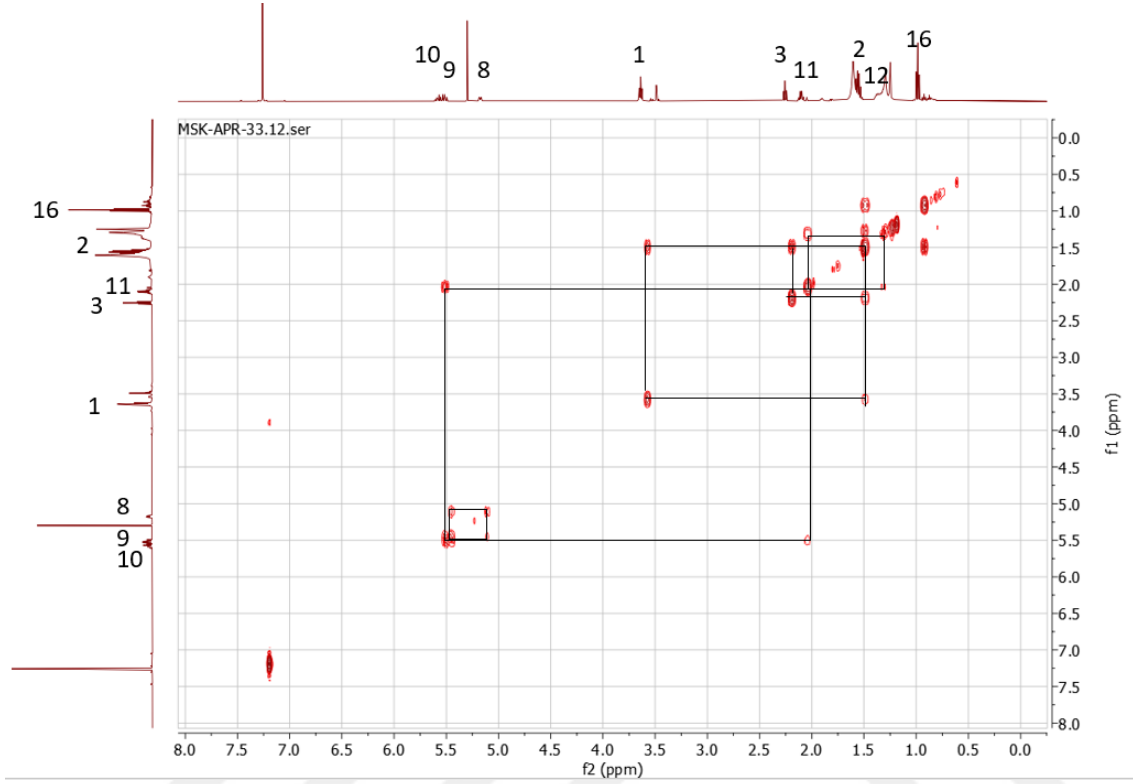
Cicuta virosa (Apiaceae familyası)'dan elde edilen virol B bileşiği ile APR 33 kodlu maddenin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları karşılaştırıldığında Tablo 4-6'da görüldüğü gibi benzerlik göstermektedirler [256].

Tablo 4-6: Virol B ve APR 33'ün ^1H NMR ve ^{13}C NMR Spektrumların Karşılaştırılması

Pozisyon	Virol B δ_{H} (ppm) / δ_{C} (ppm)	APR 33 δ_{H} (ppm) / δ_{C} (ppm)
1	3.75/ 61.3	3.6/ 63.22
2	1.79/ 30.8	1.58/ 32.89
3	2.43/ 15.8	2.30/ 21.39
4	75.6	75.25
5	64.9	64.46
6	69.8	69.91
7	81.2	82.23
8	5.18/ 58.6	5.19/ 58.76
9	5.51/ 128.1	5.50/ 128.35
10	5.59/ 134.3	5.58/ 134.25
11	2.11/ 27.7	2.10/ 27.39
12	1.39/ 29.1	1.38/ 25.8
13-15	1.25-1.30 / 29.1, 29.3, 31.79	1.27/ 29.87
16	1.25-1.30/ 22.6	1.0/ 13.60
17	0.88/ 14.1	(-)

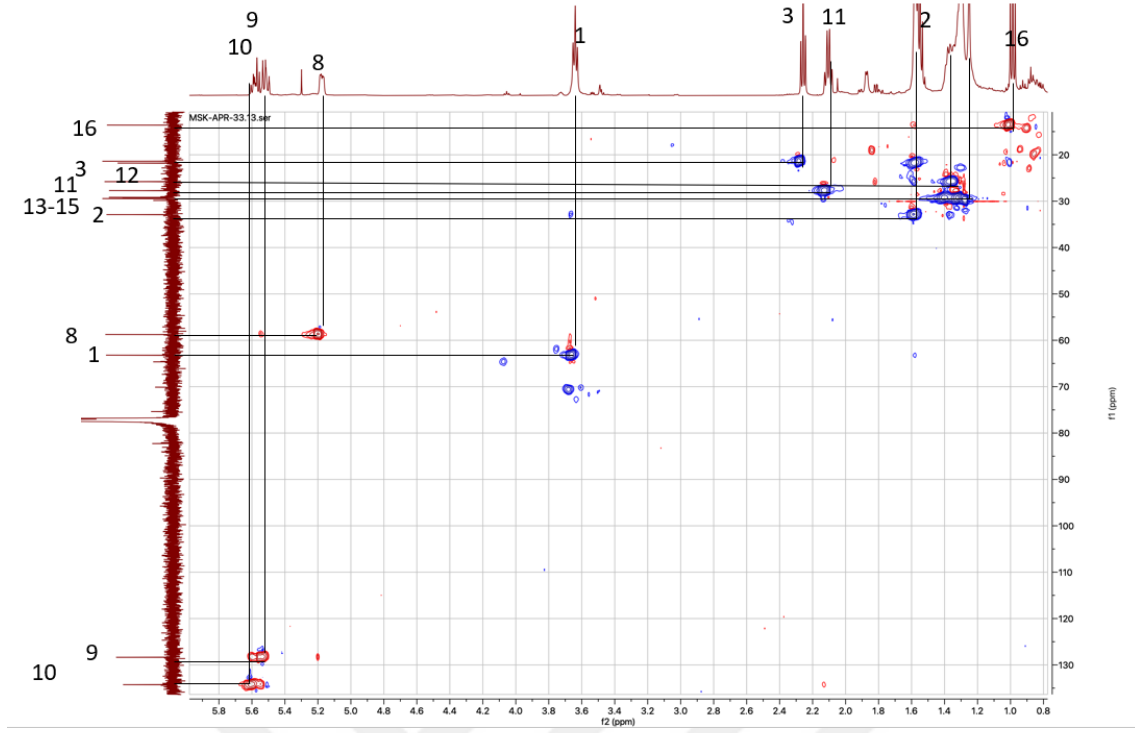
Virol B ile Anjelidiol'un NMR spektrum verilerini karşılaştırdığımızda çok benzediklerini ancak aralarında bariz farklılıklar olduğunu görmekteyiz, bu

karşılaştırma da APR33 ün nadir görülen 16 karbonlu asetilenik bir madde olduğunu onaylamaktadır.



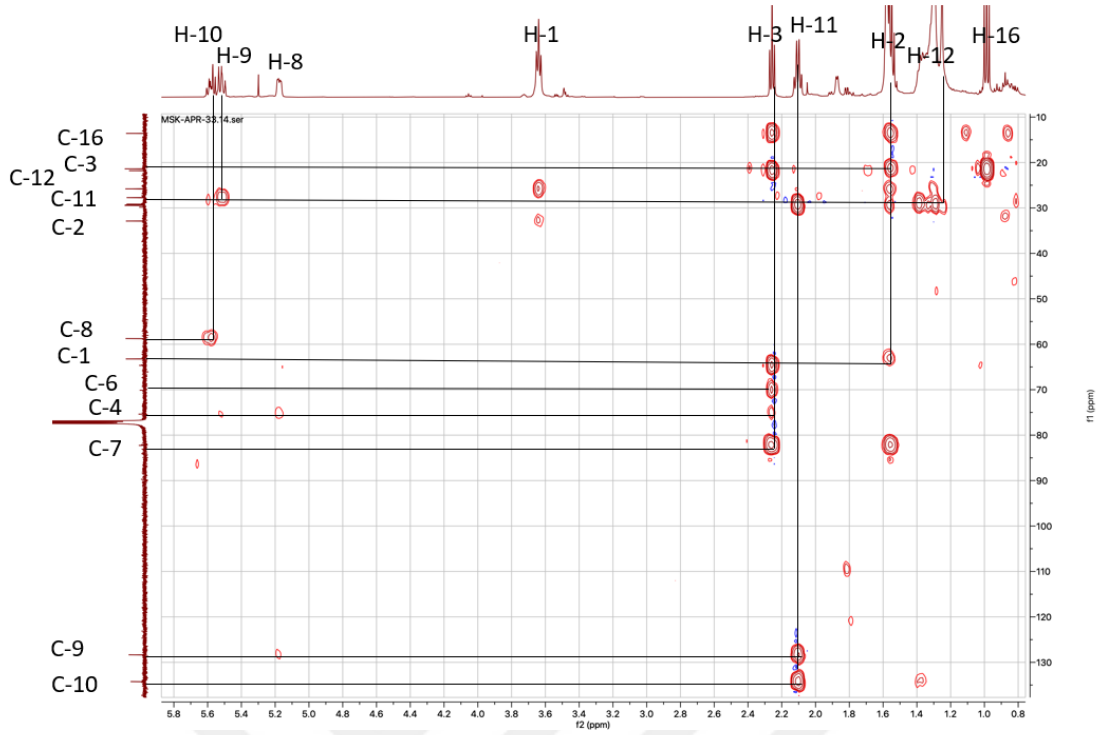
Şekil 4-67: APR 33'ün COSY Spektrumu

Şekil 4-67'de verilen COSY spektrumunda δ_H 5.19 ppm'deki (1H, br d, $J = 8.4$ Hz) H-8 protonun δ_H 5.50 ppm'deki (1H, dd, $J = 10.7, 8.4$ Hz) H-9 protonuyla etkileştiği görülmektedir. δ_H 2.10 ppm'deki (2H, dd, $J = 14.4, 7.2$ Hz) H-11 protonunun δ_H 5.58 ppm'deki (1H, ddd, $J = 14.4, 10.7, 7.2$ Hz) H-10 protonu, δ_H 5.50 ppm'deki (1H, dd, $J = 10.7, 8.4$ Hz) H-9 protonu, ve δ_H 1.38 ppm'deki (2H, sept, $J = 7.3$ Hz) H-12 protonuyla etkileştiği görülmektedir. δ_H 1.58 ppm'deki (2H, sept, $J = 7.3$ Hz) H-2 protonunun δ_H 3.6 ppm'deki (2H, t, $J = 6.4$ Hz) H-1 protonu ve δ_H 2.0 ppm'deki (2H, t, $J = 6.9$ Hz) H-3 protonuyla etkileştiği gözlemlenmektedir.



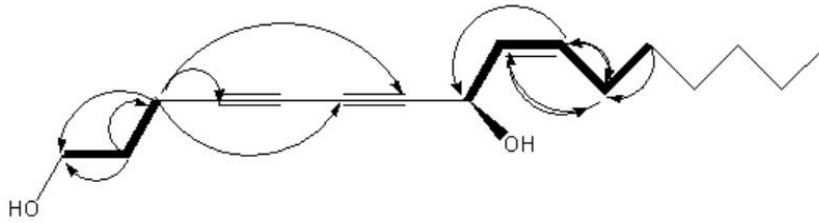
Şekil 4-68: APR33'ün HSQC Spektrumu

Şekil 4-68'de verilen HSQC spektrumundaki çapraz piklerden proton sinyallerinin karbon sinyalleri ile etkileşimleri dolayısı ile hangi karbonlara bağlı oldukları anlaşılmaktadır. Yalnız (R, Z)-hekzadeka-9-en-4,6-din-1,8-diol bileşiğin içerdiği üç bağlı karbonlar protonlarla etkileşim göstermemektedir.



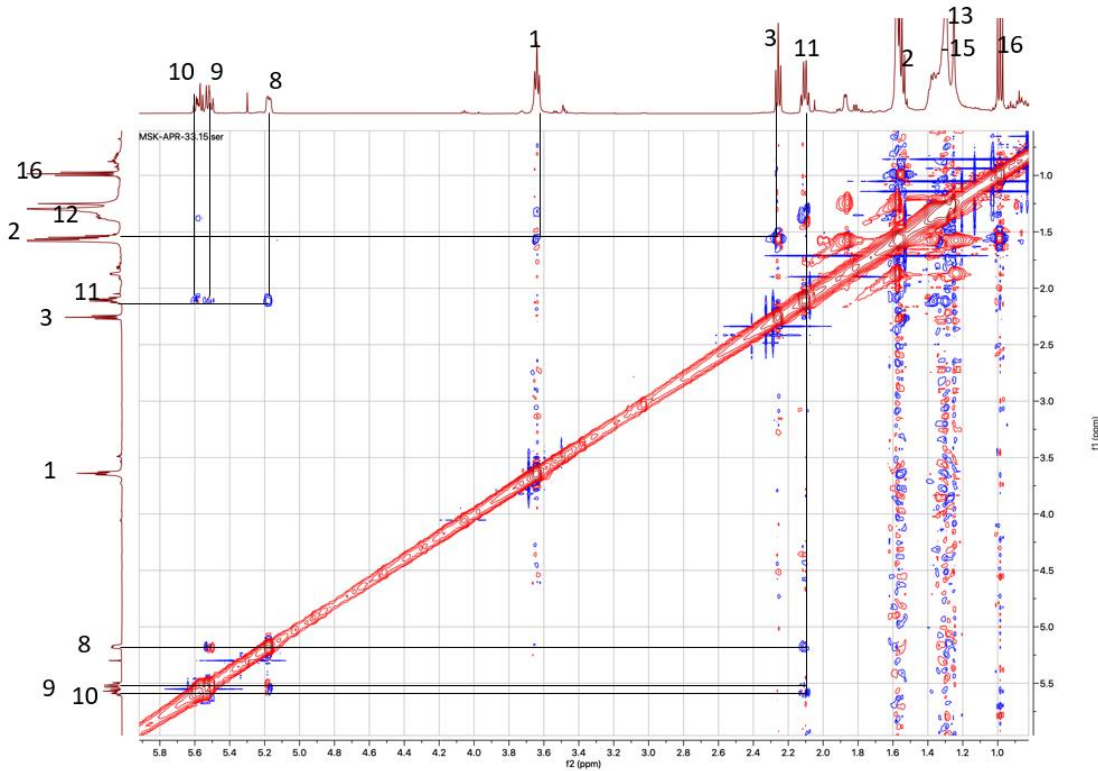
Şekil 4-69: APR 33'ün HMBC Spektrumu

Şekil 4-69'da verilen HMBC spekturumunda δ_H 5.50 ppm'deki (1H, dd, $J = 10.7, 8.4$ Hz) H-9 protonunun δ_C 27.39 ppm'deki C-11 karbonuyla etkileştiği görülmektedir. δ_H 5.58 ppm'deki (1H, ddd, $J = 14.4, 10.7, 7.2$ Hz) H-10 protonunun δ_C 58.76 ppm'deki C-8 karbonuyla etkileştiği göstermektedir. δ_H 2.30 ppm'deki (2H, t, $J = 6.9$ Hz) H-3 protonunun δ_C 63.22 C-1 ppm'deki karbonuyla etkileştiği görülmektedir. δ_H 2.10 ppm'deki (2H, dd, $J = 14.4, 7.2$ Hz) H-11 protonun δ_C 134.25 ppm'deki C-10 karbon ve δ_C 128.35 ppm'deki C-9 karbonuyla etkileştiği göstermektedir.

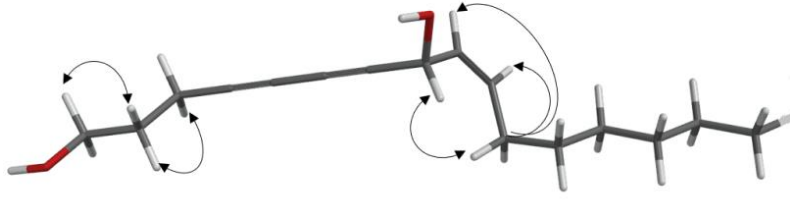


Şekil 4-70: APR33'ün COSY ve HMBC Etkileşimleri

Şekil 4-71’de verilen NOESY spektrumunda δ_H 2.10 ppm’deki (2H, dd, $J = 14.4$, 7.2 Hz) H-11 protonunun δ_H 5.19 ppm’deki (1H, br d, $J = 8.4$ Hz) H-8, δ_H 5.50 ppm’deki (1H, dd, $J = 10.7$, 8.4 Hz) H-9, ve δ_H 5.58 ppm’deki (1H, ddd, $J = 14.4$, 10.7, 7.2 Hz) H-10 protonlarıyla etkileştiği göstermektedir. δ_H 1.58 ppm’deki (2H, sept, $J = 7.3$ Hz) H-2 protonunun δ_H 2.30 ppm’deki (2H, t, $J = 6.9$ Hz) H-3, δ_H 3.6 ppm’deki (2H, t, $J = 6.4$ Hz) H-1 protonlarıyla etkileştiği görülmektedir. Özellikle δ_H 5.19 ppm’deki (1H, br d, $J = 8.4$ Hz) H-8 protonunun δ_H 2.10 ppm’deki (2H, dd, $J = 14.4$, 7.2 Hz) H-11 protonuyla NOE etkileşimi gösterdiğinden (R, Z)-hekzadeka-9-en-4,6-din-1,8-diol bileşiğin yapısında iki proton arası yakın olduğunu, dolayısı ile 8 hidroksil grubunun Virol B molekülünde olduğu gibi beta konumunda (R konfigürasyon) olduğunu ve olefinik grubun Z tipi olduğu saptanmaktadır.



Şekil 4-71: APR 33’ün NOESY Spektrumu



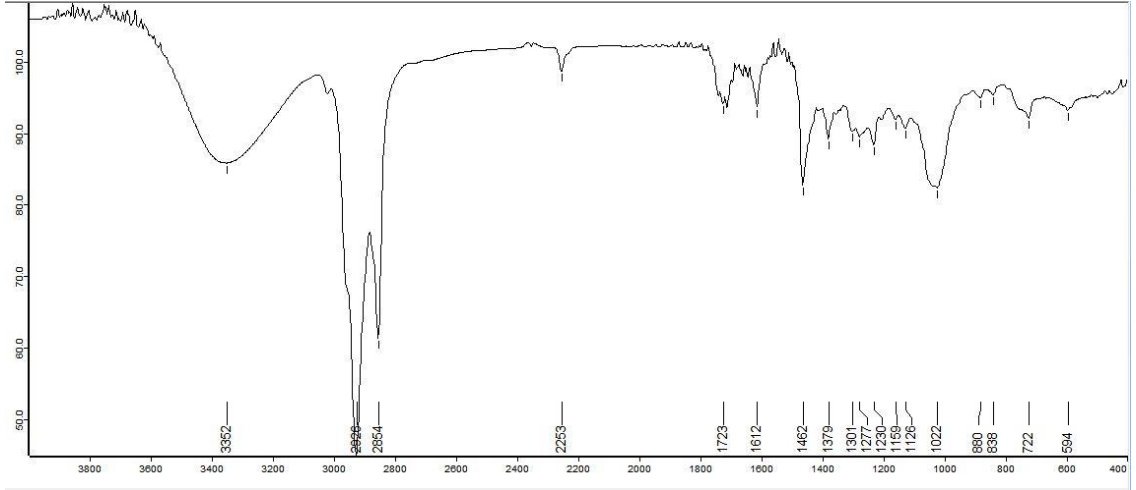
Şekil 4-72: APR33'ün NOESY Etkileşimleri

Şekil 4-73 ve 4-74'te yer alan UV ve IR spekturumu, ve spesifik optik rotasyon sonucundan elde edilmiş verileri Tablo 4-7'da gösterilmiştir.

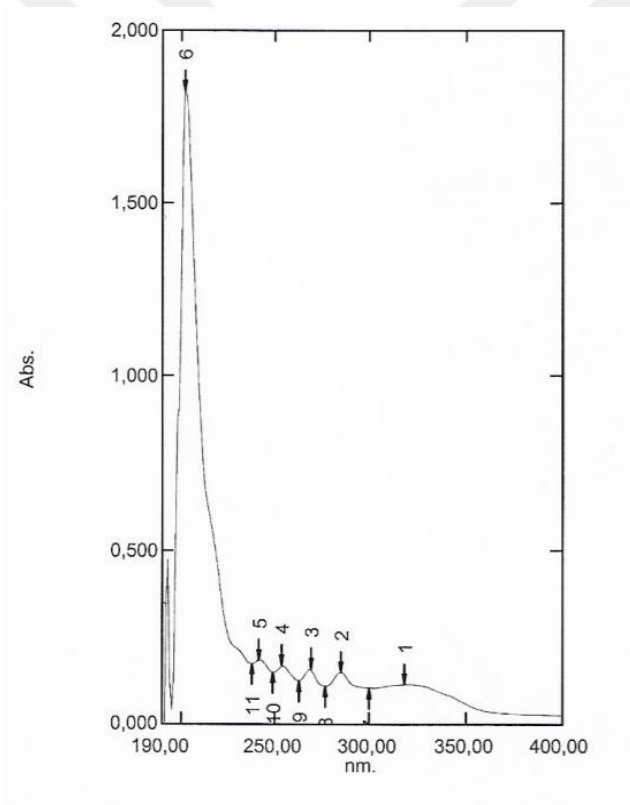
Tablo 4-7: APR 33'ün UV, IR, ve Spesifik Rotasyon Verileri

UV Spektrumu (c: 0,0089 g/L, MeOH)	$\lambda_{\max}$ (log ϵ): 318 (3,48), 285 (3,61), 269 (3,63), 254 (3,65), 242 (3,70), 202 (4,70) nm
IR Spektrumu (NaCl)	$\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3552 (OH), 2926, 2854 (CH), 2253 (C $\equiv$ C), 1612 (C=C), 1022 (C–C)
Spesifik Optik Rotasyon (c: 0,067 g/100mL, CH ₂ Cl ₂)	$[\alpha]_D +255,22^\circ$

Spektroskopik bulgular anjelidiol'ün moleküler yapısının (R, Z)-hekzadeka-9-en-4,6-din-1,8-diol olduğunu göstermektedir.



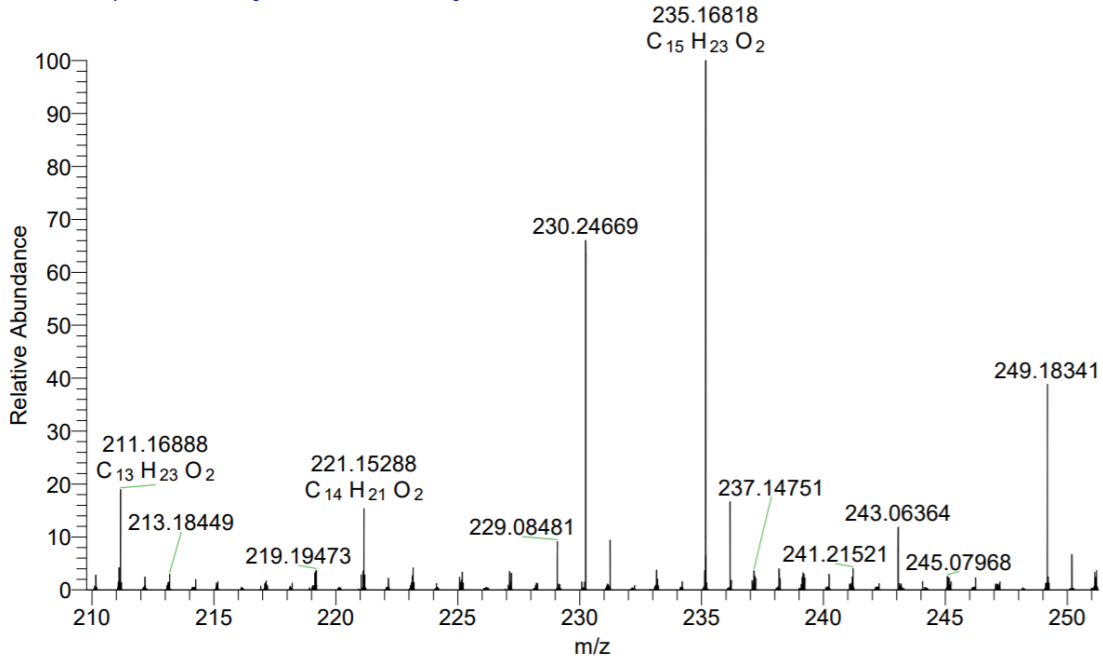
Şekil 4-73:APR33'ün IR Spektrumu



No.	P/V	Wavelength	Abs.	Description
1	⊕	318,00	0,110	
2	⊕	285,00	0,147	
3	⊕	269,00	0,155	
4	⊕	254,00	0,164	
5	⊕	242,00	0,182	
6	⊕	202,00	1,826	
7	⊕	300,00	0,100	
8	⊕	277,00	0,105	
9	⊕	263,00	0,120	
10	⊕	249,00	0,146	
11	⊕	238,00	0,171	

Şekil 4-74: APR 33'ün UV Spektrumu

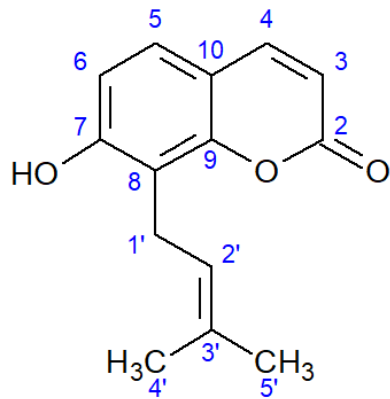
APR33 #659 RT: 6.47 AV: 1 NL: 3.06E7
T: FTMS + p ESI Full ms [100.0000-750.0000]



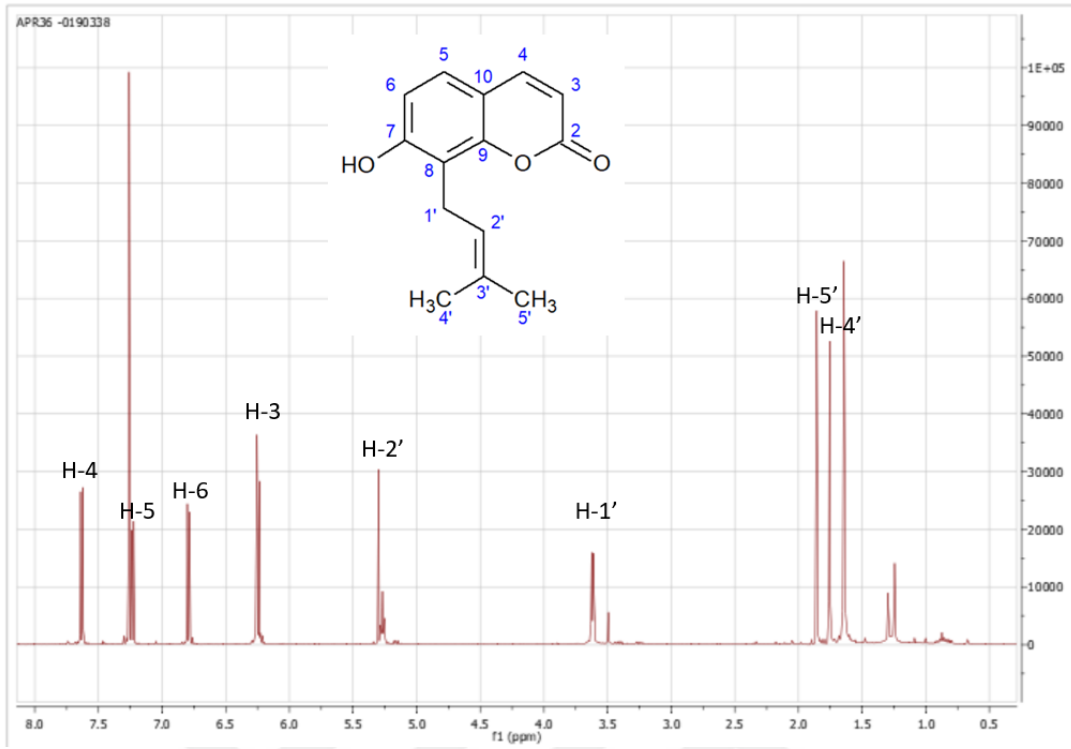
Şekil 4-75: APR 33'ün HR/MSMS Spektrumu

4.2.2.12. APR 36 (Ostenol)

AP1 Fr. 140'ın Tablo 3-3'teki 8. çözücü sistemi ile yapılan PİTK'den izole edilen APR 36 kodlu maddenin ¹H NMR spektrumu incelendiğinde, literatür verilerine dayanarak daha önceden bilinen ostenol bileşiği olduğu saptanmıştır [208].



Şekil 4-76: Ostenol

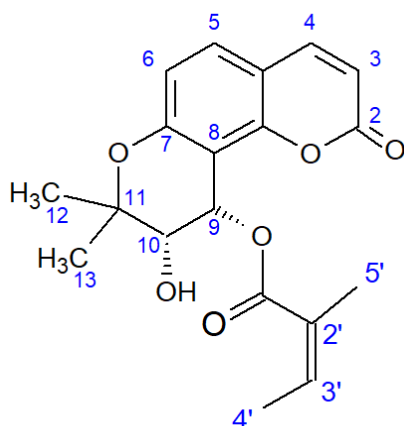


Şekil 4-77:APR36'nın ¹H NMR Spektrumu

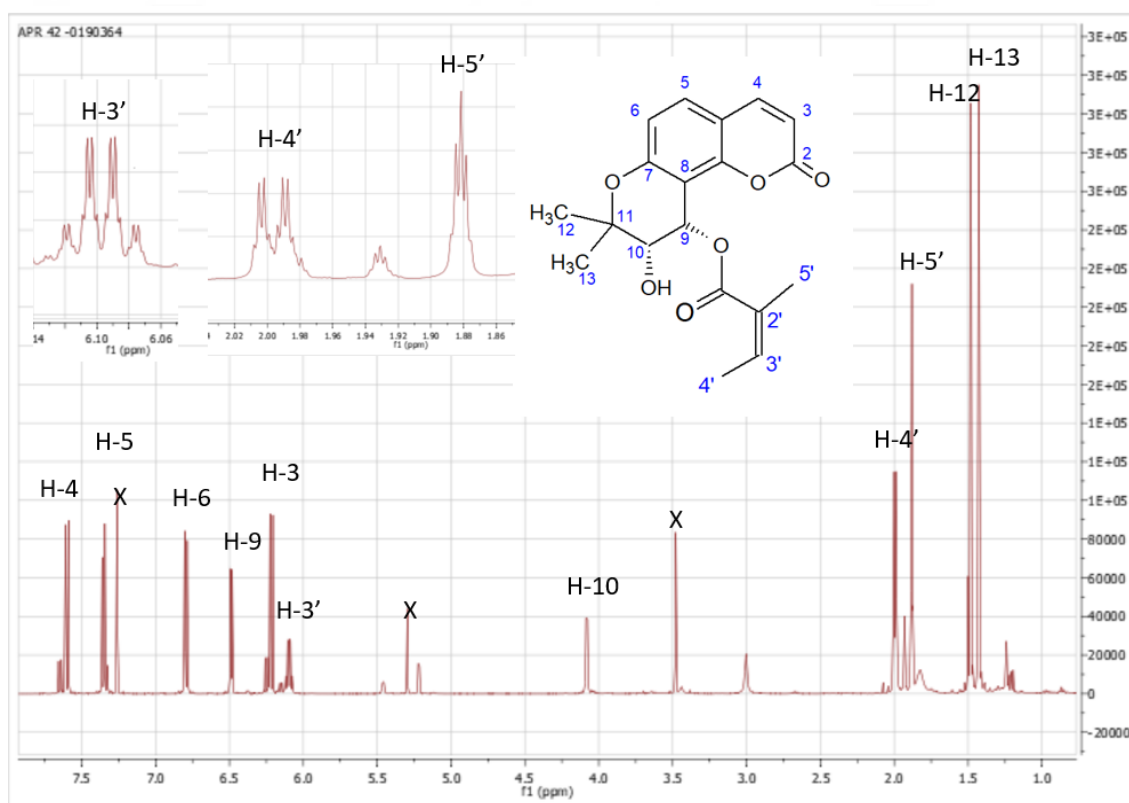
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.64 (1H, d, *J* = 9.4 Hz, H-4), 7.22 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, H-5), 6.78 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, H-6), 6.25 (1H, d, *J* = 9.5 Hz, H-3), 5.27 (1H, m, H-2'), 3.62 (2H, d, *J* = 7.2 Hz, H-1'), 1.86 (3H, s, H-5'), 1.76 (3H, s, H-4').

4.2.2.13. APR 42 (Laserpitin)

AP 1-4 Fr.88'in Tablo 3-3'teki 6. çözücü sistemi ile yapılan PİTK'den elde edilen APR 42 kodlu maddenin ¹H NMR spektrumu incelendiğinde, literatür verilerine dayanarak daha önceden bilinen laserpitin bileşiği olduğu tespit edilmiştir [249, 252].



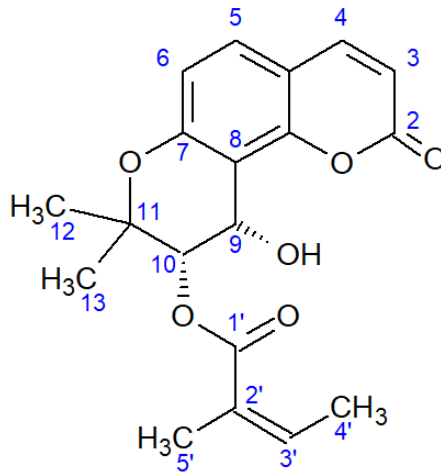
Şekil 4-78: Laserpitin

Şekil 4-79: APR 42'nin ^1H NMR Spektrumu

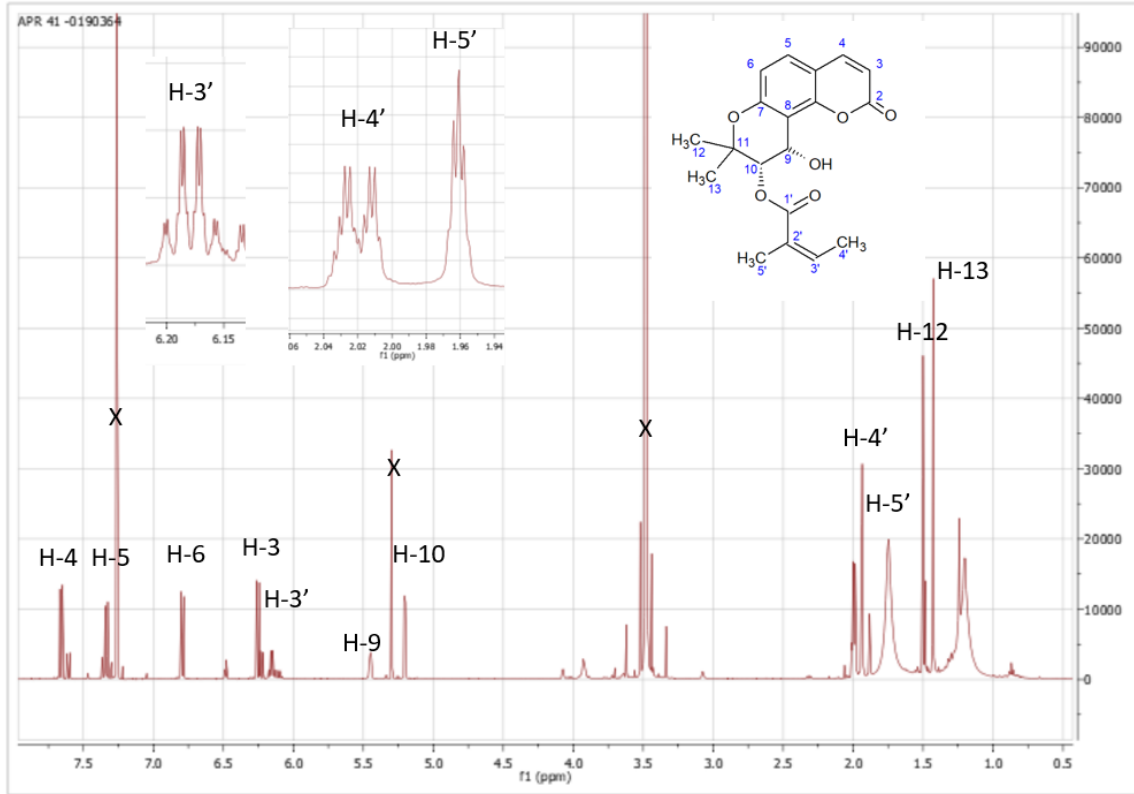
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.62 (1H, d, $J = 9.5$ Hz, H-4), 7.32 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, H-5), 6.79 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, H-6), 6.49 (1H, d, $J = 4.8$ Hz, H-9), 6.22 (1H, d, $J = 9.5$ Hz, H-3), 6.10 (1H, qq, $J = 7.3, 1.3$ Hz, H-3'), 4.07 (1H, d, $J = 4.8$ Hz, H-10), 1.99 (3H, dq, $J = 7.4, 1.3$ Hz, H-4'), 1.86 (3H, br t, $J = 1.3$ Hz, H-5'), 1.49 (3H, s, H-12), 1.43 (3H, s, H-13).

4.2.2.14. APR 41 (İzolaserpitin)

AP 1-4 Fr.88'in Tablo 3-3'teki 6. çözücü sistemi ile yapılan PİTK'den izole edilen APR 41 kodlu maddenin ^1H NMR spektrumu incelendiğinde, literatür verilerine dayanarak daha önceden bilinen izolaserpitin bileşiği olduğu saptanmıştır [249].



Şekil 4-80: İzolaserpitin



Şekil 4-81: APR 41'in ^1H NMR Spektrumu

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.65 (1H, d, $J = 9.5$ Hz, H-4). 7.34 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, H-5), 6.81 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, H-6), 6.25 (1H, d, $J = 9.5$ Hz, H-3), 6.13 (1H, qq, $J = 7.3, 1.4$ Hz, H-3'), 5.45 (1H, d, $J = 4.8$ Hz, H-9), 5.19 (1H, d, $J = 4.8$ Hz, H-10), 2.00 (3H, dq, $J = 7.3, 1.4$ Hz, H-4'), 1.91 (3H, br t, $J = 1.4$ Hz, H-5'), 1.51 (3H, s, H-12), 1.40 (3H, s, H-13).

4.3. Biyoaktivite Bulguları

Bölüm 3.2.7. deki yöntemlerle miktarı yeterli olan maddeler çalışılmış, iki *Angelica* türünün diklorometan ve metanol ekstralarının antikolinesteraz ve antidiyabetik aktiviteleri incelenmiştir. Bu amaçla maddelerin ve ekstraların AChE, BChE, α -glukozidaz ve α -amilaz enzimlerini inhibe edici aktiviteleri *in vitro* olarak ölçülerek enzim aktivitelerini % 50 oranında inhibe ettiği konsantrasyon olan EC₅₀ değerleri (mg/mL) hesaplanmıştır.

4.3.1. Kolinesteraz İnhibitörü Aktivitesi Sonuçları

Antikolinesteraz aktive tayini için, maddelerin ve ekstraların AChE ve BChE enzimlerini inhibe edici etkileri ölçülmüştür. Tablo 4-8'de gösterildiği gibi AChE inhibisyonu gösteren tüm maddeler ve ekstraların AChE inhibe edici aktivitelerinin referans olarak kullanılan galantaminden ($0,0010 \pm 0,0002$ mg/mL) daha düşük seviyede olduğu gözlenmiştir. BChE inhibe edici aktiviteleri incelendiğinde selinidinin ($0,0008 \pm 0,0001$ mg/mL) en yüksek etkiye sahip olduğu saptanmıştır. Onun ardından sırasıyla *A. purpurascens*'ten izole edilmiş olan yeni madde anjelidiolun ($0,0023 \pm 0,0001$ mg/mL) ve AP diklorometan ekstresinin ($0,0054 \pm 0,0002$ mg/mL) geldiği ve ikisinin de galantaminden daha yüksek BChE inhibe edici aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. AS diklorometan ekstresi ($0,0080 \pm 0,0009$ mg/mL) ise galantamin ($0,0076 \pm 0,0003$ mg/mL) ile eşit seviyede BChE inhibe edici etki göstermiştir. İki bitkinin metanol ekstresinin AChE ve BChE inhibe edici etkiye sahip olmadıkları görülmüştür.

Tablo 4-8: Maddelerin AChE ve BChE Enzimlerini İnhibe Edici Aktiviteleri

Madde	EC ₅₀ Değerleri (mg/mL)	
	AChE	BChE
Oksipeusedanin	N.D.	0,0182 ± 0,0085
Demetilsuberozin	N.D.	0,0268 ± 0,0010
Suberozin	N.D.	0,1445 ± 0051
Ostrutol	N.D.	0,1150 ± 0038
Demetilsesibirisin	N.D.	N.D.
Bergapten	0,0887 ± 0,0063	0,0321 ± 0,0003
Praeruptorin B	N.D.	N.D.
Praeruptorin A	N.D.	0,0131 ± 0,0008
Snidisin	N.D.	N.D.
α- Bisabolol	N.D.	N.D.
Fellopterin	N.D.	0,0378 ± 0,0021
Hamaudol	N.D.	0,0682 ± 0,0025
Selinidin	N.D.	0,0008 ± 0,0001
Falkarindiol	N.D.	0,0755 ± 0,0030
Ostenol	0,0868 ± 0,0066	0,0463 ± 0,0011
İzolaserpitin	N.D.	N.D.
Laserpitin	0,1183 ± 0,0040	0,0128 ± 0,0003
Anjelidiol	N.D.	0,0023 ± 0,0001
Oksipeusedanin	0,1329 ± 0,0067	0,0219 ± 0,0004
Metanolat		
İzoimperatorin	N.D.	0,0248 ± 0,0007
Oksipeusedanin Hidrat	N.D.	0,0524 ± 0,0007
AS (CH ₂ Cl ₂ Ekstresi)	0,1073 ± 0,0096	0,0080 ± 0,0009
AP (CH ₂ Cl ₂ Ekstresi)	0,5869 ± 0,0118	0,0054 ± 0,0002
AS (MeOH Ekstresi)	N.D.	N.D.
AP (MeOH Ekstresi)	N.D.	N.D.
Galantamin	0,0010 ± 0,0002	0,0076 ± 0,0003

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verildi.

EC₅₀ değerleri örneklerin deney ortamındaki final konsantrasyonları kullanılarak hesaplandı.

N.D. EC₅₀ değeri belirlenemedi.

AS: *Angelica sylvestris* var. *sylvestris*

AP: *Angelica purpurascens*

4.3.2. Antidiyabetik Aktivite Sonuçları

Antidiyabetik aktive tayini için, maddelerin ve ekstrelerin α-glukozidaz ve α-amilaz enzimlerini inhibe edici etkileri ölçülmüştür. Tablo 4-9’da gösterildiği gibi α-glukozidaz üzerinde yapılan çalışmada falkarindiolun (0,0126 ± 0,0005 mg/mL) en yüksek etkili madde olduğu ve onu sırasıyla oksipeusedanin metanolat (0,0189 ± 0,0008 mg/mL), demetilsuberozin (0,0327 ± 0,0023 mg/mL), oksipeusedanin hidrat (0,0823 ± 0,0032 mg/mL), AS diklorometan ekstresinin (0,1549 ± 0,0045 mg/mL), laserpitin (0,2014 ± 0,0048 mg/mL) izlediği ve bunların α-glukozidaz inhibe edici

etkilerinin akarbozdan ($0,2645 \pm 0,0166$ mg/mL) daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. α -Amilaz üzerine yapılan çalışmada incelenen maddelerin ve ekstraktların hiçbirinin α -amilaz inhibe edici etkiye sahip olmadıkları görülmüştür. Bu nedenle Tablo 4-9'da yer verilmemiştir.

Tablo 4-9: Maddelerin α -glukozidaz Enzimini İnhibe Edici Aktiviteleri

Madde	EC₅₀ Değerleri (mg/mL)
α-glukozidaz	
Oksipeusedanin	N.D.
Demetilsuberozin	0,0327 $\pm$ 0,0023
Suberozin	N.D.
Ostrutol	N.D.
Demetilsesibirisin	N.D.
Bergapten	N.D.
Praeruptorin B	N.D.
Praeruptorin A	N.D.
Snidisin	N.D.
Bisabolol	N.D.
Fellopterin	N.D.
Hamaudol	N.D.
Selinidin	N.D.
Falkarindiol	0,0126 $\pm$ 0,0005
Ostenol	N.D.
İzolaserpitin	N.D.
Laserpitin	0,2014 $\pm$ 0,0048
Anjelidiol	N.D.
Oksipeusedanin Metanolat	0,0189 $\pm$ 0,0008
İzoimperatorin	N.D.
Oksipeusedanin Hidrat	0,0823 $\pm$ 0,0032
AS (CH ₂ Cl ₂ Ekstresi)	0,1549 $\pm$ 0,0045
AP (CH ₂ Cl ₂ Ekstresi)	0,3949 $\pm$ 0,0246
AS (MeOH Ekstresi)	N.D.
AP (MeOH Ekstresi)	N.D.
Akarboz	0,2645 $\pm$ 0,0166

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi.

EC₅₀ değerleri örneklerin deney ortamındaki final konsantrasyonları kullanılarak hesaplandı.

N.D. EC₅₀ değeri belirlenemedi.

AS: *Angelica sylvestris* var. *sylvestris*

AP: *Angelica purpurascens*

5. TARTIŞMA

Apiaceae familyasına ait olan *Angelica* türleri yaklaşık 110 türü ile dünyanın birçok ülkesinde çok geniş tıbbi amaçlı kullanımı olan bitkilerdendir [10]. Bitki florası açısından oldukça zengin olan Türkiye’de *Angelica* türleri ile yapılan çalışma sayısı az olduğundan ve Doğu tıbbında *Angelica* türlerinin terapötik kullanımı binlerce yıldır devam ettiğinden bu çalışmanın faydalı olacağı düşünülmüştür [23].

Bu çalışmada Türkiye florasında kayıtlı olan *Angelica* türlerinden *Angelica sylvestris* var. *sylvestris* L. ve *Angelica purpurascens* (Ave-Lall.) Gilli köklerinin diklorometan ekstreleri üzerinde farmakognozik araştırma yapılmıştır [34]. *Angelica sylvestris* var. *sylvestris* Trabzon’dan ve *Angelica purpurascens* ise Konya’dan toplandıktan sonra kurutulup soxhlet apareyinde ekstraksiyonu yapılmıştır. Elde edilen ekstraktlerdeki bileşikler çeşitli kromatografik yöntemlerle saflaştırıldıktan sonra çeşitli spektroskopik yöntemler ile yapıları saptanmıştır.

Angelica sylvestris var. *sylvestris* köklerinin diklorometan ekstresinden 8 bileşik elde edilmiştir; 6 adet furanokumarin (oksipeusedanin, oksipeusedanin hidrat, izoimperatorin, ostrutol, oksipeusedanin metanolat, bergapten), 1 adet basit kumarin (demetilsuberozin) ve 1 adet seskiterpen (osterivolon A). *Angelica purpurascens* köklerinin diklorometan ekstresinden 15 bileşik izole edilmiştir; 5 adet piranokumarin (praeruptorin A, praeruptorin B, selinidin, laserpitin, izolaserpitin), 3 adet furanokumarin (bergapten, snidisin, fellopterin), 3 adet basit kumarin (demetilsesibirisin, suberozin, ostenol), 2 adet poliasetilen (falkarindiol, anjelidiol; (R, Z) -heksadeka-9-en-4,6-din-1,8-diol), 1 adet seskiterpen (α -bisabolol), ve 1 adet piranokromon (hamaudol). Bu çalışmada yeni madde olarak *Angelica purpurascens*’ten demetilsesibirisin ve anjelidiol elde edilmiştir.

Angelica purpurascens’ten elde edilen demetilsesibirisinin yapısı sesibirisinin Claisen reaksiyonu ile sentezi esnasında ortaya çıkan ara madde olduğu için sentezi daha önceden gerçekleştirilmiş yeni bir doğal madde olarak ilk kez izole edilmiştir. Bu bileşiğin total sentezi yapılmış ve sentezlenen maddenin ¹H NMR, MS ve UV spektrumlarının doğal kaynaktan izole edilen demetilsesibirisin ile tamamen aynı olduğu tespit edilmiştir. *A. purpurascens*’ten izole edilmiş anjelidiolun daha önce

Cicuta virosa bitkisinden elde edilen Virol B adlı bileşiğe çok benzeyen ancak 16 karbonlu bir türevi olduğu çeşitli spektroskopik analizlerle saptanmıştır.

Saf maddeler ve iki bitkinin diklorometan ve metanol ekstresinin antikolinesteraz ve antidiyabetik aktiviteleri *in vitro* olarak incelenmiştir. AChE ve BChE enzimleri üzerinde kolinesteraz inhibisyonu, α -glukozidaz ve α -amilaz enzimleri üzerinde antidiyabetik aktiviteler EC_{50} değeri ile ölçülmüştür.

AChE inhibe edici aktivitesi tayininde tüm maddeler ve ekstrelerin EC_{50} değerinin referans olan galantaminden ($0,0010 \pm 0,0002$ mg/mL) daha düşük seviyede olduğu gösterilmiştir. BChE inhibe edici aktiviteleri bakıldığında selinidin ($0,0008 \pm 0,0001$ mg/mL) en yüksek etkili olduğu belirlenmiştir. Selinidinin ardından sırasıyla anjelidiol ($0,0023 \pm 0,0001$ mg/mL) ve AP diklorometan ekstresi ($0,0054 \pm 0,0002$ mg/mL) izlemiştir. Bu üç bileşiğin galantaminden daha yüksek BChE inhibe edici etkili olduğu gösterilmiştir. AS diklorometan ekstresi ($0,0080 \pm 0,0009$ mg/mL) galantamin ($0,0076 \pm 0,0003$ mg/mL) ile eşit seviyede BChE inhibe edici etkisi görülmüştür.

Antidiyabetik aktivite tayininde α -glukozidaz üzerinde falkarindiolun ($0,0126 \pm 0,0005$ mg/mL) en yüksek etkili olduğu, onun ardından sırasıyla oksipeusedanin metanolat ($0,0189 \pm 0,0008$ mg/mL), demetilsuberozin ($0,0327 \pm 0,0023$ mg/mL), oksipeusedanin hidrat ($0,0823 \pm 0,0032$ mg/mL), AS diklorometan ekstresi ($0,1549 \pm 0,0045$ mg/mL), laserpitin ($0,2014 \pm 0,0048$ mg/mL) izlediği ve bunların α -glukozidaz inhibisyonu aktivitelerinin akarbozdan ($0,2645 \pm 0,0166$ mg/mL) daha yüksek olduğu saptanmıştır. α -Amilaz üzerinde yapılan çalışmada tüm maddeler ve ekstrelerinde hiçbir α -amilaz inhibe edici etkisi gösterilmemiştir.

Doğu tıbbının bitkisel tedavisinde çok sık yer alan *Angelica* türleri çeşitli hastalıklar için kullanılmaktadır [70]. Tedavi kategorileri açısından *Angelica gigas* tonik drog grubuna ait olup kan arttırıcı olarak kan eksikliğinden kaynaklayan hastalıklar üzerinde kullanılır. *Angelica dahurica*, *Angelica koreana* ve *Angelica tenuissima* dış kısmı ısıtıcı/rahatlatıcı grubuna ait olup soğuk algınlığı, üst solunum rahatsızlığı, eklem ağrısı, baş ağrısı gibi hastalıklar için uygulanır. *Angelica decursiva* öksürük ve balgam giderici kategorisinde olduğu için çeşitli solunum rahatsızlıklar için kullanılır. *Angelica pubescens* rüzgar ve nem giderici grubuna ait olduğu için romatizma gibi muskuloskeletal hastalıklar için kullanılır [23]. Doğu tıbbının tedavi kategorileri açısından içeriklerin benzerliği dolayısıyla *Angelica sylvestris* var. *sylvestris*'te

Angelica dahurica'nın içerdği oksipeusedanin, izoimperatorin, oksipeusedanin hidrat, ve bergapten ortak bulunduğu için, bu türün üst solunum rahatsızlığı ve metabolizma sorunları için kullanılabileceği düşünülmektedir [66]. *Angelica purpurascens*'in içeriklerinden praeruptorin A, praeruptorin B, bergapten ve laserpitin, *Peucedanum praeruptorum*'da ortak bulunduğu için *A.purpurascens*'in öksürük ve balgam giderici olarak kullanılabileceği düşünülmektedir [23]. *Peucedanum praeruptorum*, *Angelica decursiva* ile aynı drog Qianhu (前胡) olarak Doğu tıbbında kullanılmaktadır [1].

Angelica koreana'nın içerdği snidisin, izoimperatorin, oksipeusedanin, felloterin, oksipeusedanin hidrat, ostenol, bergapten ve falkarindiolun hem *Angelica sylvestris* var. *sylvestris*'te hem de *A.purpurascens*'te bulunduğundan dolayı bu tezde çalışmış iki *Angelica* türünün üst solunum rahatsızlığı ve eklem ağrısı için kullanılabileceği düşünülmektedir [70].

Yapılan literatür çalışmada *Angelica* ve *Peucedanum* türlerinin serolojik olarak çok benzer olduğu bildirilmiştir [253]. *A.purpurascens*'ten izole edilen praeruptorin A, praeruptorin B gibi bazı bileşiklerin *Peucedanum* türlerinde de bulunmasının iki türün benzerliğinden ileri geldiği düşünülmektedir. *A.sylvestris* var. *sylvestris* ve *A.purpurascens*'te ortak olarak bulunan bergapten fototoksik özelliğe sahip olmasına rağmen yapılan literatür incelenmesinde çok düşük toksisite gösterdiği ve çalıştığımız bitkilerde çok düşük miktarlarda bulunması nedeniyle bu bitkilerin tıbbi amaçla kullanılmalarında bir sorun çıkmayacağı düşünülmektedir [163].

Total sentez sırasında demetilsesibirisin minör madde olarak elde edildiğinde ortaya çıkan majör maddelerin miktarı fazla olmuştur. Miktar yeterli olan majör maddelerin temizlenmesi ile tekrar demetilsesibirisinin elde edilmesinin mümkün olacağı düşünülmektedir. Yeni maddenin miktarı artacağından başka biyoaktivite çalışmaları da yapılması hedeflenmektedir.

Bu çalışmada Türkiye'de bulunan *Angelica sylvestris* var. *sylvestris* ve *Angelica purpurascens*'in içerdği bileşikler ve onların kolinesteraz inhibitörü ve antidiyabetik aktiviteleri incelenmiştir. Doğu tıbbında sıkça kullanılan *Angelica* türlerinin terapötik kullanılışları değerlendirilerek bitki florası çok zengin olan Türkiye'de bulunan *Angelica* türlerindeki bileşiklerden yeni ilaç etken maddesi geliştirilebilme olasılığı araştırılmıştır.



KAYNAKLAR

1. Anh D. editor. *Herbal medicine*. 2nd ed. Seoul: Younglimsa; 2011.
2. Solecki R. *Shanidar, the first flower people*. New York: Knopf; 1971.
3. Sommer J. The Shanidar IV ‘flower burial’: a re-evaluation of Neanderthal burial ritual. *Cambridge Archaeological Journal* 1999; **9**(1): 127-129.
4. Tanker M, Tanker N. *Farmakognozi*. Reman Basımevi, İstanbul, 1976.
5. Kim J. editor. *Pharmacognosy*. Seoul: Dongmyungsa; 2006.
6. Park H, Lee HS, Shin BC, Liu JP, Shang Q, Yamashita H ve ark. Traditional medicine in China, Korea, and Japan: a brief introduction and comparison. *Evidence-based complementary and alternative medicine* 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/429103>.
7. Kim W, Choi D. *The study of diagnosis among organs*. 5th ed. Seoul: Sungbosa; 1993.
8. Park SY, Kim HH. *Basic Korean Medicine*. Seoul: Leechesa; 2019.
9. Che C, Wang ZJ, Chow MSS, Lam CWK. Herb-herb combination for therapeutic enhancement and advancement: theory, practice and future perspectives. *Molecules* 2013; **18**(5): 5125-5141.
10. Mabberley D. *Mabberley's Plant-book., A portable dictionary of plants, their classification and uses*. Cambridge: Cambridge University Press; 2017.
11. Daşkın R, Kaynak G. *Angelica archangelica* (Apiaceae), a new species to Turkey: a contribution to its taxonomy and distribution. *Phytologia Balcanica* 2012; **18**(1): 5-9.
12. Min B. Coumarins and a Polyacetylene from the Roots of *Angelica purpuraefolia*. *Natural Product Sciences* 2006; **12**(3): 129-133.
13. Rohini K, Srikumar PS. Therapeutic role of coumarins and coumarin-related compounds. *Journal of Thermodynamics & Catalysis* 2014; **5**(2): 1-3.
14. Ahn M, Bae JY, Park JH. Pharmacognostical Studies on the *Angelica* species from Korea. *Korean Journal of Pharmacognosy* 2011; **42**(2): 103-106 .
15. Choi H, Koo DH, Lee WK, Kim SY, Sung JS, Seong NS ve ark. Cytogenetic analysis of seven *Angelica* species. *Korean Journal of Medicinal Crop Science* 2005; **13**(3): 118-121.
16. Ahn M, Lee MK, Kim YC, Sung SH. The simultaneous determination of coumarins in *Angelica gigas* root by high performance liquid chromatography–diode array detector coupled with electrospray ionization/mass spectrometry. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 2008; **46**(2): 258-266.
17. Lee S, Lee YS, Jung SH, Shin KH, Kim BK, Kang SS. Anti-tumor activities of decursinol angelate and decursin from *Angelica gigas*. *Archives of pharmacal research* 2003; **26**(9): 727-730.
18. Ban H, Lim SS, Suzuki K, Jung SH, Lee S, Lee YS ve ark. Inhibitory effects of furanocoumarins isolated from the roots of *Angelica dahurica* on prostaglandin E2 production. *Planta medica* 2003; **69**(05): 408-412.
19. Yoon JH, Lee SH, Choi H, Lee BJ, Shin MS, Kim CJ ve ark. Anti-inflammatory and Analgesic Effects of the Aqueous Extract of *Angelicae Tenuissimae Radix*. *Korean J. Oriental Physiology & Pathology* 2006; **20**(4): 1032-1035.
20. Roh J, Shin S. Biological activities of essential oils from *Angelica tenuissima* Nakai. *Natural Product Sciences* 2013; **19**(4): 297-302.

21. Yip CK, Lau EJ, Zhang Z, Cheung HY. Differences between *Peucedanum praeruptorum* Dunn and *Peucedanum decursivum* Maxim - the two commonly mixed species of radix peucedani. *Hongkong Pharmaceutical Journal* 2001; **6**(3): 107-110.
22. Roh H, Seol IC, Kim YS. The Effects of Peucedani Radix Herbal Acupuncture at St36 on Ovalbumin-induced Asthma in C57BL Mouse. *The Acupuncture* 2005; **22**(6): 1-15.
23. Kim HC. *Herbal Pharmacology*. Paju: Gupmundang; 2008.
24. Lim SH, Jeon ES, Lee J, Han SY, Chae H. Pharmacognostic outlooks on medical herbs of Sasang typology. *Integrative Medicine Research* 2017; **6**(3): 231-239.
25. Kim B, Seo H, Kim HJ, Bae SM, Son HN, Lee YJ ve ark. Decursin from *Angelica gigas* nakai Inhibits B16F10 melanoma growth through induction of apoptosis. *Journal of medicinal food* 2015; **18**(10): 1121-1127.
26. Jung Y, Yun CY, Ryu JH, Jo SZ, Cheon WJ, Kim HW ve ark. Effects of *Angelicae Dahuricae* Radix on 1-fluoro-2, 4-dinitrofluorobenzene (DNFB)-induced contact dermatitis in mice. *Journal of Physiology & Pathology in Korean Medicine* 2014; **28**(6): 636-642.
27. Güner A, Aslan S, Ekim T, Vural M, Babaç MT, editörler. *Türkiye Bitkileri Listesi (Damarlı Bitkiler)*. İstanbul: Nezahat Gökyiğit Botanik Bahçesi ve Flora Araştırmaları Derneği Yayınları; 2012.
28. Hamzaoglu E, Koç M. A new gigantic species from Turkey, *Angelica turcica* (Umbelliferae). *Phytotaxa* 2016; **245**(1): 66-70.
29. Murphy E, Nahar L, Byres M, Shoeb M, Siakalima M, Rahman MM. ve ark. Coumarins from the seeds of *Angelica sylvestris* (Apiaceae) and their distribution within the genus *Angelica*. *Biochemical systematics and ecology* 2004; **32**(2): 203-207.
30. Pimenov MG, Leonov MV. *The genera of the Umbelliferae: a nomenclator*. London: Royal Botanic Gardens, Kew and Botanical Garden of Moscow University; 1993.
31. Duran A, Çetin Ö, Çelik M, Altınordu F. *The family of Apiaceae in Turkey, updated*. in *2 nd International Conference on Chemical, Biological, and Environmental Sciences (ICCBES'15)*. 2015.
32. Margaris N, Koedam A, Margaris MS, Vokou D. *Aromatic plants: basic and applied aspects: proceedings of an international symposium on aromatic plants*. Vol. 7. Berlin: Springer Science & Business Media; 1982.
33. Liao C, Chen X, Chen Y, Gao Y. The complete chloroplast genome of *Angelica sylvestris*, the type species of the genus *Angelica* (Apiaceae). *Mitochondrial DNA Part B* 2019; **4**(2): 3596-3597.
34. Davis PH. *Flora of Turkey and East Aegean Island*. Vol. 4. Edinburg: Edinburg University Press; 1972.
35. Sarker S, Nahar L. Natural medicine: the genus *Angelica*. *Current medicinal chemistry* 2004; **11**(11): 1479-1500.
36. Taherkhani M, Masoudi S, Rustaiyan A. Chemical Composition and Antibacterial Activities of The Essential Oil of Iranian *Xanthogalum Purpurascens*. *Nashrieh Shimi va Mohandesi Shimi Iran* 2012; **31**(66): 59-63.
37. Geidarov I, Serkerov SV. Coumarins from Roots of *Angelica purpurascens*. *Chemistry of Natural Compounds* 2017; **53**(1): 149-150.

38. Sokolova A, Nikonov GK. Lactones of the fruit of *Xanthogalum purpurascens*. *Chemistry of Natural Compounds* 1969; 5(4): 266-267.
39. Dogan B, Duran A, Bagci Y, Dinc M, Martin E, Cetin O. ve ark. Phylogenetic relationships among the taxa of the genus *Johrenia* DC.(Apiaceae) from Turkey based on molecular method. *Bangladesh Journal of Plant Taxonomy* 2010; 17(2): 113-120.
40. Nezahat Gökyiğit Botanik Bahçesi (İnternette) Erişim 23.07.2019. <https://bizimbitkiler.org.tr/yeni/demos/technical/>
41. Ağalar H, Göger F, Demirci B, Kırimer N. *Angelica sylvestris* var. *sylvestris* L.: Essential Oils And Antioxidant Activity Evaluation. *Eskişehir Technical University Journal of Science and Technology A-Applied Sciences and Engineering* 2020; 21(1): 39-48.
42. Dobelis IN. editor. *Magic and medicine of plants*. New York: Reader's Digest Association; 1986.
43. Wiart C. *Medicinal plants of China, Korea, and Japan: bioresources for tomorrow's drugs and cosmetics*. New York: CRC Press; 2012.
44. Özek T, Özek G, Başer KHC, Duran A, Sagioglu M. Composition of the essential oils of *Angelica sylvestris* L. var. *sylvestris* isolated from the fruits by different isolation techniques. *Journal of Essential Oil Research* 2008; 20(5): 408-411.
45. Vogl S, Picker P, Mihaly-Bison J, Fakhrudin N, Atanasov AG, Heiss EH ve ark. Ethnopharmacological in vitro studies on Austria's folk medicine—An unexplored lore in vitro anti-inflammatory activities of 71 Austrian traditional herbal drugs. *Journal of ethnopharmacology* 2013; 149(3): 750-771.
46. Baytop T. *Türkçe bitki adları sözlüğü*. Ankara: Turk DİL Kurumu; 1994.
47. Baytop T. *Türkiye'de bitkiler ile tedavi: geçmişte ve bugün*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri ;1999.
48. Doğan A, Bulut G, Tuzlacı E, Şenkardeş İ. A review of edible plants on the Turkish Apiaceae species. *Journal of Faculty Pharmacy of Istanbul University* 2014; 44(2): 251-262.
49. Koç E, Ömeroğlu PY. Geleneksel Anjelika (Melek Otu) Reçelinin Fizikokimyasal ve Duyusal Özellikleri. *Academic Food Journal/Akademik GIDA* 2019; 17(4): 485-496.
50. Kökçü B, Esen O, Uysal İ. Medicinal plants sold in Çanakkale/Turkey city center herbalists. *Biological Diversity and Conservation* 2015; 8(3): 80-91.
51. Tuzlacı E. *Türkiye bitkileri sözlüğü: türkçe-latince, latince-türkçe; bitki adlarının özel açıklamaları*. İstanbul: Alfa Basım Yayım Dağıtım; 2006.
52. Canli K, Yetgin A, Akata I, Altuner EM. In vitro antimicrobial activity of *Angelica sylvestris* roots. *International Journal of Biological Sciences* 2016; 1(1): 1-7.
53. Özçelik, H. On the herbal cheese from East Anatolia (Turkey). *Economic Botany* 1994; 48(2): 214-217.
54. Karakaya S, Bingol Z, Koca M, Dagoglu S, Pınar NM, Demirci B ve ark. Identification of non-alkaloid natural compounds of *Angelica purpurascens* (Avé-Lall.) Gilli.(Apiaceae) with cholinesterase and carbonic anhydrase inhibition potential. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 2020; 28(1): 1-14.
55. Sowndhararajan K, Deepa P, Kim M, Park SJ, Kim S. A review of the composition of the essential oils and biological activities of angelica species. *Scientia pharmaceutica* 2017; 85(3): 33.

56. Ji O. *Pharmacognosy*. Seoul: Sungunkwn University Press; 2009.
57. Nivinskienė O, Butkienė R, Mockutė D. Chemical composition of seed (fruit) essential oils of *Angelica archangelica* L. growing wild in Lithuania. *Chemija* 2005; **16**(3-4): 51-54.
58. Kylin M. *Angelica archangelica* L. Swedish University of Agricultural Sciences Department of Plant Breeding and Biotechnology. Bachelor Thesis. Alnarp. 2010.
59. Özek G, Özek T, Baser KHC, Duran A, Sagioglu M. Comparison of essential oil of *Xanthogalum purpurascens* Lallemand. obtained via different isolation techniques. *Journal of Essential Oil Research* 2006; **18**(2): 181-184.
60. Kim S, Oh HK, Kim JY, Hong JW, Cho SI. A review of pharmacological effects of *Angelica gigas*, *Angelica sinensis*, *Angelica acutiloba* and their bioactive compounds. *The Journal of Korean Medicine* 2011; **32**(4): 1-24.
61. Gruenwald J, Brendler T, Jaenicke C. *PDR for herbal medicines*. Montvale, N.J.: Medical Economics Co.; 2007.
62. Rhind J. *Essential Oils (Fully Revised and Updated 3rd Edition): A Comprehensive Handbook for Aromatic Therapy*. London: Singing Dragon; 2019.
63. Vinokurova E, Shults EE, Bagryanskaya IY, Gatilov YV, Tolstikov, GA. (+)-Globulol as a new sesquiterpene alcohol from *Angelica sylvestris* L. *Russian chemical bulletin* 1999; **48**(3): 600-603.
64. Tabanca N, Wedge DE, Wang X, Demirci B, Baser KHC, Zhou L, Cutler SJ. Chemical composition and antifungal activity of *Angelica sinensis* essential oil against three *Colletotrichum* species. *Natural product communications* 2008; **3**(7): 1073-1078.
65. Tanaka S, Ikeshiro Y, Tabata M, Konoshima M. Anti-nociceptive substances from the roots of *Angelica acutiloba*. *Arzneimittel-Forschung* 1977; **27**(11): 2039-2045.
66. Kim JH, Kim YS, Lee SH, Lee G, Choi G, Jeoung SI, Ju YS. *Chemical components of herbal medicines in Ungok Herbology*. Jeonju: Woosuk Press; 2016.
67. An R, Park BY, Kim JH, Kwon OK, Lee JK, Min BS ve ark. Coumarins and chromones from *Angelica genuflexa*. *Natural Product Sciences* 2005; **11**(2): 79-84.
68. Fujioka T, Furumi K, Fujii H, Okabe H, Mihashi K, Nakano Y ve ark. Antiproliferative constituents from umbelliferae plants. V. A new furanocoumarin and falcariindiol furanocoumarin ethers from the root of *Angelica japonica*. *Chemical and pharmaceutical bulletin* 1999; **47**(1): 96-100.
69. Guh J, Yu SM, Ko FN, Wu TS, Teng CM. Antiproliferative effect in rat vascular smooth muscle cells by osthole, isolated from *Angelica pubescens*. *European journal of pharmacology* 1996; **298**(2): 191-197.
70. Rhu JH, editor. *Herbal Pharmacology*. Seoul: Sinil Books; 2010.
71. Kumar D, Bhat ZA, Kumar V, Shah MY. Coumarins from *Angelica archangelica* Linn. and their effects on anxiety-like behavior. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2013; **40**: 180-186.
72. Härmälä P, Vuorela H, Hiltunen R, Nyiredy SZ, Sticher O, Törnquist K ve ark. Strategy for the isolation and identification of coumarins with calcium antagonistic properties from the roots of *Angelica archangelica*. *Phytochemical Analysis* 1992; **3**(1): 42-48.

73. Sokolova A, Perelson ME, Nikonov GK. Tomazin, a new coumarin from *Xanthogalum purpurascens*. *Khim. Prir. Soedin* 1969; **5**(5): 359-361.
74. Miyazawa M, Tsukamoto T, Anzai J, Ishikawa Y. Insecticidal effect of phthalides and furanocoumarins from *Angelica acutiloba* against *Drosophila melanogaster*. *Journal of agricultural and food chemistry* 2004; **52**(14): 4401-4405.
75. Ryu S, Kou NY, Choi HS, Ryu H, Kim TS, Kim KM. Cnidicin, a coumarin, from the root of *Angelica koreana*, inhibits the degranulation of mast cell and the NO generation in RAW 264.7 cells. *Planta medica* 2001; **67**(02): 172-174.
76. Ogawa H, Nakamura R, Baba K. Beneficial effect of laserpitin, a coumarin compound from *Angelica keiskei*, on lipid metabolism in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Clinical and experimental pharmacology and physiology* 2005; **32**(12): 1104-1109.
77. Sarker S, Elaine E, Katharine F, Kumarasamy Y, Marie E. Screening the extracts of the seeds of *Achillea millefolium*, *Angelica sylvestris*. *Oriental Pharmacy and Experimental Medicine* 2003; **3**(3): 157-162.
78. Baser KHC, Özek T, Kürkçüoğlu M, Duman H, Aytac Z. Composition of the essential oil of *Xanthogalum purpurascens* Lallem. *Journal of essential oil research* 2001; **13**(3): 206-207.
79. Sokolova A. Phytochemical study of coumarins of purple *Xanthogalum* roots. *Trudy* 1968; **1**: 343-345.
80. Geidarov I, Serkerov S. Coumarins from Roots of *Angelica purpurascens*. *Chemistry of Natural Compounds* 2017; **53**(1): 149-150.
81. Taherkhani M, Masoudi S, Rustaiyan A. Volatile constituents of the aerial parts of *Torilis leptophylla* (L.) Reichenb., *Thecocarpus meifoliosus* Boiss., leaves of *Xanthogalum purpurascens* Ave. Lall. and flowers of *Astrodaucus orientalis* (L.) Drude.: four Umbelliferae herbs from Iran. *Asian Journal of Chemistry* 2012; **24**(4): 1596-1600.
82. Jeong S, Kim HM, Lee KH, Kim KY, Huang DS, Kim JH ve ark. Quantitative analysis of marker compounds in *Angelica gigas*, *Angelica sinensis*, and *Angelica acutiloba* by HPLC/DAD. *Chemical and pharmaceutical bulletin* 2015; **63**(7): 504-511.
83. Chao W, Lin BF. Bioactivities of major constituents isolated from *Angelica sinensis* (Danggui). *Chinese medicine* 2011; **6**(1): 29.
84. Han H, Jeon H, Kang SC. Phellopterin isolated from *Angelica dahurica* reduces blood glucose level in diabetic mice. *Heliyon* 2018; **4**(3). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e00577>.
85. Qian X, Li SX, Liao DF, Wei W, Babu T, Huang HY ve ark. Bio-pesticidal and Antimicrobial Coumarins from *Angelica dahurica* (Fisch. Ex Hoffm). *Records of Natural Products* 2016; **10**(3): 294.
86. Kim C, Park YK. The effects of different extracts of *Ostericum koreanum* on the production of inflammatory mediators in LPS-stimulated RAW264. 7 cells. *The Korea Journal of Herbology* 2009; **24**(1): 169-178.
87. Liu J, Zschocke S, Bauer, R. A polyacetylenic acetate and a coumarin from *Angelica pubescens* f. *biserrata*. *Phytochemistry* 1998; **49**(1): 211-213.
88. Yoon J, Lee SH, Choi H, Lee BJ, Shin MS, Kim CJ ve ark. Anti-inflammatory and analgesic effects of the aqueous extract of *Angelicae Tenuissimae Radix*. *Journal of Physiology & Pathology in Korean Medicine* 2006; **20**(4): 1032-1035.

89. Raza H, Abbas Q, Hassan M, Eo SH, Ashraf Z, Kim D ve ark. Isolation, characterization, and in silico, in vitro and in vivo antiulcer studies of isoimperatorin crystallized from *Ostericum koreanum*. *Pharmaceutical biology* 2017; **55**(1): 218-226.
90. Kim IH, Kim TH. *Phytotherapy*. Seoul: Hakchangsa; 2009.
91. Sarker S, Nahar L, Rahman MM, Siakalima M, Middleton M, Byres M ve ark. Bioactivity of umbelliprenin, the major component found in the seeds of *Angelica sylvestris*. *Ars Pharm* 2005; **46**: 35-41.
92. Muckensturm B, Duplay D, Robert PC, Simonis MT, Kienlen JC. Substances antiappétantes pour insectes phytophages présentes dans *Angelica silvestris* et *Heracleum sphondylium*. *Biochemical Systematics and Ecology* 1981; **9**(4): 289-292.
93. Milosavljević S, Jeremić D, Neveščanin M, Radovanović G, Živanović P, Todorović B ve ark. Furo-and pyranocoumarins from plant species *Angelica silvestris* and *Peucedanum austriacum*. *Journal of the Serbian Chemical Society* 1993; **12**(58): 997-1001.
94. Unal G. Melekotu Bitkisinin Uçucu Yağ ve Kumarin Bileşiklerinin İncelenmesi. İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. 1996.
95. Lemmich J, Havelund S, Thastrup O. Dihydrofurocoumarin glucosides from *Angelica archangelica* and *Angelica silvestris*. *Phytochemistry* 1983; **22**(2): 553-555.
96. Aćimović M, Varga A, Cvetković M, Stanković J, Cabarkapa I. Chemical characterisation and antibacterial activity of the essential oil of wild *Angelica* seeds. *Botanica Serbica* 2018; **42**(2): 217-221.
97. Novotný L, Samek Z, Šorm F. The structure of bisabolangelone, a sesquiterpenic Ketalcohol from *angelica silvestris* L. seeds. *Tetrahedron Letters* 1966; **7**(30): 3541-3546.
98. Orhan I, Tosun F, Skalicka-Woźniak K. Cholinesterase and tyrosinase inhibitory, and antioxidant potential of randomly selected Umbelliferous plant species and the chromatographic profile of *Heracleum platytaenium* Boiss. and *Angelica sylvestris* L. var. *silvestris*. *Journal of the Serbian Chemical Society* 2016; **81**(4): 357-368.
99. Krzaczek T, Nowak R. Sterols in the roots and fruits from *Angelica sylvestris* L. *Herba Polonica* 2000; **46**(4): 274-277.
100. Crowden R, Harborne JB, Heywood VH. Chemosystematics of the Umbelliferae—a general survey. *Phytochemistry* 1969; **8**(10): 1963-1984.
101. Hilditch T, Jones EE. Seed fats of the Umbelliferae: *Heracleum sphondylium* and *Angelica sylvestris*. *Biochemical Journal* 1928; **22**(2): 326.
102. Krzaczek T. *Phenolic acids in the Angelica sylvestris*, in *7th Conference on the Application of Chromatographic Methods in Phytochemical & Biomedical Analysis*. Lublin: Medical University of Lublin; 1998.
103. Nikonov G, Baranauskaite DI. Xanthogalin—A new coumarin from *Xanthogalum purpurascens* Lallemand. *Chemistry of Natural Compounds* 1965; **1**(2): 110-111.
104. Nikonov G, Manaeva ZA, Pek GY. Ostruthol from *Xanthogallum purpurascens*. *Chemistry of Natural Compounds* 1966; **2**(5): 295-296.
105. Sokolova N, Nikonov GK, Perel'son ME, Syrova GP, Sheinker YN. The structure of xanthalin. *Chemistry of Natural Compounds* 1968; **4**(5): 237-239.

106. Masoudi S, Fathollahi R, Taherkhani M, Valadkhani Z, Baradari T, Cheraghi, M ve ark. Volatile Constituents of the Aerial parts of *Torilis leptophylla* (L.) Reichenb., *Thecocarpus meifolius* Boiss., Leaves of *Xanthogalum purpurascens* Ave. Lall. and Flowers of *Astrodaucus orieintalis* (L.) Drude. Four Umbelliferae Herbs from Iran. *Journal of Essential Oil Bearing Plants* 2012; **15**(6): 934-942.
107. Liu J, Wang XY, Zhang LL, Fang MJ, Wu YL, Wu Z ve ark. Two-dimensional countercurrent chromatography× high performance liquid chromatography with heart-cutting and stop-and-go techniques for preparative isolation of coumarin derivatives from *Peucedanum praeruptorum* Dunn. *Journal of Chromatography A* 2014; **1374**: 156-163.
108. Wang J, Yang JB, Wang AG, Ji TF, Su YL. Studies on the chemical constituents of *Ligusticum sinense*. *Journal of Chinese medicinal materials* 2011; **34**(3): 378-380.
109. Roh J, Shin S. Antifungal and antioxidant activities of the essential oil from *Angelica koreana* Nakai. *Evidence-based complementary and alternative medicine*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/398503>.
110. Seo E, Kim KH, Kim MK, Cho MH, Choi EW, Kim KN ve ark. Inhibitors of 5 α -reductase type I in LNCaP cells from the roots of *Angelica koreana*. *Planta medica* 2002; **68**(02): 162-163.
111. Chen D, Du Z, Lin Z, Su P, Huang H, Ou Z ve ark. The Chemical Compositions of *Angelica pubescens* Oil and Its Prevention of UV-B Radiation-Induced Cutaneous Photoaging. *Chemistry & biodiversity* 2018; **15**(10). <https://doi.org/10.1002/cbdv.201800235>.
112. Dang N, Zhang XF, Zheng MS, Son KH, Chang HW, Kim, HP ve ark. Inhibitory constituents against cyclooxygenases from *Aralia cordata* thunb. *Archives of pharmacal research* 2005; **28**(1): 28.
113. Ma Y, Jung JY, Jung YJ, Choi JH, Jeong WS, Song YS ve ark. Anti-inflammatory activities of coumarins isolated from *Angelica gigas* Nakai on LPS-stimulated RAW 264.7 cells. *Preventive Nutrition and Food Science* 2009; **14**(3): 179-187.
114. Lin C, Chang CW, Wang CC, Chang MS, Yang LL. Byakangelicol, isolated from *Angelica dahurica*, inhibits both the activity and induction of cyclooxygenase-2 in human pulmonary epithelial cells. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2002; **54**(9): 1271-1278.
115. Zhao D, Islam MN, Ahn BR, Jung HA, Kim BW, Choi JS. In vitro antioxidant and anti-inflammatory activities of *Angelica decursiva*. *Archives of pharmacal research* 2012; **35**(1): 179-192.
116. Ali MY, Jung HA, Choi JS. Anti-diabetic and anti-Alzheimer's disease activities of *Angelica decursiva*. *Archives of pharmacal research* 2015; **38**(12): 2216-2227.
117. Senol F, Woźniak KS, Khan MTH, Orhan IE, Sener B ve ark. An in vitro and in silico approach to cholinesterase inhibitory and antioxidant effects of the methanol extract, furanocoumarin fraction, and major coumarins of *Angelica officinalis* L. fruits. *Phytochemistry letters* 2011; **4**(4): 462-467.
118. Kang S, Lee KY, Sung SH, Park MJ, Kim YC. Coumarins Isolated from *Angelica gigas* Inhibit Acetylcholinesterase: Structure– Activity Relationships *Journal of natural products* 2001; **64**(5): 683-685.

119. Kang SY, Lee KY, Park MJ, Kim YC, Markelonis GJ, Oh TH ve ark. Decursin from *Angelica gigas* mitigates amnesia induced by scopolamine in mice. *Neurobiology of Learning and Memory* 2003; **79**(1): 11-18.
120. Shin K, Lim S, Kim D. Effect of byakangelicin, an aldose reductase inhibitor, on galactosemic cataracts, the polyol contents and Na⁺, K⁺ ATPase activity in sciatic nerves of strepto-zotocin-induced diabetic rats. *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology* 1998; **5**(2): 121-127.
121. Lee S, Lee YS, Jung SH, Shin KH, Kim BK, Kang SS. Anti-tumor activities of decursinol angelate and decursin from *Angelica gigas*. *Archives of pharmacal research* 2003; **26**(9): 727-730.
122. Park K, Choi SR, Shon MY, Jeong IY, Kang KS, Lee ST ve ark. Cytotoxic effects of decursin from *Angelica gigas* Nakai in human cancer cells. *Journal of the Korean Society of Food Science and Nutrition* 2007; **36**(11): 1385-1390.
123. Guh JH, Yu SM, Ko FN, Wu TS, Teng CM. Antiproliferative effect in rat vascular smooth muscle cells by osthole, isolated from *Angelica pubescens*. *European journal of pharmacology* 1996; **298**(2): 191-197.
124. Wang X, Wey L, Ouyang JP, Muller S, Gentils M, Cauchois G ve ark. Effects of an angelica extract on human erythrocyte aggregation, deformation and osmotic fragility. *Clinical hemorheology and microcirculation* 2001; **24**(3): 201-205.
125. Lee Y, Lee S, Jin JL, Yun-Choi HS. Platelet anti-aggregatory effects of coumarins from the roots of *Angelica genuflexa* and *A. gigas*. *Archives of pharmacal research* 2003; **26**(9): 723.
126. Hatano R, Takano F, Fushiya S, Michimata M, Tanaka T, Kazama I ve ark. Water-soluble extracts from *Angelica acutiloba* Kitagawa enhance hematopoiesis by activating immature erythroid cells in mice with 5-fluorouracil-induced anemia. *Experimental hematology* 2004; **32**(10): 918-924.
127. Matsuda H, Murakami T, Nishida N, Kageura T, Yoshikawa M. Medicinal foodstuffs. XX. Vasorelaxant active constituents from the roots of *Angelica furcijuga* Kitagawa: structures of hyuganins A, B, C, and D. *Chemical and pharmaceutical bulletin* 2000; **48**(10): 1429-1435.
128. Ko FN, Wu TS, Liou MJ, Huang TF, Teng CM. Vasorelaxation of rat thoracic aorta caused by osthole isolated from *Angelica pubescens*. *European journal of pharmacology* 1992; **219**(1): 29-34.
129. Sethi OP, Anand KK, Gulati OD. Evaluation of xanthotoxol for central nervous system activity. *Journal of ethnopharmacology* 1992; **36**(3): 239-247.
130. Bergendorff O, Dekermendjian K, Nielsen M, Shan R, Witt R, Ai J ve ark. Furanocoumarins with affinity to brain benzodiazepine receptors in vitro. *Phytochemistry* 1997; **44**(6): 1121-1124.
131. Kim JH, Son YK, Kim GH, Hwang KH. Xanthoangelol and 4-Hydroxyderricin Are the Major Active Principles of the Inhibitory Activities against Monoamine Oxidases on *Angelica keiskei* K. *Biomol Ther (Seoul)* 2013; **21**(3): 234-240.
132. Ko W. A Newly Isolated Antispasmodic-Butyridenephtalide. *The Japanese Journal of Pharmacology* 1980; **30**(1): 85-91.
133. Circosta C, Pasquale RD, Palumbo DR, Samperi S, Occhiuto F. Estrogenic activity of standardized extract of *Angelica sinensis*. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives* 2006; **20**(8): 665-669.

134. Zhiping H, Dazeng W, Lingyi S, Luqian W. Treating amenorrhea in vital energy-deficient patients with *Angelica sinensis*-astragalus membranaceus menstruation-regulating decoction. *Journal of traditional Chinese medicine* 1986; **6**(3): 187-190.
135. Kang S, Kim YC. Neuroprotective coumarins from the root of *Angelica gigas*: Structure-activity relationships. *Archives of pharmacal research* 2007; **30**(11): 1368-1373.
136. Rosenthal GA, Berenbaum MR. *Herbivores: their interactions with secondary plant metabolites: ecological and evolutionary processes*. Vol. 2. Academic Press; 2012. <https://doi.org/10.1016/C2009-0-03210-3>.
137. Farahnik B, Nakamura M, Singh RK, Abrouk M, Zhu TH, Lee KM ve ark. The patient's guide to psoriasis treatment. Part 2: PUVA phototherapy. *Dermatology and therapy* 2016; **6**(3): 315-324.
138. Yun J, Che JH, Kwon E, Kim YS, Kim SH, You JR ve ark. Safety evaluation of *Angelica gigas*: Genotoxicity and 13-weeks oral subchronic toxicity in rats. *Regulatory toxicology and pharmacology* 2015; **72**(3): 473-480.
139. Kim Y, Kim YS, Ryu SY. Antiproliferative effect of furanocoumarins from the root of *Angelica dahurica* on cultured human tumor cell lines. *Phytotherapy Research* 2007; **21**(3): 288-290.
140. Eun J, Park JA, Choi BH, Cho SK, Kim DK, Kwak YG. Effects of oxypeucedanin on hKv1. 5 and action potential duration. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 2005; **28**(4): 657-660.
141. Razavi S, Zahri S, Motamed Z, Ghasemi G. Bioscreening of oxypeucedanin, a known furanocoumarin. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences* 2010; **13**(3): 133-138.
142. Mingfa Z, Yaqin S. Antidiarrheal and Anti-inflammatory Effects or Oxypeucedanin [J]. *Chinese Traditional and Herbal Drugs* 1996; **12**. [https://doi: 10.1186/s12906-016-1527-9](https://doi.org/10.1186/s12906-016-1527-9).
143. Kang S, Kim CY, Song D, Pan CH, Cha KH, Lee DU ve ark. Rapid identification of furanocoumarins in *Angelica dahurica* using the Online LC-MMR-MS and their nitric oxide inhibitory activity in RAW 264.7 cells. *Phytochemical Analysis* 2010; **21**(4): 322-327.
144. Kim D, Lim JP, Yang JH, Eom DO, Eun JS, Leem KH. Acetylcholinesterase inhibitors from the roots of *angelica dahurica*. *Archives of pharmacal research* 2002; **25**(6): 856-859.
145. Chi H, Kim HS. Studies on the components of umbelliferous plants in Korea. IX. The pharmacological study of isoimperatorin and oxypeucedanin. *Journal of the Pharmacological Society of Korea* 1970; **18**(1/2): 21-27.
146. Moieni-Arya M, Shookohinia Y, Hosseinzadeh L, Alizadeh E. Effect of Osthole and oxypeucedanin on doxorubicin-induced apoptosis in PC12 cells. *Research in Pharmaceutical Sciences* 2012; **7**(5):1018.
147. Marston A, Hostettmann K, Msonthi JD. Isolation of antifungal and larvicidal constituents of *Diplolophium buchanani* by centrifugal partition chromatography. *Journal of natural products* 1995; **58**(1): 128-130.
148. Singhuber J, Baburin I, Ecker GF, Kopp B, Hering S. Insights into structure–activity relationship of GABAA receptor modulating coumarins and furanocoumarins. *European journal of pharmacology* 2011; **668**(1-2): 57-64.

149. Kim Y, Park SH, Kim BY, Kim AH, Park BJ, Kim JJ. Inhibitory effects on melanin production of demethylsuberosin isolated from *Angelica gigas* Nakai. *Korean Journal of Pharmacognosy* 2014; **45**(3): 209-213.
150. Kim B, Kwon J, Lee D, Mar W. Neuroprotective Effect of Demethylsuberosin, a Proteasome Activator, against MPP⁺-induced Cell Death in Human Neuroblastoma SH-SY5Y Cells. *Planta Medica Letters* 2015; **2**(01): 15-18.
151. Itokawa H, Yun Y, Morita H, Takeya K, Lee SR. Cytotoxic coumarins from roots of *Angelica gigas* Nakai. *Journal of Natural medicines* 1994; **48**(4): 334-335.
152. Yeh H, Tian-shung W. Studies on The Antimicrobial Activities of Some Natural Coumarins. *Chia Nan University of Pharmacy & Science Institutional Repository* 1981; **7**. <http://ir.cnu.edu.tw/handle/310902800/27099>.
153. Chen Y, Tsai WJ, Wu MH, Lin LC, Kuo YC. Suberosin inhibits proliferation of human peripheral blood mononuclear cells through the modulation of the transcription factors NF-AT and NF- κ B. *British journal of pharmacology* 2007; **150**(3): 298-312.
154. Golfakhrabadi F, Abdollahi M, Ardakani MRS, Saeidnia S, Akbarzadeh T, Ahmadabadi AN ve ark. Anticoagulant activity of isolated coumarins (suberosin and suberenol) and toxicity evaluation of *Ferulago carduchorum* in rats. *Pharmaceutical biology* 2014; **52**(10): 1335-1340.
155. Dikpınar T, Süzgeç-Selçuk S, Çelik BÖ, Uruşak EA. Antimicrobial activity of rhizomes of *Ferulago trachycarpa* Boiss. and bioguided isolation of active coumarin constituents. *Industrial crops and products* 2018; **123**: 762-767.
156. Urbain A, Marston A, Hostettmann K. Coumarins from *Peucedanum ostruthium*. as Inhibitors of Acetylcholinesterase. *Pharmaceutical biology* 2005; **43**(8): 647-650.
157. Orhan I. *Biotechnological production of plant secondary metabolites*. Sharjah: Bentham science publishers; 2012.
158. Lee J, Yun CY, Roh E, Lee C, Jin Q, Bang KK ve ark. Melanogenesis inhibitory bisabolane-type sesquiterpenoids from the roots of *Angelica koreana*. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 2012; **22**(8): 2927-2931.
159. Joa H, Vogl S, Atanasov AG, Zehl M, Nakel T, Fakhrudin, N ve ark. Identification of ostruthin from *Peucedanum ostruthium* rhizomes as an inhibitor of vascular smooth muscle cell proliferation. *Journal of natural products* 2011; **74**(6): 1513-1516.
160. Marumoto S, Miyazawa M. β -secretase inhibitory effects of furanocoumarins from the root of *Angelica dahurica*. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives* 2010; **24**(4): 510-513.
161. Chen Y, Tsai HY, Wu TS. Anti-inflammatory and analgesic activities from roots of *Angelica pubescens*. *Planta medica* 1995; **61**(01): 2-8.
162. Kimura Y, Okuda H, Baba K. Histamine-release effectors from *Angelica dahurica* var. *dahurica* root. *Journal of natural products* 1997; **60**(3): 249-251.
163. Tanew A, Ortel B, Rappersberger K, Hönigsmann H. 5-Methoxypsoralen (Bergapten) for photochemotherapy: bioavailability, phototoxicity, and clinical efficacy in psoriasis of a new drug preparation. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1988; **18**(2): 333-338.

164. Zheng M, Ge Y, Li H, Yan M, Zhou J, Zhang Y. Bergapten prevents lipopolysaccharide mediated osteoclast formation, bone resorption and osteoclast survival. *International orthopaedics* 2014; **38**(3): 627-634.
165. Lee J, Lee Y, Kim J, Bang OS. Pyranocoumarins from root extracts of *Peucedanum praeruptorum* Dunn with multidrug resistance reversal and anti-inflammatory activities. *Molecules* 2015; **20**(12): 20967-20978.
166. Yu P, Ci W, Wang GF, Zhang JY, Wu SY, Xu W ve ark. Praeruptorin a inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory response in murine macrophages through inhibition of NF- κ B pathway activation. *Phytotherapy Research* 2011; **25**(4): 550-556.
167. Lu M, Nicoletti M, Battinelli L, Mazzanti G. Isolation of praeruptorins A and B from *Peucedanum praeruptorum* Dunn. and their general pharmacological evaluation in comparison with extracts of the drug. *Il Farmaco* 2001; **56**(5-7): 417-420.
168. Liang T, Yue W, Li Q. Chemopreventive effects of *Peucedanum praeruptorum* Dunn and its major constituents on SGC7901 gastric cancer cells. *Molecules* 2010; **15**(11): 8060-8071.
169. Chang T, Adachi H, Okuyama T, Zhang KY. Effects of 3'-angeloyloxy-4'-acetoxy-3',4'-dihydroseselin on myocardial dysfunction after a brief ischemia in anesthetized dogs. *Acta Pharmacologica Sinica* 1994; **15**(5): 388-391.
170. Zhao N, Jin WB, Zhang XH, Guan FL, Sun YB, Adachi H ve ark. Relazant Effects of Pyranocoumarin Compounds Isolated from a Chinese Medical Plant, Bai-Hua Qian-Hu, on Isolated Rabbit Tracheas and Pulmonary Arteries. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 1999; **22**(9): 984-987.
171. Huong D, Choi HC, Rho TC, Lee HS, Lee MK, Kim YH. Inhibitory activity of monoamine oxidase by coumarins from *Peucedanum japonicum*. *Archives of pharmacal research* 1999; **22**(3): 324-326.
172. Aida Y, Kasama T, Takeuchi N, Tobinaga S. The antagonistic effects of khellactones on platelet-activating factor, histamine, and leukotriene D4. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 1995; **43**(5): 859-867.
173. Khan S, Choi RJ, Lee J, Kim YS. Attenuation of neuropathic pain and neuroinflammatory responses by a pyranocoumarin derivative, anomalin in animal and cellular models. *European journal of pharmacology* 2016; **774**: 95-104.
174. Matsuda H, Murakami T, Kageura T, Ninomiya K, Toguchida I, Nishida N ve ark. Hepatoprotective and nitric oxide production inhibitory activities of coumarin and polyacetylene constituents from the roots of *Angelica furcijuga*. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 1998; **8**(16): 2191-2196.
175. Khan S, Shehzad O, Chun J, Kim YS. Mechanism underlying anti-hyperalgesic and anti-allodynic properties of anomalin in both acute and chronic inflammatory pain models in mice through inhibition of NF- κ B, MAPKs and CREB signaling cascades. *European journal of pharmacology* 2013; **718**(1-3): 448-458.
176. Zheng Z, Lu C, Thu PM, Zhang X, Li HJ, Li P, Xu X. Praeruptorin B improves diet-induced hyperlipidemia and alleviates insulin resistance via regulating SREBP signaling pathway. *RSC advances* 2017; **8**(1): 354-366.
177. Hung C, Lee CH, Chiou HL, Lin CL, Chen PN, Lin MT ve ark. Praeruptorin-B Inhibits 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-Acetate-Induced Cell Invasion by

- Targeting AKT/NF- κ B via Matrix Metalloproteinase-2/-9 Expression in Human Cervical Cancer Cells. *Cell Physiol Biochem* 2019; **52**: 1255-1266.
178. de Siqueira R, Ribeiro-Filho HV, Freire RS, Cosker F, Freire WBS, Vasconcelos-Silva AA ve ark. (-)- α -Bisabolol inhibits preferentially electromechanical coupling on rat isolated arteries. *Vascular pharmacology* 2014; **63**(1): 37-45.
 179. Aron de Miranda H, Gonçalves JCR, Cruz JS, Araújo DAM. Evaluation of the sesquiterpene (-)- α -bisabolol as a novel peripheral nervous blocker. *Neuroscience letters*, 2010; **472**(1): 11-15.
 180. Rocha N, Rios ERV, Carvalho AMR, Cerqueira GS, de Araújo Lopes A, Leal LK ve ark. Anti-nociceptive and anti-inflammatory activities of (-)- α -bisabolol in rodents. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology* 2011; **384**(6): 525-533.
 181. Moura Rocha N, Venâncio ET, Moura BA, Gomes Silva MI, Aquino Neto MR, Vasconcelos Rios ER ve ark. Gastroprotection of (-)- α -bisabolol on acute gastric mucosal lesions in mice: the possible involved pharmacological mechanisms. *Fundamental & clinical pharmacology* 2010; **24**(1): 63-71.
 182. Cavalieri E, Mariotto S, Fabrizi C, de Prati AC, Gottardo R, Leone S ve ark. α -Bisabolol, a nontoxic natural compound, strongly induces apoptosis in glioma cells. *Biochemical and biophysical research communications* 2004; **315**(3): 589-594.
 183. Morales-Yuste M, Morillas-Márquez F, Martín-Sánchez J, Valero-López A, Navarro-Moll MC. Activity of (-) α -bisabolol against *Leishmania infantum* promastigotes. *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology* 2010; **17**(3-4): 279-281.
 184. Braga P, Dal Sasso M, Fonti E, Culici M. Antioxidant activity of bisabolol: inhibitory effects on chemiluminescence of human neutrophil bursts and cell-free systems. *Pharmacology* 2009; **83**(2): 110-115.
 185. Heo H, Kim CS, Lee HJ, Kim JW, Kim YS, Kang SS ve ark. Phellopterin Suppresses Airway Mucin Secretion induced by Adenosine Triphosphate. *Biomolecules & Therapeutic* 2006; **14**(4): 202-206.
 186. Shin K, Woo WS, Moon KH, Yoo SJ. Effects of naturally occurring furanocoumarins on lipid peroxidation and carbon tetrachloride induced hepatotoxicity in mice. *Archives of pharmacal research* 1993; **16**(1): 13-17.
 187. Rajtar B, Skalicka-Woźniak K, Świątek Ł, Stec A, Boguszewska A, Polz-Dacewicz M. Antiviral effect of compounds derived from *Angelica archangelica* L. on Herpes simplex virus-1 and Coxsackievirus B3 infections. *Food and chemical toxicology* 2017; **109**: 1026-1031.
 188. Kwon Y, Kim HP, Kim MJ, Chun W. Acetylcholinesterase Inhibitors from *Angelica polymorpha* Stem. *Natural Product Sciences* 2017; **23**(2): 97-102.
 189. Zheng M, Jin W, Son KH, Chang HW, Kim HP, Bae, KH ve ark. The Constituents Isolated from *Peucedanum japonicum* Thunb. and their Cyclooxygenase (COX) Inhibitory Activity. *Korean Journal of Medical Crop Science* 2005; **13**(2): 75-79.
 190. Okuyama E, Hasegawa T, Matsushita T, Fujimoto H, Ishibashi M, Yamazaki M. Analgesic components of *saposhnikovia* root (*Saposhnikovia divaricata*). *Chemical and pharmaceutical bulletin* 2001; **49**(2): 154-160.
 191. Menghini L, Epifano F, Genovese S, Marcotullio MC, Sosa S, Tubaro A. Antiinflammatory activity of coumarins from *Ligusticum lucidum* Mill. subsp.

- cuneifolium (Guss.) Tamaro (Apiaceae). *Phytotherapy Research* 2010; **24**(11): 1697-1699.
192. Chen I, Chang CT, Sheen WS, Teng CM, Tsai IL, Duh CY ve ark. Coumarins and antiplatelet aggregation constituents from Formosan Peucedanum japonicum. *Phytochemistry* 1996; **41**(2): 525-530.
 193. Kishiro S, Nunomura S, Nagai H, Akihisa T, Ra C. Selinidin suppresses IgE-mediated mast cell activation by inhibiting multiple steps of FcεRI signaling. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 2008; **31**(3): 442-448.
 194. Li J, Gao L, Meng F, Tang C, Zhang R, Li J ve ark. PTP1B inhibitors from stems of Angelica keiskei (Ashitaba). *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 2015; **25**(10): 2028-2032.
 195. Akihisa T, Kikuchi T, Nagai H, Ishii K, Tabata K, Suzuki T. 4-Hydroxyderricin from Angelica keiskei roots induces caspase-dependent apoptotic cell death in HL60 human leukemia cells. *Journal of oleo science* 2011; **60**(2): 71-77.
 196. Liu J, Zschocke S, Reininger E, Bauer R. Comparison of radix Angelicae pubescentis and substitutes-constituents and inhibitory effect on 5-lipoxygenase and cyclooxygenase. *Pharmaceutical biology* 1998; **36**(3): 207-216.
 197. Shim S, Lee S, Kim M, Lee JW, Hwang BY, Lee M. Falcarindiol from Angelica koreana Down-regulated IL-8 and Up-regulated IL-10 in Colon Epithelial Cells. *Natural Product Sciences* 2017; **23**(2): 103-107.
 198. Miyazawa M, Shimamura H, Bhuva RC, Nakamura S, Kameoka H. Antimutagenic activity of falcarindiol from Peucedanum praeruptorum. *Journal of agricultural and food chemistry* 1996; **44**(11): 3444-3448.
 199. Meot-Duros L, Cérantola S, Talarmin H, Le Meur C, Le Floch G, Magné C. New antibacterial and cytotoxic activities of falcarindiol isolated in Crithmum maritimum L. leaf extract. *Food and chemical toxicology* 2010; **48**(2): 553-557.
 200. Mitsui S, Torii K, Fukui H, Tsujimura K, Maeda A, Nose M ve ark. The herbal medicine compound falcarindiol from Notopterygii Rhizoma suppresses dendritic cell maturation. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2010; **333**(3): 954-960.
 201. Ohnuma T, Anan E, Hoashi R, Takeda Y, Nishiyama T, Ogura K ve ark. Dietary diacetylene falcarindiol induces phase 2 drug-metabolizing enzymes and blocks carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice through suppression of lipid peroxidation. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 2011; **34**(3): 371-378.
 202. Eckenbach U, Lampman RL, Seigler DS, Ebinger J, Novak RJ. Mosquitocidal activity of acetylenic compounds from Cryptotaenia canadensis. *Journal of chemical ecology* 1999; **25**(8): 1885-1893.
 203. Ghanadian M, Sadraei H, Asghari G, Abbasi Z. Bioassay-directed isolation of falcarindiol and isoacetovanillon from Pycnocycla caespitosa based on KCl-induced contraction in rat uterus smooth muscles. *Research in Pharmaceutical Sciences* 2017; **12**(3): 249.
 204. Ito C, Itoigawa M, Ju-ichi M, Sakamoto N, Tokuda H, Nishino, H ve ark. Antitumor-promoting activity of coumarins from citrus plants. *Planta medica* 2005; **71**(01): 84-87.
 205. Montagner C, de Souza SM, Groposo C, Delle Monache F, Smânia EFA, Smânia Jr A. Antifungal activity of coumarins. *Zeitschrift für Naturforschung C* 2008; **63**(1-2): 21-28.

206. de Souza S, Delle Monache F, Smânia A. Antibacterial activity of coumarins. *Zeitschrift fuer Naturforschung C* 2005; **60**(9-10): 693-700.
207. Liu J, Zschocke S, Reininger E, Bauer R. Inhibitory effects of *Angelica pubescens* f. *biserrata* on 5-lipoxygenase and cyclooxygenase. *Planta medica* 1998; **64**(06): 525-529.
208. Cho P, Nam WS, Lee D, Lee T, Lee S. Selective inhibitory effect of osthenol on human cytochrome 2C8. *Bulletin of the Korean Chemical Society* 2018; **39**(6): 801-805.
209. Popović V, Stojković D, Nikolić M, Heyerick A, Petrović S, Soković M ve ark. Extracts of three *Laserpitium* L. species and their principal components laserpitine and sesquiterpene lactones inhibit microbial growth and biofilm formation by oral *Candida* isolates. *Food & function* 2015; **6**(4): 1205-1211.
210. Akihisa T, Tokuda H, Ukiya M, Iizuka M, Schneider S, Ogasawara K ve ark. Chalcones, coumarins, and flavanones from the exudate of *Angelica keiskei* and their chemopreventive effects. *Cancer letters* 2003; **201**(2): 133-137.
211. Lee J, Mei HC, Kuo I, Lee TH, Chen YH, Lee CK. Characterizing tyrosinase modulators from the roots of *angelica keiskei* using tyrosinase inhibition assay and UPLC-MS/MS as the combinatorial novel approach. *Molecules* 2019; **24**(18): 3297.
212. Tosun A, Akkol EK, Yeşilada E. Anti-inflammatory and antinociceptive activity of coumarins from *Seseli gummiferum* subsp. *corymbosum* (Apiaceae). *Zeitschrift für Naturforschung C* 2009; **64**(1-2): 56-62.
213. Encyclopaedia Britannica (İnternette) Erişim 03.10.201 <https://www.britannica.com/science/traditional-Chinese-medicine>.
214. Curran J. *The Yellow Emperor's classic of internal medicine*. London: British Medical Journal Publishing Group; 2008.
215. Liu L, editor. *Essentials of Chinese medicine*. Vol. 1. London: Dordrecht Springer Science & Business Media; 2009.
216. Liu Y, Vian K, Eckman P. *The essential book of traditional chinese medicine*. Vol. 1. New York: Columbia University Press; 1995.
217. Jang Y, Kim YJ. A Study of Etiology and Pathlogy in the Book of Huangdi Neijing. *J. Research Institute of Korean Medicine* 1999; **7**(2): 263.
218. Aung S, Pai-Dei Chen W. *Clinical introduction to medical acupuncture*. New York: Thieme; 2011.
219. Liao Y. *Traditional Chinese Medicine*. Cambridge: Cambridge University Press; 2011.
220. Unschuld P, Tessenow H. *Huang Di nei jing su wen*. Oakland, CA: Univ of California Press; 2011.
221. Kim W. *The Primary Theory of Korean Medicine*. Seoul: Sungbosa; 1990.
222. Cheng X, Deng L. *Chinese Acupuncture and Moxibustion*. Beijing: Foreign Language Press; 1999.
223. Kim D. *Huangdi Neijing Suwen*. Seoul: Yisungdang; 2002.
224. Diamond W. *The clinical practice of complementary, alternative, and Western medicine*. London: CRC Press; 2000.
225. Kim D. *Huangdi Neijing Lingshu*. Seoul: Yisungdang; 2002.
226. Liu L, editor. *Essentials of Chinese medicine*. Vol. 2. London: Dordrecht Springer Science & Business Media; 2009.

227. Kim S, editor. *Geleneksel Kore Tıbbına Giriş*. Daejeon: Korea Institute of Oriental Medicine; 2015.
228. Lee S, Kim DG, Lee YG, Noh SH, Joo YS. *Herbal formullar*. Seoul: Younglimsa; 1990.
229. Lim H, Kim Y, Sohn E, Yoon J, Kim BY, Jeong SJ. Bojungikgi-Tang, a Traditional Herbal Formula, Exerts Neuroprotective Effects and Ameliorates Memory Impairments in Alzheimer's Disease-Like Experimental Models. *Nutrients* 2018; **10**(12): 1952.
230. Choi S, editor. *Guidelines for standardized herbal formulations*. Chungju: Korean Institute of Oriental Medicine; 2013.
231. Lee N, Ha HK, Lee HY, Jung DY, Choi JY, Lee JK ve ark. Analysis of Studies on Ojeok-san for establishment of evidence based medicine. *Herbal formula science* 2008; **16**(2): 1-9.
232. Insitute of KP. *Pharmacopuncturology: principles and clinical application*. Seoul: Elsevier Korea LLC; 2012.
233. Park J, Lee H, Shin BC, Lee MS, Kim B, Kim JI. Pharmacopuncture in Korea: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/4683121>.
234. Kim Y, Cho KH, Shon YH, Choi HK, Kim SY, Lim JK ve ark. Chemopreventive Potential of Angelicae gigantis Radix Aqua-acupuncture Solution. *Journal of Pharmaceutical Society of Korea* 2000; **44**(3): 283-292.
235. Kaufman KD, Kelly RC. A new synthesis of coumarins. *Journal of Heterocyclic Chemistry* 1965; **2**(1): 91-92.
236. Murray R, Ballantyne MM, Hogg TC, McCabe PH. Claisen rearrangements—VI: Synthesis of the coumarins, sesibiricin and toddaculin. *Tetrahedron* 1975; **31**(23): 2960-2965.
237. Ellman G, Courtney KD, Andres V, Featherstone RM. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochemical Pharmacology* 1961; **7**(2): 88-95.
238. Bothon F, Debiton E, Avlessi F, Forestier C, Teulade JC, Sohounhloue DKC. In vitro biological effects of two anti-diabetic medicinal plants used in Benin as folk medicine. *BMC complementary and alternative medicine* 2013; **13**(1): 51. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-13-51>.
239. Ali H, Houghton PJ, Soumyanath A. α -Amylase inhibitory activity of some Malaysian plants used to treat diabetes; with particular reference to Phyllanthus amarus. *Journal of ethnopharmacology* 2006; **107**(3): 449-455.
240. Dugo P, Piperno A, Romeo R, Cambria M, Russo M, Carnovale C, Mondello L. Determination of oxygen heterocyclic components in citrus products by HPLC with UV detection. *Journal of agricultural and food chemistry* 2009; **57**(15): 6543-6551.
241. Perel'son M, Sheinker YN, Syrova GP. NMR spectra of natural coumarin derivatives II. Furocoumarins. *Chemistry of Natural Compounds* 1971; **7**(5): 557-562.
242. Baek N, Ahn EM, Kim HY, Park YD. Furanocoumarins from the root of Angelica dahurica. *Archives of pharmacal research* 2000; **23**(5): 467-470.
243. Kang SS, Son KH. *Structure Determnation of Natural Products*. Seoul: Seoul National University Press; 2000.

244. Hata K, Kozawa M, Baba K, Yen K, Yang L. Coumarins from the roots of *Angelica morii* Hayata. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 1974; **22**(4): 957-961.
245. Lee S, Shin DS, Kim JS, Oh KB, Kang SS. Antibacterial coumarins from *Angelica gigas* roots. *Archives of pharmacal research* 2003; **26**(6): 449-452.
246. Song Y, Jing WH, Chen YG, Yuan YF, Yan R, Wang YT. 1H nuclear magnetic resonance based-metabolomic characterization of *Peucedani Radix* and simultaneous determination of praeruptorin A and praeruptorin B. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 2014; **93**: 86-94.
247. Marumoto S, Miyazawa M. Structure–activity relationships for naturally occurring coumarins as β -secretase inhibitor. *Bioorganic & medicinal chemistry* 2012; **20**(2): 784-788.
248. de Lima Guimarães L, das Graças Cardoso M, Ferreira Lucas EM, Puggina de Freitas M, Francisco W, Nelson DL. Structural Elucidation of a New Sesquiterpene Alcohol by Comparative NMR Studies. *Records of Natural Products* 2015; **9**(2): 201-207.
249. Kim D, Curtis-Long MJ, Yuk HJ, Wang Y, Song YH, Jeong SH et al. Quantitative analysis of phenolic metabolites from different parts of *Angelica keiskei* by HPLC–ESI MS/MS and their xanthine oxidase inhibition. *Food chemistry* 2014; **153**: 20-27.
250. Ohnuma T, Nakayama S, Anan E, Nishiyama T, Ogura K, Hiratsuka A. Activation of the Nrf2/ARE pathway via S-alkylation of cysteine 151 in the chemopreventive agent-sensor Keap1 protein by falcariindiol, a conjugated diacetylene compound. *Toxicology and applied pharmacology* 2010; **244**(1): 27-36.
251. Chen Y, Peng S, Luo Q, Zhang J, Guo Q, Zhang Y, Chai X. Chemical and pharmacological progress on polyacetylenes isolated from the family Apiaceae. *Chemistry & biodiversity* 2015; **12**(4): 474-502.
252. Shehzad O, Khan S, Ha IJ, Park Y, Tosun A, Kim YS. Application of stepwise gradients in counter-current chromatography: A rapid and economical strategy for the one-step separation of eight coumarins from *Seseli resinosum*. *Journal of Chromatography A* 2013; **1310**: 66-73.
253. Shneyer V, Borschtschenko GP, Pimenov MG. Immunochemical appraisal of relationships within the tribe Peucedaneae (Apiaceae). *Plant Systematics and Evolution* 1995; **198**(1-2): 1-16.
254. Lee BW, Cho HM, An JP, Kim SK, Kim CS, Kim E, Oh WK. Antiviral activity of furanocoumarins isolated from *Angelica dahurica* against influenza A viruses H1N1 and H9N2. *Journal of Ethnopharmacology* 2020; **259**. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112945>.
255. Kapoor SK, Sharma YN, Zaman A. Extractives of *Angelica glauca*. *Phytochemistry* 1971; **11**: 475-476.
256. Uwai K, Oshima Y, Sugihara T, Ohta T. Syntheses and stereochemical assignment of toxic C17-polyacetylenic alcohols, viols A, B, and C, isolated from water hemlock (*Cicuta virosa*) *Tetrahedron* 1999; **55**(31): 9469-9480.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Su Hye	Soyadı	Lim
Doğ. Yeri	Seul	Doğ. Tar.	16. 06. 1971.
Uyruğu	Güney Kore	TC Kim No	99439262004
Email	suhyelim@gmail.com	Tel	0506.165.4970

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora	İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı	2020
Yük.Lis.	İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı Fitoterai Programı	2012
Lisans	Sangji Üniversitesi Doğu Tıp Fakültesi	1999
Lise	Songkok Kızlar Lisesi	1990

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Eğitim üyesi	İstinye Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2018- Devam
2.	Yurtdışı araştırmacı	Pusan National University, School of Korean Medicine	2014- Devam
3.	Doktor	Bokumdang Doğu Tıp Kliniği	2000-2005
4.	Stajyer doktor	Sam Medical Hospital	1999-2000

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi	70	Certificate of TESOL
Türkçe	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi		C1 seviyesi

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	70.9		
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
MS office	İyi
Endnote	İyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Yayınları

Chae, H., Jeon ES., Lim SH., Lee, SJ. Universal index for Sasang typology using Cloninger's biopsychological theory. *J Sasang Constitut Med* 2019;31(3):34-47

Lim, SH., Jeon, ES., Lee, JY., Han, SY., Chae, H. Pharmacognostic outlooks on medical herbs of Sasang typology. *Integrative Medicine Research* 2017; 6(3):231-239.

Cho, BJ., Jeon, ES., Lim, SH., Park, YL., Park, WS., Chae, H. Intercultural Usage of Mori Folium: Comparison Review from a Korean Medical Perspective. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2015, Article ID 379268, 11 pages, 2015. doi:10.1155/2015/379268.

Lim, SH. A Phytotherapeutic Comparison of Antitussive Drugs Used in Turkey and Korea, Istanbul University, Institute of Health Sciences, Department of Pharmacognosy. Master's Thesis, Istanbul, 2012.

Lim, SH., Meriçli, AH. General Introduction of Korean Medicine and Comparison of Some Herbs Used in Korean Medicine and Western Medicine. *Fitomed* 2011; 20: 23-36.

Seminerleri

Lim, SH., “Korean Medicine and Health” The King Sejong Institute, Istanbul, Turkey, on 12 April, 2019.

Lim, SH., “Phytotherapeutics in Aiding Childbirth” The 3rd International Congress of Pregnancy, Childbirth and Puerperality, Bolu, Turkey, 14-17 Feb 2019

Lim, SH., Park, WS., “Sasang Typology and Its Type-Specific Herbal Treatments” The 1st International Traditional and Complementary Medicine Congress, Istanbul, Turkey, 19-22 April 2018

Lim, SH., Jeon, ES., “Synergistic Effect of Carthami Flos and Persicae Semen as a Herbal Pair in East-Asian Medicine” The 1st International Congress on Medicinal and Aromatic Plants (IMAPCON'2017), Konya, Turkey, 9-12 May 2017

Lim, SH. “Use of Medicinal Herbs in Korea and Turkey” 1st International and 3rd National Congress on Complementary Therapies and Supportive Care Practices 24 - 26 November 2016.

Lim, SH. “Ginseng in Korean Medicine”, Forestry and Pharmacy school in Istanbul University in March, 2016

Lim, SH. “Korean Herbal Medicine”, Medipol Mega Hospital in Oct, 2014

Özel İlgi Alanları (Hobileri):

Piyano çalmak, Yağlı boya yapmak, Yabancı dil öğrenmek



6. İNTİHAL RAPOR FORMU

TÜRKİYE'DE YETİŞEN BAZI ANGELİCA TÜRLERİ ÜZERİNDE FARMAKOGNOZİK ARAŞTIRMALAR

ORIJİNALLIK RAPORU

%8	%7	%4	%5
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	s-space.snu.ac.kr İnternet Kaynağı	%1
2	synapse.koreamed.org İnternet Kaynağı	%1
3	www.mdpi.com İnternet Kaynağı	%1
4	mdpi.com İnternet Kaynağı	%1
5	Submitted to Kyungpook National University Öğrenci Ödevi	<%1
6	www.docstoc.com İnternet Kaynağı	<%1
7	link.springer.com İnternet Kaynağı	<%1
8	mangosteenfruitjuice.com İnternet Kaynağı	<%1

