



T.C.  
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ÇAKŞIR OTU (*Ferula longipedunculata* Peşmen)'NUN  
KASTRASYON YAPILMIŞ RATLARDA EREKTİL  
DİSFONKSİYON ÜZERİNE ETKİSİ VE BAZI  
FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**ALİ GÖÇERİ**

**DOKTORA TEZİ**

**BİYOMÜHENDİSLİK VE BİLİMLERİ ANABİLİM DALI**

**KAHRAMANMARAŞ 2018**

T.C.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ÇAKŞIR OTU (*Ferula longipedunculata* Peşmen)'NUN  
KASTRASYON YAPILMIŞ RATLARDA EREKTİL  
DİSFONKSİYON ÜZERİNE ETKİSİ VE BAZI  
FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN  
ARAŞTIRILMASI

ALİ GÖÇERİ

Bu tez,  
Biyomühendislik ve Bilimleri Anabilim Dalında  
DOKTORA  
derecesi için hazırlanmıştır.

KAHRAMANMARAŞ 2018

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü öğrencisi **Ali GÖÇERİ** tarafından hazırlanan “**Çakşır Otu (*Ferula longipedunculata* Peşmen)**’nun **Kastrasyon Yapılmış Ratlarda Erektıl Disfonksiyon Üzerine Etkisi ve Bazı Farmakolojik Özelliklerinin Araştırılması**” adlı bu tez, jürimiz tarafından 16/08/2018 tarihinde oy birliği ile Biyomühendislik ve Bilimleri Anabilim Dalında Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

**Prof. Dr. M. Hakkı ALMA** (DANIŞMAN) .....  
Orman Endüstri Mühendisliği, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi

**Prof. Dr. Ekrem KİREÇCİ** (ÜYE) .....  
Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi

**Dr. Öğretim üyesi Alper UZUN** (ÜYE) .....  
Orman Mühendisliği, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi

**Prof. Dr. İbrahim DEMİRTAŞ** (ÜYE) .....  
Kimya Bölümü, Çankırı Karatekin Üniversitesi

**Dr. Öğretim üyesi M. Abdullah YILMAZ** (ÜYE) .....  
Eczacılık Fakültesi, Dicle Üniversitesi

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

**Doç. Dr. Mustafa ŞEKKELİ** .....  
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada orijinal olmayan her türlü kaynağa eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

ALİ GÖÇERİ



Bu çalışma KSÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi Başkanlığı tarafından desteklenmiştir.

**Proje No: 2016/3-39-D**

**Not:** Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, Çizelge, Şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

**ÇAKŞIR OTU (*Ferula longipedunculata* Peşmen)'NUN KASTRASYON YAPILMIŞ  
RATLARDA EREKTİL DİSFONKSİYON ÜZERİNE ETKİSİ VE BAZI  
FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**(DOKTORA TEZİ)**

**ALİ GÖÇERİ**

**ÖZET**

Bu tez çalışmasında Çakşır otu (*Ferula longipedunculata* Peşmen) bitkisinin kök kısmı ekstresinin ratlarda erektil disfonksiyon tedavisinde etkili olup olmayacağı ve bitkinin kök, yeşil ve sap kısımlarının bazı biyolojik aktivitelerinin *in vivo* ve *in vitro* olarak araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmada ratlara verilen *F. longipedunculata* bitkisinin kök ekstresinin gruplarda elde edilen değerleri; bitki ekstresinin verilmediği sham grubu  $\alpha$ -aktin değerleri 88,58, bilateral cerrahi kastrasyon grubu değeri 82,43,  $\beta$ -aktin değerleri 76,12, bilateral cerrahi kastrasyon grubu değeri 24,21 ve TGF- $\beta$ 1 değerleri 17,94 ve bilateral cerrahi kastrasyon değeri 27,23 olarak elde edilmiştir. Bitki ekstresinin 10mg/kg verildiği sham grubu  $\alpha$ -aktin değerleri 76,12, bilateral cerrahi kastrasyon grubu değeri 78,90,  $\beta$ -aktin değerleri 20,71, bilateral cerrahi kastrasyon grubu değeri 22,62 ve TGF- $\beta$ 1 değerleri 17,83, bilateral cerrahi kastrasyon gurubu değeri 21,15 olarak elde edilmiştir. Bitki ekstresinin 40mg/kg verildiği sham grubu  $\alpha$ -aktin değerleri 39,55, bilateral cerrahi kastrasyon grubu değeri 52,18,  $\beta$ -aktin değerleri 13,54, bilateral cerrahi kastrasyon grubu 21,68 ve TGF- $\beta$ 1 değerleri 17,82, bilateral cerrahi kastrasyon grubu 21,13 olarak elde edilmiştir. En yüksek fibrozis oranlarının *F. longipedunculata* ekstresinin verilmediği gruplarda elde edilirken en düşük oranlar ise 40mg/kg ekstre verilen gruplarda elde edildiği belirlenmiştir. Serumdaki  $\alpha$ -aktin,  $\beta$ -aktin değerleri gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ). TGF- $\beta$ 1 değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

*In vitro* çalışması için bitkinin kök, yeşil ve sap kısımları antimikrobiyal, antioksidan, antikanser aktiviteleri ve GC-MS, HPLC-TOF/MS, LC-MS/MS analizleri yapılarak kimyasal içeriği belirlenmeye çalışılmıştır. Çalışma sonucunda; *F. longipedunculata* bitkisinin kök, yeşil ve sap kısımlarının test edilen mikroorganizmaların gelişimlerini değişik çaplarda engellediği (10-27mm), fakat bazı funguslara karşı gelişmeyi inhibe etmediği belirlenmiştir. Elde edilen antioksidan verilerine göre; en iyi sonuç bitkinin

kök kısmından (%98,5) elde edildiği ve bitkinin tüm kısımlarının yapay antioksidan olan BHT'ye göre en iyi sonuçları vermesi olmuştur.

Antiproliferatif aktivite sonuçlarında ise *F. longipedunculata* bitkisinin kısımlarının etkileri kısmi veya kuvvetli bir şekilde görülmüştür. Hücrelerin en çok baskılandığı kısım bitkinin yeşil kısmında HeLa hücresi (20. saat), etilasetat ekstresinin HeLa hücresi (5. saat) ve metanol ekstresinin HT29 hücrelerine karşı (45. saat) etkili olduğu görülmüştür.

*F. longipedunculata* bitkisi ile yapılan içerik belirleme çalışmasında GC-MS ile yağ kompozisyonu sonucunda bitkinin tüm kısımlarında ana bileşik olarak linoleik asit, kök kısmı uçucu yağ analizinde ise beta-felandren ( $\beta$ -phellandrene) bileşiği tespit edilmiştir. GC-MS sililleme metodu ile yapılan çalışmada L-askorbik asit, 2-O-methyl-3,5,6-tris-O-(trimethylsilyl)- bileşiği ana bileşik olarak tespit edilmiştir. HPLC-TOF/MS ile yapılan miktarsal analiz sonucunda kök kısmında vanilik asit, ferulik asit ve 4-hidroksibenzoik asit, yeşil kısmında kersetin-3- $\beta$ -D-glukosit, kersetin ve ferulik asit, sap kısmında ise fumarik asit, kersetin-3- $\beta$ -D-glukosit ve vanilik asit bileşikleri önemli miktarda elde edilmiştir. LC-MS/MS ile yapılan fenolik bileşen analizinde kök kısmında ana bileşik olarak klorojenik asit ve kinik asit, yeşil kısmında kinik asit ve klorojenik asit, sap kısmında ise kinik asit ve malik asit bileşenleri tespit edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** *Ferula longipedunculata* Peşmen, Erektile disfonksiyon, antiproliferatif, karakterizasyon, rat, DPPH, GC-MS, HPLC-TOF/MS, LC-MS/MS

**Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi**  
**Fen Bilimleri Enstitüsü**  
**Biyomühendislik ve Bilimleri Anabilim Dalı, Ağustos/2018**

**Danışman** : Prof. Dr. M. Hakkı ALMA

**Sayfa Sayısı** : 177

**THE EFFECT OF *Ferula longipedunculata* PEŞMEN ON ERECTIL  
DYSFUNCTION IN THE CASTRATED RATS AND INVESTIGATION OF SOME  
PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

**(Ph.D THESIS)**

**Ali GÖÇERİ**

**ABSTRACT**

In this thesis study, we aimed to investigate whether the root extract of *Ferula* plant, (*Ferula longipedunculata* Peşmen) would be effective for the treatment of erectile dysfunction in rats, and to inspect certain biological activities of the root, stem, and green parts of the plant under *in vivo* and *in vitro* conditions.

In the study, the measurement values of the root extract of *Ferula longipedunculata* plant in the groups turned out as;  $\alpha$ -actin values of 88.58 in the sham group to which no plant extract was given, and of 82.43 in the group of bilateral surgical castration;  $\beta$ -actin values of 76.12, and of 24.21 in the bilateral surgical castration group; and TGF- $\beta$ 1 values of 17.94, and of 27.23 in the bilateral surgical castration group. In the sham group where 10mg/kg of plant extract was given,  $\alpha$ -actin values were obtained as 76.12, and as 78.90 in the bilateral surgical castration group, while  $\beta$ -actin values came as 20.71, and as 22.62 in the bilateral surgical castration group; and TGF- $\beta$ 1 values came as 17.83, and as 21.15 in the bilateral surgical castration group. In the sham group where 40mg/kg of plant extract was given,  $\alpha$ -actin values were obtained as 39.55, and as 52.18 in the bilateral surgical castration group;  $\beta$ -actin values came as 13.54, and as 21.68 in the bilateral surgical castration group; and TGF- $\beta$ 1 values came as 17.82, and as 21.13 in the bilateral surgical castration group. While the highest rates of fibrosis were detected in the groups where no *Ferula L.* extract was given, it was found that the lowest rates were obtained in the groups to which 40mg/kg of the extract was given. In serum  $\alpha$ -actin,  $\beta$ -actin values, the differences between the groups were found to be statistically significant ( $p < 0,05$ ). In TGF- $\beta$ 1 values, the difference between the groups was not found to be statistically significant ( $p > 0,05$ ).

For the *in vitro* study, analyses of GC-MS, HPLC-TOF/MS, LC-MS/MS, and of the antimicrobial, antioxidant, anticarcinogenic activities of the root, stem, and green parts of the plant were made in an effort to determine the chemical contents. As a result of the study, it was found that the root, stem, and green parts of the *Ferula L.* plant inhibits the

growth of the tested microorganisms in varying diameters (10-27mm), but does not inhibit the proliferation of some fungi. According to the collected antioxidant data; the best result was obtained from the root part (98.5%) of the plant, and all parts of the plant turned out to give the best results in comparison to BHT which is an artificial antioxidant.

In antiproliferative activity results, the effects of the parts of *F. longipedunculata* plant were observed partially or strongly. The cells were most suppressed in the green parts of the plant where effectiveness was observed on HeLa cell (20. hours), with ethylacetate extract on HeLa cell (5. hours), and methanol extract against HT29 cells (45. hours).

Linoleic acid was detected as the main component in all parts of the *Ferula longipedunculata* plant as a result of oil composition inspection with GC-MS in the content determination study, while the  $\beta$ -phellandrene compound was detected in the volatile oil analysis of the root section. In the study conducted with GC-MS silylation method, L-ascorbic acid, 2-O-methyl-3,5,6-tris-O-(trimethylsilyl)- compound was detected as the main compound. As a result of the quantitative analysis conducted with HPLC-TOF/MS, the compounds of vanillic acid, ferulic acid, and 4-hydroxybenzoic acid in the root part; quercetin-3- $\beta$ -D-glucoside, quercetin, and ferulic acid in the green part; fumaric acid, quercetin-3- $\beta$ -D-glucoside, and vanillic acid in the stem part were obtained in significant quantities. With a phenolic component analysis conducted with LC-MS/MS, chlorogenic acid and quinic acid in the root part, quinic acid and chlorogenic acid in the green parts, and quinic acid and malic acid components in the stem parts were detected as main compounds.

**Keywords:** *Ferula longipedunculata* Peşmen, erectile dysfunction, antiproliferative Characterization, rats, DPPH, GC-MS, HPLC-TOF/MS, LC-MS/MS

**Kahramanmaraş Sutçu Imam University**  
**Graduate School of Natural and Applied Science**  
**Department of Bioengineering and Science, August/2018**

**Supervisor** : Prof. Dr. M. Hakki ALMA

**Page number** : 177



## TEŞEKKÜR

“Çakşır otu (*Ferula longipedunculata* Peşmen)’nun kastrasyon yapılmış ratlarda erektil disfonksiyon üzerine etkisi ve bazı farmakolojik özelliklerinin araştırılması” başlıklı hazırlamış olduğum bu doktora çalışmasında; Öncelikle doktora tez konusunu belirlemede, planlanmasında her türlü teknik bilgi ve engin deneyimlerini paylaşmasında yakın ilgi ve alakasını hissettiğim ve bize kazandırdığı bilimsel fikir ve düşüncelerden dolayı tez danışmanım Sayın Prof. Dr. M. Hakkı ALMA’ya teşekkür ederim.

Bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, KSÜ Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Sefa RESİM, Tıbbi Mikrobiyoloji hocası Sayın Prof. Dr. Ekrem KİREÇCİ, Çankırı Karatekin Üniversitesi Kimya Bölümü öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. İbrahim DEMİRTAŞ, KSÜ Orman Fakültesi öğretim üyesi Sayın Dr. Alper UZUN ve Dicle Üniversitesi Eczacılık Fakültesi öğretim üyesi Sayın Dr. M. Abdullah YILMAZ’a ve KSÜ Tıp Fakültesi öğretim üyesi Sayın Dr. Faruk KÜÇÜKDURMAZ’a teşekkür ederim.

Tez çalışmamda fikir alışverişinde yardımlarını her zaman gördüğüm Sayın Dr. öğretim üyesi Eyyüp KARAOĞUL ve Sayın Doç. Dr. Ertuğrul ALTUNTAŞ’a teşekkürlerimi sunuyorum.

Her zaman dualarını hissettiğim, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen değerli Annem Şöhret ve Babam Mahmut Muharrem’e sonsuz şükranlarımı sunarım. GÖÇERİ Ailesine ve Mehmet Emin ve Ahmet abilerime maddi manevi desteklerinden dolayı sonsuz şükranlarımı sunarım. Arkadaşım Sayın Sait ÇETİNKAYA’ya teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım esnasında her zaman sabır gösteren, maddi ve manevi desteğini hissettiğim değerli eşim Zeena’ya ve oğlum Mustafa Hakkı ve kızım Meryem’e sevgi ve muhabbetlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER DİZİNİ

<b>ÖZET</b> .....	i
<b>ABSTRACT</b> .....	iii
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	v
<b>İÇİNDEKİLERİN DİZİNİ</b> .....	vi
<b>ŞEKİLLERİN DİZİNİ</b> .....	xi
<b>ÇİZELGELER DİZİNİ</b> .....	xv
<b>EKLERİN DİZİNİ</b> .....	xvii
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	xxiv
<b>1. GİRİŞ</b> .....	1
<b>1.1. Ereksiyon fizyolojisi</b> .....	2
<b>1.1.1. Ereksiyon tipleri</b> .....	3
<b>1.1.2. Ereksiyon fazları</b> .....	3
<b>1.1.3. Ereksiyon hemodinamisi</b> .....	4
<b>1.2. Erektıl Disfonksiyon</b> .....	4
<b>1.2.1. Tarihçesi</b> .....	4
<b>1.2.2. Epidemiyolojisi</b> .....	5
<b>1.2.3. Fizyopatolojisi</b> .....	6
<b>1.2.4. Fizyopatoloji özel durumlar</b> .....	7
<b>1.3. Penis</b> .....	8
<b>1.3.1. Penisin anatomisi</b> .....	8
<b>1.3.2. Penisin tabakaları</b> .....	9
<b>1.3.2.1. Penisin derisi</b> .....	9
<b>1.3.2.2. Süperfisiyal tabaka</b> .....	9
<b>1.3.2.3. Tela subfasiyalis</b> .....	9
<b>1.3.2.4. Buck fasyası</b> .....	9

1.3.2.5. Tunika albuginea .....	10
1.3.2.6. Korpus kavernozum.....	10
1.3.2.7. Korpus spongiozum.....	10
1.3.3. Penisin arterleri.....	10
1.4. Antiproliferatif aktivite.....	11
1.4.1. HeLa hücresi.....	13
1.4.2. HT29 hücresi .....	14
1.5. <i>Ferula longipedunculata</i> Peşmen.....	16
1.5.1. <i>Ferula longipedunculata</i> Peşmen'in taksonomik hiyerarşisi .....	19
1.5.2. Taksonun genel özellikleri.....	19
1.6. Önceki çalışmalar .....	20
2. MATERYAL VE METOT.....	25
2.1. Materyal.....	25
2.1.1. <i>Ferula longipedunculata</i> bitkisinin kökü'nün hazırlanışı .....	25
2.1.2. Mikroorganizmalar .....	26
2.1.3. Deney hayvanları.....	27
2.1.4. Çalışmada kullanılan cihazlar.....	27
2.2. Metot.....	28
2.2.1. Ekstraksiyon .....	28
2.2.2. Biyolojik aktiviteler .....	30
2.2.2.1. Antimikrobiyal aktivite .....	30
2.2.2.2. Antioksidan aktivite.....	31
2.2.2.3. Antiproliferatif aktivite.....	31
2.2.3. Enstrümental analizler .....	34
2.2.3.1. Gaz kromatografisi kütle spektrometresi (GC-MS).....	34
2.2.3.1.1. Gaz kromatografisi kütle spektrometresi sililleme yöntemi....	36
2.2.3.2. Yüksek performanslı sıvı kromatografisi- uçuş zamanı (HPLC-TOF/MS) .....	36

2.2.3.3. Sıvı kromatografisi ve kütle/kütle spektrometresi (LC-MS/MS) .	37
2.2.4. Deney hayvanları .....	40
2.2.5. Kullanılan anestezi .....	41
2.2.6. Cerrahi uygulama .....	41
2.3. Biyokimyasal parametreler.....	43
2.3.1. $\alpha$ -aktin.....	43
2.3.2. $\beta$ -aktin.....	44
2.3.3. TGF- $\beta$ (dönüştürücü büyüme faktörü) .....	44
2.3.4. İstatistiksel analiz .....	45
3. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	46
3.1. Antimikrobiyal aktivite .....	46
3.2. Antioksidan aktivite.....	50
3.3. Antiproliferatif aktivite.....	53
3.3.1. Kök kısmının HeLa hücresine karşı antiproliferatif etkisi .....	53
3.3.2. Yeşil kısmının HeLa hücresine karşı antiproliferatif etkisi.....	55
3.3.3. Sap kısmının HeLa hücresine karşı antiproliferatif etkisi .....	57
3.3.4. <i>F. longipedunculata</i> bitkisinin n-bütanol ekstresinin HeLa hücresine karşı antiproliferatif etkisi .....	57
3.3.5. <i>F. longipedunculata</i> bitkisinin etil asetat ekstresinin HeLa hücresine karşı antiproliferatif etkisi .....	58
3.3.6. <i>F. longipedunculata</i> bitkisinin metanol ekstresinin HeLa hücresine karşı antiproliferatif etkisi .....	59
3.3.7. <i>F. longipedunculata</i> bitkisinin n-bütanol ekstresinin HT29 hücresine karşı antiproliferatif etkisi .....	62
3.3.8. <i>F. longipedunculata</i> bitkisinin etil asetat ekstresinin HT29 hücresine karşı antiproliferatif etkisi .....	63
3.3.9. <i>F. longipedunculata</i> bitkisinin metanol ekstresinin HT29 hücresine karşı antiproliferatif etkisi .....	64
3.4. Enstrümental analizler .....	68
3.4.1. <i>F. longipedunculata</i> bitkisinin yağ asit kompozisyonu analizi .....	68

3.4.2.	<i>F. longipedunculata</i> bitkisinin kök ekstresinin uçucu yağ analizi .....	73
3.4.2.1.	Sililleme yöntemi.....	75
3.4.3.	<i>Ferula longipedunculata</i> bitkisinin HPLC-TOF/MS analizi.....	76
3.4.4.	<i>Ferula longipedunculata</i> bitkisinin LC-MS/MS analizi .....	80
3.5.	Biyokimyasal parametreler.....	90
3.5.1.	$\alpha$ -aktin analizi .....	90
3.5.2.	$\beta$ -aktin analizi .....	91
3.5.3.	TGF- $\beta$ 1 analizi.....	93
4.	SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....	100
4.1.	Sonuçlar.....	100
4.1.1.	<i>Ferula longipedunculata</i> bitkisi antimikrobiyal aktivitesi sonuçları .....	100
4.1.2.	<i>Ferula longipedunculata</i> bitkisi antioksidant aktivitesi sonuçları .....	101
4.1.3.	<i>Ferula longipedunculata</i> bitkisi antiproliferatif aktivitesi sonuçları.....	101
4.1.3.1.	<i>F. longipedunculata</i> bitkisinin kök kısmının HeLa hücrelerine karşı antiproliferatif aktivitesi .....	101
4.1.3.2.	<i>F. longipedunculata</i> bitkisinin yeşil kısmının HeLa hücrelerine karşı antiproliferatif aktivitesi .....	101
4.1.3.3.	<i>F. longipedunculata</i> bitkisinin sap kısmının HeLa hücrelerine karşı antiproliferatif aktivitesi .....	101
4.1.3.4.	Kök-yeşil ve sap kısımları karışımlarının HeLa hücrelerine karşı antiproliferatif aktivitesi (n-bütanol ekstresi).....	102
4.1.3.5.	Kök-yeşil ve sap kısımları karışımlarının HeLa hücrelerine karşı antiproliferatif aktivitesi (etil asetat ekstresi).....	102
4.1.3.6.	Kök-yeşil ve sap kısımları karışımlarının HeLa hücrelerine karşı antiproliferatif aktivitesi (metanol ekstresi) .....	102
4.1.3.7.	Kök-yeşil ve sap kısımları karışımlarının HT29 hücrelerine karşı antiproliferatif aktivitesi (n-bütanol ekstresi).....	102
4.1.3.8.	Kök-yeşil ve sap kısımları karışımlarının HT29 hücrelerine karşı antiproliferatif aktivitesi (etil asetat ekstresi).....	102
4.1.3.9.	Kök-yeşil ve sap kısımları karışımlarının HT29 hücrelerine karşı antiproliferatif aktivitesi (metanol ekstresi) .....	102

<b>4.1.4.</b>	Enstrümental analiz sonuçları.....	103
<b>4.1.4.1.</b>	<i>F. longipedunculata</i> bitkisinin yağ asidi kompozisyonu analizi	103
<b>4.1.4.2.</b>	<i>F. longipedunculata</i> bitkisinin uçucu yağ analizi sonuçları .....	103
<b>4.1.4.3.</b>	Sililleme yöntemi.....	103
<b>4.1.4.4.</b>	<i>Ferula longipedunculata</i> bitkisinin HPLC-TOF/MS analizi.....	103
<b>4.1.4.5.</b>	<i>Ferula longipedunculata</i> bitkisinin LC-MS/MS analizi .....	103
<b>4.1.5.</b>	<i>Ferula Longipedunculata</i> bitkisinin biyokimyasal parametreler analiz sonuçları .....	103
<b>4.1.5.1.</b>	$\alpha$ -aktin sonucu .....	104
<b>4.1.5.2.</b>	$\beta$ -aktin sonucu.....	104
<b>4.1.5.3.</b>	TGF- $\beta$ 1 sonucu.....	105
<b>4.2.</b>	Öneriler.....	105
	KAYNAKLAR.....	106
	EKLER .....	117
	ÖZGEÇMİŞ.....	173

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Nitrik oksit mekanizması.....	2
Şekil 1.2. Ereksiyon mekanizması (URL-1).....	4
Şekil 1.3. Erektile disfonksiyonun yaşa bağlı olarak gerçekleşme oranı .....	5
Şekil 1.4. Erektile disfonksiyon nedenleri (URL-2) .....	8
Şekil 1.5. Penisin anatomik yapısı.....	9
Şekil 1.6. Penisin arter ağı Penisin arteriel beslenmesi, Penisin venleri .....	11
Şekil 1.7. Normal ve kanserli hücrelerin büyümesi (URL-3).....	12
Şekil 1.8. Kanserli hücrenin normal hücreye yerleşmesi ve gelişmesi (URL-5) .....	13
Şekil 1.9. Normal hücre (a) ve HeLa hücresi (b) (URL-6).....	14
Şekil 1.10. Gastrointestinal sistem (bağırsak mide kolon) (URL-7) .....	15
Şekil 1.11. HT29 kolon kanseri hücreleri (URL-8).....	15
Şekil 1.12. <i>F. longipedunculata</i> Peşmen bitkisinin çiçek kısmı (Foto: Ali Göçeri) .....	17
Şekil 1.13. <i>F. longipedunculata</i> bitkisinin herbaryum ve harita görüntüsü (URL-10) .....	18
Şekil 2.1. <i>F. longipedunculata</i> bitkisinin kök, parçalanmış ve öğütülmüş hali .....	25
Şekil 2.2. <i>F. longipedunculata</i> bitkisinin öğütülmüş ve paketlenmiş görüntüsü .....	26
Şekil 2.3. Deneyde kullanılan Wistar Albino cinsi ratlar .....	27
Şekil 2.4. Ekstraksiyon cihazı (Soxhlet cihazı) .....	28
Şekil 2.5. Rotary evaporatör cihazı .....	29
Şekil 2.6. <i>F. longipedunculata</i> bitkisinin kök kısmı ekstresi .....	29
Şekil 2.7. <i>F. longipedunculata</i> sap kısmı ekstresi .....	29
Şekil 2.8. <i>F. longipedunculata</i> bitkisinin yeşil kısmı ekstresi.....	30
Şekil 2.9. UV-1240 VIS spektrofotometre .....	31
Şekil 2.10. Antiproliferatif aktivitenin kuyucuklara yerleştirme planı (cihazı E-plate 96). 32	
Şekil 2.11. xCELLigence RTCA (Gerçek Zamanlı Hücre Analizörü) SP (Tek tabakalı) .. 34	
Şekil 2.12. <i>F. longipedunculata</i> bitkisinden uçucu yağ elde etme aparatı (neo cleverger) 35	
Şekil 2.13. Gaz kromatografisi cihazı (GC-MS).....	35

Şekil 2.14. Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi-kütle spektrofotometresi(HPLC-TOF/MS)	37
Şekil 2.15. Sıvı kromatografisi kütle spektrofotometresi cihazı (LC-MS/MS)	38
Şekil 2.16. Ratlara gavaj uygulaması ve <i>F. longipedunculata</i> bitkisi kök ekstresi	40
Şekil 2.17. Ketamin hidroklorür ve Ratlara intraperitoneal ilaç verilışı	41
Şekil 2.18. Rat cerrahi pozisyonu	42
Şekil 2.19. Ratların mesane ve prostatın görünümü ve prostat üzerindeki kavernöz sinir.	42
Şekil 2.20. Rat batınının dikilmesi işlemi	42
Şekil 2.21. Kardiyak kan alımı ve rat penisi.	43
Şekil 2.22. Eliza testi cihazı	45
Şekil 3.1. <i>Ferula longipedunculata</i> bitkisinin antimikrobiyal aktivite sonucunda organizmalara karşı oluşturduğu zonlar	47
Şekil 3.2. <i>F. longipedunculata</i> bitkisinin kök kısmının inhibisyon zonları	47
Şekil 3.3. <i>F. longipedunculata</i> bitkisinin yeşil kısmının inhibisyon zonları	48
Şekil 3.4. <i>F. longipedunculata</i> bitkisinin sap kısmının inhibisyon zonları	48
Şekil 3.5. <i>F. longipedunculata</i> bitkisi metanol ekstresi DPPH giderme etkisi sonuçları	50
Şekil 3.6. <i>F. longipedunculata</i> bitkisi aseton ekstresi DPPH giderme etkisi sonuçları	51
Şekil 3.7. Kök kısmının HeLa hücrelerine karşı antiproliferatif etkisi	53
Şekil 3.8. Numunenin ortama eklendikten 12 saat sonraki hücre indeks değerleri	54
Şekil 3.9. Numunenin ortama eklendikten 24 saat sonraki hücre indeks değerleri	54
Şekil 3.10. Numunenin ortama eklendikten 36 saat sonraki hücre indeks değerleri	55
Şekil 3.11. Numunenin ortama eklendikten 48 saat sonraki hücre indeks değerleri	55
Şekil 3.12. Yeşil kısmının HeLa hücrelerine karşı antiproliferatif etkisi	56
Şekil 3.13. Sap kısmının HeLa hücrelerine karşı antiproliferatif etkisi	57
Şekil 3.14. <i>Ferula</i> bitkisinin n-bütanol ekstresinin HeLa hücrelerine karşı antiproliferatif etkisi	58
Şekil 3.15. <i>Ferula</i> bitkisinin etil asetat ekstresinin HeLa hücrelerine karşı antiproliferatif etkisi	59
Şekil 3.16. <i>Ferula</i> bitkisinin metanol ekstresinin HeLa hücrelerine karşı antiproliferatif etkisi	60



Şekil 3.17. Numunenin ortama eklendikten 12 saat sonraki hücre indeks değerleri.....	61
Şekil 3.18. Numunenin ortama eklendikten 24 saat sonraki hücre indeks değerleri.....	61
Şekil 3.19. Numunenin ortama eklendikten 36 saat sonraki hücre indeks değerleri.....	62
Şekil 3.20. Numunenin ortama eklendikten 48 saat sonraki hücre indeks değerleri.....	62
Şekil 3.21. <i>F. longipedunculata</i> bitkisi n-bütanol ekstresinin HT29 hücrelerine karşı antiproliferatif etkisi .....	63
Şekil 3.22. <i>F. longipedunculata</i> bitkisi etil asetat ekstresinin HT29 hücrelerine karşı antiproliferatif etkisi .....	64
Şekil 3.23. <i>F. longipedunculata</i> bitkisi metanol ekstresinin HT29 hücrelerine karşı antiproliferatif etkisi .....	65
Şekil 3.24. Numunenin ortama eklendikten 12 saat sonraki hücre indeks değerleri.....	67
Şekil 3.25. Numunenin ortama eklendikten 24 saat sonraki hücre indeks değerleri.....	67
Şekil 3.26. Numunenin ortama eklendikten 36 saat sonraki hücre indeks değerleri.....	68
Şekil 3.27. Numunenin ortama eklendikten 48 saat sonraki hücre indeks değerleri.....	68
Şekil 3.28. <i>F. longipedunculata</i> bitkisinin kök kısmı GC-MS kromatogramı .....	69
Şekil 3.29. <i>F. longipedunculata</i> bitkisinin yeşil kısmı GC-MS kromatogramı .....	70
Şekil 3.30. <i>F. longipedunculata</i> bitkisinin sap kısmı GC-MS kromatogramı.....	71
Şekil 3.31. <i>Ferula longipedunculata</i> bitkisinin kök kısmı uçucu yağ kromatogramı .....	74
Şekil 3.32. $\beta$ -Phellandrene kimyasal formülü .....	74
Şekil 3.33. <i>Ferula longipedunculata</i> bitkisi Sililleme yöntemi kromatogramı.....	76
Şekil 3.34. Vanilik asit, ferulik asit, 4-hidroksibenzoik asit, kersetin ve fumarik asit bileşiklerinin yapısal formülleri .....	78
Şekil 3.35. <i>F. longipedunculata</i> bitkisi kök kısmı HPLC-TOF/MS kromatogramı.....	79
Şekil 3.36. <i>F. longipedunculata</i> bitkisi yeşil kısmı HPLC-TOF/MS kromatogramı .....	79
Şekil 3.37. <i>F. longipedunculata</i> bitkisi sap kısmı HPLC-TOF/MS kromatogramı .....	79
Şekil 3.38. <i>F. longipedunculata</i> bitkisi kök kısmı LC-MS/MS sonuçları.....	84
Şekil 3.39. <i>F. longipedunculata</i> bitkisi kök kısmı LC-MS/MS sonuçları.....	84
Şekil 3.40. <i>F. longipedunculata</i> bitkisi yeşil kısmı LC-MS/MS sonuçları .....	85
Şekil 3.41. <i>F. longipedunculata</i> bitkisi yeşil kısmı LC-MS/MS sonuçları .....	86

Şekil 3.42. <i>F. longipedunculata</i> bitkisi sap kısmı LC-MS/MS sonuçları .....	87
Şekil 3.43. <i>F. longipedunculata</i> bitkisi sap kısmı LC-MS/MS sonuçları .....	87
Şekil 3.44. <i>F. longipedunculata</i> sap kısmı fenolik olmayan bileşikler (LC-MS/MS) .....	88
Şekil 3.45. <i>F. longipedunculata</i> yeşil kısmı flavonoid bileşikler (LC-MS/MS).....	88
Şekil 3.46. <i>F. longipedunculata</i> kök kısmı fenolik bileşikler (LC-MS/MS).....	88
Şekil 3.47. Sham ve BCNI guplarının $\alpha$ -aktin değerlerinin karşılaştırılması.....	91
Şekil 3.48. Sham ve BCNI guplarının $\beta$ -aktin değerlerinin karşılaştırılması.....	93
Şekil 3.49. Sham ve BCNI guplarının TGF- $\beta$ 1 değerlerinin karşılaştırılması .....	94



## ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1. Erektile disfonksiyon'a neden olabilecek kimyasal ilaçlar.....	7
Çizelge 1.2. <i>Ferula longipedunculata</i> takson özellikleri.....	19
Çizelge 1.3. Türkiye coğrafyasında bulunan <i>Ferula</i> türleri .....	20
Çizelge 2.1. Antimikrobiyal aktivitede kullanılan mikroorganizma bilgileri .....	26
Çizelge 2.2. Çalışma boyunca kullanılan cihazların tanıtımı .....	27
Çizelge 2.3. LC-MS/MS analiz metoduna ait analitik parametreler .....	39
Çizelge 3.1. <i>F. longipedunculata</i> bitkisinin antimikrobiyal aktivite sonuçları .....	46
Çizelge 3.2. <i>Ferula aureus</i> ekstraktının antimikrobiyal aktivitesi .....	49
Çizelge 3.3. <i>Ferula aureus</i> kök ekstraktının antifungal aktivitesi .....	49
Çizelge 3.4. <i>Ferula longipedunculata</i> bitkisinin antioksidan aktivite değerleri .....	50
Çizelge 3.5. <i>F. szovitsiana</i> 'nın sıçanlarda plazma ve karaciğer üzerine etkisi .....	52
Çizelge 3.6. <i>F. Szovitsiana</i> ekstresinin antioksidan aktivitesi.....	52
Çizelge 3.7. <i>Ferula ovina</i> 'nın normal ve kanser hücrelerindeki değeri .....	66
Çizelge 3.8. <i>F. longipedunculata</i> bitkisinin kök kısmının yağ asidi analizi .....	69
Çizelge 3.9. <i>F. longipedunculata</i> bitkisinin yeşil kısmının yağ asidi analizi.....	70
Çizelge 3.10. <i>F. longipedunculata</i> bitkisinin sap kısmının yağ asidi analizi .....	70
Çizelge 3.11. <i>Ferula narthex</i> bitkisine ait sabit yağ kompozisyonu .....	71
Çizelge 3.12. <i>Ferula longipedunculata</i> bitkisinin uçucu yağ analizi sonuçları .....	73
Çizelge 3.13. <i>Ferula microcolea</i> türünün uçucu yağ kompozisyonu.....	74
Çizelge 3.14. <i>F. longipedunculata</i> bitkisi sililleme yöntemi analiz sonuçları (GC-MS) ....	75
Çizelge 3.15. <i>F. longipedunculata</i> bitkisinin kök, yeşil ve sap kısmı HPLC-TOF/MS miktarsal analiz sonuçları.....	77
Çizelge 3.16. <i>F. longipedunculata</i> bitkisinin kök kısmı LC-MS/MS sonuçları.....	83
Çizelge 3.17. <i>F. longipedunculata</i> bitkisinin yeşil kısmı LC-MS/MS sonuçları .....	85
Çizelge 3.18. <i>F. longipedunculata</i> bitkisinin sap kısmı LC-MS/MS sonuçları .....	86
Çizelge 3.19. <i>Ferula communis</i> türünün içerik analizi (HPLC-DAD-MS).....	89

Çizelge 3.20. Sham ve BCNI guplarında $\alpha$ -aktin değerlerinin karşılaştırılması .....	90
Çizelge 3.21. Sham ve BCNI guplarında $\beta$ -aktin değerlerinin karşılaştırılması .....	92
Çizelge 3.22. Sham ve BCNI guplarında TGF- $\beta$ 1 değerlerinin karşılaştırılması.....	94
Çizelge 3.23. <i>F. longipedunculata</i> bitkisinin kök kısmı Eliza analiz sonuçları .....	95
Çizelge 3.24. <i>Ferula hermonis</i> ekstraktının biyokimyasal analiz sonuçları .....	97
Çizelge 3.25. <i>Ferula hermonis</i> ekstraktının erektil fonksiyon indeksi (IIEF-5), rigiscan ve duble ultrason testleri analiz sonuçları.....	98
Çizelge 3.26. <i>Ferula assa-foetida</i> ile ratlarda yapılan semen analizi sonuçları .....	99



## EKLER DİZİNİ

EK 1. <i>F.longipedunculata</i> Peşmen bitkisinin sap, yeşil, kök ve kurutulmuş kısımları.....	117
EK 2. <i>F.longipedunculata</i> bitkisinin yeşil kısmı (üstte) ve açıktan sonraki görüntüsü ..	118
EK 3. <i>F. longipedunculata</i> bitkisi kök kısmı kurutulmuş görüntüsü .....	119
EK 4. Antimikrobiyal aktivite (kök, yeşil ve sap kısımları).....	119
EK 5. Antimikrobiyal aktivite (kök, yeşil ve sap kısımları).....	119
EK 6. Antioksidan çalışması için hazırlanan metanol ve aseton ekstraktları .....	120
EK 7. Antiproliferatif aktivite sonucunda elde edilen değerler .....	120
EK 8. Antiproliferatif aktivite çalışmasında kullanılan cihaz .....	122
EK 9. RTCA SP cihazının en önemli parçalarından 96 kuyucuk bulunan plaka (E-Plate 96).....	122
EK 10. <i>F. longipedunculata</i> Peşmen bitkisinin uçucu yağ görüntüsü .....	123
EK 11. Gallik asit HPLC-TOF/MS kromatogram görüntüsü (kök kısmı) .....	124
EK 12. Fumarik asit HPLC-TOF/MS kromatogram görüntüsü (kök kısmı) .....	124
EK 13. Gentisik asit HPLC-TOF/MS kromatogram görüntüsü (kök kısmı) .....	124
EK 14. Klorojenik asit HPLC-TOF/MS kromatogram görüntüsü (kök kısmı).....	124
EK 15. Kateşin HPLC-TOF/MS kromatogram görüntüsü (kök kısmı) .....	125
EK 16. 4-Hidroksibenzoik asit HPLC-TOF/MS kromatogram görüntüsü (kök kısmı) ....	125
EK 17. Protokateşik asit HPLC-TOF/MS kromatogram görüntüsü (kök kısmı) .....	125
EK 18. Kafeik asit HPLC-TOF/MS kromatogram görüntüsü (kök kısmı) .....	125
EK 19. Vanilik asit HPLC-TOF/MS kromatogram görüntüsü (kök kısmı) .....	126
EK 20. Siringik asit HPLC-TOF/MS kromatogram görüntüsü (kök kısmı) .....	126
EK 21. Rutin HPLC-TOF/MS kromatogram görüntüsü (kök kısmı).....	126
EK 22. 4-Hidroksibenzaldehit HPLC-TOF/MS kromatogram görüntüsü (kök kısmı).....	126
EK 23. Polydatine HPLC-TOF/MS kromatogram görüntüsü (kök kısmı) .....	127
EK 24. Ellagik asit HPLC-TOF/MS kromatogram görüntüsü (kök kısmı) .....	127
EK 25. Skutelerin HPLC-TOF/MS kromatogram görüntüsü (kök kısmı) .....	127

EK 26. Kersetin-3-β-D-glukozid HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı).	127
EK 27. Sinapik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı).....	128
EK 28. Naringin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı) .....	128
EK 29. Ferulik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı) .....	128
EK 30. Diosmin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı).....	128
EK 31. Taxifolin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı).....	129
EK 32. Hesperidin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı).....	129
EK 33. Apigetrin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı) .....	129
EK 34. Neohesperidin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı) .....	129
EK 35. Mirisetin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı).....	130
EK 36. Baicalin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı) .....	130
EK 37. p-kumarik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı) .....	130
EK 38. Fisetin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı).....	130
EK 39. Protokateşik asit etil HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı).....	131
EK 40. Morin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı) .....	131
EK 41. Resveratrol HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı) .....	131
EK 42. Salisilik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı).....	131
EK 43. Kersetin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı).....	132
EK 44. Silibinin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı).....	132
EK 45. Sinnamik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı).....	132
EK 46. Apigenin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı).....	132
EK 47. Naringenin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı) .....	133
EK 48. Kamferol HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı) .....	133
EK 49. Diosmetin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı).....	133
EK 50. Neochanin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı) .....	133
EK 51. Eupatorin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı).....	134
EK 52. Wogonin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı).....	134

EK 53. Galangin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı).....	134
EK 54. Biochanin A HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı) .....	134
EK 55. Gallik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı) .....	135
EK 56. Fumarik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı).....	135
EK 57. Gentsik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı).....	135
EK 58. Klorojenik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı).....	135
EK 59. Kateşin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı).....	136
EK 60 .4-Hidroksibenzoik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı) ..	136
EK 61. Protokateşik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı) .....	136
EK 62. Kafeik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı).....	136
EK 63. Vanilik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı) .....	137
EK 64. Siringik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı).....	137
EK 65. Rutin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı).....	137
EK 66. 4-Hidroksibenzaldehit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı) ...	137
EK 67. Polydatine HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı).....	138
EK 68. Ellagik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı).....	138
EK 69. Skutelerin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı) .....	138
EK 70. Kersetin-3- $\beta$ -D-glukozid HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı)	138
EK 71. Sinapik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı) .....	139
EK 72. Naringin asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı) .....	139
EK 73. Ferulik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı).....	139
EK 74. Diosmin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı) .....	139
EK 75. Taxifolin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı) .....	140
EK 76. Hesperidin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı) .....	140
EK 77. Apigetrin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı).....	140
EK 78. Neohesperidin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı).....	140
EK 79. Mirisetin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı) .....	141

EK 80. Baicalin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı).....	141
EK 81. p-kumarik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı).....	141
EK 82. Fisetin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı) .....	141
EK 83. Protokateşik asit etil HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı) .....	142
EK 84. Morin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı).....	142
EK 85. Resveratrol HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı).....	142
EK 86. Salisilik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı) .....	142
EK 87. Kersetin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı) .....	143
EK 88. Silibinin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı) .....	143
EK 89. Sinnamik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı).....	143
EK 90. Apigenin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı) .....	143
EK 91. Naringenin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı).....	144
EK 92. Kamferol HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı).....	144
EK 93. Diosmetin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı) .....	144
EK 94. Neochanin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı).....	144
EK 95. Eupatorin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı) .....	145
EK 96. Wogonin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı) .....	145
EK 97. Galangin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı) .....	145
EK 98. Biochanin A HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı).....	145
EK 99. Gallik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı).....	146
EK 100. Fumarik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı) .....	146
EK 101. Gentisik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı) .....	146
EK 102. Klorojenik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı) .....	146
EK 103. Kateşin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı).....	147
EK 104. 4-Hidroksibenzoik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı)...	147
EK 105. Protokateşik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı).....	147
EK 106. Kafeik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı).....	147



EK 107. Vanilik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı).....	148
EK 108. Siringik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı).....	148
EK 109. Rutin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı) .....	148
EK 110. 4-Hidroksibenzaldehit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı) ...	148
EK 111. Polydatine HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı) .....	149
EK 112. Ellagik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı).....	149
EK 113. Skuteların HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı).....	149
EK 114. Kersetin-3-β-D-glukozid HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı)	149
EK 115. Sinapik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı) .....	150
EK 116. Naringin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı).....	150
EK 117. Ferulik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı).....	150
EK 118. Diosmin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı) .....	150
EK 119. Taxifolin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı) .....	151
EK 120. Hesperidin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı).....	151
EK 121. Apigetrin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı).....	151
EK 122. Neohesperidin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı).....	151
EK 123. Mirisetin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı) .....	152
EK 124. Baicalin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı).....	152
EK 125. p-kumarik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı).....	152
EK 126. Fisetin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı) .....	152
EK 127. Protokateşik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı).....	153
EK 128. Morin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı) .....	153
EK 129. Resveratrol HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı).....	153
EK 130. Salisilik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı) .....	153
EK 131. Kersetin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı).....	154
EK 132. Silibinin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı) .....	154
EK 133. Sinnamik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı) .....	154

EK 134. Apigenin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı) .....	154
EK 135. Naringenin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı) .....	155
EK 136. Kamferol HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı).....	155
EK 137. Diosmetin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı) .....	155
EK 138. Neochanin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı).....	155
EK 139. Eupatorin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı) .....	156
EK 140. Wogonin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı) .....	156
EK 141. Galangin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı) .....	156
EK 142. Biochanin A HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı).....	156
EK 143. <i>Ferula longipedunculata</i> Peşmen bitkisinin kök, yeşil ve sap kısmının HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (karşılaştırmalı) .....	157
EK 144. LC-MS/MS metodu analitik prametreler.....	158
EK 145. <i>F. longipedunculata</i> bitkisinin kök kısmı HPLC-TOF/MS kütüphane analiz sonuçları).....	159
EK 146. Diosmin molekülü yapısal formülü) .....	160
EK 147. <i>Ferula L.</i> bitkisinin yeşil kısmı HPLC-TOF/MS kütüphane analizsonuçları .....	160
EK 148. Rutin molekülünün yapısal formülü.....	163
EK 149. <i>F. longipedunculata</i> bitkisinin sap kısmı HPLC-TOF/MS kütüphane analiz sonuçları.....	163
EK 150. Rhoifolin molekülünün yapısal formülü.....	164
EK 151. UHPLC-ESI-MS/MS Standart kalibrasyon kromotogramları .....	165
EK 152. LC-MS/MS <i>F. longipedunculata</i> bitkisi kök kısmı metanol kromotografisi.....	165
EK 153. LC-MS/MS <i>F. longipedunculata</i> bitkisi yeşil kısmı metanol kromotografisi ....	166
EK 154. LC-MS/MS <i>F.longipedunculata</i> bitkisi sap kısmı Metanol kromotografisi .....	166
EK 155. LC-MS/MS <i>F. longipedunculata</i> bitkisi kök kısmı aseton kromotografisi .....	166
EK 156. LC-MS/MS <i>F. longipedunculata</i> bitkisi yeşil kısmı aseton kromotografisi.....	167
EK 157.LC-MS/MS <i>F.longipedunculata</i> bitkisi sap kısmı aseton kromotografisi .....	167
EK 158. <i>F. longipedunculata</i> Peşmen bitkisinin toplanma konum (GPS) bilgileri .....	167

EK 159. Ratların mesane görüntüsü.....	168
EK 160. Bilateral kavernoza hemostatik klemp konulması.....	168
EK 161. Ratların cerrahi operasyona hazırlanması.....	168
EK 162. Ratların bağırsak mide organlarının görüntüsü.....	169
EK 163. Ratların penisi görüntüsü.....	169
EK 164. Ratların iç organlarının görüntüsü.....	169
EK 165. Eski Sovyet (Rusya) bölgesine ait <i>Ferula</i> türleri.....	170
EK 166. Çin-Himalaya ve Suudi Arabistan bölgesinde bulunan <i>Ferula</i> türleri.....	171
EK 167. İran- Pakistan ve Hindistan bölgesinde bulunan <i>Ferula</i> türleri.....	171



## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ED	: Erektıl disfonksiyon
GTP	: Guanozin trifosfat
cGMP	: Guanozin monofosfat döngüsü
T11-L2-S2-4	: Spinal ereksiyon mekahnizmasını
REM	: Hızlı göz hareketi ( rapid eyes movement)
NO	: Nitrik oksit
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
HeLa	: İnsan rahim kanseri
HT29	: İnsan kolon kanseri
Mg	: Miktolitre
mL	: Mililitre
B 2	: <i>Bacillus megaterium</i> DSM32
B3	: <i>Enterococcus faecium clinical isolate</i>
B11	: <i>Klebsiella pneumonia</i> FMC5
B13	: <i>Escherichia coli</i> ATCC 25922
B19	: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> DSM50071
B20	: <i>Staphylococcus aureus</i> Cowan1
B25	: <i>Micrococcus luteus</i> LA2971
B29	: <i>Bacillus subtilis</i> IMG22
M1	: <i>Candida albicans</i> ATCC1023
M2	: <i>Candida Utilis</i> NRRL-Y-900
M3	: <i>Saccharomyces cerevisiae</i> WET136
M4	: <i>Yarrowia lipolytica</i> NCIM3589
DPPH	: 1,1-difenil-2-pikrilhidrazin
BHT	: Bütillenmiş Hidroksitoluen
nM	: Nano molar
Mm	: Mili molar
UV-vis	: Ultraviyole ve görünür ışık
Ac	: Kontrol absorbans değeri
As	: Örnekler absorbans değeri
DMEM	: Dulbecco's Modified Eagle Medium

xCELLigence	: Gerçek zamanlı hücre analiz sistemi
RTCA SP	
CI	: Hücre indeksi
GC-MS	: Gaz kromatografisi, kütle spektrometrisi
-OH	: Hidroksil grubu
-R	: Radikal grub
H	: Hidrojen
Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )	: trimetilsilil
HPLC-TOF/MS	: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi Uçuş Zamanlı Kütle Spektrometresi
LC- MS/ MS	: Sıvı kromatografisi kütle kütle spektrometresi
RT	: Alıkonma zamanı
m/z oranı	: kütle/yük oranı
R <sup>2</sup>	: Belirleme katsayısı
RSD	: Bağlı standart sapma
LOD/LOQ (µg/L)	: Belirleme sınırı/Tayin sınırı
U <sup>f</sup>	: % 95 güven seviyesinde bağlı standart belirsizlik
$\alpha$ ve $\beta$	: Alfa ve Beta
TGF- $\beta$ 1	: Değişiklik yapan beta büyüme etkeni
EDTA	: Etilendiamin tetraasetik asit
Rpm	: 1 dakika içerisinde gerçekleştirilen dönüş/devir sayısı
HRP	: İnsan progesteron reseptörü
TMB	: tetrametilbenzidin
OD	: Optik yoğunluk
MIC	: Minimum inhibisyon konsantrasyonu
Sham	: Hadım etmek, idiş etmek
IIEF-5	: Uluslararası erektil fonksiyon endeksi
DS	: Distile Su
SS	: Sham surgery
FKE	: <i>F. longipedunculata</i> bitkisi kök ekstresi
BCK	: Bilateral cerrahi kastrasyon
tr	: Eser miktarda
nd	: Belirlenemedi

# 1. GİRİŞ

Cinsel bozukluk ve cinsellik, geçmiş yıllarda bir tabu olarak algılandığından dolayı sağlık konuları ve çalışanları da dahil konunun gündeme taşınmasında çekingen bir tavır sergilenmiştir. Oysaki bu problem erkeklerin %30-33'ünde kadınların ise %43'ünde gözlenmektedir (Aygın ve ark., 2005). Cinsel işlev bozukluğu problemleri, öteki sağlık problemlerinin tersine sağlık çalışanları tarafından tam olarak kayıt altına alınamamaktadır ve raporlandırma oldukça yetersiz kalmaktadır (Eyler ve Demirezen, 2007, 2006).

Erkek cinsel işlev bozukluğu, çok çeşitli fiziksel ve psikolojik durumların bir sonucu olarak ortaya çıkan yaygın bir rahatsızlıktır. Cinsel etkileşim, duygusal, hormonal ve yaşam ihtiyacımızın fiziksel bir belirtisidir. Cinsel işlev, insanlarda yaşam kalitesinin ve öznel olmanın önemli bir bileşenidir (Kandeel, 2007).

Erkek cinsel işlev bozukluğu, normal bir cinsel ilişkinin tekrar edilememesi, erken boşalma, gittikçe kötüleşen geciktirilmiş veya inhibe olmuş ejakülasyon, erektil disfonksiyon, uyarılma güçlüğü (libido), zorlayıcı cinsel davranış ve orgazmik bozukluk gibi çeşitli nedenleri içerir. Erkek cinsel işlev bozukluğu, yaşlı nüfusun çoğalması ve diğer artan etiyolojik faktörler nedeniyle Dünya çapında yaygın göstermektedir (Yakubu ve ark., 2007).

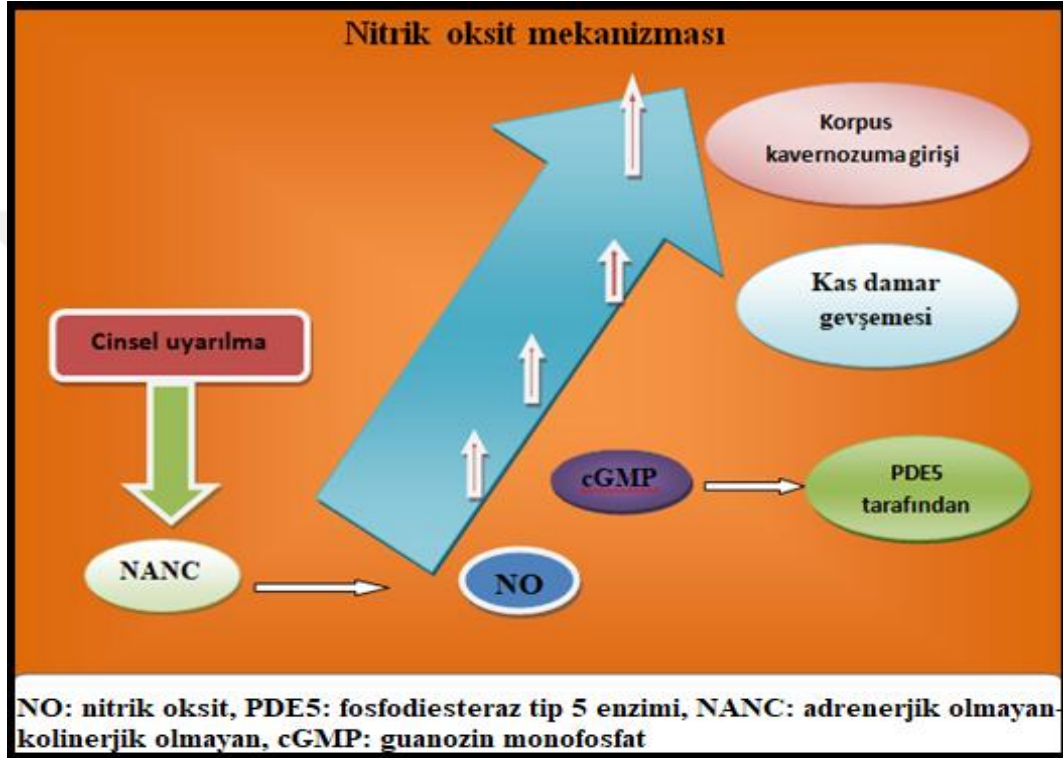
Erektil disfonksiyon (ED) veya erkeklerdeki iktidarsızlık, penisin ereksiyon süresini geliştirememesi veya sürdürmemesi ile ortaya çıkmış cinsel işlev bozukluğudur (Monga, 1999; Malviya, Jain, ve Vyas, 2013a; Malviya, Malviya, ve Jain, 2013b).

Erektil disfonksiyonun nedenleri fizyolojik veya psikolojik olabilir (Bosch ve ark., 1991).

Penil ereksiyon, psikojenik ve hormonal artışın ve nörovasküler nonadrenerjik, nonkolinerjik bir mekanizmayı içeren karmaşık bir süreçtir. Nitrik oksit (NO), ana vazoaaktif nonadrenerjik, nonkolinerjik nörotransmitter ve penil ereksiyonun kimyasal medyatörü olduğuna inanılmaktadır. Bozulmuş NO (nitrik oksit) biyoaktivitesi erektil disfonksiyonun önemli bir patojenik mekanizmasıdır (Burnett ve Kaminetsky, 2006, 2008).

Erektil disfonksiyon nedenleri genel olarak nörolojik, psikolojik vasküler ya da kavernoözal eksikliği veya bunların hep birlikte etkili olduğu çoklu faktöriyel bir rahatsızlıktır. Erektil disfonksiyon meydana gelme prevalansı Dünya genelinde farklı sosyo ekonomik özelliklere rağmen insan ömrü ile birlikte artış gösterdiği ve çeşitli hastalıklarla birlikte artışın devam ettiği görülmektedir (Linda ve ark., 2007). Ereksiyon mekanizmasının nasıl çalıştığı günümüzde net bir şekilde açıklanmıştır. Nitrik oksit bir

nöromedyatör görevi görerek penisin kavernozaal düz kas hücrelerinin membranlarını geçerek Guanozin trifosfatı (GTP) siklik guanozin monofosfat'a (cGMP) çevirip hücre içerisindeki kalsiyum (Ca) seviyelerini azaltarak düz kas hücrelerinde relaksasyon meydana getirmesidir (Cellek, 2004). Erektile disfonksiyonun meydana gelmesini tetikleyen en önemli riskler yaşlanma, diyabet, ateroskleroz, sigara ve hipertansiyon'dur. Bu etkenlerin varlığı oksidatif strese neden olmakta ve sonuçta endotel hücreleri hasar görmektedir (Sullivan ve ark., 1993). Nitrik oksit mekanizması Şekil 1.1'de gösterilmiştir.



Şekil 1.1. Nitrik oksit mekanizması

## 1.1. Ereksiyon Fizyolojisi

Ereksiyon olayının oluşması için psikojenik ve duyuşal iletilerin bir araya gelerek uyarıları sempatik sinir sistemine aktaran bir sinir sistemi, normal yapıda bir hipotalamo-hipofizer aksa gereksinim vardır. Ereksiyon fizyolojisinde ilk olarak meydana gelen olay penil arterlerin dilatasyonudur. Ereksiyon fizyolojisinde genişleme özelliğini yitirmemiş arterlerin kan ile dolabilen korpus kavernozaum sinüs sistemine sahip, penisten geri kan akımını engelleyen venöz grenaj sistemine sahip normal yapıda bir penis gereklidir (Reza ve ark., 1989).

### 1.1.1. Ereksiyon tipleri

**a: Psikojenik ereksiyon:** Erektile sürecin başlayabilemesi için beyinden gelen impulsların spinal ereksiyon mekazzmasını (T11-L2-S2-4) uyarması gerekir.

**b: Refleksojenik ereksiyon:** Genital organlara dokunulması ile meydana gelir. İletiler spinal merkezine yetişir ve duyusal algılama başlar. Bir kısmı ise penise uyarılar gönderen otonom çekirdekleri harekete geçirir.

**c: Nokturnal ereksiyon:** Uykunun REM fazında gerçekleşir. Bu tip ereksiyon hormonal, psikojenik ve bazı nörojenik erektil disfonksiyonda sağlam kalır (Givliano, 1995).

### 1.1.2. Ereksiyonun fazları

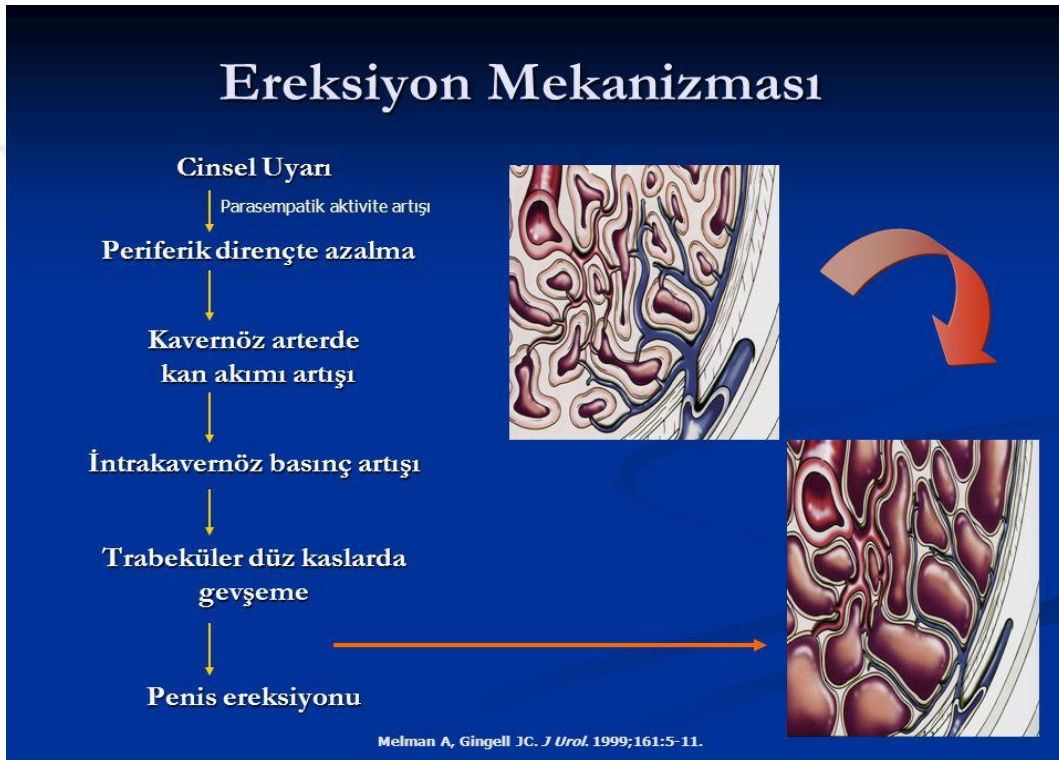
Ereksiyon , flask (latent), tñmesans, tam ereksiyon, rijid ereksiyon, detñmesans olmak üzere 5 faz şeklinde bulunmaktadır (Ralph , 2005).

- a) Flask fazı, bu faz sempatik sinir sistemlerinin kontrolü altında bulunan istirahat durumudur. Kas yapısı düzdür ve kontraktedir. Sinüzoid kısmında çok az miktarda kan bulunur.
- b) Tñmesans fazında ereksiyonun tam olarak oluşuncaya dek kan basıncı artar, Düz kas gevşer, sinüzoidler kan ile dolmaya başlar, penis hızla uzar ve genişler. İntrakavernozal basınç artmaya başlar ve diastolik basıncı geçer sonra akım sistolde görülür (Avcı, 2006).
- c) Tam ereksiyon fazında intrakavernozalın basıncı sistolik kan basıncına %90 oranlarında yaklaşır. Penis yeterli sertliğe ulaşır, arterlerdeki kan akımı tñmesansinkinden az fakat flask fazından fazla miktardadır (Avcı, 2006).
- d) Rijit fazında Pudental sinirden kaynaklanan uyarı ile iskiyokavernöz kasların kasılmasıyla oluşan basınç sistolik kan basınçından daha yüksek değerlere çıkar. Arteriyel ve venöz akım tamamı ile durmuş olur (Lue, 2002).
- e) Detñmesans fazında ise orgazm ve cinsel dürtünün sonlanması ile sempatik sistem aktif hale gelir. Arteriyoller ve düz kas kasılma yapar, venöz'de dışa doğru akım artar ve detñmesans meydana gelir (Anafarta, 2011).



### 1.1.3. Ereksiyon hemodinamisi

Ereksiyon cinsel uyarılma ile başlar. Uyarılma sonucunda parasempatik sistem aktifleşerek kavernöz sinir uçlarında ve endoteldeki nörotransmitter üretimini sağlar. İlk olarak arteriyol dilatasyon gerçekleşir daha sonra düz kas gevşemesi olur ve böyle devam eder (Christ, 1995). Ereksiyonun meydana gelmesi için nörojenik, psikojenik ve endokrin olaylarının oluşması gerekmektedir. Ayrıca kan akımının artması, düz kasın gevşemesi ve venöz drenajının azalması gerekmektedir (Alıcı ve ark., 1999). Ereksiyon mekanizması Şekil 1.2’de gösterilmiştir.



Şekil 1.2. Ereksiyon mekanizması (URL-1, 2018)

## 1.2. Eretil Disfonksiyon (ED)

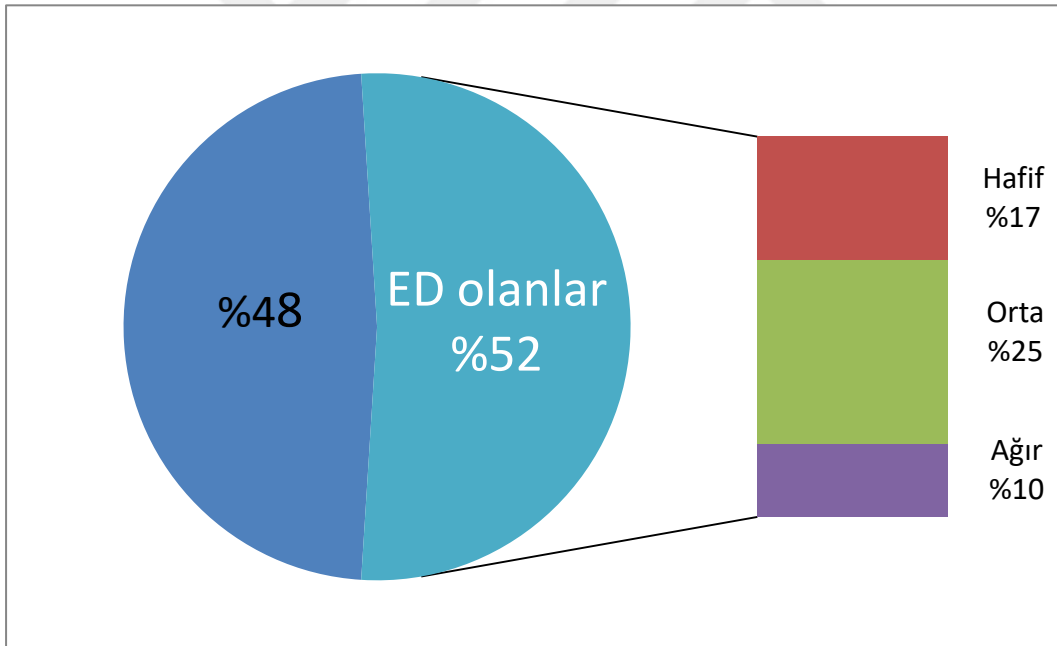
### 1.2.1. Tarihçesi

Ereksiyon ve erektil disfonksiyon milattan önce önce 2000’li yıllarda da araştırmalara konu olmuştur. Mısır kaynaklarında belirtilmiştir. Hipokrat ED’nin uzun süre at sırtında olanlarda görülebileceğini yazmıştır (Boylu ve Miroğlu, 2002). Aristo ereksiyon esnasında 3 sinir yapısının penise enerji ve ruh verdiğini yazmıştır (Schouten ve ark., 2005). Tarihte birçok kaynakta ED’den bahsedilse de ereksiyon fizyolojisi hakkındaki temel bilgiler 1980-90’lı yıllarda yazılmıştır. Arteriyer ve venöz de kanın iletilmesini düzenleyen kasların rolü, hemodinamisi, sinir kontrollerinin düzenlenmesi, NO’nun

ereksiyon mekanizmasında nörotransmitter olduğunu PDE-5'in penisi flask haline getirdiği son yıllarda anlaşılmıştır (Lue, 2005).

### 1.2.2. Epidemiyolojisi

Eretil disfonksiyon cinsel ilişki esnasında penisin yeterli düzeyde ereksiyonu sağlayamaması veya sürdürememesidir. Eretil disfonksiyon problemi birçok erkekte görülen cinsel bir vakadır. Erkek bireylerde yaşam kalitesine önemli ölçüde zarar veren patolojik bir olaydır (Aytaç ve ark., 1999). Bugüne kadar yapılan çalışmalarda elde edilen epidemiyolojik veriler, yüksek ED prevalansı ve insidansını ortaya çıkarmıştır. İlk büyük çalışma Massachusetts Erkek Yaşlanma Çalışması (MMAS), Amerikanın Boston bölgesinde 40 ile 70 yaşları arasındaki erkeklerde yapılmış ve birleşik prevalans %52 olarak bulunmuştur. Çalışma analizi sonucunda her 1000 erkek birey için her yıl 26 yeni vaka olarak belirtmişlerdir (Johannes ve ark., 2000). Şekil 1.3'te görüldüğü gibi Eretil disfonksiyonun sıklığının yaş ile birlikte arttığı belirtilmiştir (Feldman ,1994).



Şekil 1.3. Eretil disfonksiyonun yaşa bağlı olarak gerçekleşme oranı

### 1.2.3. Fizyopatolojisi

Erektile disfonksiyon birçok patolojik vaka ile ortaya çıkabilir. Özellikle yaşlı erkeklerde birden fazla mekanizmaya bağlı olarak gelişir.

**a) Vaskülojenik ED:** Ereksiyonun oluşmasında kavernoözal cisimlere yeterli miktarda kan akışı ve kanı kavernosumda tutmak için veno-okluziv mekanizması gereklidir. Arteriyojenik ve Venojenik olarak ikiye ayrılır.

1) Arteriyojenik ED; Azalmış arteriyel kan girişi ED'nin en sık görülen organik nedenidir (%40-80). Arteriyoskleroz; arteriyel hastalığının en önemli sebebidir. Diffüz gelişir, penisi besleyen damarlarda olabilir. Sigara, hiperlipidemi ve diyabet risk faktörleridir (Rosen ve ark., 1990).

2) Venojenik ED; Yeterli arteriyel kan girişi olmasına rağmen venlerden venöz kan kaçağı da neden olabilir. Kan kaçağından dolayı penil rijiditeyi meydana getirecek basınca ulaşamaz (Morales ve ark., 2004).

**b) Psikojenik ED:** Erektile disfonksiyonun psikojenik problemler ile beraber ortaya çıktığı belirtilmiştir. Anksiyete, duygusal problemler, stres, libido azalması nedenleridir (Abicht, 1999).

**c) Hormonal ED:** Genel olarak hipogonadizm de görülür ve nadiren olarak ta hiperprolaktinemi ve tiroid bezi bozuklukları ED'ye neden olabilir (Dean ve Abicht, 2005). Hipogonadal geçiren erkek bireyde cinsel ilgi ve arzu az seviyededir, ereksiyon olabilir ama sertleşme ve ereksiyon süresi azalmıştır. Sonuç olarakta FSH, LH ve testesteron hormon seviyeleri düşüktür (Dean ve Abicht, 2005).

**d) Nörojenik ED:** Santral ve periferik sinir sistemi üzerinde ters etki yapan etkiler nörojenik ED'ye yol açmaktadır. Erektile disfonksiyon hastalarının yaklaşık %10-20'si nörojenik kökenlidir. Ereksiyon mekanizması sinir sistemi mekanizmasına bağlıdır. Nörojenik ED genellikle Alzheimer hastalığı, felç, SKH ve lezyonları, pelvik yaralanma, diyabet mellitus ve multiple skleroz hastalarında görülür (Walsh, 1982).

**e) İatrojenik ED:** Ereksiyon için gerekli olan sinirlerin veya arterlerin hasar görmesine neden olur. Pelvik cerrahi operasyon sonrası ED genellikle pelvik pleksus ve kavernoöz sinirlerin hasar görmesine bağlı olarak gelişme gösterir (Weinstein ve ark., 1997).

**f) İlaçlara bağlı ED:** Erektile disfonksiyona neden olan etkenlerin başında gelir. Yapılan bazı çalışmalarda insidansının %25 oranında olduğu bildirilmiştir (Lue, 2005). En çok etki eden ilaç grubu 4 maddede belirtilmiştir.

- 1) Antihipertansif ilaçlar; peniste arteriyel kan akımının azalması
- 2) Hormonlar, H2 reseptör antagonistleri; testosteron düzeylerini düşürmesi
- 3) Sedatifler
- 4) Psikotropik ilaçlar santral sinir sistemine etki ederek ED'ye neden olabilirler (Yeager ve ark., 1980).

Yapılan çalışmalar sonucunda Erektile disfonksiyona neden olabilecek kimyasal ilaçlar Çizelge 1.1'de verilmiştir (Wein, 1998).

Çizelge 1.1. Erektile Disfonksiyona neden olabilecek kimyasal ilaçlar

Kimyasal ilaçlar	Örnek maddeler
Antihipertansifler	Beta-blokerler, metildopa, Kalsiyum kanal blokerleri, ,rezerpin, guanetidin, klonidin
Hormonlar	Östrojenler, Progesteron, 5 $\alpha$ -redüktaz inhibitörleri, kortikosteroidler, LHRH agonistleri, siproteron asetat
Diüretikler	Spirinolakton, Tiyazitler
Sitotoksik ajanlar	Metotreksat
Antidepresanlar	Trisiklik antidepresanlar, lityum, Selektif serotonin
Kardiyak ve kolesterol ilaçlar	Digoksin, gemfibrozil, klofibrat
İlaç olmayan maddeler	Sigara, kokain ve Alkol

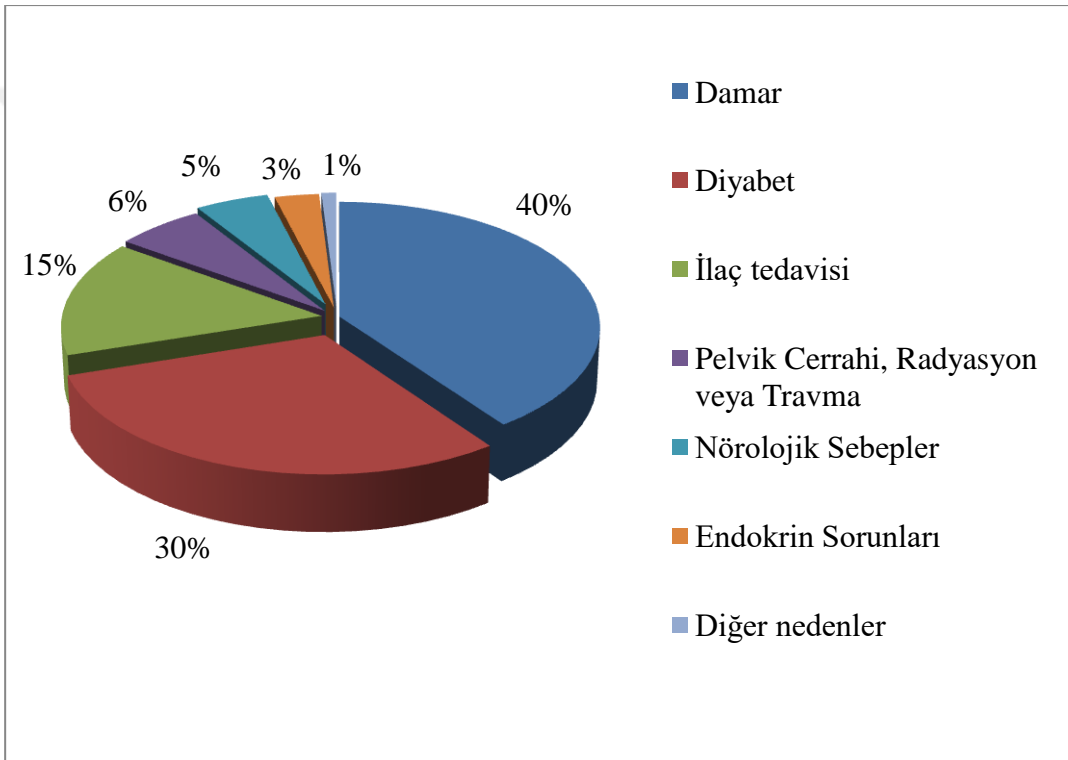
**g) Radyoterapiye Bağlı ED:** Prostat, mesane, rektum gibi organların radyoterapi ışınlarına maruz kalması sonucu ED oluşabilir. Radyoterapi sonrasında ED insidansın da artma gözlemlenir (Rajfer ve Goldstein, 1984-1988).

#### 1.2.4. Fiziopatoloji Özel Durumlar

✓ **Kronik Böbrek Yetmezliği;** Diyalize giren erkek hastaların birçoğunda ereksiyon problemi gözlemlenmiştir. Hipertansiyon, nöropati ve ateroskleroz gibi sebeplerden dolayı gelişir (Wespes ve Yeager, 1980-2004).

✓ **Diyabetes Mellitus;** Şeker hastalarının neredeyse yarısında ED şikayeti vardır. Birçok nedene bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Diyabetik nöropati, diyabetik arteriyel hastalık, NO ile indüklenen düz kas hücrelerinin relaksasyonunu azaltması ED'ye yol açar (Wespes, 1980).

✓ **Yaşlanma:** Yaşın ilerlemesi ED'ye etki eden en önemli faktördür. Yaş faktörü her erkekte farklı görülür. Yaşlanma ise penil duyarlılık, penis sertliği, duyarlılık, libido, ejakulasyon hacmi, cinsel aktivite sıklığında azalma görülür (Yeager, 1980). Erektile disfonksiyon nedenleri aşağıdaki Şekil 1.4'te yüzde oranları ile birlikte gösterilmiştir.

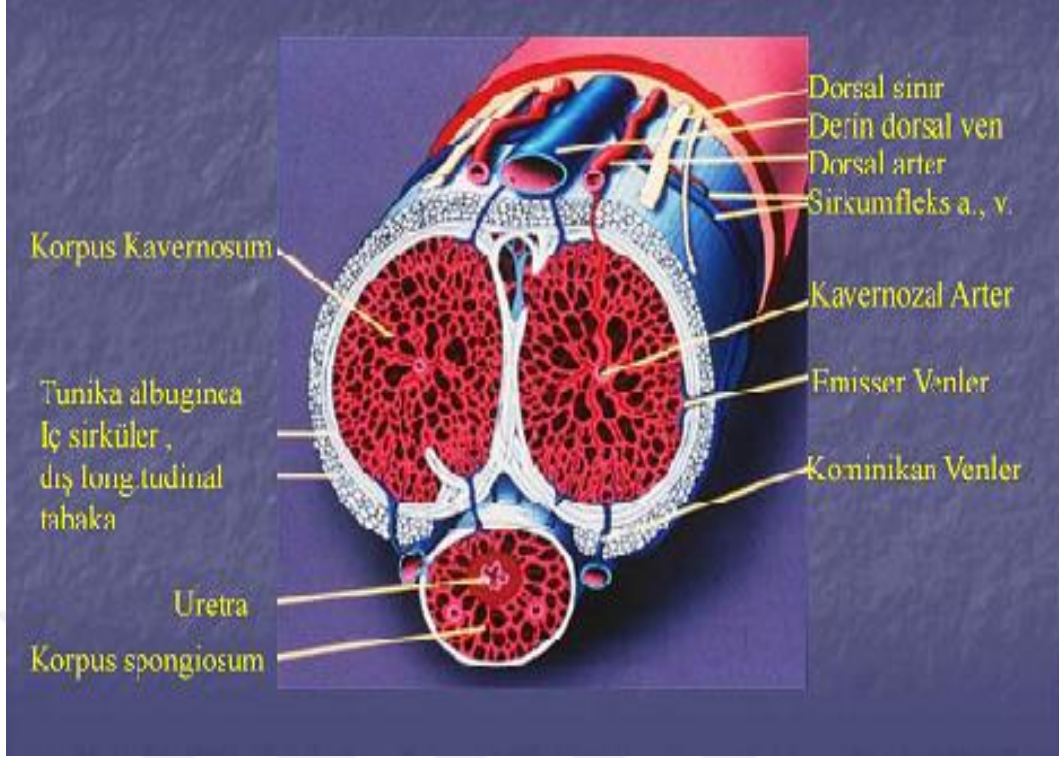


Şekil 1.4. Erektile disfonksiyon nedenleri (URL-2, 2018)

### 1.3. Penis

#### 1.3.1. Penisin Anatomisi

İnsan penisi üç adet sinüzoidal silindiri saran birden fazla fasya tabakasından oluşmuş karışık bir yapıdadır. Penis iki adet korpus kavernozum, üretrayı saran korpus spongiosum ve bu yapıları sarmalayan fasya, cilaltı ve cilt yapısından meydana gelmiştir (Mundy, 2005). Penis tabakaları dıştan içe doğru aşağıdaki gibidir (Alp ve ark., 2000). Penisin anatomik yapısı Şekil 1.5'te gösterilmiştir (Kadıoğlu, 2013).



Şekil 1.5. Penisin anatomik yapısı

### 1.3.2. Penisin tabakaları

#### 1.3.2.1. Penis Derisi

Penis derisi ereksiyonu sağlayabilecek elastik bir yapıya sahiptir. İnce bir yapıdan oluşmuş ve yağ tabakası içermez (Uçar ve ark., 2006).

#### 1.3.2.2. Süperfisiyal tabaka ( dartos tabakası( yüzeysel tabaka)

Yumuşak ve gözenekli yapıya sahiptir. Galansın altından başlayıp skrotomu çevreleyerek ürogenital diyafragma ulaşarak karın ön kısmında Scarpa fasyası olarak devam eder (Uçar ve ark., 2006).

#### 1.3.2.3. Tela subfasiyalis (Eberth tabası)

Dartos ve Colles fasyalarının alt kısmında penis yakın olarak belirginleşen ince yapılı dokudur. Dartos ve Colles fasyalarının altında penis bazalinde belirginleşen ince bir dokudur (Uçar ve ark., 2006).

#### 1.3.2.4. Buck fasyası

Buck fasyasının alt kısmından derin dorsal arter, ven ve sinirleri geçer. Rijiditeye ( katılık) yardımcı olacak fibröz bir kılıftır (Uçar ve ark., 2006).

### **1.3.2.5. Tunika albuginea**

Kavernöz cisimleri ve spongioz cismi ayrı ayrı çevreler. Buck fasyasına yapışıktır. İçte sirküler, dışta longitudinal tabakalarından oluşur (Anafarta, 2011). Penise elastikiyet, sertlik, güç ve dayanıklılık sağlar. Tunika albuginea tabakasının esnekliği sınırlı yapıdadır ve ereksiyon esnasında kollajen liflerin izin verdiği hacimde genişler (Hsu, 2003).

### **1.3.2.6. Korpus kavernozum**

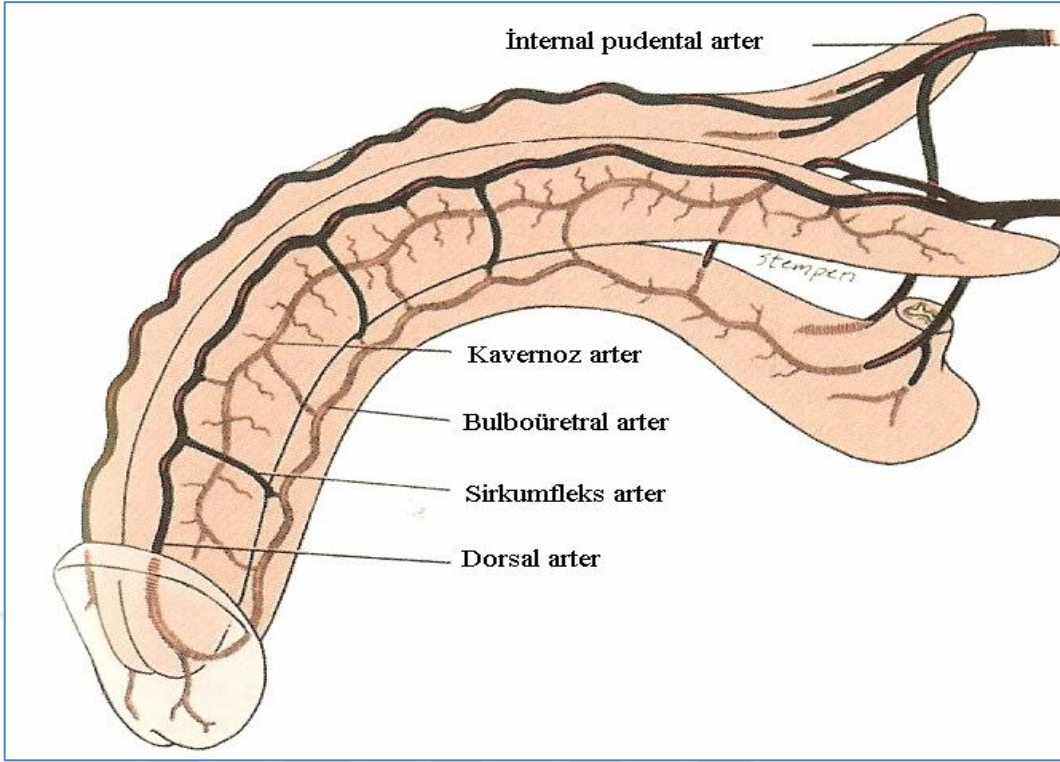
Tunika albugineadan oluşan kalın kılıf ile sarılı bir çift süngersi silindirden oluşmuştur. Merkez kısımda geniş, periferde ise daha küçük olan sinüzoidler bir araya gelerek korpus kavernozumunu meydana getirirler. Sinüzoidlerin çevresi elastik liflerle sarılı trabeküler düz kas kollajenlerden oluşmuştur. Korpus kavernozumların aralarındaki septumlar insanlarda tam olarak oluşmamıştır. Fibroz bir iskelete sahiptir (Avcı, 2006).

### **1.3.2.7. Korpus spongiozum**

Penisin ventralinde bulunan yapıdır. Büyük çoğunluğu uretrayı içerir. Ereksiyon olayında fazla görevi yoktur. Yapısı korpus kavernozumuna benzerlik gösterir ama sinüzoidleri daha büyüktür.

### **1.3.3. Penisin arterleri**

Penise kan akışı büyük çoğunlukla internal iliak arterin uzantısı olan internal pudental arter aracılığı ile olur. Eksternal iliak, obturator, vezikal ve femoral arterlerden aksesuar arterler de gelebilir (Mundy, 2005). Perinede bir dal oluştuktan sonra internal pudental arter, ana penil arter haline gelir. Penil arterin yapısında dorsal, bulboüretal ve kavernozaal arterler bulunur. Kavernöz arterler korpus kavernozumun tümensansından sorumlu, dorsal arterler ise ereksiyon mekanizmasında glans penisin büyümesi ve şişmesinde rol alırlar. Bulboüretal arter, bulbus ve korpus spongiozumun beslenmesinden sorumludur. Distalde glans çevresinde bulunan bu üç yapı birleşerek vasküler bir yapı oluştururlar (Kim, 1994). Kavernozaal arterler trabeküler erektil dokularını ve sinüsoidleri besler ve İnternal iliak arter, eksternal iliak arter, obturator arter, vezikal arter, femoral arter gibi birden fazla helisin arter meydana gelir (Avcı, 2006). Penisin arteriel beslenmesi Şekil 1.6'da gösterilmiştir (Lue, 2007).



Şekil 1.6. Penisin arter ağı, Penisin arteriel beslenmesi, Penisin venleri

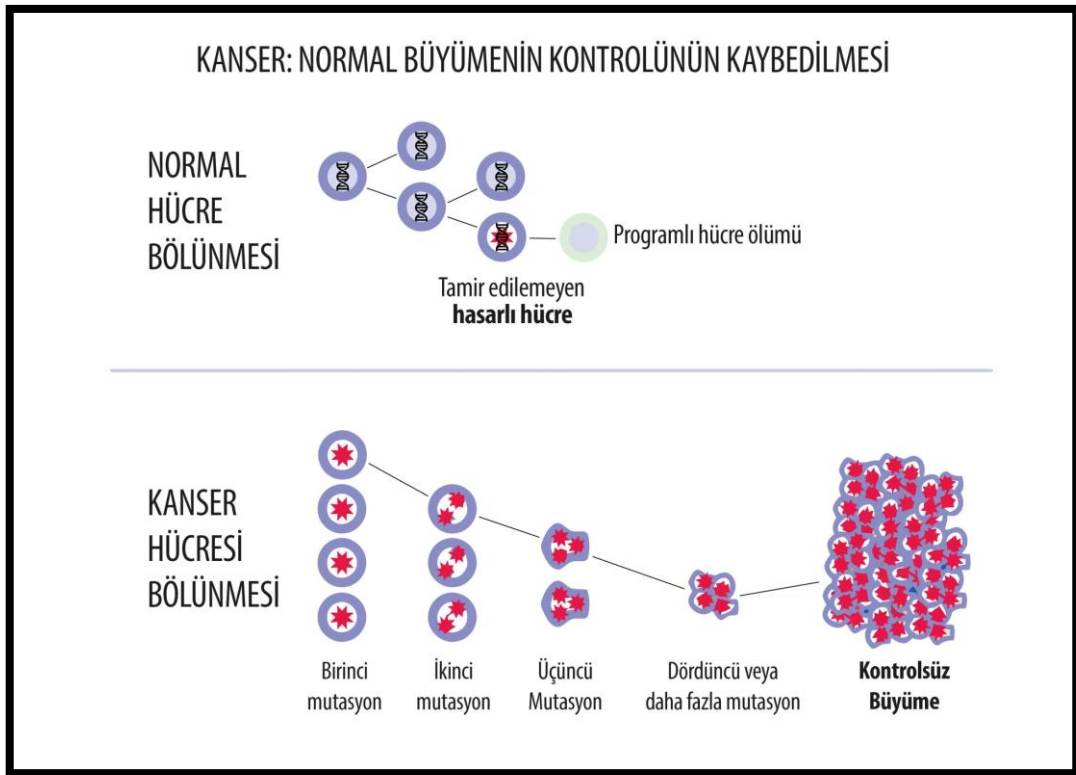
Kavernozda dokularda bulunan sinüslerden gelen intermedier venüller, subtunikal kapiller pleksusa gelir. Subtunikal pleksuslar emisser venleri meydana getirir. Tunika albuginea katmanları arasında bulunan emisser venler oblik olarak yol aldıktan sonra sirkumfleks venlere dökülürler. Sirkumfleks venler korpus spongiosumdan ve korpus kavernozumdan oluşmaktadır. Penis shaftının distal 2/3'lük kısmında derin dorsal vene dik olacak şekilde dökülürler. Derin dorsal ven korpus kavernozumdaki oluktan geçerek preprostatik pleksusa ulaşır. Emisser venler, dorsomedial alanda bir araya gelerek kavernoiz venlerini oluştururlar. Çoğunlukla 2–5 adet kavernoiz ven bulunmaktadır. Penisin cilt altı venöz dönüşü tek ya da iki tane superfisiyal dorsal ven (ven) ile safen vene olmaktadır.

#### 1.4. Antiproliferatif aktivite

Kanser; kalıtsal ve çevresel etmenlerin etkisi ile hücrelerin DNA'larında meydana gelen hasar sonucunda kontrol dışı veya anormal bir şekilde çoğalması, buldukları hücrelerde veya organlardan başka yerlere kan veya lenf damarları aracılığıyla taşınan ve gittiği yerlerde yine büyümeye devam eden bir hücre hastalığıdır. Kontrolsüz çoğalma tabiri kanser için temel bir esastır (Akbulut ve Akbulut., 2005). Genler hücrelerin görevlerini denetleyen yapılardır. Hücreler genlerden gelen bilgi ve emirlere göre uygun olarak çoğalma gösterirler. Kansere genelde bozuk yapıdaki genler neden olmaktadır.



Genler aşırı güneş ışınlarından, alkol ve sigara tüketimine ve yenilen gıdanın kalitesinden etkilenir. Genler hücrelerin çoğalmasını veya ölmesini belirler. Bu olay vücudumuzda sürekli gerçekleşmektedir. Ancak, yapısı bozulmuş genler bazen hücrelerin aşırı çoğalmasını veya ölmesi gerekli olan hücrelerin yaşama komutunu verir. Böylece vücut içinde olmaması gereken hücreler çoğalıp bir araya gelip tümör kitlelerini meydana getirirler (İçli ve ark., 2014). Kanserli hücreler aşırı miktarda ve zamansız olarak çoğalırlar ve sonuçta uzaktaki dokulara bile sızar ve tahrip ederler (Merlo ve Özenoğlu, 2006, 2013). Normal ve kanserli hücrelerin büyümesi Şekil 1.7’de gösterilmiştir.



Şekil 1.7. Normal ve kanserli hücrelerin büyümesi (URL-3, 2018)

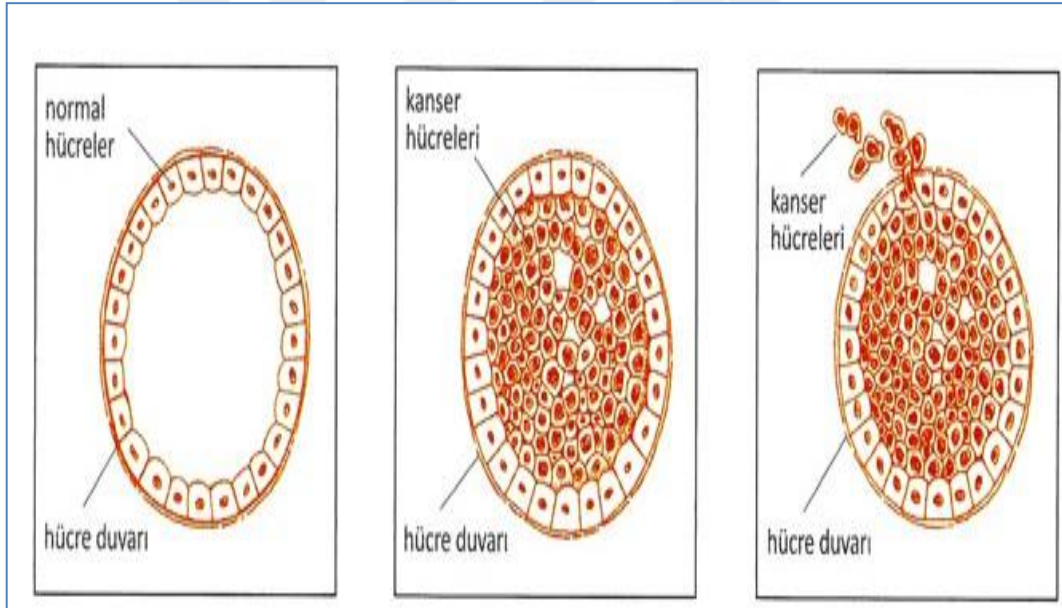
Kanser gelişimi evresinde tümörlü hücreler birçok yeni fenotipik özellikler kazanırlar. Bu değişimler, tümörlü hücrelerin çok hızlı ve sınırsız sayıda çoğalmalarına ve çevresinde bulunan dokulara sıçramasına (metastaz) neden olur. Metastaz oluşumu olasılıktan ziyada kanserli hücrelerin başka organlara daha kolay geçmesini sağlayan özellikleri sayesinde (URL-4, 2018).

Tümörler benign (iyi huylu) ve malign (kötü huylu) olarak bilinirler. İyi huylu tümörler başka yerlere yayılım göstermezler ve kendi alanlarında bulunurlar. Kötü huylu tümörler ise kan dolaşımı veya lenfatik sistemi ile doğrudan başka organlara yayılma gösterirler. Tümörlü hücreler büyüebilmek için hücre dışı etkileşime gerek duymazlar.

Normal hücrelerde hücreler belli bir yoğunluğa ulaştınca büyüme durur fakat tümörlü hücrelerde ise büyüme her zaman devam eder (Dalay, 2000).

Kanser, DNA dizisinde mutasyon sonucunda ortaya çıkan küçük bir değişiklik meydana geldiği zaman başlayabilmektedir (Herceg ve Hainaut, 2007). Şekil 1.8'de kanserli hücrenin normal hücreye yerleşmesi ve büyümesi gösterilmiştir.

Dünya genelinde her yıl yaklaşık 11 milyon kişi kansere yakalanmaktadır. Dünyada yaklaşık olarak 25 milyon kanser hastası olduğu düşünülmektedir. Dünya'daki ölüm nedenlerinin %12,5'i kanserden kaynaklandığı bildirilmektedir. Türkiye'de ise kalp-damar hastalıklarından sonra ikinci sırada ölüm nedenidir (Bilir, 2008). Dünya genelinde en çok rastlanan kanser türleri sırası ile; mide, akciğer, meme, kolon, rektum, serviks (rahim) ve orofarenks kanserler türleridir. Ülkemizde ise en sık görülen kanser türleri; erkeklerde akciğer, prostat, kalın bağırsak, rektum, mide ve pankreas; kadınlarda ise meme, akciğer, kalın bağırsak, rektum, serviks, yumurtalık, mide ve pankreas kanser türleridir (Kelle, 2007).

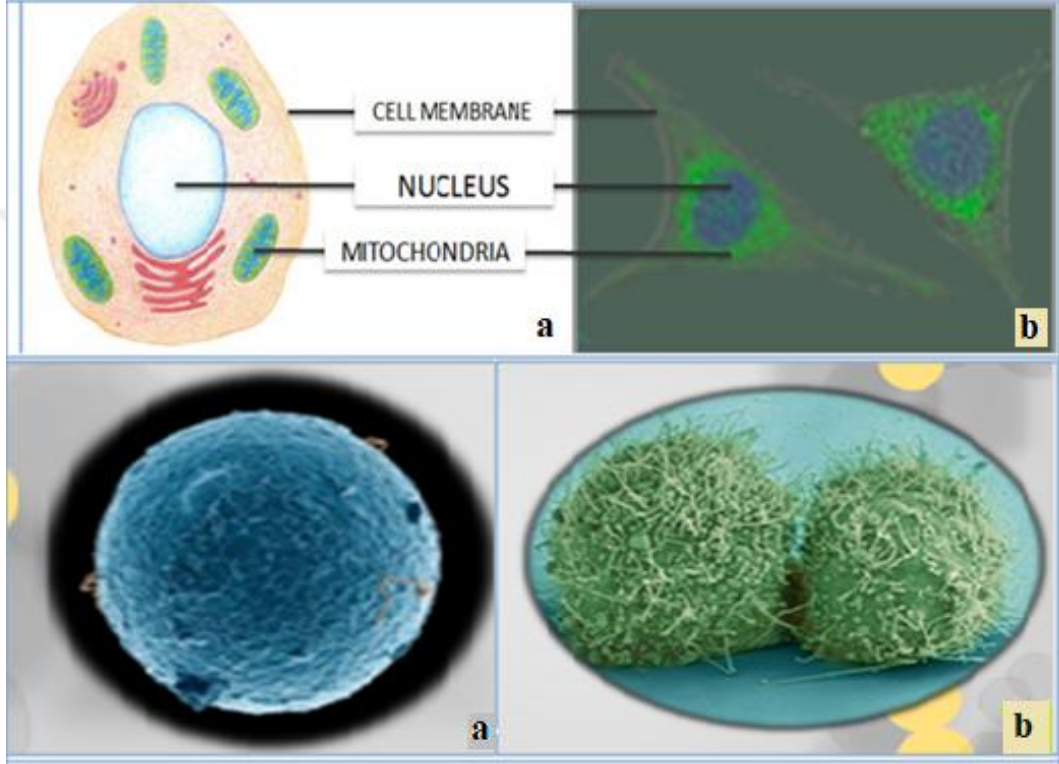


Şekil 1.8. Kanserli hücrenin normal hücreye yerleşmesi ve gelişmesi (URL-5, 2018)

#### 1.4.1. HeLa hücresi (insan rahim ağzı kanseri)

İnsan serviks (rahim ağzı) kanseri olan hücreler ilk olarak 1951 yılında Amerika'da rahim kanseri teşhisi konan bir hastadan hücre kültürü alınarak çoğaltılmış ve hastanın ismi verilerek adlandırılmıştır. Hasta ölmesine rağmen alınan hücrelerin ölümsüz olduğu tespit edilmiştir. Elde edilen bu HeLa hücreleri halen günümüzde birçok çalışmada kullanılmaktadır (Akçalı, 2010). Şekil 1.9'da normal hücre ile HeLa hücresi gösterilmiştir.

HeLa hücrelerinin en karakteristik yanı diğer hücre kültürlerinin aksine sonsuz sayıda çoğalabiliyor olmasıdır. Bu farklı özelliğinden dolayı bilim insanları tarafından incelenmiş ve birçok çalışmada yer almıştır. Kanser hücrelerinin birçoğu enerji olarak glukozu kullansa bile bazı kanser hücreleri glutamin (amino asit) kullanmaktadır. Glutamin lizis yöntemi ile enerji elde etmek bazı kanser hücreleri için alternatif bir yoldur. Reitzer ve arkadaşları 1979 yılında glutaminin HeLa hücreleri için önemli bir enerji kaynağı olduğunu belirtmişlerdir (Reitzer, 1979).

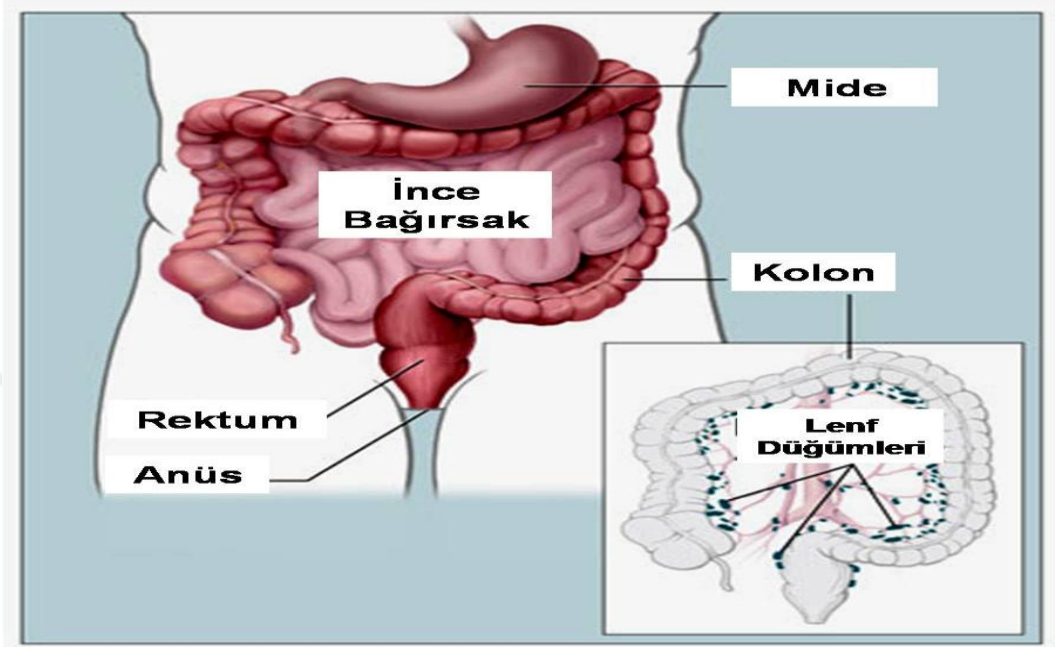


Şekil 1.9. Normal hücre (a) ve HeLa hücresi (b) (URL-6, 2018)

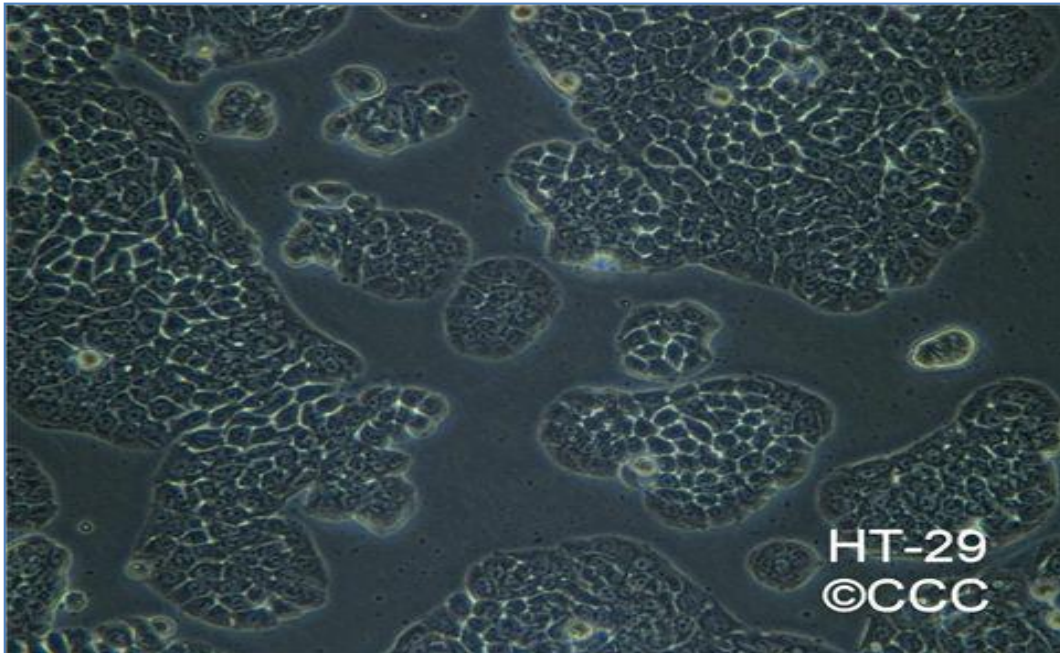
#### 1.4.2. HT29 hücresi (insan kolon kanseri)

Kolon kanseri mide-bağırsak sisteminin en fazla rastlanan kanseridir. Kolon ve rektum sindirim sisteminin bir parçasıdır; kalın bağırsak uzun ve kaslı bir tüplü yapıdadır. Şekil.1.10'da görüldüğü gibi kolon, kalın bağırsağın ilk 140-150 cm'si ve rektumun geri kalan 15 cm'sini oluşturur. Toplumda görülen kanserin yaklaşık %10'u kolorektal kanserdir (Jemal, 2009). Bu kansere genomik mutasyonlar kadar mitokondriyal mutasyonlarda sebep olmaktadır. Sindirilmiş gıdalar kolona ince bağırsak ile ulaşır. Kolon gıdadan su ve besinleri alarak geri kalanı atık haline getirir. Atık kolondan geçerek rektuma ulaşır ve daha sonra vücuttan anüs yoluyla dışarı atılır (Aral ve ark., 2007).

Kolorektal kanser hücreleri büyük sıklıkla karaciğere yayılabilir. Kolorektal kanserin nasıl meydana geldiği tam olarak bilinmemektedir. Yapılan araştırmalar, bazı risklerin kansere yakalanma olasılığını artırdığını göstermiştir. Şekil 1.11’de HT29 hücresi görülmektedir.



Şekil 1.10. Gastrointestinal sistem, bağırsak mide kolon (URL-7, 2018)



Şekil 1.11. HT29 kolon kanseri hücreleri (URL-8, 2018)

### 1.5. *Ferula longipedunculata* Peşmen

Yapılan literatür araştırması sonucunda çalışma konusu ve *Ferula longipedunculata* Peşmen türü ile ilgili yapılmış herhangi bir kimyasal, deneysel çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle burada bahsedeceğimiz çalışmalar ülkemizde yapılmış çalışmalardır. Üzerinde çalışılan *F. longipedunculata* Peşmen bitkisi Türkiye'ye endemik bir türdür.

Apiaceae familyası kendine özgü özellikleri olan, diğer türlerden kolaylıkla ayrılabilen yaklaşık 455 cins ve 3600'ün üzerinde türe sahip çok geniş bir familyaya sahiptir (Akalin, 1999). Apiaceae familyası ülkemizde 100 cinsi bulunan en büyük üçüncü familyadır. Tür sayısı olarakta 478 türle ilk on sıralama içinde bulunmaktadır. Türlerin %30'u endemiktir (Akalin ve Kızılarıslan, 2013).

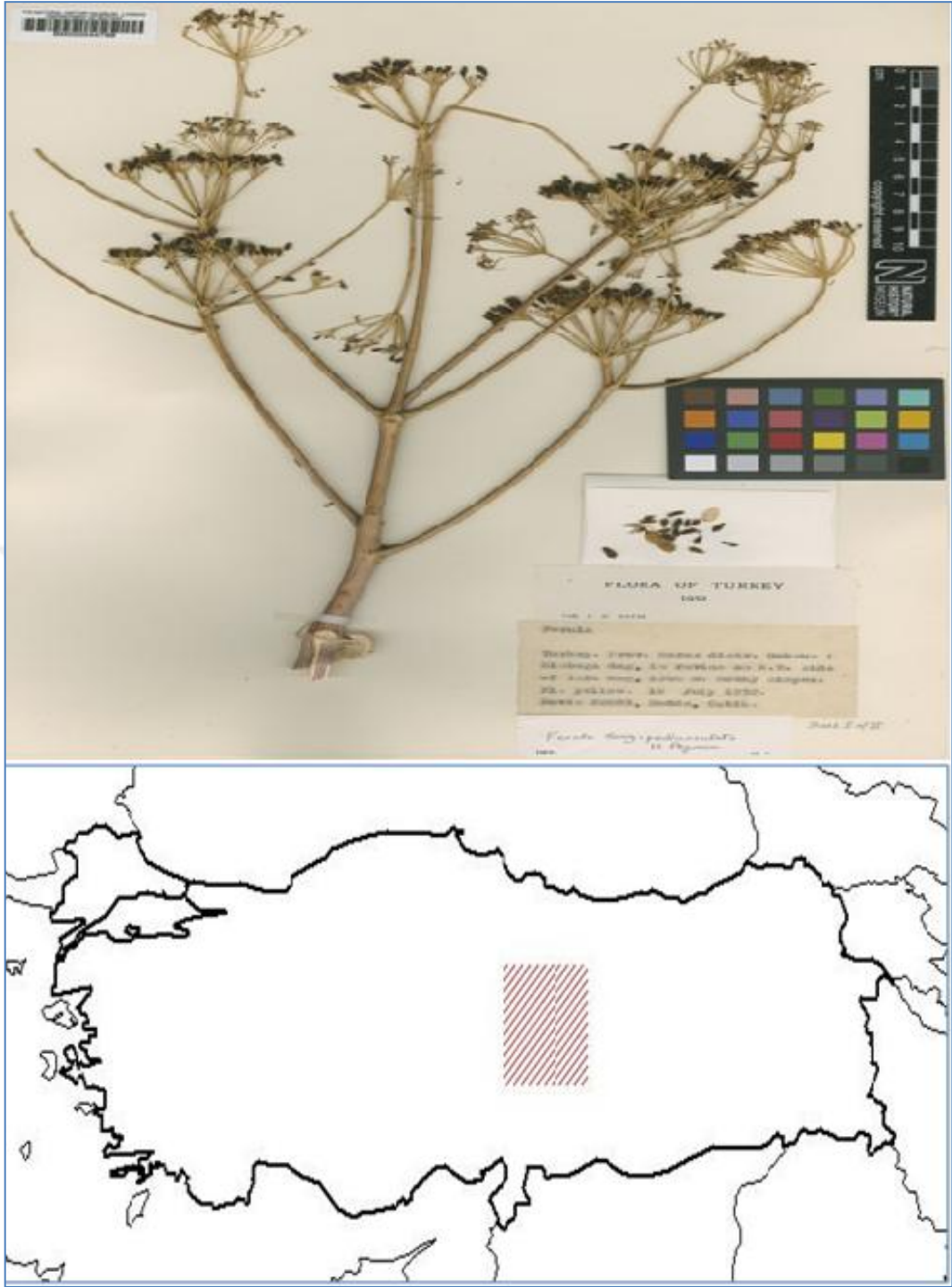
Apiaceae familyasından bulunanan bazı bitki türlerini doğada insanlar ve hayvanlar çok tüketmektedirler. Yaygın olarak tüketilenler yabani havuç (*Pastinaca sativa* L.) ve havuç (*Daucus carota* L.) türleridir (Tomkovich, 1987). Ayrıca bu familyaya ait birçok bitki türünü insanlar baharat olarak ta (*Cuminum cyminum*=kimyon ve *Anethum graveolens* L.=dereotu) tüketmektedirler. İlaç ve eczacılık sektöründe (*Ferula* türleri ve *Cuminum cyminum*) ve uçucu yağ içeriği zengin olan bu familya da *Ferula moschata* (H.Reinsch) Koso-Pol.(syn: *Ferula sumbul* Kauffm) türü kullanılmaktadır (Akalin, 1999).

*Ferula* türlerinin Dünya genelinde yaklaşık 180-185 türü olduğu bilinmektedir (Pimenov ve Leonov, 2004). *Ferula* türlerinin yaklaşık 130 türünün çoğunluğu Orta Asya ve Güneybatı Asya da yetişmekte ve bunların yaklaşık 100'ü endemiktir (Korovin, 1951; Chamberlain ve ark., 1987). *Ferula* türleri Anadolu'da genelde Çasır, çağşır, çakşır, hiltik, bitik, asa otu olarak anılmıştır (Baytop, 1999). *Ferula* türleri Dünyada ve Türkiye'de genellikle kimyasal karakterizasyon ve belirlenen bileşiklerin tıp alanında kullanılması üzerine birçok çalışmaya konu olmuştur. Yapılan biyokimyasal analizlerde yapısında kumarinler, methanolik, benzoik asit, antibakterial seskiterpenler, ferulenol, terpenoidler, steroidal esterler, methanol, ethanol, sülfidler, sinkiangenorin C, gibi birçok bileşik bulunmuş ve tıpta kullanıldığı bildirilmiştir (Sağiroğlu, 2005; Yang, 2006; Li, 2014). Sekonder metabolitler bakımından zengin olan bu türler genelde yapısında; kumarin, asetilenik bileşikler, flavonoidler, seskiterpenler ve uçucu yağları ihtiva etmektedir (Davis ve ark., 1988; Dincel ve Hatipoglu ve Goren, 2013). *Ferula* cinsine ait olan bitkilerin büyük çoğunluğu Dünyada ve Türkiye'nin birçok yerinde şifalı bitki olarak kullanılmaktadır (Kılıc ve Bağci, 2013). Anadolu'da *Ferula* bitkisi halk arasında kök ve

yaprakları afrodisyak etki ve sperm sayısını artırmak için toz haline getirilerek çayı içilmektedir. Ayrıca keçi ve koyunlarda süt verimini ve doğurganlığı artırmak için kullanıldığı bildirilmiştir (Baytop, 1999). *Ferula* drogları ayrıca antimikrobiyal etkisinin olduğu, öksürük sökücü, vücut güçlendirici, idrar yolu hastalıkları, hemoroid, kabızlık gibi birçok hastalıkta kullanılmıştır. Özellikle *Ferula* bitkisinin bünyesinde bulunan uçucu yağları ve bu yağların hangi hastalılar üzerinde etkisinin olduğu birçok çalışmaya konu olmuştur (URL-9, 2018). Doğu Anadolu bölgemizde *Ferula* türleri temizlendikten sonra haşlanıp acı tadı giderildikten sonra yemeklerde kullanılmış, ayrıca turşusu yapılır ve hayvanlara yem olarak verilmiştir. Çakşır otu toz haline getirilip hem çayı hemde bal ile karıştırılıp güç artırıcı olarak tüketilmektedir. İran bölgesinde yetişen bir tür olan *Ferula assa-foetida* köklerinden elde edilen madde (şeytan teresi) olarak adlandırılmakta ve elde edilen madde sarımsı esmer renkte, sarımsak kokulu, sıcak havada yumuşak bir hal alan ve soğuk havada sert bir yapıda olan acı tadında bir maddedir. İçerik olarak uçucu yağlar, organik asitler, zambak bulunmaktadır. Sinir sistemini rahatlatıcı, kurt düşürücü, hazmı kolaylaştırıcı etkileri bulunmaktadır (Davis, 1970). Şekil 1.12’de *F. longipedunculata* Peşmen bitkisinin resmi gösterilmiştir. Şekil.1.13’te *F. longipedunculata* bitkisinin herbaryum görüntüsü ve haritadaki konumu verilmiştir.

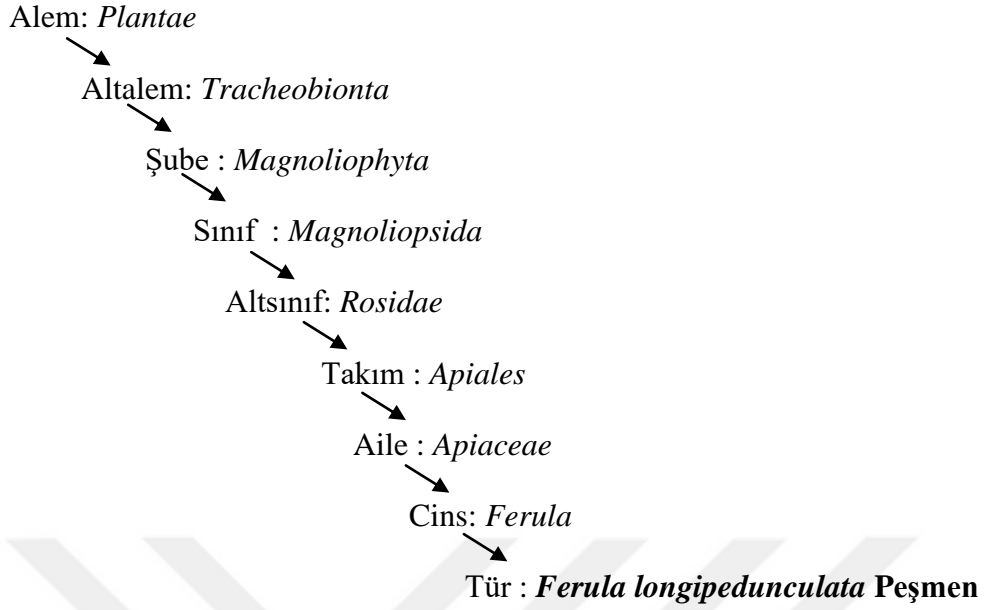


Şekil 1.12. *F. longipedunculata* Peşmen bitkisinin çiçek kısmı (Foto: Ali Göçeri)



Şekil 1.13. *F. longipedunculata* Peşmen bitkisinin herbaryum ve harita görüntüsü  
(URL-10, 2018)

### 1.5.1. *Ferula longipedunculata* Peşmen'in taksonomik hiyerarşisi



### 1.5.2. Taksonun genel özellikleri

*Ferula longipedunculata* bitkisinin genel özellikleri Çizelge 1.2'de verilmiştir.

Çizelge 1.2. *Ferula longipedunculata* takson özellikleri

Ömür	Çok yıllık
Yapı	Otsu bitki
Çiçeklenme süresi	6-7 ay
Yükseklik	1900-2400 m
Habitat	Kayalık
Endemik	Endemik
Dağılım	Kahramanmaraş
Genel dağılım	Türkiye

Güner ve arkadaşları 2012 yılında Türkiye'de *Ferula* cinsine ait 23 adet taksonun bulunduğunu ve bunlardan 13 tanesinin (%57) endemik olduğunu bildirmiştir (Güner, 2012). Aşağıda Çizelge 1.3'te Türkiye coğrafyasında bulunan *Ferula* türleri Uluslararası Doğayı Koruma Birliği (IUCN) kategorileri ile birlikte verilmiştir (Ekim, 2000).



Çizelge 1.3. Türkiye coğrafyasında bulunan *Ferula* türleri

Sıra	Türkiye’de bulunan <i>Ferula</i> türleri	IUCN Tehlike kategorileri
1	<i>Ferula amanicola</i>	CR
2	<i>Ferula anatolica</i>	CR
3	<i>Ferula brevipedicellata</i>	EN
4	<i>Ferula caspica</i>	
5	<i>Ferula communis</i> subsp. <i>communis</i>	
6	<i>Ferula communis</i> subsp. <i>glauca</i>	
7	<i>Ferula coskunii</i>	CR
8	<i>Ferula drudeana</i>	CR
9	<i>Ferula duranii</i>	CR
10	<i>Ferula elaeochytris</i>	
11	<i>Ferula halophila</i>	EN
12	<i>Ferula haussknechtii</i>	
13	<i>Ferula hermonis</i>	
14	<i>Ferula huber-morathii</i>	EN
15	<i>Ferula longipedunculata</i>	CR
16	<i>Ferula lycia</i>	VU
17	<i>Ferula mervynii</i>	CR
18	<i>Ferula orientalis</i>	
19	<i>Ferula parva</i>	VU
20	<i>Ferula rigidula</i>	
21	<i>Ferula szowitziana</i>	
22	<i>Ferula tenuissima</i>	EN
23	<i>Ferula tingitana</i>	

**CR:** Çok tehlikede altında (Critically endangered)

**EN:** Tehlikede (Endangered)

**VU:** Zarar görebilir (Vulnerable)

**IUCN:** Uluslararası Doğayı Koruma Birliği (International Union for Conservation of Nature and Natural Resources)

Ubaid Yaqoob ve Irshad Ahmad (2016) yılında yaptıkları araştırmada, *Ferula L.* (Apiaceae) cinsinin, Orta ve Güney-Batı Asya, uzak Doğu, Kuzey Hindistan ve Akdeniz havzalarında dağılan 180–185 çiçekli bitki türünden oluştuğunu ve *Ferula* cinsi türlerin çoğunlukla dağlık bölgelerde yetiştiğini ve bazıları ise kurak iklimlerde dağıldığını rapor etmişlerdir.

## 1.6. Önceki çalışmalar

*Ferula* bitkisinin birçok türü üzerinde pek çok sayıda bilimsel çalışmalar yapılmıştır. Yapılan çalışmalar genelde bitkinin içeriğinin belirlenmesi, elde edilen uçucu yağlarının biyolojik aktivitelerinin belirlenmesi üzerine olmuştur. Yapılan literatür araştırmasında *Ferula longipedunculata* Peşmen bitkisi ile ilgili herhangi bir çalışmanın bulunmamasıdır.

*Ferula lutea* ile yapılan bir çalışmada bitkinin ekstresinin alfa amilaza karşı engelleyici olduğu belirlenmiştir. Bitkinin etil asetat ve n-bütanol ekstralarının 20 µg/mL/ ekstraktı sırası ile inhibitör aktiviteleri %54,1 ve %52,1 olarak elde edilmiştir. Sonuç olarak *Ferula lutea* türünün antidiyabetik etkisinin olduğu yapılan çalışma sonucunda rapor edilmiştir (Mansour ve ark., 2014).

Beyaz yumurta yapan tavuklarda Erkek ve dişi *Ferula eleaocytrisin* bitkisinin kökünün tozu performans üzerine etkisi ve yumurtanın kalitesi üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Çakşır kökü tozunun yumurtanın verimliliğini artırdığı ancak toplam yumurta verimini ve yumurta kabuğunun kalitesini negatif yönde etkilediği tespit edilmiştir. Bu negatif etkinin yüksek dozlardan kaynaklandığı sonucuna varılmıştır (Şahin ve ark., 2005).

*Ferulago angulata* türünün yapraklarının hekzan ile elde edilen ekstresinin MCF7 (meme kanseri) hücrelerinin apoptozis üzerine uyarıcı etkisinin olduğu tespit edilmiştir. *Ferulago angulata*'nın yapısında bulunan polycerasoidinin; mRNA'da meydana gelen değişimleri caspase yoluyla meme kanseri hücrelerinin mitokondrileri tarafından olan apoptozisi uyardığı bildirilmiştir (Karimian ve Fadaeinasab, 2015).

*Ferula hermonis* Boiss türü üzerine yapılan başka bir çalışmada bitkiden elde edilen uçucu yağların erkek farelerin ereksiyonunu artırdığı ve bununla beraber zehirlilik oranını da artırdığı belirtilmiştir. Verilen doz miktarının ereksiyonu pozitif yönde etkilediği bildirilmiştir. Aynı zamanda farelerin vücut ağırlıklarında artış, kolesterol seviyelerinde ise düşüş olduğu saptanmıştır (El-Taher ve ark., 2001).

Yapılan çalışmada *Ferula communis* kökü tozunun şami keçilerinde üremeye olan etkisi araştırılmıştır. Çalışma kontrol ve uygulama gruplarından oluşup Progesteronlu süngerler (Chronogest metodu) her gruba 17 gün boyunca verilmiştir. Kontrol grubundaki keçilere %16 HP ve 2500 kcal/ME'li yem verilmiş, uygulama grubundakilere ise östrojenik etkisi için %10'luk *Ferula communis* kökü tozu verilmiştir. Çalışmanın 10. gününde Chronogest metoduna son verilmiştir. Uygulama gruplarının kontrol gruplarından daha erken östrus miktarının artmasına neden olduğu belirtilmiştir. Uygulama grubunda keçilerin ilk ve son kızgınlık aralığının daha geniş olduğu tespit edilmiştir. İkizlik oranları ise sırasıyla uygulama grubunda %60, kontrol grubunda %30 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak *Ferula communis* kökü tozunun östrus olayında etkisinin kayda değer olduğu ancak

yavru sayısı üzerinde herhangi bir etkisinin bulunmadığı belirtilmiştir (Keskin ve ark., 2004).

*Ferula eleaocytris* bitkisinin kökünün tozunun broiler (piliç) cinslerinde östrojenik etkisinin ve anabolik etkisinin olup olmadığı 4 farklı grup çalışması ile denenmiştir. Çalışmada 60 adet 4 günlük broiler civcivleri kullanılmıştır. Her gruba kg başına farklı miktarlarda sırasıyla 0, 2,5, 5, 10 gr olmak üzere 7 gün süreyle çakşır otu tozu verilmiştir. 2,5 gr ve 5 gr çakşır tozu ilave edilen gruplarda herhangi bir performans değişikliği görülmemiş fakat civcivlerin karkas ve göğüs ağırlıklarında artış olmuştur. 5 gr ilave edilen gruptaki broilerlerin karaciğer ağırlığı, kalp ve duodenum ağırlıklarının arttığı gözlemlenmiştir (Şahin ve ark., 2004).

*Ferula badrakema* meyvelerinin esansiyel yağ bileşenlerinin GC-MS ve <sup>13</sup>C-NMR yöntemleriyle belirlenmesi ve Antimikrobiyal aktivitesinin değerlendirilmesi üzerine yapılan çalışmada toplamda 74 bileşik tespit edilmiş olup bununda mevcut bileşiklerin %98,2'ni temsil ettiği bulunmuştur. *Ferula* bitki meyvesinin önemli bileşenleri  $\beta$ -pinen (%45,8),  $\alpha$ -pinen (%10,9), cis-isolongifolanone (%4,1),  $\beta$ -phellandrene (%2,7), myrcene (%2,4), ve karvakrol metil eter (%2,4) olarak tespit edilmiştir. Esansiyel yağların ve  $\alpha$ -pinen,  $\beta$ -pinen bileşiklerinin yapılan minimum inhibitör konsantrasyon (MICs) antimikrobiyal testinde esansiyel yağların *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus* gibi Gram pozitif bakterilere karşı az da olsa aktivite göstermişlerdir. *Candida albicans* fungusuna karşı sırasıyla 3,125 mg/ml, 12,5 mg/ml and 6,25 mg/ml (MICs) aktivite göstermişlerdir. Gram negatif bakteriler (*Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa*) bu yağların önleyici etkisine duyarlı olmadığı görülmüştür (Javad ve ark., 2009).

Türkiye'de yetişen bazı *Ferula* türlerinin nrDNA sekansının kullanılarak moleküler filogenetik yapılarının belirlenmesinde *Leutea* ve *Dorema* *Ferula* türlerinin nrDNA sekans varyasyonlarının diğer *Ferula* türleriyle karşılaştırılması ve türler arasındaki ilişkiyi sınıflandırmak için yapılan çalışmada, toplamda *Ferula*'nın 34 türünün 35 nrDNA ITS sekansına *leutea* ve *dorema* da dahil edildi. Bunlardan 10 tanesi yeni olarak sıralanmıştır ve Türkiye'deki türlere aittir. Türler arasındaki muhtemel filogenetik ilişkiler maksimum kısıtlama ve komşu birleştirme ağaç yöntemi kullanılarak yapılmıştır. Analiz sonucunda *leutea* ve *dorema* eklenmesiyle cinsin monofiletik olabileceğini, ancak alt türe ayrılmış sınıfın sınıflandırılmasını desteklemediğini göstermiştir (Elibol ve ark., 2012).

*Ferula lutea*'nın çiçekleri ile yapılan fitokimyasal çalışmada, toplam fenolik ve flavonoidler (phenolics [40,68–52,29 mg gallik asit equivalent/g of dry weight], flavonoids [12,38–14,72 mg quercetin/g dry weight]) n-bütanol ve etil asetat ekstraktları kullanılmıştır. Spektroskopik teknikler (1D, 2D NMR ve GC-MS) kullanılarak iki diastereoizomer izole edilmiştir. İzole edilen izomerler antioksidan, anti-asetilkolinesteraz, antimikrobiyal, antidiabetik, sitotoksik (lösemi hücre hattı) aktiviteleri ve alelopatik potansiyeller açısından test edilmiştir. En güçlü antioksidan aktivitesi, etil asetat özütü ( $IC_{50}=12,8\pm 1,29$   $\mu\text{g/mL}$ ) için elde edilmiştir. İzomerlerin ikisinde yüksek derecede antidiyabetik aktivite (40  $\mu\text{g/mL}$ 'de %54,1 ve %52,1) göstermişlerdir (Mansour, 2014).

*Ferula gummosa*'nın etanol ile elde edilen ekstresi, apoptoz ve hücre döngüsü tutuklanmasına engel olarak kanser hücrelerine karşı sitotoksik etki göstermiştir. *Ferula gummosa* Boiss türü kanser dahil olmak üzere tıpta bir çok hastalığı tedavide kullanılmaktadır. *F. gummosa*'nın tohum ve sakız ekstraktlarının anti-proliferatif aktivitelerini değerlendirmek ve aynı zamanda potent ekstresinin apoptoz ve hücre döngüsü tutuklanmasının indüksiyonu üzerindeki etkisi incelenmiştir. Çalışma da elde edilen bulgularda etanol ekstresinin, BHY hücrelerinde 72 saatte en düşük  $IC_{50}$  değerine (0.001 $\pm$ 1,2 mg/mL) sahip olduğunu göstermiştir. Floksitometri ve aneksin-V analizinde etanol ile elde edilen ekstresinin, G1/S fazında BHY hücrelerinde apoptoz ve hücre döngüsü tutuklanmasına yol açtığını ortaya koymuştur. Buna ek olarak, kolorimetrik yöntemler, sulu ve sakız ekstraktlarında (0,12 $\pm$ 0,037, 0,01 $\pm$ 2,51 mg/g kuru toz) toplam fenolik ve flavonoidlerin en yüksek miktarını sergilemiştir. Elde edilen sonuçlara göre, *F. gummosa*'nın etanol ekstresinin bir kemoterapötik ajan olarak kullanılabilir etkili bileşikleri ihtiva edebileceğini göstermektedir (Hoda ve ark., 2015).

*Ferulago carduchorum* bitkisinin uçucu yağ bileşeni ile yapılan antimikrobiyal, antioksidan, sitotoksik, larvisidal aktivite çalışmaları sonucunda; Tespit edilen 43 uçucu yağ bileşeninin çoğunluğunun monoterpenlerden oluştuğu belirlenmiştir (%84,63). *Ferulago carduchorum* uçucu yağ bileşeni *Candida albicans* mantarına karşı etkili bir aktivite göstermiştir. Ayrıca AChE (enzyme acetylcholinesterase) enzimini inhibe etmiş, T47D (breast cancer cell line), HEPG2 ve HT29 kanser hücrelerine karşı yüksek sitotoksik etki göstermiştir (Golfakhrabadi ve Khanavi, 2015).

Agrawal ve ark. (2000) yılında ratlar ile yaptığı çalışmada *Ferula* türlerinin antiülser ve antiülser mekanizmasının ratlar üzerindeki etkisi çalışılmıştır. Çalışma sonucunda içeriği 50mg/kg ve 60 dakikalık zaman aralığında ratlara verilen drogların 2 saat zaman sürecinde

etki gösterdiği ve antiülserojenik etkisi sonucu asit ve pepsin etkisini azaltmıştır (Agrawal, 2000).

Mehrdad Iranshahi ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptıkları çalışmada *Ferula latisecta* türünün kökünü kurutup toz haline getirdikten sonra CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (diklorometan) ile soxhlet cihazında ekstrakte etmişlerdir. Kolon kromatografisi (<sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, DEPT, <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY, HMBC, HSQC, and NOESY spectra) metodu kullanılarak yeni bir seskiterpen bileşik olan kumarin ([1-(2-Hydroxy-4-methoxy-phenyl)-3,4,8,12-tetramethyl-trideca-4,7,11-trien-1-one] elde etmişlerdir.

Demirci ve arkadaşlarının 2000 yılında *F. asparagifolia*, *F. galbanifera*, *F. humilis* ve *F. trachycarpa*'dan elde edilen uçucu yağların bileşenlerinin antibakteriyel aktivite ve antifungal aktivitelerini 15 mikroorganizmaya karşı denemişler ve sonuç olarak söz konusu yağ bileşenlerinin *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Candida albicans*, *Gaeumannomyces graminis var. tritici*, *Sclerotium rolfsii* ve *Fusarium moniliforme* organizmalarına karşı inhibisyon zonları elde ettiklerini göstermişleridir.

## 2. MATERYAL VE METOT

### 2.1. Materyal

Bu çalışmada kullanılan *Ferula longipedunculata* Peşmen (Çakşır otu) Kahramanmaraş'ın Berit dağında yaklaşık 2100-2409 metre rakımda 16.06.2015 tarihinde tarafımızdan toplanmıştır. Bitkinin herbaryum örneği standart herbaryum tekniklerine uygun olarak kurularak, KSÜ Orman Fakültesi, KASOF herbaryumuna 1416 kod no ile yerleştirilmiştir. Şekil 2.1'de bitkinin kök kısmının parçalanmış ve öğütülmüş hali gösterilmektedir.



Şekil 2.1. *F. longipedunculata* bitkisinin kök, parçalanmış ve öğütülmüş hali

#### 2.1.1. *Ferula longipedunculata* bitkisinin kökü'nün hazırlanışı

*Ferula longipedunculata* bitkisinin kökü öncelikle temizlenerek yabancı maddelerden arındırılmış ve kök kısmındaki sert tabaka alınmış ve oda sıcaklığında kurutmaya bırakılmıştır. Kurutma işlemi bittikten sonra çelik paslanmaz öğütücü kullanılarak toz haline getirilmiştir. Toz halindeki kök elekten geçirilerek paketlenmiş ve +4°C'de muhafaza edilmiştir. Şekil 2.2'de öğütme ve paketleme resimleri gösterilmiştir.



Şekil 2.2. *Ferula L.* bitkisinin öğütülmüş ve paketlenmiş görüntüsü

### 2.1.2. Mikroorganizmalar

Çalışmada kullanılan mikroorganizma suşları Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Mikrobiyoloji laboratuvarı koleksiyonundan temin edilmiştir. Bu çalışmada Antimikrobiyal aktivite testi için kullanılan organizmalar Çizelge 2.1’de gösterilmiştir.

Çizelge 2.1. Antimikrobiyal aktivitede kullanılan mikroorganizma bilgileri

Organizma kodları	Mikroorganizma isimleri	Organizma Tipi
B 2	<i>Bacillus megaterium</i> DSM32	G+bakteri
B 3	<i>Enterococcus faecium clinical isolate</i>	G+bakteri
B 11	<i>Klebsiella pneumonia</i> FMC5	G-bakteri
B 13	<i>Escherichia coli</i> ATTC 25922	G-bakteri
B 19	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> DSM50071	G-bakteri
B 20	<i>Staphylococcus aureus</i> Cowan1	G+bakteri
B 25	<i>Micrococcus luteus</i> LA2971	G+bakteri
B 29	<i>Bacillus subtilis</i> IMG22	G+bakteri
M 1	<i>Candida albicans</i> ATCC1023	Fungus
M 2	<i>Candida utilis</i> NRRL-Y-900	Fungus
M 3	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> WET136	Fungus
M 4	<i>Yarrowia lipolytica</i> NCIM3589	Fungus

### 2.1.3. Deney hayvanları

Deneyleerde kullanılacak hayvanlar Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu onayı alındıktan sonra Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı tarafından KSÜ deney hayvanları ve araştırma laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Çalışmada denek hayvanı olarak sağlıklı Wistar Albino cinsi ve ağırlığı 245-430 gr olan ratlar kullanılmıştır. Şekil 2.3'te deneyde kullanılan rat gösterilmiştir. Ratların hepsi preoperatif ve postoperatif sabit sıcaklık ve nem ortamında tutuldu ve standart laboratuvar yemi (pellet) ve su ile beslendi. Deneyde toplam 48 adet 22-24 haftalık Wistar Albino erişkin erkek rat kullanılmıştır. Denekler 12 saatlik aydınlık ve karanlık siklusler oluşturularak standart kafeslerde 6 grup halinde 2 hafta boyunca düzenli olarak beslenmiştir. Çalışmanın yapılacağı gün ratlar araştırma laboratuvarında tek tek tartılmışlardır.



Şekil 2.3. Deneyde kullanılan Wistar Albino cinsi ratlar

### 2.1.4. Çalışmada kullanılan cihazlar

Çalışma boyunca kullanılan cihazlar ve kullanılış amaçları aşağıda Çizelge 2.2'de verilmiştir.

Çizelge 2.2.Çalışma boyunca kullanılan cihazların tanıtımı

<b>Cihazlar</b>	<b>Kullanım amacı</b>
GC-MS	Karakterizasyon
LC-MS/MS	Fitokimyasal analizler
HPLC-TOF/MS	İçerik belirleme
xCELLigence RTCA	Gerçek zamanlı hücre analizörü
Eliza Cihazı	Antijen antikor reaksiyonları tayini
Spectrophotometer UVvis 1240	Antioksidan tayini
Soxhlet cihazı	Ekstraksiyon



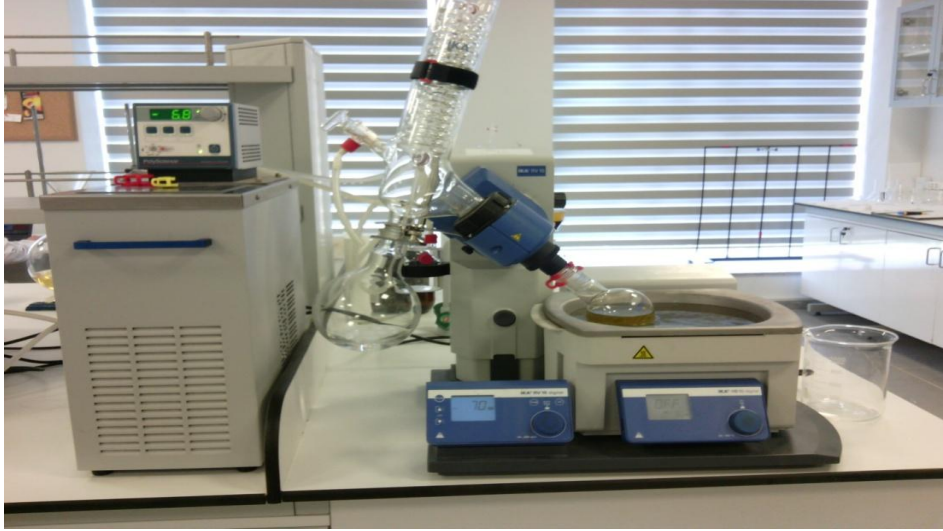
## 2.2. Metot

### 2.2.1. Ekstraksiyon

Ekstraksiyon da kullanılmak üzere toz halinde bulunan *Ferula longipedunculata* bitkisinin kök, yeşil ve sap kısımları; antimikrobiyal aktivite, antioksidan aktivite, HPLC-TOF/MS, GC-MS, LC-MS/MS ve rat deneyi için 10'ar gram tartıldı ve balon jöjelere kuruldu ve her birinin üzerine 100'er mililitre (ml) metanol ve aseton çözücüleri eklendi ve iki saat boyunca geleneksel ekstraksiyon metodu ile ekstrakte edildi. Şekil 2.4'te ekstraksiyon cihazı verilmiştir. Antiproliferatif aktivite için çözücü olarak n-bütanol, etil asetat ve metanol çözücüleri kullanılmıştır. Elde edilen *F. longipedunculata* ekstratlarının içerisinde herhangi bir yabancı parçacık kalmaması için filtre kâğıdından geçirilmiştir. Elde edilen ekstratların içerisinde bulunan çözücüleri (metanol, aseton, n-bütanol, etil asetat) uzaklaştırmak için rotary evaporatör kullanılarak çözücüler uçurulmuştur. Şekil 2.5'te rotary evaporatör cihazı gösterilmiştir. Bu işlemlerden sonra çözücülerden arındırılmış ekstratlar deney tüplerine konarak +4°C'de muhafaza edilmiştir. Şekil 2.6-2.8'de bitkinin kök, sap ve yeşil kısımlarının ekstratları gösterilmiştir.



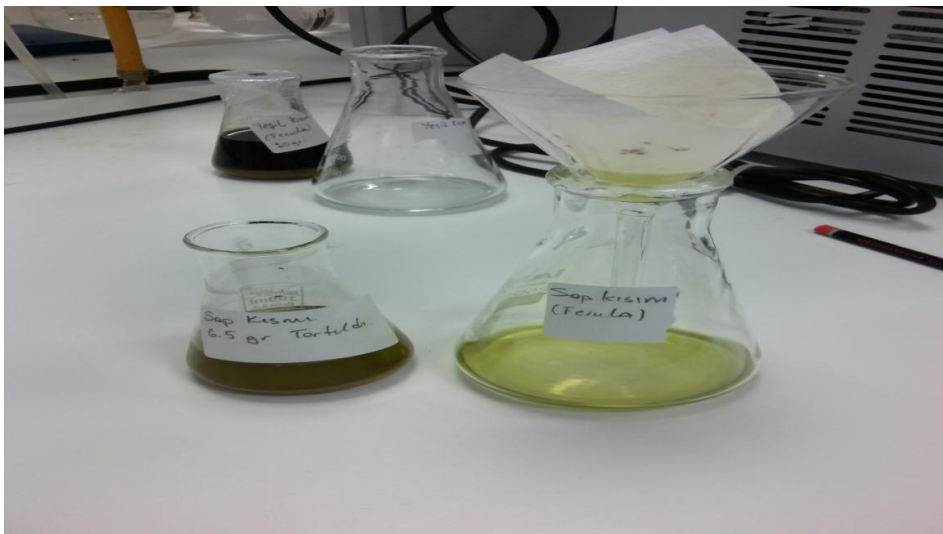
Şekil 2.4. Ekstraksiyon cihazı (Soxhlet cihazı)



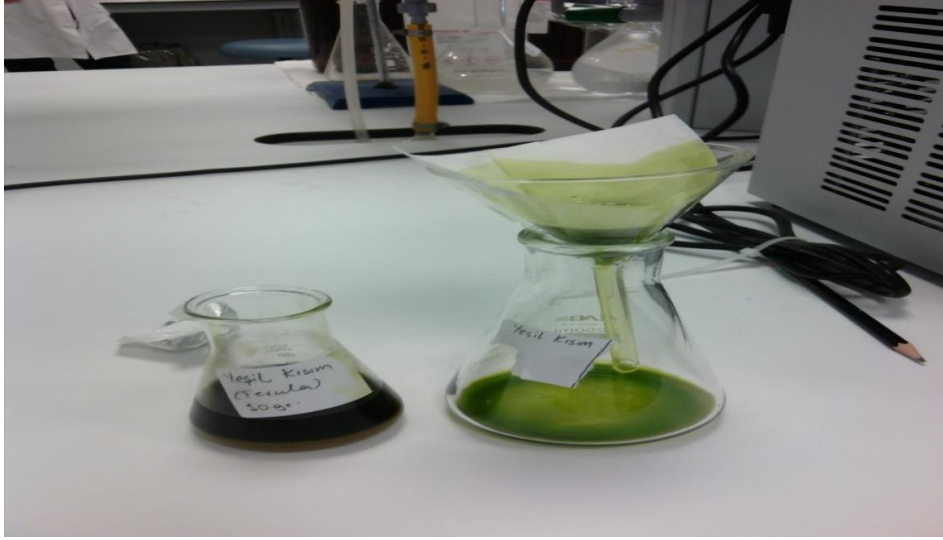
Şekil 2.5. Rotary evaporatör cihazı



Şekil 2.6. *F. longipedunculata* bitkisinin kök kısmı ekstresi



Şekil 2.7. *F. longipedunculata* bitkisinin sap kısmı ekstresi



Şekil 2.8. *F. longipedunculata* bitkisinin yeşil kısmı ekstresi

## 2.2.2. Biyolojik Aktiviteler

### 2.2.2.1. Antimikrobiyal aktivite

Bu çalışmada antimikrobiyal aktivitenin belirlenmesi için disk difüzyon yöntemi kullanılmıştır. Çalışmada 5 Gram pozitif(+) bakteri, 3 Gram negatif(-) bakteri ve 4 fungus cinsi organizma kullanılmıştır. *F. longipedunculata* bitkisinin kök, yeşil ve sap kısımları metanol ve aseton çözücülerini ile hazırlanan ekstrelerden mikropipet ile 6 mm çapındaki boş steril antibiyotik disklerle 25 µl emdirilmiştir. Bakteri suşları Nutrient Broth (Difco)'a inoküle edilerek 30°C'de 24 saat, maya suşları ise malt ekstrakt Broth (Difco)'a inoküle edilerek 37°C'de 48 saat inkübasyona bırakılmıştır. Erlen mayer kaplarında steril edilen Müller Hilton Agar (Oxoid) 45-50°C'ye kadar soğutulmuş ve daha sonra bakteri ( $10^3$ - $10^4$  adet/ml) ve maya ( $10^2$  adet/ml) suşlarından 25 µl alınarak 9 cm çapındaki steril petri kaplarına steril mikro pipetlerle eklenmiş ve homojen bir şekilde dağıtılması sağlanmıştır.

Katılaştıran agar üzerine ekstreler emdirilmiş diskler hafifçe bastırılarak yerleştirilmiştir. Bu şekilde hazırlanan petri kutuları +4°C'de 1 saat bekledikten sonra bakteri aşılana plaklar 35°C'de 24 saat, maya aşılana plaklar ise 25°C'de 3 gün inkübe edilmiştir. Süre sonunda oluşan zonlar mm olarak hesaplanmıştır (Eliopoulos ve ark., 1989).

### 2.2.2.2. Antioksidan aktivite

*Ferula longipedunculata* Peşmen bitkisinin kök, yeşil ve sap kısımlarının ekstraksiyonu sonucu elde edilen ekstraktların antioksidan aktivitelerinin belirlenmesi için örnekler 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) serbest radikalli süpürme aktivitesi Blois tarafından önerilen DPPH metodu ile ölçülmüştür (Blois., 1958). Metanol ve aseton seyreltmeleri yapılan 0,1, 0,2 ve 0,3 ml'lik ekstraktlara 2,9, 2,8 ve 2,7 ml DPPH (0,1 mM) eklendikten sonra karışımın absorbans değeri 517nm de 30 dakika aralıklarla spektrofotometrede (Shimadzu UV-vis spectrophotometer) okutulmuştur. Şekil 2.9'da UV cihazı gösterilmiştir. Referans olarak butil hidroksi toluen (BHT) kullanılmıştır. Her bir örneğe ait DPPH radikalini süpürme aktivitesi aşağıdaki formülle yüzde (%) olarak hesaplanmıştır. DPPH İnhibisyonu (%) =  $[(Ac-As)/Ac \times 100]$ . Ac; kontrol absorbansı, As; örneklerin absorbansı.

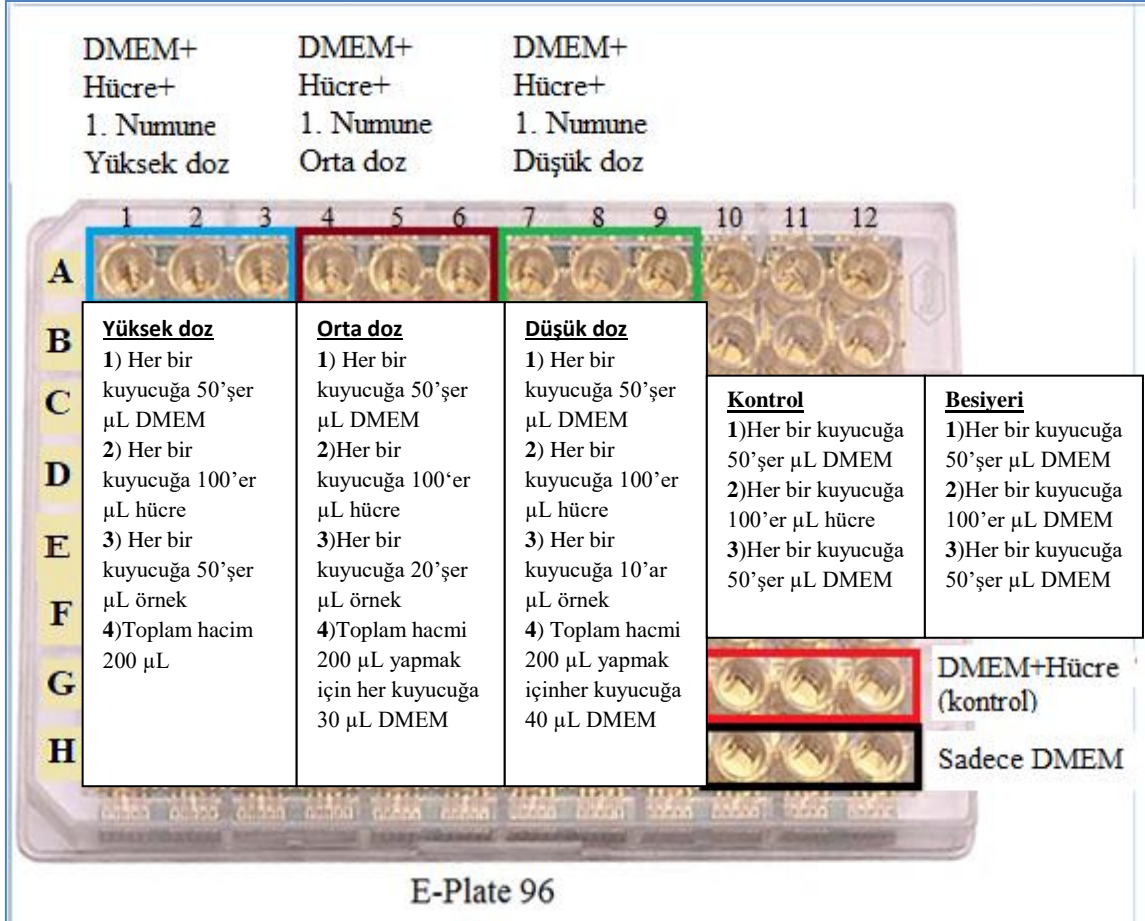


Şekil 2.9. UV-1240 VIS spektrofotometre

### 2.2.2.3. Antiproliferatif aktivite

*Ferula longipedunculata* bitkisinin HeLa ve HT29 hücrelerine karşı kök kısmı için n-bütanol ekstresi, yeşil kısmı için metanol ekstresi ve sap kısmı içinde etil asetat ekstresi antiproliferatif aktiviteler için kullanılmıştır. Daha sonra elde edilen verilere bakılarak bitkinin tüm kısımları (kök, yeşil, sap) aynı oranlarda karıştırılarak n-bütanol, metanol ve etil asetat çözücülerini ile ekstrakte edilip HeLa hücresi (insan rahim kanseri) ve HT29 (insan kolon kanseri) hücrelerine karşı denenmiştir. Her hücre türü için aynı yöntem kullanılmıştır. E-Plate üzerinde bulunan 96 adet kuyucuk şu şekilde planlanarak kullanılmıştır; 3 kuyucuğa sadece DMEM+besi yeri eklenerek temel çizgisi (baseline)

oluşturacak şekilde kullanılmıştır. 3 kuyucuğa sadece DMEM+besi yeri ve hücre eklenerek kontrol grubu oluşturulmuştur. Her bir numune için 3 kuyucuk yüksek doz (250 µg/mL), 3 kuyucuk orta doz (100 µg/mL) ve 3 kuyucuk düşük doz (50 µg/mL) olmak üzere 9 kuyucuk kullanılmıştır. Şekil 2.10'da numune yerleştirme planı verilmiştir.



Şekil 2.10. Antiproliferatif aktivitenin kuyucuklara yerleştirilme planı (E-plate 96)

E-plate üzerindeki 96 adet kuyucukların tümüne en başta 50'şer µL DMEM+besi yeri eklenmiş, plakanın ısı dengeye gelmesi için 15 dakika steril kabinde, 15 dakika CO<sub>2</sub> inkübatöründe (%5 CO<sub>2</sub> ve bağıl nem) bekletilmiştir. Daha sonra bir arka plan okuması (Step1) yapıldı ve bu aşama bir (1) dakika sürmüştür. E-plate 96 bir anlamda kontrol edilmiştir. Sonra inkübatörden steril kabine alınan plakadaki 3 kuyucuk hariç diğer 93 kuyucuğa 100'er µL hücre süspansiyonu (25.000 adet/kuyucuk) eklendi. Hücre eklenmeyen 3 kuyucuğa ise 100'er µL DMEM+eklenmiştir (baseline oluşturmak için). Hücrelerin zemine çökmelerini, ortama adapte olmalarını ve mikro elektrotlara tutunmalarını sağlamak için 30 dakika steril kabinde bekletilmiştir. Bu sürenin sonunda hücrelerin zemine tutunmalarını ve gelişimlerini sürdürebilmeleri için plaka tekrar CO<sub>2</sub> inkübatöründe bulunan xCELLigence RTCA SP istasyonuna yerleştirilmiş ve 80 dakika

sürecek ikinci aşama başlatılmıştır. Bu aşama boyunca hücrelerin ortama adaptasyonları ve zeminde bulunan elektrotlara tutunmaları her 10 dakikada bir yapılan ölçümlerle takip edilmiş ve ikinci aşama sonunda ise kontrol ve besi yeri kuyucukları hariç olmak üzere her kuyucuğa 50, 20 ve 10'ar  $\mu\text{L}$  ekstre çözeltisi eklenmiştir. Numunelerin eklenme aşaması CI grafiğinde yaklaşık 30 dakika süren küçük bir düşüş olarak gözlemlenmektedir. Kuyucukların son hacimleri 200  $\mu\text{L}$ 'ye tamamlanmıştır. Kontrol grubu ve besi yeri kuyucuklarına numune eklenmemiş, son hacim 50  $\mu\text{L}$  besi yeri eklenerek 200  $\mu\text{L}$ 'ye tamamlanmıştır. Numunelerin eklenmesi sonunda plaka tekrar xCelligence SP istasyonuna yerleştirilmiş ve 48 saat sürecek olan son aşama (step3) başlatılmıştır.

*Ferula* numuneleri, E-plate 96 zeminine tutunmuş ve gelişmeye başlamış olan hücreler üzerine üç farklı dozda (her doz üç tekrarlı) eklenmiş ve 48 saat süre ile hücrelerin gelişimi gerçek zamanlı olarak ölçülmüştür. xCelligence RTCA SP (ACEABIO, Inc) cihazı ile her 10 dakikada bir ölçüm alınmış ve elde edilen CI (hücre indeks) değerlerinin zamana karşı grafiği analizör tarafından oluşturulmuştur.

Grafikte yeşil çizgi her birinde 200  $\mu\text{L}$  DMEM+besi yeri içeren 3 kuyucuğun ortalama CI değerini göstermektedir. Kuyucuk zemininde bulunan mikro elektrotlara tutunacak hiç hücre olmadığından deney süresince (51 saat) doğrusal olarak devam etmiş ve hiç artış göstermemiştir. Yani iki elektrot arasında devreyi tamamlama görevi üstlenen besi yeri üzerinden elektron aktarımı deney süresince hücre engeli ile karşılaşmadan aynı şekilde devam etmiştir.

Kırmızı çizgi ise kontrol grubunun CI (hücre indeks) değerini göstermektedir. Kontrol grubu olarak belirlenen 3 kuyucuğa sadece besi yeri (DMEM+) ve çalışılan hücre (HeLa ve HT29/25.000 adet/kuyucuk) eklenmiştir. Bu kontrol kuyucuklarına numune eklenmemiştir. Böylece hücreler gelişimlerini engelleyecek veya etkileyecek herhangi bir durumla karşılaşmadan gelişimlerini devam ettirmişlerdir. Zaman geçtikçe hücreler zemine tutunmaya başlamıştır. Bu durum artan CI değeri olarak grafiğe yansımıştır.

Lacivert (250  $\mu\text{L}/\text{mg}$ ), pembe (100  $\mu\text{L}/\text{mg}$ ) ve turkuaz (50  $\mu\text{L}/\text{mg}$ ) renkleri ise değişik konsantrasyonlar da ekstre eklenmiş kuyucukların CI değişimlerini göstermektedir.

*Ferula* ekstrelerinin HeLa ve HT29 hücrelerine karşı anti kanser aktivitelerinin incelenmesi deneylerinde numunelerin eklenmesinden önce (80 dakika süren ikinci aşama boyunca) hücrelerin zemine tutunduğunu gösteren CI değeri çok hızlı bir şekilde artış göstermiştir. Plaka steril kabine alındıktan sonra numuneler eklenmiş ve aktiviteleri her 10 dakikada bir otomatik olarak alınan ölçümlerle incelenmiştir. Numune ekleme aşamasında ise CI değerleri ani şekilde düşüş göstermiştir. Numuneler eklendikten sonra plaka tekrar

xCelligence RTCA SP (SinglePlate(tek tabakalı) istasyonuna yerleştirilmiştir. Şekil 2.11’de xCelligence RTCA SP (tek tabakalı) gerçek zamanlı hücre analizörü cihazı gösterilmiştir.



Şekil 2.11. xCELLigence RTCA (gerçek zamanlı hücre analizörü) SP (tek tabakalı)

### 2.2.3. Enstrümantal Analizler

#### 2.2.3.1. Gaz kromatografisi kütle spektrometresi (GC-MS)

Bu çalışmada Çankırı Karatekin Üniversitesi bitki laboratuvarında kullanılan GC-MS cihazı kullanılmıştır ve *F. longipedunculata* bitkisinin uçucu yağlarına bakılmıştır. Cihaz Autosampler sistemi bulunan 7890 A model GC system, 5975C inert MSD with Triple-Axis Detector ile yapılmıştır. GC/MS ayırımı için, 70eV iyonization enerjili, elektron iyonization sistemi kullanılmıştır. Taşıyıcı gaz olarak kullanılan helyumun akış oranı 1,0 mL/min ve kullanılan kolon ise HP-5Ms (30m x 0,25mm x 0,25µm film) dir. Enjektör ve MS transfer sıcaklıkları sırasıyla 230°C ve 250°C olacak şekilde ayarlanmıştır. *F. longipedunculata* bitkisinin kök, sap ve yeşil kısımları hekzan ile seyreltilmiş ve örnekler 1,0 µL split/splitless (10:1) olarak kolona verilmiştir. Aşağıda Şekil 2.12 ve 2.13’te uçucu yağ elde etme aparatı ve uçucu yağ elde etme cihazı GC-MS gösterilmiştir.



Şekil 2.12. *F.longipedunculata* bitkisinden uçucu yağ elde etme aparatı (neo clevenger)



Şekil 2.13. Gaz kromatografisi cihazı (GC-MS)

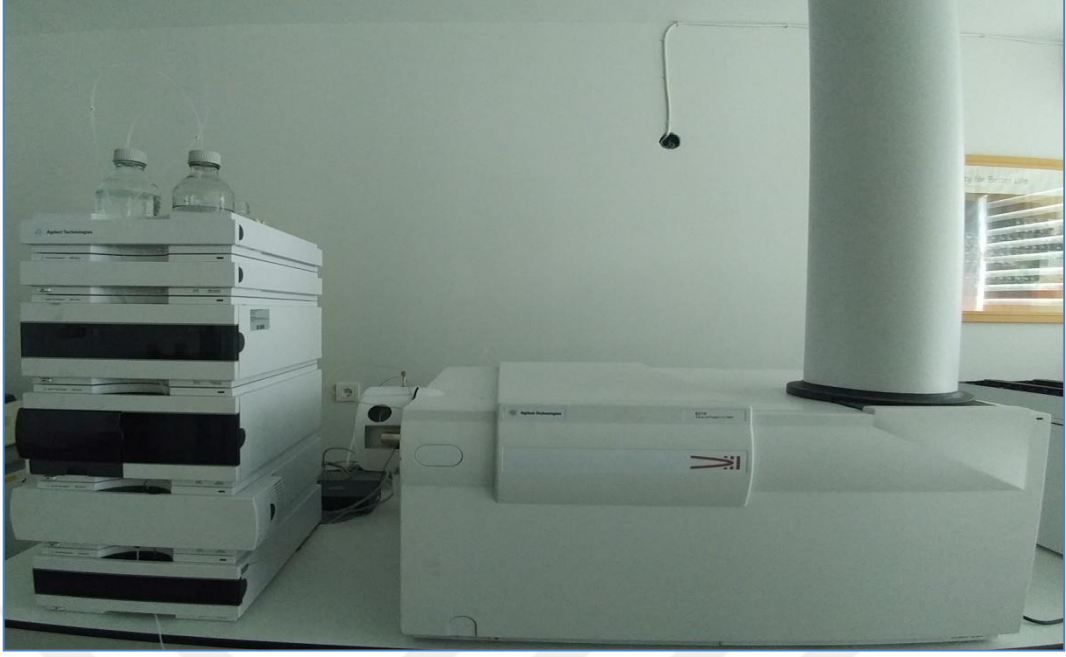


### 2.2.3.1.1. Gaz kromatografisi kütle spektrometresi sililleme yöntemi

Bu çalışma Çankırı Karatekin Üniversitesi bitki laboratuvarında kullanılan GC-MS cihazı ile analiz yapılmıştır. Sililleme yöntemi için katı örneklerden bir miktar alınarak metoksiamin hidroklorür (piridinde çözülmüş; derişim: 30 mg/ml) çözeltisi eklenerek örnekler çözülmeli ve 37°C de 2 saat boyunca inkübe edildikten sonra üzerine N-metil-N-[trimethylsilyl]trifluoroacetamide (MSTFA) eklendikten sonra GC-MS cihazına verilmiştir (Erenler ve ark., 2016). Bu yöntemle örnekteki bileşenlerin yapısında bulunan –NH, -OH –SH gibi protonların yerine trimetilsilan (TMS) gurubunu bağlayarak TMS türevlerinin oluşmasını sağlamaktadır. Bu moleküller arası hidrojen bağlarının kopmasını ve kaynama noktasını düşürerek GC-MS’te analiz edilebilir hale gelmesini sağlamaktadır. GC-MS sililleme yönteminde hidrojen bağları yerine –R gruplar bağlanarak hidrojen bağları kırılmış olur. Bu yöntemde R grubu Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> olabilir ve yönteme sililleme denir. Bu amaçla Si grupları içeren reaktifler kullanılabilir ama hepsinde de H atomu yerine R grupları Si atomu üzerinden bağlanmış olur. Yani O-H yerine O-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> oluşur.

### 2.2.3.2. Yüksek performanslı sıvı kromatografisi- uçuş zamanı (HPLC-TOF/MS)

Bu çalışmada Çankırı Karatekin Üniversitesi bitki laboratuvarındaki (HPLC-TOF/MS) cihazı kullanılmıştır. Şekil 2.14’te HPLC-TOF/MS cihazı gösterilmiştir. Çalışmada toplamda standart 43 fitokimyasal bileşik analiz için hazır duruma getirilmiştir. *F. longipedunculata* bitkisinin yapısındaki flavonoidler, fenolik maddeler ve fenolik asitler araştırılmıştır. Cihaz 1260 Infinity HPLC Sistemine (Agilent Technology) bağlanmış TOF (6210 Time of Flight) LC/MS detektörü ve ZORBAX SB-C18 (4,6 x 100 mm, 3.5 µm) kolunu ile çalışılmıştır. Mobil faz olarak çözücü karışımları (A) su (ultra saf su) ile %0,1’lik formik asit, (B) asetonitril kullanılmıştır. Akış hızı 0.6 mL/dak ve kolon sıcaklığı 35°C olarak ayarlanmıştır. Çözücü programı 0-1 dakika %10 B; 1-20 dakika %50 B; 20-23 dakika %80 B; 23-30 dakika %10 B. Enjeksiyon hacmi 10 µL. HPLC-TOF/MS cihazının iyonlaşma modu negatif mod olarak ayarlanmıştır ve 325°C’de bir azot gazı ve 10,0 L/dak gaz akışı, 40 psi nebulizör, 3500 V kılcal gerilim ve son olarak 175V parçalama voltajı ile çalıştırılmıştır. 200 ppm saf ekstraktımız oda sıcaklığında metanolde çözülmüştür. Numune içindeki partiküller PVDF (0,45 µm) filtre kullanılmıştır (Demirtas ve ark., 2013). Algılama limitleri, HPLC-TOF/MS kullanılarak 25 ile 2500 ppb arasında bulunmuştur.



Şekil 2.14. Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi-kütle spektrofotometresi (HPLC-TOF/MS)

### 2.2.3.3. Sıvı kromatografisi ve kütle/ kütle spektrometresi (LC-MS/MS)

Bu çalışmada Dicle Üniversitesi bilim ve teknoloji uygulama ve araştırma merkezi laboratuvarında kullanılan LC-MS/MS cihazı kullanılmıştır. *F. longipedunculata* bitkisinin kök, sap ve yeşil kısımları metanol ve aseton ile yapılan ekstraksiyonlarının fenolik bileşiklerine bakılmıştır. Çalışmada Nexera model Shimadzu UHPLC cihazı kullanılmıştır. Cihaz Şekil 2.15'te gösterilmiştir. Sıvı kromatografi cihazı LC-30AD ikili pompalar, DGU-20A3R gaz giderme, CTO-10Asvp sütun fırın ve SIL-30AC otomatik örnekleyici ile donatılmıştır. Kromatografik ayırma C18 ters fazlı Inertsil ODS-4 (15 mm x 4,6 mm, 3 um) analitik kolon ile 40°C'de sabit tutularak yapılmıştır. Taşınım fazı olarak ayrıştırma gradienti A) Su (5 mM amonyum format ve %0,1 formik asit) ve B) Metanol (5 mM amonyum format ve %0,1 formik asit) kullanılmıştır.

MS enstrümanı için, negatif iyonizasyon modlarında çalışan bir ESI kaynağı ile donatılmış Shimadzu LC/MS 8040 model triple quadrupole kütle spektrometresi kullanılarak tespit edilmiştir. LC-MS/MS verileri Lab Solutions yazılımı (Shimadzu, Kyoto, Japonya) tarafından toplandı ve işlenmiştir. Analizlerin nicelleştirilmesi için çoklu reaksiyon izleme (MRM) modları kullanılmıştır: İncelenen bileşiklerin analizi, bileşik başına iki ya da üç geçişi takiben, niceliksel amaç için ikincisi ve onay için ikinci ve/veya üçüncü geçişlerle gerçekleştirilmiştir.

*Ferula longipedunculata* bitkisi LC-MS/MS çalışmasında bitki materyalinde yaygın olan 27 adet fitokimyasal standart maddenin analizi için metot hazırlanarak çalışılmıştır. LC-MS/MS metoduna ait analitik parametreler (alınma zamanı (RT), ana (parent) iyonlar: standard bileşiklerin moleküler iyonları (m/z oranı), belirleme katsayısı ( $R^2$ ), bağıl standart sapma (RSD), belirleme ve tayin alt sınırları (LOD/LOQ ( $\mu\text{g/L}$ )), %95 güven seviyesinde bağıl standart belirsizlik ( $k=2$ ) (U (%)) ve Rectilinear regresyon denklemlerinde nicelendirilmiş ve incelenen standart bileşiklerin doğrusallık aralıkları Çizelge 2.3'te verilmiştir (Ertaş ve ark., 2014). Korelasyon katsayılarının 0,99'dan yüksek olduğu bulunmuştur. Sonuçlar aşağıdaki Denklem 2.1 ile hesaplanmıştır.

$$\text{Bileşiğin miktarı } (\mu\text{g/g}) = \frac{X * U^f}{100} \quad (2.1)$$

X: LC MS-MS sonucu,

Uf : %95 göreceli belirsizlik yüzdesi



Şekil 2.15. Sıvı kromatografisi kütle spektrofotometresi cihazı (LC-MS/MS)

Çizelge 2.3. LC-MS/MS analiz metoduna ait analitik parametreler

No	Analitler	RT <sup>a</sup>	Ana iyon (m/z) <sup>b</sup>	İyon modu	R <sup>2c</sup>	RSD % <sup>d</sup>	Linearity Range (mg/L)	LOD/LOQ (µg/L) <sup>e</sup>	Recovery (%)	U <sup>f</sup> (%)
1	Kinik asit	3,32	190,95	Neg	0,9927	0,0388	250-10000	22,3/74,5	103,3	4,8
2	Malik asit	3,54	133,05	Neg	0,9975	0,1214	250-10000	19,2/64,1	101,4	5,3
3	tr-Akonitik asit	4,13	172,85	Neg	0,9933	0,3908	250-10000	15,6/51,9	102,8	4,9
4	Gallik asit	4,29	169,05	Neg	0,9901	0,4734	25-1000	4,8/15,9	102,3	5,1
5	Klorojenik asit	5,43	353	Neg	0,9932	0,1882	250-10000	7,3/24,3	99,7	4,9
6	Protokateşik asit	5,63	152,95	Neg	0,9991	0,5958	100-4000	25,8/85,9	100,2	5,1
7	Tannik asit	6,46	182,95	Neg	0,9955	0,9075	100-4000	10,2/34,2	97,8	5,1
8	Kafeik asit	7,37	178,95	Neg	0,9942	1,0080	25-1000	4,4/14,7	98,6	5,2
9	Vanilik asit	8,77	151,05	Neg	0,9995	0,4094	250-10000	10,1/33,7	99,2	4,9
10	p-kumarik asit	9,53	162,95	Neg	0,9909	1,1358	100-4000	15,2/50,8	98,4	5,1
11	Rozmarinik asit	9,57	358,9	Neg	0,9992	0,5220	250-10000	10,4/34,8	101,7	4,9
12	Rutin	10,18	609,1	Neg	0,9971	0,8146	250-10000	17,0/56,6	102,2	5,0
13	Hesperidin	9,69	611,1	Poz	0,9973	0,1363	250-10000	21,6/71,9	100,2	4,9
14	Hyperoside	10,43	463,1	Neg	0,9549	0,2135	100-4000	12,4/41,4	98,5	4,9
15	4-OH Benzoik asit	11,72	136,95	Neg	0,9925	1,4013	25-1000	3,0/10,0	106,2	5,2
16	Salisilik asit	11,72	136,95	Neg	0,9904	0,6619	25-1000	4/13,3	106,2	5,0
17	Mirisetin	11,94	317	Neg	0,9991	2,8247	100-4000	9,9/32,9	106,0	5,9
18	Fisetin	12,61	284,95	Neg	0,9988	2,4262	100-4000	10,7/35,6	96,9	5,5
19	Kumarin	12,52	146,95	Poz	0,9924	0,4203	100-4000	9,1/30,4	104,4	4,9
20	Kersitrin	14,48	300,9	Neg	0,9995	4,3149	25-1000	2,0/6,8	98,9	7,1
21	Naringenin	14,66	270,95	Neg	0,9956	2,0200	25-1000	2,6/8,8	97,0	5,5
22	Hesperetin	15,29	300,95	Neg	0,9961	1,0164	25-1000	3,3/11,0	102,4	5,3
23	Luteolin	15,43	284,95	Neg	0,9992	3,9487	25-1000	5,8/19,4	105,4	6,9
24	Kamferol	15,43	284,95	Neg	0,9917	0,5885	25-1000	2,0/6,6	99,1	5,2
25	Apigetrin	17,31	268,95	Neg	0,9954	0,6782	25-1000	0,1/0,3	98,9	5,3
26	Rhamnnetin	18,94	314,95	Neg	0,9994	2,5678	25-1000	0,2/0,7	100,8	6,1
27	Krisin	21,18	253	Neg	0,9965	1,5530	25-1000	0,05/0,17	102,2	5,3

LC-MS/MS analiz metodu analitik parametreler (<sup>a</sup>RT: Alınma zamanı, <sup>b</sup>Ana iyon(m/z):Standard bileşiklerin moleküler iyonları (m/z oranı), <sup>c</sup>R<sup>2</sup>: Belirleme katsayısı, <sup>d</sup>RSD: Bağıl standart sapma, <sup>e</sup>LOD/LOQ (µg/L): Belirleme sınırı/Tayin sınırı, <sup>f</sup> U (%): 95% güven seviyesinde bağıl standart belirsizlik (k=2))

#### 2.2.4. Deney grupları (*in vivo*)

Deneyde toplamda 48 adet Wistar Albino türü erkek rat hayvanı kullanılmıştır. Deney hayvanları gruplara rastgele seçilmiştir ve her bir grup sekiz (8) rat olmak üzere altı (6) gruba ayrılmıştır. İki (2) hafta boyunca *Ferula longipedunculata* bitkisi kök ekstresi belirtilen dozlarda cerrahi operasyonun yapıldığı günden itibaren ikinci (2), üçüncü (3), dördüncü (4) ve beşinci (5) gruplarda bulunan denek hayvanlarına 10mg/kg/gün ve 40mg/kg/gün olarak 14 gün boyunca gavaj yöntemi ile verilmiştir. Denek hayvanlarından kardiyak kan alınarak biyokimyasal analizlerine bakmak için fibroziste rol oynayan  $\alpha$ -aktin,  $\beta$ -aktin ve transforming growth factor-beta1(TGF- $\beta$ 1) değişkenlerine bakılmıştır. Gruplar aşağıdaki şekilde oluşturulmuştur. Şekil 2.16'da ratlara gavaj yöntemi ile kök ekstresi verilmesi ve bitkinin kök ekstresi gösterilmiştir:

1. Grup: (sham cerrahisi + distile su)
2. Grup: (sham cerrahisi + düşük doz (10mg/kg) *F.longipedunculata* kök ekstresi)
3. Grup: (sham cerrahisi + yüksek doz (40mg/kg) *F.longipedunculata* kök ekstresi)
4. Grup: (bilateral cerrahi kastrasyon + düşük doz (10mg/kg) *F.longipedunculata* kök ekstresi)
5. Grup: (bilateral cerrahi kastrasyon + yüksek doz (40mg/kg) *F.longipedunculata* kök ekstresi)
6. Grup: (bilateral cerrahi kastrasyon + distile su)



Şekil 2.16. Ratlara gavaj uygulaması ve *F. longipedunculata* bitkisi kök ekstresi

### 2.2.5. Kullanılan anestezi

Deney çalışması esnasında tüm cerrahi operasyonlar sterilizasyon şartları uygulanarak yapılmıştır. Deney hayvanlarının cerrahi anestezi şartlarına ulaşması beklenmiştir. Sedatif ve düz kas gevşetici intraperitoneal (karın içine) yoldan ksilazin hidroklorid 10mg/kg dozunda verilmiştir. Dissosiyatif anestetik olan ketamin hidroklorür 60mg/kg dozunda intraperitoneal yoldan verilmiştir. Aşağıda Şekil 2.17’de ketamin hidroklorür ve ratlara intraperitoneal ilaç verilışı gösterilmiştir.



Şekil 2.17. Ketamin hidroklorür ve Ratlara intraperitoneal ilaç verilışı

### 2.2.6. Cerrahi uygulama

Anestezi intraperitoneal olarak ksilazin hidroklorid 10mg/kg+ketamin hidroklorür 60mg/kg olacak şekilde verilmiştir. Şekil 2.18’de rat cerrahi pozisyonu gösterilmiştir. Şekil 2.19’da görüldüğü gibi batın açılarak mesane, prostat ve kavernöz sinirler gösterilmiştir. Kavernöz sinirler ve majör pelvik ganglion, prostatın posterolateral tarafında tespit edilmiştir. Majör pelvik gangliona 2-3 mm distalden ince damar klemp yerleştirilmiştir. Bilateral kavernöz sinirlere no.7 avasküler klemp konularak 3 dakika beklenerek ”crush injury” modeli oluşturulmaya çalışılmıştır. Sham grubunda ise bilateral kavernöz sinirler bulunarak herhangi bir işlem yapılmadan kapatılmıştır. Şekil 2.20’de rat batını dikimi gösterilmiştir.



Şekil 2.18. Rat cerrahi pozisyonu



Şekil 2.19. Ratların mesane ve prostatın görünümü ve prostat üzerindeki kavernöz sinir



Şekil 2.20. Rat batnının dikilmesi işlemi

On dört (14) gün sonra ratlardan intrakardiyak kan örnekleri alınarak sature potasyum klorid'in intrakardiyak enjeksiyonu ile sakrifiye edilerek penis dokusu çıkarılmıştır. EDTA'lı tüplerde bulunan kanlar 4000 rpm de 10 dakika santrifüj edilerek plazmaların ayrılması sağlanmıştır. Serum kısımları -20°C'de saklanmıştır. Şekil 2.21'de ratlardan kardiyak kan alımı ve rat penisi gösterilmiştir.



Şekil 2.21. Kardiyak kan alımı ve rat penisi

### 2.3. Biyokimyasal parametreleri

#### 2.3.1. $\alpha$ -aktin

$\alpha$ -aktin seviyesi eliza yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır. Numuneler oda sıcaklığında 30 dakika bekletilmiş sonra sample dilue buffer ile dört (4) kat seyreltilmiştir. Mikrotiter tabakası  $\alpha$ -aktin açısından özel bir antikor içermektedir. Standart ve örnekler  $\alpha$ -aktin için özel olarak hazırlanmış ve biotin-konjuge antikor eklenmiş mikrotiter tabakalara eklenerek 60 dakika boyunca inkübe edildi ve 5 kez WELLWASH 4 MK 2 (Thermo scientific) yardımıyla yıkama işlemi yapıldı. Aynı işlemler avidin konjuge HRP içinde uygulandı. Her bir tabakaya TMB substrat solusyonu eklendi ve 10 dakika 37°C'de ışık olmayan karanlık ortamda inkübasyona bırakıldı. Sadece TGF- $\beta$ , biotin-konjuge antikor ve enzim konjuge avidin içeren örneklerde renk değişikliği olmuştur. Enzim-substrat reaksiyonu ortama sülfürik asit çözücüsü eklenerek sonlandırıldı ve renk değişikliği 450 nm dalga boyunda ELISA Reader Multiskan FC (thermo scientific) yardımıyla okutuldu ve örnekler spektrofotometrik olarak hesaplandı. Daha sonra örneklerdeki  $\alpha$ -aktin konsantrasyonu örneklerin OD'lerinin standart eğriye göre kıyaslanması ile tespit edildi. Sonuçlar ng/ml olarak hesaplanmıştır. Analizler Şekil 2.22'de gösterilen eliza cihazı ile yapılmıştır.



### 2.3.2. $\beta$ -aktin

$\beta$ -aktin seviyesi eliza yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır. Numuneler oda sıcaklığında 30 dakika bekletilmiş sonra sample dilue buffer ile dört (4) kat seyreltilmiştir. Mikrotiter tabakası  $\beta$ -aktin açısından özel bir antikor içermektedir. Standart ve örnekler  $\beta$ -aktin için özel olarak hazırlanmış ve biotin-konjuge antikor eklenmiş mikrotiter tabakalara eklenerek 60 dakika boyunca inkübe edildi ve 5 kez WELLWASH 4 MK 2 (Thermo scientific) yardımıyla yıkama işlemi yapıldı. Aynı işlemler avidin konjuge HRP içinde uygulandı. Her bir tabakaya TMB substrat solusyonu eklendi ve 10 dakika 37°C'de ışık olmayan karanlık ortamda inkübasyona bırakıldı. Sadece TGF- $\beta$ , biotin-konjuge antikor ve enzim konjuge avidin içeren örneklerde renk değişikliği olmuştur. Enzim-substrat reaksiyonu ortama sülfürik asit çözücüsü eklenerek sonlandırıldı ve renk değişikliği 450 nm dalga boyunda ELISA Reader Multiskan FC (thermo scientific) yardımıyla okutuldu ve örnekler spektrofotometrik olarak hesaplandı. Daha sonra örneklerdeki  $\beta$ -aktin konsantrasyonu örneklerin OD'lerinin standart eğriye göre kıyaslanması ile tespit edildi. Sonuçlar ng/ml olarak hesaplanmıştır.

### 2.3.3. TGF- $\beta$ (transforming growth factor) (Dönüştürücü Büyüme Faktörü )

Yapılan rat deneyinde TGF- $\beta$  düzeyinin hesaplanması için ELİZA yöntemi kullanılmıştır. Numuneler oda sıcaklığında 30 dakika bekletilmiş ve daha sonra sample dilue buffer ile dört (4) kat seyreltilmiştir. Mikrotiter tabakası TGF- $\beta$  açısından özel bir antikor içermektedir. Standart ve örnekler TGF- $\beta$  için özel olarak hazırlanmış ve biotin-konjuge antikor eklenmiş mikrotiter tabakalara eklenerek 60 dakika boyunca inkübe edildi ve 5 kez WELLWASH 4 MK 2 (Thermo scientific) yardımıyla yıkama işlemi yapıldı. Aynı işlemler avidin konjuge HRP (insan progesteron reseptörü) içinde uygulandı. Her bir tabakaya TMB (tetrametilbenzidin) substrat solusyonu eklendi ve 10 dakika 37°C'de ışık olmayan karanlık ortamda inkübasyona bırakıldı. Sadece TGF- $\beta$ , biotin-konjuge antikor ve enzim konjuge avidin içeren örneklerde renk değişikliği olmuştur. Enzim-substrat reaksiyonu ortama sülfürik asit çözücüsü eklenerek sonlandırıldı ve renk değişikliği 450 nm dalga boyunda ELISA Reader Multiskan FC (thermo scientific) yardımıyla okutuldu ve örnekler spektrofotometrik olarak hesaplandı. Daha sonra örneklerdeki TGF- $\beta$  konsantrasyonu örneklerin OD'lerinin standart eğriye göre kıyaslanması ile tespit edildi. Sonuçlar ng/ml olarak hesaplanmıştır.



Şekil 2.22. Eliza testi cihazı

#### 2.3.4. İstatistiksel analiz

Sonuçların istatistiksel analiz değerlendirmesinde 6 grubun eliza ölçümleri olan;  $\alpha$ -aktin,  $\beta$ -aktin ve TGF- $\beta$  değerleri karşılaştırılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılıma uygunluk gösteren değişkenler için grupların karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (anova) uygulanmıştır. Tamamlayıcı istatistikler Mean $\pm$ SEM olarak ifade edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık  $p<0,05$  olarak kabul edilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde IBM SPSS paket programı versiyon 22 kullanılmıştır. Bulgular grafikler ile desteklenmiştir. İstatistiksel anlamlılık 0,05 olarak kabul edilmiştir.

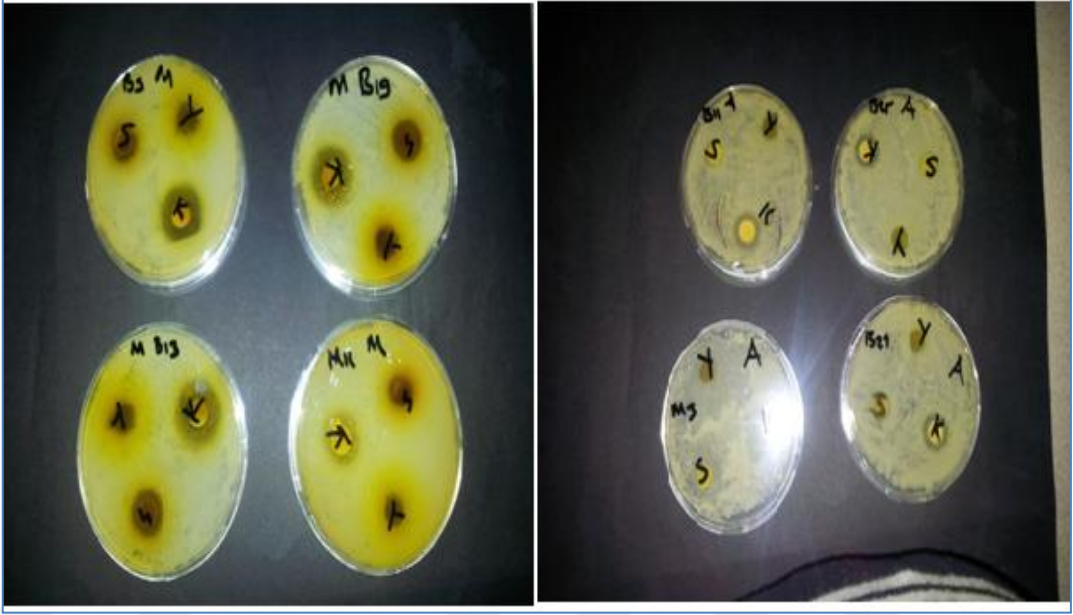
### 3. BULGULAR VE TARTIŞMA

#### 3.1. Antimikrobiyal aktivite

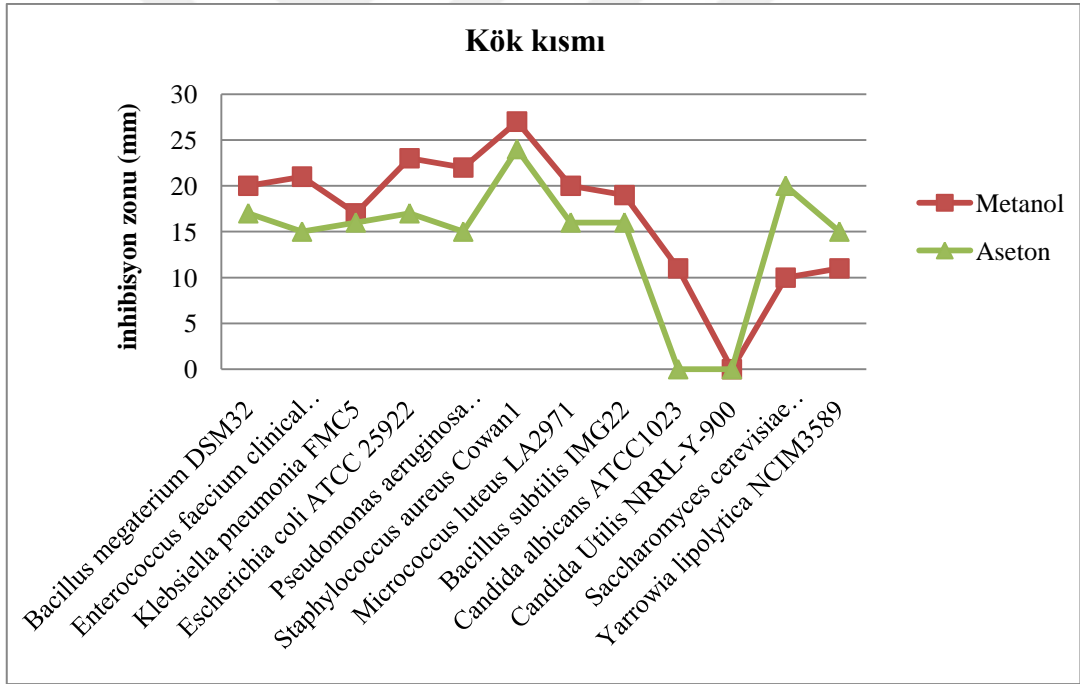
Çalışmada elde edilen bulgular Çizelge 3.1’de verilmiştir. Görüldüğü gibi bitkinin, kök, yeşil ve sap kısımlarının metanol ve aseton çözücülerini ile hazırlanan ekstralarının Gram pozitif(+) ve Gram negatif(-) bakterilere karşı antimikrobiyal aktivitelerinin olduğu belirlenmiştir. Yeşil kısmın antifungal aktivitesinin olmadığı, sap kısmının *Candida utilis* NRRL-Y-900, *Saccharomyces cerevisiae* WET136 ve *Yarrowia lipolytica* NCIM3589’e karşı antifungal aktivite gösterdiği, kök kısmının ise *Candida albicans* ATCC1023, *Saccharomyces cerevisiae* WET136 ve *Yarrowia lipolytica* NCIM3589’e karşı antifungal aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Yapılan antimikrobiyal aktivite sonucunda *F. longipedunculata* bitkisinin kök ekstresinin sap ve yeşil kısmı ekstralarına oranla daha fazla antimikrobiyal aktivite gösterdiği görülmüştür. Ayrıca kök kısmının funguslara göre bakterilerden daha az antimikrobiyal aktivite gösterdiği ve yeşil kısmın funguslara karşı etkili olmadığı gözlemlenmiştir. Şekil 3.1’de *F. longipedunculata* bitkisinin mikroorganizmalara karşı gösterdiği zonlar gösterilmiştir. Ayrıca, Şekil 3.2-3.4’te bitkinin kök, yeşil ve sap kısımlarının inhibisyon zonları grafikler ile gösterilmiştir.

Çizelge 3.1. *F. longipedunculata* bitkisinin antimikrobiyal aktivite sonuçları

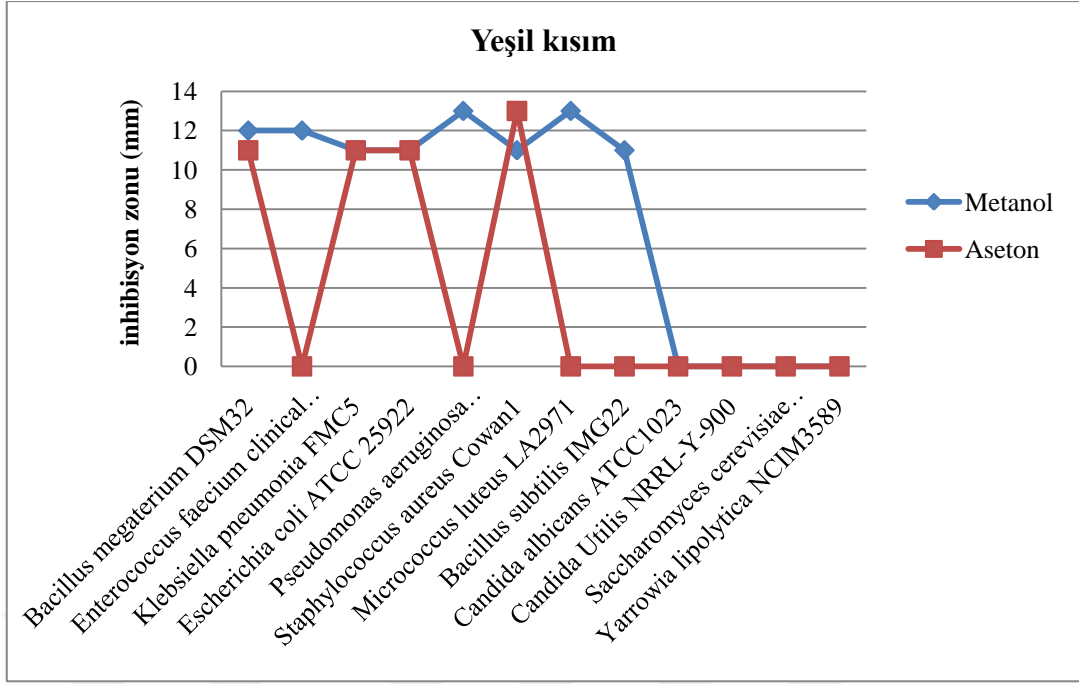
Organizmalar	İnhibisyon zonları (mm)					
	Kök kısmı		Yeşil kısmı		Sap kısmı	
	Metanol	Aseton	Metanol	Aseton	Metanol	Aseton
<i>Bacillus megaterium</i> DSM32	20	17	12	11	18	11
<i>Enterococcus faecium clinical isolate</i>	21	15	12	0	13	12
<i>Klebsiella pneumonia</i> FMC5	17	16	11	11	12	11
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	23	17	11	11	17	12
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> DSM50071	22	15	13	0	17	12
<i>Staphylococcus aureus</i> Cowan1	27	24	11	13	12	11
<i>Micrococcus luteus</i> LA2971	20	16	13	0	19	12
<i>Bacillus subtilis</i> IMG22	19	16	11	0	15	13
<i>Candida albicans</i> ATCC1023	11	0	0	0	0	0
<i>Candida utilis</i> NRRL-Y-900	0	0	0	0	12	0
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> WET136	10	20	0	0	0	12
<i>Yarrowia lipolytica</i> NCIM3589	11	15	0	0	0	11



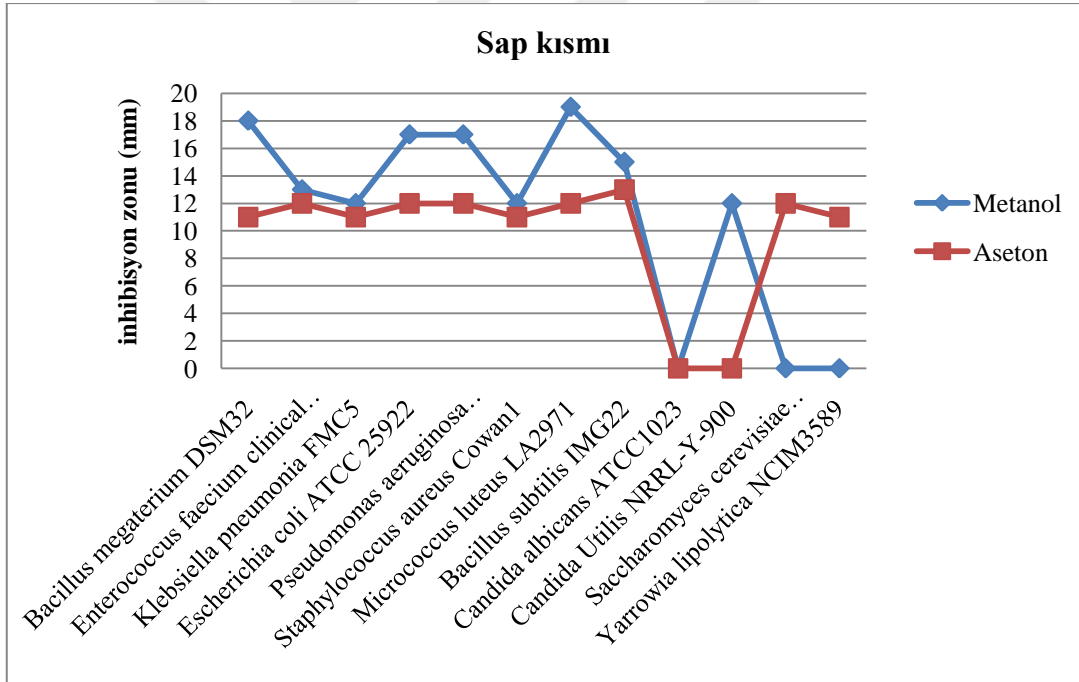
Şekil 3.1. *F. longipedunculata* bitkisinin antimikrobiyal aktivite sonucunda organizmalara karşı oluşturduğu zonlar



Şekil 3.2. *F. longipedunculata* bitkisinin kök kısmının inhibisyon zonları



Şekil 3.3. *F. longipedunculata* bitkisinin yeşil kısmının inhibisyon zonları



Şekil 3.4. *F. longipedunculata* bitkisinin sap kısmının inhibisyon zonları

*Ferula badrekema* bitkisinin yapılan antimikrobiyal aktivitesi çalışmasında türün Gram pozitif olan *S. aureus* ve *B. cereus* bakterilerine ve *C. albicans* funguslarına karşı etkili olduğu ama *E. coli* ve *P. eruginosa* Gram negatif bakterilerine karşı duyarlı olmadığı saptanmıştır (Asili ve ark., 2013).

Bu çalışmada, *Ferula lutea* çiçek ekstraktlarının mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiş ve bunların MIC ve MBC değerleri kalitatif ve kantitatif olarak değerlendirilmiştir. Etil asetat ve n-bütanol ekstreleri, dört bakteri ve dört maya (candida türleri) üzerinde önemli antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir. n-bütanol ekstresi (MIK ve MBC: 1,25-2,5 mg/mL) antimikrobiyal aktivitesi etil asetat ekstresine göre (MIC ve MBC: 10,00 mg/mL) çok daha fazla antimikrobiyal aktivite göstermiştir, özellikle *Staphylococcus aureus*'a karşı aktivite sağlanmıştır. *Ferula lutea* ekstraktının antimikrobiyal aktivitesi Çizelge 3.2'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.2. *Ferula aureus* ekstraktının antimikrobiyal aktivitesi

Mikroorganizmalar	Etil asetat		n-bütanol		Thymol	Gentamecin
	MIC	MBC	MIC	MBC	MIC	MBC
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC25923	10,00	10,00	1,25	0,02	0,20	0,15
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	10,00	>10,00	1,25	0,01	0,60	0,01
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 2785	10,00	10,00	1,25	0,50	1,00	0,50
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	10,00	>10,00	2,50	0,01	0,25	0,01

MIC: Minimum inhibisyon konsatrasyonu, MBC: Minimum bakteri konsantrasyonu (mg/mL)

Candida mayaları ile ilgili olarak, etil asetat ekstresi (MIC ve MBC: 0,30–1,25 mg/mL) n-bütanol ekstresinden (MIC ve MBC: 10,00 mg/mL) daha ilginç aktivite göstermiştir. Etil asetat ekstresi özellikle MIC değerinin 0,3 mg/ml ve MFC değerinin 0,625 mg/mL olduğu değerlerde *Candida kreseui*, *Candida albicans* ve *Candida parapsilosis*'e karşı aktivite göstermiştir. *Candida glabrata* MIC değeri 0,625 mg/mL ve MFC değeri 1,25 mg/mL olduğunda pozitif kontrol ve thymol (MIC değeri 0,16 mg/mL) ile kıyaslanmış ve en dirençli tür olduğu bildirilmiştir. *Ferula lutea* ekstraktının antifungal aktivitesi Çizelge 3.3'te gösterilmiştir.

Çizelge 3.3. *Ferula aureus* kök ekstraktının antifungal aktivitesi

Mikroorganizmalar	Etil asetat		n-bütanol		Thymol	Amphotericin B
	MIC	MFC	MIC	MFC	MIC	MFC
<i>Candida glabrata</i> ATCC 90030	0,63	1,25	10,00	10,00	0,16	0,50
<i>Candida parapsilosis</i> ATCC22019	0,30	0,63	10,00	10,00	0,32	0,50
<i>Candida albicans</i> ATCC 90028	0,30	0,63	10,00	10,00	0,13	0,50
<i>Candida kreseui</i> ATCC 6258	0,30	0,63	10,00	10,00	0,32	0,50

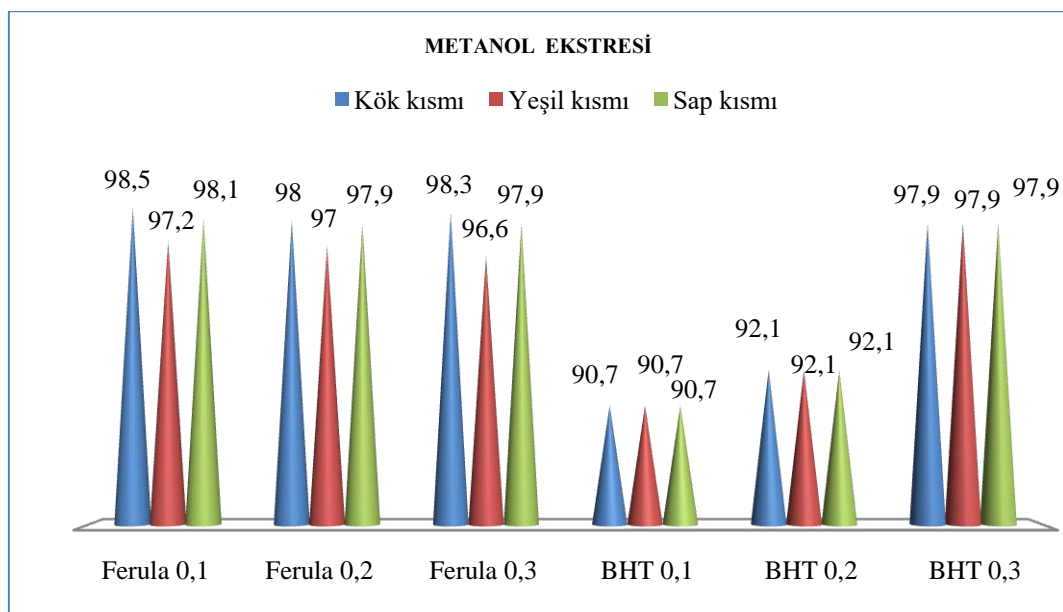
MIC: Minimum inhibisyon konsatrasyonu mg/mL, MFC: Minimum fungus konsantrasyonu; pozitif kontrol; amphotericin B ve thymol ( $\mu$ g/mL)

### 3.2. Antioksidan aktivite

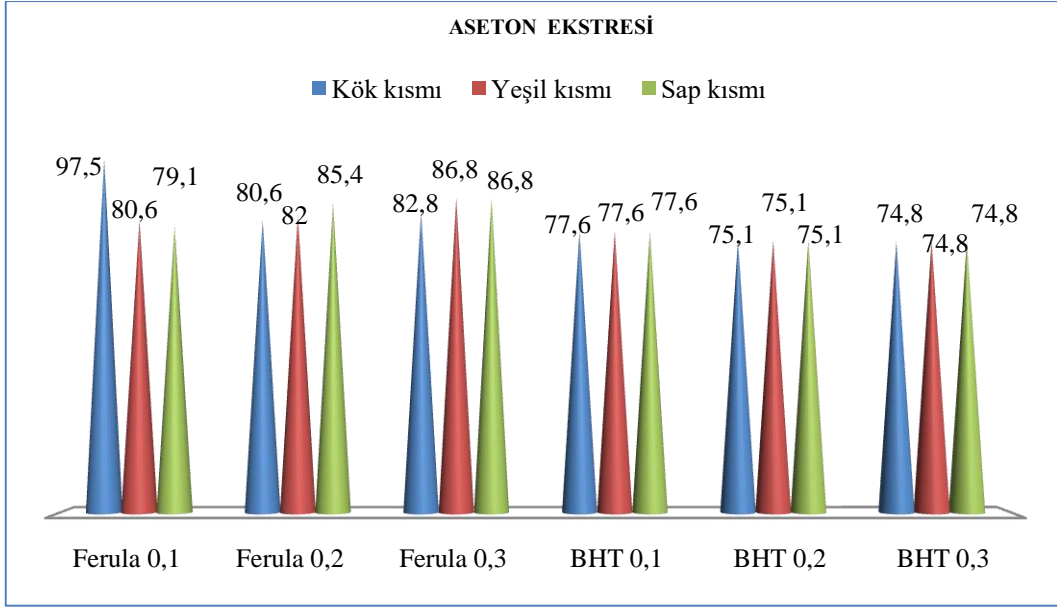
*F. longipedunculata* bitkisinin yapılan antioksidan çalışmasında elde edilen değerler Çizelge 3.4'te gösterilmiştir. Bitkinin metanol ve aseton ile elde edilen sonuçlarına göre en iyi değer metanolde kök kısmında 0,1 ml konsantrasyonda %98,5 ile, asetonla ise yeşil kısmında ve sap kısmında 0,3 ml konsantrasyonda %86,8 olarak elde edildiği görülmüştür. *Ferula L.* bitkisinin kök, yeşil ve sap kısımlarının tüm konsantrasyonlarda referans olarak alınan BHT (Butillenmiş hidroksitoluen)'ye göre daha iyi sonuç verdiği tespit edilmiştir. Şekil 3.5 ve 3.6'da metanol ve aseton ekstraktlarının DPPH giderme aktivite değerleri grafik ile gösterilmiştir.

Çizelge 3.4. *Ferula longipedunculata* bitkisinin antioksidan aktivite değerleri

Bitki kısımları	Çözücüler	DPPH giderme aktivitesi (%)					
		<i>F. longipedunculata</i> ekstresi			BHT		
		Konsantrasyon (ml)			Konsantrasyonu (ml)		
		0,1	0,2	0,3	0,1	0,2	0,3
Kök kısmı	Metanol	98,5	98	98,3	90,7	92,1	97,9
Yeşil kısmı	Metanol	97,2	97	96,6	90,7	92,1	97,9
Sap kısmı	Metanol	98,1	97,9	97,7	90,7	92,1	97,9
Kök kısmı	Aseton	79,5	80,6	82,8	77,6	75,1	74,8
Yeşil kısmı	Aseton	80,6	82	86,8	77,6	75,1	74,8
Sap kısmı	Aseton	79,1	85,4	86,8	77,6	75,1	74,8



Şekil 3.5. *F. longipedunculata* bitkisi metanol ekstresi DPPH giderme etkisi sonuçları



Şekil 3.6. *F.longipedunculata* bitkisi aseton ekstresi DPPH giderme etkisi sonuçları

*Ferula* bitkisinin bir çok türünden elde edilen fenolik ve polifenolik bileşiklerinin antioksidan etki gösterdiği çalışmalarda belirlenmiştir (Nabavi ve ark ., 2010).

Nabavi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada *Ferula gummosa* bitkisinin yaprak, çiçek ve kök ekstresi antioksidan etkinlik açısından incelenmiş ve çok iyi sonuçlar alınmıştır. Yaprak kısmının diğer kısımlardan daha iyi sonuç verdiği belirlenmiştir (Nabavi ve ark., 2010). *F. assafoetida*'nın uçucu yağ ve ekstresi ile yapılan çalışmada bitkinin içeriğinin fenolik ve polifenolik bileşikler bakımından zengin olmasında dolayı yüksek antioksidan etki göstermiştir (Dehpour ve ark., 2009).

Hamzeh Amirinin (2014) yılında yaptığı çalışmada *Ferula microcolea* türünün metanol ekstresinin polar alt fraksiyonunun serbest radikal süpürücü aktivitesi diğer ekstrele kiyasla daha üstün bulunmuştur ( $IC_{50}=34,3\pm 0,3$   $\mu\text{g/ml}$ ). Metanol ekstresinin polar olmayan alt fraksiyonu uçucu yağdan daha güçlü bir antioksidan aktivite sergilemiştir. Sonuç olarak bitkinin metanol ekstraktının uçucu yağdan daha yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğu belirtilmiştir.

*Ferula szovitsiana* ile yapılan çalışmada bitkinin antioksidan ve radikal süpürücü potansiyeli etkisine *in vivo* ve *in vitro* olarak bakılmıştır. Bitkinin ekstresi demir indirgeyici antioksidan gücü (FRAP) ve radikal süpürücü (DPPH) aktivitelerinde değerlendirilmiştir. Ekstrenin potansiyel etkisine plazma ve karaciğer lipid peroksidasyonunun ve antioksidan enzimlerin katalaz (CAT) ve süperoksit dismutazın (SOD) aktivitelerinin önlenmesi için sıçanlarda incelenmiştir. Metanol ekstresi DPPH



radikalleri ve FRAP'de çok aktif bir rol aldığı ve yüksek polifenol içerikli olduğu bulunmuştur. Metanol ekstresi sıçanlarda plazma ve karaciğer lipid peroksidasyonunu azaltmış, buna karşılık plazmadaki FRAP'ı artırmıştır. Karaciğerdeki CAT ve SOD aktiviteleri artmıştır. Bu sonuçlara göre *F. Szovitsiana* ekstresi toplam antioksidan gücünü artırmış, antioksidan enzimlerin aktivitelerini artırmış, serbest radikalleri temizlemiş ve hücrel lipid peroksidasyonunu hem *in vitro* hemde *in vivo* olarak azaltmıştır. Aşağıda *F. szovitsiana* ekstresinin serbest radikalleri süpürme aktivitesi (DPPH) ve sıçanlarda plazma ve karaciğerdeki aktivitesi kontrol grubu ile kıyaslanarak Çizelge 3.5'te verilmiştir. Çizelge 3.6'da DPPH değerleri verilmiştir (Gholamreza ve ark., 2007).

Çizelge 3.5. *F. szovitsiana*'nın sıçanlarda plazma ve karaciğer üzerine etkisi

Gruplar	Plazma TBARS=( $\mu$ M)	Karaciğer TBARS=( $\mu$ M)
Kontrol	10,86 $\pm$ 0,75 <sup>a</sup>	35,9 $\pm$ 2,6 <sup>a</sup>
Vitamin E	9,00 $\pm$ 1,3 <sup>c</sup>	29,7 $\pm$ 3,7 <sup>b</sup>
150	9,87 $\pm$ 1,2 <sup>b</sup>	29,0 $\pm$ 1,43 <sup>b</sup>
300	9,35 $\pm$ 0,54 <sup>c</sup>	25,22 $\pm$ 1,59 <sup>c</sup>
500	8,87 $\pm$ 1,2 <sup>c</sup>	24,9 $\pm$ 1,86 <sup>c</sup>

TBARS: Thiobarbituric acid reactive substances, Metanol ekstresi

Çizelge 3.6. *F. Szovitsiana* ekstresinin antioksidan aktivitesi

Ekstraklar	DPPH ( $\mu$ g/mL (ppm))
A-HE	1818 $\pm$ 17,532
A-ET	3175 $\pm$ 15,811
A-EA	734 $\pm$ 21,502
A-ME	102 $\pm$ 2,92
R-HE	2079 $\pm$ 3,79
R-ET	1030 $\pm$ 13,541
R-EA	1025 $\pm$ 12,347
R-ME	294 $\pm$ 3,607

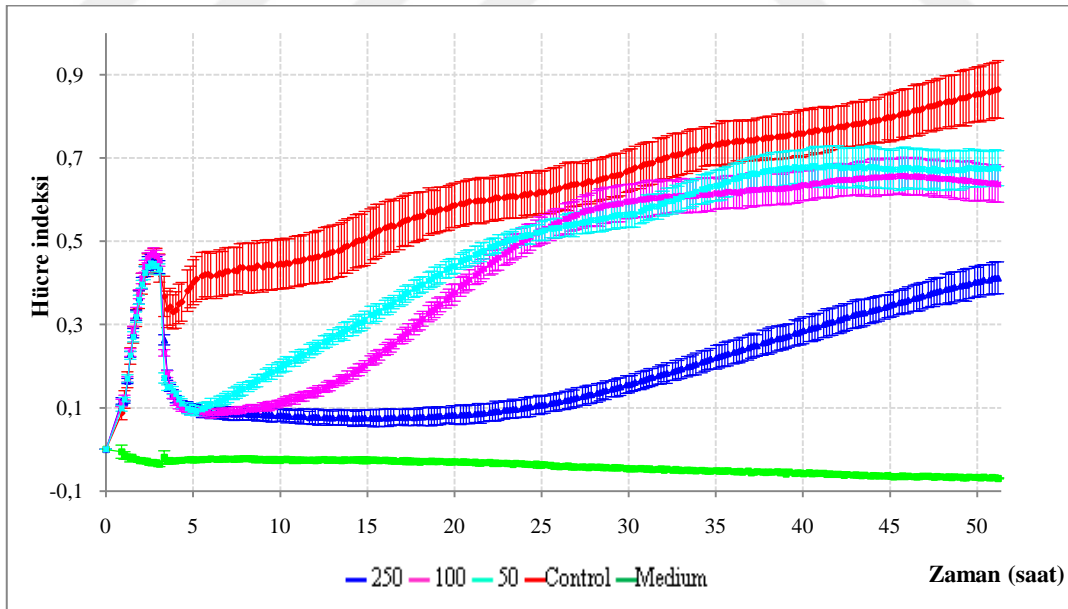
HE: Hekzan, ET: Dietyl eter, EA: Etil asetat, ME: Metanol  
A: toprak üstü kısım- R: kökler

### 3.3. Antiproliferatif aktivite

*F.longipedunculata* bitkisinin kök, yeşil ve sap kısımlarının HeLa (rahim ağzı kanseri) hücresi ve HT29 (kolon kanseri) hücresine karşı antiproliferatif etkisine bakılmıştır. Bitkinin tüm kısımları farklı çözücüler kullanılarak HeLa hücresi ve HT29 hücresine karşı aktivite çalışması yapılmıştır.

#### 3.3.1. Kök kısmının HeLa hücresine karşı antiproliferatif etkisi

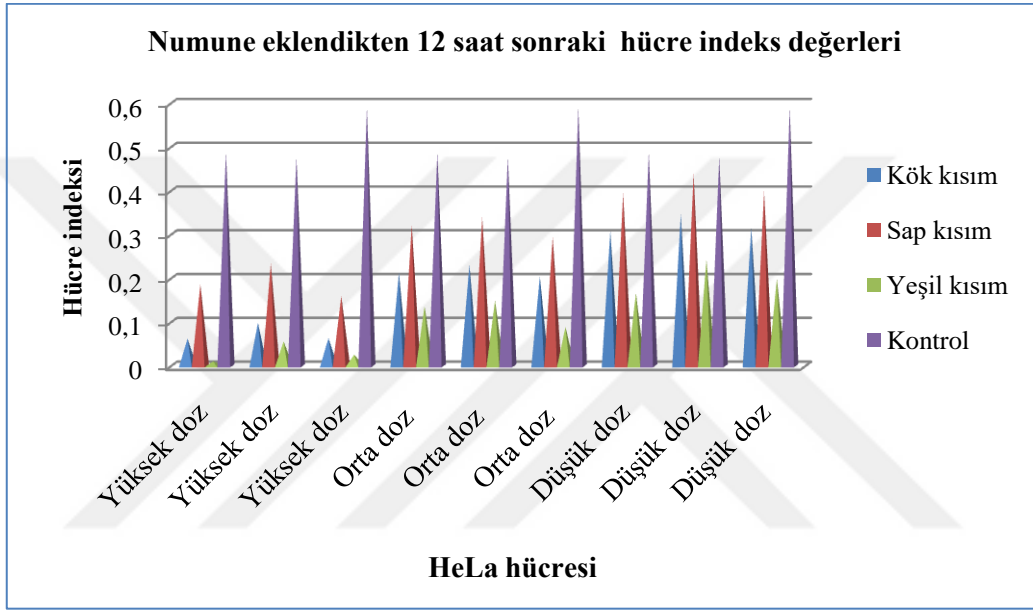
*F. longipedunculata* bitkisinin kök kısmı ile yapılan çalışma sonucunda elde edilen sonuçlar Şekil 3.7’de gösterilmiştir. Aktivitede ilk 80 dakika (1saat 20 dakika) süresince hücreler hızla elektrot yüzeyine tutunmuş ve CI (hücre indeksi) değerinin yükselmesine neden olmuşlardır. Kök kısmı n-bütanol ekstresini eklemek için E-plate 96 inkübatör dışına çıkarılmıştır bu durum hücreleri kısmen etkilemiş ve yüzeyden kopmalara sebep olup, CI değerinin düşmesine neden olmuştur. Örneklerin E-plate 96’ya eklenmesinden sonra uygun şartlara kavuşan hücreler yüzeye tutunmaya başlamışlardır. Kırmızı renkle gösterilen kontrol grubu (hiç numune eklenmeyen grup) tekrar artış göstermeye başlamıştır ve bu artış deney boyunca devam etmiştir. Numunelerin ortama eklendikten sonraki 12, 24, 36 ve 48 saat sonraki hücre indeksi değerleri aşağıda gösterilmiştir.



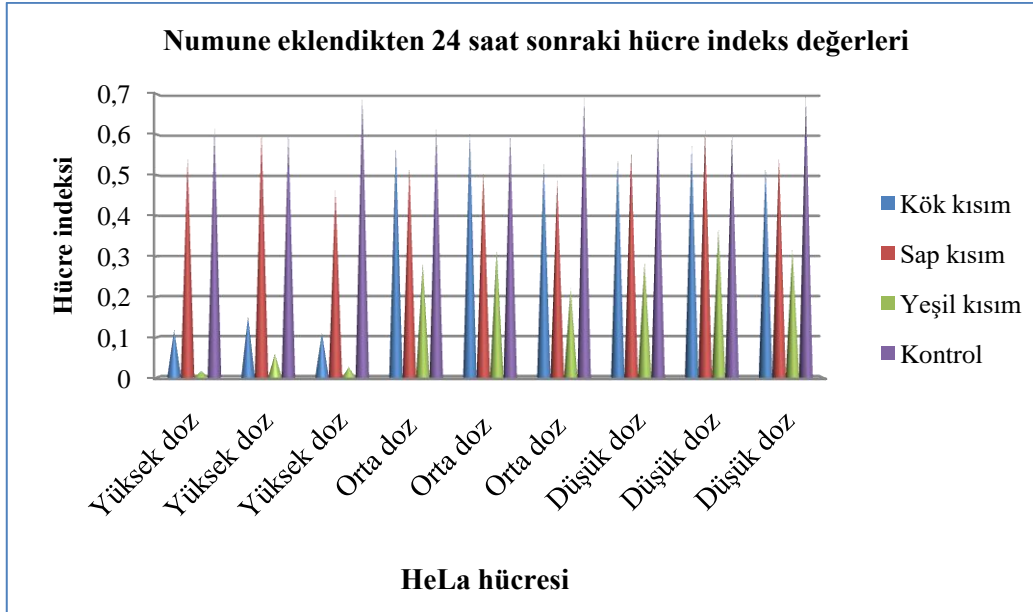
Şekil 3.7. Kök kısmının HeLa hücresine karşı antiproliferatif etkisi

*F. longipedunculata* bitkisi kök ekstresi yüksek doz (250  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), orta doz (100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) ve düşük doz (50  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) olmak üzere 3 farklı dozda çalışılmıştır. Yüksek doz (lacivert) etkisini eklendiği andan 20. saate kadar göstermiş, bu saatten sonra ise kademeli

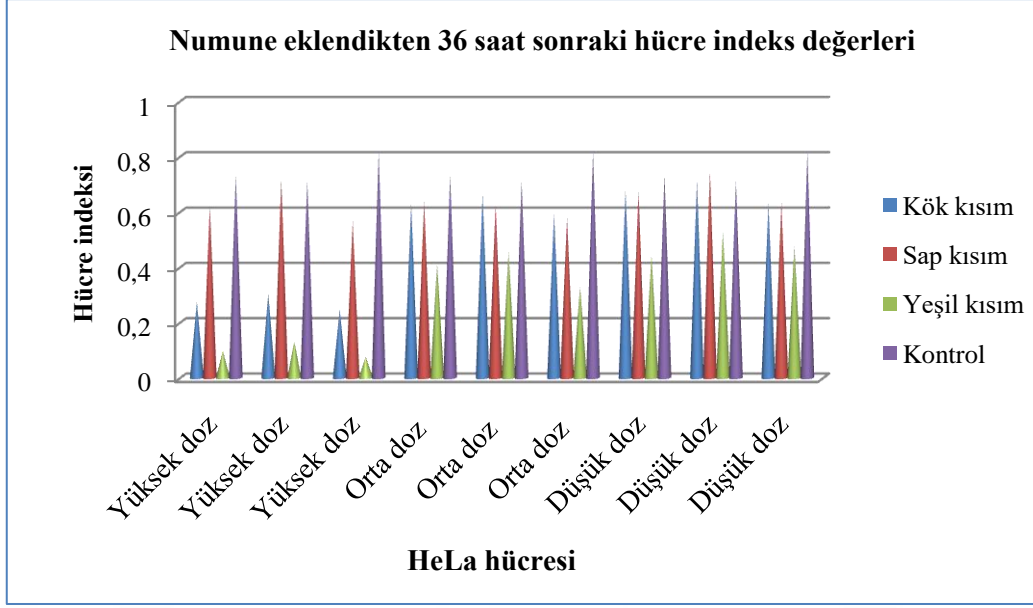
olarak etkisi zayıflamaya başlamıştır. Orta doz (pembe) etkisi ise yaklaşık 10 saat sürmüş ve daha sonra hücrelerin üzerine etkisi giderek azalmıştır. Orta dozun etki kaybı 30. saate kadar sürmüş, daha sonra etkisini tam olarak yitirmemiş ve deney sonuna kadar az da olsa etkisini göstererek devam etmiştir. Düşük doz (turkuaz) ise hücrelerin üzerine eklendikten birkaç saat sonra etkisini kaybetmiştir. HeLa hücreleri düşük dozun etkisinden kolaylıkla kurtulmuşlar ve normal olarak gelişimlerine devam etmişlerdir. Kontrol grubu kadar olmasa da yüksek doza göre yüksek CI değeri oluşmasını engelleyememiştir. Şekil 3.8-3.11’de numunenin ortama eklendikten 12,24,36 ve 48 saat sonraki değerleri gösterilmiştir.



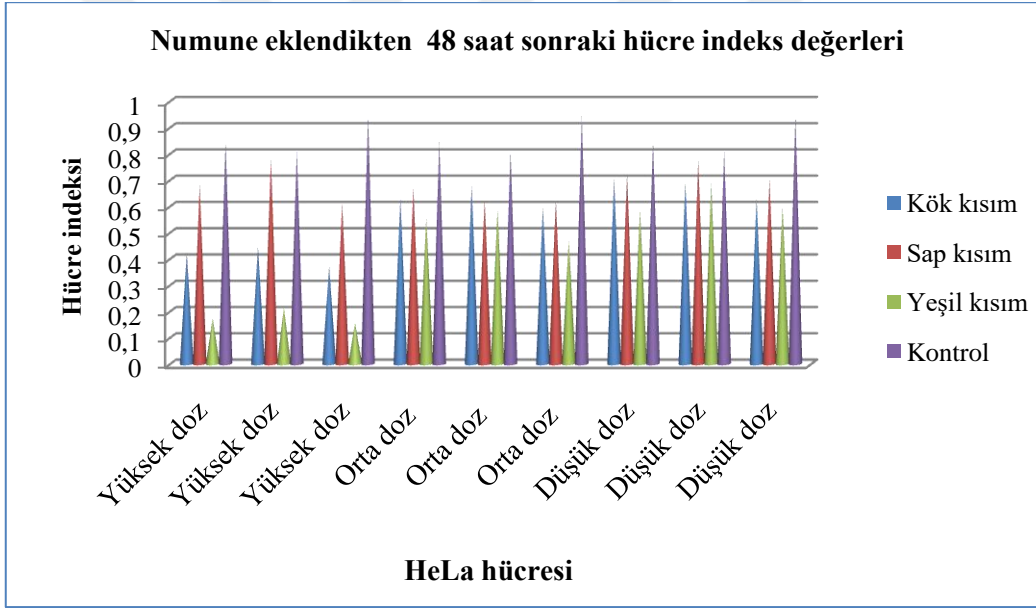
Şekil 3.8. Numunenin ortama eklendikten 12 saat sonraki hücre indeks değerleri



Şekil 3.9. Numunenin ortama eklendikten 24 saat sonraki hücre indeks değerleri



Şekil 3.10. Numunenin ortama eklendikten 36 saat sonraki hücre indeks değerleri

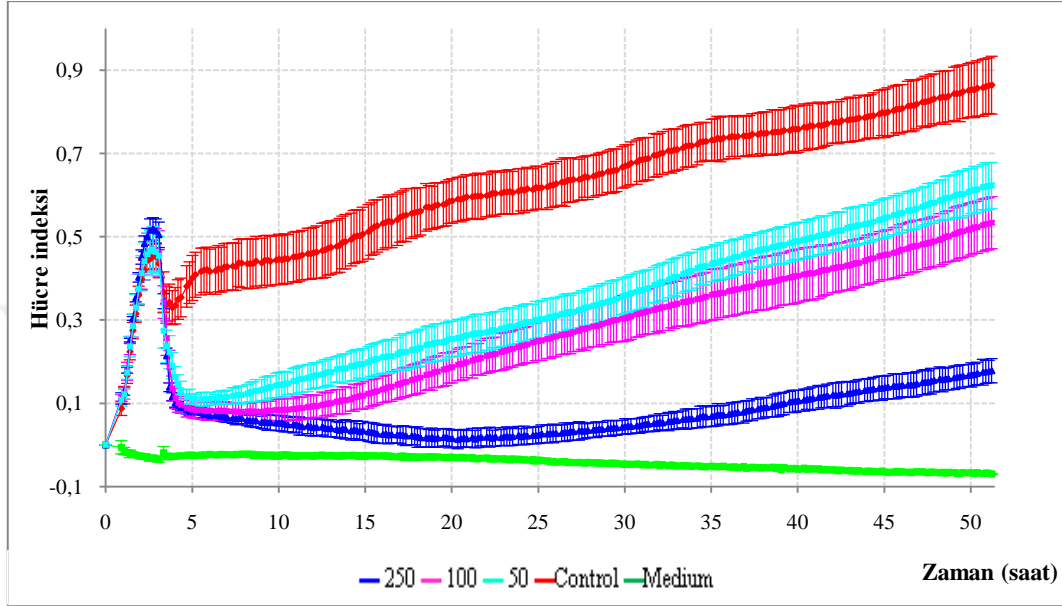


Şekil 3.11. Numunenin ortama eklendikten 48 saat sonraki hücre indeks değerleri

### 3.3.2. Yeşil kısmın HeLa hücresine karşı antiproliferatif etkisi

*F.longipedunculata* bitkisinin yeşil kısmı ile yapılan antiproliferatif etkisi sonuçları Şekil 3.12’de gösterilmiştir. Bitkinin yeşil kısmının metanol ekstresi plakaya eklendikten hemen sonra antiproliferatif etkilerini göstererek kontrol grubundan (kırmızı hat) daha düşük CI değeri oluşturmuşlardır. Kontrol grubunun CI (hücre indeksi) değerleri ilerleyen zaman ile birlikte artış göstermiştir. İlk 10 saat boyunca ekstreler hücrelerin daha yüksek CI değeri oluşturacak şekilde gelişmesini engellemiştir. 10. saatten sonra numunelerin konsantrasyon farklılığından dolayı hatların ayrımı belirginleşmeye başlamış ve aktivite

sonuna kadar devam etmiştir. Düşük doz numune (turkuaz hat) etkisini kaybetmeye başlamıştır. Orta doz numune (pembe hat) küçük bir CI farkı ile düşük dozdan ayrılmış ve zamanla etkisini kaybetmeye başlamıştır. HeLa hücreleri zamanla düşük ve orta dozun etkisinden kurtularak daha kolay bir şekilde gelişebilmiş, bölünebilmiş ve elektrotlara daha fazla tutunabilmeyi başarmış ve CI değerlerini artırmışlardır.



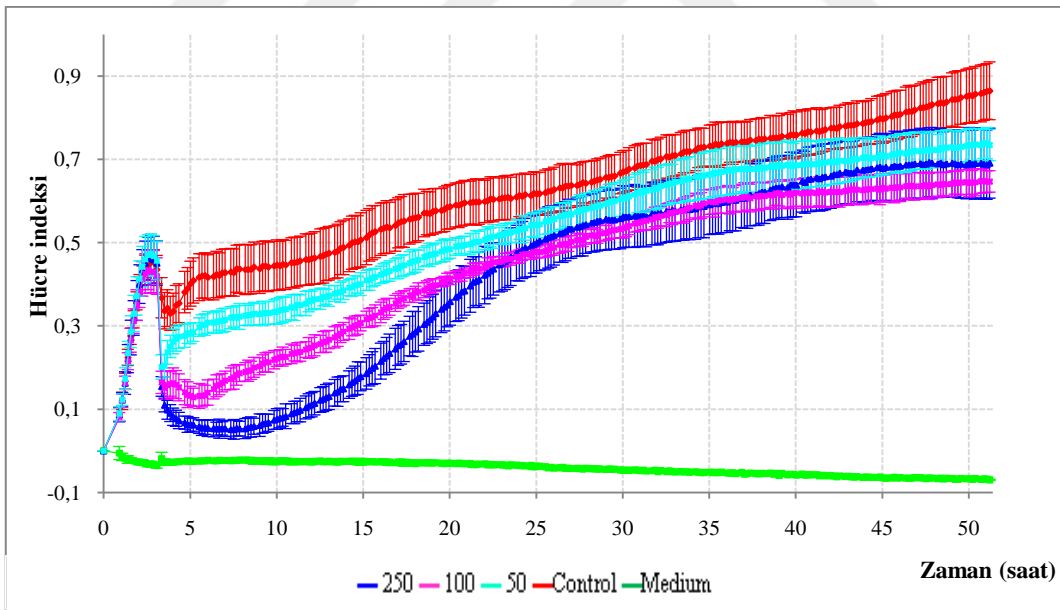
Şekil 3.12. Yeşil kısmının HeLa hücresi karşı antiproliferatif etkisi

Yüksek doz numune (lacivert hat) ise kuyucuklara eklendikten hemen sonra etkisini güçlü bir şekilde göstermiş ve en düşük CI değerlerinin oluşmasını sağlamıştır. HeLa hücrelerine karşı oldukça etkili olan *F. longipedunculata* bitkisinin yeşil kısmının ekstresinin 250  $\mu\text{L}/\text{mg}$  konsantrasyondaki etkisi 15. saat ile 25. saat arasında en etkili olduğu evre olmuştur. Bu durum söz konusu kuyucuklardaki hücrelerin zemine tutunmalarının, antiproliferatif aktivite özelliği olan moleküller tarafından kuvvetli bir şekilde engellenmiş ve CI değerinin düşük oluşmasını sağlaması şeklinde yorumlanabilir. Ayrıca, zemine tutunmuş hücrelerin morfolojik yapılarının değişmesini sağlamış, hücrelerin tutunma özelliklerinin zayıflatılması veya yok edilmesi ve sitotoksik aktivite sonucunda hücrelerin ölerek zeminden kopmaları gibi çeşitli nedenlerle mikro elektrotlara bağlanmaları engellenmiştir. Hücrelerin oluşturdukları CI değerleri hücrelerin elektrotlardan ayrılması ile oldukça düşük değerlere gerilemiş ve hiç hücrenin olmadığı temel çizgiye (yeşil hat) oldukça yaklaşmıştır. 25. saatten sonra bu kuvvetli antiproliferatif etki yavaş yavaş etkisini kaybetmeye başlamış ise de aktivite boyunca HeLa hücrelerinin toparlanmalarına, gelişmelerine ve zemine tutunmalarına kuvvetli bir şekilde engel

olmuştur. Diğer dozlara göre etki oldukça açık ve iyi seviyededir. Düşük ve orta doz etkilerinin yaklaşık 10. saatten sonra kaybetmeye başladığı görülmüştür.

### 3.3.3. Sap kısmının HeLa hücrelerine karşı antiproliferatif etkisi

*F. longipedunculata* bitkisinin sap kısmının antiproliferatif etkisi sonuçları Şekil 3.13'te gösterilmiştir. Bitkinin sap kısmının etil asetat ekstresinin farklı dozları HeLa hücrelerini kısmen etkilemiş fakat bu etki uzun süre devam etmemiştir. Düşük doz numune olan (turkuaz) etkisini en erken kaybeden olmuştur. Düşük doz numune 25. saatten sonra hiç numune eklenmeyen kontrol grubu (kırmızı hat) ile neredeyse aynı CI değerlerine yaklaşmıştır ve herhangi bir antiproliferatif etki göstermemiştir. Orta doz numune ise (pembe hat) biraz daha güçlü etki göstermiş olsa da aktivitesini 6-7. saatten sonra yitirmeye başlamış ve hücreleri baskılayamamıştır. Deney süresince etki kaybı devam etmiş ve kontrol grubunun CI değerlerine yaklaşmıştır. Yüksek dozlu numune (lacivert hat) ise orta doz gibi aynı aktiviteyi göstermiştir. Farklı olarak aktivitesi biraz daha uzun sürmüştü ve 10. saatten sonra etkisini kaybetmeye başlamıştır. 25. saatten sonra hücrelere olan baskısı ve etkisi iyice kaybolmuş ve düşük doz ile aynı seviyede etki göstermiştir.

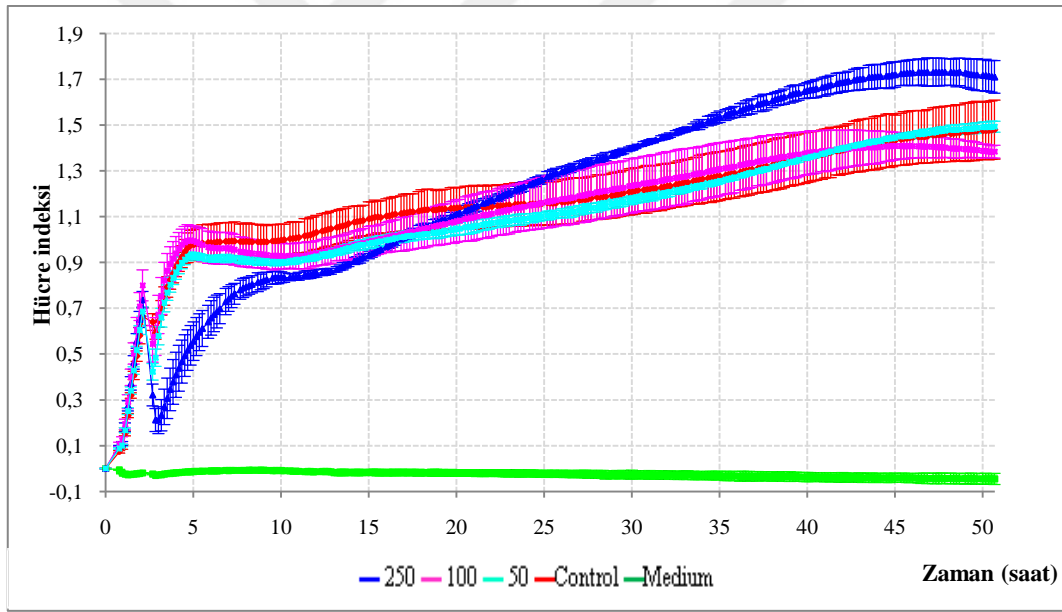


Şekil 3.13. Sap kısmının HeLa hücreleri karşı antiproliferatif etkisi

### 3.3.4. *Ferula longipedunculata* bitkisinin n-bütanol ekstresinin HeLa hücrelerine karşı antiproliferatif etkisi

*F. longipedunculata* bitkisinin n-bütanol ekstresinin antiproliferatif etkisi sonuçları Şekil 3.14'te gösterilmiştir. Bitkinin tüm kısımlarının karışımı olarak yapılan deneyde kontrol grubu (kırmızı hat) ile orta doz (pembe hat) ve düşük doz (turkuaz hat) numune

gruplarının deneyin başlamasından sonuna kadar hiç ayrılmadan CI (hücre indeksi) değeri ile aynı değerleri oluşturduğu görülmektedir. Bu değerlerin sonucu olarak n-bütanol ekstresinin orta ve düşük doz miktarlarının HeLa hücresi üzerine hiçbir etkisinin olmadığı ortaya çıkmaktadır. Fakat yüksek dozun (lacivert hat) HeLa hücreleri üzerine karşı antiproliferatif etkisi numunenin ilk eklendiği andan kısa bir süre sonra etkisi görülmüş fakat bu etki hemen kaybolmuştur. Kademeli bir şekilde hücreler bu etkiden çıkıp gelişimlerine devam etmişlerdir. Bu artış 15. saat itibariyle kontrol ve diğer grupların CI değerlerine kadar sürmüştür ve 20. saatten sonra ise bu grupların CI değerlerini aşacak seviyeye gelmiştir. Bu da yüksek dozun bir anlamda hücrelerin gelişimini destekler yönde etki ettiğini göstermektedir. Proliferatif etkinin 45. saate kadar devam ettiği ve ardından sabit bir değerde kaldığı görülmektedir. n-bütanol, etil asetat ve metanol ekstralarının 12,24,36 ve 48 saat sonraki hücre indeksi değerleri Şekil 3.17-3.20’de gösterilmiştir.

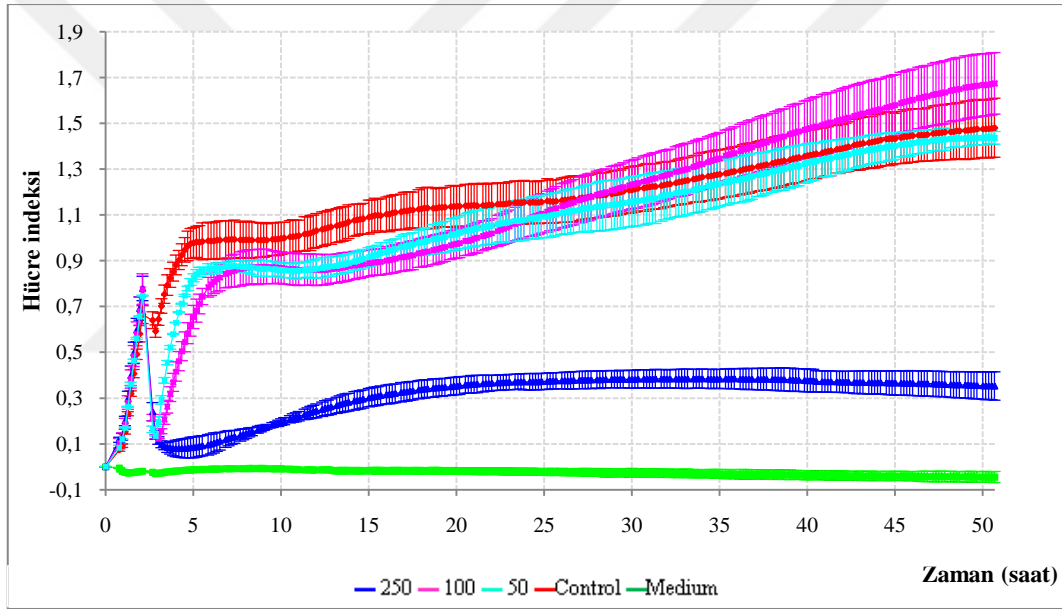


Şekil 3.14. *Ferula* bitkisinin n-bütanol ekstresinin HeLa hücresine karşı antiproliferatif etkisi

### 3.3.5. *Ferula longipedunculata* bitkisinin etil asetat ekstresinin HeLa hücresine karşı antiproliferatif etkisi

*F. longipedunculata* bitkisinin etil asetat ekstresinin antiproliferatif etkisi sonuçları Şekil 3.15’te gösterilmiştir. İlk olarak E-plate 96’nın ortam değişikliği (steril kabine alınırken sıcaklık, nem ve CO<sub>2</sub> oranı değişimleri) neticesinde CI değerlerinin hızla düştüğü, ardından tekrar yükselişe geçtiği görülmektedir. Düşük doz (turkuaz hat) ve orta doz (pembe hat) numunelerine ait olan CI değerlerinin ufak bir farklılık göstermesine

rağmen 6. saat itibariyle kontrol grubuna (kırmızı hat) yaklaştıkları görülmektedir. 12. saat itibariyle az da olsa antiproliferatif etki göstermiş olmalarına rağmen hücreler bu etkiden kolayca kurtulmuşlar ve yine hiç numune eklenmemiş olan kontrol grubu ile yaklaşık aynı CI değerlerine ulaşmışlardır. 30. saatten sonra ise orta doz numunenin çok az da olsa antiproliferatif bir etki göstermeye başladığı söylenebilir. Ayrıca deneyin ilk zamanlarında çok az olduğu görülen standart sapma değerlerinin (her doz için üç tekrar) düşük ve orta doz için gittikçe arttığı gözlenmektedir. Yüksek doz (lacivert hat) etkisi ilk eklendiği andan itibaren etkisi çok güçlü bir şekilde görülmektedir. Yüksek doz etkisi az miktarda zayıflamış olsa dahi deney boyunca devam etmiş ve HeLa hücrelerinin gelişimini kuvvetli bir şekilde baskılamıştır. Standart sapmayı gösteren çubukların da oldukça kısa olduğu, yani her üç kuyucuğun da oldukça benzer şekilde ilerlediği net bir şekilde görülmektedir.



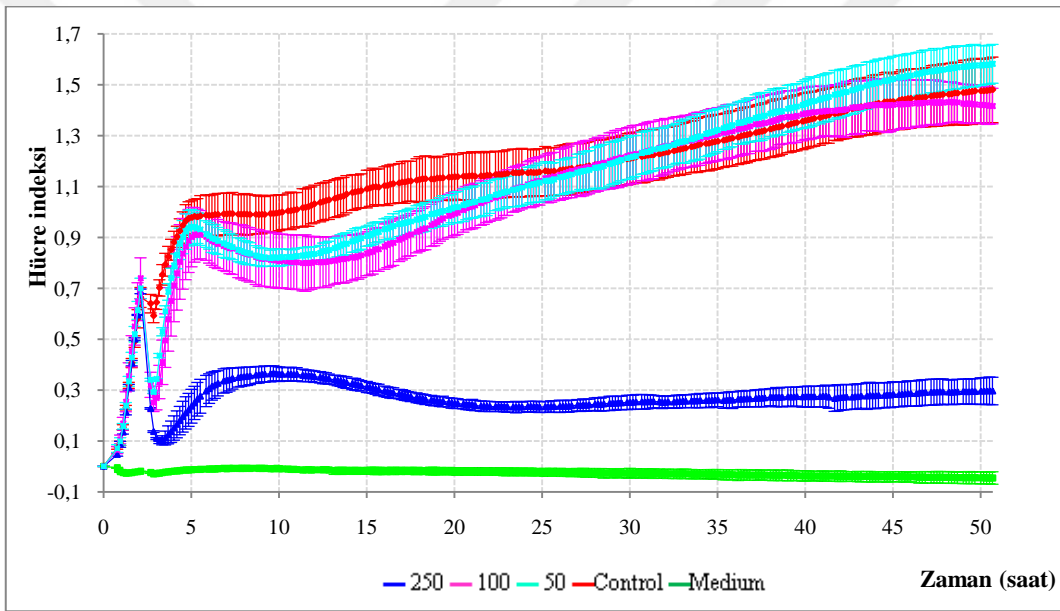
Şekil 3.15. *Ferula* bitkisinin etil asetat ekstresinin HeLa hücrelerine karşı antiproliferatif etkisi

### 3.3.6. *Ferula longipedunculata* bitkisinin metanol ekstresinin HeLa hücrelerine karşı antiproliferatif etkisi

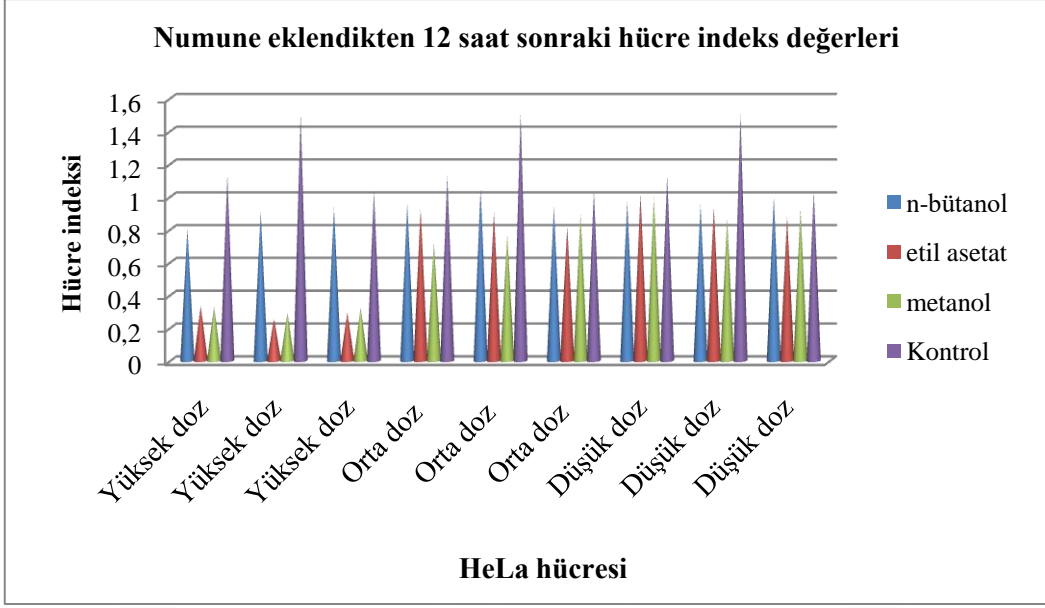
*F. longipedunculata* bitkisinin metanol ekstresinin antiproliferatif etkisi sonuçları Şekil 3.16'da gösterilmiştir. HeLa hücrelerine karşı yapılan deneyde 80 dakika boyunca mikro elektrotlara tutunarak oluşturdukları CI değeri, numunelerin eklenmesi için E-plate 96'nın inkübatörden çıkarılması ile hızlı bir şekilde düşüş göstermiştir. Numuneler eklendikten sonra E-plate 96'nın tekrar inkübatör içindeki xCELLigence RTCA SP istasyonuna yerleştirilmesiyle hücreler tekrar uygun şartlara kavuşmuş ve CI değerleri yükselmeye başlamıştır. Fakat yüksek doz (lacivert hat) kuyucuklarında ilk birkaç saat



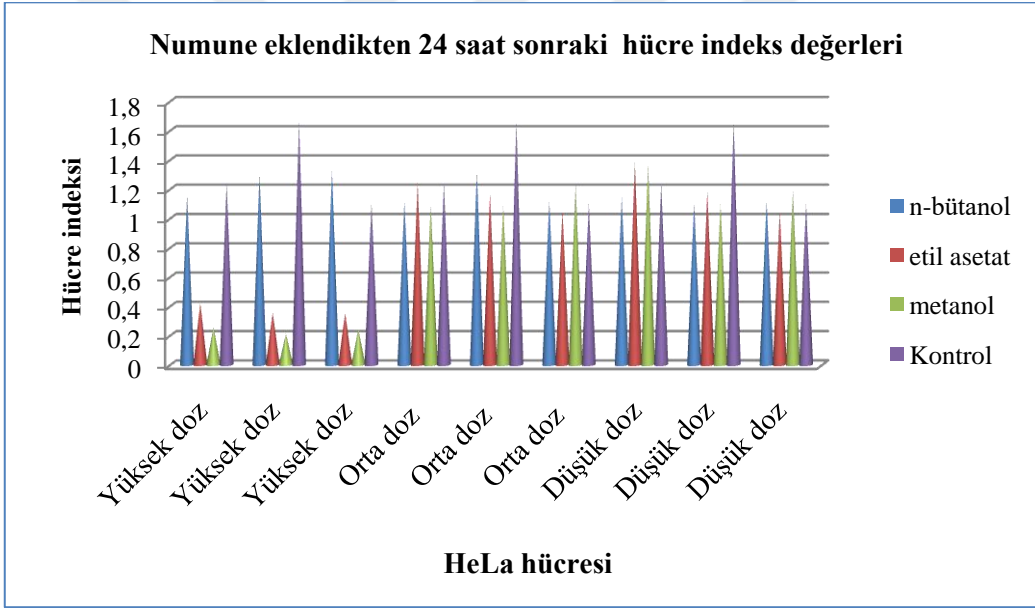
toparlanma eğilimi gözlemlense de bu süreç yüksek dozun etkisi ile 0,3-0,4 CI seviyesinin yukarısına geçememiştir. Bu antiproliferatif etki 10. saatten sonra biraz daha artmış ve CI değerinin kısmen biraz daha düşmesi gözlenmiştir. Bu etki deney sonuna kadar devam etmiştir. Oysa düşük doz (turkuaz hat) ve orta doz (pembe hat) numuneleri kuyucuklarından elde edilen CI değerleri bütün deney boyunca paralellik göstermiştir. Numunelerin eklenmesinden hemen sonra bu iki grup kuyucuklarındaki hücreler hızla toparlanmış ve zemine tutunarak hızlı bir şekilde CI değerini artırmıştır. 5. saat sonunda kontrol grubu (kırmızı hat) seviyesini yakalamışlardır. Ardından yaklaşık 5-6 saat süren bir antiproliferatif etki gözlemlenmiştir. Bu etki sebebiyle orta ve düşük doz numunelerin CI değerleri kısmen düşüş gösterse de zamanla (20. saat) kontrol grubu ile aynı seviyeye tekrar ulaşmış ve deney sonuna kadar etkisiz kalmaya devam etmişlerdir.



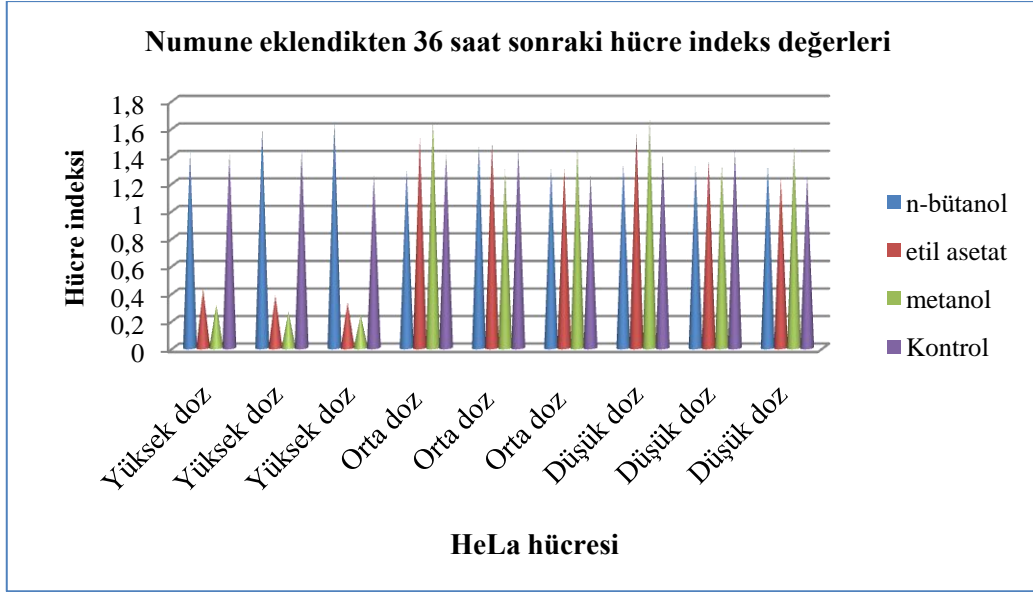
Şekil 3.16. *Ferula* bitkisinin metanol ekstresinin HeLa hücrelerine karşı antiproliferatif etkisi



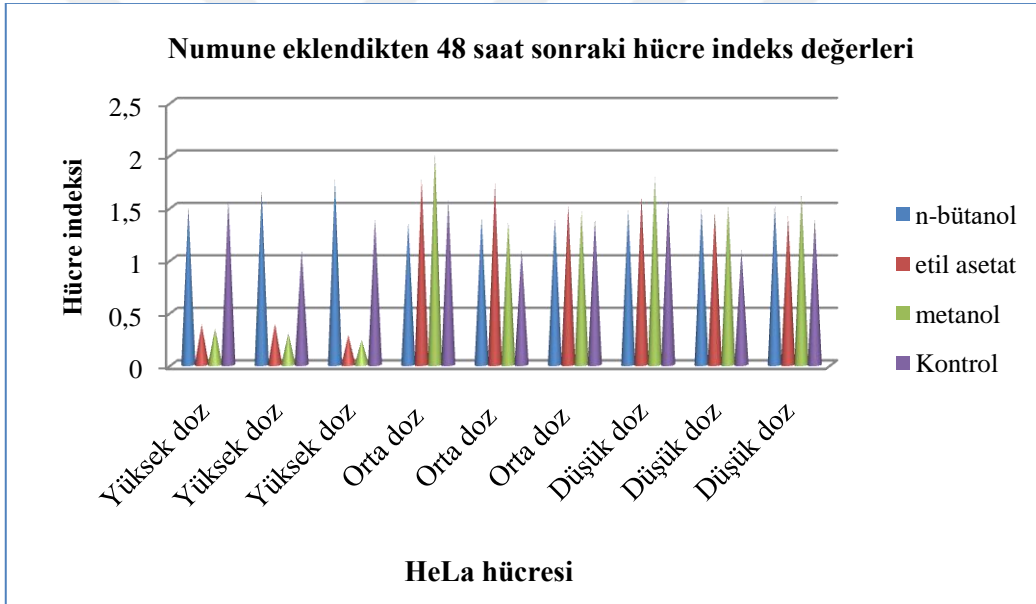
Şekil 3.17. Numunenin ortama eklendikten 12 saat sonraki hücre indeks değerleri



Şekil 3.18. Numunenin ortama eklendikten 24 saat sonraki hücre indeks değerleri



Şekil 3.19. Numunenin ortama eklendikten 36 saat sonraki hücre indeks değerleri

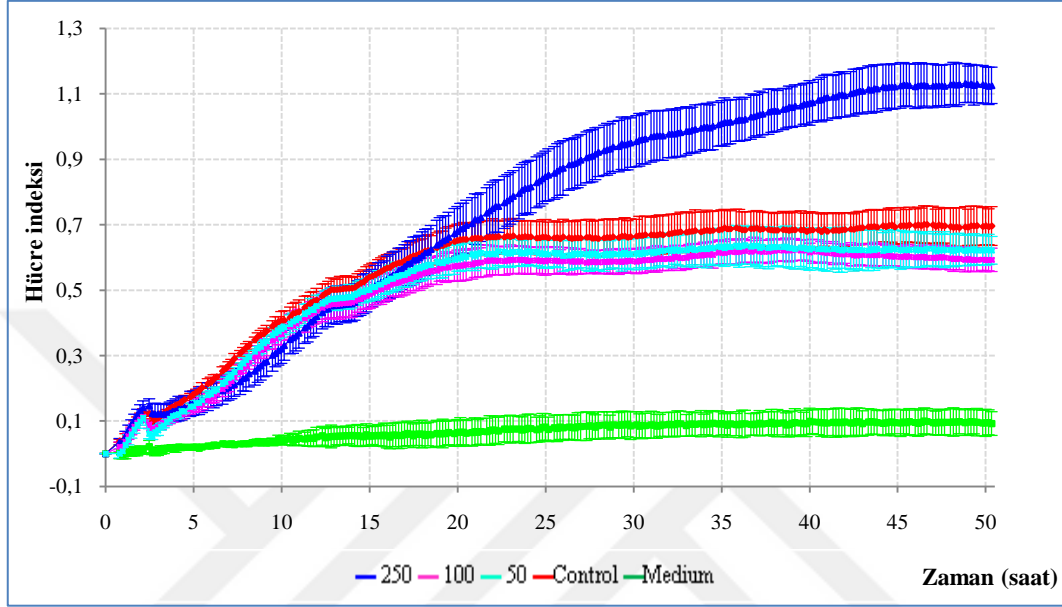


Şekil 3.20. Numunenin ortama eklendikten 48 saat sonraki hücre indeks değerleri

### 3.3.7. *Ferula longipedunculata* bitkisinin n-bütanol ekstresinin HT29 hücresine karşı antiproliferatif etkisi

*F. longipedunculata* bitkisinin n-bütanol ekstresinin insan kolon kanseri (HT29) hücrelerine karşı antiproliferatif etkisi sonuçları Şekil 3.21’de gösterilmiştir. Çalışmada kontrol grubu (kırmızı hat) ile düşük doz (turkuaz) ve orta doz (pembe) numune gruplarının deneyin her anında aynı CI değerlerini oluşturduğu görülmektedir. Yani bu dozlar hücrelerin üzerine ne destekleyici ne de engelleyici bir etki göstermemişlerdir. Bu iki grup kontrol grubundan (kırmızı hat) çok az farklılık göstermiş olsalar da bu durum farklı bir etki gösterdiği anlamında değerlendirilemez. Fakat yüksek doz (lacivert hat)

eklendiği andan itibaren diğer gruplar ile beraber 17. saate kadar aynı şekilde etki gösterirken farklılık ilerleyen saatlerde net bir şekilde ortaya çıkmıştır. Yüksek doz numunenin HT29 hücreleri üzerine proliferatif etkisi oldukça belirgin bir şekilde gözlenmiştir. Bu etki deney sonuna kadar belirgin bir şekilde artış göstermiştir. Şekil 3.24-3.27’de 12, 24, 36 ve 48 saat sonraki hücre indeks değerleri verilmiştir.

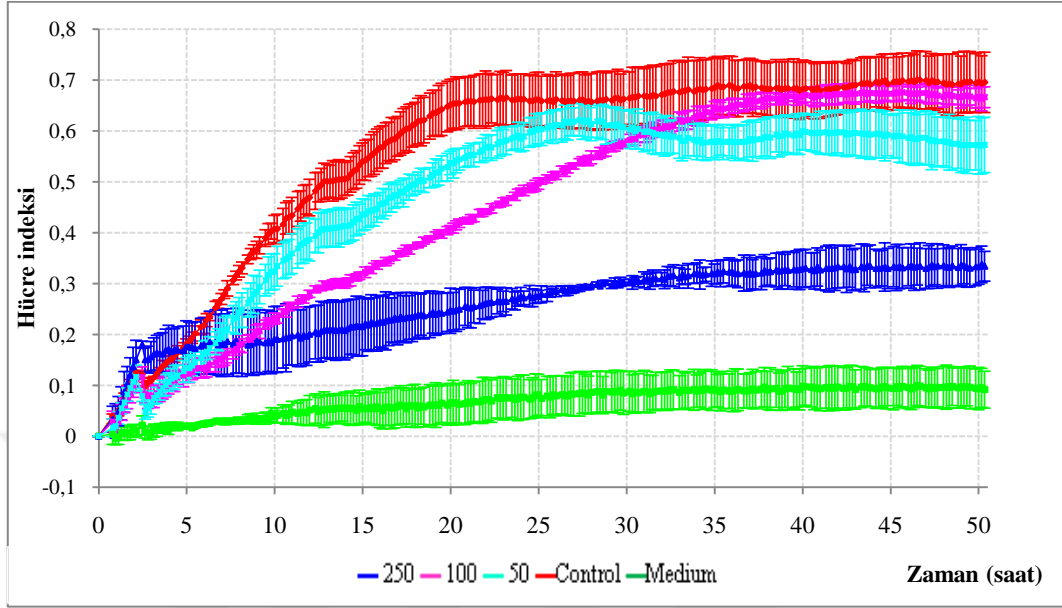


Şekil 3.21. *F. longipedunculata* bitkisi n-bütanol ekstresinin HT29 hücrelerine karşı antiproliferatif etkisi

### 3.3.8. *Ferula longipedunculata* bitkisinin etil asetat ekstresinin HT29 hücrelerine karşı antiproliferatif etkisi

*F. longipedunculata* bitkisinin etil asetat ekstraktlarının insan kolon kanseri (HT29) hücrelerine karşı antiproliferatif etkisi sonuçları Şekil 3.22’de gösterilmiştir. Deney incelendiğinde kontrol grubunda (kırmızı hat) bulunan hücreler hiçbir engelleme ile karşılaşmadığı için gelişimlerini kolaylıkla gerçekleştirebilmiş ve CI değerini zamana bağlı olarak artırmışlardır. Düşük doz (turkuaz hat) çok az da olsa etkili olabilmıştır. Bu durum da kontrol grubundan çok az bir sapma ile deney sürecini devam ettirmiştir. Orta dozun etkisi (pembe) düşük doza göre daha belirgin bir şekilde görülmektedir. Fakat bu etki zamanla yavaş yavaş ortadan kalkmış ve 30. saat itibariyle tamamen etkisiz duruma gelmiş denilebilmektedir. 35. saatten sonra deney sonuna kadar da kontrol grubu ile aynı CI değerlerini sürdürmüştür. Yüksek doz (lacivert hat) ilk başta diğer doz gruplarına göre etkisiz gibi görünse de zamanla diğer grupların etkisinin geçici olduğu yüksek dozun etkisinin ise daha kalıcı olduğu görülmüştür. Yüksek doz numune grubunu oluşturan üç kuyucuğun birbirlerine yakın değerler oluşturmadıkları ve bu durumun yaklaşık olarak 15.

saate kadar sürdüğü görülmektedir. Bu noktadan sonra 30. saate kadar standart sapma değerleri gittikçe küçülmüş ve üç kuyucuktan elde edilen CI değerleri birbirine çok yakın olmaya başlamıştır. Ardından bu durum tekrar eski haline dönmüştür.

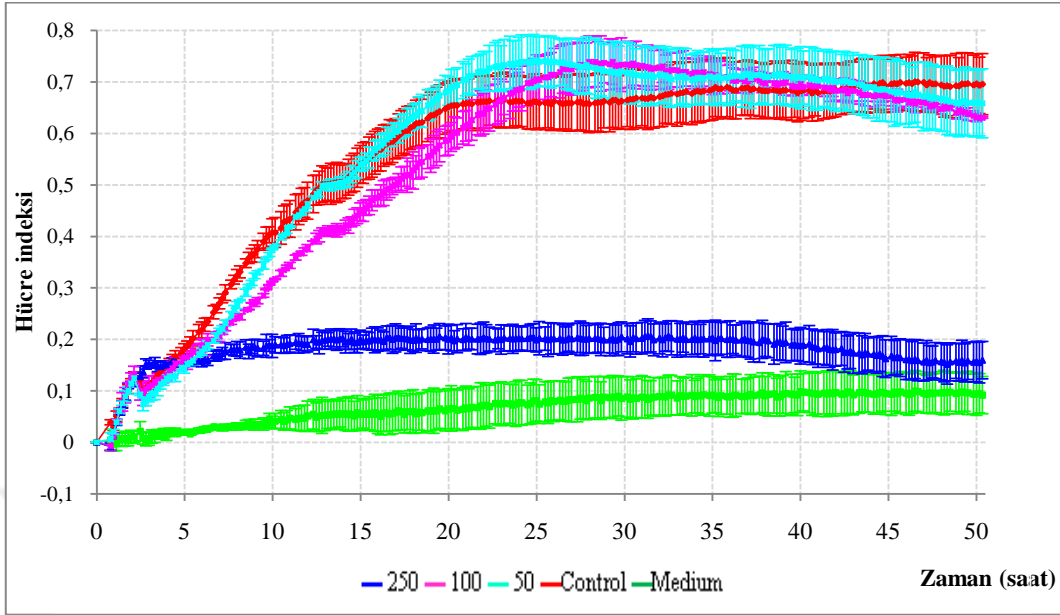


Şekil 3.22. *F. longipedunculata* bitkisi etil asetat ekstresinin HT29 hücrelerine karşı antiproliferatif etkisi

### 3.3.9. *Ferula longipedunculata* bitkisinin metanol ekstresinin HT29 hücrelerine karşı antiproliferatif etkisi

*F. longipedunculata* bitkisinin metanol ekstresinin insan kolon kanseri (HT29) hücrelerine karşı antiproliferatif etkisi sonuçları Şekil 3.23'te gösterilmiştir. Deney incelendiğinde düşük doz (turkuaz hat) deney süresince kontrol grubu ile yaklaşık olarak aynı hücre indeksi (CI) değerlerini göstermiştir. Yani hücrelere karşı ne proliferatif ne de antiproliferatif etki göstermemiştir. Her ne kadar 15. saatten sonra az da olsa proliferatif etki göstermiş olsa da bu etki çok az ve kısa süreli olmuştur. Orta doz (pembe hat) ise plakaya eklendikten sonraki ilk 20 saat kontrol grubundan farklı bir yol izlese de daha sonra kontrol grubunun (kırmızı hat) maksimum CI değerlerini 24. saatten sonra geçmiştir. Yani az da olsa hücreleri proliferatif yönde etkilemiştir. Fakat bu etki çok sınırlı kalmış ve deney sonunda yine kontrol grubu ile aynı CI değerlerine inmiştir. Yüksek doz (lacivert hat) etkisi ise numunelerin eklendiği andan itibaren oldukça belirgin bir şekilde görülmektedir. Kontrol ve diğer doz gruplarından tamamen ayrı bir yol izleyerek deney boyunca düşük CI değerlerinin oluşmasına sebep olmuştur. Bu etkisi deneyin sonuna kadar çok yavaş olarak da olsa artarak devam etmiştir. Yani hücrelerin oldukları gibi kalmalarını sağlamış ve herhangi bir değişim içerisinde girmelerini belirgin bir şekilde baskılamıştır. Bu da kanser hücrelerinin gelişmelerinin bir anlamda durdurulduğu şeklinde

yorumlanabilir. Kısaca MeOH ekstresinin yüksek dozu HT29 hücrelerine karşı belirgin antiproliferatif etkiye sahip olduğu gözlemlenmiştir.



Şekil 3.23. *F. longipedunculata* bitkisi metanol ekstresinin HT29 hücresine karşı antiproliferatif etkisi

Kim ve ark. (2011) yılında *Ferula asafoetida*'dan izole ettikleri galbanik asit (GBA) ile vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ile tetiklenen proliferasyonu önemli ölçüde azaltmıştır ve VEGF'nin neden olduğu migrasyonu ve HUVEC'lerin tüp oluşumunu inhibe etmiştir. GBA'nın eklenmesi, farelerde VEGF ile indüklenen anjiyogenezin azaltılmasını sağlamıştır. Anti-anjiyojenik ve anti-proliferatif eylemler ile birlikte anti-kanser aktivitesi için uygun olduğunu bildirmişleridir.

Salimi ve ark. (2015) yılında yaptıkları çalışmada *Ferula gummosa* bitkisinin etanol ve aseton ekstraktının insan ağız kanseri, göğüs kanseri ve kötü huylu habis kanserlerinin hücre hatlarına 24, 48 ve 72 saat boyunca antiproliferatif etkilerine bakmışlar ve iki ekstrenin de 72 saat sonucunda kayda değer antiproliferatif etkilerinin olduğunu belirlemişlerdir.

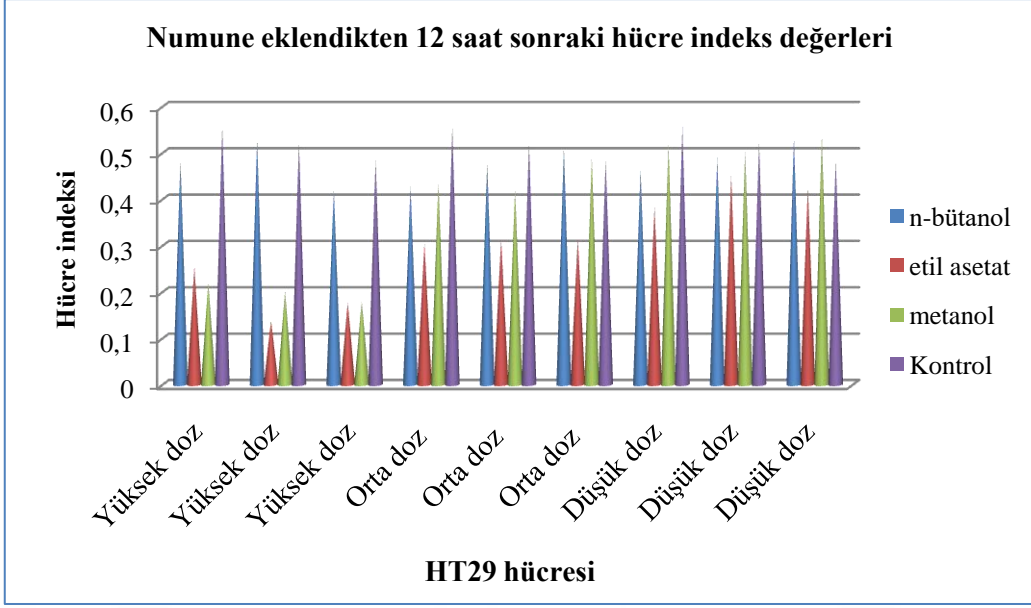
Saleem ve ark. (2000) yılında ratlar ile yaptığı çalışmada *F. asafoetida* türünün antikarsojenik etkisi ve kimyasallardan korunma etkisine bakılmıştır. Çalışma sonucunda ratların derilerine enjekte edilen (20 nmol/0,2 ml aseton/rat) dozun tümör etkisini azalttığı ve antioksidan etki gösterdiği belirtilmiştir. Aynı zamanda ODC aktivite, DNA sentez oranını, hidrojen peroksit seviyesi, protein karbonil içeriklerinin uyarılmasını sağlamıştır.

Valiahdi ve ark. (2013) yılında *Ferula* türlerinden elde edilen fitokimyasalların (conferone, farnesiferol A, acantrifoside E, mogoltadone, diversin, galbanic acid, herniarin, 7-isopentenylcoumarin, umbelliprenin, stylosin ve tschimginge) sitotoksik etkisini araştırmıştır. Genel olarak mikromolar aralıkta IC<sub>50</sub> değerleri ile test edilen bileşiklerden ılımlı sitotoksik aktivite sonuçları elde edilmiştir. CH1 ve A549 hatlarına karşı en yüksek aktivite conferone ile stylosin ve tschimginge ise SK-MEL-28 hattına karşı en güçlü bileşiklerdir. Sonuç olarak, bu araştırmanın bulguları, CH1, A549 ve SK-MEL-28 hücre hatlarına karşı test edilen fitokimyasalların güçlü bir sitotoksik aktivitesinin olduğunu desteklememiştir. Bu fitokimyasalların kanser terapisinde ki yararlı etkileri doğrudan sitotoksik etkilerden ziyade onların kimyasal etkiyi azaltması veya duyarlı hale getirmesi diye açıklanabilir.

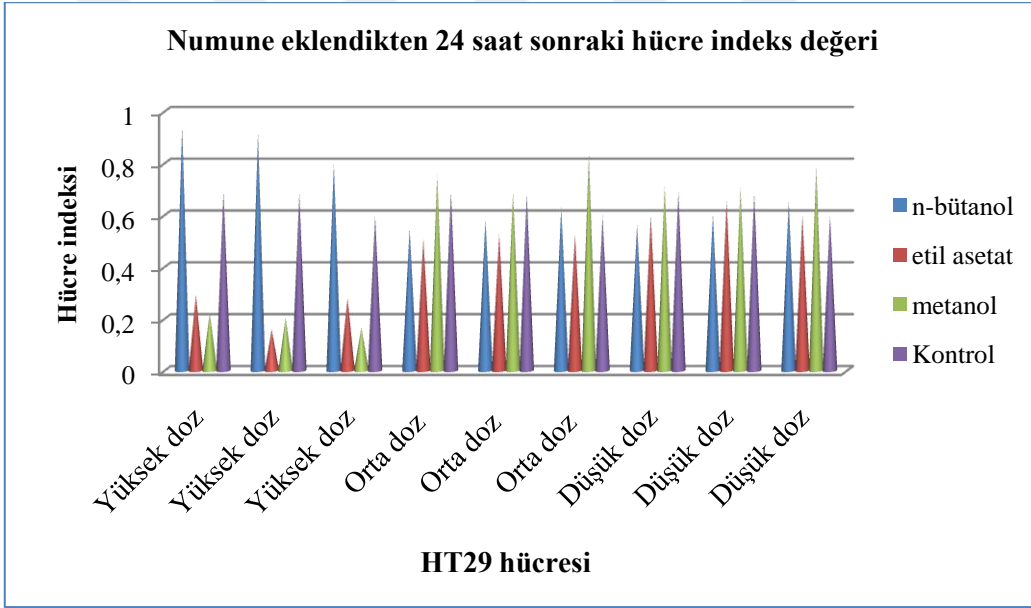
Bu çalışmada, *Ferula ovina* kaynaklı bir terpenoid türeviden ferutininin sitotoksik ve apoptoz indükleyici aktiviteleri, insan meme (MCF7) ve mesane (TCC) kanser hücrelerinin yanı sıra normal fibroblastlar (HFF3) üzerinde araştırılmıştır. Ferutin toksisite ve DNA hasarını uyaran etkileri, MTT ve tek hücre jel elektroforezi, DAPI ve PI boyama ve DNA laddering ile incelenmiştir. Ferutin IC<sub>50</sub> değerleri, MTT testi ile rutin reçeteli ilaçlar, doksorubisin ve vinkristin ile tanımlanmış ve karşılaştırılmıştır. Alkalın tek hücre jel elektroforezi analizi ve DAPI boyaması ferutin DNA hasarı olduğunu gösterdi ki bu da MCF7 ve TCC'de HFF3 hücrelerine göre önemli derecede (p<0,001) daha yüksekti. Apoptoz indüksiyonu PI boyama ve DNA laddering ile kanıtlandı. Sonuç olarak gelecekteki *in vivo* ve klinik deneyler için ferutin etkili bir antikanser ajan olarak düşünülebileceğini bildirilmiştir. Aşağıda Çizelge 3.7'de *Ferula ovina* bitkisinin sitotoksik etki değerleri verilmiştir. MTT Testi 3 Ardışık Gün İçinde Yapılmıştır (Matin ve ark., 2014).

Çizelge 3.7. *Ferula ovina*'nın normal ve kanser hücrelerindeki değeri

IC <sub>50</sub> values (µg/ml)	Time duration/ Cell line	24h	48h	72h
Ferutin	MCF7	37	32	29
	TCC	33	27	24
	HFF3	46	37	36
Doxorubicin	MCF7	>64	>64	64
Vincristine	TCC	70	50	50

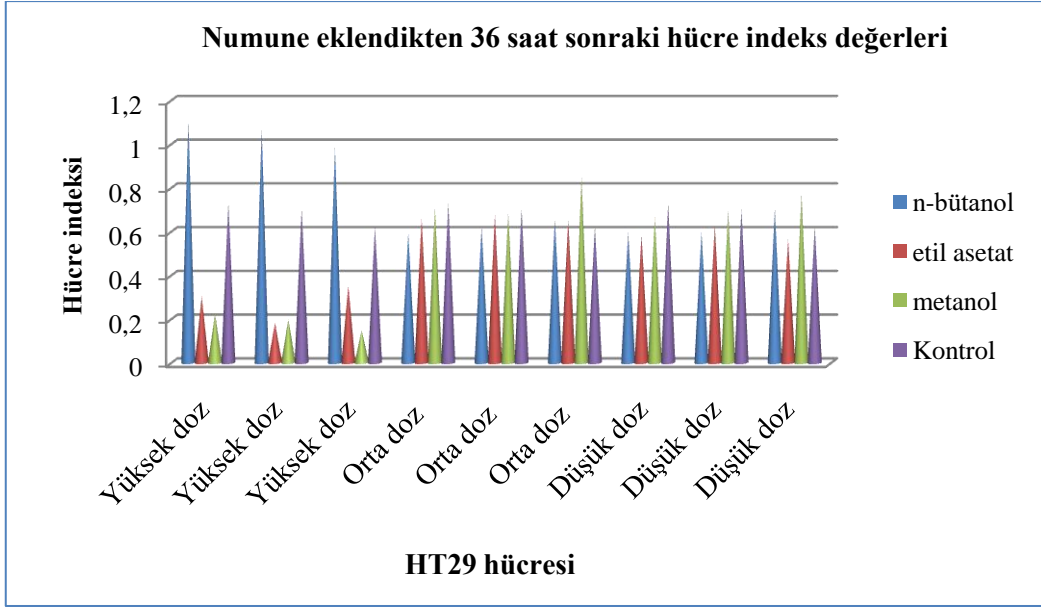


Şekil 3.24. Numunenin ortama eklendikten 12 saat sonraki hücre indeks değerleri

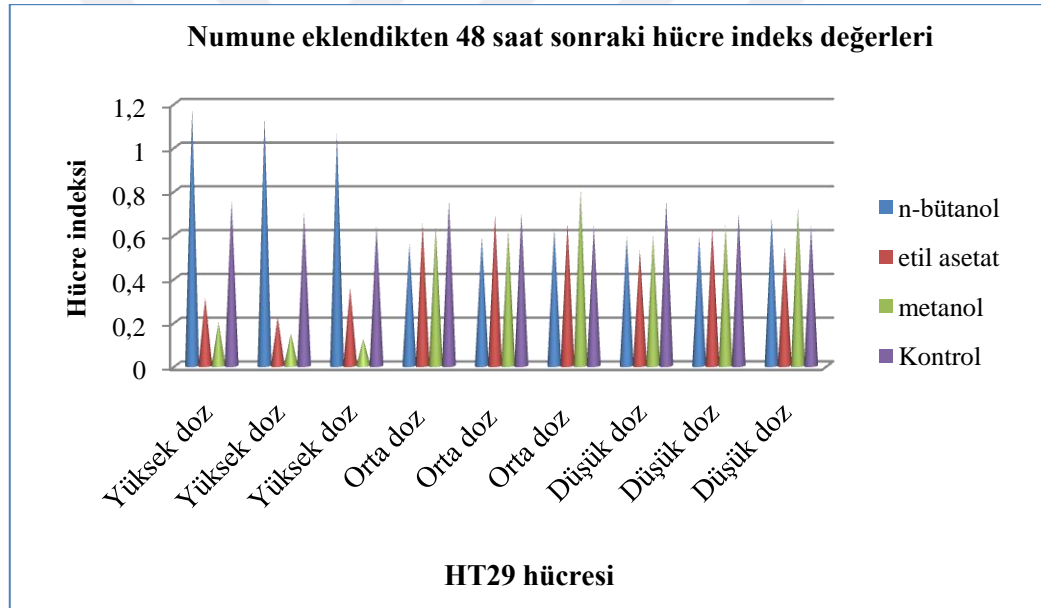


Şekil 3.25. Numunenin ortama eklendikten 24 saat sonraki hücre indeks değerleri





Şekil 3.26. Numunenin ortama eklendikten 36 saat sonraki hücre indeks değerleri



Şekil 3.27. Numunenin ortama eklendikten 48 saat sonraki hücre indeks değerleri

### 3.4. Enstrümantal analizler

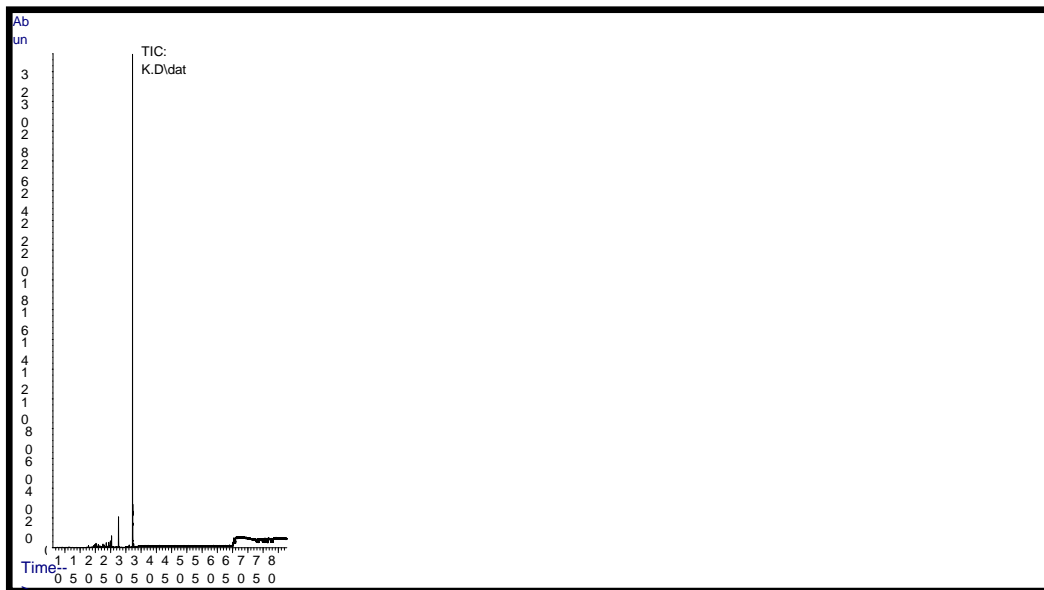
#### 3.4.1. *Ferula longipedunculata* bitkisinin yağ asit kompozisyonu analizi

*F. longipedunculata* bitkisinin kök, yeşil ve sap kısımlarının yağ asidi kompozisyonu analizi gaz kromatografisi (GC-MS) ile yapılmıştır. Analiz sonucunda kök kısmında toplamda 16, yeşil kısmında 6 ve sap kısmında 4 tane fenolik bileşik tespit edilmiştir. Kök kısmında elde edilen ve alıkonma zamanı 32,173 olan en önemli bileşik %70,37 ile linoleik asit, metil ester olup, yeşil kısmında ise alıkonma zamanı 32,179 olan %35,38 ile linoleik asit ve alıkonma zamanı 32,276 olan %25,04 ile linolenik asit olup,

sap kısmında alıkonma zamanı 32,168 ile %53,58 ile linoleik asit ve alıkonma zamanı 27,579 olan %24.76 ile palmitik asit bileşiği elde edilmiştir. Çalışma sonucunda kök, yeşil ve sap kısmından elde edilen fenolik bileşikler Çizelge 3.8-3.10'da gösterilmiştir. Ayrıca Şekil 3.28-3.30'da kök, yeşil ve sap kısımlarının GC-MS kromotogramları verilmiştir.

Çizelge 3.8. *F. longipedunculata* bitkisinin kök kısmının yağ asidi analizi

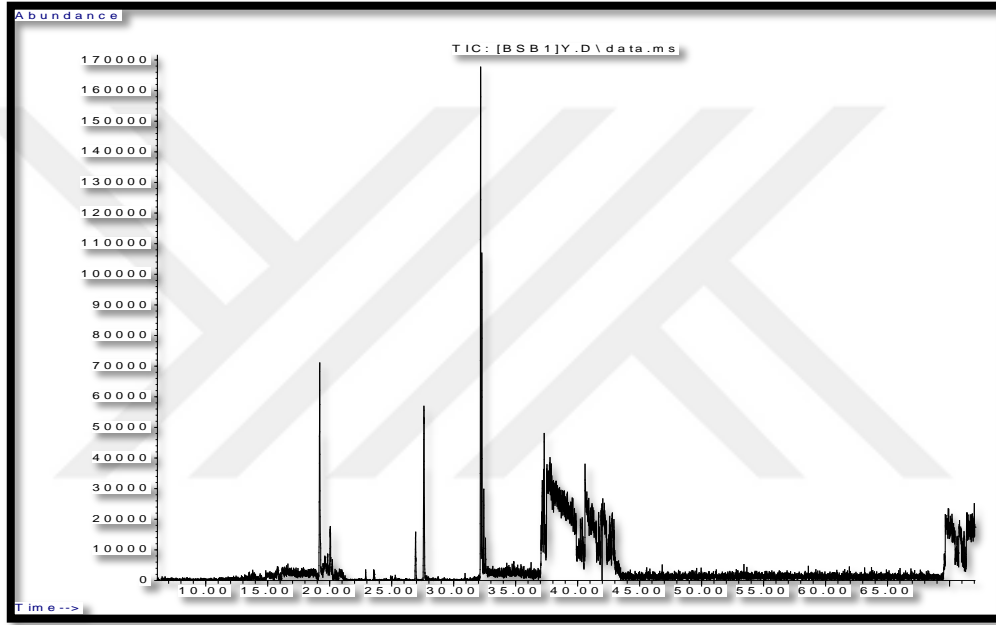
<u>Sıra</u>	<u>Bileşikler</u>	<u>Alıkonma zamanı</u>	<u>Oranı (%)</u>
1	$\gamma$ -cadinene	17,742	0,35
2	Acoradien	19,762	0,54
3	Bisabolene	20,203	0,70
4	Bicyclo[3.3.1]nonane-2,6-diol	20,947	0,46
5	Sesquisabinene hydrate	22,475	1,04
6	p-Mentha-2,8-diene, 1-hydroperoxide	22,961	0,70
7	2,3-Dimethylhydroquinone	23,562	0,93
8	trans-8-Hydroxy-bicyclo(4,3,0)non-3-ene	23,682	0,41
9	3-Hydroxy-2-(2-methylcyclohex-1-enyl)propionaldehyde	24,380	1,03
10	Pentadecanoic acid, methyl ester	24,912	1,44
11	6-[1-(Hydroxymethyl)vinyl]-4,8a-dimethyl-3,5,6,7,8,8a-hexahydro-2(1H)-naphthalenone	25,301	2,85
12	Palmitik asit, metil ester	27,579	8,62
13	Cyclododecanemethanol	31,092	0,53
14	Linoleik asit, metil ester	32,173	70,37
15	9- Oktadekanoik asit, metil ester	32,248	9,30
16	Oktadekanoik asit, metil ester	32,562	0,74



Şekil 3.28. *F. longipedunculata* bitkisinin kök kısmı GC-MS kromotogramı

Çizelge 3.9. *F. longipedunculata* bitkisinin yeşil kısmının yağ asidi analizi

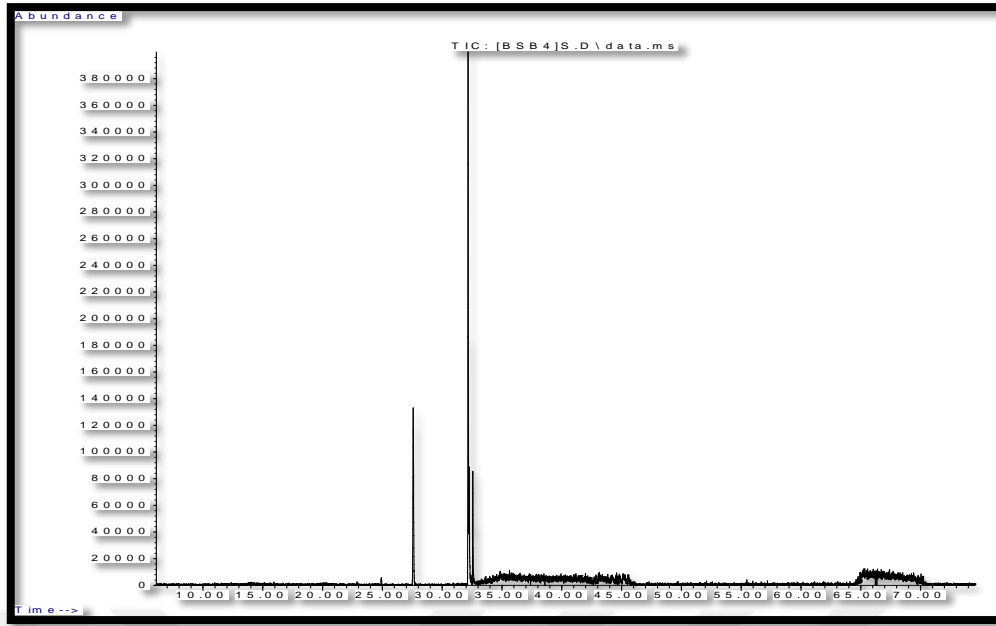
<u>Sıra</u>	<u>Bileşikler</u>	<u>Altkonma zamanı</u>	<u>Oranı (%)</u>
1	3-Heptadecen-5-yne	26,926	6,01
2	Palmitik asit, metil ester	27,607	22,16
3	Linoleik asit, metil ester	32,179	35,38
4	Linolenik asit, metil ester	32,276	25,04
5	Phytol	32,431	7,15
6	Oktadekanoik asit, metil ester	32,568	4,26



Şekil 3.29. *F. longipedunculata* bitkisinin yeşil kısmı GC-MS kromotogramı

Çizelge 3.10. *F. longipedunculata* bitkisinin sap kısmının yağ asidi analizi

<u>Sıra</u>	<u>Bileşikler</u>	<u>Altkonma zamanı</u>	<u>Oranı (%)</u>
1	Palmitik asit, metil ester	27,579	24,76
2	Linoleik asit, metil ester	32,168	53,58
3	Linolenik asit, metil ester	32,259	12,47
4	Stearik asit, metil ester	32,563	9,19



Şekil 3.30. *F. longipedunculata* bitkisinin sap kısmı GC-MS kromotogramı

Mahboda ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptıkları çalışmada *Ferula Narthex* boiss türünün GC-MS analizi yapmışlar ve toplamda 42 fenolik bileşik tespit edilmiş ve kütle/iyon bakımından fazla olan 366,2 kütle ile Umbelliprenin ( $C_{24}H_{30}O_3$ ) bileşiğini tespit etmişlerdir. Aşağıda Çizelge 3.11’de *Ferula narthex* bitkisine ait sabit yağlar verilmiştir.

Mansour Znati ve arkadaşlarının 2014 yılında *Ferula lutea* türünün yağ içeriğini analiz etmişler ve kimyasal formülü  $C_{19}H_{20}O_4$  olan Nordentatin bileşiğini tespit etmişlerdir.

Çizelge 3.11. *Ferula narthex* bitkisine ait sabit yağ kompozisyonu

Sıra	Bileşik ismi	Alkonm a zamanı	Kütl e	Formül
1	Oxirane,diethylboryloxymethyl	3,927	142,1	$C_7H_{15}BO_2$
2	2-t-Butylthio-1,2dimethylthiovinyl chloride	16,243	178,1	$C_8H_{15}ClS$
3	Phenol, 2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-(CAS)2,4-Ditert-butylphenol	19,171	206,2	$C_{14}H_{22}O$
4	Benzene,1,2,3-trimethoxy-5-(2-propenyl)-Benzene,5-allyl-1,2,3-trimethoxy-	20	208,1	$C_{12}H_{16}O_3$
5	2-Hydrazinomethyl-1,5-oxazepin-4(5H)-one	22,416	205,1	$C_{10}H_{11}N_3O_2$
6	Alpha.-bisabolol .alpha. - bisabolol	22,942	222,2	$C_{15}H_{26}O$
7	1-[2',3',4',5'-bis(Trifluoromethylphenyl)propan-1-ol	24,673	208,1	$C_9H_8F_4O$
8	1,2-dihydrocyclobutabenzene	25,505	104,1	$C_8H_8$
9	Hexadecanoic acid, methyl ester (CAS)Methyl palmitate Uniphat A60	25,754	270,3	$C_{17}H_{34}O_2$
10	n-Hexadecanoic acid Hexadecanoic acid n-Hexadecoic acid Palmitic acid	26,529	256,2	$C_{16}H_{32}O_2$
11	5Methoxy3[N(2'methylthioethyl) propiylamino] chroman	26,799	295,2	$C_{16}H_{25}NO_2$

				S
12	Hexadecanoic acid, methyl ester (CAS) Methyl palmitate Uniphat A60	28,454	270,3	C <sub>17</sub> H <sub>34</sub> O <sub>2</sub>
13	1-(4-tert-Butyl)phenyl-2,3,3-trimethyl-2-butanol	29,013	248,2	C <sub>17</sub> H <sub>28</sub> O
14	(E)-1[(4-tert-Butylbenzyl)oxy]-2,3-epoxyoctane	29,181	290,2	C <sub>19</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub>
15	1,2Benzenedicarboxylicacid,butyl2methylpropylester(CAS)	29,315	278,2	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> O <sub>4</sub>
16	9-Octadecenoic acid (Z)-methylester(CAS)Methyloleate	29,586	296,3	C <sub>19</sub> H <sub>36</sub> O <sub>2</sub>
17	Z,E-7,11-Hexadecadien-1-yl acetate E,Z 7,11-Hexadecadien-1-ol acetate	30,258	280,2	C <sub>18</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub>
18	9-Octadecenoicacid(Z)(CAS)OleicacidRedoil Oelsauere	30,38	282,3	C <sub>18</sub> H <sub>34</sub> O <sub>2</sub>
19	1,2-dihydrocyclobutabenzene	30,655	104,1	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub>
20	2,6-Diphenyl-4-piperidone 3,5-Dimethyl 2,6-diphenylpiperidin-4-one	30,672	279,2	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> NO
21	1,2-dihydrocyclobutabenzene	31,847	104,1	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub>
22	9,12-Octadecadienoic acid (Z,Z)-, methyl ester (CAS) Methyl linoleate	32,289	294,3	C <sub>19</sub> H <sub>34</sub> O <sub>2</sub>
23	9-Octadecenoicacid(Z)-methyl ester(CAS)Methyl oleate	32,43	296,3	C <sub>19</sub> H <sub>36</sub> O <sub>2</sub>
24	9-Octadecenoic acid, methyl ester, (E)- (CAS) Methyl elaidate FAME 18:1	32,562	296,3	C <sub>19</sub> H <sub>36</sub> O <sub>2</sub>
25	Octadecanoic acid, methyl ester (CAS) Methyl stearate Kemester 9718	33,016	298,3	C <sub>19</sub> H <sub>38</sub> O <sub>2</sub>
26	1,2-dihydrocyclobutabenzene	33,629	104,1	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub>
27	2,4,7-trimethylperhydroisoxazolo[2,3-a]-pyridine2,7- dicarbadehyde dioxime	34,636	229,1	C <sub>10</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>
28	(2R,3R)-1-(Benzyloxy)-2-phenylhex-5-en-3-ol	35,092	282,2	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub>
29	(1S*,2R*,5R*,7S*)-2,4-Dimethyl-7-ethyl 6,8-dioxabicyclo[3.2.1]-oct-3-ene	38,613	168,1	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub>
30	(1S*,2R*,5R*,7S*)-2,4-Dimethyl-7-ethyl- 6,8dioxabicyclo[3.2.1]-oct-3-ene	41,59	168,1	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub>
31	2-(6-Heptenyl)-4-methyl-2,5-dihydrofuran	41,706	180,2	C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> O
32	7-Bromo-2,3,3a,8b-tetrahydro-3a methoxy-6-methyl-1H -cyclopenta[b]benzofuran	44,718	282	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> BrO <sub>2</sub>
33	Umbelliprenin	48,919	366,2	C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> O <sub>3</sub>
34	Phenol, 2,4-bis(1,1-dimethylethyl)- (CAS) 2,4-Ditert- butylphenol	49,171	206,2	C <sub>14</sub> H <sub>22</sub> O
35	3,4-dihydro-7-methoxy-N-methylisoquinoline8-one	51,047	191,1	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub>
36	cis-2-Cyclohexyl-3-(4-methylphenyl)-4-phenyl-1,2- thiazetizine 1,1-dioxide	51,163	355,2	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>2</sub> S
37	1-Aza-5,6-(2,3a-furyl)bicyclo[5.3.0]decan-11-one	51,937	191,1	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub>
38	2[N,N'bis(1",1"Dimethylethoxycarbonyl)hydrazino- N(2"-hydroxy-1"-methyl-2...	54,085	755,4	C <sub>43</sub> H <sub>53</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub>
39	3-Methyl-2,4,5-triphenyloxazolidine isomer	55,728	315,2	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> NO
40	2-(2,4-Dinitrobenzenesulfinyl) pyrrole	56,094	281	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S
41	3,4-dihydro-7-methoxy-N-methylisoquinoline-8one	56,589	191,1	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub>
42	Methyl (2E,4Z) and (2E,4E)-4-methoxycarbonyl(2- thiazolyl)-2,4-hexadienoate	60,496	267,1	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> S

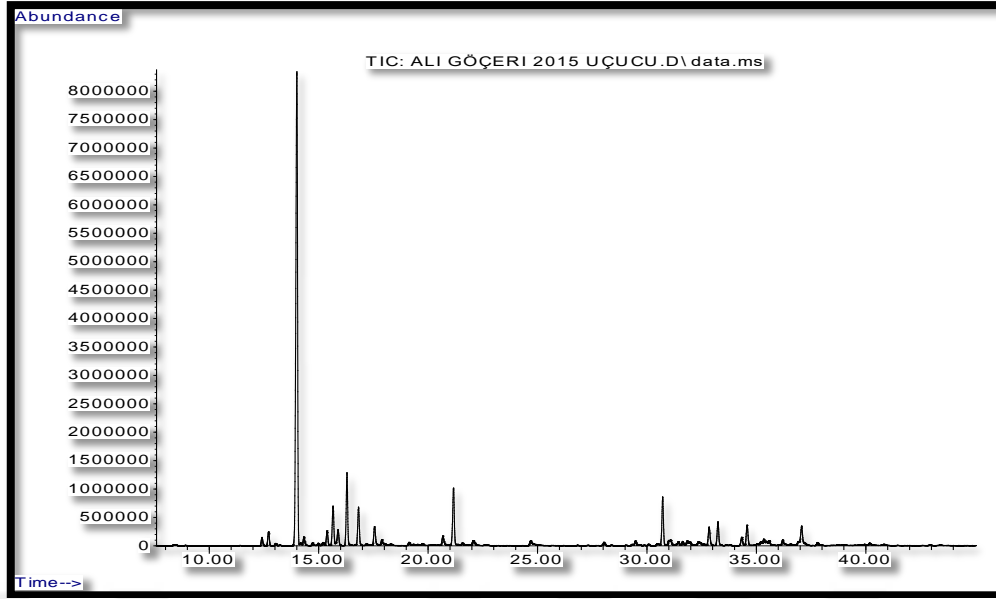
### 3.4.2. *Ferula longipedunculata* bitkisinin kök ekstresinin uçucu yağ analizi

Günümüzde kompleks karışımların (uçucu yağlar) yapıları genellikle GC-MS cihazı ile analiz edilmektedir. Yüksek basınçlı olan kapiler kolanlardan ayrılan bileşikler farklı sıcaklık programlarıyla yüksek performanslı olan kolonlardan ayrılırlar ve kütle spektrumları temel alınarak belirlenirler (Bakkali ve ark., 2008). *F. longipedunculata* Peşmen bitkisinin yapılan uçucu yağ analizinde elde edilen bileşikler Çizelge 3.12’de verilmiştir. Toplamda 18 uçucu yağ bileşiği tespit edilmiş ve ana bileşik olarak alıkonma zamanı 14,003 olan ve yüzdelik oranı %53,46 olan  $\beta$ -Phellandrene ve %5,94 ile 4-Terpineol ve %5,03 ile Santalol bileşikleri tespit edilmiştir. Şekil 3.31’de bitkinin uçucu yağ kromotogramı verilmiştir. Şekil 3.32’de ise en yüksek miktarda elde edilen bileşik olan  $\beta$ -Phellandrene’nin kimyasal formülü verilmiştir.

2006 yılında Patrizia Rubiolo ve arkadaşlarının *Ferula coommunis* bitkisinin GC-MS ile yaptıkları uçucu yağ analiz çalışmasında 39 bileşik tespit edilmiştir. Ana bileşikler olarak aristolene (%47,1) ve farnesol (%21,2) bileşiklerini elde etmişlerdir.

Çizelge 3.12. *Ferula longipedunculata* bitkisinin uçucu yağ analizi sonuçları

Sıra	Bileşik İsimleri	Alıkonma zamanı	RI (alıkonma indeksi)	(%) Oran
1	$\alpha$ -Thujene	12,411	929	0,8
2	$\alpha$ -Pinen	12,711	939	1,41
3	$\beta$ -Phellandrene	14,003	979	53,46
4	beta-Myrcene	14,328	989	0,91
5	$\alpha$ -Terpinen	15,387	1021	1,46
6	$\beta$ -Cymene	15,657	1029	4,12
7	$\alpha$ -Pinen	15,887	1036	1,89
8	ocimene	16,295	1048	6,79
9	$\gamma$ -Terpinen	16,822	1063	3,98
10	2,3-Heptadien-5-yne, 2,4-dimethyl-	17,556	1084	1,99
11	2,3,4,5-Tetramethylcyclopent-2-en-1-ol	20,681	1174	1,17
12	4-Terpineol	21,163	1187	5,94
13	Santalol	30,721	1699	5,03
14	Epiglobulol	32,844	1550	2,18
15	alpha-Caryophyllene	33,245	1563	2,47
16	6-[1-(Hydroxymethyl)vinyl]-4,8a-dimethyl-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-2(1H)-naphthalenone	34,330	1599	0,94
17	6-(1-Hydroxymethylvinyl)-4,8a-dimethyl-3,5,6,7,8,8a-hexahydro-1H-naphthalen-2-one	34,579	1608	2,32
18	alpha-Bisabolol	37,069	1697	3,13



Şekil 3.31. *Ferula longipedunculata* bitkisinin uçucu yağ kromotogramı



Şekil 3.32.  $\beta$ -Phellandrene kimyasal formülü

*Ferula microcolea* türünün GC-MS ile uçucu yağlarının tespiti için yapılan çalışmada toplamda 22 bileşik tespit edilmiştir. Yağ profilinde ana bileşik olarak  $\alpha$ -pinene (%27,3) belirlenmiştir. Tespit edilen diğer önemli bileşikler ise sırası ile  $\beta$ -pinene (%16,4), nonanal (%8,7),  $\beta$ -caryophyllene (%8,5), ve thymol (%6,7) bileşikleridir. Aşağıda Çizelge 3.13'te *Ferula microcolea*'nın uçucu yağ kompozisyonu verilmiştir (Amiri, 2014).

Çizelge 3.13. *Ferula microcolea* türünün uçucu yağ kompozisyonu

Bileşikler	(%) Oran
$\alpha$ -Pinen	Borneol
Camphene	Terpinene-4-ol
Sabinene	$\alpha$ -Terpineol
$\beta$ -Pinen	Pulegone
$\alpha$ -Phellenderene	Bornyl acetate
1,8-Cineole	Thymol
trans-Ocimene	Bornyl acetate
$\gamma$ -Terpinene	$\beta$ -Caryophyllene
Linalool	Germacrene-D
Nonanal	Spathulenol
Comphor	Caryophyllene oxide

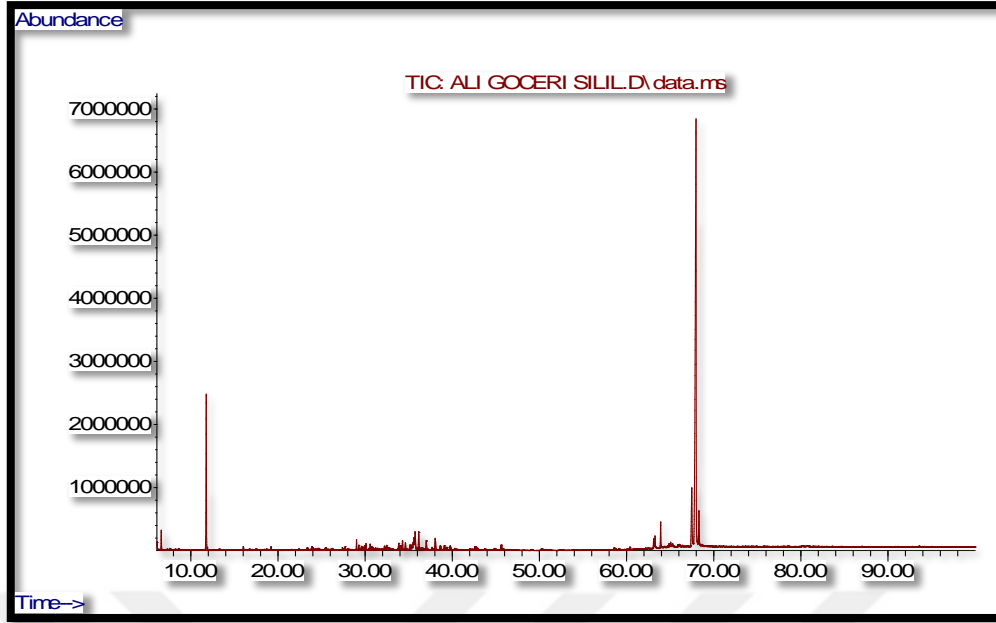
### 3.4.2.1. Silileme yöntemi

GC-MS silileme yöntemi ile elde edilen bileşikler Çizelge 3.14'te gösterilmiştir. Silileme yöntemi ile yapılan analizde toplam 24 bileşik tespit edilmiştir. Alıkonma zamanı 67,958 olan %60,16 ile L-Askorbik asit, 2-O-metil-3,5,6-tris-O-(trimethylsilyl)- ana bileşiği tespit edilmiş ve %11,30 ile 3-Methylphenol ve %6,66 ile 8,8-Dimethyl-2-oxo-7,8-dihydro-2H,6H-pyrano(3,2-g)chromen-7-yl 3-methyl-2-butenoate bileşikleri tespit edilmiştir. Şekil 3.33'te silileme yöntemi kromotogramı verilmiştir.

Çizelge 3.14. *F. longipedunculata* bitkisi silileme yöntemi analiz sonuçları

Sıra	Bileşik İsimleri	Alıkonma zamanı	% Oran
1	Acrylic acid, 3,3-dimethyl	6,602	1,02
2	3-Methylphenol	11,763	11,30
3	Butane-1,3-diol, 1-methylene-3-methyl	29,015	0,56
4	3-Oxo-1-cyclohexene-1-carboxylic acid	29,272	0,37
5	p-Trimethylsilyloxyphenylbis(trimethylsilyloxy)ethane	30,096	0,34
6	Arabinopyranose	30,583	0,50
7	4-hydroxytestosterone	33,855	0,58
8	Fructose	34,290	0,65
9	Fructose	34,622	0,66
10	Allose	35,166	0,64
11	1,2-Bis(trimethylsilyl)benzene	35,412	0,61
12	Cyclohexene, 3-ethenyl-3-methyl-1-trimethylsilyloxy-	35,612	1,62
13	Bicyclo[4.4.0]dec-6-en-9 $\beta$ -ol, 1,7-dimethyl-4 isopropenyl-	35,732	1,98
14	Cyclohexene, 3-ethenyl-3-methyl-1-trimethylsilyloxy-	36,150	1,73
15	Cyclohexene, 3-ethenyl-3-methyl-1-trimethylsilyloxy-	37,020	0,96
16	Bicyclo[4.4.0]dec-6-en-9 $\beta$ -ol, 1,7-dimethyl-4 $\alpha$ -isopropenyl-	38,050	1,40
17	Thiourea, N-phenyl-N'-(phenylmethyl)	38,639	0,71
18	Caffeic acid	45,626	0,71
19	Indane-1,3-dione, 2-allyl	63,112	0,78
20	N-Acetyl glucosamine	63,261	1,09
21	1-Monopalmitin	63,913	1,77
22	8,8-Dimethyl-2-oxo-7,8-dihydro-2H,6H-pyrano(3,2-g)chromen-7-yl 3-methyl-2-butenoate	67,478	6,66
23	L-Ascorbic acid, 2-O-methyl-3,5,6-tris-O-(trimethylsilyl)-	67,958	60,16
24	monostearin	68,307	3,21





Şekil 3.33. *Ferula longipedunculata* bitkisi Sililleme yöntemi kromatogramı

Asili ve ark. (2009) yılında yaptıkları çalışmada GC-MS ile *Ferula badrakema* türünün meyvelerindeki uçucu yağlar analizinde toplamda 74 fenolik bileşik tespit edilmiş ve ana bileşik olarak  $\beta$ -pinen (%45,8),  $\alpha$ -pinen (%10,9), cis-isolongifolanone (%4,1),  $\beta$ -phellandrene (%2,7), myrcene (%2,4) ve carvacrol methyl ether (%2,4) bileşikleri tespit edilmiştir.

### 3.4.3. *Ferula longipedunculata* bitkisinin HPLC-TOF/MS analizi

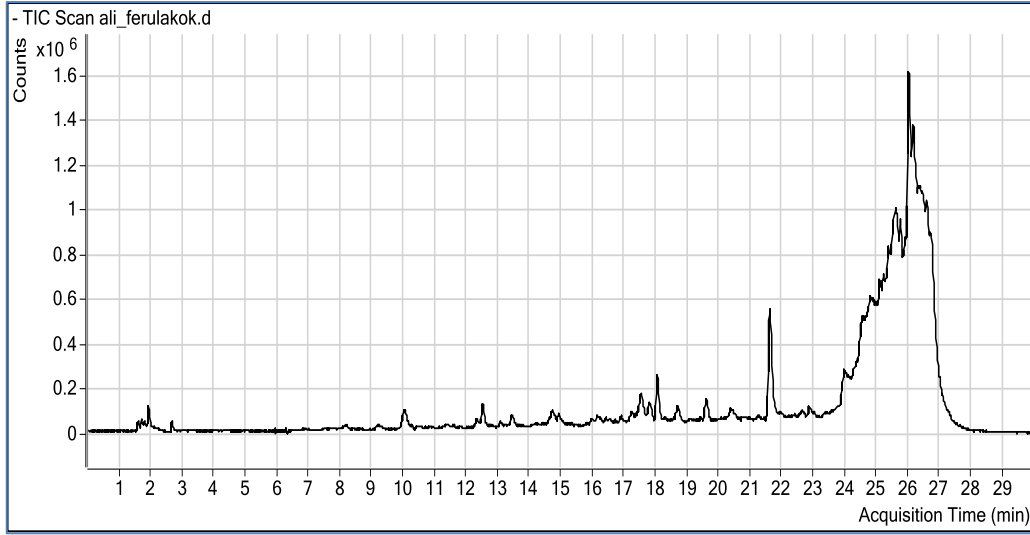
HPLC-TOF/MS cihazı ile yapılan miktarsal analiz sonucu Çizelge 3.15'te verilmiştir. Analiz sonucunda kayda değer oranlarda bitkinin kök kısmında vanilik asit (141,35 mg/kg), ferulik asit (126,19 mg/kg) ve 4-hidroksibenzoik asit (119,92 mg/kg) tespit edilmiştir. Yeşil kısmında kersetin-3- $\beta$ -O-glikozit (1737,70 mg/kg), kersetin (531,35 mg/kg) ve ferulik asit (246,22 mg/kg) tespit edilmiştir. Sap kısmında fumarik asit (2100,21 mg/kg), kersetin-3- $\beta$ -O-glikozit (163,24 mg/kg) ve vanilik asit (57,59 mg/kg) tespit edilmiştir. Şekil 3.34'te bileşiklerin (vanilik, ferulik, 4-hidroksibenzoik, kersetin, fumarik) yapısal formülleri verilmiştir. Şekil 3.35-3.37'de bitkinin kök, yeşil ve sap kısmı HPLC-TOF/MS kromatogramları verilmiştir.

Çizelge 3.15. *F. longipedunculata* bitkisinin kök, yeşil ve sap kısmı HPLC-TOF/MS miktarsal analiz sonuçları

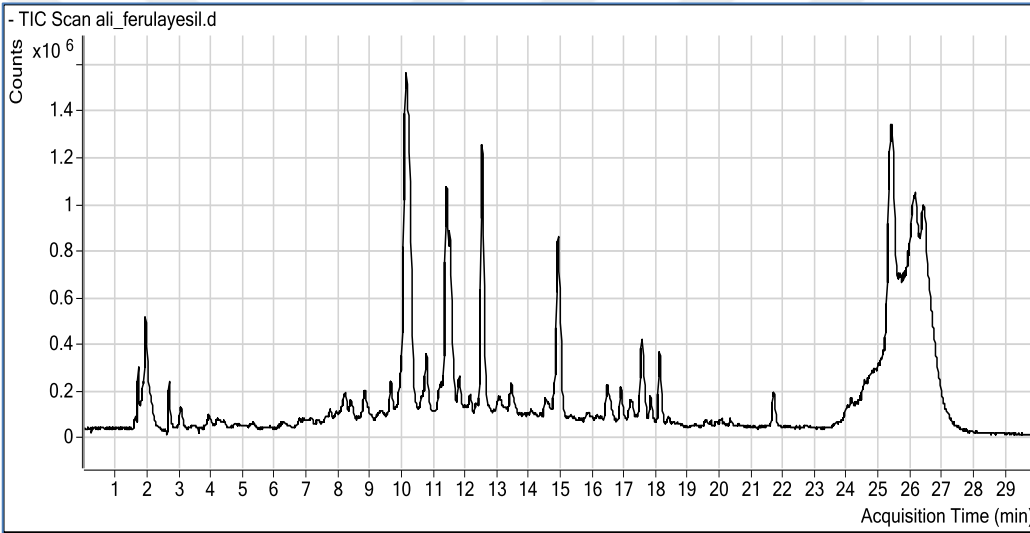
Fenolik Bileşikler (mg/kg)	Kök kısım	Yeşil kısım	Sap kısım
1	Gallik asit	tr	tr
2	Fumarik asit	75,49	6,63
3	Gentisik asit	24,73	120,21
4	Klorojenik asit	5,13	72,35
5	Kateşin	10,36	11,02
6	4-hidroksibenzoik asit	119,92	183,42
7	Protokateşik asit	22,05	74,22
8	Kafeik asit	6,72	82,00
9	Vanilik asit	141,35	239,88
10	Siringik asit	116,57	214,24
11	Rutin	tr	10,08
12	4-hidroksibenzaldehit	13,25	89,11
13	Polidatin	tr	tr
14	Elajik asit	tr	127,58
15	Skutellarin	tr	16,45
16	Kersetin-3- $\beta$ -O-glikozit	7,39	1737,70
17	Sinapik asit	tr	2,04
18	Naringin	tr	213,29
19	Ferulik asit	126,19	246,22
20	Diosmin	38,70	46,38
21	Taksifolin	tr	tr
22	Hesperidin	tr	278,38
23	Apigetrin	tr	tr
24	Neohesperidin	tr	2,55
25	Mirisetin	tr	tr
26	Baicalin	tr	tr
27	<i>p</i> -kumarik asit	tr	tr
28	Fisetin	tr	tr
29	Protokateşik asit etil esteri	tr	tr
30	Morin	12,95	17,20
31	Resveratrol	tr	tr
32	Salisilik asit	51,14	185,69
33	Kersetin	10,54	531,35
34	Silibinin	tr	tr
35	Sinamik asit	9,62	10,77
36	Apigenin	tr	tr
37	Naringenin	tr	tr
38	Kamferol	tr	60,51
39	Diosmetin	tr	tr
40	Neochanin	tr	tr
41	Eupatorin	tr	tr
42	Wogonin	tr	tr
43	Biochanin A	tr	tr



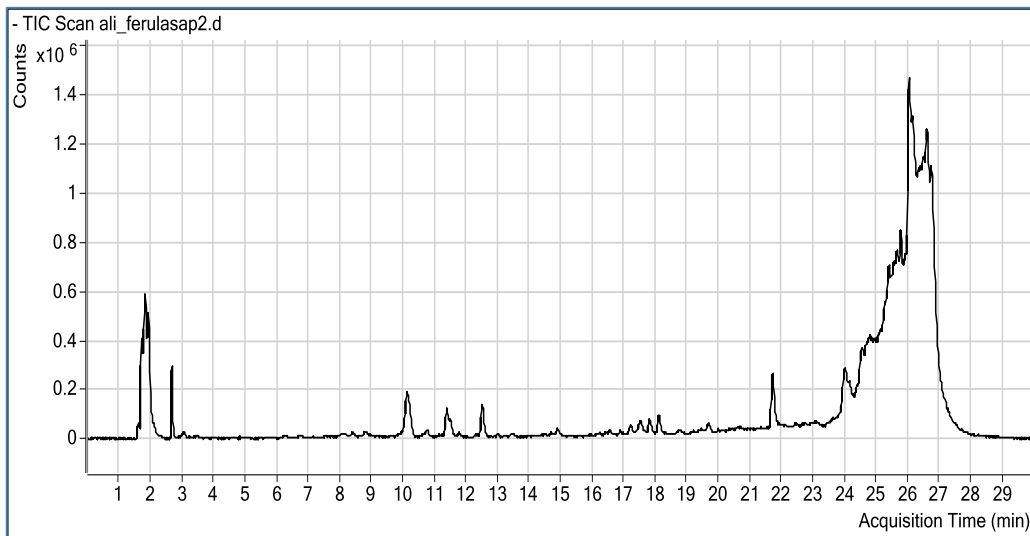
Şekil 3.34. Vanilik asit, ferulik asit, 4-hidroksibenzoik asit, kersetin ve fumarik asit bileşilerinin yapısal formülleri



Şekil 3.35. *F. longipedunculata* bitkisi kök kısmı HPLC-TOF/MS kromotogramı



Şekil 3.36. *F. longipedunculata* bitkisi yeşil kısmı HPLC-TOF/MS kromotogramı



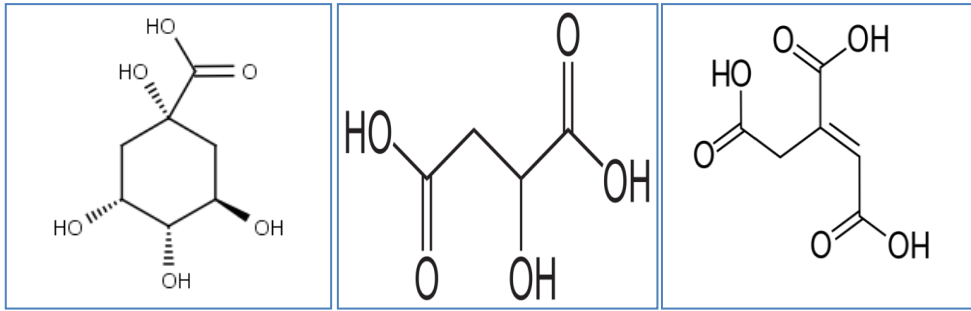
Şekil 3.37. *F. longipedunculata* bitkisi sap kısmı HPLC-TOF/MS kromotogramı

#### 3.4.4. *Ferula longipedunculata* bitkisinin LC-MS/MS analizi

Literatür çalışmalarına bakıldığında son yıllarda LC-MS/MS ile yapılmış birçok çalışmayı görebilmekteyiz (Cavaliere, 2005; Ertas, 2014a; Ertas, 2014b; Ertas, 2015; Gülçin, 2010; Kang, 2012). Yapılan analizde LC-MS/MS cihazında toplamda 27 bileşik analizi için hazır hale getirilmiştir. Çalışmada bileşiklerin analizi için negatif iyonizasyon modu kullanılmıştır. *Ferula longipedunculata* bitki türünün kök, yeşil ve sap kısımlarının fenolik bileşen analizi miktersal sonuçları Çizelge 3.16-3.18'de verilmiştir. Analizler sonucunda elde edilen sonuçlara göre metanol ekstraktından elde edilen sonuçların aseton ekstraktına göre daha iyi olduğu belirlenmiştir.

Kök kısmında ana bileşen olarak 5991,79 µg/g ile klorojenik asit ve 5150,82 µg/g ile kinik asit belirlenmiştir. Ayrıca kök kısmında kayda değer derecede malik asit (2879,18 µg/g) ve tannik asit (722,87 µg/g) elde edilmiştir. Şekil 3.38 ve 3.39'da metanol ve aseton değerleri grafik olarak verilmiştir. Yeşil kısmında ise ana bileşen olarak 15688,37 µg/g ile kinik asit belirlenmiştir. Yeşil kısımda önemli miktarda klorojenik asit (6340,86), malik asit (6246,13), hyperosid asit (2959,52), rutin (1925,06) ve hesperidin (1460,98) elde edilmiştir. Şekil 3.40 ve 3.41'de metanol ve aseton değerleri grafik olarak verilmiştir. Sap kısmında ise ana bileşen olarak 16620,14 µg/g ile kinik asit ve 16131,515 µg/g ile malik asit bileşikleri belirlenmiştir. Ayrıca klorojenik asit (5907,84) ve hyperosid asit (448,228) elde edilmiştir. Sap kısmının aseton ile elde edilen ekstresinde dikkate değer miktarda 2972,33 µg/g ile malik asit elde edilmiştir. Şekil 3.42 ve 3.43'te Metanol ve aseton değerleri grafik olarak verilmiştir. Bitkinin kök, yeşil ve sap kısmında bulunan fenolik bileşikler, fenolik olmayan bileşikler ve flavonoidler Şekil 3.44-3.46'da µg analit/g ekstre cinsinden verilmiştir. LC-MS/MS metodunda çalışılan 27 kimyasalın molekül yapıları aşağıda verilmiştir. LC-MS/MS metodunda kullanılan kimyasallar ve sınıfları şunlardır:

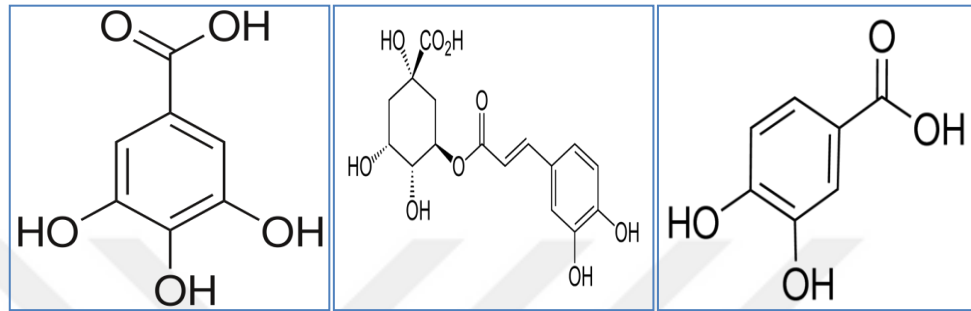
- Fenolik asitler (10 adet): p-kumarik asit, gallik asit, kafeik asit, vanilik asit, salisilik asit, 4-hidroksi benzoik asit, klorojenik asit, rozmarinik asit, protokateşik asit, tannik asit
- Flavonoitler (12 adet): fisetin, hesperetin, naringenin, rutin, kamferol, mirisetin, kersitrin, luteolin, krisin, hesperidin, apigetrin, rhamnetin
- Fenolik olmayan organik asitler (3 adet): kinik asit, malik asit, akonitik asit
- Fenolik aldehit (1 adet): vanilin
- Benzopiran (1 adet): kumarin



Kinik asit

malik asit

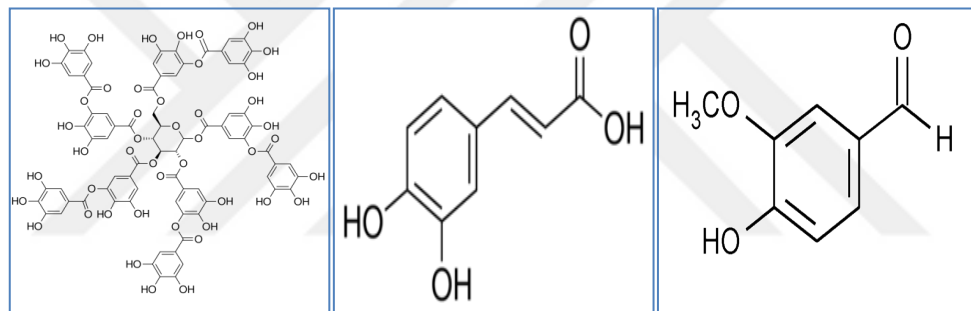
akonitik asit



Gallik asit

klorojenik asit

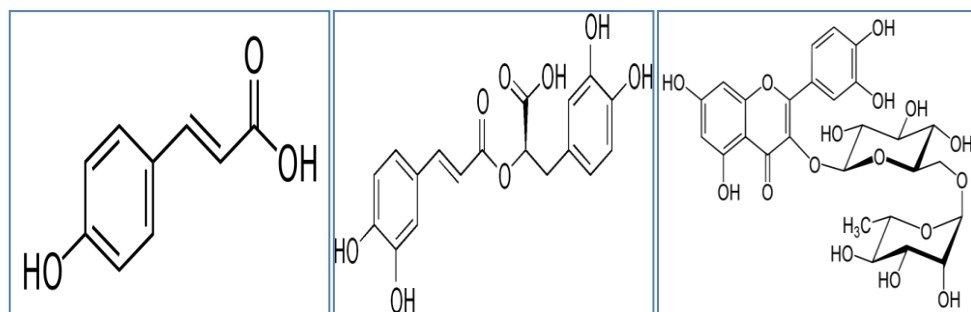
protokateşik asit



Tannik asit

kafeik asit

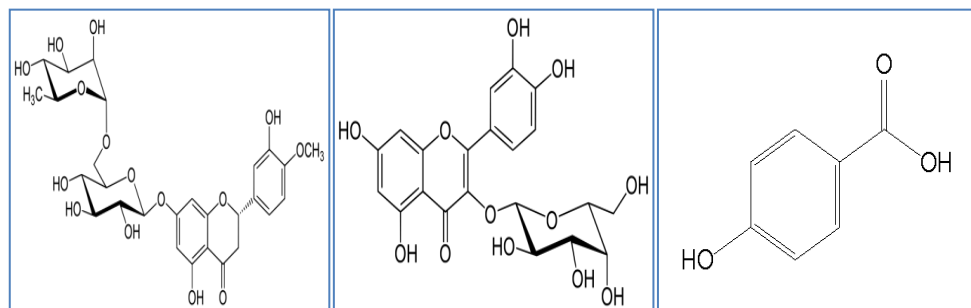
vanilik asit



Kumarik asit

Rozmarinik asit

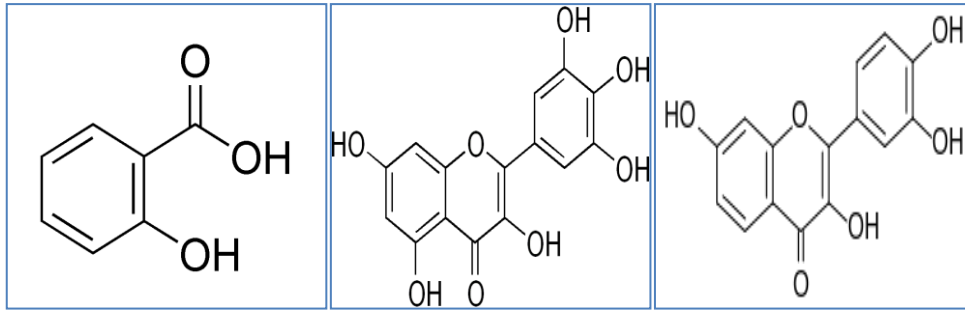
Rutin



Hesperidin

Hyperoside

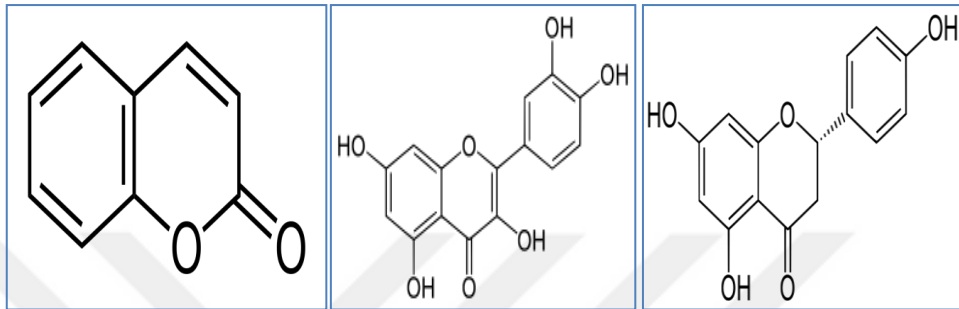
Hidroksibenzoik asit



Salisilik asit

Mirisetin

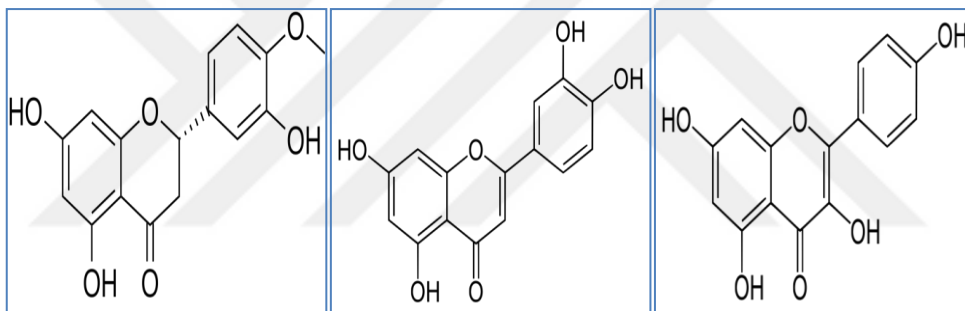
Fisetin



Kumarin

Kuersetin

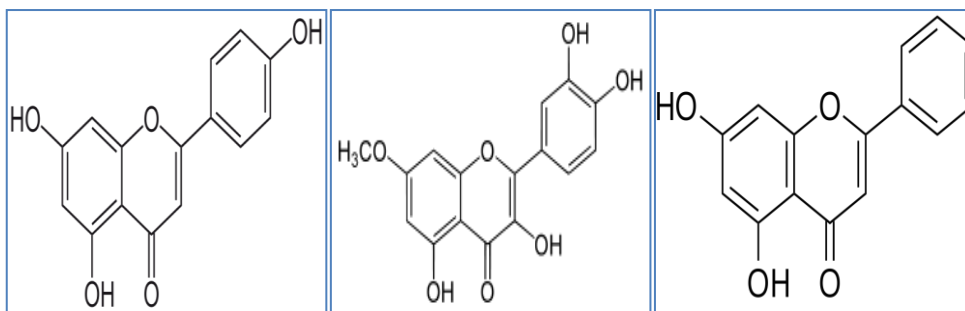
Naringenin



Hesperetin

Luteolin

Kaempferol



Apigenin

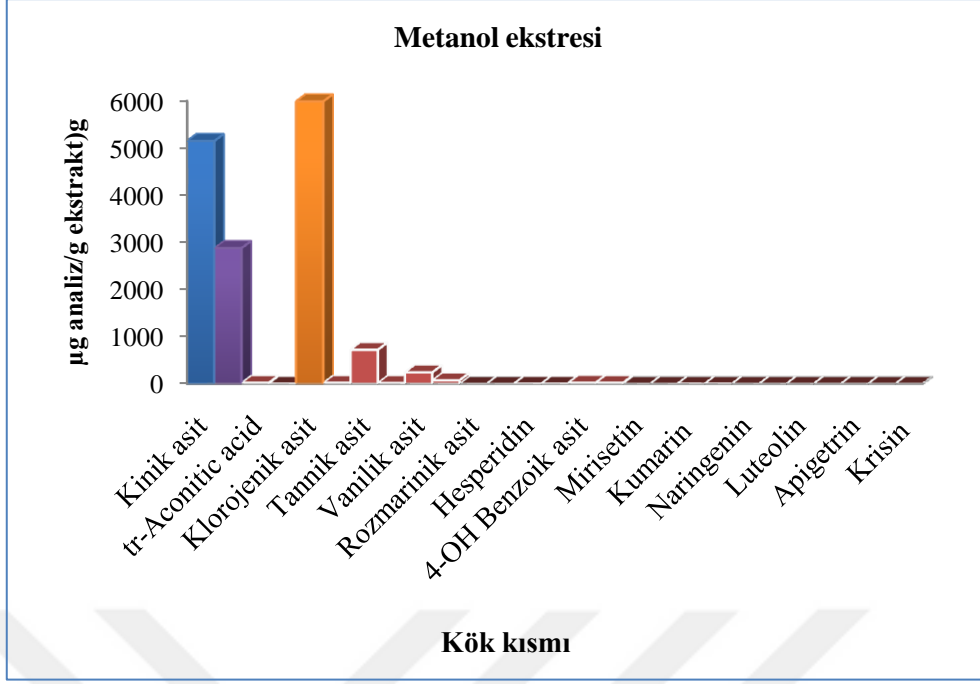
Rhamnetin

Krisin

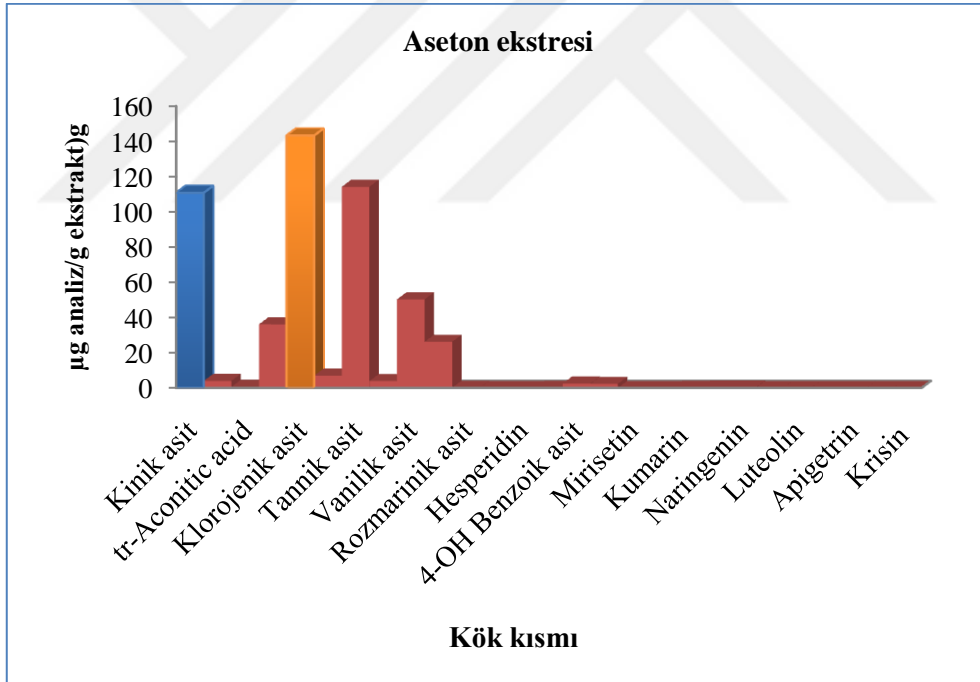
Çizelge 3.16. *F.longipedunculata* bitkisinin kök kısmı LC-MS/MS sonuçları

Sıra	Bileşikler	Miktar( $\mu\text{g}$ analit/g ekstrakt) <sup>g</sup> Metanol ekstresi	Miktar( $\mu\text{g}$ analit/g ekstrakt) <sup>g</sup> Aseton ekstresi
1	Kinik asit	107308,89 $\pm$ 5150,82	2306,71 $\pm$ 110,72
2	Malik asit	54324,31 $\pm$ 2879,18	74,10 $\pm$ 3,92
3	tr-Akonitik asit	459,70 $\pm$ 22,52	11,17 $\pm$ 0,54
4	Gallik asit	49,34 $\pm$ 2,51	707,63 $\pm$ 36,08
5	Klorojenik asit	122281,45 $\pm$ 5991,79	2924,01 $\pm$ 143,27
6	Protokateşik asit	442,87 $\pm$ 22,58	136,46 $\pm$ 6,95
7	Tannik asit	14174,65 $\pm$ 722,87	2238,34 $\pm$ 114,15
8	Kafeik asit	393,92 $\pm$ 20,48	74,82 $\pm$ 3,89
9	Vanilik asit	4989,68 $\pm$ 244,49	1025,88 $\pm$ 50,26
10	p-kumarik asit	1500,94 $\pm$ 76,54	513,01 $\pm$ 26,16
11	Rozmarinik asit	1,35 $\pm$ 0,06	2,75 $\pm$ 0,13
12	Rutin	3,99 $\pm$ 0,19	0,82 $\pm$ 0,04
13	Hesperidin	53,74 $\pm$ 2,63	1,50 $\pm$ 0,07
14	Hyperoside	54,35 $\pm$ 2,66	2,77 $\pm$ 0,13
15	4-OH Benzoik asit	469,95 $\pm$ 24,43	47,21 $\pm$ 2,45
16	Salisilik asit	435,34 $\pm$ 21,76	45,25 $\pm$ 2,26
17	Mirisetin	4,32 $\pm$ 0,25	0,30 $\pm$ 0,01
18	Fisetin	1,28 $\pm$ 0,070	1,93 $\pm$ 0,10
19	Kumarin	19,86 $\pm$ 0,97	3,06 $\pm$ 0,15
20	Kersitrin	14,38 $\pm$ 1,02	4,47 $\pm$ 0,31
21	Naringenin	0,72 $\pm$ 0,04	5,67 $\pm$ 0,31
22	Hesperetin	5,85 $\pm$ 0,31	1,83 $\pm$ 0,09
23	Luteolin	2,26 $\pm$ 0,15	0,85 $\pm$ 0,05
24	Kamferol	1,54 $\pm$ 0,08	0,32 $\pm$ 0,01
25	Apigetrin	7,60 $\pm$ 0,40	1,53 $\pm$ 0,08
26	Rhamnetin	5,35 $\pm$ 0,32	0,83 $\pm$ 0,05
27	Krisin	0,09 $\pm$ 0,005	0,58 $\pm$ 0,03





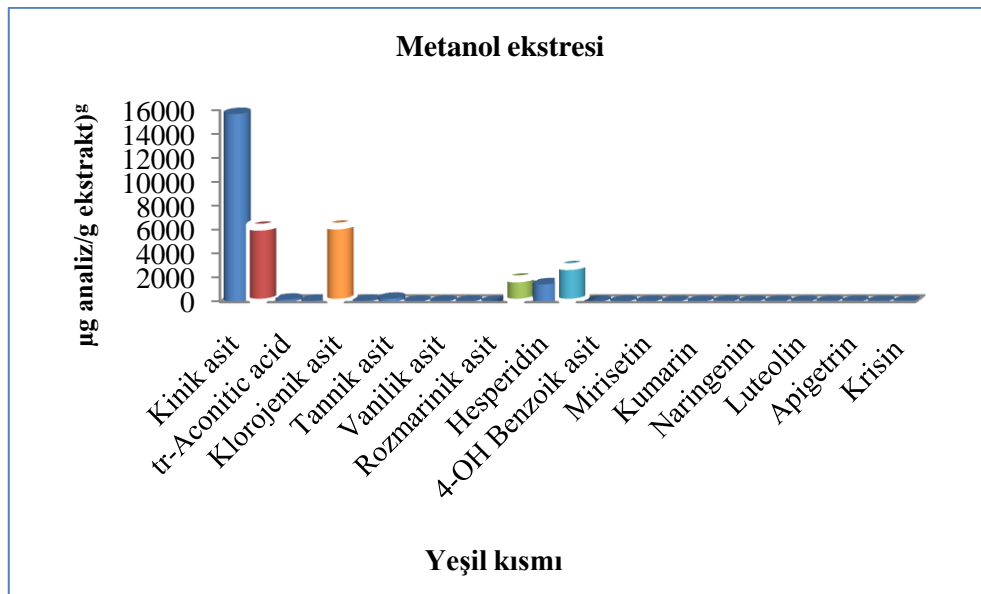
Şekil 3.38. *F. longipedunculata* bitkisi kök kısmı LC-MS/MS sonuçları



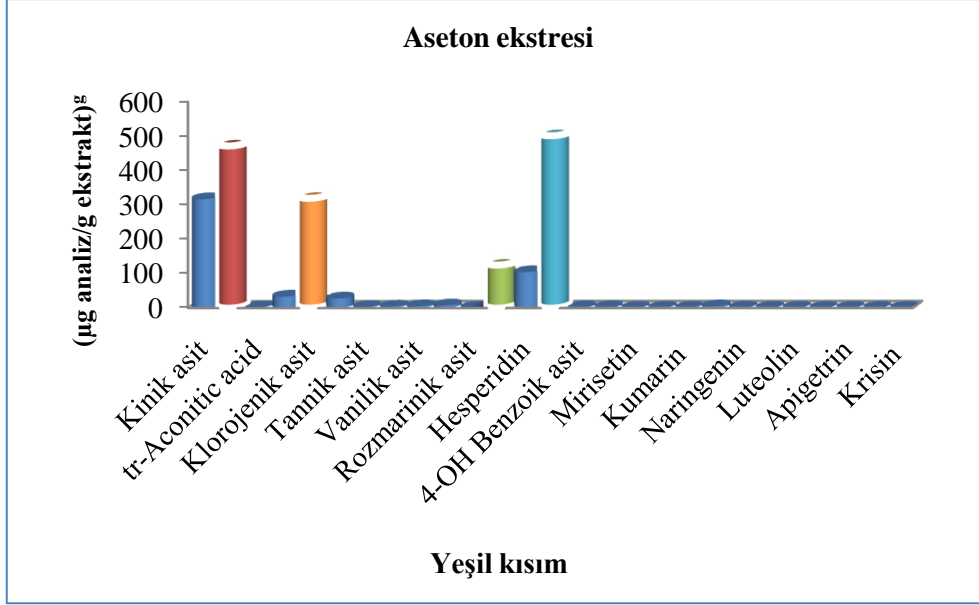
Şekil 3.39. *F. longipedunculata* bitkisi kök kısmı LC-MS/MS sonuçları

Çizelge 3.17. *F. longipedunculata* bitkisinin yeşil kısmı LC-MS/MS sonuçları

Sıra	Bileşikler	Miktar( $\mu\text{g}$ analit/g ekstrakt) <sup>g</sup> Metanol ekstresi	Miktar( $\mu\text{g}$ analit/g ekstrakt) <sup>g</sup> Aseton ekstresi
1	Kinik asit	326841,06 $\pm$ 15688,37	6583,93 $\pm$ 316,02
2	Malik asit	117851,52 $\pm$ 6246,13	8896,47 $\pm$ 471,51
3	tr-Akonitik asit	3602,44 $\pm$ 176,51	36,22 $\pm$ 1,77
4	Gallik asit	1579,31 $\pm$ 80,54	638,16 $\pm$ 32,54
5	Klorojenik asit	129405,39 $\pm$ 6340,86	6511,81 $\pm$ 319,07
6	Protokateşik asit	1679,26 $\pm$ 85,64	531,26 $\pm$ 27,09
7	Tannik asit	5076,16 $\pm$ 258,88	54,42 $\pm$ 2,77
8	Kafeik asit	224,10 $\pm$ 11,65	68,71 $\pm$ 3,57
9	Vanilik asit	155,97 $\pm$ 7,64	92,81 $\pm$ 4,54
10	p-kumarik asit	359,83 $\pm$ 18,35	135,39 $\pm$ 6,90
11	Rozmarinik asit	1,69 $\pm$ 0,08	2,53 $\pm$ 0,12
12	Rutin	38501,33 $\pm$ 1925,06	2496,78 $\pm$ 124,83
13	Hesperidin	29815,93 $\pm$ 1460,98	2115,18 $\pm$ 103,64
14	Hyperoside	60398,48 $\pm$ 2959,52	10230,89 $\pm$ 501,31
15	4-OH Benzoik asit	154,8 $\pm$ 8,04	37,84 $\pm$ 1,96
16	Salisilik asit	149,49 $\pm$ 7,47	39,54 $\pm$ 1,97
17	Mirisetin	N.D PEAK	0,74 $\pm$ 0,04
18	Fisetin	2,19 $\pm$ 0,12	3,68 $\pm$ 0,20
19	Kumarin	3,92 $\pm$ 0,19	1,57 $\pm$ 0,07
20	Kersitrin	182,58 $\pm$ 12,96	62,37 $\pm$ 4,42
21	Naringenin	17,42 $\pm$ 0,95	18,19 $\pm$ 1
22	Hesperetin	0,51 $\pm$ 0,02	0,62 $\pm$ 0,03
23	Luteolin	6,23 $\pm$ 0,43	2,89 $\pm$ 0,19
24	Kamferol	13,31 $\pm$ 0,69	0,87 $\pm$ 0,04
25	Apigetrin	1,38 $\pm$ 0,07	2,03 $\pm$ 0,10
26	Rhamnetin	6,60 $\pm$ 0,40	0,74 $\pm$ 0,04
27	Krisin	N.D PEAK	N.D PEAK



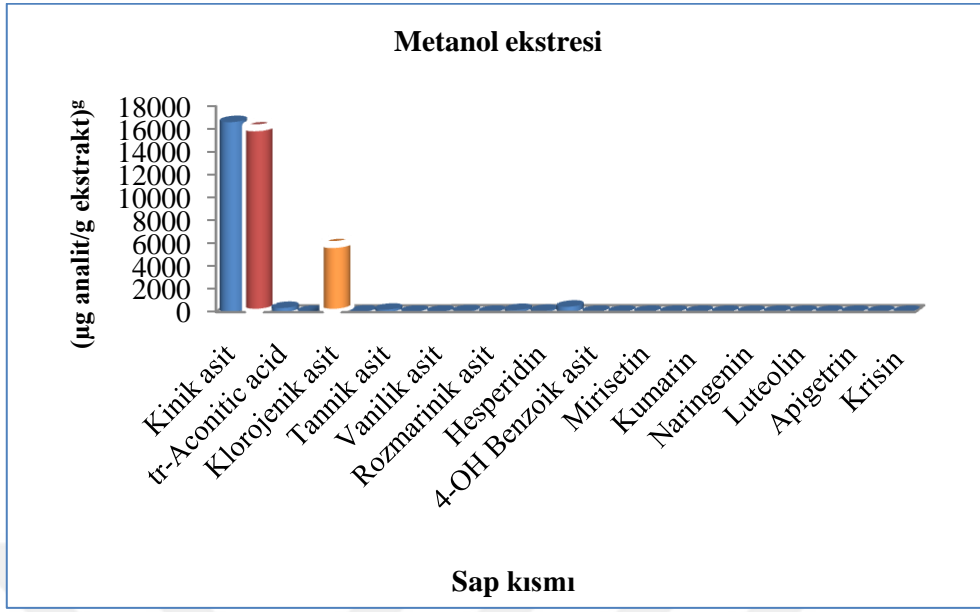
Şekil 3.40. *F. longipedunculata* bitkisi yeşil kısmı LC-MS/MS sonuçları



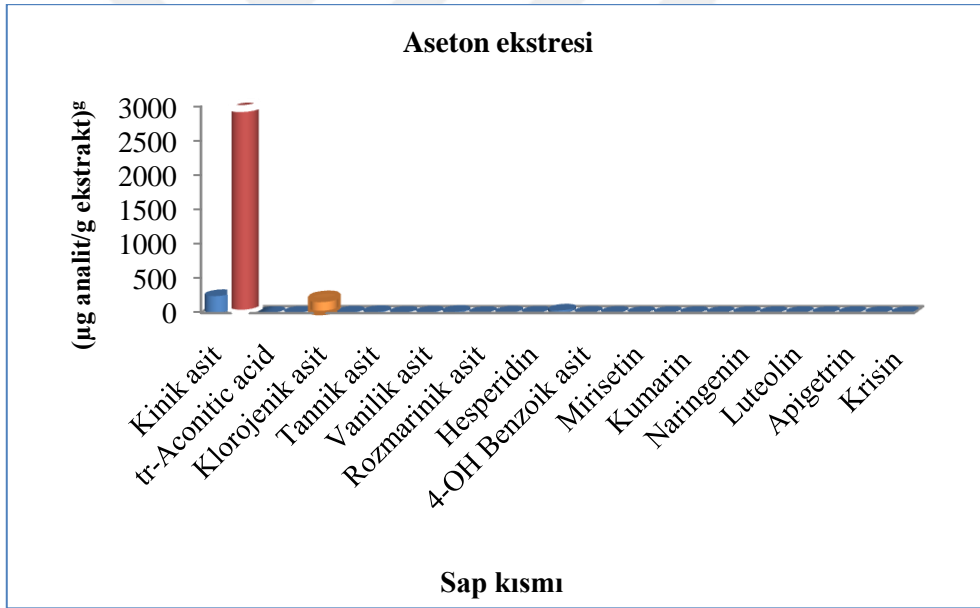
Şekil 3.41. *F. longipedunculata* bitkisi yeşil kısmı LC-MS/MS sonuçları

Çizelge 3.18. *F. longipedunculata* bitkisinin sap kısmı LC-MS/MS sonuçları

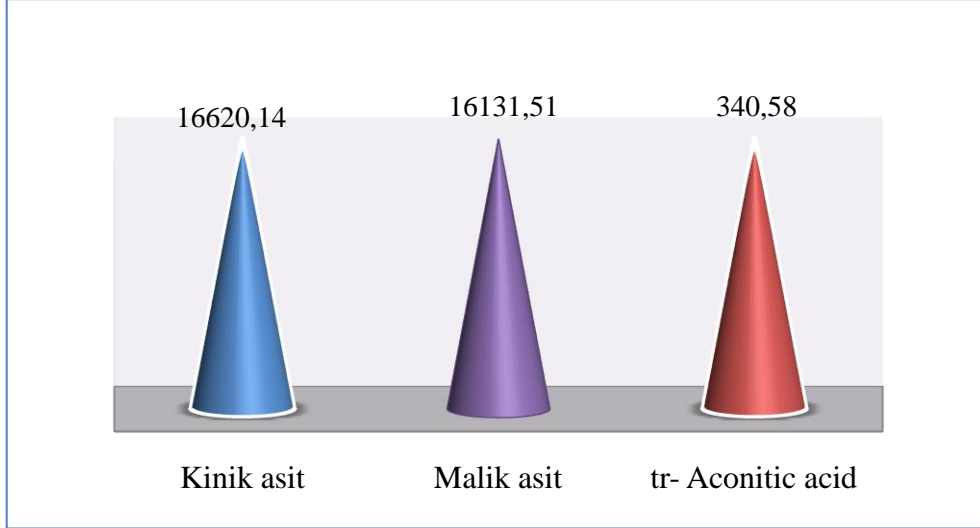
Sıra	Bileşikler	Miktar(µg analiz/g ekstrakt) <sup>g</sup> Metanol ekstresi	Miktar(µg analiz/g ekstrakt) <sup>g</sup> Aseton ekstresi
1	Kinik asit	346252,93±16620,14	5089,51±244,29
2	Malik asit	304368,20±16131,51	56081,70±2972,33
3	tr-Akonitik asit	6950,73±340,58	25,23±1,23
4	Gallik asit	189,7±9,67	71,08±3,62
5	Klorojenik asit	120568,21±5907,84	3886,13±190,42
6	Protokateşik asit	462,32±23,57	120,48±6,14
7	Tannik asit	3688,65±188,12	237,54±12,11
8	Kafeik asit	316,57±16,46	59,91±3,11
9	Vanilik asit	221,72±10,86	130,26±6,38
10	p-kumarik asit	1036,47±52,86	293,34±14,96
11	Rozmarinik asit	2,60±0,12	3,86±0,18
12	Rutin	3156,96±157,84	108,58±5,42
13	Hesperidin	1846,20±90,46	99,65±4,88
14	Hyperoside	9147,37±448,22	695,51±34,08
15	4-OH Benzoik asit	170,51±8,86	39,48±2,05
16	Salisilik asit	157,86±7,89	40,05±2
17	Mirisetin	0,76±0,04	0,60±0,03
18	Fisetin	1,79±0,09	2,12±0,11
19	Kumarin	3,17±0,15	0,67±0,03
20	Kersitrin	14,45±1,02	0,22±0,01
21	Naringenin	0,94±0,05	9,83±0,54
22	Hesperetin	0,43±0,02	0,73±0,03
23	Luteolin	4,48±0,30	1,43±0,09
24	Kamferol	0,42±0,02	0,65±0,03
25	Apigettrin	0,53±0,02	0,85±0,04
26	Rhamnetin	1,42±0,08	2,24±0,13
27	Krisin	N.D PEAK	N.D PEAK



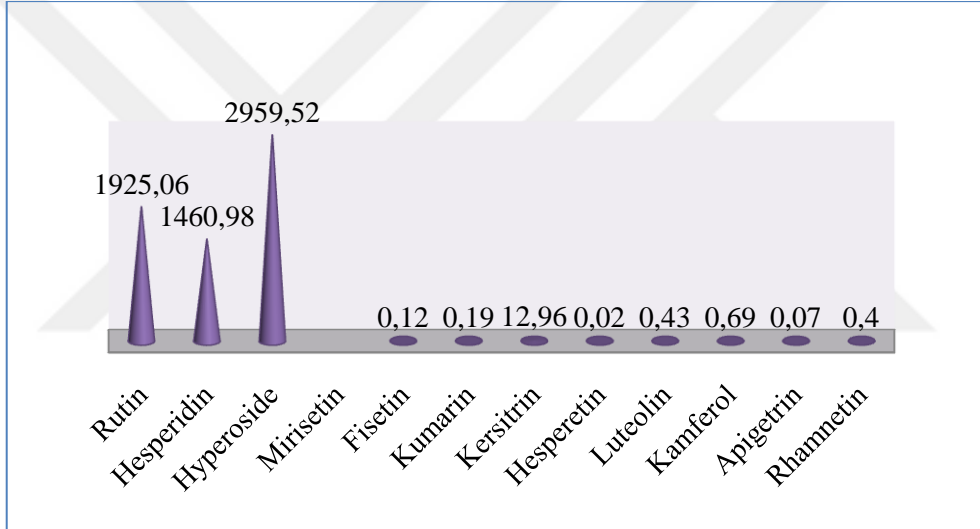
Şekil 3.42. *F. longipedunculata* bitkisi sap kısmı LC-MS/MS sonuçları



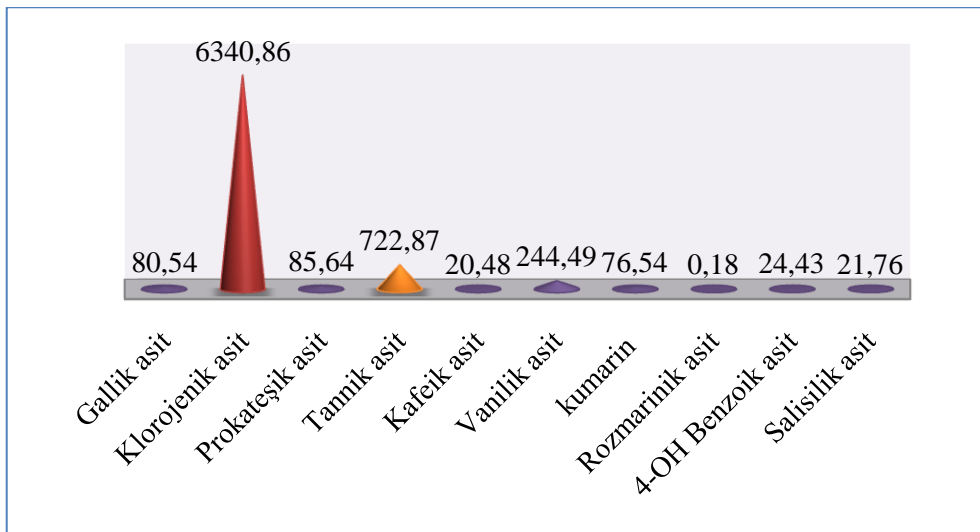
Şekil 3.43. *F. longipedunculata* bitkisi sap kısmı LC-MS/MS sonuçları



Şekil 3.44. *F. longipedunculata* sap kısmı fenolik olmayan bileşikler (LC-MS/MS)



Şekil 3.45. *F. longipedunculata* yeşil kısmı flavonoid bileşikler (LC-MS/MS)



Şekil 3.46. *F. longipedunculata* kök kısmı fenolik bileşikler (LC-MS/MS)

Erjon ve ark. (2011) yılında LC-MS'in pozitif ve negatif modları ile yaptıkları çalışmada *Ferula communis* türünün kimyasal bileşiminde (inviscolide, tomentosin, ilicic acid, costic acid, 3 $\alpha$ -hydroxycostic acid) olmak üzere toplamda beş bileşik tespit etmişlerdir.

Arnoldi ve ark. (2004) yılında italyanın sardinia bölgesinde iki ayırt edilemeyen *Ferula communis* türü bitkisinin zehirli ve zehirsiz kökünün HPLC-DAD-MS metodunun geliştirilmesi ile yaptıkları çalışmada toplamda 16 bileşik tespit etmişlerdir. Zehirsiz olan türde ana bileşik olarak ferutinin elde etmişlerdir. Aşağıda Çizelge 3.19'da *Ferula communis* türünün içerik analizi verilmiştir.

Çizelge 3.19. *Ferula communis* türünün içerik analizi (HPLC-DAD-MS)

Sıra	Bileşikler	Alıkonma zamanı	Kütle	Formül
1	Jaeskenin	0,50	374	C <sub>22</sub> H <sub>30</sub> O <sub>5</sub>
2	Acetoxy-Ferutinin	0,63	416	C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> O <sub>4</sub>
3	Hydroxy-ferulenol	0,72	382	C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> O <sub>4</sub>
4	Lapiferin	0,80	394	C <sub>22</sub> H <sub>34</sub> O <sub>6</sub>
5	a) Siol anisate b) Oxo-jaeskeanadiol	0,82	386	C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> O <sub>5</sub>
6	Fertidin	0,97	456	C <sub>23</sub> H <sub>32</sub> O <sub>4</sub>
7	Ferutinin	1,00	358	C <sub>22</sub> H <sub>30</sub> O <sub>4</sub>
8	Teferin	1,01	388	C <sub>23</sub> H <sub>32</sub> O <sub>5</sub>
9	Acetoxy-ferulenol	1,05	424	C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> O <sub>3</sub>
10	Acetoxy-ferulenol	1,07	424	C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> O <sub>3</sub>
11	p-Coumariloxo Jaeskeanadiol	1,15	384	
12	Akiferin	1,19	402	
13	Ferulenol	1,31	366	C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> O <sub>3</sub>
14	Benzoyloxy-ferulenol	1,35	486	
15	Ferutidin	1,35	372	C <sub>23</sub> H <sub>32</sub> O <sub>4</sub>
16	Jaeskeanadiol benzoate	1,38	342	C <sub>22</sub> H <sub>30</sub> O <sub>4</sub>

### 3.5. Biyokimyasal Parametreler

#### 3.5.1. $\alpha$ -aktin analizi (ng/ml)

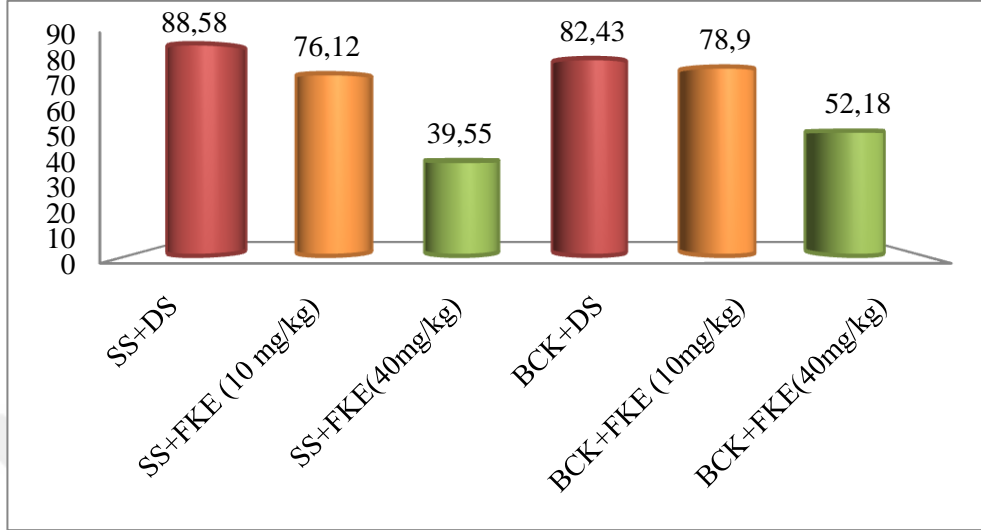
Yapılan istatistiksel analizde sham surgery grupları ile bilateral kavernözal sinir hasarı (BCNI) yapılan grupların serumlarında bulunan  $\alpha$ -aktin değerleri karşılaştırılmıştır. *F. longipedunculata* bitkisi ekstresi verilmeyen ve sadece distile su verilen grubun  $\alpha$ -aktin değeri 88,58 ng/ml iken, düşük dozda (10mg/kg) *Ferula* bitkisi ekstresi verilen grubun  $\alpha$ -aktin oranı 76,12 ng/ml, yüksek doz (40mg/kg) verilen grubun  $\alpha$ -aktin oranı 39,55 ng/ml olarak elde edilmiştir. Ayrıca *F. longipedunculata* bitkisi ekstresi verilmeyen bilateral kavernözal grubun  $\alpha$ -aktin oranı 82,43 ng/ml, düşük dozda (10mg/kg) ekstre verilen grubun  $\alpha$ -aktin oranı 78,9 ng/ml, yüksek dozda (40mg/kg) ekstre verilen grubun  $\alpha$ -aktin oranı ise 52,18 ng/ml olarak elde edilmiştir.  $\alpha$ -aktin oranının en yüksek olduğu değer ekstre verilmeyen sham surgery grubunda elde edilmiştir. Analiz sonucunda elde edilen değerler Çizelge 3.20 ve Şekil 3.47’de gösterilmiştir. One Way Anova; Post-hoc: Tamhane T2 Test;  $\alpha$ :0,05; \*Fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Çizelge 3.20. Sham ve BCNI guplarında  $\alpha$ -aktin değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar	$\alpha$ -Aktin	F	p
	Mean $\pm$ SEM		
Sham surgery + distile Su	88,58 $\pm$ 11,6	3,720	<b>0,007</b>
Sham surgery + <i>F. longipedunculata</i> kök ekstresi (10 mg/kg)	76,12 $\pm$ 6,88		
Sham surgery + <i>F. longipedunculata</i> kök ekstresi (40mg/kg)	39,55 $\pm$ 5,21		
Bilateral cerrahi kastrasyon + distile Su	82,43 $\pm$ 12,08		
Bilateral cerrahi kastrasyon + <i>F. longipedunculata</i> kök ekstresi (10mg/kg)	78,90 $\pm$ 14,5		
Bilateral cerrahi kastrasyon + <i>F. longipedunculata</i> kök ekstresi (40mg/kg)	52,18 $\pm$ 4,48		

İstatistiksel değerlendirme sonucunda elde edilen verilere göre  $\alpha$ -aktin oranları; düşük doz ekstre (10mg/kg) ile bilateral kavernözal grubu (BCNI) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Yüksek dozda (40mg/kg) *F. longipedunculata* ekstresi verilen sham grubu ile bilateral kavernözal (40mg/kg) grup arasında elde edilen oranlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Bilateral kavernözal grup ile düşük doz *F. longipedunculata* ekstresi verilen ve yüksek dozda *Ferula L.* ekstresi verilen grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur

( $p < 0,05$ ). Yüksek doz *F. longipedunculata* ekstresi verilen sham grubu ile yüksek doz *F. longipedunculata* ekstresi verilen bilateral kavernözal grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,05$ ).



Şekil 3.47. Sham ve BCNI guplarının  $\alpha$ -aktin değerlerinin karşılaştırılması

### 3.5.2. $\beta$ -aktin analizi (ng/ml)

İstatistiksel değerlendirme sonucunda elde edilen verilere göre  $\beta$ -aktin oranlarına göre sham grupları ve bilateral sinir hasarı oluşturulan grupların serumlarındaki  $\beta$ -aktin değerleri karşılaştırılmıştır. Ekstre verilmeyen sham grubunun  $\beta$ -aktin oranı 76,12 ng/ml, düşük doz (10mg/kg) *F. longipedunculata* ekstresi verilen grubun  $\beta$ -aktin oranı 20,71 ng/ml, yüksek doz (40mg/kg) *F. longipedunculata* ekstresi verilen grubun  $\beta$ -aktin oranı 13,54 ng/ml, ekstre verilmeyen bilateral kavernözal grubun (BCNI)  $\beta$ -aktin oranı 24,21 ng/ml, düşük doz (10mg/kg) *F. longipedunculata* ekstresi verilen grubun  $\beta$ -aktin oranı 22,62 ng/ml, yüksek doz (40mg/kg) *F. longipedunculata* ekstresi verilen grubun  $\beta$ -aktin oranı 21,68 ng/ml olarak elde edilmiştir. En yüksek  $\beta$ -aktin oranı ekstre verilmeyen sham grubu olduğu görülmüştür. Analiz sonucunda elde edilen değerler Çizelge 3.21 ve Şekil 3.48'de gösterilmiştir. One Way Anova; Post-hoc: Tamhane T2 Test;  $\alpha: 0,05$ ; \* Fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

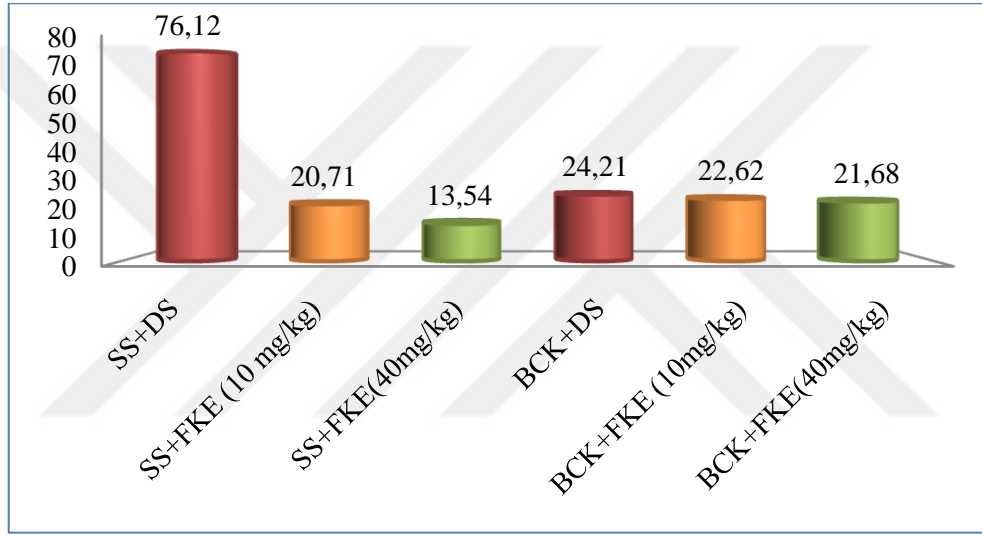


Çizelge 3.21. Sham ve BCNI guplarında  $\beta$ -aktin değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar	$\beta$ -Aktin	F	p
	Mean $\pm$ Sem		
Sham surgery + distile su	76,12, $\pm$ 6,88	10,190	<0,001*
Sham surgery + <i>F. longipedunculata</i> kök ekstresi (10mg/kg)	20,71 $\pm$ 0,77		
Sham surgery + <i>F. longipedunculata</i> kök ekstresi (40mg/kg)	13,54 $\pm$ 0,65		
Bilateral cerrahi kastrasyon + distile su	24,21 $\pm$ 0,98		
Bilateral cerrahi castrasyon + <i>F. longipedunculata</i> kök ekstresi (10mg/kg)	22,62 $\pm$ 1,26		
Bilateral cerrahi kastrasyon + <i>F. longipedunculata</i> kök ekstresi (40mg/kg)	21,68 $\pm$ 1,68		

İstatistiksel değerlendirme sonucunda elde edilen verilere göre  $\beta$ -aktin oranları; sham grubu ile düşük doz (10mg/kg) *F. longipedunculata* ekstresi verilen sham grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Ayrıca sham grubu ile bilateral kavernöz sinir hasarı oluşturulan grup arasında ve sham grubu ile düşük doz (10mg/kg) *F. longipedunculata* ekstresi verilen bilateral kavernöz sinir hasarı oluşturulan grup arasında elde edilen veriler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Düşük doz (10mg/kg) *F. longipedunculata* ekstresi verilen sham grubu ile bilateral kavernöz sinir hasarı oluşturulan grup arasında ve düşük doz (10mg/kg) bilateral kavernöz sinir hasarı oluşturulan grup ile yüksek doz (40mg/kg) *F. longipedunculata* ekstresi verilen bilateral kavernöz sinir hasarı oluşturulan grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Ayrıca yüksek doz (40mg/kg) *F. longipedunculata* ekstresi verilen sham grubu ile bilateral sinir hasarı oluşturulan grup ve düşük doz (10mg/kg) *F. longipedunculata* ekstresi verilen bilateral sinir hasarı oluşturulan grup ile yüksek doz (40mg/kg) *F. longipedunculata* ekstresi verilen bilateral sinir hasarı oluşturulan grup arasında ki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ). *F. longipedunculata* ekstresi verilmeyen bilateral sinir hasarı oluşturulan grup ile *F. longipedunculata* ekstresi verilmeyen sham grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Benzer şekilde *F. longipedunculata* ekstresi verilmeyen bilateral sinir hasarı oluşturulan grubu ile düşük doz (10mg/kg) *F. longipedunculata* ekstresi ile yüksek doz (40mg/kg) *F. longipedunculata* ekstresi verilen sham grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı

bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Düşük doz (10mg/kg) *F. longipedunculata* ekstresi verilen bilateral sinir hasarı oluşturulan grup ile *F. longipedunculata* ekstresi verileyen sham grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Düşük doz (10mg/kg) *F. longipedunculata* ekstresi verilen bilateral sinir hasarı oluşturulan grup ile düşük doz (10mg/kg) *F. longipedunculata* ekstresi verilen sham grubu ve yüksek doz (40mg/kg) *F. longipedunculata* ekstresi verilen sham grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Yüksek doz (40mg/kg) *F. longipedunculata* ekstresi verilen bilateral sinir hasarı oluşturulan grup ile düşük doz (10mg/kg) *F. longipedunculata* ekstresi verilen sham grubu ve yüksek doz (40mg/kg) *F. longipedunculata* ekstresi verilen sham grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ).



Şekil 3.48. Sham ve BCNI guplarının  $\beta$ -aktin değerlerinin karşılaştırılması

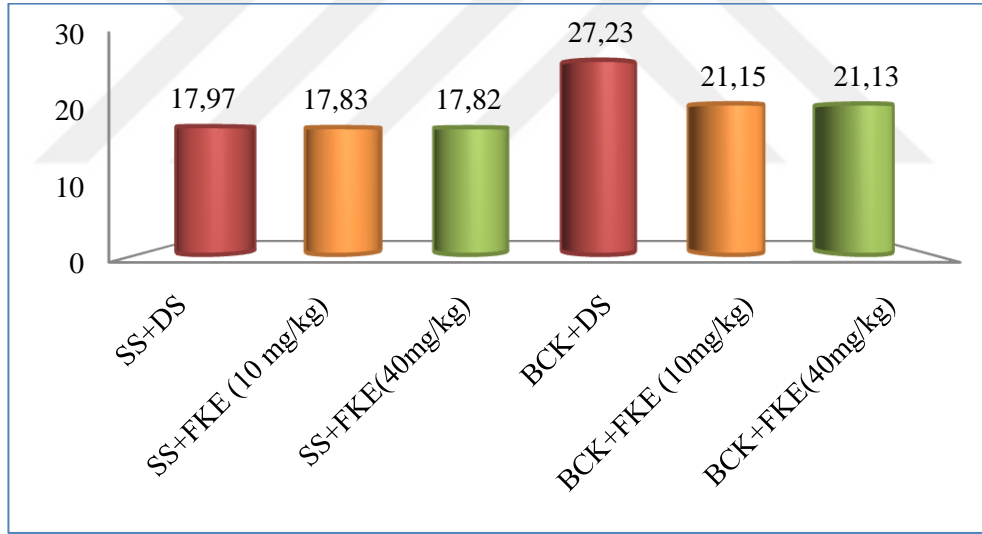
### 3.5.3. TGF- $\beta$ 1 analizi (ng/ml)

İstatistiksel değerlendirme sonucunda elde edilen verilere göre sham grupları ve bilateral kavernoöz sinir hasarı oluşturulan grupların serumlarındaki TGF- $\beta$ 1 değerleri karşılaştırılmıştır. *F. longipedunculata*. ekstresi verilmeyen sham grubu TGF- $\beta$ 1 oranı; 17,94 ng/ml, düşük doz (10mg/kg) *F. longipedunculata* ekstresi verilen sham grubu oranı; 17,83 ng/ml, yüksek doz (40mg/kg) *F. longipedunculata* ekstresi verilen sham grubu TGF- $\beta$ 1 oranı; 17,82 ng/ml olarak elde edilmiştir. Ayrıca *F. longipedunculata* ekstresi verilmeyen bilateral kavernoöz sinir hasarı oluşturulan grubun TGF- $\beta$ 1 oranı; 27,23 ng/ml, düşük doz (10mg/kg) *F. longipedunculata* ekstresi verilen bilateral kavernoöz sinir hasarı oluşturulan grubun TGF- $\beta$ 1 oranı; 21,15 ng/ml, yüksek doz (40mg/kg) *F. longipedunculata* ekstresi verilen bilateral kavernoöz sinir hasarı oluşturulan grubun TGF- $\beta$ 1 oranı; 21,13

ng/ml olarak elde edilmiştir. Analiz sonucunda elde edilen değerler Çizelge 3.22 ve Şekil 3.49’da gösterilmiştir.

Çizelge 3.22. Sham ve BCNI guplarında TGF- $\beta$ 1 değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar	TGF- $\beta$ 1	F	p
	Mean $\pm$ SEM		
Sham surgery + distile su	17,94 $\pm$ 1,29	1,654	<b>0,169</b>
Sham surgery + <i>F. longipedunculata</i> kök ekstresi (10 mg/kg)	17,83 $\pm$ 2,24		
Sham surgery + <i>F. longipedunculata</i> kök ekstresi (40mg/kg)	17,82 $\pm$ 1,98		
Bilateral cerrahi kastrasyon + distile su	27,23 $\pm$ 4,28		
Bilateral cerrahi kastrasyon + <i>F. longipedunculata</i> kök ekstresi (10mg/kg)	21,15 $\pm$ 2,34		
Bilateral cerrahi kastrasyon + <i>F. longipedunculata</i> kök ekstresi (40mg/kg)	21,13 $\pm$ 3,87		



Şekil 3.49. Sham ve BCNI guplarının TGF- $\beta$ 1 değerlerinin karşılaştırılması

Yapılan istatistiksel analiz sonucunda sham grubu ve bilateral kavernoöz sinir hasarı oluşturulan gruplar arasında farklılık bulunmamış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,169$ ). Çizelge 3.23’te  $\alpha$ -aktin,  $\beta$ -aktin ve TGF- $\beta$ 1 değerleri karşılaştırmalı olarak verilmiştir.

Çizelge 3.23. *Ferula longipedunculata* bitkisinin kök kısmı eliza analiz sonuçları

KÖK KISMI	$\alpha$ -aktin	p	$\beta$ -aktin	p	TGF $\beta$ -1	p
Sham Surgery+Distile Su	88,58±11,6	<0,05	76,12±6,88	<0,05	17,94±1,29	>0,05
Sham Surgery+ <i>Ferula L.</i> kök Ekstresi (10 mg/kg)	76,12±6,88		20,71±0,77		17,83±2,24	
Sham surgery + <i>Ferula L.</i> kök Ekstresi (40mg/kg)	39,55±5,21		13,54±0,65		17,82±1,98	
Bilateral Cerrahi Kastrasyon+ Distile Su	82,43±12,08		24,21±0,98		27,23±4,28	
Bilateral Cerrahi Kastrasyon+ <i>Ferula L.</i> kök Ekstresi (10mg/kg)	78,90±14,5		22,62±1,26		21,15±2,34	
Bilateral Cerrahi Kastrasyon+ <i>Ferula L.</i> kök Ekstresi (40mg/kg)	52,18±4,48		21,68±1,68		21,13±3,87	

Eretil disfonksiyonlu diyabetik hastalarda zallouh ekstraktının (*Ferula hermonis*) klinik etkilerinin değerlendirilmesinin yapıldığı çalışmada *Ferula hermonis* kurutulmuş alkollü ekstraktı üç grup olmak üzere toplamda altmış (60) hastaya verilmiştir. Birinci grup kontrol grubu olmak üzere, ikinci ve üçüncü gruplara (her bir grup 20 hasta) 500 mg ve 1000 mg ekstrak içeren plasebo kapsülü verilmiştir. Sekiz hafta boyunca hastalara kapsül alımından önce ve sonra olmak üzere; toplam testesteron, östrojen, toplam kolestrol, trigliseritler, LDL-C, HDL-C, kan şekeri, vücut ağırlığı, ALT, AST ve eretil fonksiyon testleri için uluslar arası eretil fonksiyon indeksi (IIEF-5), rigiscan ve duble ultrason testleri yapılmıştır. Çizelge 3.24 ve 3.25'te *Ferula hermonis* ekstraktının biyokimyasal analiz sonuçları verilmiştir (Hedaya ve ark., 2006).

Kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmada; tedavi edilen gruplarda toplam testesteron istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermiştir (ikinci ve üçüncü gruplarda sırası ile %47 ve %145,66), öströjen oranında gruplarda istatistiksel olarak artış göstermiştir (ikinci ve üçüncü gruplarda sırası ile %52,2 ve %125,66), IIEF-5 indekisinde gruplarda istatistiksel olarak artış göstermiştir (%21,48 ve %48,4) rigiscan parametreleride istatistiksel olarak artış göstermiştir (P<0.05).

Lipid değerlerinde; total kolestrol (%23,3), trigliserit (%22,69) ve LDL (%26,52) sadece yüksek dozda (nc grup) istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş görülmüştür ( $P<0,05$ ). Sadece HDL değeri istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ( $P>0,05$ ). Diğer biyokimyasal parametreler ve duble ultrasonda istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $P>0,05$ ).

Çalışma sonucunda *Ferula hermonisin*, diabetik erkeklerde, serum testosteronunu artırarak ve diabetes mellitus ile ilişkili lipoprotein anormalliklerini iyileştirerek, erektil disfonksiyonu olan hastalarda yararlı bir etkisinin olabileceğini göstermiştir. Bu alışma, *Ferula hermonisin* diyabetik hastalarda erektil disfonksiyonu ile yararlı etkilerini ortaya koymuştur. *Ferula hermonisi* doğal bir alternatif ilaç olarak kullanılabilir sonucuna varılabilir.



Çizelge 3.24. *Ferula hermonis* ekstraktının biyokimyasal analiz sonuçları

Testler	Grup 1		Grup 2		Grup 3	
	Önce Standart sapma (±)	Sonra Standart sapma (±)	Önce Standart sapma (±)	Sonra Standart sapma (±)	Önce Standart sapma (±)	Sonra Standart sapma (±)
<b>T. Test</b>	1,962±0,849	2,313±1,099	2,743±1,048	4,037*±1,095	2,293±0,875	5,632*±1,52
<b>Östrojen</b>	20,26±8,55	18,40±5,06	17,14±7,41	26,1*±7,72	15,90±7,29	35,88*±6,35
<b>ALT</b>	24,60±9,91	27,6±9,69	20,90±8,3	23,55±8,04	22,85±9,69	25,40± 8,70
<b>AST</b>	23,70±8,6	25,25±8,04	21,05±9,3	24,35±8,83	26,30±10,02	22,70±7,9
<b>T. Kolestrol</b>	190,54±24,4	188,5*±25,4	205,8±32,58	203,4±33,24	208,55±39,7	159,95±28,3
<b>Trigliserit</b>	151,6±43,34	156,7*±41,6	148,1±47,04	150,3±47,2	154,2±52,6	119,2±49,2
<b>LDL</b>	123,5±34,44	117,9*±28,05	117,3±31,65	115,8±33,87	131,0±24,59	96,25±18,34
<b>HDL</b>	51,3±13,7	52,1±9,93	46,10±10,51	47,35±9,34	49,65±9,50	50,90±12,30

\**Ferula hermonis* ekstraktının önceki ve sonraki uygulamasının karşılaştırılması anlamlı fark (eşleştirilmiş t-testi, P <0,05)

Çizelge 3.25. *Ferula hermonis* ekstraktının erektil fonksiyon indeksi (IIEF-5), rigiscan ve duble ultrason testleri analiz sonuçları

Analiz tipleri		Grup 1		Grup 2		Grup 3	
		Önce Standart sapma(±)	Sonra Standart sapma(±)	Önce Standart sapma (±)	Sonra Standart sapma(±)	Önce Standart sapma (±)	Sonra Standart sapma(±)
IIEF-5 indeksi	1	2,90±0,85	3,10±0,64	2,50±0,94	3,45*±0,94	2,25±0,71	4,05*±0,5
	Ques 2	3,05±0,82	3,1±0,78	3,35±0,87	3,50±0,761	3,40±0,50	3,90*±0,64
	Ques 3	2,75±0,639	2,85±0,7	2,80±0,83	2,85 ±0,846	2,85±0,81	4,10*±0,44
	Ques 4	2,40±1,05	2,30±0,97	2,000±0,85	2,35*±0,876	2,60±0,59	3,55*±0,75
	Ques 5	2,20±0,875	2,35±0,76	2,05±0,78	3,55*±0,53	2,00±0,649	4,00*±0,56
	Total score	13,25±1,55	13,65±1,4	12,8±2,30	15,6*±2,32	13,0±2,34	19,3*± 1,3
Rigiscan	Duration (min)	21,1±5,42	19,9±4,99	20,90±4,22	22,2*±5,12	22,70±5,94	24,35*±6,19
	Tip avg rig	55,50±7,93	58,4±6,75	57,25±7,83	64,5*±4,78	60,20±7,06	69,1*±3,61
	Tip event tum>B line	24,8±3,427	24,4±2,90	24,50±3,60	26,7*±2,40	22,5±2,283	27,7*±2,751
	Base avg rig	50,75±7,15	53,15±5,2	54,30±7,74	59,5*±4,17	52,15±6,87	62,0*±3,2
	Base even tum>B line	25±2,176	25,3±2,63	24,95±3,23	27,9*±2,42	23,56±3,18	28,2*±1,293
Duble US	PSV	28,95±3,81	29,6±5,57	30,55±3,86	32,1±3,93	31,9±4,567	33,15±3,96
	RI	1,051±0,18	1,123±0,21	0,995±0,20	1,07±0,148	1,135±0,24	1,208±0,15

*Ferula assa-foetida*'nın reçinesinin sıçanalarda sperm ve testis parametreleri üzerine olan etkisinin araştırıldığı çalışmada, toplamda 30 adet erkek Wistar albino kullanılmış ve 5 eşit gruba ayrılmıştır. Bir kontrol grubu ve diğer gruplara sırası ile 25, 50, 100 ve 200 mg/kg *assa-foetida* ekstraktı verilmiştir. Altı hafta (6) sonra tüm sıçanların epididimisin kuyruk (cauda epididymis) kısmı kesilmiştir. Tüm sıçanların testleri patolojik inceleme için toplanmıştır. Ayrıca serum testosteron konsantrasyonu belirlenmiştir. Veriler tek yönlü ANOVA ile istatistiksel olarak değerlendirilmiş ve ( $p < 0,05$ ) değeri anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir. Sonuçlara göre *Ferula assa-foetida*'nın spermlerin sayısını ve yaşayabilirliğini önemli ölçüde artırdığını göstermiştir ( $p < 0,05$ ). Histolojik çalışma sonuçları ise *assa-foetida* ekstraktının artan dozu ile spermatogenezin ve Leydig hücrelerinin sayısının arttığı sonucu elde edilmiştir ancak Leydig hücrelerinde boşluk olmuştur. Deney gruplarında Johnsen skoru kontrole göre artmış olmasına rağmen bu fark anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ). Sonuç olarak *assa-foetida* özellikle yüksek dozlarda, testis üzerindeki histopatolojik etkilere rağmen, spermatik parametreler üzerinde pozitif bir etki göstermiştir. *Ferula assa-foetida* ile ratlarda yapılan semen analizi sonuçları Çizelge 3.26'da verilmiştir (Bagheri ve ark., 2015).

Çizelge 3.26. *Ferula assa-foetida* ile ratlarda yapılan semen analizi sonuçları

Değişkenler	Kontrol grubu	Asafoetida 25(mg/kg)	Asafoetida 50(mg/kg)	Asafoetida 100(mg/kg)	Asafoetida 200(mg/kg)
Sperm sayısı ( $\times 10^6$ )	3,1 $\pm$ 0,9	3,6 $\pm$ 0,9*	4,2 $\pm$ 1,4*	4,5 $\pm$ 1,1*	5,1 $\pm$ 1,6*
Hız hareketlilik (%)	12 $\pm$ 1,8	9 $\pm$ 1,8	10 $\pm$ 1,2	14 $\pm$ 0,3	17 $\pm$ 2,9*
Yavaş hareketlilik (%)	9 $\pm$ 1,4	8 $\pm$ 0,6	22 $\pm$ 2,9*	9 $\pm$ 1,5	14 $\pm$ 2,6*
Aşın ilerici hareketlilik (%)	41 $\pm$ 1,8	10 $\pm$ 0,6*	28 $\pm$ 1,9*	22 $\pm$ 3,5*	25 $\pm$ 0,8*
Hareketsiz sperm (%)	37 $\pm$ 3,3	75 $\pm$ 6,1*	48 $\pm$ 3,2*	46 $\pm$ 8,0	43 $\pm$ 6,7
Toplam hareketlilik (%)	62 $\pm$ 12	27 $\pm$ 9,1*	52 $\pm$ 11,8*	54 $\pm$ 9,8	57 $\pm$ 13,3
Normal morfoloji	92,6 $\pm$ 18	94,4 $\pm$ 19,2	95,2 $\pm$ 16,2	96,3 $\pm$ 17	98,7 $\pm$ 19,9*
Canlılık (%)	71 $\pm$ 15,8	74 $\pm$ 14,3	81 $\pm$ 17,5*	86 $\pm$ 19,2*	87 $\pm$ 18,6*
Johnsen score	8,66 $\pm$ 1,6	8,14 $\pm$ 1,3	8,25 $\pm$ 1,5	8,25 $\pm$ 1,1	8,99 $\pm$ 1,6

\*Kontrol değerleriyle karşılaştırıldığında  $P < 0,05$ 'te sırasıyla anlamlı artış ve azalmaları temsil eder.



## 4. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

### 4.1. Sonuçlar

Çalışmada Dünya genelinde sık rastlanan bir hastalık olan erektil disfonksiyon tedavisi için *Ferula longipedunculata* bitkisi kullanılarak *in vivo* ve *in vitro* analizleri yapılmıştır. Analizler sonucunda genel olarak kullanılan bitki türünün faydaları olumlu olarak bulunmuştur.

Çalışmada ilk olarak bitkinin farklı çözücüler kullanılarak ekstraksiyonu ve gerekli olan analizleri yapılmıştır. Araştıma sırasında elde edilen sonuçlar aşağıda verilmiştir.

- ✓ *Ferula longipedunculata* Peşmen bitkisinin nerede ve hangi zaman aralıklarında toplanması gerektiği belirlenmiştir.
- ✓ Bitkinin hangi kimyasal çözücüler kullanılarak hangi yöntemler ile ekstraksiyon yapılması belirlenmiştir.
- ✓ Bitki ile ilgili olarak hangi çalışmanın nasıl ve nerde yapılacağına planlaması yapılmıştır.
- ✓ Literatür çalışması yapılarak en uygun optimum koşullar belirlenmiştir.

#### 4.1.1. *Ferula longipedunculata* bitkisi antimikrobiyal aktivitesi sonuçları

Çalışmada bitkinin kök, yeşil ve sap kısımlarından elde edilen ekstraktların antimikrobiyal etkisinin olduğu belirlenmiştir. En iyi sonuç bitkinin kök kısmında metanol ve aseton ile elde edilen ekstraktların *Staphylococcus aureus* Cowan1 organizmasına karşı (27mm ve 24mm) elde edilmiştir. Ayrıca *Escherichia coli* ATCC 25922'ye karşı 23 mm, *Pseudomonas aeruginosa* DSM50071'e karşı 22 mm, *Enterococcus faecium clinical isolate*'ye karşı 21 mm, *Bacillus megaterium* DSM32'ye karşı 20 mm çapında zonlar elde edilmiştir. Kök kısmında metanol ile elde edilen ekstraktın *Candida albicans* ATCC1023 karşı aktivitesi asetona göre daha iyi sonuç vermiştir ama *Saccharomyces cerevisiae* WET136 ve *Yarrowia lipolytica* NCIM3589'da ise aseton ile elde edilen ekstrakt daha iyi aktivite göstermiştir. Bitkinin sap kısmında ise metanol ekstraktı *Candida utilis* NRRL-Y-900'e karşı asetondan daha iyi aktivite göstermiştir ama sap kısmında aseton ekstraktı *Saccharomyces cerevisiae* WET136 ve *Yarrowia lipolytica* NCIM3589'da daha iyi sonuç vermiştir.

Genel olarak bitkinin kök kısmının yeşil ve sap kısmına göre daha yüksek antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir.

#### **4.1.2. *Ferula longipedunculata* bitkisi antioksidan aktivitesi sonuçları**

Çalışmada bitkinin kök, yeşil ve sap kısımlarından elde edilen ekstrelerin antioksidan aktivitelerinin olduğu belirlenmiştir. Sonuçlara göre *Ferula longipedunculata* bitkisinin en iyi sonuçları metanol ekstresi ile kök kısmında 0,1 ml konsantrasyonda %98,5 ile aseton ekstresinde ise yeşil kısmında ve sap kısmında 0,3 ml konsantrasyonda %86,8 olarak elde edildiği görülmüştür. Kök, yeşil ve sap kısımlarının tüm konsantrasyonlarında referans BHT (Butillenmiş hidroksitoluen)'ye göre daha iyi sonuç verdiği gösterilmiştir.

#### **4.1.3. *Ferula longipedunculata* bitkisi antiproliferatif aktivitesi sonuçları**

Antiproliferatif aktivitenin belirlenebilmesi için bitkinin kök, yeşil ve sap kısımları ve bu kısımların aynı oranda karıştırılarak farklı çözücüler ile ekstrakte edildikten sonra insan rahim ağzı kanseri (HeLa hücresi) ve insan kolon kanseri (HT29) hücrelerine karşı aktiviteleri araştırılmıştır. Sonuçlar aşağıda sıralanmıştır.

##### **4.1.3.1. *Ferula longipedunculata* bitkisi kök kısmının HeLa hücresine karşı antiproliferatif aktivitesi**

HeLa hücresine karşı *Ferula* kök numunelerinden yüksek doz 25 saat boyunca yüksek aktivite gösterirken diğer dozlar daha etkisiz kalmışlardır. Orta doz etkisini yaklaşık 10 saat sürdürmüştür, düşük doz ise birkaç saat sonra etkisini kaybetmiştir.

##### **4.1.3.2. *Ferula longipedunculata* bitkisi yeşil kısmının HeLa hücresine karşı antiproliferatif aktivitesi**

HeLa hücrelerine karşı yeşil kısım plakaya eklendikten hemen sonra antiproliferatif aktivite göstermiştir. Yeşil kısım en düşük CI (hücre indeksi) değerini oluşturmuştur. Yüksek doz ortama eklendikten hemen sonra yüksek aktivite göstermiştir. Orta ve düşük dozlar benzer etki göstermişlerdir. Deney boyunca etki kısmen de olsa devam etmiş ve hücrelerin serbestçe gelişim gösterdikleri kontrol grubunun CI değerlerine ulaşılmasını baskılamışlardır. Yüksek doz ise en etkili ve uzun süreli doz olarak öne çıkmaktadır.

##### **4.1.3.3. *Ferula longipedunculata* bitkisi sap kısmının HeLa hücresine karşı antiproliferatif aktivitesi**

HeLa hücrelerine karşı sap kısmı numunelerinin etkisi ilk saatlerde gerçekleşmesine rağmen etki geçici olmuş ve 20. saatten sonra değerler birbirine çok yaklaşmıştır. Genel olarak çok iyi aktivite gösterdikleri söylenemez. Düşük doz kontrol gibi etki göstermiş, orta ve yüksek doz yaklaşık aynı etkileri göstermişlerdir.

#### **4.1.3.4. Kök-Yeşil ve Sap kısımları karışımlarının HeLa hücrelerine karşı antiproliferatif aktivitesi (n-bütanol ekstresi)**

Bu kısımda bitkinin tüm kısımları aynı oranda karıştırılarak n-bütanol ile ekstrakte edilmiştir. Düşük ve orta doz numuneleri HeLa hücrelerine karşı etki gösterememiştir. Fakat yüksek doz numunenin zamanla proliferatif etki gösterdiği görülmüştür.

#### **4.1.3.5. Kök-Yeşil ve Sap kısımları karışımlarının HeLa hücrelerine karşı antiproliferatif aktivitesi (etil asetat ekstresi)**

Düşük ve orta doz numuneler arasında küçük bir farklı olmasına rağmen 6. saatten sonra etkileri kontrol grubu ile aynı seviyelerde seyretmiştir. Yüksek doz ise deney süresi boyunca kuvvetli antiproliferatif etki göstermiştir. HeLa hücrelerinin gelişimini baskılamıştır.

#### **4.1.3.6. Kök-Yeşil ve Sap kısımları karışımlarının HeLa hücrelerine karşı antiproliferatif aktivitesi (metanol ekstresi)**

Düşük ve orta doz numuneler 5. saatten sonra kısa bir süre antiproliferatif etki göstermişlerdir. Daha sonra kontrol grubu ile aynı seviyelerde devam etmiştir. Yüksek doz ise deney süresi boyunca etkili olmuş ve 15. saatten sonra antiproliferatif etkiyi biraz daha artırmıştır.

#### **4.1.3.7. Kök-Yeşil ve Sap kısımları karışımlarının HT29 hücrelerine karşı antiproliferatif aktivitesi (n-bütanol ekstresi)**

Düşük ve orta doz numuneler kontrol grubu gibi etkisiz kalmışlardır. Fakat n-bütanol ekstresi HeLa hücrelerinde olduğu gibi HT29 hücrelerine karşıda proliferatif etki göstermişlerdir.

#### **4.1.3.8. Kök-Yeşil ve Sap kısımları karışımlarının HT29 hücrelerine karşı antiproliferatif aktivitesi (etil asetat ekstresi)**

Düşük doz numune HT29 hücrelerine karşı etkisiz kalmıştır. Orta doz numune ise kısmen etkili olduğu söylenebilir. Yüksek doz ise zamanla HT29 hücrelerine karşı antiproliferatif etkisini göstermiştir. Yüksek doz diğer dozlara göre daha etkili olmuştur.

#### **4.1.3.9. Kök-Yeşil ve Sap kısımları karışımlarının HT29 hücrelerine karşı antiproliferatif aktivitesi (metanol ekstresi)**

Düşük ve orta doz numuneler HT29 hücrelerine karşı etkisiz kalmışlardır. Yüksek doz ise HT29 hücrelerine karşı güçlü bir antiproliferatif etki göstermiştir. Yüksek doz deney boyunca düşük CI (hücre indeksi) değeri sağlamış, hücreleri baskılamış ve kanser hücrelerinin gelişmesini durdurmuştur.

#### **4.1.4. Enstrümental analiz sonuçları**

##### **4.1.4.1. *Ferula longipedunculata* bitkisinin yağ asidi kompozisyonu analizi sonuçları**

Gaz kromatografisi (GC-MS) ile yapılan analizde bitkinin kök kısmı, yeşil kısmı ve sap kısmı yağ asidi kompozisyonu sonucunda; kök kısmında 16 adet, yeşil kısmında 6 adet ve sap kısmında 4 adet olmak üzere toplamda 26 adet yağ asidi bileşiği bulunmuştur. Her üç kısımda da %70,37, %35,38, %53,58 linoleik asit bileşiği tespit edilmiştir.

##### **4.1.4.2. *Ferula longipedunculata* bitkisinin uçucu yağ analizi sonuçları**

Kök kısmının uçucu yağ analizi sonucunda toplamda 18 uçucu bileşik elde edilmiştir. %53,46 ile  $\beta$ -Phellandrene ana bileşiği, %5,94 ile 4-Terpineol ve %5,03 ile Santalol bileşikleri elde edilmiştir.

##### **4.1.4.3. Sililleme yöntemi analiz sonuçları**

Bitkinin kök kısmının GC-MS sililleme yöntemi ile yapılan analiz sonuçlarına göre; toplamda 24 bileşik tespit edilmiştir. Ana bileşik olarak %60,16 ile L-Askorbik asit, 2-O-metil-3,5,6-tris-O-(trimethylsilyl)- ve %11,30 ile 3-metilfenol ve %6,66 ile 8,8-Dimetil-2-oxo-7,8-dihidro-2H,6H-pyrano(3,2-g)chromen-7-yl3-metil-2-butenoate bileşikleri elde edilmiştir.

##### **4.1.4.4. *Ferula longipedunculata* bitkisinin HPLC-TOF/MS analizi sonuçları**

Bitkinin kök kısmı ile yapılan analiz sonuçlarına göre; kök kısmında vanilik asit, ferulik asit ve 4-hidroksibenzoik asit, yeşil kısmında kersetin-3- $\beta$ -O-glikozit, kersetin ve ferulik asit, sap kısmında ise fumarik asit, kersetin-3- $\beta$ -O-glikozit ve vanilik asit ana bileşik olarak belirlenmiştir.

##### **4.1.4.5. *Ferula longipedunculata* bitkisinin LC-MS/MS analizi sonuçları**

Yapılan analiz sonucunda metanol ekstresinin aseton ekstresine göre daha iyi sonuçlar verdiği belirlenmiştir. Kök kısmında ana bileşen olarak 5991,79  $\mu\text{g/g}$  ile klorojenik asit ve 5150,82  $\mu\text{g/g}$  ile künik asit belirlenmiştir. Yeşil kısmında ise ana bileşen olarak 15688,37  $\mu\text{g/g}$  ile künik asit belirlenmiştir. Sap kısmında ise 16620,14  $\mu\text{g/g}$  ile künik asit ve 16131,515  $\mu\text{g/g}$  ile malik asit bileşikleri belirlenmiştir.

#### **4.1.5. *Ferula longipedunculata* bitkisinin biyokimyasal parametreler analiz sonuçları**

Sıçanların serumları ile yapılan çalışmada toplamda 48 Wistar albino erkek sıçan kullanılmıştır. Deney hayvanlarının korpus kavernozum dokularında fibroziste rol oynayan  $\alpha$ -aktin ve  $\beta$ -aktin ve TGF- $\beta$ 1 (dönüştürücü büyüme faktörü) değişkenlerine bakılmıştır.

#### 4.1.5.1. $\alpha$ -aktin (ng/mg) sonucu

İstatistiksel değerlendirme sonucunda elde edilen verilere göre  $\alpha$ -aktin oranları; düşük doz ekstre ile bilateral kavernoözal grubu (BCNI) arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Yüksek doz sham grubu ile yüksek doz bilateral kavernoözal grup arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Bilateral kavernoözal grup ile düşük doz *F. longipedunculata* ekstresi verilen ve yüksek dozda *F. longipedunculata* ekstresi verilen grup arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Yüksek doz *F. longipedunculata* ekstresi verilen sham grubu ile yüksek doz *F. longipedunculata* ekstresi verilen bilateral kavernoözal grup arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Tüm gruplar kendi arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

#### 4.1.5.2. $\beta$ -aktin (ng/mg) sonucu

İstatistiksel değerlendirme sonucunda elde edilen verilere göre  $\beta$ -aktin oranları; sham grubu ile düşük doz *F. longipedunculata* ekstresi verilen sham grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Ayrıca sham grubu ile bilateral kavernoöz sinir hasarı oluşturulan grup arasında ve sham grubu ile düşük doz *F. longipedunculata* ekstresi verilen bilateral kavernoöz sinir hasarı oluşturulan grup arasında elde edilen veriler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Düşük doz *F. longipedunculata* ekstresi verilen sham grubu ile bilateral kavernoöz sinir hasarı oluşturulan grup arasında ve düşük doz ekstre verilen bilateral kavernoöz sinir hasarı oluşturulan grup ile yüksek doz *F. longipedunculata* ekstresi verilen bilateral kavernoöz sinir hasarı oluşturulan grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Ayrıca yüksek doz *F. longipedunculata* ekstresi verilen sham grubu ile bilateral sinir hasarı oluşturulan grup ve düşük doz *F. longipedunculata* ekstresi verilen bilateral sinir hasarı oluşturulan grup ile yüksek doz *F. longipedunculata* ekstresi verilen bilateral sinir hasarı oluşturulan grup arasında ki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ). *F. longipedunculata* ekstresi verilmeyen bilateral sinir hasarı oluşturulan grup ile *F. longipedunculata* ekstresi verilmeyen sham grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Benzer şekilde *F. longipedunculata* ekstresi verilmeyen bilateral sinir hasarı oluşturulan grup ile düşük doz *F. longipedunculata* ekstresi ile yüksek doz *F. longipedunculata* ekstresi verilen sham grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Düşük doz *F. longipedunculata* ekstresi verilen bilateral sinir hasarı oluşturulan grup ile *F. longipedunculata* ekstresi verileyen sham grubu arasındaki fark istatistiksel

olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Düşük doz *F. longipedunculata* ekstresi verilen bilateral sinir hasarı oluşturulan grup ile düşük doz *F. longipedunculata* ekstresi verilen sham grubu ve yüksek doz *F. longipedunculata* ekstresi verilen sham grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Yüksek doz *F. longipedunculata* ekstresi verilen bilateral sinir hasarı oluşturulan grup ile düşük doz *F. longipedunculata* ekstresi verilen sham grubu ve yüksek doz *F. longipedunculata* ekstresi verilen sham grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

#### 4.1.5.3. TGF- $\beta$ 1 (ng/mg) sonucu

Yapılan istatistiksel analiz sonucunda sham grubu ve bilateral kavernoöz sinir hasarı oluşturulan gruplar arasında TGF- $\beta$ 1 açısından farklılık bulunmamış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,169$ ).

## 4.2. Öneriler

- ✓ Elde edilen sonuçlara göre, çalışmamızda kullanılan *F. longipedunculata* bitkisinin kök, sap ve yeşil kısımlarının ekstrelerinin antimikrobiyal ve antioksidan etkisinin olduğu ve ülkemizin zenginlik kaynaklarından olan tıbbi bitkilerinin değerlendirilmesi konusunda fikir vermektedir.
- ✓ Yapılan antiproliferatif aktivite sonuçlarına göre, numunelerin etkileri kısmen veya kuvvetli bir şekilde görülmüştür. Yukarıda sözü edilen durumlar ekstrelerde bulunan fenolik bileşiklerin yapısından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca *F. longipedunculata* bitkisinin antikanser aktivite etkileri başka kanser hücrelerine karşı da araştırılarak daha etkili olduğu hücre türleri incelenmelidir.
- ✓ Erektile disfonksiyon Dünya genelinde çok sık rastlanan ve tedavisi olan bir hastalıktır. Tedavi aşamasında birçok farklı araştırmalar yapılmaktadır. Yapılan çalışmalar neticesinde *F. longipedunculata* bitkisinin ekstresinin kavernoöz sinir hasarı oluşturulan ratlarda fibrozisi azaltıcı-önleyici etkiye sahip olduğu belirlenmiştir.  $\alpha$ -aktin ve  $\beta$ -aktin değerlerinin *F. longipedunculata* kök ekstresinin verilen ratlarda kontrol grubuna göre düşük değerlerde çıkması çalışmada elde edilen verileri doğrulamıştır. *Ferula* bitkisinin erektil disfonksiyon tedavisinde etkili olabileceği ve farklı parametreler üzerinde çalışmalar yapılması gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

- Maras M, An Molecular phylogenetic study on some turkish *Ferula* l. (apiaceae) species using nrDNA its sequences. *Pakistan Journal of Botany*, 44(2): 589-594, 2012.
- Agrawal, A.K., Ch.V.Rac. K. Sairam. V.K. Joshi. R.K.Goel. 2000. Effect of *Piper longum* Linn, *Zingiber officinalis* Linn and *Ferula* spicies on gastric ulceration and secretion in rats. *Indian Journal of Experimental Biology*, 38: 994-998.
- Alıcı, B., Akpınar H, Kantay K.K, Özkara H, Akkuş E. Hattat, H. 1999. Frequency of endocrine causes of erectile dysfunction. *Cerrahpaşa Journal Medicine*, 30 (4): 265-268.
- Abicht, J., 1999. Erectile Dysfunction. Springer. Verlag. Testing the autonomic system. (Editörler : Eds,C., Jonas, U., Thoh, W Steif.). Berlin. s.187-94.
- Akalın, E., 1999. Türkiye'nin Batısında Yetişen *Ferulago* Türleri Üzerinde Farmasotik Botanik Araştırmalar, Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul. 140s.
- Akalın, E., Kızıllarlan Ç. 2013. Fruit anatomy of some *Ferulago* (Apiaceae) species in Turkey. *Turkish Journal of Botany*, 37: 434-445.
- Akbulut, H., Akbulut, K. G. 2005. Tıbbi Onkoloji Kitabı. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antıp Yayınları, 23s.
- Avcı, Ali Egemen., 2006. Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Cerrahi ve Medikal Kastrasyonun Penis Erektıl Dokusu Üzerindeki Etkisi: Ultrastrüktürel Çalışma. Uzmanlık tezi. I. Üroloji kliniği İstanbul, 19-26.
- Alp, T., Vatandaşlar F. 2000. Erkek seksüel disfonksiyonu Anatomi ın (Editörler: Tellaloğlu, S., Kadioğlu, A.). İstanbul. *Nobel Kitabevi*, s.31-38.
- Anafarta, K., G, Ö. 2011. Erkek Cinsel İşlev Bozuklukları: Fizyoloji in Temel üroloji: Ankara. 1099-1104.
- Aral, C., Özer, A. 2007. Mitochondrial DNA and cancer. *Marmara Medical Journal*, 20 (2): 127-136.
- Aygin, D., Aslan, F.E. 2005. Kadın cinsel işlev ölçeği'nin Türkçeye uyarlaması. Türkiye Klinikleri *Journal of Medical Sciences*, 25:393-399.

- Aytaç, IA., McKinlay, JB., Krane, RJ. 1999. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. *British Journal Urology*, 84: 50-56.
- Bakkali, F., Averbeck, S., Averbeck, D., Idaomar, M. 2008. Biological effects of essential oils – A review. *Food and Chemical Toxicology*, 46, 446– 475.
- Baytop, T., 1999. Therapy with Medicinal Plants in Turkey-Past and Present (2nd edition). Istanbul: *Nobel Medical Publication*, 241-244.
- Bilir, N. 2007. Serviks kanseri kontrolü çalışmaları ve HPV aşısı. Halk sağlığı uzmanları derneği teknik raporları. No:03. 303-310s.
- Bilir, N. 2008. Sigara ve Kanser. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Sağlık Bakanlığı Yayın No: 731 ISBN: 978-975-590-247-0
- Blios, M.S. 1958. Antioxidant determinations by the use of a stable free radical. *Nature*, 26: 1199–1200.
- Boylu, U., Miroğlu, C. 2002. Erektile Disfonksiyonun Tarihçesi. *Androloji Bülteni*, 11:48.16.
- Bosch, RJ., Benard, F., Aboseif, SR. 1991. Penile detumescence: characterization of three phases. *Journal Urology*.146 (3): 867-871.
- Burnett, AL. 2006. The role of nitric oxide in erectile dysfunction: implications for medical therapy. *Journal of Clinical Hypertension*, (8): 53-62.
- Cavaliere, C., Foglia. P., Pastorini, E., Samperi, R., Lagana, A., 2005. Identification and Mass Spectrometric Characterization of Glycosylated Flavonoids in Triticum Durum Plants by High-Performance Liquid Chromatography Coupled with Tandem Mass Spectrometry. *An International Journal Devoted to the Rapid Dissemination of Up-to-the-Minute Research in Mass Spectrometry*, 19 (21): 3143-3158.
- Cellek, S., 2004. Ereksiyonun moleküler fizyolojisi. Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı (Editörler: Kadioğlu, A., Başar, B., Semerci, B., Orhan, İ., Aşçı, R., Yaman, MÖ., Çayan, S., Usta M.F, Kendirci, M.). Türk Androloji Derneği Yayını, İstanbul. s. 615-618.



- Chamberlain, D.F., Rechinger, K.H. 1987. *Ferula L.* In: Rechinger KH, Flora Iranica, Graz, Akademische Druck-u, Verlagsanstalt. s.387–425.
- Chamberlain, D.F., Rechinger, KH. 1987b. *Ferula L.* In: Rechinger KH, ed. Flora Iranica. Graz: Akademische Druck-u, Verlagsanstalt. s.317–384.
- Znati, M., Hichem, B.J., Cazaux, S., Bouajila J. 2014. Chemical Composition, Biological and Cytotoxic Activities of Plant Extracts and Compounds Isolated from *Ferula lutea*. *Molecules*, 19 (3): 2733-2747.
- Christ, G.J. 1995. The penis as a vascular organ: the importance of corporal smooth muscle tone in the control of erection. *Urologic Clinics of North America*, 22 (4): 727-745.
- Dalay, N. 2000. Kanser biyolojisi. Genel: Klinik Onkoloji (Editörler: Topuz, E., Aydın A., Karadeniz, A.N.). Onkoloji Enstitüsü Yayınları. İstanbul Üniv.
- Davis, P. 1988. Prangos Lindl. , Flora of Turkey and the East Aegean Island, Edinburgh Univ. Press, Edinburgh, 10, 151.
- Davis, P.H., Harper, P.C., Hedge, I.C. 1970. Plant Life of South-West Asia, *The Botanical Society of Edinburgh*, s:97-98.
- Dean, RC., Lue, TF. 2005. Physiology of Penile Erection and Pathophysiology of Erectile Dysfunction. *Urological Clinics of North America*, 32:379-95.
- Demirci, F., İşcan, G., Güven, K., Kırimer, N., Demirci, B., Başer, k. H. C. 2000. Antimicrobial activities of *Ferulago* essential oils. *Zeitschrift für Naturforschung. C*, 55: 886-889.
- Demirezen, E. 2006. Birinci basamakta kadın cinselliğinin değerlendirilmesi. *STED*; 15(5):79-81.
- Dincel, D., Hatipoğlu, S.D., Goren, A.C., 2013. Anticholinesterase furocoumarins from *Heracleum platytaenium*, a species endemic species to Ida Mountains. *Turkish Journal of Chemistry*, 37 (4): 675-683.
- Duman, H., Sagirolu, M. 2005. A New Species of *Ferula* (Apiaceae) from South Anatolia, Turkey. *Botanical journal of the Linnean Society*, 147: 357– 361.

- Ekim, T., Koyuncu, M., Vural, M., Duman, H., Aytaç, Z. ve Adıgüzel, N. 2000. Türkiye Bitkileri Kırmızı Kitabı (Red Data Book Of Turkish Plants Pteridophyta and Spermatophyta), Barışcan Ofset, Ankara. s.246
- Eliopoulos, G.M., 1989. Enhancement of Cefetoxamine and Other Cephalosporins Against *Enterococcus faecalis* by Blood Supplemented M.H.A. Diagnostic. *Microbiology and Infectious Disease*, 12 (2): 149-156.
- El-Taher, T.S., Matalka, K.Z., Taha, H.A. and Badwan, A.A. 2001. *Ferula hermonis* Zallouh and Enhancing Erectile Function in Rats: Efficacy and Toxicity Study. *International Journal of Impotence Research*. Aug, 13 (4): 247-51.
- Erjon, Mamoci., Ivana, Cavoski., Vito, Simeone., Donato, Mondelli., Lina, Al-Bitar., and Pierluigi, Caboni. 2011. Chemical Composition and *In Vitro* Activity of Plant Extracts from *Ferula communis* and *Dittrichia viscosa* against Postharvest Fungi. *Molecules*, 16: 2609-2625.
- Ertas, A., Boğa, M., Yılmaz, M.A., Yeğil, Y., Hağimi, N., Kaya, M.g., Temel, H., and Kolak, U., 2014b. Chemical Compositions by Using LC-MS/MS and GC-MS and Biological Activities of *Sedum sediforme* (Jacq.) Pau. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 62: 4601-4609.
- Ertas, A., Yılmaz, M.A., and Firat, M., 2014a. Chemical Profile by LC-MS/MS, GC/MS and Antioxidant Activities of the Essential Oils and Crude Extracts of two *Euphorbia* species, *Natural Product Research*, 29 (6): 529-34.
- Gudarzi, H., Salimi, M., İrian, S., Amanzadeh, A., Kandelous, M.H., Azadmanesh, K. 2015. Ethanolic extract of *Ferula gummosa* is cytotoxic against cancer cells by inducing apoptosis and cell cycle arrest. *Natural Product Research*, 29 (6): 546–550.
- Eyler, A.E., Biggs, W.S. 2007. Medical human sexuality in family medicine practice (Editor: Couchman, R., Carroll, C., Rakel, R.E.). *Textbook of family medicine*. 7th ed. Philadelphia. WB Saunders Co. s.1335-56.
- Nabavi, S.F., Ebrahimzadeh, M.A., Nabavi, S.M., Eslami, B. 2010. Antioxidant activity of flower, stem and leaf extracts of *Ferula gummosa* Boiss. *Grasas y aceites*, 61 (3): 244-250.

- Ebrahimzadeh, M.A., Nabavi, S.M., Nabavi, S.F., Eslami, B. 2010. Antioxidant activity of the bulb and aerial parts of *Ornithogalum sintenisii* L (Liliaceae) at flowering stage. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 9 (2): 141-148.
- Feldman, H.A., 1994. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *The Journal of urology*, 151 (1): 54-61.
- Givliano, F.A. 1995. Neural control of penile erection. *Urological Clinics of North America* ,22: 747-766.
- Goldstein, I., Feldman, MI., Deckers, PJ., 1984. Radiation-associated impotence. A clinical study of its mechanism. *JAMA*. 251: 903-10.
- Gholamreza, D., Abbas, S., Mohammad, H., Ghahremani, Susan K., Ardestani and Mohammad, Abdollahi. 2007. Antioxidant Potential of Various Extracts from *Ferula szovitsiana* in Relation to Their Phenolic Content. *Pharmaceutical Biology*. 45 (9): 691–699
- Golfakhrabadi, F., Khanavi, M., 2015. Biological Activities and Composition of *F. carduchorum* Essential Oil, *Journal of Arthrod-Borne Diseases*, 9 :104-115.
- Gratzke, C., et al., 2010. Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction. *The journal of sexual medicine*. 7 (1pt2): 445-475.
- Gürbüz, N., Taşçı, Aİ. 2004. Dünya ve Türkiye'deki erektil disfonksiyonun epidemiyolojisi. Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı Edit:A. Kadioğlu, *Türk Androloji Derneği Yayını*. 57-74.
- Güner, A., Aslan, S., Ekim, T., Vural, M., Babaç, M.T. (2012). Türkiye Bitkileri Listesi (*damarlı Bitkiler*), Nezahat Gökyiğit Botanik Bahçesi ve Flora Araştırmaları Derneği Yayını. İstanbul. s. 12-14.
- Hamzeh, A., 2012. Chemical composition and antioxidant activity of essential oil and methanolic extracts of *Ferula microcolea* (Boiss.) Boiss (apiaceae). *International Journal of Food Properties*, 17 :722–730.
- Herceg, Z., Hainaut, P. 2007. Genetic and Epigenetic Alterations as Biomarkers for Cancer Detection, Diagnosis and Prognosis. *Molecular Oncology*, 1: 26-41.
- Hsu, G.L., Hsieh, C., Wen, Y.C., Chen, S.C. 2003. Penile venous Anatomy: An additional description and its clinical implication. *Journal of Andrology*. 24:921-927, 10.

- İçli, F., Giriş, A.H.O. 2005. eds. İç Hastalıkları (Editörler: İliçin, G., Biberöglü, K., Süleymanlar, G.). Güneş Kitapevi. s. 47.
- Jackson, G. 1999. Erectile dysfunction and cardiovascular disease. *International Journal of Clinical Practice*: 53:363–368.
- Javad, A., Amirhossein, S., Bibi, S.F.B., Sirus, S., Mehrdad, I. 2009. Identification of Essential Oil Components of *Ferula badrakema* Fruits by GC-MS and <sup>13</sup>C-NMR Methods and Evaluation of its Antimicrobial Activity. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 12 (1): 7-15.
- Javad, A., 2009. Identification of Essential Oil Components of *Ferula badrakema* Fruits by GC-MS and <sup>13</sup>C-NMR Methods and Evaluation of its Antimicrobial Activity. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 12 (1): 7-15.
- Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., Hao, Y., Xu, J., Thun, MJ. 2009. Cancer statistics. CA: A *Cancer Journal for Clinicians*, 59 : 225-49.
- Johannes, C.B., Araujo, A.B., Feldman, H.A., Derby, C.A., Kleinman, K.P., McKinlay, J.B. 2000. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *Journal Urology*. 163:460-463.
- Kadioğlu, A. 2013. İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi Androloji Bilim Dalı, Diyabet ve Seksüel Sorunlar (Editörler: Altay., B.). İstanbul. s.116.
- Kandeel, F.R. 2007. Male sexual dysfunction pathophysiology and treatment, USA: Informa Healthcare. 21–38. s.560.
- Kaminetsky, J. 2008. Epidemiology and pathophysiology of male sexual dysfunction. *International Journal of Impotence Research*, 20 (S1): S3.
- Karimian, H., Fadaeinasab, M. 2015. Chemopreventive Activity of *Ferulago angulate* against Breast Tumor in Rats and the Apoptotic Effect of Polycerasoidin in MCF7 Cells: A Bioassay-Guided Approach, 10 (5): e0127434.
- Kelle, İ. 2007. Kanser Tedavisinde Biyotoksinler. *Dicle Tıp Dergisi*, 34(3): 226232.
- Keskin, M., Biçer, O., Gül, S., Can, E. 2004. A Study on Using *Ferula communis* (Chakshir) for Oestrus Synchronization in Shami (Damascus) Goats under East-

- Mediterranean Condition of Turkey. EAAP-55th Annual Meeting Abstracts Book, Bled, 234s.
- Korovin, E.P. 1951. *Ferula L.* Flora of the USSR (Umbelliflorae) (Editor: André G., Schisckin, B.K.). Moscow, Leningrad. s. 44–101.
- Kilic, O., Behcet, L. and Bagci, E. 2013. Essential oil compounds of three *Nepeta L.* Taxa From Turkey, and Their Chemotaxonomy. *Asian Journal of Chemistry*, 25 (14): 8181-8183.
- Kim, ED., Biackburn, D., McVary, KT. 1994. Post-radical prostatectomy penile blood flow: Assessment with color flow Doppler ultrasound. *The American Urological Association Education and Research*; 152: 2276-2279.
- Kim, K.H., Lee, H.J., Jeong, S.J., Lee, H.J., Lee, E.O., Kim, H.S., Kim, S.H. 2011. Galbanic acid isolated from *Ferula assafoetida* exerts *in vivo* anti-tumor activity in association with anti-angiogenesis and anti-proliferation. *Pharmaceutical research*, 28(3), 597-609.
- Levine, L.A., Kloner, R.A., 2000. Importance of asking questions about erectile dysfunction. *American Journal of Cardiol*, 86 (11): 1210–3.
- Li, G., Li, X., Cao, L., Shen, L., Zhu, J., Zhang, J., Wang, J., Zhang, L., Si, J., 2014. Steroidal esters from *Ferula sinkiangensis*, *Fitoterapia* 97: 247– 252.
- Lindau, ST., Schumm, P., Laumann, EO., Levinson, W., et al. 2007. A study of sexuality and health among older adults in the United States, *New England Journal of Medical*, 357 (8): 762-74.
- Lolita, A., Mauro, B., Nicola, F., Andrea, M., Enrico, M., Luca, P. 2004. HPLC-DAD-MS identification of bioactive secondary metabolites from *Ferula communis* roots. *Fitoterapia*, 75: 342–354.
- Lue, T.F. 2005. Penil ereksiyon fizyolojisi, erektil disfonksiyon ve priapizmin patofizyolojisi (Walsh, P.C., Retik, A.B., Vaughan, E.D., Wein, A.J.). *Campbell Üroloji*. İstanbul. s.1591-1613.
- Lue, T.F. 2005. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction and priapism in: *Campbell Urology* eight edition, Philadelphia, Saunders, 45: 1591-1618.

- Lue, T. 2007. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction., in *Campbell-Walsh Urology*, 9 (21): s. 718-49.
- Lue, T. 2002. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction and priapism. *Campbell's urology*, 2: 1155-1180.
- Tomkovich, L.P., and Pimenov, M.G., Zhurn, Bot. 1987. Fruit anatomy of some *Ferulago* (Apiaceae) species in Turkey *Botanicheskii Zhurnal*, 72 (7): 964-971.
- Mansour, Z., Hichem, B.J., Sylvie, C., Jalloul, B. 2014. Chemical Composition, Biological and Cytotoxic Activities of Plant Extracts and Compounds Isolated from *Ferula lutea*. *Molecules*, 19: 2733-2747.
- Matin, M.M., Nakhaeizadeh, H., Bahrami, A.R., Iranshahi, M., Arghiani, N., Rassouli, F. B. 2014. Ferutinin, an apoptosis inducing terpenoid from *Ferula ovina*. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15 (5): 2123-8.
- Mehrdad, I., Farjad, A., Bernd S. 2011. New sesquiterpene coumarin from the roots of *Ferula latisecta*. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 2 (3): 133.
- Merlo, L., Pepper, M., J.W., Reid, B.J., Carlo, C. 2006. Maley Cancer as an evolutionary and ecological process. *Nature Reviews Cancer*, 6: 924-35.
- Mohammad, S., Aftab, A., Sarwat, S. 2001. *Asafoetida* inhibits early events of carcinogenesis A chemopreventive study. *Pharmacology letters Accelerated communication Life Sciences* , 68:1913–1921.
- Mona, S., Saeed, I., Hoda, G., Ahmad, M., Amir, A. 2015. Antiproliferative effects of *Ferula gummosa* extracts on different cancer cell lines. *Natural Product Research*, 29: 6,546550.
- Morales, A., Buvat, J., Gooren, L.J. 2004. Endocrine aspects of Sexual Dysfunction in men. *The Journal of Sexual Medicine*, ;1 (1): 69-81.
- Mundy, A.R., 2005. Muscles and fasciae of the perineum: true pelvis, pelvic floor and perineum. *Gray's Anatomy* ( Editor: Standring, S.). Philadelphia. s.1365-1371.
- Özenoğlu, S., Aydoğdu, G., Dinçsoy, A.B., Taghidizaj, A.A., Derici, K., Yılmaz, E., Aras, S., Cansaran-Duman, D., 2013. Liken sekonder bileşiklerinin farklı insan kanser hücre tipleri üzerine antikanserojenik etkisi. *Türk Hijyen Den. Biyoloji Dergisi*, 70 (4): 215-26.

- Patrizia, R., Maura, M., Giovanna, R., Mauro, B., Philippe, C., Sandrine, F., Jean-Luc, V., Carlo, Bicchi. 2006. Analytical Discrimination of Poisonous and Nonpoisonous Chemotypes of Giant Fennel (*Ferula communis L.*) through Their Biologically Active and Volatile Fractions. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54:7556–7563.
- Pimenov, M.G., Leonov, M.V. 2004. The Asian Umbelliferae Biodiversity Database (ASIUM) with particular reference to South-West Asian Taxa, *Turkish Journal of Botany*, 28: 139–145.
- Rajfer, J., Rosciszewski, A., Mehninger, M. 1988. Prevalence of corporeal venous leakage in impotent men. *The Journal of Urology*, 140: 69-71.
- Ralph, D.J. 2005. Normal erectile function. *Clinical cornerstone*, 7 (1):13-18.
- Reitzer, L.J., Wice, B.M., Kennell, D. 1979. Evidence that glutamine, not sugar, is the major energy source for cultured HeLa cells. *The Journal of Biological Chemistry*; 254: 2669-2676.
- Reza, T., Aboseif, S.R., Orvis, B.R. 1989. Detailed anatomy of penile neurovascular structures: Surgical significance. *Journal Urology*; 141:437.
- Rosen, M.P., Greenfield, A.J., Walker, T.G., 1990. Arteriogenic impotence: findings in 195 impotent men examined with selective internal pudendal angiography. Young Investigator's Award. *Radiology*. 174 (3):1043-1048.
- Saenz, de.T.I., Goldstein, I., Azadzoi, K., Krane, R.J., Cohen, R.A. 1989. Impaired neurogenic and endothelium-mediated relaxation of penile smooth muscle from diabetic men with impotence. *The New England Journal of Medicine*, 320:1025-1030.
- Sağiroğlu, M., Duman, H., 2010. *Ferula brevipedicellata* and *F. duranii* (Apiaceae), Two New Species from Anatolia, Turkey. In *Annales Botanici Fennici*, 47: 293–300.
- Sağiroğlu, M., 2005. Türkiye *Ferula L.* (Umbelliferae) Cinsi'nin Revizyonu, Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü. 85s.
- Sağiroğlu, M., Duman, H., 2011. Rediscovery of *Ferula anatolica* and *Ferula drudeana* (Apiaceae) from Turkey, *Biological Diversity and Conversation*, 4 (17), 191-197.

- Schouten, B.W., Bosch, J.L., Bernsen, R.M., Blanker, M.H., Thomas S., Bohnen, A.M. 2005. Incidence rates of erectile dysfunction in the Dutch general population. Effects of definition, clinical relevance and duration of follow-up in the Krimpen Study. *International Journal of Impotence Research*, 17 (1):58-62, 43
- Valiahdi, S.M., Iranshahi, M., Sahebkar, A. 2013. Cytotoxic activities of phytochemicals from *Ferula* species. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 21 (1): 39.
- Seyyed, M., Bagheri, M., Yadegari, M., Porentezari, A., Mirjalili, A., Hasanpor., R.M. Hossein, D., Morteza, Anvari., 2015. Effect of *Ferula assa-foetida* oleo gum resin on spermatic parameters and testicular histopathology in male wistar rats. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine* , 6 (3): 175.
- Sullivan, M.E., Thompson, C.S., Dashwood, M.R., 1999. Nitric oxide and penile erection: is erectile dysfunction another manifestation of vascular disease? *Cardiovasc Research*, 43 (3): 658-665.
- Şahin, A., Kutlu, H.R., Duru, M., 2004. Effects of Providing Dietary *Ferula eleaocytris* Powder to Broiler Chicks. XXII. *World's Poultry Congress*, İstanbul. s.8-13.
- Şahinler, S., Şahin, A., Görgülü, Ö. 2005. *Ferula eleaocytris* Powder Effect in Layer Diet on Feed Intake and Some Egg Parameters Using a Multivariate Analysis Method for Repeated Measure. *Journal of Applied Animal Research*, 28: 29-33.
- Ubaid, Y., Irshad, A.N. 2016. Distribution and Taxonomy of *Ferula L.*: A Review. Research and Reviews: *Journal of Botany*, 5 (3):15-23.
- Uçar, G., 2006. Karotid arter intima-media kalınlığı ve brakial arter akıma bağlı genişleme testinin birlikte kullanımının damarsal kökenli erektil disfonksiyonu saptamadaki rolü. Dokuz Eylül üniv. Tıp fak. Radyoloji anabilim dalı, uzmanlık tezi, İzmir. 78s.
- URL-1. (2018). <https://slideplayer.biz.tr/slide/6016803> (erişim tarihi: 15.06.2017)
- URL-2. <http://www.hardfacts.com.au/faq.html> (erişim tarihi: 24.03.2017)
- URL-3. <https://www.drozdogan.com/kanser-nedir-neden-ve-nasil-olusur-ozetle-tum-surec> (erişim tarihi:12.04.2017)
- URL-4. <https://www.slideshare.net/zafersak/metastaz-oluum-basamaklar-ve-metastaz-sreci> (erişim tarihi: 09.05.2015)



- URL-5. <http://www.memesaglik.com/hastalarimiz-icin-/meme-sagligi-kitapligi/179-meme-kanserinin-siniflandirilmesi.html> (erişim tarihi: 30.09.2016)
- URL-6. <https://medium.com/trepanasyon/%C3%B6l%C3%BCms%C3%BCz-henrietta-9ce6e412cb46> (erişim tarihi: 16.12.2018)
- URL-7. <http://kolonkanserini.blogspot.com/p/kolorektal-kanser-nedir.html> (erişim tarihi: 03.08.2018)
- URL-8. [http://cellonex.com/?page\\_id=121](http://cellonex.com/?page_id=121)(erişim tarihi: 11.12.2018)
- URL-9. <https://arastirma.tarim.gov.tr/yalova> (13.05.2017)  
[bahce/Belgeler/Dokumanlar/tibbi\\_bildiri\\_kitabi.pdf](https://arastirma.tarim.gov.tr/yalova/bahce/Belgeler/Dokumanlar/tibbi_bildiri_kitabi.pdf) (erişim tarihi:15,04,2018)
- URL-10. [http://www.tubives.com/index.php?sayfa=1&tax\\_id=4354](http://www.tubives.com/index.php?sayfa=1&tax_id=4354) (erişim tarihi: 24.06.2018)
- Walsh, P.C., Donker, P.J. 1982. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *Journal Urology*, 128:492-497.
- Wein, A.J., Van Arsdalen, K. 1988. Drug-induced male sexual dysfunction. *Urologic Clinics of North America*, 15: 23-31.
- Weinstein, M., Roberts, M., 1997. Sexual potency following surgery for rectal carcinoma. A follow up of 44 patients. *Annals of surgery*, 185 (3): 295-300.
- Wespes, E., Amar, E., Hatzichristou, DG., Montorsi, F., Pryor, J., Vardi, Y. 2004. EAU guidelines on erectile dysfunction. *European Urology*, 41 :1-5.
- Yakubu, M.T., Akanji, M.A., Oladiji, A.T., 2007. Evaluation of antiandrogenic potentials of aqueous extract of *Chromolaena odoratum* (L.) K.R. leaves in male rats. *Andrologia*.39 (6): 235-243.
- Yang, J., An, Z., Li, Z., Jing, S., Qina, H., 2006. Sesquiterpene coumarins from the roots of *Ferula sinkiangensis* and *Ferula teterrima*, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 54 (11): 1595–1598.
- Yeager, E.S., Van, H.J.A., 1980. Sexual dysfunction following proctocolectomy and abdominoperineal resection. *Annals of surgery*, 191:169-170.

## EKLER



**EK-1.** *F. longipedunculata* Peşmen bitkisinin sap, yeşil, kök kısımları kurutulmuş şekli  
(Foto: Ali Göçeri)



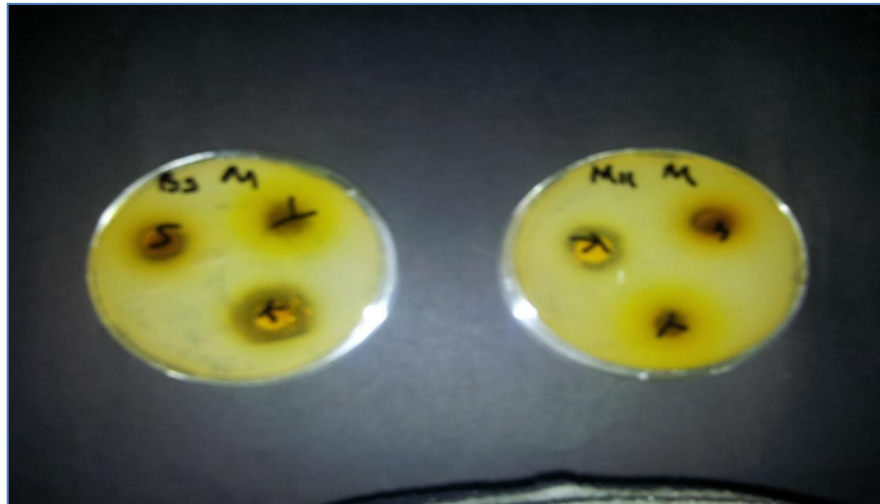
**EK-2.** *F. longipedunculata* bitkisinin yeşil kısmı (üstte) ve açtıktan sonraki görüntüsü  
(Foto: Ali Göçeri)



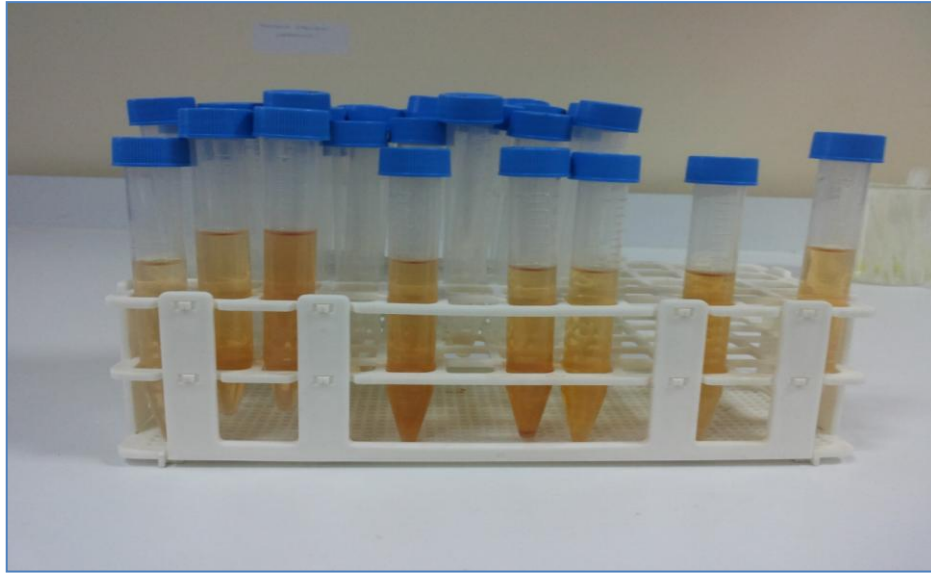
**EK-3.** *Ferula longipedunculata* bitkisi kök kısmı kurutulmuş görüntüsü



**EK-4.** Antimikrobiyal aktivite (kök, yeşil ve sap kısmı)



**EK-5.** Antimikrobiyal aktivite (kök, yeşil ve sap kısmı)



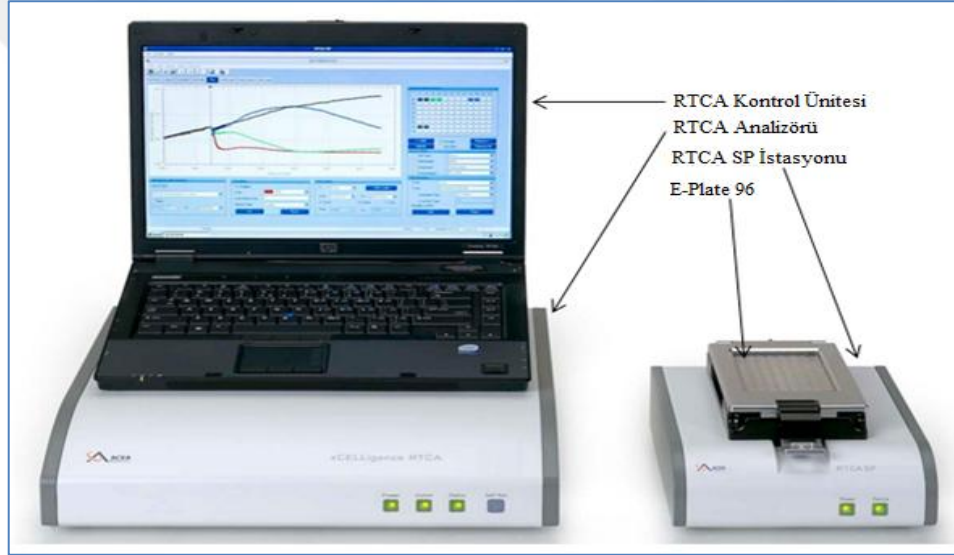
**EK-6.** Antioksidan çalışması için hazırlanan Metanol ve aseton ekstraktları

<b>HeLa</b>									
<b>Numune eklendikten 12 saat sonraki cell index değerleri</b>									
	<b>Yüksek</b>	<b>Yüksek</b>	<b>Yüksek</b>	<b>Orta</b>	<b>Orta</b>	<b>Orta</b>	<b>Düşük</b>	<b>Düşük</b>	<b>Düşük</b>
<b>Kök</b>	0,0622	0,0987	0,0633	0,2131	0,2308	0,2042	0,3078	0,3466	0,3151
<b>Sap</b>	0,1858	0,2337	0,1595	0,3219	0,3397	0,2947	0,3943	0,4394	0,3981
<b>Yeşil</b>	0,0103	0,0559	0,0253	0,1366	0,1495	0,089	0,1666	0,2427	0,1993
<b>Kontrol</b>	0,4876	0,4771	0,5912						
<b>Numune eklendikten 24 saat sonraki cell index değerleri</b>									
	<b>Yüksek</b>	<b>Yüksek</b>	<b>Yüksek</b>	<b>Orta</b>	<b>Orta</b>	<b>Orta</b>	<b>Düşük</b>	<b>Düşük</b>	<b>Düşük</b>
<b>Kök</b>	0,1194	0,1515	0,1112	0,5723	0,605	0,53	0,542	0,5719	0,5196
<b>Sap</b>	0,5429	0,6045	0,4639	0,5202	0,5099	0,4883	0,561	0,6141	0,5449
<b>Yeşil</b>	0,0167	0,059	0,0258	0,2835	0,3167	0,2213	0,2855	0,3697	0,3157
<b>Kontrol</b>	0,6167	0,6017	0,6936						
<b>Numune eklendikten 36 saat sonraki cell index değerleri</b>									
	<b>Yüksek</b>	<b>Yüksek</b>	<b>Yüksek</b>	<b>Orta</b>	<b>Orta</b>	<b>Orta</b>	<b>Düşük</b>	<b>Düşük</b>	<b>Düşük</b>
<b>Kök</b>	<b>0,2739</b>	<b>0,3042</b>	<b>0,2466</b>	<b>0,629</b>	<b>0,6655</b>	<b>0,5932</b>	<b>0,6799</b>	<b>0,714</b>	<b>0,6301</b>
<b>Sap</b>	<b>0,622</b>	<b>0,7188</b>	<b>0,5664</b>	<b>0,6392</b>	<b>0,6275</b>	<b>0,5793</b>	<b>0,6756</b>	<b>0,747</b>	<b>0,6324</b>
<b>Yeşil</b>	<b>0,0976</b>	<b>0,1313</b>	<b>0,077</b>	<b>0,4113</b>	<b>0,4573</b>	<b>0,3305</b>	<b>0,4437</b>	<b>0,53</b>	<b>0,4787</b>
<b>Kontrol</b>	<b>0,7344</b>	<b>0,7132</b>	<b>0,8191</b>						
<b>Numune eklendikten 48 saat sonraki cell index değerleri</b>									
	<b>Yüksek</b>	<b>Yüksek</b>	<b>Yüksek</b>	<b>Orta</b>	<b>Orta</b>	<b>Orta</b>	<b>Düşük</b>	<b>Düşük</b>	<b>Düşük</b>
<b>Kök</b>	0,4227	0,446	0,3696	0,6316	0,6803	0,5964	0,7073	0,6918	0,6288
<b>Sap</b>	0,6823	0,7803	0,6122	0,6721	0,6234	0,6226	0,7234	0,7771	0,704
<b>Yeşil</b>	0,1732	0,2124	0,1539	0,5552	0,5876	0,4664	0,5877	0,6887	0,602
<b>Kontrol</b>	0,8457	0,8097	0,9431						

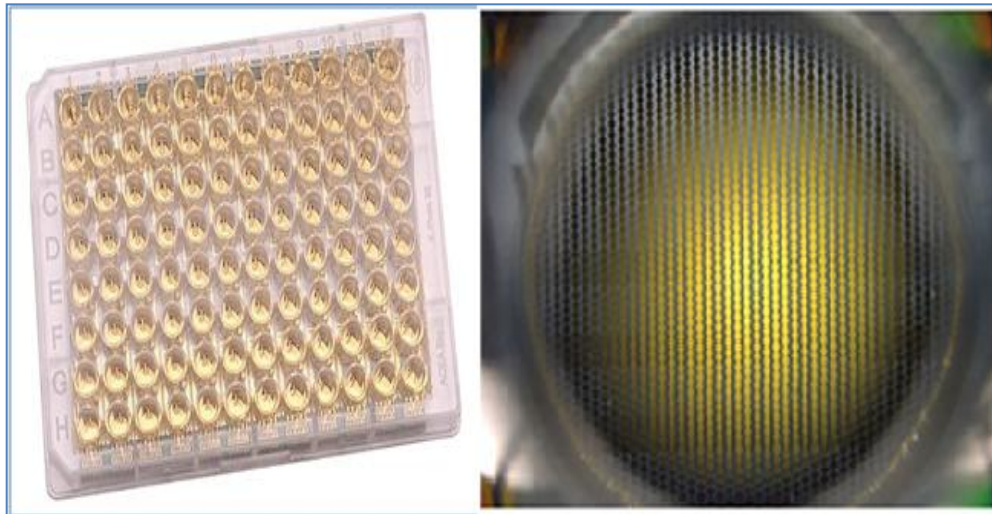
HeLa									
<b>Numune eklendikten 12 saat sonraki cell index değerleri</b>									
	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Orta	Orta	Orta	Düşük	Düşük	Düşük
<b>nBut</b>	0,8082	0,9117	0,9347	0,9588	1,057	0,94	0,977	0,9543	0,9991
<b>EtoAc</b>	0,3353	0,2565	0,2943	0,9298	0,9077	0,819	1,0208	0,9371	0,8797
<b>MeOH</b>	0,3318	0,2934	0,325	0,7199	0,7678	0,8911	0,9993	0,8664	0,9275
<b>Kontrol</b>	1,1303	1,5107	1,0358						
<b>Numune eklendikten 24 saat sonraki cell index değerleri</b>									
	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Orta	Orta	Orta	Düşük	Düşük	Düşük
<b>nBut</b>	1,1604	1,3046	1,3283	1,1148	1,3183	1,118	1,1462	1,103	1,118
<b>EtoAc</b>	0,4209	0,3564	0,3542	1,2454	1,1705	1,049	1,386	1,1871	1,0495
<b>MeOH</b>	0,2576	0,2132	0,2433	1,0901	1,0873	1,2366	1,3712	1,1003	1,1955
<b>Kontrol</b>	1,241	1,6591	1,0993						
<b>Numune eklendikten 36 saat sonraki cell index değerleri</b>									
	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Orta	Orta	Orta	Düşük	Düşük	Düşük
<b>nBut</b>	1,427	1,6005	1,6477	1,2969	1,4772	1,3089	1,3368	1,3224	1,3323
<b>EtoAc</b>	0,4301	0,3833	0,3299	1,5287	1,4937	1,3073	1,5664	1,365	1,2349
<b>MeOH</b>	0,3143	0,2626	0,2398	1,6653	1,2976	1,4441	1,6634	1,3317	1,4609
<b>Kontrol</b>	1,4142	1,4369	1,2591						
<b>Numune eklendikten 48 saat sonraki cell index değerleri</b>									
	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Orta	Orta	Orta	Düşük	Düşük	Düşük
<b>nBut</b>	1,5059	1,6601	1,7609	1,3542	1,4093	1,3889	1,4778	1,4808	1,5207
<b>EtoAc</b>	0,384	0,3915	0,2808	1,7721	1,7296	1,5211	1,6096	1,4558	1,4171
<b>MeOH</b>	0,3472	0,3024	0,2392	2,0192	1,3671	1,4658	1,7935	1,5289	1,6367
<b>Kontrol</b>	1,5715	1,0931	1,3892						
<b>HT29</b>									
<b>Numune eklendikten 12 saat sonraki cell index değerleri</b>									
	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Orta	Orta	Orta	Düşük	Düşük	Düşük
<b>nBut</b>	0,4818	0,5299	0,4204	0,4288	0,4775	0,5105	0,4647	0,4901	0,5323
<b>EtoAc</b>	0,2534	0,1384	0,1762	0,3051	0,313	0,3159	0,3834	0,4522	0,4253
<b>MeOH</b>	0,219	0,202	0,1796	0,4351	0,4213	0,4901	0,5194	0,5047	0,5366
<b>Kontrol</b>	0,5567	0,5222	0,4845						
<b>Numune eklendikten 24 saat sonraki cell index değerleri</b>									
	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Orta	Orta	Orta	Düşük	Düşük	Düşük
<b>nBut</b>	0,9412	0,9146	0,7988	0,5481	0,5839	0,6302	0,5645	0,6042	0,6529
<b>EtoAc</b>	0,2929	0,1583	0,2792	0,5095	0,5283	0,5256	0,5988	0,6564	0,5989
<b>MeOH</b>	0,2248	0,205	0,1666	0,7585	0,6917	0,8387	0,714	0,7099	0,7886
<b>Kontrol</b>	0,6913	0,6836	0,5971						

Numune eklendikten 36 saat sonraki cell index değerleri									
	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Orta	Orta	Orta	Düşük	Düşük	Düşük
<b>nBut</b>	1,107	1,0697	0,9839	0,5913	0,6192	0,6546	0,5971	0,5971	0,703
<b>EtoAc</b>	0,3033	0,1817	0,3501	0,6608	0,6767	0,6533	0,5832	0,63	0,5647
<b>MeOH</b>	0,225	0,1986	0,1483	0,7087	0,6871	0,8492	0,6648	0,6996	0,7764
<b>Kontrol</b>	0,7286	0,7034	0,6215						
Numune eklendikten 48 saat sonraki cell index değerleri									
	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Orta	Orta	Orta	Düşük	Düşük	Düşük
<b>nBut</b>	1,1779	1,1375	1,0662	0,5586	0,5901	0,6292	0,5923	0,5919	0,6786
<b>EtoAc</b>	0,3117	0,2224	0,3582	0,6539	0,6898	0,6525	0,5301	0,6324	0,5469
<b>MeOH</b>	0,2023	0,1491	0,1241	0,6388	0,6236	0,8094	0,6018	0,6422	0,727
<b>Kontrol</b>	0,7556	0,6974	0,6411						

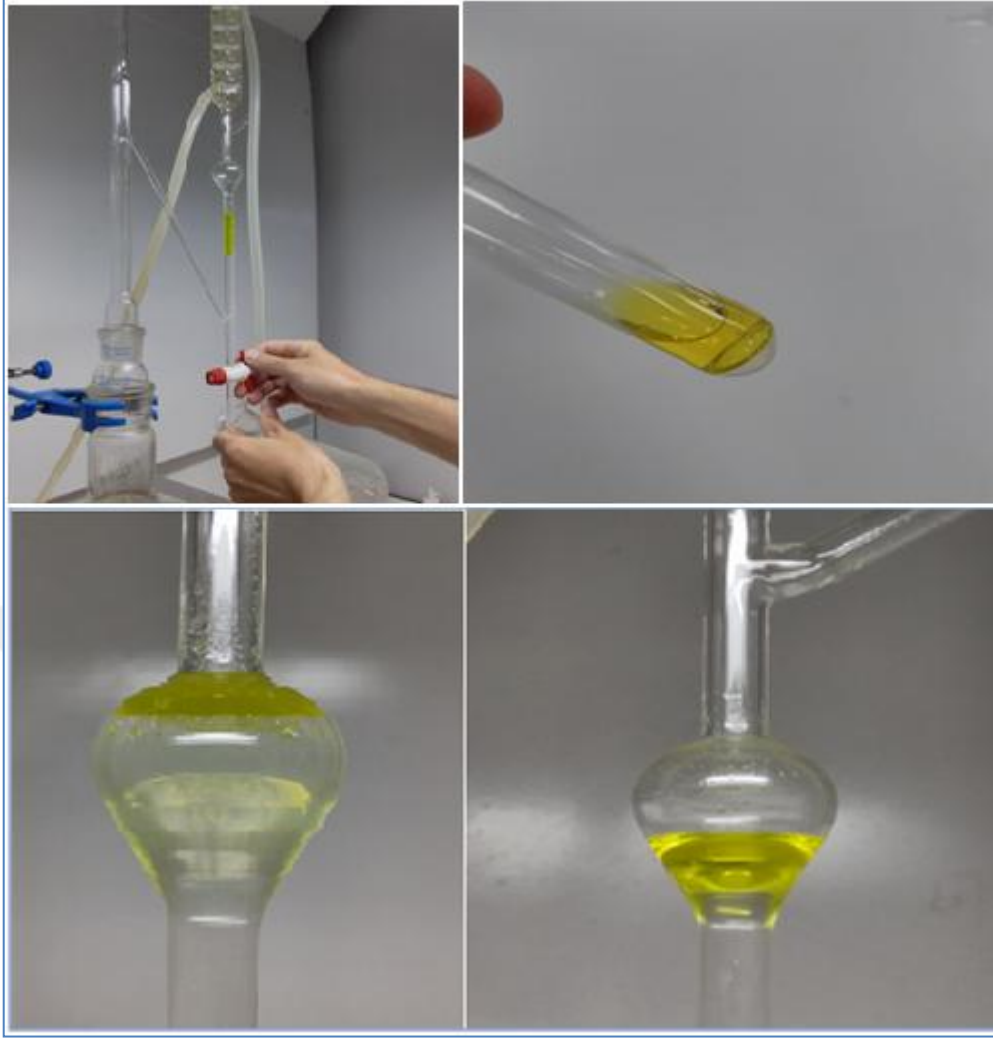
**EK-7.** Antiproliferatif aktivite sonucunda elde edilen değerler



**EK-8.** Antiproliferatif aktivite çalışmasında kullanılan cihaz

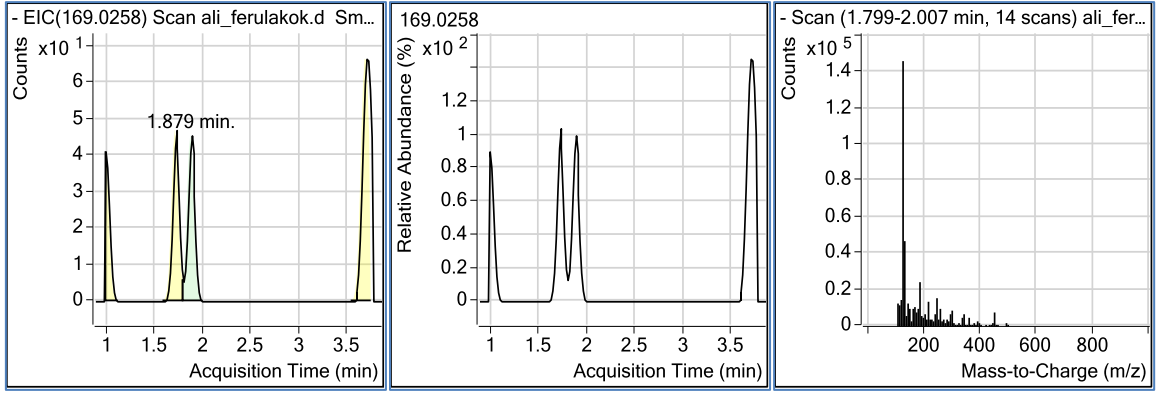


**EK-9.** RTCA SP cihazının en önemli parçalarından 96 kuyucuk bulunan plaka(E-Plate 96)

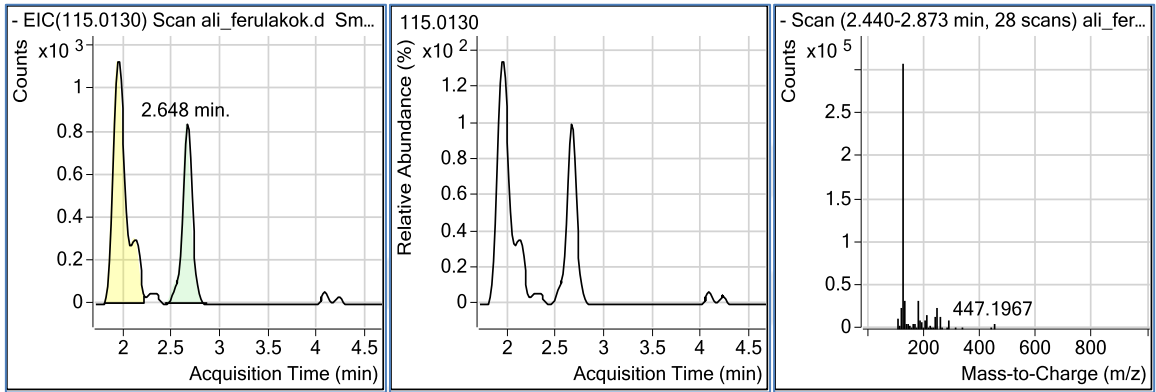


**EK-10.** *Ferula longipedunculata* Peşmen bitkisinin uçucu yağ görüntüsü

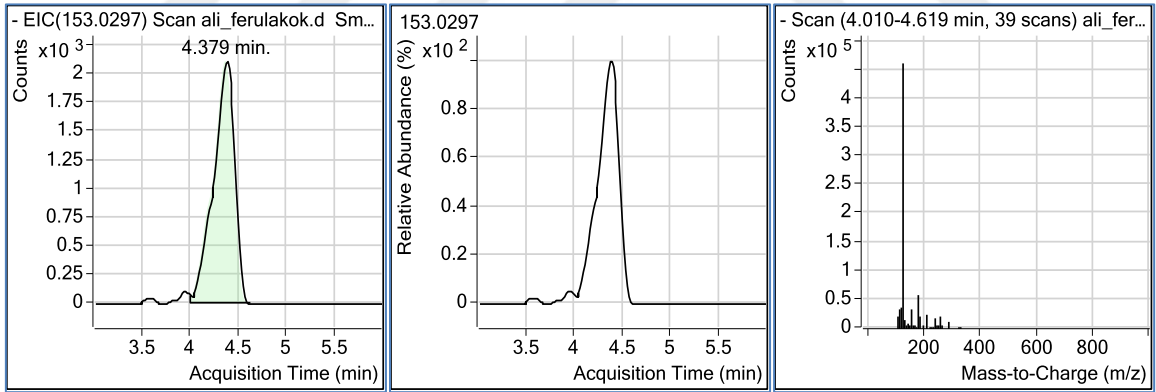




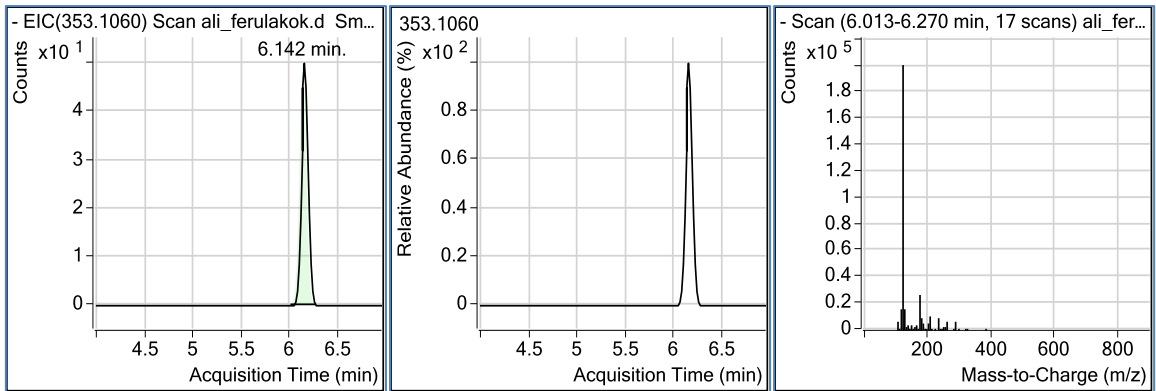
**EK-11. Gallik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı)**



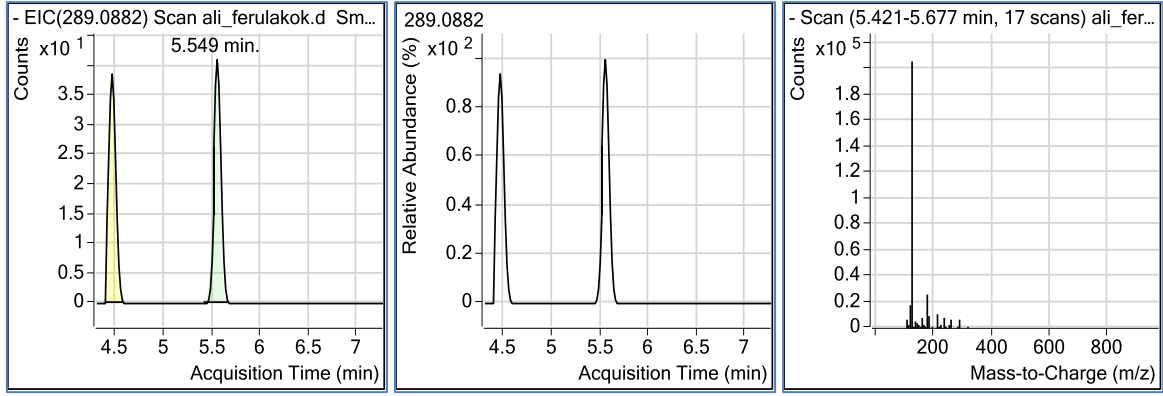
**EK-12. Fumarik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı)**



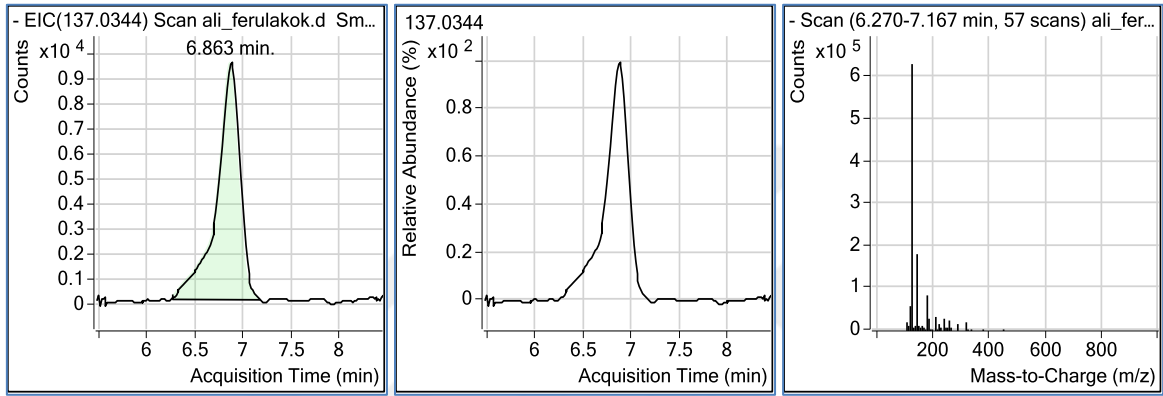
**EK-13. Gentisik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı)**



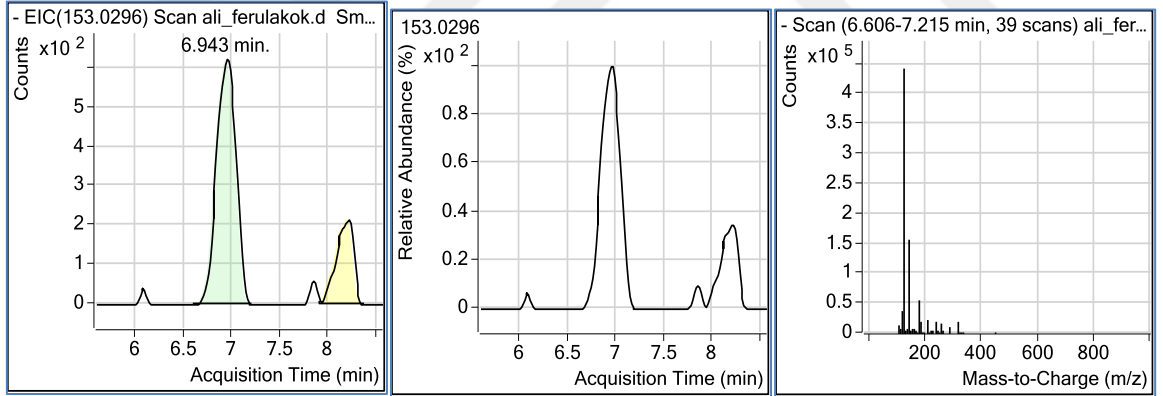
**EK-14. Klorojenik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı)**



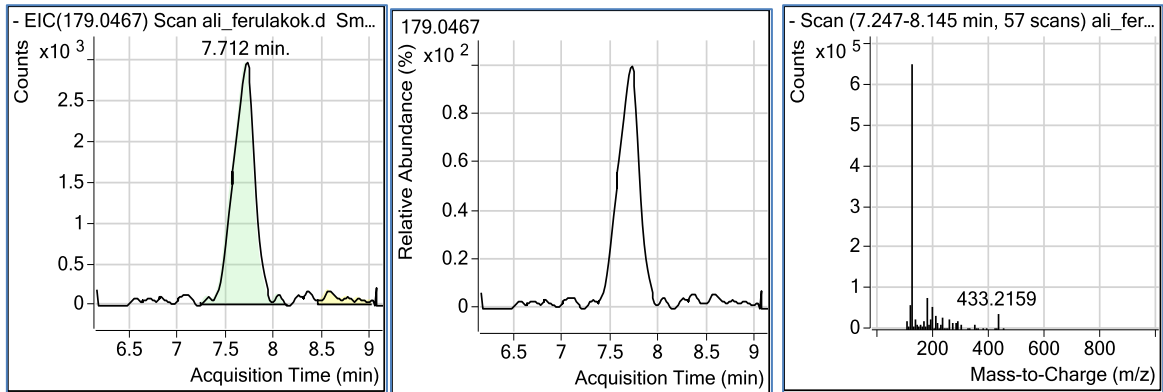
**EK-15.** Katesin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı)



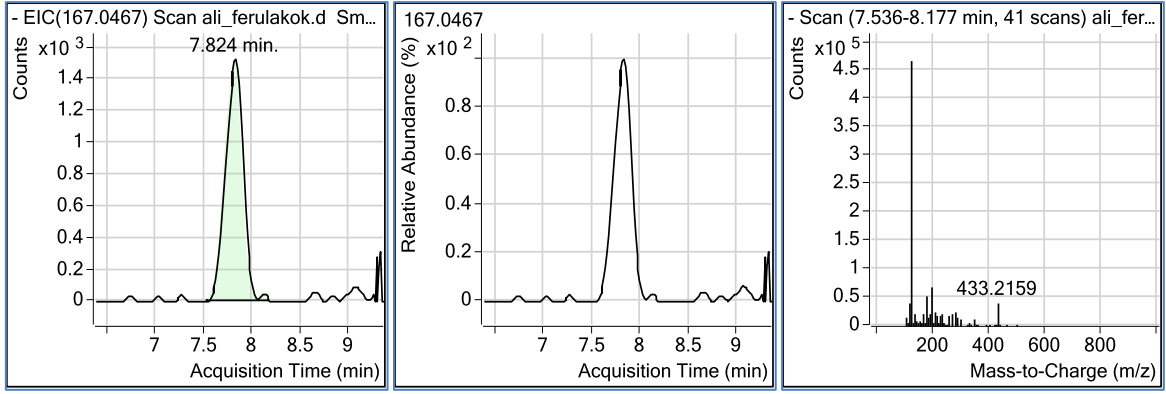
**EK-16.** 4-Hidroksibenzoik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı)



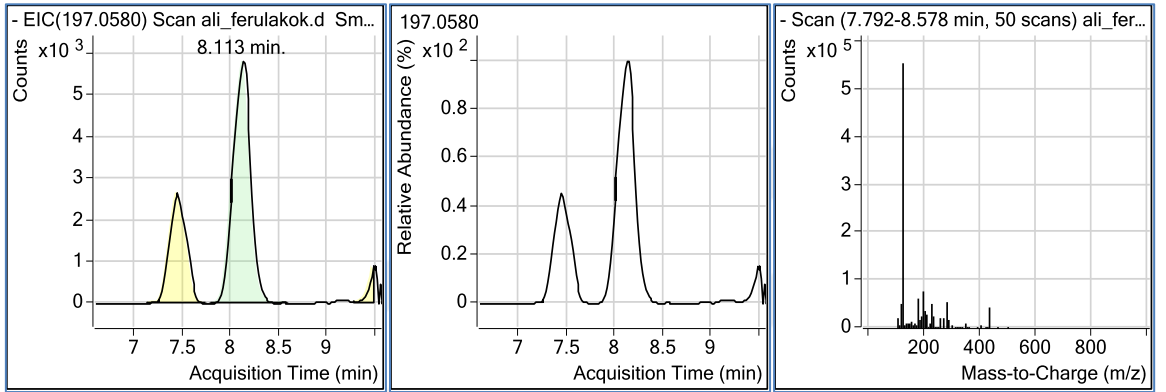
**EK-17.** Protokateşik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı)



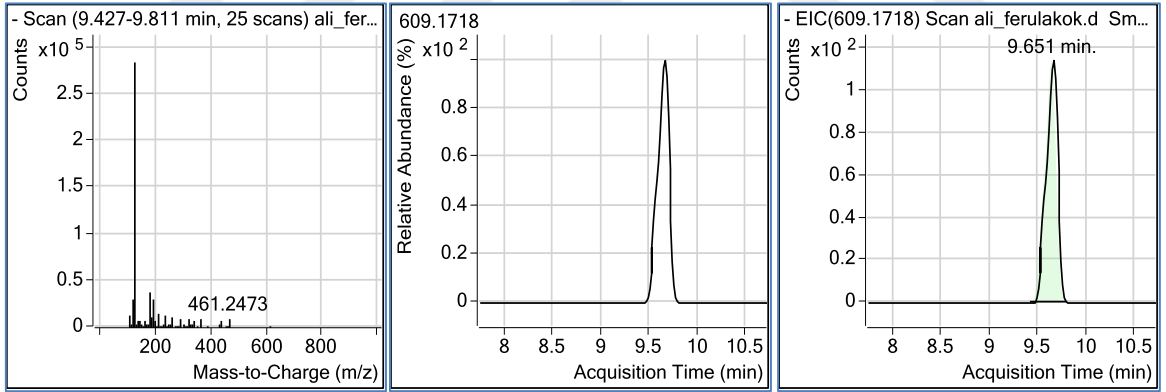
**EK-18.** Kafeik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı)



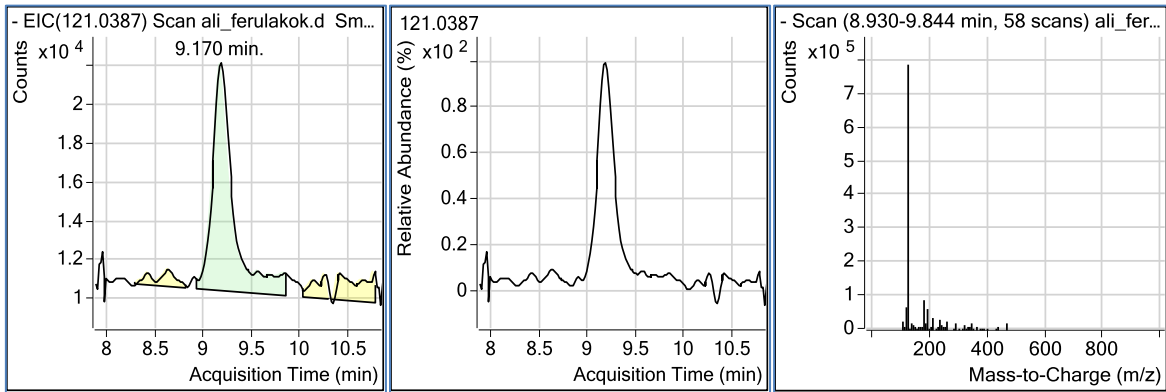
**EK-19. Vanilik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı)**



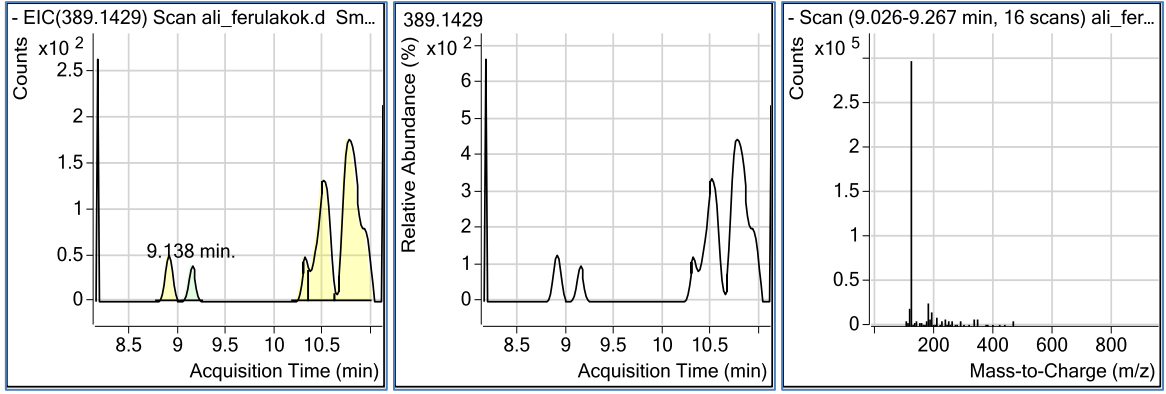
**EK-20. Siringik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı)**



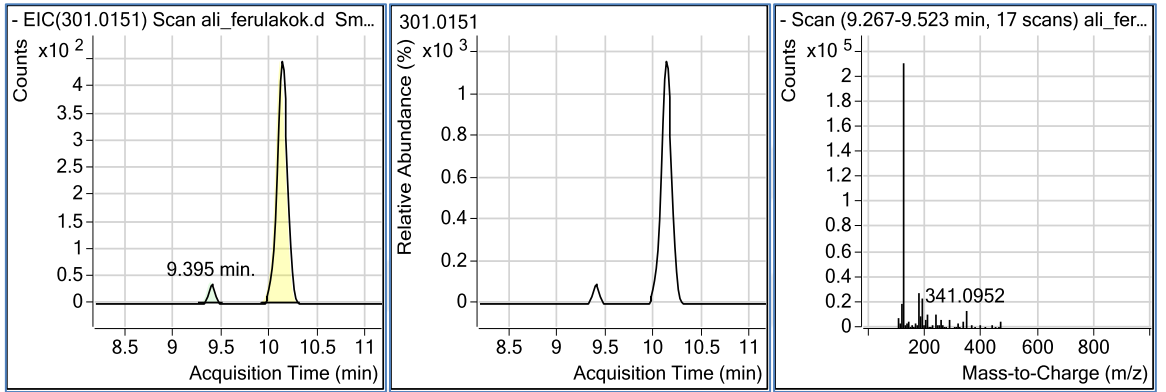
**EK-21. Rutin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı)**



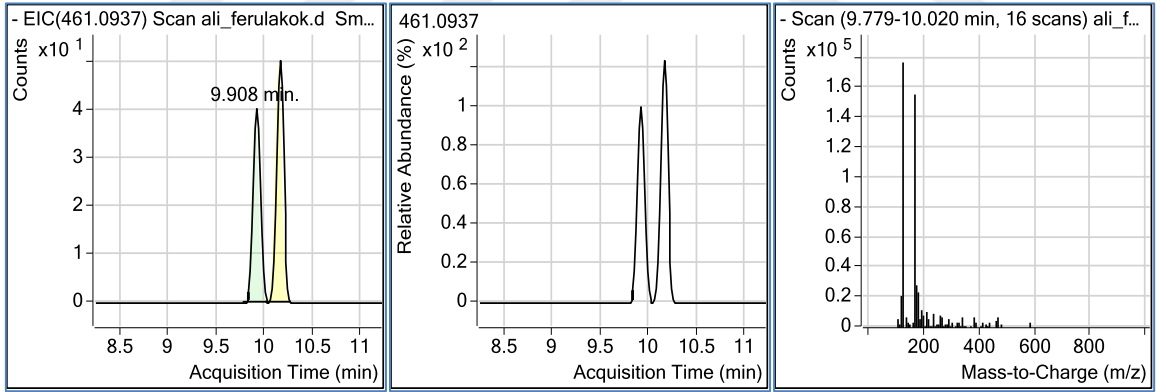
**EK-22. 4-Hidroksibenzenaldehyt HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı)**



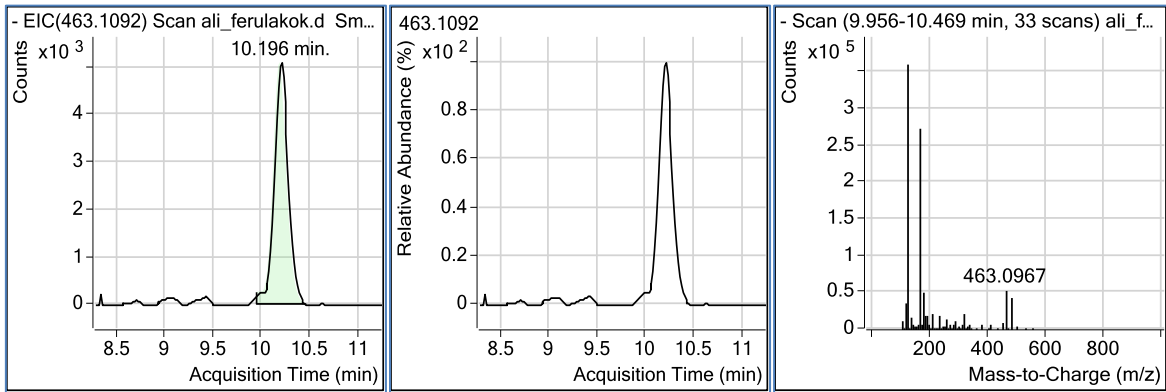
**EK-23. Polydatine HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı)**



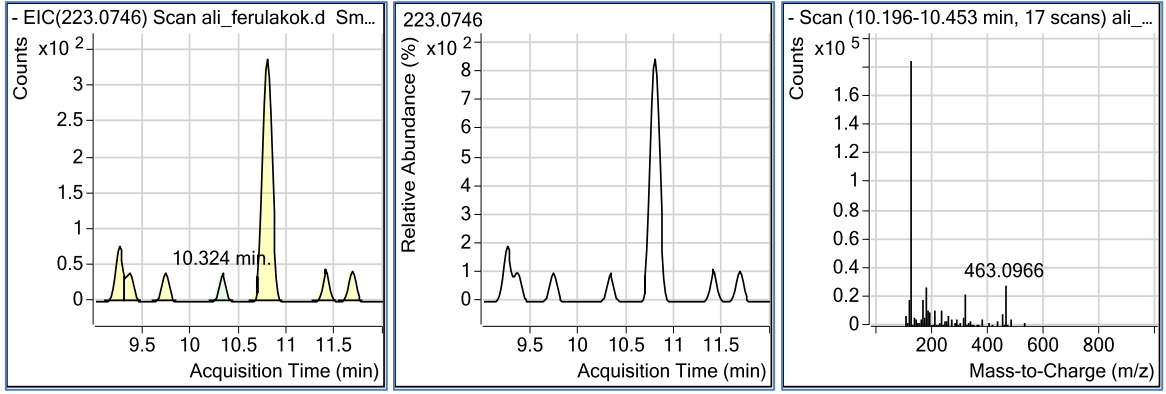
**EK-24. Ellagik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı)**



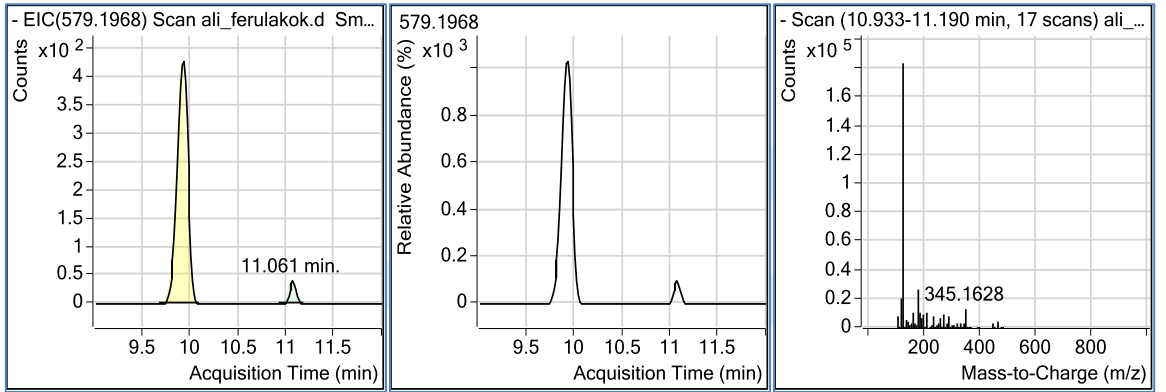
**EK-25. Skutelerin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı)**



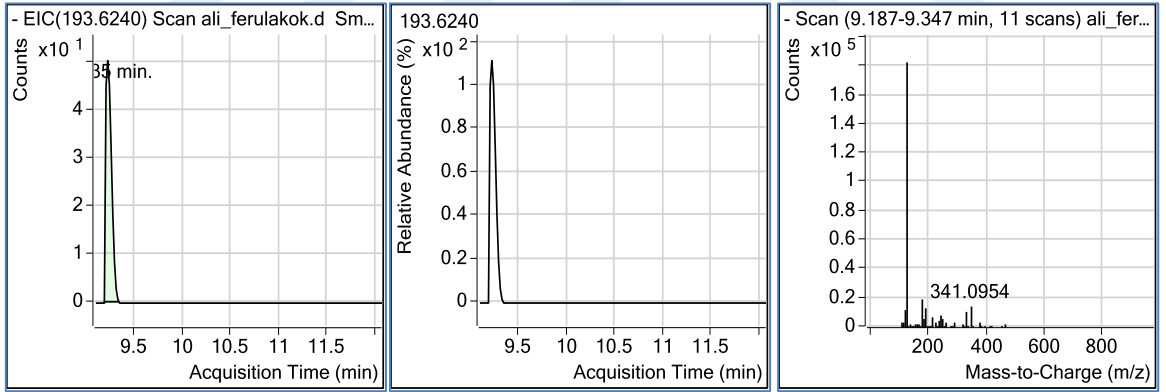
**EK-26. Kersetin-3-β-D-glukozid HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı)**



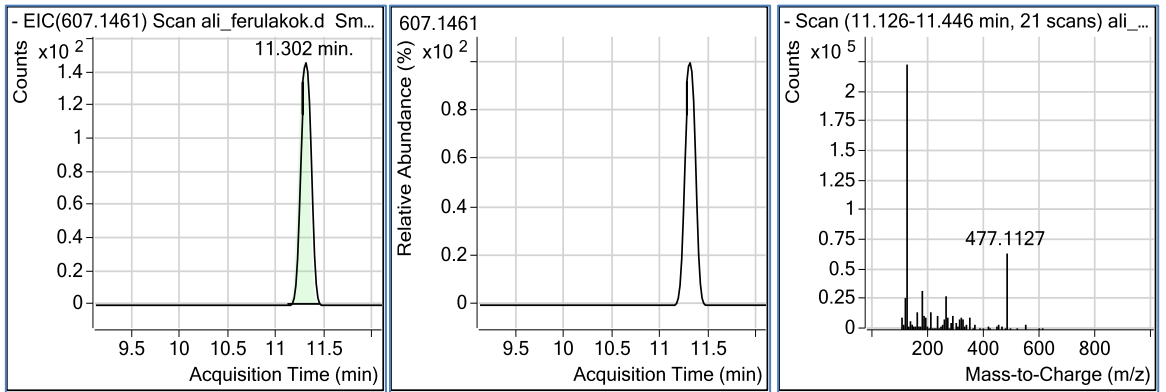
**EK-27. Sinapik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı)**



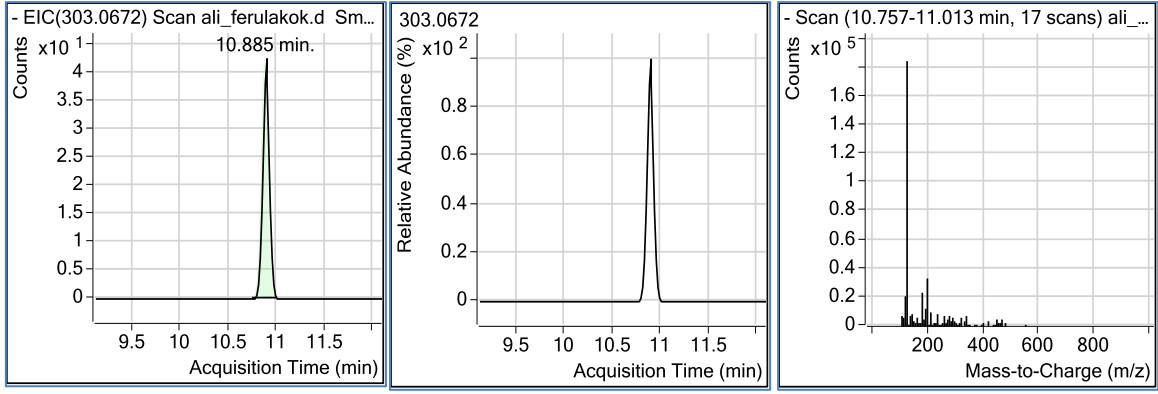
**EK-28. Naringin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı)**



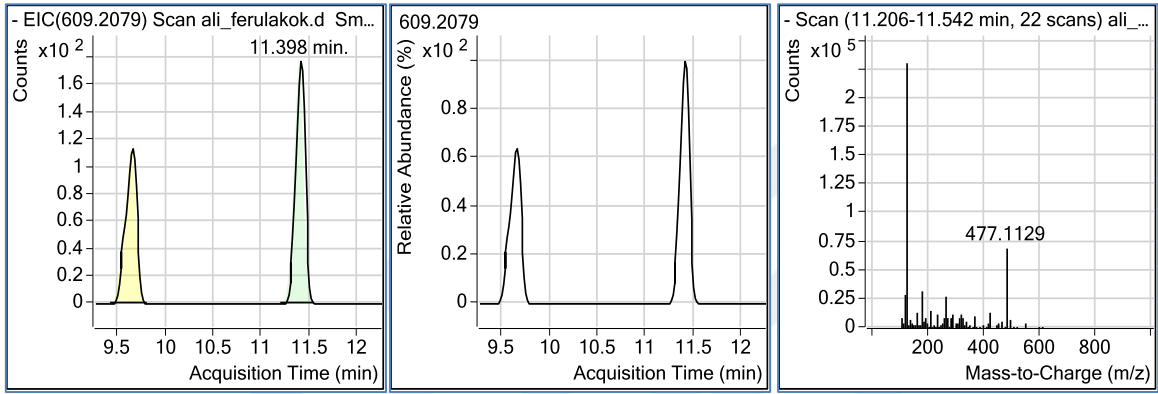
**EK-29. Ferulik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı)**



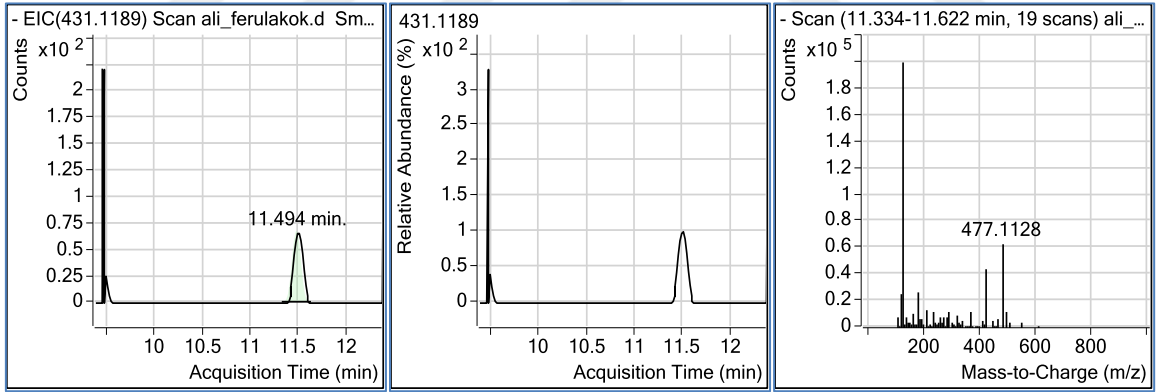
**EK-30. Diosmin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı)**



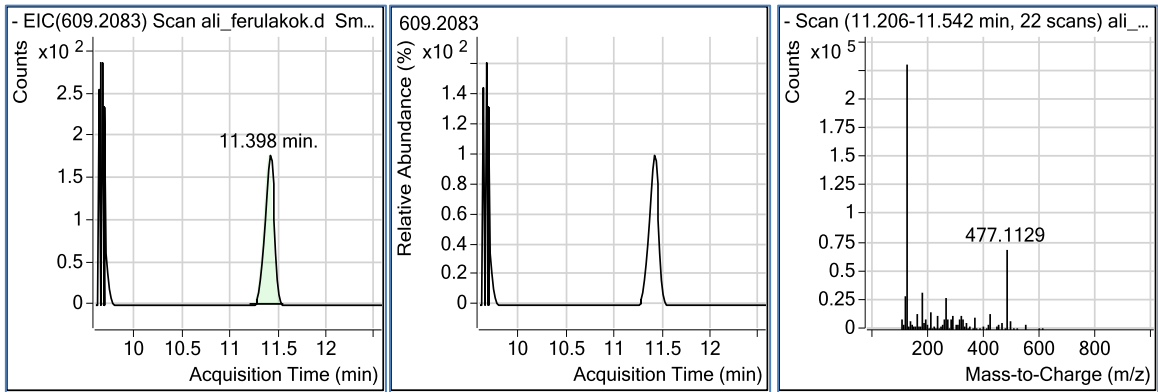
**EK-31.** Taxifolin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı)



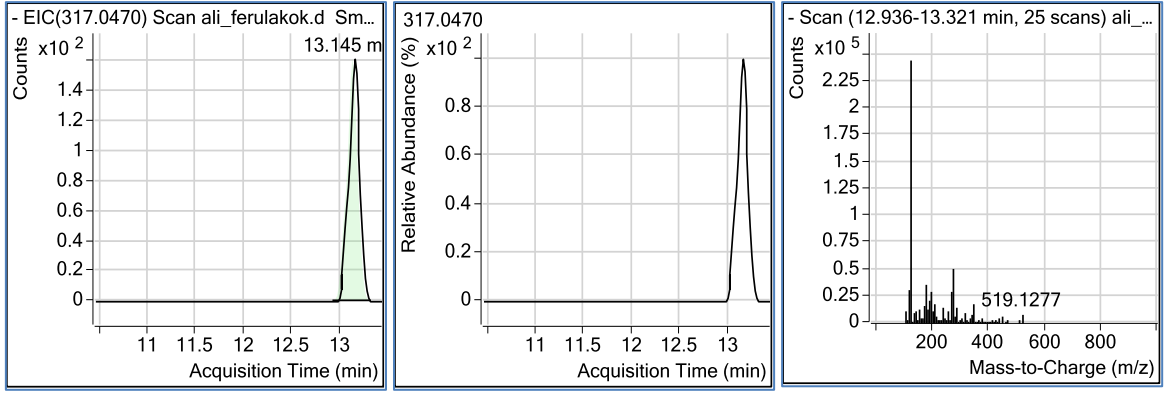
**EK-32.** Hesperidin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı)



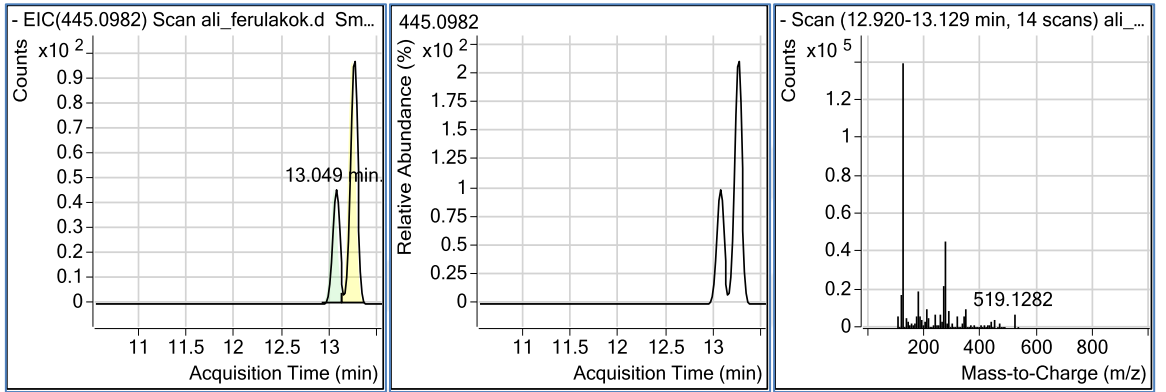
**EK-33.** Apigetrin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı)



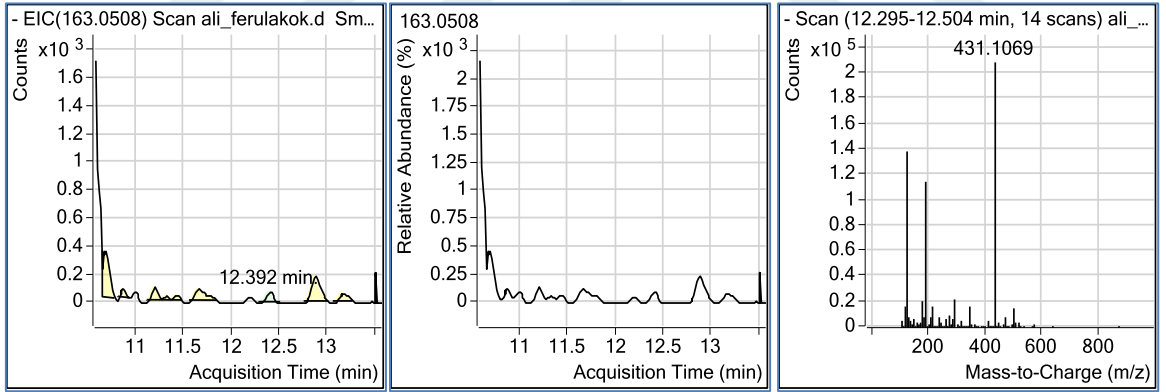
**EK-34.** Neohesperidin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı)



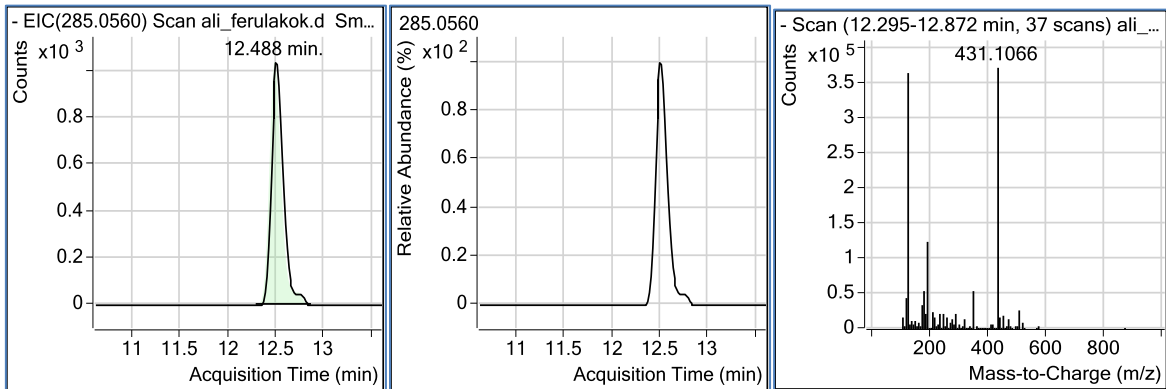
**EK-35.** Mirisetin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı)



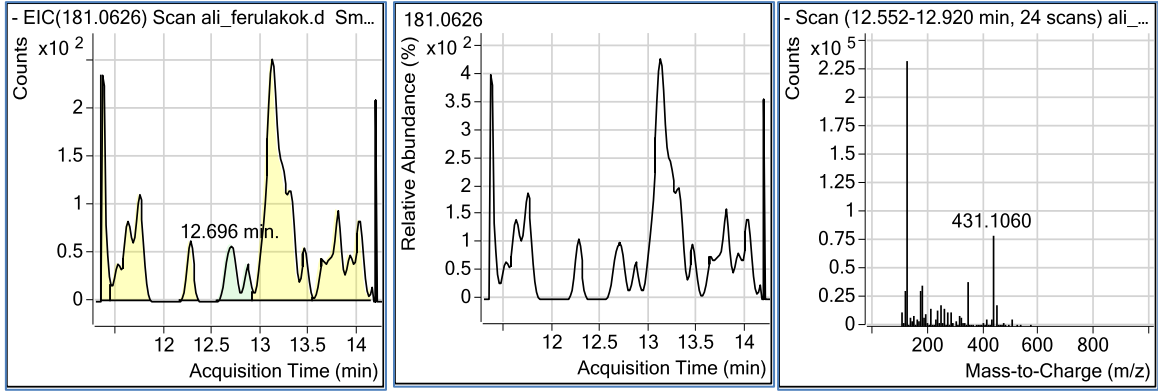
**EK-36.** Baicalin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı)



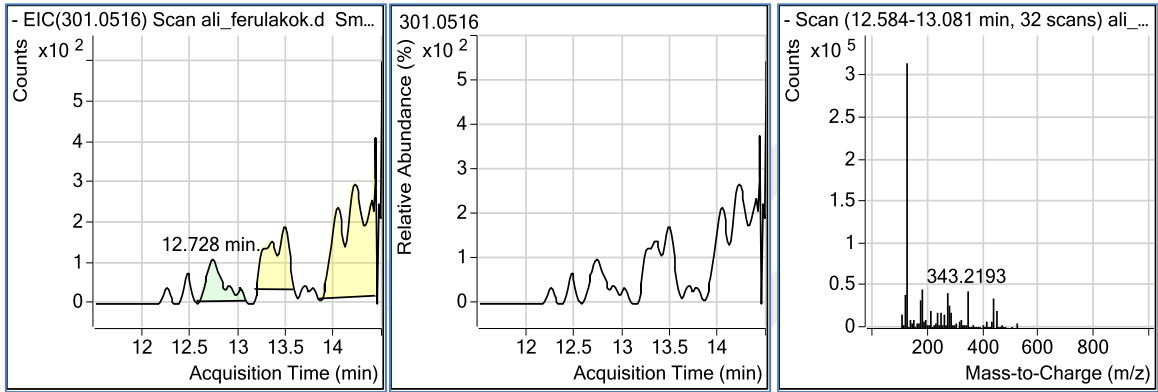
**EK-37.** p-kumarik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı)



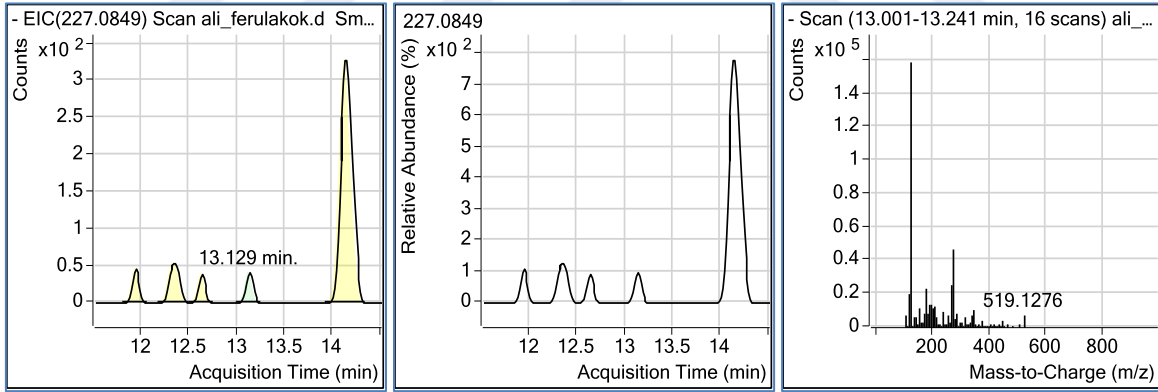
**EK-38.** Fisetin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı)



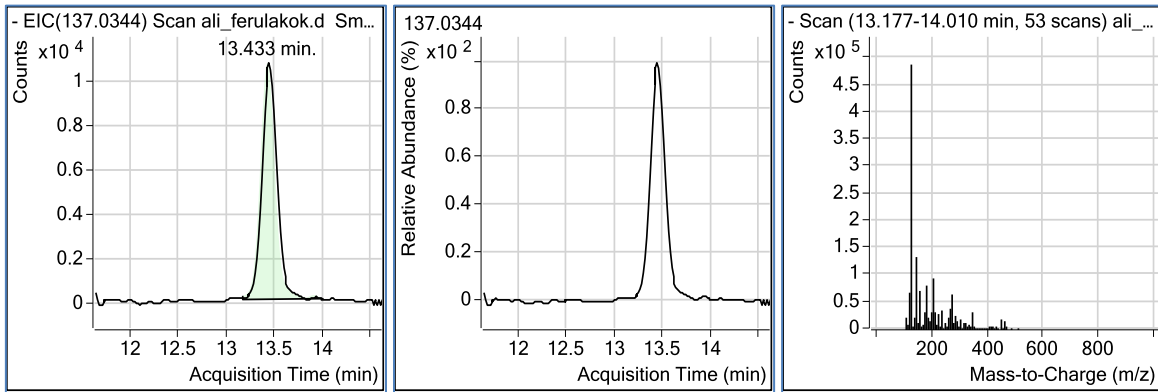
**EK-39.** Protocateşik asit etil esteri HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı)



**EK-40.** Morin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı)

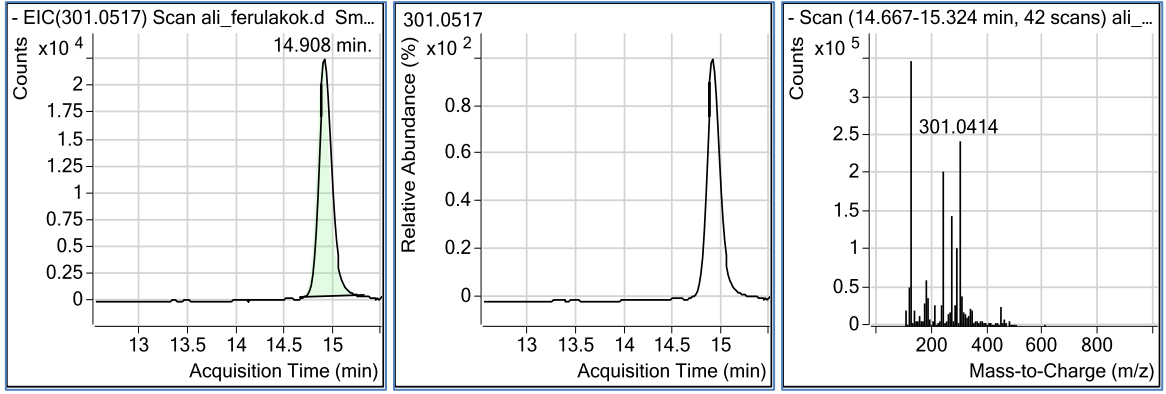


**EK-41.** Resveratrol HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı)

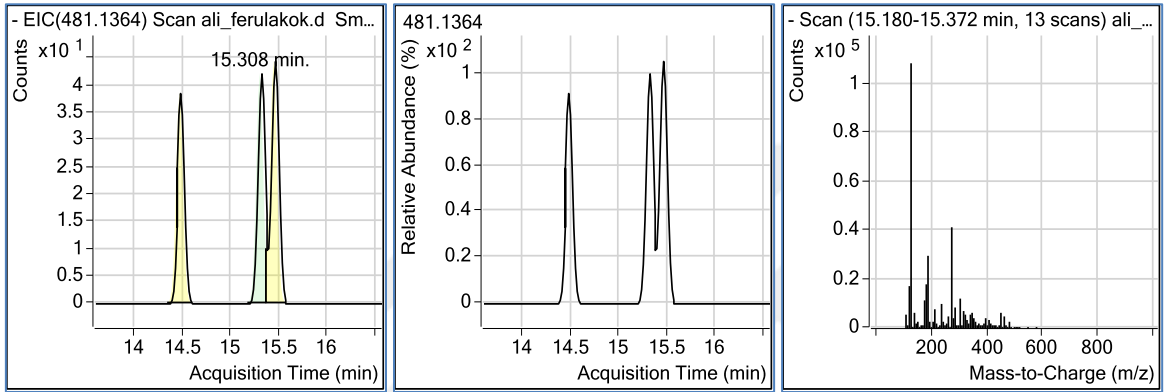


**EK-42.** Salisilik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı)

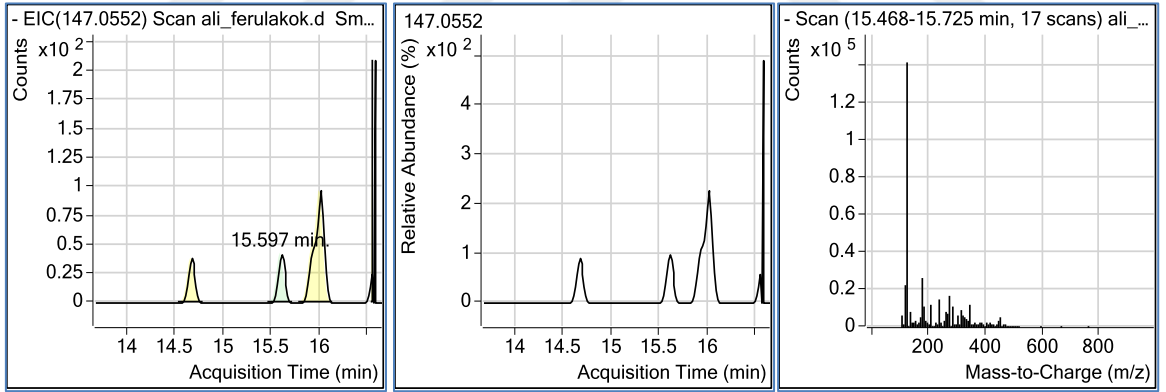




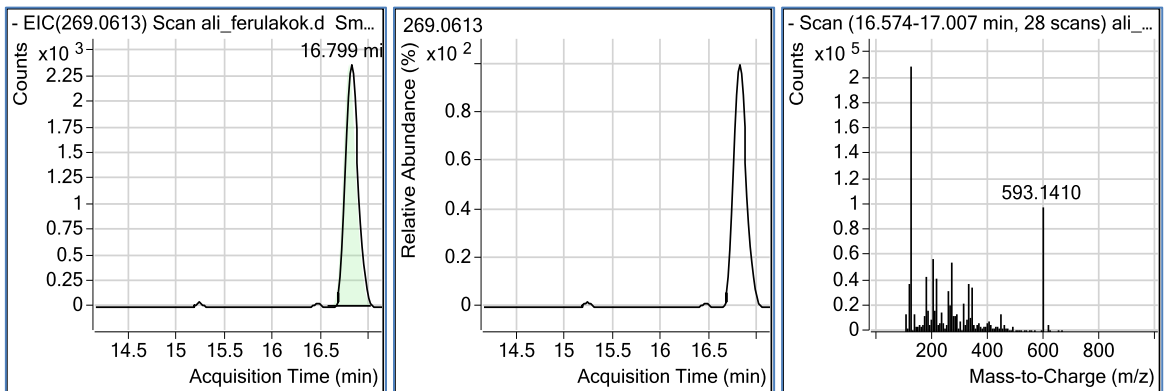
**EK-43.** Kersetin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı)



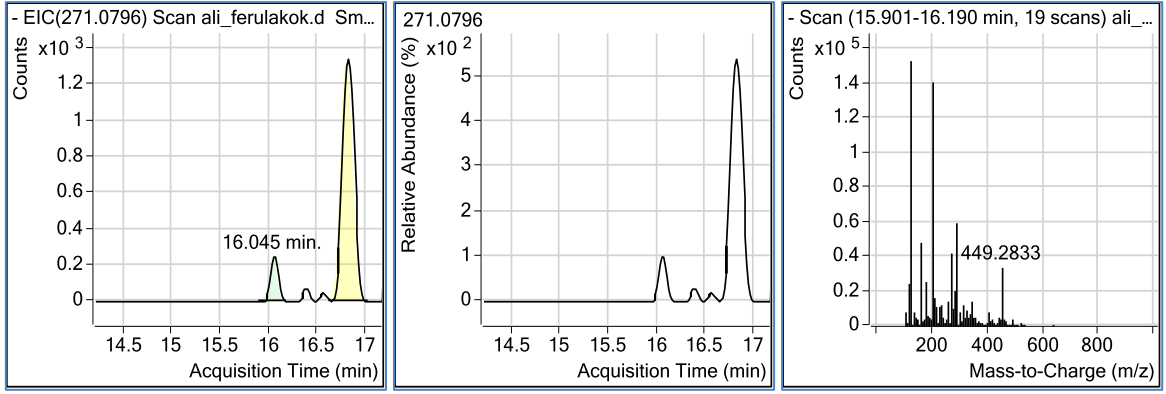
**EK-44.** Silibinin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı)



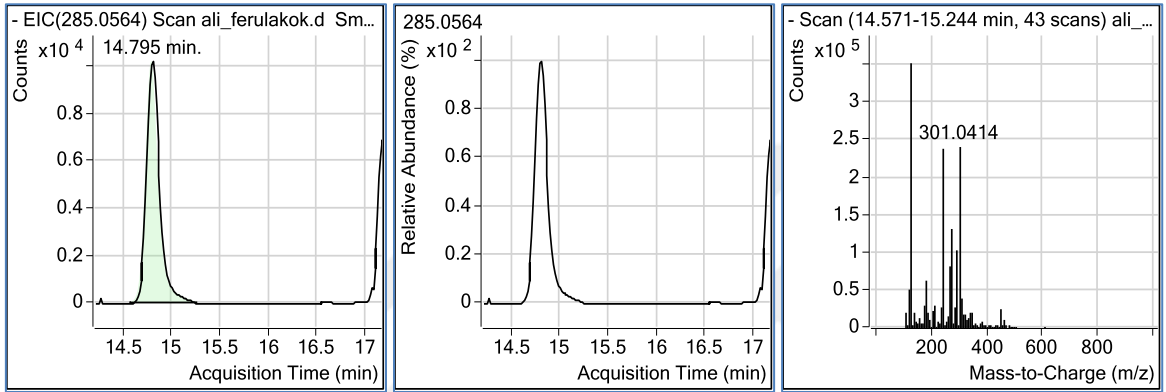
**EK-45.** Sinamik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı)



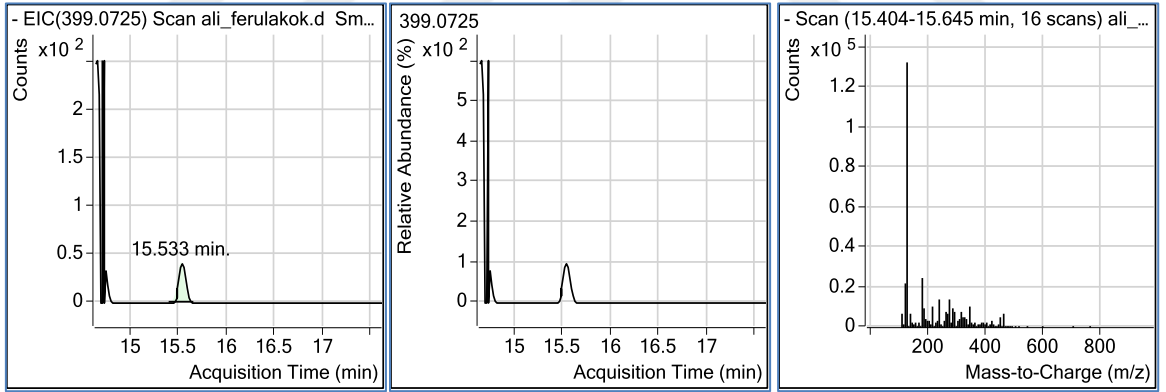
**EK-46.** Apigenin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı)



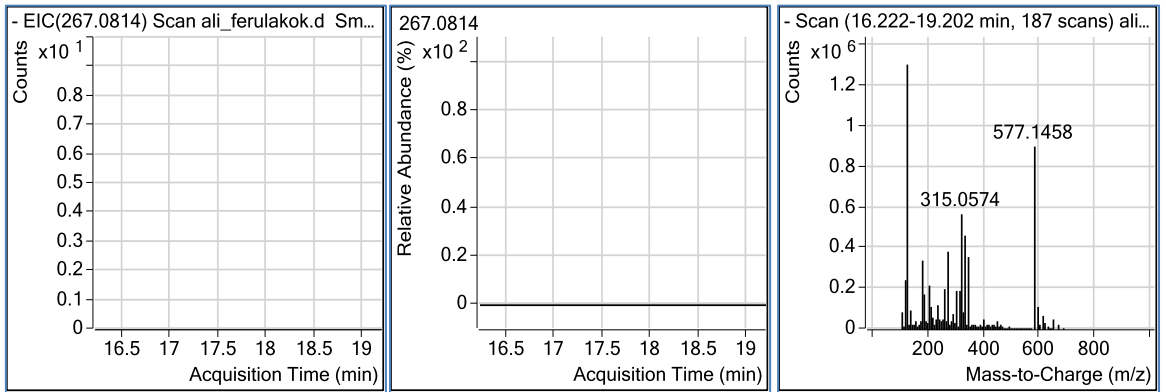
**EK-47. Naringenin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı)**



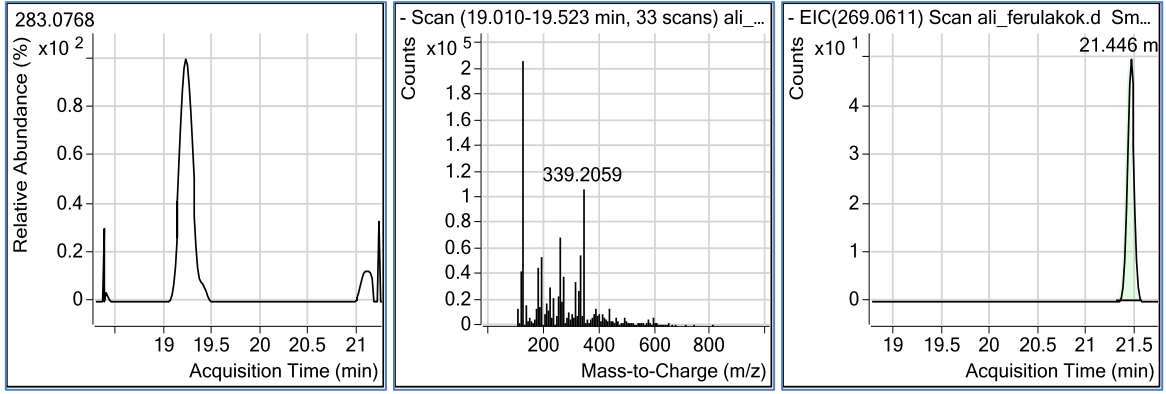
**EK-48. Kamferol HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı)**



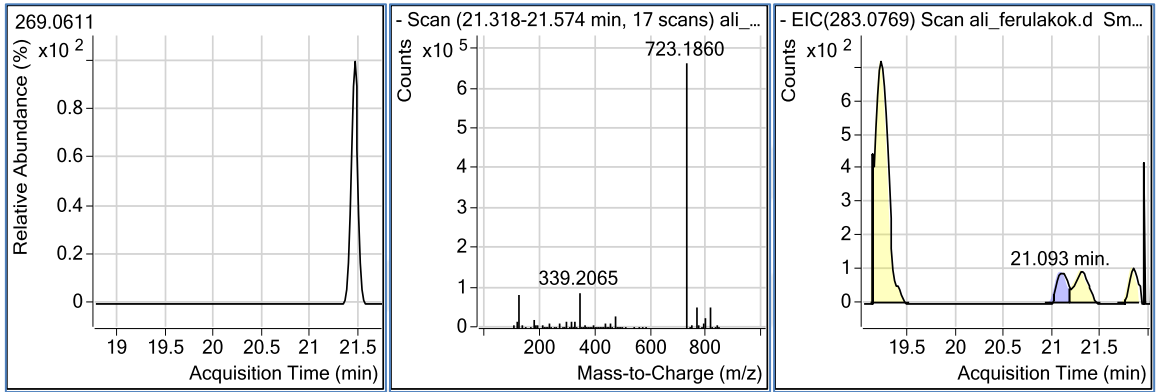
**EK-49. Diosmetin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı)**



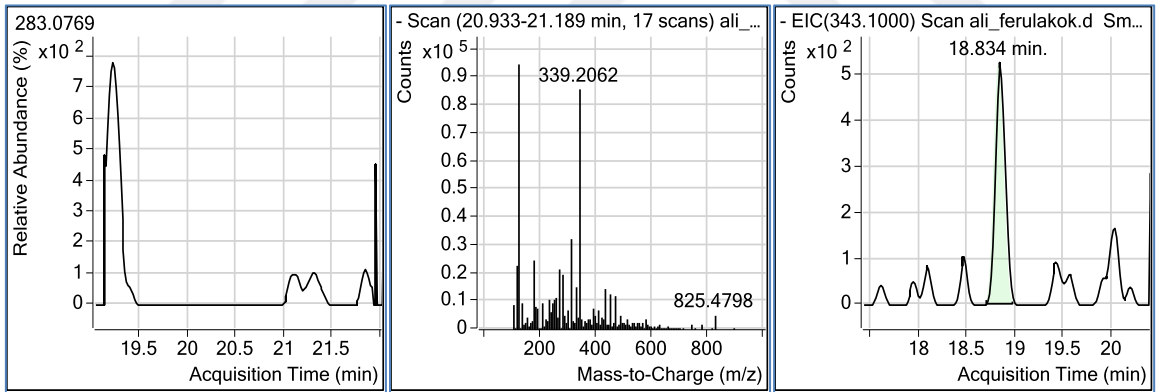
**EK-50. Neochanin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı)**



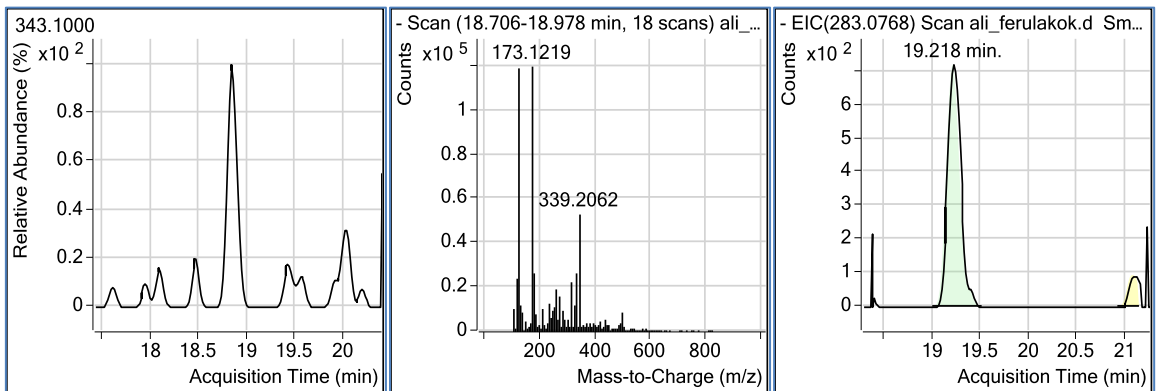
**EK-51.** Eupatorin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı)



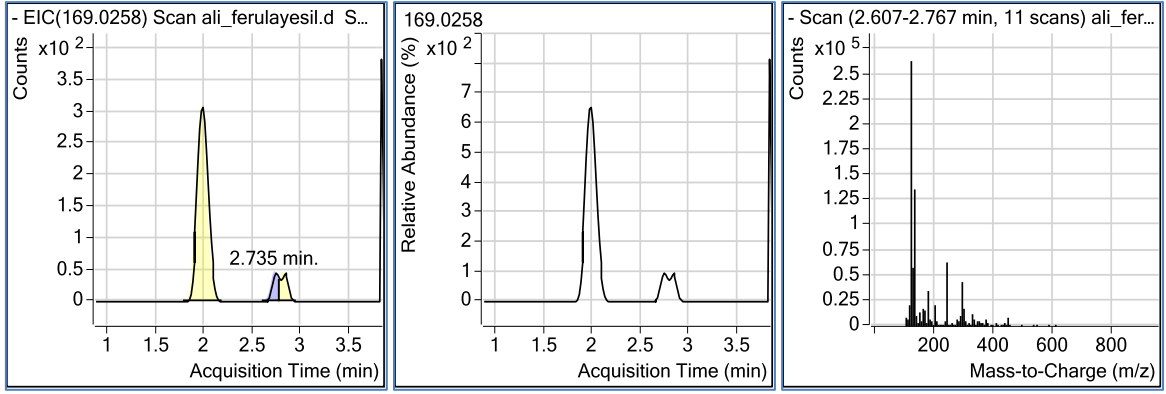
**EK-52.** Wogonin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı)



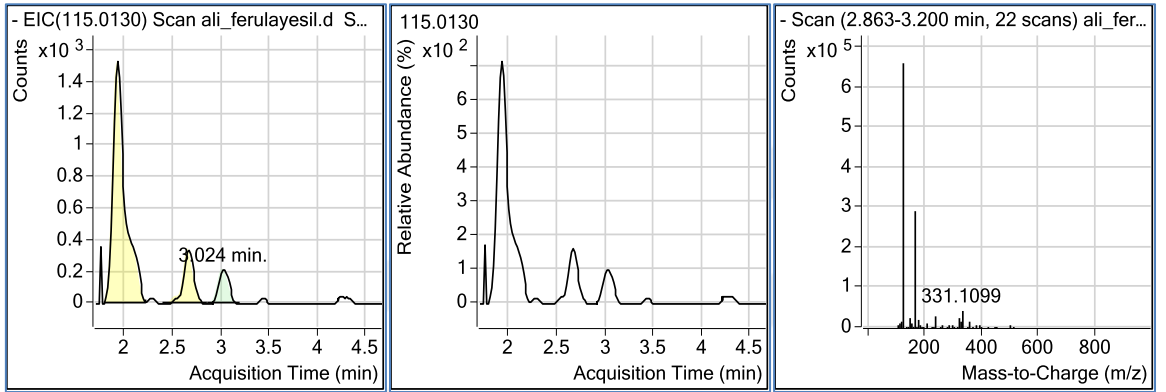
**EK-53.** Galangin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı)



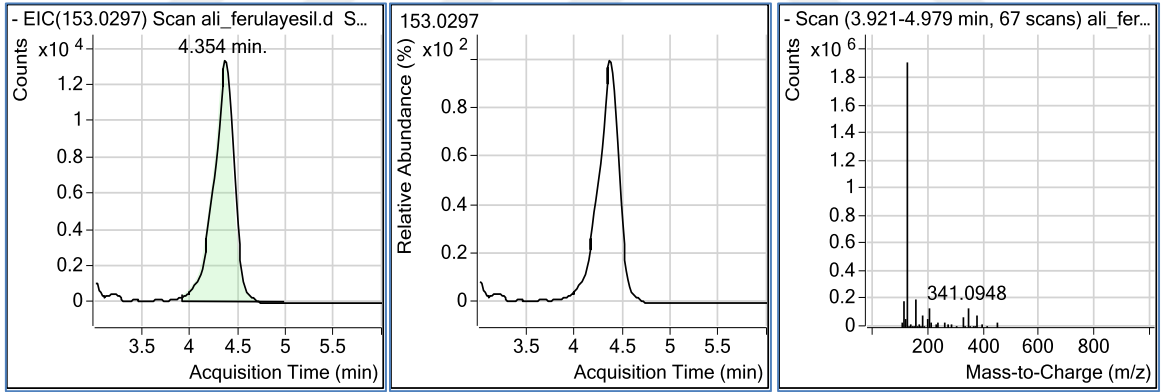
**EK-54.** Biochanin A HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (kök kısmı)



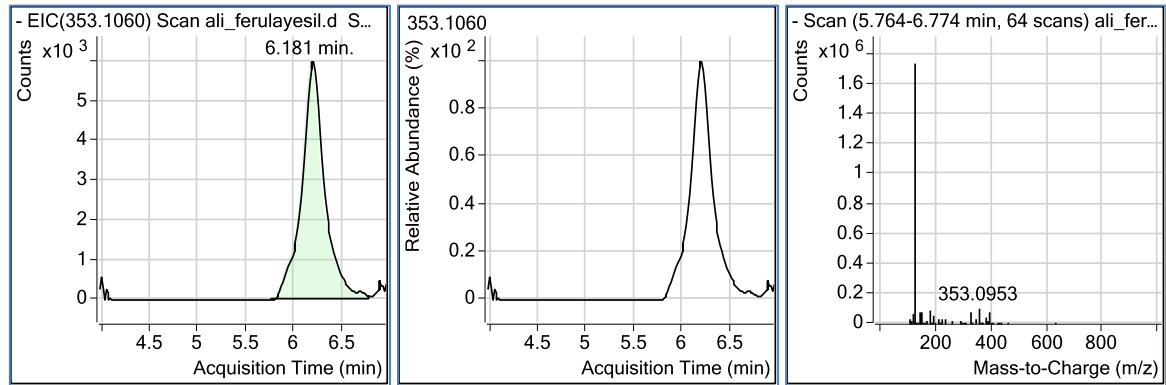
**EK-55.** Gallik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı)



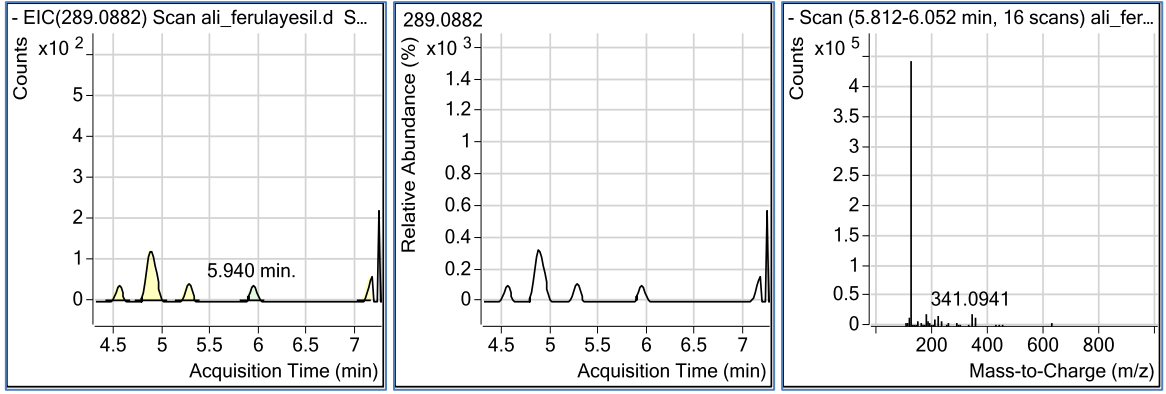
**EK-56.** Fumarik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı)



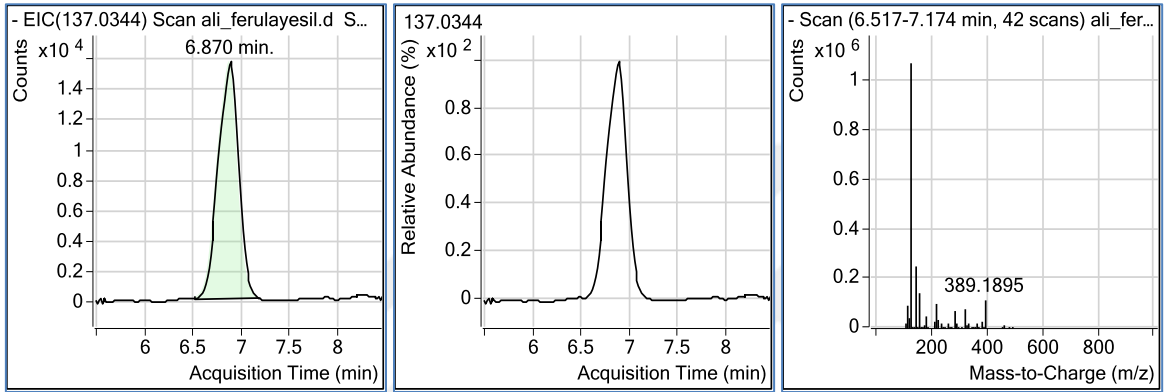
**EK-57.** Gentisik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı)



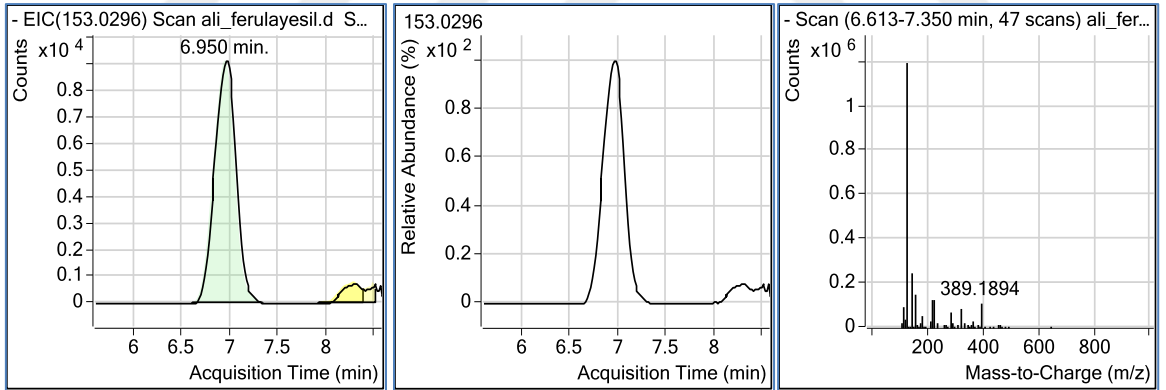
**EK-58.** Klorojenik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı)



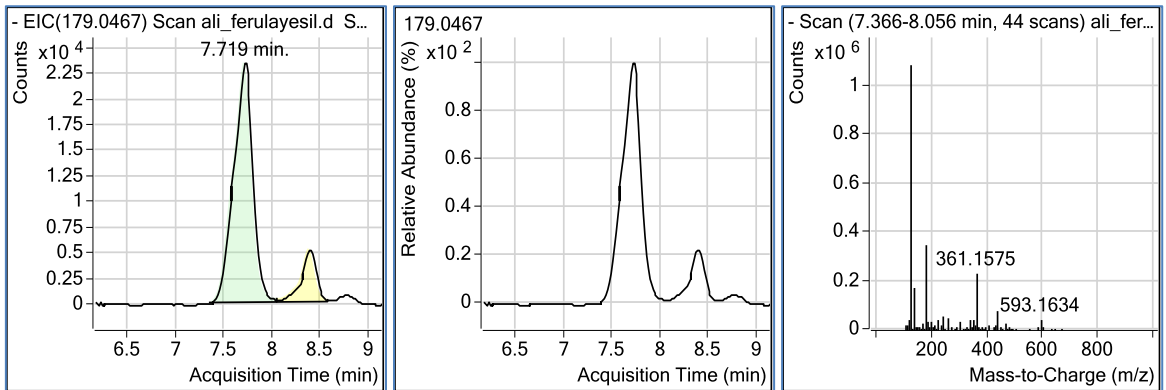
**EK-59.** Kateşin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısım)



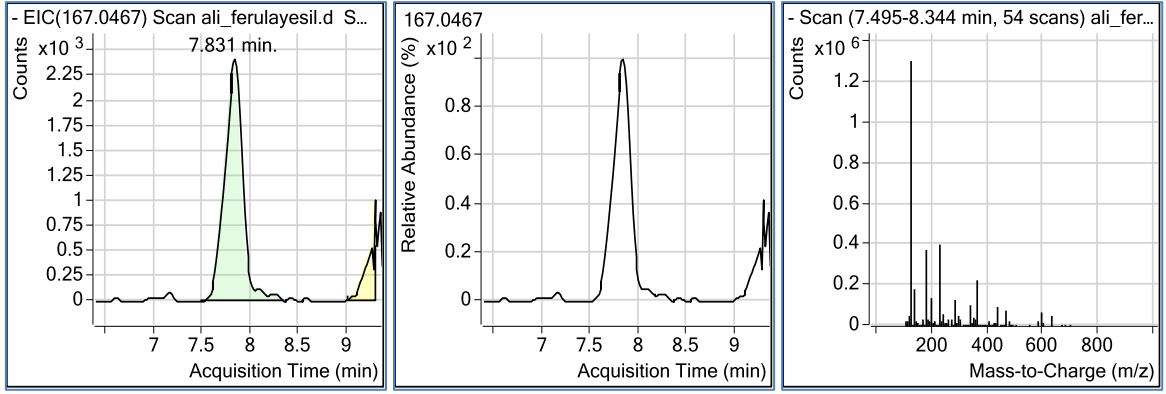
**EK-60.** 4-Hidroksibenzoik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısım)



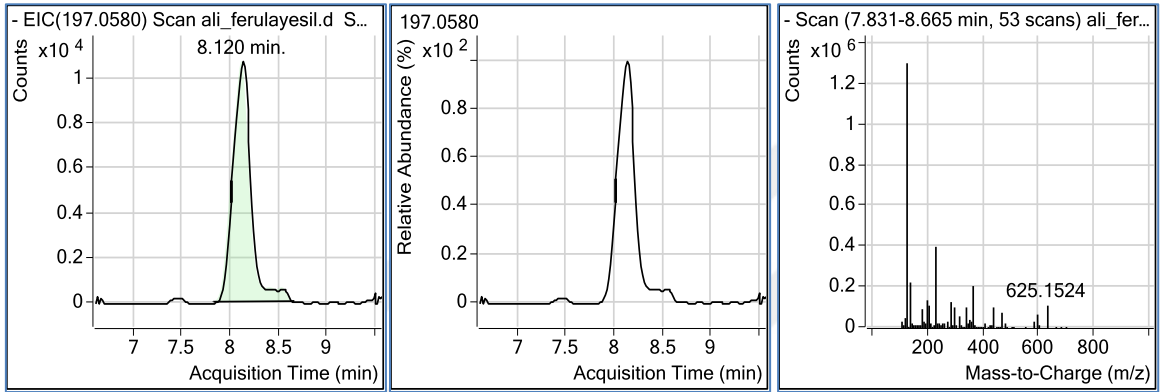
**EK-61.** Protokateşik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısım)



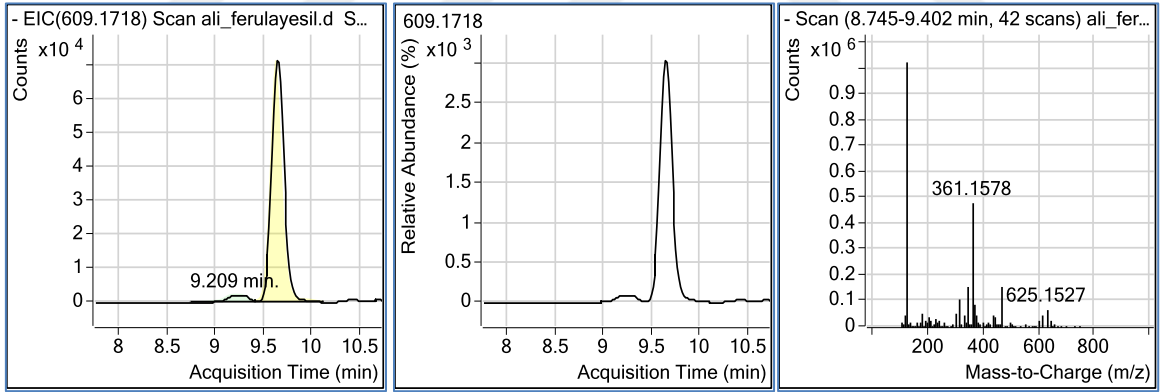
**EK-62.** Kafeik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısım)



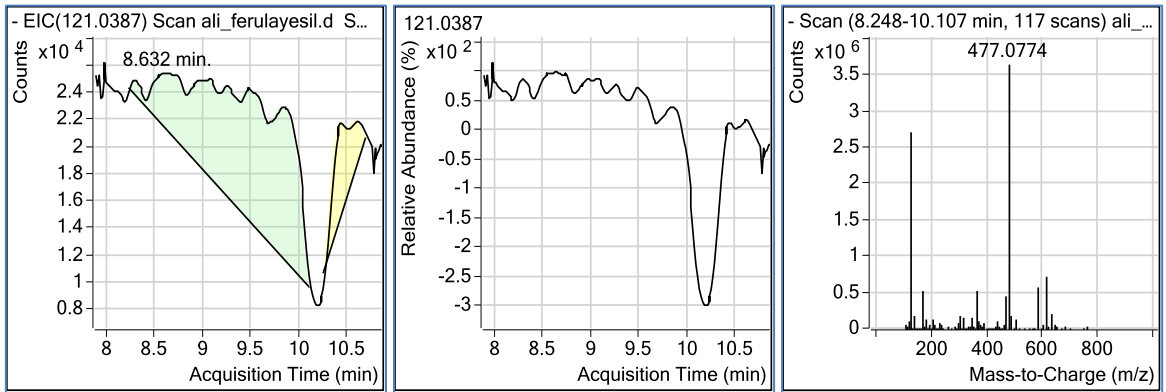
**EK-63.** Vanilik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı)



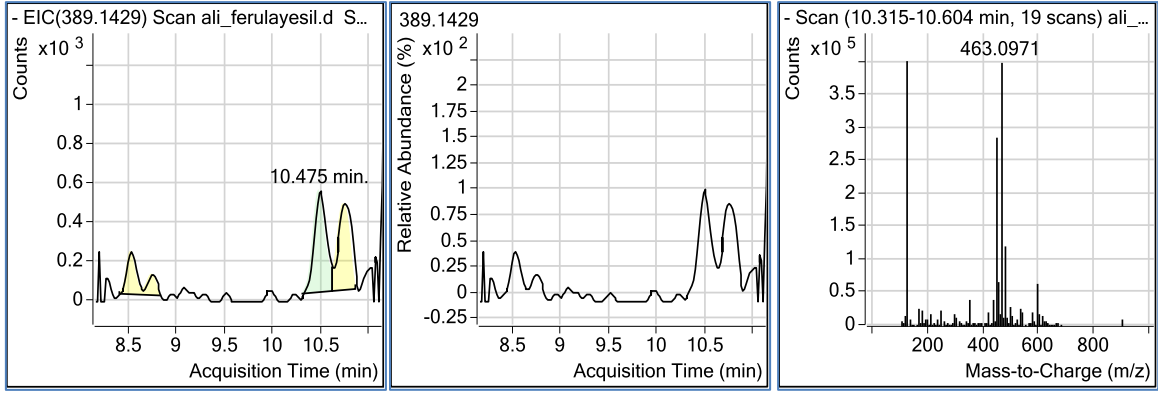
**EK-64.** Siringik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı)



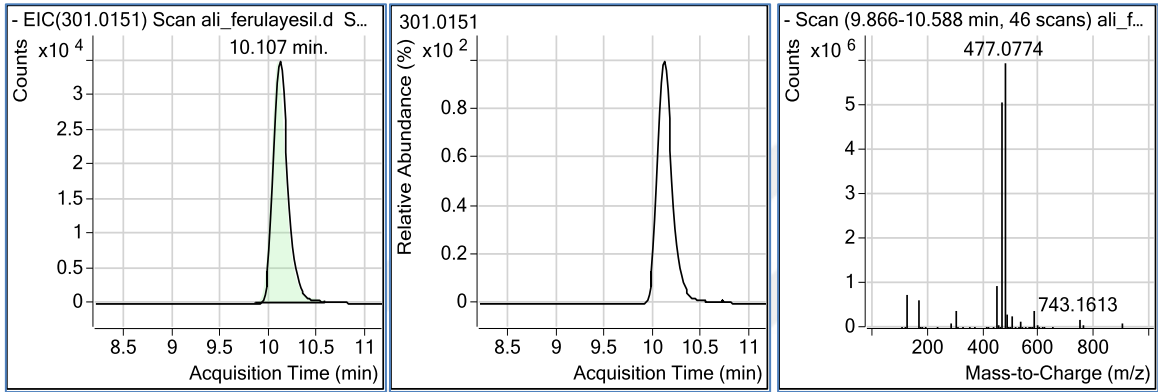
**EK-65.** Rutin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı)



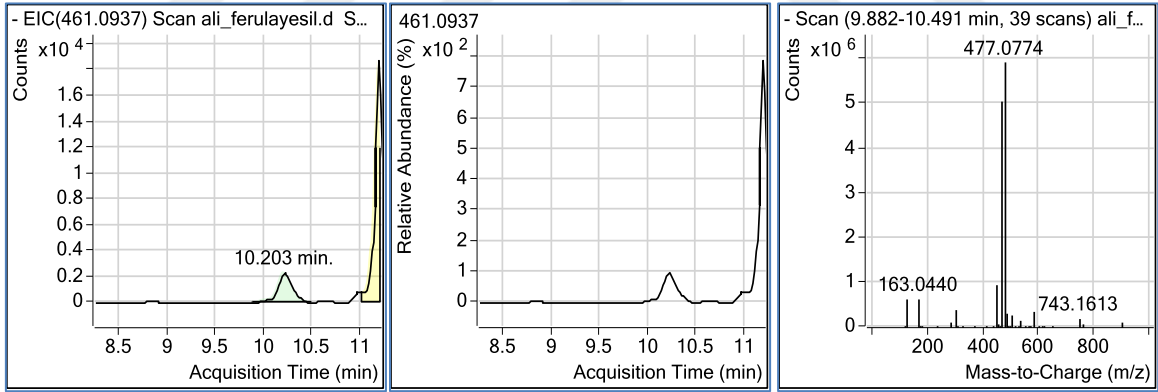
**EK-66.** 4-Hidroksibenzaldehit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı)



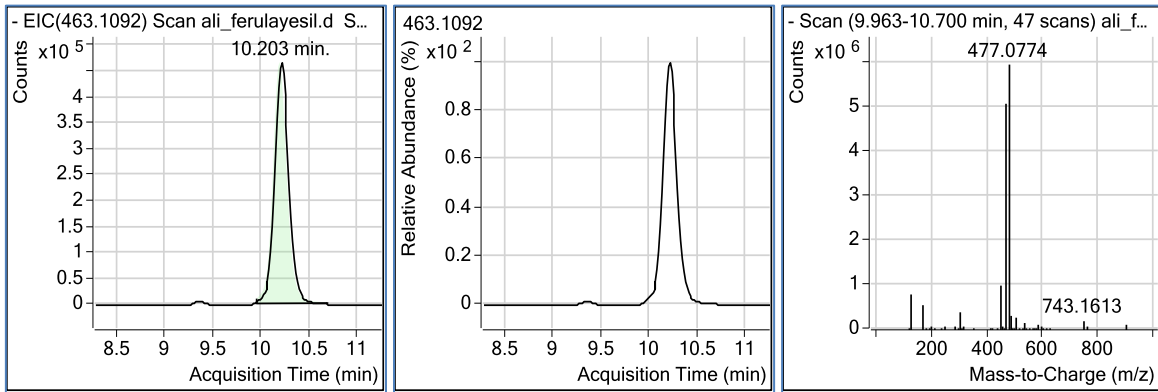
**EK-67.** Polydatine HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı)



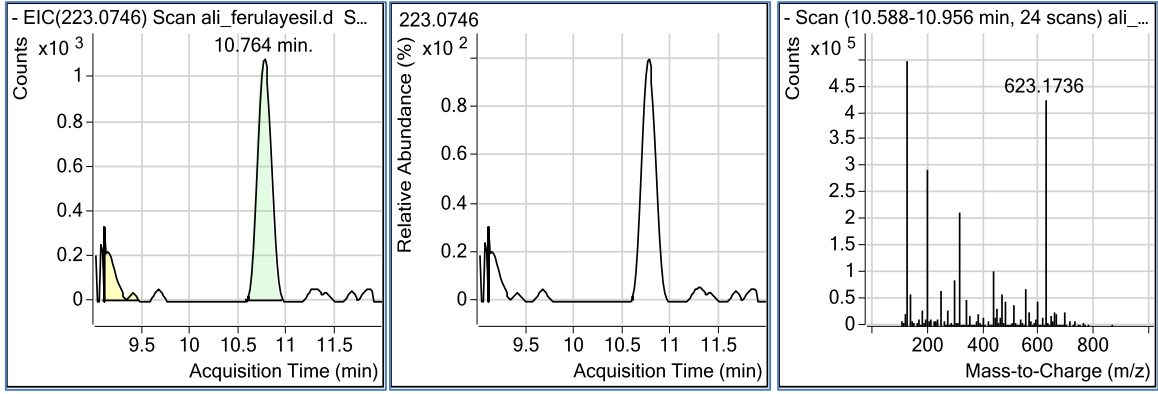
**EK-68.** Ellagik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı)



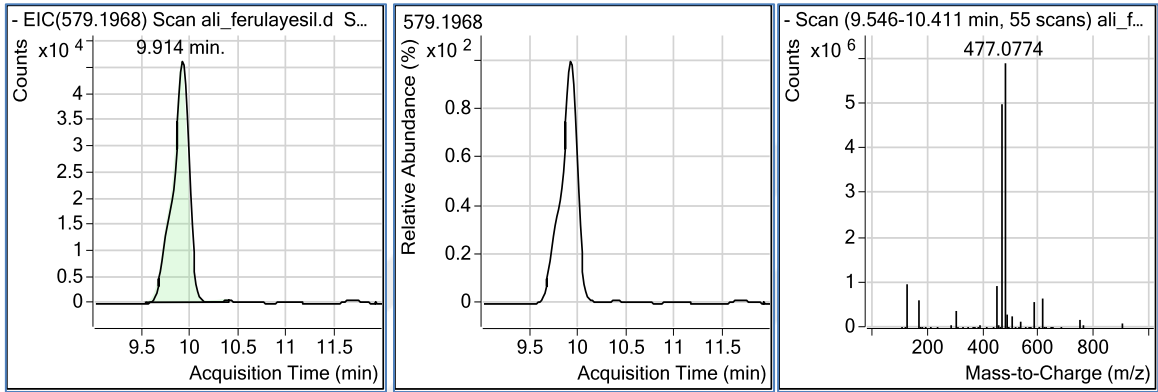
**EK-69.** Skutelerin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı)



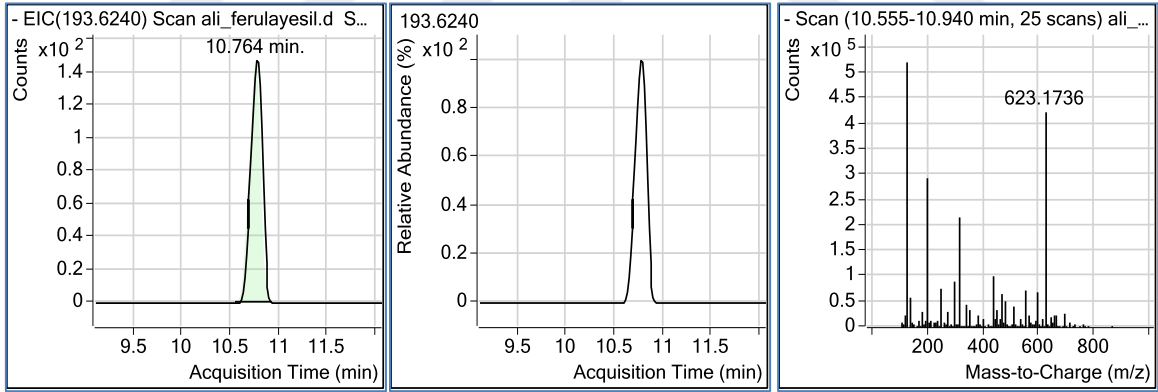
**EK-70.** Kersetin-3-β-D-glukozid HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı)



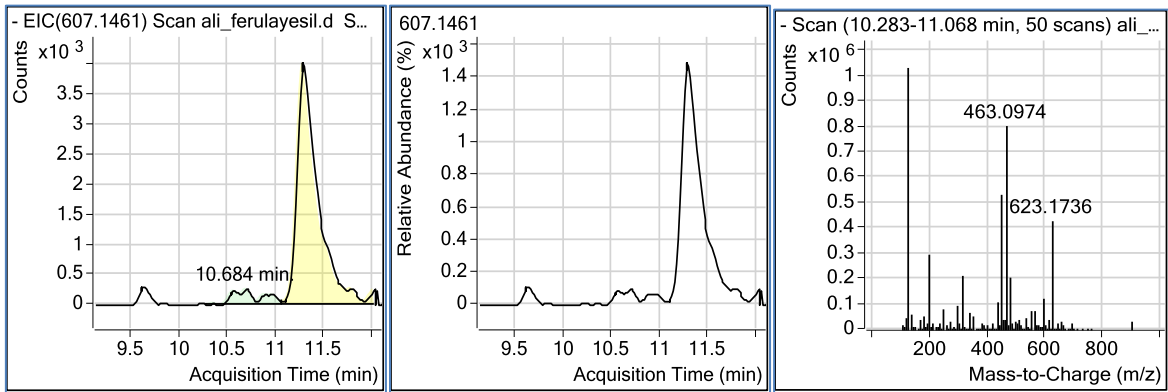
**EK-71.** Sinapik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı)



**EK-72.** Naringin asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı)

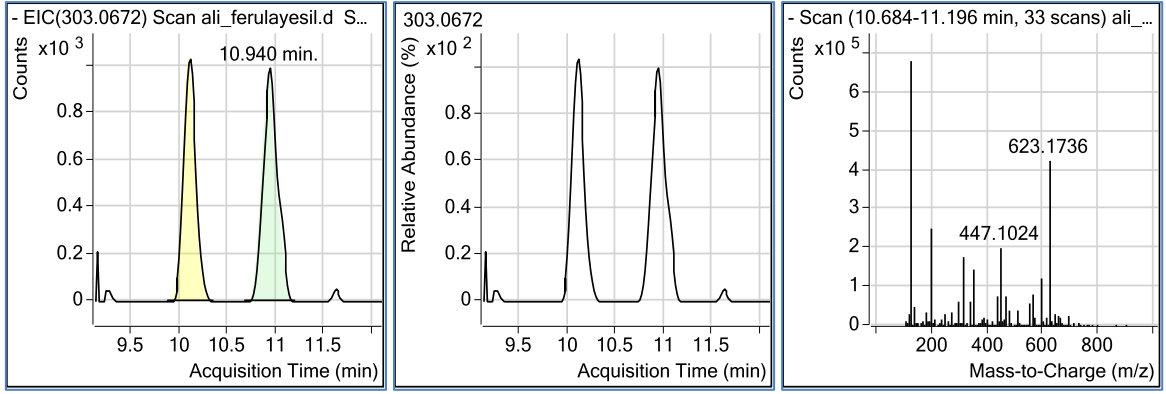


**EK-73.** Ferulik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı)

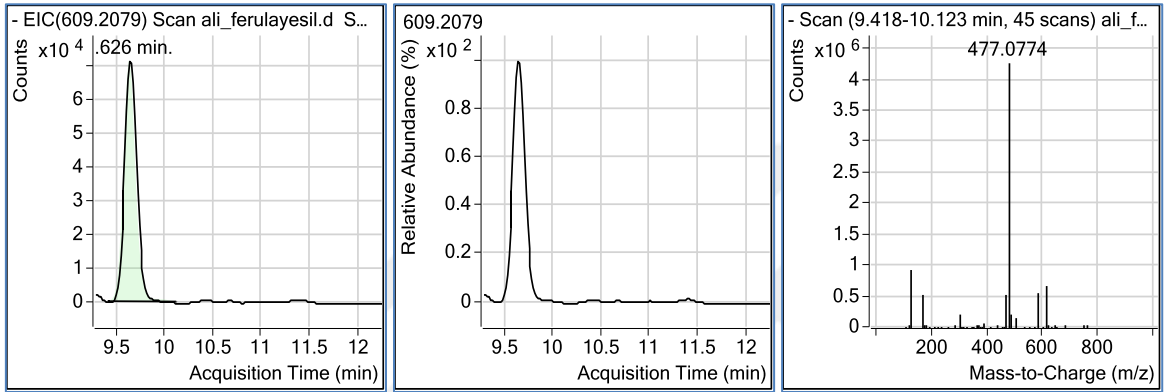


**EK-74.** Diosmin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı)

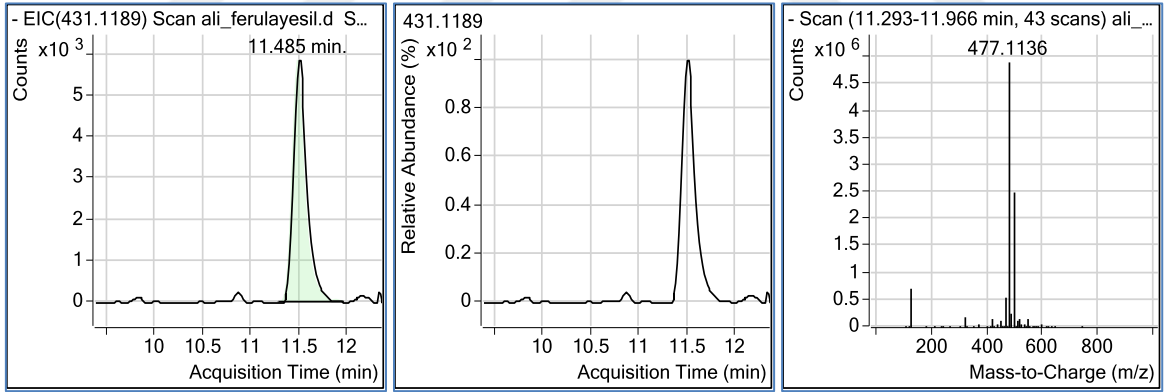




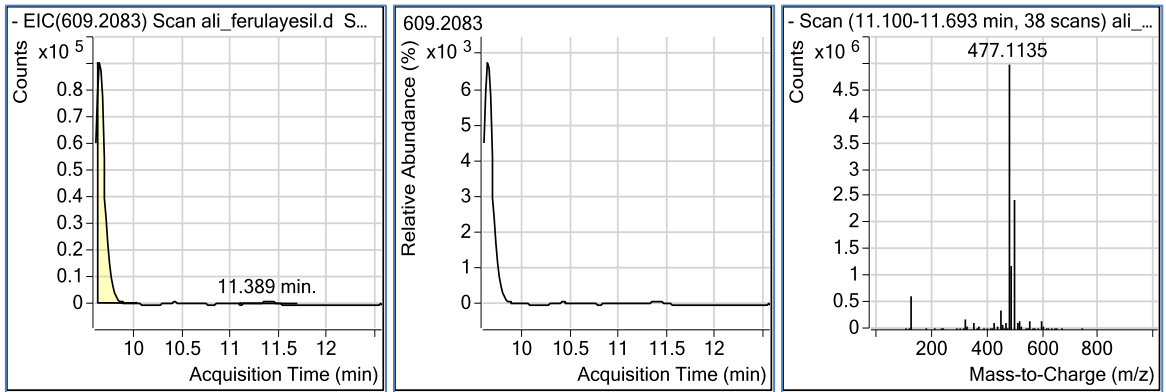
**EK-75.** Taxifolin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı)



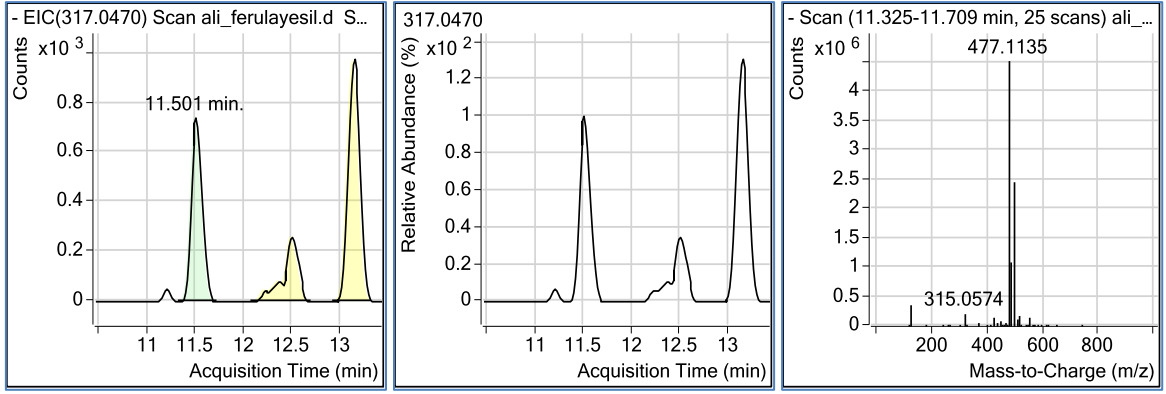
**EK-76.** Hesperidin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı)



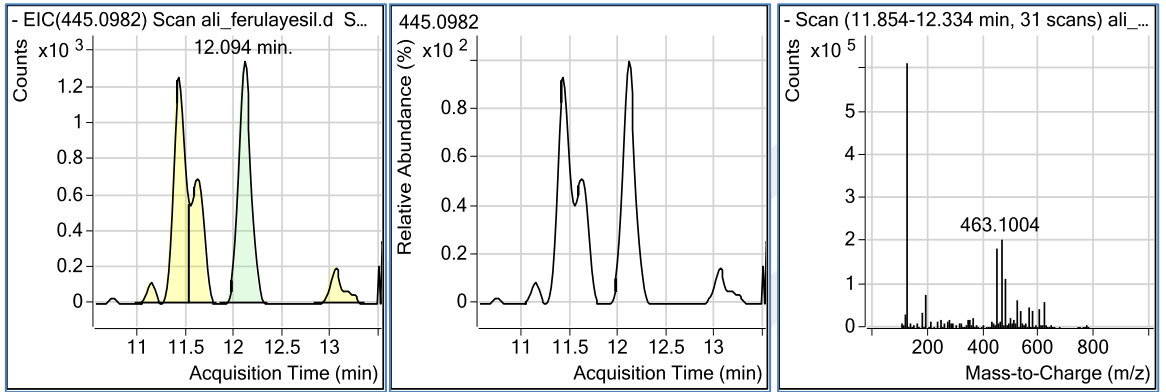
**EK-77.** Apigetrin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı)



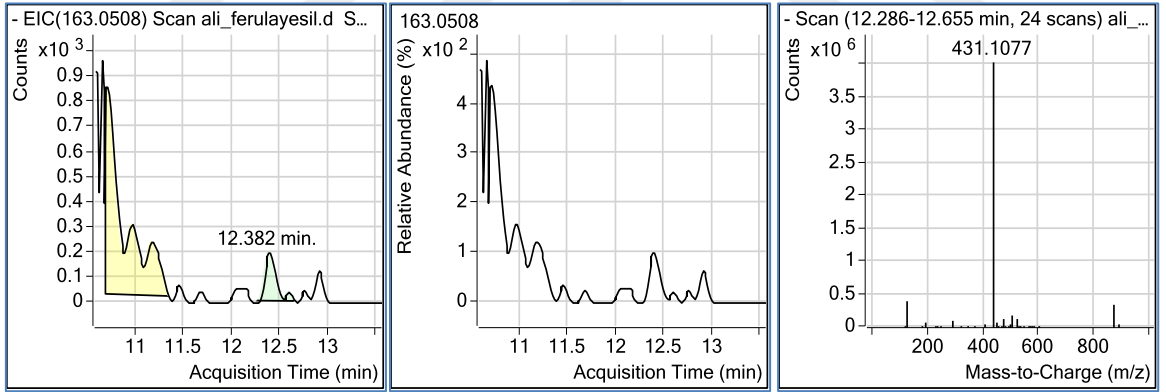
**EK-78.** Neohesperidin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı)



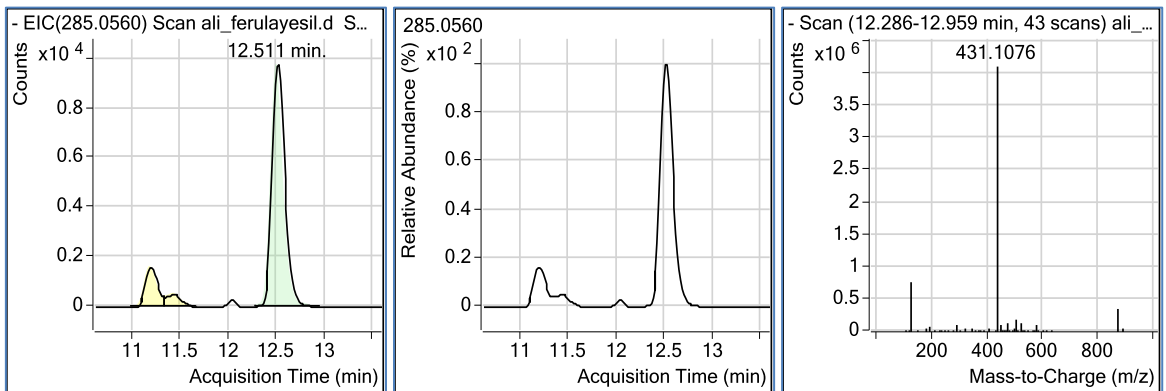
**EK-79.** Mirisetin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı)



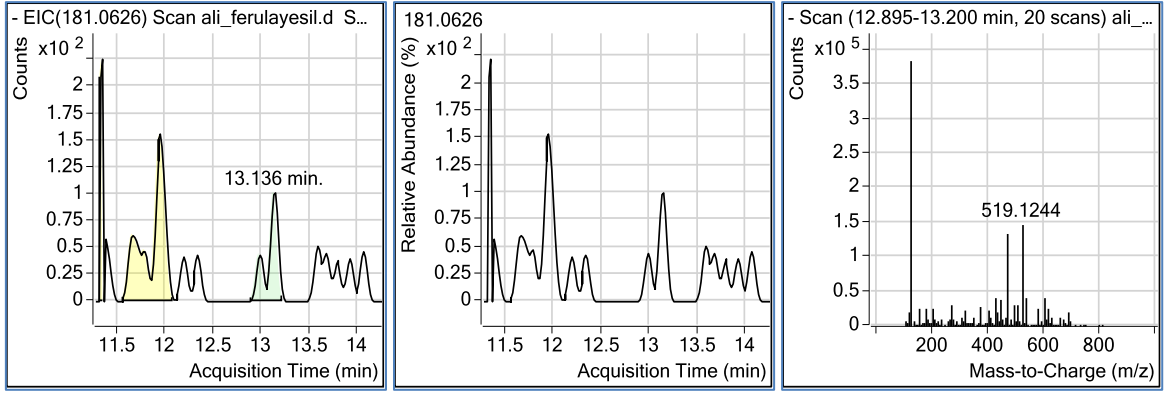
**EK-80.** Baicalin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı)



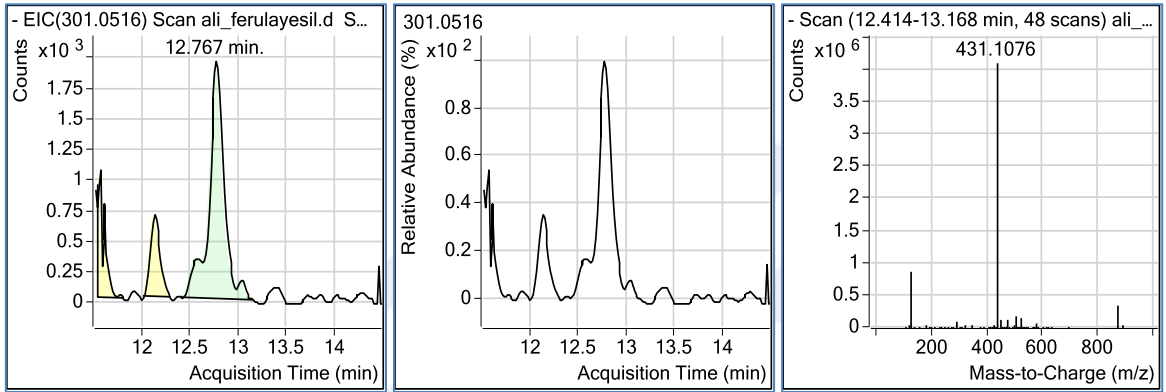
**EK-81.** p-kumarik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı)



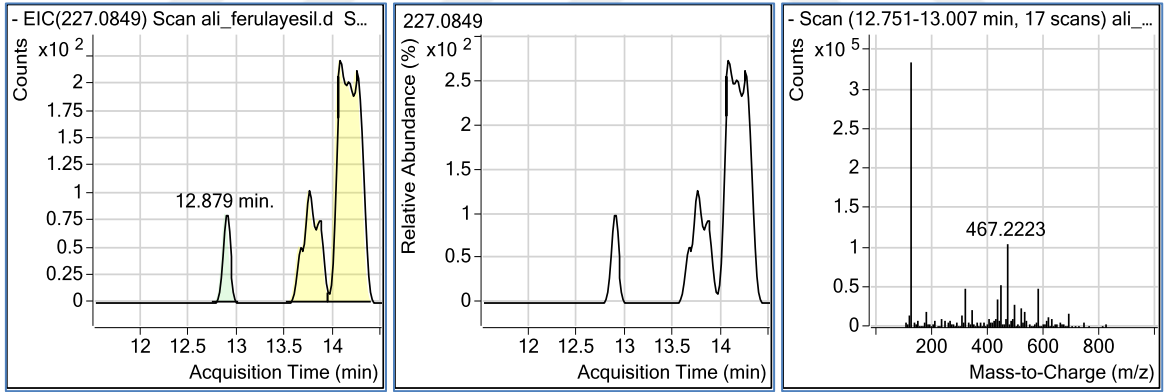
**EK-82.** Fisetin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı)



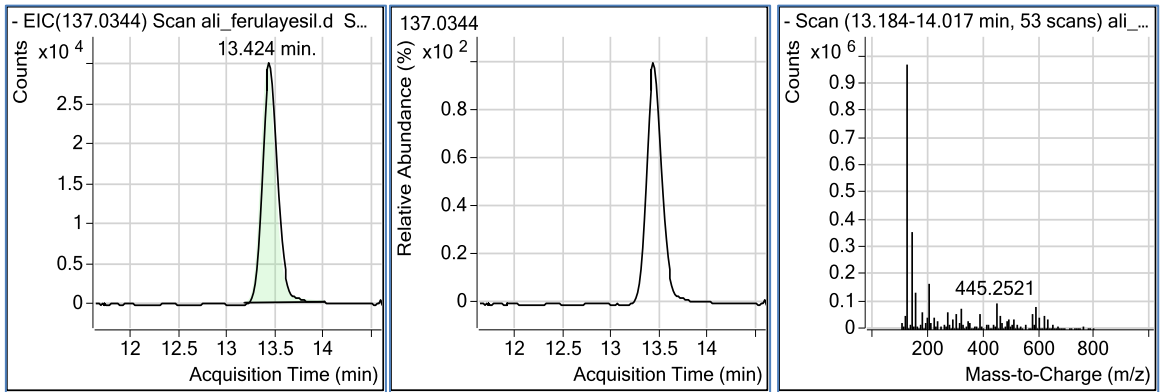
**EK-83.** Protokateşik asit etil esteri HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı)



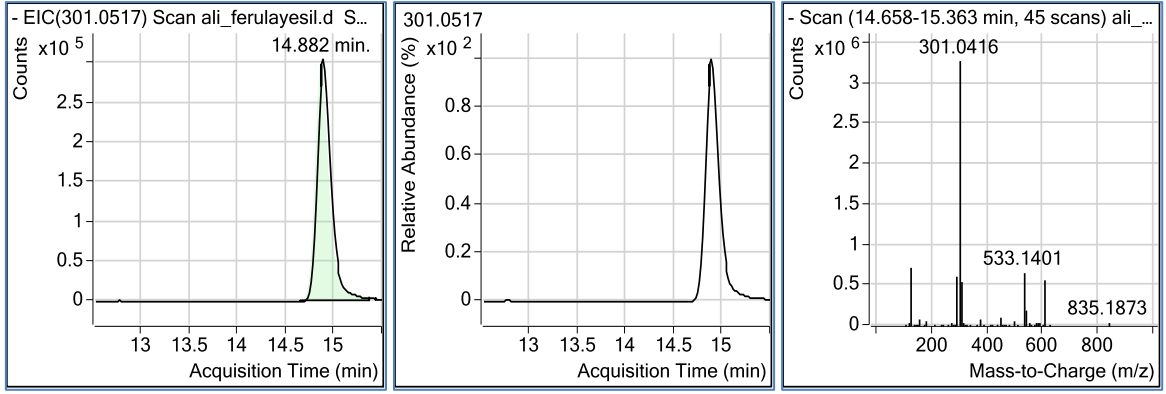
**EK-84.** Morin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı)



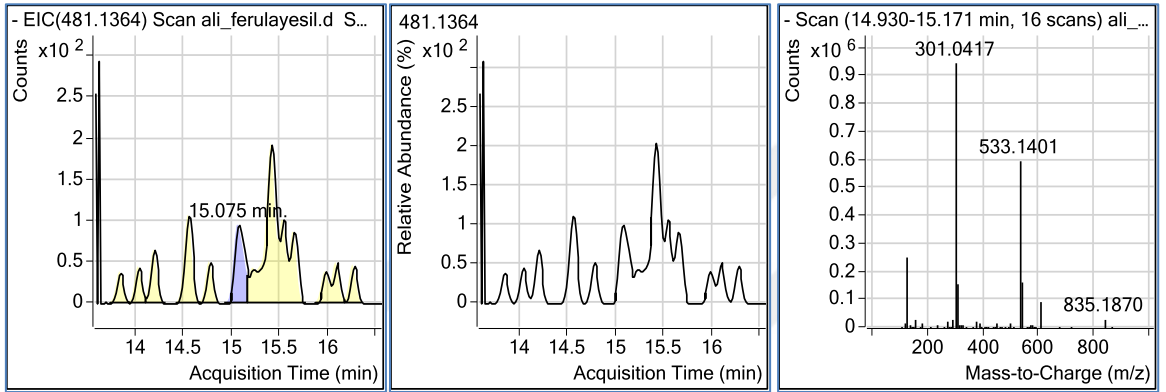
**EK-85.** Resveratrol HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı)



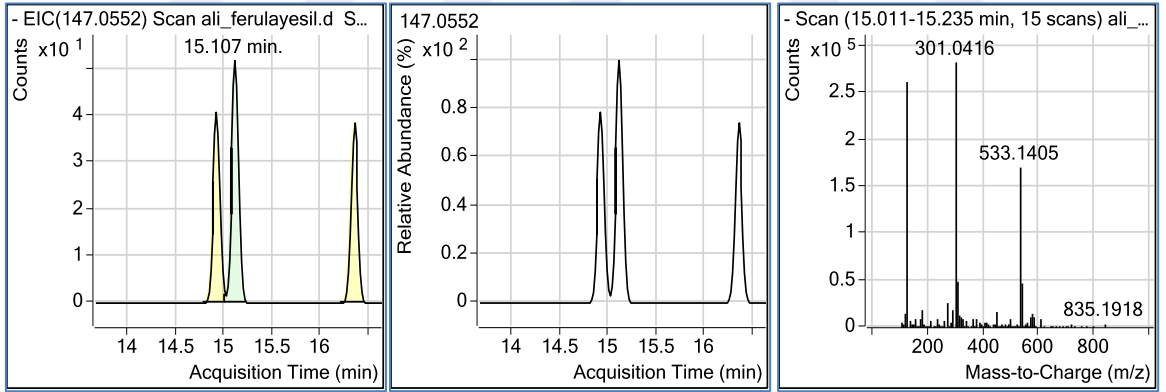
**EK-86.** Salisilik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı)



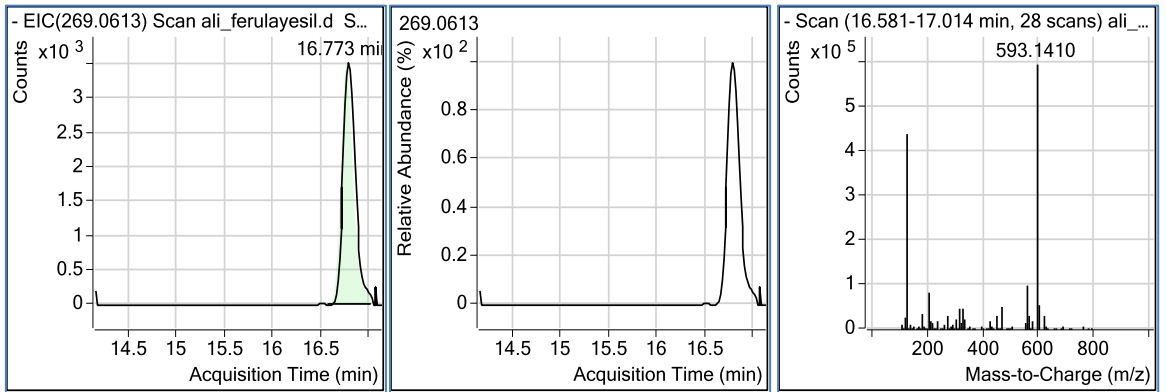
**EK-87.** Kersetin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı)



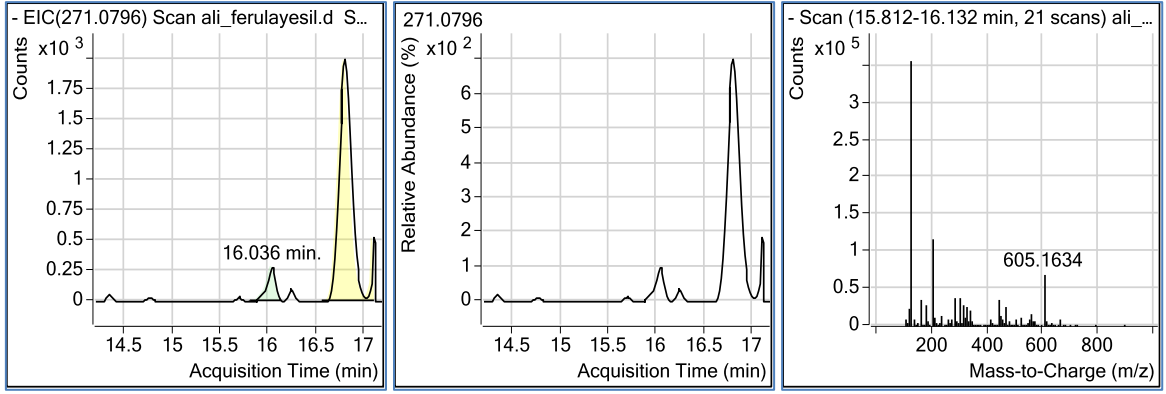
**EK-88.** Silibinin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı)



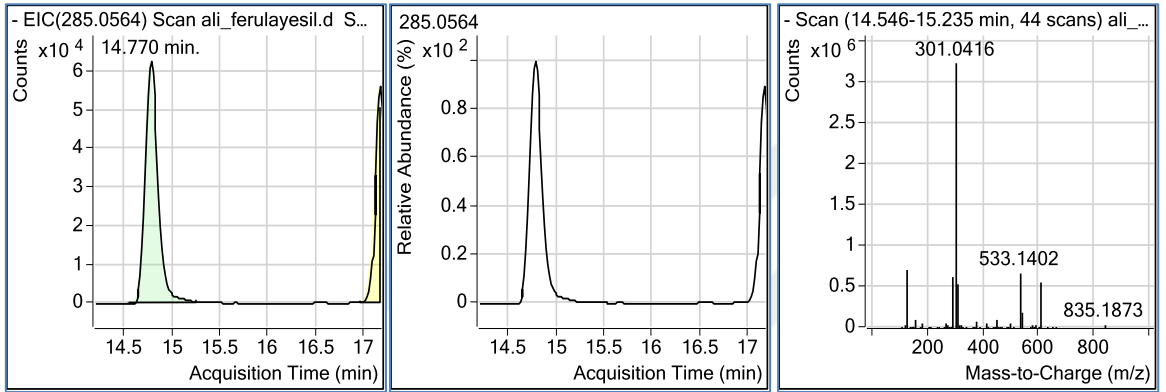
**EK-89.** Sinamik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı)



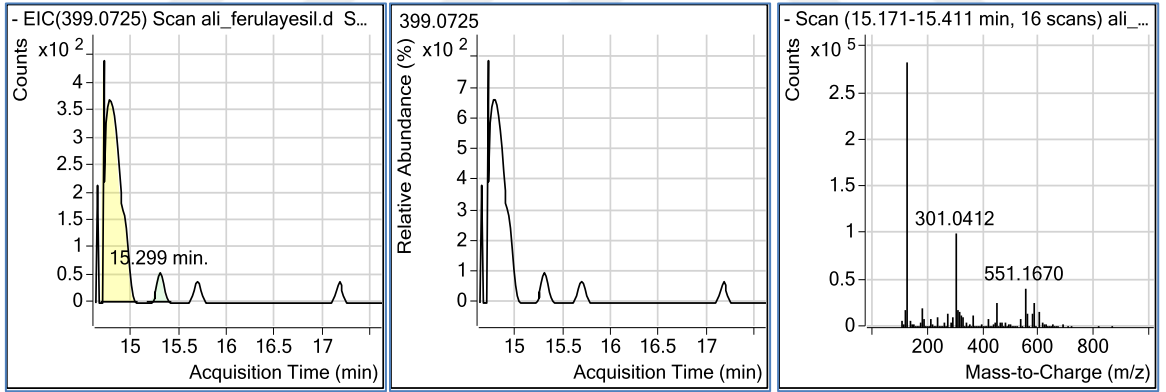
**EK-90.** Apigenin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı)



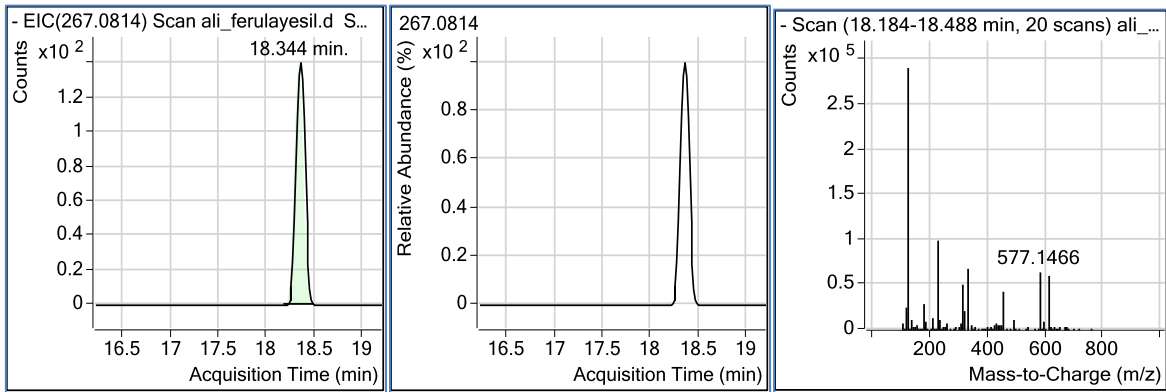
**EK-91.** Naringenin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı)



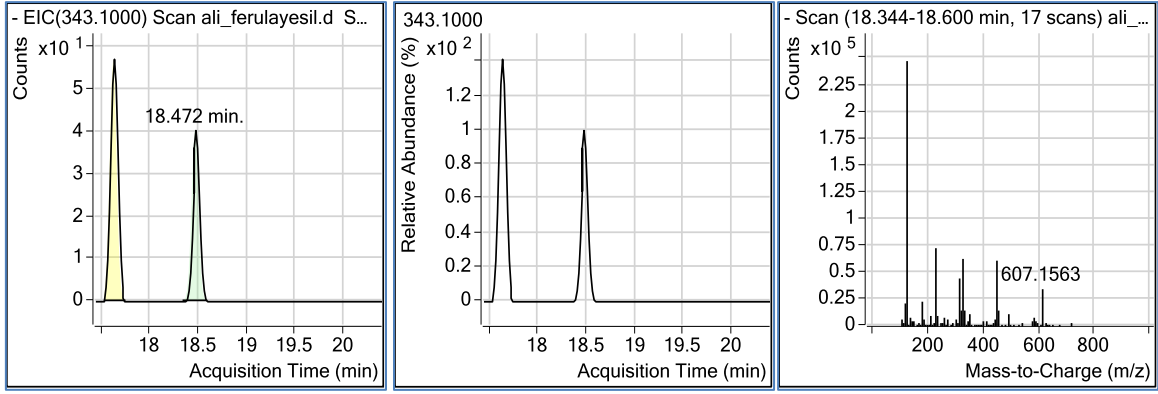
**EK-92.** Kamferol HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı)



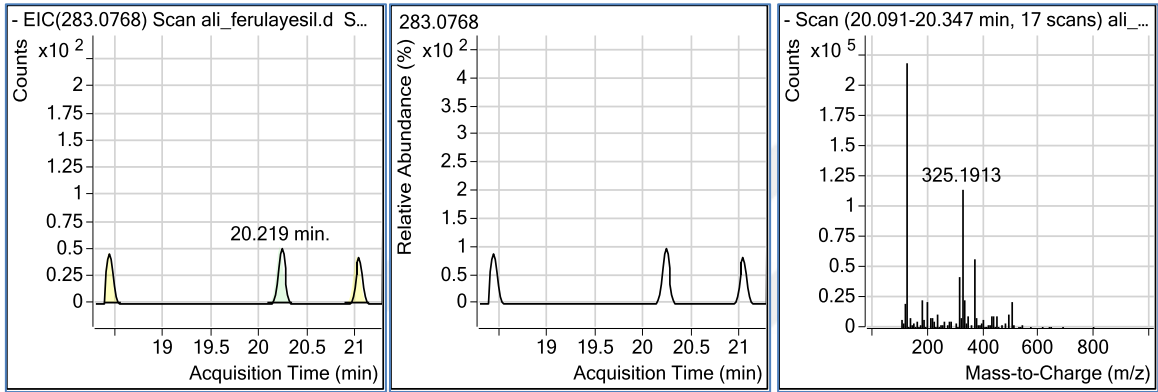
**EK-93.** Diosmetin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı)



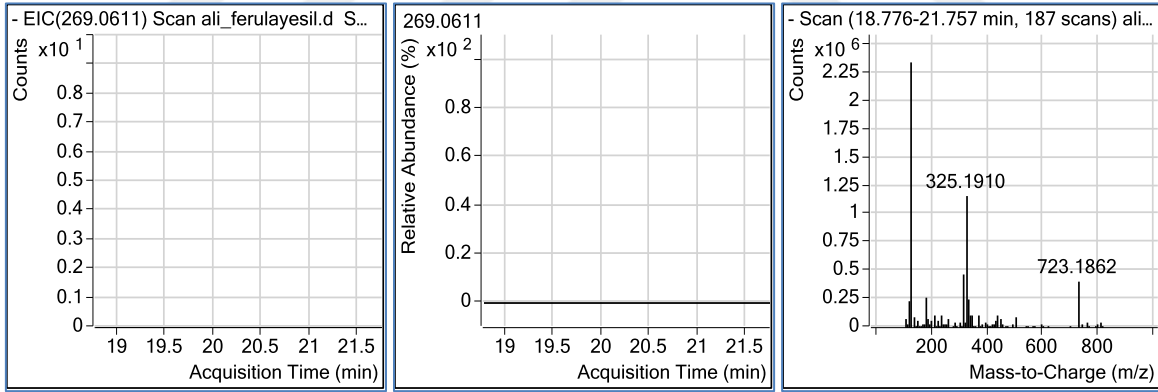
**EK-94.** Neochanin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı)



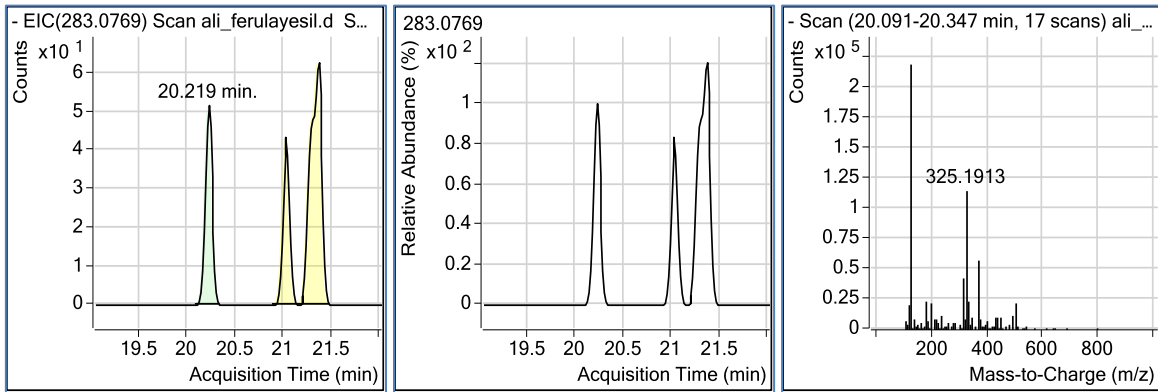
**EK-95.** Eupatorin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı)



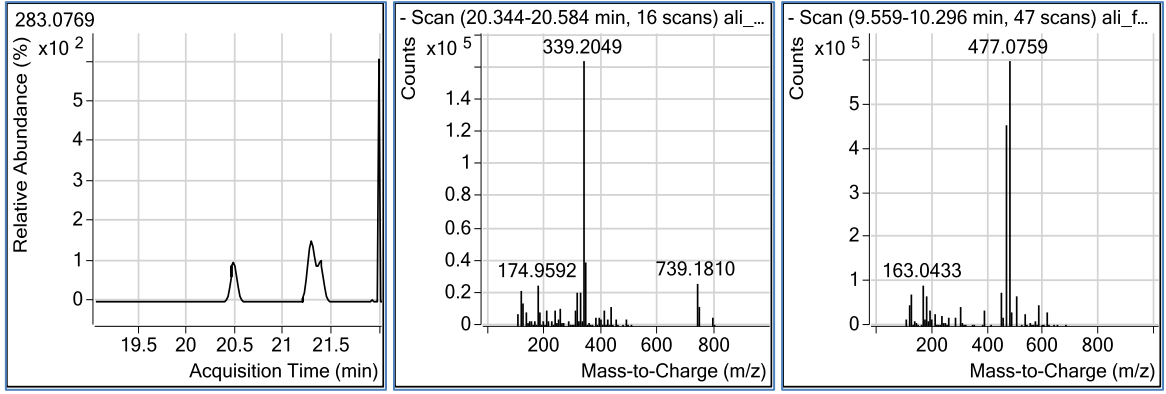
**EK-96.** Wogonin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı)



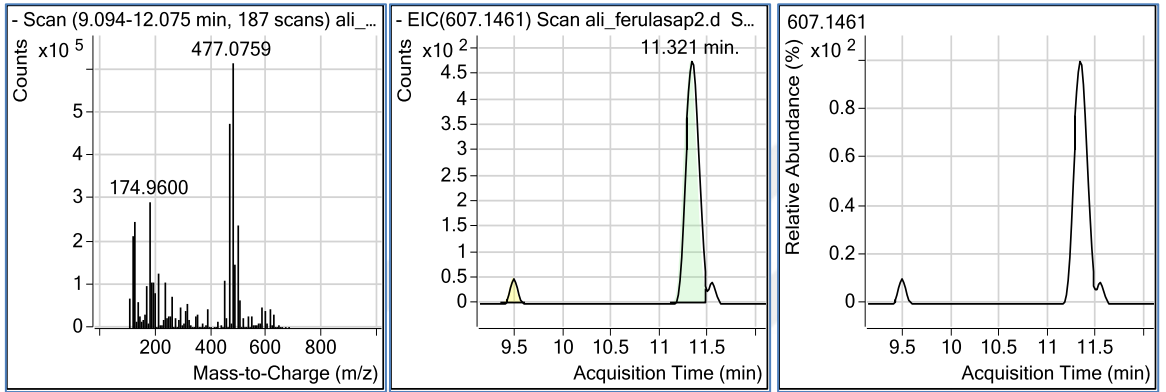
**EK-97.** Galangin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı)



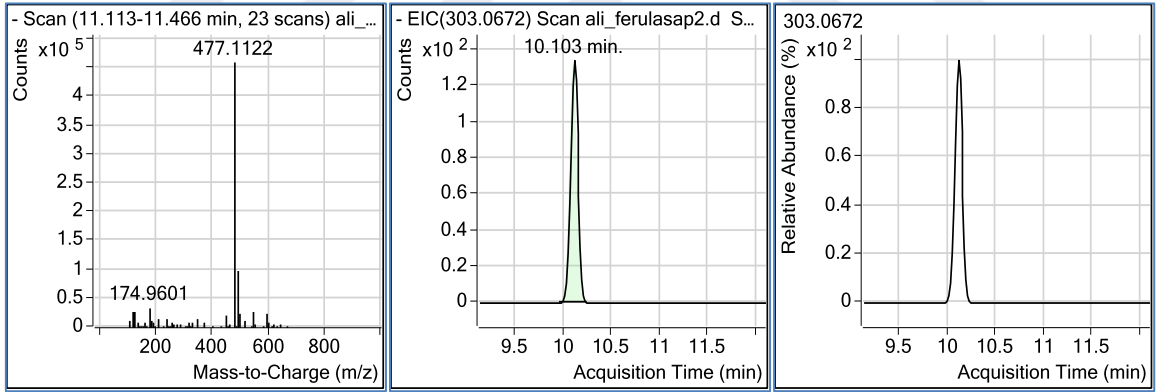
**EK-98.** Biochanin A HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (yeşil kısmı)



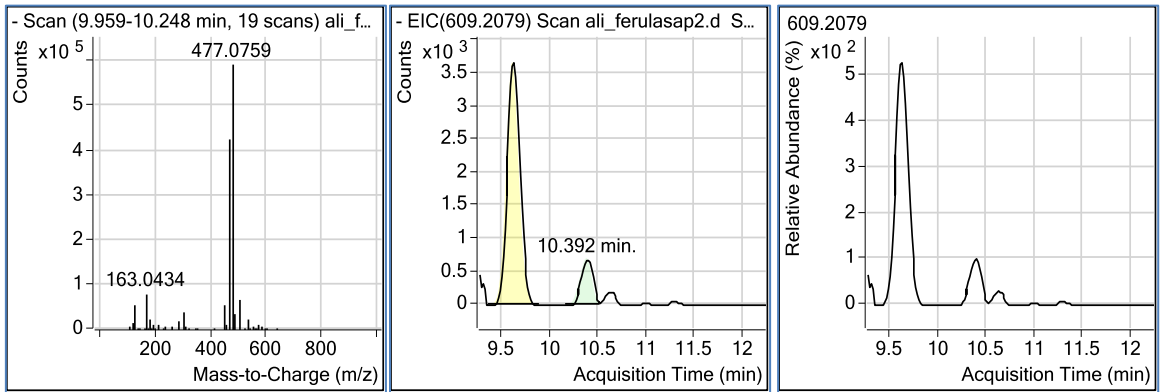
**EK-99.** Gallik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı)



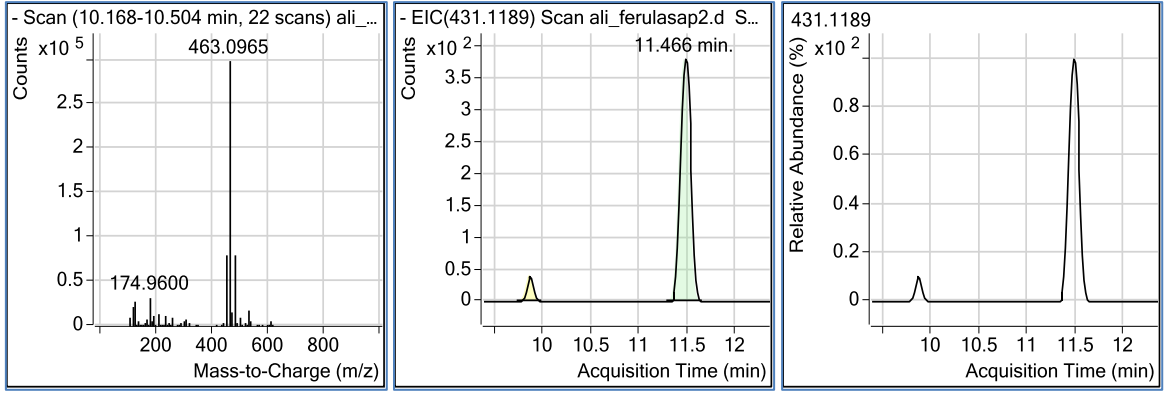
**EK-100.** Fumarik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı)



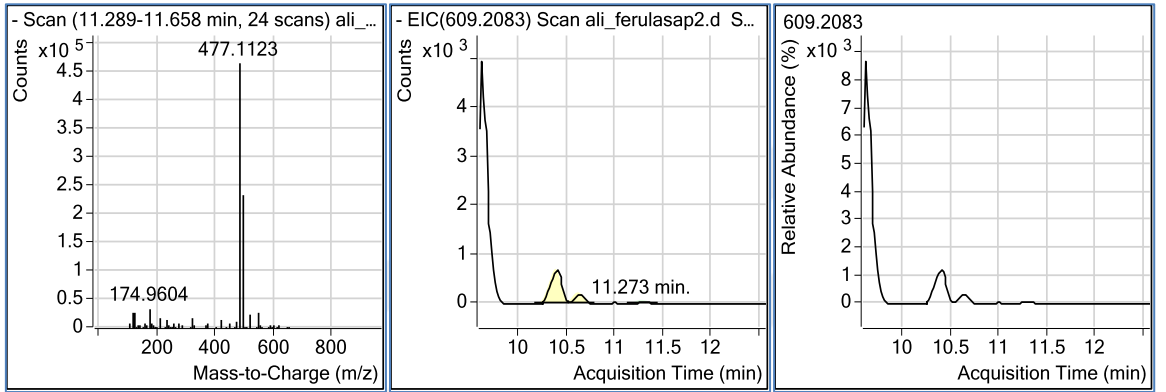
**EK-101.** Gentsik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı)



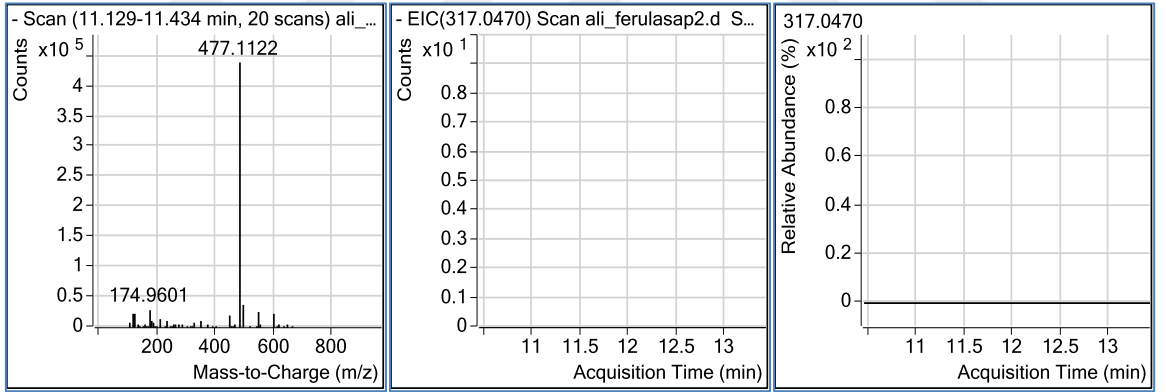
**EK-102.** Klorojenik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı)



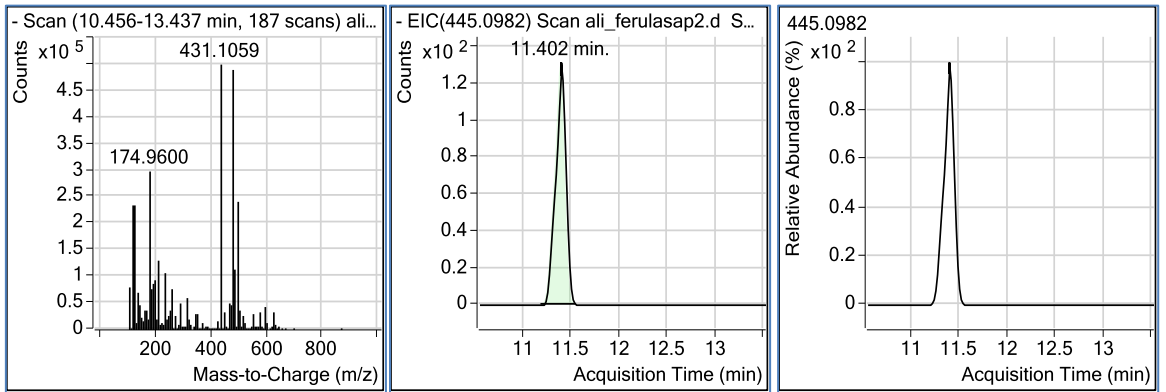
**EK-103.** Kateşin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı)



**EK-104.** 4-Hidroksibenzoik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı)

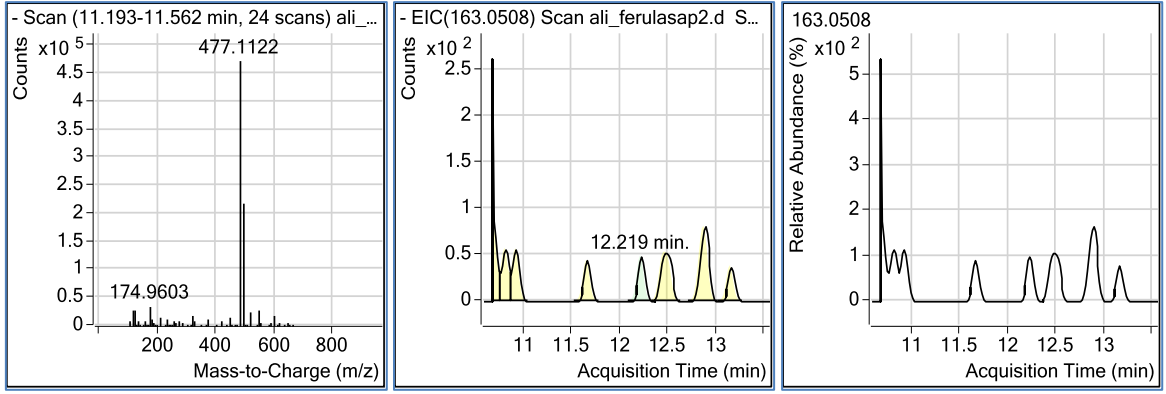


**EK-105.** Protokateşik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı)

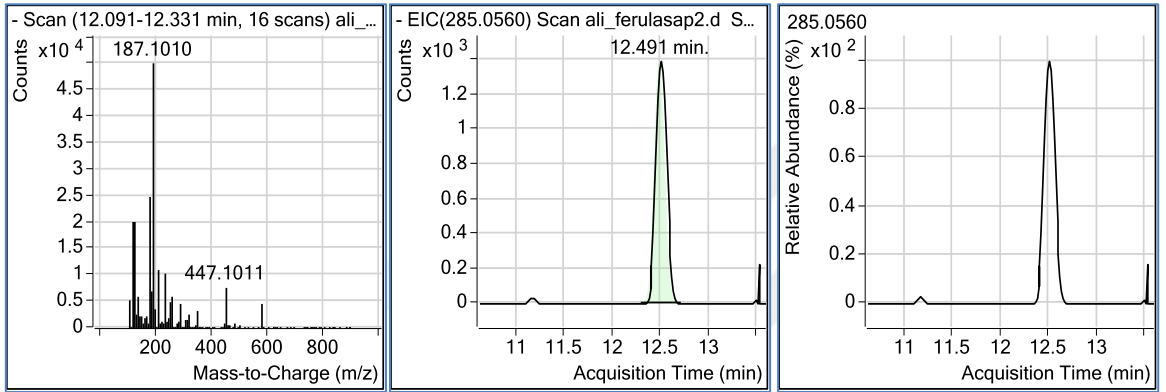


**EK-106.** Kafeik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı)

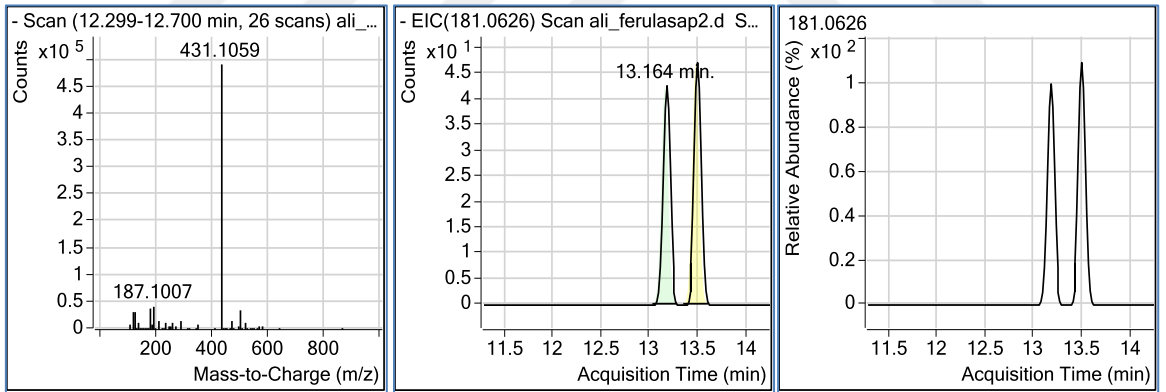




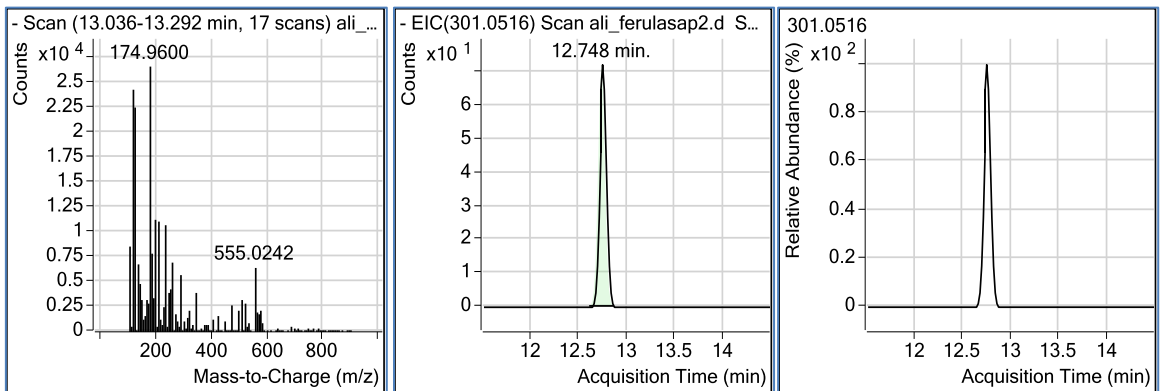
**EK-107.** Vanilik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı)



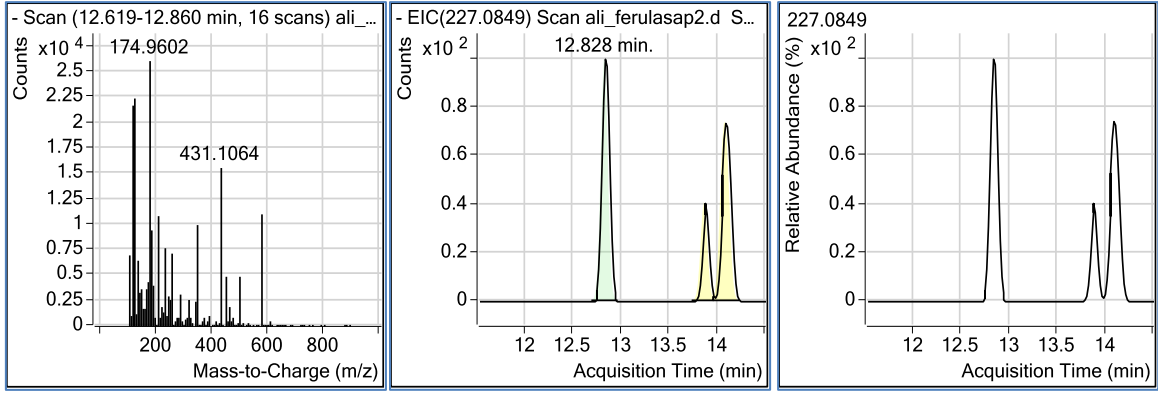
**EK-108.** Siringik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı)



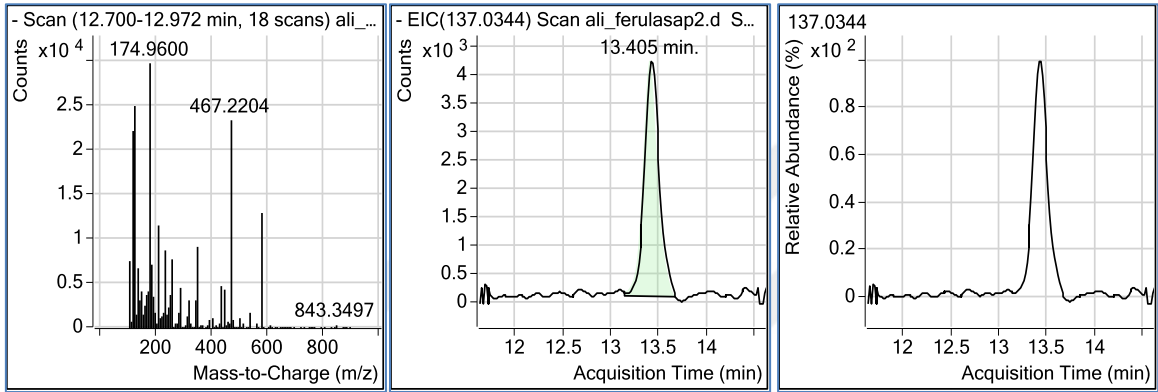
**EK-109.** Rutin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı)



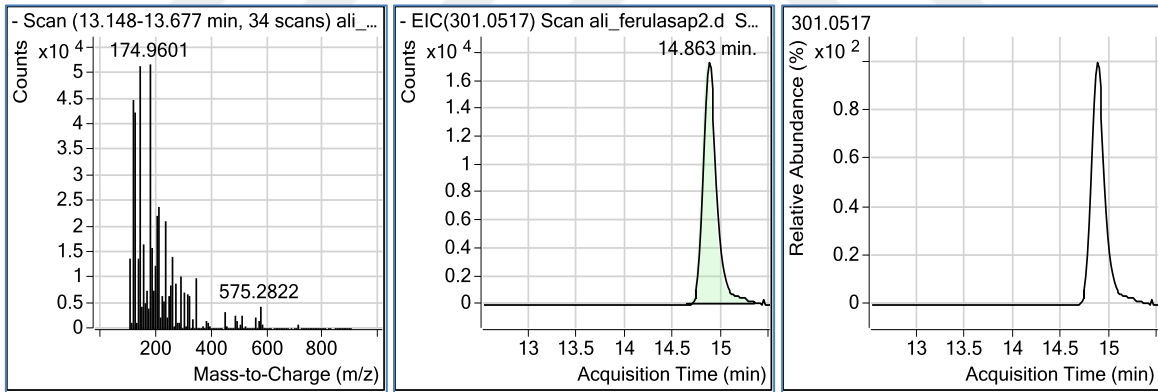
**EK-110.** 4-Hidroksibenzenaldehit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı)



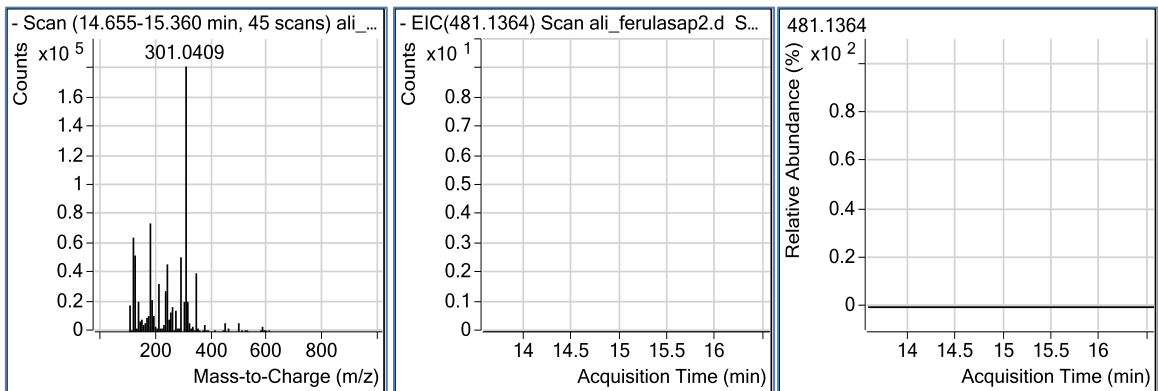
**EK-111.** Polydatine HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı)



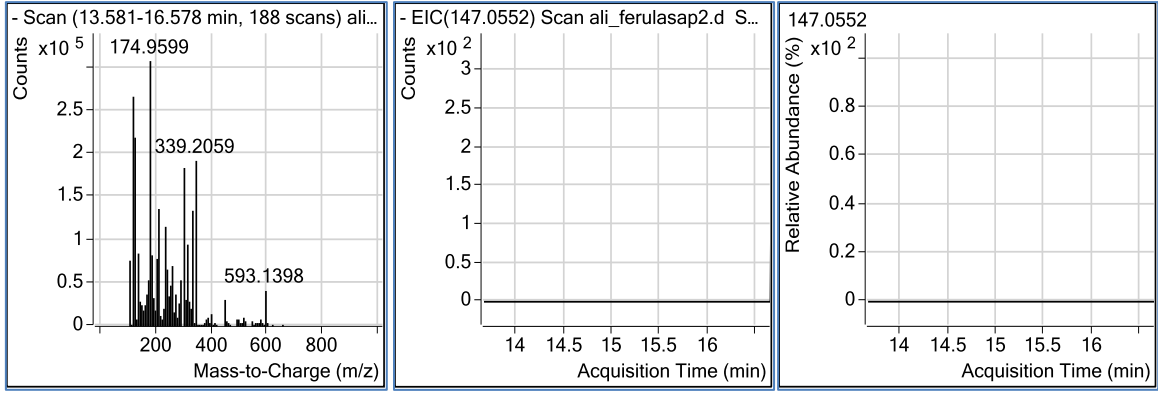
**EK-112.** Ellagik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı)



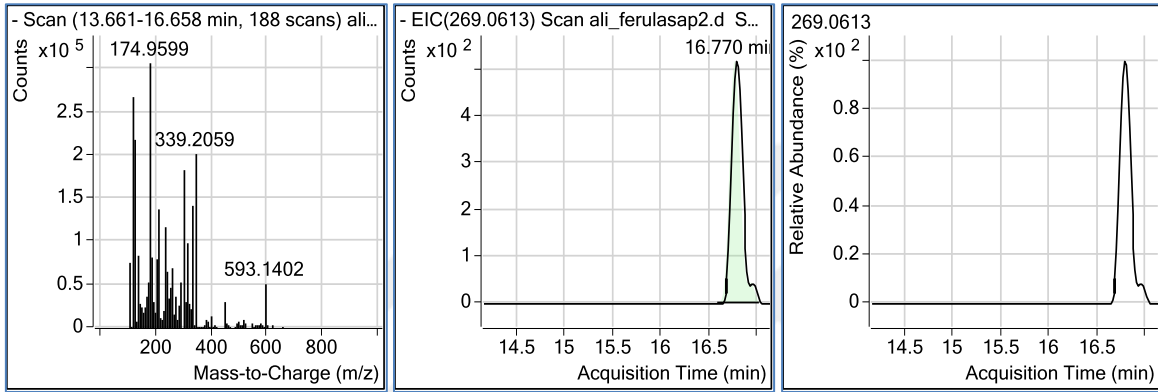
**EK-113.** Skutelerin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı)



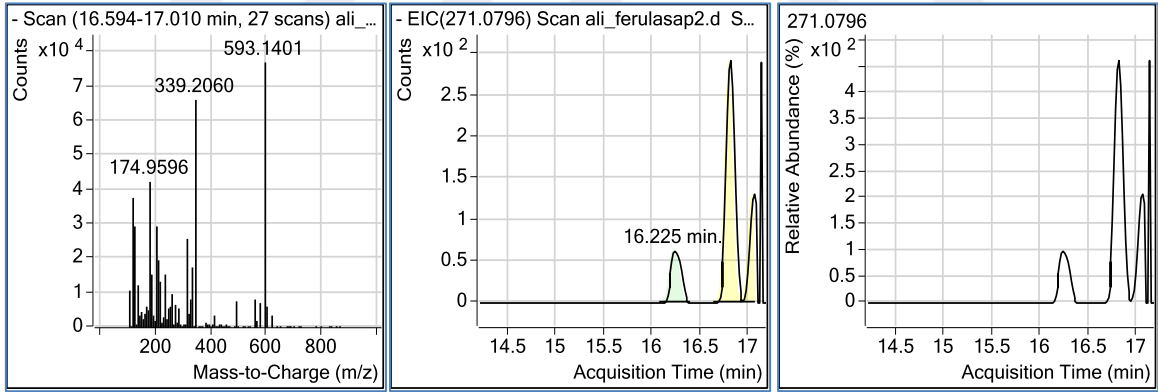
**EK-114.** Kersetin-3-β-D-glukozid HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı)



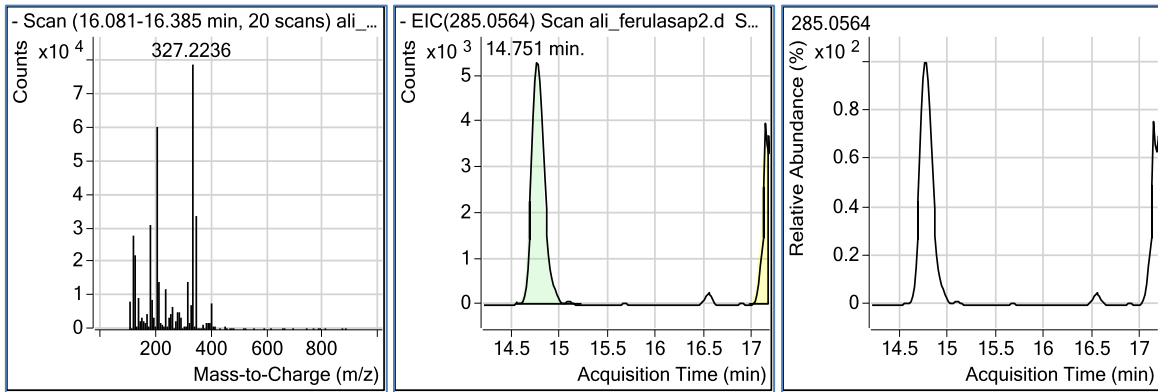
**EK-115.** Sinapik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı)



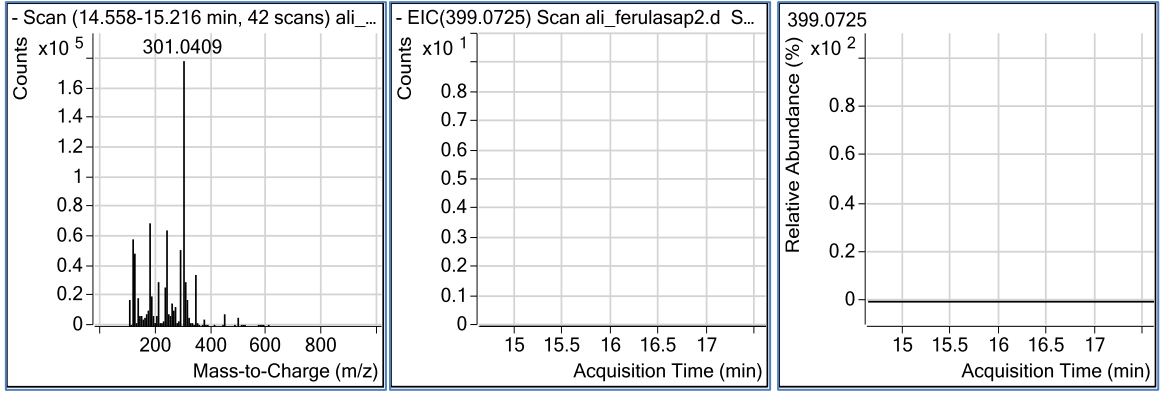
**EK-116.** Naringin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı)



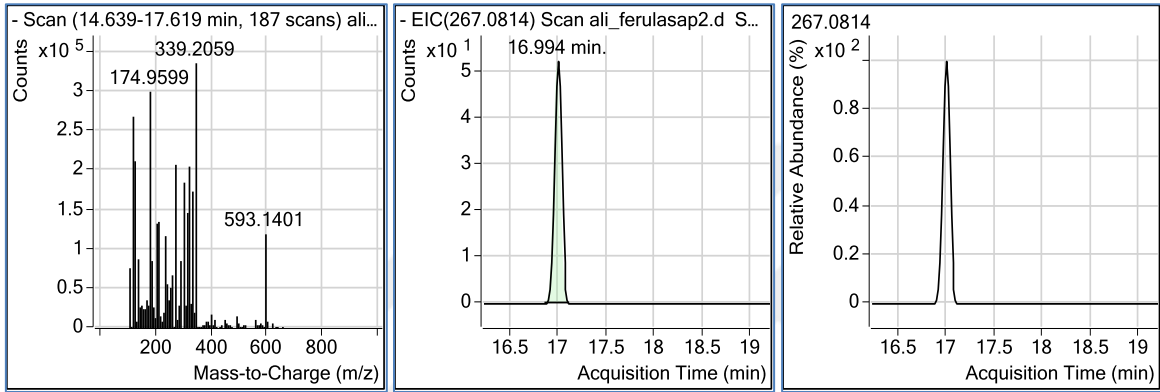
**EK-117.** Ferulik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı)



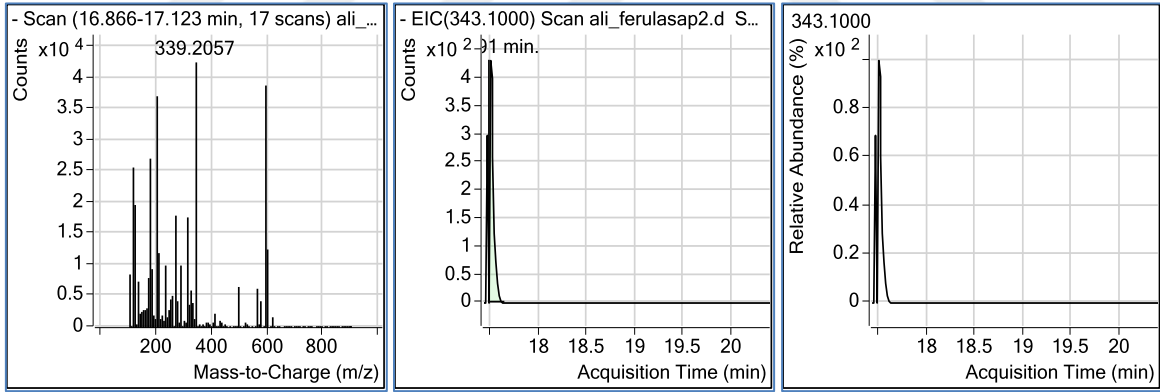
**EK-118.** Diosmin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı)



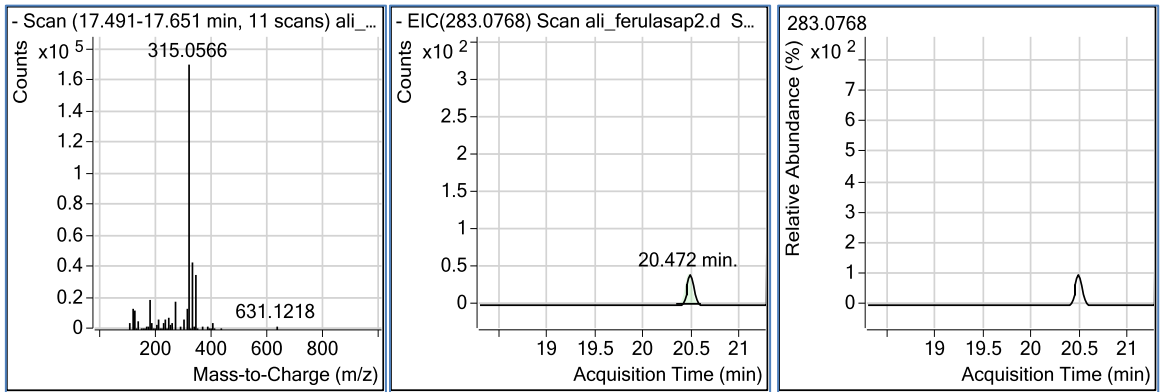
**EK-119.** Taxifolin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı)



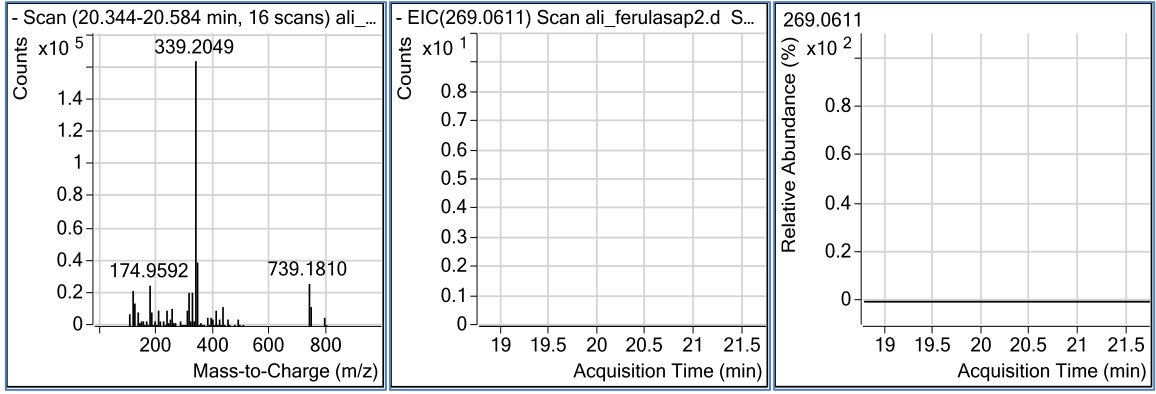
**EK-120.** Hesperidin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı)



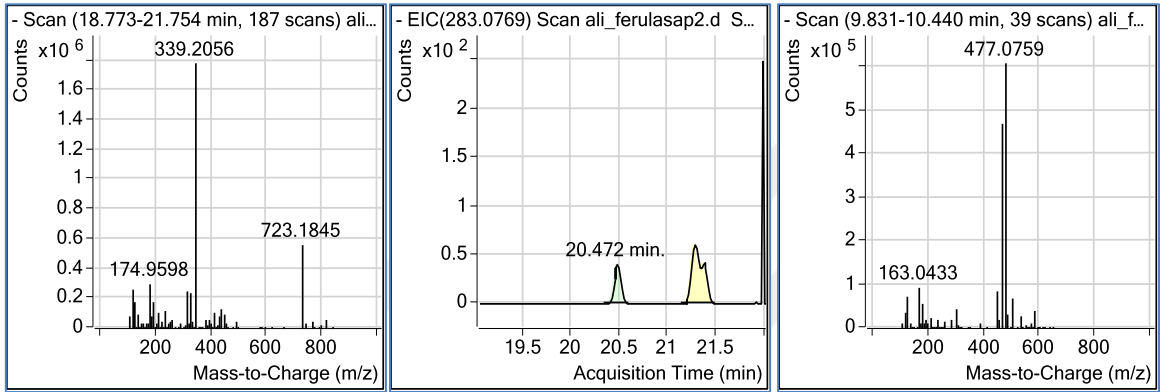
**EK-121.** Apigetrin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı)



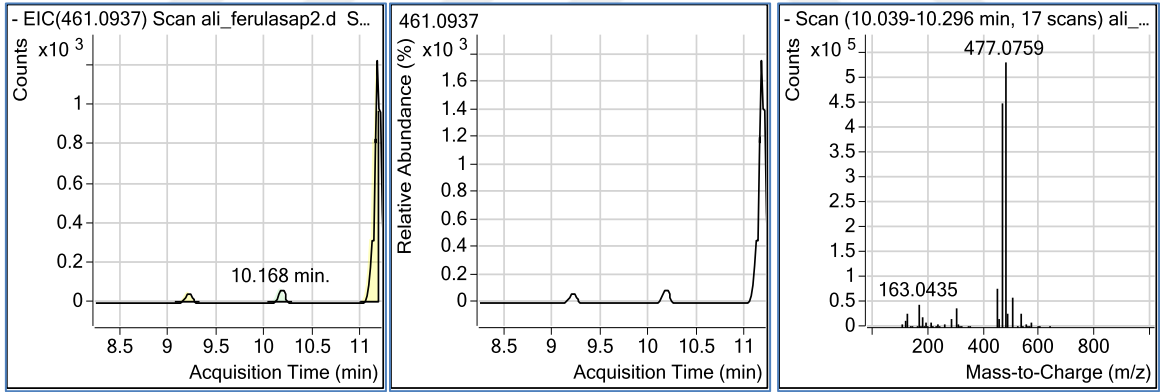
**EK-122.** Neohesperidin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı)



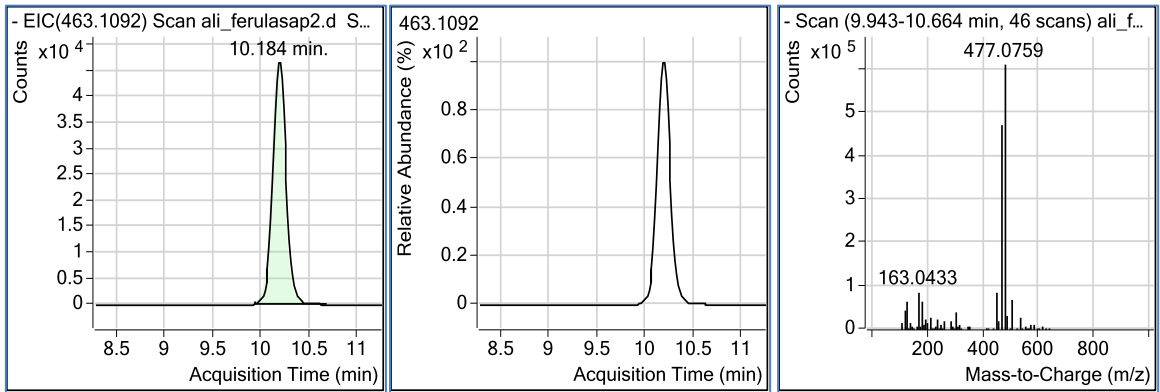
**EK-123.** Mirisetin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı)



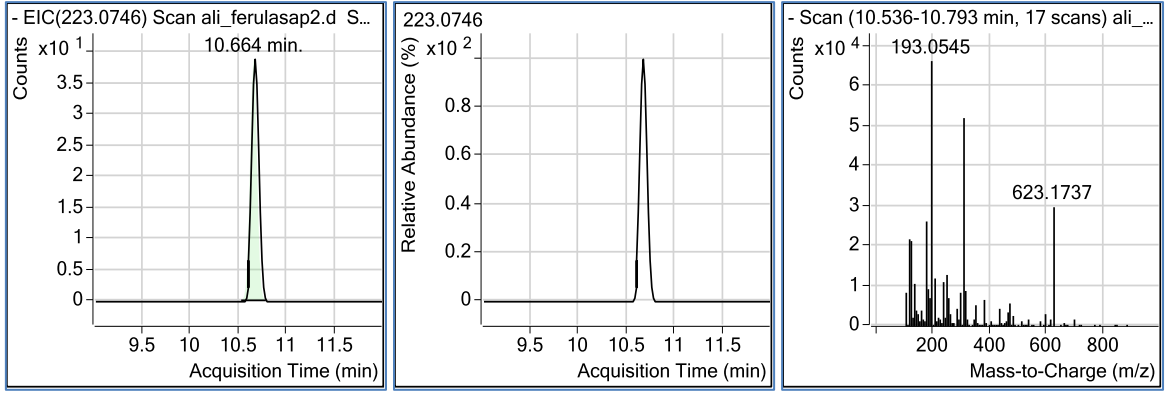
**EK-124.** Baicalin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı)



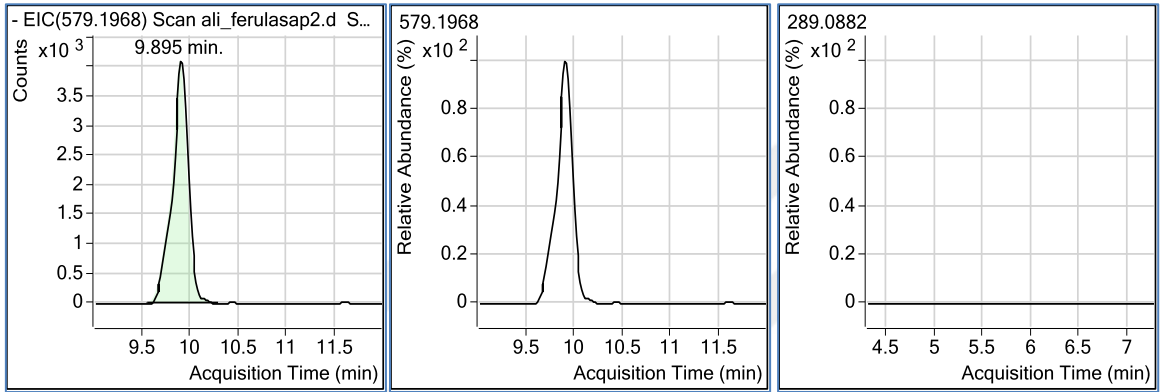
**EK-125.** p-kumarik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı)



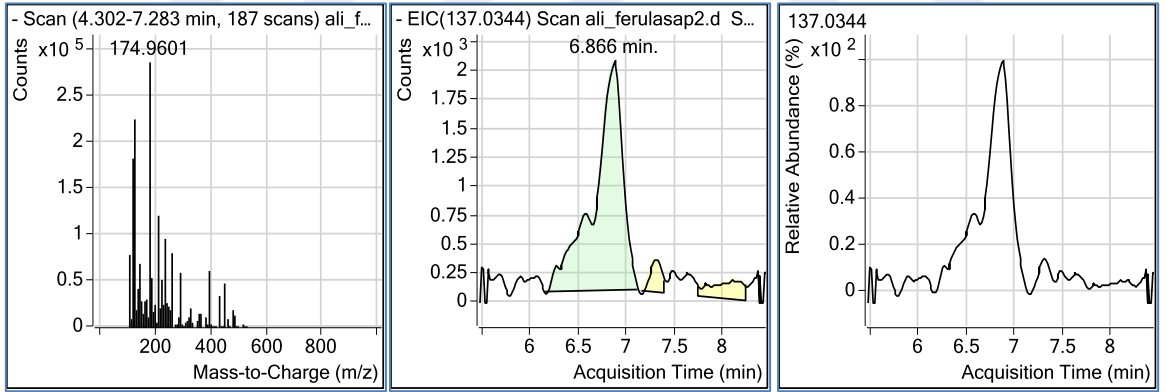
**EK-126.** Fisetin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı)



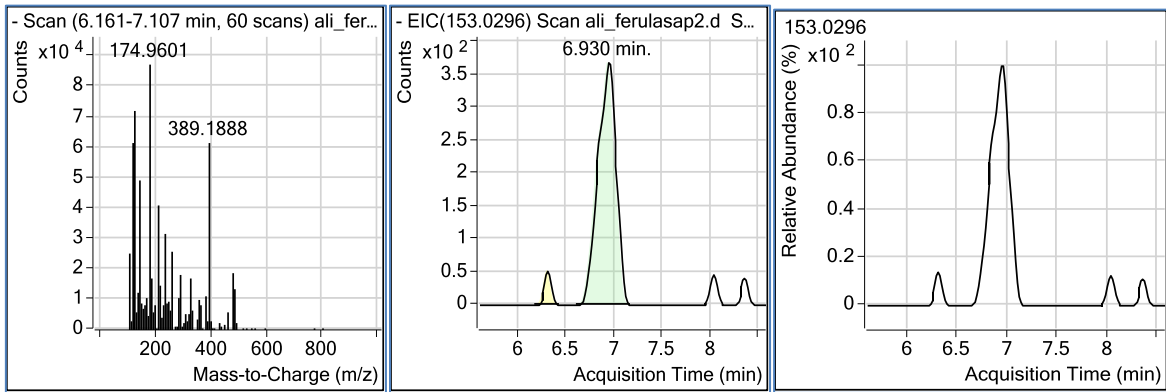
**EK-127.** Protokateşik asit etil esteri HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı)



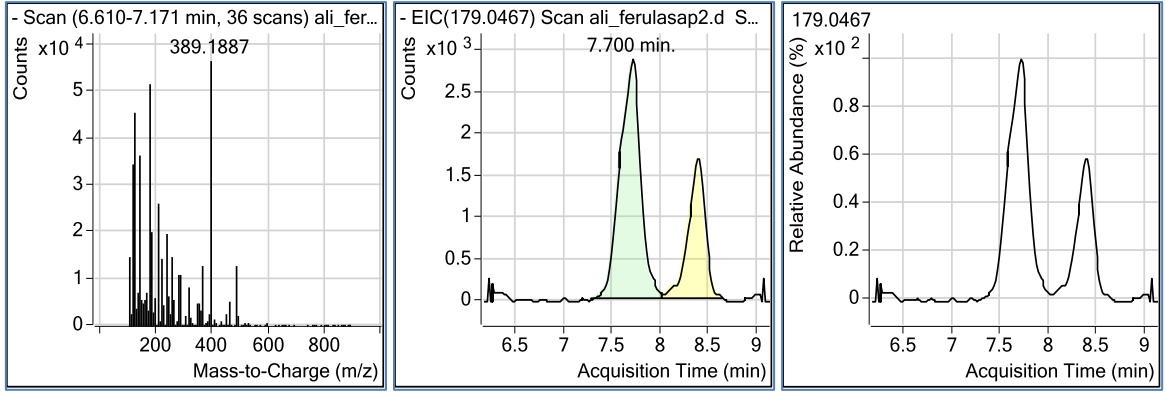
**EK-128.** Morin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı)



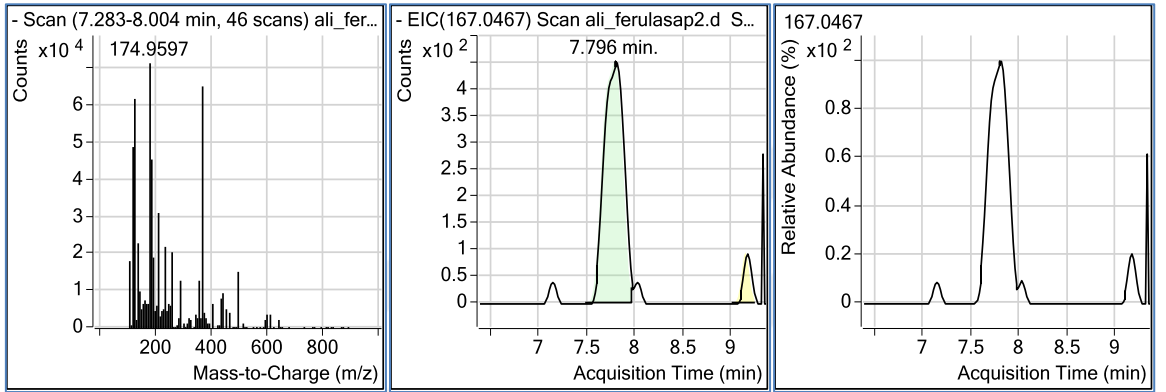
**EK-129.** Resveratrol HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı)



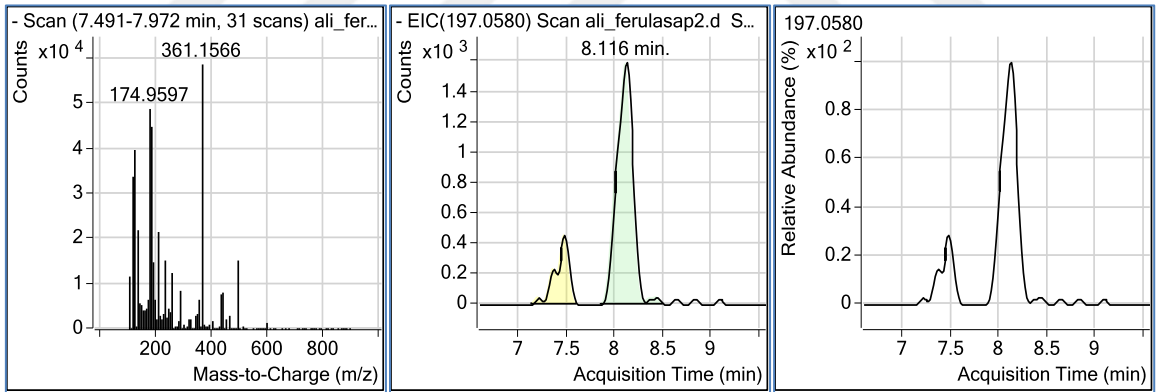
**EK-130.** Salisilik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı)



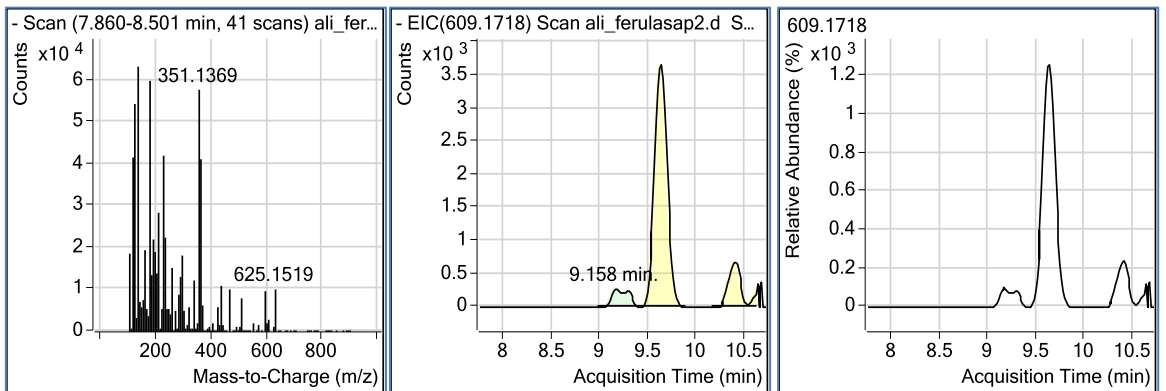
**EK-131.** Keretin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı)



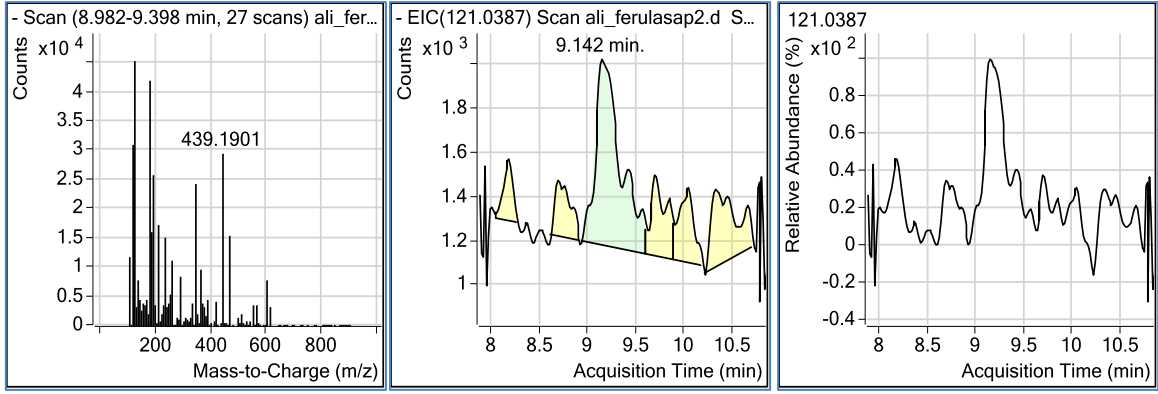
**EK-132.** Silibinin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı)



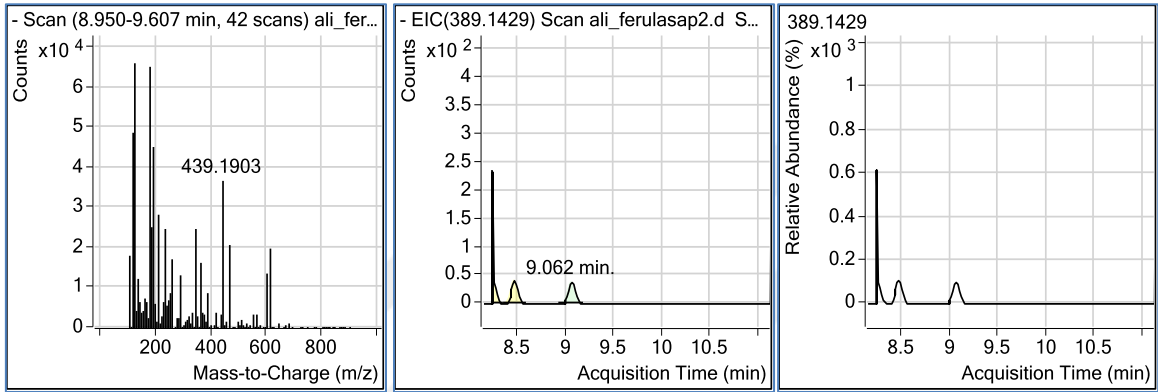
**EK-133.** Sinamik asit HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı)



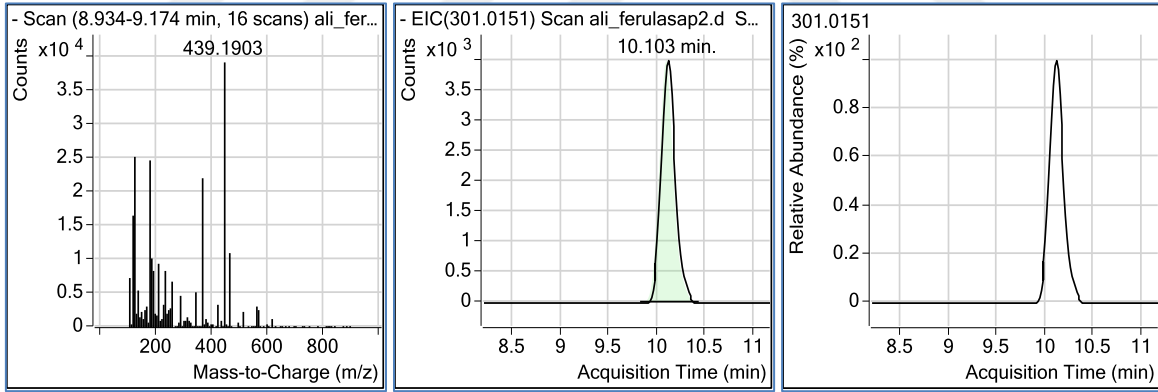
**EK-134.** Apigenin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı)



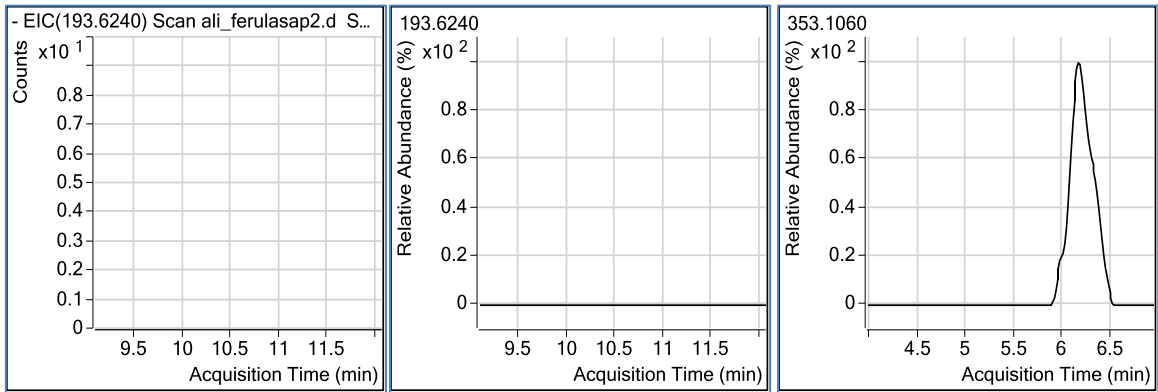
**EK-135.** Naringenin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı)



**EK-136.** Kamferol HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı)

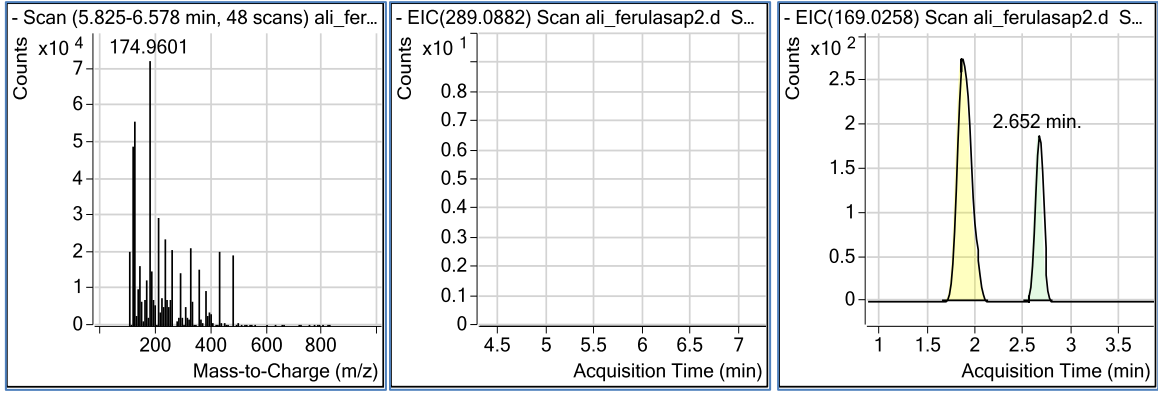


**EK-137.** Diosmetin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı)

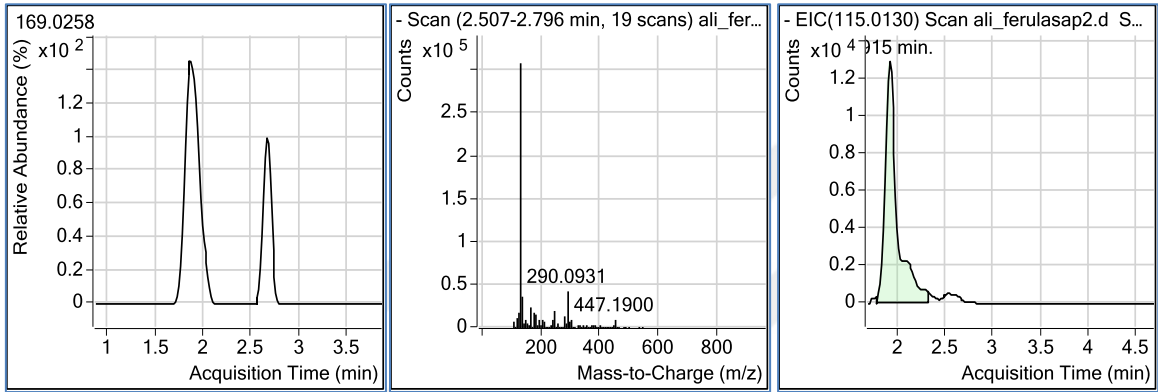


**EK-138.** Neochanin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı)

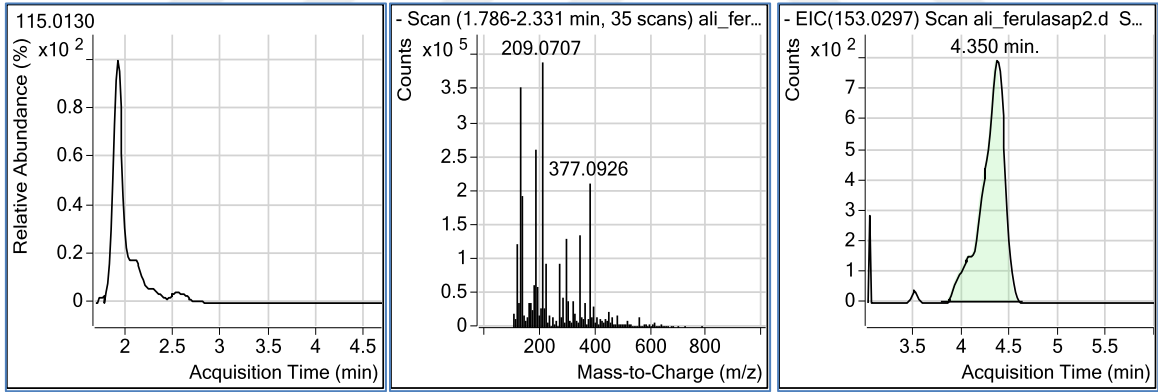




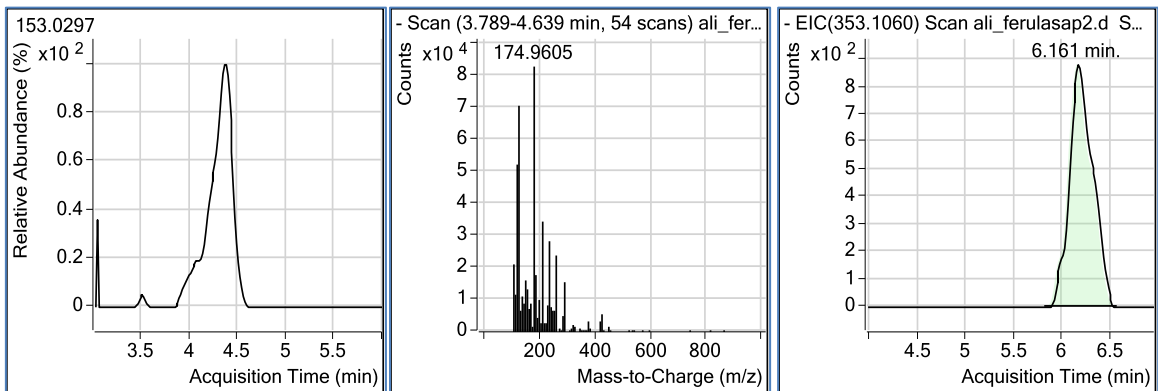
**EK-139.** Eupatorin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı)



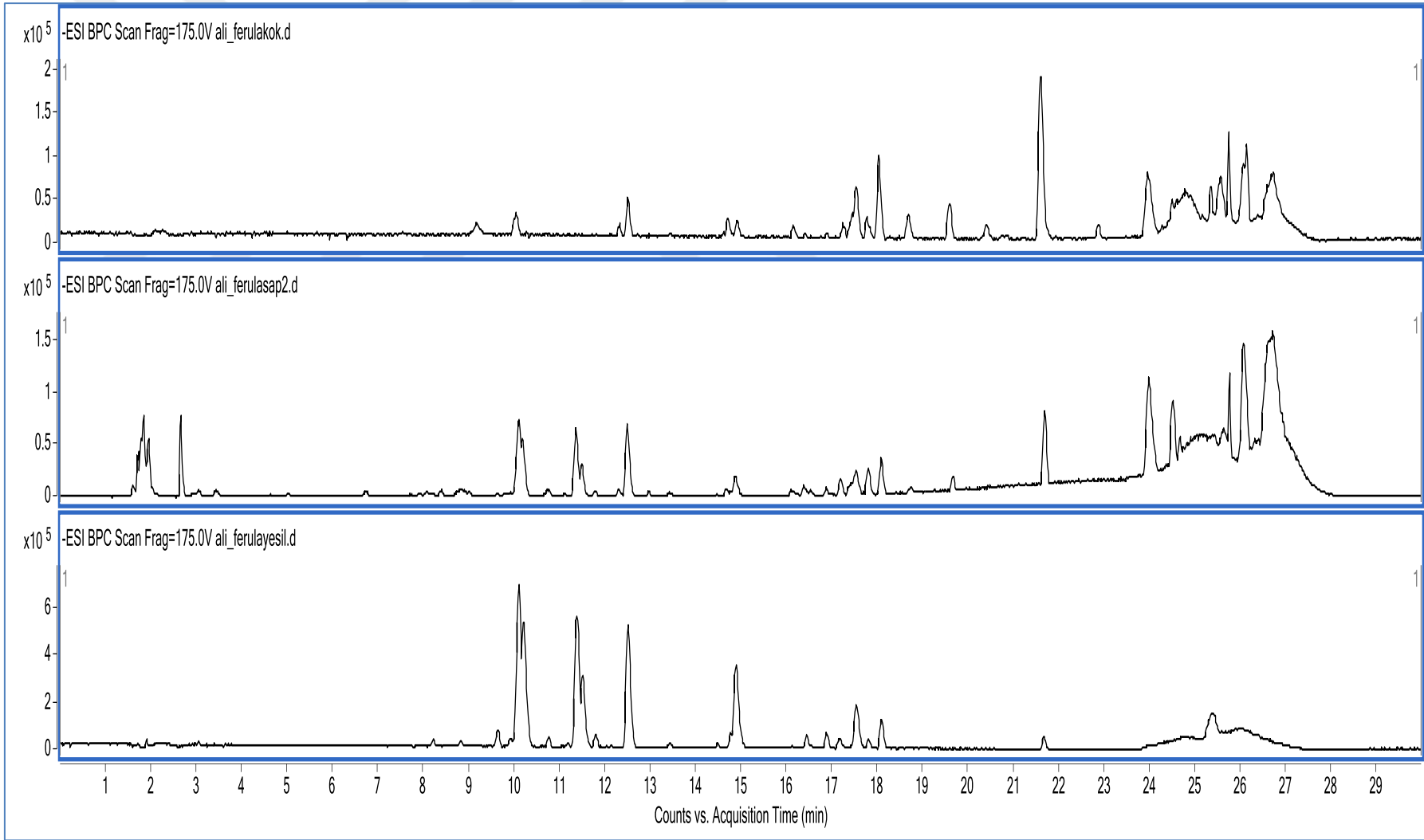
**EK-140.** Wogonin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı)



**EK-141.** Galangin HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı)



**EK-142.** Biochanin A HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü (sap kısmı)



**EK-143.** *Ferula Longipedunculata pesmen* bitkisinin kök, yeşil ve sap kısmının HPLC-TOF/MS kromotogram görüntüsü ( karşılaştırmalı)











121	Cys Cys Lys	18,05	352,12	C <sub>12</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
122	o-Hydroxyphenylpyruvic acid lactone	18,05	162,03	C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> O <sub>3</sub>
123	Rhoifolin	18,08	578,15	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> O <sub>14</sub>
124	Diosmin	18,34	608,16	C <sub>28</sub> H <sub>32</sub> O <sub>15</sub>
125	Simvastatin-6'-carboxylic acid	18,51	448,23	C <sub>25</sub> H <sub>36</sub> O <sub>7</sub>
126	4-hydroxy pelargononic acid	18,74	174,12	C <sub>9</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub>
127	benzaldehyde,p-amino-thiosemicarbazone	20,02	194,06	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> S

**EK-147.** *Ferula L.* bitkisinin yeşil kısmı HPLC-TOF/MS kütüphane analiz sonuçları



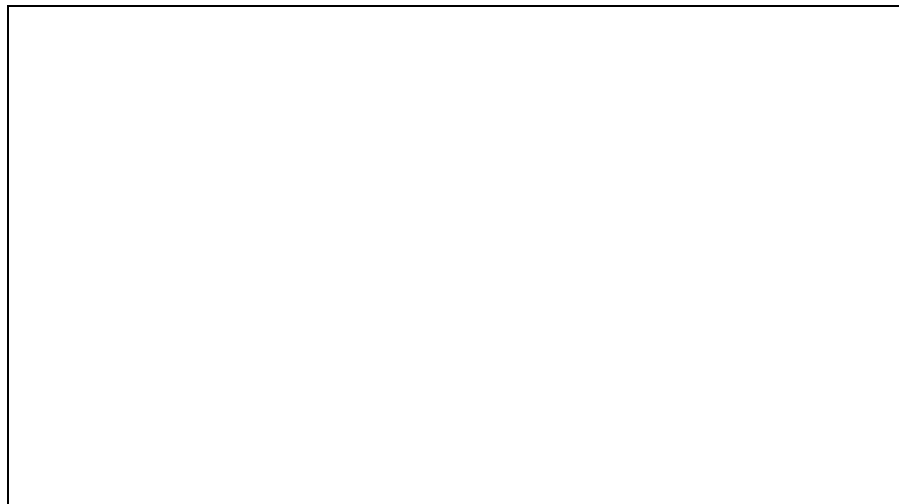
**EK-148.** Rutin molekülünün yapısal formülü

Sıra	Bileşik ismi	Alıkonma zamanı	Kütle	Formül
1	Ser Gly Glu	2,64	291,10	C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>
2	Pyroglutamic acid	2,65	129,04	C <sub>5</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>3</sub>
3	2-Hydroxyadipic acid	2,66	162,05	C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub>
4	Leucine	2,67	131,09	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub>
5	N-Acrylylglycine methyl ester	2,95	143,06	C <sub>6</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>3</sub>
6	2-amino-4'-hydroxy- Propiophenone	3,05	165,08	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub>
7	Fenofibrate	3,43	360,11	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> ClO <sub>4</sub>
8	Met Gln Ile	6,73	390,19	C <sub>16</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S
9	Asn Tyr Gly	8,06	352,14	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>
10	malic acid	8,39	134,02	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>5</sub>
11	N-Dealkylzuclopenthixol sulfoxide	8,76	372,11	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>2</sub> OS
12	Met Val Asn	8,85	362,16	C <sub>14</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S
13	punaglandin 8	9	440,19	C <sub>23</sub> H <sub>33</sub> ClO <sub>6</sub>
14	Pteryxin	9,79	386,12	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> O <sub>7</sub>
15	4-Hydroxystyrene	10,02	120,05	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> O
16	Demeclocycline	10,18	464,10	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>8</sub>

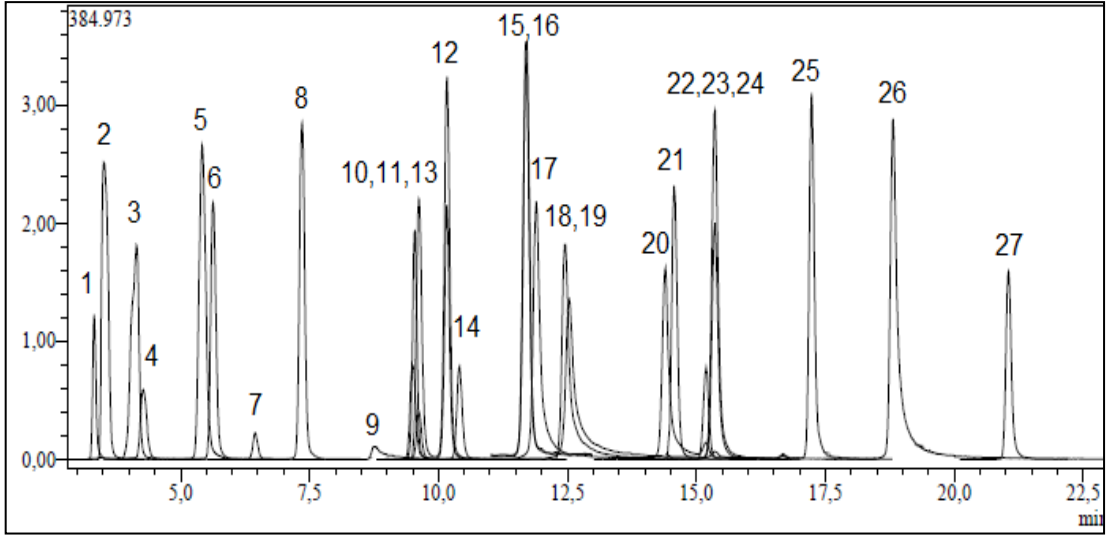


17	Quercitrin	10,23	448,10	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>11</sub>
18	Sulfadoxine	10,72	310,07	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S
19	Benzaldehyde, p-amino-, thiosemicarbazone	10,74	194,06	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> S
20	Chlortetracycline	11,36	478,11	C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>8</sub>
21	trans-1,4-bis(2- Chlorobenzaminomethyl)cycl ohexane dihydrochloride	11,77	462,12	C <sub>22</sub> H <sub>30</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>2</sub>
22	3-Methylsuberic acid	12,29	188,10	C <sub>9</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub>
23	1-Methyl-4nitro-5(SGluctathionyl) Imidazole	12,48	432,11	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub> O <sub>8</sub> S
24	m-Salicylic acid	13,41	138,03	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> O <sub>3</sub>
25	(1S,2S)3oxo2pentylcyclopentanebuta noicacid	14,67	240,17	C <sub>14</sub> H <sub>24</sub> O <sub>3</sub>
26	Oxazepam	14,76	286,05	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
27	4-Hydroxy- desmethylclobazam	14,87	302,04	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
28	9,12,13-trihydroxy-10,15- octadecadienoic acid	16,38	328,23	C <sub>18</sub> H <sub>32</sub> O <sub>5</sub>
29	Sulfaquinoxaline	17,22	300,06	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S
30	9,12,13-trihydroxy-10-octadecenoic acid	17,42	330,24	C <sub>18</sub> H <sub>34</sub> O <sub>5</sub>
31	4-Hydroxyclobazam	17,52	316,06	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
32	Rhoifolin	17,79	578,15	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> O <sub>14</sub>
33	4-hydroxy pelargononic acid	18,73	174,12	C <sub>9</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub>
34	3-Hydroxycapric acid	19,65	188,14	C <sub>10</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub>
35	2S-hydroxy-10-undecenoic acid	21,79	200,14	C <sub>11</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub>

**EK-149.** *F. longipedunculata* bitkisinin sap kısmı HPLC-TOF/MS kütüphane analiz sonuçları

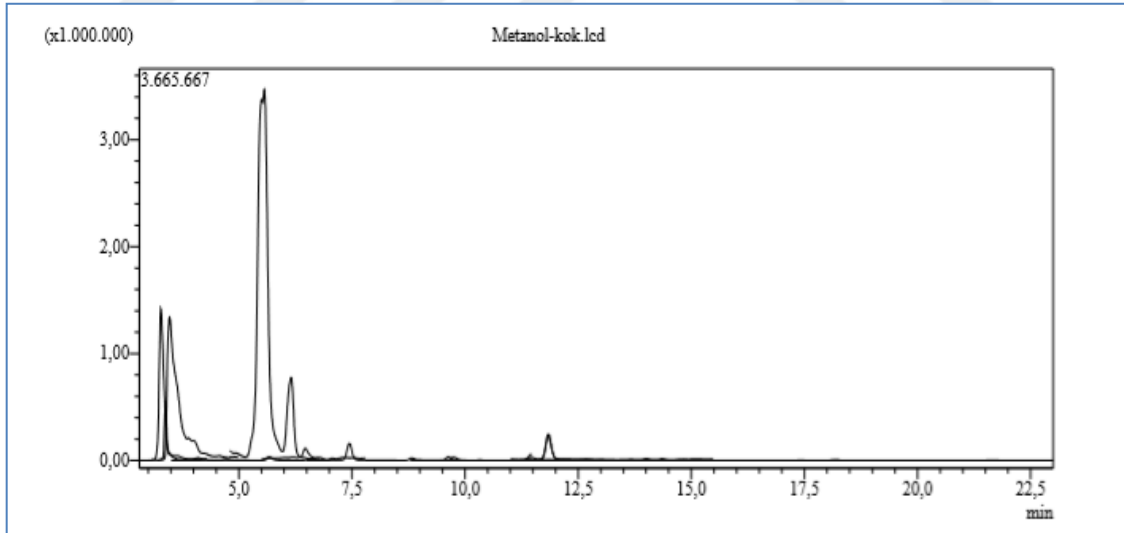


**EK-150.** Rhoifolin molekülünün yapısal formülü

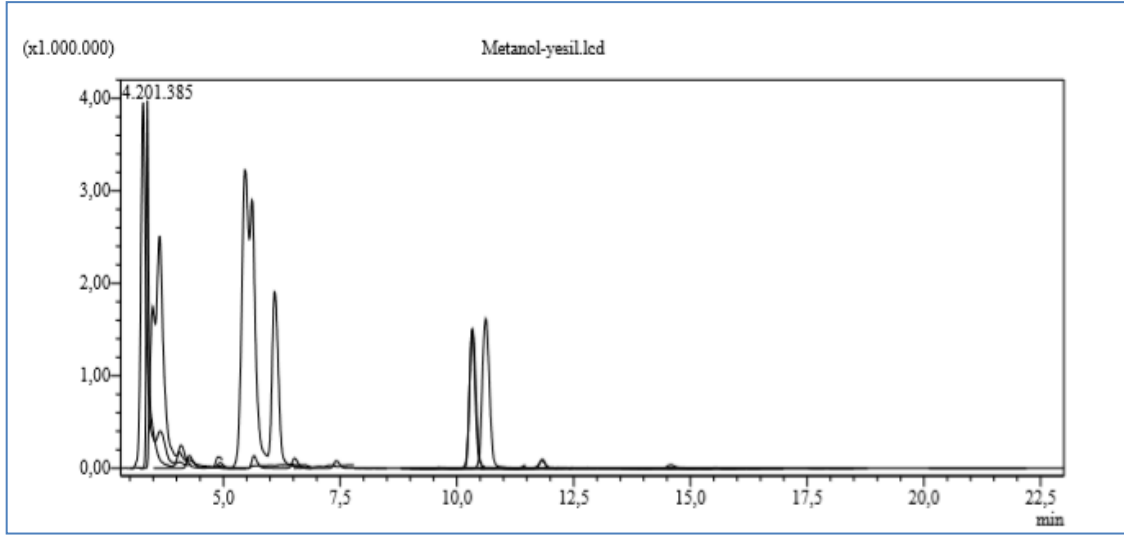


**EK-151 .UHPLC-ESI-MS/MS Standart kalibrasyon kromotogramları**

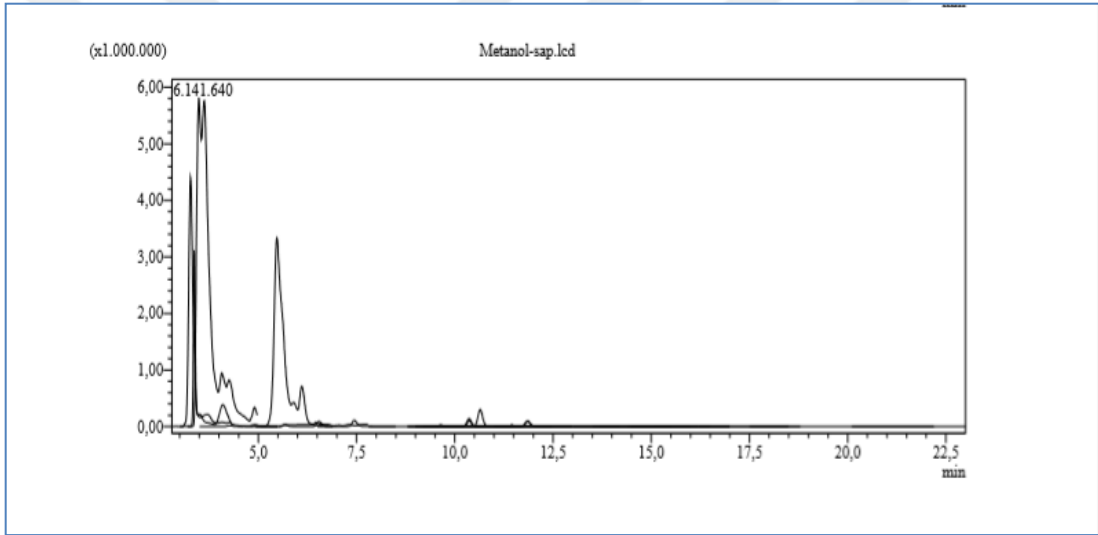
Not: (1): Kinik asit; (2): Malik asit; (3): tr-Akonitik asit;(4): Gallik asit; (5): Klorojenik aist; (6): Protokatekuik asit; (7): Tannik asit; (8): tr-kafeik asit; (9): Vanilin; (10): p-kumarik asit; (11): Rozmarinik asit; (12): Rutin; (13): Hesperidin; (14): Hyperoside; (15): 4-OH Benzoik asit; (16): Salisilik asit; (17): Mirisetin; (18): Fisetin; (19): Kumarin; (20): Kuersetin; (21): Naringenin; (22): Hesperetin; (23): Luteolin; (24): Kamferol; (25): Apigenin; (26): Rhamnetin; (27): Krisin.



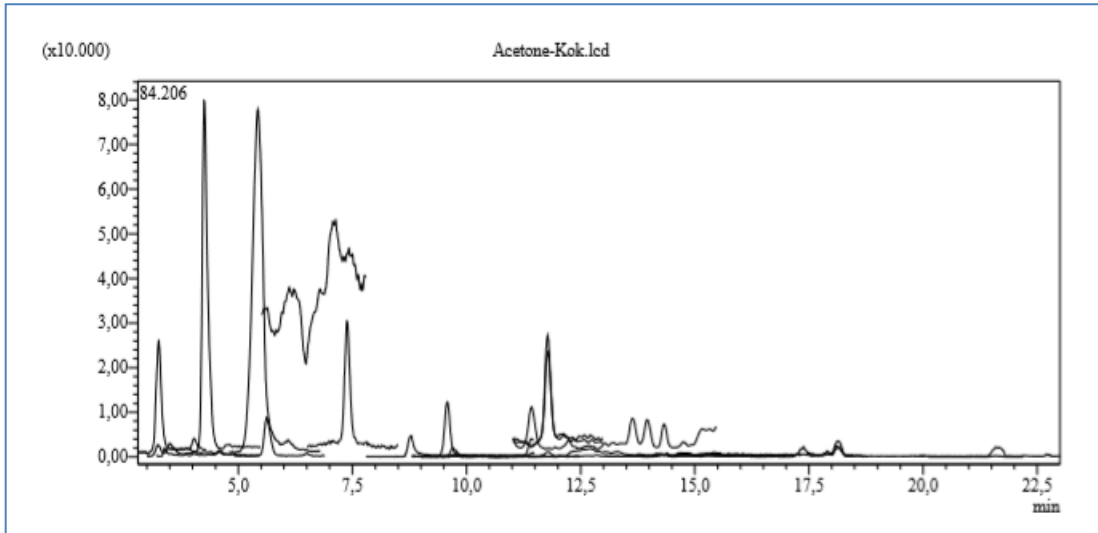
**EK-152. LC-MS/MS *F. longipedunculata* bitkisi kök kısmı metanol kromotografisi**



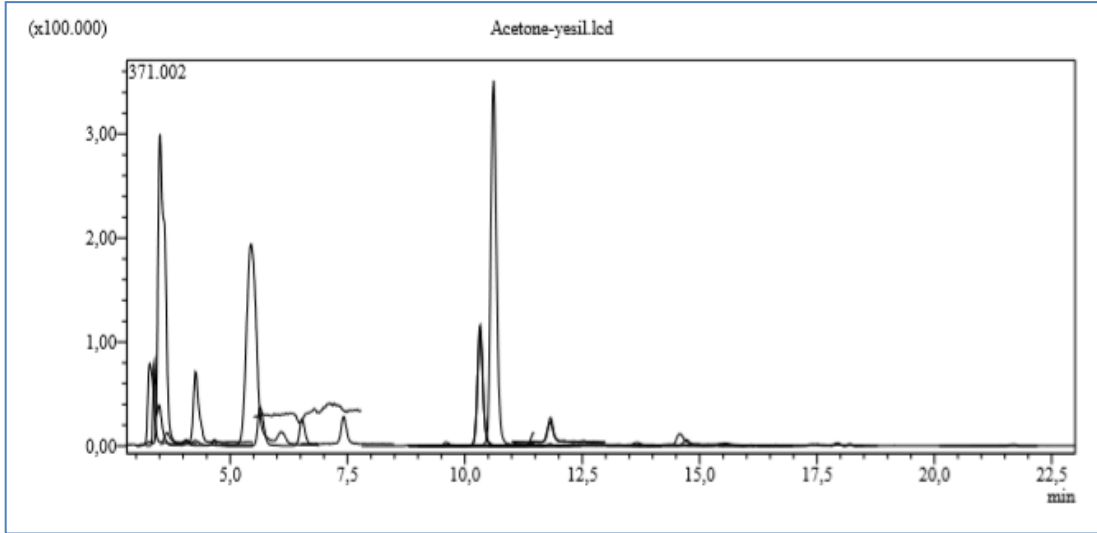
**EK-153.** LC-MS/MS *F. longipedunculata* bitkisi yeşil kısmı metanol kromatografisi



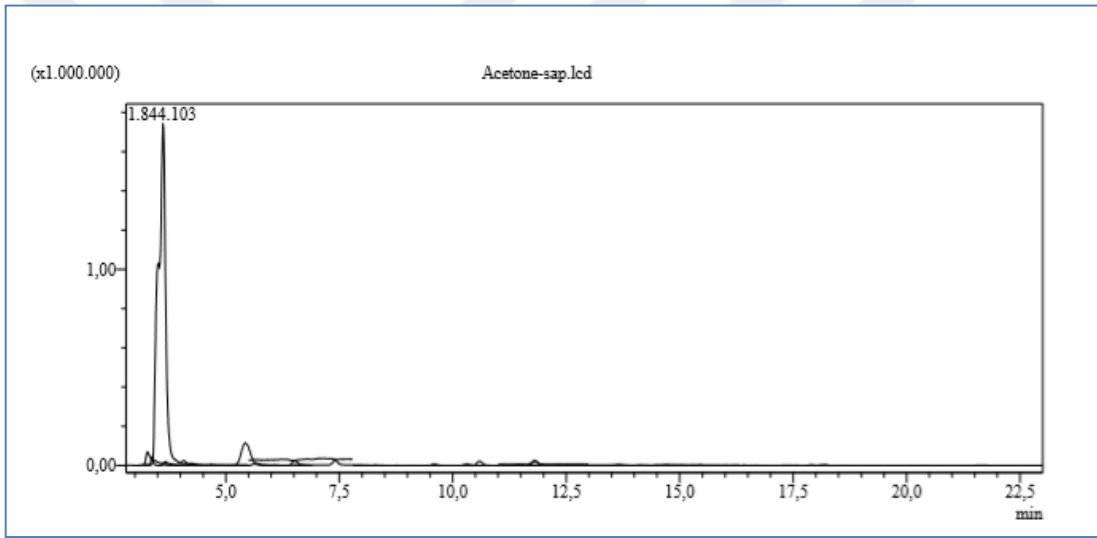
**EK-154.** LC-MS/MS *F. longipedunculata* bitkisi sap kısmı metanol kromatografisi



**EK-155.** LC-MS/MS *F. longipedunculata* bitkisi kök kısmı aseton kromatografisi



**EK-156.** LC-MS/MS *F. longipedunculata* bitkisi yeşil kısmı aseton kromatografisi



**EK-157.** LC-MS/MS *F. longipedunculata* bitkisi sap kısmı aseton kromatografisi



**EK-158.** *F. longipedunculata* Peşmen bitkisinin toplanma konum (GPS) bilgileri



**EK-159.** Ratların mesane görüntüsü



**EK-160.** Bilateral kavernoza hemostatik klemp konulması



**EK-161.** Ratların cerrahi operasyona hazırlanması



**EK-162.** Ratların bağırsak mide organlarının görüntüsü



**EK-163.** Ratların penisi görüntüsü



**EK-164.** Ratların iç organlarının görüntüsü

Sıra	Eski Sovyet bölgesine ait türler		
1	<i>F. assa-foetida</i> L.	Sıra	
2	<i>F. kuhistanica</i> Korov.	47	<i>F. badhysi</i> Korov.
3	<i>F. iliensis</i> Krans.	48	<i>F. akitschkensis</i> B. Fedtsch.
4	<i>F. plurivittata</i> Korov.	49	<i>F. oopoda</i> (Boiss. Et Buhse) Boiss.
5	<i>F. kelifi</i> Korov.	50	<i>F. korshinskyi</i> Korov.
6	<i>F. primaeva</i> Korov.	51	<i>F. clematidifolia</i> K.–Pol.
7	<i>F. diversivittata</i> Rgl. Et Schmalh.	52	<i>F. penninervis</i> Rgl. et Schmalh.
8	<i>F. inflata</i> Korov.	53	<i>F. involucrate</i> Korov.
9	<i>F. latifolia</i> Korov.	54	<i>F. leucographa</i> Korov.
10	<i>F. kokanica</i> Rgl. et Schmalh.	55	<i>F. songorica</i> Pall.
11	<i>F. gigantean</i> B. Fedtsch	56	<i>F. tatarica</i> Fisch.
12	<i>F. foetidissima</i> Rgl. et Schmalh.	57	<i>F. aitchisonii</i> K.–Pol.
13	<i>F. conocaula</i> Korov.	58	<i>F. kaschkarovii</i> Korov.
14	<i>F. jaeschkeana</i> Vatke.	59	<i>F. schair</i> Borszcz.
15	<i>F. litwinowiana</i> K.–Pol.	60	<i>F. nuda</i> Spreng.
16	<i>F. lehmannii</i> Boiss.	61	<i>F. karategina</i> Lipsky.
17	<i>F. persica</i> Willd.	62	<i>F. ceratophylla</i> Rgl. et Schmalh.
18	<i>F. tersakensis</i> Korov.	63	<i>F. tschimganica</i> Lipsky.
19	<i>F. badrakema</i> K.–Pol.	64	<i>F.pseudooreoselinum</i> (Rgl.et Schmalh)
20	<i>F. gumosa</i> Boiss.	65	<i>F. moschata</i> (Reinsch) K.–Pol.
21	<i>F. syreitschikovii</i> K.–Pol.	66	<i>F. teterrima</i> Kar. Et Kir.
22	<i>F. karakalensis</i> Korov.	67	<i>F. krylovii</i> Korov.
23	<i>F. mogoltavica</i> Lipsky.	68	<i>F. canescens</i> Ldb.
24	<i>F. szovitsiana</i> DC.	69	<i>F. microloba</i> Boiss.
25	<i>F. grigorjevii</i> B. Fedtsch.	70	<i>F. subtilis</i> Korov.
26	<i>F. glaberrima</i> Korov.	71	<i>F. mollis</i> Korov.
27	<i>F. prangifolia</i> Korov.	72	<i>F. latiloba</i> Korov.
28	<i>F. fedschenkoana</i> K.–Pol.	73	<i>F. transitoria</i> Korov.
29	<i>F. eremophila</i> Korov.	74	<i>F. karataviensis</i> (Rgl.etSchmalh.) Korov.
30	<i>F. pachyphylla</i> Korov.	75	<i>F. vicaria</i> Korov.
31	<i>F. rigidula</i> DC.	76	<i>F. leiophylla</i> (K.–Pol.) Korov.
32	<i>F. linczevskii</i> Korov.	77	<i>F. foliosa</i> Lipsky.
33	<i>F. pallid</i> Korov.	78	<i>F. nevskii</i> Korov.
34	<i>F. angreni</i> Korov.	79	<i>F. tuberifera</i> Korov.
35	<i>F. kopetdagensis</i> Korov.	80	<i>F. samarcandica</i> Korov.
36	<i>F. dissecta</i> Ldb.	81	<i>F. potaninii</i> Korov.
37	<i>F. tenuisecta</i> Korov.	84	<i>F. ligulata</i> Korov.
38	<i>F. stylosa</i> Korov.	85	<i>F. dshizakensis</i> Korov.
39	<i>F. caucasica</i> Korov.	86	<i>F. microcarpa</i> Korov.
40	<i>F. orientalis</i> L.	87	<i>F. ovina</i> Boiss.
41	<i>F. karatavica</i> Rgl. et Schmalh.	88	<i>F. rubroarenosa</i> Korov.
42	<i>F. gypsacea</i> Korov.	89	<i>F. lapidosa</i> Korov.
43	<i>F. ugamica</i> Korov.	90	<i>F. schtschurowskiana</i> Rgl. Et Schmalh.
44	<i>F. lypskyi</i> Korov.	91	<i>F. ferulaeoides</i> (Steud.) Korov.
45	<i>F. equisetacea</i> K.–Pol.	92	<i>F. dshaudshamyr</i> Korov.
46	<i>F. koso-poljanskyi</i> Korov.	93	<i>F. caspica</i> M. B.

EK-165. Eski Sovyet (Rusya) bölgesine ait *Ferula* türleri

Sıra	Çin bölgesinde bulunan türler	Sıra	Himalaya bölgesinde bulunan türler
1	<i>Ferula feruloides</i>	1	<i>Ferula baluchistanica</i>
2	<i>Ferula caspica</i>	2	<i>Ferula collina</i>
3	<i>Ferula dubjanskyi</i>	3	<i>Ferula costata</i>
4	<i>Ferula lehmannii</i>	4	<i>Ferula foetida</i>
5	<i>Ferula conocaula</i>	5	<i>Ferula heuffellii</i>
6	<i>Ferula jaeschkeana</i>	6	<i>Ferula hindukushensis</i>
7	<i>Ferula canescens</i>	7	<i>Ferula jaeschkeana</i> Vatke
8	<i>Ferula syreitschikowii</i>	8	<i>Ferula karelini</i>
9	<i>Ferula hexiensis</i>	9	<i>F.kokanica</i> Rgl. et Schmalh.
10	<i>Ferula sinkiangensis</i>	10	<i>Ferula lehmanni</i>
11	<i>Ferula teterrima</i>	11	<i>Ferula leucocarpum</i>
12	<i>Ferula kirialovii</i>	12	<i>Ferula macrocolea</i>
13	<i>Ferula dissecta</i>	13	<i>Ferula microloba</i> Boiss.
14	<i>Ferula bungeana</i>	14	<i>Ferula narthex</i> (Falc.) Drude
15	<i>Ferula ovina</i>	15	<i>F.oopoda</i> (Boiss. Et Buhse) Boiss.
16	<i>Ferula lapidosa</i>	16	<i>Ferula ovina</i> Boiss.
17	<i>Ferula songarica</i>	17	<i>Ferula propinqua</i>
18	<i>Ferula gracilis</i>	18	<i>Ferula reppiae</i>
19	<i>Ferula licentiana</i>	19	<i>Ferula stewartiana</i>
20	<i>Ferula olivacea</i>	<b>Sıra</b>	<b>Suudi Arabistan böl. bulunan türler</b>
21	<i>Ferula kingdon-wardii</i>	1	<i>Ferula comm</i> var. <i>communis</i> L/var. <i>glauca</i> L
22	<i>Ferula moschata</i>	2	<i>Ferula ovina</i> (Boiss.) Boiss.
23	<i>Ferula kirialovii</i>	3	<i>Ferula rutbaensis</i> C.C. Townsend.
24	<i>Ferula akitschkensis</i>	4	<i>Ferula sinaica</i> Boiss.
25	<i>Ferula karataviensis</i>		

**EK-166.** Çin-Himalaya ve Suudi Arabistan bölgesinde bulunan *Ferula* türleri

Sıra	İran bölgesinde bulunan türler		
		27	<i>F. sharifii</i> Rech. f. & Esfand.
1	<i>Ferula alliacea</i> Boiss.	28	<i>F. sphenobasis</i> C. C. Townsend
2	<i>F. assa-foetida</i> L.	29	<i>F. stenocarpa</i> Boiss.&Hauskn. Boiss.
3	<i>F. badrakema</i> Kos.-Pol.	30	<i>F. szowitsiana</i> DC.
4	<i>F. behboudiana</i> (Rech.f. & Esfand.) Chamberlain	31	<i>F. tabasensis</i> Rech. f.
5	<i>F. diversivittata</i> Regel & Schmalh.	32	<i>F. xylorhachis</i> Rech. f.
6	<i>F. flabelliloba</i> Rech. f. & Aell.	<b>Sıra</b>	<b>Pakistan bölgesinde bulunan türler</b>
7	<i>F. foetida</i> (Bunge) Regel	1	<i>Ferula assa-foetida</i> L.
8	<i>F. gabriellii</i> Rech. f.	2	<i>Ferula baluchistanica</i>
9	<i>F. gumosa</i> Boiss.	3	<i>Ferula communis</i> L.
10	<i>F. haussknechtii</i> Wolff ex Rech. f.	4	<i>Ferula costata</i>
11	<i>F. karakalensis</i> Korov.	5	<i>Ferula hindukushensis</i>
12	<i>F. kashanica</i> Rech.f.	6	<i>Ferula jaeschkeana</i> Vatke
13	<i>F. latisecta</i> Rech. f. & Aell.	7	<i>Ferula kokanica</i> Rgl. et Schmalh.
14	<i>F. lutensis</i> Rech.f.	8	<i>Ferula lehmannii</i> Boiss.



15	<i>F. macrocolea</i> (Boiss.) Boiss.	9	<i>Ferula microloba</i> Boiss.
16	<i>F. microcolea</i> (Boiss.) Boiss.	10	<i>Ferula narthex</i> (Falc.) Drude
17	<i>F. oopoda</i> (Boiss. & Buhse) Boiss.	11	<i>F. oopoda</i> (Boiss. Et Buhse) Boiss.
18	<i>F. orientalis</i> L.	12	<i>Ferula ovina</i> Boiss.
19	<i>F. ovina</i> (Boiss.) Boiss.	13	<i>Ferula reppiae</i>
20	<i>F. persica</i> Willd. var. <i>latisecta</i> Chamberlain/var. <i>persica</i>	14	<i>Ferula rubicaulis</i>
21	<i>F. pseudalliacea</i> Rech. f.	15	<i>Ferula stewartiana</i>
22	<i>F. rigidula</i> DC.	<b>Sıra</b>	<b>Hindistan bölgesinde bulunan türler</b>
23	<i>F. rubicaulis</i> Boiss.	1	<i>Ferula narthex</i> (Falc.) Drude
24	<i>F. samarkandica</i> Korov.	2	<i>Ferula thomsoni</i>
25	<i>F. schtschurowskiana</i> Regel & Schmalh	3	<i>Ferula jaeschkeana</i> Vatke
26	<i>F. serpentinica</i> Rech.f.		

**EK-167.** İran- Pakistan ve Hindistan bölgesinde bulunan *Ferula* türleri

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

Adı, soyadı: Ali GÖÇERİ

Uyruğu: T.C.

Doğum tarihi ve yeri: 01.05.1981, DİYARBAKIR

Medeni hali: Evli

Telefon : +90536 585 65 64

E- posta : [aligoceri@hotmail.com](mailto:aligoceri@hotmail.com)

[goceriali@gmail.com](mailto:goceriali@gmail.com)

### Eğitim

Derece tarihi	Eğitim Birimi	Mezuniyet
Doktora	KSÜ/Biyomühendislik ve Bilimleri	2013-...
Yüksek- Lisans	KSÜ/Biyomühendislik ve Bilimleri	2010-2013
Lisans	Dicle Üniversitesi/ Biyoloji Bölümü	2001-2006

### Deneysel Olduğu Laboratuvar Çalışmaları

1. Yüksek- Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC)
2. Spektrofotometre
3. Gaz Kromatografisi-Kütle Spektroskopisi (GC-MS)
4. Eliza cihazı
5. Ekstraksiyon

## **Tezler**

1. **Göçeri, A.**, Alma, M. H.(2013): Bulgur Suyundan *Rhizopus oryzae* NRRL 395 Fungusu İle Laktik Asit Üretimi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Md. Biyomühendislik ve Bilimleri Anabilim Dalı Yüksek-Lisans Tezi. Kahramanmaraş, 2013

## **Yayınlar**

### **Uluslararası Yayınlar**

1. Badr Qader Ismael, M. Hakkı Alma, Dr. Hero M. Ismael, Yaseen A. R. Goran, Ali Mala Khedir Galalae, **Ali Göçeri**, Shilan S. Ahmad and Halat Khalid (2018): Phytochemical Profile and Antifungal Effect of (*Quercus infectoria* Oliv.) Plant Root Extract on Several Candida species, International Journal of Scientific & Engineering Research Volume 9, Issue 3, March-2018 ISSN 2229-5518

2. Sarra Maarfia, Amar Zellagui, Mehmet Hakkı Alma, **Ali Göçeri**, Eyyüp Karaoğul, Noureddine Gherraf (2018): Essential Oils of *Bellis Sylvestris*, *Asteriscus Maritimus* and *Artemisia Campestris* Stems Growing in Different Areas in Algeria. *World Journal of Environmental Biosciences All Rights Reserved WJES©2014 Available Online at: www.environmentaljournal.org* Volume7, Issue 2: 79-84

### **Ulusal Yayınlar**

1. Shwan, H.O., Alma, M.H., Ismael, H.M., **Göçeri, A.**, (2015) The Effect of Sugar on the Growth of *Aspergillus niger*", Kahramanmaraş Sütçü İmam University, *Journal of Natural Sciences*, Accepted Article.

### **Uluslar arası bildiriler**

1. Küçük, İ., Altuntaş, E., Alma, M.H., **Göçeri, A.**, Narlıoğlu, N., Salan T. (2017) Bulgur Suyundan *Rhizopus oryzae* NRRL 395 Bakterisi Yardımıyla Laktik Asit Üretimi, HARRAN I. Uluslararası AR-GE Proje Pazarı, 12 Mayıs 2017, Şanlıurfa, Türkiye.

2. Mooner Ramadan Yasin, Ayhan Zülkadir, M. Hakkı Alma, **Ali Göçeri** (2015). The Extraction of wild Mushrooms (*Ganoderma lucidum* and *Phellinus torulosus*) And Their Antioxidant Activities.

3. Ulgur, F., Türkoğlu, İ., Karaoğlu, E., Altuntaş, E., Alma, M.H., Çetinkaya, M.Ş., Salan, T., Keskin, H., **Göçeri, A.**, (2014). Elazığ Yöresine Ait Bazı Odun Dışı Orman Ürünlerinin Kullanım Alanları ve Değerlendirme Olanaklarının Araştırılması, III. Uluslararası Odun Dışı Orman Ürünleri Sempozyumu, 8-10 Mayıs 2014, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi.
4. Karaoğlu, E., Ok, T., Keskin, H., Salan, T., **Göçeri, A.**, Alma, M.H., Deniz, İ. (2014). Asetik Asit Hidrolizi Yapılan Yabani Çiriş (*Asphodelus aestivus*) Yumrularının HPLC-RID İle Kimyasal Karakterizasyonu, III. Uluslararası Odun Dışı Orman Ürünleri Sempozyumu, 8-10 Mayıs 2014, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi.
5. **Göçeri, A.**, Karaoğlu, E., Alma, M.H., Keskin, H., Altuntaş, E., Salan, T., Çetinkaya, M.Ş., Ulgur, F. (2014) Sülfürik Asit Hidrolizi Yapılan Yabani Çiriş (*Asphodelus aestivus*) Yumrularının HPLC-RID İle Kimyasal Karakterizasyonu, III. Uluslararası Odun Dışı Orman Ürünleri Sempozyumu, 8-10 Mayıs 2014, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi.
6. Keskin, H., Karaoğlu, E., Alma, M.H., Deniz, İ., Altuntaş, E., Çetinkaya, M.Ş., Salan, T., Ulgur, F., **Göçeri, A.** (2014) Geleneksel EK-straksiyon Yöntemi Kullanılarak Yabani Çiriş (*Asphodelus aestivus*) Kök Yumrularının HPLC-RID ile ŞEK-er Oranlarının Belirlenmesi, III. Uluslararası Odun Dışı Orman Ürünleri Sempozyumu, 8-10 Mayıs 2014, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi.
7. Zelal Aljesri, M. Hakkı Alma, **Ali Göçeri**, Eyyüp Karaoğlu, Tufan Salan. (2014) Application Areas Of Sweetgum *Liquidambar orientalis*. 3rd International Non-wood Forest Products Symposium 8-10 May 2014, Kahramanmaraş-Turkey.
8. Altuntaş, E., Alma, M.H., Karaoğlu, E., Çetinkaya, M.Ş., Salan, T., Ulgur, F., **Göçeri, A.** (2014) Endüstriyel Odun Plastik Kompozit Malzemelerin Diğer Odun Esaslı Kompozit Malzemeler ile Vida Tutma Testlerinin Kıyaslanması, III. Uluslararası Odun Dışı Orman Ürünleri Sempozyumu, 8-10 Mayıs 2014, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi.

### **Ulusal bildiriler**

1. Alma, M.H., Yasin, M.R., **Göçeri, A.**, Zülkadir, A. (2015) The Extraction of Iraqi And Turkish Wild *Inonotus obliquus* Mushroom DPPH Scavenging Activity, X. Türkiye Yemeklik Mantar Kongresi, 20-23 EK-im, Adana.
2. **Ali Göçeri**, Mehmet Hakkı Alma, Metin Dığrak, Eyyüp Karaoğul, Fadime Topçal Yazdıç (2014): Bulgur Suyundan *Rhizopus oryzae* Fungusu ile Laktik Asit Üretimi, 22. Ulusal Biyoloji Kongresi 23-27 Haziran 2014 ESKİŞEHİR
3. Ertuğrul ALTUNTAŞ, Hasan KESKİN, **Ali GÖCERİ**, M. Hakkı ALMA, Eyyüp KARAOĞUL, Fındık kabuğundan (*corylus l.*) Kalori değeri yüksek- pellet üretimi (2013). 2.ANADOLU ENERJİ SEMPOZYUMU 2-4 MAYIS 2013 DİYARBAKIR

### **Uluslararası posterler**

- 1.Çelik, M.A., Kulak M., Cetinkaya H., Koç M., **Goceri A.**, Ozupekce S., 2018. An Investigation on Effects of Dry and Wet Climate Conditions on Pistachio (*Pistacia vera*) Yield in Middle Euphrates Basin Southeast of Turkey. The International Conference of the University of Agronomic Sciences and Veterinary Medicine of Bucharest, "Agriculture for Life, Life for Agriculture" June 07-09, 2018, Bucharest, Romania. Book of Abstracts, Section 2, Horticulture, P; 44
2. Najmaldin, S.K.,Alma, M.H.,**Göçeri, A.**, Özkan, H.G., Karaoğul, E., (2015) Antioxidant properties of İraqian and Turkish *Glycyrrhiza glabra L.* (Liquorice), The Second Mediterranean Symposium on Medicinal and Aromatic Plants, April 22nd – 25th, 2015, Antalya.
3. Abdalrahman, M.R., Alma, M.H., **Göçeri, A.**, Özkan, H.G., Karaoğul, E.,(2015) The extraction of *Salix aegyptiaca L.* root and its Dpph scavenging activity, The Second Mediterranean Symposium on Medicinal and Aromatic Plants, April 22nd – 25th, 2015, Antalya.
4. Abdalqadir, S.S.Alma, M.H.,**Göçeri, A.**, Özkan, H.G., Karaoğul, E.,(2015) An antioxidant study on extracts of İraqian *Tribulus terristeris L.* root, The Second

Mediterranean Symposium on Medicinal and Aromatic Plants, April 22nd – 25th, 2015, Antalya.

5. Salan, T.,Karaoğul, E., Altuntaş, E., M. Çetinkaya, M.Ş., Ulgur, F., **Göçeri, A.**,Keskin, H., Alma, M.H.(2014) *Hypericum perforatum L.* (Sarı Kantaron) Bitkisinin Lipit İçeriği ve Tıbbi Kullanım Alanları,III. Uluslararası Odun Dışı Orman Ürünleri Sempozyumu,8-10 Mayıs 2014, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi.

### **Ulusal Posterler**

1. **Ali Göçeri**, Mehmet Hakkı Alma, Metin Dığrak, Eyyüp Karaoğul, Fadime Topçal Yazdıç (2014): Bulgur Suyundan *Rhizopus oryzae* Fungusu ile Laktik Asit Üretimi, 22. Ulusal Biyoloji Kongresi 23-27 Haziran 2014 ESKİŞEHİR

2. **Ali Göçeri**, Eyyüp Karaoğul, Mehmet Hakkı Alma, Fadime Öztürk (2014): Menengiç Bitkisine Ait Galların Kimyasal Karakterizasyonu, Yeşil altın Antep fıstığı zirvesi 21-24 Eylül 2014 Gaziantep Üniversitesi.

3. Karaoğul E., Ertaş M. ve **Göçeri A.** (2011): Çay Çöpü Atığından Poliüretan Tipi Köpük Üretimi ve Karakterize Edilmesi, 1. Doğu Akdeniz Üniversiteleri Bölgesel Ar-Ge Proje Pazarı, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Temmuz 2011

### **Uluslararası Eğitim Programları**

**GOCERİ Ali**, (2015): Citrus Waste Valorisation Workshop COST Action [TD1203] event: Mersin, Turkey, January, 8-9, 2015

**GOCERİ Ali**, (2014): 1st Training School Food Waste Processing in the Frame of the Biorefinery concept, EUBIS (COST Action TD1203) Hotel VIP Executive Zuriqee, Lisbon –Portugal /14 jul 2014

**GOCERİ Ali**, (2012): Regulatory Aspects and Scientific Risk Assessment of Food and Feed Safety RASAFF-SafetyIntensive Programme/University of Suleyman Demirel, Isparta/Turkey. 17-30 September 2012 (EU Erasmus IP Projesi)

### **Hobiler**

Doğa yürüyüşü, Seyahat, Biyoloji ve Genetik, Kitap Okuma,