



TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



***SESELI PETRAEUM M. BIEB. (APIACEAE)***  
**EKSTRELERİ VE AKTİF KUMARİNLERİ ÜZERİNDE**  
**SİTOTOKSİK ARAŞTIRMALAR**

**Ahsen Sevde ÇINAR**

**FARMAKOĞNOZİ ANABİLİM DALI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. ALEV ÖNDER**

**ANKARA**

**2019**

TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

***SESELI PETRAEUM M. BIEB. (APIACEAE)***  
**EKSTRELERİ VE AKTİF KUMARİNLERİ ÜZERİNDE**  
**SİTOTOKSİK ARAŞTIRMALAR**

**Ahsen Sevde ÇINAR**

**FARMAKOĞNOZİ ANABİLİM DALI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. ALEV ÖNDER**

**Bu araştırma projesi Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri  
Müdürlüğü'nün 18L0237002 proje numarası ile desteklenmiştir**

**ANKARA**

**2019**

## ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Yüksek Lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum “*Seseli petraeum* M. Bieb. (Apiaceae) Ekstreleri ve Aktif Kumarinleri Üzerinde Sitotoksik Araştırmalar” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Ahsen Sevde Çınar

Tarih: 17.06.2019

İmza: 

## KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Farmakognozi Anabilim Dalında Ahsen Sevde Çınar tarafından hazırlanan  
“*Seseli petraeum* M. Bieb. (Apiaceae) Ekstreleri ve Aktif Kumarinleri Üzerinde  
Sitotoksik Araştırmalar” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK  
LİSANS TEZİ olarak OYBİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 08.05.2019



Prof. Dr. M. Levent Altun

Ankara Üniversitesi

Jüri Başkanı



Prof. Dr. Alev Önder

(Danışman)

Ropörtör

Ankara Üniversitesi



Prof. Dr. Hayri Duman

Gazi Üniversitesi

Üye

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

İmza

Unvanı Adı ve Soyadı

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## İÇİNDEKİLER

<b>Etik Beyan</b>	ii
<b>Kabul ve Onay</b>	iii
<b>İçindekiler</b>	iv
<b>Önsöz</b>	vii
<b>Simgeler ve Kısaltmalar</b>	viii
<b>Şekiller</b>	xi
<b>Çizelgeler</b>	xiv
<b>1. GİRİŞ</b>	1
1.1. Botanik Bilgiler	2
1.1.1. Bitkinin Taksonomideki Yeri	3
1.1.2. Apiaceae Familyasının Özellikleri	3
1.1.3. <i>Seseli</i> L. Cinsinin Özellikleri	3
1.1.4. Türkiye’de Yetişen <i>Seseli</i> L. Türleri	4
1.1.5. <i>Seseli petraeum</i> M. Bieb. Türüne Ait Botanik Özellikler	6
1.2. <i>Seseli</i> L. Türleri Üzerinde Yapılan Fitokimyasal Çalışmalar	7
1.2.1. Kumarinler	7
1.2.2. Uçucu Yağlar	12
1.2.3. Terpenik Bileşikler	17
1.2.4. Flavonoidler	17
1.2.5. Lignanlar	19
1.2.6. Polifenoller	19
1.2.7. Steroller	19
1.2.8. Diğer Bileşikler	20
1.3. <i>Seseli</i> L. Türleri Üzerinde Yapılan Biyolojik Etki Çalışmaları	20
1.3.1. Antioksidan Etki	20
1.3.2. Antimikrobiyal Etki	21
1.3.3. Anti-inflamatuvar Etki	24

1.3.4. Sitotoksik Etki	27
1.3.5. Diğer Etkiler	27
<b>2. GEREÇ ve YÖNTEM</b>	<b>30</b>
2.1. Gereç	30
2.2. Yöntem	33
2.2.1. Ekstrelerin Hazırlanışı	33
2.2.2. Kromatografik Yöntemler	34
2.2.2.1. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK)	34
2.2.2.2. Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (YPSK)	35
2.2.3. İzolasyon Çalışmaları	35
2.2.3.1. Kolon Kromatografisi	35
2.2.3.2. Preparatif İTK	36
2.2.3.3. Sep-Pak Mini Kolon	36
2.2.3.4. Gaz Kromatografisi/Kütle Spektroskopisi (GC/MS)	36
2.2.4. Yapı Analizleri	37
2.2.4.1. Nükleer Manyetik Rezonans (NMR)	37
2.2.5. Biyolojik Aktivite Çalışmaları	37
2.2.5.1. Hücre Kültürü Çalışmaları	37
a. Hücre Hatları ve Hücre Kültürü	37
b. İnsan Akciğer Karsinoma A549 Hücre Kültürü	37
c. Test Materyallerinin Hazırlanışı	38
d. Sitotoksosite Analizi	38
e. Hücre Siklusu Analizi	38
f. Annexin V Bağlanma Analizi - Apoptozis Deneyi	39
<b>3. BULGULAR</b>	<b>40</b>
3.1. Ekstraksiyona Ait Bulgular	40
3.2. Kromatografik Yöntemlere Ait Bulgular	41
3.2.1. İnce Tabaka Kromatografisine Ait Bulgular	41
3.2.2. Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisine (YPSK) Ait Bulgular	45
3.3. İzolasyon Çalışmasına Ait Bulgular	47

3.3.1. Kolon Kromatografisine Ait Bulgular	48
3.3.2. Preparatif İnce Tabaka Kromatografisine Ait Bulgular	50
3.3.3. Sep-Pak Mini Kolon Kromatografisine Ait Bulgular	50
3.3.4. Gaz Kromatografisi/Külte Spektroskopisine Ait Bulgular	50
3.4. Yapı Analizlerine Ait Bulgular	55
3.4.1. Nükleer Manyetik Rezonansa Ait Bulgular	55
3.5. Biyolojik Etki Çalışmalarına Ait Bulgular	64
3.5.1. Sitotoksosite Analizine Ait Bulgular	65
3.5.2. Hücre Siklusu Analizine Ait Bulgular	69
3.5.3. Annexin V Bağlanma Analizi- Apoptozis Deneyi	71
<b>4. TARTIŞMA</b>	73
<b>5. SONUÇ ve ÖNERİLER</b>	77
<b>ÖZET</b>	80
<b>SUMMARY</b>	81
<b>KAYNAKLAR</b>	82
<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	91

## ÖNSÖZ

*Seseli* cinsi, Asya ve Avrupa'da yayılış gösteren, genellikle yüksek bölgelerde ve kayalıklarda yetişen, Apiaceae (Umbelliferae) familyasına ait bir cinistir. Türlerin kimyasal içeriğine bakıldığında; kumarin, terpenik bileşikler, uçucu yağ ve flavonoidler açısından oldukça zengin bir içeriğe sahip olduğu anlaşılmaktadır. *Seseli petraeum* M. Bieb. türü Türkiye'de dar bir alanda, Karadeniz kıyılarında yetişen, bugüne kadar üzerinde sadece bir iki çalışma bulunan tür olarak bilinmektedir. *Seseli* türlerinin sahip olduğu antibakteriyel, antioksidan, hepatoprotektif, anti-inflamatuvar ve sitotoksik etki gibi önemli etkilere de bakıldığında, *S. petraeum* türünün üzerinde yapılan çalışmaların yetersizliği göze çarpmaktadır. Bu nedenle çalışmamızın planı, türün toprak üstü kısmı ve kökleri üzerinde fitokimyasal araştırmaların yapılması, elde edilen ekstratlar ile kromatografik çalışmaların gerçekleştirilmesi, izole edilen bileşiklerin yapı aydınlatma işlemleri ve ekstratların sitotoksik etkisinin değerlendirilmesi basamaklarından oluşmaktadır. Böylece literatüre tür hakkında yeni bilgiler katılması amaçlanmıştır. Ayrıca araştırmamız Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Müdürlüğü tarafından 18L0237002 proje numarası ile desteklenmiştir.

Öncelikle, lisansüstü eğitime başladığım ilk günden bugüne, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, her konuda destek olan, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Alev ÖNDER'e en içten teşekkürlerimi sunarım. Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Mehmet Levent ALTUN başta olmak üzere Farmakognozi Anabilim Dalının tüm değerli hocalarına ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim. Ayrıca, çeşitli aşamalarda yardımlarına başvurduğumuz ve desteğini esirgemeyen sayın hocam Doç. Dr. Filiz BAKAR ATEŞ'e, Biyokimya Anabilim Dalı araştırma görevlisi arkadaşlarıma, Prof. Dr. Antoaneta TRENDAFİLOVA'ya ayrıca teşekkürlerimi sunarım. Bitki örneklerimin toplanması sırasında yardımlarını esirgemeyen Ecz. Nevzat AKMAN'a ve değerli bilgi birikimleriyle türün teşhisini yapan Prof. Dr. Hayri DUMAN ve Prof. Dr. Alev ÖNDER'e teşekkür ederim. Son olarak da, hayatım boyunca olduğu gibi, bu aşamada da maddi ve manevi her türlü desteğiyle arkamda olan aileme teşekkürü bir borç bilirim.



## SİMGELER VE KISALTMALAR

$\alpha$	Alfa
A°	Average Pore Diameter
ACE	Anjiotensin Converting Enzim
°C	Santigrat Derece
CCC-ELSD	Counter Current Chromatography-Evaporative Light Scattering Detector
CDCl <sub>3</sub>	Döterokloroform
CO <sub>2</sub>	Karbondioksit
COSY	Correlated Spectroscopy
COX-2	Siklooksijenaz-2
$\delta$	Delta
dk	Dakika
DMEM	Dulbecco's Modified Eagle's medium
DMSO	Dimetil Sülfoksit
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
DPPH	2,2-difenil-1-(2,4,6-trinitrofenil)hidrazil
EC <sub>50</sub>	%50 Effective Concentration
EtOAc	Etil asetat
EtOH	Etanol
eV	Elektron Volt
FCS	Fetal Sığır Serumumu
FITC	Fluorescein Isothiocyanate
g	Gram
GA	Gallik Asit
GC	Gas Chromatography
GC/FID	Gas Chromatography-Flame Ionization Detector
GC/MS	Gas Chromatography/Mass Spectrometry
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Hidrojen Peroksit
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Sülfirik Asit

HO-1	Hem oksijenaz-1
HR-ESI-MS	High Resolution Electrospray Ionisation Mass Spectrometry
<sup>1</sup> H-NMR	Proton Nükleer Manyetik Rezonans
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
IUCN	International Union for Conservation of Nature
IC <sub>50</sub>	%50 Inhibition Concentration
IL-1 $\beta$	İnterlökin-1 Beta
iNOS	Inducible Nitric Oxide Synthase
J	Kuplaj Sabiti
KOH	Potasyum Hidroksit
L	Litre
LPS	Lipopolisakkarit
MBC	Minimum Bacterisidal Concentration
MeOH	Metanol
MFC	Minimum Fungisidal Concentration
mg	Miligram
MHz	Megahertz
MIC	Minimum Inhibition Concentration
MLC	Minimum Lethal Concentration
mL	Mililitre
$\mu$ L	Mikrolitre
mm	Milimetre
mM	Milimolar
$\mu$ M	Mikromolar
mRNA	Messenger Ribonükleik Asit
MTT	3-(4,5-dimetiltriazol-2-il)2,5-difeniltetrazolium bromür
NOESY	Nuclear Overhauser Spectroscopy
NF- $\kappa$ B	Nuclear Factor kappa B
nm	Nanometre
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
NO	Nitrik Oksit
ppm	Parts Per Million

Qu	Quersetin
PBS	Phosphate Buffered Saline
PI	Propidium İyodür
TNF- $\alpha$	Tümör Nekroz Faktörü alfa
TPA	12-O-tetradekanoilforbol-13-asetat
TÜBİVES	Türkiye Bitkileri Veri Servisi
U	Unit
UV	Ultraviyole
YPSK	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi



## ŞEKİLLER

Şekil 1.1. Kumarinlere ait başlıca ana yapılar	8
Şekil 1.2. Flavonoit ana iskeleti	18
Şekil 2.1. <i>Seseli petraeum</i> M. Bieb. doğadan görünümü	30
Şekil 2.2. <i>Seseli petraeum</i> M. Bieb. doğadan genel görünümü	31
Şekil 2.3. <i>Seseli petraeum</i> M. Bieb. toprak üstü kısmı	31
Şekil 2.4. <i>Seseli petraeum</i> M. Bieb. kök kısmı	32
Şekil 2.5. <i>Seseli petraeum</i> M. Bieb. herbaryum numunesi	32
Şekil 2.6. <i>Seseli petraeum</i> M. Bieb. türünün Türkiye haritası üzerinde lokalizasyonu	33
Şekil 2.7. Bitkinin Soxhlet yöntemiyle ekstraksiyonu	34
Şekil 3.1. <i>Seseli petraeum</i> ekstrelerine ait ITK plağı (Gün ışığı ve UV ışığı 254 nm)	42
Şekil 3.2. <i>Seseli petraeum</i> ekstrelerine ait ITK plağı (UV ışığı 366 nm)	42
Şekil 3.3. <i>Seseli petraeum</i> ekstrelerine ait reaktif uygulamasından sonra ITK plağı (Gün ışığı ve UV ışığı 254 nm)	43
Şekil 3.4. <i>Seseli petraeum</i> ekstrelerine ait reaktif uygulamasından sonra ITK plağı (UV ışığı 366 nm)	43
Şekil 3.5. <i>Seseli petraeum</i> ekstrelerine ait reaktif ve ısı uygulamasından sonra ITK plağı (Gün ışığı ve UV ışığı 254 nm)	44
Şekil 3.6. <i>Seseli petraeum</i> ekstrelerine ait reaktif ve ısı uygulamasından sonra ITK plağı (UV ışığı 366 nm)	44
Şekil 3.7. <i>Seseli petraeum</i> kök hekzan ekstresinin YPSK profili	45
Şekil 3.8. <i>Seseli petraeum</i> kök etil asetat ekstresinin YPSK profili	46
Şekil 3.9. <i>Seseli petraeum</i> toprak üstü hekzan ekstresinin YPSK profili	46
Şekil 3.10. <i>Seseli petraeum</i> toprak üstü etil asetat ekstresinin YPSK profili	46
Şekil 3.11. <i>Seseli petraeum</i> kök hekzan ekstresine ait izolasyon şeması	47
Şekil 3.12. <i>Seseli petraeum</i> toprak üstü hekzan ekstresine ait izolasyon şeması	48

Şekil 3.13. Kök (A) ve toprak üstü (B) hekzan ekstrelerine ait kolon kromatografisi	49
Şekil 3.14. <i>Seseli petraeum</i> sterollerine ait total iyon kromatografisi	51
Şekil 3.15. Kampesterol bileşiğinin kütle spektrumu	51
Şekil 3.16. Stigmasterol bileşiğinin kütle spektrumu	51
Şekil 3.17. $\beta$ -Sitosterol bileşiğinin kütle spektrumu	52
Şekil 3.18. Stigmastanol bileşiğinin kütle spektrumu	52
Şekil 3.19. Stigma-7-en-3-ol bileşiğinin kütle spektrumu	53
Şekil 3.20. $\gamma$ -Ergostenol bileşiğinin kütle spektrumu	53
Şekil 3.21. <i>Seseli petraeum</i> türüne ait sterollerin kimyasal formülleri	54
Şekil 3.22. Piranokumarin ana yapısı	55
Şekil 3.23. Anomalin bileşiğinin kimyasal formülü	56
Şekil 3.24. Anomalin bileşiğine ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu	56
Şekil 3.25. Oktanoillomatin bileşiğinin kimyasal formülü	57
Şekil 3.26. Oktanoillomatin bileşiğine ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu	57
Şekil 3.27. Selinidin bileşiğinin kimyasal formülü	58
Şekil 3.28. Selinidin bileşiğine ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu	58
Şekil 3.29. Kalipteriksin bileşiğinin kimyasal formülü	59
Şekil 3.30. Samidin bileşiğinin kimyasal formülü	59
Şekil 3.31. Kalipteriksin ve samidin bileşiklerine ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu	59
Şekil 3.32. 4'-Senesioil- <i>cis</i> -kellakton bileşiğinin kimyasal formülü	60
Şekil 3.33. 3'-Senesioil- <i>cis</i> -kellakton bileşiğinin kimyasal formülü	60
Şekil 3.34. 4'-Senesioil- <i>cis</i> -kellakton ve 3'-Senesioil- <i>cis</i> -kellakton bileşiklerine ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu	60
Şekil 3.35. <i>Seseli petraeum</i> kök ekstresinden elde edilen anomalin bileşiğine ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu	61
Şekil 3.36. <i>Seseli petraeum</i> kök ekstresinden elde edilen anomalin bileşiğine ait $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu	61
Şekil 3.37. <i>Seseli petraeum</i> kök ekstresinden elde edilen anomalin bileşiğine ait DEPT spektrumu	62
Şekil 3.38. <i>Seseli petraeum</i> kök hekzan ekstresinin A549 insan akciğer kanseri hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisi	65

<b>Şekil 3.39.</b> <i>Seseli petraeum</i> kök etil asetat ekstresinin A549 insan akciğer kanseri hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisi	65
<b>Şekil 3.40.</b> <i>Seseli petraeum</i> kök metanol ekstresinin A549 insan akciğer kanseri hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisi	66
<b>Şekil 3.41</b> <i>Seseli petraeum</i> toprak üstü hekzan ekstresinin A549 insan akciğer kanseri hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisi	66
<b>Şekil 3.42.</b> <i>Seseli petraeum</i> toprak üstü etil asetat ekstresinin A549 insan akciğer kanseri hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisi	67
<b>Şekil 3.43.</b> <i>Seseli petraeum</i> toprak üstü metanol ekstresinin A549 insan akciğer kanseri hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisi	67
<b>Şekil 3.44.</b> A549 hücrelerinde hücre siklusu analiz diyagramı	
<b>Şekil 3.45.</b> <i>Seseli petraeum</i> toprak altı hekzan ekstresi uygulanan A549 hücrelerinde hücre siklusu analiz diyagramı	69
<b>Şekil 3.46.</b> <i>Seseli petraeum</i> toprak altı hekzan ekstresi uygulanan A549 hücrelerinde hücre siklusu analizi	70
<b>Şekil 3.47.</b> Kontrol grubu A549 hücrelerinde apoptotik etkinliğin tayini	71
<b>Şekil 3.48.</b> <i>Seseli petraeum</i> toprak altı hekzan ekstresi uygulanan A549 hücrelerinde apoptotik etkinliğin tayini	71
<b>Şekil 3.49.</b> <i>Seseli petraeum</i> toprak altı hekzan ekstresi uygulanan A549 hücrelerinde Annexin V bağlanma analizi	72

## ÇİZELGELER

<b>Çizelge 3.1.</b> <i>Seseli petraeum</i> 'dan hazırlanan ve izolasyon çalışmalarında kullanılan ekstrelerin miktarları	40
<b>Çizelge 3.2.</b> <i>Seseli petraeum</i> 'dan hazırlanan ve aktivite çalışmalarında kullanılan ekstrelerin miktarları	40
<b>Çizelge 3.3.</b> <i>Seseli petraeum</i> toprak üstü hekzan ekstresinden izole edilen piranokumarinler	55
<b>Çizelge 3.4.</b> <i>Seseli petraeum</i> toprak üstü hekzan ekstresinden izole edilen maddelere ait <sup>1</sup> H-NMR	63
<b>Çizelge 3.5.</b> Ekstrelerin A549 hücre canlılığı analizi sonuçlarına göre IC <sub>50</sub> değerleri	68

## 1. GİRİŞ

Apiaceae familyası, daha önceki ismi ile Umbelliferae familyası, son kayıtlara göre Türkiye’de 105 cins ve 500’den fazla tür ile temsil edilmektedir. Davis’in “Flora of Turkey and the East Aegean Islands” adlı eserine göre, 101 cinsle temsil edilen familyaya son yıllarda dört cins daha eklenmiştir (Hedge ve Lamond, 1972; Özhatay ve ark., 2009). Çiçekli bitkileri ile dikkat çeken familya, ekonomik açıdan da öneme sahiptir. Bitkilerin hem gövde hem de meyvelerinin sahip olduğu koku ve tat; gıda ve baharat olarak kullanılmasına olanak sağlamaktadır (Downie ve ark., 1998). Familya, sahip olduğu aromatik özellik dışında, önemli biyolojik etkilere sahip türleri de içermektedir. Bu önemli biyolojik etkiler arasında; antibakteriyel, hepatoprotektif, anti-inflamatuvar, damar gevşetici ve sitotoksik aktivite sayılabilmektedir (Amiri ve Joharchi, 2016).

Apiaceae familyasına ait *Seseli* L. cinsine ait türler, yükseklerde genellikle kayalıklarda yetişen otsu bitkilerdir. Türkiye Florasında tür ve tür altı seviyesinde 12 taksonu kayıtlı olan *Seseli* cinsi yeni türlerin keşfi ile birlikte 14 takson olarak belirlenmiştir (Hedge ve Lamond, 1972; Doğan Güner ve Duman, 2013). *Seseli* cinsi kumarin, terpenik bileşikler, uçucu yağ ve flavonoidler açısından oldukça zengin bir kimyasal içeriğe sahiptir (Kapoor ve ark., 1968; Murray ve ark., 1982; Coassini ve ark., 1986; Barrero ve ark., 1990; Ceccherelli ve ark., 1990; Başer ve ark., 1997; Habibi ve ark., 2003; Tosun ve ark., 2005b ve Vuckovic ve ark., 2010). Geleneksel olarak bu türler, sindirim sistemi rahatsızlıklarında, romatizmal hastalıklarda, iltihap ve ağrı sorunlarında, soğuk algınlığında, böcekleri uzaklaştırmak amacıyla, antibakteriyel, antifungal ve emenagog gibi etkileri sebebiyle kullanılmaktadır (Hu ve ark., 1990; Baytop, 1999 ve Ilic ve ark., 2015). *Seseli* türleri üzerinde yapılan biyolojik aktivite çalışmalarına bakıldığında ise, antimikrobiyal, sitotoksik, antioksidan, anti-inflamatuvar, vazodilatör, insektisit, antihelmintik, karminatif, stomaşik ve stimülan aktiviteleri üzerinde çalışmalar olduğu anlaşılmaktadır (Syed ve ark., 1989; Dixit ve ark., 1992; Küpeli ve ark., 2006; Vuckovic ve ark., 2007; Kaya ve ark., 2010; Janackovic ve ark., 2011 ve Abbaskhan ve ark., 2012).



*Seseli petraeum* M. Bieb. türü Türkiye’de dar bir alanda, Karadeniz kıyılarında yetişen, halk arasında “Taş Çasırı” olarak da bilinen bir *Seseli* türüdür. Tür üzerinde bugüne kadar sadece anti-inflamatuvar ve antinosiseptif aktivite çalışılmış ve pozitif bir etki bulunmuştur (Küpeli ve ark., 2006). Başka bir çalışmada da, uçucu yağının *Paenibacillus larvae* bakterisi üzerinde antibakteriyel etkisi denenmiş ancak etki gözlenememiştir (Özkırım ve ark., 2012). Ayrıca uçucu yağı üzerinde GC/MS (Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometresi) ile yapılan bir çalışma da bulunmaktadır (Tosun ve ark., 2005a).

Bu çalışmayı genel olarak özetlediğimizde, fitokimyasal çalışmalar, elde edilen ekstrelerin ince tabaka kromatografisinde (ITK) değerlendirilmesi, kumarinlerce zengin ekstrelerin kolon kromatografisine uygulanarak fraksiyonlanması, ekstrelerin yüksek performanslı sıvı kromatografisi (YPSK) ile incelenmesi, izole edilen bileşiklerin nükleer manyetik rezonans (NMR) yöntemi ile yapılarının aydınlatılması ve sitotoksik etkinin incelenmesi basamaklarından oluşmaktadır. Araştırmamızda; geleneksel kullanımı olduğu kadar, farklı türleri üzerinde yapılmış çeşitli çalışmalara rastladığımız *Seseli* türlerinin hem kimyasal içeriğinin zengin olması, hem de önemli etkilerinin bulunması sebebiyle gelecek vadettiği anlaşılmaktadır. Bu nedenle, yapılan bu çalışmalarda Türkiye’de yetişen *Seseli* türleri esas alınarak araştırmalara devam edilmiştir.

## **1.1. Botanik Bilgiler**

### **1.1.1. Bitkinin Taksonomideki Yeri**

*Seseli petraeum* M. Bieb. türüne ait taksonomik liste IUCN (International Union for Conservation of Nature) ve TÜBİVES (Türkiye Bitkileri Veri Servisi)’e göre aşağıdaki şekildedir (Ekim ve ark., 2000; Gagnidze ve ark., 2014).

Alem	: Plantae
Bölüm	: Spermatophyta
Sınıf	: Dicotyledones
Takım	: Apiales
Familya	: Apiaceae
Cins	: <i>Seseli</i> L.
Tür	: <i>Seseli petraeum</i> M. Bieb.

### 1.1.2. Apiaceae Familyasının Özellikleri

Apiaceae familyası, genellikle ılıman bölgelerde yayılış gösteren, dünyada yaklaşık 3750, Türkiye’de ise 504 tür ile temsil edilen bir familyadır (Hedge ve Lamond, 1972; Crowden ve ark., 1969; Pimenow ve Leonov, 1993; Duman, 2000 ve Özhatay ve ark., 2009). Türkiye’de bulunan türlerin 159 tanesi endemik olarak kayıtlıdır (Özhatay ve ark., 2009). İçerdiği uçucu bileşiklerden kaynaklanan kendine özgü koku ve tadı ile ünlü bir familyadır (Acimovic ve ark., 2015)

Familyaya ait türlerde genellikle yapraklar; alternat, palmat veya pinnat; parçalı ya da basit; genellikle stipulasızdır. Çiçek durumu genellikle bileşik, çiçekler ise tek eşeyli ya da erdişidir. Sepaller ya yoktur ya da çok küçüktür; petaller ise beş adet ve beyaz, sarı, yeşil, mavi ya da pembe renklerde olabilmektedir. Ovaryum alt durumlu ve tek, stamen ise beş tanedir. Meyveler genellikle şizokarpıtır. Bu familya bitkileri arasında gıda, baharat, ilaç ve kozmetik sanayiinde kullanılanlar, ekonomik öneme sahip olarak da ön plana çıkmaktadır (Hedge ve Lamond, 1972; Downie ve ark., 1998).

### 1.1.3. *Seseli* L. Cinsinin Özellikleri

Apiaceae familyasına ait *Seseli* L. cinsine ait türler ise, yükseklerde, genellikle kayalıklarda yetişen, çok yıllık veya iki yıllık otsu bitki türlerinden oluşan bir cinstir.

Bu cinse ait türlerde kök kısmından çıkan, lifli gövdeyi saran yapı (fibrous collar) bulunmaktadır. Yapraklar 1-4 pinnat, braktelerin olduğu veya olmadığı türler bulunmakta, brakteoller ise her türde olup, tabanda birleşmiş ya da ayrık olabilmektedir. Sepaller küçüktür veya yoktur, petaller ise genellikle sarı veya mor renklidir. Meyve oblong-ovoid, tüsüz veya tüylüdür. Meyvede stilopodyum konik şeklinde ve stiluslar kalıcıdır (Hedge ve Lamond, 1972).

#### 1.1.4. Türkiye’de Yetişen *Seseli* L. Türleri

Türkiye’de bulunan *Seseli* L. türleri üzerinde son yıllarda yapılan birkaç revizyon çalışması bulunmaktadır. *Seseli* cinsi Davis’in Florasına göre 11 tür ve bir alttür ile temsil edilmektedir (Hedge ve Lamond, 1972; Davis ve ark., 1988 ve Duman, 2000). Bunlar;

1. *S. libonatis* (L.) W. Koch
2. *S. petraeum* M. Bieb
3. *S. gummiferum* Pallas ex Smith subsp. *corymbosum*
4. *S. resinosum*
5. *S. peucedanoides* (Bieb)
6. *S. grandivittatum* (Somm. & Lev.) Schisckin
7. *S. tortuosum* L.
8. *S. gummiferum* Pall. Ex Sm.
9. *S. campestre* Besser
10. *S. andronakii* Woron.
11. *S. foliosum* (Somm. & Lev.)
12. *S. ramosissimum* Hartvig & Strid olarak kayıtlıdır.

*Seseli* cinsine iki yeni tür 2010 yılında yapılan bir çalışmayla eklenmiştir. Ayrıca *S. campestre* Besser türünün *S. tortuosum*’un sinonimi olarak değiştirilmesi ve *S. peucedanoides*, *S. foliosum* türlerinin başka bir cins altına alınması gibi revizyonlar da gerçekleştirilmiştir (Pimenov ve Kljuykov, 2010). Doğan Güner ve Duman tarafından 2013 yılında yapılan çalışmaya göre ise, *S. paphlagonicum* türü *S.*

*gummiferum*'un sinonimi olarak sınıflandırılmış, *S. phrygum* türü ise alt türe indirgenerek *S. corymbosum* Boiss. & Heldr. Eski Boiss. subsp. *phrygium* (Pimenov ve Kljuykov) E. Doğan ve H. Duman adını almış, *S. gummiferum* subsp. *gummiferum* ve *S. gummiferum* subsp. *corymbosum* alt türleri birbirinden yeterince farklı olduğundan *S. gummiferum* Pall. ex Sm. ve *S. corymbosum* Boiss. & Heldr. ex Boiss şeklinde iki ayrı tür olarak sınıflandırılmış ve *S. grandivittatum* türü listeden çıkarılmıştır. Bu revizyona göre; Türkiye'de tür ve tür altı seviyesinde 13 takson bulunmaktadır. Son kayıtlar esas alındığında bu türler;

1. *S. libanotis* (L.) W. Koch
2. *S. transcaucasicum* (Schischk.) Pimenov & Sdobnia
3. *S. petraeum* M. Bieb.
4. *S. gummiferum* Pall. ex Sm.
5. *S. corymbosum* Boiss. & Heldr. (endemik),
6. *S. corymbosum* Boiss. & Heldr. subsp. *phrygium* (Pimenov & Kljuykov) E. Doğan & H. Duman (endemik)
7. *S. resinosum* Freyn & Sint. (endemik)
8. *S. tortuosum* L.
9. *S. campestre* Besser
10. *S. marashica* E. Doğan & H. Duman (endemik)
11. *S. andronakii* Woronov ex Schischk. (endemik)
12. *S. serpentina* B. L. Burt ex H. Duman & E. Doğan (endemik)
13. *S. hartvigii* Parolly & Nordt (endemik) ismi ile bilinen türlerdir.

Bu çalışma ile toplam 12 tür ve bir tür altı ile temsil edilen cinste, endemik türlerin sayısı artarak yedi olduğu için endemizm oranı da %58,3'e yükselmiştir (Doğan Güner ve Duman, 2013). Daha sonra 2015 yılında yeni bir endemik alt tür, *S. gummiferum* Pall. ex Sm. subsp. *ilgazense* A. Duran, Ö. Çetin & M. Öztürk subsp. nov., Kastamonu ilinde tespit edilmiştir (Çetin ve ark., 2015). Son olarak yakın zamanda Lyskov ve arkadaşları yaptıkları bir çalışma ile, *S. libanotis*'in ayrı bir tür olarak kabul edilmemesi gerektiğini, *S. gummiferum*'un alt türü olarak kabul edilen subsp. *ilgazense* A. Duran, Ö. Çetin & M. Öztürk subsp. nov. ve sinonimi kabul edilen *S. paphlagonicum* türünün ayrı türler olduğunu ve sonuç olarak *S.*

*gummiferum* türünün Türkiye’de yetişmediğini düşündüklerini belirtmişlerdir (Lyskov ve ark., 2018).

### **1.1.5. *Seseli petraeum* M. Bieb. Türüne Ait Botanik Özellikler**

*Seseli petraeum* M. Bieb. türünde, tabanda kalın, odunsu kökten çıkan, lifli ya da lifsiz yapıda çok yıllık sapsız (fibrous collar) bulunmaktadır. Tabana yakın dallanan, 1 veya daha çok, 10-39 cm boyunda, 2-8 mm çapında yoğun tüylü dallar yer almaktadır. Tabanda bulunan yapraklar ovat şekilli, 1-2 pinnate, 4×3 cm, tüysüz; yaprak kesimleri uzun, 1-3 x 0,2-0,5 cm, akut, yaprak sapsız çok kısadır. Daldaki yapraklar taban yapraklara benzer özellikte, 1,5-10 × 1,5-7 cm, akut, kını tüylü, kenarı zarımsıdır. Ana umbel lateral umbellerden daha kısa, 5-14 cm çapında, yoğun tüylü; ışınlar 30-75 adet, eşit ve 2-6 cm uzunluktadır. Brakteoller kırışksız, 9-13 adet, 1,5-3x1 mm boyunda, doğrusal, akuminat ve yoğun tüylüdür. Lateral umbeller 2,5-8 cm çapında, 11-36 ışınlı, ışınları 2-5 cm uzunluktadır. Çiçek sapı 1-3 mm ve tüylü yapıdadır. Sepaller üçgen şeklinde, 0,5-1 mm, meyvede kalıcı; petaller ise beyaz-menekşe renkte, sırt kısmı kabartılıdır. Filamentler ve anterler sarı renkli, anterler çok yönlüdür. Ovaryum yoğun tüylü, stilopodyum ise konik şekillidir. Meyveler doğrusal-eliptik, 3x1 mm boyunda ve kabartılıdır (Hedge ve Lamond, 1972; Doğan Güner ve Duman, 2013).

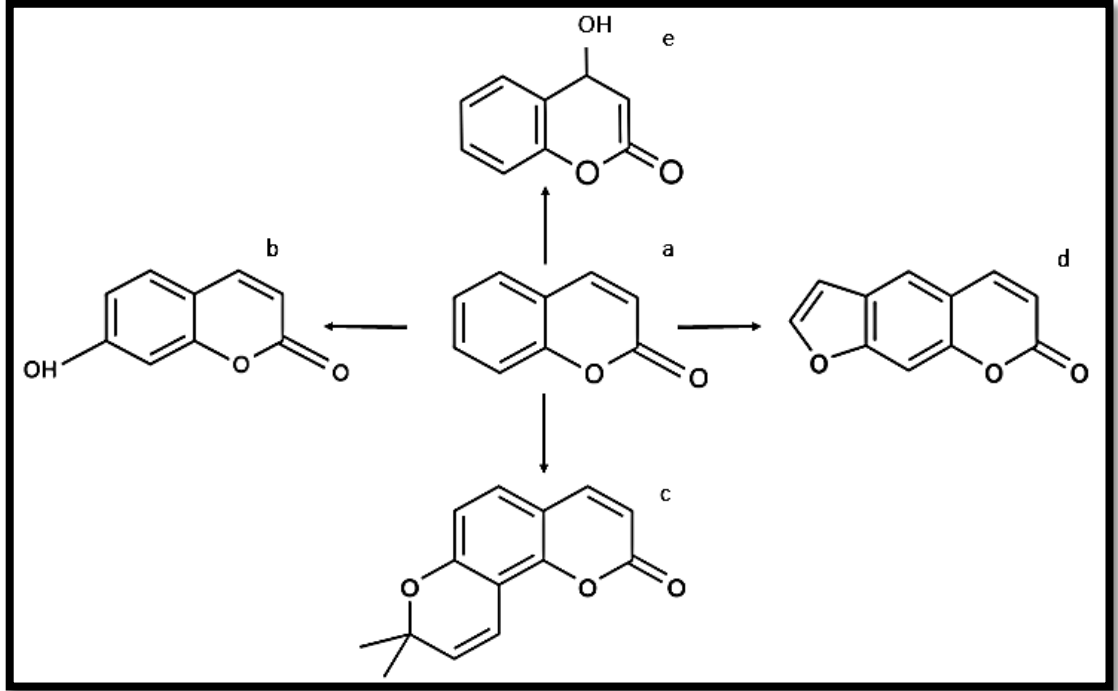
### **1.2. *Seseli* L. Türleri Üzerinde Yapılan Fitokimyasal Çalışmalar**

*Seseli* L. türleri üzerinde yapılan çalışmalardan, bu türlerin kumarin, terpenik bileşikler, uçucu yağ ve flavonoidler gibi önemli sekonder bileşiklere sahip oldukları anlaşılmıştır. *Seseli* türleri üzerinde yapılan çalışmalar incelendiğinde daha çok kumarinlerinin çeşitli kromatografik yöntemler ile eldesi, uçucu yağının distilasyon yöntemi ile elde edilip GC/MS ile analizi, yine terpenik bileşiklerin elde edilip spektroskopik analiz yöntemleri ile yapılarının tayin edildiği çalışmalara rastlanmaktadır. Flavonoidlerle ilgili yapılan çalışmalara çok fazla rastlanmamakla

beraber, yapılmış çalışmalar daha çok total flavonoit miktarını ölçmeye ve farklı analizlerin kullanılmasına yönelik bir iki çalışmadan oluşmaktadır.

### 1.2.1. Kumarinler

Kumarinler, bitkilerde bulunan, benzen ile  $\alpha$ -piron halkasının kondensasyonu sonucu oluşan bileşiklerdir. Kumarinler; basit kumarinler, furanokumarinler, pironocoumarinler ve piron halkasından süstitüe olmuş kumarinler (Şekil 1.1) olarak dört ana alt grupta toplanmaktadır (Murray ve ark., 1982).



**Şekil 1.1.** Kumarinlere ait başlıca ana yapılar; (a) Kumarin iskeleti, (b) Basit kumarin (umbelliferon), (c) Pironokumarin (seselin), (d) Furanokumarin (psöralen), (e) Piron halkasından süstitüe olmuş kumarin (4-hidroksikumarin).

Rutaceae, Apiaceae, Fabaceae ve Moraceae familyaları kumarinlerin en çok bulunduğu familyalar arasında yer almaktadır (Matos ve ark., 2015). *Seseli* türleri de içerik bakımından kumarinlerce zengin türler arasında bulunmaktadır. Bu nedenle;

bu türler üzerinde daha çok kumarinlerinin incelenmesine yönelik çalışmalara rastlanmaktadır. Bu bölümde, *Seseli* türleri üzerinde genel olarak bilgi edinmek amacı ile daha önce yapılmış bazı fitokimyasal çalışmalara değinilecektir.

Örneğin; *Seseli sessiliflorum* Schrenk türünün köklerine ait metanol ekstresinden 5'-[1-metil-1-(*trans*-3-metiltiyo asiriloksi)etil]-4',5'-dihidrofuro-2',3':7,6 yapısında yeni bir dihidrofurano-kumarin bileşiği izole edilmiş ve seseliflorin olarak adlandırılmıştır. Yine aynı türe ait başka bir çalışmada ise, *S. sessiliflorum* köklerinin metanol ekstresinden 3'-angeloiloksi-2',2'-dimetil-4'-(*trans*-3-metiltiyookriloniloksi)-3',4'-dihidropirano-5 yapısında yeni bir kumarin daha izole edilmiş ve floroselin olarak isimlendirilmiştir. Bu kumarin serisinde 3-metiltiyookrilik asidin esterleri ilk kez bulunmuştur (Savina ve ark., 1970a; Savina ve ark., 1970b).

*S. gummiferum* Pall. subsp. *gummiferum* bitkisinin dallarının eterli ekstresinden 3' (*R*)-(+)-3'-hekzanoiloksi-3'-+'-dihidroseselin, 3'(*R*)-(+)-3'-oktanoiloksi-3'-4'dihidro seselin ve 3'(*R*)-(+)-3'-*cis*-oktanoiloksi-3'-4'-dihidroseselin elde edilmiştir (Nielsen ve ark., 1970). Daha sonra yine aynı türden iki farklı kumarin daha izole edilmiştir (Nielsen ve ark., 1971).

*S. tenuisectum* Rgl. et Schmalh. bitkisiyle yapılan bir çalışmada ise, toprak üstü kısmının metanol ekstresinden, anomalın yanında, kellakton türevleri olan üç kumarin daha tespit edilmiştir. Bunlar; 3'-angeloiloksi-4'-hidroksi kellakton monoesteri, 4'-angeloiloksi-3'-hidroksi-3',4'-dihidroksiseselin angelik asit monoesteri ve 4'-angeloiloksi-3'-isovaleriloksi-3', 4'-dihidroseselin kellakton diesterleridir (Aminov ve Nikonov, 1972).

Yine eskiden yapılan bir çalışmada, *S. tschuense* E. Nik. sp. *novo* köklerinden elde edilen metanol ekstresinden, kükürt içeren sekulin isimli bir kumarin izole edilmiştir. Bu kumarin, seride yer alan ilk kükürt içeren dilakton yapısında kumarin olması bakımından önemlidir (Aminov ve Nikonov, 1974).

Azerbaycan Batabat Dağı'ndan toplanan *S. grandivittatum* (Somm. & Lev.) Schischkin türünün kökleri ile hazırlanan kloroform ekstresinden,  $\beta$ -sitosterol ve (-)-3'R-dekursinol ile birlikte, ilk defa grandivitin (3'-senesioiloksi-3',4'-dihidro-3'R-ksantiletin) ve grandivitinol (7-hidroksi-6-(3'-hidroksi-2'-senesioiloksiizopentil)) olarak adlandırılan iki yeni kumarin izole edilmiştir (Abyshev ve ark., 1977).

*S. montanum* köklerinin metanol ekstresi hazırlanmış ve üç yeni kumarin glikoziti izole edilmiştir. Elde edilen bileşikler sırasıyla; (R)-psödanol 3'-O- $\beta$ -D-glikopiranozit, (R)-psödanol 2'-O- $\beta$ -D-glikopiranozit, (R)-psödanol 7-O- $\beta$ -D-glikopiranozit olduğu saptanmıştır (Lemmich ve Havelund, 1978).

Başka bir tür olan *S. sibiricum* Benth'in köklerinden hazırlanan hekzan ekstresinden sesebrin (7-metoksi-5-[3-metilbut-2-eniloksi]-8-[3-metil-2,3-epoksibutil]kumarin) ve sesebrinol (7-metoksi-5-[3-metilbut-2-eniloksi]-8-[3-metil-2,3-dihidroksibutil] kumarin), benzen ekstresinden ise sibirikol (7-metoksi-5-hidroksi-8 [3-metilbut-2-enil]kumarin) isimli kumarinler izole edilmiştir (Kumar ve ark., 1978). Hindistan'ın Cemu ve Keşmir bölgesinin dağlarından toplanan *S. sibiricum* türünün umbellerinin hekzanlı ekstresinden ise kumarin yapısında bileşikler izole edilmiştir. Bunların, 5,7-dimetoksi-8-(2-metil-2-formilpropil)-2H-1-benzopiran-2-on, 5-(3-metilbut-2-enil oksi)-7-8-(2-hidroksi-3-metilbut-3-enil) -2H-1-benzopiran-2-on ve 5,7-dimetoksi-8-(2-hidroksi-3-metilbut-3-enil)-2H-1-benzopiran-2-on bileşikleri olarak yapıları aydınlatılmıştır (Banerjee ve ark., 1980).

*S. tortuosum* L. türünün toprak üstü kısmına ait etanollü ekstresinden, *trans*-kellakton, *cis*-kellakton, 3'-senesioil-*cis*-kellakton, 3'-senesioil-4'-asetil-*cis*-kellakton, 4'-senesioil-*cis*-kellakton, 3'-asetil-4'-senesioil-*cis*-kellakton, 3',4'-di izovaleril-*cis*-kellakton, 3',4'-disenesioil-*cis* kellakton, 3'-angeloil-4'-izovaleril-*cis*-kellakton ve 3'-izovaleril-4'-angeloil-*cis*-kellakton şeklinde aydınlatılan, basit ve angular tip piranokumarinler izole edilmiştir (Gonzalez ve ark., 1979). Yine *S. tortuosum* L.B.S. Eur. bitkisinin toprak üstünden elde edilen asetonlu ekstrede tortuozit (7-hidroksi-8-[(2'R)-hidroksi-3'-O- $\beta$ -D-glikopiranozil-3'-metilbütıl]-kumarin) isimli bir kumarin heteroziti de bulunmuştur (Ceccherelli ve ark., 1990).



Avrupa’da yayılış gösteren bir tür olan *S. libanotis* (L.) Koch subsp. *eu-libanotis* üzerinde yapılan çalışmalara bakıldığında, eterli kök ekstresinden ksantoksin, bergapten, psöralen ve pteriksin dışında, 2 yeni kellakton esteri elde edilmiştir (Lemmich ve ark., 1966). Aynı türün köklerinde bulunan kumarin alkollerinden iki yeni, biri bilinen sülfat ester tuzu olan farklı türevler hazırlanmış ve yapıları (2'S)-rutaretin-1'-sülfat, (3'R)-lomatın-3'-sülfat ve (3'R,4'R) kellaktone-3'-sülfat olarak aydınlatılmıştır (Lemmich ve Shabana, 1984).

İtalya-Sicilya’da yetişen *S. bocconi* subsp. *bocconi* Guss. ve Sardunya adalarında yetişen *S. bocconi* subsp. *praecox* Gamisans alt türlerinden bilinen bileşiklere ek olarak bir kellakton olan bokkonin, izole edilmiştir (Bellino ve ark., 1986).

*S. elatum* L. türü İtalya’nın kuzeydoğusunda yayılış gösteren bir türdür. *S. elatum* subsp. *gouanii* (Koch) P.W. Ball ve *S. elatum* subsp. *austriacum* (G. Beck) P.W. Ball alt türlerinin toprak üstü kısımlarıyla metanol ekstresi hazırlanmış ve hekzan:etil asetat karışımıyla fraksiyonlanmıştır. Çalışmanın sonucunda; yedi furanokumarin, bir angular furanokumarin ve bir angular piranokumarin izole edilmiş ayrıca, iki alt türün aynı tip bileşikleri içerdiği fakat miktarlarının farklı olduğu belirtilmiştir (Coassini Lokar ve Delben, 1988).

Başka bir çalışmada, *S. indicum* W. & A. meyvelerinin petrol eteri ekstresinden bir kumarin bileşiği olan seselin elde edilmiş ve bu bileşik üzerinde aktivite çalışmaları da yapılmıştır (Tandan ve ark., 1990). *S. devenyense* Simonkai'nin meyveleri ile hazırlanan metanol ekstresinden ise, (+)-dekanoilomatin, (+)-dodekanoilomatin, (+)-3'-dekanoil-*cis*-kellakton, deveniol, deveiosit A, deveiosit B ve deveiosit C olarak bilinen kumarin bileşikleri elde edilmiş ve yapıları çeşitli spektral yöntemlerle aydınlatılmıştır (Widelski ve ark., 2005).

*S. hartvigii* Parolly & Nordt türü, Türkiye’nin Akdeniz bölgesine özgü endemik bir türdür. Toprak üstü kısımlarının hekzanlı ekstresinden, iki basit kumarin (suberosin ve meksotisin) ve bir angular tip piranokumarin (izopteriksin) izole

edilmiş ve yapıları çeşitli NMR yöntemleri yardımı ile aydınlatılmıştır (Tosun, 2006). Yine *S. hartvigii* türüyle yapılan başka bir araştırmada, türün toprak üstü kısmından elde edilen hekzan ekstresi üzerinde çalışılmıştır. Kromatografik yöntemlerle, 5-[(2'E,6'R)-6'-hidroksi-3',7'-dimetilokta-2',7'dieniloksi]psöralen ve 5-[(2'E,6'S)-6'-hidroksi-3',7'-dimetilokta-2',7'-dieniloksi]psöralen yapısında furanokumarinler, 6-(3'-metil-2'-okso-3'-butenil)-7-metoksikumarin bileşiği izole edilmiş, yine bu bileşiklerin yapılarını aydınlatmak için çeşitli spektroskopik yöntemler kullanılmıştır (Zhang ve ark., 2010).

Türkiye'nin kuzey bölgesinde yetişen *S. resinosum* Freyn et Sint. türünün köklerinden hazırlanan hekzan ekstresinden ise üç angular tip piranokumarin ve iki linear tip furanokumarin izole edilmiştir. İzole edilen bileşikler; samidin, (+)-samidin [(3'S,4'S)-3'-senesioiloksi-4'-asetoksi-3',4'-dihidroseselin]; anomalin, (-)-anomalin [(3'R,4'R)-3',4'-diangeloiloksi-3',4'-dihidroseselin; kalipteriksin, kalipteriksin (3'R,4'R)-3'-angeloiloksi-4'-senesioiloksi-3',4'-dihidroseselin, izoimperatorin ve deltoin olarak tanımlanmıştır (Tosun ve ark., 2006a). *S. resinosum* üzerinde yapılan başka bir çalışmada, kök ve toprak üstü kısımlarında bulunan, anomalin ve deltoinin miktarları tespit edilmiştir (Tosun ve ark., 2007a). Yine aynı tür üzerinde ve hekzan kök ekstresi ile yapılan bir çalışmada, sekiz farklı kumarin türevi kantitatif olarak elde edilmiştir. Bu kumarinlerin yapısı; d-lazerpitin, (3'S,4'S)-3'-angeloiloksi-4'-hidroksi-3',4'-dihidroseselin, (+)-samidin, (3'S,4'S)-3'-asetoksi-4'-angeloiloksi-3',4'-dihidroseselin, deltoin, kalipteriksin, (3'S,4'S)-3',4'-disenesioiloksi-3',4'-dihidroseselin ve (-)-anomalin olarak aydınlatılmıştır (Shehzada ve ark., 2013).

*S. gummiiferum* subsp. *corymbosum* (Boiss & Heldr.) P. H. Davis (Syn: *S. corymbosum* Boiss. & Heldr.) türü Türkiye'nin güney bölgesinde yer alan endemik türlerden biridir. Türün toprak üstü kısımlarının hekzan ekstresinin; bir basit kumarin, 4 angular piranokumarin ve korimbokumarin olarak isimlendirilen yeni bir angular dihidropiranokumarin; (-)-(3'S,4'S)-3'-asetoksi-4'-isovaleroiloksi-3',4'-dihidroseselin bileşiklerini içerdiği anlaşılmıştır (Tosun ve ark., 2005b). Türkiye'de yetişen *S. gummiiferum* subsp. *corymbosum*, *S. resinosum* ve *S. hartvigii*'nin toprak üstü ve köklerinin hekzan ekstrelerinde, *S. gummiiferum* subsp. *corymbosum* türünün

toprak üstü kısımlarından daha önce elde edilmiş olan ostol ve korimbokumarin bileşikleri kantitatif olarak da incelenmiş ve bunun için YPSK yöntemi kullanılmıştır. Analiz sonuçlarına bakıldığında ostol bileşiğinin, en yüksek *S. gummiiferum subsp. corymbosum* türünün toprak üstü kısmında, % 0.38 oranında bulunduğu belirtilmiştir. Korimbokumarin bileşiği ise *S. hartvigii* türünde eser miktarda bulunurken, *S. resinosum* türünde hiç tespit edilememiştir (Tosun ve ark., 2007b).

### 1.2.2. Uçucu Yağlar

*Seseli* türleri aromatik bitkiler oldukları ve bol miktarda uçucu yağ taşıdıkları için; uçucu yağ analiz ve yine uçucu yağlarını aktivite yönünden değerlendirmeye yönelik çalışmalar oldukça fazla sayıdadır.

Maraş ilinin Doğankonak köyünden toplanan *Seseli campestre* Besser'in meyve ve toprak üstü kısımları ayrılmış ve hidrodistilasyona tabi tutulmuştur. Meyvelerinden elde edilen uçucu yağ verimi %1,5 olup, yağın %95'ini temsil eden 97 bileşik tanımlanmış, toprak üstü kısmında ise verim %1,0 olarak tespit edilmiş olup yağın %96'sını oluşturan 102 bileşik tanımlanmıştır. Elde edilen uçucu yağların analizi GC/MS ile yapılmıştır. Analiz sonucunda  $\alpha$ -pinen ve (*E*)-seskilavandulol miktarı en fazla olan bileşikler olarak bulunmuştur. Bu bileşiklerden  $\alpha$ -pinen meyve uçucu yağında %26,2, toprak üstü uçucu yağında ise %35,8 iken; (*E*)-seskilavandulol ise sırasıyla %11,8 ve %3,2 oranında bulunduğu tespit edilmiştir (Başer ve ark., 2000).

Eskişehir'den toplanan *S. tortuosum*'un toprak üstü kısımlarından hidrodistilasyon ile elde edilen uçucu yağ GC/FID ve GC/MS ile analiz edilmiş, yağın %95,4'ünü temsil eden 96 bileşik tanımlanmış ve ana bileşenlerin  $\alpha$ -pinen %35,9; sabinen %8,8; (*E*)-seskilavandulol %8,4 ve  $\beta$ -pinen %7,0 olduğu anlaşılmıştır (Kaya ve ark. 2003). Yine *S. tortuosum* farklı bir ülkeden, İtalya'dan toplanmış, yaprak ve çiçek uçlarından distilasyon yöntemiyle elde edilen uçucu yağ bileşimi ise

mirsen %29,2;  $\alpha$ -pinen %18,6;  $\beta$ -pinen %13,2 ve limonen %10,6 olarak tespit edilmiştir. Ayrıca seskiterpen olarak akorenon bileşiği de %6,3 oranında bulunmuştur (Bader ve ark., 2003). İran'ın kuzey bölgesinden toplanan *S. tortuosum* L. ssp. Kiabii Akhani türünden hidrodistilasyonla elde edilmiş uçucu yağın analizi için de GC/MS kullanılmış ve uçucu yağın büyük oranda monoterpenlerden oluştuğu belirlenmiş, başlıca bileşenlerinin de  $\alpha$ -pinen %21,2;  $\beta$ -fellandren %14,9;  $\beta$ -pinen %14,2 ve sabinen %13,4 olduğu tespit edilmiştir (Habibi ve ark., 2003). Amasra'dan toplanan *S. resinosum* ve Ankara'dan toplanan *S. tortuosum*'un meyvelerinden yine hidrodistilasyon ile elde edilen uçucu yağların bileşimi birbirleriyle karşılaştırılmıştır.  $\beta$ -pinen %37,5; 4 $\alpha$ -hidroksigermakra-1(10)-5-dien %21,7;  $\alpha$ -pinen %13,7 *S. resinosum* uçucu yağında ve (*E*)-seskilavandulol %37,0; sabinene %19,7;  $\alpha$ -pinen %13,5;  $\beta$ -fellandren %7,8 ise *S. tortuosum*'da bulunduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada,  $\beta$ -pinen %37,5 değeri ile en yüksek oranda bulunması ile *S. resinosum* uçucu yağını karakterize ederken, %37,0 oranı ile (*E*)-seskilavandulol *S. tortuosum* uçucu yağını karakterize etmektedir (Doğan ve ark., 2006).

Türkiye'nin güneyinden toplanan *S. gummiferum* subsp. *corymbosum* ve Ankara'dan toplanan *S. gummiferum* subsp. *gummiferum* türlerinin toprak üstü kısımlarından hidrodistilasyon ile uçucu yağları elde edilmiştir. *S. gummiferum* subsp. *corymbosum* türünden 282 bileşen aydınlatılmış, ana bileşenleri germakren B %14,01 ve bisiklogermakren %11,92 olarak tespit edilmiş, *S. gummiferum* subsp. *gummiferum* uçucu yağından ise 259 bileşen aydınlatılmış, spatulenol %19,91 ana bileşen olarak tespit edilmiştir (Tosun ve ark., 2005a).

Türkiye'nin Karadeniz kıyılarında yer alan iki farklı türün uçucu yağları da birbiriyle karşılaştırılmıştır. Trabzon ve Gümüşhane'den toplanan *S. petraeum* M. Bieb. ve *S. andronakii* Woron. türünün meyvelerinden hidrodistilasyon ile uçucu yağ elde edilmiş, yapılan analizler sonucunda da, *S. petraeum* uçucu yağının %95,7'sini temsil eden 32 bileşik ve aynı çalışmada, *S. andronakii* yağının %91,5'ini temsil eden 30 bileşik tanımlanmıştır. *S. petraeum* için ana bileşenler karotol %20,7,  $\gamma$ -terpinen %11,3; sabinen %9,5 olarak tespit edilirken, *S. andronaki* için karotol %52,7;

germakren D %8,7 olarak bulunmuştur. Karotolün her iki türde de yüksek oranda bulunduğu gözlenmiştir (Tosun ve ark., 2006b).

Sırbistan'da yetişen *S. peucedanoides* (M. Bieb.) Koso-Pol.'un uçucu yağı ile çalışılmış ve yağın %96,3'ünü oluşturan 46 bileşik tespit edilmiş, başlıca bileşenler ise  $\alpha$ -pinen %69,4;  $\beta$ -pinen %4,9 ve limonen %4,6 olarak belirlenmiştir (Bulatovic ve ark., 2006).

*S. buchtormense* (Fisch. ex Sprengel) W. Koch türü bir Asya türü olup, Altay Bölgesinde yetişen bir tür olarak bilinmektedir. Bu türün çiçek uçlarından distilasyon yöntemiyle uçucu yağı elde edilerek, ana bileşenler sabinen %17.7-25.1,  $\alpha$ -pinen %5,3-14,6; (*E*) nerolidol %5,5-11,6;  $\beta$ -fellandren %2,5-7,0;  $\beta$ -mirsen %3,3-6,6;  $\delta$ -kadinen %3,0-6,0; germakren D-4-ol %3,1-4,6;  $\alpha$ -bosabolol %0,0-7,7; fenkon %0,5-7,0 ve limonen %0,8-4,5 olarak kaydedilmiştir (Tkachev ve ark., 2006).

Yine ülkemizde yetişen bir tür olan (Van çevresinde) *S. libanotis*'in toprak üstü kısmından elde edilen uçucu yağının bileşiminde, *trans*-karyofillen %20,39; spatulenol %11,89; (-)-karyofillen oksit %11,47; evasaron %10,66 ve  $\gamma$ -kadinen %9,16 tespit edilmiştir (Öztürk ve Ercişli, 2006).

*S. bocconi* Guss subsp. *praecox* Gamisans türünün, İtalya'nın farklı bölgelerinden toplanıp kurutulmuş yapraklarının süper kritik sıvı ekstraksiyonu ile elde edilen uçucu yağında da çeşitli bileşenler analiz edilmiştir. Örneğin; İtalya'nın Carloforte bölgesinde yetişen türe ait bileşenler himakalol %16,4; sabinen %14,8;  $\beta$ -fellandren %8,1; *cis*-sabinen hidrat %4,5; undekan %9,6;  $\alpha$ -pinen %6,1 ve  $\beta$ -guaien %5,7 olarak bulunurken, Ogliastro olarak bilinen bölgenin iç kesimlerinde yetişen türe ait uçucu ekstrenin bileşenleri ise,  $\alpha$ -humulen %17,7;  $\nu$ -himakalen %9,3;  $\beta$ -fellandren %8,0 ve bisiklogermakren %7,7 olarak isimlendirilmiştir. Çalışma, farklı bölgelerden toplanan aynı türe ait bitkilerin içeriğinin değişebildiğini göstermesi bakımından önemlidir (Marongiu ve ark., 2006).

Sırbistan'da yabancı olarak yetişen *S. annuum* L'nin toprak üstü kısmından elde edilen uçucu yağ, hidrodistilasyonla elde edilmiş ve GC/MS kullanılarak analiz edilmiştir. *S. annuum* yağının %96,5'ini temsil eden toplam 43 bileşen tanımlanmıştır. Uçucu yağda bulunan başlıca bileşenler; germakren-D %29,8; sabinen %10,3;  $\beta$ -osimen Z %9,8 ve limonen %8,6 olarak tespit edilmiştir (Milosavljevic ve ark., 2007).

*S. montanum* L. subsp. *tommasinii* Reich. f. türünden elde edilen uçucu yağın bileşimi ise  $\beta$ -pinen %30,2; germakren D %10,1; sabinen %8,0;  $\alpha$ -pinen %7,2 ve limonen %6,6 şeklinde aydınlatılmıştır (Silijegovic ve ark., 2011). Başka bir çalışmada ise, Portekiz'in kuzey bölgelerinde yetişen türler *S. montanum* subsp. *peixotoanum* ve *S. tortuosum* L. ile çalışılmıştır. Bitkilerin olgun meyvelerinden hidrodistilasyon ile uçucu yağlar elde edilmiş, GC ve GC/MS ile yapılan analizler sonucunda monoterpenik bileşikler, %79,2-85,4 oranında bulunmuş ve bileşenler sırasıyla  $\alpha$ -pinen %24,8-24,9;  $\beta$ -pinen %23,5-23; Z- $\beta$ -osimen %13,3-16,0 ve  $\alpha$ -pinen %36,0-37,1;  $\beta$ -pinen %22,5-23,6; limonen %7,7-8,8 olarak bulunmuştur. Üzerinde çalışılan bu türlere ait yağlar, Z- $\beta$ -osimen, limonen ve  $\beta$ -elemenin içermesi bakımında birbirinden farklılık göstermişlerdir (Gonçalves ve ark., 2012).

Diğer yandan; *S. globiferum* Vis. türünden elde edilen uçucu yağın bileşiminde ise sabinen %38,0;  $\alpha$ -pinen %21,2 ve  $\beta$ -fellandren %13,5 ana bileşenler olarak rapor edilmiştir (Janačković ve ark., 2011).

*Seseli rigidum* Waldst. & Kit. türü üzerinde yapılmış uçucu yağ çalışmalarına ise oldukça fazla sayıda rastlanmaktadır. Sırbistan'dan toplanan *S. rigidum* örnekleri üzerinde yapılan GC çalışmasında ana bileşenler olarak  $\alpha$ -pinen %53,31; limonen %10,04 ve germakren D %9,32 oranında bulunmaktadır (Šavikin-Fodulović ve ark. 2006). Yine aynı türden %0,6 mL/g verimle uçucu yağ elde edilmiş ve uçucu yağın analizi sonucunda 54 bileşen tanımlanmıştır. Bu türün ana bileşenleri  $\alpha$ -pinen %48,5 olmakla beraber, kamfen %4,6;  $\beta$ -pinen %4,2 ve limonen %4,1'dir (Stojkovic ve ark., 2009). Yine Sırbistan'ın farklı bölgelerinden toplanan *S. rigidum* kök, toprak

üstü ve meyve örneklerinden elde edilen uçucu yağlarının bileşimi GC/FID ve GC/MS ile incelenmiştir. Elde edilen analiz sonucuna bakıldığında *S. rigidum*'un kök uçucu yağının %82,5-98,5'ini temsil eden 68 bileşiği tanımlanmıştır. Bu türde, poliasetilenler %29,9-95,3 oranında baskınken, seskiterpenler ise %0,7-41,5 ve monoterenler %0,0-26,3 oranında bulunmaktadır. Ana bileşenler, falkarinol %29,4-95,3;  $\alpha$ -pinen %0,0-15,4;  $\gamma$ -amorfen %0,0-12,6; sabinen %0,0-11,4; 3-bütül ftalit %0,0-11,3 ve  $\beta$ -seskifellandren %0,0-10,5 olarak rapor edilmiştir. *S. rigidum* toprak üstünün ise %0,2-1,5 oranında uçucu yağ içerdiği saptanmış ve toplam bileşenlerin %93-100'ünü temsil eden 96 bileşen de tanımlanmıştır. Uçucu yağın bileşimi %63,3-97,5 monoterenler ve %2,5-29,7 oranında seskiterpenlerden oluşmaktadır. Uçucu yağ içinde yer alan en önemli bileşenler,  $\alpha$ -pinen %2,5-65,6; sabinen %0,7-61,9; limonen %0-43,4,  $\beta$ -fellandren %0-20,4, karyofilen oksit %0-11,6 ve bornil asetat %0,0-11,2 olarak belirlenmiştir. Meyve uçucu yağında ise, ana bileşenler, sabinen %0,0-69,1;  $\alpha$ -pinen %0,8-55,7;  $\beta$ -fellandren %0,0-37,5; falkarinol %0,0-35,6; germakren B %0-33,3, karotol %0-21,9, germakren D %0,6-19,9,  $\beta$ -seskifellandren %0,0-19,7; (*E*)-karyofilen %0,0-18,3 ve limonen %0,0-16,0 olarak tespit edilmiştir (Marcetic ve ark., 2017). Başka bir çalışmada da, Bulgaristan'dan toplanan *S. rigidum* türünden çiçek, yaprak, dal ve kök olmak üzere dört farklı kısımdan, uçucu yağ elde edilmiştir. Yapılan analizler sonucunda toprak üstü kısımlarının %83,3-90,0 oranında monoterenik bileşikler içerdiği tespit edilmiştir. Bitkinin çiçek ve dallarından elde edilen uçucu yağın ana bileşenleri sırasıyla %47,5 ve %63,1 oranıyla  $\beta$ -fellandren olarak bulunurken, sabinen bileşiği %39,8 oranında yaprak uçucu yağının ana bileşeni olarak kaydedilmiştir. Sabinen aynı zamanda dal ve çiçek uçucu yağında da baskın bileşen olması bakımından önemlidir. Kök uçucu yağında ise *Z*-falkarinol %48,7 oranla major bileşendir (Todorova ve ark., 2013).

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada da, Kastamonu'da yetişen *S. gummiferum* subsp. *ilgazense* A. Duran, Ö. Çetin & M. Öztürk subsp. nov. türünün toprak üstü kısmından %0,6 verimle elde edilen uçucu yağın başlıca bileşenleri sabinen %28,8; germakren %9,5 ve  $\alpha$ -pinen %7,2 olarak tespit edilmiştir (Kurkcuoğlu ve ark., 2018).

### 1.2.3. Terpenik Bileşikler

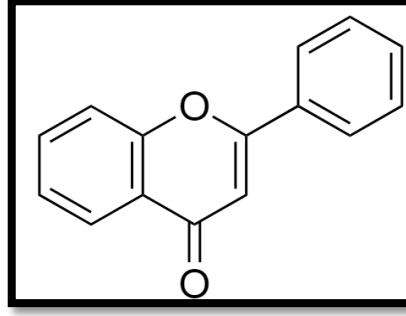
Bazı *Seseli* türleri üzerinde yeralan çalışmalarda ise, uçucu fraksiyonları içeren ekstrelerinden, seskiterpenik bileşikler izole edilmiştir. Bunlarla ilgili olarak bir iki çalışmaya rastlanmıştır. Örneğin; *Seseli vayredanum* Font Quer türünün toprak üstünün hekzanlı ekstresinden, 10-hidroksi- $\alpha$ -humulen, 10-angeloiloksi- $\alpha$ -humulen ve 2-epilazerin izole edilmiştir. Bu yeni bileşenlerle birlikte 12 seskiterpen, 8 $\alpha$ -angeloiloksi-bisiklojakren, 3,6-epidioksi-bisabol-1,10-dien, karyofilen oksit, 10-asetoksi-8 $\alpha$ -angeloiloksislov-3-en-6,12-olit, öjenol metileter, elemisin, latifolon, lazerin de tanımlanmıştır (Barrero ve ark., 1992). Aynı türün yine toprak üstü hekzanlı ekstresi ile gerçekleştirilen başka bir çalışmasında ise, bazı seskiterpenik bileşikler tespit edilmiş ve tespit edilen bu bileşiklerin yeni bileşikler olduğu da belirlenmiştir (Barrero ve ark., 1994).

İspanya'da yetişen *S. farreynii* Molero & Pujadas'ın taze yapraklarının dietileter ekstresinin, yine GC/MS yöntemiyle analizi sonucunda, bazı seskiterpenik bileşikler elde edilmiş ve spektroskopik yöntemlerle yapıları aydınlatılmıştır (Muckensturm ve ark., 1997).

### 1.2.4. Flavonoitler

Flavonoitler, 15 karbonlu bir iskelete sahip ve 6500'den fazla molekül içeren sekonder metabolit grubudur (Şekil 1.2). Genellikle belirgin antioksidan özellik gösterdiği için daha çok bu özelliği üzerinde çalışmalar yapılmıştır (Bharati ve Bansal, 2014).





**Şekil 1.2.** Flavonoit ana iskeleti.

Sırbistan Voyvodina'dan toplanan *Seseli annuum* köklerinden elde edilen kloroformlu ekstre %100 diklorometan ve 80:20 diklorometan:metanol kullanılarak yapılan fraksiyonlama sonucunda seselinonol adlı yeni bir prenilenmiş flavanonol izole edilmiş ve yapısı HR-ESI-MS, 1D ve 2D-NMR analiz yöntemleriyle aydınlatılmıştır (Vuckovic ve ark., 2010).

Başka bir çalışmada ise, Sırbistan'da yetişen *S. pallasii* Besser, *S. libanotis* (L.) Koch ssp. *libanotis* and *S. libanotis* (L.) Koch ssp. *intermedium* (Rupr.) P. W. Ball türleri ile hazırlanan metanol ekstralarında toplam fenolik madde miktarı 84,04 ve 87,52 mg GA (gallik asit)/g, ekstradaki flavonoidlerin konsantrasyonları 4,75 ile 19,37 mg Qu(kersetin)/g değerinde bulunmuştur (Matejic ve ark., 2012).

Sırbistan'ın güneydoğusunda bulunan kayalıklardan toplanan *S. rigidum*'un, kök, yaprak, çiçek ve meyvesinden hazırlanan *n*-hekzan, etil asetat, eter, metanol ve aseton ekstraları üzerinde yapılan değerlendirmeler sonucunda, en yüksek flavonoid içeriğinin meyve kısmından elde edilen metanol ekstresinde ve çiçek kısmından elde edilen aseton ekstresinde olduğu belirlenmiştir (Stankov Jovanović ve ark., 2015). Başka bir çalışmada ise, *S. rigidum* türünün flavonoid konsantrasyonu toprak üstü kısmından elde edilen su, metanol, aseton, etil asetat ve petrol eteri ekstraları üzerinde değerlendirilmiş ve aseton ekstresinde flavonoidlerin konsantrasyonunun en yüksek oranda bulunduğu saptanmıştır (Jakovljević Dragana ve ark., 2015).

### 1.2.5. Lignanlar

Yine Sırbistan'ın Voyvodina bölgesinden toplanan başka bir tür, *Seseli annuum*'un toprak üstü kısımlarından hazırlanan kloroformlu ekstresinin, petrol eteri, eter ve metanol kullanılarak fraksiyonlanması sonucu, seselinon isimli bir tetrahidrofuranoit yapısında lignan, bunun yanında, ödesmin, magnon A ve hernon isimli farklı lignan bileşikleri de birlikte izole edilmiştir (Vuckovic ve ark., 2007).

### 1.2.6. Polifenoller

Sırbistan'ın güneydoğu bölgesinde yetişen *Seseli rigidum* türünün, kök, yaprak, çiçek ve meyve kısımlarından *n*-hekzan, etil asetat, eter, metanol ve aseton çözücülerini ile ekstreler hazırlanmıştır. Total fenolik madde miktarının ölçülmesiyle, kök aseton ekstresinde en yüksek olduğu belirlenirken, tüm yaprak ekstrelerinde değeri çok düşük olduğu saptanmıştır (Stankov Jovanović ve ark., 2015). *S. tortuosum*'un toplam fenolik içeriği Folin-Ciocalteu testi ile ölçülmüştür. Sonucunda toprak üstü kısmının metanol ekstresinde toplam fenolik içerik 36,58 mg GA/g olarak tespit edilmiştir (Uysal ve ark., 2017).

### 1.2.7. Steroller

*Seseli indicum* bitkisinin dallarından elde edilen petrol eterli ekstresinden yeni bir sterol bileşeni elde edilmiş ve yapısının aydınlatılması sonucunda indosterol olarak rapor edilmiştir (Gupta ve Gupta, 1974). Azerbaycan'dan toplanan *S. grandivittatum* türünün köklerinden ise, genelde tüm bitkilerde rastlanan  $\beta$ -sitosterol elde edilmiştir (Abyshev ve ark., 1977). Antalya civarından toplanan *S. hartvigii* bitkisinin toprak üstü kullanılarak hazırlanan hekzan ekstresinden de  $\beta$ -sitosterol ve stigmasterol karışımı bol miktarda elde edilmiştir (Zhang ve ark., 2010).

### 1.2.8. Diğer Bileşikler

*Seseli sibiricum* bitkisinin toprak üstü kısmından elde edilen *n*-hekzan ekstresinden bir sinnamik asit türevi olan sesebrinik asit izole edilmiştir (Banerjee ve ark., 1987). Çin’de yetişen *S. mairei* Wolff türünün köklerinden elde edilen etanol ekstresinden bir poliasetilen bileşiği de elde edilmiştir (Hu ve ark., 1990). İlginç bir şekilde, *S. rigidum* kök uçucu yağının büyük oranda bir poliasetilen bileşiği olan falkarinol (%88.8) içerdiği de literatüre kayıtlıdır (Marcetic ve ark., 2013).

### 1.3. *Seseli* L. Türleri Üzerinde Yapılan Biyolojik Etki Çalışmaları

*Seseli* cinsinin bir çok türü çok eski tarihlerden beri halk arasında kullanılmakta hatta, Türkiye’nin doğu bölgesinde hem peynirlerin korunması amacıyla hem de aroma sağlamak için kullanılan, ayrıca sebze olarak da tüketilen bitkiler arasında yer almaktadır (Baytop, 1994; Öztürk ve ark., 2000). Geleneksel olarak *S. tortuosum*’un meyvelerinin sindirim sistemi rahatsızlıklarında ve emenagog amaçlı kullanıldığı da belirtilmektedir (Baytop, 1999). Dünya üzerinde de hemen hemen aynı amaçla kullanıldığına rastlanmaktadır. *S. indicum*’un meyvelerinin antihelmintik, karminatif, stomaşik ve stimulan etkileri sebebiyle Hindistan’da, *S. mairei* türünün ise soğuk algınlığı, romatizma, ağrı, şişlik ve inflamasyona karşı Çin’de geleneksel olarak kullanıldığına dair literatür kayıtları bulunmaktadır (Tandan ve ark., 1990; Hu ve ark., 1990). Bunun yanında *Seseli* türlerinin uçucu yağlarının etkileri üzerinde yapılan çalışmalar yoğunlukta olmakta birlikte, elde edilen saf kumarin bileşikleri üzerinde de aktivite çalışmaları bulunmaktadır.

#### 1.3.1. Antioksidan Etki

*Seseli rigidum* çiçeklerinden hidrodistilasyon ile izole edilen uçucu yağın antioksidan aktivitesi araştırılmış, ana bileşeni  $\alpha$ -pinen (%48,5) olan yağın DPPH (2,2-difenil-1-(2,4,6-trinitrofenil)hidrazil) radikal süpürücü etkisi, 24,5  $\mu$ L/mL

değerinde bulunmuştur (Stojkovic ve ark., 2009). Sırbistan'da bulunan Vildic Dağı'ndan toplanmış yine aynı tür üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise meyve uçucu yağının antioksidan aktivitesi belirlenmiş ve etkisinin zayıf olduğu rapor edilmiştir (Ilic ve ark., 2015). *S. rigidum* türünün toprak üstü kısmından su, metanol, aseton, etil asetat ve petrol eteri ile hazırlanan ekstrelerde antioksidan aktivite, yine DPPH reaktifi kullanılarak *in vitro* olarak belirlenmiş ve en yüksek antioksidan aktivitenin sulu ekstrede 46,15 µg/mL konsantrasyonda gözlemlendiği tespit edilmiştir (Jakovljević Dragana ve ark., 2015).

Sırbistan'da yetişen *S. pallasii*, *S. libanostis* ssp. *libanotis* ve *S. libanotis* subsp. *intermedium* türlerinin toprak üstünden hazırlanan metanol ekstrelerinin DPPH yöntemi ile antioksidan kapasitesi belirlenmiştir. *S. libanotis* ssp. *libanotis*'in (IC<sub>50</sub>:0,460 mg/mL) en güçlü antioksidan aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir (Matejić ve ark., 2012). Yine bir Sırbistan türü olan *S. pallasii*'nin köklerinden elde edilen uçucu yağ (EC<sub>50</sub>:107,1 mg/mL) en yüksek DPPH radikal süpürücü etkiyi göstermiştir. Yine de sonuçlar genel olarak değerlendirildiğinde türlerin düşük düzeyde antioksidan aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Stankov Jovanović ve ark., 2016).

Pakistan'dan satın alınan *S. diffusum* (Roxb. ex. Sm.) Santapau & Wagh'un meyvelerinden hazırlanmış metanollü ekstreinin nonpolar fraksiyonlarından izole edilen izorutarinin, DPPH deneyi sonucu 1 mg/mL konsantrasyonda %79,34 olarak bulunmuş, ve antioksidan aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (Abbaskhan ve ark., 2012).

### **1.3.2. Antimikrobiyal Etki**

Fungitoksik etkinin çeşitli uçucu yağlar ve mantar suşları kullanılarak yapıldığı bir araştırmada, en yüksek etkinin *Seseli indicum* türünün uçucu yağına ait olduğu, ayrıca 100°C sıcaklık ve 12 ay depolanma şartlarının da aktiviteyi olumsuz olarak etkilemediği rapor edilmiştir (Chaturvedi ve Tripathi, 1989).

Yabani olarak Polonya’da yetişen *S. libanotis* meyvelerinden elde edilen uçucu yağların antimikrobiyal etkisi *Staphylococcus aureus*’a karşı denenmiş ve MIC (Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu) değeri 600 ppm olarak bulunmuştur (Syed ve ark., 1989). *S. libanotis*’in meyvelerinden elde edilen uçucu yağ referans bakteri suşlarına ve *S. aureus*’a karşı antibakteriyel aktivitesi araştırılmıştır. Deney sonucunda etkinin, Gram (+) bakterilere karşı (MIC: 0,15-1,25 mg/mL) , Gram (-) bakterilerden (MIC: 1,25-2,5 mg/mL) daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Skalicka-Wozniak ve ark., 2010). *S. pallasii*, *S. libanotis* ssp. *libanotis* and *S. libanotis* ssp. *intermedium* türüne ait metanol ekstralarının *in vitro* antimikrobiyal aktivitesi en yaygın insan gastrointestinal patojenik bakteri suşlarına (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* 25923 ve *Candida albicans* ATCC 10231) karşı araştırılmıştır. Tüm ekstralar *Pseudomonas aeruginosa* suşu üzerinde 0,20-1,56 mg/mL konsantrasyonda en iyi antibakteriyel etkiyi göstermiştir. Gram (+) bakterilere karşı ise, ekstraların inhibisyon değerleri 0,78-12,5 mg/mL aralığında tespit edilirken, bakteri öldürücü konsantrasyonları 6,25-50,0 mg/mL arasında değişmiştir. *S. libanotis* subsp. *intermedium* türü [(MIC: 1,56 mg/mL; Minimum Bakterisidal Konsantrasyon (MBC): 6,25 mg/mL)] türler arasında en iyi aktivite gösteren tür olarak belirlenmiştir. Ancak, *S. libanotis* subsp. *libanotis* ekstresi hariç hiçbir türde mantarlara karşı etki gözlenmemiştir (Matejic ve ark., 2012). Van civarından toplanan *S. libonatis*’in toprak üstü kısımlarının metanollü ekstresi çeşitli bakterilere (*Bacillus cereus*, *B. dipsauri*, *B. lentimorbus*, *B. sphaericus*, *B. subtilis*, *Corynebacterium ammoniagenes*, *Kocuria rosea*, *Neisseria subflava* ve *Micrococcus lylae*) karşı denendiğinde, >14 mm çapında inhibisyon oluşturarak antibakteriyel aktivite göstermiştir (Öztürk ve Ercişli, 2006).

Türkiye’nin farklı bölgelerinden; toplanan; *S. gummiferum* subsp. *corymbosum*, *S. gummiferum* subsp. *gummiferum*, *S. resinosum* ve *S. hartvigii*’nin kök ve toprak üstü kısımlarından elde edilen *n*-hekzanlı ekstraların ve toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağların Gram (-) bakteriler (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*), Gram (+) bakteriler (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus*) ve bir mantar (*Candida albicans*) türüne karşı agar disk difüzyon metodu ile antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmıştır. *S. resinosum* ve *S.*

*hartvigii*'nin toprak üstü kısımlarının *n*-hekzanlı ekstraları ile *S. gummiferum* subsp. *gummiferum*'un toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağı *S. aureus*'un iki suşuna karşı (ATCC 25923, 29213) antimikrobiyal aktivite göstermiştir. Ayrıca, *S. resinosum*'un kök kısımlarından elde edilen *n*-hekzan ekstresinin *S. aureus* (ATCC 25923)'a karşı antimikrobiyal etki gösterdiği de tespit edilmiştir (Tosun ve ark., 2004).

*S. annuum*'un toprak üstü kısımlarından hidrodistilasyonla elde edilen uçucu yağının (MIC: 12,5-50,0 µL/mL) çeşitli mantarlara karşı antifungal etki gösterdiği belirlenmiştir (Milosavljevic ve ark., 2007).

*S. montanum* L. subsp. *tommasinii* uçucu yağının antimikrobiyal etkisi, yine bakteri ve mantar suşlarına karşı değerlendirilmiştir. Bu türe ait uçucu yağın orta derecede antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu belirtilmiştir (Siljegović ve ark., 2011). Kuzey Portekiz'den toplanan *S. tortuosum* ve *S. montanum* subsp. *peixotoanum*'un olgun çiçek durumları ve meyvelerinden elde edilen uçucu yağları birçok tür üzerinde araştırılmıştır. *S. tortuosum*'un aktivite açısından daha yüksek değerler gösterdiği, özellikle *Cryptococcus neoformans* CECT 1078 mantarına karşı oldukça yüksek bir antifungal etki (MIC: 0,64 µl/mL; Minimum Letal Konsantrasyon, MLC: 1,25 µl/mL) gösterdiği saptanmıştır (Gonçalves ve ark., 2012).

Balkanların Karadağ bölgesinden toplanan *S. globiferum* toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağın antimikrobiyal etkisi mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılmıştır. Gram (+) bakterilerde *Salmonella typhimurium* (ATCC 13311), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Enterobacter cloacae* (klinik izolatlar); Gram (-) bakterilerde *Bacillus cereus* (klinik izolatlar), *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 12228), *Micrococcus flavus* (ATCC 10240); mantarlarda *Aspergillus niger* (ATCC 6275), *Aspergillus versicolor* (ATCC 11730) *Trichoderma viride* (IAM 5061), *Penicillium funiculosum* (ATCC 36839) suşları kullanılarak gerçekleştirilen deneyde MIC, MBC ve MFC (Minimum fungisidal Konsantrasyon) değerleri

belirlenmiştir. Antibakteriyel aktivite için en iyi sonuçların, *P. aeruginosa*'ya (MIC: 0,5 µL/mL; MBC: 1,0 µL/mL) karşı olduğu tespit edilmiştir. *A. versicolor*'a (MIC: 2,5 µL/m; MFC: 5,0 µL/mL) karşı da en güçlü antifungal aktivite değerleri olarak bulunmuştur. Uçucu yağı, *P. aeruginosa*, *M. flavus*, *L. monocytogenes* ve *E. coli* bakterileri ile *A. versicolor*, *A. niger* ve *T. viride* mantarları üzerinde de etki göstermiştir (Janackovic ve ark., 2011).

*S. rigidum* türünün kökünden elde edilen uçucu yağın antimikrobiyal aktivitesine bakıldığında, *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Micrococcus luteus* ve *Enterococcus faecalis*'e karşı anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Uçucu bileşenler, *S. aureus*'un metisiline dirençli suşlarının büyümesini (MIC: 6,25-50,0 µL/mL) inhibe etmiştir. Bu etkinin falkarinol bileşiğinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Marcetić ve ark. 2012). *S. rigidum* türünün su, metanol, aseton, etil asetat ve petrol eteri ile hazırlanan toprak üstü ekstrelerinde *in vitro* yöntemle bir mikrodilüsyon analiz metodu kullanılarak antimikrobiyal aktivite araştırılmıştır. MMC (Minimum Mikrobisidal Konsantrasyon) ve MIC tespit edilmiş, metanol ekstresinin (MIC: 0,0391 µg/mL) antimikrobiyal etkisinin iyi olduğu ancak bakteri üzerine geniş etki göz önüne alındığında, en iyi antimikrobiyal etkisinin aseton ve etil asetat ekstrelerine ait olduğu bulunmuştur (Jakovljević Dragana ve ark., 2015).

*S. pallasii* Sırbistan'dan toplanmış ve vejetatif kısımlarından (kök, sap ve meyveler) elde edilen uçucu yağların, antimikrobiyal ve antioksidan aktiviteleri araştırılmıştır. Uçucu yağların antimikrobiyal aktivitesi için *E. coli*, *P. aeruginosa*, *B. cereus*, *S. aureus*, *C. albicans* ve *A. niger* suşları kullanılmış ve etki ortadan yükseğe doğru gözlenmiştir (Stankov Jovanović ve ark., 2016).

### **1.3.3. Anti-inflamatuvar Etki**

Hindistan'da bir şirketten tedarik edilen *S. indicum* meyvelerinden elde edilen seselin ile yapılan deneyde, sıçanlarda karagenin kaynaklı akut enflamasyonda anlamlı ve doza bağımlı bir anti-inflamatuvar etki rapor edilmiş ayrıca farelerde 72

saatlik mortalite çalışmasında 6 g/kg (oral) dozlarda güvenli olduğu bulunmuştur (Tandan ve ark., 1990).

Türkiye’de farklı bölgelerden toplanan *S. andronakii*, *S. campestre*, *S. gummiferum* subsp. *corymbosum*, *S. petraeum*, *S. resinosum* ve *S. tortuosum* türlerinden elde edilen etil asetat ve metanol ekstralarının anti-inflamatuvar etkisi *in vivo* ortamda araştırılmıştır. *S. gummiferum* subsp. *corymbosum* %24,5-29,7; *S. petraeum* %28,1-33,3; *S. resinosum* %17,4-27,5 ve *S. tortuosum* %27,9-31,0 etil asetat ekstraları; referans ilaç olarak indometazine (%41,8-44,8 inhibisyon) karşı karageninle indüklenmiş arka pençe ödeminde, gastrik hasar oluşturmayan dozlarda etki göstermiştir (Küpeli ve ark., 2006). Ayrıca, Antalya çevresinden toplanan *S. gummiferum* subsp. *corymbosum* türünden izole edilen kumarin türevlerinin [(-)-(3'S,4'S)-3'-asetoksi-4'-izovaleriloksi-3',4'-dihidroseselin, (-)-(3'S,4'S)-3'-asetoksi-4'-angeloiloksi-3',4'-dihidroseselin, (+)-(3'S,4'S)-3'hidroksi-4'-angeloiloksi-3',4'-dihidroseselin(*D*-lazerpitin), (-)-(3'S,4'S)-3'-angeloiloksi-4'-hidroksi-3',4'-dihidroseselin ve ostol], toprak üstü *n*-hekzan ve etil asetat ekstralarının *in vivo* ortamda anti-inflamatuvar aktivitesi, karagenin kaynaklı arka pençe ödemi ve TPA (12-O-tetradekanoilforbol-13-asetat) ile indüklenen fare kulak ödemi modelleri kullanılarak araştırılmıştır. Tedavi edilen grupların ortalama değerleri bir kontrol grubunun ortalama değerleri ile karşılaştırılmıştır. Yine referans ilaç olarak da 10 mg/kg dozda indometazin kullanılmıştır. Hekzan ekstresi, etil asetat ekstresi ve izole edilen (-)-(3'S,4'S)-3'-asetoksi-4'-angeloiloksi-3',4'-dihidroseselin bileşiği pençe ödem modelinde sırasıyla %20,1-31,6; %24,6-29,9 ve %22,5-29,9 arasında değişen önemli bir inhibisyon sergilemiştir. Bununla birlikte, tüm ekstraların ve bileşiklerin TPA kaynaklı kulak ödemi modeline karşı etkisiz olduğu bulunmuştur (Tosun ve ark., 2009).

Türkiye’den toplanan örneklerle yapılan başka bir çalışmada ise, *Seseli resinosum* toprak üstü kısmından CCC-ELSD (Ters Akım Kromatografisi-Evaporatif Işık Saçılması Dedektörü) kullanılarak elde edilen angular piranokumarin yapısında olan samidin bileşiğinin, lipopolisakkarit (LPS) ile uyarılmış RAW 264.7 fare makrofaj hücrelerinde pro-enflamatuvar mediatörlerin üretimi üzerindeki etkileri



araştırılmıştır. Deney sonucunda, nitrik oksit (NO) üretimini ve ayrıca indüklenbilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ve siklooksijenaz-2'nin (COX-2) gen ekspresyon seviyelerini önemli ölçüde inhibe ettiğini ve samidinin çeşitli inflamatuvar hastalıklar için terapötik bir ajan olarak geliştirilebilme potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir (Khan ve ark., 2014). *S. resinosum*'dan izole edilen yapısal olarak birbirinden farklı iki kumarin; kalipteriksin ve (3'S,4'S)-3',4'disenesoiloksi-3',4'-dihidroseselin bileşiğinin de LPS ile uyarılmış fare makrofajları üzerindeki pro-inflamatuvar enzimler ve sitokinlerle ilgili güçlü inhibitör etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur. Moleküller NO, tümör nekroz faktörü alfa (TNF- $\alpha$ ) ve interlökin-1 beta (IL-1 $\beta$ ) üretimini doza bağımlı bir şekilde azaltmıştır. Ayrıca her iki kumarin de RAW 264.7 hücrelerinde LPS kaynaklı proteini, iNOS ve COX-2 mRNA ekspresyon seviyelerini inhibe etmiştir (Khan ve ark., 2015).

*S. gummiferum* subsp. *corymbosum*'dan izole edilen bir piranokumarin olan korimbokumarin bileşiğinin, etkisi araştırılmıştır. Yapılan *in vivo* çalışmada, karagenin kaynaklı akut enflamasyon modelinde korimbokumarin bileşiğinin (20 mg/kg) pençe ödemi azalttığı anlaşılmıştır. Diğer sonuçlara da bakıldığında, korimbokumarin bileşiğinin, NF- $\kappa$ B aktivasyonunu baskılayarak ve HO-1'i indükleyerek LPS ile uyarılmış RAW 264.7 hücrelerinde anti-inflamatuvar etki gösterdiği belirlenmiştir (Chun ve ark., 2016). *S. corymbosum* subsp. *corymbosum* türünün Türkiye'nin güneyinden toplanan örnekleri ve *S. gummiferum* subsp. *corymbosum* türünün Ankara civarından toplanan örneklerinden elde edilen uçucu yağlar ile, ilk kez LPS ile uyarılmış RAW 264.7 hücreleri üzerinde, uçucu yağların anti-inflamatuvar aktivitesi incelenmiş (IC<sub>50</sub>: 56,1  $\mu$ g/mL, IC<sub>50</sub>: 108,2  $\mu$ g/mL) ve NO üretimini inhibe ettiği anlaşılmıştır. Ayrıca *S. corymbosum* uçucu yağı (IC<sub>50</sub>: 49,4  $\mu$ g/mL) ve *S. gummiferum* yağının (IC<sub>50</sub>: 95,5  $\mu$ g/mL) prostaglandin E2'yi de inhibe ettiği belirtilmiştir. Elde edilen sonuçlar, bu yağların, NF- $\kappa$ B aktivasyonunu baskılayarak LPS ile uyarılmış RAW 264.7 hücrelerinde anti-inflamatuvar etkiler sergilediğini göstermektedir (Tosun ve ark., 2016).

#### 1.3.4. Sitotoksik Etki

Sırbistan’da yetişen *Seseli annuum* türünün toprak üstü kısımlarının kloroformlu ekstresinden izole edilen seselinon ve ödesmin bileşiklerinin C6 sıçan glioma hücre kültürlerine karşı sitotoksik aktivite gösterdiği yapılan bir çalışmada rapor edilmiştir (Vuckovic ve ark., 2007).

Portekiz’in kuzeyinden toplanan *S. tortuosum* ve *S. montanum* subsp. *peixotoanum*’un uçucu yağlarının ise insan keratinositleri üzerinde 0,64 µL/mL’den daha yüksek konsantrasyonlarda kullanıldığında sitotoksik etki oluşturduğu gözlenmiştir. Referans olarak sisplatin kullanılan bu deneyde, özellikle insan keratinositlerinde hem anlamlı antifungal aktivite hem de çok düşük yan etki gösteren *S. tortuosum* uçucu yağının kullanımı için daha uygun dozlarının bulunabileceği rapor edilmiştir (Gonçalves ve ark., 2012).

Çin’de yetişen bir tür olan *S. mairei* ’nin köklerinden elde edilen etanollü ekstrenin tümör hücrelerine (KB, P-388, L-1210) karşı (ED<sub>50</sub>: 20 µL/mL) sitotoksik etki gösterdiği de başka bir deneyde öne çıkmıştır (Hu ve ark., 1990).

Pakistan’dan bir firmadan satın alınan *S. diffusum* meyvelerinin *n*-hekzan ile hazırlanan ekstresinde ise, seselin ve antrisinol metiletere bağlı olduğu düşünülen sitotoksik aktivite gözlenmiştir (Abbaskhan ve ark., 2012).

#### 1.3.5. Diğer Etkilere Ait Çalışmalar

*Seseli indicum* meyvelerinden elde edilen uçucu yağın *Callosobrucus chinensis* türüne karşı insektisit etki göstermiştir (Dixit ve ark., 1992). *S. indicum* meyvelerinden elde edilen uçucu yağ, kutanöz kılcal damar geçirgenliği testinde 0,5 saatten itibaren histaminden daha anlamlı bir artış gerçekleştirmiştir (Sarkar, 1994).

*S. andronakii*, *S. campestre*, *S. gummiferum* ssp. *corymbosum*, *S. petraeum*, *S. resinosum* ve *S. tortuosum* etil asetat ekstralarının, benzokinonun neden olduğu abdominal kasılmalarda, referans bileşik asetilsalisilik asit (ASA) kullanılarak antinosiseptif etkisi denenmiştir. Sonucunda, ASA aynı dozda %49,9 inhibisyon gösterirken altı denekten dördünde mide hasarına sebep olmuştur. *Seseli* ekstraları ise herhangi bir belirgin mide hasarı oluşturmada sırasıyla; %30,1; %32,3; %36,9; %39,8; %35,1; %37,6 inhibisyon sağlamıştır. Yani ekstralar arasında en yüksek etkiyi *S. petraeum* türünün gösterdiği gözlenmiştir (Küpeli ve ark., 2006).

*Culex quinquefasciatus* Say sivrisineğine karşı çeşitli bitki türlerinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanol ekstralarının larva öldürücü etkileri bakımından test edilmiştir. Prag'dan toplanan *S. pallasii* türünün ekstresi (LD<sub>50</sub>: 6 ppm) en yüksek larvisidal aktiviteyi göstermiştir (Pavela, 2009). *S. pallasii*'nin toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağın vazorelaksan ve anjiotensin I dönüştürücü enzim (ACE) aktiviteleri de araştırılmıştır. Uçucu yağ, fenilefrin ile önceden kasılmış endotel-intakt mezenter arter halkalarını gevşetmiş aynı zamanda (IC<sub>50</sub>: 0,33 mg/mL) doza bağımlı bir ACE inhibe edici aktivite gösterdiği bulunmuştur. Yapılan araştırmalar sonucunda, analiz edilen *S. pallasii* uçucu yağının, vasorelaksan ve ACE inhibitör etkilerinin kombinasyonunun, hipertansiyonda potansiyel terapötik öneme sahip olabileceğini göstermiştir (Surucic ve ark., 2017).

Sırbistan kaynaklı *S. rigidum* meyvesi uçucu yağının, insan ve at serumu kolinesterazının güçlü bir inhibitörü olduğu kanıtlanmıştır. Standart bileşik olarak neostigmin bromit kullanıldığında insan ve at serumu kolinesterazının inhibisyon değeri %34,9 ± 0,04 ve %41,8 ± 0,06 iken, uçucu yağın kolinesteraz inhibisyon değeri %34,9 ± 0,04 ve %41,78 ± 0,06 olarak rapor edilmiştir (Ilic ve ark., 2015). *S. rigidum*'un iki farklı habitattan toplanan örneklerinin kök, meyve ve toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağlar ile yapılan bir çalışmada, *in vitro* insan tam kan hücrelerinde H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> kaynaklı DNA hasarına karşı *in vitro* olarak genotoksik ve antigenotoksik potansiyeli araştırılmıştır. Farklı bölgelerden toplanan örneklerin ikisi için de genotoksikite, bitkinin farklı kısımlarından elde edilen uçucu yağların hiçbirinde tespit edilememiştir. Antioksidan aktivite düşük olmasına rağmen, tüm

yağlar, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> kaynaklı hasara karşı güçlü bir antigenotoksik etki göstermiştir (Živković ve ark., 2016).

*Seseli* türlerinin ekstraları incelendiğinde, nonpolar ekstralarda çeşitli kumarinlerin bol miktarda bulunduğu tespit edilmiştir (Ceccherelli ve ark., 1990; Glowniak ve ark., 1991; Tosun ve Özkal, 2003; Tosun ve ark., 2006a ve Tosun ve ark. 2007b). Bu çalışmada ise, üzerinde hem fitokimyasal hem de aktiviteye yönelik, detaylı araştırma yapılmadığını düşündüğümüz *S. petraeum* M. Bieb. türü ile çalışılmış ve bu konuda literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır. Bu amaçla, bitkinin kök ve toprak üstü kısımlarının fitokimyasal içeriği incelenmiş, toprak üstü ve köklerinden çeşitli piranokumarin ve sterol yapısında bileşikler izole edilmiş ayrıca elde edilen farklı polaritedeki ekstraların sitotoksik aktivitesi de denenmiştir.

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1. Gereç

*Seseli petraeum* M. Bieb., Trabzon-Gümüşhane yolu (Maçka) arasından (Şekil 2.6), yol kenarı kayalıklarından (Şekil 2.1, Şekil2.2), yaklaşık 200 m rakımdan, 15.07.2017 tarihinde toplanmıştır. Toplanan bitkinin teşhisi, Prof. Dr. Hayri Duman (Gazi Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi) ve Prof. Dr. Alev Önder (Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi) tarafından yapılmıştır. Çalışma materyali, preslenip, kurutulup, derin dondurucuda bekletildikten sonra herbaryum örneği (Şekil 2.5) hazırlanmıştır. Herbaryum örnekleri, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu'na AEF 26994 koduyla kaydedilmiştir. Labaoratuvar şartlarında, uygun koşullarda (gölgede ve serin bir yerde) kurutulup, toprak üstü (Şekil 2.3) ve kök (Şekil 2.4) olarak ayrı ayrı, orta boy elek kullanılarak değirmende toz edilmiş, çalışmaya hazır hale getirilmiştir.



Şekil 2.1. *Seseli petraeum* M. Bieb. doğadan görünümü.





Şekil 2.2. *Seseli petraeum* M. Bieb. doğadan genel görünümü.



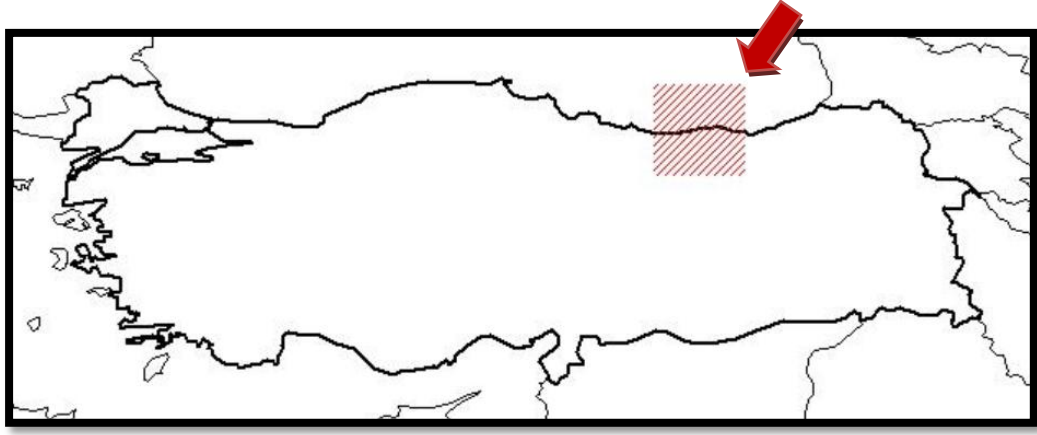
Şekil 2.3. *Seseli petraeum* M. Bieb. çiçekleri.



Şekil 2.4. *Seseli petraeum* M. Bieb. kökü.



Şekil 2.5. *Seseli petraeum* M. Bieb. herbarium numunesi.



Şekil 2.6. *Seseli petraeum* M. Bieb. türünün Türkiye haritası üzerinde lokalizasyonu.

## 2.2. Yöntem

### 2.2.1. Ekstrelerin Hazırlanışı

Toz edilen kök ve toprak üstü kısımları materyalleri farklı yöntemlerle ekstraksiyona tabi tutuldu. *S. petraeum*'un toz edilmiş 500 g kökü, 4'er L *n*-hekzan, etil asetat (EtOAc) ve metanol (MeOH) ile, Soxhlet apareyinde (Şekil 2.7) 8 saat boyunca, iki kez muamele edilerek üç farklı polaritede kök ekstresi hazırlandı. Bu ekstrelerin rotavapor (BUCHI Rotavapor R-200) kullanılarak 40°C'yi geçmeyecek şekilde, çözücüsü uzaklaştırıldı ve ham ekstreler elde edildi. *S. petraeum*'un 1 kg toprak üstü kısmı ise, 4 L hekzanla 10 kez 24 saatlik maserasyona ve her maserasyon sırasında 1 saat ultrasonik su banyosuna tabi tutularak toprak üstü *n*-hekzan ekstresi elde edildi. Kök kısmında olduğu gibi hekzanlı toprak üstü ekstresinin de rotavapor kullanılarak çözücüsü uzaklaştırıldı ve *n*-hekzan ham ekstresi elde edildi. Kökten ve toprak üstü kısımdan elde edilen ekstreler kullanılmak üzere buzdolabında 6°C civarında saklandı. Biyoaktivite deneyleri için, *S. petraeum* kök ve toprak üstü kısmından elde edilen 30 gr toz materyal, iki kez 3'er saat Soxhlet apareyi kullanılarak ekstraksiyona tabi tutuldu. Bu işlem sırasında hekzan, EtOAc ve MeOH çözücülerini ile ekstraksiyon yapıldı ve sonucunda altı adet ekstre hazırlandı. Bu şekilde aynı şartlarda hazırlanan ekstreler biyoaktivite ve YPSK analizlerinde kullanıldı.





Şekil 2.7. Bitkinin Soxhlet yöntemiyle ekstraksiyonu.

## 2.2.2. Kromatografik Yöntemler

### 2.2.2.1. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK)

*S. petraeum* türünün toz edilen kök ve toprak üstü kısımlardan hazırlanan ekstreler, ince tabaka kromatografisinde en iyi ayrımı veren hekzan:EtOAc çözücü sistemi tespit edilerek, ekstre ve fraksiyonlarda bulunan maddelerin plak üzerinde ayrımı sağlandı. Analizler sırasında silikajel 60 F<sub>254</sub> (Merck 5554) plaklar kullanıldı, farklı oranlarda hazırlanan hekzan:EtOAc kullanılarak developpe edildi. Start ve front arasında en verimli ayrıma ulaşılan plaklar öncelikle işlem görmeden 254 ve 366 nm dalga boyundaki UV ışığı altında incelenip, daha sonra plaklara belirteç olarak H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:MeOH (1:1), vanilin:H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, KOH (%10'luk) belirteçlerinden biri püskürtüldü. Plaklara ısı (~100°C) uygulanarak lekelerin belirginleşmesi sağlandı ve bir kez daha 254 ve 366 nm'lerdeki UV ışığı altında incelendi.

### 2.2.2.2. Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (YPSK)

*Seseli petraeum*'un kök ve toprak üstü kısımlarından elde edilen hekzan ekstreleri İTK analizinin dışında YPSK yöntemiyle de incelendi. Agilent 1260 Infinity cihazı ve 250x4,6 mm silika kolon (HIC-S5W-250A) kullanılarak, içeriğinde bulunan maddelerin kromatografik profilleri belirlendi (İzolasyon çalışmalarında hekzanlı ekstreler kullanıldığı için bu ekstreler YPSK'da incelenmiştir). Bu analiz için ekstrelerden 10'ar mg tartıldı ve balonjoje de EtOAc ile 10 mL'ye tamamlanıp stok çözelti hazırlandı. Stok çözeltiler membran filtre (Millex Hidrofobik PTFE, 4 mm, 0,45 µm) kullanılarak şırınga yardımıyla viallere süzüldü ve analiz için gereken numuneler hazır hale getirilerek, hekzan:EtOAc solvan sistemiyle incelendi. Bunun için;

Akış hızı: 0,8 mL/dk

Enjeksiyon hacmi: 10 µL

Sıcaklık: 30°C

Analiz süresi: 40 dk olarak ayarlanarak analizler gerçekleştirildi.

### 2.2.3. İzolasyon Çalışmaları

#### 2.2.3.1. Kolon Kromatografisi

İTK ve YPSK çalışmalarından çıkan sonuçlara göre yöntemler belirlendi. Ekstrenin miktarına göre farklı uzunluk ve kalınlıkta cam kromatografi kolonları kullanıldı. Kolon kromatografisi için genellikle, silikajel pore size 60 Å, 70-230 mesh, 63-200 µm adsorbantıyla (Sigma-Aldrich 7734), normal faz kolonu hazırlandı ve farklı polaritelerde hazırlanan hekzan:EtOAc ile elüe edilerek fraksiyonlar elde edildi. Kolondan elde edilen fraksiyonlar ve kumarin içeren fraksiyonlar ayrı ayrı İTK ile incelendi, re-kromatografi ile temizlenerek saflaştırıldı. Temizleme işlemi sırasında kromatografik yöntemler yanısıra kristalizasyon yöntemi de uygulandı.

### **2.2.3.2. Preparatif İTK**

Preparatif İTK yönteminde fraksiyon, silikajel 60 F<sub>254</sub> (Merck 5554) İTK plağına çizgi şeklinde uygulandı ve diklorometan:eter (9:1) ile develope edildi. Plak üzerinde ayrılan maddeler birbiriyle karışmayacak şekilde ayrılarak, her madde hekzan:EtOAc (1:1) karışımında 1 saat ultrasonik su banyosunda bekletildi. Daha sonra süzülerek, çözücü rotavapor yardımıyla uzaklaştırıldı.

### **2.2.3.3. Sep-Pak Mini Kolon**

Sep-Pak yönteminde ise Seppak kolonuna (Waters, WAT020845), bir filtre (Millex Hidrofobik PTFE, 4 mm, 0,45 µm) ve şırınga yardımıyla, hekzan ve EtOAc'nin farklı polaritelerdeki elüsyonlarının sisteme uygulanması yoluyla gerçekleştirildi.

### **2.2.3.4. Gaz Kromatografisi/Kütle Spektroskopisi (GC/MS)**

GC/MS analizi, Agilent GC 7890B, MSD 5977A (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, ABD) cihazı ile gerçekleştirildi. Taşıyıcı gaz olarak helyum (0.8 mL/dk) kullanıldı. Ayrıca, DB-5MS kolonu (30 m x 0,25 mm, 0,25 mm film kalınlığı) kullanıldı. GC fırın sıcaklığı 60°C'de 10 dakika tutuldu, daha sonra 3°C/dk hızla 315°C sıcaklığa çıkarılıp 15 dakika boyunca da 315°C sıcaklıkta tutuldu. Ayrışma oranı 100:1 ve enjektör sıcaklığı 280°C olarak ayarlandı. Kütle spektrumları m/z 35 ila 600 arasında bir kütle aralığı olacak şekilde, 70 eV'de ölçüldü.

## 2.2.4. Yapı Analizleri

### 2.2.4.1. Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) Analizleri

*Seseli petraeum* kök ve toprak üstü eskerelerinden izolasyon sonucu saflaştırılan bileşiklerin yapısı aydınlatılırken, <sup>1</sup>H-NMR spektrumları, çözücü olarak dötoro kloroform (CDCl<sub>3</sub>) için <sup>1</sup>H'deki çözücü sinyali  $\delta$  7,26 kullanılarak, çalışma frekansı 600 MHz (1H) olan Bruker Avance II+600 NMR spektrometresinde kaydedildi. Kimyasal kaymalar ( $\delta$ ) ppm ve kuplaj sabitleri (*J*) Hz olarak ifade edildi. 1D ve 2D NMR (COSY ve NOESY) spektrumları standart Bruker pulse sekansı kullanılarak kaydedildi.

## 2.2.5. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

### 2.2.5.1. Hücre Kültürü Çalışmaları

#### a. Hücre Hatları ve Hücre Kültürü

Bu çalışmada, insan A549 akciğer karsinoma hücre hattı kullanılmıştır. Üretici firmadan tek bir kriyotüp içinde kriyoprezerve halde gelen hücre hatları, kullanım tarihine kadar sıvı azot içinde saklanmıştır.

#### b. İnsan Akciğer Karsinoma A549 Hücre Kültürü

Hücreler, Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) içerisinde %10'luk inaktive edilmiş fetal sığır serumu (FCS), insülin (0,1 U/mL), L-glutamin (2 mM), sodyum piruvat (100  $\mu$ g/ml), non-esansiyal aminoasitler (100  $\mu$ M) ve antibiyotikler (100  $\mu$ g/mL streptomisin ve 50 U/mL penisilin) eklenerek ve % 0,5 amfoterisin ile 37°C ve %5 CO<sub>2</sub> içeren etüvde kültüre edilmiştir.

### **c. Test Materyallerinin Hazırlanışı**

Çalışmada ekstre örneklerinin 100 mg/mL stok çözeltileri hazırlanmıştır. Hazırlanan stok çözeltiden 10; 5; 2,5; 1; 0,5 mg/mL dilüsyonlar hücre kültürü çalışmalarında öncelikle hücre proliferasyonu taramaları için kullanılmıştır. Proliferasyon çalışmaları sonucunda ekstrelerin, IC<sub>50</sub> (hücre popülasyonunun %50'sini inhibe eden konsantrasyon) değeri saptanmış, ve en düşük IC<sub>50</sub> konsantrasyonu belirlenen ekstre örneğinde, apoptotik etki çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

### **d. Sitotoksitesite Analizi**

Farklı konsantrasyonlarda hazırlanan ekstrelerin hücreler üzerindeki antiproliferatif etki 3-(4,5-dimetiltriazol-2-il)2,5-difeniltetrazolium bromür (MTT) testi ile saptanmıştır. Hücreler  $5 \times 10^4$  hücre/mL olacak şekilde sayıldı ve 180 µL kuyucuklara ekildi. 24 saatlik inkübasyonun ardından, ekstrelerin 10 mg/mL-0,5 mg/mL aralığında hazırlanan dilüsyonları kuyucuklara uygulandı ve plaklar 24 saat 37°C'de %5 CO<sub>2</sub>'li inkübatörde inkübe edildi. Inkübasyon sonrasında hücrelerin üzerindeki besiyeri atıldı ve 96'lık plakta her kuyucuğa 20 µL MTT çözeltisi ve 100 µL taze besiyeri eklenerek 37°C'de %5 CO<sub>2</sub>'li inkübatörde 4 saat inkübe edildi. Inkübasyon sonunda hücrelerin üzerindeki besiyeri-MTT karışımı atıldı ve canlı hücrelerde oluşan formazan kristalleri, 100 µL DMSO eklenerek çözüldü. Hücre canlılığı, kuyucuklardaki çözeltilerin absorbans değerleri 540 nm'de spektrofotometrik olarak ölçüldü ve kontrol grubundaki (ekstrelerin uygulanmadığı kuyucuk) hücreler referans alınarak belirlendi.

### **e. Hücre Siklusu Analizi**

Hücre siklusu analizi çalışmaları kapsamında, Muse Cell Cycle Assay Kit kullanılmıştır. Bu kit ile, hücrelerin G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>, S ve G<sub>2</sub>/M faz dağılımları tanımlandı.

Hücreler, plaklara ekildi ve hesaplanan konsantrasyonda ekstre uygulandı. İnkübasyon işleminin ardından, tripsin ile kuyucuklardan kaldırılan hücreler (200 µL) eppendorf tüplere alındı ve 300 x g'de 5 dk santrifüj edildi. PBS ile yıkanan hücreler üzerine buzda soğutulmuş %70 etanol eklendi ve 3 saat -20 °C'de inkübasyon yapıldı. İnkübasyon sonrasında hücreler tekrar 5 dk 300xg'de santrifüj edildi ve PBS ile yıkandı. Tüplere 200 µl Muse Cell Cycle reaktifi eklendi ve 30 dk karanlıkta inkübe edildi. Ardından hücre analiz cihazında ölçüm yapıldı.

#### **f. Annexin V Bağlanma Analizi - Apoptozis Deneyi**

Bu çalışma Annexin V-FITC apoptoz saptama kiti kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Uygulanan deney protokolü şu şekildedir: 96 kuyucuklu plaklara ekilen hücre serileri ( $2 \times 10^6$  mL/kuyucuk), ekstrenin IC<sub>50</sub> konsantrasyondaki çözeltisi ile 24 saat inkübe edildi. PBS ile yıkanan hücreler, FITC-bağlı Annexin V ve propidium iyodür (PI) ile üretici firmanın talimatlarına göre boyandı. Hücreler, karanlıkta, 25°C'de 15 dk bekletildi. Örnek başına minimum 10.000 hücre akım sitometri cihazı ile analiz edildi ve apoptotik hücre populasyonu Muse Cell Analyzer cihazında belirlendi.

### 3. BULGULAR

#### 3.1. Ekstraksiyona Ait Bulgular

Bitkilerin toz edilen kökleri Soxhelet apareyi kullanılarak, toprak üstü kısmı ise maserasyon yolu ile ekstraksiyona tabi tutuldu. Kökleri ile 8 saat boyunca iki kez, mantolu ısıtıcı kullanılarak yapılan ekstraksiyonu sonucunda, 500 gr toz edilmiş köklerinden 45,1366 gr hekzan ekstresi, 12,3864 gr etil asetat ekstresi ve 89,6601 gr metanol ekstresi elde edildi. Toprak üstü kısmı ile 10 kez 24 saatlik maserasyon ve her 24 saatin içinde 1 saat ultrasonik su banyosu kullanılarak, 1 kg toprak üstü kısmından ise 60,8402 gr hekzan ekstresi elde edildi (Çizelge 3.1). Etil asetat ve metanol ekstreleriyle çalışılmayacağına karar verildiği için, bu solvanlarla ekstraksiyon yapılmamış, daha sonraya bırakılmıştır. Aktivite deneyleri için de hem kök hem de toprak üstünden eşit şartlarda hazırlanan ekstelerin miktarları Çizelge 3.2.'de verilmiştir.

**Çizelge 3.1.** *Seseli petraeum*'dan hazırlanan ve izolasyon çalışmalarında kullanılan ekstrelerin miktarları.

Bitki	Hekzan Ekstresi (gr)	EtOAc Ekstresi (gr)	MeOH (gr) Ekstresi (gr)
Kök (500 gr)	45,366	12,3864	89,6601
Toprak Üstü (1 kg)	60,8402	-	-

**Çizelge 3.2.** *Seseli petraeum*'dan hazırlanan ve aktivite çalışmalarında kullanılan ekstrelerin miktarları.

Bitki	Hekzan Ekstresi (gr)	% Verim	EtOAc Ekstresi (gr)	% Verim	MeOH Ekstresi (gr)	% Verim
Kök (30 gr)	2,69	8,96	1,42	4,73	4,71	15,7
Toprak Üstü (30)	2,50	9,33	0,91	3,03	5,45	18,16

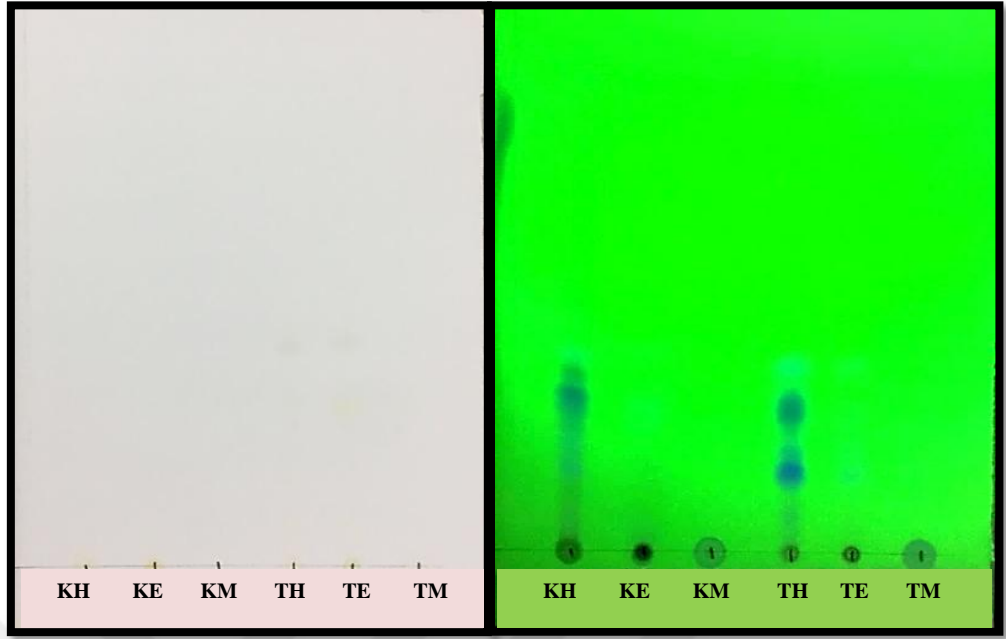
Ekstraksiyon yöntemlerini karşılaştırdığımızda, Soxhelet yöntemi ile yapılan ekstraksiyonda, hekzan ekstresinin daha yüksek verimle (%9,02) elde edildiği anlaşıldı. Ayrıca daha sonra yapılan çalışmalarla da, bitkinin ekstraksiyon sırasında uygulanan ısı ile bozulmayan stabil bileşiklere sahip olduğu anlaşıldı.

## **3.2. Kromatografik Yöntemlere Ait Bulgular**

### **3.2.1. İnce Tabaka Kromatografisine Ait Bulgular**

Toz edilen kök ve toprak üstü kısımlardan hazırlanan ekstratların (aktivite için hazırlanan ekstratlar), ince tabaka kromatografisinde en iyi ayrımı veren hekzan:EtOAc (7:3) solvan sistemi kullanılarak, içinde yer alan maddelerin plak üzerinde ayrımı sağlandı. Plaklar üzerinde bulunan lekeler önce gün ışığında, daha sonra 254 nm ve 366 nm dalga boylarında, bir sonraki aşamada da reaktif ve ısı uygulanarak yine UV ışığı altında incelendi. Özellikle 366 nm dalga boyunda maviden mora kadar değişen renklerde floresans vermesiyle karakterize edilen kumarinlerin, fotoğrafları çekilerek de değerlendirildi. Böylece çalışmada, sırasıyla kök ve toprak üstünden elde edilen hekzan, etil asetat ve metanol ekstratlarına ait İTK fotoğrafları verildi (Şekil 3.1-Şekil 3.6). Fotoğraflar üzerinde kullanılan kısaltmalar; KH: Kök hekzan ekstresi, KE: Kök etil asetat ekstresi, KM: Kök metanol ekstresi, TH: Toprak üstü hekzan ekstresi, TE: Toprak üstü etil asetat ekstresi, TM: Toprak üstü metanol ekstresi şeklindedir.

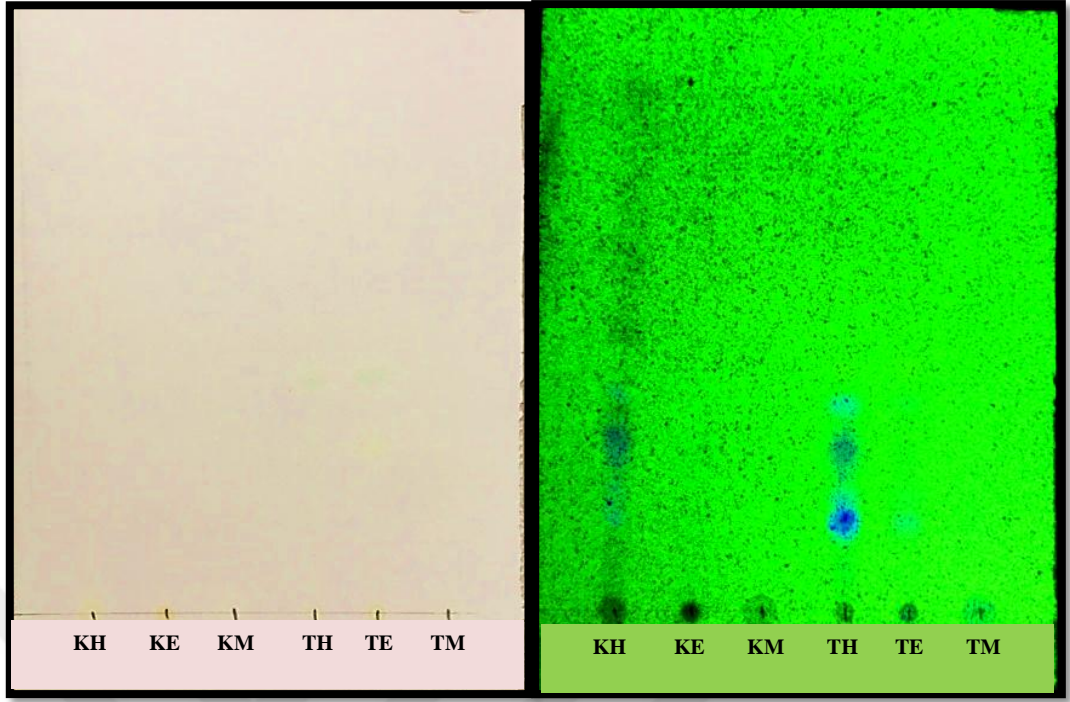




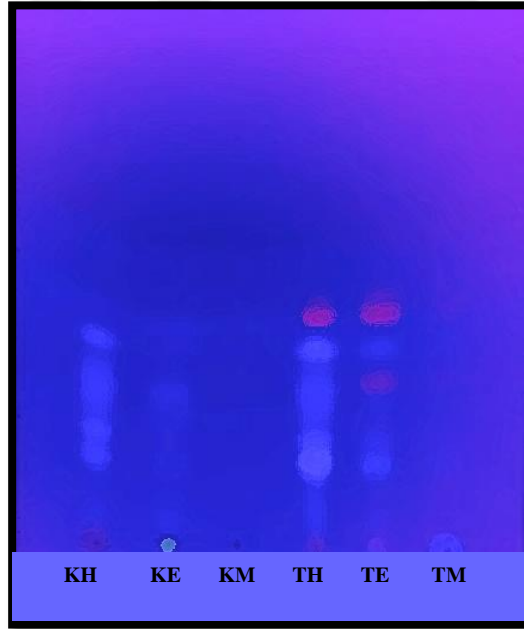
Şekil 3.1. *S. petraeum* ekstrilerine ait ITK plağı (Gün ışığı ve UV ışığı 254 nm).



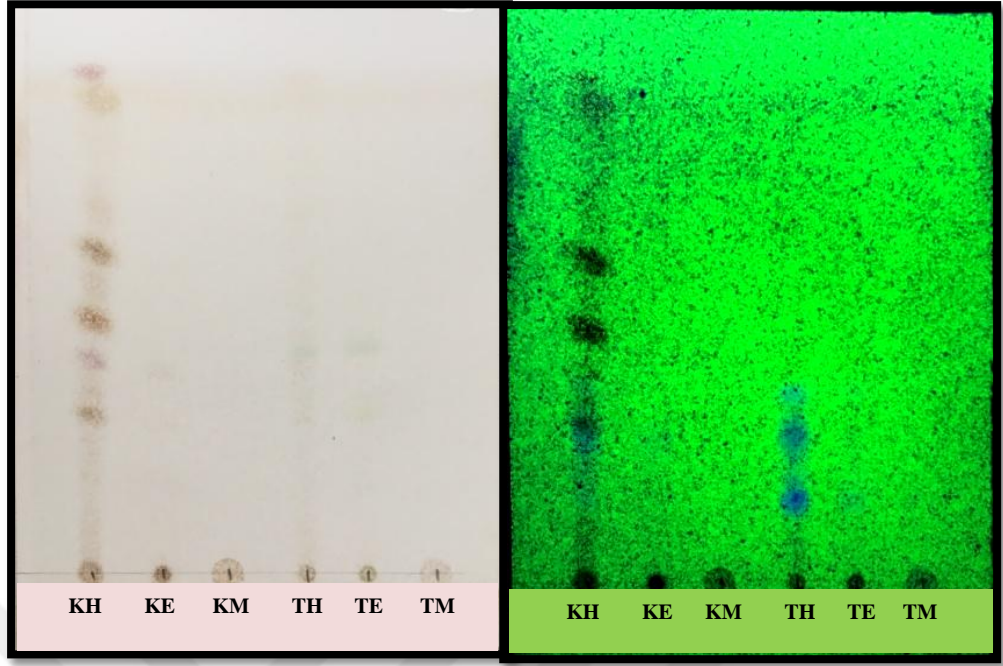
Şekil 3.2. *S. petraeum* ekstrilerine ait ITK plağı (UV ışığı 366 nm).



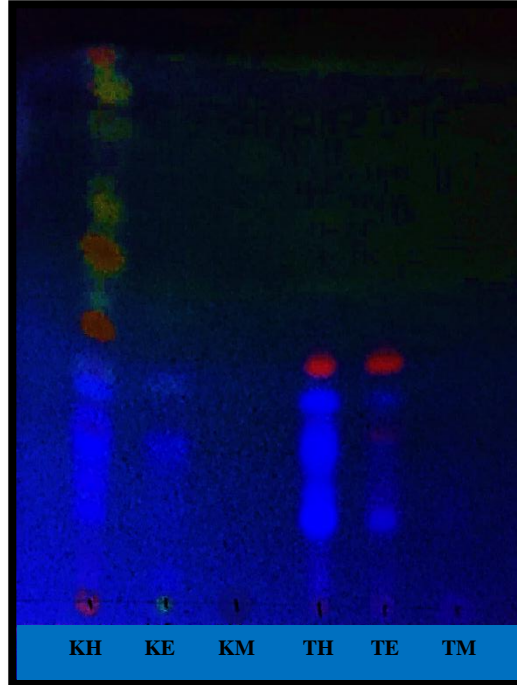
Şekil 3.3. *Seseli petraeum* ekstrelerine ait reaktif uygulamasından sonra ITK plağı (Gün ışığı ve UV ışığı 254 nm).



Şekil 3.4. *S. petraeum* ekstrelerine ait reaktif uygulamasından sonra ITK plağı (UV ışığı 366 nm).



Şekil 3.5. *petraeum* ekstrilerine ait reaktif ve ısı uygulamasından sonra ITK plağı (Gün ışığı ve UV ışığı 254 nm).

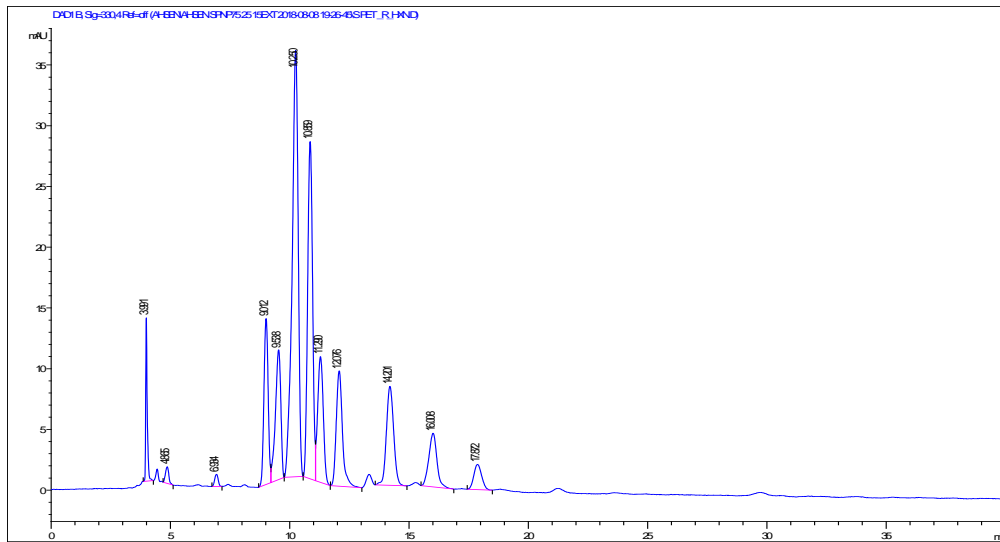


Şekil 3.6. *S. petraeum* ekstrilerine ait reaktif ve ısı uygulamasından sonra ITK plağı (UV ışığı 366 nm).

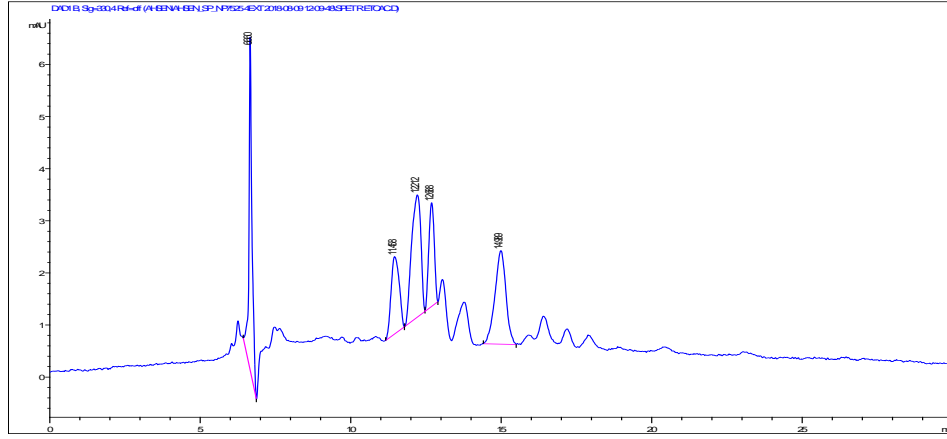
Hazırlanan ekstrelerin İTK plağına uygulanması ile; çeşitli sayıda kumarin bileşiğı (çeşitli renklere floresans vermesi ile ayırt edilen) plak üzerinde incelendi ve az/çok yapıları hakkında karar verildi. Bunun yanında, reaktif püskürtmeden önce ve püskürttükten sonra yapısal olarak değışim gösteren ya da görünür hale gelen diğer kumarin yapısında bileşikler değerlendirme olanağı sağlandı. Kumarin tipi bileşiklerin dışında bazı terpenik maddeler de İTK sonuçlarında gözlandı.

### 3.2.2. Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisine (YPSK) Ait Bulgular

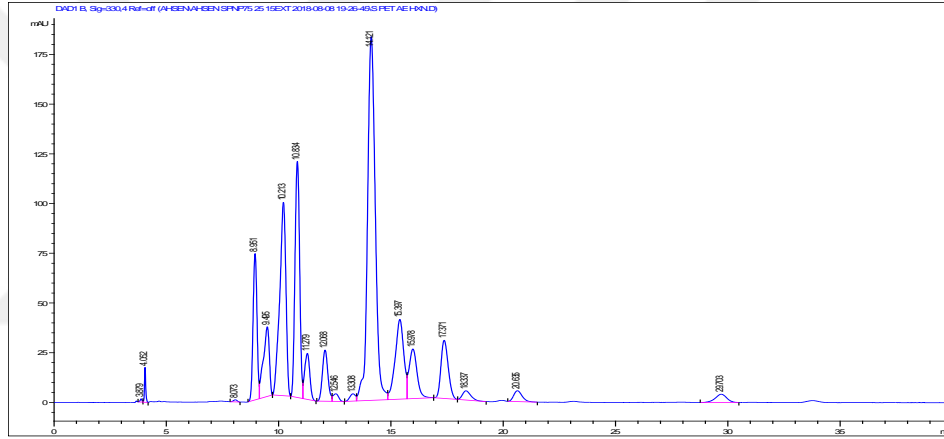
*Seseli petraeum* türünün kök ve toprak üstü kısımlarından elde edilen hekzan ekstreleri, normal faz silika kolonda YPSK yöntemi ile incelendi ve içeriğinde bulunan maddelerin kromatografik profilleri belirlendi. Bu analiz için ekstrelerden 1 mg/mL konsantrasyonda stok çözeltiler hazırlandı. Akış hızı 0,8 mL/dk, enjeksiyon miktarı 10 µL, sıcaklık 30°C ve analiz süresi 40 dk olarak en iyi analiz koşulları belirlenerek incelendi. Analizler birçok dalga boyunda incelendi, fakat kumarinlere ait piklerin alındığı 330 nm dalga boyu seçilerek, bu dalga boyundaki sonuçların verilmesine karar verildi (Şekil 3.7-Şekil 3.10).



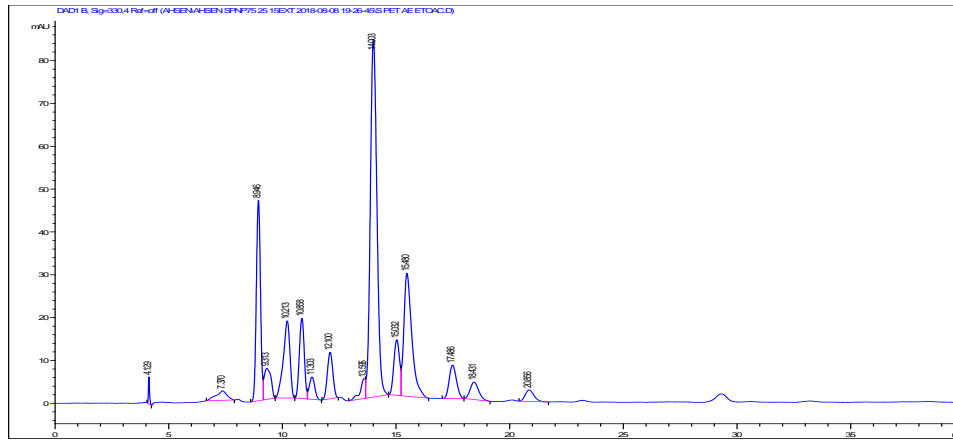
Şekil 3.7. *Seseli petraeum* kök hekzan ekstresinin YPSK profili.



Şekil 3.8. *Seseli petraeum* kök etil asetat ekstresinin YPSK profili.



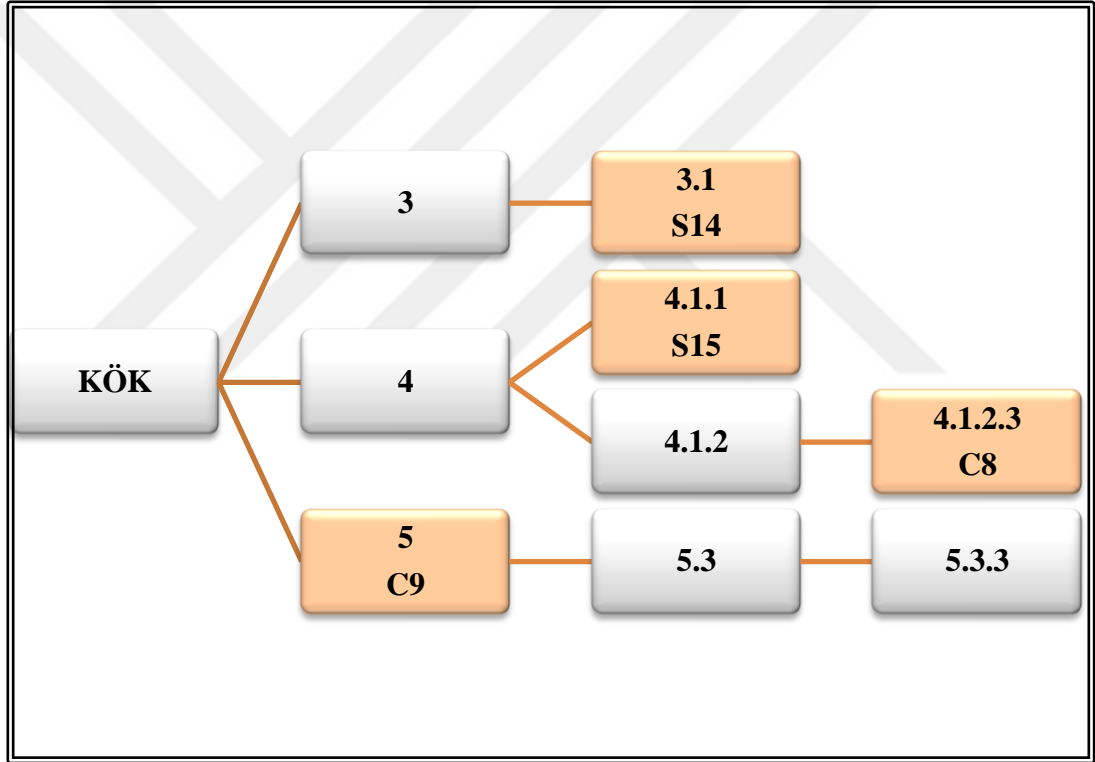
Şekil 3.9. *Seseli petraeum* toprak üstü hekzan ekstresinin YPSK profili.



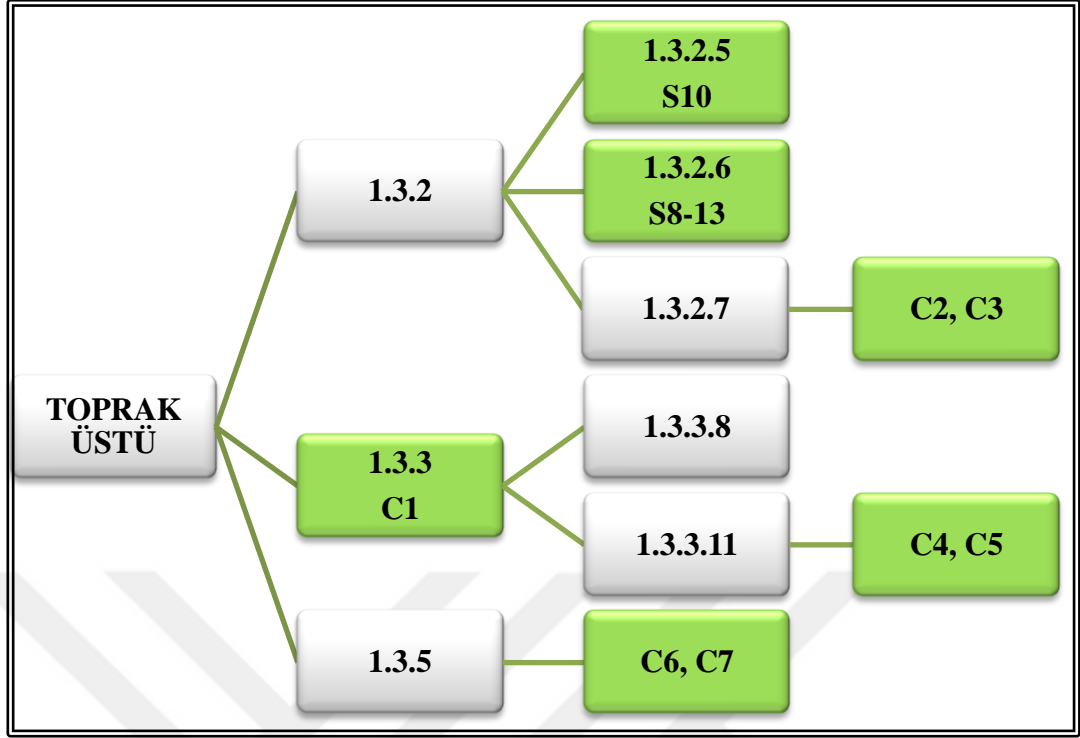
Şekil 3.10. *S. petraeum* toprak üstü etil asetat ekstresinin YPSK profili.

### 3.3. İzolasyon Çalışmasına Ait Bulgular

*Seseli petraeum* bitkisinin kök ve toprak üstüne ait hekzanlı ekstraler izolasyon çalışmalarında kullanıldı. Bu aşamada; kolon kromatografisi, preparatif ince tabaka kromatografisi, seppak mini kolon kromatografisi ve gaz kromatografisi/kütle spektroskopisi yöntemleri kullanıldı. Yapılan çalışmaların sonucunda; kumarin yapısında bileşikler (C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7) izole edilmesinin yanı sıra sterol yapısında bileşikler de (S8, S9, S10, S11, S12, S13) tespit edildi. Tüm bu çalışmaların şeması ise Şekil 3.11 ve Şekil 3.12’de verildi.



Şekil 3.11. *Seseli petraeum* kök hekzan ekstresine ait izolasyon şeması.



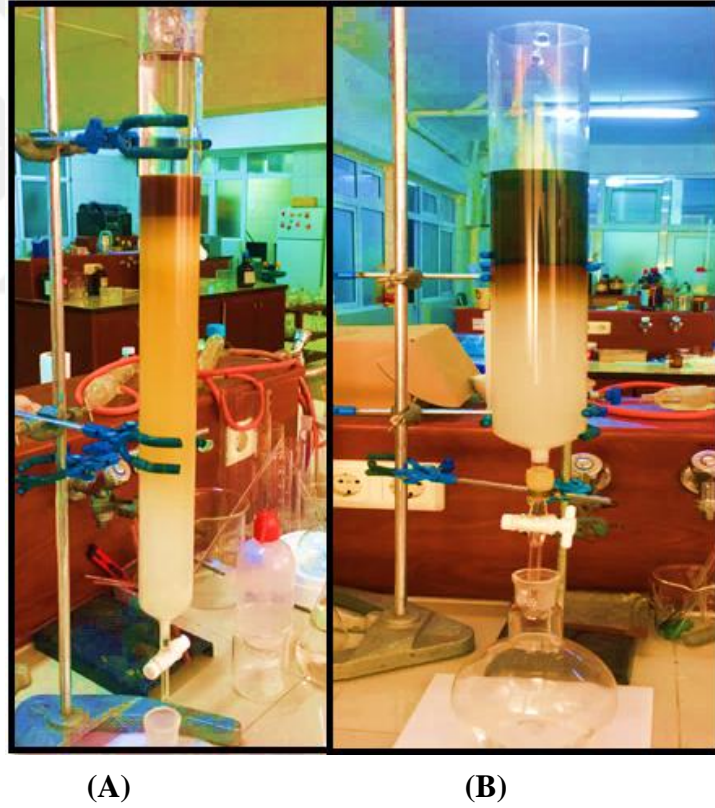
Şekil 3.12. *Seseli petraeum* toprak üstü hekzan ekstresine ait izolasyon şeması.

### 3.3.1. Kolon Kromatografisine Ait Bulgular

*S. petraeum* toprak üstüne ait hekzanlı ekstre ile, silikajel kolon ve farklı oranlarda hekzan:EtOAc karışımları kullanılarak çok sayıda kolon kromatografisi yapılmıştır (Şekil 3.13). İlk olarak hekzan:EtOAc (9:1) karışımı ile yapılan elüsyon sonucu elde edilen 1.3.2 numaralı fraksiyondan S10 maddesi izole edilmiştir. Benzer polaritedeki 1.3.2.6 ve 1.3.2.7 numaralı fraksiyonlarda ise sterol ve kumarin yapısında maddeler tespit edilerek, bunlar daha sonra farklı yöntemlerde izole edildi. Polaritenin artmasıyla elde edilen fraksiyon 1.3.3'te ise re-kromatografi ile elde edilebilecek kumarin tipi maddeler tespit edildi. Daha sonra hekzan:EtOAc (4:1) karışımı ile yapılan elüsyon sonucu C4 ve C5 maddeleri elde edildi. Fraksiyon 1.3.5 ise 7:3 oranında hazırlanan hekzan:EtOAc karışımı ile yapılan elüsyon sonucu elde edildi. Tespit edilen kumarin tipi bileşikler daha saf olarak elde edebilmek için, 4:1 oranında karışımla re-kromatografi uygulandı ve sonucunda C6, C7 kumarin yapısında bileşikler izole edildi.



Bitkiye ait hekzanlı kök ekstresinde ise, yine aynı şekilde silikajel ve hekzan:EtOAc karışımı kullanılarak kromatografi işlemi gerçekleştirildi. Elde edilen 10 ana fraksiyon içerisinde 3,4 ve 5 numaralı fraksiyonlarda kumarin tipi bileşikler tespit edildi ve çalışmalar bunların üzerinde devam ettirildi. Fraksiyon 3'ten hekzan:EtOAc (95:5) elüsyonu ile streol yapısında S14 maddesi izole edildi. Aynı polaritedeki 4 numaralı fraksiyondan ise re-kromatografi işlemleriyle kristal şeklinde kumarin tipi bileşik olan C8 ve sterol yapısında S15 maddesi elde edildi. Devam edilen gradient elüsyon ile, ana bileşen olduğu düşünülen kumarin yapısında C9 maddesi 5 numaralı fraksiyondan kristal olarak izole edildi. Yine aynı fraksiyon ile yapılan kromatografi uygulamaları sonucu, 5.3.3 numaralı fraksiyonda kirlilik içermeyen kumarin tipi bileşik tespit edilmiştir.



**Şekil 3.13.** Kök (A) ve toprak üstü (B) hekzan ekstrilerine ait kolon kromatografisi.



### **3.3.2. Preparatif İnce Tabaka Kromatografisine Ait Bulgular**

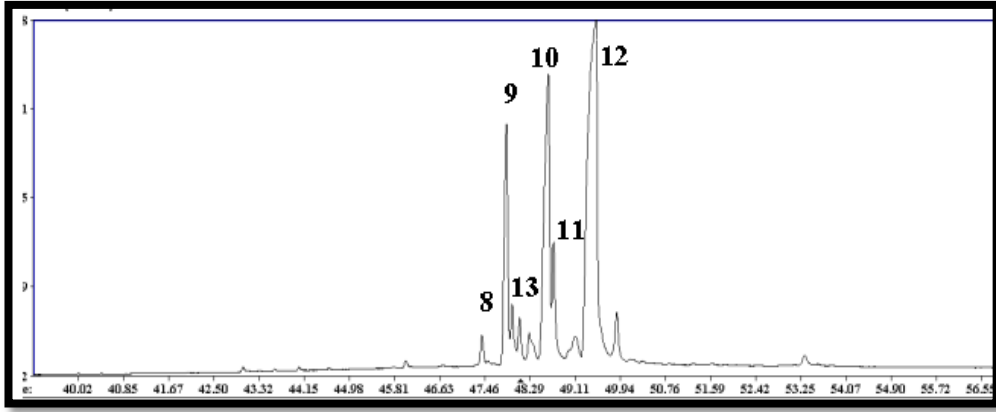
Saf maddelerin elde edilmesi için kolon kromatografisi dışında yöntemler de kullanıldı. Toprak üstü kısmından elde edilen 1.3.2.7 numaralı fraksiyonunun kolon kromatografisi ile ayrımı denense de, başarılı sonuç alınmamış ancak İTK sonuçlarında kumarin tipi iki bileşiğe ait olduğu belirlenen iki leke gözlemlendi. Plağı developpe etmek için diklorometan:eter (9:1) karışımı kullanılarak C2 ve C3 maddesi saf olarak izole edildi.

### **3.3.3. Sep-Pak Mini Kolon Kromatografisine Ait Bulgular**

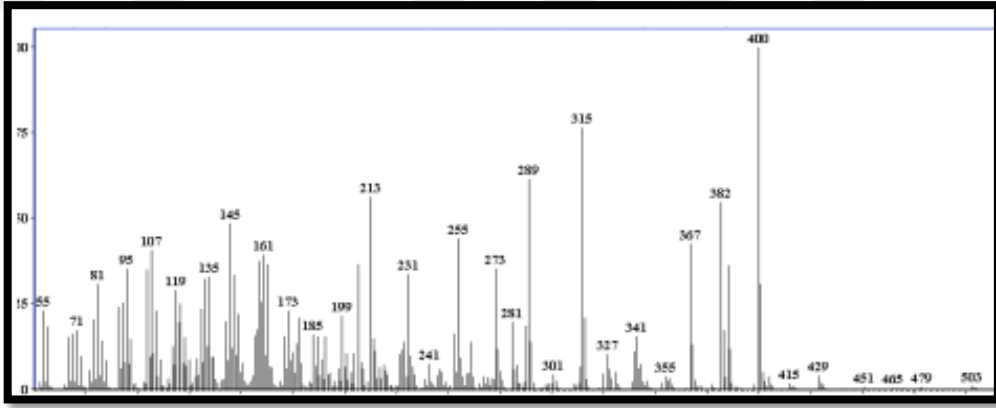
Bitkinin toprak üstü ekstresinden elde edilen 1.3.3 fraksiyonunda gerçekleşen çökme sonucu fraksiyonun bu kısmı ayrıldı. Çökme gözlenen bu kısım Sep-Pak mini kolona uygulandı. Neredeyse saf olan bu madde mini kolonda gradient elüsyonla tamamen temizlenerek kristal yapısında saf bir kumarin bileşiği olan, C1 maddesi olarak izole edildi.

### **4.3.4. Gaz Kromatografisi/Külte Spektroskopisine Ait Bulgular**

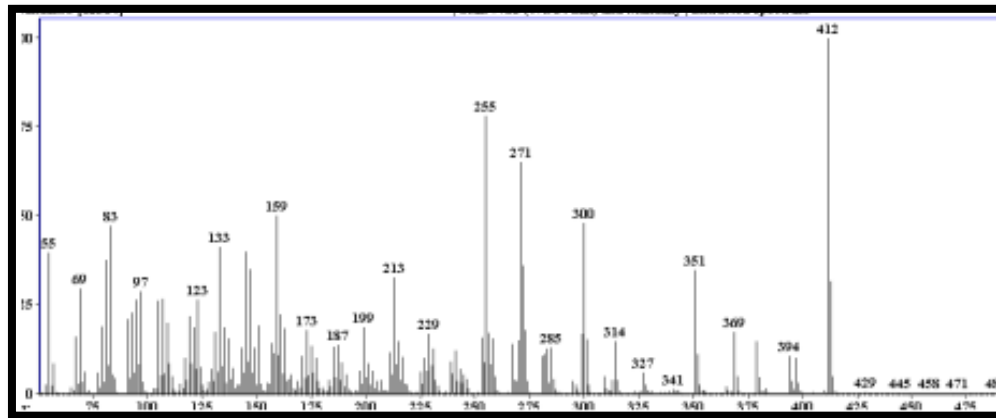
Toprak üstü kısmından elde edilen 1.3.2 fraksiyonu sonucu elde edilen 1.3.2.6'ten saf olarak S10 bileşiği izole edilirken, 1.3.2.7 fraksiyonunda ise karışık halde sterol tipi bileşikler tespit edilmiştir. Bu bileşiklerin GC/MS sonucu elde edilen total iyon kromatogramına (Şekil 3.14) ve külte spektrumlarına bakıldığında maddelerin; kampesterol (S8) (Şekil 3.15), stigmasterol (S9) (Şekil 3.16),  $\beta$ -Sitosterol (S10) (Şekil 3.17), stigmastanol (S11) (Şekil 3.18), stigma-7-en-3-ol (S12) (Şekil 3.19),  $\gamma$ -Ergostenol (S13) (Şekil 3.20) oldukları tespit edilmiş ve kimyasal formülleri Şekil 3.21'de verilmiştir.



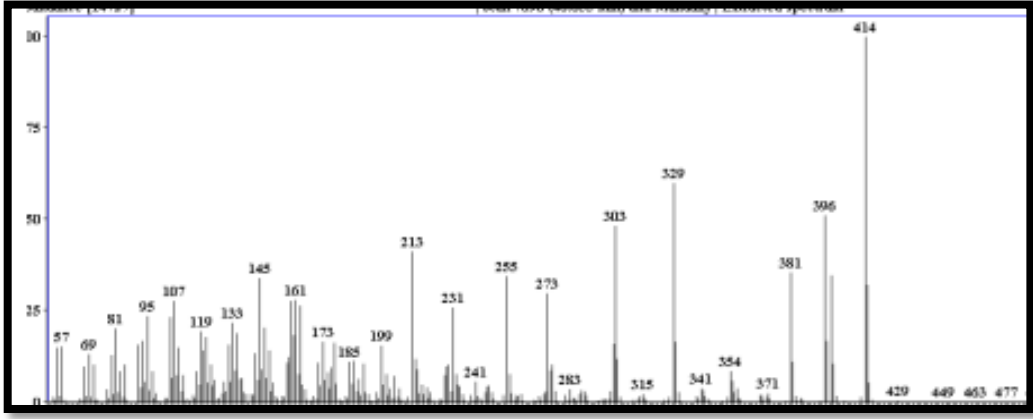
Şekil 3.14. *Seseli petraeum* sterollerine ait total iyon kromatografisi.



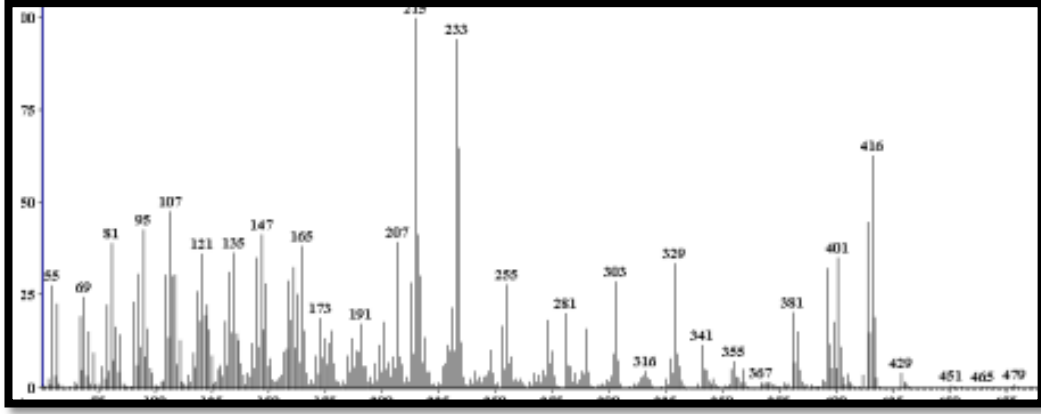
Şekil 3.15. Kampesterol bileşiğinin kütle spektrumu.



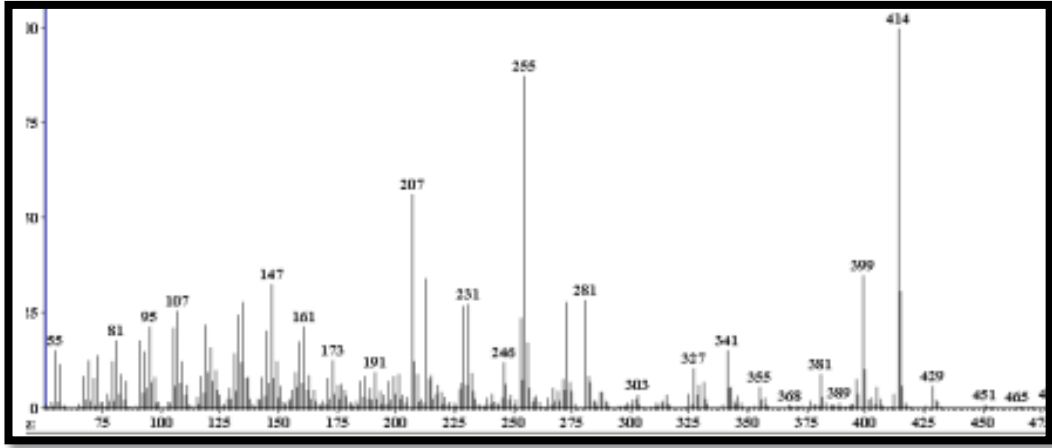
Şekil 3.16. Stigmasterol bileşiğinin kütle spektrumu.



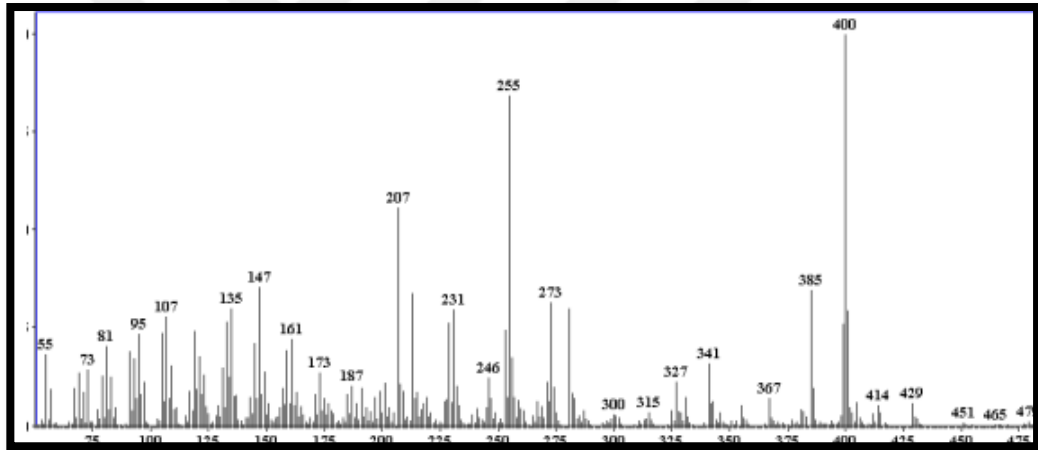
Şekil 3.17.  $\beta$ -Sitosterol bileşğinin kütle spektrumu.



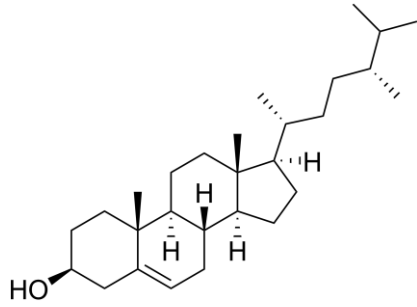
Şekil 3.18. Stigmastanol bileşğinin kütle spektrumu.



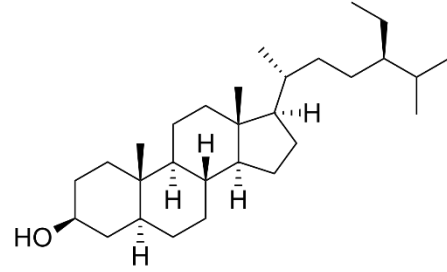
Şekil 3.19. Stigma-7-en-3-ol bileşiğinin kütle spektrumu.



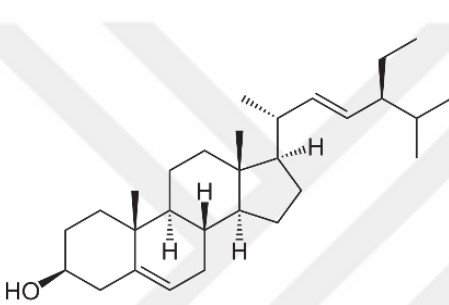
Şekil 3.20.  $\gamma$ -Ergosterol bileşiğinin kütle spektrumu.



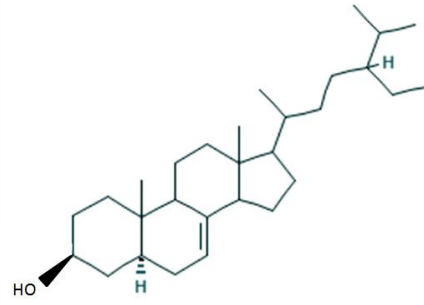
**Kampesterol (S8)**



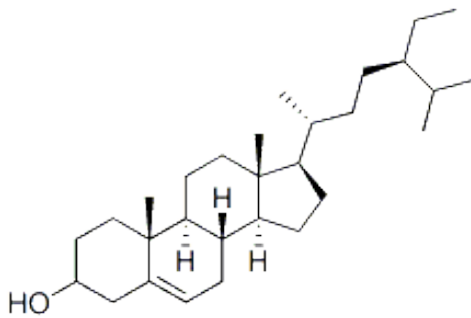
**Stigmastanol (S11)**



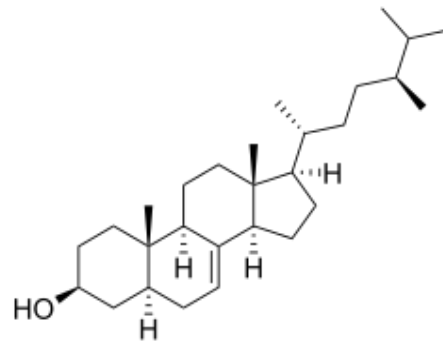
**Stigmasterol (S9)**



**Stigma-7-en-3-ol (S12)**



**$\beta$ -Sitosterol (S10)**



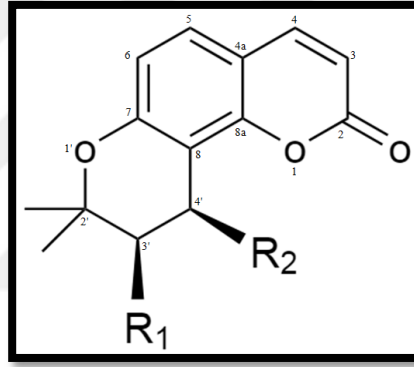
**$\gamma$ -Ergosterol (S13)**

**Şekil 3.21.** *Seseli petraeum*'a ait sterollerin kimyasal formülleri.

### 3.4. Yapı Analizlerine Ait Bulgular

#### 3.4.1. Nükleer Manyetik Rezonansa Ait Bulgular

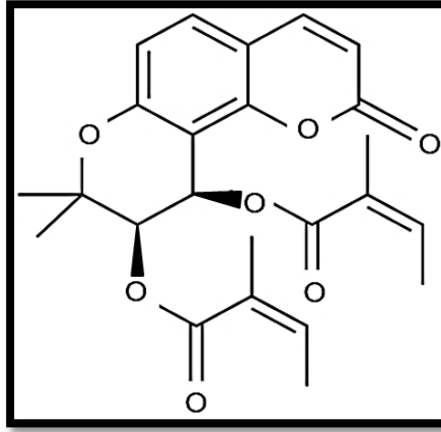
Yapı aydınlatması sonucu elde edilen piranokumarin bileşikleri için, piranokumarin ana yapısı (Şekil 3.22) üzerinde değişen alkil grupları çizelge 3.3'te şeklinde sunuldu. Bileşiklere ait kimyasal formüller C1 (Şekil 3.23), C2 (Şekil 3.25), C3 (Şekil 3.27), C4 (Şekil 3.29), C5 (Şekil 3.30), C6 (Şekil 3.32) ve C7 (Şekil 3.33) olarak sırasıyla verildi.



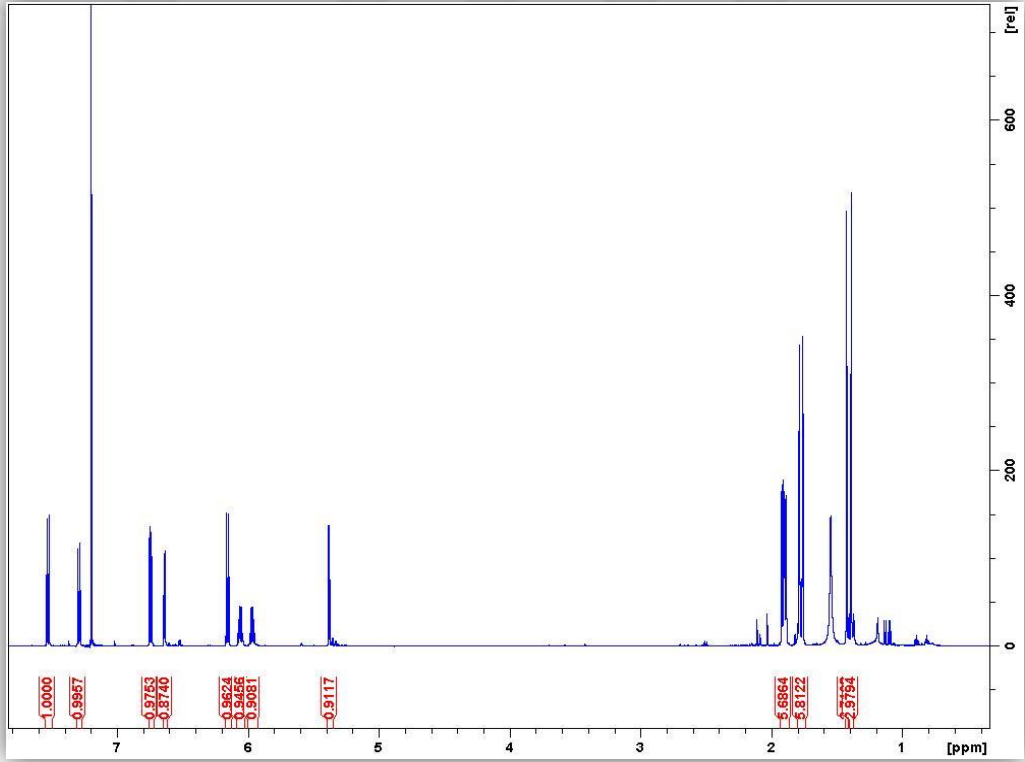
Şekil 3.22. Piranokumarin ana yapısı.

**Çizelge 3.3.** *Seseli petraeum* toprak üstü hekzan ekstresinden izole edilen piranokumarinler.

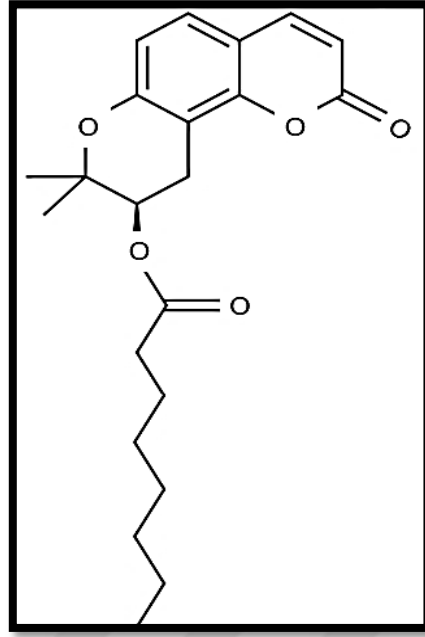
	Bileşik	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Literatür
C1	Anomalin	O-Angeloil	O-Angeloil	(Tosun, 2006)
C2	Oktanoyllomatin	O-Oktanoyl	H	(Widelski ve ark., 2005)
C3	Selinidin	O-Angeloil	H	(Swager ve Cardelline, 1985)
C4	Kaliptriksini	O-Angeloil	O-Senesioil	(Tosun, 2006)
C5	Samidin	O-Senesioil	O-Asetil	(Tosun, 2006; Gonzales ve ark., 1979)
C6	4'-Senesioil- <i>cis</i> -kellakton	H	O-Senesioil	Gonzales ve ark., 1979
C7	3'-Senesioil- <i>cis</i> -kellakton	O-Senesioil	H	Gonzales ve ark., 1979



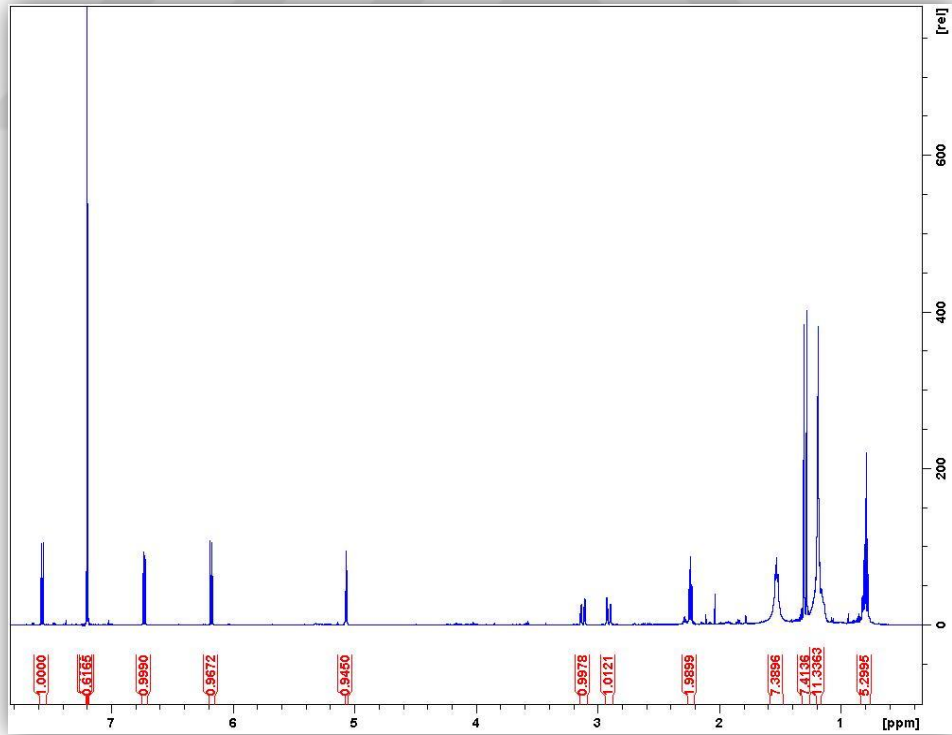
Şekil 3.23. Anomalin bileşiğinin kimyasal formülü.



Şekil 3.24. Anomalin bileşiğine ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu.

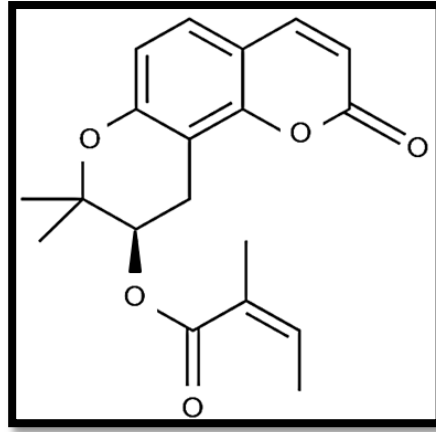


Şekil 3.25. Oktanoillomatine bileşiminin kimyasal formülü.

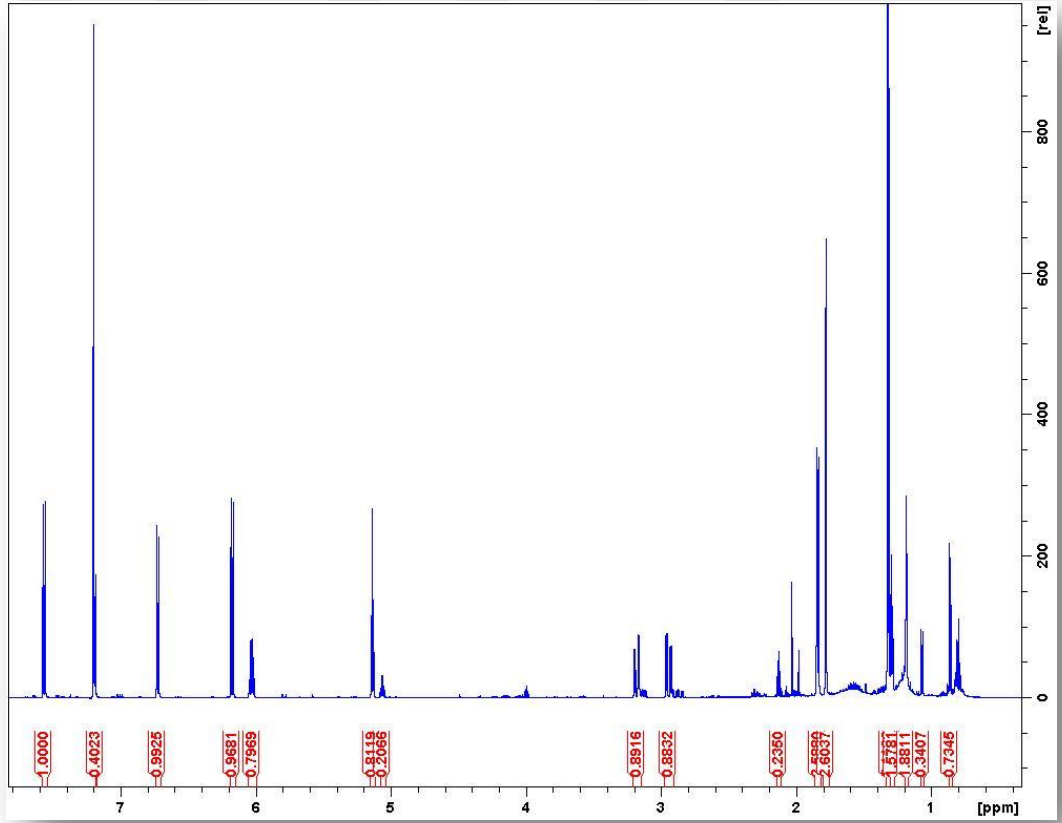


Şekil 3.26. Oktanoillomatine bileşimine ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu.

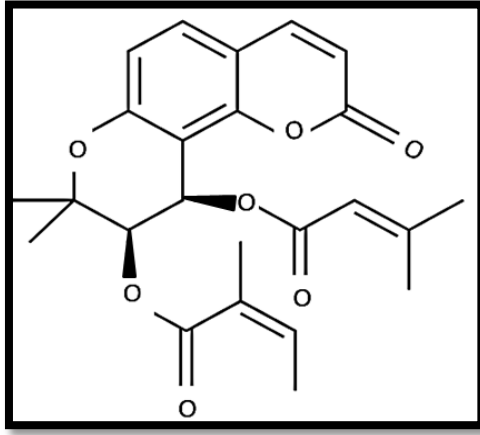




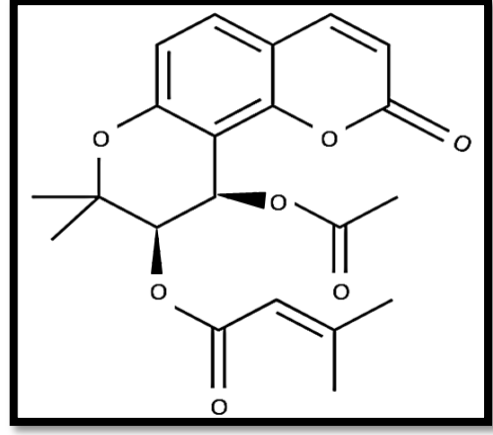
Şekil 3.27. Selinidin bileşiğinin kimyasal formülü.



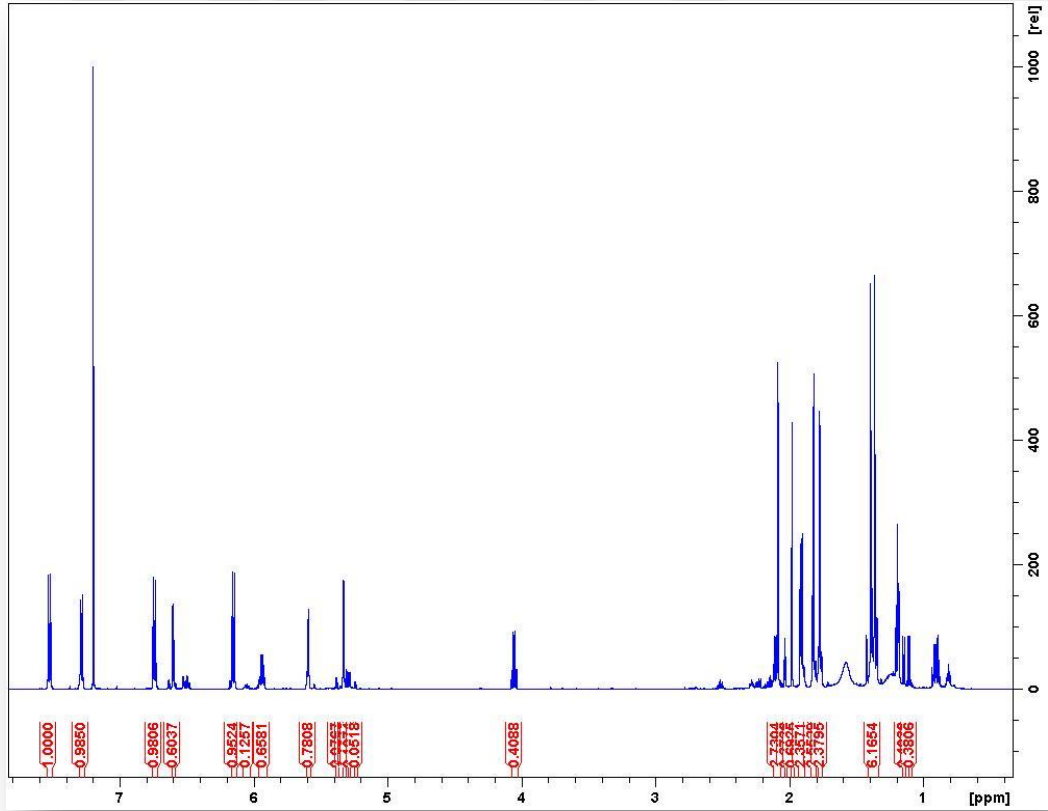
Şekil 3.28. Selinidin bileşiğine ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu.



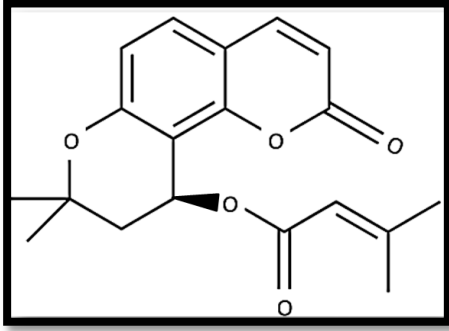
Şekil 3.29. Kalpterixin bileşiğinin kimyasal formülü.



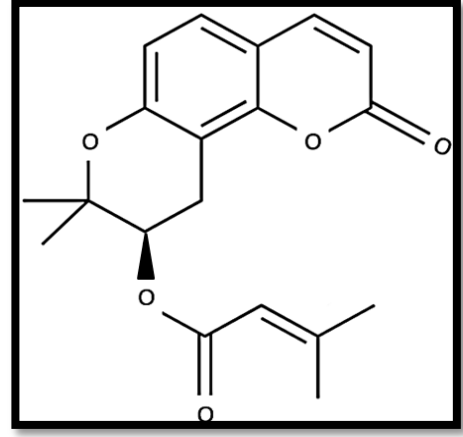
Şekil 3.30. Samidin bileşiğinin kimyasal formülü.



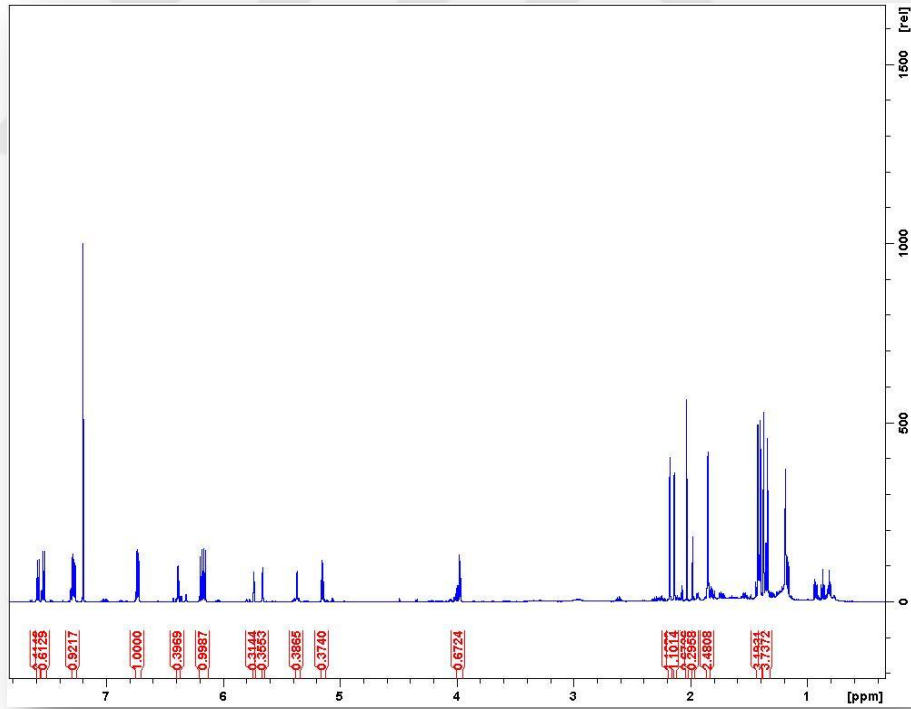
Şekil 3.31. Kalpterixin ve samidin bileşiklerine ait  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu.



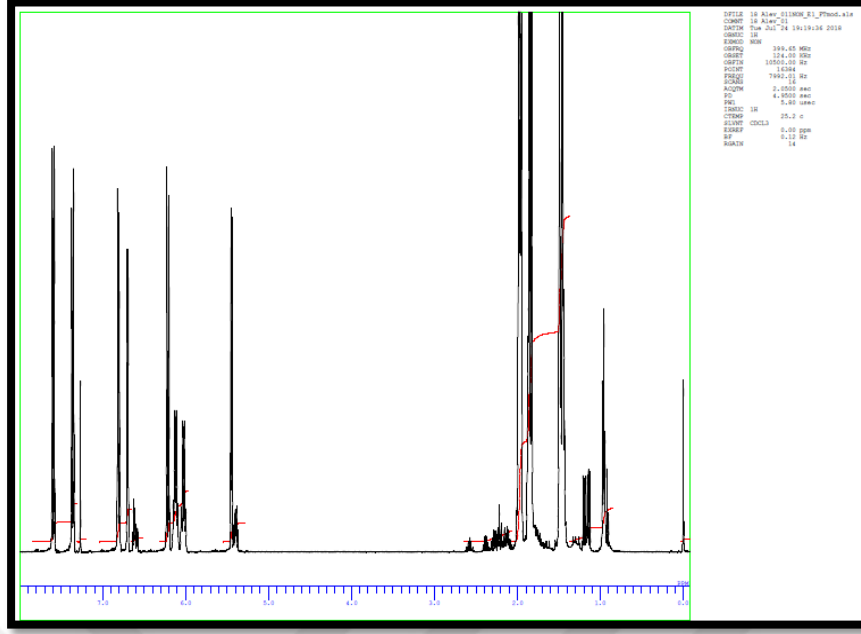
**Şekil 3.32.** 4'-Senesioil-*cis*-kellakton bileşiğinin kimyasal formülü.



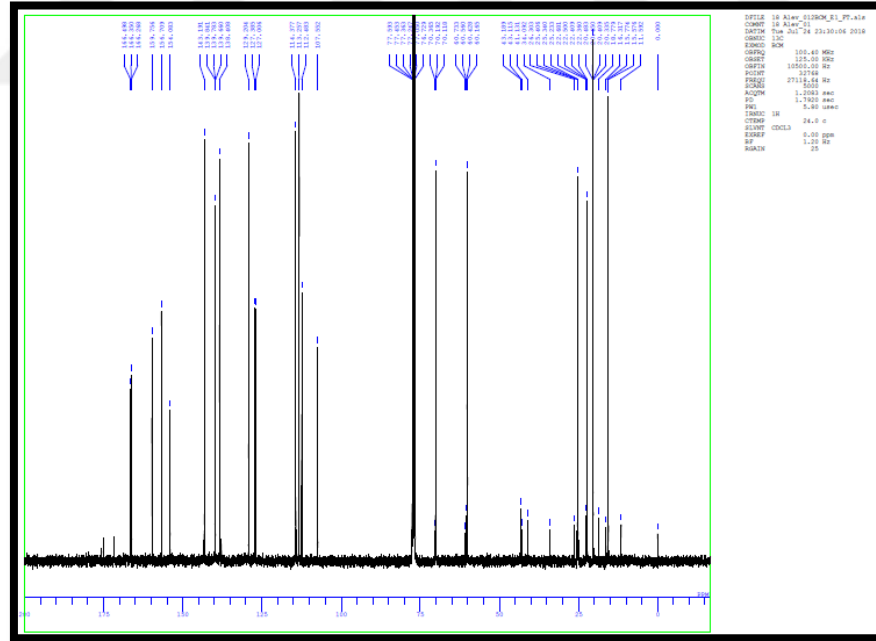
**Şekil 3.33.** 3'-Senesioil-*cis*-kellakton bileşiğinin kimyasal formülü.



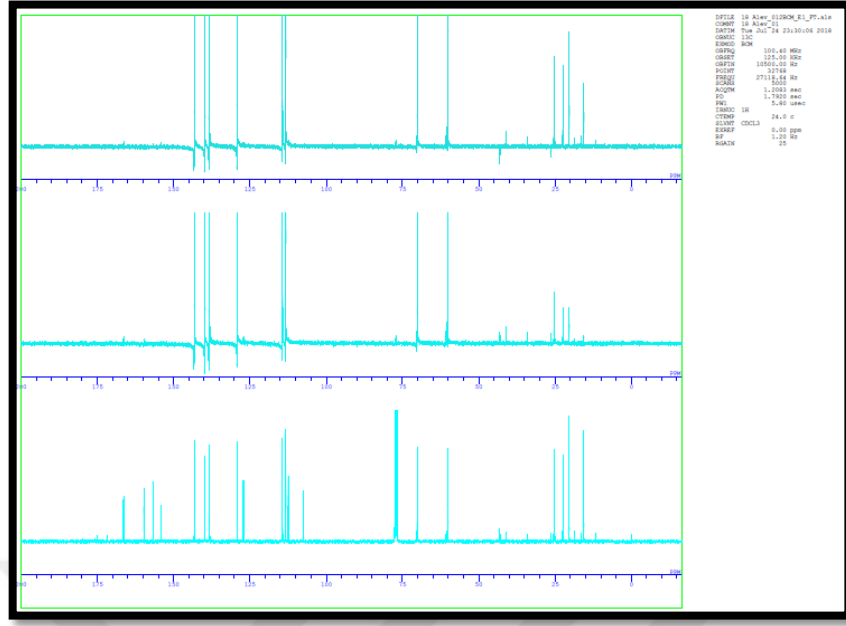
**Şekil 3.34.** 4'-Senesioil-*cis*-kellakton ve 3'-Senesioil-*cis*-kellakton bileşiklerine ait  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu.



Şekil 3.35. *S. petraeum* kök ekstresinden elde edilen anomalin bileşiğine ait  $^1\text{H}$ -NMR.



Şekil 3.36. *Seseli petraeum* kök ekstresinden elde edilen anomalin bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu.



**Şekil 3.37.** *Seseli petraeum* kök ekstresinden elde edilen anomalin bileşiğine ait DEPT spektrumu.

*Seseli petraeum* toprak üstünden elde edilen 7 farklı piranokumarin bileşiklerinin yapısı  $^1\text{H-NMR}$  yöntemi ile dötörokloroform kullanılarak aydınlatılmıştır. Piranokumarinlerin  $^1\text{H-NMR}$  sonuçlarına göre ana yapıya bağlı olan R1 ve R2 grupları tespit edilmiş; anomalin (C1) (Şekil 3.24), oktanoillomatin (C2) (Şekil 3.26), selinidin (C3) (Şekil 3.28), kalipteriksin (C4) (Şekil 3.31), samidin (C5) (Şekil 3.31), 4'-senesioiloksi-*cis*-kellakton (C6) (Şekil 3.34), 3'-senesioiloksi-*cis*-kellakton (C7) (Şekil 3.34) olarak bulunmuştur. *S. petraeum* kök ekstresinden elde edilen ve ana bileşen olduğu düşünülen C9 bileşiğiyle yapılan NMR çalışmaları sonucunda elde edilen bileşiğin de anomalin olduğu belirlendi (Şekil 3.35-Şekil 3.37).

**Çizelge 3.4.** *Seseli petraeum* toprak üstü heksan ekstresinden izole edilen maddelere ait <sup>1</sup>H-NMR.

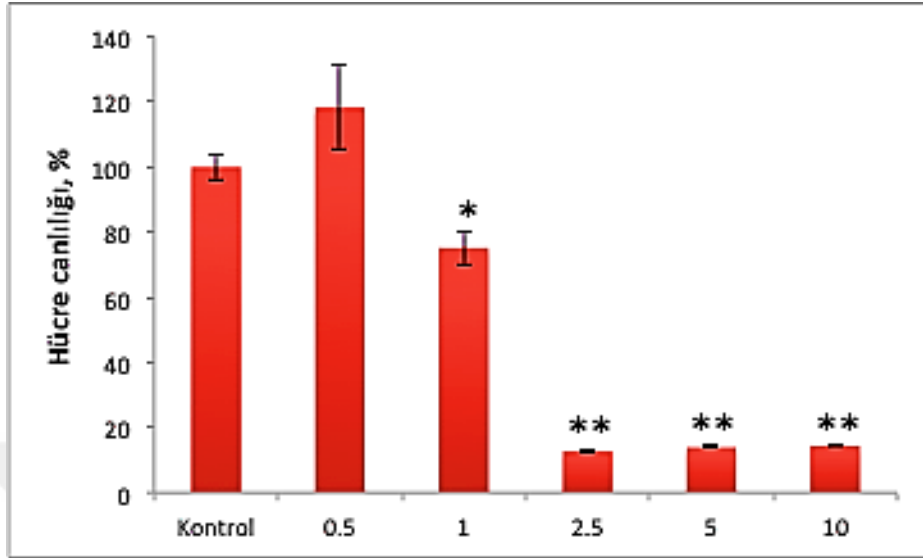
H	1	2	3	4	5	6	7
3	6.21 (d, J=9.4)	6.24 (d, J=9.5)	6.23 (d, J=9.5)	6.21 (d, J=9.5)	6.23 (d, J=9.5)	6.21 (d, J=9.5)	6.24 (d, J=9.5)
4	7.58 (d, J=9.4)	7.62 (d, J=9.5)	7.62 (d, J=9.5)	7.58 (d, J=9.5)	7.59 (d, J=9.5)	7.59 (d, J=9.5)	7.66 (d, J=9.5)
5	7.35 (d, J=8.6)	7.26 (d, J=8.5)	7.25 (d, J=8.5)	7.34 (d, J=8.3)	7.33 (d, J=8.3)	7.32 (d, J=8.3)	7.33 (d, J=8.3)
6	6.80 (d, J=8.6)	6.79 (d, J=8.5)	6.78 (d, J=8.5)	6.80 (d, J=8.3)	6.80 (d, J=8.3)	6.78 (d, J=8.3)	6.79 (d, J=8.3)
3'	5.43 (d, J=4.8)	5.12 (t, J=5.1)	5.20 (t, J=5.3)	5.38 (d, J=4.9)	5.38 (d, J=4.9)	4.11 (d, J=4.6)	5.42 (d, J=5.0)
4'	6.70 (d, J=4.8)	3.18 (dd, J=5.1, 18.0)	3.24 (dd, J=5.3, 18.0)	6.66 (d, J=4.9)	6.66 (d, J=4.9)	6.44 (d, J=4.6)	5.21 (d, J=5.0)
		2.97 (dd, J=5.1, 18.0)	3.00 (dd, J=5.3, 18.0)				
<b>Gem-di-Metil Grubu</b>	1.45 (3H s)	1.36 (3H s)	1.38 (3H s)	1.45 (3H s)	1.45 (3H s)	1.48 (3H s)	1.40 (3H s)
	1.48 (3H s)	1.34 (3H s)	1.37 (3H s)	1.41 (3H s)	1.41 (3H s)	1.46 (3H s)	1.43 (3H s)
<b>Ester</b>	6.11 (qq, J=1.5, 7.2)	2.30 (2H t, J=7.5)	6.09 (qq, J=1.5, 7.2)	5.65 M	5.65 m	5.73 M	5.79 m
	1.95 (3H dq, J=1.5, 7.2)	1.59 (2H m)	1.90 (3H dq, J=1.5, 7.2)	2.14 d (d, J=1.2)	2.14 (d, J=1.2)	2.23 (d, J=1.2)	2.20 (d, J=1.2)
	1.84 (3H dq, J=1.5, 1.5)	1.24 (8H m)	1.85 (3H dq, J=1.5, 1.5)	1.88 (d, 1.2)	1.88 (d, 1.2)	1.91 (d, 1.2)	1.90 (d, 1.2)
	6.02 (qq, J=1.5, 7.2)	0.86 (3H t, J=7.5)		5.99 (qq, J=1.5, 7.2)			
	1.97 (dq, J=3H, 1.5, 7.2)			1.97 (dq, 3H, J=1.5, 7.2)			
	1.81 (dq, J=3H, 1.5, 1.5)			1.85 (3H dq, J=1.5, 1.5)			
<b>Asetil</b>					2.04 (3H, s)		

Çizelge 3.4'ten de anlaşılacağı üzere sırasıyla 3, 4, 5 ve 6 numaralı konumdaki protonlar 6,21 ve 7,66 ( $J=9,5$  Hz), 6,78 ve 7,26 ( $J=8,3-8,6$ ) ppm değerlerinde dublet halinde gözlemlendi. Ayrıca 5,12 ve 5,43 (1H  $J=5$ ) ve 6,44-6,70 (1H  $J=4,6$ ) ppm değeriyle görülen dubletlerin 3' ve 4' metin kellyakton esterlerinin protonlarına ait oldukları da belirlendi. Ancak süstitüentlerin konumu ya da olup olmamasına göre protonların değerinde bazı farklılıklar gözlemlendi. Ayrıca; geminal dimetil grupları da 1,34-1,48 ppm aralığında 3H ile karakterize singletler halinde tespit edildi. Bunun yanında samidin (C5) bileşimine ait asetil grubu 2,04'te yine keskin bir singlet ile gözlemlendi. Piran halkasının 2' konumunda yer alan geminal dimetil grupları literatüre göre (Gonzales ve ark., 1979) birbirine oldukça yakın singlet 3H ile karakterize edilen keskin pikleri olması bileşiklerin *cis* izomerasyonu şeklinde bulunduğunu gösterdi.

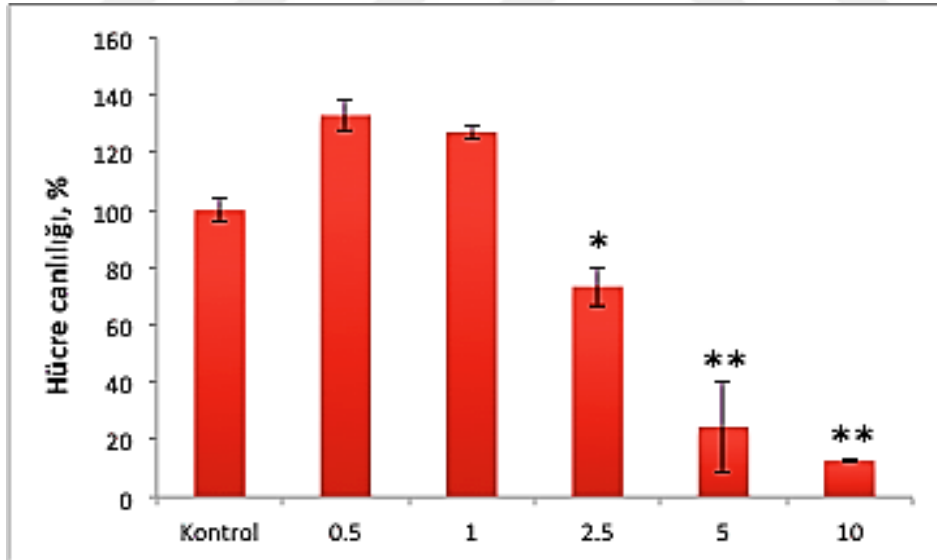
### **3.5. Biyolojik Etki Çalışmalarına Ait Bulgular**

Aktivite deneyleri için 30 gr bitkiden hazırlanan ekstrelerden 100 mg/mL stok çözelti hazırlandı. Stok çözelti üzerinden seyreltme yapılarak 0,5; 1; 2,5; 5 ve 10 mg/mL konsantrasyonları kullanıldı. Yapılan çalışmada farklı konsantrasyonlardaki ekstrelerin uygulanmasından alınan sonuçlar ile kontrol grubu yani ekstre uygulanmamış kuyucukların sonucu karşılaştırıldı. Alınan sonuçlar ise grafiklerde sunuldu.

### 3.5.1. Sitotoksisite Analizine ait Bulgular

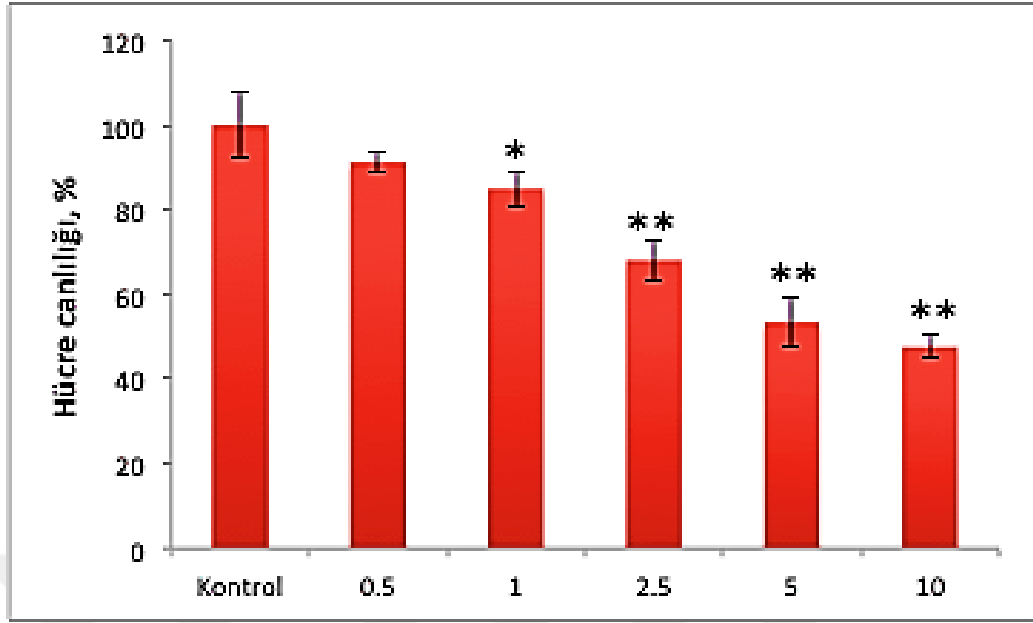


Şekil 3.38. *Seseli petraeum* kök hekzan ekstresinin A549 insan akciğer kanseri hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisi.

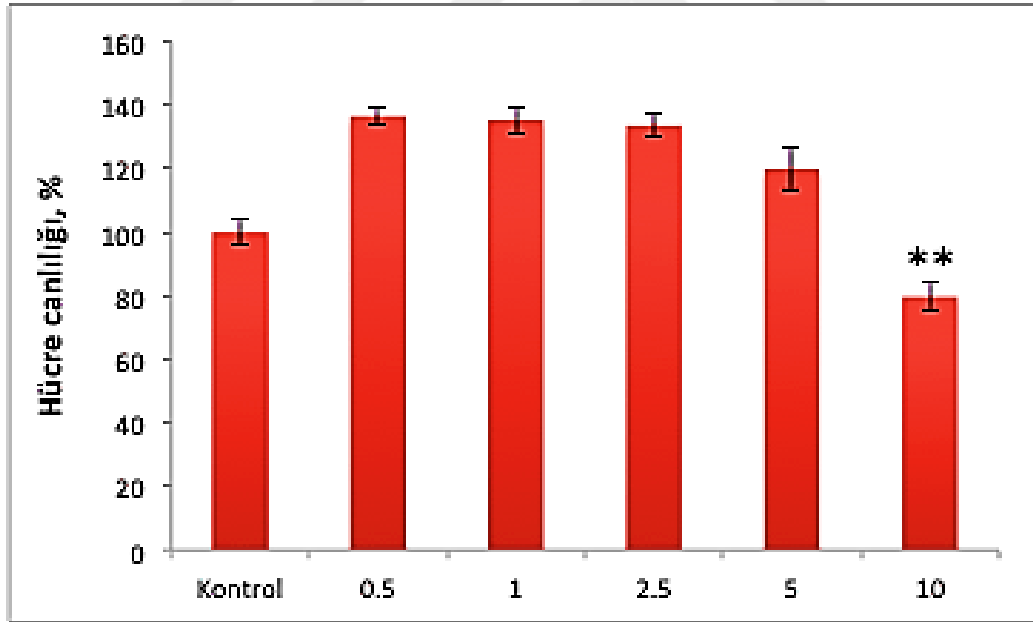


Şekil 3.39. *Seseli petraeum* kök etil asetat ekstresinin A549 insan akciğer kanseri hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisi.

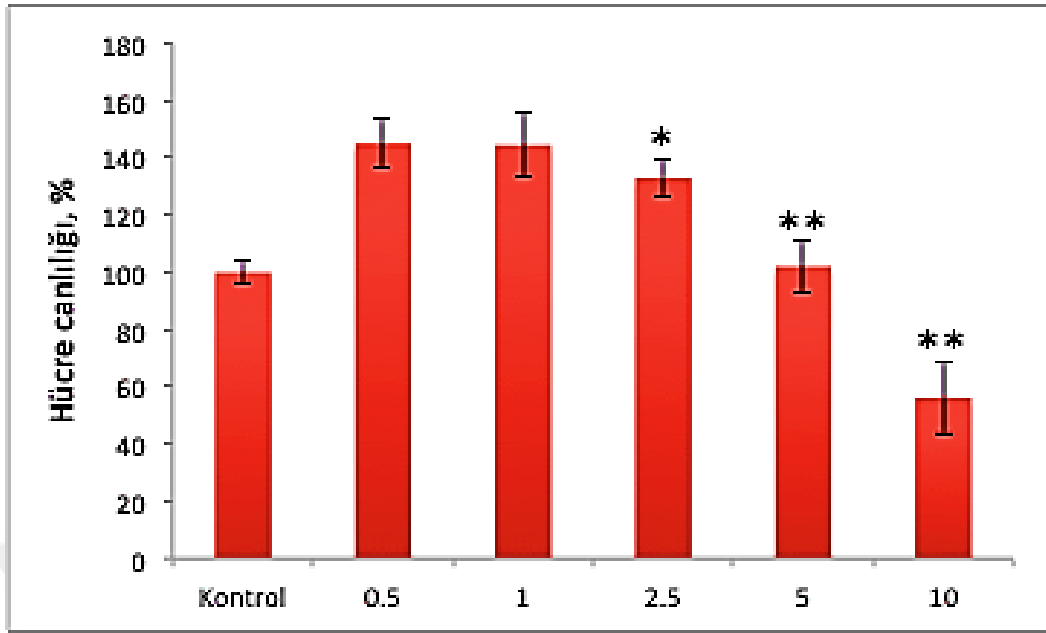




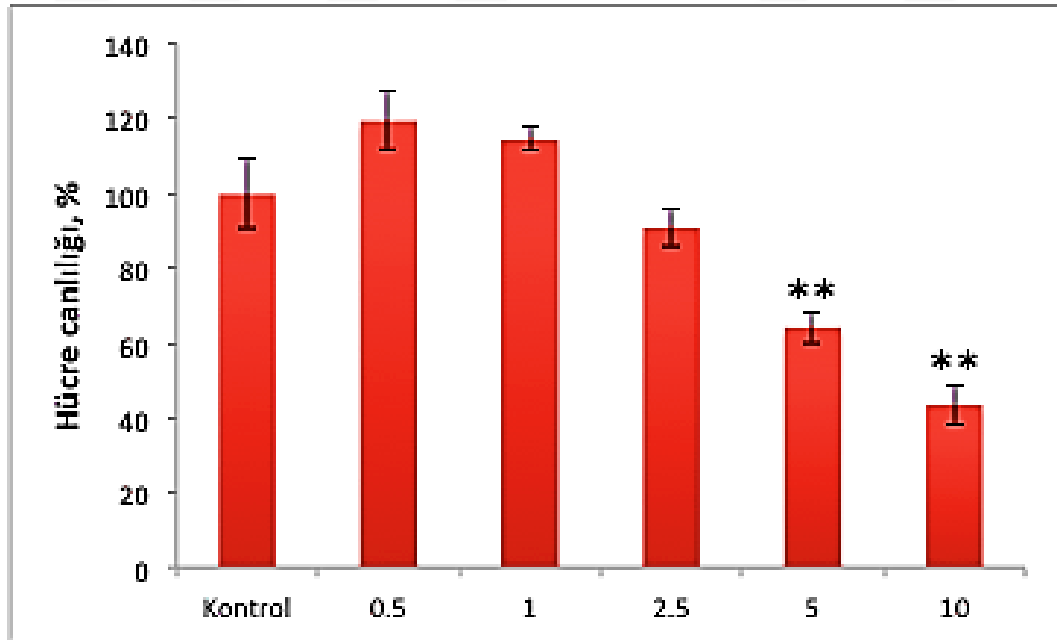
**Şekil 3.40.** *Seseli petraeum* kök metanol ekstresinin A549 insan akciğer kanseri hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisi.



**Şekil 3.41** *Seseli petraeum* toprak üstü hekzan ekstresinin A549 insan akciğer kanseri hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisi.



**Şekil 3.42.** *Seseli petraeum* toprak üstü etil asetat ekstresinin A549 insan akciğer kanseri hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisi.



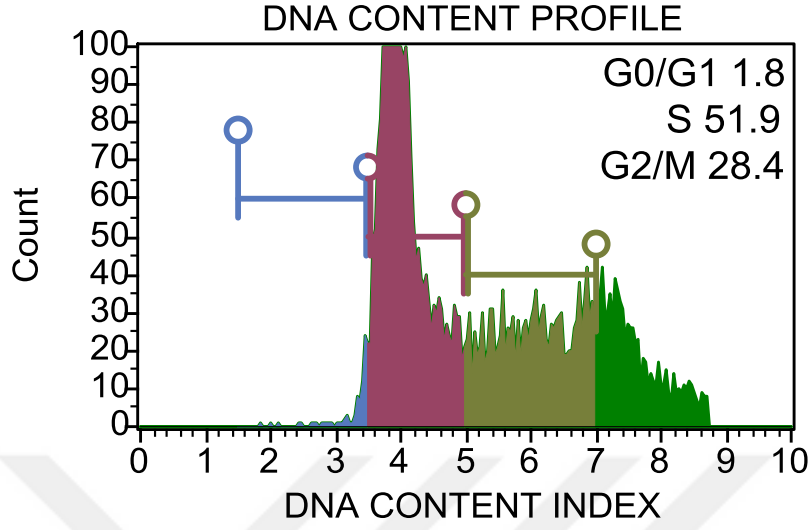
**Şekil 3.43.** *Seseli petraeum* toprak üstü metanol ekstresinin A549 insan akciğer kanseri hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisi.

**Çizelge 3.5.** Ekstrelerin A549 hücre canlılığı analizi sonuçlarına göre IC<sub>50</sub> değerleri.

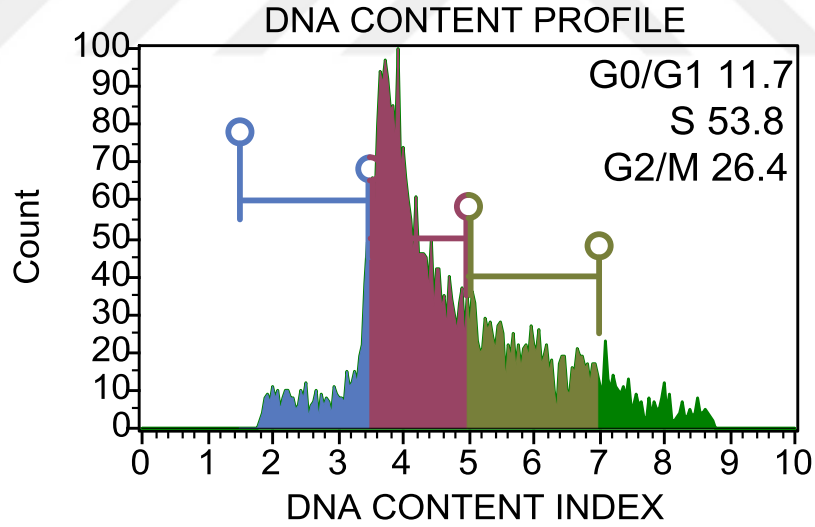
EKSTRELER	IC <sub>50</sub> değerleri (mg/mL)
<i>Seseli petraeum</i> kök hekzan ekstresi	3,432
<i>Seseli petraeum</i> kök EtOH ekstresi	5,660
<i>Seseli petraeum</i> kök MeOH ekstresi	5,661
<i>Seseli petraeum</i> toprak üstü hekzan ekstresi	15,567
<i>Seseli petraeum</i> toprak üstü EtOH ekstresi	10,604
<i>Seseli petraeum</i> toprak üstü MeOH ekstresi	8,318

Farklı konsantrasyonlarında uygulanan ekstre ile hücreler 24 saat inkübe edilmiştir. Hücre canlılığı sonuçları kontrole göre % olarak ortalama±standart sapma şeklinde ifade edilmiştir. *S. petraeum* kök hekzan ekstresi 1 mg/mL (Şekil 3.38), *S. petraeum* kök etil asetat ekstresi 2,5 mg/mL (Şekil 3.39), *S. petraeum* kök metanol ekstresi yine 1 mg/mL (Şekil 3.40) konsantrasyonda kontrole göre anlamlı şekilde hücre ölümü meydana getirmiştir. *S. petraeum* toprak üstü hekzan ekstresi 10 mg/mL (Şekil 3.41), *S. petraeum* toprak üstü etil asetat ekstresi 2,5 mg/mL (Şekil 3.42), *S. petraeum* toprak üstü metanol ekstresi de 5 mg/mL (Şekil 3.43) konsantrasyonda kontrole göre anlamlı şekilde hücre ölümü gerçekleştirmiştir. (\*p< 0.01, \*\* p<0.0001, kontrole göre anlamlılık). Kök kısmından elde edilen hekzan ekstresi ve metanol ekstresi 1 mg/mL dozda etki göstermiştir. Ancak eşit konsantrasyonlarda hekzan ekstresi hücre canlılığını %80'nin altına düşürürken, metanol ekstresi ise % 80'nin altına düşürememiştir. Hazırlanan ekstrelerin hücreler üzerindeki antiproliferatif etkisi MTT testi ile saptanmıştır. Hücre canlılığı, kuyucuklardaki çözeltilerin absorbans değerleri 540 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülerek ve kontrol grubundaki hücreler referans alınarak belirlenmiştir. *S. petraeum* kök hekzan ekstresinin 1 mg/mL konsantrasyonda kontrole göre anlamlı şekilde hücreleri öldürdüğü tespit edilmiş, bu değerler kullanılarak hesaplanan %50 inhibisyon konsantrasyonları değerlendirilerek, *S. petraeum* kök hekzan ekstresinin en düşük IC<sub>50</sub> değeri (Çizelge 3.5) ile çalışılmasına karar verilmiştir.

### 3.5.2. Hücre Siklusu Analizine Ait Bulgular

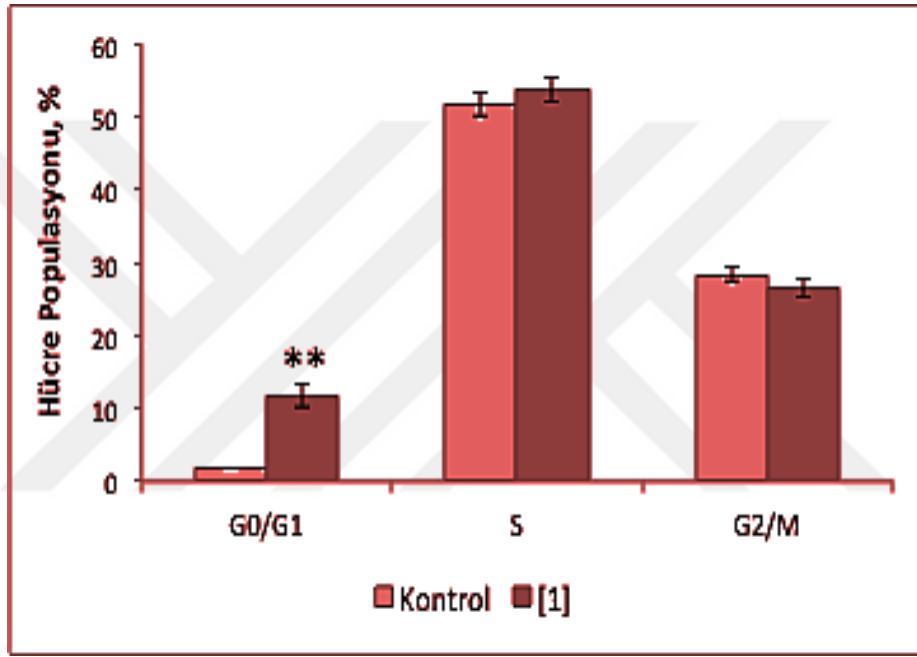


Şekil 3.44. A549 hücrelerinde hücre siklusu analiz diyagramı.



Şekil 3.45. *Seseli petraeum* toprak altı hekzan ekstresi uygulanan A549 hücrelerinde hücre siklusu analiz diyagramı.

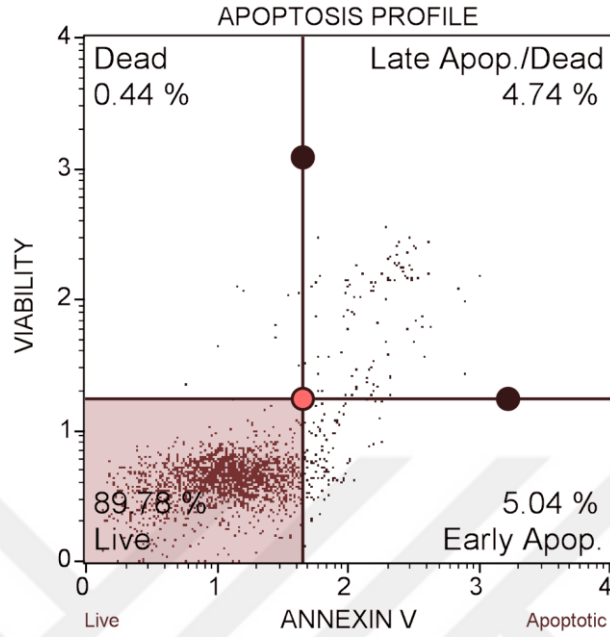
Plaklara  $2 \times 10^5$  hücre ekilmiş ve 24. saat sonra, hücre siklusu evreleri muse cell analyzer ile tespit edilmiştir. G0/G1, S ve G2/M siklusundaki hücre popülasyonu % olarak ifade edilmiştir (Şekil 3.44). Daha sonra yine, plaklara  $2 \times 10^5$  hücre ekilmiş ve 24 saat inkübe edildikten sonra kök hekzan ekstresi (3,432 mg/ml) ile muamele edilmiş ve 24 saat sonra, hücre siklusu evreleri muse cell analyzer ile tespit edilmiştir. G0/G1, S ve G2/M siklusundaki hücre popülasyonu % olarak ifade edilmiştir (Şekil 3.45).



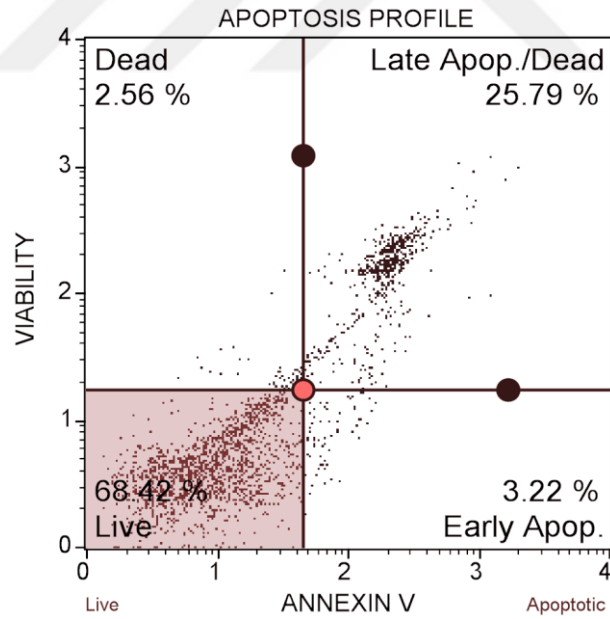
Şekil 3.46. *Seseli petraeum* toprak altı hekzan ekstresi uygulanan A549 hücrelerinde hücre siklusu analizi.

Hücre üzerinde antiproliferatif etkisi bulunan kök hekzan ekstresi, hücre ekilmiş plaklara uygulanması sonucuna bakıldığında, ekstrenin hücre siklusunu G0/G1 fazında (Şekil 3.46) durdurduğu belirlendi (\*\* $p < 0.0001$ , kontrole göre anlamlılık).

### 3.5.3. Annexin V Bağlanma Analizi-Apoptozis Deneyi

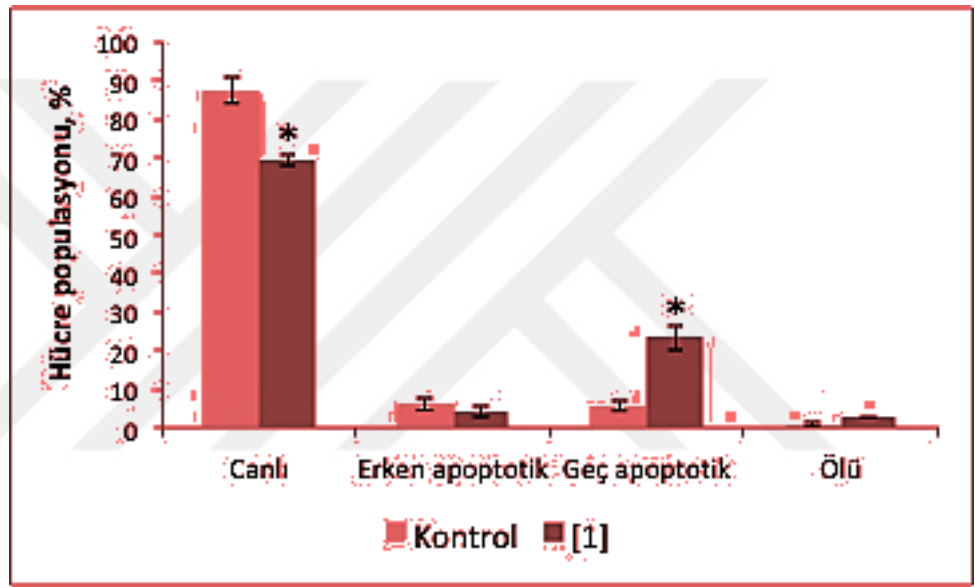


Şekil 3.47. Kontrol grubu A549 hücrelerinde apoptotik etkinliğin tayini.



Şekil 3.48. *Seseli petraeum* toprak altı hekzan ekstresi uygulanan A549 hücrelerinde apoptotik etkinliğin tayini.

Apoptozis deneyinde, önce  $1 \times 10^5$  hücre ekilerek 48 saat inkübe edildi. Annexin V uygulandı ve örnek başına 2000 hücre sayılarak hücre popülasyonu: sol üst quadran; ölü hücreler, sol alt quadran; canlı hücreler, sağ üst quadran; geç apoptotik, sağ alt quadran; erken apoptotik hücreler şeklinde tayin edildi (Şekil 3.47). Daha sonra ise,  $1 \times 10^5$  hücre ekilerek 24 saat inkübe edildi. 24 saat sonra tekrar kök hekzan ekstresi (3.432 mg/ml) uygulandı ve yine 24 saat inkübe edildi. Hücre miktarı: Annexin V (1:1) oranında uygulandı ve örnek başına 2000 hücre sayılarak hücre popülasyonu tayin edildi (Şekil 3.48).



Şekil 3.49. *Seseli petraeum* toprak altı hekzan ekstresi uygulanan A549 hücrelerinde Annexin V bağlanma analizi.

Plaklara ekilen  $2 \times 10^5$  hücreden sonra, ekstre ile muamele edilmiş ve edilmemiş (kontrol) kuyucuklarda 24 saat sonra Muse Cell Analyzer ile apoptotik hücre popülasyonu tespit edildi. Canlı, erken apoptotik, geç apoptotik ve ölü hücre popülasyonu % olarak ifade edildi (\* $p < 0.01$ , kontrole göre anlamlılık). Ekstre örneklerinden en düşük  $IC_{50}$  değerine sahip olan *S. petraeum* kök hekzan ekstresinin apoptotik etkisi akım sitometri tekniği ile Annexin V-FITC apoptoz saptama kiti kullanılarak gerçekleştirildi. Sonuçlar değerlendirildiğinde uygulanan  $IC_{50}$  değerinin, ölü hücre oranı %0.44'ten %2.56'ya ve geç apoptozu %4.75'ten %25.79'a yükselttiği belirlendi (Şekil 3.49).

#### 4. TARTIŞMA

Dünya üzerinde yapılan çalışmalarda, biyolojik etkili bileşiklerin keşfi her geçen gün artarak devam etmekte ve bitkilerden elde edilen bileşiklerin sayısı da bunlar arasında azımsanmayacak ölçüdedir. Farklı biyolojik etki ve içeriğe sahip birçok aromatik ve tıbbi bitki de, araştırılmayı bekleyen yeni bileşikler barındırmaktadır. Apiaceae familyası, zengin kimyasal içeriğe sahip, ekonomik ve tıbbi açıdan önemli bir familya olarak tanınmaktadır. Bu familyaya ait *Seseli* cinsi, Dünya üzerinde daha çok Asya ve Avrupa'da yayılış gösteren bir cinstir. Ülkemizde *Seseli* cinsi, fazla sayıda tür içeriğine sahip ve bu türler yapılan son revizyonlara bakıldığında; *S. libanotis*, *S. transcausicum*, *S. petraeum*, *S. gummiferum*, *S. corymbosum*, *S. corymbosum phrygium*, *S. resinosum*, *S. tortuosum*, *S. campestre*, *S. marashica*, *S. andronakii*, *S. serpentina*, *S. hartvigii* ile 13 takson tür ve türaltı seviyesinde kayıtlıdır (Doğan Güner ve Duman, 2013). Daha sonra *S. gummiferum* subsp. *ilgazense* ise Kastamonu ilinde tespit edilmiştir (Çetin ve ark., 2015). Son olarak da, yakın zamanda yapılan bir çalışma ile, *S. gummiferum*'un alt türü olarak kabul edilen subsp. *ilgazense* ve sinonimi kabul edilen *S. paphlagonicum* türünün ayrı türler olduğu, *S. gummiferum* türünün Türkiye'de yetişmediği ve *S. libanotis*'in ayrı bir tür olarak kabul edilemeyeceği belirtilmiştir (Lyskov ve ark., 2018). Son çalışmalar değerlendirildiğinde, Türkiye'de yetişen tür ve türaltı seviyesinde 14'ten fazla bitki olduğu söylenebilmektedir.

Yapılan çalışmalardan anlaşıldığı üzere, daha çok eskiden Rus bilim insanları tarafından yapılmış izolasyon çalışmalarına rastlanmaktadır. Günümüzde ise, türlerin aromatik özelliğinden dolayı daha çok uçucu yağları üzerinde yapılan çalışmalar bulunmaktadır. Kumarin bileşiklerinin izolasyon çalışmaları hem uzun hemde zorlu bir süreç olduğu için, yine üzerinde yapılmış çok fazla çalışmaya rastlanmamaktadır. Bugüne kadar yapılan kumarin izolasyon çalışmalarına 1960'lı yıllardan itibaren baktığımızda; *S. libanotis* subsp. *eu-libanotis* üzerinde yapılan çalışmada, eterli kök ekstresinden ksantoksin, bergapten, psöralen ve pteriksin dışında, iki yeni kellakton esterinin eldesi (Lemmich ve ark., 1966), aynı türün köklerinden (2'S)-rutaretin-1'-



sülfat, (3'R)-lomatın-3'-sülfat ve (3'R,4'R) kellaktone-3'-sülfat bileşiklerinin izolasyonu (Lemmich ve Shabana, 1984), *S. sessiliflorum* köklerine ait metanol ekstresinden seseliflorin ve floroselin eldesi (Savina ve ark., 1970a; Savina ve ark., 1970b), *S. gummiferum* subsp. *gummiferum* dallarının eterli ekstresinden üç farklı piranokumarin izolasyonu (Nielsen ve ark., 1970), Aminov ve Nikonov'un, anomalın ve üç farklı ester yapısında piranokumarini *S. tenuisectum* toprak üstü kısmının metanol ekstresinden elde etmesi, *S. tschuense* bitkisine ait köklerinin metanol ekstresinden sekulin izolasyonu (Aminov ve Nikonov, 1974), *S. grandivittatum* kökleri ile hazırlanan kloroform ekstresinden, grandivitin ve grandivitinol olarak adlandırılan iki yeni kumarin izole edilmesi (Abyshev ve ark., 1977), farklı bir tür olan *S. montanum* köklerinin metanol ekstresinden elde edilen (*R*)-psödanol 3'-O- $\beta$ -D-glikopiranozit, (*R*)-psödanol 2'-O- $\beta$ -D-glikopiranozit ve (*R*)-psödanol 7-O- $\beta$ -D-glikopiranozit bileşikleri (Lemmich ve Havelund, 1978), *S. sibiricum* köklerinden hazırlanan hekzan ekstresinden sesebrin ve sesebrinol, benzen ekstresinden ise sibirikol kumarinlerinin izolasyonu (Kumar ve ark., 1978), aynı türün umbellerinin hekzanlı ekstresinden üç adet piranokumarin yapısındaki bileşiğin eldesi (Banerjee ve ark., 1980), *S. tortuosum* toprak üstü kısmına ait etanollü ekstreden basit ve angular tip piranokumarinlerin izolasyonu (Gonzalez ve ark., 1979), aynı türün toprak üstünün asetonlu ekstresinden tortuozit isimli bir kumarin heterozitinin elde edilmesi (Ceccherelli ve ark., 1990), *S. bocconi* subsp. *bocconi* ve *S. bocconi* subsp. *praecox* Gamisans alt türlerinden yeni bir kellakton olan bokkonin, izolasyonu (Bellino ve ark., 1986), *S. elatum* subsp. *gouanii* ve *S. elatum* subsp. *austriacum* alt türlerinin toprak üstünün metanol ekstresinden yedi furanokumarin, bir angular furanokumarin ve bir angular piranokumarin elde edilmesi (Coassini Lokar ve Delben, 1988), başka bir çalışmada ise, *S. indicum* meyvelerinin petrol eteri ekstresinden seselin izolasyonu (Tandan ve ark., 1990) kumarinler üzerinde yapılan izolasyon çalışmaları olarak sıralanmaktadır. Daha sonra 2000'li yıllara gelindiğinde ise *S. deveryense* Simonkai'nin meyvelerinin metanol ekstresinden, (+)-dekanoilomatin, (+)-dodekanoilomatin, (+)-3'-dekanoil-*cis*-kellakton, deveniol, deveiosit A, deveiosit B ve deveiosit C olarak bilinen kumarin bileşiklerinin eldesi (Widelski ve ark., 2005), *S. gummiferum* subsp. *corymbosum* ile yapılan çalışmada, türü Türkiye'nin güney bölgesinde yer alan endemik türlerden biridir. Türün toprak

üstü kısımlarının hekzan ekstresinden; bir basit kumarin, dört angular piranokumarin ve korimbokumarin bileşiklerinin eldesi (Tosun ve ark., 2005b), *S. hartvigii* toprak üstü kısımlarının hekzanlı ekstresinden suberosin, meksotisin ve izopteriksin izolasyonu (Tosun, 2006), yine *S. hartvigii*'nin toprak üstü kısmından elde edilen hekzan ekstresinden iki adet furanokumarin ve 6-(3'-metil-2'-okso-3'-butenil)-7-metoksikumarin bileşiğinin izolasyonu (Zhang ve ark., 2010), *S. resinsum* türünün köklerinden hazırlanan hekzan ekstresinden ise samidin, (+)-samidin, anomalin, (-)-anomalin, kalipteriksin, izoimperatorin ve deltoin bileşenlerinin tanımlanması (Tosun ve ark., 2007a), aynı türün hekzanlı kök ekstresinden, sekiz farklı kumarin bileşeninin kantitatif izolasyonu gerçekleştirilmiştir (Shehzada ve ark., 2013).

Türlere ait aktivite çalışmaları incelendiğinde daha çok antioksidan, anti-inflamatuvar ve antioksidan etki üzerine çalışmalar yapıldığı görülmekle beraber, sitotoksik, antinosiseptif, vazorelaksan, antigenotoksik ve insektisit etki üzerine yapılmış birkaç çalışmaya da rastlanmaktadır (Chaturvedi ve Tripathi, 1989; Tandan ve ark., 1990; Tosun ve ark., 2004; Küpeli ve ark., 2006; Vuckovic ve ark., 2007; Matejić ve ark., 2012; Tosun ve ark., 2016; Zivkovic ve ark., 2016 ve Surucic ve ark., 2017). Literatür araştırmaları sonucu, çalışmamızın konusu olan *Seseli* türleri üzerinde yapılan sitotoksik etki çalışmalarına baktığımızda; *S. mairei* ile yapılan bir çalışmada, türün köklerinden elde edilen etanollü ekstrenin tümör hücrelerine (KB, P-388, L-1210) karşı (ED<sub>50</sub>: 20 µL/mL) sitotoksik etki gösterdiği tespit edilmiştir (Hu ve ark., 1990). Farklı bir tür olan *S. annuum* türünün toprak üstü kısımlarının kloroformlu ekstresinden izole edilen seselinon ve ödesmin bileşiklerinin C6 sıçan glioma hücre kültürlerine karşı sitotoksik aktivite gösterdiği (Vuckovic ve ark., 2007), *S. tortuosum* ve *S. montanum* subsp. *peixotoanum*'un uçucu yağlarının ise insan keratinositleri üzerinde 0,64 µL/mL'den daha yüksek konsantrasyonlarda kullanıldığında, düşük yan etki göstererek sitotoksik etki oluşturduğu gözlenmiştir (Gonçalves ve ark., 2012). *S. diffusum* meyvelerinin *n*-hekzan ile hazırlanan ekstresinde ise, seselin ve antrisinol metiletere bağlı olduğu düşünülen sitotoksik aktivite gözlenmiştir (Abbaskhan ve ark., 2012). Sitotoksik etki için *Seseli* türleri üzerine yapılan çalışmalara baktığımızda, kök ve toprak üstü kısmının dışında meyve ve meyve uçucu yağı ile de çalışmalar yapıldığı görülmüştür. Bu yüzden türün

meyvelerinin de sitotoksik etki arařtırmalarında ilerideki çalıřmalarda deęerlendirilebileceęi dūřünölmektedir.

*Seseli petraeum* M. Bieb. türü de bu familyaya ait, ölkemizde Karadeniz kıyılarında dar bir alanda yetişen, ayrıca hem fitokimyasal hem de biyolojik aktivite çalışmaları bakımından oldukça az sayıda araştırmaya sahip bir türdür. Bu alışma ile türün kök ve toprak üstü hekzan ekstrelerinin kimyasal içerikleri tespit edilmiş, kumarin ve sterol yapısında bileşikler elde edilmiş, ayrıca hem kök hem de toprak üstü ekstresinin hekzan, etil asetat ve metanol ekstrelerinin A549 insan akciğer kanseri hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisi araştırılmış ve kök hekzan ekstresinde sitotoksik aktivite gözlenmiştir. Bu ekstrenin ana bileşenlerinden biri olduğu dūřönlöen anomalin bileşiği izole edilmiş, ancak kimyasal içeriğinde bulunan hangi bileşenin aktiviteden sorumlu olduğu tam olarak tespit edilemiştir. Bu konu üzerine çalışmaların detaylandırılarak açıklığa kavuşturulması ise daha sonraki çalışmaların planları arasında bulunmaktadır.

## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Gerçekleştirdiğimiz çalışmada, ülkemizde sınırlı alanda yetişen *Seseli petraeum* türüne ait fitokimyasal, kromatografik, yapı aydınlatma ve aktivite deneyleri yapılmıştır. Tür ile yapılan çalışmalar incelendiğinde, aromatik bir bitki türü olması sebebiyle araştırmaların daha çok uçucu yağ üzerine yoğunlaştığı görülmüştür. Bununla birlikte, yapılan kumarin izolasyonu çalışmalarına bakıldığında, son 60 yılda yaklaşık 15 tür üzerinde çalışıldığı, bunların büyük bir çoğunluğunun yıllar önce yapıldığı ve sayısının azlığı farkedilmiştir. Ayrıca, kumarin izolasyonu için yapılan çalışmalarda, çok büyük bir fark olmamakla beraber, kök kısmı daha fazla kullanılmıştır.

Bitkinin kök ve toprak üstü kısımlarından, hekzan, etil asetat ve metanol kullanılarak farklı polaritedeki ekstraktlar (altı ekstre) hazırlanmıştır. Eşit şartlarda gerçekleştirilen ekstraksiyonda, hekzan ekstresi yaklaşık %9, etil asetat ekstresi %4, metanol ekstresi ise ortalama %16,5 verimle elde edilmiştir. İzolasyon çalışmaları için, bitkinin kökleri ile Soxhlet yöntemi kullanılarak ekstraksiyon işlemi gerçekleştirilirken, toprak üstü ile maserasyon yöntemi ve ultrasonik banyo kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Ekstraksiyon yöntemleri karşılaştırıldığında, kökleri ile ısı uygulanarak yapılan ekstraksiyonda, hekzan ekstresinin daha yüksek verimle (%9,02) elde edildiği anlaşılmıştır. Ayrıca ekstraktların İTK sonuçlarına baktığımızda, farklı yöntemlerle elde edilmiş olan toprak üstü ve kök ekstresinin oluşturduğu lekeler karşılaştırıldığında, iki ekstrede de ekstraksiyon sırasında uygulanan ısı ile bozulmayan stabil bileşikler bulunduğu tespit edilmiştir.

Çeşitli polaritelerde hazırlanan ekstraktların İTK plağına uygulanarak içeriği incelendiğinde, hekzan ile hazırlanan ekstrede kumarin yapısında bileşikler, maviden mora kadar değişen renk aralığında 366 nm UV ışığı altında floresans vermesiyle net bir şekilde gözlemlendi. Ayrıca İTK yöntemi, kumarinlerin reaktif uygulamasından önce ve reaktif uygulamasından sonra UV ışığı altında incelenen renklerine bağlı olarak yapısal ayrımlarının yapılabileceği fikrini de vermiştir.

Düşük polariteli kumarin bileşikleriyle çalışılmak istendiği için çalışmalar, kök ve toprak üstünden hazırlanan hekzan ekstreleri kullanılarak yönlendirilmiştir. Silikajel kolonda, elüsyon sistemi olarak genellikle hekzan:EtOAc karışımı kullanılarak yapılan kromatografik analizler sonucu kumarin ve sterol yapısında bileşenler tespit edilmiştir. Bitkiye ait hekzanlı kök ekstresinden, sterol yapısında S14, S15 ve kumarin yapısında C8 maddesi izole edildi ancak yapıları aydınlatılması daha sonraki çalışmalara bırakılmıştır. Kromatografi işlemlerinin tekrarlanması sonucu izole edilen anomalin bileşiğinin ise, YPSK yöntemi ile diğer bileşenlerden oldukça büyük bir pik vermesi sonucu, majör bileşenlerden olduğu tahmin edilmiştir.

*S. petraeum* toprak üstüne ait hekzanlı ekstre ile, yine silikajel kolon ve farklı oranlarda hekzan:EtOAc karışımları kullanılarak çok sayıda kolon kromatografisi yapılmıştır. Kolon kromatografisi uygulamaları sonucunda,  $\beta$ -Sitosterol ve kalipteriksin, samidin, 4'-senesioiloksi-*cis*-kellakton, 3'-senesioiloksi-*cis*-kellakton piranokumarinleri izole edilmiştir. Kolon kromatografisiyle ayırımını gerçekleştiremediğimiz, ITK profillerinde de üst üste leke gözlenen kumarin tipi bileşiklerin ayırımı için farklı yöntemler denenmiştir. Preparatif ITK yöntemiyle oktanoillomatin ve selinidin maddeleri saf olarak izole edilirken, Sep-Pak mini kolon uygulaması denediğimiz bir fraksiyondan ise kristal yapısında saf bir kumarin bileşiği olarak, anomalin maddesi elde edilmiştir. İzole edilen maddelerin dışında sterol yapısında maddelerden oluşan bir karışımın da içeriği aydınlatılmıştır. Bu bileşiklerin GC/MS sonucu elde edilen total iyon kromatogramına ve kütle spektrumlarına bakıldığında maddelerin; kampesterol, stigmasterol,  $\beta$ -Sitosterol, stigmastanol, stigma-7-en-3-ol ve  $\gamma$ -Ergostenol oldukları tespit edilmiştir.

Aktivite deneylerinde ilk olarak, hücre canlılığı sonuçları kontrole göre % olarak ölçülmüştür. Kök kısmından elde edilen hekzan ekstresi ve metanol ekstresi 1 mg/mL dozda kontrole göre anlamlı şekilde hücre ölümü gerçekleştirmiştir. Eşit konsantrasyonlarda hekzan ekstresi hücre canlılığını %80'nin altına düşürürken, metanol ekstresi ise % 80'nin altına düşürememiştir. Burdan elde edilen sonuçlarla,

hücre canlılığı, kuyucuklardaki çözeltilerin absorbanans değerleri 540 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülerek ve kontrol grubundaki hücreler referans alınarak belirlenmiştir. Bu değerler kullanılarak hesaplanan %50 inhibisyon konsantrasyonları değerlendirilerek, en düşük IC<sub>50</sub> değerine sahip olan *S. petraeum* kök hekzan ekstresi ile çalışılmaya karar verilmiştir.

Hücre ölümünü gerçekleştiren ekstrenin, hücre siklusunu hangi fazda durdurduğunu bulmak için, hücre ekilmiş plaklarda 24 saat sonra hücre siklusu evreleri muse cell analyzer ile tespit edilmiş ve bu değerler kontrol grubunu oluşturmuştur. Daha sonra yine hücre ekimi yapılan plaklar 24 saat inkübe edildikten sonra, kök hekzan ekstresi (3,432 mg/mL) ile muamele edilmiş ve 24 saat sonra, hücre siklusu evreleri muse cell analyzer ile tespit edilmiştir. G0/G1, S ve G2/M siklusundaki hücre popülasyonu % olarak ölçüldüğünde, hücre üzerinde antiproliferatif etkisi bulunan kök hekzan ekstresinin hücre siklusunu G0/G1 fazında durdurduğu belirlenmiştir. Apoptozis deneyi ise, *S. petraeum* kök hekzan ekstresinin apoptotik etkisi akım sitometri tekniği ile Annexin V-FITC apoptoz saptama kiti kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde uygulanan IC<sub>50</sub> değerinin, ölü hücre oranı %0,44'ten %2,56'ya ve geç apoptozu %4,75'ten %25,79'a yükselttiği belirlenmiştir.

Çalışmamızın sonucunda edinilen bilgilere bakıldığında; *Seseli petraeum* bitkisinin nonpolar ekstralarında bulunan kumarin ve sterol bileşikleri literatüre kazandırılmıştır. Bu çalışma, türün kimyasal içeriği ilk defa aydınlatılmasına yönelik bir çalışma olması bakımından önemlidir ve orjinaldir. Ayrıca bitkinin köklerinden hazırlanan hekzan ekstresinde yüksek bir sitotoksik aktivite gözlenmesi de bizim için güzel bir sonuç olmuştur. Çalışmalar başlangıçta aktivite ile yönlendirilmiş olmasa da, daha sonra bu ekstre üzerinde daha detaylı ve etkiden sorumlu bileşiğin tespitine yönelik çalışma yapılması kararlaştırılmıştır. Ayrıca projelerimiz ve yaptığımız çalışmalar kapsamında, Türkiye'de *Seseli* türleri ile devam edecek olan çalışmalarımıza bir yenisi eklenmiştir.

## ÖZET

### ***Seseli petraeum* M. Bieb. (Apiaceae) Ekstreleri ve Aktif Kumarinleri Üzerinde Sitotoksik Araştırmalar**

*Seseli petraeum* M. Bieb. türü, Apiaceae familyasından *Seseli* L. cinsine ait aromatik bir bitkidir. Genellikle ılıman bölgelerde, kayalıklarda bulunan tür, ülkemizde Karadeniz kıyılarında sınırlı olarak yetişmektedir. *Seseli* cinsine ait türlere bakıldığında, kumarinler, terpenik bileşikler ve uçucu yağlar açısından zengin bir fitokimyasal içeriğe sahip olduğu anlaşılmaktadır. Bununla beraber, türlerin antimikrobiyal, antioksidan, anti-inflamatuvar, sitotoksik, karminatif ve diüretik etki gibi önemli biyolojik etkilere sahip olduğu da bilinmektedir. Bu araştırma, bitkinin içeriğinde bulunan, özellikle kumarin yapısındaki bileşiklerin teşhis edilmesi ve izolasyonlarının yapılması, bitkinin çeşitli kısımlarından (toprak üstü ve kök), öncelikle elde edilen ekstrelerin sitotoksik aktivitelerini belirlenmesi amacıyla gerçekleştirilmiştir. Bu hedef doğrultusunda, hem kök hem de toprak üstünden hazırlanan, hekzan, etil asetat ve metanol ekstreleri ayrı ayrı MTT testine tabi turulmuş ve bunlardan toprak altı hekzan ekstresinin en düşük IC<sub>50</sub> (3,432 mg/mL) değerine sahip olduğu bulunmuştur. Aktivite çalışmalarına hekzanlı kök ekstresi üzerinde devam edilerek, insan akciğer kanseri hücreleri (A549) üzerinde sitotoksik etkisi tespit edilmiştir. Bununla birlikte, toprak üstü ve toprak altı kısımlarının hekzanlı ekstrelerinden izolasyon çalışmaları sonucu, çeşitli piranokumarinler (anomalin, oktanoillomatin, selinidin, kalipteriksin, samidin, 4'-senesioiloksi-*cis*-kellakton, 3'-senesioiloksi-*cis*-kellakton) ve sterol yapısında (kampesterol, stigmasterol,  $\beta$ -Sitosterol, stigmastanol, stigma-7-en-3-ol ve  $\gamma$ -ergostenol) bileşikleri tayin edilmiştir.

**Anahtar Sözcükler:** Apiaceae, Kumarin, *Seseli*, Sitotoksik, Piranokumarin

## SUMMARY

### **Cytotoxic Investigations on The Extracts and Bioactive Coumarins of *Seseli petraeum* M. Bieb. (Apiaceae)**

*Seseli petraeum* M. Bieb. is an aromatic plant belongs to the Apiaceae family. The species grows in temperate regions, mostly on the rocky places and limited in the coasts of the Black Sea Region in Anatolia. The species has a rich phytochemical content such as coumarins, terpenic compounds and essential oils. However, it is known that the species have important biological activities, for example antimicrobial, antioxidant, anti-inflammatory, cytotoxic, carminative and diuretic. The aim of this study was to determine the coumarin type cocompounds from different types of polarity of the extracts and also, cytotoxic activity of the extracts obtained from various parts of the plant (aerial part and root). For this purpose, the MTT assay has been applied to the hexane, ethyl acetate and methanol extracts from both of the root and the aerial parts of the plant. The hexane extract obtained from the roots exhibited the lowest IC<sub>50</sub> (3,432 mg/mL) value. Activity studies were also performed on the hexane extracts of the root, and cytotoxic effect was determined on human lung cancer (A549) cell lines. As a result, pyranocoumarins from aerial parts of the hexane extract (anomalin, octanoyllomatin, selinidin, calipteryxin, samidin, 4'-senecioid-cis-khellactone, 3'-senecioid-cis-khellactone) and streol type compounds (campesterol, stigmaterol,  $\beta$ -sitosterol, stigmastanol, stigma-7-en-3-ol and  $\gamma$ -ergosterol) were determined.

**Keywords:** Apiaceae, Coumarin, Cytotoxic, Pyranocoumarin, *Seseli*



## KAYNAKLAR

- ABBASKHAN A, CHOUDHARY MI, GHAYUR MN, PARWEEN Z, SHAHEEN F, GILANI AU, MARUYAMA T, IGBAL K, TSUDA Y (2012). Biological activities of Indian Celery, *Seseli diffusum* (Roxb. Ex. Sm.) Sant. & Wagh. *Phytother Res*, **26(5)**: 783-786.
- ABYSHEV AZ, DENISENKO PP, ABYSHEV DZ, KERUMOV YB (1977). Coumarin composition of *Seseli grandivittatum*. *Chem Nat Compd*, **13(5)**: 531-535.
- ACIMOVIC MG, KOSTADINOVIC LM, POPOVIC SJ, DOJCINOVIC NS (2015). Apiaceae seeds as functional food. *J Agric Sci*, **60**: 237-246.
- AMINOV AM, NIKONOV GK (1972). Coumarins of *Seseli tenuisectum*. *Chem Nat Compd*, **8(1)**: 33-36.
- AMINOV AM, NIKONOV GK (1974). Structure of the coumarin sechulin. *Chem Nat Compd*. **10**: 165-167.
- AMIRI MS, JORACHI MR (2016). Ethnobotanical knowledge of Apiaceae family in Iran: A review. *AJP*, **6(6)**: 622.
- BADER A, CAPONI S, CIONI PL, GUIDO F, MORELLI I (2003). Acorenone in the essential oil of flowering aerial parts of *Seseli tortuosum* L. *Flavour Fragr J*, **18**: 57-58.
- BANERJEE SK, GUPTA BD, KUMAR R, ATAL CK (1980). New coumarins from the umbels of *Seseli sibiricum*. *Phytochem*, **19**: 281-284.
- BANERJEE SK, MUKHOPADHYAY S, GUPTA BD, SINGH K, RAJ S (1987). Sesebrinic acid, a cinnamic acid derivate from *Seseli sibiricum*. *Phytochem*, **26**: 1817-1820.
- BARRERO AF, HERRADOR MM, ARTEAGA P (1990). Cumarinas en especies del genero *Seseli* (Fam. Umbelliferae). *Ars Pharm*, **31(3-4)**: 241-256.
- BARRERO AF, HERRADOR MM, ARTEAGA P (1992). Sesquiterpenes and phenylpropanoids from *Seseli vayredanum*. *Phytochem* **31**: 203-207.
- BARRERO AF, HERRADOR MM, ARTEAGA P (1994). Sesquiterpene lactones and other constituents of *Seseli vayredanum*. *Phytochem*, **37**: 1351-1358.
- BAŞER KHC, ÖZEK T, KÜRKCÜOĞLU M., AYTAÇ Z (2000). Essential oil of *Seseli campestre* Besser. *J. Essent Oil Res*, **12**: 105-107.
- BAŞER KHC, ÖZEK T, NURIDDINOV KHR, NIGMATULLAEV AM, KHADZIMATOV KKH, RIPOV KH, ARIPOV KHN (1997). Essential oils of *Mediasia macrophylla*

- (Regel et Schmalh.) Pimen. and *Foeniculum vulgare* Mill. from Uzbekistan. *J. Essent. Oil Res*, **9**: 249-250.
- BAYTOP T (1994). Türkçe Bitki Adları Sözlüğü. Atatürk Kültür, Dil ve Tarih Yüksek Kurumu, TDKY 3578, Ankara, TTK Basımevi, p.169.
- BAYTOP T (1999). Türkiye’de Bitkiler ile Tedavi. 2. Baskı, Ankara, Nobel Tıp Kitapevi, p. 375.
- BELLINO A, VENTURELLA P, MARINO ML, SERVETTAZ O, VENTURELLA G (1986). Coumarins from *Seseli bocconi*. *Phytochem*, **25(5)**: 1195-1199.
- BHARATI AJ, BANSAL YK (2014). In vitro production of flavonoids: a review. *World J Pharm Pharm Sci*, 3:508-533.
- BULATOVIC VM, SAVIKIN-FODULOVIC KP , ZDUNIC GM, POPOVIC MP (2006). Essential oil of *Seseli peucedanoides* (Mb) Kos.- Pol. *J Essent Oil Res*, **18**: 286-287.
- CECHERELLI P, CURINI M, MARCOTULLIO MC, MADRUZZA G (1990). Tortuoside, a new natural coumarin glucoside from *Seseli tortuosum*. *J. Nat. Prod*, **53(2)**: 536-538.
- CHATURVEDI RV, TRIPATHI SC (1989). Fungitoxic, physico-chemical and phytotoxic properties of essential oil of *S. indicum* W. & A. *J. Phytopathology*, **124**: 316-322.
- CHUN J, TOSUN A, KIM YS (2016). Anti-inflammatory effect of corymbocoumarin from *Seseli gummiferum* subsp. *corymbosum* through suppression of NF- $\kappa$ B signaling pathway and induction of HO-1 expression in LPS-stimulated RAW 264.7 cells. *Int Immun*, **31**: 207-215.
- COASSINI LOKAR L, MONEGHINI M, MELLERIO G (1986). Taxonomical studies on *Seseli elatum* L. and allied species. 2. Essential oil variation among three populations. *Webbia*, **40(2)**: 279-288.
- COASSINI LOKAR LR, DELBEN S. (1988). Photoactive furocoumarins in two Populations of *Seseli elatum*. *Phytochem*, **27(4)**: 1073-1077.
- CROWDEN RK, HARBORNE JB, HEYWOOD VH (1969). Chemocystematics of the Umbelliferae-A general survey. *Phytochem*, **8**: 1963-1984.
- ÇETİN Ö, ŞEKER MÖ, DURAN A (2015). A new subspecies of *Seseli gummiferum* (Apiaceae) from Ilgaz Mountain National Park, Northern Turkey. *PhytoKeys*, **56**: 99–110.
- DAVIS PH, MILL RR, TAN K (1988). Flora of Turkey and The East Aegean Islands. Edinburgh, Edinburgh University Press, **10**: 265-267.
- DIXIT V, CHATURVEDI RV, TRIPATHI SC (1992). Evaluation of some essential oils against pulse beetle (*Callosobruchus chinensis*). *Nat Acad Sci Letters*, **15(8)**: 255-257.

- DOĞAN E, DUMAN H, TOSUN A, KÜRKÇUOĞLU M, BASER KHC (2006). Essential oil composition of the fruits of *Seseli resinosum* Freyn Et Sint. and *Seseli tortuosum* L. growing in Turkey *J. Essent. Oil Res.*, **18**, 57-59
- DOĞAN GÜNER E, DUMAN H (2013). The revision of genus *Seseli* (Umbelliferae) in Turkey. *Turk J Bot*, **37**: 1018-1037.
- DOWNIE S, RAMANATH S, KATZ-DOWNIE D, LLANAS E. (1998). Molecular systematics of Apiaceae subfamily Apioideae: phylogenetic analyses of nuclear ribosomal DNA internal transcribed spacer and plastid RPO C1 intron sequences. *Am J Bot*, **85**(4): 563.
- DUMAN H (2000). *Seseli* L. In Flora of Turkey and The East Aegean Islands, Ed.: Güner A, Özhatay N, Ekim T, Başer KHC, Edinburgh, Edinburgh University Press, **11**: 141.
- EKİM T, KOYUNCU M, VURAL M, DUMAN H, AYTAÇ Z, ADIGÜZEL N (2000). Türkiye Bitkileri Kırmızı Kitabı (Red Data Book of Turkish Plants). Türkiye Tabiatını Koruma Derneği ve Van Yüzüncü Yıl Üniv. Yay., s. 194.
- GAGNIDZE R, MIKHEEV A, EKİM T (2014) *Seseli petraeum*. The IUCN Red List of Threatened Species, e.T200499A2664480.
- GLOWNIAK K, DORACZYNSKA-SZOPA A, ERKELENS C, VAN DER SLUIS WG (1991). Isopeucenidin and libanotin from *Libanotis intermedia* roots: Isolatin and NMR-Analysis. *Planta Med*, **57**, Supplement **2**: A 52.
- GONÇALVES MJ, TAVARES AC, CAVALEIRO C, CRUZ MT, LOPES MC, CANHOTO J, SALGUEIRO L (2012). Composition, antifungal activity and cytotoxicity of the essential oils of *Seseli tortuosum* L. and *Seseli montanum* subsp. *peixotoanum* (Samp.) M. Laínz from Portugal. *Ind Crops Prod* **39**: 204–209.
- GONZALEZ AG, BARROSO JT, LOPEZ-DORTA H, LUIS JR, RODRIGUEZ-LUIS F (1979). Pyranocoumarin derivatives from *Seseli totuosum*. *Phytochem*, **18**: 1021-1023.
- GUPTA GS, GUPTA NL (1974). A new sterol, indosterol, from *S. indicum*, *Tetrahedron Letters*. **15**(13):1221-1224.
- HEDGE IC, LAMOND JM (1972). *Seseli* L. In Flora of Turkey and The East Aegean Islands Ed.: P. H. Davis, Edinburgh, Edinburgh University Press, **4**: p: 367-372.
- HABIBI Z, MASOUDI S, RUSTAIYAN A (2003). Chemical composition of the essential oil of *Seseli tortuosum* L. ssp. *kiabii* Akhani. From Iran. *J. Essent. Oil Res*, **15**: 412-413.
- HU CQ, CHANG JJ, LEE KH (1990). Antitumor agents, 115. Seselidiol, A new cytotoxic polyacetylene from *Seseli mairei*. *J Nat Prod*, **53**: 932- 935.

- ILIC MD, STANKOV JOVANOVIĆ VP, MITIĆ VD, JOVANOVIĆ OP, MIHAJILOV-KRSTEV TM, MARKOVIĆ MS, STOJANOVIĆ GS (2015). Comparison of chemical composition and biological activities of *Seseli rigidum* fruit essential oils from Serbia. *Open Chem*, **13**: 42–51.
- JAIN P, JOSHI H (2012). Coumarin: Chemical and pharmacological profile. *J Appl Pharm Sci*. **2**:236-240.
- JAKOVLJEVIĆ D, VASIĆ S, STANKOVIĆ M, COMIĆ L, TOPUZOVIĆ M (2015). In vitro biological activity of secondary metabolites from *Seseli rigidum* Waldst. et Kit. (Apiaceae). *Acta Biologica Hungarica*. **66**: 395-403.
- JANAKOVIĆ P, SOKOVIĆ M, VUJISIĆ L, VAJS V, VUCKOVIĆ I, MARIN PD (2011). Composition and antimicrobial activity of *Seseli globiferum* essential oil. *Nat Prod Commun*, **6(8)**: 1163-1166.
- KAPOOR SK, SHARMA YN, KIDWAI AR (1968). Chemical investigation of *Seseli sibiricum*. *Phytochem*. **7**: 147-149.
- KAYA A, DEMİRCİ B, BAŞER KHC (2003). The essential oil of *Seseli tortuosum* L. growing in Turkey. *Flavour Fragr J*, **18**: 159-161.
- KAYA A, DEMİRCİ B, BAŞER KHC (2010). Composition of the essential oil of *Seseli campestre* Besser. growing in the Northwest Anatolia. *Turk J Pharm Sci*, **7(2)**: 161-166.
- KHAN S, SHEHZAD O, CHENG MS, LI RJ, KİM YS (2015). Pharmacological mechanism underlying anti-inflammatory properties of two structurally divergent coumarins through the inhibition of pro-inflammatory enzymes and cytokines. *Journal of Inflammation*, **12**: 47.
- KHAN S, SHEHZAD O, LEE KJ, TOSUN A, KİM YS (2014). Anti-inflammatory properties of samidin from *Seseli resinosum* through suppression of NF- $\kappa$ B and AP-1-mediated-genes in LPS-stimulated RAW 264.7 cells *Arch. Pharm. Res.* **37**: 1496-1503
- KUMAR R, GUPTA BD, BANERJEE SK, ATAL CK (1978). New Coumarins from *Seseli sibiricum*. *Phytochem*, **17**: 2111-2114.
- KURKCUOĞLU M, TABANCA N, ALI A, KHAN IA, DURAN A, BASER KHC (2018). Chemical composition of a new taxon, *Seseli gummiferum* Subsp. *İlgazense*, and its larvicidal activity against *Aedes Aegypti*. *Rec Nat Prod*, **12:2**:184-189.
- KÜPELİ E, TOSUN A, YEŞİLADA E (2006). Anti-inflammatory and antinociceptive activities of *Seseli* L. species (Apiaceae) growing in Turkey. *J Ethnopharmacol*, **104**: 310-314.

- LEMMICH J, HAVELUND S (1978). Coumarin glycosides of *Seseli montanum*, *Phytochem*, **17**: 139-141.
- LEMMICH J, LEMMICH E, NIELSEN BE (1966). Constituents of Umbelliferous plants, VIII. Coumarins from the root of *Seseli libanotis* (L.) Koch. The structure of three new coumarins. *Acta Chem Scand*, **20(9)**: 2497-2507.
- LEMMICH J, SHABANA M (1984). Coumarin sulphates of *Seseli libanotis*. *Phytochem*, **23(4)**: 863-865.
- LYSKOV D, DOĞAN GÜNER E, SAMIGULLIN T, DUMAN H, PIMENOV M (2018). Molecular data to elucidate taxonomy in *Seseli* sect. *Seseli* (Apiaceae) of East Mediterranean and Southern Europe. *Nord J Bot*, **36**: 2-7.
- MARCETIC M, BOZIC D, MILENKOVIC M, LAKUSIC B, KOVACEVIC N (2012). Chemical composition and antimicrobial activity of essential oil of different parts of *Seseli rigidum*. *Nat Prod Commun*. **7(8)**:1091-4.
- MARCETIC M, KOVACEVIC N, LAKUSIC D, LAKUSIC B (2017). Habitat-related variation in composition of the essential oil of *Seseli rigidum* Waldst. & Kit. (Apiaceae). *Phytochem*, **135**: 80-92.
- MARCETIC MD, LAKUSIC BS, LAKUSIC DV, KOVACEVIC NN (2013). Variability of the root essential oils of *Seseli rigidum* Waldst. & Kit. (Apiaceae) from different populations in Serbia. *Chem Biodivers*, **10(9)**: 1653-1666.
- MARONGIU B, PIRAS A, PORCEDDA S, TUVERI E, MAXIA A (2006). Isolation of *Seseli bocconi* Guss., subsp. *Praecox* Gamisans (Apiaceae) volatile oil by supercritical carbon dioxide extraction. *Nat Prod Res*, **20( 9)**: 820–826.
- MATEJIC SJ, DZAMIC AM, MIHAJLOV-KRSTEV T, RANDELOVIC VN, KRIVOSEJ ZD, MARIN PD (2012). Total pteroylic content, flavonoid concentration, antioxidant and antimicrobial activity of methanol extract from three *Seseli* L. Taxa. *Cent Eur J Biol*, **7(6)**: 1116-1122.
- MATOS MJ, SANTANA L, URIARTE E, ABREU OA, MOLINA E, YORDI EG (2015). Coumarins-An Important Class of Phytochemicals. In *Phytochemicals-Isolation, Characterisation and Role in Human Health*. InTech, Rijeka, Croatia, **5**:113-129.
- MILOSAVLJEVIC S, TESEVIC V, VUCKOVIC I, JADRANIN M, VAJS V, SOKOVIC M, JANACKOVIC P, JOVANOVIC A (2007). Composition and antifungal activity of the essential oil of *Seseli annuum* Wild-Growing in Serbia. *Fitoterapia*, **78**: 319-322.
- MUCKENSTRUM B, DIYANI F, REDURON JP, HILDENBRAND M (1997). 7-Demethylplastoquinone-2 and 2-Demethylplastoquinone-3 from *Seseli farreyinii*. *Phytochem*, **45(3)**: 549-550.

- MURRAY RDH, MENDEZ J, BROWN SA. (1982). Coumarin activity in plants and bioorganism aspects. John Wiley, **2**: 45-55.
- NIELSEN, B. E., LARSEN, P. K., LEMMICH, J. (1970). Constituents of Umbelliferous Plants, XVII. Coumarins from *Seseli gummiferum* Pall. the structure of three new coumarins. *Acta Chem Scand*, **24**: 2864.
- NIELSEN, B. E., LARSEN, P. K., LEMMICH, J. (1971). Constituents of Umbelliferous Plants, XVII. Coumarins from *Seseli gummiferum* Pall. The Structure of two new coumarins. *Acta Chem Scand*, **25(2)**: 529-533.
- OZTURK A, OZTURK S, KARTAL S (2000) The characteristics and uses of herbs added to herby cheeses in Van. *The Herb Journal of Systematic Botany* 7: 167–181.
- ÖZHATAY N, AKALIN E, ÖZHATAY E, ÜNLÜ S (2009). Rare and endemic taxa of Apiaceae in Turkey and their conservation significance. *J. Fac. Pharm. İstanbul*, **40**: 2-15.
- ÖZKIRIM A, NEVİN K, KÜRKÇÜOĞLU M, BAŞER KHC (2012). Evaluation of some essential oils as alternative antibiotics against American foulbrood agent *Paenibacillus larvae* on honey bees *Apis mellifera* L. *JEOR*, **5**: 465-470.
- ÖZTÜRK S, ERCİŞLİ S (2006). Chemical composition and *In Vitro* antibacterial activity of *Seseli libanotis*. *World J. Microbiol. Biotechnol.* **22**: 261-264.
- PAVELA R (2009) Larvicidal effects of some Euro-Asiatic plants against *Culex quinquefasciatus* Say larvae (Diptera: Culicidae). *Parasitol Res.* **105(3)**: 887-92.
- PIMENOV MG, KLJUYKOV EV (2010). Two new species of *Seseli* (Umbelliferae) from Turkey. *Fl. Medit*, **20**: 19-27.
- PIMENOV MG, LEONOV MV (1993). The Genera of The Umbelliferae. Whitstable Litho, Whitstable, Kent, Great Britain, s.156.
- SARKAR SN (1994). Capillary permeability-increasing effect of Eucalyptus hybrid leaf and *Seseli indicum* seed oils in rabbit. *Indian J. Pharmacol*, **26**:55-56.
- SAVIKIN-FODULOVIC KP, ZDUNIC GM, TASIC SR (2006). Essential oil of *Seseli rigidum* Waldst. et Kit. var. *rigidum*. *J Essent Oil Res*, **18**, 156-157
- SAVINA AA, NIKONOV GK, BANKOVSKII AI (1970a). Seseliflorin, a new coumarin from *Seseli sessiliflorum*. *Chem Nat Compd*, **6**: 540-542.
- SAVINA AA, PERELSON ME, NIKONOV GK, BANKOVSKII AI (1970b). Floroselin, a new coumarin from the roots of *Seseli sessiliflorum*. *Chem Nat Compd*, **6**: 536.
- SHEHZADA O, KHAN S, HAA IJ, PARK Y, TOSUN A, KIM YS (2013). Application of stepwise gradients in Counter-Current chromatography: A rapid and economical

- strategy for the one-step separation of eight coumarins from *Seseli resinosum*, *J Chromatogr*, **1310**: 66-73.
- SILJEGOVIC J, GLAMOCLIIA J, SOKOVIC M, VUCKOVIC I, TESEVIC V, MILASEVLJEVIC S, STESEVIC D (2011). Composition and antimicrobial activity of *Seseli montanum* subsp. *tommasinii* essential oil. *Nat Prod Commun*, **6**: 263-266.
- SKALICKA-WOZNIAK K, LOS R, GLOWNIAK K, MALM A (2010). Comparison of hydrodistillation and headspace solid-phase microextraction techniques for antibacterial volatile compounds from the fruits of *Seseli libanotis*. *Nat Prod Commun*, **5(9)**:1427-30.
- STAJKOVIC S, PETROVIC S, KUKIC J, DZAMIC A, RISTIC M, MILENKOVIC M, GLAMOCLIIA J, SOKOVIC M, STAJKOVIC D (2009). Chemical composition and antimicrobial and antioxidant activity of *Seseli rigidum* flower essential oil. *Chem Nat Comp*, **45**: 2.
- STANKOVIC JOVANOVIC V, SMONOVIC S, ILIC M, MARKOVIC M, MITIC V, DJORDJEVIC A, NIKOLIC-MANDIC S (2016). Chemical composition, antimicrobial and antioxidant activities of *Seseli pallasii* Besser. (syn *Seseli varium* Trev.) essential oils. *Rec Nat Prod*. **10**: 277-286.
- SURUCIC R, KUNDAKOVIC T, LAKUSIC B, DRAKUL D, MILOVANOVIC SR, KOVACEVIC N (2017). Variations in chemical composition, vasorelaxant and angiotensin I-converting enzyme inhibitory activities of essential oil from aerial parts of *Seseli pallasii* Besser (Apiaceae). *Chem Biodivers*. **14(5)**: 2-6.
- SYED M, CHAUDHARY FM, BHATTY MK (1989). Antimicrobial activity of the essential oils of Umbelliferae family. Part III. *Seseli libanotis*, *Ligusticum stewartii* and *Pycnocycla aucheriana* oils. *Pak J Sci Ind Res*, **21(5)**: 316-319.
- SWAGER TM, CARDELLINA JH (1985) II. Phytochemistry, **24**: 805–813.
- TANDAN SK, CHANDRA S, TRIPATHI HC, LAL J (1990). Pharmacological actions of seselin, A coumarin from *Seseli indicum* seeds. *Fitoterapia*, **61**: 360- 360.
- TKACHEV AV, KOROLYUK EA, KONIG W, KULESHOVA YV, LETCHAMO W (2006). Chemical screening of volatile oil-bearing flora of Siberia VIII.: Variations in chemical composition of the essential oil of wild growing *Seseli buchtormense* (Fisch. Ex Sprengel) W. Koch from different altitudes of Altai Region *J Essent Oil Res*, **18**: 100-103.
- TODOROVA M, TRENDAFILOVA A, DIMITROV D (2013). Essential oil composition of *Seseli rigidum* Waldst. from Bulgaria. *Chimie organique*, **66(7)**:991-995.

- TOSUN A. (2006). Occurrence of coumarins in *Seseli hartvigii* growing in Turkey. *Chem Nat Comp*, **42(5)**: 608-609.
- TOSUN A, AKKOL EK, YEŞİLADA E (2009). Anti-inflammatory and antinociceptive activities of *Seseli* L. Species (Apiaceae) growing in Turkey. *Z. Natur. Forsch. C.*, **64(1-2)**: 56-62.
- TOSUN A, BABA M, BAHADIR Ö, OKUYAMA T (2006a). Coumarins isolated from the roots of *Seseli resinosum* in Turkey. *Pharm Bio*, **44(7)**: 528-533.
- TOSUN A, BABA M, KODAMA T, NAKANISHI H, OKUYAMA T. (2005a). The composition of essential oils of *Seseli* species growing in Turkey. *Nat Med*, **59(2)**: 85-90.
- TOSUN A, BABA M, OKUYAMA T (2007b). HPLC analysis of coumarins in Turkish *Seseli* species (Umbelliferae). *J Nat Med*, **61**: 402-405.
- TOSUN A, BAHADIR Ö, DİNÇ E (2007a). Determination of anomalin and deltoin in *Seseli resinosum* by LC combined with chemometric methods. *Chromatographia*, **66(9)**: 677-683.
- TOSUN A, CHUN J, JERKOVIC I, MARIJANOVIC Z, FENU MA, ASLAN SS, TUBEROSO CIG, KIM YS (2016). Chemical Profiles and anti-inflammatory activity of the essential oils from *Seseli gummiferum* and *Seseli corymbosum* subsp. *corymbosum*. *Nat Prod Commun*, **11(10)**: 1523-1526.
- TOSUN A, KÜRKCÜOĞLU M, DOĞAN E, DUMAN H, BAŞER KHC (2006b). Essential oil composition of *Seseli petraeum* M. Bieb. and *Seseli andronakii* Woron. growing in Turkey. *Flavour Fragr J*, **21(2)**: 257-259.
- TOSUN A, ÖZKAL N (2003). Chemical constituents and biological activities of *Seseli* L. (Umbelliferae) species. *J. Fac. Pharm*, **32(4)**: 269-284.
- TOSUN A, ÖZKAL N, BABA M, OKUYAMA T (2005b). Pyranocoumarins from *Seseli gummiferum* subsp. *corymbosum* growing in Turkey. *Turk J Chem*. **29**: 327-334.
- TOSUN A, ÖZKAL N, YILDIZ S (2004). Antimicrobial activity screening of some *Seseli* L. species growing in Turkey. *J Fac Pharm Ank*, **33(3)**: 151-155.
- UYSAL Ş, ZENGİN G, GÜLER GÖ, AKTÜMSEK A (2017) *Seseli tortuosum*'un antioksidan aktivitesi ve yağ asidi kompozisyonu. *S Ü Fen Bil Fak Der*, **43(2)**: 175-188.
- VUCKOVIC I, TRAJKOVIC V, MACURA S, TESEVIC V, JANACKOVIC P, MILOSAVLJEVIC S (2007). A novel cytotoxic lignan from *Seseli annuum* L. *Phytother Res*, **21(8)**: 790-792.



- VUCKOVIC I, VAJS V, STANKOVIC M, TESEVIC V, MILOSAVLJEVIC S. (2010). A new prenylated flavanonol from *Seseli annuum* roots showing protective effect on human lymphocytes DNA. *Chem & Bioadv*, **7(3)**: 698-704.
- WIDELSKI J, MELLIU E, FOKIALAKIS N, MAGIATIS P, GLOWNIAK K, CHINOU I (2005). Coumarins from the fruits of *Seseli deveryense*. *J Nat Prod*, **68**: 1637-1641.
- ZHANG L, TOSUN A, BABA Y, OKADA Y, WU L, OKUYAMA T (2010). Coumarins from *Seseli hartvigii*. *Nat Prod Commun*, **5(7)**: 1067-1070.
- ZIVKOVIC L, CABARKAPA A, MARCETIC M, KOVACEVIC N, BAJIC V, JOVICIC S, SPERMO-POTPAVERIC B, (2016). Evaluation of genotoxic and antigenotoxic properties of essential oils of *Seseli rigidum* Waldst. & Kit. (Apiaceae). *Arch Biol Sci*, **68(1)**: 135-144.



## ÖZGEÇMİŞ

### I- Bireysel Bilgiler

Adı: Ahsen Sevde  
Soyadı: Çınar  
Doğum yeri-tarihi: Sakarya- 22.04.1992  
Uyruğu: Türk  
Medeni durumu: Bekar  
e-mail-telefon: cinarahsen@gmail.com

### II- Eğitimi

Yüksek Lisans-Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı  
Lisans-Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi  
Figen Sakallıoğlu Anadolu Lisesi  
Yabancı dili puanı: 76,25

### III- Ünvanları

Araştırma Görevlisi (07.01.2019) Lokman Hekim Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Botanik/Farmakognozi Anabilim Dalı

### IV- Mesleki Deneyimi

2016-2019: İkinci Eczacı-Sevgi Eczane Optik- Hamamönü/ Ankara  
2019-Halen: Lokman Hekim Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Botanik/Farmakognozi Anabilim Dalı.

### V- Bilimsel İlgili Alanları ve Eserler

#### Yayınlar

- Önder A., Çınar A.S., Gürsoy M. Vitiligoda Bitkisel Çözümler ve Tedavide Yeni Yaklaşımlar/ Herbal Remedies and New Approaches in Vitiligo Treatment. Literatür Eczacılık Bilimleri Dergisi, 7(1):49-60, 2018.
- Önder A., Çınar A.S., Ertem Z.N., *Wasabia* Türlerinin Önemi ve Kullanımı / The Importance and Usages of Wasabi Species. Literatür Eczacılık Bilimleri Dergisi, 8(1):51-60, 2018.

3. Önder A., Gurpınar S.S., Eryılmaz M., Akay B.K., **Çınar A.S.**, Evaluation of antimicrobial potential of some spices from Apiaceae sold in herbal shops. Journal of Medicinal Botany, 2019, 3: 1-4.
4. Önder A., **Çınar A.S.**, Anadolu'nun Kültürel Mirası: *Crocus sativus* L. (Safran). FABAD J. Pharm. Sci., 44, 1, 79-88, 2019.
5. Önder A., **Çınar A.S.**, Yılmaz Sariatın S., İzgi M.N., Çoban T. Evaluation of antioxidant potency on *Seseli* L. species (Apiaceae)/ *Seseli* L. türlerinin (Apiaceae) antioksidan potansiyellerinin değerlendirilmesi. Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences. *In press*.
6. Önder A., **Çınar A.S.**, Canatan M., *Cordyceps sinensis* (Berk.) Sacc. ve Farmakolojik Açından Önemi. Literatür Eczacılık Bilimleri Dergisi, *in press*.

### Posterler

1. Ceylan F., Çınar A.S., Önder A. *Moringa oleifera* and Importance in Phytotherapy I International Congress on Medicinal and Aromatic Plants "Natural and Health Life" Abstract Book, P. 1345, Tabkon, Konya, 09.05.2017-12.05.2017.
2. Önder A., **Çınar A.S.**, *Coriander* Seed Oil: The Benefits on Skin Regeneration, I International Congress on Medicinal and Aromatic Plants "Natural and Health Life" Abstract Book, P. 1296, Tabkon, Konya, 09.05.2017-12.05.2017.
3. **Çınar A.S.**, Önder A., Eryılmaz M., Gürpınar S.S., Antimicrobial Activity of *Coriander* Cold Press Oil, 2nd Gazi Pharma Symposium Series Abstract Book, P. 339. GPSS, Ankara, 2017.
4. Widelski J., Onder A., **Cınar A.S.**, Mroczek T., Skalicka-Woźniak K., Volatile Constituents of Several *Seseli* species with Acetylcholinesterase Activity. 49th International Symposium on Essential Oils Abstract Book, P.73. ISEO, Sırbistan, 2018.
5. Önder, A., **Cınar, A.S.** Carbonell Barrachina, A.A., Chemical Composition of the Essential oil from the Fruits of *Seseli petraeum* M. Bieb. (Apiaceae). International Symposium on Pharmaceutical Sciences Abstract Book, P.033. ISOPS, Ankara, 26.06.2018-29.06.2018
6. Önder, A., **Cınar, A.S.**, Phytochemical Studies on *Seseli petraeum* M. Bieb. (Apiaceae). International Symposium on Pharmaceutical Sciences Abstract Book, P-032. ISOPS, Ankara, 26.06.2018-29.06.2018.
7. Önder A., **Çınar AS.**, Bakar F., Carbonell Barrachina, A. A., Anticancer Activity and Essential Oil Composition of *Seseli petraeum* M. Bieb. (Apiaceae). 3. International Symposium on Phytochemical in Medicine and Food Abstract Book. ISPMF, Kunming/China, 25.08.2018-30.08.2018.

## **VII- Bilimsel Etkinlikleri (Projeler)**

1. *Seseli petraeum* M. Bieb (Apiaceae) Ekstreleri ve Aktif Kumarinleri Üzerinde Sitotoksik Araştırmalar, Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar ve Proje Koordinatörlüğü-BAP (18L0237002), 2018-2019 (Tamamlandı). (Araştırmacı)
2. *Seseli petraeum*'da Bulunan Bazı İzomer Piranokumarinlerin Preparatif YPSK Yöntemi ile Elde Edilmesi, Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar ve Proje Koordinatörlüğü-BAP (19H0237001), 29.03.2019 (Devam ediyor) (Araştırmacı).

## **VIII- Diğer Bilgiler**

Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası-Kobay Deney Hayvanları Lab. San. Ve Tic. Aş (08.03.2019).

