



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



ÜLKEMİZDE YETİŞEN BAZI *HERACLEUM* L.
(APIACEAE) TÜRLERİ ÜZERİNDE
ARAŞTIRMALAR

Tuğçe İNCE KÖSE

FARMASÖTİK BOTANİK ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ceyda Sibel KILIÇ

ANKARA
2024

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ÜLKEMİZDE YETİŞEN BAZI *HERACLEUM* L.
(APIACEAE) TÜRLERİ ÜZERİNDE
ARAŞTIRMALAR

Tuğçe İNCE KÖSE

FARMASÖTİK BOTANİK ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ceyda Sibel KILIÇ

ANKARA
2024

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Ülkemizde Yetişen Bazı *Heracleum* L. (Apiaceae) Türleri Üzerinde 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 tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Tuğçe İNCE KÖSE

Tarih:

İmza:

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Farmasötik Botanik Anabilim Dalında
Tuğçe İNCE KÖSE tarafından hazırlanan
“Ülkemizde Yetişen Bazı *Heracleum* L. (Apiaceae) Türleri Üzerinde Araştırmalar” adlı
tez çalışması aşağıdaki jüri üyeleri tarafından DOKTORA TEZİ olarak
OY BİRLİĞİ / OY ÇOKLUĞU ile kabul/ret edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 11.07.2024

Prof. Dr. Ayşe Mine GENÇLER ÖZKAN
Ankara Üniversitesi
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Ceyda Sibel KILIÇ
Ankara Üniversitesi
Raportör

Doç. Dr. Sinem ASLAN ERDEM
Ankara Üniversitesi
Üye

Prof. Dr. Yavuz Bülent KÖSE
Anadolu Üniversitesi
Üye

Prof. Dr. Fatih DEMİRCİ
Anadolu Üniversitesi
Üye

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

İmza
Prof. Dr. Fügen AKTAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ÖZET

Ülkemizde Yetişen Bazı *Heracleum* L. (Apiaceae) Türleri Üzerinde Araştırmalar

Bu çalışmanın amacı, ülkemizde yetişen *Heracleum* cinsine ait üçü endemik olan *H. pastinacifolium* K. Koch subsp. *incanum* (Boiss. & A.Huet) P.H.Davis (endemik), *H. crenatifolium* Boiss. (endemik), *H. paphlagonicum* Czeaczott (endemik), *H. sphondylium* L. subsp. *montanum* (Schleich. ex Gaudin) Briq. türlerinde morfolojik, anatomik çalışmalar yapmak, kimyasal bileşimleri ve biyolojik aktiviteleri incelemektir. *Heracleum* türüne ait daha önce araştırılmamış bazı etkilerin ilk değerlendirmesi yapılmıştır. Kimyasal çalışmalarda türlerin meyve, kök ve toprak üstü kısımları ana etken madde grupları açısından incelenmiştir. Türlerin kök ve toprak üstü metanol ekstraktlarının kumarin bileşikleri yüksek performanslı sıvı kromatografisi ile incelenmiş ve heraklenol-3-*O*- β -glukozit, meranzin hidrat III, byakangelisin-3-*O*- β -glukozit, heraklenol, byakangelisin miktar tayinleri yapılmıştır. Meyve, kök ve toprak üstü kısımların uçucu yağ bileşimi incelenmiş ve aynı türe ait değişik organlarda ve farklı türde uçucu yağ bileşiminin farklı olduğu görülmüştür. Kök ve toprak üstü kısımlardan hazırlanan metanol ve hekzan ekstraktlarının MIK ve antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir. Türlerin kök metanol ekstraktlarının CD-1 erkek fareler üzerindeki anksiyolitik ve antinosiseptif etkileri değerlendirilmiştir. *H. sphondylium* subsp. *montanum* ekstresi alan grupta diğer ekstre alan gruplara göre belirgin bir şekilde antinosiseptif etki gözlenmiştir. *H. paphlagonicum* ve *H. sphondylium* subsp. *montanum* ekstraktları alan grupların diğer gruplara göre daha etkili olduğu fakat, anksiyolitik etkisinin anlamlı olup olmadığının netleşmesi için daha fazla hayvan ile çalışılması gereği ortaya çıkmıştır.

Anahtar kelimeler: anksiyolitik, antimikrobiyal, antinosiseptif, *Heracleum*, kumarin.

SUMMARY

Research on Some *Heracleum* L. (Apiaceae) Species Growing in Our Country

The aim of this study is to carry out morphological and anatomical studies and to examine the chemical compositions and biological activities of three endemic species of the *Heracleum* genus, *H. pastinacifolium* K. Koch subsp. *incanum* (Boiss. & A.Huet) P.H.Davis (endemic), *H. crenatifolium* Boiss. (endemic), *H. paphlagicum* Czeczott (endemic), *H. sphondylium* L. subsp. *montanum* (Schleich. ex Gaudin) Briq. which grow in our country. A first evaluation of some previously unstudied effects of the *Heracleum* species was made. In chemical studies, the fruits, roots and herbs of the species were examined in terms of main active ingredient groups. Coumarin compounds of the root and herb methanol extracts of the species were examined by YPSK and heraklenol-3-O- β -glucoside, meranzine hydrate III, byakangelicin-3-O- β -glucoside, heraklenol, byakangelicin were determined. The essential oil composition of fruits, roots and herbs has been examined and it has been observed that the essential oil composition can be different in different organs of the same species and in different species. The MIC and antimicrobial activities of methanol and hexane extracts prepared from roots and herbs were evaluated. The anxiolytic and antinociceptive effects of methanol extracts of the species' roots on CD-1 male mice were evaluated. A significant antinociceptive effect was observed in the group receiving *H. sphondylium* subsp. *montanum* extract compared to the groups receiving other extracts. It was revealed that the groups receiving *H. paphlagicum* and *H. sphondylium* subsp. *montanum* extracts were more effective than the other groups, but it was necessary to study more animals to clarify whether the anxiolytic effect was significant or not.

Keywords: antimicrobial, antinociceptive, anxiolytic, coumarin, *Heracleum*.

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
Özet	iv
Summary	v
İçindekiler	vi
Önsöz	ix
Simgeler ve Kısaltmalar	xi
Şekiller	xiv
Çizelgeler	xviii
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	1
1.1.1. Apiaceae (Umbelliferae) Familyasının Dünya’da Yayılışı ve Önemi	1
1.1.2. Apiaceae Familyasının Morfolojik Özellikleri	3
1.1.3. <i>Heracleum</i> L. Cinsinin Özellikleri	5
1.1.4. <i>Heracleum</i> L. Cinsinin Deskripsiyonu	6
1.1.4.1. <i>H. paphlagonicum</i> Czeczott Deskripsiyonu	7
1.1.4.2. <i>H. crenatifolium</i> Boiss. Deskripsiyonu	8
1.1.4.3. <i>H. sphondylium</i> L. subsp. <i>montanum</i> (Schleich. ex Gaudin) Briq. Deskripsiyonu	9
1.1.4.4. <i>H. pastinacifolium</i> K. Koch subsp. <i>incanum</i> (Boiss. & A.Huet) P.H.Davis Deskripsiyonu	10
1.1.5. <i>Heracleum</i> Türlerinin Geleneksel Kullanımı	11
1.1.6. <i>Heracleum</i> Türleri Üzerinde Yapılan Çalışmalar	14
1.1.6.1. Fitokimyasal Bileşimi	14
1.1.6.1.1. Kumarinler	14
1.1.6.1.2. Flavonoidler	18
1.1.6.1.3. Steroller	18
1.1.6.1.4. Uçucu Bileşikler	19
1.1.6.1.5. Diğer Bileşikler	24
1.1.6.2. Biyoaktivite Çalışmaları	25
1.1.6.2.1. Antioksidan Aktivite	25
1.1.6.2.2. Antimikrobiyal Aktivite	27
1.1.6.2.3. Antiepileptik Aktivite	30
1.1.6.2.4. Antienflamatuvar Aktivite	30
1.1.6.2.5. Sitotoksik Aktivite	31
1.1.6.2.6. Diğer Aktiviteler	32
1.1.6.2.7. <i>In vivo</i> Çalışmalar	32
2. GEREÇ VE YÖNTEM	37
2.1. Gereç	37
2.1.1. Bitkisel Materyal	37
2.1.1.1. Bitki Ekstrelerinin Hazırlanması	39
2.2. Yöntem	43
2.2.1. Botanik Çalışmalar (Morfoloji ve Anatomi)	43
2.2.1.1. Morfolojik Çalışmalar	43
2.2.1.2. Anatomik Çalışmalar	43
2.2.2. Fitokimyasal Çalışmalar	43
2.2.2.1. Total Fenolik Bileşik ve Total Flavanoit Miktar Tayini	43
2.2.2.1.1. Total Fenolik Bileşikler Miktar Tayini	43

2.2.2.1.2. Total Flavonoit Miktar Tayini	44
2.2.2.2. Kromatografi Çalışmaları	44
2.2.2.2.1. İnce Tabaka Kromatografisi	44
2.2.2.2.2. Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi	46
2.2.2.3. Uçucu Yağ Analizi	47
2.2.2.3.1. Hidrodistilasyon	47
2.2.2.3.2. Mikrodistilasyon	49
2.2.3. Biyolojik Aktivite Çalışmaları	49
2.2.3.1. Antioksidan Aktivite - <i>In vitro</i> Çalışmalar	49
2.2.3.1.1 DPPH Serbest Radikal Süpürücü Aktivite	49
2.2.3.1.2. ABTS Serbest Radikal Süpürücü Aktivite	50
2.2.3.2. Antimikrobiyal Aktivite- <i>In vitro</i> Çalışmalar	51
2.2.3.2.1. Antimikrobiyal Aktivite Testi	51
2.2.3.2.2. Antibiyofilm Aktivite Testi	52
2.2.3.2.3. Anti-Quorum Sensing Etkinlik Testi	53
2.2.3.3. Deney Hayvanları - <i>In vivo</i> Çalışmalar	53
2.2.3.3.1. Davranış Testleri	56
2.2.3.3.1.1. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi	56
2.2.3.3.1.2. Açık Alan Testi	58
2.2.3.3.1.3. Rotarod Testi	59
2.2.3.3.1.4. Hot Plate Testi	60
3. BULGULAR	61
3.1. Bitkisel Materyal	61
3.2. Morfolojik Bulgular	62
3.2.1. <i>H. sphondylium</i> subsp. <i>montanum</i>	62
3.2.2. <i>H. crenatifolium</i>	67
3.2.3. <i>H. paphlagonicum</i>	73
3.2.4. <i>H. pastinacifolium</i> subsp. <i>incanum</i>	78
3.3. Anatomik Bulgular	82
3.3.1. Yaprak Anatomisi	83
3.3.1.1. <i>H. crenatifolium</i>	83
3.3.1.2. <i>H. paphlagonicum</i>	86
3.3.1.3. <i>H. pastinacifolium</i> subsp. <i>incanum</i>	88
3.3.1.4. <i>H. sphondylium</i> subsp. <i>montanum</i>	90
3.3.2. Meyve Anatomisi	92
3.3.2.1. <i>H. crenatifolium</i>	92
3.3.2.2. <i>H. paphlagonicum</i>	95
3.3.2.3. <i>H. pastinacifolium</i> subsp. <i>incanum</i>	96
3.3.2.4. <i>H. sphondylium</i> subsp. <i>montanum</i>	98
3.4. Fitokimyasal Bulgular	99
3.4.1. Total Fenolik Bileşik ve Total Flavonoit Miktarı Tayini	99
3.4.1.1. Total Fenolik Bileşik Miktarı Tayini	99
3.4.1.2. Total Flavonoit Miktarı Tayini	100
3.4.2. Kromatografi Çalışmaları	101
3.4.2.1. Yüksek Performans Sıvı Kromatografisi Uygulamalarına Ait Bulgular	101
3.4.3. Uçucu Yağ Analizi	114
3.5. Biyolojik Aktivite Çalışmaları	127
3.5.1. Antioksidan Aktivite - <i>In vitro</i> Çalışmalar	127
3.5.1.1. DPPH Serbest Radikal Süpürücü Aktivite	127
3.5.1.2. ABTS Serbest Radikal Süpürücü Aktivite	128
3.5.2. Antimikrobiyal Aktivite - <i>In vitro</i> Çalışmalar	129
3.5.2.1. Antimikrobiyal Aktivite Testi	129

3.5.2.2. Antibiyofilm Aktivite Testi	130
3.5.2.3. Anti-Quorum Sensing Etkinlik Testi	132
3.5.3. Deney Hayvanları - <i>In vivo</i> Çalışmalar	135
3.5.3.1. Davranış Testleri	135
3.5.3.1.1. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi	135
3.5.3.1.2. Açık Alan Testi	136
3.5.3.1.3. Rotarod Testi	138
3.5.3.1.4. Hot Plate Testi	139
4. TARTIŞMA	141
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	155
KAYNAKLAR	158
EKLER	171
Ek-1. T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı Araştırma İzinleri	171
Ek-2. Hayvan Deneyleri Etik Kurul Kararı 1	172
Ek-3. Hayvan Deneyleri Etik Kurul Kararı 2	173
Ek-4. Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası	174
ÖZGEÇMİŞ	176

ÖNSÖZ

Bu tez çalışması kapsamında, Türkiye’de doğal olarak yetişen *Heracleum* L. (Apiaceae) cinsine ait 4 tür üzerinde (*H. crenatifolium* Boiss. (endemik), *H. pastinacifolium* K. Koch subsp. *incanum* (Boiss. & A.Huet) P.H.Davis (endemik), *H. paphlagonicum* Czeaczott (endemik) ve *H. sphondylium* L. subsp. *montanum* (Schleich. ex Gaudin) Briq.) morfolojik, anatomik, fitokimyasal ve biyolojik aktivite çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmaların *Heracleum* türlerinin özellikle ülkemiz için endemik olan ve bazı özellikleri açısından daha önce incelenmemiş olan türlerin incelenerek bilimsel literatüre katkıda bulunulması ve söz konusu taksonların tıbbi potansiyellerinin ortaya konulması hedeflenmiştir.

Tez sürecimde bana yol gösteren, zor zamanlarda beni sakinleştiren, bilimsel yolculuğumda bana ışık tutmuş olan, desteğini, tecrübesini, sabrını benden esirgemeyen, danışmanım olmasından mutluluk duyduğum renkli bir kişiliğe sahip olan sevgili hocam Prof. Dr. Ceyda Sibel KILIÇ’a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Anabilim Dalı Başkanı olan ve tez çalışmam için anabilim dalı imkânlarından yararlanmamızı sağlayan Prof. Dr. Ayşegül KÖROĞLU’na teşekkür ederim.

Tez İzleme Komitesi üyelerim olan, tezimle ilgili yönlendirmeleri ve destekleri için Prof. Dr. Ayşe Mine GENÇLER ÖZKAN ve Doç. Dr. Sinem ASLAN ERDEM’e teşekkür ederim.

Tezimdeki çalışmalarda destek olan, ihtiyaç anında yanımda olan, benden desteklerini esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Derya ÇİÇEK’e teşekkür ederim.

Anatomi çalışmalarımda bana destek olan her sorduğumda içtenlikle fikrini paylaşan Doç. Dr. Gülderen YILMAZ’a teşekkür ederim.

Tez çalışmam sırasında yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen Ankara Üniversitesi Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Müjde ERYILMAZ’a, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Okan ARIHAN’a, Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Betül DEMİRCİ’ye, Selçuk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı araştırma görevlisi Ecz. Damla KIRCI’ya, Ankara Üniversitesi Eczacılık

Fakóltesi Farmakognozi Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Özlem BAHADIR ACIKARA'ya teşekkür ederim.

Arazi planlamalarımnda bana yardımcı olan ve bitkilerimin teşhisini teyit eden değerli hocalarım Prof. Dr. Hayri DUMAN ve Prof. Dr. Ahmet DURAN'a teşekkür ederim. Prof. Dr. Ahmet DURAN'a aynı zamanda Konya'da yaptığım arazi çalışması sırasındaki yardımlarından dolayı da teşekkür ederim.

Karabük'teki arazi çalışmamız sırasında bize yardımcı olan Özer ÜNAL ve sofralarında bize de yer veren ailesine teşekkür ederim.

Beni bugünlere getiren, her koşulda maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen, bana olan koşulsuz sevgilerini her daim hissettiğim, doktora sürecim boyunca tüm kahrımı çeken, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim annem Yasemin İNCE ve babam Aziz İNCE'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında beni motive eden, her düştüğümde kaldıran, bana olan sevgisini yürekten hissettiğim, desteğini benden hiç esirgemeyen sevgili eşim Erkan Can KÖSE'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman bana destek olan, yardımını esirgemeyen, bana olan sevgisi ve güveninden hiç şüphe duymadığım sevgili kardeşim Gökçe İNCE'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bana olan desteklerinden dolayı tüm arkadaşlarıma, görev yaptığım Bilkent Şehir Hastanesi Başeczacısı Ecz. Gülgün ALTINOK'a, Başhekim Doç. Dr. Aziz Ahmet SUREL'e ve birlikte çalıştığımız dönemdeki bana olan desteklerinden dolayı Etlik Şehir Hastanesi Başhekim Yardımcısı Prof. Dr. Afşin Emre KAYIPMAZ'a teşekkür ederim.

SİMGELER VE KISALTMALAR

α	Alfa
ABTS	2,2-Azino-Bis (3- Etilbenztiyazolin-6-Sülfonik Asit)
AChE	Asetilkolinesteraz
AEF	Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu
AKGY	Açık Kollara Giriş Yüzdesi
AKGSY	Açık Kollarda Geçirilen Süre Yüzdesi
ANK	Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Herbaryumu
β	Beta
BHI	Brain Heart Infusion
CFU	Koloni Oluşturan Birimler
cm	santimetre
°C	Santigrat derece
did	Dorsal iletim demeti
dlv	Dorsa-lateral vitta
DMSO	Dimetil Sulfoksit
DPPH	2,2-diphenyl-1-picryl-hydrazyl-hydrate
dv	Dorsal vitta
e	Endokarp
ED ₅₀	Efektif/etkili doz %50
ED ₇₄	Efektif/etkili doz %74
ek	Ekzokarp
en	Endosperma
EtOAc	Etil asetat
ep	Epiderma
EPM	Yükseltilmiş artı labirent testi
f	Floem
FID	Alev İyonizasyon Dedektörü
g	gram
GAE	gallik asit
GAZI	Gazi Üniversitesi Fakültesi Herbaryumu
GK/KS	Gaz Kromatografisi/Kütle Spektroskopisi
HC	<i>H. crenatifolium</i>
HCH	<i>H. crenatifolium</i> herba ekstresi
h/h	hacim/hacim
HUB	Hacettepe Üniversitesi Herbaryumu
HP	<i>H. paphlagonicum</i>

HPPH	<i>H. paphlagonicum</i> herba ekstresi
HPPK	<i>H. paphlagonicum</i> kök ekstresi
HPS	<i>H. pastinacifolium</i> subsp. <i>incanum</i>
HPSH	<i>H. pastinacifolium</i> subsp. <i>incanum</i> herba ekstresi
HPSK	<i>H. pastinacifolium</i> subsp. <i>incanum</i> kök ekstresi
HS	<i>H. sphondylium</i> subsp. <i>montanum</i>
HSH	<i>H. sphondylium</i> subs. <i>montanum</i> herba ekstresi
HSK	<i>H. sphondylium</i> subs. <i>montanum</i> kök ekstresi
IC ₅₀	Yarı-maksimum inhibitör konsantrasyonu
id	İletim demeti
İTK	İnce tabaka kromatografisi
k	Ksilem
ka	Kanat
KE	Kersetin
kf	Karpofor
kl	Kollenkima
kv	Kommissural vitta
LB	Luria Bertani Agar
LOD	Limit of detection
LOQ	Limit of quantitation
m	Metre
ma	Margin
MBC/MFC	Minimum bakterisidal/fungisidal konsantrasyon
MeOH	Metanol
µg	Mikrogram
MIK	Minimum İnhibitör Konsantrasyonu
ml	Mililitre
µl	Mikrolitre
MLD	Medyan öldürücü doz
mz	Mezokarp
PBS	Fosfat tamponlu salin
pp	Palizat parenkiması
RPMI	Roswell Park Memorial Institute
sf	Serum fizyolojik
sk	Salgı kanalı
skh	Komşu hücreleri
sn	Saniye
sp	Sünger parenkiması
st	Stoma

subsp.	Subspecies (alt tür)
t	Örtü tüyü
TEC	Trietil sitrat
UV-A	Ultraviyole-A
vb	ve benzeri
YPSK	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
%	Yüzde



ŞEKİLLER

Şekil 1.1. <i>H. paphlagonicum</i> Dünyada Yayılış Gösterdiği Yerler (POWO, 2024)	8
Şekil 1.2. <i>H. crenatifolium</i> Dünyada Yayılış Gösterdiği Yerler (POWO, 2024)	9
Şekil 1.3. <i>H. sphondylium</i> subsp. <i>montanum</i> Dünyada Yayılış Gösterdiği Yerler (POWO, 2024)	10
Şekil 1.4. <i>H. pastinacifolium</i> subsp. <i>incanum</i> Dünyada Yayılış Gösterdiği Yerler (POWO, 2024)	11
Şekil 2.1. <i>Heracleum</i> Türlerinin Herba ve Kök Ekstrelerinin Hazırlanması	40
Şekil 2.2. <i>Heracleum</i> Türlerinin Kök ve Herba Hekzan Ekstrelerinin Hazırlanması	42
Şekil 2.3. <i>Heracleum</i> Türlerinin Metanol Ekstrelerinin 256 ve 366 nm UV Işığı Altındaki Görüntüleri	45
Şekil 2.4. Uçucu Yağ Analizi Uygulaması	47
Şekil 2.5. Antioksidan Aktivite Çalışmasında Spektrofotometre Ölçümü	51
Şekil 2.6. CD-1 Farelere Gavajla Ekstre Uygulaması	55
Şekil 2.7. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi	57
Şekil 2.8. Açık Alan Testi	58
Şekil 2.9. Rotarod Testi	59
Şekil 2.10. Hot-Plate Testi	60
Şekil 3.1. <i>H. sphondylium</i> subsp. <i>montanum</i> Habitatı, Çiçekleri ve p: polen tanesi	63
Şekil 3.2. <i>H. sphondylium</i> subsp. <i>montanum</i> Genel Görünüşü	64
Şekil 3.3. <i>H. sphondylium</i> subsp. <i>montanum</i> Kök, Yaprak ve Meyve	65
Şekil 3.4. <i>H. sphondylium</i> subsp. <i>montanum</i> Herbaryum Örnekleri	66
Şekil 3.5. <i>H. sphondylium</i> subsp. <i>montanum</i> Meyve a: kommissural yüzey b: dorsal yüzey did: dorsal iletim demeti, dlv: dorso-lateral vitta, dv: dorsal vitta, k: karpofor, ka: kanat, kv: komissural vitta	66
Şekil 3.6. <i>H. sphondylium</i> subsp. <i>montanum</i> Gövde, Yaprak ve Işın	67
Şekil 3.7. <i>H. crenatifolium</i> Habitatı	68
Şekil 3.8. <i>H. crenatifolium</i> Genel Görünüşü	69
Şekil 3.9. <i>H. crenatifolium</i> Meyve ve Yaprak	70
Şekil 3.10. <i>H. crenatifolium</i> Kökleri	70
Şekil 3.11. <i>H. crenatifolium</i> Herbaryum Örnekleri	71
Şekil 3.12. <i>H. crenatifolium</i> Meyve a: ommissural yüzey b: dorsal yüzey did: dorsal iletim demeti, dlv: dorso-lateral vitta, dv: dorsal vitta, k: karpofor, ka: kanat, kv: komissural vitta	72
Şekil 3.13. <i>H. crenatifolium</i> Gövde, Yaprak ve Işın	72
Şekil 3.14. <i>H. paphlagonicum</i> Habitatı	73
Şekil 3.15. <i>H. paphlagonicum</i> Genel Görünüşü	74
Şekil 3.16. <i>H. paphlagonicum</i> Meyve ve Kök	75
Şekil 3.17. <i>H. paphlagonicum</i> Yaprak ve Çiçek	75
Şekil 3.18. <i>H. paphlagonicum</i> Herbaryum Örnekleri	76
Şekil 3.19. <i>H. paphlagonicum</i> Meyve a: kommissural yüzey b: dorsal yüzey did: dorsal iletim demeti,	

dlv: dorso-lateral vitta, dv: dorsal vitta, k: karpofor, ka: kanat, kv: komissural vitta	78
Şekil 3.20. <i>H. paphlagonicum</i> Gövde, Yaprak ve Çiçek, p: polen	78
Şekil 3.21. <i>H. pastinacifolium</i> subsp. <i>incanum</i> Habitatı	79
Şekil 3.22. <i>H. pastinacifolium</i> subsp. <i>incanum</i> Genel Görünüşü	79
Şekil 3.23. <i>H. pastinacifolium</i> subsp. <i>incanum</i> Meyve, Kök, Gövde ve Yapraklar	80
Şekil 3.24. <i>H. pastinacifolium</i> subsp. <i>incanum</i> Herbaryum Örnekleri	80
Şekil 3.25. <i>H. pastinacifolium</i> subsp. <i>incanum</i> Meyve a: dorsal yüzey b: komissural yüzey did: dorsal iletim demeti dlv: dorso-lateral vitta dv: dorsal vitta k: karpofor ka: kanat	81
Şekil 3.26. <i>H. pastinacifolium</i> subsp. <i>incanum</i> Yaprak, Çiçek ve Gövde	81
Şekil 3.27. <i>H. crenatifolium</i> Yaprak Enine Kesiti, sk: salgı kanalı, pp: palizat parenkiması, f: floem, k: ksilem, kl: kollenkima, sp: sünger parenkiması, t: örtü tüyü, ep: epiderma 10x	83
Şekil 3.28. <i>H. crenatifolium</i> Yaprak Enine Kesit Ana Damar ve Yan Damar, sk: salgı kanalı, pp: palizat parenkiması, f: floem, k: ksilem, kl: kollenkima, sp: sünger parenkiması, st: stoma, t: örtü tüyü, ep: epiderma 40x	84
Şekil 3.29. <i>H. crenatifolium</i> Yaprak Yüzeyel Kesit Alt ve Üst Yüzü, st: stoma, skh: komşu hücreleri, kk: kütikula kırışıklığı 40x	85
Şekil 3.30. <i>H. paphlagonicum</i> Yaprak Enine Kesiti, sk: salgı kanalı, pp: palizat parenkiması, f: floem, k: ksilem, sp: sünger parenkiması, t: örtü tüyü, ep: epiderma 10x	86
Şekil 3.31. <i>H. paphlagonicum</i> Yaprak Enine Kesiti sk: salgı kanalı, f: floem, k: ksilem, kl: kollenkima, sp: sünger parenkiması, t: örtü tüyü, ep: epiderma, st: stoma 40x	86
Şekil 3.32. <i>H. paphlagonicum</i> Yaprak Yüzeyel Kesiti, Alt ve Üst Yüz, st: stoma, skh: komşu hücreleri, kk: kütikula kırışıklığı	87
Şekil 3.33. <i>H. pastinacifolium</i> subsp. <i>incanum</i> Yaprak Enine Kesiti, sk: salgı kanalı, pp: palizat parenkiması, f: floem, k: ksilem, kl: kollenkima, sp: sünger parenkiması, t: örtü tüyü, ep: epiderma 10x	88
Şekil 3.34. <i>H. pastinacifolium</i> subsp. <i>incanum</i> Yaprak Enine Kesiti, sk: salgı kanalı, pp: palizat parenkiması, f: floem, k: ksilem, kl: kollenkima, sp: sünger parenkiması, t: örtü tüyü, ep: epiderma 40x	89
Şekil 3.35. <i>H. pastinacifolium</i> subsp. <i>incanum</i> Yaprak Yüzeyel Kesiti Arka ve Ön Yüzü, st: stoma, skh: komşu hücreleri	89
Şekil 3.36. <i>H. sphondylium</i> subsp. <i>montanum</i> Yaprak Enine Kesiti, sk: salgı kanalı, pp: palizat parenkiması, f: floem, k: ksilem, sp: sünger parenkiması, ep: epiderma 10x	90
Şekil 3.37. <i>H. sphondylium</i> subsp. <i>montanum</i> Yaprak Enine Kesiti, sk: salgı kanalı, pp: palizat parenkiması, f: floem, k: ksilem, kl: kollenkima, sp: sünger parenkiması, st: stoma, t: örtü tüyü, ep: epiderma, kk: kütikula kırışıklığı 40x	91
Şekil 3.38. <i>H. sphondylium</i> subsp. <i>montanum</i> Yaprak Yüzeyel Kesiti Alt ve Üst Yüzü, st: stoma, skh: komşu hücreleri, kk: kütikula kırışıklığı, t: örtü tüyü	91
Şekil 3.39. <i>H. crenatifolium</i> meyve enine kesiti, did: dorsal iletim demeti, dlv: dorso-lateral vitta, dv: dorsal vitta, e: endokarp, ek: ekzokarp, en: endosperm, kf: karpofor, kv: komissural vitta, mz: mezokarp,	

t: örtü tüyü, id: iletim demeti, ma: margin 4x	92
Şekil 3.40. <i>H. crenatifolium</i> Meyve Enine Kesiti did: dorsal iletim demeti, dlv: dorso-lateral vitta, dv: dorsal vitta, e: endokarp, ek: ekzokarp, en: endosperm, kv: komissural vitta, mz: mezokarp, t: örtü tüyü, id: iletim demeti, ma: margin 10x	93
Şekil 3.41. <i>H. crenatifolium</i> Meyve Enine Kesiti dv: dorsal vitta, en: endosperm, kf: karpofor, t: örtü tüyü, id: iletim demeti, ma: margin 40x	93
Şekil 3.42. <i>H. paphlagonicum</i> Meyve Enine Kesiti did: dorsal iletim demeti, dlv: dorso-lateral vitta, dv: dorsal vitta, e: endokarp, ek: ekzokarp, en: endosperm, kf: karpofor, kv: komissural vitta, mz: mezokarp, t: örtü tüyü, id: iletim demeti, ma: margin 4x	95
Şekil 3.43. <i>H. paphlagonicum</i> Meyve Enine Kesiti dv: dorsal vitta, e: endokarp, ek: ekzokarp, en: endosperm, kv: komissural vitta, mz: mezokarp, t: tüy, id: iletim demeti, ma: margin 40x	95
Şekil 3.44. <i>H. pastinacifolium</i> subsp. <i>incanum</i> Meyve Enine Kesiti, did: dorsal iletim demeti, dlv: dorso-lateral vitta, dv: dorsal vitta, e: endokarp, ek:ekzokarp, en: endosperm, kf: karpofor, mz:mezokarp, id: iletim demeti, ma: margin 4x	96
Şekil 3.45. <i>H. pastinacifolium</i> subsp. <i>incanum</i> Meyve Enine Kesiti did: dorsal iletim demeti, dv: dorsal vitta, e: endokarp, ek: ekzokarp, en: endosperm, kf: karpofor, mz:mezokarp, t: tüy, id: iletim demeti, ma: margin 10x, 40x	97
Şekil 3.46. <i>H. sphondylium</i> subsp. <i>montanum</i> Meyve Enine Kesiti, did: dorsal iletim demeti, dlv: dorso-lateral vitta, e: endokarp, ek: ekzokarp, en: endosperm, kf: karpofor, kv: komissural vitta, mz:mezokarp, t: tüy, id: iletim demeti, ma: margin 4x	98
Şekil 3.47. <i>H. sphondylium</i> subsp. <i>montanum</i> meyve enine kesiti kf: karpofor, kv: komissural vitta, en: endosperma 10x	98
Şekil 3.48. Standart Gallik Asit Kalibrasyon Eğrisi	100
Şekil 3.49. Standart Kersetin Kalibrasyon Eğrisi	101
Şekil 3.50. <i>H. pastinacifolium</i> subsp. <i>incanum</i> Kök Ekstresine Ait YPSK Kromatogramı (Ekstre 1)	102
Şekil 3.51. <i>H. crenatifolium</i> Kök Ekstresine Ait YPSK Kromatogramı (Ekstre 2)	102
Şekil 3.52. <i>H. paphlagonicum</i> Herba Ekstresine Ait YPSK Kromatogramı (Ekstre 3)	103
Şekil 3.53. <i>H. paphlagonicum</i> Kök Ekstresine Ait YPSK Kromatogramı (Ekstre 4)	103
Şekil 3.54. <i>H. sphondylium</i> subsp. <i>montanum</i> Kök Ekstresine Ait YPSK Kromatogramı (Ekstre 5)	104
Şekil 3.55. <i>H. sphondylium</i> subsp. <i>montanum</i> Herba Ekstresine Ait YPSK Kromatogramı (Ekstre 6)	104
Şekil 3.56. <i>H. pastinacifolium</i> subsp. <i>incanum</i> Herba Ekstresine Ait YPSK Kromatogramı (Ekstre 7)	105
Şekil 3.57. <i>H. crenatifolium</i> herba Ekstresine Ait YPSK Kromatogramı (Ekstre 8)	105
Şekil 3.58. Standart Bileşenler: Heraklenol-3-O- β -glukozit, Meranzin Hidrat III, Byakangelisin-3-O- β -glukozit, Heraklenol, Byakangelisin YPSK Kromatogramı	106
Şekil 3.59. Heraklenol-3-O- β -glukozit UV Spektrumu	106
Şekil 3.60. Meranzin Hidrat III UV Spektrumu	107

Şekil 3.61. Byakangelisin-3-O- β -glukozit UV Spektrumu	107
Şekil 3.62. Heraklenol UV Spektrumu	108
Şekil 3.63. Byakangelisin UV Spektrumu	108
Şekil 3.64. Heraklenol-3-O- β -glukozit Kalibrasyon Grafiği ve Denklemi	109
Şekil 3.65. Meranzin Hidrat III Kalibrasyon Grafiği ve Denklemi	109
Şekil 3.66. Byakangelisin-3-O- β -glukozit Kalibrasyon Grafiği ve Denklemi	110
Şekil 3.67. Heraklenol Kalibrasyon Grafiği ve Denklemi	110
Şekil 3.68. Byakangelisin Kalibrasyon Grafiği ve Denklemi	111
Şekil 3.69. <i>H. crenatifolium</i> Meyve Uçucu Yağının GK Spektrumu	115
Şekil 3.70. <i>H. crenatifolium</i> Herba Uçucu Yağının GK Spektrumu	115
Şekil 3.71. <i>H. crenatifolium</i> Kök Uçucu Yağının GK Spektrumu	116
Şekil 3.72. <i>H. paphlagonicum</i> Meyve Uçucu Yağının GK Spektrumu	116
Şekil 3.73. <i>H. paphlagonicum</i> Herba Uçucu Yağının GK Spektrumu	117
Şekil 3.74. <i>H. paphlagonicum</i> Kök Uçucu Yağının GK Spektrumu	117
Şekil 3.75. <i>H. sphondylium</i> subsp. <i>montanum</i> Meyve Uçucu Yağının GK Spektrumu	118
Şekil 3.76. <i>H. sphondylium</i> subsp. <i>montanum</i> Herba Uçucu Yağının GK Spektrumu	118
Şekil 3.77. <i>H. sphondylium</i> subsp. <i>montanum</i> Kök Uçucu Yağının GK Spektrumu	119
Şekil 3.78. <i>H. pastinacifolium</i> subsp. <i>incanum</i> Meyve Uçucu Yağının GK Spektrumu	119
Şekil 3.79. <i>H. pastinacifolium</i> subsp. <i>incanum</i> Herba Uçucu Yağının GK Spektrumu	120
Şekil 3.80. <i>H. pastinacifolium</i> subsp. <i>incanum</i> Kök Uçucu Yağının GK Spektrumu	120
Şekil 3.81. Trolox Standart Kalibrasyon Eğrisi	128
Şekil 3.82. Dört <i>Heracleum</i> Türü Metanol Ekstresinin Yüzde Biyofilm İnhibisyon Değerleri	131
Şekil 3.83. Dört <i>Heracleum</i> Türü Hekzan Ekstresinin Yüzde Biyofilm İnhibisyon Değerleri	131
Şekil 3.84. Dört <i>Heracleum</i> Türü Ekstrelerinin Anti-QS Aktivitesi (1: <i>H. paphlagonicum</i> (Herba), 2: <i>H. paphlagonicum</i> (Kök), 3: <i>H. crenatifolium</i> (Herba), 4: <i>H. crenatifolium</i> (Kök), 5: <i>H. pastinacifolium</i> (Herba), 6: <i>H. pastinacifolium</i> (Kök), 7: <i>H. sphondylium</i> (Herba), 8: <i>H. sphondylium</i> (Kök))	132
Şekil 3.85. Dört <i>Heracleum</i> Türünün Hekzan Ekstrelerinin Anti-QS Aktivitesi (1: <i>H. paphlagonicum</i> (Herba), 2: <i>H. sphondylium</i> (Herba), 3: <i>H. sphondylium</i> (Kök), 4: <i>H. crenatifolium</i> (Herba), <i>H. pastinacifolium</i> (Herba), 6: <i>H. paphlagonicum</i> (Kök))	134
Şekil 3.86. CD-1 Farelerin Açık Alan Testindeki Merkez Giriş Yüzdeleri Kontrol: Tween 80; HPSK: <i>H. pastinacifolium</i> subsp. <i>incanum</i> kök ekstresi; HCK: <i>H. crenatifolium</i> kök ekstresi; HPPK: <i>H. paphlagonicum</i> kök ekstresi; HSK: <i>H. sphonylium</i> subsp. <i>montanum</i> kök ekstresi	138
Şekil 3.87. CD-1 Farelerin Hot-Plate Ayak Çekme Süreleri Kontrol: Tween 80; HPSK: <i>H. pastinacifolium</i> subsp. <i>incanum</i> kök ekstresi; HCK: <i>H. crenatifolium</i> kök ekstresi; HPPK: <i>H. paphlagonicum</i> kök ekstresi; HSK: <i>H. sphonylium</i> subsp. <i>montanum</i> kök ekstresi	140

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1. <i>Heracleum</i> Türlerinin Geleneksel Kullanımı	13
Çizelge 1.2. <i>Heracleum</i> Türlerinde Tespit Edilen Bazı Kumarinler	17
Çizelge 1.3. <i>Heracleum</i> Türlerinin Farklı Kısımlarında Tespit Edilen Bazı Uçucu Bileşikler	23
Çizelge 1.4. Kumarin ve Türevlerinin Antidepresan Aktivitesi	36
Çizelge 2.1. <i>Heracleum</i> Türlerinin Toplandığı Lokaliteler ve Herbaryum Kayıt Numaraları	39
Çizelge 2.2. Metanollü Ekstreler İçin Kullanılan Çözücü Sistemleri	45
Çizelge 2.3. Metanollü Ekstrelerin HPLC Analizlerinde Kullanılan Gradient Elüsyon Sistemi	46
Çizelge 3.1. Metanollü Ekstreler Ait % Verimler	61
Çizelge 3.2. Hekzan Ekstrelerine Ait % Verimler	62
Çizelge 3.3. Ekstreler Ait Total Fenolik Madde Miktarları	100
Çizelge 3.4. Ekstreler Ait Total Flavonoit Madde Miktarları	101
Çizelge 3.5. <i>Heracleum</i> Türlerine Ait Ekstrelerde Yer Alan Kumarinler	111
Çizelge 3.6. Kumarin Türevleri	112
Çizelge 3.7. <i>Heracleum</i> Türlerinde YPSK ile Tespit Edilen Kumarin Miktarları	113
Çizelge 3.8. <i>Heracleum</i> Türlerinin Uçucu Yağ Analizi % Verimlilikleri	114
Çizelge 3.9. <i>Heracleum</i> Taksonlarının Uçucu Yağ Bileşimleri	121
Çizelge 3.10. Uçucu Yağ Majör Maddelerin Formülleri	127
Çizelge 3.11. Ekstrelerin DPPH Serbest Radikal Süpürücü Etkileri (IC ₅₀)	128
Çizelge 3.12. Ekstrelerin ABTS Serbest Radikal Süpürücü Etkileri (IC ₅₀)	129
Çizelge 3.13. Çeşitli <i>Heracleum</i> Türlerinin Metanol ve Hekzan Ekstrelerinin Test Edilen Mikroorganizmalara Karşı MİK Değerleri (µg/mL)	130
Çizelge 3.14. Yükseltiştirilmiş Artı Labirent Testi Ortalama ve Standart Sapmaları	136
Çizelge 3.15. Açık Alan Testi Ortalama ve Standart Sapma	137
Çizelge 3.16. CD-1 Farelerde Rotarod Testi Ortalama ve Standart Sapma	138
Çizelge 3.17. CD-1 Farelerde Hot-Plate Testi Ortalama ve Standart Sapma	139
Çizelge 4.1. <i>Heracleum</i> Türlerine İlişkin Olarak Çalışmamızda Elde Ettiğimiz Morfolojik Bulgular	142
Çizelge 4.2. <i>Heracleum</i> Türlerinin Türkiye Florasındaki Morfolojik Özellikleri	143
Çizelge 4.3. <i>Heracleum</i> Türlerinin Yaprak ve Meyvelerinin Anatomik Özellikleri	144
Çizelge 4.4. Uçucu Yağ Analizi Majör Bileşenler	148

1. GİRİŞ

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Apiaceae (Umbelliferae) Familyasının Dünya’da Yayılışı ve Önemi

Bitkiler alemindeki en büyük familyalardan biri olan Maydanozgiller-Kerevizgiller olarak bilinen Apiaceae (Umbelliferae) familyasının dünyada 300-455 cins ve 3000-3700 türü bulunmaktadır (Das vd., 2023; Al-Joboury, 2021; Kaval ve Tonçer., 2020). Bu familya çöller, bataklıklar, orman altları ve açıklıkları, subalpin tundralar, stepler gibi çok çeşitli habitatlarda yayılış gösterir (Berenbaum M.R., 2001). Apiaceae kozmopolit bir familya olmasına rağmen ılıman iklim kuşağında yoğunlaşmıştır. En fazla tür içeren Asya ülkeleri Çin, Türkiye, İran ve Rusya’dır (Pimenov ve Leonov, 2004). Kereviz (*Apium graveolens* L.), havuç (*Daucus carota* L.), maydanoz (*Petroselinum crispum* (Mill.) Fuss), yabani havuç (*Pastinaca sativa* L.), melek otu (*Angelica archangelica* L.), rezene (*Foeniculum vulgare* Mill.), kişniş (*Coriandrum sativum* L.), kimyon (*Cuminum cyminum* L.), anason (*Pimpinella anisum* S.G.Gmel.), gotu kola (*Centella asiatica* (L.) Urb), dereotu (*Anethum graveolens* Ucria) gibi ekonomik öneme sahip, gıda ve baharat olarak tüketilen bazı bitkiler de bu familyada yer almaktadır (Thiviya vd., 2021).

Apiaceae familyası 4 büyük alt familyaya ayrılır:

- Apioideae familyası en büyük alt familyadır ve familya üyeleri eski dünyada kuzey yarım kürede, günümüzde ise her iki yarım kürede de bulunmaktadır.
- Saniculoideae alt familyası her iki yarım kürede de bulunur. Güney yarım kürede Apioideae familyasına göre daha fazla miktarda bulunmaktadır
- Azorelloideae Güney Amerika’nın Güney yarıküreleri, Avustralya, Antarktika, Antarktika adaları, Yeni Zelanda’da bulunmaktadır
- Mackinlayoideae alt familyası ise Güney Pasifik kıyılarında bulunmaktadır (Heywood, 2007).

Apiaceae familyasının yaklaşık 2/3'ü eski dünyada yerli iken, alt familyalarda eski ve yeni Dünya dağılımları farklıdır. Apiodieae alt familyasının %80'i Eski Dünya'da, Azorelloideae'nin %60'ı Yeni Dünya'da bulunmaktadır. Saniculoideae Eski ve Yeni Dünya'da neredeyse eşit oranda dağılmıştır (Heywood, 2007).

Türkiye Florası'nda yer alan kayıtlara göre Apiaceae familyası ülkemizde, 406 tür ve 97 cins ile temsil edilmektedir. 1988 ve 2000 yıllarında yayınlanan ek ciltlerle familyadaki 3 cinse 17 tür eklenmiştir. Günümüzde Apiaceae 104 cins ve 486 türden oluşmaktadır (Davis, 1972; Davis vd., 1988; Güner ve vd., 2000). Bu familyaya ait türlerin yaklaşık %33'ü endemiktir. Ülkemizde Güneybatı ve Doğu Anadolu en yüksek tür çeşitliliğine sahip bölgelerdir (Pimenov ve Leonov, 2004).

Bu familyadaki türler apoptotik, antibakteriyel, vazodilatör, siklooksijenaz önleyici, antitümör ve hepatoprotektif aktiviteleri yanı sıra; baharat ve çeşni olarak kullanımda, gıda takviyeleri üretiminde oldukça öne çıkmaktadır (Das vd., 2023; Amiri ve Joharchi, 2016).

Kapalı tohumlu bitkiler arasındaki en geniş ve kozmopolit familyalardan biri olan Apiaceae familyasının en tipik özelliklerinden birisi şizorkarp tipteki meyveleridir (Pimenov ve Leonov, 1993; Baytop, 1996; Hickey ve King, 1997). Tohum ve meyve birbirinden ayrılması zor olacak şekilde birbirine yapışık oldukları için meyvelerine genellikle anason tohumu, kişniş tohumu, rezene tohumu vb. tohumlar denmektedir (Kaval ve Tonçer, 2020). Apiaceae bitkilerinin çiçekleri ise genellikle hermafrodittir ve stilus tabanında genişlemiş bir diskin yanı sıra beş sepal ve petal içerir, göze çarpan düz tepeli bir umbella oluşturur (Wang vd., 2022).

Bu familyanın üyeleri genellikle uçucu yağ veya oleorezin içermeleri sebebiyle karakteristik keskin veya aromatik bir kokuya sahiptir (Amiri ve Joharchi, 2016). Uçucu yağların çeşitli bileşenlerinin bağırsak morfolojisi, besinlerin emilimi, oksidatif fosforilasyona karşı çeşitli etkilere sahip biyolojik bileşiklerin öncüleri olduğu düşünülmektedir (Ali vd., 2022).

Meyve ve yapraklarında bulunan çeşitli uçucu bileşiklerle kendilerine özgü bir tada sahiptirler. Bu bitkilerin kurutulmuş meyveleri aromatik baharat olarak kullanılmaktadır (Amanpour vd., 2016).

Literatürde yer alan çalışmalar Apiaceae familyasının sekonder metabolitler açısından zengin olduğunu ortaya koymuştur. Flavonoidler, karotenoidler, kumarin, kumarin türevleri, vitaminler ve mineraller açısından zengin bir familyadır (Wang vd., 2022).

1.1.2. Apiaceae Familyasının Morfolojik Özellikleri

Tek yıllık ve çok yıllık, çoğunlukla otsu, nadiren çalı formunda olan bitkilerdir. Yaprakları alternan, nadiren karşılıklı ya da çevrel dizilişli, genellikle stipulasız, basit veya çok parçalı; yaprak sapları çoğunlukla geniş, tabanda kın oluşturur şeklindedir. Çiçek durumu çoğunlukla bileşik umbella (şemsiye), nadiren basit umbella veya baş (kapitat) şeklinde, çok indirgenmiş ya da simozdur. Brakte ve brakteoller mevcut veya yoktur. Çiçekler epigin (ovaryum alt durumlu), hermafrodit veya tek eşeylidir (nadiren dioik bitkiler). Sepaller yok ya da çok küçük, bazen eşit değildir; petaller 5 tane, genellikle tepede kıvrılan bir nokta ile ikiye bölünmüştür. Tüm petaller aynı boyda veya dış petaller iç petallerden daha büyük, beyaz, sarı, sarımsı yeşil, pembe veya soluk mavi renktedir. Stamen sayısı 5, ovaryum çoğunlukla 2 nadiren tek karpelli, ovüller sarkık, her gözde bir adet, stilus 2 ve genellikle tabanında stilopodyum denilen şişkin bir bölüm vardır.

Silindirik veya yanal ya da dorsal yönden sıkıştırılmış görüntüde, birbirinden dar ya da geniş bir ara bölge (commissure) ile ayrılmış, yüzeyi tüysüz veya tüylü; bazı taksonlarda ise pullar, kabarcıklar, tüyler veya dikenler ile kaplı, (1-)2 açılmayan karpelden meydana gelen meyve, botanik sınıflandırma açısından kuru meyve tipleri arasında yer alır. Meyve, (1-) 2; belirgin olmayan; silindirik, yanal veya dorsal olarak sıkıştırılmış, dar veya geniş bir komissürle ayrılmış, tüysüz veya tüylü; pullar, kabarcıklar, tüyler veya dikenler içeren karpellerden oluşur. Karpeller çoğunlukla basit veya bölünmüş bir eksene (karpofor) yapışır ve olgunlaştıklarında ayrılır (karpofor bazen yoktur); her merikarp, çoğunlukla 5 birincil ve 4 ikincil uzunlamasına çıkıntıya sahiptir (kosta); valekulalar ile birbirinden ayrılmış olan bu çıkıntılar bazen kanatlı veya düzensiz dizilişlidir. Reçine kanalları (vitta) hemen her zaman mevcuttur (Davis, 1972).

Türkiye Florasında yer alan cins tayin anahtarı şöyledir ve *Heracleum* cinsi A grubunda yer almaktadır:

1. Taban yapraklar basit veya basit foliolü 3-7-palmat bileşik.....Grup A
1. Taban yaprakları 1-çok-pinnat veya 2-3-ternat

2. Tüyler, dikenler, kıllar, papillalar veya keseciklerden oluşan belirgin bir örtüye sahip meyve.....Grup B

2. Meyve tüysüz, pürüzsüz, çıkıntılı veya kanatlı

3. Tek yıllık.....Grup C

3. İki yıllık veya çok yıllık

4. Çiçekler beyaz veya pembe.....Grup D

4. Çiçekler sarı.....Grup E

Grup A

1. Yaprak kenarı tüm veya (lup altında) ince testere dişli; yaprak ayası paralel damarlı

2. Gövde ± yok; brakteoller yok 45. *Hohenackeria*

2. Gövde mevcut; brakteoller mevcut 46. *Bupleurum*

1. Yaprak kenarı asla tüm değil; yaprak ayasında nadiren paralel damarlanma

3. Umbellalar basit

4. Dikkat çeken brakteollere sahip tek yıllık 4. *Actinolema*

4. Çok yıllık

5. Dikenli bitkiler 5. *Eryngium*

5. Dikensiz bitkiler

6. Palmat yapraklı dik bitkiler, dikkat çeken brakteoller 3. *Astrantia*

6. Basit yapraklı sürünen otlar; dikkat çekmeyen brakteoller 1. *Hydrocotyle*

3. Umbellalar bileşik

7. Meyve tüy, papilla veya vezikül örtüsüne sahip meyve

8. Meyve dorsalde kuvvetlice yassılaştırmış, kenar kısmı belirgin şekilde kalınlaşmış veya kanatlı

9. Meyvenin kenarı moniliform (boncuk dizisi şeklinde) 80. *Tordylium*

9. Meyvenin kenarları pürüzsüz

10. İki yıllık ila çok yıllık; vitta klavat 75. *Heracleum*

10. Tek yıllık; vitta filiform 81. *Ainsworthia*

8. Meyve neredeyse hiç yassılaştırmamış, kenar farklılaşmamış

11. Petaller sarı 26. *Pimpinella*

11. Petaller beyaz

12. Umbellalar yoğun, ± küresel; meyve kancalı kıllarla kaplı 2. *Sanicula*

12. Umbellalar ± gevşek, küresel değil; meyve kısa kıllı veya uzun

yayılan tüylü

26. *Pimpinella*

7. Meyve tüysüz

13. Petaller sarı

14. Meyve çizgileri kanatlı

43. *Heptaptera*

14. Meyve çizgileri kanatsız

15. Meyve dorsal olarak kuvvetlice basık

72. *Peucedanum*

15. Meyve düzleşmemiş; enine kesitte merikap±silindirik 26. *Pimpinella*

13. Petaller beyaz

16. Dallar *Juncus* (saz) türlerine benzer şekilde dik, dar,

silindirik

9. *Rhabdosciadium*

16. Dallar *Juncus* (saz) türlerine benzer şekilde değil

17. Taban yaprakları basit, oblong-şeritsi, kenarlar kıkırdaksı 9. *Falcaria*

17. Taban yaprakları basit, ± dairesel veya üçlü olarak bölünmüş, kenar boşlukları kıkırdaksı değil

18. Gövdeler aşağıya yönelik tüylerle; meyve ±

küresel

17. *Scaligeria*

18. Gövde tüysüz; meyve oblong-silindirik

27. *Aegopodium*

1.1.3. *Heracleum* L. Cinsinin Özellikleri

Apiaceae familyasının en büyük cinsi olan *Heracleum* L. cinsinin dünyada 125 taksonunun bulunduğu ve genel olarak Asya kıtasında yayılış gösterdiği bildirilmektedir. Türkiye’de ise 9’u endemik olmak üzere, 23 *Heracleum* taksonu doğal olarak yetişmekte olup; ülkemizdeki endemizm oranı %41’dir (Pimenov ve Leonov 2004; Bakış vd. 2011; Güner vd. 2012; Gürbüz, 2019).

Heracleum, Latince Herâclêus kelimesinin türevidir ve Herkül'e (bir mitolojik kahraman) ait (Yunancadan türetilmiştir), 'Hera'nın ihtişamı' anlamına gelir (Dar vd., 2022). *Heracleum* L. Koch cinsi ülkemizde tavşancıl otu, öküz havucu, kuruöğrek, telehaş, suh, devesil, kadifekoçuk, dağ koçuğu, poğluk, kısır öğreği, hömeti, kamşam, herkül otu gibi isimlerle bilinen türleri olan bir cinstir (Bizim Bitkiler, 2023; Yazlık, 2021). Avrupa'daki en yüksek ve en büyük otlar arasında yer alan bu türün en belirgin özelliği boyutlarıdır, bazıları 4-5 m boylanabilir ve “hogweed” olarak anılan bitkiler boyutları sebebiyle "büyük, uzun boylu

veya dev” gibi sıfatlar ile nitelendirilmiştir (Güneş Özkan vd., 2020). Taksonomik olarak karmaşık olan bu cinsin birçok türü morfolojik olarak benzerdir (Butola vd., 2011).

Çok miktarda tohum oluşturabilmesi, hızlı yayılma yeteneği, etnobotanik kullanımı, tarımsal ürünlere olan etkileri nedeniyle ilgili taksonların hem biyolojik çeşitlilik hem çevresel ve sosyoekonomik etkiler adına önemi büyüktür (Yazlık, 2021).

Heracleum türleri ile temastan sonra furanokumarin içeriği sebebiyle vücutta UV-A ışınlarına karşı, genelde kabarcık, yanma ve ağrılı döküntü şeklinde ortaya çıkan fototoksik bir cilt reaksiyonu oluşabilmektedir. Reaksiyon oluşması halinde tedavi olarak etkilenen bölgelerin ilave güneş ışığından korunması, yara hijyeni ve konfor önlemleri sağlanmalıdır. Ciddi vakalarda enflamasyonu azaltmak için sistemik ve yüksek potense sahip topikal kortikosteroidler kullanılabilir (Morris ve Rueckeis, 2023).

Heracleum türlerinin istilacı doğası ve zararlı etkileri nedeniyle halk sağlığı açısından tehlikeli olduğu düşünüldüğü için Amerika Birleşik Devletleri’ne ithalatı ve eyaletler arasında izinsiz taşınması yasaklanmıştır. Bitki Koruma Yasasına göre Federal Zararlı ot sınıfına alınmıştır (Poison Control, 2024).

1.1.4. *Heracleum* L. Cinsinin Deskripsiyonu

Çok yıllık ya da monokarpik (ömründe bir kere çiçek açıp meyve veren ve sonra ölen bitki), değişik şekillerde uzun ya da bodur bitkiler olup genellikle aromatiktir. Toprakaltı organları çoğunlukla kalın, bazen şerit şeklinde liflerden oluşan halkaya sahiptir. Gövde silindirik, çoğunlukla olukludur. Alt kısımlardaki yapraklar basit, loblu veya 1-2 pennat ya da trisekten biternata değişen şekillerde, tüylü ya da tüysüz yapıdadır. Brakte ve brakteol var ya da yok. Sepaller çok küçük; petalleri beyaz ya da bazen soluk yeşil, düzenli ya da dış kısım ışınsal, sivri uçları içe bükülmüş, iki loblu, genellikle tüsüzdür. Dar kıvrımlı bir yakaya sahip olan stilopodyum konik, tüsüz stilus ipliksi yapıdadır ve meyvede dökülür. Meyveler sırttan kuvvetlice yassılaştırmış, kanatları kanatlı, tüylü veya tüsüz; sırt ve yan çıkıntılar/çizgiler ince, 5; sırttaki salgı kanalları 4, ipliksi ya da geniş klavat, çıkıntılar arasına tek tek yerleşmiş, merikarp tabanına kadar uzamamış şekilde; merikarpların karşılıklı iç yüzeylerindeki salgı kanalları 2-0 (Davis, 1972).

Heracleum cinsinin bitkiler alemindeki taksonomik hiyerarşisi aşağıda gösterilmektedir (WFO, 2024):

Alem: *Plantae* Haeckel

Bölüm: *Kapalı tohumlular*

Takım: *Apiales* Nakai

Familya: *Apiaceae* Lindl.

Cins: *Heracleum* L.

1.1.4.1. *H. paphlagonicum* Czeaczott Deskripsiyonu

Endemik bir bitki olan *H. paphlagonicum* çok yıllık, aromatik, 1-1.5 metre boyuna ulaşabilen güçlü bir bitkidir. Bitkinin alt kısımları oluklu ve tüylüdür. Alt yaprakları pennat bileşiktir, 30 cm'den uzun ve lamina dış hatları oblongdur. 5 foliol vardır. Üst kısımları neredeyse tüysüz, ana damarları kısa tüylü; alt kısımları ise tüylüdür. Yan folioller pennatilobat, kısa ve küttür. Tepedeki folioller ise 3 loblu, kenarları krenat-dişli ve yaklaşık 3 parçalı durumdadır. Üst gövde yaprakları genişçe oblong, tepede küçük bir girintiye sahip kın taşır. 6-19 cm boyları arasında değişen 30-45 sayıda, $\pm$ kısa yumuşak tüylü ışın bulunmaktadır. Brakteoller lanseolat. Beyaz radyant çiçeklere sahiptir. Ovaryum tüylüdür. Meyveler eliptik veya obovat-eliptik, 9-12x4-7 mm boyutlarında, pürüzlü tüylüdür; dorsal vitta filiform-klavat, merikarpın $\frac{3}{4}$ 'ü kadar uzunlukta; komissural vitta daha geniş biçimde klavat ve merikarpın neredeyse $\frac{1}{2}$ 'si kadar uzunluktadır (Davis, 1972).

Çiçeklenme zamanı 6. ve 7. aylar. Karışık orman içindeki dere kenarlarında (*Abies*, *Pinus nigra*, *Fagus orientalis* vb.), 1200-1750 m. yükseltilerde yetişir.

Sinonim: Bu taksonun sinonimi bulunmamaktadır.



Şekil 1.1. *H. paphlagonicum* Dünyada Yayılış Gösterdiği Yerler (POWO, 2024)

1.1.4.2. *H. crenatifolium* Boiss. Deskripsiyonu

Endemik, iki yıllık ? non-aromatik¹ ? olan bitki 0.7-1.5 m arasında uzunluğa sahip olup tek gövdeli, gövde kalınlığı 1,5 cm'den fazla olan bir bitkidir. Alt kısımları ince çizgili-oluklu ve tüysüzdür. Bazal yaprakları 1-2 pennat olup eni en az 40 cm ve laminası üçgen-oblongtur. Üst kısımları neredeyse tüysüz veya seyrek tüylü; altları daha yoğun tüylüdür. Primer folioller 2-4 çift olup 1-pennat ile pennatifit arasında, uç kısımları 3 loblu-3 parçalı arası değişen şekildedir. Uç loblar oblong-lanseolat, krenat-dişlidir. Üst gövdedeki yaprakları oblong-lanseolat kına sahiptir. Işınlar 35-50 arasında, 2-12 cm arası değişen uzunluklarda ve tüysüzdür. Brakteoller lanseolat filiform arasındır. Çiçekler bilinmiyor. Meyveler eliptik-obovat-küresidir. 7-15x6-11 mm arası boyutlarda ve tepesi emarginattır. Dorsal vitta genel olarak linear-klavattır (1 mm'ye kadar geniş). Dorsal vitta merikarpın ½'si kadar uzunlukta, komissural vitta merikarpın ¼'ü kadar uzundur (Davis, 1972).

Çiçeklenme zamanı 5. ve 6. aylardadır. Dağ ormanı, çayırlar, dere kenarlarında 2400 m rakıma kadar yetişir.

Sinonim: *Heracleum davisii* Manden.

¹ Burada yer alan soru işaretleri Türkiye Florası'nda yer aldığı için bu şekilde bırakılmıştır.



Şekil 1.2. *H. crenatifolium* Dünyada Yayılış Gösterdiği Yerler (POWO, 2024)

1.1.4.3. *H. sphondylium* L. subsp. *montanum* (Schleich. ex Gaudin) Briq. Deskripsiyonu

Çok yıllık, 0.6-2 metre arası boylarda, aromatik olmayan ya da hafif aromatik olan bir bitkidir. 7-20 mm çapa sahip olan gövde alt kısımları oluklu, pürüzlü ve gri tüylü arasındır. Alt yaprakları pennat, ternat veya loblu, lamina üst yüzeyi tüysüzle yumuşak setüloz arası tüylüdür. Alt kısımlar her zaman tüylüdür (en azından damarların üstü), nadiren her iki taraf da tüylüdür. Üst gövde yaprakları dar oblong-oval arası kınlarla sahiptir. Brakteoller lineardır. 20-50 ışın vardır, boyları 4-15 cm arasında değişir, tüylü veya tüysüz olabilir. Çiçeklenme zamanı 6. ve 7. aylardadır. Çiçekler beyaz veya soluk sarımsı yeşil, dıştakiler radyant veya düzenlidir (Davis, 1972).

-Alt yapraklar pennat ya da ternat; çiçekler beyaz veya yeşilimsi, radyant veya değil

-Çiçekleri beyaz, dıştakiler radyant; alt yapraklar ternat.

Çiçeklenme zamanı 6. ve 7. aylardadır. Kaynağacıyla temsil edilen ılıman kuşak ormanlarında, dere kenarlarında yaklaşık 790 m. rakıma kadar yetişir,

Sinonimler: *Pastinaca dissecta* Koso-Pol., *Pastinaca setosa* Calest., *Pastinaca*

montana Calest., *Heracleum pyrenaicum* f. *setosum* (Lapeyr.) Reduron, *Heracleum montanum* Schleich. ex Gaudin, *Heracleum panaces* DC. ex Nyman, *Heracleum setosum* Lapeyr.



Şekil 1.3. *H. sphondylium* subsp. *montanum* Dünyada Yayılış Gösterdiği Yerler (POWO, 2024)

1.1.4.4. *H. pastinacifolium* K. Koch subsp. *incanum* (Boiss. & A.Huet) P.H.Davis Deskripsiyonu

Çok yıllık, non-aromatik, 15-90 cm arası boylarda geniş yaslı liflerden oluşan yakası bulunan, gövde çapı 3-6 mm arasında değişen bir bitkidir. Alt kısımları ince oluklu, tüysüz ya da kısa yumuşak tüylü veya tomentozdur. Alt yaprakları 1-2 pennat, laminası oblong ile dar üçgen arası bir şekilde olan 5-30 x 3-13 cm boyutları arasındadır. Primer folioller ovate ile suborbikular arası, 2-8 x 1-4(-6) cm arası boyutlarda, obtus-akuminat arası, dentat, derin dişli, bazen 2-3 lobludur. Alt folioller 1-pennat, 3-5(-7) benzer şekildedir. Üst gövde yaprakları az veya çok genişlemiş kınılıdır. Sayısı 5-23 olan ışınlara yaklaşık eşit ya da 2-12 cm arası değişen uzunluklardadır. Brakteoller değişkendir veya yoktur. Çiçekler beyaz, dıştakiler yaklaşık radyanttır. Ovaryum tüylü ile tüysüz arası olabilir. Meyveler çoğunlukla oblong eliptik ile obovat orbikular arasındadır. Meyve 5-9 x 3•5-5 mm boyutları arasında, tüylü ile tüysüz arasında, bazen pürüzlüdür. Dorsal vitta klavat, merikarpın ¼(-¾) kadar uzunluktadır. Kommissural vitta bulunmamaktadır (Davis, 1972).

-Üst gövde yapraklarının kınları oldukça genişlemiş, tepesi bıçakla kesilmiş gibi düz ya da tepe ortasında kısa bir girintiye sahip; ışınlara genellikle birbirine yakın uzunluklarda ve meyvede 8-12 cm'den daha kısadır; alt yaprakların folioller suborbikular ile ovate-lanseolat

arası, tüysüz, tüylü veya kaba tüylü; Dorsal vitta genellikle merikarpın $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{2}$ ($\frac{3}{4}$)'ü uzunluğundadır.

-Yaprakçıklar genişçe ovat-suborbikular arası, tüysüz, kısa, yumuşak tüylü veya birbirine karışmış sık yumuşak, kıtksı tüylü.

Çiçeklenme zamanı 7. ve 9. aylardadır. Kayalık yamaçlar, dereler, dağ eteğindeki taş yığınları, zirvelerde, 1800-3500 m. rakımlar arasında yetişir.

Sinonimler: *Wendia incana* (Boiss. & A.Huet) Grossh, *Pastinaca incana* Koso-Pol., *Heracleum anatolicum* Manden., *Heracleum cuneatilobatum* Hausskn. & Bornm. ex Bornm., *Heracleum albovii* Manden.



Şekil 1.4. *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* Dünyada Yayılış Gösterdiği Yerler (POWO, 2024)

1.1.5. *Heracleum* Türlerinin Geleneksel Kullanımı

Apiaceae familyasına ait *Heracleum* cinsi, çeşitli geleneksel ve modern kullanımlarıyla iyi bilinen bir cinstir (Butola vd., 2011). *Heracleum*'un bazı türleri geleneksel Asya tıbbında kullanılmış ve önemli düzeyde tedavi edici etkilere sahip olduğu kanıtlanmıştır. *Heracleum* türleri geleneksel olarak farklı ülkelerde çeşitli amaçlar için kullanılmaktadır. Geleneksel tıpta bazı *Heracleum* türleri antipiretik, analjezik, diaforetik, antiseptik, karminatif ve sindirimi kolaylaştırıcı olarak ve aynı zamanda romatizmal hastalıklar, diyare, dizanteri,

lumbago, mide ağrısı, kırık, ezilme ve düşme yaralanmalarında, gıdalara tat verici madde ve baharat olarak kullanılmaktadır. Bu cinsin meyveleri ve yaprakları İran halk hekimliğinde antiseptik, gaz giderici, sindirimi kolaylaştırıcı ve ağrı kesici olarak da kullanılmaktadır (Habibi vd., 2010; Hosseinzadeh vd., 2019).

Geleneksel İran tıbbında *Heracleum persicum* Desf. antioksidan, analjezik, antienflamatuvar, antibakteriyel, antiromatizmal, antikonvülzan etkileri ve mide-bağırsak rahatsızlıkları, kanser, solunum yolu rahatsızlıkları, nörolojik bozukluklar gibi rahatsızlıklarının tedavisi amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır (Hanachi vd., 2022; Ebrahimi vd., 2023). Aynı zamanda İran'ın birçok yerinde tat verici madde ve baharat olarak da kullanılmaktadır (Firuzi vd., 2010). Felç, tek taraflı yüz felci ve hemipleji hastaları, bitkinin kurutulmuş toz formunu yemeklerinde baharat olarak kullanmaktadır. *H. persicum*'un meyvelerinden yapılan meyve suyu hafıza bozukluğu, unutkanlık ve baş dönmesi tedavisinde kullanılmaktadır. Bu bitkinin etkileyici bir kokusu vardır ve hıçkırığı durdurabilen bir etkiye sahiptir (Majidi ve Lamardi, 2018).

Avrupa'da "inek yaban havucu" olarak bilinen *H. sphondylium* L. ishale karşı kullanılırken, Türkiye'de tavşancılotu olarak bilinir ve dizanteriye karşı kullanılır (Hosseinzadeh vd., 2019). *H. sphondylium*'un toprak üstü kısımları hipertansiyon tedavisinde kullanılmaktadır. Aynı zamanda bitkiden hazırlanan çay Romanya ve Fas'ta afrodisyak olarak kullanılmaktadır (Senejoux vd., 2013). Afrodisyak, vazodilatör, tonik, sedatif etki ve ishal, dizanteri, hazımsızlık, sindirim ve adet sorunları gibi rahatsızlıkların tedavisinde, yaraları iyileştirmek, likör hazırlamak için kullanılmıştır (Mileski vd., 2016; Uysal vd., 2019).

H. candicans Wall. ex DC. türünün meyveleri baharat veya tat verici madde, afrodisyak, sinir toniği, karın koliği, ateş düşürücü olarak; cilt bozuklukları, sindirim ve şişkinlik şikayetlerini gidermek amacıyla kullanılmaktadır (Chauhan vd., 2014; Bahadori vd., 2016).

Çizelge 1.1. *Heracleum* Türlerinin Geleneksel Kullanımı

<i>Heracleum</i> Türü	Etnobotanik Kullanımı	Ülke/Bölge	Referans
<i>H. persicum</i> Desf.	Antioksidan, antiseptik, analjezik, karminatif, antienflamatuvar, antibakteriyel, nöbet önleyici, doğum kontrolü, emenagog, süt artırıcı; kanser, idrar yolu, mide-bağırsak, nörolojik, romatolojik ve solunum yolu bozuklukları, sarılık, siyatik, ateş, baharat olarak	İran	Majidi ve Lamardi, 2018 Firuzi vd., 2010) Dadjo vd., 2015)
<i>H. rawianum</i> C.C. Towns	Antiseptik, karminatif, hazımsızlığı giderici	İran	Hasheminya ve Dehghannya, 2021
<i>H. moellendorffii</i> Hance	Romatoid artrit, baş ağrıları, yüksek tansiyon, yüksek kan şekeri, yüksek kolesterol, sırt ağrısı		Li vd., 2019; Bae vd., 2012
<i>H. maximum</i> W. Bartram	Tüberküloz, solunum yolu rahatsızlıkları	Doğu Kanada	O'Neill vd., 2013
<i>H. dissectum</i> Ledeb.	Romatoid hastalıklar ve baş ağrıları	Çin ve Moğolistan	Son vd., 2021
<i>H. mantegazzianum</i> Sommier&Levier	Süs, yiyecek		Bahadori vd., 2016
<i>H. dissectifolium</i> K. T. Fu	Rüzgarı dağıtmak, nemi ortadan kaldırmak ve ağrıyı hafifletmek	Çin	Li vd., 2023
<i>H. candolleianum</i> Wight & Arn. Gamble	Artrit, sinir toniği, felç vb. sinir rahatsızlıkları, afrodizyak	Hindistan	Chacko vd., 2000; Purushothaman ve Ravi, 2013; Bahadori vd., 2016

Çizelge 1.1. *Heracleum* Türlerinin Geleneksel Kullanımı (Devam)

<i>H. rigens</i> Wall. ex DC.	İdrar bozuklukları, öksürük, hiperasidite, yara, kaşıntı, kalp hastalıkları, kusma, kabızlık, mide ağrısı, ishal, baş ağrısı, balgam, mide rahatsızlıkları ve hazımsızlık, antibakteriyel, antienflamatuvar	Hindistan	Jagannath vd., 2012; Lingaraju ve Sudarshana, 2014
<i>H. millefolium</i> var. <i>Millefolium</i> Diels	Detumesans, parçalanmış kitle ve cüzzamın tedavisi	Çin	Li vd., 2023
<i>H. vicinum</i> H. Boissieu	Alerjik vaskülit	Çin	Gu, 2014
<i>H. platytaenium</i> Boiss.	Gıda, gastrit, enterit, epilepsi		Bahadori vd., 2016
<i>H. wallichii</i> DC.	Antidiyareik, tonik, afrodisyak		Bahadori vd., 2016
<i>H. sprengelianum</i> Thwaites	Güneş yanığı, cilt hastalıkları, harici tümör		Baharodi vd., 2016
<i>H. apaense</i> R.H.Shan&C.C.Yuan	Mide neoplazmı	Çin	Zhang, 2012
<i>H. barmanicum</i> Kurz.	Karın ağrısı	Çin	Li vd., 2023
<i>H. stenopterum</i> Diels	Soğuk algınlığı ve romatizma tedavisi	Çin	Li vd., 2023

1.1.6. *Heracleum* Türleri Üzerinde Yapılan Çalışmalar

Farklı *Heracleum* türleri üzerinde yapılmış ve esas olarak furanokumarinler ve furanokumarin glikozitlerinin yanı sıra alkaloidler, poliasetilenler ve flavonoidlere odaklanan birçok fitokimyasal çalışma bulunmaktadır. Cinsin uçucu yağ bileşikleri de incelenmiştir. Fitokimyasal çalışmalar ve biyoaktivite çalışmaları ise çoğunlukla bu cinse ait kumarin bileşikleriyle yürütülmüştür (Gülbüz, 2019).

1.1.6.1. Fitokimyasal Bileşimi

1.1.6.1.1. Kumarinler

H. canescens Lindl. köklerinden hazırlanan etanolü ekstre etil asetat ve petrol eteri

ile fraksiyonlanmıştır. Preparatif İTK kullanılarak etil asetat ekstresinden izoheraklenin, heraklenol, imperatorin, izogosferol ve alloizoimperatorin; petrol eterli eskreden ise psoralen, heraklenin, ksantotoksin, alloimperatorin ve 8-geranoksipsoralen izole edilmiştir (Razdan vd., 1982).

H. sibiricum L. köklerinden Soxhlet apareyi ile hazırlanan petrol eterli ekstre 10 gün boyunca kristallendirilmiş ve çökelege kolon kromatografisi uygulanmıştır. Bergapten, sfondin, pimpinellin ve izopimpinellin bileşikleri izole edilmiştir. Meyvelerinde ise bergapten, ksantotoksin, izopimpinellin, heraklenin, fellopterin, imperatorin, byakangelikol, byakangelisin bulunmuştur (Bogucka-Kocka ve Krzaczek, 2003).

H. rapula Franch. köklerinden elde edilen ekstre kolon kromatografisi ile izole edilmiş ve ostol, bergapten, ksantotoksin, izopimpinellin, imperatorin, izoimperatorin, knidilin, fellopterin, rivulobirin bileşikleri tanımlanmıştır (Liu vd., 2006). Bir başka çalışmada *H. rapula* köklerinden hazırlanan aseton ekstresinden heraklenol ve diheraklenol izole edilmiştir (Niu vd., 2004).

H. yungningense Hand.-Mazz. kökleri ile yapılan bir çalışmada imperatorin, umbelliferon, umbelliprenin, ksantotoksin, moellendorfin, yungnin A, yungnin B, yungnozit A ve B, vaginidiol, apterin, heraklenol, 8-geraniloksipsoralen, skopoletin, hermandiol, heratomol-6-O- β -D-glukopiranozit, izofraksidin izole edilmiştir (Taniguchi vd., 2005).

H. crenatifolium Boiss. meyvelerinden hazırlanan petrol eteri ekstresi hekzan:etilasetat gradient akışı ile silikajel kolona uygulanmıştır. Preparatif İTK ile bergapten, izobergapten, pimpinellin, izopimpinellin, sfondin ve byakangelikol izole edilmiştir (Tosun vd., 2008).

H. pastinacifolium köklerinden hazırlanan asetonlu ekstre Al_2O_3 kolonuna uygulanmış ve hekzan, benzen ve kloroformun farklı oran ve bileşimlerdeki karışımlarıyla elüe edilmiştir. Fraksiyonlar saflaştırılıp izobergapten, izopimpinellin, ksantotoksin, ostol, pimpinellin ve psoroheraklin elde edilmiştir (Kasumova ve Serkerov, 2011 ve Kasumova ve Serkerov, 2013).

H. mantegazzanum meyvelerinden hazırlanan petrol eteri ekstresi diklorometan:etilasetat çözücü sistemiyle kolona uygulanmıştır. Kolon kromatografisinden

sonra preparatif İTK ile benzen:etilasetat, diklorometan:asetonitril ve *n*-heptan:diklorometan:etilasetat çözücü sistemleri kullanılarak bergapten, pimpinellin, izopimpinellin, ksantotoksin, imperatorin, limettin ve 5-metoksi-7-(3,3-dimetilalliloksi)-kumarin izole edilmiştir. (Glowniak vd., 2000). *H. mantegazzanum* meyvelerinin diklorometan ekstresindeki biyoaktif bileşikleri saflaştırmak ve değerlendirmek için fraksiyonlama, yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ve yüksek performanslı karşı akım kromatografisine (HPCCC) dayanan bir strateji oluşturulmuştur. Ters faz modunda dörtlü solvan sistemi *n*-heptan-etil asetat-metanol-su (6:5:6:5 v/v) kullanılmış ve bu yöntemle, tek bir çalışmada yedi fraksiyon izole edilmiştir. Bunlardan üçü saf furanokumarinlerdir: pimpinellin, imperatorin ve fellopterin. Ksantotoksini saflaştırmak için daha polar bir sistem (1:1:1:1 h/h) uygulanmıştır (Walasek vd., 2015).

H. candolleanum tohumlarından hazırlanan petrol eteri ekstresinden 5 bileşik izole edilmiştir. Bileşikler, spektral verilerine göre oleik asit trigliseriti, oleik asit, bergapten, neopsoralen ve metil oleat olarak tanımlanmıştır (Divya vd., 2018).

H. verticillatum, *H. sibiricum*, *H. angustisectum* ve *H. ternatum* Velen. kök, yaprak ve meyvelerinden hazırlanan hekzan ekstrelerinin furanokumarin miktarlarının belirlenmesi 1H-NMR ile gerçekleştirilmiştir. Pimpinellinin tüm türlerin köklerinde ana bileşen olduğu görülmüştür. *H. sibiricum* meyvesinin ana bileşeni bergapten, *H. verticillatum* meyvesinin ise imperatorin olduğu görülmüştür. *H. angustisectum* ve *H. ternatum* meyvelerinde baskın olan bileşiği ise byakangelikol olduğu tespit edilmiştir (Ozek vd., 2019).

H. dissectum kökleri ile hazırlanan metanollü ekstre distile suda süspanse edilmiş ve petrol eteri, *n*-butanol ve kloroform ile fraksiyonlanmıştır. *n*-butanollü ve kloroformlu ekstreler silikajel kolon ve diklorometan:metanol çözücü sistemiyle fraksiyonlanmıştır. *n*-butanollü ekstrelerin fraksiyonları YPSK ve ODS kolon ile saflaştırılmış, *tert*-O- β -D glukopiranozil-heraklenol bileşiği izole edilmiştir. Kloroformlu ekstrelerin fraksiyonları ise Sefadeks kolon kromatografisi YPSK ile saflaştırılmış, izopsoralen, 5,6-dihidropiranobenzopiron, (9*R*, 10*R*)-9, 10-dihidro-10-hidroksi-9- metoksi-bergapten-, *tert*-O-metilheraklenol, Kandinol C, Rivulobirin C, Rivulobirin D izole edilmiştir (Zhang vd., 2020).

H. lasiopetalum bitkisinin fitokimyasal içeriğini incelemek amacıyla bitkinin toprak üstü kısımlarına ayırma işlemi yapılmış ve doğal ürünlerinin saflaştırılmasında farklı kromatografik teknikler kullanılmıştır. İzole edilen metabolitlerin kimyasal yapısı, NMR ve

IR gibi spektroskopik yöntemler ve element analizi kullanılarak belirlenmiştir. Saflaştırılmış bileşik olarak suberosin bulunmuştur (Javidnia vd., 2021).

Heracleum türlerinden elde edilen kumarinler Çizelge 1.2’de verilmiştir.

Çizelge 1.2. *Heracleum* Türlerinde Tespit Edilen Bazı Kumarinler

Tür Adı	Taşıdığı Kumarinler	Referans
<i>H. pastinacifolium</i>	İzobergaptin, izopimpinellin, ksantotoksin, ostol, pimpinellin, psoroheraklin	Kasumova ve Serkerov, 2011 ve Kasumova ve Serkerov, 2013
<i>H. candolleanum</i>	Bergaptin, neopsoralen	Divya vd., 2018
<i>H. rapula</i>	Ostol, bergaptin, ksantotoksin, izopimpinellin, imperatorin, izoimperatorin, knidilin, fellopterin, rivulobirin	Liu vd., 2006
<i>H. rapula</i>	Heraklenol, diheraklenol	Niu vd., 2004
<i>H. lasiopetalum</i> Boiss.	Suberosin	Javidnia vd., 2021
<i>H. canescens</i>	İzoheraklenin, heraklenol, imperatorin, izogosferol, alloizoimperatorin, psoralen, heraklenin, ksantotoksin, alloimperatorin, 8-geranoksipsoralen	Razdan vd., 1982
<i>H. sibiricum</i>	Bergaptin, sfondin, pimpinellin, izopimpinellin, bergaptin, ksantotoksin, izopimpinellin, heraklenin, fellopterin, imperatorin, byakangelikol, byakangelisin	Bogucka-Kocka ve Krzaczek, 2003
<i>H. dissectum</i>	10-dihidro-10-hidroksi-9metoksi-bergaptin, tert-O-metilheraklenol, izopsoralen, 5,6-dihidropiranobenzopiron, Kandinol C, Rivulobirin C, Rivulobirin D, tert-O-β-D glukopiranozil-heraklenol	Zhang vd., 2020
<i>H. yungningense</i>	İmperatorin, umbelliferon, umbelliprenin, ksantotoksin, moellendorfilin, yungnin A, yungnin B, yungnozit A ve B, vaginidiol, apterin, heraklenol, 8-geraniloksipsoralen, skopoletin, hermandiol, heratomol-6-O-β-D-glukopiranozit, izofraksidin	Taniguchi vd., 2005

Çizelge 1.2. *Heracleum* Türlerinde Tespit Edilen Bazı Kumarinler (Devam)

<i>H. verticillatum</i> , <i>H. angustisectum</i> ve <i>H. ternatum</i>	Pimpinellin	Ozek vd., 2019
<i>H. angustisectu</i> , <i>H. ternatum</i>	Byakangelikol	
<i>H. crenatifolium</i>	Bergapten, izobergapten, pimpinellin, izopimpinellin, byakangelikol, sfondin	Tosun vd., 2008
<i>H. lasiopetalum</i>	Süberozin	Javidnia vd., 2021
<i>H. mantegazzianum</i>	Bergapten, pimpinellin, izopimpinellin, ksantotoksin, imperatorin, fellopterin, limettin-, 5-metoksi-7-(3,3- dimetilalliloksi)-kumarin	Glowniak vd., 2000; Walasek vd., 2015

1.1.6.1.2. Flavonoidler

H. pastinaca üzerinde yapılan bir fitokimyasal çalışmada izole edilen bileşiklerin yapıları, ESI-MS verileriyle birlikte 1D ve 2D NMR analizleriyle aydınlatılmış ve izokersetin, rutin, afzelin, astragalin, isoramnetin 3-*O*- β -glukopiranozit, nikotiflorin ve narsisozit izole edilmiştir (Gürbüz, 2019).

1.1.6.1.3. Steroller

H. sphondylium, *H. ternatum*, *H. montanum* Schleich. ex Gaudin, *H. orphanidis* Boiss., *H. pyrenaicum* subsp. *orsinii* (Guss.) F. Pedrotti & S. Pignatti, *H. pyrenaicum* subsp. *pollinianum* (Bertol.) F. Pedrotti & S. Pignatti, *H. sibiricum*, *H. verticillatum* meyvelerinin diklorometanlı ekstreleri ile yapılan çalışmada β -sitosterol (%44,9-%56,9), stigmasterol (%15,7-%25,0), Δ^7 -stigmestenol (%6,6-%12,5) ve kampestrol (%5,2- %8,1) saptanmıştır (Usjak vd., 2019).

H. lasiopetalum bitkisinin fitokimyasal içeriği incelendiğinde toprak üstü kısımlarında ayırma işlemi yapılmış ve saflaştırılmış bileşik olarak beta-sitosterol bulunmuştur (Javidnia vd., 2021).

1.1.6.1.4. Uçucu Bileşikler

H. stevenii Manden. türünün farklı kısımlarından elde edilen (kök, yaprak, gövde, tomurcuk ve çiçek) uçucu yağlar su distilasyonu ile elde edilip GK ve GK/KS ile analiz edilmiştir. Yağlarda, ana bileşen oktil asetat (%28-73) olmak üzere 18 bileşen tanımlanmıştır. Kök, gövde ve yapraklarından elde edilen yağların yanı sıra oktil oktanoat (%10-19) açısından da zengindir (Tkachenko, 1994).

H. paphlagonicum meyveleri hidrodistilasyona tabi tutulmuş ve yağı GK/KS ile analiz edilmiştir. Yapılan analizde toplamda yağın %95.4'ünü temsil eden 97 bileşik tanımlanmıştır. Ana bileşenler olarak oktil asetat (%31,5), hekzil bütirat (%17,0) ve oktil hekzanoat (%10,2) içerdiği görülmüştür (Baser vd., 2000).

H. sphondylium subsp. *ternatum* meyvelerinden hidrodistilasyon yoluyla elde edilen uçucu yağ GK ve GK/KS ile analiz edilmiştir. Toplam yağın %92,6'sını temsil eden 27 bileşen tanımlanmıştır. Ana bileşenler olarak 1-oktanol (%50,3), oktil bütirat (%24,6) ve oktil asetat (%7,3) belirlenmiştir (İşcan vd., 2003).

Türkiye'de endemik üç *Heracleum* türü olan *H. crenatifolium* Boiss., *H. platytaenium* Boiss.'in ve *H. sphondylium* L. subsp. *ternatum* (Velen.) Brummitt, meyvelerinden hidrodistilasyon (HD), mikrodalga destekli hidrodistilasyon (MAHD), mikrodistilasyon (MD), mikro buhar damıtma-katı faz mikroekstraksiyon (MSD-SPME) teknikleri kullanılarak uçucu yağ elde edilmiş ve GK-GK/KS ile analiz edilmiştir. Farklı yöntemlerle izole edilen yağların bileşimleri bazı farklılıklar göstermiştir. *H. crenatifolium* yağı toplam yağın %99'unu temsil eden 37 bileşik ile karakterize edilmiştir. Yağlar farklı teknikler kullanılarak izole edilmesine rağmen, bir ölçüde benzer sonuçlar elde edilmiştir. Oktil asetat (%59-95), oktil izovalerat (%0,8-6,4) ve oktanol (%0,6-5,0) tüm yağlardaki ana bileşiklerdir. Hekzil izovalerat (%0,9-9,3), desil asetat (%0,6-4,3), hekzil 2-metilbütirat (%0,2-5,7), oktil 2-metilbütirat (%0,2-1,5) ve oktil izobütirat (%0,1-0,7) gibi esterlerin aynı zamanda ana bileşenler arasında yer aldığı görülmüştür. *H. platytaenium*, yağının %99'unu temsil eden 70 bileşik ile karakterize edilmiştir. Oktil asetat (%84.8-87.8), oktil hekzanoat (%2.9-4.7), (Z)-4-oktenil asetat (%1.5-2.1), oktil oktanoat (%0,7-2,2) ve oktanol (%0,7-1,0) ana bileşenlerdir. *H. sphondylium* subsp. *ternatum*, yağının %95'ini temsil eden 64 bileşik ile karakterize edilmiştir. İncelenen tüm yağlarda ana bileşenler olarak oktil bütirat (%34,6-41,1) ve oktil asetat (%19,2-38,4) tespit edilmiştir. Apiol (%4.7-20.4) bir sonraki ana bileşik olarak gözlemlenmiştir. Oktanol (%0,9-3,8), (Z)-4-oktenil asetat (%2,2-4,4), (Z)-4-oktenil bütirat (%2,6-3,0) ve oktil

hekzanoat (%0,5-1,5) da majör bileşikler arasında yer almaktadır (Özek vd., 2005).

H. candolleianum'un yapraklarından ve meyvelerinden uçucu yağlar hidrodistilasyon yoluyla elde edilmiş ve GK-GK/KS ile analiz edilmiştir. Yaprak yağındaki ana bileşenler sabinen (%13,2), limonen (%9,2), β -karyofillen (%8,6) ve karyofillen oksit (%8,4) iken meyvedeki ana bileşenler limonen (%70,0) ve oktil asetat (%7,2) (John vd., 2007).

H. transcaucasicum Manden. ve *H. anisactis* Boiss. &Hohen'in toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağların analizi GK-FID ve GK-KS ile yapılmıştır. *H. transcaucasicum* toprak üstü kısımların ait uçucu yağ analizi, uçucu yağın %99,95'ini oluşturan yedi bileşeni ortaya çıkarmıştır. *H. anisactis*'in toprak üstü kısımları uçucu yağ açısından araştırılmış ve uçucu yağın %99,98'ini temsil eden üç bileşen bulunmuştur. Ana bileşen olarak miristisin, her iki uçucu yağda da yüksek miktarlarda karakterize edilmiştir (Torbatı vd., 2013). Yapılan bir başka çalışmada *H. transcaucasicum* yağının ana bileşenleri elemisin (%41,1), pogostol (%8,6), miristisin (%8,2) ve zingiberenol (%6,1) olarak bulunmuştur (Firuzi vd., 2010).

GK ve GK-KS teknikleriyle analiz edilen *H. pastinacifolium* ve *H. rechingeri* Manden. toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağlarının kimyasal bileşimi ve verimi incelendiğinde. *H. pastinacifolium* uçucu yağında toplam yağın %97,7'sini temsil eden 26 bileşik tanımlanmış olup ana bileşikler miristisin (%53,6), (Z)-trans-a-bergamoten (%10,6) ve limonendir (%7,3). *H. rechingeri* yağında hekzil bütanoat (%29,7), oktil bütanoat (%10,1) ve oktil asetat (%9,0) ana bileşikler olarak tespit edilmiştir. Bu yağda toplam yağın %88,8'ini temsil eden 28 bileşik tespit edilmiştir. Genellikle, yağın %70'ini oluşturan esterik bileşiklerden oluşmaktadır. Bu yağın %91,5'ini temsil eden 64 bileşik tanımlanmıştır (Firuzi vd., 2010).

H. siamicum Craib meyvesi hidrodistilasyona tabi tutulmuş ve uçucu yağın kimyasal bileşimi GK ve GK-KS ile analiz edilmiştir. Kurutulmuş bitki materyaline göre uçucu yağ verimi %1,25 bulunmuş ve 25 bileşik (toplam ağırlığın %97,69'una karşılık gelen) tespit edilmiştir. Ana bileşenler: n-oktil asetat (%65,30), o-simen (%10,35), limonen (%7,52), δ -2-karen (%6,87), cis-tujon (%1,92), izobornil asetat (0,94) %, n-oktanol (%0,73), 1,8-sineol (%0,62), n-tridekanol (%0,44) ve safrol (%0,37) (Kuljanabhagavad vd., 2010).

H. thomsonii C. B. Clarke toprak üstü kısımlarında yapılan su distilasyonu ve süperkritik karbondioksit yöntemleriyle (CO₂) elde edilen uçucu yağın GK analizlerindeki

kalitatif ve kantitatif farkı ortaya çıkarılmıştır. Distilasyon sonucu elde edilen yağda 19 bileşen içerisindeki majör bileşikler; limonen (%4,31), (Z)-osimen (%3,69), terpinolen (%22,24), neril asetat (%36,19), nerol (%9,51) ve p-simen-8-ol (%2,61) iken CO₂ ekstraksiyonu sonucu elde edilen yağda 24 bileşendeki ana bileşikler terpineol (%5,08), germakren D (%2,17), neril asetat (%51,62), nerol (%9,78), geranil asetat (%2,06), bisabolol (%2,48) ve 1 nonadekanol (%4,96) olarak tespit edilmiştir (Guleria vd., 2011).

H. sprengelianum Wight & Arn tohum, yaprak ve rizom uçucu yağlarında yapılan analize göre majör bileşik olan β -pinen sırasıyla, %22,26; %16,18; %21,84 olarak bulunmuştur (Karuppusamy ve Muthuraja, 2011).

H. rigens tohumlarından hidrodistilasyon yöntemiyle ekstre edilen yağ bileşiminin %98,5'ini oluşturan toplam 20 bileşik tespit edilmiştir. Yağın analizleri GK/FID ve GK/KS ile yapılmıştır. Tanımlanan ana bileşenler bornil asetat (%51,2), α -pinen (%22,6), limonen (%9,62), oktil asetat (%3,94), p-simen (%2,85) ve γ -terpinendir (%1,93) (Jagannath vd., 2012).

H. moellendorffii Hance çiçekli toprak üstü kısımlarından elde edilen suyla damıtılmış uçucu yağ, GK-KS ile analiz edilmiştir. Toplam yağın %98,7'sini oluşturan 41 bileşen tanımlanmış olup bunların arasında apiol (%11,0), β -pinen (%9,2), α -terpineol (%7,5), miristisin (%7,1), ostol (%6,1) ve (E)-anetolün (%5,2) ana bileşenler olduğu tespit edilmiştir (Chu vd., 2012).

H. verticillatum ve *H. ternatum* kök, yaprak ve meyvelerinden elde edilen uçucu yağlar GK ve GK/KS ile analiz edilmiştir. *H. verticillatum* ve *H. ternatum* kök yağlarında çoğunlukla β -pinen olmak üzere monoterpenlerin hakim olduğu görülmüştür (sırasıyla %23,5 ve %47,3). *H. verticillatum* yaprak yağı, çoğunlukla limonen (%20,3) olmak üzere monoterpenler ve çoğunlukla (E)-karyofillen (%19,1) olmak üzere seskiterpenler ile; *H. ternatum* yaprak yağı ise, (Z)-izoelemisin içeren yüksek oranda fenilpropanoitler ile karakterize edilmiştir (%35,1'i baskın bileşendir.). Her iki meyve yağı da çoğunlukla oktil asetat olmak üzere alifatik esterlerin çoğunu içermektedir. (*H. verticillatum* yağında %42,3 ve *H. ternatum* yağında %49,0) (Uşjak vd., 2016).

H. persicum'un toprak üstü kısımlarından hidrodistilasyon (HD) ve mikrodalga destekli hidrodistilasyon (MAHD) yoluyla elde edilen uçucu yağların kimyasal bileşimleri, gaz kromatografisi/kütle spektrometresi (GK/KS) yöntemleri ile belirlenmiştir. HD-

yöntemiyle izole edilen uçucu yağın GK/KS ile 20 bileşeni tanımlanmış olup ana bileşenler hekzil bütanoat (%28,32), heptil izobütanoat (%24,05), hekzil 2-metilbütanoat (%8,24), fenil etil 3-metil bütanoat (%5,41), hekzil asetat (%4,47), izopropil-3-metil bütirat (%2,91), γ -terpinen (%2,90), oktenol bütanoat (2,87) %, izopropil-2-metil bütirat (%2,66) ve simen olarak tespit edilmiştir (%2,38). MAHD yöntemiyle ekstre edilen uçucu yağın ana bileşenleri ise heptil izobütanoat (%78,50), sikloheksen (%8,99), oktanal (%3,79), fenil etil 3-metil bütanoat olarak bulunmuştur (2, %01) (Gharachorloo vd., 2017). *H. persicum* meyvelerinin uçucu yağı üzerine yapılan başka bir araştırma, hekzil bütanoatın (%39,0) ve oktil asetatın (%22,3) ana bileşenler olduğunu göstermektedir (Moshafi vd., 2009). Yapılan bir başka çalışmada *H. persicum* toprak üstü kısımlarından elde edilen ve GC-GC/MS teknikleriyle analiz edilen uçucu yağda 32 bileşik tanımlanmış olup ana bileşikler (E)-anetol (%25,0), oktil-2-metil bütanoat (%14,2), heksil bütanoat (%10,0), oktil asetat (%8,8) ve oktil izobütanoat olarak tespit edilmiştir (%8,2). Ana bileşikler olarak esterik moleküllerin mevcut olduğu görülmüştür (Firuzi vd., 2010). Bir başka çalışmada benzer şekilde, (E)-anetolün *H. persicum* uçucu yağının ana bileşeni olduğu rapor edilmiştir; yaprak yağının %47,5-60,2'sini, meyve yağının ise %38,6'sını oluşturduğu gözlemlenmiştir (Sefidkon, Dabiri ve Mohammad, 2004). Başka bir çalışmada anetolün yaprak yağının %82,8'ini oluşturduğu rapor edilmiştir (Mojab, Rustaiyan ve Jasbi, 2002). Oluşan sonuçların farklı olmasının sebebi toprak üstü kısımlarda farklı bölümlerin kullanılması veya oranlarının farklı olması ile açıklanabilir. Bu farklar ayrıca değişik coğrafyalarda yetişen ve farklı mevsimlerde toplanan bitkiler arasındaki farklılıklar ile de oluşabilir.

H. maximum Bartram'ın hem meyveleri hem de gövdesi uçucu bileşen ekstraksiyonuna tabi tutulmuş ve uçucu yağları GK-FID ile GK-KS yöntemleriyle incelenmiştir. Meyve yağının çoğunlukla ana bileşen olarak oktil asetat (%65,6) içeren alifatik esterlerden oluştuğu, sapların ise genellikle limonenin (%45,2) hakim olduğu terpenik bir yağ ürettiği bulunmuştur (St-Gelais vd., 2016).

H. lasiopetalum bitkisinin kökleri ve toprak üstü kısımlarının uçucu yağ bileşimi GK-KS yöntemleri kullanılarak analiz edilmiştir. Bitkinin toprak üstü kısımlarında ve köklerinde sırasıyla 17 ve 12 uçucu bileşiğin mevcut olduğu görülmüştür. Germakren D, falkarinol, farnesol ve oktanal ana bileşenler olarak bulunmuştur (Javidnia vd., 2021).

Heracleum türlerinden elde edilen uçucu yağlarda bulunan majör bileşikler Çizelge 1.3'te verilmiştir.

Çizelge 1.3. *Heracleum* Türlerinin Farklı Kısımlarında Tespit Edilen Bazı Uçucu Bileşikler

Bitki Adı	Bitki Kısımı	Taşıdığı Uçucu Bileşikler	Kaynak
<i>H. paphlagonicum</i>	Meyve	Oktil asetat, hekzil bütirat, oktil hekzanoat	Baser vd., 2000
<i>H. thomsonii</i>	Toprak üstü kısımları	Limonen, (Z)-osimen, terpinolen, neril asetat, nerol, p-simen-8-ol, terpineol, germakren D, geranil asetat, bisabolol, 1 nonadekanol	Guleria vd., 2011
<i>H. sprengelianum</i> Wight & Arn	Tohum, yaprak, rizom	β -pinen	Karuppusamy ve Muthuraja, 2011
<i>H. lasiopetalum</i>	Kök, toprak üstü kısım	Germakren D, falkarinol, farnesol, oktanal	Javidnia vd., 2021
<i>H. rigens</i>	Tohum	Oktil asetat, bornil asetat, a-pinen, limonen, p-simen, y-terpinen	Jagannath vd., 2012
<i>H. verticillatum</i>	Kök, yaprak,	Oktil asetat, β -pinen, limonen, (E)-karyofillen,	Usjak vd., 2016
<i>H. ternatum</i>	meyve	Oktil asetat, β -pinen, (Z)-izoelemisin	
<i>H. candolleianum</i>	Yaprak ve meyve	Oktil asetat, sabinen, limonen, β -karyofillen, karyofillen oksit	John vd., 2007
<i>H. persicum</i>	Toprak üstü kısımları, meyve	Hekzil bütanoat, hekzil asetat, heptil izobütanoat, hekzil 2-metilbütanoat, fenil etil 3-metil bütanoat, izopropil-3-metil bütirat, γ -terpinen, oktenol bütanoat, izopropil-2-metil bütirat, simen, siklohekzen, oktanal, (E)-anetol, oktil-2-metil bütanoat, oktil izobütanoat	Gharachorloo vd., 2017; Moshafi vd., 2009; Firuzi vd., 2010; Sefidkon, Dabiri ve Mohammad, 2004; Mojab, Rustaiyan ve Jasbi, 2002
<i>H. crenatifolium</i>	Meyve	Oktil asetat, oktil izovalerat, oktanol, hekzil izovalerat, desil asetat, hekzil 2-metilbutirat, oktil 2-metilbutirat, oktil izobutirat	Özek vd., 2005; Tosun vd., 2008

Çizelge 1.3. *Heracleum* Türlerinin Farklı Kısımlarında Tespit Edilen Bazı Uçucu Bileşikler (Devam)

<i>H. platytaenium</i>	Meyve	Oktil asetat, oktil heksanoat, (Z)-4-oktenil asetat, oktil oktanoat, oktanol	Özek vd., 2005
	Kök	p-simen, terpineolen, γ -terpinen, elemisin, miristisin	Kılıç vd., 2016
<i>H. sphondylium</i> L. subsp. <i>ternatum</i>	Meyve	Oktil bütirat, oktil asetat, apiol, oktanol, (Z)-4-oktenil asetat, (Z)-4-oktenil bütirat, oktil heksanoat, 1-oktanol	Özek vd., 2005; İşcan vd., 2003
<i>H. transcaucasicum</i>	Toprak üstü kısımları	Miristisin, elemisin, pogostol, zingiberenol	Torbati vd., 2013; Firuzi vd., 2010
<i>H. anisactis</i>	Toprak üstü kısımları	Miristisin	Torbati vd., 2013
<i>H. pastinacifolium</i>	Toprak üstü kısımları	Miristisin, (Z)-trans-a-bergamoten, limonen	Firuzi vd., 2010
<i>H. rechingeri</i>	Toprak üstü kısımları	Hekzil bütanoat, oktil bütanoat, oktil asetat	Firuzi vd., 2010
<i>H. stevenii</i>	Kök, gövde, yaprak	Oktil asetat, oktil oktanoat	Tkachenko, 1994
<i>H. maximum</i>	Meyve, gövde	Oktil asetat, limonen	St-Gelais vd., 2016
<i>H. siamicum</i>	Meyve	n-oktil asetat, o-simen, limonen, δ -2-karen, cis-tujon, izobornil asetat, n-oktanol, 1,8-sineol, n-tridekanol, safrol	Kuljanabhagavad vd., 2010
<i>H. moellendorffii</i>	Toprak üstü kısmı	Apiol, β -pinen, α -terpineol, miristisin, ostol, (E)-anetol	Chu vd., 2012

1.1.6.1.5. Diğer Bileşikler

H. sphondylium toprak üstü kısımlarından elde edilen metanol, aseton, etil asetat ve su ekstrahlarının total fenolik madde içerikleri sırasıyla 62,18; 110,15; 38,04; 87,68 mg gallik asit/g olarak: Total flavonoit içeriği ise sırasıyla 44,20; 43,16; 82,54; 27,57 mg kersetin/g olarak bulunmuştur (Matejik vd., 2016).

Afganistan'ın endemik bir bitkisi olan *H. afghanicum* Kitamura yapraklarının petrol eteri, diklorometan, etil asetat, metanol ve Soxhlet aparatı kullanılarak ardışık solvent ekstraksiyon yöntemi benimsenerek hazırlanan sulu ekstrahlarının içeriğinde sterol, flavonoit,

fenolik, diterpen ve furanokumarin varlığı kalitatif testlerle doğrulanmıştır. Petrol eteri ekstresi steroller, reçineler ve diterpen açısından daha zengin, metanol ve etil asetat ekstraktları flavonoid ve fenolik bileşikler açısından zengin bulunmuştur. Sulu ekstrenin daha yüksek ekstraktif değer vermesine rağmen fenolikler, flavonoidler vb. aktif fitokimyasallar açısından zayıf olduğu görülmüştür (Amini vd., 2017).

H. platytaenium toprak üstü kısımlarından elde edilen etil asetat (EtOAc), hekzan ve metanol ekstraktlarında total fenolik bileşik tayininde; hekzan ekstresinin total fenol miktarı $19,01 \pm 0,35$ mg GAE/g ekstre; MeOH ekstresinin total fenol miktarı $28,34 \pm 0,45$ mg GAE/g ekstre; EtOAc ekstresinin total fenol miktarı $130,99 \pm 1,53$ mg GAE/g ekstre olarak bulunmuştur (Karan vd., 2018).

H. platytaenium ile yapılan bir başka çalışmada bitkinin çiçek ve gövdesinden hazırlanan metanol ekstraktları üzerinde yapılan total fenolik bileşik tayininde çiçek ekstresinin fenolik bileşik açısından ($38,89 \pm 0,027$ mg GAE/100 g kurutulmuş numune), gövde ekstresinden ($18,38 \pm 0,0048$ mg GAE/100 g kurutulmuş numune) daha zengin olduğu tespit edilmiştir (Telkoparan Akıllılar vd., 2018).

H. platytaenium bitkisinin çiçek ve gövdesinden hazırlanan metanol ekstraktları üzerinde total flavonoid miktar tayininde; kersetin standart eğrisine ($y = 0,0429x + 0,153$, $R^2 = 0,998$) dayalı yöntemle en yüksek total flavonoid miktarı bitkinin çiçek kısmından hazırlanan ekstrede bulunmuş olup ($20,26 \pm 0,039$ mg KE/100 g kurutulmuş numune) gövdeden hazırlanan ekstrede ($7,07 \pm 0,0005$ mg KE/100 g kurutulmuş numune) daha yüksek bulunmuştur (Telkoparan Akıllılar vd., 2018).

H. candolleanum meyvelerinden hazırlanan petrol eterli ekstresinden oleik asit, oleik asit trigliseriti ve metil oleat izole edilmiştir (Divya vd., 2018).

1.1.6.2. Biyoaktivite Çalışmaları

1.1.6.2.1. Antioksidan Aktivite

H. pastinacifolium toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağın antioksidan aktivite tayini DPPH (IC_{50} 7,3 mg/ml) testine göre değerlendirilmiştir. Uçucu yağ iyi bir antioksidan aktivite sergilemiştir. Bu etkinin kısmen miristisin ve e-anetol içeriğine bağlı olabileceği düşünülmüştür. Antioksidan aktivite, yağların toplam fenolik içeriği ile iyi bir

korelasyon göstermiştir (Firuzi vd., 2010).

H. orphanidis uçucu yağı, toprak üstü kısımları ve köklerinden hazırlanan metanol, etanol ve sulu ekstraktları ile yapılan antioksidan aktivite tayinine göre DPPH testinde en iyi radikal süpürücü etki bitkinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanol ekstresinde görülmüştür ($IC_{50} = 0,55$ mg/ml). ABTS test sonuçlarına göre ise bitkinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan sulu ekstrenin (1,13 mg Vit. C/g DE) metanol ekstresinden (0,64 mg Vit. C/g DE) iki kat daha yüksek aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Bitkinin köklerinden hazırlanan sulu ekstraktların en zayıf antioksidan aktiviteye ve en düşük fenol konsantrasyonuna sahip olduğu görülmüştür. Toprak üstü kısımlarda ölçülen daha yüksek fenol ve flavonoid içeriği daha güçlü antioksidan etki potansiyelinin tespit edilmesi ile sonuçlanmıştır (Mileski vd., 2016).

H. sphondylium subsp. *sphondylium* bitkisinin toprak üstü kısımlarından elde edilen hidroalkolik ekstresinin antioksidan aktivite tayini DPPH süpürücü aktivite testi ile değerlendirilmiştir. Ekstre EC_{50} 2,11 mg/mL değeri ile iyi antioksidan aktivite göstermiştir (Fierascu vd., 2016).

H. persicum köklerinden hazırlanmış n-hekzan ekstresinden izole edilen psoralen, bergapten, ksantotoksin, angelisin, izopimpinellin, pimpinellin, izobergapten, sfondin, heratomin, 5- metoksiheratomin, moellendorfin ve fraksetinin DPPH süpürücü aktivitelerinin değerlendirildiği bir çalışmada DPPH IC_{50} değerleri bergapten, ksantotoksin, izopimpinellin, pimpinellin, izobergapten, sfondin, heratomin, moellendorfin için sırasıyla 32,8; 12,0; 28,4; 1,2; 28,6; 7,4; 11,8 ve 0,2 μ M olarak bulunmuştur. İzole edilen diğer bileşiklerde ise etki görülmemiştir (Dehghan vd., 2017).

H. persicum'un toprak üstü kısımlarının etil asetat ve metanol ekstraktları, 200 mg/mL (sırasıyla %76,6 ve %41,5) konsantrasyonda 2,2-difenil-1-pikril-hidrazil-hidrat (DPPH) radikal temizleme çalışmaları ile iyi antioksidan aktivite gösterdiği, kökün n-hekzan, etil asetat ve metanol ekstraktlarının zayıf antioksidan aktivite gösterdiği görülmüştür (sırasıyla %5,2, %28,7 ve %19,1). *H. persicum* meyvelerinin metanol ekstraktları ise, DPPH radikal süpürme yöntemi için yarı-maksimum inhibitör konsantrasyonu (IC_{50}) 0,438 mg/mL ve lipid peroksidasyon inhibisyonu için 0,503 mg/mL IC_{50} ile antioksidan aktivite göstermiştir (Majidi ve Lamardi., 2018).

H. platytaenium toprak üstü kısımlarından elde edilen etil asetat (EtOAc), hekzan ve metanol ekstraktları ve bu ekstraktlarda yer alan uçucu yağın antioksidan etkileri incelenmiştir. EtOAc ekstresinin en yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Fenolik madde, flavonoid içerikleri ile antioksidan etkinin doğru orantılı olduğu görülmüştür (Karan ve Genc, 2018).

H. platytaenium Boiss. bitkisinin yaprak ve çiçek kısımlarının su ve etil alkol ekstraktlarının DPPH serbest radikalleri temizleme aktivitesinin IC₅₀ değerleri; yaprak-su (63 µg ml⁻¹), yaprak-alkol (86.63 µg ml⁻¹), çiçek-su (115.5 µg ml⁻¹), çiçek-alkol (99 µg ml⁻¹) olarak bulunmuş olup IC₅₀ değerlerine bakıldığında örneklerin tamamında yüksek değerler gözlenmiştir. Yüksek IC₅₀ değeri antioksidan aktivitenin düşük olduğunu göstermektedir (Köksal, 2021).

H. humile bitkisinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan etil asetat, metanol ve sulu ekstraktlarında antioksidan etkiyi değerlendirmek amacıyla radikal süpürücü (DPPH ve ABTS), indirgeme potansiyeli (CUPRAC ve FRAP), fosfomolibden ve metal şelatlama dahil olmak üzere çeşitli testler yapılmıştır. Radikal süpürücü etkinin analizi için DPPH ve ABTS radikalleri kullanılmıştır. En yüksek antioksidan etki su ekstresinde görülmüştür (DPPH: 26,59 mg TE/g ve ABTS: 44,78 mg TE/g). Bunu metanol (DPPH: 17,15 mg TE/g ve ABTS: 34,89 mg TE/g) ve etil asetat (DPPH: 10,30 mg TE/g ve ABTS: 16,78 mg TE/g) ekstraktları sırasıyla izlemiştir (Ocal vd., 2022).

1.1.6.2.2. Antimikrobiyal Aktivite

H. sphondylium bitkisinin su, etanol ve etil asetat ekstraktlarının *Agrobacterium radiobacter* pv. *tumefaciens*, *Erwinia carotovora*, *Pseudomonas fluorescens* and *Pseudomonas glycinea* bakterileri üzerinde antibakteriyel etki gösterdiği tespit edilmiştir (Dusko vd., 2006).

H. pastinacifolium subsp. *incanum* ve *H. paphlagonicum*, *H. sphondylium* subsp. *artvinense*, *H. argaeum* ve ayrıca *H. pastinaca* türlerinden elde edilen uçucu yağlarda disk difüzyon tekniği kullanılarak *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes* *Shigella* sp., *Escherichia coli*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Candida albicans* ve *Candida krusei* gibi bakteri ve funguslara karşı antimikrobiyal aktivite değerlendirilmiştir. Uçucu yağların *Escherichia coli*, *Streptococcus pyogenes*, *Shigella* sp., *Enterococcus faecalis*, *Candida*

albicans ve *Candida krusei*'ye karşı etkili olduğu ancak *Corynebacterium diphtheriae*'ye karşı etkili olmadığı görülmüştür. *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* ve *H. pastinaca* bitkilerine ait uçucu yağların bakterilere karşı güçlü aktivite gösterdiği bulunmuştur (Hacıoğlu, 2006).

H. paphlagonicum tohumlarından hazırlanan metanol ekstresi antimikrobiyal aktivite açısından değerlendirildiğinde *Bacillus subtilis* suşlarının büyümesini bakteriyosidal etki göstererek 0,859 mg/ml dozda inhibe ettiği bulunmuştur. Yapraklarından hazırlanan metanol ekstresinin ise antimikrobiyal aktivite göstermediği tespit edilmiştir (Benli vd., 2007).

H. platytaenium meyvelerinden elde edilen uçucu yağın *C. albicans* ve *C. glabrata* suşlarına karşı antimikrobiyal etkisi araştırılmıştır. Antifungal etki görülmüş ve suşlara karşı inhibisyon bölgeleri sırasıyla 10 ve 12-32 mm olarak ölçülmüştür. Standart madde olarak Amfoterisin B kullanılmış ve inhibisyon bölgesi her iki suş için de 22 mm olarak ölçülmüştür (Akcin vd., 2013).

H. mantegazzium meyvelerinden elde edilen diklorometan ekstresinde HPLC profiline göre, sekiz kumarin olduğu tespit edilmiş ve bunlardan yedisi tanımlanmıştır: Bunlar ksantotoksin, angelisin, izopimpinellin, bergapten, pimpinellin, imperatorin ve phellopterindir. İzole edilen bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri değerlendirilmiş olup Gram-pozitif bakteri ve mayalara karşı iyi, orta veya hafif inhibitör aktivite gösterdiği bulunmuştur (Walasek vd., 2015).

H. orphanidis kökleri ve toprak üstü kısımlarından elde edilen metanol, etanol, su ekstresi ile toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağlarının *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 üzerinde antibiyofilm aktivitesi 0,5, 0,25 ve 0,125 MİK değerlerinde test edilmiştir. Biofilm oluşumuna karşı en güçlü inhibisyon (%52,66-81,64) bitkinin toprak üstü kısımlarından elde edilen etanol ekstresinde, en düşük inhibisyon (%18,33-19,08) ise uçucu yağlarda görülmüştür (Mileski vd., 2016).

H. verticillatum Pančić ve *H. ternatum* Velen'in kök, yaprak ve meyve uçucu yağları üzerinde yapılan çalışmada bileşim GK ve GK/KS ile analiz edilmiştir. *H. verticillatum* ve *H. ternatum* köklerinin uçucu yağlarında başta β -pinen olmak üzere monoterpenlerin baskın olduğu görülmüştür. *H. verticillatum* yapraklarından elde edilen uçucu yağın çoğunlukla limonen (%20,3) olmak üzere monoterpenler; çoğunlukla (E)-karyofillen (%19,1) olmak üzere seskiterpenler içerdiği ve *H. ternatum* yaprak uçucu yağının yüksek miktarda (Z)-izoelemisin

içerdiği görülmüştür. Fenilpropanoitler (%35,1) majör bileşenlerdir. Her iki bitkinin meyvelerinden elde edilen uçucu yağda ise çoğunlukla oktil asetat olmak üzere alifatik esterler olduğu görülmüştür. Yağların antimikrobiyal etkisi 8 bakteri ve 8 mantar suşuna karşı mikrodilüsyon yöntemiyle incelenmiştir. En güçlü etki, *H. verticillatum* kök yağında, özellikle *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhimurium* (MIC'ler =0,14 mg/ml, MBC'ler=0,28 mg/ml) ve *Trichoderma viride*'e (MIC = 0,05 mg/ml, MFC = 0,11 mg) karşı görülmüştür (Usjak vd., 2016).

H. rawianum meyvelerinden elde edilen uçucu yağlarda yapılan antimikrobiyal aktivite değerlendirmesinde *C. albicans* ve *P. aeruginosa* için inhibisyon alanları sırasıyla 15,6 mm ve 10,3 mm; MIK değerleri sırasıyla 260 µg/mL ve 521 µg/mL olarak bulunmuştur (Hasheminya ve Dehghannya, 2021).

H. persicum toprak üstü kısımlarından hazırlanan etanol ekstresinin MIK değeri 50 mg/ml olarak bulunmuştur. Ekstre üzerinde yapılan antibiyofilm aktivite değerlendirmesinde 50 mg/ml ve 100 mg/ml konsantrasyonlarda biyofilm oluşmamıştır, yani ekstre biyofilm inhibisyon aktivitesi sergilemiştir (Mehdipour vd., 2021).

H. humile bitkisinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan etil asetat, metanol ve sulu ekstrelerin antimikrobiyal aktivitesi Broth mikrodilüsyon yöntemi ile değerlendirilmiştir. Test edilen Gram pozitif bakteriler *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Staphylococcus epidermis*, *Enterococcus faecium* ve *Enterococcus durans*; Gram negatif bakteriler ise *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis* ATCC 13076, *Serratia marrescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium* NRRLE 4463'tür. Ekstrenin test edilen tüm bakteriler üzerinde zayıf antibakteriyel etki gösterdiği görülmüştür. Minimum inhibitör konsantrasyon ve minimum bakteri öldürücü konsantrasyon değerleri 250 ila 500 µg/mL arasındadır (Ocal vd., 2022).

H. persicum meyvelerinden elde edilen uçucu yağın antimikrobiyal etkisi agar difüzyon yöntemi, minimum inhibitör konsantrasyon (MIK) ve minimum bakterisidal/mantar öldürücü konsantrasyon (MBC/MFC) ile değerlendirilmiştir. Uçucu yağın Gram-negatif bakteri olan *Pseudomonas aeruginosa* ve *Salmonella paratyphi-A serotipine*'e (MIK <62,50 µg/mL) karşı en güçlü inhibitör aktiviteyi sergilediği görülmüştür. Uçucu yağın aynı zamanda *Candida albicans*'a (MIK ve MBC 250 µg/mL) karşı inhibitör ve öldürücü aktivitesi, nistatin (MIC = 125 µg/mL) ile karşılaştırıldığında bir derece daha zayıf olduğu bulunmuştur. Uçucu

yağın gram-pozitif bakteri olan *Bacillus subtilis* (ATCC 6633) ve *Staphylococcus aureus*'a (ATCC 29,737) karşı aktivitesi, MIC ve MBC (MIC=250 µg/mL ve MBC=1000 µg/mL) değeri açısından rifampine göre üç kat daha zayıf olduğu tespit edilmiştir (Ghavam, 2023).

1.1.6.2.3. Antiepileptik Aktivite

Yapılan bir çalışmada *H. persicum* tohumlarının aseton ekstresinin farelerde pentilentetrazol (PTZ) ve maksimum elektroşok (MES) kaynaklı nöbetlere karşı antikonvülzan etkisi incelenmiştir. Hem MES hem de PTZ nöbet modellerinde doza bağlı antikonvülzan aktivite görülmüştür. Ekstre için MES kaynaklı nöbetlere karşı 265,8 (208,2–306,8) mg/kg ve PTZ kaynaklı nöbetlere karşı 205,9 (114,8–283,0) mg/kg ED₅₀ değerleri elde edilmiştir (Sayyah vd., 2005).

H. crenatifolium'un petrol eteri ile ekstre edilen meyvelerinden elde edilen uçucu yağda bulunan furanokumarinlerin ve kumarin karışımlarının antikonvülzan aktivitesi, farelerde maksimum elektroşok (MES) kaynaklı nöbetlere karşı incelenmiştir. İnce tabaka kromatografisi, erime noktaları ve spektroskopik yöntemler kullanılarak elde edilen izobergapten, pimpinellin, bergapten, izopimpinellin, sfondin ve byakangelikol furanokumarinlerinden bergaptenin önemli düzeyde antikonvülzan aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Tosun vd., 2008).

1.1.6.2.4. Antienflamatuvar Aktivite

H. nepalense kökleri ile yapılan bir *in vitro* çalışmada bergapten izole edilmiştir. Bergaptenin insan periferik kan hücrelerindeki TNF- α ve interlökin-6 üretimini doza bağlı olarak inhibe ettiği ve böylece antienflamatuvar etki gösterdiği tespit edilmiştir (Bose vd., 2011).

H. persicum meyvelerinden hazırlanan hidroalkolik ekstre ile minimal koroner arter hastalığı olan hasta grubunda yapılan antienflamatuvar etki çalışmasına göre interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8) ve C-reaktif proteinin (CRP) serum konsantrasyon düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir fark görülmemiştir (Panahi vd., 2015)

H. dissectum köklerinden hazırlanan metanol ekstresi (3S)-3-{4-[1E)-3-hidroksiprop-1-en-1-il]-2-metoksifenoksi} piperidin-2-on ile apterin RAW264.7 serilerinde nitrik oksiti

(NO) inhibe ederek antienflamatuvar etki göstermiştir (IC₅₀=18,1 VE 41,8 µM) (vd., 2017).

H. persicum yaprak ve gövdesinden hazırlanan üç farklı dozdaki etanol ekstresi, kontrol ve gentamisin Wistar sıçanlarına uygulanmak üzere gruplara ayrılmıştır. İdrar kreatinin, üre, protein, albümin, potasyum, sodyum, sitokinler (TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-10), glutatyon peroksidaz aktivitesi, total antioksidan kapasitesi, böbrek malondialdehit, apoptoz ilişkili genler (p53, Bax, Bcl-2 ve kaspaz-3) ölçülmüştür. *H. persicum* tedavisi gentamisinin neden olduğu IL-6, TNF- α ile IL-1 β artışını ve enflamatuvar hücrelerin renal filtrasyonunu önleyerek serum enflamatuvar sitokinlerini iyileştirmiştir (Mohsen vd., 2021).

1.1.6.2.5. Sitotoksik Aktivite

H. sphondylium subsp. *ternatum* meyvelerinden elde edilen uçucu yağ ile 4 insan tümör hücre dizisine karşı yapılan antiproliferatif aktivite çalışmaları gerçekleştirilmiştir: MDA-MB 231 (insan meme adenokarsinomu hücre dizisi), 7986 (insan glioblastoma multiforme hücre dizisi), A375 (insan malign melanom hücre dizisi) ve HCT116 (insan kolon karsinomu hücre dizisi). Uçucu yağın 2 ana bileşeni olan oktil asetat ve oktil bütiratın A375 ve HCT116 hücre hatlarına karşı sitotoksik aktivite gösterdiği görülmüştür (Bahadori vd., 2016; Maggi vd., 2014).

H. pyrenaicum subsp. *orsinii* bitkisinin kök, yaprak ve meyvelerinden hazırlanan uçucu yağlar üzerinde yapılan çalışmada HeLa, LS174 VE A549 hücre dizilerine karşı belirgin düzeyde sitotoksik aktivite gösterdiği görülmüştür (IC₅₀: 6,49-14,56 µg/mL) (Usjak vd., 2017).

H. humile toprak üstü kısımlarından elde edilen etil asetat, metanol ve su ekstraktlarının MTT testi (*in vitro* sitotoksikite testi) ile değişken meme kanseri hücre çizgileri üzerindeki sitotoksik etkileri incelenmiştir. MDA-MB-231 ve MCF-7 kanser hücreleri, 24 ve 48 saat süresince farklı dozlarda (31,25, 62,5, 125, 250, 500 µg/mL) ekstraktlarla muamele edilmiştir. MTT testi analiz sonuçlarına göre tüm ekstraktlar (metanol ekstraktlarının 24 saatlik uygulaması hariç) MDA-MB-231 hücrelerine karşı 24 ve 48 saat boyunca iyi sitotoksik aktivite göstermiştir. 97,94 µg/mL IC₅₀ değerine sahip olan etil asetat ekstresi MDA-MB-231 hücrelerine karşı en yüksek sitotoksik etkiyi göstermiştir (Ocal vd., 2022).

1.1.6.2.6. Diğer Aktiviteler

H. sphondylium subsp. *ternatum* bitkisinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan etilasetat, metanol ve sulu ekstraktların Alzheimer hastalığı ve tip 2 diyabet üzerindeki etkileri *in silico* çalışma ile incelenmiştir. Antidiyabetik etki için ekstraktların α -amilaza karşı düşük, α -glukozidaz enzimine karşı daha yüksek inhibisyon gösterdiği görülmüştür. Alzheimer hastalığı için ise klorojenik asit açısından zengin olan metanol ekstresinin iyi bir AChE (asetilkolinesteraz) inhibisyon etkisi gösterdiği tespit edilmiştir (Uysal vd., 2019).

H. candicans yapraklarından elde edilen uçucu yağın ana bileşeni olan germakren D süt ürünleri, katı yağlar, sıvı yağlar gibi ürünlerde koku arttırıcı olarak kullanılmaktadır. Bu türün yağında bulunan hem α - hem de β -pinenin antikonvülsan aktiviteye, böceklerde toksik etkiye ve tohum çimlenmesini engelleme etkilerine sahip olduğu belirtilmiştir. *H. candicans* kökleri lökoderma tedavisinde, tohumları sinir toniği olarak kullanılmaktadır. Kloroform, metanol ve petrol eteri ekstraktları antibakteriyel ve antifungal aktivite göstermiştir. *H. candicans*'ın aynı zamanda antienflamatuvar etkileri de bildirilmiştir (Chauhan vd., 2014).

H. moellendorffii türünün çiçekli toprak üstü kısımlarından elde edilen suyla damıtılmış uçucu yağın kimyasal profili ve böcek öldürücü aktivitesi incelendiğinde apiol, β -pinen ve α -terpineolün yağın ana bileşenleri olduğu bulunmuştur. Yine uçucu yağ, *Sitophilus zeamais* ve *Tribolium castaneum* adults'a karşı orta derecede temas toksisitesi göstermiştir. LD₅₀ değerleri sırasıyla 27,19 μ g/yetişkin ve 23,01 μ g/yetişkin'dir (Chu vd., 2012).

1.1.6.2.7. In vivo Çalışmalar

Colebrookea oppositifolia Sm. yaprakları ve *Heracleum nepalense* köklerinden hazırlanan metanol ekstresinin akut toksisitesi Swiss albino 18-20 g ağırlığındaki farelerde çalışılmıştır. Değerlendirme için on grup oluşturulmuştur ve her grupta 10 fare bulunmaktadır. *C. oppositifolia* ve *H. nepalense*'in ekstraktları propilen glikol içinde süspanse edilmiş ve dokuz grup hayvana farklı dozlarda uygulanmıştır. Bir grup hayvana da kontrol grubu olarak muamele edilmiş ve propilen glikol verilmiştir. *H. nepalense* kökünün metanol ekstresinin medyan öldürücü dozunun (MLD) intraperitoneal ve oral yolda sırasıyla 4,5 g/kg vücut ağırlığı ve 5,5 g/kg vücut ağırlığından fazla olduğu tespit edilmiştir (Dash vd., 2006).

H. crenatifolium meyvelerinden hidrodistilasyon yoluyla elde edilen yağda bulunan

furanokumarinler, kumarin karışımı ve uçucu yağ, %0,5 metilselüloz içerisinde süspanse edilmiştir. Furanokumarinler ve kumarin karışımı erkek albino farelere 60 mg/kg ve uçucu yağ 0,84 ml/kg dozda intraperitoneal olarak enjekte edilmiştir. Kontrol hayvanlarına intraperitoneal olarak metilselüloz (0,1 ml) verilmiş ve deneylerden önce minimal nörotoksisiteyi belirlemek için rotarod testi yapılmıştır. Rotarod testine göre test materyallerinden hiçbirisi uygulanan dozda nörotoksisite göstermemiştir. Bergapten önemli antikonvülsan aktivite göstermiştir (Tosun vd., 2008).

H. persicum'un İran halk hekimliğinde ağrı kesici etki ile kullanılmasına istinaden, *H. persicum* bitkilerinin meyveleri üzerinde analjezik ve antienflamatuvar etki analizleri yapılmıştır. Bu amaçla meyvelerden hidroalkolik ekstre ve uçucu yağ elde edilmiştir. Hazırlanan ekstre ve uçucu yağların bileşenleri GK-KS yöntemi kullanılarak tanımlanmıştır. Yağın ana bileşenleri hekzil bütirat (%56,5), oktil asetat (%16,5), hekzil 2-metilbütanoat (%5,2) ve heksil izobütirat (%3,4) olarak belirlenmiştir. Analjezik etkiyi değerlendirmek amacıyla 15 saat aç bırakılan erkek İsviçre farelerinde (25-35 g) asetik asit kaynaklı kıvrınma tepkisi ve formalin testi kullanılmıştır. Antienflamatuvar etkinin değerlendirilmesi için karagenan kaynaklı 150-200 g ağırlığındaki erkek Wistar sıçanlarında pençe ödemi kullanılmıştır. 50-200 mg/kg dozlarda *H. persicum* uçucu yağının (HPEO) ve 250-500 mg/kg dozlarda *H. persicum* hidroalkol ekstresinin (HPHE) oral veya intraperitoneal uygulanmasının, asetik asit kaynaklı karın kasılmalarını önemli ölçüde azalttığı görülmüştür. HPEO ve HPHE ayrıca formalin testinin ikinci aşamasının ağrı tepkisini de önemli ölçüde azaltmıştır. Karagenan testinde, 100 ve 200 mg/kg dozlarda HPEO; 400 mg/kg dozunda HPHE pençe ödeminde önemli bir azalmaya neden olmuştur (Hajhashemi vd., 2009).

H. afghanicum tohumunun uçucu yağında yapılan fitokimyasal ve farmakolojik analizlerde, farelerin spontan lokomotor aktivitesi üzerindeki olası sedatif etkileri araştırılmıştır. Uçucu yağ, GK ve GK/KS ile analiz edilmiş, otuz üç bileşen tanımlanmıştır. Ana bileşenler olarak hekzil bütirat (%34,3) ve oktil asetat (%21,1) bulunmuştur. *H. afghanicum* uçucu yağının sakinleştirici etkisi, 4 haftalık erkek ddY fareleri ile yapılan açık alan testi ile doğrulanmıştır. *H. afghanicum* uçucu yağının sedatif etkileri, açık alan testinde farelerin spontan motor aktivitesi üzerinde değerlendirilmiştir. Uygulanan dozlar, kafes başına 400 µL trietil sitrat (TEC) içindeki uçucu yağın miligramı olarak ifade edilmiştir. Uçucu yağ, farelere 0,004 ile 4 mg arasında değişen dozlarda inhalasyon yoluyla uygulanmış ve farelerin lokomotor aktivitesini önemli ölçüde azaltmış, sedatif aktivite 0,004 ila 4 mg doz aralığında gözlenmiş ve en güçlü etki, fareleri 10 dakika sonra sakinleştiren 0,4 mg dozda gözlenmiştir.

H. afghanicum tohumu uçucu yağının sedatif aktivitesinden heksil bütirat ve oktil asetatın sorumlu olduğu bulunmuştur (Karimi vd., 2012).

H. persicum yapraklarından hazırlanan hidroetanollü ekstrenin diyabetik fareler üzerinde antinosiseptif etkisi incelenmiştir. 200 mg/kg ve 400 mg/kg ekstre, kontrol ve morfin gruplarına ayrılarak yapılan değerlendirmede kıvrınma ve kuyruk sallama testlerine göre, ekstrenin ağrı eşiğini arttırdığı görülmüştür. 400 mg/kg ekstre alan grupta analjezik etkinin morfin alan gruptan daha yüksek olduğu görülmüştür (Tayebeh vd., 2018).

Yapılan bir çalışmada *H. persicum*'un anti-malaryal aktivitesini değerlendirmek için tek başına ve klorokin ile kombinasyonu değerlendirilmiştir. Küçük beyaz farelerde klorokine duyarlı *Plasmodium berghei*'ye karşı *H. persicum* ekstresi ve klorokin %50 etkili dozunu (ED₅₀) ayrı ayrı belirlemek için Peter yöntemi kullanılmıştır. Klorokin ve *H. persicum*'un ED₅₀'si sırasıyla 0/100, 20/80, 40/60, 60/40, 80/20, 100/0 oranlarında parazite karşı test edilmiştir. *H. persicum*'un 1500 mg/kg ve 1000 mg/kg konsantrasyonları sırasıyla ED₅₀ ve ED₇₄ ile; klorokin ED₅₀'si 1,4 mg/kg fare vücut ağırlığı ile etki göstermiştir. Kombinasyonları ise 60/40 (*H. persicum*/klorokin) oranlarında zayıf güçlenme göstermiştir (Mazhari vd., 2018).

H. sosnowskyi bitkisinden hazırlanan furanokumarinlerin kullanıldığı emülsiyon dozaj formu fototoksik etkiyi gözlemlemek için sıçanlara 3 mg/kg 8-MOP dozunda uygulanmış ve tek intravenöz uygulama sonrası güvenli olduğu görülmüştür. 44 J/cm² dozunda UV ışınına maruz bırakıldığında lokal fotodermatit şeklinde ışığa duyarlı hale getirici bir etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir (Kulikov vd., 2024).

Heracleum türleri üzerinde yapılan *in vivo* çalışmalarda etkiden sorumlu olduğu düşünülen kumarinlerle ilgili başka türler üzerinde yapılmış çalışmalar da mevcuttur. Kumarinler ve türevleri ile anksiyete, depresyon, ağrı üzerine yapılan çalışmalardan bahsedilmektedir.

Justicia pectoralis Jacq. bitkisinden elde edilen hidroalkol ekstresi ile ana bileşenleri kumarin ve umbelliferonun, farelerde asetik asit kaynaklı kıvrınma; sıçanlarda karagenan ve dekstran pençe ödemi üzerinde olası analjezik ve antiödem aktiviteleri incelenmiştir. Ekstre, kumarin ve umbelliferon antinosiseptif etkiler göstermiş ve naloksonla ön tedavi antinosisepsiyonu tersine çevirmemiştir, bu da opioid sisteminin dahil olmadığını

göstermektedir. Öte yandan, L β -arginin ile ön tedavi, umbelliferonun neden olduğu antinosisepsiyonun tersine çevrilmesi, nitrik oksit sisteminin dahil olduğunu düşündürmektedir. Ekstre, kumarin ve umbelliferon, karagenan modelinde anlamlı bir antiödem etkisi göstermiş ancak dekstran modelinde yalnızca kumarin, sıçan pençe ödem hacmini azaltmıştır. Bu etki ekstre veya umbelliferon ile gözlenmemiştir (Lino vd., 1997).

Genç yetişkin Swiss farelere (Charles River, CD-1 türü) farklı dozlarda kumarin uygulaması yapılmıştır. 300 mg/kg doz kumarin alan tüm farelerde uygulamadan 1 saat sonra halsizliğe neden olmuştur. 200 mg/kg doz kumarin uygulanan farelerde ilk 4 saat boyunca iki dışıde halsizliğe ve kamburluğa sebep olmuştur. 100 mg/kg doz kumarin alan iki dışıde halsizlik olduğu görülmüştür. Kumarin uygulamasından sonra gözlenen halsizlik belirtileri kumarinin sedatif etkilerinden kaynaklanmaktadır. Akut dozlarda kumarin uygulamasının sedatif ve hipnotik etkiler oluşturduğu tespit edilmiştir (Api, 2001).

Ammi majus L. tohumları üzerinde yapılan çalışmada hazırlanan alkollü ekstrenin 50 mg/kg canlı ağırlık ve 100 mg/kg canlı ağırlık dozları ile plasebo grubu kullanılmış, albino sıçan ve farelerde antihiperlipidemik, antienflamatuvar, analjezik ve antipiretik aktivitelerin değerlendirilmesi yapılmıştır. Yapılan değerlendirmede kolesterol, trigliserit ve düşük yoğunluklu lipoprotein konsantrasyonlarında önemli bir azalma, yüksek yoğunluklu lipoprotein konsantrasyonunda da artış olduğu gözlemlenmiştir. Ekstre her iki dozda da sıçan pençesi ödemi inhiye etmiştir. Tedaviden sonra belli aralıklarla, tedavi edilmeyen kontrol grupları ile karşılaştırıldığında önemli bir antienflamatuvar aktivite gösterdiği görülmüştür. Ekstrenin ateş düşürücü etkisi oldukça belirgindir; 100 mg/kg dozun, tedaviden 1 saat sonra başlayarak vücut sıcaklığını düşürmede 50 mg/kg doza kıyasla daha etkili olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak, *A. majus* tohumlarının etanolik ekstresinin doza bağlı olarak antihiperlipidemik, antienflamatuvar, analjezik ve antipiretik aktivitelere sahip olduğu görülmüştür (Koriem vd., 2012).

Angelica archangelica Linn'in kök, gövde, yaprak, meyve ve tüm bitkinin metanol ekstresinin anksiyolitik aktivitesi değerlendirilmiştir. Tüm ekstreler, sıçanlarda yükseltilmiş artı labirent test (EPM) modeli kullanılarak anksiyolitik etkiler açısından değerlendirilmiştir. Kontrol grubuna yalnızca taşıyıcı verilmiştir ve pozitif kontrole standart ilaç Diazepam (1 mg/kg po) verilirken diğer gruplara ekstreler verilmiştir. *A. archangelica*'nın farklı kısımlarından elde edilen metanol ekstreleri giriş sayısını ve açık kollarda geçirilen süreyi artırırken, giriş sayısını ve EPM'nin kapalı kolunda geçirilen süreyi azaltmıştır. Benzer şekilde

diazepam, açık kollarda harcanan zaman yüzdesini ve kola giriş yüzdesini artırmıştır (P <0,05, P <0,01). EPM'de tüm bitki ve kökün en fazla, yaprak ve meyvelerin orta düzeyde, gövdenin ise en az aktiviteye (P <0,05, P <0,01) sahip olduğu bulunmuştur (Kumar vd., 2013).

Radix angelicae pubescentis eczaneden satın alınıp toz haline getirilerek etanol ile ekstre edilmiştir. Bitkinin, nöropatinin korunmuş sinir hasarı modeli üzerindeki analjezik etkisi araştırılmıştır. Hazırlanan ekstre ile Sprague-Dawley erkek sıçanları üzerinde yapılan çalışmada, *Radix angelicae pubescentis*'te ostol ve columbianadinin varlığına bağlı olabilecek dikkat çekici antinöroseptif aktivite olduğu görülmüştür. Bitki, mekanik aşırı duyarlılık gelişiminin azaltılmasında doza bağımlı etkiyi indüklemiştir (Li vd., 2017).

Kumarinlerin dopamin seviyesini düzenlediği; 7-hidroksikumarinin (7-HC), beyindeki norepinefrin ve serotonin düzeylerini artırdığı; 4-tiyokromen-3-on sınıfı kumarin türevlerinin monoamin taşıyıcılarını, 2-okso-3-(3,4,5-trimetoksifenil) propanoik asit (TMPA), norepinefrin taşıyıcısını (NET) ve serotonin taşıyıcısını (SERT) inhibe ettiği bulunmuştur (Akwu vd., 2023). Çizelge 1.4 kumarin ve türevlerinin bu mekanizmalar ile gösterdiği antidepresan aktiviteye sahip bitki örneklerini içermektedir.

Çizelge 1.4. Kumarin ve Türevlerinin Antidepresan Aktivitesi

	Bitki Adı	Bitki Materyali	Ekstraksiyon solventi	Hayvan Modeli	Kaynak
Kumarin	<i>Morus alba</i> L.	Yaprak	Hidroalkolik	Fare	Askar, 2019
Furanokumarin	<i>Psoralea corylifolia</i> L.	Tohum	%75 sulu etanol	Erkek ICR fareleri	Chen vd., 2005
Lacinartin	<i>Zanthoxylum schinifolium</i> Sieb. & Kabak	Kök	Metanol	Erkek ICR fareleri	Jo vd., 2002
Skopoletin	<i>Polygala sabulosa</i> AW Bennett	Tüm bitki	%96 sulu etanol	Dişi İsviçre fareleri	Capra vd., 2010

Bu çalışmanın amacı, ülkemizde yetişen *Heracleum* cinsine ait üçü endemik olan *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* (endemik), *H. crenatifolium* (endemik), *H. paphlagonicum* (endemik), *H. sphondylium* subsp. *montanum* türlerinde morfolojik, anatomik çalışmalar yapmak, kimyasal bileşimleri ve biyolojik aktiviteleri incelemek ve literatüre katkı sağlamaktır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereç

2.1.1. Bitkisel Materyal

Bitki materyalini toplamadan önce morfolojik karakterler ve lokaliteler hakkında ön bilgiler elde etmek için hem floradaki kayıtlar incelenmiştir hem de Ankara’da yer alan bazı herbaryumlar (Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu (AEF), Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Herbaryumu (ANK), Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Herbaryumu (HUB) ve Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Herbaryumu (GAZI)) ziyaret edilmiştir. Apiaceae familyası ve türlerin yetiştiği lokalitelerdeki popülasyonları hakkında bilgi sahibi olan Prof. Dr. Hayri DUMAN ve Prof. Dr. Ahmet DURAN’a lokalite bilgileri danışılmıştır. Bu bilgiler göz önünde bulundurularak arazi çalışmaları organize edilmiştir.

Arazi çalışmaları ve tez kapsamında gerçekleştirilecek çalışmalar için gereken numune ve materyallerin doğadan toplanabilmesi için E-21264211-288.04-8526791 sayılı izin Tarım ve Orman Bakanlığı Doğa Koruma ve Milli Parklar Genel Müdürlüğü’nden alınmıştır.

H. sphondylium subsp. montanum türü için kayıtlarda yer alan lokalite bilgileri;

A4 Karabük: Yenice, Çimşir Deresi, 650 m, 15 vii 2004, A.Duran 6752 & Hamzaoglu (KNYA); A4 Karabük: Yenice, Çitdere, Katranlı Mevki, c.1000 m, 19 vii 1985, M.Demirörs 2050 (ANK).

H. crenatifolium türü için kayıtlarda yer alan lokalite bilgileri;

A7 Trabzon, Güzelyayla Maçka, 1038 m. 11.07.2015, A8 Bayburt-Aşkale yolu, Kop deresi kıyıları, 11.07.2015. A. Duran 5910 (KNYA); A.Duran 6224 (KNYA); A9 Kars: Karaorgan-Sarıkamış arası, 7. Km, 1900 m, 01 viii 2004, A9 Kars Posof, Alabalık köyü, Güney ormanlık alanından-Kaleönü üst biçeneklerine, 1800-2500 m. 30.08.1986 (HUB). A.Duran 6829 & Hamzaoglu (KNYA); B5 Yozgat: Çayıralan, between Elçi and Toraman villages, 2 km after Elçi, W foot of Hamzasultan Tepe, 1650-1750 m, 17 vii 1980, T.Ekim 4733 & İlarslan (ANK- Holotype of *H. peshmenianum*); B5 Yozgat: Çayıralan, Elçi-Toraman

arası, 2. Km, c.1700-1750 m, T.Ekim 5468 (ANK, HUB); B5 Yozgat: Çayıralan, Elçi-Toraman arası, 1. Km, 14 viii 2004, A.Duran 6854 & Hamzaoğlu (KNYA-Topotype); B7 Tunceli: Ovacık, Beşevler çevresi, Munzur ve Mercan Suyu'nun birleştiği yer, 1100 m, 09 vii 1980, Ş.Yıldırım 3724 (HUB); B9 Bitlis: Tatvan, Nemrut Dağı, Sıcak Göl-Soğuk Göl arası, 2300-2800 m, 30 vii 1972, Peşmen 3182 (HUB); B9 Bitlis: Tatvan-Van arası, 70. Km, 2100 m, 31 vii 2004, A.Duran 6819 & Hamzaoğlu (KNYA); B9 Bitlis: Reşadiye-Pelli arası, c.2000 m, Davis 22382 (ANK); B9 Bitlis: Nemrut Dağı, Büyük Gölün kıyısı, c.2450 m, 04 viii 1972, A.Tatlı-numarasız (ANK); B9 Ağrı: Hamur-Tutak arası, 7. Km, 1600 m, 29 vii 2004, A.Duran 6807 & Hamzaoğlu (KNYA). B9 Bitlis: Tatvan-Van arası, 15. Km, Küçüksu civarı, 1820 m, 31.07.2004, nemli yerler (HUB). C4 Konya: Hadım-Kızılkaya-Karaman yolu, 12. Km sağa, 5. Km sonra, vadi içi, 20.06.2003, C800 m, dere kenarı (HUB).

***H. paphlagonicum* türü için kayıtlarda yer alan lokalite bilgileri;**

A4 Çankırı: Ilgaz Dağı, Derbent Dinlenme Tesisleri civarı, 1800 m, 14 vii 2004, A.Duran 6732 & Hamzaoğlu (KNYA-Topotype); A4 Kastamonu: Ilgaz Dağı, Kastamonu'nun 46 km güneyi, c.1160 m, 30 vi 1958, Markgraf 10643 & H.Birand (ANK).

***H. pastinacifolium* subsp. *incanum* türü için kayıtlarda yer alan lokalite bilgileri;**

A4 Karabük: Karaağaç Köyünden Keltepe'ye çıkış, 1800-1900 m, 16 vii 2004, A5 Kastamonu: Ilgaz Dağı, Küçük Hacettepe, Kalker step, 2200-2400 m, 09.09.2020 (GAZI). A.Duran 6769 & Hamzaoğlu (KNYA); A7 Giresun: Balaban Dağları, Kılınç Tepe, Tamdere yukarısı, c.2700 m, Davis 20556 (ANK); A8 Bayburt: Karakaya Dağı, c.3500 m, 24 vii 1934, Balls 1828 & Gourlay (ANK); B6 Kayseri: Binboğa Dağı, Tekke Kayası mevki, 2400 m, 18 vii 1992, H.Duman 5295 (HUB, GAZI); B6 Malatya: Doğanşehir, Dedeyazı Köyü, Keşiş Dağı, 1800-2200 m, 28 vii 1971, Peşmen 2541 (HUB).

Tez çalışmamızın konusunu oluşturan *H. sphondylium* subsp. *montanum*, *H. crenatifolium*, *H. paphlagonicum*, *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* türleri Çizelge 2.1'de verilen lokalitelerden, belirtilen tarihlerde Türkiye Florası'nda yer alan tür tayin anahtarları kullanılarak tarafımda teşhis edilmiş ve toplanmıştır. Türlerin herbaryum numuneleri preslenerek kurutulmuş, anatomik çalışmalarda kullanılacak örnekler %70'lik alkol içinde hazırlanmıştır. Hazırlanan herbaryum örnekleri de Prof. Dr. Hayri Duman ve Prof. Dr. Ahmet Duran tarafından taksonların teşhisi teyit edilmiş, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Herbaryumu'na (AEF) kaldırılmıştır. Bitkilerin meyveleri, gövdesi, yaprakları ve kökleri ayrılarak deneysel çalışmalarda kullanılmak üzere oda sıcaklığında kurutulmuştur.

Çizelge 2.1. *Heracleum* Türlerinin Toplandığı Lokaliteler ve Herbaryum Kayıt Numaraları

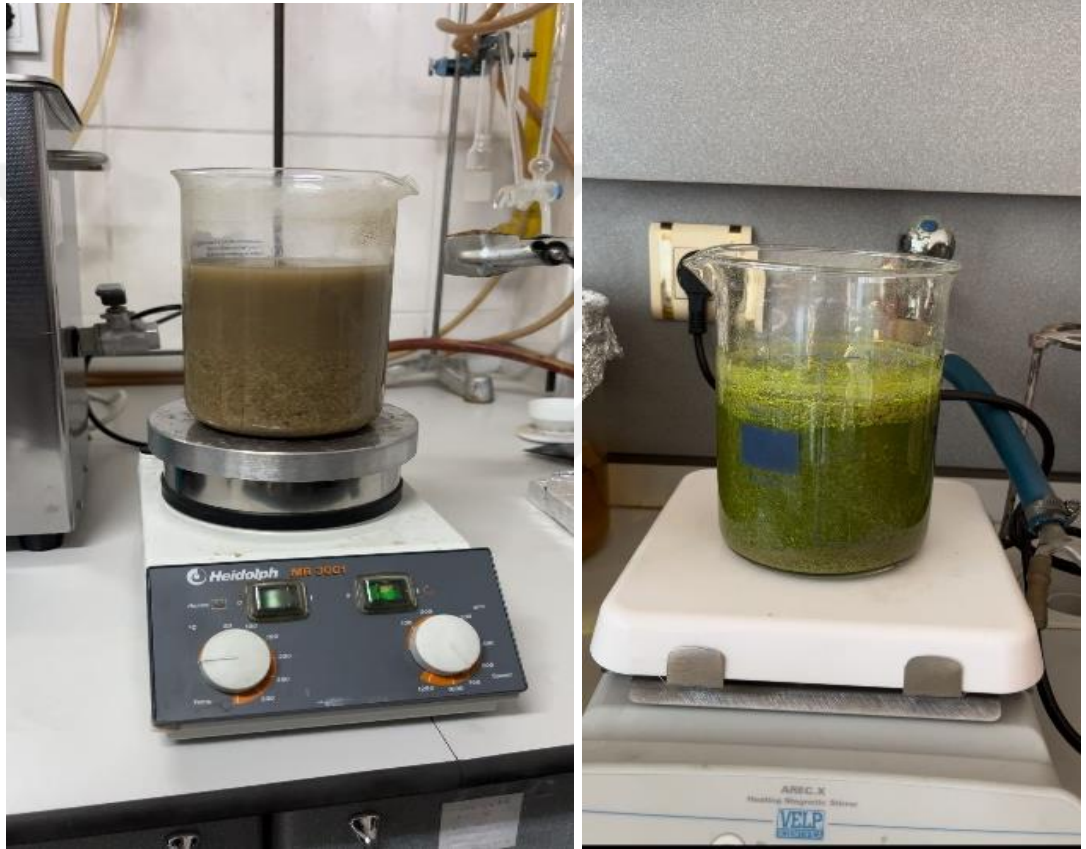
Bitki	Lokaliite	Toplanma Tarihi	Herbaryum Numarası
<i>H. sphondylium</i> subsp. <i>montanum</i>	Ankara; Çamlıdere 1100-1150 m 40.5436, 32.5636	29.06.2023; 23.07.2023	AEF 31000
<i>H. crenatifolium</i>	Konya; Hadim 810-820 m 37.0282, 32.6936	15.07.2023	AEF 31001
<i>H. paphlagonicum</i>	Kastamonu; Ilgaz Dağı 1800-1850 m 41.0772, 33.7299	26.06.2023; 22.07.2023	AEF 30999
<i>H. pastinacifolium</i> subsp. <i>incanum</i>	Karabük; Keltepe 1950-2000 m 41.0866, 32.4623	05.08.2023	AEF 30998

2.1.1.1. Bitki Ekstrelerinin Hazırlanması

Toplanan türlerin toprak üstü ve toprak altı kısımlarından, kimyasal ve biyolojik aktivite çalışmalarında kullanılmak üzere metanollü ve hekzanlı ekstreler hazırlanmıştır. Metanol ekstreleri tüm biyoaktivite ve fitokimyasal çalışmalarda, n-hekzan ekstresi ise sadece antimikrobiyal etki çalışmalarında kullanılmak üzere hazırlanmıştır.

Heracleum cinsine ait bitkilerin ekstreleri hareketli maserasyon yöntemi kullanılarak elde edilmiştir. 100'er g öğütülmüş bitki (kök ve herba) ve çözücü olarak metanol kullanılmıştır. Hareketli maserasyon tekniği için 'Renas Makine ve Otomasyon Teknolojileri RBT-200' markalı öğütücüde öğütülmüş bitki materyali üç kez metanol ile oda sıcaklığında "Heidolph MR 3001, VELD ARE, VELD AREC.X markalı manyetik karıştırıcılar üzerinde masere edilmiştir. Bitkilerden elde edilen ekstreler (Filtros Anonia, S.A. markalı) filtre kâğıdı ile süzölmüştür. Metanol indirgenmiş basınç altında 'BÜCHI Rotavapor R-200' marka rotavapor ile en fazla 65 °C sıcaklıkta uzaklaştırılmıştır ve ekstre verimleri hesaplanmıştır.

İşlemlerin sonunda 4 adet kök ekstresi, 4 adet herba ekstresi olmak üzere toplam 8 farklı metanol ekstresi elde edilmiştir. Bu ekstreler şu şekilde kısaltmalar ile verilmiştir: *H. crenatifolium* kök ekstresi (HCK), *H. crenatifolium* herba ekstresi (HCH), *H. sphondylium* subsp. *montanum* kök ekstresi (HSK), *H. sphondylium* subsp. *montanum* herba ekstresi (HSH), *H. paphlagonicum* kök ekstresi (HPPK), *H. paphlagonicum* herba ekstresi (HPPH), *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* kök ekstresi (HPSK), *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* herba ekstresi (HPSH).



Şekil 2.1. *Heracleum* Türlerinin Herba ve Kök Ekstrelerinin Hazırlanması



Şekil 2.1. *Heracleum* Türlerinin Herba ve Kök Ekstrelerinin Hazırlanması (Devam)

Hekzan esktreleri Soxhlet apareyi kullanılarak hazırlanmıştır. Bitkilerin köklerinden ve toprak üstü kısımlarından (herba) 25-30 g arasında değişen miktarlarda materyaller Soxhlet apareyi kartuşuna konulmuş, Emplura marka *n*-hekzan (1.04368.2511) eklenerek bir kez sifon yaptırılmış, sonrasında 4'er saat süreyle ekstraksiyona tabi tutulmuş, süre sonunda solvan rotavaporda uzaklaştırılmış ve ekstre verimleri hesaplanmıştır. Ekstre verimleri Çizelge 3.1 ve 3.2'de verilmiştir. Elimizde yeteri kadar bitki materyali kalmaması sebebiyle *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* ve *H. crenatifolium* köklerinden hekzan ekstresi hazırlanamamıştır.



Şekil 2.2. *Heracleum* Türlerinin Kök ve Herba Hekzan Ekstrelerinin Hazırlanması

2.2. Yöntem

2.2.1. Botanik Çalışmalar (Morfoloji ve Anatomi)

2.2.1.1. Morfolojik Çalışmalar

Çalışma kapsamındaki türlerin morfolojik açıdan genel özelliklerinin gösterilmesi amacıyla türlerin doğadaki genel görünüşlerinin ve herbaryum örneklerinin fotoğrafları IPHONE 13 marka cep telefonu kamerası ile çekilmiştir. Morfoloji çalışmaları, arazide bitkinin doğal yaşam ortamında ve toplanan bitkiler üzerinde gerçekleştirildi. Bu çalışmalar kapsamında bitki boyları, ışın boyları ve sayıları, yaprak boyları ve tipleri, gövde kalınlık ve yapısı, meyve boyu vb. ölçümler yapılmıştır.

2.2.1.2. Anatomik Çalışmalar

Anatomik çalışmalar için toplanan bitkilerden %70'lik alkol içine koyulan meyve ile yapraklardan enine kesitler ve yapraklardan yüzeyel kesitler alınarak Sartur reaktifiyle preparatlar hazırlandı. Hazırlanan preparatların fotoğraflanması 4x, 10x ve 40x büyütme ile anatomik görüntüsünü gösteren Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Botanik Anabilim Dalı araştırma laboratuvarında bulunan mikroskoba bağlı Leica CME (Almanya) fotoğraf makinesi kullanılarak yapıldı. Ayrıca, bazı anatomik özelliklerin daha detaylı gösterilmesi için Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) taramaları kullanılmıştır. SEM görüntüleri Thermo Scientific marka Quattro S Model SEM-EDX ile yüksek vakumda, 30 kV ve ETD detektör kullanılarak 55 ile 10000 büyütme aralığında gerçekleştirilmiştir.

2.2.2. Fitokimyasal Çalışmalar

2.2.2.1. Total Fenolik Bileşik ve Total Flavanoit Miktar Tayini

2.2.2.1.1. Total Fenolik Bileşikler Miktar Tayini

Total fenolik bileşiklerin miktar tayini için Folin-Ciocalteu reaktifi yöntemi (FCR) uygulanmıştır. Folin Ciocalteu reaktifi spesifik redoks reaktifidir ve fenolik bileşikler ile

yalnızca bazik ortamda reaksiyona girerler. Mavi renkte kimyasal oluşması ve spektrofotometre kullanılarak ölçüm yapılması esasına dayanır (Büyüktuncel, 2013).

Kalibrasyon eğrisi için standart olarak 50-500 µg/ml konsantrasyon aralığında belirli miktarlarda gallik asit kullanıldı. Spektrofotometrede absorbans değeri 765 nm olarak ayarlandı. Tüm konsantrasyonlar üç tekrarlı olarak çalışıldı. Gallik asitin kalibrasyon eğrisi çizildi ve elde edilen grafiğin doğru denkleminde yararlanılarak ekstrelerin total fenolik bileşiklerinin miktar tayini gallik asit eşdeğeri (GAE) şeklinde hesaplandı. Sonuçlar mg GAE/g ekstre olarak belirtildi.

2.2.2.1.2. Total Flavonoit Miktar Tayini

Total flavonoidlerin miktar tayini için alüminyum klorür kolorimetrik metodu uygulanmıştır (Zhishen vd., 1999). $AlCl_3$ ile flavonlar ve flavonollerin C-4 keto grubu ve C-3 veya C-5 hidroksil gruplarının asidik ortamda kararlı kompleksler oluşturması, flavonoidlerin A ve B halkarındaki orto-dihidroksil grupları ile kararsız bir asit kompleksi de oluşturması ve oluşan sarı renkteki molekülün spektrofotometre kullanılarak ölçülmesi esasına dayanmaktadır. (Demir vd., 2017; Keskin vd., 2019)

Kalibrasyon eğrisi için standart olarak 50-800 µg/ml konsantrasyon aralığında belirli miktarlarda kersetin kullanıldı. Spektrofotometrede absorbans değeri 510 nm olarak ayarlandı. Tüm konsantrasyonlar üç tekrarlı olarak çalışıldı. Kersetinin kalibrasyon eğrisi çizildi ve grafiğin doğru denklemi kullanılarak ekstrelerin total flavonoit miktarı kersetin eşdeğeri (KE) şeklinde hesaplandı. Sonuçlar mg KE/g ekstre olarak belirtildi.

2.2.2.2. Kromatografi Çalışmaları

2.2.2.2.1. İnce Tabaka Kromatografisi

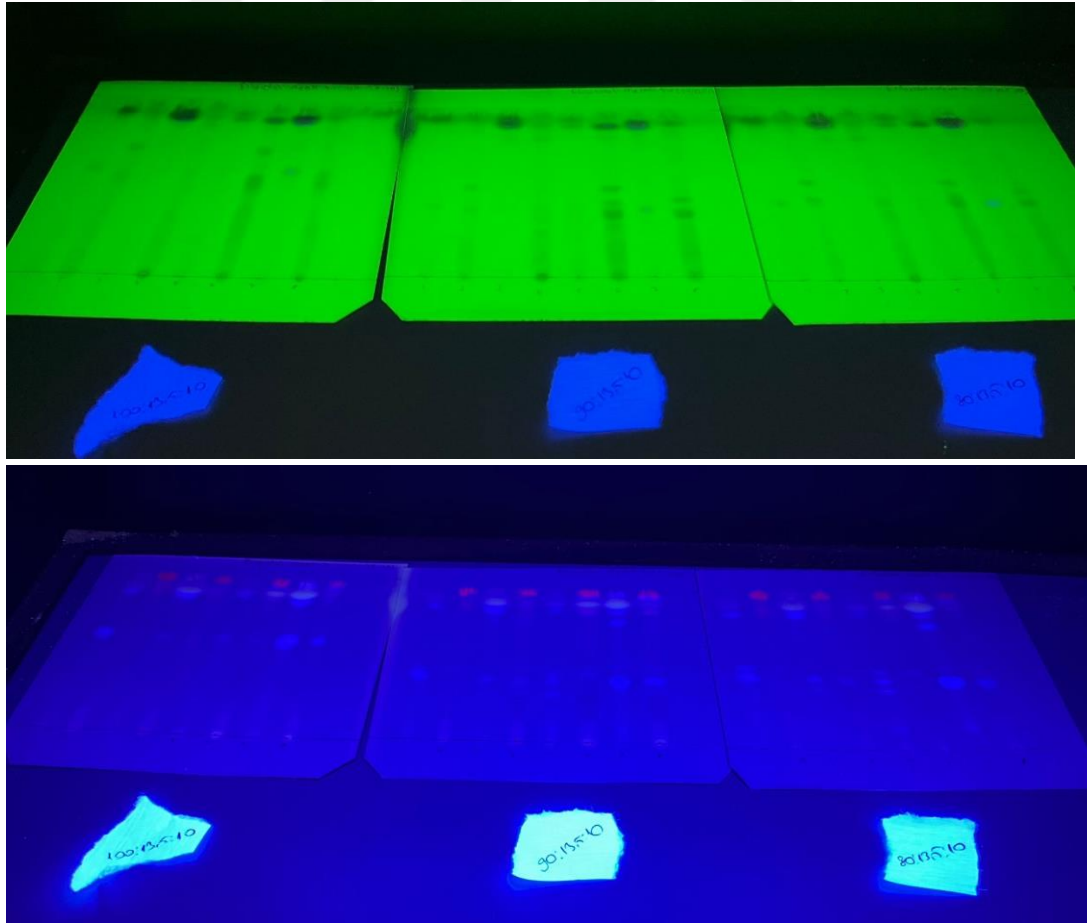
Ekstraksiyon çalışmaları sonucunda elde edilen ekstreler silikajel 60 F254 (Merck, 1.05554.0001) kaplı hazır plaklar üzerinde incelenmiştir. Metanollü ekstrelerde çözücü sistemi olarak farklı oranlarda etil asetat:metanol ve etil asetat:metanol:su kullanılmıştır. Develope edilen plaklar 256 ve 366 nm UV ışığı altında incelenmiştir.

Ekstrelerin en iyi ayrıldığı çözücü sistemini tespit edebilmek için farklı çözücü karışımları denenmiştir.

Çizelge 2.2. Metanollü Ekstreler İçin Kullanılan Çözücü Sistemleri

Etil asetat:metanol (5:5)
Etil asetat:metanol (6:4)
Etil asetat:metanol (7:3)
Etil asetat:metanol (8:2)
Etil asetat:metanol (9:1)
Etil asetat:metanol:su (100:13,5:10)
Etil asetat:metanol:su (90:13,5:10)
Etil asetat:metanol:su (80:13,5:10)

En ideal sürüklenmenin etil asetat:metanol:su (80:13,5:10) mobil fazı ile olduğu görüldü.



Şekil 2.3. *Heracleum* Türlerinin Metanol Ekstrelerinin 256 ve 366 nm UV Işığı Altındaki Görüntüleri

2.2.2.2.2. Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi

Analitik YPSK analizleri Agilent 1260 G1315 DAD cihazı ile ACE 5 C18 (250 x 4,6 mm; 5 µl partikül büyüklüğü) kolon kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Mobil faz olarak gradient elüsyon sistemi kullanılmıştır. Öncelikle İTK ile tespit edilen mobil faz sistemi C18 kolonu ile denenmiş, ancak sonrasında farklı *Heracleum* türleri üzerinde gerçekleştirilen tez çalışmaları fitokimyasal çalışmalardaki YPSK çalışmaları dikkate alınarak Çizelge 2.3'te verilen analiz koşulları kullanılarak YPSK analizi yapılmıştır. Standart maddeler olarak Kurtul (2021) tarafından yazılan tezde değişik *Heracleum* türlerinde bulunduğu tespit edilmiş olan heraklenol-3-O-β-glukozit, meranzin hidrat III, byakangelisin-3-O-β-glukozit, heraklenol, byakangelisin kullanılmıştır.

Heraklenol-3-O-β-glukozit, meranzin hidrat III, byakangelisin-3-O-β-glukozit, heraklenol, byakangelisinin 0,025; 0,05; 0,1; 0,25 ve 0,5 mg/ml konsantrasyonlardaki çözeltileri hazırlanarak YPSK cihazına üçer kez enjekte edildi ve 254 nm'deki pik alanları konsantrasyonlarına karşı grafiğe geçirilerek kalibrasyon grafikleri ve denklemleri elde edildi. Ekstreler 20 mg/ml konsantrasyonlarda hazırlanarak 0,45 µm membran filtreden süzüldü ve YPSK cihazına üçer kez enjekte edildi.

Tespit edilen standart maddelerin Limit of detection (LOD) ve Limit of quantitation (LOQ) değerleri sinyal/gürültü oranı sırasıyla 3 ve 10 olacak şekilde hesaplanarak üç gün boyunca 6'şar kez cihaza enjekte edildi.

Çizelge 2.3. Metanollü Ekstrelerin HPLC Analizlerinde Kullanılan Gradient Elüsyon Sistemi

Zaman (dk)*	%0,2 o-fosforik asit içeren bidistile su (%)	Asetonitril (%)	Akış Hızı (mL/dak)	Kolon sıcaklığı (°C)
0	90	10	1	40°C
36	10	90	1	40°C
36.01	10	90	1	40°C
40	10	90	1	40°C

*post time: 5 dk

2.2.2.3. Uçucu Yağ Analizi

Uçucu yağ eldesi için kullanılan yöntemler hidrodistilasyon ve mikrodistilasyon olarak belirlenmiştir (Şekil 2.4). Yeterli miktar toplanan türlerin toprak üstü kısımları, toprak altı kısımları ve meyvelerinden uçucu yağ elde etmek için hidrodistilasyon yöntemi uygulanırken, hidrodistilasyon yapmaya yetecek kadar bitki materyali olmayan toprak üstü kısımları, toprak altı kısımları ve meyvelerinden ise mikrodistilasyon yöntemi ile uçucu yağ elde edilmiştir.



Şekil 2.4. Uçucu Yağ Analizi Uygulaması

2.2.2.3.1. Hidrodistilasyon

Uçucu yağ çalışmasının bitkinin farklı kısımlarında yapılması planlandı. Bunun için arazi çalışmalarında toplanan bitkilerin meyveleri, toprak üstü ve toprak altı kısımları birbirinden ayrıldı ve toz edildi. Toz edilen bitki kısımları, ayrı ayrı Avrupa Farmakopesi standartlarında Clevenger cihazına bağlı olan balonlara yerleştirildi, üzerlerine 300-500 ml

distile su eklendi. Balonlar mantolu ısıtıcılar yardımıyla ısıtılarak uçucu yağlar toplanmaya başlandı ve uçucu yağların artık gelmediği gözlenene kadar (en az 3 saat) ısıtma işlemi yapıldı. Toplanan uçucu yağların miktarları büret kısmında okunarak verim hesabı için kullanıldı. Bazı uçucu yağlar eser miktar olduğu için hekzanla çözülerek alındı ve verim hesaplamaları yapıldı. (Kırcı vd., 2021). Hidrodistilasyon yöntemiyle elde edilen uçucu yağların analizinde kullanılan cihaza ait bilgiler aşağıda belirtilmiştir:

GK Analiz Şartları

Sistem: Agilent 6890N GC

Kolon: HP-Innowax (60 m x 0.25 mm Ø, 0.25 µm film kalınlığı)

Taşıyıcı Gaz: Helyum (0.8 mL dk⁻¹)

Enjeksiyon Sıcaklığı: 250°C

Kolon Sıcaklığı: Başlangıçta 60°C’de 10 dk, 4°C/dk artışla 220°C’ye, 220°C’de 10 dk., 1°C/dk artışla 240°C’ye

Detektör: 300°C, FID (Alev iyonlaşma dedektörü)

GK/KS Analiz Şartları

Sistem: Agilent 5975 GC-MSD

Kolon: HP-Innowax (60 m x 0.25 mm Ø, 0.25 µm film kalınlığı)

Taşıyıcı Gaz: Helyum (0.8 mL dk⁻¹)

Enjeksiyon Sıcaklığı: 250°C

Kolon: Başlangıçta 60°C’de 10 dk, 4°C/dk artışla 220°C’ye, 220°C’de 10 dk., 1°C/dk artışla 240°C’ye Split Oranı: 50:1

Elektron Enerjisi: 70 eV

Kütle Aralığı: 35-450 m/z

GK fırınının başlangıç sıcaklığı 10 dakika süresince 60°C’de sabitlendi ve 4°C/dk hızla 220°C’ye çıkacak şekilde ayarlandı, 10 dakika 220°C’de değişmeden tutuldu. Bu sabitleme bitince 1°C/dk artma hızı ile 240°C sıcaklığa çıkacak şekilde ayarlandı. Split oranı 50:1 olarak seçildi. Enjektörün sıcaklığı 250°C’ye programlandı. 70 eV’de kütle spektrumları kayıt altına alındı. Kütle değerleri ise 35 ila 450 m/z arasında tutuldu. FID detektörüne ait sıcaklık 300°C’ye ayarlandı. GK-KS ile benzer sırada elüsyon listesi elde edebilmek için aynı kolona, aynı analiz şartlarında ve aynı zamanda olmak üzere ikinci bir enjeksiyon uygulandı.

Ayrılan kolonların göreceli yüzde değerleri FID kromatogramları dikkate alınarak ortaya konmuştur. Uçucu yağdaki maddelerin belirlenmesi, özgün örneklerin bağlı alıkonma zamanlarının kıyaslanması veya rölatif alıkonma indekslerinin (RRI) n-alkanlar dizisinininkilerle kıyaslanması ile ortaya konmuştur. Bu işlemler "Başer Uçucu Yağ Bileşenleri Kütüphanesi" yanı sıra Wiley ve MassFinder4 Kütüphane Tarama Yazılımları kullanılarak gerçekleştirildi (McLafferty ve Stauffer, 1989; Hochmuth, 2008).

2.2.2.3.2. Mikrodistilasyon

Toz edilmiş *Heracleum* meyveleri (1 g) numune tüpüne yerleştirildi ve üzerine 10 ml distile su eklendi. Yağ toplama tüplerine oluşabilecek emülsiyonları engellemek için 2.0 g NaCl eklenip üzerine 0.5 mL distile su eklendi. Daha sonra uçucu bileşikleri çözmesi için tüpe 300 µL n-hekzan ilave edildi. Numune tüpünde sıcaklık artışı 20 °C/dk olarak ayarlandı, 108 °C sıcaklığa kadar ısıtıldı ve 90 dakika bu sıcaklıkta bırakıldı. 20 °C/dk artış yapılarak sıcaklık 112 °C'a yükseltildi ve 30 dakika bu sıcaklıkta işleme devam edildi. Bu aşamalardan sonra sistem 6 dakika boyunca bu sıcaklıkta bekletildi ve distilasyon işlemi bitirildi. Toplama tüplerinin bulunduğu hücreler distilasyon tamamlanana kadar -1 °C sıcaklıkta sabit tutuldu. Bu işlemler 2 tekrarlı yapıldı ve uçucu bileşenlerin miktarlarının artması sağlandı (Demirci vd., 2010). Hidrodistilasyon işlemi bitirildikten sonra toplama tüplerindeki hekzan fazları ayrılarak alındı ve eş zamanlı GK ve GK/KS analizleri gerçekleştirildi. Bu analizde kullanılan cihaza ait bilgiler 2.2.2.3.1' de belirtilmiştir.

2.2.3. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

2.2.3.1. Antioksidan Aktivite-*In vitro* Çalışmalar

2.2.3.1.1 DPPH Serbest Radikal Süpürücü Aktivite

Heracleum türlerinden elde edilen ekstrelerden hazırlanan çözeltilerin DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) üzerindeki serbest radikal süpürücü etkileri tayin edilmiştir. Ekstrelerin DPPH serbest radikal süpürücü etkisi DPPH ağartma kabiliyetine göre değerlendirildi. Proton transferi ile DPPH radikallerinin antioksidan madde tarafından indirgenmesi esasına dayanır (Blois, 1958).

Reaksiyon karışımında metanolde çözülmüş 100 µM DPPH ve farklı konsantrasyonlarda ekstre bulunmaktadır. Oda sıcaklığında 30 dk bekletilen test maddelerinin 517 nm’de absorbans değerleri ölçüldü ve serbest radikal yakalama yüzdeleri hesaplandı (Şekil 2.5). Deney üç tekrarlı olarak çalışıldı.

Referans olarak gallik asit kullanıldı. Her bir ekstre için IC₅₀ değerleri kalibrasyon eğrisinde belirlendi.

Serbest radikal süpürücü etki % inhibisyon formülüne göre hesaplanmıştır:

$$\% \text{ İnhibisyon} = [(A_{\text{kontrol}} - A_{\text{numune}}) / A_{\text{kontrol}}] \times 100$$

*A_{kontrol}: Kontrole ait absorbans; A_{numune}: Ekstreye ait absorbans

2.2.3.1.2. ABTS Serbest Radikal Süpürücü Aktivite

Total antioksidan aktivite, standart TEAC (Trolox’a eşdeğer antioksidan kapasite) metodu yöntemi kullanılarak tayin edilmiştir. Ekstrelerin stabil ABTS ([2,2’-azino-bis(3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit)] radikalini süpürmesi ve E vitamininin suda çözünen bir formu olan trolox ile karşılaştırılması esasına dayanır (Re vd., 1999). Deney sırasında kullanılan ABTS, 2.45 Mm potasyum persülfat ile 7 Mm ABTS sulu çözeltisinin karışımıdır. Karışım oda sıcaklığında karanlıkta bir gece (12 ile 16 saat) beklemeye bırakıldı ve mavi-yeşil renkli radikal oluşumu sağlandı. Elde edilen ABTS radikal katyonu metanol ile dilüe edildi (Ph 7.4). Örnekler 1/100 oranında ABTS çözeltisiyle dilüe edildi. 6 dk bekledikten sonra 734 nm’de absorbans değeri ölçüldü ve inhibisyon miktarı hesaplandı.

Standart olarak trolox (suda çözünen α-tokoferol analogu) kullanıldı. Trolox’un inhibisyonundan hareketle kalibrasyon eğrisi çizildi. Her bir ekstrenin aktivitesi bu eğriden yola çıkarak hesaplandı. Sonuçlar mg Trolox eşdeğeri/g ekstre olarak hesaplandı. Deney üç tekrarlı olarak yapıldı.



Şekil 2.5. Antioksidan Aktivite Çalışmasında Spektrofotometre Ölçümü

2.2.3.2. Antimikrobiyal Aktivite-*In vitro* Çalışmalar

2.2.3.2.1. Antimikrobiyal Aktivite Testi

Test bakterileri ve mantar suşu Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'ndan temin edilmiştir. Deneyler Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalında gerçekleştirilmiştir.

Ekstrelerin Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MIK) değerlerini belirlemek için sıvı besiyeri mikrodilüsyon yöntemi kullanıldı (CLSI, 2008; CLSI, 2009). Antibakteriyel aktivite testlerinde test bakterisi olarak *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, metisiline dirençli *S. Aureus* ATCC 43300 (MRSA), *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883; mantar suşu olarak da *Candida albicans* ATCC 10231 kullanıldı. Bitki ekstreleri dimetil-sülfoksit (%5 DMSO) içerisinde çözüldü. Her deney üç tekrarlı olarak gerçekleştirildi.

Antibakteriyel aktivite testi için, Mueller Hinton Broth ile (Merck, Almanya) 10.000 ila 78.125 µg/ML arasında değişen ekstrelerin 2 kat seri dilüsyonları hazırlandı. İnokulum 24 saatlik taze kültürlerden hazırlandı. Bakteri süspansiyonları, son konsantrasyonu 5x10⁵ CFU/ML olacak şekilde hazırlandı. Mikroplaklar 35 ± 1 °C’de 18-24 saat inkübe edildi. İnkübasyon süresi sonunda görsel bakteri üremesini tamamen inhibe eden son kuyucuk, MİK değeri (µg/ML) olarak kaydedildi. Negatif kontrol olarak Mueller Hinton Broth ve %5 DMSO kullanıldı. Standart antibiyotik olarak siprofloksasin ve gentamisin kullanıldı.

Antifungal aktivite testi için, RPMI 1640 besiyerinde (ICN-Flow, Aurora, OH, ABD, glutaminli, bikarbonatsız ve Ph indikatörü) bitki ekstrelerinin 10.000 ila 78.125 µg/ML konsantrasyon aralığında 2 kat seri dilüsyonları hazırlandı. Mantarın son test konsantrasyonu 0,5 ile 2,5x10³ CFU/ML’ye ayarlandı. Mikroplak 35 ± 1 °C’de 48 saat inkübe edildi. Görsel mikrobiyal büyümeyi tamamen inhibe eden son kuyucuk MİK değeri (µg/ML) olarak kaydedildi. Negatif kontrol olarak %5 DMSO ve RPMI 1640 besiyeri kullanıldı. Standart antifungal olarak flukonazol kullanıldı.

2.2.3.2.2. Antibiyofilm Aktivite Testi

Antibiyofilm aktivite testi yapılmadan önce bitki ekstrelerinin *Pseudomonas aeruginosa* PAO1’e karşı MİK değerleri tespit edildi. Hiçbir antibakteriyel aktivite gözlenmedi. Kristal viyole yöntemi kullanılarak antibiyofilm aktivitesi, *P. aeruginosa* PAO1’e karşı in vitro mikroparka bazlı biyofilm modeliyle belirlendi (Bali vd., 2019; Eryılmaz vd., 2019; Jardak vd., 2021; Junejo vd., 2023).

Biyofilm oluşumu için *P. aeruginosa* PAO1, Brain Heart Infusion (BHI) Broth’ta 24 saat boyunca 37°C’de inkübe edildi. *P. aeruginosa* (~10⁶ CFU/mL) içeren son inokulum süspansiyonları, %2 sakkarozla zenginleştirilmiş BHI’da hazırlandı. Tüm test koşulları için 96 kuyucuklu mikrotitre plakalarına 100 µL inokulum süspansiyonu ilave edildi. Plakalar, olgun biyofilmler oluşturmak için 37°C’de 72 saat süreyle inkübe edildi.

Olgun biyofilm katmanları oluşturulduktan sonra ortam aspire edildi ve yapışmayan hücreler, kuyucukların steril fosfat tamponlu salinle (PBS, pH 7.2) yıkanmasıyla çıkarıldı. Olgun *P. aeruginosa* biyofilmlerini içeren her bir kuyucuğa 100 µL bitki ekstresi aktarıldı. Plakalar 37°C’de 24 saat inkübe edildi. İnkübasyondan sonra kuyucukların içeriği döküldü ve kuyucuklar PBS ile yıkandı. Plakalar daha sonra oda sıcaklığında 1 saat kurutuldu. Biyofilm

hücrelerini boyamak için her kuyucuğa 100 µL %0,5 kristal viyole solüsyonu eklendi. 30 dakika sonra kuyucuklar üç kez PBS ile yıkandı. Daha sonra kuyucuklara aseton-alkol (30:70 v/v) çözeltisi eklenerek biyofilm matriks içerisindeki bağlı boyanın çözülmesi sağlandı. Kontrol olarak %2 süktrozla zenginleştirilmiş BHI Broth kullanıldı. Çözünmüş kristal viyole boyanın optik yoğunluğu, bir mikrolaka okuyucu (Thermo Scientific Multiskan GO Microplate Spectrophotometer, Vantaa, Finlandiya) ile 620 nm’de (OD 620 nm) ölçüldü. Deney 4 paralel tekrarlı olarak gerçekleştirildi. Yüzde biyofilm inhibisyon değerleri aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı:

$$\% \text{ Biyofilm inhibisyonu} = [(OD (\text{Büyüme kontrolü}) - OD (\text{Örnek})) / OD (\text{Büyüme kontrolü})] \times 100$$

2.2.3.2.3. Anti-Quorum Sensing Etkinlik Testi

Anti-QS aktivite testi yapılmadan önce bitki ekstralarının *Chromobacterium violaceum* ATCC 12472’ye karşı MIK değerleri belirlendi. Anti-QS aktivite testi, raportör bakteri *C. violaceum* ATCC 12472 ile disk difüzyon yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi (Ahmad vd., 2015; Çiçek Polat vd., 2023). Gece boyunca bakteri kültürünün yoğunluğu $1,5 \times 10^8$ CFU/mL’ye ayarlandı. Bu bakteriyel süspansiyon daha sonra Luria Bertani (LB) Agar’a ekildi. Besiyerine 20 µl ekstre emdirilmiş steril boş diskler (6 mm çapında; Bioanalyse®, Ankara, Türkiye) yerleştirildi. 30°C’de 24 saat inkübasyonun ardından plakalar, viyolasin inhibisyon bölgesinin varlığı açısından incelendi. Disklerin etrafında bir inhibisyon bölgesinin oluşması, pozitif anti-QS aktivitesini gösterdi. Deney 2 paralel tekrarlı olarak gerçekleştirildi.

2.2.3.3. Deney Hayvanları - *In vivo* Çalışmalar

Çalışmalara başlamadan önce öncelikle 30 adet Swiss albino erkek fare ile deneyimizi yürütebilmek için Hacettepe Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu’ndan 30.01.2024 tarihli ve 2024/01-03 karar numaralı izin alındı. Etik Kurul’a dilekçe ile fare türünün CD-1 erkek fare türü olarak değiştirilmesi için başvuru yapıldı. Etik Kurul’dan 07.05.2024 tarihli 2024/04-10 karar numaralı izin alındı. Hayvan deneyleri Hacettepe Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında gerçekleştirildi. Amerikan Ulusal Sağlık Örgütü (USANIH) tarafından yayınlanan Laboratuvar Hayvanlarının Kullanımına ve

Bakımına İlişkin Rehber ve Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak gerçekleştirildi. Hayvanlarda ağrı ve rahatsızlık oluşturacak her türlü müdahaleden kaçınmaya özen gösterildi. 18-22 gram ağırlığında CD-1 türü 30 adet erkek fare tedarik edildi. Farelerde 25-40 gram ağırlığı sağlayabilmek için iki günde bir ağırlık tartımı ve sağlık kontrolü yapıldı. Tüm tartımlar Mettler PM600 model tartı ile yapılmıştır. Hayvanlar Hacettepe Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında sıcaklık (22 ± 1 °C) ve ışıklandırma (07.00-19.00 saatleri arası aydınlık, 19.00-07.00 saatleri karanlık) kontrolünde barındırıldı.

Deney hayvanları 5 gruba ayrılmıştır.

Grup 1: Kontrol grubu fareler (n= 6)

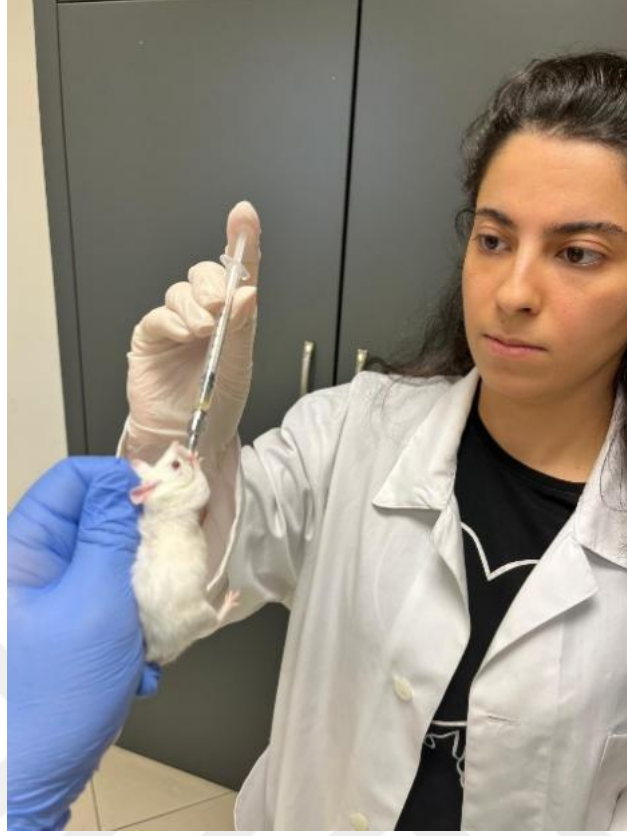
Grup 2: *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* (HPS) kök total ekstresi alacak grup fareleri (n=6)

Grup 3: *H. crenatifolium* (HC) kök total ekstresi alacak grup fareleri (n=6)

Grup 4: *H. paphlagicum* (HP) kök total ekstresi alacak grup fareleri (n=6)

Grup 5: *H. sphondylium* subsp. *montanum* (HS) kök total ekstresi alacak grup fareleri (n=6)

4 farklı *Heracleum* türünün metanol ile hazırlanmış kök ekstreleri, metanol uçurulduktan sonra CD-1 erkek farelere 5 gün boyunca 200 mg/kg dozda, %1 tween80 içeren serum fizyolojik (sf) içerisinde çözündürülerek oral gavajla verildi (Şekil 2.6). Beşinci gün uygulamasından 1 saat sonra davranış testleri yapıldı. Kontrol grubuna 5 gün boyunca tween80 içeren sf oral gavajla verildi.



Şekil 2.6. CD-1 Farelere Gavajla Ekstre Uygulaması

Davranış testleri yapılmadan önce hayvanların canlı ağırlıkları da tartıldı. *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* kök ekstresi verilen hayvanların ağırlıklarının ortalaması 27,5 gr'dır. *H. paphlagonicum* kök ekstresi verilen hayvanların ağırlıklarının ortalaması 27,08 gr'dır. *H. crenatifolium* ekstresi verilen hayvanların ağırlıklarının ortalaması 27,6 g'dır. *H. sphondylium* subsp. *montanum* ekstresi verilen hayvanların ağırlıklarının ortalaması 28,3 g'dır. Söz konusu ağırlıklar açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

Tüm deneyler tamamlandıktan sonra hayvanlara anestezi (ketamin-ksilazin) uygulandı. Hayvanlar anestezi altındayken intrakardiyak kan alınarak ötenazi yapıldı. Alınan kan santrifüj edilerek serum elde edildi. Karaciğer ve böbrek çıkarıldı. Serum, karaciğer ve böbrek daha sonra çalışılmak üzere -80°C buzdolabına kaldırıldı.

Davranış testlerinin istatistiksel analizlerinde Kruskal Wallis ve Mann Whitney U testleri kullanıldı.

2.2.3.3.1. Davranış Testleri

2.2.3.3.1.1. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi

Artı şeklinde açık ve kapalı kolları bulunan bir düzeneğe koyulan fareler, kendilerine yabancı gelen bir ortamda bulunmaları ve yükseklik korkusu sebebiyle kapalı kollarda zaman geçirmeyi tercih ederler ve açık kollardan kaçmaya meyillidirler. Anksiyete seviyesinin azalmasına bağlı olarak açık kolda geçen süre, açık kollara giriş sayısı ve aktivite seviyesi artış gösterir. Anksiyolitik bileşikler açık kollara giriş ve açık kollarda bulunma sürelerini artırır. Fareler pleksiglastan yapılmış, yerden yüksekliği 70 cm, uzunluğu 50 cm, genişliği 10 cm, 40 cm yükseklikteki kapalı kolları olan, birbirleri ile dik kesişen dört koldan oluşan yükseltilmiş artı labirent düzeneğinin yüzü açık olan kollarından birine bakar şekilde alanın merkezine koyulduktan sonra 5 dakikalık test başlatıldı (Şekil 2.7). Hayvanların test boyunca serbest bir şekilde zaman geçirmeleri sağlandı. Fareler ile aradaki etkileşimi minimuma indirmek için tavana monte edilmiş bir kamera ve kameranin bağlı olduğu bilgisayar ile görüntüler kaydedildi. Labirent her testten sonra %70'lik etanol ile temizlendi. Açık kollara giriş sayıları, açık kolda geçirdikleri süreler, kapalı kollara giriş sayısı, kapalı kolda geçirilen süreler, açık kola giriş yüzdesi*, açık kolda geçirilen süre yüzdeleri** kamera görüntülerinden manuel olarak incelenerek değerlendirildi (Mendez vd., 2019).

$$*AKGY = (\text{Açık kola giriş sayısı} / \text{Açık kola giriş sayısı} + \text{Kapalı kola giriş sayısı}) \times 100$$

$$**AKGSY = (\text{Açık kolda geçen süre} / \text{Açık kolda geçen süre} + \text{Kapalı kolda geçen süre}) \times 100$$



Şekil 2.7. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi

2.2.3.3.1.2. Açık Alan Testi

Fareler, alışık oldukları ortamdan alınıp yeni ve açık bir ortama koyuldukları için anksiyete benzeri davranış sergilerler. Anksiyete eğilimi olan fareler, açık alanın merkezinde zaman geçirmekten kaçınır, daha çok duvarlara yakın bölgelerde zaman geçirirler. Merkez bölgede geçirilen zamanın artması, merkez bölgeye giriş sayısı ve şahlanma (rearing) gibi keşif ve normallik göstergesi olan davranışlarının sayısındaki artış anksiyete benzeri davranışın azaldığını gösterir. Açık ve aydınlık alandan kaçınarak vücutlarını yan yüzeyde tutma davranışına *tigmotaksis* adı verilir. Anksiyete seviyesi yüksek olan hayvan gruplarında *tigmotaksis* süresi artar. 25 eşit kareden oluşan kaçmanın mümkün olmayacağı açık alan düzeneğindeki ortadaki 9 kare merkez alan, çevrede kalan 16 kare ise kenar alan olarak değerlendirilmektedir (Şekil 2.8). Fareler açık alan aparatına bırakıldı, 5 dakika boyunca serbest bir şekilde zaman geçirmeleri sağlandı. Fareler ile aradaki etkileşimi minimuma indirmek için tavana monte edilmiş bir kamera ve kameranın bağlı olduğu bilgisayar ile görüntüler kaydedildi. Merkez giriş sayısı, merkezde geçirilen süre, şahlanma sayıları ve dışkılama sayısı kamera görüntülerinden incelenerek değerlendirildi (Koç ve Görmüş, 2019; Mendez vd., 2019).



Şekil 2.8. Açık Alan Testi

2.2.3.3.1.3. Rotarod Testi

Açık alan testi bittikten sonra farelerin motor aktivitelerinin değerlendirilmesi için rotarod testi uygulanmıştır. Rotarod aparatı kendi etrafında dönen 10 cm genişliğinde 4 bölme içeren, kendi etrafında dakikada 16 kez dönebilen, 8 cm çapındaki silindirik bir çubuktan oluşur (Şekil 2.9). Hayvanlar kendi etrafında döndürülen silindirik çubuğun üzerinde düşmeden durmaya çalışırlar. Fareler eğitim verilmesi amacıyla 2 kez 1'er dk süreyle rotarod cihazı üzerinde yürütüldü. Deney 3 kere tekrarlandı ve hayvanların 60 sn düzenekte düşmeden durmaları esas alınarak yapıldı. Düşen ya da 60 saniyeyi tamamlayan hayvan tekrar kafesine alınıp 1 dk dinlendirildi. Fareler rotarod düzeneğine yerleştirildikten sonra süre başlatıldı. Farelerin düzenekte kaldıkları ortalama süreler değerlendirildi. Rotarod düzeneğinin karşısına yerleştirilmiş kamera ile görüntüler kaydedildi (Ferrante vd., 2002). Değerlendirme manuel gerçekleştirildi.



Şekil 2.9. Rotarod Testi

2.2.3.3.1.4. Hot Plate Testi

Termal ağırlı modeli kullanılır. Hayvanlar etrafı şeffaf silindirik camla deney hayvanının ortamdan uzaklaşmasına izin vermeyecek şekilde kapatılmış olan 48 °C'deki metal plakadan yapılmış yüzeye yerleştirildi (Şekil 2.10). Arka bacağını çekme ve/veya titremedeki gecikme süresi kaydedildi. Sürelerin takibi için Nako NA-613D model kronometre kullanıldı. Daha sonra fareler hızlı bir şekilde hot plate düzeneğinden çıkarıldı ve süreler saniye (sn) cinsinden belirtildi (Gunn ve ak., 2011).



Şekil 2.10. Hot-Plate Testi

3. BULGULAR

3.1. Bitkisel Materyal

Bitkilerin metanol ekstrelere hazırlanıp çözücüler uçurulduktan sonra % verimlilikleri hesaplandı.

Yüzde verimlilik (g/g) = (Ekstraksiyon sonrası elde edilen ekstre, g) / (Başlangıçta ölçülen kuru bitki miktarı, g) × 100

Toplanan türlerin toprak üstü ve toprak altı kısımlarından başlanarak hazırlanan metanollü ekstreler için verimler aşağıdaki çizelge 3.1’de verilmiştir.

Çizelge 3.1. Metanollü Ekstreler Ait % Verimler

Kullanılan bitki kısmı	Kullanılan bitki ağırlığı (g)	Metanol ekstresinin ağırlığı (g)	% verim (g/g)
HPSK	100 g	23,93	23,93
HPPK	100 g	12,6	12,6
HCK	100 g	14,65	14,65
HSK	100 g	9,94	9,94
HPSH	100 g	12,49	12,49
HPPH	100 g	11,38	11,38
HCH	100 g	6,41	6,41
HSH	100 g	7,05	7,05

**H. crenatifolium* kök ekstresi (HCK), *H. crenatifolium* herba ekstresi (HCH), *H. sphondylium* subsp. *montanum* kök ekstresi (HSK), *H. sphondylium* subsp. *montanum* herba ekstresi (HSH), *H. paphlagonicum* kök ekstresi (HPPK), *H. paphlagonicum* herba ekstresi (HPPH), *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* kök ekstresi (HPSK), *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* herba ekstresi (HPSH).

Çizelge 3.2. Hekzan Ekstrelerine Ait % Verimler

Tür adı ve bitki kısmı	Başlangıç materyali	Ekstre verimi
HPPK	30 g	%2,3
HPPH	30 g	%1,9
HPSH	25 g	%2,8
HSK	30 g	%1,5
HSH	30 g	%1,1
HCH	25 g	%1,2

**H. crenatifolium* herba ekstresi (HCH), *H. sphondylium* subsp. *montanum* kök ekstresi (HSK), *H. sphondylium* subsp. *montanum* herba ekstresi (HSH), *H. paphlagonicum* kök ekstresi (HPPK), *H. paphlagonicum* herba ekstresi (HPPH), *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* herba ekstresi (HPSH).

3.2. Morfolojik Bulgular

Morfolojik çalışmada, *Heracleum* türlerinin habitatları, doğadaki genel görünüşleri, kök, yaprak, meyveleri, varsa çiçeklerinin fotoğrafları çekildi. Hazırlanan herbaryum örneklerinin cetvel ölçülü fotoğrafları çekilip veriler floradakilerle karşılaştırıldı.

3.2.1. *H. sphondylium* subsp. *montanum*

A4 Ankara: Çamlıdere-Ankara Yolu yol kenarı 12. km, 23.07.2023, Toplayan:
Tuğçe İNCE KÖSE, Erkan Can KÖSE, AEF 31.000



Şekil 3.1. *H. sphondylium* subsp. *montanum* Habitatı, Çiçekleri ve p: polen tanesi



Şekil 3.2. *H. sphondylium* subsp. *montanum* Genel Görünüşü



Şekil 3.3. *H. sphondylium* subsp. *montanum* Kök, Yaprak ve Meyve



Şekil 3.4. *H. sphondylium* subsp. *montanum* Herbaryum Örnekleri

Dere kenarına ve ormanlık alana yakın olan yol kenarında bazen sık bazen aralıklı rastgele dağılmış olan *H. sphondylium* subsp. *montanum*, 1-2 metre arasında boylanan bir bitkidir. Bitkinin alt kısımları oluklu, pürüzlü ve gri tüylüdür. Alt yaprakları pennat, laminası tüylüdür. Yaprakların alt kısımları daha yoğun tüylüdür. Brakteoller lineardır. 20-50 ışına sahiptir, ışınların boyları 4-15 cm arası değişmektedir ve ışınlar tüylüdür. Çiçekler beyaz renklidir. Meyveler obovat-orbikulat, tepesi emarginattır. 6-12x7-9 mm arası boyutlardadır. Meyveler tüylüdür. Dorsal vitta filiform ile filiform-subklavat arası, merikarpın $\frac{3}{4}$ 'ü kadardır, komissural vitta merikarpın $\frac{1}{2}$ 'si kadar uzunluğa sahiptir.



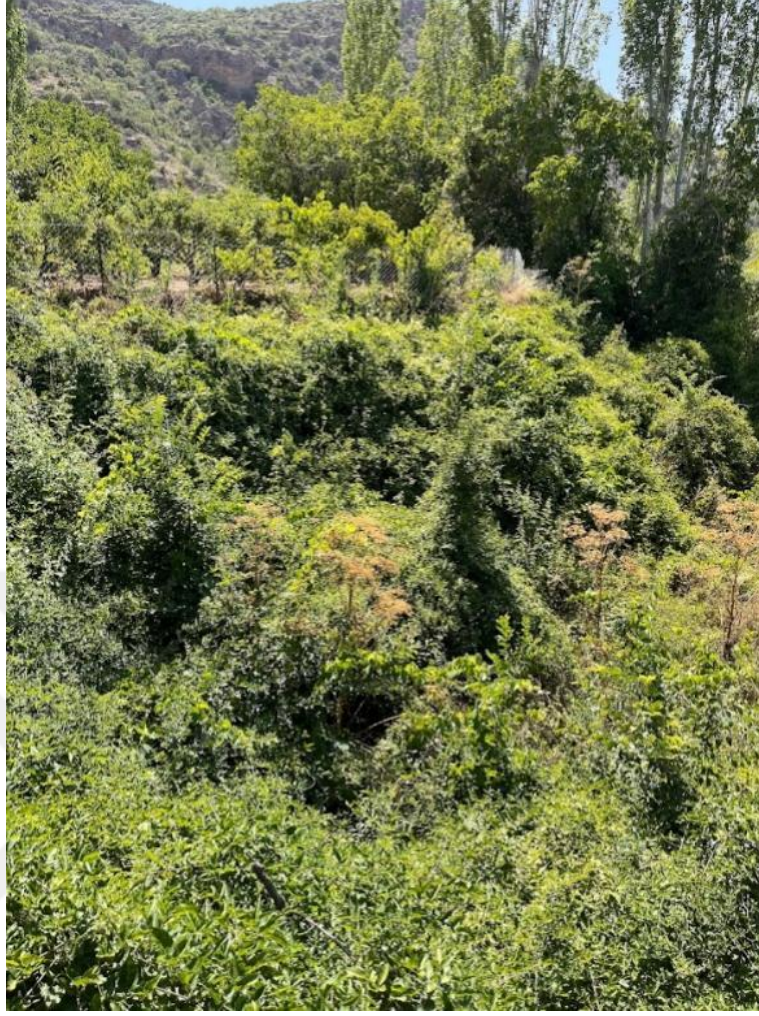
Şekil 3.5. *H. sphondylium* subsp. *montanum* Meyve a: kommissural yüzey b: dorsal yüzey did: dorsal iletim demeti, dlv: dorso-lateral vitta, dv: dorsal vitta, k: karpofor, ka: kanat, kv: komissural vitta



Şekil 3.6. *H. sphondylium* subsp. *montanum* Gövde, Yaprak ve Işın

3.2.2. *H. crenatifolium*

C4 Konya: Hadim Bademli Yolu Yerköprü Şelalesine giderken 816. metre,
15.07.2023, Toplayan: Tuğçe İNCE KÖSE, Ahmet DURAN, AEF 31001



Şekil 3.7. *H. crenatifolium* Habitatı



Şekil 3.8. *H. crenatifolium* Genel Görünüşü



Şekil 3.9. *H. crenatifolium* Meyve ve Yaprak



Şekil 3.10. *H. crenatifolium* Kökleri



Şekil 3.11. *H. crenatifolium* Herbarium Örnekleri

Dağ ormanı ve dere kenarında birbirine yakın konumlanmış, endemik olan *H. crenatifolium*, 1-2 m arasında uzunluğa sahip olup tek gövdeli, gövde kalınlığı 1.5-2.5 cm olan bir bitkidir. Alt kısımları ince çizgili-oluklu ve tüsüzdür. Bazal yaprakları 1-2 pennat, en az 40-45 cm ve laminası üçgen-oblongtur. Yaprakların üst kısımları tüsüz veya seyrek tüylü; altları daha yoğun tüylüdür. Primer folioller 2-4 çift olup 1-pennat ile pennatifit arasında, uç

kısımları 3 loblu-3 parçalı arası değişen şekildedir. Uç loblar oblong-lanseolat, krenat dişlidir. Işınlar 20-40 arası olup tüysüzdür ve 4-13 cm arası değişen uzunluktadır. Meyveler eliptik-obovat-küresidir. 7-15x6-11 mm arası boyutlarda ve tepesi emarginattır. Dorsal vitta genel olarak linear-klavattır. Dorsal vitta merikarpın $\frac{1}{2}$ 'si kadar, komissural vitta merikarpın $\frac{1}{4}$ 'ü kadar uzundur.



Şekil 3.12. *H. crenatifolium* Meyve a: ommissural yüzey b: dorsal yüzey did: dorsal iletim demeti, dlv: dorso-lateral vitta, dv: dorsal vitta, k: karpofor, ka: kanat, kv: komissural vitta



Şekil 3.13. *H. crenatifolium* Gövde, Yaprak ve Işın

3.2.3. *H. paphlagonicum*

A4 Kastamonu: Ilgaz Dağı Askeri Misafirhane karşısı, Yol kenarı 1800-1850 metre,
22.07.2023 Toplayan: Tuğçe İNCE KÖSE, Aziz İNCE, Gökçe İNCE AEF 30999



Şekil 3.14. *H. paphlagonicum* Habitatı



Şekil 3.15. *H. paphlagicum* Genel Görünüşü



Şekil 3.16. *H. paphlagicum* Meyve ve Kök

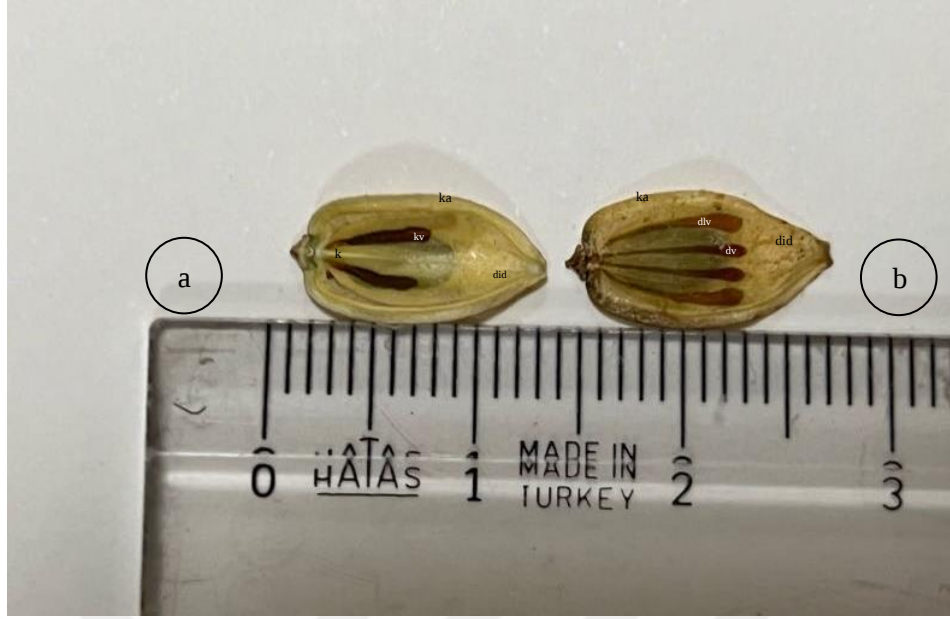


Şekil 3.17. *H. paphlagicum* Yaprak ve Çiçek



Şekil 3.18. *H. paphlagonicum* Herbarium Örnekleri (Devam)

Orman kenarlarında, popülasyonu kümeli dağılım gösteren, endemik olan *H. paphlagonicum*, 1-1.5 metre boylarında bir bitkidir. Bitkinin alt kısımları oluklu ve tüylüdür. Alt yaprakları pennat bileşik, en az 30 cm ve lamina dış hatları oblongtur. 5 foliol vardır. Yaprakların üst kısımları tüysüz, alt kısımları tüylüdür. Ana damarları kısa tüylüdür. Yan folioller pennatilobat ve kısadır. Tepedeki folioller 3 loblu, kenarları krenat-dişli ve 3 parçalıdır. Üst gövde yaprakları kısımlarındaki yaprakları genişçe oblongtur. 7-20 cm boyutları arasında değişen 20-50 sayıda ışın bulunmaktadır. Brakteoller lanseolattır. Bitki beyaz çiçeklere sahiptir. Meyveler eliptik veya obovat-eliptik, 8-13x4-7 mm boyutlarında ve tüylüdür. Dorsal vitta filiform-klavat, merikarpın $\frac{3}{4}$ 'ü kadar; komissural vitta daha geniş biçimde klavat ve merikarpın neredeyse $\frac{1}{2}$ 'si kadar uzunluktadır.



Şekil 3.19. *H. paphlagonicum* Meyve a: kommissural yüzey b: dorsal yüzey did: dorsal iletim demeti, dlv: dorso-lateral vitta, dv: dorsal vitta, k: karpofor, ka: kanat, kv: komissural vitta



Şekil 3.20. *H. paphlagonicum* Gövde, Yaprak ve Çiçek, p: polen

3.2.4. *H. pastinacifolium* subsp. *incanum*

A4 Karabük Keltepe 1800-1900 metre, 05.08.2023, Toplayan: Tuğçe İNCE KÖSE, Yasemin İNCE, Özer ÜNAL, AEF 30998



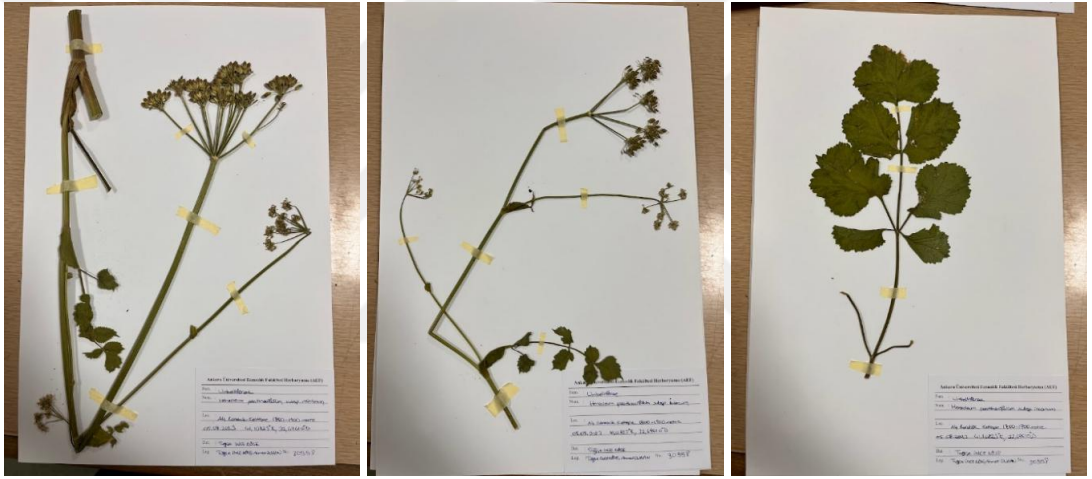
Şekil 3.21. *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* Habitatı



Şekil 3.22. *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* Genel Görünüşü

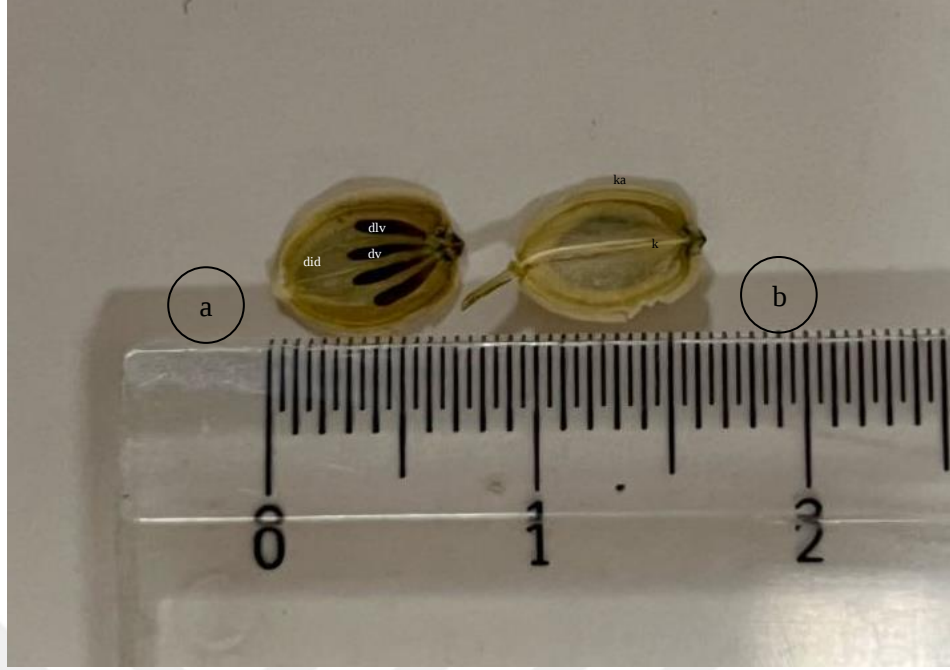


Şekil 3.23. *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* Meyve, Kök, Gövde ve Yapraklar



Şekil 3.24. *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* Herbarium Örnekleri

Dağ eteğindeki kayalık yamaçlarda, popülasyonu rastgele dağılım gösteren, endemik olan *H. pastinacifolium* subsp. *incanum*, 30-90 cm arası boylarda, gövde çapı 1-1,5 cm kalınlığında olan bir bitkidir. Alt kısımları ince, oluklu ve tüylüdür. Alt yaprakları 1-2 pennat, laminası oblong ile dar üçgen arası bir şekilde, 5-30 x 3-13 cm boyutları arasındadır. Primer foliolleri ovat ile suborbikular arası, 2-8 x 1-6 cm arası boyutlarda, obtus-akuminat arası, dentat, derin dişli ve 3 lobludur. Alt folioller 1-pennat, 3-7 benzer ve suborbikular-ovatlanseolattır. Sayısı 5-15 olan ışınlar 2-10 cm arası değişen uzunluktadır. Çiçekler beyaz renklidir. Meyveler çoğunlukla oblong-eliptik ile obovat-orbikular arasındadır. Meyve 5-9 x 3-5 mm boyutlarında ve tüylüdür. Dorsal vitta genellikle merikarpın $\frac{1}{2}$ - $\frac{3}{4}$ 'ü uzunluğundadır. Komissural vitta bulunmamaktadır.



Şekil 3.25. *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* Meyve a: dorsal yüzey b: komissural yüzey did: dorsal iletim demeti dlv: dorso-lateral vitta dv: dorsal vitta k: karpofor ka: kanat



Şekil 3.26. *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* Yaprak, Çiçek ve Gövde



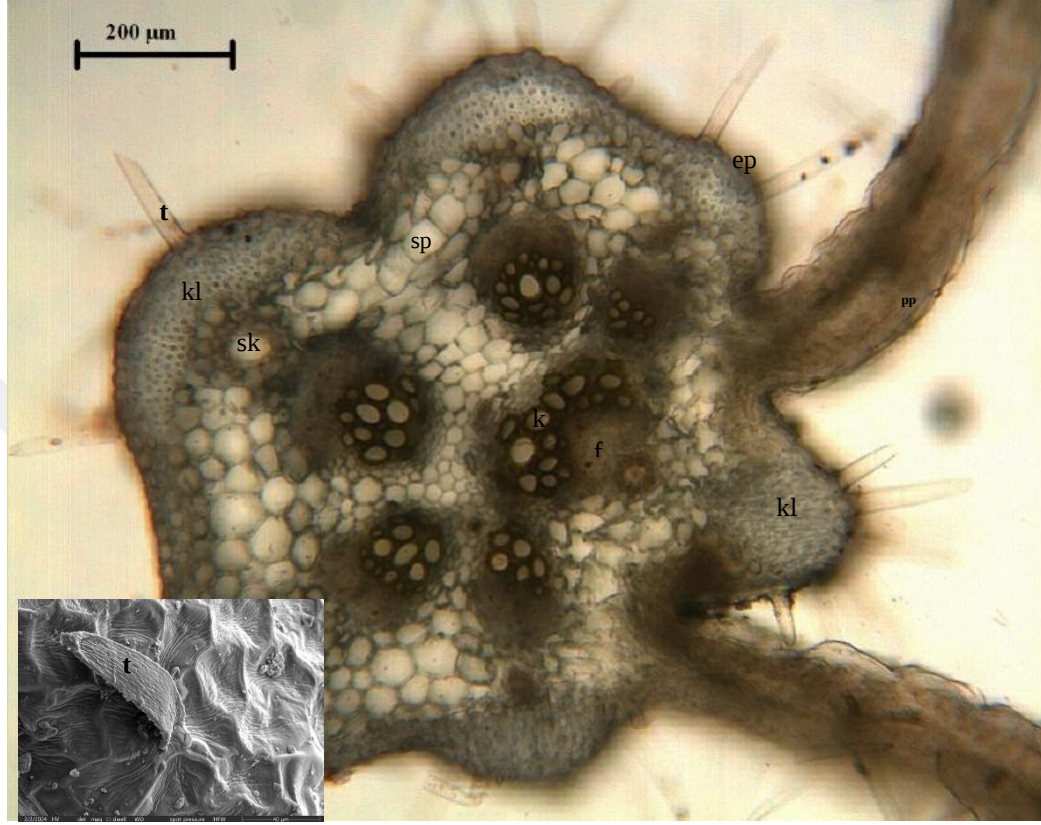
Şekil 3.26. *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* Yaprak, Çiçek ve Gövde (Devam)

3.3. Anatmik Bulgular

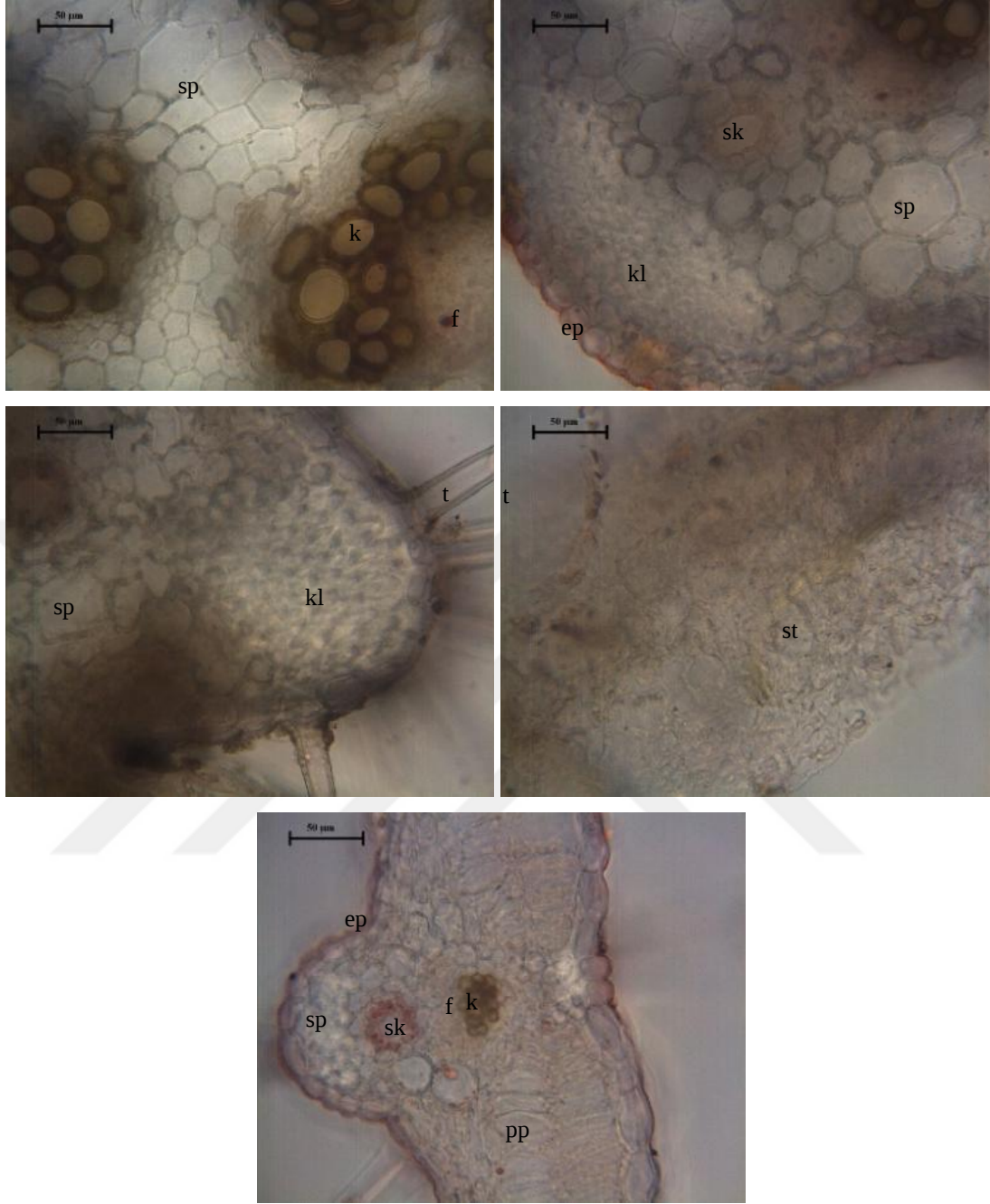
Anatomik çalışmalarda, bitkilerin meyve ve yaprak örneklerini içeren, 70°'lik etanol kullanılarak hazırlanılan alkol materyallerinden yararlanıldı. Meyve ve yapraktan enine kesitler ve yapraktan yüzeyel kesitler alındı. Sartur reaktifi ile hazırlanan preparatların LEICA CME bilgisayar ataçmanlı mikroskop ile fotoğrafları çekildi.

3.3.1. Yaprak Anatomisi

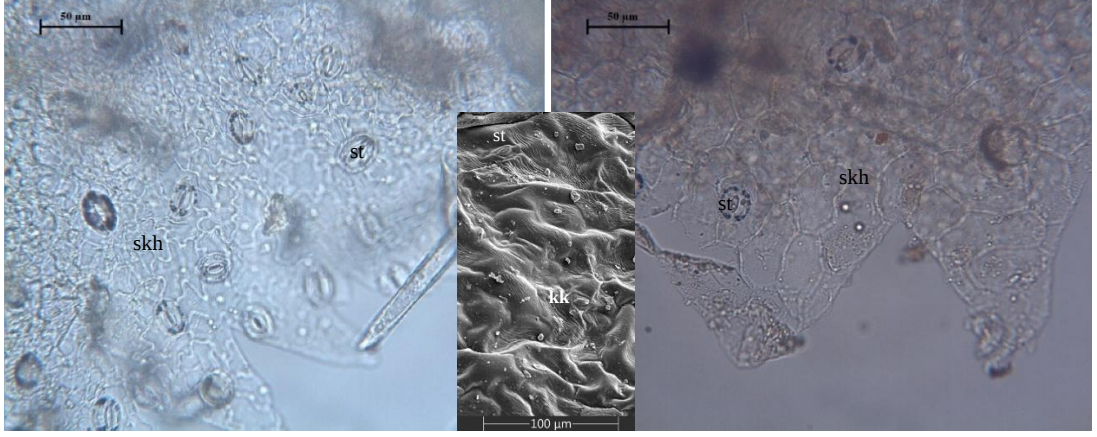
3.3.1.1. *H. crenatifolium*



Şekil 3.27. *H. crenatifolium* Yaprak Enine Kesiti, sk: salgı kanalı, pp: palizat parenkiması, f: floem, k: ksilem, kl: kollenkima, sp: sünger parenkiması, t: örtü tüyü, ep: epiderma **10x**



Şekil 3.28. *H. crenatifolium* Yaprak Enine Kesit Ana Damar ve Yan Damar, sk: salgı kanalı, pp: palizat parenkiması, f: floem, k: ksilem, kl: kollenkima, sp: sünger parenkiması, st: stoma, t: örtü tüyü, ep: epiderma **40x**

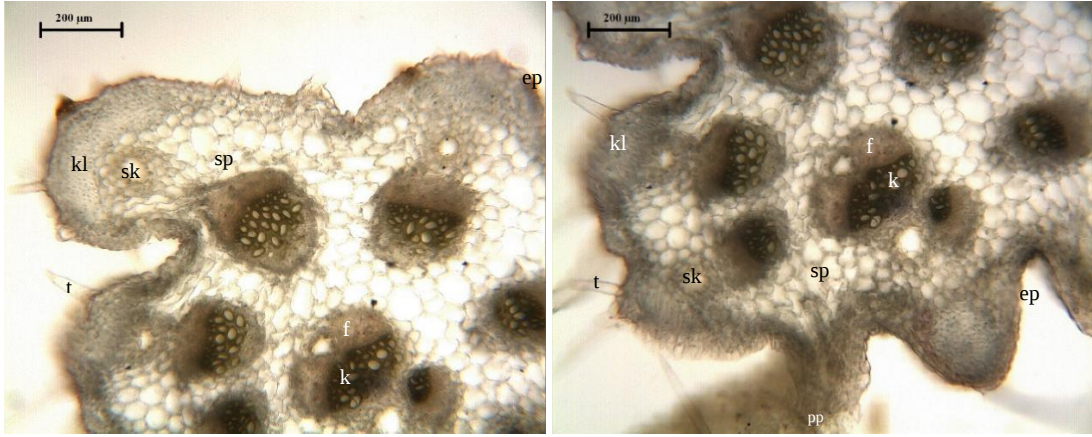


Şekil 3.29. *H. crenatifolium* Yaprak Yüzeyel Kesit Alt ve Üst Yüzü, st: stoma, skh: komşu hücreleri, kk: kütikula kırışıklığı 40x

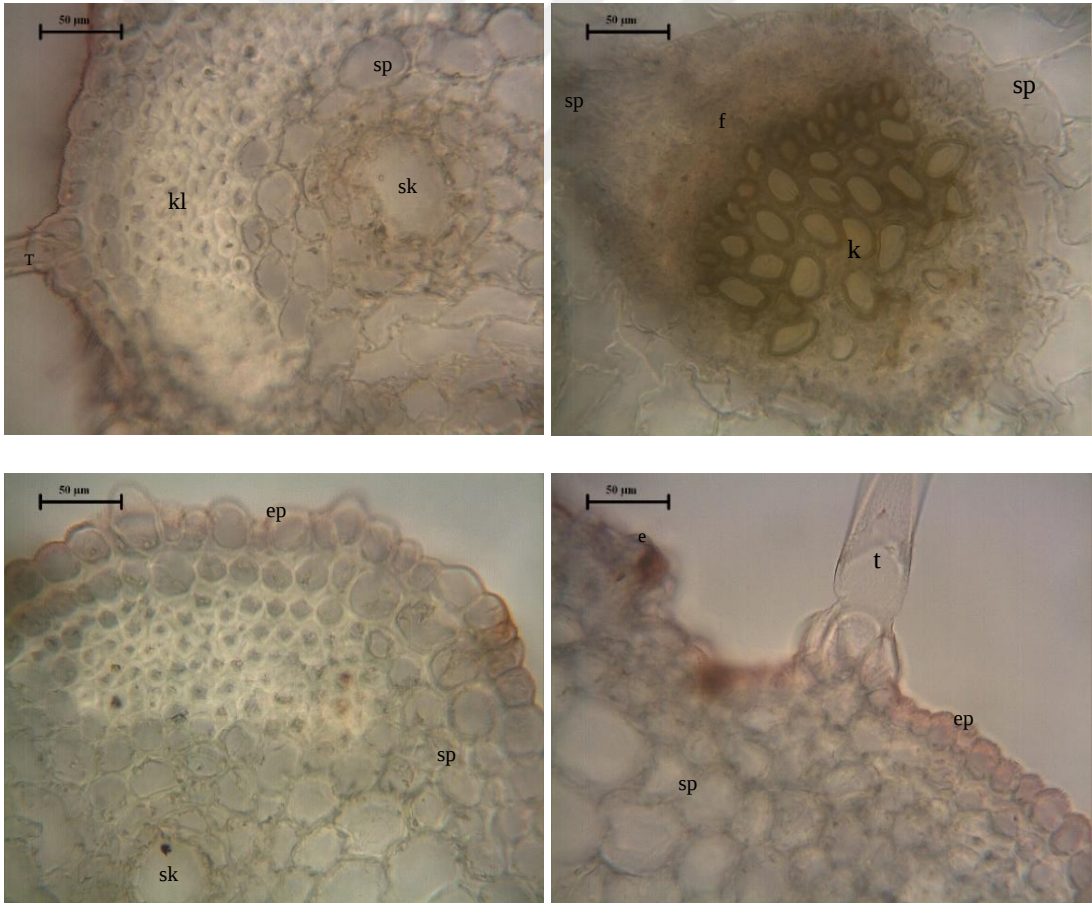
Yaprak enine kesit: Yaprak dorsiventral (bifasiyal). Epiderma ince, tek sıralı, yuvarlağımsı-oblong hücrelerden oluşur ve kütikulanın hemen altında yer almaktadır. Parenkima hücreleri sünger ve palizat parenkiması hücreleri olarak belirgin şekilde farklılaşmıştır. Palizat parenkiması hücreleri silindirik yapıda, uzun dikdörtgenimsi ve 2 sıralı şekilde dizilim göstermektedir Sünger parenkiması hücreleri genellikle yuvarlağımsıdır. İletim demetleri düzenli bir diziliş göstermektedir, floem ve ksilem belirgindir. Her bir iletim demetinin altında birer adet salgı kanalı bulunmaktadır. Her bir iletim demetinin alt kısmında, salgı kanalının hemen altında olacak şekilde kollenkima mevcuttur. Yaprığın her iki yüzünde de basit, tek hücreli örtü tüylerine rastlanmaktadır.

Yaprak yüzeyel kesit: Üst epiderma hücreleri, alt epiderma hücrelerine oranla biraz daha büyüktür. Yaprığın her iki yüzünde de stomalar yer almakla beraber yaprağın alt epidermasındaki stoma yoğunluğu daha fazladır. Stoma bekçi hücreleri karakteristik böbrek şeklindedir, stoma komşu hücre sayısı 3-4'tür, kıvrımlıdır. Stoma anomositik tiptedir. Kütikula kırışıklığı gözlenmektedir.

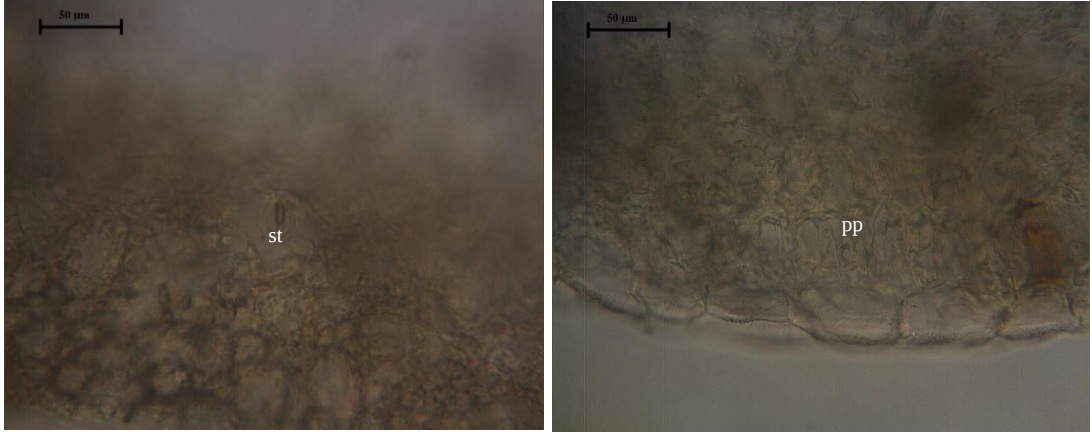
3.3.1.2. *H. paphlagonicum*



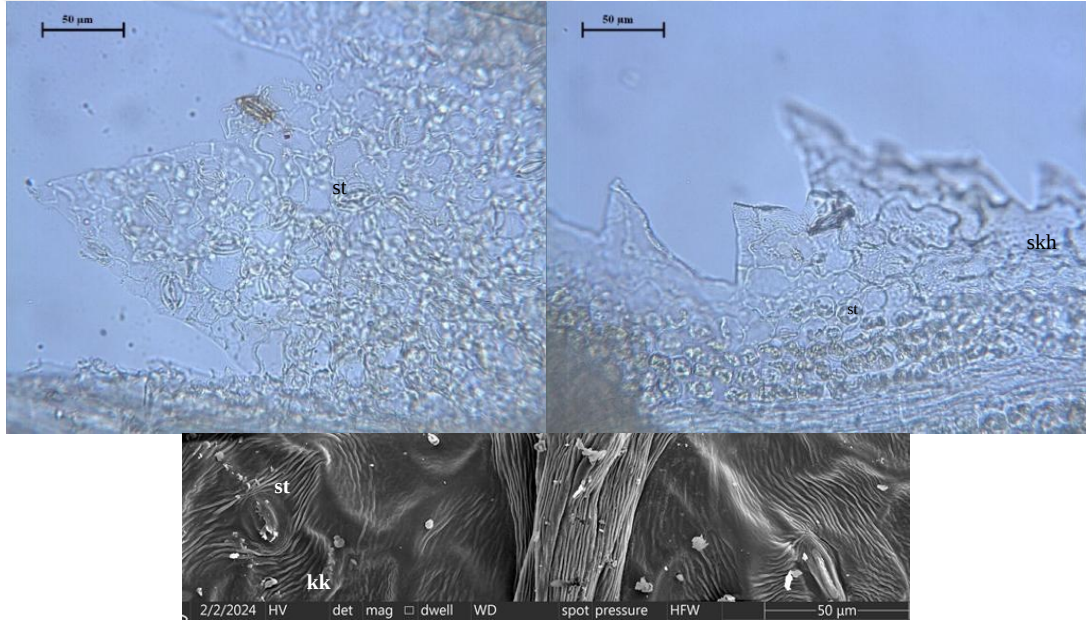
Şekil 3.30. *H. paphlagonicum* Yaprak Enine Kesiti, sk: salgı kanalı, pp: palizat parenkiması, f: floem, k: ksilem, sp: sünger parenkiması, t: örtü tüyü, ep: epiderma 10x



Şekil 3.31. *H. paphlagonicum* Yaprak Enine Kesiti sk: salgı kanalı, f: floem, k: ksilem, kl: kollenkima, sp: sünger parenkiması, t: örtü tüyü, ep: epiderma, st: stoma 40x



Şekil 3.31. *H. paphlagonicum* Yaprak Enine Kesiti sk: salgı kanalı, f: floem, k: ksilem, kl: kollenkima, sp: sünger parenkiması, t: örtü tüyü, ep: epiderma, st: stoma 40x (Devam)



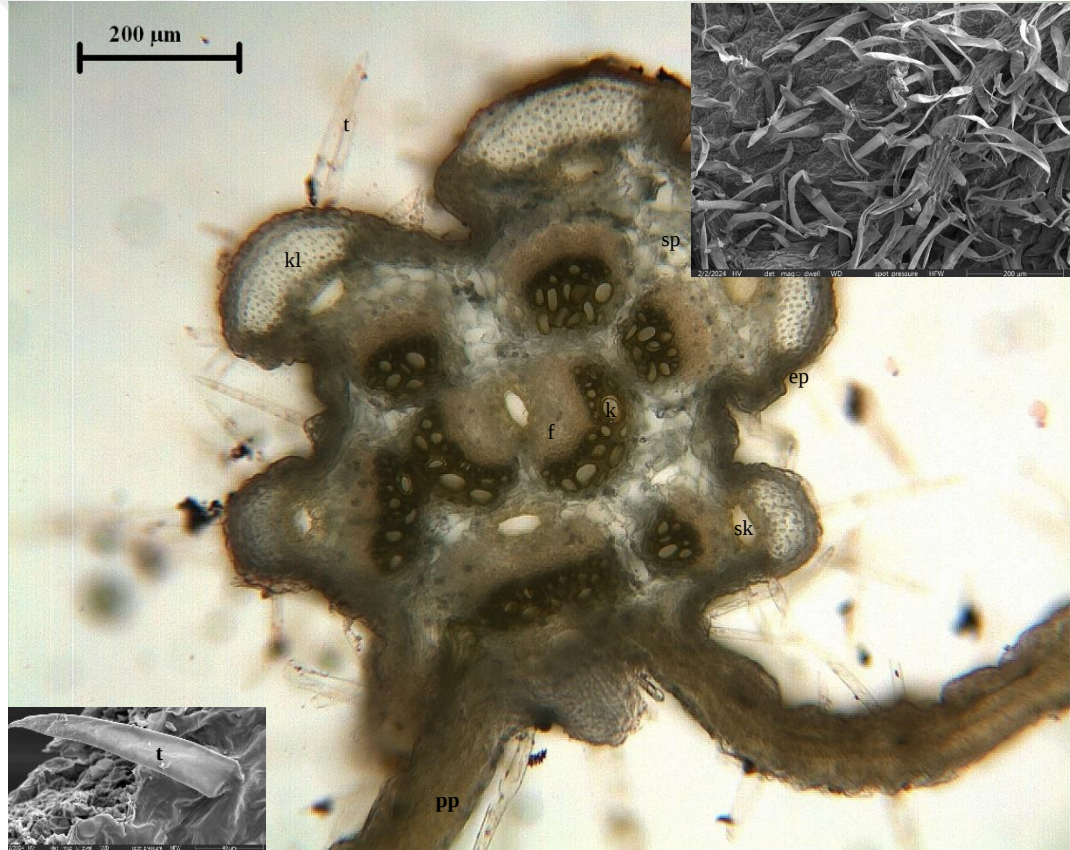
Şekil 3.32. *H. paphlagonicum* Yaprak Yüzeysel Kesiti, Alt ve Üst Yüz, st: stoma, skh: komşu hücreleri, kk: kütikula kırışıklığı

Yaprak enine kesit: Yaprak dorsiventral. Epiderma tek sıralı, yuvarlağımsı-oblong hücrelerden oluşur, üzerinde kütikula tabakası yer almaktadır. Palizat ve sünger parenkima hücreleri farklılığı belirgindir. Palizat parenkiması hücreleri dikdörtgenimsi-silindirik yapıdadır ve genellikle 1-2 sıralıdır. Sünger parenkiması hücreleri genellikle yuvarlağımsı-hekzagonal şekildedir, çok sıralıdır. İletim demetlerinde floem ve ksilem belirgindir. Her bir iletim demetinin altında bir adet salgı kanalı yer almaktadır. Salgı kanalının altında

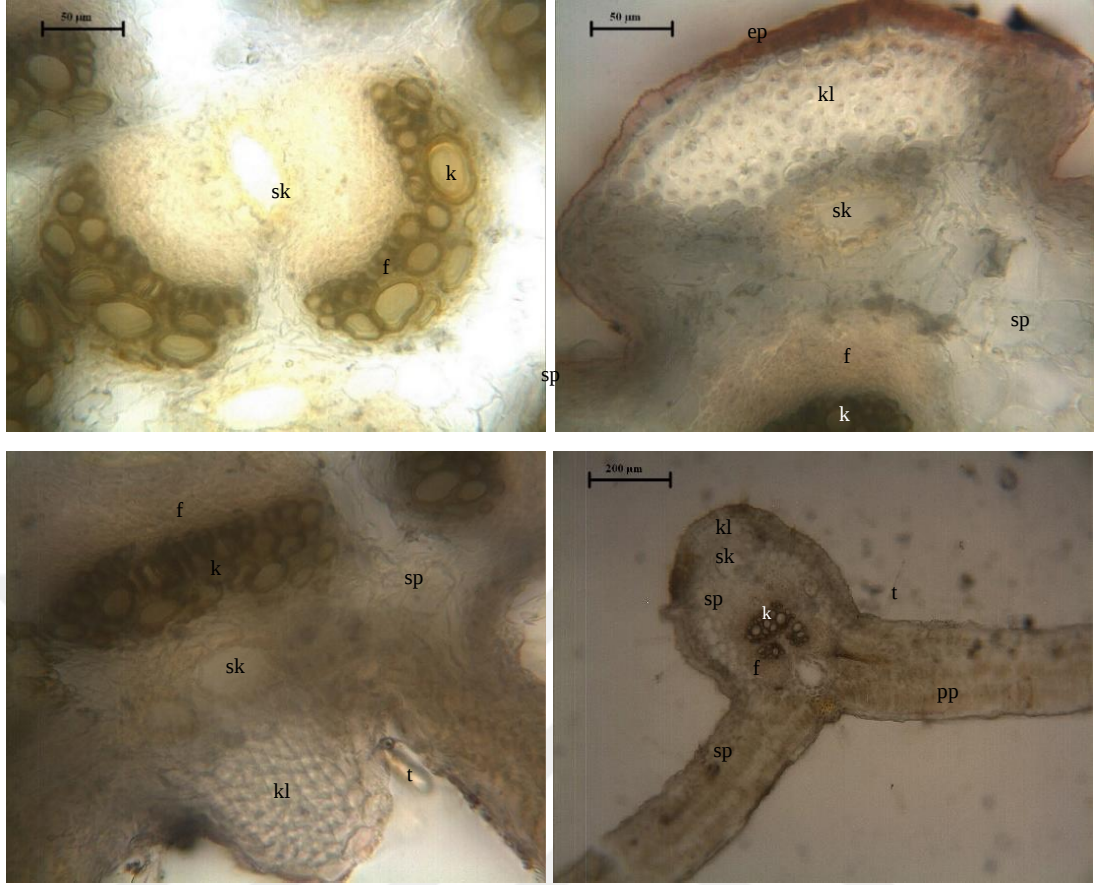
kollenkimaya rastlanır. Yaprığın her iki yüzünde de çok sayıda tek hücreli basit örtü tüyü yer almaktadır.

Yaprak yüzeyel kesit: Alt ve üst epiderma hücreleri büyüktür, yuvarlağımsı-köşelidir şekilsizdir. Yaprığın her iki yüzünde de stomalar yer almaktadır. Alt yüzdeki stoma sayısı daha fazladır. Stoma bekçi hücreleri karakteristik şekillidir. Stoma komşu hücre sayısı 3-4'tür. Stoma anomositik tiptedir. Mikroskop görüntülerine bakıldığında kütikula kırışıklığı görülememiş olsa da, elektron mikroskobu görüntülerinde kütikula kırışıklıkları bariz şekilde görülmektedir.

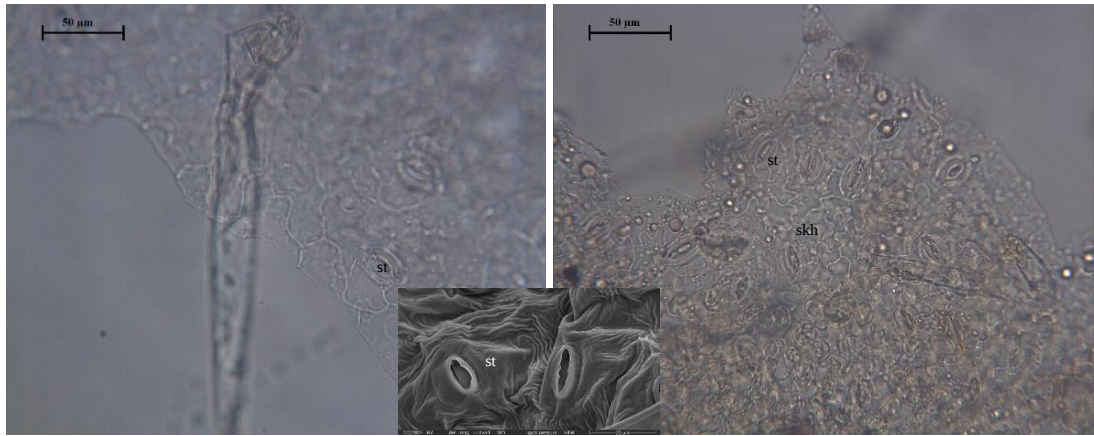
3.3.1.3. *H. pastinacifolium* subsp. *incanum*



Şekil 3.33. *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* Yaprak Enine Kesiti, sk: salgı kanalı, pp: palizat parenkiması, f: floem, k: ksilem, kl: kollenkima, sp: sünger parenkiması, t: örtü tüyü, ep: epiderma 10x



Şekil 3.34. *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* Yaprak Enine Kesiti, sk: salgı kanalı, pp: palizat parenkiması, f: floem, k: ksilem, kl: kollenkima, sp: sünger parenkiması, t: örtü tüyü, ep: epiderma 40x



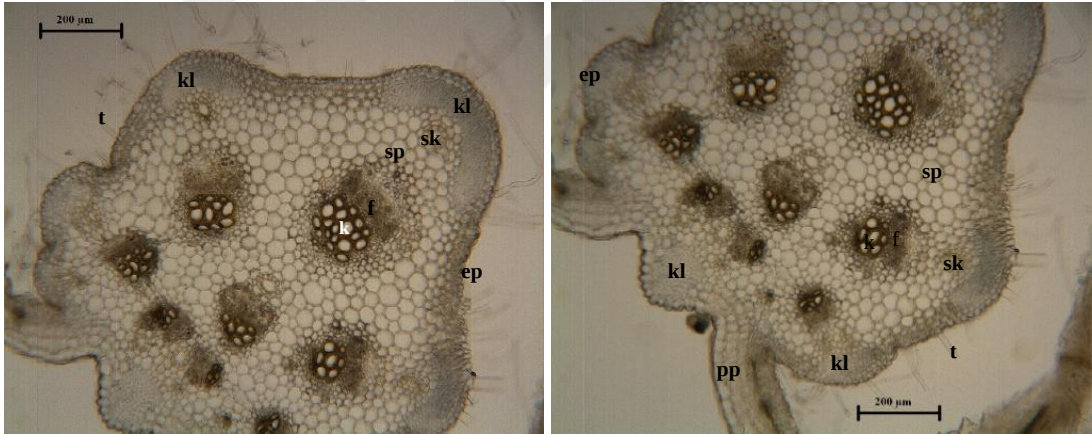
Şekil 3.35. *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* Yaprak Yüzeyel Kesiti Arka ve Ön Yüzü, st: stoma, skh: komşu hücreleri

Yaprak enine kesit: Yaprak dorsiventral, epiderma tek sıralıdır, üzerinde kütikula tabakası yer almaktadır. Mezofil tabakasını oluşturan palizat ve sünger parenkiması sünger

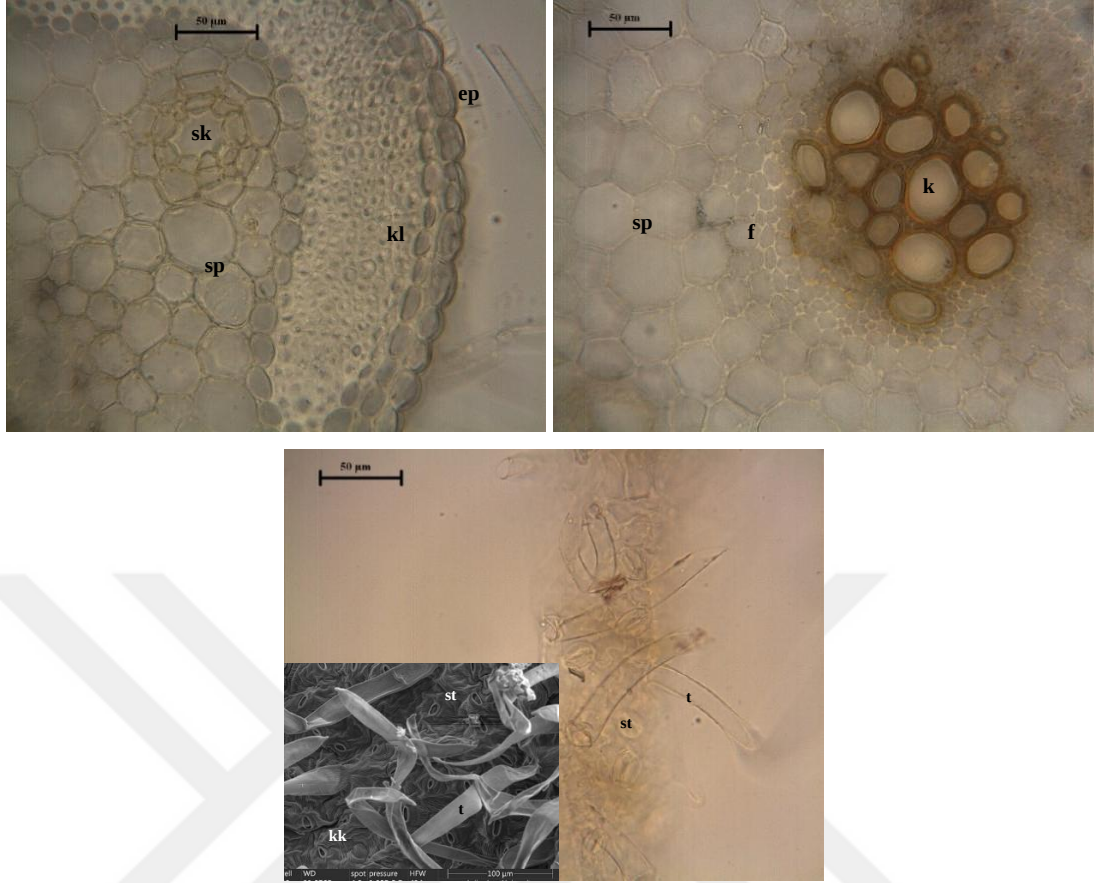
hücreleri olarak belirgin şekilde farklılaşmıştır. Palizat parenkiması hücreleri uzun dikdörtgenimsi-silindirik yapıda ve 2 sıralıdır. Sünger parenkiması hücreleri genellikle yuvarlağımsı-hekzagonal şekildedir ve çok sıralıdır. İletim demetleri düzenli bir diziliş göstermemektedir. İletim demetlerinin altında çok sıralı kollenkima hücreleri yer almaktadır ve iletim demetleri ve kollenkima tabakası arasında birer adet salgı kanalı bulunmaktadır. Yaprığın her iki yüzünde de basit ve tek hücreli örtü tüyleri bulunmaktadır. Şekil 3.33'teki elektron mikroskobu görüntüsünde de görülebildiği üzere örtü tüyleri çok sayıdadır.

Yaprak yüzeyel kesit: Alt ve üst epiderma hücreleri büyüktür, yuvarlağımsı-köşelidir şekilsizdir. Yaprığın her iki yüzünde de stomalar yer almakla beraber yaprağın alt epidermasındaki stoma yoğunluğu daha fazladır. Stoma bekçi hücreleri karakteristik şekillidir. Stoma komşu hücre sayısı 3-4'tür. Stoma anomositik tiptedir. Kütikula kırışıklığı gözlenmektedir (elektron mikroskobunda açık bir şekilde görülmektedir).

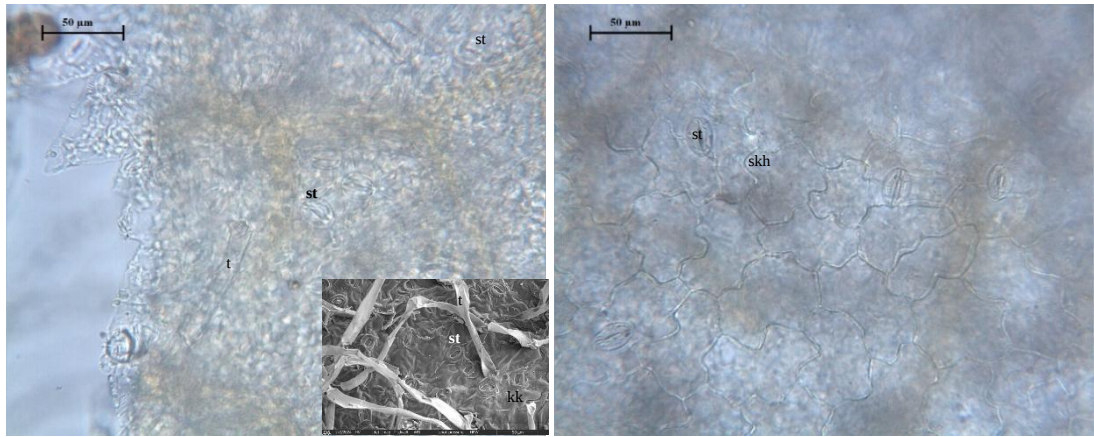
3.3.1.4. *H. sphondylium* subsp. *montanum*



Şekil 3.36. *H. sphondylium* subsp. *montanum* Yaprak Enine Kesiti, sk: salgı kanalı, pp: palizat parenkiması, f: floem, k: ksilem, sp: sünger parenkiması, ep: epiderma **10x**



Şekil 3.37. *H. sphondylium* subsp. *montanum* Yaprak Enine Kesiti, sk: salgı kanalı, pp: palizat parenkiması, f: floem, k: ksilem, kl: kollenkima, sp: sünger parenkiması, st: stoma, t: örtü tüyü, ep: epiderma, kk: kütikula kırışıklığı **40x**



Şekil 3.38. *H. sphondylium* subsp. *montanum* Yaprak Yüzeyel Kesiti Alt ve Üst Yüzü, st: stoma, skh: komşu hücreleri, kk: kütikula kırışıklığı, t: örtü tüyü

Yaprak enine kesit: Yaprak dorsiventral. Epiderma tek sıralı, üzerinde kütikula tabakası mevcut. Palizat parenkiması hücreleri uzun dikdörtgen-silindirik şekilli, 2 sıralı. Sünger parenkiması hücreleri yuvarlağımsı-hekzagonal. İletim demetlerinin altında kollenkima tabakası mevcut ve aynı zamanda iletim demetleri ve kollenkima tabakaları arasında birer adet salgı kanalı bulunmakta. Yaprığın her iki yüzünde olmak üzere basit ve tek hücreli çok miktarda örtü tüyü mevcuttur.

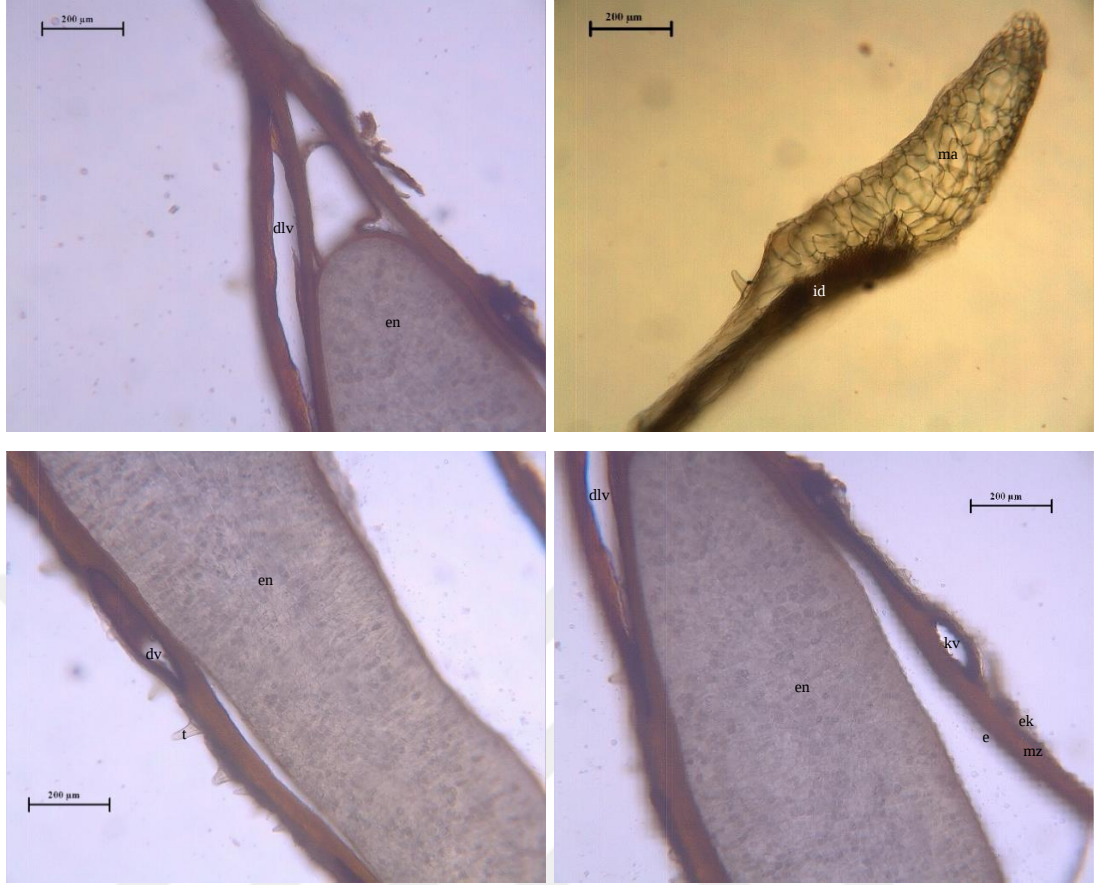
Yaprak yüzeyel kesit: Yaprığın her iki yüzünde de stomalar yer almaktadır. Ancak stomalar açısından bakıldığında yağrağın alt yüzünde üst yüzeye oranla çok daha fazla bulundukları gözlenmektedir Stoma bekçi hücreleri karakteristik şekillidir. Stoma komşu hücre sayısı 3-4'tür ve mikroskop görüntülerine bakıldığında üst yüzeydeki stoma komşu hücrelerinin kıvrımlı (dalgalı) olduğu açıkça görülmektedir. Stoma anomositik tiptedir. Kütikula kırışıklığı gözlenmektedir (ışık mikroskobu görüntülerinde az belirgin olmakla beraber elektron mikroskobu görüntülerinde oldukça belirgindir).

3.3.2. Meyve Anatomisi

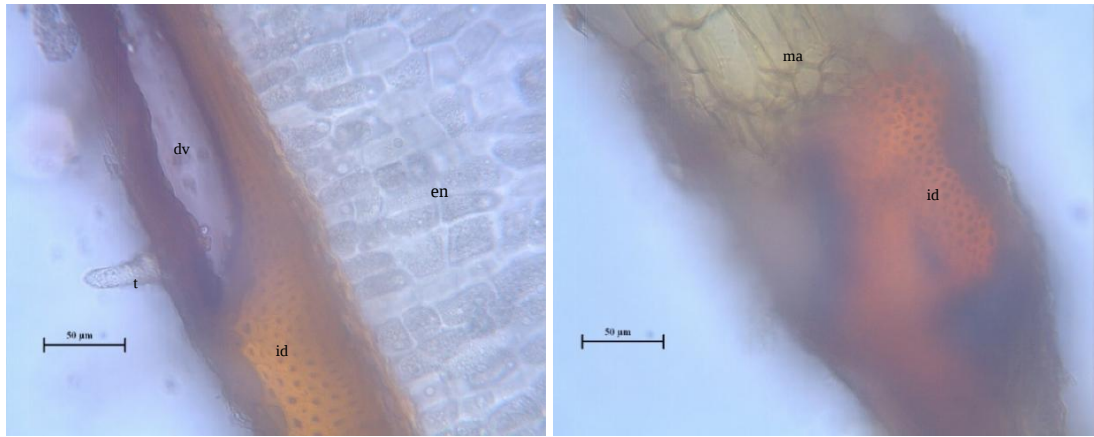
3.3.2.1. *H. crenatifolium*



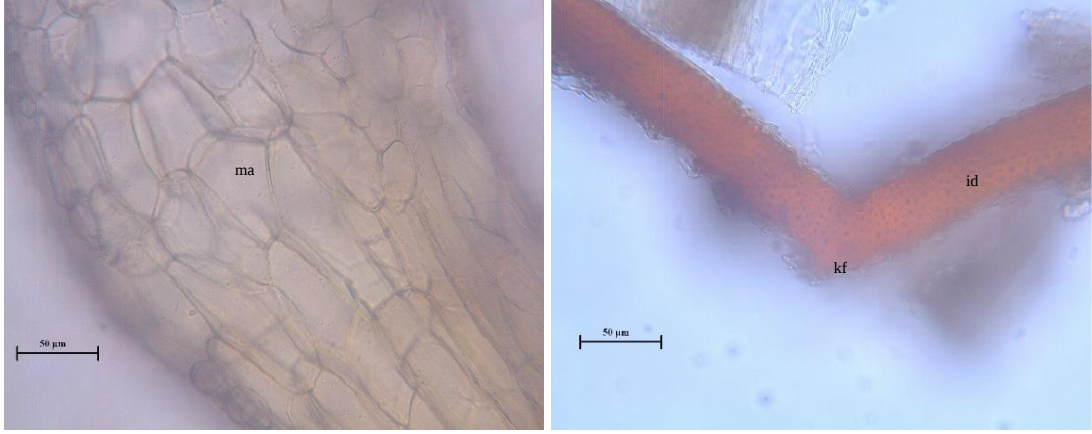
Şekil 3.39. *H. crenatifolium* meyve enine kesiti, did: dorsal iletim demeti, dlv: dorso-lateral vitta, dv: dorsal vitta, e: endokarp, ek: ekzokarp, en: endosperm, kf: karpofor, kv: komissural vitta, mz: mezokarp, t: örtü tüyü, id: iletim demeti, ma: margin 4x



Şekil 3.40. *H. crenatifolium* Meyve Enine Kesiti did: dorsal iletim demeti, dlv: dorso-lateral vitta, dv: dorsal vitta, e: endokarp, ek: ekzokarp, en: endosperm, kv: komissural vitta, mz: mezokarp, t: örtü tüyü, id: iletim demeti, ma: margin **10x**



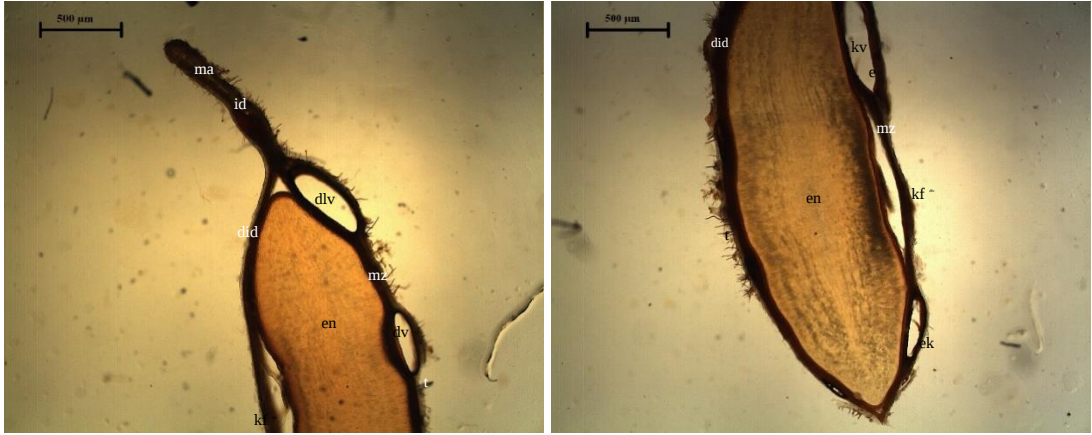
Şekil 3.41. *H. crenatifolium* Meyve Enine Kesiti dv: dorsal vitta, en: endosperm, kf: karpofor, t: örtü tüyü, id: iletim demeti, ma: margin **40x**



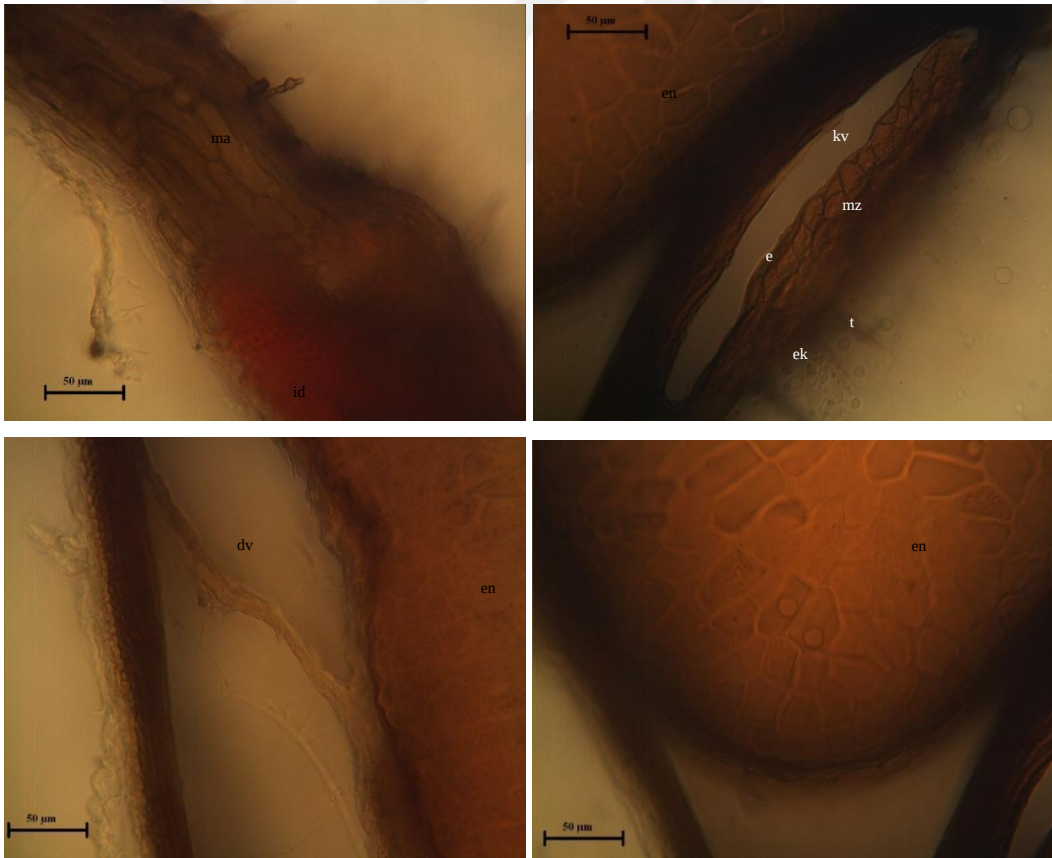
Şekil 3.41. *H. crenatifolium* Meyve Enine Kesiti dv: dorsal vitta, en: endosperm, kf: karpofor, t: örtü tüyü, id: iletim demeti, ma: margin **40x** (Devam)

Merikarplar sivri bir çıkıntı ile karpoforla birbirlerine bağlanmışlardır. Merikarp gövdesinde yer yer örtü tüyleri bulunmaktadır. Merikarpta perikarpın tabakaları (dıştan içe doğru ekzokarp, mezokarp ve endokarp) ve endosperm belirginken, embriyo oluşumu gözlenmemiştir. Ekzokarp 2-3 tabakalı kalın dikdörtgenimsi hücrelerden oluşmaktadır; mezokarp 2-3 tabakalıdır, farklı büyüklüklerdeki gözlenen çokgenimsi hücrelerden oluşmaktadır; distalde 3-4 sıralı sklerenkima hücrelerinden oluşan endokarp proksimalde ise 2-3 tabakalı yassılaştırmış ve ayrıca ligninleşmiş sklereitlerden oluşmaktadır. Dorsal ve ventral endokarp kanatlara doğru akut şekilde birleşmiş ve kanat boynunu oluşturmuştur. Kanat boynu ince, kanat uçlarında genişlemiş haldedir. Kanatlar dorsale doğru kıvrılmış haldeyken, uç kısımları ventrale doğru kıvrılmıştır. Kanat boynunun uçlarında iletim demeti bulunmaktadır. Margin çokgenimsi ve uzamış dikdörtgen şeklinde parenkimatik hücrelerden meydana gelmiştir. Margin kısmına bakıldığında, iletim demetlerinin sonrasında, genişlemiş ve birbirlerine ters olarak kıvrılmış şekildedir. Merikarpın dorsalinde 2 tane dorsal vitta ve 2 tane dorso-lateral vitta bulunmaktadır. Ventralde elipsoid şeklinde 2 komissural vitta yer alır. Testa incedir ve tek sıralı kare şeklindeki hücrelerden oluşmaktadır, endospermayı çevrelemektedir.

3.3.2.2. *H. paphlagonicum*



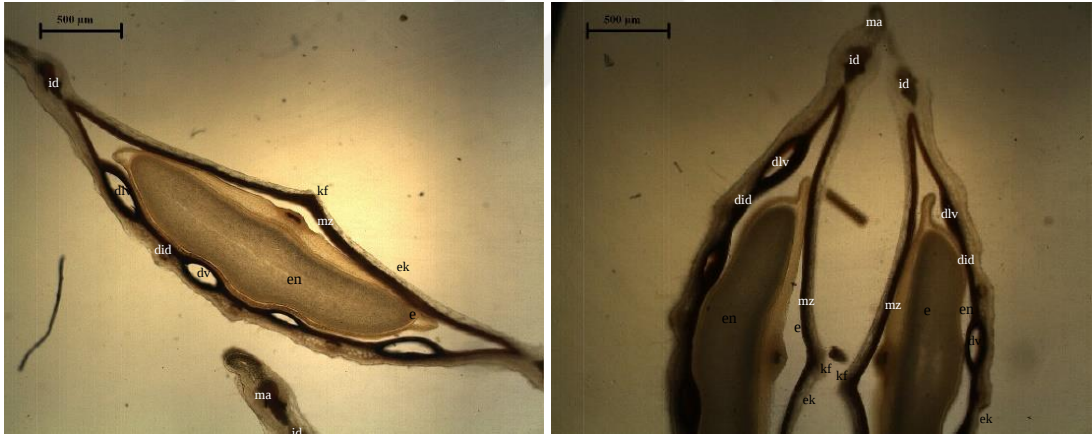
Şekil 3.42. *H. paphlagonicum* Meyve Enine Kesiti did: dorsal iletim demeti, dlv: dorso-lateral vitta, dv: dorsal vitta, e: endokarp, ek: ekzokarp, en: endosperm, kf: karpofor, kv: komissural vitta, mz: mezokarp, t: örtü tüyü, id: iletim demeti, ma: margin **4x**



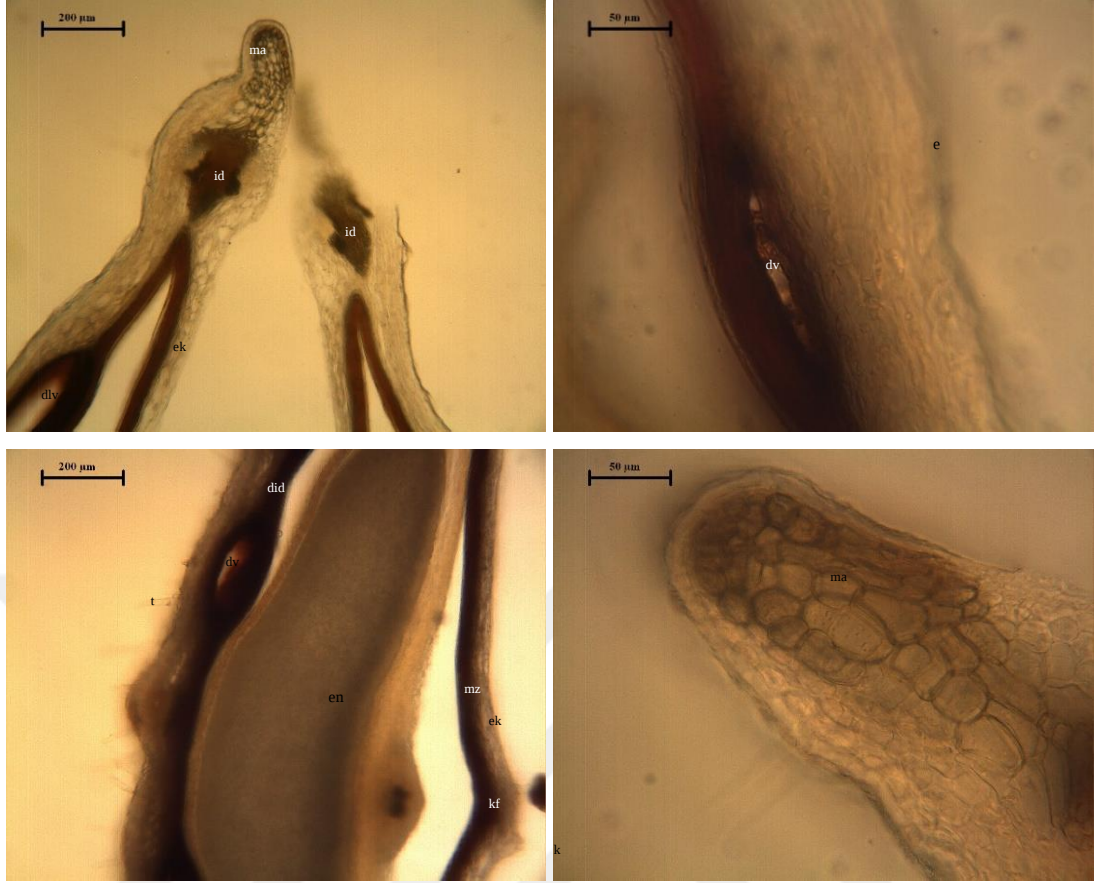
Şekil 3.43. *H. paphlagonicum* Meyve Enine Kesiti dv: dorsal vitta, e: endokarp, ek: ekzokarp, en: endosperm, kv: komissural vitta, mz: mezokarp, t: tüy, id: iletim demeti, ma: margin **40x**

Merikarplar hafif bir çıkıntı ile karpoforla birbirlerine bağlanmışlardır; perikarpı oluşturan tabakalar ve endosperma belirgin haldedir fakat embriyo oluşumu gözlenmemiştir. Perikarp aynı şekilde, dıştan içe doğru ekzokarp, mezokarp ve endokarp katmanlarından meydana gelmektedir. Ekzokarp dikdörtgenimsi hücrelerden, mezokarp 1-2 tabakalı çokgenimsi hücrelerden oluşmakta, endokarp distalde 2 sıralı sklerenkima hücrelerinden, proksimalde ise 2-3 tabakadan oluşan yassılaştırmış ve ligninleşmiş sklereitlerden ibaret görülmektedir. Kanatlara doğru dorsal ve ventral endokarp akut şekilde birleşmiş ve kanat boynunu meydana getirmiştir. Kanatlar ve kanatların uç kısımları ventrale doğru hafif şekilde kıvrılmıştır. Kanat boynunun uç kısımlarında iletim demeti bulunmaktadır. Margin iletim demetlerinin sonrasındadır, çokgenimsi ve genişlemiş dikdörtgen şeklindeki parenkima hücrelerinden oluşmaktadır. Merikarpın dorsalinde 2 tane dorsal vitta ve 2 tane dorso-lateral vitta mevcuttur. Ventralde 2 komissural vitta bulunur. Orta kısımdaki endosperma, tek sıralı dikdörtgen hücrelerden oluşmuş ince bir testa ile çevrili haldedir.

3.3.2.3. *H. pastinacifolium* subsp. *incanum*



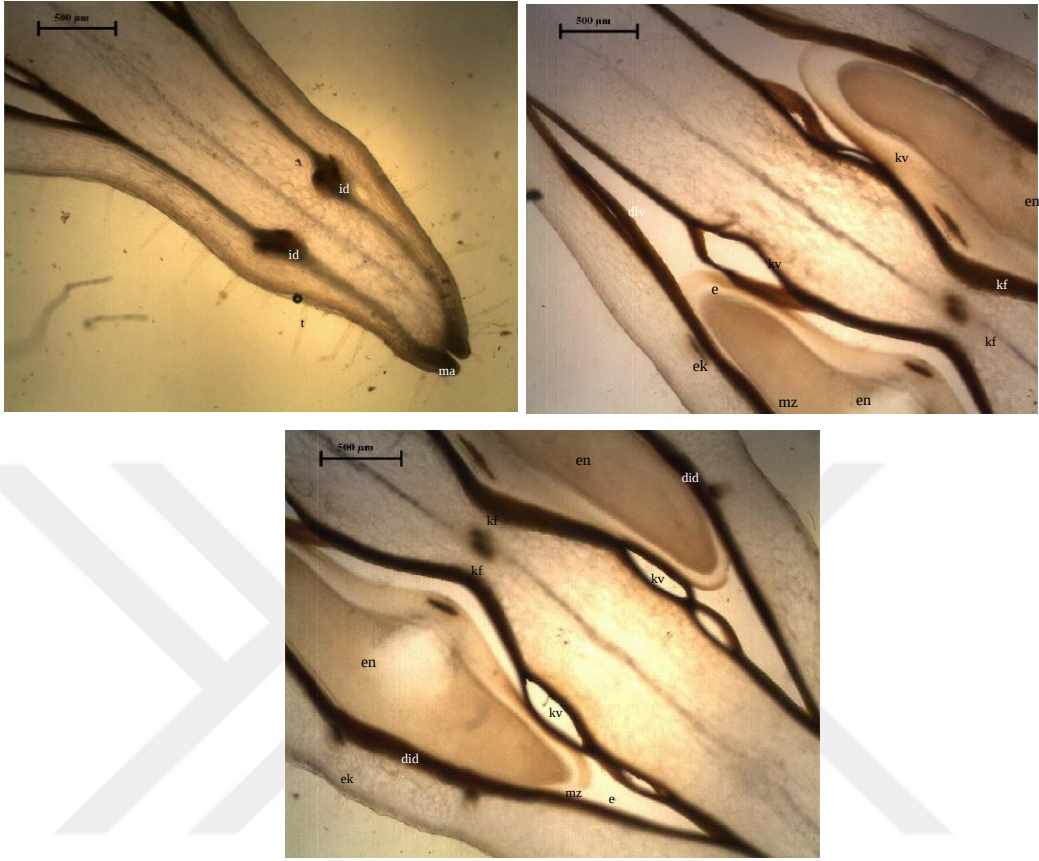
Şekil 3.44. *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* Meyve Enine Kesiti, did: dorsal iletim demeti, dlv: dorso-lateral vitta, dv: dorsal vitta, e: endokarp, ek:ekzokarp, en: endosperm, kf: karpofor, mz:mezokarp, id: iletim demeti, ma: margin **4x**



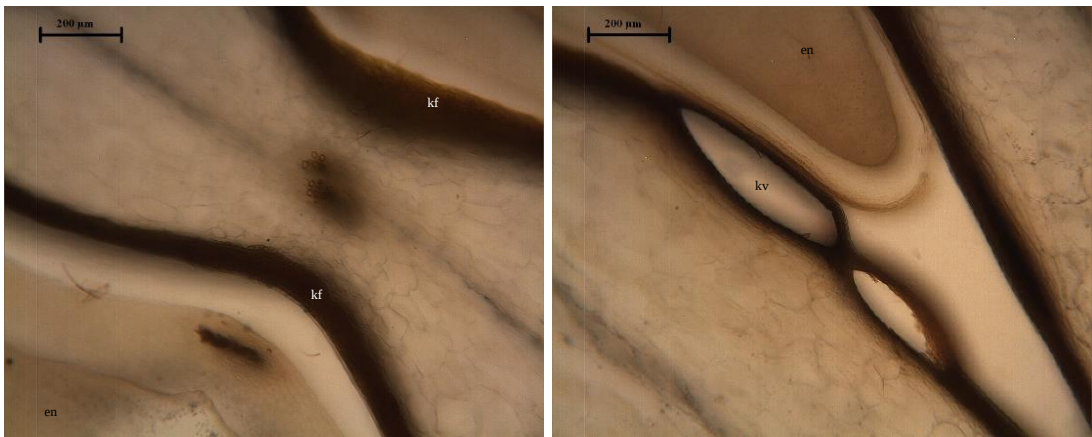
Şekil 3.45. *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* Meyve Enine Kesiti did: dorsal iletim demeti, dv: dorsal vitta, e: endokarp, ek: ekzokarp, en: endosperm, kf: karpofor, mz:mezokarp, t: tüy, id: iletim demeti, ma: margin **10x, 40x**

Merikarplar belirgin bir karpoforla birbirlerine bağlanmışlardır. Merikarp kanatlara doğru daralmıştır. Perikarp dıştan içe doğru ekzokarp, mezokarp, endokarp tabakalarından meydana gelmiştir. Ekzokarp 1-2 sıralı dikdörtgenimsi hücrelerden oluşmakta olup, mezokarpı oluşturan çokgenimsi hücreler 1-2 tabakalıdır ve endokarp distalde 2-3 sıralı sklerenkima hücrelerinden, proksimalde ise 3 tabakalı, hem yassılaştırmış hem de ligninleşmiş sklereitlerden oluşmuştur. Kanatlara doğru dorsal ve ventral endokarp akut şekilde birleşmiş ve kanat boynunu meydana getirmiştir. Kanat boynunun uç kısımlarında iletim demeti bulunmaktadır. İletim demetlerinden sonra, çokgenimsi ve dikdörtgenimsi parenkima hücrelerinden oluşan bir margin mevcuttur. Merikarpın dorsalinde 2 tane dorsal vitta ve 2 tane dorso-lateral vitta bulunmaktadır. Ventralde kommissural vitta yoktur. Endospermayı saran testa tek sıralı dikdörtgen hücrelerden oluşmuştur ve incedir. Embriyo gözlemlenmektedir.

3.3.2.4. *H. sphondylium* subsp. *montanum*



Şekil 3.46. *H. sphondylium* subsp. *montanum* Meyve Enine Kesiti, did: dorsal iletim demeti, dlv: dorso-lateral vitta, e: endokarp, ek: ekzokarp, en: endosperm, kf: karpofor, kv: komissural vitta, mz: mezokarp, t: tüy, id: iletim demeti, ma: margin **4x**



Şekil 3.47. *H. sphondylium* subsp. *montanum* meyve enine kesiti kf: karpofor, kv: komissural vitta, en: endosperma **10x**

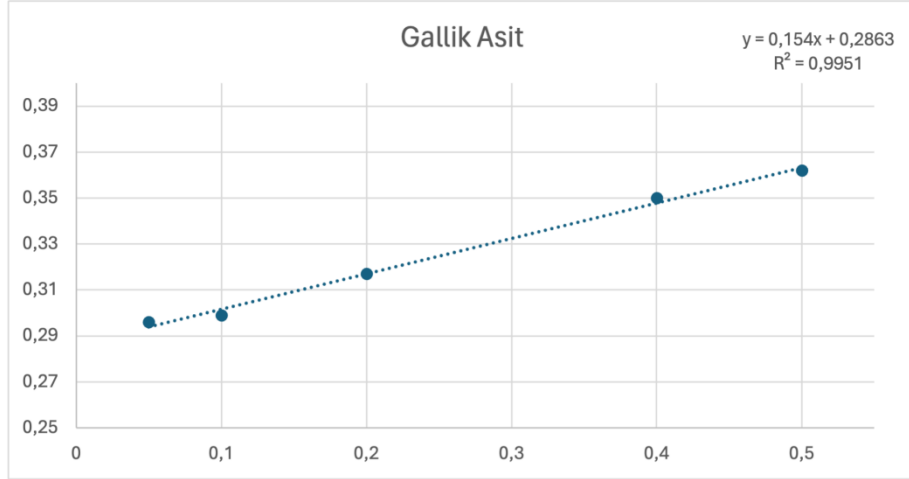
Merikarplar ventralde belirgin bir karpoforla birbirlerine bağlanmışlardır. Merikaplar kanatlara doğru incelmıştır. Perikarpı oluşturan tabakalar (sırasıyla ekzokarp, mezokarp ve endokarp) belirgindir. Ekzokarp 1-2 sıralı yassı dikdörtgenimsi hücrelerden, mezokarp 2-3 tabakalı çokgenimsi hücrelerden endokarp ise distalde 2 tabaka halindeki sklerenkimalardan, proksimalde 2 tabaka oluşturan ligninleşmiş artı yassılaştırmış sklereitlerden oluşmaktadır. Dorsal ve ventral endokarp kanatlara doğru ok şeklinde birleşmiş durumdadır. Kanat boynunun uç kısımlarında iletim demeti bulunmaktadır. Kanatlar düzdür ve uzamıştır. Kanatların uç kısımlarının iletim demetlerinin sonrasında daraldığı gözlenmektedir. Kanat marginini çokgen şeklindeki parenkima hücrelerinden oluşmaktadır. Merikarp dorsalinde 2 tane dorsal vitta ve 2 adet dorso-lateral vitta mevcuttur. Dorsal ve dorso-lateral vittalar endokarpın içine doğru girinti oluşturacak şekilde konumlanmıştır. Ventralde ise mezokarpta 2 komissural vitta yer almaktadır. Orta kısımda bulunan endosperma dokusunun çevresi testa ile sarılmıştır ve testa tek tabakalı kübik hücrelerden oluşmaktadır. Embriyo mevcudiyeti gözlemlenmektedir.

3.4. Fitokimyasal Bulgular

3.4.1. Total Fenolik Bileşik ve Total Flavonoit Miktarı Tayini

3.4.1.1. Total Fenolik Bileşik Miktarı Tayini

Folin-Ciocalteu reaktifi kullanılarak, *H. crenatifolium* herba ve kök, *H. paphlagonicum* herba ve kök, *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* herba ve kök, *H. sphondylium* subsp. *montanum* herba ve kök olmak üzere toplam 8 metanol ekstresinin (10 mg/ml) total fenolik madde içerikleri belirlendi. Standart olarak kullanılan gallik asitin kalibrasyon eğrisi çizildi ve bu eğriden hareketle 8 ekstrenin total fenolik bileşik miktarları tayin edildi (mg GAEs/g ekstre).



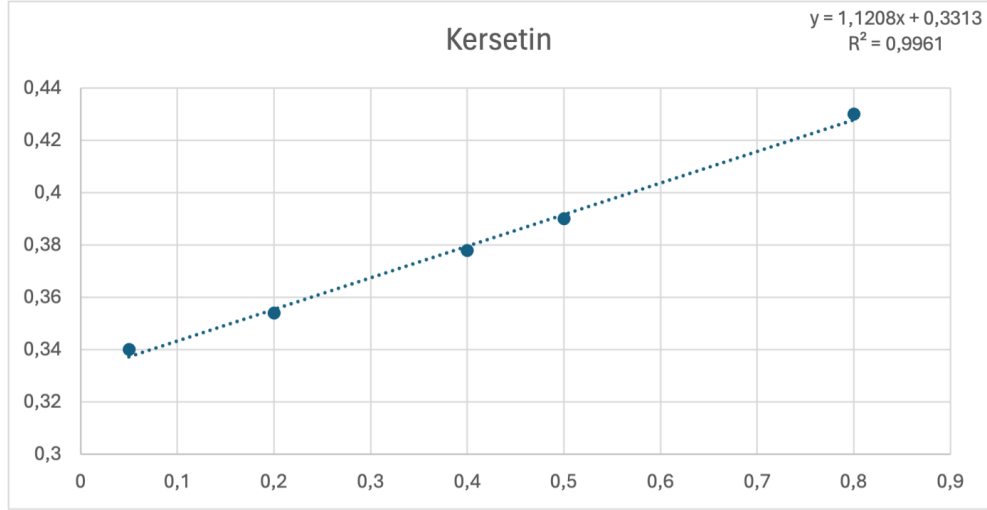
Şekil 3.48. Standart Gallik Asit Kalibrasyon Eğrisi

Çizelge 3.3. Ekstrelelere Ait Total Fenolik Madde Miktarları

Bitki kısmı	mg GAEs/g ekstre
HPPH	29,893
HPPK	179,454
HPSH	37,720
HPSK	335,744
HCH	15,542
HCK	294,221
HSH	6,195
HSK	4,023

3.4.1.2. Total Flavonoit Miktarı Tayini

Alüminyum klorür kolorimetrik yöntemiyle *H. crenatifolium* herba ve kök, *H. paphlagonicum* herba ve kök, *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* herba ve kök, *H. sphondylium* subsp. *montanum* herba ve kök olmak üzere toplam 8 metanol ekstresinin (10 mg/ml) total flavonoit miktarları belirlendi. Standart olarak kullanılan kersetine ait kalibrasyon eğrisi çizildi ve bu eğriden hareketle 8 ekstrenin total flavonoit miktarları tayin edildi (mg KEs/g ekstre).



Şekil 3.49. Standart Kersetin Kalibrasyon Eğrisi

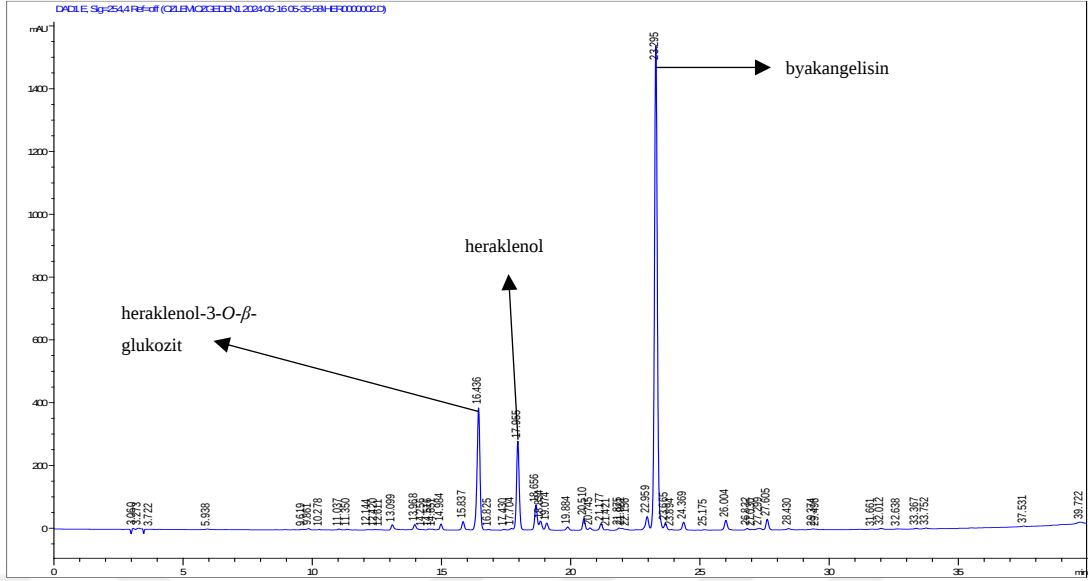
Çizelge 3.4. Ekstrelelere Ait Total Flavonoit Madde Miktarları

Bitki kısmı	mg KEs/g ekstre
HPPH	7,021
HPPK	155,844
HPSH	70,696
HPSK	154,773
HCH	67,395
HCK	159,085
HSH	68,674
HSK	142,520

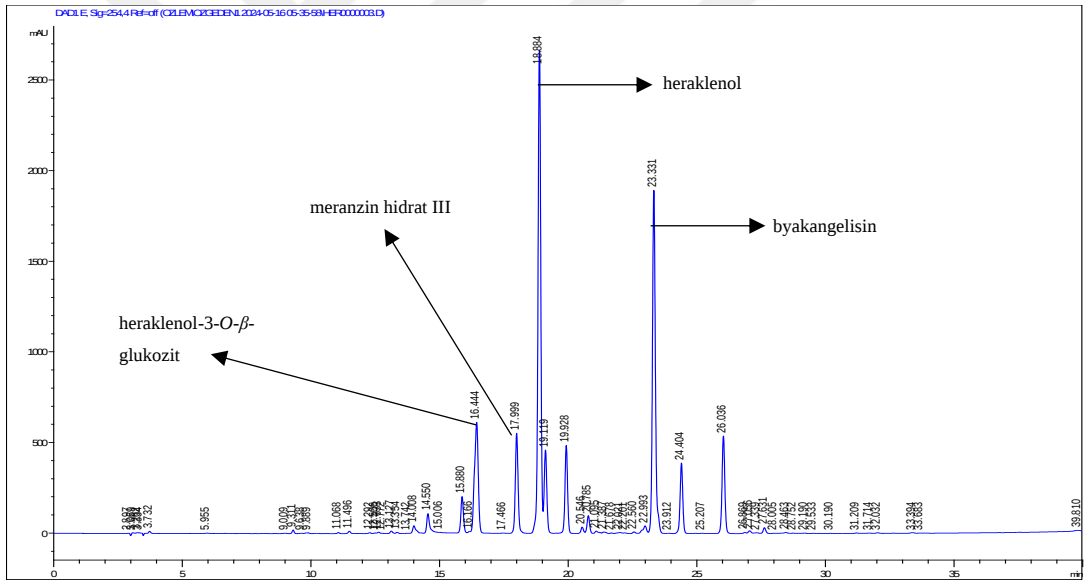
3.4.2. Kromatografi Çalışmaları

3.4.2.1. Yüksek Performans Sıvı Kromatografisi Uygulamalarına Ait Bulgular

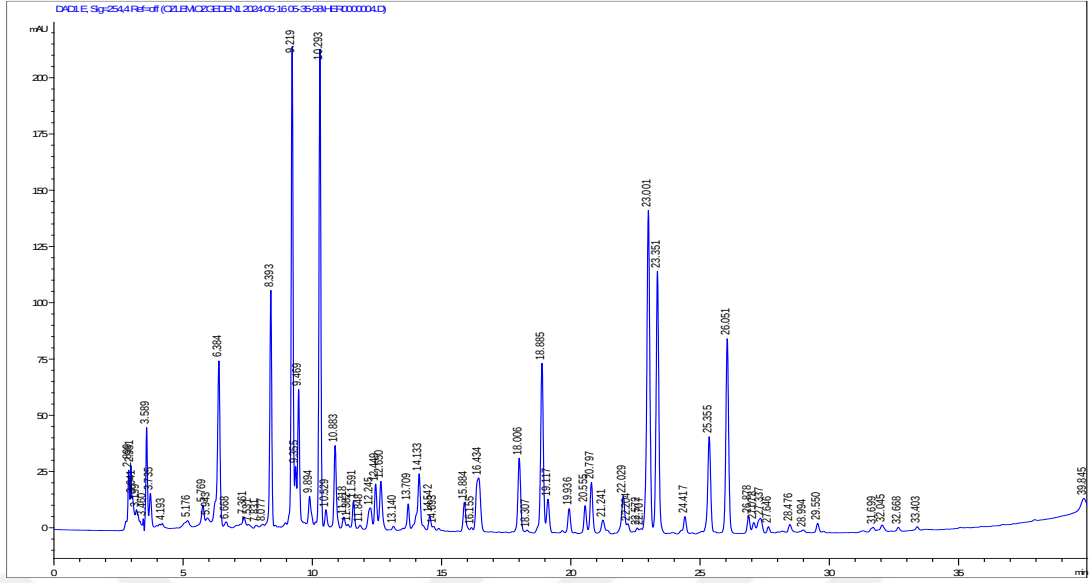
Metanollü ekstrelerin YPSK kromatogramları ile tespit edilen maddelerin retansiyon zamanları Şekil 3.50-3.57’de verilmiştir.



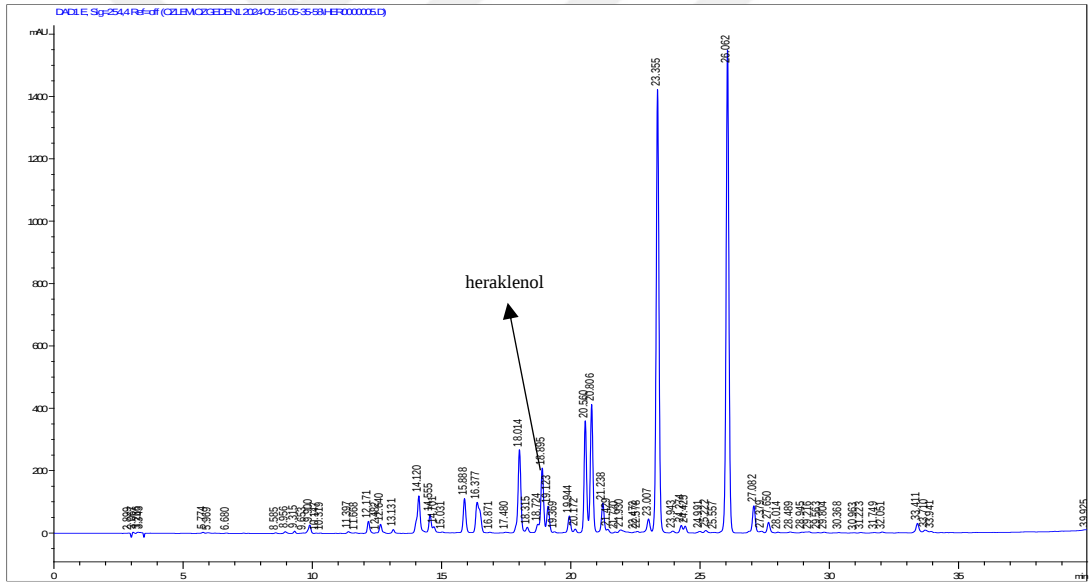
Şekil 3.50. *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* Kök Ekstresine Ait YPSK Kromatogramı (Ekstre 1)



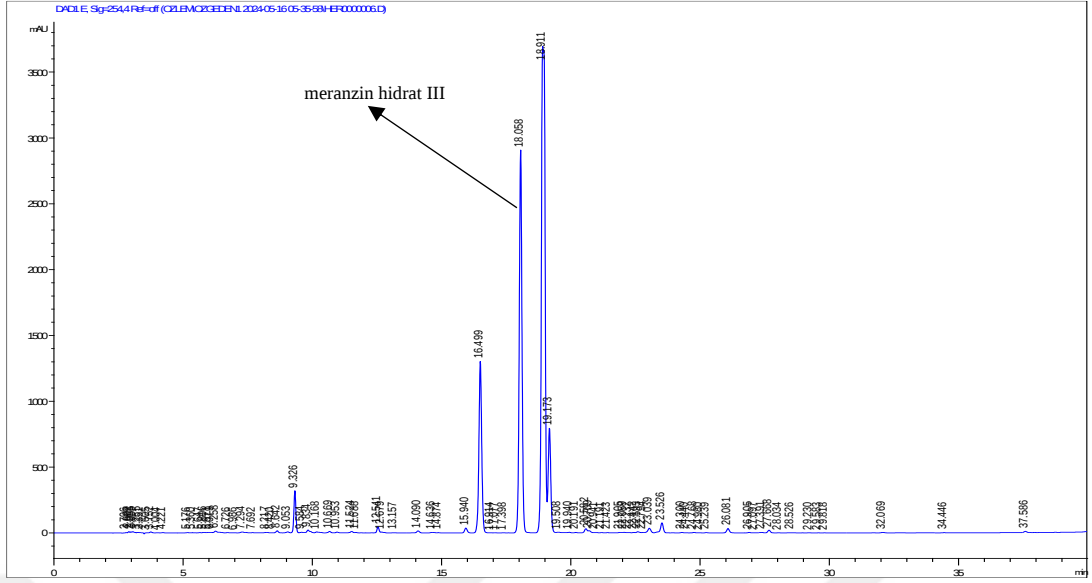
Şekil 3.51. *H. crenatifolium* Kök Ekstresine Ait YPSK Kromatogramı (Ekstre 2)



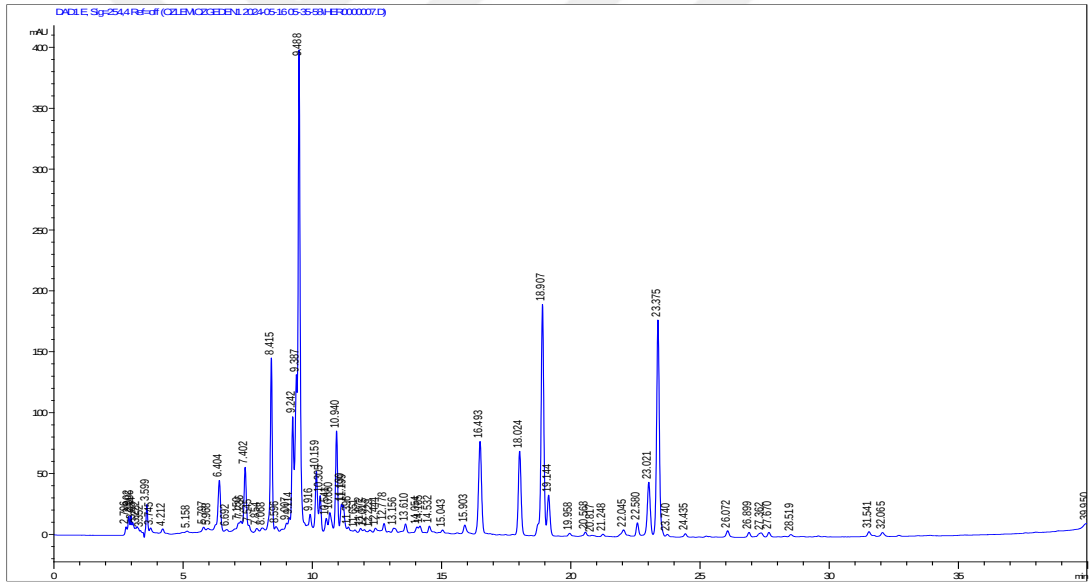
Şekil 3.52. *H. paphlagonicum* Herba Ekstresine Ait YPSK Kromatogramı (Ekstre 3)



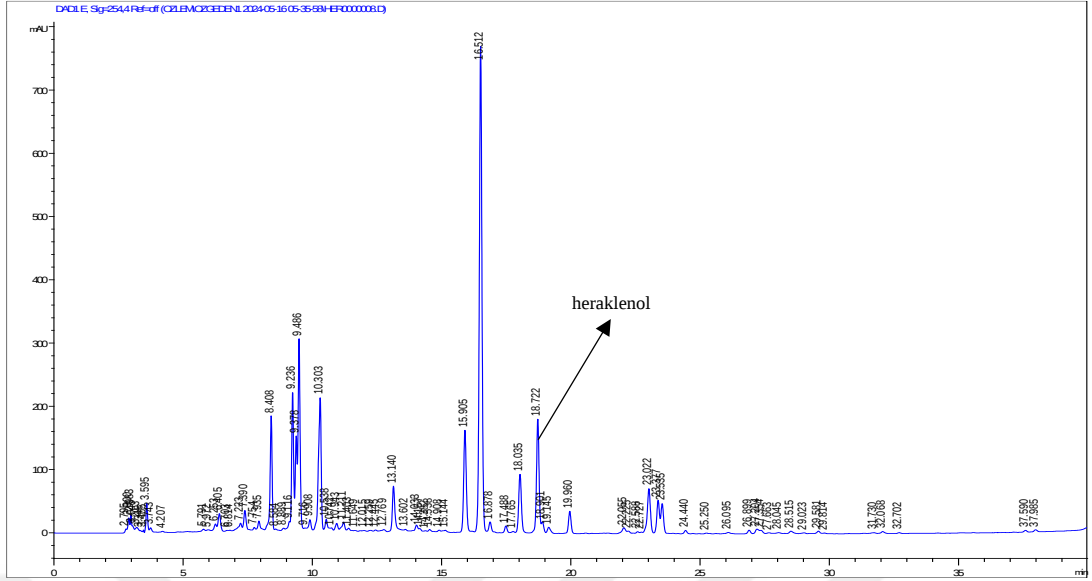
Şekil 3.53. *H. paphlagonicum* Kök Ekstresine Ait YPSK Kromatogramı (Ekstre 4)



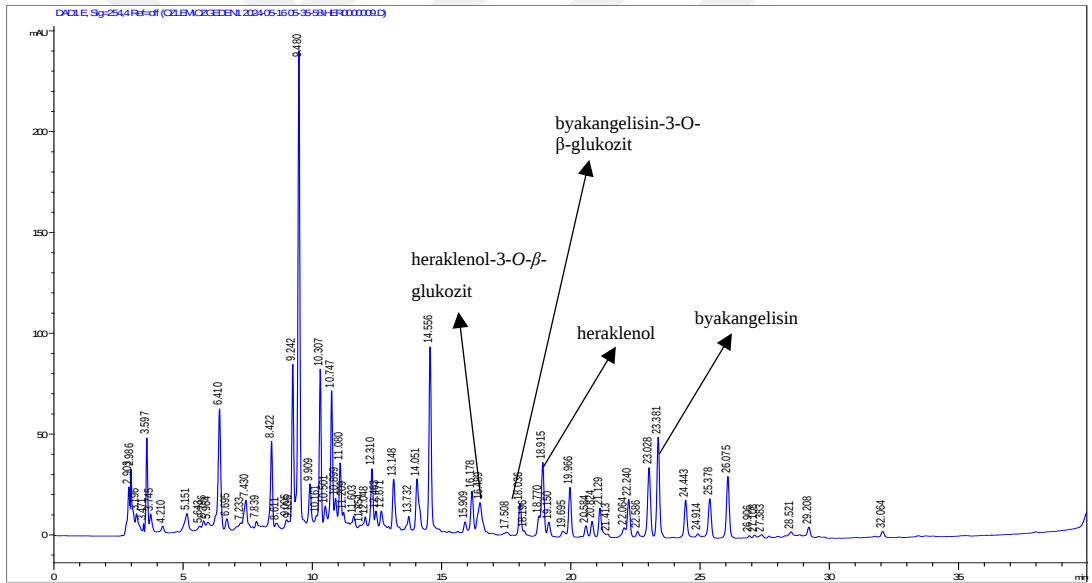
Şekil 3.54. *H. sphondylium* subsp. *montanum* Kök Ekstresine Ait YPSK Kromatogramı (Ekstre 5)



Şekil 3.55. *H. sphondylium* subsp. *montanum* Herba Ekstresine Ait YPSK Kromatogramı (Ekstre 6)

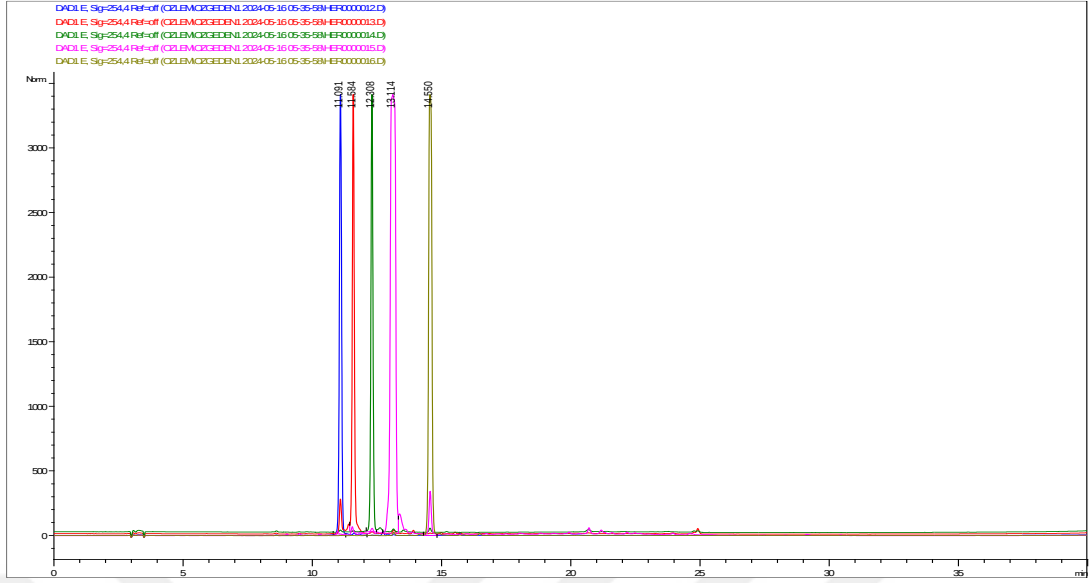


Şekil 3.56. *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* Herba Ekstresine Ait YPSK Kromatogramı (Ekstre 7)

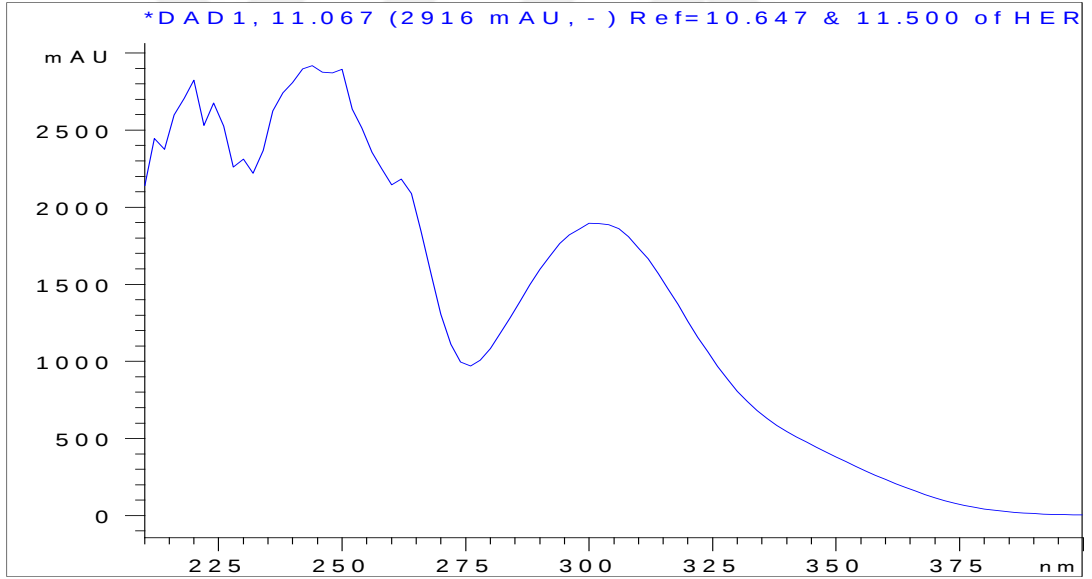


Şekil 3.57. *H. crenatifolium* herba Ekstresine Ait YPSK Kromatogramı (Ekstre 8)

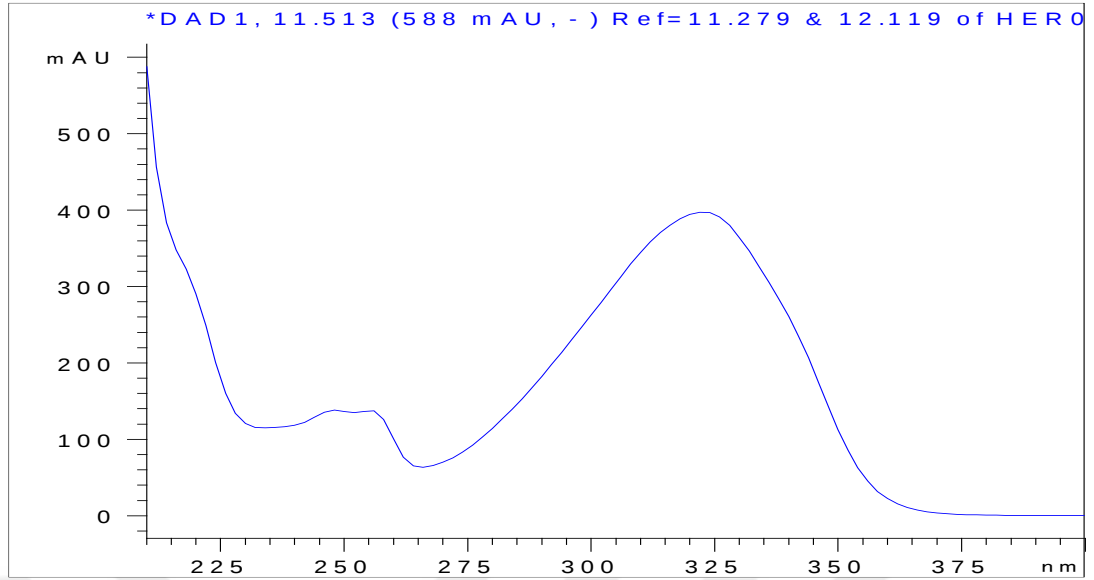
Standart bileşen olarak kullanılan maddelere ait YPSK kromatogramı ve UV spektrumları Şekil 3.58-3.63 arasında verilmiştir.



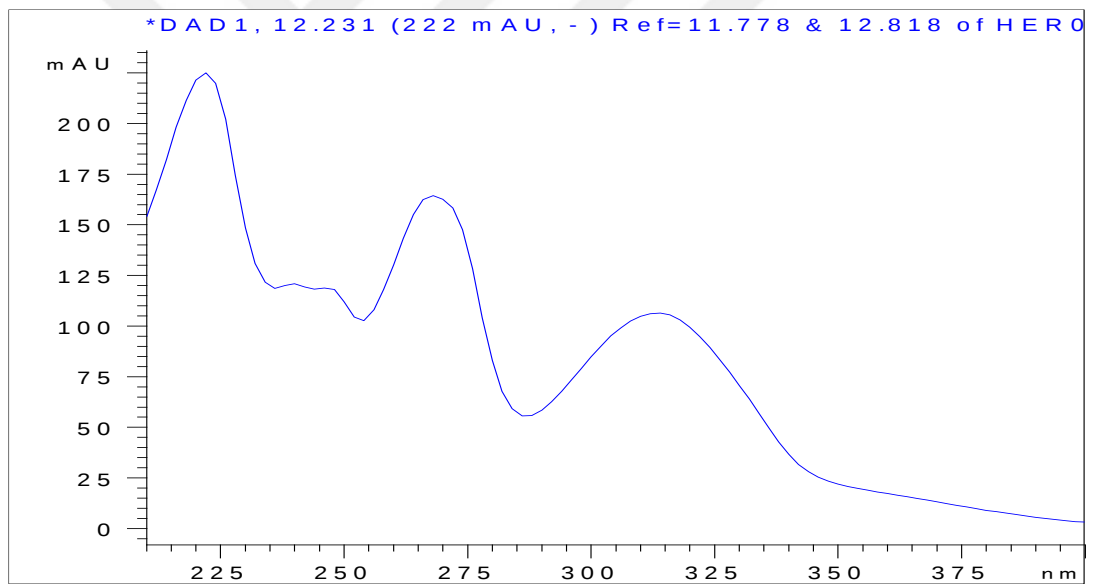
Şekil 3.58. Standart Bileşenler: Heraklenol-3-O-β-glukozit, Meranzin Hidrat III, Byakangelisin-3-O-β-glukozit, Heraklenol, Byakangelisin YPSK Kromatogramı



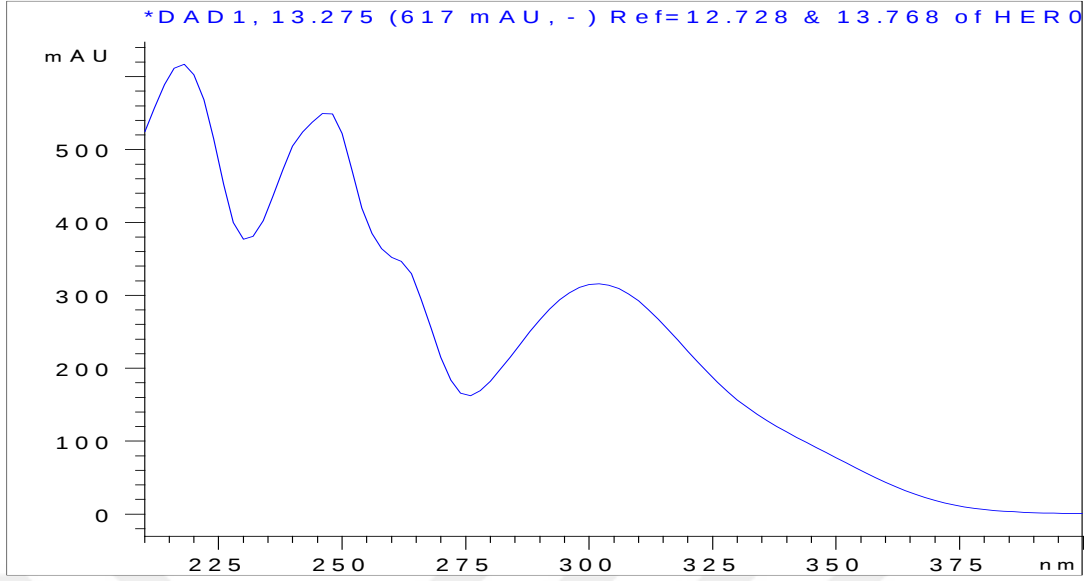
Şekil 3.59. Heraklenol-3-O-β-glukozit UV Spektrumu



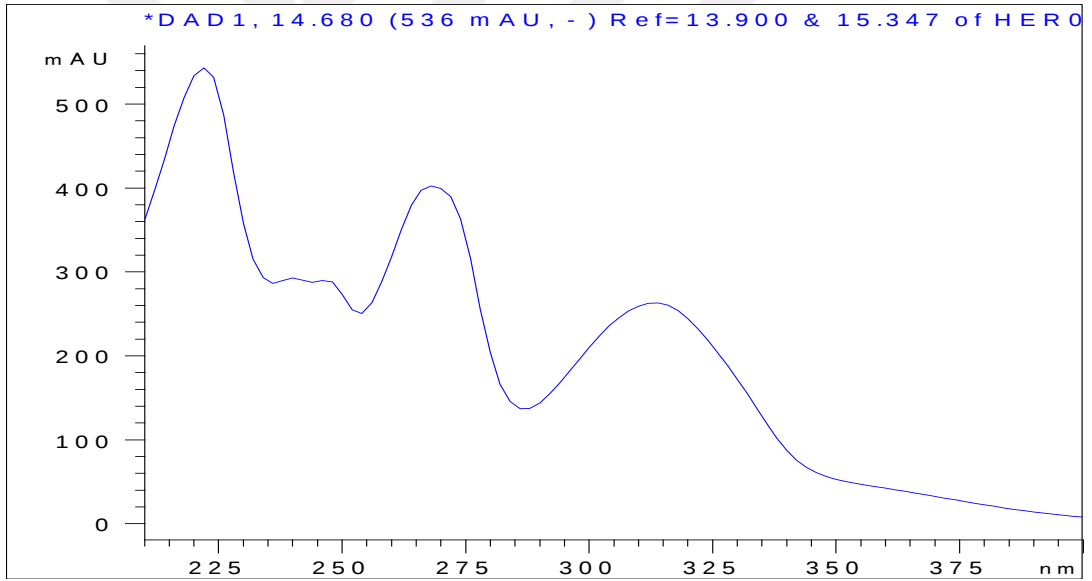
Şekil 3.60. Meranzin Hidrat III UV Spektrumu



Şekil 3.61. Byakangelisin-3-O- β -glukozit UV Spektrumu

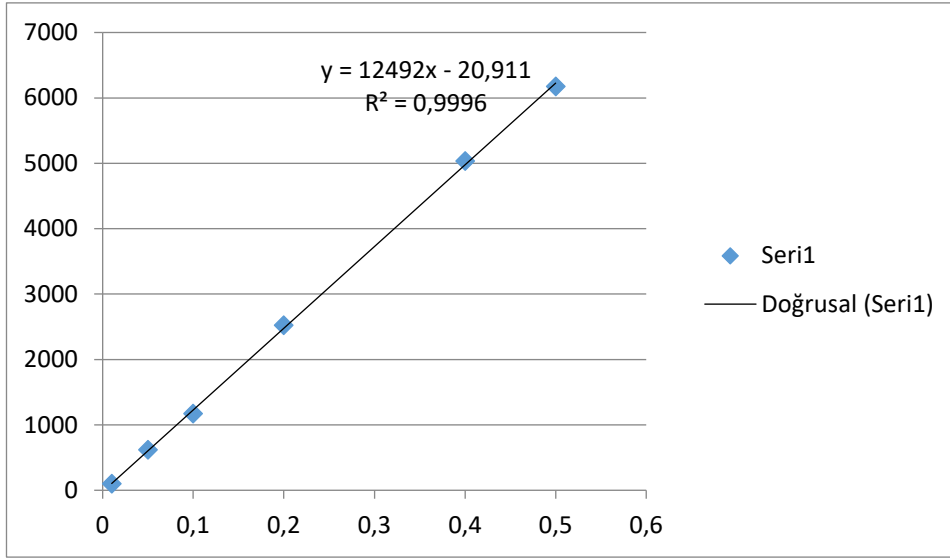


Şekil 3.62. Heraklenol UV Spektrumu

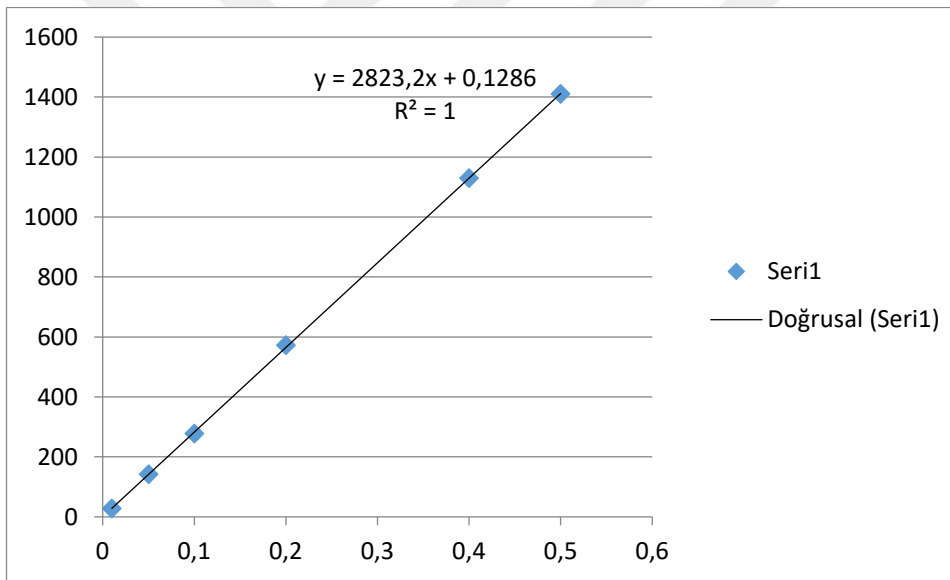


Şekil 3.63. Byakangelisin UV Spektrumu

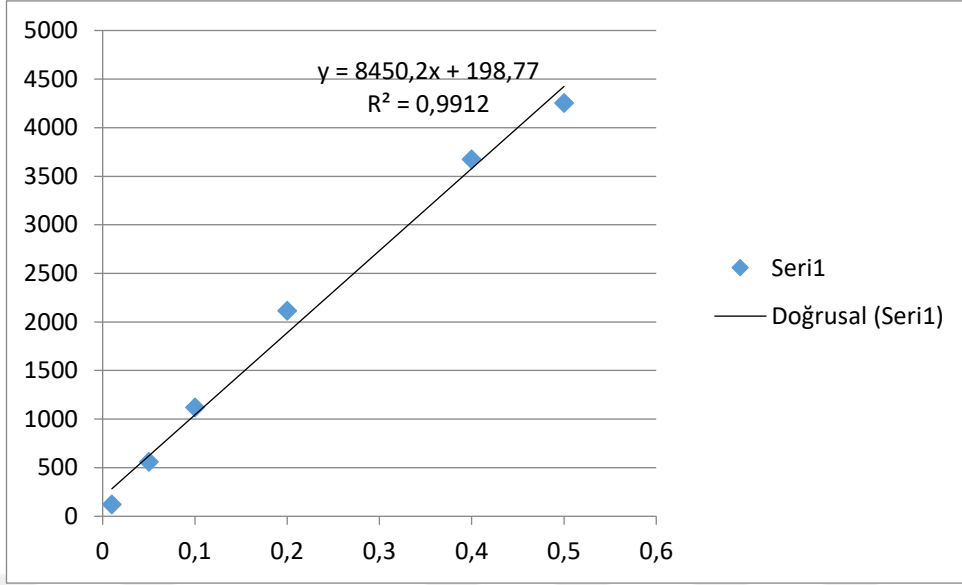
Tespit edilen kumarin türevlerine ait kalibrasyon grafikleri ve denklemleri Şekil 3.64-3.68'de verilmiştir.



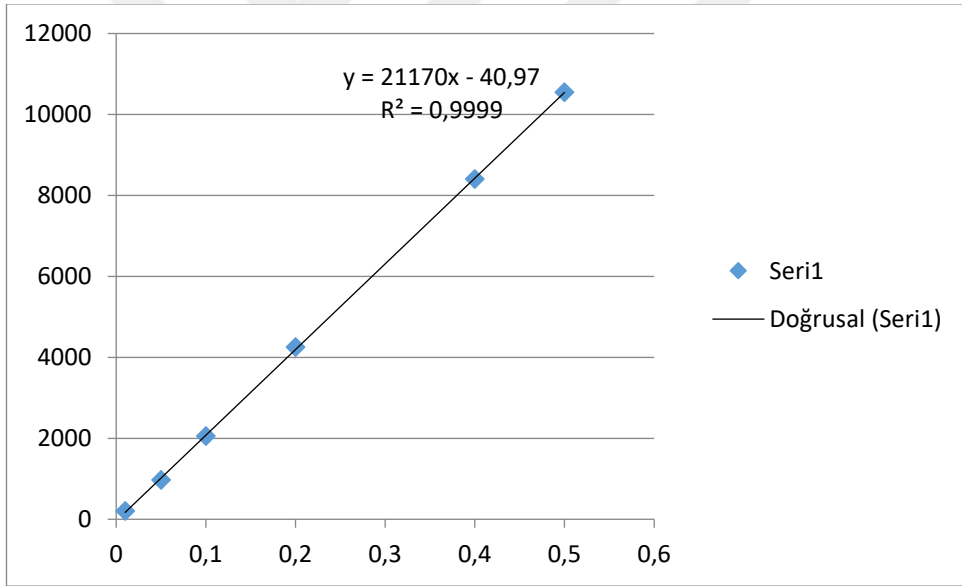
Şekil 3.64. Heraklenol-3-O-β-glukozit Kalibrasyon Grafiği ve Denklemi



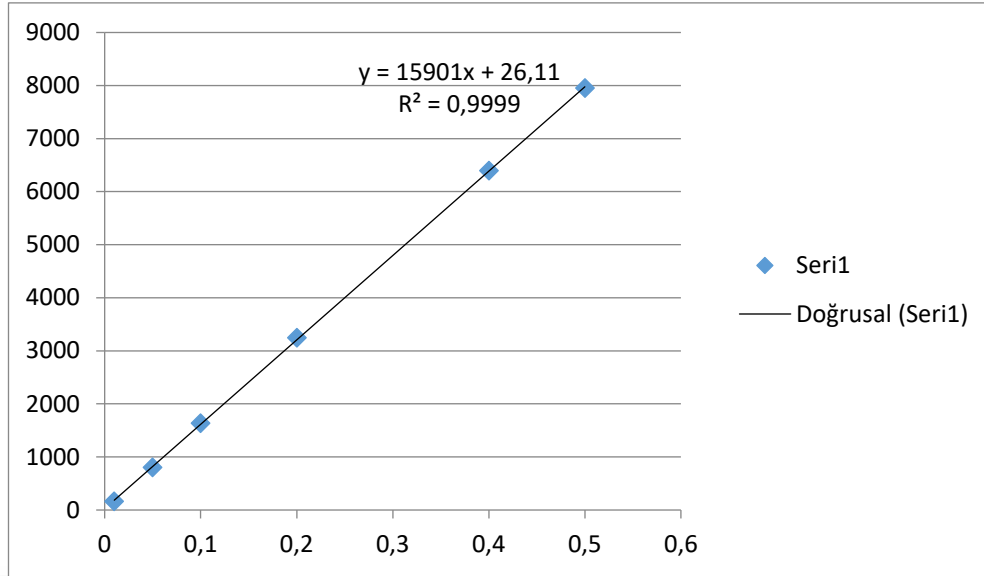
Şekil 3.65. Meranzin Hidrat III Kalibrasyon Grafiği ve Denklemi



Şekil 3.66. Byakangelisin-3-O- β -glukozit Kalibrasyon Grafiği ve Denklemi



Şekil 3.67. Heraklenol Kalibrasyon Grafiği ve Denklemi



Şekil 3.68. Byakangelisin Kalibrasyon Grafiği ve Denklemi

Heracleum türlerine ait ekstrelerin YPSK çalışmaları sonucunda kalitatif analizle elde edilen kumarinlerin varlığı aşağıdaki tabloda verilmiştir.

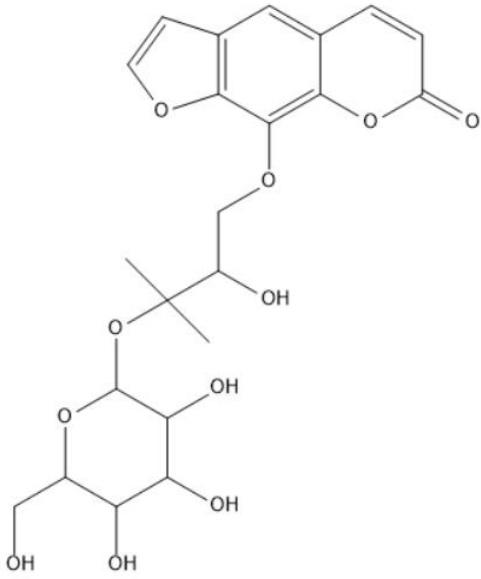
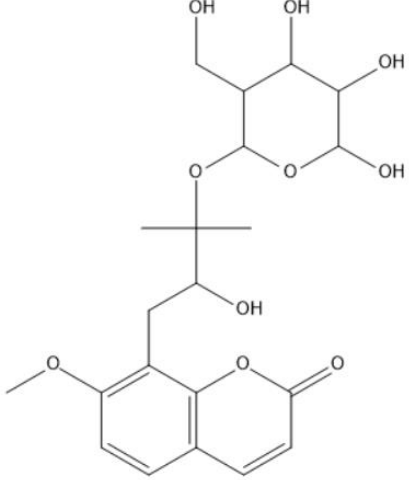
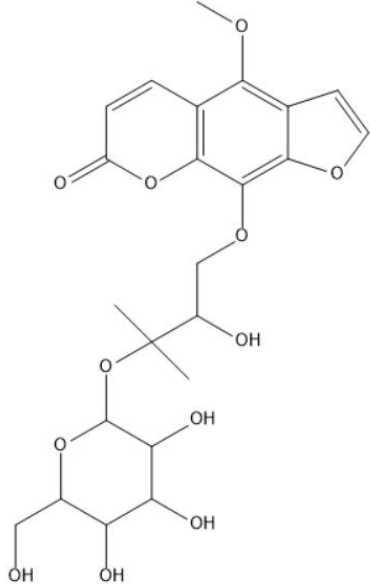
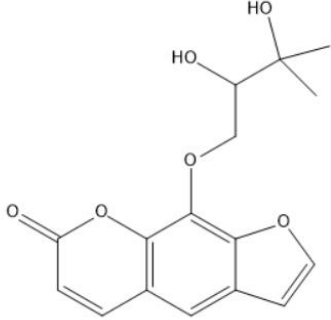
Çizelge 3.5. *Heracleum* Türlerine Ait Ekstrelerde Yer Alan Kumarinler

EKSTRE	Heraklenol- 3-O-β- glukozit	meranzin hidrat III	byakangelisin- 3-O- β-glukozit	heraklenol	byakangelisin
1	+	-	-	+	+
2	+	+	-	+	+
3	-	-	-	-	-
4	-	-	-	+	-
5	-	+	-	-	-
6	-	-	-	-	-
7	-	-	-	+	-
8	+	-	+	+	+

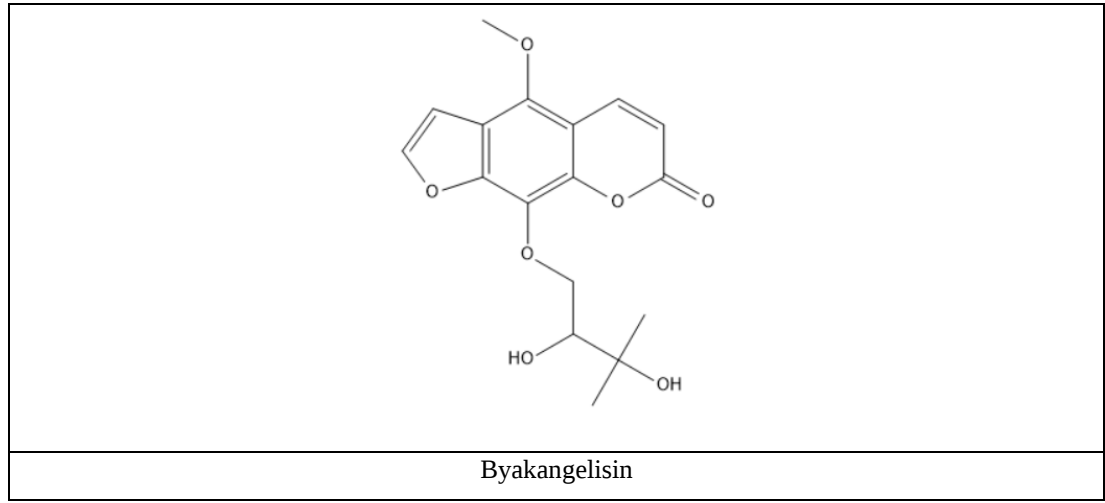
1: *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* kök ekstresi, 2: *H. crenatifolium* kök ekstresi, 3: *H. paphlagonicum* herba ekstresi, 4: *H. paphlagonicum* kök ekstresi, 5: *H. sphondylium* subsp. *montanum* kök ekstresi, 6: *H. sphondylium* subsp. *montanum* herba ekstresi, 7: *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* herba ekstresi, 8: *H. crenatifolium* herba ekstresi

Bu kumarin türevlerinin kimyasal formülleri çizelge 3.6'da verilmektedir (Formüller Chem3D Pro v. 12.0.2.1076 kullanılarak çizilmiştir).

Çizelge 3.6. Kumarin Türevleri

	
Heraklenol-3-O-β-glukozit	Meranzin hidrat III
	
Byakangelisin-3-O- β-glukozit	Heraklenol

Çizelge 3.6. Kumarin Türevleri (Devam)



Ekstrelerdeki maddelerin pik alanları kalibrasyon denkleminde yerine konulmuş ve her bir ekstredeki madde miktarları hesaplanmıştır. Madde miktarları ve LOD ve LOQ değerleri Çizelge 3.7’de verilmiştir.

Çizelge 3.7. *Heracleum* Türlerinde YPSK ile Tespit Edilen Kumarin Miktarları

Ekstre	Madde miktarları (madde mg/100 mg ekstre)				
	Heraklenol-3-O- β -glukozit	meranzin hidrat III	byakangeli sin-3-O- β - glukozit	heraklenol	byakangelisin
1	0,0169±0,0001	-	-	0,0423±0,0005	0,1835±0,0103
2	0,0213±0,0006	0,1365±0,0082	-	0,0317±0,0001	0,3181±0,0014
3	-	-	-	-	-
4	-	-	-	0,0301±0,0001	-
5	-	0,1189±0,0059	-	-	-
6	-	-	-	-	-
7	-	-	-	0,1404±0,0021	-
8	0,0900±0,0005	-	e*	0,0484±0,0001	0,0093±0,0002
LOD	0,00406	0,00297	0,00601	0,00440	0,00149
LOQ	0,01353	0,00990	0,02003	0,01466	0,00497

1: *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* kök ekstresi, 2: *H. crenatifolium* kök ekstresi, 3: *H. paphlagonicum* herba ekstresi, 4: *H. paphlagonicum* kök ekstresi, 5: *H. sphondylium* subsp. *montanum* kök ekstresi, 6: *H. sphondylium* subsp. *montanum* herba ekstresi, 7: *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* herba ekstresi, 8: *H. crenatifolium* herba ekstresi, *e: eser miktar

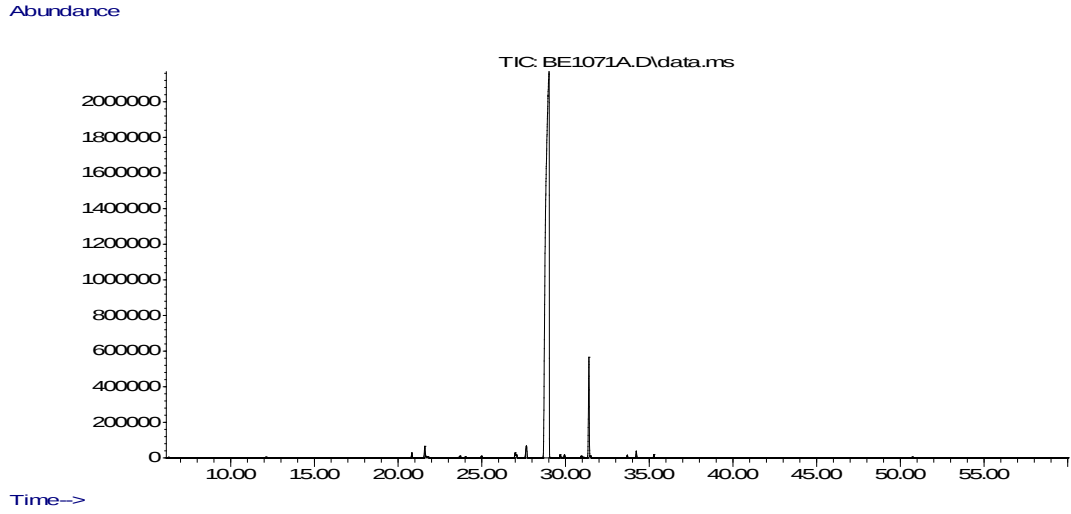
3.4.3. Uçucu Yağ Analizi

Uçucu yağ analizi için uçucu yağlara BE1071 kodu verildi. *Heracleum* türlerine ait meyve, herba ve köklerden clevenger cihazı ile uçucu yağ elde edildi. Elde edilen uçucu yağların % verimi Çizelge 3.8’de gösterilmiştir.

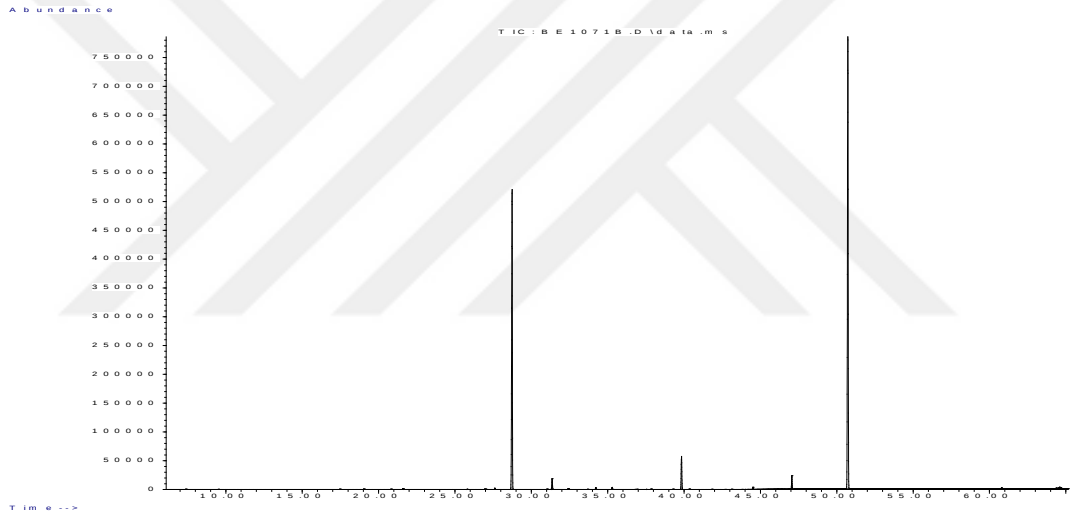
Çizelge 3.8. *Heracleum* Türlerinin Uçucu Yağ Analizi % Verimlilikleri

Bitki Adı	Uçucu Yağ Kodu	Bitki Kısım	% Verimlilik
<i>H. crenatifolium</i>	BE1071 A	Meyve	%0.8
	BE1071 B	Herba	%0.01’den az
	BE1071 C	Kök	%0.42
<i>H. paphlagonicum</i>	BE1071 D	Meyve	%3
	BE1071 E	Herba	%0.19
	BE1071 F	Kök	%0.42
<i>H. sphondylium</i> subsp. <i>montanum</i>	BE1071 G	Meyve	%4.39
	BE1071 H	Herba	%0.19
	BE1071 K	Kök	%0.22
<i>H. pastinacifolium</i> subsp. <i>incanum</i>	BE1071 L	Meyve	%1.4
	BE1071 M	Herba	%0.49
	BE1071 N	Kök	%1.36

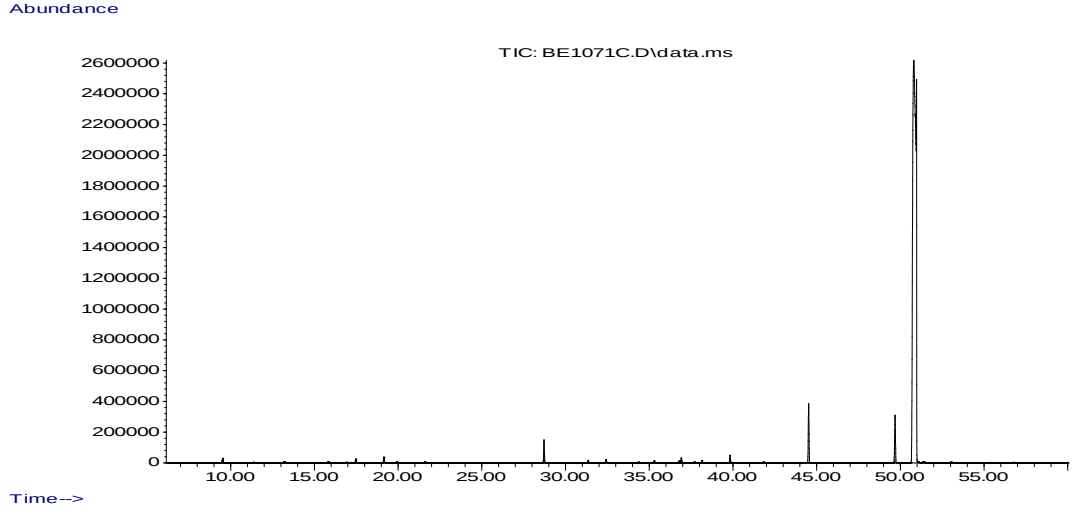
Elde edilen uçucu yağların bileşimi GK/KS yöntemiyle incelenmiştir. Uçucu yağlara ait spektrumlar ile sonuçlar, şekiller ve çizelgede gösterilmiştir.



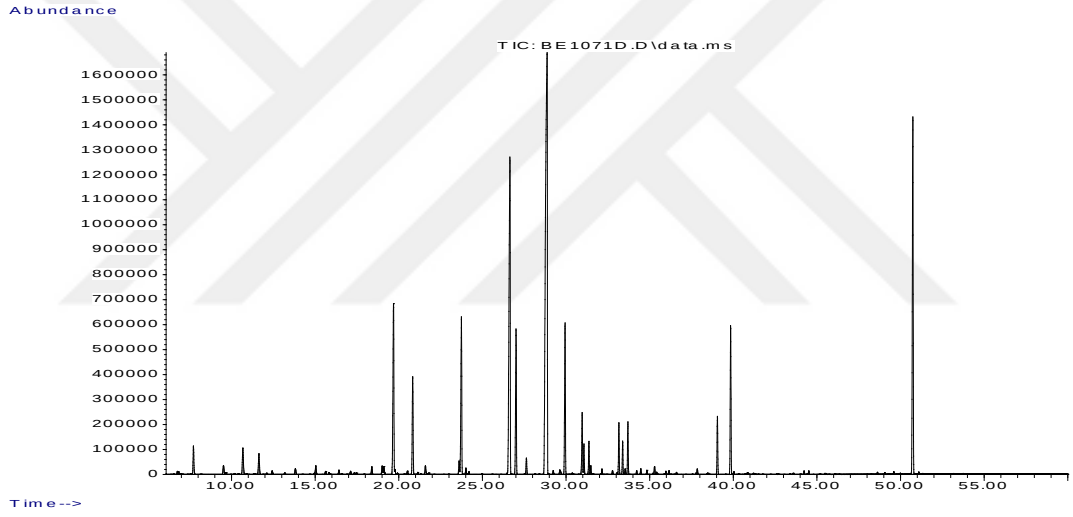
Şekil 3.69. *H. crenatifolium* Meyve Uçucu Yağının GK Spektrumu



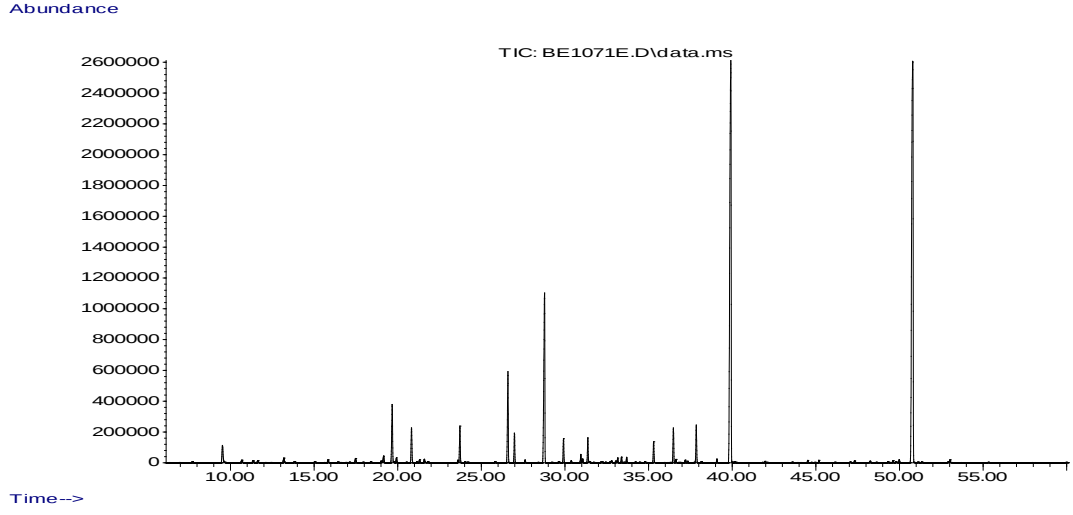
Şekil 3.70. *H. crenatifolium* Herba Uçucu Yağının GK Spektrumu



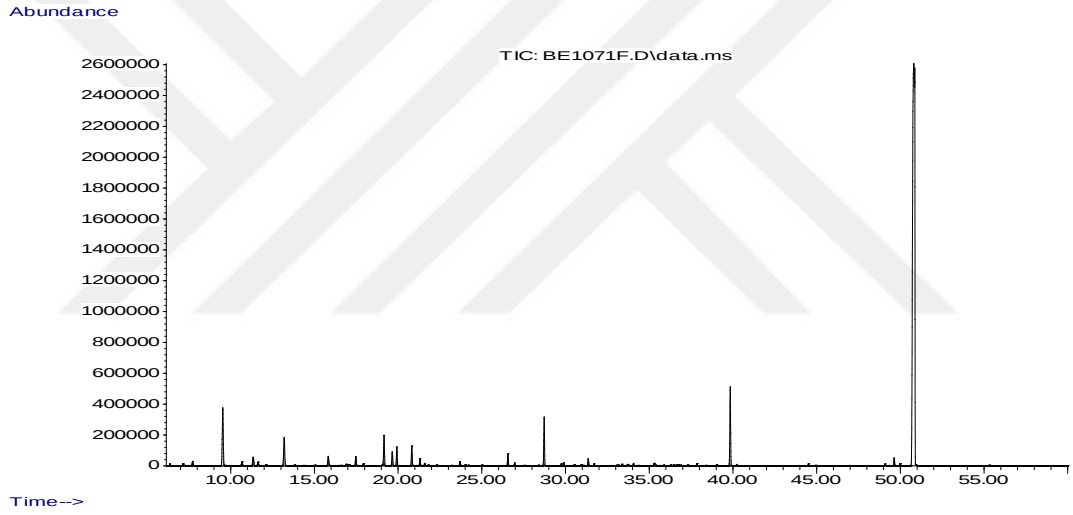
Şekil 3.71. *H. crenatifolium* Kök Uçucu Yağının GK Spektrumu



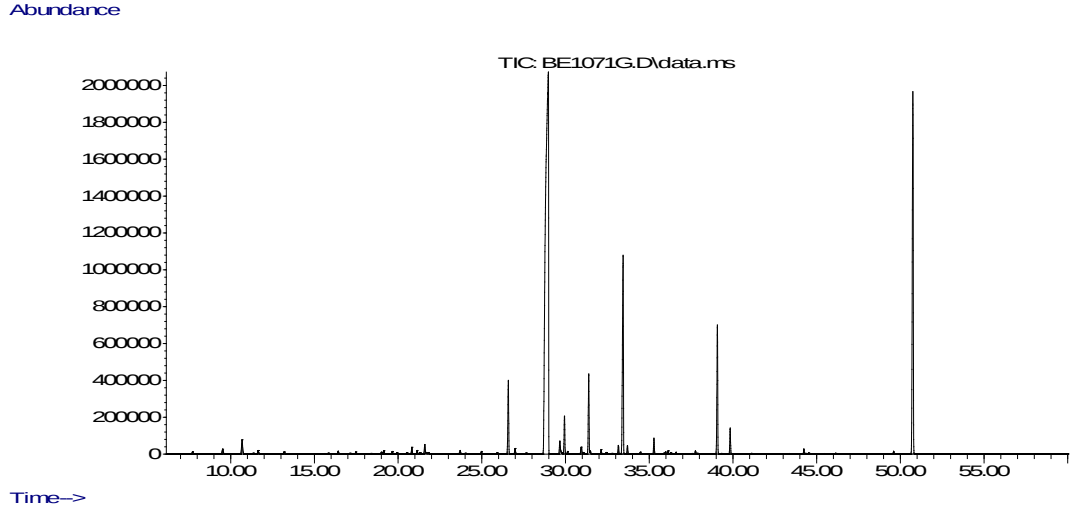
Şekil 3.72. *H. paphlagicum* Meyve Uçucu Yağının GK Spektrumu



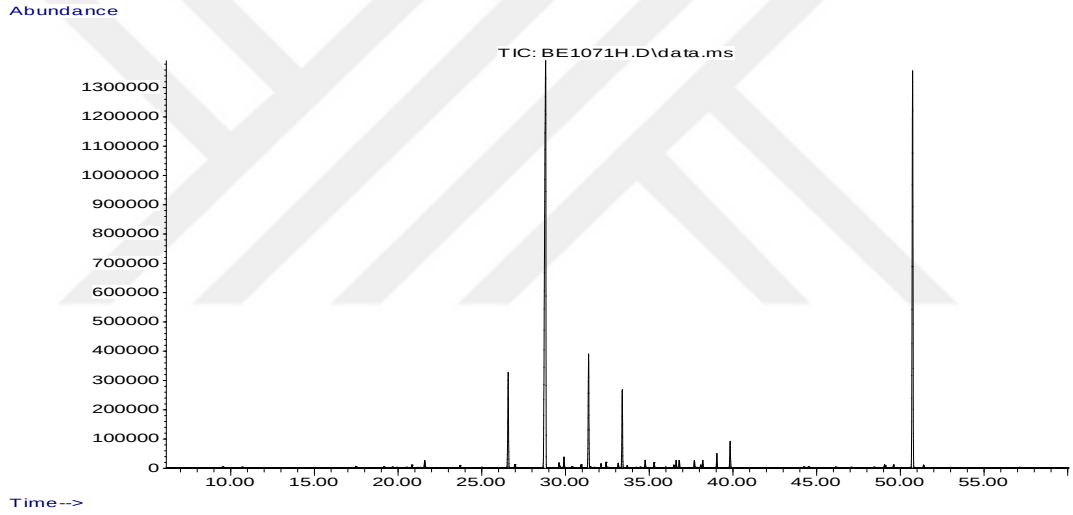
Şekil 3.73. *H. paphlagonicum* Herba Uçucu Yağının GK Spektrumu



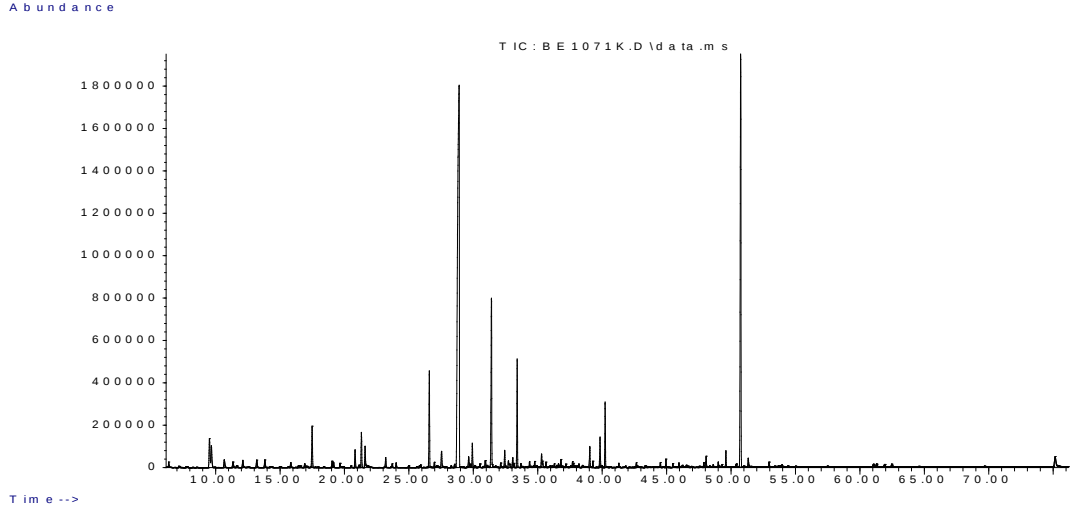
Şekil 3.74. *H. paphlagonicum* Kök Uçucu Yağının GK Spektrumu



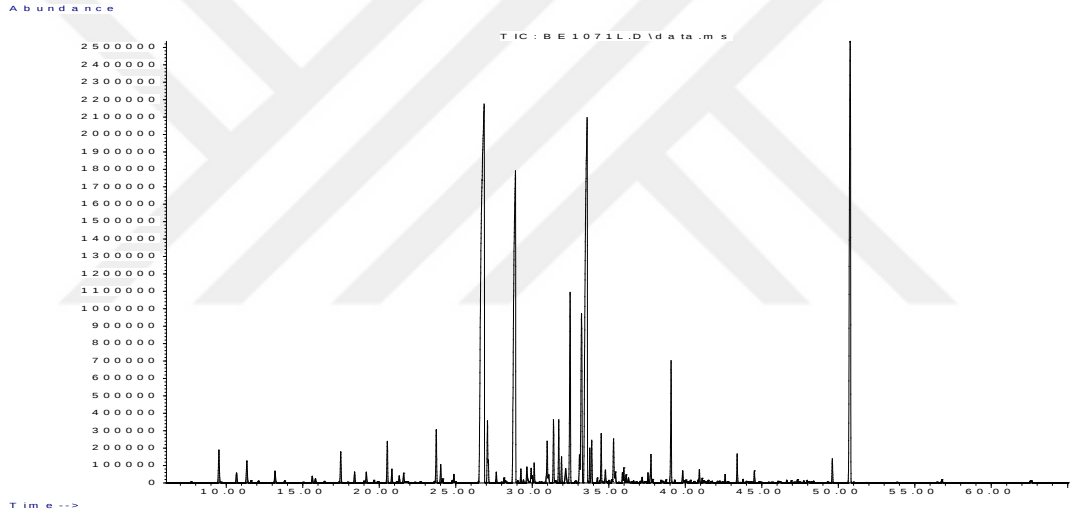
Şekil 3.75. *H. sphondylium* subsp. *montanum* Meyve Uçucu Yağının GK Spektrumu



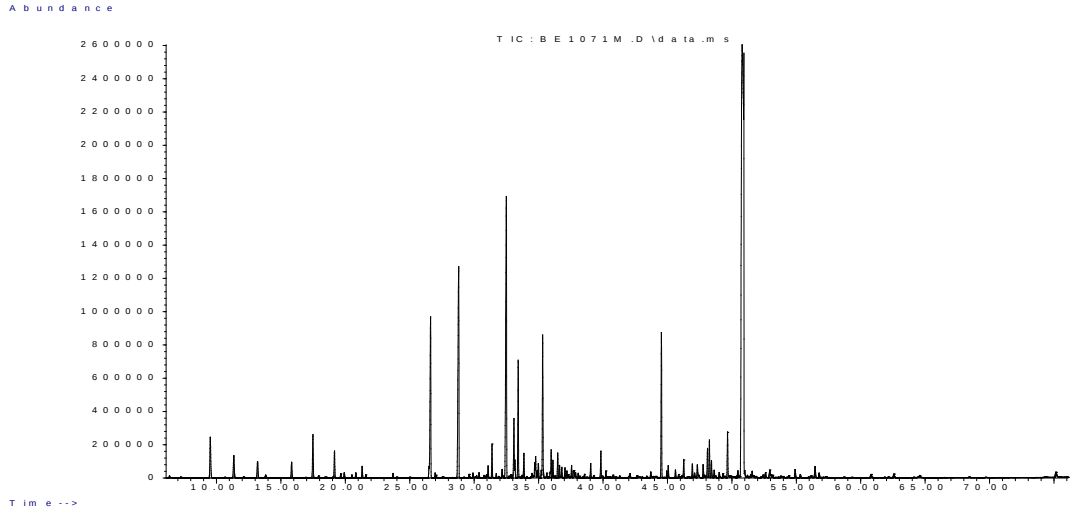
Şekil 3.76. *H. sphondylium* subsp. *montanum* Herba Uçucu Yağının GK Spektrumu



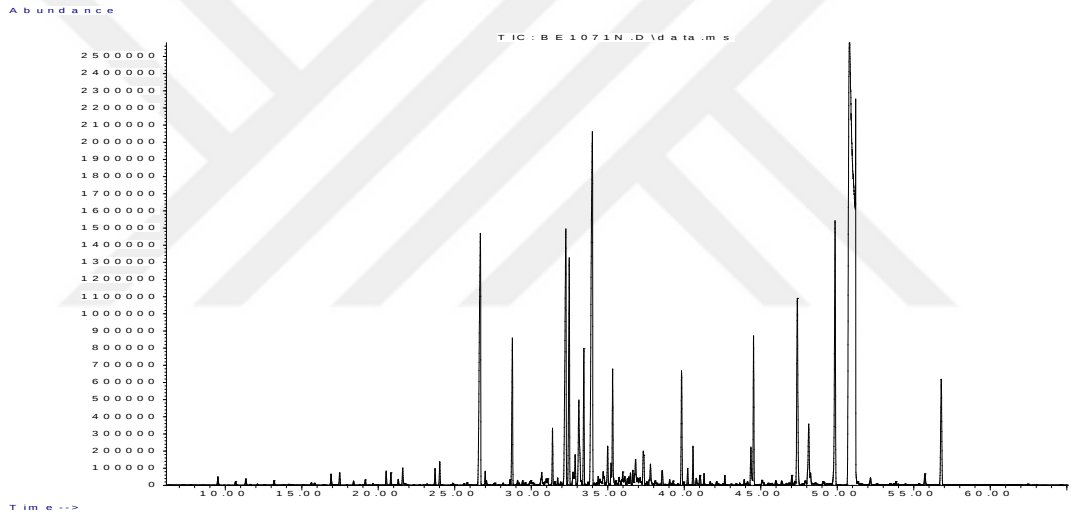
Şekil 3.77. *H. sphondylium* subsp. *montanum* Kök Uçucu Yağının GK Spektrumu



Şekil 3.78. *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* Meyve Uçucu Yağının GK Spektrumu



Şekil 3.79. *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* Herba Uçucu Yağının GK Spektrumu



Şekil 3.80. *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* Kök Uçucu Yağının GK Spektrumu

Çizelge 3.9. *Heracleum* Taksonlarının Uçucu Yağ Bileşimleri

RRI	Bileşik	A %	B %	C %	D %	E %	F %	G %	H %	K %	L %	M %	N %
970	İzopropil izobütirat	-	-	-	0.4	-	-	-	-	-	-	-	-
1032	α -Pinen	-	-	e	0.2	0.6	1.6	0.2	e	1.6	0.4	0.3	0.1
1035	α -Tuyen	-	-	-	e	-	-	-	-	1.0	e	-	-
1061	İzopropil 2-metilbütirat	-	-	-	0.5	0.1	0.1	0.3	e	0.3	0.1	-	e
1076	Kamfen	-	-	-	e	0.1	0.3	-	-	0.4	0.3	0.3	0.1
1083	İzopropil izovalerat	-	-	-	0.4	e	0.1	-	-	-	e	-	-
1093	Hekzanal	-	-	-	e	-	-	-	-	0.4	e	-	-
1118	β -Pinen	-	-	e	0.1	0.2	0.9	0.1	-	0.5	0.2	0.2	0.1
1132	Sabinen	-	-	-	0.1	e	-	-	-	0.4	e	e	e
1159	Bütil isobütirat	-	-	-	0.2	-	-	-	-	-	-	-	-
1170	İzobütil bütirat	-	-	-	0.1	-	-	-	-	-	0.1	-	-
1174	Mirsen	-	-	e	0.1	0.1	0.3	-	-	0.2	0.1	0.2	0.1
1176	α -Fellandren	-	-	-	-	-	e	-	-	-	-	-	-
1185	İzobütil 2-metilbütirat	-	-	-	0.1	-	-	0.1	-	-	e	-	-
1188	α -Terpinen	-	-	-	e	-	e	-	-	0.1	-	-	-
1194	Heptanal	-	-	e	-	-	-	-	-	0.1	-	-	0.1
1195	Dehidro-1,8-sineol	-	-	-	-	-	e	-	-	-	-	-	-
1198	İzobütil izovalerat	-	-	-	e	-	-	-	-	-	-	-	-
1203	Limonen	-	-	0.1	0.1	0.2	0.3	0.1	-	1.9	0.4	0.6	0.2

Çizelge 3.9. *Heracleum* Taksonlarının Uçucu Yağ Bileşimleri (Devam)

1218	β -Fellandren	-	-	-	-	-	0.1	-	-	-	-	e	e
1230	Bütil bütirat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.1	-	e
1241	Bütil 2-metilbütirat	-	-	-	0.2	-	-	e	-	-	e	-	-
1244	2-Pentil furan	-	-	-	-	-	-	-	-	0.2	-	-	-
1246	(Z)- β -Osimen	-	-	0.1	-	0.2	0.8	0.1	e	0.2	0.1	0.4	0.1
1255	γ -Terpinen	-	-	-	4.3	1.8	0.5	0.1	e	0.2	e	0.1	e
1266	(E)- β -Osimen	-	-	e	-	0.1	0.5	e	0.1	-	e	0.1	e
1274	2-metilbütil bütirat	-	-	-	e	-	-	-	-	-	0.5	0.1	0.1
1280	p-Simen	-	-	e	1.0	0.9	0.5	e	-	0.6	-	0.1	-
1282	Hekzil asetat	0.1	-	-	1.0	-	-	-	e	-	0.2	-	0.1
1288	2-Metil bütil izobütirat	-	-	-	e	-	-	-	-	-	-	-	-
1290	Terpinolen		-	-	-	0.1	0.2	0.1	-	1.3	0.1	0.2	-
1296	Oktanal	0.4	0.1	e	0.2	0.1	0.1	0.2	e	-	0.2	0.1	0.1
1350	Hekzil propionat	-	-	-	0.3	e	-	-	-	-	-	-	-
1353	Hekzil izobütirat	e	-	-	4.1	1.1	0.2	0.1	e	-	0.7	0.1	0.1
1360	1-Hekzanol	e	-	-	0.1	-	-	-	-	-	0.3	-	0.1
1384	Heptil asetat	e	-	-	-	-	-	e	-	-	-	-	-
1424	Hekzil bütirat	-	-	-	12.9	3.1	0.7	1.7	4.1	2.7	37.0	4.1	4.5
1438	Hekzil-2-metil bütirat	0.2	-	-	3.6	0.9	0.2	0.1	-	e	0.9	-	0.1
1457	Hekzil izovalerat	0.3	0.2	-	0.4	-	-	-	-	-	0.1	-	-

Çizelge 3.9. *Heracleum* Taksonlarının Uçucu Yağ Bileşimleri (Devam)

1497	(Z)-3-Hekzenil izovalerat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.1	-	-
1503	2-Metoksi-3-sec-bütil pirazin	-	-	-	-	-	0.1	-	-	-	-	-	-
1483	Oktil asetat	95.4	85.9	9.5	39.4	11.3	3.7	73.7	56.1	57.1	15.6	6.5	2.6
1506	Dekanal	0.1	-	-	0.1	-	-	0.2	e	e	0.2	0.1	-
1516	(Z)-4-Oktenil asetat	0.1	-	-	3.5	0.8	0.2	0.9	0.7	0.9	-	0.1	-
1525	Heptil bütirat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	e	-	-
1535	2-İzobütil-3-metoksi pirazin	-	-	-	-	-	e	-	-	-	-	-	-
1535	β -Burbonen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.1	-
1547	Oktil izobütirat	-	-	-	1.5	0.3	0.1	-	-	-	0.6	-	-
1552	(Z)-4-Oktenol	-	-	-	0.2	-	-	-	-	-	-	-	-
1553	Linalol	-	-	-	0.5	0.2	-	-	-	-	0.1	0.3	-
1562	Oktanol	3.4	2.4	0.3	0.9	0.8	0.3	2.3	6.7	8.2	0.9	0.6	0.4
1571	<i>trans-p</i> -Menta-2-en-1-ol	-	-	-	-	-	0.1	-	-	-	-	-	-
1583	Longifolen (=Junipen)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.2	0.2	1.6
1590	Bornil asetat	-	e	e	-	-	-	-	0.4	e	2.6	7.3	2.3
1592	Longiborneol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.3
1614	Karvakrol metil eter	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.4	-
1617	Lavandulil asetat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.3	1.0	0.5
1617	Hekzil hekzanoat	-	-	-	1.1	e	-	0.1	-	-	1.1	0.3	-
1623	Oktil bütirat	-	-	-	0.6	e	-	6.3	3.3	2.6	20.6	2.0	1.7

Çizelge 3.9. *Heracleum* Taksonlarının Uçucu Yağ Bileşimleri (Devam)

1634	Oktil-2-metil bütirat	e	-	-	1.1	e	-	0.1	-	-	0.5	-	-
1644	Widdren	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.1	0.4	3.1
1655	Oktil izovalerat	e	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1660	(Z)-4-Oktenilbütirat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.5	-	-
1668	Sitronellil asetat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.1	-	-
1672	(Z)-4-Oktenil 2-metilbütirat	-	-	-	0.1	-	-	-	-	-	-	-	-
1686	Lavandulol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.1
1687	Desil asetat	-	-	-	-	-	-	0.3	-	-	-	-	-
1687	Metil kavikol (östragol)	-	-	e	0.1	0.6	0.1	-	0.2	-	0.3	2.1	0.7
1719	Borneol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.3	-
1726	Germakren D	-	-	-	-	0.4	-	-	e	-	-	0.4	-
1726	α -Zingiberen	-	-	-	-	-	-	-	0.4	-	-	0.2	-
1741	β -Bisabolen	-	-	e	-	-	-	-	0.4	-	-	0.2	-
1755	Bisiklogermakren	-	-	-	-	e	-	-	-	-	-	-	-
1773	δ -Kadinen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.1
1777	γ -Bisabolen	-	-	e	-	-	-	-	0.4	-	-	-	-
1780	(Z)-Anetol	-	-	-	0.1	1.1	0.1	-	-	-	-	-	-
1783	β -Sesquifellandren	-	-	-	-	-	-	-	e	-	-	0.1	-
1786	Kessan	-	-	e	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1786	<i>ar</i> -Kurkumen	-	-	-	-	-	-	-	0.6	-	-	-	-

Çizelge 3.9. *Heracleum* Taksonlarının Uçucu Yağ Bileşimleri (Devam)

1815	Oktil heksanoat	-	-	-	1.2	-	-	3.0	0.4	0.3	1.2	0.2	-
1823	<i>p</i> -Menta-1(7)5-dien-2-ol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1827	(<i>E,E</i>)-2,4-Dekadienal	-	-	-	-	-	-	-	-	e	-	-	-
1845	(<i>E</i>)-Anetol	-	-	0.1	3.1	30.8	3.8	0.7	1.4	0.8	0.1	0.3	0.5
1857	Geraniol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.1	-
1864	<i>p</i> -Simen-8-ol	-	-	-	-	-	0.1	-	-	2.5	-	0.1	-
1868	(<i>E</i>)-Geranil asetat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.1	0.2	-
1870	Hekzanoik asit	-	-	-	e	-	-	-	-	-	-	-	-
1900	<i>epi</i> -Kubebol	-	-	-	-	-	-	-	-	e	-	-	e
1908	Benzil izovalerat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.2	-	-
1957	Kubebol	-	-	-	-	-	-	-	-	e	-	-	e
1981	Feniletıl bütirat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.3	-	-
2030	Metil öjenol	-	-	0.9	0.2	0.1	-	-	-	-	0.1	2.1	0.8
2050	(<i>E</i>)-Nerolidol	-	-	-	-	-	-	-	-	e	-	0.1	-
2080	Kubenol	-	-	-	-	-	-	-	-	e	-	-	-
2088	1- <i>epi</i> -Kubenol	-	-	-	-	-	-	-	-	e	-	-	-
2131	Hekzahidrofarnesil aseton	-	e	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2148	Sedrol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	e	-	0.9
2179	1-Tetradekanol	-	-	-	-	-	-	-	-	e	-	0.5	-
2200	<i>trans</i> -Metil-izoöjenol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.1	-

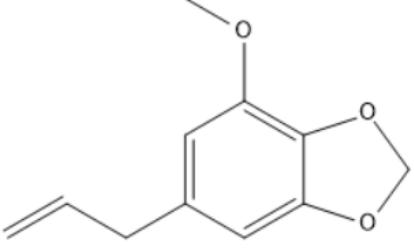
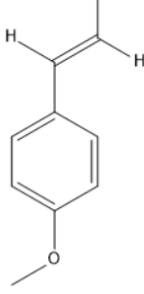
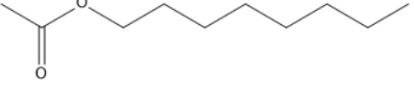
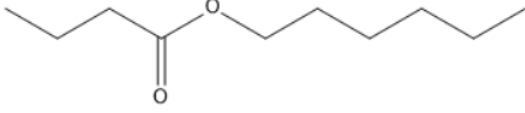
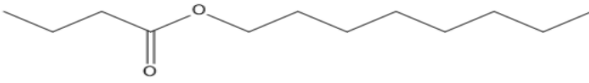
Çizelge 3.9. *Heracleum* Taksonlarının Uçucu Yağ Bileşimleri (Devam)

2246	Elemisin	-	-	0.7	0.1	e	0.3	e	0.4	0.4	0.2	0.5	1.1
2296	Miristisin	-	10.6	88.0	15.1	42.9	83.7	8.9	24.2	13.8	8.9	62.6	75.2
2384	1-Hekzadekanol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.2	-
2384	Apiol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.1	0.1	0.4
2622	Fitol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.1	-
2655	Benzil benzoat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.1	-
	Verim (%)	0.8	e	0.42	3.0	0.19	0.42	4.39	0.19	0.22	1.4	0.49	1.36
	Toplam	100	99.8	99.8	99.3	98.9	100	99.7	99.8	98.7	96.8	96.8	98.2

RRI: *n*-alkan serisine göre hesaplanmış Relatif tutunma indisleri; %: Alev İyonlaşma Dedektör (Flame-Ionization Detector -FID) değerleridir. **e:** Eser (< 0.1 %); **A:** *H.crenatifolium* meyve; **B:** *H.crenatifolium* toprak üstü; **C:** *H.crenatifolium* kök; **D:** *H. paphlagonicum* meyve; **E:** *H. paphlagonicum* toprak üstü; **F:** *H. paphlagonicum* kök; **G:** *H. sphondylium* subsp. *montanum* meyve; **H:** *H. sphondylium* subsp. *montanum* toprak üstü; **K:** *H. sphondylium* subsp. *montanum* kök; **L:** *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* meyve; **M:** *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* toprak üstü; **N:** *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* kök.

Majör maddelerin formülleri aşağıdaki Çizelge 3.10'da gösterilmektedir. (Formüller Chem3D Pro v. 12.0.2.1076 kullanılarak çizilmiştir).

Çizelge 3.10. Uçucu Yağ Majör Maddelerin Formülleri

	
Miristisin	E-Anetol
	
Oktil asetat	Hekzil bütirat
	
Oktil bütirat	

3.5. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

3.5.1. Antioksidan Aktivite - *In vitro* Çalışmalar

3.5.1.1. DPPH Serbest Radikal Süpürücü Aktivite

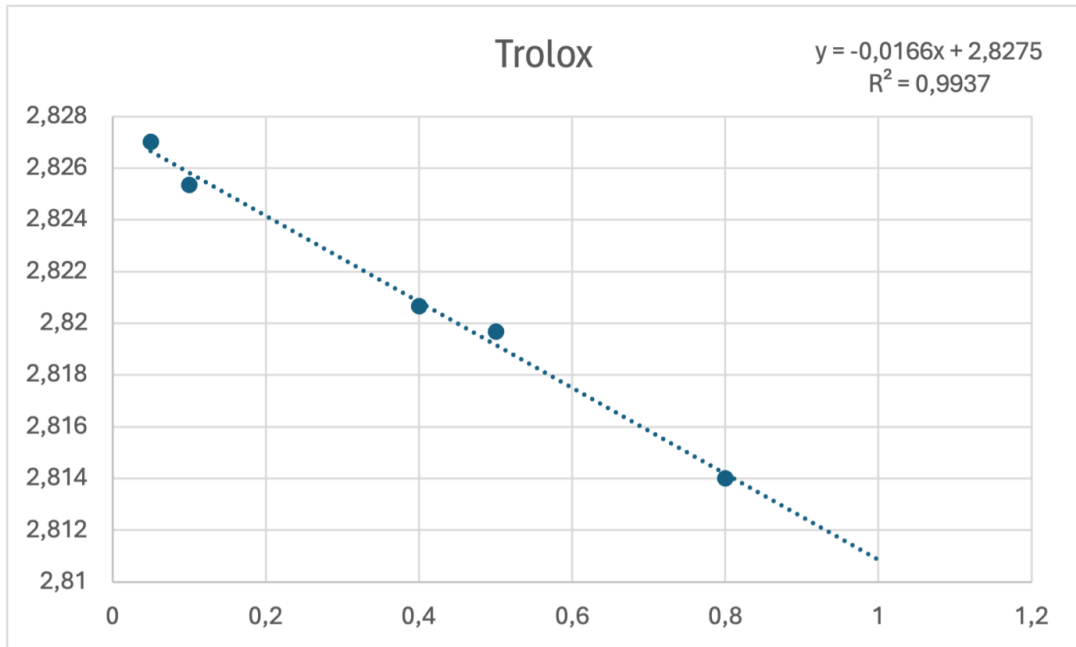
H. crenatifolium herba ve kök, *H. paphlagonicum* herba ve kök, *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* herba ve kök, *H. sphondylium* subsp. *montanum* herba ve kök olmak üzere toplam 8 metanol ekstresinin DPPH serbest radikal süpürücü etkileri aşağıdaki çizelge 3.11'de verilmiştir. Tüm ekstratlar için konsantrasyonlar 1000 µg/ml, 500 µg/ml, 400 µg/ml, 200 µg/ml, 100 µg/ml, 50 µg/ml ve 10 µg/ml belirlenmiş ve kullanılmıştır.

Çizelge 3.11. Ekstrelerin DPPH Serbest Radikal Süpürücü Etkileri (IC₅₀)

Bitki Ekstreleri	IC ₅₀ Değeri (mg/ml) ± SS
HPPH	0,275±0,001
HPPK	0,242±0,004
HPSH	1,077±0,007
HPSK	0,777±0,003
HCH	0,216±0,0007
HCK	0,765±0,015
HSH	0,246±0,002
HSK	0,416±0,004
Gallik asit	0,001 ± 0,0001

3.5.1.2. ABTS Serbest Radikal Süpürücü Aktivite

H. crenatifolium herba ve kök, *H. paphlagonicum* herba ve kök, *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* herba ve kök, *H. sphondylium* subsp. *montanum* herba ve kök olmak üzere toplam 8 metanol ekstresinin ABTS serbest radikal süpürücü etkileri Çizelge 3.12’de verilmiştir. Tüm ekstreler 1 mg/ml konsantrasyonunda kullanılmıştır.



Şekil 3.81. Trolox Standart Kalibrasyon Eğrisi

Çizelge 3.12. Ekstrelerin ABTS Serbest Radikal Süpürücü Etkileri (IC₅₀)

Ekstreler	Trolox eşdeğer antioksidan aktivite (mg trolox/g ekstre) ± SS
HPPH	157,63±3,47
HPPK	199,799±6,95
HPSH	79,317±3,47
HPSK	135,542±6,024
HCH	155,622±3,47
HCK	143,574±3,47
HSH	115,461±6,95
HSK	282,128±6,95

3.5.2. Antimikrobiyal Aktivite-*In vitro* Çalışmalar

3.5.2.1. Antimikrobiyal Aktivite Testi

Dört *Heracleum* türüne ait metanol ve hekzan ekstrelerinin MIK değerleri (µg/mL) Çizelge 3.13’de gösterilmektedir. Dört *Heracleum* türünün MIK değerleri, test edilen bakterilere karşı 625 ile 10.000 µg/mL ve test edilen mantara karşı 5.000 ile 10.000 µg/mL arasında değişmektedir. Test edilen ekstreler arasında *H. pastinacifolium*'un (herba) metanol ve hekzan ekstreleri ile *H. paphlagonicum*'un (kök) hekzan ekstresi en iyi antimikrobiyal aktiviteyi sergiledi. Ekstreler gram-pozitif bakterilere karşı daha iyi antibakteriyel aktivite gösterdi. Ancak ekstrelerin hiçbiri *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13383 ve *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853'e karşı antibakteriyel aktivite göstermedi. Gözlenen aktiviteler standart antimikrobiyallerle karşılaştırıldığında zayıf sayılabilir (Çizelge 3.13).

Çizelge 3.13. Çeşitli *Heracleum* Türlerinin Metanol ve Hekzan Ekstrelerinin Test Edilen Mikroorganizmalara Karşı MİK Değerleri (µg/mL)

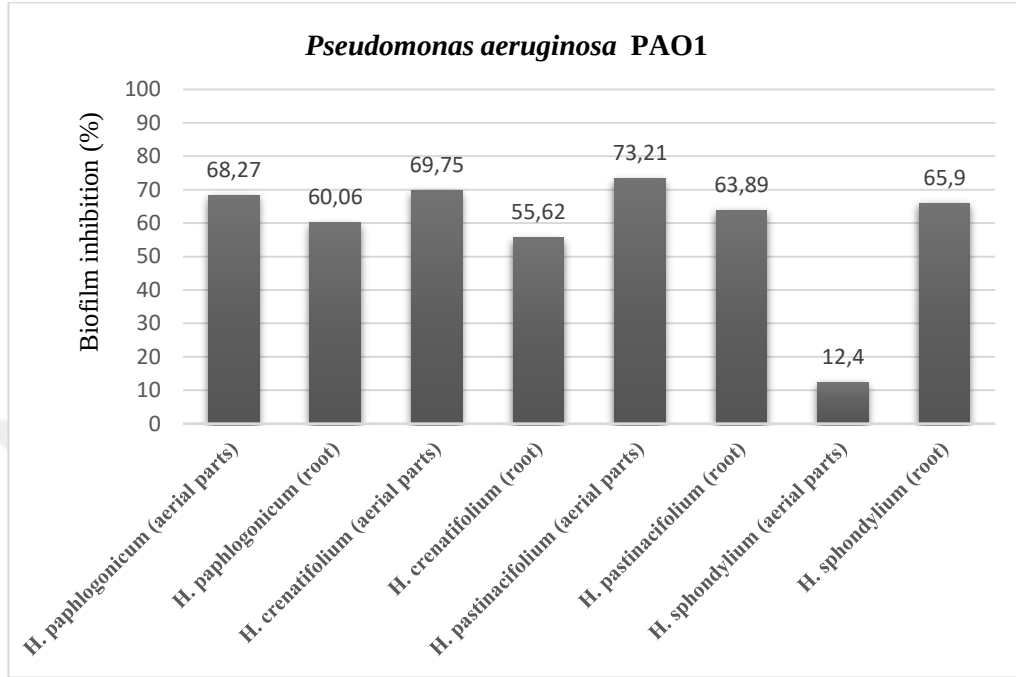
Bitki Ekstreleri			Gram-Pozitif Test Bakterisi		Gram-Negatif Test Bakterisi			Fungus
			S. aureus ATCC 25923 (MSSA)	S. aureus ATCC 43300 (MRSA)	E. coli ATC C 2592 2	K. pneumo niae ATCC 13383	P. aeruginosa ATCC 27853	C. albicans ATCC 10231
Metanol	Herba	H. paphlagonicum	1250	1250	-	-	-	-
		H. crenatifolium	1250	1250	-	-	-	-
		H. sphondylium	1250	1250	-	-	-	-
		H. pastinacifolium	1250	625	5000	-	-	5000
	Kök	H. paphlagonicum	1250	1250	-	-	-	10000
		H. crenatifolium	2500	2500	-	-	-	10000
		H. sphondylium	1250	1250	1000 0	-	-	5000
		H. pastinacifolium	2500	2500	-	-	-	5000
Hekzan	Herba	H. paphlagonicum	1250	1250	-	-	-	-
		H. crenatifolium	-	-	-	-	-	-
		H. sphondylium	1250	1250	-	-	-	-
		H. pastinacifolium	625	625	-	-	-	10000
	Kök	H. paphlagonicum	625	625	-	-	-	-
		H. sphondylium	1250	5000	-	-	-	-
Ciprofloxacin			<0.00025	0.0005	<0.00 025	<0.000 25	<0.00025	NT
Gentamicin			0.0005	<0.00025	0.000 5	<0.000 25	0.0005	NT
Fluconazole			NT	NT	NT	NT	NT	0.00156

“NT”: test edilmedi

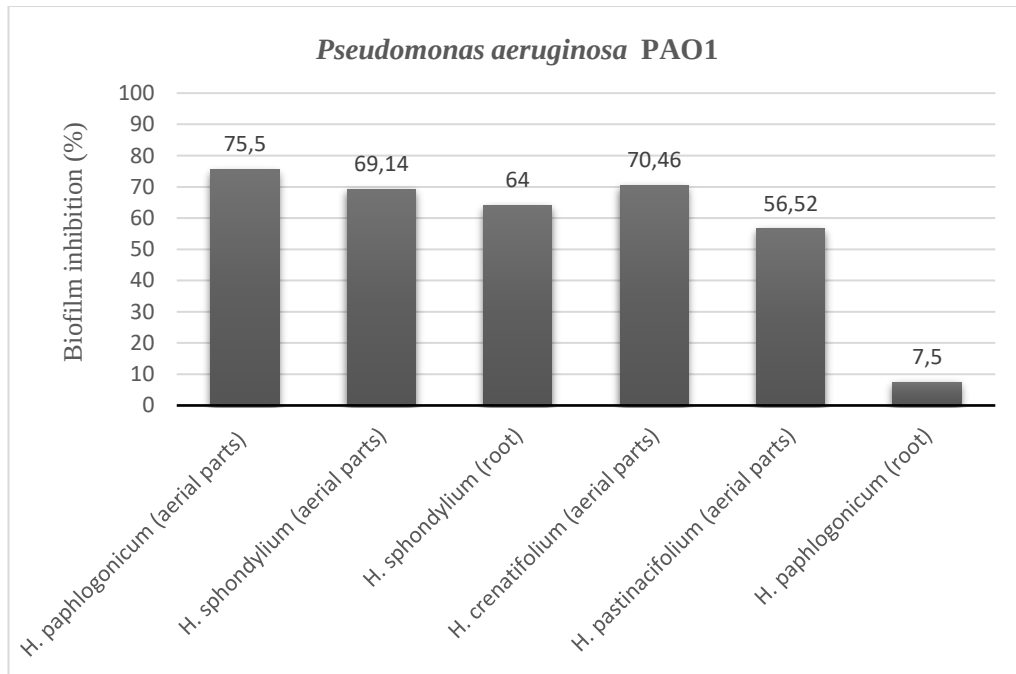
3.5.2.2. Antibiyofilm Aktivite Testi

Dört *Heracleum* türüne (10000 µg/ml) ait metanol ekstrelerinin biyofilm inhibisyon yüzde değerleri Şekil 3.82'de sunulurken, dört *Heracleum* türüne (10000 µg/ml) ait hekzan ekstrelerinin biyofilm inhibisyon yüzdesi değerleri Şekil 3.83'te sunulmaktadır. Metanol ekstreleri arasında *H. pastinacifolium* (herba) en yüksek antibiyofilm aktivitesini sergilerken,

hekzan ekstreleri arasında en yüksek aktiviteyi *H. paphlogonicum* (herba) sırasıyla %73,2 ve %75,5 biyofilm inhibisyon değerleri ile gösterdi.



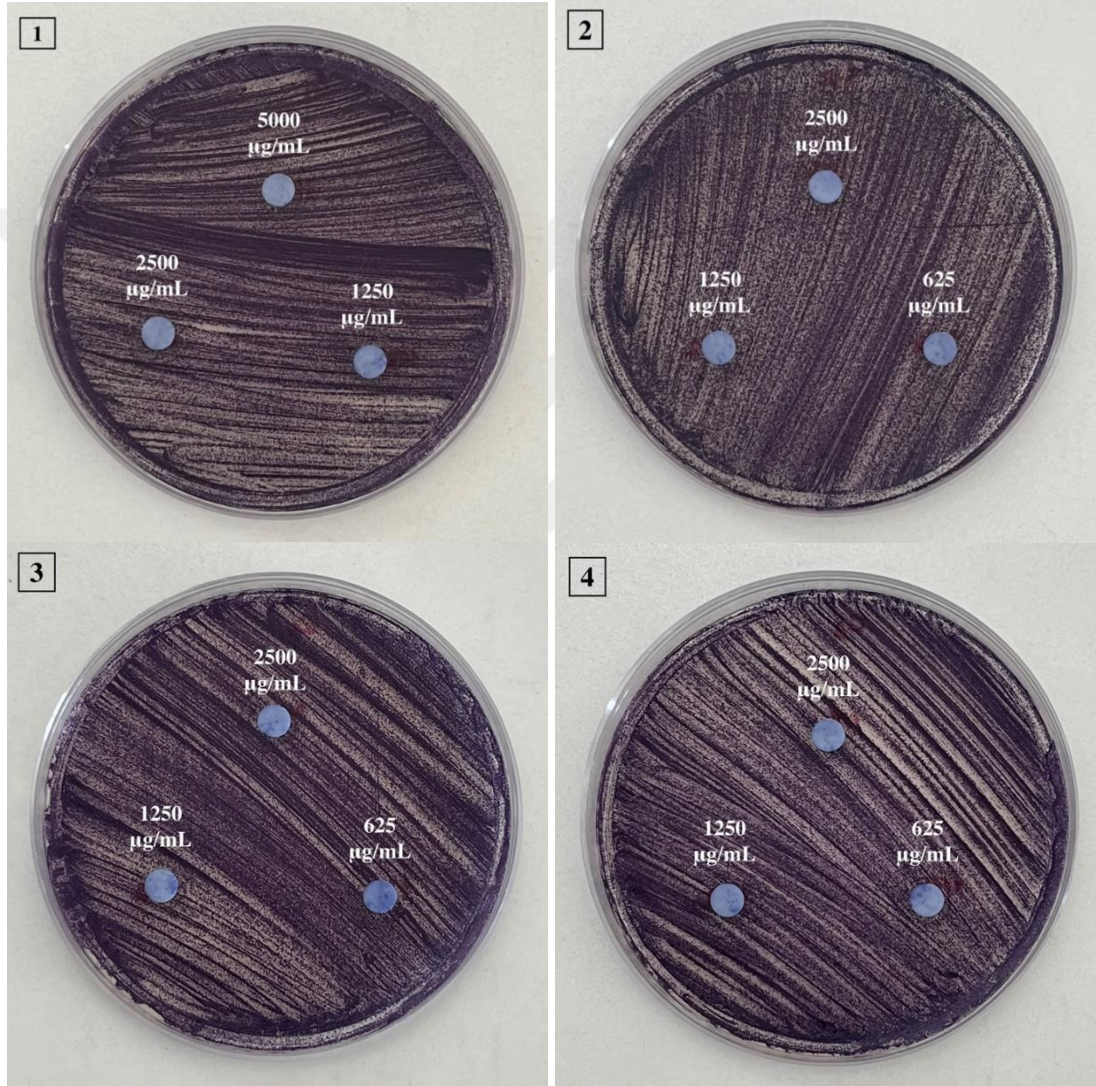
Şekil 3.82. Dört *Heracleum* Türü Metanol Ekstresinin Yüzde Biyofilm İnhibisyon Değerleri



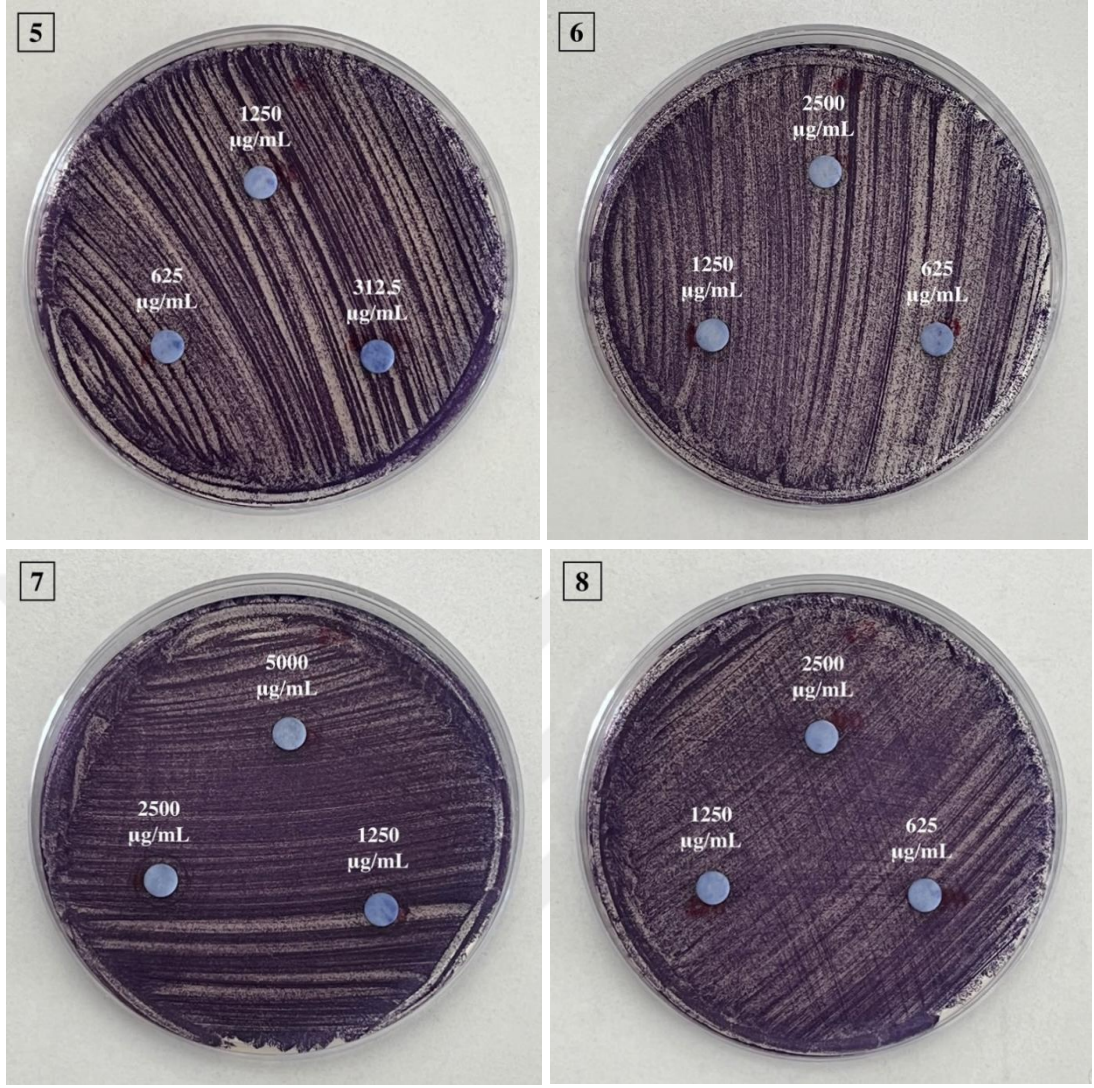
Şekil 3.83. Dört *Heracleum* Türü Hekzan Ekstresinin Yüzde Biyofilm İnhibisyon Değerleri

3.5.2.3. Anti-Quorum Sensing Etkinlik Testi

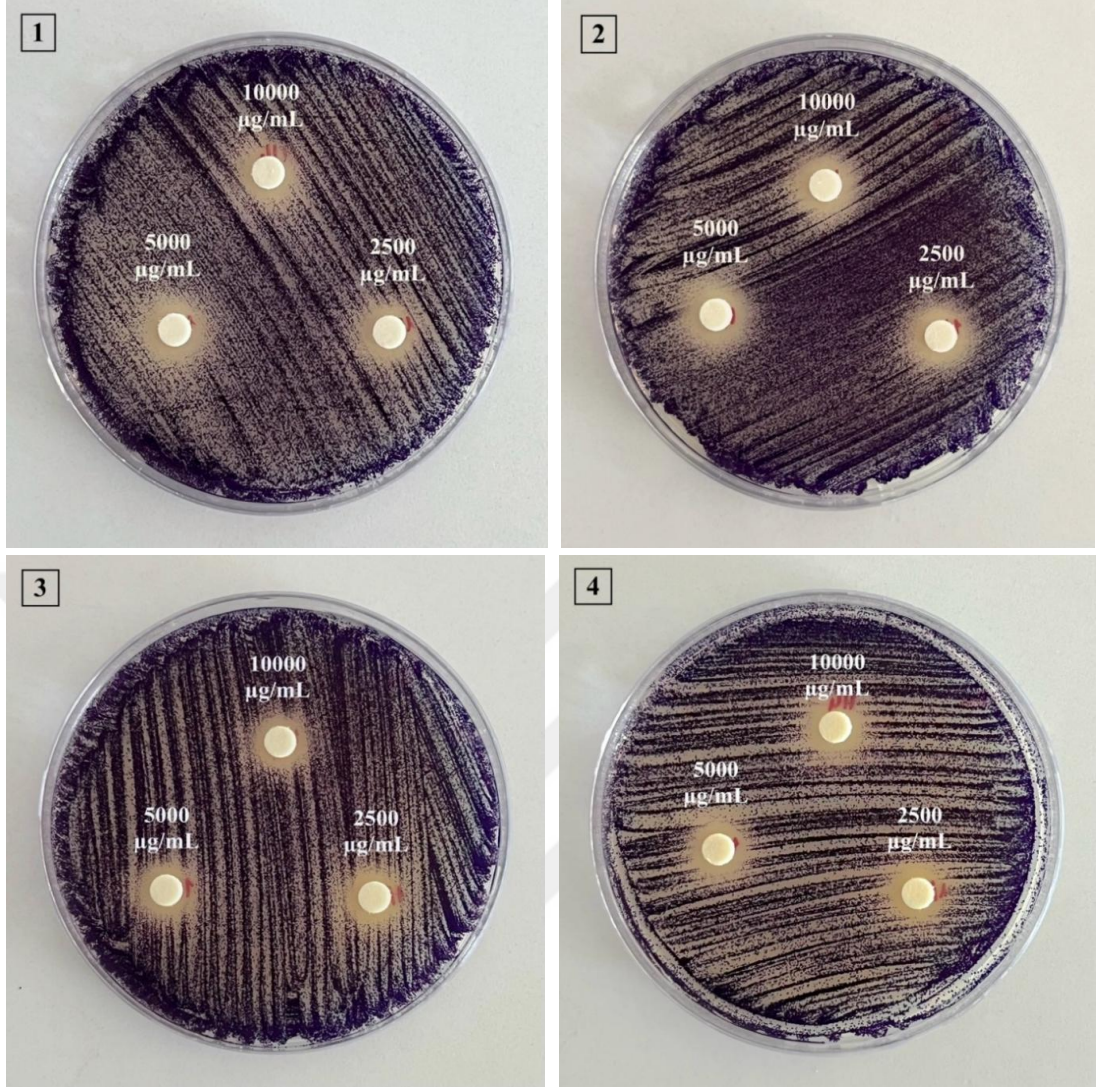
Anti-QS aktivite testi, dört *Heracleum* türünün ekstrelerinin *C. violaceum* ATCC 12472'ye karşı MİK değerlerine dayanılarak gerçekleştirildi (Şekil 3.84, Şekil 3.85). Metanol ekstrelerinde viyolasin inhibisyon zonuna rastlanmazken hekzan ekstrelerinin tamamında gözlemlendi. Anti-QS aktivite sonuçlarına göre hekzan ekstreleri daha iyi aktivite sergiledi.



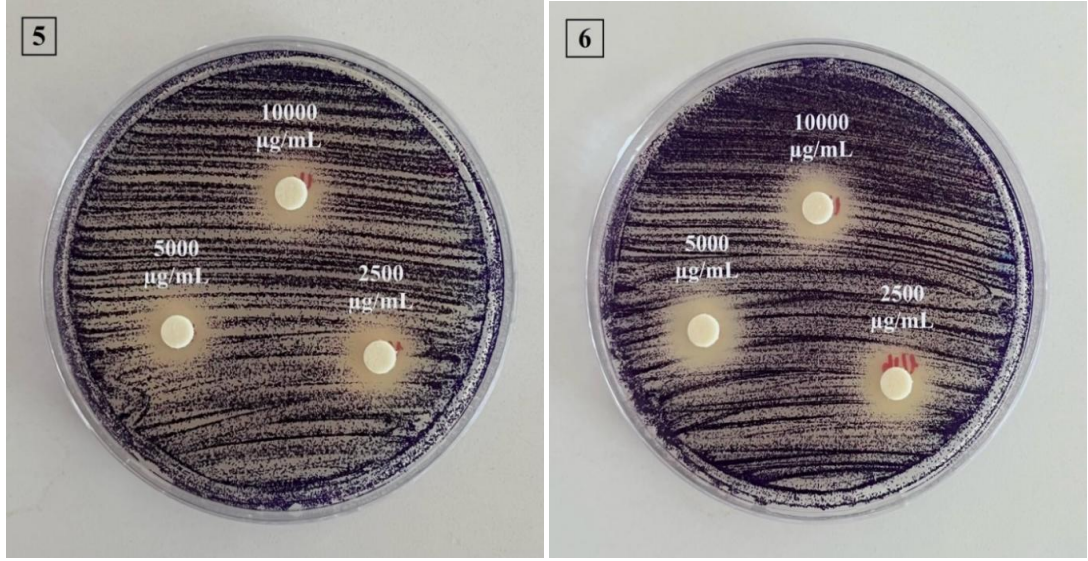
Şekil 3.84. Dört *Heracleum* Türü Ekstrelerinin Anti-QS Aktivitesi (1: *H. paphlogonicum* (Herba), 2: *H. paphlogonicum* (Kök), 3: *H. crenatifolium* (Herba), 4: *H. crenatifolium* (Kök), 5: *H. pastinacifolium* (Herba), 6: *H. pastinacifolium* (Kök), 7: *H. sphondylium* (Herba), 8: *H. sphondylium* (Kök))



Şekil 3.84. Dört *Heracleum* Türü Ekstrelerinin Anti-QS Aktivitesi (1: *H. paphlogonicum* (Herba), 2: *H. paphlogonicum* (Kök), 3: *H. crenatifolium* (Herba), 4: *H. crenatifolium* (Kök), 5: *H. pastinacifolium* (Herba), 6: *H. pastinacifolium* (Kök), 7: *H. sphondylium* (Herba), 8: *H. sphondylium* (Kök)) (Devam)



Şekil 3.85. Dört *Heracleum* Türünün Hekzan Ekstrelerinin Anti-QS Aktivitesi (1: *H. paphlagonicum* (Herba), 2: *H. sphondylium* (Herba), 3: *H. sphondylium* (Kök), 4: *H. crenatifolium* (Herba), *H. pastinacifolium* (Herba), 6: *H. paphlagonicum* (Kök))



Şekil 3.85. Dört *Heracleum* Türünün Hekzan Ekstrelerinin Anti-QS Aktivitesi (1: *H. paphlagonicum* (Herba), 2: *H. sphondylium* (Herba), 3: *H. sphondylium* (Kök), 4: *H. crenatifolium* (Herba), *H. pastinacifolium* (Herba), 6: *H. paphlagonicum* (Kök)) (Devam)

3.5.3. Deney Hayvanları - *In vivo* Çalışmalar

Yapılan bu çalışmada 4 *Heracleum* türünün köklerinden hazırlanan metanol ekstrelerinin CD-1 türü erkek fareler ile oluşturulan gruplarına 200 mg/kg doza denk gelecek şekilde hayvanların canlı ağırlıkları üzerinden 5 gün boyunca ekstreler verildi.

3.5.3.1. Davranış Testleri

3.5.3.1.1. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi

Yükseltilmiş artı labirent testinde farelerin açık kola giriş sayıları, açık kolda geçen süre, kapalı kola giriş sayıları, kapalı kolda geçen süre, açık kola giriş yüzdeleri, açık kolda geçirilen süre yüzdeleri değerlendirildi. Çizelge 3.14’te istatistikler özetlendi.

Yükseltilmiş artı labirent testi sonuçlarına göre hayvan grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Anlamlı olmamakla birlikte HSK ve HPPK ekstrelerini alan hayvan gruplarının diğer gruplara göre daha uzun süre açık alanda bulundukları görüldü.

Çizelge 3.14. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi Ortalama ve Standart Sapmaları

		Kontrol	HPSK	HCK	HPPK	HSK
Açık Kola Giriş Sayısı	Ortalama	6,8	7,0	6,5	8,5	5,8
	Standart Sapma	3,8	3,7	4,1	2,9	4,0
Kapalı Kola Giriş Sayısı	Ortalama	10,7	9,2	7,3	9,8	7,2
	Standart Sapma	2,3	6,3	3,4	4,0	4,5
Açık Kola Giriş Yüzdesi	Ortalama	36,4	54,9	46,3	48,4	52,9
	Standart Sapma	13,4	27,4	13,5	13,0	25,6
Açık Kolda Geçen Süre	Ortalama	79,5	133,8	111,5	119,8	135,2
	Standart Sapma	41,0	96,6	62,1	27,9	107,2
Kapalı Kolda Geçen Süre	Ortalama	123,5	99,0	90,2	87,2	75,2
	Standart Sapma	37,2	61,4	38,2	27,2	57,7
Açık Kolda Geçirilen Süre Yüzdesi	Ortalama	38,5	54,0	53,3	57,9	57,6
	Standart Sapma	15,5	29,1	21,5	13,1	35,2

Kontrol: Tween 80; HPSK: *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* kök ekstresi; HCK: *H. crenatifolium* kök ekstresi; HPPK: *H. paphlagonicum* kök ekstresi; HSK: *H. sphonylium* subsp. *montanum* kök ekstresi verilen fare grupları

3.5.3.1.2. Açık Alan Testi

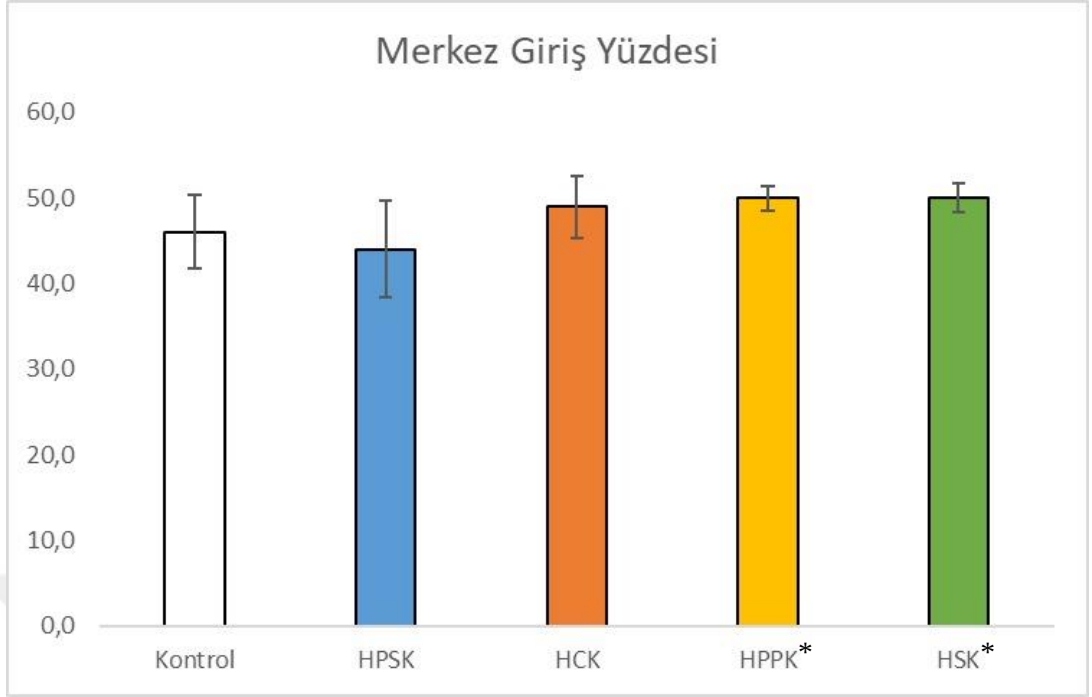
Açık alan testinde farelerin merkez giriş sayısı, merkezde geçen süre (sn), merkez giriş yüzdesi, merkezde geçen süre yüzdesi, şahlanma sayısı, kenar giriş sayısı, kenarda geçen süre (sn), dışkılama sayısı değerlendirildi. Çizelge 3.15’te istatistikler özetlendi.

Çizelge 3.15. Açık Alan Testi Ortalama ve Standart Sapma

		Kontrol	HPSK	HCK	HPPK	HSK
Merkez	Ortalama	20,2	19,3	24,0	22,3	20,3
	Standart					
	Sapma	10,6	12,0	10,6	5,0	10,0
Kenar	Ortalama	22,2	22,0	24,3	22,2	20,5
	Standart					
	Sapma	10,3	12,1	8,5	4,8	10,7
Merkez	Ortalama	46,0	44,5	48,5	50,2	50,0
	Standart					
	Sapma	4,3	5,6	3,6	1,4	1,7
Merkezde	Ortalama	52,0	50,8	51,8	45,8	57,0
	Standart					
	Sapma	28,1	29,9	19,9	15,6	30,8
Kenarda	Ortalama	227,5	225,0	232,7	231,5	223,8
	Standart					
	Sapma	37,9	39,7	18,9	21,8	41,8
Merkezde	Ortalama	18,9	18,7	18,2	16,5	20,6
	Standart					
	Sapma	10,7	11,4	6,9	5,6	11,7
Şahlanma	Ortalama	63,5	59,0	65,5	72,3	60,3
	Standart					
	Sapma	8,4	14,0	12,4	9,1	15,3
Dışkılama	Ortalama	1,5	2,4	5,6	3,2	2,8
	Standart					
	Sapma	0,6	1,1	2,1	2,8	3,5

Kontrol: Tween 80; HPSK: *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* kök ekstresi; HCK: *H. crenatifolium* kök ekstresi; HPPK: *H. paphlagonicum* kök ekstresi; HSK: *H. sphondylium* subsp. *montanum* kök ekstresi verilen fare grupları

Açık alan testi istatistiksel analizine göre merkez giriş yüzdesindeki farkın anlamlı olduğu görüldü ($p<0,05$). *H. sphondylium* subsp. *montanum* kök ekstresi (HSK) ve *H. paphlagonicum* kök ekstresi (HPPK) alan fare grupları merkez giriş yüzdesi olarak kontrol grubuna göre anlamlı bir fark oluşturdu. Diğer parametrelerde ekstre alan fare gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı bir fark görülmedi.



* $p < 0,05$ kontrol grubuna göre anlamlı fark

Şekil 3.86. CD-1 Farelerin Açık Alan Testindeki Merkez Giriş Yüzdeleri Kontrol: Tween 80; HPSK: *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* kök ekstresi; HCK: *H. crenatifolium* kök ekstresi; HPPK: *H. paphlagonicum* kök ekstresi; HSK: *H. sphonylium* subsp. *montanum* kök ekstresi

3.5.3.1.3. Rotarod Testi

CD-1 erkek fareler üzerinde yapılan rotarod testinde hayvanların rotarod düzeneği üzerinde düşmeden yürüyebildikleri süreyi görebilmek için veriler kaydedildi. Çizelge 3.16'da istatistikler özetlendi.

Rotarod testi sonuçlarına göre ekstre alan gruplar ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark görülmedi. Farelere verilen ekstrelerin hayvanların lokomotor aktivitesinde herhangi bir olumsuz etkiye sebep olmadığı sonucuna varılabilir.

Çizelge 3.16. CD-1 Farelerde Rotarod Testi Ortalama ve Standart Sapma

		Kontrol	HPSK	HCK	HPPK	HSK
Rotarodda	Ortalama	31,9	36,3	36	32,9	23,7
	Standart					
Kalma	Süresi	21,6	15,5	15,6	12,1	7,9
	Sapma					

Kontrol: Tween 80; HPSK: *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* kök ekstresi; HCK: *H. crenatifolium* kök ekstresi; HPPK: *H. paphlagonicum* kök ekstresi; HSK: *H. sphonylium* subsp. *montanum* kök ekstresi verilen fare grupları

3.5.3.1.4. Hot Plate Testi

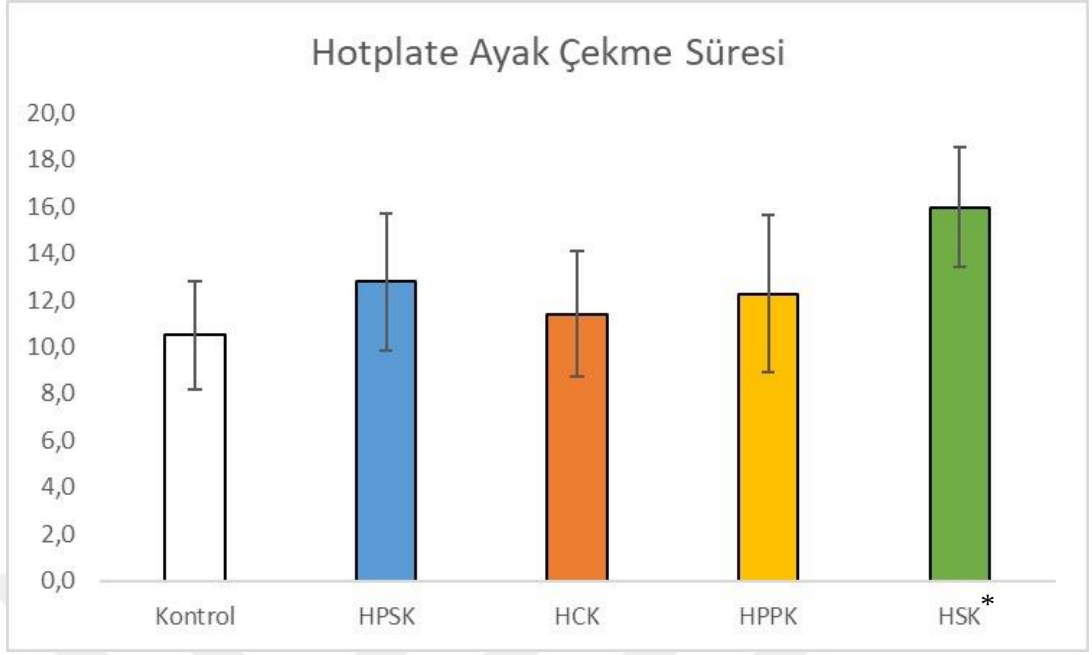
CD-1 erkek fareler üzerinde yapılan hot-plate testi ile hayvanların ağrı algıları değerlendirildi. Cihaz 48°C sıcaklığa ulaştığında hayvan sıcak alana bırakıldı. Farenin ayak çekme ve yalama davranışları takip edilerek süreler kaydedildi. Çizelge 3.17’de istatistikler özetlendi.

Çizelge 3.17. CD-1 Farelerde Hot-Plate Testi Ortalama ve Standart Sapma

		Kontrol	HPSK	HPPK	HCK	HSK
Ayak	Ortalama	10,5	12,8	12,3	11,4	16,0
Çekme	Standart					
Süresi	Sapma	2,3	2,9	3,4	2,7	2,5

Kontrol: Tween 80; HPSK: *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* kök ekstresi; HCK: *H. crenatifolium* kök ekstresi; HPPK: *H. paphlagonicum* kök ekstresi; HSK: *H. sphondylium* subsp. *montanum* kök ekstresi verilen fare grupları

Hot-plate testine göre ayak çekme süreleri değerlendirildiğinde hayvan grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü ($p<0,05$). *H. sphondylium* subsp. *montanum* köklerinden hazırlanan metanol ekstresi uygulanan hayvan grubu hot-plate testinde en uzun ayak çekme süresine sahip grup oldu. Kontrol (tween80), *H. paphlagonicum* kök ekstresi (HPPK) ve *H. crenatifolium* kök ekstresi (HCK) verilen gruplarla *H. sphondylium* subsp. *montanum* kök ekstresi (HSK) verilen grup karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık görüldü. Yapılan teste göre bu türün antinositif etkiye sahip olduğu düşünüldü.



$p < 0,05$ kontrol grubuna göre anlamlı fark

Şekil 3.87. CD-1 Farelerin Hot-Plate Ayak Çekme Süreleri Kontrol: Tween 80; HPSK: *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* kök ekstresi; HCK: *H. crenatifolium* kök ekstresi; HPPK: *H. paphlagonicum* kök ekstresi; HSK: *H. sphonylium* subsp. *montanum* kök ekstresi

4. TARTIŞMA

İnsanlar çağlar boyunca bitkileri barınma, giyim, yiyecek, tat ve kokunun yanı sıra çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanmışlardır. Bitkiler, aralarında Ayurvedik, Unani ve Çin'in de bulunduğu gelişmiş geleneksel tıp sistemlerinin temelini oluşturmuştur. Arkeolojik kayıtlara göre tıbbi bitki kullanımı bitkilerin yazılı kayıtlarının olduğu Sümerler döneminden daha eskilere dayanmaktadır. Bitkilerin kullanımı hastalıkların nedenleri, hangi bitkinin, nasıl olabileceği konusunda yeterli bilgi olmadığı için her şey gözleme ve tecrübeye dayanmıştır. Bilimsel çalışmalar yapılması ve bunların ilerlemesiyle bitkilerin etki mekanizması keşfedilmeye ve etkili bileşikler izole edilmeye başlanmıştır. Bitki ekstraktlarının biyolojik aktiviteleri ve fitokimyasal içeriklerinin tespit edilebilmesi çok sayıda hastalığın tedavisinde kullanılabilecek yeni ilaçların keşfedilebilmesi için önemlidir (Ergene vd., 2006; Gurib-Fakim., 2006; Petrovska, 2012).

Tez konusu olan latince Herâclêus kelimesinin türevi veya Herkül'e ait (Yunancadan türetilmiştir) 'Hera'nın ihtişamı' anlamına gelen *Heracleum* cinsi “Hogweed” ya da “tavşancıl otu” ismiyle bilinmektedir. Kuzey Yarımküre’de, özellikle de Avrasya’da yayılan bu cinsin Dünya’da 125 tür, ülkemizde ise 18 tür ve 23 taksonu bulunmaktadır (Bahadori vd., 2016; Dar vd., 2022).

Geleneksel tıpta *Heracleum* türleri antipiretik, analjezik, diaforetik, antiseptik, karminatif ve sindirimi kolaylaştırıcı olarak ve aynı zamanda romatizmal hastalıklar, diyare, dizanteri, lumbago, mide ağrısı, kırık, ezilme ve düşme yaralanmalarında, gıdalara tat verici madde ve baharat vb. olarak kullanılır. Bu cinsin meyveleri ve yaprakları İran halk hekimliğinde antiseptik, gaz giderici, sindirimi kolaylaştırıcı ve ağrı kesici olarak da kullanılmaktadır (Habibi vd., 2010; Hosseinzadeh vd., 2019).

Tez konumuzu oluşturan *H. crenatifolium*, *H. pastinacifolium* subsp. *incanum*, *H. paphlagonicum*, *H. sphondylium* subsp. *montanum* türlerinin deskripsiyonları P.H.Davis’in ‘Flora of Turkey and The East Eagean Islands’ isimli eserindeki Apiaceae familyası, *Heracleum* cinsi ve türlerinin özellikleri dikkate alınarak yapılmıştır (Davis, 1972). Floradaki tür özellikleri ile araziden topladığımız bitkilerin morfolojik özelliklerinin genel olarak birbiri ile uyumlu olduğu gözlenmiştir. Tespit edilmiş olan farklılıklar ise koyu renkle yazılarak belirtilmiştir.

Yapılan bir tez çalışmasında (Çil, 2010) yer alan meyve morfoloji bulguları, tez kapsamımızdaki dört *Heracleum* türüne ait meyveler ile karşılaştırıldığında, meyve boyutlarında ufak farklılıklar olduğu görülmüştür. Toplanan bitki lokaliteleri birbirinden farklılık göstermektedir (*H. sphondylium* subsp. *montanum* (Karabük) ile *H. crenatifolium* (Ağrı), ancak meyve morfolojisindeki bu farklılığın bitkilerin toplanma zamanındaki meyve olgunluk derecesine bağlı olduğu düşünülmektedir.

Bu tez kapsamında çalışılan *Heracleum* türleri morfolojik olarak karşılaştırıldığında; en uzun boya sahip iki türün *H. sphondylium* subsp. *montanum* ve *H. crenatifolium* olduğu, bazal yaprak boyu en büyük olan türün *H. crenatifolium* olduğu, en fazla gövde tüylenmesinin *H. paphlagonicum* türünde, en fazla yaprak tüylenmesinin ise *H. sphondylium* subsp. *montanum* taksonunda olduğu tespit edilmiştir.

Çizelge 4.1. *Heracleum* Türlerine İlişkin Olarak Çalışmamızda Elde Ettiğimiz Morfolojik Bulgular

Özellik	<i>H. sphondylium</i> subsp. <i>montanum</i>	<i>H. crenatifolium</i>	<i>H.</i> <i>paphlagonicum</i>	<i>H. pastinacifolium</i> subsp. <i>incanum</i>
Gövde	1-2 metre, gri tüylü	1-2 m, gövde kalınlığı 1,5-2,5 cm, tüysüz	1-1,5 m, tüylü	30-90 cm, tüylü, gövde kalınlığı 1-1,5 cm arası
Yaprak	Alt yapraklar pennat, laminası tüylü, alt yapraklarda tüy yoğunluğu daha fazla	Alt yapraklar pennat, laminası en az 40-45 cm, üst kısımları tüysüz veya az tüylü, alt kısımları daha yoğun tüylü	Alt yapraklar pennat, laminası en az 30 cm, üst kısımları tüysüz, alt kısımları tüylü	Alt yaprakları pennat, tüylü
Meyve	Meyve obovat-orbiküler arası, tüylü, 6-12*7-9 mm	Meyve eliptik-obovat ile küremsi arası, 7-15*6-11 mm	Meyve eliptik-obovat arası, 8-13*4-7 mm , tüylü	Meyve oblong eliptik ile obovat orbiküler arası, 5-9*3-5 mm, tüylü
Çiçek durumu	İşin 20-50 adet, 4-15 cm Çiçekler beyaz	İşin 20-40 adet, 4-13 cm Çiçekler gözlemlenmedi	İşin 20-50 adet, 7-20 cm Çiçekler beyaz	İşin 5-15 adet, 2-10 cm Çiçekler beyaz

Çizelge 4.2. *Heracleum* Türlerinin Türkiye Florasındaki Morfolojik Özellikleri

Özellik	<i>H. sphondylium</i> subsp. <i>montanum</i>	<i>H. crenatifolium</i>	<i>H. paphlagonicum</i>	<i>H. pastinacifolium</i> subsp. <i>incanum</i>
Gövde	0.6-2 metre, gri tüylü	0.7-1.5 m, gövde kalınlığı 1,5 cm'den fazla, tüysüz	1-1.5 m, tüylü	15-90 cm, tüylü
Yaprak	Alt yapraklar pennat, laminası tüysüzle yumuşak setüloz arası ya da üst kısımları tüylü	Alt yapraklar pennat, laminası en az 40cm, üst kısımları neredeyse tüysüz veya az tüylü, alt kısımları daha yoğun tüylü	Alt yapraklar pennat, laminası en az 30 cm, üst kısımları neredeyse tüysüz, ana sinirleri kısa tüylü, alt kısımları tüylü	Alt yaprakları 1-2 pennat, tüylü
Meyve	Meyve obovat-orbiküler arası, tüylü, 6-12*7-9 mm	Meyve eliptik-obovat ile küremsi arası, 7-15*6-11 mm	Meyve eliptik veya obovat-eliptik arası, 9-12*4-7 mm, kabuksuz-tüylü	Meyve oblong eliptik ile obovat orbiküler arası, 5-9*3-5 mm, tüylü ile tüysüz arası değişen
Çiçek durumu	İşin 20-50 adet, 5-15 cm Çiçekler beyaz, dıştakiler parlak	İşin 35-50 adet, 2-12 cm Çiçekler bilinmiyor	İşin 30-45 adet, 6-19 cm Beyaz parlak çiçekler	İşin 5-20 adet, 2-10 cm Çiçekler beyaz

Türlerimiz Metcalfe ve Chalk'ın Apiaceae familyası için belirttiği anatomik özellikleri taşımaktadır (yaprakların dorsiventral olması, iletim demetlerinin üstünde ve altında ya da tek taraflı olarak kollenkima bulunması vb.) (Metcalfe ve Chalk, 1966).

Anatomi çalışmaları kapsamında meyve ve yaprak incelemeleri yapılmış, türler arasında tespit edilmiş olan farklılıklar koyu renkle yazılarak belirtilmiştir.

Bir tez çalışmasında (Çil, 2010) yer alan anatomik çalışmalar ile bu tez kapsamında çalışılmış olan dört *Heracleum* türüne ait meyve enine kesiti anatomik olarak karşılaştırılmış ve *H. sphondylium* subsp. *montanum* (Karabük) ile *H. crenatifolium* (Ağrı) türleri farklı lokalitelerden toplanmasına rağmen genel olarak karakterlerin benzer olduğu gözlemlenmiştir.

Meyve enine kesiti incelendiğinde *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* türünün diğer türlerden ayrılan en karakteristik özelliğinin kommissural vitanın bulunmaması olduğu görülmüştür.

Çizelge 4.3. *Heracleum* Türlerinin Yaprak ve Meyvelerinin Anatomik Özellikleri

Karakter	<i>H. crenatifolium</i>	<i>H. paphlagonicum</i>	<i>H. pastinacifolium</i> subsp. <i>incanum</i>	<i>H. sphondylium</i> subsp. <i>montanum</i>
Yaprak enine kesit	Epiderma tek sıralı	Epiderma tek sıralı	Epiderma tek sıralı	Epiderma tek sıralı
	Palizat uzun ve dikdörtgenimsi silindirik hücrelerden oluşmuş, 2 sıralı	Palizat uzun ve dikdörtgenimsi silindirik hücrelerden oluşmuş, 1-2 sıralı	Palizat uzun ve dikdörtgenimsi silindirik hücrelerden oluşmuş, 2 sıralı	Palizat uzun ve dikdörtgenimsi silindirik hücrelerden oluşmuş, 2 sıralı
	Sünger parenkiması hücreleri genellikle yuvarlağımsı	Sünger parenkiması hücreleri yuvarlağımsı hekzagonal	Sünger parenkiması hücreleri yuvarlağımsı hekzagonal	Sünger parenkiması hücreleri yuvarlağımsı hekzagonal
	Yaprağın her iki yüzünde de örtü tüyü mevcut	Yaprağın her iki yüzünde de örtü tüyü mevcut	Yaprağın her iki yüzünde de örtü tüyü mevcut	Yaprağın her iki yüzünde de örtü tüyü mevcut
	İletim demetleri düzenli dizilim gösterir	İletim demetleri düzenli dizilim gösterir	İletim demetleri düzenli dizilim göstermemekte	İletim demetleri düzenli dizilim gösterir
	İletim demetlerinin altında salgı kanalı mevcut	İletim demetlerinin altında salgı kanalı mevcut	İletim demetlerinin altında salgı kanalı mevcut	İletim demetlerinin altında salgı kanalı mevcut
	Salgı kanallarının altında kollenkima mevcut	Salgı kanallarının altında kollenkima mevcut	Salgı kanallarının altında kollenkima mevcut	Salgı kanallarının altında kollenkima mevcut

Çizelge 4.3. *Heracleum* Türlerinin Yaprak ve Meyvelerinin Anatomik Özellikleri (Devam)

Yaprak yüzeyel kesit	Üst epiderma hücreleri alt epiderma hücrelerine göre daha büyük	Alt ve üst epiderma hücreleri büyük, yuvarlağımsı-köşeli	Alt ve üst epiderma hücreleri büyük, yuvarlağımsı-köşeli	Alt ve üst epiderma hücreleri büyük, yuvarlağımsı-köşeli
	Stoma yoğunluğu yaprak alt epidermasında daha yoğun	Stoma yoğunluğu yaprak alt epidermasında daha yoğun	Stoma yoğunluğu yaprak alt epidermasında daha yoğun	Stoma yoğunluğu yaprak alt epidermasında daha yoğun
	Stoma komşu hücre sayısı 3-4	Stoma komşu hücre sayısı 3-4	Stoma komşu hücre sayısı 3-4	Stoma komşu hücre sayısı 3-4
	Stoma bekçi hücreleri karakteristik şekilli	Stoma bekçi hücreleri karakteristik şekilli	Stoma bekçi hücreleri karakteristik şekilli	Stoma bekçi hücreleri karakteristik şekilli
	Kütikula kırışıklığı mevcut	Kütikula kırışıklığı mevcut	Kütikula kırışıklığı mevcut	Kütikula kırışıklığı mevcut
Meyve enine kesiti	Merikarp sivri bir çıkıntı ile karpofora bağlı,	Merikarp hafif çıkıntı ile karpofora bağlı,	Merikarplar belirgin bir karpoforla birbirine bağlı,	Merikarplar ventralde belirgin bir karpoforla birbirine bağlı,
	Perikarp ekzokarp, mezokarp, endokarp tabakalarından oluşur	Perikarp ekzokarp, mezokarp, endokarp tabakalarından oluşur	Perikarp ekzokarp, mezokarp, endokarp tabakalarından oluşur	Perikarp ekzokarp, mezokarp, endokarp tabakalarından oluşur
	Ekzokarp 2-3 sıralı dikdörtgenimsi hücrelerden oluşur	Ekzokarp dikdörtgenimsi hücrelerden oluşur	Ekzokarp 1-2 tabakalı dikdörtgenimsi hücrelerden oluşur	Ekzokarp 1-2 sıralı, dikdörtgenimsi şekilli hücrelerden oluşur
	Mezokarp 2-3 sıralı ve farklı büyüklüklerde çokgen hücrelerden oluşur	Mezokarp 1-2 tabakalı çokgen hücrelerden oluşur	Mezokarp 1-2 tabakalı çokgen hücrelerden oluşur	Mezokarp 2-3 tabakalı çokgen hücrelerden oluşur
	Endokarp 3-4 sıralı sklerenkima hücrelerinden oluşur	Endokarp 2-3 tabakalı yassılaşımış ve ligninleşmiş sklereidlerden oluşur	Endokarp 2-3 sıralı sklerenkima hücrelerinden oluşur	Endokarp 2 sıralı sklerenkimadan oluşur
	2 dorsal vitta, 2 dorso lateral vitta mevcut	2 dorsal vitta, 2 dorso lateral vitta mevcut	2 dorsal vitta, 2 dorso lateral vitta mevcut	2 dorsal vitta, 2 dorso lateral vitta mevcut
	2 komissural vitta mevcut	2 komissural vitta mevcut	Kommissural vitta yoktur	2 komissural vitta mevcut
	Embriyo oluşumu gözlemlenmemiştir	Embriyo oluşumu gözlemlenmemiştir	Embriyo oluşumu gözlemlenmiştir	Embriyo oluşumu gözlemlenmiştir

Heracleum türlerinin meyve anatomisi incelendiğinde taksonomik açıdan türler arasında yeterince ayırt edici farklılıklar olmadığı, çizelge 4.3 incelendiğinde de tezin konusu olan *Heracleum* türlerinin taksonomik ayrımında meyve anatomisinde önemli farklılıkların olmadığı düşünülmüştür.

Heracleum türleri ile hazırlanan metanol ekstrelerinden total fenol ve total flavonoit miktarları hesaplanmıştır. Hazırlanan ekstreler üzerinde kimyasal profili belirlemek için YPSK çalışması yapılmıştır. Bitkilerin herba ve köklerinin uçucu yağlarının kimyasal profili incelenmiştir.

Folin-Ciocalteau reaktifi kullanılarak, *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* herba ve kökleri, *H. crenatifolium* herba ve kökleri, *H. paphlagonicum* herba ve kökleri, *H. sphondylium* subsp. *montanum* herba ve köklerinden hazırlanan metanol ekstrelerinin total fenolik madde içerikleri belirlenmiştir. En fazla total fenolik bileşik içeren kök ekstreleri arasında *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* kök ekstresi olmuştur (335,744 mg GAEs/g ekstre). Herba ekstreleri arasında ise en fazla fenolik madde içeren ekstre *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* herba ekstresi olmuştur (37,720 mg GAEs/g ekstre). Genel olarak bakıldığında kök ekstrelerinde herba ekstrelerine göre daha yüksek miktarda fenolik bileşik olduğu tespit edilmiştir.

Alüminyum klorür kolorimetrik yöntemini kullanılarak, *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* herba ve kökleri, *H. crenatifolium* herba ve kökleri, *H. paphlagonicum* herba ve kökleri, *H. sphondylium* subsp. *montanum* herba ve köklerinden hazırlanan metanol ekstrelerinin total flavonoit miktarları belirlenmiştir. En fazla total flavonoit içeren ekstre kök ekstreleri arasında *H. crenatifolium* kök ekstresi olmuştur (154,773 mg KEs/g ekstre). Herba ekstreleri arasında ise en fazla flavonoit içeren ekstre *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* herba ekstresi olmuştur (70,696 mg KEs/g ekstre). Genel olarak bakıldığında kök ekstrelerinde herba ekstrelerine göre flavonoit miktarının daha yüksek olduğu görülmüştür.

Matejik vd. (2016) tarafından *H. sphondylium* toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanol ekstresinde total fenol bileşik miktarının 62,18 mg GAEs/g ekstre, total flavonoit miktarının ise 44,20 mg KEs/g ekstre olduğu görülmüştür. Bu tez kapsamında çalışılan *H. sphondylium* subsp. *montanum* toprak üstü kısmı metanol ekstresinde ise total fenol bileşik miktarı 6,195 mg GAEs/g, total flavonoit miktarı ise 68,674 mg KEs/g ekstre olarak bulunmuştur.

Firuzi vd. (2010) tarafından *H. pastinacifolium* toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağın total fenol bileşik miktarı 1,809 mg kateşin/g uçucu yağ, bu tez kapsamında çalışılan *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* toprak üstü kısmı metanol ekstresindeki total fenol bileşik miktarı ise 37,720 mg GAEs/g ekstre olarak bulunmuştur.

Yapılan çalışmalardaki total fenol bileşik ve flavonoit miktarlarında yaşanan değişikliğin sebebinin bitkinin yetiştirme yeri, bitkinin alt türlerindeki içerik farklılıkları, toplanma zamanı, bitkinin vejetasyon döngüsündeki durumu gibi faktörler olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda *Heracleum* türlerinin kök ve herbalarından hazırlanan metanol ekstrelerinin kumarin içeriği YPSK yöntemi kullanılarak incelenmiştir. Bitki ekstrelerinde heraklenol-3-O- β -glukozit, meranzin hidrat III, byakangelisin-3-O- β -glukozit, heraklenol ve byakangelisin maddelerinin varlığı araştırılmış ve miktar tayinleri yapılmıştır. Buna göre **byakangelisin-3-O- β -glukozit** maddesi *H. crenatifolium* herba ekstresinde eser miktarda tespit edilmiş olup diğer türlerde varlığına rastlanılmamıştır. Bu beş madde içerisinde en çok **heraklenolün** varlığına rastlanılmıştır. Kumarin türevlerinin miktarları incelendiğinde *H. crenatifolium* kök ekstresinde bulunan **byakangelisin** ($0,3181 \pm 0,0014$ madde mg/100 mg ekstre) en yüksek miktarda mevcut olan majör bileşik olmuştur. Kumarinler kalitatif olarak incelendiğinde *H. crenatifolium* kök ve herba ekstrelerinin her ikisinde de 5 standart maddeden 4'üne rastlanılmıştır. *H. paphlagicum* ve *H. sphondylium* subsp. *montanum* türlerinin herbaları incelendiğinde aranan 5 standart bileşikten hiçbirisine rastlanılmadığı görülmüştür. Türler arasında toplam kumarin miktarı bakımından karşılaştırma yapıldığında en yüksek miktarın *H. crenatifolium* kök ekstresinde, en az miktarın ise *H. paphlagicum* kök ekstresinde olduğu görülmüştür. Bitkilerin kök ve herbaları birbirleri ile kumarin türevleri miktarı açısından karşılaştırıldığında, bitki köklerinde herbalara göre daha fazla miktarda kumarin türevleri yer almaktadır. Bitkilerde antioksidan etkiden sorumlu tek bileşik grubunun kumarinler olmadığı göz önünde bulundurularak; türlerin kumarin içerikleri incelendiğinde byakangelisin-3-O- β -glukozitin sadece *H. crenatifolium* herba ekstresinde olduğu; tez kapsamında gerçekleştirilen DPPH radikal süpürücü aktivite testi değerlendirildiğinde ise en yüksek antioksidan etkinin de *H. crenatifolium* herba ekstresinde gözlenmesi YPSK çalışmamız ile paralel olarak byakangelisin-3-O- β -glukozit varlığıyla ilişkilendirilebileceği gibi bu etkinin kanıtlanabilmesi için bu doğrultuda daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Bu çalışmada 4 türün meyve, herba ve köklerinden elde edilen uçucu yağların kimyasal bileşimi GK ve GK/KS yöntemleri ile analiz edildi. Uçucu yağın bileşimi ve yağdaki yüzdeleri Çizelge 4.4'te sıralanmıştır. Genel olarak % verimleri incelendiğinde herbanın verimi meyve ve çiçeklere göre daha düşüktür. En iyi verim meyvelerde görülmüştür. *H. crenatifolium* meyve uçucu yağının %100'ünü oluşturan 13 bileşik, herba uçucu yağının %99.8'ini oluşturan 7 bileşik, kök uçucu yağının %99.8'ini oluşturan 20 bileşik tayin edilmiştir. *H. paphlagonicum* meyve uçucu yağının %99.3'ünü oluşturan 48, herba uçucu yağının %98,9'unu oluşturan 34, kök uçucu yağının %100'ünü oluşturan 33 bileşik tayin edilmiştir. *H. sphondylium* subsp. *montanum* meyve uçucu yağının %99.7'sini oluşturan 28, herba uçucu yağının %99.8'ini oluşturan 26, kök uçucu yağının %98.7'sini oluşturan 36 bileşik tayin edilmiştir. *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* meyve uçucu yağının %96.8'ini oluşturan 53, herba uçucu yağının %96.8'ini oluşturan 50, kök uçucu yağının %98.2'sini oluşturan 39 bileşik tayin edilmiştir.

Çizelge 4.4. Uçucu Yağ Analizi Majör Bileşenler

Tür		Majör Madde	Miktar
<i>H. crenatifolium</i>	Meyve	Oktıl asetat	95.4
		Oktanol	3.4
	Herba	Oktıl asetat	85.9
		Miristisin	10.6
	Kök	Oktıl asetat	9.5
		Miristisin	88.0
<i>H. paphlagonicum</i>	Meyve	Hekzil bütirat	12.9
		Oktıl asetat	39.4
		Miristisin	15.1
	Herba	Oktıl asetat	11.3
		(E)- anetol	30.8
		Miristisin	42.9
	Kök	Oktıl asetat	3.7
		(E)- anetol	3.8
		Miristisin	83.7

Çizelge 4.4. Uçucu Yağ Analizi Majör Bileşenler (Devam)

<i>H. sphondylium</i> subsp. <i>montanum</i>	Meyve	Oktil asetat	73.7
		Oktil bütirat	6.3
		Miristisin	8.9
		Oktil hekzanoat	3.0
	Herba	Oktil asetat	56.1
		Hekzil bütirat	4.1
		Oktanol	6.7
		Miristisin	24.2
	Kök	Oktil asetat	57.1
<i>H. pastinacifolium</i> subsp. <i>incanum</i>		Oktanol	8.2
		Miristisin	13.8
		Hekzil bütirat	2.7
	Meyve	Hekzil bütirat	37.0
		Oktil asetat	15.6
		Oktil bütirat	20.6
		Miristisin	8.9
	Herba	Oktil asetat	6.5
		Bornil asetat	7.3
		Miristisin	62.6
	Kök	Miristisin	75.2
		Hekzil bütirat	4.5
		Widdren	3.1

Çalışmanın sonuçları literatür bulguları ile karşılaştırıldığında köklerde çoğunlukla majör bileşen olarak miristisin bulunduğu görülmüştür. *H. sphondylium* subsp. *montanum* kökünde majör bileşen diğerlerinden farklı olarak oktil asetatır. Meyvelerde de çoğunlukla majör bileşen olarak oktil asetat bulunduğu görülmüştür. *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* meyvelerindeki majör bileşen ise diğerlerinden farklı olarak hekzil bütirattır. Toprak üstü kısımlardaki majör bileşenler *H. pastinacifolium* ve *H. paphlagonicum*’da miristisin, diğer iki türde ise oktil asetat olarak karşımıza çıkmaktadır.

Yapılan literatür çalışmaları ile karşılaştırıldığında verilere göre türlerin majör bileşenleri çoğunlukla uyumludur. *H. pastinacifolium* türü toprak üstü kısmında yapılan bir çalışmada ana madde miristisin olarak bulunmuştur (Firuzi vd., 2010). Bizim çalışmamızda da *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* herbasında ana bileşen %62.6 ile miristisindir.

H. crenatifolium meyvesi ile ilgili yapılan bir çalışmada ana madde oktil asetat olarak bulunmuştur (Özek vd., 2005). Bizim çalışmamızda da *H. crenatifolium* meyvesinde oktil asetat %95.4 ile ana bileşendir.

H. sphondylium meyveleri ile yapılan bir çalışmada majör bileşen olarak oktil bütirat ve oktil asetat bulunmuştur. Yapılan bir başka çalışmada ise majör bileşen 1-oktanoldür (İşcan vd., 2003; Özek vd., 2005). Bizim çalışmamızda *H. sphondylium* subsp. *montanum* meyvesinde %73.7 ile oktil asetat majör bileşendir.

Bitkilerin toplanma zamanları, toplandıkları lokaliteler, alt türlerine ait gruplar vb. faktörlerin bitkilerdeki majör bileşen miktarlarında bazı değişikliklere sebep olabildiği düşünülmektedir.

H. pastinacifolium subsp. *incanum* herba ve kökleri, *H. crenatifolium* herba ve kökleri, *H. paphlagonicum* herba ve kökleri, *H. sphondylium* subsp. *montanum* herba ve köklerinden hazırlanan metanol ekstralarının DPPH serbest radikal süpürücü aktivitesi DPPH ağartma kabiliyetlerine göre değerlendirilmiştir.

Yapılan değerlendirmeye göre en aktif ekstre kök ekstraları arasında *H. paphlagonicum* kök ekstresi olmuştur. Herba ekstraları arasında en aktif ekstre ise *H. crenatifolium* herba ekstresi olmuştur.

H. pastinacifolium subsp. *incanum* herba ve kökleri, *H. crenatifolium* herba ve kökleri, *H. paphlagonicum* herba ve kökleri, *H. sphondylium* subsp. *montanum* herba ve köklerinden hazırlanan metanol ekstraları ABTS radikal katyonunu süpürme yöntemine göre değerlendirilmiştir.

Yapılan değerlendirmeye göre en fazla troloks eşdeğeri ABTS süpürücü etki kök ekstraları arasında *H. sphondylium* subsp. *montanum* kök ekstresinde görülmüştür. Herba ekstraları arasında ise en fazla etki *H. paphlagonicum* herba ekstresinde olmuştur.

Genel olarak DPPH Serbest Radikal Süpürücü Aktivite ve ABTS Serbest Radikal Süpürücü Aktivite sonuçları değerlendirildiğinde *Heracleum* türlerinin kök ekstraları herba ekstralarına göre daha iyi antioksidan aktivite göstermiştir.

Mileski vd. (2016) tarafından yapılan *H. orphanidis* kök ve toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanol ekstrelerinde yapılan antioksidan aktivite testlerine göre toprak üstü kısımlarında antioksidan etkinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise genel olarak köklerde antioksidan etki herba ekstrelerine göre daha yüksek düzeyde bulunmuştur.

Firuzi vd. (2010) *H. pastinacifolium* toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağ üstünde yaptığı antioksidan aktivite çalışmasında uçucu yağın iyi antioksidan aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* toprak üstü kısımlarında antioksidan aktivite görülmüş fakat tezimizde yer alan türler arasındaki en düşük antioksidan etkiye sahip olduğu görülmüştür.

Fierascu vd. (2016) tarafından yapılan çalışmada *H. sphondylium* subsp. *sphondylium* toprak üstü kısımlarından hazırlanan hidroalkolik ekstrenin DPPH süpürücü aktivite tayinine göre antioksidan aktivite açısından etkili olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda da toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanol ekstrelerinin köklere göre antioksidan aktivite açısından daha aktif olduğu görülmüştür.

H. paphlagonicum ve *H. crenatifolium* türleri üzerinde yapılmış antioksidan aktivite çalışmasına rastlanmamıştır. Bu tez çalışmamız kapsamında iki tür üzerinde antioksidan aktivite tayini gerçekleştirilmiş, *H. paphlagonicum* ekstrelerinin *H. crenatifolium* ekstrelerine göre daha aktif olduğu görülmüştür.

Yapılan değerlendirmelere göre total fenol bileşik ve flavonoit içerikleri ile antioksidan aktivite arasında doğru orantı olduğu görülmüştür.

H. paphlagonicum kök ve herba, *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* kök ve herba, *H. crenatifolium* kök ve herba, *H. sphondylium* subsp. *montanum* kök ve herbalarının metanol ekstreleri ve *H. paphlagonicum* kök ve herba, *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* herba, *H. crenatifolium* herba, *H. sphondylium* subsp. *montanum* kök ve herbaları üzerinde olmak üzere toplam 14 ekstrenin Gram pozitif test bakterileri olan *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, metisiline dirençli *S. aureus* ATCC 43300 (MRSA), Gram negatif test bakterileri olan *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883 ve test mantarı olan *Candida albicans* ATCC 10231 standart suşlarına karşı Minimum inhibitör konsantrasyon (MIK) değeri hesaplandı.

Yapılan deneyler sonucunda *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* (herba) hem metanol hem hekzan ekstreleri ve *H. paphlagonicum* (kök) hekzan ekstresi en iyi antibakteriyel aktiviteyi sergiledi. Ekstrelerin Gram (+) bakterilere karşı Gram (-) bakterilerden daha iyi aktivite gösterdiği görüldü. Ekstrelerin hiçbirisi *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13383 ve *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853'e karşı antibakteriyel aktivite sergilemedi.

Gram (+) bakteriler üzerinde *H. crenatifolium* (herba) hekzan ekstresi antibakteriyel aktivite göstermeyen tek ekstre oldu. En düşük aktivite gösteren ekstre ise *H. crenatifolium* (kök) metanol ekstresi ve *H. pastinacifolium* (kök) metanol ekstresi olmuştur.

Gram (-) bakterilerinden *E. coli* ATCC 25922 üzerinde antibakteriyel etki gösteren ekstreler *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* (herba) metanol ekstresi ve *H. sphondylium* subsp. *montanum* (kök) metanol ekstresi oldu.

Test mantarı *Candida albicans* ATCC 10231 üzerinde 6 ekstre nin etki gösterdiği görülmüştür. Bu ekstrelerden *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* (herba) metanol ekstresi, *H. sphondylium* subsp. *montanum* (kök) metanol ekstresi, *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* (kök) metanol ekstresi; *H. paphlagonicum* (kök) metanol ekstresi, *H. crenatifolium* (kök) metanol ekstresi ve *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* (herba) hekzan ekstresinden daha güçlü etki gösterdi.

Hacıoğlu (2006) tarafından yapılan bir çalışmada *H. paphlagonicum* ve *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* türlerinin uçucu yağlarının antimikrobiyal etki sergilediği görülmüştür. Bu tez kapsamında da en iyi antimikrobiyal etki çalışılan 4 türe ait gruplar arasında *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* (herba) hem metanol hem hekzan ekstreleri ve *H. paphlagonicum* (kök) hekzan ekstresinde görülmüştür.

Ghavam (2023) tarafından yapılan bir çalışmada *H. persicum* meyvelerinden elde edilen uçucu yağın antimikrobiyal aktivitesi değerlendirildiğinde *P. aeruginosa* ATCC 27853'e karşı güçlü etkiye sahip olduğu görülürken, çalışmamızdaki ekstrelerde tam tersine hiçbirisi *P. aeruginosa* 27853'e karşı antimikrobiyal aktivite sergilemedi.

Antibiyofilm testine göre metanol ekstreleri arasında en yüksek antibiyofilm aktivite *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* 'da (herba) %73,21 ve hekzan ekstreleri arasında en yüksek aktivite *H. paphlagonicum* (herba) %75,5 biyofilm inhibisyon değerlerinde görüldü.

Metanol ekstreleri arasındaki en düşük aktivite *H. sphondylium* subsp. *montanum*'da (herba) %12,4 ve hekzan ekstreleri arasında ise *H. paphlagonicum* (kök) en düşük aktivite %7,5 biyofilm inhibisyon değerlerinde görüldü.

Mehdipour vd. (2021) tarafından *H. persicum* toprak üstü kısımlarından hazırlanan etanol ekstresi üzerinde yapılan antibiyofilm aktivite çalışmasına göre ekstre antibiyofilm aktivite göstermiştir. Bizim çalışmamızda da metanol ve hekzan ekstrelerinde antibiyofilm etki görüldüğü için sonuçlar literatür ile uyumludur.

Mileski vd. (2016) tarafından *H. orphanidis* herba ve kökleri ile çalışmaya göre en güçlü antibiyofilm aktivite herbada görülmüş olup bizim çalışmamızda da en güçlü aktivite herba ekstresinde görüldüğü için literatür ile uyumludur.

Tez konusu olan 4 *Heracleum* türüne ait antibiyofilm çalışması bulunamamıştır. Bu tez çalışması kapsamında antibiyofilm aktiviteleri değerlendirilmiştir.

Anti-QS testine göre metanol ekstrelerinde viyolasin inhibisyon zonu oluşmazken, hekzan ekstrelerinin hepsinde saydam zon oluşumu gözlemlendi. Buna göre metanol ekstrelerinde anti-qorum sensing etki gözlenmezken hekzan ekstrelerinin anti-qorum sensing aktiviteye sahip olduğu düşünülebilir.

Tez konusu olan 4 *Heracleum* türüne ait anti-qorum sensing çalışmasına rastlanmamıştır. Bu tez çalışması kapsamında anti-qorum sensing aktiviteleri değerlendirilmiştir.

CD-1 erkek fareler üzerinde yükseltilmiş artı labirent testi, açık alan testi, rotarod testi ve hot plate testleri yapılarak hayvanlar üzerindeki anksiyete ve ağrı algısı üzerindeki etkileri değerlendirildi.

Davranış testlerini birlikte değerlendirdiğimizde en öne çıkan etkinin *H. sphondylium* subsp. *montanum* kök metanol ekstresini alan hayvan grubu üzerinde antinosiseptif etkisi olduğu söylenebilir. *H. sphondylium* subsp. *montanum* kök metanol ekstresi ve *H. paphlagonicum* kök metanol ekstresini alan hayvan grubunun açık alan testinde merkeze giriş yüzdesindeki değerleri dikkate alındığında bu iki ekstrenin potansiyel anksiyolitik-benzeri etki gösterdiği iddia edilebilir. İstatistiksel olarak anlamlı görülmemekle birlikte yükseltilmiş artı

labirent testinde açık kola giriş sayısı yüzdesi ve açık kolda bulunma süresi bakımından gruplar arasında en yüksek değerlerin *H. paphlagonicum* kök metanol ekstresi ve *H. sphondylium* subsp. *montanum* kök metanol ekstresinde gözlenmiş olması, yükseltilmiş artı labirent testinin verilerinin açık alan testi verilerini desteklediği söylenebilir. Bu iki ekstrenin (HPPK, HSK) daha uzun sürelerde ve daha çok hayvan ile denenmesi sonucunda her iki anksiyete testinde de istatistiksel anlamlılık gösteren parametrelerin sayısının artacağı öngörülebilir.

Bu tez çalışması kapsamında yer alan 4 *Heracleum* türüne ait daha önce yapılmış yükseltilmiş artı labirent testi, açık alan testi, rotarod testi ve ağrı algısı testlerine rastlanmadı.

Tayabeh vd. (2018) tarafından *H. persicum* yapraklarından hazırlanan hidroetanollü ekstrede yaptıkları antinosiseptif etki değerlendirmesinde ekstrenin ağrı eşiğini artırdığı tespit edilmiştir. Bu tez çalışması kapsamında da en yüksek antinosiseptif etki istatistiksel anlamlılık ile *H. sphondylium* subsp. *montanum* köklerinin metanol ekstresinde görülmüştür.

Kamiri vd. (2012) tarafından *H. afghanicum* tohumlarından elde edilen uçucu yağ üzerinde sedatif etki araştırılmıştır. Uçucu yağın hayvanlar üzerinde sedatif etkiye sahip olduğu ve bu etkiden hekzil bütirat ve oktil asetatın sorumlu olabileceği düşünülmüştür. En yüksek anksiyolitik etki *H. sphondylium* subsp. *montanum* (oktil asetat, hekzil bütirat) ve *H. paphlagonicum* (oktil asetat) kök ekstrelerinde görülmüş olup bu tez çalışması Kamiri ve diğerlerinin sedatif etkiden sorumlu bileşikler hakkındaki iddiasını güçlendirebilir.

Api vd. (2001) tarafından yapılan kumarinler üstündeki çalışmaya göre kumarinin CD-1 farelerde sedatif ve hipnotik etki oluşturduğu görülmüştür. Bu tez çalışması kapsamında yer alan 4 *Heracleum* türünde de etkiden sorumlu olduğu düşünülen kumarin bileşikleri yer aldığı için daha fazla hayvan ile çalışılması sonucunda anksiyolitik etki açısından istatistiksel anlamlılık görülebileceği kanısının kuvveti artmaktadır.

Yapılan bir tez çalışmasında (Kurtul, 2021) *H. sphondylium* subsp. *montanum* ve *H. paphlagonicum* türlerinin deney hayvanları üzerinde antienflamatuvar etkisi araştırıldığı görülmüş olup, bu tez kapsamında ise dört *Heracleum* türü için de sedatif ve antinosiseptif biyoaktivite çalışmaları yapılmıştır. Yapılan hayvan deneyleri ile biyoaktivite çalışmaları yönünden literatüre katkı sağladığı düşünülmektedir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tıbbi bitkiler sentetik ilaçlara göre daha az yan etkiye sahip olmaları nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir. Tıbbi bitkilerin de ciddi yan etkilere sahip olabileceği ihtimali çoğunlukla göz ardı edilebilmektedir. *Heracleum* türleri farmakolojik etkiler açısından umut vericidir fakat olumsuz yan etkilerinin olabileceği de bilinmelidir. Furanokumarin içerikleri sebebiyle vücutta UV-A ışınlarına karşı, genelde kabarcık, yanma ve ağrılı döküntü şeklinde ortaya çıkan fototoksik bir cilt reaksiyonu oluşabilmektedir (Morris ve Rueckeis, 2023).

Bu tez çalışmasında yapılan üçü ülkemiz için endemik olan *H. sphondylium* subsp. *montanum*, *H. paphlagonicum*, *H. crenatifolium*, *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* türlerinin morfolojik ve anatomik özelliklerini ortaya koymak, kimyasal içeriklerini değerlendirmek ve biyolojik aktivitelerini görmek amacıyla yapılan incelemeler yer almaktadır.

Heracleum cinsine ait 4 türün morfolojik deskripsiyonu ve detaylı fotoğrafları çekilerek morfolojik incelemesi yapılmıştır. Bu türlerin Türkiye Florası ile karşılaştırılması yapılmış ve bulgularımız ile flora uyumlu bulunmuştur (Davis, 1972).

Heracleum türüne ait 4 türün anatomik çalışmaları yapılmış olup bulgularımız Metcalfe ve Chalk (1966) ile karşılaştırıldığında Apiaceae familyasının genel özellikleri ile uyumlu bulunmuştur. Türlerin anatomik özellikleri karşılaştırılarak farklılıkları ortaya konulmuştur.

Heracleum türlerinin kök ve herbalarından hazırlanan metanol ekstrlerinde Folin-Ciocalteu reaktifi kullanılarak total fenol bileşik miktar tayini yapılmıştır. Kök ekstrleri arasında en fazla miktarda fenolik bileşik taşıyan ekstrenin *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* kök ekstresi (335,744 mg GAEs/g ekstre); herba ekstrleri arasında ise en fazla fenolik bileşik içeren ekstrenin *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* herba ekstresi (37,720 mg GAEs/g ekstre) olduğu görülmüştür.

Heracleum türlerinin kök ve herbalarından hazırlanan metanol ekstrlerinde alüminyum klorür kolorimetrik yöntemini kullanılarak total flavonoit miktar tayini yapılmıştır. Kök ekstrleri arasında en fazla miktarda flavonoit içeren ekstrenin *H. crenatifolium* kök ekstresi (154,773 mg KEs/g ekstre); herba ekstrleri arasında ise en fazla

flavonoit içeren ekstrenin *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* herba ekstresi (70,696 mg KEs/g ekstre) olduğu tespit edilmiştir.

Heracleum türlerinin meyve, kök ve herbalarından elde edilen uçucu yağların kimyasal profilleri GK/KS yöntemiyle incelenmiştir. En yüksek verim meyvelerde görülmüştür. Meyveler arasında ise verimi en yüksek olan türün % 4,39 ile *H. sphondylium* subsp. *montanum* türü olduğu görülmüştür. En düşük verimlilik herbalarda görülmüştür. Köklerde majör bileşenin çoğunlukla miristin, meyvelerde ise oktil asetat olduğu görülmüştür.

Heracleum türlerinden hazırlanan kök ve herba ekstrelerinin YPSK ile analizleri yapılmıştır. Bu çalışma 8 ekstre ve 5 standart madde (heraklenol-3-*O*- β -glukozit, meranzin hidrat III, byakangelisin-3-*O*- β -glukozit, heraklenol ve byakangelisin) ile gerçekleştirilmiştir. Analizler sonucunda kalitatif ve kantitatif olarak byakangelisin-3-*O*- β -glukozit'in varlığına ekstrelerde rastlanılmamıştır. Heraklenol bileşiğinin ise yapılan kalitatif çalışmalar sonucunda en çok ekstrede görüldüğü saptanmıştır. Kantitatif çalışmalar sonucunda ise *H. crenatifolium* kök ekstresinde byakangelisin bileşiğinin $0,3181 \pm 0,0014$ madde mg/100 mg ekstre ile en yüksek miktarda bulunduğu görülmüştür. Genel olarak değerlendirildiğinde bitki kök ekstrelerinde kumarin türevi bileşik miktarının herba ekstrelerine göre daha fazla olduğu saptanmıştır.

DPPH serbest radikal süpürücü aktivite tayini 4 *Heracleum* türü üzerinde yapılmıştır. Kök ekstreleri arasındaki en aktif ekstrenin *H. paphlagicum* kök ekstresi; herba ekstreleri arasındaki en aktif ekstrenin ise *H. crenatifolium* herba ekstresi olduğu görülmüştür.

ABTS serbest radikal süpürücü aktivite tayini 4 *Heracleum* türü üzerinde yapılmıştır. Kök ekstreleri arasındaki en aktif ekstrenin *H. sphondylium* subsp. *montanum* kök ekstresi; herba ekstreleri arasındaki en aktif ekstrenin ise *H. paphlagicum* herba ekstresi olduğu görülmüştür. DPPH ve ABTS serbest radikal süpürücü aktivite sonuçları değerlendirildiğinde *Heracleum* türlerinin kök ekstreleri herba ekstrelerine göre daha iyi antioksidan aktivite göstermiştir.

Heracleum cinsinin 4 türünde metanol ve hekzan ekstreleri üzerinde antimikrobiyal aktivite testi, anti-biofilm aktivite testi, anti-quorum sensing testi yapılmıştır. Antimikrobiyal aktivite testine göre *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* (herba) hem metanol hem hekzan ekstreleri ve *H. paphlagicum* (kök) hekzan ekstresi en iyi antibakteriyel aktiviteyi

sergilemiştir. Ekstrelerin Gram (+) bakterilere karşı Gram (-) bakterilerden daha iyi aktivite gösterdiği görülmüştür. Ekstrelerin hiçbirisi *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13383 ve *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853'e karşı antibakteriyel aktivite sergilememiştir. Anti-biofilm aktivite testine göre metanol ekstreleri arasında en yüksek antibiyofilm aktivite *H. pastinacifolium* subsp. *incanum* 'da (Herba) %73,21 ve hekzan ekstreleri arasında en yüksek aktivite *H. paphlagonicum* (herba) %75,5 biyofilm inhibisyon değerlerinde görülmüştür. Anti-QS testine göre metanol ekstrelerinde viyolasin inhibisyon zonu oluşmazken, hekzan ekstrelerinin hepsinde saydam zon oluşumu gözlenmiştir.

Bu tez çalışmasında *Heracleum* türlerinin halk arasındaki kullanımı ve kumarin içeriklerinden yola çıkılarak 4 *Heracleum* türü üzerinde anksiyolitik ve antinosiseptif etki *in vivo* olarak test edilmiştir. En güçlü antinosiseptif etki *H. sphondylium* subsp. *montanum* (kök) metanol ekstresinde görülmüştür. En yüksek anksiyolitik etki ise *H. sphondylium* subsp. *montanum* ve *H. paphlagonicum* (kök) metanol ekstresinde görülmüş fakat istatistiksel anlamlılık için daha çok hayvan ile daha uzun süre denenmesi gerektiği düşünülmüştür.

Apiaceae familyası bileşiminde bulunan kumarinler nedeniyle çeşitli biyolojik aktivitelere sahip bitkileri içeren önemli bir familyadır. *Heracleum* cinsi de hem bu tez çalışmasında hem de farklı türler üzerinde yapılan çalışmalar ve elde edilen sonuçlar ışığında önemli biyolojik aktivitelere sahip bir cins olarak önem kazanmaktadır. Gerçekleştirilen bu tez çalışması ile morfoloji, anatomi, fitokimyasal ve biyoaktivite çalışmalarında ilk defa elde edilen bulgularla amaçlanan hedefe ulaşılmış ve bilime katkı sağlanmıştır.,

Bu tezin konusu olan türlerin antinosiseptif ve anksiyolitik etkilerinin daha derinlemesine araştırıldığı hayvan deneylerinin yapılması, antimikrobiyal aktivite çalışmasının uçucu bileşikler ile çalışılması, antioksidan aktivitenin çalışmalarının farklı polariteye sahip çözücülerle hazırlanan ekstrelerle çalışılması ve bu yapılacak çalışmalar sonucunda etkili ve güvenli bir beşeri tıbbi ürünün geliştirilmesi bilim dünyasına büyük katkı sağlayacaktır.

Bu çalışmada yer almayan antikonvülzan, karminatif ve laksatif etkileri değerlendirmeyi amaçlayan biyolojik aktivite çalışmalarının yapılması bilimsel literatüre önemli katkılarda bulunacaktır.

KAYNAKLAR

- Ahmad, A., Viljoen, A.M., Chenia, H.Y. (2015). The impact of plant volatiles on bacterial quorum sensing. *Letters in Applied Microbiology* 60(1):8-19. <https://doi.org/10.1111/lam.12343>
- Akcin, A., Seyis, F., Akcin, T.A., Cayci, Y.T., Coban, A.Y. (2013). Chemical Composition and Antimicrobial Activity of the Essential Oil of Endemic *Heracleum platytaenium* Boiss. from Turkey. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 16(2): 166-171 <https://doi.org/10.1080/0972060X.2013.793966>
- Akwu, N. A., Lekhooa, M., Deqiang, D., Aremu, O. A. (2023). Antidepressant effects of coumarins and their derivatives: A critical analysis of research advances. *European Journal of Pharmacology* 956 175958. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2023.175958>
- Al-Jaboury, K.R. (2021). Checklist of the Umbelliferae family in the herbarium of Iraq natural history museum GSC *Biological and Pharmaceutical Sciences*, 15(03), 177–181. <https://doi.org/10.30574/gscbps.2021.15.3.0160>
- Ali, U., Naveed, S., Qaisrani, S.N., Mahmud, A., Hayat, Z., Abdullah, M., Kikusato, M., Toyomizu, M. (2022). Characteristics of Essential Oils of Apiaceae Family: Their Chemical Compositions, *in vitro* Properties and Effects on Broiler Production. *The Journal of Poultry Science*, 59(1): 16–37. <https://doi.org/10.2141/jpsa.0210042>
- Amanpour, A., Kelebek, H., Selli, S. (2016). Aroma components of Iranian dried *Heracleum persicum* fruit (golpar) using solvent-assisted flavour evaporation technique. *Journal of Food and Nutrition Research*, 55(2).
- Amini, M.H., Kalsi, V., Kaur, B., Khatik, G., Lobo, R., Singh, G., Yele, S., Suttee, A. (2017). Phytochemical Screening and Antioxidant Activity of *Heracleum afghanicum* Kitamura leaves. *Research Journal of Pharmacy and Technology* 10(10). <https://doi.org/10.5958/0974-360X.2017.00626.06>
- Amiri, M.S., Joharchi, M.R. (2016). Ethnobotanical knowledge of Apiaceae family in Iran: A review. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 6(6):621-635.
- Api, A.M. (2001). Lack of effect of coumarin on the formation of micronuclei in an *in vivo* mouse micronucleus assay. *Food and Chemical Toxicology* 39:837–841. [https://doi.org/10.1016/S0278-6915\(01\)00024-2](https://doi.org/10.1016/S0278-6915(01)00024-2)
- Askar, S.J. (2019). Study the phytochemical analysis and modulatory effects of hydroalcoholic extract of *Morus* plant leaves on mental depressive disorder *Indian Journal of Forensic Medicine and Toxicology*, 13(4):1342. <https://doi.org/10.5958/0973-9130.2019.00488.2>
- Bahadori, M.B., Dinparast, L., Zengin, G. (2016). The Genus *Heracleum*: A Comprehensive Review on Its Phytochemistry, Pharmacology and Ethnobotanical Values as a Useful Herb. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* 15(6):1018-1039. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12222>

- Bae, D.S., Kim, C.Y., Lee, J.K. (2012). Anti-inflammatory effects of dehydrogeijerin in LPS-stimulated murine macrophages. *International Immunopharmacology* 14,734–739. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2012.10.009>
- Bakış, Y., Babaç, M.T., Uslu, E. (2011). Updates and improvements of Turkish Plants Data Service (TÜBİVES). In: Health Informatics and Bioinformatics (HIBIT), 2011 6th International Symposium on. IEEE: 136-140. <https://doi.org/10.1109/HIBIT.2011.6450823>
- Bali, E.B., Türkmen, K.E., Erdönmez, D., Sağlam, N. (2019). Comparative Study of Inhibitory Potential of Dietary Phytochemicals Against Quorum Sensing Activity of and Biofilm Formation by *Chromobacterium violaceum* 12472, and Swimming and Swarming Behaviour of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *Food Technology & Biotechnology* 7(2):212-221. <https://doi.org/10.17113/ftb.57.02.19.5823>
- Baser, K.H.C., Kürkçüoğlu, M., Adıgüzel, N., Aytaç, Z., Joulain, D., Laurent, R. (2000). Composition of the Essential Oil of *Heracleum paphlagonicum* Czeaczott. *Journal of Essential Oil Research* 12(3). <https://doi.org/10.1080/10412905.2000.9699542>
- Baytop, A. (1996). Farmasötik Botanik Ders Kitabı. İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayın no: 58, İstanbul.
- Benli, M., Güney, K., Bingöl, U., Geven, F., Yigit, N. (2007). Antimicrobial activity of some endemic plant species from Turkey. *African Journal of Biotechnology*, 6(15): 1774-1778. <https://doi.org/10.5897/AJB2007.000-2260>
- Berenbaum, M.R., (2001). Chemical Mediation of Coevolution: Phylogenetic Evidence for Apiaceae and Associates. *Annals of the Missouri Botanical Garden* 88(1):45-59. <https://doi.org/10.2307/2666131>
- Bizim Bitkiler (2023, 25 Mart). www.bizimbitkiler.org.tr
- Bogucka-Kocka, A., Krzaczek, T. (2003). The furanocoumarins in the roots of *Heracleum sibiricum* L. *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug research*, 60(5): 401-403.
- Bose, S.K., Dewanjee, S., Sahu, R., Dey, S.P. (2011). Effect of bergapten from *Heracleum nepalense* root on production of proinflammatory cytokines. *Natural Product Research*, 25(15): 1444-1449. <https://doi.org/10.1080/14786410902800665>
- Butola, J.S., Samant, S.S., Vashistha, R.K., Malik, A.R. (2011). Propagation and cultivation techniques for *Heracleum candicans* Wall.: A himalayan medicinal resource in Peril. In: *Medicinal Plants and Sustainable Development*. Chapter 5 65-76. India: Nova Sciences Publishers, Inc.
- Büyüktuncel, E. (2013). Toplam fenolik içerik ve antioksidan kapasite tayininde kullanılan başlıca spektrofotometrik yöntemler. *Marmara Pharmaceutical Journal* 17:93-103. <https://doi.org/10.12991/201317377>
- Blois, M.S. (1958). Antioxidant determination by the use of a stable free radical. *Nature*, 181:1199–1200. <https://doi.org/10.1038/1811199a0>

- Capra, J.C., Cunha, M.P., Machado, D.G., Zomkowski, A.D., Mendes, B.G., Sandos, A.R.S., Pizzolatti, M.G., Rodrigues, A.L.S. (2010). Antidepressant-like effect of scopoletin, a coumarin isolated from *Polygala sabulosa* (Polygalaceae) in mice: evidence for the involvement of monoaminergic systems. *European Journal of Pharmacology*, 643,232-238. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.06.043>
- Chacko, S., Sethuraman, M.G., George, V. (2000). Monoterpenoids from the seeds of *Heracleum candolleianum*. *Fitoterapia* 71, 616-617. [https://doi.org/10.1016/s0367-326x\(00\)00195-7](https://doi.org/10.1016/s0367-326x(00)00195-7)
- Chauhan, R. S., Nautiyal, M. C., Tava, A. ve Cecotti, R. (2014). Essential oil composition from leaves of *Heracleum candicans* Wall.: a sustainable method for extraction, *Journal of Essential Oil Research*, 26 (2), 130-132. <https://doi.org/10.1080/10412905.2013.868330>
- Chen, Y., Kong, L.D., Xia, X., Kung, H.F., Zhang, L. (2005). Behavioral and biochemical studies of total furocoumarins from seeds of *Psoralea corylifolia* in the forced swimming test in mice *Journal of Ethnopharmacology*, 96, pp. 451-459.
- Chu, S.S., Cao, J., Liu, Q.Z., Du, S.S., Deng, Z.L., Liu, Z.L. (2012). Chemical composition and insecticidal activity of *Heracleum moellendorffii* Hance essential oil. *Chemija*. 23(2):108–112.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (2008). Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; approved standard. M27-A3, vol 29, 3rd ed., Wayne: PA, USA.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (2009). Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard. In: CLSI Publication M07-A8, 8th ed. Wayne, PA, USA.
- Çiçek Polat, D., Gümüşok, S., Rızvanoğlu, S.S., Eryılmaz, M. (2023). Bioactivities of *Cotinus coggygia* and its HPLC-DAD phenolic profiles, *Plant Biosystems - An International Journal Dealing with all Aspects of Plant Biology*, 157:5, 1061-1066. <https://doi.org/10.1080/11263504.2023.2238735>
- Çil, B. (2010). *Heracleum* L. (Apiaceae) Cinsine Ait Bazı Türlerin Anatomik Özelliklerinin Sistematik Açısından Karşılaştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Afyon Kocatepe Üniversitesi.
- Dadjo, Y., Panahi, Y., Pishgoo, B., Sahebkar, A., Taghipour, H., Akbari, A., Parvin, S. (2015). Effects of Supplementation with *Heracleum persicum* Fruit Extract on Serum Lipids in Patients Undergoing Coronary Angiography: A Pilot Trial. *Phytotherapy Research* 29: 141–143. <https://doi.org/10.1002/ptr.5214>
- Dar, N.A., Raja, W.Y., Tewari, D., Bhat, Z.A. (2022). Pharmacognostic study of roots and aerial parts of less explored *Heracleum candicans* Wall. ex DC.from Betaab Valley, Pahalgam, Kashmir, India. *Indian Journal of Natural Products and Resources (IJNPR)*, 13(3):362-373. <https://doi.org/10.56042/ijnpr.v13i3.40840>
- Das, G., Das, S., Talukdar, A.D., Venil, C.K., Bose, S., Banerjee, S., Shin, H-S., Gutierrez-Grijalva, E.P., Heredia, J.B., Patra, J.K. (2023). Pharmacology and Ethnomedicinal Potential of Selected Plants Species from *Apiaceae* (Umbelliferae) *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 26(2): 256-288. <https://doi.org/10.2174/1386207325666220406110404>

- Dash, S. (2006). Chemical and pharmacological evaluation of *Colebrookea oppositifolia* Smith and *Heracleum nepalense*. The University Of North Bengal. India.
- Davis, P. (1972). Umbelliferae in *Flora. of Turkey and the East Aegean Islands* 4, Edinburgh.
- Davis, P., Mill, R. ve Tan, K. (1988). *Flora of Turkey and The East Aegean Islands*. (supplement) Edinburg University, Press, 10, Edinburgh.
- Dehghan, H., Sarrafi, Y., Salehi, P., Ebrahimi, S.N. (2017). α -Glucosidase inhibitory and antioxidant activity of furanocoumarins from *Heracleum persicum*. *Medicinal Chemistry Research*, 26: 849-855.
- Demir, F., Aliyazıcıoğlu, Y., Demir, S. (2017). Asidifikasyon İşleminin *Laurocerasus officinalis* Ekstraktlarının Antioksidan Özellikleri Üzerine Etkisinin İncelenmesi. *El-Cezerî Fen ve Mühendislik Dergisi* Cilt: 4, No: 3, (365-373). <https://doi.org/10.31202/ecjse.307478>
- Demirci, B., Küçükboyacı, N., Adıgüzel, N., Başer, K.H.C., Demirci, F. (2010). Characterization of *Szovitsia callicarpa* volatile constituents obtained by microand hydrodistillation. *National Product Communications*, 5(2):297–300.
- Divya, N.P., Ravi, S., Sripathi, R., Dharani, J., Ramachandran, S.G. (2018). A Novel Furanocoumarin Neopsoralen from *Heracleum candolleianum* (Wight et Arn) Gamble. *Journal of Biologically Active Products from Nature*, 8(1): 28-33. <https://doi.org/10.1080/22311866.2018.1445030>
- Dusko, B.L., Comic, L., Solujic-Sukdolac, S. (2006). Antibacterial Activity of Some Plants From Family Apiaceae in relation to Selected Phytopathogenic Bacteria. *Kragujevac Journal of Science*. 28, 65-72.
- Ergene, A., Guler, P., Tan, S., Mirici, S., Hamzaoglu, E., Duran, A. (2006). Antibacterial and antifungal activity of *Heracleum sphondylium* subsp. *Artvinense*. *African Journal of Biotechnology*, 5(11): 1087-1089.
- Ebrahimi, A., Aghbabayi, M., Rashidi-Monfared, S., Charkhabi, N.F., Gharanjik, S., Ahmadi, N. (2023). Furanocoumarins from *Heracleum persicum* L.: Unveiling their biosynthesis and gene expression. *Industrial Crops and Products* 203,117160. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2023.117160>
- Eryılmaz, M., Kart, D., Gürpınar, S.S. (2019). Vajinal Floradan İzole Edilen *Lactobacillus* sp. Metabolitlerinin Antibiyofilm Aktivitelerinin Araştırılması. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 49(3), 169-174. <https://doi.org/10.5222/TMCD.2019.169>
- Ferrante, R.J., Andreassen, O.A., Dedeoglu, A., Ferrante, K.L., Jenkins, B.G., Hersch, S.M., Beal, M.F. (2002). Therapeutic effects of coenzyme Q10 and remacemide in transgenic mouse models of Huntington's Disease. *Journal of Neuroscience*, 22:1592-1599. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-05-01592.2002>
- Fierascu, R.C., Padure, I.M., Avramecu, S.M., Ungureanu, C., Bunghez, R.I., Ortan, A., Dinu-pirvu, C., Fierascu, I., Soare, L. C. (2016). Preliminary Assessment of The Antioxidant, Antifungal and

Germination Inhibitory Potential of *Heracleum sphondylium* L. (APIACEAE). *Farmacia*, Vol. 64,3.

- Firuzi, O., Asadollahi, M., Gholami, M., Javidnia, K. (2010). Composition and biological activities of essential oils from four *Heracleum* species. *Food Chemistry* 122, 117–122. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2010.02.026>
- Gharachorloo, M., Honarvar, M., Mardani, S. (2017). Chemical compositions and antioxidant activity of *Heracleum persicum* essential oil. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 53(3): e00260. <http://doi.org/10.1590/s2175-97902017000300260>
- Ghavam, M. (2023). *Heracleum persicum* Desf. ex Fisch., C.A.Mey. & Avé-Lall. fruit essential oil: content, antimicrobial activity and cytotoxicity against ovarian cancer cell line. *BMC Complementary Medicine and Therapies* 23:87 <https://doi.org/10.1186/s12906-023-03892-2>
- Glowniak, K., Mroczek, T., Zabza, A., Cierpicki, T. (2000). Isolation and structure elucidation of 5,7-disubstituted simple coumarins in the fruits of *Heracleum mantegazzianum*, *Pharmaceutical Biology*, 38(4): 208-312.
- Gu, Y. (2014). Chinese medical composition for treating allergic vasculitis and its formulation. CN 103705651 A 20140409. CAPLUS.
- Guleria, S., Saini, R., Jaitak, V., Kaul, V.K., Lal, B., Rahi, P., Gulati, A., Singh, B. (2011). Composition and antimicrobial activity of the essential oil of *Heracleum thomsonii* (Clarke) from the cold desert of the western Himalayas. *Natural Product Research*, 25(13): 1250-1260. <https://doi.org/10.1080/14786419.2011.557375>
- Gunn, A., Bobeck, E.N., Weber, C., Morgan, M.M. (2011). The influence of non nociceptive factors on hot plate latency in rats. *Journal of Pain*, 12(2):222-227.
- Gurib-Fakim, A. (2006). Medicinal plants: Traditions of yesterday and drugs of tomorrow. *Molecular Aspects of Medicine* Volume 27, Issue 1, Pages 1-93.
- Güner, A., Aslan, S., Ekim, T., Vural, M. & Babaç, M.T. (Eds.) (2012). Türkiye Bitkileri Listesi (Damarlı Bitkiler). Nezahat Gökyiğit Botanik Bahçesi ve Flora Araştırmaları Derneği Yayını. İstanbul.
- Güner, A., Özhatay, N., Ekim, T. ve Başer, K. (2000). Flora of Turkey and the east Aegean Islands, *Supplement*, 2, 28.
- Güneş Özkan, N., Yazlık, A., Jabran, K. (2020). Düzce'de doğal olarak yayılış yapan *Heracleum* L. taksonları, habitatları ve bu habitatların floristik kompozisyonu. *Eurasian Journal of Forest Science* 8(3): 264-284 <https://doi.org/10.31195/ejefs.784797>
- Gürbüz, P. (2019). Flavonoid Glycosides from *Heracleum pastinaca* Fenzl. *Turk J Pharm Sci*;16(2):191-195 <https://doi.org/10.4274/tjps.galenos.2018.53215>
- Habibi, Z., Eshaghi, R., Mohammadi, M., Yousefi, M. (2010). Chemical composition and antibacterial activity of essential oil of *Heracleum rechingeri* Manden from Iran. *Natural Product Research*

- Hacıoğlu, S. (2006). Bazı *Heracleum* L. (Umbelliferae) taksonlarında uçucu yağların antimikrobiyal aktivitelerinin incelenmesi [Yüksek Lisans Tezi], Kırıkkale Üniversitesi.
- Hajhashemi, V., Sajjadi, S.E., Heshmati M. (2009). Anti-inflammatory and analgesic properties of *Heracleum persicum* essential oil and hydroalcoholic extract in animal models. *Journal of Ethnopharmacology* 124 (2009) 475–480. <https://doi.org/10.1016/j.jep.05.012>
- Hanachi, P., Gharari, Z., Sadeghinia, H., Walker, T.R. (2022). Synthesis of bioactive silver nanoparticles with eco-friendly processes using *Heracleum persicum* stem extract and evaluation of their antioxidant, antibacterial, anticancer and apoptotic potential. *Journal of Molecular Structure* 1265. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.133325>
- Hasheminya, S.M. Dehghannya, J. (2021). Chemical composition, antioxidant, antibacterial, and antifungal properties of essential oil from wild *Heracleum rawianum*. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 31:1-6.
- Heywood, V. H., Brummitt, R. K., Culham, A., Seberg, O. (2007). Flowering Plant Families of the World. *Royal Botanic Gardens*. Kew, England. p.: 35-38.
- Hickey, M. ve King, C. (1997). Common Families of Flowering Plants. Cambridge University Press, Cambridge, United Kingdom.
- Hochmuth, D.H. (2008). MassFinder 4.0, Hochmuth Scientific Consulting, Hamburg, Germany.
- Hosseinzadeh, Z., Ramazani, A., Razzaghi-Asl, N. (2019). Plants of the Genus *Heracleum* as a Source of Coumarin and Furanocoumarin. *Journal of Chemical Reviews*, 1(2):78-98.
- İşcan, G., Demirci, F., Kürkçüoğlu, M., Kıvanç, M., Başer, H.C. (2003). The Bioactive Essential Oil of *Heracleum sphondylium* L. subsp. *ternatum* (Velen.) Brummitt. *Zeitschrift für Naturforschung. C Journal of biosciences*, 58c, 195D200. <https://doi.org/10.1515/znc-2003-3-410>
- Jagannath, N., Ramakrishnaiah, H., Gowda, P.J. (2012). Chemical Composition and Antimicrobial Activity of Essential Oil of *Heracleum rigens*. *Natural Product Communications* 7(7): 943 – 946. <https://doi.org/10.1177/1934578X1200700737>
- Jardak, M., Mnif, S., Ayed, R. B., Rezgui, F., & Aifa, S. (2021). Chemical composition, antibiofilm activities of Tunisian spices essential oils, and combinatorial effect against *Staphylococcus epidermidis* biofilm. *LWT*, 140, 110691. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2020.110691>
- Javidnia, E., Bahadori, M.B., Abbas-Mohammadi, M., Pourjafar, H. (2021). Volatile and Non-volatile Phytochemicals from Roots and Leaves of *Heracleum lasiopetalum* and their Radical Scavenging Ability. *Biointerface Research in Applied Chemistry* 11(3):10729–10738. <http://doi.org/10.33263/BRIAC113.1072910738>
- Jo, Y.S., Huong, D.T.L., Bae, K.H., Lee, M.K., Kim, Y.H. (2002). Monoamine oxidase inhibitory coumarin from *Zanthoxylum schinifolium*. *Planta Medica*, 68, pp. 84-85. <https://doi.org/10.1055/s-2002-20056>

- John, A.J., Karunakaran, V.P., George, V., Sethuraman, M. (2007). Chemical Composition of Leaf and Fruit Oils of *Heracleum candolleianum*. *Journal of Essential Oil Research* 19: 358-359. <https://doi.org/10.1080/10412905.2007.9699304>
- Junejo, B., Eryilmaz, M., Rizvanoglu, S.S. et al. (2023) Pharmacological assessment of Co₃O₄, CuO, NiO and ZnO nanoparticles via antibacterial, anti-biofilm and anti-quorum sensing activities. *Water Science & Technology*. 87 (11):2840-2851. <https://doi.org/10.2166/wst.2023.150>
- Karan, T., Genc, N. (2018). Antioxidant activities of *Heracleum platytaenium* extracts and essential oil, *Turkish J. Agriculture-Food Science and Technology*, 6, 1274–1278.
- Karimi, A.G., Ito, M. (2012). Sedative effect of vapor inhalation of essential oil from *Heracleum afghanicum* Kitamura seeds. *The Journal of Essential Oil Research* 24(6): 571–577. <http://dx.doi.org/10.1080/10412905.2012.728085>
- Karuppusamy, S., Muthuraja, G. (2011). Chemical Composition and Antioxidant Activity of *Heracleum sprengeianum* (Wight and Arnott) Essential Oils Growing Wild in Peninsular India. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 10(4): 769-775.).
- Kasumova, G.K., Serkerov, S.V. (2011). A New Natural Methoxyfurocoumarin From *Heracleum pastinacifolium*. *Chemistry of Natural Compounds*, 47(3): 358-359. <https://doi.org/10.1007/s10600-011-9932-2>
- Kasumova, G.K., Serkerov, S.V. (2013). A New Esterified Furocoumarin From *Heracleum pastinacifolium*. *Chemistry of Natural Compounds*, 48(6): 955-957. <https://doi.org/10.1007/s10600-013-0437-z>
- Kaval, U., Tonçer Ö. (2020). Apiaceae Lindley Familyasına Dâhil Bitkilerin Antibakteriyel, Antifungal Ve Antiviral Aktiviteleri Üzerine Bir Derleme *Journal of Life* 10(2), Batman University.
- Keskin, S., Sirin, Y., Cakir, H.E., Kaya, G., Keskin M. (2019). Phenolic Composition and Antioxidant Properties of *Spirea nipponica*. *International Journal of Scientific and Technological Research* ISSN 2422-8702 (Online), 5(2). <https://doi.org/10.7176/JSTR/5-2-10>
- Kılıç, C.S., Demirci, B., Coşkun, M., Başer, K.H.C. (2016). Chemical Composition of *Heracleum platytaenium* Boiss. (Apiaceae) essential oil from Turkey. *Natural Volatiles & Essential Oils*, 3(4): 13-23.
- Kırcı, D., Saltan N., Goger, F., Kose, Y.B., Demirci, B. (2021). Chemical compositions of *Sideritis albiflora* Hub. – Mor. *İstanbul Journal of Pharmacy*, 51(3): 378-385.
- Koç, A., Görmüş, Z.I.S. (2019). Deney Hayvanlarında Anksiyete Çalışmaları. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*.11(2):51-7.
- Koriem, K.M., Asaad G.F., Megahed H.A., Zahran H., Arbid M.S. (2012). Evaluation of the Antihyperlipidemic, Anti-inflammatory, Analgesic, and Antipyretic Activities of Ethanolic Extract of Ammi majus Seeds in Albino Rats and Mice. *International Journal of Toxicology* 31(3), Pages 294-300. <https://doi.org/10.1177/1091581812440889>

- Köksal, A. (2021). Öğrek Otu (*Heracleum Platytaenium* Boiss.) Ekstraktlarının Antioksidan Kapasitesinin Belirlenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Gümüşhane Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü.
- Kuljanabagavad, T., Sriubolmas, N., Ruangrungsi, N. (2010). Chemical Composition and Antimicrobial Activity of The Essential Oil From *Heracleum siamicum*. *Journal of Health Research*, 24(2): 55-60.
- Kumar, D., Bhat Z.A., Shah, M.Y. (2013). Anti-anxiety Activity of Methanolic Extracts of Different Parts of *Angelica archangelica* Linn., *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 40:180-186. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.08.004>
- Kulikov, O.A., Shilyapkina, V.I. Brodovskaya, E.P. Al-khadj Aioub A.M., Ageev, V.P. Zharkov, M.N., Yakobson, D.E., Sokushev, D.S., Pyataev, N.A., Sukhorukov, G.B. (2024). *Heracleum sosnowskyi*'nin furanokumarinlerine dayanan emülsiyon ışığa duyarlılaştırıcının *in vitro* fototoksitesitesi ve *in vivo* güvenliği. *Avrupa Eczacılık ve Biyofarmasötik Dergisi* Cilt 198, 114257. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2024.114257>
- Kurtul, E. (2021). Türkiye’de Yetişen Bazı *Heracleum* Türlerinin Antienflamatuvar Etkilerinin Değerlendirilmesi ve Antienflamatuvar Etkili Bileşiklerinin Araştırılması. Doktora Tezi. Ankara Üniversitesi.
- Li, F.H., Yu, P., Song, C.H., Wu, J.J., Tian, Y., Wu, X.F., Zhang, X.W., Liu, Y.M. (2019). Differential protein analysis of *Heracleum moellendorffii* Hance seeds during stratification. *Plant Physiology and Biochemistry* 145:10-20. <https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2019.10.002>
- Li, M., Li, M., Wang, L., Li, M., Wei, J. (2023). Apiaceae Medicinal Plants: A Review of Traditional Uses, Phytochemistry, Bolting and Flowering, and Controlling Approaches. *Peer-reviewed version available at Molecules*. 28, 4384. <https://doi.org/10.3390/molecules28114384>
- Li, R., Zhao, C., Yao, M., Song, Y., Wu Y., Wen, A. (2017). Analgesic effect of coumarins from *Radix angelicae pubescentis* is mediated by inflammatory factors and TRPV1 in a spared nerve injury model of neuropathic pain. *Journal of Ethnopharmacology* 195:81-88. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.11.046>
- Lino, C., Taveira, M., Viana, G., Matos, F. (1997). Analgesic and antiinflammatory activities of *Justicia pectoralis* Jacq and its main constituents: coumarin and umbelliferone. *Phytotherapy Research* 11(3):211-215. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1573\(199705\)11:3<211::AID-PTR72>3.0.CO;2-W](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1573(199705)11:3<211::AID-PTR72>3.0.CO;2-W)
- Lingaraju, D.P., Sudarshana, A.M.S. (2014). Antimicrobial activity and phytochemical screening of roots of *Heracleum rigenswall* Ex DC. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 5:288–94.
- Liu, Y.Y., Zhang, C., Li, L., Xiao, Y.Q. (2006). Studies on chemical constituents in roots of *Heracleum rapula*. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*;31(4):309-11.
- Maggi, F., Quassinti, L., Bramucci, M., Lupidi, G., Petrelli, D., A Vitali, L. Papa, F., Vittori, S. (2014). Composition and biological activities of hogweed [*Heracleum sphondylium* L. subsp. *ternatum* (Velen.) Brummitt] essential oil and its main components octyl acetate and octyl

butyrate. *Natural Product Reserach.* 2014;28(17):1354-63.
<https://doi.org/10.1080/14786419.2014.904311>

- Majidi, Z., Sadati Lamardi, S.N. (2018). Phytochemistry and biological activities of *Heracleum persicum*: a review. *Journal of Integrative Medicine*, 16(4):223-235.
<https://doi.org/10.1016/j.joim.2018.05.004>
- Matejic, J.S., Dzamic, A.M., Mihajilov-Krstev, T., Ristic M.S., Randelovic, V.N., Krisovej, Z.D., Marin, P.D. (2016). Chemical Composition, Antioxidant and Antimicrobial Properties of Essential Oil and Extracts from *Heracleum sphondylium* L. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 19(4): 944-953. <https://doi.org/10.1080/0972060X.2014.986538>
- Mazhari, N., Nateghpour, M., Heydarian, P., Farivar, L., Souri, E., Haghi, A.M. (2018). *In Vivo* Anti-Malarial Activity of *Heracleum persicum* Fruit Extract, in Combination with Chloroquine against Chloroquine-Sensitive Strain of Plasmodium berghei. *Iranian Journal of Public Health*. 47(6): 868–874.
- Mehdipour, A., Akbarzadeh M., Kermani S., Shams S., Karimi A. (2021). Comparison of Antibacterial Effects of *Heracleum persicum* and *Ziziphora tenuior* L. Extracts, Calcium Hydroxide and Chlorhexidine on *Enterococcus faecalis* as Intracanal Medicaments in Root Canal Therapy – An *In Vitro* Study. *Journal of Evolution of Medical Dental Sciences* Vol. 10 / Issue 38.
<https://doi.org/10.14260/jemds/2021/688>
- Metcalfe, D.D., Schimita A.A., Pelka J.T. (1966). Rapid preparation of fatty acid esters from lipids for gas chromatographic analysis. *Analytical Chemistry*, 38: 514-515.
<https://doi.org/10.1021/ac60235a044>
- McLafferty, F.W., Stauffer, D.B. (1989). Wiley/NBS Registry of Mass Spectral Data, Wiley-Interscience, New York.
- Mendez, Couz, M., Becker, J.M., Manahan Vaughan, D. (2019). Functional compartmentalization of the contribution of hippocampal subfields to context dependent extinction learning. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 13:256. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00256>
- Mileski, K.S., Ciric, A.D., Trifunovic, S.S., Ristic, M.S., Skovic, M.D., Matevski, V.S. Tesevic, V.V., Jadranin, M.B., Marin, P.D., Dzamic, A.M. (2016). *Heracleum orphanidis*: chemical characterisation, comparative evaluation of antioxidant and antimicrobial activity with specific interest in the influence on *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *Food and Function*, 9.
<https://doi.org/10.1039/C6FO01018K>
- Mohsen, A., Nader, G., Mohsen, R., Leila, N., Mozafar, K. (2021). Anti-inflammatory, anti-oxidate and anti-apoptotic effects of *Heracleum persicum* L. extract on rats with gentamicin-induced nephrotoxicity. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 11(2): 47-58.
- Mojab, F., Rustaiyan, A., & Jasbi, A. R. (2002). Essential oils of *Heracleum persicum* Desf. ex Fischer leaves. *Daru Journal of Pharmaceutical Science*, 10(1), 6–8.
- Morris, A.J., Rueckeis, C.A. (2023). Sap and Sun: A Case of Phytophotodermatitis. *Wilderness & Environmental Medicine* 34(4): 532-535. <https://doi.org/10.1016/j.wem.2023.06.003>

- Moshafi, M. H., Sharififar, F., Dehghan, G. R., & Ameri, A. (2009). Bioassay screening of the essential oil and various extracts of fruits of *Heracleum persicum* Desf. and rhizomes of *Zingiber officinale* Rosc. using brine shrimp cytotoxicity assay. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 8(1), 59–63.
- Niu, X.M., Li, S.H., Wu, L.X., Li, L., Gao, L.H., Sun, H.D. (2004). Two new coumarin derivatives from the roots of *Heracleum rapula*. *Planta Medica*, 70(6):578-81. <https://doi.org/10.1055/s-2004-827164>
- Ocal, M., Altunoglu, Y.C., Angeloni, S., Mustafa, A.M., Caprioli, G., Zengin, G., Paksoy, M.Y., Baloglu, M.C. (2022). Comparative Content, Biological and Anticancer Activities of *Heracleum humile* Extracts Obtained by Ultrasound-Assisted Extraction Method. *Chemistry & Biodiversity*, 19(7) e202101040. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202101040>
- O'Neill, T., Johnson, J.A., Webster D., Grey, C.A. (2013). The Canadian medicinal plant *Heracleum maximum* contains antimycobacterial diynes and furanocoumarins. *Journal of Ethnopharmacology* 147(1): 232-237. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.03.009>
- Ozek, G., Yur, S., Goger, F., Ozek, T., Andjelkovic, B., Godjevac, Sofrenic, I., Aneva, I., Todorova, M., Trendafilova, A. (2019). Furanocoumarin Content, Antioxidant Activity, and Inhibitory Potential of *Heracleum verticillatum*, *Heracleum sibiricum*, *Heracleum angustisectum*, and *Heracleum ternatum* Extracts against Enzymes Involved in Alzheimer's Disease and Type II Diabetes. *Chemistry&Biodiversity*, 16 (4). <https://doi.org/10.1002/cbdv.201800672>
- Özek, T., Özek, G., Baser, K.H.C., Duran A. (2005). Comparison of the Essential Oils of Three Endemic Turkish *Heracleum* Species Obtained by Different Isolation Techniques. *Journal of Essential Oil Research*, 17: 605-610. <https://doi.org/10.1080/10412905.2005.9699009>
- Panahi, Y., Dadjo, Y., Pishgoo, B. (2015). Clinical evaluation of the anti-inflammatory effects of *Heracleum persicum* fruits. *Comparative Clinical Pathology*. 24: 971-974. <https://doi.org/10.1007/s00580-015-2082-3>
- Petrovska, B.B. (2012). Historical review of medicinal plants' usage *Pharmacognosy Reviews*. 6(11): 1–5. <https://doi.org/10.4103/0973-7847.95849>
- Pimenov, M. G. ve Leonov, M. V. (2004). The Asian Umbelliferae biodiversity database (ASIUM) with particular reference to South-West Asian taxa, *Turkish Journal of Botany*, 28 (1-2), 139-145.
- Pimenov, M.G. ve Leonov, M.V. (1993). The Genera of the Umbelliferae. Royal Botanic Gardens, Kew.
- Poison Control, (2024, 12 Temmuz). <https://www.poison.org/articles/giant-hogweed-and-its-toxic-cousins-193>.
- POWO (2024, 27 Mayıs). Plant of the World Online. <https://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:843126-1>
- POWO (2024, 27 Mayıs). Plant of the World Online. <https://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:843007-1>

- POWO (2024, 27 Mayıs). Plant of the World Online. <https://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:77252212-1>
- POWO (2024, 27 Mayıs). Plant of the World Online. <https://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:843051-1>
- Razdan, T.K., Kachroo, V., Harkar, S., Koul, G.L. (1982). Furanocoumarins from *Heracleum canescens*. *Phytochemistry*, 21(4): 923-927. [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(82\)80094-0](https://doi.org/10.1016/0031-9422(82)80094-0)
- Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Yang, M., Rice, Evans, C. (1999). Antioxidant Activity Applying an Improved Abts Radical Cation Decolorization Assay. *Free Radical Biology and Medicine*, 26: 1231–1237. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(98\)00315-3](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(98)00315-3)
- Sayyah, M., Moaied, S., Kamalinejad, M. (2005). Anticonvulsant activity of *Heracleum persicum* seed. *Journal of Ethnopharmacology*, 8;98(1-2):209-11. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2004.12.026>
- Sefidkon, F., Dabiri, M., & Mohammad, N. (2004). Analysis of the oil of *Heracleum persicum* L. (seeds and stems. *Journal of Essential Oil Research*, 16(4), 296–298. <https://doi.org/10.1080/10412905.2004.9698725>
- Senejoux, F., Demougeot, C., Cuciureanu, M., Miron, A., Cuciureanu, R., Berthelot, A., Thernier, C.G. (2013). Vasorelaxant effects and mechanisms of action of *Heracleum sphondylium* L. (Apiaceae) in rat thoracic aorta. *Journal of Ethnopharmacology* 147(2): 536-539. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.03.030>
- St-Gelais A, Collin, G., Pichette, A. (2016). Aromas from Quebec. V. Essential oils from the fruits and stems of *Heracleum maximum* Bartram and their unsaturated aliphatic acetates. *Journal of Essential Oil Research* 29(2):1-11. <https://doi.org/10.1080/10412905.2016.1210040>.
- Son, Y.J., Jung, D.A., Shin, J.M., Erdenebileg, S., Nho, C.W. (2021). *Heracleum dissectum* Ledeb. ethanol extract attenuates metabolic syndrome symptoms in high-fat diet-induced obese mice by activating adiponectin/AMPK signaling. *Journal of Functional Foods* 84, 104581. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2021.104581>
- Taniguchi, M, Yokota, O., Shibano, M., Wang, N.H., Baba, K. (2005). Four Coumarins from *Heracleum yunnanense*. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 53(6): 701-704. <https://doi.org/10.1248/cpb.53.701>
- Tayebeh, M., Nasere, M. (2018). Antinociceptive Effects of *Heracleum persicum* Leaf Hydroethanolic Extract in Diabetic Male Mice. *Medicinal Journal of Tabriz University of Medical Sciences*, 39(5): 57-64.
- Telkoparan Akıllılar, P, Tuglu, YB, Shomali Moghaddam, N. (2018). Anticancer, antioxidant properties and phenolic, flavonoid composition of *Heracleum platytaenium* plant methanolic extracts. *Journal of Research in Pharmacy*, 22;3, 396-404. <https://doi.org/10.12991/jrp.2018.79>
- Thiviya, P., Gamage, A., Piumali, D., Merah, O., Madhujith, T. (2021). Apiaceae as an important source of antioxidants and their applications. *Cosmetics*, 8(4): 111.

- Tkachenko, K.G. (1994). Composition of the Essential Oils of *Heracleum stevenii* Manden. *Journal of Essential Oil Research*, 6,535-537. <https://doi.org/10.1080/10412905.1994.9698444>
- Torbati, M., Nazemiyeh, H., Lotfipour, F., Asnaashari, S., Nemati, M. (2013). Fathiazad F. Composition and Antibacterial Activity of *Heracleum Transcaucasicum* and *Heracleum Anisactis* Aerial Parts Essential Oil. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 3(2): 415–418. <https://doi.org/10.5681/apb.2013.066>
- Tosun, F., Kızılay, Ç.A., Erol, K., Kılıç, F.S., Kürkçüoğlu, M., Başer, K.H.C. (2008). Anticonvulsant activity of furanocoumarins and the essential oil obtained from the fruits of *Heracleum crenatifolium*. *Food Chemistry* 107; 990–993. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2007.08.085>
- Usjak, L.J, Petrovic, S., Drobac, M., Sokovic, M., Stanojkovic, T., Ciric, A., Grozdanic, ND., Niketic, M. (2016). Chemical Composition, Antimicrobial and Cytotoxic Activity of *Heracleum verticillatum* PANCI C and *H. ternatum* VELEN. (Apiaceae) Essential Oils. *Chemistry & Biodiversity*, 1:466-476. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201500151>
- Usjak, L.J, Petrovic, S, Drobac, M, Sokovic, M, Stanojkovic, T., Ciric, A, Niketic, M. (2017). Edible wild plant *Heracleum pyrenaicum* subsp. *orsinii* as a potential new source of bioactive essential oils. *Journal of Food Science and Technology*, 54(8): 2193-2202. <https://doi.org/10.1007/s13197-017-2610-z>
- Usjak, L., Sofrenic I., Tesevic, V., Drobac, M., Niketic, M., Petrovic, S. (2019). Fatty Acids, Sterols, and Triterpenes of the Fruits of 8 *Heracleum* Taxa. *Natural Product Communications*, 14(6): 1-7. <https://doi.org/10.1177/1934578X19856788>
- Uysal, A., Özer, Ö.Y., Zengin, G., Stefanucci, A., Mollica, A., Picot-Allain, C.M.N., Mahomoodally, M.F. (2019). Multifunctional approaches to provide potential pharmacophores for the pharmacy shelf: *Heracleum sphondylium* L. subsp. *ternatum* (Velen.) Brummitt. *Computational Biology and Chemistry* Volume 78, Pages 64-73. <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2018.11.018>
- Walasek, M., Grzegorzczak, A., Malm A., Skalicka-Wozniak, K. (2015). Bioactivity-guided isolation of antimicrobial coumarins from *Heracleum mantegazzianum* Sommier & Levier (Apiaceae) fruits by high-performance counter-current chromatography. *Food Chemistry* 186: 133-138. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.02.011>
- Wang, X.J. Luo, Q., Li, T., Meng, P.H., Pu, Y.T., Liu, J.X., Zhang, J., Liu, H., Tan, G.F., Xiong, A.S. (2022). Origin, evolution, breeding, and omics of Apiaceae: a family of vegetables and medicinal plants. *Horticulture Research*, 9: uhac076. <https://doi.org/10.1093/hr/uhac076>
- WFO (2024, 7 Haziran). The World Flora Online. <https://www.worldfloraonline.org/taxon/wfo-4000017527> (Erişim tarihi: 07.06.2024)
- Yazlık, A. (2021). *Heracleum* (Apiaceae) Taksonlarının Türkiye’de Dağılımı, Çevresel ve Sosyoekonomik Etkileri ve Önemi. *Karadeniz Fen Bilimleri Dergisi* 11(2), 544-556, <https://doi.org/10.31466/kfbd.946845>
- Zhang, C., Deng, S., Chen, L., Yang, M., Wang, B., Zhang, X., Gao, Y., Zhang, H. (2020). A new coumarin isolated from the roots of *Heracleum dissectum* Ledeb. *Natural Product Research*, 2020: 1-6. <https://doi.org/10.1080/14786419.2020.1810033>

Zhang, H. (2012). Traditional chinese medicine injection for treating stomach neoplasm. CN 102406873 A 20120411. CAPLUS.

Zhang, HL, Wu, XY, MI, J, Peng, YJ, Wang, ZG, Liu, Y., Wu, XL, Gao, Y. (2017). A New Anti-Inflammatory Alkaloid from Roots of *Heracleum dissectum*. *Chem Biodiversity*, 14:1-5. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201700184>

Zhishen, J., Mengcheng T., Jianming W. (1999). The determination of flavonoid contents in mulberry and their scavenging effects on superoxide radicals. *Food Chemistry*, 64: 555-559. [https://doi.org/10.1016/S0308-8146\(98\)00102-2](https://doi.org/10.1016/S0308-8146(98)00102-2)



EKLER

Ek-1. T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı Araştırma İzinleri



T.C.
TARIM VE ORMAN BAKANLIĞI
Doğa Koruma ve Milli Parklar Genel Müdürlüğü



Sayı : E-21264211-288.04-8526791

18.01.2023

Konu : Araştırma İzinleri (Ceyda Sibel KILIÇ)

DAĞITIM YERLERİNE

Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. Ceyda Sibel KILIÇ tarafından yürütülecek olan "**Ülkemizde Yetişen Bazı Heracleum L. (Apiaceae) Türleri Üzerinde Araştırmalar**" başlıklı proje kapsamında araştırmacı personelin yürütmesi planlanan arazi çalışmaları ile ilgili Bilimsel Araştırma İzin Başvurusu, Genel Müdürlüğümüz yetki ve sorumlulukları çerçevesinde incelenmiş olup, buna göre;

- Çalışmaların sahada bulunan flora, fauna, doğal ve kültürel değerlerin yanı sıra ekosistem bütünlüğüne de zarar vermeyecek şekilde yapılması,
- Söz konusu alanların özelliklerinin kaybolmamasına özen gösterilerek yaban hayatının tahrip edilmemesi,
- Arazide yapılacak her türlü çalışma ile ilgili arazi çalışmalarından en az bir (1) gün önce Bakanlığımız Doğa Koruma ve Milli Parklar ilgili Bölge Müdürlüklerine bağlı ilgili İl Şube Müdürlüklerine ve genel kolluk kuvvetlerine bilgi verilmesi,
- Söz konusu çalışmaların 2873 sayılı Milli Parklar Kanunu, 4915 sayılı Kara Avcılığı Kanunu veya Sulak Alanların Korunması Yönetmeliği kapsamındaki korunan alan sınırları dahilinde kalması durumunda süreç ve sonucu hakkında mutlak suretle ilgili İl Şube Müdürlüklerine bilgi verilmesi ve Bakanlığımız Doğa Koruma ve Milli Parklar ilgili Bölge Müdürlüklerinden veya ilgili İl Şube Müdürlüklerinden bir teknik personel eşliğinde araziye çıkılmasının sağlanması,
- Arazi çalışmalarının yapılacağı yerin il merkezlerinde Valiliğe, ilçelerde ise Kaymakamlığa bilgi verilmesi,
- Araştırma sırasında elde edilen fotoğraf, video, koordinat bilgileri vb. her türlü verinin kurumumuzun ayrı bir izni olmaksızın yazılı, görsel, işitsel iletişim araçları ile sosyal medya vb. ortamlarda yayımlanmaması, bilimsel maksatlar haricinde yayın yapılmaması,
- Arazi çalışmalarında Rapor Genel Tanım Bilgilerinde yer alan kapsamın dışına çıkılmaması, toplanacak örneklerde taahhüt edilen örnek miktarının aşılmaması,
- Toplanan örneklerin veya bu örneklerden elde edilen herhangi bir materyalin kesinlikle yurt dışına çıkarılmaması ve ticarete konu edilmemesi,
- Araştırma ara ve sonuç raporlarının basılı ve dijital ortamda birer kopyasının Genel Müdürlüğümüze gönderilmesi,

şartıyla bahse konu çalışmaların yapılması Genel Müdürlüğümüzce uygun görülmüştür.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Akif GÜNKUT

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Doğrulama Kodu: A27341F8 7E6C 445F 9017 AFB5C5335F6B Doğrulama Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/tarim_ebyz
Beştepe Mah. Alparslan Türkeş Cad. No:71 Yenimahalle/ANKARA Bilgi için:Emine YAPRAKLI
Telefon: (0312) 207 50 00 Programcı
KEP:
KEP Adresi :



Ek-2. Hayvan Deneyleri Etik Kurul Kararı 1



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

Sayı : 52338575 -03

HAYVAN DENEYLERİ ETİK KURUL KARARI

TOPLANTI TARİHİ	: 30.01.2024 (SALI)
TOPLANTI SAYISI	: 2024/01
DOSYA KAYIT NUMARASI	: 2024/03
KARAR NUMARASI	: 2024/01- 03
ONAY BİTİŞ TARİHİ	: 30.01.2029
ARAŞTIRMA YÜRÜTÜCÜSÜ	: Prof. Dr. Ceyda Sibel KILIÇ
HAYVAN DENEYLERİNDE	: Doç. Dr. Okan ARIHAN, Prof. Dr. Ceyda Sibel KILIÇ,
GÖREVLİ ARAŞTIRMACILAR	: Ecz. Tuğçe İNCE KÖSE (Doktora Tezi)
DİĞER YARDIMCI	:
ARAŞTIRMACILAR	:
ONAYLANAN HAYVAN TÜRÜ ve SAYISI	: 30 Adet Swiss Albino Fare (25-40 Gram)

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Botanik Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Ceyda Sibel KILIÇ'ın araştırma yürütücüsü olduğu 2024/03 kayıt numaralı **"4 Heracleum Türünde Kök Metanol Ektresinin Anksiyolitik, Antinösetif ve Lokomotor Aktivite Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi"** isimli çalışma Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesi'ne göre uygun bulunarak ey birliğı ile onaylanmasına karar verilmiştir.

Araştırma yürütücüsü en geç, onay bitiş tarihinden sonraki 1 ay içerisinde proje sonuç raporunu Kurulumuza teslim etmekle yükümlüdür.

Prof. Dr. Seima ÇALIŞ
Etik Kurul Başkanı

Hacettepe Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 05100 Sıhhiye-Ankara
Telefon: 0 (312) 305 1090-1082 • Faks: 0 (312) 310 0530
www.etikkurul.hacettepe.edu.tr/index_idk.php

Ayrıntılı bilgi için:

Ek-3. Hayvan Deneyleri Etik Kurul Kararı 2



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

Sayı : 52338575 

HAYVAN DENEYLERİ ETİK KURUL KARARI

TOPLANTI TARİHİ	: 07.05.2024 (SALI)
TOPLANTI SAYISI	: 2024/04
DOSYA KAYIT NUMARASI	: 2024/03 (ONAY TARİHİ: 30.01.2024)
KARAR NUMARASI	: 2024/04- 10
ONAY BİTİŞ TARİHİ	: 30.01.2029
ARAŞTIRMA YÜRÜTÜCÜSÜ	: Prof. Dr. Ceyda Sibel KILIÇ
HAYVAN DENEYLERİNDE	Doç. Dr. Okan ARILAN, Prof. Dr. Ceyda Sibel KILIÇ,
GÖREVLİ ARAŞTIRMACILAR	: Doç. Tuğçe İNCE KÖSE (Doktora Tezi)
DİĞER YARDIMCI	:
ARAŞTIRMACILAR	:
ONAYLANAN HAYVAN TÜRÜ ve SAYISI	: 30 Adet CD-1 Erkek Fare (25-40 Gram)

Kurulunuzun 30.01.2024 tarihli toplantısında 2024/03 dosya kayıt numarasıyla onaylanmış olan Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Botanik Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Ceyda Sibel KILIÇ'ın araştırma yürütücüsü olduğu 2024/03 kayıt numaralı **"4 Heracleum Türünde Kök Metanol Ektresinin Anksiyolitik, Antinöroseptif ve Lokomotor Aktivite Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi"** başlıklı proje için verilen 20.03.2024 tarihli hayvan türü değişikliği konulu dilekçe Kurulunuzun 05.07.2024 tarihli toplantısında görüşülmüş ve **uygun bulunmuştur**. Projeniz için onaylanan **Hayvan Türü ve Sayısı "30 Adet CD-1 Erkek Fare (25-40 Gram)"** olarak güncellenmiş ve kayıtlarınıza eklenmiştir.

Araştırma yürütücüsü en geç, onay bitiş tarihinden sonraki 1 ay içerisinde proje sonuç raporunu Kurulumuza teslim etmekle yükümlüdür.

Prof. Dr. Aytekin AKYOL
Etik Kurul Başkanı

Hacettepe Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 06100 Sıhhiye-Ankara
Telefon: 0 (312) 305 1050-1082 • Faks: 0 (312) 310 0580
www.etikkurul.hacettepe.edu.tr/index_hck.php

Ayrıntılı Bilgi için:

			
GAZİ ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU			
DENEY HAYVANLARI KULLANIM SERTİFİKASI			
Sayın TUĞÇE İNCE KÖSE			
01/11/2023 - 09/11/2023 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi HADYEK tarafından Ankara İlinde düzenlenen “Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası” eğitimini başarı ile tamamlayarak A kategorisi sertifikası almaya hak kazanmıştır.			
Prof. Dr. MÜSTAFÂ ARSLAN HADYEK BAŞKANI	Prof. Dr. MUSA YILDIZ REKTÖR		
			



Hayvan Deneyleri
Merkezi Etik
Kurulu

Ders Adı	Ders Saati	
	Teorik	Uygulama
Hayvan deneyleri mevzuatı*	1	-
Hayvan deneyleri etiği ve 3R*	2	-
Hayvan davranışı ve refahı*	2	-
Deney hayvanlarının karşılaştırmalı anatomisi	2	2
Deney hayvanlarının fizyolojisi	1	1
Deney hayvanlarının histolojisi	1	1
Deney hayvanlarının biyokimyası	1	-
Kan ve örnek alma teknikleri	1	4
Tutuş teknikleri	1	4
İlaç verme ve enjeksiyon teknikleri	1	4
Anestezi teknikleri	1	2
Otanazi teknikleri	1	2
Ağrı, sıkıntı ve insani sonlandırma noktalarının belirlenmesi	1	-
Laboratuvar işleyişi (temizlik, güvenlik)*	2	1
Hayvan tesis/ünitelerinde iş sağlığı ve güvenliği*	1	-
Deney hayvanlarının beslenmesi	2	-
Hayvan hastalıkları	3	2
Biyoistatistik*	4	-
Standardizasyon	2	-
Hayvan deneyi modeli kavramı ve spesifik deney modelleri	2	2
Hayvan deneylerinin tasarlanması*	2	4
Temel cerrahi	2	4
Deney hayvanlarının üretimi, yetiştirilmesi ve barındırılması	2	2
Alternatif yöntemler*	2	-
TOPLAM	40	35

*: Hayvan grubuna özgü olmayan dersler

Başarı Puanı

: 100

Sertifikanın geçerli olduğu hayvan grubu/grupları : 1.Grup: Kemirgenler (fare, sıçan, kobay, hamster türleri, gerbil) ve tavşan

Bu Sertifika Tarım ve Orman Bakanlığı'nın 02.04.2019 tarih ve 2019/3 sayılı Genelgesine uygun olarak düzenlenmiştir.