



T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

KUMARİN TÜREVİ FELAMEDİN VE  
PRANTŞİMGİN'İN SANTRAL SİNİR SİSTEMİ ÜZERİNDEKİ  
ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

CEYDA SİBEL KILIÇ

DANIŞMAN

PROF. DR. KEVSER EROL

2019





T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

KUMARİN TÜREVİ FELAMEDİN VE  
PRANTŞİMGİN'İN SANTRAL SİNİR SİSTEMİ ÜZERİNDEKİ  
ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

CEYDA SİBEL KILIÇ

DANIŞMAN

PROF. DR. KEVSER EROL

2019

## KABUL VE ONAY SAYFASI

**Ceyda Sibel KILIÇ**'ın Yüksek Lisans Tezi olarak hazırladığı **Kumarin Türevi Felamedin ve Prantşimgin'in Santral Sinir Sistemi Üzerindeki Etkilerinin İncelenmesi**" başlıklı bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddesi uyarınca değerlendirerek **"KABUL"** edilmiştir.

18.07.2019

Üye : **Prof. Dr. Kevser EROL**



Üye : **Prof. Dr. Fatma Sultan KILIÇ**



Üye : **Doç. Dr. Mahmut ÖZDEMİR**



Üye : **Doç. Dr. Rana ASLAN**



Üye : **Doç. Dr. Engin YILDIRIM**



Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun  
.../.../ tarih ve ...../..... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof Dr. Özkan ALATAŞ  
Enstitü Müdürü

## ÖZET

Tıbbi bitkiler hastalıkların önlenmesi ve/veya tedavisi için çok önemli bir kaynağı oluşturmaktadırlar. Kimyasal ilaçların yan etkileri ve sentetik ajanlara dirençli mikroorganizmaların/hastalıkların gelişmesi nedeniyle son zamanlarda doğal ürünler ve özellikle de bitkisel kaynaklardan sentetik ilaçlara oranla daha etkili ve/veya daha az yan etkiye sahip ilaç etken maddelerinin keşfedilmesi oldukça fazla ilgi görmektedir.

Tıbbi bitkiler nöroaktif ilaç benzeri maddelerin kanıtlanmış kaynaklarıdır ve pek çoğu santral sinir sistemi (SSS) hastalıkları için onaylanmış tedavilerin bulunmasına yol açmaktadır (Koziol vd., 2019).

Tez çalışmamızda kullandığımız maddeler kumarin türevleri olup, kumarinler (2*H*-1-benzopiran-2-on) büyük bir fenolik madde sınıfıdır ve basit kumarin yapısı bir benzen halkası ile  $\alpha$ -piron halkasının birleşmesinden oluşmaktadır. Kumarin türevleri pek çok biyolojik aktivitelerinin yanı sıra, santral sinir sistemi üzerinde de etkileriyle de (antikonvülzan, antikonvülf, antidepresan, prokognitif, nöroprotektif, AChE ve BChE inhibisyonu vb.) bilinmektedir.

Literatür araştırması yapıldığında, kumarin türevlerinin santral sinir sistemi üzerinde farklı etkilere sahip olduğu görülmektedir ve bu bileşikler santral sinir sistemiyle ilişkili çeşitli hastalıkların tedavisi için ümit verici sonuçlar ortaya koymaktadırlar. Bu çalışmalara dayanarak, kumarin türevleri olan ve Apiaceae familyası üyesi olan *Ferulago* cinsinde yer alan pek çok türde bulunan felamedin ve prantşimgin adlı dihidrofuranokumarin türevi kumarinlerin bazı SSS etkilerini ortaya koymaya çalıştık ve her iki maddenin de antidepresan ve antiparkinson etkili maddeler olarak potansiyele sahip olduklarını ortaya koyduk.

**Anahtar Kelimeler:** SSS, kumarin, felamedin, prantşimgin

## SUMMARY

Medicinal plants constitute an important source in the prevention and/or treatment of diseases. Due to the side effects of synthetic drugs and development of microorganisms/diseases resistant to synthetic agents, discovery of active substances that are more effective and/or having less side effects from natural products and especially plants have attracted attention recently.

Compounds that we have used in our study are coumarin derivatives; coumarins (2*H*-1-benzopyran-2-one) consist a major class of phenolic compounds and the structure of the simple coumarin is formed by the combination of a benzene ring with a  $\alpha$ -pyrone ring.

In addition to their various biological activities, coumarins are known to possess significant biological activities on the central nervous system (anticonvulsant, antidepressant, precognitive, neuroprotective, AChE and BChE inhibition etc.) (1). As coumarin compounds, felamedin and prantschimgin are used.

When we review the literature, we have seen that coumarin type compounds have different effects on the central nervous system and these compounds yield promising results in the treatment of various diseases related to the central nervous system. Based on these studies, we planned to reveal the aforementioned effects of these two coumarins which are found to be present in many *Ferulago* species belonging to the family Apiaceae and established that both of these coumarins have the potential to be used as antidepressant and antiparkinson agents.

**Keywords:** CNS, coumarin, felamedin, prantschimgin

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa no.
<b>KABUL VE ONAY SAYFASI</b> .....	<b>iv</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>v</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>vi</b>
<b>İçindekiler</b> .....	<b>vii</b>
<b>Tablo Dizini</b> .....	<b>x</b>
<b>Şekil Dizini</b> .....	<b>xii</b>
<b>Simge ve Kısaltmalar</b> .....	<b>xiv</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1 Kumarin Yapısı .....	3
2.2 Felamedin ve Prantşimgin Yapısı .....	3
2.3 Kumarinlerin SSS Üzerindeki Etkileri .....	4
2.3.1 Antikonvülsan aktivite .....	4
2.3.2 Anksiyolitik ve antidepresan benzeri aktivite.....	5
2.3.3 Antiamnezik aktivite .....	7
2.3.4 Nöroenflamasyon inhibitörü aktivite .....	8
2.3.5 Antipsikotik aktivite .....	9
2.3.6 Monoamin oksidaz inhibitör aktivite .....	9
2.3.7 Kolinesteraz inhibitör aktivite .....	10
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEMLER</b> .....	<b>12</b>
3.1. Sıçanlar Üzerinde Gerçekleştirilen Çalışmalar ve Yöntemlerin Detayları ...	12
3.1.1 Lokomotor aktivite testi .....	13
3.1.2 Yükseltilmiş artı labirent (anksiyete değerlendirmesi) .....	13
3.1.3 Yükseltilmiş artı labirent (öğrenme fonksiyonunun değerlendirilmesi) .....	13
3.1.4 Rotarod testi .....	14
3.1.5 Grip testi .....	14
3.1.6 Porsolt zorlu yüzdürme testi.....	14
3.2 Fareler Üzerinde Gerçekleştirilen Çalışmalar ve Yöntemlerin Detayları ....	15
3.2.1 Psikoz üzerindeki etkilerin incelenmesi .....	16
3.2.2 Lokomotor aktivitenin incelenmesi .....	16

3.2.3 Parkinson üzerindeki aktivitenin incelenmesi .....	17
<b>3.3 İstatistiksel Analiz .....</b>	<b>18</b>
<b>4 BULGULAR .....</b>	<b>19</b>
<b>4.1 Sıçanlar üzerinde Gerçekleştirilen Çalışmalar ve Yöntemlerin Bulguları .....</b>	<b>19</b>
4.1.1 Lokomotor aktivite çalışması bulguları .....	19
4.1.1.1 Stereotipik hareket bulguları .....	20
4.1.1.2 Ambulatuvar hareket bulguları .....	21
4.1.1.3 Vertikal hareket bulguları .....	23
4.1.1.4 Total hareket bulguları .....	24
4.1.1.5 Horizontal hareket bulguları .....	25
4.1.1.6 Alınan mesafe bulguları .....	27
4.1.1.7 Stereotipik hareket yüzdesi bulguları .....	28
4.1.1.8 Ambulatuvar hareket yüzdesi bulguları .....	29
4.1.1.9 Dinlenme yüzdesi bulguları .....	30
4.1.2 Yükseltilmiş artı labirent (anksiyete değerlendirmesi) bulguları .....	31
4.1.3 Yükseltilmiş artı labirent (öğrenme fonksiyonu değerlendirmesi) bulguları .....	34
4.1.4 Rotarod testi bulguları .....	37
4.1.5 Grip test bulguları .....	38
4.1.6 Porsolt zorlu yüzdürme çalışması bulguları .....	40
<b>4.2 Fareler Üzerinde Gerçekleştirilen Çalışmalar ve Yöntemlerin Detayları .....</b>	<b>41</b>
4.2.1 Psikoz üzerindeki etkilerin incelenmesi .....	41
4.2.1.1 Apomorfin ile tırmanma davranışı bulguları .....	41
4.2.1.2 Haloperidol ile katalepsi bulguları .....	43
4.2.2 Aktivitemetre ile lokomotor aktivite bulguları .....	47
4.2.2.1 Stereotipik hareket bulguları .....	47
4.2.2.2 Ambulatuvar hareket bulguları .....	48
4.2.2.3 Vertikal hareket bulguları .....	49
4.2.2.4 Total hareket bulguları .....	50
4.2.2.5 Horizontal hareket bulguları .....	51
4.2.2.6 Alınan mesafe bulguları .....	52
4.2.2.7 Stereotipik hareket yüzdesi bulguları .....	53
4.2.2.8 Ambulatuvar hareket yüzdesi bulguları .....	54
4.2.2.9 Dinlenme yüzdesi bulguları .....	55
4.2.3 Parkinson üzerindeki aktivitenin incelenmesi bulguları .....	55
<b>5 TARTIŞMA.....</b>	<b>58</b>



<b>6 SONUÇ VE ÖNERİLER .....</b>	<b>63</b>
<b>KAYNAKLAR DİZİNİ.....</b>	<b>65</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>70</b>

## Tablo Dizini

Sayfa no.

<b>Tablo 3.1.</b> Sıçan gruplarımızda yer alan hayvan sayıları (P: prantşimgin, F: felamedin) .....	15
<b>Tablo 3.2.</b> Lokomotor etki çalışmasında yer alan fare sayıları (P: prantşimgin, F: felamedin) .....	17
<b>Tablo 3.3.</b> Katalepsi çalışmasındaki fare sayıları P: prantşimgin, F: felamedin.	18
<b>Tablo 3.4.</b> Tırmanma üzerindeki etki çalışmasında yer alan fare sayıları (P: prantşimgin, F: felamedin).....	18
<b>Tablo 3.5.</b> Parkinson üzerindeki etki çalışmasında yer alan fare sayıları (P: prantşimgin, F: felamedin).....	18
<b>Tablo 4.1</b> Stereotipik hareketlere ilişkin verilerin tablollaştırılmış hali .....	20
<b>Tablo 4.2</b> Ambulatuvar hareketlere ilişkin verilerin tablollaştırılmış hali .....	21
<b>Tablo 4.3</b> Vertikal hareketlere ilişkin verilerin tablollaştırılmış hali .....	23
<b>Tablo 4.4</b> Total hareketlere ilişkin verilerin tablollaştırılmış hali .....	24
<b>Tablo 4.5</b> Horizontal hareketlere ilişkin verilerin tablollaştırılmış hali .....	25
<b>Tablo 4.6</b> Alınan mesafeye ilişkin verilerin tablollaştırılmış hali .....	27
<b>Tablo 4.7</b> Stereotipik hareket yüzdesine ilişkin verilerin tablollaştırılmış hali ..	28
<b>Tablo 4.8</b> Ambulatuvar hareket yüzdesine ilişkin verilerin tablollaştırılmış hali	29
<b>Tablo 4.9</b> Dinlenme yüzdesine ilişkin verilerin tablollaştırılmış hali .....	30
<b>Tablo 4.10</b> Sıçanların açık kolda kalma süreleri .....	32
<b>Tablo 4.11</b> Öğrenme ve bellek fonksiyonu çalışması verileri .....	35
<b>Tablo 4.12</b> Rotarod testinde elde edilen veriler (san) .....	37
<b>Tablo 4.13</b> Grip testinde elde edilen veriler (san) .....	39
<b>Tablo 4.14</b> Porsolt zorlu yüzdürme çalışması değerleri (san) .....	40
<b>Tablo 4.15</b> Apomorfin ile tırmanma süreleri (san) .....	42
<b>Tablo 4.16</b> Katalepsi deneyinin sonuçları (san) .....	45
<b>Tablo 4.17</b> Stereotipik hareket bulguları (san) .....	47
<b>Tablo 4.18</b> Ambulatuvar hareket bulguları (san) .....	48
<b>Tablo 4.19</b> Vertikal hareket bulguları (san) .....	49
<b>Tablo 4.20</b> Total hareket bulguları (san) .....	50
<b>Tablo 4.21</b> Horizontal hareket bulguları (san) .....	51
<b>Tablo 4.22</b> Alınan mesafe bulguları (san) .....	52
<b>Tablo 4.23</b> Stereotipik hareket yüzdesi bulguları (san) .....	53

<b>Tablo 4.24</b> Ambulatuvar hareket yüzdesi bulguları (san) .....	54
<b>Tablo 4.25</b> Dinlenme yüzdesi bulguları (san) .....	55
<b>Tablo 4.26</b> Oksotremorinle oluşturulan titremelere ilişkin bulgular .....	56

## Şekil Dizini

Sayfa no.

Şekil 2.1 Kumarin yapısı.....	3
Şekil 2.2 Felamedin ve prantşimgin yapıları (A: felamedin, B: prantşimgin) ....	3
Şekil 4.1 Lokomotor etki çalışması .....	19
Şekil 4.2 Hayvan hareketlerinin bilgisayar ekranında gözlenmesi .....	20
Şekil 4.3 Stereotipik hareketlere ilişkin verilerin grafiksel gösterimi .....	21
Şekil 4.4 Ambulatuvar hareketlere ilişkin verilerin grafiksel gösterimi .....	22
Şekil 4.5 Vertikal hareketlere ilişkin verilerin grafiksel gösterimi .....	23
Şekil 4.6 Total hareketlere ilişkin verilerin grafiksel gösterimi .....	25
Şekil 4.7 Horizontal hareketlere ilişkin verilerin grafiksel gösterimi .....	26
Şekil 4.8 Alınan mesafeye ilişkin verilerin grafiksel gösterimi .....	27
Şekil 4.9 Stereotipik hareketlerin yüzdesine ilişkin verilerin grafiksel gösterimi	28
Şekil 4.10 Ambulatuvar hareketlerin yüzdesine ilişkin verilerin grafiksel gösterimi .....	29
Şekil 4.11 Dinlenme yüzdesine ilişkin verilerin grafiksel gösterimi .....	30
Şekil 4.12 Yükseltilmiş artı labirent düzeneği .....	31
Şekil 4.13 Yükseltilmiş labirent düzeneğindeki hayvan hareketleri .....	32
Şekil 4.14 Açık kolda kalma süresine ilişkin verilerin grafiksel gösterimi .....	33
Şekil 4.15 Yükseltilmiş artı labirentte öğrenme-bellek testi .....	34
Şekil 4.16 Öğrenme ve bellek fonksiyonu çalışmasının grafiksel gösterimi .....	36
Şekil 4.17 Rotarod cihazındaki sıçan davranışları .....	37
Şekil 4.18 Rotarod testine ilişkin ilişkin verilerin grafiksel gösterimi .....	38
Şekil 4.19 Grip testindeki sıçanlar .....	38
Şekil 4.20 Grip testinde elde edilen sonuçların grafiksel gösterimi .....	39
Şekil 4.21 Sıçanlarda klasik immobilizasyon duruşu .....	40
Şekil 4.22 Porsolt zorlu yüzdürme testinde elde edilen immobilizasyon sonuçlarının grafiksel gösterimi .....	41
Şekil 4.23 Tırmanma davranışı testi için gözlenen fareler .....	42
Şekil 4.24 Apomorfinle tırmanma davranışının grafiksel gösterimi .....	43
Şekil 4.25 Katalepsi deneyindeki fare davranışları .....	44
Şekil 4.26 Uygulanan her bir ajan için 3 saatlik katalepsi davranışının gözlenmesi .....	46
Şekil 4.27 Stereotipik hareket bulgularının grafiksel olarak gösterimi .....	47

<b>Şekil 4.28</b> Ambulatuvar hareket bulgularının grafiksel olarak gösterimi .....	48
<b>Şekil 4.29</b> Vertikal hareket bulgularının grafiksel olarak gösterimi .....	49
<b>Şekil 4.30</b> Total hareket bulgularının grafiksel olarak gösterimi .....	50
<b>Şekil 4.31</b> Horizontal hareket bulgularının grafiksel olarak gösterimi .....	51
<b>Şekil 4.32</b> Alınan mesafe bulgularının grafiksel olarak gösterimi .....	52
<b>Şekil 4.33</b> Stereotipik hareket yüzdesi bulgularının grafiksel olarak gösterimi .	53
<b>Şekil 4.34</b> Ambulatuvar hareket yüzdesi bulgularının grafiksel olarak gösterimi	54
<b>Şekil 4.35</b> Dinlenme yüzdesi bulgularının grafiksel olarak gösterimi .....	55
<b>Şekil 4.36</b> Oksotremorinle oluşturulan titremelerin grafiksel olarak gösterimi ..	56

## Simge ve Kısaltmalar Dizini

%	Yüzde
ACh	Asetilkolin
AChE	Asetilkolin esteraz
AH	Alzheimer Hastalığı
APP	Amiloid prekürsör protein
BChE	Bütirikolinesteraz
cm	Santimetre
DMSO	Dimetilsülfoksit
GABA	Gama aminobütirik asit
GABA <sub>A</sub>	Gama aminobütirik asit A
IR	Infra red (Kızıl ötesi)
i.p.	intraperitoneal
MAO	Monoamin oksidaz
MAO-A	Monoamin oksidaz-A
MAO-B	Monoamin oksidaz-B
mg	miligram
µg	mikrogram
MK-801	Dizocilpine
MPTP	1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin
MS	Mass Spectrometry (Kütle Spektrometrisi)
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
kg	kilogram
PD	Parkinson Hastalığı
s.c.	subkütan

SEM	Standart Hata Ortalaması (Standard Error Mean)
SF	Serum Fizyolojik
SSS	Santral sinir sistemi
VGSC	Voltaj-geçişli sodyum kanal aktivitesi

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tıbbi bitkiler hastalıkların önlenmesi ve/veya tedavi edilmesi için çok önemli bir kaynağı oluşturmaktadırlar. Kimyasal ilaçların yan etkileri ve sentetik ajanlara dirençli mikroorganizmaların/hastalıkların gelişmesi nedeniyle son zamanlarda doğal ürünler ve özellikle de bitkisel kaynaklardan sentetik ilaçlara oranla daha etkili ve/veya daha az yan etkiye sahip ilaç etken maddelerinin keşfedilmesi oldukça fazla ilgi görmektedir.

Tıbbi bitkiler nöroaktif ilaç benzeri maddelerin kanıtlanmış kaynaklarıdır ve pek çoğu santral sinir sistemi (SSS) hastalıkları için onaylanmış tedavilerin bulunmasına yol açmaktadır (Koziol vd., 2019).

Bitkilerden, bakterilerden ve mantarlardan sekonder metabolit olarak 1300'den fazla kumarin tipi bileşik elde edilmiştir. Kumarinlerin antikoagülan, antiinflamatuvar, antibakteriyel, antifungal, antiiviral, antikanser, antihipertansif, antitüberküloz, antikonvülsan, antiadipojenik, antihiperglisemik, antioksidan, nöroprotektif, antitümör, anti-HIV etkilerinin olduğu, ayrıca erektil disfonksiyon üzerinde olumlu etkilerinin bulunduğu, nöroenflamasyon inhibitörleri olarak görev yaptıkları ve bu sayede Alzheimer Hastalığı (AH) gibi progresif ve kompleks nörodejeneratif hastalıklara karşı etkili olduğu, anksiyeteyi azalttıkları, antikolinesteraz, sitotoksik aktivitelerinin bulunduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (Delogu ve Matos, 2017; Venugopala, Rashmi, Odhav, 2013; Salem vd., 2013; Öztürk vd., 2012; Yaong vd., 2016; Kumar vd., 2013; Lin vd., 2019; Skalicka-Wozniak vd., 2016). Kumarin bileşikleri altı sınıfa ayrılmakta olup, bunlardan furanokumarin ve dihidrofuranokumarin olarak bilinen bazı bileşiklerin, ki tez çalışmamızda incelemek istediğimiz maddeler de bu tiplerdedir, antikonvülsan, antiinflamatuvar, antibakteriyel, antifungal, antiviral, antikanser, anksiyolitik etkili olduklarına dair pek çok literatür mevcuttur (Venugopala vd., 2013; Tosun vd., 2008).

Çalışma konumuzu ise santral sinir sistemi üzerinde de pek çok etkileri (antikonvülsan, antidepresan, prokognitif, nöroprotektif, AChE ve BChE



inbisyonu vb.) bulunduğu bildirilen bu bileşikler (Venugopala vd., 2013) oluşturmaktadır. Sentetik ilaçlara alternatif olabilecek daha az yan etkili ilaç etken maddelerinin bulunması, progresif bilişsel hastalıkların tedavisi ve/veya geriletilmesi açısından çok önemli olup, insan ömrünün uzamış olduğu günümüzde hastaların yaşam kalitesi üzerinde iyileştirici etkiye sahip olabilecektir.

Kumarin türevleri santral sinir sistemi üzerinde farklı etkilere sahiptir ve santral sinir sistemiyle ilişkili çeşitli hastalıkların tedavisi için mit verici sonuçlar ortaya koymaktadırlar. Bu çalışmalara dayanarak, kumarin türevleri olan ve Apiceae familyası yesi olan *Ferulago* cinsinde yer alan pek çok türde bulunan felamedin ve prantşimgin adlı maddelerin söz konusu etkilerini ortaya koymayı planlamış durumdayız.

Bu çalışmayla sentetik ilaçlara alternatif 2 doğal maddenin santral sinir sistemi üzerindeki çeşitli etkileri araştırılacaktır. Söz konusu maddelerin etkili bulunması diğer kumarin türevlerinin de bitkilerden izole edilerek denenmesi yolunu açacaktır. İzole edilen ve etkisi kanıtlanan maddelerin sentezlenmesi veya basit şekilde trevlendirilerek daha etkili formlar haline getirilmesi ilaç sektörü açısından önemli olacak ve sonrasında gelecek olan pek çok çalışmaya ışık tutacaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Kumarin Yapısı

Kumarinler (2*H*-1-benzopiran-2-on) büyük bir fenolik madde sınıfıdır ve Şekil 2.1.'de de gösterildiği üzere, basit kumarin yapısı bir benzen halkası ile  $\alpha$ -piron halkasının birleşmesinden oluşmaktadır.

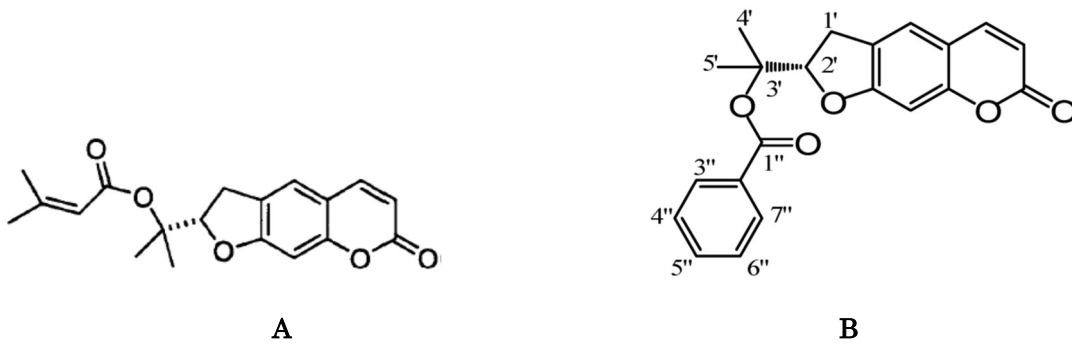


Şekil 2.1 Kumarin yapısı

Apiaceae familyasında ana etken madde grubu olarak bulunan bu bileşiklerin bazılarının Alzheimer veya Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif bozukluklar ve aynı zamanda epilepsi ve diğer bozukluklar için terapötik potansiyellerinin olduğu SSS üzerinde yapılmış olan çeşitli *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarla gösterilmiştir (Koziol vd., 2019).

### 2.2. Felamedin ve Prantşimgin Yapısı

Tez çalışmamızda çeşitli SSS etkilerini araştırdığımız kumarin türevleri olan felamedin ve prantşimgin yapıları aşağıda Şekil 2.2'de verilmektedir.



Şekil 2.2 Felamedin ve prantşimgin yapıları (A: felamedin, B: prantşimgin)

Söz konusu kumarin türevleri Apiaceae (Maydanozgiller) familyasının *Ferulago* W. Koch cinsinde yer alan *Ferulago isaurica* Peşmen türünden tarafımda (Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Botanik AD'da tamamlamış olduğum doktora çalışması sırasında (Erdurak, 2003) izole edilmiş

ve yapı tayinleri NMR, MS, IR gibi spektroskopik yöntemler aracılığıyla Meiji Pharmaceutical University, Department of Natural Medicine & Phytochemistry'den Yoshihito Okada tarafından gerçekleştirilmiştir. Molekül ağırlıkları birbirine çok yakın olan bu iki madde (felamedin: 350; prantşimgin: 328) karışım halinde izole edilmiş olup, çeşitli yöntemler kullanılarak ayrılmış ve saflaştırılmışlardır (Erdurak, 2003).

Bu iki kumarin türevi bileşik *Ferulago* türlerinin çoğunda bulunan kumarinlerdir. Özellikle prantşimgin cinsin hemen her türünde mevcut olup, bu cins için kemotaksonomik markır olduğu düşünülmektedir (Khalighi-Sigaroodi, 2006).

### 2.3. Kumarinlerin SSS Üzerindeki Etkileri

Kumarinler birçok bitki familyasında bulunan büyük bir sekonder madde grubudur ve literatür taramasına bakıldığında pek çok biyolojik aktiviteye sahip oldukları görülmektedir. Bu biyolojik aktiviteleri nedeniyle tedavide aktif olarak kullanılan türevler olduğu gibi, halen etkileri araştırılmakta olan pek çok kumarin türevi de mevcuttur.

Tez çalışmamızı kumarin türevlerinin SSS üzerindeki bazı etkileri oluşturduğundan, kumarinlerin antikonvülsan, antidepresan, prokognitif, nöroprotektif, asetilkolin esteraz (AChE) ve bütirikolin esteraz (BChE) inhibisyonu gibi bazı etkileriyle ilgili olarak yapılmış olan çalışmalardan bahsetmekte fayda vardır.

#### 2.3.1 *Antikonvülsan aktivite*

Furokumarin grubunda olan, yani primer farmakoforları furan halkası ve piran halkası olan kumarin türevleri ve özellikle 5. ve 8. konumda süstitüsyonları olan bileşiklerin biyolojik aktivite açısından önemli olduğu bilinmektedir. Özellikle bu bileşiklerin GABA<sub>A</sub> (Gama aminobütirik asit A) reseptörü alt üniteleriyle etkileşerek GABA aktivitesinde modülasyon yaptıkları ve bu sayede antikonvülsan etki gösterdikleri bilinmektedir. Furokumarinlerin söz konusu etkisiyle ilgili olabilecek bir diğer mekanizma da

voltaj-geçişli sodyum kanal aktivitesinin (VGSC) supresyonu olabilir (Koziol, 2019).

Çeşitli kumarin türevlerinin biyolojik aktivitelerinin değerlendirildiği bir çalışmada bir furanokumarin türevi olan imperatorin bileşiğinin antikonvülzan etkisinin olduğu belirtilmektedir. Basit kumarin tipinde olan ostol bileşiği de aynı etkiye sahiptir, aynı zamanda MS tedavisi için potansiyel bir terapötik ajan olabileceği ifade edilmektedir (Venugopala vd., 2013).

Apiaceae (Maydanozgiller) familyası üyelerinden olan ve ülkemizde doğal olarak yetişen ve ülkemiz için endemik olan *Heracleum crenatifolium* Boiss. (Apiaceae) adlı türden izole edilen isobergaptin, pimpinellin, bergaptin, isopimpinellin, sfondin ve byak-angelikol adlı furanokumarin türevlerinin antikonvülsan aktiviteye sahip olup olmadıkları farelerde indüklenen maksimal elektroşok nöbetleri ile gösterilmiştir. Olası nörotoksisite ise Rotarod testi ile araştırılmış olup, söz konusu maddeleri nörotoksisiteye neden olmadan antikonvülsan etkiye sahip oldukları ortaya konulmuştur (Tosun vd., 2008).

Yine aynı familyanın üyesi olan ve ülkemizde kereviz olarak bilinen ve gıda olarak tüketilen *Apium graveolens* Linn köklerinden hazırlanan sulu ekstrenin antikonvülsan etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak aynı çalışmada ekstrenin sadece Petit-mal epilepside etkili olduğu, Grand-mal epilepside ise etkili olmadığı gösterilmiştir. Etkiden sorumlu bileşenler ortaya konulmamış olsa da, etkinin kumarin türevlerinden kaynaklanması kuvvetle muhtemeldir (Boonruamkaew vd., 2017).

*Peucedanum alsaticum* L. (Apiaceae) türünden izole edilen bergamottin ve lusidafurokumarin A bileşiklerinin pentilentetrazol (PTZ) indüklü nöbetlere karşı etkili olduğu, bergamottin daha zayıf etki göstermişken, lusidafurokumarin A adlı bileşiğin PTZ indüklü nöbetleri anlamlı şekilde inhibe ettiği anlaşılmıştır (Koziol vd., 2019).

### ***2.3.2 Anksiyolitik ve antidepresan benzeri aktivite***

Anksiyete herkesin yaşamının bir döneminde bir dereceye kadar hissettiği doğal bir histir. Ancak şiddetli ve kronik anksiyete olağandışı kabul edilmektedir. Günümüzün yaşam koşulları beraberinde yoğun ve rekabetçi bir

yaşam tarzını getirmektedir, yani stres ve anksiyeteden kaçınmamız mümkün görünmemektedir. Buna ek olarak, bazı kişiler öfke ve anksiyeteye daha yatkındır. Tıbbi bitkiler diğer pek çok etkilerinin yanı sıra, anksiyete ve depresyon tedavisinde terapötik değeri olan biyomoleküller de içermekte, bu nedenle üzerlerinde pek çok etnobotanik araştırma ve klinik çalışma yapılmaktadır (Saki, 2018).

Çalışma konumuzu oluşturan iki kumarin türevini izole etmiş olduğumuz *Ferulago* cinsinden farklı bir türün (*F. angulata* (Schlecht.) Boiss. toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağın anksiyolitik ve antidepresan benzeri etkilerini inceleyen bir çalışma Alzheimer hastalığının sıçan modelinde gerçekleştirilmiştir. Bilindiği üzere Alzheimer hastalığı nörodejeneratif bozukluğun en yaygın formudur ve tüm bunama vakalarının yaklaşık olarak üçte ikisini temsil etmektedir (Bagci vd., 2015).

Söz konusu çalışmada bizim de tez çalışmamızda kullanmayı planladığımız yükseltilmiş artı labirent ve zorlu yüzdürme testleri kullanılmıştır. Yükseltilmiş artı labirent testi, anksiyete değerlendirmek için kullanılmaktadır. Zorlu yüzdürme testi ise depresif benzeri yanıtı değerlendirmede en çok kullanılan modeldir. Çalışmanın sonucunda bitkiden elde edilen uçucu yağın anksiyolitik ve antidepresan etkilerinin olduğu ve bu yağın inhalasyonunun Alzheimer hastalığıyla yakından ilgili olan psikiyatrik rahatsızlıkların önlenmesinde veya tedavisinde faydalı ve alternatif ya da tamamlayıcı seçim olabileceği ileri sürülmektedir (Bagci vd., 2016).

Apiaceae (Maydanozgiller) familyası üyelerinden olan *Angelica archangelica* L. adlı türden izole edilen imperatorin ve isoimperatorin bileşiklerinin anksiyolitik aktiviteye sahip oldukları bildirilmektedir. Hatta bu iki bileşiğin etkileri karışım halindeki hallerinin oluşturduğu etkiyle karşılaştırıldığında, karışımın daha fazla anksiyolitik etki gösterdiği de ortaya konulmuştur (Kumar vd., 2013).

Aynı cinsin bir başka türünden (*Angelica officinalis* Moench.) izole edilen imperatorin'in 10 ve 20 mg/kg dozlarda akut uygulanmasının nikotinin (0.1 mg/kg subkütan) anksiojenik etkilerini bozduğu görülmüştür. Bundan başka,

imperatorinin eşik altı dozlardaki akut enjeksiyonlarının (1 mg/kg) 0.05 mg/kg gibi aktif olmayan dozlarda uygulanan nikotin ile birlikte uygulandığında hafıza proseslerini iyileştirdiği gözlenmiştir. Hatta imperatorin uygulanmasının tekrarlanması (1 mg/kg, i.p., 6 gün boyunca günde 2 kez) hafıza proseslerinin farklı aşamalarını iyileştirdiği görülmüştür. Ayrıca imperatorin maddesinin özellikle de korteksin hipokampus bölgesindeki oksidatif stres indikatörlerinde nikotin-indüklü değişiklikleri inhibe ettiği de anlaşılmıştır (Budzynska vd., 2013).

*Biebersteinia multifida* DC. (Biebersteiniaceae) köklerinde biyoaktivite yönlendirmeli fraksiyonlama ile yapılan bir çalışmada umbelliferon, skopoletin ve ferulik asit adlı kumarin türevlerinin anksiyolitik etkiye sahip olduğu görülmüştür. Umbelliferon adlı kumarin türevi *Ferulago* türlerinde bulunan kumarinlerden biridir (Monsef-Esfahani vd., 2013)

Kumarin türevi kuvvetli bir antioksidan olan eskuletin bileşiğinin de farelerde lipopolisakkarit indüklü anksiyete ve depresif benzeri davranışı önlediği gösterilmiştir. Oksidatif stresin ve nöroenflamasyonun depresyon patojenezi de dahil olmak üzere pek çok negatif sonuçla ilişkili olduğu bilinmekte olup, kumarin türevlerinin ve özellikle de eskuletinin kuvvetli antioksidan etkileri nedeniyle nöroinflamasyon ve oksidatif hasarla ilişkili psikiyatrik bozuklukların tedavisinde faydalı olabileceği ileri sürülmüştür (Sulakhiya vd., 2016).

Apiaceae familyası üyesi olan *A. graveolens* (Kereviz) bitkisinin metanollü ekstresinin Monoamin oksidaz-A (MAO-A) nörotransmitter sistemini indirgeyerek kuvvetli anti-depresan benzeri etki oluşturduğu ortaya koyulmuştur. Bitkinin depresyonla ilişkili bilişsel fonksiyon azalmasını önlemede önemli bir rol oynadığı bu çalışma ile gösterilmiş olup, etkiden yine kumarin türevlerinin sorumlu olabilmesi ihtimaller dahilindedir (Boonruamkaew vd., 2017).

### **2.3.3 Antiamnezik aktivite**

Yine *F. angulata* toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağ üzerinde yapılan bir çalışmada uçucu yağın hafıza proseslerini etkili şekilde artırabildiği

gözlendi. Yağın aynı zamanda AChE (Asetilkolin esterase) gibi kolinerjik enzim aktivitesini azalttığı, beyin antioksidan durumunu eski haline getirdiği ve skopolamin indüklü oksidatif hasarın hafifletilmesine bağlı olarak nöroprotektif etki oluşturduğu gösterilmiştir (Hritcu vd., 2015).

Yine *F. angulata* toprak üstü kısımlarından etanolla hazırlanan hidroalkolik ekstrenin sahip olduğu fenolik ve antioksidan etkili bileşikler nedeniyle sıçanlardaki pasif sakınım hafızasını zayıflattığı ve ağrı eşiğini azalttığı gösterilmiştir. Aynı zamanda antioksidan bileşikler nedeniyle spesifik ve önemli beyin bölgelerindeki oksidatif maddeleri uzaklaştırdığı ve bunun sonucu olarak öğrenme bozukluklarını iyileştirebildiği ortaya konulmuştur (Mirzapour, Rafieirad, Rouhi, 2015).

Bir başka *Ferulago* türünden (*F. carduchorum* Boiss. & Hausskn.) izole edilen suberosin, suberenol, bergapten, ksantotoksin, isopimpinellin, prantşimgin gibi bileşiklerin AChE enzimini inhibe ettiği de gösterilmiştir (Golfakhrabadi, vd., 2016). Bu bitkiden izole edilmiş olan prantşimgin adlı kumarin türevi tez çalışmamız kapsamında da yer almaktadır.

#### **2.3.4 Nöroenflamasyon inhibitörü aktivite**

Santral sinir sistemindeki (SSS) aşırı enflamatuvar yanıtların Alzheimer hastalığının patojenezinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Nöroenflamasyon, SSS'deki enfeksiyöz ajanlara ve nöronal yaralanmalara karşı önemli bir savunma mekanizmasıdır, ancak aşırı veya uzun süreli nöroenflamatuvar proseslerin varlığı nöronal hasarla sonuçlanabilir. *Ferulago* cinsine yakın bir cins olan *Ferula* L. üyelerinden olan *F. sinkiangensis* K.M.Shen türünün, bileşiminde yer alan bazı seskiterpen kumarinler nedeniyle Alzheimer hastalığı için doğal bir terapötik ajan olabileceği ileri sürülmektedir (Xing vd., 2017).

Bunun yanında, bazı Apiaceae familyası üyelerinde bulunan ostol adlı doğal kumarin türevinin nöroprotektif etkilerinin olduğu ve nöroenflamasyon ve oksidatif stresi azaltarak Alzheimer hastalığı semptomlarını azaltabildiği bilinmektedir (Wang, vd., 2019).

### ***2.3.5 Antipsikotik aktivite***

Şizofreni popülasyonun %1'ini etkileyen kronik ve şiddetli bir mental hastalıktır. Tipik antipsikotikler pozitif semptomları azaltmada etkilidir, fakat hastalıkla ilişkili negatif semptomları ve bilişsel bozukluğu yönetmede başarılı değildirler. Ayrıca tipik antipsikotikler ekstrapiramidal semptomlar ve hiperprolaktinemi gibi majör yan etkilerle ilişkilidir. Hayvan modellerinde bazı kumarin piperazin (piperidin) türevlerinin apomorfin indüklü tırmanma davranışını, MK-801 indüklü hiperaktiviteyi ve test edilen en yüksek dozda gözlenebilen katalepsi olmadan koşullu sakınım yanıtını inhibe ettiği gösterilmiştir. Pek az yan etkinin görülmüş olması da artı bir özellik olup, şizofreni tedavisinde faydalı olabileceği yargısına varılmıştır (Chen vd., 2013; Chen vd., 2014).

7-hidroksi 4-metil kumarin türevlerinin pek çok etkinin yanı sıra nöroleptik etkiye sahip oldukları belirtilmektedir. Bu türevler dopaminerjik antagonistik etki göstermekte olup, daha az yan etkili ve aynı zamanda şizofreninin negatif semptomlarına ve bilişsel kusurlarına karşı etken madde elde etmek amacıyla sentez çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Yapılan çalışma sonucunda sentezlenen maddelerin ümit verici antipsikotik etkilerinin olduğu; 5-HT reseptörlerini bloke etmede haloperidolden daha etkili olduğu ancak risperidona oranla etkilerinin daha düşük olduğu görülmüştür (Pankaj vd., 2010).

### ***2.3.6 Monoamin oksidaz inhibitör aktivite***

Bazı doğal kumarinlerin potent ve selektif monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri olduğu bilinmektedir. Monoamin oksidaz-A (MAO-A) inhibitörleri mental depresyon ve anksiyete tedavisinde kullanılırken, Monoamin oksidaz-B (MAO-B) dış mitokondriyal tabakada bulunan bir mitokondriyal proteindir ve dopamin gibi nörotransmitterlerin metabolizmasını katalizler (Stefanachi vd., 2018; Soufi vd., 2016). MAO-A enzimi esas olarak adrenalin, serotonin ve noradrenalin gibi büyük endojen aminleri metabolize ederken, MAO-B tercihen fenetilamin ve benzilamin gibi küçük ekzojen aminleri metabolize eder (Delogu ve Matos, 2017). MAO-B inhibisyonu artan dopamin düzeylerine neden olmakta



ve Parkinson hastaları için semptomatik rahatlama sağlamaktadır (Stefanachi vd., 2018; Soufi vd., 2016). Parkinson hastalığı 60 yaş üzeri popülasyonun yaklaşık %1'ini etkileyen yaygın bir nörodejeneratif hastalık olduğundan, ve substantia nigra'da dopamin nöronlarının kaybıyla karakterize olduğundan, kumarinler bu hastalıkla ilgili olarak da ümit verici bileşikler olarak dikkate alınmalıdır (Soufi vd., 2016).

Yapılan bir çalışmada doğal bir kumarin türevi olan ostolün 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) indüklü Parkinson benzeri motor bozuklukları hafiflettiği ve Notch sinyal yolağını baskılayarak *in vivo* ve *in vitro* olarak enflamasyon ve oksidatif stres yanıtlarını hafiflettiği gösterilmiştir. Dolayısıyla bu kumarin türevinin Parkinson Hastalığına karşı potansiyel bir ilaç olabileceği düşünülmektedir (Wang vd., 2019).

Bir başka çalışmada ise ostenol adlı prenilenmiş bir kumarinin selektif ve kuvvetli bir MAO-A inhibitörü olduğu, bu nedenle depresyon tedavisi için hem potansiyel bir bileşik olduğu hem de yeni, tersine çevrilebilen MAO-A inhibitörlerinin tasarımı için öncü bir bileşik olabileceği ileri sürülmüştür (Baek vd., 2019).

Yine aynı şekilde çeşitli kumarin türevlerinin sentezlenmesi ve bu sayede Parkinson karşıtı etki gösteren maddelerin elde edilmesi şeklinde çalışmalar da mevcuttur. Örneğin, sentezlenmiş bir bileşik olan 3-metil-7*H*-furo[3,2-*g*]kromen-7-on adlı kumarin türevinin olası bir Parkinson karşıtı ajan olduğu gösterilmiştir (Olaya vd., 2019).

### ***2.3.7 Kolin esteraz inhibitör aktivite***

Asetil ve bütirikolinesteraz (AChE ve BChE) ve özellikle de AChE, kolinerjik sinirlerin sinaptik aralığında asetilkolin (ACh) nörotransmitterlerinin katalitik degradasyonundan sorumludur (Stefanachi vd., 2018). AChE enzimi asetilkolinin kolin ve asetik aside hidrolizinden sorumludur ve aynı zamanda amiloid fibril oluşumunda da rol almaktadır. BChE da plazmada bulunur ve kolinerjik nöroilettime dahil olmaktadır (Duarte vd., 2019). SSS düzeyinde bu enzimlerin inhibisyonu nörodejenerasyon nedeniyle hasar görmüş nöronal sistemlerde ACh düzeylerini eski haline getirir.

Bu nedenle bu enzimleri inhibe edebilen maddelerden Alzheimer hastalığının tedavisinde yararlanılmakta olup, kumarinlerin bu enzimleri inhibe eden türevler içerdiği bilinmektedir (Stefanachi vd., 2018).

Doğal kumarinlerin enzim inhibitör aktivitelerini ortaya koyan çalışmalar yayınlandıkça, söz konusu etkiye sahip olan yeni kumarin türevlerinin sentezlenmesi çalışmalarına da hız verilmiştir. Örneğin, 3-(4-(dimetilamino)fenil)-7-aminoalkoksi kumarin bileşiğinin kuvvetli ve selektif asetilkonil inhibitörü ve antioksidan etkili olduğu yakın zamanlarda yapılmış olan bir çalışmayla gösterilmiş olup (de Souza vd., 2019), bu konuda yapılan başka çalışmalar da mevcuttur (Medina vd., 2015).

Yukarıdaki çalışmalardan da anlaşılacağı üzere kumarin türevleri santral sinir sistemi üzerinde farklı etkilere sahiptir ve santral sinir sistemiyle ilişkili çeşitli hastalıkların tedavisi için ümit verici sonuçlar ortaya koymaktadırlar. Bu çalışmalara dayanarak, kumarin türevleri olan ve Apiceae familyası üyesi olan *Ferulago* cinsinde yer alan pek çok türde bulunan felamedin ve prantşimgin adlı maddelerin SSS üzerindeki etkilerini ortaya koymak, felamedin ve prantşimgin adlı kumarin türevlerinin SSS rahatsızlıklarında kullanılabilirliğinin belirlenmesi açısından önemli olacak ve ileride başka çalışmalara da öncülük edebilecektir.

Bu nedenle, çalışmamızda prantşimgin ve felamedin adlı iki kumarin bileşiğinin motor aktivite, motor fonksiyonlar, anksiyete, depresyon ve öğrenme üzerine olan etkileri sıçanlarda MK-801'in oluşturduğu lokomotor aktivite, apomorfinle oluşan tırmanma, haloperidolle oluşan katalepsi ve oksotremorinle oluşan tremorlar üzerindeki etkilerinin de farelerde değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız TÜBİTAK Hızlı Proje (1002) programı kapsamında desteklenmiştir (Proje no: 217S851) no'lu. Çalışmalar sıçan ve fareler üzerinde gerçekleştirilmiş olup, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Rektörlüğü, Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HADYEK)'ndan 29. 09. 2016 tarihinde 547 sayılı etik kurul izni alınmıştır.

Planladığımız motor koordinasyon, anksiyete, depresyon, bellek ile ilgili çalışmalar için sıçanlardan ve psikoz üzerindeki etki ve Parkinson hastalığı ile ilgili çalışmalar için de farelerden yararlanılmıştır. Çalışmalarda Wistar erkek sıçan ve Swiss albino erkek fareler kullanılmıştır. 12 saat aydınlık/karanlık döngüsünde tutulan hayvanlara yeterince yem ve su verilmiş, çalışmalar sabah saat 9.00-13.00 arasında gerçekleştirilmiştir.

#### 3.1. Sıçanlar üzerinde Gerçekleştirilen Çalışmalar ve Yöntemlerin Detayları:

Söz konusu çalışmalar için 250-300 g ağırlığında erkek sıçanlar kullanılmıştır. Sıçanlar her grupta 8 hayvan içeren 7 grup şeklinde kullanılmıştır (dolayısıyla iki kumarin türevinin incelenmesi için toplam 56 sıçan üzerinde çalışma gerçekleştirilmiştir).

İlk aşamada sıçanlar üzerinde motor koordinasyon, anksiyete, depresyon ve bellek çalışmaları için, literatürdeki benzer çalışmalar uyarınca, her iki maddenin 10, 30 ve 60 mg/kg olarak tek doz 0.1 ml hacim içinde i.p. yolla verilmesi planlanmıştır (Tosun vd., 2008). Ancak daha sonra 60 mg/kg dozun uygulanmasında bir miktar sıkıntı olacağı anlaşıldığından, çalışma dozları 5 mg/kg, 10 mg/kg ve 30 mg/kg olarak düzenlenmiştir. Maddeler %20 DMSO/su içinde süspanse edilmiş ve kontrol grubuna da 0.1 ml %20 DMSO/su aynı şekilde verilmiştir. İlaç uygulamasından bir gün önce hayvanlar 15 dakika süreyle Porsolt'un yüzme testine alınarak ilk değerlendirmeleri yapılmıştır. Ertesi gün ilaç uygulamasından 60 dakika sonra hayvanlar lokomotor fonksiyonu değerlendirmek amacıyla önce aktivitemetrede 5 dakika süreyle

değerlendirmenin ardından, rotarod testine ve Grip testine alındıktan sonra yükseltilmiş + labirent testi ile anksiyete açısından değerlendirilmiş ve daha sonra Porsolt'un zorlu yüzdürme testinin ikinci aşaması ile 5 dakika süreyle depresyon açısından inceleme gerçekleştirilmiştir. Bu testlerde maksimum etkinin görüldüğü doz kullanılarak bir hafta sonra art arda 5 gün süreyle uygulanarak yükseltilmiş + labirent testi ile bellek fonksiyonları değerlendirilmiştir. Çalışma süresi yine literatürde yer alan benzer çalışmalar uyarınca 5 gün olarak belirlenmiştir (Armario vd., 1998).

### ***3.1.1 Lokomotor aktivite testi:***

Prantşimgin/felamedin veya %20 DMSO/su içindeki dozun injeksiyonundan 60 dakika sonra sıçanlar aktivite testi için MAY AMS 02 Aktivitemetre (Animal Activity Monitoring Sistem, COMMAT, Ankara, Türkiye) kullanılarak 5 dakika süreyle değerlendirmeler yapılmıştır. Bu cihaz sayesinde sıçanların ve farelerin ambulatuvar, horizontal ve vertikal gibi lokomotor aktivitemetre parametreleri kaydedilebilmektedir. Lokomotor uyarıcı ya da inhibe edici etkilerin incelenmesi için kullanılan bu cihazda 40x40x40 cm pleksiglas alana alınan sıçanlar stereotipik (tekrarlayan), horizontal, vertikal, ambulatuvar hareketler ve total hareket sayısı ve total kat edilen mesafe olarak gözlenmişlerdir. Her testten sonra %70'lik etanolle aktivite odası temizlenmiştir (Bilge ve Erol, 2012). Cihaz bir bilgisayara bağlıdır ve bu sayede stereotipik, ambulatuvar, horizontal, vertikal hareketlerin sayısını ve stereotipik ve ambulatuvar hareketlerin yüzdesiyle birlikte dinlenme yüzdesini de otomatik olarak vermektedir.

### ***3.1.2 Yükseltilmiş artı labirent (anksiyete değerlendirmesi):***

70 cm yükseklikte iki açık (10 cm en x 50 cm boy) ve iki kapalı (10 cm en x 50 cm boy ve 40 cm yükseklik) kolun ortasında (10x10 cm) aydınlık kola bakacak şekilde hayvan bırakılmış ve 5 dakika süreyle açık ve kapalı alana giriş çıkış sayısı ve süresi saptanmıştır (Yildirim, Erol, Ulupinar, 2012). Her testten sonra %70'lik etanolle aktivite odası temizlenmiştir (Bilge ve Erol, 2012).

### ***3.1.3 Yükseltilmiş artı labirent (öğrenme fonksiyonu değerlendirmesi):***

İlk değerlendirmeden bir hafta sonra bellek değerlendirmesi için aynı labirentin açık uzun kolunun başına sıçan bırakılmış ve ilk kapalı alana girmesi

için geçen latent süre saptanmıştır. Bu değerlendirme artarda 5 gün süreyle ilaç uygulamasından bir saat sonra yapılarak bellek fonksiyonu değerlendirilmiştir (Yildirim vd., 2012).

#### ***3.1.4 Rotarod testi:***

Motor koordinasyonu değerlendirmek için kullanılan bu testte dönen bir silindir olan bir aparat olan rot-a-rod cihazı (MAY 972-A, ROTA ROD; COMMAT, Ankara/Turkey) kullanılmıştır. Her bir sıçanın dönen silindir üzerinde geçirdiği zaman kaydedilmiştir (Kilic vd., 2012). Hayvanların dönen bir çubuk üzerinde düşmeden durabildikleri sürenin motor kabiliyetleriyle korele olduğu kabul edilmektedir (Feyissa vd., 2017).

#### ***3.1.5 Grip Testi:***

Hayvanların koordinasyon yeteneği ve gücü yerden 80 cm yükseklikteki 50 cm uzunluktaki ve 3 mm çapındaki bir çubuğa tutunması sağlanarak değerlendirilmiştir. Yere yumuşak bez parçaları konarak hayvanların düşmesi halinde zarar görmemesi sağlanmıştır. Yatay çubuğun ortasına tutundurulan hayvanların kaçma veya düşmesine kadar geçen süreler kaydedilip aşağıdaki şekilde skorlanarak değerlendirilmiştir (Yildirim vd., 2012; Pellow vd., 1985):

0: Düşme 1: Ön ayaklarıyla asılı kalma, 2: 1'deki gibi + çubuğa tırmanma. 3: İki ön ayağıyla +bir veya iki arka ayakla asılı kalma, 4: 4 ayak +kuyrukla çubuğa tutunma, 5: 150 saniyeden daha uzun süre asılı kalma veya 50 saniye içinde kaçma, 6: 41-50 saniye içinde kaçma, 7: 31-40 saniye içinde kaçma, 8: 21-30 saniye içinde kaçma, 9: 11-20 saniye içinde kaçma, 10: ilk 10 saniye içinde kaçma.

Her bir hayvanın skoru 15-20 dakika arayla yapılan iki denemenin ortalaması alınarak belirlenmiştir.

#### ***3.1.6 Porsolt zorlu yüzdürme testi:***

Test 2 günlük bir prosedür olup, sıçanlar kaçışın mümkün olmadığı koşullar altında yüzerler. İlk günde sıçanlar önceden suyla (23-25°C sıcaklıkta) tabandan  $21.5 \pm 1.5$  cm yüksekliğe kadar doldurulmuş olan (35x20 cm çapında) pleksiglas silindirler içine atılıp yüzmeye zorlanmışlardır. Sıçanlar 15 dakika sonra sudan çıkartılmış, havlularla kurulmuş ve sıcak bir ortama

konulmuşlar, 24 saat sonra kumarin türevlerinin uygulamasının ardından 60 dakika sonra 5 dakikalık bir test daha gerçekleştirilmiş ve immobilité (hareketsizlik), tırmanma ve dalma periyotları deneysel koşulları bilmeyen bir gözlemci tarafından kaydedilmiştir (Armario vd., 1988).

Gruplarımızda yer alan sıçan sayıları ve ait oldukları grupları aşağıda Tablo 3.1.'de görülebilir:

**Tablo 3.1.** Sıçan gruplarımızda yer alan hayvan sayıları (P: prantşimgin, F: felamedin)

	Her bir gruptaki hayvan sayısı	
Kontrol	8	
<b>P (doz)</b>		
5 mg/kg	8	
10 mg/kg	8	
60 mg/kg	8	
<b>F (doz)</b>		
5 mg/kg	8	
10 mg/kg	8	
30 mg/kg	8	
	Toplam	<b>56</b> sıçan

Alınmış olan etik kurul izni uyarınca, çalışma sonunda aşırı doz eter anestezisiyle hayvanların hayatına son verilmiştir.

### **3.2 Fareler Üzerinde Gerçekleştirilen Çalışmalar ve Yöntemlerin Detayları:**

Sıçanlarda en etkili olduğı bulunan 30 mg/kg dozun farelerdeki psikoz ve Parkinson testlerinde kullanılmasına karar verilmiştir. Söz konusu çalışmalar için 3-4 aylık (30-35 g ağırlığında) erkek Swiss albino fareler kullanılmıştır. Yukarıda da belirttiğimiz üzere psikoz üzerindeki etki ve Parkinson hastalığı ile ilgili çalışmalarda 6 hayvan içeren 3'er grup oluşturulmuştur (iki etken

madde çalışması için toplam 78 hayvan) ve çalışma sonunda aşırı doz eter anesteziyle hayvanların hayatına son verilmiştir.

Yukarıda da belirttiğimiz üzere, sıçanlarda santral sinir sistemi üzerinde maksimum etki gördüğümüz 30 mg/kg doz esas alınarak her iki maddenin belirlenen dozları 5 gün süreyle fare çalışmalarında uygulanmıştır.

### ***3.2.1 Psikoz üzerindeki etkilerin incelenmesi:***

Yukarıda özellikleri verilen fareler kontrollü ortamda (21±2°C'ta 12 saat ışık/karanlık döngüsü, standart yem ve suya erişim serbest olacak şekilde) Tıbbi Farmakoloji AD'da tutulmuşlardır. Hayvanlar rastgele olarak 4 gruba ayrılmış, ilk grup da kendi içinde 4 gruba ayrılmış (kontrol, MK-801, MK801+P, MK801+F) ve bu alt gruba lokomotor aktivite testi uygulanmıştır. Diğer gruplara sırasıyla katalepsi, tırmanma testleri uygulanmış ve deneysel Parkinson modeli olarak oksotremorinle tremorlar oluşturulmuştur (Kılıç vd., 2012).

### ***3.2.2 Locomotor aktivitenin incelenmesi:***

Bu alt gruplarda MK-801 (0.3 mg/kg) i.p. uygulanmasından sonra sadece lokomotor testleri uygulanmıştır. Locomotor aktivite testi için her bir grupta 6 hayvan ve katalepsi ve tırmanma testleri için de aynı şekilde 6 hayvan yer almıştır. 1. grup kontrol grubudur ve 0.1 ml %20 DMSO/su sonrasında lokomotor testleri, katalepsi ve tırmanma testleri gerçekleştirilmiştir. 2. grup prantşimgin grubu ve 3. grup felamedin grubu olacak, sırasıyla prantşimgin ve felamedin'in seçilen dozları uygulanmıştır. Uygulamadan 1 saat sonra lokomotor testleri, katalepsi ve tırmanma testleri ayrı gruplarda gerçekleştirilmiştir.

- Locomotor aktivite: Prantşimgin/felamedin veya %20 DMSO/su dozundan 1 saat sonra farelere intraperitoneal olarak 0.3 mg/kg MK-801 uygulanmış ve 5 dakika sonra Locomotor aktivite testi için MAY AMS 02 Aktivimetre (Animal Activity Monitoring System, COMMAT) kullanılarak 5 dakika süreyle değerlendirmeler yapılmıştır (Pellow vd., 1985).

- Katalepsi: Hayvanlara DMSO, prantşimgin/felamedin ile birlikte 1.5 mg/kg haloperidol s.c. uygulanmış ve ilaç uygulandıktan bir saat sonra 3 saat boyunca her bir saatte 5 dakika süreyle katalepsi süresi saptanmıştır. Hayvanın ön ayakları yerden 6 cm yükseklikteki 0.6 cm çapındaki cam bagele tutunması sağlanarak katalepsi süresi değerlendirilmesi yapılmıştır (Pellow vd., 1985).
- Tırmanma: İlaç uygulanmasından 1 saat sonra 1.5 mg/kg apomorfin s.c. enjekte edilerek tırmanma davranışı değerlendirilmiştir. Enjeksiyondan sonra hayvanlar teker teker silindirik tek kafesler (13 cm yükseklik, 14 cm çap ve 3 mm gözenek genişliği) içine alınmış ve 30 dakika içinde tırmanma davranışı süresi saptanmıştır (Pellow vd., 1985).

### ***3.2.3 Parkinson üzerindeki aktivitenin incelenmesi:***

Kontrol ve ilaç uygulamasının ardından bir saat sonra 200 µg/kg oksotremorin i.p. yolla enjekte edilerek deneysel Parkinson tablosu oluşturulmuştur. Enjeksiyondan 5 dakika sonra 15 dakika boyunca tremorlar aşağıdaki şekilde skorlanmıştır (Armario vd., 1988):

0: Hiç yok, 1: Hafif (başın yavaş tremorları), 2: Orta (hızlı baş tremorları ve gövde ve ekstremiteler kasılmaları), 3: Şiddetli (Çok şiddetli tremorlar)

Gruplarımız ve her bir grupta yer alan hayvan sayısını gösteren tablolar aşağıdaki verilmektedir:

**Tablo 3.2.** Lokomotor etki çalışmasında yer alan fare sayıları (P: prantşimgin F: felamedin)

Lokomotor etki çalışması	Her bir gruptaki hayvan sayısı
Kontrol (%20 DMSO/su)	6
<b>MK-801</b>	6
<b>MK-801+P maddesi (tek doz – 30 mg/kg)</b>	6
<b>MK-801+F maddesi (tek doz – 30 mg/kg)</b>	6
	Toplam <b>24</b> fare



**Tablo 3.3.** Katalepsi çalışmasındaki fare sayıları (P: prantşimgin F: felamedin)

Katalepsi çalışması	Her bir gruptaki hayvan sayısı
Kontrol (%20 DMSO/su)	6
P (tek doz – 30 mg/kg)	6
F (tek doz – 30 mg/kg)	6
	Toplam 18 fare

**Tablo 3.4.** Tırmanma üzerindeki etki çalışmasında yer alan fare sayıları (P: prantşimgin F: felamedin)

Tırmanma üzerindeki etki çalışması	Her bir gruptaki hayvan sayısı
Kontrol (%20 DMSO/su)	6
P (tek doz – 30 mg/kg)	6
F (tek doz – 30 mg/kg)	6
	Toplam 18 fare

**Tablo 3.5.** Parkinson üzerindeki etki çalışmasında yer alan fare sayıları (P: prantşimgin, F: felamedin)

Parkinson çalışması	Her bir gruptaki hayvan sayısı
Kontrol (%20 DMSO/su)	6
P (tek doz – 30 mg/kg)	6
F (tek doz – 30 mg/kg)	6
	Toplam 18 fare

### 3.3 İstatistiksel Analiz:

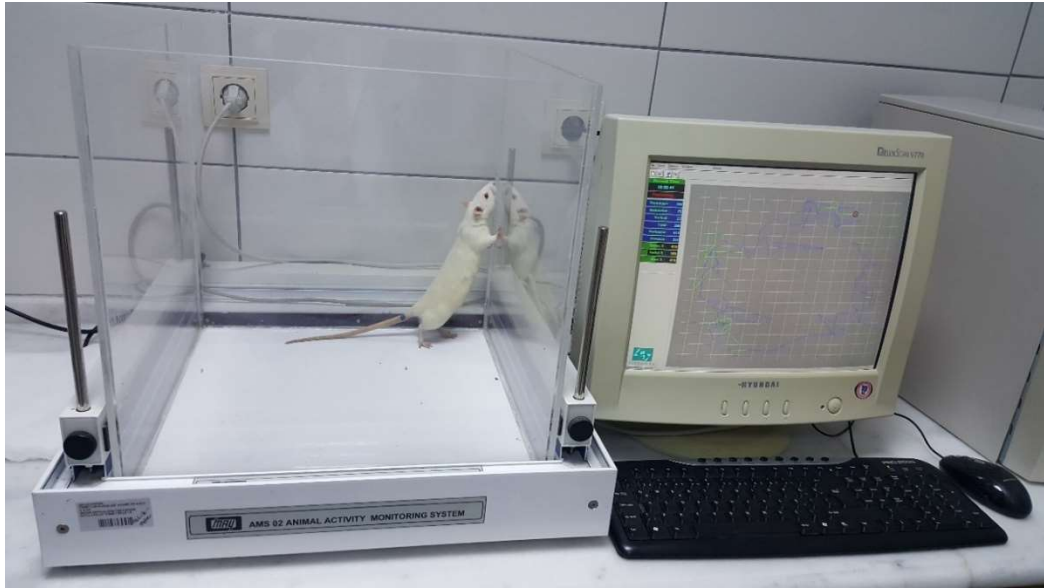
Sonuçlar ortalama  $\pm$  SEM olarak ifade edilmiştir. Analizler için, Student's t testi, Mann-Whitney U testi ve Fisher'in exact  $\chi^2$  testi kullanılmıştır. Ayrıca One Way Anova ve Kruskal Wallis de yararlanılan testler arasındadır. Analizlerin yapılması sırasında IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programından faydalanılmıştır.

## 4. BULGULAR

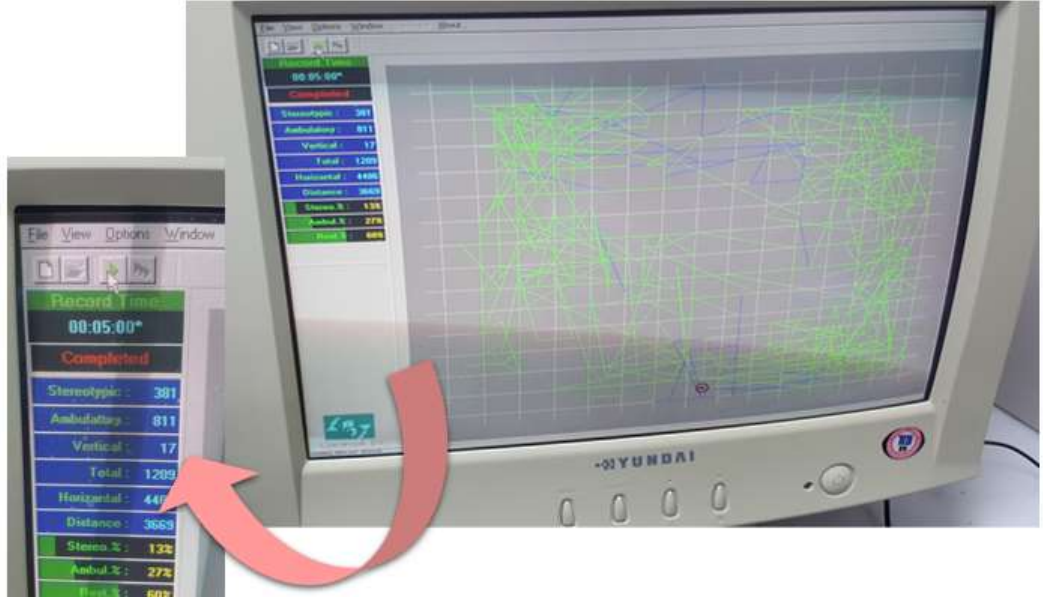
### 4.1 Sıçanlar üzerinde Gerçekleştirilen Çalışmalar ve Yöntemlerin Bulguları:

#### 4.1.1 Lokomotor aktivite çalışmaları bulguları

Prantşimgin/felamedin veya %20 DMSO/su içindeki dozun injeksiyonundan 60 dakika sonra sıçanlar aktivite testi için MAY AMS 02 Aktivitemetre (Animal Activity Monitoring Sistem, COMMAT, Ankara, Türkiye) kullanılarak 5 dakika süreyle değerlendirmeler yapılmıştır. Bu cihaz sayesinde sıçanların ve farelerin ambulatuvar, horizontal ve vertikal gibi lokomotor aktivitemetre parametreleri kaydedilebilmektedir. Lokomotor uyarıcı ya da inhibe edici etkilerin incelenmesi için kullanılan bu cihazda 40x40x40 cm pleksiglas alana alınan sıçanlar stereotipik (tekrarlayan), horizontal, vertikal, ambulatuvar hareketler ve total hareket sayısı ve total kat edilen mesafe olarak gözlenmişlerdir. Her testten sonra %70'lik etanolle aktivite odası temizlenmiştir (Bilge ve Erol, 2012). Cihaz bir bilgisayara bağlıdır ve bu sayede stereotipik, ambulatuvar, horizontal, vertikal hareketlerin sayısını ve stereotipik ve ambulatuvar hareketlerin yüzdesiyle birlikte dinlenme yüzdesini de otomatik olarak vermektedir.



Şekil 4.1 Lokomotor aktivite çalışması



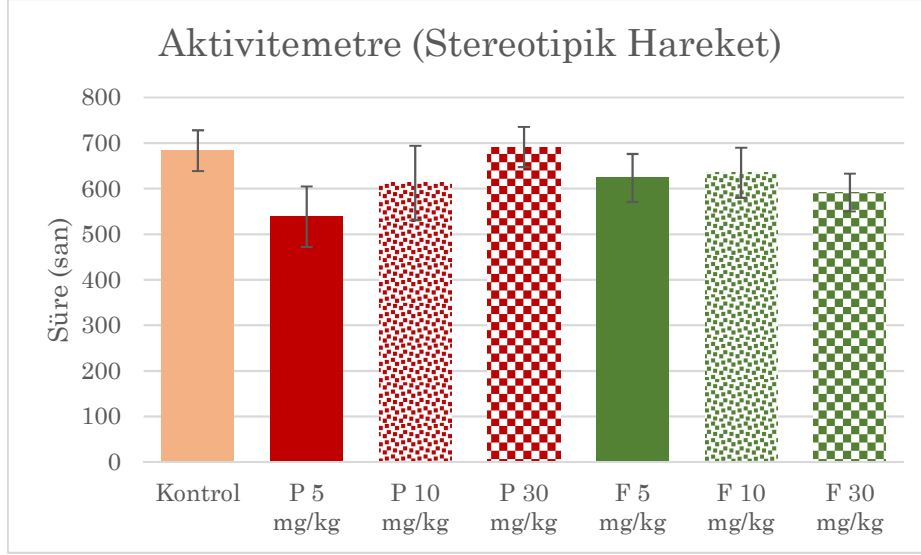
Şekil 4.2 Hayvan hareketlerinin bilgisayar ekranında gözlenmesi

Elde edilen bulgular her bir parametre için aşağıda verilmektedir.

#### 4.1.1.1 Stereotipik hareket bulguları

Tablo 4.1 Stereotipik hareketlere ilişkin verilerin tablolaştırılmış hali

Grup	Ortalama	Standart Hata	Medyan
Kontrol	683,38	44,68	670,00 (577,75-781,75)
P 5 mg/kg	538,38	66,45	536,00 (372,00-789,00)
P 10 mg/kg	612,25	81,74	500,50 (452,50-848,50)
P 30 mg/kg	691,25	44,01	674,50 (587,25-810,00)
F 5 mg/kg	623,43	52,65	609,00 (542,00-620,00)
F 10 mg/kg	634,75	54,94	602,00 (515,50-764,00)
F 30 mg/kg	591,38	41,27	603,00 (522,00-669,00)



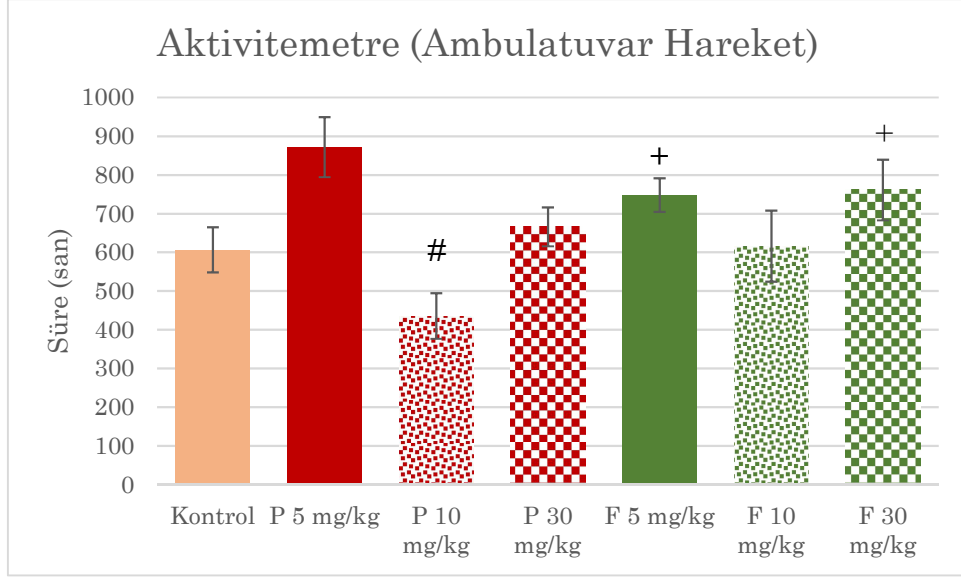
**Şekil 4.3** Stereotipik hareketlere ilişkin verilerin grafiksel gösterimi (gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir) (One Way Analysis of Variance)

Tablo ve grafikten anlaşılacağı üzere gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Kumarinler kendi aralarında değerlendirildiklerinde prantşimginin düşük dozda stereotipik hareketleri azalttığı, doza bağlı olarak da bir miktar artırdığı, felamedinin ise düşük dozda hafif bir artışa, yüksek dozda da azalmaya neden olduğu gözlenmiştir. Kontrolle karşılaştırıldığında stereotipik hareketlerin genel olarak azaldığı ve sadece P 30 mg/kg dozla benzer olduğu söylenebilir.

#### 4.1.1.2 Ambulatuvar hareket bulguları

**Tablo 4.2** Ambulatuvar hareketlere ilişkin verilerin tablolaştırılmış hali

Grup	Ortalama	Standart Hata	Medyan
<b>Kontrol</b>	606,50	58,33	672,50 (416,50-732,50)
<b>P 5 mg/kg</b>	871,75	77,55	845,00 (646,00-985,00)
<b>P 10 mg/kg</b>	435,75	58,85	417,50 (329,25-596,25)
<b>P 30 mg/kg</b>	666,00	50,05	629,00 (541,50-779,50)
<b>F 5 mg/kg</b>	748,00	43,45	731,00 (638,00-864,00)
<b>F 10 mg/kg</b>	616,00	91,74	664,50 (373,00-862,50)
<b>F 30 mg/kg</b>	761,00	78,24	805,00 (561,25-890,00)



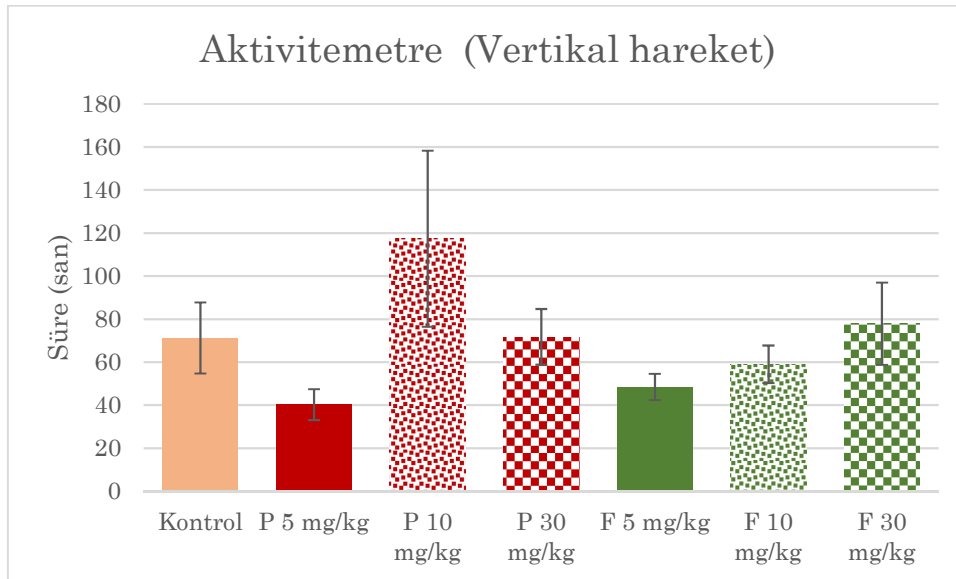
**Şekil 4.4** Ambulatuvar hareketlere ilişkin verilerin grafiksel gösterimi. ( $\#p < 0.002$  (P 5 mg/kg'a oranla),  $+p < 0.002$  (P 10 mg/kg'a oranla) (One Way Analysis of Variance))

Ambulatuvar hareketler açısından istatistiksel bir farklılık olduğu gözlenmiştir. Prantşimgin 5 mg/kg dozda uygulandığında ambulatuvar hareket olarak da belirtilen gezinme hareketini kontrole göre anlamlı şekilde artırmış, 10 mg/kg dozda kontrole ve 5 mg/kg dozda anlamlı şekilde azaltmış, 30 mg/kg dozda ambulatuvar hareket kontrole göre hafif bir artış göstermiş ancak 5 mg/kg dozdan daha düşük düzeyde kalmıştır. Bu açıdan bifazik etkisi gözlenmiştir. Felamedin ele alındığında ise benzer bir durumun olduğu gözlenmiştir. Ancak 10 mg/kg dozla olan azalma prantşimginin göre daha düşüktür, 30 mg/kg dozda oluşan artış da prantşimginden daha fazladır.

#### 4.1.1.3 Vertikal hareket bulguları

Tablo 4.3 Vertikal hareketlere ilişkin verilerin tablolaştırılmış hali

Grup	Ortalama	Standart Hata	Medyan
Kontrol	71,25	16,55	54,50 (40,75-85,50)
P 5 mg/kg	40,25	7,20	38,00 (28,00-52,00)
P 10 mg/kg	117,38	40,95	68,00 (34,00-222,00)
P 30 mg/kg	71,75	12,95	68,50 (36,00-110,50)
F 5 mg/kg	48,43	6,09	57,00 (31,00-62,00)
F 10 mg/kg	59,00	8,74	61,00 (34,75-83,75)
F 30 mg/kg	77,88	19,14	66,50 (40,25-105,25)



Şekil 4.5 Vertikal hareketlere ilişkin verilerin grafik gösterimi (gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir) (One Way Analysis of Variance)

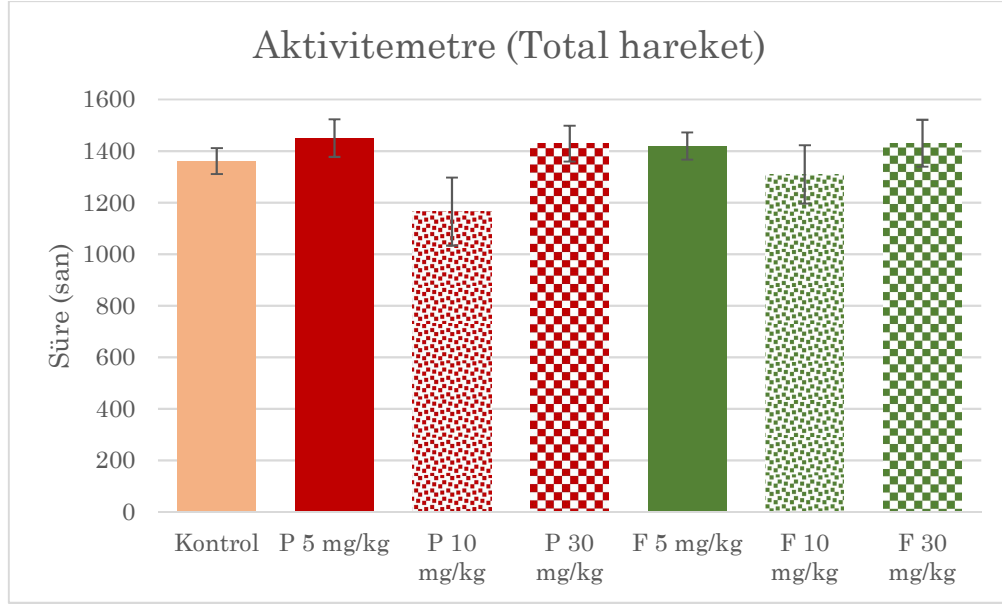
Vertikal hareketlere ilişkin davranış incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak bir fark olmadığı söylenebilir. Prantşimgin 30 mg/kg dozda kontrole oranla kaydadeğer bir artış sergilemiştir ancak grup içindeki standart sapma oldukça yüksek olduğundan istatistiksel açıdan anlamlılık bulunmamaktadır. Hayvanlar arasında varyasyon olabildiğinden, yine de prantşimginin 10 mg/kg dozda kontrole göre belirgin bir artışa neden olduğu

söylenbilir. 5 mg/kg doz vertikal hareketleri azaltmış, 30 mg/kg doz ise kontrole oranla çok hafif bir artışa neden olmuştur. Felamedinde ise öncelikle 5 mg/kg dozda kontrole oranla belirgin bir azalma görülmüş, sonraki dozlarda vertikal hareketler doza bağlı olarak artmış, ancak en yüksek dozda kontrolü hafifçe geçmiştir. Prantşimginle bifazik, felamedinle doz-bağımlı değişim izlenmiştir. İki maddenin etkinliği birbiriyle karşılaştırıldığında prantşimginin arama ve merak davranışı olan vertikal hareketleri artırdığı söylenbilir.

#### 4.1.1.4 Total hareket bulguları

**Tablo 4.4** Total hareketlere ilişkin verilerin tablolaştırılmış hali

Grup	Ortalama	Standart Hata	Medyan
<b>Kontrol</b>	1361,13	50,53	1346,00 (1294,75-1372,50)
<b>P 5 mg/kg</b>	1450,38	73,11	1528,00 (1262,00-1695,00)
<b>P 10 mg/kg</b>	1165,38	131,92	1053,00 (903,75-1528,00)
<b>P 30 mg/kg</b>	1429,00	69,54	1383,50 (1277,00-1616,75)
<b>F 5 mg/kg</b>	1419,86	52,82	1384,00 (1330,00-1564,00)
<b>F 10 mg/kg</b>	1309,75	112,99	1345,50 (1074,00-1499,75)
<b>F 30 mg/kg</b>	1430,25	91,11	1482,00 (1196,25-1667,75)



**Şekil 4.6** Total hareketlere ilişkin verilerin grafiksel gösterimi (gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir) (One Way Analysis of Variance)

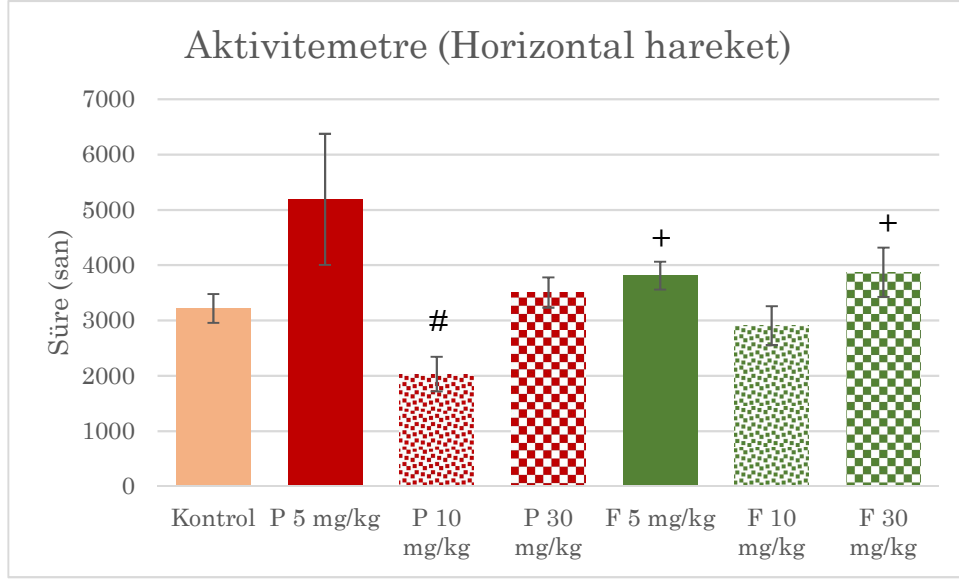
Total hareketler açısından istatistiksel olarak bir fark bulunmamaktadır. Her iki maddenin de kontrole ve birbirlerine oranla çok fazla bir değişikliğe neden olmadığı söylenebilir. Sonuçlarla ilgili söylenebilecek tek şey her iki maddenin de 10 mg/kg dozunun kontrole oranla total harekette kontrole oranla azalmaya neden olmuş olmasıdır. Ancak standart sapmanın nispeten yüksek olması nedeniyle çok anlamlı bir bulgu olarak kabul edilemeyebilir.

#### 4.1.1.5 Horizontal hareket bulguları

**Tablo 4.5** Horizontal hareketlere ilişkin verilerin tablolatırılmış hali

Grup	Ortalama	Standart Hata	Medyan
<b>Kontrol</b>	3217,25	259,54	3336,50 (2561,00-3789,75)
<b>P 5 mg/kg</b>	5190,25	1185,20	3997,00 (3769,00-5058,00)
<b>P 10 mg/kg</b>	2030,25	312,00	1946,50 (1197,00-2820,75)
<b>P 30 mg/kg</b>	3504,50	272,60	3325,00 (2910,00-4370,75)
<b>F 5 mg/kg</b>	3811,14	250,85	3731,00 (3642,00-4057,00)
<b>F 10 mg/kg</b>	2906,00	350,78	3270,00 (2303,75-3678,25)
<b>F 30 mg/kg</b>	3870,88	445,35	3706,00 (2630,25-4989,25)





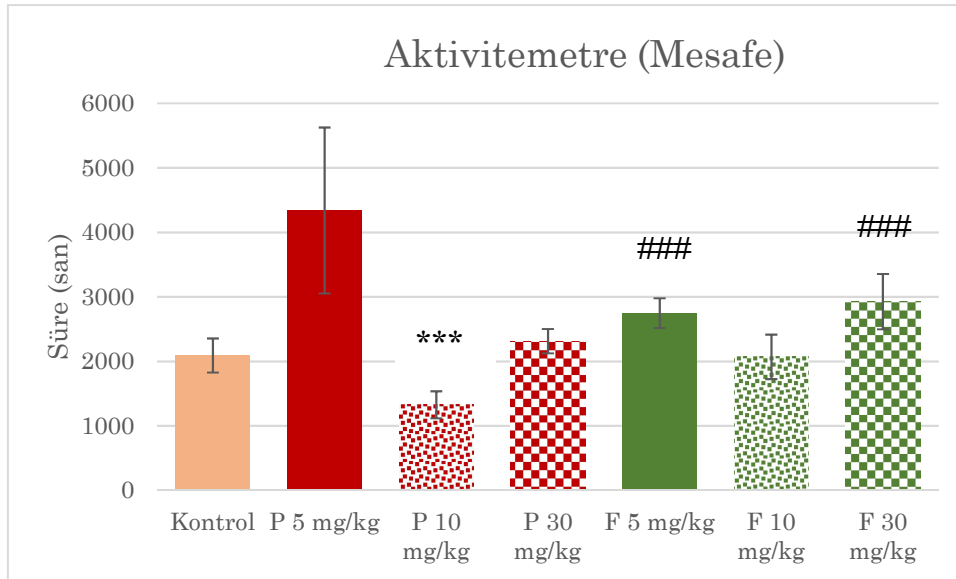
**Şekil 4.7** Horizontal hareketlere ilişkin verilerin grafiksel gösterimi. # $p < 0.002$  (P 5 mg/kg'a oranla), + $p < 0.002$  (P 10 mg/kg'a oranla) (Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks)

Horizontal hareketlere ilişkin veriler incelendiğinde keşif davranışı olan horizontal hareketin sadece prantşimginin 5 mg/kg dozunda kontrole göre anlamlı şekilde artmış olduğundan bahsedilebilir. 10 mg/kg dozda hem kontrole hem de düşük doza oranla kaydadeğer bir azalma gözlenmiş, 30 mg/kg dozda kontrole ve 10 mg/kg doza göre bir miktar artış olmuştur. Felamedinde de aynı şekilde önce artış ve azalma gözlenmektedir ancak prantşimgin ile olan kadar belrigin değildir. Her iki madde için de bifazik etkinin görüldüğü ve 5 mg/kg dozun total hareketleri artırdığını ve prantşimginin daha etkili olduğunu söylemek mümkündür.

#### 4.1.1.6 Alınan mesafe bulguları

Tablo 4.6 Alınan mesafeye ilişkin verilerin tablolaştırılmış hali

Grup	Ortalama	Standart Hata	Medyan
Kontrol	2091,63	264,39	2291,00 (1387,75-2395,75)
P 5 mg/kg	4337,75	1286,88	3475,00 (2433,00-3802,00)
P 10 mg/kg	1326,25	210,31	1289,00 (760,50-1963,50)
P 30 mg/kg	2312,38	188,33	2357,50 (1824,50-2733,50)
F 5 mg/kg	2748,43	231,04	2678,00 (2288,00-2959,00)
F 10 mg/kg	2070,25	344,85	2145,50 (1243,00-2679,75)
F 30 mg/kg	2925,88	427,45	2843,00 (1758,75-3768,00)



Şekil 4.8 Alınan mesafeye ilişkin verilerin grafiksel gösterimi. \*\*\* $p < 0.001$  (P 5 mg/kg'a oranla), # $p < 0.001$  (P 10 mg/kg'a oranla) (Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks)

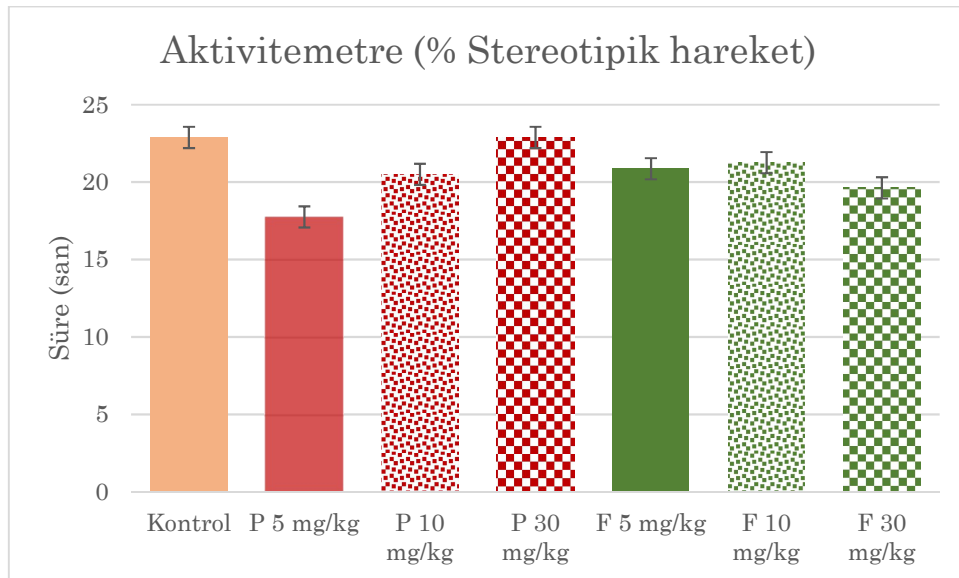
Alınan mesafeye ilişkin veriler istatistiksel olarak anlamlıdır. Prantşimgin 5 mg/kg doz sıçanların kat ettiği mesafeyi hem kontrole, hem maddenin diğer dozlarına hem de felamedinin tüm dozlarına oranla kaydadeğer şekilde artılmıştır. Maddeler kendi içlerinde bakıldığında total harekette önce artışa, sonra azalmaya ve sonra yine artışa neden olma şeklinde bir davranışa neden olmaktadır. Prantşimgin 5 mg/kg dozda yukarıda da belirttiğimiz üzere

en fazla etkinliğe sahip olan dozdur. Felamedinin karşılık gelen dozu bu kadar yüksek bir artışa yol açamamıştır. Prantsimginin 10 mg/kg dozunun gösterdiği azalma da oldukça fazladır. 30 mg/kg dozlar ise benzer düzeyde bir artışa neden olmuşlardır. Her iki madde de bifazik etki göstermiştir.

#### 4.1.1.7 Stereotipik hareket yüzdesi bulguları

**Tablo 4.7** Stereotipik hareketlerin yüzdesine ilişkin verilerin tablolaştırılmış hali

Grup	Ortalama	Standart Hata	Medyan
Kontrol	22,88	1,47	22,50 (19,25-26,25)
P 5 mg/kg	17,75	2,23	18,00 (12,00-26,00)
P 10 mg/kg	20,50	2,69	17,00 (15,00-28,50)
P 30 mg/kg	22,88	1,51	22,50 (19,25-26,75)
F 5 mg/kg	20,86	1,77	20,00 (18,00-21,00)
F 10 mg/kg	21,25	1,89	20,00 (17,25-25,75)
F 30 mg/kg	19,63	1,35	20,00 (17,25-22,00)



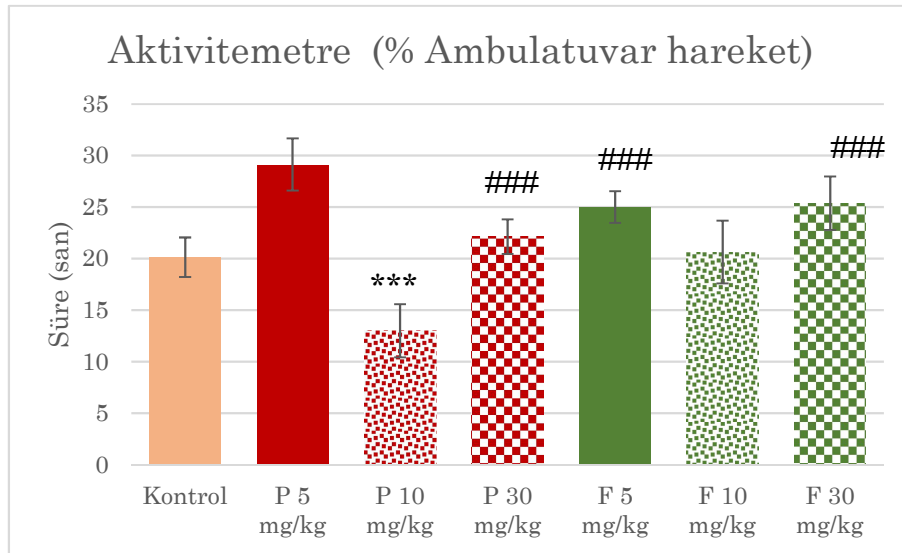
**Şekil 4.9** Stereotipik hareketlerin yüzdesine ilişkin verilerin grafiksel gösterimi (gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir) (One Way Analysis of Variance)

Stereotipik hareketlerin yüzdesinde istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamaktadır. Veriler Şekil 4.3 ile aynı şekilde yorumlanabilir.

#### 4.1.1.8 Ambulatuvar hareket yüzdesi bulguları

**Tablo 4.8** Ambulatuvar hareketlerin yüzdesine ilişkin verilerin tablolaştırılmış hali

Grup	Ortalama	Standart Hata	Medyan
Kontrol	22,88	1,47	22,50 (19,25-26,25)
P 5 mg/kg	17,75	2,23	18,00 (12,00-26,00)
P 10 mg/kg	20,50	2,69	17,00 (15,00-28,50)
P 30 mg/kg	22,88	1,51	22,50 (19,25-26,75)
F 5 mg/kg	20,86	1,77	20,00 (18,00-21,00)
F 10 mg/kg	21,25	1,89	20,00 (17,25-25,75)
F 30 mg/kg	19,63	1,35	20,00 (17,25-22,00)



**Şekil 4.10** Ambulatuvar hareket yüzdesine ilişkin verilerin grafiksel gösterimi.

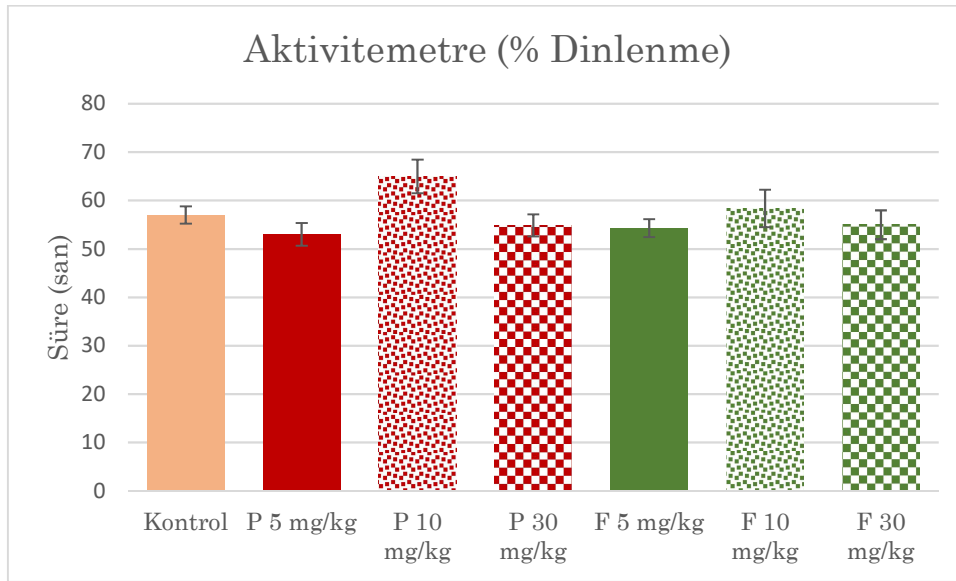
\*\*\*  $p < 0.001$  (P 5 mg/kg'a oranla), ###  $p < 0.001$  (P 10 mg/kg'a oranla) (One Way Analysis of Variance)

Bu bulgular için de Şekil 4.4'e benzer bir yorum yapmak mümkündür.

#### 4.1.1.9 Dinlenme yüzdesi bulguları

Tablo 4.9 Dinlenme yüzdesine ilişkin verilerin tablolştırılmış hali

Grup	Ortalama	Standart Hata	Medyan
Kontrol	57,00	1,79	57,50 (56,00-60,50)
P 5 mg/kg	53,00	2,34	50,00 (46,00-60,00)
P 10 mg/kg	65,00	3,48	68,00 (54,25-70,75)
P 30 mg/kg	54,88	2,28	57,00 (48,50-60,00)
F 5 mg/kg	54,29	1,85	55,00 (49,00-58,00)
F 10 mg/kg	58,38	3,86	57,50 (51,00-65,75)
F 30 mg/kg	55,00	2,98	54,00 (46,50-63,00)



Şekil 4.11 Dinlenme yüzdesine ilişkin verilerin grafiksel gösterimi (gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir) (One Way Analysis of Variance)

Dinlenme yüzdesinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Her iki madde de dinlenme yüzdesinde önce azalma, sonra hafif bir artma ve sonrasında tekrar azalma şeklinde benzer bir değişikliğe sebep olmuşlardır 30 mg/kg dozda hemen hemen aynı düzeyde bir etki

gözenmişken, 5 mg/kg dozda felamedin, 10 mg/kg dozda ise prantşimgin daha etkilidir. Kontrole göre anlamlılığın en yüksek olduğu madde ve doz prantşimginin 10 mg/kg dozudur ancak yukarıda da belirttiğimiz üzere kontrole oranla çok anlamlı bir farklılığa neden olamamıştır.

#### 4.1.2 Yükseltilmiş artı labirent (anksiyete değerlendirmesi) bulguları



Şekil 4.12 Yükseltilmiş artı labirent düzeneği

Bu çalışmada yüksekliğin kullanılması hayvanların bilmedikleri bir ortamı tanımaya çalışmalarını sırasında karşılaştırmalı anksiyeteyi arttırıcı bir etkendir. Hayvanlar doğaları gereği açık alanlardan ve yüksekliklerden korkmaktadırlar (Aykaç, Süer, Taşkıran, 2015). Anksiyolitik ajanların hayvanların açık alanda kalış sürelerini artırdığı bilinmektedir. Bu ajanlar aynı zamanda sıçanların açık kollara giriş sayısının her iki kola da toplam giriş sayısına oranını arttırmaktadır (Walf ve Frye, 2007).

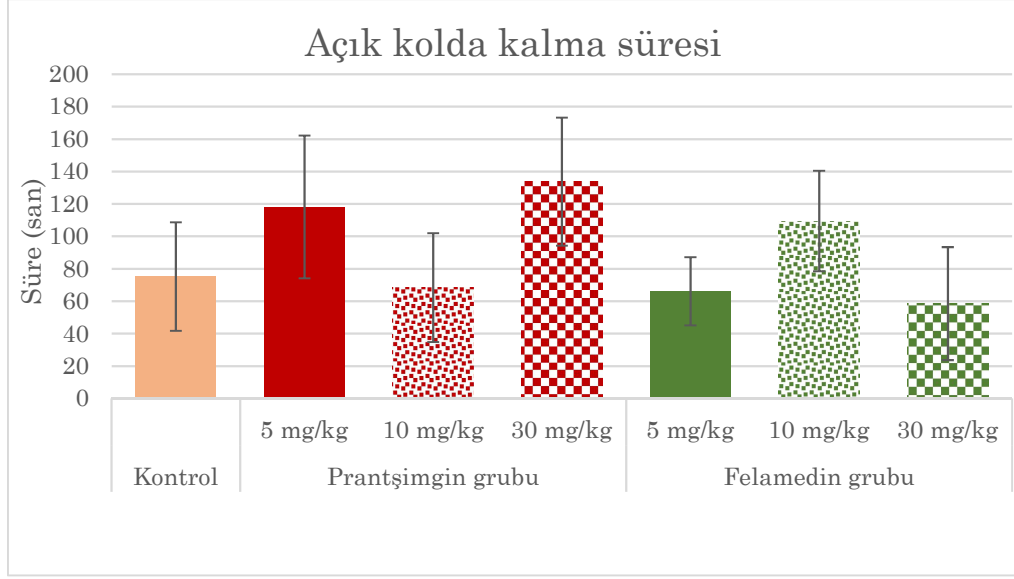
Hayvanlar aydınlık kola (açık) bakacak şekilde düzeneğin üzerine yerleştirilir ve düzenek üzerindeki davranışları incelenir. Hayvanın kapalı kola ilk olarak girdiği süre, açık-kapalı kollara giriş çıkış sayısı, açık ve kapalı kollarda kalma süreleri değerlendirmeye alınabilir. Bu çalışma kapsamında sıçanların açık kolda kalma süreleri değerlendirmeye alınmıştır.



Şekil 4.13 Yükseltmiş labirent düzeneğindeki hayvan hareketleri

Tablo 4.10 Sıçanların açık kolda kalma süreleri

Açık kolda kalma süresi (san)							
Gruplar	Kontrol	Prantşimgin (P) grubu			Felamedin (F) grubu		
		5 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg	5 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg
Ortalama	75,25	118,142857	68,375	133,75	66,125	109,5	58,5
Standart Sapma	94,6916047	124,66412	95,02922	111,5037	59,59491	87,59485	98,55238
Standart Hata	33,4785379	44,0754224	33,5979	39,42251	21,06998	30,96945	34,84353



**Şekil 4.14** Açık kolda kalma süresine ilişkin verilerin grafiksel gösterimi (gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir).

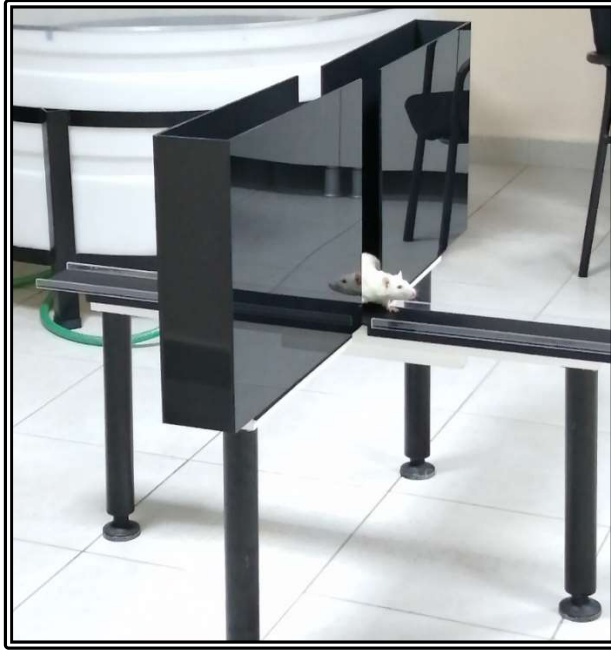
Bu davranışta istatistiksel olarak bir anlamlılık bulunamasa da, öncelikle her iki maddenin farklı davranışlara neden olduğundan bahsedilebilir. Prantşimgin 5 mg/kg dozda önce kontrole oranla açık alanda kalma süresinde artışa neden olmuş, 10 mg/kg dozda bu davranış değişmiş ve hayvanlar kapalı alanda daha çok kalmayı tercih etmiş, 30 mg/kg dozda yine ve 5 mg/kg doza oranla daha fazla olacak şekilde açık alanda kalabilmişlerdir. Felamedin ise 5 mg/kg dozda açık alanda kalış süresini azaltmış, 10 mg/kg dozda prantşimgin karşılık gelen dozuna ve kontrole oranla artırmış, 30 mg/kg dozda hem kontrole, hem prantşimginin karşılık gelen dozuna hem de kendisinin 5 mg/kg dozuna oranla belirgin şekilde azaltmıştır. Her iki madde de bifazik etki gözlenmiştir.

Kapalı alana girme ve orada kalma davranışı kemirgenlerde yaygın olarak görülen bir davranıştır, hayvanlar tarafından tercih edilmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilmeseler bile prantşimginin 5 ve 30 mg/kg dozlarının ve felamedin 10 mg/kg dozunun kontrole oranla anksiyolitik etkiye neden olmuş olabileceği düşünülebilir.



#### *4.1.3 Yükseltilmiş artı labirent (öğrenme fonksiyonu değerlendirme) bulguları*

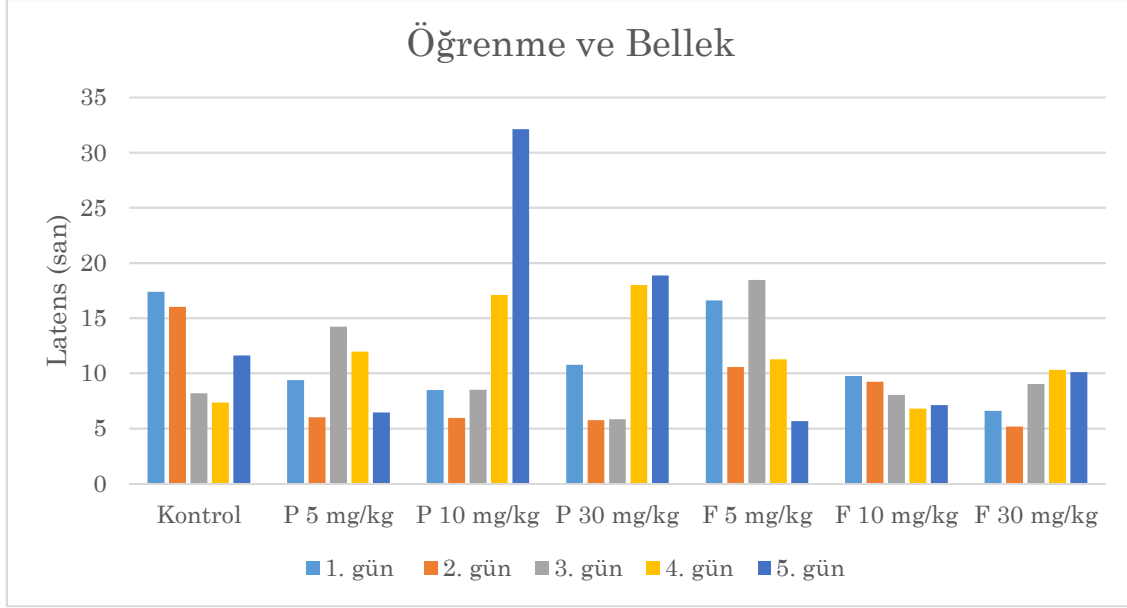
İlk değerlendirmeden bir hafta sonra bellek değerlendirme için aynı labirentin açık uzun kolunun başına sıçan bırakılmış ve ilk kapalı alana girmesi için geçen latent süre saptanmıştır. Bu değerlendirme art arda 5 gün süreyle ilaç uygulamasından bir saat sonra yapılarak bellek fonksiyonu değerlendirilmiştir (Yıldırım vd., 2012).



**Şekil 4.15** Yükseltilmiş artı labirentte öğrenme-bellek testi

**Tablo 4.11 Öğrenme ve bellek fonksiyonu çalışması verileri**

İlk kapalı alana giriş süresi için doza göre her bir günün ortalaması (san)							
Günler	Kontrol	P 5 mg/kg	P 10 mg/kg	P 30 mg/kg	F 5 mg/kg	F 10 mg/kg	F 30 mg/kg
1. gün	17,38	9,37	8,46	10,75	16,59	9,75	6,59
Standart sapma	11,21	7,68	6,88	12,99	9,13	7,63	4,99
Standart hata	3,96	2,9	2,43	4,59	3,23	2,7	1,76
2. gün	16	6,01	5,95	5,75	10,56	9,21	5,15
Standart sapma	19,62	4,71	7,18	5,18	7,85	10,08	4,45
Standart hata	6,93	1,78	2,54	1,83	2,76	3,56	1,57
3. gün	8,17	14,21	8,504	5,81	18,44	8,02	9,03
Standart sapma	9,77	12,39	10,11	6,12	44,69	6,66	10,46
Standart hata	3,46	4,68	3,57	2,16	15,8	2,35	3,7
4. gün	7,34	11,95	17,09	17,99	11,26	6,77	10,29
Standart sapma	6,95	8,92	22,67	13,83	11,64	4,98	16,75
Standart hata	2,46	3,37	8,01	4,89	4,12	1,76	5,92
5. gün	11,62	6,43	32,13	18,86	5,65	7,11	10,08
Standart sapma	10,69	4,04	40,65	20,61	4,32	6,14	20,7
Standart hata	3,78	1,53	14,37	7,28	1,53	2,17	7,32



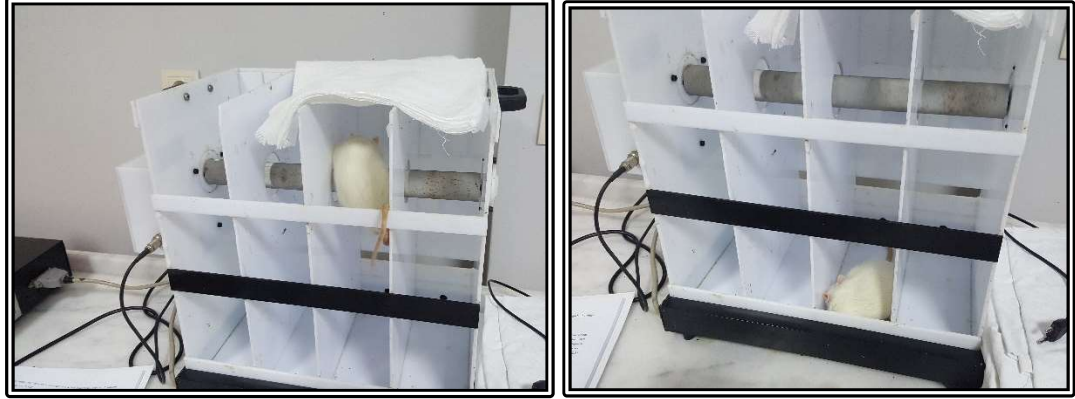
**Şekil 4.16** Öğrenme ve bellek fonksiyonu çalışmasının grafiksel gösterimi (gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir)

Burada da istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamamıştır. Ancak tablo ve grafikten de görüleceği üzere incelenen maddelerin öğrenme ve belleği artırmadığı, tersine biraz bozulmaya neden olduğu görülmektedir. Sadece 10 mg/kg felamedinin öğrenmeyi kolaylaştırdığı fark edilmektedir. Fakat burada şu hususu belirtmede fayda vardır, yapılan gözlem sonucu hayvanların açık alanda geçirdiği sürenin arttığı anlaşılmıştır. Hatta hayvanlar ilk etapta kapalı alana girmiş olsalar bile çok kısa süre sonra çıkmakta ve kah karşı kapalı kola girip çıkmakta, kah açık alanda gezinmektedir. 4 dakika boyunca kapalı alana hiç girmeden dışarıda kalan hayvanlar da olmuştur.

Sıçanların ve farelerin kapalı alanlarda bulunmayı tercih etmesi ve açık alanları keşfetmekten kaçınmaları doğaları gereği normal bir davranıştır. Yani hayvanların açık alanda kalma süreleri uzadıkça daha az endişeli oldukları kabul edilmektedir (Feyissa vd., 2017). Bu nedenle çalışmamızda gözlenen açık alanda kalış sürelerinin ya da açık alanı keşfetme isteğinde artışın kumarin türevlerinin uygulanmasından sonra hayvanların endişe düzeylerinde azalmaya yani anksiyolitik etki göstermesine neden olduğunu söylemek mümkündür.

#### 4.1.4 Rotarod testi bulguları

Rot-a-rod testinde kullanılan cihaz ve düzenekteki sıçan hareketleri aşağıda Şekil 4.17’de görülmektedir.



**A**

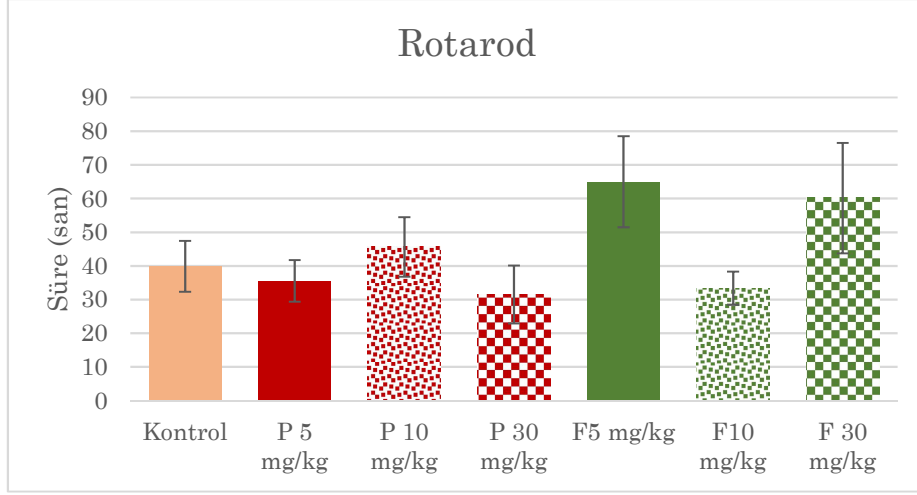
**B**

**Şekil 4.17** Rotarod cihazındaki sıçan davranışları (**A**: silindirde hareket eden sıçan ve **B**: düşmüş sıçan)

Rotarod testine ilişkin bulgular ise aşağıda verilmektedir.

**Tablo 4.12** Rotarod testinde elde edilen veriler (san)

Grup	Ortalama	Standart Hata	Medyan
Kontrol	39,88	7,57	34,00 (25,00-63,00)
P 5 mg/kg	35,57	6,17	28,00 (24,00-46,00)
P 10 mg/kg	45,63	8,83	33,00 (31,25-55,50)
P 30 mg/kg	31,53	8,62	29,50 (7,81-44,75)
F 5 mg/kg	65,00	13,53	76,00 (12,00-93,00)
F 10 mg/kg	33,38	4,91	35,50 (20,00-46,75)
F 30 mg/kg	60,13	16,42	44,00 (24,25-107,75)



**Şekil 4.18** Rotarod testine ilişkin ilişkin verilerin grafiksel gösterimi (gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir)

Her ne kadar felamedin 5 ve 30 mg/kg dozda motor koordinasyonu artırmış olsa da, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Ancak bifazik etki görülmektedir.

#### 4.1.5 Grip testi bulguları

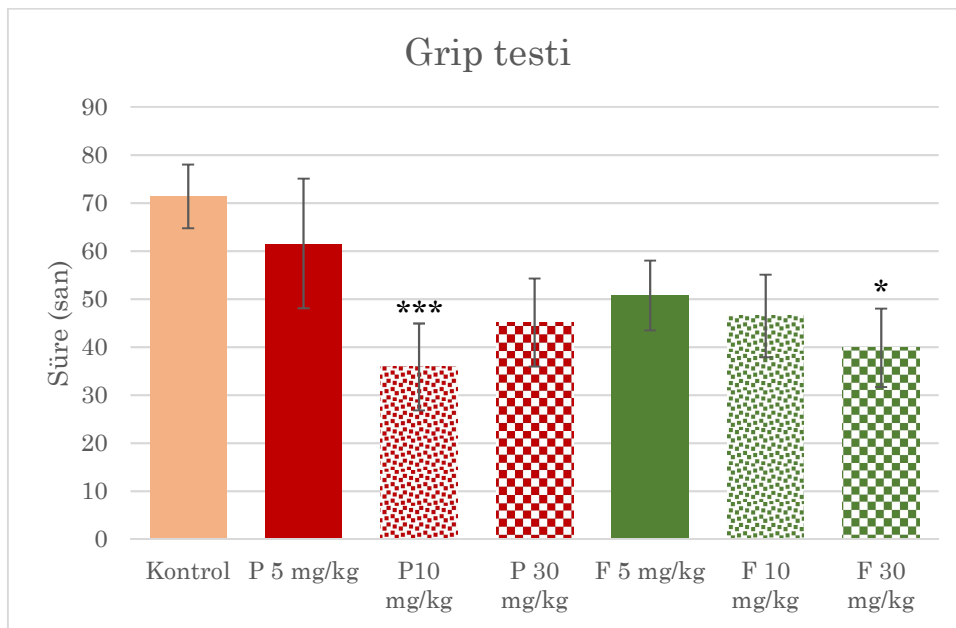
Grip testi düzeneği ve teste tabii tutulan hayvanların fotoğrafları ve elde edilen sonuçlar aşağıda verilmektedir.



**Şekil 4.19** Grip testindeki sıçanlar

**Tablo 4.13** Grip testinde elde edilen veriler (san)

Grup	Ortalama	Standart Hata	Medyan
Kontrol	71,38	6,64	68,50 (54,00-89,50)
P 5 mg/kg	61,57	13,50	62,00 (39,00-91,00)
P 10 mg/kg	35,88	9,05	39,00 (8,00-60,50)
P 30 mg/kg	45,13	9,18	44,50 (23,25-70,50)
F 5 mg/kg	50,75	7,25	44,00 (35,00-67,00)
F 10 mg/kg	46,50	8,60	37,50 (32,50-64,00)
F 30 mg/kg	39,88	8,17	39,00 (18,25-63,25)



**Şekil 4.20** Grip testinde elde edilen sonuçların grafiksel gösterimi \* $p < 0.05$ ,  
\*\*\* $p < 0.001$  (Kontrolle göre anlamlı) (One Way Analysis of Variance)

Her iki maddenin de motor becerileri doz-bağımlı olarak azalttığı gözlenmiştir. Ayrıca azalmanın prantşimgin ile daha fazla olduğu görülmektedir.

#### 4.1.6 Porsolt zorlu yüzdürme çalışması bulguları



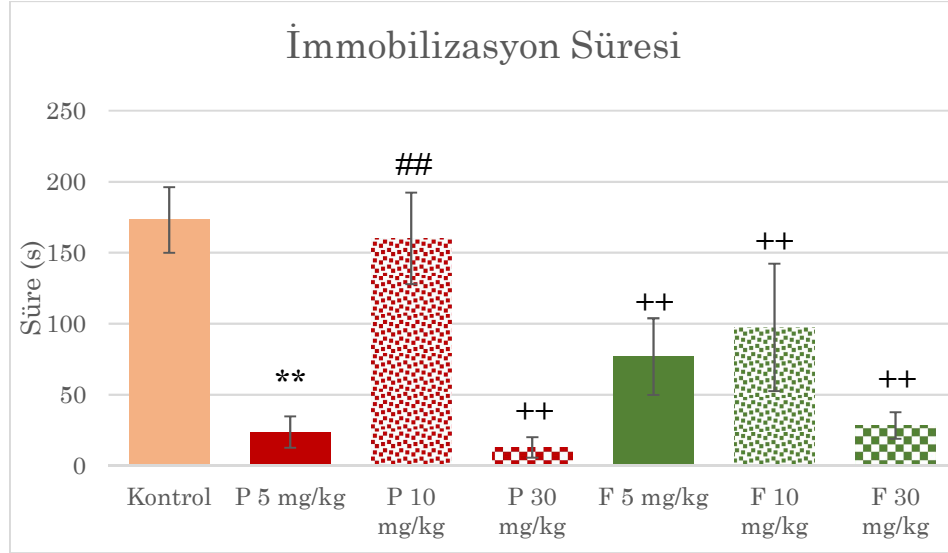
A

B

Şekil 4.21 Sıçanlarda klasik immobilizasyon duruşu (A: yandan, B: üstten görünüş)

Tablo 4.14 Porsolt zorlu yüzdürme çalışması değerleri (san)

Grup	Ortalama	Standart Hata	Medyan
Kontrol	173,13	23,11	155,00 (112,75-230,50)
P 5 mg/kg	23,75	11,00	13,00 (0,00-68,00)
P 10 mg/kg	160,13	32,16	140,50 (77,75-265,50)
P 30 mg/kg	13,00	7,20	0,00 (0,00-29,75)
F 5 mg/kg	76,88	27,00	51,00 (0,00-182,00)
F 10 mg/kg	97,50	44,86	22,50 (2,25-249,00)
F 30 mg/kg	28,38	9,41	19,50 (3,00-57,50)



**Şekil 4.22** Porsolt zorlu yüzdürme testinde elde edilen immobilizasyon sonuçlarının grafiksel gösterimi \*\*  $p < 0.01$  (kontrole oranla), ##  $p < 0.01$  (P 5 mg/kg'a oranla), ++  $p < 0.01$  (P 10 mg/kg'a oranla) (Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks)

Her iki madde de doz-bağımlı olarak immobilite sürelerini azaltmıştır ( $p < 0.01$ ). Ancak bu azalmada bifazik bir etki görülmüştür. İmmobilite süresinin azalması her iki maddenin de antidepresan etkisinin olabileceğini ancak bu etkinin de bifazik olduğunu düşündürmüştür.

## 4.2 Fareler Üzerinde Gerçekleştirilen Çalışmalar ve Yöntemlerin Detayları:

Sıçanlarda etkili olduğu bulunan 30 mg/kg dozun farelerdeki psikoz ve Parkinson testlerinde kullanılması planlanmıştır. Söz konusu çalışmalar için 3-4 aylık (30-35 g ağırlığında) erkek Swiss albino fareler kullanılmıştır.

### 4.2.1 Psikoz üzerindeki etkilerin incelenmesi:

4 gruba ayırdığımız (kontrol, MK-801, MK-801+P, MK-801+F) fareler üzerinde gerçekleştirdiğimiz çalışmanın sonuçları aşağıda verilmektedir.

#### 4.2.1.1 Apomorfine ile tırmanma davranışı bulguları

Öncelikle kumarin türevlerinin içinde çözündüğü DMSO'nun ve Apomorfine içinde çözündüğü Serum Fizyolojinin (SF) etkilerini gözlemek için bir grup hayvana sadece bu iki çözücü uygulanmıştır. Sonrasında sırasıyla



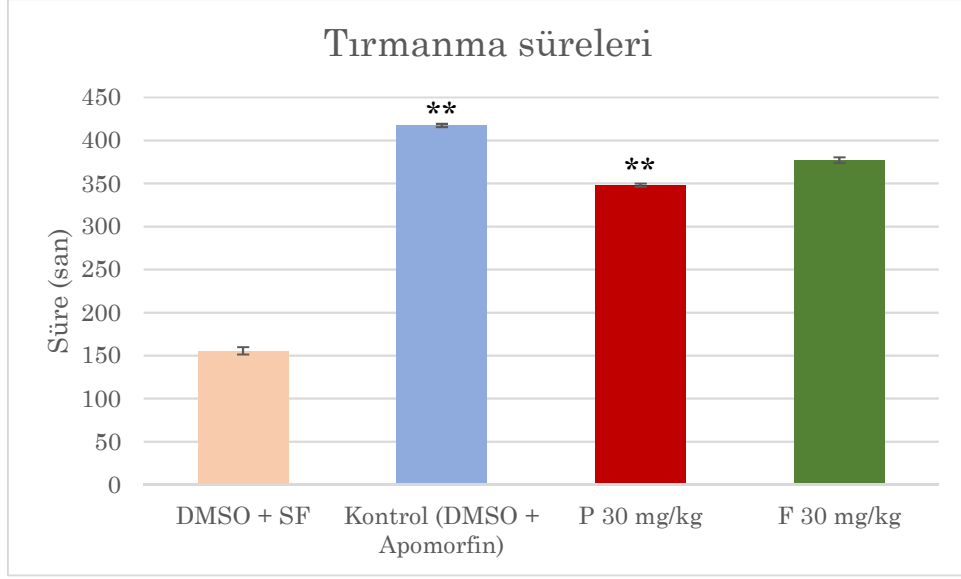
DMSO + Apomorfin ve DMSO + tez konumuzu oluşturan maddeler ayrı gruplara verilerek hayvanlardaki tırmanma davranışları gözlenmiştir.



şekil 4.23 Tırmanma davranışı testi için gözlenen fareler

Tablo 4.15 Apomorfin ile tırmanma süreleri (san)

Gruplar	DMSO + SF	Kontrol (DMSO + Apomorfin)	P 30 mg/kg	F 30 mg/kg
Ortalama	155,5	417,5	348,2	377,2
Standart sapma	109,50	122,55	82,25	267,67
Standart hata	4,27	1,85	1,81	3,27



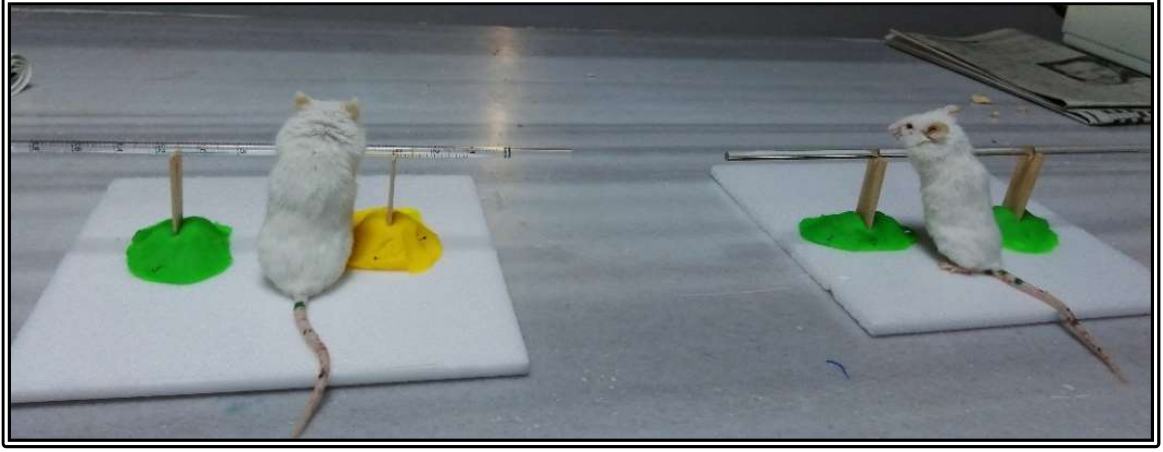
**Şekil 4.24** Apomorfinle tırmanma davranışının grafiksel gösterimi

\*\*  $p < 0.01$  (kontrole göre) (Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks)

Apomorfin belirgin bir şekilde tırmanma süresini artırmıştır ( $p < 0.01$ ). Her iki madde de yüksek dozda verildiğinde bu süreyi azaltmıştır. Ancak bu azalmada apomorfin grubuna göre anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ( $p > 0.05$ ).

#### 4.2.1.2 *Haloperidol ile katalepsi bulguları*

Bu çalışmada yine önce çözücülerin etkisi, sonra haloperidolün etkisi ve en sonunda haloperidolle birlikte iki kumarin türevinin etkileri ayrı gruplarda incelenmiştir. Kumarinler uygulandıktan sonra toplamda 3 saat olmak üzere her saatte bir hayvanlar deneye tabi tutulmuşlardır. Deney sonuçları aşağıda verilmektedir.

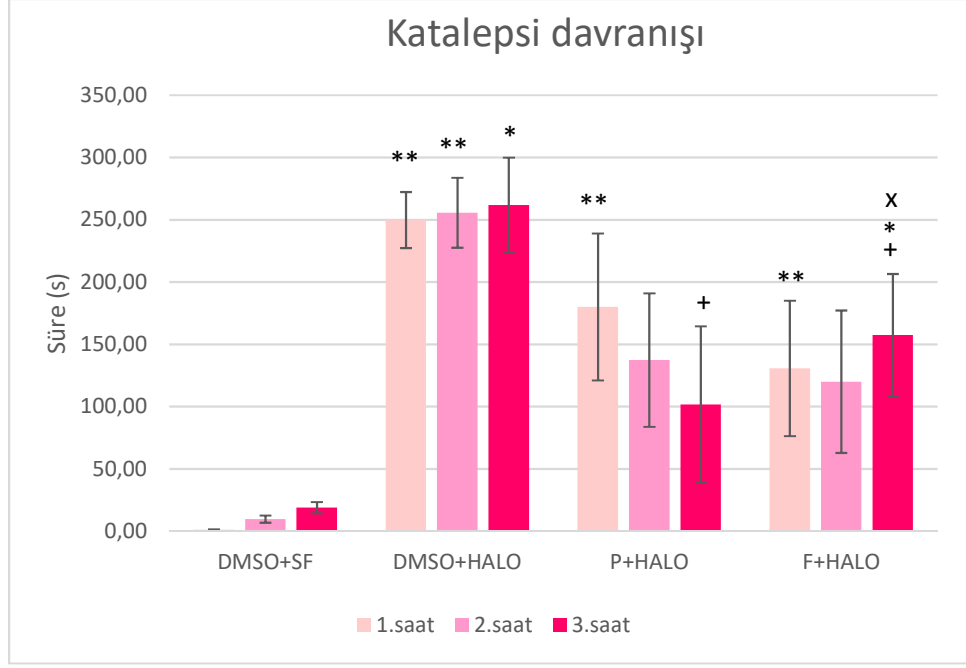


Şekil 4.25 Katalepsi deneyindeki fare davranışları

**Tablo 4.16** Katalepsi deneyinin sonuçları (san)

		<b>Ortalama</b>	<b>Standart Hata</b>	<b>Medyan</b>
<b>1. saat</b>	<b>DMSO + SF</b>	1,23	0,19	1,03 (0,94-1,69)
	<b>DMSO + HALO</b>	249,83	22,49	253,00 (197,75-300,00)
	<b>P 30 mg/kg + HALO</b>	180,02	59,02	235,00 (5,53-300,00)
	<b>F 30 mg /kg + HALO</b>	130,67	54,34	68,00 (30,00-300,00)
<b>2. saat</b>	<b>DMSO</b>	9,71	2,91	9,00 (3,70-14,50)
	<b>HALO</b>	255,67	28,07	300,00 (169,50-300,00)
	<b>P 30 mg/kg + HALO</b>	137,35	53,61	85,00 (38,53-300,00)
	<b>F 30 mg /kg + HALO</b>	120,00	57,20	41,00 (25,50-300,00)
<b>3. saat</b>	<b>DMSO</b>	18,84	4,45	19,50 (11,51-26,50)
	<b>HALO</b>	261,67	38,33	300,00 (242,50-300,00)
	<b>P 30 mg/kg + HALO</b>	101,77	62,69	3,58 (1,92-300,00)
	<b>F 30 mg /kg + HALO</b>	157,33	49,17	124,00 (61,50-300,00)

Her bir maddenin kendi içerisinde 3 saat boyu gösterdiği etki ve söz konusu bulguların istatistiksel olarak anlamlılığı aşağıdaki grafiksel gösterim ile sunulmaktadır.



**Şekil 4.26** Uygulanan her bir ajan için 3 saatlik katalepsi davranışının gözlenmesi \*  $p < 0.05$ ; \*\*:  $p < 0.01$  (kontrole göre); +:  $p < 0.05$  HALO 3. Saate göre); x:  $p < 0.05$  (P+HALO 3. saate göre) (One Way Analysis of Variance ve Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks)

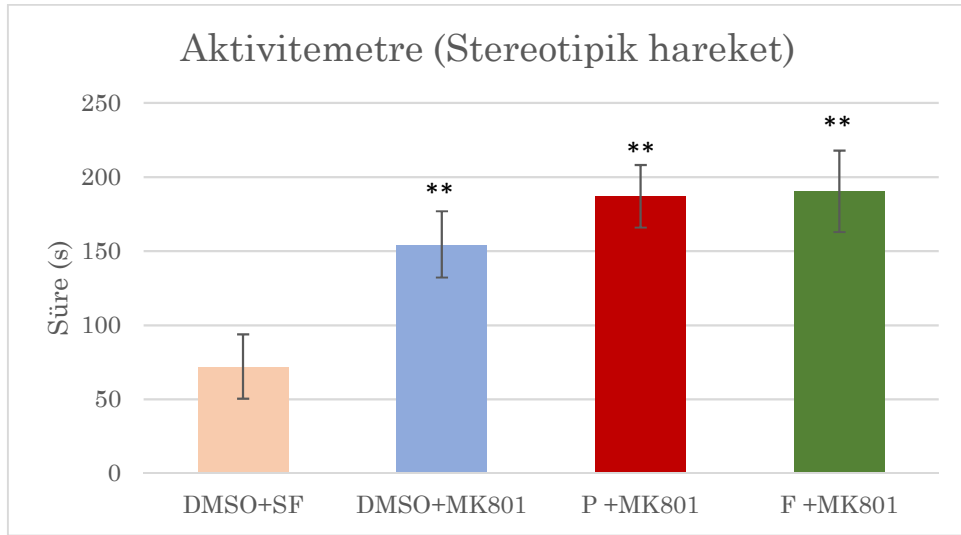
Bu grafiklerden de anlaşılacağı üzere kumarin türevlerinden prantşimgin katalepsi süresini belirgin şekilde azaltmıştır. Bu azalma ilk 2 saat içerisinde benzer şekilde gerçekleşmiştir, Felamedin ilk 2 saat içerisinde katalepsi süresini azaltmış, ancak 3. saatte artırmıştır. 3. saatte ise katalepsi davranışındaki azalma prantşimgin grubunda doz-bağımlı olarak devam ettiği halde felamedin grubunda biraz artış gözlenmiştir. Bu da felamedinin prantşimgin göre daha erken metabolize olduğunu düşündürmektedir. Bu iki kumarin grubu ajanın haloperidolün katalepsi yapıcı etkisini azaltması psikozun negatif belirtilerine etkili olabileceğini ve/veya haloperidolün yan etkilerini azaltabileceğini düşündürmektedir.

## 4.2.2 Aktivitemetre ile lokomotor aktivite bulguları

### 4.2.2.1 Stereotipik hareket bulguları

Tablo 4.17 Stereotipik hareket bulguları (san)

Gruplar	Ortalama	Standart Hata	Medyan
DMSO+SF	72,17	21,69	84,50 (15,75-120,25)
DMSO+MK801	154,50	22,37	134,50 (116,25-203,75)
P+MK801	187,00	21,08	178,50 (149,00-243,25)
F+MK801	190,33	27,51	195,00 (127,50-241,00)



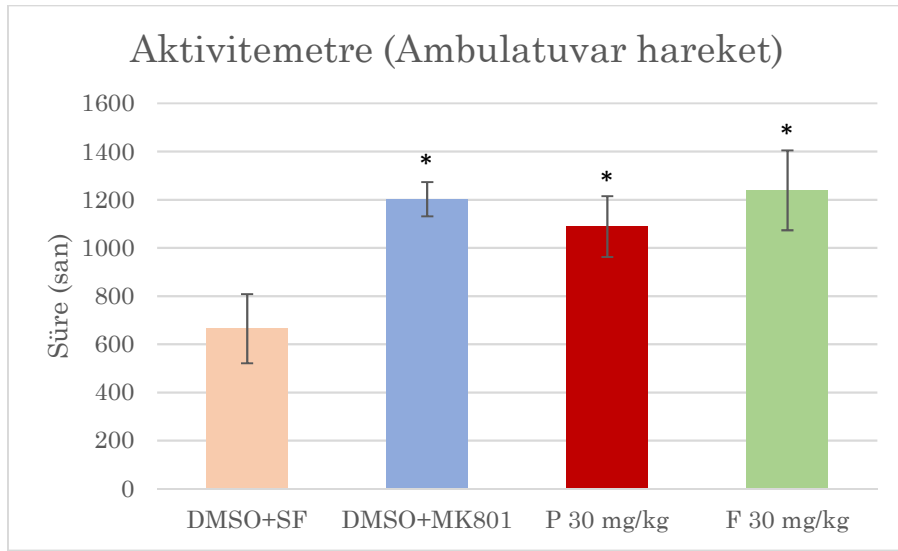
Şekil 4.27 Stereotipik hareket bulgularının grafiksel olarak gösterimi \*\*  $p < 0.01$  (kontrolle göre) (Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks)

MK-801 stereotipik hareketleri anlamlı olarak artırmıştır ( $p < 0.01$ ). MK-801'in yol açtığı stereotipik hareketleri her iki madde de artırmıştır. Ancak bu artmada istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ( $p > 0.05$ ).

#### 4.2.2.2 Ambulatuvar hareket bulguları

Tablo 4.18 Ambulatuvar hareket bulguları (san)

Gruplar	Ortalama	Standart Hata	Medyan
DMSO+SF	664,83	143,87	807,00 (339,75-940,00)
DMSO+MK801	1202,33	70,96	1237,50 (1056,00-1319,25)
P+MK801	1088,67	126,67	1046,00 (801,75-1428,75)
F+MK801	1239,17	165,64	1138,00 (873,75-1652,50)



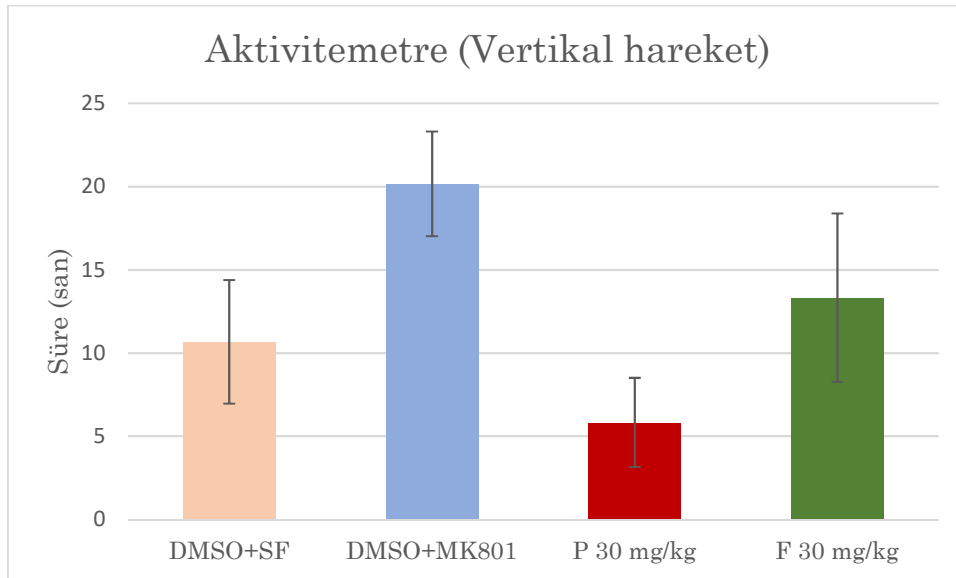
Şekil 4.28 Ambulatuvar hareket bulgularının grafiksel olarak gösterimi \*  $p < 0.05$  (kontrolle göre) (One Way Analysis of Variance)

MK-801 ambulatuvar hareketleri anlamlı olarak artırmıştır ( $p < 0.05$ ). MK-801'in yol açtığı ambulatuvar hareketleri her iki madde de anlamlı olarak değiştirmemiştir ( $p > 0.05$ ).

#### 4.2.2.3 Vertikal hareket bulguları

Tablo 4.19 Vertikal hareket bulguları (san)

Gruplar	Ortalama	Standart Hata	Medyan
DMSO+SF	10,67	3,71	10,00 (3,00-17,00)
DMSO+MK801	20,17	3,15	20,50 (13,50-26,50)
P+MK801	5,83	2,68	4,00 (0,00-12,75)
F+MK801	13,33	5,06	8,00 (3,50-28,50)



**Şekil 4.29** Vertikal hareket bulgularının grafiksel olarak gösterimi (gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir) (One Way Analysis of Variance ve Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks)

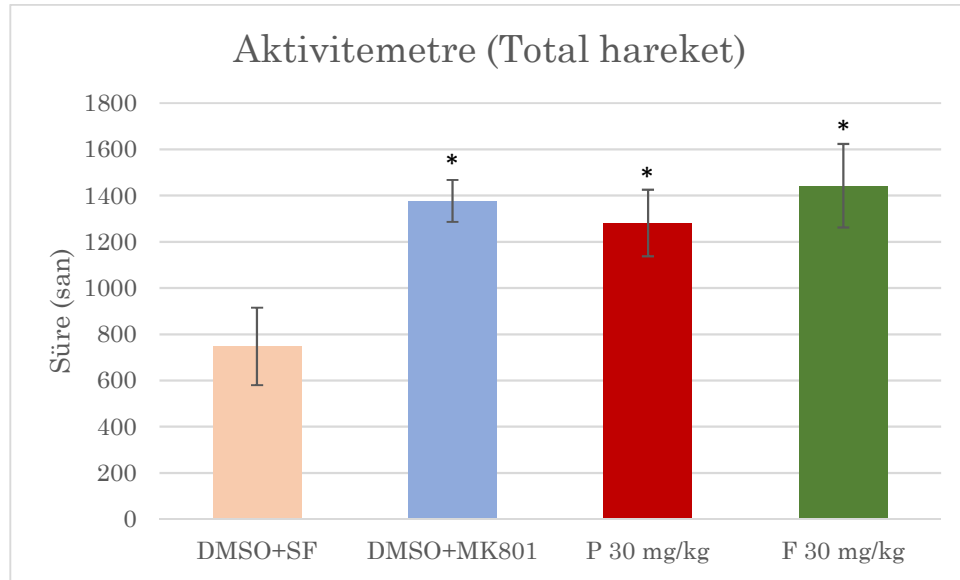
MK-801 vertikal hareketleri artırmıştır. MK-801'in yol açtığı vertikal hareketleri her iki madde de azaltmıştır. Ancak bu azalmada istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ( $p>0.05$ ).



#### 4.2.2.4 Total hareket bulguları

Tablo 4.20 Total hareket bulguları (san)

Gruplar	Ortalama	Standart Hata	Medyan
DMSO+SF	747,67	167,60	908,00 (358,50-1074,50)
DMSO+MK801	1377,00	90,78	1368,50 (1210,25-1549,50)
P+MK801	1281,50	144,03	1193,50 (983,00-1685,00)
F+MK801	1442,83	180,90	1354,00 (1044,00-1829,25)



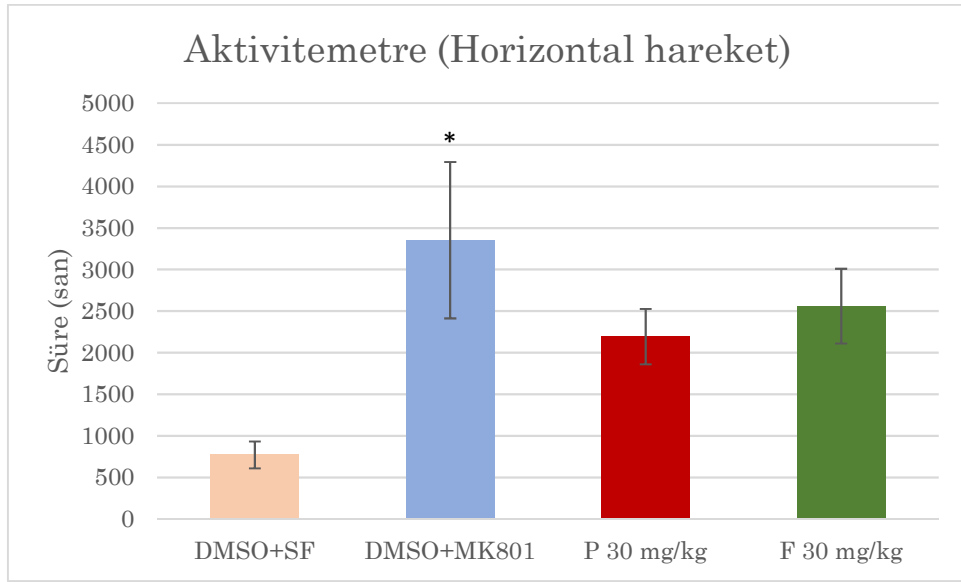
Şekil 4.30 Total hareket bulgularının grafiksel olarak gösterimi \*:  $p < 0.05$  (kontrole göre)

MK-801 total hareketleri anlamlı olarak artırmıştır ( $p < 0.05$ ). MK-801'in yol açtığı total hareketleri her iki madde de anlamlı olarak değiştirememiştir. ( $p > 0.05$ ).

#### 4.2.2.5 Horizontal hareket bulguları

Tablo 4.21 Horizontal hareket bulguları (san)

Gruplar	Ortalama	Standart Hata	Medyan
DMSO+SF	772,33	160,74	908,00 (469,50-1074,50)
DMSO+MK801	3352,17	939,50	2209,00 (1892,00-5392,75)
P+MK801	2194,67	332,86	1980,50 (1575,25-3102,50)
F+MK801	2559,83	449,93	2311,00 (1546,50-3633,25)



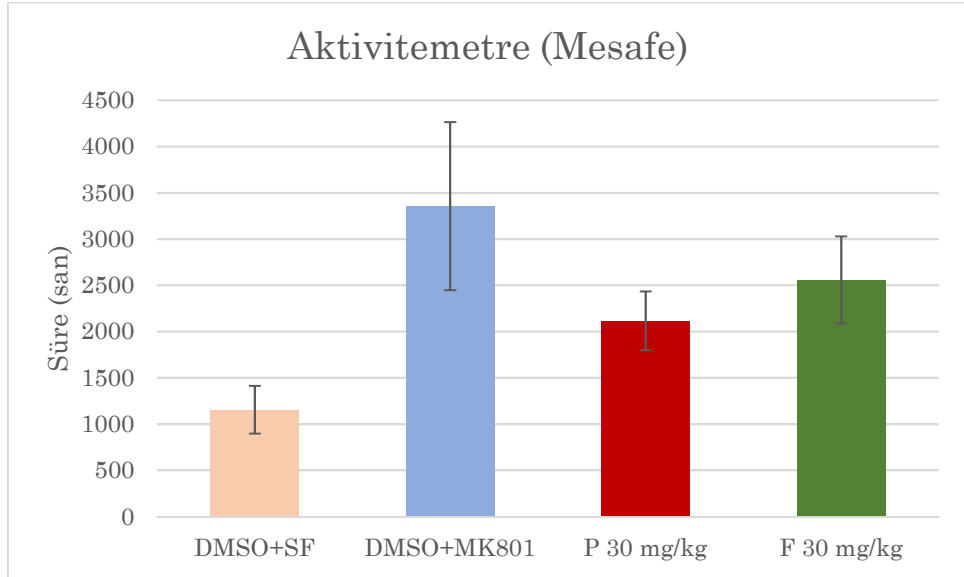
Şekil 4.31 Horizontal hareket bulgularının grafiksel olarak gösterimi \*:  $p < 0.05$  (kontrole göre) (One Way Analysis of Variance)

MK-801 horizontal hareketleri anlamlı olarak artırmıştır ( $p < 0.05$ ). MK-801'in yol açtığı horizontal hareketleri her iki madde de azaltmıştır. Ancak bu arzalamda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ( $p > 0.05$ ).

#### 4.2.2.6 Alınan mesafe bulguları

Tablo 4.22 Alınan mesafe bulguları (san)

Gruplar	Ortalama	Standart Hata	Medyan
DMSO+SF	1153,67	258,37	1387,00 (544,25-1662,75)
DMSO+MK801	3356,17	908,36	2280,00 (1892,00-5346,25)
P+MK801	2116,00	318,98	1949,00 (1490,50-2975,50)
F+MK801	2557,83	470,73	2220,50 (1556,25-3790,75)



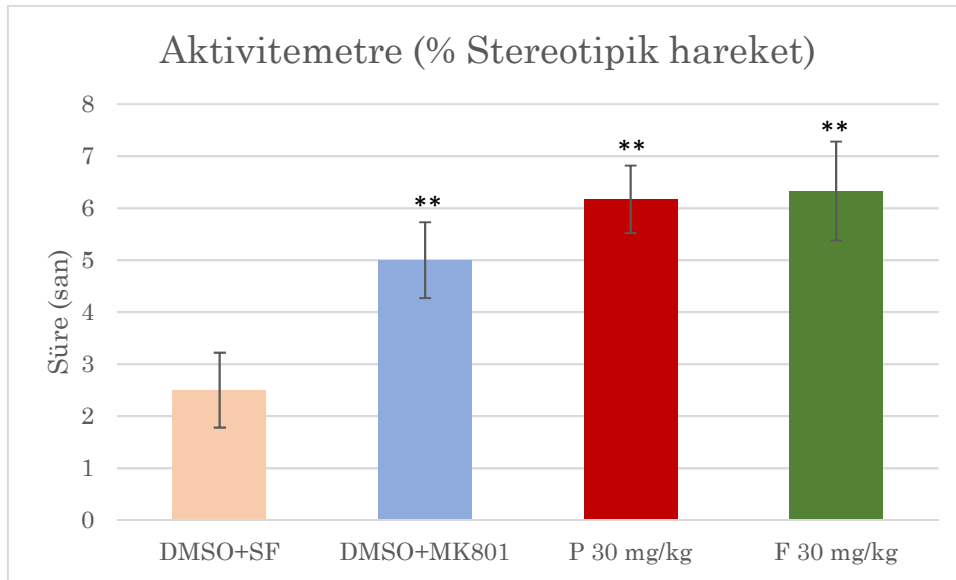
Şekil 4.32 Alınan mesafe bulgularının grafiksel olarak gösterimi (gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir) (One Way Analysis of Variance ve Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks)

MK-801 aktivitemetrede kat edilen mesafeyi artırmıştır ( $p>0.05$ ). MK-801'in yol açtığı aktivitemetrede kat edilen mesafe üzerindeki etkileri her iki madde anlamlı olarak değiştirmemiştir ( $p>0.05$ ).

#### 4.2.2.7 Stereotipik hareket yüzdesi bulguları

Tablo 4.23 Stereotipik hareket yüzdesi bulguları (san)

Gruplar	Ortalama	Standart Hata	Medyan
DMSO+SF	2,50	0,72	3,00 (0,75-4,00)
DMSO+MK801	5,00	0,73	4,50 (3,75-6,50)
P+MK801	6,17	0,65	6,00 (4,75-8,00)
F+MK801	6,33	0,95	6,50 (4,50-7,75)



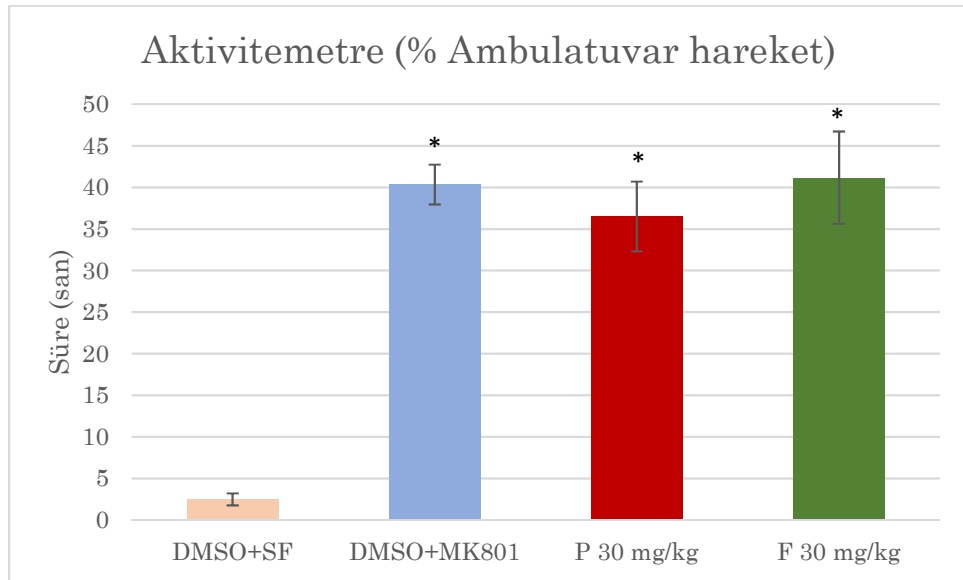
Şekil 4.33 Stereotipik hareket yüzdesi bulgularının grafiksel olarak gösterimi  
\*\* :  $p < 0.05$  (kontrole göre) (Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks)

MK-801 stereotipik hareketler yüzdesini anlamlı olarak artırmıştır ( $p < 0.01$ ). MK-801'in yol açtığı stereotipik hareketler yüzdesini her iki madde de artırmıştır. Ancak bu artmada istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ( $p > 0.05$ ).

#### 4.2.2.8 Ambulatuvar hareket yüzdesi bulguları

Tablo 4.24 Ambulatuvar hareket yüzdesi bulguları (san)

Gruplar	Ortalama	Standart Hata	Medyan
DMSO+SF	2,50	0,72	3,00 (0,75-4,00)
DMSO+MK801	40,33	2,39	41,50 (35,50-44,25)
P+MK801	36,50	4,19	35,00 (27,00-47,75)
F+MK801	41,17	5,55	38,00 (28,75-55,00)



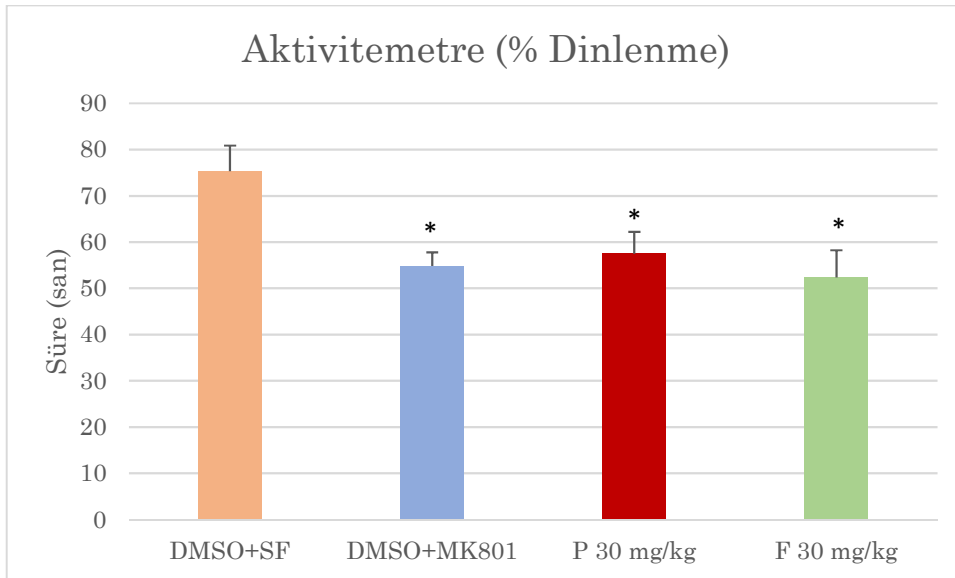
Şekil 4.34 Ambulatuvar hareket yüzdesi bulgularının grafiksel olarak gösterimi \*:  $p < 0.05$  (kontrole göre) (One Way Analysis of Variance)

MK-801 ambulatuvar hareketlerin yüzdesini anlamlı olarak artırmıştır ( $p < 0.05$ ). MK-801'in yol açtığı ambulatuvar hareketlerin yüzdesini her iki madde de anlamlı olarak değiştirmemiştir ( $p > 0.05$ ).

#### 4.2.2.9 Dinlenme yüzdesi bulguları

Tablo 4.25 Dinlenme yüzdesi bulguları (san)

Gruplar	Ortalama	Standart Hata	Medyan
DMSO+SF	75,33	5,53	70,00 (64,75-88,25)
DMSO+MK801	54,83	2,95	55,00 (49,25-60,50)
P+MK801	57,50	4,72	60,50 (44,25-67,25)
F+MK801	52,33	5,91	55,00 (40,25-65,25)



Şekil 4.35 Dinlenme yüzdesi bulgularının grafiksel olarak gösterimi \*:  $p < 0.05$  (kontrolle göre) (One Way Analysis of Variance)

MK-801 dinlenme yüzdesini anlamlı olarak azaltmıştır ( $p < 0.05$ ). MK-801'in yol açtığı bu etkiyi her iki madde de anlamlı olarak değiştirmemiştir ( $p > 0.05$ ).

#### 4.2.3 Parkinson üzerindeki aktivitenin incelenmesi bulguları

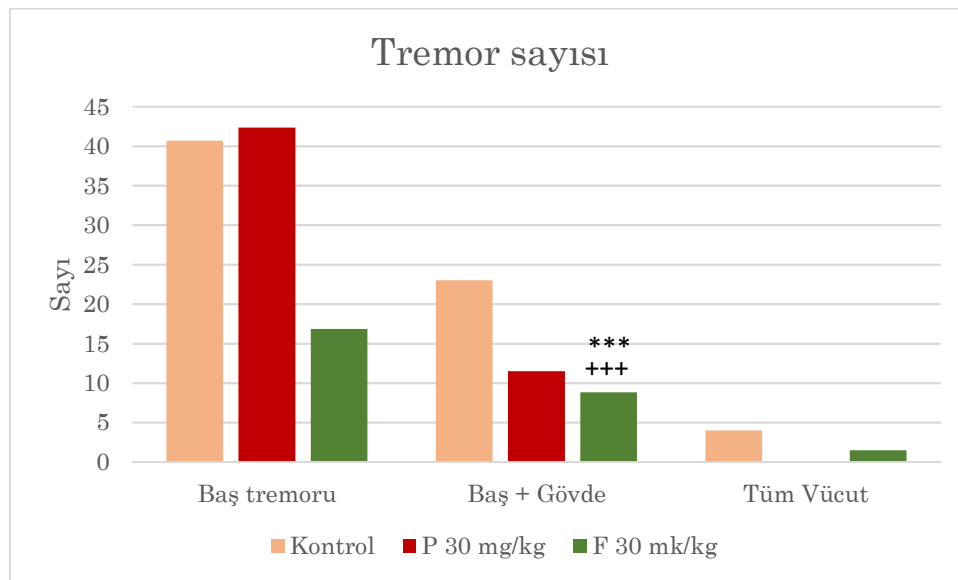
Bu çalışma 3 grup hayvan üzerinde gerçekleştirilmiştir. Kontrol grubuna önce DMSO, 1 saat kadar sonra da oksotremorin uygulanmıştır. 2. gruba prantşimgin uygulanmış, 1 saat sonra oksotremorin enjeksiyonu yapılmış ve 5 dakika sonra hayvanlar 15 dakika boyunca gözlenmiştir. 3. gruba felamedin verildikten 1 saat sonra oksotremorin enjeksiyonu yapılmış ve 5 dakika sonra hayvanlar yine 15 dakika boyunca gözlenmiştir. Oksotremorinle oluşturulan

tremorlar aşağıdaki şekilde skorlanarak Tablo 4.26 'da gösterilen bulgular elde edilmiştir:

0: Hiç yok, 1: Hafif (başın yavaş tremorları), 2: Orta (hızlı baş tremorları ve gövde ve ekstremiteler kasılmaları), 3: Şiddetli (Çok şiddetli tremorlar)

**Tablo 4.26** Oksotremorinle oluşturulan titremelere ilişkin bulgular

Gruplar	Tremor sayılarının ortalaması		
	Baş tremoru	Baş + Gövde	Tüm Vücut
Kontrol	40,67	23	4
Kontrol st. sapma	10,84	12,55	8,94
P 30 mg/kg	42,33	11,5	0
P st. sapma	7,39	7,37	0
F 30 mk/kg	16,83	8,83	1,5
F st. sapma	8,18	12,34	3,67



**Şekil 4.36** Oksotremorinle oluşturulan titremelerin grafiksel olarak gösterimi

\*\*\*:  $p < 0.001$  (kontrolle göre); +++:  $p < 0.001$  (P'ye göre) (Student's t testi)

Tabloya ve grafiğe bakıldığında bazı tremor sayılarında azalma olduğu görülmektedir. Özellikle felamedin hem baş hem de baş+gövde tremorlarını prantşimgine göre daha güçlü bir şekilde azaltmıştır. Sadece bu verilere dayanarak maddelerin Parkinson hastalığında ümit verici etken maddeler olduklarını söylemek mümkün olabilir. Ancak, bu tremorların 2 şiddetinde skorlandığı görülmektedir. Prantşimgin farelerde baş tremorlarını genel olarak engelleyemediği halde prantşimgin önemli ölçüde azaltmıştır. Maddeler oksotremorinin yol açtığı salivasyonu da azaltmamıştır. Bu bulgulara bakarak iki kumarin grubu ajanın santral sinir sisteminde belirgin etki oluşturduğu halde periferik etkilerinin daha düşük olduğu izlenimi edinilmiştir.



## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada ülkemizde doğal olarak yetişen 2 *Ferulago* türünden (*F. isaurica* ve *F. syriaca*) izole edilen iki kumarin türevi olan felamedin ve prantşimginin belirgin antidepresan etki gösterdiği öğrenme fonksiyonunu bozduğu, motor becerileri azalttığı, haloperidolün oluşturduğu katalepsiye ve MK-801'in yaptığı lokomotor aktivite artışını azalttığı, oksotremorinin yaptığı tremorları ise özellikle 30 mg/kg felamedinin azalttığı görülmüştür.

Bitkilerde bulunan kumarinlerin pek çok biyolojik aktiviteye sahip olduğu ve gerek halk arasında çeşitli hastalıkların tedavisinde ve/veya önlenmesinde kullanıldıkları, gerekse klinik kullanımda yer aldıkları iyi bilinmektedir Chen vd., 2013; Chen vd., 2014, Delogu vd., 2017; de Souza vd., 2019; Duarte vd., 2019; Kharabadi vd., 2016; Kumar vd., 2013; Medina vd., 2015; Monsef-Esfahani vd., 2013; Olaya vd., 2015; Pankaj vd., 2010; Salem vd., 2013; Stefanachi vd., 2018; Tosun vd., 2008; Venugopala vd., 2013; Wang vd., 2019). Bu iki kumarin türevi madde özellikle Apiaceae familyasında yer alan *Ferulago* cinsinin hemen her üyesinde bulunan maddelerdir. *Ferulago* cinsinin pek çok biyolojik aktiviteye sahip olduğu bilinmektedir ve araştırmacı ekibinde olduğum pek çok çalışma ile de söz konusu etkinlikleri ortaya konulmuştur ( Öztürk vd., 2012; Karakaya vd., 2018a); Karakaya vd., 2018b; Karakaya vd., 2018c; Karakaya vd., 2019).

Anksiyolitik olarak sıklıkla kullanılan çeşitli türler arasında *Valeriana officinalis* L., *Passiflora incarnata* L., *Rosmarinus officinalis* L., *Lavandula angustifolia* Mill., *Hypericum perforatum* L., *Mentha piperita*, *Matricaria chamomilla* L., *Glycyrrhiza glabra* L., *Melissa officinalis* L., *Crataegus aronia* (L.) Bosc. ex DC, *Humulus lupulus* L., *Echium amoneum* Fisch. & C.A. Mey., *Prunus dulcis* (Mill.) D.A. Webb *Foeniculum vulgare* Mill. gibi bitkiler bulunmaktadır (Saki, 2018). *Angelica archangelica* L., *Citrus* L., *Clausena* Burm. f. türleri ve *Cnidium monnieri* (L.) Cusson'nin olgun meyvalarında bol bulunan bir kumarin türevi olan ostolün antioksidan, antikanser, antiinflamatuvar, ve immünomodülatör etkileri yanında nöroprotektif, hepatoprotektif, kardiyovasküler protektif ve antimikrobikrobiyal etkilerinin de

bulunduğu gösterilmiştir (Zhang, Leung, Cheung, Chan, 2015). Prenile bir kumarin olan osteolün monoamin oksidaz A (MAO-A) yı selektif olarak inhibe ettiği (Baek et al. 2019) ve Alzheimer hastalığına yol açan amiloid prekürsör protein (APP) ekspresyonunu inhibe ettiği böylece de Alzheimer tedavisine katkı sağlayabileceği öne sürölmüştür (Lin et al. 2019). *Ferulago angulata* uçucu yağının skopolamine bağlı anksiyete ve depresyonu azalttığı (Bağcı d., 2016) ve bellek bozukluğunu düzelittiği (Hritcu vd., 2015) gösterilmiştir. Besin olarak tüketilen ve kumarin türü bileşikler içerdiği de bilinen *Apium graveolens* L. bitkisinin metanollü ekstrelerinin antioksidan ve asetilkolinesteraz aktivitelerine bağlı olarak antidepresan aktivite gösterdiği ve bilişsel fonksiyonların güçlendirdiği ve yaşlılıkla ilgili benzer sorunlara iyi gelebileceği ileri sürölmüştür (Boonraumkaew vd., 2017). Bir başka çalışmada *Ferula sinkiangensis* K.M. Shen'den izole edilen seskiterpen kumarinlerin nöroinflamasyonu inhibe ettiği bu etkiden kellerin adlı kumarinin sorumlu olduğu ve Alzheimer tedavisinde olası bir terapötik ajan olabileceği üzerinde durulmuştur (Xing vd., 2017). *Ferula angulata*'nın hidroalkolik ekstresinin güçlü antioksidan etkisine bağlı olarak beyin iskemisine bağlı ağrıyı azalttığı ve belleği güçlendirdiği ileri sürölmüştür (Mirzapour vd., 2015). Kumarinlerin modölatör etkileri ve çeşitli mekanizmalara dayanarak yaşlılıkla ilgili patolojilere yararlı olabileceği (Delogu ve Matos, 2017) öne sürölmektedir. Asetilkolinesteraz/bütirilkinesteraz aktivitesi üzerine selektif ya da ikili etki göstermek üzere yeni kumarin-kinolin hibrid moleküller dizayn edilerek Alzheimer hastalığı tedavisinde yeni ilaç geliştirilmesine yönelik çalışmalar yapılmaktadır (Duarte vd., 2019). Kumarin türevi bileşiklerin bu etkilerine bakılarak *Zosima absinthifolia* (Vent.) Link bitkisinden izole edilen kumarinlerin bilgisayar modelleme çalışmalarıyla antikolinestraz aktivitelerine dayanarak Alzheimer tedavisinde ilaç geliştirmeye yönelik çalışmalar yapılmıştır (Karakaya vd., 2019). Moleküler modelleme çalışmalarıyla geliştirilen yeni bir kumarin türevinin de güçlü antikolinesteraz ve antioksidan aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Souza vd., 2019)

Ancak bizim çalışmamızda izole edilen iki kumarin bileşiğinin de belleği güçlendirmek değil tam tersine belleği zayıflattığı yönünde bulgular elde

edilmiştir. Bu bileşikler yükseltilmiş artı labirent testinin ilk günkü sonuçlarına göre her ne kadar belirgin anksiyolitik aktivite göstermeseler de, bu testin son günlerinde açık alanda kalma süresi uzamıştır (Şekil 4.14 ve Şekil 4.16). Bu nedenle de kapalı alana girme süresi gecikmiş olabilir. Dolayısıyla yükseltilmiş artı labirent testi hem anksiyete hem de öğrenme testlerinde kullanılmasına rağmen herhangi bir ilacın anksiyolitik etkisinin olması yanıltıcı olarak testin öğrenmeyi bozduğu izlenimini gösterebilir. Her iki maddenin de aktivitemetrede vertikal (Şekil 4.29) ve horizontal (Şekil 4.31) hareketleri azaltması da çevreye karşı ilginin azaldığını göstermesi açısından önemlidir. Ayrıca ambulatuvar hareketler (Şekil 4.4) ve kat edilen mesafeyi her iki maddenin de azaltması maddelerin anksiyolitik etki oluşturabildiği izlenimini vermektedir. O nedenle de Morris'in su tankı testi ile mekânsal öğrenme fonksiyonları da değerlendirilerek daha sağlıklı sonuçlar alınabilir. Nitekim bir çalışmada kumarin içeriği açısından zengin olduğu bilinen *Apium graveolens* bitkisinin santral depresan etki gösterdiği ileri sürülmüştür (Ehsanullah vd., 1990). Bizim çalışmamızın yukarıda söz edilen çalışmalara göre farklı olan yönü ise birçok madde içeren ham ekstre yerine saf olarak izole edilmiş iki kumarin türevinin kullanılmış olması ve bunların net etkilerinin ortaya konmasıdır. Örneğin Apiaceae familyasından *Peucedanum alsaticum* L.'den izole edilen lüsidanofuranokumarin A'nın pentilen tetrazol konvülsiyonlarını belirgin olarak azalttığı bildirilmiştir. Pentilentetrazol klorür kanallarını kapatarak konvülsiyon oluşturduğundan bu antikonvülsan etkiden de klorür kanallarının açılması sorumlu tutulur. Dolayısıyla lüsidanofuranokumarin A'nın klorür kanallarının açılmasına yol açmış olduğu düşünülür. Bizim moleküllerimizin yapısının da lüsidanofuranokumarin A'ya benzemesi nedeniyle muhtemelen nöronal klorür kanallarını etkilemiş ve kapanmasına yol açmış olabilir.

Çeşitli bitkisel kumarin türevi bileşiklerin özellikle *Angelica pubescens* Maxim.'den izole edilen ostenol ve *Psoralea corylifolia* L.'dan izole edilen izopsoralenin MAO-A enzimine karşı güçlü inhibitör etkileri olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (Baek vd., 2019). Prenile kumarin türevi osteol reversibl MAO-A inhibitörü olarak yeni dizayn edilecek moleküllere öncü olarak

kabul edilmektedir. MAO-A inhibitörlerinin de antidepresan etki gösterdikleri bilinmektedir (Kayaalp, 2012). *Ferulago angulata* uçucu yağının antidepresan etkileri olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (Bağcı vd., 2015). Bu çalışmada da her iki kumarinin özellikle yüksek dozlarının zorlu yüzdürme testinde immobilité sürelerini anlamlı olarak kısalttığı görülmektedir (Şekil 4.22). Literatür bilgilerine dayanarak her iki kumarinin de olası MAO-A inhibitörü özellikleri nedeniyle belirgin antidepresan etkilerinin ortaya çıktığı düşünülebilir.

Son zamanlarda kumarin türevi bazı maddelerin D2 ve D3; 5-HT<sub>1A</sub> ve 5-HT<sub>2A</sub> reseptörlerine yüksek afinite gösterdiği, apomorfinle oluşturulan tırmanma davranışını azalttığı ve katalepsi eşiğini yükselttiği yönünde çalışmalar bulunmaktadır (Chen vd., 2013; Medina vd., 2015;). Bu bilgilere dayanarak bu çalışmada felamedin ve prantşimginin olası antipsikotik etkisini değerlendirmek için sıçanlarda aktivitemetre, farelerde MK-801 ile oluşturulan aktivite artışı, apomorfinle tırmanma ve haloperidolle katalepsi testleri yapılmıştır. Her iki madde sıçanlardaki aktivitemetrede gözlenen stereotipik hareketleri (Şekil 4.3) ve stereotipik hareket yüzdesini (Şekil 4.9) bir miktar azaltmış ancak anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. Farelerde MK-801'in oluşturduğu stereotipik hareketlerdeki artmayı da bir miktar artırsa da anlamlı bulunmamıştır (Şekil 4.27). Apomorfinle oluşturulan tırmanma davranışını biraz azaltmış ancak bu etki de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Şekil 4.24). Ancak haloperidolle oluşturulan katalepsiye her iki madde de anlamlı olarak azaltmıştır (Şekil 4.25). Bu etkilere bakarak her iki maddenin de Psikoz tedavisinde yardımcı ajan olarak destek sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Kumarin bileşiklerinin, MAO, kolinesteraz ve aromataz inhibitörü etkileri nedeniyle çeşitli hedefe yönelik ilaç geliştirilmesi ve yapı-aktivite değerlendirilmeleri açısından önemli bileşikler olduğu üzerinde durulmaktadır (Stefanachi vd., 2018). Moleküler modelleme çalışmalarıyla da çeşitli kumarin türevlerinin MAO-B inhibitörü etkileri nedeniyle Parkinson hastalığında yararlı olabileceği bildirilmektedir (Soufi vd., 2016; Olaya vd., 2019). Apiaceae ve Rutaceae familyasından izole edilen kumarinlerin antioksidan etkileri

nedeniyle nörodejeneratif hastalıkların özellikle de Parkinson hastalığının gelişmesini önleyebileceği ileri sürülmüştür (Radha vd., 2019). Moleküler modelleme çalışmalarıyla antikolinesteraz ve antioksidan aktivite gösterdiği belirlen yeni bir kumarin türevinin gerek Alzheimer hastalığı gerekse Parkinson tedavisinde yararlı olabileceği düşünülmektedir. (Souza vd., 2019). Bizim çalışmamızda özellikle felamedinin oksotremorine bağlı tremorları önemli ölçüde azaltması (Şekil 4.36) bu nedenlerle Parkinson hastalığı tedavisi ya da önlenmesi amacıyla yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

Bu tez çalışması kapsamında gerçekleştirilen çalışmalar ise bu cins üzerinde ve hatta bu iki kumarin türevi ile gerçekleştirilen ilk çalışmalar olması açısından önemlidir. Elde edilen sonuçların kumarinler üzerinde yapılmış olan literatürde çalışmalarıyla karşılaştırılması sonucunda benzer sonuçlar vereceği öngörülmüştür.

Literatür çalışmalarıyla destekleyerek planladığımız bu tez çalışmamız sonucunda bu iki kumarin türevinin santral sinir sistemi üzerinde bazı etkileri ortaya konulmuştur. Özellikle antidepresan, antiparkinson etkileri açısından terapötik önemi olabilecek bileşikler olması ve yeni bileşiklerin sentezine de ışık tutması açısından elde edilen verilerin değerli olduğu düşünülmektedir.

Söz konusu çalışmalar kumarin türevlerinin santral sinir sistemi üzerindeki etkilerini net olarak ortaya koymak üzere tasarlanan ve bilim dünyasında kabul gören çalışmalardır. Çalışmalarımızın bitki ekstresi değil de direkt olarak bitkilerden izole edilmiş olan iki kumarin türevi üzerinde gerçekleştirilmiş olması çalışmanın önemini ve değerini daha da arttıran bulgulardır ve bilim dünyasına önemli bir katkı sağlayacaktır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışması planlanırken bitki ekstresi ile çalışmak yerine direkt olarak bitkiden izole edilen 2 kumarin türevi ile çalışma yapılması planlanmıştır. Bu sayede etkiden sorumlu olan maddeler direkt olarak ortaya konulabilecektir. Felamedin ve prantşimgin, *Ferulago* türlerinde doğal olarak bulunan maddelerdendir. Prantşimginin *Prangos* Lindl. türlerinde bulunduğu da bilinmektedir, hatta ilk olarak *Prangos tchimganica* O. Fedtsch. türünden elde edildiği için maddenin ismi tür isminden türetilmiştir. Bu iki madde molekül ağırlıklarının birbirine çok yakın olması nedeniyle bitkiden birlikte izole edilmekte ve çeşitli ayırım ve saflaştırma yöntemleri kullanılarak ayrılmaktadırlar. *Ferulago* türlerinde bulunan majör maddeler oldukları için de biyolojik aktivitelerin bazılarında/belki de çoğundan sorumlu olmaları muhtemeldir. Hatta bu iki maddenin sinerjistik etki göstererek sahip oldukları etkiyi de artırmaları olasıdır.

Elde ettiğimiz veriler ışığında, incelediğimiz maddelerin özellikle antidepresan ve antiparkinson etkileri açısından terapötik önemi olabilecek bileşikler olması ve yeni bileşiklerin sentezine de ışık tutması açısından elde edilen verilerin değerli olduğu düşünülmektedir.

Bu tez çalışması sonrasında benzer çalışmalara yol açma potansiyeli nedeniyle de önemlidir. Bitkiler sekonder metabolit içerikleri nedeniyle çeşitli hastalıkların önlenmesi ve/veya tedavisinde ilk başvurulacak kaynak olmaktadır. Hatta çeşitli sentetik kimyasallara dirençli hastalıklarda daha az yan etkili ve daha etkili bileşiklerin bulunması amacıyla ilk olarak bitkilere başvurulmaktadır. İncelemiş olduğumuz bazı sinir sistemi hastalıkları oldukça önemli olan ve bizim popülasyonumuzda da insidansı yüksek olan hastalıklardır. Bu nedenle antidepresan ve antiparkinson etki açısından ümit verici sonuçlar elde etmiş olmamız ülkemizde doğal olarak yetişen *Ferulago* cinsi üyelerinin önemini biraz daha artıracak ve bu türlerden izole edilen diğer maddeler üzerinde de benzer çalışmaların gerçekleştirilmesine yol açarak bir nevi öncülük yapmış olacaktır. Bilim dünyasına katkısının büyük olacağını

düşündüğümüz bu çalışma sonucunda ülkemizde doğal olarak yetişen, özellikle de ülkemiz için endemik olan Apiaceae familyası üyelerinin bu açıdan incelenmesi gelecekte daha pek çok çalışmanın daha planlanmasını ve gerçekleştirilmesini sağlayacaktır.

## KAYNAKLAR DİZİNİ

- Armario, A., Gavalda, A., Marti, O. (1988). Forced swimming test in rats: effects of desipramine administration and the period of exposure to the test on struggling behavior, swimming, immobility and defecation rate, *European Journal of Pharmacology*, 158: 207-212.
- Aykaç, A., Süer, K., Taşkıran, C. (2015). Anksiyete araştırmalarında kullanılan sıçan davranış modelleri, *Marmara Medical Journal*, 28: 1-7.
- Baek, S.C., Kang, M.G., Park, J.E., Lee, J.P., Lee, H., Ryu, H.W., Park, C.M., Park, D., Cho, M.L., Oh, S.R., Kim, H. (2019). Osthenol, a prenylated coumarin, as a monoamine oxidase A inhibitor with high selectivity, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 29: 839-843.
- Bagci, E., Aydin, E., Mihasan, M., Maniu, C., Hritcu, L. (2016). Anxiolytic and antidepressant-like effects of *Ferulago angulata* essential oil in the scopolamine rat model of Alzheimer's disease, *Flavour and Fragrance Journal*, 31: 70-80.
- Bilge, U., Erol, K. (2012) Effects of sertaline on experimental mouse models of p sychosis, *Neuroscience*, 2012, 17(1): 32-38.
- Boonruamkaew, P., Sukketsiri, W., Panichayupakaranant, P., Kaewnam, W., Tanasawet, S., Tipmanee, V., Hutamekalin, P., Chonpathompikunlert, P. (2017). *Apium graveolens* extract influences mood and cognition in healthy mice, *Journal of Natural Medicines*, 71: 492-505.
- Budzynska, B., Boguszewska-Czubarra, A., Kruk-Slomka, M., Skalicka-Wozniak, K., Michalak, A., Musik, I., Biala, G., Glowniak, K. (2013). Effects of imperatorin on nicotine-induced anxiety- and memory-related responses and oxidative stress in mice, *Physiology & Behavior*, 122: 46-55.
- Chen, Y., Wang, S., Xu, X., Liu, X., Yu, M., Zhao, S., Liu, S., Qiu, Y., Zhang, T., Liu, B.-F., Zhang, G. (2013). Synthesis and biological investigation of coumarin piperazine (piperidine) derivatives as potential multireceptor atypical antipsychotics, *Journal of Medicinal Chemistry*, 56: 4671-4690.
- Chen, Y., Lan, Y., Wang, S., Zhang, H., Xu, X., Liu, X., Yu, M., Liu, B.-F., Zhang, G. (2014). Synthesis and evaluation of new coumarin derivatives as potential atypical antipsychotics, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 74: 427-439.



## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Delogu, G.L., Matos, M.J. (2017). Coumarins as promising scaffold for the treatment of age-related diseases – An overview of the last five years, *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 17: 3173-3189.
- de Souza, G.A., da Silva, S.J., Del Cistia, C., Pitasse-Santos, P., Pires, L.O., Passos, Y. M., Cordeiro, Y., Martins Cardoso, C., Castro, R.N., Sant'Anna, C.M.R., Kümmerle, A.E. (2019). Discovery of novel dual-active 3-(4-(dimethylamino)phenyl)-7-aminoalkoxy-coumarin as potent and selective acetylcholinesterase inhibitor and antioxidant, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 34(1): 631-637.
- Duarte, Y., Fonseca, A., Gutiérrez, M., Adasme-Carreno, F., Murioz-Gutierrez, C., Alzate-Morales, J., Santana, L., Uriarte, E., Alvarez, R., Matos, M.J. (2019). Novel coumarin-quinoline hybrids: design of multitarget compounds for Alzheimer's disease, *Chemistry Select*, 4: 551-558.
- Erdurak, C.S. (2003). *Ferulago isaurica* Peşmen ve *F. syriaca* Boiss. (Umbelliferae) türleri üzerinde araştırmalar, Doktora tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Feyissa, D.D., Aher, Y.D., Engidawork, E., Höger, H., Lubec, G., Korz, V. (2017). Individual Differences in Male Rats in a Behavioral Test Battery: A Multivariate Statistical Approach, *Frontiers in Behavioral Neurosciences*, 11: 26 doi: 10.3389/fnbeh.2017.00026.
- Khrabadi, F., Ardakani, M.R.S., Saeidnia, A., Akbarzadeh, T., Yousefbeyk, F., Jamalifar, H., Khanavi, M. (2016). *In vitro* antimicrobial and acetylcholinesterase inhibitory activities of coumarins from *Ferulago carduchorum*, *Medicinal Chemistry Research*, 25: 1623-1629.
- Hritcu, L., Bagci, E., Aydin, E., Mihasan, M. (2015). Antiamnesic and Antioxidants Effects of *Ferulago angulata* Essential Oil Against Scopolamine-Induced Memory Impairment in Laboratory Rats, *Neurochemistry Research*, 40: 1799-1809.
- Karakaya, S., Gözcü, S., Güvenalp, Z., Özbek, H., Yuca, H., Dursunloğlu, B., Kazaz, C., Kılıc, C.S. (2018a). The  $\alpha$ -amylase and  $\alpha$ -glucosidase inhibitory activities of the dichloromethane extracts and constituents of *Ferulago bracteata* roots, *Pharmaceutical Biology*, 56(1): 18-24.
- Karakaya, S., Koca, M., Okuyucu, M.B., Kılıc, C.S., Özbek, H., Güvenalp, Z. (2018b). Anticholinesterase Activity of Extracts and Isolated Coumarins from Roots of *Ferulago blancheana*, *F. pachyloba*, *F. trachycarpa* and *F. bracteata*, *Latin American Journal of Pharmacology* 37 (7), 1457-62.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Karakaya, S., Koca, M., Kılıç, C.S., Coskun, M. (2018c). Antioxidant and anticholinesterase activities of *Ferulago syriaca* Boiss. and *F. isaurica* Pesmen growing in Turkey, *Medicinal Chemistry Research*, 27(7): 1843-1850.
- Karakaya, S., Yılmaz oral, D., Gür, S., Duman, H., Kılıç, C.S. (2019). Effect of Extracts of the Aerial Parts and Roots from Four *Ferulago* Species on Erectile Dysfunction in Rats with Streptozotocin-Induced Diabetes, *Turkish Pharmaceutical Science* 16 (3), 317-325.
- Kayaalp, S.O. (Ed.). (2012). Akılcıl Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 2. Cilt (13. Baskı). Ankara: Pelikan Yayıncılık
- Khalighi-Sigaroodi, F., Hadjiakhoondi, A., Shafiee, A., Mozaffarian, V.A.; Shahverdi, A.R., Alavi, S.H.R. (2006). Phytochemical analysis of *Ferulago berbardii* Tomk & M.Pimen, *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 14(4): 214-221.
- Kılıç, F.S, Kaygısız, B., Baydemir, C., Erol, K. (2012). The effects of ziprasidone on motor functions in experimental Parkinson model in mice, *International Journal of Pharmacology*, 8(5): 396-402.
- Koziol, E., Şenol Deniz, F.S.; Erdoğan Orhan, İ., Marcourt, L., Budzynska, B., Wolfender, J-L, Crawford, A.D., Skalicka-Wozniak, K. (2019). High-performance counter current chromatography isolation and initial neuroactivity characterization of furanocoumarin derivatives from *Peucedanum alsaticum* L. (Apiaceae), *Phytomedicine*, 54: 259-264.
- Kumar, D., Bhat, Z.A.; Kumar, V., Shah, M.Y. (2013). Coumarins from *Angelica archangelica* Linn. and their effects on anxiety-like behavior, *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 40: 180-186.
- Lin, Y., Liang, X., Yao, Y., Shi, Y., Yang, J. (2019). Osthole attenuates APP-induced Alzheimer's disease through up-regulating miRNA-101a-3p, *Life Sciences*, 225: 117-131.
- Medina, F. G., Marrero, J. G., Alonso, M. M., Gonzalez, M.C., Cordova-Guerrero, I., Teissier Garcia, A.G., Osegueda-Robles, S. (2015). Coumarin heterocyclic derivatives: chemical synthesis and biological activity, *Natural Product Reports*, 32(10): 1472-1507.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Monsef-Esfahani, H. R., Amini, M., Goodarzi, M., Goodarzi, N., Saiedmohammadi, F., Hajiaghaee, R., Faramarzi, M. A., Tofighi, Z, Ghahremani, M. H. (2013). Coumarin compounds of *Biebersteinia multifida* roots show potential anxiolytic effects in mice, *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 21: 51-58.
- Mirzapour, S., Rafieirad, M., Rouhi, L. (2015). Hydroalcoholic extract of *Ferulago angulata* improves memory and pain in brain hypoperfusion ischemia in rats, *Jundishapur Journal of Natural and Pharmaceutical Products*, 10(1): e17451.
- Olaya, M.P., Vergeli N.E., Lopez, J.L., Vina, M.D., Guerrero, M.F. (2019). Coumarin analogue 3-metil-7*H*-furo[3,2-*g*]kromen-7-on as a possible antiparkinsonian agent, *Biomedica*, 39: 3.
- Öztürk, B., Gür, S., Coşkun, M., Koşan, M., Erdurak, C.S., Hafez, G., Gönülalan, U., Çetinkaya, M. (2012). A new relaxant on human corpus cavernosum: *Ferulago syriaca* root extract, *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 6(37): 2652-2656.
- Pankaj, A., Sanjib, D, S., Namita, A., Ashish, G., Baghel, U.S., Synthesis and screening of some novel 7-Hydroxy 4-Methyl coumarin derivatives for antipsychotic activity, *International Journal of Pharmacy & Life Sciences*, 2010, 1(3): 113-118.
- Pellow, S., Chopin, P., File, S.E., Briley, M. (1985). Validation of open : closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat, *Journal of Neuroscience Methods*, 14: 149-167.
- Saki, K. (2018). Treatment of anxiety disorders with plants and herbs, *International Journal of Green Pharmacy*, 12(3): S458.
- Salem, S.B., Jabrane, A., Harzallah-Skhiri, F., Jannet, H.B. (2013). New bioactive dihydrofuranocoumarins from the roots of the Tunisian *Ferula lutea* (Poir.) Maire, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 23: 4248-4252.
- Skalicka-Wozniak, K., Erdoğan Orhan, İ., Cordell, G.A., Nabavi, S.M., Budzynska, B. (2016). Implication of coumarins towards central nervous system disorders, *Pharmaceutical Research*, 103: 188-203.
- Soufi, V., Merad, M., Lebbad, M., Ghalem, S., Hacene, F.B. (2016). Interaction of monoamine oxidase-B with a series of coumarins by molecular modeling methods, *Asian Journal of Chemistry*, 28(3): 634-638.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Stefanachi, A., Leonetti, F., Pisani, L., Catto, M., Carotti, A. (2018). Coumarin: A natural, privileged and versatile scaffold for bioactive compounds, *Molecules*, 23, 250, doi:10.3390/molecules23020250
- Sulakhiya, K., Keshavlal, G.P., Bezbaruah, B.B., Dwivedi, S., Gurjar, S.S., Munde, N., Jangra, A., Lahkar, M., Gogoi, R. (2016). Lipopolysaccharide induced anxiety- and depressive-like behaviour in mice are prevented by chronic pre-treatment of esculetin, *Neuroscience Letters*, 611: 106-111.
- Tosun, F., Akyüz Kızılay, Ç., Erol, K., Kılıç, F.S., Kürkcüoğlu, M., Başer, K.H.C. (2008). Anticonvulsant activity of furanocoumarins and the essential oil obtained from the fruits of *Heracleum crenatifolium*, *Food Chemistry*, 107(3): 990-993.
- Venugopala, K.N., Rashmi, V., Odhav, B. (2013). Review on natural coumarin lead compounds for their pharmacological activity, *Biomed Research International*, doi: [10.1155/2013/963248](https://doi.org/10.1155/2013/963248)
- Walf, A.A., Frye, C.A. (2007). The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents, *Nature Protocols*, 2(2): 322-328.
- Wang, Y., Zhou, Y., Wang, X., Zhen, F., Chen, R., Geng, D., Yao, R. (2019). Osthole alleviates MPTP-induced Parkinson's disease mice by suppressing Notch signaling pathway, *International Journal of Neuroscience*, doi: <http://doi.org/10.1080/00207454.2019.1573171>
- Yaong, X., Ning, L., Di, Z., Gang, C., Kun, J., Wenli, W., Yingying, S., Yue, H. (2016). Sesquiterpene coumarins from *Ferula sinkiangensis* act as neuroinflammation inhibitors, *Planta Medica*, doi: [10.1055/s-0042-109271](https://doi.org/10.1055/s-0042-109271)
- Yildirim, E., Erol, K., Ulupinar, E. (2012). Effects of sertraline on behavioral alterations caused by enrichment and social isolation, *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 101: 278-287.

## ÖZGEÇMİŞ

### Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Ceyda Sibel KILIÇ  
Doğum tarihi ve yeri : 1972 Diyarbakır  
Uyruğu : TC  
Medeni durumu : Evli, 2 çocuklu  
İletişim adresleri : Akarbaşı mah. Umut sok. Soydaşlar apt. C blok  
10/8 Odunpazarı/ESKİŞEHİR

### Eğitim Durumu

1977-1982 Yahya Kemal İlkokulu  
1982-1987 TED Ankara Koleji  
1987-1989 Ankara Atatürk Anadolu Lisesi  
1989-1993 Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakóltesi  
1994-1998 Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakóltesi  
Farmakognozi Anabilim Dalı  
Fitoterapi Drogları Yüksek Lisans Programı  
1998-2003 Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakóltesi  
Farmasötik Botanik Anabilim Dalı Doktora Programı

### Yabancı Dil

İngilizce (yazılı/sözlü çok iyi)

### Mesleki Deneyim

1994-1995 Çankırı İl Sağlık Müdürlüğü - Eczacı  
1995-1997 Sağlık Bakanlığı, İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü  
Kozmetik İthalatlar Şubesi – Eczacı  
1997-2003 Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakóltesi  
Farmasötik Botanik AD – Araştırma Görevlisi  
2003-2010 Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakóltesi  
Farmasötik Botanik AD – Araştırma Görevlisi, PhD  
2010-2011 Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakóltesi  
Farmasötik Botanik AD – Yardımcı Doçent

2011-2017 Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi  
Farmasötik Botanik AD – Doçent  
2017- Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi  
Farmasötik Botanik AD – Profesör

#### Üye Olunan Bilimsel Kuruluşlar:

Farmakognozi ve Fitoterapi Derneği

Society for Medicinal Plant and Natural Product Research

#### Yayımlar:

- **Uluslararası hakemli dergilerde yayınlanan makaleler (SCI & SSCI & Arts and Humanities)**
- 1. Kusano, G., Orihara, S., Tsukamoto, D., Shibano, M., Coşkun, M., Güvenç, A., **Erdurak, C.S.**, Five new nortropene alkaloids and six new amino acids from the fruit of *Morus alba* Linne growing in Turkey, Chemical and Pharmaceutical Bulletin 50 (2): 185-192, 2002. **(SCI)**
- 2. Güvenç, A., Özkan, A. M., **Erdurak, C.S.**, Coşkun, M., Root, stem and leaf anatomy of *Abutilon theophrastii* Medik. (Malvaceae), Pakistan Journal of Botany, 35(3): 351-359, 2003. **(SCI-EXP)**
- 3. Enomoto, S., Okada, Y., Güvenç, A., **Erdurak, C.S.**, Coşkun, M., Okuyama, T., Inhibitory Effect of Traditional Turkish Folk Medicines on Aldose Reductase (AR) and Hematological Activity, and on AR Inhibitory Activity of Quercetin-3-*O*-methyl Ether Isolated from *Cistus laurifolius* L., Biological Pharmaceutical Bulletin, 27(7): 1140-1143, 2004. **(SCI)**
- 4. Güvenç, A., Yıldız, S., Özkan, A.M., **Erdurak, C.S.**, Coşkun, M., Yılmaz, G., Okuyama, T., Okada, Y. Microbiological Studies On Turkish *Cistus* L. Species; Pharmaceutical Biology 43(2): 178-183, 2005. **(SCI-EXP)**
- 5. **Erdurak, C.S.**, Coşkun, M., Demirci, B., Başer, K.H.C., Composition of the essential oil of fruits and roots of *Ferulago isaurica* Peşmen and *F. syriaca* Boiss. (Umbelliferae) from Turkey, Flavour and Fragrance Journal 21(1): 118-121, 2006. **(SCI-EXP)**
- 6. **Erdurak Kılıç, C.S.**, Coşkun, M., Felamedin and prantschimgin content of chloroform factions of *Ferulago isaurica* and *F. syriaca* growing in Turkey, Chemistry of Natural Compounds 42(3): 351-352, 2006. **(SCI)**
- 7. **Erdurak-Kılıç, C.S.**, Uslu, B., Doğan, B., Özgen, U., Özkan, SA, Coşkun, M., Anodic Voltammetric behavior of Ascorbic Acid and Its Selective

- Determination in Pharmaceutical Dosage forms and Some *Rosa* Species of Turkey, Journal of Analytical Chemistry, 61811): 1113-1120, 2006. (SCI)
8. Erdurak-Kılıç, C.S., Okada, Y., Coşkun, M., Okuyama, T., New Furanocoumarins Isolated from the Roots of *Ferulago isaurica* Peşmen Growing in Turkey, Heterocycles, 69(1), 481-486 (2006). (SCI)
  9. Mimaki, Y., Aoki, T., Jitsuno, M., Kılıç, C.S., Coşkun, M., Steroidal glycosides from the rhizomes of *Ruscus hypophyllum*, Phytochemistry 69: 729-737 (2008) (SCI)
  10. Mimaki, Y., Aoki, T., Jitsuno, M., Yokosuka, A., Kılıç, C.S., Steroidal saponins from rhizomes of *Ruscus hypophyllum*, Natural Product Communications, 3(10): 1671-1678 (2008). (SCI-EXP)
  11. Kılıç, C.S., Koyuncu, M., Özek, T., Başer, K.H.C, Essential Oil of the leaves of *Ribes nigrum* L. from Turkey, Journal of Essential Oil Research, 20; 512-514 (2008) (SCI-EXP)
  12. Şatır, E., Kılıç, C.S., Coşkun, M., Prantschimgin content of methanolic extract of roots of *Ferulago platycarpa*, Chemistry of Natural Compounds, 45(6): 8725-873 (2009). (SCI-EXP)
  13. Kılıç, C.S., Coşkun, M., M., Duman, H., Demirci, B., Başer, K.H.C., Comparison of the essential oils from fruits of *Prangos denticulata* Fisch et. Mey growing in Turkey, Journal of Essential Oil Research, 22 170-173 (2010) (SCI-EXP)
  14. Kılıç, C.S., Aslan, S., Kartal, M., Coşkun, M., Fatty Acid Composition of *Hibiscus trionum* L. (Malvaceae), Records of Natural Products, 5(1): 65-69 (2011) (SCI-EXP)
  15. Kılıç, C.S., Özkan, A.M., Demirci, B., Coşkun, M., Demirci, B., Başer, K.H.C., Essential Oil Composition of Four Endemic *Ferulago* Species, Natural Product Communications, 5(12): 1951-1954 (2010) (SCI-EXP)
  16. Gümüstas, M, Çiçek Polat, D, Akalın, K., Kılıç, C.S., Özkan, S.A., Coskun, M., Comparison of Seeds of *Colchicum speciosum* and *Gloriosa superba* in respect to Colchicine and Colchicoside Contents by RP LC. Natural Product Communications, 11(3), 397-400 (2016) (SCI-EXP)
  17. Bakar, F., Karakaya, S., Delimustafaoğlu Bostanlı, F.G., Kılıç, C.S., Anticancer Effect of *Ferulago Mughlea* Pesmen Apiaceae on Cancer Cell Proliferation, Iranian Journal of Pharmaceutical Research, 15(3), 501-504 (2016) (SCI-EXP)
  18. Karakaya, S., Gözcü, S., Güvenalp, Z., Özbek, H., Yuca, H., Dursunoğlu, B., Kazaz, C., Kılıç, C.S. The  $\alpha$ -amylase and  $\alpha$ -glucosidase inhibitory activities of the dichloromethane extracts and constituents of *Ferulago*

- bracteata* roots, Pharmaceutical Biology 56(1):18-24, (2018) (SCI-EXP)
19. Karakaya, S., Özbek, H., Gözcü, S., Güvenalp, Z., Yuca, H., Duman, H., Kazaz, C., Kılıç, C.S.,  $\alpha$ -Amylase and  $\alpha$ -glucosidase inhibitory activities of the extracts and constituents of *Ferulago blanchiana*, *F. pachyloba* and *F. trachycarpa* roots, Bangladesh J Pharmacol. 13: 35-40, (2018) (SCI-EXP)
  20. Karakaya, S., Koca, M., Kılıç, C.S., Coşkun, M. (2018). Antioxidant and anticholinesterase activities of *Ferulago syriaca* Boiss. And *F. isaurica* Peşmen, growing in Turkey, Medicinal Chemistry Research. doi.org/10.1007/s00044-018-2196-7. (SCI-EXP)
  21. Karakaya, S., Koca, M., Okuyucu, M.B., Kılıç, C.S., Özbek, H., Güvenalp, Z., Duman, H., Kazaz, C., Anticholinesterase Activity of Extracts and Isolated Coumarins from Roots of *Ferulago blanchiana*, *F. pachyloba*, *F. trachycarpa* and *F. bracteata*, Lat. Am. J. Pharm. 37 (7): 1457-62 (2018) (SCI-EXP)

- **Uluslararası diğer hakemli dergilerde yayınlanan makaleler**

1. Sakushima, A., Maoka, T., Ohno, K., Coşkun, M., Güvenç, A., **Erdurak, C.S.**, Özkan, A.M. Seki, K., Ohkura, K., Major antioxidative substances in *Boreava orientalis* (*Cruciferae*), Natural Product Letters, 14 (6): 441-446, 2000.
2. Kusano, G., Koguchi, S., Shibano, M., Takahashi, K., Okada, Y., Coşkun, M., Özgen, U., **Erdurak, C.S.**, Okuyama, T., Studies on Index Compounds for HPLC Analysis for *Glycyrrhiza favesces* Growing in Turkey, Natural Medicines, 56 (4): 129-135, 2002.
3. Sakushima, A., Ohno, K., Maoka, T., Coşkun, M., Güvenç, A., **Erdurak, C.S.**, Özkan, A.M., Seki, K., Ohkura, K., Guaiacylglycerol-7'-O-methyl 8' vanillic Acid Ether and Related Compounds from *Boreava orientalis*, Phytochemical Analysis 14: 48-53, 2003.
4. Gürbüz, İ., **Erdurak, C.S.**, Coşkun, M., Yeşilada, E., Anti-Ulcerogenic Activity Of *Ferulago isaurica* and *F. syriaca* Growing in Turkey, Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences, 1(1): 47-53, 2004.
5. Shibano, M., Takahashi, T., Taniguchi, M., Kusano, G., Baba, K., Coşkun, M., Özgen, U., **Erdurak, C.S.**, Okuyama, T., Three New Saponins as Index Compounds of *Glycyrrhiza flavescens* Boiss. Growing in Turkey, Natural Medicines, 58 (4): 150-155, 2004.
6. Hosoi, S., Shimizu, E., Ohno, K., Coşkun, M., Güvenç, A., **Erdurak, C.S.**, Özkan, A.M., Sakushima, A., Minor Phenolic Compounds from *Boreava orientalis*, Natural Medicines, 58 (5): 234, 2004.



7. Güvenç, A., Kurucu, S., Koyuncu, M., Arhan, O., **Erdurak C.S.**, Investigation of Seeds of *Iris spuria* L. subsp. *musulmanica* (Fomin) Takht. (Iridaceae), Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences 2(3): 125-136, 2005.
8. Öztürk, B., Gür, S., Coskun, M., Kosan, M., **Erdurak, C.S.**, Hafez, G., Gonulalan, G., Cetinkaya, M., A new relaxant on human corpus cavernosum: *Ferulago syriaca* root extract, African Journal of Pharmacy and Pharmacology Vol. 6(37). pp. 2652-2656 (2012)
9. Karakaya, S., Göger, G., Kılıç, C.S., Demirci, B., Composition of Volatile Oil of the Aerial Parts Flowers and roots of *Ferulago blanchiana* Post Apiaceae Growing in Turkey and Determination of Their Antimicrobial Activities by Bioautography Method, Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences, 13(2), 173-180 (2016).
10. Kılıç, C.S., Demirci, B., Coşkun, M., Başer, K.H.C., Chemical Composition of *Heracleum platytaenium* Boiss. (Apiaceae) essential oil from Turkey, Natural Volatiles And Essential Oils (NVEO), 3(4): 13-23 (2016)
11. Karakaya, S., Göger, G., Delimustafoglu Bostanlık, F. G., Demirci, B., Duman, H., **Kılıç, C.S.**, Comparison of Essential Oils of *Ferula orientalis* L., *Ferulago sandrasica* Peşmen & Quézel and *Hippomarathrum microcarpum* Petrov and Their Antimicrobial Activity (Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences, (2019) DOI:10.4274/tjps.77200.

**- Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (*Proceedings*) basılan bildiriler**

1. Güvenç, A., Yıldız, S., Özkan, A.M., Erdurak, C.S., Coşkun, M., Yılmaz, G., Microbiological Studies on Turkish *Cistus* L. Species, 6<sup>th</sup> International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS-6), 27-29 June, 2000, Ankara, Turkey (sözlü bildiri)
2. Yıldız, G., Güvenç, A., Özkan, A.M., **Erdurak, C.S.**, Coşkun, M., Koyuncu, M., Anatomical Studies on *Astragalus lusitanicus* Lam. subsp. *orientalis* Charter & Meikle, 6<sup>th</sup> International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS-6), 27-29 June, 2000, Ankara, Turkey (**poster bildiri**)
3. Sakushima, A., Coşkun, M., Maoka, T., Ohkura, K., Seki, K. Güvenç, A., **Erdurak, C.S.**, Özkan, A.M., Study on the constituents of *Boreava orientalis*, 6<sup>th</sup> International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS-6), 27-29 June, 2000, Ankara, Turkey (**poster bildiri**)
4. Coşkun, M., Özden, S., Koyuncu, M., Tanker, M., Güvenç, A., Soner, O., Akalın, K., Altun, L., Erdurak, C.S., Studies on Some *Colchicum* Species of

Turkey, The 47<sup>th</sup> (Year 2000) Annual Meeting of the Japanese Society of Pharmacognosy, 7-8 September, 2000, Tokyo, Japan (**poster bildiri**)

5. Kohoguti S., Shibano, M., Kusano, G., Okuyama, T., Okada, Y., Coskun, M., Guvenç, A., **Erdurak, C.S.**, Structural elucidation of new stilbenic compounds isolated from *Glycyrrhiza flavescens* in Turkey., The 47<sup>th</sup> (Year 2000) Annual Meeting of the Japanese Society of Pharmacognosy, 7-8 September, 2000, Tokyo, Japan (**sözlü bildiri**)

6. Kusano, G., Orihara, S., Tsukamoto, D., Shibano, M., Coskun, M., Guvenç, A., **Erdurak, C.S.**, Five new nortropane alkaloids and six new amino acids from the fruit of *Morus alba* Linne growing in Turkey, The 47<sup>th</sup> (Year 2000) Annual Meeting of the Japanese Society of Pharmacognosy, 7-8 September, 2000, Tokyo, Japan (**poster bildiri**)

7. Güvenç, A., **Erdurak, C.S.**, Arıhan, O., Kurucu, S. Koyuncu, M., Investigation of fatty acids of *Iris spuria* L. subsp. *musulmanica* (Fomin) Takht. (Iridaceae) with GC-MS, 4<sup>th</sup> International Symposium on the Chemistry on the Natural Compounds (SCNC-2001), Eğridir, Isparta, Turkey, 6-8 June, 2001 (**poster bildiri**)

8. Erdurak, C.S., Coşkun, M., Başer, K.H.C., Demirci, B., The Anatomy of the Fruit, Stem and Leaf of *Ferulago isaurica* Peşmen and the Constituents of the Volatile Oil of the Fruit, 6<sup>th</sup> Plant Life of Southwest Asia Symposium, Van, Türkiye, 10-14 June, 2002 (poster bildiri)

9. Coşkun, M., Güvenç, A., **Erdurak, C.S.**, Arıhan, O., Investigations of the *Ruscus* species (Liliaceae) growing in Turkey, 51<sup>st</sup> Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research, Kiel, Germany, August 31- September 4, 2003 (**poster bildiri**)

10. Güvenç, A., Erdurak, C.S., Arıhan, O., Coşkun, M., Studies on the anatomical structure of cladodes of *Ruscus* L. species (*Liliaceae*) in Turkey. 7<sup>th</sup> International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS-7), 24-27 June, 2003, Ankara, Turkey (poster bildiri)

11. Aoki, T., Mimaki, Y., Yokosuka, A., Watanabe, K., Coşkun, M., **Erdurak, C.S.**, Sashida, Y., Chemical constituents of plants of the family Liliaceae, New Steroidal glycosides from *Ruscus hypophyllum*, 124<sup>th</sup> Pharmaceutical Society of Japan, 29-31 Mart 2004, Osaka, Japan (**poster bildiri**)

12. Erdurak Kılıç, C.S., Coşkun, M., Felamedin and Prantschimgin Content of Chloroform Fractions of *Ferulago isaurica* and *F. syriaca* Growing in Turkey, 6<sup>th</sup> International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds, 28-29 June 2005, Ankara-Turkey (**poster bildiri**)

13. Erdurak Kılıç, C.S., Coşkun, M., A Comparative Study on the Ascorbic Acid Content of *Capsella bursa-pastoris* (L.) Medik. (Brassicaceae) IV<sup>th</sup> International Congress of Ethnobotany (ICEB 2005): Ethnobotany at the Junction of the Continents and the Disciplines, 21-26 August 2005, İstanbul-Turkey (**poster bildiri**)

14. **Kılıç, C.S.**, Çoban, T., DPPH Radical Scavenging Effects of *Hibiscus trionum* (Malvaceae) Extracts, 8<sup>th</sup> International Symposium On Pharmaceutical Sciences, June 13-16, 2006, Ankara – Turkey, **(poster bildiri)**
15. **Coşkun, M.**, Güvenç, A., **Kılıç, C.S.**, Arıhan, O., *Ruscus aculeatus* trade in Turkey: Is it sustainable?, 54<sup>th</sup> Annual Congress on Medicinal Plant Research, 29 August, 2 September 2006, Helsinki, Finland **(poster bildiri)**
16. Koyuncu, M., Güvenç, A., **Kılıç, C.S.**, Çöven Yielding Plants of East Anatolia and Their Potential in the Nature, International Symposium 7<sup>th</sup> Plant Life of South West Asia (7<sup>th</sup>PLoSWA) 25-29 June 2007 Eskişehir, Turkey **(sözlü bildiri)**
17. **Kılıç, C.S.**, **Koyuncu, M.**, Özek, T., Başer, K.H.C., Essential Oil of the Leaves of *Ribes nigrum* L. From Turkey, International Symposium 7<sup>th</sup> Plant Life of South West Asia (7<sup>th</sup>PLoSWA) 25-29 June 2007 Eskişehir, Turkey **(poster bildiri)**
18. **Kılıç, C.S.**, Coşkun, M., Duman, H., Demirci, B., Başer, KHC., Composition of the fruits and roots of *Prangos denticulata* Fisch & Mey. (Umbelliferae) growing in Turkey, 55<sup>th</sup>International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant Research September, 2-6, 2007, Graz, Austria **(poster bildiri)**
19. **Kılıç, C.S.**, Demirci, B., Duman, H., Coşkun, M., Başer, K.H.C., Fatty acid composition of herba and rhizomes of *Crenosciadium siifolium* Boiss. And Heldr., C, 9<sup>th</sup> International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS-9), June 23-26, 2009, Ankara, Turkey **(poster bildiri)**
20. **Kılıç, C.S.**, Kaya, A., Solak, H., Işışoğlu, M., Gücin, F., Gümüştas, M., Coşkun, Psilocin and psilocibin contents of some *Psathyrella* spp. growing in Turkey, 10<sup>th</sup> International Symposium on Pharmaceutial Sciences (ISOPS-10), 26-29 June, Ankara, TURKEY**(poster bildiri)**
21. Gümüştas, M. **Kılıç, C.S.**, Kaya, A., Solak, H., Işıloğlu, M., Gücin, F., Coşkun, M., Psilocin and psilocibin content of some *Panaeolus* spp. Growing in Turkey, 13th Congress of the International Society for Ethnopharmacology, 2-6 Eylül 2012, Graz, Avusturya **(poster bildiri)**
22. Delimustafaoğlu, F.G., Karakaya, S., Göger, G., **Kılıç, C.S.**, Demirci, B., Başer, K.H.C., Composition of Volatile Oil of Root, Aerial Parts and Fruits of *Ferulago mughlae* Peşmen (Apiaceae) Growing in Turkey and Determination of Their Antibacterial Activites, 8<sup>th</sup>International Symposium on the Apiales, August 1-3, 2014, İstanbul TURKEY **(poster bildiri)**
23. **Delimustafaoğlu, F.G.**, **Kılıç, C.S.**, Some Anatomical Characters of *Ferulago sandrasica*Peşmen & Quéze (Apiaceae) Growing in Turkey, 8<sup>th</sup> International Symposium on the Apiales, August 1-3, 2014, İstanbul TURKEY **(poster bildiri)**

24. Delimustafaoğlu Bostanlık, F.G., Karakaya, S., **Kılıç, C.S.**, Demirci, B., **Coşkun, M.**, Essential Oil Composition of the Fruits of *Ferulago pauciradiata* Boiss. & Heldr. (Apiaceae) Growing In Turkey, 23<sup>rd</sup> ITALO-LATINAMERICAN ASIAN & AFRICAN CONGRESS OF ETHNOMEDICINE Marsala, (Italy) September, 7-12, 2014 (**poster bildiri**)
25. Delimustafaoğlu Bostanlık, F.G., Karakaya, S., Baştaşkın, T., Önal, E., **Kılıç, C.S.**, Gür, S., Effect of Lyophilized Extracts of *Ferulago mughlae* Peşmen (Apiaceae) On Erectile Dysfunction, 23<sup>rd</sup> ITALO-LATIN AMERICAN ASIAN & AFRICAN CONGRESS OF ETHNOMEDICINE Marsala, (Italy) September, 7-12, 2014 (**poster bildiri**)
26. Ekşi, G., Bakar, F., Bona, M., **Kılıç, C.S.**, Gençler Özkan, A.M., A New Endemic Subspecies of *Allium phaneranthum* (Amaryllidaceae) from Hatay, Turkey and its Antiproliferative Effects on MCF-7 Human Breast Cancer, 23<sup>rd</sup> ITALO-LATINAMERICAN ASIAN & AFRICAN CONGRESS OF ETHNOMEDICINE Marsala, (Italy) September, 7-12, 2014 (**poster bildiri**)
27. **Kılıç, C.S.**, Gümüştaş, M., Kaya, A., Solak, H., Işiloğlu, M., Gücin, F., Coşkun, M., Psilocin and Psilocibin Content of Some Hallucinogenic Mushrooms Growing in Turkey, 23<sup>rd</sup>ITALO-LATINAMERICAN ASIAN & AFRICAN CONGRESS OF ETHNOMEDICINE Marsala, (Italy) September, 7-12, 2014 (**poster bildiri**)
28. **Karakaya, S.**, Yurdakök, B., Akkutay, Z., Aslan Erdem, S., **Kılıç, C.S.**, In vitro Antiviral Activity of *Heliotropium dolosum* De Not, *H. lasiocarpum* Fisch Et Mey and *H. hirsutissimum* Grauer growing in Turkey, 23<sup>rd</sup> ITALO-LATINAMERICAN ASIAN & AFRICAN CONGRESS OF ETHNOMEDICINE Marsala, (Italy) September, 7-12, 2014 (**poster bildiri**)
29. Karakaya, S., Bakar, F., **Kılıç, C.S.**, In vitro Anticancer Activity of *Heliotropium dolosum* de Not, *H. lasiocarpum* Fisch et Mey and *H. hirsutissimum* Grauer (Boraginaceae) Growing in Turkey Against Human Prostate Carcinoma, 23<sup>rd</sup> ITALO-LATINAMERICAN ASIAN & AFRICAN CONGRESS OF ETHNOMEDICINE Marsala, (Italy) September, 7-12, 2014(**poster bildiri**)
30. Delimustafaoğlu, F.G., Ekşi, G., Göger, G., Kılıç, C.S., Demirci, B., Başer, K.H.C.,Composition of Volatile Oil of Roots of *Ferulago sandrasica* Pesmen & Quézel (Apiaceae) Growing in Turkey and Determination of its Antibacterial Properties with Biautography Method, 45<sup>th</sup> international Symposium of Essential Oils (ISEO 2014) September 7-10, 2014, Istanbul University Faculty of Pharmacy -Beyazit, Istanbul (**poster bildiri**)
31. **Karakaya, S.**, Delimustafaoğlu Bostanlık, F.G., **Kılıç, C.S.**, Gür, S., Effect of Lyophilized Extracts of *Ferulago sandrasica* Peşmen (Apiaceae) on Erectile

Dysfunction, 75<sup>th</sup> FIP World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, September 29 - October 3, 2015, Düsseldorf, GERMANY (**poster bildiri**)

32. Karakaya, S., Yılmaz, D., Cengiz, T., Yılmaz, E., **Kılıç, C.S.**, Gür, S., Effect of Lyophilized Extracts and Coumarins Isolated From Roots of *Ferulago pachyloba* (Fenzl) Boiss.(Apiaceae) On Erectile Dysfunction, 75<sup>th</sup> FIP World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, September 29 - October 3, 2015, Düsseldorf, GERMANY(**poster bildiri**)

33. Karakaya, S., Delimustafaoğlu Bostanlık, F.G., **Kılıç, C.S.**, Quantitative Analysis of Felamedin by High-Performance Liquid Chromatography of *Ferulago mughlea* Peşmen (Apiaceae) Growing In Turkey, 75<sup>th</sup> FIP World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, September 29 - October 3, 2015, Düsseldorf, GERMANY (**poster bildiri**)

34. Karakaya, S., Delimustafaoğlu Bostanlık, F.G., **Kılıç, C.S.**, Quantitative Analysis of Felamedin by High-Performance Liquid Chromatography of *Ferulago sandrasica* Peşmen & Quézel (Apiaceae) Growing In Turkey, 75<sup>th</sup> FIP World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, September 29 - October 3, 2015, Düsseldorf, GERMANY(**poster bildiri**)

35. Karakaya S., Göger G., **Kılıç C.S.**, Demirci B., Composition of Volatile Oil of Herba, Flowers and Roots of *Ferulago pachyloba* (Fenzl) Boiss. Post (Apiaceae) Growing in Turkey and Determination of its Antibacterial Properties with Biatography Method, 11<sup>th</sup> International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds (SCNC 2015), Antalya, TURKEY (**poster bildiri**)

36. Günbatan, T., Karakaya, S., **Kılıç, C.S.**, Gürbüz, İ., Urease inhibitory and antioxidant activity of *Ferulago blanchiana* Post ex Boiss., GPSS 2015, 1<sup>st</sup> International Gazi Pharma Symposium, November 12-15, Belek-Antalya, Turkey (poster bildiri)

37. Karakaya, S., Bakar, F., **Kılıç, C.S.**, The Effects of Lyophilized Extract of Roots of *Ferulago trachycarpa* (Fenzl) Boiss. (Apiaceae) on Cancer Cell Proliferation, 11<sup>th</sup> International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS-11), 9-12 June, 2015, Ankara, Turkey (poster bildiri)

38. Karakaya, S., **Kılıç, C.S.**, Effects of coumarins isolated from roots of *Ferulago blanchiana* Post (Apiaceae) on erectile dysfunction, The 29<sup>th</sup> International Symposium on the Chemistry of Natural Products (ISCNP-29), September 24-27, 2016, İzmir, Turkey (sözlü bildiri)

39. Karakaya, S., Şimşek, D., Özbek, H., Güvenalp, Z., Altanlar, N., **Kılıç, C.S.**, Antimicrobial Activities of Extracts and Coumarins Isolated from *Ferulago bracteata* Growing in Turkey, 3. Uluslararası İlaç ve Eczacılık Kongresi, 26-29 Nisan, 2017, İstanbul, Turkey (**poster bildiri**)

40. Karakaya, S., Gözcü, S., Güvenalp, Z., Özbek, H., Yuca, H., Dursunoğlu, B., Kazaz C., **Kılıç, C.S.**,  $\alpha$ -Amylase and  $\alpha$ -Glucosidase inhibitory activities of the extracts and constituents of *Ferulago bracteata* roots, 1<sup>st</sup> INTERNATIONAL CONGRESS on MEDICINAL and AROMATIC PLANTS –Natural and Healthy Life- May 10-12, 2017, Konya, Turkey (**poster bildiri**)
41. Karakaya, S., Gözcü, S., Güvenalp, Z., Özbek, H., Yuca, H., Kazaz C., **Kılıç, C.S.**,  $\alpha$ -Amylase and  $\alpha$ -Glucosidase inhibitory activities of the extracts and constituents of *Ferulago pachyloba* roots, 1<sup>st</sup> INTERNATIONAL CONGRESS on MEDICINAL and AROMATIC PLANTS –Natural and Healthy Life- May 10-12, 2017, Konya, Turkey (**poster bildiri**)
42. Yeğın, B., Alpay, M., Kaçar, S., Ortadeveci, A., Meral C.C., **Kılıç, C.S.**, Baskın, V., Altuntaş, H., Erol, K., Effects of agmatine on stress-induced on hippocampal morphology in rats, Anatomists on the Edge, June 27-29, 2017, National University of Ireland, Galway, Ireland (**poster bildiri**)
43. Alpay, M., Yeğın, B., Meral C., Kaçar, S., Ortadeveci, A., **Kılıç, C.S.**, Baskın, V., Altuntaş, H., Erol, K., Investigation of dose dependent effects of agmatine on rat kidney, Anatomists on the Edge, June 27-29, 2017, National University of Ireland, Galway, Ireland (**poster bildiri**)
44. Alpay, M., Yeğın, B., Meral C., Ortadeveci, A., Kaçar, S., **Kılıç, C.S.**, Baskın, V., Altuntaş, H., Erol, K., Effects of agmatine on the histologic alterations of rat cerebellum, Anatomists on the Edge, June 27-29, 2017, National University of Ireland, Galway, Ireland (**poster bildiri**)
45. Ceyhan, E., **Kılıç, C.S.**, Gümüşok, S., Canbek, M., Effect of *Heliotropium hirsutissimum* Grauer Methanol Extract on NF- $\kappa$ B Pathway in Rat Liver Following Partial Hepatectomy with Mini Array Analysis, Phytopharm 2017, July 2-5, 2017, Graz, Austria. (**sözlü bildiri**)
46. Kılıç, C.S., Ceyhan, E., Canbek, M., Determination of Effect of **Prantschimgin** and Felamedin on NF- $\kappa$ B Pathway in Rat Liver Following Partial Hepatectomy with Mini Array Analysis Phytopharm 2017, July 2-5, 2017, Graz, Austria (**poster bildiri**)
47. Eviş Meral, C.C., Kaçar, S., Ortadeveci, A., Yeğın, B., Alpay, M., **Kılıç, C.S.**, Altuntaş, H., Baskın, V., Erol, K., Effects of agmatine on stress-induced ulcer in rats, International IUPS, 38<sup>th</sup> World Congress of The International Union of Physiological Sciences, August 1-5, 2017, Rio de Janeiro, Brasil (**poster bildiri**)
48. Karakaya, S., Özbek, H., Şimşek, D., Gözcü, S., Güvenalp, Z., Yuca, H., Altanlar, N., Kazaz, C., Duman, H., **Kılıç, C.S.**,  $\alpha$ -Amylase and  $\alpha$ -glucosidase inhibitory and antimicrobial activities of *Ferulago blanchiana* and *F. trachycarpa*, 3<sup>rd</sup> International Turkic World Conference on Chemical Sciences

and Technologies, ITWCCST 2017, September, 10-13, 2017, Baku, Azerbaijan (**sözlü bildiri**)

49. Karakaya, S., Şimşek, D., Özbek, H., Yuca, H., Güvenalp, Z., Yuca, H., Altanlar, N., Duman, H., **Kılıç, C.S.**, Antimicrobial activities of extracts and coumarins isolated from *Ferulago pachyloba* growing in Turkey, 3rd International Turkic World Conference on Chemical Sciences and Technologies, ITWCCST 2017, September, 10-13, 2017, Baku, Azerbaijan (**poster bildiri**)

50. Bakar, F., Günbatan, T., **Kılıç, C.S.**, Gürbüz, İ., Duman, H., Cytotoxic activity of ethanolic extracts of the roots of some *Ferulago* W. Koch Species Against SW480, PC-3 and MCF-7 Cancer Cell Lines, 2nd GPSS, October 11-13, 2017 (**poster bildiri**)

51. Cumhuri, B., Yılmaz Sarialtın, S., Gümüşok, S., Çoban, T., **Kılıç, C.S.**, Antioxidant and Anti-inflammatory Activity of the Fruits, Stems And Leaves of *Sambucus ebulus* L., ISOPS 12, June 26-29, 2018, Ankara, TURKEY (**poster bildiri**)

52. Karakaya, S., Bakar, F., Kılıç, C.S., Duman, H., Anticancer Effect of Extracts and Isolated Compounds from the Roots of *Ferulago blanchiana* Post ex Boiss. (Apiaceae) on Cancer Cell Proliferation, ISOPS 12, June 26-29, 2018, Ankara, TURKEY (**poster bildiri**)

53. Karakaya, S., Bakar, F., Kılıç, C.S., Duman, H., Anticancer Effect of Extracts and Isolated Compounds from the Roots of *Ferulago pachyloba* (Fenzl) Boiss. Post ex Boiss. (Apiaceae) on Cancer Cell Proliferation, ISOPS 12, June 26-29, 2018, Ankara, TURKEY(**poster bildiri**)

54. Gümüşok, S., Yılmaz Sarialtın, S., Çoban, T., Kılıç, C.S., Determination of Anti-inflammatory and Anti-Antioxidant Activities of *Opopanax hispidus* ISOPS 12, June 26-29, 2018, Ankara, TURKEY (**poster bildiri**)

55. Karakaya, S., Bostanlik, F.D., Koca, M., Simsek, D., Gozcu, S., Yuca, H., Ozbek, H., Kılıç, C.S., Guvenalp, Z., Altanlar, N, Antibacterial, Anticholinesterase,  $\alpha$ -Amylase and  $\alpha$ -Glucosidase Inhibitory Activities of *Ferulago mughlae* Peşmen and *Ferulago sandrasica* Pesmen & Quézel Growing In Turkey, ISOPS 12, June 26-29, 2018, Ankara, TURKEY (**poster bildiri**)

56. Demirci, F., Karaca, N., Kilic, C.S., Duman, H., Gurbuz, I., Evaluation of Enzyme Inhibitory Activity of Etaholic Extracts Of The Roots of Two *Ferulago* spp., ISOPS 12, June 26-29, 2018, Ankara, TURKEY (**poster bildiri**)

57. Gunbatan, T., Bakar, F., Gurbuz, I., Kilic, C.S., Karakucuk, M., Duman, H., Cytotoxic Activity of Ethanolic Extract and Some Fractions of the Roots of *Ferulago macrosciadia* Boiss & Balansa Against Sw480 and Mcf-7 Cancer Cell Lines, ISOPS 12, June 26-29, 2018, Ankara, TURKEY (**poster bildiri**)

- **Ulusal hakemli dergilerde yayınlanan makaleler**

1. **Kılıç, C.S.**, Aslan, S., Kartal, M., Coşkun, M., *Capsella bursa-pastoris* (L.) Medik. (Cruciferae) tohumlarının ve köklerinin sabit yağ içerikleri açısından karşılaştırılması, Ankara Ecz. Fak. Derg. 36 (1): 1-7 (2007).
2. Koyuncu, M., **Kılıç, C.S.**, Güvenç, A. Soaproot yielding plants of East Anatolia and their potential in the nature, Turkish Journal of Botany, 32: 489-494, (2008)
3. **Kılıç, C.S.**, M., Coşkun, M., *Capsella bursa-pastoris* (L.) Medik. (Cruciferae) Askorbik Asit İçeriği Üzerinde Karşılaştırmalı Bir Çalışma, Ankara Ecz. Fak. Dergisi, 36(3): 153-160 (2008)
4. Karakaya, S., Bakar, F., **Kılıç, C.S.**, The effect of *Hippomarathrum microcarpum* Petrov (Apiaceae) growing in Turkey on PC3 cancer cell proliferation, Ankara Ecz. Fak. Derg. 40(2): 19-25 (2016)

- **Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan bildiriler**

1. Güvenç, A., Özkan, A.M., **Erdurak, C.S.**, Coşkun, M., Yılmaz, G., *Abutilon theophrastii* Medik (Malvaceae) bitkisinin kök, gövde ve yaprak anatomisi, XIII. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı, 20-22 Eylül 2000, İstanbul, Türkiye (**poster bildiri**)
2. Güvenç, A., Yıldız, S., Özkan, A.M., **Erdurak, C.S.**, Coşkun, M., Yılmaz, G., Türkiye’de Yetişen *Cistus* L. Türlerinin Üzerinde Anatomik Çalışmalar, XIII. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı, 20-22 Eylül 2000, İstanbul, Türkiye (**poster bildiri**)
3. **Erdurak, C.S.**, Uslu, B., Doğan, B., Özgen, U., Özkan, S., Coşkun, M., Askorbik Asit’ in İlaçlarda ve Bazı *Rosa* Türleri Ekstrelerinde Voltametrik ve Yüksek Basınç Sıvı Kromatografisi Yöntemleri İle Tayini, XV. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı, 6-9 Ekim 2004, Belek, Antalya, Türkiye (**poster bildiri**)
4. **Kılıç, C.S.**, Aslan, S., Kartal, M., Coşkun, M., *Hibiscus trionum* L. (Malvaceae): Zararlı Ot Olarak Kabul Edilen Bu Bitkiden Tıbbi Bir Kullanım Sağlanabilir mi? XVI. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı, 28-30 Haziran 2006, Erzurum, Türkiye, s. 135. (**poster bildiri**)
5. **Kılıç, C.S.**, Aslan, S., Kartal, M., Coşkun, M. *Capsella bursa-pastoris* (L.) Medik (Cruciferae) Tohumlarının ve Köklerinin Sabit Yağ İçerikleri Açısından Karşılaştırılması, XVI. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı, 28-30 Haziran 2006, Erzurum, Türkiye, s. 136(**poster bildiri**)
6. **Kılıç, C.S.**, Demirci, B., Coşkun, M., Duman, H., Başer, K.H.C., Türkiye için endemik olan *Ferulago isaurica* Pesmen ve *F. pachyloba* (Fenzl.) Boiss



- (Apiaceae) herbalarından elde edilen uçucu yağın bileşimi, 18. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı, 22-24 Ekim 2008, The Marmara, İstanbul
7. Gümüştaş, M., **Kılıç, C.S.**, Kaya, A., Solak, H., Işıloğlu, M., Gücin, F., Coşkun, M., Türkiye’de yetişen bazı *Inocybe* (Inocybaceae) türlerinin psilosin ve psilosibin içeriği, XX. Bitkisel İlaç hammaddeleri Toplantısı (BİHAT 2012), 10-13 Ekim 2012, Çolaklı, Antalya (**sözlü bildiri**)
  8. Çiçek Polat, D., **Kılıç, C.S.**, Yılmaz. N., Demirci, B., Başer, K.H.C., Türkiye’de yetişen *Ferula haussknechtii* Wolf ex Rech fil. (Apiaceae) kök ve herbasının uçucu yağ bileşimi, XX. Bitkisel İlaç hammaddeleri Toplantısı (BİHAT 2012), 10-13 Ekim 2012, Çolaklı, Antalya (**poster bildiri**)
  9. Gümüştaş, M., Çiçek Polat, D., Arabacı Anul, S., **Kılıç, C.S.**, Akalın, K., Coşkun, M., *Colchicum speciosum* Steven ve *Gloriosa superba* linn. Türleri tohumlarının YBSK yöntemi ile kolşisin ve kolşikozit içerikleri açısından karşılaştırılması, XX. Bitkisel İlaç hammaddeleri Toplantısı (BİHAT 2012), 10-13 Ekim 2012, Çolaklı, Antalya (**poster bildiri**)
  10. **Karakaya, S., Kılıç, C.S.**, Türkiye’de Yetişen *Ferulago pacyhloba* (Fenzl) Boiss. (Apiaceae) Morfolojik ve Anatomik Özelliklerinin İncelenmesi (Investigation of Morphological and Anatomical Properties of *Ferulago pacyhloba* (Fenzl) Boiss. (Apiaceae) Growing in Turkey, 1. ULUSAL BİTKİ BİYOLOJİSİ KONGRESİ (1<sup>st</sup> National Congress of Plant Biology), 2-4 Eylül 2015 (September 2-4, 2015), Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Bolu (**poster bildiri**)
  11. **Kılıç, C.S.**, Türkiye Florasında Yer Alan Türk Botanikçiler ve Hazırladıkları Taksonlar, XII. TÜRK ECZACILIK TARİHİ TOPLANTISI, 1-3 Haziran 2016, Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eskişehir (**poster bildiri**)
  12. Karakaya, S., **Kılıç, C.S.**, Türkiye’de Yetişen *Ferulago blanchiana* Post (Apiaceae) Morfolojik ve Anatomik Özelliklerinin İncelenmesi, XXII. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı, 31 Ağustos-5 Eylül 2016, Trabzon, Türkiye (**poster bildiri**)
  13. Hoti, B., Bakar, F., Karaküçük, M., Günbatan, T., **Kılıç, C.S.**, Gürbüz, İ., Duman, H., *Ferulago sylvatica* (Besser) Reichb. ve *Ferulago humilis* Boiss. köklerinin SW480 ve PC-3 Kanser Hücreleri Üzerindeki Sitotoksik Aktivitesi, BİHAT 2018, 9-12 Nisan, 2018, Antalya, Türkiye (**poster bildiri**)
  14. **Kılıç, C.S.**, *Eminium* Schott. Türleri Üzerinde Yapılan Fitokimyasal ve Biyoaktivite Çalışmaları Hakkında Bir Derleme, 1. Ulusaş Arodi Kongresi, 27-29 Haziran 2019, Eslşehir (**sözlü bildiri**)

**Projeler**

1. Tanker, M., Coşkun, M., Ozden, S., Koyuncu, M., Güvenç, A., Soner, O., Altun, L., Akalın, K., **Erdurak, C. S.**, Ülkemizde Yetişen *Colchicum* Türlerinden Tedavide Kullanılmak Amacıyla Standart *Colchicum* Tohumu Ekstresinin Hazırlanması ve Kolşisin Elde Edilmesi, Ankara Üniversitesi Araştırma Fonu Proje No. 97-03-00-01, **Yardımcı Araştırmacı**, Ankara, 2000.
2. Coşkun, M., Güvenç, **Erdurak, C. S.**, Arıhan, O., Ticareti Yapılan *Ruscus* Türlerinin Türkiye’deki Durumunun İncelenmesi. TÜBİTAK TBAG-2065 (101T076) No’lu proje, **Yardımcı Araştırmacı**, Ankara, Haziran 2003.
3. Koyuncu, M., Güvenç, A., **Erdurak, C.S.**, Doğu Anadolu’da çöven elde edilen bitkiler ve bunların doğadaki potansiyeli, TÜBİTAK TBAG Proje 199T094, **Yardımcı Araştırmacı**, 2006.
4. Coşkun, M., Gücin. F., **Kılıç, C.S.**, Işiloğlu, M, Solak. H., Kaya. A., Akdeniz Bölgesinde Yetişen Psilosin ve Psilosibin İçeren şapkalı mantar Türleri Üzerinde Araştırmalar, TÜBİTAK TBAG 107T149 No’lu proje, **Yardımcı Araştırmacı**, 2011.
5. **Kılıç, C.S.**, Gür, S., Bakar, F., *Ferulago trachycarpa* Boiss., *F. blancheana* Post., *F. pacyhloba* (Fenzl) Boiss. ve *F. bracteata* Boiss.& Haussk. (Apiaceae) Türleri Üzerinde Araştırmalar, TÜBİTAK SBAG 115S009 No’lu proje, **Yürütücü**, 2016.
6. **Kılıç, C.S.**, Gürbüz, İ., Duman, H., Demirci, B., Ülkemizde Yetişen Bazı *Ferulago* Türlerinin Antikanser, Lipoksijenaz, Siklooksijenaz Aktivite ve Fitokimyasal Yönden Değerlendirilmesi, TÜBİTAK SBAG 115S364 No’lu proje, **Yürütücü**, devam ediyor.
7. Erol, K., **Kılıç, C.S.**, Kumarin türevi felamedin ve prantsimgin’in santral sinir sistemi üzerindeki etkilerinin incelenmesi, TÜBİTAK 217S851 No’lu proje, **Yardımcı Araştırmacı**, devam ediyor.

