



***Cornus mas* L. (KIZILCIK) MEYVELERİNİN *in vivo* DENEYSEL KOLİT  
MODELİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Can Kerem ÇEVİK**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ  
FARMAKOĞNOZİ ANABİLİM DALI  
FİTOTERAPİ PROGRAMI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HAZİRAN 2019**

Can Kerem ÇEVİK tarafından hazırlanan “*Cornus mas* L. (Kızılcık) Meyvelerinin *In Vivo* Deneysel Kolit Modeli Üzerindeki Etkilerinin Değerlendirilmesi” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından **OY BİRLİĞİ** / ~~OY ÇOKLUĞU~~ ile Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı Fitoterapi Programı’nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

**Danışman:** Doç. Dr. İpek SÜNTAR

Farmakognozi Anabilim Dalı

Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum

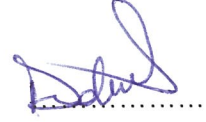


**Başkan:** Prof. Dr. Didem DELİORMAN ORHAN

Farmakognozi Anabilim Dalı

Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum



**Üye:** Doç. Dr. Alper GÖKBULUT

Farmakognozi Anabilim Dalı

Ankara Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum



Tez Savunma Tarihi: **24.06.2019**

Jüri üyeleri tarafından YÜKSEK LİSANS tezi olarak uygun görülmüş olan bu tez Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Mustafa ASLAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

Bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Can Kerem ÇEVİK

24.06.2019



# *Cornus mas* L. (KIZILCIK) MEYVELERİNİN *in vivo* DENEYSEL KOLİT MODELİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Can Kerem ÇEVİK

GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Haziran 2019

## ÖZET

Ülkemizde ve dünyada pek çok ülkede yapılan etnobotanik çalışmada, halk arasında karın ağrısı ve diyare gibi semptomların giderilmesinde ve kolit tedavisinde kullanımı kayıtlı olan pek çok bitki bulunmaktadır. Ülkemizde kıvılcık olarak bilinen, Cornaceae familyasına ait *Cornus mas* L. meyvelerinin halk arasında gastrointestinal rahatsızlıkların, özellikle kolitin tedavisinde kullanıldığı kayıtlıdır. Yapılan çalışmalar, *C. mas* bitkisinin meyvelerinin antioksidan ve anti-inflamatuvar etki gösterdiğini ortaya koymuştur. Gerek bitkinin halk arasında kullanım kaydının bulunması, gerekse antioksidan ve anti-inflamatuvar etkilere sahip olması, bitkinin kolit tedavisinde etkili olabileceği hipotezini doğurmuştur. Bu doğrultuda, çalışmamızın amacı, kıvılcık meyvelerinin sıçanlarda oluşturulan deneysel kolit modeli üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi ve etkili bulunan sekonder metabolit gruplarının belirlenmesidir. Bu amaçla sıçanlarda trinitrobenzen sülfonik asit-nedenli kolit oluşturulmuş ve kıvılcık meyvelerinden hazırlanan sulu metanollü ekstre farklı dozlarda hayvanlara oral yolla verilmiştir. Etkili dozun 400 mg/kg olduğunun belirlenmesinin ardından ana ekstre sıvı-sıvı fraksiyonlama tekniği ile fraksiyonlanmış ve elde edilen alt ekstrelerin biyolojik etkileri değerlendirilmiştir. Günlük tüketilen yem miktarları ve vücut ağırlığındaki artışın, kontrol grubunda en düşük; %80'lik metanollü ekstrenin 400 mg/kg dozda uygulandığı grupta, n-butanol alt ekstrelerinin uygulandığı grupta ve referans grubunda en yüksek olduğu belirlenmiştir. Kolit indüksiyonunun ardından tüm gruplarda dışkı formunun sarı cıvık kıvamda olduğu, tedavinin ilerleyen zamanlarında normale döndüğü tespit edilmiştir. Rektal prolapsusun, metanollü ekstrenin 400 mg/kg dozda uygulandığı ve n-butanol alt ekstrelerinin uygulandığı gruplarda daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Doku total antioksidan, total oksidan seviyeleri, sitokin ve protein miktarları da makroskobik bulgularla paralellik göstermiştir. Deney sonunda çıkarılan kolon dokuları üzerinde yapılan yaş ağırlık ölçümlerinde ve kolon hasar skorlamasında, metanollü ekstrenin 400 mg/kg dozda uygulandığı ve n-butanol alt ekstrelerinin uygulandığı grupların, en iyi iyileşmeyi gösteren gruplar olduğu belirlenmiştir. Bu bulguları histopatolojik analiz sonuçları da desteklemiştir. Deney sonunda, etkili bulunan ana ekstre ve n-butanol alt ekstreleri üzerinde yapılan Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi analizleri sonucunda elajik asit bileşiğinin varlığı saptanmış ve ekstrelerdeki miktarı tayin edilmiştir. Bu çalışma ile kıvılcık meyvelerinin halk arasında kullanımı bilimsel yöntemlerle araştırılmış ve tedavide kullanıma potansiyeli ortaya konulmuştur.

Bilim Kodu : 1017

Anahtar Kelimeler : Fitoterapi, *Cornus mas*, Cornaceae, kolit, biyolojik aktivite

Sayfa Adedi : 110

Danışman : Doç. Dr. İpek SÜNTAR

EVALUATION OF THE EFFECTS OF *Cornus mas* L. (CORNELIAN CHERRY) FRUITS  
ON *in vivo* EXPERIMENTAL COLITIS MODEL  
(M. Sc. Thesis)

Can Kerem ÇEVİK

GAZİ UNIVERSITY  
INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES  
June 2019

ABSTRACT

The ethnobotanical studies conducted in Turkey and other countries have revealed that *Cornus mas* L., from the family Cornaceae have been traditionally used against stomachache, diarrhea and colitis. Previous studies demonstrated that *C. mas* displays antioxidant and anti-inflammatory activities. Therefore, we hypothesize that both activities could be beneficial in the treatment of colitis. The objective of our study is to determine the possible activity of *C. mas* and identify the compounds responsible from the activity. For this purpose, trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis model was employed in rats and the rats were treated with the different doses of *C. mas* extract. After the detection of the effective dose as 400 mg/kg; the extract was fractionated by using liquid-liquid fractionation technique and the sub-extracts were also tested for *in vivo* biological activities. The amount of feed consumed per day and the increase in body weight were the lowest in the control group, while those values were determined to be the highest in 80% methanol extract (at 400 mg/kg dose) group, n-butanol subextract group and reference group. Following colitis induction, it was determined that the fecal form was yellow-slippery in all groups and returned to normal after the treatment. Rectal prolapse was found to be lower in extract (400 mg/kg) and n-butanol subextract treated groups. Total antioxidant, total oxidant status, cytokine and protein levels were found to be in parallel with macroscopic findings. 80% Methanol extract (400 mg/kg) and n-butanol subextract were found to provide the best healing according to the wet weight measurements and colon damage scoring performed on the removed colon tissues at the end of the experiment. These findings supported the results of histopathological analysis. High Performance Liquid Chromatography analyses were conducted to determine the phytochemical profile of the active crude extract and n-butanol subextract. According to the chromatographic analysis, ellagic acid was determined in both extracts and its amount was quantified. The present study has revealed the activity potential of cornelian cherry in a scientific platform.

Science Code : 1017

Keywords : Phytotherapy, *Cornus mas*, Cornaceae, colitis, biological activity

Page Number : 110

Advisor : Assoc. Prof. Dr. İpek SÜNTAR

## TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim boyunca bilgisini, deneyimini, desteğini ve sonsuz sabrını benden esirgemeyen danışmanım Sayın Doç. Dr. İpek Süntar'a, gerekli imkânı sağlayan başta Farmakognozi Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Didem Deliorman Orhan olmak üzere tüm üyelerine, Deney Hayvanları Bakım ve Araştırma Ünitesi'nde bilgi, birikim ve yardımlarını esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Ayşe Demirel'e, histopatolojik çalışmaları yürüten Sayın Doç. Dr. Ali Osman Çeribaşı'na; kromatografik analiz çalışmalarımın gerçekleşmesi için destek veren Sayın Doç. Dr. Alper Gökbulut'a, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Sayın Doç. Dr. Gökçen Eren'e, bunun yanı sıra lisans ve yüksek lisans eğitimimde desteğini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. İlkay Erdoğan Orhan'a ve Fitoterapi Yüksek Lisans eğitimime başladığım 2005 yılından bu yana üzerimde emeği olan tüm hocalarıma, teşekkürü borç bilirim.

Ayrıca tez çalışmalarımı destekleyen Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne (GaziBAP: 02/2017-16) teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

|                                                                                             | Sayfa |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| ÖZET .....                                                                                  | iv    |
| ABSTRACT .....                                                                              | v     |
| TEŞEKKÜR .....                                                                              | vi    |
| İÇİNDEKİLER .....                                                                           | vii   |
| ÇİZELGELERİN LİSTESİ .....                                                                  | x     |
| ŞEKİLLERİN LİSTESİ .....                                                                    | xii   |
| RESİMLERİN LİSTESİ .....                                                                    | xiii  |
| HARİTALARIN LİSTESİ .....                                                                   | xiv   |
| SİMGELER VE KISALTMALAR .....                                                               | xv    |
| 1. GİRİŞ .....                                                                              | 1     |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                                                                      | 3     |
| 2.1. Botanik Bölüm .....                                                                    | 3     |
| 2.1.1. <i>Cornus mas</i> L.'nin taksonomik yeri .....                                       | 3     |
| 2.1.2. Cornaceae familyası .....                                                            | 3     |
| 2.1.3. <i>Cornus</i> L. cinsinin özellikleri.....                                           | 3     |
| 2.1.4. <i>C. mas</i> türünün özellikleri.....                                               | 4     |
| 2.1.5. <i>Cornus</i> türlerine verilen isimler.....                                         | 7     |
| 2.1.6. <i>Cornus</i> türlerinin Türkiye’de ve dünyada halk arasında kullanım kayıtları..... | 8     |
| 2.2. <i>C. mas</i> Üzerinde Yapılan Çalışmalar .....                                        | 11    |
| 2.2.1. <i>C. mas</i> üzerinde yapılan fitokimyasal çalışmalar .....                         | 11    |
| 2.2.2. <i>C. mas</i> üzerinde yapılan biyoaktivite çalışmaları .....                        | 25    |
| 2.3. Ülseratif Kolit Hakkında Genel Bilgiler.....                                           | 43    |

|                                                                                   |              |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| 2.3.1. Etiyoloji ve patogenezez .....                                             | 44           |
|                                                                                   | <b>Sayfa</b> |
| 2.3.2. Ülseratif kolitin tanısı .....                                             | 46           |
| 2.3.3. Komplikasyonlar ve prognoz .....                                           | 48           |
| 2.3.4. Tedavi .....                                                               | 49           |
| <b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>                                                   | <b>53</b>    |
| 3.1. Gereç .....                                                                  | 53           |
| 3.1.1. Bitki materyali.....                                                       | 53           |
| 3.1.2. Kullanılan maddeler ve çözücüler .....                                     | 53           |
| 3.2. Yöntem.....                                                                  | 53           |
| 3.2.1. Fitokimyasal çalışmalar.....                                               | 53           |
| 3.2.2. Biyolojik aktivite çalışmaları .....                                       | 57           |
| <b>4. BULGULAR .....</b>                                                          | <b>65</b>    |
| 4.1. Fitokimyasal Analiz Bulguları.....                                           | 65           |
| 4.1.2. YBSK Analiz Bulguları.....                                                 | 65           |
| 4.2. Biyolojik Aktivite Bulguları .....                                           | 68           |
| 4.2.1. Tüketilen yem miktarı, vücut ağırlığı, gaita ağırlığı ölçüm sonuçları..... | 68           |
| 4.2.2. Dışkı kıvamı ve hemoroidal durumun değerlendirilmesi.....                  | 72           |
| 4.2.3. Kolon ağırlığı ölçümü ve kolon hasarının değerlendirilmesi .....           | 73           |
| 4.2.4. TAS ve TOS seviyeleri ve OSI sonuçları.....                                | 75           |
| 4.2.5. Dokuda protein ve sitokin düzeylerinin ölçüm sonuçları.....                | 76           |
| 4.2.6. Histopatolojik analiz bulguları.....                                       | 78           |
| <b>5. TARTIŞMA.....</b>                                                           | <b>83</b>    |
| <b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....</b>                                                 | <b>91</b>    |
| <b>KAYNAKLAR.....</b>                                                             | <b>93</b>    |
| <b>EKLER.....</b>                                                                 | <b>107</b>   |

|                                    |              |
|------------------------------------|--------------|
| EK-1. Etik kurul onay belgesi..... | 108          |
|                                    | <b>Sayfa</b> |
| ÖZGEÇMİŞ.....                      | 110          |

## ÇİZELGELERİN LİSTESİ

| Çizelge                                                                                  | Sayfa |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Çizelge 2.1. <i>C. mas</i> 'ın Türkiye'deki yayılışı .....                               | 5     |
| Çizelge 2.2. <i>C. mas</i> 'ın dünyadaki etnomedikal kullanımları .....                  | 9     |
| Çizelge 2.3. <i>C. mas</i> 'tan izole edilen flavonoidler .....                          | 11    |
| Çizelge 2.4. <i>C. mas</i> 'tan izole edilen prosiyanidinler .....                       | 13    |
| Çizelge 2.5. <i>C. mas</i> meyvelerinden izole edilen antosiyaninler .....               | 14    |
| Çizelge 2.6. <i>C. mas</i> 'tan izole edilen fenolik asitler .....                       | 15    |
| Çizelge 2.7. <i>C. mas</i> çiçeklerinden izole edilen monotерpenler .....                | 17    |
| Çizelge 2.8. <i>C. mas</i> çiçeklerinden izole edilen iridoitler .....                   | 17    |
| Çizelge 2.9. <i>C. mas</i> meyvelerinden izole edilen iridoitler .....                   | 17    |
| Çizelge 2.10. <i>C. mas</i> yapraklarından izole edilen iridoitler .....                 | 18    |
| Çizelge 2.11. <i>C. mas</i> çiçek ve meyvelerinden izole edilen triterpenoidler .....    | 18    |
| Çizelge 2.12. <i>C. mas</i> meyvelerinden izole edilen karotenoidler .....               | 21    |
| Çizelge 2.13. <i>C. mas</i> meyvelerinde bulunan vitaminler .....                        | 22    |
| Çizelge 2.14. <i>C. mas</i> meyve ve yapraklarından izole edilen yağ asitleri .....      | 23    |
| Çizelge 2.15. <i>C. mas</i> meyve ve yapraklarından izole edilen organik asitler ....    | 24    |
| Çizelge 2.16. <i>C. mas</i> meyvelerinde bulunan karbohidrat grubu bileşikler .....      | 25    |
| Çizelge 2.17. <i>C. mas</i> meyvelerinde bulunan mineraller .....                        | 25    |
| Çizelge 3.1. Deneylerde kullanılan maddeler ve çözücüler .....                           | 53    |
| Çizelge 3.2. Kromatografik şartlar .....                                                 | 56    |
| Çizelge 3.3. Hayvanların dışkı formlarının belirlenmesinde kullanılan skor tablosu ..... | 59    |
| Çizelge 3.4. Rektal prolapsus değerlendirilmesinde kullanılan skor tablosu .....         | 60    |

| Çizelge                                                                                                                                      | Sayfa |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Çizelge 3.5. Kolonda meydana gelen hasarın makroskobik olarak skorlanması .....                                                              | 60    |
| Çizelge 4.1. <i>C. mas</i> %80 MeOH ekstresinden hareketle partitasyon yöntemi ile hazırlanan alt ekstrelerin ağırlıkları ve verimleri ..... | 65    |
| Çizelge 4.2. Elajik asite ait konsantrasyon ve pik alanı ortalama değerleri .....                                                            | 67    |
| Çizelge 4.3. Elajik asite ait doğru denklemi, $r^2$ , LOD ve LOQ değerleri .....                                                             | 67    |
| Çizelge 4.4. Elajik asitin LOQ konsantrasyonundaki %RSD değeri .....                                                                         | 67    |
| Çizelge 4.5. %80 MeOH ekstresinin dışkı kıvamı ve hemoroidal oluşum üzerindeki etkisi .....                                                  | 72    |
| Çizelge 4.6. Alt ekstrelerin dışkı kıvamı ve hemoroidal oluşum üzerindeki etkisi .....                                                       | 73    |
| Çizelge 4.7. %80 MeOH ekstrenin kolon ağırlığı ve kolon hasar skoru üzerindeki etkisi .....                                                  | 74    |
| Çizelge 4.8. Alt ekstrelerin kolon ağırlığı ve kolon hasar skoru üzerindeki etkisi .....                                                     | 74    |
| Çizelge 4.9. %80 MeOH ekstresinin kolon dokusundaki total oksidan ve total antioksidan seviyeleri üzerindeki etkisi .....                    | 75    |
| Çizelge 4.10. Alt ekstrelerin kolon dokusundaki total oksidan ve total antioksidan seviyeleri üzerindeki etkisi .....                        | 76    |
| Çizelge 4.11. %80 MeOH ekstresinin kolon dokusundaki protein ve sitokin seviyeleri üzerindeki etkisi .....                                   | 77    |
| Çizelge 4.12. Alt ekstrelerin kolon dokusundaki protein ve sitokin seviyeleri üzerindeki etkisi .....                                        | 77    |
| Çizelge 4.13. %80 MeOH ekstresinin kolon dokularındaki histopatolojik etkileri .....                                                         | 78    |
| Çizelge 4.14. Alt ekstrelerin kolon dokularındaki histopatolojik etkileri .....                                                              | 79    |

## ŞEKİLLERİN LİSTESİ

| Şekil                                                                                          | Sayfa |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Şekil 3.1. <i>C. mas</i> 'ın ekstraksiyon ve fraksiyonlama prosedürü.....                      | 55    |
| Şekil 4.1. %80 MeOH ekstresi ve <i>n</i> -BuOH alt ekstrelerine ait YBSK kromatogramları ..... | 66    |
| Şekil 4.2. Elajik asitin kalibrasyon grafiği .....                                             | 67    |
| Şekil 4.3. Günlük tüketilen yem miktarları .....                                               | 68    |
| Şekil 4.4. Hayvanların ağırlıklarındaki artış oranı .....                                      | 69    |
| Şekil 4.5. Hayvanların gaita miktarları .....                                                  | 71    |

**RESİMLERİN LİSTESİ**

| <b>Resim</b>                                                                                                                                        | <b>Sayfa</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Resim 2.1. <i>C. mas</i> A: genel görünüşü, B: meyvesi .....                                                                                        | 4            |
| Resim 3.1. Hayvanların dışkı formlarının belirlenmesinde kullanılan skorlama .....                                                                  | 59           |
| Resim 4.1. %80 MeOH ekstresi uygulanan sıçanların kolon dokuları üzerinde yapılan histopatolojik incelemeler sonucunda elde edilen görüntüler ..... | 80           |
| Resim 4.2. Alt ekstre uygulanan sıçanların kolon dokuları üzerinde yapılan histopatolojik incelemeler sonucunda elde edilen görüntüler .....        | 81           |

**HARİTALARIN LİSTESİ**

| <b>Harita</b>                                             | <b>Sayfa</b> |
|-----------------------------------------------------------|--------------|
| Harita 2.1. <i>C. mas</i> 'ın Türkiye'deki yayılışı ..... | 7            |

## SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

### Simgeler

### Açıklamalar

|      |                                             |
|------|---------------------------------------------|
| nm   | Nanometre                                   |
| m    | Metre                                       |
| cm   | Santimetre                                  |
| mm   | Milimetre                                   |
| km   | Kilometre                                   |
| µL   | Mikrolitre                                  |
| mL   | Mililitre                                   |
| L    | Litre                                       |
| pg   | Pikogram                                    |
| µg   | Mikrogram                                   |
| mg   | Miligram                                    |
| g    | Gram                                        |
| kg   | Kilogram                                    |
| °C   | Santigrat derece                            |
| dk   | Dakika                                      |
| µmol | Mikromol                                    |
| gy   | Gray                                        |
| I.U. | İnternasyonal Ünite                         |
| rpm  | Dakikadaki Devir Sayısı (Rounds Per Minute) |

### Kısaltmalar

### Açıklamalar

|      |                                                      |
|------|------------------------------------------------------|
| ABTS | 2,2'-Azino-bis (3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit) |
| AEF  | Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu   |
| ADMA | Asimetrik Dimetilarjinin                             |
| ALP  | Alkalen Fosfataz (Alkaline Phosphatase)              |
| ALT  | Alanin Aminotransferaz (Alanine Aminotransferase)    |

**Kısaltmalar****Açıklamalar**

|                        |                                                                                   |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ANK</b>             | Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Herbaryumu                                      |
| <b>ASA</b>             | Aminosalisilat                                                                    |
| <b>AST</b>             | Aspartat Aminotransferaz (Aspartate Aminotransferase)                             |
| <b>A549</b>            | Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri                                             |
| <b>BCA</b>             | Bikinkoninik Asit (Bicinchoninic Acid)                                            |
| <b>BHA</b>             | Butil Hidroksianisol                                                              |
| <b><i>n</i>-BuOH</b>   | Butanol                                                                           |
| <b>CM</b>              | <i>Cornus mas</i> L.                                                              |
| <b>CMC</b>             | Karboksi Metil Selüloz (Carboxymethyl Cellulose)                                  |
| <b>COX</b>             | Sikloksijenaz (Cyclooxygenase)                                                    |
| <b>CRP</b>             | C-Reaktif Protein                                                                 |
| <b>CUPRAC</b>          | Bakır İndirgeme Antioksidan Kapasitesi (Cupric Ion Reducing Antioxidant Capacity) |
| <b>DAD</b>             | Diode Array Dedektör                                                              |
| <b>DCM</b>             | Diklorometan                                                                      |
| <b>DDAH</b>            | Dimetilarjinin Dimetilaminohidrolaz                                               |
| <b>DMA</b>             | Dimetilarjinin                                                                    |
| <b>DPPH</b>            | 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil                                                      |
| <b>eNOS</b>            | Endotelyal Nitrik Oksit Sentetaz                                                  |
| <b>EC<sub>50</sub></b> | Maksimum Terapötik Etkisinin Yarisını Gösteren Doz (Effective Concentration %50)  |
| <b>EtOAc</b>           | Etil Asetat                                                                       |
| <b>EtOH</b>            | Etanol                                                                            |
| <b>FRAP</b>            | Demir İndirgeme Antioksidan Gücü (Ferric Reducing Antioxidant Power)              |
| <b>Gal</b>             | Galaktoz                                                                          |
| <b>GAZI</b>            | Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Herbaryumu                                        |
| <b>GSH</b>             | Glutasyon                                                                         |
| <b>Glu</b>             | Glukoz                                                                            |
| <b>Glu A</b>           | Glukronik Asit                                                                    |
| <b>GPx</b>             | Glutasyon Peroksidaz                                                              |
| <b>G.Ü.</b>            | Gazi Üniverstiesi                                                                 |

**Kısaltmalar****Açıklamalar**

|                                    |                                                                                    |
|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>G.Ü.ET</b>                      | Gazi Üniversitesi Hayvan Dneyeleri Yerel Etik Kurulu                               |
| <b>H</b>                           | Hidrojen                                                                           |
| <b>HbA1c</b>                       | Glikolize Hemoglobin                                                               |
| <b>HDL</b>                         | Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol (High Density Lipoprotein Cholesterol)    |
| <b>Hex</b>                         | Hekzan                                                                             |
| <b>Hgb</b>                         | Hemoglobin                                                                         |
| <b>HP</b>                          | Hewlett-Packart                                                                    |
| <b>H<sub>2</sub>O</b>              | Su                                                                                 |
| <b>H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub></b> | Sülfürik Asit                                                                      |
| <b>HUB</b>                         | Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Herbaryumu                                    |
| <b>IC<sub>50</sub></b>             | Yarı maksimum inhibitör konsantrasyon (The half maximal inhibitory concentration)  |
| <b>IL</b>                          | İnterlökin                                                                         |
| <b>i.p.</b>                        | İntraperitoneal                                                                    |
| <b>i.v.</b>                        | İntravenöz                                                                         |
| <b>Ksi</b>                         | Ksiloz                                                                             |
| <b>LC-MS/MS</b>                    | Sıvı Kromatografisi-Kütle Spektrometresi (Liquid Chromatography Mass Spectrometry) |
| <b>LDL</b>                         | Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol (Low Density Lipoprotein Cholesterol)      |
| <b>LD<sub>50</sub></b>             | %50 Öldürücü Doz (Lethal Dose %50)                                                 |
| <b>LOX</b>                         | Lipoksijenaz                                                                       |
| <b>LOD</b>                         | Tespit Limiti (Limit of Detection)                                                 |
| <b>LOX</b>                         | Tayin Limiti (Limit of Quantification)                                             |
| <b>MCF-7</b>                       | Meme Kanseri Hücre Hattı                                                           |
| <b>MDA</b>                         | Malondialdehit                                                                     |
| <b>MTT</b>                         | Metiltiazol Difenil Tetrazolyum                                                    |
| <b>mRNA</b>                        | Mesajcı Ribonükleik Asit                                                           |
| <b>NaOH</b>                        | Sodyum Hidroksit                                                                   |
| <b>OH</b>                          | Hidroksil                                                                          |
| <b>Me</b>                          | Metil                                                                              |

**Kısaltmalar****Açıklamalar**

|               |                                                                            |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------|
| <b>MeOH</b>   | Metanol                                                                    |
| <b>MP</b>     | Merktopürin                                                                |
| <b>OSI</b>    | Oksidatif Stres İndeksi                                                    |
| <b>PCR</b>    | Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Polimerase Chain Reaction)                    |
| <b>PC-3</b>   | Prostat Adenokarsinomu                                                     |
| <b>p.o.</b>   | Per Os                                                                     |
| <b>Ra</b>     | Ramnoz                                                                     |
| <b>SDMA</b>   | Simetrik Dimetilarjinin                                                    |
| <b>SKOV-3</b> | Over Kanser Hücre Hattı                                                    |
| <b>SOD</b>    | Süperoksit Dismutaz                                                        |
| <b>TAS</b>    | Total Antioksidan Seviyesi                                                 |
| <b>TBHQ</b>   | Tert Butilhidrokinon                                                       |
| <b>TC</b>     | Toplam Kolesterol (Total Cholesterol)                                      |
| <b>TG</b>     | Trigliserit                                                                |
| <b>TNBS</b>   | Trinitrobenzen Sülfonik Asit                                               |
| <b>TNF</b>    | Tümör Nekroz Faktör                                                        |
| <b>TOS</b>    | Total Oksidan Seviyesi                                                     |
| <b>VLDL</b>   | Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol (Very Low Density Lipoprotein) |
| <b>YBSK</b>   | Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi                                       |

## 1. GİRİŞ

İnflamatuvar bağırsak hastalığı, sindirim kanalında görülen ve çoğunlukla uzun süre devam eden bir hastalıktır. Dünya genelinde yaygın olarak görülmekle birlikte morbidite ve mortalite ile seyredebilmektedir. İnflamatuvar bağırsak hastalığının Crohn Hastalığı ve ülseratif kolit olmak üzere iki farklı tipi bulunmaktadır. Tedavide kullanılan kortikosteroidler, sülfasalazin, mesalazin ve diğer salisilat türevleri ile azatioprin gibi sentetik ilaçların yan etki potansiyelleri nedeniyle hastalığa karşı etkili tedavi arayışları sürmektedir (Güreş, 2010).

İnsanoğlu için eski zamanlardan bu yana gıda, yiyecek, ilaç ve kozmetiklerin kaynağını oluşturan bitkiler, günümüzde de sıklıkla kullanılmaktadır. Tıbbi bitkilerin sağlıklı yaşama, hastalıklardan korunma ve hastalıkların tedavisi için kullanımları son zamanlarda hızlı bir artış göstermiştir. Bu bağlamda, bitkisel kaynakların etkilerinin bilimsel olarak araştırılması büyük önem taşımaktadır. Biyoaktif sekonder metabolitlerin araştırılması için son yıllarda sıklıkla tercih edilen yöntemlerden biri de *Biyolojik Aktivite-Yönlendirmeli Fraksiyonlama Tekniği*'dir (Gürbüz, Yeşilada ve Ito, 2009). Bitkilerin, halk arasındaki kullanım amaçlarına göre belirlendiği ve hazırlanma yöntemlerinin halk arasındaki kullanım şekillerine göre temel alındığı bu çalışma tekniğinin başarı şansının yüksek olduğu bilinmektedir. Günümüzde kullanılan çok sayıda ilaç, doğal kaynakların geleneksel kullanıma bağlı olarak geliştirilmiştir (Sarker, Latif ve Gray, 2005:516).

Ülkemizde ve dünyada pek çok ülkede yapılan etnobotanik çalışmalarda, halk arasında karın ağrısı ve diyare gibi semptomların giderilmesinde ve kolit tedavisinde kullanımı kayıtlı olan pek çok bitki bulunmaktadır. Ülkemizde kızılçık olarak bilinen, Cornaceae familyasına ait *Cornus mas* L. meyvelerinin halk arasında gastrointestinal rahatsızlıkların, özellikle kolitin tedavisinde kullanıldığı kayıtlıdır (Dinda ve diğerleri, 2016; Fujita ve diğerleri, 1995).

Kızılçığın anavatanı Anadolu, Kafkasya ve Avrupa'dır. Ülkemizde doğal olarak sahil bölgelerinde tek veya birkaç ağaç halinde veya ormanlık alanlarda yetişmektedir; Anadolu aynı zamanda kızılçığın en eski kültür alanıdır (Didin,

Kızılarıslan ve Fenercioğlu, 2000; Kalyoncu, 1999; Pırlak 1997; Tural 2006, Ülkümen ve Özbek, 1950:362; Ülkümen, 1973:145)

*C. mas*, kışın yapraklarını döken, kuraklığa ve soğuğa karşı dirençli, çalı veya ağaç formunda bir bitkidir. Mızrak şeklinden geniş eliptiğe kadar değişen yapraklara, salkım veya şemsiye şeklinde çiçek durumuna sahiptir. Çiçek tomurcuklarının yaprak tomurcuklarından önce açılması özelliği ile *Cornus* cinsinin diğer türlerinden ayrılır (Akalın, 1952; Wyman, 1965:502; Kayacık, 1966:164-169; Chamberlain, 1972:540; Baytop, 1984:298-299; Browicz, 1986). Yaz ayının sonunda ve sonbaharın başında olgunlaşan; oval, armut şeklinde, sert çekirdekli, kırmızı renkli ve ekşi tatta meyvelere sahiptir (Baytop, 1984:298-299; Didin, Kızılarıslan ve Fenercioğlu, 2000; Klimenko, 2004; Kökosmanlı ve Keleş, 2000). Bu meyveler, gıda ve kozmetik sanayiinde kullanılmaktadır (Yalçınkaya, Kaşka, Güloğlu ve Karabat, 1999; Tural, 2006).

Yapılan çalışmalar, *C. mas* bitkisinin meyvelerinin antimikrobiyal, antioksidan, anti-inflamatuvar, antidiyabetik, nöroprotektif, kardiyoprotektif, hepatoprotektif ve nefroprotektif etkilere sahip olduğunu; söz konusu etkileri sağlayan sekonder metabolitlerin bitkinin çeşitli kısımlarında tespit edilen flavonoit, antosiyanin, fenolik asit, tanen ve karotenoit tipi bileşikler olduğunu göstermiştir (Asgary, Rafieian-Kopaei, Shamsi, Najafi ve Sahebkar, 2014; Hosseinpour-Jaghdani, 2017; Tural ve Koca, 2008).

Gerek bitkinin halk arasında kullanım kaydının bulunması, gerekse antioksidan ve anti-inflamatuvar etkilere sahip olması, bitkinin kolit tedavisinde etkili olabileceği hipotezini doğurmuştur. Bu doğrultuda, çalışmamızda, kızılıcık meyvelerinden hazırlanan ekstre ve alt ekstrelerin, sıçanlarda oluşturulan deneysel kolit modeli üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Botanik Bölüm

#### 2.1.1. *Cornus mas* L.'nin taksonomik yeri

**Alem:** Plantae

**Alt alem:** Viridiplantae

**Bölüm:** Tracheophyta

**Alt bölüm:** Spermatophyta

**Sınıf:** Magnoliopsida

**Takım:** Cornales

**Familya:** Cornaceae

**Cins:** *Cornus*

**Tür:** *Cornus mas* L.

#### 2.1.2. Cornaceae familyası

Cornaceae familyası "Flora of Turkey and The East Eagean Islands"da 1 cins (*Cornus*) ve bu cinsin 2 türü (*Cornus sanguinea* L. ve *Cornus mas* L.) ile kayıtlıdır.

Ağaçlar veya çalılar. Yapraklar basit, tam, genellikle karşılıklı, stipulasız. Çiçekler salkım veya şemsiye şeklinde, erdişi, aktinomorf, epigin. Sepaller küçük veya yok. Petaller genellikle 4. Stamenler genellikle 4, petaller ile sıralanmış. Ovüller içerde, iki gözlü; her gözde bir ovül, tepede sarkık, anatrop; stilus 1; meyve drupa, 2 gözlü tek tohumlu; bol endospermali (Chamberlain, 1982:540-541).

#### 2.1.3. *Cornus* L. cinsinin özellikleri

Yaprak döken çalılar veya ağaçlar. Yapraklar karşılıklı, tam. Çiçek durumu terminal simoz, korimbus veya aksiler umbel. Çiçek halkaları 4 parçalı, genellikle erdişi; ovaryum iki gözlü. Meyve drupa (Chamberlain, 1982:540-541).

- |                                                         |                     |
|---------------------------------------------------------|---------------------|
| 1. Çiçek durumu terminal simoz, korimbus; drupa küresel | 1. <i>sanguinea</i> |
| 1. Çiçek durumu aksiler umbel; drupa uzamış             | 2. <i>mas</i>       |

#### 2.1.4. *C. mas* türünün özellikleri

Çalı veya küçük ağaç, 3-5 m. Yapraklar mızraksı-genişçe eliptik, 2;5-8,5 cm, 3-5 çift damarlı. Çiçek durumu 1,5-2,5 cm çapında, 15-20-çiçekli, çok kısa saplı; brakteler 6-10 mm, oval-mızraksı. Çiçekler yeşilimsi soluk sarı; petaller 2-3 mm; sepaller 0,5 mm. Drupa 12-15 x 7 mm, elips-silindir, başlangıçta sarı, sonra kırmızılaşır. Geniş yapraklı orman, bodur çalılık, 20-1500 m yükseklikte yetişir (Resim 2.1.).



Resim 2.1. *C. mas* A: genel görünüşü, B: meyvesi

Türkiye Florası (*Flora of Turkey and the East Aegean Islands*) ve herbaryum kayıtlarının incelenmesi neticesinde *C. mas*'ın Türkiye'deki yayılışı ile ilgili elde edilen veriler Çizelge 2.1'de sunulmuştur.

Çizelge 2.1. *C. mas*'ın Türkiye'deki yayılışı

| Kare | Toplandığı yer                                                                       | Kayıt bilgileri                                | Herbaryum no  | Kaynak             |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------|--------------------|
| A1   | Tekirdağ, İncecik 5 km güneyi                                                        | Coode & Jones, 2867                            | -             | Chamberlain (1982) |
| A1   | Kırklareli, Kofçaz-Kocayazı köyü arası, Tosbağa Deresi, Kuru dere yatağı 1500-1700 m | Ş. Yıldırım, 15062                             | 8627 (HUB)!   | -                  |
| A2   | İstanbul, Rumelihisarı                                                               | Hb. Robert Coll, 1905                          | -             | Chamberlain (1982) |
| A2   | İzmit, Yuvacık                                                                       | B. Kasapgil                                    | (ANK)!        | -                  |
| A2   | İstanbul, Beykoz, Karakulak suyu sırtları                                            | H. Bağda                                       | (ANK)!        | -                  |
| A2   | İstanbul, Alemdağ, Tepedelen, 150 m                                                  | D. 25107                                       | -             | Chamberlain (1982) |
| A3   | Bolu, Aladağ etekleri, 600 m                                                         | Khan et al                                     | -             | Chamberlain (1982) |
| A3   | Düzce, Koçar, Akçakoca, 203 m                                                        | İ. Gürbüz, A.M. Özkan, G. Akaydin, E. Miser    | 26407S (AEF)! | -                  |
| A3   | Bolu-Yeniçağa arası                                                                  | N. Tanker, M. Tanker, K. Karamanoğlu, M. Güley | 2813 (AEF)!   | -                  |
| A3   | İlgaz Dağı, Tosya                                                                    | W. Kotte                                       | (ANK)!        | -                  |
| A3   | Eskişehir, Sündiken Dağı, dere yamaçlarında, 1300-1400 m                             | T. Ekim                                        | 383 (ANK)!    | -                  |
| A3   | Bolu, Kızılcahamam, Yeniçağa'nın 10,2 km batısı, 1060 m                              | K.P. Buttler                                   | 22504 (ANK)!  | -                  |
| A3   | Bolu, Yedigöller Milli Parkı, Köyü, meşelik, 800 m                                   | R. İlarslan                                    | 44 (ANK)!     | -                  |
| A3   | Devrek, Beldibi, 500 m                                                               | M. Demirtaş                                    | 1231 (ANK)!   | -                  |
| A3   | Bolu, Mudurnu-Uluhan arası                                                           | Y. Akman                                       | 9221 (ANK)!   | -                  |
| A3   | Bolu, Bolu Dağı, Kara Gökmar Bölgesi, Yiğilca Yolu, Soğuktaş Bölgesi, 470 m          | Y. Akman, E. Yurdakul                          | 9922 (ANK)!   | -                  |
| A3   | Bolu, Bolu Dağı, Paşabükü Mevkii                                                     | Y. Akman, E. Yurdakul                          | 9923 (ANK)!   | -                  |
| A3   | Mudurnu'ya inerken, 1000 m                                                           | Y. Akman                                       | 9502 (ANK)!   | -                  |
| A3   | Bolu, Abant-İstanbul yol ayrımı, 770 m                                               | Y. Akman                                       | 9503 (ANK)!   | -                  |
| A3   | Bolu, Yukarı Soku Köyü, 800 m                                                        | M. Vural                                       | 2741 (GAZI)!  | -                  |
| A3   | Eskişehir, Hekimdağı Geçidi, 1200 m                                                  | A.A. Dönmez                                    | 4075 (GAZI)!  | -                  |
| A3   | Düzce, Akçakoca, Doğancılar çevresi ile Çiçekpınar Köyü arası, 1-50 m                | A. Doğru Koca                                  | 1605 (HUB)!   | -                  |
| A3   | Bolu, Bolu dağı, Yedigöller-Dirgine Yolu, 700 m                                      | Y. Akman, E. Yurdakul                          | 9921 (ANK)!   | -                  |
| A4   | Ankara Hacıkadın deresi civarı 950m                                                  | Birand, 1936                                   | -             | Chamberlain (1982) |
| A4   | Kastamonu, Küre, 900 m                                                               | O. Ketenoğlu                                   | 924 (ANK)!    | -                  |
| A4   | Ankara, Keçiören, Hacıkadın Deresi, 950 m                                            | M. Krasue                                      | 4965 (ANK)!   | -                  |
| A4   | Kastamonu, Karaçomak Barajı civarı, 850 m                                            | H. Akpolat                                     | 86 (ANK)!     | -                  |
| A4   | Kastamonu, Daday-Araç arası, Sorgun Köyü, meşelik, 900 m                             | M. Demirörs                                    | 252 (ANK)!    | -                  |
| A4   | Ankara, Hacıkadın Deresi                                                             | H. Bağda                                       | 149 (ANK)!    | -                  |
| A4   | İnebolu-Abana Çıkışı, 20 m                                                           | E. Yurdakul                                    | 2957 (ANK)!   | -                  |
| A4   | Kastamonu, Cide 13 km batısı, 200 m                                                  | R.M. Nesbitt, D. Samuel                        | 1849 (GAZI)!  | -                  |
| A4   | Kastamonu, Taşköprü, Derencik Köyü'nden Akseki Köyü'ne 1,4 km, 748 m                 | Z. Uğurlu                                      | 16197 (HUB)!  | -                  |
| A5   | Çorum, 900 m                                                                         | Tobey, 2495                                    | -             | Chamberlain (1982) |
| A5   | Yozgat, Çekerek, Kabak Tepe, Karışık orman içi, 1250-1300 m                          | R. İlarslan                                    | 1098 (ANK)!   | -                  |
| A5   | Kastamonu, Tosya, Tosya-Kilkaycı arası, 1000-1200 m                                  | M. Kılıç                                       | 6835 (ANK)!   | -                  |
| A5   | Ayancık, Divanseki, 600 m                                                            | B. Kasapgil                                    | (ANK)!        | -                  |
| A5   | Çorum, Kargı, Hacıhamza-Seki Köyü arası, 1300 m                                      | M. Kılıç                                       | 3060 (ANK)!   | -                  |
| A5   | Çorum, Osmancık, Ardiç Köyü, 1200 m                                                  | M. Kılıç                                       | 3061 (ANK)!   | -                  |
| A5   | Çorum, İskilip, Karagöz Köyü arası, 900 m                                            | M. Kılıç                                       | 3059 (ANK)!   | -                  |

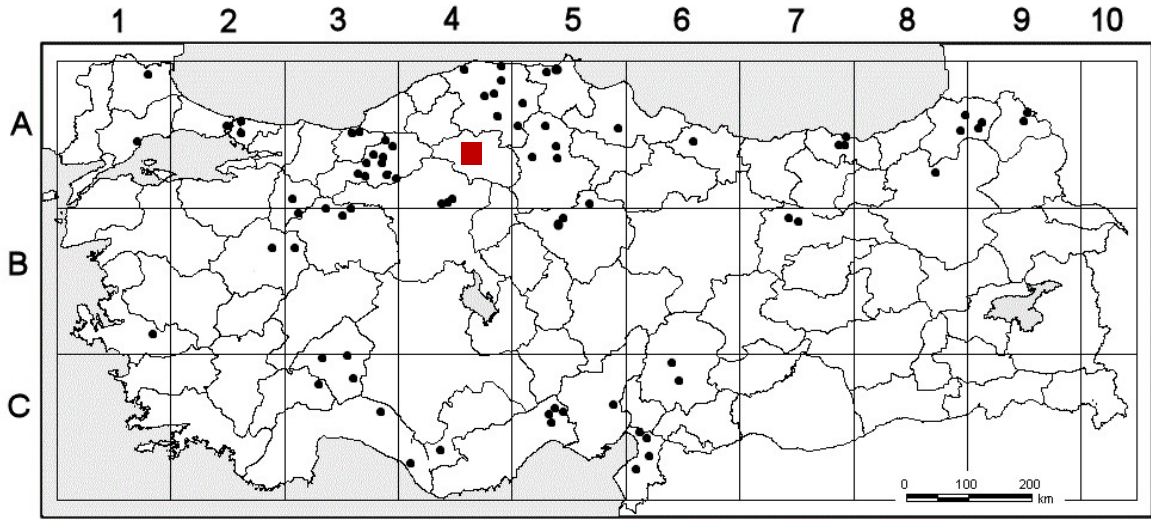
Çizelge 2.1. (devam) *C. mas*'ın Türkiye'deki yayılışı

|    |                                                                                                                                                                                                                                                               |                        |              |                    |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------|--------------------|
| A5 | Sinop, Türkeli, Zindan-Çat yolu, Satı Köyü karşısi                                                                                                                                                                                                            | Z. Uğurlu              | 16085 (HUB)! | -                  |
| A5 | Kastamonu, Taşköprü, Bilal Köyü çevresi, 1040 m                                                                                                                                                                                                               | A.A. Dönmez            | 17702 (HUB)! | -                  |
| A5 | Samsun, Ladik, Akpınar Öğretmen Okulu bitişiği, çimento fabrikası üstü, 900 m                                                                                                                                                                                 | Ş. Yıldırımılı, 15054  | 1073 (HUB)!  | -                  |
| A6 | Meyvalı, Akkuş, Ordu                                                                                                                                                                                                                                          | S.Ö. Şener             | 26897 (AEF)! | -                  |
| A7 | Trabzon, 50 m                                                                                                                                                                                                                                                 | Stainton, 8132         | -            | Chamberlain (1982) |
| A7 | Trabzon, Maçka, Meryemana Deresi, 340 m                                                                                                                                                                                                                       | B. Kasapgil            | (ANK)!       | -                  |
| A7 | Trabzon, Maçka, Çatak Köyü, 630 m                                                                                                                                                                                                                             | Ö. Eyüpoğlu            | 2089 (GAZI)! | -                  |
| A8 | Erzurum, Tortum 5 km kuzeyi, 1000 m                                                                                                                                                                                                                           | D. 47642               | -            | Chamberlain (1982) |
| A8 | Artvin, Zeytinlik-Meloya çıkarken, 300-900 m                                                                                                                                                                                                                  | K. Browrez, A. Düzenli | 1112 (ANK)!  | -                  |
| A8 | Artvin, Şavşat, Adamkayası Mevkii, 1450 m                                                                                                                                                                                                                     | Ş. Yıldırımılı, 15052  | 4742 (HUB)!  | -                  |
| A9 | Çoruh Ardanuç'dan Kordevan Dağı'na, 900 m                                                                                                                                                                                                                     | D. 30097!              | -            | Chamberlain (1982) |
| A9 | Ardanuç, Havuzlu Mevkii kenarı, 1250 m                                                                                                                                                                                                                        | K. Karamanoğlu         | 635 (ANK)!   | -                  |
| A9 | Kars, Perşef Çayı, Yurtbekler Köyü, 1100-1600m                                                                                                                                                                                                                | N. Demirkuş, 15050     | 3825 (HUB)!  | -                  |
| A9 | Kars, Posof şehrine giriş                                                                                                                                                                                                                                     | N. Demirkuş, 15049     | 3355 (HUB)!  | -                  |
| B1 | İzmir, Ödemiş, Bozdağ, Salihliye doğru                                                                                                                                                                                                                        | A. Yürül, 15051        | 10026 (HUB)! | -                  |
| B2 | Kütahya, 1000 m                                                                                                                                                                                                                                               | Balls, 630             | -            | Chamberlain (1982) |
| B3 | Eskişehir, Sündiken Dağı, 800 m                                                                                                                                                                                                                               | T. Ekim                | 307 (ANK)!   | -                  |
| B3 | Bozhüyük-Bilecik yolu Bilecik'e 15 km kala 700-850 m                                                                                                                                                                                                          | M. Vural               | 5760 (GAZI)! | -                  |
| B3 | Kütahya, Simav'dan dağ ardına 21 km Yemişli köyü ilerisi                                                                                                                                                                                                      | A.A. Dönmez            | 9951 (HUB)!  | -                  |
| B5 | Yerköy, Alacaköy                                                                                                                                                                                                                                              | H. Bağda               | 148 (ANK)!   | -                  |
| B5 | Alacaköy                                                                                                                                                                                                                                                      | H. Bağda               | 685 (ANK)!   | -                  |
| B7 | Erzincan, Kemaliye, Yuva ve Toybelen Köyleri çevresi, 900 m                                                                                                                                                                                                   | Ş. Yıldırımılı, 15059  | 2972 (HUB)!  | -                  |
| B7 | Erzincan, Kemaliye, 950 m                                                                                                                                                                                                                                     | Ş. Yıldırımılı, 15061  | 2539 (HUB)!  | -                  |
| C3 | Isparta, Eğridir, Burhan Çeşmesi, Ağılıköy-Yılanlı arası, <i>P. nigra</i> ormanı, 1200 m                                                                                                                                                                      | H. Peşmen              | 3403 (ANK)!  | -                  |
| C3 | Antalya, Akseki, Sadıklar Köyü, dere yatağı mevkii, orman kenarı                                                                                                                                                                                              | A. Duran               | 2111 (GAZI)! | -                  |
| C3 | Isparta, Dedegöl Dağı                                                                                                                                                                                                                                         | D. 15785               | -            | Chamberlain (1982) |
| C3 | Burdur: Ağlasun, Gürlek, Kızılbel, Bodrum-Ballıkaya-Havacıvalı Kaya, Pencereci önü, Domuz Kırızı, Kralın sarayı, Eski Gavur hamamı, Araplar, Gölcük, Ardiç pınarı, Belibaşı, Kocakır, Hırsız Deresi, İrben Pınarı Şalbalı, Dükkük kaya mevkileri, 1200-1500 m | Ş. Yıldırımılı, 15048  | 9514 (HUB)!  | -                  |
| C3 | Isparta, Gönen kasabası 2-3 km güney batısı, 800 m                                                                                                                                                                                                            | H. Peşmen, 15055       | 3985 (HUB)!  | -                  |
| C4 | Konya, Ermenek, Kazancı, 900-1100 m                                                                                                                                                                                                                           | H. Sümbül              | 2075 (GAZI)! | -                  |
| C4 | Antalya, Alanya Kargı Çay                                                                                                                                                                                                                                     | D. 14450               | -            | Chamberlain (1982) |
| C5 | Toroslar                                                                                                                                                                                                                                                      | B. Gourley             | 9040 (ANK)!  | -                  |
| C5 | Mersin, Gülek Boğazı                                                                                                                                                                                                                                          | P.H. Davis             | (ANK)!       | -                  |
| C5 | Mersin, Cehennem Dere, 700 m                                                                                                                                                                                                                                  | T. Uslu                | 305 (ANK)!   | -                  |
| C5 | Osmaniye, Kadirli, Yenigün Köyü, 250-300 m                                                                                                                                                                                                                    | S. Aslan               | 8844 (GAZI)! | -                  |
| C5 | İçel, Gülek Boğazı                                                                                                                                                                                                                                            | D. 16466               | -            | Chamberlain (1982) |
| C6 | Hatay, Erzincan-Kocadüz Yaylası, Amanos Dağları, 1000 m                                                                                                                                                                                                       | Y. Akman               | 7426(ANK)!   | -                  |
| C6 | İskenderun, Soğukoluk                                                                                                                                                                                                                                         | B. Kasapgil            | (ANK)!       | -                  |
| C6 | Amanos Dağları, Fındık Yaylası, Demirokuk, 1100 m                                                                                                                                                                                                             | Y. Akman               | 7427(ANK)!   | -                  |
| C6 | Maraş, Çatak, Andirin 13 km güneyi, 800 m                                                                                                                                                                                                                     | Coode & Jones, 1122    | -            | Chamberlain (1982) |

Çizelge 2.1. (devam) *C. mas*'ın Türkiye'deki yayılışı

|    |                                                    |                  |             |   |
|----|----------------------------------------------------|------------------|-------------|---|
| C6 | Hatay, Erzin, Tohtak çevresi, 1170 m               | A. Güner, 16063  | 7933 (HUB)! | - |
| C6 | Kahramanmaraş, Süleymanlı-Berit Dağı arası, 1500 m | B. Yıldız, 15053 | 1953 (HUB)! | - |

AEF: Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu; ANK: Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Herbaryumu; GAZİ: Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Herbaryumu; HUB: Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Herbaryumu; (!): İncelenen herbaryum örneklerini ifade eder.

Harita 2.1. *C. mas*'ın Türkiye'deki yayılışı

- : Bitkilerin *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*'da yer alan ve incelenen herbaryum örneklerinde kayıtlı olan toplama yerleri
- : Çalışma materyalimizin toplanma yeri

### 2.1.5. *Cornus* türlerine verilen isimler

#### Türkçe

Kızılcık, beyaz kıızılcık, çalı kıızılcığı, çum, eğren, ergen, eyir, güren, kevren, kıran, kiren, şefit, zağal, zanğal, zavrak, zoğal, zongal, zoval, zuğal, zuhal, zuval (Baytop, 1994:176).

#### Diğer diller

Cornelian cherry, European cornel, cornelian cherry dogwood, flowering dogwood, kousa dogwood, zoğal-akta, shan zhu yu, cornouiller mâle, cornejo macho sorbet

### 2.1.6. *Cornus* türlerinin Türkiye’de ve dünyada halk arasında kullanım kayıtları

*Cornus* türlerinin yaprak, çiçek ve meyvelerinin uzun yıllardır, dünyanın çeşitli yerlerinde boğaz ağrısı, kızamık, su çiçeği, anemi, karaciğer ve böbrek hastalıklarına ve sindirim sistemi problemlerine karşı geleneksel olarak kullanıldığı kayıtlıdır (Asadov, Ibrahimov ve Sadgova, 1990:72; Damirov, Prilipko ve Kerimov, 1983; Lewis and Elvin-Lewis, 1977; Mamedov ve Craker, 2004; Tzitzin, Anichkov ve Itzkov, 1963).

*C. mas* ülkemizde Kuzey Anadolu ormanlarında yabani olarak yetiştiği gibi meyvesi için Anadolu’nun birçok bölgesinde bahçelerde yetiştirilmektedir. Anadolu’da yaygın olarak, özellikle Antalya, Balıkesir, Düzce, Gümüşhane, İstanbul ve Kahramanmaraş gibi illerin kırsal kesimlerinde meyvelerin, gıda ve doğal boya maddesi olarak kullanıldığı kayıtlıdır. Olgun meyveler yenir. Meyvelerden hazırlanan ezme “kiren ekşisi, zırta veya zirte” adı verilir (Baytop, 1994). Meyvelerden hazırlanan “kızılıcak tarhanası” çorba olarak tüketilir (Doğru Koca ve Yıldırım, 2010). Bununla birlikte Türkiye’de halk arasında, meyve, yaprak ve tohumların doğrudan veya işlenmiş halde (ekstreler, fermente ürünler vb.) dahilen ve haricen soğuk algınlığı, ateş, güneş çarpması, öksürük, bronşit, diyabet, idrar yolu enfeksiyonları, üriner sistem inflamasyonu, diyare, karın ağrısı, ülser gibi sindirim sistemi problemlerinin tedavisinde, çıban ve yaraların iyileşmesinde kullanıldığı kayıtlıdır (Demrici ve Özhatay, 2012; Ecevit Genç ve Özhatay, 2006; Korkmaz ve Karakurt, 2015; Özdemir ve Kültür, 2016; Polat, Çakılcıoğlu ve Satıl, 2013; Yeşilada ve diğerleri, 1999).

Meyvelerden hazırlanan dekoksion, soğuk algınlığında ve diyare tedavisinde (Altundağ ve Öztürk, 2011; Ecevit Genç ve Özhatay, 2006) tohumlar sabah kahvaltıdan önce yutulmak suretiyle diyabet tedavisinde (Ecevit Genç ve Özhatay, 2006); yapraklardan hazırlanan infüzyon kan şekeri düzenleyici olarak ve diyare tedavisinde kullanılır. Meyvelerin kaynatılması ve tohumlarının çıkartılması sonrasında un ile hazırlanan çorbanın bronşit ve soğuk algınlığına, şeker ile kaynatılıp hazırlanan şerbetin içilerek güneş çarpmasına karşı kullanıldığı rapor edilmiştir (Yeşilada ve diğerleri, 1999). Gövde ve dal kabuklarından hazırlanan

infüzyon, taşıdığı tanenlerden dolayı kurt düşürücü, ateş düşürücü ve kabız olarak kullanılır (Baytop, 1963). Çizelge 2.2.'de *C. mas*'ın dünyadaki etnomedikal kullanımları özetlenmiştir.

Çizelge 2.2. *C. mas*'ın dünyadaki etnomedikal kullanımları

| Ülke         | Etnomedikal Kullanımı                                                                                           | Bitki Kısım            | Hazırlanma şekli                                                                                         | Kaynak                                                    |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| ABD          | Sistit, terleme ve menstural kanama                                                                             | Meyve                  | -                                                                                                        | McGuffin ve diğerleri (1997)                              |
| Arnavutluk   | Astmatik problemler                                                                                             | Meyve                  | Rakı içinde fermente edilir                                                                              | Pieroni ve diğerleri (2014)                               |
|              | Ateş                                                                                                            | Meyve                  | Sirkede fermente edilerek göğüze sürülür                                                                 | Pieroni ve diğerleri (2014)                               |
|              | Dışkılama problemi ve inflamasyon                                                                               | Meyve                  | Dekoksiyon                                                                                               | Pieroni ve diğerleri (2014)                               |
|              | Antiromatizmal                                                                                                  | Meyve                  | Rakı içinde fermente edilir ve distillenir dahilen veya haricen kullanılır                               | Pieroni (2008)                                            |
|              | Böbrek taşı ve romatizmal hastalıklar                                                                           | Meyve                  | -                                                                                                        | Rexhepi ve diğerleri (2013)                               |
| Azerbaycan   | Boğaz ağrısı, dışkılama problemleri, kızamık, kızamıkçık, anemi, raşitizm                                       | Meyve, yaprak ve çiçek | Galenik kullanım                                                                                         | Damirov ve diğerleri (1983); Tzitzin ve diğerleri (1963)  |
|              | Ateş                                                                                                            | Kabuk                  | Kurutulmuş yaprakların dekoksiyonu <i>Angelica</i> ile karıştırılır                                      | Miraldi ve diğerleri (2001)                               |
|              | Diyare                                                                                                          | Meyve                  | Kurutulmuş meyve infüzyonu                                                                               | Miraldi ve diğerleri (2001)                               |
| Bosna Hersek | Diyare, adet düzensizliği, cilt rahatsızlıkları                                                                 | Meyve ve kabuk         | -                                                                                                        | Saric-Kundalic ve diğerleri (2011)                        |
| Çin          | Diyabet ve böbrek fonksiyon bozuklukları                                                                        | Meyve                  | -                                                                                                        | Jia ve diğerleri (2003)                                   |
|              |                                                                                                                 |                        |                                                                                                          | Hsu ve diğerleri (2014); Schafer (2011)                   |
| Ermenistan   | Kolera                                                                                                          | Meyve                  | -                                                                                                        | Chevallier (1996)                                         |
| Hırvatistan  | Çürük, baş ağrısı ve obezite                                                                                    | Meyve                  | Sirke içinde fermente edilerek içilir                                                                    | Pieroni ve diğerleri (2003)                               |
| İran         | Üriner inflamasyon                                                                                              | Meyve ve yaprak        | -                                                                                                        | Zargari (1996)                                            |
|              | Ateş, diyare, bağırsak hastalıkları, malarya, böbrek taşı, kanser, güneş çarpması, böbrek ve mesane enfeksiyonu | Meyve                  | -                                                                                                        | Zargari (1996, 1997)                                      |
| İtalya       | Dermokozmetik                                                                                                   | Meyve                  | -                                                                                                        | Polinicencu ve diğerleri (1980)                           |
|              | Dispepsi ve kolit                                                                                               | Meyve                  | -                                                                                                        | Egea ve diğerleri (2015)                                  |
|              | İştah kaybı                                                                                                     | Meyve                  | Olgunlaşmamış meyve tuşusu hazırlanır; taze ve olgunlaşmış meyve sirke veya likör içinde fermente edilir | Di Novella ve diğerleri (2013); Idolo ve diğerleri (2010) |
| Kosova       | Romatizma, anemi, kan dolaşım bozuklukları                                                                      | Meyve                  | Dekoksiyon                                                                                               | Mustafa ve diğerleri (2012)                               |
|              | Diyabet                                                                                                         | Meyve                  | Meyve suyu                                                                                               |                                                           |

Çizelge 2.2. (devam) *C. mas'*ın dünyadaki etnomedikal kullanımları

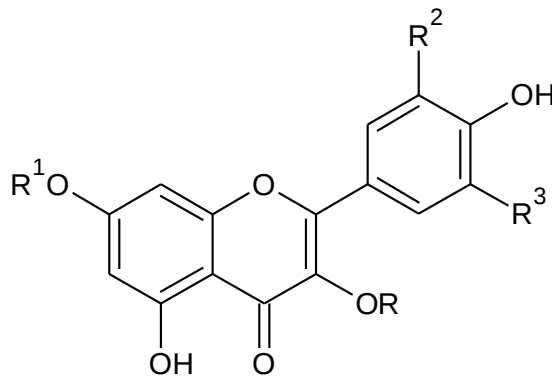
|                |                                                                           |                        |                                                                            |                                                                                                                                              |
|----------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Makedonya      | Diyare ve iştah kaybı                                                     | Meyve                  | Hoşaf                                                                      | Rexhepi ve diğerleri (2013)                                                                                                                  |
| Romanya        | Diyare                                                                    | Meyve                  | İnfüzyon/dekoksiyon                                                        | Tita ve diğerleri (2009)                                                                                                                     |
|                | Ateş, dizanteri                                                           | Meyve, yaprak ve kabuk | İnfüzyon/dekoksiyon                                                        | Tita ve diğerleri (2009)                                                                                                                     |
|                | Kardiyak problemler                                                       | Yaprak                 | -                                                                          | Dragan ve diğerleri (2014)                                                                                                                   |
| Sırbistan      | Diyare                                                                    | Meyve                  | Taze veya kurutulmuş meyve infüzyonu                                       | Jaric ve diğerleri (2007); Savikin ve diğerleri (2013)                                                                                       |
|                | Laksatif                                                                  | Meyve                  | Ham meyve                                                                  | Jaric ve diğerleri (2007)                                                                                                                    |
|                | Diyare, sindirim sistemi problemleri, anemi, immün sistem kuvvetlendirici | Meyve ve çiçek         | İnfüzyon, tisan                                                            | Zlatkovic ve diğerleri (2014)                                                                                                                |
| Slovakya       | Ateş                                                                      | Meyve                  | -                                                                          | Bertova (1984)                                                                                                                               |
|                | Dışkılama problemi ve inflamasyon                                         | Meyve                  | -                                                                          |                                                                                                                                              |
| Türkiye        | Soğuk algınlığı                                                           | Meyve ve yaprak        | İnfüzyon                                                                   | Polat ve diğerleri (2013)                                                                                                                    |
|                | Üriner inflamasyon                                                        |                        |                                                                            |                                                                                                                                              |
|                | Soğuk algınlığı, bronşit                                                  | Meyve                  | Çekirdekleri çıkarılmış meyveler kaynatılır, un ile çorba haline getirilir | Yeşilada ve diğerleri (1999)                                                                                                                 |
|                | Sindirim sistemi problemleri                                              | Meyve                  | -                                                                          | Çelik ve diğerleri (2006)                                                                                                                    |
|                | Diyare                                                                    | Meyve                  | Taze meyve yiyerek/infüzyonu                                               | Altundağ ve Öztürk (2011); Çelik ve diğerleri (2006); Ecevit Genç ve Özhatay (2006); Güler ve diğerleri (2015); Yeşilada ve diğerleri (1999) |
|                | Diyabet                                                                   | Meyve ve yaprak        | Dekoksiyon                                                                 | Yeşilada ve diğerleri (1999)                                                                                                                 |
|                |                                                                           | Tohum                  | Kahvaltı öncesi bal ile karıştırılarak yurtulur                            | Ecevit Genç ve Özhatay (2006)                                                                                                                |
|                | Bronşit ve öksürük                                                        | Meyve                  | Dekoksiyon                                                                 | Ecevit Genç ve Özhatay (2006); Yeşilada ve diğerleri (1999)                                                                                  |
|                | Güneş çarpması                                                            | Meyve                  | Meyveler şeker ile karıştırılıp yenir                                      | Yeşilada ve diğerleri (1999)                                                                                                                 |
|                | Yara iyileştirici                                                         | Meyve                  | Dekoksiyon                                                                 | Bulut (2006), Demirci ve Özhatay (2012)                                                                                                      |
| Ukrayna, Rusya | Diyabet                                                                   | Meyve                  | Meyve suyu                                                                 | Sokolov ve Zamotayev (1985)                                                                                                                  |
| Yunanistan     | Gut, anemi, cilt rahatsızlıkları, eklem ağrısı, metabolizma bozuklukları  | Meyve                  | Galenik kullanım                                                           | Reich (1996)                                                                                                                                 |
|                | Gastrointestinal problemler, tüberküloz ve menstural problemler           | Meyve, yaprak ve kabuk | -                                                                          |                                                                                                                                              |

## 2.2. *C. mas* Üzerinde Yapılan Çalışmalar

### 2.2.1 *C. mas* üzerinde yapılan fitokimyasal çalışmalar

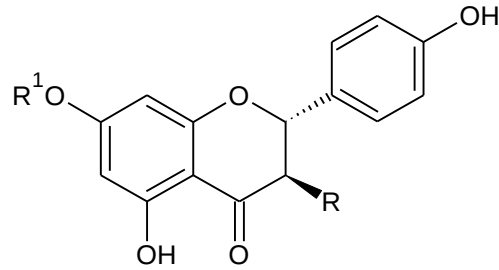
#### Flavonoitler

*C. mas* bitkisinin çeşitli kısımlarından izole edilen flavonoit yapısındaki bileşikler Çizelge 2.3.'te sunulmuştur.



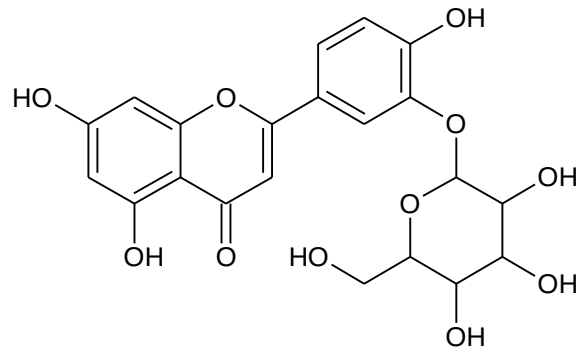
Çizelge 2.3. *C. mas*'tan izole edilen flavonoitler

| Bileşik                               | R          | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | Bitki Kısım          | Kaynak                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------|------------|----------------|----------------|----------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kersetin                              | H          | H              | OH             | H              | Meyve                | Sina ve diğerleri (2017)                                                                                                                                                         |
| Kersetin-3-O-glukozit                 | Glu        | H              | OH             | H              | Meyve, Yaprak        | Drkenda ve diğerleri (2014); Milenkovic ve diğerleri (2015); Pawlowska ve diğerleri (2010)                                                                                       |
| Kersetin-3-O-galaktozit               | Gal        | H              | OH             | H              | Meyve, Yaprak        | Badalica-Petrescu ve diğerleri (2014); Drkenda ve diğerleri (2014); Milenkovic ve diğerleri (2015); Pawlowska ve diğerleri (2010)                                                |
| Kersetin-3-O-ksilozit                 | Ksi        | H              | OH             | H              | Meyve                | Drkenda ve diğerleri (2014); Pawlowska ve diğerleri (2010)                                                                                                                       |
| Kersetin-3-O-ramnozit                 | Ra         | H              | OH             | H              | Meyve                | Drkenda ve diğerleri (2014); Pawlowska ve diğerleri (2010)                                                                                                                       |
| Kersetin-3-O-glukuronit               | Glu A      | H              | OH             | H              | Meyve, Yaprak        | Badalica-Petrescu ve diğerleri (2014); Szumny ve diğerleri (2015); Pawlowska ve diğerleri (2010),                                                                                |
| Kersetin-3-O-rutinozit                | Glu(6←1)Ra | H              | OH             | H              | Meyve, Çiçek, Yaprak | Drkenda ve diğerleri (2014); Milenkovic ve diğerleri (2015); Rudrapaul ve diğerleri (2015); Savikin ve diğerleri (2009); Sina ve diğerleri (2017); Pawlowska ve diğerleri (2010) |
| Kersetin-3-O-galakatozil-7-O-ramnozit | Gal        | Ra             | OH             | H              | Yaprak               | Badalica-Petrescu ve diğerleri (2014)                                                                                                                                            |
| Kersetin-3-O-robinobiozit             | Gal(6←1)Ra | H              | OH             | H              | Meyve                | Drkenda ve diğerleri (2014)                                                                                                                                                      |
| Kemferol-3-O-glukozit                 | Glu        | H              | H              | H              | Meyve, Yaprak        | Drkenda ve diğerleri (2014); Milenkovic ve diğerleri (2015)                                                                                                                      |
| Kemferol-3-O-galaktozit               | Gal        | H              | H              | H              | Meyve                | Pawlowska ve diğerleri (2010); Szumny ve diğerleri (2015)                                                                                                                        |
| Kemferol-3-O-glukuronit               | Glu A      | H              | H              | H              | Yaprak               | Badalica-Petrescu ve diğerleri (2014)                                                                                                                                            |
| İzoramnetin-7-O-ramnozit              | H          | Ra             | OMe            | H              | Yaprak               | Badalica-Petrescu ve diğerleri (2014)                                                                                                                                            |
| Mirsetin                              | H          | H              | OH             | OH             | Meyve                | Rudrapaul ve diğerleri (2015); Sina ve diğerleri (2017)                                                                                                                          |



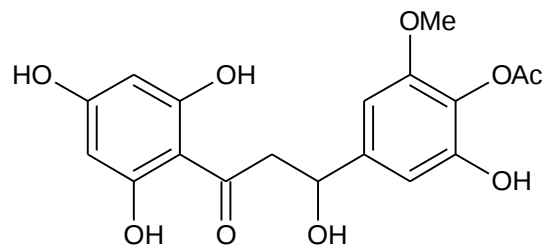
Çizelge 2.3. (devam) *C. mas*'tan izole edilen flavonoitler

| Bileşik                   | R  | R¹  | Bitki Kısım | Kaynak                        |
|---------------------------|----|-----|-------------|-------------------------------|
| Aromadendrin              | OH | H   | Meyve       | Rudrapaul ve diğerleri (2015) |
| Aromadendrin-7-O-glukozit | OH | Glu | Meyve       | Pawlowska ve diğerleri (2010) |
| Naringenin-7-O-metileter  | H  | Me  | Meyve       | Rudrapaul ve diğerleri (2015) |



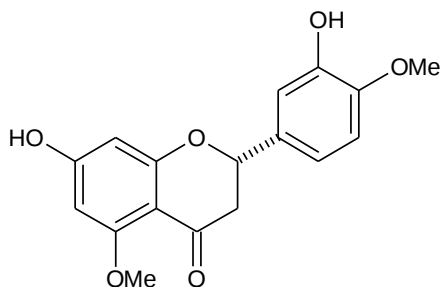
Çizelge 2.3. (devam) *C. mas*'tan izole edilen flavonoitler

| Bileşik               | Bitki Kısım | Kaynak                         |
|-----------------------|-------------|--------------------------------|
| Luteolin-3-O-glukozit | Yaprak      | Milenkovic ve diğerleri (2015) |



Çizelge 2.3. (devam) *C. mas*'tan izole edilen flavonoitler

| Bileşik                                               | Bitki Kısım | Kaynak                        |
|-------------------------------------------------------|-------------|-------------------------------|
| 4-asetoksi-5,2',4',6'-β-pentahidroksi-3-metoksikalkon | Meyve       | Rudrapaul ve diğerleri (2015) |

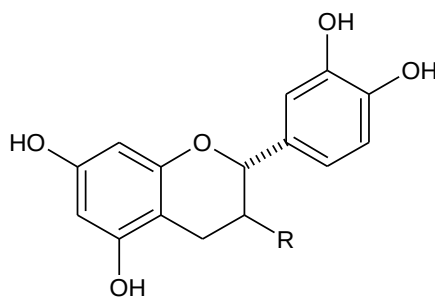


Çizelge 2.3. (devam) *C. mas*'tan izole edilen flavonoidler

| Bileşik                                | Bitki Kısım | Kaynak                        |
|----------------------------------------|-------------|-------------------------------|
| 7,3'-dihidroksi-5,4'-dimetoksiflavanon | Meyve       | Rudrapaul ve diğerleri (2015) |

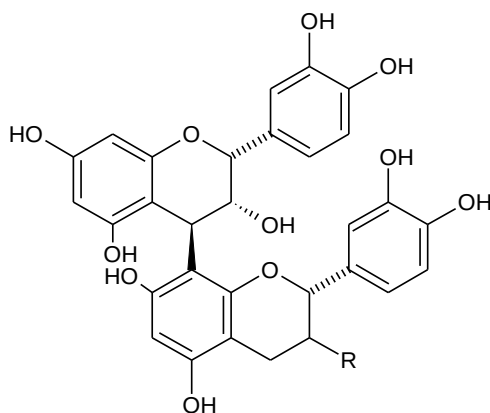
### Prosiyanidinler

*C. mas* bitkisinin meyve ve yapraklarından izole edilen prosiyanidin yapısındaki bileşikler Çizelge 2.4.'te sunulmuştur.



Çizelge 2.4. *C. mas*'tan izole edilen prosiyanidinler

| Bileşik    | R            | Bitki Kısım   | Kaynak                                                                            |
|------------|--------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Kateşin    | $\beta$ -OH  | Meyve, Yaprak | Badalica-Petrescu ve diğerleri (2014); Milenkovic-Andjelkovic ve diğerleri (2015) |
| Epikateşin | $\alpha$ -OH |               |                                                                                   |

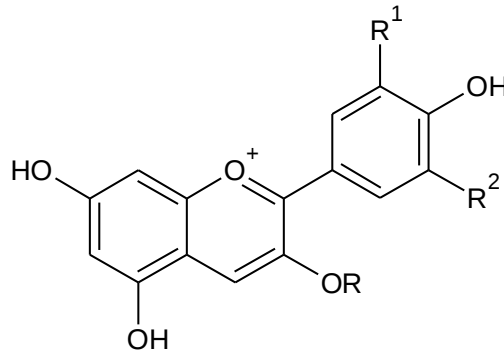


Çizelge 2.4. (devam) *C. mas*'tan izole edilen prosiyanidinler

| Bileşik         | R            | Bitki Kısım   | Kaynak                                                                   |
|-----------------|--------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Prosiyanidin B1 | $\beta$ -OH  | Meyve         | Drkenda ve diğerleri (2014)                                              |
| Prosiyanidin B2 | $\alpha$ -OH | Meyve, Yaprak | Drkenda ve diğerleri (2014); Milenkovic-Andjelkovic ve diğerleri (2015), |

## Antosiyaninler

*C. mas* bitkisinin meyvelerinden izole edilen antosiyanin yapısındaki bileşikler Çizelge 2.5.'te sunulmuştur.

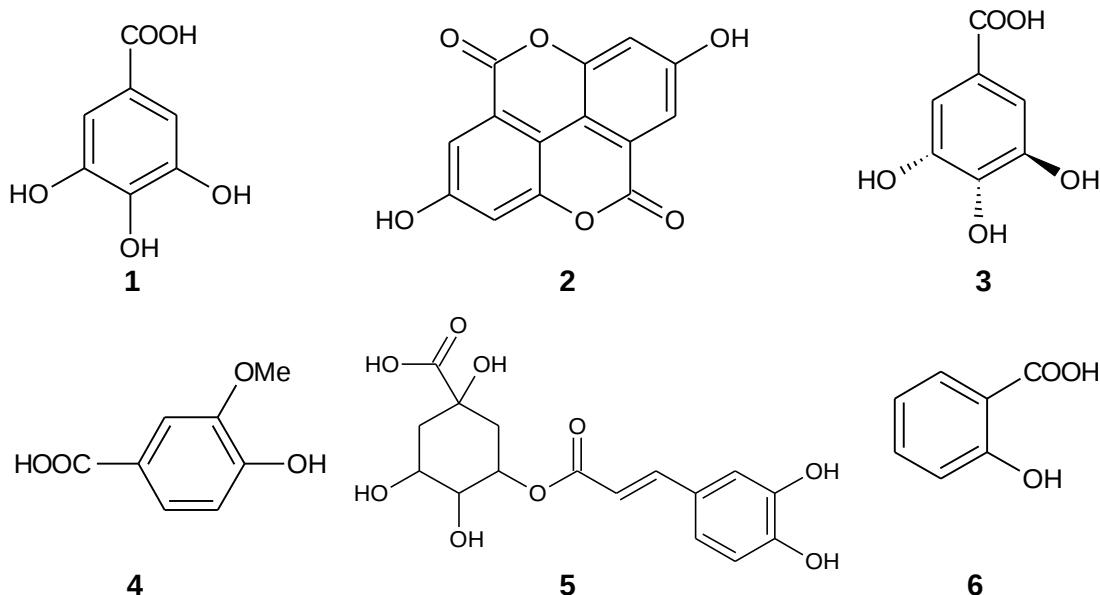


Çizelge 2.5. *C. mas* meyvelerinden izole edilen antosiyaninler

| Bileşik                       | R          | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | Kaynak                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------|------------|----------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pelargonidin-3-O-glukozit     | Glu        | H              | H              | Pawlowska ve diğerleri (2010); Tural ve Kocal (2008),                                                                                                                                                           |
| Pelargonidin-3-O-galaktozit   | Gal        | H              | H              | Du ve Francis (1973a/b); Jayaprakasam ve diğerleri (2006); Kucharska ve diğerleri (2015); Pawlowska ve diğerleri (2010); Sozanski ve diğerleri (2014); Szumny ve diğerleri (2015),                              |
| Pelargonidin-3-O-robinobiozit | Gal(6←1)Ra | H              | H              | Du ve Francis (1973a/b); Kucharska ve diğerleri (2015); Szumny ve diğerleri (2015),                                                                                                                             |
| Pelargonidin-3-O-rutinozit    | Glu(6←1)Ra | H              | H              | Pawlowska ve diğerleri (2010)                                                                                                                                                                                   |
| Siyanidin-3-O-glukozit        | Glu        | OH             | H              | Tural ve Kocal (2008); Yılmaz ve diğerleri (2009)                                                                                                                                                               |
| Siyanidin-3-O-galaktozit      | Gal        | OH             | H              | Drkenda ve diğerleri (2014); Du ve Francis (1973a/b); Jayaprakasam ve diğerleri (2006); Kucharska ve diğerleri (2015); Pawlowska ve diğerleri (2010); Sozanski ve diğerleri (2014); Szumny ve diğerleri (2015), |
| Siyanidin-3-O-robinobiozit    | Gal(6←1)Ra | OH             | H              | Du ve Francis (1973a/b); Kucharska ve diğerleri (2015); Szumny ve diğerleri (2015)                                                                                                                              |
| Siyanidin-3-O-rutinozit       | Glu(6←1)Ra | OH             | H              | Tural ve Kocal (2008)                                                                                                                                                                                           |
| Peonidin-3-O-glukozit         | Glu        | OMe            | H              | Drkenda ve diğerleri (2014)                                                                                                                                                                                     |
| Delifinidin-3-O-galaktozit    | Gal        | OH             | OH             | Du ve Francis (1973a/b); Kucharska ve diğerleri (2015); Szumny ve diğerleri (2015)                                                                                                                              |

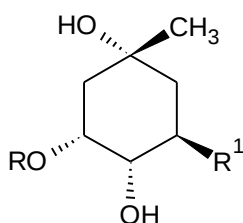
## Fenolik asitler

*C. mas* bitkisinin çeşitli kısımlarında fenolik asitlerin ve bu bileşiklerin polimerleşmesi ile oluşan tanen yapısındaki bileşiklerin bulunduğu saptanmıştır. Bitkideki fenolik asitler Çizelge 2.6.'da sunulmuştur.



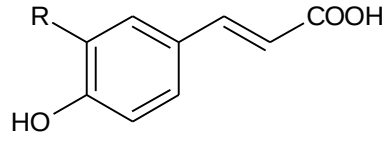
Çizelge 2.6. *C. mas*'tan izole edilen fenolik asitler

| Bileşik             | Bitki Kısım          | Kaynak                                                                                   |
|---------------------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gallik asit (1)     | Meyve, Yaprak, Çiçek | De biaggi ve diğerleri (2018); Deng ve diğerleri (2013); Savikin ve diğerleri (2009)     |
| Elajik asit (2)     | Meyve, Çiçek         | De biaggi ve diğerleri (2018); Moldovan ve diğerleri (2016); Savikin ve diğerleri (2009) |
| Şikimik Asit (3)    | Meyve                | De biaggi ve diğerleri (2018); Drkenda ve diğerleri (2014)                               |
| Vanilik asit (4)    | Meyve, Yaprak        | Krivoruchko (2014)                                                                       |
| Klorojenik asit (5) | Meyve                | De biaggi ve diğerleri (2018); Deng ve diğerleri (2013); Drkenda ve diğerleri (2014)     |
| Salisilik asit (6)  | Meyve, Yaprak        | Krivoruchko ve diğerleri (2014)                                                          |



Çizelge 2.6. (devam) *C. mas*'tan izole edilen fenolik asitler

| Bileşik               | R       | R <sup>1</sup> | Bitki Kısım | Kaynak                                                            |
|-----------------------|---------|----------------|-------------|-------------------------------------------------------------------|
| Kinik asit            | H       | H              | Meyve       | De biaggi ve diğerleri (2018); Drkenda ve diğerleri (2014)        |
| 3-O-kafeoilkinik asit | Kafeoil | H              | Meyve       | Szumny ve diğerleri (2015)                                        |
| 5-O-kafeoilkinik asit | H       | Kafeoil        | Meyve       | Badalica-Petrescu ve diğerleri (2014); Szumny ve diğerleri (2015) |



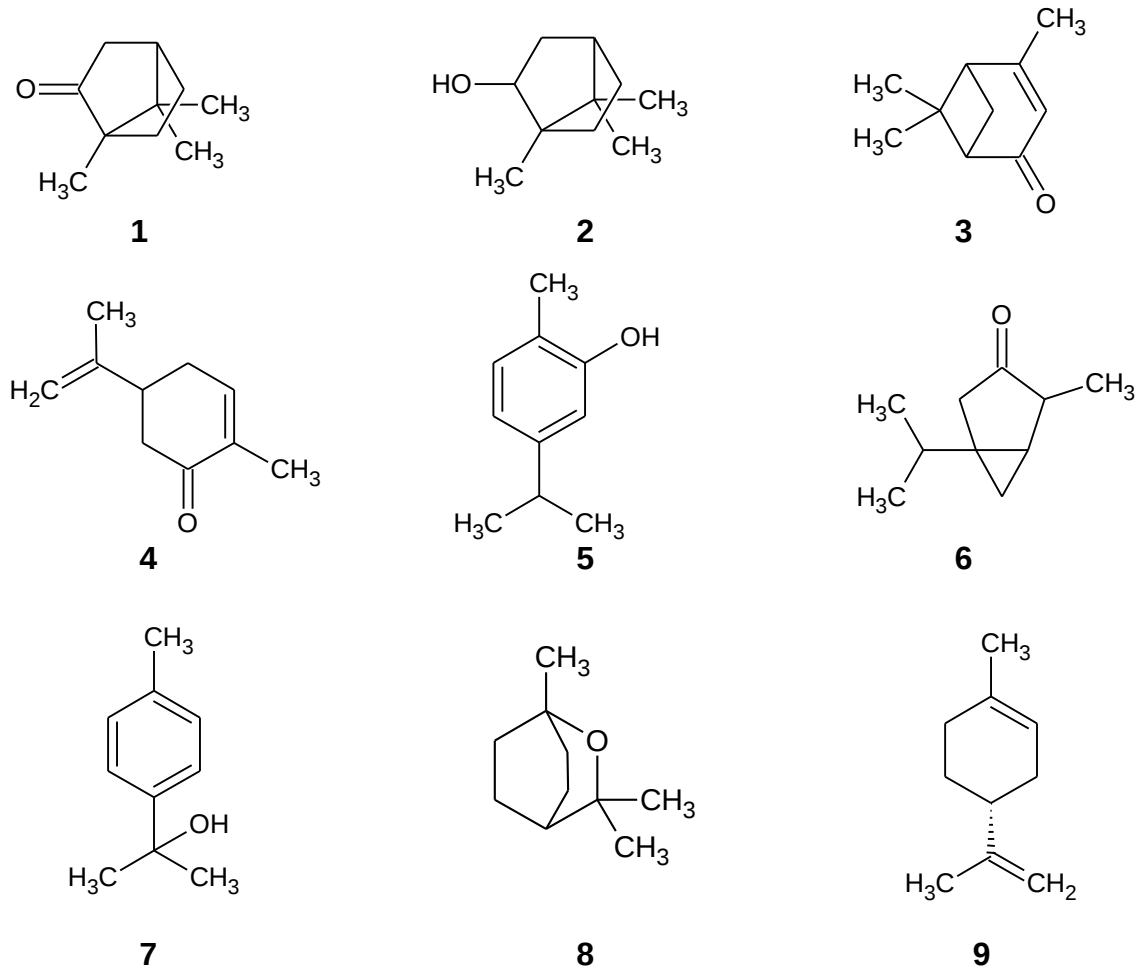
Çizelge 2.6. (devam) *C. mas*'tan izole edilen fenolik asitler

| Bileşik      | R   | Bitki Kısım   | Kaynak                                                                                             |
|--------------|-----|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kumarik asit | H   | Meyve, Yaprak | Badalica-Petrescu ve diğerleri (2014); Behrangi ve diğerleri (2015); De biaggi ve diğerleri (2018) |
| Kafeik asit  | OH  | Meyve, Yaprak | Badalica-Petrescu ve diğerleri (2014); De biaggi ve diğerleri (2018); Moldovan ve diğerleri (2016) |
| Ferulik asit | MeO | Meyve, Yaprak | De biaggi ve diğerleri (2018); Krivoruchko (2014)                                                  |

## Terpenoitler

### *Monoterpenler*

*C. mas* bitkisinin çiçeklerinden izole edilen monoterpen yapısında bileşikler Çizelge 2.7.'de sunulmuştur.

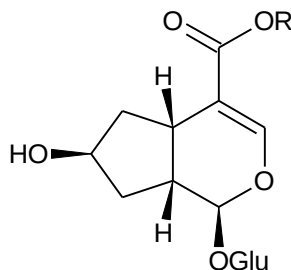


Çizelge 2.7. *C. mas* çiçeklerinden izole edilen monoterpenler

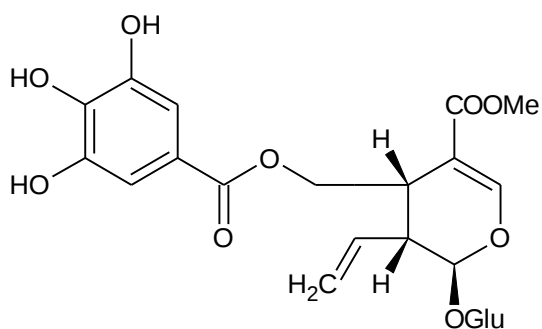
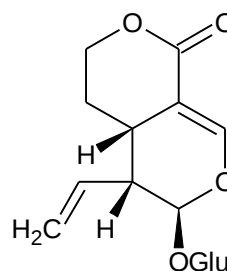
| Bileşik                 | Kaynak                                                         |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Kafur (1)               | Krivoruchko ve diğerleri (2011)                                |
| Borneol (2)             |                                                                |
| Verbenon (3)            |                                                                |
| Karvon (4)              |                                                                |
| Karvakrol (5)           |                                                                |
| $\beta$ -Tuyen (6)      |                                                                |
| $\alpha$ -Terpinkol (7) |                                                                |
| 1,8-Sineol (8)          |                                                                |
| Limonen (9)             | De biaggi ve diğerleri (2008); Krivoruchko ve diğerleri (2011) |

*İridoitler*

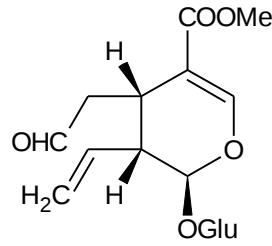
*C. mas* bitkisinin çiçeklerinden, meyvelerinden ve yapraklarından izole edilen iridoit yapısındaki bileşikler Çizelge 2.8., 2.9. ve 2.10'da sunulmuştur.

Çizelge 2.8. *C. mas* çiçeklerinden izole edilen iridoitler

| Bileşik      | R  | Kaynak                                                                             |
|--------------|----|------------------------------------------------------------------------------------|
| Loganin      | Me | Deng ve diğerleri (2013)                                                           |
| Loganik asit | H  | Deng ve diğerleri (2013); Sozanski ve diğerleri (2014); Szumny ve diğerleri (2015) |

**1****2**Çizelge 2.9. *C. mas* meyvelerinden izole edilen iridoitler

| Bileşik       | Kaynak                                                                             |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Kornusit (1)  | Deng ve diğerleri (2013); Sozanski ve diğerleri (2014); Szumny ve diğerleri (2015) |
| Siverosit (2) | Deng ve diğerleri (2013)                                                           |

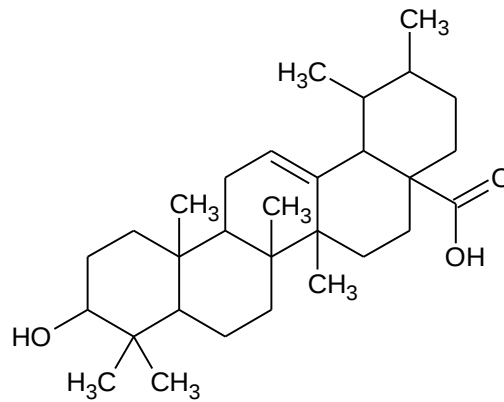


Çizelge 2.10. *C. mas* yapraklarından izole edilen iridoitler

| Bileşik     | Kaynak                     |
|-------------|----------------------------|
| Sekologanin | Jensen ve diğerleri (1973) |

### Triterpenoitler

*C. mas* bitkisinin çiçeklerinden ve meyvelerinden izole edilen triterpenoit yapısındaki bileşikler Çizelge 2.11.'de sunulmuştur.

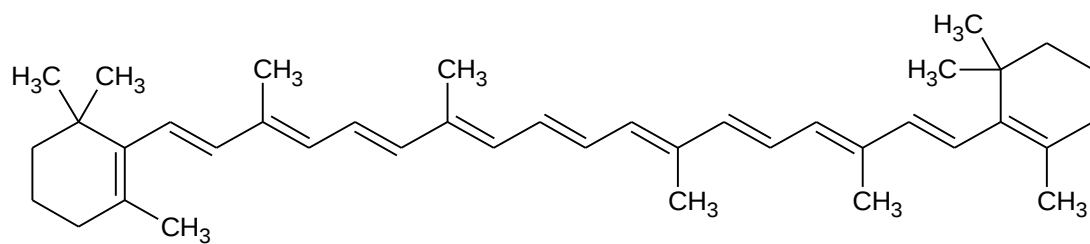
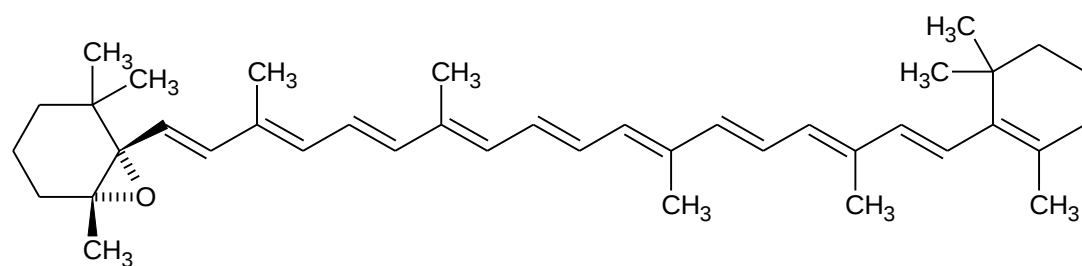
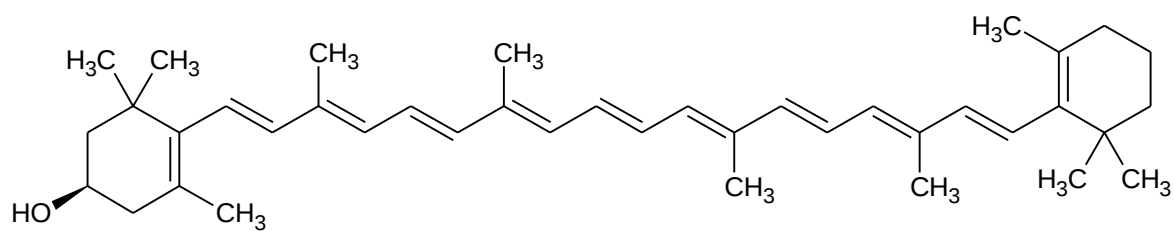
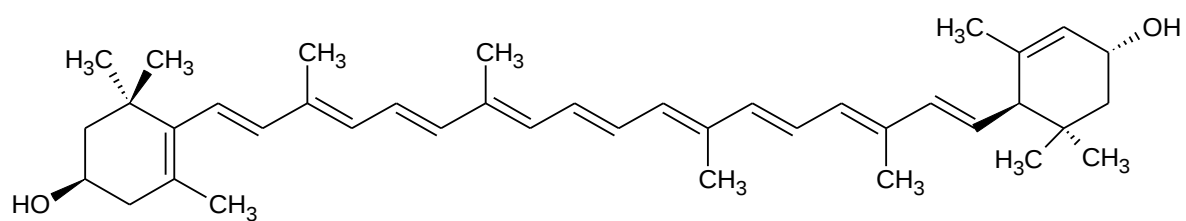
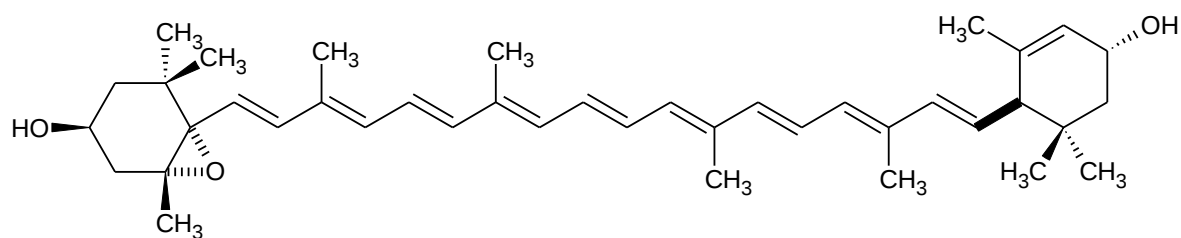


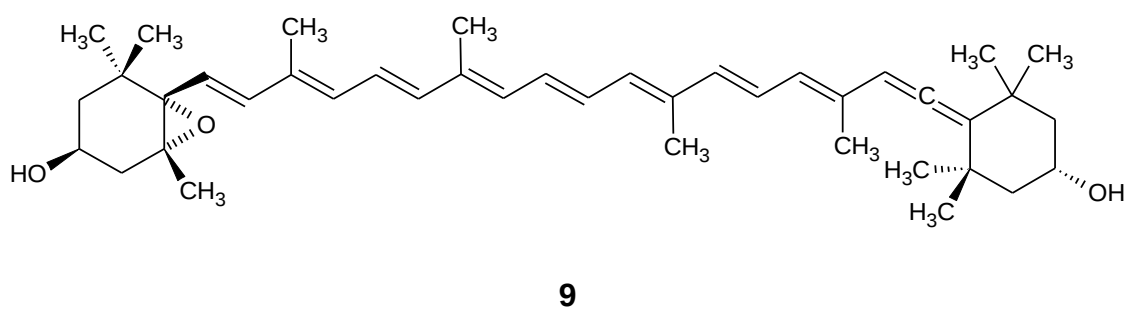
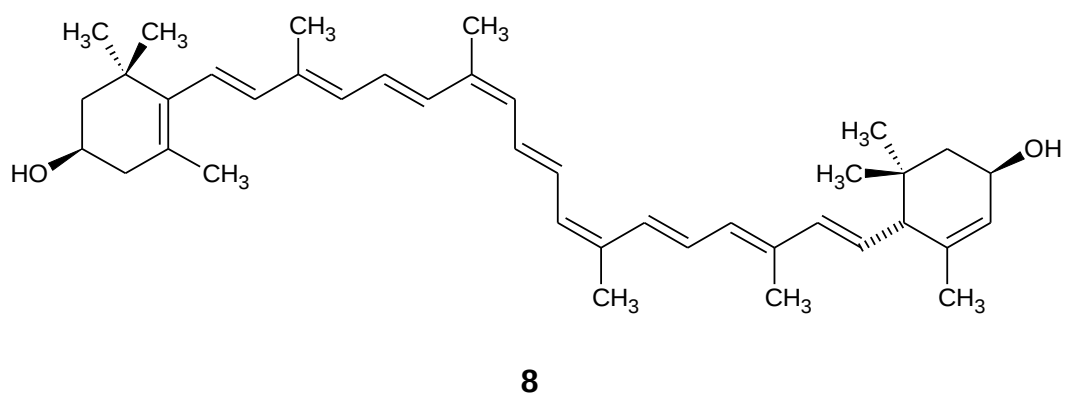
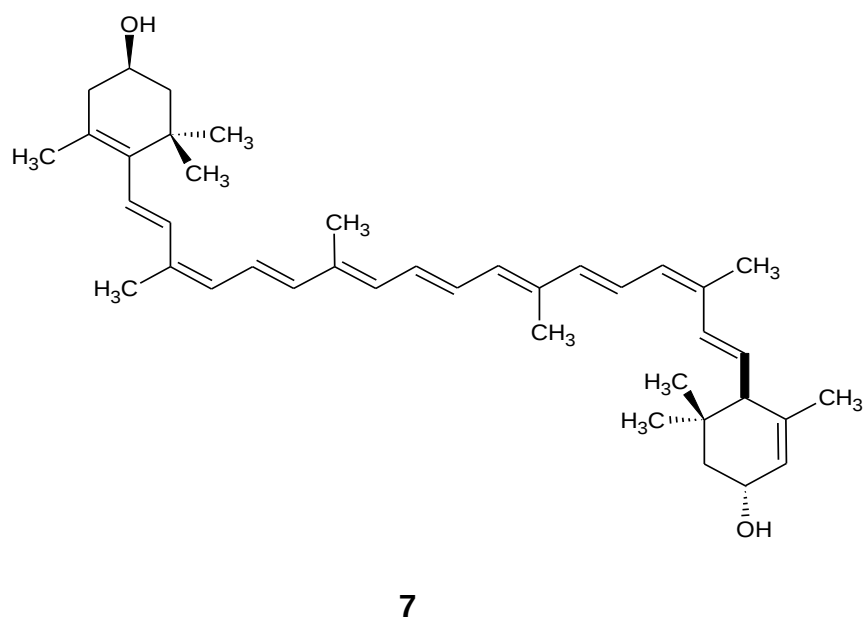
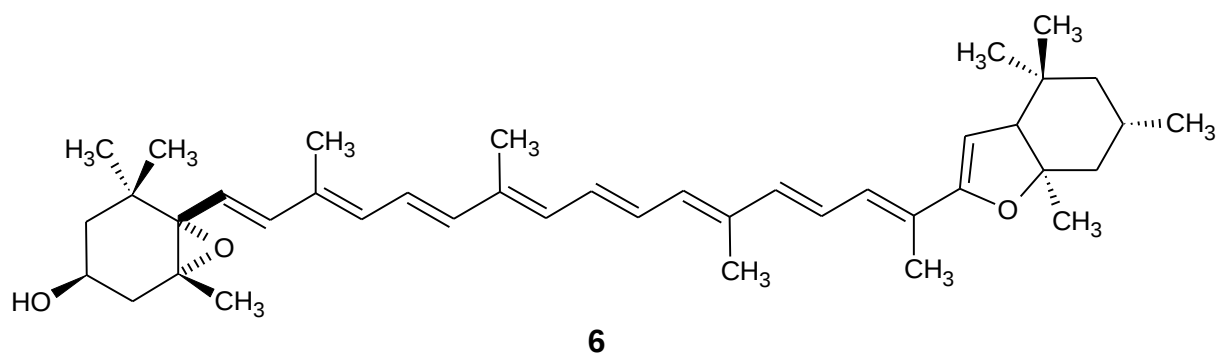
Çizelge 2.11. *C. mas* çiçek ve meyvelerinden izole edilen triterpenoitler

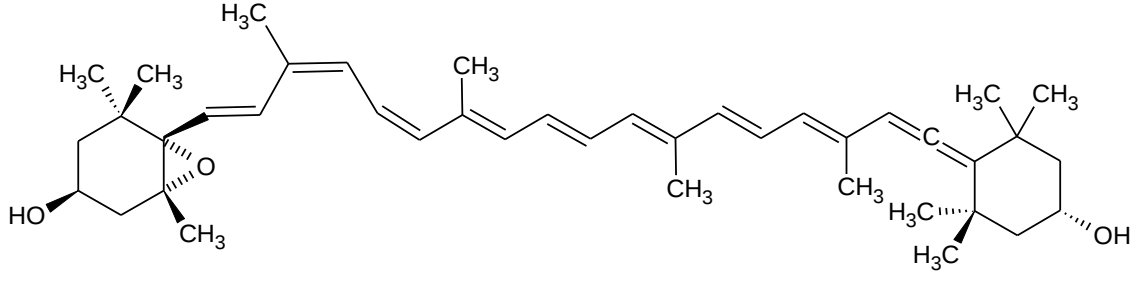
| Bileşik      | Kaynak                                                        |
|--------------|---------------------------------------------------------------|
| Ursolik asit | Savikin ve diğerleri (2009); Jayaprakasam ve diğerleri (2006) |

### Karotenoitler

*C. mas* bitkisinin meyvelerinden izole edilen karotenoit yapısındaki bileşikler Çizelge 2.12.'de sunulmuştur.

**1****2****3****4****5**





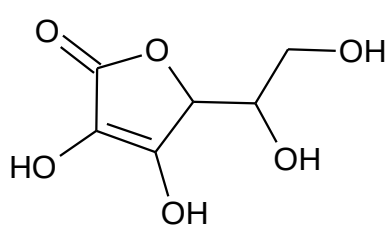
10

Çizelge 2.12. *C. mas* meyvelerinden izole edilen karotenoitler

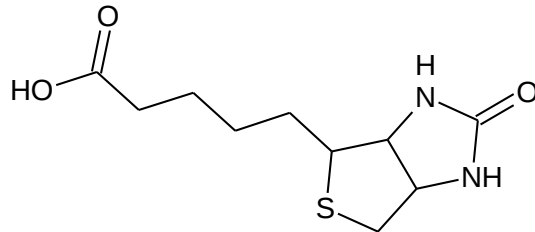
| Bileşik                       | Kaynak                      |
|-------------------------------|-----------------------------|
| β-Karoten (1)                 | Horváth ve diğerleri (2007) |
| β-Karoten-5,6-monoksit (2)    |                             |
| β-Kriptoksantin (3)           |                             |
| Lutein (4)                    |                             |
| Lutein-5,6-epoksit (5)        |                             |
| Luteoksantin (6)              |                             |
| (9Z, 9'Z)-Lutein (7)          |                             |
| (13Z, 13'Z)-Lutein (8)        |                             |
| all- <i>E</i> -Neoksantin (9) |                             |
| (9'Z)-Neoksantin (10)         |                             |

## Vitaminler

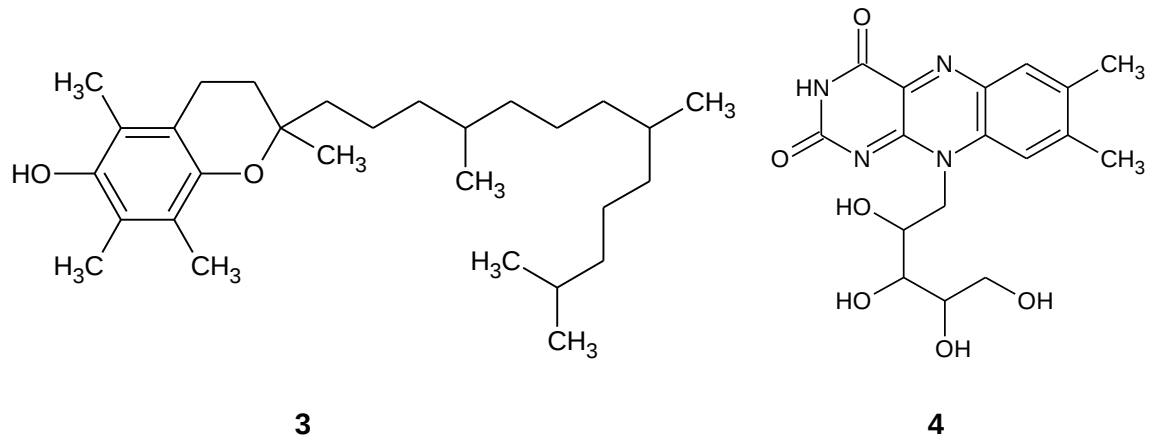
*C. mas* bitkisinin meyvelerinde bulunan vitaminler Çizelge 2.13.'te sunulmuştur.



1



2

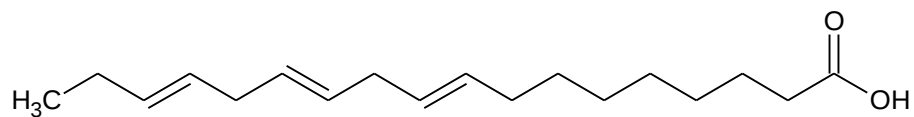


Çizelge 2.13. *C. mas* meyvelerinde bulunan vitaminler

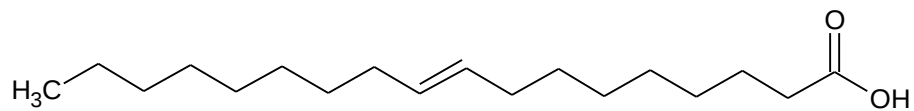
| Bileşik           | Kaynak                                                                                                                     |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Askorbik asit (1) | Demir ve Kalyoncu (2003); Hassanpour ve diğeleri (2012); Perova ve diğeleri (2014); Rop ve diğeleri (2010); Zargari (1997) |
| Biyotin (2)       | Zargari (1997)                                                                                                             |
| α-Tokoferol (3)   |                                                                                                                            |
| Riboflavin (4)    |                                                                                                                            |

### Yağ asitleri

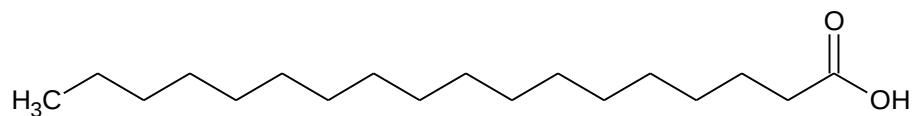
*C. mas* bitkisinin meyve ve yapraklarında bulunan yağ asitleri Çizelge 2.14.'te sunulmuştur.



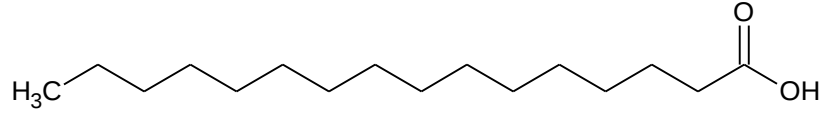
**1**



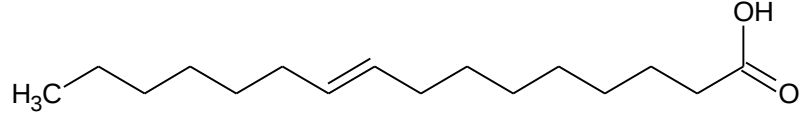
**2**



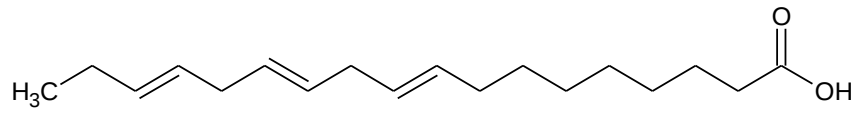
**3**



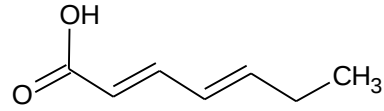
4



5



6



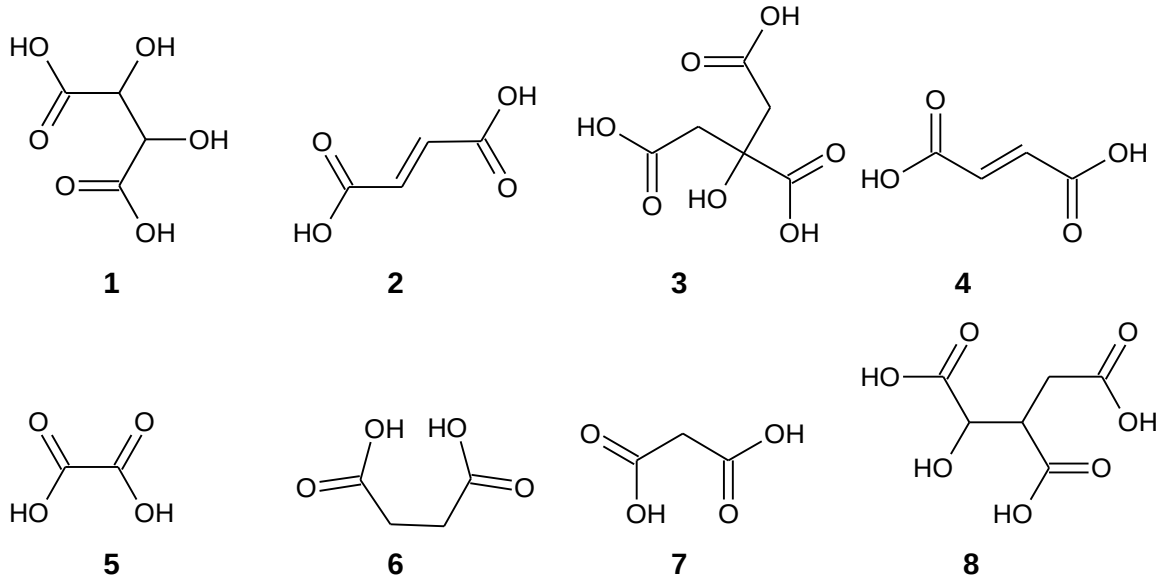
7

Çizelge 2.14. *C. mas* meyve ve yapraklarından izole edilen yağ asitleri

| Bileşik                     | Kaynak             |
|-----------------------------|--------------------|
| Linoleik asit (1)           | Krivoruchko (2014) |
| Oleik asit (2)              |                    |
| Stearik asit (3)            |                    |
| Palmitik asit (4)           |                    |
| Palmitoleik asit (5)        |                    |
| $\alpha$ -Linoleik asit (6) |                    |
| 2,4-Heptadienoik asit (7)   |                    |

### Organik asitler

*C. mas* bitkisinin meyve ve yapraklarından izole edilen organik asitler Çizelge 2.15.'te sunulmuştur.

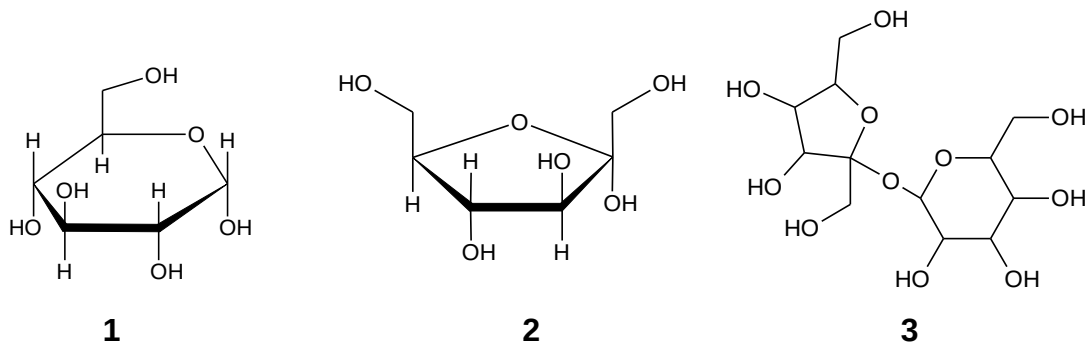


Çizelge 2.15. *C. mas* meyve ve yapraklarından izole edilen organik asitler

| Bileşik            | Kaynak                                                                                                     |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tartarik asit (1)  | De biaggi ve diğerleri (2008); Drkenda ve diğerleri (2014)                                                 |
| Fumarik asit (2)   | Drkenda ve diğerleri (2014); Krivoruchko (2014)                                                            |
| Sitrik asit (3)    | De biaggi ve diğerleri (2008); Drkenda ve diğerleri (2014); Krivoruchko (2014); Perova ve diğerleri (2014) |
| Malik asit (4)     | De biaggi ve diğerleri (2008); Drkenda ve diğerleri (2014); Krivoruchko (2014); Perova ve diğerleri (2014) |
| Oksalik asit (5)   | De biaggi ve diğerleri (2008); Krivoruchko (2014)                                                          |
| Süksinik asit (6)  |                                                                                                            |
| Malonik asit (7)   | Krivoruchko (2014)                                                                                         |
| İzositrik asit (8) |                                                                                                            |

### Karbohidratlar

*C. mas* meyvelerinde, glukoz, fruktoz ve sakkaroz ile birlikte yüksek miktarda pektin (8,66-10,80 g/kg) bulunduğu rapor edilmiştir (Sochor ve diğerleri, 2014).



Çizelge 2.16. *C. mas* meyvelerinde bulunan karbohidrat grubu bileşikler

| Bileşik      | Kaynak                                                      |
|--------------|-------------------------------------------------------------|
| Glukoz (1)   | Kazimierski ve diğerleri (2019); Perova ve diğerleri (2014) |
| Fruktoz (2)  | Kazimierski ve diğerleri (2019); Perova ve diğerleri (2014) |
| Sakkaroz (3) | Kazimierski ve diğerleri (2019)                             |

### Mineraller

*C. mas* meyvelerinde, pek çok mineralin bulunduğu rapor edilmiştir.

Çizelge 2.17. *C. mas* meyvelerinde bulunan mineraller

| Mineral        | Kaynak                                                       |
|----------------|--------------------------------------------------------------|
| Kalsiyum (Ca)  | Cosmulescu ve diğerleri (2016); Krosniak ve diğerleri (2010) |
| Sodyum (Na)    |                                                              |
| Demir (Fe)     |                                                              |
| Çinko (Zn)     |                                                              |
| Mangan (Mn)    |                                                              |
| Bakır (Cu)     |                                                              |
| Krom (Cr)      | Cosmulescu ve diğerleri (2016)                               |
| Bor (B)        |                                                              |
| Magnezyum (Mg) |                                                              |

### 2.2.2. *C. mas* üzerinde yapılan biyoaktivite çalışmaları

*C. mas* türlerinin geleneksel tedavide kullanımlarından hareketle birçok farmakolojik çalışma yapılmış ve yayınlanmıştır. Bunlardan bazıları etkili bileşiklerin saflaştırılmasına kadar ilerlerken, bazıları geleneksel kullanımın doğrulanması düzeyindedir.

### Antimikrobiyal etki

Azerbaycan'da yapılan bir çalışmada, *C. mas* meyvelerinden elde edilen yağ asitlerinin antimikrobiyal aktivitesi araştırılmıştır. Toplanan meyveler kurutulmuş, toz haline getirilmiş, ardından *n*-hekzan ile 24 saat muamele edilmiştir. Elde edilen *n*-hekzan ekstresi rotavapor kullanılarak yoğunlaştırılmıştır. Antimikrobiyal aktivite, agar difüzyon testi ile değerlendirilmiştir. *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli*

mikroorganizma örnekleri triptik soya agarı bulunan ayrı tüplere aşılanmış ve 24 saat boyunca 37°C sıcaklıkta inkübe edilmiştir. Her mikroorganizmanın hazırlanan süspansiyonu, petrilerde Mueller Hinton agar yüzeyinde 9 cm çapında çizilmiştir. Merkez ile kenar arasındaki agar yüzeyine 6 mm çapında 10 µL *C. mas* meyve yağı emdirilmiş steril bir kâğıt disk yerleştirilmiştir. Diskli petriler ters çevrilmiş ve gece boyunca 37°C sıcaklıkta inkübe edilmiştir. Mikrobiyal inhibisyon, her bir diskin etrafındaki açık bölgenin çapı ölçülerek belirlenmiştir. *C. mas* meyvelerinden elde edilen yağın, Gram pozitif *Staphylococcus aureus* ve Gram negatif *Escherichia coli*'ye karşı anlamlı antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir (Mamedov ve Craker, 2004).

Dülger ve Gönüş (2004) tarafından yapılmış bir çalışmada *C. mas* kabuklarının %80'lik etanollü ekstresinin antimikrobiyal aktivitesi agar disk difüzyon yöntemi kullanılarak araştırılmış, ekstrenin *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris* ve *Micrococcus luteus* bakterileri üzerinde inhibitör etki gösterdiği tespit edilmiştir.

*C. mas* meyve, tohum, yaprak ve kabuğunun etanollü ve metanollü ekstralarının antimikrobiyal etkileri *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus* ve *Trichophyton mentagrophytes*'e karşı denenmiştir. Bakteriler için kanlı agar; mantarlar için Sabouraud glukoz agar kullanılmıştır. Antibakteriyel ve antifungal ölçüm için agar difüzyon testi uygulanmıştır. *C. mas* ekstraları 3 farklı konsantrasyonda (10 mg/mL, 1 mg/mL ve 0,1 mg/mL), 20 µL miktarda uygulanmıştır. Tohum ve yaprakların metanollü ve etanollü, kabuğun etanollü ve meyvelerin metanollü ekstralarının *S. aureus*'a karşı aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Tohumların, yaprakların ve kabuğun etanollü ekstresi, meyvelerin hem metanollü hem de etanollü ekstresi *P. aeruginosa*'ya karşı etkili bulunmuştur. Yaprak ve tohumların etanollü ekstresi, meyvelerin hem etanollü hem de metanollü ekstraları *E. coli*'ye; yaprak ve tohumların etanollü ve metanollü ekstraları *C. albicans*'a; tohumların metanollü ekstresi *A. fumigatus*'a karşı etkili bulunmuştur. *S. pyogenes* ve *T. mentagrophytes*'in tüm ekstrelelere direnç gösterdiği belirlenmiştir (Krzysciak, Krosniak, Gastol, Ochonska ve Krzysciak, 2011).

Türker, Yıldırım ve Karakaş (2012) yaptıkları bir çalışmada, Türkiye’de yetişen *C. mas* meyvesi dahil 8 farklı bitkinin antibakteriyel ve antitümör etkilerini araştırmıştır. Araştırılan bitkilerin taze ve kurutulmuş meyvelerinden elde edilen sulu ve etanollü ekstraktları sıcak ve soğuk olmak üzere hazırlanmış ve antibakteriyel etkileri *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium*, *Serratia marcescens*, *Proteus vulgaris*, *Enterobacter cloacae* ve *Klebsiella pneumoniae*’ye karşı disk difüzyon yöntemiyle araştırılmıştır. Taze *C. mas* meyvelerinin sıcak veya soğuk etanollü ekstraktlarının *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes* ve *E. coli*’ye karşı orta derecede antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir. Ek olarak, taze *C. mas* meyvelerinin sıcak ve soğuk sulu ekstraktları *E. coli*’ye karşı düşük inhibitör etki göstermiştir.

Yapılan bir başka çalışmada, *C. mas* meyveleri ve yaprakları metanol-aseton-su-formik asit (30:42:27,5:0,5) karışımı ile muamele edilmiş ve santrifüjledikten sonra rotavapor ile yoğunlaştırılmıştır. *C. mas* meyve ve yaprak ekstraktlarının antimikrobiyal etkisi *Clostridium perfringens*, *Bacillus cereus*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Sarcina lutea* ve *Micrococcus flavus* gibi Gram pozitif bakterilere; *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella sonnei*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Proteus vulgaris* gibi Gram negatif bakterilere ve *Candida albicans* mantarına karşı, pozitif kontrol tetrasiklin ve negatif kontrol metanole kıyasla araştırılmıştır. Bakterilerin agarda inkübe edilmesi ve petri kaplarına aktarılmasının ardından ekstraktların antimikrobiyal aktiviteleri, inhibisyon zonu ölçülerek değerlendirilmiştir. Deney sonucunda, Gram pozitif bakteri türlerinden *Clostridium perfringens*, *Sarcina lutea*, *Listeria monocytogenes*’in ve Gram negatif bakteri türlerinden *Shigella sonnei*, *Salmonella enteritidis* ve *Proteus vulgaris*’in ekstraktlara karşı duyarlı olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte, yaprak ekstresi meyve ekstresinden daha yüksek antimikrobiyal aktivite göstermiştir. Bu ekstraktların antimikrobiyal etkileri, yüksek total fenol içeriğine bağlanmıştır (Milenkovic-Andjelkovic, Andjelkovic, Radovanovic, Radovanovic ve Nikolic, 2015).

Bir başka çalışmada, *C. mas* meyvelerinin sulu ve metanollü ekstraktlarının antioksidan ve antimikrobiyal etkileri değerlendirilmiştir. Meyve ekstraktlarının 5

bakteriye ait insan patojenik suşlarının 93 klinik izolatına (*Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*) ve 5 mantar suşuna (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*) karşı antimikrobiyal aktiviteleri, disk difüzyon yöntemi ile değerlendirilmiştir. Meyvelerin sulu ve metanollü ekstraktlarının Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere karşı antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir. *C. mas* meyvelerinin metanollü ekstraktlarının, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *C. albicans*'a karşı etkili olduğu; sulu ekstraktının ise *E. coli* ve *S. aureus*'a karşı etkili olduğu tespit edilmiştir (Yigit, 2018).

#### Antioksidan etki

Seeram, Schutzki, Chandra ve Nair (2002), tarafından yapılan bir çalışmada *C. mas* metanollü ekstresinin demir klorür katalizli lipozom oksidasyonu üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Pozitif kontrol olarak tert-butilhidrokinon (TBHQ), butil hidroksianisol (BHA), butil hidroksitoluen (BHT) ve tokoferol kullanılmıştır. Pozitif kontrol gruplarında antioksidan etkinin TBHQ için %83,2; BHT için %79,7; BHA için %82,1 ve E vitamini için %10,2 olduğu tespit edilirken; *C. mas*'dan izole edilen antosiyaninlerin (delfinidin-3-O-galaktozit, siyanidin-3-O-galaktozit ve pelargonidin-3-O-galaktozit) antioksidan aktivitelerinin sırasıyla %70,2; %60,1 ve %40,3 olduğu belirlenmiştir.

Yapılan bir çalışmada Tural ve Koca (2008), *C. mas* meyvelerinin fiziksel, kimyasal özelliklerini ve antioksidan etkilerini incelemiştir. Bu amaçla, *C. mas* meyveleri aseton:metanol:su:formik asit (40:40:20:0,1) karışımı ile ekstre edilmiştir. Antioksidan aktivite, demir indirgeme (FRAP) ve 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) serbest radikal süpürücü etki tayini yöntemleri kullanılarak ölçülmüştür. *C. mas* meyve ekstresinin, FRAP deneyinde  $53,92 \pm 20,12$  değeri ve DPPH deneyinde  $1,8-10,9 \mu\text{g/mL EC}_{50}$  değeri ile antioksidan etki gösterdiği belirlenmiştir.

Serteser ve diğerleri (2009), Türkiye'de yetişen bazı yabani bitkilerin antioksidan etkilerini araştırmışlardır. Bu amaçla, *C. mas* yaprak ve meyve ekstraktları %50'lik sulu metanolla ekstre edilmiştir. Ekstrenin antioksidan etkisi, DPPH ve hidrojen peroksit radikal süpürücü etki tayini, demir şelasyon tayini yöntemleri kullanılarak

değerlendirilmiştir. Yaprak ekstresinin DPPH serbest radikal süpürücü etkinliği meyve ekstresine kıyasla daha fazla iken, demir şelasyon yönünden meyve ekstresi daha aktif bulunmuştur. Çalışmada, etkinliği araştırılan diğer bitkilere kıyasla en yüksek hidrojen peroksit inhibisyon aktivitesi *C. mas* için tespit edilmiştir.

Celep, Aydın, Kırmızıbekmez ve Yeşilada (2013) tarafından yapılan bir çalışmada, *C. mas* yapraklarının *in vitro* ve *in vivo* antioksidan aktivite potansiyelleri değerlendirilmiştir. *C. mas* yapraklarının %80'lik metanollü ekstresinin ve bu ekstreden hazırlanan *n*-hekzan, kloroform, etil asetat, *n*-butanol ve sulu alt ekstralarının antioksidan aktiviteleri hem *in vitro* hem de *in vivo* metotlar kullanılarak değerlendirilmiştir. *In vitro* antioksidan etki, DPPH ve süperoksit radikal süpürücü aktivite, FRAP ve bakır iyonu indirgeme (CUPRAC) antioksidan kapasitesi, demir iyonları şelasyon aktivitesi, total antioksidan kapasite,  $\beta$ -karoten/linoleik asit sistemindeki etki ve Trolox eşdeğer antioksidan kapasite ölçülerek değerlendirilmiştir. *In vivo* antioksidan çalışmalarda, ilk aşamada deney modeli oluşturulmamış, 18 erkek Sprague Dawley cinsi sıçan her grupta 6'şar hayvan olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır; i: kontrol grubu; ii: 50 mg/kg silimarin verilen referans grubu; iii: 500 mg/kg dozda *C. mas* yaprak ekstresi uygulanan deney grubu. Test numuneleri hayvanlara 21 gün boyunca uygulanmış ve 22. gün kan örnekleri toplanmıştır. İkinci aşamada karbon tetraklorür ile deney modelinin oluşturulduğu sıçanlar 6 gruba ayrılmıştır; i: kontrol grubu (%0,5 CMC, 1 mg/kg, zeytinyağı p.o.); ii: karbon tetraklorür verilen grup (%0,5 CMC, 2. ve 3. günlerde karbon tetraklorür:zeytin yağı (1:1), 2 mg/kg); iii, iv, v: test grupları (*C. mas* metanollü yaprak ekstresi sırasıyla 100, 200 ve 500 mg/kg, 2. ve 3. günlerde karbon tetraklorür:zeytin yağı (1:1), 2 mg/kg); vi: referans grubu (50 mg/kg silimarin, 2. ve 3. günlerde karbon tetraklorür:zeytin yağı (1:1), 2 mg/kg). Deney numuneleri hayvanlara 5 gün uygulanmış ve 6. gün deney sonlandırılmıştır. *In vitro* deney sonuçlarına göre, uygulanan ekstrenin yüksek DPPH radikal süpürücü aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiş, süperoksit süpürücü aktivite daha düşük bulunmuştur. Ekstrenin demir indirgeme kapasitesi ve  $\beta$ -karoten ağartma gücü, referans grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur. CUPRAC testinde ise ekstre iyi metal indirgeme etkinliği göstermiştir. Sağlıklı sıçanlardaki antioksidan aktivite çalışmaları, antioksidan enzimlerden süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon

peroksidaz aktivitelerinde ve lipit peroksidasyon seviyesinde hiçbir değişiklik olmadığını, ancak karaciğer homojenatlarının toplam antioksidan kapasitesinin arttığını göstermiştir. Karbon tetraklorür uygulanmış sıçanlar üzerindeki çalışmalar, *C. mas*'ın antioksidan enzimlerin aktivitelerini düzelttiğini, lipit peroksidasyon seviyesini düşürdüğünü ve hayvanların hem kan hem de karaciğer homojenatlarının toplam antioksidan kapasitelerini arttırdığını göstermiştir.

Şengül, Eser ve Ercişli (2014), Çoruh vadisinde yetişen *C. mas*'ın kimyasal içeriğini ve antioksidan kapasitesini araştırmışlardır. Antioksidan kapasitenin belirlenmesi için *C. mas* meyvelerin etanollü ekstresi hazırlanmış ve antioksidan aktivitesi  $\beta$ -karoten ağartma yöntemi kullanılarak BHA referans maddesine karşı değerlendirilmiştir. *C. mas* genotiplerinin toplam antioksidan aktivitesinin %84,68 ile %94,17 arasında olduğu belirlenmiştir ( $p<0,01$ ). Antioksidan aktiviteden fenolik bileşiklerin sorumlu olduğu düşünülmüştür.

Yapılan bir çalışmada, *C. mas* meyvelerinin *in vitro* antioksidan etkileri değerlendirilmiştir. Bu amaçla, *C. mas* taze meyveleri homojenize edilmiş oda sıcaklığında bir saat boyunca aseton ile ekstre edilmiştir. Deneyde, antioksidanların indirgeyici ajanlar olarak işlev görmesi esasına dayanan FRAP ve antioksidanların serbest radikal süpürücüler olarak performans gösterme kabiliyetini değerlendiren 2,2'-azinobis-3-etil-benzotiazino-6-sülfonik asit (ABTS) testleri kullanılmıştır. Her iki deneyde de, *C. mas* taze meyvelerinin antioksidan aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (Moldovan ve diğerleri 2016).

#### Anti-inflamatuvar etki

Yapılan bir çalışmada *Cornus* türlerinden elde edilen antosiyaninlerin biyoaktiviteleri, karakterizasyonları ve miktarları araştırılmıştır. *C. mas* taze meyveleri homojenize edildikten sonra %1 hidroklorik asit içeren metanol ile ekstre edilip santrifüj edilmiştir. Ekstredeki antosiyaninler Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (YBSK) ile tespit edilmiş ve miktarları tayin edilmiştir. Ekstreden izole edilen antosiyaninlerin (delfinidin-3-O-galaktozit, siyanidin-3-O-galaktozit ve pelargonidin-3-O-galaktozit) siklooksijenaz (COX)-1 ve COX-2 enzimleri üzerindeki

inhibitör etkileri değerlendirilmiş ve bu bileşiklerin orta derecede inhibitör etkileri tespit edilmiştir (Seeram ve diğerleri, 2002).

Yapılan başka bir çalışmada, *C. mas* meyvelerinin akut inflamasyon üzerindeki potansiyel aktivitesi *in vivo* yöntemler kullanılarak araştırılmıştır. *C. mas* taze meyveleri homojenize edildikten sonra oda sıcaklığında bir saat boyunca aseton ile ekstre edilip yoğunlaştırılmıştır. Ekstrenin anti-inflamatuvar etkisi, karragen-nedenli arka ayak ödemi oluşturulan Wistar sıçanlarda sitokin seviyelerinin ölçülmesi ile değerlendirilmiştir. Sıçanlar rastgele, her grupta 8'er hayvan olacak şekilde 4 gruba ayrılmıştır: i: pozitif kontrol grubu; ii: indometasin ile tedavi edilen referans grubu (5 mg/kg); iii: 15 mg/kg total fenol içeriğe sahip *C. mas* ekstresi; iv: 30 mg/kg total fenol içeriğe sahip *C. mas* ekstresi. Deney sonunda, *C. mas* ekstresinin güçlü *in vitro* antioksidan aktivite gösterdiği ve dokuda interleukin (IL)-1 $\beta$  ve IL-13 üretimini belirgin bir şekilde baskılayarak IL-10 üretimini arttırdığı tespit edilmiştir. Histopatolojik incelemeler, 15 mg/kg total fenol içeriğe sahip *C. mas* ekstresinin akut inflamasyonu hafiflettiğini, 30 mg/kg total fenol içeriğe sahip *C. mas* ekstresinin ise inflamatuvar hücrelerin inflamasyon bölgesine göç etmesini engellediğini ortaya koymuştur (Moldovan ve diğerleri, 2016).

#### Anti-platelet etki

Abdollahi ve diğerleri (2014) tarafından yapılan bir çalışmada, *C. mas* sulu metanollü ekstresinin erkek sıçanlardaki kan glukoz seviyesi, lipid profili ve hematolojik parametreler üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Çalışmada 40 erkek sıçan, her grupta 8'er hayvan olmak üzere, i: normal grup (standart diyet); ii: plasebo kontrol grubu (serum fizyolojik, 21 gün); iii, iv, v: deney grupları (sırasıyla 50, 200 ve 400 mg/kg dozlarda *C. mas* ekstresi, 3 hafta, p.o.) olmak üzere 5 gruba ayrılmıştır. Deney sonunda, trombosit dağılım genişliğinde kontrol grubundaki sıçanlara kıyasla anlamlı bir düşüş tespit edilmiştir (p=0,001).

#### Anti-glokom aktivite

Szumny ve diğerleri (2015) tarafından yapılmış bir çalışmada, *C. mas* meyvesinin polifenol fraksiyonunun ve iridoit bileşiği olan loganik asitin göz tansiyonunu

düşürücü etkisi araştırılmıştır. Bu amaçla, olgunlaşmış *C. mas* meyveleri dondurulduktan sonra çekirdekleri çıkarılıp çözdürülmüş ve depektinizasyon ile meyve suyu elde edilmiştir. Elde edilen meyve suyundan, Amberlite™ XAD-16 reçine kolonu kullanılarak fraksiyonlama ve izolasyon yapılmıştır. Polifenol fraksiyonunun ve loganik asitin göz içi basıncı ve irisin kan damarlarındaki kan akımı üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi için, yaşları 12-15 ay arasında değişen 7 erkek ve 7 dişi 14 adet Yeni Zelanda tavşanı kullanılmıştır. %0,7 oranında loganik asit veya polifenolik fraksiyon içeren suni gözyaşı çözeltisi (%0,15'lik sodyum hyaluronat) hazırlanmıştır. Her bir hayvanın sağ gözüne (çalışma grubu) %0,7'lik loganik asit veya polifenolik fraksiyon içeren göz damlası; sol gözüne ise plasebo (kontrol grubu) intrakonjonktival yolla 50'şer µL hacimde uygulanmıştır. Daha sonra, göz içi basınç her iki gözde uygulamadan önce ve uygulamadan 1, 2, 3, 4 ve 5 saat sonra ölçülmüştür. Sonuçlar, loganik asitin 3 saatlik kullanımda, göz içi basıncını yaklaşık %25 oranında azalttığını göstermiştir.

#### Antidiyabetik, hipolipidemik ve antiaterosklerotik etki

Alloksan-nedenli diyabet oluşturulmuş sıçanlarda *C. mas*'ın antidiyabetik etkisi glibenklamit ile karşılaştırmalı olarak araştırılmıştır. Erkek Wistar sıçanlar her grupta 8'er hayvan olacak şekilde, i: diyabet modeli oluşturulmayan kontrol grubu, ii: alloksan-nedenli diyabet oluşturulan ve tedavi edilmeyen grup; iii: alloksan-nedenli diyabet oluşturulan ve glibenklamit (0,6 mg/kg) ile tedavi edilen grup ve iv: alloksan-nedenli diyabet oluşturulan ve *C. mas* meyveleri (2 g/gün) ile tedavi edilen deney grubu olmak üzere dört gruba ayrılmıştır. Diyabet, alloksanın 120 mg/kg tek doz intraperitoneal enjeksiyonuyla oluşturulmuştur. Sonuçlar, *C. mas* meyveleri ile yapılan tedavinin, herhangi bir tedavi almayan diyabetik grup ile karşılaştırıldığında, kan glukoz seviyelerini anlamlı derecede azalttığını ve insülin seviyelerini arttırdığını göstermiştir. Pankreas üzerinde yapılan eş zamanlı histolojik çalışmalarda elde edilen bulgular da bu sonuçlara paralellik göstermiştir. Histolojik analiz sonuçlarına göre, *C. mas* meyvelerinin, pankreas adacıklarının boyutunu diyabetik gruplara oranla arttırdığı tespit edilmiştir ( $p<0,05$ ). Sonuç olarak, *C. mas* meyvelerinin antidiyabetik etkiye sahip olduğu ve diyabetteki serbest radikallerin neden olduğu pankreas hasarını iyileştirdiği tespit edilmiştir. Meyvelerin etkilerinin, antosiyanin ve diğer antioksidan etkili bileşiklerin varlığından

kaynaklandığı düşünülmüştür (Shamsi, Asgary, Rafieian, Kazemi ve Adelnia, 2011).

İran'da yapılan bir çalışmada, *C. mas*'ın ateroskerozu iyileştirici etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. 2 ila 2,5 kg ağırlığındaki 25 erkek Yeni Zelanda tavşanı rastgele 5 gruba ayrılmış ve farklı diyet rejimleri uygulanarak, hayvanlar 60 gün boyunca beslenmiştir; i: standart diyet; ii: standart diyet ve *C. mas* (1 g/kg/gün); iii. hiperkolesterolemik diyet; iv: hiperkolesterolemik diyet ve *C. mas* (1 g/kg/gün); v: hiperkolesterolemik diyet ve lovastatin (10 mg/kg/gün). Tavşanlarda plazma toplam kolesterol (TC), düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL), trigliserit (TG), yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL), aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT), antioksidan kapasite, malondialdehit (MDA) ve fibrinojen seviyeleri deneyden önce ve sonra olmak üzere ölçülmüştür. Hiperkolesterolemik diyet, TG, LDL, aterojenik indeks, kan şekeri ve AST seviyelerinde önemli bir artışa neden olurken ( $p<0,05$ ); antioksidan kapasite, HDL, ALT ve MDA seviyelerinde anlamlı bir değişiklik tespit edilmemiştir. Hiperkolesterolemik diyet ile birlikte *C. mas* ile beslenen tavşanlarda, sadece hiperkolesterolemik diyet ile beslenen gruba kıyasla, toplam kolesterol, MDA, fibrinojen ve aterojenik indeks seviyelerinde anlamlı bir düşüş ve antioksidan kapasitede artış gözlenmiştir ( $p<0,05$ ). Aynı zamanda, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, söz konusu grupta HDL seviyesinde artış ve kan şekeri, TG, ALT, AST düzeylerinde azalma tespit edilmiştir. Normal diyet grubunda aterosklerotik değişikliğin olmadığı, ancak hiperkolesterolemik diyet grubunda aort arterin intima yüzeyinde, Chekanov skalasına göre 3. derecede yağ yüklü makrofaj plak kalınlıkları tespit edilmiştir. Hiperkolesterolemik diyet ve *C. mas* verilen grupta plak derecesinin 2 olduğu belirlenmiştir. Çalışmada, antioksidan ve anti-inflamatuvar etkilerinden dolayı *C. mas* tüketiminin hiperkolesterolemik hastalarda faydalı olabileceği sonucuna varılmıştır (Kopaei ve diğerleri, 2011).

Yapılan başka bir çalışmada, diyetle alınan *C. mas* meyvelerinin vücut ağırlığı, serum glukozu ve insülin üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Bu amaçla, toplanan *C. mas* meyveleri kurutulduktan sonra toz haline getirilmiştir. Deney için 36 aylık erkek hamster, her grupta 9'ar hayvan olacak şekilde, i: kontrol grubu (meyve desteği olmayan bazal diyet ile beslenen grup); ii, iii, iv: sırasıyla, 5 g/gün; 10

g/gün; 15 g/gün *C. mas* meyveleri ile beslenen grup) olmak üzere 4 gruba ayrılmış ve deney 20 gün devam etmiştir. Bütün hayvanların deney başında ve sonunda ağırlıkları ölçülmüş, yine deney sonunda her gruptan 3'er deney hayvanı rastgele seçilerek eksanguinasyon yöntemiyle öldürülmüştür. Serum insülin ve glukoz konsantrasyonu ölçülmüştür. Bu çalışmada diyetle alınan *C. mas* meyvelerinin, vücut ağırlığında anlamlı bir düşüşe neden olduğu bulunmuş, fakat vücut ağırlığı azalmaları takviye miktarı ile negatif korelasyon göstermiştir. Bu durumun deney süresi ile alakalı olduğu; kilodaki azalmanın *C. mas* meyvelerinin hipoglisemik etkileri nedeniyle ortaya çıkmış olabileceği düşünülmüştür. Serum biyokimyasal analizine dayanarak, hayvanlara yalnızca günde bir defa *C. mas* meyveleri verilmiş ve bu gruplarda önemli bir glukoz düşüşü tespit edilmiştir. Bu durumun insülin seviyesinin artması ile bağlantılı olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ). *C. mas* meyve takviyesi (günde iki veya üç kez) ile hipoglisemik etki cevabı artmamış ve deney grubu ile kontrol grubunun glukoz seviyesi arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Günde bir, iki veya üç öğün *C. mas* meyve takviyesinin kilo alımını azaltabileceği ve sadece bir günlük öğün için anlamlı derecede hipoglisemik etkiye neden olabileceği sonucuna varılmıştır (Rasoulilian, Shahryar, Abbaspour ve Lotfi, 2012).

Benzer bir çalışmada, *C. mas* meyve ekstresinin anti-hiperglisemik ve anti-hiperlipidemik etkileri diyabetli sıçanlarda glibenklamit ile kıyaslamalı olarak araştırılmıştır. Meyveler değirmen yardımıyla toz haline getirilip %96'lık etanol ile 24 saat boyunca masere edilmiş daha sonra süzölmüş ve küspe %75'lik etanol ile 12 saat boyunca karıştırıcı yardımıyla ekstre edilmiştir. Süzüntü rotavapor kullanılarak yoğunlaştırıldıktan sonra protein izolasyonu için kloroform ile inkübatörde 50°C'de 3 defa tüketilmiştir. Birkaç gün sonra etkili madde içeren toz karışım %4 verimle elde edilmiştir. 200-230 g ağırlığındaki erkek sıçanlar, i: normal grup (2 mL/kg serum fizyolojik, i.p.); ii: diyabetik kontrol grubu (120 mg/kg alloxan monohidrat, i.p.); iii: ekstre grubu (100 mg/kg *C. mas* ekstresi, i.p.) ve iv: referans grubu (500 µg/kg glibenklamit, i.p.) olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. 72 saat sonra, hayvanlardan anestezi altında kan örnekleri toplanmış ve serum glukoz, TG ve lipoprotein seviyeleri ölçülmüştür. Sonuç olarak, *C. mas* ekstresi uygulanan grupta, kontrol grubuna kıyasla glukoz, TG, LDL ve Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol (VLDL) düzeylerinde anlamlı düşüş tespit edilmiştir.

( $p < 0,001$ ). Glukoz ve LDL seviyelerindeki düşüş glibenklamit uygulanan referans grubu ile benzerlik gösterirken; TG ve VLDL seviyelerindeki azalmanın *C. mas* ekstresinin uygulandığı deney grubunda daha fazla olduğu tespit edilmiştir. HDL seviyeleri bakımından değerlendirildiğinde, *C. mas* grubunun kontrol grubuna kıyasla glibenklamite benzer anlamlı bir artış sağladığı belirlenmiştir. (Mirbadalzadeh ve Shirdel, 2012).

Asgary ve diğerleri (2014) tarafından yapılan çalışmada, *C. mas* meyvelerinin anti-hiperglisemik ve anti-hiperlipidemik etkisi alloxan-nedenli diyabet oluşturulan farelerde değerlendirilmiştir. *C. mas* meyveleri kurutulup toz haline getirilmiştir. Fareler her grupta 7'şer hayvan olacak şekilde, i: diyabetik olmayan kontrol grubu; ii: diyabetik kontrol grubu; iii: glibenklamit ile tedavi edilen (0,6 mg/kg/gün; 4 hafta) grup ve iv: *C. mas* meyvelerinin uygulandığı (2 g/gün; 4 hafta) grup olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. Diyabet, tek doz alloxan (120 mg/kg) enjeksiyonuyla oluşturulmuştur. Deneyin 4 haftalık çalışma süresinin tamamlanmasından sonra, 16 saat aç bırakılan farelerden (retro-orbital pleksustan) kan örnekleri alınmış ve serum glukoz konsantrasyonları, TC, LDL HDL, TG, AST ve ALT değerleri ölçülmüştür. Diyabetik sıçanlarda diyabetik olmayan gruba göre serum glukoz düzeyi, LDL, TG, AST, ALP ve ALT düzeyleri anlamlı derecede yüksek, HDL düzeyi ise düşük bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Glibenklamit veya *C. mas* meyveleri ile yapılan uygulama yukarıda belirtilen anormallikleri dengelemiştir. Sonuç olarak *C. mas* meyvelerinin diyabet gelişimini, alloxanın neden olduğu dislipidemi ve hepatik inflamasyonu etkili bir şekilde önlediği tespit edilmiştir.

Soltani, Gorji, Asgary, Sarrafzadegan ve Siavash (2015) tarafından yapılan randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmada *C. mas* meyve ekstresinin yetişkin tip 2 diyabetli hastalarda glisemik kontrolün biyobelirteçleri üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Taze *C. mas* meyveleri %70'lik etanolle 3 kere muamele edildikten sonra elde edilen ekstre rotavaporda yoğunlaştırılmıştır. Ekstre, toplam antosiyanin içeriğine göre standardize edilmiş, tribazik kalsiyum fosfat ile karıştırılmış daha sonra granüleştirilerek 150 mg antosiyanin içeren 500 mg'lık kapsüller haline getirilmiştir. Çalışmaya hastaların katılım kriterleri, Amerikan Diyabet Birliği (American Diabetes Association, ADA) tanı kriterlerine göre belirlenmiştir. Buna göre, çalışmaya serum glikolize hemoglobini %7 ila %10

aralığında olan, herhangi bir madde bağımlılığı olmayan, insülin preparatı ve/veya herhangi bir endojen insülin salgı arttıran antidiyabetik ilaç analogları kullanmamış, son bir ay içinde antidiyabetik ilaç dozu değişmemiş, gebelik veya laktasyon döneminde olmayan, böbrek, karaciğer veya kardiyovasküler hastalıkları bulunmayan, diyabetik ayak ülseri olmayan en az 2 yıl önce tip 2 diyabet tanısı konulmuş, 18-80 yaş aralığındaki 60 hasta dahil edilmiştir. Hastalar rastgele iki gruba ayrılmış, 6 hafta boyunca ekstre veya plasebo kapsülleri (günde 2 kapsül, 2 kez) verilmiştir. Açlık plazma glukoz, insülin, glikozile hemoglobin (HbA1c) ve TG düzeylerinin yanı sıra 2 saatlik postprandial glukoz seviyesi, uygulama öncesi ve sonrasında ölçülmüş ve ortalama değerler gruplar arasında karşılaştırılmıştır. 6 haftalık uygulamanın ardından, insülin seviyesinde anlamlı bir artış gözlenmiştir. *C. mas*'ın plaseboya kıyasla, HbA1c'nin serum seviyelerini önemli ölçüde azalttığı ve serum insülin seviyesini arttırdığı tespit edilmiştir.

Polonya'da yapılan bir çalışmada *C. mas*'ın anti-aterosklerotik etkisi araştırılmıştır. Bu amaçla, 40 adet Yeni Zelanda tavşanı her biri 10 hayvandan oluşan; i: standart diyetle beslenen, ii: %1 kolesterolle zenginleştirilmiş diyet verilen, iii: hiperkolesterolemik diyetle birlikte *C. mas* meyvelerinden izole edilen iridoit yapısındaki loganik asit (20 mg/kg/gün) verilen; iv: hiperkolesterolemik diyetle birlikte *C. mas* meyvelerinden elde edilen edilen antosiyanin fraksiyonu (10 mg/kg/gün) verilen hayvanlardan oluşan 4 gruba ayrılmıştır. Deney 60 gün boyunca devam etmiş ve deney sonunda kan örnekleri alınmıştır. Plazma L-arjinin, asimetric dimetilarjinin (ADMA), simetrik dimetilarjinin (SDMA), dimetilarjinin (DMA) ve L-sitrülin seviyeleri, sıvı kromatografisi-kütle spektrometresi (LC-MS/MS) yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir. Dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz (DDAH) aktivitesi ve redoks parametreleri spektrofotometrik yöntem kullanılarak analiz edilmiştir. DDAH1 ve DDAH2 izoform ekspresyonları Western Blot tekniği ile değerlendirilmiş, endotelyal nitrik oksit sentetaz (eNOS), mesajcı ribonükleik asit (mRNA) gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile ölçülmüştür. Loganik asit ve antosiyanin uygulamasının, L-arjinin seviyesinde ve L-arjinin/ADMA oranında bir artışa neden olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, her iki grupta da ADMA, DMA ve L-sitrülin seviyeleri azalmış; SDMA seviyelerinde değişiklik gözlenmemiştir. Antosiyaninler, karaciğerde DDAH aktivitesini, DDAH1 ve DDAH2 ekspresyonunu önemli ölçüde arttırmıştır. Loganik asit ise DDAH1 ekspresyonunu

daha az oranda arttırırken, DDAH2 ekspresyonunu etkilememiştir. Hem loganik asit hem de antosiyaninler, torasik aortada eNOS'un mRNA ekspresyonunu belirgin şekilde arttırmış; diyet kolesterolünün tükettiği kan glutatyon seviyesini tersine çevirmiştir. Gruplar arasında plazma MDA ve süperoksit dismutaz (SOD) düzeylerinde anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Sozański ve diğerleri, 2019).

#### Aldoz reduktaz inhibitör etki

Milackova, Mescanova, Sevcikova ve Mucaji (2017), *C. mas* yapraklarının sulu ekstresinin aldoz reduktaz inhibitör etkisini araştırmışlardır. Bitkinin yapraklarından hazırlanan infüzyon liyofilize edilerek deneylerde kullanılmıştır. Aldoz reduktaz enzimi sıçan lenslerinden elde edilmiştir. *C. mas* ekstresinin düşük konsantrasyonda aldoz reduktaz inhibitör ve antioksidan etki (50 µg/mL); daha yüksek konsantrasyonda (100 µg/mL) orta düzeyde pro-oksidan etki gösterdiği saptanmıştır.

#### Kardiyoprotektif etki

Yapılan bir *in vivo* çalışmada *C. mas* sulu alkollü meyve ekstresinin karbon tetraklorür-nedenli kardiyotoksositeye karşı kardiyoprotektif etkisi araştırılmıştır. Bu amaçla, albino sıçanlar, her grupta 6'şar hayvan olacak şekilde 6 gruba ayrılmıştır: i: normal kontrol (16 gün normal diyet ve 16. gün zeytin yağı, 1 mL/kg, i.p.); ii: toksik kontrol (16 gün normal diyet ve 16. gün zeytin yağı:karbon tetraklorür (1:1), 1 mL/kg, i.p.), iii ve iv: uygulama öncesi grupları (16 gün boyunca sırasıyla 300 ve 700 mg/kg ekstre ve 16. gün zeytin yağı:karbon tetraklorür (1:1), 1 mL/kg, i.p.); v ve vi: uygulama sonrası grupları (16 gün normal diyet ve 16. gün zeytin yağı: karbon tetraklorür (1:1), 1 mL/kg, i.p. verildikten sonra sırasıyla 300 ve 700 mg/kg ekstre (2, 6, 12, 24, ve 48. saatlerde)). Tek doz karbon tetraklorürün (1 mg/kg, i.p.) farelere verilmesi hem plazma kreatin kinaz hem de laktat dehidrogenaz enzimlerinde önemli bir artışa neden olmuş, karbon tetraklorürün uygulanmasından önce veya sonra ekstre verilmesi, bu enzimlerde anlamlı bir düşüş sağlamıştır. Karbon tetraklorür uygulama sonrasında miyokard lipid peroksidasyon ürünlerinde kontrol grubuna kıyasla artış; SOD, katalaz ve glutatyon peroksidaz (GPx) aktivitelerinde ise anlamlı bir düşüş gözlenmiştir.

( $p<0,05$ ). Karbon tetraklorür uygulama öncesinde verilen ekstre, miyokard lipid peroksidasyon ürünlerinde anlamlı bir düşüşe; SOD, GPx düzeylerinde ise artışa neden olmuştur. Sonuçlar, *C. mas* sulu alkollü meyve ekstresinin kardiyak dokunun biyoenerjik durumunu düzenleyerek kalp koruyucu etki gösterdiğini ortaya koymuştur (Haghi ve diğerleri, 2012).

#### Hepatoprotektif etki

İran'da yapılmış bir çalışmada, *C. mas* meyve ekstresinin erkek sıçanlarda oluşturulan karbon tetraklorür-nedenli hepatotoksisite üzerindeki etkisi serum enzim seviyeleri, total protein ve albümin ile karaciğer lipit peroksidasyonu gibi parametreler kullanılarak değerlendirilmiştir. *In vivo* hepatotoksisite deney modeli, karbon tetraklorürün sıçanlara 1 mL/kg dozda, zeytinyağı ile seyreltilip (1:1) i.p. yolla uygulanması ile oluşturulmuştur. *C. mas* ekstresi, meyvelerin kurutulup toz haline getirilmesinin ardından metanol:su (7:3) karışımı ile muamele edilmesi ve ardından rotavaporda yoğunlaştırılması ile hazırlanmıştır. Erkek Wistar albino sıçanlar her grupta 6'şar hayvan olmak üzere; i: normal kontrol grubu; ii: hasta kontrol grubu (karbon tetraklorür-nedenli hepatotoksisite oluşturulan ve sadece su verilen grup); iii: deney modeli oluşturulan ve *C. mas* meyve ekstresi (200 mg/kg) uygulanan grup; iv: deney modeli oluşturulan ve *C. mas* meyve ekstresi (500 mg/kg) uygulanan grup; v: pozitif kontrol grubu (100 mg/kg silimarin) olmak üzere 5 gruba ayrılmıştır. *C. mas* meyve ekstresi hayvanlara 14 gün boyunca uygulanmış (p.o.), deney sonunda alınan kan örneklerinde kontrol grubuna kıyasla yüksek enzim seviyelerinin (AST, ALT ve ALP), toplam serum proteininin ve karaciğer lipit peroksidasyonunun anlamlı ölçüde azaldığı ( $p<0,05$ ) ve karaciğer koruyucu etkinin sağlandığı tespit edilmiştir. *C. mas*'ın bu etkisinin, ekstredeki antioksidan etkili bileşiklerin membran stabilizatör etkilerine bağlı olabileceği düşünülmüştür. Elde edilen sonuçlar, *C. mas*'ın halk arasında karaciğer rahatsızlıklarının tedavisinde kullanımını doğrulamıştır (Alavian, Banihabib, Haghi, ve Panahi, 2014).

### Nefroprotektif etki

Yapılan başka bir çalışmada, *C. mas* meyvelerinden hazırlanan sulu metanollü ekstrenin karbon tetraklorür-nedenli nefrotoksisite oluşturulmuş sıçanlar üzerindeki koruyucu etkisi araştırılmıştır. Erkek albino sıçanlar her grupta 6'şar hayvan olmak üzere, i: sham grubu; ii: normal kontrol grubu; iii: karbon tetraklorür-nedenli nefrotoksisite oluşturulmuş kontrol grubu (1 mL/kg, %80'lik zeytin yağı içinde), iv ve v: nefrotoksisite oluşturulmadan önce sırasıyla, 300 mg/kg ve 700 mg/kg dozlarda *C. mas* meyve ekstresi uygulanan gruplar; vi ve vii: nefrotoksisite oluşturulduktan sonra sırasıyla, 300 mg/kg ve 700 mg/kg dozlarda *C. mas* meyve ekstresi uygulanan gruplar olmak üzere 7 gruba ayrılmıştır. Sıçanlara karbon tetraklorür verilmesi kreatinin seviyesini anlamlı ölçüde ( $p<0,05$ ) arttırmış; üre, ürik asit, protein ve albümin seviyelerini ise azaltmıştır. Bahsi geçen parametreler, *C. mas* meyve ekstresi ile tedavi edilen sıçanlarda anlamlı derece düzelmiştir ( $p<0,05$ ). Kontrol grubundaki antioksidan enzim aktivitesi normal gruba kıyasla daha düşük bulunmuştur. Bu enzimlerin aktivitelerinin tedavi gruplarında (öncesi ve sonrası) anlamlı derecede ( $p<0,05$ ) arttığı görülmüştür. Karbon tetraklorür enjeksiyonuyla oluşan lipid peroksidasyonu ile glomerüler ve tübüler hasar, *C. mas* meyve ekstresi ile tedavi edilen gruplarda düzelmiştir (Es Haghi ve diğerleri, 2014).

Yapılan bir *in vitro* çalışmada, *C. mas* meyve ekstresinin sisplatin-nedenli nefrotoksisiteye karşı koruyucu etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Böbrek epitel hücreleri (Vero), sırasıyla *C. mas* meyve ekstresi ile; sisplatin ile; ve sisplatin ve *C. mas* meyve ekstresi karışımı ile 4 saat inkübe edilmiştir. Hücre canlılığı, Metiltiazol Difenil Tetrazolyum (MTT) yöntemi ile belirlenmiştir. Glutatyon (GSH), SOD, MDA, ve GPx seviyeleri değerlendirilmiştir. Sisplatine maruz bırakılan hücrelerde hücre canlılığının %42, sisplatinle birlikte *C. mas* meyve ekstresinin uygulandığı durumda ise hücre canlılığının %59 olduğu bulunmuştur. Sisplatin uygulanan hücrelerde, hücresel hasarın ve MDA konsantrasyonunun önemli derecede yüksek, GSH konsantrasyonunun, GPx ve SOD enzim aktivitelerinin anlamlı derecede düşük olduğu belirlenmiştir ( $p<0,05$ ). Bununla birlikte, *C. mas* meyve ekstresi ile birlikte sisplatin uygulanan grupta, sisplatinin zararlı etkilerinin anlamlı derecede azaldığı tespit edilmiştir (Yarim ve diğerleri, 2017).

### Nöroprotektif etki

Francik ve diğerleri (2014), *C. mas* meyvelerinin, sıçanların beyin dokusundaki nöroprotektif etkisini araştırmışlardır. Dondurularak kurutulmuş *C. mas* meyveleri kontrol diyet, fruktoz diyet ve yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanlara diyet takviyesi olarak verilmiştir. Nöroprotektif etki, sıçanlarda hem beyin dokusunda hem de plazmada antioksidan parametrelerin belirlenmesiyle (katalaz, demir indirgeme kabiliyeti, paraoksonaz, protein karbonil grupları ve serbest tiyol grupları) incelenmiştir. Sonuçlar hem fruktoz diyetinin hem de yüksek yağ diyetinin organizmanın antioksidan kapasitesini etkilediğini göstermiştir. Ayrıca, diyete *C. mas* meyvelerinin eklenmesi, beyin dokusunda katalaz aktivitesinin artmasına neden olurken, plazmada ters etkiye neden olmuştur. Diyete eklenen *C. mas* meyvelerinin beyin dokusunda katalaz ve paraoksonaz aktivitesini arttırdığı, böylece beyin dokusunda üretilen serbest radikallerin miktarını azaltarak beyin dokusunu koruduğu tespit edilmiştir.

Yapılan bir çalışmada, *Morus rubra* L. ve *C. mas* ekstrelerinin penisilin-nedenli epileptiform aktivite üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Meyvelerden ekspresyon ile meyve suları elde edilmiş ve kuru ağırlık (g), gallik asit (mg) eşdeğeri olarak ifade edilmiştir. Wistar sıçanlar, her grupta 6'şar hayvan olacak şekilde rastgele 10 gruba ayrılmıştır: kontrol, sham, penisilin, penisilin + *M. rubra* (2,5; 5; 10; 20 mg/kg) ve penisilin + *C. mas* (2,5; 5; 10 mg/kg). Penisilin (500 IU, intrakortikal) kullanılarak epileptiform aktivite indüklenmiş ve elektrokortikogram kayıtları (150 dk) elde edilmiştir. Ayrıca kan örnekleri üzerinde biyokimyasal analizler yapılmıştır. Elektrokortikogram analizine göre, etkin doz hem *C. mas* hem de *M. rubra* için 10 mg/kg olarak tespit edilmiştir. Eritrosit çalışmalarında kontrol, sham ve penisilin gruplarında nitrik oksit bakımından anlamlı farklılıklar olduğu tespit edilmiştir ( $p=0,001$ ). Penisilin-*M. rubra* ve penisilin-*C. mas* grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Tüm gruplarda, eritrositlerdeki ve plazmadaki MDA seviyeleri değerlendirildiğinde önemli farklılıklar tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ). MDA değerinin penisilin grubunda en yüksek (37,193  $\mu\text{mol/g Hgb}$ ), *C.mas* grubunda en düşük olduğu bulunmuştur (24,488  $\mu\text{mol/g Hgb}$ ). Plazmada, penisilin-*C.mas* ve penisilin-*M. rubra* gruplarında ksantin oksidaz açısından gruplar

arasında anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir ( $p=0,008$ ). Her iki ekstrenin epileptiform aktivite sıklığını azalttığı belirlenmiştir (Tubaş ve diğerleri, 2017).

#### Radyoprotektif etki

Leskovac, Joksic, Jankovic, Savikin ve Menkovic (2007) fitokimyasal olarak karakterize edilen *C. mas* sulu metanollü yaprak ekstresinin insan lenfositleri üzerindeki radyolojik koruyucu etkilerini araştırmışlardır. *In vitro* çalışma için sigara kullanmayan üç erkek donörden kan örnekleri alınmıştır. Optimum dozu belirlemek için ilk olarak, ışınlanmamış numunelerde 100-400 µg aralığındaki dozlar kullanılarak bitki ekstresinin etkisi incelenmiştir. Pozitif kontrol olarak amifostin kullanılmış ve anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Heparinize edilmiş kan numuneleri test tüplerine alınıp 2 Gy dozda 0,45 Gy/dk gama ışınmasına maruz bırakılmıştır. Radyoprotektif etkinin incelenmesi için mikroçekirdek, tiyobarbitürat ve apoptozis testleri yapılmıştır. Hücre kültürleri dört farklı dozda bitki ekstresi ile muamele edilmiştir (0,1 ila 0,4 mg/mL). En düşük dozun en iyi koruyucu etkiyi oluşturduğu belirlenmiştir. *C. mas* ekstresinin, radyasyon-nedenli mikroçekirdek insidansında (%19,23) ve lipid peroksidasyon ürünlerinde azalmaya (%50,04) ve hücre döngüsünde herhangi bir düzensizlik oluşturmaksızın apoptoziste iki kat artmaya neden olarak radyoprotektif etki gösterdiği ve hücre proliferasyonunu kademeli olarak yavaşlatarak hücre onarımı için daha fazla zaman sağladığı tespit edilmiştir.

#### Üreme sistemi üzerindeki koruyucu etki

Yapılan bir çalışmada, *C. mas*'ın sulu metanollü meyve ekstresinin ve E vitamininin metotreksat ile tedavi edilmiş farelerde sperm kalitesi üzerindeki koruyucu etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Deneyde 48 fare i: kontrol grubu (sadece serum fizyolojik); ii: metotreksat grubu (haftada bir metotreksat, 20 mg/kg, 5 hafta); iii, iv ve v: deney grupları (haftada bir metotreksat (20 mg/kg) ve sırasıyla 1000, 500 ve 250 mg/kg/gün dozlarda *C. mas* meyve ekstresi); vi: referans grup (haftada bir metotreksat (20 mg/kg) ve E vitamini (100 IU/gün)) olmak üzere 6 gruba ayrılmıştır. Deneyin sonunda total antioksidan kapasite, sperm sayısı, hareketliliği, canlılığı ve morfolojisi ile DNA hasarı değerlendirilmiştir.

*C. mas* meyve ekstresinin metotreksat-nedenli sperm kalitesindeki olumsuz değişiklikleri önlediği ve DNA hasarına karşı koruyucu etki gösterdiği tespit edilmiştir (Zarei ve diğerleri, 2014)

#### Sitotoksik etki

İran'da yapılan bir çalışmada, *C. mas* meyvelerinin sulu alkollü ekstresinin farklı insan kanser hücreleri üzerindeki selektif antikanser etkileri araştırılmıştır. Ekstrenin toplam fenol ve toplam flavonoit miktarları kolorimetrik yöntemle belirlenmiştir. Antioksidan aktivite, DPPH radikal süpürücü etki tayini ile değerlendirilmiştir. *C. mas* meyve ekstresinin (0, 5, 20, 100, 250, 500, 1000 µg/mL) sitotoksik etkileri A549 (küçük hücreli olmayan akciğer kanseri), MCF-7 (meme adenokarsinomu), SKOV-3 (yumurtalık kanseri) ve PC-3 (prostat adenokarsinomu) hücre hatlarında, MTT yöntemi kullanılarak araştırılmıştır. Test edilen tüm dozlarda (5-1000 µg/mL) negatif kontrole kıyasla anlamlı ( $p < 0,05$  ve  $p < 0,001$ ) farklılıklar gözlenmiştir. *C. mas* meyve ekstresi, kanser hücre hatlarında, en düşük dozlarda bile hücre canlılığını %26'nın altına düşürmüştür. IC<sub>50</sub> değerinin 5 µg/mL'nin altında olduğu tespit edilmiştir. *C. mas*, SKOV-3, MCF-7, PC-3 ve A549 hücre hatlarında sırasıyla %81,8; %81,9; %81,6 ve %79,3 oranında inhibisyon oluşturmuştur (Yousefi, Abasi, Abbasi ve Jahanban-Esfahlan, 2015)

Slovakya'da yapılan başka bir çalışmada, *Cornus* türlerinin yapraklarından hazırlanan infüzyonunun antiproliferatif etkisi araştırılmıştır. Bu amaçla, içlerinde *C. mas* türünün de bulunduğu *Cornus* türlerinin yaprakları toplanmış kurutulmuş, öğütülmüş ve kaynamış suda 5 dk bekletilerek infüzyonu hazırlanmış, liyofilize edilerek kurutulmuştur. Sekonder metabolit miktar tayini (toplam fenol, tanen, flavonoit ve hidroksisinnamik asit türevleri) Avrupa Farmakopesi monograflarında belirtilen spektrofotometrik yöntem kullanılarak tespit edilmiştir. Ekstrelerin (50-750 µg/mL dozlarda ve 24., 48., 72. saatte) MCF-7 üzerindeki antiproliferatif etkileri değerlendirilmiş ve *C. mas* sulu ekstresinin MCF-7 hücrelerinde önemli antiproliferatif etki gösterdiği (72 saat sonra %11,1); bu etkinin tanen ve polifenolik bileşiklerden kaynaklı olabileceği düşünülmüştür. (Forman, Haladova, Grancai ve Fickova, 2015).

### Toksisite çalışmaları

West, Deng, Jensen, Palu ve Berrio (2012) tarafından yapılan bir çalışmada, *C. mas* meyvelerinin potansiyel toksisitesi araştırılmıştır. Toksisitenin belirlenmesi için 3 adet dişi rat kullanılmıştır. Deneye başlanmadan önceki gece hayvanlar aç bırakılmış, deney günü intragastrik yolla günde 5 mL/kg ekstre verilmiştir. 0. günde uygulamanın hemen ardından, hayvanlar toksisite ve ölüm semptomları için 4 saat boyunca gözlenmiştir. Takip eden iki hafta boyunca (1-14 günler) her gün sadece bir kez gözlem yapılmıştır. Deney boyunca hayvanlarda meydana gelebilecek olası cilt, göz ve mukozadaki anormallikler, sekresyon, diyare ve davranış değişiklikleri izlenmiştir. Her hayvan, dozlamadan önce 0. günde, ardından tekrar 7. ve 14. günlerde tartılmıştır. *C. mas* için, yapılan akut oral toksisite testinde ölüm veya herhangi bir yan etki belirtilerinin görülmediği, doku veya organ anormalliklerinin gözlenmediği belirtilmiştir. *C. mas*'ın LD<sub>50</sub> değerinin 5200 mg/kg'dan daha büyük olduğu ve toksik bir etkisinin bulunmadığı rapor edilmiştir. Ters mutasyon testinde *C. mas* meyvelerinin genotoksik etkiye sahip olmadığı belirlenmiştir.

### **2.3. Ülseratif Kolit Hakkında Genel Bilgiler**

Ülseratif kolit idiyopatik, nonspesifik ve kronik seyirli, alevlenme ve iyileşme atakları ile seyreden kolon hastalığıdır. Rektumdan proksimale doğru ilerleyen çeşitli boylarda mukozal inflamasyonla karakterizedir (Arslan, 2003:604-613).

Ülseratif kolit, insidansı 2-10/100000, prevalansı 150/100000 olan bir hastalıktır. Kadınlarda erkeklere nazaran daha fazla görülmektedir. Yaşam süresinin ikinci veya üçüncü on yılında görülme sıklığı yüksek olup beşinci ve altıncı on yılında da sık görülmektedir (Arslan, 2003:604-613). Hastalığın gelişmiş ülkelerdeki insidansı, gelişmekte olan ülkelere göre daha fazladır (Cunliffe, 2011:110-137).

### 2.3.1. Etiyoloji ve patogenezi

Normal şartlarda, bağırsak lümenindeki mikroorganizmalar, beslenme ile alınan antijenler ve bağışıklık sistemini aktive eden faktörler ile inflamasyonu kontrol altında tutan ve kolondaki mukozal bütünlüğü sağlayan savunma mekanizmaları denge halindedir. Ülseratif kolitte bu dengenin kaybına yol açan neden veya nedenler söz konusudur (Crawford, ve diğerleri, 2003: 571-577).

Lamina propriada lenfosit, makrofajlar ve diğer hücrelerin infiltrasyonu ile immün sistem aktivasyonuna ait bulgular vardır. Ancak esas antijenik uyaran tam olarak bilinmemektedir. Sebep olarak çeşitli bakteriler, virüsler ileri sürülse de spesifik bir etmen belirlenememiştir. Beslenme ile alınan antijenik bir uyaran veya patojen olmayan mikrobik bir ajanın anormal bir yanıtı tetiklediği de gösterilememiştir. Normal süpresör mekanizmaların bozukluğu, immün aktivasyonun abartılı olmasına neden olabilse de henüz kesin bir bilgi yoktur. Diğer bir iddia da hastanın otoantikorlarının tetikleyici olabileceğidir. Epitel hücrelerinde antikora bağlı hücresel toksisite veya doğrudan hücre kaynaklı sitotoksisite ile yıkım olmaktadır. Hastalarda tespit edilen antinötrofil sitoplazmik antikorlar ve genetik yatkınlığı olan bireylerde görülen lüminal mikrobiyal floraya karşı oluşmuş aşırı mukozal immün yanıt bu hipotezi desteklemektedir (Arslan, 2003:604-613, Cunliffe, 2011:110-137).

#### Genetik yatkınlık

Ülseratif kolitli hastalarının %10-20'sinde aile hikâyesinin bulunduğu; hastalığın, birinci derece akrabalarda görülme olasılığının 3-20 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (Crawford, ve diğerleri, 2003: 571-577; Cunliffe, 2011:110-137). Epidemiyolojik çalışmalarda da, hastalığın beyaz ırkta zenci ırka göre daha sık görüldüğü; Yahudilerde insidansın daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Arslan, 2003:604-613).

#### Çevresel faktörler

Ülseratif kolit hastalığı ile beslenme, ilaç kullanımı, hijyenik koşullar ve hava kirliliği gibi çevresel faktörler arasındaki ilişki hakkında birçok araştırma yapılmıştır ve

yapılmaya devam etmektedir (Arslan, 2003:604-613). Bu araştırmalarda elde edilen en belirgin ve ilginç bulgulardan birisi sigara tüketimin hastalığın görülme sıklığını azalttığına tespitidir (Arslan, 2003:604-613). Sigaranın hastalık gelişimine karşı koruyucu etkisi tespit edilmiş ve sigaranın bırakılmasından sonra hastalığın ortaya çıkabildiği görülmüştür. Bu tespit, nikotin bandı tedavisinin aktif ülseratif kolitteki faydasını ortaya koymuştur (Cunliffe, 2011:110-137). Ülseratif kolit insidansının, mezenterik adenit veya apandisit gibi inflamatuvar hastalıklar nedeniyle 20 yaşından önce apendektomi geçirenlerde daha düşük olduğu gözlenmiştir (Cunliffe, 2011:110-137).

### İmmünolojik faktörler

Ülseratif kolitte immünolojik faktörlerin de etkilerinin olduğu düşünülmektedir. Sindirim sistemindeki mukozal yüzey hem intestinal bakteriyel flora hem de yiyecekler sebebiyle oluşan antijene maruz kalmaktadır. İntestinal mukozada patojenlere karşı kontrolsüz T-helper-1 cevabı oluşumu, kronik intestinal inflamasyona neden olmaktadır. Normal bağırsakta, T-helper-2 lenfositlerinin alt tipleri mukozal iyileşmeyi hızlandıran makrofajları aktive eden transforme edici büyüme faktörü ve IL-10 gibi anti-inflamatuvar sitokinleri üreterek T-helper-1'in oluşturduğu cevabı baskılar (Cunliffe, 2011:110-137). Yapılan *in vivo* çalışmalarda, bazı sitokinlerin, sitokin reseptörlerinin ve T hücre reseptörlerinin genlerinin baskılandığı "knockout" farelerde, bağırsakta ülseratif kolit benzeri inflamasyonun olduğu tespit edilmiştir. Ülseratif kolitli hastalarda, antinötrofil sitoplazmik antikorlar gibi otoantikorların %50-80 pozitif çıkması hastalığın immünolojik kökenini destekleyen en önemli bulgusu olarak görülmektedir (Arslan, 2003:604-613; Crawford, ve diğerleri, 2003: 571-577).

### Mikrobiyal faktörler

Ülseratif kolitte, inflamasyon bölgesinde bulunan çok sayıda mikroorganizmanın, hastalığın seyrini etkilediği tespit edilmiştir (Crawford, ve diğerleri, 2003: 571-577). *Morbillivirus* (kızamık virüsü) ve *Mycobacterium tuberculosis*'in ülseratif kolitte rol oynadığından şüphelenilmektedir (Cunliffe, 2011:110-137). Hastalığın seyrinin antibiyotik tedavisi ile pozitif cevap oluşturulması veya probiyotik kullanımı ile

bağırsaktaki bakteri florasının düzenlenmesi suretiyle mümkün olabileceği bilinmektedir. Zira, immün sistemi hassas olan bireylerde, kronik inflamatuvar cevabın başlatılmasında ve sürdürülmesinde mikrobiyal floranın önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (Cunliffe, 2011:110-137).

### **2.3.2. Ülseratif kolitin tanısı**

#### Klinik bulgular

En sık görülen ülseratif kolit bulgusu kanlı ishaldir. Daha nadir olarak kramp tarzı karın ağrısı; şiddetli seyreden rahatsızlıkta kilo kaybı görülebilir. Rektumda inflamasyonun şiddetine bağlı olarak kasılma hissi, sık ve az miktarlarda mukuslu, kanlı dışkı görülür. Dışkılama sayısı inflamasyon şiddetine göre değişiklik gösterir (Arslan, 2003:604-613). Acil defekasyon ve inkontinens yaygındır ve hastayı gece uykudan uyandırır (Cunliffe, 2011:110-137).

Ülseratif kolit olgularının yaklaşık %20'sinde ekstraintestinal bulgular vardır. Dönem dönem tekrarlayan eklem şikayetleri, anklizan spondilit bağırsak tutulumundan önce saptanabilir. Oral aftlar, gözde bazı enfeksiyonlar, nefrolitiazis, amiloidozis, sakroileit, eritema nodozum, pyoderma gangrenozum, hiperkeratozis, hepatik bilier sistemin tutulumu ve pankreatit görülebilir (Arslan, 2003:604-613). Bunun yanı sıra halsizlik, ateş ve taşikardi gibi sistemik semptomlar da görülebilmektedir (Cunliffe, 2011:110-137). Hafif hastalık bulgularında ilk ataktan sonra %90 oranında klinik düzelme gösterir. Şiddetli hastalıkların %50'sinde 2 yıl içinde kolektomi gerekmektedir (Arslan, 2003:604-613).

#### Endoskopik, radyolojik ve biyokimyasal bulgular

Hastalık tanısının konulmasındaki yöntemlerin başında endoskopi gelir. Sigmoidoskopide görülen hastalığa ait kesintisiz mukoza inflamasyonu biyopsi öncesi ülseratif kolit tanısı koymada önemli bir fiziksel bulgudur. Kolonoskopi ise ülseratif kolitin yaygınlığını saptamada ve kolon malignitesinin incelemesinde kullanılır (Cunliffe, 2011:110-137). Mukoza ve submukozadaki yüzeyel

ülserasyonlar, fragil, granüler ve hiperemik görünümündedir. Ülserler düzensiz kenarlı, üzeri eksuda ile örtülüdür (Arslan, 2003:604-613). Ülseratif kolitte atlayıcı lezyonlar gözlenmez. Bazen tüm kolonun tutulduğu durumlarda ileum ve çekumu bağlayan kapağın tutulumu nedeniyle inflamasyondan ileum da etkilenebilir (Arslan, 2003:604-613). Hastalığın şiddetli olduğu durumunda distal kolonda veya tüm kolon boyunca yaygın olarak geniş tabanlı mukozal ülserasyonlar gözlenir. Psödopolipler kronik olgularda saptanır (Crawford ve diğerleri, 2003: 571-577).

Yatar pozisyonundaki batin radyografisi hastalığın yaygınlığının belirlenmesinde, megakolonun gelişiminin izlenmesinde, fulminant kolitli hastaların takibinde, distal bölgede gelişen kolitte ve proksimal kabızlığın saptanmasında kullanılır (Cunliffe, 2011:110-137).

Trombosit, akyuvar sayısı ve C-reaktif protein (CRP) değerlerindeki artma, albümin düzeyindeki azalma ve aktif inflamasyon göstergeleri ülseratif kolitin saptamasına yardımcı olur (Cunliffe, 2011:110-137).

#### Histopatolojik bulgular

Ülseratif kolit rektumdan başlayarak proksimale doğru herhangi bir uzunlukta kolon segmentini etkileyebilir; inflamasyonunun proksimal sınırı genellikle mikroskopik olarak net bir şekilde belirlenebilir (Cunliffe, 2011:110-137). Histolojik değişiklikler mukoza ve submukozadadır (Arslan, 2003:604-613). Ülseratif kolitin patolojik özellikleri mukozal inflamasyon, ülserasyon ve kronik mukozal hasardır. Lamina propiada diffüz inflamatuvar infiltrasyon hemen her zaman mevcuttur (Crawford, ve diğerleri, 2003: 571-577). Fakat kolitin daha şiddetli seyrettiği durumlarda kolon dilatasyonu ve duvar iskemisi sebebiyle transmural inflamasyon oluşabilir. Kolon kriptlerinde distorsiyon, atrofi ve dallanma görülür (Cunliffe, 2011:110-137). Lamina propiada lenfositler, nötrofiller, mast hücreleri ve bazofiller içeren inflamatuvar reaksiyon mevcuttur. Vasküler konjesyon, ödem, goblet hücrelerinde musin kaybı ve kriptlerde abseleşme görülebilir (Arslan, 2003:604-613). Diğer inflamasyonlu durumlardan farklı olarak kript apseleri yırtılıp, lamina propiada yabancı cisim reaksiyonu meydana getirirse bile, granülom gözlenmez. Daha ileri derecedeki hasar, submukozaya kadar ilerleyen bazen muskularis propianın

lümendeki materyale maruz kalmasına yol açan tam mukozal ülserasyon ile sonuçlanır. Uzun süren ülseratif kolit sonucunda kolon lümeninde sık olarak inflamatuvar polipler oluşur (Cunliffe, 2011:110-137). Rejenere olan mukozanın oluşturduğu izole adacıklar yüzeye çıkıntı yaparak psödopolipleri oluşturur (Crawford, ve diğerleri, 2003: 571-577). Aktif hastalığın remisyona girmesi ile birlikte, ülser kraterleri granülasyon dokusu ile dolar. Ardından mukozal epitel rejenere olur. Submukozal fibrozis, mukoza yapısındaki düzensizlikler ve atrofi, iyileşmiş olan hastalıktan geriye kalandır (Crawford ve diğerleri, 2003).

### 2.3.3. Komplikasyonlar ve prognoz

Ülseratif kolit kronik bir hastalıktır. Yaşamın %50'sinde herhangi bir semptom göstermese de 10 yılda en az 10 atak geçirilebilir (Arslan, 2003:604-613). Hastalığın mortalitesi, tıbbi uygulamalar ile %1,5 düzeylerine kadar inmiştir. Ani gelişimli şiddetli ataklarda, hastane şartlarında yatarak tedavi ve destek tedavisi sağlanmalıdır. Hastalığın başlıca komplikasyonları; toksik megakolon, abondan kanama, perforasyon ve 10 yıldan uzun hastalık sürecinde kanser gelişimidir.

Toksik megakolon %3-5 oranında gelişebilen kolonun çapının 6 cm üstünde dilate olduğu ciddi klinik durumdur. Şiddetli karın ağrısı, taşikardi, ateş, batında distansiyon ile karakterizedir (Arslan, 2003:604-613). Toksik megakolon oluşumunda muskularis propiada perforasyon ve perikolonik abseler meydana gelir. Muskularis propianın ve nöral pleksusların fekal materyele maruz kalması nöromüsküler fonksiyonların tamamen durmasına ve kolonun progresif olarak genişlemesine ve kangrenöz hale gelmesine neden olur (Crawford ve diğerleri, 2003: 571-577).

Ülseratif kolitin en ciddi komplikasyonu, kolon karsinomu gelişimidir. Riski belirleyen iki faktör; hastalığın süresi ve anatomik yatkınlık derecesidir. 10 yıllık bir hastalıkta sol kolon karsinomu gelişimi riski düşüken 20 yılda risk %2 artar. Pankolitli hastalarda karsinom riski %10, 30 yılda %25-30'dur. Ülseratif kolitli hastalarda 10 yıldan uzun sürede %0,8 ile %1 arasında değişiklik göstermektedir (Crawford, ve diğerleri, 2003: 571-577). Kolektomi ile hastalarda tam kür sağlanır. Pankolitli hastaların %30'u 15 yıl içinde kolektomiye uğrar (Arslan, 2003:604-613).

### 2.3.4. Tedavi

Ülseratif kolitin tedavisinde temel amaç, aktif inflamasyonun kontrol edilerek remisyonun sağlanması ve uzun süre idame ettirilmesidir. Tedaviden önce hastalığın şiddeti ve yayılımının belirlenmiş olması gerekir. Tedavide ilk tercih, ilaçla tedavi olup, acil ve hayati önem taşıyan durumlarda cerrahi operasyon gereklidir (Arslan, 2003:604-613).

İlaçla tedavide, kortikosteroidler, 5-aminosalisilatlar (5-ASA) ve immünomodülatör ajanlar kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra, tedaviye özgü diyet ve tamamlayıcı tedaviler de denenmektedir (Cunliffe, 2011:110-137). Hastalığın seyrine göre, hafif ataklarda mesalazin veya sülfasalazin; orta şiddetli ataklarda kortikosteroidler veya mesalazin; şiddetli ataklarda kortikosteroidler, mesalazin veya sülfasalazin, destek beslenme ve idame tedavi (mesalazin veya sülfasalazin, uygun diyet, antidiyaretikler) uygulanır. İmmünsupresif ilaçlar (azatioprin, 6-merkaptopurin (6-MP), siklosporin ve metotreksat) şiddetli ve refrakter olgularda ve steroite bağımlı durumlarda gereklidir. Yan etkiler dikkatli kontrol edilmelidir (Arslan, 2003:604-613).

#### Kortikosteroidler

Kortikosteroidler orta ve şiddetli ülseratif kolit tedavisinde kullanılan ve tedaviye cevap oranı %80 düzeyinde olan ilaçlardır. Kortikosteroidler, immün cevap üzerindeki inhibitör etkilerinden dolayı ülseratif kolit tedavisinde kullanılırlar. Bu etkilerin, lökosit fonksiyonları ve pro-inflamatuvar sitokin üretiminin inhibisyonu nedeniyle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Remisyonun devamlılığında genellikle etkisizdirler. Kortikosteroid ilaçlar iyi tolere edilebilirken, çok sayıda yan etkileri vardır; glukoz intoleransı, adrenal supresyon, osteoporoz, hipertansiyon ve ay dede yüz en çok bilinenlerdendir. Özellikle akut şiddetli ülseratif kolit tedavisinde yüksek doz kortikosteroid uygulaması sebebiyle immünosupresyona bağlı enfeksiyon riskinin artacağı da unutulmamalıdır (Cunliffe, 2011:110-137).

### Aminosalisilatlar (ASA)

Ülseratif kolit tedavisinde kullanılan 5-ASA müstahzarları mevcuttur. Bunlardan sülfasalazin, olsalazin ve balsalazid bir azot bağı içerirler; bu azot bağı bağırsak bakterileri tarafından parçalandığında etkili forma döner. Mesalazinin pH ve /veya zamana bağlı olarak çözünen ve bağırsağın hedeflenen bölgesinde selektif olarak salınan reçine ile kaplı müstahzarları mevcuttur. Söz konusu bu ilaçların etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, COX ve lipoksijenaz (LOX) yolağını inhibe ederek, sitokinlerin yapımını azaltarak ve inflamasyonu baskılayarak etki gösterdikleri tahmin edilmektedir. 5-ASA ilaçları hafif ve orta şiddetli ülseratif kolitin remisyonunda kullanılır ve olguların %60'ında başarı elde edilmektedir. Bu ilaçlar, hastalığın remisyonunun idamesinde de yararlıdır ve hastaların %75'inde hastalığın nüks etmesini engellediği görülmüştür. Bulantı, karın ağrısı ve baş ağrısı en sık görülen yan etkiler olmakla beraber, ishal ve kolitin paradoksal alevlenmesinde kan diskrazileri ve hipersensitivite reaksiyonları az görülen yan etkilerdendir (Cunliffe, 2011:110-137).

Hem kortikosteroidlerin hem de 5-ASA'nın suppozituar, köpük veya sıvı lavman formları da vardır. Ülseratif kolitli hastalarda remisyonun sağlanmasında yüksek dozda kullanılan rektal 5-ASA preparatlarının, rektal kortikosteroid preparatlardan daha etkili olduğu rapor edilmiştir (Cunliffe, 2011:110-137).

### İmmünomodülatörler

Azatioprin, 6-MP ve siklosporin ülseratif kolitte kullanılan immünomodülatör ilaçlardandır.

Azatioprin, 6-MP'ye metabolize olan bir ön ilaçtır. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, T hücre baskılayıcı bir etki muhtemel mekanizmalardan biridir. Bu her iki ilaç da kortikosteroid tedavisine yanıt alınamayan veya kortikosteroid tedaviyi azaltırken tekrar gelişen kronik aktif ülseratif koliti tedavi etmek için kullanılmaktadır. Fakat hastalarda bulantı, kusma, ishal, pankreatit, karaciğer fonksiyonlarında bozulma gibi yan etkiler görülebilir. Aynı zamanda

lökopeni ve kemik iliği supresyonu en önemli yan etkisidir (Cunliffe, 2011:110-137).

Siklosporin immünosupresör etkili bir ilaçtır ve T hücrelerinin nükleer transkripsiyon faktörünü inhibe eden, proinflamatuvar sitokinlerde olduğu gibi IL-2'nin transkripsiyonunu önleyen bir peptittir. Siklosporin i.v. kortikosteroid tedavisine cevap vermeyen ciddi, akut ülseratif kolitte kullanılır. Etkisi hızlı başlar ve hastalığa yanıt %50-80 seviyelerindedir. Fakat baş ağrısı, bulantı, diş eti hipertrofisi, hipertrikozis, parestezi, tremor, hipertansiyon, elektrolit bozukluğu, renal fonksiyonlarda bozulma, anormal karaciğer bozuklukları, konvülsiyonlar ve hipomagnezi gibi ciddi yan etkileri vardır (Cunliffe, 2011:110-137).

#### Diğer ilaç tedavileri ve acil tedaviler

Heparin, talidomit ve nikotin gibi çok sayıda ilaç, klinik çalışmalarda ülseratif kolitin tedavisinde denenmiştir. Bunun yanı sıra, *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Escherichia coli* ve *Bifidobacterium* gibi probiyotik suşlar ülseratif kolitin remisyonunun idamesinde yararlı bulunmuştur. (Cunliffe, 2011:110-137).

Alevlenmiş ciddi ülseratif kolit hayatı tehdit eden bir durumdur. Klinik olarak günde altıdan fazla kanlı diyare, ateş, anemi, taşikardi ve artmış sedimentasyon hızı görülür. Bu hastalarda perforasyon, masif kanama ve kolon dilatasyonu gibi riskler artmış olduğundan, hastane şartlarında izleminin yapılarak tedavi edilmesi gerekmektedir. Tedavinin temel taşı yüksek doz i.v. kortikosteroidlerdir. Opiyatlar, antidiyareik ajanlar ve antikolinergik preparatlar toksik megakolon oluşumuna neden olabileceğinden tercih edilmez. 5-ASA türevi ilaçlar tedaviye eklenebilir. Steroid tedavisine yanıt alınamayan hastalarda i.v. siklosporin uygulanır. Dışkılamanın günde 8'den fazla olduğu durumlarda ve tedavinin 3. gününde CRP'nin halen yüksek olduğu durumlarda kolektomi düşünülmelidir (Cunliffe, 2011:110-137).

### Cerrahi tedavi

Tanı konulmuş hastaların ilk 10 yıl içerisinde 1/3 oranında cerrahi uygulama gerektirdiği görülmüştür. Genellikle ilaç tedavisine yanıt alınamamış, masif kanamalı, perforasyon veya toksik megakolon gelişmiş hastalarda cerrahi tedavi uygulanır. Bazen olası komplikasyonlar veya ilaçların yan etkileri sebebiyle de cerrahi tedavi tercih edilebilir. Cerrahi işlem, hastalık durumuna göre tüm kolon rezeksiyonu, ileostomi, subtotal kolektomi vb. operasyonlar şeklinde değerlendirilir (Cunliffe, 2011:110-137).

Sonuç olarak, ülseratif kolitin etiyolojisinin multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Uygun genetik zeminde, çevresel faktörlerin ve antijenik uyarıların tetikleyici etkisi ile immünolojik değişiklikler sonucu gelişen inflamasyonun, bağırsak duvarında oluşturduğu hasar, hastalığı başlatmaktadır (Arslan, 2003:604-613). Hastalığın kesin bir tedavisi bulunamamıştır. Tedavi arayışları, sentetik ve doğal kaynaklı moleküllerin araştırılması yönünde devam etmektedir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Gereç

##### 3.1.1. Bitki materyali

*C. mas* meyveleri Çankırı İli Eldivan İlçesinden (40° 34' 30", 818 m), 9 Eylül 2017 tarihinde toplandı, Dr. Ufuk Özbek (G.Ü. Fen Fakültesi) tarafından teşhis edildi. Eş örneği, Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumunda saklanmaktadır (GUE Herbaryum no: 3422).

##### 3.1.2. Kullanılan maddeler ve çözücüler

Çizelge 3.1. Deneylerde kullanılan maddeler ve çözücüler

| Madde/Çözücü       | Firma                   | Madde/Çözücü       | Firma                               |
|--------------------|-------------------------|--------------------|-------------------------------------|
| Asetonitril        | Isolab 9010372500       | HPLC-grade metanol | Merck 106007                        |
| Diklorometan       | Tekkim 67-66-3          | Ketamin            | Ketasol %10 Richterpharma 0716468AA |
| Etil asetat        | Sigma Aldrich 141-178-6 | Ksilazin           | Xylazinobio %2 Bioteva 685624A      |
| Formaldehit        | Isolab 9230122500       | Metanol            | VWR 67-56-1                         |
| Fosforik asit      | Merck 563               | Propanol           | Merck 101040                        |
| <i>n</i> -Hekzan   | Merck 601037000         | Sülfasalazin       | ChemCruz 204312                     |
| Hematoksilen-Eozin | Merck 84908574          | TNBS               | Sigma Aldrich 14178-6               |

#### 3.2. Yöntem

##### 3.2.1. Fitokimyasal çalışmalar

###### %80'lik MeOH'lü ekstrenin hazırlanması

Gölgede kurutularak çekirdeklerinden ayrılan meyvelerden 500 g tartıldı ve 5 L %80'lik MeOH ilave edilerek mekanik parçalayıcı yardımıyla parçalandı ve karıştırıldı. Çalkalayıcı kullanılarak, üçer gün arayla beş defa ekstre edildi. Süzildükten sonra birleştirilen ekstreler, rotavaporda, 40°C'yi geçmeyen sıcaklıkta yoğunlaştırıldı. Elde edilen kuru ekstre tartıldı ve verim hesabı yapıldı (tartılan

miktar: 228,22 g; verim: %45,64). Ekstre, deneyin ilk aşamasında (etkili dozun belirlenmesi) biyoaktivite deneyleri için kullanıldı.

#### Sulu ekstrenin hazırlanması

Gölgede kurutularak çekirdeklerinden ayrılan meyvelerden 100 g tartıldı ve 1 L distile su ilave edilerek mekanik parçalayıcı yardımıyla parçalandı ve karıştırıldı. Çalkalayıcı kullanılarak ekstre edildi. Süzildükten sonra rotavaporda, 40°C'yi geçmeyen sıcaklıkta yoğunlaştırıldı ve liyofilizatör kullanılarak kurutuldu. Elde edilen kuru ekstre tartıldı ve verim hesabı yapıldı (tartılan miktar: 50,56 g; verim: %50,56).

#### Alt ekstrelerin hazırlanması

%80'lik MeOH ekstresinden alt ekstrelerin hazırlanması için ayırma hunisi kullanılarak sıvı-sıvı fraksiyonlama tekniği uygulandı. Bu amaçla, 1000 g meyveden %80'lik MeOH ekstresi hazırlandı (520,34 g; verim %52,03) ve yukarıda anlatıldığı şekilde elde edilen kuru ekstreden 500 g tartılarak 500 mL %80'lik MeOH'de çözüldü.

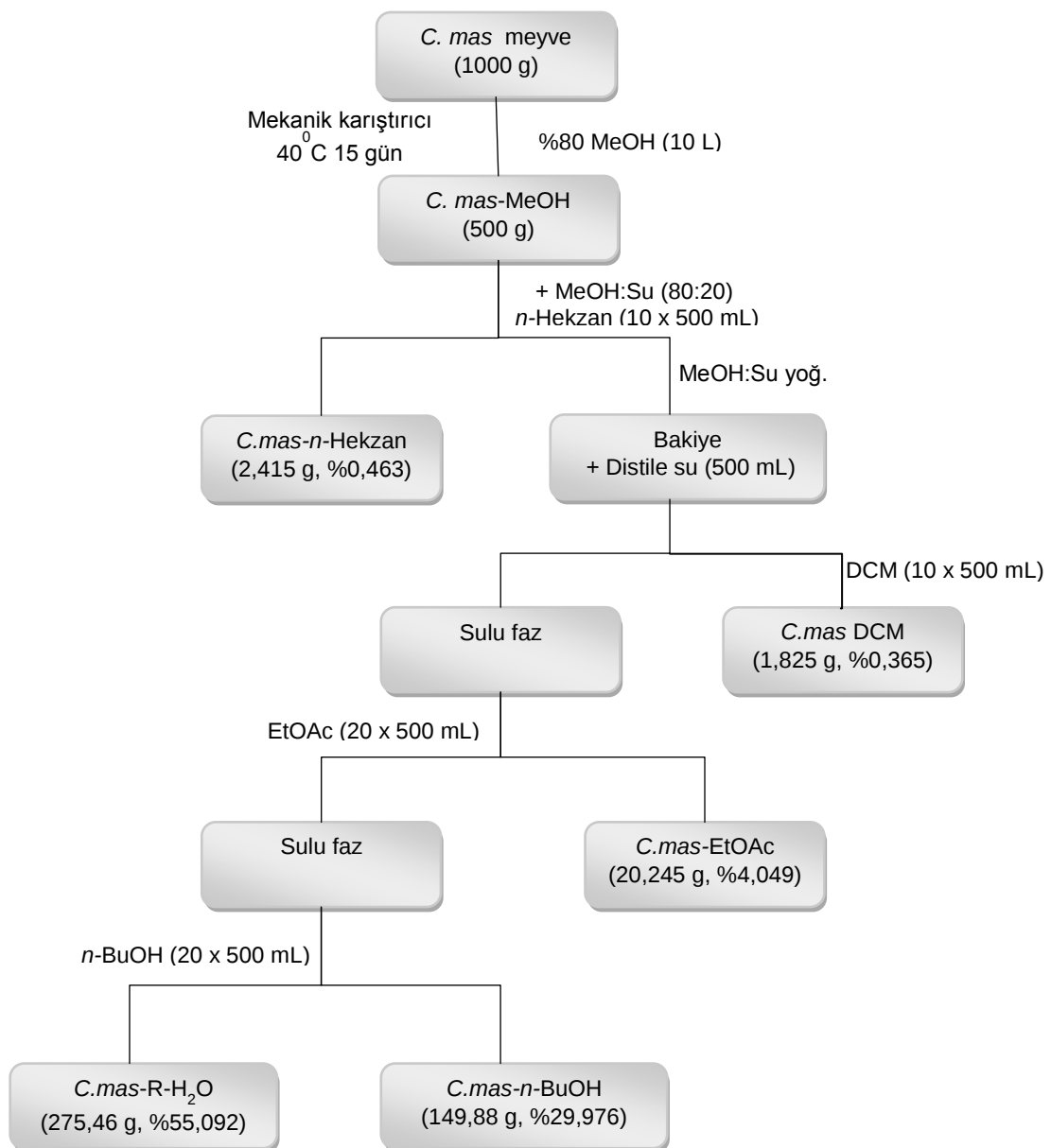
500 mL *n*-hekzan ile 10 defa ekstre edildi. *n*-Hekzan fazları birleştirilerek rotavaporda, 40°C'yi geçmeyen sıcaklıkta yoğunlaştırıldı. *n*-Hekzan alt ekstresi %0,463 verimle (2,415 g) elde edildi.

*n*-Hekzan ile fraksiyonlama sonrasında kalan ekstre alçak basınç ve düşük sıcaklıkta yoğunlaştırıldı ve 500 mL distile su eklenerek 500 mL diklorometan (DCM) ile ayırma hunisinde 10 defa ekstre edildi. DCM fazları birleştirilip rotavapor kullanılarak yoğunlaştırıldı. DCM alt ekstresi %0,365 verimle (1,825 g) elde edildi.

DCM ile fraksiyonlama sonrası kalan sulu faz 500 mL etil asetat (EtOAc) ile ayırma hunisinde 20 defa ekstre edildi. EtOAc fazları birleştirilip rotavapor kullanılarak yoğunlaştırıldı. EtOAc alt ekstresi %4,049 verimle (20,245 g) elde edildi.

EtOAc ile fraksiyonlama sonrasında kalan sulu faz 500 mL su ile doyurulmuş *n*-butanol (*n*-BuOH) ile ayırma hunisinde 20 defa ekstre edildi. *n*-BuOH fazları birleştirilip rotavapor kullanılarak yoğunlaştırıldı. *n*-BuOH alt ekstresi %29,976 verimle (149,88 g) elde edildi.

*n*-BuOH ile fraksiyonlama sonrasında kalan sulu faz (R-H<sub>2</sub>O) rotavapor kullanılarak yoğunlaştırıldı. R-H<sub>2</sub>O alt ekstresi %55,092 verimle (275,46 g) elde edildi.



Şekil 3.1. *C. mas*'ın ekstraksiyon ve fraksiyonlama prosedürü

### Fitokimyasal analiz çalışmaları

Ekstre ve alt ekstreler üzerinde İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) analizleri yürütüldü. Bu amaçla, Silikajel 60 F<sub>254</sub> (Merck, 1.05554, 20 x 20) hazır kaplı plaklar kullanıldı. Mobil faz olarak en uygun sistemler belirlendi.

Deneylerde kullanılan hareketli faz sistemleri:

- Kloroform: Metanol (9:1)
- Kloroform: Metanol:Su (61:32:7)
- Etil asetat: Formik asit: Su (8:1:1)
- Etil asetat: Formik asit: Glasiyel asetik asit: Su (100:11:11:26)

Revelatör: %5 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> reaktifi (t°C)

Biyoaktivite deneylerinde aktif olduğu tespit edilen %80 MeOH ekstresi ve *n*-BuOH alt ekstresi üzerinde YBSK analizleri yürütüldü. Kromatografik şartlar Çizelge 3.2.'de sunulmuştur.

Çizelge 3.2. Kromatografik şartlar

|                         |                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Cihaz</b>            | HP Agilent 1260 HPLC                                                                                                                                                                                              |
| <b>YBSK Kolon</b>       | ACE column (5µ C18, 250 mm x 4.6 mm)                                                                                                                                                                              |
| <b>Mobil Faz</b>        | A (TFA %1 (suda)), B (TFA %1 (metanolde)), C (TFA %1 (asetonitrilde))<br>Gradient (A:B:C) 0. dk 80:12:8; 8. dk 75:15:10; 16. dk 70:18:12; 24. dk (65:20:15); 32. dk (50:35:15); 40.dk (25:60:15); 45.dk (80:12:8) |
| <b>Akış hızı</b>        | 0,8 mL/dk                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Dedektör</b>         | P-DAD                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Dalga boyu</b>       | 200-400 nm                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Enjeksiyon hacmi</b> | 10 µL                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Analiz süresi</b>    | 45 dk                                                                                                                                                                                                             |

### *Eksternal standart yöntemi ile elajik asit miktar tayini*

Elajik asit standardı 10 mL'lik balonjoje içinde tam olarak tartıldı ve mobil fazla hacme tamamlandı. Kalibrasyon eğrisinin oluşturulabilmesi için stok solüsyonundan hareketle mobil faz kullanılarak 5 farklı dilüsyonda (0,0005 mg/mL; 0,005 mg/mL; 0,0125 mg/mL; 0,025 mg/mL; 0,25 mg/mL) standart çözeltiler hazırlandı. Farklı derişimlerdeki elajik asit çözeltilerinden 254 nm dalga boyunda enjeksiyonlar yapıp doğru denklemi elde edildi. Elajik asit için LOD değeri

hesaplanırken S/N oranı 3; LOQ değeri hesaplanırken S/N oranı 10 alındı. LOD ve LOQ değerleri hesaplandıktan sonra, LOQ konsantrasyonunda ardarda dokuz enjeksiyon yapılarak, LOQ konsantrasyonuna karşılık gelen alanların %RSD değerleri de deneysel olarak hesaplandı ( $\% RSD = (SD/Mean) \times 100$ ). Ekstreler üç defa sisteme verildi ve elde edilen alanlardan, doğru denklemi kullanılarak konsantrasyon değerleri hesaplandı. Konsantrasyon değerlerinden hareketle, yüzde miktarı hesaplandı (Gökbulut, 2011).

### 3.2.2. Biyolojik aktivite çalışmaları

#### Deney hayvanları

Çalışmamız, Gazi Üniversitesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (G.Ü.ET-17.059). Projenin ilk aşamasında 180-200 g ağırlığında, 42 adet Wistar Albino cinsi erkek sıçanlar kullanıldı. Etkili dozun belirlenmesinin ardından ikinci aşama deneyleri için toplam 48 adet Wistar Albino cinsi erkek sıçanlar kullanıldı. Tüm deneysel prosedürler Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Deney Hayvanları Bakım ve Araştırma Ünitesinde gerçekleştirildi ve hayvanlar 12 saat gece/gündüz periyodunda, 21-24°C sıcaklıkta hayvan barınma yerlerinde, standart sıçan yemi ve musluk suyuyla beslendi.

#### Ülseratif kolit modelinin oluşturulması

Genel anesteziye alınan sıçanlar, 24 saat aç bırakıldıktan sonra, deney günü ketamin (75 mg/kg/i.p) ve ksilazin (8 mg/kg/i.p.) enjekte edilerek anestezi altına alındı. 2 mm çapında bir kanül yardımı ile 8 cm ilerlenerek intrarektal yolla TNBS (50 mg/0,25 mL, %50 EtOH) enjekte edildi (Motavallian-Naeini ve diğerleri, 2012). Kolit oluşumu sonrası, tedaviler 14 gün boyunca oral yolla uygulandı (Gautam, Ghatule, Singh, Kumar ve Goel, 2013).

#### Deney hayvanlarının gruplandırılması

İlk aşamada, *C. mas*'ın etkili dozunun belirlenmesi amacıyla, deney hayvanları 7 gruba ayrıldı (n=6).

|                     |                                                                            |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Grup I (Sham)       | : Sağlıklı kontrol, %0,5 karboksimetilselüloz (CMC) sulu çözeltisi         |
| Grup II (Kontrol)   | : Ülseratif kolit modeli- %0,5 CMC sulu çözeltisi                          |
| Grup III (CM 50)    | : Ülseratif kolit modeli- <i>C.mas</i> %80 MeOH meyve ekstresi (50 mg/kg)  |
| Grup IV (CM 100)    | : Ülseratif kolit modeli- <i>C.mas</i> %80 MeOH meyve ekstresi (100 mg/kg) |
| Grup V (CM 200)     | : Ülseratif kolit modeli- <i>C.mas</i> %80 MeOH meyve ekstresi (200 mg/kg) |
| Grup VI (CM 400)    | : Ülseratif kolit modeli- <i>C.mas</i> %80 MeOH meyve ekstresi (400 mg/kg) |
| Grup VII (Referans) | : Ülseratif kolit modeli-Sülfasalazin (100 mg/kg)                          |

Etkili dozun belirlenmesinin ardından, elde edilen 5 alt ekstrenin verimleri hesaplandı. Elde edilen bu sonuçlara göre yüzde verim hesabı düşük çıkan *n*-hekzan ve DCM alt ekstreleri birleştirilerek (Hex/DCM) deney hayvanlarına uygulandı. %80 MeOH ekstresi ile alt ekstrenin etkilerinin aynı şartlarda karşılaştırılmasının sağlanması amacıyla da 400 mg/kg dozda ana ekstrenin uygulandığı başka bir grup oluşturuldu.

Bu amaçla, deney hayvanları 8 gruba ayrıldı (n=6). %80 MeOH ekstresinin etkili dozu 400 mg/kg, fraksiyonlama işlemi nedeniyle iki ile çarpıldı ve 800 mg/kg doz alt ekstrelerin verimlerine göre oranlandı.

|                          |                                                                               |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Grup I (Sham)            | : Sağlıklı kontrol, %0,5 CMC sulu çözeltisi                                   |
| Grup II (Kontrol)        | : Ülseratif kolit modeli-%0,5 CMC sulu çözeltisi                              |
| Grup III (CM 400)        | : Ülseratif kolit modeli-%80 MeOH meyve ekstresi (400 mg/kg)                  |
| Grup IV (Hex/DCM)        | : Ülseratif kolit modeli- <i>n</i> -hekzan ve DCM alt ekstreleri (6,70 mg/kg) |
| Grup V (EtOAc)           | : Ülseratif kolit modeli-EtOAc alt ekstresi (32,40 mg/kg)                     |
| Gup VI ( <i>n</i> -BuOH) | : Ülseratif kolit modeli- <i>n</i> -BuOH alt ekstresi (239,80 mg/kg)          |

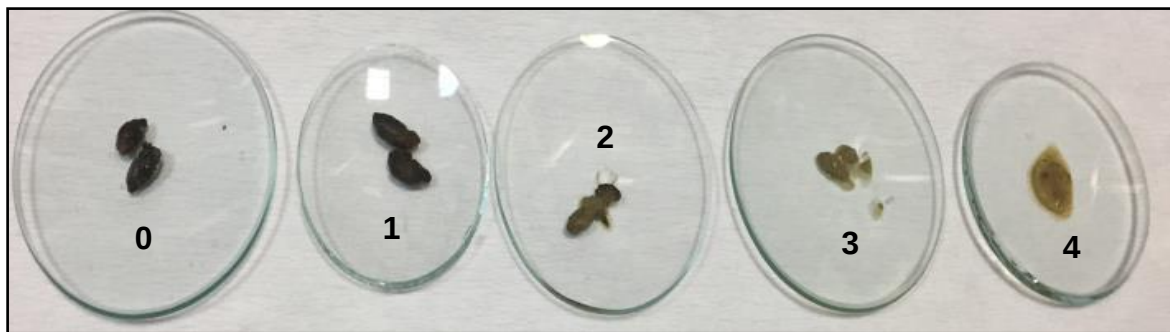
Gup VII (R-H<sub>2</sub>O) : Ülseratif kolit modeli-R-H<sub>2</sub>O alt ekstresi (440,736 mg/kg)

Gup VIII (Referans) : Ülseratif kolit modeli-Sülfasalazin (100 mg/kg)

Deney boyunca hayvanların tükettiği yem ve su miktarları ile ağırlıklarındaki değişimler kaydedildi (Patel, Patel ve Patel, 2010). 24 saatlik yem tüketimi, yemlerin tam tartılarak hayvanların kafeslerindeki bölmeye konulması ve 24 saat sonra kalan kısmın tartılması ve aradaki farkın alınması ile tespit edildi. Hayvanlara ait dışkıları, darası alınmış bir filtre kağıdının kafesin alt kısmına serilmesi ve 24 saat sonunda toplanarak kurutulması ve ardından tartılarak aradaki farkın alınması ile hesaplandı. Deney boyunca hayvanların dışkılarının formları incelenerek skora yapıldı (Çizelge 3.3. ve Resim 3.1.) (Queiroz ve diğerleri, 2014).

Çizelge 3.3. Hayvanların dışkı formlarının belirlenmesinde kullanılan skor tablosu

| Dışkı görünümü                       | Skor |
|--------------------------------------|------|
| Normal, kahverengi-siyah, katı-sert  | 0    |
| Islak görümlü, orta-sert, kahverengi | 1    |
| Macun kıvamında, sarı-kahverengi     | 2    |
| Yarı akışkan, sarı-kahverengi        | 3    |
| Sulu cıvık kıvamda, sarı renkli      | 4    |



Resim 3.1. Hayvanların dışkı formlarının belirlenmesinde kullanılan skorlama

Deney boyunca hayvanlarda meydana gelen rektal prolapsus Çizelge 3.4.'te verilen skor tablosuna göre değerlendirildi (Kim, Shajib, Manocha ve Khan, 2012).

Çizelge 3.4. Rektal prolapsus değerlendirilmesinde kullanılan skor tablosu

| Rektal prolapsus            | Skor |
|-----------------------------|------|
| Yok                         | 0    |
| Hafif prolapsus belirtileri | 1    |
| Net prolapsus görüntüsü     | 2    |
| Şiddetli prolapsus          | 3    |

Deney sonunda tüm gruptaki hayvanlar kurban edildi ve batinları açılarak kolon rezeksiyonu yapıldı. Kolon boyu boyunca açılarak yıkanı, distal kolonun yaş ağırlığı (mg) ve uzunluğu (cm) her hayvan için hesaplandı (Motavallian-Naeini ve diğeri, 2012). Kolonda meydana gelen hasar makroskopik olarak incelendi ve skorlandı (Çizelge 3.5.) (Ballester ve diğeri, 2007; Yener, 2013).

Çizelge 3.5. Kolonda meydana gelen hasarın makroskopik olarak skorlanması

| Kolon hasarı                                                                                                                             | Skor |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Hasar yok                                                                                                                                | 0    |
| Hiperemi                                                                                                                                 | 1    |
| Hiperemi ile birlikte duvar kalınlaşması                                                                                                 | 2    |
| Duvar kalınlaşması olmadan soliter ülser saptanması                                                                                      | 3    |
| İki veya daha fazla ülser veya inflamasyon alanı saptanması                                                                              | 4    |
| İki veya daha fazla alanda ağır ülser ve inflamasyon saptanması veya tek bir alanda 1 cm'den daha uzun ülser veya inflamasyon saptanması | 5    |
| Kolondaki hasarın 2 cm'den daha uzun olduğu durumlarda her fazla 1 cm için puanlamaya bir puan eklenmiştir                               | 6-10 |

### Histopatolojik analiz

Ötenaziye takiben sıçanlardan alınan kolon segmentleri %10'luk tamponlu formaldehit solüsyonunda tespit edildikten sonra parafin bloklar hazırlandı. Bloklardan 5 µm kalınlığında alınan kesitler hematoxilen-eozin ile boyanarak, ışık mikroskopunda skorlama yapıldı. Elde edilen değerler istatistiksel açıdan değerlendirildi (Ackerman, Karmeli, Cohen ve Rachmilewitz, 2003; Luna, 1968:1-36).

### Doku protein, sitokin, total antioksidan (TAS), total oksidan (TOS) düzeylerinin belirlenmesi

0,1 g doku tartıldı, 0,9 mL 50 mmol (pH:7,40) fosfat tamponu eklendi ve homojenizatörde homojenize edildi. 3000 rpm'de 5 dk santrifüjlendi. Örneklerin protein içerikleri Bikinkoninik Asit (BCA) protein analiz kiti; doku sitokin miktarları Tümör Nekroz Faktör (TNF)- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  kitleri; oksidan ve antioksidan düzeyleri TOS ve TAS ticari kitleri kullanılarak değerlendirildi.

#### *Doku protein miktarının belirlenmesi (Bikinkoninik Asit Protein Testi, BCA)*

Kolon dokularındaki protein miktarı, Bikinkoninik Asit Protein Kiti (BCA, Sigma Aldrich, BCA1 AND B9643) kullanılarak değerlendirildi. Deneyin prensibi, alkali koşullar altında protein-bakır kompleksindeki iki değerlikli bakırın bir değerlikli bakıra indirgenmesine dayanır. İndirgenme miktarı mevcut proteinle orantılıdır. İndirgenme sonucunda mor-mavi bir kompleks oluşur. Oluşan bu rengin 562 nm'de spektrofotometrik ölçümü yapılır.

Deneyde reajan olarak, Reaktif A (0,1 N NaOH (nihai pH 11.25) içinde bikinkoninik asit, sodyum karbonat, sodyum tartrat ve sodyum bikarbonat içeren 1000 mL'lik bir çözelti); Reaktif B (%4 bakır (II) sülfat pentahidrat içeren 25 mL'lik bir çözelti); Protein Standardı (içinde, %0,05 sodyum azit içeren 0,15 M NaCl içerisinde 1,0 mg/mL sıgır serum albümininden oluşan 1,0 mL'lik çözelti, BSA) kullanıldı. BCA Çalışma Reaktifi, 50 kısım Reaktif A'nın, 1 kısım Reaktif B ile açık yeşil renk alıncaya kadar karıştırılmasına hazırlandı. Ölçüm için farklı konsantrasyonlarda 200  $\mu$ g/mL'den 1000  $\mu$ g/mL'ye kadar 25  $\mu$ L hacimde BSA hazırlandı. Bir boş ve değişen konsantrasyonlarda BSA örnekleri ile numuneler plakaya konuldu ve akabinde 200  $\mu$ L BCA eklenerek 37°C'de 30 dk inkübe edildi. Numunelerin absorbanları 562 nm dalga boyunda ELISA Plate Reader kullanılarak ölçüldü. Konsantrasyonları bilinen BSA numunelerinin ölçüm sonuçlarına göre bir eğri denklemi oluşturuldu ve buna göre numunedeki protein konsantrasyonu tespit edildi.

### *Doku sitokin miktarlarının belirlenmesi*

#### *TNF- $\alpha$ ve IL-1 $\beta$*

Kolon dokularında inflamasyon sebebiyle makrofajlar tarafından üretilen TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  düzeyleri, sırasıyla TNF'ye özgü sıçan antikoru ile kaplanmış Boster Picokine Elisa EK0526 marka kit ve IL-1 $\beta$ 'ya özgü sıçan antikoru ile kaplanmış Boster Picokin EK0393 marka kit kullanılarak belirlendi. Her iki kit deneyi için, talimatlara göre aşağıdaki prosedür uygulandı:

Ölçüm için kuyucuklara 100'er  $\mu$ L standart, numune ve kontrol (seyreltici tampon) eklenerek 120 dk oda sıcaklığında inkübe edildi. Plakalardaki sıvı, atık kabına boşaltılıp nemli kalacak şekilde kurutuldu. Her bir kuyucuğa anti-rat antikorundan 100  $\mu$ L eklendi. 90 dk inkübe edildi. 300  $\mu$ L fosfat tamponu ile 3 defa yıkandı ve sıvılar atık kabına boşaltıldı ve nemli kalacak şekilde kurutuldu. Her kuyuya hazırlanan Avidin-Biotin-Peroksidaz kompleksinden 100  $\mu$ L eklendi ve oda sıcaklığında 40 dk inkübe edildi. Plaka 300  $\mu$ L fosfat tamponu ile 5 kez yıkandı ve nemli kacak şekilde kurutuldu. Her bir kuyucuğa 90  $\mu$ L renk oluşturma reaktifi eklendi ve 30 dk oda sıcaklığında inkübe edildi. Her kuyucuğa 100  $\mu$ L durdurma solüsyonu eklendi ve renk maviden sarıya döndü. Oluşan sarı rengin yoğunluğu 450 nm'de ELISA Plate Reader kullanılarak ölçüldü.

#### *Dokuda TAS ve TOS belirlenmesi ve oksidatif stres indeksinin (OSI) hesaplanması*

Kolon dokularındaki total antioksidan ve total oksidan seviyelerinin belirlenmesi için Relassay marka ticari kitler kullanıldı (Relassay, RL0017 ve RL0024, Türkiye). TAS değeri, numunedeki antioksidanların koyu mavi-yeşil renkli ABTS radikal katyonunu renksiz ABTS formuna çevirmesine dayanan ve 660 nm'deki absorbans değişimi esas alınarak ölçüldü. Tampon çözeltisinden 300  $\mu$ L; numuneden 18  $\mu$ L alınarak karıştırılıp 30 saniye sonra 660 nm'de absorbans ölçümü ELISA plate reader kullanılarak yapıldı. Ardından prokromojen çözeltisinden 45  $\mu$ L ilave edilerek 5 dk bekletilip ikinci kez 660 nm'de absorbans ölçümü yapıldı. Sonuçlar, Trolox eşdeğeri (Trolox Eq/L) olarak hesaplandı.

TOS değeri, numunede bulunan oksidanların ferröz iyon-o-dianisidin kompleksini ferrik iyonla oksitlemesi ve ferrik iyonun asidik ortamda kromojen ile oluşturduğu renkli bileşiğin absorbansının ölçülmesi ile belirlendi. Tampon çözeltisinden 300 µL; numuneden 45 µL alınarak karıştırılıp 30 saniye sonra 530 nm’de absorbans ölçümü yapıldı. Ardından substrat çözeltisinden 15 µL ilave edilerek 5 dk bekletilip ikinci kez 530 nm’de absorbans ölçümü yapıldı. Sonuçlar, µmol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> eşdeğeri (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Eq/L) olarak hesaplandı.

Oksidatif hasarın göstergesi olan Oksidatif Stres İndeksi (OSI) değeri, TOS değerlerinin TAS değerlerine bölünmesiyle hesaplandı.  $OSI = (TOS, \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ eq/L}) / (TAS, \mu\text{mol Trolox eq/L})$  (Erel, 2005).

#### İstatistiksel analiz

Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart hata olarak hesaplandı. İstatistiksel farklılıklar kontrol grubuna kıyasla ANOVA ve Students-Newman-Keuls post-hoc testleri ile GraphPad Prism 7 Software Programı kullanılarak değerlendirildi. Sonuçlardaki anlamlılıklar \* (p < 0,05); \*\* (p < 0,01); \*\*\* (p < 0,001); \*\*\*\* (p < 0,0001) olarak ifade edildi.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Fitokimyasal Analiz Bulguları

*C. mas* meyvelerinden hazırlanan sulu ve %80 MeOH'lü ekstreleri üzerinde yapılan İTK analizleri neticesinde meyve içeriğinin her iki ekstrede de benzer profil gösterdiği belirlenmiştir.

%80 MeOH ekstresi, sıvı-sıvı ekstraksiyon tekniği ile sırasıyla (20 x 500 mL) *n*-hekzan, DCM, EtOAc, *n*-BuOH ve R-H<sub>2</sub>O olmak üzere 5 alt ekstreye ayrıldı. Hazırlanan alt ekstrelerin miktarları ve verimleri Çizelge 4.1.'de sunulmuştur.

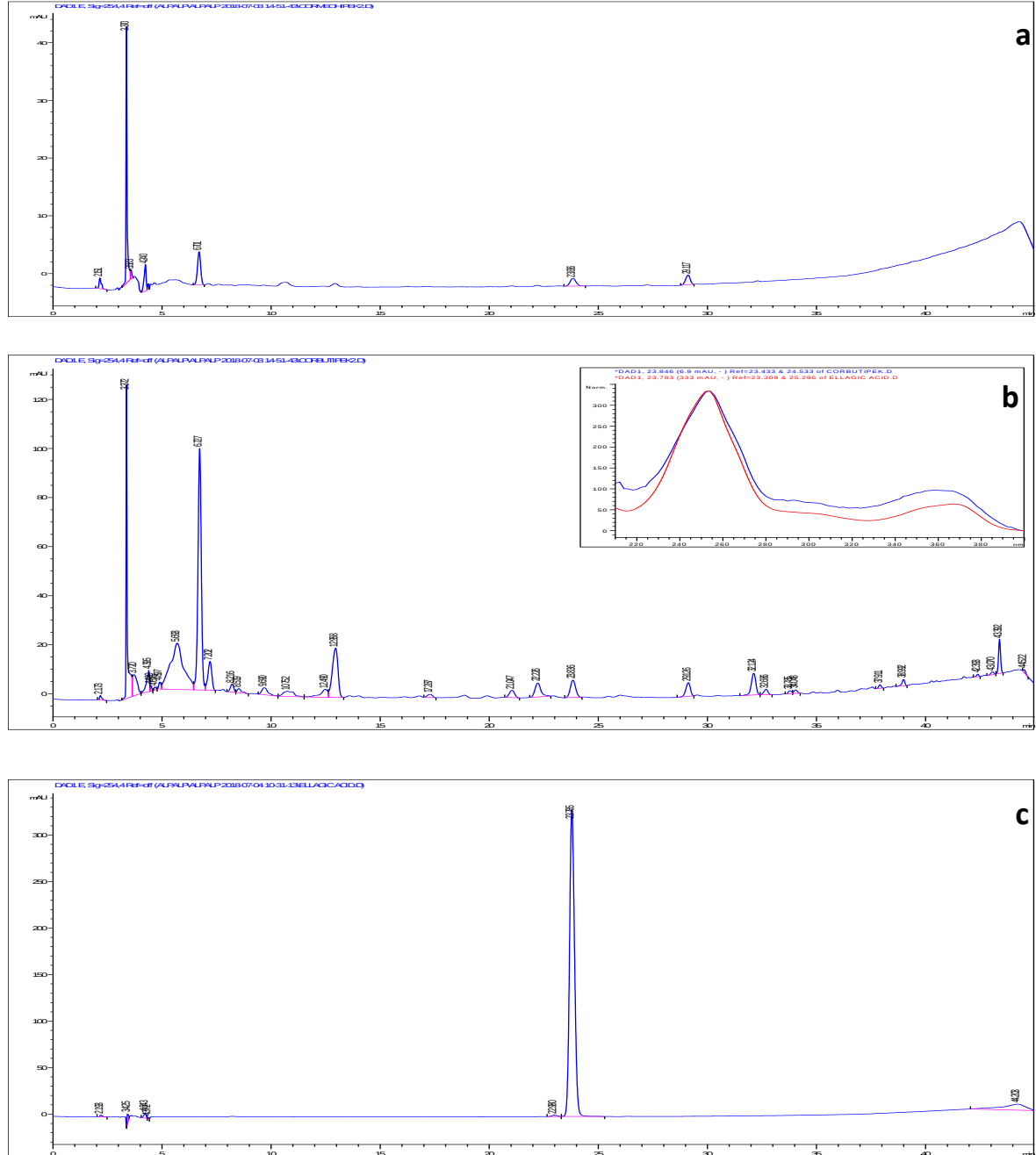
Çizelge 4.1. *C. mas* %80 MeOH ekstresinden hareketle sıvı-sıvı ekstraksiyon yöntemi ile hazırlanan alt ekstrelerin ağırlıkları ve verimleri

| Alt ekstreler      | Ağırlık (g) | Verim (%) |
|--------------------|-------------|-----------|
| <i>n</i> -Hekzan   | 2,415       | 0,463     |
| DCM                | 1,825       | 0,365     |
| EtOAc              | 20,245      | 4,049     |
| <i>n</i> -BuOH     | 149,88      | 29,976    |
| R-H <sub>2</sub> O | 275,46      | 55,092    |

#### 4.1.2. YBSK Analiz Bulguları

Biyoaktivite deneylerinde aktif olduğu tespit edilen %80 MeOH ekstresi ve *n*-BuOH alt ekstresi üzerinde YBSK analizleri yürütüldü. Analiz sonucunda, ana ekstrede ve *n*-BuOH alt ekstresinde, retansiyon zamanı (23,80 dk) ve UV spektrumu dikkate alındığında elajik asit bileşiğinin varlığı tespit edildi (Şekil 4.1.). Bununla birlikte, standart karışımımızda bulunan gallik asit (4,6 dk), protokateşik asit (7,1 dk) klorojenik asit (8,85 dk), kafeik asit (12,29 dk), siyanidin-3-*O*-glukozit (12,48 dk), *p*-kumarik asit (18,57 dk), ferulik asit (20,25 dk), rutin (23,20 dk), kersetin (36,70 dk), luteolin (37,40 dk), apigenin (40,40 dk) ve kemferol (40,80 dk) bileşiklerine rastlanmadı.

Ekstrelerdeki elajik asit miktar tayini için, farklı derişimlerdeki elajik asit çözeltilerinden enjeksiyonlar yapıp 254 nm dalga boyunda doğru denklemi elde edildi. Elde edilen eğrinin denklemi  $y = 113687x - 242,06$  ( $r^2 = 0,9997$ ; alan ortalaması: 4,25; %RSD: 1,9387; retansiyon zamanı: 23,8 dk).



Şekil 4.1. %80 MeOH ekstresi ve *n*-BuOH alt ekstrelerine ait YBSK kromatogramları; a) %80 MeOH ekstresi; b) *n*-BuOH alt ekstresi; c) Elajik asit

Çizelge 4.2. Elajik asite ait konsantrasyon ve pik alanı ortalama değerleri

| x (konsantrasyon, mg/mL) | y (pik alanı ortalaması, n=3) |
|--------------------------|-------------------------------|
| 0,0005                   | 42,00                         |
| 0,005                    | 447,43                        |
| 0,0125                   | 1142,60                       |
| 0,025                    | 2254,767                      |
| 0,25                     | 28213,10                      |



Şekil 4.2. Elajik asitin kalibrasyon grafiği

Çizelge 4.3. Elajik asite ait doğru denklemi,  $r^2$ , LOD ve LOQ değerleri

| Bileşik     | Doğru denklemi     | $r^2$  | LOD (mg/mL) | LOQ (mg/mL) |
|-------------|--------------------|--------|-------------|-------------|
| Elajik asit | $y=113687x-242,06$ | 0,9997 | 0,000017    | 0,000058    |

Eksternal standart yöntemi ile *C. mas* meyvelerinden hazırlanan %80 MeOH ekstresi ve *n*-BuOH alt ekstresinde elajik asit miktarı sırasıyla  $0,1175 \pm 0,0001$  ve  $0,0264 \pm 0,0003$  olarak bulundu. Elajik asitin LOQ konsantrasyonundaki enjeksiyonları sonucu elde edilen alan ortalamaları, SD ve %RSD değerleri Çizelge 4.4’de verilmiştir.

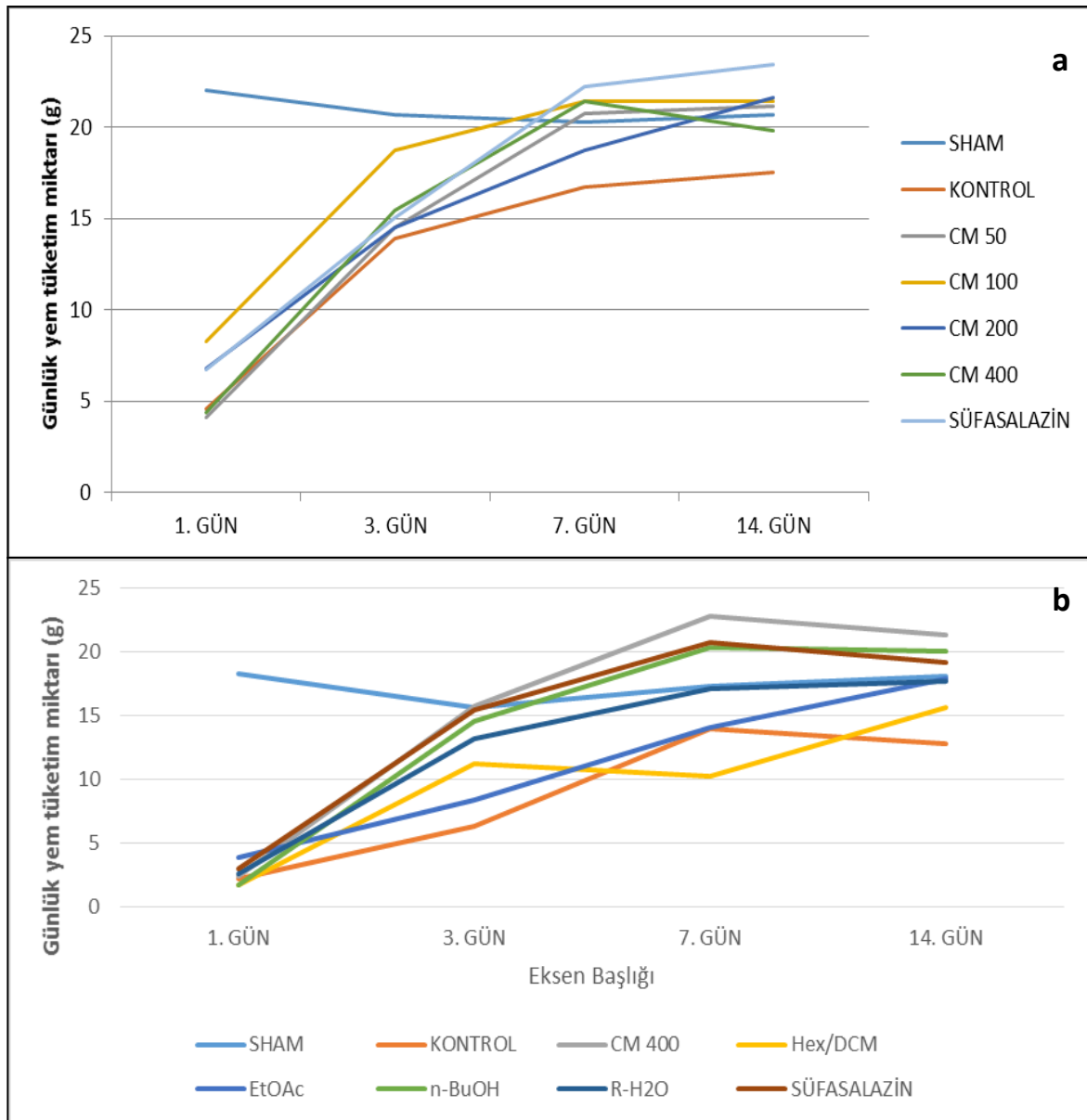
Çizelge 4.4. Elajik asitin LOQ konsantrasyonundaki %RSD değeri

| Bileşik     | Alan ortalaması, n=9 | SD     | %RSD   |
|-------------|----------------------|--------|--------|
| Elajik asit | 4,2533               | 0,0824 | 1,9387 |

## 4.2. Biyolojik Aktivite Bulguları

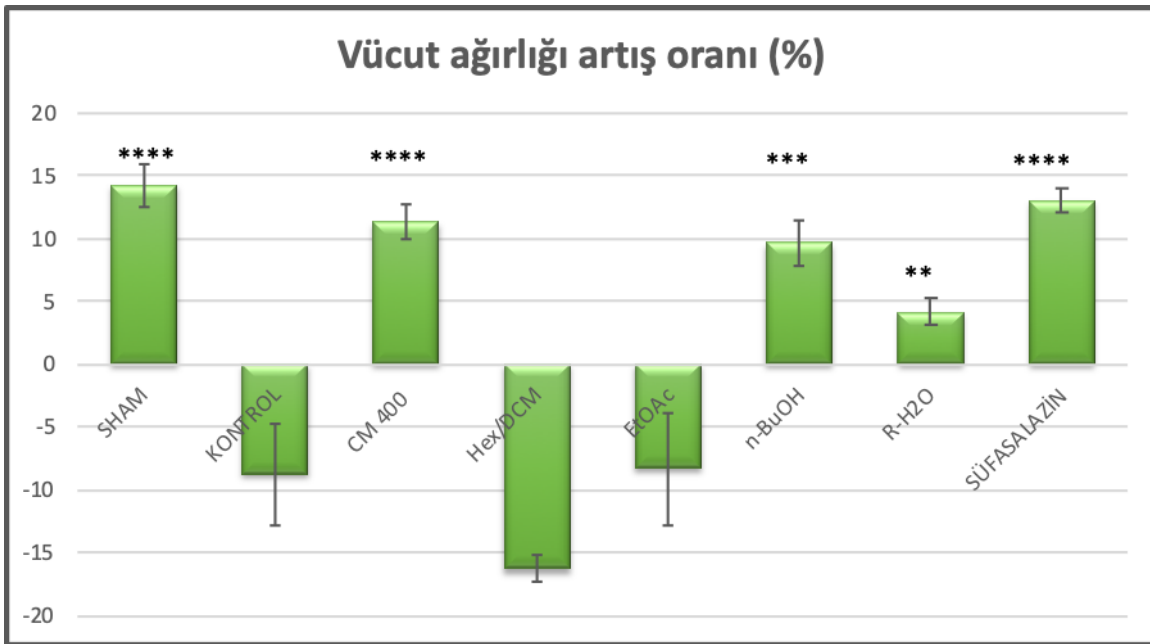
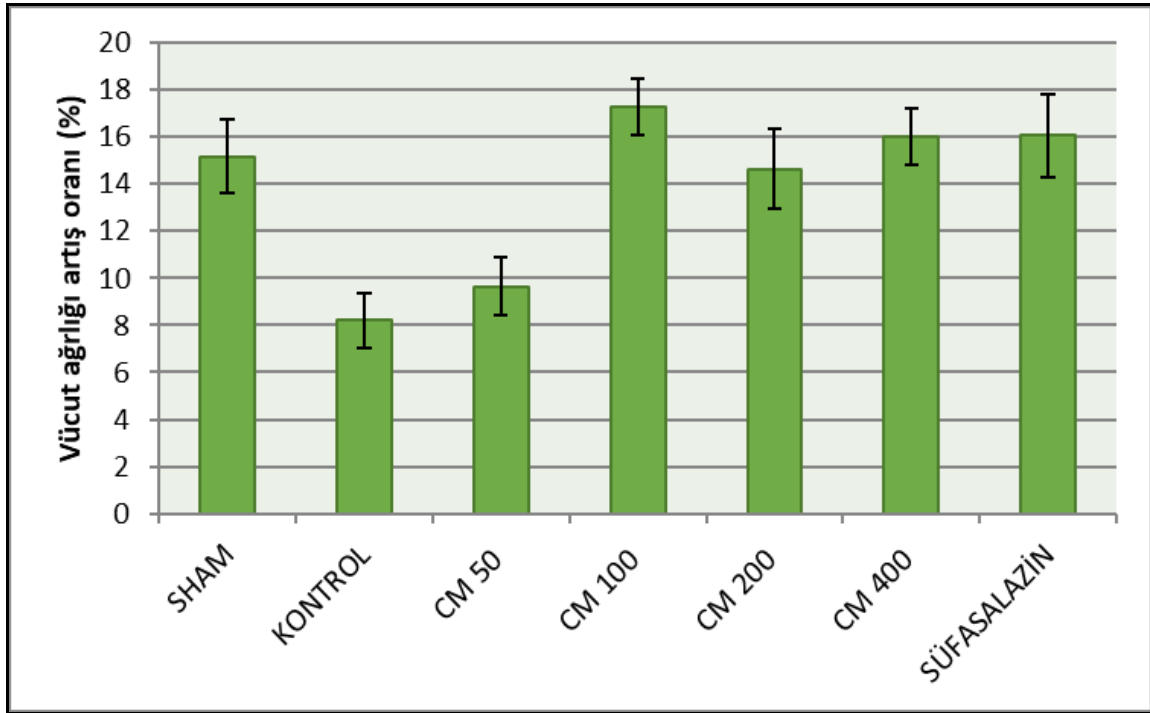
### 4.2.1. Tüketilen yem miktarı, vücut ağırlığı, gaita ağırlığı ölçüm sonuçları

Günlük tüketilen yem miktarları ve vücut ağırlığındaki artış yüzdeleri Şekil 4.3. ve 4.4.'te verilmiştir.



Şekil 4.3. Günlük tüketilen yem miktarları (g)

a) %80 MeOH ekstresinin farklı dozları; b) Alt ekstratler



Şekil 4.4. Hayvanların ağırlıklarındaki artış oranı (%)

Deney grupları kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$ ; \*\*\*:  $p < 0,001$ ; \*\*\*\*:  $p < 0,0001$

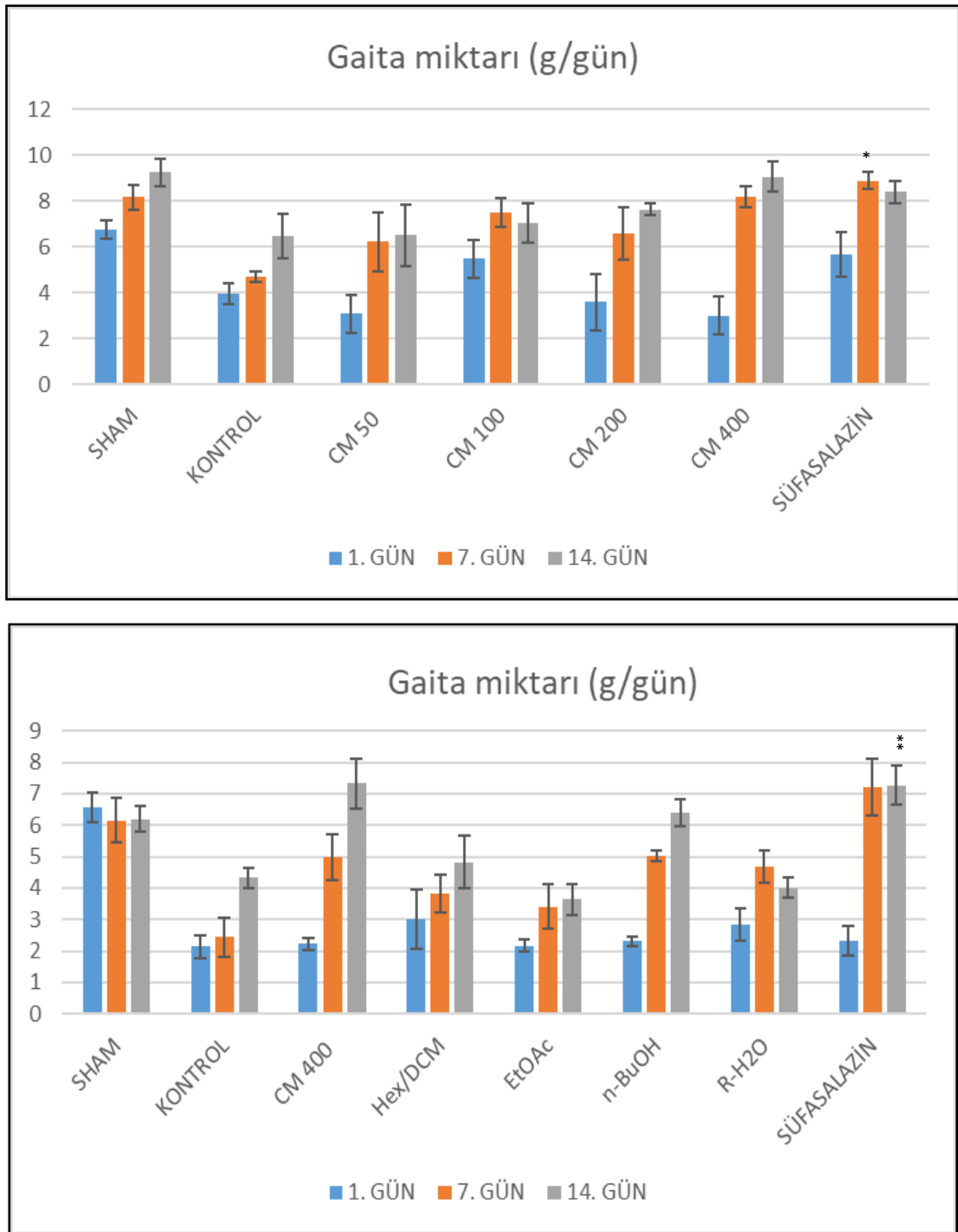
Günlük yapılan ölçümlerle hesaplanan hayvanların tüketmiş oldukları yem miktarları ve vücut ağırlıklarındaki artışın 14. günde kontrol grubunda en düşük (sırasıyla 17,50 g ve %8,24±1,16); referans grubunda (23,45 g ve %16,08±1,76), 100 mg/kg (21,42 g ve %17,20±1,20) ve CM 400 (19,83 g ve %16,06±1,19)

grubunda yüksek olduğu belirlendi, ancak tüketilen yem miktarlarının ve vücut ağırlığındaki artış oranlarının doza bağımlı olmadığı tespit edildi.

İlk aşamada, etkili dozun belirlemesi çalışmalarında değerlendirilen tüm parametreler etkili alt ekstre üzerinde yapılan çalışmalarda da aynı şekilde değerlendirildi. Günlük tüketilen yem miktarları ve vücut ağırlıklarındaki artışın 14. günde kontrol grubunda en düşük (sırasıyla 12,83 g ve  $\% -8,77 \pm 3,98$ ); referans grubunda (19,25 g ve  $\% 13,01 \pm 0,97$ ), CM 400 (21,40 g ve  $\% 11,42 \pm 1,43$ ) ve *n*-BuOH (20,12 g ve  $\% 9,72 \pm 1,78$ ) gruplarında yüksek olduğu belirlendi.

Elde edilen bu bulgularla paralel olarak, kolit oluşumunun ardından hayvanların dışkılamada zorlandığı ve dışkının sarı cıvık kıvamda olduğu, tedavinin ilerleyen zamanlarında, özellikle 7. günden sonra normale döndüğü tespit edildi (Çizelge 4.5 ve 4.6). CM 400 grubunda, 14. gün dışkı miktarının  $9,07 \pm 0,64$  g olduğu ve bu değer hem sağlıklı kontrol grubu ( $9,25 \pm 0,59$  g) hem de referans grubu değerine ( $8,39 \pm 0,47$  g) oldukça yakın olduğu tespit edildi. Ancak kontrol grubuna karşı yapılan istatistiksel karşılaştırmada herhangi bir anlamlılık tespit edilmedi.

CM 400 ve *n*-BuOH gruplarında, 14. gün dışkı miktarının sırasıyla  $7,33 \pm 0,81$  g ve  $6,39 \pm 0,44$  g olduğu ve bu değer hem sağlıklı kontrol grubu ( $6,19 \pm 0,42$  g) hem de referans grubu değerine ( $7,28 \pm 0,61$  g) yakın olduğu tespit edildi. Ancak kontrol grubuna karşı yapılan istatistiksel karşılaştırmada herhangi bir anlamlılık bulunmadı (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Hayvanların gaita miktarları (g/gün)

Deney grupları kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$ ; \*\*\*:  $p < 0,001$ ; \*\*\*\*:  $p < 0,0001$

#### 4.2.2. Dışkı kıvamı ve hemoroidal durumun değerlendirilmesi

400 mg/kg dozda *C. mas* uygulamasının 14. günde ishali durdurduğu (dışkı kıvamı:  $1,00 \pm 0,00$ ;  $p < 0,001$ ) ve hemoroidal oluşumu (rektal prolapsus:  $0,00 \pm 0,00$ ;  $p < 0,0001$ ) anlamlı derecede iyileştirdiği tespit edildi (Çizelge 4.5).

İkinci aşamada da benzer şekilde, CM 400 (dışkı kıvamı:  $1,40 \pm 0,25$ ;  $p < 0,01$  ve rektal prolapsus:  $0,60 \pm 0,25$ ;  $p < 0,01$ ) ve *n*-BuOH alt ekstresinin (dışkı kıvamı:  $1,67 \pm 0,21$ ;  $p < 0,05$  ve rektal prolapsus:  $1,17 \pm 0,31$   $p < 0,05$ ) 14. günde ishali durdurduğu ve hemoroidal oluşumu anlamlı derecede iyileştirdiği belirlendi (Çizelge 4.6).

Çizelge 4.5. %80 MeOH ekstresinin dışkı kıvamı ve hemoroidal oluşum üzerindeki etkisi

| Gruplar      | 1. GÜN                 |                            | 7. GÜN                 |                            | 14. GÜN                |                            |
|--------------|------------------------|----------------------------|------------------------|----------------------------|------------------------|----------------------------|
|              | Dışkı kıvamı $\pm$ OSH | Rektal prolapsus $\pm$ OSH | Dışkı kıvamı $\pm$ OSH | Rektal prolapsus $\pm$ OSH | Dışkı kıvamı $\pm$ OSH | Rektal prolapsus $\pm$ OSH |
| Sham         | $1,33 \pm 0,21^{****}$ | $0,00 \pm 0,00^{**}$       | $1,00 \pm 0,00^{**}$   | $0,00 \pm 0,00^{***}$      | $1,00 \pm 0,00^{***}$  | $0,00 \pm 0,00^{****}$     |
| Kontrol      | $3,00 \pm 0,32$        | $1,80 \pm 0,20$            | $3,20 \pm 0,49$        | $1,80 \pm 0,49$            | $3,40 \pm 0,40$        | $2,40 \pm 0,40$            |
| CM 50        | $3,00 \pm 0,00$        | $1,17 \pm 0,40$            | $3,50 \pm 0,29$        | $1,00 \pm 0,41$            | $3,25 \pm 0,48$        | $1,50 \pm 0,29$            |
| CM 100       | $2,50 \pm 0,22$        | $1,33 \pm 0,21$            | $2,67 \pm 0,42$        | $1,00 \pm 0,26$            | $2,50 \pm 0,34$        | $0,67 \pm 0,21^{***}$      |
| CM 200       | $3,00 \pm 0,32$        | $1,00 \pm 0,45$            | $2,00 \pm 0,63$        | $0,60 \pm 0,40^{*}$        | $2,75 \pm 0,48$        | $0,75 \pm 0,48^{***}$      |
| CM 400       | $2,33 \pm 0,33$        | $1,40 \pm 0,40$            | $2,33 \pm 0,33$        | $0,00 \pm 0,00^{**}$       | $1,00 \pm 0,00^{***}$  | $0,00 \pm 0,00^{****}$     |
| Sülfasalazin | $3,00 \pm 0,00$        | $1,17 \pm 0,31$            | $3,00 \pm 0,37$        | $0,17 \pm 0,17^{**}$       | $1,00 \pm 0,00^{***}$  | $0,00 \pm 0,00^{****}$     |

Deney grupları kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. \* :  $p < 0,05$ ; \*\* :  $p < 0,01$ ; \*\*\* :  $p < 0,001$ ; \*\*\*\* :  $p < 0,0001$ ; OSH: Ortalama Standart Hata

Çizelge 4.6. Alt ekstrelerin dışkı kıvamı ve hemoroidal oluşum üzerindeki etkisi

| Gruplar            | 1. GÜN                |                              | 7. GÜN                |                              | 14. GÜN               |                              |
|--------------------|-----------------------|------------------------------|-----------------------|------------------------------|-----------------------|------------------------------|
|                    | Dışkı kıvamı<br>± OSH | Rektal<br>prolapsus ±<br>OSH | Dışkı kıvamı<br>± OSH | Rektal<br>prolapsus ±<br>OSH | Dışkı kıvamı<br>± OSH | Rektal<br>prolapsus ±<br>OSH |
| Sham               | 1,00 ± 0,00**         | 0,00 ± 0,00****              | 1,00 ± 0,00**         | 0,00 ± 0,00****              | 1,00 ± 0,00***        | 0,00 ± 0,00****              |
| Kontrol            | 3,25 ± 0,48           | 2,50 ± 0,29                  | 3,25 ± 0,25           | 2,25 ± 0,25                  | 3,00 ± 0,71           | 2,50 ± 0,29                  |
| CM 400             | 3,00 ± 0,45           | 2,20 ± 0,20                  | 2,00 ± 0,32           | 0,60 ± 0,24**                | 1,40 ± 0,25**         | 0,60 ± 0,25**                |
| Hex/DCM            | 3,00 ± 0,56           | 2,20 ± 0,58                  | 2,83 ± 0,54           | 2,33 ± 0,33                  | 2,50 ± 0,29           | 1,33 ± 0,33                  |
| EtOAc              | 2,33 ± 0,49           | 1,67 ± 0,42                  | 2,67 ± 0,49           | 0,75 ± 0,47*                 | 2,60 ± 0,25           | 1,60 ± 0,24                  |
| <i>n</i> -BuOH     | 2,66 ± 0,42           | 1,83 ± 0,17                  | 2,00 ± 0,00           | 1,17 ± 0,31                  | 1,67 ± 0,21*          | 1,17 ± 0,31*                 |
| R-H <sub>2</sub> O | 3,00 ± 0,44           | 1,67 ± 0,33                  | 2,00 ± 0,41           | 1,50 ± 0,34                  | 2,33 ± 0,21           | 1,50 ± 0,43                  |
| Sülfasalazin       | 1,83 ± 0,17           | 1,17 ± 0,17*                 | 1,33 ± 0,21**         | 1,17 ± 0,17***               | 1,50 ± 0,22**         | 1,17 ± 0,31*                 |

Deney grupları kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. \*: p<0,05; \*\*:p<0,01; \*\*\*:p<0,001; \*\*\*\*:p<0,0001; OSH: Ortalama Standart Hata

#### 4.2.3. Kolon ağırlığı ölçümü ve kolon hasarının değerlendirilmesi

Deney sonunda alınan kolon dokuları tartıldı ve kolon hasarı makroskopik olarak skorlandı. CM 400 grubunda kolon ağırlığının ve hasar skorunun (sırasıyla 1,19±0,11 g ve 2,50±0,29; p<0,01) referans grubu hayvanları ile karşılaştırıldığında (sırasıyla 1,43±0,13 g ve 3,40±0,40; p<0,05) daha düşük olduğu tespit edildi (Çizelge 4.7).

İkinci aşamada, CM 400 ve *n*-BuOH gruplarında kolon ağırlığının (sırasıyla 1,10±0,28 g; p<0,05 ve 1,15±0,09 g; p<0,05) ve hasar skorunun (sırasıyla 2,40±0,24; p<0,01 ve 2,00±0,00; p<0,001) kontrol grubu hayvanlarına kıyasla (2,27±0,41 ve 6,00±1,35) anlamlı derecede düşük olduğu, bu değerlerin referans grubu değerlerine (1,08±0,11 g; p<0,01 ve 1,83±0,31; p<0,001) yakın olduğu tespit edildi (Çizelge 4.8).

Çizelge 4.7. %80 MeOH ekstrenin kolon ağırlığı ve kolon hasar skoru üzerindeki etkisi

| Gruplar      | Kolon ağırlığı (g) $\pm$ OSH        | Kolon hasar skoru $\pm$ OSH          |
|--------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| Sham         | <b>1,03 <math>\pm</math> 0,09**</b> | <b>0,00 <math>\pm</math> 0,00***</b> |
| Kontrol      | 2,28 $\pm$ 0,67                     | 6,00 $\pm$ 1,00                      |
| CM 50        | 1,69 $\pm$ 0,08                     | 5,00 $\pm$ 0,41                      |
| CM 100       | 1,64 $\pm$ 0,23                     | 3,67 $\pm$ 0,76                      |
| CM 200       | 1,69 $\pm$ 0,23                     | 3,75 $\pm$ 1,25                      |
| CM 400       | 1,19 $\pm$ 0,11                     | <b>2,50 <math>\pm</math> 0,29**</b>  |
| Sülfasalazin | 1,43 $\pm$ 0,13                     | <b>3,40 <math>\pm</math> 0,40*</b>   |

Deney grupları kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. \*: p<0,05; \*\*:p<0,01; \*\*\*:p<0,001; \*\*\*\*:p<0,0001; OSH: Ortalama Standart Hata

Çizelge 4.8. Alt ekstrelerin kolon ağırlığı ve kolon hasar skoru üzerindeki etkisi

| Gruplar            | Kolon ağırlığı (g) $\pm$ OSH         | Kolon hasar skoru $\pm$ OSH           |
|--------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| Sham               | <b>1,66 <math>\pm</math> 0,04***</b> | <b>0,00 <math>\pm</math> 0,00****</b> |
| Kontrol            | 2,27 $\pm$ 0,41                      | 6,00 $\pm$ 1,35                       |
| CM 400             | <b>1,10 <math>\pm</math> 0,28*</b>   | <b>2,40 <math>\pm</math> 0,24**</b>   |
| Hex/DCM            | 1,85 $\pm$ 0,13                      | 3,67 $\pm$ 0,33                       |
| EtOAc              | 1,69 $\pm$ 0,25                      | 5,20 $\pm$ 0,66                       |
| <i>n</i> -BuOH     | <b>1,15 <math>\pm</math> 0,09*</b>   | <b>2,00 <math>\pm</math> 0,00***</b>  |
| R-H <sub>2</sub> O | 1,53 $\pm$ 0,35                      | 4,17 $\pm$ 0,87                       |
| Sülfasalazin       | <b>1,08 <math>\pm</math> 0,11**</b>  | <b>1,83 <math>\pm</math> 0,31***</b>  |

Deney grupları kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. \*: p<0,05; \*\*:p<0,01; \*\*\*:p<0,001; \*\*\*\*:p<0,0001; OSH: Ortalama Standart Hata

#### 4.2.4. TAS ve TOS seviyeleri ve OSI sonuçları

Deney sonunda TAS ve TOS seviyeleri belirlenerek OSI değerleri hesaplandığında kontrol grubunun OSI değerinin yüksek olduğu (2,57); bu değer CM 100 ve CM 400 gruplarında (sırasıyla 0,75 ve 0,40) daha düşük olduğu belirlendi. Elde edilen bu değerlerin, referans grubunun değerine (0,38) yakın olduğu tespit edildi (Çizelge 4.9).

İkinci aşamada, OSI değerinin kontrol grubunda yüksek olduğu (3,54); bu değer CM 400 ve *n*-BuOH gruplarında (sırasıyla 0,52 ve 0,74) daha düşük olduğu belirlendi. Elde edilen bu değerlerin, sağlıklı kontrol grubunun değerine (0,44) yakın olduğu tespit edildi (Çizelge 4.10).

Çizelge 4.9. %80 MeOH ekstresinin kolon dokusundaki total oksidan ve total antioksidan seviyeleri üzerindeki etkisi

| Gruplar      | TAS $\pm$ OSH        | TOS $\pm$ OSH        | OSI  |
|--------------|----------------------|----------------------|------|
| Sham         | 1,79 $\pm$ 0,09 **** | 4,48 $\pm$ 0,74 **** | 0,25 |
| Kontrol      | 0,74 $\pm$ 0,08      | 19,00 $\pm$ 1,78     | 2,57 |
| CM 50        | 0,91 $\pm$ 0,14 *    | 15,37 $\pm$ 2,54     | 1,69 |
| CM 100       | 1,22 $\pm$ 0,18 *    | 9,11 $\pm$ 1,34 **** | 0,75 |
| CM 200       | 1,20 $\pm$ 0,09      | 14,17 $\pm$ 0,77     | 1,18 |
| CM 400       | 1,68 $\pm$ 0,11 **** | 6,73 $\pm$ 0,94 **** | 0,40 |
| Sülfasalazin | 1,78 $\pm$ 0,06 **** | 6,68 $\pm$ 0,57 **** | 0,38 |

Deney grupları kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$ ; \*\*\*:  $p < 0,001$ ; \*\*\*\*:  $p < 0,0001$ ; OSH: Ortalama Standart Hata; TAS: Total antioksidan seviye; TOS: Total oksidan seviye; OSI: Oksidatif stres indeksi

Çizelge 4.10. Alt ekstrelerin kolon dokusundaki total oksidan ve total antioksidan seviyeleri üzerindeki etkisi

| Gruplar            | TAS                  | TOS                   | OSI  |
|--------------------|----------------------|-----------------------|------|
| Sham               | <b>1,97 ± 0,30*</b>  | <b>8,59 ± 3,63**</b>  | 0,44 |
| Kontrol            | 0,66 ± 0,12          | 23,36 ± 3,64          | 3,54 |
| CM 400             | <b>1,85 ± 0,31*</b>  | <b>9,54 ± 1,39**</b>  | 0,52 |
| Hex/DCM            | 1,11 ± 0,45          | 21,36 ± 2,56          | 1,92 |
| EtOAc              | 0,72 ± 0,22          | <b>10,97 ± 3,40**</b> | 1,52 |
| <i>n</i> -BuOH     | 1,21 ± 0,24          | <b>8,91 ± 1,25**</b>  | 0,74 |
| R-H <sub>2</sub> O | 1,60 ± 0,29          | 16,49 ± 0,24          | 1,03 |
| Sülfasalazin       | <b>2,23 ± 0,10**</b> | <b>6,52 ± 1,27***</b> | 0,29 |

Deney grupları kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. \*: p<0,05; \*\*:p<0,01; \*\*\*:p<0,001; \*\*\*\*:p<0,0001; OSH: Ortalama Standart Hata; TAS: Total antioksidan seviye; TOS: Total oksidan seviye; OSI: Oksidatif stres indeksi

#### 4.2.5. Dokuda protein ve sitokin düzeylerinin ölçüm sonuçları

CM 400 grubunda kolon örneklerindeki protein miktarı (284,00±46,42 µg/mL; p<0,05) kontrol grubuna (672,90±96,34) kıyasla anlamlı derecede düşük bulundu. Doku TNF-α ve IL1-β seviyelerinin, 400 mg/kg dozda ekstre ile tedavi edilen grupta (sırasıyla 334,80±75,61 ve 211,50±101,00; p<0,0001) kontrol grubuna (718,30±59,26 ve 802,50±85,38) kıyasla düşük olduğu tespit edildi (Çizelge 4.11).

İkinci aşamada, benzer şekilde CM 400 grubunda kolon örneklerindeki protein miktarı (276,00±47,34 µg/mL; p<0,05) kontrol grubuna (610,00±49,95) kıyasla anlamlı derecede düşük; referans grubu değerine (227,60±46,21; p<0,01) yakın bulundu. Buna karşılık, *n*-BuOH alt ektesi verilen hayvanların kolon örneklerindeki protein düzeyi düşük bulunmakla birlikte (362,40±29,72) kontrol grubuna kıyasla anlamlı bulunmadı. Doku TNF-α ve IL1-β seviyelerinin, CM 400 grubunda (sırasıyla 322,30±73,32; p<0,01 ve 197,30±22,77; p<0,001); kontrol grubuna (770,10±78,96 ve 632,40±73,06) kıyasla düşük olduğu tespit edildi. *n*-

BuOH alt ekstesi verilen hayvanların kolon örneklerindeki TNF- $\alpha$  ve IL1- $\beta$  düzeylerinin sırasıyla  $424,50 \pm 72,18$ ;  $p < 0,05$  ve  $124,90 \pm 27,75$ ;  $p < 0,0001$  olduğu tespit edildi. EtOAc alt ekstresinin de IL1- $\beta$  düzeyinde anlamlı derecede düşüş oluşturduğu ( $374,30 \pm 50,02$ ;  $p < 0,05$ ) ortaya konuldu (Çizelge 4.12).

Çizelge 4.11. %80 MeOH ekstresinin kolon dokusundaki protein ve sitokin seviyeleri üzerindeki etkisi

| Gruplar      | BCA ( $\mu\text{g/mL}$ ) $\pm$ OSH     | TNF- $\alpha$ (pg/mL) $\pm$ OSH           | IL1- $\beta$ (pg/mL) $\pm$ OSH               |
|--------------|----------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Sham         | $545,20 \pm 167,60$                    | $552,20 \pm 127,80$                       | <b><math>367,30 \pm 60,89^{***}</math></b>   |
| Kontrol      | $672,90 \pm 96,34$                     | $718,30 \pm 59,26$                        | $802,50 \pm 85,38$                           |
| CM 50        | $623,00 \pm 72,23$                     | $774,60 \pm 83,16$                        | $752,70 \pm 78,19$                           |
| CM 100       | $330,10 \pm 69,50$                     | $515,50 \pm 70,07$                        | <b><math>421,60 \pm 52,73^{**}</math></b>    |
| CM 200       | $355,10 \pm 73,81$                     | $537,1 \pm 88,00$                         | <b><math>370,60 \pm 90,57^{**}</math></b>    |
| CM 400       | <b><math>284,00 \pm 46,42^*</math></b> | $334,80 \pm 75,61$                        | <b><math>211,50 \pm 101,00^{****}</math></b> |
| Sülfasalazin | <b><math>252,10 \pm 62,32^*</math></b> | <b><math>182,20 \pm 82,90^{**}</math></b> | <b><math>148,90 \pm 48,16^{****}</math></b>  |

Deney grupları kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$ ; \*\*\*:  $p < 0,001$ ; \*\*\*\*:  $p < 0,0001$ ; OSH: Ortalama Standart Hata

Çizelge 4.12. Alt ekstrelerin kolon dokusundaki protein ve sitokin seviyeleri üzerindeki etkisi

| Gruplar            | BCA ( $\mu\text{g/mL}$ ) $\pm$ OSH        | TNF- $\alpha$ (pg/mL) $\pm$ OSH             | IL1- $\beta$ (pg/mL) $\pm$ OSH              |
|--------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Sham               | $382,30 \pm 33,82$                        | <b><math>457,50 \pm 67,45^*</math></b>      | <b><math>324,20 \pm 35,87^{**}</math></b>   |
| Kontrol            | $610,00 \pm 49,95$                        | $770,10 \pm 78,96$                          | $632,40 \pm 73,06$                          |
| CM 400             | <b><math>276,00 \pm 47,34^*</math></b>    | <b><math>322,30 \pm 73,32^{**}</math></b>   | <b><math>197,30 \pm 22,77^{***}</math></b>  |
| Hex/DCM            | $456,60 \pm 134,90$                       | $567,70 \pm 57,33$                          | $456,50 \pm 93,00$                          |
| EtOAc              | $578,10 \pm 114,90$                       | $632,20 \pm 70,50$                          | <b><math>374,30 \pm 50,02^*</math></b>      |
| <i>n</i> -BuOH     | $362,40 \pm 29,72$                        | <b><math>424,50 \pm 72,18^*</math></b>      | <b><math>124,90 \pm 27,75^{****}</math></b> |
| R-H <sub>2</sub> O | $486,00 \pm 83,52$                        | $666,90 \pm 84,22$                          | $453,10 \pm 99,08$                          |
| Sülfasalazin       | <b><math>227,60 \pm 46,21^{**}</math></b> | <b><math>203,50 \pm 119,50^{***}</math></b> | <b><math>142,40 \pm 37,18^{****}</math></b> |

Deney grupları kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$ ; \*\*\*:  $p < 0,001$ ; \*\*\*\*:  $p < 0,0001$ ; OSH: Ortalama Standart Hata

#### 4.2.6. Histopatolojik analiz bulguları

Tüm gruplara ait kolon örneklerinde yapılan histolojik değerlendirme bulguları Çizelge 4.13 ve 4.14'de özetlendi. Birinci grupta kolonun normal histolojik görünümde olduğu gözlemlendi. Nekroz derinliği ve genişliği bakımından deney grupları arasında anlamlı istatistiksel farklılık bulunmamakla birlikte ( $p>0,05$ ), skor değerlerine bakıldığında en belirgin nekrotik değişimlerin kontrol grubunda şekillendiği tespit edildi. Daha hafif şiddette nekrotik değişimlerin CM 100 ve CM 200 gruplarında; en hafif değişimlerin ise CM 400 ve referans gruplarında olduğu tespit edildi.

Çizelge 4.13. %80 MeOH ekstresinin kolon dokularındaki histopatolojik etkileri

| Gruplar      | Grup Ortalaması $\pm$ Ortalama Standart Hata |                  |                               |                               |
|--------------|----------------------------------------------|------------------|-------------------------------|-------------------------------|
|              | Nekroz Derinliği                             | Nekroz Genişliği | İnflamasyon Derecesi          | İnflamasyon Genişliği         |
| Sham         | 0,00 $\pm$ 0,00                              | 0,00 $\pm$ 0,00  | 0,00 $\pm$ 0,00               | 0,00 $\pm$ 0,00               |
| Kontrol      | 2,00 $\pm$ 0,89                              | 1,33 $\pm$ 0,62  | 2,83 $\pm$ 0,54 <sup>a</sup>  | 2,83 $\pm$ 0,54 <sup>a</sup>  |
| CM 50        | 1,50 $\pm$ 0,67                              | 1,50 $\pm$ 0,62  | 1,83 $\pm$ 0,54 <sup>ab</sup> | 2,00 $\pm$ 0,52 <sup>ab</sup> |
| CM 100       | 1,17 $\pm$ 0,75                              | 1,00 $\pm$ 0,68  | 1,17 $\pm$ 0,75 <sup>bc</sup> | 1,17 $\pm$ 0,75 <sup>bc</sup> |
| CM 200       | 0,83 $\pm$ 0,65                              | 0,83 $\pm$ 0,54  | 2,17 $\pm$ 0,48 <sup>ab</sup> | 2,17 $\pm$ 0,60 <sup>ab</sup> |
| CM 400       | 0,67 $\pm$ 0,21                              | 0,67 $\pm$ 0,21  | 2,00 $\pm$ 0,37 <sup>ab</sup> | 2,33 $\pm$ 0,21 <sup>ab</sup> |
| Sülfasalazin | 0,33 $\pm$ 0,21                              | 0,33 $\pm$ 0,21  | 0,83 $\pm$ 0,31 <sup>bc</sup> | 1,83 $\pm$ 0,54 <sup>ab</sup> |
| p            | > 0,05                                       | > 0,05           | < 0,001                       | < 0,01                        |

a, b, c: Aynı sütunda farklı harf ile ifade edilen ortalama değerler arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır.

İnflamasyon derecesi ve genişliği yönünden gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılık olduğu gözlemlendi ( $p<0,01$  ve  $p<0,001$ ). Deney grupları arasında en şiddetli inflamatuvar değişimlerin kontrol grubunda olduğu gözlemlendi. İstatistiksel açıdan farklılık olmamakla birlikte daha hafif şiddette inflamatuvar değişimlerin CM 50, CM 200 ve CM 400 gruplarında meydana geldiği tespit edildi. CM 100 grubunda, kolondaki inflamasyon mukozal ve submukozal yerleşimli idi. En hafif inflamatuvar değişimlerin referans grubunda olduğu dikkati çekti. Kontrol grubunda

inflamasyonun genellikle kolonun derinlerine doğru yayıldığı tespit edildi (Çizelge 4.13 ve Resim 4.1).

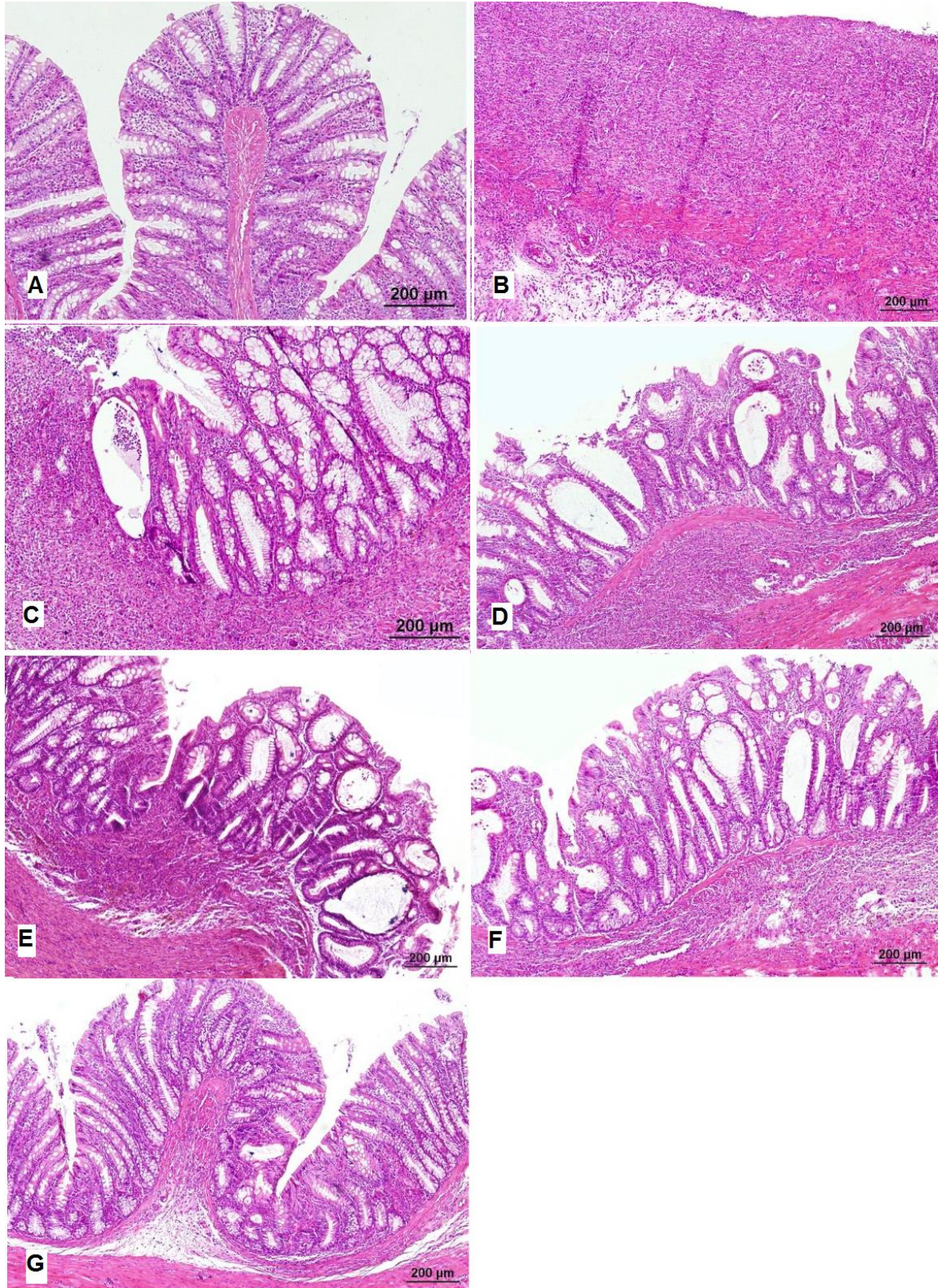
Nekroz derinliği ve genişliği bakımından deney grupları arasında anlamlı istatistiksel farklılık tespit edildi ( $P < 0.01$ ). Skor değerlerine bakıldığında, nekroz derinliği ve genişliğinin Hex/DCM ve EtOAc alt ekstrelerinin uygulandığı grupta ve kontrol grubunda şiddetli olduğu tespit edildi. Daha hafif şiddette nekrotik değişimlerin referans grubunda, CM 400 ve *n*-BuOH alt ekstresinin uygulandığı gruplarda olduğu tespit edildi.

İnflamasyon derecesi ve genişliği yönünden gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılıkların bulunduğu gözlemlendi ( $p < 0,01$ ). Deney grupları arasında en şiddetli inflamatuvar değişimlerin R-H<sub>2</sub>O alt ekstresinin uygulandığı grupta ve kontrol grubunda olduğu belirlendi. En hafif inflamatuvar değişimlerin sırasıyla referans grubunda, CM 400 ve *n*-BuOH gruplarına olduğu tespit edildi (Çizelge 4.14 ve Resim 4.2).

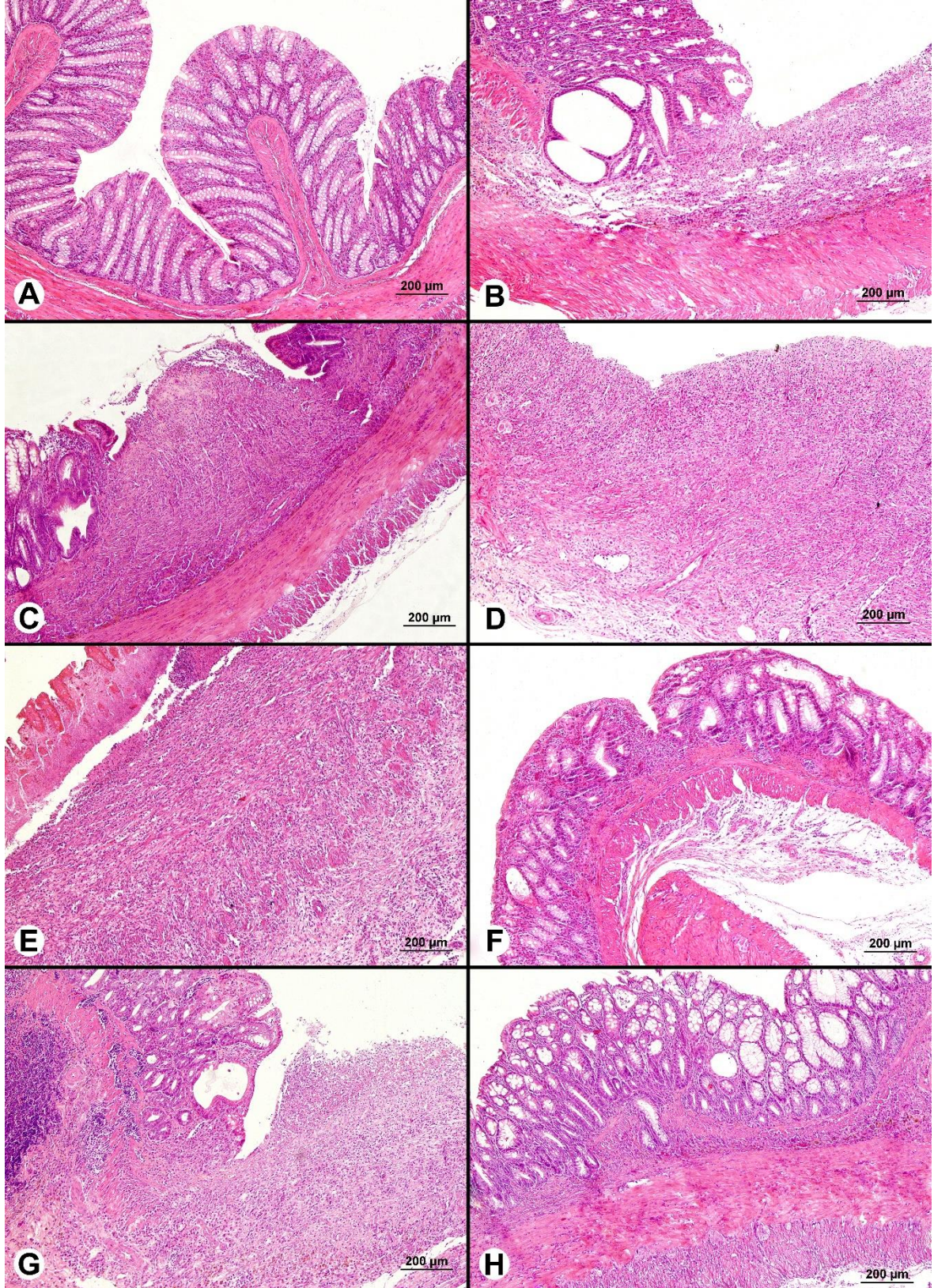
Çizelge 4.14. Alt ekstrelerin kolon dokularındaki histopatolojik etkileri

| Gruplar            | Grup Ortalaması $\pm$ Ortalama Standart Hata |                               |                               |                               |
|--------------------|----------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
|                    | Nekroz Derinliği                             | Nekroz Genişliği              | İnflamasyon Derecesi          | İnflamasyon Genişliği         |
| Sham               | 0,00 $\pm$ 0,00                              | 0,00 $\pm$ 0,00               | 0,00 $\pm$ 0,00               | 0,00 $\pm$ 0,00               |
| Kontrol            | 2,22 $\pm$ 0,49 <sup>bc</sup>                | 2,60 $\pm$ 0,51 <sup>ab</sup> | 3,40 $\pm$ 0,25 <sup>a</sup>  | 3,80 $\pm$ 0,20 <sup>a</sup>  |
| CM 400             | 1,20 $\pm$ 0,74 <sup>cd</sup>                | 1,20 $\pm$ 0,58 <sup>bc</sup> | 1,60 $\pm$ 0,68 <sup>b</sup>  | 1,80 $\pm$ 0,66 <sup>b</sup>  |
| Hex/DCM            | 3,60 $\pm$ 0,40 <sup>a</sup>                 | 4,00 $\pm$ 0,00 <sup>a</sup>  | 4,00 $\pm$ 0,00 <sup>a</sup>  | 4,00 $\pm$ 0,00 <sup>a</sup>  |
| EtOAc              | 3,00 $\pm$ 0,45 <sup>ab</sup>                | 3,50 $\pm$ 0,34 <sup>a</sup>  | 3,83 $\pm$ 0,17 <sup>a</sup>  | 4,00 $\pm$ 0,00 <sup>a</sup>  |
| <i>n</i> -BuOH     | 1,00 $\pm$ 0,45 <sup>cd</sup>                | 1,50 $\pm$ 0,72 <sup>bc</sup> | 2,00 $\pm$ 0,52 <sup>b</sup>  | 2,17 $\pm$ 0,60 <sup>b</sup>  |
| R-H <sub>2</sub> O | 2,17 $\pm$ 0,48 <sup>bc</sup>                | 3,00 $\pm$ 0,63 <sup>a</sup>  | 3,33 $\pm$ 0,42 <sup>a</sup>  | 3,50 $\pm$ 0,34 <sup>a</sup>  |
| Sülfasalazin       | 0,33 $\pm$ 0,33 <sup>d</sup>                 | 0,50 $\pm$ 0,50 <sup>c</sup>  | 0,83 $\pm$ 0,48 <sup>bc</sup> | 1,00 $\pm$ 0,52 <sup>bc</sup> |
| p                  | < 0,01                                       | < 0,01                        | < 0,01                        | < 0,01                        |

a, b, c, d: Aynı sütunda farklı harf ile ifade edilen ortalama değerler arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır.



Resiml 4.1. %80 MeOH ekstresi uygulanan sıçanların kolon dokuları üzerinde yapılan histopatolojik incelemeler sonucunda elde edilen görüntüler; x 50, H&E; A: Sham; B: Kontrol; C: CM 50; D: CM 100; E: CM 200; F: CM 400; G: Sülfasalazin



Resim 4.2. Alt ekstre uygulanan sıçanların kolon dokuları üzerinde yapılan histopatolojik incelemeler sonucunda elde edilen görüntüler; x 50, H&E; A: Sham; B: Kontrol; C: CM 400; D: Hex/DCM; E: EtOAc; F: *n*-BuOH; G: R-H<sub>2</sub>O; H: Sülfasalazin



## 5. TARTIŞMA

Halk arasında tedavi amacıyla kullanılan bitkiler üzerinde yapılan biyolojik aktivite değerlendirme çalışmaları, hastalıkların tedavisinde kullanılabilecek potansiyel bileşiklerin ortaya konulmasında başarı şansı yüksek olan ilaç araştırma çalışmalarından biridir. Bu bağlamda, çalışmamızın amacı halk arasında gastrointestinal rahatsızlıklara, özellikle kolitin semptomlarına karşı kullanım kaydı bulunan *Cornus mas* L. bitkisinin meyvelerinin söz konusu etkiyi sağlayıp sağlamadığının araştırılmasıdır. Bu amaçla, meyvelerin halk arasında kullanım yöntemleri dünya literatürü bazında incelenmiş, ülkemiz dışında Azerbaycan, İran, Romanya, Slovakya, Sırbistan, Kosova, Makedonya, Bosna Hersek, Arnavutluk ve İtalya'da meyvelerin doğrudan yenmesi veya hazırlanan infüzyon veya dekoksasyonun içilmesi suretiyle dışkılama problemi, diyare ve inflamasyona karşı kullanıldığına dair bilgiler toplanmıştır. Bu doğrultuda, toplanan kızcık meyvelerinden sulu ve %80 MeOH'lü ekstreler hazırlanmıştır. Yapılan İTK analizleri neticesinde meyve içeriğinin her iki ekstrede de benzer profil göstermesi nedeniyle, çalışmalarımız %80 MeOH ekstresi üzerinden devam etmiştir.

Meyvelerin halk arasında sistemik kullanımında etkili olduğuna dair kayıt bulunduğundan, araştırmamız deney hayvanlarında deneysel kolit modelinin oluşturulması ve hazırlanan %80 MeOH ekstresinin etkisinin ve etkili dozunun araştırılması yönünde devam etmiştir. Uygulanacak olan deney modelinin belirlenmesi aşamasında yaptığımız literatür tarama çalışmalarında, deney hayvanlarında kolitin oluşturulmasında TNBS, dekstran sodyum sülfat, oksazolon, asetik asit ve indometasinin kullanıldığı görülmüştür (Kawada ve diğerleri, 2007). Bu yöntemler arasında, TNBS-nedenli kolit modelinin kronik inflamasyon ve immun yanıt oluşturmada, tekrarlanabilirliğinin yüksek olması, makroskopik ve mikroskopik bulgulara üstünlüklerinin bulunması nedeniyle uygulamada bu yöntem tercih edilmiştir. TNBS'nin uygulama şeklinin ve optimum dozunun belirlenmesi ile ilgili de çeşitli kaynaklar incelenerek uygulama şekline (intrarektal yolla, 8 cm boyunca) ve dozuna (50 mg/0,25 mL, %50 etanol içinde) karar verilmiştir (Motavallian-Naeini ve diğerleri, 2012).

Deneyin ilk aşamasında *C. mas* %80 MeOH ekstresinin etkili dozu araştırılmıştır. Bu amaçla, deney hayvanları her grupta 6'şar hayvan olacak şekilde i: sağlıklı kontrol grubu (%0,5 CMC çözeltisi); ii: kontrol grubu (ülseratif kolit + %0,5 CMC); iii, iv, v ve vi: deney grupları (ülseratif kolit + %80 MeOH ekstresi sırasıyla 50, 100, 200 ve 400 mg/kg); vii: referans grubu (ülseratif kolit + sülfasalazin, 100 mg/kg) olmak üzere 7 gruba ayrılmış ve kolit oluşumu sonrası, tedaviler 14 gün boyunca oral yolla uygulanmıştır. Günlük yapılan ölçümlerle hesaplanan hayvanların tüketmiş oldukları yem miktarları ve vücut ağırlıklarındaki artışın 14. günde kontrol grubunda en düşük, referans grubunda, 100 mg/kg ve 400 mg/kg dozlarda *C. mas* ekstresinin uygulandığı gruplarda yüksek olduğu belirlenmiştir, ancak tüketilen yem miktarlarının ve vücut ağırlığındaki artış oranlarının doza bağımlı olmadığı belirlenmiştir. Kontrol grubundaki yem tüketim miktarının düşük, kilo kaybının daha belirgin olması bu grupta kolit bulgularının daha şiddetli görülmesi ile açıklanabilir.

Rasoulilian ve diğerleri (2012) tarafından yapılan bir çalışmada, *C. mas*'ın (5, 10 ve 15 g meyve/gün) hipoglisemik etkisi nedeniyle vücut ağırlığında anlamlı bir düşüşe neden olduğu bulunmuş fakat vücut ağırlığı azalmalarının takviye miktarı ile negatif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Bir başka çalışmada, *C. mas* meyve ekstresi ile tedavi edilen deney gruplarının (özellikle 200 ve 400 mg/kg doz uygulanan gruplar) vücut ağırlığı, diyabetik kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, anlamlı derecede artmıştır (Gao et al., 2012). Çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgulara göre, *C. mas* ekstresi kontrol grubuna kıyasla vücut ağırlığında anlamlı olmayan bir artışa neden olmuş, sağlıklı kontrol grubunun vücut ağırlığına kıyasla ise kayda değer bir değişiklik oluşturmamıştır.

Elde edilen bu bulgularla paralel olarak, kolit oluşumunun ardından hayvanların dışkılamada zorlandığı ve dışkının sarı renkli ve cıvık kıvamda olduğu, tedavinin ilerleyen zamanlarında, özellikle 7. günden sonra normale döndüğü tespit edilmiştir. 400 mg/kg dozda ekstrenin uygulandığı grupta 14. gün dışkı miktarının sağlıklı kontrol grubu ve referans grubu değerine yakın olduğu tespit edilmiştir. Ancak kontrol grubuna karşı yapılan istatistiksel karşılaştırmada herhangi bir anlamlılık tespit edilmemiştir. Bununla birlikte, tedavinin 14. gününe kadar model oluşturulan ve ekstre ile tedavi edilen hayvanlardaki dışkılama probleminin

hafiflemiş olması, *C. mas* meyvelerinin Azerbaycan, Arnavutluk ve Slokavya'da halk arasındaki dışkılama problemine karşı kullanımını desteklemiştir.

Dışkı kıvamı ve hemoroidal oluşuma karşı 400 mg/kg dozda *C. mas* uygulamasının 14. günde ishali durdurduğu ve hemoroidal oluşumu anlamlı derecede iyileştirdiği tespit edilmiştir. Bitkinin meyvelerinin pek çok ülkede, halk arasında diyareye karşı kullanımı, değerlendirilen bu parametrelerle bilimsel olarak doğrulanmıştır.

Deney sonunda alınan kolon dokuları tartılmış ve kolon hasarı makroskobik olarak skorlanmıştır. 400 mg/kg dozlarda ekstre ile tedavi edilen grupta kolon ağırlığının ve hasar skorunun referans grubu hayvanları ile karşılaştırıldığında daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Kontrol grubunda kolon ağırlığının fazla olmasının, histopatolojik analizlerde de desteklenen şiddetli inflamasyon, ülser oluşumu, granülomlar, nekroz, submukozal nötrofil infiltrasyonu ve kolon epitel doku kalınlaşmasından kaynaklandığı düşünülebilir. Bu nedenle, 400 mg/kg dozda ekstre ile tedavi edilen hayvanların kolon örneklerindeki inflamasyonun daha az şiddetli olduğu sonucuna varılmıştır.

Deney sonunda TNBS uygulanan ve tedavi edilmeyen kontrol grubunun kolon dokuları üzerinde yapılan total oksidan ve total antioksidan seviyeleri hesaplandığında, oksidatif stres indeksinin yüksek olduğu belirlenmiştir. Yapılmış olan çalışmalar, oksidatif stresin ülseratif kolitte önemli bir faktör olabileceğini göstermektedir (Zhu ve Li, 2012). Kontrol grubunda antioksidan enzim aktivitelerinde sağlıklı hayvanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı bir azalmanın olması önceki çalışmalarla paralellik göstermektedir. Diğer taraftan, 100 mg/kg ve 400 mg/kg dozlarda ekstre ile tedavi edilen gruplarda total antioksidan seviyelerinde artma, dolayısıyla oksidatif stres indeksinde bir azalma olduğu belirlenmiştir. Elde edilen bu değerler, referans grubunun değerlerine yakın olup ekstrelerin dokulardaki antioksidan etkinliğini ortaya koymaktadır. Daha önce yapılan *in vitro* (DPPH, FRAP, ABTS, CUPRAC, vs.) ve *in vivo* (lipit peroksidasyonu, antioksidan enzim sistemleri, vs.) çalışmalarda da benzer şekilde, *C. mas*'ın antioksidan enzimlerin aktivitelerini düzenlediği, lipit peroksidasyon seviyesini düşürdüğü ve hayvanların serum ve dokularında toplam antioksidan

kapasiteyi arttırdığı gösterilmiştir (Celep ve diğerleri, 2013; Moldovan ve diğerleri, 2016; Tural ve Koca, 2008). Seeram ve diğerleri (2002) tarafından yapılan, *C. mas* metanollü ekstresinin antioksidan etkisinin değerlendirildiği çalışmada, söz konusu etkinin antosiyanin yapısındaki bileşiklerden kaynaklanmış olabileceği rapor edilmiştir

Yapılan literatür taramalarında, ülseratif kolitte mukozal inflamasyonun bir göstergesi olan proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- $\alpha$  ve IL1- $\beta$ ) rol oynadığı tespit edilmiştir (Reinecker ve diğerleri, 1993). Bu nedenle çalışmamızda, TNF- $\alpha$  ve IL1- $\beta$  seviyelerinin kolon dokularında ölçülmesine yönelik *in vitro* deneyler yürütülmüştür. Yine benzer şekilde kolon dokusundaki protein miktarının ölçümü için BCA yöntemi kullanılmıştır (Güreş, 2010). 400 mg/kg dozlarda ekstre ile tedavi edilen grupta kolon örneklerindeki protein miktarı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Doku TNF- $\alpha$  ve IL1- $\beta$  seviyelerinin, 400 mg/kg dozda ekstre ile tedavi edilen grupta kontrol grubuna kıyasla düşük olduğu tespit edilmiştir. Söz konusu sitokinlerin inflamatuvar cevabın oluşturulmasında rol oynadığı bilindiğinden (Ji ve diğerleri, 2002; Reimund ve diğerleri, 1996) doku düzeyinde bu sitokinlerin azalmış olması ekstrenin anti-inflamatuvar etki gösterdiğini düşündürmüştür. Histopatolojik analiz bulguları da sitokin seviyesi sonuçlarını desteklemiştir. *C. mas* meyve ekstresinin anti-inflamatuvar etkisinin değerlendirildiği daha önceki çalışmalarda ekstrenin dokuda IL-1 $\beta$  ve IL-13 üretimini belirgin bir şekilde baskılayarak IL-10 üretimini arttırdığı tespit edilmiştir. *C. mas* ekstresinin akut inflamatuvar reaksiyonu hafiflettiğini ve inflamatuvar hücrelerin inflamasyon bölgesine göç etmesini engellediğini ortaya koymuştur (Moldovan ve diğerleri, 2016; Seeram ve diğerleri, 2002). Çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz bulgular daha önceki çalışmaları destekler niteliktedir.

Etkili dozun belirlenmesinin ardından, sıvı-sıvı fraksiyonlama tekniği ile ana ekstreden elde edilen 5 alt ekstrenin verime göre doz hesabı yapılmıştır. %80 MeOH ekstresinin etkili dozu olan 400 mg/kg, fraksiyonlama işlemi nedeniyle iki ile çarpılmış ve 800 mg/kg doz alt ekstrelerin verimlerine göre oranlanmıştır. Elde edilen bu sonuçlara göre yüzde verim hesabı düşük çıkan *n*-hekzan ve DCM alt ekstreleri birleştirilerek (Hex/DCM) deney hayvanlarına uygulanmış ve ana ekstre ile etkilerinin aynı şartlarda karşılaştırılmasının sağlanması amacıyla da 400 mg/kg

dozda ana ekstrenin uygulandığı başka bir grup oluşturulmuştur. Bu durumda, deney hayvanları her grupta 6'şar hayvan olacak şekilde i: sağlıklı kontrol grubu (%0,5 CMC çözeltisi); ii: kontrol grubu (ülseratif kolit + %0,5 CMC); iii, iv, v, vi ve vii: deney grupları (ülseratif kolit + sırasıyla %80 MeOH ekstresi, 400 mg/kg; Hex/DCM alt ekstresi, 6,70 mg/kg; EtOAc alt ekstresi, 32,40 mg/kg; *n*-BuOH alt ekstresi, 239,80 mg/kg; R-H<sub>2</sub>O alt ekstresi, 440,736 mg/kg) ve viii: referans grubu (ülseratif kolit + sülfasalazin, 100 mg/kg) olmak üzere 8 gruba ayrılmış ve kolit oluşumu sonrası, tedaviler bir önceki deney prosedürü ile tamamen aynı şekilde, 14 gün boyunca oral yolla uygulanmıştır.

İlk aşamada, etkili dozun belirlemesi çalışmalarında değerlendirilen tüm parametreler, etkili alt ekstrenin bulunması çalışmalarında da aynı şekilde değerlendirilmiştir. Günlük tüketilen yem miktarları ve vücut ağırlıklarındaki artışın 14. günde kontrol grubunda en düşük; referans grubunda, 400 mg/kg dozda %80 MeOH ekstresinin ve *n*-BuOH alt ekstresinin uygulandığı gruplarda yüksek olduğu belirlenmiştir. 400 mg/kg dozda %80 MeOH ekstresinin ve *n*-BuOH alt ekstresinin uygulandığı gruplarda 14. gün dışkı miktarının sağlıklı kontrol grubu ve referans grubu değerine yakın olduğu tespit edilmiştir. Ancak kontrol grubuna karşı yapılan istatistiksel karşılaştırmada, herhangi bir anlamlılık tespit edilmemiştir. Dışkı kıvamı ve hemoroidal oluşuma karşı 400 mg/kg dozda %80 MeOH ekstresinin ve *n*-BuOH alt ekstresinin 14. günde ishali durdurduğu ve hemoroidal oluşumu anlamlı derecede iyileştirdiği tespit edilmiştir.

Deney sonunda alınan kolon dokuları tartılmış ve kolon hasarı makroskobik olarak skorlanmıştır. 400 mg/kg dozda %80 MeOH ekstresi ve *n*-BuOH alt ekstresi ile tedavi edilen gruplarda kolon ağırlığının ve hasar skorunun kontrol grubu hayvanlarına kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu, bu değerlerin referans grubu değerlerine yakın olduğu belirlenmiştir.

Kolon dokuları üzerinde yapılan total oksidan ve total antioksidan seviyeleri hesaplandığında, oksidatif stres indeksinin kontrol grubunda yüksek olduğu; bu değer 400 mg/kg dozda %80 MeOH ekstresi ve *n*-BuOH alt ekstresi ile tedavi edilen gruplarda daha düşük olduğu belirlenmiştir. Elde edilen bu değerler, sağlıklı kontrol grubunun değerine yakın olup ekstrelerin dokulardaki antioksidan etkinliği

ortaya konulmuştur. Son yıllarda yapılan çalışmalar, oksidatif stresin antioksidan enzim aktivetelerindeki azalmaya bağlı olarak inflamatuvar bağırsak hastalıklarında önemli bir etmen olabileceğini göstermiştir (Christer, Peterson, Elisabeth ve Taha, 2002). Bu nedenle, intestinal dokuda antioksidan etkinliğin artırılmasının oksidatif hasarın önlenmesinde faydalı olabileceği düşünülmüştür.

400 mg/kg dozda ekstre ile tedavi edilen grupta kolon örneklerindeki protein miktarı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük; referans grubu değerine yakın bulunmuştur. Buna karşılık, *n*-BuOH alt ekstesi verilen hayvanların kolon örneklerindeki protein düzeyi düşük bulunmakla birlikte kontrol grubuna kıyasla anlamlı bulunmamıştır. Doku TNF- $\alpha$  ve IL1- $\beta$  seviyelerinin, 400 mg/kg dozlarda ekstre ile tedavi edilen grupta, kontrol grubuna kıyasla düşük olduğu tespit edilmiştir. *n*-BuOH alt ekstesi verilen hayvanların kolon örneklerindeki TNF- $\alpha$  ve IL1- $\beta$  düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğu tespit edilmiştir. EtOAc alt ekstresinin de IL1- $\beta$  düzeyinde anlamlı derecede düşüş oluşturduğu tespit edilmiştir. Ancak, histopatolojik bulgularda EtOAc alt ekstresinin uygulandığı grupta inflamasyonun şiddetli olduğu tespit edildiğinden bu alt ekstrenin olası anti-inflamatuvar etkinliğinden bahsedilememiştir. Dokularda yapılan biyokimyasal ve histopatolojik analizler makroskobik bulgularla paralellik göstermiştir.

Çalışmalarımız sonucunda, deneysel kolit modelinde aktivite gösteren %80 MeOH ekstresi ile *n*-BuOH alt ekstresi üzerinde YBSK analizleri yürütülmüştür. Her iki ekstrede de standart karışımımızda yer alan flavonoit tipi bileşiklere (kersetin, luteolin, apigenin ve kemferol) rastlanmamıştır. Daha önce *C. mas* meyveleri, yaprakları ve çiçekleri üzerinde yapılan biyokimyasal çalışmalarda, flavonoitlerin bu bitkide genellikle glikozitleri halinde bulunduğunu ortaya konulmuştur (Badalica-Petrescu ve diğerleri, 2014; Drkenda ve diğerleri, 2014; Milenkovic ve diğerleri, 2015; Pawlowska ve diğerleri, 2010). Aktivitenin tespit edildiği her iki ekstrede de ortak olduğu belirlenen elajik asitin miktarı tayin edilmiş, bu bileşiğin %80 MeOH ekstresinde, *n*-BuOH alt ekstresine kıyasla yaklaşık 5 kat kadar daha fazla oranda bulunduğu belirlenmiştir. Yapılan bir çalışmada, dekstran sülfat sodyum-nedenli ülseratif kolit modeli oluşturulan sıçanlara günde 2 defa 10 mg/kg elajik asitin dahilen verilmesi sonucunda elajik asitin kolit oluşumunu engellediği, bu etkinin bileşiğin antioksidan ve anti-inflamatuvar aktivitelerine bağlı olabileceği sonucuna

varılmıştır (Ogawa ve diğerleri, 2002). Yapılan başka bir çalışmada, dekstran sülfat sodyum-nedenli ülseratif kolit oluşturulmuş farelerde, %0,5 elajik asit ile desteklenen diyetin tedavi edici etkinliği ortaya konulmuştur (Marín, María Giner, Ríos ve Recio, 2013). Yapılan bu çalışmalar, aktif ekstrelerdeki elajik asitin etkiden sorumlu bileşik olabileceğini düşündürmüştür. Ancak gerek %80 MeOH ekstresi, gerekse *n*-BuOH alt ekstresinde bulunan elajik asit miktarları daha önce yapılan söz konusu çalışmalarda kullanılan dozlardan çok daha düşük olduğundan, etkinin sadece elajik asite bağlı olmadığı, ekstrelerdeki diğer bileşiklerin de etkiye katkı sağlamış olabileceği kanaatine varılmıştır. %80 MeOH ekstresindeki bileşiklerin, partitasyon yöntemi ile fraksiyonlanması sonucunda *n*-BuOH alt eksresinde, bileşiklerin yoğunlaştığı görülmüştür. Bununla birlikte UV sahada (200-400 nm) absorbans vermeyen ve VIS sahada (400-800 nm) absorbans verebilecek olan antosiyanin ve karotenoit tipi bileşikler ile karbohidrat yapısındaki bileşiklerin de her iki ekstrede de bulunabileceği düşünülmüştür. Son yıllarda yapılan çalışmalar, antosiyaninden ve karotenoitlerden zengin diyetle beslenmenin inflamatuvar bağırsak hastalıklarında potansiyel tedavi edici etkinliğini ortaya koymuştur (Pereira ve diğerleri, 2017; Roth ve diğerleri, 2016; Sakai ve diğerleri, 2019). Bu bileşiklerden başka tanenlerin de ülseratif kolitte inflamasyonu ve mukozal hasarı önlemek suretiyle etkili olduğu rapor edilmiştir (Ke, Yadav ve Ju, 2012). Antidiyareik etkileri nedeniyle de kolitin semptomu olan diyareyi de engellediği bilinmektedir.

Ülseratif kolitte, inflamasyon bölgesinde bulunan *Morbillivirus* (kızamık virüsü) ve *Mycobacterium tuberculosis* gibi mikroorganizmaların, hastalığın seyrini etkilediği tespit edilmiştir (Crawford ve diğerleri, 2003: 571-577; Cunliffe, 2011:110-137). *C. mas*'ın çeşitli kısımlarının Azerbaycan'da geleneksel olarak kızamığa karşı kullanılıyor olması (Damirov ve diğerleri, 1983; Tzitzin ve diğerleri, 1963) ve bitkinin meyvelerinin kızamık virüsüne karşı antiviral etkiye sahip olduğunun daha önceki çalışmalarda rapor edilmiş olması (Milenkovic-Andjelkovic ve diğerleri, 2015) *C. mas*. 'ın ülseratif kolit üzerinde bu mekanizma ile etkinlik sağlamış olabileceğini de düşündürmüştür. Bununla beraber, son yıllarda, diyabetle kolit arasında bir bağlantının olabileceğine, bu iki hastalığın birlikte ortaya çıkması durumunda da çeşitli komplikasyonların oluşabileceğine yönelik bildirimler yapılmaktadır (Maconi ve diğerleri, 2014). Kronik kolit tedavisinde insülinin potansiyel tedavi edici ajan

olarak kullanılabileceği ile ilgili çalışmalar mevcuttur (Yassin ve diğerleri, 2018). Yapılan alışmalar, plaseboya kıyasla, *C. mas* meyvelerinin serum insülin seviyelerini önemli ölçüde arttırdığını ortaya koymuştur (Shamsi ve diğerleri, 2011). *C. mas*'ın ülseratif kolitteki etkinliğinin bu mekanizma üzerinden de sağlanmış olabileceği ileri sürülebilir.

.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Ülseratif kolit, inflamasyon, mukozal doku hasarı ve bozulmuş immun yanıtla karakterize kronik bir gastrointestinal sistem hastalığıdır. Patogenezi pek çok faktöre bağlı olmakla birlikte tam olarak aydınlatılamamış olup, hastalıkla mücadelede etkin tedavi arayışları devam etmektedir.

Çalışmamızda, halk arasında gastrointestinal şikâyetleri gidermek amacıyla kullanılan *Cornus mas* L. bitkisinin meyvelerinden hazırlanan sulu metanollü ekstrenin ve bu ekstreden elde edilen alt ekstrelerin, sıçanlarda oluşturulan TNBS-nedenli ülseratif kolit modeli üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Çalışmamızda, bitkinin etnomedikal kullanımının yanında üzerinde daha önce yapılmış olan antioksidan ve anti-inflamatuvar aktivite çalışmalarında ortaya konulmuş olan etkiler de göz önünde tutulmuş ve kolit tedavisinde potansiyel tedavi edici etki oluşturabileceği düşünülmüştür. Elde ettiğimiz bulgular, çalışmamızın hipotezini doğrulanmıştır. Bununla birlikte, araştırma sonuçlarımız daha önce yapılan çalışmalarda elde edilen bulgularla paralellik göstermiştir.

Daha önce yapılan çalışmalarda, *C. mas* meyvelerinde, çeşitli rahatsızlıkların tedavisinde kullanılan flavonoit, antosiyanin, fenolik asit, tanen ve karotenoit tipi bileşikler ile C vitamini tespit edilmiştir (Asgary ve diğerleri, 2014; Hosseinpour-Jaghdani, 2017; Tural ve Koca 2008). Yapılan biyoaktivite çalışmalarında, bu bileşik gruplarının hem semptomların hafifletilmesinde hem de antioksidan ve anti-inflamatuvar etkileri nedeniyle ülseratif kolitte koruyucu ve tedavi edici etkileri rapor edilmiştir. Dolayısıyla, *C. mas* ekstresi içerisindeki bu bileşiklerden her birinin, daha düşük dozlarda ve farklı mekanizmalarla sinerjik etki oluşturduğu düşünülmüştür.

İleri çalışmalarda, biyolojik aktiviteden sorumlu olabilecek diğer bileşiklerin belirlenmesi hedeflenmektedir. Tespit edilecek uygun bir bileşik veya bileşik grubu üzerinden standardize edilecek *C. mas* meyve ekstresi içeren kolon hedefli bir formülasyonun geliştirilmesi düşünülmektedir.



## KAYNAKLAR

- Abdollahi, B., Abbasi, M.M., Milani, P.Z., Nourdadgar, A.S., Khojasteh, S.M.B., and Nejati, V. (2014). Hydro-methanolic extract of *Cornus mas* L. and blood glucose, lipid profile, and hematological parameters of male rats. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 16, e17784.
- Ackerman, Z., Karmeli, F., Cohen, P., and Rachmilewitz, D. (2003). Experimental colitis in rats with portal hypertension and liver disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 9, 18-24.
- Akalın, Ş. (1952). *Buyuk Bitkiler Klavuzu*, (Cilt 1-2). Ankara, s, 752
- Alavian, S.V., Banihabib, N., Haghi, M.E., and Panahi, F. (2014). Protective Effect of *Cornus mas* Fruits Extract on Serum Biomarkers in CCl<sub>4</sub>-Induced Hepatotoxicity in Male Rats. *Hepatitis Monthly*, 14,(4), e10330.
- Altundağ, E., and Öztürk, M. (2011). Ethnomedicinal studies on the plant resources of east Anatolia, Turkey. *Procedia Social and Behavioral Sciences*. 19, 756–777.
- Asadov, S., Ibrahimov, Z.A., and Sadigova S.A. (1990). Zoghal (*Cornus mas* L.). *Azerbaijan Academy of Science, Institute of Botany*, Elm, Baku, s, 72.
- Asgary, S., Rafieian-Kopaei, M., Shamsi, F., Najafi, S., and Sahebkar, A. (2014). Biochemical and histopathological study of the anti-hyperglycemic and anti-hyperlipidemic effects of cornelian cherry (*Cornus mas* L.) in alloxan-induced diabetic rats. *Journal of Complementary Integrative Medicine*, 11, 63–69.
- Arslan, Serap. (2003). İnflamtuvar Barsak Hastalıkları. [kitap yaz.] Ünal Yasavul. *Hacettepe İç Hastalıkları Ders Kitabı*. Ankara : Hacettepe Üniversitesi, 2003. s, 604-613
- Ballester, I., Daddaoua, A., Posadas, R.L., Nieto, A., Suarez, M.D., and Zarzuelo, A. (2007). The bisphosphonate alendronate improves the damage associated with trinitrobenzenesulfonic acid-induced colitis in rats. *British Journal of Pharmacology*, 151, 206–215.
- Badalica-Petrescu, M., Dragan, S., Ranga, F., Fetca, F., and Socaciu, C. (2014). Comparative HPLC-DAD-ESI (+) MS fingerprint and quantification of phenolic and flavonoid composition of aqueous leaf extracts of *Cornus mas* and *Crataegus monogyna* in relation to their cardiotonic potential. *Notulae Botanicae Horti Agrobotanici Cluj-Napoca*, 42, 9–18.
- Baytop, T. (1963). *Medicinal and Poisonous Plants of Turkey*. Istanbul University Publications, Istanbul, Turkey. s, 269
- Baytop, T. (1984). *Türkiye’de Bitkilerle Tedavi*. İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, No:40. s, 298-299.

- Baytop, T. (1994). *Türkçe Bitki Adları Sözlüğü*. Türk Dil Kurumu Yayınları, Öncü Basımevi, Ankara, s,176.
- Bamias, G., Kaltsa, G., and Ladas, S.D. (2011). Cytokines in the pathogenesis of ulcerative colitis. *Discovery Medicine*, 11, (60), 459-467.
- Behrangi, N., Ghafoori, H., Farahmand, Z., Khani, E.M., and Sanati, M.H. (2015). Comparison among cornelian cherry and *Prunus cerasus* according to phenolic content and antioxidant capacity by three various methods of extraction. *Food and Nutrition Sciences*, 6, 1166–1173.
- Bertova, L. (1984). Cornales dienotvare., Bertova, L. (Editör), *Flora Slovenska 4. Veda*, Bratislava, Slovakia, s, 389–415.
- Browicz, K. (1986). *Chrology of Tees and Shrubs in South-West Asia and Adjacent Regions*. Institute of Denrology Polis Academy of Sciences, Kornik, Poland s,14.
- Bulut B, (2006) *Manavgat (Antalya) yöresinin faydalı bitkileri*, Yüksek Lisans Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Isparta, s, 104
- Celep, E., Aydın, A., Kırmızıbekmez, H., and Yeşilada, E. (2013). Appraisal of *in vitro* and *in vivo* antioxidant activity potential of cornelian cherry leaves. *Food and Chemical Toxicology*, 62, 448–455.
- Chamberlain, D.F. (1982). *Cornus* L. In: Davis PH editor. *Flora of Turkey and the East Aegean Islands. Vol. 4*. Edinburgh: The University Press; s, 540-541.
- Chevallier, A., (1996). *The Encyclopedia of Medicinal Plants*. Darling Kindersley Ltd, London, s, 77
- Christer, G., B., Peterson, D., Elisabeth, E., and Taha, Y. (2002). A new method for the quantification of cationic proteins in feces: Establishment of normal levels and clinical application in patients with inflammatory bowel disease. *The American Journal of Gastroenterology*, 97, (7), 1755-1762.
- Cosmulescu, S., Trandafir, I., and Nour, V. (2017). Phenolic acids and flavonoids profiles of extracts from edible wild fruits and their antioxidant properties. *International Journal of Food Properties*, 20(12), 3124-3134.
- Crawford, James M. ve Kumar, Viray. (2003). Ağız Boşluğu ve Gastrointestinal Sistem. [kitap yaz.] Vinay Kunar, Ramzi S. Cortan ve Stanley L. Robbins. *Robbins Temel Patoloji*. İstanbul : Nobel Tıp Kitabevleri , 2003, s, 572-577.
- Cunliffe, Rob. (2011). İnflamatuar barsak hastalığı. [kitap yaz.] Richard G. Long ve Brian B. Scott. *Gastroenteroloji ve Karaciğer Hastalıkları*. İstanbul : İstanbul Medikal Yayıncılık, 2011, s, 110-137.
- Çelik, S., Bakırcı, I. and Sat, I.G. (2006). Physicochemical and organoleptic properties of yogurt with cornelian cherry paste. *International Journal of Food Properties*, 9, 401–408.

- Damirov I.A., Prilipko L.I., Shukurov D.Z., and Kerimov J.B. (1983). Medicinal Plants of Azerbaijan (in Russian), *Maarif*, Baku, s, 319
- De Biaggi, M., Donno, D., Mellano, M.G., Riondato, I., Rakotoniaina, E.N., and Beccaro, G.L. (2008). *Cornus mas* L. fruit as a potential source of natural healthpromoting compounds: physico-chemical characterisation of bioactive components. *Plant Foods for Human Nutrition*, 73, (2), 89-94.
- Demirci, S., and Özhatay, N. (2012). An Ethnobotanical Study in Kahramanmaraş (Turkey); Wild Plants Used For Medicinal Purpose in Andırın, Kahramanmaraş. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 9, (1), 75-92.
- Deng, S., Batı, B.J., and Jensen, C.J. (2013). UPLC-TOF-MS Characterization and Identification of Bioactive Iridoids in *Cornus mas* L. fruit. *Journal of Analytical Methods in Chemistry*, 710972.
- Didin, M., Kızılaslan, A., ve Fenercioglu, H. (2000). Malatya’da Yetistirilen Bazı Kızılcık Çesitlerinin Nektera, İşlenmeye Uygunluklarının Belirlenmesi Üzerine Bir Arastırma. *Gıda*, 25, 435-441.
- Dinda B., Kyriakopoulos, A.M., Dinda, S., Zoumpourlis, V., Thomaidis, N.S., Velegaki, A., Markopoulos, C., and Dinda M. (2016). *Cornus mas* L. (Cornelian Cherry), an important European and Asian traditional food and medicine: Ethnomedicine, phytochemistry and pharmacology for its commercial utilization in drug industry. *Journal of Ethnopharmacology*, 193, 670–690.
- Di Novella, R., Di Novella, N., De Martino, L., Mancini, E., and De Feo, V. (2013). Traditional plant use in the National Park of Cilento and Vallo di Diano, Campania, Southern Italy. *Journal of Ethnopharmacology*, 145, 328–342.
- Doğru Koca, A., and Yıldırım Ş. (2010). Ethnobotanical Properties of Akçakoca District in Düzce (Turkey). *Hacettepe Journal of Biology and Chemistry*, 38 (1), 63-69.
- Dragan, S., Badalica, M., Duicu, O., and Socaciu, C. (2014). Comparative cardioprotective effects of *Crataegus monogyna*, *Cornus mas* L. and *Prunella vulgaris* L. on neonatal rat cardiomyocytes. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 20, (5), A34.
- Drkenda, P., Spahic, A., Begic- Akagic, A., Gasi, F., Vranac, A., Hudina, M., and Blanke, M. (2014). Pomological characteristics of some autochthonous genotypes of cornelian cherry (*Cornus mas* L.) in Bosnia and Herzegovina. *Erwerbs-Obstbau* 56, 59–66.
- Du, C.T., and Francis, F.J. (1973a). Anthocyanins from *Cornus mas* L. *Phytochemistry*, 12, 2487–2489.
- Du, C.T., and Francis, F.J. (1973b). New anthocyanin from *Cornus mas* L. *HortScience*, 8, 29–30.

- Dülger, B., and Gönüz, A. (2014). Antimicrobial activity of some Turkish medicinal plants. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 7, 1559-1562.
- Ecevit Genç, G., and Özhatay, N. (2006). An Ethnobotanical Study in Çatalca (European Part Of Istanbul) II. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 3, (2), 73-89.
- Egea, T., Signorini, M.A., Bruschi, P., Rivera, D., Obon, C., Alcaraz, F., and Palazou, J.A. (2015). Spirits and liqueurs in European traditional medicine: their history and ethnobotany in Tuscany and Bologna (Italy). *Journal of Ethnopharmacology*, 175, 241–255.
- Erel, O. (2005). A new automated colorimetric method for measuring total antioxidant status. *Clinical Biochemistry*. 38, 1103-1111.
- Es Haghi, M., Dehghan, G., Banihabib, N., Zare, S., Mikaili, P., and Panahi, F. (2014). Protective effects of *Cornus mas* L. fruit extract on carbon tetrachloride induced nephrotoxicity in rats. *Indian Journal of Nephrology*, 24, 291–296.
- Forman, V., Haladova, M., Grancai, D., and Fickova, M. (2015). Antiproliferative Activities of Water Infusions from Leaves of Five *Cornus* L. species. *Molecules*, 20, 22546–22552.
- Francik, R., Kryczyk, J., Krosniak, M., Berkoz, M., Sanocka, I., and Francik, S. (2014). The neuroprotective effect of *Cornus mas* on brain tissue of Wistar rats. *The Scientific World Journal*, 847368.
- Fujita, T., Sezik, E., Tabata, M., Yeşilada, E., Honda, G., Takeda, Y., Tanaka, T., and Takaishi Y. (1995). Traditional medicine in Turkey VII. Folk medicine in middle and west Black Sea regions. *Economic Botany*, 49, (4), 406-422.
- Gao, D., Li, Q., Gao, Z., and Wang, L. (2012). Antidiabetic Effects of Corni Fructus Extract in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Yonsei Medical Journal*, 53, (4), 691–700.
- Gautam, M.K., Ghatule, R.R., Singh, A., Kumar, M., and Goel R.K. (2013). Healing effect of *Terminalia chebula* Fruit extract on trinitrobenzene sulfonic acid induced Colitis in rat. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*, 57, (3), 325–336.
- Gautam M.K., Purohit V., Agarwal M., Singh A., and Goel R.K. (2014). *In Vivo* Healing Potential of *Aegle marmelos* in Excision, Incision, and Dead Space Wound Models. *The Scientific World Journal*, 740107, 9.
- Gökbulut, A. (2011). *Türkiye'de Yetişen Bazı Inula L. Türleri Üzerinde Farmakognozik Araştırmalar*, Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 86.
- Güler, B., Kümüştekin, G., Egurlu, E. (2015). Contribution to the traditional uses of medicinal plants of Turgutlu (Manisa-Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 176, 102–108.

- Gürbüz, İ., Yeşilada, E., and Ito, S. (2009) An anti-ulcerogenic flavonoid diglucoside from *Equisetum palustre* L. *Journal of Ethnopharmacology*, 121, 360-365.
- Güreş, N. (2010). Sıçanlarda kolit modelinde etil piruvatın inflamatuvar yanıt üzerine etkisinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir, s, 24
- Hassanpour, H., Hamidoghli, Y., and Samizadeh, H. (2012). Some fruit characteristics of Iranian cornelian cherries (*Cornus mas* L.). *Notulae Botanicae Horti Agrobotanici Cluj-Napoca*, 40, (1), 247-252.
- Haghi, M.E., Zare, S., Banihabib, N., Nejati, V., Farokhi, F., and Mikaili, P. (2012). Cardioprotective effect of *Cornus mas* fruit extract against carbon tetrachloride induced- cardiotoxicity in albino rats. *Journal of Basic and Applied Scientific Research*, 2, 11106–1111.
- Hosseinpour-Jaghdani, F., Shomali, T., Gholipour-Shahraki, S., Rahimi-Madiseh, M., and Rafieian-Kopaei, M. (2017). *Cornus mas*: a review on traditional uses and pharmacological properties. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, 14, (3), 20160137.
- Horvath, G., Turcsi, E., Molnar, P., Szabo, L.G., and Deli, J. (2007). Isolation and identification of carotenoids in the fruit of cornelian cherry (*Cornus mas* L.). *Planta Medica*, 73, 286–288.
- Hsu, P.C., Tsai, Y., Lai, J., Wu, C., Lin, S., and Huang, C. (2014). Integrating traditional Chinese medicine healthcare in to diabetes care by reducing the risk of developing kidney failure among type 2 diabetic patients: a population-based case control study. *Journal of Ethnopharmacology*, 156, 358–364.
- Idolo, M., Motti, R., and Mazzoleni, S. (2010). Ethnobotanical and phytomedicinal knowledge in a long- history protected area, the Abruzzo, Lazio and Molise National Park (Italian Apennines). *Journal of Ethnopharmacology*, 127, 379–395.
- Jaric, S., Popovic, Z., Macukanovic-Jocic, M., Djurdjevic, L., Mijatovic, M., Karadzie, B., Mitrovic, M., and Pavlovic, P. (2007). An ethnobotanical study on the usage of wild medicinal herbs from Kopaonik Mountains (Central Serbia). *Journal of Ethnopharmacology*, 111, 160–175.
- Jayaprakasam, B., Olson, L.K., Schutzki, R.E., Tai, M.H., and Nair, M.G. (2006). Amelioration of obesity and glucose intolerance in high-fat-fed C57BL/6 mice by anthocyanins and ursolic acid in cornelian cherry (*Cornus mas* L.). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54, 243–248.
- Jensen, S.R., Kjaer, A., and Nielsen, B.J. (1973). Loniceroside (secologanin) in *Cornus officinalis* and *C. mas*. *Phytochemistry* 12, 2064–2065.
- Jia, W., Gao, W., and Tang, L. (2003). Antidiabetic herbal drugs officially approved in China. *Phytotherapy Research*, 17, 1127–1134.

- Ji, H., Pettit, A., Ohmura, K., Ortiz-Lopez, A., Duchatelle, V., Degott, C., Gravallesse, E., Mathis, D., and Benoist, C. (2002) Critical Roles for Interleukin 1 and Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  in Antibody-induced Arthritis. *Journal of Experimental Medicine*, 196, (1), 77.
- Kayacık, H. (1966). *Orman ve Park Ağaçlarının Özel Sistematiği*. İstanbul, İstanbul Üniversitesi Orman Fakültesi Yayın No:106, s.164-169.
- Kalyoncu, H. (1999, 15-16 Ekim). *Karadeniz Bölgesi Modern Meyve Yetistiriliciliği içinde Kızılcığın (Cornus mas L.) Yeri ve Önemi*. Karadeniz Bölgesinde Tarımsal Üretim ve Pazarlama Sempozyumu, Samsun, 131-137.
- Kawada, M., Arihiro, A., and Mizoguchi E. (2007). Insights from advances in research of chemically induced experimental models of human inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*. 13, (42), 5581–5593.
- Kazimierski, M., Regula, J., and Molska, M. (2019). Cornelian Cherry (*Cornus mas* L.) – Characteristics, Nutritional and Pro-health. *Properties. Acta Scientiarum Polonorum Technologia Alimentaria*, 18, (1), 5–12.
- Ke, F., Yadav, P.K., and Ju, L.Z. (2012). Herbal Medicine in the Treatment of Ulcerative Colitis. (2012). *The Saudi Journal of Gastroenterology*, 18, (1), 3–10.
- Klimenko, S. (2004). The Cornelian Cherry (*Cornus mas* L.): Collection, Preservation, and Utilization of Genetic Resources. *Journal of Fruit Ornamental Plant Research*, 12, 93-98.
- Kim, J., J., Shajib, M., S., Manocha, M., M., and Khan, W., I. (2012). Investigating Intestinal Inflammation in DSS-induced Model of IBD. *Journal of Visualized Experiments*, 60, e3678.
- Korkmaz, M., and Karakurt, E. (2015). An ethnobotanical investigation to determine plants used as folk medicine in Kelkit (Gümüşhane/Turkey) district. *Biological Diversity and Conservation*, 8, (3), 290-303.
- Kopaei, R.M., Asgary, S., Adelnia, A., Setorki, M., Khazaei, M., Kazemi, S., and Shamsi, F. (2011). The effects of cornelian cherry on atherosclerosis and atherogenic factors in hypercholesterolemic rabbits. *Journal of Medicinal Plants Research*, 5, (13), 2670-2676.
- Kökosmanlı, M., ve Keleş, F. (2000). Erzurum’da Yetiştirilen Kızılcık Meyvesinin Marmelat ve Pulpa İşlenerek Değerlendirilmesi. *Gıda*, 25, (4): 289- 298.
- Krivoruchko, E.V. (2014). Carboxylic acids from *Cornus mas* L. *Chemistry of Natural Compounds*, 50, 112–113.
- Krivoruchko, E.V., Samoilova, V.A. and Kovalev, V.N. (2011). Constituent composition of essential oil from *Cornus mas* L. flowers. *Chemistry of Natural Compounds*, 47, 646-647.

- Krośniak, M., Gastol, M., Szalkowski, M., Zagrodzki, P., and Derwicz, M. (2010). Cornelian cherry (*Cornus mas* L.) juices as a source of minerals in human diet. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 73(17-18):1155-1158
- Krzysciak, P., Krosniak, M., Gastol, M., Ochonska, D., and Krzysciak, W. (2011). Antimicrobial activity of Cornelian cherry (*Cornus mas* L.). *Postepy Fitoterapii*. 4, 227–231.
- Kucharska, A.Z., Szumny, A., Letowska, A.S., Piorecki, N., and Klymenko, S.V. (2015). Iridoids and anthocyanin in cornelian cherry (*Cornus mas* L.) cultivars. *Journal of Food Composition and Analysis*, 40, 95-102.
- Leskovac, A., Joksic, G., Jankovic, T., Savikin, K., and Menkovic, N. (2007). Radioprotective properties of the phytochemically characterized extracts of *Crataegus monogyna*, *Cornus mas* L. and *Gentianella austriaca* on human lymphocytes *in vitro*. *Planta Medica*, 73, 1169–1175.
- Lewis, W.H., and Elvin-Lewis, M.P.F. (1977). *Medical Botany: Plants Affecting Human Health* (2nd edition)., New York, John Wiley and Sons, s, 120
- Luna, L.G. (1968). *Manuel of histologic staining methods of Armed Forces Institute of Pathology*. New York: McGraw-Hill Book, 1-36.
- Maconi, G., Furfaro, F., Sciuriti, R., Bezzio, C., Ardizzone, S., and Franchis, R. (2014). Glucose intolerance and diabetes mellitus in ulcerative colitis: Pathogenetic and therapeutic implications. *World Journal of Gastroenterology*, 20(13): 3507–3515.
- Mamedov, N., and Craker, L.E. (2004). Cornelian cherry. A prospective source for phytomedicine. *Acta Horticulturae*, 629, 83–86.
- Marín, M., María Giner, R., Ríos, J.L., and Recio, M.C. (2013). Intestinal anti-inflammatory activity of ellagic acid in the acute and chronic dextrane sulfate sodium models of mice colitis. *Journal of Ethnopharmacology*, 150, (3), 925-934.
- McGuffin, M., Hobbs, C., Upton, R., and Goldberg, A. (1997). *The American Herbal Products Association's Botanical Safety Handbook*. Boca Raton FL, CRC Press, s, 37.
- Milackova, I., Mescanova, M., Sevcikova, V., and Mucaji, P. (2017). Water leaves extracts of *Cornus mas* and *Cornus kousa* as aldose reductase inhibitors: the potential therapeutic agents *Chemical Papers*, 71, 2335-2341.
- Milenkovic-Andjelkovic, A.S., Andjelkovic, M.Z., Radovanovic, A.N., Radovanovic, B.C., and Nikolic, V. (2015). Phenol composition, DPPH radical scavenging and antimicrobial activity of Cornelian cherry (*Cornus mas* L.) fruit and leaf extracts. *Hemijaska Industrija*. 69, 331–337.
- Mirbadalzadeh, R., and Shirdel, Z. (2012). Antihyperglycemic and antihyperlipidemic effects of *Cornus mas* L. extract in diabetic rats compared with glibenclamide. *Hormones and Signaling*, 47, 8969–8972.

- Miraldi, E., Ferri, S., and Mostaghimi, V. (2001). Botanical drugs and preparations in the traditional medicine of West Azerbaijan (Iran). *Journal of Ethnopharmacology*, 75, 77–87.
- Moldovan, B., Filip, A., Clichici, S., Suharoschi, R., Bolfa, P., and David L. (2016). Antioxidant activity of cornelian cherry (*Cornus mas* L.) fruits extract and the in vivo evaluation of its anti-inflammatory effects. *Journal of Functional Foods*, 26, 77-87.
- Motavallian-Naeini, A., Andalib, S., Rabbani, M., Mahzouni P., Afsharipour, M., and Minaian, M. (2012). Validation and optimization of experimental colitis induction in rats using 2, 4, 6- trinitrobenzene sulfonic acid. *Research in Pharmaceutical Sciences*, 7(3): 159-169.
- Mousavizadeh, K., Rahimian, R., Fakhfouri, G., Aslani, F.S., and Ghafourifar, P (2009). Anti-inflammatory effects of 5-HT receptor antagonist, tropisetron on experimental colitis in rats. *European Journal of Clinical Investigation*, 39, (5), 375-383.
- Mustafa, B., Hajdari, A., Krasniqi, F., Hoxha, E., Ademi, H., Quave, C.L., and Pieroni, A. (2012). Medical ethnobotany of the Albanian Alps in Kosovo. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 8, (1), 6.
- Ogawa, Y., Kanatsu, K., Iino, T., Kato, S., Jeong, Y.I., Shibata, N., Takada, K., and Takeuchi, K. (2002). Protection against dextran sulfate sodium-induced colitis by microspheres of ellagic acid in rats. *Life Sciences*, 71, (7), 827-39.
- Özdemir Nath, E., and Kültür, Ş. (2016). Natural dye plants in Savaştepe (Balıkesir, Turkey). *Journal of Faculty of Pharmacy of Istanbul University*, 46, (2), 89-95.
- Queiroz, C., AA., Fonseca, S., G., C., Frota, P., B., Figueiredo, Í., L., Aragão, K., S., Magalhães, C., E., C., Carvalho, C., BM., Lima, A., Â., M., Ribeiro, R., A., Guerrant, R., L., Moore., S., R., and Oriá S., R. (2014), Zinc treatment ameliorates diarrhea and intestinal inflammation in undernourished rats. *BMC Gastroenterology*, 14, 136.
- Patel, M.A., Patel, P.K., and Patel, M.B. (2010). Aqueous Extract of *Ficus bengalensis* Linn. Bark for Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Young Pharmacist*, 2(2), 130-136.
- Pawlowska, A.M., Camangi, F., and Braca, A. (2010). Quali-quantitative analysis of flavonoids of *Cornus mas* L. (Cornaceae) fruits. *Food Chemistry*, 119, 1257-1261.
- Pereira, S.R., Pereira, R., Figueiredo, I., Freitas, V., Dinis, T.C.P., and Almeida L.M. (2017). Comparison of anti-inflammatory activities of an anthocyanin-rich fraction from Portuguese blueberries (*Vaccinium corymbosum* L.) and 5-aminosalicylic acid in a TNBS-induced colitis rat model. *PLOS ONE*, 12, (3) e0174116.

- Perova, I.B., Zhogova, A.A., Poliakova, A.V., Éller, K.I., Ramenskaia, G.V., and Samylina, I.A. (2014). Biologically active substances of cornelian cherry fruits (*Cornus mas* L.). *Voprosy pitaniia*, 83(5):86- 94.
- Pieroni, A., Giusti, M.E., Munz, H., Lenzarini, C., Turkovic, G., and Turkovic, A. (2003). Ethnobotanical knowledge of the Istro- Romanians of Zejane in Croatia. *Fitoterapia*, 74, 710–719.
- Pieroni, A. (2008). Local plant resources in the ethnobotany of Theth, a village in the Northern Albanian Alps. *Genetic Resources and Crop Evolution*, 55, 1197–1214.
- Pieroni, A., Cianfaglione, K., Nedelcheva, A., Hajdari, A., Mustafa, B., and Quave, C.L. (2014). Resilience at the border: traditional botanical knowledge among Macedonians and Albanians living in Gollobordo, Eastern Albania. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 10, 31.
- Pırlak, L. (1997). Bazı uygulamaların kızılçık (*Cornus mas* L.) tohumlarının çimlenmesi üzerine etkileri. *Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 28, (2), 212-221.
- Polat, R., Çakilcioglu, U., and Satil, F. (2013). Traditional uses of medicinal plants in Solhan (Bingol-Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 148, 951–963
- Polinicencu, C.F., Popescu, H., and Nistor, C. (1980). Vegetal extracts for cosmetic use: 1. Extracts from fruits of *Cornus mas*. Preparation and characterization. *Clujul Medical*, 53, 160–163.
- Reich, L. (1996). Cornelian cherry: from the shores of Ancient Greece. *Arnoldia*, 56, 2–7.
- Reimund, J.M., Wittersheim, C., Dumont, S., Muller, C.D., Baumann, R., Poindron, P., and Duclos, B. (1996). Mucosal inflammatory cytokine production by intestinal biopsies in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Journal of Clinical Immunology*, 16, (3), 144.
- Reinecker, H.C., Steffen, M., Witthoeft T., Pflueger, I., Schreiber, S., MacDermott, R.P., and Raedler A. (1993) Enhanced secretion of tumour necrosis factor- $\alpha$ , IL-6, and IL-1  $\beta$  by isolated lamina propria mononuclear cells from patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Clinical and Experimental Immunology*. 94, (1)174-81.
- Rexhepi, B., Mustafa, B., Hajdari, A., Rushidi-Rexhepi, J., Quave, C.L., and Pieroni, A. (2013). Traditional medicinal plant knowledge among Albanians, Macedonians and Gorani in the Sharr Mountains (Republic of Macedonia). *Genetic Resources and Crop Evolutio*, 60, 2055–2080
- Rasouljan, H., Shahryar, H.A., Abbaspour, R., and Lotfi, H. (2012). Effects of Dietary Inclusion of Cornelian Cherry (*Cornus mas* L.) Fruit on Body Weight, Insulin Level and Glycemic Status of Hamsters. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 15, (11): 547-550.

- Rop, O., Mlcek, J., Kramarova, D., and Jurikova, T. (2010). Selected cultivars of cornelian cherry (*Cornus mas* L.) as a new food source of human nutrition. *African Journal of Biotechnology*, 9, 1205–1210.
- Roth, S., Spalinger, M.R., Gottier, C., Biedermann, L., Zeitz, J., and Lang, S. (2016). Bilberry-Derived Anthocyanins Modulate Cytokine Expression in the Intestine of Patients with Ulcerative Colitis. *PLOS ONE*, 11, (5), e0154817.
- Rudrapaul, P., Kyriakopoulos, A.M., De, U.C., Zoumpourlis, V., and Dinda, B. (2015). New flavonoids from the fruits of *Cornus mas* L., Cornaceae. *Phytochemistry Letters*, 11, 292–295.
- Sakai, S., Nishida, A., Ohno, M., Inatomi, O., Bamba, S., Sugimoto, M., Kawahara, M., and Andoh, A. (2019). Astaxanthin, a xanthophyll carotenoid, prevents development of dextran sulphate sodium-induced murine colitis. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 64, (1), 66–72.
- Sanchez-Muñoz, F., Dominguez-Lopez, A., and Yamamoto-Furusho, J.K. (2008). Role of cytokines in inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*, 21, 14,(27), 4280-4288.
- Sarker, S.D., Latif, Z., and Gray, A.I. (2005). *Natural Products Isolation* (2nd edition). Totowa, New Jersey: Humana Press, s, 516
- Saric- Kundalic, B., Dobes, C., Klatte- Asselmeyer, V., And Saukel, J. (2011). Ethnobotanical survey of traditionally used plants in human therapy of east, north and north-east Bosnia and Herzegovina. *Journal of Ethnopharmacology*, 133, 1051–1076.
- Savikin, K., Zdunic, G., Jankovic, T., Stanojkovic, T., Juranic, Z., and Menkovic, N. (2009). *In vitro* cytotoxic and antioxidative activity of *Cornus mas* L. and *Cotinus coggygia*. *Natural Product Research*, 23, (18): 1731-1739.
- Savikin, K., Zdunic, G., Menkovic, N., Zivkovic, J., Cujic, N., Terescenko, M., and Bijovic, D. (2013). Ethnobotanical study on traditional use of medicinal plants in South-Western Serbia, Zlatibor district. *Journal of Ethnopharmacology*, 146, 803–810.
- Schafer, P. (2011). *The Chinese Medicinal Herb Farm: A Cultivator's Guide to Small-scale Organic Herb Production*. Chelsea, USA,, Green Publishing, s.150.
- Seeram, N.P., Schutzki, R., Chandra, A., and Nair, M.G. (2002). Characterization, quantification and bioactivities of anthocyanins in *Cornus* species. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50, 2519–2523.
- Sengul, M., Eser, Z., and Ercisli, S. (2014). Chemical properties and antioxidant capacity of cornelian cherry genotypes grown in Coruh valey of Turkey. *Acta scientiarum Polonorum: Hortorum Cultus*, 13(4), 73-82.

- Serteser, A., Kargiöglu, M., Gok, V., Bağcı, Y., Özcan, M.M., and Arslan, D. (2009). Antioxidant properties of some plants growing wild in Turkey. *Grasas y Aceites*, 60 (2),147-154.
- Shamsi, F., Asgary, S., Rafieian, M., Kazemi, S., and Adelnia, A. (2011). Effects of *Cornus mas* L. on blood glucose, insulin and histopathology of pancreas in alloxan-induced diabetic rats. *Journal of Isfahan Medical School*, 29 (147). 929-938.
- Sina, C., Ion, T., and Violeta N. (2017). Phenolic acids and flavonoids profiles of extracts from edible wild fruits and their antioxidant properties. *International Journal of Food Properties*, 20(12), 3124-3134.
- Sochor, J., Jurikova, T., Ercisli, S., Mlcek, J., Baron, M., Balla, S., Yilmaz, S.O. and Necas, T. (2014). Characterization of cornelian cherry (*Cornus mas* L.) genotypes- genetic resources for food production in Czech Republic. *Genetika*,46, 915–924.
- Sokolov S., and Zamotayev I. (1985). Directory of Medicinal Plants (in Russian), *Medicina*, Moscow, s, 976
- Soltani, R., Gorji, A., Asgary, S., Sarrafzadegan, N., and Siavash, M. (2015). Evaluation of the effects of *Cornus mas* L. fruit extract on glycemic control and insulin level in type 2 diabetic adult patients: a randomized double-blind placebo controlled clinical trial. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 740954.
- Sozanski, T., Kucharska, A.Z., Szumny, A., Magdalan, J., Bielska, K., Merwid-Lad, A., Wozniak, A., Dzimira, S., Piorecki, N., and Trocha, M. (2014). The protective effect of the *Cornus mas* L. fruits (cornelian cherry) on hypertriglyceridemia and atherosclerosis through PPAR $\alpha$  activation in hypercholesterolemic rabbits. *Phytomedicine*, 21, 1774–1784.
- Sozański, T., Kucharska, A.Z., Wiśniewski, j., Fleszar, M.G., Rapak, A., Gomułkiewicz, A., Dzięgiel, P., Magdalan, J., Nowak, A., Szumny, D., Matuszewska, A., Piorecki, N., Szeląg, A., and Trocha, M. (2019). The iridoid loganic acid and anthocyanins from the cornelian cherry (*Cornus mas* L.) fruit increase the plasma L-arginine/ADMA ratio and decrease levels of ADMA in rabbits fed a high-cholesterol diet. *Phytomedicine*, 52, 1–11.
- Szumny, D., Sozanski, T., Kucharska, A.Z., Dziewiszek, W., Piorecki, N., Magdalan, J., Chlebda-Sieragowska, E., Kupczynski, R., Szelag, A., and Szumny, A. (2015). Application of cornelian cherry iridoid-polyphenolic fraction and loganic acid to reduce intraocular pressure. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 939402.
- Tita, I., Mogosanu, G.D., and Tita, M.G. (2009). Ethnobotanical inventory of medicinal plants from the South-West of Romania. *Farmacía*, 57, 141–156.
- Townsend, C.M. Beauchamp R. D, Evers B.M., and Mattox K.L. (2012) *Sabiston Textbook of Surgery* (19th ed), Chapter 52; Colon and Rectum, s,1381-1410.

- Tubaş, F., Per, S., Taşdemir, A., Bayram, K.A., Yıldırım, M., Uzun, A., Saraymen, R., Gümüş, H., Elmalı, F., and Per, H. (2017). Effects of *Cornus mas* L. and *Morus rubra* L. extracts on penicillin-induced epileptiform activity: an electrophysiological and biochemical study. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 77: 45–56.
- Tural, S., and Koca, I. (2008). Physicochemical and antioxidant properties of cornelian cherry fruits (*Cornus mas* L.) grown in Turkey. *Scientia Horticultura*, 116, 362–366.
- Tural, S. (2006) Samsun ve Çevresinde Doğal Olarak Yetişen Kızılcıkların Antioksidan Kapasitesi, Yüksek Lisans tezi, On Dokuz\_Mayıs Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Samsun, s, 1.
- Türker, A.U., Yıldırım, A. B., and Karakaş, F.P. (2012). Antibacterial and Atitumor activites of some wild fruits grown in Turkey, *Biotechnology and Biotechnology Equipment*, 26(1), 2765-2772.
- Tzitzin, N., Anichkov, C., and Itzkov, N. (1963) *Atlas of Medicinal Plants of USSR (in Russian)*. Moscow. Gosmed, s, 99
- Ülkümen, I. ve Özbek, S. (1950). *Modern Meyvecilik*. Ankara. A.U Basımevi, s, 362.
- Ülkümen, L. (1973). *Bağ Bahçe Ziraati*. Erzurum. Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Yayınları, No:128, s, 145.
- West, B.J., Deng, S., Jensen, C.J., Palu, A.K., and Berrio, L.F. (2012). Antioxidant, toxicity and iridoid tests of processed cornelian cherry fruits. *International Journal of Food Science and Technology*, 47, 1392–1397.
- Wiechelman, K.J., Braun, R.D., and Fitzpatrick, J.D. (1988). Investigation of the bicinchoninic acid protein assay: identification of the groups responsible for color formation. *Analytical Biochemistry*, 175, (1), 231-237.
- Wyman, D. (1965). *Trees for American Gardens*. New York. The Macmillan Company, s, 502.
- Yaltırık, F. (1981). *Dendroloji-I Orman ve Parklarındaki Bazı Yapraklı Ağaç ve Ağaççıkların Kışın Tanınması*. İstanbul. İ.Ü. Orman Fakültesi Yayınlarından Yayım No. 299.
- Yalcinkaya, E., Kaşka, N., Guloğlu, U., ve Karabat, S. (1999, 14-17 Eylül). Malatya'da Seleksiyonu Yapılan Aşılı Kızılcık Tiplerinin Pomolojik Özellikleri. Türkiye III. Ulusal Bahçe Bitkileri Kongresi, Ankara. s,76-80.
- Yarım, G.F., Kazak, F., Sozmen, M., Koca, I., Albayrak,H., Yarım,M., Cenesiz,S., and Ozan,E. (2017). Investigation of the effect of cornelian cherry (*Cornus mas* L.) fruit extract against cisplatin-induced renal cell injury *in vitro*. *Turkish Journal of Biochemistry*, 42,(4), 435–443.

- Yassin, M., Sadowska, Z., Tritsarlis, K., Kissow, H., Hansen, C.H.F., Forman, J.L., Rogler, G., Troelsen, J.T., Pedersen, A.E. and Olsen, J. (2018). Rectal Insulin Instillation Inhibits Inflammation and Tumor Development in Chemically Induced Colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*, 12, (12), 1459–1474.
- Yener, S. (2013). *İnflamatuvar bağırsak hastalığı modelinde nanopartiküler sistemlerin in vitro/in vivo değerlendirilmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara. s, 63
- Yeşilada, E., Sezik, E., Honda, G., Takaishi, Y., Takeda, Y., and Tanaka, T. (1999). Traditional medicine in Turkey IX: folk medicine in north-west Anatolia. *Journal of Ethnopharmacology*, 64, 195–210.
- Yigit, D. (2018). Antimicrobial and Antioxidant Evaluation of Fruit Extract from *Cornus mas* . *Aksaray University Journal of Science and Engineering*, 2(1), 41-51.
- Yousefi, B., Abasi, M., Abbasi, M.M., and Jahanban-Esfahlan, R. (2015). Anti-proliferative properties of *Cornus mas* fruit in different human cancer cells. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 16, 5727–5731.
- Zarei, L., Sadrkhanlou, R., Shahrooz, R., Malekinejad, H., Eilkhani-zadeh, B., and Ahmadi, A. (2014). Protective effects of vitamin E and *Cornus mas* fruit extract on methotrexate induced cytotoxicity in sperms of adult mice. *Veterinary Research Forum*, 5, 21–27.
- Zargari, A. (1996). *Medicinal Plants (6th eddition)*. Tehran, Tehran University Publication, s, 538.
- Zargari, A. (1997). *Medicinal Plants Part B*. Tehran, Tehran University Press, s, 643–645.
- Zhu, H. and Li, Y.R. (2012). Oxidative stress and redox signaling mechanisms of inflammatory bowel disease: updated experimental and clinical evidence. *Experimental Biology and Medicine*, 237, 474-480.
- Zlatkovic, B.K., Bogosavljevic, S.S., Radivojevic, A.R. and Pavlovic, M.A. (2014). Traditional use of the native medicinal plant source of Mt. Rtanj (Eastern Serbia): ethnobotanical evaluation and comparison. *Journal of Ethnopharmacology*, 151, 704–713.



**EKLER**

## EK-1. Etik kurul onay belgesi

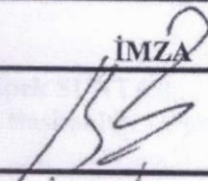
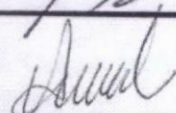
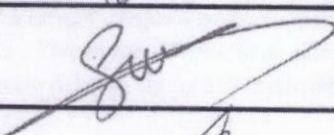
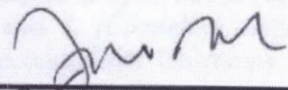
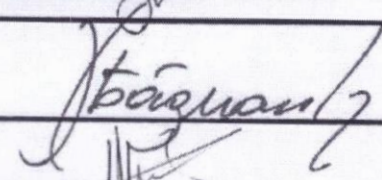
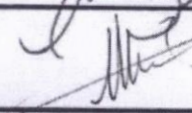
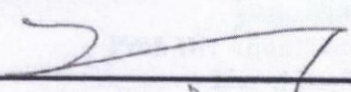
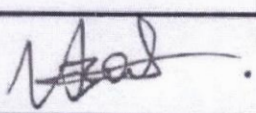
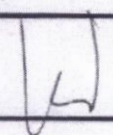
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |                                                                                     |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Evrak Tarih ve Sayısı: 16/08/2017-E.116577                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |  |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  | T.C.<br><b>GAZİ ÜNİVERSİTESİ</b><br>Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı   |  |
| Sayı : 66332047-604.01.02-<br>Konu : Değerlendirme ve Onay                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |  |  |
| <p style="text-align: center;"><b>Sayın Doç. Dr. İpek SÜNTAR</b><br/> <b>Farmakognozi Anabilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Üyesi</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |                                                                                     |  |
| <p>Araştırmacı grubu İpek SÜNTAR, Ali Osman ÇERİBAŞI, Can Kerem ÇEVİK'den oluşan, G.Ü.ET-17.059 kod numaralı ve "<i>Cornus mas L. (Kızılcık) Meyvelerinin İn vivo Deneysel Kolit Modeli Üzerindeki Etkilerinin Değerlendirilmesi</i>" başlıklı araştırma öneriniz incelenmiş ve Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesindeki ilkelere uygun olduğu saptanarak onaylanmasına oybirliği ile karar verilmiştir.</p> |  |                                                                                     |  |
| <p>Bilgilerinizi rica ederim.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  |                                                                                     |  |
| <p>It is unanimously approved that the research project numbered G.Ü.ET-17.059 and entitled "<i>Evaluation of the Effects of Cornus mas L. (Cornelian Cherry) fruits on in vivo Experimental Colitis Model</i>" is in compliance with Gazi University Animal Experiments Local Ethics Committee regulations.</p>                                                                                                                       |  |                                                                                     |  |
| <p>With my best regards.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |  |                                                                                     |  |
| <p style="text-align: right;">e-imzalıdır<br/> <b>Prof. Dr. Abdulkadir BEDİRLİ</b><br/> <b>Kurul Başkanı</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |                                                                                     |  |
| <p>Hayvan Türü : Rat Wistar Rat( Erkek)<br/> Hayvan Sayısı : 90</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  |                                                                                     |  |
| <p>Ek:1 Liste</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  |                                                                                     |  |

EK-1. (devam) Etik kurul onay belgesi

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ**  
**HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU TOPLANTI KATILIM**  
**LİSTESİ**

TOPLANTI TARİHİ :11.08.2017

TOPLANTI SAYISI : 07

| ADI-SOYADI                                   | İMZA                                                                                 |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Prof.Dr.Abdulkadir BEDİRLİ<br>(Başkan)       |    |
| Uzm.Dr.Mürşide Ayşe DEMİREL<br>(Başkan Yrd.) |    |
| Prof.Dr.Suna ÖMEROĞLU                        |   |
| Prof.Dr.Tuncay PEKER                         |  |
| Prof.Dr.Fatma AKAR                           |  |
| Prof.Dr.Emin Ümit BAĞRIAÇIK                  |  |
| Doç.Dr.Mecit Orhan ULUDAĞ                    |  |
| Doç.Dr.Süleyman YEŞİL                        |  |
| Doç.Dr.Emre BARIŞ                            | KATILAMADI                                                                           |
| Doç.Dr.İpek SÜNTAR                           |                                                                                      |
| Doç.Dr.Neşet Volkan ASAR                     |  |
| Vet.Hek.Burcu AVCI                           | KATILAMADI                                                                           |
| Osman İÇ                                     |  |

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : Çevik, Can Kerem  
 Uyruğu : T.C.  
 Doğum tarihi ve yeri : 18.09.1981/ Kempten  
 Medeni hali : Bekar  
 Telefon : +903123398252  
 Faks : +903123398252  
 e-mail : cankeremcevik@gmail.com



### Eğitim

| Derece        | Eğitim Birimi                                          | Mezuniyet tarihi |
|---------------|--------------------------------------------------------|------------------|
| Yüksek Lisans | Gazi Üniversitesi Farmakognozi ABD Fitoterapi Programı | Devam ediyor     |
| Yüksek Lisans | Atılım Üniversitesi İşletme Fakültesi                  | 2010             |
| Lisans        | Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi                  | 2004             |
| Lise          | Akşehir Anadolu Lisesi                                 | 1999             |

### İş Deneyimi

| Yıl                | Yer            | Görev  |
|--------------------|----------------|--------|
| 2004- devam ediyor | Canın Eczanesi | Eczacı |

### Yabancı Dil

İngilizce

### Hobiler

Amatör Yat Kaptanlığı, Yelken Sporü (Lisanslı), Amatör Balıkadam (Lisanslı), Amatör Aşçı (Lisanslı), Snowboard Sporü, Kitesurf Sporü



*GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..*