

T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**GÖL SOĞANI (LEUCOJUM AESTIVUM L.)  
BİTKİSİNDEN BAZİK EKSTRAKSİYON YÖNTEMİ  
İLE GALANTAMİN İZOLASYONU**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Serkan AKDOĞAN**

**Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA**  
**Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA**  
**Tez Danışmanı : Prof. Dr. Mustafa ZENGİN**

**Ekim 2020**

T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**GÖL SOĞANI (LEUCOJUM AESTIVUM L.)  
BİTKİSİNDEN BAZİK EKSTRAKSİYON YÖNTEMİ  
İLE GALANTAMİN İZOLASYONU**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Serkan AKDOĞAN**

**Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA**

**Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA**

**Bu tez 20 / 10 / 2020 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oybirliği / oyçokluğu ile kabul edilmiştir.**

**Jüri Başkanı**

**Üye**

**Üye**

## **BEYAN**

Tez içindeki tüm verilerin akademik kurallar çerçevesinde tarafımdan elde edildiğini, görsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçların akademik ve etik kurallara uygun şekilde sunulduğunu, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğunu, tezde yer alan verilerin bu üniversite veya başka bir üniversitede herhangi bir tez çalışmasında kullanılmadığını beyan ederim.

Serkan AKDOĞAN

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitiminin boyunca değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her konuda bilgi ve desteğini almaktan çekinmediğim, araştırmanın planlanmasından yazılmasına kadar tüm aşamalarında yardımlarını esirgemeyen, teşvik eden, aynı titizlikte beni yönlendiren değerli danışman hocam Prof. Dr. Mustafa ZENGİN'e teşekkürlerimi sunarım.

Laboratuvar olanakları konusunda anlayış ve yardımlarını esirgemeyen Toprak Mahsulleri Ofisi Genel Müdürlüğü ve bünyesinde faaliyet gösteren Haşhaş ve Alkaloid İşleri Daire Başkanlığı'na bağlı Afyon Alkaloidleri Fabrikası İşletme Müdürlüğü'ne ve bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Afyon Alkaloidleri Fabrikası Ar-Ge Şube Müdürüm İlker ESİRİNGÜ'ye ve ayrıca çalışmalarımda bana yardımcı olan değerli iş arkadaşım Özkan KARACA'ya, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, hep yanımda olan canım aileme sonsuz teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ .....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	vi
TABLOLAR LİSTESİ .....	viii
ÖZET .....	x
SUMMARY .....	xi

## BÖLÜM 1.

GİRİŞ .....	1
-------------	---

## BÖLÜM 2.

KAYNAK ARAŞTIRMASI .....	3
2.1. Alkaloidler .....	3
2.1.1. Genel özellikleri .....	3
2.1.2. Alkaloidlerin doğada dağılımı .....	4
2.1.3. Alkaloidlerin bitkilerdeki varlığı .....	5
2.1.4. Alkaloidlerin bitkideki rolü .....	5
2.1.5. Alkaloidlerin kullanımı .....	6
2.2. Türkiye’de Alkaloid .....	6
2.2.1. Afyon alkaloidleri ile ilgili bilgiler .....	6
2.3. <i>Amaryllidaceae</i> Ailesi İle İlgili Bilgiler .....	9
2.3.1. Özellikleri .....	9
2.3.2. <i>Leucojum L.</i> türünün özellikleri .....	9
2.4. <i>Amaryllidaceae</i> Alkaloidleri .....	10

2.4.1. Biyolojik etki .....	12
2.4.2. Ekstraksiyon teknikleri .....	13
2.4.3. Çalışmada uygulanacak ekstraksiyon ve izolasyon yöntemi ....	13
2.4.4. Alkaloidlerin izolasyonu .....	14

### BÖLÜM 3.

MATERYAL VE YÖNTEM .....	15
3.1. Materyal .....	15
3.2. Yöntem .....	15
3.2.1. Kullanılan araç-gereçler .....	15
3.2.2. Kullanılan çözeltiler .....	15
3.3. Ekstraksiyon Uygulamaları .....	16
3.3.1. Göl soğanı ( <i>Leucojum aestivum L.</i> ) içeriğindeki galantamin miktarı tayini için numune hazırlama .....	16
3.3.2. Göl soğanından ( <i>Leucojum aestivum L.</i> ) galantamin eldesi .....	16
3.3.2.1. Katı-Sıvı ekstraksiyonu .....	16
3.3.2.2. Elde edilen zenginleştirilmiş ekstraktın toluen-bütanol ile etkileştirilmesi .....	26
3.3.2.2.1. 1. beherde yapılan faz ayırma işlemleri .....	26
3.3.2.2.2. 2. beherde yapılan faz ayırma işlemleri .....	29
3.3.2.3. Organik fazın (Toluene-Bütanol) bromik asit çözeltisi ile etkileştirilmesi .....	32
3.3.2.3.1. 1. Faz aşaması .....	32
3.3.2.3.2. 2. Faz aşaması .....	33
3.3.2.3.3. 3. Faz aşaması .....	34
3.3.2.4. Elde edilen bromik asit çözeltisinin kloroform ile etkileştirilmesi .....	35
3.3.2.4.1. 1. Faz aşaması .....	36
3.3.2.4.2. 2. Faz aşaması .....	37
3.3.2.4.3. 3. Faz aşaması .....	38
3.3.3. Destilasyon ve çöktürme işlemi .....	39

## BÖLÜM 4.

ARAŞTIRMA BULGULARI .....	41
---------------------------	----

4.1. Göl soğanı ( <i>Leucojum aestivum L.</i> ) Bitkisinin Yaprak ve Soğan Bölgesindeki Galantamin Miktarı .....	41
---	----

## BÖLÜM 5.

TARTIŞMA VE SONUÇ .....	42
-------------------------	----

KAYNAKLAR .....	43
-----------------	----

ÖZGEÇMİŞ .....	47
----------------	----

## SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

AChE	: Asetilkolin esteraz
EMA	: Avrupa İlaç Ajansı
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi
LH	: Likörin Hidroklorür
MHRA	: İngiltere İlaç ve Sağlık Ürünleri Düzenleme Kurumu
Gal. HBr	: Galantamin Hidrobromür



## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. İzokinolin bileşiğinin moleküler yapısı .....	3
Şekil 2.2. Aporfin bileşiğinin moleküler yapısı .....	3
Şekil 2.3. Galantamin bileşiğinin moleküler yapısı .....	4
Şekil 2.4. Papaverin bileşiğinin moleküler yapısı .....	7
Şekil 2.5. Morfin bileşiğinin moleküler yapısı .....	7
Şekil 2.6. Kodein bileşiğinin moleküler yapısı .....	7
Şekil 2.7. Noskapin bileşiğinin moleküler yapısı .....	8
Şekil 2.8. Tebain bileşiğinin moleküler yapısı .....	8
Şekil 2.9. Oripavin bileşiğinin moleküler yapısı .....	9
Şekil 2.10. <i>Leucojum aestivum</i> L. bitkisi .....	10
Şekil 2.11. Galantamin bileşiğinin moleküler yapısı .....	11
Şekil 2.12. Tazettin bileşiğinin moleküler yapısı .....	11
Şekil 2.13. Likorin bileşiğinin moleküler yapısı .....	11
Şekil 3.1. Kurutulmuş göl soğanı kromatogramı .....	17
Şekil 3.2. 1. ekstraksiyon sonrası elde edilen ekstrakt kromatogramı .....	18
Şekil 3.3. 1. ekstraksiyon sonrası kalan katı kısım kromatogramı .....	19
Şekil 3.4. 2. ekstraksiyon sonrası elde edilen ekstrakt kromatogramı .....	20
Şekil 3.5. 2. ekstraksiyon sonrası kalan katı kısım kromatogramı .....	21
Şekil 3.6. 1. beherden elde edilen ekstrakt kromatogramı .....	23
Şekil 3.7. 1. beherde ekstraktan ayrılan katı kısım kromatogramı .....	24
Şekil 3.8. 2. beherden elde edilen ekstrakt kromatogramı .....	25
Şekil 3.9. 2. beherde ekstraktan ayrılan katı kısım kromatogramı .....	26
Şekil 3.10. 1. beherde yapılan 1. ekstraksiyon sonunda su fazında kalan galantamin kromatogramı .....	27
Şekil 3.11. 1. beherde yapılan 2. ekstraksiyon sonunda su fazında kalan galantamin kromatogramı .....	28

Şekil 3.12. 1. beherde yapılan 3. ekstraksiyon sonunda su fazında kalan galantamin kromatogramı .....	29
Şekil 3.13. 2. beherde yapılan 1. ekstraksiyon sonunda su fazında kalan galantamin kromatogramı .....	30
Şekil 3.14. 2. beherde yapılan 2. ekstraksiyon sonunda su fazında kalan galantamin kromatogramı .....	31
Şekil 3.15. 2. beherde yapılan 3. ekstraksiyon sonunda su fazında kalan galantamin kromatogramı .....	32
Şekil 3.16. 1. ekstraksiyon işlemi sonunda bromik asit fazına geçen galantamin kromatogramı .....	33
Şekil 3.17. 2. ekstraksiyon işlemi sonunda bromik asit fazına geçen galantamin kromatogramı .....	34
Şekil 3.18. 3. ekstraksiyon işlemi sonunda bromik asit fazına geçen galantamin kromatogramı .....	35
Şekil 3.19. 1. ekstraksiyon sonunda baz fazında kalan galantamin kromatogramı..	36
Şekil 3.20. 2. ekstraksiyon sonunda baz fazında kalan galantamin kromatogramı..	37
Şekil 3.21. 3. ekstraksiyon sonunda baz fazında kalan galantamin kromatogramı..	38
Şekil 3.22. Gal. HBr kromatogramı .....	40

## TABLolar LİSTESİ

Tablo 3.1. Kurutulmuş göl soğanı analiz sonucu .....	17
Tablo 3.2. 1. ekstraksiyon sonunda elde edilen ekstrakttaki galantamin miktarı ...	18
Tablo 3.3. 1. ekstraksiyon sonunda katı kısımda kalan galantamin miktarı .....	19
Tablo 3.4. 2. ekstraksiyon sonunda elde edilen ekstrakttaki galantamin miktarı ...	20
Tablo 3.5. 2. ekstraksiyon sonunda katı kısımda kalan galantamin miktarı .....	21
Tablo 3.6. 1. beherden elde edilen ekstrakttaki galantamin miktarı .....	23
Tablo 3.7. 1. beherde ekstrakttan ayrılan katı kısımdaki galantamin miktarı .....	24
Tablo 3.8. 2. beherden elde edilen ekstrakttaki galantamin miktarı .....	25
Tablo 3.9. 2. beherde ekstrakttan ayrılan katı kısımdaki galantamin miktarı .....	26
Tablo 3.10. 1. beherde yapılan 1. ekstraksiyon sonunda su fazında kalan galantamin miktarı .....	27
Tablo 3.11. 1. beherde yapılan 2. ekstraksiyon sonunda su fazında kalan galantamin miktarı .....	28
Tablo 3.12. 1. beherde yapılan 3. ekstraksiyon sonunda su fazında kalan galantamin miktarı .....	29
Tablo 3.13. 2. beherde yapılan 1. ekstraksiyon sonunda su fazında kalan galantamin miktarı .....	30
Tablo 3.14. 2. beherde yapılan 2. ekstraksiyon sonunda su fazında kalan galantamin miktarı .....	31
Tablo 3.15. 2. beherde yapılan 3. ekstraksiyon sonunda su fazında kalan galantamin miktarı .....	32
Tablo 3.16. 1. ekstraksiyon sonunda bromik asit fazına geçen galantamin miktarı..	33
Tablo 3.17. 2. ekstraksiyon sonunda bromik asit fazına geçen galantamin miktarı..	34
Tablo 3.18. 3. ekstraksiyon sonunda bromik asit fazına geçen galantamin miktarı..	35
Tablo 3.19. 1. ekstraksiyon sonunda baz fazında kalan galantamin miktarı .....	36
Tablo 3.20. 2. ekstraksiyon sonunda baz fazında kalan galantamin miktarı .....	37

Tablo 3.21. 3. ekstraksiyon sonunda baz fazında kalan galantamin miktarı .....	38
Tablo 3.22. Göl soğanı ( <i>Leucojum aestivum L.</i> ) bitkisinden izole edilmiş galantaminden elde edilen Gal. HBr miktarı .....	40
Tablo 4.1. Nemli halde ve farklı sıcaklıklarda kurutulmuş göl soğanının soğan ve yaprak bölgelerindeki galantamin miktarları .....	41

## ÖZET

Anahtar kelimeler: Göl Soğanı, *Leucojum Aestivum L.*, Galantamin, Göl Soğanı Ekstraksiyon, Alzheimer

Bu çalışmada, doğal ortamında yetiştirilen göl soğanı (*Leucojum Aestivum L.*) yaprakları toplanarak iyice kurutulduktan sonra toz halinde öğütülmüştür. Öğütülen yaprakların HPLC cihazında analizi yapılarak içeriğinde bulunan galantamin miktarı belirlenmiş ve daha sonra ekstrakte edilmiş galantaminin verim hesabı yapılmıştır. Göl soğanı yapraklarındaki galantamin miktarı HPLC cihazıyla yapılan analizler sonucunda yaklaşık olarak %0,6 - %0,25 aralığında ortalama %0,425 galantamin içerdiği tespit edilmiştir.

Kurutma sürecinde yaprakta bulunan galantamin miktarının değişkenlik gösterip göstermediğini gözlemlemek adına nemli göl soğanı yaprakları 65° C ve 80° C sıcaklıklarda kurutulmuş ve yapılan HPLC analizleri sonucunda da bitki bünyesinde bulunan galantamin miktarında azalma veya bir değişiklik olmadığı görülmüştür. Ayrıca göl soğanının kök ve yaprak bölgelerindeki galantamin miktarını tespit etmek amacıyla HPLC analizleri yapılmış ve bitkinin yaprak bölgesindeki galantamin miktarının kök bölgesindeki galantamin miktarına göre yüksek olduğu belirlenmiştir. Bütün bu çalışmalar ışığında ekstraksiyon çalışmaları, göl soğanı bitkisinin kurutulmuş yaprakları ile yapılması uygun görülmüştür. Ekstraksiyon aşamalarında kullanılacak en uygun kimyasallar belirlenmiş ve proses bu araştırmalar sonucunda şekil almıştır.

Araştırmada elde edilen verilere göre yapılan tez çalışması ile galantamin maddesinin ülkemiz ekonomisine kazandırılması hedeflenmektedir.

# **GALANTAMINE ISOLATION BY BASIC EXTRACTION METHOD FROM THE SUMMER SNOWFLAKE (LEUCOJUM AESTIVUM L.) PLANT**

## **SUMMARY**

Keywords: Summer Snowflake, *Leucojum Aestivum L.*, Galantamine, Summer Snowflake Extraction, Alzheimer's Disease

In this study, the leaves of the summer snowflake (*Leucojum Aestivum L.*) which are grown in its natural environments, are collected and it is ground in dust after drying. The content of galantamine was determined by analyzing the ground leaves on the HPLC device, and then the yield of the extracted galantamine was calculated. Summer snowflake (*Leucojum aestivum L.*), galantamine in the leaves of the HPLC device as a result of the analysis approximately 0,6% to 0,25% contained on average of 0,425% galantamine detected.

In order to observe whether the amount of galantamine in the leaf varies during the drying process, moist lake bulb leaves were dried at 65 °C and 80 °C temperatures, and HPLC analysis showed that there was no decrease or change in the amount of galantamine in the plant. In addition, HPLC analyzes were carried out to determine the amount of galantamine in the root and leaf regions of the lake onion and it was determined that the amount of galantamine in the leaf region of the plant was higher than the amount of galantamine in the root region. In the light of all these studies, it was deemed appropriate to perform extraction studies with dried leaves of the summer snowflake plant. The most suitable chemicals to be used in the extraction stages were determined and the process took shape as a result of these researches.

According to the data obtained in this research, the study aims to bring the galantamine substance to the economy of our country.

## **BÖLÜM 1. GİRİŞ**

Geçmişten günümüze demans ve Alzheimer hastalıklarından muzdarip insan sayısı gün geçtikçe artmaktadır.

Galantamin 1998 yılından bu yana bir Alzheimer hastalığı tedavi etken maddesi olarak ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), İngiltere İlaç ve Sağlık Ürünleri Düzenleme Kurumu (MHRA) ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından onaylanmıştır. Galantamin esas olarak bitkilerden üretilir ve her ne kadar kimyasal sentezi mümkün olsa da, sentetik olarak üretmek zahmetli ve pahalı bir yoldur (Fraser, 2017).

Türkiye’de endüstriyel anlamda galantamin eldesi çalışması yapılmamış olmakla birlikte Tarım ve Orman Bakanlığı’nın vermiş olduğu izinle yılda 550 ton göl soğanı yaprağı, galantamin elde edilmesi amacıyla ihraç edilmektedir.

Ülkemizin endemik bitki türlerinden olan ve Sakarya ilimizde Acarlar Longozu’nda yetişen göl soğanı yeşil aksam hasatı, Bakanlıkça, araştırmacı ve bilim adamlarından oluşturulan komisyon ve teknik komite kontrolünde popülasyon değerlendirmeleri sonucu izinle yapılmaktadır.

Sakarya’nın Kaynarca ilçesinde Kırsal Alanda Sosyal Destek Projesi (KASDEP) kapsamında Büyükyanık Köyü Tarımsal Kalkınma Kooperatifi ve Turnalı Köyü Tarımsal Kalkınma Kooperatifi tarafından göl soğanının sadece yaprakları

toplatılmaktadır. Bakanlıkça oluşturulan komisyon ve komite, 01 Mart 2018 tarihinde Sakarya ilimizde bulunan Acarlar Longozunu gezerek yapmış olduğu saha popülasyon incelemeleri sonucu, Kaynarca ilçesinde, Büyükyanık Köyü Tarımsal Kalkınma Kooperatifine 250 ton, Turnalı Köyü Tarımsal Kalkınma Kooperatifine de 50 ton olmak üzere toplamda 300 ton göl soğanı yaprağı hasadına izin verilmiştir.

*Amaryllidaceae* familyasının ülkemizde bulunan tek türü olan *Leucojum aestivum L.* yıllar içinde yetiştiğı alanlardaki popülasyonun azalması nedeniyle 19/07/2012 tarihli 28358 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan yönetmelikle soğanların sökülümü ve satışı yasaklanarak koruma altına alınmıştır. Göl soğanının yapraklarından çocuk felci aşısı ve Alzheimer hastalığı tedavisinde kullanılan galantamin maddesi elde edilmektedir (sakarya.tarimorman.gov.tr/Haber/117/Gol-Sogani-Hasati, Erişim Tarihi: 02.02.2020).

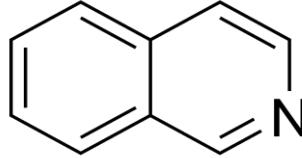


## BÖLÜM 2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

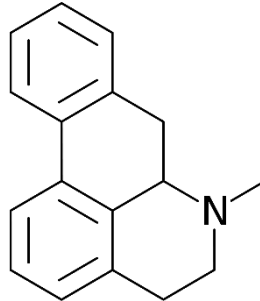
### 2.1. Alkaloidler

#### 2.1.1. Genel özellikleri

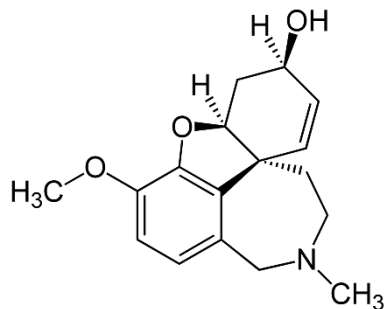
Alkaloidler azot atomları içeren organik bileşiklerdir. Bu gruptaki bazı bileşikler aynı zamanda nötr veya zayıf asit özelliğinde olabilir (Manske, 1965). Alkaloidler heterohalkalı azot içerir. Bunlara en iyi örnek morfin ve galantamindir (Plemenkov, 2001). Alkaloidlerin önemli bir kısmı izokinolin (Şekil 2.1.) bileşiğine uymamasına rağmen aporfinler (Şekil 2.2.) ve galantamin (Şekil 2.3.) bu grubun bileşiklerine atfedilir (Hesse, 2002).



Şekil 2.1. İzokinolin moleküler yapısı.



Şekil 2.2. Aporfin moleküler yapısı.



Şekil 2.3. Galantamin moleküler yapısı.

Alkaloidler bakteriler, mantarlar, bitkiler ve hayvanlar gibi çeşitli organizmalar tarafından üretilir (Roberts, 1998). Bu organizmaların özütlerinden asit-baz ekstraksiyonu, çözücü ekstraksiyonu ve silika-jel kolon kromatografisi ile bu yapılar elde edilebilir (Gonçalves Paterson Fox ve ark., 2013).

Alkaloidlerin hastalıklara karşı analjezik, antimalarial, antifungal, antikanser, antiastım, kolinomimetik gibi çok çeşitli tedavi edici özellikleri vardır (Russo ve ark., 2013; Kittakoop ve ark., 2014).

Çoğu alkaloid moleküler yapısında oksijen içerir ve bu bileşikler ortam koşullarında genelde renksiz olsalar da bazı alkaloidler renklidir. Bazı alkaloidler zayıf bazik özellik gösterirler ve alkaloidlerin birçoğu suda çok az çözünürken, alkol çözeltileri ve organik solventlerde gayet iyi çözünmektedirler (Grinkevich ve Safronich, 1983).

### 2.1.2. Alkaloidlerin doğada dağılımı

Alkaloidler çeşitli organizmalar tarafından ve özellikle damarlı bitkiler tarafından üretilir. Doğada bulunan bitkilerin %25'i alkaloid içerir (Orehov, 1955; Aniszewski, 2007).

Alkaloidler bitkilerde bulunan dokularda homojen olmayan bir şekilde belirli yüzdelerde bulunur. Bitkilerin türüne bağlı olarak alkaloidler maksimum konsantrasyonda bitkinin yapraklarında, meyvelerinde, tohumlarında, kök veya kabuklarında bulunabilirler (Grinkevich ve Safronich, 1983). Örnek olarak; *Leucojum aestivum* L. bitkisinin yaprak ve soğanlarından yapılan analizler sonucunda yaprak

bölgesinde soğana göre yüksek miktarda galantamin maddesinin bulunduğu görülmüştür. Bitkiler birden fazla alkaloid içermektedir. Bu yüzden ki aynı bitkinin farklı bölgeleri farklı alkaloidler içerebilir (Orekhov, 1955).

Alkaloidler doğada sadece bitkilerde bulunmaz. Aynı zamanda çeşitli mantarlar, hayvanlar, böcekler ve belirgin karıncalarda da bulunabilir (Hesse, 2002; Touchard ve ark., 2016). İlâveten denizde bulunan birçok organizma da alkaloid içermektedir (Fattorusso ve Tagliatela-Scafati, 2008).

### **2.1.3. Alkaloidlerin bitkilerdeki varlığı**

Alkaloidler bitkinin her bölümünde oluşsa da miktar olarak en fazla bulunduğu belirli bölgeler vardır. Çünkü bu bölgelerde alkaloidleri oluşturacak spesifik doku veya hücreler, bitkinin diğer bölgelerine göre oldukça fazladır. Alkaloidler bitkinin bir bölgesinde üretilirken, diğer bölgesinde ise depolanır. Örneğin nikotin alkaloidi, tütünün köklerinde üretilmiş olsa da yapraklarına taşınır ve yapraklarında depolanır. Alkaloid üreten bitkilerde birçok alkaloid vardır. Fakat bu bitkilerde bir veya birkaç adet ana alkaloid bulunmaktadır. Diğer alkaloidler ise ana alkaloidlerin başkalaşıma uğramış halleridir (Mammadov, 2014).

### **2.1.4. Alkaloidlerin bitkideki rolü**

Bitkiler de diğer canlılar gibi türlerinin ve soylarının devam etmesi için yaşarlar. Türlerinin devamı için kendilerini korumak ve hayatta kalmak zorundadırlar. Bunun için çeşitli savunma yöntemleri kullanırlar.

Alkaloidler azot kaynağı olması sebebiyle aminoasitlerin ve buradan da proteinlerin oluşumuna önemli katkı sağlarlar. İlâveten alkaloidler bitkinin koruma sisteminin önemli bir parçasıdır. Toksik etkilerinden dolayı alkaloid içeren bitkinin tadı acıdır ve bu özellikleriyle de otçul hayvanları kendisinden uzak tutarak korunma mekanizmasını aktif bir şekilde kullanır (Mammadov, 2014).

Alkaloidlerin bitkideki rolünü açıklamaya çalışan başka hipotezler de vardır. Bunlardan biri bitki bünyesinde zehir üreten mikroorganizmaların ürettiği zehri arındırmak için sentezlendikleri, bir diğer hipotez ise bitkinin azot depolamasını sağlayan maddeler olduğudur (Herbert, 1995, 1996, 1997, 2001).

### **2.1.5. Alkaloidlerin kullanımı**

Alkaloidler, farmakolojik etkiye sahip olmakla birlikte canlılar üzerinde hastalıkları iyileştirici ve durdurucu etki göstermektedir. Örnek vermek gerekirse, galantamin, çocuk felci ve Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılırken, morfin ise bir ağrı kesici olarak kullanılmaktadır.

Alkaloidler aynı zamanda canlılar için yeni ilaç üretimlerinde farmakolojik ve biyolojik öneme sahiptir (Cordell ve ark., 2001; Karuncula, 2013).

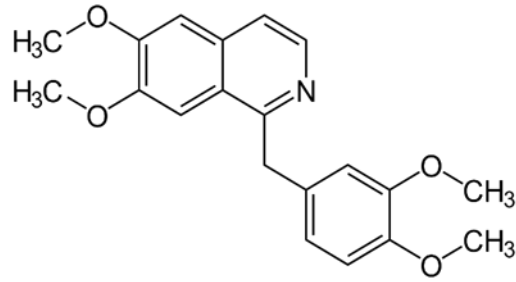
## **2.2. Türkiye’de Alkaloid**

Türkiye’de endüstriyel anlamda alkaloid (afyon alkaloidleri) üretilen yer, Toprak Mahsulleri Ofisi’ne bağlı, dünyanın önde gelen alkaloid kuruluşları arasında yer alan Afyon Alkaloidleri Fabrikası’dır.

### **2.2.1. Afyon alkaloidleri ile ilgili bilgiler**

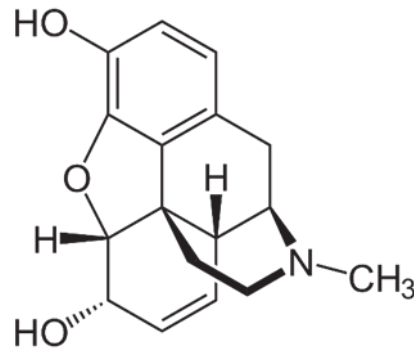
*Opium* (Afyon) alkaloidleri haşhaş bitkisinden (*Papaver Somniferum*) elde edilmektedir. Bünyesinde birçok alkaloidi bulundurmasının yanında temel olarak 6 alkaloid farmakopik olarak kullanılmaktadır. Bunlar; morfin, kodein, oripavin, tebain, papaverin ve noskapindir.

Papaverin (Şekil 2.4.), izokinolin grubu olan spazm önleyici bir alkaloiddir. Visseral spazm ve vazospazm tedavilerinde öncelikle kullanılır. Gastrointestinal sistem, safra kanalları ve üreterdeki spazmları tedavi etmek amacıyla kullanılmaktadır (Liu ve Couldwell, 2005).



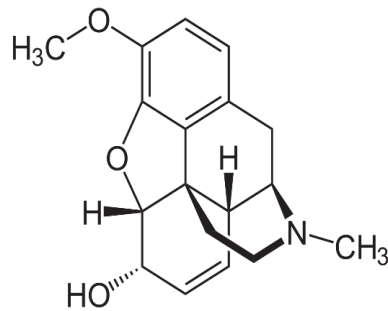
Şekil 2.4. Papaverin bileşiğinin moleküler yapısı.

Morfin (Şekil 2.5.), güçlü bir ağrı kesicidir ve bu alkaloid izokinolin yapısı içermese de, izokinolin grubuna dahil edilmiştir. Merkezi sinir sistemine direk etki eder (The American Society of Health-System Pharmacists, 2015). Bağımlılık yapıcı etkiye sahip bu alkaloid, haşhaş bitkisinde en çok bulunan alkaloiddir.



Şekil 2.5. Morfin bileşiğinin moleküler yapısı.

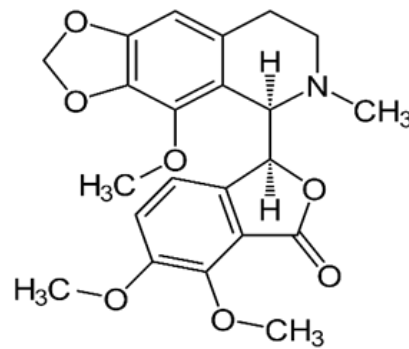
Kodein (Şekil 2.6.), hafif ve orta derecede ağrı kesici olmasıyla birlikte daha çok öksürük ve ishal kesici tedavilerde kullanılan bir alkaloiddir (Prommer, 2010; McEvoy, 2003).



Şekil 2.6. Kodein bileşiğinin moleküler yapısı.

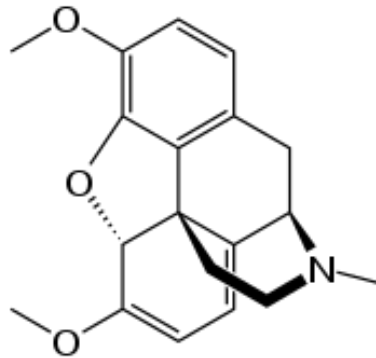
Afyon (*Papaver Somniferum*) alkaloidlerinin etkileri uzun vadede değişebilir. Bunlara örnek olarak düşük libido, hafıza kaybı ve ilgisizliği gösterebiliriz. Kodein ise bazı insanlarda alerjik tepkiler gösterebilir ve deride şişme, dökülme veya kaşınma görülebilir (McEvoy, 2003).

Noskabin (Şekil 2.7.) haşhaş bitkisindeki bir başka izokinolin grubuna üye alkaloiddir. Noskabin ve papaverin bağımlılık etkisi olmamakla birlikte ilaç sektöründe öksürük kesici (antitüsif) olarak kullanılır (Altinoz ve ark., 2019).



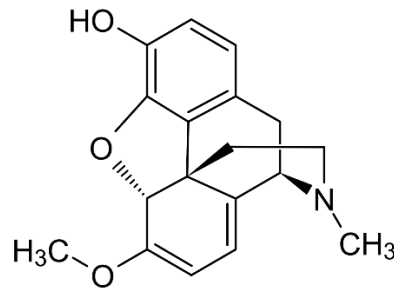
Şekil 2.7. Noskabin bileşiminin moleküler yapısı.

Tebain (Şekil 2.8.) kimyasal olarak yapısı kodein ve morfine benzerlik gösterir. Toksik (zehir) etkisi oldukça yüksektir. Bu yüzden ilaç olarak kullanılmaktan ziyade morfin ve birçok alkaloidin türevlendirme sentezinde kullanılmaktadır (Novak ve ark., 2000).



Şekil 2.8. Tebain bileşiminin moleküler yapısı.

Oripavin (Şekil 2.9.) bir afyon ve tebain majör ara ürünüdür. Oripavinin analjezik etkisi morfin ile karşılaştırılabilir olmasına rağmen, oripavinin ciddi toksisite ve düşük iyileştirici indeksi nedeniyle klinik olarak kullanılmaz. (Yeh, Aralık 1981).



Şekil 2.9. Oripavin bileşiğinin moleküler yapısı.

### 2.3. *Amaryllidaceae* Ailesi ile İlgili Bilgiler

#### 2.3.1. Özellikleri

*Amaryllidaceae*, dört tür hariç olmak üzere çok yıllık otsu veya etli jeofitler veya epifitler olan karasal bitkilerdir. Çoğu cinsi soğanlarından büyür (Dimitri, 1987).

Yaprakları basit, oldukça etli, paralel damarlı ve iki sıralıdır. Yaprak şekli doğrusal, kayışa benzer, mızrak şeklinde veya ipliksi olabilir. Yaprakları saplı veya sapsız olabilir. Bitki karakteristik kokular üretir. Allil sülfid bileşiklerinden koku üreten *Allioideae* buna örnektir (Rossi, 1990; McGary, 2001).

#### 2.3.2. *Leucojum L.* türünün özellikleri

*Leucojum aestivum* (Şekil 2.10.), genellikle ortalama 50 cm boyunda çok yıllık bir bitkidir ancak bazı formlarının 90 cm'ye ulaştığı da bilinmektedir. Çiçeklenme döneminde gelişmiş yaprakları en az 5 mm genişliğindedir ve kayış şeklindedir. Çiçekleri sarkmış haldedir ve ilkbaharın sonlarında açar. Çiçek sayısı 3 ile 7 adet arasında değişkenlik gösterir. Çiçek sapları 2,5 ile 7 cm uzunluğunda olabilir. Çiçekler

ortalama 3,5 cm çapındadır ve çiçeklerin her bir ucunun altında yeşilimsi bir noktaya ve altı beyaz bir tepeye sahiptir (Grey-Wilson ve ark., 1981; Mathew, 1987).



Şekil 2.10. *Leucojum aestivum* L. (Orman Genel Müdürlüğü)

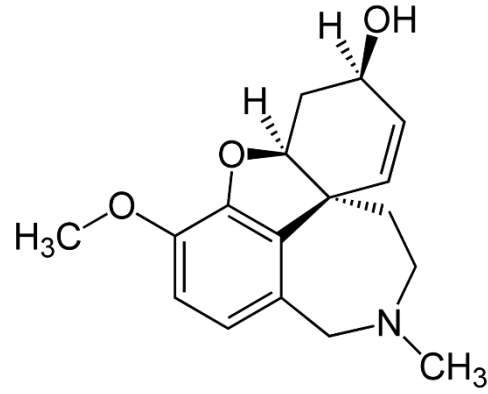
#### 2.4. *Amaryllidaceae* Alkaloidleri

*Amaryllidaceae*, nergisgiller ailesine mensup bir bitki ailesidir ve bünyesinde bu bitki ailesine özgü alkaloidler bulunmaktadır. *Amaryllidaceae* alkaloidlerinden olan galantamin, bitki içinde en çok miktara sahip olan alkaloiddir. Galantamin miktarı yüksek bitki türü olan yabani nergis, galantamin eldesinde en çok kullanılan bitkidir. Göl soğanı içermiş olduğu galantamin, likorin, tazettin alkaloidleri ile ilaç sektöründe Alzheimer ve çocuk felci gibi sinir sistemine etki eden ilaçların hammaddesi olarak kullanılmaktadır (Karuncula, 2013).

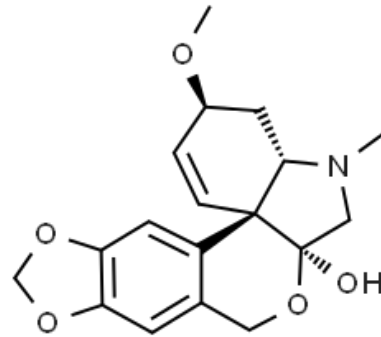
Galantamin (Şekil 2.11.) [(4aS, 6R, 8aS)-5, 6, 9, 10, 11, 12-hekzahidro3-metoksi-11-metil-4aH- [1]benzofuro[3a, 3, 2-ef]benzozepin-6-ol], hafif ila orta şiddette vasküler demans ve Alzheimer tedavisinde etkilidir (Birks, 2006).

Diğer kolinesteraz inhibitörlerinde olduğu gibi, galantamin hafif kognitif bozukluğun tedavisinde etkili olmayabilir (Tricco ve arkadaşları, 2006).



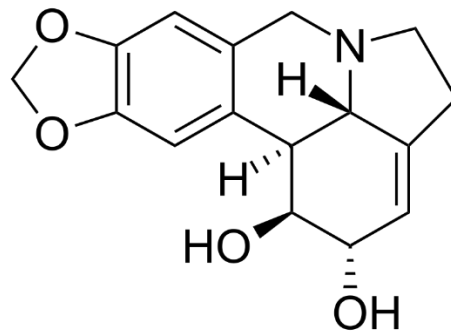


Şekil 2.11. Galantamin bileşiğinin moleküler yapısı.



Şekil 2.12. Tazettin bileşiğinin moleküler yapısı.

Likorin (Şekil 2.13.), ekili çalı zambağı (*Clivia miniata*), sürpriz zambaklar (*Lycoris*) ve nergisler (*Narcissus*) gibi çeşitli *amaryllidaceae* türlerinde bulunan zehirli kristalin alkaloiddir (Wang ve arkadaşları, 2007).



Şekil 2.13. Likorin bileşiğinin moleküler yapısı.

Likorin maddesinin antibakteriyel, antiviral veya anti-inflamatuar etkileri tespit edilmiş ve bu anlamda biyolojik ve farmakolojik faaliyetlere sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca kanser tedavilerinde etkili özellikleri olabileceği öngörülmektedir (Jahn ve ark., 2012). Yapılan araştırmalar sonucunda birçok kanser hücre çeşidi olan lenfoma, karsinom, multipl miyelom, melanom, lösemi, insan A549 küçük hücreli dışı akciğer kanseri, insan OE21 özofagus kanseri ve daha fazlasında inhibitör özellik gösterdiği tespit edilmiştir (Wang ve ark., 21 Şubat 2014).

Likorinin yeni bir anti-ovaryen kanseri ajanı olan likorin hidroklorür (LH) gibi anti-kanser araştırmaları için kullanılan birçok türevi vardır ve veriler LH'nin çok düşük toksisite ile Hey1B hücrelerinin mitotik proliferasyonlarını etkili bir şekilde engellediğini göstermiştir. Bu ilaç gelecekte etkili bir şekilde anti-ovaryen kanseri tedavisi için kullanılabilir (Cao, Zhifei ve ark., 2013).

#### 2.4.1. Biyolojik etki

Çağımızın en yaygın hastalıklarından bir tanesi Alzheimer'dır. Bu hastalıkta meydana gelen hafıza kaybının sebebi beynin hem korteks hem de hippokampus bölgesinde yer alan sinir hücrelerinde bulunan asetilkoline duyarlı reseptörlerde iletimin bozulmasından kaynaklanmaktadır (Karuncula, 2013). Günümüze kadar, moleküler olarak çeşitli 500'den fazla alkaloid, birbirlerinden farklı biyolojik aktiviteye sahip farklı *amaryllidaceae* bitkilerinden ekstrakte edilmiştir (He ve ark., 2015; Habartová ve ark., 2016). Bu alkaloidler likorin, homolikorin, krinin, haemantamin, tazettin, montanin, nergislazin, galantamin ve norbelladin gibi dokuz alkaloid iskelet yapısı tipinde sınıflandırılır (Bastida ve ark., 2011; Habartová ve ark., 2016).

Galantamin uzun etkili, seçici, geri dönüşümlü ve rekabetçi bir asetilkolinesteraz inhibitörüdür. (Bastida ve ark., 2011; He ve ark., 2015; Habartová ve ark., 2016).

Kolinesteraz enzimleri, hafif ve orta dereceli Alzheimer hastalığı olanların tedavisi için kullanılan yegâne ilaçtır (Lopez ve ark., 2002; Habartová ve ark., 2016). Bu tedaviler içinde *amaryllidaceae* alkaloidleri kullanılmaktadır.

### 2.4.2. Ekstraksiyon teknikleri

Günümüzde ilaç endüstrisinde sentetik hammadde üretiminin pahalı olması ve bu hammaddelerin temininin gün geçtikçe zorlaşması doğal farmasötik ürünlere olan ilgiyi her geçen gün artırmaktadır. Doğal ürünleri elde edebilmek içinse çeşitli yöntemler vardır. Bu yöntemleri belirlerken bitkinin çeşidi, maddenin molekül yapısı, izolasyonu ve maddenin aktif kullanımı uygun ekstraksiyon yöntemini belirlemede önemli bir adımdır. Tüm bunlara bağlı olarak elde edilecek aktif maddeye göre farklı ekstraksiyon yöntemleri vardır (Ignat ve ark., 2011).

Kimyada ekstraksiyon, bir maddenin çözelti ve çözücü yardımıyla bir karışımdan veya maddeden ayrılması işlemidir. Tüm bu çalışmalar için de pH uygulamalarını da iyi bilmek gerekir. Tüm bitkisel hammaddelerin elde edilmesi için birden farklı proses vardır. Ekstraksiyon yöntemleri olarak; katı-sıvı ekstraksiyonu, sıvı-sıvı ekstraksiyonu ve süper kritik sıvı ekstraksiyonu şeklinde sıralanabilir (Garcia-Salas ve ark., 2010).

### 2.4.3. Çalışmada uygulanacak ekstraksiyon ve izolasyon yöntemi

Bu aşamada yapılacak işlem bitkiden ekstrakte edeceğimiz maddeyi bitkide bulunan diğer maddelerden veya safsızlıklardan ayırıp saf bir şekilde elde etmektir. Ayırma işlemlerinde amaç molekül gruplarının genellikle çözünürlüklerine, yoğunluğuna, fiziksel özelliklerine ve diğer maddelerle etkileşimlerine bakarak ayırmaktır (Karuncula, 2013). Bu çalışmada izlenecek yolu özetleyecek olursak:

- Bitkinin çiçeklenme döneminde toplanarak, teşhisi.
- Bitkinin uygun şartlarda kurutulması ve toz haline getirilmesi.
- Bitkinin uygun çözücülerle ekstraksiyonu.
- Ekstraksiyon işleminin her bir aşamasında HPLC (Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi) yöntemiyle galantamin varlığının ve miktarının tespiti ve çalışmanın seyri.
- Ekstrakt için uygun çöktürme yöntemi uygulanarak galantamin ürününün elde edilmesi olacaktır.

#### 2.4.4. Alkaloidlerin izolasyonu

Alkaloidler birbirinden farklı yapısal çeşitliliğe sahip olduğu için birden farklı ekstraksiyon yöntemi vardır (Hesse, 2002). Endüstriyel olarak en çok kullanılan yöntemler ise çözünürlük farkıyla maddelerin ekstraksiyonudur (Gonçalves Paterson Fox ve ark., 2013). Alkaloidler, belirli solventler kullanılarak çözünürlük farkıyla ve kaynama noktası farkından yararlanılarak destileme ile ayrılarak veya belli başlı reaktiflerle karışımlardan ayrılır (Grinkevich ve Safronich, 1983).

Ekstraksiyon işleminde kullanılabilen birçok organik solvent vardır. Kullanılacak solventi, izole edilecek alkaloidin polaritesi belirler.

Endüstriyel anlamda ekstraksiyon yapıldığında alkaloidler bazik ve tuzlu halleriyle çöktürülebilirler. Çöktürme işleminin istenen şartlara uygun bir şekilde gerçekleştiğini teyit etmek için de uygun analiz yöntemleri belirlenmelidir. Bu analiz yöntemlerini kâğıt kromatografisi, ince tabaka kromatografisi, kolon kromatografisi, yüksek performanslı sıvı kromatografisi olarak sıralayabiliriz (Cordell ve ark., 2001; Karuncula, 2013). Ayrıca, çöktürülen alkaloidin rengi, ürünün saflığı hakkında ciddi bilgiler vermektedir. Ürün rengi istenen şartlara uygun değilse, analiz işlemine geçmeden önce alkaloidi çözmeyen ama aynı zamanda istenmeyen renk safsızlığını alan kimyasallar ile yıkama işlemi yapılarak ürün istenen renk saflığına getirilir.

## **BÖLÜM 3. MATERYAL VE YÖNTEM**

### **3.1. Materyal**

Araştırmada, Sakarya Üniversitesi'nden çalışmalar için Toprak Mahsülleri Ofisi'ne bağlı Afyon Alkaloidleri Fabrikası Ar-Ge Şube Müdürlüğü'ne kurutulmuş halde gönderilen göl soğanı (*Leucojum aestivum L.*) kullanılmıştır.

### **3.2. Yöntem**

#### **3.2.1. Kullanılan araç-gereçler**

Çalışmada kullanılan başlıca ekipmanlar, Memmert marka fanlı etüv, 1 adet Mettler Toledo pH metre, 1 adet Mettler Toledo hassas terazi, 1 adet Buchi rotary evaporatör, 2 adet Heidolph ısıtıcılı manyetik karıştırıcı, 2 adet mekanik karıştırıcı, 1 adet Shimadzu marka HPLC ve HPLC için Silicycle marka (5 µm, 100 Å, 4.6 mm x 250 mm) kolon, Retsch marka öğütücü ve Elma marka ultrasonik banyodur.

#### **3.2.2. Kullanılan çözeltiler**

Çalışmada kullanılan kimyasal maddeler analitik saflıkta olup amonyum format Honeywell'den, galantamin standardı European Pharmacopoeia'dan, kireç Afyon Alkaloidleri Fabrikası'ndan, kloroform, toluen, bütanol, bromik asit (%48'lik), formik asit (%98'lik), sodyum hidroksit, aseton, asetik asit Merck'ten satın alınmıştır. Çalışmada kullanılan çözeltiler; %10'luk asetik asit çözeltisi, %35'lik NaOH çözeltisi, %5'lik HBr çözeltisi, (80:20) toluen-bütanol karışımıdır.

### 3.3. Ekstraksiyon Uygulamaları

#### 3.3.1. Göl soğanı (*Leucojum aestivum L.*) içeriğindeki galantamin miktarı tayini için numune hazırlama

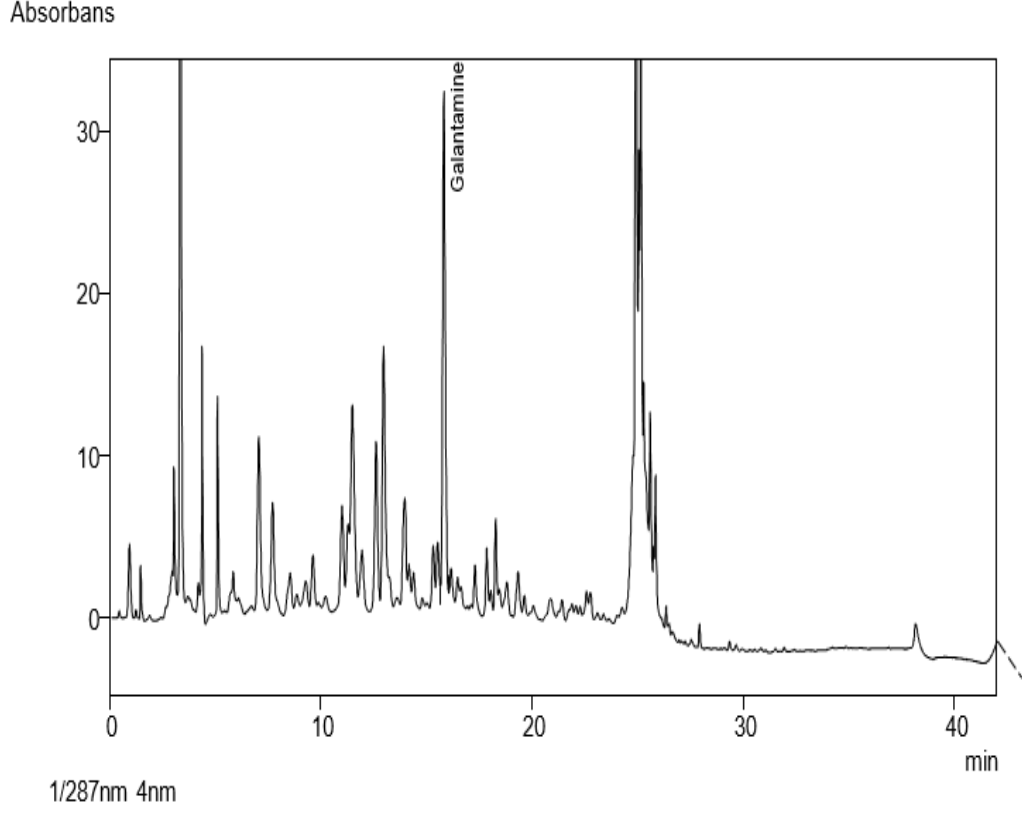
Fanlı etüvde 80°C’de kurutulan göl soğanı yaprakları etüvden alındıktan sonra öğütücüde toz haline getirildi. Toz haline getirilen göl soğanı yapraklarından 0,5 gram tartılarak 50 ml %10’luk asetik asit çözeltisine ilave edildi. Bu karışımdan 2 adet hazırlanarak karıştırıcıda 1500 devirde 1 saat boyunca karıştırıldı. Daha sonra karışımlardan numuneler alınarak HPLC cihazında analizleri yapıldı. Faz alma safhalarında su fazlarından 1 ml numune alınıp destile su ile 100 ml’ye seyreltildi ve numune analiz edilmek üzere HPLC cihazına verildi.

#### 3.3.2. Göl soğanından (*Leucojum aestivum L.*) galantamin eldesi

##### 3.3.2.1. Katı-Sıvı ekstraksiyonu

750 gram öğütülmüş göl soğanı tozu 10 litrelik behere alındı ve üzerine 7500 ml su ilave edildi. Mekanik karıştırıcı ile karıştırma işlemine başlandı. Aynı zamanda karışıma sıcaklık verildi. Karışımın pH ölçümü yapıldı ve başlangıç pH değeri 5,7 olarak ölçüldü. Karışıma %15’lik kireç çözeltisi ilavesiyle pH değeri 11.98 seviyesine getirildi. pH değerini bu seviyede kontrol altında tutmak için belirli aralıklarla %15’lik kireç çözeltisi ilavesi yapıldı. Karışım sıcaklığı 45°C’ye getirildi ve sıcaklık 45°C’ye geldiği andan itibaren 4 saat karıştırıldı. 4 saat sonunda pH değeri 11.92 olan karışım filtrasyon işlemine alındı. Ekstrakt, katı kısımdan filtre edildi. Filtrasyon işlemi sonunda 6210 ml ekstrakt elde edildi. Yapılan işlem sonunda ekstraktan numune alınarak galantamin miktarını tespit etmek amacıyla HPLC cihazında analizi yapıldı. Ayrılan katı kısımdan 10 gram alındı ve katı kısım 105°C’de 2 saat fanlı etüvde kurutuldu. Kurutulan katı kısmın bünyesinde kalan galantamin miktarını tespit etmek amacıyla HPLC cihazında analizi yapıldı.

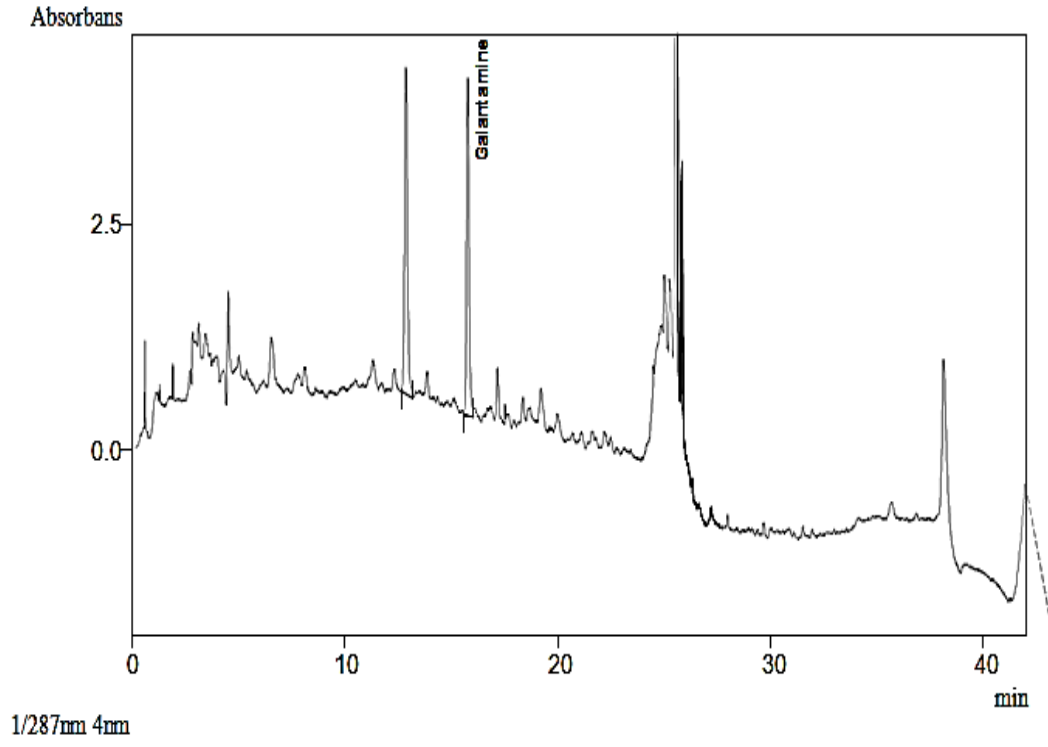
Kullanılan kurutulmuş göl soğanı, ekstrakt ve işlem sonrası kalan katı kısımdan elde edilen analiz sonuçları (Şekil 3.1., Şekil 3.2., Şekil 3.3. ve Tablo 3.1., Tablo 3.2. ve Tablo 3.3.)’te belirtilmiştir.



Şekil 3.1. Kurutulmuş göl soğanı kromatogramı.

Sıra No	Numune Adı	Ret. Time	Alan	Konsantrasyon	Birim
1	Galantamin	15,830	204577	0,433	%

Tablo 3.1. Kurutulmuş göl soğanı analiz sonucu.

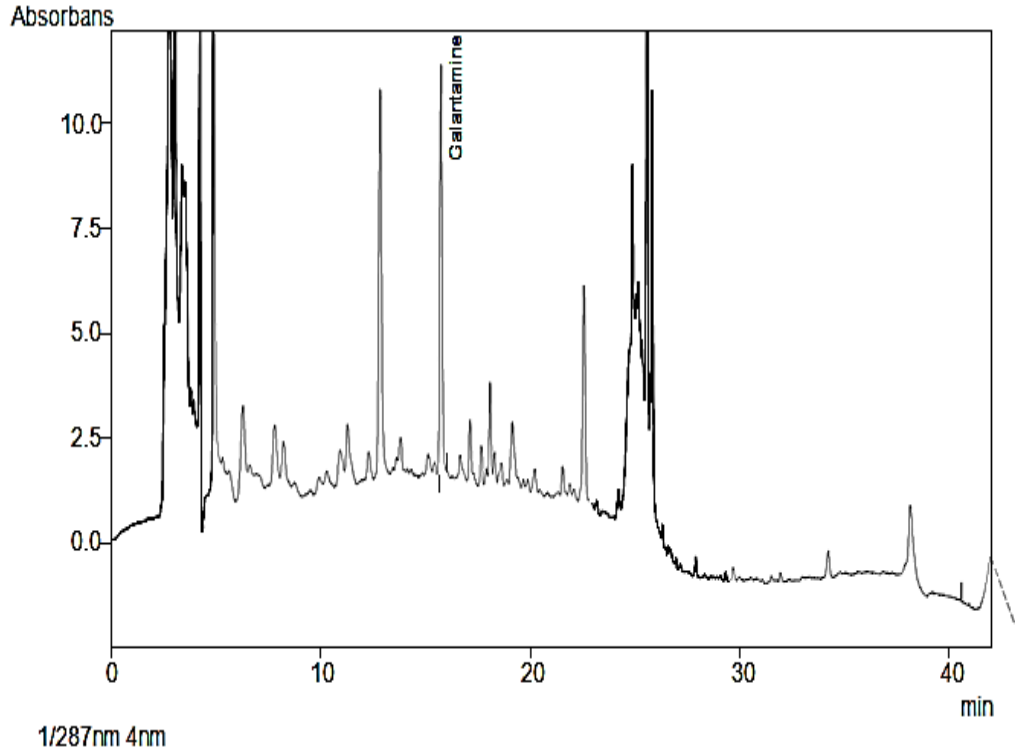


Şekil 3.2. 1. ekstraksiyon sonrası elde edilen ekstrakt kromatogramı.

Sıra No	Numune Adı	Ret. Time	Alan	Konsantrasyon	Birim
1	Galantamin	15,744	30365	0,300	(g/L)

Tablo 3.2. 1. ekstraksiyon sonunda elde edilen ekstrakttaki galantamin miktarı.





Şekil 3.3. 1. ekstraksiyon sonrası kalan katı kısım kromatogramı.

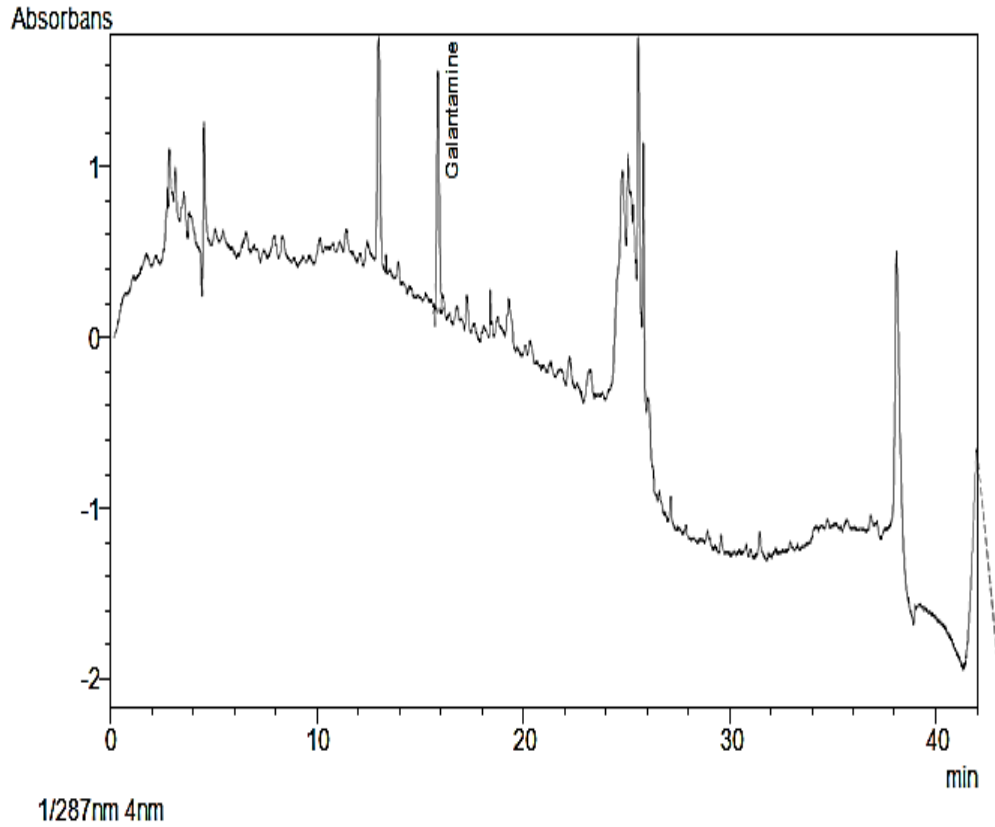
Sıra No	Numune Adı	Ret. Time	Alan	Konsantrasyon	Birim
1	Galantamin	15,764	77953	0,160	%

Tablo 3.3. 1. ekstraksiyon sonunda katı kısımda kalan galantamin miktarı.

Nemli katı kısımda kalan galantamini almak için katı kısım 10 litrelik behere tekrar aktarıldı ve üzerine bir önceki çalışmada elde edilen ekstrakt hacmi olan 6210 ml su ilave edildi. Mekanik karıştırıcı ile karıştırma işlemi başlatıldı. Karışıma sıcaklık verildi. Karışımın pH değeri ölçüldü ve pH değerinin 1,8 olduğu görüldü. Karışım sıcaklığı 45°C'ye geldikten sonra karışım 4 saat daha karıştırıldı. pH değerini bu seviyede kontrol altında tutmak amacıyla belirli aralıklarla %15'lik kireç çözeltisi ilave edildi. Karıştırma işlemi tamamlandıktan sonra filtrasyon işlemi yapıldı. Filtrasyon işlemi sonunda ekstrakt, katı kısımdan ayrıldı. Filtrasyon işlemi sonunda 6320 ml ekstrakt elde edildi. Yapılan işlem sonunda ekstrakttan numune alınarak galantamin miktarını tespit etmek amacıyla HPLC cihazında analizi yapıldı. Ayrılan katı kısımdan 10 gram alındı ve katı kısım 105°C'de 2 saat fanlı etüvde kurutuldu. Kurutulan katı kısmın

bünyesinde kalan galantamin miktarını tespit etmek amacıyla HPLC cihazında analizi yapıldı.

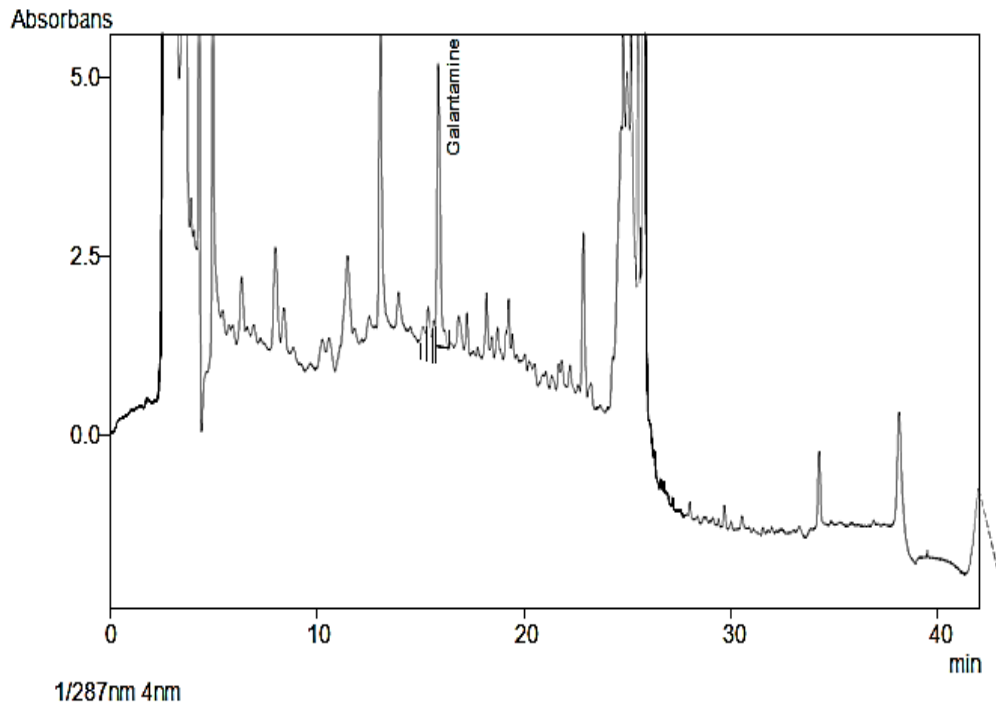
Filtrasyon işlemi sonunda ekstraktın pH değeri 12,3 olarak ölçüldü. Kurutulan katı kısmın ve ekstraktın HPLC analiz sonuçları (Şekil 3.4., Şekil 3.5., Tablo 3.4. ve Tablo 3.5.)’te gösterilmiştir.



Şekil 3.4. 2. ekstraksiyon sonrası elde edilen ekstrakt kromatogramı.

Sıra No	Numune adı	Ret. Time	Alan	Konsantrasyon	Birim
1	Galantamin	15,817	11290	0,095	(g/L)

Tablo 3.4. 2. ekstraksiyon sonunda elde edilen ekstrakttaki galantamin miktarı.



Şekil 3.5. 2. ekstraksiyon sonrası kalan katı kısım kromatogramı.

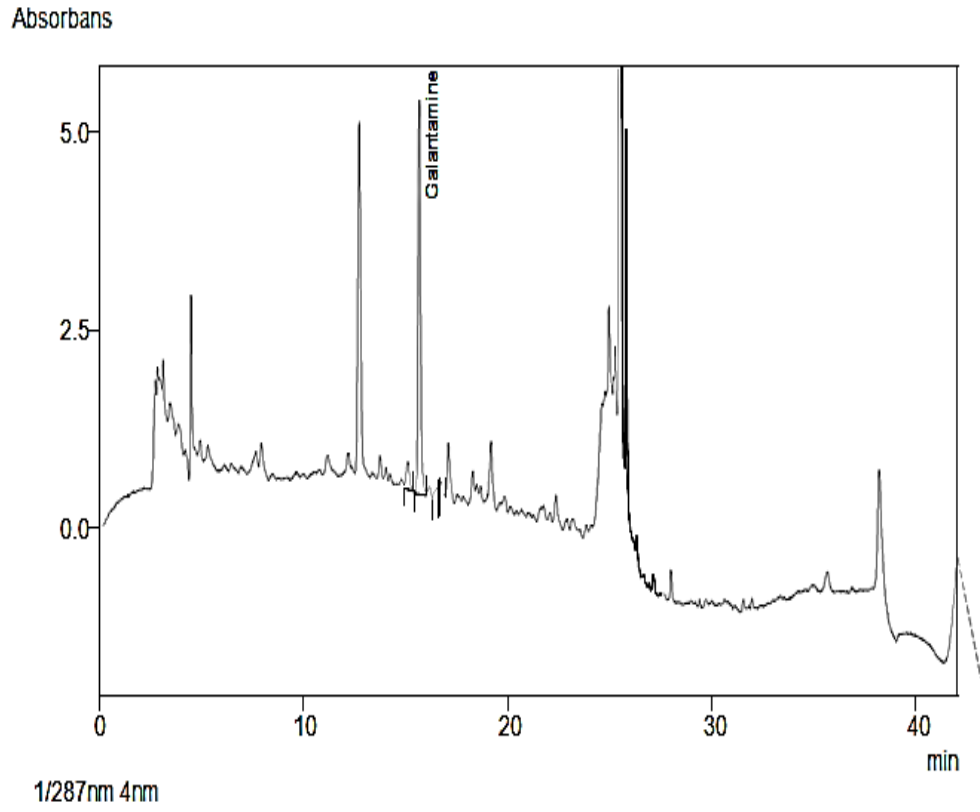
Sıra No	Numune Adı	Ret. Time	Alan	Konsantrasyon	Birim
1	Galantamin	15,870	43043	0,086	%

Tablo 3.5. 2. ekstraksiyon sonunda katı kısımda kalan galantamin miktarı.

Ekstraksiyon işleminde, elde edilen ekstraktın bünyesinde bulunan galantamin miktarının zenginleştirilmesi hedeflendi. Bu amaçla ekstrakt ve ham ürün etkileştirildi. Önceki aşamalarda elde edilen 12530 ml ekstrakt iki ayrı 10'ar litrelik eşit hacimdeki behere eşit miktarda konuldu. Beherlere 400'er gram öğütülmüş göl soğanı tozu ilave edildi. Göl soğanı tozu ilave edildikten sonra mekanik karıştırıcılar ile karıştırma işlemine başlandı. Aynı zamanda karışıma sıcaklık verildi. Karıştırma işlemine başlandıktan bir süre sonra karışımların pH değerleri ölçüldü. 1. beherdeki karışımın pH değerlerinin 8,17, 2. beherdeki karışımın pH değerinin 8,7 değerlerinde olduğu görüldü. Sistemlerin sıcaklık değeri 60°C'ye ayarlandı. Ekstraksiyon işlemi boyunca pH değeri 12 ±0,3 seviyesinde tutuldu. Karışımlara %25'lik kireç çözeltisi ilave edilerek pH değeri istenen seviyede tutuldu. Karışımların pH değerlerini ayarlarken

sarf edilen kireç çözeltilisi sarfiyatı bir önceki çalışmada fazla olduğu için, bu aşamada kireç çözeltilisinde bulunan kireç miktarı artırılarak %25'lik kireç çözeltilisi kullanıldı. Karışımlar 60°C'ye geldiği andan itibaren 4 saat boyunca karıştırıldı. Karıştırma işlemleri tamamlandı ve filtrasyon işlemine geçildi. Beherlerdeki karışımlar filtrasyon işlemi sonunda katı kısımdan ayrıldı. 1. beherde bulunan ekstraktın pH değeri 11,72 olarak, 2. beherde bulunan ekstraktın pH değeri 11,73 olarak ölçüldü. Filtre edilen ekstraktlardan numune alındı ve galantamin miktarını tespit etmek için HPLC cihazında analizleri yapıldı. Ayrılan katı kısımlardan ayrı ayrı 10'ar gram alındı ve katı kısımlar 105°C'de 2 saat fanlı etüvde kurutuldu. Kurutulan katı kısımların bünyesinde kalan galantamin miktarını tespit etmek amacıyla HPLC cihazında analizleri yapıldı.

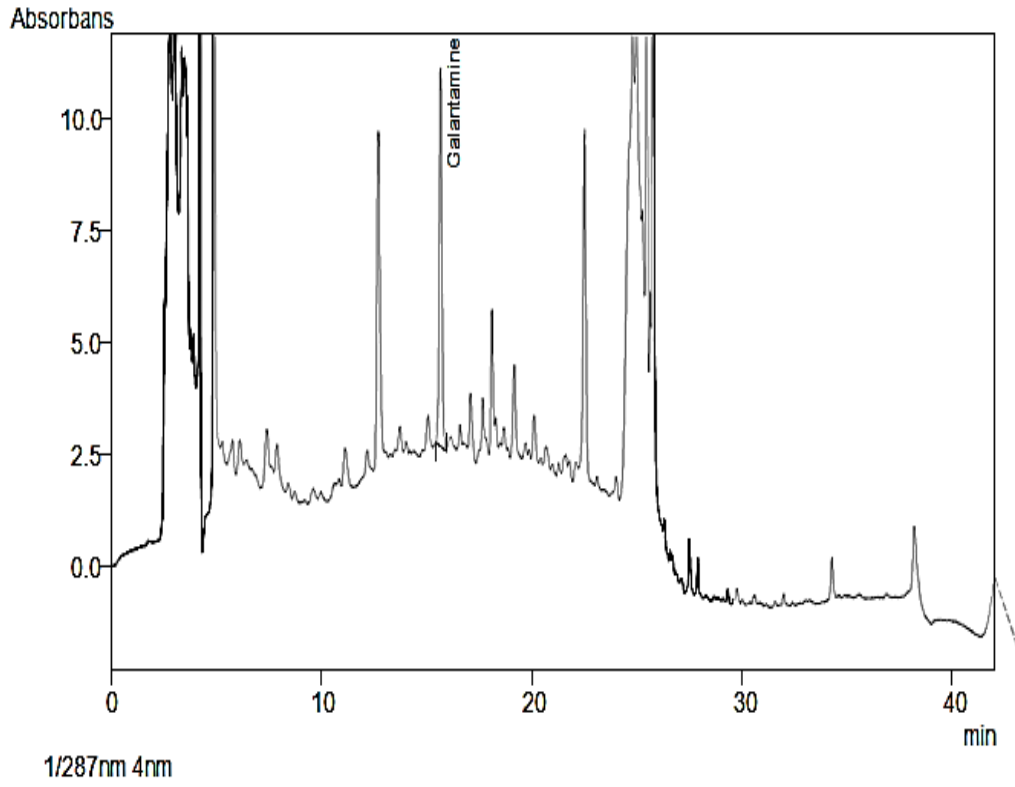
1. beherde yapılan işlemler sonunda filtre edilen ekstraktın ve kalan katı kısmın HPLC analiz sonuçları (Şekil 3.6., Şekil 3.7., Tablo 3.6. ve Tablo 3.7.)'de belirtilmiştir.



Şekil 3.6. 1. beherden elde edilen ekstrakt kromatogramı.

Sıra No	Numune Adı	Ret. Time	Alan	Konsantrasyon	Birim
1	Galantamin	15,652	42590	0,864	(g/L)

Tablo 3.6. 1. beherden elde edilen ekstrakttaki galantamin miktarı.

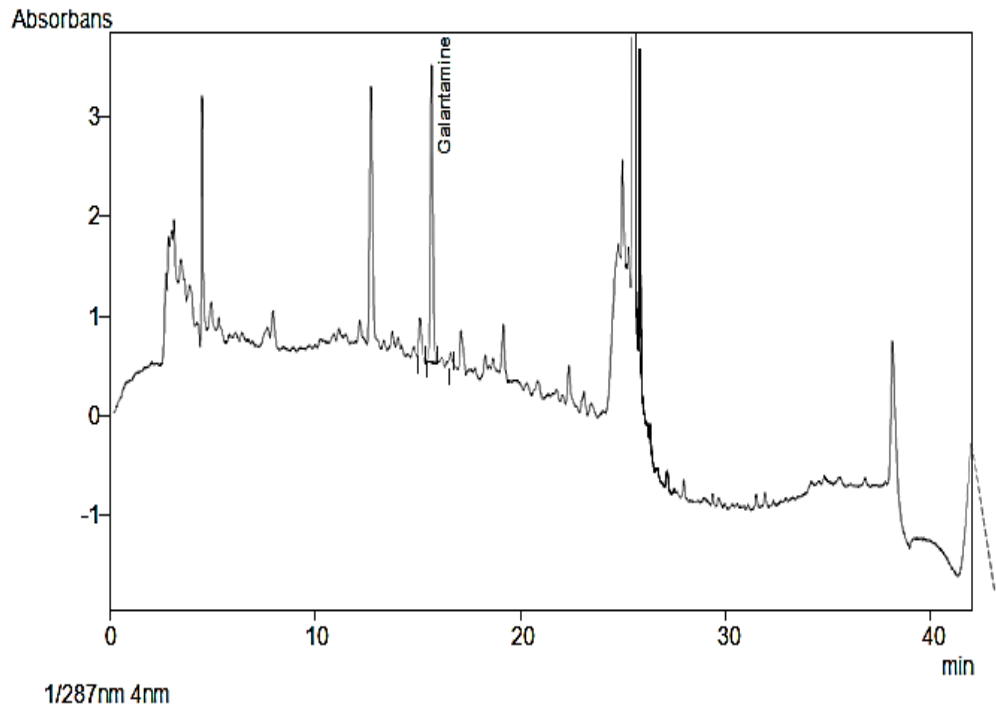


Şekil 3.7. 1. beherde ekstraktan ayrılan katı kısım kromatogramı.

Sıra No	Numune Adı	Ret. Time	Alan	Konsantrasyon	Birim
1	Galantamin	15,641	74577	0,153	%

Tablo 3.7. 1. beherde ekstraktan ayrılan katı kısımdaki galantamin miktarı.

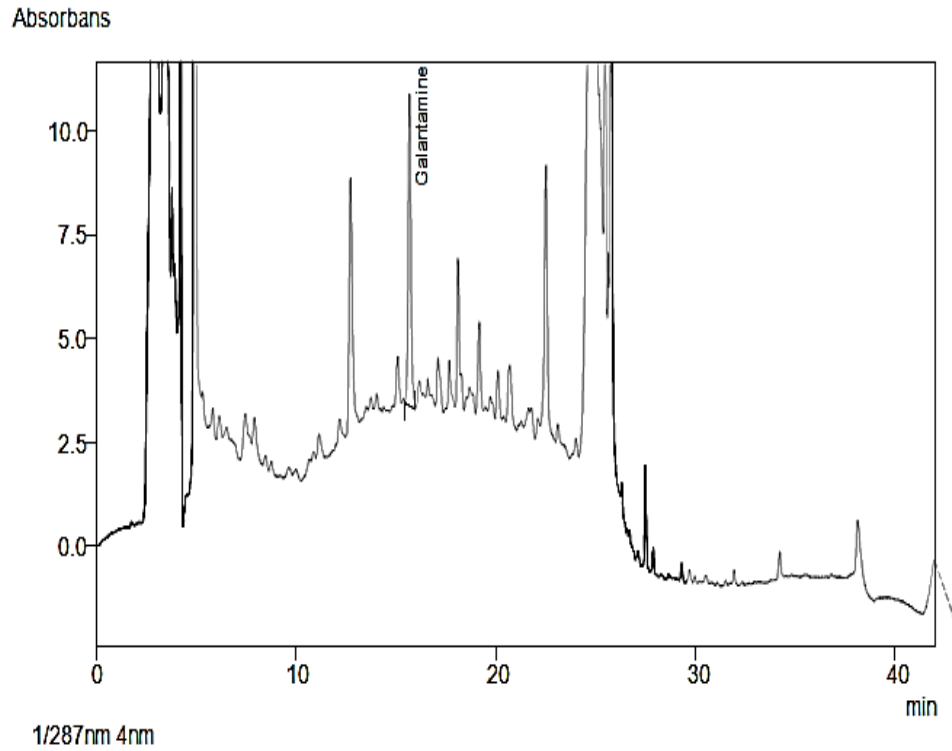
2. beherde yapılan işlemler sonunda filtre edilen ekstraktın ve kalan katı kısmın HPLC analiz sonuçları (Şekil 3.8., Şekil 3.9., Tablo 3.8. ve Tablo 3.9.)’da belirtilmiştir.



Şekil 3.8. 2. beherden elde edilen ekstrakt kromatogramı.

Sıra No	Numune Adı	Ret. Time	Alan	Konsantrasyon	Birim
1	Galantamin	15,657	25485	0,495	(g/L)

Tablo 3.8. 2. beherden elde edilen ekstrakttaki galantamin miktarı.



Şekil 3.9. 2. beherde ekstraktan ayrılan katı kısım kromatogramı.

Sıra No	Numune Adı	Ret. Time	Alan	Konsantrasyon	Birim
1	Galantamin	15,634	70379	0,143	%

Tablo 3.9. 2. beherde ekstraktan ayrılan katı kısımdaki galantamin miktarı.

### 3.3.2.2. Elde edilen zenginleştirilmiş ekstraktın toluen-bütanol ile etkileştirilmesi

Katı-Sıvı ekstraksiyonunda elde edilen ekstraktlar birbirine karıştırıldı. Elde edilen 11200 ml'lik karışım iki ayrı behere eşit olarak ayrıldı.

#### 3.3.2.2.1. 1. beherde yapılan faz ayırma işlemleri

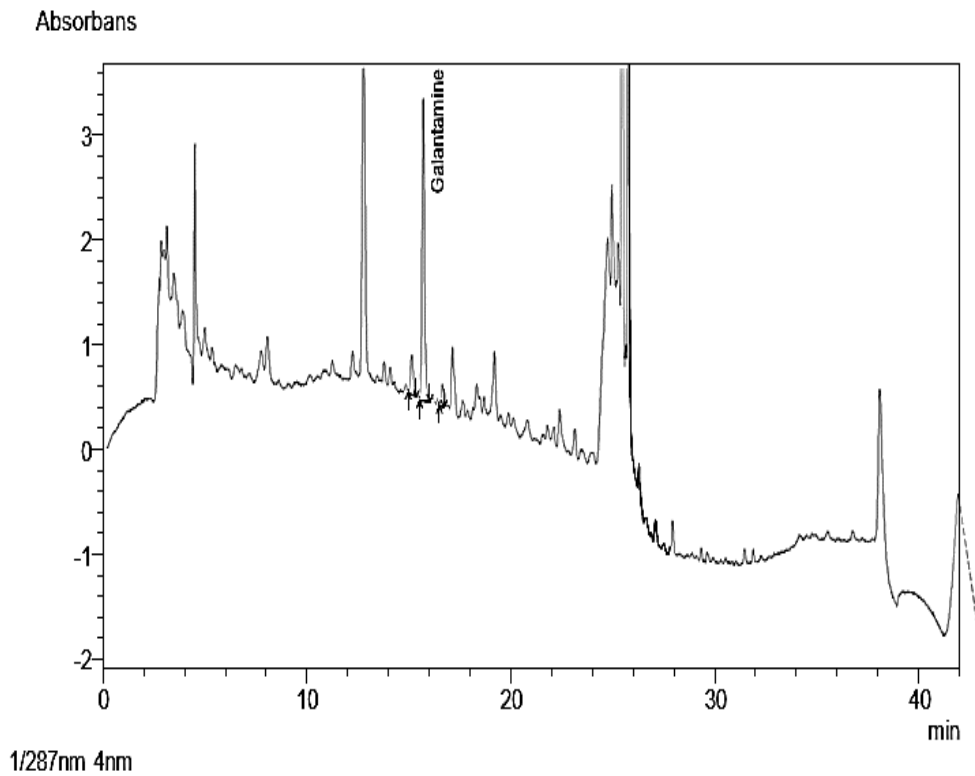
Zenginleştirme işleminden elde edilen ekstraktan 5600 ml alındı. pH değeri, %35'lik NaOH çözeltisi ile 12,48'e getirildi. Ekstrakta 500 ml (80:20) toluen-bütanol karışımı ilave edildi. Karışım 45°C'ye kadar ısıtılarak karıştırıldı. Karışım, karıştırma işlemi



tamamlandıktan sonra ayırma hunisine alındı. Karışım, ayırma hunisinde 30 dakika dinlendirildikten sonra su fazı, organik fazdan ayrıldı. Su fazından numune alındı ve HPLC cihazında, su fazında kalan kalan galantamin miktarı ölçüldü.

Ayırma hunisinden alınan sulu faz, toluen-bütanol karışımıyla aynı şartlarda ve miktarlarda olmak üzere iki defa daha etkileştirildi. Ekstrakta uygulanan toplam üç ayırma işlemi sonunda 1360 ml toluen-bütanol fazı elde edildi. Su fazlarından numune alındı ve HPLC cihazında, su fazlarında kalan galantamin miktarları analiz edildi.

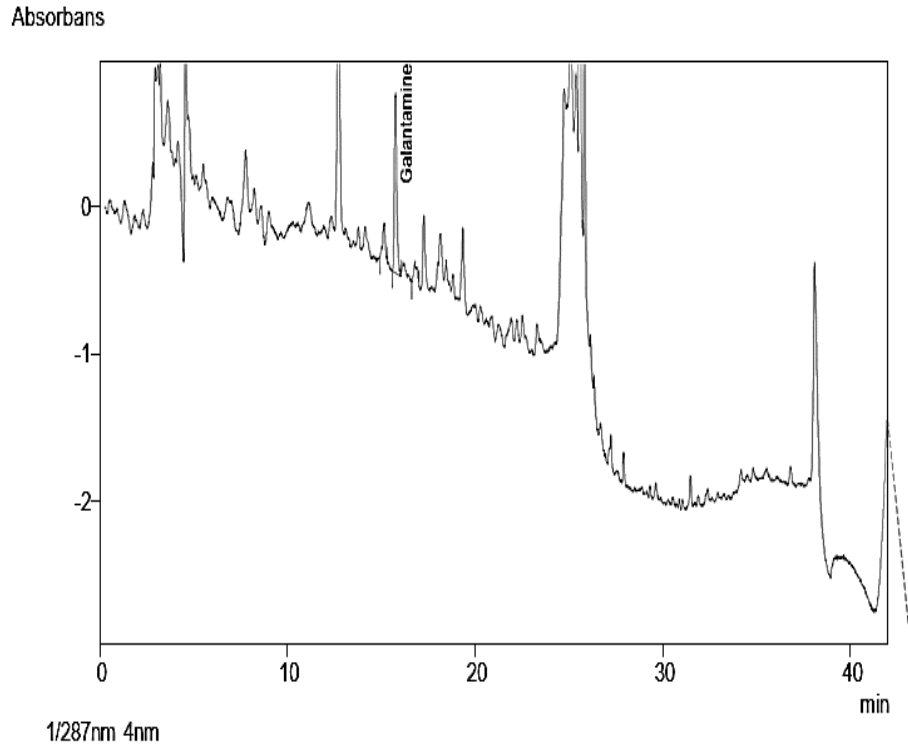
Su fazlarından alınan numunelerin analiz sonuçları (Şekil 3.10., Şekil 3.11., Şekil 3.12. ve Tablo 3.10., Tablo 3.11. ve Tablo 3.12.)’de gösterilmiştir.



Şekil 3.10. 1. beherde yapılan 1. ekstraksiyon sonunda su fazında kalan galantamin kromatogramı.

Sıra No	Numune Adı	Ret. Time	Alan	Konsantrasyon	Birim
1	Galantamin	15,693	24581	0,238	(g/L)

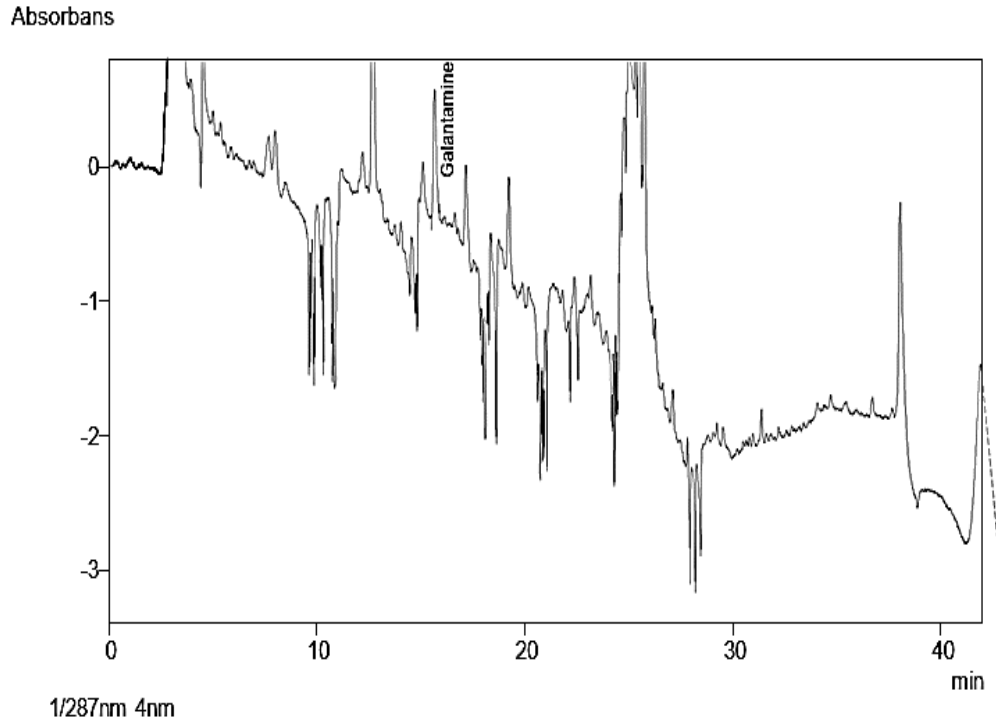
Tablo 3.10. 1. beherde yapılan 1. ekstraksiyon sonunda su fazında kalan galantamin miktarı.



Şekil 3.11. 1. beherde yapılan 2. ekstraksiyon sonunda su fazında kalan galantamin kromatogramı.

Sıra No	Numune Adı	Ret. Time	Alan	Konsantrasyon	Birim
1	Galantamin	15,643	10668	0,088	(g/L)

Tablo 3.11. 1. beherde yapılan 2. ekstraksiyon sonunda su fazında kalan galantamin miktarı.



Şekil 3.12. 1. beherde yapılan 3. ekstraksiyon sonunda su fazında kalan galantamin kromatogramı.

Sıra No	Numune Adı	Ret. Time	Alan	Konsantrasyon	Birim
1	Galantamin	15,604	9447	0,075	(g/L)

Tablo 3.12. 1. beherde yapılan 3. ekstraksiyon sonunda su fazında kalan galantamin miktarı.

Son ayırma işleminde galantamin miktarının tamamının alınması hedeflendi. Ancak alınan galantamin miktarının 0,088 g/L'den 0,075 g/L'ye düştüğü görüldü.

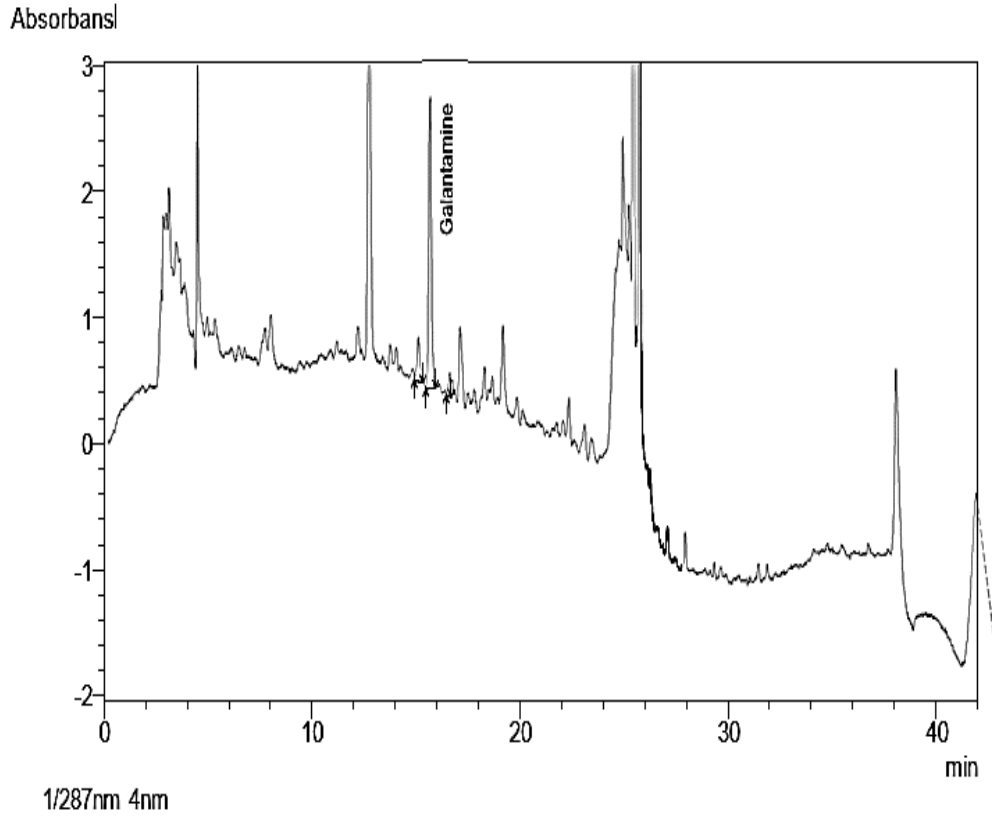
#### 3.3.2.2.4. 2. beherde yapılan faz ayırma işlemleri

Zenginleştirme işleminden elde edilen ekstraktan 5600 ml alındı. pH değeri, %35'lik NaOH çözeltisi ile 12,5'e getirildi. Ekstrakta 500 ml (80:20) toluen-bütanol karışımı ilave edildi. Karışım 45°C'ye kadar ısıtılarak karıştırıldı. Karışım, karıştırma işlemi tamamlandıktan sonra ayırma hunisine alındı. Karışım, ayırma hunisinde 30 dakika

dinlendirildikten sonra su fazı, organik fazdan ayrıldı. Su fazından numune alındı ve HPLC cihazında, su fazında kalan kalan galantamin miktarı ölçüldü.

Ayırma hunisinden alınan sulu faz, toluen-bütanol karışımıyla aynı şartlarda ve miktarlarda olmak üzere iki defa daha etkileştirildi. Ekstrakta uygulanan toplam üç ayırma işlemi sonunda 1330 ml toluen-bütanol fazı elde edildi. Su fazlarından numune alındı ve HPLC cihazında, su fazlarında kalan galantamin miktarları analiz edildi.

Su fazlarından alınan numunelerin analiz sonuçları (Şekil 3.13., Şekil 3.14., Şekil 3.15 ve Tablo 3.13., Tablo 3.14., Tablo 3.15)'te gösterilmiştir.

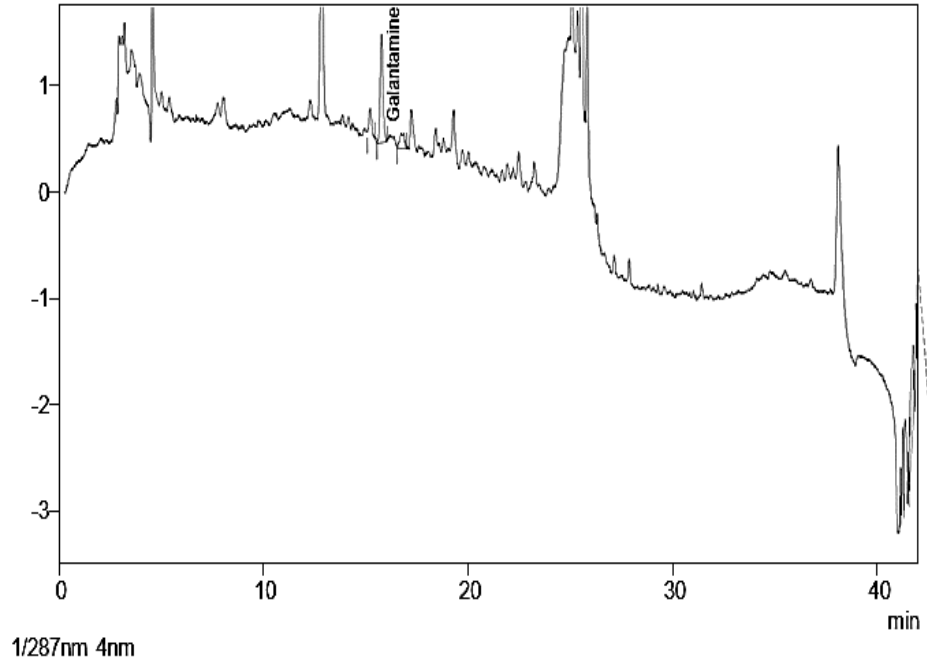


Şekil 3.13. 2. beherde yapılan 1. ekstraksiyon sonunda su fazında kalan galantamin kromatogramı.

Sıra No	Numune Adı	Ret. Time	Alan	Konsantrasyon	Birim
1	Galantamin	15,663	20619	0,195	(g/L)

Tablo 3.13. 2. beherde yapılan 1. ekstraksiyon sonunda su fazında kalan galantamin miktarı.

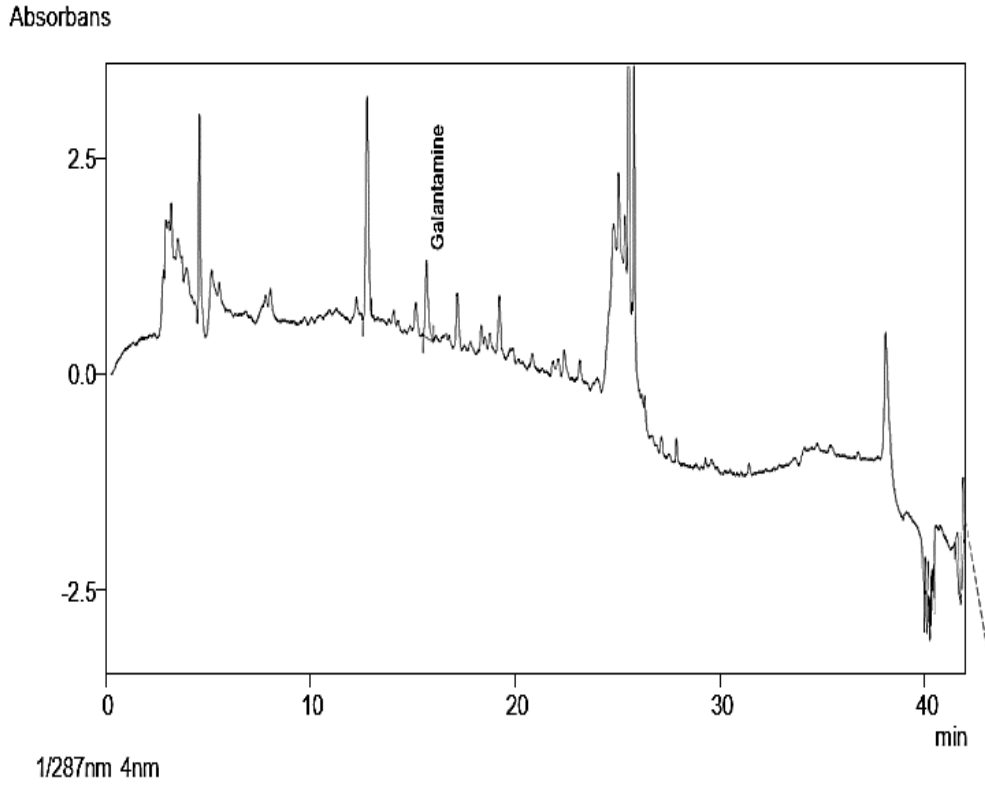
Absorbans



Şekil 3.14. 2. beherde yapılan 2. ekstraksiyon sonunda su fazında kalan galantamin kromatogramı.

Sıra No	Numune Adı	Ret. Time	Alan	Konsantrasyon	Birim
1	Galantamin	15,660	9744	0,078	(g/L)

Tablo 3.14. 2. beherde yapılan 2. ekstraksiyon sonunda su fazında kalan galantamin miktarı.



Şekil 3.15. 2. beherde yapılan 3. ekstraksiyon sonunda su fazında kalan galantamin kromatogramı.

Sıra No	Numune Adı	Ret. Time	Alan	Konsantrasyon	Birim
1	Galantamin	15,557	8900	0,069	(g/L)

Tablo 3.15. 2. beherde yapılan 3. ekstraksiyon sonunda su fazında kalan galantamin miktarı.

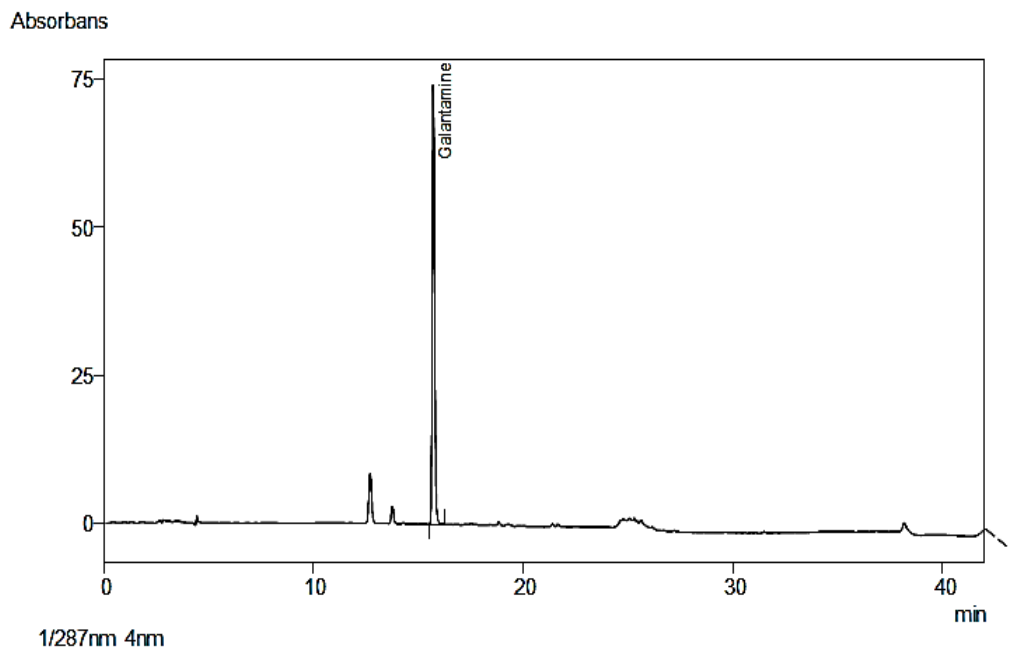
Son ayırma işleminde galantamin miktarının tamamının alınması hedeflendi. Ancak alınan galantamin miktarının 0,078 g/L'den 0,069 g/L'ye düştüğü görüldü.

### 3.3.2.3. Organik fazın (Toluen-Bütanol) bromik asit çözeltisi ile etkileştirilmesi

#### 3.3.2.3.1. 1. Faz aşaması

%48'lik HBr (Bromik asit) çözeltisinden 1 litre %5'lik bromik asit çözeltisi hazırlandı. Bir önceki aşamada elde edilen toplam 2690 ml toluen – bütanol karışımına 250 ml

%5'lik HBr çözeltisi ilave edildi ve karıştırılma işlemine başlandı. 10 dakika süren karıştırma işlemi sonunda karışım, ayırma hunisine alındı. Faz oluşumu için karışım, ayırma hunisinde 10 dakika dinlendirildi. Dinlendirme işlemini takiben bromik asit fazı, organik fazdan ayrıldı. İşlem sonunda 350 ml bromik asit fazı elde edildi. Bromik asit fazından alınan numunenin içeriğindeki galantamin miktarını tayin etmek için HPLC cihazında analizi yapıldı. Bromik asit fazından alınan numunenin analizi (Şekil 3.16. ve Tablo 3.16.)'da belirtilmiştir.



Şekil 3.16. 1. ekstraksiyon işlemi sonunda bromik asit fazına geçen galantamin kromatogramı.

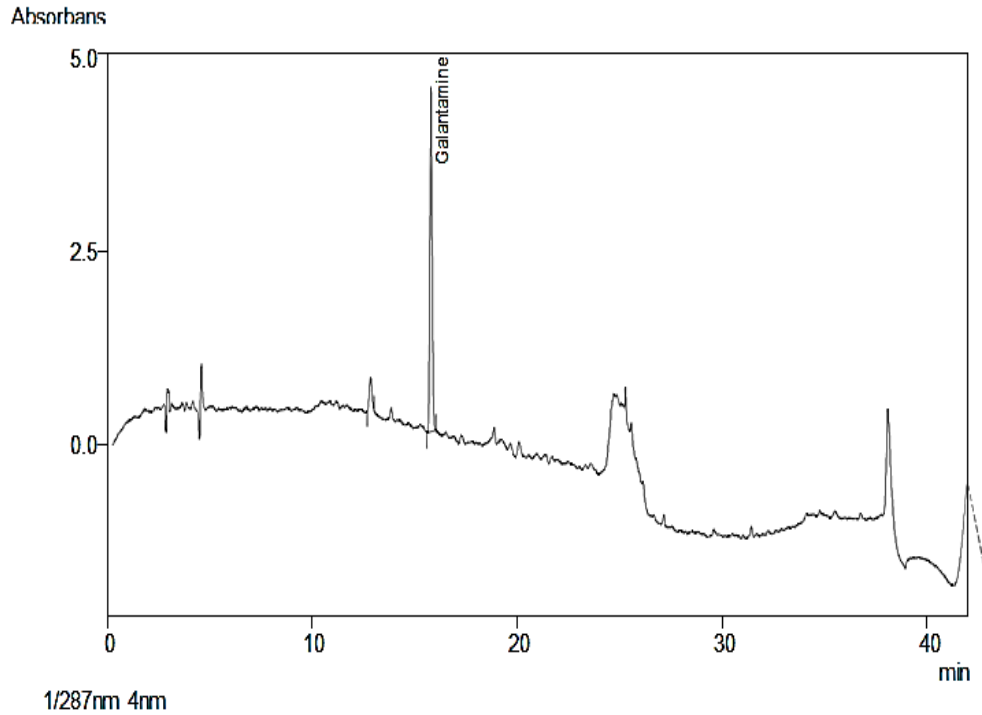
Sıra No	Numune Adı	Ret. Time	Alan	Konsantrasyon	Birim
1	Galantamin	15,636	580719	6,229	(g/L)

Tablo 3.16. 1. ekstraksiyon sonunda bromik asit fazına geçen galantamin miktarı.

### 3.3.2.3.2. 2. Faz aşaması

Ayırma hunisinden alınan organik faz, bu aşamada aynı şartlarda 150 ml %5'lik bromik asit çözeltisi ile etkileştirildi ve karışım 10 dakika boyunca karıştırıldı. 10 dakika süren karıştırma işlemi sonunda karışım, ayırma hunisine alındı. Faz oluşumu

için karışım, ayırma hunisinde 10 dakika dinlendirildi. Dinlendirme işlemini takiben bromik asit fazı, organik fazdan ayrıldı. İşlem sonunda 200 ml bromik asit fazı elde edildi. Bromik asit fazından alınan numunenin içeriğindeki galantamin miktarını tayin etmek için HPLC cihazında analizi yapıldı. Bromik asit fazından alınan numunenin analizi (Şekil 3.17. ve Tablo 3.17.)’de belirtilmiştir.



Şekil 3.17. 2. ekstraksiyon işlemi sonunda bromik asit fazına geçen galantamin kromatogramı.

Sıra No	Numune Adı	Ret. Time	Alan	Konsantrasyon	Birim
1	Galantamin	15,684	34417	0,344	(g/L)

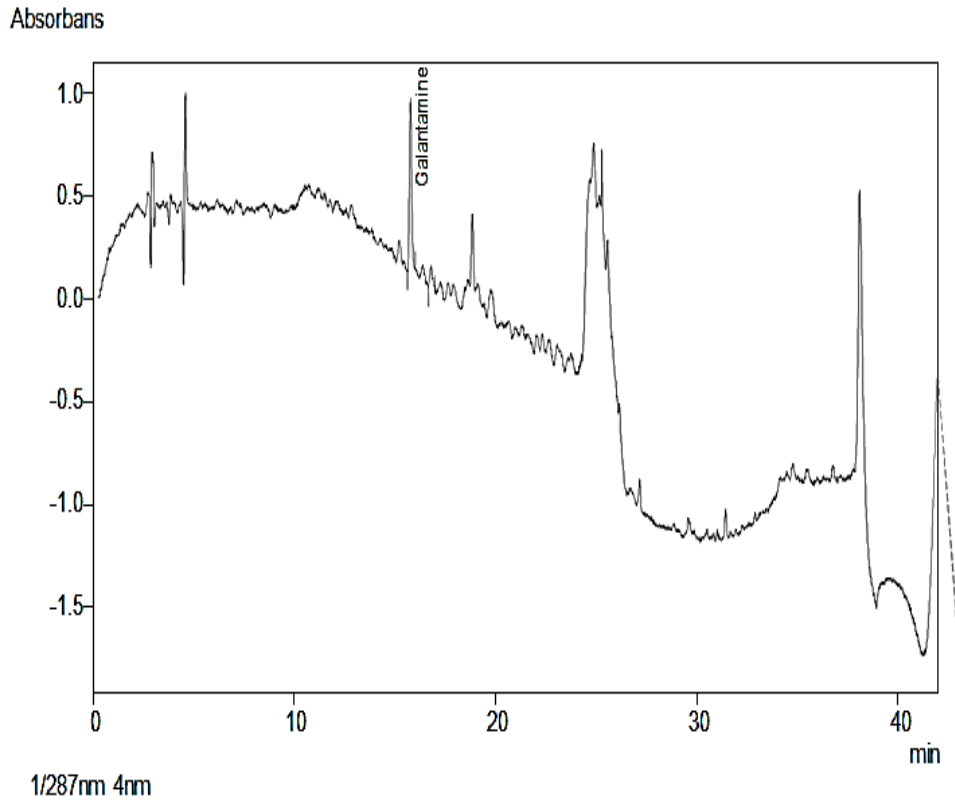
Tablo 3.17. 2. ekstraksiyon sonunda bromik asit fazına geçen galantamin miktarı.

### 3.3.2.3.3. 3. Faz aşaması

Ayırma hunisinden alınan organik faz, bu aşamada aynı şartlarda 50 ml %5’lik bromik asit çözeltisi ile etkileştirildi ve karışım 10 dakika boyunca karıştırıldı. 10 dakika süren karıştırma işlemi sonunda karışım, ayırma hunisine alındı. Faz oluşumu için karışım, ayırma hunisinde 10 dakika dinlendirildi. Dinlendirme işlemini takiben bromik asit



fazı, organik fazdan ayrıldı. İşlem sonunda 60 ml bromik asit fazı elde edildi. Bromik asit fazından alınan numunenin içeriğindeki galantamin miktarını tayin etmek için HPLC cihazında analizi yapıldı. Bromik asit fazından alınan numunenin analizi (Şekil 3.18. ve Tablo 3.18.)’de belirtilmiştir.



Şekil 3.18. 3. ekstraksiyon işlemi sonunda bromik asit fazına geçen galantamin kromatogramı.

Sıra No	Numune Adı	Ret. Time	Alan	Konsantrasyon	Birim
1	Galantamin	15,664	6604	0,044	(g/L)

Tablo 3.18. 3. ekstraksiyon sonunda bromik asit fazına geçen galantamin miktarı.

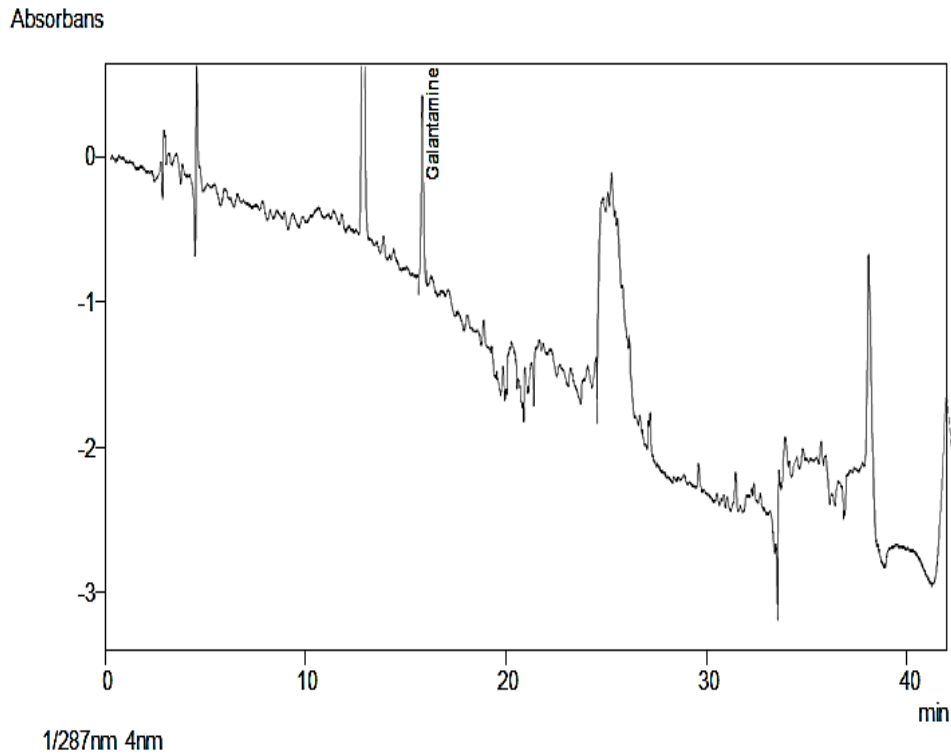
#### 3.3.2.4. Elde edilen bromik asit çözeltisinin kloroform ile etkileştirilmesi

Elde edilen bromik asit çözeltisi 40°C’ye kadar ısıtıldı ve çözeltiliye 5 gram aktif karbon ilave edildi. Karışım 15 dakika boyunca karıştırıldı. Mevcut karışıma selülozik elyaf kullanılarak filtrasyon işlemi uygulandı ve aktif karbon çözeltiliden ayrıldı. pH değeri

0,98 olan HBr çözeltisine %35'lik NaOH çözeltisi ilave edilerek pH değeri 12'ye getirildi.

### 3.3.2.4.1. 1. Faz aşaması

pH değeri 12'ye getirilen çözeltiliye 100 ml kloroform ilave edildi ve karıştırma işlemi başlatıldı. Sistem sıcaklığı 40°C'ye ayarlandı. 40°C'de karıştırılan karışım ayırma hunisine alındı ve faz oluşumu için 10 dakika boyunca ayırma hunisinde dinlendirildi. 10 dakikalık dinlendirme işlemi sonunda kloroform fazı, baz fazından ayrıldı. Baz fazından numune alındı. HPLC cihazında baz fazının bünyesinde kalan galantamin miktarı analiz edildi. Alınan numunenin analiz sonuçları (Şekil 3.19. ve Tablo 3.19.)'da gösterilmiştir.



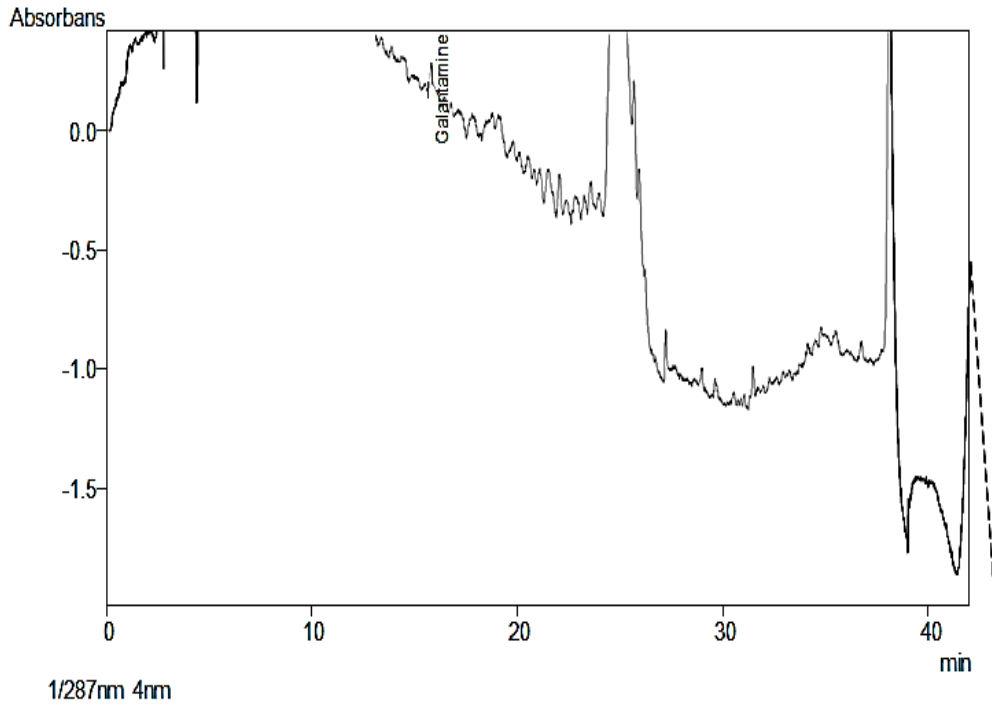
Şekil 3.19. 1. ekstraksiyon sonunda baz fazında kalan galantamin kromatogramı.

Sıra No	Numune Adı	Ret. Time	Alan	Konsantrasyon	Birim
1	Galantamin	15,712	10040	0,081	(g/L)

Tablo 3.19. 1. ekstraksiyon sonunda baz fazında kalan galantamin miktarı.

### 3.3.2.4.2. 2. Faz aşaması

Ayırma hunisinden alınan bazik çözeltiyeye bu aşamada aynı şartlarda 100 ml kloroform ilave edildi ve karıştırma işlemi başlatıldı. Sistem sıcaklığı 40°C'ye ayarlandı. 40°C'de karıştırılan karışım ayırma hunisine alındı ve faz oluşumu için 10 dakika boyunca ayırma hunisinde dinlendirildi. 10 dakikalık dinlendirme işlemi sonunda kloroform fazı, baz fazından ayrıldı. Baz fazından numune alındı. HPLC cihazında baz fazının bünyesinde kalan galantamin miktarı analiz edildi. Alınan numunenin analiz sonuçları (Şekil 3.20. ve Tablo 3.20.)'de gösterilmiştir.



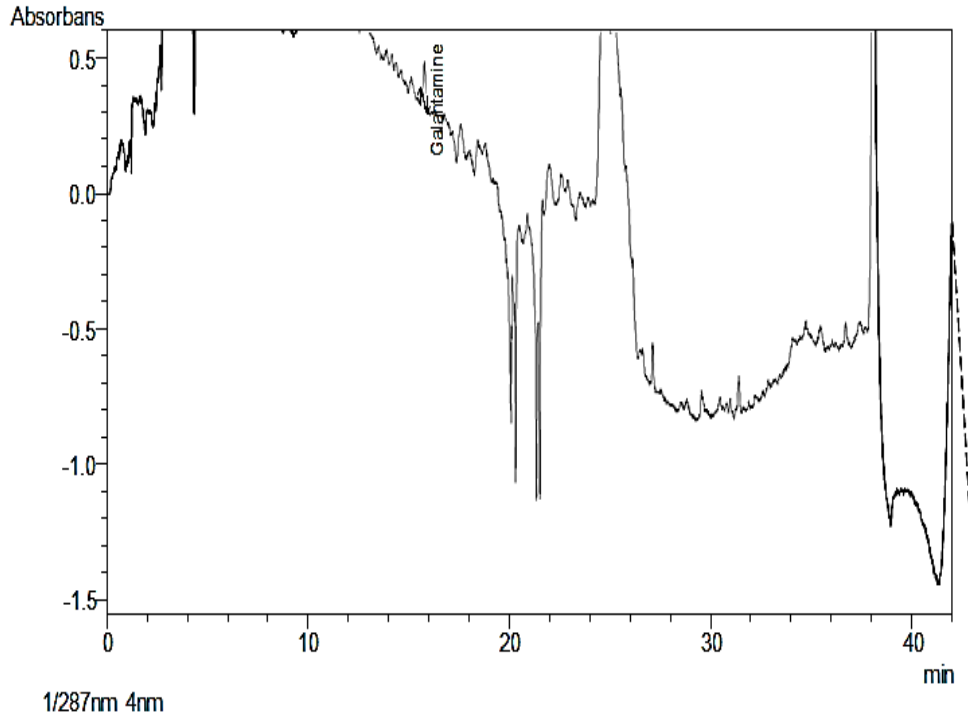
Şekil 3.20. 2. ekstraksiyon sonunda baz fazında kalan galantamin kromatogramı.

Sıra No	Numune Adı	Ret. Time	Alan	Konsantrasyon	Birim
1	Galantamin	15,690	615	0,002	(g/L)

Tablo 3.20. 2. ekstraksiyon sonunda baz fazında kalan galantamin miktarı.

### 3.3.2.4.3. 3. Faz aşaması

Ayırma hunisinden alınan bazik çözeltiye bu aşamada aynı şartlarda 50 ml kloroform ilave edildi ve karıştırma işlemi başlatıldı. Sistem sıcaklığı 40°C'ye ayarlandı. 40°C'de karıştırılan karışım ayırma hunisine alındı ve faz oluşumu için 10 dakika boyunca ayırma hunisinde dinlendirildi. 10 dakikalık dinlendirme işlemi sonunda kloroform fazı, baz fazından ayrıldı. Baz fazından numune alındı. HPLC cihazında baz fazının bünyesinde kalan galantamin miktarı analiz edildi. Alınan numunenin analiz sonuçları (Şekil 3.21. ve Tablo 3.21.)'de gösterilmiştir.



Şekil 3.21. 3. ekstraksiyon sonunda baz fazında kalan galantamin kromatogramı.

Sıra No	Numune Adı	Ret. Time	Alan	Konsantrasyon	Birim
1	Galantamin	15,687	1058	0,001	(g/L)

Tablo 3.21. 3. ekstraksiyon sonunda baz fazında kalan galantamin miktarı.

### 3.3.3. Destilasyon ve çöktürme işlemi

Elde edilen 240 ml kloroform fazı armudi balona alınarak evaporatörde destile edildi. Destilasyon işlemi sonunda armudi balonun alt tabakasında jelimsi madde olduğu gözlemlendi. Destilasyon işlemi sonlandırıldı. Armudi balonda bekletilen jelimsi maddenin beyaza yakın krem renginde çökelek oluşturduğu gözlemlendi. Balona 20 ml aseton ilave edildi. Çökeleğin beyaz renge döndüğü gözlemlendi. Balon içerisindeki karışım 50 ml'lik behere alındı. Balon 5 ml aseton ile yıkanıp 50 ml'lik beherdeki çökelek-aseton karışımına ilave edildi. Karıştırma işlemi tamamlandı ve karışım filtrasyon işlemine alındı. Filtrasyon işlemi sonunda yapılan tartım sonucunda 3 gram nemli galantamin elde edildi. Nemli galantamin 45°C'de 4 saat boyunca fanlı etüvde kurutuldu. Kuru galantamin miktarı 2,2 gram geldi.

Beherde bulunan galantamin üzerine 1,35 gr %48'lik HBr çözeltisi ilave edildi. İlave edilen HBr çözeltisinin eşitliği (Denklem 3.1)'de belirtilmiştir.

$$M_A (\text{galantamin}) = 287,3 \text{ gr/mol}$$

$$M_{\text{galantamin}} = 2,2 \text{ gram}$$

$$M_A (\text{HBr}) = 81$$

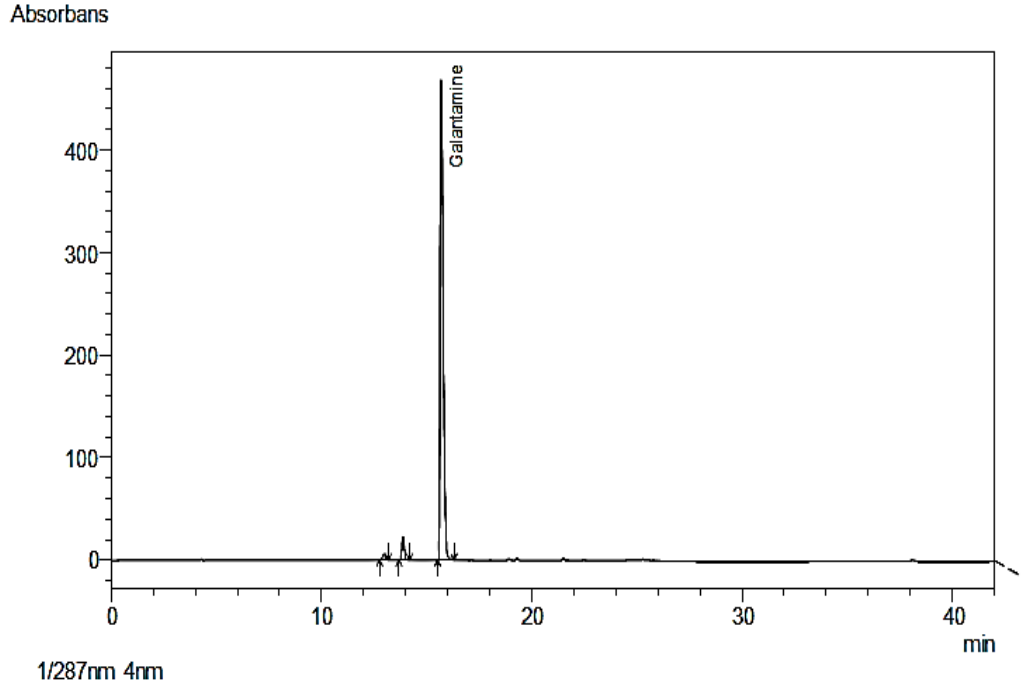
$$\text{Denklik değeri} = 1,05 \tag{3.1}$$

$$\text{Equivalent değeri} = \frac{2,2 \text{ gram}}{287,3 \text{ gr/mol}} \times 1,05 \times 81 \text{ gr/mol} \times \frac{100}{48} = 1,35 \text{ gr HBr}$$

Elde edilen 3,1 gr nemli Galantamin HBr kurutulmak üzere fanlı etüvde 45 ° C'de 8 saat bekletildi.

Kurutulmuş Galantamin HBr tartılarak 2,57 gr geldiği görüldü.

Elde edilen Galantamin HBr'nin analiz sonuçları (Şekil 3.22. ve Tablo 3.22.)'de gösterilmiştir.



Şekil 3.22. Gal. HBr kromatogramı.

Sıra No	Numune Adı	Ret. Time	Alan	Konsantrasyon	Birim
1	Galantamin	15,680	4728545	84,823	%

Tablo 3.22. Göl soğanı (*Leucojum aestivum L.*) bitkisinden izole edilmiş galantaminden elde edilen Gal. HBr miktarı.

## BÖLÜM 4. ARAŞTIRMA BULGULARI

### 4.1. Göl soğanı (*Leucojum aestivum L.*) Bitkisinin Yaprak ve Soğan Bölgesindeki Galantamin Miktarı

Göl soğanı bitkisinin yaprak ve soğan bölgesindeki galantamin madde miktarı analizleri (Tablo 4.1.)’de gösterilmiştir. Ayrıca yaprak ve soğan belirli sıcaklıklarda kurutulmuş ve nemli halleriyle karşılaştırma yapılmıştır.

Tablo 3.1. Nemli halde ve farklı sıcaklıklarda kurutulmuş göl soğanının soğan ve yaprak bölgelerindeki galantamin miktarları.

Numuneler	65 °C’de Madde Miktarı %	80 °C’de Madde Miktarı %	Nemli Haldeki Madde Miktarı %
Soğan	0,039	0,038	0,002
Yaprak	0,584	0,582	0,067

Öğütülmüş olarak nemli halde ve etüvde kurutulmuş halde bulunan göl soğanının yaprak ve soğan bölgeleri 100 ml’lik erlenlerde 0,5’er gram tartılarak üzerine 50 ml %10’luk asetik asit çözeltisi ilave edildi. Karıştırıcıda 1500 rpm’de 60 dakika karıştırılan numuneler daha sonra HPLC cihazında analiz edilmiştir.

Analiz sonuçlarına göre kurutulmuş soğan ve yapraktan, nemli soğan ve yaprağa göre galantaminin daha kolay ekstrakte edilip analizinin yapıldığı görülmüştür.

Öğütülmüş soğan ve yaprağın kurutulma sıcaklıklarına bakıldığında 65 °C ve 80 °C’de kurutulmuş olan soğan kısmındaki ve yapraktaki galantamin miktarlarının değişmediği görülmüştür. Nemli soğan kısmı ve yapraktaki galantamin miktarının az olması yapılarındaki yapışkan özütün numune hazırlanmasına engel olmasından kaynaklanmaktadır. Nemli yaprak ve nemli soğan, fanlı etüvde 65°C ve 80°C’de ayrı ayrı olmak üzere 10 saat kurutulmuştur

## BÖLÜM 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada göl soğanının hem yaprak hem de soğan kısımları Galantamin varlığı bakımından incelenmiştir. Yapılan deneysel analizler sonucunda bitkinin yaprak kısmında galantamin miktarının soğanda bulunan galantamin miktarına göre oldukça fazla olduğu görülmüştür. Bir başka tespit ise kullanılan kurutulmuş yaprakların içeriğinde bulunan galantamin miktarının değişkenlik göstermesi olmuştur. Göl soğanı yapraklarındaki galantamin miktarı HPLC cihazıyla yapılan analizler sonucunda yaklaşık olarak %0,6 - %0,25 aralığında ortalama % 0,425 galantamin içerdiği tespit edilmiştir.

Sıvı-sıvı ekstraksiyonunda karşılaşılan en büyük sorunlardan bir tanesi fazlar arasında emülsiyon oluşmasıdır.

Göl soğanı bitkisinden galantamin izolasyonu çalışmasında galantamin, bazik ekstraksiyon yöntemiyle elde edilmiştir. Bu çalışmaya ilaveten, elde edilen galantamin, yapılan hesaplamalar sonucunda 1,35 gram %48'lik bromik asit ile muamele edilerek galantamin hidrobromür olarak çöktürülmüştür.

Bazik ekstraksiyon ile yapılan çalışmalarda 1550 gr kurutulmuş yaprak kullanılarak ekstraksiyon işlemi sonucunda 2,2 gram ham galantamin ve 2.57 gr galantamin hidrobromür elde edilmiştir. Verim (Denklemler 5.1)'e göre hesaplanmıştır.

$$\%Verim_{Galantamin} = \frac{\text{Deneysel Verim}}{\text{Teorik Verim}} \times 100 \quad (5.1)$$

$$\%Verim_{Galantamin} = \frac{2,2 \text{ gr}}{6,375 \text{ gr}} \times 100 = \%34,6$$



## KAYNAKLAR

- Altinoz, M. A., Topcu, G., Hacimuftuoglu, A., Ozpinar, A., Ozpinar, A., Hacker, E., Elmaci, I., 2019. "Noscapine, a Non-addictive Opioid and Microtubule-Inhibitor in Potential Treatment of Glioblastoma". *Neurochemical Research*. 44 (8): 1796–1806.
- Aniszewski, T., 2007. *Alkaloids – secrets of life*. Amsterdam
- Bastida, J. B. S., Torras, L., Pigni N. B., de Andrade, J. P., Martínez, V., Codina, C., Viladomat, F., 2011. Chemical and biological aspects of Amaryllidaceae alkaloids. *Recent Advances in Pharmaceutical Sciences*, 65-100.
- Birks, J., 2006. Birks, J. S., (ed.). "Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease" *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (1)
- Cao, Z., Yu, D., Fu, S., Zhang, G., Pan, Y., Bao, M., Tu, J., Shang, B., Guo, P., Yang, P., Zhou, Q., 2013. "Lycorine hydrochloride selectively inhibits human ovarian cancer cell proliferation and tumor neovascularization with very low toxicity"
- Cordell, G. A. Quinn-Beattie, M. L. Fransworth, N. R., 2001. The potential of alkaloids in drug discovery. *Phytother. Res.* , 15, 183-205.
- Dimitri, M., 1987. *Enciclopedia Argentina de Agricultura y Jardinería*. Tomo, I., Descripción de plantas cultivadas. Buenos Aires: Editorial ACME S.A.C.I.
- Fattorusso, E., Tagliatalata-Scafati, O., 2008. *Modern Alkaloids: Structure, Isolation, Synthesis and Biology*
- Fraser, M. D., 2017. United Kingdom Research and Innovation, Yellow Gold: Innovative Systems For Sustainable Daffodil-Derived Galanthamine Production, New Gold in Them Thar Hills: Testing a Novel Supply Route for Plant-Derived Galanthamine in *Journal of Alzheimer's disease: JAD*
- Garcia-Salas, P., Morales-Soto, A., Segura-Carretero, A., & Fernandez-Gutierrez, A. 2010. Phenolic-compound-extraction systems for fruit and vegetable samples. *Molecules*, 15(12), 8813-8826.
- Grey-Wilson, Christopher; Mathew, B. & B.; Marjorie, 1981. *Bulbs : the bulbous plants of Europe and their allies*. London: Collins. p. 13

- Gonçalves Paterson Fox, E., Russ Solis, D., Delazari dos Santos, L., Aparecido dos Santos Pinto, J. R., Ribeiro da Silva Menegasso, A., Cardoso Maciel Costa Silva, R., Sergio Palma, M., Correa Bueno, O., de Alcântara Machado, E., April 2013. "A simple, rapid method for the extraction of whole fire ant venom (Insecta: Formicidae: Solenopsis)". *Toxicon*. 65: 5–8.
- Grinkevich, N. I., Safronich, L. N., 1983. The chemical analysis of medicinal plants: Proc. allowance for pharmaceutical universities. M. P. 131.
- Habartová, K., Cahliková, L., Řezáčová, M., and Haveleka, R., 2016. The Biological Activity of Alkaloids from the Amaryllidaceae: From Cholinesterases Inhibition to Anticancer Activity. *Natural Product Communications*.
- He, M. M., Qu, C. R., Gao, O. D., Hu, X. M., Hong, X. C., 2015. Biological and pharmacological activities of amaryllidaceae alkaloids. *RSC Advances*, 5, 16562-16574.
- Herbert, R. B. 1995, 12, 445-464, 1996, 13, 45-58, 1997, 14, 359 – 372, 2001, 18, 50 – 65, *Nat. Prod. Rep.*, The biosynthesis of plant alkaloids and nitrogenous microbial metabolites.
- Hesse, M., 2002. *Alkaloids: Nature's Curse or Blessing?* Wiley-VCH
- Ignat, I., Volf, I., & Popa, V. I., 2011. A critical review of methods for characterisation of polyphenolic compounds in fruits and vegetables. *Food chemistry*, 126(4), 1821-1835.
- Jahn, S., Seiwert, B., Kretzing, S., Abraham, G., Regenthal, R., Karst, U., 2012. "Metabolic studies of the Amaryllidaceous alkaloids galantamine and lycorine based on electrochemical simulation in addition to in vivo and in vitro models.
- Karuncula, C., 2013. *Leucojum Aestivum* Bitkisinden Alkaloidlerin İzolasyonu, Yapılarının Aydınlatılması ve Asetilkolinesteraz ve Bütirikolinesteraz İnhibisyon Aktivitelerinin (Anti-Alzheimer) İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi.
- Kittakoop P., Mahidol C., Ruchirawat S., 2014. "Alkaloids as important scaffolds in therapeutic drugs for the treatments of cancer, tuberculosis, and smoking cessation". *Curr Top Med Chem*. 14 (2): 239–252.
- Liu J.K., Couldwell W.T. 2005. "Intra-arterial papaverine infusions for the treatment of cerebral vasospasm induced by aneurysmal subarachnoid hemorrhage". *Neurocrit Care*. 2 (2): 124–32

- Lopez, S., Bastida, J., Viladomat, F., Codina, C., 2002. Acetylcholinesterase inhibitory activity of some Amaryllidaceae alkaloids and Narcissus extracts. *Life Sciences*, 71, 2521-2529.
- Mammadov, R., 2014. Tohumlu Bitkilerde Sekonder Metabolitler, 1. Basım, Nobel Akademik Yayıncılık, 291.
- Mammadov, R., 2014. Tohumlu Bitkilerde Sekonder Metabolitler, 1. Basım, Nobel Akademik Yayıncılık, 292-293.
- Manske, R. H. F., 1965. *The Alkaloids. Chemistry and Physiology. Volume VIII.* – New York: Academic Press, p. 673
- Mathew, B., 1987. *The Smaller Bulbs.* London: B.T. Batsford. p. 120
- McEvoy., G.K., 2003. AHFS Drug Information. American Society of Health-System Pharmacists; 2027-8.
- McEvoy., G.K., 2003. AHFS Drug Information. American Society of Health-System Pharmacists; 2570-2.
- McGary, M. J., 2001. *Bulbs of North America.* Timber Press.
- Novak, B., Hudlicky, T., Reed, J., Mulzer, J., Trauner, D., 2000. "Morphine Synthesis and Biosynthesis-An Update" *Current Organic Chemistry*. 4 (3): 343–62.
- Orekhov, A. P., 1955. *Chemistry alkaloids (Acad. 2 ed.).* M.: USSR.
- Plemenkov, V. V., 2001. *Introduction to the Chemistry of Natural Compounds.* Kazan.
- Prommer, E., 2010. "Role of codeine in palliative care". *Journal of Opioid Management*. 7(5): 401–6.
- Roberts, M. F. (Margaret F.), 1998. *Alkaloids: Biochemistry, Ecology, and Medicinal Applications.* Wink, Michael. Boston
- Rossi, R., 1990. *Guía de bulbos.* Barcelona: Grijalbo.
- Russo P, Frustaci A, Del Bufalo A, Fini M, Cesario A (2013). "Multitarget drugs of plants origin acting on Alzheimer's disease". *Curr Med Chem*. **20** (13): 1686–93
- sakarya.tarimorman.gov.tr/Haber/117/Gol-Sogani-Hasati, Erişim Tarihi: 02.02.2020.
- Tricco, A. C., Soobiah, C., Berliner, S., Ho, J. M., Ng, C. H., Ashoor, H. M., Chen, M. H., Hemmelgarn, B., Straus, S. E., 2013. "Efficacy and safety of cognitive enhancers for patients with mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis"
- Touchard, A., Aili, S., Fox, E., Escoubas, P., Orivel, J., Nicholson, G., Dejean, A., (20.01.2016). "The Biochemical Toxin Arsenal from Ant Venoms". *Toxins*.

- Wang, P., Yuan, H. H., Zhang, X., Li, Y. P., Shang, L. Q., Yin, Z., (21 February 2014). "Novel Lycorine Derivatives as Anticancer Agents: Synthesis and In Vitro Biological Evaluation"
- Wang, Y.H., Zhang, Z.K., Yang, F.M., Sun, Q.Y., He, H.P., Di, Y.T., Mu, S.Z., Lu, Y., Chang, Y., Zheng, Q.T., Ding, M., Dong, J.H., Hao, X.J., (2007) Benzylphenethylamine alkaloids from *Hosta plantaginea* with inhibitory activity against tobacco mosaic virus and acetylcholinesterase. *J. Nat Prod.*;70(9):1458-61. Epub
- Yeh, S.Y., 1981. "Analgesic activity and toxicity of oripavine and phidihydrothebaine in the mouse and rat". *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie.*

## ÖZGEÇMİŞ

Serkan Akdoğan, 05.07.1988'de Sakarya'da doğdu. İlk ve orta eğitiminin bir kısmını Türkiye'de, bir kısmını ise Suudi Arabistan'da tamamlamıştır. Lise eğitimini Sakarya'da tamamladı. 2005 yılında Şehit Yüzbaşı Halil İbrahim Sert Lisesi'nden mezun oldu. 2006 yılında başladığı Kocaeli Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nü 2010 yılında bitirdi. 2012 yılında askerlik görevini yedek subay olarak Hatay'da tamamladı. 2015 yılından bugüne T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı ilgili kuruluşu olan Toprak Mahsulleri Ofisi'nin bünyesinde bulunan Afyon Alkaloidleri Fabrikası Ar-Ge Şube Müdürlüğü'nde kimyager olarak görevine devam etmektedir.