

PAPER DETAILS

TITLE: THE BIOLOGICAL ACTIVITY OF CENTAUREA L. SPECIES

AUTHORS: Reyhan ARIF,Esra KÜPELİ,Fatma ERGUN

PAGES: 149-164

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/83236>

THE BIOLOGICAL ACTIVITY OF *CENTAUREA* L. SPECIES

(Review)

Reyhan ARİF, Esra KÜPELİ, Fatma ERGUN*

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, 06330, Hipodrom, Ankara,
TÜRKİYE

ABSTRACT

In this review antiinflammatar, antipyretic, antimalarial, antimicrobial, antiviral, antiphytoviral, antiulserogenic, smooth muscle contractility, hypoglysemic, immunologic, neurotoxic, cytotoxic and vasodilatator activities of *Centaurea* L. has been discussed.

Key Words: *Centaurea* L., Biological activity

CENTAUREA L. TÜRLERİNİN BİYOLOJİK AKTİVİTESİ (Derleme)

ÖZET

Bu derlemede *Centaurea* L. bitkisinin antienflamatuvar, antipiretik, antimalaryal, antimikrobiyal, antiviral, antifitoviral, antiülserojenik, düz kaslar üzerine etki, hipoglisemik etki, immunolojik etki, nörotoksik etki, sitotoksik etki ve vazodilatör etkisi hakkında bilgiler verilmiştir.

Anahtar Kelimeler: *Centaurea* L., Biyolojik aktivite

1. GİRİŞ

Tıbbi bitkilerden biri olan *Centaurea* L. Asteraceae familyasına ait bir cinstir ve Türkiye’de 168 türü vardır. Bitki, peygamber çiçeği, zerdali diken, çoban kaldıran, Timur diken gibi Türkçe isimlerle bilinmektedir(1,2). Batı ve Güneybatı Anadolu’da yaygın olan *C.cyanus* türünün kurutulmuş çiçekleri halk arasında % 5’lik infüzyonları halinde ishal kesici, kuvvet verici, iştah açıcı ve göğüs yumuşatıcı olarak kullanılmaktadır. Doğu Anadolu’da yetişen *C.behen* Ak behmen ve Zerdali diken olarak bilinmekte ve çiçekleri mideyi ve adet getirici olarak kullanılmaktadır. Kuzeybatı Anadolu’da yetişen ve çoban kaldıran, Timur diken olarak bilinen *C.calcitrapa*’nın % 2-6’lik infüzyonları dahilen ateş düşürücü olarak, çayır peygamberi ismiyle bilinen ve Kuzeydoğu Anadolu’da yaygın olarak yetişen *C.jacea* ateş düşürücü, adet getirici, kabız yapıcı ve iştah açıcı olarak kullanılmaktadır(2).

Eğirdir (Isparta) yöresinde geleneksel halk ilacı olarak kullanılan bitkilerin saptanmasına yönelik yapılan bir araştırmada, *C.iberica*’nın mide ağrılarına ve böcek ve yılan sokmalarına karşı kullanıldığı saptanmıştır(3).

Centaurea türleri halk tababetinde tek başına veya diğer bitkilerle birlikte antidiyabetik, antidiyareik, antiromatizmal, antienflamatuvar, kolagog, koloretik, dijestif, stomaşik, diüretik, adet söktürücü, astrenjan, hipotansif, antipiretik, sitotoksik, antibakteriyel amaçla kullanılmaktadır(4-8).

Çin geleneksel tababetinde *C.uniflora* ateş tedavisinde ve zehirlenmelere karşı kullanılmaktadır. Ayrıca bitkinin

1. INTRODUCTION

Centaurea is a medical herb from L. Asteraceae family, and 168 species of it are available in Turkey. This herb is known with its Turkish names such as “peygamber çiçeği”, “zerdali diken”, “çoban kaldıran” and “Timur diken”(1,2). Dried flowers of *C.cyanus*, which are mostly available on western and southwestern Anatolia, are used (5% infusion) to relieve diarrhea, gain energy, increase appetite, and to relieve chest tightness. *C. behen* which grows up on eastern Anatolia is known as Ak behmen and “zerdali diken”, and used for stomachic problems and starting menstruation. *C. calcitrapa* (known regional names are “çoban kaldıran” and “timur diken”) which grows up on northwestern Anatolia is used (%2-6 infusion) as a fever reducer. Another specie, *C. jacea*, is known as “çayır peygamberi”, and used to reduce fever, to start menstruation, to relieve constipation and increase appetite (2).

A research about traditionally used herbs as a kind of medicine by public revealed that *C. iberica* has been used for abdominal pains and to heal insect and snake bites(3).

Centaurea species are known for their antidiabetic, antiarrhetic, antirheumatic, anti-inflammatory, colagog, cholaretic, digestive, stomachic, diuretic, menstrual, astrigent, hypotensive, antipyretic, sitotoxic, antibacterial effects by public medicals, and are used single or mixed (4-8).

Chinese traditional medics have used *C. uniflora* for fever and intoxication treatments. *C. uniflora* extract with ethyl acetate inhibits membrane lipid peroxidation, and

etilasetatlı ekstresi membran lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği ve antiaterosklerotik etkilerinin olduğu da bilinmektedir(9).

C.chilensis bitkisinin sulu ekstresi halk arasında antipiretik ve antiromatizmal olarak kullanılmaktadır(10-12).

İspanya'da *C.aspera*, *C.seridis* var. *maritima*, *C.melitensis* gibi pek çok *Centaurea* türü infüzyon halinde halk arasında hipoglisemiyan olarak kullanılmaktadır(13).

C.melitensis acı lezzetinden dolayı halk arasında dijestif ve tonik olarak kullanılmaktadır. Diüretik ve hipoglisemiyan etkileri de bulunmaktadır(14).

İspanya'nın Barros bölgesinde *C.ornata* halk arasında depüratif, kolagog ve antiromatizmal amaçla kullanılmaktadır. Bitkinin toprak üstü kısımları Portekiz'de hipoglisemiyan, toprak altı kısımlarından hazırlanan ekstreler ise antispazmotik amaçla kullanılmaktadır(15,16).

C.pallescens Mısır'da, acı lezzetinden dolayı stomaşik, dijestif ve diüretik olarak kullanılmaktadır(17). Mısır halk tababetinde yer alan diğer bir *Centaurea* türü olan *C.sinaica* sitostatik, diüretik, antipiretik, antimalaryal, astrenjan, fitotoksik, antineoplastik, allerjenik, stomaşik, tonik ve emenagog olarak bilinmektedir(18).

Bu derlemede *Centaurea* türlerinin biyolojik aktiviteleri ve bu konuda yapılan çalışmalar gruplandırılarak sunulmuştur. Bu çalışmalar yurdumuzda yetişen *Centaurea* türleri ile yapılan bu tip çalışmalara yardımcı olması amacıyla derlenmiştir.

A. Antienflamatuvar etki

Negrete ve arkadaşları tarafından halk arasında gut ve romatizma tedavisinde kullanılan *C.chilensis* bitkisinin toprak üstü kısımlarından biyolojik aktivite ile yönlendirilen fraksiyonlama tekniği ile iki yeni elemanolid esteri, 11,13-dehidrometilensinin-2-metilpropanoat ve 11,13-dehidrometilensinin-2-metil-2-propenoat izole edilmiş ve izole edilen bileşiklerin karışımının antienflamatuvar etkisi karagen nedenli ayak ödemi testinde incelenmiştir(10). Deney hayvanlarına halk arasında kullanılan %20'lik infüzyon oral yoldan 4ml/kg dozda verildiğinde zayıf ama anlamlı antienflamatuvar etki gözlenmektedir. Metanollü ekstrenin propilen glikol çözeltisinin 400 mg/kg dozda %29, 600 mg/kg dozda %49 inhibisyon sağladığı belirtilmektedir. Kloroformlu ekstre en yüksek etkiye sahip olup 200 mg/kg dozda %35, 600 mg/kg ise %65'e varan inhibisyon sağlamaktadır. Kloroformlu ekstrenin BAYF (Biyolojik Aktivite ile Yönlendirilen Fraksiyonlama) ile fraksiyonlanması sonucu elde edilen aktif fraksiyon, 12 mg/kg dozda %14, 33 mg/kg dozda %60, 64 mg/kg dozda ise %67'lik bir inhibisyon sağlamaktadır. Deneyde referans olarak kullanılan naproksen sodyum (4.3 mg/kg) %58 inhibisyon sağlamaktadır. Alınan sonuçlar *C.chilensis*'ten elde edilen test maddelerinin, naproksenden daha az etkili olsalar da, en az diğer sentetik antienflamatuvar bileşikler kadar etkili olduklarını göstermektedir. Elemanolit yapısındaki seskiterpen laktonların antienflamatuvar etkileri

shows anti- atherosclerotic effects(9).

C.chilensis extract with water has been used as antipyretic and antirheumatic medicine (10-12).

Infusion of many *Centaurea* species, such as *C. aspera*, *C. seridis* var. *maritima* and *C. melitensis*, are used for hypoglycemia in Spain (13).

C. melitensis has been used as a digestive tonic by public because of its bitter taste. Also, it has diuretic and hypoglycemic effects (14).

C. ornato has been chosen on Barros region of Spain for its depurative, kolagog and antirheumatic effects. Aerial parts of the plant are used to treat hypoglycemia, and the parts under the soil are used for their antispasmodic properties (15,16).

C. pallscens has been used as a stomachic, digestive, diuretic agent in Egypt because of its bitter taste (17). *C. sinaica*, another herb from *Centaurea* family, is known with its cytostatic, diuretic, antipyretic, antimalarial, astrigent, fitotoxic, antineoplastic, allergenic, stomachic, tonic and emmenagogal properties (18).

This is a compilation of the research and studies about biologic activities of *Centaurea* species. The information is presented in groups. The reason for this study is to help people who plan to conduct further research on the same subject in Turkey.

A. Inflammatory activity

Two new elemanolide esters, the 2-methylpropanoate and 2-methyl-2-propenoate of 11,13-dehydromelitsinin, were isolated in the course of a bioassay-guided fractionation from the aerial parts of *Centaurea chilensis*, used traditionally to treat 'gout and rheumatism'. The mixture of both substances exhibits anti-inflammatory activity in the carrageenan-induced paw oedema assay (10). A %20 percent infusion administered orally at 4ml/kg presented a mild, but significant inflammatory activity on laboratory animals. Methanol extract with propylene-glycol solvent at 400mg/kg gave 29% inhibition, and at 600mg/kg 49% inhibition. Active fraction obtained from bioassay-guided fractionation of the extract with chloroform gave 14% inhibition at 12 mg/kg, 60% at 33 mg/kg, and 67% at 64 mg/kg. Naproxen-sodium, used as reference, gave 58% inhibition at 4.3 mg/kg. According to these results, test materials obtained from *C. chilensis* are as effective as at least other synthetic inflammatory compounds, even though they are less effective than naproxen. Anti-inflammatory effects of sesquiterpene lactones are due to presence α -methylene- γ -lactone in their structure. The presence of orally effective anti-inflammatory sesquiterpene lactones explains the traditional use of these plants to cure inflammatory diseases (10).

Garbacki conducted different pharmacological experiments (inhibition of carrageenan, zymosan and

yapılarında yer alan α -metilen- γ -lakton yapısından ileri gelmektedir. *C.chilensis* toprak üstü kısımlarının oral yolla etkili antienflamatuvar seskiterpen laktonlar içermesi bu bitkilerin halk arasında enflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanımlarını doğrulamaktadır(10).

Garbacki ve arkadaşları *C.cyanus* çiçeklerinin halk arasındaki kullanımından yola çıkarak bu çiçeklerden elde ettikleri polisakkarit ekstresinin antienflamatuvar etkilerini karagenin, zimosan ve kroton yağı nedenli enflamasyon modelleri kullanarak incelemiştir. *C.cyanus* çiçeklerinden hazırlanan ve ön deneylerde kullanılan suda çözünen etanolde çözünmeyen ve hem suda hem de etanolde çözünen fraksiyonların her ikisinin de karagenin ödeminde etkili olduğu ancak suda çözünen etanolde çözünmeyen fraksiyonun etkisi daha düşük dozlarda ortaya çıktığı saptanmıştır. Suda çözünen etanolde çözünmeyen fraksiyonun kimyasal bileşimi üzerinde yapılan çalışmalarda bunun % 79 uronik asitler (% 78 galakturonik asit) ve % 21'ini ramnoz, arabinoz, ksiloz, glukoz ve galaktozdan ibaret olduğu tespit edilmiştir. Zimosan ve karagenin ödemlerinde sıçanlara i.p. olarak uygulanan suda çözünen etanolde çözünmeyen fraksiyonun maksimum etkisi zimosan ödeminde 80 mg/kg dozda % 45'lik inhibisyon ve karagenin ödeminde 60 mg/kg dozda % 69'luk bir inhibisyon şeklinde kaydedilmiştir. Kroton yağı ödeminde suda çözünen etanolde çözünmeyen fraksiyonun topikal uygulaması sonucu % 52'lik maksimum etki kulak başına 800 μ g'lık dozda kaydedilmiştir(19).

Etkinin i.p. ve topik uygulama sonucu ortaya çıkması bunun gerçek bir antienflamatuvar etki olduğunu kanıtlamaktadır. Referans madde olarak indometazin ve Asetil Salisilik Asit (ASA) kullanılarak yapılan karşılaştırmalı çalışma sonuçları, bütün fraksiyonların inhibitör etkileri, indometazin'in etkili dozundan daha yüksek dozda ortaya çıktığını ve ASA'dan daha güçlü bir etkiye sahip olduğunu ortaya koymaktadır(19).

Bir grup araştırmacı tarafından yapılan bir çalışma ile, centaureidin'in antienflamatuvar etkisinin, lipoksijenaz ve siklooksijenaz aktivitelerinin inhibisyonu sonucu meydana gelebileceğine işaret edilmektedir(8).

B. Antipiretik etki

1992 yılında Akbar ve arkadaşları, *C.solstitialis*' in kurutulup toz edilmiş toprak üstü kısımlarının metanollü ekstresinin ve buradan izole ettikleri repin, solstitialin A, janerin ve sinaropikrin'in normal sıçanlar üzerinde belirgin hipotermik etkilerinin olduğunu tespit etmişler(20).

1995 yılında aynı araştırmacılar *C.solstitialis*'ten izole ettikleri repin'in hipotermik aktivitesini, sıçanlarda çeşitli farmakolojik ajanlar kullanarak teyit etmişler ve termoregülatör etkileri ve etki mekanizmalarını açıklamaya çalışmışlardır. Repin sıçanlarda i.p. uygulama ile doza bağımlı ve oldukça kuvvetli bir hipotermiye neden olmaktadır. 10 mg/kg dozda repin uygulaması ile meydana gelen hipotermi, enjeksiyondan 3 saat sonra maksimuma ulaşmakta ve normal ısıya dönüş 8 saatten daha uzun bir sürede olmaktadır. Atropin sülfat (10 mg/kg, i.p.) ve atropin metilbromür (20 mg/kg, i.p.) gibi antimuskarinik ajanlar, metergolin (non-selektif serotonin

croton oil-induced oedemas, inhibition of plasma haemolytic activity, induction of anaphylatoxin activity) to see the anti-inflammatory properties of polysaccharides extracted from *C. cyanus* flower heads. Moreover, these polysaccharides were found to be mainly composed of galacturonic acid, arabinose, glucose, rhamnose and galactose. Fractions, soluble in water, but not in ethanol and fractions, water and ethanol soluble are both effective on carrageen-induced oedema; however, the effects of the fraction, which is not soluble in ethanol, are seen at lesser doses. This fraction was found to be composed of 79% uronic acids, and 21% arabinose, glucose, rhamnose and galactose. Non-Ethanol soluble fraction showed 45% inhibition on zymosan-induced oedema at 80 mg/kg, 69% inhibition on carrageen-induced oedema at 60 mg/kg. A 52% inhibition was seen on croton oil-induced oedemas at 800 μ g/ear topical administration of non-ethanol soluble fraction (19).

Activities seen after ip and topical administrations are the evidence of real anti-inflammatory effect. When the test results compared to reference values obtained from Acetyl salysilic acid (ASA) and indomethacin, inhibitory effects of all fractions were stronger than ASA, yet effects were seen at higher doses than indomethacin (19).

A study claimed that the anti-inflammatory effect of centaureidin is the result of inhibition activities related to lipoxy- genases and Cyclooxygenase (8).

B. Antipyretic activity

Akbar et al, determined that the extracts, prepared from the air-dried ground aerial parts of *C. solstitialis* with methanol, and repin, solstitialin A, janerin, cynaropicrin isolated from those extracts produced a highly significant hypothermia in native rats (20).

The same researchers confirmed the hypothermic effects of repin on rats by using pharmacologic agents, and investigated the thermoregulatory effects and active mechanisms. Repin, on intraperitoneal (i.p.) injection, produces a dose-dependent and highly significant hypothermia in naive rats. The hypothermia after repin administration at 10mg/kg is at peak after 3 hours and returns to normal temperature after more than 8 hours. None of the 30-minute pretreatments of methergoline (nonselective serotonin receptor antagonist, 0,5 mg/kg), ketanserine (selective 5-HT₂ receptor antagonist, 0,2 mg/kg), diphenhydramine (H₁ receptor antagonist 10 mg/kg), apomorphine (dopamine receptor antagonist, 0,5 mg/kg), propranolol (nonselective β -adreno-receptor

reseptör antagonisti, 0.5 mg/kg), keransetin (selektif 5-HT₂ reseptör antagonisti, 0.2 mg/kg), H₁ reseptör antagonisti olan difenhidramin (10 mg/kg), apomorfin (dopamin reseptör antagonisti, 0.5mg/kg) ve non-selektif β -adrenoreseptör antagonisti ve 5-HT₁ reseptör antagonisti olan propanolol (10 mg/kg) ile repin enjeksiyonundan 30 dakika önce ön muamele edilmiş sıçanlarda repinin hipotermik etkisi doğrudan antagonize edilememiştir. Buna karşılık, repin enjeksiyonundan 2-4 saat sonra, hipotermi atropin sülfat (20 mg/kg), metergolin, ketanserine, difenhidramin ve apomorfin ile kısmi ama anlamlı bir şekilde geri döner. Alınan sonuçlar geç başlayan bu etkilerin, sekonder fizyolojik mekanizmalara bağlı olabileceğine işaret etmektedir. Diğer taraftan 20 mg/kg, i.p propanolol uygulamasının, repin'in erken ve geç başlayan hipotermik etkilerini anlamlı bir şekilde arttırdığı belirtilmektedir. Çalışma sonuçları kolinerjik, serotonerjik, histaminerjik ve dopaminerjik reseptörlerin, repinin hipotermik etkileri üzerinde rol oynamadığını göstermektedir(20).

C. Antimalaryal etki

İsrail'de 1999 yılında, *C.eryngoides* ve *C.pallescens* in de aralarında bulunduğu 66 Negev çöl bitkisinin sulu ekstrelerinin antimalaryal etkileri Plasmodium falciparum'a karşı incelenmiştir. Alınan sonuçlar, *C.eryngoides*' in %96' dan daha yüksek bir inhibitör aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir(21).

D. Antimikrobiyal etki

Barrero ve arkadaşları, 6 *Centaurea* türünden elde ettikleri snisin ve salonenolite ile farklı kaynaklardan elde ettikleri kostunolite, dehidrokostuslaktone, liknofolite ve eremantolite gibi farklı yapılara sahip seskiterpen laktonların antifungal etkilerini *Cunninghamella echinulata*'ya karşı incelemişlerdir. Farklı yapıya rağmen benzer polariteye sahip kostunolite ve dehidrokostuslaktone *C.echinulata*'ya karşı dikkate değer bir antifungal etki göstermektedir. Sonuçlar, seskiterpen laktonların antifungal etkileri ile polariteleri arasında ters orantı hipotezini doğrulamaktadır(22).

Negrette ve arkadaşları *C.chilensis* üzerinde yaptıkları bir çalışmada, bitkinin toprak üstü kısımlarından izole ettikleri iki seskiterpen laktone bileşiğinin (dehidrokostus ve 8 α -hidroksi-dehidrokostus laktone), antimikrobiyal etkilerini agar difüzyon yöntemi ile incelemiştir. *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Micrococcus luteus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* ve *Aspergillus niger* suşlarının kullanıldığı deneyde alınan sonuçlar bu bileşiklerin Gram(+) bakterilere karşı etkili olduklarını göstermektedir(9).

Aynı araştırmacılar, *C.floccosa* bitkisinin toprak üstü kısımlarının kloroformlu ekstresi, etil asetatlı ekstresinin I-B, II-B ve III-B fraksiyonları ve bu ekstraktlardan izole ettikleri hispidulin, eriyodiktiole, taksifolin, kemferol, kersetin ve krizoerol gibi flavonoidlerin antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. Test maddelerinin antimikrobiyal etkileri agar difüzyon yöntemi kullanılarak *S.aureus*, *S.epidermidis*, *M.flavus*, *B.subtilis*, *E.coli*,

antagonist), and antimuscarinic agents such as atropine sulfate (10 mg/kg, ip) and atropine methylbromide (20 mg/kg, ip) directly antagonized repin's hypothermic effect. However, partial but significant reversals of hypothermia by atropine sulfate, methergoline, ketanserine, diphenhydramine and apomorphine were observed 2-4 h after the repin injection. These late-onset effects are probably due to secondary physiological mechanisms. On the other hand, propranolol, at 20 mg/kg i.p., clearly accentuated both the early-onset (30-90 min) and late-onset (2-4 h) hypothermic effects of repin. Study results demonstrated that cholinergic, serotonergic, histaminergic, dopaminergic receptors have no activity on hypothermic effects of repin (20).

C. Antimalarial activity

Antimalarial effects of Aqueous extracts of 66 desert plants of the Negev including *C. eryngoides* and *C. pallescens* against Plasmodium falciparum were investigated in 1999 in Israel. Screening for cytotoxic and antimalarial activities in and Bedouin market plant products. *C. eryngoides* demonstrated a strong growth inhibition (above 96%) (21).

D. Antimicrobial activity

Barrero et al, investigated antifungal effects of cynidine and cyclo-tenolide from 6 *Centaurea* species, and sesquiterpen lactones such as costunolide, dehydrocostus lactone, licnopholide, eremantolide with different structures from different kinds of sources against *Cunninghamella echinulata*. Though costunolide and dehydrocostus lactones have different structures, they have similar polarities, and both demonstrate a significant antifungal effect against *C. echinulata*. These results confirm the hypotheses about the reverse relation between antifungal effects of sesquiterpen lactones and their polarities (22).

Negrette et al, used the agar diffusion method to investigate the antimicrobial activity of two sesquiterpene lactones (dehydro-costus and 8 α -hydroxy-hydro costus lactones) from aerial parts of *C. chilensis*. The results of experiments with staphylococcus aureus, *Staphylococcus epidermidis*, *Micrococcus luteus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* and *Aspergillus niger* demonstrated that these compounds are effective against gram (+) bacteria (9).

Chloroform extract of aerial parts of *C. floccosa* plant, I-B, II-B and III-B fractions of ethyl acetate extract of the same plant, and flavonoids such as hispidulin, eriodictiol, taksifolin, kaempferol, quercetin, crisoerol, which were isolated from these extracts, were tested for their antimicrobial activities. These substances were tested with agar diffusion method against *S. aureus*, *S. epidermidis*, *M. flavus*, *B. subtilis*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *C. albicans* and *A. niger*. Taksifolin and ethyl acetate extract except III-

P.aeruginosa, *C.albicans* ve *A.niger* suşlarına karşı incelenmiştir. Alınan sonuçlar taksifolin ve etil asetatlı ekstrenin III-B fraksiyonu dışındaki diğer maddelerin Gram (+) bakterilere karşı etkili olduğunu göstermektedir(23).

Gürkan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise, *C.hermanii* bitkisinin petrol eteri, kloroform ve etanolü ekstrelerinin antibakteriyel etkisi referans madde olarak ceftazidim, antifungal etkileri ise mikonazol kullanılarak incelenmiştir. Ekstrelerin antifungal etkileri *Candida albicans*, *C.tropicalis*, *C.pseudotropicalis*, *C.glabrata*, *C.krusei*, *C.guillermundii* ve antibakteriyel etkileri *Staphylococcus epidermis*, *S.aureus* 29213, *S.aureus* 25923, *S.pyogenes*, *L.monocytogenes*, *C.diphtheriae*'ye karşı incelenmiştir. Bu çalışmada bakteriler açısından *C.hermanii*'nin petrol eteri ekstresinin *S.aureus* 25923'e karşı, kloroformlu ekstresinin *S.aureus* 29213 ve 25923'e karşı aktivite gösterdiği, kloroformlu ekstresinin *C.albicans* ve *C.glabrata*'da oldukça yüksek bir aktiviteye sahip olduğu ve petrol eteri ekstresinin *C.glabrata*'ya karşı hafif bir inhibisyon gösterdiği görülmüştür(24).

Sür-Altınar ve arkadaşları *C.hermannii* bitkisinin toprak altı ve toprak üstü kısımlarından hazırlanan petrol eteri, kloroform ve etanol ekstrelerinin antibakteriyel ve antifungal etkilerini disk difüzyon yöntemiyle incelemiştir. Bitkinin kloroform ekstresinin incelenen 6 mayadan *Candida albicans* ve *C.glabrata* üzerinde dikkat çekici etkileri saptanmıştır(25).

Barrero ve arkadaşları *Centaurea* türlerinin halk arasındaki kullanımlarından yola çıkarak Güney İspanya'da yetişen *C.malacitana*, *C.melitensis*, *C.aspera* subsp. *aspera*, *C.aspera* subsp. *scorpiurifolia*, *C.aspera* subsp. *stenophylla* türlerinden izole ettikleri *snisin*, *onopordopikrin*, *tulipalin B*, *monoasetil snisin*, *salonitenolit*, *stenofillolit* ve elemanolit yapısındaki 3 seskiterpen laktonu antimikrobiyal etkileri yönünden incelemiştir¹⁴. Ketokonazol ve gentamisin'in referans olarak kullanıldığı ve 9 ayrı mikroorganizmaya karşı yapılan deneylerde alınan sonuçlar, *snisin* dışındaki bileşiklerin belirgin bir antimikrobiyal etkiye sahip olmadıklarını göstermektedir(26).

Vajs ve arkadaşları 1999 yılında, *C.nicolai* üzerinde yaptıkları bir araştırmada, bitkinin toprak üstü kısımlarından izole ettikleri salograviolid A, 9-O-asetil salograviolid A ve 3-O-deasetil-9-O-asetil salograviolid A'nın antifungal etkilerini incelemiştir. Laktonların antifungal aktivitesi modifiye edilmiş agar difüzyon testi kullanılarak *Aspergillus niger*, *A.ochraceus*, *Penicillium ochrochloron*, *Cladosporium cladosporoides*, *Fusarium tricinctum*, *Trichoderma viride* ve *Phomopsis helianthi*'ye karşı incelenmiştir. Her üç bileşik de *T.viride* dışındaki bütün funguslara karşı etki göstermektedir. En yüksek etkiyi 9-O-asetil salograviolid A'nın gösterdiği bulunmuştur(27).

C.sonchifolia toprak üstü kısımlarından izole edilen onopordopikrin'in antibakteriyel etkisi disk difüzyon yöntemi ile incelenmiştir. Bu araştırma sonuçları, onopordopikrin'in *Staphylococcus aureus*'a karşı etkili olduğunu göstermektedir(28).

Öksüz ve arkadaşları, *C.virgata*, *C.kilea*, *C.inermis*

B fraction were effective against Gram (+) bacteria (23).

Gurkan et al, investigated antibacterial and antifungal effects of *C. hermannii* plant, extracted with petroleum ether, chloroform and ethanol. Cefazidim was used as reference for antibacterial effects and miconazole for antifungal effects. Antifungal test was conducted against *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. guillermundii*, and antibacterial test was conducted against *Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus* 29213, *S. aureus* 25923, *S. pyogenes*, *L. monocytogenes*, and *C. diphtheriae*. Petroleum ether extract showed activity against *S. aureus* 25923, and chloroform extract showed activity against *S. aureus* against 29213 and 25923. A chloroform extract activity level was significantly high against *C. albicans* and *C. glabrata*. Petroleum extract demonstrated a mild inhibition against *C. glabrata* (24).

Sur-Altınar et al, used disc diffusion to investigate antibacterial and antifungal effects of petroleum ether, chloroform and ethanol extracts from *C. hermannii*. Chloroform extract showed significant effects against 2 of 6 yeast models, *Candida albicans* and *C. glabrata* (25).

Barrero et al, were inspired from public use of *Centaurea* to conduct a research. They tested antimicrobial effects of cnicin, onopordopiecin, tulipalin B, monoacetyl cnicin, cyclotenolide, stenofillolide and elemanolide structured 3 sesquiterpene lactones, which were isolated from southern Spanish species, *C. malacitana*, *C. melitensis*, *C. aspera* subsp. *aspera*, *C. aspera* subsp. *scorpiurifolia*, *C. aspera* subsp. *stenophylla*. Ketoconazole and gentamycin referenced experiments against 9 different microorganisms demonstrated no significant antimicrobial activity except cnicin(26).

Vajs et al, conducted a study on *C. nicolai* in 1999. Salograviolide A, 9-O-acetyl salograviolide A, 3-O-deacetyl-9-O-acetylsalograviolide A were isolated from the aerial parts of the plant *Centaurea nicolai*. Antifungal tests (modified agar diffusion) performed on these lactones against *Aspergillus niger*, *A. ochraceus*, *Penicillium ochrochloron*, *Cladosporium cladosporoides*, *Fusarium tricinctum*, *Trichoderma viride* and *Phomopsis helianthi*. All revealed inhibitory activity against all fungus, *Trichoderma viride*. Neither of them was active against *Trichoderma viride* (27).

The antibacterial effects of Onopordopiecin, isolated from the aerial parts of the plant *C. sonchifolia*, were investigated with disc diffusion method. These tests demonstrated that onopordopiecin is effective against *Staphylococcus* (28).

Oksüz et al, checked the antibacterial effects of flavonoids which were identified from *Centaurea* species *C. virgata*, *C. kilea* and *C. inermis*. Disc diffusion method was used to investigate antibacterial effects of 6-methoxyapigenin, apigenin, 6-methoxyluteolin-4', 7-dimethylether, 6-methoxyluteolin-3'-methylether, 6-methoxyluteolin-3', 4',7-trimethylether and C-glycosyl against *Bacillus subtilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia*. Neither of them was effective against *Staphylococcus aureus* and *S. epidermidis*. Apigenin showed high levels of activity at

türlerinden izole ettikleri flavonoidlerin antibakteriyel etkilerini incelemiştir. 6-Metoksiapigenin, apigenin, 6-metoksiluteolin - 4', 7-dimetileter, 6-metoksiluteolin-3'-metileter, 6-metoksiluteolin-3', 4', 7-trimetileter'in antibakteriyel etkileri, disk difüzyon yöntemi kullanılarak, *Bacillus subtilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*' ye karşı incelenmiştir. Sonuçlar bu bileşiklerin hiçbirinin *Staphylococcus aureus* ve *S.epidermidis*' e karşı etkili olmadığını, bunun yanı sıra apigenin'in diğer mikroorganizmalara karşı düşük dozlarda yüksek aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir(29).

C. solstitialis ve *C. depressa* türlerine ait ekstre ve fraksiyonların antibakteriyel etkileri Gram(+) (*Bacillus subtilis*) ve Gram(-) (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*) bakteriler üzerinde ve antifungal etkileri *Candida tropicalis* suşları kullanılarak mikrodilüsyon metodu ile tespit edilmiştir. Her iki türe ait ana ekstre ve fraksiyonlar *E. coli*'ye karşı kontrole yakın bir etki göstermektedir. Türlerin kloroformlu fraksiyonları ve toprak altı kısımlarının etanolü ekstreleri *Pseudomonas*'a karşı dikkate değer etkiye sahiptir. Her iki tür antifungal etkiye sahip değildir(30).

E. Antiviral etki

C.nigra' dan BAYF tekniği ile izole edilen, trimetoksiflavon bileşikleri, jasein ve sentaurein'in antiviral etkileri DNA virüsü olan HSV-1 ve RNA virüs grubundan poliovirüs Sabin II 'ye karşı incelenmiştir. Jasein'in HSV-1'e karşı ED₅₀ değeri 750 µg/ml, sentaurein'in 470 µg/ml; poliovirüse karşı elde edilen ED₅₀ değerleri ise jasein için 380 µg/ml, sentaurein için 350 µg/ml dir. Alınan sonuçlar 3-metilkerasetin (ED₅₀ = 0.01µg/ml), krizososplenol B (ED₅₀ = 0.08µg/ml) ve ternetin (ED₅₀ = 1µg/ml) gibi düşük dozlarda RNA virüslerini inhibe eden veya HSV-1'e karşı ED₅₀ değeri 16µg/ml olan ternetin gibi 3-metoksi flavon bileşikleriyle karşılaştırıldığında, jasein ve sentaurein'in zayıf antiviral etkiye sahip oldukları ortaya çıkmaktadır(31).

F. Antifitoviral etki

Flavonoidlerin bakteri, mantar ve maya benzeri mikroorganizmalara karşı geniş antimikrobiyal spektruma sahip olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalar flavonoidlerin antiviral etkileri yanında antifitoviral etkilere de sahip olduğunu ortaya koymaktadır(32). Örneğin yapılan çalışmalarla flavonoidlerin Tabacco Mosaic Virus (TMV) ve Potato Virus X (PVX) virüslerine karşı etkili olduğunu açıklanmıştır. Rusak ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, *C.rupestris* çiçek ve yaprak ekstrelerinin yanı sıra bu ekstrelerden izole ettikleri kersetagenin-3'-metileter'in antifitoviral etkileri Tomato Bushy Stunt Virus (TBSV) virüsü ile enfekte edilmiş iki *Nicotiana* türü üzerinde incelenmiştir. Alınan sonuçlar flavonoidlerin, antifitoviral etkilerini, virüs enfeksiyonunun başlamasını engelleyerek gösterebileceklerine işaret etmektedir(32).

G. Antiülserojenik etki

Yeşilada ve arkadaşları Türkiye'deki tıbbi bitkilerin antiülserojenik etkileri üzerinde yaptıkları bir tarama

low doses against other microorganisms (29).

Antibacterial effects of extracts and fractions from *C. solstitialis* and *C. depressa* were tested on Gram (+) (*Bacillus subtilis*) and Gram (-) (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*) bacterias, and antifungal effects on *Candida tropicalis* with microdilution method. Main extracts and fractions from both species showed an effectiveness which was close to control. Chloroform extracts of both species demonstrated a significant effect against *Pseudomonas* along with ethanol extracts of under parts. None has antifungal effect (30).

E. Antiviral activity

Bioassay-guided fractionation method was used to obtain trimetoxiflavon compounds jasein and centaurein from *C. nigra*. Their antiviral effects were tested against a DNA virus (HSV-1) and poliovirus Sabin II from RNA virus group. Jasein had a ED₅₀ value of 750 µg/ml against HSV-1, and 380 µg/ml against poliovirus. Centaurein had an ED₅₀ value of 470 µg/ml against HSV-1, and 350 µg/ml against poliovirus. When compared to substances which inhibits RNA viruses at low doses such as 3-methyl kersetin (ED₅₀=0.01 µg/ml), krizososplenol B (ED₅₀=0.08µg/ml) and ternetin (ED₅₀=1 µg/ml) or to 3-methoxyflavon compounds such as ternetin which has an ED₅₀ value 16 µg/ml against HV-1, it is jasein and centaurein reveals a mild antiviral effect (31).

F. Antiphytoviral Activity

Broad antimicrobial spectrum of flavonoids against bacteria, yeast and similar microorganisms are well known. Studies pointed out that flavonoids also have antiphytoviral effects as well (32). For instance; researchers have demonstrated the effectiveness of flavonoids against Tabacco Mosaic virus (TMV) and Potato virus X (PVX). Rusak experienced that the flower and leaf extracts of *Centaurea rupestris* L. and also the flavonoid quercetagenin 3'-methylether isolated from these extracts revealed a strong antiviral activity when inoculated simultaneously with tomato bushy stunt virus in two *Nicotiana* species. Results suggest that the flavonoid may show antiphytoviral effects by preventing the initiation of virus infection (32).

G. Antiulcerogenic activity

Yesilada et al, conducted a research about antiulcerogenic effects of medical plants in Turkey. Water and methanol extracts of some of these plants, used for

çalışmasında, halk arasında bu amaçla kullanılan bazı bitkilerin sulu ve metanollü ekstrelerini sıçanlarda in vivo olarak, suya daldırma/hareket kısıtlaması stresi ülseri modeli üzerinde incelemiştir¹⁵⁸. *C.solstitialis* ssp. solstitialis toprak üstü kısımlarından hazırlanan sulu ekstrelerin (oda sıcaklığında ve sıcak su ile hazırlanan iki ekstre) ve metanollü ekstrenin karıştırılmasıyla hazırlanan total ekstre % 89.3'lük inhibisyon sağlamaktadır. Çalışma sonuçlarından, 10 g bitki materyalinden hareketle hazırlanan sıcak su ekstresinin % 100'lük; 5 g bitkiden hazırlanan ekstrenin % 80.1'lik inhibisyonu, 10 g bitki materyalinden hazırlanan metanollü ekstrenin % 81.6'lık inhibisyonu ile kıyaslandığında sulu ekstrenin daha kuvvetli antiülserojenik etkiye sahip olduğu belirtilmektedir(33).

Türk halk tababetinde, peptik ülser dahil olmak üzere mide rahatsızlıklarında kullanılan 7 bitkinin anti-Helicobacter pylori etkileri, biri standart sekizi klinik olarak izole edilen 9 Helicobacter pylori suşuna karşı agar dilüsyon metodu kullanılarak incelenmiştir(34). *C.solstitialis* ssp. solstitialis 'in de yer aldığı bu çalışmada, bitkinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanol ekstresinin kloroformlu fraksiyonu, standart ve klinik suşların % 50'sine karşı yüksek anti-Helicobacter aktivite (MIK=1.95 µg/ml) göstermektedir. Butanollü fraksiyon standart suşa karşı etkisiz iken klinik olarak izole edilen suşlardan birine karşı (MIK=31.2 µg/ml) bir inhibisyon sağlamaktadır(34).

H. Düz kaslar üzerindeki etki

α -Metilen γ -butirolakton gruplarının düz kas kasılmaları üzerindeki inhibitör etkileri *C.solstitialis* 'ten izole edilen sinaropikrin ve Tanacetum parthenium 'dan izole edilen partenolit ve *C.solstitialis* 'ten izole edilen α -metilen grubu taşımayan solstitialin 13-asetat gibi üç seskiterpen lakton ile tavşan aortası üzerinde incelenmiştir(35). Alınan sonuçlar sinaropikrin ve partenolit'in zamana bağlı, non-spesifik ve irreversibl bir inhibisyon profili çizdiğini göstermektedir. Buna karşılık α -metilen grubu taşımayan solstitialin 13-asetat ve önceden sisten ile kimyasal olarak inaktif hale getirilmiş sinaropikrin ve partenolit böyle bir profil göstermemektedir. Bu da seskiterpen laktonların, düz kas kasılmalarını reaktif α -metilen γ -butirolakton grupları ile inhibe ettiklerini göstermektedir(35).

I. Hipoglisemik etki

Chucula ve arkadaşları 1987 yılında yaptıkları bir çalışmada, *C.corcubionensis* yaprak ve çiçeklerinden hazırladıkları sulu ve etanollü ekstrelerin hipoglisemik etkilerini normo ve hiperglisemik sıçanlar üzerinde incelemiştir. Aktif doz olarak bulunan 5 g/kg yaprak infüzyonu kan glukoz seviyelerinde %19, aynı dozda çiçek infüzyonu ise %16'lık bir azalmaya neden olmaktadır. Her iki infüzyon ise dolaşımdaki insulin seviyelerinde %27-50'lik bir artışa neden olmaktadır. Yapraklardan hazırlanan etanollü ekstre kan glukoz seviyelerinde azalmaya neden olurken dolaşımdaki insulin seviyeleri üzerinde etkisizdir. Buna karşılık çiçeklerden hazırlanan etanollü ekstre ise tamamen etkisiz bulunmuştur. Infüzyonlar in vitro olarak 50, 100 mg/ml

their antiulcerogenic effects traditionally, were investigated on rats by in vivo tests (water immersion/movement restriction stress ulcer model) . A mixture of water (two extracts were prepared at room temperature using hot water) and ethanol extracts of aerial *C. solstitialis* ssp. *solstitialis* provided 89.3% inhibition. Resulted inhibition ratio for hot water extract from 10 g plant substance was 100%; for extract from 5 g plant substance was 80.1%; for methanol extract was 81.6%. When these results were compared, it is claimed that water extract has the strongest effect (33).

The anti-*Helicobacter pylori* effect of the extracts and fractions obtained from seven Turkish plants, which are used traditionally for the treatment of gastric ailments including peptic ulcers, were studied against one standard strain and eight clinical isolates of *H. pylori* by using the agar dilution method. One of these plants was *C. solstitialis* ssp. *solstitialis*. A fraction of methanol extract with chloroform showed a high level of anti-helicobacter activity (MIK=1.95 µg/ml) against 50% of standard and clinical isolates. While the fraction with butanol is inactive against standard isolate, performed an inhibition against one of clinical isolates (MIK=31.2 µg/ml) (34).

H. Effects on smooth muscles

The inhibitory effects of α -methylen and γ -butyrolactone groups on smooth muscle contractility were investigated. Cynaropicrin and solstitialin 13-acetate (lacking the alpha-methylene function) from *C. solstitialis*, and parthenolide from Tanacetum parthenium were tested with rabbit isolated aortic ring preparations (35). Results demonstrated that cynaropicrin and parthenolide inhibited smooth muscle contractility in a timedependent, non-specific and irreversible manner, but solstitialin 13-acetate, and chemically inactivated (with cysteine) cynaropicrin and parthenolide did not show the characteristic smooth muscle inhibitory profile. This experiment clears out that sesquiterpene lactones inhibit smooth muscle contractility with reactive α -methylen and γ -butyrolactone groups.

I. Hypoglycemic activity

Water and ethanol extracts of leaves and flowers of *C.corcubionensis* have been assayed for hypoglycemic activity in normal and hyperglycaemic rats by Chucula in 1987. Infusion of an active dose of 5g/kg leaf extract lowered blood glucose levels by 19 percent, and infusion of flowers at the same dose lowered blood glucose levels by 1a percent. Both infusions increased circulating insulin by 27-50 percent. While ethanol extracts obtained from leaves caused a decrease on blood glucose levels, they do not have any effect on insulin levels. Ethanol extract obtained from flowers were totally inactive. Heavy release of insulin from islets of Langerhans isolated from rat pancreas was induced by doses of 25,50 and 100 mg/ml. Infusions induced a significant fall in glycaemic levels in

dozlarda sıçan pankreasından izole edilen Langerhans adacıklarından aşırı insulin salınımına neden olmaktadır. İnfüzyonlar, glukoz yüklemesi ile hiperglisemik hale getirilmiş sıçanlarda kan glukoz seviyelerinde düşüşe neden olurken, alloxanla diabetik hale getirilmiş sıçanlarda etkisiz olmaktadır. Sonuç olarak *C.cocubionensis*, hipoglisemik etkisini, insulin salınımını stimule ederek gösterdiği için, pankreas hasarı sonucu meydana gelen şiddetli diyabette etkisiz olduğu belirtilmektedir(13).

Villar ve arkadaşları 1988 yılında *C.seridis* var. *maritima*'nın toprak üstü kısımlarından izole ettikleri β -sitosterol 3- β -D-glukozit ve aglikonu olan β -sitosterol'un plazma insulin ve glukoz seviyeleri üzerindeki etkilerini normo ve hiperglisemik sıçanlar üzerinde incelemiştir. Alınan deney sonuçlarına göre, β -sitosterol 3- β -D-glukozit ve aglikonu olan β -sitosterol normoglisemik sıçanlarda dolaşımdaki insulin seviyelerinin artmasına ve buna bağlı olarak β -sitosterol'un oral uygulanması sonucu glisemide azalmaya neden olmaktadır. Glukoz tolerans testinde, β -sitosterol ve glukozitin oral uygulaması, glukoz yüklemesi ile meydana getirilen plazma glukoz seviyelerindeki artışı, glukoz bağımlı insulin sekresyonunu artırarak inhibe etmektedir. Her iki maddenin de insulin sekresyonu üzerinde benzer etkilere sahip olmasına rağmen glukozitin etkisi aglikondan daha uzun sürmektedir. Glukozitlerin farmakolojik özellikleri aglikonlardan daha iyi olsa da elde edilen bulgular β -sitosterol 3- β -D-glukozit'in hipoglisemik etkisinin aglikondan kaynaklandığını göstermektedir. β -sitosterol 3- β -D-glukozit'in hipoglisemik etkisini, sulfonilüre bileşikler gibi, pankreatik β -hücrelerden insulin salınımını stimule ederek dolaylı yoldan gösterdiği bir kez daha kanıtlanmıştır(36).

Aynı araştırmacılar, 1990 yılında, *C.seridis* var. *maritima* bitkisinden izole ettikleri β -sitosterol 3- β -D-glukozit'in antidiyabetik etkileri üzerindeki çalışmaları devamında, β -sitosterol 3- β -D-glukozit'in oral kullanımının streptozotosin kaynaklı diabetik sıçanlardaki plazma insulin ve glukoz seviyeleri üzerindeki etkilerini incelemiştir. Sonuçlar β -sitosterol 3- β -D-glukozit'in aşırı diabetik sıçanlarda plazma insulin ve glukoz seviyelerinde değişikliğe neden olmadığını göstermektedir. Bu da β -sitosterol 3- β -D-glukozit'in hasar görmemiş pankreatik hücrelerden insulin salınımını stimule ederek etkili olduğunu kanıtlamaktadır. Çalışmanın devamında, β -sitosterol 3- β -D-glukozit'in in vitro olarak, izole sıçan pankreatik β -hücrelerden insulin salınımı üzerindeki etkileri incelenmiştir. β -sitosterol 3- β -D-glukozit, β -hücrelerden insulin salınımını stimule edecek glukoz konsantrasyonu olmayan durumlarda (1.66 mmol/L glukoz varlığında) izole sıçan β -hücrelerden insulin salınımını stimule etmektedir. Buna karşılık, 16.6 mmol/L gibi insulin salınımını stimule eden glukoz varlığında, bu hücrelerden salınan insulin miktarında belirgin bir artış kaydedilmemiştir. Bu da β -sitosterol 3- β -D-glukozit'in glukozla bağlı insulin salınım kapasitesini arttırmadığını göstermektedir(37).

rats with glucose-induced hyperglycemia, but had no effect on alloxan-diabetic animals. Because *C. cocubionensis* demonstrates its hypoglycemic effects by stimulating insulin release, it is ineffective against severe diabetic conditions caused by pancreas defection.

The effect of β -sitosterol 3-beta-glucoside, isolated from the aerial part of *Centaurea seridis* var. *maritima*, and its aglycone β -sitosterol on plasma insulin and glucose levels in normo- and hyperglycemic rats was investigated by Villar in 1988. The experimental results indicated that oral treatment with the β -sitosterol 3-beta-glucoside and its aglycone β -sitosterol increased the circulating insulin levels. There was a corresponding decrease in fasting glycemia when β -sitosterol was administered orally. In addition, these compounds improved the oral glucose tolerance test with an increase in glucose-induced insulin secretion. But when these products were administered orally, the effect of glycoside, either on fasting insulinemia or on glucose-induced insulin secretion, lasted longer than the aglycone. Even though glucosides have better pharmacologic properties, It can be assumed that the hypoglycemic effect of β -sitosterol 3-beta-D-glucoside is due to their aglycone. These data prove that β -sitosterol 3-beta-D-glucoside shows its hypoglycemic effect by stimulating insulin secretion of pancreatic beta-cells like sulfonilure compounds.

The same researchers continued their β -sitosterol 3-beta-glucoside, isolated from the aerial part of *Centaurea seridis* var. *maritima* study examining the effect of oral administration of this compound on plasma insulin and glucose levels in streptozotocin- induced diabetic rats and its influence on insulin release from isolated rat islets. The results indicated that beta-sitosterol-3-beta-D-glucoside did not change insulin and glucose levels in rats with severe diabetes. These data proved that beta-Sitosterol-3-beta-D-glucoside exerts its action on intact pancreatic beta-cells by stimulating insulin secretion. beta-Sitosterol-3-beta-D-glucoside stimulated insulin release from isolated rat islets in the presence of a non- stimulatory glucose concentration (1.66 mmol/L), but did not increase the insulin releasing capacity significantly in the presence of a stimulatory glucose concentration (16 mmol/l). These data suggest that beta-Sitosterol-3-beta-D-glucoside do not increase the insulin releasing capacity related to glucose presence.

J. İmmunolojik etki

1999 yılında Garbacki ve arkadaşları tarafından *C.cyanus* üzerinde yapılan bir çalışmada, bitki çiçeklerinden hazırlanan polisakkarit ekstresinin kompleman sistem üzerindeki etkileri araştırılmıştır. İki yönlü olarak gerçekleştirilen bu çalışmada ilk olarak polisakkarit fraksiyonu ile inkube edilmiş sıçan serumunun koyun eritrositleri üzerindeki hemolitik etkisi incelenmiştir. Sonuçlar polisakkaritlerin, yüksek konsantrasyonlarda hemolitik aktiviteyi azalttığını göstermektedir. Diğer taraftan anafatoksın benzeri aktivite, dilüe sıçan serumu içinde inkube edilmiş polisakkarit fraksiyonunun, sıçan karın kaslarında meydana getirdiği miyostimulan etkinin tayin edilmesi suretiyle incelenmiştir. Polisakkarit fraksiyonun 10µg/ml ile 1mg/ml dozları arasında, miyostimulan etkide doza bağlı artış gözlenirken, 5 ile 10mg/ml gibi yüksek konsantrasyonlarda kontraktıl aktivitede düşüş meydana gelmektedir. Bu da polisakkaritlerin, in vitro olarak düşük konsantrasyonlarda, anafatoksın benzeri etkilerin ortaya çıkmasına neden olduklarını doğrulamaktadır. Rosmarinik asit ile ön muamele edilmiş sıçan serumunda (rosmarinik asit kompleman sistem aktivasyon inhibitörü olarak sıçan serumunda miyostimulatif etkinin ortaya çıkmasını engellemektedir), polisakkarit fraksiyonu ile indüklenen anafatoksın benzeri aktivitenin gelişmesi engellenmektedir. Diğer taraftan, önceden 56 °C'de 30 dakika ısıtılmış sıçan serumunda da böyle bir aktivite meydana gelmemektedir. Her iki inhibisyon, polisakkarit fraksiyonu ile inkube edilmiş sıçan serumunda ortaya çıkan miyostimulan etkinin, anafatoksın benzeri aktiviteye karşılık geldiğini göstermektedir. Alınan sonuçlar, polisakkarit fraksiyonunun ilk önce bazı kompleman faktörleri aktive ettiklerini, ardından yüksek konsantrasyonlarda kompleman gibi etki ederek antikompleman aktivitenin ortaya çıkmasına neden olduklarını göstermektedir(19).

K. İnsektisit etki

Maymo ve arkadaşları tarafından 1999 yılında yapılan bir çalışma ile *C.mariolensis*'ten izole edilen doğal laktonların ve bu yapıdaki sentetik bileşiklerin insektisit etkileri karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda seskiterpen yapısındaki guayan, ödesman, sek-ödesman ve germakren bileşiklerinin, insektlerin metamorfozunu bozduğu kaydedilmektedir. Seskiterpen laktonlar bu etkilerini GST detoksifikasyon sisteminde redüklenmiş glutation sentezini bozarak göstermektedirler. Bu bileşikler, yapılarındaki α-metilen-γ-butirolakton ve α,β-doymamış siklopentenon gruplarının bir veya her ikisinin Michael akseptörü görevini görerek, glutationun SH-grubuna nükleofilik atağı sonucu glutation sentezini engelledikleri düşünülmektedir. Sonuçlar sentetik yapıdaki bileşiklerin etkili olabilmeleri için serbest Michael akseptörlerine sahip olmaları gerektiğine işaret etmektedir(38).

L. Nörotoksik etki

1954 yılında Orta ve Kuzey Kaliforniya'da ortaya çıkan ve yerel halk tarafından "çiğneme hastalığı" veya "sarı yıldız dikenli zehirlenmesi" olarak bilinen, Nigro-Pallidal Encephalomalacia (NE) veya Equin Nigrostriatal Encephalomalacia (ENE), atlara özel bir nörolojik

J. Immunologic activity

Garbacki et al, conducted a research about the effect of polysaccharides extracted from *C. cyanus* flower heads on complement. First step of a two-way study was the investigation of the hemolytic effect of rat serum (incubed in polysaccharides fraction) on sheep erythrocytes. Results demonstrated that highly concentrated polysaccharides reduced hemolytic activity. On the other side, anaphylatoxin like activity was detected with examination of the myostimulant effect of polysaccharides fractions, which were incubed in diluted rat serum, on rat abdominal muscles. While there is a dose dependent myostimulant effect between doses at 10 µg/ml and 1 mg/ml, a decrease was observed at contractile activity at higher doses such as 5-10 mg/ml. These data suggest that polysaccharides causes anaphylatoxin like effects at in vitro lower concentrations. Rosmarinic acid pretreated rat serum (rosmarinic acid, as a compliment activation inhibitor, prevents the myostimulative effect in rat serum) prevents polysaccharides-induced anaphylatoxin like effects. No trace of such activity was seen in preheated rat serum at 56° C for 30 minutes. Both inhibitions demonstrated that the myostimulant activity at rat serum, incubed in polysaccharides fraction, is a corresponding activity of anaphylatoxin like effects. Results suggest that polysaccharides fraction activates some complements initially, and then acts as a compliment at higher doses causing an anticompliment activity (19).

K. Insecticide activity

Maymo compared the insecticide effects of isolated natural lactones from *C. mariolensis* and synthetic compounds in 1999. Previous research recorded that sesquiterpene type guaiane, eudesmane, sec-eudesmane and germacrane compounds caused Morphological deformities. Sesquiterpene lactones show this effect by breaking reduced glutathione synthesis in the GST detoxification system. It is believed that glutathion synthesis is prevented as a result of nucleifilic attacks against SH-group by one or two of unsaturated α-methylen-γ-butyrolactone and α,γ-syclopentenon groups acting like Michael acceptor. Results suggest that synthetic compounds need Michael acceptors in order to be effective (38).

L. Neurotoxic activity

Equine Nigrostriatal Encephalomalacia or Nigro-Pallidal Encephalomalacia is a neurological horse disease which was first seen on Mid and North California. It is also known as "yellow star thistle poisoning" or "chewing disease". This disease occurs after high amounts of C.

hastalıktır. Hastalık fazla miktarda *C.solstitialis* tüketilmesi sonucu ortaya çıkmaktadır. Otların yenmesinden 1 ile 3 ay içinde yüz kaslarında hareketsizlik ile başlayan, boş çiğnemeler ve dil titremeleri, yeme ve içmede azalma, hipokinezi ve hareket eksikliği ile devam eden sendromlar ölüme kadar gitmektedir. Nöropatolojik sonuçlar, globus pallidus'un ön tarafında ve substantia nigra'nın zona reticulata kısmında çift taraflı nekroz olduğunu göstermektedir. Hastalığın asıl nedeni *C.solstitialis* ve diğer bazı *Centaurea* türlerindeki nörotoksik bileşikler olduğu tespit edilmiştir(39-42).

1991 yılında Wang ve arkadaşları, *C.solstitialis*'ten izole ettikleri ve ENE nedeni olabilecek bazı seskiterpen laktonların nörotoksik etkilerini incelemiştir. *C.solstitialis*'ten hazırlanan petrol eteri, kloroform ve metanollü ekstrelerle yapılan çalışmalarda, kloroformlu ekstrenin 2.5 µg/ml konsantrasyonlarda fetal sıçan beyin hücre kültürlerinde, hücrelerin % 30-40'ını öldürecek kadar belirgin bir toksik etkiye sahip olduğu bulunmuştur. CH₂Cl₂ 'la hazırlanan ekstrenin BAYF tekniği ile fraksiyonlanması sonucu izole edilen solstitialin A, 13-O-asetil solstitialin A, 3-O-asetil solstitialin A ve sinaropikrin'in nörotoksik etkileri fetal sıçan mesensefalon'undan hazırlanan tam hücre kültürleri üzerinde incelenmiştir. Yapılan deneylerde, 13-O-asetil solstitialin A ve sinaropikrin'in doza bağlı toksisiteye neden olduğu bulunmuştur. Sonuçlar bu bileşiklerin atlardaki nörodejeneratif değişikliklerin nedeni olabileceğine işaret etmektedir (41). Aynı araştırmacılar 1992 yılında *C.solstitialis*'in nörotoksik bileşikleri üzerindeki çalışmaları devamında, bitkinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan petrol eteri, kloroform ve metanollü ekstrelerin toksisitelerini gri madde veya rafe nükleusu içeren fetal sıçan beyninden hazırlanan striatum, frontal korteks ve mesensefalon hücre kültürleri üzerinde incelemiştir. Kloroformlu ekstrenin (1.0-10.0 µg/ml), canlı hücre yüzdesini doza bağlı belirgin bir şekilde azalttığı bulunmuştur. Petrol eterli ekstre 50 µg/ml gibi yüksek dozlarda böyle bir etki gösterirken, metanollü ekstre tamamen etkisizdir. CH₂Cl₂'la hazırlanan ekstrenin BAYF tekniği ile fraksiyonlanması sonucu izole edilen seskiterpen laktonların, sıçan fetal beyin hücre kültürleri üzerinde değişik toksik potansiyellere sahip oldukları bulunmuştur. 13-O-asetil solstitialin A ve sinaropikrin'in mesensefalon hücre kültürleri üzerinde doza bağlı toksisiteye neden olduğu tespit edilmiştir. Toksisiteye neden olabilecek kimyasal yapılar tam bilinmemekle beraber sinaropikrin'in yapısında yer alan α-metilen-γ-lakton grubunun, DNA, protein veya glutation gibi biyolojik nükleofillerle reaksiyonu sonucu toksik etkilerin ortaya çıkabileceğine işaret edilmektedir(39).

C.solstitialis'in nörotoksik etkileri üzerinde yapılan bu çalışmada bitkinin % 30'luk sulu alkol ile hazırlanan ekstresinin, belirgin bir nörotoksik aktivitesi olduğu bulunmuştur. Fare korteksinden hazırlanan doku kültürlerinde çok sayıda küçük, yuvarlak ödem vakuelleri gözlenmiştir. Sulu alkolü ekstrenin katyon değiştirici kolon kromatografisine uygulanması sonucu elde edilen aktif A fraksiyonunun anyon değiştirici kolon kromatografisine uygulanması ile elde edilen B ve C fraksiyonlarının mobil faz olarak su kullanıldığında B, 0.1N HCl kullanıldığında C fraksiyonu elde edilmiş ve

solstitialis consumption. Symptoms such as movement disorders on face, unnecessary chewing, tongue vibration, loss of appetite, hypercinesias may appear in 1 to 3 months after ingestion of plant, and end up with dead. The real cause of that disease is neurotoxic compounds in *C. solstitialis* and some other *Centaurea* species (39-42).

Wang et al, Conducted a study about neurotic effects of some isolated sesquiterpene lactones from *C. solstitialis* that may cause ENE. The results on extracts with petroleum ether, chloroform and methanol from *C. solstitialis* put out that chloroform extract concentration at 2.5 µg/ml has a toxic effect which kills 30-40% of cells on fetal rat brain cell culture.

Bioassay guided fractionation technique was used to isolate solstitialin A, 13-O-acetyl solstitialin A and sinaropiricin from the extract prepared with CH₂Cl₂, and neurotoxic effects of mentioned fractions were investigated on total cell culture of fetal rat mesencephalon. 13-O-acetyl solstitialin A and sinaropiricin was found dose dependently toxic. Results suggest that these compounds may be the reason to neuro-degenerative problems of horses (41). The same researchers continued their studies with the same kinds of extracts from aerial parts of the plant to determine the toxicity level of these substances on frontal cortex, stratum and mesencephalon, prepared from fetal rat brain that contains gray substance or Rafe nucleus. Chloroform extract (at 1.0-10.0 µg/ml) decreased the live cell ratio significantly in a dose dependent manner. Petroleum extract had the same effect at very high doses such as 50 µg/ml, and methanol extract was completely ineffective. Isolated sesquiterpene lactones (bio-assay directed fractionation) from CH₂Cl₂ extract had different toxic potentials on rat fetal brain cell culture. 13-O-acetyl solstitialin A and sinaropiricin had dose dependent effect on mesencephalon cell culture. Although chemical structures causing toxicity are not known completely, it is assumed that α-methylen-γ-lactone groups in sinaropiricin structure may be the cause of that toxicity (39).

The extract with a mixture of alcohol-water (30%) gave a significant neurotoxic activity. Many small, spherical eudem vacuoles. A fraction was derived with cation exchange colon chromatography from water-alcohol extract, and B and C fractions from A fraction with anion exchange colon chromatography (mobile phase was water for B, and 0.1 HCl for C). B, C, C₂ and C₃ compounds caused acute neuronal changes. Significant protection against the neurotoxic effect of C fraction came after the pretreatment of tissue culture with N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) antagonist MK-801. So, it is demonstrated that isolated non-sesquiterpene compounds from water-alcohol extract may effect brain cells.

Robles, detected the cytotoxic effects and in vivo, in vitro neurotoxic potential values of repin, isolated from *C. repens*. Repin's values are EC₅₀=6.2 µM for astrocytes, 14 µM for PC-12, 1.3 µM for V-79, and 0.9 µM for HeLa cells. Repin-exposed PC12 cells also undergo a dose-dependent decrease in cell viability and in GSH levels. Also, in vivo experiments with C-57 B1/6j rats resulted that repin decreases intracellular GSH levels in liver and brain tissue as well. Investigations on different parts of rat brain showed that GSH consumption differs on different

C2 ve C3 bileşiklerinin akut nöronal değişikliklere neden olduğu bulunmuştur. N-Metil-D-aspartik asit (NMDA) antagonisti olan MK-801 ile ön muamele edilmiş doku kültürlerinde C fraksiyonunun nörotoksik etkilerine karşı belirgin bir koruma gözlenmiştir. Sulu alkollü ekstreden izole edilen veya tespit edilen non-seskiterepen bileşiklerin beyin hücrelerine nörotoksik etkili olabilecekleri gösterilmektedir(40).

Robles tarafından 1995 yılında yapılan çalışmada, *C.repens*'ten izole edilen repin'in sitotoksik etkileri yanı sıra in vivo ve in vitro modellerle nörotoksik potansiyel değerleri de tayin edilmiştir. Pek çok nörotoksin için hedef hücre olarak bilinen astrositler için repin'in $EC_{50}=6.2 \mu M$, Pheochromocytoma hücreleri (PC-12) için $14 \mu M$, V-79 hücreleri için $1.3 \mu M$ ve HeLa hücreleri için $0.9 \mu M$ olarak tespit edilmiştir. Repin'in, PC-12 ve astrosit hücre kültürlerinde doza bağlı GSH (redükte glutation) miktarlarını azalttığı ve antioksidanlarla bu toksik etkilerin azaltılabileceği bulunmuştur. Ayrıca C-57 Bl/6j fareleri ile yapılan in vivo çalışmalarda repin'in hem karaciğer hem de beyin dokusundaki intrasellüler GSH miktarlarını azalttığı tespit edilmiştir. Fare beyninin değişik bölgelerinde yapılan incelemeler, farklı bölgedeki GSH tüketiminin farklı olduğunu, omurilik ve serebral korteks'te yüksek lipid peroksidaz indeksi ortaya çıktığını göstermektedir. Bu sonuçlar repin'in fare beyninde GSH seviyelerini düşürerek oksidatif dejenerasyona neden olabileceğine işaret etmektedir. Bunlara ilaveten karaciğer hücre kültürlerinde repin'in P450 enzim aktivitesini baskıladığı belirtilmektedir(43).

C.repens'in atlar tarafından yenmesi, atlarda Parkinson (PD) benzeri hareket düzensizliklerine ve ENE olarak bilinen nigrostriatal dejenerasyona neden olmaktadır. Robles ve arkadaşları yaptıkları bu çalışmada, *C.repens*'ten izole ettikleri repin'in, sitotoksik mekanizmaları ve ENE ve PD patogenezi arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Çalışma sonuçları repin'in, PC12 ve fare astrositlerine karşı, doz ve zamana bağlı yüksek toksisiteye neden olduğunu göstermektedir. Sitotoksik etkilerin, GSH miktarında azalma, ROS (reactive oxygen species) miktarında artma ve hücre membranlarında zarar olarak ortaya çıktığı vurgulanmaktadır. Repin, güçlü reaktif nükleofil özelliğiyle GSH'a hızlıca bağlansa da, bution sulfoksim'in (spesifik glutamil-sisteinil sentetaz inhibitörü) ile ön muamele edilmiş PC12 hücreleri kullanılarak yapılan bir çalışmada, repin sitotoksitesi altında yatan tek mekanizmanın, GSH miktarını azaltma olmadığı gösterilmiştir. GSH miktarındaki hızlı azalmanın, hücre ölümünün yükselmesi ile paralel olmaması da bunu doğrular niteliktedir. Bununla beraber, GSH-glukozit (GSH'ın tekrar hücre içine alınmasını sağlar) ve lipoik asid (kuvvetli antioksidan) ile ön muamele edilmiş PC12 hücrelerinde, repin'e bağlı hücre ölümüne karşı belirgin bir koruma sağlanmaktadır. Bu sonuçlar oksidatif stres reaksiyonlarının, repin sitotoksitesinde önemli rol oynadığını göstermektedir. Oksidatif stres reaksiyonlarının, nöronal dejenerasyon yanında, mitokondrial GSH miktarında azalma ve PD 'de gri maddede lipid peroksitlerin miktarında artmaya da neden olmaktadır. Bu sonuçlar ve repin'in nörotoksik etki mekanizmalarıyla ilgili bulgular dikkate alındığında hem nöronal dejenerasyonda hem de PD patogenezi

areas of the brain, and a higher lipid peroxidation index was recorded on cerebral cortex. These data suggest that repin causes oxidative degeneration on rat brain by decreasing GSH levels. Also, repin suppresses P450 enzim activity at liver cell culture (43).

Ingestion of *Centaurea repens* by horses has been reported to cause a movement disorder simulating Parkinson's disease (PD) and nigrostriatal degeneration, called equine nigrostriatal encephalomalacia (ENE). Robles examined the repin cytotoxicity to explore its pathogenetic relationship to ENE and to PD. Repin was highly cytotoxic to both PC12 cells and mouse astrocytes in a dose- and time-dependent manner. The cytotoxic effects were accompanied by depletion of glutathione (GSH), a rise in the level of reactive oxygen species (ROS) and damage to cellular membranes. The cytotoxic effects were accompanied by depletion of glutathione (GSH), a rise in the level of reactive oxygen species (ROS) and damage to cellular membranes. Although repin is a highly reactive electrophile that can readily conjugate GSH, GSH depletion may not be the sole mechanism underlying repin cytotoxicity as shown by our study using buthionine sulfoximine, in which severe GSH depletion did not result in a parallel increase in cell death. However, pre-treatment with GSH-glycoside or with lipoic acid provided significant protection from repin-induced cell death. These data suggest that oxidative stress plays a major role in repin cytotoxicity. Since oxidative stress is considered to play a major role in neuronal degeneration accompanied by depletion of mitochondrial GSH and an increase in lipid peroxides in the substantia nigra of PD, further elucidation of mechanisms of repin neurotoxicity may generate clues regarding not only the mechanisms of neuronal degeneration but also the possible role of environmental factors in the pathogenesis of PD.

Stevens et al, investigated the relation between the chemical structures of sesquiterpenes and their neurotoxicity. Previous research showed the toxic activity of repen, isolated from *C. repens* and *C. solstitialis*, and some other sesquiterpene lactones against chicken embryo sensory neurons. 80 nM repin inhibits the growth process of embryo neurons by 50%. Sublutenolide shows a close effect at 300nM, and other similar sesquiterpen lactones has almost no such activity. According to these results, side chain configuration may be responsible for that activity. 17, 18-epoxit and R configurations are important on neuron cell effects.

çevresel faktörlerin de rolü olabileceğine işaret edilmektedir(44).

Stevens ve arkadaşları, seskiterpenlerin kimyasal yapıları ve nörotoksisiteleri arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Önceden yapılan çalışmalarda *C.repens* ve *C.solstitialis*' ten izole edilen repin ve diğer bazı seskiterpen laktonların tavuk embriyosu duysal nöronlarına karşı belirgin bir toksik aktivite gösterdiği bulunmuştur. Yapılan çalışmada, 80 nM repin varlığında, in vitro olarak tavuk embriyo nöronların büyüme süreci % 50 oranında inhibe edildiği bulunmuştur. Repin'in izomeri olan sublutenolit 300 nM dozda böyle bir inhibisyon sağlarken benzer yapıdaki seskiterpen laktonlarda bu etkinin oldukça az olduğu kaydedilmektedir. Bu sonuçlar, yan zincir konfigürasyonunun etkiden sorumlu olabileceğini göstermektedir. 17,18-epoksit ve R konfigürasyonunun sinir hücreleri üzerindeki etkide önemli olduğu bulunmuştur(45).

M. Sitotoksik etki

Gürkan ve Sarioğlu, *C.behen* toprak üstü kısımlarından izole ettikleri solstitialin monoasetat'ın Brine Shrimp yöntemi ile yüksek sitotoksik etkiye sahip olduğunu göstermiştir(6).

Gürkan ve arkadaşları tarafından yapılan diğer bir çalışmada, Asteraceae familyasına ait bazı bitkilerin sitotoksik etkileri incelenmiştir. *C.behen* ve *C.kotschy*'nin de yer aldığı bu çalışmada, bitkilerin toprak üstü kısımlarından izole edilen bileşiklerin Brine Shrimp yöntemiyle sitotoksik etkileri incelenmiştir. İncelenen 8 madde arasında en fazla sitotoksik etkiyi *C.behen*'den izole edilen solstitialin monoasetat ve *Achillea vermicularis*'ten izole edilen matricarin'in gösterdiği bulunmuştur(46).

İsrail'de *C.eryngoides* ve *C.pallescens* ' in de içlerinde bulunduğu 66 Negev çöl bitkisinin sulu ekstraktları antitümör aktiviteleri yönünden incelenmiştir. BG ve GA melanoma hücre serileri kullanılarak yapılan deneylerde *C.eryngoides* ' in BG hücre kültürlerine karşı % 96, GA hücrelerinde % 70.6'lık bir inhibisyon; *C.pallescens* BG hücrelerinde % 97.4, GA hücrelerinde ise % 96.2'lık bir inhibisyon sağladığı belirtilmektedir(21).

Barrero ve arkadaşları 1994 yılında yaptıkları bir çalışmada, *C.malacitana*, *C.melitensis*, *C.aspera subsp. aspera*, *C.aspera subsp. scorpiurifolia*, *C.aspera subsp. stenophylla* türlerinden izole ettikleri 9 seskiterpen laktonun sitotoksik etkilerini P-388 (Fare lenfosit lösemisi), A-549 (İnsan büyük hücreli akciğer kanseri) ve HT-29 (İnsan kolon kanseri) gibi kanser hücrelerine karşı incelemişlerdir. *Snisin*, *onopordopikrin*, *tulipalin B*, *monoasetilsnisin*, *salonitenolit*, *stenofilloit* ve *elemanolit* yapısındaki 3 seskiterpen laktonun tıpkı α -metilen- γ -lakton yapısı taşıyan diğer germakranolitler gibi IC_{50} değerleri 10 ile 0.2 μ g/ml arasında değişen bir sitotoksik etkiye sahip olduğu bulunmuştur. Alınan sonuçlar *tulipalin B*'nin en yüksek sitotoksik etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Buna ilaveten α,β doymamış ester grubu içeren germakranolitlerde etki diğerlerine göre iki veya üç kere artmaktadır(26).

Aynı araştırmacıların 1997 yılında yaptıkları bir başka

M. Cytotoxic activity

Gurkan and Sarioğlu demonstrated the high cytotoxic effect of solstitialin, isolated from aerial *C. behen* with using Brine Shrimp method (6).

Other study by the same authors was the cytotoxic effect of some plants from Astraceae family. 8 substances investigated with Brine Shrimp method, solstitialin monoacetat from *C. behen* and matricarin from *Achillea vermicularis* showed the most significant cytotoxic effect (46).

Water extracts 66 Negev desert plants, including *C. eryngoides* and *C. pallescens* were investigated for their anti tumor activities by Israel. BG and GA melanoma cell serial tests showed that *C. eryngoides* had an 96% inhibition ratio against BG cell culture, and 70.6% inhibition against GA cells. These values for pallescens were 97.4% against BG cells and 96.2% against GA cells (21).

Barrero et al,(1994) investigated cytotoxic effect of 9 isolated sesquiterpen lactones from *C. malacitana*, *C. melitensis*, *C. aspera subsp. aspera*, *C. aspera subsp. scorpiurifolia*, *C. aspera subsp. stenophylla* on P-388, A-549 and HT-29 cancer cells. Cnicin, onopordopicin, tulipalin B, monoacetylnicin, salonitenolide, stenofilloit and 3 elemanolide structured sesquiterpen lactones were determined to have cytotoxic effect values changing between 10 and 0.2 μ g/ml (IC_{50}) just like α -methylen- γ -lactone structured germacranolides. Tulipalin B demonstrated the highest cytotoxic effect. Additionally, α , β unsaturated ester group containing germacranolides have 2 or 3 times higher effect (26).

Another study (1997) on 5,7',4'-trihydroxy-6,3'-dymethoxyflavon and 5,7',4'-trihydroxy-6-methoxyflavon, isolated from aerial *C. malacitana*, demonstrated the higher cytotoxic level ($IC_{50} \leq 5 \mu$ g/ml) of the first substance against P-388, A-549 and HT-29 cancer cells in vitro (4).

Research proved the effectiveness of ethanol extract obtained from *C. solstitialis* against P-388 lymphocyte leukemia. Also, the cytotoxic effect of ethanol extract was seen against 9KB (human rhinopharynx cancer) cancer

çalışmada, *C.malacitana* toprak üstü kısımlarından izole ettikleri 5,7',4'-trihidroksi-6,3'-dimetoksiflavon ve 5,7',4'-trihidroksi-6-metoksiflavonun sitotoksik etkileri in vitro olarak P-388, A-549 ve HT-29 gibi kanser hücrelerine karşı incelenmiştir. Araştırma sonucu 5,7',4'-trihidroksi-6,3'-dimetoksiflavon'un ($IC_{50} \leq 5 \mu\text{g/ml}$) yüksek sitotoksik etkiye sahip olduğunu göstermektedir(4).

Yapılan araştırmalar *C.solstitialis* bitki materyalinden hazırlanan etanollü ekstrenin farelerde P-388 lenfosit lösemiye karşı etkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca hücre kültürlerinde etanollü ekstre 9KB (İnsan rinofarenks kanseri) kanser hücrelerine karşı sitotoksik etki gösterdiği kaydedilmektedir(20).

Lonergan ve arkadaşları *C.sonchifolia* toprak üstü kısımlarından izole ettikleri onopordopikrin'in, insan deri kanseri hücreleri kullanarak in vitro sitotoksik etkisini incelemiştir. Elde edilen ED_{50} sonuçları ($0.85 \mu\text{g/ml}$) onopordopikrin'in de diğer α -metilen- γ -lakton yapısı içeren seskiterpen laktonlar gibi yüksek sitotoksik etkiye sahip olduğunu göstermektedir(28).

N. Vazodilatör etki

Orallo ve arkadaşları tarafından *C.corcubionensis*' ten elde edilen centaurein ve centaureidin'in vazodilatör etkileri sıçan aortası üzerinde incelenmiştir. Deney sonuçları, centaureidin'in ($10 \mu\text{M}$ - 10mM), doza bağlı tamamen bir gevşemeye neden olduğunu göstermektedir. Bunun yanı sıra NA (Noradrenalin) ($10 \mu\text{M}$) veya yüksek K^+ konsantrasyonu (60 mM) ile indüklenen kasılmalarda da benzer etkiler görülmektedir. Bu da centaureidin'in non-selektif bir vazodilatör etkiye sahip olduğunu ve bu etkinin centaureidin'in intrasellüler etkisi ve/veya hücre membranındaki spesifik olmayan bir etki mekanizmasıyla ortaya çıkabileceğine işaret etmektedir. Endotelyumun varlığı bu flavonların vazodilatör etkilerini belirgin bir şekilde değiştirmemektedir. Bu sonuçlar centaureidin'in vazodilatör etkileri doğrudan ve/veya dolaylı olarak endotelyum üzerinden ortaya çıkmadığını, yani centaureidin'in vazodilatör maddelerin salınımını arttırmadığını ve/veya vazokonstriktör maddelerin üretimini engellemediğini göstermektedir. Diğer taraftan, centaurein ($1 \mu\text{M}$ - 0.1mM) NA ve yüksek K^+ konsantrasyonu ile indüklenmiş kasılmalarda etkisiz olması, yapısına bağlı glukoz grubunun vazodilatör etkileri azalttığını göstermektedir(8).

2. SONUÇ

Ülkemizde önemli bir yeri olan *Centaurea* cinsinin değişik kısımlarının gerek halk arasındaki kullanılışı ve gerekse literatürlerde belirtilen ulusal ve uluslararası bir çok biyolojik aktivite çalışmalarının yapılmış olması göz önüne alınacak olursa bu bitkiden Eczacılık alanında değişik amaçlarla yararlanılabileceği ve bu açıdan üzerinde daha fazla çalışmaya değer olduğu anlaşılmaktadır. Bu tip çalışmalar sonucu yeni aktiviteleri ve kullanılışları ile piyasaya müstahzar halinde sunulabileceğini göstermesi bakımından önemlidir.

cells.

Lonergan et al,Evaluated the cytotoxic effect of onopordopiecin, isolated from aerial parts of *C. sonchifolia*, on human skin cancer cells in vitro. Recorded ED_{50} ($0.85 \mu\text{g/ml}$) results pointed out the fact that onopordopiecin has a high cytotoxic effect as other α -methylen- γ -lactone containing sesquiterpen lactones (28).

N. Vasodilator activity

Orallo et al, worked on the vasorelaxant activity of centaurein and centaureidin, two flavonoids from *Centaurea corcubionensis*, in rat aorta. Centaureidin (10 microM - 0.1 mM) totally relaxed, in a concentration-dependent manner. Similar effectiveness, was seen with the contractions induced by NA (noradrenalin) or by a high K^+ concentration (60 mM). Mechanical removal of endothelium did not significantly modify the vasorelaxant effects of this flavone. We can conclude that the vasorelaxant effect of centaurein is not coming over endothelium or the existence of centaurein does not increase or decrease the production of vasorelaxant substances. On the other hand, centaurein (1 microM - 0.1 mM) had no effect on NA- and high K^+ -induced contractions in rubbed and intact rat aortic rings. These results indicate that substitution by glucose in the chemical structure of centaureidin leads to the loss of its vasodilator activity.

2. RESULTS

If we consider the public use of *Centaurea* species in Turkey and studies on biologic activities of the plant in the literature, we can conclude that *Centaurea* may be benefited by pharmacy, and it deserves further study. New studies may reveal new activities of the plant that may be marketed as a factory-made pharmaceutical.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Wagenitz, G., *Centaurea L.* in “*Flora of Turkey and The East Aegean Islands*, Ed. Davis, P.H V, *Edinburgh University Press*, Edinburgh, 465-586 (1975).
2. Baytop, T., Türkiye’de *Bitkiler ile Tedavi (Geçmişte ve Bugün)*, *Nobel Tıp Kitabevleri*, İstanbul, 316 (1999).
3. Erol, M.K., Tuzlacı, E., *Eğirdir (Ispatra) Yöresinin Geleneksel Halk İlacı Olarak Kullanılan Bitkileri*, “*XI. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı Bildiri Kitabı*, Ed. Coşkun, M, *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları No:75*, Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara, 466-475 (1997).
4. Barrero, A.F., Herrador, M.M., Arteaga, P., Cabrera, E., Rodriguez-Garcia, I., Garcia-Moreno, M., Gravalos, D.G., “Cytotoxic Activity of Flavonoids from *Carthamus arborescens*, *Ononis natrix* ssp. *ramosissima* and *Centaurea malacitana*”, *Fitoterapia*, 68(3): 281-283 (1997).
5. Farrag, N.M., Abd El Aziz, E.M., El-Domiatiy, M.M., El Shafea, A.M., “Phytochemical Investigation of *Centaurea araneosa* Growing in Egypt”, *Zag. J. Pharm. Sci.*, 2(1): 29-45 (1993).
6. Gürkan, E., Sarioğlu, İ., Öksüz, S., “Cytotoxicity Assay of Some Plants From Asteraceae”, *Fitoterapia*, 69(1): 81-82 (1998).
7. Kaij-A-Kamb, M., Amoros, M., Girre, L., “Chemical and Biological Activity of the Genus *Centaurea*”, *Pharm. Acta. Helv.*, 67(7): 178-188 (1992).
8. Orallo, F., Lamela, M., Camina, M., Uriatre, E., Calleja, M., “Preliminary Study of the Potential Vasodilator Effects on Rat Aorta of Centaurein and Centaureidin, Two Flavonoids from *Centaurea corcubionensis*”, *Planta Med.*, 64(2): 116-119 (1998).
9. Wei, H.X., Gao, W.Y., Tian, Y.K., Guan, Y.K. Huang, M.H., Cheng, D.L.: New Eudesmane Sesquiterpene and Thiophene Derivatives from the Roots of *Rhaponticum uniflorum*, *Pharmazie*, 52(3): 245-247 (1997).
10. Negrete, R., Backhouse, N., Avendano, S., San Martin, A., “Dehydrocostus Lactone and 8 β -hydroxydehydrocostus Lactone in *Centaurea chilensis* Hook and Arn.”, *Plant. Med. Phytother.*, 18(4): 226-232 (1984).
11. Negrete, R., Backhouse, N., Cajigal, I., Delporte, C., Cassels, B.K., Breitmaier, E., Eckhardt, G., “Two New Antiinflammatory Elemanolides from *Centaurea chilensis*”, *J. Ethnopharmacol.*, 40(3): 149-153 (1993).
12. Sepulveda, S., Delhvi, S., Koch, B., Zilliken, F., “Constituents of *Centaurea chilensis*”, *Fitoterapia*, 65(1): 88-89 (1994).
13. Chucla, M.T., Lamela, M., Gato, A., Cadavid, I., “*Centaurea corcubionensis*: A Study of its Hypoglycemic Activity in Rats”, *Planta Med.*, 107-109 (1988).
14. Kamanzi, K., Raynaud, J., Voirin, B., “The C-Glycosyl Flavonoids from Flowers of *Centaurea malitensis*”, *Plant. Med. Phytother.*, 17(1): 47-51 (1983).
15. Bastos, M.M.S.M., Kijjoa, A., Pinto, M.M.M., “Constituents of *Centaurea ornata* ssp. *Ornata*”, *Fitoterapia*, 65(2): 191 (1994).
16. Vazquez, F.M., Suarez, M.A., Perez, A., “Medicinal Plants Used in the Barros Area, Badajoz Province (Spain)”, *J. Ethnopharmacol.*, 55: 81-85 (1997).
17. Ali, Y.E., Omar, A.A., Sarg, T.M., Slatkin, D.J., “Chemical Constituents of *Centaurea pallescens*”, *Planta Med.*, 53(5): 503-504 (1987).
18. Al-Easa, H.S., Kamel, A., Rızık, A.F., “Flavonoids from *Centaurea sinaica*”, *Fitoterapia*, 63(5): 468-469 (1992).

19. Garbacki, N., Gloaguen, V., Damas, J., Bodart, P., Tits, M., Angenot, L., "Anti-Inflammatory and Immunological Effects of Centaurea cyanus Flower-Heads", *J. Ethnopharmacol.*, 68: 235-241 (1999).
20. Akbar, S., Fries, D.S., Malone, M.H., "Effect of Various Pretreatments on the Hypothermic Activity of Repin in Naive Rats", *J. Ethnopharmacol.*, 49(2): 91-99 (1995).
21. Sathiyamoorthy, P., Lugasi-Evgi, H., Schlesinger, P., Kedar, I., Gopas, J., Pollack, Y., Golan-Goldhirsh, A., "Screening for Cytotoxic and Antimalarial Activities in Desert Plants of the Negev and Bedouin Market Plants Products", *Pharm. Biol.*, 37(3): 188-195 (1999).
22. Barrero, A.F., Oltra, J.E., Alvarez, M., Raslan, D.S., Saude, D.A., Akssira, M., "New Sources and Antifungal Activity of Sesquiterpene Lactones", *Fitoterapia*, 71: 60-64 (2000).
23. Negrete, R.E., Backhouse, N., Bravo, B., Erazo, S., Garcia, R., Avendano, S., "Some Flavonoids of Centaurea floccosa Hook and Arn., Plant.", *Med. Phytother.*, 21(2): 168-172 (1987).
24. Sür-Altın, D., Gürkan, E., Sarioğlu, İ., Tuzlacı, E., "Centaurea hermannii Bitkisinin Antibakteriyel ve Antifungal Etkileri", "XIII. XI. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı Bildiri Kitabı", Ed. Coşkun, M., *Marmara Üniversitesi Teknik Eğitim Fakültesi Matbaa Birimi*, İstanbul (2000).
25. Sür-Altın, D., Gürkan, E., Sarioğlu, İ., Ang, Ö., Tuzlacı, E., "Centaurea hermannii F.Hermann'nın Antibakteriyel ve Antifungal Etkileri", *XI. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı Bildiri Kitabı*, Ed. Coşkun, M., Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları No:75, Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara, 553 (1997).
26. Barrero, A.F., Oltra, J.E., Rodriguez, I., Barragan, A., Gravalos, D.G., Ruiz, P., "Lactones from Species of Centaurea. Cytotoxic and Antimicrobial Activities", *Fitoterapia*, 66(3):227-230 (1995).
27. Vajs, V., Todorović, N., Ristić, M., Tešević, V., Todorović, B., Janacković, P., Marin, P., Milosavljević, S., "Guaianolides from Centaurea nicolai: Antifungal Activity", *Phytochemistry*, 52(3): 383-386 (1999).
28. Lonergan, G., Routsis, E., Georgiadis, T., Agelis, G., Hondrelis, J., Larsen, L.K., Caolan, F.R., "Isolation, NMR Studies and Biological Activities of Onopordopicrin from Centaurea sonchifolia", *J. Nat. Prod.*, 55(2): (1992).
29. Öksüz, S., Ayyıldız, H., Johansson, C., "6-Methoxylated and C-Glycosyl Flavonoids from Centaurea Species", *J. Nat. Prod.*, 47(5): 902-903 (1984).
30. Arif, R., Centaurea Türlerinin Biyolojik Aktivite Yönünden Değerlendirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, *Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakognozi Anabilim Dalı*, Ankara (2002).
31. Kaj-A-Kamb, M., Amoros, M., Chulia, A.J., Kaouadji, M., Mariotte, A.M., Girre, L., "Screening of In Vitro Antiviral Activity from Brittany Plants", Specially from Centaurea nigra L., *J. Pharm. Belg.*, 46(5): 325-326 (1991).
32. Rusak, G., Krajacic, M., Plese, N., "Inhibition of Tomato Bushy Stunt Virus Infection Using a Quercetagenin Flavonoid Isolated from Centaurea rupestris L.", *Antiviral Res.*, 36(2): 125-129 (1997).
33. Yeşilada, E., Sezik, E., Fujita, T., Tanaka, S., Tabata, M., "Screening of Some Turkish Medicinal Plants for Their Antiulserogenic Activities", *Phytother. Res.*, 7: 263-265 (1993).
34. Yeşilada, E., Gürbüz, İ., Shibata, H., "Screening of Turkish Anti-Ulserogenic Folk Remedies for Anti-Helicobacter pylori Activity", *J. Ethnopharmacol.*, 66(3): 289-293 (1999).
35. Hay, A.J.B., Hamburger, M., Hostettmann, K., Hoult, J.R.S., "Toxic Inhibition of Smooth Muscle Contractility by Plant Derived Sesquiterpenes Caused by their Chemically Reactive Methylenebutyrolactone Functions", *Br. J. Pharmacol.*: 112, 9-12 (1994).
36. Ivorra, M.D., D'ocon, M.P., Paya, M., Villar, A., "Effect of β -Sitosterol 3- β -D-Glucoside on Insulin Secretion In vivo in Diabetic Rats and In vitro in Isolated Rat Islets of Langerhans", *Pharmazie*, 45: 271-273 (1990).

37. Ivorra, M.D., Paya, M., Villar, A., “Effect of β -Sitosterol 3- β -D-Glucoside on Insulin Secretion In Vivo in Diabetic Rats and In Vitro in Isolated Rat Islets of Langerhans”, *Pharmazie*, 45: 273-276 (1990).
38. Maymo, A.C., Cervera, A., Garcera, M.D., Martinez, R., “Sesquiterpene-Related Compounds as Endocrine Disrupters in *Oncopeltus fasciatus*, and Potential Reduced Glutathione Synthesis Modifiers”, *Sci. Total Environ*, 233(1-3): 163-166 (1999).
39. Cheng, C.H.K., Costall, B., Hamburger, M., Hostettmann, K., Naylor, R.J., Wang, Y., Jenner, P., “Toxic Effects of Solstitialin A 13-Acetate and Cyanoropicrin from *Centaurea solstitialis* L. (Asteraceae) in Cell Cultures of Foetal Rat Brain”, *Neurupharmacology*, 31(3): 271-277 (1992).
40. Craing, A.M., Blythe, L.L., Roy, D.N., Spencer, P.S., *Detection and Isolation of Neurotoxins from Yellow Star Thistle (Centaurea solstitialis), the Cause of Nigropallidal Encephalomalacia 4th*, *Plant-Assos. Toxins*, :257-262 (1994).
41. Wang, Y., Hamburger, M., Cheng, C.H.K., Costall, B., Naylor, R.J., Jenner, P., Hostettmann, K., “12. Neurotoxic Sesquiterpenoids from the Yellow Star Thistle *Centaurea solstitialis* L. (Asteraceae)”, *Helv. Acta Chim.*, 74(1): 117-123 (1991).
42. Young, S., Brown, W.W., Klinger, B., “Nigropallidal Encephalomalacia in Horses Fed Russian Knapweed (*Centaurea repens* L.)”, *Am. J. Vet. Res.*, 31(8): 1393-1404 (1970).
43. Robles, M.R., “Toxic Effects of Repin, a Neurotoxic Sesquiterpene Lactone”, *Diss. Abstr. Int. B*, 56(9): 4846 (1995).
44. Robles, M.R., Wang, N., Kim, R., Choi, B.H., “Cytotoxic Effects of Repin, a Principal Sesquiterpene Lactone of Russian Knapweed”, *J. Neurosci. Res.*, 47: 90-97 (1997).
45. Stevens, K.L., Riopelle, R.J., Wong, R.Y., “Repin, a Sesquiterpene Lactone from *Acroptilon repens* Possessing Exceptional Biological Activity”, *J. Nat. Prod.*, 53(1): 218-221 (1990).
46. Gürkan, E., Sarioğlu, İ., Öksüz, S., “Asteraceae Familyasından Bazı Bitkilerin Sitotoksik Etkilerinin Tayin Edilmesi”, *XIII. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı Bildiri Kitabı*, Ed. Gürkan, E., Tuzlacı, E., *Marmara Üniversitesi Teknik Eğitim Fakültesi Matbaa Birimi*, İstanbul, 76 (2000).

Geliş Tarihi: 18.11.2002

Kabul Tarihi: 09.09.2003