

PAPER DETAILS

TITLE: Türkiye'de Yayilis Gösteren Cyclamen L. Türleri Üzerinde Yapılan Çalışmalar

AUTHORS: Çigdem AYDIN,Cennet ÖZAY,Ramazan MAMMADOV

PAGES: 96-112

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/841794>

Türkiye’de Yayılış Gösteren *Cyclamen* L. Türleri Üzerinde Yapılan Çalışmalar

Received : 29.01.2015

Revised : 07.05.2015

Accepted : 17.06.2015

Çiğdem Aydın*°, Cennet Özay*, Ramazan Mammadov*

Giriş

Bitkisel drogların önemi her geçen gün artmaktadır. Türkiye de zengin bitki örtüsü ile bu alanda çalışma şansına sahip bir ülkedir. Türkiye bitkilerini değerlendirme çalışmalarına katkıda bulunmak için, halk arasında da kullanılışı olan, ülkemizin geofit bitkilerinden *Cyclamen* L. türleri bu derlemede esas alınmıştır. *Cyclamen*, Primulaceae (Çuhaçiçeğigiller) familyasından olan çok yıllık yumrulu bitki türlerinin ortak adıdır. *Cyclamen* cinsinin ülkemizde doğal halde 12 taksonu bulunmaktadır ve bunların 6 tanesi endemiktir. Bunlar, *C. parviflorum* Pobed, *C. pseudibericum* Hildebr., *C. cilicicum* Boiss. & Heldr., *C. mirabile* Hildebr. ve *C. intaminatum* (Meikle) Grey-Wilson türleridir¹. Sahip olduğumuz 6 endemik türle Anadolu bir *Cyclamen* cennetidir². Bu türlerin bir kısmı ilkbaharda bir kısmı ise sonbaharda çiçek açar. Çiçekleri beyaz, pembe, mor veya kırmızı renktedir.

Yumruları domuzlar tarafından topraktan kazılarak çıkarıldığı için bu bitkilere halk arasında ‘domuz turpu’, ‘domuz ekmeği’ ya da ‘domuz elması’ gibi adlar da verilmiştir. Bu cinste yer alan türler Avrupa dillerinde ise “morron de cochon, savbnot, sowbread, ciclamino, pan de puerco” isimleri ile tanınmaktadır. Bu isimlerden de anlaşılacağı üzere domuzlar bu bitkinin yumrularını fazlaca tüketmektedir^{3,4}.

Cyclamen ismi latince ‘kuklamis, kuklamiren’ sözcüklerinden türetilmiştir. Latince kuklos veya cyclos daire anlamına gelmektedir. *Cyclamen* ismi bu bitkilere M.Ö. 370-285 yılları arasında yaşayan Theophrastus tarafından verilmiştir. Bitkiye bu ismin verilmesinin nedeni ise toprak altı yumrularının yuvarlak, yapraklarının daire şeklinde olmasından veya meyva saplarının daire şeklinde helezonlar yaparak toprağa doğru uzanmasından dolayıdır⁵.

* Department of Biology, Faculty of Arts and Sciences, Pamukkale University, Denizli

° Yazışma Yapılacak Yazar: Email: cdem.86@hotmail.com.tr

Cyclamen türleri yaprak ve çiçeklerinin güzelliğinden dolayı sevilen bir süs bitkisi olup, bu amaçla yetiştirilen birçok kültür formu vardır. Ayrıca ülkemizde doğal olarak yetişen türlerin bir kısmı da tabiattan sökülerek süs bitkisi olarak başta Hollanda olmak üzere Avrupa ülkelerine ihraç edilmektedir²⁻⁴.

Cyclamen türleri üzerinde yapılan fitokimyasal çalışmalarda saponinler^{4,5,10,23-33} başta olmak üzere antosiyaninler^{34,35} terpenler^{33,35-38} ve glikozit^{31,33} bileşenleri izole edilmiştir.

Bu derlemede *Cyclamen* türleri üzerinde yapılan fitokimyasal çalışmaların sonuçlarına göre kimyasal bileşikleri, halk arasındaki kullanılışları ve biyolojik aktivite çalışmaları hakkında bilgi verilecektir.

Etnobotanik Özellikleri

Ülkemizdeki zengin bitki çeşitliliğine etnobotanik açıdan bakıldığında, bu zenginliğin kullanım çeşitliliğine de yansıdığı görülür⁶. Dünyanın var olduğundan günümüze değin insanoğlu kendi çevresinde bulunan bitkilerden ilk önce besin kaynağı ve sağlık problemlerinde olmak üzere çok farklı amaçlarla, çeşitli şekillerde yararlanmıştır. Deneme yanılma yoluyla ya da rastlantı sonucu elde edilen bu bilgiler ise nesilden nesile ister sözlü, ister yazılı, aktarılacak ve geliştirilerek günümüze ulaşmış ve botanik kültürünü oluşturmuştur⁷.

Ülkemizde son yıllarda yapılan etnobotanik çalışmalarla kullanılan bitkilerin ve kullanım amaçlarının belirlenmesine çalışılmaktadır. Halk arasında bitkilerin kullanılış şekilleri kendi alışkanlıklarına, geleneklerine ve bulundukları doğa şartlarına göre değişmektedir. Bitkilerden çay gibi kaynatılıp içilerek, pişirilerek, masaj yapılarak ya da lapa şeklinde kompres yapılarak yararlanılmaktadır⁶⁻⁸.

Cyclamen türlerinin özellikle taşıdıkları saponinleri nedeniyle halk tarafından değişik amaçlarla kullanıldığı belirlenmiştir. Birçok *Cyclamen* türü hemoroid, egzema tedavisi ve bağırsak kurdunun uzaklaştırılması için geleneksel tedavide yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Ayrıca Türkiye' de kısırlığa karşı koca karı ilacı olarak kullanıldığı da rapor edilmiştir⁸.

Dioscorides, yapıdaki siklamen bileşeninin yara kapatıcı özelliğinden bahsetmiştir. Düşük yapıştırıcı ilaçlarla aynı terkibe girer. Bal ile birlikte kök suyunun burun deliklerine konulmasıyla kafayı temizler. Ölümcül zehirlere karşı şarapla içilir⁹.

Cyclamen türlerinin yumruları eski zamanlardan beri yaraların tedavisinde ve hematomların giderilmesinde kullanılmıştır. Anadolu'da yetişen türle-

rin yumruları, tütün fidelerine musallat olan solucanlara karşı kullanılır¹⁰. *Cyclamen* türleri benzer şekilde balık zehiri olarak da kullanılmıştır¹¹.

Yapılan araştırmalarda *C. coum* Miller yumrularının mantarlaşmış epidermaları soyulduktan sonra, Anadolu'da halk arasında çocuk sahibi olamayan kadınlar tarafından doğal şekliyle vajinal preparat (ovul) olarak kullanıldıkları tespit edilmiştir. Ayrıca Orta Anadolu'da bu bitkiden elde edilen saponozoitlerin vajina ve servikste görülen maya benzeri mantar enfeksiyonlarının tedavisi için kullanıldığı rapor edilmiştir^{12,13}. Bitkideki siklamin bileşeni çabuk emilir ve kuvvetli bir müshil etkiye sahip olup, az miktarı dahi zehir etkisi yapar. Taze yumrularının tıbbi miktarlarının üzerindeki miktarları, kusma ve kuvvetli ishale ortaya çıkan tehlikeli zehirlenmeler yapar¹⁴.

C. hederifolium Aiton yumruları dövülüp belli bir miktar suyun içine konur, daha sonra süzülen su tütün fidelğine verilerek zararlı böcekleri öldürücü olarak kullanılmaktadır¹⁵. Çünkü bitkiler bünyelerindeki saponinleri, çevreden gelebilecek zararlı etkenlere karşı kendilerini savunmada kullanılmaktadırlar¹⁶. Saponinlerin böceklere karşı olan toksitesinin, bitkiyi böcek saldırılarına karşı koruduğunu göstermektedir^{16,17}. *Cyclamen* bitki ekstraktı uygulanan hastalarda, sinüzitlerdeki mukus membranlar üzerindeki mukosilyar taşımanın belirgin şekilde arttığı da bulunmuştur¹⁸. Bu çalışmalar, bitkinin patolojide koruyucu ve tedavi edici ajan olarak kullanılmasının giderek daha önem kazandığını göstermektedir. Yumruları tıpta, kozmetikte kullanılmakta ve gen kaynağı olarak yararlanılmaktadır^{18,19}.

Mersin' de Güzeloluk Köyü'nde yapılan bir çalışma sonucu yerel olarak halk tarafından kullanılan *C. cilicium*'un büyük baş hayvanların soğuk algınlığı tedavisi için, yumruları kusturucu, kabızlık giderici ve uyarıcı olarak kullanıldığı aynı zamanda yumruların süs bitkisi olarak yurt dışına ihraç edildiği belirtilmiştir²⁰.

C. cilicium türünün çiçekleri hayvanlarda soğuk algınlığı görüldüğü zaman lapa gibi pişirilip yedirildiği tespit edilmiştir¹⁹⁻²¹.

C. coum türü ile yapılan çalışmada; Kozan yöresinde eklem ağrıları için kullanıldığını ve yörede bitkiye "Ebekuskus" dendiğini tespit etmiştir. Yöre halkının bu bitkinin çiçek ve yapraklarını küçük bir kapak içine koyduktan sonra ezip, bunu eklem yerine bağladıklarını ve iltihap çıkana kadar beklediklerini belirtmektedir²².

Ayrıca soğuk algınlığını gidermek için pişirilip hayvanlara lapa gibi yedirilmektedir. Yumruları kusturucu, kabızlık giderici ve uyarıcı etkilere sahiptir. Yumruları süs bitkisi olarak yurt dışına ihraç edilir¹⁴.

Cyclamen türleri yaprak ve çiçeklerinin güzelliğinden dolayı sevilen bir süs bitkisi olup, bu amaçla yetiştirilen birçok kültür formu vardır. Ayrıca ülkemizde doğal olarak yetişen türlerin bir kısmı da tabiattan sökülerek süs bitkisi olarak başta Hollanda olmak üzere Avrupa ülkelerine ihraç edilmektedir²⁻⁴.

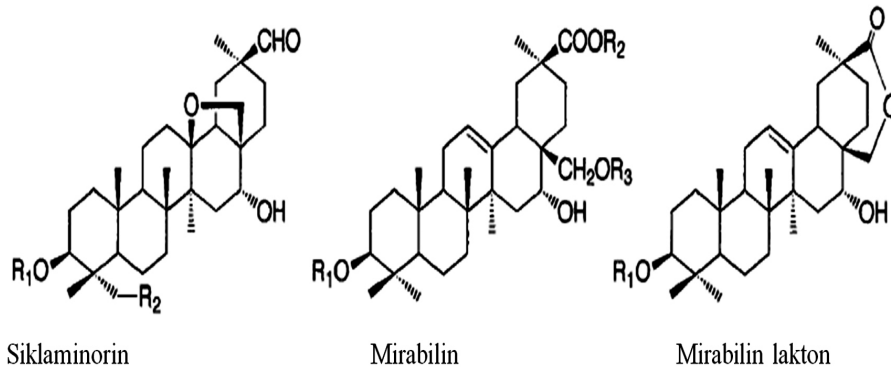
Fitokimyasal Çalışmalar

Cyclamen türleri üzerinde bugüne kadar yapılan fitokimyasal çalışmaların sonucunda izole edilen ve yapıları aydınlatılan bileşikler gruplandırılarak verilmiştir.

Cyclamen türleri üzerinde yapılan fitokimyasal çalışmalarda saponinler^{4,5,10,23-33} başta olmak üzere antosiyaninler^{34,35}, terpenler^{33,35-38} ve glikozitler^{31,33} elde edilmiştir.

Saponinler

C. mirabile ve *C. coum* türlerinin içerik analizi çalışmasında vakum sıvı kromatografisi (VSK), kolon kromatografisi (KK) ve orta basınçlı sıvı kromatografisi (OBSK) yöntemleriyle *C. coum* yumrularından iki adet (siklamınorin, deglukosiklamin) *C. mirabile* yumrularından metanol ile elde edilen ekstraktlardan altı adet (siklaminorin, deglikosiklamin, siklakoumin, siklamin, izosiklamin ve mirabilin) saponin bileşikleri izole edilmiştir. Bu bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemler (IR, NMR, MS) kullanılarak tayin edilmiştir ve mirabilin bileşiği ilk kez izole edilmiştir (Şekil 1)²³.



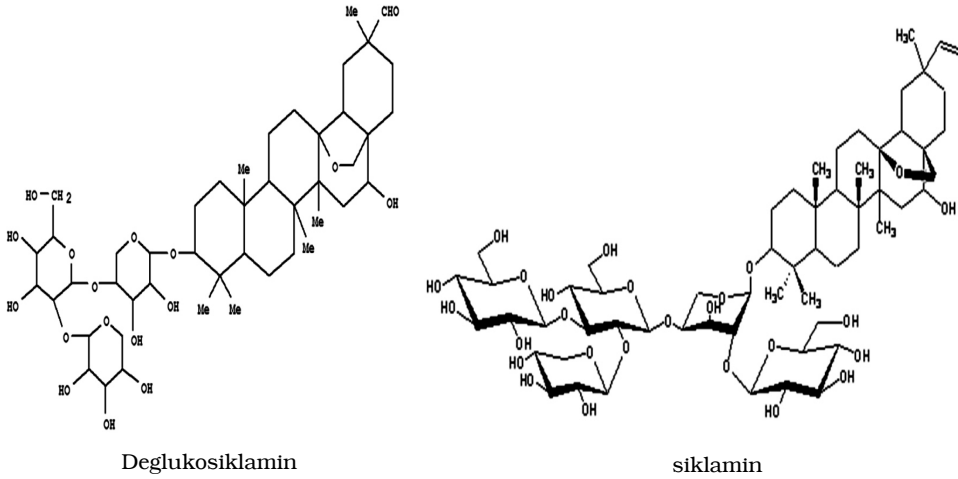
Şekil 1
C. mirabile türünden izole edilen bileşikler

C. persicum Mill. türü üzerinde yapılan çalışmada, triterpen saponinler araştırılmış olup, yeni bir triterpen saponin ve 4 tane triterpen glikozit teşhis ve izole edilmiştir. Yapı karakterizasyonu için 1D- ve 2D-NMR yöntemini kullanılmıştır²⁴.

C. alpinum Dammann ex Spreng (syn. *C. trocopteranthum*) yumruları ile içerik analizinde triterpen saponin türevi olan 3 yeni bileşik (deglukosiklamin, siklamin ve mirabilin) izole edilmiştir. Yapı karakterizasyonu için 1D- ve 2D-NMR yöntemi kullanılmıştır²⁵.

Diğer bir çalışmada ise *C. pseudibericum*, *C. cilicium* ve *C. hederifolium* bitkileri üzerinde morfolojik ve anatomik araştırmalar yapılmıştır. Bu araştırmalarda, bitkilerin hemoliz değeri ve köpürme indislerinin yanı sıra yumrularının içerdiği su ve saponozit oranı ile bu saponozitlerin kapalı formülleri verilmiş, taşıdıkları ozların isimleri bildirilmiştir^{5,10}.

C. mirabile bitkisinin tuber ekstraktından 6 saponin bileşiği, siklaminorin (1), deglukosiklamin (2), siklakumin (3), siklamin (4), izosiklamin (5) ve mirabilin (6) olarak bileşikler izole edilmiştir²⁶ (Şekil 2).



Şekil 2
İzole edilen bileşikler

C. graecum ve *C. hederifolium* bitkilerinin yumrularından NMR yöntemi ile ana saponin olarak siklamin izole edilmiş olup, asit hidrolizi sonucunda aglikon olarak sikamiretin A ve bozunma ürünleri olarak siklamiretin B, C, ve D bileşenleri elde edilmiştir²⁷.

14 *Cyclamen* türü (*C.africanum* Boiss. et Reut., *C. balearicum* Willk., *C. cilicium*, *C. coum*, *C. creticum* Hildebr., *C. cyprium* Schott ve Kotschy, *C. graecum*, *C. mirabile*, *C.hederifolium*, *C.persicum*, *C.pseudibericum*, *C. purpurascens* Mill., *C. repandum* ve *C. repandum* var. *rhodense* Meikle) ile yapılan bir çalışmada yumrularından elde edilen saponinlerin daha çok siklamin, deglukosiklamin I ve deglukosiklamin II olduğu bildirilmiş, maddelerin yapıları ^1H ve ^{13}C -NMR spektroskopisi ile aydınlatılmıştır. *C.graecum* türünden yeni bir saponin bileşiği izosiklamin izole edilmiştir²⁸.

C. pseudoibericum, *C. hederifolium* ve *C. cilicium* üzerinde yapılan çalışmalarda bitkilerde bulunan saponozitler izole edilmiş ve hidroliz edilerek sapogenolleri ile ozları teşhis edilmiştir. Araştırmalar sonucunda saponozitlerin, siklamiretin izomerlerinin, glukoz, arabinoz ve ksiloz ile oluşturduğu heterozitler olduğu tespit edilmiştir⁴.

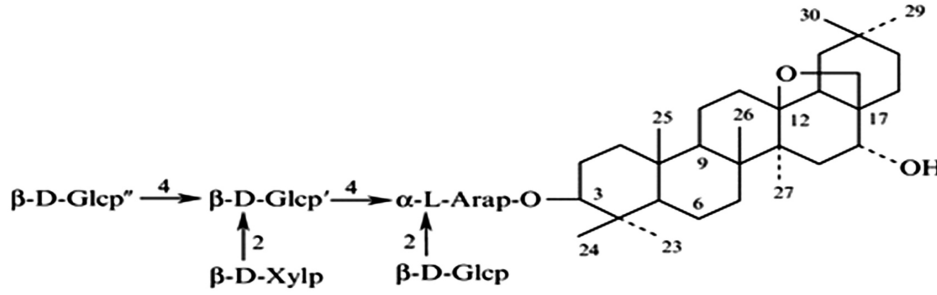
C. coum ile yapılan çalışmada metanolik ekstraktlardan yeni tritepenoid saponin bileşiği elde edilmiştir. Yapı karakterizasyonu için NMR ve FAB-MS yöntemleri kullanılmıştır. Sonuç olarak kumozid A yeni bir bileşik olarak izole edilmiştir²⁹.

C. coum türünden ana saponin olan deglukosiklamin yanında, ilk olarak doğadan elde edilen siklaminonin, siklakumin ve mirabilin lakton adı verilen üç saponozit bileşik daha tespit edilmiştir³⁰.

C. hederifolium türü üzerinde yapılan araştırmada metanol ile elde edilen tuber ekstraktlarından dokuz adet triterpen saponin bileşikler izole edilerek, izole edilen bileşiklerden yapısı spektral teknikler (NMR ve MS) kullanılarak belirlenmiştir. Bu bileşiklerden beş tanesinin yapısı ilk kez izole edilmiştir³¹.

C. repandum tuberlerinden elde edilen metanol ekstraktlarından HPLC ile yapılan içerik analizinde 6 adet saponin bileşiği tespit edilerek yapıları 1D- ve 2D-NMR yöntemleriyle aydınlatılmıştır. Bu bileşikler deglukosiklamin, kumozid A ve B, lysikokianoside, anagalloside B, degluoanagalloside B şeklinde tespit edilmiştir³².

C. repandum tuberleri ile yapılan diğer çalışmada metanol ekstraktlarından triterpenik saponin bileşikler (deglukosiklamin, liskokianosida, anagalloside, degluoanagalloside, kumozid A ve B) izole edilmiştir. Yapı karakterizasyonu için 1D- ve 2D-NMR yöntemi kullanılmıştır³³.

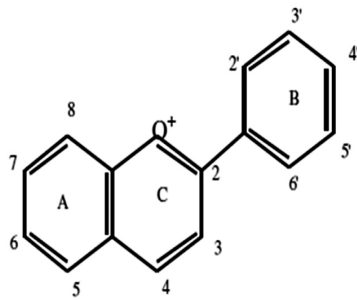


Şekil 3
Anagalloside

Antosiyaninler

C. persicum türü ile yapılan içerik analizinde diğer çalışmalardan farklı olarak türün petallerinden antosiyanin ve flavonol izole edilerek (Peonidin, kuersetin, siyanidin ve malvidin) HPLC, C ve H-NMR spektroskopisi yöntemleri ile yapıları aydınlatılmıştır³⁴.

C. persicum ve *C. purpurascens*'in çiçeklerindeki uçucu bileşikleri ve onların hibritleri gaz kromatografi yöntemi ile aydınlatılmıştır. *C. persicum*'dan antosiyanin ve flavonollar bulunmuştur³⁵.



Aglikon	3,5,7	3'	4'	5'
Delphinidin	OH	OH	OH	OH
Siyanidin	OH	OH	OH	H
Pelargonidin	OH	H	OH	H
Malvidin	OH	OCH ₃	OH	OCH ₃
Peonidin	OH	OCH ₃	OH	H
Petunidin	OH	OCH ₃	OH	OH

Şekil 4
Antosiyanin ve türevleri

Glikozitler

C. hederifolium türü üzerinde yapılan araştırmada elde edilen tuber ekstraktlarından sekiz adet glikozid bileşikleri izole edilerek, izole edilen bileşiklerden üç tanesinin yapısı spektral teknikler (NMR ve MS) kullanılarak siklamin, deglukosiklamin ve siklaminorin olarak belirlenmiştir³¹.

C. repandum tuberleri ile yapılan çalışmada metanol ekstraktlarından yeni bir triterpen glikozit bileşik (repandoside) teşhis ve izole edilmiştir. Yapı karakterizasyonu için 1D- ve 2D-NMR yöntemi kullanılmıştır³³.

Terpenler

C. repandum tuberlerinin metanol ekstresinde yapılan çalışmada bir yeni triterpen bileşik (repandoside) teşhis ve izole edilmiştir. Yapı karakterizasyonu için 1D- ve 2D-NMR yöntemi kullanılmıştır³³.

C. persicum, *C. purpurascens*'in çiçeklerindeki uçucu bileşikleri ve onların hibritleri gaz kromatografi yöntemiyle aydınlatılmıştır. Uçucu bileşenlerin kimyasal yapısında terpenler izole edilmiştir³⁵⁻³⁷. Yapılan bir çalışmada *C. graecum*'un tuber ve yapraklarının kimyasal kompozisyonu incelenmiştir. Flavonoidler, şekerler ve lipidler ana bileşenler olarak tespit edilmiştir³⁸.

Biyolojik Aktivite Çalışmaları

Cyclamen türleri özellikle taşıdıkları saponinleri (triterpenik saponozit) nedeniyle önemli ve çeşitli biyolojik aktivitelere (diüretik, pürgatif, antiromatizmal, antifungal, antimikrobiyal, insektisit, antioksidan, sitotoksik ve antitümöral vd.) sahip bitkilerdir⁵. Bitkiler üzerinde farklı aktivite tayinlerine yönelik çeşitli çalışmalar yapılmıştır²⁵⁻⁴⁴ (Tablo 1).

TABLO 1

Biyolojik aktivitelere sahip *Cyclamen* türleri

<i>Cyclamen</i> türleri	Biyolojik Aktiviteler
<i>C. repandum</i>	Antienflamatuvar etki, Antinosiseptif aktivite
<i>C. alpinum</i>	Karaciğer ilaç metabolizması enzim aktivitesi, Antioksidan ve İnsektisidal aktivite
<i>C. coum</i>	Kanser hattı hücreleri üzerinde sitotoksik etkisi, Antimikrobiyal aktivite, Antiseptik etki
<i>C. persicum</i>	Kanser hattı hücreleri üzerinde sitotoksik etki, Antioksidan ve Antimikrobiyal aktivite
<i>C. graecum</i>	Antioksidan aktivite
<i>C. mirabile</i>	Antioksidan, Antimikrobiyal ve insektisidal aktivite
<i>C. persicum</i>	Diğer aktiviteler

Antienflamatuvar ve Antinosiseptif Aktivite

Antienflamatuvar aktivite tayini çalışmalarında *C. repandum* için *in vivo* bir çalışma takip edilmiş olup tuber ekstraktları farklı konsantrelerde ödem oluşturulmuş ratlara uygulanmıştır ve sonuç olarak antienflamatuvar etkisi görülmüştür. Ayrıca ekstraktan izole edilen triterpen saponin bileşiklerinin (repandoside, deglukosiklamin ve anagalloside B) makrofaj hücresi (THP-1), IL-8 ve TNF-a ifadelerini inhibe ettiği bulunmuştur³³.

Antinosiseptif aktivite çalışmaları kimyasal ağrı metodu ile test edilmiştir³⁹. *C. repandum* ile yapılan çalışmada tuber ekstraktları (petrol eteri, kloroform ve metanol) farklı konsantrasyonlarda %1 asetik asit uygulanan ratlar üzerinde denenmiş olup en iyi sonuç 150mg/kg'de metanol ekstraktı ile elde edilmiştir ve bu doz ratlardaki ağrıyı en aza indirmişir³².

Enzim Aktivitesi Üzerine Etkisi

Bu konuda *C. alpinum* türü ile yapılan çalışmada bitkinin karaciğer enzimleri üzerinde etkisi incelenmiştir. Bunun için türün tuber ekstraktlarının karaciğer ilaç metabolizması enzimleri (4-hidroksilaz, etoksiresorufin O-deetilaz, metoksiresorufin O-demetilaz, kafein N-demetilaz, aminopiren N-demetilaz ve eritromisin N-demetilaz) üzerine düzenleyici etkisi *in vivo* şartlarda ratlar üzerinde bakılmış olup, bu enzimlerin etkinliğinin tuber ekstraktının uygulanması sonucu arttığı gözlemlenmiştir. Bu çalışmayı desteklemek için Western blot ve RT-PCR çalışmaları yapılmış olup, ekstraktların farklı dört dozu ratlara uygulandıktan sonra protein seviyelerinin önemli bir şekilde artmasına rağmen mRNA seviyesinde bir değişme gözlemlenemediği tespit edilmiştir. Bu sonuçlar ile tuber ekstraktının sadece artırma ya da azaltmada değil (karaciğerde ilaç metabolizmasını düzenleyen enzim aktivitesini), aynı zamanda ilaç metabolizma enzimlerinin tetiklenmesi yüzünden toksisitenin ve karsinogenesin gelişimini etkileyeceği bulunmuştur⁴⁰.

Sitotoksik Aktivite

C. hederifolium türünün tuberlerinden izole edilen triterpen saponin bileşiklerin farklı kanser hücre hatları üzerinde (HeLa, H-446 akciğer kanseri, HT-29 kolonkansıeri, U937 lösemi h.) sitotoksik etkisi incelenmiş olup kanser hücreleri sayısının artmasında ya da azalmasında hiçbir etki göstermediği tespit edilmiştir³¹.

Yapılan diğer bir çalışmada, *C. coum* ekstraktlarının HeLa ve H1299 hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkisi araştırılmıştır. IC₅₀ değerlerine bakıldığında *C. coum* ekstraktı-8,61µg/ml dozda HeLa hücre hattı üzerinde etkili

iken 9,52 µg/ml doz ile H1299'da daha yüksek sitotoksik etkiye sahip olduğunu gözlemlemişlerdir⁴¹.

C. persicum türünden izole edilen saponin grubundan saksifragifolin B ve siklamin bileşenlerinin SK-BR-3, HT-29, HepG2/3A, NCI-H1299, BXP-3, 22RV1 kanser hattı hücreleri üzerinde WST-1 yöntemi ile sitotoksik özellikleri test edilmiştir. Saksifragifolin B bileşiği daha aktif bulunmuştur⁴².

Antioksidan Aktivite

C. graecum türünün etanol, metanol, aseton ve petrol eteri ile elde edilmiş yaprak ve tuber ekstraktlarının antioksidan aktivitesi araştırılmıştır. Bunun için β-karoten-linoleik asit yöntemi ve DPPH serbest radikal süpürücü aktivite test yöntemi kullanılmıştır. Total fenolik bileşen madde miktarı Folin-Ciocalteu reaktifi kullanılarak gallik asite eşdeğer olarak (GAE) hesaplanmıştır. Tüm çözücülerde yaprak kısmının daha yüksek antioksidan aktiviteye ve fenolik bileşene sahip olduğu bulunmuştur³⁸.

C. mirabile bitkisinin yaprak ve tuber kısımlarının su, metanol, aseton, petrol eteri ile hazırlanan ekstraktlarının antioksidan aktiviteleri belirlenmiştir. Bunun için tiyosiyanat ve DPPH serbest radikal süpürücü aktivitesi yöntemleri kullanılmıştır. Ayrıca pirokateşola eşdeğer olarak fenolik bileşen miktarı tespit edilmiştir. Tüm çözücüler göz önünde bulundurulduğunda bitkinin yaprak ekstraktlarının daha yüksek fenolik madde ihtiva ettiği ve daha yüksek aktiviteye sahip olduğu saptanmıştır⁴³.

C. mirabile ile yapılan diğer bir çalışmada bitkinin tuber etanol ve metanol ekstraktlarının antioksidan kapasitesi DPPH (DPPH serbest radikali süpürücü aktivitesi) deneyi ile belirlenmiştir. 60 mg/ml konsantrasyonda hazırlanan ekstraktlarda etanol ekstraktının inhibisyon değeri %87 iken metanol ekstraktının inhibisyon değeri %77 olarak tespit edilip etanol ekstraktlarının daha güçlü aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir⁴⁴.

C. mirabile ve *C. alpinum*' un petrol eteri ve aseton ekstraktlarının DPPH serbest radikal süpürücü aktivitesi değerlendirilmiştir. Bunun için ekstraktların DPPH'ı gideren inhibisyon değerleri (IC₅₀) bulunmuştur ve aseton ekstraktlarının (48.33 ppm) daha etkili olduğu saptanmıştır³⁰.

İçerisinde *C. persicum* türünün de bulunduğu antioksidan aktivite çalışmasında metanol ve su ekstraktlarının ABTS ve Folin-Ciocalteu kolorimetrik yöntemleri ile antioksidan aktivitesi değerlendirilmiştir. Yapılan analizlere göre metanol ekstraktlarının daha güçlü antioksidan aktivite gösterdiği saptanmıştır⁴⁵.

C. alpinum ile yapılan bir çalışmada etanol tuber ekstraktının antioksidan aktivitesi için toplam fenolik madde miktarı Gallik asite eşdeğer (GAE) olarak hesaplanmıştır ve sonuç olarak 16,4 mg GAE/g olarak bulunmuştur⁴⁰.

Antimikrobiyal ve Antifungal Aktivite

C. mirabile türü ile antimikrobiyal aktivite (antibakteriyal ve antifungal) çalışmasında türün tuber metanol ekstraktlarından izole edilen saponin bileşikleri test edilmiştir. Antibakteriyal aktivite için *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* bakteri suşları; antifungal aktivite için ise *Candida albicans*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. pseudotropicalis*, *C. stellatoidea*, *C. tropicalis* ve *Cryptococcus neoformans* mikroorganizmaları kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre antifungal aktivitenin daha yüksek olduğu gözlenmiştir²⁶.

C. mirabile tuber etanol ve metanol ekstraktlarının antibakteriyal aktivite tayini için disk difüzyon yöntemi kullanılmıştır. 12 mm inhibisyon zonu ile metanol ekstraktlarının daha güçlü etkiye sahip olduğu saptanmıştır⁴⁴.

C. coum ve *C. mirabile* türlerinden izole edilen saf saponinlerin maya benzeri mantarlara (vajinal enfeksiyonlara sebep olan) ve bakterilere karşı antimikrobiyal aktivitesi mikrodilüsyon yöntemi ile belirlenmiştir. *Candida* türlerine karşı daha etkili olduğu saptanmıştır ve antifungal etkileri açısından MİK değeri 80-160 µg/ml bulunmuştur²³.

C. coum türünün bütanol çözücüsü ile elde edilmiş tuber ekstraktların *P. aeruginosa* suşlarına karşı antibakteriyal aktivitesi agar kuyu difüzyon yöntemiyle test edilmiştir. Testin sonucunda MIC değerinin (74 µg/mL) düşük çıkması ile antibakteriyal aktiviteye sahip olduğu saptanmıştır⁴⁶.

İçerisinde *C. persicum* türünde bulunduğu antimikrobiyal aktivite çalışmasında petrol eteri, etanol ve bütanol çözücüler ile yapılan ekstraktların *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Aspergillus flavus*, *Fusarium moniliforme* ve *Candida albicans* mikroorganizmalara karşı etkileri agar kuyu difüzyon yöntemi ile incelenmiştir. Bütanol ekstraktlarının antimikrobiyal aktivitesi tespit edilmiştir⁴⁷.

C. hederifolium ile yapılan bir çalışmada *Staphylococcus aureus* bakteri türüne karşı antibiofilm aktivitesi mikrodilüsyon yöntemi ile saptanmış olup MIC değerleri (≤ 32 µg/ml) tespit edilmiştir. Bu çalışmaya göre bitkinin bakteri türüne karşı etkili olduğu belirlenmiştir⁴⁸.

C. mirabile ve *C. alpinum* türlerinin disk difüzyon yöntemi ile antibakteriyal (*Bacillus subtilis* ve *Escherichia coli*) ve antifungal (*Candida albicans*

) aktivite etkilerinin incelenmesi sonucunda antifungal aktivitenin (12 mm inhibisyon zonu) orta derecede olduğu saptanmıştır³⁰.

Insektisidal Aktivite

C. mirabile ve *C. alpinum* tuber ekstraktlarının *Culex pipiens* L. (Diptera Culicidae) sivrisinek türüne karşı insektisit aktivitesi incelenmiştir. Larva evrelerinde farklı konsantrasyonlarda (100-1000ppm) tuber ekstraktı uygulanmış ve farklı zaman dilimlerinde (12.-24.-48.-72.-96.) larvaların ölüm oranlarına göre ekstraktların LC₅₀ değerleri tespit edilmiştir. Sonuçlara göre LC₅₀ değerleri karşılaştırıldığında *C. mirabile* türünün (86.2 ppm) *C. alpinum* türünden (161.3ppm) daha aktif olduğu gözlemlenmiştir⁴⁹.

Antiseptik Etki

Cyclamen içeriğinde yer alan saponinlerden dolayı nazal mukozada ozmotik etki göstererek musin salgısını artırır. Mukoza ödemi ile organ ve damarların aşırı kanla dolmasını azaltır. Bu yüzden bitki ekstraktı, sinüzit tedavisinde kullanılan burun spreyleri içeriğinde yer almaktadır^{50,51}. Boğazda monomoleküler bir film tabakası halinde yayılarak mukusun atılmasına yardımcı olur¹¹.

Diğer Aktiviteler

C.coum ile yapılan çalışmada içeriğindeki saponinlerin temizleyici özelliğinin olmasından yola çıkılarak organik bir temizleyici olan sabun üretilmesi amaçlanmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda bitkinin su ile köpürebilen saponozitleri içerdiği görülmüş ve organik sabun elde edilmiştir⁵⁰.

C. persicum türünden elde edilen saponin bileşenlerinin insan sperm hücrelerini 20 saniye gibi kısa bir sürede hareketsiz hale getirdiği gözlenerek spermisit etkisi tespit edilmiştir⁵².

C. mirabile ve *C. coum* türlerinden elde edilen saponinler izole sıçan uterus preparatında uterokontraktif üzerindeki etkisi daha yüksek bulunmuştur²³.

C. graecum yumrularının 0.1 ve 0.3 g/l konsantrasyonlarındaki etanolik ekstraktlarının, oral yolla verildiği deney gruplarındaki sıçan alt GİS histomorfolojisi ve mukus yoğunluğu üzerindeki etkileri araştırılmıştır; ince ve kalın bağırsaklarının genel histolojik yapılarında herhangi bir değişikliğin olmadığı, kontrol grubu ile benzerlik gösterdiği belirlenmiştir⁵³.

Sonuç ve Tartışma

Türkiye’de tespit edilmiş olan 12 *Cyclamen* taksonu Anadolu’da geniş olarak yayılmıştır. Geleneksel halk tıbbında da önemli sayılan türler arasında bulunan *Cyclamen* taksonları üzerinde pek çok çalışmaya rastlanmıştır. Bu türlerin hem dahilen hem de haricen kullanımına dair bilgiler bulunmaktadır. Bu türlerin halk arasındaki kullanımına da bağlı olarak, ekstreleri ve bu ekstrelerden elde edilen bileşiklerin antienflamatuvar, antimikrobiyal, antioksidan, antiseptik v.b. aktiviteleri çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Ayrıca *Cyclamen*’in sağlık alanında kullanılan sprey içeriğinde (Nasodren) olması, bu türlerin tıbbi yönden önemini de göstermektedir. Bu türlerin ekstreleri ve içerdiği bileşikler üzerinde yapılacak ileri çalışmalar ile bitkinin saf ve etkili bileşiklerinin ileride ilaç olarak kullanılabilmesine katkı sağlanabilecektir.

Cyclamen türleri ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda, bitkinin yoğun olarak saponinleri içerdiği gösterilmiştir. Saponin’in balgam ve idrar söktürücü özelliği vardır. Tansiyon düşürücü etkisinin yanısıra yağ ve karbohidrat emiliminde de rol oynadığı bilinmektedir. Ülkemizde bu cinse ait türlerin incelenmesi ve bilim dünyasına kazandırılması gerektiği yapılan literatür incelemeleri ile anlaşılmıştır.

Bu derleme ile yöresel bazı kullanımları dışında farklı alanlarda da kullanımları olan *Cyclamen* türlerinin içerdiği bileşikler ve farmakolojik etkileri açısından araştırmaya değer olduğu sonucuna varılmıştır.

Özet

Primulaceae familyasında yer alan, Türkiye’nin genel olarak kıyı bölgelerinde yayılış gösteren *Cyclamen* cinsinin, doğal halde 12 taksonu yetişir ve bu taksonların 6 tanesi endemiktir. Ülkemizin farklı alanlarında farklı amaçlarla halk arasında kullanımları olan *Cyclamen* L. türleri fitokimyasal içeriği, etnobotanik özellikleri ve biyolojik aktiviteleri yönünden araştırılmıştır. Özellikle saponin içeriklerinin incelendiği çok sayıda fitokimyasal araştırma yanında antosiyanin, terpenler gibi bileşiklerin izole edildiği çalışmalar da vardır.

Bu derlemede ayrıca *Cyclamen* türleri üzerinde yapılmış biyolojik aktivite (antienflamatuvar, antinosiseptif, antioksidan, antimikrobiyal, antifungal, antiseptik, insektisidal, sitotoksik ve enzim aktivitesi) çalışmaları hakkında bilgi de verilmiştir.

Anahtar Kelimeler: *Cyclamen*, Primulaceae, Fitokimyasal bileşikler, Etnobotanik, Biyolojik aktivite.

Summary

Studies Made on *Cyclamen* L. Species Distributed in Turkey

Located in the family Primulaceae, of the *Cyclamen* genus which showing areas in general coastal areas of Turkey grows the in its natural state 12 taxa and it is endemic 6 of these taxa. *Cyclamen* L. genus from Primulaceae family which have been used in traditional medicine, phytochemical content, ethnobotanical properties and biological activities of the species distributed in Turkey have been investigated. many phytochemicals study besides especially saponin content examined, terpenes, anthocyanins such compounds studies has been isolated. In this review information has been given about the biological activity (anti-inflammatory, antinociceptive, antioxidant, antimicrobial, antifungal, antiseptic, insecticidal, cytotoxic and enzyme activity) studies were performed on *Cyclamen* species. The phytochemical and biological activities of these have been searched.

Key Words: *Cyclamen* L., Primulaceae, Chemical Constituents, Ethnobotany, Biological Activity.

KAYNAKLAR

1. Güner, A. Türkiye Bitkileri Listesi (Damarlı Bitkiler), ANG Vakfı Nezahat Gökyiğit Botanik Bahçesi Yayınları Flora Dizisi 1, (ISBN: 978-605-60425-7-7), İstanbul (2012).
2. Ekim, T., Koyuncu, M., Güner, A., Erik, S., Yıldız, B., Vural, M., "Türkiye'nin Ekonomik Değer Taşıyan Geofitleri Üzerinde Taksonomik Ve Ekolojik Araştırmalar", T. C. Tarım Orman Ve Köyşleri Bakanlığı Orman Genel Müdürlüğü, İşletme ve Pazarlama Daire Başkanlığı, O. E. M. Eğitim Dairesi Başkanlığı Yayın Ve Tanıtma Şube Müdürlüğü Matbaası, Ankara (1991).
3. Baytop, T., Türkiye'de Bitkilerle Tedavi (Geçmiste ve Bugün), 2. Baskı, Nobel Tıp Kitapevleri, Çapa-İstanbul, Konak-İzmir, Sıhhiye-Ankara (1994).
4. Tanker, M., Tanker, N., Farmakognozi. Cilt 1. (92-283), Ankara Üniv. Ecz. Fak. Yayınları No:66 (1998).
5. Tanker, N., Türköz, S., *Cyclamen cilicium* Boiss. Et Heldr. var. *intaminatum* Meikle Üzerinde Morfolojik Ve Anatomik Araştırmalar, Gazi Ecz. Fak. Der., 1, 79-85 (1984).
6. Polat, R., Havran ve Burhaniye (Balıkesir) Çevresinde Tarımsal Biyoçeşitlilik ve Etnobotanik Araştırmaları, Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Balıkesir (2010).
7. Yeşil, Y., Kürecik (Akçadağ/Malatya) Bucağında Etnobotanik Bir Araştırma, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi (2007).
8. Çalış, İ. Yürüker, A., Tanker, N., Wright, A.D. and Sticher O., Triterpene Saponins from *Cyclamen coum* var. *coum*, *Planta Medica*, 63, 166—170 (1997).
9. Gunther, R T., The Greek Herbal of Dioscorides. London and New York: Hafner Publishing Company,(1968).
10. Tanker, N., *Cyclamen pseudibericum* Hildebr.Üzerinde Farmakognozik Araştırmalar, İstanbul Ecz. Fak. Mec.J. Fac. Pharm., İstanbul 1, 61-81, (1965).

11. Hostettmann, K., Marston, A., Chemistry Pharmacology of Natural Products, Saponins University Press, Cambridge (1995).
12. Katırcıoğlu, İ., Tosun, İ., Uyanık, E., Bozkaya, H., Bingöl, R., Vagina Akıntısı Örneklerinde Saptanan Mayaların Tiplendirilmesi, Turkish Journal of Infection, 9(3), 297-301 (1995).
13. Çalış, İ., Yürüker, A. ve Şatana, A.M.E., Cyclamen coum ve Cyclamen mirabile Yumrularından elde edilen Saponozitlerin Yapı Tayinleri ve Biyolojik Etkileri, TÜBİTAK-SBAG-1233 No'lu Proje Raporu, Ankara, s51(1996).
14. Baytop, T., Türkiye'de Bitkilerle Tedavi, İst. Ün. Yayın no:3255 Ecz. Fak.Yay No.40 Sanal Matbaası, İst. (1999).
15. Tuzlacı, E., Datça Yarımadası (Muğla) Florası Ve Bu Yörede Halkın Yararlandığı Bitkiler 14. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı, Bildiriler, Eskişehir, Eds. K.H.C.Başer ve N.Kırımer (2004).
16. Fidan, A.F, Dündar, Y., Yucca schidigera ve İçerdiği Saponinler ile Fenolik Bileşiklerinin, Hipokolesterolemik ve Antioksidan Etkileri, Lalahan Hay. Araşt. Enst. Derg., 47 (2), 31-39 (2007).
17. Küçükçakır, İ., Fidan, A.F., Saponinler ve Bazı Biyolojik, Kocatepe Vet J., 1, 89-96 (2008).
18. Piskunov, S.D., Dolzhikov, A.A., Kalinkin, A.A., Influence of Sinuforte® in the mucosa of the nasal cavity and maxillary sinus, Russian Rhinology, (4), 7-13 (2009).
19. Eşen, B., Aydınlar Köyü Ve Çevresinin (Erdemli/Mersin) Etnobotanik Özellikleri, Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, (2008).
20. Saday, H., Güzeloluk Köyü ve Çevresinin (Erdemli/Mersin) Etnobotanik Özellikleri Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü (2009).
21. Erdoğan, R., Sarıveliler (Karaman) ve Çevresinde Yetişen Bitkilerin Etnobotanik Özellikleri, Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, (2011).
22. Kıran, Ö., Kozan Yöresi Florasındaki Tıbbi Bitkiler ve Bunların Halk Tıbbında Kullanılışı, Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Deontoloji Ve Tıp Tarihi Anabilim Dalı, (2006).
23. Çalış, İ., Yürüker, A., Şatana, M.E., Tanker, N., Alaçam, R., Demirdamar, R., Sticher, O., Cyclamen coum ve C. mirabile'den elde edilen saponozitler ve antimikrobiyal, uterokontraktif etkileri, Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı, A.Ü. Eczacılık Fakültesi, Ankara, 22-24 Mayıs (1996).
24. Mihci-Gaidi, G., Pertuit, D., Miyamoto, T., J.F., Duchamp, O., Mitaine-Offer, A.C., Lacaille-Dubois, M.A., Triterpene Saponins from Cyclamen persicum, Natural Product Communications, 5, 1023-1025 (2010a).
25. Mihci-Gaidi, G., Ozbey, S., Orhan, I., Sener, B., Miyamoto, T., Mirjolet, J.F., Duchamp, O., Mitaine-Offer, A.C., Lacaille-Dubois, M.A., Triterpene Saponins from Cyclamen trocoperanthum, Planta Medica, 76 (8), 818-821 (2010b).
26. Çalış, İ. Ersan, M., Şatana, S., Yürüker, A., Kelican, P., Demirdamar, R., Alacam R., Tanker, N., Ruegger, H. and Sticherr, O., Triterpene Saponins from Cyclamen mirabile and Their Biological Activities, J. Nat. Prod., 60, 315-318 (1997).
27. Harvala, C, Hylands, P. J., Saponins from Cyclamen hederifolium and C. graceum, Planta Med. 33, 180-183 (1978).
28. Reznicek, G., Jurenitsch, J., Robien, W., Kubelka, W., Saponins in Cyclamen Species. Phytochemistry, 28, 825-828 (1989).
29. Yaylı, N., Baltacı, C., Zengin, A., Kucukislamoglu, M. and Genç, H.A., Triterpenoid Saponin From Cyclamen coum, Phytocemisto, 48, 5, 881- 884 (1998).

30. Gündoğan, M.T., *Cyclamen mirabile* Hildebr.ve *Cyclamen trochopteranthum* O. Schwarz Türleri Üzerinde Bazı Fitokimyasal Araştırmalar, Yüksek Lisans Tezi, Muğla Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı (2003).
31. Altunkeyik, H., Gulcema, D., Masullo, M., Alankus-Caliskan, O., Piacente, S., Karayildirim, T. Triterpene saponins from *Cyclamen hederifolium*, *Phytochemistry*, 73, 127-133 (2012).
32. Speroni, E., Cervellati, R., Costa, S., Dall'Acqua, S., Guerra, M.C., Panizzolo, C., Utan, A. ve Innocenti, G., Analgesic and Antiinflammatory Activity of *Cyclamen repandum* S. et S. *Phytother. Res.*, 21, 684-689 (2007).
33. Dall'Acqua, S., Castagliuolo, I., Brun, P., Ditadi, F., Palù G., Innocenti, G., Triterpene glycosides with in vitro anti-inflammatory activity from *Cyclamen repandum* tubers, *Carbohydrate Research*, 345, 709-714 (2010).
34. Rosemary, F.W., Murray, R.B., Peonidin 3-O-neohesperidoside and other *Cyclamen persicum* petals, *Phytochemistry*, 52, 939-941 (1999).
35. Ishizaka, H., Yamada, H., Sasaki, K., Volatile compounds in the flowers of *Cyclamen persicum*, *C.purpurascens* and their hybrids, *Scientia Horticulturae*, (Amsterdam) 1-2 (94), 125-135 (2002).
36. Adel, M., Mahasneh, Ahmad, A., El-Oqlah B., Antimicrobial activity of extracts of herbal plants used in the traditional medicine of Jordan, *Journal of Ethnopharmacology*, 64, 271-276 (1999).
37. Aida, R., Hirose, Y., Kishimoto, S., Shibata, M., *Agrobacterium tumefaciens*-mediated transformation of *Cyclamen persicum* Mill, *Plant Science*, 148, 1-7 (1999).
38. Metin, H., Aydın, C., Ozay, C., ve Mammadov, R., "Antioxidant Activity of the Various Extracts of *Cyclamen graecum* Link Tubers and Leaves from Turkey" *J.Chem.Soc.Pak.*, Vol. 35, No. 5, (2013).
39. Koster, R. Anderson, M. De Beer, E.J., Acetic acid for analgesic screening, *Fed Proc.*, 18, 412-416 (1959).
40. Arslan, S., Ozgun, O., Celik, G., Semiz ,A., Dusen, O., Mammadov, R. ve Sen, A. Effects Of *Cyclamen trochopteranthum* On Hepatic Drug-Metabolizing Enzymes, *Arch. Biol. Sci., Belgrade*, 63 (3), 545-555 (2011).
41. Yildiz, M., Bozcu, H., Tokgun, O., Karagur, ER., Akyurt, O., Akca, H. *Cyclamen* exerts cytotoxicity in solid tumor cell lines: a step toward new anticancer agents?, *Asian Pac J Cancer Prev*, 59, 11-13 (2013).
42. Hosry, L.E. , Giorgio, C.D. , Birer, C. , Habib, J., Tueni, M., Bun, S., Herbette, G., Meo, M.D., Ollivier, E. and Elias, R., In vitro cytotoxic and anticlastogenic activities of saxifragifolin B and cyclamin isolated from *Cyclamen persicum* and *Cyclamen libanoticum*, 52, 9, 1134-1140 (2014).
43. Sarikurkcü, C., Antioxidant activities of solvent extracts from endemic *Cyclamen mirabile* Hildebr. tubers and leaves, *African Journal of Biotechnology*, 10(5), 831-839 (2011).
44. Okmen, G., Erdal, P., Isik, D. ve Bayrak, D., The antibacterial activities against mastitis pathogens of *Cyclamen mirabile* Hildebr. tubers and its non-enzymatic antioxidant activities, *European Journal of Experimental Biology*, 4(2), 370-374 (2014).
45. Tawaha, K., Alali, F.Q., Gharaibeh, M., Mohammad, M., El-Elmat, T., Antioxidant activity and total phenolic content of selected Jordanian plant species, *Food Chemistry*, 104, 1372-1378 (2007).
46. Shafiei, M., Ali, A.A., Shahcheraghi, F., Saboora, A. and Noghabi, K.A., Eradication of *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms Using the Combination of n-butanolic *Cyclamen coum* Extract and Ciprofloxacin Jundishapur, *J Microbiol.*, 7(2), e14358 (2014).
47. Mahasneh, AM., El-Oqlah, AA., Antimicrobial activity of extracts of herbal plants used in the traditional medicine of Jordan, *J. Ethnopharmacol*, 64, 271-276 (1999).

48. Quave, C.L., Plano Lisa, R.W., Pantuso, T., Bennett, B.C., Effects of extracts from Italian medicinal plants on planktonic growth, biofilm formation and adherence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *J. Ethnopharmacol*, 118(3), 418-428 (2008).
49. Oz, E., Koc, S., Dusen, O., Mammadov, R., Cetin, H., Larvicidal activity of Cyclamen (Myrsinaceae) extracts against the larvae of West Nile virus vector *Culex pipiens* L. (Diptera: Culicidae), *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 449-452 (2013).
50. Tatal, F., Cyclamen coum Miller. (Siklamen) Bitkisinden Organik Sabun Elde Edilmesi, Eğitim Öğretim Destek Projesi (2011).
51. Fabre, M., Effects of cyclamen extract on cell osmosis. New Horizons in the noninvasive management of sinonasal disorders. International ENT medical summit, Barcelona, 19th September, (2007).
52. Primorac, M., Sekulovic, D., Antonic, S., "In vitro determination of the spermicidal activity of plant saponins. *Pharmazie*, 40(8), 585, (1985).
53. İli, P., Keskin, N., Mammadov, R., Sarı, F., Cyclamen graecum ekstraktlarının sıçan alt gastrointestinal sistem üzerindeki etkilerinin histokimyasal olarak araştırılması, *SDÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, Cilt 5, Sayı 3 (2014).
54. Tschesche, R., Wulff, G., Herz, W., Grisebach, H., Kirby, G. W., *Chemie and Biologie der Saponine*, Progress in the Chemistry of Organic Natural Products, Ed. Zechmeister, L, Vol. 30, Springer-Verlag, Wien, pp: 461-606 (1973).
55. Boztok, Ş., Siklamen (*Cyclamen persicum*)'de Çiçeklenme Üzerine Giberelik Asitin Etkisi. *E.Ü. Ziraat Fakültesi Dergisi*, 39 (3), 1-8, ISSN 1018-8851, İzmir (2002).