

T.C.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ  
KOORDİNASYON BİRİMİ

*Tanacetum nitens' in kimyasal özelliklerinin incelenmesi*

**Proje No:** THD-2015-5926

Hızlı Destek Projesi

**SONUÇ RAPORU**

**Proje Yürütücüsü:**

Perihan Gürbüz  
Eczacılık Fakültesi

**Araştırmacılar**

Şengül Dilem Doğan (ERÜ Eczacılık Fakültesi)

Esra Köngül (ERÜ Eczacılık Fakültesi)

Duygu Eroğlu

Eylül 2016

KAYSERİ



**TEŞEKKÜR**

Proje materyalinin toplanmasında, teşhisinde ve örneğin saklanmasıda emeği geçen Yrd.

Doç. Dr. Mehmet Yavuz Paksoy' a,

Bu projeyi maddi olarak destekleyen ERÜ BAP (THD-2015-5926) birimine,

Perihan GÜRBÜZ

## ÖZET

*Tanacetum* cinsi dünyada 161 sayıda türle, ülkemizde 26' sı endemik olmak üzere 47 sayıda türle temsil edilmektedir. *Tanacetum parthenium*' dan elde edilen seskiterpen lakton yapısındaki partenolitler, özellikle antienflamatuvar, sitotoksik etki gibi birçok farmakolojik aktiviteye sahiptirler. Ayrıca *Tanacetum* türlerinden elde edilen flavonoit ve seskiterpenlerin, kardiyovasküler sistem üzerine etkisinin yanında, antiülser, antimikrobiyal, antikoagülan ve antifibrinolitik gibi farklı sayıda farmakolojik olarak kanıtlanmış etkileri bulunmaktadır. Bu nedenlerle terpenik ve fenolik yapıdaki potansiyel ilaç adayı moleküllerin *Tanacetum nitens* türünden izolasyonunun yapılması planlanmıştır. Çalışma sonunda, seçilen bitkiden ilaç adayı saf bileşiklerin izolasyonu tamamlanmış ve <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, 2D-NMR, MS teknikleri kullanılarak spektroskopik ölçümleri yapılmıştır.

## ABSTRACT

In this study, pharmacognostical investigations have been carried out on *Tanacetum nitens*, belonging to *Tanacetum* genus, represented by 161 species on worldwide and 47 species in Turkish flora. SLS compounds derived from *T. partheneum* have various activities including antiinflammatory and cytotoxic activities. Flavonoids and SLS have also cardiovascular, antiulserogenic, antimicrobial, anticoagulant and antifibrinolytic effects.

The aerial parts of the plant material were extracted with methanol. MeOH extract was suspended with water and was subjected to partition with hexane, diethyl ether, dichloromethane, and *n*-butanol respectively. Terpenic compounds were isolated from *T. nitens* using various chromatographic methods. The structure determination of the compounds achieved by spectral methods such as <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, 2D-NMR, MS.

**Keywords:** *Tanacetum nitens*, Asteraceae, Terpenes

**İÇİNDEKİLER**

	Sayfa No
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
TABLOLAR	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
3. DENEYSEL KISIM	4
3.1. Fitokimyasal Çalışmalar	4
3.1.1. Bitkisel Materyal	4
3.1.2. Kimyasal Maddeler ve Aletler	4
3.1.3. Kromatografik Yöntemler	6
3.1.4. Ekstraksiyon ve Fraksiyonlama Çalışmaları	8
4. BULGULAR	9
4.1. Kromatografik Çalışmalar	9
4.2. İzolasyon ve yapı tayin çalışmaları	9
5. TARTIŞMA & SONUÇ	10
Referanslar	11

**SİMGELER ve KISALTMALAR**

Ac	: Asetil
CHCl <sub>3</sub>	: Kloroform
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	: Diklorometan
CH <sub>3</sub> OH	: Metanol
<sup>13</sup> C NMR	: <sup>13</sup> C-Nükleer Manyetik Rezonans
D <sub>2</sub> O	: Dötero su
d	: Dublet
dd	: Dublet dublet
dt	: Dublet triplet
DEPT	: Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DMSO	: Dimetilsülfoksit
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	: Dötero Dimetilsülfoksit
ESI-MS	: Electron Spray Ionisation Mass Spectroscopy
EtOAc	: Etil asetat
g	: Gram
gs	: Geniş singlet
Gl. A.A.	: Glasiyel asetik asit
<sup>1</sup> H NMR	: <sup>1</sup> H Nükleer Manyetik Rezonans
HCOOH	: Formik Asit
Hz	: Herz
IC <sub>50</sub>	: Inhibitor Concentration
IR	: Infrared
İTK	: İnce Tabaka Kromatografisi
<i>J</i>	: Kenetlenme Sabiti

KBr	: Potasyum Bromür
KK	: Kolon Kromatografisi
KOH	: Potasyum hidroksit
l	: Litre
m	: Multiplet
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
mM	: Milimolar
MeOH	: Metanol
MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub>	: Dötero Metanol
µg	: Mikrogram
µm	: Mikrometre
MHz	: Megahertz
<i>n</i> -BuOH	: <i>n</i> -Butanol
NMR	: Nuclear Magnetic Resonance
OBSK	: Orta Basıncılı Sıvı Kromatografisi
ppm	: Milyonda bir kısım
q	: Kuartet
s	: Singlet
t	: Triplet
UV	: Ultraviyole
VSK	: Vakum Sıvı Kromatografisi



**TABLÖLAR**

<b>Tablo 3.1.</b>	Kromatografik çalışmalarda kullanılan adsorbanlar	<b>4</b>
<b>Tablo 3.2.</b>	Kromatografik çalışmalarda kullanılan solvan sistemleri	<b>4</b>

## 1. GİRİŞ

Bitkiler üzerinde yapılan araştırmalarda bitkilerin, ekosistemle olan ilişkisinde, çevresel koşullara uyumunda, savunma, korunma, hayatta kalma, nesillerini sürdürme gibi önemli olaylarda çeşitli avantajlar sağlayan, sekonder metabolit olarak tanımlanan kimyasal maddeler içerdikleri saptanmıştır. Bitkilerin yapılarında bulunan bu sekonder metabolitlerin çoğu bir bitki cinsine ve hatta bazen tek bir bitki türüne özğüdür. Çok büyük yapısal çeşitliliğe sahip olan sekonder metabolitler, bitkide seconder metabolizma yollarının ara ürünlerinden, özel metabolik yollarla üretilmektedirler. Sekonder metabolitler üzerinde yapılan araştırmalarda bu bileşiklerin bitkiler tarafından çok az miktarlarda üretildiği saptanmıştır. Buna karşılık başta tıp ve gıda sektörü olmak üzere birçok endüstriyel alanda yaygın olarak kullanılmaları (farmasötikler, gıda katkı maddeleri, tatlandırıcılar, boyalar, koku vericiler, yapıştırıcılar, insektisitler, pestisitler vb.) nedeniyle bu metabolitlere duyulan gereksinim giderek artmakta ve bunun sonucunda da ekonomik olarak önem kazanmaktadır.

*Tanacetum* türleri bağırsak solucanlarını düşürücü, romatizmal ağrılarına, ateşe, kaşıntılı deri hastalıklarına ve migrene karşı etkilerinden dolayı yüzyıllardır Anadolu' da halk ilacı olarak kullanılmaktadır. *Tanacetum* türlerinin farklı etkilerinden dolayı bu tür üzerinde yapılan kimyasal çalışmalar artmıştır. Yapılan çalışmalarda biyoaktif özellikler gösteren birçok yeni bileşik belirlenmiştir. Belirlenen bu bileşikler antimigren, antiülser, antimikrobiyal, antispazmodik, alerjen, antihelminetik, antienflamatuvar, antikoagölan, antifibrinolitik, karminatif, sitotoksik, insektisit etkiler gibi çok çeşitli biyolojik aktiviteler göstermiştir. Bu çalışmada, Türkiye' ye endemik bir tür olan *Tanacetum nitens* bitkisinin kimyasal içeriğini belirlemek için çeşitli kromatografik ve spektroskopik metodlar kullanılmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

*Tanacetum* cinsi dünyada 200 sayıda türle, ülkemizde 26' sı endemik olmak üzere 47 sayıda türle temsil edilmektedir. *Tanacetum* L. cinsi Spermatophyta bölümünün Angiospermae altbölümü, Dicotyledonae sınıfı, Sympetalae alt sınıfı, Asterales takımı, Asteraceae familyası içerisinde, Anthemideae tribusunda yer almaktadır. *Tanacetum* cinsi, küçük, orta büyüklükte veya uzun, çok yıllık bitkiler, genellikle rizomlu bazen yarıçalı formunda olan bitkilerdir (1). *Tanacetum*' ların en önemli etken maddelerini terpenoitler, alkaloidler, fenolik ve poliasetilenler oluşturmaktadır (2). *Tanacetum* ekstrelerinin ana bileşenlerini seskiterpen laktonlar oluşturmaktadır. Seskiterpen laktonlar, mevcut sekonder metabolitler arasında en yaygın, biyolojik olarak en önemli sınıflarından biridir ve bu nedenle birçok çalışmaya tabi tutulmuştur. Seskiterpen laktonlar sitotoksik (3,4) ve antienflamatuar (5) etkileri bulunan bileşiklerdir. *Tanacetum* türlerinde yoğun olarak germakran tip seskiterpenler; germakren D, izohumulen, tanaseten, tanasetol A, tanasetol B, tanasetolik asit gibi seskiterpenler bulunmaktadır. Flavonoidlere *Tanacetum* türlerinde oldukça sık rastlanmaktadır. Flavonoidler bitkide flavonlar, flavonoller ve flavononlar halinde bulunmaktadır. *Tanacetum* türlerinde bulunan flavonların çoğunu apigenin, diosmetin, jaseosidin, krizoeriyol, luteolin, salvigenin oluşturur. Flavonoller; aksillarin, artemetin, ermanin, kemferol, izoramnetin, kersetin, tanetin, tomentin, Flavononları ise; homoeriyodiktiyol ve naringenin oluşturmaktadır (6). *Tanacetum* türleri yüzyıllardır halk ilacı olarak farklı amaçlarda kullanılmaktadırlar. Bu türlerden; *Tanacetum parthenium* adet düzenleyici ve ateş düşürücü olarak kullanımının yanı sıra, baş ağrısı, kulak çınlaması ve baş dönmesine ve doğumlarda karşılaşılan güçlüklerle karşı kullanılmaktadır (7). Yapılan bazı kimyasal, klinik ve biyolojik çalışmalar sonucunda bu bitkinin antimigren, anti-enflamatuar, antitümör, anti-ülser, antimikrobiyal, insektisit özellikler gösterdiği ortaya konulmuştur (8).

*Tanacetum* türleri ile yapılan bazı çalışmalar bu bitkilerin uçucu yağının antimikrobiyal etkisi olduğunu göstermiştir (9,10) *T. parthenium* bitkisinin yaprak ve tohumlarından elde edilen partenliten gram pozitif bakterilere, maya ve filamentli mantarlara karşı etkili olduğu (11-13), *Tanacetum argyrophyllum* var. *argyrophyllum*' dan izole edilen seskiterpen laktonlar (tanargyrolide, tabulin) *Staphylococcus aureus* ve *E.coli* üzerinde bakterisidal etki gösterdiği belirtilmiştir (14).

*Tanacetum* türlerinin antienflamatuar aktivitesinden seskiterpen laktonlar, flavonoidler ve uçucu yağlar sorumludur (15).

Bunların yanı sıra çeşitli *Tanacetum* türlerinin antioksidan, epileptojenik, herbisit ve antihelmentik aktiviteye sahip olduğu ve kardiyovasküler sistem üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (15-19).

### 3. DENEYSEL KISIM

#### 3.1. Fitokimyasal Çalışmalar

##### 3.1.1. Bitkisel Materyal

*Tanacetum nitens* bitkisi Temmuz 2012’de Erzincan Keşiş dağı Tekçam bölgesi steplik araziden, 2100 m yükseklikten toplanmıştır.

Çalışmalarımızda, bitkilerin gölgede kurutulmuş çiçekli toprak üstü kısımları kullanılmıştır.

##### 3.1.2. Kimyasal Maddeler ve Aletler

**Kimyasal Katı Maddeler:** Vanilin (Merck),

**Solvanlar:** Aseton, Diklorometan, Etilasetat, Kloroform, Metanol, *n*-Butanol, *n*-hekzan, Petrol Eteri, Sülfürik asit, Toluen (Merck, Carlo Erba)

**Adsorbanlar:** Kromatografik çalışmalarda kullanılan adsorbanlar Tablo 3. 1’ de verilmiştir.

**Tablo 3.1.** Kromatografik çalışmalarda kullanılan adsorbanlar

Yöntem	Adsorban
İTK	Normal faz silika jel (Hazır aluminyum plak, Kieselgel 60 F <sub>254</sub> 0,2 mm, Merck 5554)
	Ters faz silika jel (Hazır aluminyum plak, RP-18, 0,2 mm, Merck 5559)
KK	Normal faz silika jel (Kieselgel 60, 0,063-0,2 mm, Merck 7734)
	Sephadex (LH-20, Fluka)
Prep. HPLC	Ters faz silika jel (LiChroprep RP-18, 40-63 µm, Merck)
HPLC	Ters faz silika jel (Teknokroma C18 analitik kolon (250 x 4.6

mm, partikül çapı 5 µm))

**Revelatör:** Vanilin / H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (Vanilin' in derişik sülfürik asit içindeki % 1'lik çözeltisi). Püskürtmeden sonra 110°C' de birkaç dakika ısıtılır.

**Solvan Sistemleri:** Kromatografik çalışmalarda kullanılan solvan sistemleri Tablo 3.2.'de verilmiştir.

**Tablo 3.2.** Kromatografik çalışmalarda kullanılan solvan sistemleri

Solvan Sistemi	Kromatografik Yöntem
Aseton	SK
CHCl <sub>3</sub>	SK
CHCl <sub>3</sub> - EtOAc (97 : 3 → 90 : 10)	İTK, SK
CHCl <sub>3</sub> - MeOH (98 : 2)	İTK, SK
CHCl <sub>3</sub> - MeOH-H <sub>2</sub> O (80 : 20 : 2)	İTK, SK
CHCl <sub>3</sub> - MeOH-H <sub>2</sub> O (70 : 30 : 3)	İTK, SK
CHCl <sub>3</sub> - MeOH-H <sub>2</sub> O (61 : 32 : 7)	İTK, SK
CHCl <sub>3</sub> - MeOH (100 : 0 → 0 : 100)	SK
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	SK
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> - EtOAc (95 : 5 → 90 : 10)	İTK, SK
EtOAc	SK
MeOH	SFK, SK
MeOH-H <sub>2</sub> O (0 : 100 → 100 : 0)	Prep. HPLC, TF-İTK
Toluen	SK
Toluen - CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (1 : 1)	SK

**İTK:** Normal faz silika jel ince tabaka kromatografisi, **Prep. HPLC:** Preparatif yüksek basınçlı sıvı kromatografisi, **SK:** Silika jel kolon kromatografisi, **SFK:** Sephadex LH-20 kolon kromatografisi, **TF-İTK:** Ters faz silika jel ince tabaka kromatografisi

#### **Aletler:**

<b>IR Spektrofotometresi</b>	: Mattson 1000 FT-IR
<b>UV Spektrofotometresi</b>	: Agilent 8453
<b>Kütle Spektrometresi</b>	: Agilent 5973 EI-MS
<b>NMR Spektrometresi</b>	: Varian Mercury Plus 400 MHz
<b>Liyofilizatör</b>	: Virtis Freezemobile 6
<b>Rotavapor</b>	: Büchi
<b>UV Lambası</b>	: Camag (Tip: 29000)
<b>Kromatografi Tankı</b>	: Camag (cam küvet, 22 x 23 x 8 cm)

### **3.1.3. Kromatografik Yöntemler**

#### **İnce Tabaka Kromatografisi (İTK)**

Kolon kromatografisi çalışmalarında toplanan fraksiyonların izlenmesinde ve bileşiklerin şahit maddeler ile karşılaştırılmasında, normal faz ve ters faz silika jel kaplı hazır alüminyum plaklar kullanılmıştır.

**Numune Tatbiki:** Numuneler bir pastör pipeti yardımıyla, plağın alt ucunun 1 cm yukarisından ve 0,6 cm aralıklarla tatbik edilmiştir. Kromatografi tankına konulan plaklar 7 - 10 cm mesafe boyunca sürüklenmiştir.

#### **Açık Kolon Kromatografisi**

Çalışmalarımızda adsorban olarak ön fraksiyonlama için silika jel, saflaştırma için silika jel ve Sephadex LH-20 kullanılmış olan açık kolon kromatografisi yönteminden yararlanılmıştır. Fraksiyonlar ön fraksiyonlamada 100' er ml, saflaştırılma aşamalarında ise 5 - 10 ml toplanmış ve kontrolleri İTK ile yapılmıştır. Aynı Rf değerine sahip olan ve revelasyon sonucunda benzer görünen fraksiyonlar bir araya toplanmıştır.

### **Kolonun Hazırlanması**

#### **Normal faz silika jel kolon kromatografisi (SK):**

İstenilen miktarda tartılan silika jel yeterli miktarda solvan sistemi ile süspansiyon haline getirilmiştir ve karışım alt ucuna pamuk yerleştirilmiş olan cam kolona aktarılmıştır. Kolondan yeterli miktarda solvan sistemi geçirilerek adsorbanın yerleşmesi sağlanmıştır. Adsorban üzerinde 2 - 3 mm solvan kalıncaya kadar beklenmiş ve solvan sisteminde çözülmüş olan numune kolona tatbik edilmiştir.

#### **Sephadex LH-20 kolon kromatografisi (SFK):**

İstenilen miktarda tartılan Sephadex LH-20, yeterli miktarda metanol ile karıştırılmıştır. Karışım, alt ucuna pamuk yerleştirilmiş olan cam kolona doldurulmuş ve adsorban tamamen yerleşinceye kadar kolondan metanol geçirilmiştir. Adsorbanın üzerinde 1 - 2 mm solvan kalınca MeOH'da çözülen numune kolona tatbik edilmiştir.

### **Kolon Kromatografisi İçin Numune Tatbiki**

**Çözücü yardımı ile tatbik:** Numune yeterli miktarda solvan/solvan sistemi içinde tamamı çözüldükten sonra, bir pastör pipeti yardımı ile kolona tatbik edilmiştir. Kolon musluğu açılarak numune adsorbana emdirilmiştir. Kolonun üzerine, adsorban yüzeyinin bozulmasını engellemek için pamuk yerleştirilmiş ve kolona yeterli miktarda solvan sistemi eklenerek elüsyona başlanmıştır.



### 3.1.4. Ekstraksiyon ve Fraksiyonlama Çalışmaları

Gölgede kurutulmuş, toz edilmiş bitkisel materyal (250 g) 2,5 L MeOH ile 37 °C' de 8 saat süreyle 3 defa ekstre edilmiştir. Ekstreler sıcakken süzgeç kağıdından süzölmüş ve süzöntöler birleştirilmiştir. Birleştirilen süzöntöler, rotavaporda, düşük ısıda ve alçak basınç altında kuruluğa kadar yoğunlaştırılmıştır (MeOH ekstresi, 33 g, % 13,2).

Ham metanol ekstresi 250 mL suda çözüldükten sonra bir ayırma hunisine alınmış, sırasıyla PE (4 x 250 mL) ve *n*-BuOH (4 x 250 mL) ile ekstre edilmiştir. PE ve *n*-BuOH ekstreleri birleştirilerek rotavaporda, 40 °C'de ve alçak basınç altında kuruluğa kadar uçurulmuş ve liyofilize edilmiştir (*n*-BuOH ekstresi, 9 g, % 3,6; PE Ekstresi 4,1 g %1,64).

9 g *n*-BuOH ekstresi, suyla çözümlenerek PA kolona tatbik edilmiştir. Elüsyonda solvan sistemi olarak H<sub>2</sub>O:MeOH' ın 100:0, 75:25, 50:50, 25:75, 0:100 oranlarda karışımı kullanılmıştır. Kolondan 250'er mL toplanan fraksiyonlar İTK ile kontrol edilerek 5 ana fraksiyonda (Fr. 1-5) toplanmış ve yoğunlaştırılmışlardır (Fr. 1: 500 mg, Fr. 2: 600 g, Fr. 3: 200 mg, Fr. 4: 400 mg, Fr. 5: 4,2 g).

Fraksiyonların İTK' larına bakılarak bitkide terpenik özellikteki maddelerin varlığı düşünülmüştür. Farklı kromatografik metodlar kullanılarak major maddelerin saflaştırılması gerçekleştirilmiştir. İzole edilen bileşiklerin yapıları NMR spektroskopisi kullanılarak aydınlatılmıştır.

## **4. BULGULAR**

### **4.1. Kromatografik Çalışmalar**

Gerçekleştirilen kromatografik analizler sonucunda ekstreler İTK profillereine göre fraksiyonlanmıştır. Fraksiyonların içerikleri hakkında çeşitli solvan sistemlerinde yürütülen İTK plaklarına vanilin sülfürik asit püskürtüldükten sonra oluşan renkler göz önünde tutularak bir ön bilgi edinilmiştir.

### **4.2. İzolasyon ve yapı tayin çalışmaları**

İTK analizlerinde pembe-mor-viyole renklerin yoğun olduğu fraksiyonlara öncelik verilerek çalışılmış; bu fraksiyonlardan madde izoalsyonu gerçekleştirilmiştir. İzole edilen maddelerin çeşitli spektral analizleri gerçekleştirilmiş ve bu maddelerin seskiterpen lakton iskeletine sahip oldukları anlaşılmıştır.

## 5. TARTIŞMA & SONUÇ

Gölgede kurutulmuş, toz edilmiş *T. nitens*' in MeOH ekstresi hazırlandıktan sonra sırasıyla PE ve *n*-BuOH ile partiyon gerçekleştirilmiştir. PE ve *n*-BuOH ekstreleri birleştirilerek rotavaporda, 40 °C'de ve alçak basınç altında kuruluğa kadar uçurulmuş ve liyofilize edilmiştir (*n*-BuOH ekstresi, 9 g, % 3,6; PE Ekstresi 4,1 g % 1,64).

9 g *n*-BuOH ekstresi fenolik olmayan bileşik ayrımını yapmak için suyla çözülerek PA kolona tatbik edilmiştir. Elüsyonda solvan sistemi olarak H<sub>2</sub>O:MeOH' ın 100:0, 75:25, 50:50, 25:75, 0:100 oranlarda karışımı kullanılmıştır. Kolondan 250'er mL toplanan fraksiyonlar İTK ile kontrol edilerek 5 ana fraksiyonda (Fr. 1-5) toplanmış ve yoğunlaştırılmışlardır (Fr. 1: 500 mg, Fr. 2: 600 g, Fr. 3: 200 mg, Fr. 4: 400 mg, Fr. 5: 4,2 g). Fraksiyonların İTK' larına bakılarak bitkide terpenik özellikteki maddelerin varlığı düşünülmüştür. Farklı kromatografik metodlar kullanılarak major maddelerin saflaştırılması gerçekleştirilmiştir. İzole edilen bileşiklerin yapıları NMR spektroskopisi kullanılarak aydınlatılmıştır. İTK analizlerinde pembe-mor-viyole renklerin yoğun olduğu fraksiyonlara öncelik verilerek çalışılmış; bu fraksiyonlardan madde izoalsyonu gerçekleştirilmiştir. İzole edilen maddelerin çeşitli spektral analizleri gerçekleştirilmiş ve bu maddelerin seskiterpen lakton iskeletine sahip oldukları anlaşılmıştır.

## Referanslar

1. Grierson AJC. *Tanacetum* L. In: Davis PH, editor. Flora of Turkey and the East Aegean Islands. Edinburgh: Edinburgh University Press. 1975; 5: 256-292.
2. Heinrich M, Robles M, West JE, et al. Ethnopharmacology of Mexican asteraceae (Compositae). *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1998; 38: 539 -565.
3. Ghantous A, Gali-Muhtasib H, Vuorela H, et al. What made sesquiterpene lactones reach cancer clinical trials. *Drug Discov. Tod.* 2010;15:668–678.
4. Zhang S, Won Y-K, Ong C-N, et al. Anti-cancer potential of sesquiterpene lactones: Bioactivity and molecular mechanisms. *Curr. Med. Chem. Anticancer Agents.* 2005;5:239–249.
5. Merfort I. Perspectives on sesquiterpene lactones in inflammation and cancer. *Curr. Drug Targ.* 2011;12:1560–1573.
6. Mihoğlugil F. *Tanacetum tomentellum* (Boiss.) Grierson bitkisinin partenolit yönünden değerlendirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara 2011.
7. Newall C. A., Anderson L. A., Phillipson J. D., “Herbal Medicine “A Guide for health care professionals”, London Pharmeceutical Pres, 1996; 119-120, 254-255.
8. Palevitch, D., Earon, G. ve Carasso, R., “Feverfew (*Tanacetum parthenium*) as a Prophylactic Treatment for Migrane: A Double-Blind Placebo-Controlled Study”, *Phytotherapy Research*, 1997; 11:508–511.
9. Kalodera Z, Pepeljnjak S, Blazevic N, Petrak T. Chemical composition and antimicrobial activity of *Tanacetum parthenium* essential oil. *Pharmazie* 1997; 52(11):885.
10. Hethelyi E, Tetenyi P, Kettens-Van Den Bosch JJ, et al. Versluis J et al. Essential oils of five *Tanacetum vulgare* genotypes. *Phytochemistry* 1981; 20:1847.
11. Blakman JP, Atkinson P. *Physiol. Plant pathol* 1979; 15:183.
12. Stefanovic M, Ristic N, Vukmirivic M. *Sci Nat* 1988; 28:23.
13. Goren N, Bozok-Johansson C, Jakopovic J, et al. *Phytochemistry* 1992; 31(1):101.
14. Goren N, Jakopovic J, Topal S. *Phytochemistry* 1990; 29(5): 1467.
15. Wu, C., et al Antioxidant constituents in feverfew ( *T. parthenium*) extract and their chromatographic quantification. *Food Chemistry* 2006; 96: 220-27.
16. Kumar, V., Tyagi, D. Chemical Composition and Biological Activities of Essential Oils of Genus *Tanacetum*. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry* 2013; 2 (3) : 159- 163.

17. Salamci, E., et al., Chemical compositions, antimicrobial and herbicidal effects of essential oils isolated from Turkish *Tanacetum aucheranum* and *Tanacetum chiliophyllum* var. *chiliophyllum*. 2007; 35: 569- 81.
18. Azizudin, Coudhary, M. I. Compounds isolated from *Tanacetum polycephalum*. Turk J Chem 2008; 32: 201- 204.
19. Hay, J.B., et al. Toxic inhibition of smooth muscle contractility by plant- derived sesquiterpens caused by their chemically reactive  $\alpha$ - methylenebutyrolactone functions. Br. J. Pharmacol. 1994; 112: 9-12.