

**DAPHNE L. TÜRLERİNİN KİMYASAL İÇERİĞİ VE BİYOLOJİK
AKTİVİTELERİ**
CHEMICAL CONSTITUENTS AND BIOLOGICAL ACTIVITIES OF *DAPHNE L.*
SPECIES

Alev TOSUN

Anakara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı ,
06100 Tandoğan-Ankara, TÜRKİYE

ÖZET

Thymelaeaceae familyasına ait olan *Daphne L.* türleri üzerinde bugüne kadar pek çok çalışma yapılmıştır. *Daphne L.* türleri üzerinde yapılan çalışmalar başlıca flavonoid, kumarin, steroid ve terpenik yapıda bileşiklerin varlığının saptandığını, izole edildiğini ve yapılarının aydınlatıldığını göstermektedir. Ayrıca, bu türler (etken maddelerine de bağlı olarak) çeşitli alanlarda kullanıma sahiptir. Bu derlemede *Daphne* türlerinin içerdiği etken maddelere ve sahip oldukları biyolojik aktivitelere dair bilgiler verilecektir.

Anahtar Kelimeler: *Daphne L.*, *Thymelaeaceae*, Kimyasal bileşim, Biyolojik aktivite

ABSTRACT

There have been a lot of studies on *Daphne L.* species which is belong to *Thymelaeaceae* family. Many research performed on *Daphne L.* species show mainly presence of flavonoids, coumarins, steroids and terpenoids, their isolation and structural analysis. In addition, these species (as connected with the effective compounds) have various usages in different areas. In this review, regarding to chemical constituents of *Daphne L.* species and possessive biological activities were discussed.

Keywords: *Daphne L.*, *Thymelaeaceae*, Chemical constituents, Biological activity

GİRİŞ

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 zehirli bitkilerinden (1, 2) *Daphne* türleri bu derlemede esas alınmıştır. Yıllık türleri içeren, Dünya'nın tropikal ve ılıman bölgelerinde yayılış gösteren Thymelaeaceae familyasının üyelerinden biri olan *Daphne* cinsi, Davis'in Türkiye Florası'nda 7 türü (*D. gnidioides* Jaub. & Spach, *D. glomerata* Lam., *D. mezereum* L., *D. mucronata* Royle, *D. oleoides* Schreber, *D. pontica* L., *D. sericea* Vahl) ile kayıtlıdır. Bu 7 tür Anadolu'da doğal olarak yetişmektedir (3-5).

Bugüne kadar yapılan pek çok araştırmada, Thymelaeaceae familyasına ait olan *Daphne* türlerinde başlıca flavonoit, kumarin, steroid ve terpenik yapıda maddelerin varlığının saptandığından söz edilmiştir (6-8).

Halk arasında değişik amaçlarla kullanılan *Daphne* türlerinin diüretik, terletici, romatizma ağrılarını dindirici, abortif, pürgatif, ekspektoran, nematisidal etkilerinin yanında, total hayvanların tedavisinde kullanımlarına dair bilgilere de rastlamaktayız. Ayrıca, diş ağrılarında, sıtma ve lösemide, ülser tedavisinde, deri hastalıklarında kullanımları da literatürde kayıtlıdır (8-16).

Ayrıca, bazı türlerin kağıt endüstrisinde ve boyamada kullanılışına da rastlanmaktadır (17-19).

Bu derlemede, halk arasında çeşitli alanlarda kullanıma sahip *Daphne* türlerine ait etken maddeler ve bu maddeler üzerinde yapılmış aktivite çalışmalarına dair ayrıntılı bilgiler verilecektir.

***Daphne* Türlerinin Kimyasal İçeriği**

Thymelaeaceae familyasına ait olan *Daphne* türleri üzerinde bu güne kadar pek çok araştırma yapılmıştır. Literatür incelemeleri sonucunda çeşitli *Daphne* türlerinin içerdiği etken maddeler, üzerinde çalışılan türlerle birlikte şu şekilde gruplandırılabilir:

1. Flavonoit Yapısındaki Bileşikler

Çeşitli *Daphne* türlerinin farklı kısımlarında flavonoit türevi bileşiklere rastlanmış ve izole edilmiştir.

D. acutiloba'nın metanollü kök ve kabuk ekstresinden silikajel ve sefadeks LH-20 kullanılarak yapılan kromatografi ile spirobiflavonoit yapısında bileşikler olan dafnodorin M ve N izole edilmiş ve yapıları aydınlatılmıştır (20).

D. genkwa'nın çiçek ve tomurcuklarından, genkvanin, apigenol, 7-metil luteolol ve luteolol olarak isimlendirilen güçlü ksantin oksidaz inhibitörleri izole edilmiştir. Çiçek ve tomurcuklar sırasıyla benzen, kloroform, aseton, metanol ve su ile ekstre edildikten sonra, etkinin daha fazla olduğu saptanan aseton ekstresi yine sırasıyla, kloroform, etil asetat, aseton ve metanol ile ekstre edilmiştir. En fazla etki etilasetatlı ekstrede bulunduğu için bu fraksiyon, benzen:aseton ya da kloroform:metanol solvan sistemi ile silikajel kolondan elüe edilerek fraksiyonlandırılmış ve madde kristallendirilerek elde edilmiştir. Erime noktası tayini, spektral karşılaştırmalar ile flavonoidler tanımlanmış, bitkinin çiçeklerindeki genkvanin, apigenol, 7-metil luteolol ve luteolol'un miktarları ise, HPLC ile sırasıyla, % 0.22, % 0.46, % 0.34 ve % 0.15 olarak tespit edilmiştir (21). Ayrıca, *D. bholua*'dan da genkvanin izole edilmiştir (22). Bunlardan başka, *D. genkwa*'nın çiçek ve tomurcuklarından hidroksigenkvanin (9), luteolol ve türevlerine ilave olarak tilirozid [kemferol 3-O-β-D-(6"-p-kumaroil glukopiranozid)] de izole edilmiştir (23). Başka bir literatürde, *D. genkwa*'nın yapraklarından yuankanin isimli bir flavonoidin izole edilip, yapısının; IR, NMR, MS spektroskopileri ile tayin edildiği yazmaktadır. Ayrıca, yukarıda sözü edilen bileşiklere ilave olarak, izokersetol, 3'-hidroksigenkvanin, 3'-hidroksigenkvanin-5-O-glukozit (yuanhuanin) ve luteolol-5-O-β-D-glukozitin de bu bitkideki varlığından bahsedilmektedir (24). *D. genkwa*'nın havada kurutulmuş köklerinin metanollü ekstresinden genkvanol A, B ve C gibi spirobiflavonoidler izole edilmiştir. Genkvanollerin izolasyonunda, bitkinin metanollü ekstresi hazırlanıp önce hekzan ile muamele edilmiş ve hekzanda çözünmeyen kısım silikajel kolona uygulanmış, toplanan metanollü elüatlar, sefadeks LH-20 kolonuna uygulanarak, metanol ile elüe edilmiştir (25-27).

D. gnidioides yaprak ve dallarının havada kurutulup, toz edilmesinden sonra, sırasıyla hekzan, kloroform ve etanol ile tüketilip, etanollü ekstrenin sefadeks LH-20 kolonundan, kloroform:etanol (2:1) oranından başlayan ve kloroform oranı azaltılarak polaritesi artırılan bu solvan sistemi ile elüe edilmesiyle apigenol-7-glukozit, luteolol-7-glukozit, luteolol-4'-glukozit, izoviteksin, visenin-2 ve kersetol-3-glukozit elde edilmiştir (15).

D. gnidium'in yapraklarından; orientin, izoorientin, apigenol, apigenol-7-O-glukozit, luteolol, luteolol-7-O-glukozit ve köklerinden ise 5-O-β-D-primeverosil genkvanin gibi flavonoidler izole edilmiştir (28, 29).

D. mucronata'dan, karyatin (3,7-dimetil kersetol), pakipodol (3,7,3'-trimetil kersetol), apigenol gibi flavonoid aglikonları yanında 7,3'-dimetoksiluteolol-5-glukozit yapısında heterozit halde bir flavonoid de izole edilmiştir (8).

Baba ve arkadaşları *D. odora*'nın köklerinde, dafnodorinler olarak isimlendirilen flavan (spirobiflavonoit) türevi bileşikler ile apigenol ve luteolol varlığını saptamışlardır. Köklerin etil asetat ile ekstraksiyonu sonucunda hekzan:etil asetat'ın değişik oranları ile silikajel ve sefadeks LH-20 kullanıp, uyguladıkları kromatografi ile dafnodorinleri izole etmişlerdir (30-37). Ayrıca *D. odora* Thunb. var. *atrocaulis* Rehd.'in köklerinden bir flavan türevi olan 5,7,4'-trihidroksi-8-etoksikarbonilflavan elde edilmiştir (38). Apigenol ve luteolol ile bunların bazı heterozitlerine *D. sericea*'nın topraküstü kısımlarında da rastlanmıştır (39). Bu bileşikler özet olarak Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. *Daphne* türlerindeki flavonoit bileşikleri

DAPHNE TÜRLERİ	BİTKİ KISMI	FLAVONOİT	KAYNAK
<i>D. acutiloba</i> Rehd.	Kabuk, kök	Dafnodorin M, N	20
<i>D. bholua</i> L.	--	Genkvanin	22
<i>D. genkwa</i> Sieb.& Zucc.	Çiçek, tomurcuk	Apigenol, Genkvanin, Genkvanol A, B, C, Hidroksigenkvanin, 3'-Hidroksigenkvanin, 3'-Hidroksigenkvanin-5-O-glukozit (Yuanhuanin), İzokeretol, Luteolol, Luteolol-5-O-β-D-glukozit, 7-Metil luteolol, Yuankanin, Tilirozit	9, 21, 23-27
<i>D. gnidioides</i> Jaub&Spach	Dal, yaprak	Apigenol-7-glukozit, İzoviteksin, Keretol-3-glukozit Luteolol-7-glukozit, Luteolol-4'-glukozit, Visenin-2-glukozit,	15
<i>D. gnidium</i> L.	Yaprak	Apigenol, Apigenol-7-O glukozit, İzorientin, Luteolol, Luteolol-7-O glukozit, Orientin, 5-O-β-D-Primeverosil genkvanin	28, 29
<i>D. mucronata</i> Royle	--	7,3'-Dimetoksi luteolol-5-glukozit, Karyatin, Pakipodol	8
<i>D. odora</i> Thunb.	Kök	Apigenol, Dafnodorin A, B, C, E, F, G, H, I, J, K, L Luteolol	30-37
<i>D. odora</i> Thunb. var. <i>atrocaulis</i> Rehd.	Kök	5, 7, 4'-trihidroksi-8-etoksikarbonilflavan	38
<i>D. sericea</i> Vahl.	Toprak üstü	Apigenol, Apigenol-7-glukozit, 7,3'-Dimetil luteolol, İzoviteksin, 7-Metil luteolol, 7-Metil luteolol 5-β-D glukozit,	39

2. Kumarin Yapısındaki Bileşikler

D. acuminata'nın topraküstü kısımlarından dafnetol-8-β-glukozit'in eldesi, metanol ile soğukta perkolasyon yapılarak gerçekleştirilmiştir. Bileşiğin yapısı, UV, IR, NMR ve MS ile aydınlatılmıştır. Aglikonun 7, 8-dihidroksi kumarin (dafnetol) olduğu anlaşılmıştır. Buna ilaveten bu bitkide dafnetol-7-β-glukozit (dafnozit) bulunduğu da bildirilmiştir (40-42).

D. arisanensis'in kök ve kabuklarının metanollü ekstresinden elde edilen ve suda çözünen fraksiyon, reçine kolonlarından geçirilerek ve ters faz orta basınç sıvı kromatografisi (MPLC) ile

yüksek basınç sıvı kromatografisi kullanılarak dafnezit elde edilmiştir. Dafnezitin yapısı da kimyasal çalışmalar ve spektroskopik analizler ile dafnetol 7,8-di-O-β-D-glukopiranozit olarak aydınlatılmıştır (43).

D. bholua'dan da umbelliferon, dafnetol, dafnoretin gibi kumarinlerin izole edildiği kayıtlıdır (22).

D. papyracea'nın (*D. cannabina*), yağından kurtarılmış kök ve dal kabuklarının yoğunlaştırılmış kloroformlu ekstresinden, bir gece buzdolabında bekletilmesi ile sarımsı-kahverengi kristalize bir çökelek meydana gelmiştir. Bu çökeleğin silikajel kolonundan benzen:kloroform (1:1) ile elüe edilmesiyle dafnoretin izole edilmiştir. İzole edilen dafnoretinin kloroform:metanol (95:35) solvan sistemi ile R_f değeri 0.47 olarak bulunmuş ve erime noktası, UV, IR gibi tayinlerle, 7-hidroksi-6-metoksi 3-7'-dikumaril eter yapısında olduğu anlaşılmıştır. Ayrıca bitkide dafnetol ve dafnozitin varlığından da söz edilmiştir (41, 44, 45).

D. genkwa'dan umbelliferon, dafnoretin ve dafnozit gibi kumarinlerin izole edildiği kayıtlıdır (25, 26). Literatürde, *D. giraldii*, *D. tangutica* ve *D. koreana*'nın da dafnetol taşıdığı belirtilmiştir (9). *D. koreana*'nın dafkoreanin denilen bir kumarin glikoziti de taşıdığı belirtilmektedir (46). Ayrıca *D. giraldii*'den kolon kromatografisi ile umbelliferon, 7,8-dimetoksikumarin, 3,4,5-trimetoksikumarin ve 7-metoksi-8-hidroksikumarinin izole edilip, yapılarının spektroskopik metodlarla aydınlatıldığı kaydedilmiştir (47). *D. tangutica*'da dafnetolden başka, umbelliferon, dafnoretin, 7-hidroksi-8-metoksikumarin, 7-metoksi-8-hidroksikumarin ve dafnozit bulunduğu belirtilmiştir (48).

Fethiye'den toplanan *D. gnidioides* bitkisi üzerinde, Ulubelen ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, bitkinin gövde ve yapraklarından dafnozit, dafnetol, dafnetol-8-glukozit, dafnoretin, eskuletol, asetilumbelliferon ve demetildafnoretin izole edilmiş, erime noktası tayini ve spektral analizlerle yapıları aydınlatılmış ve tanımlanmışlardır (15).

D. mezereum'da, 1870 yılında uçucu bir bileşik olan, kokkuginin denilen maddenin varlığı anlaşılmış, 1874 yılında bunun dafnetol olduğu saptanmış ve 1963 yılında ise, dafnoretin ve bunun bir glikoziti olan dafnorin elde edilmiştir (49).

D. mezereum'un gövde ve yapraklarında dafnetol ve umbelliferon izole edilmiş ve bu kumarinlerin, izole dokulardan hazırlanan sulu ekstraktlerdeki dağılımı şöyle gösterilmiştir: Dafnetol ve umbelliferon'un en düşük oranda bulunduğu yer, yaprak yüzeyleri olarak tespit edilmiştir. Tüm bitkide dafnetol'ün % 0.85, umbelliferon'un ise ancak % 0.15 oranında bulunduğu saptanmıştır. Dafnetol, hem yaprak hem de gövdede umbelliferona göre daha fazla bulunmaktadır. Yapraklarda, dafnetol, umbelliferon'un 6.5 katı daha fazla bulunurken gövdede bu fark 4 katına düşmektedir.

Dafnetol'ün bitkide, gövde hariç diğer kısımlarda umbelliferon miktarına göre yaklaşık 11 kez daha fazla bulunduğu söylenmektedir. Dafnetol en fazla yaprağın mezofilinde, daha sonra iletim demetlerinde ve en az da epidermada tespit edilmiştir. Umbelliferon ise, yaprağın iletim demetlerinde fazla miktarda bulunurken mezofilde bu miktar düşmekte, epidermada ise daha da azalmaktadır. Böylece dafnetolün en fazla depolama organlarında bulunduğu anlaşılmıştır. Sonuç olarak, bitkinin yüzeysel kısımlarında (yaprak epiderması, gövdenin kabuk kısmında, mantar ve epidermasında) her iki kumarininde az miktarda bulunduğu dikkat çekilmiştir. Bu bitkinin kabuklarının kloroformlu ekstresinden de monomerik bir kumarin heteroziti olan dafnozit ile dimerik yapıdaki heterozitlerden rutarensin (dafnorin-6"-hidroksimetilglutarat) ve dafnorin ile bunun aglikonu dafnoretin, kolon kromatografisi ve HPLC yardımıyla elde edilmiştir. Yine kabuklardan trimerik yapıdaki triumbellin (trimerik kumarin ramnoziti) ve bunun aglikonu olan triumbelletin de aynı şekilde elde edilmiştir (50).

Ulubelen ve arkadaşlarının Türkiye'nin Van-Çatak bölgesinden toplanan *D. mucronata*'dan dafnoretin, umbelliferon gibi kumarinleri izole ettikleri kayıtlıdır (8).

D. odora'nın özellikle çiçeklerinde, umbelliferon, dafnetol, dafnozit, dafnetol-8-glukozit'in bulunduğu saptanmış ve erime noktası, IR, floresans emisyon spektrumu ile tayin edilmişlerdir. Ayrıca, dafnetol'ün *D. odora*'nın yaprak ve dallarında da bulunduğu saptanmıştır. Yine bitkinin kök ve kabukları bu bileşiklerden başka dafnetisin de taşımaktadır (30, 51).

D. oleoides'in dal ve yapraklarından hazırlanan etanollü ekstreden kolon kromatografisi ve kristalizasyonla dafnetol'ün izolasyonu gerçekleştirilmiştir (52).

D. pontica fitokimyasal açıdan sadece Türkiye'de yapılan çalışmalarla sınırlanmıştır. Bu çalışmalarda bu bitkiden umbelliferon, dafnozit ile dafnoretin izole edilebilmiştir (6, 7, 53, 54).

D. tangutica'nın kökleri CH₂Cl₂ ile Soxhlet apereyinde 2 gün boyunca ekstre edilip, yoğunlaştırılıp, silikajel kolonda, toluen:aseton (3:1) ile fraksiyonlanarak dafnetisin izole edilmiştir. Aynı çalışmada bu bileşiğin ince tabaka kromatografisinde R_f değerleri toluen:aseton (3:1) sisteminde 0.22; kloroform:metanol (20:1) sisteminde 0.32 olarak verilmiştir (48, 55).

Kumarinolignan yapısında bir bileşik olan dafnetisin'in [(1'-(3,5-dimetoksi-4-hidroksi)fenil-2'-hidroksimetiletlen] *D. mezereum*'da bulunduğu da belirtilmiştir (12, 56).

Ayrıca bir literatürde, *D. alboviana*, *D. alpina*, *D. cneorum*, *D. glomerata*, *D. gnidium*, *D. julia*, *D. kiusiana*, *D. laureola*, *D. pseudosericea*, *D. sophia*'nın da umbelliferon, dafnetol, dafnoretin, dafnozit gibi kumarinleri içerdikleri kayıtlıdır (41). *Daphne* cinsine ait kumarinler Tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 2. *Daphne* türlerindeki kumarinler

DAPHNE TÜRLERİ	BİTKİ KISMI	KUMARİN	KAYNAK
<i>D. acuminata</i> Royle	Toprak üstü	Dafnetol-8-glukozit, Dafnozit	40-42
<i>D. alboviana</i> Woron.	Yaprak	Dafnetol, Dafnozit, Umbelliferon	41
<i>D. alpina</i> L.	Kabuk	Dafnetol, Dafnozit, Umbelliferon	41
<i>D. arisanensis</i> Hayata	Kabuk, kök	Dafnezit	43
<i>D. bholua</i> L.	--	Dafnetol, Dafnoretin, Umbelliferon	22
<i>D. cneorum</i> L.	Yaprak	Dafnetol, Dafnozit, Umbelliferon	41
<i>D. genkwa</i> Sieb.& Zucc.	Kök	Dafnoretin, Dafnozit, Umbelliferon	25, 26
<i>D. giraldii</i> Nitsche.	--	Dafnetol, 7,8-Dimetoksikumarin, 7-Metoksi-8-hidroksikumarin, 3,4,5-Trimetoksikumarin, Umbelliferon	9, 47
<i>D. glomerata</i> Lam.	--	Dafnoretin, Dafnozit, Umbelliferon,	41
<i>D. gnidioides</i> Jaub&Spach		Asetilumbelliferon, dafnetol, dafnetol-8-glukozit, dafnoretin, dafnozit, demetildafnoretin, eskuletin	15
<i>D. gnidium</i> L.	Çiçek, kabuk	Dafnetol, Dafnozit	41
<i>D. julia</i> K.-Pol.	Kabuk	Dafnetol glukozit, Dafnozit	41
<i>D. kiusiana</i> Miquel.	Kabuk	Dafnozit	41
<i>D. koreana</i> Nakai	Gövde, kök	Dafnetol, dafnin, dafnetin glukozit, dafnoretin, dafnorin, eskuletin, umbelliferon, dafkoreanin	9, 46
<i>D. laureola</i> L.	Kabuk	Dafnetol	41
<i>D. mezereum</i> L.	Gövde, yaprak	Dafnetisin, Dafnetol, Dafnetol glukozit, Dafnoretin, Dafnorin, Dafnozit, Rutarensin, Triumbelletin, Triumbellin, Umbelliferon	12, 41, 50, 56
<i>D. mucronata</i> Royle	--	Dafnoretin, Umbelliferon	8
<i>D. odora</i> Thunb.	Çiçek, dal, yaprak	Dafnetol, Dafnetol-8-glukozit, Dafnozit, Dafnetisin, Dafnoretin, Umbelliferon	30, 41, 51
<i>D. oleoides</i> Schreb.	Dal, yaprak	Dafnetol	52
<i>D. papyracea</i> Wall. (<i>D. cannabina</i>)	Kök	Dafnetol, Dafnetol glukozit, Dafnoretin, Dafnozit,	41, 44, 45
<i>D. pontica</i> L.	Gövde, kök, yaprak	Dafnetol, Dafnoretin, Dafnozit, Umbelliferon	7, 41, 53, 54
<i>D. pseudosericea</i> Pobed	Yaprak	Dafnetol, Dafnozit, Umbelliferon	41
<i>D. sophia</i> Kolen.	Kök	Dafnetol, Dafnozit, Umbelliferon	41
<i>D. tangutica</i> Maxim.	Gövde, kök	Dafnetisin, Dafnetol, Dafnoretin, Dafnozit, 7-Hidroksi-8-metoksikumarin, 7-metoksi-8-hidroksi kumarin, Umbelliferon	9, 48, 55

3. Terpenik yapıdaki bileşikler

Daphne türlerinde flavonoit ve kumarinler kadar terpenik yapıdaki bileşiklerden de söz edilmektedir.

Çiçeklerinin uçucu yağı ile çalışılarak monoterpen ve seskiterpen yapısında bileşiklerin izole edildiği *Daphne* türleri de bulunmaktadır. *D. odora*'nın çiçeklerinin uçucu yağının 145 bileşik içerdiği (30 hidrokarbon, 39 ester, 20 aldehit, 21 alkol, 10 organik asit, 8 keton, 7 fenol ve 10 diğer minör bileşenler) ve çiçeklere koku veren bileşiklerin farnesil, farnesil asetat, heksanol ve linalol olduğu anlaşılmıştır. *D. genkwa*'nın da çiçeklerinin uçucu yağı ile çalışılmış ve dekanolik asit, dodekaldehit, fenil formaldehit, α -furanaldehit, pentadekan, trimetilpirazin gibi bir çok bileşen de bu uçucu yağdan izole edilmiştir (57, 58).

Daphne türlerinden özellikle diterpenik yapıda bileşikler izole edilerek yapıları aydınlatılmıştır.

Triterpenik yapıli bileşiklere de çok sık olarak *Daphne* türlerinde rastlanmaktadır.

Diterpen yapısındaki bileşikler

Daphne feddei'nin köklerinin metanollü ekstresinden dafne faktör F₁, F₂, F₃ olarak isimlendirilen dafnan tipi diterpenler izole edilmiştir. Metanollü ekstre, etil asetat ve su arasında kısımlandırılarak elde edilen etil asetatlı ekstre karbondioklorür:metanol:su (40:20:3) ile fraksiyonlandırılmış ve toplanan reçineli fraksiyon diklorometan:aseton ile tekrar SiO₂ kolonundan elüe edilmiştir. Safılaştırma işleminde preparatif ince tabaka kromatografisinden yararlanılmış ve diklorometan:metanol (19:1) solvan sistemi kullanılarak, dafne faktör F₁ [huratoksin=6 α ,7 α epoksi 5 β ,12 β -dihidroksiresiniferonol, 9,13,14-(orto-2,4-tetradekadienoat)], dafne faktör F₂ [genkvadafnin=6 α ,7 α -epoksi-5 β ,12 β -dihidroksi resiniferonol, 9,13,14 orto benzoat, 12 benzoat] ve dafne faktör F₃ [purahuratoksin=6 α ,7 α epoksi 5 β -hidroksiresiniferonol-14-(2,4 tetradekadienoat)] izole edilmiştir. Yine; *D. feddei*'nin dal kabuklarının, metanollü ekstresinden dafne faktör F₄ [1,2 α -dihidrodafnetoksin=6 α ,7 α epoksi, 1, 2 α dihidro-5 β -hidroksiresiniferonol-9, 13, 14-orto benzoat] elde edilmiştir (59).

D. genkwa'nın çiçeklerinin alkollü ekstresinden, silikajel G kullanılarak yapılan kolon kromatografisi ile, dafne faktör F₂ olarak bilinen genkvadafnin, yuanhuafin (% 0.011), yuanhuapin (1,2-dihidroyuanhuafin) (% 0.01), yuanhuasiyum ester A, yuanhuatin (% 0.0047) gibi diterpenler de izole edilmiştir. Köklerinde ise, yuanhuasin, yuanhuadin ve yuenkvanin denilen diterpenler

bulunmuştur (10, 15, 21, 25, 26, 60-63). *D. genkwa*'nın tomurcuklarından, oksijenli dafnan tipi diterpen yapısındaki genkvaninler (A-L) elde edilmiştir (64).

D. mezereum 'un kabuklarından gniditrin, tohumlarından dafnetoksin ve mezerein gibi toksik diterpenler de izole edilmiştir (12, 39, 49, 65-68).

Dafnetoksin, *D. mezereum*'dan başka *D. laureola*, *D. gnidium*'da da bulunmuştur (68).

D. giraldii'nin dal ve kök kabuklarının alkollü ekstresinden dafnegiraldifin (eser miktarda), dafnetoksin, 12-hidroksi dafnetoksin (69), *D. tangutica*'nın kök ve dal kabuklarının etanollü ekstresinden de tangutikasin (% 0.011), ekzoekariatoksin, gniditrin ve dafnetoksin izole edilmiş ve yapıları UV, IR, MS, ¹H-NMR ve kimyasal analizlerle aydınlatılmıştır (70).

Daphne odora'nın köklerinin benzenli ekstresi, silisik asit kolonuna uygulanmış, değişik oranlardaki izopropanol:benzen ile elüsyon sırasında % 3 izopropanol içeren benzen ile alınan elüat, aseton:benzen kullanılarak tekrar kromatografiye edilmiş ve odorasin elde edilmiştir. Odorasin, preparatif ince tabaka kromatografisi ile aseton:benzen (1:4) kullanılarak ayrılmıştır (11) (Tablo 3).

Tablo 3. *Daphne* türlerindeki diterpen bileşikler

DAPHNE TÜRLERİ	BİTKİ KISMI	DİTERPEN	KAYNAK
<i>D. feddei</i> Le'vl	Dal kabukları	Dafne faktör F ₁ (huratoksin) Dafne faktör F ₂ (genkvadafnin) Dafne faktör F ₃ (purahuratoksin) Dafne faktör F ₄ (1,2α dihidrodafne toksin)	58
<i>D. genkwa</i> Sieb. & Zucc.	Çiçek, kök, tomurcuk	Dafne faktör F ₂ , Genkvanin (A-L) Yuanhuasin, Yuanhuadin, Yuanhuafin, Yuanhuapin, Yuanhuasiyum ester A, Yuanhuatin, Yuenkvanin	9, 15, 21, 25, 26, 59-64
<i>D. giraldii</i> Nitsche	Dal, kabuk, kök	Dafnegiraldifin, Dafnetoksin 12-Hidroksidafnetoksin	69
<i>D. gnidioides</i> L.	Kabuk	Dafnetoksin	68
<i>D. laureola</i> L.	Kabuk	Dafnetoksin	68
<i>D. mezereum</i> L.	Kabuk, tohum	Dafnetoksin, Gniditrin, Mezerein,	12, 39, 49, 64- 68
<i>D. odora</i> Thunb.	Kök	Odorasin	11
<i>D. tangutica</i> Maxim.	Dal kabukları, kök	Dafnetoksin, Ekzoekariatoksin, Gniditrin, Tangutikasin,	70

Triterpen yapısındaki bileşikler

Ulubelen ve arkadaşları tarafından, *D. mucronata*'dan ursolik asit, oleanolik asit, α -amirenol; *D. gnidioides*'ten de β -amirenol gibi triterpenik yapıda bileşiklerin izole edildiği bilinmektedir (8, 26).

D. oleoides'ten α -amirenol ve β -viskol (lupeol) izole edilerek, tanımlanmışlardır. *D. oleoides*'in parçalanmış ve kurutulmuş yapraklarının petrol eterli ekstresinden elde edilen artık etere alınmış, asitli ve nötr fraksiyonlar içinde ayrılmış, nötr fraksiyon petrol eterinde çözülerek silikajel kolonuna uygulanmıştır. Petrol eteri:benzen ile elüe edilmiştir. Petrol eteri:benzen (1:2) elüsyonu α -amirenol'ü, sadece benzen ile yapılan elüsyon ise lüpeol'ü vermiştir. Standart maddelerle İTK'da karşılaştırılma, erime noktası, IR değerleri kıyaslanarak elde edilen terpenik yapıdaki bileşiklerin teşhisi yapılmıştır (71). Bitkinin metanollü ekstresinden lu-20(30)-en-3,29-diol, butilin, stigmasterol glukoziti yanında yeni bazı bileşiklerin de izole edildiğinden söz edilmiştir (72).

Yapılan çalışmalarda α -amirenol yanında asetil- α -amirenol de izole edilmiştir (71-73). Ayrıca, pentasiklik bir triterpenin bulunduğu da çalışmalarda gösterilmiştir (74).

D. papyracea'dan (*D. cannabina*), tarakserol, tarakseron ve tarakserol asetat gibi triterpenik bileşikler izole edilmiştir. Bitkinin topraküstü kısmının etanollü ekstresinden, etil asetat, benzen ve *n*-butanolde çözünen olmak üzere 3 fraksiyon toplanmış ve benzenli fraksiyondan triterpenik yapıdaki bu bileşikler elde edilmiştir (44, 75).

D. pontica'nın α -amirenol ve bunun asetil türevini, *D. tangutica*'nın da asetil- α -amirenol'ü taşıdığı belirtilmiştir (6, 54). *Daphne* türlerindeki triterpenlere ait örnekler Tablo 4'de özetlenmiştir.

Tablo 4. *Daphne* türlerindeki triterpen bileşikleri

DAPHNE TÜRLERİ	BİTKİ KISMI	TRİTERPEN	KAYNAK
<i>D. gnidioides</i> Jaub. & Spach	Gövde, yaprak	β -Amirenol	15
<i>D. mucronata</i> Royle	--	α -Amirenol, Oleanolik asit, Ursolik asit,	8
<i>D. oleoides</i> Schreb.	Yaprak	α -Amirenol, Asetil- α -amirenol, Lupeol (β -viskol)	71-74
<i>D. papyracea</i> (<i>D. cannabina</i> Wall.)	Toprak üstü	Tarakseron, Tarakserol, Tarakserol asetat	44, 75
<i>D. pontica</i> L.	Toprak üstü	Asetil- α -amirenol, α -Amirenol	6
<i>D. tangutica</i> Maxim.	--	Asetil- α -amirenol	54

4. Steroit Yapısındaki Bileşikler

D. acuminata'nın topraküstü kısımlarından elde edilen metanollü ekstrenin kolona uygulanması ve petrol eteri:kloroform (1:1) ile elüsyonu sonucu β -sitosterol elde edilmiştir (42).

D. papyracea'nın (*D. cannabina*), dal ve kök kabuklarından da β -sitosterol elde edilmiştir. Petrol eterli ekstrenin yoğunlaştırılarak silikajel kolona uygulanması ve benzen ile elüsyonu sonucu, kristaller halinde β -sitosterol elde edilebilmiştir. Metanolden tekrar kristallendirilerek saflaştırılmıştır. İnce tabaka kromatografisinde kloroform:metanol (95:5) kullanıldığında R_f değeri 0.53 olarak bulunmuş, erime noktası tayini ile de bileşik teşhis edilmiştir (44). Bitkinin toprak üstü kısımlarından triterpenik bileşiklerin izolasyonu sırasında β -sitosterol-D-glukozit izole edildiği kayıtlıdır (75).

Diğer *Daphne* türlerinden elde edilen steroidal yapıdaki bileşikler de Tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 5. *Daphne* türlerindeki steroitler

DAPHNE TÜRLERİ	BİTKİ KISMI	STEROİT	KAYNAK
<i>D. acuminata</i> Royle	Toprak üstü	β -Sitosterol	42
<i>D. giraldii</i> Nitsche	--	β -Sitosterol	69
<i>D. gnidioides</i> Jaub. & Spach	Gövde, yaprak	β -Sitosterol-3- β - glukozit	15
<i>D. mucronata</i> Royle	--	β -Sitosterol	8
<i>D. oleoides</i> Schreb.	Yaprak	β -Sitosterol	71, 73
<i>D. papyracea</i> (<i>D. cannabina</i> Wall.)	Dal, kök kabukları	β -Sitosterol, β -Sitosterol D-glukozit	44, 75
<i>D. pontica</i> L.	--	β -Sitosterol	6
<i>D. tangutica</i> Maxim.	--	β -Sitosterol	54

5. Lignan Yapısındaki Bileşikler

Daphne türlerinin lignanlarıyla çok fazla çalışılmamıştır, ancak bir kaç *Daphne* türünde lignanlarla ilgili araştırmaya rastlanmıştır.

D. mezereum'dan dihidrosesamin, larisiresinol, pinoresinol ve siringaresinol gibi lignanların izole edildiği literatürde belirtilmektedir. *D. mezereum* kabuklarından taze olarak hazırlanan kloroform ve metanollü ekstrelerde yüksek basınçlı sıvı kromatografisi ile bu lignanların varlığı saptanmıştır (12).

D. oleoides gövde ve yapraklarından hazırlanan etanol ekstresinin etere çekilen fraksiyonundan, sesamin ve pinoresinol olarak 2 lignan izole edilmiştir (51). Bunun yanında tüm

bitkinin metanollü ekstresinden taksiresinol, larisiresinol ve dafneligin isimli lignan bileşikleri de izole edilmiştir (76).

D. tangutica'nın köklerinin diklorometan ekstresinden silikajel kolondan fraksiyonlandırma ile, dihidrosesamin (3-hidroksimetil, 2-fenil, 4-benzil tetrahidrofuran) elde edilmiştir. Elde edilen bileşiğin yapısı; MS, NMR Spektroskopisi ve X-Ray analizleri ile tanımlanmıştır. Bu tür, ilk defa dihidrosesamin elde edilmesi yönünden önemlidir (13).

Tablo 6. *Daphne* türlerindeki lignan bileşikleri

DAPHNE TÜRLERİ	BİTKİ KISMI	LİGNAN	KAYNAK
<i>D. mezereum</i> L.	Kabuk	Dihidroksisesamin (monoepoksi lignan) Larisiresinol, Pinosesinol (bisepoksi lignan) Siringaresinol (bisepoksi lignan)	12
<i>D. oleoides</i> Schreb.	Gövde, yaprak	Pinosesinol (bisepoksi lignan) Sesamin (monoepoksi lignan)	51
<i>D. tangutica</i> Maxim.	Kök	Dihidroksisesamin (monoepoksi lignan)	13

6. Diğer Bileşikler

Bu ana etken madde grupları dışında, *D. gnidium* yapraklarının hekzanlı ekstresinde, GC-MS kullanılarak kuru numune üzerinden hesaplanmış 110 mg/100g miktarda α -tokoferol bulunduğu saptanmıştır (77).

D. bholua'nın odununda bol miktarda selüloz (18, 19), *D. kamtschatica* var. *jesonensis*'in dallarında amino asit varlığı saptanmıştır (78).

Bunun yanında, *D. kiusiana* 'nın kırmızı meyvalarında antosiyanlardan siyanidol-3-monoglukozit (krizantemin) (79), *D. tangutica*'nın dal kabuklarında da bir antrasenozit olan fiskiyonun bulunduğu bahsedilmektedir (54).

D. odora'nın köklerinden dafneolon isimli fenolik bir bileşik izole edilmiştir (80).

D. oleoides Schreber ssp. *oleoides*'in kurutulmuş dallarının metanollü ekstresinden oleodafnal ve oleodafnon adı verilen 2 seskiterpenik bileşik izole edilmiştir (15). Aynı bitkinin metanollü ekstresinden fenilpropanoit glikozitleri olan dafnenozit, koniferin, koniferinozit, siringin, siringinozit isimli bileşikler izole edilmiştir. Ayrıca, kumarinolignoit yapısında bir bileşiğin varlığından da söz edilmiştir (81, 82).

D. mezereum'un çiçeklerinin uçucu yağı, head space, GC-MS ve multi-dimensiyonel GC ile incelenmiş ve major bileşiği linalol (% 95) olarak bulunmuştur (83).

***Daphne* Türlerinin Halk Arasında Kullanımı**

Çinde binlerce yıldan beri, terapötik amaçlar için geleneksel olarak bitkisel ilaçlar kullanılmıştır. Bu bitkisel ilaçlar, Çin geleneksel ilaçlarının toplandığı dünyaca ünlü farmakope olan "Pen-ts'ao" da yer almıştır. Yunnan olarak adlandırılan Güneybatı Çin'de kullanılan ilaçların çoğu Thymelaeaceae ve Euphorbiaceae familyası bitkilerinden hazırlanmıştır (59).

Daphne türleri Aphrodisias zamanından beri (yaklaşık MS 200) kanser tedavisinde kullanılmış ve halk ilaçları arasında kullanımına dair pek çok bilgi, ülkelerin kendi literatüründe yer almıştır (65).

D. acutiloba Rehd. Çin tıbbında, "Jin yao dai" adı altında, salgı bezi adenomlarında, yara ve eziklerde kullanıldığı belirtilmektedir (20).

D. papyracea (*D. cannabina*), eskiden pürgatif ve febrifuj olarak kullanılmıştır (84).

D. genkwa'nın kökleri, halk tıbbında abortif olarak (9), *D. genkwa*'nın tomurcukları ise geleneksel Çin halk ilacı olarak çok iyi bilinmekte, başlıca diüretik, antitussif, ekspektoran ve antikanser olarak kullanılmaktadır (64). *D. genkwa*'nın çiçek ve tomurcukları pürgatif, hidragogues (kuvvetli müshil etki), diüretik ve ekspektoran olarak geleneksel ilaçlar arasında yer almaktadır (21, 23).

D. mezereum'un tohumları Hippokrates zamanından beri, laksatif olarak ve antiafrodizyak olarak kullanılmaktadır. Yine doğa tarihi kitaplarında, halk arasında, boğmacada, dizanteride, kanlı basurda ve pürgatif olarak kullanımlarından söz edilmektedir (49). *D. mezereum*'un sulu-alkollü ekstresi halk ilaçlarında yaygın olarak kanser tedavisi için kullanılmıştır (15, 42, 65).

Daphne mezereum'un tohumları, kabukları, nadir olarak da yaprakları kullanılmaktadır. Kabukların, "Cortex Mezerei" adı altında kronik romatizma, sifilis, sıraca (deride ve mukozada olan değişiklik, akıntılı ve müzmin lenf düğümü şişliği ile beliren bir tüberküloz çeşidi) ve deri hastalıkları ile gut hastalığına karşı kullanıldığı belirtilmiştir (10, 49). Ayrıca, mide kanseri, duymada azalma durumlarında, bağ dokusu iltihaplanmalarında ve mayasıl hastalığında kullanılmıştır (49). Geleneksel ilaçlarda, *D. mezereum*'un kabuk ve meyvalarının, ülser ve romatizma tedavilerinde yararlı olmaları yanında, pürgatif ve abortif olarak da kullanıldığı anlaşılmıştır. *D. mezereum*'un etanollü ekstresinin, çeşitli deri hastalıklarına (uçuk, ekzema, allerji) ve nevrалjiye karşı kullanıldığı bilinmektedir (12). İnfüzyonları zafiyete karşı, Almanya'da meyvalarından elde edilen tentür lokal olarak sinir ağrılarında, halk arasında ise, diş ağrılarında, küçük bir parça kökün çiğnenmesi tavsiye edilmiştir (10).

D. mezereum'un kabukları, yılan ve diğer zehirli hayvanların sokmalarında, Sibiryada ise veteriner hekimlikte atlar için kullanılmıştır (10).

Ayrıca Anadolu'da da, *D. mezereum*'un idrar artırıcı, terletici ve müshil etkilere sahip olduğu bilinmektedir. Müshil ve çocuk düşürücü olarak kullanılsa da, dahilen kullanımının tehlikeli olduğu da belirtilmektedir. Taşdığı çok tahriş edici reçineden dolayı dahilen tıbbi miktarları aşmadan kullanılmalıdır. Bunun için de ancak % 1'lik dekoksionunun bal ile tatlandırıldıktan sonra, günde 1-2 bardak içildiği söylenmektedir. Romatizma için de haricen kullanılması tavsiye edilmektedir. Bunlardan başka dere ve göllerdeki balıkları zehirleyerek yakalamak için, Akdeniz bölgesinde kullanılmaktadır (1, 2).

D. odora'nın çiçeklerinden, boğaz yaraları, diş ağrıları ve nevralkjik ağrılarda yararlanılmıştır. Kökleri, karın ağrıları, yara-ezik ve zehirli yılan sokmalarına karşı, yaprakları ise, geleneksel Çin ilaçları arasında yer alarak, sinir ağrıları ve abse tedavilerine karşı kullanılmıştır (30). *D. odora* aynı zamanda geleneksel Çin tıbbında, koagülasyon bozukluklarını tedavi etmek için kullanılmaktadır (85). Bu bitkinin kökleri Çin'de Mao-Rui-Xiang olarak bilinmekte ve Çin halk tıbbında, düşmelerden meydana gelen incinme ve eziklerin tedavisinde kullanılmaktadır (38).

D. oleoides'in kökleri purgatif olarak kullanılırken, bitkinin kabukları ve yaprakları deri hastalıklarında kullanılmıştır (71).

Anadolu'da, *D. oleoides*'in taze dallarının, ağır yük taşımaktan topal olmuş hayvanların tedavisinde kullanılmakta olduğuna dair kayıtlar bulunmaktadır. Tedavi için, güneş doğmadan bu bitkiden alınan bir dalın, hasta hayvanın göğüs derisinde açılan bir deliğe sokulduğu, bir müddet sonra, bu dal sokulan delikten sarı renkli bir sıvının akmaya başladığı ve genellikle de hayvanın iyi olduğu açıklanmıştır. Bu etkinin kabuklarda bulunan tahriş edici bir reçineden ileri geldiği düşünülmüştür (1). Bitkinin Türkiye'de sıtma ve romatizma tedavisinde, halk ilacı olarak kullanımına dair bir kayıt da bulunmaktadır (16). *D. oleoides*'in köklerinin purgatif kullanımı yanında, kabuk ve yapraklarının deri enfeksiyonlarında ve yapraklarının infüzyonunun gonorede verildiği ve apselerde uygulandığına dair kayıtlar bulunmaktadır (86).

D. oleoides Schreber ssp. *oleoides*'in topraküstü kısımları ve kökleri romatizma ağrılarında, lumbagoda ve ateşi düşürmede tedavi edici olarak Türk halk tıbbında yer almaktadır (87).

D. tangutica (*D. retusa*) olarak belirtilen bu bitki geleneksel Çin ilaçlarında, abortif olarak ve romatizma ve diş ağrılarınin tedavisi için kullanılmıştır (13, 54).

***Daphne* Türlerinin Biyolojik Etkileri**

Daphne türlerinin çeşitli farmakolojik etkilere sahip olduğu görülmüştür. *Daphne* türlerinin çeşitli farmakolojik etkileri arasında diüretik, purgatif, hemostatik olarak ve diş ağrılarına karşı, romatizmaya bağlı ateşe karşı kullanılışı yer almaktadır (8). *Daphne* türlerinin halk arasında kullanımlarına dair pek çok bilgi, yapılmış biyolojik aktivite çalışmaları ile de desteklenmiştir.

D. papyracea (*D. cannabina*)’dan, elde edilen flavonoidler, sedatif ve hipotansif etki göstermişlerdir (15). Etanollü ekstrenin ise, PS sistemde kuvvetli antikanser etki gösterdiği görülmüştür (75).

D. feddei’deki polifonksiyonel dafnan tipi (resiniferonol türevleri) diterpenlerin deri irrite edici etkilerinin olduğu bilinmektedir. Bitkiden elde edilen dafne faktörler olarak isimlendirilen diterpenlerin, tümör geliştirici ve irrite edici gibi istenmeyen etkileri yanında, immunostimulan ve antineoplastik etki gibi yararlı etkilerinin olduğu da bilinmektedir (59).

D. genkwa’nın çiçek ve tomurcuklarından elde edilen ksantin oksidaz inhibitörlerinin (apigenol ve luteolol güçlü, genkvanin ve 7-metil luteolol daha zayıf) gut tedavisinde kullanılıp kullanılmayacağı konusunda bir çalışma yapılmıştır. Ksantin oksidaz, hipoksantini ksantine oksitler ve sonuç olarak ürik asit birikimi meydana gelir ve bunun sonucu gut hastalığı (hiperürikasidemi) meydana gelmektedir. Ksantin oksidaz inhibitörleri, bu oluşumu önlemeleri bakımından önemlidir. Ham droğun böyle bir etkisinin olduğu saptanmıştır (21).

Halk tıbbında da abortif olarak kullanılan *D. genkwa*’nın köklerinden elde edilen, yuanhuasin ve yuanhuadin olarak bilinen diterpenlerle, maymunlarda, abortif etki sağlanmıştır. Klinik olarak da, bu bileşikler, 70-80 µg yuanhuasin ve 60 µg yuanhuadin, intraamniyotik enjeksiyonları ile düşük yaptırıcı olarak kullanılmışlardır (9). Yuanhuafinin de aynı etkiye sahip olduğu bilinmektedir (15).

Yine *D. genkwa*’nın kökleri *Schistosoma* cinsi parazitlerin sebep olduğu bir hastalığa karşı kullanılmıştır (10). Bu bitkinin Tomurcuklarından elde edilen dafnan tipi diterpenlerin de, P-388 ve A-549 tümör hücrelerine karşı önemli inhibe edici aktiviteleri gözlenmiştir (64). *D. genkwa*’nın çiçeklerinden elde edilen hidroksigenkvaninin antitussif ve ekspektoran etkili olduğu bulunmuştur (9). *D. genkwa*’nın metanollü ekstresinin iNOS’un potansiyel inhibitörü olabileceği sonucuna varılmıştır (85).

D. giraldii’den izole edilen siringin’in ise, farmakolojik ve klinik olarak hemostatik olduğu ispatlanmıştır (9).

D. gnidioides'ten elde edilen flavonoitler, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris* ve *Klebsiella pneumoniae*'ya karşı önemsiz sayılabilecek antibakteriyel etki oluştururken, kumarinlerde antibakteriyel bir etki gözlenememiştir (15).

Yapılan incelemelerde, *D. gnidium*'un antioksidan etkisinin çok yüksek olduğu, bunun da içerdiği α -tokoferole bağlı olduğu anlaşılmıştır (77). Ayrıca, *D. gnidium*'un dallarının metanollü ekstresi ve ekstrede bulunan dafnetin, dafnin, asetilumbelliferon, dafnoretin gibi kumarin bileşenleri ile luteolin, orientin, izoorientin, apigenin-7-O-glukozit, genkvanin, 5-O- β -D-primeverosilgenkvanin, 2,5,7,4'-tetrahidroksi flavonol gibi flavonoit bileşenlerinin de antimikrobiyal etkisi araştırılmıştır. Metanollü ekstre *Bacillus lentus* ve *Escherichia coli*'ye karşı antibakteriyel etki gösterirken, mantarlara karşı etkisiz bulunmuştur. Dafnetin, genkvanin ve 2,5,7,4'-tetrahidroksi flavonol ise en etkili bileşikler olarak bulunmuştur (88).

D. mezereum'un, sulu alkollü ekstresi farelerde, P-388 lenfosit lösemi hücrelerine karşı antilösemik etki göstermiştir. Bu etkinin mezereinden ileri geldiği kayıtlıdır. Mezerein, farelerde, P-388 ve L-1210 lösemilere karşı, vücut ağırlığının kilogramı başına 50 μ g dozda önemli derecede inhibe edici etki göstermiştir (15, 42, 65).

D. odora'nın köklerinin benzenli ekstresinin, *Asphelenchoides besseyi* (pirinç beyaz tip nematodu)'e karşı nematisidal etki gösterdiği, bu etkinin de ekstredeki odorasın isimli bir bileşikten ileri geldiği anlaşılmıştır (11, 15).

D. odora'nın kabuk ve köklerinden izole edilen dafnodorin A, B ve C isimli spirobiflavonoitlerin, antifungal ve insektisit etkileri bulunmaktadır. Dafnodorin A ve C, *Pyricularia oryzae*'ye karşı güçlü antifungal etki gösterirken, dafnodorin B, *Spodoptera litura*, *Callosobruchus chinensis* ve *Tetranychus urtica*'ya karşı zayıf insektisit etki göstermiştir. Dafnodorin A ve C'nin insektisidal etkisinin dafnodorin B'ye göre daha zayıf olduğu bulunmuştur (89). Sakuma ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise, Dafnodorin A ve C'nin tavşan plateletlerinde, 12-lipoksigenaz ve siklooksigenazı inhibe edici etkileri bulunmuştur. Böylece, bu bileşiklerin anti-trombotik ve anti-atherosklerotik olabileceği düşünülmüştür (90). Bundan başka dafnodorinlerin, doza bağlı olarak H^+ , K^+ ATP-az'ı inhibe edici etkileri gözlenmiştir. Dafnodorinler, gastrik asit sekresyonunu ve stresin oluşturduğu, indükleyici gastrik lezyonları azaltmışlardır. Bu bilgiler ışığında, dafnodorinlerin gastrik H^+ , K^+ ATP-az'ın güçlü inhibitörleri olduğu söylenebilir. Sonuçta, H^+ , K^+ ATP-az'daki inhibe edici etki, dafnodorinlerin, asit sekresyonunu indirgemeleri ile mümkündür. Bundan dolayı dafnodorinler antiülser etki de gösterebilirler (14).

D. odora'dan izole edilen, major biyoaktif bileşiklerden biri olan dafnetin, bir antioksidan, kelator ve bir protein kinaz inhibitörüdür.

D. oleoides Schreber ssp. *oleoides*'in ekstresinde antienflamatuvar ve antitümör etkiler bulunmuştur (87). Daha sonra yapılan bir çalışmada da, bu bitkiden izole edilen genkvadafnin, 1,2-dehidrodafnetoksin, dafnetinin makrofaj derive edilmiş sitokinlere karşı güçlü inhibe edici bir etki göstermiş ve başlıca aktif bileşenler olarak bulunmuşlardır (91).

D. pontica bitkisinin ekstrelerinde sitotoksik etki saptanmıştır (92).

D. tangutica (*D. retusa*)'nın diklorometan ekstresinin, Walker-256 *Carcinoma Ascites* hücrelerine karşı *invitro* olarak güçlü inhibe edici etki gösterdiği görülmüştür (13, 54).

Çeşitli *Daphne* türlerinden izole edilen dafnetolün çeşitli hayvan testlerinde, analjezik ve sedatif etkileri yanında, sıçan pençelerindeki ödemlere karşı antienflamatuvar etkisinin de olduğu görülmüştür. Bu kumarinin, önemli kardiyovasküler etkilerinin olduğu ve klinik olarak tromboanjitis obliterans (Bürger hastalığı), anjina pektoris ve romatizma tedavilerinde kullanıldığı bilinmektedir (9).

Çin kimyacıları, dafnozit'in tavşan ve sıçanlarda platelet agregasyonunu inhibe ettiğini, kanın pıhtılaşma süresini uzattığını gözlemişlerdir (43).

Tüm bu farmakolojik etkilerin yanında, *Daphne* türleri ekonomik değere de sahiptir. *D. bholua*'nın odununun taşıdığı selüloz, kağıt üretiminde kullanılmaktadır (18, 19). Ayrıca bir literatürde belirtildiği üzere *D. mezereum*'dan kırmızı ve yeşil renkli boya elde edilmesi, doğal boyalara bir örnek ve kaynak olması bakımından ilginçtir (17).

***Daphne* Türlerinin Toksik Etkileri**

Daphne türleri çok zehirli bitkiler olarak bilinmektedir. *Daphne* türlerinin öldürücü zehirler olarak bilinmesi 11. yüzyıla kadar uzanmaktadır. Meyvanın birkaç tanesinin ve kabuğun birkaç gramının insan, köpek ve atlarda öldürücü olduğu rapor edilmiştir (68).

Zehirlenmenin en yüksek oranda çocuklarda görülmesinin nedeni, çocukların bu bitkinin olgun meyvalarını frenk üzümü sanarak yemelerindedir. Dioscorides (MS 1. yüzyıl) zamanından beri, böyle olduğu kaydedilmiştir. Sadece birkaç meyvanın yenmesi ile semptomlar başlar. Ağızda yanma, bulantı, karın ağrısı, kusma, diyare oluşur. Sonunda bu bulgular azalır ve geçer. Ancak, fazla miktar bitki ve meyva yenmişse, dermansızlık, titreme, solgunluk, pupillanın genişlemesi, menekşe renkli kusma, diyare, sindirim sistemi mukus membranında su toplanması ve döküntüler

görülmüştür. Tüm bu etkilerin yanında konvülsiyonlar, kasın istem dışı hareket etmesi, uyku basması gibi zehirlenme belirtileri bir kaç gün sürmüştür (93).

Bu bitkiyi yiyen atların (özellikle *D. laureola*'yı) başka birşey yiyemedikleri, karın ağrısı, sendeleyerek yürüme, zor nefes alma gibi belirtiler gösterdikleri daha sonra da pürgasyon, vücut ısısının yükselmesi ile ölümün meydana geldiği ifade edilmiştir. Ölümden hemen önceki incelemelerde, gastrointestinal bölgenin iltihaplandığı, şiştiği ve kanlanmanın meydana geldiği görülmüştür. Benzer semptomların, deneysel olarak *Daphne* ile beslenen atlarda da gözleendiği, ancak, verilen doza bağlı olarak atların ölmediği de belirtilmiştir (Örneğin, 3 gün boyunca atlara sadece 100-150 gram bitki verilmiştir). Atlarda görülen bu toksik etkilerin yanında, *Daphne* domuzlarda da benzer toksik etkiler göstermiştir. Domuzlar da ölümden önce kusma, sonra ağız ve karın bölgelerinde beyaz parlak lekelerin oluması gibi belirtiler göstermişlerdir (93).

Daphne türlerinin tüm kısımları, ekşi, acı, tahriş edici reçine (dafnan tipi diterpen esteri, mezerein ve dafnetoksin) sebebiyle tehlikelidir. Bu nedenle bu bitkilerin dahilen kullanımlarından kaçınılmalıdır (1, 2, 68).

D. mezereum'daki toksik etkinin reçine yapısındaki bileşiklerden ileri geldiği fikri ilk olarak 1811 yılında ortaya atılmıştır. Bu görüş 1812 yılında doğrulanmıştır. 1870 yılında da bitkinin kabuklarında koyu yeşil renkli bir reçine bulunmuştur. *D. mezereum*'un nemli kabuklarının cilde konması ile rezorbsiyon sonucu, toksik belirtiler görülmüş, kabarcıklar, isilik, kızarıklık ve çıbanlı bir iltihaplanma oluşmuştur. Bu durum 24-28 saat boyunca sürmüş, 12 saat içinde sıcak uygulama ve su kompresi ile iyileştirilebilmiştir (8, 47). Dalların ısırılması ile ağızda zor iyileşen yaralar meydana gelmiştir. Kabuk ve meyvaların oluşturduğu toksik belirtilerin arasında, kaşıntı, yanma (özellikle mukozalarda), mide-böbrek ağrıları, ishal ve kramplar görülmüştür. Meyvaların yenmesi ile ölüm olaylarına da rastlanmıştır (49).

D. mezereum'un, konsantre infüzyonları, kusma ve kanlı dışkıya sebep olmuştur. Rus köylülerince 30 meyva pürgatif olarak kullanılırken, Fransız araştırmacılar, 15 tanesini öldürücü doz olarak kabul etmişlerdir (10).

Yerel ismi "Turbat" olarak bilinen İran tıbbi bitkilerinden *D. acuminata*'nın, metanollü ekstresinin, sıçan ve köpeklerde hipotansif ve kardiyotoksik etkiler gösterdiğinden bahsedilmektedir. Kardiyotoksik etkiye de *Daphne acuminata*'da bulunan dafnetol-8-glukozitin, neden olduğu bildirilmektedir (42).

İrite edici bir kokusu olan *D. papyracea* (*D. cannabina*), köklerinin dahilen alındığında diyare ve kusmaya neden olduğu gözlenmiştir (44).

Tüm toksik bulguların tedavisi için, mide yıkama ve bir antiemetik (ipeka şurubu), laksatifler ile sıvı alınması tavsiye edilmiştir (94).

SONUÇ

Daphne cinsine ait bitkiler Avrupa'dan Asya'ya kadar geniş bir yayılış alanına sahiptir. Türkiye'de tespit edilmiş olan 9 *Daphne* türü Anadolu'da geniş olarak yayılmıştır. Geleneksel halk tıbbında da önemli sayılan türler arasında bulunan *Daphne* türleri üzerinde pek çok çalışmaya rastlanmıştır. Bu türlerin hem dahilen hem de haricen kullanımına dair bilgiler bulunmaktadır. Ancak, dahilen kullanımlarının toksik etki yaratmasına dikkat çekilmiştir.

KAYNAKLAR

1. **Baytop, T.**, *Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi*, Sanal Basımevi, İstanbul (1984).
2. **Baytop, T.**, *Türkiye'nin Tıbbi ve Zehirli Bitkileri*. İst. Ün. Yayınları, No: 1039, Tıp Fakültesi No: 59, İsmail Akgün Matbaası, İstanbul (1963).
3. **Tan, K.**, In: Davis P.H. (Ed.), *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*, Vol. 7, University Press, Edinburgh, p. 521-526 (1982).
4. **Borris, R.P., Blasko, G., Cordell, G.A.** "Ethnopharmacologic and Phytochemical Studies of the Thymelaeaceae" *J. Ethnopharmacol.*, **24**, 41-49 (1988).
5. **Heywood, V.H.**, *Flowering Plants of the World*, Oxford University Press, London, p. 159-161 (1979).
6. **Doğanca, S., Apak, S.**, "Daphne pontica L. Üzerinde Fitokimyasal Araştırmalar" *Mar. Üniv. Ecz. Der.*, **2**, 157-160 (1986).
7. **Ergenç, N.**, "The Daphnin and Daphnetin of *Daphne pontica* L." *İstanbul Ecz. Fak. Mec.* **4**, 72-76 (1968).
8. **Ulubelen, A., Tan, N., Tuzlacı, E.** "Constituents of *Daphne mucronata*" *Fitoterapia*, **61**, 1281 (1990).
9. **Craker, L.E., Simon, J.E.**, *Herbs, Species and Medicinal Plants: Recent Advances in Botany, Horticulture and Pharmacology*. Vol. 2, Oryx Press, Canada (1987).
10. **Grieve M., Leyel CF.**, *A Modern Herbal The Medicinal, Culinary, Cosmetic and Economic Properties, Cultivation and Folk-Lore of Herbs, Grasses, Fungi; Shrubs and Trees*. Vol. II, Herner Publishing Co., New York (1967).

11. **Kogiso, S., Wada, K., Munakata, K.** "Odoracin, A Nematicidal Constituent from *Daphne odora*" *Agr. Biol. Chem.*, **40**, 2119-2120 (1976).
12. **Kreher, B., Neszmely, A., Wagner, H.** "Triumbellin, A Tricoumarin Rhamnopyranoside from *Daphne mezereum*" *Phytochemistry*, **29**, 3633-3637 (1990).
13. **Lin-Gen, Z., Seligmann, O., Lotter, H., Wagner, H.** "(-)-Dihydrosesamin, A Lignan from *Daphne tangutica*" *Phytochemistry*, **22**, 265-267 (1983).
14. **Murakami, S., Arai, I., Muramatsu, M., Otomoto, S., Baba, K., Kozawa, M.** "Daphnodorins Inhibit Gastric H⁺,K⁺-ATPase and Acid Secretion. *Pharm. Pharmacol. Lett.*, **2**, 108-111 (1992).
15. **Ulubelen, A., Terem, B., Tuzlaci, E.** "Coumarins and Flavonoids from *Daphne gnidioides*" *J. Nat. Prod.*, **49**, 692-694 (1986).
16. **Taninaka, H., Takaishi Y, Honda G, Imakura Y, Sezik E, Yeşilada E.** "Terpenoids and Aromatic Compounds from *Daphne oleoides* ssp. *oleoides*" *Phytochemistry*, **38**, 1021-1022 (1995).
17. **Mel, CD.** "Interesting Sources of Natural Dyestuffs" *Textile Colorist*, **61**, 199-201, 1939. Ref. C. A. 33:8993-3 (1939).
18. **Shrestkha, RM., Obolenskaya, A.V., Leonovich, A.A.** "Complex Use of *Daphne bholua* in Paper Manufacture. I. Chemical Composition of Bast and Woodparts" *Khim. Drev.*, (1):76-81, 1989. Ref: C. A. 111:9071s (1989).
19. **Shrestkha, R.M., Obolenskaya, A.V., Leonovich, A.A.** "Complex Use of *Daphne bholua* in Paper Manufacture, 2. Manufacture of Pulp and Paper" *Khim. Drev.*, (1), 82-87,1989. Ref: C. A. 111:9094b (1989).
20. **Taniguchi, M., Fujiwara, A., Baba, K., Wang, N.-H.** "Two Biflavonoids from *Daphne acutiloba*. *Phytochemistry*, **49**, 863-867 (1998).
21. **Noro, T., Oda, Y., Miyase, T., Ueno, A.** "Fukushima S. Inhibitors of Xanthine Oxidase from the Flowers and Buds of *Daphne genkwa*" *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 3984-3987 (1983).
22. **Benerji, J., Bose, P., Das, B.** "Constituents of *Daphne bholua*" *Fitoterapia*, **62**, 91, 1991. Ref: C. A. 115: 78709a (1991).

23. **Nikaido, T., Ohmoto, T., Sankawa, U.** "Inhibitors of Adenosine 3',5'-Cyclic Monophosphate Phosphodiesterase in *Daphne genkwa* Sieb. & Zucc." *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 675-681 (1987).
24. **Ji, C., Liu, Y., Feng, W., Wang, M., Zhao, T.** "Flavonoids in the Yuanhua Leaf (*Daphne genkwa*)" *Zhangcaoyao*, **17**, 487-489, 1986. Ref: C. A. 106:116524k (1987).
25. **Baba, K., Taniguchi, M., Kozawa, M.** "A Spirobiflavonoid Genkvanol B from *Daphne genkwa*" *Phytochemistry*, **31**, 975-980 (1992).
26. **Baba, K., Taniguchi, M., Kozawa, M.** "A Third Spirobiflavonoid Genkwanol C from *Daphne genkwa*" *Phytochemistry*, **33**, 913-916 (1993).
27. **Baba, K., Taniguchi, M., Ohishi, H., Kozawa, M.** "Stereochemistry of the Spirobiflavanoid Genkvanol B from *Daphne genkwa*" *Phytochemistry*, **32**, 221-223 (1993).
28. **Cabrera, E., Garcia-Granados, A.** "Phytochemistry of Thymelaeaceae. III. Flavonoids and Coumarins from *Daphne gnidium* L. Leaves" *An. Quim., Ser. C*, **77**, 31-34, 1981. Ref: C. A. 96:214291b (1982).
29. **Ragot, J., Tubery, P., Carreras-Jansou, M., Lattes, A., Symonds, P.** "Isolation of 5-Primeverosyl Genkwanin from *Daphne gnidium* Roots" *Fitoterapia*, **59**, 336-337, 1988. Ref: C. A. 110:237205y (1989).
30. **Baba, K., Takeuchi, K., Hamasaki, F., Kozawa, M.** "Chemical Studies on the Constituents of the Thymelaeaceous Plants. I. Structure of Two New Flavans from *Daphne odora* Thunb." *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 595-602 (1986).
31. **Baba, K., Takeuchi, K., Doi, M., Kozawa, M.** "Chemical Studies on the Constituents of the Thymelaeaceous Plants. III. Structure of a Novel Spiro Biflavonoid, Daphnodorin C, from *Daphne odora* Thunb." *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 1853-1859 (1987).
32. **Baba, K., Takeuchi, K., Doi, M., Inoue, M., Kozawa, M.** "Chemical Studies on the Thymelaeaceous Plants. II. Stereochemistry of Daphnodorin A and Daphnodorin B" *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 1540-1545 (1986).
33. **Baba, K., Takeuchi, K., Doi, M., Kozawa, M.** "The Revised Structure of Daphnodorin C, A Novel Spiro Biflavonoid, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 2680-2683 (1986).
34. **Baba, K., Takeuchi, K., Hamasaki, F., Kozawa, M.** "Three New Flavans from Root of *Daphne odora* Thunb." *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 416-419 (1985).

35. **Baba K, Yoshikawa M, Taniguchi M, Kozawa M.** "Biflavonoids from *Daphne odora*" *Phytochemistry*, **38**, 1021-1026 (1995).
36. **Taniguchi, M., Fujiwara, A., Baba, K.** "Three Flavonoids from *Daphne odora*" *Phytochemistry*, **45**, 183-188 (1997).
37. **Taniguchi, M., Baba, K.** "Three Biflavonoids from *Daphne odora*" *Phytochemistry*, **42**, 1447-1453 (1996).
38. **Zhang, W., Zhang W.D., Li, T.Z., Liu R.H., Li, H.L., Chen H.S.** "A New Flavan from *Daphne odora* var. *artocaulis*" *Fitoterapia*, **75**, 799-800 (2004).
39. **Ulubelen, A., Bucker, R., Mabry, T.J.** "Flavone 5-O-Glukosides from *Daphne sericea*" *Phytochemistry*, **21**, 801-803 (1982).
40. **Jevers, K., Zirvi, K.A.** "The Coumarin Glycosides of *Daphne acuminata*: Use of ¹³C-NMR Spectroscopy for Their Identification" *Planta Med.*, **33**, 403-406 (1978).
41. **Murray, R.D.H., Mendez, J., Brown, S.A.,** *The Natural Coumarins, Occurrence, Chemistry and Biochemistry*, John Wiley and Sons Ltd., New York (1982).
42. **Zirvi, K.A.** "Isolation of Daphnetin-8-β-Glukoside from *Daphne acuminata*" *Planta Med.*, **31**, 119-122 (1977).
43. **Niwa, M., Sugino, H., Takashima, S., Sakai, T., Wu, Y.-C., Wu, T.-S., Kuoh, C.S.** "A New Coumarin Glycoside from *Daphne arisanensis*" *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 2422-2424 (1991).
44. **Majumder, P.L., Sengupta, G.C.** "Chemical Investigation of *Daphne cannabina* Wall." *J. Indian Chem. Soc.*, **45**, 1058-1060 (1968).
45. **Nasipuri, R., Ramstad, E.** "Isolation of Daphnetin-8-β-Glukoside from *Daphne papyracea*". *J. Pharm. Sci.*, **62**, 1359-1360 (1973).
46. **Liu-Gen, Z., Ding, G., Ji, C.R., Wu, Y.J.** "Daphkoreanin, a New Coumarin Glucoside from *Daphne koreana*" *Chinese Chem. Lett.*, **8**, 229-230 (1999).
47. **Wang, M.S., Gaugaz, M.** "Studies on the Chemical Constituents of *Daphne giraldii* Nitsche Part II." *Chung Ts'ao Yao*, **11**, 49-54, 66, 1980. Ref: C. A. 94:52760h (1981).
48. **Lin-Gen, Z., Seligmann, O., Wagner, H.** "Daphneticin, A Coumarinolignoid from *Daphne tangutica*" *Phytochemistry*, **22**, 617-619 (1983).

49. **Schildknecht, V.H., Edelman, G., Maurer, R.** "Zur Chemie des Mezereins, des entzündlichen und Cocarcinogenen Giftes Aus dem Seidelbast *Daphne mezereum*" *Chemiker-Zeitung*, **94**, 347-355 (1970).
50. **Zobel, A.M., Brown, S.A.** "Localization of Daphnetin and Umbelliferon in Different Tissues of *Daphne mezereum* Shoots" *Can. J. Bot.*, **67**, 1456-1459 (1988).
51. **Sato, M., Hasegawa, M.** "Conversion of Daphnin to Daphnetin-8-Glucoside in *Daphne odora*", *Phytochemistry*, **8**, 1211-1214 (1969).
52. **Thusoo, A, Raina N, Minhaj N., Ahmed, S.R., Zaman, A.** "Crystalline Constituents from *Daphne oleoides*" *Indian J. Chem.*, **20B**, 937-938 (1981).
53. **Doğanca, S.** "*Daphne pontica* L. Üzerinde Fitokimyasal Araştırmalar II." *Mar. Üniv. Ecz. Fak. Der.*, **3**, 69-70 (1987).
54. **Tosun, A.** "*Daphne pontica* L. Üzerinde Farmakognozik Araştırmalar" Yüksek Lisans Tezi, Ankara (1995).
55. **Mingshi, W., Weiguo, L., Lijuan, X.** "Chemical Constituents of *Daphne tangutica* Maxim." *Nanjing Yaoxueyua Xuebao*, **2**, 1-5, 1984. Ref: C. A. 102:42903b (1985).
56. **Tschesche, R., Schacht, U., Legler, G.** "Über Daphnorin, ein neues Cumaringlucosid aus *Daphne mezereum*" *Die Naturwissenschaften*, **15**, 521-522 (1963).
57. **Liu, J., Zhang, S., Wei, L.** "Analysis and Comparison of the Volatile Oil from *Daphne genkwa* Sieb et Zucc. Before and After Processing by GC-MS." *Zhongguo Zhongyao Zazhi*, **18**, 25-26, 1993. Ref: C. A. 118:251446z (1993).
58. **Watanabe, I., Yanai, T., Awano, K., Kogami, K., Hayashi, K.** "Volatile Components of Zinchoe Flower (*Daphne odora* Thunb.)" *Agric. Biol. Chem.*, **47**, 483-490 (1983).
59. **Dagang, W., Sorg, B., Adolf, W., Seip, E.H., Hecker, E.** "Oligo- and Macrocyclic Diterpenes in Thymelaeaceae and Euphorbiaceae Occurring and Utilized in Yunnan (Southwest China). 1. Daphnane Type Diterpene Esters from *Daphne feddei*" *Phytoter. Res.*, **5**, 163-168 (1991).
60. **Banghao, H., Huai, S., Chengrui, W., Dongfang, Y., Xiaochun, W., Xiangou, Y.** "Antifertility Constituents of the Flower Yuan-Hua Isolation and Structure of Yuanhuatine", *Huaxue Xuebao*, **43**, 46-42, 1985. Ref: C. A. 103:119933s (1985).

61. **Chengrui, W., Huizhu, H., Rensheng, X., Youe, D., Xiaochun, W., Ya, L.** "Isolation and Structure of a New Diterpene Orthoester, Yuanhuafin" *Yaoxue Tangbao*, **17**, 174, 1982. Ref : C. A. 97:107012k (1982).
62. **Huai, S., Zengwu, H., Xiaochun, W.** "Constituents of the Yuanhua's Flower Buds Isolation and Structure of Yuanhuapine", *Huaxue Xuebao*, **44**, 843-845, 1986. Ref : C. A. 105:187602z (1986).
63. **Lin, L., Mi, G., Hou, Z., Shao, R.** "Studies on Active Principles in the Flower of *Daphne genkwa*. Isolation and Structure of Yuanhuacium Ester A" *Shandong Yixueyan Xuebao*, (1), 46-47, 1983. Ref: C. A. 100:135762d (1984).
64. **Zhan, Z.-J., Fan, C.-Q., Ding, J., Yue, J.-M.** "Novel Diterpenoids with Potent Inhibitory Activity Against Endothelium Cell HMEC and Cytotoxic Activities from a Well-known TCM Plant *Daphne genkwa*" *Bioorgan. Med. Chem.*, **13**, 645-655 (2005).
65. **Kupchan, S.M., Baxter, R.L.** "Mezerein: Antileukemic Principle Isolated from *Daphne mezereum* L." *Science*, **187**, 652 (1974).
66. **Ronlan, A., Wickberg, B.** "The Structure of Mezerein, A Major Toxic Principle of *Daphne mezereum* L." *Tetrahedron Lett.*, **49**, 4261-4264 (1970).
67. **Schildknecht, V.H., Maurer, R.** "Die Structur des Mezereins aus der Frucht des Seidelbastes *Daphne mezereum*" *Chemiker-Zeitung*, **94**, 849 (1970).
68. **Stout, G.H., Balkenhol, W.G., Poling, M., Hickernell, G.L.** "The Isolation and Structure of Daphnetoxin, the Poisonous Principle of *Daphne* Species" *J. American Chem. Soc.*, **92**, 1070-1071 (1970).
69. **Wang, C., An, B., Li, S., Zhou, B.** "Studies on the Bioactive Diterpenes from *Daphne giraldii*" *Huaxue Xueabo*, **45**, 993-996, 1987. Ref: C.A. 108:101192t (1988).
70. **Chengrui, W., Qinlian, W., Bainian, L., Bingnan, Z., Shangxing, W., Pusheng, Y.** "Bioactive Diterpenes Isolated from *Daphne tangutica*. I. Isolation and Structure of an Antifertility Active Diterpene, Tanguticacine" *Huaxue Xuebao*, **45**, 982-986, 1987. Ref.C. A. 108: 101192t (1988).
71. **Mukherjee, K., Ray, L.N.** "Chemical Examination of *Daphne oleoides*" *J. Indian Chem. Soc.*, **56**, 437-438 (1979).
72. **Ullah, N., Ahmed, S., Ahmed, Z., Mohammed, P., Malik, A.** "Dimeric Guaianolides from *Daphne oleoides*" *Phytochemistry*, **51**, 559-562 (1999).

73. **Doğanca, S., Laloğlu, S.** “*Daphne oleoides* Schreb. subsp. *oleoides* Üzerinde Farmakognozik Araştırmalar, *Mar. Üniv. Ecz. Der.*, **3**, 71-73 (1987).
74. **Ullah, N., Ahmed, Z., Ahmed, S., Mohammed, P., Malik, A.** “A Pentacyclic Triterpene from *Daphne oleoides*” *Phytochemistry*, **50**, 839-841 (1999).
75. **Katti, S.B., Tandon, J.S.** “Chemical Investigation on *Daphne papyracea*” *Indian J. Chem.*, **18B**, 189-190 (1979).
76. **Ullah, N., Ahmad, S., Anis, E., Mohammad, P., Rabnawaz, H., Malik, A.** “A Lignan from *Daphne oleoides*” *Phytochemistry*, **50**, 147-149 (1999).
77. **Cerrati, C., Mallet, J.F., Ucciani, E., Gamisans, J., Gruber, M.** “ α -Tokoferolo un Importante Antiossidande Nelle Piante Mediterranee” *Riv. Ital. Sostanze Grasse*, **69**, 317-320 (1992).
78. **Sagisaka, S., Araki, T.** “Amino Acids Pools in Perennial Plants at the Wintering Stage and at the Beginning of Growth” *Plant and Cell Physiol.*, **24**, 479-494 (1983).
79. **Ishikura N.** “A Survey of Anthocyanins in Fruits of Some Angiosperms 1”. *Bot. Mag.*, **88**, 41-45 (1975).
80. **Kogiso, S., Hosozawa, S., Wada, K., Munakata, K.** “Daphneolone in Root of *Daphne odora*” *Phytochem. Rep.*, **13**, 2332-2334 (1974).
81. **Ullah, N., Ahmed, S., Malik, A.** “Phenyl Propanoid Glycosides from *Daphne oleoides*”. *Chem. Pharm. Bull.* **47**, 114-115 (1999).
82. **Ullah, N., Ahmed, S., Muhammad, P., Ahmed, Z., Nawaz, H.R., Malik, A.** “Coumarinolignoid Glycoside from *Daphne oleoides*”. *Phytochemistry*, **51**, 103-105 (1999).
83. **Borg-Karlson, A.-K., Unelius, C.R., Valterova, I., Nilsson, L.A.** “Floral Fragrance Chemistry In the Early Flowering Shrub *Daphne mezereum*”. *Phytochemistry*, **41**, 1477-1483 (1996).
84. **Sharma, R.C., Zaman, A., Kidwai, R.** “Chemical Examination of *Daphne papyracea* Wall”. *Indian J. Chem.*, **2**, 509-510 (1964).
85. **Hong, C.H., Hur, S.K., Oh, O.-J., Kim, S.S., Nam, K.A., Lee, S.K.** “Evaluation of Natural Products on Inhibition of Inducible Cyclooxygenase (COX-2) and Nitric Oxide Synthase (iNOS) in Cultured Mouse Macrophage Cells” *J. Ethnopharmacol.*, **82**, 153-159 (2002).

86. **Ullah N, Ahmed S, Malik A.** “A Dicoumarin Glycoside from *D. oleoides*” *Phytochemistry*, **51**, 99-101, (1999).
87. **Yeşilada, E., Üstün, O., Sezik, E., Takaishi, Y., Ono, Y., Honda G.** “Inhibitory Effects of Turkish Folk Medicines on Inflammatory Cytokines: Interleukin-1 α , Interleukin-1 β and Tumor Necrosis Factor α ” *J. Ethnopharmacol.*, **58**, 59-73 (1997).
88. **Cottiglia, F., Loy, G., Garau, D., Floris, C., Casu, M., Pompei, R., Bonsignore, L.** “Antimicrobial Evaluation of Coumarins and Flavonoids from the Stems of *Daphne gnidium* L.” *Phytomedicine*, **8**, 302-305 (2001).
89. **Inamori, Y., Takeuchi, K., Baba, K., Kozawa, M.** “Antifungal and Insecticidal Activities of Daphnodorins A, B and C” *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 3931-3934 (1987).
90. **Sakuma, S., Fujimoto, Y., Tsunomori, M., Tagano, S., Nishida H., Baba, K., Fujita, T.** “Effects of Daphnodorin A, B and C, New Flavans Isolated from Traditional Chinese Medicine, on the 12-Lipoxygenase and Cyclooxygenase Metabolism of Arachidonic Acid in Rabbit Platelets” *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, **58**, 143-146 (1998).
91. **Yeşilada, E., Taninaka, H., Takaishi, Y., Honda, G., Sezik, E., Momota, H., Ohmoto, Y., Taki, T.** “In vitro Inhibitory Effects of *Daphne oleoides* ssp. *oleoides* on Inflammatory Cytokines and Activity-Guided Isolation of Active Constituents” *Cytokine*, **13**, 359-364 (2001).
92. **Takemoto, D.J., Dunford, C., Vaughn, D., Kramer, K.J., Smith, A., Powell, R.G.** “Guanylate Cyclase Activity in Human Leukemic and Normal Lymphocytes” *Enzyme*, **27**, 179-188 (1982).
93. **Liu, J., Tian, J., He, W., Xie, J., Hu, Z., Chen, X.** “Spectrofluorometric Study of the Binding of Daphnetin to Bovine Serum Albumin” *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **35**, 671-677 (2004).
94. **Cooper, M.R., Johnson, A.W.** “Poisonous Plants in Britain and Their Effects on Animals and Man. M.R.C.V.S., London (1984).

Received: 01.02.2006

Accepted: 16.05.2006