

Ranunculus Türlerinin Kimyasal Bileşikleri ve Biyolojik Aktiviteleri

Received : 16.07.2013

Revised : 08.07.2013

Accepted : 11.07.2013

Tuğçe Fafal Erdoğan*^o

Giriş

Ranunculus türleri Ranunculaceae familyasına ait olup, 50 cins ve 2000 türü içermektedir. *Ranunculus* türleri ülkemizde 85 tür ile temsil edilmekte olup, bu türlerin 15 tanesi endemiktir¹⁻³. *Ranunculus* türleri ülkemizde “basurotu, düğün çiçeği, katır nalı, yağ çanağı” gibi isimlerle bilinmekte olup, haricen basur memelerine karşı kullanılmaktadır⁴.

Ranunculus ficaria L. subsp. *ficariiformis* Rouy.&Fouc. Manisa’da halk arasında “köstebek otu” adıyla bilinmekte olup, yapraklarından hazırlanan dekoksionu dahilen çay şeklinde yara iyi edici olarak kullanılmaktadır⁵. *R. ficaria* halk arasında haricen hemoroide karşı kullanılır⁶⁻⁸. *R. bulbosus* L.’ un toprak üstü kısımları kronik ağrı ve iltihaplı hastalıklarda haricen lapa şeklinde kullanılmaktadır⁹. *R. repens* L. Muğla, Aydın, Kütahya çevresinde “sarıpıtrak, babuç dolduran, dövün otu, bağirtlak otu” gibi isimlerle tanınır ve toprak üstü kısımları haricen romatizmaya karşı lapa şeklinde kullanılır¹⁰. *R. arvensis* L. Kütahya (Hisarcık, Karbasan) çevresinde “dövün otu” olarak bilinir ve halk arasında haricen taze olarak abse olgunlaştırıcı olarak kullanılır¹⁰. *R. illyricus* L. Kayseri çevresinde “wutsuvoyji” olarak bilinir, toprak üstü kısımlarının taze olarak ezilmesiyle hazırlanan lapa apse açıcı olarak kullanılır¹¹. *R. grandifolius* C. A. Mey.’ un taze çiçekleri Erzurum Ilıca köyünde halk arasında haricen romatizma ağrılarında kullanılır¹². *R. sceleratus* L. süt

* *Ege University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacognosy, 35100, Izmir-Turkey

^o Corresponding author: E-mail: tugce.fafal@ege.edu.tr

arttırıcı, adet söktürücü olup, haricen yakıcıdır¹³. *R. neopolitanus* Ten. Ankara çevresinde halk arasında “yavruağzı” adıyla tanınır, toprak altı ve toprak üstü kısımlarından hazırlanan dekoksyonu çay şeklinde dahilen sarılık tedavisinde kullanılır¹². *R. ficaria* L. subsp. *bulbifera* (Marsden-Jones) Lawaliée türünün taze yaprakları ülkemizin kuzeybatısında yoğurtla karıştırılarak salata olarak tüketilmektedir¹⁴. *Ranunculus* türlerinin yağı Amerikalı Kızılderililer tarafından hemoroid tedavisinde ve soğuğa karşı koruyucu olarak kullanılmıştır⁹. *R. acris* L., *R. bulbosus* L., *R. flammula* L., *R. lingua* L., *R. repens* L., *R. sceleratus* L. türleri otlayan hayvanlarda zehirlenmelere neden olabilen ve deride kızarıklıklar meydana getiren ranunkulin ve protoanemonin taşımaktadırlar¹⁵. *R. sceleratus* L. “zehirli düğün çiçeği” ismiyle bilinmekte olup, “haşışe-i katil-i bakar” (sığır öldüren ot) olarak tanınır¹³. *R. acres* L. ve *R. asiaticus* L. haricen yakıcı ve tahriş edicidir¹³. *R. illyricus* L. içeriğindeki protoanemonin nedeniyle iritan kontakt dermatite neden olmaktadır¹⁶. *Ranunculus* türleri geviş getiren hayvanlar ve koyunlar için zehirli olup, balı insanlar için tehlikelidir¹⁷⁻¹⁸.

Bu genusa ait bitkiler halk arasında genel olarak cilt hastalıklarının tedavisinde¹⁹, hemoroid tedavisinde²⁰, ödem, abse ve kabızlığa karşı¹⁹, yara iyi edici²¹⁻²², romatizmaya karşı¹¹ ve tüberküloz tedavisinde⁴ kullanılmaktadır.

Fitokimyasal Çalışmalar

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda *Ranunculus* türlerinden flavonoidler²³⁻²⁷, saponinler²⁸⁻³⁰, alkaloidler³¹⁻³², yağ asitleri ve organik asitler³⁴⁻³⁶ izole edilmiştir.

Flavonoidler

1990 yılında S.D.Webster çeşitli bitkilerin flavonoid içerikleri üzerinde yaptığı kromatografik araştırmalarda *R.repens*' in kersetin, kemferol adlı flavonoidleri ve viteksin, izoviteksin adlı flavon-C-glikozitlerini; *R.acris* L.'in kersetin, viteksin, izoviteksin, orientin, izoorientin; *R. bulbosus* L.'in ise kersetin ve kemferol adlı flavonoidleri taşıdığını teşhis etmiştir²³.

1994'te J.L. Fiasson ve arkadaşları *R.moseleyi* Hook., *R.pseudotrullifolius* Skottsberg ve *R.biternatus* Smith türlerinin

yaprakları üzerinde yaptıkları araştırmada kersetin-3-soforosit-7-glukozit, kersetin-3-sambubiozid-7-glukozit, kersetin-3-(2'''-kafeil-sambubosid)-7-glukozit, kersetin-3-diglukozit, kersetin-3-ksilozilglukozit, kersetin-3-(ferulilsoforozit)-7-glukozit, kersetin-3-(ferulilsambubozit)-7-glukozit, kersetin-3-(*p*-kumarilsoforozit)-7-glukozit, kersetin-3-(*p*-kumarilsambubosid)-7-glukozit ve kersetin-3-(kafeilarabinosilglukozit)-7-glukozit adlı bileşikleri izole edip yapılarını aydınlatmışlardır²⁴.

1997'de K. R. Markham ve arkadaşları *R. sardous* pollen'den HPLC ile yeni bir flavonoit glikoziti olan 7-O-metilherbezetin-3-O-[2-O-E-feruloil-β-D-glukozit]'i izole edip, yapısını aydınlatmışlardır²⁵.

J.M. Prieto ve arkadaşları *R. lanuginosus* türünün yapraklarından kesretin glikozitini izole edip, yapısını aydınlatmışlardır²⁶.

2008' de Y. Liang ve arkadaşları *R. japonicus*' tan skoparon, trisin, prokateşik asit, luteolin, anemonin, skopoletin, 5-hidroksi-6,7-dimetoksiflavon, ternatolit ve 5-hidroksi-7,8-dimetoksiflavonu izole edip, yapısını aydınlatmışlardır²⁷.

Saponinler

2000'de C. Wegner ve arkadaşları *R. fluitans* L.'den 3-O-[β-D-glukopiranozil-(1→4)- β-D-glukopiranozil-(1→6)- β-D-glukopiranozil] oleanolik asit ve [α-L-ramnopiranozil-(1→4)- β-D-glukoipiranozil-(1→6)- β-D-glukopiranozil] esteri adlı iki triterpenik saponozit izole etmişlerdir²⁸.

Marston ve arkadaşları *R. ficaria* köklerinin triterpenik saponin içerdiğini saptamışlardır²⁹.

Zhao ve arkadaşları 2008' de *R. ternatı*'nin köklerinden 3β-asetoksi-(20S,22E)-dammaran-22-en-25-ol, ursolik asit, oleanolik asit, betulinik asit ve 3-epiokotilol isimli triterpenleri izole etmişlerdir³⁰.

Alkaloitler

1989 yılında A.Bonora ve arkadaşları *R. serbicus*' un köklerinden protoberberin tip alkaloitlerden olan palmatin, berberin ve kolumbamin ile benzilzokinolin tip alkaloitlerden magnoflorin adlı kuaterner alkaloidi izole edip, yapılarını aydınlatmışlardır³¹.

L. Zhang ve arkadaşları *R. ternatus*' tan indolopiridokinazolin yapısındaki alkaloit glikozitlerinden ternatosit C ve ternatosit D' yi izole etmişlerdir³².

Antosiyanidinler

R. asiaticus türünün pembe ve mor çiçeklerinden delfinidin ve siyanidin isimli iki antosiyanidin izole edilmiştir³³.

Yağ asitleri ve organik asitler

J.K. Tian ve arkadaşları *R. ternatus*' un köklerinden miristik asit, palmik asit, etil palmitat, β -sitositerol, stigmasterol ve kampesterolü izole etmişlerdir³⁴.

2006' da J.K.Tian ve arkadaşları ine *R. ternatus*' un köklerinden ternatosit A, ternatosit B, sternbin, metilparaben, p-kumarik asit ve linokafeini izole etmişlerdir³⁵.

2010'da Zou ve arkadaşları *R. chinensis*' ten ranunchiesin A, oresbius, ternatosit B, p-hidroksi benzoik asit ve prokateşik asidi izole etmişleridir³⁶.

Biyolojik Aktivite Çalışmaları

Ranunculus türleri içeriğindeki maddeler nedeniyle farklı biyolojik aktivitelere sahip bitkilerdir. Türler üzerinde farklı aktivite tayinleri yapılmıştır.

Sitotoksik Aktivite

Bu konuda tarafımızdan yapılmış bir çalışmada Brine shrimp yöntemiyle 3 farklı *Ranunculus* türünün sitotoksik aktiviteleri araştırılmıştır. *R. pedatus* Waldst.&Kit. subsp. *pedatus* türünün n-hegzan, etil asetat, metanol ve su ekstraları, *R. constantinopolitanus* DC.' un n-hegzan, etil asetat ve su ekstraları ile *R. isthmicus* Boiss. subsp. *tenuifolius*' un n-hegzan, etanol ve su ekstraları sitotoksik aktivite göstermiştir³⁷.

Yapılan bir başka çalışmada *R. ficaria* L. nın su ekstresinin Vero hücreleri üzerine sitotoksik etkileri ve insan parainfluenza tip-2 virüsüne karşı antiviral aktivitesi araştırılmıştır. Çalışma sonucunda *R. ficaria*' nın kökünden hazırlanan su ekstresinin yüksek sitotoksik aktiviteye sahip olduğu saptanmıştır³⁸.

Antimikrobiyal Aktivite

Ürdün' de yetişen *R. asiaticus* L. ve bazı yabancı bitkilerin *Fusarium oxysporum* f. sp. *lycopersici*' ye karşı fungusidal aktiviteleri araştırılmış ve en yüksek antibakteriyal aktiviteyi *R. asiaticus* göstermiştir³⁹.

Yapılan bir çalışmada beş deniz kahverengi alg türü, bir deniz yeşil alg türü, bir deniz çayırı türü, altı tatlısu yeşil alg türü ve su bitkileri olan *Protomogeton perfoliatus* L ve *R. trichophyllus* Chaix.' un *Artemis salina* ve *Macrobrachium lancesteri* de Man' a karşı sitoksik, antibakteriyal ve antialgal yönden taranmıştır. *R. trichophyllus* un kayda değer aktivite gösterdiği saptanmıştır⁴⁰.

Lübnan' da halk arasında geleneksel tıpta sıkça kullanılan 39 bitkinin su ve metanol ekstraktlarının antimikrobiyal aktiviteleri disk difüzyon ve MIC yöntemiyle taranmıştır. *R. myosuroides*' in metanol ekstresinin *E.coli*, *Proteus sp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Shigella dysenteriae*, *Salmonella enteritidis*, *S. typhi*, *Staphylococcus aureus* ve *Candida albicans*' a karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiği saptanmıştır⁴¹.

R. tricophyllus Chaix.' un etanol ekstresinin *Plasmodium falciparum*' a karşı antiprotozoal aktivitesi saptanmıştır⁴².

Trabzon' dan toplanan *R. constantinapolitanus* DC. ve *R. arvensis* L.'in uçucu yağları izole edilip, yapısı aydınlatılmış ve bu uçucu yağların antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmıştır. Her iki türün uçucu yağı da denenen mikroorganizmalar *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis*, *S. aureus*, *B. cereus* ve maya *C. albicans*' a karşı orta düzeyde antimikrobiyal aktivite göstermiştir⁴³.

R. marginatus d'Urv. var *trachycarpus* (Fisch.&Mey.) Azn. ve *R. sprunerianus* Boiss. bitkilerinden hazırlanan *n*-hegzan, etil asetat, metanol ve su ekstraktlarının antioksidan ve antibakteriyal aktiviteleri *in vitro* olarak test edilmiştir. Antibakteriyal aktivite tayininde disk difüzyon ve mikrodilüsyon teknikleri kullanılmıştır. *R. marginatus*' un *n*-hegzan ve etil asetat ekstraktlarının *Streptococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis* ve *Enterobacter aerogenes*' e; *R. sprunerianus*' un ise *n*-hegzan ve metanol ekstraktlarının *Enterobacter aerogenes*' e karşı yüksek antimikrobiyal aktivite gösterdikleri saptanmıştır⁴⁴.

Yapılan bir çalışmada Pakistan' da yetişen *R. laetus* Wall. ex Royle türünden önce izolasyon çalışması yapılmış, sonra izole edilen

maddelerin *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Shigella flexinari*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhi* ve *Pseudomas aeruginosa*' ya karşı antibakteriyal aktiviteleri araştırılmıştır. İzole edilen maddelerden sadece flavon yapısında olan jacein, jacedin-5-O-β-D-glucoside ve centaurein ile kumarin yapısındaki 6,7-dimetoksikumarin antibakteriyal aktivite göstermiştir⁴⁵.

Aydın çevresinde yetişen 10 farklı bitkinin antimikrobiyal aktiviteleri disk difüzyon yöntemiyle araştırılmıştır. Bu bitkilerden biri olan *R. fruticosus L.*' un denenen 17 mikroorganizma ve 4 mayadan *S. aureus* ve *Proteus*' a karşı yüksek, *E. faecalis* ve *B. thrungiensis*' e karşı orta derecede antimikrobiyal aktivite gösterdiği, fakat mayalara (*C. albicans*, *C. glabata*, *C. utilis* ve *C. tropicalis*) karşı herhangi bir antimikrobiyal aktivite göstermediği satanmıştır⁴⁶.

Bir çalışmada Pakistan' ın kuzeyinde halk arasında kullanılışa sahip beş bitkinin kimyasal içerikleri ve antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmıştır. Yapılan fitokimyasal tarama deneylerinde *R. repens*' in alkaloit, flavonit, saponin, tanen ve fenol bileşikleri tarama reaksiyonlarına olumlu yanıt verdiği görülmüştür. Ayrıca bitkilerin kloroform ve su ekstreleri hazırlanmış, bunların *B. subtilis*, *P. vulgaris*, *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. typhi*, *A. niger* ve *C. albicans*' a karşı antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmıştır. *R. repens*' in su ekstresinin *B. subtilis*, *P. vulgaris* ve *S. aureus*' a karşı yüksek antimikrobiyal aktivite gösterdiği saptanmıştır⁴⁷.

Antioksidan Aktivite

Finlandiya' da yapılan bir çalışmada 92 farklı bitkinin total fenolik madde içeriği araştırılmış ve bu bitkilerden biri olan *R. repens*' in sulu metanol ekstresinin antioksidan aktivite gösterdiği saptanmıştır⁴⁸.

R. repens' in yaprak ve çiçeklerinden hazırlanan metanol:su (8:2) ekstrelerinin antioksidan aktiviteleri araştırılmıştır⁴⁹.

R. marginatus ve *R. sprunerianus* türlerinin *n*-hegzan, etil asetat, metanol ve su ekstrelerinin antioksidan ve antibakteriyal aktiviteleri test edilmiştir. Ekstrelerin antioksidan aktivitesi DPPH radikal süpürücü ve troloks eşdeğeri antioksidan kapasite yöntemleriyle tayin edilmiştir. Her iki yöntemde de metanol ekstreleri yüksek antioksidan aktivite gösterdiği saptanmıştır⁴⁴.

Antienflamatuvar Aktivite

Yapılan bir çalışmada Akdeniz bölgesinde halk arasında çeşitli cilt hastalıklarında haricen kullanılan bitkilerin antienflamatuvar aktiviteleri araştırılmış ve bu türlerden biri olan *R. sceleratus*' un etanol ekstresinin yüksek aktivite gösterdiği saptanmıştır⁵⁰.

İspanya' da yetişen *R. sceleratus* türünün metanol, kloroform, *n*-hegzan, etil asetat ve *n*-butanol ekstrlerinin antienflamatuvar aktiviteleri *in vivo* ve *in vitro* olarak araştırılmış; *in vivo* deneylerde bütün ekstrlerinin aktivite gösterdiği, *in vitro* testlerde ise sadece polar ekstrlerinin aktivite gösterdiği saptanmıştır⁵¹.

Ege bölgesinde yetişen *R. pedatus* Waldst. & Kit. subsp. *pedatus* ve *R. constantinapolitanus* DC. türlerinin fitokimyasal taramaları yapılmış ve hem antienflamatuvar hem de yara iyi edici aktiviteleri araştırılmıştır. Her iki türün de metanol ekstrleri kayda değer antienflamatuvar aktivite göstermiştir. *R. pedatus*' un etanol ve su ekstresi ile *R. constantinapolitanus*' un metanol ekstresi yara iyi edici aktivite göstermiştir²².

Diğer Aktiviteler

Yapılan çalışmalarda *R. sceleratus*' un antiprotozoal⁵², tüberkuloz basilini inhibe edici⁵³ ve kanser hücrelerini inhibe edici⁵² aktiviteleri de saptanmıştır.

Sonuç ve Tartışma

Ranunculus türleri halk arasında hemoroide karşı kullanılmaktadır^{6-8,19}. Bu kullanımları bu türler üzerinde yapılan antienflamatuvar ve yara iyi edici aktivite denemeleri ile desteklenmektedir^{50,51,22}. Fenoller, flavonoidler ve terpenoidler yara iyi edici ve inflamasyonları tedavi edici etkiden sorumlu bileşiklerdir⁵⁵. *Ranunculus* türlerinden de pek çok flavonoid izole edilip, yapısı aydınlatılmıştır²³⁻²⁷. Ayrıca fenolik bileşikler ve flavonoidler antioksidan ve antimikrobiyal aktiviteye de sahip maddelerdir⁵⁶⁻⁵⁷. Bu durum *Ranunculus* türlerinin halk arasında çeşitli cilt hastalıklarının¹⁹, tüberkulozun⁵³ ve abselerin⁹⁻¹¹ tedavisinde kullanımını açıklamaktadır.

Ranunculus türlerinin ülkemizde ve dünyada halk arasında hemoroid, sarılık, ödem, abse ve romatizma tedavisinde kullanımları yapılan

antiinflamatuvar, antimikrobiyal ve yara iyi edici aktivite denemeleri ve izole edilip yapısı aydınlatılmış flavonoid, saponin, alkaloid ve organik asit içerikleriyle de desteklenmektedir.

Bu türlerin ekstreleri ve içerdiği bileşikler üzerinde yapılacak ileri çalışmalar ile bitkinin saf ve etkili bileşiklerinin ileride ilaç olarak kullanılabilmesine katkı sağlanabilecektir.

Özet

Ranunculaceae familyasında yer alan *Ranunculus* L. türleri fitokimyasal içerikleri ve biyolojik aktiviteleri yönünden ilgili literatürler taranarak araştırılmıştır. Özellikle flavonoid, alkaloid ve saponinlerinin izole edildiği çalışmalar mevcuttur.

Bu derlemede, *Ranunculus* türlerinin halk arasındaki kullanılışları, kimyasal bileşikleri, ve biyolojik aktiviteleri hakkında bilgi verilmiştir.

Anahtar kelimeler: *Ranunculus* L., Kimyasal bileşikler, Biyolojik aktivite

Summary

Chemical Constituents and Biological Activities of *Ranunculus* L. Species

Ranunculus L. species from Ranunculaceae family have been investigated by literature review for their phytochemical contents and biological activities. Especially, there have been studies on the isolation of flavonoids, alkaloids and saponins.

In this review, some informations have been given about traditional utilizations, phytochemical studies and biological activities of *Ranunculus* species.

Key words: *Ranunculus* L., Chemical constituents, Biological activity

KAYNAKLAR

1. Davis, P.H., *Ranunculus* L. (Ranunculaceae). Flora of Turkey and the East Aegean Islands, Edinburgh University Press, Edinburgh (1965), Vol. I, 146-197.
2. Davis, P.H., *Ranunculus* L. (Ranunculaceae). Flora of Turkey and the East Aegean Islands Supplement, Edinburgh University Press, Edinburgh (1988), Vol. X, 18-22, 231.
3. Güner, A., *Ranunculus* L. In: Güner, A., Özhatay, N., Ekim, T., Başer, K.H.C. eds., Flora of Turkey and East Aegean Islands Supplement 2, Edinburgh University Press, Edinburgh, (2000), Vol. XI, 14.
4. Baytop, T., *Therapy with Medicinal Plants in Turkey (Past and Present)*, 2nd ed, Nobel Tıp Kitabevleri (1999).
5. Uğurlu, E., Seçmen, Ö., Medicinal plants popularly used in the villages of Yunt mountain (Manisa-Turkey), *Fitoterapia*, 79, 126-131 (2008).
6. Gürhan, G., Ezer, N., Plants used for hemorrhoid treatment in folk medicine I., *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, 24, 37-55 (2004).
7. Newall, C.A., Anderson, L.A., Phillipson, J.D., *Herbal Medicines*, Pharmaceutical Press, London (1996).
8. Passalacqua, N.G., Guarrea, P.M., De Fine, G., Contribution to the knowledge of the folk plant medicine in Calabria Region (Southern Italy), *Fitoterapia*, 78, 52-68 (2007).
9. Mantle, D., Gok, M.A., Lennard, T.W., Adverse and Beneficial Effects of Plant Extract on Skin and Skin Disorders, *Adverse Drug Reactions and Toxicological Reviews*, 20, 89-103 (2001).
10. Honda, G., Yeşilada, E., Tabata, M., Sezik, E., Fujita, T., Takeda, Y., Takaishi, Y., Tanaka, T., Traditional medicine in Turkey VI. medicine in west Anatolia: Afyon, Kütahya, Denizli, Muğla, Aydın Provinces, *Journal of Ethnopharmacology*, 53, 75-87 (1991).
11. Sezik, E., Yeşilada, E., Honda, G., Takaishi, Y., Takeda, Y., Tanaka, T., Traditional medicine in Turkey X. Folk medicine in central Anatolia, *Journal of Ethnopharmacology* 75, 95-115 (2001).
12. Özgen, U., Kaya, Y., Houghton, P., Folk Medicines in the villages of Ilıca district (Erzurum, Turkey), *Turkish Journal of Biology*, 36, 93-106 (2012).
13. Baytop, T., *Türkiye'de Bitkilerle Tedavi*, Sanal Matbaacılık, İstanbul (1984) 165, 375.
14. Sadıkoğlu, N., Alpınar, K., Bartın: from an ethnobotanical point of view. In: Gürkan, E., Tuzlacı, E. Eds. XIII th meeting on Plant Originated Crude Drugs Proceeding Book, Marmara University press, 2000, 87-100
15. Töngel, M.Ö., Samsun İli Çayır ve Meralarında Yetişen Bazı Zararlı Bitkiler ve Hayvanlar Üzerindeki Etkileri, *Journal of Faculty of Agriculture of OMU*, 20(1), 84-93 (2005).
16. Turner, N.J.: Counter-irritant and Other Medicinal Uses of Plants in the Ranunculaceae by Native People in British Columbia and Neighboring Areas, *Journal of Ethnopharmacology*, 11, 181-201 (1984).
17. Lubenov, Y.: Zararlı Otlar Yaşam ve Ölüm Kaynağıdır. Bulgarcadan çevirenler: Basri Makahlı, Mustafa Dinçer, Çağ Matbaası, Ankara (1985).
18. Toki, K., Takeuchi, M., Saito, N., Honda, T., Two malonylated antocyanidin glycosides in *R. asiaticus*, *Phytochemistry*, 42 (4), 1055-1057 (1996).
19. Gürhan, G., Ezer, N., Plants used for hemorrhoid treatment in folk medicine I., *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, 24, 37-55 (2004).
20. Newall, C.A., Anderson, L.A., Phillipson, J.D., 1996. *Herbal Medicines*, Pharmaceutical Press, London (1996).

21. Zhou, X., Peng, J., Fan, G., Wu, Y., Isolation and Purification of Flavonoid Glycosides from *Trollius ledebouri* Using High Speed Counter Current Chromatography by Step-wise Increasing the Flow-Rate of the Mobile Phase, *Journal of Chromatography A*, 1091 (2), 216-221 (2005).
22. Akkol, E.K., Süntar, İ., Erdoğan, T.F., Keleş, H., Gönenç, T.M., Kivçak, B., Wound healing and anti-inflammatory properties of *Ranunculus pedatus* and *Ranunculus constantinopolitanus*: A comparative study, *Journal of Ethnopharmacology*, 139, 478-484 (2012).
23. Webster, S.D., A chromatographic investigation of the flavonoids of *Ranunculus* L. subgenus *batrachium* (DC.) a gary and selected species in subgenus *Ranunculus*, *Aquatic Botany*, 40, 11-26 (1991).
24. Fiasson, J.L., Gluchoff-Fiasson, K., Favre-Bonvin, J., Quercetin glycosides from antarctic *Ranunculus* species, *Phytochemistry*, 37(6), 1629-1633 (1994).
25. Markham, K.R., Campos, M., Mitchell, K.A., An Unusually lipophilic flavonol glycoside from *R. sardous* Pollen., *Phytochemistry*, 45 (1), 203-204 (1997).
26. Prieto, J.M., Braca, A., Morelli, F., Barker, A., Schaffner, M., A new acylated quercetin glycoside from *R. lanuginosus*, *Fitoterapia*, 75, 533-538 (2004).
27. Liang, Y., Chen, Z., Liu, L., Studies on chemical constituents of *Ranunculus japonicus*, *Zhongguo Zhongyao Zazhi*, 33, 2201-2203 (2008).
28. Wegner, C., Hamburger, M., Tensioactive compounds from the aquatic Plant *Ranunculus fluitans* L. (*Ranunculaceae*) *Helvetica Chimica Acta*, 83, 1454-1464 (2000).
29. Marston, A, Cabo, M., Lubrano, C., Clarification of the saponin composition of *Ranunculus ficaria* tubers, *Natural Product Communications*, 1, 27-32 (2006).
30. Zhao, Y., Ruan, J.L., Wang, J.H., Cong, Y., Song, S., Cai, Y.L., Zhou, D.N., Chemical constituents of *Radix Ranunculi ternati*, *Nat. Prod. Res.*, 22 (3), 233-240 (2008).
31. Bonora, A., Tosi, A., Dallolio, G., Bruni, A., Quaternary alkaloids in rhizomes of *R. serbicus*, *Phytochemistry*, 29(7), 2389-2390 (1990).
32. Zhang, L., Yang, Z., Tian, J.K., Two new indolopyridoquinazoline alkaloidal glycosides from *Ranunculus ternatus*, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 55(8), 1267-1269 (2007).
33. Toki, K., Takeuchi, M., Saito, N., Honda, T., Two malonylated antocyanidin glycosides in *R. asiaticus*, *Phytochemistry*, 42 (4), 1055-1057 (1996).
34. Tian, J.K., Wu, L.M., Wang, M., Deng, L.Q., Studies on chemical constituents of *Ranunculus ternatus*, *Chinese Pharmaceutical Journal*, 39 (9), 661-662 (2004).
35. Tian, J.K., Sun, F., Cheng, Y., Chemical constituents from the roots of *Ranunculus ternatus*, *Journal of Asian Natural Product Research*, 8 (1-2), 35-39 (2006).
36. Zou, Y., Tan, C., Wang, B., Jiang, S., Zhu, D., Phenolic compounds from *Ranunculus chinensis*, *Chemistry of Natural Compounds*, 46 (1), 19-21 (2010).
37. Erdoğan, T., Brine Shrimp lethality bioassay on some *Ranunculus* species", *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 37 (3), 171-177 (2008).
38. Karagöz, A., Cevahir, G., Özcan, T., Sadıkoğlu, N., Yentür, S., Kuru, A. (29-31 Mayıs 2002). Bazı yüksek bitkilerden hazırlanan sulu ekstraktlerin antiviral aktivite potansiyellerinin değerlendirilmesi, 14.BİHAT, Eskişehir, 318-321
39. Qasem, J.R., Fungisidal activity of *Ranunculus asiaticus* and other weeds against *Fusarium oxysporum* f. sp. *lycopersici*, *Annals of Applied Biology* 128, 533-540 (1996).
40. Orhan, İ., Wisespongpan, P., Atıcı, T., Şener, B., Toxicity propensities of some marine and fresh-water algae as their chemical defense, *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 32 (1), 19-29 (2003).

41. Barbour, E.K., Shraif, M.A., Sagherion, A.N., Habre, R.S., Talhouk, S.N., Screening of selected indigenous plants of Lebanon for antimicrobial activity, *Journal of Ethnopharmacology*, 93, 1-7 (2004).
42. Orhan, I., Şener, B., Atıcı, T., Brun, R., Perozzo, R., Taşdemir, D., Turkish freshwater and marine macrophyte extracts show in-vitro antiprotozoal activity and inhibit FabI, a key enzyme of *Plasmodium falciparum* fatty acid biosynthesis, *Phytomedicine*, 13, 388-393 (2006).
43. Terzioğlu, S., Yaşar, A., Yaylı, N., Yılmaz, N., Karaoğlu, S., Yaylı, N., Antimicrobial activity and essential oil compositions of two *Ranunculus* species from Turkey: *R. constantinopolitanus* and *R. arvensis*, *Asian Journal of Chemistry*, 20 (4), 3277-3283 (2008).
44. Kaya, G.I., Somer, N.U., Konyalıoğlu, S., Yalçın, H.T., Yavaşoğlu, U., Sarıkayai B., Onur, M.A., Antioxidant and antibacterial activities of *Ranunculus marginatus* var. *trachycarpus* and *R. sprunerianus*, *Turkish Journal of Biology*, 34, 1-8 (2010).
45. Hussain, J., Hussain, H., Shinwari, Z.K., Ahmad, I., Hussain, T., Ahmad, V., Antibacterial activity of the chemical constituents from *Ranunculus laetus*, *Chemistry of Natural Products*, 45 (5), 720-721 (2009).
46. Coban, E.P., Bıyık, H., Antimicrobial activity of the ethanol extracts of some plants natural growing in Aydın, Turkey, *African Journal of Microbiology Research*, 4 (21), 2318-2323 (2010).
47. Hussain, I., Khattak, M., Muhammed, Z., Khan, N., Khan, f., Ullah, Z., Haider, S., Phytochemicals screening and antimicrobial activities of selected medicinal plants of Khyberpakhtunkhwa Pakistana, *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 5 (6), 746-750 (2011).
48. Marja, P.K., Hopia, A., Vuorela, H., Rauha, J., Pihlaja, K., Kujala, T.S., Heinonen, M., Antioxidant activity of plant extracts containing phenolic compounds, *Journal of Agricultural Food Chemistry*, 47, 3954-3962 (1999).
49. Mantle, D., Gok, M.A., Lennard, T.W., Adverse and beneficial effects of plant extract on skin and skin disorders, *Adverse Drug Reactions and Toxicological Reviews.*, 20, 89-103 (2001).
50. Cuellar, M.J., Giner, R.M., Recio, R.M., Just, M.C., Manez, S., Cerda, S., Rios, J.L., Screening of antiinflammatory medicinal plants used in traditional medicine against skin diseases, *Phytotherapy Research*, 12, 18-23 (1998).
51. Prieto, J.M., Recio, M.C., Giner, S.M., Rios, J.L., Pharmacological approach to the pro and anti-inflammatory effects of *Ranunculus sceleratus* L., *Journal of Ethnopharmacology*, 89, 131-137 (2003).
52. Schinella, G.R., Tournier, H.A., Prieto, J.M., Rios, J.L., Buschiazzo, H., Zaidenbergi A., Inhibition of *Trypanosoma cruzi* growth by medicinal plant extracts, *Fitoterapia*, 73, 569-575 (2002).
53. Chi, Y., Yigin, Y., Sheng, Y., Effect and composition of organic acid of *Ranunculus ternati*, *Zhongyiyao Daxue Xuebao*, 23 (6), 365-367 (2007).
54. Zhou, Q., Yu, H., Effect of *Ranunculus ternate* saponins on apoptosis and mitochondria membrane potential in human colon carcinoma LoVo cells, *Zhonghua Zhongyiyao Xuekan*, 27 (5), 1079-1081 (2009).
55. Kondo, T., Timing of skin wounds, *Legal Medicine*, 9, 109-114 (2007).
56. Campos, M.G., Webby, R.F., Markham, K.R., Age-induced diminution of free radical scavenging capacity in bee pollens and the contribution of constituent flavonoids, *Journal of Agricultural Food Chemistry*, 51, 742-745 (2008).
57. Cowan, M.M., Plant products as antimicrobial agents. *Clinical Microbiology Reviews*, 564-582 (1999).

