

T.C.
BİTLİS EREN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

Ammi Visnaga BİLEŞENLERİNİN ACE İNHİBİTÖRÜ
OLARAK MOLEKÜLER KENETLEME SİMİLASYONU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Mehmet Sait KORKMAZ

DANIŞMAN
PROF. DR. FATİH ÇAĞLAR ÇELİKEZEN

TEMMUZ 2025

BİTLİS

T.C.
BİTLİS EREN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

Ammi Visnaga BİLEŞENLERİNİN ACE İNHİBİTÖRÜ
OLARAK MOLEKÜLER KENETLEME SİMİLASYONU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Mehmet Sait KORKMAZ
ORCID:0009-0006-0384-9538

DANIŞMAN
PROF. DR. FATİH ÇAĞLAR ÇELİKEZEN

TEMMUZ 2025

BİTLİS

T.C.
BİTLİS EREN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
YÜKSEK LİSANS TEZ ÇALIŞMASI
ETİK BEYANI

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisiyim. Hazırlamış olduğum “*Ammi Visnaga* Bileşenlerinin ACE inhibitörü olarak Moleküler Kenetleme Similasyonu” başlıklı tezde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi; tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu; tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi; kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı bildiririm. Ayrıca, bu çalışmada ELICIT, Wonders ve ChatGPT üretken yapay zekâ programlarından destek aldığımı beyan ederim. Çalışmanın hazırlığı aşamasında üretken yapay zekâ programlarından çeviri, ChatGPT DeepL, Wonders, ELICIT programlarından ise bilimsel makalelere erişim ve veri toplama desteği aldım. Üretken yapay zekâ programlarından aldığım bilgilerin doğruluğunu kontrol ettiğimi bildiririm. Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim. 21/07/2025

İmza

Mehmet Sait KORKMAZ

T.C.
BİTLİS EREN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
TEZ YAZIM KILAVUZU UYGUNLUK BEYANI

“*Ammi Visnaga* Bileşenlerinin ACE inhibitörü olarak Moleküler Kenetleme Similasyonu” başlıklı yüksek lisans tezi Bitlis Eren Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzuna uygun olarak hazırlanmıştır.

.../.../2025

Tezi Hazırlayan

Danışman

İmza

İmza

Mehmet Sait KORKMAZ

Prof. Dr. Fatih Çağlar ÇELİKEZEN

Kimya Anabilim Dalı Başkanı

İmza

Prof. Dr. Fatih Çağlar ÇELİKEZEN

T.C.
BİTLİS EREN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
TEZ ONAY SAYFASI

Bitlis Eren Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı öğrencisi Mehmet Sait KORKMAZ tarafından hazırlanan “*Ammi Visnaga* Bileşenlerinin ACE inhibitörü olarak Moleküler Kenetleme Similasyonu” adlı Yüksek Lisans ile ilgili tez savunma sınavı, 21/07/2025 tarihinde yapılmış ve tezin oy birliği ile kabul edilmesine karar verilmiştir.

JÜRİ:

İMZA

Danışman: Prof. Dr. Fatih Çağlar ÇELİKEZEN
(Bitlis Eren Üniversitesi)

Üye: Prof.Dr. Ercan SEYHAN
(Hasan Kalyoncu Üniversitesi)

Üye: Doç.Dr. Engin YILMAZ
(Bitlis Eren Üniversitesi)

Bitlis Eren Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Yönetim Kurulunun tarih ve sayılı kararıyla jüri tarafından kabul edilmiş bu çalışmanın yüksek lisans tezi olarak kabulü onaylanmıştır.

... /.../2025

Prof. Dr. Mehmet Bakır ŞENGÜL
Enstitü Müdürü

T.C.

Bitlis Eren Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

***Ammi Visnaga* BİLEŞENLERİNİN ACE İNHİBİTÖRÜ OLARAK MOLEKÜLER
KENETLEME SİMÜLASYONU**

Yüksek Lisans Tezi

Mehmet Sait KORKMAZ

Danışman: Prof. Dr. Fatih Çağlar ÇELİKEZEN

Temmuz 2025

ÖZET

Apiaceae familyasına ait bitkilerin büyük bir kısmı halk arasında geleneksel olarak çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. *A.visnaga* yaygın olarak hipertansiyon tedavisinde de kullanılsa da bu bitkinin ACE enzimi üzerine etkilerinin incelendiği çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bu amaçla sunulan çalışma, moleküler kenetlenme metoduyla *A.visnaga* ekstresinin ACE üzerine etkilerini incelemek için yapıldı. Bitki ekstrakt içeriği LC/MSMS ile belirlendi. Ekstrakt içeriğinde tespit edilen bileşikler ACE proteini ile kenetlendi. Tespit edilen bağlanma afinitesi sonuçları referans molekül Lisinopril ile karşılaştırıldı ve ZINC20 veri tabanı kullanılarak yeni ACE blokerleri tespit etmek için sanal tarama yapıldı. Çalışma sonunda rutin, isokersitrin, narengenin, luteolin ve kampferol'ün lisinoprilden daha etkili bağlanma afinitesine sahip olduğunu gösterdi. En etkili bağlanma gösteren rutin molekülüne ($\Delta G = -10.1$ kcal/mol) yapısal benzerlik gösteren bileşik ZINC000197227253 ID numaralı molekül olarak tespit edildi. Sonuç olarak, rutin ve ZINC000197227253 kompleksinin ACE inhibitörü olarak umut vaadeden bileşikler olabileceği belirlendi.

Anahtar Kelimeler: *Ammi Visnaga*, ACE, Moleküler Kenetlenme, hipertansiyon, Apiaceae.

Republic of Türkiye

Bitlis Eren University Graduate School

Department of Chemistry

**MOLECULAR DOCKING SIMULATION OF *Ammi Visnaga* COMPONENTS
AS ACE INHIBITORS**

Master's Thesis

Mehmet Sait KORKMAZ

Supervisor: Prof. Dr. Fatih Çağlar ÇELİKEZEN

July 2025

ABSTRACT

Most of the plants belonging to the Apiaceae family are traditionally used in the treatment of various diseases. Although *A.visnaga* is widely used in the treatment of hypertension, studies examining the effects of this plant on ACE enzyme are very limited. For this purpose, the present study was carried out to investigate the effects of *A.visnaga* extract on ACE by molecular docking method. Plant extract content was determined by LC/MSMS. The compounds detected in the extract content were docked with ACE protein. The binding affinity results were compared with the reference molecule Lisinopril and virtual screening was performed to identify new ACE blockers using the ZINC20 database. The study showed that rutin, isocercitrin, narengenin, luteolin and campferol had more effective binding affinity than lisinopril. The compound with structural similarity to the rutin molecule showing the most effective binding ($\Delta G=-10.1$ kcal/mol) was identified as molecule with ID number ZINC000197227253. As a result, it was determined that rutin and ZINC000197227253 complex may be promising compounds as ACE inhibitors.

Keywords: *Ammi Visnaga*, ACE, Molecular docking, hypertension, Apiaceae.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tez çalışmam süresince bilgi, deneyim ve desteğini daima yanımda hissettiren, her aşamada yol gösterici katkılarda bulunan danışmanım Sayın Prof. Dr. Fatih Çağlar ÇELİKEZEN'e en içten teşekkürlerimi sunarım. Tez çalışmamızda sağladığı kıymetli katkılardan dolayı Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Öğretim Elemanı Sayın Dr. Mehmet FIRAT'a da teşekkür ederim. Ayrıca Bitlis Eren Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi İstatistik Bölümü Öğretim Üyesi Doç.Dr. Fahrettin ÖZBEY'e tez çalışmama yaptığı katkılardan dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Araştırma sürecinde sabırları, anlayışları ve manevi destekleriyle her zaman yanımda olan sevgili eşim Meryem ile çocuklarım Nisanur, Ahmet ve Semih'e minnettarlığımı ifade etmek isterim. Eğitim hayatım boyunca bana rehberlik eden, genç yaşta kaybetmiş olmanın derin üzüntüsünü taşıdığım kıymetli ağabeyim Cafer KORKMAZ'ı da rahmetle ve özlemle anıyor, teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	I
ABSTRACT	II
TEŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
ÇİZELGELER DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
KISALTMALAR	VIII
1 GİRİŞ	1
1.1 Umbelliferae (Apiaceae) Familyası	2
1.1.1 <i>A. visnaga</i> L.....	3
1.1.2 <i>A.visnaga</i> Bitkisinin Medikal Kullanımı	4
1.2 Enzimler: Yapısı, İşlevi ve Önemi	4
1.2.1 Enzimlerin Genel Özellikleri	5
1.2.2 Enzimlerin Yapısı ve Bileşenleri	5
1.2.3 Enzim Sınıflandırması	5
1.3 Enzim İnhibisyonu: Mekanizmalar ve Etkileri	6
1.3.1 Dönüşümsüz İnhibisyon	6
1.3.2 Dönüşümlü İnhibisyon.....	6
1.4 Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi (RAAS)	6
1.5 ACE ve Yapısal Özellikleri	7
1.6 Hipertansiyon: Epidemiyoloji ve Etiyoloji.....	8
1.7 Hipertansiyonun Sınıflandırılması ve Etiyolojisi.....	8
1.8 ACE ve Esansiyel Hipertansiyondaki Rolü	9
1.8.1 Anjiyotensin II'nin Fizyolojik Etkileri	9
1.9 ACE İnhibitörleri ve Farmakolojik Etkileri	10
1.10 Moleküler kenetlenme (Molecular Docking)	11
1.10.1 Moleküler Kenetlenme Yazılımları	12
2 ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR	14
3 MATERYAL VE YÖNTEM	16
3.1 MATERYAL.....	16
3.1.1 Bitki Materyali.....	16
4 YÖNTEM.....	18
4.1 Bitki Ekstraktının Hazırlanması	18
4.2 LC-MSMS analizi	18

4.2.1	ZINC Veritabanı.....	19
4.3	Moleküler Kenetlenme Analizleri	21
4.3.1	Bileşik Yapılarının Elde Edilmesi	21
4.3.2	Proteinin Hazırlanması.....	21
4.3.3	Kenetlenme Çalışmaları	22
4.3.4	PyRx Moleküler Kenetleme Programı	23
4.3.5	Molinspiration Chemoinformatics	24
4.3.6	Temel Bileşen Analizi (PCA)	25
4.3.7	Yazılım ve Uygulama Ortamı.....	26
5	BULGULAR	27
6	TARTIŞMA ve SONUÇ	42
	KAYNAKLAR.....	49

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 5.1. <i>A. visnaga</i> ekstraktının LC-MSMS kantitasyon Sonuçları.....	27
Çizelge 5.2. Moleküler Kenetlenme Analiz sonuçları.....	32
Çizelge 5.3. ZINC20 veritabanı sanal tarama en iyi sonuç listesi.	34
Çizelge 5.4. ZINC20 sanal tarama sonucunda belirlenen en düşük bağlanma afinitesine sahip 30 molekül, Lisinopril ve Rutin'in LogP, Hacim, Molekül ağırlığı (Ma), TPSA ve ΔG değerleri	39



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3.1. <i>Ammi visnaga</i> Batman Kozluk Karpuzlu köyünde toplandığı yer (▲).	16
Şekil 3.2. <i>A. visnaga</i> 'nın doğal ortamdaki görünümü.	17
Şekil 4.1. LC-MSMS sistemi numune bilgi ekranı.	19
Şekil 4.2. a) Zinc20 veritabanı ve b) sanal tarama sonuç ekranı görüntüsü.	20
Şekil 4.3. ACE (PDB ID:1O86) protein yapısının Ramachadran grafiği.	21
Şekil 4.4. a) Rutin molekülünün 2D yapısı, b) Lisinopril molekülünün 2D yapısı c) Lisinopril (pembe) ve Rutinin (yeşil) süperpozisyonu (RMSD:1.2703 Å ⁰)	22
Şekil 4.5. ΔG Bağlanma Enerjisi Formülüzasyonu (Ulular, 2023).	23
Şekil 4.6. PyRx kullanıcı arayüzü	24
Şekil 4.7. Molinspiration kullanıcı arayüzü.	25
Şekil 5.1. <i>A.visnaga</i> 'nın ekstraktının fenolik içeriği.	27
Şekil 5.2. Lisinopril ile ACE kompleksinin 3D, 2D ve Hidrojen bağı alıcı verici bölgelerinin görünümü (ΔG=-7.2 kcal/mol; Ki=5.206 µM).	28
Şekil 5.3. Rutin-ACE kompleksinin 3D, 2D ve Hidrojen bağı alıcı verici bölgelerinin görünümü (ΔG=-10.1 kcal/mol; Ki=0.038 µM).....	28
Şekil 5.4. Narengenin-ACE kompleksinin 3D, 2D ve Hidrojen bağı alıcı verici bölgelerinin görünümü (ΔG=-8.3 kcal/mol, Ki=0.811 µM).	29
Şekil 5.5. t-ferulik asit-ACE kompleksinin 3D, 2D ve Hidrojen bağı alıcı verici bölgelerinin görünümü (ΔG=-6.3 kcal/mol, Ki=23.82 µM).	29
Şekil 5.6. Luteolin-ACE kompleksinin 3D, 2D ve Hidrojen bağı alıcı verici bölgelerinin görünümü (ΔG=-8.6 kcal/mol, Ki=0.488 µM).....	30
Şekil 5.7. İsofersitrin-ACE kompleksinin 3D, 2D ve Hidrojen bağı alıcı verici bölgelerinin görünümü (ΔG=-8.8 kcal/mol, Ki=0,348 µM).	30
Şekil 5.8. Kamferol-ACE kompleksinin 3D, 2D ve Hidrojen bağı alıcı verici bölgelerinin görünümü (ΔG=-8.2 kcal/mol, Ki=0.960 µM))......	31
Şekil 5.9. p-kumarik asit-ACE kompleksinin 3D, 2D ve Hidrojen bağı alıcı verici bölgelerinin görünümü (ΔG=-6.2 kcal/mol, Ki=28.204 µM)	31
Şekil 5.10. Rutin ve Lisinoprili içeren PCA dağılım grafiği	41

KISALTMALAR

ACE2	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
FDA	: Food ve Drug Administration
LC-MSMS	: Liqoid Choramtography-Mass Spectrometry
mRNA	: Messenger Ribonükleik asit
RAAS	: Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi
RMSD	: Root Mean Square Deviation
TEMĐ	: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
WHO	: World Heth Organization

1 GİRİŞ

Hipertansiyon; kan basıncının sürekli yüksek seyri ile bilinen kronik bir hastalıktır (Üstü&Kılıç, 2012). Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'ne göre “kalp rahatsızlıklarına bağlı ölümlerin %45'i, inmeye bağlı ölümlerinin %51'i gerçekleşme sebebi hipertansiyondur.” (Akan vd., 2016). Yaşadığımız çevre itibari ile sık karşılaştığımız bir durum olan hipertansiyon hasta sayısı WHO verilerine göre 2025 yılında 1,56 milyar olacağı ve hipertansiyon sıklık oranında % 29,2 olacağı öngörülmektedir (WHO,2024).

Hipertansiyon, tedavi edilmediğinde birçok önemli organda ciddi hasarlara neden olabilir. Özellikle böbrekler, kalp ve beyin gibi organlardaki damar yapılarında bozulma meydana gelir (Vasan vd., 2002). Bu bozulmaların en çok görüldüğü rahatsızlık durumu böbrek yetmezliği, kalbin ana pompalama bölümlerinin sertleşmesi sonucu kalbin kanı pomlayamaması kalbi besleyen ve beslemeyen diğer damarların daralması (koroner arter, preferik arter), gözde kan damarlarının hasar görmesi sonucu gözde bozulma ve felç rahatsızlığıdır. Çoğu hipertansiyon hastası nedeni saptanamayan hipertansiyon türüne (esansiyel hipertansiyon) maruz kalır (Vasan vd., 2002). Sadece % 10-15' in de sebebi bilinen hipertansiyon türü (sekonder hipertansiyon) mevcuttur. Hastalarda görülen bazı rahatsızlıklar, sekonder hipertansiyona neden olan durumlardandır. Mesela böbrek damar hastalıkları (renovasküler hastalıklar), kronik böbrek yetmezliği, aort damarının doğumsal daralması, böbrek üstü bezleri ile ilgili tümörler, bazı hormonal bozukluklar ile aldosteron hormonunun fazla salgılandığı durumlar (hiperaldosteronizm) örnek verilebilir. Genel olarak hipertansiyonun ortaya çıkışında birçok faktör rol oynar. Kalıtsal yatkınlık, psikolojik stres, çevresel koşullar ve beslenme alışkanlıkları bu hastalığın gelişiminde önemli etkenler arasında sayılabilir (Vasan vd., 2002).

Hipertansiyon tedavisi için kullanılan ilaç grupları, ACE inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri, diüretikler alfa-beta blokerler, diüretikler, kalsiyum kanal blokerleri ve santral atkili ilaçlardır. Bu ilaçlar kullanılırken baş ağrısı, göğüs ağrısı, yorgunluk, ve öksürük gibi yan etkilerdir görülebilmektedir (Vrijens vd.,2008). Bunun yanında, ACE inhibitörleri bradikinin yıkımını da azalttıkları için kandaki bradikinin düzeyleri yükselmektedir. Bradikinin kan basıncını düşürücü etkisi ile bronkospazm (bronşlardaki kasılma), kuru öksürük, şişlik ve bağışıklık sistemindeki reaksiyonlar gibi istenmeyen durumlara neden olabilmektedir. ACE İnhibitörü kullanan hastaların %5 ile %20 aralığında kuru öksürük bildirilmiştir (Matchar vd., 2008). Kuru öksürük özellikle ramipril kullanımı ile daha sık karşılaşılmakta ve bu sıklık kadınlarda daha da fazladır.

ACE inhibitör sınıfındaki moleküllerden kaptopril molekülleri yapısında sülfür grubu içermesi nedeni ile bu tür ACE inhibitörü içeren ilaç kullanımında çeşitli yan etkiler görülebilmektedir. Bunların başında tat alma bozukluğu, döküntü ve az da olsa vücudu savunma mekanizmasının zayıf olması (nötropeni)'dir. Ayrıca tüm ACE inhibitörü ilaçlar fetüse zarar verdikleri (fetotoksik) etki için gebelikte kullanılması önerilmemektedir (ONTARGET investigators vd., 2008). Kaptopril yapısında içerdiği sülfür (-SH) grubu nedeniyle ciltte döküntü, tat alma bozukluğu ve az düzeyde nötropeni (beyaz kan hücre sayısının azalması) gibi yan etkilerin görülmesine neden olabilir (ONTARGET investigators vd., 2008)

Bitki bazlı tedavi yaklaşımları, geleneksel olarak kullanılan ilaçlardan kaynaklanan yan etkilere sebep olmadıklarından hipertansiyon tedavisinde dikkat çekmektedirler (Calviño vd., 2016; Verma vd., 2010). Polifenoller, yağ asitleri, organo-sülfür bileşikler ile alkaloidler gibi bitkilerden elde edilen çok sayıda bileşik hem de *in vitro* çalışmalarda antihipertansif potansiyel sergilemiştir (Butnariu vd., 2023). Bu yapılar oksidatif stresi azaltarak, renin-anjiyotensin sistemini düzenleyerek ve vazorelaksasyonu destekleyerek çalışır (Butnariu vd., 2023). Geleneksel olarak kullanılan şifalı bitkiler yıllardan beri hipertansiyon tedavisinde kullanılmakta ve yakın zamanda yapılan çalışmalar bu bitkilerin etkinliğini doğrulamakta ve etki mekanizmalarını aydınlatmaya çalışmaktadır (Kamyab vd., 2021; Verma vd., 2010).

Bitkisel tedavilere olan ilginin günümüzde artış göstermesi hipertansiyonun tedavisinde yeni ve etkili yaklaşımlar geliştirme potansiyeline sahiptir. Bu amaçla, sunulan çalışmada *Ammi visnaga* (*A. visnaga*) bitkisinin hipertansif etkisini *in silico* ortamda belirlemek amacıyla moleküler kenetlenme işlemleri gerçekleştirildi. Bitki içeriği LC/MSMS yöntemi ile belirlenerek yapısındaki bileşikler ACE ile kenetlendi. Ayrıca ZINC veritabanı ile sanal tarama gerçekleştirilerek muhtemel inhibitör aday molekülleri belirlendi.

1.1 Umbelliferae (Apiaceae) Familyası

Şemsiye şeklindeki çiçek yapılarıyla bilinen bu aile, genellikle aromatik ve bazı türleri zehirli olan otsu bitkilerden oluşmaktadır (Manyas, 2023). Umbelliferae familyası, botanik dünyasında geniş bir araştırma alanına sahiptir ve dünya çapında özellikle ılıman ve tropik yüksek rakımlı bölgelerde yaygın olarak bulunur (Erkan, 2008). Bu familya, karakteristik çiçek durumu, meyve yapısı ve kimyasal bileşenleri açısından dikkat çekici olup, çiçekleri bileşik umbella formunda görülmektedir (Erkan, 2008). İnsanlar tarafından

besin, baharat, hayvan yemi ve parfümeri gibi çeşitli alanlarda kullanılan birçok türü bulunmaktadır. Türkiye'de kültürü yapılan önemli türler arasında *Daucus carota* (havuç), *Apium graveolens* (kereviz), *Foeniculum vulgare* (rezene), *Petroselinum crispum* (maydanoz), *Anethum graveolens* (dereotu), *Coriandrum sativum* (kişniş), *Carum carvi* (Karaman kimyonu), *Pimpinella anisum* (anason) ve *Cuminum cyminum* (kimyon) yer almaktadır (Yıldız & Aktoklu, 1987).

Apiaceae familyasının araştırma alanı oldukça geniştir. Morfolojik ve anatomik incelemelerden kimyasal ve farmakolojik çalışmalara kadar birçok disiplin, bu bitkileri incelemeye devam etmektedir. Apiaceae familyasının üyelerinin yapısında ekonomik ve sağlık açısından büyük öneme sahip ve sekonder metabolitler açısından da zengin olan flavanoidler, kumarinler, asetilenik bileşikler, seskiterpen laktonlar ve uçucu yağlar gibi bileşenler içermektedir. Türkiye’de Apiaceae bitkileri ile yapılan kimyasal çalışmalar Türkiye Florası’nın 11. cildinde özetlenmiştir (Güner vd., 2000).

Farmakolojik olarak incelendiğinde bu bitkiler potansiyel ilaç kaynağı olan fitokimyasallar açısından zengindir. Bazı türleri iyi bir uçucu yağ kaynağıdır. Apiacea türlerinin tohumlarındaki esansiyel yağlarda yüksek farmasötik aktiviteye sahip, çeşitli kimyasal sınıflara ait 760’tan çok çeşitli moleküller bulunmuştur (Manyas,2023). Bu bitkiler gıda olarak ta sıkça tüketilmekte, özellikle baharat olarak çeşitli formülasyonlarda yer almaktadır (Tunçtürk & Özgökçe, 2015). Etnomedikal kullanımlar açısından bakıldığında, familyanın bazı bitkileri geleneksel olarak sindirim solunum ve üremi gibi bazı sistemlere bağlı hastalıkların tedavisinde geleneksel olarak kullanılmaktadır (Aćimović & Kostadinovie, 2015).

1.1.1 *A. visnaga* L.

Ammi visnaga L. (*A. visnaga*), Apiaceae ailesine ait olup geniş bir coğrafi yayılıma sahiptir. Özellikle Güney Anadolu, Yakın Doğu, Kuzey Afrika ve Mısır’da yetişmektedir (Tanker & Tanker, 1998). Bitkinin ekstraktları ve aktif bileşenleri ilaç endüstrisinde yaygın olarak kullanılmakta olup, geleneksel ve modern tıpta geniş bir uygulama alanı bulmaktadır (Manyas, 2023). Özellikle meyvesi, farmakolojik açıdan dikkat çekici bileşenler içermekte ve tıbbi amaçlarla değerlendirilmektedir. *A. visnaga*, bir yıllık veya nadiren iki yıllık otsu bir bitkidir. Gövdesi silindirik, dik, tüysüz ve yoğun yapraklı olup 130 cm’ye kadar uzunluk gösterebilir. Kök sistemi, silindirik kazık kök formunda olup 50 cm’ye kadar ulaşan ve kahverengimsi renk taşıyan bir yapıya sahiptir. Yaprakları, pinnate veya oval şeklinde olup, ince doğrusal segmentlerden oluşmaktadır.

Çiçekler, beyaz renkli umbel yapıdadır ve 6-10 cm çapında çiçek salkımlarını oluşturur (Manyas, 2024). Meyve verme aşamasında, çiçek sapları sertleşerek karakteristik bir kapanma gösterir. Bu özelliği nedeniyle halk arasında "kürdanotu", "dişotu", "kılır" veya "hılitan" gibi isimlerle bilinmektedir (Tanker & Tanker, 1998).

1.1.2 *A.visnaga* Bitkisinin Medikal Kullanımı

Bitkilerin tıbbi amaçlarla kullanımı antik çağlardan bu yana bilinen bir uygulamadır. *A. visnaga*, kaynatılarak ve-veya toz haline getirilerek, geleneksel olarak böbrek sancıları (renal kolik), anjinal semptomlar ve karın krampları gibi durumlarda tedavi edici olarak kullanılmıştır (Manyas, 2023). Özellikle astım, spastik bronşit ve idrar taşları ile ilişkili hastalıkların postoperatif destekleyici tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir (Manyas, 2023). Bitkinin antispazmodik, vazodilatör, antidiyabetik ve böbrek taşı önleyici etkileri içerdiği piran bileşikler sayesinde farmakolojik olarak desteklenmektedir (Khalil vd., 2020). Güneydoğu Anadolu bölgesinde, özellikle Diyarbakır-Batman yöresinde, *A. visnaga*'nın suda kaynatılarak tüketilmesi böbrek taşlarının aşındırılması ve vücuttan atılmasını desteklediği şeklinde yaygın bir inanış bulunmaktadır. Bitkinin içerdiği visnagin, khellin ve khellolglukozid bileşenleri, kalp, akciğer ve üriner sistem üzerinde etki göstermektedir (Greinwald & Stoberneck, 1990). Bu bileşiklerin angina pectoris, kalp kası düzensizlikleri ve vazodilatör etkiler açısından değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur (Khalil vd., 2020).

A. visnaga, Orta Doğu'da halk hekimliğinde özellikle böbrek rahatsızlıkları için yaygın olarak kullanılmaktadır. Meyve dekoksionunun, böbrek koliği, nefrolitiazis ve üriner enfeksiyonlar gibi hastalıkların tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir (Khalil vd., 2020). Yapılan çalışmalar, bitkinin içerdiği khellin ve visnagin bileşenlerinin oksalat oluşumunu engelleyerek, idrar pH'nı artırdığını ve böbrek epitel hücrelerini koruduğunu ortaya koymuştur (Khalil vd., 2020). *A. visnaga*'nın vazodilatör özellikleri, farmakolojik araştırmalarda kanıtlanmış olup anjina pektoris tedavisinde, bronkodilatör ve koroner vazodilatör olarak kullanıldığı belirtilmektedir (Khalil vd., 2020).

1.2 Enzimler: Yapısı, İşlevi ve Önemi

Enzimler, biyolojik sistemlerde kimyasal reaksiyonları hızlandıran biyokatalizörlerdir. Tarih boyunca yoğurt, peynir ve şarap üretiminde kullanılmıştır. Jakob Berzelius, 1825 yılında nişasta sindirimi üzerinde yaptığı çalışmalarla enzimlerin rolünü keşfetmiştir. Wilhelm Kühne ise 1878'de "enzim" terimini ortaya atmış ve bu kelimenin Yunanca "mayalanmak" anlamına geldiğini belirtmiştir. Daha sonra, Alman

fizyolojist Eduard Buchner, fermentasyonun canlı hücreler olmadan da gerçekleştiğini göstermiş ve 1907'de Nobel Kimya Ödülü'nü kazanmıştır (Hammamchi, 2014).

1.2.1 Enzimlerin Genel Özellikleri

Enzimler, yalnızca canlı hücrelerin varlığında aktif olabilen ve yüksek sıcaklığa maruz kaldığında özelliklerini kaybeden moleküllerdir. Optimum sıcaklık ve pH koşullarında reaksiyonları yüksek hızda gerçekleştirirler (Ası, 1999).

Çoğunluğu protein yapılıdır.

Reaksiyon sırasında kimyasal değişime uğramazlar.

Belirli bir substrata spesifik olarak bağlanarak etki gösterirler.

Aktivasyon enerjisini düşürerek reaksiyonları hızlandırırlar.

Çevresel faktörlerden etkilenebilir ve bazı durumlarda yapısal bozulmalara uğrayabilirler (Burtis & Ashwood, 2005).

Enzimler hayvan, bitki ve mikroorganizmalarda sentezlenir ve biyolojik sistemlerin devamlılığı için kritik rol oynar. Her enzim belirli bir substrata spesifik olarak bağlanarak katalizlediği reaksiyonları gerçekleştirir (Krajewska, 2004; Aehle, 2004).

1.2.2 Enzimlerin Yapısı ve Bileşenleri

Enzimlerin yapısında proteinler, vitaminler, metal iyonları ve mineral maddeler bulunur. Bu bileşenler, enzimin fonksiyonel aktivitesini belirler. Apoenzim, enzimin protein kısmıdır ve substratı tanımlayan bölgeyi içerir. Koenzim, genellikle vitamin kaynaklıdır ve reaksiyonun gerçekleşmesini sağlar. Metal iyonları ve mineral maddeler, enzim aktivitesini düzenleyerek katalitik etkinliğini artıran faktörlerdir. Kofaktör, metal iyonu içeren koenzimler için kullanılan özel bir terimdir. Enzim-substrat etkileşimi anahtar-kilit modeliyle açıklanır. Apoenzim ve koenzim birbiriyle bağlandığında, ortaya haloenzim adı verilen aktif yapı çıkar (Tüzün, 2005). Enzimin aktif bölgesine bağlanan substrat, enzim-substrat kompleksini oluşturur ve reaksiyon sonunda ürün oluşarak ortamdan ayrılır. Enzim, yeni bir substrata bağlanarak tekrar kullanılabilir (Özdiç, 2019).

1.2.3 Enzim Sınıflandırması

Enzimler katalizledikleri reaksiyon tiplerine göre aşağıdaki gruplara ayrılır:

Oksidoredüktazlar: Elektron transferi sağlayan redoks reaksiyonlarını katalizler.

Transferazlar: Moleküller arasında kimyasal grup transferini gerçekleştirir.

Hidrolazlar: Hidroliz reaksiyonlarını katalize ederek bağları parçalar.

Liyazlar: Oksidasyon veya hidroliz olmadan substratlardan bazı grupları uzaklaştırır.

İzomerazlar: Molekül içi düzenlemeler yaparak izomer dönüşümünü sağlar.

Ligazlar: Enerji gerektiren bağ oluşum reaksiyonlarını katalizler (Kılınç, 2011).

1.3 Enzim İnhibisyonu: Mekanizmalar ve Etkileri

Enzim aktivitelerinin uygun bileşikler tarafından azaltılması, yavaşlatılması veya durdurulması işlemine enzim inhibisyonu denmektedir. Burada görevli bileşikler de inhibitördür. İnhibitörler, biyolojik sistemlerde kontrol mekanizması görevini yürütür (Keha & Küfrevioğlu, 1997).

1.3.1 Dönüşümsüz İnhibisyon

Enzim aktivitesini kalıcı olarak durduran inhibitörler dönüşümsüz inhibitörlerdir. Bunlar enzimle meydana getirdiği güçlü kimyasal etkileşimlerle veya ayrışmaları zor olan kompleks yapılar meydana getirerek bu görevini yürütür (Segel, 1975).

1.3.2 Dönüşümlü İnhibisyon

Dönüşümlü inhibisyonunda, inhibitör enzimle etkileşime girerek geçici bir durdurma sağlar. İnhibitör ortamdan uzaklaştırıldığında enzim yeniden aktif hale gelir (Keha & Küfrevioğlu, 1997). Dönüşümlü inhibisyon şu alt gruplara ayrılır:

- *Yarışmalı inhibitörler:* Substrata benzer yapıdadır ve aktif bölgeye bağlanarak substrat ile rekabet eder.
- *Yarışmasız inhibitörler:* Enzimin farklı bir bölgesine bağlanır ve substrat konsantrasyonundan bağımsız olarak aktiviteyi düşürür (Telefoncu, 1986).

1.4 Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi (RAAS)

Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi (RAAS), kan basıncı ve sıvı dengesinin düzenlenmesi açısından hayati bir rol oynayan hormonal bir mekanizmadır (Carretero, 2000).

Renin, böbrekte jukstaglomeruler hücreler tarafından salgılanan ve pre-prorenin olarak sentezlenen bir enzimdir. Golgi cisimciği içinde prorenine dönüşerek hücre dışına salgılanır (Vollmer vd., 2001). Renin, anjiyotensinojeni enzimatik olarak parçalayarak

anjiyotensin I oluşturur. Daha sonra akciğer damar endotelinde bulunan ACE tarafından anjiyotensin II'ye çevrilir (Beevers vd., 2001).

Anjiyotensin II, vazokonstriktör etkisi ile kan basıncını artıran gl bir bileşiktir ve hipertansiyon patogenezinde merkezi bir rol oynar. RAAS, hem hipertansif hem de normotansif bireylerde kan basıncının düzenlenmesinde kritik bir mekanizmadır. Hipertansif bireylerde plazma renin düzeyinin yüksek olabilmesi, nefrolojik heterojenite ve esansiyel hipertansiyon mekanizmalarıyla açıklanmaktadır (Urata vd., 1993).

1.5 ACE ve Yapısal zellikleri

ACE, anjiyotensin I'i anjiyotensin II'ye eviren ve bradikinin, nörokinin A gibi bileşikleri inaktive eden çinko içeren bir metallopeptidazdır (Arbustini vd., 1996; Ehlers & Riordan, 1989). ACE'nin temel görevi kan basıncı düzenlenmesi olup, kalp, böbrek, akciğer ve beyin gibi birçok organda ifade edilir (Sayed Tabatabaei vd., 2006). ACE2, N-terminalinde peptidaz M2 ve C-terminalinde kolektin renal amino asit taşıyıcı alan içeren bir proteindir. En fazla ince bağırsak enterositlerinde, akciğer alveoler epitel hücrelerinde ve damar endotelinde bulunur. ACE2'nin mRNA ekspresyonu ayrıca beyin bölgelerinde, özellikle serebral korteks ve hipotalamusta da tespit edilmiştir (Yan vd., 2020). ACE'nin kan basıncı düzenlemesi üzerindeki etkisi, başta akciğer endotel hücreleri, glomerüller ve jukstaglomerüler aparatıta yoğun olarak görülmektedir (Ehlers & Riordan, 1989).

ACE inhibitörleri, akciğerlerde yer alan ACE'yi rekabetçi şekilde bloke ederek etkilerini gösterir. Bu ilaç grubu; anjiyotensin II üretimini engelleyerek damarların daralmasını (vazokonstriksiyon) azaltır ve aynı zamanda bradikinin düzeyini artırarak damarların genişlemesine (vazodilatasyon) katkı sağlar. Bu etkiler sonucunda vücutta su ve sodyum tutulumu azalır, bu da kan basıncının düşmesine yardımcı olur (Alp vd., 2018).

ACE inhibitörü kullanımı sonucu tuz kısıtlaması nedeniyle hipovolemi gelişen, diüretik kullan bireylerde ve kalp yetmezliği olanlarda en sık görülen yan etki tansiyon düşmesidir (hipotansiyon)dur. Neredeyse tüm ACE inhibitörlerinde görülebilir. Bu durum nedeniyle hastaların %1,7'sinde bu sebepten ilaç kesilmesi bildirilmiştir (ONTARGET investigators vd., 2008).

ACE inhibitörleri kan basıncını düşürmeleri nedeniyle hipotansiyon olayı çok sık karşılaşılan yan etkilerden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Tuz kısıtlaması nedeniyle vücut sıvısı azalmış bireylerde, kalp yetmezliği bulunanlarda ve diüretik ilaçlar kullanan bireylerde ilk dozdan sonra daha belirgin şekilde ortaya çıkabilir. Neredeyse tüm ACE inhibitörlerinde karşılaşabiliriz. ONTARGET investigators'ın yaptığı çalışmada

hipotansiyon yüzünden ramipril kullanan hastaların %1,7 sinde ilacın kesildiği bildirilmiştir (ONTARGET investigators vd., 2008).

1.6 Hipertansiyon: Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Hipertansiyon, yetişkinlerde sistolik kan basıncının 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının 90 mmHg veya daha yüksek olması ile karakterize edilen bir klinik durumdur (Özgen, 2010). Kardiyovasküler komplikasyonları kesin bir sınırla belirlemek mümkün olmasa da hasta yönetiminde bu parametrelerin takibi gereklidir. Hipertansiyon, dünyada ve Türkiye’de en yaygın halk sağlığı sorunlarından biri olarak kabul edilmektedir. 2007 yılında Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) yapılan çalışmalarda, hipertansiyon prevalansı %31,1 olarak belirlenmiş ve ülkede 63,3 milyon hipertansif birey olduğu tespit edilmiştir (Thomas, 2007). Dünya genelinde ise 2000 yılı itibarıyla erişkin nüfusun %26,4’ü hipertansiyon tanısı almış olup, bu oranın 2025 yılında % 29,2’ye ulaşması beklenmektedir (Kearney, 2004).

Türkiye’de yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre, hipertansiyon prevalansı erişkin nüfusta yüksek düzeylerde dir. PatenT-2 çalışması (Türkiye Hipertansiyon Prevalans, Farkındalık, Tedavi ve Kontrol çalışması) verilerine göre hipertansiyon prevalansı % 30,3 olarak bildirilmiştir; bu oran erkeklerde % 28,4, kadınlarda ise % 32,3 olarak kaydedilmiştir (Altun vd., 2012). TEMD (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği) Hipertansiyon Çalışması, Türkiye’de hipertansiyon prevalansının % 36,5 olduğunu raporlamıştır. Aynı çalışmada prehipertansiyon oranı % 22,1 olarak saptanmıştır (TEMD, 2019). WHO 2019 yılı verilerine göre, Türkiye’de 30–79 yaş arası erişkinlerde hipertansiyon sıklığı yaklaşık %40 düzeyindedir. Bu yaş grubunda 13,8 milyon kişinin hipertansiyon hastası olduğu, ancak bunların sadece 8,7 milyonunun hastalığının farkında olduğu bildirilmiştir (WHO, 2021). Yaş ilerledikçe hipertansiyon riski artmakta olup, 70–79 yaş grubunda hipertansiyon prevalansı % 85,2’ye kadar yükselmektedir (Altun vd., 2012). Bölgesel dağılıma bakıldığında Karadeniz, İç Anadolu ve Akdeniz bölgelerinde hipertansiyon prevalansının daha yüksek olduğu, Ege ve Güneydoğu Anadolu’da ise daha düşük oranlar görüldüğü belirlenmiştir (TEMD, 2019).

1.7 Hipertansiyonun Sınıflandırılması ve Etiyolojisi

Hipertansiyon primer (esansiyel/idiyopatik) ve sekonder (nedeni bilinen) hipertansiyon olarak ikiye ayrılmaktadır. Esansiyel hipertansiyon, herhangi bir belirgin patolojik neden olmadan ortaya çıkan yüksek kan basıncı durumudur ve hipertansif hastaların % 90’ı bu gruba dahildir (Kaplan & Vigor, 2010). Sekonder hipertansiyon ise

böbrek hastalıkları, endokrin bozukluklar, kardiyovasküler hastalıklar gibi belirli bir nedenin bulunmasıyla karakterize edilir ve genç yaşlarda daha sık görülmektedir (Kaplan & Vigor, 2010).

Esansiyel hipertansiyonun gelişim sürecinde ve nedenleri arasında obezite, insülin direnci, yüksek tuz tüketimi, alkol alımı, sedanter yaşam tarzı, stres ve düşük potasyum/kalsiyum tüketimi gibi birçok faktör bulunmaktadır (Carretero & Oparil, 2000; Vollmer vd., 2001). Ayrıca genetik yatkınlık da hipertansiyon gelişiminde önemli bir faktördür (Kolcu & Ergün, 2017).

Son zamanlarda yapılan araştırmalar, bebeğin ana rahmindeki gelişme geriliği ve düşük doğum ağırlığı bulunan bireylerin hipertansiyon, obezite ve kardiyovasküler hastalık gelişme riskinin daha yüksek olduğunu göstermiştir (Beevers vd., 2001; Lurbe vd., 2001).

1.8 ACE ve Esansiyel Hipertansiyondaki Rolü

ACE, endotelial ve epitelyal hücrelerde yaygın bulunan bir çinko metalloproteinazdır ve kan basıncının düzenlenmesi açısından hayati bir role sahiptir. ACE'nin iki farklı formu bulunmaktadır:

- Yüksek moleküler ağırlıklı form (170 kDa)
- Düşük moleküler ağırlıklı form (90 kDa) (Sayed-Tabatabaei vd., 2006; Oğuz, 2009).

ACE, RAAS içerisinde kritik bir işlev görerek, anjiyotensin I (Anj I)'i anjiyotensin II (Anj II)'ye dönüştüren temel enzimdir. Bu dönüşüm, Anj I'den iki aminoasit ayrılmasıyla gerçekleşir ve RAAS'ın en önemli aktif bileşenlerinden biri olan Anj II'nin oluşumuna yol açar (Sayed-Tabataei vd., 2006).

1.8.1 Anjiyotensin II'nin Fizyolojik Etkileri

Anjiyotensin II, güçlü bir vazokonstriktör olup, birçok fizyolojik süreçte kritik rol oynar:

- Kan damarlarının daralmasını sağlayarak kan basıncını artırır.
- Aldosteron salınımını uyarak böbreklerde sodyum ve su tutulmasını artırır.
- Hücre proliferasyonunu ve inflamatuvar yanıtları etkileyerek vasküler yeniden şekillenme süreçlerinde rol oynar.

Bu süreçler, özellikle hipertansiyonun patofizyolojisi açısından önemlidir. Esansiyel hipertansiyon durumunda, ACE aktivitesinin yükselmesiyle Anj II'nin fazla üretilmesi, kan basıncının kronik olarak yükselmesine neden olabilir (Sayed-Tabataei vd., 2006).

1.9 ACE İnhibitörleri ve Farmakolojik Etkileri

ACE, renin-anjiyotensin sisteminde (RAS) bulunan kritik bir enzim olarak kan basıncı kontrolünde önemli rol oynar (Korhonen & Pihlanto, 2006; Beermann & Hartung, 2013). RAS'ın etkileri baskılamaya yönelik yapılan çalışmalarda 1965 yılında yılan zehirinden edilen bir peptitin bradikinin yıkımını engellediğini bildirmişlerdir (Ferreira, 1965).

İlk ACE inhibitörü, Squibb Laboratuvarlarında geliştirilen teprotid veya SQ20881 olarak isimlendirilmiştir (Ondetti vd., 1971). ACE'nin daha iyi tanımlanması ile ilk oral ACE inhibitörü olan kaptopril, 1981'de FDA onayı alarak hipertansiyon tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (Ondetti vd., 1977).

ACE inhibitörleri, farmakokinetik özelliklerine göre üç sınıfa ayrılır:

1. Kaptopril benzeri ilaçlar: Gastrointestinal yolla emilir ve metabolik değişime uğrar.
2. Ön ilaçlar: Karaciğerde metabolize olarak aktif forma geçerler (Enalapril, Ramipril, Perindopril vb.).
3. Metabolize olmayan ilaçlar: Vücutta değişime uğramadan böbrekler yoluyla atılırlar (Lisinopril ve Ceranopril).

ACE inhibitörlerinin antihipertansif etkilerini açıklayan mekanizmalar şunlardır (Opie, 1992):

- RAS'ın dolaşımdaki ve doku düzeyindeki aktivitesinin baskılanması
- Norepinefrin salınımının azaltılması
- Endotelin üretiminin baskılanması
- Bradikinin ve vazodilatör prostoglandin seviyelerinin artışı
- Aldosteron salgısının azalması ve renal kan akımının artması ile sodyum retansiyonunun düşmesi

1.10 Moleküler kenetlenme (Molecular Docking)

Moleküler kenetlenme, modern ilaç tasarımının temel tekniklerinden biridir bu teknik moleküller arasında kompleks oluşacak şekilde bir ligandın hedefteki biyolojik moleküller üzerindeki bağlanma durumunu sanal ortamda simüle etmekle meydana gelir. Özellikle ilaçların tedavi süreçleri ve biyolojik reaksiyon mekanizmalarının aydınlatılmasında önemli bir görev üstlenir. (Lengauer, 1996).

Hesaplamalı kenetlenme simülasyonlarında, hedef makromolekül reseptör, bağlanacak küçük molekül ise ligand olarak adlandırılır (Morris & Lim-Wilby, 2008). Moleküler kenetlenme reseptör ve ligandlar arasındaki bağlanma modunu ve çekim kuvvetlerini (afiniteyi) öngören yapıya dayalı bir ilaç tasarım tekniğidir. Bu teknikler günümüzde enzim inhibisyonu veya aktivasyonunun öngörülmesi gibi uygulamalarda çarpıcı sonuçlar ortaya koymuştur. Temel hedef düşük serbest enerjiye sahip biyolojik açıdan uygun konformasyonları tanımlayıp, bağlanma bölgesine en uygun ligand pozisyonunu belirlemektir. Bu süreçte NMR spektroskopisi ve X ışını kristalografisi gibi teknikler, hedefteki proteinlerin üç boyutlu yapılarının elde edilmesinde kilit rol oynar (Agarwal & Mehrotra, 2016; Dar & Mir, 2017).

Moleküler kenetlenmede Emil Fischer'in "kilit ve anahtar" benzetmesi bu etkileşimlerin anlaşılmasında geçerli bir modeldir. (Santos, Ferreira & Caffarena, 2019). Bu modele göre reseptir ile ligand tam uyum sağlamalıdır. Ancak günümüzde bu süreç daha dinamik olduğu kabul edilmekte ve "indüklenen fit (induced fit)" modeli ile moleküller yapısal olarak birbirlerine adapta olabildiği ifade edilmektedir (Fan, Fu & Zhang, 2019).

Moleküler kenetlenme çalışmaları önerilen molekülün hedefteki biyolojik moleküllerle (protein, DNA) nasıl etkileşim kurduklarını izah etmede yardımcı olur. Bunun amacı molekülün söz konusu protein veya DNA 'nın aktif bölgesine yerleşmesidir. Bu bağlanma süreci; özgüllük, bağlanma modu ve bağlanma enerjisi gibi parametreler üzerinden değerlendirilerek kompleksin stabilitesi hesaplanabilir. Bu bağlanma süreci; özgüllük, bağlanma modu ve bağlanma enerjisi gibi parametreler üzerinden değerlendirilerek kompleksin stabilitesi hesaplanabilir (Boz, 2024).

Moleküler kenetlenmede temel prensip, ligandın hedefteki protein üzerindeki bağlanma bölgesine en uygun konformasyonunu bulmak ve bunu bir puanlama fonksiyonu ile değerlendirmektir. Özellikle sanal tarama çalışmaları ve potansiyel

inhibitörlerin oluşum süreçlerinin öngörülmesinde önemli rol oynar (Morris & Lim-Wilby, 2008).

Moleküler kenetlenme simülasyonu doğruluğu bağlanma bölgesinin tanınması ile büyük oranda artar. Çoğu zaman proteinin önceden tanımlanmış bir bağlanma cebi vardır veya homolog proteinlerin kristal yapıları referans alınarak bu bölgelerin tanınması sağlanabilir (Meng vd., 2011).

Ligand ve hedef proteinin el edilen ön bilgilerinden sonra bağlanma bölgesi tanımlanır ve sınırlandırılır. Koordinatlar manuel veya bir ligandın konumunun referans gösterilmesi ile otomatik yapılabilir. Bazı programlar bağlanma bölgesi bilinmediğinde olası bağlanma yerlerinin hesaplanmasına izin verir. Bazı programlar arama alanı olarak makro molekülün tamamını içermesi için kör kenetlenme (blind docking) özelliğini kullanır. Bu yaklaşım aktif olan ya da olmayan bölgeleri tanımlamada yardımcı olur (Prieto-Martínez, Arciniega, & Medina-Franco, 2018).

Bu amaçla farklı kenetlenme araçları kullanılmaktadır. AutoDock, AutoDock Vina, GOLD, Glide, MOE, ICM ve FlexX, kullanılan popüler programlardır (Chen,2015).

1.10.1 Moleküler Kenetlenme Yazılımları

İlaç tasarımlarında protein-ligand etkileşimlerini tahmin etmek ve keşif sürecini hızlandırmak amacıyla çeşitli hesaplama araçları geliştirilmiştir. Aşağıda yaygın olarak kullanılan kenetlenme yazılımları özetlenmiştir.

Autodock 4.0

Morris ve arkadaşları tarafından 1998 yılında geliştirilen, otomatik moleküler kenetlenme gerçekleştiren açık kaynaklı bir yazılımdır. Üç boyutlu (3B) moleküle, küçük moleküllerin (substrat veya potansiyel ilaç) bağlanmasını simüle eder. Yazılım iki ana bileşenden oluşur (Morris vd., 1998).

İki farklı programdan oluşmaktadır. İlki olan Autodock programı ligand ile hedef molekülün kenetlenmesini sağlar. Diğeri ise autogrid olup, ligandın bağlanma bölgesine ilişkin afinite haritalarını oluşturur. AutoDock Tools adlı grafiksel arayüz, ligand ve hedef protein yapılarını hazırlama, ızgara parametrelerini ayarlama ve sonuçları analiz etme süreçlerini kolaylaştırır. Uygulama alanları arasında X-ışını kristalografisi, yapı-temelli ilaç tasarımı, sanal tarama ve kimyasal reaksiyon modellemeleri yer alır (Morris vd., 1998). Bu yazılıma ücretsiz olarak <http://autodock.scripps.edu> adresinden erişilebilir.

GOLD

GOLD (Genetic Optimization for Ligand Docking), Sheffield Üniversitesi, GlaxoSmithKline ve Cambridge Kristalografik Data Centre iş birliğiyle geliştirilmiştir. GOLD ilaç sanayinde geniş ölçüde kullanılmaktadır. Genetik algoritma temelli yapısı sayesinde hem ligand hem de reseptör esnekliğini göz önünde bulundurarak yüksek doğrulukta bağlanma pozisyonları tahmin eder. Geniş ölçekte ilaç endüstrisinde tercih edilen GOLD, ücretli bir yazılım olup resmi sayfası (http://www.ccdc.cam.ac.uk/products/life_sciences/gold/) üzerinden edinilebilir.

FlexX

Protein-ligand kompleksinin 3 boyutlu geometrik uyumlarını tahmin etmek ve bir milyonun üzerinde bileşiği sanal ortamda hızlıca taramak amacıyla kullanılan ticari bir yazılımdır. FlexX, yapı-temelli ilaç keşfi süreçlerinde sıklıkla tercih edilir. <http://www.biosolveit.de/licence/evaluation.html?product=flexx> adresinden lisans bilgilerine ulaşılabilir.

Dock

Moleküler kenetlenme yazılımını ilaç tasarım alanında kullanılmak üzere ilk defa geliştirilen yazılımlardandır. DOCK 1980'lerde Tack Kuntz ve ekibi tarafından ortaya konmuştur. Genetik algoritmalar kullanılarak ligandların bağlanma modlarını tahmin etmekte kullanılır. 2006 yılından itibaren DOCK 6 adıyla geliştirilen versiyonu <http://dock.compbio.ucsf.edu/> resmi web sayfası üzerinden ücretsiz olarak indirilebilir.

2 ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Apiacea (umbelliferae) familyası genellikle soğuk bölgeler ve tropikal bölgeler arasında yayıldığı görülmüştür. Çeşitli bölgelerdeki dağılım durumu ve çeşitliliğinin araştırılması neticesinde ekolojik olarak önemi anlaşılmıştır. Familyanın doğal ekosistemlerdeki çeşitliliği ve tarımdaki önemi azımsanmayacak derecededir. (Pimenov & Leonov ,1993; Calvino vd., 2016; Schlessman, 1984). Apiaceae familyası, yaklaşık 445 cins ve 3800 tür içermektedir. (Pimenov & Leonov, 1993; POWO, 2023). Bununla birlikte, bu türler cinsler arasında eşit olarak dağılmamaktadır; cinslerin % 41'i monotipiktir ve % 26'sı sadece iki veya üç türden oluşur. Toplam tür sayısının % 60'ı, her biri 20'den fazla türü içeren nispeten az sayıda büyük cinslere dağılmıştır (Spalik vd., 2001). Bu cinslere *Ferula* (170 tür), *Angelica* (110 tür), *Seseli* (100-120 tür) ve *Peucedanum* (100-120 tür), *Ligusticum* (40-50 tür) örnek verilebilir ve bu cinslere dahil olan türler polifiletiktir (Katz vd., 1999; Plunkett vd., 2018).

A. visnaga (eski ismi ile Khella) eski Mısır Medeniyetlerinde pek çok hastalığı tedavi eden tıbbi bir bitkidir. Eber's papirüsünde de adı anılan bu bitki o dönemlerde özellikle böbrek hastalığının tedavisinde kullanıldığı belirtilmiştir. Diş otu meyveleri böbrek taşları tedavisinde kullanılmıştır. Spazm giderici etkisinden dolayı üreterdeki spazmı çözerek taşların daha kolay düşürülmesini sağlamıştır.1946 'da Mısır'da bir farmakolog koroner arterdeki etkisini böbreklerdeki etkiden daha fazla olduğunu yapmış olduğu deneylerle göstermiştir. Bu etkisinin bronşlar üzerinde fazla olması astım hastalığının tedavisinde de kullanılmaya başlandığını belirtmiştir. Diş otu meyveleri Amerika Birleşik Devletleri'nde de bronkodilatör kullanılmaktaydı. Ancak yan etkileri nedeniyle başka moleküllere yönelmelerine neden olmuştur (Fabricant & Farnsworth, 2001; WHO, 2007)

Apiacea familyasına ait bitkilerin ekstreleri, farklı etki gücüne sahip ACE inhibisyon etkisi göstermektedir. *Thymbra sintenisii*'nin (Gür, 2020) su ve bütanol ekstreleri ve *Hordeum vulgare* L fideleri'den (Ra, 2020) elde edilen polifenoller, IC50 değerleri 7.3-43.8 µM arasında değişkenlik gösteren ACE inhibisyon aktivitesi ortaya koymuştur. Farklı bir çalışmada da *Coriandrum sativum* ile *Chaerophyllum macropodium* özütleri de ACE inhibisyon aktivitesi göstermiştir (Çelikezen vd., 2021).

Apiaceae ailesi haricinde, farklı bitki ailelerinden elde edilen bitki özütleri, çeşitli hayvan modellerinde oksidatif stresi, iltihabı ve kan basıncını azaltarak umut verici antihipertansif aktiviteler sergilemiştir (Al-eissa, 2022; Bachri, 2021). Flavonoidlerce

zengin türler, geleneksel antihipertansif ajanlar ile kıyaslanabilir veya onlardan daha yüksek seviyede etkinlik gösterebilmektedir (Pezeshki, 2025). Bitki ekstraktlarının antioksidan aktiviteleri, nitrik oksit seviyelerinde iyileştirme ve kan damarlarında oluşan disfonksiyonu azaltma kapasitesine destek olabilir (Solfaine, 2021). Böylelikle de hipertansiyon için yeni alternatif ya da tamamlayıcı tedaviler sunabilirler.

Anogeissus leiocarpa (Ouedraogo, 2020), *Dombeya rotundifolia* (Reddy, 2023) ve *B. simaruba* (Magos-Guerrero, 2017) gibi çeşitli bitki ekstraktlarının antihipertansif aktiviteleri bulunmuştur. Bu ekstrelerin, sıçan modellerinde ve glikoz kaynaklı hipertansiyonu olan ve olmayan erkek sıçanların kullanıldığı çeşitli deneysel modellerde kan basıncını düşürdüğü gösterilmiştir (Reddy, 2023; Magos-Guerrero, 2017).

Hipertansiyon tedavisinde bitkilerin etkinliğini araştırmak için yapılan çalışmalarda bitki ekstrelerinin aktif bileşenlerinin farmakokinetik özellikleri de araştırılmıştır. Yapılan araştırmalar bazı bitki özütlerinin diyastolik, sistolik ve ortalama arteriyel kan basıncını antioksidan, anti-enflamatuar ve yaşlanma karşıtı aktivitelerinden kaynaklı olarak etkili bir biçimde azaltabileceğini göstermektedir. Bilim insanları fitokonstituentler ile bunların ikincil metabolitlerinin izole edilmesi ve karakterizasyonunu da kapsayan botanik ilaçlar ve bitki özlerindeki biyoaktif bileşiklerin farmakokinetik etkilerini incelemeye giderek artan bir ilgi göstermektedir. (Reddy, 2023; Zagórska-Dziok, 2021; Habeeb, 2024; Moré, 2017; Konyak, 2023).

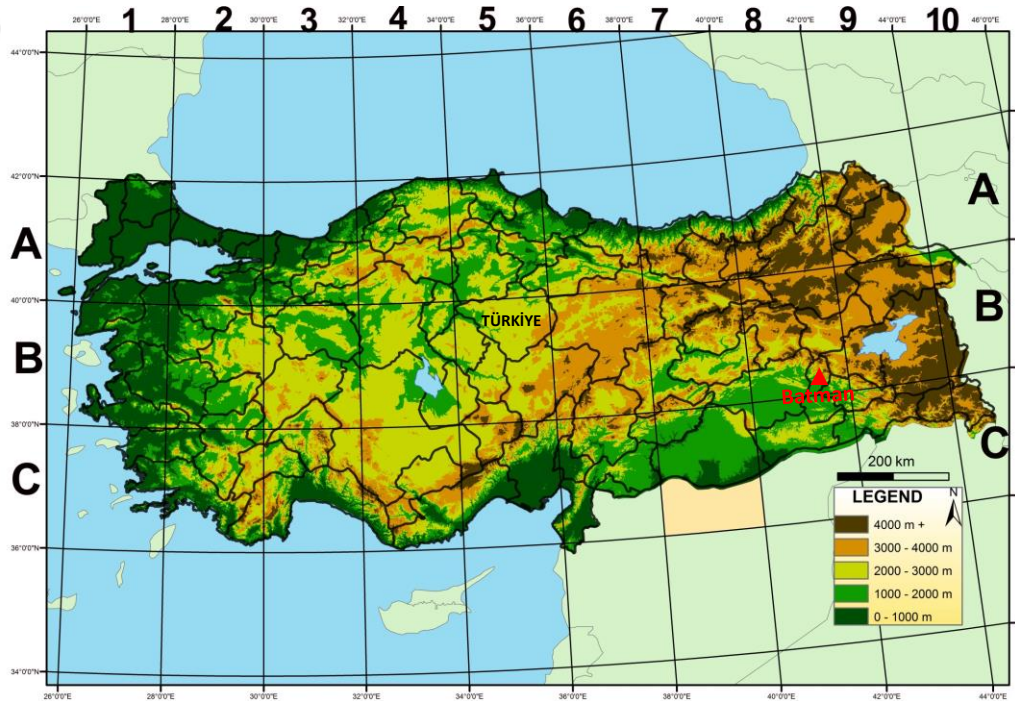
Moleküler kenetlenme çalışmaları da ACE inhibitörü tanımlanmasında ve keşfinde günümüzde kullanılan araçlardan biridir. Moleküler kenetlenme çalışmaları *Sargassum macrocarpum*'dan izole edilen biyoaktif bileşikler ACE'nin potansiyel blokerleri olarak belirlenmiştir. Bu veriler de bitki kaynaklı bileşiklerin umut veren ACE inhibitörlerinin kaynağı olabileceğini göstermektedir (Ko, 2023; Tallei, 2020).

3 MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 MATERYAL

3.1.1 Bitki Materyali

Bitkilerin teşhisi etmek için temel kaynak olarak “Flora of Turkey and the East Aegean Islands” cilt 4 (Davis, 1972), Flora of Turkey and Aegean Islands vol.4 eserinden yararlanılmıştır. Bitki materyali Temmuz 2024’te Batman Kozluk ilçesi, Karpuzlu köyünün civarındaki ekilmeyen alanlardan toplandı. Bitkinin toplanması, herbaryum örneği haline getirilmesi ve kimyasal analiz için sağlıklı ve güvenilir bir şekilde hazırlanması Van Yüvüncü Yıl Üniversitesi Eğitim Fakültesinde ve Dr. Mehmet Fırat tarafından hazırlandı. Herbaryum örnekleri Dr. Mehmet Fırat’ın toplayıcı numarası ile *M. Fırat 40284 (VHLV)* herbaryumuna “B8 Batman: Kozluk ilçesi, Karpuzlu köyü civarı, ekilmemiş boş araziler, 589 m, 38°07’10” K, 41°13’19” D, 10.07.2024, *M. Fırat 40284*” etiketine lokalite bilgileri yazılı konuldu. Morfolojik terimler için ‘İngilizce-Türkçe Botanik Kılavuzu’ isimli eser kullanıldı (Baytop, 1998). Bitki otör isimlerinin hatasız yazılması için Brummit ve Powel’in ‘Author of Plant Names’ isimli eseri kullanıldı (Brummitt ve Powell, 2001).



Şekil 3.1. *Ammi visnaga* Batman Kozluk Karpuzlu köyünde toplandığı yer (▲).



Şekil 3.2. *A. visnaga*'nın doğal ortamdaki görünümü.

4 YÖNTEM

4.1 Bitki Ekstraktının Hazırlanması

Analizi yapılacak bitkinin ekstresi hazırlanırken kurutulmuş örneği 5 g tartılarak 50 ml etanol içinde uygun şartlarda 72 saat bekletildi.

4.2 LC-MSMS analizi

50 mg numune, 2 ml'lik eppendorf tüpüne alındı. 1 ml karışık çözelti (asetonitril-metanol-su; 1-1-1) eklenerek çözüldü. Numuneler, tamamen çözünene kadar vorteks ile karıştırıldı. Çözünmeyen numune parçacıkları, ultrasonik banyoda çözüldü. Elde edilen ekstrakta 0,8 ml hekzan eklenerek ekstraksiyon yapıldı. Ardından, 7000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Alt fazdan alınan örnek 1:4 oranında seyreltilerek son aşamada 0,25 µm filtre ile süzöldükten sonra LC-MS/MS analizi gerçekleştirildi. Enjeksiyon hacmi: 4,00 µl Akış hızı: 0,400 mL/dakika Metot süresi: 40,00 dakika, Sıcaklık: 30,00 °C olarak ayarlandı. Çalışmada, Agilent 6460 TripleQuad LCMS Sistemi, Poroshell 120 EC-C18 (50 mm x 4,6 mm I.D., 2,7 µm) kolonu kullanılarak çalıştırıldı.

Zaman Tablosu: A (Su %0,1 Formik Asit, 5mM Amonyum Format), B (Asetonitril %0,1 Formik Asit)

0.00 dakika: %85,0 A --- %15,0 B

5.00 dakika: %75,0 A --- %25,0 B

15.00 dakika: %25,0 A --- %75,0 B

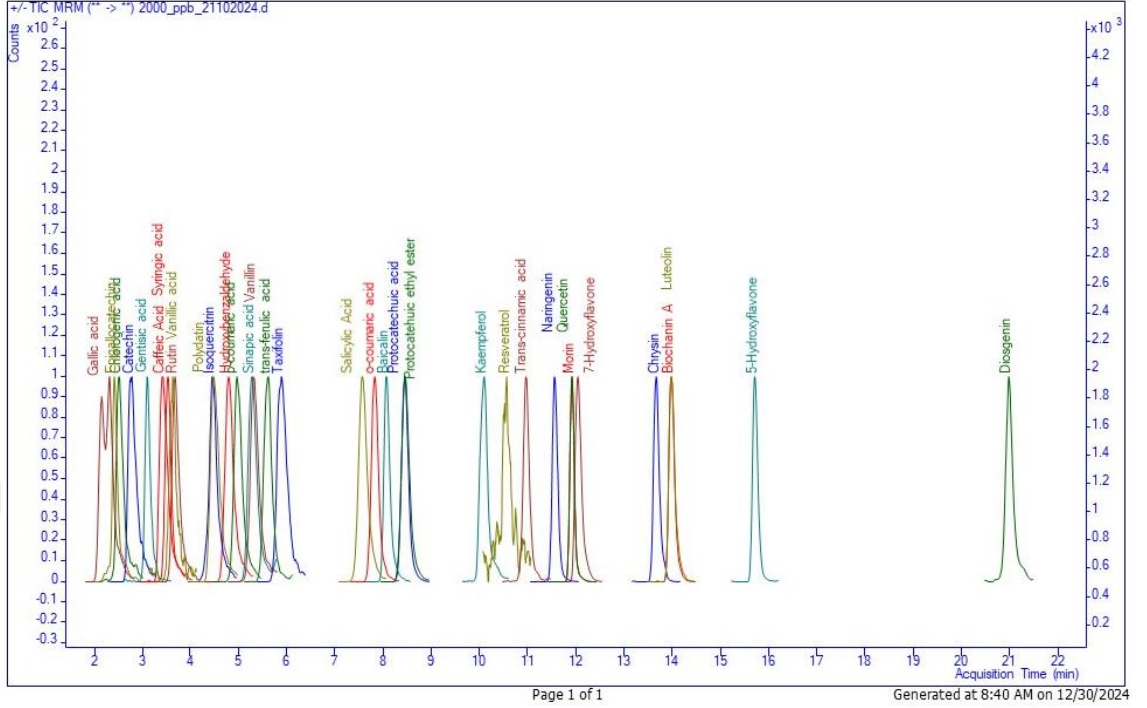
16.00 dakika: %0,0 A --- %100,0 B

20.00 dakika: %0,0 A --- %100,0 B

22.00 dakika: %85,0 A --- %15,0 B

40.00 dakika: %85,0 A --- %15,0 B

Data Path D:\MassHunter\Data\QQQ
 Data File 2000_ppb_21102024.d
 Acq Operator
 Acq. Date-Time 10/21/2024 10:48 PM
 Instrument Name Instrument 1



Şekil 4.1. LC-MSMS sistemi numune bilgi ekranı.

4.2.1 ZINC Veritabanı

ZINC20, ligand keşfinde kullanılan, milyarlarca molekül ve gelişmiş arama yöntemleri ile ücretsiz, geniş hacimli bir kimyasal veri tabanıdır (Irwin vd., 2020). Grafik tabanlı bir sistem olup 3D yöntemleriyle hassas tarama sağlar ve isteğe bağlı seçilebilen kütüphanelerde yeni iskele gibi benzersiz özellikleri ortaya koyar. Genel olarak, ZINC20 ilaç keşfi için değerli bir kaynak olarak hizmet etmekte, sanal tarama ve öncü tanımlama için çeşitli bir kimyasal alan sunmaktadır (Irwin vd., 2020).

ZINC Substances Catalogs Tranches Biological More About

Help Examples Browse Table Subsets Shopping List Search for Substances Search

Search Using One

Search Using Many

One Identifier per Line

ZINC ID, SMILES, SMARTS, InChI or Supplier Code

OR Upload a File

Dosya Seç Dosya seçildi

Allow Lookups

☒ ZINC ID ☒ Structure ☒ Names ☐ Suppliers ☐ Analogs Show

Match Tolerance

☒ Retired IDs ☒ Charge ☒ Scaffold ☐ Full Text ☒ Accept Multiple Results

Subsets to Check

All Subsets

Results

Output Format SDF Search Many

Search with - All Subsets - Substructure Smarts

JSMol Molecular Editor by Peter Földi and Remco Rancvald

a)

ZINC Substances Catalogs Tranches Biological More About

1 100 /substances/subsets/all Filters Lookup

ZINC3914982	ZINC4096846 Ruf	ZINC4349406 Narcissin	ZINC49823108	ZINC84653986	ZINC84654010	ZINC84708122	ZINC84708127	ZINC85530961	ZINC8552699 Thr	ZINC95535686	ZINC95544791 Camelliaside
ZINC95544792	ZINC95549854	ZINC95615157	ZINC95620864	ZINC95630240	ZINC95785874	ZINC95912482	ZINC95913431	ZINC150346751	ZINC150352446	ZINC150371913	ZINC150377463
ZINC160954799	ZINC161396599	ZINC162105812	ZINC169635666	ZINC169635679	ZINC169636053	ZINC169721170	ZINC195807416	ZINC195827253	ZINC197227253	ZINC210901245	ZINC210901792
ZINC225403351	ZINC238735583	ZINC238738848	ZINC238744574	ZINC238748259	ZINC238756922	ZINC238768686	ZINC238773404	ZINC253389124	ZINC253666878	ZINC254142639	ZINC255193977

b)

Şekil 4.2. a) Zinc20 veritabanı ve b) sanal tarama sonuç ekranı görüntüsü.

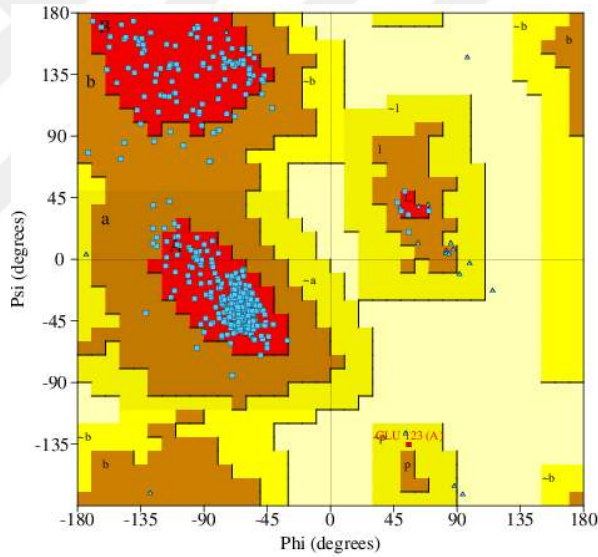
4.3 Moleküler Kenetlenme Analizleri

4.3.1 Bileşik Yapılarının Elde Edilmesi

Bileşik için yapılandırılmış veri dosyaları SDF formatında PubChem veritabanından alındı (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>).

4.3.2 Proteinin Hazırlanması

Çalışmada kullanılan ACE enzimi deneysel olarak belirlenmiş üç boyutlu yapıları sunan data bank veri sitesinden indirildi (<https://www.rcsb.org/>). Protein yapısının geçerliliği PDBsum sunucusu üzerinden Ramachandran plot analizi kullanılarak teyit edilmiştir. Tüm yapılar en çok tercih edilen bölgelerde kalıntıların %93.7'sini ve izin verilmeyen bölgelerde kalıntı olmadığını göstererek yerleştirme çalışmaları için uygunluklarını doğrulamıştır (Şekil.3-5).



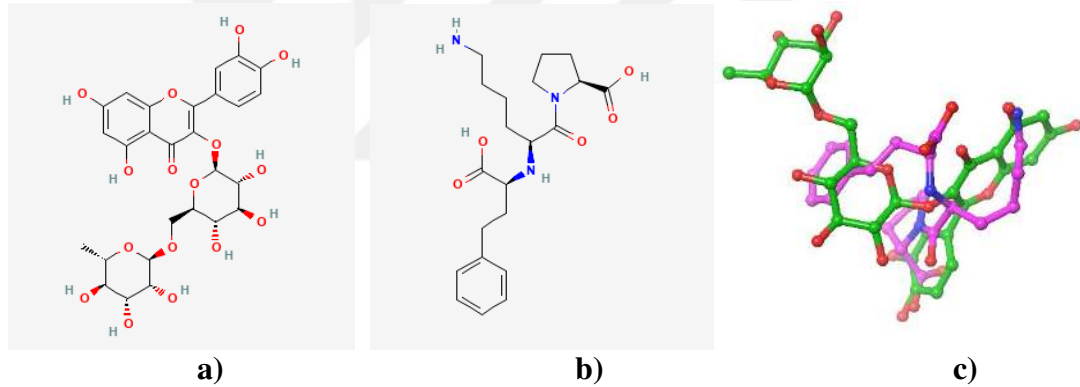
Şekil 4.3. ACE (PDB ID:1O86) protein yapısının Ramachadran grafiği.

Bu yapılanlara ek olarak, protein yapısındaki su molekülleri ve diğer heteroatomlar yapıdan çıkarıldı, protein yapısına polar hidrojenler eklendi ve modifiye edilen protein yapısı kenetlenme için PDB olarak kaydedildi. Her üç protein de PyRx web aracı-0.8'de yarı esnek bir kenetlenmeye tabi tutulmuştur. PyRx genellikle ligand/reseptör hazırlama, enerji minimizasyonu ve ilk yerleştirme (AutoDock Vina motoru) için kullanılan hızlı bir web aracıdır.

4.3.3 Kenetlenme Çalışmaları

Ligand yapıları ve protein yapısı PyRx sanal tarama arayüzüne aktararak enerji minimizasyonu, yapıldı. Daha sonra bu yapılar PyRx içindeki Open Babel aracı kullanılarak *pdbqt formatında kaydedildi. Aktif bağlanma bölgesini gösteren bir ızgara kutusu PyRx'teki ızgara seçeneği kullanılarak oluşturuldu ve kör doking yapmak için proteinin tamamını kaplayacak şekilde ızgara boyutları manuel olarak ayarlandı. Boyutlar $x = 63.466$, $y = 71.830$, $z = 25.0$ olarak ayarlandı.

Yerleştirme sonrasında, farklı konformasyonlar için bağlanma enerjileri hesaplandı ve .csv formatında kaydedildi. Elde edilen sonuçlar, bireysel konformerleri çıkarmak için AutoDock Vina (bağlanma afinitesi hesaplamaları için PyRx'e gömülü) kullanılarak daha da işlendi. Ligand ve proteinin amino asitleri arasındaki etkileşimler Discovery Studio Visualizer programı ile analiz edildi. Yerleştirilen ligandın bağlanma konformasyonları, aktif bölge içindeki eş kristalize ligand ile karşılaştırıldı ve 2 Å'un altında kök ortalama kare sapmaları (RMSD) elde edilerek benzer bağlanma modları doğrulandı (Şekil 3.6)



Şekil 4.4. a) Rutin molekülünün 2D yapısı, **b)** Lisinopril molekülünün 2D yapısı **c)** lisinopril (pembe) ve rutin (yeşil) süperpozisyonu (RMSD:1.2703 Å⁰)

Kenetlenme pozlarını ve skorlarını içeren çıktı dosyaları, kapsamlı analiz için Maestro 14.2 programına aktarıldı sıfır kök ortalama kare sapma (RMSD) ile en uygun bağlanma pozu belirlendi. Kenetlenme işlemlerinden sonra, en kabul edilebilir RMSD değerleri ile en iyi sonuçları veren pozlar ve doğal ligandların bağlanma modları incelenerek seçildi. PyRX web aracı vina tabanlı çalışarak ΔG Bağlanma enerji'sini sonuçlarını da üretmektedir. Aşağıdaki formüller kullanılarak Lisinopril ve diğer etkin bağlanma afinitesine sahip bileşiklerin K_i (inhibisyon konsantrasyonu) değerleri

hesaplandı. ΔG (bağlanma enerjisi) afinitesini verir ve bu değerden aşağıdaki tablodaki denklemler kullanılarak K_i sabiti elde edilir.

Eşitlik:	$E + I \rightleftharpoons EI$		
Bağlanma:	$E + I \rightarrow EI$	$K_{(bağlanma)},$	K_b
Ayrışma:	$EI \rightarrow E + I$	$K_{(ayrışma)},$	K_d

$$K_{(bağlanma)} = \frac{1}{K_{(ayrışma)}}$$

Böylece:

$$\ln K_{(bağlanma)} = -\ln K_{(ayrışma)}$$

$$\ln K_b = -\ln K_d$$

$$K_i = \text{Enzim ve inhibitör kompleksinin ayrışma sabiti} = K_d$$

$$K_i = \frac{[E][I]}{[EI]}$$

Sonuç olarak:

$$\ln K_b = -\ln K_i$$

$$\Delta G_{(bağlanma)} = -RT \ln K_b$$

$$\Delta G_{(inhibasyon)} = RT \ln K_i$$

Şekil 4.5. ΔG Bağlanma Enerjisi Formülüzasyonu (Ulular, 2023).

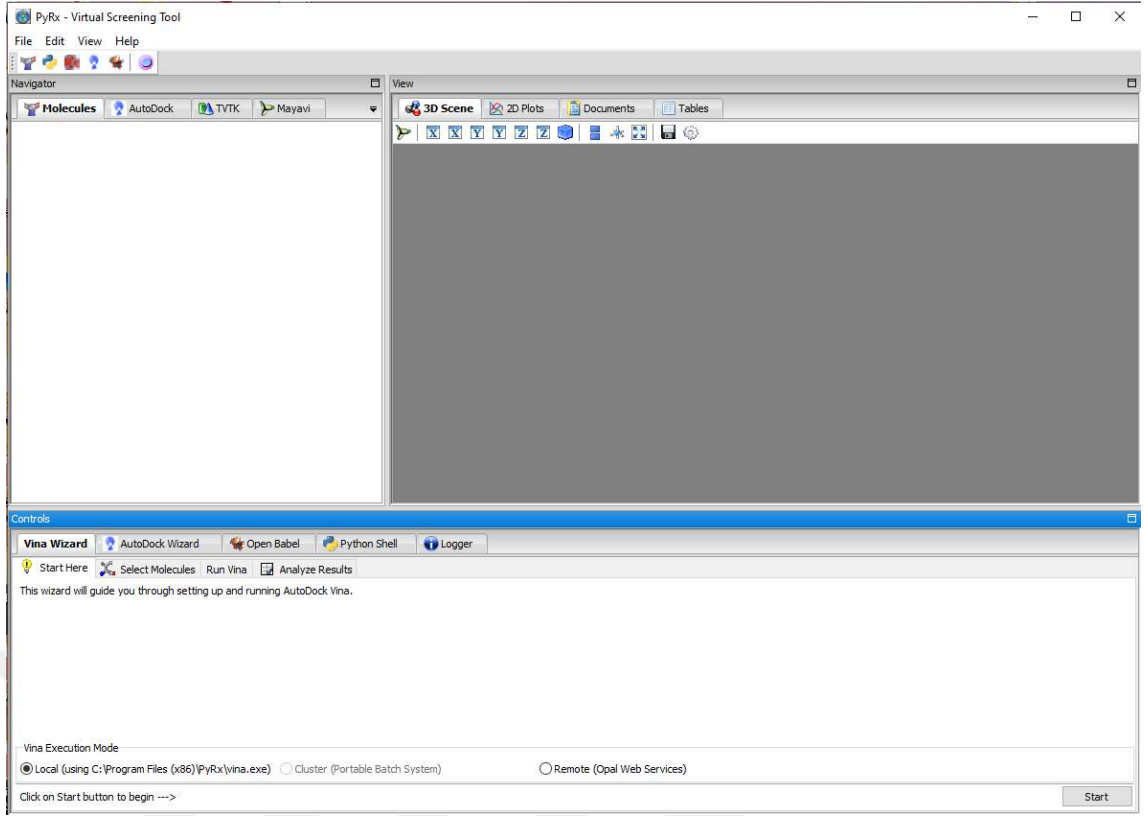
Bağlanma ve inhibisyon zıt yönlerde geliştiğinden denklemdeki eksi işareti kalkar ve formül " $\Delta G_B = R \ln K_i$ " şeklini alır (Şekil 3.7).

$\Delta G_B / (RT) = \ln K_i = \exp(\Delta G_B / (RT))$ formülü ile K_i hesaplanır (Ulular, 2023)

Yapılan hesaplamalarda, $R=1.986$ cal/mol, T ise $=298$ Kelvin olarak kullanıldı.

4.3.4 PyRx Moleküler Kenetleme Programı

PyRx moleküler kenetleme programı, potansiyel ilaç moleküllerinin hedeflerine yönelik olarak bileşik kütüphanelerini taramada kullanılabilen ‘Hesaplamalı İlaç Keşfi’ araştırmaları için geliştirilmiş ödüllü bir ‘Sanal Tarama’ yazılımıdır. Bu program, tıbbi kimyagerlerin herhangi bir platformdan sanal tarama yapmalarını sağladığı gibi veri hazırlanmasına gerek kalmadan iş gönderme ve sonuçların analizine kadar olan süreçte kullanıcılara tüm basamaklarda yardımcı olur. İlaç keşif sürecinde her ne kadar sihirli bir değnek olmadığı bilinse de PyRx, Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı için önemli bir kullanımı kolay bir araçtır (<https://pyrx.sourceforge.io/>).



Şekil 4.6. PyRx kullanıcı arayüzü

4.3.5 Molinspiration Chemoinformatics

Çalışmada kullanılan moleküllerin molakül ağırlığı, hacmi ve Moleküler polar yüzey alanı (PSA) molinspiration chemoinformatics web aracı kullanılarak belirlendi. PSA, ilaç taşıma özelliklerinin tahmininde kullanılan oldukça önemli bir parametredir. Polar yüzey alanı, bir moleküldeki polar atomların (genellikle oksijenler, nitrojenler ve bağlı hidrojenler) yüzeylerinin toplamı olarak tanımlanır. Bu parametrenin insan bağırsak emilimi, Caco-2 monolayers geçirgenliği ve kan-beyin bariyeri penetrasyonu ile çok iyi korelasyon gösterdiği gösterilmiştir (<https://www.molinspiration.com/services/psa.html>)

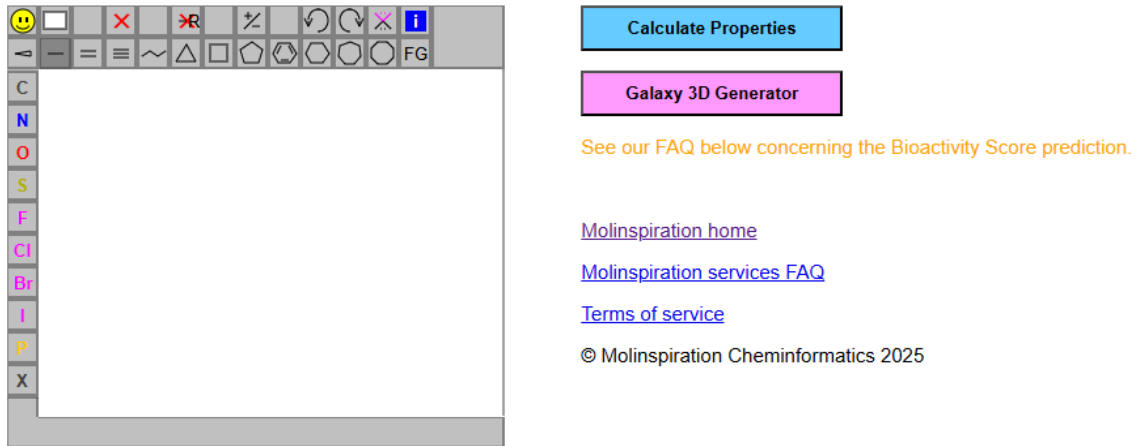
Güncel yüksek verimli taramalar ile kombinatoriyal kimyayla gelişen ilaç keşif çağında, yüz binlerce, hatta milyonlarca bileşikten meydana gelen sanal kütüphanelerin hızlıca biyoyararlanım taraması elzemdir. Moleküler özelliklerin tahminini yapan araç setinde topolojik kutupsal yüzey alanı (TPSA) olarak bilinen özelliğin uygulanmasının nedeni budur (Ertl vd., 2000)

Moleküler hacim, bağırsak absorpsiyonu ya da kan-beyin bariyeri (KBB) geçişi gibi bileşiklerin taşınma özelliklerini gösterir. Molinspiration web aracında geliştirilen molekül hacim hesaplama metodu grup katkılarını temel alır. Bunlar, genellikle ilaç benzeri bileşiklerden meydana gelmiş yaklaşık olarak on iki bin veri setinin herbirinin

katkılarının toplamının "gerçek" 3D hacme uydurulmasıyla elde edilmiştir. Bir eğitim seti için 3D molekül geometrileri yarı ampirik AM1 metoduyla tamamen optimize edilmiştir. Hesaplanan hacim kübik Angstroems ($\text{\AA}^3$) cinsinden ifade edilmiştir. Moleküler hacmin hesaplanmasında kullanılan Molinspiration metodolojisi çok sağlam temellere dayanır ve pratikte tüm organik ve birçok organometalik molekülü işleyebilir (<https://www.molinspiration.com/services/volume.html>).

"5 Kuralı" Özellikleri

Lipinski'nin "5 Kuralı"nı formülize ederken temel alınan basit moleküler betimleyiciler kümesidir (Lipinski vd., 1997). Bu kural, bir çok ilaç benzeri molekülün $\log P \leq 5$, moleküler ağırlık ≤ 500 , hidrojen bağı alıcı sayısı ≤ 10 ve hidrojen bağı verici sayısı ≤ 5 olduğunu tanımlamaktadır. Bu kriterlerden birden fazlasını ihlal eden bileşikler biyoyararlanım konusunda problem yaşayabilir. Sınır değerleri 5, 500, 2*5 ve 5 olduğundan bu kritere "5 Kuralı" adı verilmiştir.



Şekil 4.7. Molinspiration kullanıcı arayüzü.

4.3.6 Temel Bileşen Analizi (PCA)

Bu çalışmada, 30 adet potansiyel molekül, 1 adet mevcut ilaç (Lisinopril) ve 1 hedef molekül (Rutin) olmak üzere toplam 32 moleküle ait fizikokimyasal özellikler analiz edildi. Moleküllere ilişkin veriler, ZINC veritabanından elde edilen kimyasal bileşiklere ait aşağıdaki beş temel parametre üzerinden değerlendirilmiştir:

LogP: Molekülün lipofiliklik (yağda çözünürlük) değeri.

Hacim ($\text{\AA}^3$): Molekülün yaklaşık üç boyutlu hacm.

Ma (g/mol): Molekülün moleküler ağırlık.

TPSA ($\text{\AA}^2$): Topolojik polar yüzey alanı; molekülün hidrojen bağları oluşturma kapasitesine dair bilgi verir.

ΔG (kcal/mol): Molekülün hedef proteine bağlanma serbest enerjisi olup, düşük ΔG değeri bağlanma afinitesinin yüksek olduğunu gösterir.

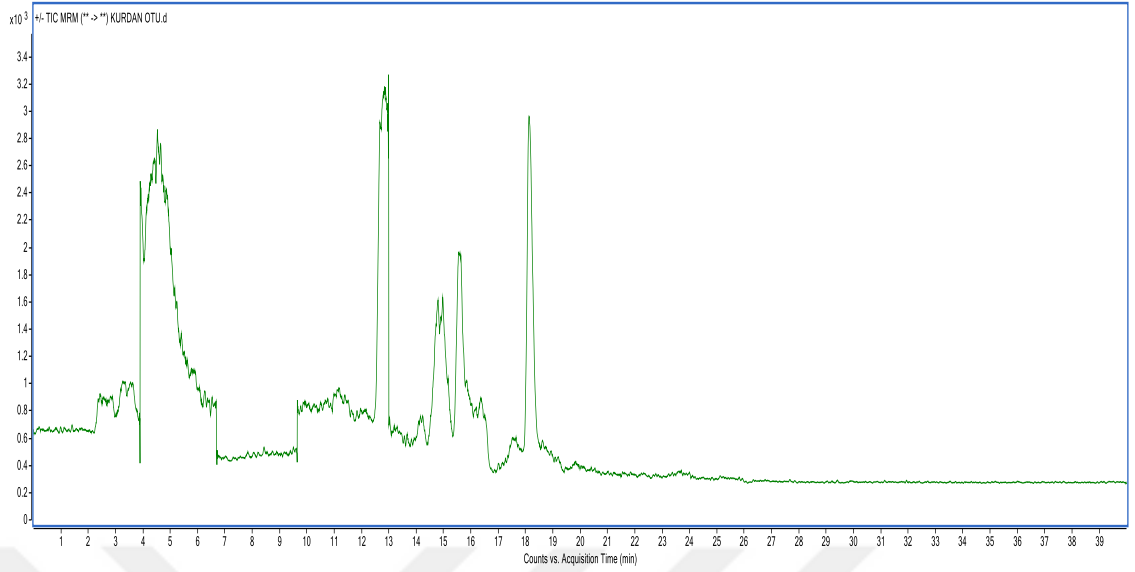
İstatistiksel analizlerde karşılaştırılabilir sonuçlar elde edebilmek amacıyla, tüm fizikokimyasal değişkenler z-puan yöntemi ile standartlaştırıldı. Bu işlem, her bir değişkenin ortalamasının sıfır ve standart sapmasının bir olacak şekilde ölçeklenmesini sağlar. Bu sayede tüm değişkenler aynı ölçeğe indirgenerek PCA analizine dâhil edildi. Moleküller arasındaki çok boyutlu benzerlik ilişkilerinin iki boyutlu düzleme indirgenerek görselleştirilmesi amacıyla PCA (Principal Component Analysis) yöntemi uygulanmıştır. PCA, orijinal değişkenler arasında en fazla varyansı açıklayan doğrusal kombinasyonları (bileşenleri) hesaplayarak veri boyutunu azaltır. Bu çalışmada PCA analizi, R yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiş olup aşağıdaki adımlar izlenmiştir:

Beş adet standartlaştırılmış değişken (LogP, Hacim, Ma, TPSA, ΔG) PCA analizine tabi tutulmuştur. Elde edilen başlıca bileşen skorları (PC1 ve PC2), moleküller arasındaki benzerliklerin görsel olarak incelenmesi amacıyla scatter plot (saçılım grafiği) üzerinde sunulmuştur. Hedef molekül ile diğer moleküller arasındaki Öklidyen mesafeler hesaplanmış ve en yakın molekül belirlenmiştir. Görsel analizde; Rutin molekülü kırmızı, Lisinopril mavi, en yakın molekül yeşil ve diğer tüm moleküller gri renk ile gösterildi.

4.3.7 Yazılım ve Uygulama Ortamı

Tüm analizler, R 4.3.2 sürümü kullanılarak yürütüldü. Veri işleme ve görselleştirme aşamalarında dplyr, ggplot2, FNN, officer ve docxtractr paketlerinden yararlanıldı.

5 BULGULAR

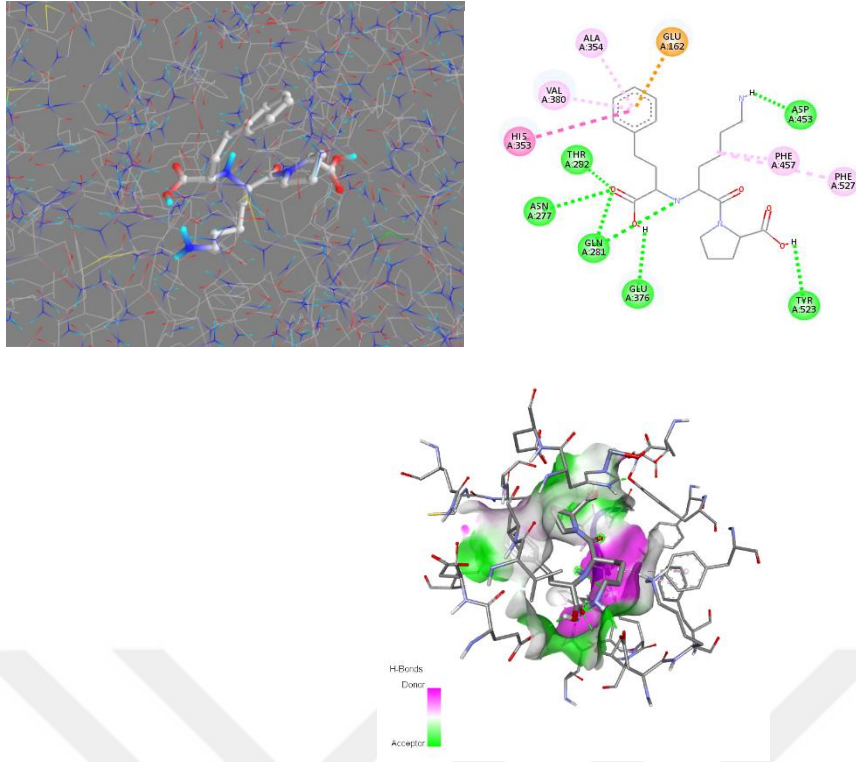


Şekil 5.1. *A.visnaga* 'nın ekstraktının fenolik içeriği.

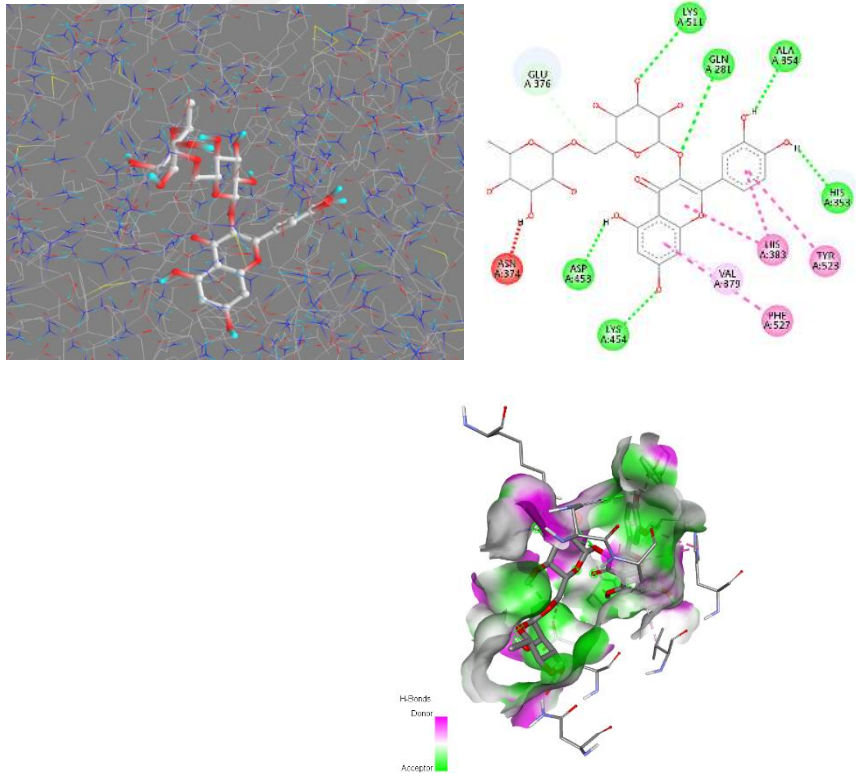
Yapılan analiz sonucunda majör komponentler Kamferol % 51,99831, Luteolin % 26,03895, t-ferulik asit % 11,59113, izokersitrin % 4,250497, Rutin % 2,865316, p-kumarik asit % 2,839208 ve Naringenin % 0,41659 oranında bitki içeriğinde tespit edildi.

Çizelge 5.1. *A. visnaga* ekstraktının LC-MSMS kantitasyon Sonuçları

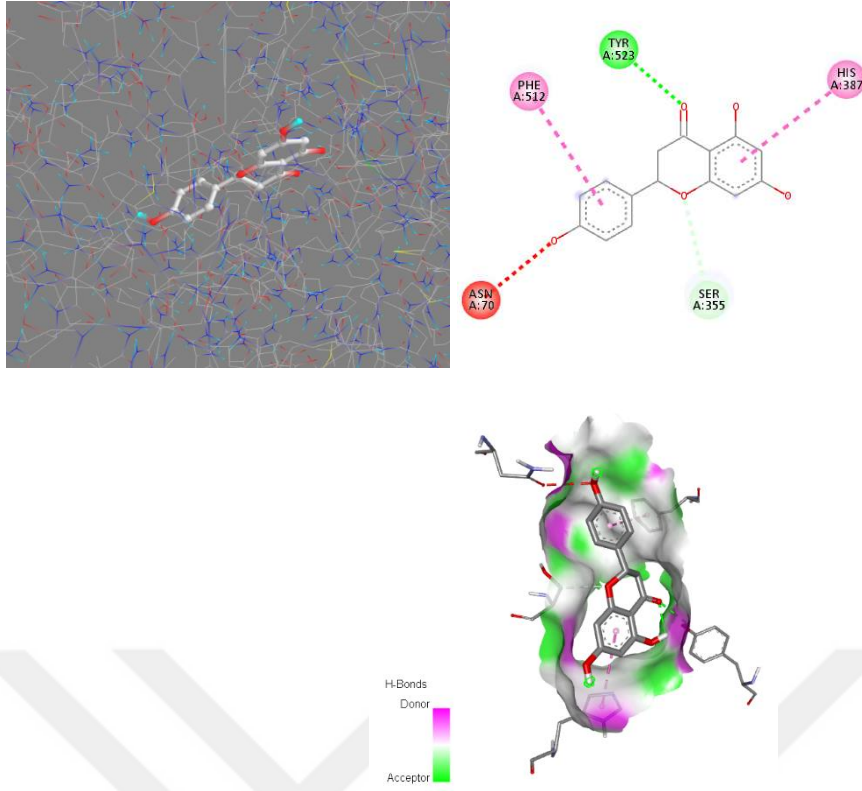
Molekül	RT	Son Konsantrasyon
Rutin	3,505	0,6374
İzokersitrin	4,048	0,9456
p-kumarik asit	4,371	0,6316
t-ferulik asit	5,643	2,5787
Naringenin	11,574	0,0927
Kamferol	11,875	11,5680
Luteolin	14,034	5,7928



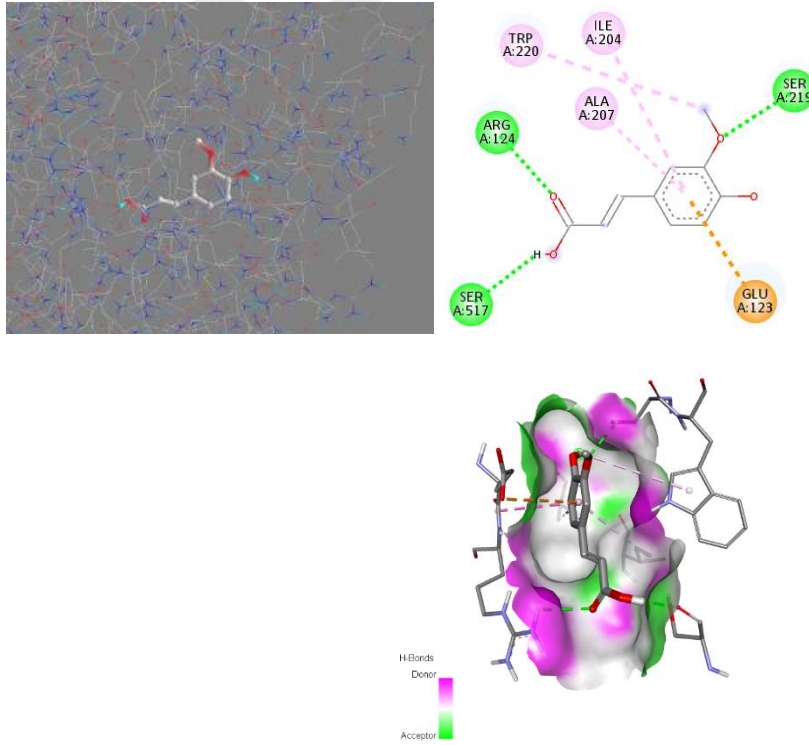
Şekil 5.2. Lisinopril ile ACE kompleksinin 3D, 2D ve Hidrojen bağı alıcı verici bölgelerinin görünümü ($\Delta G = -7.2$ kcal/mol; $K_i = 5.206$ μ M).



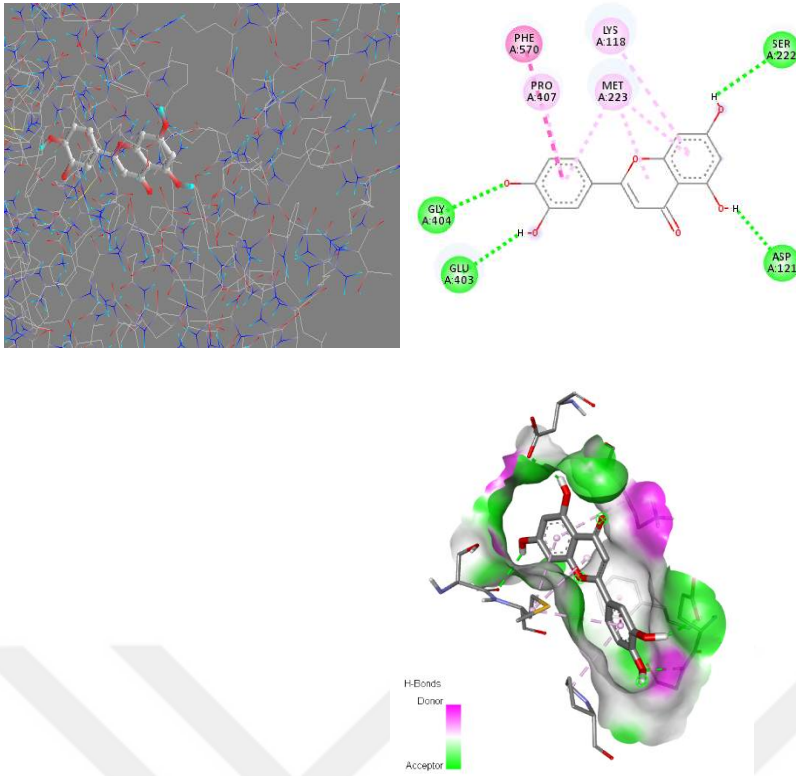
Şekil 5.3. Rutin-ACE kompleksinin 3D, 2D ve Hidrojen bağı alıcı verici bölgelerinin görünümü ($\Delta G = -10.1$ kcal/mol; $K_i = 0.038$ μ M)



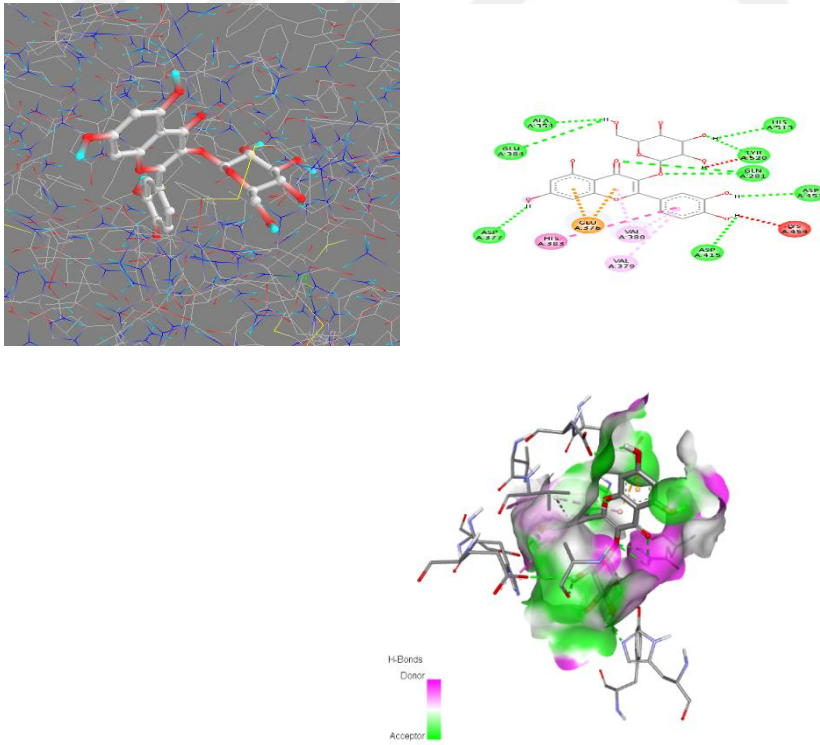
Şekil 5.4. Narengenin-ACE kompleksinin 3D, 2D ve Hidrojen bağı alıcı verici bölgelerinin görünümü ($\Delta G=-8.3$ kcal/mol, $K_i=0.811$ μ M).



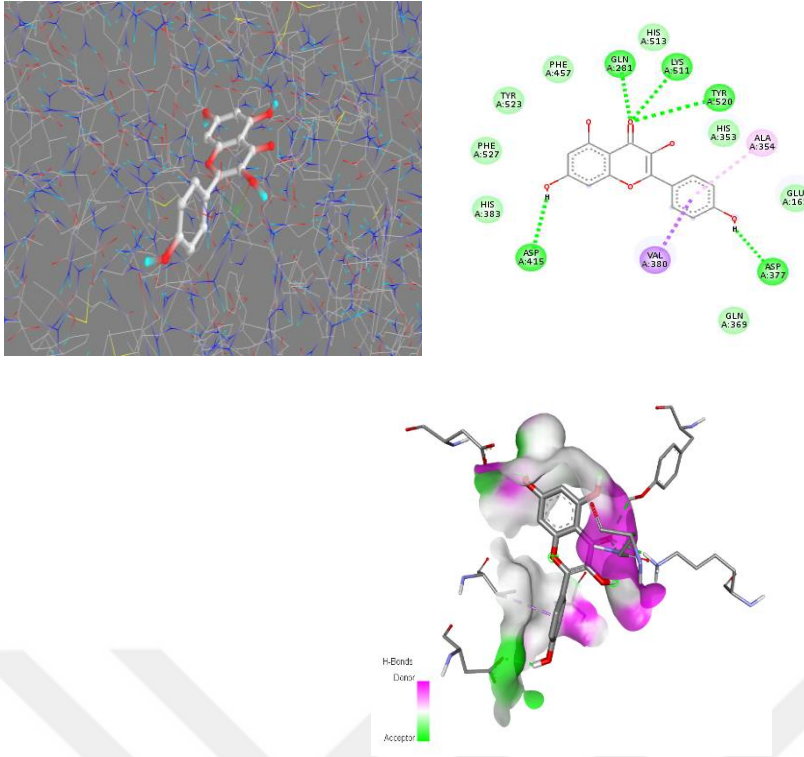
Şekil 5.5. t-ferulik asit-ACE kompleksinin 3D, 2D ve Hidrojen bağı alıcı verici bölgelerinin görünümü ($\Delta G=-6.3$ kcal/mol, $K_i=23.82$ μ M).



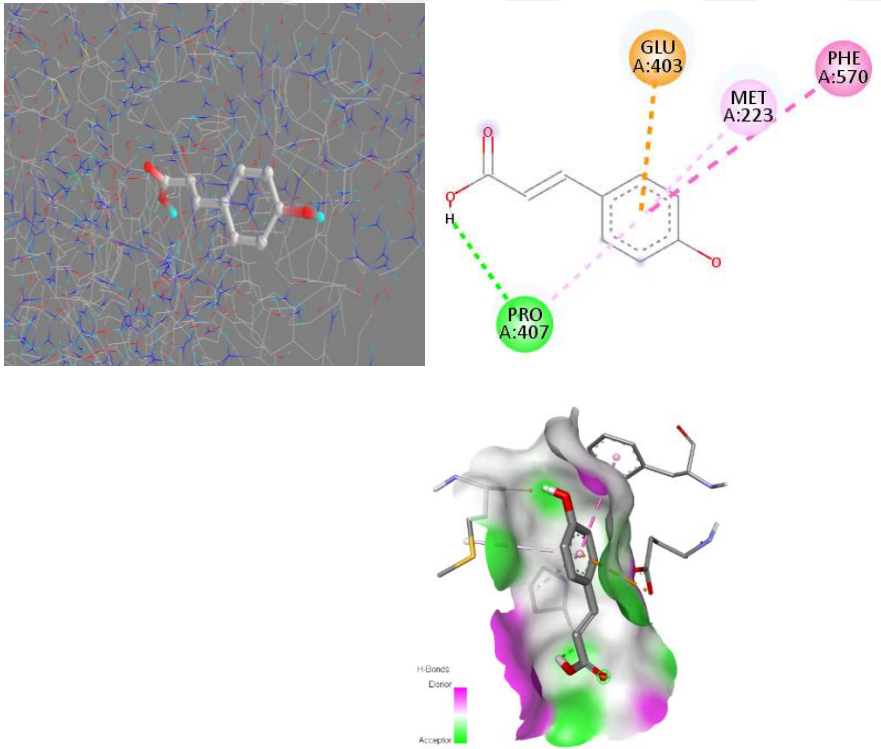
Şekil 5.6. Luteolin-ACE kompleksinin 3D, 2D ve Hidrojen bağı alıcı verici bölgelerinin görünümü ($\Delta G=-8.6$ kcal/mol, $K_i=0.488$ μM)



Şekil 5.7. İsokersitrin-ACE kompleksinin 3D, 2D ve Hidrojen bağı alıcı verici bölgelerinin görünümü ($\Delta G=-8.8$ kcal/mol, $K_i=0,348$ μM).



Şekil 5.8. Kamferol-ACE kompleksinin 3D, 2D ve Hidrojen bağı alıcı verici bölgelerinin görünümü ($\Delta G=-8.2$ kcal/mol, $K_i=0.960$ μM)).



Şekil 5.9. p-kumarik asit-ACE kompleksinin 3D, 2D ve Hidrojen bağı alıcı verici bölgelerinin görünümü ($\Delta G=-6.2$ kcal/mol, $K_i=28.204$ μM)).

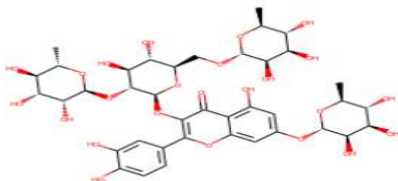
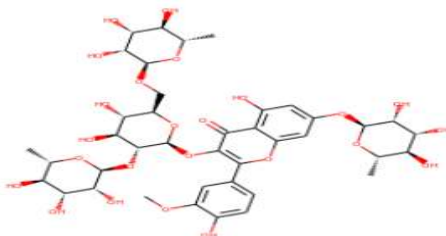
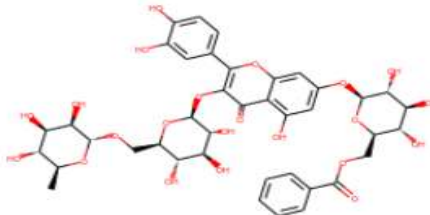
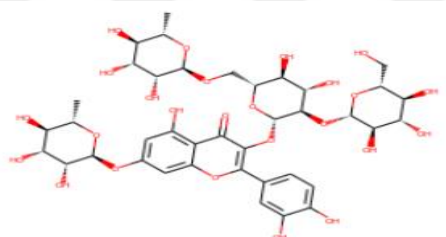
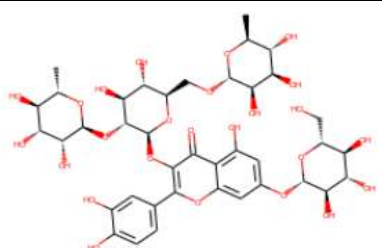
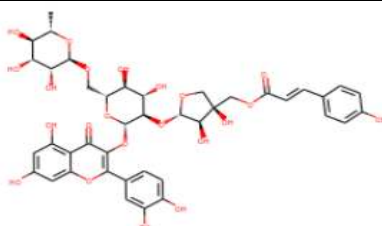
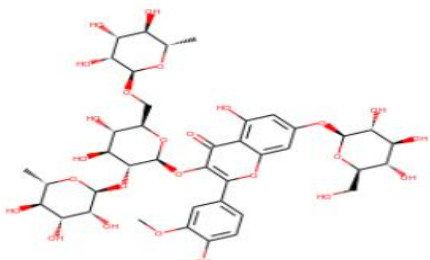
Çizelge 5.2. Moleküler Kenetlenme Analiz sonuçları

Sıra No	ACE İnhibitörü	Bağlandığı Amino Asit	Yaptığı Bağ Türü	Kenetlenme Afinitesi ΔG (kcal/mol)	İnhibisyon Konsantrasyonu Ki (μM)
1	Lisinopril	THRA:282 ASNA:277 GLNA:281 GLUA:376 TYRA:523 ASPA:453	Hidrojen Bağı	-7.2	5.206
		HİS:353	Pi-pi		
		VALA:380 PHEA:457 PHEA527 ALAA:354	Pi-alkil		
		GLUA:162	Pi-anyon		
2	Rutin	LYSA:511 GLNA:281 ALAA:354 HİSA:353 ASPA:453 LYSA:454 GLUA:376	Hidrojen Bağı	-10.1	0.038
		HİSA:383 TYRA:523 PHEA:527	Pi-pi		
		ASNA:374	İstenmeyen donör-donör etkileşimi		
		VALA:379	Pi-alkil		
3	Narengenin	TYRA:523 SERA:355	Hidrojen Bağı	-8.3	0.811
		PHEA:512 HİSA:387	Pi-pi		
4	t-ferulik asit	ARGA:124 SERA:517 SARA:219	Hidrojen Bağı	-6.3	23.82
		TRPA:220 ILE2:204 ALA:207	Pi-alkil		
		GLUA:123	Pi-anyon		
5	Luteolin	SERA:222 ASPA:121 GLUA:403 GLYA:404	Hidrojen Bağı	-8.6	0.488
		LYSA:118 PROA:407 META:223	Pi-alkil		
		PHEA:570	Pi-pi		

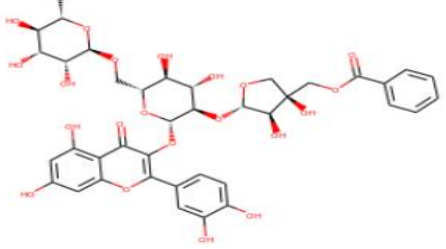
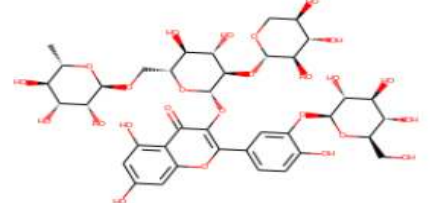
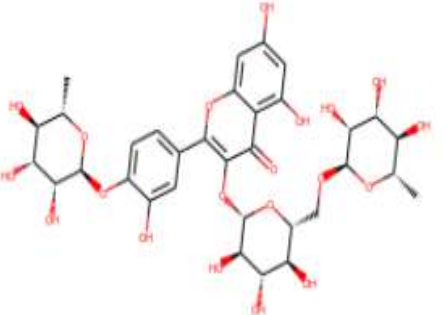
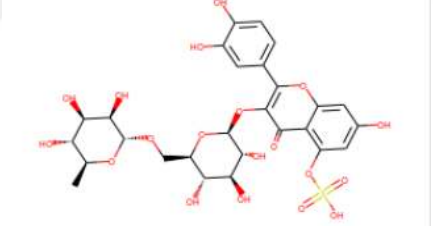
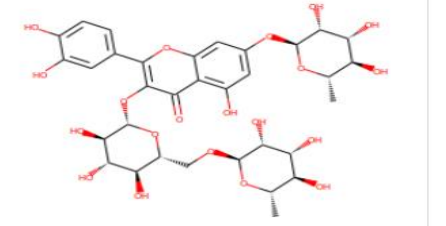
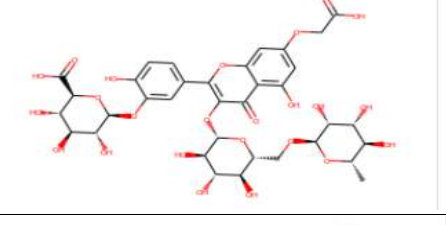
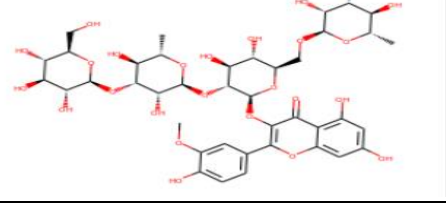
Çizelge 5.2 (Devamı). Moleküler Kenetlenme Analiz sonuçları

Sıra No	ACE İnhibitörü	Bağlandığı Amino Asit	Yaptığı Bağ Türü	Kenetlenme Afinitesi ΔG (kcal/mol)	İnhibisyon Konsantrasyonu Ki (μM)
6	İsokersitrin	ALAA:354 GLUA:384 HİSA:513 TYRA:520 GLNA:281 ASPA:453 ASPA:377 ASPA:415	Hidrojen Bağ	-8.8	0.348
		VALA:380 VALA:379	Pi-alkil		
		LYSA:454	İstenmeyen donör-donör etkileşimi		
		HİSA:383	Pi-pi		
		GLUA:376	Pi-anyon		
7	Kamferol	PHEA:457 TYRA:523 PHEA:527 HİSA:383 ASPA:415 GLNA:281 HİSA:513 LYSA:511 HİSA:353 GLUA:162 ASPA:377 TYRA:520 GLNA:369	Hidrojen Bağ	-8.2	0.960
		VALA:380	Pi-pi		
		ALA:354	Pi-Alkil		
8	p-kumarik asit	PROA:457	Hidrojen Bağ	-6.2	28.204
		GLUA :403	Pi-anyon		
		META:223	Pi-alkil		
		PHEA:570	Pi-pi		

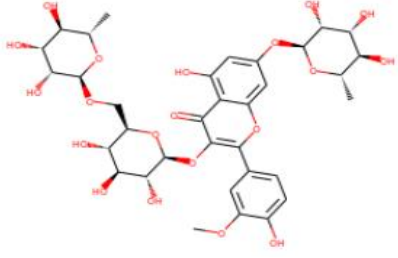
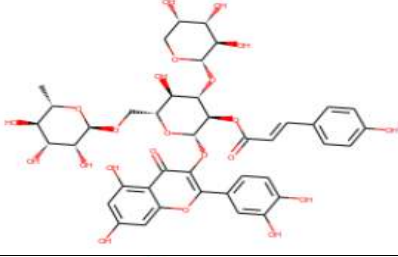
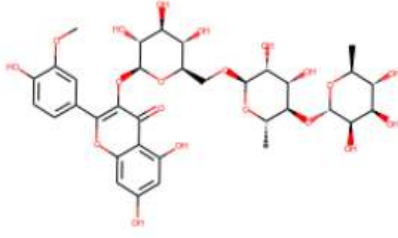
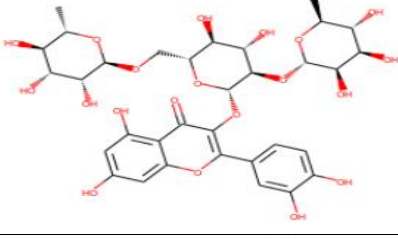
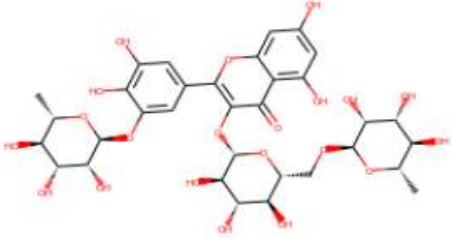
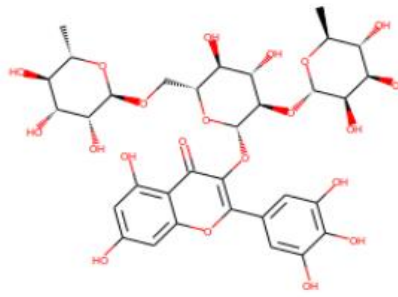
Çizelge 5.3. ZINC20 veritabanı sanal tarama en iyi sonuç listesi.

Sıra No	Molekül Formülü	ZINC ID	ΔG
1		1O86_ZINC000255247202	-12.2
2		1O86_ZINC000255262263	-12.1
3		1O86_ZINC000255285153	-12.1
4		1O86_ZINC000255202175	-12.0
5		1O86_ZINC000255280359	-11.9
6		1O86_ZINC001857640549	-11.9
7		1O86_ZINC000255200730	-11.8

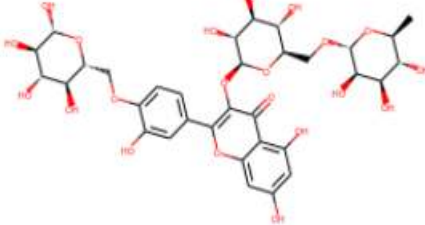
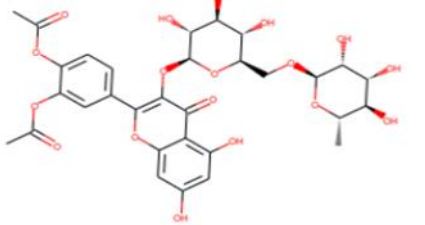
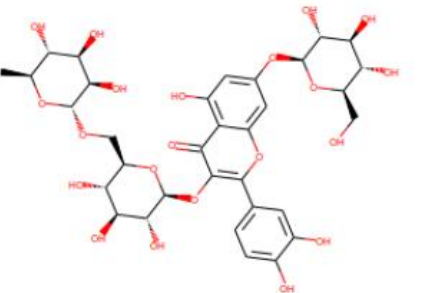
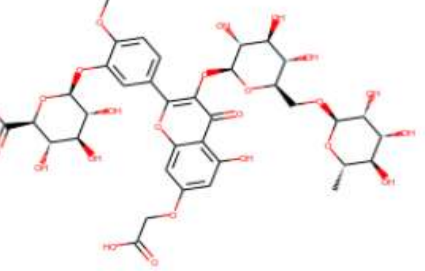
Çizelge 5.3 (Devamı). ZINC20 veritabanı sanal tarama en iyi sonuç listesi.

Sıra No	Molekül Formülü	ZINC ID	ΔG
8		1O86_ZINC001857646660	-11.6
9		1O86_ZINC000253666878	-11.4
10		1O86_ZINC000255197638	-11.4
11		1O86_ZINC000150377463	-11.3
12		1O86_ZINC000255198163	-11.3
13		1O86_ZINC000299853789	-11.3
14		1O86_ZINC000255247204	-11.2

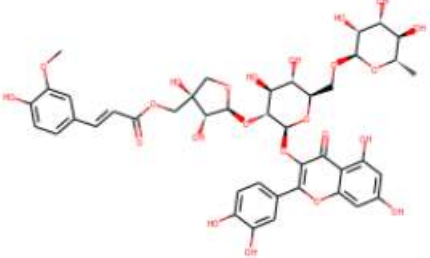
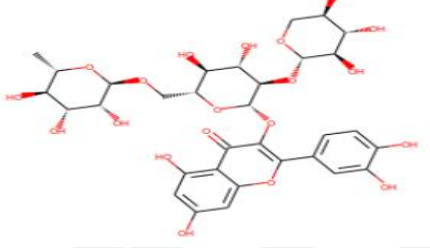
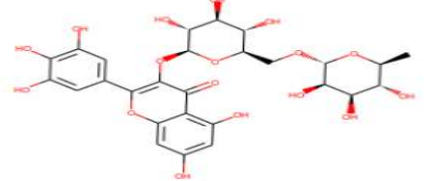
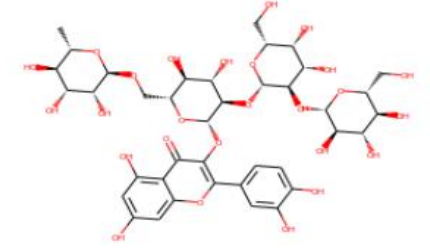
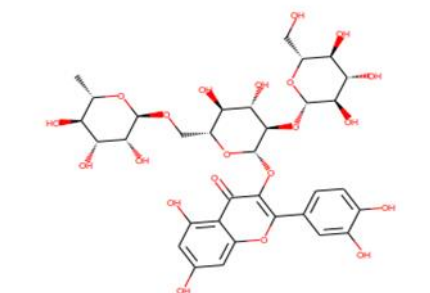
Çizelge 5.3 (Devamı). ZINC20 veritabanı sanal tarama en iyi sonuç listesi.

Sıra No	Molekül Formülü	ZINC ID	ΔG
15		1086_ZINC000255274297	-11.2
16		1086_ZINC000255276185	-11.2
17		1086_ZINC000095912482	-11.1
18		1086_ZINC000095913431	-11.1
19		1086_ZINC000255204559	-11.1
20		1086_ZINC000255207216	-11.1

Çizelge 5.3 (Devamı). ZINC20 veritabanı sanal tarama en iyi sonuç listesi.

Sıra No	Molekül Formülü	ZINC ID	ΔG
21		1O86_ZINC000255235551	-11.1
22		1O86_ZINC001911571992	-11.1
23		1O86_ZINC000195807416	-11.0
24		1O86_ZINC000255266808	-11.0
25		1O86_ZINC000299853470	-11.0

Çizelge 5.3 (Devamı). ZINC20 veritabanı sanal tarama en iyi sonuç listesi.

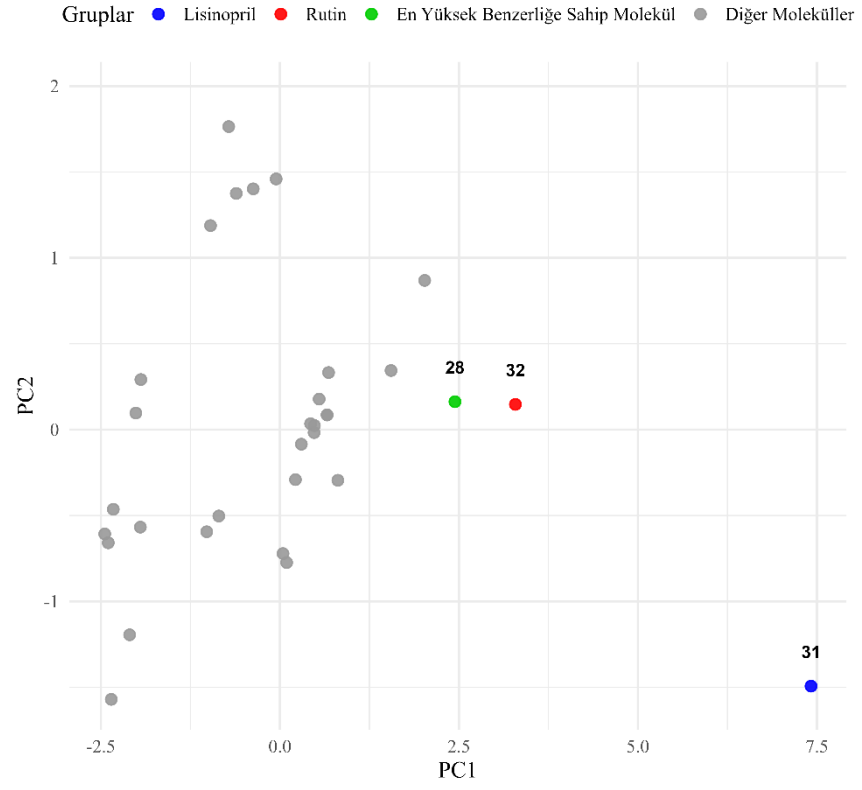
Sıra No	Molekül Formülü	ZINC ID	ΔG
26		1O86_ZINC001857643146	-11.0
27		1O86_ZINC000095630240	-10.9
28		1O86_ZINC000197227253	-10.9
29		1O86_ZINC000255227400	-10.9
30		1o86_ZINC000255235583	-10.9

Çizelge 5.4. ZINC20 sanal tarama sonucunda belirlenen en düşük bağlanma afinitesine sahip 30 molekül, Lisinopril ve Rutin'in LogP, Hacim, Molekül ağırlığı (Ma), TPSA ve ΔG değerleri

Sıra No	ZINC ID	LogP	Hacim	Ma	TPSA	ΔG (kcal/mol)
1	ZINC000255247202	-4.335	743.79	902.805	387.27	-12.2
2	ZINC000255262263	-4.032	761.32	916.832	376.28	-12.1
3	ZINC000255285153	-2.349	719.55	876.77	354.66	-12.1
4	ZINC000255202175	-5.362	752.05	918.804	407.50	-12.0
5	ZINC000255280359	-5.362	752.05	918.80	407.50	-11.9
6	ZINC001857640549	-1.252	729.79	888.781	354.66	-11.9
7	ZINC000255200730	-5.059	769.58	932.83	396.51	-11.8
8	ZINC001857646660	-1,358	694,35	846,74	334,43	-11.6
9	ZINC000253666878	-5.751	735.47	904.77	407.50	-11.4
10	ZINC000255197638	-3.186	619.93	756.66	328.35	-11.4
11	ZINC000150377463	-2.211	536.48	690.59	312.80	-11.3
12	ZINC000255198163	-3.186	619.93	756.66	328.35	-11.3
13	ZINC000299853789	-4.364	675.14	844.68	391.95	-11.3
14	ZINC000255247204	-4.708	769.58	932.83	396.51	-11.2
15	ZINC000255274297	-2.883	637.46	770.69	317.36	-11.2
16	ZINC000255276185	-1.254	730.14	888.78	354.66	-11.2
17	ZINC000095912482	-2.532	637.46	770.69	317.36	-11.1
18	ZINC000095913431	-2.835	619.93	756.66	328.35	-11.1
19	ZINC000255204559	-3.481	627.95	772.66	348.58	-11.1
20	ZINC000255207216	-3.13	627.95	772.66	348.58	-11.1
21	ZINC000255235551	-2.835	619.93	756.66	328.35	-11.1

Çizelge 5.4 (Devamı). ZINC20 sanal tarama sonucunda belirlenen en düşük bağlanma afinitesine sahip 30 molekül, Lisinopril ve Rutin'in LogP, Hacim, Molekül ağırlığı (Ma), TPSA ve ΔG değerleri

Sıra No	ZINC ID	LogP	Hacim	Ma	TPSA	ΔG (kcal/mol)
22	ZINC001911571992	-4.214	628.19	772.66	348.58	-11.1
23	ZINC000195807416	-1.248	569.09	694.60	281.568	-11.0
24	ZINC000255266808	-4.214	628.19	772.16	348.58	-11.0
25	ZINC000299853470	-4.061	692.67	858.71	380.96	-11.0
26	ZINC001857643146	-1.244	755.33	918.81	363.89	-11.0
27	ZINC000095630240	-3.224	603.34	742.64	328.35	-10.9
28	ZINC000197227253	-1.982	504.09	626.52	289.65	-10.9
29	ZINC000255227400	-6.039	760.31	934.80	427.73	-10.9
30	ZINC000255235583	-2.77	628.19	772.66	348.58	-10.9
31	Lisinopril	-1.1	384.36	405.5	132.96	-7.2
32	Rutin	-1.3	496.07	610.52	269.43	-10.1



Şekil 5.10. Rutin ve Lisinopril içeren PCA dağılım grafiği

6 TARTIŞMA ve SONUÇ

Halk arasında geçmişten gelen bilgi ve uygulamalar Apiaceae ailesine ait bitkilerin hipertansiyon tedavisinde yaygın olarak kullanıldığını göstermektedir. Bu sebeple geleneksel bilgi ve uygulamaların korunması ve bitkiler ile alakalı daha fazla bilimsel araştırma yapılması gereklidir (Loud vd., 2025). Apiaceae ailesi hipertansiyon tedavisi için yeni terapötük drogların umut vadeden bir kaynağı olup gerek fitokimyasal gerekse de farmakologlar için araştırma fırsatları sunmaktadır (Wang vd.,2022).

A. visnaga geleneksel olarak antispazmodik bronşiyal astımın, kalp hastalıklarının ve böbrek taşlarının tedavisinde, kullanılmıştır. (Günaydın&Beyazıt, 2004; Talaat vd., 2014; Vanachayangkul vd., 2010). *A. visnaga*'nın damar genişletici özellikleri önceki yıllarda yapılan çalışmalar ile incelenmiş, periferik ve koroner vazodilatatif etkisi ile anjina pectoris tedavisinde bir bronkodilatör ve koroner ajan olarak tespit edilmiştir (Balandrin vd.,1993). Ayrıca, antiastmatik ve vazodilatör etkileri yanı sıra etkili bir kas gevşetici ajan olarak ta belirlenmiştir (Al-Snafi,2016).

Diğer taraftan, Amtaghri vd., (2023) tarafından yapılan bir çalışmada Fas'ta geleneksel olarak hipertansiyon tedavisinde kullanılan *A. visnaga* bitkisinin su ekstraktının antihipertansif etkisi *in vivo* olarak çalışılmış ve çalışmadan elde edilen sonuçlar bitki ekstrelerinin vazorelaktan etkisi ile ilginç bir şekilde antihipertansif etki gösterdiğini bildirmişlerdir.Yapılan *in vivo* bir çalışmada ratlara oral olarak 1 g/kg *A. visnaga* ekstraktı verilmiş total beyaz kan hücrelerinde artış gözlenmiştir. Ayrıca asetik asit ile indüklenen vasküler geçirgenliğin dışı Swiss albino fare modelinde *A. visnaga* bitkisinin kullanımı sırasıyla %51 ve %65 inhibisyon düzeyleri ile 0.5 veya 1 g/kg dozlarında Evans mavisinin ekstrevasasyonlarını önemli düzeyde bloke ederek doku nekrozunu engellemiştir (Ndayambaje vd.,2024).

Bitkiler ve bitki ekstraktlarının halk arasındaki kullanımı, kan basıncını düşürmede hayati bir mekanizma olan ACE enzimini inhibe etme yeteneği ile de ilişkilendirilmiştir (Kamrani vd.,2019). Bu durum, daha önce yapılan, *Rhazya stricta*, *Moringa peregrina* ve *Achillea fragrantissima* gibi farklı bitkilerin hidro-alkolik özütlerinin ACE inhibisyon aktivitesini araştırarak ve anti-oksidatif aktivitelerini değerlendiren araştırmalar ile de desteklenmektedir (Mohammad & Abu-Duhier, 2016).

Fakat yapılan literatür çalışmalarında *A. visnaga* bitkisinin enzim aktivitesi üzerine etkilerinin incelendiği çalışmaların sınırlı olduğu gözlenmiştir. Hilmi vd. (2014)

tarafından yapılan, bazı geleneksel olarak kullanılan bitkilerin biyolojik aktivitelerinin incelendiği bir çalışmada *A. visnaga* bitkisi antioksidan etki gösterirken glikojen fosforilaz enzimi üzerine çalışmada kullanılan hiçbir bitkinin anlamlı bir inhibisyon etkisi göstermediği bildirilmiştir (Hilmi vd.,2014). Farklı bir çalışmada, *Ammi majus* ve *A. visnaga*'nın sulu yaprak ekstraktları kullanılarak *Fusarium oxysporum* mantarına muamele edilmiş ve iki *Ammi* bitkisinin özütü mantar büyümesini engellemiştir. Ekstraktlar, glukoz-6-fosfat dehidrojenaz, glutamin sentetaz ve nitrat redüktaz gibi metabolik enzimleri bloke ederken L-fenilalanin amonyak liyaz aktivitesini arttırmıştır. Ayrıca, yaprak ekstraktları, pektinaz, proteaz, selüloz ve ksilanaz gibi patojenitede rol oynayan enzimleri de bloke etmiştir. *A. visnaga* yaprak ekstresi ile muamele edildiğinde IC₅₀ değerleri dört enzim için sırayla 134.22, 106.31, 90.65 ve 100.26 mg ml⁻¹ olmuştur. İki *Ammi* türünden elde edilen yaprak ekstraktlarındaki toplam fenoller ve toplam flavonoidler belirlenmiş ve *A. majus*'ta *A. visnaga*'dan daha yüksek bulunmuştur (El-Sharkawy & Elshora, 2020).

A. visnaga'nın vazodilatif aktivitesi, piranokumarin visnadin ile birlikte iki ana γ -pironu olan khellin ve visnagin ile ilişkiendirilmiştir. Khellin ile visnadin'in kalsiyum antagonistik etkileri ortaya konmuştur. Dolayısıyla vazodilatif aktivite böylelikle sağlanır. Visnadinin hem periferik hem de koroner vazodilatör özelliğe sahip olduğundan, angina pectoris tedavisinde kullanılır. (Rauwald vd., 1994; Duarte vd., 1997; Venugopala vd., 2013; Ubeda vd., 1991; Campos vd., 2002; Tripathi & Pandey, 2017). Yapılan farklı çalışmalarda ise visnagin'in vazodilatif aktivitesinin, vasküler düz kas kasılmasını birden çok bölgede bloke etmesinin ve siklik nükleotid fosfodiesteraz (PDE) izozimlerinin hidrolitik etkisini düşük düzeylerde inhibisyonunun bir sonucu olduğu bildirilmiştir (Duarte vd.,1995; Duarte vd.,1999; Duarte vd., 2000)

Bazı bitkilerin geleneksel olarak hipertansiyon tedavisinde kullanımı biyoaktif komponentlerin potansiyel antihipertansif aktivitelerini gösteren hesaplamalı moleküler kenetlenme metotları ile de desteklenmektedir (Bouchentouf, 2024). Moleküler kenetlenme yapılan çok sayıda çalışmada da gösterildiği gibi biyoaktif bileşiklerin potansiyel ACE inhibisyon kapasitelerini belirlemek için önemli bir araçtır. Bu çalışmalar, gelecek vadeden ACE inhibitörü olma potansiyeline sahip ajmaline, apigenin, quercetin ve cryptolepine gibi komponentleri tanımlamıştır (Bouchentouf, 2024; Fawibe, 2025). Dolayısıyla, biyoaktif komponentlerin ve belirlenmiş referans ligand veya ramipril, enalapril ve kaptopril gibi ilaçların arasındaki bağlanma enerjilerinin

kıyaslamalı analizleri yeni ACE inhibitörleri geliştirmede önemli bilgiler sağlayabilir (Fawibe vd., 2025)

Sunulan çalışmada *A. visnaga* bitkisinin LC-MSMS ile tespit edilen biyoaktif komponentlerinin (Çizelge 5.1) ACE enzimi üzerine inhibisyon etkisi moleküler kenetlenme metodu ile çalışıldı. Elde edilen sonuçlara göre en iyi bağlanma afinitesi gösteren rutin molekülünün sanal taraması ZINC20 veritabanı kullanılarak yapıldı ve ACE bağlanma skorları rutinden daha etkili olan ilk 30 molekül tespit edildi (Çizelge 4.2). Bitki içeriğinde bulunan Rutin, İzokersitrin, p-kumarik asit, t-ferulik asit, Naringenin, Kamferol, Luteolin bileşiklerinin ACE enzimi üzerine inhibisyon etkisi moleküler kenetlenme metodu ile çalışıldı ve sonuçlar Lisinopril ile karşılaştırıldı. Elde edilen sonuçlar, Lisinoprilin bağlanma enerjisinin $\Delta G = -7.2$ kcal/mol olduğunu gösterirken inhibisyon konsantrasyonu $K_i = 5.206$ μ M olarak hesaplandı (Şekil 4.2). En düşük bağlanma enerjisinin $\Delta G = -10.1$ kcal/mol ile rutin molekülüne ait olduğu belirlendi. Bu molekülün inhibisyon konsantrasyonu ise $K_i = 0.038$ μ M olarak hesaplandı. Çalışmada rutin GLUA376, LYSA:511, GLNA:281, ALAA:354, HISA:353, ASPA:453 ve LYSA454 ile hidrojen bağı yaptığı tespit edildi (Şekil 4.3).

Raju vd. (2019) tarafından yapılan bir çalışmada rutin, 66,01 μ g/mL yarı maksimal inhibitör konsantrasyonu ve -9,0 kcal/mol düzeyinde ACE ile bağlanma enerjisine sahip olduğu ve hipertansiyon tedavisinde bir ligand olarak kullanılabilme potansiyeline sahip olduğu bildirilmiştir (Raju vd., 2019). Akintunde vd. (2022) tarafından yapılan bir çalışmada ise kaju fıstığı içeriğinde HPLC metodu ile tespit edilen rutin, gallik asit ve kuersetin ACE-I ile en iyi bağlanma afinitesi skorları göstermişlerdir. Çalışmada rutin molekülünün bağlanma afinitesi -10.7 kcal/mol olarak tespit edilmişken kuersetinin bağlanma enerjisi -9.1 kcal/mol olarak bulunmuştur (Akintunde vd., 2022). Farklı bir çalışmada ise rutin ACE ile interaksyonu moleküler kenetlenme yöntemi ile incelenmiş, bağlanma afinitesi $\Delta G = -8.8$ kcal/mol olarak hesaplanmıştır. Bunun yanında, GLU441, ASP453, HIS353, HIS513 ve ARG522 rezidüleri ile hidrojen bağı yaptığı gösterilmiştir (Kowalska vd., 2022). Sunulan çalışmadan elde edilen sonuçlar önceki çalışmalar ile paralellik göstermektedir.

Sunulan çalışmada, narenginin ACE ile oluşturduğu kompleksin bağlanma enerjisi değeri $\Delta G = -8.3$ kcal/mol, inhibisyon konsantrasyonu ise $K_i = 0.811$ μ M olarak tespit edildi (Şekil 4.4). Narenginin TYRA:523, SERA:355 rezidüleri ile hidrojen bağı oluşturduğu gözlemlendi. Yapılan literatür taramalarında narenginin molekülünün ACE

proteini ile interaksyonunu gösteren herhangi bir çalışmaya rastlanılmaması elde edilen verilerin ilk kez çalışıldığını göstermektedir.

t-ferulik asit ile ACE proteininin oluşturduğu yapı incelendiğinde bağlanma afinitesinin ($\Delta G = -6.3$ kcal/mol) referans maddesi Lisinoprilden daha düşük olduğu gözlemlendi ve inhibisyon konsantrasyonu $K_i = 23.82$ μM olarak tespit edildi (Şekil 5.5). Ligandın ARG:124, SER:517, SER:219 rezidüleri ile hidrojen bağı yaptığı tespit edildi.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, t-ferulik asitin ACE-II enzimi ile olan interaksyonu moleküler kenetlenme ile incelenmiş bağlanma afinitesi $\Delta G = -5.65$ kcal/mol olarak bulunmuşken, K_i değeri 72.03 μM olarak tespit edilmiştir. Ligand ile etkileşime giren rezidüler ise His540, Ile291, Pro289, Thr434, Glu430 olarak tespit edilmiştir (Güler vd.,2021). Farklı bir çalışmada ise ferulik asitin ACE proteinine bağlanma afinitesi $\Delta G = -5.86$ kcal/mol olarak tespit edilmiştir (Syama vd., 2017). Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar bu datalar ile uyum göstermektedir.

Luteolin molekülü ile ACE enziminin oluşturduğu kompleks incelendiğinde bağlanma enerjisi $\Delta G = -8.6$ kcal/mol, inhibisyon konsantrasyonu ise $K_i = 0.488$ μM olarak saptandı. Ligand SER:222, ASP:121, GLU:403 ve GLY:404 ile hidrojen bağı meydana getirdi (Şekil 5.6).

Guerrero vd. (2012) tarafından yapılan *in vitro* bir çalışmada luteolin 23 μM IC_{50} değeri ile güçlü bir inhibisyon etkisi göstermiştir (Guerrero vd.,2012). Yapılan moleküler kenetlenme çalışmaları luteolin molekülünün ACE-II inhibisyon potansiyeli gösterdiğini ortaya koymuştur. ACE-II'ye yüksek bağlanma afinitesi gösteren luteolin SARS-CoV-2 spike protein bağlanmasını bloke etme kapasitesini de göstermiştir (Shahbazi vd., 2022) Çalışmamızdan elde edilen moleküler kenetlenme skoru da bu çalışmaları desteklemektedir.

İsokersitrin bileşiğinin ACE ile oluşturduğu yapı incelendiğinde bağlanma afinitesi $\Delta G = -8.8$ kcal/mol, inhibisyon konsantrasyonu ise $K_i = 0,348$ μM olarak bulundu. Molekülün ACE'nin aktif bölgesinde bulunan ASP:415, GLN:281, LYS:511, TYR:520, ASP: 377 kalıntıları ile hidrojen bağı meydana getirdiği gözlemlendi (Şekil 5.7). Yapılan bir çalışmada, isokersitrinin (5–10 mg/kg) uygulamasının serum ACE aktivitesini 1.5 saat sonra önemli düzeyde düşürdüğü gösterilmiştir (Arquimedes vd., 2011). Elde edilen moleküler kenetlenme skoru bu çalışmaya uyumlu bulunmuştur.

Kamferol ile ACE enziminin interaksyonu değerlendirildiğinde bağlanma afinitesi $\Delta G = -8.2$ kcal/mol, inhibisyon konsantrasyonu ise $K_i = 0.960$ μM olarak bulunmuştur (Şekil 5.8).

Olszanecki vd.,(2008) tarafından yapılan in vivo bir çalışmadan elde edilen sonuçlar kamferolün ACE enzimini inhibe ettiğini göstermiştir. Farklı bir çalışmada. Guerrero vd., (2012) tarafından yapılan bir başka çalışmada da kamferolün etkili bir ACE inhibitörü olabileceğini bildirmişlerdir. Araştırmacıların yaptıkları çalışmada kamferolün IC50 değeri 178 μM olarak tespit edilmiştir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise Maneesai vd., (2024) kamferol uygulamasının ratlarda hipertansiyon kaynaklı böbrek yeniden şekillenmesini durdurmuştur. Araştırmacılar kamferolün bu etkisinin ACE inhibisyonundan kaynaklı olabileceğini bildirmiştir. Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar bu verilere paralellik göstermektedir.

p-Kumarik asit, hidroksisinnamik asit türevi yapısıyla ACE enziminin aktif bölgesine bağlanarak potansiyel inhibisyon gösterebilmektedir. Bağlanma afinitesinin $\Delta G = -6,2$ kcal/mol ile referans maddesi Lisinoprilden daha düşük olduğu gözlemlendi ve inhibisyon konsantrasyonu $K_i = 28,204$ μM olartak tespit edildi. Ligandın PROA:407 rezidüleri ile hidrojen bağı yaptığı tespit edildi (Şekil 5.9). Zielińska vd. (2025) yaptığı çalışmada kumarik asidin ACE enzimlerini inhibe ettiği gözlenmiştir. Kenetlenme çalışmaları bu bileşiğin GLUA:384 ve HISA:353 gibi amino asitlerle hidrojen bağı yaptığı gözlenmiştir. IC₅₀ değeri yaklaşık 314.89 μM olan p-kumarik asit, klorojenik asit gibi benzer yapıdaki diğer fenolik asitlere kıyasla göreceli olarak daha az potent bir inhibitördür (Zielińska vd., 2025).

A. visnaga'nın biyoaktif komponentlerinin ACE üzerine etkilerinin moleküler kenetlenme metoduyla ilk kez incelendiği çalışmamızda rutin, isokersitrin, luteolin, narengenin ve kampferol referans molekül olan Lisinoprilden daha etkili bağlanma afinitesi gösterdiler. Bu veriler, *A. visnaga*'nın antihipertansif etkisinin bu moleküllerin sinerjik etkisinden kaynaklanıyor olabileceğini düşündürtmekte ve *A. visnaga* bitkisinin halk arasındaki antihipertansif kullanımını desteklemektedir. Bunun yanında, çalışmamızda en düşük bağlanma afinitesini gösteren rutine yapısal olarak benzeyen moleküllerin sanal taraması ZINC20 veri tabanı kullanılarak yapıldı. Toplamda 100 molekül tespit edildi ve bunlardan en iyi bağlanma afinitesi gösteren ilk otuz molekül seçildi (Çizelge 5.4). Sonrasında, Rutin molekülüne en yakın özelliğe sahip bileşiği tespit etmek için PCA saçılma grafiği R programı kullanılarak oluşturuldu (Şekil 5.10). Elde

edilen veriler, sanal tarama verilerinden Rutin molekülüne en yakın bileşiğin Çizelge 5.4'te 28 numara ile gösterilen ZINC000197227253 ID numaralı molekül olduğunu gösterdi. Rutin molekülü ve inhibitör olarak önerilen molekül Lipinski kriterlerine uygunluk göstermedi. Rutin ve ZINC000197227253 bileşiklerinin Lipinski kriterlerinden sapma göstermesi farmakolojik açıdan etkinliklerini dışlamaz. Flavonoid glikozit yapıların *in vivo* şartlarda glikozidik bağlarının hidrolize edilmesi yoluyla daha lipofilik aglikon formlarına dönüşerek emilimlerini artırabildikleri gösterilmiştir (Kumar & Pandey, 2013). Ayrıca rutin ve türevlerinin PLGA nanopartikül veya lipid bazlı nanoformülasyonlara yüklenmesi ile çözünürlük ve biyoyararlanımlarında anlamlı artışlar sağlanmıştır (Kirik & Kızılbey, 2019).

Sonuç olarak, çalışmadan elde edilen veriler değerlendirildiğinde;

1) Sunulan çalışmadan elde edilen veriler, rutin, narenginin, luteolin, isokersitrin ve kamferol'ün Lisinoprilden daha etkili bağlanma afinitesine sahip olduğunu ortaya koydu.

2) ZINC veri tabanı kullanılarak yapılan sanal tarama sonuçları, en iyi bağlanma skoru gösteren rutin molekülüne yapısal olarak en çok benzeyen molekülün ZINC000197227253 bileşiği olduğunu gösterdi.

3) Rutin molekülü ile inhibitör olarak önerilen ZINC000197227253 molekülünün Lipinski kriterlerinden sapma göstermesine rağmen ileri araştırmalar için önemli bir molekül olduğu söylenebilir.

4) Çalışmada ZINC veritabanından seçilen rutin benzeri bileşiklerin ACE yapısına kenetlenmesi, ACE inhibitörü araştırmalarında kolaylık sağlayacaktır.

5) Lipinski kriterlerinden sapma gösteren rutin ve ZINC000197227253 bileşiklerinin, nanoformülasyon stratejileri ile biyoyararlanımlarının arttırılabileceği ve gelecekte terapötik adaylar olarak değerlendirilebileceği düşünülmektedir.

Bu veriler yeni nesil ACE inhibitörleri geliştirmek için yapılacak çalışmalara referans olacaktır. Bununla birlikte, *A. visnaga*'nın ACE inhibisyon yeteneğinin tam olarak ortaya konabilmesi ve mekanizmasının aydınlatılabilmesi için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Öneriler

Çalışmamızda sunulan kanıtlar, biyoaktif ACE inhibitörlerinin keşfinde ve geliştirilmesinde moleküler kenetlenme metotlarının potansiyelini öne çıkarmakla beraber bazı sınırlılıkların olduğu da göz ardı edilmemelidir.

Öncelikle, inhibitör olarak tanımlanan bu bileşiklerin deneysel çalışmalar ile doğrulanması, mekanizmalarının açıklanması ve mevcut veriler ışığında ele alınması hayati öneme sahiptir.

İkincisi, biyolojik olarak aktif olan bu bileşiklerin ACE inhibisyon kapasiteleri ile mevcut ajanların bağlanma enerjileri ve yakınlıklarının derinlemesine analizi bileşik türleri ve kapsamlı veri kümelerinin varlığı ile sınırlanmaktadır. Karşılaştırılmalı analizlerin kapsamı genişletilerek yeni nesil ACE blokerlerinin kapasitelerini değerlendirmek için sağlam verilere dayalı daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Son olarak, moleküler kenetlenme simülasyonlarının yanında ADMET, *in vitro* ve *in vivo* analizlerin yapılması önemli olmakla beraber kanıtlar bu entegrasyonda yer alan spesifik metodolojiler ve zorlukları hakkında ayrıntılı bilgi sağlamamaktadır.

Bütün bu sınırlılıklar değerlendirildiğinde bu çalışma, doğal kaynaklardan elde edilen moleküller başta olmak üzere yeni nesil ACE inhibitörlerinin keşfi ve geliştirilmesi aşamalarında moleküler kenetlenme simülasyonlarının potansiyelini vurgulamaktadır. Bu stratejilerin deneysel metotlar ile desteklenmesi ve inhibisyon mekanizmalarının aydınlatılması daha spesifik antihipertansif ilaçların keşfi ve yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesinde umut vadetmektedir.

KAYNAKLAR

- Aćimović , M. G., Kostadinovic, L. M., Popovic, S. J., & Dojcinovic, N. S. (2015). Apiaceae seeds as functional food. *Journal of Agricultural Sciences (Belgrade)*, 60(3), 237–246. <https://doi.org/10.2298/JAS1503237A>
- Aehle, W. (2004). *Enzymes in industry: Production and application* (2nd ed.). Wiley-VCH Verlag.
- Agarwal S, Mehrotra R (2016) An overview of Molecular Docking. *JSM Chem.* 4(2): 1024
- Akan, D., Çaydam, Ö., & Pakyüz, S. (2016). Hipertansiyon tanısı olan hastalarda bilgi düzeyi ve ilaç tedavisine uyumun değerlendirilmesi. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 23(2), 241–249. <https://doi.org/10.17049/ataunihem.527473>
- Akintunde, J. K., Akomolafe, V. O., Taiwo, O. A., Ahmad, I., Patel, H., Osifeso, A., Olusegun, A. O., & Ojo, O. A. (2022). Antihypertensive activity of roasted cashew nut in mixed petroleum fractions-induced hypertension: An in vivo and in silico approaches. *Heliyon*, 8(12), e12339. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e12339>
- Al-eissa, M. S., Al-zharani, M., Alneghery, L. M., Hasnain, M. S., Almutairi, B., Ali, D., Alarifi, S., & Alkahtani, S. H. (2022). *Lagerstroemia speciosa* ameliorated blood pressure in L-NAME induced hypertension in experimental rats through NO/cGMP and oxidative stress modulation. *BioMed Research International*, 2022, 5894416. <https://doi.org/10.1155/2022/5894416>
- Alp, Ç., Karahan, İ., & Kalçık, M. (2018). Antihipertansif ilaçların kullanımı ile ilişkili yan etkiler: Güncel literatürler eşliğinde gözden geçirme. *Turkish Journal of Clinics and Laboratory*, 9(4), 342–347. <https://doi.org/10.18663/tjcl.331245>
- Al-Snafi, A. E. (2016). A review of medicinal plants with broncho-dilatory effect - Part 1. *Scholars Academic Journal of Pharmacy*, 5(3), 297–304. <https://doi.org/10.21276/sajp.2016.5.7.6>
- Altun, B., Arıcı, M., Nergizoğlu, G., Derici, Ü., Karatan, O., Turgan, C., Sindel, Ş., Erbay, B., & Süleymanlar, G. (2012). Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (The PatenT study in 2003 and 2012). *Journal of Hypertension*, 30(5), 1106–1114. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000176789.89505.59>
- Amtaghri, S., Qabouche, A., Slaoui, M., & Eddouks, M. (2023). Potential antihypertensive activity of the aqueous extract of *Ammi visnaga* and its effect on ACE-2 in rats. *Cardiovascular & Hematological Disorders Drug Targets*, 23(4), 277–284. <https://doi.org/10.2174/011871529X255465231120055555>
- Arbustini, E., Grasso, M., Leo, G., et al. (1996). Polymorphism of angiotensin converting enzyme gene and sarcoidosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 153(2), 851–854. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.153.2.8564143>
- Ası, T. (1999). *Tablolarla biyokimya*. İstanbul.
- Bachri, M., Putranti, W., Widiyastuti, L., & Devie, R. S. (2021). Ethanol extract combinations of celery herb (*Apium graveolens* L.) and bay leaf (*Syzygium*

- polyanthum* W.) toward hypertensive mice induced by sodium chloride and high-fat feed. *Advanced Materials Research*, 1162, 151–158. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/AMR.1162.151>
- Balandrin, M. F., Kinghorn, A. D., & Farnsworth, N. R. (1993). Plant-derived natural products in drug discovery and development. In J. J. Barrett, F. M. Brooks, & R. L. Cutler (Ed.), *Human medicinal agents from plants*, 534, 2–12. American Chemical Society.
- Baytop, A. (1998). *İngilizce-Türkçe botanik kılavuzu* (2. baskı). İstanbul Üniversitesi Basımevi ve Film Merkezi. Eczacılık Fakültesi Yayın No: 70.
- Beermann, C., & Hartung, J. (2013). Physiological properties of milk ingredients released by fermentation. *Food & Function*, 4(2), 185–199. <https://doi.org/10.1039/C2FO30153A>
- Beevers, G., Lip, G. Y. H., & O'Brien, E. (2001). The pathophysiology of hypertension. *British Medical Journal*, 322(7291), 912–916. <https://doi.org/10.1136/bmj.322.7291.912>
- Beyazıt, N. (2001). *Ammivisnaga (Lam.) bitkisinin kimyasal bileşiminin incelenmesi ve özel etkili kozmetik preparatların formülasyonu* [Yüksek lisans tezi]. Mustafa Kemal Üniversitesi.
- Bouchentouf, S., Bouziane, A., Kowalska, G., & Kowalski, R. (2024). Exploring the antihypertensive potential of natural compounds from *Zygophyllum* sp. plant: An in-silico investigation of ACE inhibition. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*, 37, 240–248. <https://doi.org/10.2478/cipms-2024-0039>
- Boz M, (2024). *Böbrek Kanserinde Önemli Proteinler İle Kuersetin Etkileşiminin Moleküler Kenetlenme İle Araştırılması* [yüksek lisans tezi]. Yıldız Teknik Üniversitesi.
- Brummitt, R. K., & Powell, C. E. (2001). Authors of Plant Names: A list of authors of scientific names of plants, with recommended standard forms of their names, including abbreviations (2nd ed., reprint). Royal Botanic Gardens, Kew.
- Burtis, C. A., & Ashwood, E. R. (2005). Amino acids, peptides, and proteins. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics* (ss 797–835). Elsevier Saunders.
- Butnariu, M., Fratanionio, D., Herrera-Bravo, J., Sukreet, S., Martorell, M., Robertovna, G. E., Les, F., López, V., Kumar, M., Pentea, M., Sarac, I., Becherescu, A., Cruz-Martins, N., Setzer, W. N., Iriti, M., Suleria, H. A. R., & Sharifi-Rad, J. (2023). Plant-food-derived bioactives in managing hypertension: From current findings to upcoming effective pharmacotherapies. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 23(8). <https://doi.org/10.2174/1568026623666230106144509>
- Calviño, C. I., Teruel, F. E., & Downie, S. R. (2016). The role of the Southern Hemisphere in the evolutionary history of Apiaceae, a mostly north temperate plant family. *Journal of Biogeography*, 43(2), 398–409. <https://doi.org/10.1111/jbi.12603>
- Campos-Toimil, M., Orallo, F., Santana, L., & Uriarte, E. (2002). Synthesis and vasorelaxant activity of new coumarin and furocoumarin derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 12(6), 783–786. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(02\)00015-X](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(02)00015-X)

- Carretero, O. A., & Oparil, S. (2000). Essential hypertension part I: Definition and etiology. *Circulation*, 101(3), 329–335. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.3.329>
- Chen, Y. C. (2015). Beware of docking. *Trends in Pharmacological Sciences*, 36(2), 78–95. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2014.12.001>
- Çelikezen, F. Ç., Türkoğlu, V., Fırat, M., & Baş, Z. (2021). The effects of *Coriandrum sativum* L. and *Chaerophyllum macropodium* Boiss. (Apiaceae) on human plasma angiotensin-converting enzyme (ACE) in vitro. *Bitlis Eren Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 10(3), 710–718. <https://doi.org/10.17798/bitlisfen.894569>
- Dar, A. M., & Mir, S. (2017). Molecular docking: Approaches, types, applications and basic challenges. *Journal of Analytical & Bioanalytical Techniques*, 8(2), 356. <https://doi.org/10.4172/2155-9872.1000356>
- Dominguez More, G. P., Cardenas, P. A., Costa, G. M., Simoes, C. M. O., & Aragon, D. M. (2017). Pharmacokinetics of botanical drugs and plant extracts. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 17(17), 1530–1545. <https://doi.org/10.2174/1389557517666170510112508>
- Duarte, J., Lugnier, C., Torres, A. I., Pérez-Vizcaino, F., Zarzuelo, A., & Tamargo, J. (1999). Effects of visnagin on cyclic nucleotide phosphodiesterases and their role in its inhibitory effects on vascular smooth muscle contraction. *General Pharmacology: The Vascular System*, 32(1), 71–74. [https://doi.org/10.1016/s0306-3623\(98\)00083-4](https://doi.org/10.1016/s0306-3623(98)00083-4)
- Duarte, J., Perez-Vizcaino, F., Torres, A. I., Zarzuelo, A., Jimenez, J., & Tamargo, J. (1995). Vasodilator effects of visnagin in isolated rat vascular smooth muscle. *European Journal of Pharmacology*, 286(2), 115–122. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(95\)00418-k](https://doi.org/10.1016/0014-2999(95)00418-k)
- Duarte, J., Torres, A. I., & Zarzuelo, A. (2000). Cardiovascular effects of visnagin on rats. *Planta Medica*, 66(1), 35–39. <https://doi.org/10.1055/s-2000-11108>
- Duarte, J., Vallejo, I., Perez-Vizcaino, F., Jimenez, R., Zarzuelo, A., & Tamargo, J. (1997). Effects of visnadin on rat isolated vascular smooth muscles. *Planta Medica*, 63(3), 233–236. <https://doi.org/10.1055/s-2006-957660>
- Ehlers, M. R. W., & Riordan, J. F. (1989). Angiotensin converting enzyme: New concepts concerning its biological role. *Biochemistry*, 28(13), 5311–5318. <https://doi.org/10.1021/bi00439a001>
- El-Sharkawy, R. M., & Elshora, H. M. (2020). Biocontrol of wilt-inducing *Fusarium oxysporum* by aqueous leaf extract from Egyptian *Ammi majus* and *Ammi visnaga*. *Egyptian Journal of Botany*, 60(2), 423–435. <https://doi.org/10.21608/ejbo.2020.20709.1409>
- Erkan, I. (2008). *Ammi visnaga* ve *Ammi majus* (Umbelliferae) 'un biyokimyasal analizi ve RAPD-PCR yöntemi ile polimorfizm ve filogenetik ilişkisi [Yüksek lisans tezi], İstanbul Üniversitesi.
- Ertl, P., Rohde, B., Selzer, P. (2000). Fast calculation of molecular polar surface area as a sum of fragment based contributions and its application to the prediction of drug transport properties. *Journal of Medicinal Chemistry*, 43, 3714–3717. <https://doi.org/10.1021/jm000942e>
- Fabricant, D. S., & Farnsworth, N. R. (2001). The value of plants used in traditional medicine for drug discovery. *Environmental Health Perspectives*, 109(1), 69–75. <https://doi.org/10.1289/ehp.01109s169>

- Fan, J., Fu, A., & Zhang, L. (2019). Progress in molecular docking. *Quantitative Biology*, 7(2), 83-89. <https://doi.org/10.1007/s40484-019-0172-y>
- Fawibe, O. O., Agunbiade, F., Chukwurah, P. N., Akinyemi, O. F., Obiwole, E. T., Ilem, D. O., & Bamigboye, T. O. (2025). Bioinformatic analysis of some natural antihypertensive compounds from medicinal plants as promising inhibitory agents against angiotensin-converting enzyme. *Nigerian Journal of Biotechnology*, 41(2). <https://doi.org/10.4314/njb.v41i2.8>
- Ferreira, S. H. (1965). A bradykinin-potentiating factor (BPF) present in the venom of *Bothrops jararaca*. *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy*, 24(1), 163–169. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1965.tb02091.x>
- Greinwald, R & Stoberneck, HP. (1990). Ammi visnaga. Das Bischofskraut', *Zeitschrift für Phytotherapie*, 11, 65–69.
- Guerrero, L., Castillo, J., Quiñones, M., Garcia-Vallvé, S., Arola, L., Pujadas, G., et al. (2012). Inhibition of angiotensin-converting enzyme activity by flavonoids: Structure-activity relationship studies. *PLoS ONE*, 7(11), e49493. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049493>
- Güler, H. İ., Ay Şal, F., Can, Z., Kara, Y., Yildiz, O., Beldüz, A. O., Çanakçı, S., & Kolaylı, S. (2021). Targeting CoV-2 spike RBD and ACE-2 interaction with flavonoids of Anatolian propolis by in silico and in vitro studies in terms of possible COVID-19 therapeutics. *Turkish Journal of Biology*, 45(4), 530–548. <https://doi.org/10.3906/biy-2104-5>
- Günaydın, K., & Beyazit, N. (2004). The chemical investigations on the ripe fruits of *Ammi visnaga* (Lam.) Lamarck growing in Turkey. *Natural Product Research*, 18(2), 169–175. <https://doi.org/10.1080/14786410310001608091>
- Güner, A., Özhatay, N., Ekim, T., & Baer, K. H. C. (2000). *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*. Edinburgh University Press.
- Gür, T., Karahan, F., Baş, Z., & Türkoğlu, V. (2020). The determination of inhibition effect of extracts of *Thymbra sintenisii* Bornm. et Aznav. subsp on angiotensin converting enzyme. *Journal of the Institute of Science and Technology*, 10(3), 1848–1856. <https://doi.org/10.21597/jist.702359>
- Habeeb, M.H., Salih, G. S., Hassan, I. A., Fadhil, S., Al-Kubaisy, W. H. A., & Al-Qaysi, S. (2024). In vitro investigation of phytochemical, antioxidant and antimicrobial activities of *Harpagophytum procumbens* seed extracts. *Plant Protection*. <https://doi.org/10.33804/pp.008.03.5277>
- Hammamchi, H. (2014). *Rhodotorula mucilaginosa*'dan lipaz enziminin üretimi ve aktivitesine etkili parametrelerin belirlenmesi [Yüksek lisans tezi], Hacettepe Üniversitesi.
- Hilmi, Y., Abushama, M. F., Abdalgadir, H., Khalid, A., & Khalid, H. (2014). A study of antioxidant activity, enzymatic inhibition and in vitro toxicity of selected traditional Sudanese plants with anti-diabetic potential. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 14, 149. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-149>
- Irwin, J. J., Tang, K. G., Young, J., Dandarchuluun, C., Wong, B. R., Khurelbaatar, M., Moroz, Y. S., Mayfield, J., & Sayle, R. A. (2020). ZINC20—A free ultralarge-scale chemical database for ligand discovery. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 60(12), 6065–6073. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.0c00675>

- Kamrani, Z., Javadi, B., Hayes, A., & Karimi, G. (2019). Potential angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors from Iranian traditional plants described by Avicenna's Canon of Medicine. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 9(4), 291–309. <https://doi.org/10.22038/ajp.2019.12233>
- Kamyab, R., Namdar, H., Torbati, M., Ghojzadeh, M., Araj-Khodaei, M., & Fazljou, S. M. B. (2021). Medicinal plants in the treatment of hypertension: A review. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 11(4), 601–617. <https://doi.org/10.34172/apb.2021.090>
- Kaplan, N. M., & Victor, R. G. (2010). *Kaplan's clinical hypertension* Williams & Wilkins.
- Katz Downie, D. S., Valiejo Roman, C. M., Terentieva, E. I., Troitsky, A. V., Pimenov, M. G., Lee, B., et al. (1999). Towards a molecular phylogeny of Apiaceae subfamily Apioideae: Additional information from nuclear ribosomal DNA ITS sequences. *Plant Systematics and Evolution*, 216(3), 167–195. <https://doi.org/10.1007/BF01084397>
- Kearney, P. M., Whelton, M., Reynolds, K., Whelton, P. K., & He, J. (2004). Worldwide prevalence of hypertension: A systematic review. *Journal of Hypertension*, 22(1), 11–19. <https://doi.org/10.1097/00004872-200401000-00003>
- Keha, E., & Küfrevioğlu, İ. (1997). *Biyokimya*. Şafak Yayınevi.
- Keha, E., & Küfrevioğlu, Ö. İ. (2004). *Biyokimya*. Aktif Yayınları.
- Khalil, N., Bishr, M., Desouky, S., & Salama, O. (2020). *Ammi Visnaga* L., a Potential Medicinal Plant: A Review. *Molecules*, 25(2), 301. <https://doi.org/10.3390/molecules25020301>
- Kılınç, N. (2011). *Karbondioksit anhidraz I ve II izoenzimlerinin koyun midesinden saflaştırılması, karakterizasyonu ve bazı ilaçların enzim aktivitesi üzerine etkilerinin incelenmesi* [Yüksek lisans tezi]. İstanbul Üniversitesi.
- Kirik, T., & Kızılbey, K. (2019). Rutin yüklü PLGA Nanopartiküller; Farklı Yöntemler Kullanılarak Sentezi ve Karakterizasyonu. *Journal of the Institute of Science and Technology*, 9(2), 922-932. <https://doi.org/10.21597/jist.481180>
- Ko, S.C., Kim, J.Y., Lee, J.M., Yim, M.J., Kim, H.S., Oh, G.W., Kim, C.H., Kang, N., Heo, S.J., Baek, K., & Lee, D.S. (2023). Angiotensin I-Converting Enzyme (ACE) Inhibition and Molecular Docking Study of Meroterpenoids Isolated from Brown Alga, *Sargassum macrocarpum*. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(13), 11065. <https://doi.org/10.3390/ijms241311065>
- Kolcu, M. & Ergün, A. (2017). Yaşlılarda Hipertansiyon. *Marmara Sağlık Hizmetleri Dergisi*, 1(1), 17-23 <https://doi.org/10.26567/marsag.2017130062>.
- Konyak, P. M., Moaakum, M., Hiese, Z., Lakshmana Prabu, S., Ruckmani, K., Hiese, V., Ajungla, T., & Rathore, H. (2023). Persuasive and strategic approaches for preliminary phytochemical screening, quantitative analysis and antioxidant activity of crude plant extracts from *Clematis napaulensis* DC indigenous to Nagaland, India. *Journal of Plant Science Research*. 41, 739-751. <https://doi.org/10.32381/JPSR.2022.38.02.27>
- Korhonen, H., & Pihlanto-Leppälä, A. (2006). Bioactive peptides: Production and functionality. *International Dairy Journal*, 16(9), 945–960. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2005.10.012>

- Kowalska, G., Bouchentouf, S., Kowalski, R., Wyrostek, J., Pankiewicz, U., Mazurek, A., Sujka, M., & Włodarczyk-Stasiak, M. (2022). The hop cones (*Humulus lupulus* L.): Chemical composition, antioxidant properties and molecular docking simulations. *Journal of Herbal Medicine*, 33, 100566. <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2022.100566>
- Krajewska, B. (2004). Application of chitin and chitosan based materials for enzyme immobilizations: A review. *Enzyme and Microbial Technology*, 35(2-3), 126–139. <https://doi.org/10.1016/j.enzmictec.2003.12.013>
- Kumar, S. & Pandey, A.K (2013) Chemistry and biological Activities of Flavonoids: An Overview. *The Scientific World Journal*, 162750. <https://doi.org/10.1155/2013/162750>
- Lengauer, T., & Rarey, M. (1996). Computational methods for biomolecular docking. *Current Opinion in Structural Biology*, 6(3), 402-406. [https://doi.org/10.1016/S0959-440X\(96\)80061-3](https://doi.org/10.1016/S0959-440X(96)80061-3)
- Lipinski, C.A., Lombardo, F., Dominy, B.W., Feeney, P.J. (1997) Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 23(1-3), 3-25. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(96\)00423-1](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(96)00423-1)
- Loud, N.-E., Hamik, A., Tajabrite, S., Jerada, R., El Kourchi, C., Harhar, H., Ajal, E. A., Chergui, A., Nejjari, R., & Zakariya, I. (2025). Ethnopharmacological study of aromatic and medicinal plants used in the treatment of diabetes and arterial hypertension in the Laayoune Sakia El Hamra region (Southern Morocco). *Tropical Journal of Natural Product Research*. <https://doi.org/10.26538/tjnpr/v9i4.8>
- Lurbe, E., Torio, I., Rodríguez, C., Álvarez, V., & Redon, J. (2001). Birth weight influences blood values and variability in children and adolescents. *Hypertension*, 38(2), 389–393. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.38.3.389>
- Magos-Guerrero, G., Santiago-Mejía, J., & Carrasco, O. (2017). Exploratory studies of some Mexican medicinal plants: Cardiovascular effects in rats with and without hypertension. *Journal of Intercultural Ethnopharmacology*, 6, 274–279. <https://doi.org/10.5455/jice.20170706061922>
- Maneesai, P., Metee, I., Prapassorn P., Juthamas K., Terdthai T.U, vd. (2024) Kaempferol ameliorates renal remodelling by inhibiting the renin-angiotensin system cascade in hypertensive rats. *Journal of Food Biochemistry*, 8810152, <https://doi.org/10.1155/2024/8810152>
- Manyas, A. (2023). *Ammi L. (Umbelliferae) cinsinin uçucu yağ bileşenlerinin belirlenmesi ve bazı depo zararlıları üzerine etkileri* [Yüksek lisans tezi]. Balıkesir Üniversitesi.
- Matchar, D. B., McCrory, D. C., Orlando, L. A., Patel, M. R., Patel, U. D., Patwardhan, M. B., Powers, B., Samsa, G. P., & Gray, R. N. (2008). Systematic review: Comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Annals of Internal Medicine*, 148(1), 16–29. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-148-1-200801010-00189>

- Meng, X.Y., Zhang, H.X., Mezei, M., & Cui, M. (2011). Molecular docking: A powerful approach for structure-based drug discovery. *Current Computer-Aided Drug Design*, 7(2), 146–157. <https://doi.org/10.2174/157340911795677602>
- Mohammad, F., & Abu-Duhier, F. (2016). Inhibition of angiotensin converting enzyme by *Rhazya stricta*, *Moringa peregrina* and *Achillea fragrantissima*, used in traditional system of medicine in Arabian Peninsula: Implication in the management of hypertension. *Journal of Medicinal Plants Research*, 10(2), 93–99. <https://doi.org/10.5897/JMPR2015.6043>
- Morris, G. M., & Lim-Wilby, M. (2008). Molecular docking. In A. Kukol (Ed.), *Molecular modeling of proteins*. Humana Press. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-177-2_19
- Morris, G. M., Goodsell, D. S., Halliday, R. B., Huey, R., Hart, W. E., Belew, R. K., & Olson, A. J. (1998). Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function. *Journal of Computational Chemistry*, 19(14), 1639–1662. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-987X\(19981115\)19:14<1639::AID-JCC10>3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-987X(19981115)19:14<1639::AID-JCC10>3.0.CO;2-B)
- Ndayambaje, M., Wahnou, H., Sow, M., Chgari, O., Habyarimana, T., Karkouri, M., Limami, Y., Naya, A., & Oudghiri, M. (2024). Exploring the multifaceted effects of *Ammi visnaga*: Subchronic toxicity, antioxidant capacity, immunomodulatory, and anti-inflammatory activities. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 87(4), 150–165. <https://doi.org/10.1080/15287394.2023.2289430>
- Oğuz, A. (2009). Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi inhibisyonu ve kardiyovasküler koruma. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, 37(6), 4–12.
- Olszanecki, R., Bujak-Gizycka, B., Madej, J., Suski, M., Wołkow, P. P., Jawień, J., & Korbut, R. (2008). Kaempferol, but not resveratrol inhibits angiotensin converting enzyme. *Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society*, 59(2), 387–392.
- Ondetti, M. A., Rubin, B., & Cushman, D. W. (1977). Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme: New class of orally active antihypertensive agents. *Science*, 196(4288), 441–444. <https://doi.org/10.1126/science.191908>
- Ondetti, M. A., Williams, N. J., Sabo, E. F., Pluscec, J., Weaver, E. R., & Kocy, O. (1971). Angiotensin-converting enzyme inhibitors from the venom of *Bothrops jararaca*: Isolation, elucidation of structure, and synthesis. *Biochemistry*, 10(22), 4033–4039. <https://doi.org/10.1021/bi00798a004>
- ONTARGET Investigators, Yusuf, S., Teo, K. K., Pogue, J., Dyal, L., Copland, I., Schumacher, H., Dagenais, G., Sleight, P., & Anderson, C. (2008). Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *New England Journal of Medicine*, 358(15), 1547–1559. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801317>
- Opie, L. H. (1992). *Angiotensin converting enzyme inhibitors: Scientific basis for clinical use*. Authors' Publishing House.
- Ouedraogo, B., Yoda, J., Kini, F., Ouedraogo, J. C., Lompo, M., & Ouedraogo, S. (2020). Research of bioactive chemical markers in trunk bark extracts of *Anogeissus leiocarpa*, a traditional herbal remedy for hypertension. *American Journal of Applied Chemistry*, 8(1), 6–12. <https://doi.org/10.11648/j.ajac.20200801.12>
- Özdiñç, N. (2019). *Ekmek mayası fabrikası artığı eleküstü mayadan invertaz enzimi üretimi* [Yüksek lisans tezi]. Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi.

- Özgen, Z. (2010). *Hafif, orta evre primer hipertansiyonlu hastalarda tuz kısıtlamasının kan basıncı, ateroskleroz ve nefron fonksiyonuna etkisi* [Yandal uzmanlık tezi]. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi.
- Pezeshki, Z., Vakily, M. H., Vaez, M., & Ghanadian, M. (2025). Luteolin-Rich fraction from dracocephalum lindbergii: promising agent for hypertension treatment. *International Journal of Preventive Medicine*, 16, 34. https://doi.org/10.4103/ijpvm.ijpvm_282_24
- Pimenov, M. G., & Leonov, M. V. (1993). *The genera of the Umbelliferae: A nomenclator*. Royal Botanic Gardens, Kew.
- Plants of the World Online. (2023). *Apiaceae Lindl.* Royal Botanic Gardens, Kew. Retrieved March 29, 2023, from <https://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:30000180-2>
- Plunkett, G. M., Pimenov, M. G., Reduron, J.-P., Kljuykov, E. V., van Wyk, B.-E., Ostroumova, T. A., Henwood, M. J., Tilney, P. M., Spalik, K., Watson, M. F., Lee, B.-Y., Pu, F.-D., Webb, C. J., Hart, J. M., Mitchell, A. D., & Muckensturm, B. (2018). Apiaceae. In J. W. Kadereit & V. Bittrich (Eds.), *Flowering plants: Eudicots – Apiales, Gentianales (except Rubiaceae)* (pp. 9–206). Cham: Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-93605-5_2
- Prieto-Martínez, F. D., Arciniega, M., & Medina-Franco, J. L. (2018). Acoplamiento Molecular: Avances Recientes y Retos. *TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas*, 21. <https://doi.org/10.22201/fesz.23958723e.2018.0.143>
- Ra, J. E., Woo, S. Y., Jin, H., Yoo, S., Kim, J. Y. et al. (2020). Evaluation of antihypertensive polyphenols of barley (*Hordeum vulgare* L.) seedlings via their effects on angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibition. *Applied Biological Chemistry*, 63, 38. <https://doi.org/10.1186/s13765-020-00519-9>
- Raju, G., Goud, P. P., & Nvl, S. R. (2019). Antihypertensive effect of rutin: Pharmacological and computational approach. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 12(8), 341–344. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2019.v12i18.34118>
- Rauwald, H. W., Brehm, O., & Odenthal, K. P. (1994). The involvement of a Ca²⁺-channel blocking mode of action in the pharmacology of *Ammi visnaga* fruits. *Planta Medica*, 60(2), 101–105. <https://doi.org/10.1055/s-2006-959426>
- Reddy, R., Govender, N., Baijnath, S., Singh, S., & Naicker, T. (2023, January). PS-B04-11: The effects of plant-derived compounds and plant extracts on blood pressure in an AVP-induced rat model of pre-eclampsia. *Journal of Hypertension*, 41(1), e362. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000916472.93957.46>
- Santos, L. H. S., Ferreira, R. S., & Caffarena, E. R., (2019). *Docking screens for drug discovery*. In *Methods in Molecular Biology*, , Springer, New York.
- Sayed-Tabatabaei, F. A., Oostra, B. A., Isaacs, A., van Duijn, C. M., & Witteman, J. C. M. (2006). ACE polymorphisms. *Circulation Research*, 98(9), 1123–1133. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000223145.74217.e7>
- Schlessman, M. A. (1984). *Systematics of tuberous Lomatiums (Umbelliferae)* (Systematic Botany Monographs, No. 1, pp. 1–55).
- Segel, I. H. (1975). *Enzyme kinetics*. John Wiley & Sons.

- Shahbazi, B., Mafakher, L., & Teimoori-Toolabi, L. (2022). Different compounds against angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptor potentially containing the infectivity of SARS-CoV-2: An in silico study. *Journal of Molecular Modeling*, 28, 82. <https://doi.org/10.1007/s00894-022-05059-1>
- Solfaine, R., Muniroh, L., Sadarman, A., Apriza, & Irawan, A. (2021). Roles of *Averrhoa bilimbi* extract in increasing serum nitric oxide concentration and vascular dilatation of ethanol-induced hypertensive rats. *Preventive Nutrition and Food Science*, 26(2), 186–191. <https://doi.org/10.3746/pnf.2021.26.2.186>
- Spalik, K., Wojewódzka, A., & Downie, S. R. (2001). Delimitation of genera in Apiaceae with examples from Scandiceae subtribe Scandicinae. *Edinburgh Journal of Botany*, 58(2), 331–346. <https://doi.org/10.1017/S0960428602000093>
- Syama, H. P., Arya, A. D., Dhanya, R., Nisha, P., Sundaresan, A., Jacob, E., & Jayamurthy, P. (2017). Quantification of phenolics in *Syzygium cumini* seed and their modulatory role on tertiary butyl-hydrogen peroxide-induced oxidative stress in H9c2 cell lines and key enzymes in cardioprotection. *Journal of food science and technology*. 54(7), 2115–2125. <https://doi.org/10.1007/s13197-017-2651-3>.
- Tallei, T. E., Tumilaar, S. G., Niode, N. J., Fatimawali, B., Kepel, B. J., Idroes, R., & Effendi, Y. (2020). Potential of plant bioactive compounds as SARS-CoV-2 main protease (M^{pro}) and spike (S) glycoprotein inhibitors: A molecular docking study. *Scientifica*, 2020, Article 6307457. <https://doi.org/10.1155/2020/6307457>
- Talaat, I. M., Khattab, H. I., & Ahmed, A. M. (2014). Changes in growth, hormone levels, and essential oil content of *Ammi visnaga* L. plants treated with some bioregulators. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 21(4), 355–365. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2013.10.008>
- Tanker, N., & Tanker, M. (1998). *Farmakognozi*. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları.
- Telefoncu, A. (1986). *Temel ve uygulamalı enzimoloji*. Ege Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Yayını, No: 59.
- Tripathi, Y. Pandey, A. (2017). Bioprospecting of phytodiversity for new therapeutic products: trends, potential and challenges. *Organic & Medicinal Chemistry International Journal*. 2, 1–7. <https://doi.org/10.19080/OMCIJ.2017.02.555580>
- Tunçtürk, M., & Özgökçe, F. (2015). Chemical composition of some Apiaceae plants commonly used in herby cheese in Eastern Anatolia. *Turkish Journal of Agriculture and Forestry*, 39(1), 55–62. <https://doi.org/10.3906/tar-1406-153>
- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED). (2019). TEMED hipertansiyon ve antihipertansif tedavi kılavuzu. <https://temd.org.tr/kilavuzlar>
- Tüzün, C. (2005). *Biyokimya*. Palme Yayıncılık.
- Ubeda, A., Tejerina, T., Tamargo, J., & Villar, A. (1991). Effects of khellin on contractile responses and ⁴⁵Ca²⁺ movements in rat isolated aorta. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 43(1), 46–48. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1991.tb05447.x>
- Ulular, N. (2023). *Moleküler doking ve farmakokinetik yöntemler ile SARS-CoV-2 ana proteaz 3CL^{pro} için potansiyel inhibitörlerin araştırılması* [Yüksek lisans tezi]. Hacettepe Üniversitesi.

- Urata, H., Boehm, K. D., Philip, A., Kinoshita, A., Gabrovsek, J., Bumpus, F. M., & Husain, A. (1993). Cellular localization and regional distribution of an angiotensin II-forming chymase in the heart. *The Journal of Clinical Investigation*, 91(4), 1269–1281. <https://doi.org/10.1172/JCI116325>.
- Üstü, Y. ve Kılıç, Y. (2012). Hipertansiyon için birinci basamak kullanımına yönelik kanıta dayalı bir rehber çalışması. *Ankara Medical Journal*, 12(4), 205-213.
- Vanachayangkul, P., Byer, K., Khan, S., & Butterweck, V. (2010). An aqueous extract of *Ammi visnaga* fruits and its constituents khellin and visnagin prevent cell damage caused by oxalate in renal epithelial cells. *Phytomedicine*, 17(8-9), 653–658. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2009.10.011>
- Vasan, R. S., Beiser, A., Seshadri, S., Larson, M. G., Kannel, W. B., & D'Agostino, R. B. (2002). Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA*, 287(8), 1003–1010. <https://doi.org/10.1001/jama.287.8.1003>
- Venugopala, K. N., Rashmi, V., & Odhav, B. (2013). Review on natural coumarin lead compounds for their pharmacological activity. *BioMed Research International*, 2013, 1–14. <https://doi.org/10.1155/2013/963248>
- Verma, R., Hanif, K., Sasmal, D., & Raghubir, R. (2010). Resurgence of herbal antihypertensives in management of hypertension. *Current Hypertension Reviews*, 6(3). <https://doi.org/10.2174/157340210791936705>
- Vollmer, W. M., Sacks, F. M., Ard, J., Appel, L. J., Bray, G. A., Simons-Morton, D. G., Conlin, P. R., Svetkey, L. P., Erlinger, T. P., Moore, T. J., & Karanja, N. (2001). Effects of diet and sodium intake on blood pressure: Subgroup analysis of the DASH-Sodium Trial. *Annals of Internal Medicine*, 135(12), 1019–1028. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-135-12-200112180-00005>
- Vrijens, B., Vincze, G., Kristanto, P., Urquhart, J., & Burnier, M. (2008). Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: Longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *British Medical Journal*, 336(7653), 1114–1117. <https://doi.org/10.1136/bmj.39553.670231.25>
- Wang, X.J., Luo, Q., Li, T., Meng, P.-H., Pu, Y., Liu, J.-X., Zhang, J., Liu, H., Tan, G., & Xiong, A. (2022). Origin, evolution, breeding, and omics of Apiaceae: A family of vegetables and medicinal plants. *Horticulture Research*, 9, uhac076. <https://doi.org/10.1093/hr/uhac076>
- World Health Organization (WHO) (2021). Hypertension country profiles 2019: Turkey. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240001379>
- World Health Organization (WHO). Hypertension. (İnternette) 2024, Mart. Erişim Tarihi :08.08.2024, <https://www.who.int/newsroom/fact-sheets/detail/hypertension> 2023
- World Health Organization (WHO).(2007).Monographs on Selected Medicinal Plants, Volume 3, Fructus Ammi visnagae, 23-32.
- Yan, R., Zhang, Y., Li, Y., Xia, L., Guo, Y., & Zhou, Q. (2020). Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*, 367(6485), 1444–1448. <https://doi.org/10.1126/science.abb2762>.
- Yıldız, B., & Aktoklu, E. (1987). *Taksonomik terminoloji (Tohumlu bitkiler)*. Malatya.

- Zagórska-Dziok, M., Ziemlewska, A., Bujak, T., Nizioł-Łukaszewska, Z., & Hordyjewicz-Baran, Z. (2021). Cosmetic and dermatological properties of selected ayurvedic plant extracts. *Molecules*, 26, 614. <https://doi.org/10.3390/molecules26030614>
- Zielińska, D., Starowicz, M., Wronkowska, M., & Zieliński, H. (2025). Angiotensin Converting Enzyme inhibitory activity of selected phenolic acids, flavonoids, their O glucosides, and low molecular weight phenolic metabolites in relation to their oxidation potentials. *Metabolites*, 15, 443. <https://doi.org/10.3390/metabo15070443>

