



***Campanula cymbalaria* (CAMPANULACEAE) TÜRÜNÜN
FİTOKİMYASAL BİLEŞİMİ VE POTANSİYEL ANTİOKSİDAN
AKTİVİTESİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Royala ASLANLI

Danışman
Prof. Dr. Mustafa YILDIZ

İkinci Danışman
Prof. Dr. Ahmet SERTESER

MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM DALI

Haziran 2025

Bu tez çalışması 24.FENED.03 numaralı proje ile Afyon Kocatepe Üniversitesi
Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

***Campanula cymbalaria* (CAMPANULACEAE) TÜRÜNÜN
FİTOKİMYASAL BİLEŞİMİ VE POTANSİYEL ANTİOKSİDAN
AKTİVİTESİNİN ARAŞTIRILMASI**

Royala ASLANLI

Danışman

Prof. Dr. Mustafa YILDIZ

İkinci Danışman

Prof. Dr. Ahmet SERTESER

MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM DALI

Haziran 2025

TEZ ONAY SAYFASI

Royala ASLANLI tarafından hazırlanan “*Campanula cymbalaria* (Campanulaceae) Türünün Fitokimyasal Bileşimi ve Potansiyel Antioksidan Aktivitesinin Araştırılması” adlı tez çalışması lisansüstü eğitim ve öğretim yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca 02/06/2025 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından **oy birliği** ile Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Danışman : Prof. Dr. Mustafa YILDIZ

İkinci Danışman : Prof. Dr. Ahmet SERTESER

Başkan : Prof. Dr. Mustafa YILDIZ
Afyon Kocatepe Üniversitesi
Fen Edebiyat Fakültesi

Üye : Doç. Dr. Hakan TERZİ
Afyon Kocatepe Üniversitesi
Fen Edebiyat Fakültesi

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Tuba TAŞKAN
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi

Afyon Kocatepe Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu’nun
..... /..... /..... tarih ve
..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

.....

Prof. Dr. Bekir YALÇIN
Enstitü Müdürü

BİLİMSEL ETİK BİLDİRİM SAYFASI

Afyon Kocatepe Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- Ve bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı

beyan ederim.

02 / 06 / 2025

Royala ASLANLI

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

Campanula cymbalaria (CAMPANULACEAE) TÜRÜNÜN
FİTOKİMYASAL BİLEŞİMİ VE POTANSİYEL ANTİOKSİDAN
AKTİVİTESİNİN ARAŞTIRILMASI

Royala ASLANLI

Afyon Kocatepe Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Mustafa YILDIZ

İkinci Danışman: Prof. Dr. Ahmet SERTESER

Mevcut tez çalışmasında, *Campanula cymbalaria* var. *papillosa* bitkisinin yaprak ve çiçek dokularından elde edilen metanol (MetOH) ekstraktlarının antioksidan özellikleri ve fenolik bileşik içerikleri kapsamlı şekilde değerlendirilmiştir. Yaprak ve çiçek MetOH ekstraktlarında toplam fenolik madde içeriği (TFC) sırasıyla 54.39 mg GAE/g ve 40.80 mg GAE/g olarak belirlenmiştir. Toplam flavonoid içeriği (TFC) ise yaprak ekstresinde 58.89 mg QE/g, çiçek ekstresinde ise 33.54 mg QE/g bulunmuştur. Toplam antioksidan kapasite değerlendirildiğinde, yaprak ekstresinin 150.98 mg AE/g, çiçek ekstresinin ise 122.83 mg AE/g askorbik asit eşdeğerine sahip olduğu tespit edilmiştir. CUPRAC yöntemi ile belirlenen bakır iyonu indirgeyici kapasite yapraklarda 128.73 mg TE/g, çiçeklerde 99.18 mg TE/g ve FRAP yöntemiyle ölçülen demir iyonu indirgeyici kapasite ise yapraklarda 63.24 mg TE/g, çiçeklerde 61.79 mg TE/g olarak saptanmıştır. Ayrıca, yaprak ve çiçek MetOH ekstraktlarının ABTS⁺ ve DPPH radikal süpürme aktiviteleri de değerlendirilmiş olup, yaprak ekstresinin ABTS⁺ aktivitesi 74.39 mg TE/g ve DPPH aktivitesi 69.39 mg TE/g; çiçek ekstresinin ise ABTS⁺ aktivitesi 50.03 mg TE/g ve DPPH aktivitesi 54.99 mg TE/g olarak bulunmuştur. Fenolik asit kompozisyonları 53 standart kullanılarak yapılan LC-MS/MS analizinde 25 fenolik asit belirlenmiştir. Fenolik bileşikler arasında en yüksek değere sahip olan kuinik asit yaprak dokusuna (38.253 mg analit/ekstrakt) göre çiçek dokusunda (54.418 mg

analit/ekstrakt) daha yüksek miktarda saptanmıştır. Diğer yüksek değere sahip siranosid ise çiçeğe (11.868 mg analit/ekstrakt) göre yaprak (19.615 mg analit/ekstrakt) dokusunda daha fazla miktarda bulunmuştur. Tannik asit, astragalin, kersetin, naringenin, hesperedin ve kampeferol bileşikleri yalnızca çiçek dokusunda belirlenmiştir. Bu veriler, *C. cymbalaria* var. *papillosa* bitkisinin özellikle yaprak dokusunun yüksek fenolik içerik ve güçlü antioksidan kapasiteye sahip olduğunu göstermektedir.

2025, x + 89 sayfa

Anahtar Kelimeler: Antioksidan kapasite, *Campanula cymbalaria*, Fenolik bileşikler.

ABSTRACT

M.Sc. Thesis

INVESTIGATION OF PHYTOCHEMICAL COMPOSITION AND POTENTIAL ANTIOXIDANT ACTIVITY OF *Campanula cymbalaria* (CAMPANULACEAE) SPECIES

Royala ASLANLI

Afyon Kocatepe University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Molecular Biology and Genetics

Supervisor: Prof. Mustafa YILDIZ

Co-Supervisor: Prof. Ahmet SERTESER

In the present thesis study, the antioxidant properties and phenolic compound contents of methanol (MetOH) extracts obtained from the leaf and flower tissues of *Campanula cymbalaria* var. *papillosa* were comprehensively evaluated. The total phenolic content (TPC) in the leaf and flower MetOH extracts was determined as 54.39 mg GAE/g and 40.80 mg GAE/g, respectively. The total flavonoid content (TFC) was found to be 58.89 mg QE/g in the leaf extract and 33.54 mg QE/g in the flower extract. In terms of total antioxidant capacity, the leaf extract exhibited an ascorbic acid equivalent of 150.98 mg AE/g, while the flower extract showed 122.83 mg AE/g. The copper ion reducing capacity, measured by the CUPRAC method, was found to be 128.73 mg TE/g in leaves and 99.18 mg TE/g in flowers. The iron ion reducing capacity, determined by the FRAP method, was 63.24 mg TE/g in leaves and 61.79 mg TE/g in flowers. Additionally, the ABTS⁺ and DPPH radical scavenging activities of the leaf and flower MetOH extracts were evaluated. The ABTS⁺ activity of the leaf extract was 74.39 mg TE/g and the DPPH activity was 69.39 mg TE/g, whereas the flower extract showed an ABTS⁺ activity of 50.03 mg TE/g and a DPPH activity of 54.99 mg TE/g. LC-MS/MS analysis using 53 standards identified 25 phenolic acids. Among the phenolic compounds, quinic acid was found in higher amounts in the flower tissue (54.418 mg analyte/extract) compared to the leaf tissue (38.253 mg analyte/extract). On the other hand, syringic acid

was more abundant in the leaf tissue (19.615 mg analyte/extract) than in the flower tissue (11.868 mg analyte/extract). Tannic acid, astragalin, quercetin, naringenin, hesperidin, and kaempferol were detected only in the flower tissue. These data indicate that *C. cymbalaria* var. *papillosa*, particularly its leaf tissue, possesses a high phenolic content and strong antioxidant capacity.

2025, x + 89 pages

Key words: Antioxidant capacity, *Campanula cymbalaria*, Phenolic compounds.



TEŞEKKÜR

Bu araştırmanın konusunun belirlenmesi, deneysel çalışmaların yönlendirilmesi, sonuçların değerlendirilmesi ve yazımı aşamasında yapmış olduğu büyük katkılarından dolayı tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Mustafa YILDIZ'a ve ikinci danışmanım Sayın Prof. Dr. Ahmet SERTESER'e teşekkürü bir borç bilirim.

Tezimin tüm aşamalarında desteğini esirgemeyen Sayın Doç.Dr. Hakan TERZİ'ye teşekkürü bir borç bilirim.

Tezimin deneysel aşamalarında yardımcı olan Arş. Gör. Saliha AYDIN'a teşekkür ederim.

Bu çalışmayı 24.FENED.03 nolu proje ile destekleyen Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne katkılarından dolayı en içten dileklerimle teşekkür ederim.

Bu araştırma boyunca maddi ve manevi desteklerinden dolayı özellikle sevgili aileme teşekkür ederim.

Royala ASLANLI
Afyonkarahisar 2025

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	Sayfa
ÖZET	i
ABSTRACT	iii
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ.....	1
2. LİTERATÜR BİLGİLERİ	3
2.1 <i>Campanula</i> L. (Çan Çiçeği) Sistematığı.....	3
2.2 <i>Campanula</i> Morfolojisi.....	4
2.3 Sekonder Metabolitler.....	4
2.3.1 Azotlu Bileşikler	6
2.3.2 Terpenler	7
2.3.3 Fenolik Bileşikler	8
2.4 <i>Campanula</i> Türlerinin Fitokimyasal Bileşenleri	11
2.5 Bitki Ekstraktlarının Fenolik Bileşik İçerikleri ve Antioksidan Potansiyellerinin Belirlenmesinde Kullanılan Yöntemler	14
2.6 <i>Campanula</i> Türlerine Ait Ekstraktların Antioksidan Potansiyelleri.....	17
2.7 <i>Campanula</i> Ekstraktlarının Enzim İnhibisyon Özellikleri	25
2.8 <i>Campanula</i> Türleri ve Antibakteriyel Etkileri.....	28
2.9 <i>Campanula</i> Türleri ve Sitotoksik Etkileri.....	28
2.10 <i>Campanula</i> Türlerinin Farmakolojik Özellikleri.....	29
3. MATERYAL ve METOT	35
3.1 Bitki Materyali.....	35
3.2 Bitki Dokularından Metanol Ekstraktlarının Hazırlanması	36
3.3 LC–MS/MS ile Fenolik Bileşenlerin Belirlenmesi.....	36
3.4 Toplam Fenolik Madde Miktarının Belirlenmesi	38
3.5 Toplam Flavonoid Madde Miktarının Belirlenmesi	38
3.6 Antioksidan Kapasitelerinin Belirlenmesi	39
3.6.1 Toplam Antioksidan Kapasitenin Belirlenmesi	39
3.6.2 DPPH Antiradikal Aktivitenin Belirlenmesi.....	39

3.6.3 ABTS ⁺ Antiradikal Aktivitenin Belirlenmesi	39
3.6.4 Demir İyonu İndirgeyici Antioksidan Potansiyeli (FRAP) Testi.....	40
3.6.5 Bakır (II) İyonu İndirgeyici Antioksidan Kapasite (CUPRAC) Testi	40
3.7 İstatistiki Analizler.....	41
4. BULGULAR	42
4.1 Toplam Fenolik ve Flavonoid Madde İçeriği	42
4.2 Toplam Antioksidan Kapasite	43
4.3 Bakır ve Demir İyonu İndirgeyici Antioksidan Kapasite	43
4.4 Serbest Radikal Süpürücü Aktivite.....	44
4.5 Fenolik Asit Kompozisyonu	45
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	48
6. KAYNAKLAR.....	56

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler

(C ₅ H ₈) ₄	Diterpenler
C ₅ H ₈	Hemiterpenler
C ₅	İzopren
µg	Mikrogram
µL	Mikrolitre
µM	Mikromolar
mg	Miligram
mL	Mililitre
mM (mmol/L)	Milimolar
(C ₅ H ₈) ₂	Monoterpenler
(C ₅ H ₈) ₃	Seskiterpenler
(C ₅ H ₈) ₅	Sesterterpenler
(C ₅ H ₈) ₆	Triterpenler

Kısaltmalar

AsA	Askorbik asit
AE	Askorbik asit eşdeğeri
ABTS	2,2'-Azino-bis (3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit)
CUPRAC	Bakır iyonu indirgeyici antioksidan kapasite
FRAP	Demir iyonu indirgeyici antioksidan potansiyel
DPPH	2,2-Difenil-1-pikrilhidrazil
DMAPP	Dimetilalil pirofosfat
EtOH	Etanol
EtOAc	Etil asetat
ETDA	Etilendiamintetraasetik asit
FC	Folin–Ciocalteu
GAE	Gallik asit eşdeğeri
IC ₅₀	İnhibisyon konsantrasyonu (%50)
KAE	Kafeik asit eşdeğeri
QE	Kersetin eşdeğeri
MetOH	Metanol
MEP	Metileritritol–4–fosfat
MVA	Mevalonik asit
ROT	Reaktif oksijen türleri
RE	Rutin eş değeri
SM	Sekonder metabolit
TAC	Toplam antioksidan kapasite
TPC	Toplam fenolik içeriği
TFC	Toplam flavonoid içeriği
TCA	Trikarboksilik asit döngüsü
TE	Trolox eş değeri
TEAC	Trolox eşdeğer antioksidan aktivitesi
BHAE	Bütillenmiş hidroksianisol eşdeğeri

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1 SM'lerin biyosentezi	5
Şekil 2.2 Azotlu bileşiklerin sınıflandırılması ve örnekleri	6
Şekil 2.3 Terpenlerin sınıflandırılması ve örnekleri.....	7
Şekil 2.4 Fenolik bileşiklerin sınıflandırılması ve örnekleri.	8
Şekil 2.5 Fenolik bileşiklerin biyolojik etkileri (Bolat vd. 2024'ten değiştirilerek).	29
Şekil 3.1 <i>Campanula cymbalaria</i> var. <i>papillosa</i> türünün genel görünüşü.....	35
Şekil 3.2 <i>Campanula cymbalaria</i> var. <i>papillosa</i> türünün papillalı ovaryumu.	36
Şekil 4.1 <i>C. cymbalaria</i> var. <i>papillosa</i> bitkisinin yaprak ve çiçek dokularına ait MetOH ekstraktlarının toplam fenolik ve flavonoid madde içerikleri.....	42
Şekil 4.2 <i>C. cymbalaria</i> var. <i>papillosa</i> bitkisinin yaprak ve çiçek dokularına ait MetOH ekstraktlarının toplam antioksidan kapasitesi.	43
Şekil 4.3 <i>C. cymbalaria</i> var. <i>papillosa</i> bitkisinin yaprak ve çiçek dokularına ait MetOH ekstraktlarının bakır (CUPRAC) ve demir (FRAP) iyonu indirgeyici antioksidan kapasiteleri.....	44
Şekil 4.4 <i>C. cymbalaria</i> var. <i>papillosa</i> bitkisinin yaprak ve çiçek dokularına ait MetOH ekstraktlarının ABTS ve DPPH radikali indirgeme potansiyelleri	45
Şekil 4.5 <i>C. cymbalaria</i> var. <i>papillosa</i> bitkisinin yaprak ve çiçek dokularına ait MetOH ekstraktlarının LC–MS/MS ile fenolik asit kompozisyonu	45

ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa
Çizelge 2.1 Çan çiçeği (<i>C. cymbalaria</i>) sistematığı.....	3
Çizelge 2.2 <i>Campanula</i> türlerinin antioksidan potansiyelleri üzerine yapılan çalışmalar	18
Çizelge 4.1 <i>Campanula cymbalaria</i> var. <i>papillosa</i> bitkisinin yaprak ve çiçek dokularının MetOH ekstraktlarında fenolik asit bileşiklerinin kompozisyonu	46



1. GİRİŞ

Tıbbi bitkiler, hem tek başlarına hem de geleneksel ilaçlara ek olarak kullanıldığı için dünya çapında büyük öneme sahiptir (Marmitt ve Shahrajabian 2021, Shahrajabian ve Sun 2023). Uzun yıllardır insanlar bitkileri gıda, tatlandırıcı ve ilaç kaynağı olarak kullanmaktadır (Shahrajabian vd. 2020, Marmitt vd. 2021). Tohum, yaprak, çiçek, meyve, gövde ve kökler gibi tıbbi bitkilerin çeşitli dokuları biyoaktif bileşiklerin zengin kaynakları olarak kabul edilmektedir (Sun vd. 2019). Bu işlevsel fitokimyasallar iki ana gruba ayrılmaktadır: Primer metabolitler ve sekonder metabolitler. Primer metabolitler organizmaların gelişimi ve büyümesinden sorumlu olan karbohidratlar, amino asitler, lipitler ve nükleik asitlerdir. Sekonder metabolitler, temel olmasa da bitkilere hayatta kalma ve birçok stres durumuyla başa çıkma yeteneği veren ve çevreleriyle etkileşime girmelerine ve uyum sağlamalarına olanak tanıyan bir grup bileşiktir. Bu nedenle, farklı yerlerde büyüyen aynı bitki türleri, farklı bileşik konsantrasyonlarına veya hatta yapılarında farklı bileşiklere sahip olabilir (Azmir vd. 2013, Santos vd. 2016).

Bitki sekonder metabolitleri ve türevleri çok sayıda hastalık ve rahatsızlığın tedavisi için terapötik ajanlar olarak kullanılmakta (Newman ve Cragg 2007) ve antioksidan, antikanserojen, antiinflamatuvar ve antimikrobiyal özellikler gibi çeşitli biyolojik aktivitelerle karakterize edilmektedir (Paine vd. 2005). *Campanula* (çan çiçeği) türleri beslenme, halk hekimliği ve bazı mide, bağırsak, kalp-akciğer ve kulak-boğaz hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. *Campanula* türleri flavonoid, fenolik, antosiyanin, uçucu yağ, glikozit, reçine ve kumarinler gibi birçok fitokimyasal bileşen içermektedir (Kim vd. 2017, Karalija vd. 2022). Fenolik bileşikler yapılarına göre fenolik asitler, flavonoidler, tanenler, kumarinler, lignanlar, ligninler ve stilbenler olarak sınıflandırılmaktadır (Kisiriko vd. 2021). *Campanula*'nın fenolik bileşikleri redoks, metal şelat ve serbest radikal uzaklaştırma reaksiyonlarında etkili bir fonksiyona sahiptir ve ayrıca nöroprotektif, hepatoprotektif, antifungal, antiinflamatuvar, antiateroskleroz ve antikarsinogenik aktiviteler göstermektedir (Alhage vd. 2018, Tsiftoglou vd. 2023). Ayrıca, *Campanula*'nın ekstrakt ve uçucu yağ bileşenleri, analjezik, antioksidan ve antimikrobiyal olarak yüksek biyolojik aktivite gösterdiği bildirilmektedir (Usta vd. 2014, Korkmaz vd. 2020, Poyrazoğlu ve Barışık 2021,

Mohammed vd. 2023). Yapılan literatür taramasında, *Campanula* türlerinin farklı dokularından farklı çözücüler kullanılarak fenolik bileşiklerin analizi ve birçoğunda sadece antiradikal aktivite DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) testi yapılarak antioksidan kapasite belirlenmiştir. Türkiye’de yaklaşık 140 taksona sahip ve 68’inin endemik olduğu *Campanula* taksonları üzerinde yapılan çalışmaların detaylandırılmamış olması nedeniyle *Campanula* türlerinin doğal bir fitokimyasal kaynağı olarak kullanılabilmesi, farmakolojik özelliklerinin değerlendirilmesi ve tıpta uygulamalarının artırılabilmesi için bilimsel araştırma yapmanın zorunluluğu doğmuştur. Mevcut çalışmada, *Campanula cymbalaria* Sibth. & Sm. var. *papillosa* (Çan Çiçeği) türünün yaprak ve çiçek metanol (MetOH) ekstraktlarında fenolik bileşikler 53 standart kullanılarak LC–MS/MS ile belirlenmiştir. Bununla birlikte, toplam fenolik içeriği (TPC), toplam flavonoid içeriği (TFC), toplam antioksidan kapasite (TAC), antiradikal aktivite (DPPH ve ABTS) ve indirgeyici antioksidan potansiyel (FRAP ve CUPRAC) antioksidan kapasite belirlenmiştir.

2. LİTERATÜR BİLGİLERİ

2.1 *Campanula* L. (Çan Çiçeği) Sistematigi

Campanula L., Campanulaceae ailesinin en büyük cinsidir ve çoğunlukla Akdeniz'in dağlık alanları ile Kafkas bölgelerinde yaklaşık 150 türle temsil edilmektedir. Bununla birlikte, dünya çapında yaklaşık 420 türü bulunmaktadır (Alçitepe 2011, Yildirim 2018, Yildirim ve Özdöl 2019). *Campanula* türlerinin endemikleri yoğun olarak Doğu Akdeniz, Balkanlar, Kafkaslar ve Türkiye'de bulunmaktadır (Davis 1970, Borsch vd. 2009), Türkiye'de *Campanula* türlerine genel olarak çingirak otu ya da çan çiçeği adı verilmektedir (Baytop 1994). *Campanula*, Türkiye'de yaklaşık 128 türden (toplam 140 takson) oluşmakta olup, bunların 68 taksonu endemik ve endemizm oranı %53'tür (Yildirim 2018, Yildirim vd. 2019).

Campanula cinsi, Türkiye Florası'nda farklı morfolojik özelliklerine göre dokuz gruba (A, B, C, D, E, F, G, H ve I) ayrılmaktadır (Damboldt 1978). Grup A [Sect. Quinqueloculares] 11 tür ve alt türü içermekte olup, bunlardan 10'u Türkiye endemiğidir (Damboldt 1978, Güner vd. 2000).

Campanula cymbalaria ilk kez 1806 yılında J.E. Smith tarafından Bursa, Uludağ'dan toplanarak tanımlanmıştır (Çizelge 2.1) (Sibthorp ve Smith 1806). Morfolojik özelliklerine göre H grubunda yer almaktadır (Damboldt 1978).

Çizelge 2.1 Çan çiçeği (*C. cymbalaria*) sistematigi

Alem	Plantae
Bölüm	Tracheophyta
Sınıf	Magnoliopsida
Takım	Asterales
Familiya	Campanulaceae
Cins	<i>Campanula</i>
Tür	<i>C. cymbalaria</i>

2.2 *Campanula* Morfolojisi

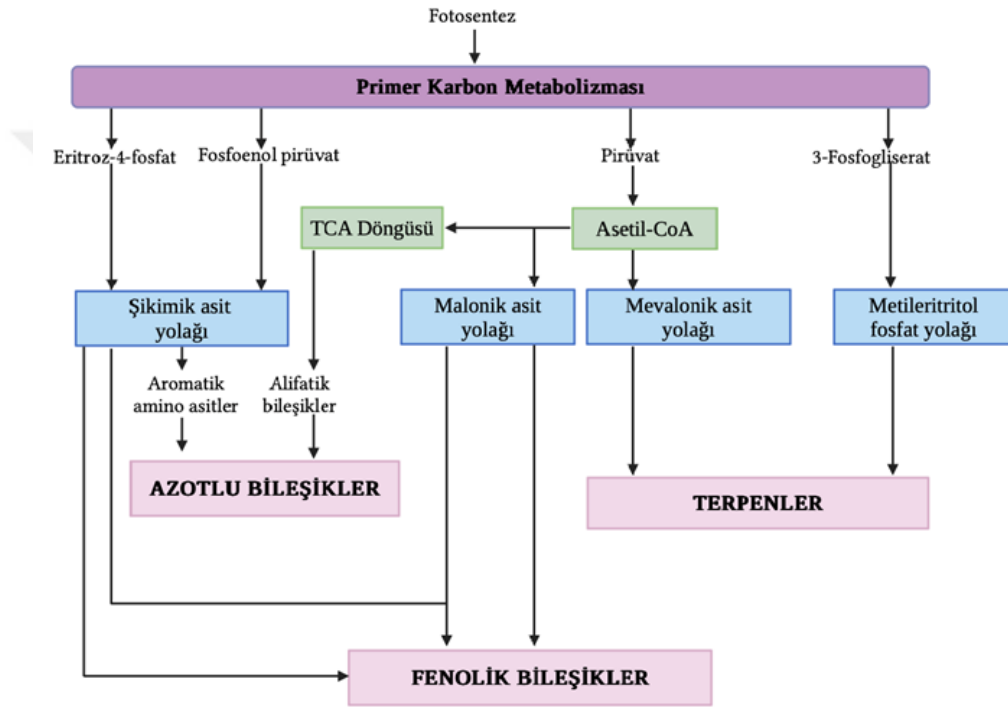
Campanula türleri, genellikle kalkerli uçurumlarda, kaya çatlakları ve yarıklarında, eski duvarlarda ve zaman zaman kayalık yerlerde veya yol kenarı setlerinde veya şistli kaya çatlaklarında büyüyen iki yıllık (monokarpik) veya daha nadiren çok yıllık kaya bitkileridir (Yildirim 2013). *Campanula* türleri Batı ve Orta Asya, Karadeniz, Akdeniz, Kafkasya ve Kuzey Amerika bölgelerinde yabani olarak yetişmektedir (Tsiftoglou vd. 2022). *Campanula* kökleri etli ve çok liflidir, gövdeleri basit, dik, sert, ince, az ya da çok beyaz sert tüylerle kaplıdır. Yapraklar oval veya dikdörtgen şeklindedir ve 1 ila 3 inç uzunluğunda uzun saplar üzerinde hafif krenatlıdır, gövde üzerindeki yapraklar dar, belirsiz dişli veya çoğunlukla bütündür (Justesen vd. 1997, Rajasekharan 2007). Çiçekler mor veya mavi, büyük ve gösterişlidir. Tohumlar endospermiktir. Meyve kapsüldür, nadiren bazı cinslerde kapaklı kapsül, etli üzüm veya kuru ve açılmamış olabilir (McDonald ve Kwong 2005, Heywood vd. 2007).

2.3 Sekonder Metabolitler

Bitkiler tarafından üretilen fitokimyasallar genellikle primer metabolitler (PM'ler) ve sekonder metabolitler (SM'ler) olarak sınıflandırılmaktadır (Roopan ve Madhumitha 2018, Hussein ve El-Ansary 2019). Karbohidrat, lipit ve proteinler gibi PM'ler, fotosentez, solunum ve büyüme ve gelişme gibi bitkilerde hayati öneme sahip süreçlerde rol oynamaktadır (Zaynab vd. 2019, Zhao vd. 2021). Bitki SM'leri büyüme, gelişme ve metabolizma gibi bitkinin temel yaşam fonksiyonlarında yer almazken, bitkinin savunma mekanizmalarında önemli bir rol oynamaktadır (Khare vd. 2020). Bu SM'ler çiçek, yaprak, kök, gövde, tohum ve meyveler dahil olmak üzere bitkilerin çeşitli kısımlarında bulunmaktadır (Pant vd. 2021). Bitkilerden ekstraksiyonu yapılan ve karakterize edilen SM sayısı yaklaşık 200.000 kadardır (Satish vd. 2020). Bazı bitki SM'leri belirli bitki taksonlarına özgüdür (Van-Wyk 2003) ve konsantrasyonları popülasyonlar ile bitki ontogenezi ve doku tipine göre bitkiler arasında değişiklik göstermektedir (Acamovic ve Brooker 2005, Ritmejeryte vd. 2020). Esas olarak, terpenler, fenolikler, azot/kükürt içeren maddeler gibi üç ana tip sekonder metabolit bitkiler tarafından sentezlenmektedir (Yadav vd. 2020). Bitki SM'lerinin çoğu, farklı

metabolik yollar üzerinden sentezlenmekte ve farklı dokularda ve organlarda eşit olmayan bir şekilde birikmektedir. Yapısal karmaşıklık ve düzensiz dağılım, değişen çevre koşulları altında SM'lerin farklı biyolojik işlevlere sahip olmasını sağlamaktadır (Desmet vd. 2021).

SM'ler, trikarboksilik asit döngüsü (TCA), metileritritol-4-fosfat (MEP), mevalonik asit (MVA) ve şikimik asit yollarını içeren primer metabolizma yollarından sentezlenmektedir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1 SM'lerin biyosentezi (Bhatla ve Lal 2023'den değiştirilerek).

Terpenler (terpenoidler) sırasıyla sitozol ve plastiddeki MVA ve MEP yollarından sentezlenmektedir. İzopentenil pirofosfat (IPP) ve dimetilalil pirofosfat (DMAPP), pirüvat ve gliseralehit-3-fosfat gibi glikoliz ürünlerinden üretilmekte ve çeşitli hücresel bölmelerde bulunan tüm terpenler için öncüller olarak işlev görmektedir (Khare vd. 2020). Fenolik bileşikler bitkilerde şikimik asit yolağı ve malonik asit yolağı üzerinden sentezlenmektedir (Ghasemzadeh ve Ghasemzadeh 2011). Aynı zamanda, fenilpropanoid yolağı da esas olarak lignin ve flavonoidler, kumarinler ve lignanlar gibi diğer birçok önemli bileşiğin biyosentezi için gerekli olan zengin bir bitki metabolit kaynağı olarak kabul edilmektedir (Elshafie vd. 2023). Azot içeren bileşikler ise

yapılarında azot içeren bir kısmın bulunması ve lizin, tirozin ve triptofan gibi amino asitlerin biyosentezlerinde öncül olarak görev yapması ile karakterize edilmektedir (Şekil 2.1) (Ahuja vd. 2012).

2.3.1 Azotlu Bileşikler

Bitkiler alkaloid, siyanojenik glikozit veya glukozinolatlar ve protein olmayan amino asitler gibi azot içeren çeşitli stres durumlarına karşı savunmada kullanılan SM'ler üretmektedir (Şekil 2.2) (Miyagawa 2009, Divekar vd. 2022). Bugüne kadar bildirilen 20.000'den fazla farklı alkaloid türü bulunmaktadır (Thawabteh vd. 2019). Azot içeren SM'ler daha önceleri bitkilerin istenmeyen maddeleri olarak kabul edilse de artık farklı stres faktörlerine karşı savunma rolleri ile bilinmektedirler (Cao vd. 2018).



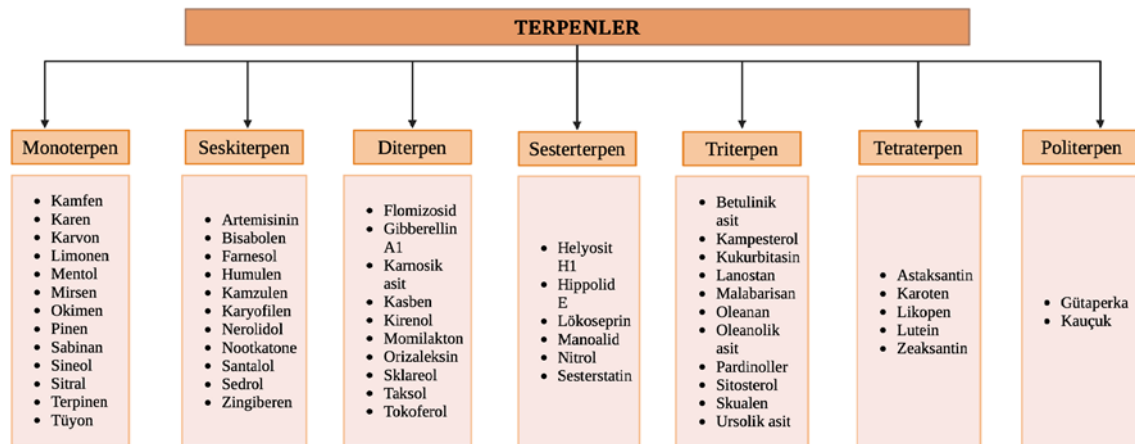
Şekil 2.2 Azotlu bileşiklerin sınıflandırılması ve örnekleri.

Fitokimyasallar arasında alkaloidler, abiyotik stres koşulları altında üretilen bir veya daha fazla azot atomundan oluşan heterojen SM gruplarıdır. Alkaloidlerin mikrobiyal patojenlere ve otçul hayvanlara karşı önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir. Ayrıca, abiyotik stres koşullarında daha fazla alkaloid ve türevleri üretilmektedir (Davodnia vd. 2017, Taha vd. 2020). Alkaloidler çoğunlukla sulu çözeltilerinde çözünürler ve azotun protonlanmasıyla suda kolayca ekstrakte edilmektedirler. Bu grup, anksiyolitik, analjezik ve halüsinojenik etkileriyle bilinmektedir (Dewick 2002). Kafein, nikotin, kokain ve morfin en bilinen alkaloid bileşikleridir. Küçük bir metabolit grubu olmasına

rağmen, bitki kaynaklı farmasötiklerin %50'sini alkaloidler oluşturmaktadır (Oksman-Caldentey 2004). Glukozinolat ve siyanojenik glikozitler, glikoz ve amino asitlerden türetilen kükürt ve azot içeren SM'lerdir. Bu bileşiklerin farklı çevresel faktörlere karşı önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (Rodziewicz vd. 2014).

2.3.2 Terpenler

Terpenoidler veya izoprenoidler olarak da adlandırılan terpenler, yapı, işlev ve özellikleri açısından son derece çeşitli büyük bir doğal ürün ailesini oluşturmaktadır. Terpenler mevalonik asit yolağından sentezlenmektedir. Terpenler temel bileşeni izopren (C_5) birimleridir. Terpenler yapılarında bulunan izopren birimlerinin sayısına göre hemiterpenler (C_5H_8), monoterpenler (C_5H_8)₂, seskiterpenler (C_5H_8)₃, diterpenler (C_5H_8)₄, sesterterpenler (C_5H_8)₅ ve triterpenler (C_5H_8)₆ sınıflandırılmaktadır (Şekil 2.3). (Guimarães vd. 2014). Çeşitli biyoaktif özelliklere sahip oldukları için terpenler ilaç, gıda, kozmetik, parfümeri ve tarım gibi çeşitli endüstriyel sektörlerde çeşitli uygulamalarda ve ilaç, gıda takviyeleri, tatlandırıcı, koku, biyopestisitler vb. olarak kullanılmaktadır (Chiocchio vd. 2021). İlaç endüstrisinde, terpenler aktif bileşenlerin cilt penetrasyonunu artırmak için yardımcı maddeler olarak (Fox vd. 2011) ve kemo-önleyici, antimikrobiyal, antifungal, antiviral, antihiperglisemik, analjezik, antienflamatuar ve antiparaziter aktiviteler dahil olmak üzere çok sayıda biyoaktiviteye sahip terapötik ajanlar olarak kullanılmaktadır (Friedman vd. 2002, Hammer vd. 2003, Anthoni vd. 2006, Jesch ve Carr 2017).

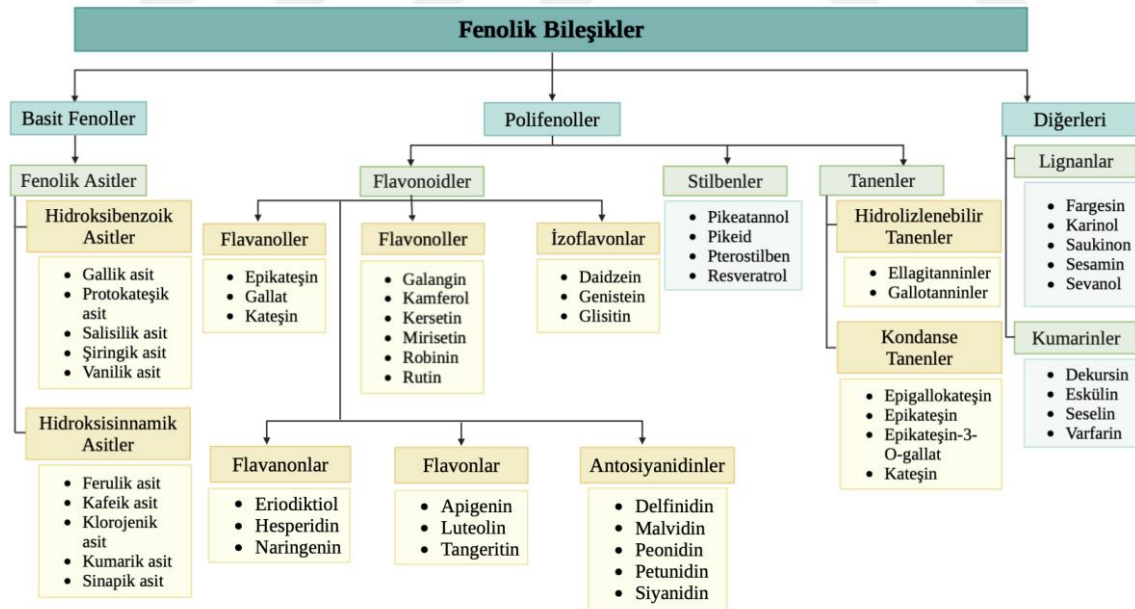


Şekil 2.3 Terpenlerin sınıflandırılması ve örnekleri.

2.3.3 Fenolik Bileşikler

Fenolik bileşikler, sebze (Jaime vd. 2015), meyve (Diaz-de-Cerio vd. 2016, Rana ve Bhushan 2016), baharat (Cejudo-Bastante vd. 2013), tahıl (Ciulu vd. 2018), baklagil ve kuruyemişler (Bodoira ve Maestri 2020) gibi çeşitli yüksek bitki organlarında yaygın olarak bulunan, bitki kalitesi, renklendirme, lezzet ve stres direnci gibi çeşitli fizyolojik süreçlerde önemli roller oynayan, 8000'den fazla farklı türün yer aldığı karmaşık SM grubudur (Leri vd. 2020).

Fenolik bileşikler, basit fenol türevlerinden karmaşık polimerik bileşiklere kadar değişen çok çeşitli yapılara sahip bileşiklerden oluşmaktadır (Şekil 2.4) (Jimenez vd. 2015, Cisneros vd. 2022). Basit fenoller tek bir benzen halkası (C₆) içermekte ve genellikle tıbbi bitki ve meyvelerin yapraklarında bulunmaktadır (Manach vd. 2004). Polifenoller kimyasal yapılarına bağlı olarak ayırt edilmekte ve özellikle aromatik halkanın miktarı, halka üzerindeki bağlı molekül ve halka bağlayıcı element yapılarına göre alt sınıflara ayrılmaktadır (Bolat vd. 2024).



Şekil 2.4 Fenolik bileşiklerin sınıflandırılması ve örnekleri.

Fenolik asitler bir benzen halkası, bir karboksilik grup ve bir veya daha fazla hidroksil ve/veya metoksil grubuna sahiptir (Robbins 2003). Aromatik halkaları, hidroksil

grubunun sayısı ve konumları ve doymamış zincirleri dahil olmak üzere temel yapısal formları, özellikle antikanser aktivitesi olmak üzere birçok biyolojik aktivite göstermelerini sağlamaktadır (Anantharaju vd. 2016). Fenolik asitler hidroksibenzoik ve hidroksisinnamik asitler olmak üzere iki alt grubu bulunmaktadır. Benzoik asitten türetilmiş hidroksibenzoik asitler bir C₆-C₁ karbon yapısına sahipken, sinamik asitten türetilmiş hidroksisinnamik asitler bitkilerde glikoz veya kuinik asit içeren basit bir ester olarak bulunmaktadır (Tsimogiannis vd. 2019). Bu bileşikler, hidrojen atomlarını vererek antioksidan aktivite göstermektedir (Galanakis 2021). Hidroksibenzoik asitler gallik asit, protokateşik asit, şiringik asit vb. içermekte ve aralarındaki fark aromatik halkanın modifikasyonundan kaynaklanmaktadır (Chen vd. 2024).

Bitkisel kaynaklı **flavonoidler** bitkilerde çoğunlukla glikozit formunda ve küçük bir kısmı serbest aglikon formunda bulunmaktadır. Flavonoidler ortak bir ana çekirdek 2-fenilkromona sahip ve üç karbon atomuyla bağlı iki aromatik halkadan oluşmakta ve bir C₆-C₃-C₆ konfigürasyonu oluşturmaktadır (Sarbu vd. 2019). Bitki metabolizmasında tamamlayıcı bir rol oynayan flavonoidler, büyümeyi kolaylaştırmakta ve ayrıca koruyucu mekanizmalarda işlev görmektedir (Dias vd. 2021). Bununla birlikte, flavonoidler ROT aktivitesini düzenleyerek stres altındaki bitkilerde ROT oluşumunu azaltmada önemli bir işleve sahiptir. Bu nedenle, antioksidan, antiinflamatuvar ve kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu etkiler ve nöroprotektif, antikanser ve yaşlanma karşıtı roller de dahil olmak üzere insan sağlığını iyileştiren çeşitli potansiyel biyoaktif aktivitelere katkıda bulunmaktadır (Hussain vd. 2016, Rees vd. 2018, Bhosale vd. 2020, Bondonno vd. 2021, Luo vd. 2021).

Flavonoid polifenol sınıfı, merkezi karbonun oksidasyon durumuna bağlı olarak **flavanoller**, **flavonoller**, **izoflavonlar**, **flavanonlar**, **flavonlar** ve **antosiyanidinler** olmak üzere farklı alt gruplara ayrılmaktadır (Abbas vd. 2017).

Flavanoller, flavan-3-oller olarak da bilinmekte ve C halkasının 3. pozisyonuna bağlı hidroksil grubu ile karakterize edilmektedir. Farklı flavanoller, A, B ve C halkalarında bulunan hidroksil gruplarında farklılıklar göstermektedir. **Flavonoller** (3-hidroksiflavonlar), hidroksil grubunun 3. pozisyonunda bağlı olduğu flavonun diğer

formudur (Robards vd. 1997). Flavonoller, 3-hidroksiflavon olarak da bilinmekte ve üç karbonlu bir zincirle bağlı olan A ve B halkalarındaki birkaç spesifik ikame ile karakterize edilmektedir (Martínez-Lüscher vd. 2019). Flavonoidlerin en önemli alt sınıflarından biri **flavonlardır**. Tangeritin, apigenin ve luteolin bu flavonoid alt sınıfına aittir (Manach vd. 2004). **Antosiyanidinler** kararsızdır ve genellikle glikozlanmış formda antosiyaninler olarak bulunmaktadır (Pan vd. 2019). Bugüne kadar bitkilerde 650'den fazla **antosiyanin** bileşiği tanımlanmıştır. Bunlar arasında en bol bulunan antosiyanin formları delfinidin, siyanidin, petunidin, peonidin, malvidin ve pelargonidindir (Tena vd. 2020).

Bitki polifenolü olan **stilbenler** (1,2-difeniletilen iskeletine dayalı) zengin yapısal ve biyoaktif çeşitliliğe sahip bir gruptur (Oyama vd. 2023). Yapısal olarak normalde iki izomerik formda bir C6-C2-C6 iskeletine sahiplerdir (Avendano-Godoy vd. 2022, Fu vd. 2022). Stilbenler bir tür fenilpropanoiddir ve 1,2-difeniletilen yapısıyla karakterize edilmektedir (Rivière vd. 2012). Yaygın stilben bileşikleri arasında resveratrol ve pterostilben, pikeatannol ve pikeid gibi türevleri bulunmaktadır (Chen vd. 2024).

Tanenler bitki, yiyecek ve kırmızı şarapta bulunan suda çözünen polifenollerdir. Geleneksel olarak, tanenler hidrolizlenebilir tanenler ve yoğunlaştırılmış tanenler olarak ikiye ayrılmaktadır. Ancak, asit ve alkaliye karşı kararlılık gibi farklı yapıları nedeniyle kimyasal özellikleri ve uygulamaları önemli ölçüde farklıdır. Bununla birlikte, hidrolizlenebilir ve yoğunlaştırılmış tanenlerin polifenol yapısı ortak kimyasal özellikleri belirlemektedir (Xie ve Dixon 2005). En yaygın olarak incelenen yoğunlaştırılmış tanenler arasında flavan-3-ol(-)-epikateşin ve (+)-kateşin bulunmaktadır (Ignat vd. 2011).

Lignanlar yapısal olarak fenolik asitlere benzemektedir (Verma 2009). Bitkilerin tohum, kök, gövde ve yapraklarında yaygın olarak bulunurlar (Li vd. 2023). Lignanlar doğada çoğunlukla serbest formda bulunurken, glikozit türevleri ikincil formlardır (Hossen vd. 2022). Ek olarak, karbon yapıları, siklizasyon modelleri ve oksijenin molekül yapısına dahil olma biçimlerine göre furanlar, furofuranlar, arilnaftalenler, ariltetralinler, dibenzilbütanlar, dibenzilbutirolaktonlar, dibenzosiklooktadienler ve

dibenzibutirolaktoller olmak üzere sekiz alt gruba ayrılmaktadırlar (Galanakis 2021). Lignanlar, çok sayıda biyotik ve abiyotik strese karşı bitki savunma tepkilerinde rol oynamaktadır (Samari vd. 2022).

Kumarinler (2H-kromon-2-on halkası), moleküler formülü $C_9H_6O_2$ olan yapısında karakteristik benzo- α -piron grubu bulunan dikkate değer bir heterosiklik bileşik sınıfıdır (Borah vd. 2022).

2.4 *Campanula* Türlerinin Fitokimyasal Bileşenleri

Bitkilerin kendilerine özgü renk, koku ve tatların oluşmasında biyolojik aktif maddeler olan fitokimyasallar etkili bir role sahiptir (Balch ve Balch 1997). Antioksidan kapasiteye sahip fitokimyasalları içeren bitkiler geleneksel tedavi yöntemlerinde kullanılmakla birlikte, günümüzde alternatif tıp alanlarında da kabul görmektedir. Güncel yaşamı yaygın olarak risk altında tutan kanser, kardiyovasküler rahatsızlıklar, hipertansiyon, hormonal bozukluklar ve diyabet gibi sorunların çözümünde izoflavonlar, ellagik asit, fitatlar, indoller, flavonoidler, terpenler, fenolik asit, kumarinler, polifenoller, likopenler, glissirizin, izotiyosiyanatlar, karotenoidler, sülfidler fitokimyasallar olarak çeşitli bitkiler aracılığıyla besinlerde yer alarak önemli görevler yüklenmektedirler (Dündar 2001).

Campanula cinsinden luteolin, kersetin, kamferol, luteolin-7-rutinosit, luteolin 3',7-diglukozit, luteolin 7-glukozit, kersetin 3-O-glukozit, kersetin 3-O-D galaktozit, kamferol 3-O- β -D glukopiranozit, kamferol 3-O- β -D galaktopiranozit, violdefin, bisdeasilplatikonin, monodeasilkampanin ve kampanin gibi flavonoidler, flavonlar ve antosiyaninler izole edilmiştir (Teslov ve Teslov 1972, Teslov ve Blinova 1974, Dzhumyrko 1985).

Campanula alliariifolia Willd.'in MetOH ekstraktından kersetin-3-O-glukozit, kersetin-3-O-rutinozit, kamferol-3-O-glukozit, lobetyolin ve lobetyol olmak üzere beş bileşik saflaştırılmıştır (Dumlu vd. 2008).

Murai vd. (2014), *Campanula lasiocarpa* ve *C. chamissonis* türlerinin taze yapraklarından (sırasıyla 1.2 ve 2.1 g) elde edilen MetOH ekstraktlarında flavonoid bileşen içeriklerini HPLC ile analiz etmişlerdir. *C. lasiocarpa* ve *C. chamissonis*'in yapraklarından dokuz flavonoid tanımlanmıştır. *C. lasiocarpa* yapraklarının flavonoid bileşiminde iki majör flavon (luteolin 7-*O*-gentiobiosit ve luteolin 7-*O*-glukozit) ve iki minör flavon (apigenin 7-*O*-glukosit ve luteolin) izole edilmiştir. Öte yandan, *C. chamissonis*'te üç majör flavonol (kersetin 3-*O*-galaktozit, kersetin 3-*O*-glukozit ve kersetin 3-*O*-glukuronid) ve iki minör flavonol (kamferol 3-*O*-galaktozit ve kamferol 3-*O*-glukozit) bulunmuştur. Bu bileşiklerin yüksek rakımlarda çeşitli çevresel streslere karşı bitkiyi korumada önemli bir rol oynayabileceği bildirilmiştir (Murai vd. 2014).

Trabzon ilinden toplanan *C. latifolia* subsp. *latifolia*'nın toprak üstü kısmından n-hekzan, asetonitril, MetOH ve sulu ekstraktlarında fenolik bileşik içeriği RP-HPLC ile yedi fenolik bileşiğin (4-hidroksibenzoik asit, vanilik asit, sinapik asit, benzoik asit, şiringik asit, kumarik asit ve kersetin) miktarı belirlenmiştir (Korkmaz vd. 2020). Bunlar arasında asetonitril, MetOH ve su özütlerinde majör bileşen olarak sinapik asit bulunmuştur. Asetonitril ekstraktında vanilik asit ve n-hekzan ekstraktında ise 4-hidroksibenzoik asit ve vanilik asit tespit edilmemiştir. Ekstraktlardaki fenolik asit miktarları 0.1-2.1 mg/kg aralığında farklı oranlarda bulunmuş ve bu farkın çözücü polaritesinden kaynaklanabileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte, *C. latifolia* ekstraktlarında yedi fenolik bileşiğin konsantrasyonu yeterli miktarlarda bulunmuştur. Literatürde, luteolin, apigenin, kamferol ve isorhamnetin gibi benzer fenolik bileşikler ve flavonoidler bazı *Campanula* türlerinde bulunmuştur. Orijinal standartların eksikliği nedeniyle, bu çalışmada sadece kersetin flavonoid olarak tespit edilmiştir (Korkmaz vd. 2020).

Campanula takesimana'nın yapraklarından elde edilen sıcak su ekstraktında, kersetin, 5-hidroksikoniferaldehit, ferulik asit, pinoresinol di-*O*- β -D-glukozit, simplidin ve 7R, 8S-dihidrodehidrodikoniferil alkol gibi çeşitli bileşikler ekstrakte edilmiştir (Qi vd. 2020).

Sarikurkcu vd. (2021), *Campanula macrostachya* bitkisinin toprak üstü kısımlarından

elde edilen etil asetat (EtOAc), MetOH ve su (H₂O) ekstraktlarındaki 31 fenolik bileşiği LC-ESI-MS/MS kullanarak kantitatif olarak belirlemiştir. Fitokimyasal bileşenlerin miktarı bakımından MetOH ekstraktı en yüksek değere sahip bulunmuştur. MetOH ekstraktında klorojenik asit (kafeik asit ve kuinik asitin bir esteri) (6559.59 µg/g ekstrakt), hesperidin (flavan–glikozit) (2499.22 µg/g ekstrakt), hiperozid (kersetin 3-O-galaktozidi) (2047.66 µg/g ekstrakt) majör bileşenler olarak tespit edilmiştir. MetOH ekstraktında diğerlerinden daha yüksek miktarlarda bulunan diğer bileşikler kafeik asit (bir hidroksisinnamik asit türevi ve bir polifenol) (26.66 µg/g ekstrakt) ve pinoresinol (bir lignan) (6.01 µg/g ekstrakt) bulunmuştur. Ayrıca bu ekstraktın önemli miktarda protokateşik asit (56.24 µg/g ekstrakt), *p*–kumarik asit (42.93 µg/g ekstrakt) ve 4–hidroksibenzoik asit (24.79 µg/g ekstrakt) içerdiği bulunmuştur. EtOAc ekstraktındaki fenolik bileşiklerin büyük çoğunluğu sulu ekstrakta göre daha yüksek miktarlarda belirlenmiştir. Bu ekstraktın özellikle fenolik asitler [rosmarinik asit (329,95 µg/g ekstrakt), ferulik asit (62,32 µg/g ekstrakt), gallik asit (18,57 µg/g ekstrakt)], flavonoidler [luteolin 7-glukozit (9,39 µg/g ekstrakt), apigenin 7-glukozit (61,30 µg/g ekstrakt), eriodictiol (3,66 µg/g ekstrakt), kersetin (61,95 µg/g ekstrakt), luteolin (19,58 µg/g ekstrakt), kamferol (53,70 µg/g ekstrakt), apigenin (21,42 µg/g ekstrakt)] ve verbaskozit (bir kafeoil feniletanoid glikozit) (38,04 µg/g ekstrakt) açısından zengin olduğu bulunmuştur. EtOAc ekstraktının ayrıca önemli miktarda klorojenik asit (211.48 µg/g ekstrakt), 4-hidroksibenzoik asit (54.14 µg/g ekstrakt), protokateşik asit (39,46 µg/g ekstrakt) ve *p*–kumarik asit (35.30 µg/g ekstrakt) içerdiği bulunmuştur. Su ekstraktında protokateşik asit (bir dihidrobenzoik asit) (183.83 µg/g ekstrakt), 4-hidroksibenzoik asit (bir monohidroksibenzoik asit) (146.50 µg/g ekstrakt) ve *p*–kumarik asit (bir hidroksisinnamik asit) (85.67 µg/g ekstrakt) taranan bileşikler arasında en yüksek bulunmuştur. Keza su ekstraktı diğer ekstraktlara göre önemli düzeyde klorojenik asidi (83.04 µg/g ekstrakt) içerdiği bildirilmiştir (Sarıkurkcu vd. 2021).

Yılmaz vd. (2023), Elazığ'dan toplanan *Campanula baskilensis*'e ait kök ve toprak üstü dokularından elde ettikleri MetOH, etanol (EtOH) ve su ekstraktlarında toplam 56 fenolik ve flavonoid içeriğini LC-MS/MS ile analiz etmişlerdir. *C. baskilensis* ekstraktlarında dört fenolik asidin [kuinik asit (15.21-53.61 mg/g ekstrakt), protokateşik

asit (0.080-11.44 mg/g ekstrakt), vanilik asit (0.17-1.39 mg/g ekstrakt) ve salisilik asit (0.020-0.050 mg/g ekstrakt)] toprak üstü ve kök ekstraktlarının tümünde tutarlı bir şekilde bulunduğu ifade edilmiştir. Spesifik olarak, kuinik asit (53.6 mg/g toprak üstü-MetOH ekstraktı), fumarik asit (6.3 mg/g toprak üstü-H₂O ekstraktı, 2.5 mg/g kök-H₂O ekstraktı), protokateşik asit (11.4 mg/g toprak üstü-H₂O ekstraktı), vanilik asit (1.4 mg/g toprak üstü-EtOH ekstraktı), kersetin (2.3 mg/g toprak üstü-EtOH ekstraktı), hesperetin-rutinosit (2.0 mg/g toprak üstü-EtOH ekstraktı) ve kamferol-3-O-rutinosit (5.5 mg/g toprak üstü-EtOH ekstraktı) miktarlarının dikkat çekici olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, incelenen ekstraktların fenolik asit içeriklerinin flavonoid içeriklerinden çok daha fazla olduğu belirlenmiştir (Yılmaz vd. 2023).

2.5 Bitki Ekstraktlarının Fenolik Bileşik İçerikleri ve Antioksidan Potansiyellerinin Belirlenmesinde Kullanılan Yöntemler

Bitkilerin farklı organlarının ya da tüm bitkinin antioksidan kapasitesini belirlemek için toz haline getirilen ve doğrudan taze organdan farklı çözücüler kullanılarak ekstraksiyon yapılmaktadır. Toplam fenolik madde içeriği (TPC) ve toplam flavonoid içeriğinin (TFC) belirlenmesinin yanı sıra toplam antioksidan kapasite (TAC), serbest radikal süpürücü aktivite testleri [DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) ve ABTS 2,2'-azinobis-(3-etilenbenzotiazolin)-6-sülfonik asit] ve indirgeyici güç testleri [FRAP (demir iyonu indirgeyici antioksidan potansiyeli) ve CUPRAC (bakır (II) iyonu indirgeyici antioksidan kapasitesi)] yapılarak antioksidan potansiyeller belirlenmektedir.

TPC belirlenmesinde, Folin-Ciocalteu (FC) reaktifi, fenolik ve polifenolik antioksidanların kolorimetrik *in vitro* analizinde kullanılan bir fosfomolibdat ve fosfotungstat karışımıdır (Hasperué vd. 2016). FC, fenollerle reaksiyona girdiğinde mavi bir renk oluşturmakta ve 760–765 nm'de absorbans vermektedir (Everette vd. 2010). TPC değerleri genellikle gallik asit eşdeğerleri (GAE) olarak verilirken (Nerdy vd. 2018, Hasperué vd. 2016, Ford vd. 2019) bazen kateşin, kafeik asit, klorojenik asit veya ferulik asit eşdeğerleri olarak da verilmektedir (Karadag vd. 2009). FC reaktifi ve fenolik bileşikler arasındaki reaksiyon, Na₂CO₃ eklenmesi nedeniyle pH 10'da gerçekleşmektedir. Bu alkali koşullarda, fenolik protonun ayrışması, FC reaktifini

indirgemekten sorumlu olan bir fenolat iyonunun oluşmasıyla sonuçlanmaktadır. Bu nedenle, merkezi molibden iyonu fenolik antioksidandan bir elektron almakta ve dolayısıyla Mo^{6+} iyonundan Mo^{5+} 'a indirgenmektedir. Sonuç olarak, fosfotungstik ve fosfomolibdik asitlerin anyonik türevleri sarı renkten maviye dönmektedir (Barrows vd. 1985). TPC'yi ölçmek için Folin–Ciocalteu testinin kullanılması, kullanım kolaylığı, tekrarlanabilirlik ve sağlamlık dahil olmak üzere çok sayıda avantaj sağlarken, pH, sıcaklık ve reaksiyon süresine duyarlıdır. Ayrıca, Folin–Ciocalteu reaktifini sistemde bulunan fenolik olmayan indirgeyici ajanlar da indirgeyebildiği için TPC değeri yanıltıcı sonuç verebilmektedir (Sadeer vd. 2020).

TFC genellikle çözücü ekstraksiyonundan sonra kolorimetrik olarak belirlenmektedir. Bitki ekstraktlarında TFC'nin tayini için yaygın olarak kullanılan yöntemlerden biri, Al(III)'in kompleksleştirici bir madde olarak kullanıldığı alüminyum klorür kolorimetrik testidir. Test ilk olarak 1960 yılında Christ ve Muller tarafından ilaçlardaki flavonol türevlerinin tayini için önerilmiştir (Christ ve Müller 1960). Yöntem, Al(III)–flavonoidlerin şelatlarının oluşumuna dayanmaktadır. Birçok okso ve hidroksil grubu nedeniyle flavonoidler, pH değeri de dahil olmak üzere deneysel koşullara bağlı olarak, çoğunlukla 1:1 oranında Al(III) gibi metal iyonlarını bağlamak için büyük bir afiniteye sahiptir (Pyrzyska ve Pękal 2011, Kasprzak vd. 2015).

TAC belirlenmesine dayanan fosfomolibden yöntemi, molibdenin (VI) molibden (V)'ye indirgenmesine neden olan ve yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Yeşilimsi mavi kompleksin absorbansı 695 nm'de okunmaktadır (Thangaraj 2018). Yeşilimsi-mavi fosfomolibden kompleksinin tam oluşumu için yaklaşık 90 dakikalık bir reaksiyon süresi gerekmektedir. Yeşilimsi mavi renk, amonyum molibdatın asidik koşullar altında Keggin iyonu $[\text{H}_3\text{PO}_4(\text{MoO}_3)_{12}]$ olarak bilinen bir oksite indirgenmesinden kaynaklanmaktadır. Elde edilen Keggin iyonu daha sonra bir antioksidan varlığında $[\text{H}_4\text{PMo}_8\text{VIMo}_4\text{VO}_{40}]^{3-}$ 'ye indirgenmektedir (Miller ve Taylor 1914, Nagul vd. 2015).

DPPH (1,1–difenil–pikrilhidrazil), antioksidan bileşiklerin serbest radikal süpürücü aktivitesini araştırmak için yaygın olarak kullanılmaktadır (Molyneux 2004). DPPH, metanolde mor bir çözelti oluşturan oda sıcaklığında kararlı bir serbest radikaldir.

DPPH'nin azalması, 517 nm'de absorbansındaki azalma ile izlenmektedir. Radikal formunda, DPPH 517 nm'de emilmekte, ancak bir antioksidan tarafından indirgendiğinde emilim kaybolmaktadır (Brand-Williams vd. 1995).

ABTS^{•+} [2,2'-azinobis-(3-etilenbenzotiazolin)-6-sülfonik asit] hem sulu hem de organik çözücü ortamlarda çözünmekte ve bu da hem hidrofilik hem de lipofilik antioksidanların tahmin edilmesini sağlamaktadır. Test geniş bir pH aralığında gerçekleştirilebilir (Kut vd. 2022). ABTS potasyum persülfatla oksitlenerek ABTS'nin azot merkezli bir radikal katyonu üretilmektedir. Elektron veren türler bu radikale yaklaştığında, bu radikal bir elektron alarak radikal olmayan bir forma dönüşmektedir. ABTS radikal süpürücülüğünün derecesi, bir spektrofotometre kullanılarak 734 nm'de ABTS'nin mavi-yeşil çözeltisinin indirgenmesiyle belirlenmektedir (Mirzadeh vd. 2020).

FRAP (Demir İyonu İndirgeyici Antioksidan Potansiyeli) testi, toplam antioksidan gücü ve tıbbi bitkilerin muhtemel etkilerini değerlendirmek için kullanılmaktadır (Szöllösi ve Varga 2002). FRAP testi, düşük pH'ta bir indirgeyici ile ferrik tripiridiltriazin (Fe(III)-TPTZ) kompleksinin ferröz tripiridiltriazin (Fe(II)-TPTZ) ile olan ilişkisine dayanmaktadır. Fe(II)-TPTZ yoğun mavi bir renge sahiptir ve 593 nm'de absorbans vermektedir (Benzie ve Strain 1996). FRAP yönteminin toplam antioksidan gücünün ölçülmesinde hassas olduğu bildirilmiştir (Szöllösi ve Varga 2002, Rattanachitthawat vd. 2010).

CUPRAC (Bakır (II) İyonu İndirgeyici Antioksidan Kapasite) testi, antioksidanlar tarafından azaltılabilen bakır²⁺-neokuproini (2,9-dimetil-1,10-fenantrolin; Nc) kullanmaktadır. CUPRAC yöntemi antioksidan kapasitesini neredeyse fizyolojik pH'ta (yani pH 7) ölçmektedir. Bu nedenle, antioksidanların fizyolojik etkisini daha iyi simüle etmektedir. CUPRAC kromoforu Cu(Nc)²⁺ hem sulu hem de organik çözücülerde çözünmekte ve bu da hidrofilik ve lipofilik antioksidanların analizini mümkün kılmaktadır (Özyürek vd. 2011).

2.6 *Campanula* Türlerine Ait Ekstraktların Antioksidan Potansiyelleri

Tüm canlıların metabolik süreçleri, serbest radikaller olarak da bilinen reaktif oksijen türlerinin (ROT) üretimiyle sonuçlanır (Baba vd. 2020). ROT'lar düşük konsantrasyonlarda olumsuz bir etkisi yokken, yüksek konsantrasyonlarda hücelere ciddi zararlar verebilmektedir. Bu zararlar, antioksidan savunma sistemi ile hafifletilmektedir (Bal vd. 2017). Antioksidan savunma mekanizmaları bozulduğunda, oksidan kimyasallar kontrol edilememekte ve oksidatif stres oluşmaktadır. Kanser, Parkinson, kardiyovasküler sorunlar, nörolojik hastalıklar, depresyon ve Multipl skleroz, insanlarda oksidatif strese bağlı olduğu bilinen başlıca hastalıklardan sadece birkaçıdır (Gürgeç vd. 2020, Eraslan vd. 2021). Oksidatif stresin neden olduğu hastalıkları önlemede veya hafifletmede antioksidan takviyeleri önemli olduğu bildirilmiştir (Bal vd. 2019).

Antioksidan potansiyele sahip bitki sekonder metabolitlerin büyük keşfi, tıbbi bitki araştırmalarını daha değerli hale getirmiştir (Aderogba vd. 2012, Petlevski vd. 2013). Bitkilerin farklı kısımlarından izole edilen antioksidan bileşikler, radikallerin neden olduğu kronik hastalıkların görülme sıklığını azaltmada önemli rol oynamaktadır (Miller vd. 2000). Fiziksel stres, kimyasallar, gıdalar ve çevresel kirleticilere bağlı serbest radikaller, ateroskleroz, artrit ve diğer birçok hastalık gibi birçok rahatsızlığa yol açabilmektedir. Antioksidanlar, süpürme kapasiteleri ile bu bozuklukların yönetimi için faydalıdır (Pourmorad vd. 2006).

Dünyada bazı *Campanula* türlerinin antioksidan aktiviteleri ile ilgili yapılan çalışmalar özetlenmiştir (Çizelge 2.2). *Campanula alliariifolia* MetOH ekstraktı ve bitkinin saflaştırılmış beş bileşiğinin (kersetin-3-O-glukozit, kersetin-3-O-rutinozit, kamferol-3-O-glukozit, lobetyolin ve lobetyol) antioksidan aktivitesi serbest radikal süpürücü aktivite testi (DPPH, 1,1-difenil-pikrilhidrazil) ile belirlenmiştir (Dumlu vd. 2008). MetOH ekstraktı değişken DPPH radikal süpürücü aktiviteleri göstermiştir. DPPH testinde, 500 mg/L konsantrasyonda MetOH ekstraktı en yüksek antioksidan kapasiteyi gösterirken lobetyol ve lobetyolin bileşiklerinin hem MetOH ekstraktı hem de diğer saflaştırılmış bileşiklerden önemli düzeyde daha yüksek antioksidan aktivite

gösterdiği bildirilmiştir. Özellikle, MetOH ekstraktı 500 mg/L konsantrasyonda güçlü antioksidan aktivite göstermesine rağmen, etkisinin L–askorbik asitten daha az olduğu bildirilmiştir. MetOH ekstraktı, lobetyol ve lobetyolin 250 mg/L konsantrasyonda nispeten güçlü bir antioksidan etkiye sahiptir (Dumlu vd. 2008).

Çizelge 2.2 *Campanula* türlerinin antioksidan potansiyelleri üzerine yapılan çalışmalar (Mohammed vd. 2023’ten genişletilerek).

<i>Campanula</i> türleri	Bitki dokusu	Ekstraksiyon çözücüsü	Metotlar	Ülke	Kaynaklar
		Metanolde (%70) maserasyon +			
<i>C. alata</i> Desf.	Toprak üstü	Sıcak suda çözme + Petrol eteri Diklormetan Etil asetat <i>n</i> -Bütanol	DPPH	Cezayir	Touafek vd. 2011
<i>C. alliariifolia</i> Willd.	Tüm bitki	Metanol	DPPH İndirgeyici güç TPC TFC	Türkiye	Dumlu vd. 2008
<i>C. baskilensis</i> Behçet	Toprak üstü Kök	Metanol Etanol Su	TAC DPPH ABTS FRAP CUPRAC	Türkiye	Yılmaz vd. 2023
<i>C. baskilensis</i> Behçet	Kök Gövde Yaprak	Kloroform–metanol	TPC TFC DPPH ABTS	Türkiye	Marah vd. 2024
<i>C. camptoclada</i> Boiss.	Tüm bitki	Metanol	DPPH	Filistin	Jaradat ve Abualhasan 2015
<i>C. cretica</i> (A.DC.) Dietr.	Taze ve kuru yaprak	Hekzan Diklormetan Metanol Hidrometanolik	DPPH	Yunanistan	Dimitriadis vd. 2022
<i>C. cymbalaria</i> Sm.	Tüm bitki	Metanol	DPPH	Filistin	Jaradat ve Abualhasan 2015
<i>C. cymbalaria</i> Sibth. & Sm.	Toprak üstü	Metanol maserasyonu + Etil asetat fraksiyonu	DPPH ABTS FRAP	Türkiye	Erdoğan vd. 2025
<i>C. damascena</i> Labill.	Tüm bitki	Metanol	DPPH	Filistin	Jaradat ve Abualhasan 2015
<i>C. davisii</i> Turrill	Toprak üstü	Metanol maserasyon + Etil asetat fraksiyon	DPPH ABTS FRAP	Türkiye	Erdoğan vd. 2025
<i>C. erinus</i> L.	Tüm bitki	Metanol	DPPH	Filistin	Jaradat ve Abualhasan 2015
<i>C. hierosolymitana</i> Boiss.	Tüm bitki	Metanol	DPPH	Filistin	Jaradat ve Abualhasan 2015
<i>C. kotschyana</i> A.DC.	Tüm bitki	Metanol	DPPH	Filistin	Jaradat ve Abualhasan 2015

Çizge 2.2 Devamı

Campanula türleri	Bitki dokusu	Ekstraksiyon çözücüsü	Metotlar	Ülke	Kaynaklar
<i>C. latifolia</i> L.	Toprak üstü Kök	Etanol	DPPH	İran	Moosavi vd. 2018
<i>C. latifolia</i> L. subsp. <i>latifolia</i> (Syn. <i>C. latifolia</i> L.)	Toprak üstü Kök	Metanol Asetonitrilen Hekzan Su	DPPH FRAP	Türkiye	Korkmaz vd. 2020
<i>C. lyrata</i> Lam.	Yaprak	Etanol	TPC DPPH ABTS TPC TFC	Türkiye	Taskın ve Bıtıs 2016
<i>C. lyrata</i> subsp. <i>lyrata</i> (Syn. <i>C. lyrata</i> Lam.)	Toprak üstü	Su Metanol	DPPH ABTS Demir şelasyonu	Türkiye	Ayaz 2021
<i>C. macrostachya</i> Waldst. & Kit. ex Willd.	Toprak üstü	Su Metanol Etanol	DPPH ABTS CUPRAC FRAP	Türkiye	Sarikurkcu vd. 2021
<i>C. peregrina</i> L.	Tüm bitki	Metanol	DPPH	Filistin	Jaradat ve Abualhasan 2015
<i>C. peregrina</i> L.	Toprak üstü	Metanol maserayon + Etil asetat fraksiyon	DPPH ABTS FRAP	Türkiye	Erdoğan vd. 2025
<i>C. phrygia</i> Jaub. & Spach	Tüm bitki	Metanol	DPPH	Filistin	Jaradat ve Abualhasan 2015
<i>C. rapunculus</i> L.	Tüm bitki	Metanol	DPPH	Filistin	Jaradat ve Abualhasan 2015
<i>C. retrorsa</i> Labill.	Tüm bitki	Metanol Su	DPPH	Filistin	Jaradat ve Abualhasan 2015
<i>C. retrorsa</i> Labill.	Yaprak Çiçek Gövde	Diklorometan Metanol Su	DPPH	Lübnan	Alhage vd. 2018
<i>C. sidoniensis</i> Boiss. & Blanche	Tüm bitki	Metanol	DPPH	Filistin	Jaradat ve Abualhasan 2015
<i>C. stellaris</i> Boiss.	Tüm bitki	Metanol	DPPH	Filistin	Jaradat ve Abualhasan 2015
<i>C. strigosa</i> Banks & Sol.	Tüm bitki	Metanol	DPPH	Filistin	Jaradat ve Abualhasan 2015
<i>C. stricta</i> L.	Tüm bitki	Metanol	DPPH	Filistin	Jaradat ve Abualhasan 2015
<i>C. stricta</i> var. <i>libanotica</i> (A.DC.) Boiss.	Toprak üstü	Metanol maserayon + Etil asetat fraksiyon	DPPH ABTS FRAP	Türkiye	Erdoğan vd. 2025
<i>C. sulphurea</i> Boiss.	Tüm bitki	Metanol	DPPH	Filistin	Jaradat ve Abualhasan 2015
<i>C. takesimana</i> Nakai (Syn. <i>C. punctata</i> Lam.)	Tüm bitki	Etanol (%80)	DPPH ABTS	Güney Kore	Kim vd. 2012

Taskın ve Bıtıs (2016), Türkiye'nin Bursa ilinden toplanan yenilebilen ve yenilemeyen periyotlarında toplanan *Campanula lyrata* yapraklarının *in vitro* koşullarda EtOH ekstraktlarının toplam fenolik içeriği (TPC), serbest radikal süpürme kapasitelerini

(DPPH ve ABTS) ve metal indirgeme aktivitesi (FRAP) araştırmışlardır. *C. lyrata*'nın yenilebilen ve yenilemeyen periyotlarında elde edilen TPC sırasıyla 68.67 mg ve 55.67 mg gallik asit eşdeğeri (GAE)/g ekstrakt olarak belirlenmiştir. Ekstraktların DPPH radikal süpürme aktivitesi için hesaplanan IC₅₀ (Yarı maksimal inhibitör konsantrasyon) değerleri yenilebilen ve yenilemeyen periyotlar için sırasıyla 1.07 ve 1.18 mg/mL olarak belirlenmiştir. *C. lyrata*'nın yenilebilen yaprakları [1.83 mmol/L Trolox Eşdeğer Antioksidan Aktivitesi (TEAC)] yenilemeyen yapraklarından (1.61±0.08 mmol/L TEAC) daha yüksek ABTS⁺ radikal katyon temizleme aktivitesi göstermiştir. Antioksidan aktivitenin önemli bir göstergesi olan demir (II) indirgeme aktivitesinin (FRAP) değerleri yenilebilen ve yenilemeyen periyotlarda toplanan yaprak ekstraktları için sırasıyla 2.86 ve 1.08 mmol EDTA/g (Etilendiamintetraasetik asit) ekstrakt olarak bulunmuştur. Elde edilen sonuçlar ile yenilebilen periyotlarda toplanan doku ekstraktlarının değerli doğal antioksidan kaynakları olabileceği gösterilmiştir. *C. lyrata*'nın yenilebilen yapraklarından elde edilen EtOH ekstraktının toplam fenolik içeriği ile antioksidan aktivite değerleri arasında önemli bir doğrusal korelasyon bulunmaktadır. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlara göre yenilebilen periyotlarda toplanan *C. lyrata* yapraklarının gıda endüstrisinde doğal antioksidan kaynağı olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür (Taskın ve Bıtıs 2016).

Trabzon ilinden toplanan *Campanula latifolia* subsp. *latifolia* toprak üstü kısımlarından (10 g) n-hekzan, asetonitril, MetOH ve su ile elde edilen ekstraktlarında DPPH, FRAP ve TAC testleri ile antioksidan aktivite belirlenmiştir (Korkmaz vd. 2020). *C. latifolia* subsp. *latifolia* n-hekzan, su, MetOH ve asetonitril ekstraktlarına ait DPPH testi için IC₅₀ değerleri sırasıyla yaklaşık 1098, 883, 410 ve 266 µg/mL olarak bulunduğu belirlenmiş ve dolayısıyla en yüksek aktiviteye asetonitril ekstraktının sahip olduğu bildirilmiştir. Asetonitril ekstraktı 84 µM QE/g kuru ağırlıkla en yüksek toplam antioksidan kapasiteye (TAC) sahipken MetOH ekstraktı 55 µM QE/g kuru ağırlıkla göstermiştir. Sonuç olarak, TAC sonuçları ile DPPH radikal süpürücü aktivitesi uyumlu bulunmuştur. FRAP testinde, asetonitril ekstraktı 124 µM BHAE/g kuru ağırlıkla en yüksek indirgeme aktivitesi göstermiştir (Korkmaz vd. 2020).

Sarikurkcü vd. (2021), *Campanula macrostachya* türünün toprak üstü kısımlarından elde edilen etil asetat (EtOAc), MetOH ve su (H₂O) ekstraktlarının antioksidan kapasitelerini araştırmışlardır. Spektrofotometrik analizler, fenolik ve flavonoid içeriklerinin MetOH>H₂O>EtOAc olduğu belirlenmiştir. Ekstraktların radikal süpürme aktivitesini gösteren DPPH ve ABTS testleri ile elde edilen antioksidan kapasite değerleri, toplam inhibisyon kapasitesinin %50'si (IC₅₀) olarak belirlenmiştir. DPPH ve ABTS testlerinde, benzer radikal süpürme aktivitesi gösteren MetOH (DPPH: IC₅₀ 4.15 mg/mL, ABTS: IC₅₀ 2.05 mg/mL ve H₂O (DPPH: IC₅₀ 4.77 mg/mL ve ABTS: IC₅₀ 2.17 mg/mL) ekstraktlarına göre EtOAc ekstraktı (DPPH: IC₅₀ 29.14 mg/mL ve ABTS: IC₅₀ 10.48 mg/mL) daha zayıf radikal süpürme aktivitesi göstermiştir. Bununla birlikte, ekstraktların ABTS'yi DPPH'den daha fazla süpürdüğü belirlenmiştir. Ayrıca, fenolik bileşikler ile DPPH ve ABTS arasındaki korelasyon analiz oranları (sırasıyla R²=0.998 ve 0.989) fenolik bileşikler ile radikal süpürme aktiviteleri arasında önemli düzeyde ilişki olduğunu göstermiştir. CUPRAC ve FRAP testlerinde, ekstraktların indirgeyici antioksidan potansiyelleri MetOH (CUPRAC: EC₅₀ 0.83 mg/mL ve FRAP: EC₅₀ 1.80 mg/mL) > H₂O (CUPRAC: EC₅₀ 2.95 mg/mL ve FRAP: EC₅₀ 1.38 mg/mL) > EtOAc (CUPRAC: EC₅₀ 3.37 mg/mL ve FRAP: EC₅₀ 1.99 mg/mL) şeklinde sıralanırken, indirgeyici antioksidan potansiyel değerleri CUPRAC testine göre FRAP testinde daha yüksek bulunmuştur. Ekstraktların indirgeyici güçleri ile majör bileşikler olarak tespit edilen klorojenik asit, hesperidin ve hiperozid miktarı arasında güçlü bir korelasyon bulunmuştur. Toplam antioksidan kapasite (TAC) aktivitesi bakımından MetOH ekstraktı EtOAc ve H₂O ekstraktlarına göre en yüksek değere sahip olup, incelenen diğer testlerden elde edilen bulgulara benzerlik göstermiştir. Fenolikler, klorojenik asit, hesperidin ve hiperozid içeriği ve ekstraktların toplam antioksidan aktiviteleri yüksek oranda ilişkili bulunmuştur.

Türkiye'nin Antalya ilinde yetişen *Campanula lyrata* Lam. subsp. *lyrata*'nın toprak üstü kısımlarından maserasyon yöntemi ile elde edilen MetOH ve su ekstraktlarının antioksidan (TPC, TFC, DPPH ve ABTS) araştırılmıştır (Ayaz 2021). MetOH ekstraktının TPC (48.97 mg GAE/g) ve TFC (67.02 mg QE/g) değerleri su ekstraktının TPC ve TFC değerlerinden daha yüksek bulunmuştur. İncelenen en yüksek konsantrasyonda (1000 µg/mL) DPPH radikal süpürücü aktivite bakımından MetOH

ekstraktı (%35.44), kersetine (% 86.04) göre daha düşük inhibisyon ile radikal süpürücü aktivite gösterirken, su ekstresine (%4.56) göre daha fazla aktif bulunmuştur. ABTS radikali süpürme aktivitesi için bu değerler MetOH ve su ekstraktlarında sırasıyla %77.06 ve %74.75 olarak belirlenmiştir. Sonuç olarak, *C. lyrata* subsp. *lyrata*'nın MetOH ve su ekstraktlarının antioksidan aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, ekstraktların toplam fenolik ve flavonoid miktarları ile radikal süpürücü aktivite arasında doğru orantı olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte, MetOH ekstraktının su ekstraktına göre daha yüksek biyolojik aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (Ayaz 2021).

Alhage vd. (2018), *Campanula retrorsa*'nın yaprak, çiçek ve gövdelerinin diklorometan, MetOH ve su ekstraktlarının antioksidan potansiyelleri ve α -glukozidaz enzim inhibisyon aktivitelerini araştırmıştır. Sıcak su ekstraksiyonu ile hazırlanan ekstraktların oda sıcaklığında hazırlanan ekstraktlardan daha aktif olduğu ve diğer ekstraktlar arasında en iyi antioksidan aktiviteyi gösterdiği bildirilmiştir (Alhage vd. 2018). Sıcak su ekstraksiyonu antioksidan bileşiklerin aktiviteleri etkilenmeksizin antioksidan bileşiklerin miktarının artmasına neden olmuştur (Alhage vd. 2018). Bu sonuç, ısıtmayla fenolik bileşiklerin glikozit bağlarının hidrolize olabilmesi ve fenolik hidroksil grupları ve antioksidan aktivitenin artabilmesi ile ilişkilendirilmiştir (Ferreira vd. 2006, Petlevski vd. 2013).

C. retrorsa'nın yaprak, çiçek ve gövdesinin diklorometan, MetOH ve sulu ekstraktları (test konsantrasyonları 0.3, 0.5 ve 1 mg/mL), DPPH kullanılarak antioksidan aktiviteleri (referans standart olarak C vitamini kullanılmış) bakımından test edilmiştir (Alhage vd. 2018). Sıcak su ekstraksiyonu ile hazırlanan ekstraktların, oda sıcaklığında hazırlanan ekstraktlara göre daha aktif olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar, kaynatılmış ekstraktların diğer yumuşatılmış olanlar arasında en iyi antioksidan aktiviteyi gösterdiği diğer bitkilerle yapılan önceki çalışmalarla uyumludur. Sıcak su ekstraksiyonunun, aktivitelerini etkilemeden antioksidan bileşiklerin miktarını arttırdığı görülmektedir. Ayrıca, fenolik bileşiklerden gelen ısı ile glikozit bağlarının hidrolizine katkıda bulunabilir, bu da fenolik hidroksil gruplarının ve antioksidan aktivitenin artmasına neden olabilir (Petlevski vd. 2013, Miller vd. 2000, Molyneux 2004, Brand–Williams

vd. 1995, Ferreira vd. 2006). Tüm sulu ekstraktlar iyi bir antioksidan aktivite göstermiş olmasına rağmen diğer örneklerle karşılaştırıldığında kaynatılmış ekstraktlar (0.3 mg/mL yaprak kaynatılmış ekstraktı) DPPH çözeltisinin yaklaşık % 94'ünü inhibe ettiği belirlenmiştir (Alhage vd. 2018). Bu sonuçlar, antioksidan aktiviteye sahip polifenoller, flavonlar ve flavonoidleri (Cao vd. 1997, Lien vd. 1999) içeren polar bitki ekstraktlarında daha yüksek antioksidan aktivitenin elde edildiği diğer çalışmalarla (Shon vd. 2003) ilişkili bulunmuştur. Tüm diklorometan ham ekstraktları zayıf bir antioksidan aktivite (radikal süpürme aktivitesi ~%50) göstermiştir (Alhage vd. 2018). Bu sonuç, ekstrakte edilen bileşiklerin hidrojen verme kapasitesinin eksikliği ile açıklanabilmiş ve bir antioksidan ve DPPH radikali arasındaki etkileşimin yapısal konformasyonuna bağlı olduğu gösterilmiştir. İndirgenen DPPH moleküllerinin sayısı, mevcut hidroksil gruplarının sayısı ile ilişkili görülmektedir (Brand-Williams vd. 1995, Cao vd. 1997, Lien vd. 1999, Mensor vd. 2001, Shon vd. 2003, Ferreira vd. 2006). Sonuç olarak, ekstraktların polaritesinin antioksidan aktiviteyi güçlü bir şekilde etkilediği bildirilmiştir (Alhage vd. 2018). *C. retrorsa*'nın yaprak, çiçek ve gövde MetOH ekstraktları, orta derecede bir antioksidan aktivite göstermiştir (Alhage vd. 2018). Bu sonuç, bu türün toprak üstü kısımlarının MetOH ekstraktının standarttan yaklaşık yedi kat daha düşük bir süpürme aktivitesi gösterdiği bir çalışma (Jaradat ve Abulhasan 2015) ile uyumludur. Bu süpürme aktivitesi, *Campanula* cinsinin farklı türlerinden izole edilen kamferol, kersetin ve rhamnetin ve bunların glikozitleri gibi flavonoidlerin antioksidan aktiviteleri ile ilişkilendirilmiştir (Dzhumyrko 1973, Jiang vd. 2008).

Mohammed vd. (2023), *Campanula strigosa* Banks & Sol.'un toprak üstü kısımlarının EtOH ve MetOH ekstraksiyonunda toplam fenolik içeriği (TPC) ve toplam flavonoid içeriği (TFC) belirlemiştir. *C. strigosa*'nın EtOH ekstraktının MetOH ekstraktından daha fazla TPC ve TFC'ye sahip olduğu bildirilmiştir. MetOH ekstraktı için TPC ve TFC'leri sırasıyla 56.28 ve 108.07 mg/g olarak belirlenirken EtOH ekstraktında bu değerler sırasıyla 78.70 ve 109.05 mg/g olarak belirlenmiştir (Mohammed vd. 2023). Bulgulara göre, *C. strigosa* yüksek fenolik ve flavonoid içeriği nedeniyle potansiyel bir doğal kaynak olarak tanımlanmıştır.

Yılmaz vd. (2023), Elazığ'dan toplanan *Campanula baskilensis*'e ait kök ve toprak üstü kısımları üç farklı çözücü (MetOH, EtOH ve su) kullanarak maserasyon yöntemi ile ekstrakte edilmiştir. Ekstraktların TPC, TFC ve antioksidan aktivite testleri (ABTS, DPPH, FRAP, CUPRAC ve TAC) gerçekleştirmiştir. *C. baskilensis* toprak üstü ekstraktlarının TPC ve TFC içeriklerinin kök ekstraktlarından daha zengin olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte, EtOH ve MetOH ekstraktların su ekstraktlarına göre daha yüksek TFC içeriğine sahip olduğu belirlenmiştir. Toprak üstü kısımlarının TPC ve TFC içeriği sırasıyla EtOH ekstraktında 13.83 mg GAE/g ekstrakt ve 1.92 mg RE/g ekstrakt; MetOH ekstraktında 9.91 mg GAE/g ekstrakt ve 0.65 mg RE/g ekstrakt ve su ekstraktında 14.96 mg GAE/g ekstrakt ve 0.19 mg RE/g ekstrakt olarak belirlenmiştir. Kök dokularına ait TPC ve TFC içeriği sırasıyla EtOH ekstraktında 10.11 mg GAE/g ekstrakt ve 0.21 mg RE/g ekstrakt; MetOH ekstraktında 13.47 mg GAE/g ekstrakt ve 0.41 mg RE/g ekstrakt ve su ekstraktında 11.85 mg GAE/g ekstrakt ve 0.03 mg RE/g ekstrakt olarak belirlenmiştir. *C. baskilensis* toprak üstü kısımlarının DPPH ve ABTS radikallerini süpürme aktivitesi sırasıyla EtOH ekstraktlarında 3.94 ve 27.25 mg TE/g ekstrakt; MetOH ekstraktlarında 5.81 ve 26.69 mg TE/g ekstrakt ve su ekstraktında 20.40 ve 62.73 mg TE/g ekstrakt olarak belirlenirken kök dokularına ait EtOH ekstraktında 1.58 ve 15.56 mg TE/g ekstrakt; MetOH ekstraktında 10.28 ve 36.26 mg TE/g ekstrakt ve su ekstraktında 13.48 ve 34.01 mg TE/g ekstrakt olarak belirlenmiştir. Ekstraktların indirgeyici aktiviteleri CUPRAC ve FRAP testleri ile araştırılmıştır. Toprak üstü kısımların CUPRAC ve FRAP aktiviteleri sırasıyla EtOH ekstraktlarında 58.23 ve 33.18 mg TE/g ekstrakt; MetOH ekstraktlarında 41.37 ve 27.84 mg TE/g ekstrakt ve su ekstraktında 50.19 ve 41.14 mg TE/g ekstrakt olarak belirlenirken kök dokularına ait EtOH ekstraktında 44.12 ve 26.03 mg TE/g ekstrakt; MetOH ekstraktında 52.89 ve 28.31 mg TE/g ekstrakt ve su ekstraktında 41.36 ve 33.83 mg TE/g ekstrakt olarak belirlenmiştir. Ekstraktların toplam antioksidan kapasiteleri toprak üstü dokularının EtOH, MetOH ve su ekstraktları için sırasıyla 1.63, 0.74 ve 1.17 mmol TE/g ekstrakt olarak belirlenirken kök dokularına ait EtOH, MetOH ve su ekstraktları için sırasıyla 1.03, 1.16 ve 1.24 mmol TE/g ekstrakt olarak belirlenmiştir (Yılmaz vd. 2023).

Jaradat ve Abualhasan (2015), Filistin florasından 15 *Campanula* türünün (*C. camptoclada* Boiss., *C. cymbalaria* Sm., *C. damascena* Labill., *C. erinus* L., *C. hierosolymitana* Boiss., *C. kotschyana*, *C. peregrina* L., *C. phrygia* Jaub. & Spach, *C. rapunculus* L., *C. retrorsa* Labill., *C. sidoniensis* Boiss. & Blanche, *C. stellaris* Boiss., *C. stricta* L., *C. strigosa* Banks & Sol., *C. sulphurea* Boiss) MetOH ekstraktlarının antioksidan aktivitelerini DPPH testi ile belirlemiştir. DPPH aktivitesi IC₅₀ değerleri olarak verilmiştir. Türler ait antioksidan kapasite sırasıyla *C. sulphurea* (1.80)> *C. sidoniensis* (2.15)>*C. kotschyana* (3.01)>*C. cymbalaria* (3.09)>*C. rapunculus* (3.78)> *C. stellaris* (5.56)>*C. stricta* (5.70)>*C. peregrine* (5.99)>*C. strigosa* (6.54)>*C. erinus* (6.96)>*C. retrorsa* (14.18)>*C. phrygia* (17.41)>*C. damascene* (23.30)>*C. hierosolymitana* (25.69)>*C. camptoclada* (61.98) şeklindedir (Jaradat ve Abualhasan 2015).

2.7 *Campanula* Ekstraktlarının Enzim İnhibisyon Özellikleri

Birçok bilimsel araştırma, toplum sağlığını iyileştirmeye yönelik olarak Alzheimer, diyabet, kardiyovasküler sıkıntılar, obezite gibi hastalıkların yaygınlığını azaltmaya odaklanmaktadır (Taqui vd. 2022). Hastalık süreçlerinde belirli enzimlerin inhibe edilmesi, kritik rol oynamakta ve hastalıkların tedavisinde etkili bir yöntem oldukları bilinmektedir. Bu nedenle, bazı enzimler (örneğin, Alzheimer hastalığının semptomlarını hafifletmek için asetilkolinesteraz, diyabet hastalarında kan glukoz seviyesini düzenlemek için α -amilaz ve α -glukozidaz) terapötik hedef olarak seçilmektedir (Papoutsis vd. 2021, Taqui vd. 2022).

Korkmaz vd. (2020), *C. latifolia* subsp. *latifolia*'nın asetilkolinesteraz (AChE) ve tirozinaz inhibisyonunda asetinitril ekstraktı ve α -glukozidaz inhibisyonunda ise MetOH ekstraktının en etkili olduğunu bildirmişlerdir. Özellikle MetOH ekstraktının α -glukozidaz inhibisyon aktivitesinin standart akarbozdan daha yüksek olması, bu ekstraktın potansiyel bir α -glukozidaz inhibitörü olarak kullanılabileceğini göstermektedir (Korkmaz vd. 2020).

Sarikurkcu et al. (2021), *C. macrostachya*'nın toprak üstü kısımlarından elde edilen

EtOAc ekstraktının en yüksek α -amilaz inhibitör aktivitesine ve MetOH ekstraktının en güçlü tirozinaz inhibitör aktivitesine sahip olduğunu göstermişlerdir. Flavonoidlerin tirozinaz inhibisyonu ile kuvvetli korelasyon gösterdiği ancak α -amilaz aktivitesi ile anlamlı bir ilişki bulunamadığı ifade edilmiş ve hiperozid, hesperidin ve klorojenik asidin tirozinaz inhibisyonuna katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (Sarikurkcu vd. 2021).

Türkiye'nin Antalya ilinde yetişen *Campanula lyrata* Lam. subsp. *lyrata*'nın toprak üstü kısımlarından maserasyon yöntemi ile elde edilen MetOH ve su ekstraktlarının enzim inhibisyon aktiviteleri (AChE, BChE, α -amilaz, α -glukozidaz ve tirozinaz) araştırılmıştır (Ayaz 2021). AChE enzimine karşı, en yüksek konsantrasyonda (1000 μ g/mL) MetOH ve su ekstraktları sırasıyla %39.59 ve %19.37 inhibisyona neden olmuştur. BChE enzimini inhibe edici aktivitede ise MetOH ve su sırasıyla %39.74 ve %29.27 olarak benzer inhibisyonlar göstermiştir. α -amilaz enzim inhibisyon aktivitesi bakımından MetOH ekstraktı konsantrasyon artışına (0-1000 μ g/mL) bağlı olarak referans madde olan akarboza yakın değer gösterirken, su ekstraktı en yüksek konsantrasyonda bile %30 civarında inhibisyon göstermiştir. α -glukozidaz inhibisyon aktivite testinde ise her iki ekstraktta çok düşük düzeyde enzim inhibe edici etkiye sahip olduğu bulunmuştur. Tirozinaz inhibisyon aktivitesi bakımından MetOH ve su ekstraktlarının standart madde kojik aside göre düşük olup, birbirlerine yakın düzeyde etkili oldukları görülmüştür. Ayaz (2021), *C. lyrata* subsp. *lyrata* MetOH ekstraktının, AChE, BChE ve özellikle α -amilaz enzim inhibisyonunda su ekstraktına kıyasla daha yüksek aktivite gösterdiğini rapor etmiştir. Her iki ekstraktın da α -glukozidaz ve tirozinaz inhibisyonunda düşük aktiviteye sahip olduğu, ancak MetOH ekstraktının genel olarak daha etkili olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak, *C. lyrata* subsp. *lyrata*'nın MetOH ve su ekstraktlarının enzimleri inhibe edici aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir (Ayaz 2021).

Yılmaz vd. (2023), Elazığ'dan toplanan *Campanula baskilensis*'e ait kök ve toprak üstü kısımları üç farklı çözücü (MetOH, EtOH ve su) kullanarak maserasyon yöntemi ile ekstrakte edilmiştir. Ekstraktların enzim inhibisyon aktiviteleri (AChE, BChE, amilaz, glukozidaz ve tirozinaz) de değerlendirilmiştir. Bitki ekstraktlarından

sadece kök dokularına ait EtOH ekstraktı AChE inhibisyonu (5.33 mg GAE/g ekstrakt) göstermiştir. Toprak üstü ve kök dokularına ait su ekstraktları BChE inhibisyonu göstermezken EtOH ekstraktları en yüksek BChE inhibisyonu (sırasıyla 18.86 ve 18.84 mg GAE/g ekstrakt) göstermiştir. MetOH ekstraktları ise sırasıyla 7.78 ve 11.69 mg GAE/g ekstrakt inhibisyona neden olmuştur. Toprak üstü MetOH ve kök su ekstraktları tirozinaz inhibisyonu göstermemiştir. En yüksek tirozinaz inhibisyonunu sırasıyla toprak üstü EtOH (92.54 mg KAE /g ekstrakt), kök EtOH (85.52 54 mg KAE /g ekstrakt), toprak üstü su (79.09 54 mg KAE /g ekstrakt) ve kök MetOH ekstraktı (73.71 54 mg KAE /g ekstrakt) göstermiştir. Tüm ekstraktlar amilaz enzim inhibisyonu göstermiş ve inhibisyon değerleri 0.08-0.58 mmol ACAE/g ekstrakt arasında değişmiştir. Sadece toprak üstü ve kök dokularına ait EtOH ekstraktları glukozidaz inhibisyonu göstermiş olup inhibisyon değerleri sırasıyla 2.57 ve 2.51 mmol ACAE/g ekstrakt olarak belirlenmiştir (Yılmaz vd. 2023). Yılmaz vd. (2023), *C. baskilensis*'in farklı çözücülerle elde edilen ekstraktları çeşitli enzim inhibisyon aktiviteleri gösterdiğini, özellikle EtOH ekstraktlarının BChE ve tirozinaz inhibisyonunda öne çıktığını, yalnızca EtOH ekstraktları glukozidaz inhibisyonu göstermiş ve tüm ekstraktların α -amilaz inhibisyonu sergilediğini belirtmiştir.

Endemik *C. baskilensis* ile yapılan son çalışmada, kök metanol:kloroform ekstraktının AChE, üreaz ve α -amilaz, yaprak ekstraktının BChE, karbonik anhidraz, lipaz ve tirozinaz ve gövde ekstraktının ise α -glukozidaz inhibisyonunda en yüksek aktiviteyi gösterdiği tespit edilmiştir (Marah vd. 2024).

Campanula türlerinin çeşitli enzim inhibisyon potansiyelleri sergilediği ve bu potansiyelin, türün kendisine, kullanılan çözücüye ve incelenen bitki kısmına göre değişiklik gösterdiği açıkça görülmektedir. Dolayısıyla, *Campanula* türlerinin özellikle diyabet, Alzheimer ve cilt pigmentasyon bozuklukları gibi hastalıkların tedavisinde potansiyel terapötik ajanlar olarak değerlendirilmeye değer olduğu görülmektedir. Sonuç olarak, *Campanula* türlerinin detaylı farmakolojik çalışmaların yapılmasının önemli olduğu görülmektedir.

2.8 *Campanula* Türleri ve Antibakteriyel Etkileri

Bitki ekstraktlarının antimikrobiyal aktivitesinin belirlenmesi, doğal ve etkili alternatif antibakteriyel, antifungal ve antiviral ajanların keşfedilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Özellikle antibiyotik direncinin giderek arttığı günümüzde, bitki bazlı bileşikler yeni tedavi seçenekleri sunabilmektedir. Bu tür araştırmalar, hem halk sağlığını korumak hem de çevre dostu biyoteknolojik çözümler geliştirmek için kritik rol oynamaktadır. *Campanula* türlerinin antimikrobiyal aktivitelerini değerlendiren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. *C. glomerata* L. subsp. *hispida* ve *C. olympica* türlerinin su, EtOH ve MetOH ekstraktlarının antibakteriyel aktiviteleri değerlendirilmiştir (Usta vd. 2014). Tüm ekstraktların *Klebsiella pneumoniae* patojenine karşı inhibisyon gösterdiği ve *Escherichia coli* için sadece *C. olympica* EtOH ekstraktının etkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca *Streptococcus pyogenes*'e karşı *C. glomerata* su ve EtOH ekstraktları ile *C. olympica* EtOH ekstraktının antimikrobiyal etki gösterdiği bildirilmiştir. Marah vd. (2024), endemik *C. baskilensis*'in yaprak, kök ve gövde dokularının metanol:kloroform ekstraktlarının gram pozitif *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Bacillus cereus* ve gram negatif *Pseudomonas aeruginosa*, *K. pneumoniae* ve *E. coli* bakterilerine karşı antibakteriyel aktivite gösterdiğini bildirmiştir. Diğer taraftan, *C. retrorsa*'nın MetOH ve su ekstraktlarının *S. aureus*, *B. cereus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Enterococcus faecium*, *Acinetobacter baumannii* ve *Candida albicans* patojenlerine karşı etkisiz olduğu bildirilmiştir (Alhage vd. 2018).

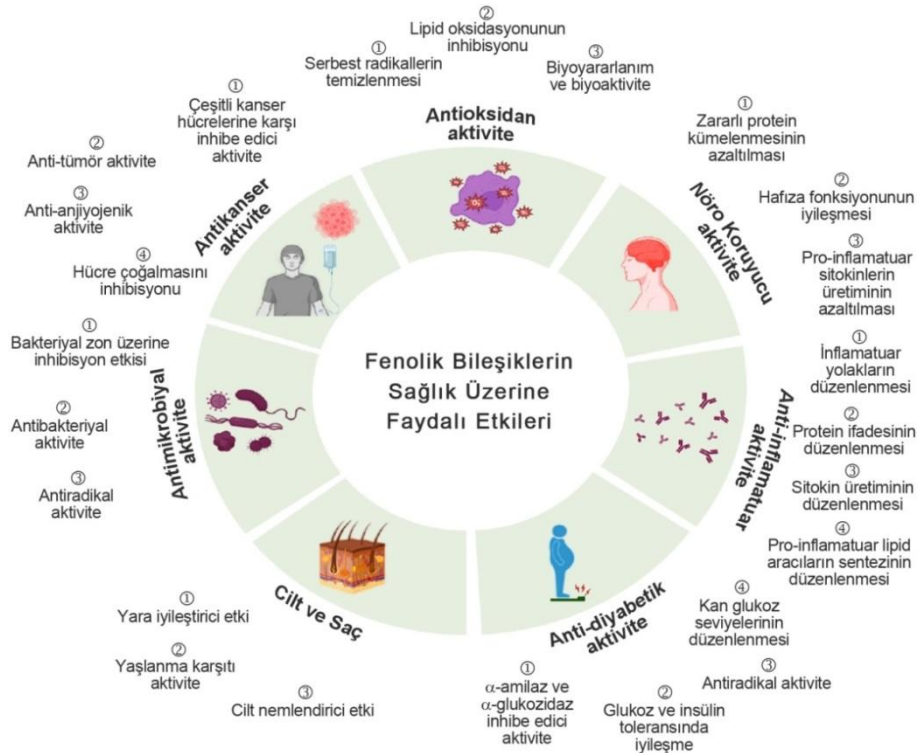
2.9 *Campanula* Türleri ve Sitotoksik Etkileri

Kanser, dünya genelinde yüksek morbidite ve mortalite oranları ile önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Günümüzde kanser tedavisinde kullanılan konvansiyonel yöntemlere ek olarak, bitkisel ürünler ve özellikle polifenoller gibi biyoaktif bileşikler büyük ilgi görmektedir. Polifenollerin antioksidan, anti-enflamatuar ve anti-kanser özellikleri birçok çalışmada gösterilmiş olup, kanser hücrelerinin büyümesini baskılayıcı etkileri üzerinde durulmaktadır (Abotaleb vd. 2020). Çeşitli farmakolojik özelliklere sahip *Campanula* türlerinin sitotoksitesi ve anti-kanser etkileri ile ilgili yapılan çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bu nedenle, *Campanula* türlerinin kanser

tedavisindeki potansiyel etkilerinin araştırılması, yeni ve etkili tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine katkı sağlayabilir. *C. retrorsa* bitkisinin yaprak, gövde ve çiçek ekstraktlarının HeLa hücrelerinin büyümesini zamana bağlı olarak inhibe ettiği ve bu inhibisyonun *Campanula* cinsinin diğer türlerinde bildirilen klorojenik asit, kaempferol, kersetin, izokuersitrin ve astragalin gibi çok çeşitli polifenollerden kaynaklanabileceği bildirilmiştir (Cuendet vd. 2001). Diğer bir çalışmada, *C. alliarifolia* ve *C. lactiflora*'nın diklorometan, EtOAc ve MetOH ekstraktlarının böbrek kanser hücre hatlarına (A498 ve U031) karşı sitotoksik aktivite gösterdiği ve tüm özütlerin 25 µg/mL konsantrasyonda %60'ın üzerinde inhibisyona neden olduğu tespit edilmiştir (Mihoğlu vd. 2023).

2.10 *Campanula* Türlerinin Farmakolojik Özellikleri

Fenolik bileşiklerin antioksidan (Martins vd. 2016, Banica vd. 2020, Dong vd. 2021), antimikrobiyal (Karunakaran vd. 2018, Jovanović vd. 2021), antikarsinojenik (Muller vd. 2019), antiinflamatuvar (Boo 2019, Zhang vd. 2020), sitotoksik aktivite (Zhang vd. 2020) ve kardiyovasküler hastalıklar, kanser, diyabet ve oksidatif stresle ilişkili hastalıkların önlenmesi (Yasir vd. 2016, Im vd. 2021) gibi çeşitli etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (Şekil 2.5).



Şekil 2.5 Fenolik bileşiklerin biyolojik etkileri (Bolat vd. 2024'ten değiştirilerek).

Fenolik asitler, özellikle diyabet, kardiyovasküler bozukluklar, kanser ve nörodejeneratif problemler gibi çeşitli hastalık tedavilerinde tıbbi bileşikler olarak önemlidir (Sun vd. 2018a, Abotaleb vd. 2020). Gallik asit, birçok bitkide bulunan insan sağlığı ile ilişkili bir bileşiktir. Kanser önleyici, antibakteriyel, antiinflamatuvar ve antifungal aktivitelere sahip olduğu bildirilmiştir (Tan vd. 2022, Gong vd. 2023). Protokateşik asidin antiinflamatuvar, antifungal ve antioksidan gibi çeşitli biyoaktivitelere sahip olduğu bildirilmiştir (Sroka ve Cisowski 2003). Şiringik asit, antioksidan, antimikrobiyal, antiinflamatuvar, antikanser ve antidiyabetik etkiler gibi birçok değerli farmakolojik özelliğe sahiptir. Ayrıca, şiringik asitin kalp, karaciğer ve beyni koruduğu gösterilmiştir (Cikman vd. 2015, Güven vd. 2015, Cao vd. 2016a, Ham vd. 2016, Srinivasulu vd. 2018, Shahzad vd. 2019). Salisilik asit antiinflamatuvar, analjezik, antipiretik, antifungal ve antiseptik özellikler göstermektedir (Khadem ve Marles 2010). Hidroksibenzoik asitler, birçok hastalığın önlenmesinde etkilidir (Ogawa vd. 2017, Ossipov vd. 2022). Hidroksisinnamik asit türevleri, sebze, meyve ve tıbbi bitkilerde bulunan ve insan diyetinde yaygın olarak tüketilen önemli bir polifenol sınıfını oluşturmaktadır (Schroter vd. 2018, Yuan vd. 2022). Hidroksisinnamik asitler antioksidan kapasiteye önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır (Xiang vd. 2019). Hidroksisinnamik asitlerin başlıca temsilcileri arasında ferulik asit, kafeik asit ve sinapik asit bulunmaktadır (Chen vd. 2024). Hidroksisinnamik asitler bitkilerde sıklıkla serbest formdan ziyade glikozillenmiş türevler veya tartarik asit, şikimik asit ve kuinik asit esterleri gibi birleşik formlarda bulunmakta ve lipit oksidasyonunu inhibe ederek ve reaktif oksijen türlerini (ROT'lar) temizleyerek güçlü antioksidan aktiviteler göstermektedir (Teixeira vd. 2013). Ferulik asit (4-hidroksi-3-metoksisinnamik asit), yaşlanma karşıtı, iltihap giderici ve nöroprotektif etkiler gösteren terapötik potansiyeliyle yaygın olarak bilinen bir polifenoldür (Bao vd. 2019, Calabrese vd. 2021). Ferulik asit molekülü diyabet, kanser ve nörodejeneratif ve kalp hastalıkları gibi birçok hastalığın tedavisinde kanıtlanmış sonuçlara sahiptir (Pinheiro vd. 2022). Çok sayıda meyve ve sebzede, ayrıca tohum ve yapraklarda bol miktarda bulunmaktadır (Cao vd. 2020, Ali vd. 2021). Kafeik asit (3,4-dihidroksisinnamik asit), farklı bitkilerde önemli bir doğal antioksidan kaynağı olarak bilinmekte (Kfoury vd. 2019, Salsabila vd. 2020, Grodzicka vd. 2022) ve kanser tedavisinde kullanılmaktadır (Raviadaran vd.

2021, Tabakam vd. 2021). Yaygın olarak bulunan bir hidroksisinnamik asit olan sinapik asit, antioksidan özelliğiyle ilgili çok sayıda biyolojik aktivite göstermektedir (Von Danwitz vd. 2020, Kaur vd. 2021). *p*-kumarik asit, antioksidan ve antiinflamatuvar etkilere sahip bir metabolittir (Bal vd. 2022, Combes vd. 2022).

Bitki metabolizmasında tamamlayıcı bir rol oynayan **flavonoidler**, büyümeyi kolaylaştırmakta ve ayrıca koruyucu mekanizmalarda işlev görmektedir (Dias vd. 2021). Bununla birlikte, flavonoidler ROT aktivitesini düzenleyerek stres altındaki bitkilerde ROT oluşumunu azaltmada önemli bir işleve sahiptir. Bu nedenle, antioksidan, antiinflamatuvar ve kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu etkiler ve nöroprotektif, antikanser ve yaşlanma karşıtı roller de dahil olmak üzere insan sağlığını iyileştiren çeşitli potansiyel biyoaktif aktivitelere katkıda bulunmaktadır (Hussain vd. 2016, Rees vd. 2018, Bhosale vd. 2020, Bondonno vd. 2021, Luo vd. 2021). **Flavanoller** elma, kiraz, erik, kayısı ve çilek gibi birçok meyve ve özellikle meyve kabuklarında bol miktarda bulunmaktadır (Shen vd. 2022). Flavonollerin damar hastalığı riskini azalttığı ve antioksidan kapasite ile ilişkili yararlı etkiler gösterdiği bildirilmiştir (Iwashina vd. 2013). **Flavonoller**, bitki dokularının epidermal hücrelerinde zenginleştirilmekte ve DNA'yı korumak için bazı zararlı güneş dalga boylarını filtrelemektedir (Martínez-Lüscher vd. 2019). Flavonol bileşikleri arasında kamferol, kersetin, mirisetin, galangin vb. bulunmaktadır. Flavonoller çeşitli sebze ve meyvelerde bol miktarda bulunmaktadır (Duan vd. 2021).

İzoflavonoidler bitkilerde sınırlı bir dağılım göstermektedir (ul Islam vd. 2021). Bu bileşikler kanseri önleyebilir ve kardiyovasküler hastalıklar ve menopoz sağlığı üzerinde etki göstermektedir (Yeung ve Yu 2003). **Flavanonlar**, limon, üzüm ve portakal gibi turunçgillerde bulunan bir diğer önemli flavonoid sınıfıdır. Bu flavonoid sınıfının örnekleri arasında eriodiktiol, naringenin ve hesperitin bulunmaktadır (Iwashina vd. 2013). Naringenin, turunçgillerin en yaygın flavonoidlerinden biridir ve antiproliferatif (Wang ve Goodman 1999), antioksidan (Scalbert 1991) ve *in vitro* hafif östrojenik etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (Manthey ve Guthrie 2002). **Flavonlar** çiçek, meyve ve yapraklarda glikozitler olarak bulunmaktadır (Manach vd. 2004). **Antosiyaninler**, çiçek ve meyvelere genellikle kırmızı, mor ve mavi renkler veren bitki

pigmentleridir (Cruz vd. 2021). Antosiyaninler dışsal veya işsel antioksidanlar olarak hareket etmektedir. Farklı antosiyaninlerin ROT veya azot türlerinin temizlenmesi için farklı aktiviteleri bulunmaktadır (Soares vd. 2019). Antosiyaninler antioksidan etkinliğinin yanı sıra insanlarda kolesterolün parçalanması, görme keskinliği ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde önemli rol oynamaktadır (Teng vd. 2017, Zeng vd. 2020). Antiinflamatuvar, antiviral, antikanser ve antioksidan aktivitelere sahip olan **stilbenler** kozmetik malzeme, renklendirici madde ve diyet takviyeleri gibi çeşitli alanlarda kullanılmaktadır (Robb ve Stuart 2014, Brianceau vd. 2016, Choi vd. 2021). Bu bileşikler bitkiler tarafından abiyotik veya biyotik stres durumlarına yanıt olarak sentezlenmektedir (Benbouguerra vd. 2021). Çoğu stilben bileşiği patojen veya otçul saldırısına yanıt olarak fitoaleksinler gibi davranarak antimikrobiyal özellikler göstermektedir (Guerrero-Solao vd. 2020). **Tanenler** iltihap giderici, kanser önleyici, antialerjik (Ghosh 2015), antimikrobiyal (Muthukumar ve Mahadevan 1981) ve antiviral (Ashok ve Upadhyaya 2012) gibi biyolojik özellikler göstermektedir. Antitümör, antibakteriyel, antioksidan ve antiviral aktiviteler gibi farklı biyolojik aktivitelere sahip olan **lignanlar** genellikle doğada dağılmış durumdadır ve çoğunlukla bitkilerin ksileminde bulunmaktadır (Tannous vd. 2020, Torres-Moreno vd. 2022). Tanenler iltihap giderici, kanser önleyici, antialerjik (Ghosh 2015), antimikrobiyal (Muthukumar ve Mahadevan 1981) ve antiviral (Ashok ve Upadhyaya 2012) gibi biyolojik özellikler göstermektedir.  nemli bir doğal bileşik grubu olan kumarinler hem kozmetikde hem de gıdalarda katkı maddesi olarak kullanılmaktadır (Bezerra vd. 2022). Kumarinlerin antibakteriyel, antifungal antikanser, antioksidan, antiinflamatuvar, antikoagülan, analjezik ve anti-alzheimer hastalığı (AD) aktivitelerine sahip olduğu bildirilmiştir (Nofal vd. 2000, Alagesan vd. 2019, Cakmakci vd. 2022).

Daha önce sekonder metabolitlerin (SM'ler) terapötik özellikleri bilinmediği için atık ürünler olarak kabul edilirken, günümüzde terapötik rolleriyle birlikte doğal ilaçlar, allelopatik ajanlar, antikanser ajanları, antibiyotikler, tatlandırıcı maddeler, parf mleyici madde, pigmentler, sinyal molekülleri, UV koruyucuları vb. olarak bilinen etkileri nedeniyle insan sağlığında sayısız işlevlere sahip olduğu bilinmektedir (Anwar vd. 2019, Takshak ve Agrawal 2019, Erb ve Kliebenstein 2020). Bitki SM'leri insan sağlığı için hayati bir öneme sahiptir ve birçok farmasötik ilacın temelini oluşurmaktadır.

Mevcut ilaçların %25'inden fazlası bitki SM'lerinden geliştirilmiştir (Hamilton 2004). Sentetik ve biyo-ekolojik temelli ilaçların büyük ölçüde yayılmasına rağmen, bitkiler hala en önemli ilaç kaynaklarından biridir ve milyonlarca insan tedavileri için bitkisel kaynaklı ilaçlara bağımlıdır (Cragg ve Newman 2013, Sewell ve Rafieian-Kopaei 2014). Eski zamanlardan beri, dünya nüfusunun yarısından fazlası farklı hastalıkların tedavisi için tıbbi bitkileri kullanmaktadır (Mongalo vd. 2016).

Campanula cinsinin türleri geleneksel tıpta larenjit, kabızlık, siğiller, bademcik iltihabı ve bronşit tedavisinde kullanılmıştır (Benli vd. 2008). Ayrıca, antialerjik, spazmolitik, antiflojistik, antioksidan ve antiviral özelliklere sahiptirler (Okinaka vd. 2003, Morton vd. 1977, Assiri vd. 2014, Jaradat ve Abulhasan 2015). Akciğer ve kalp problemlerinin tedavisi için taze kökler çiğnenmiş ve infüzyonları kulak iltihapları için kullanılmıştır. Bitki kaynatma, ağrılı gözlerin tedavisinde kullanılmıştır (Pieroni 2000). Türkiye'de çan çiçeği olarak adlandırılan *Campanula* türleri yaraları iyileştirmek ve iltihabi hastalıkları tedavi etmek için kullanılmıştır. *Campanula* türleri kusturucu olarak kullanılmakta ve uyarıcı, antibakteriyel, antinosiseptif, sitotoksik, antiviral, spazmolitik, antiflojistik, antialerjik, canlandırıcı ve antioksidan özellikler göstermektedir (Dumlu vd. 2008).

Türkiye ve Kafkasya dahil olmak üzere Doğu Akdeniz Bölgesinde doğal olarak yetişen *Campanula* türlerinin genç yaprakları Türkiye'nin Manisa yöresinde sebze olarak tüketilirken; İtalya'da bu türler salata veya çorba olarak başka bitkilerle karışım halinde gıda amaçlı tüketilmektedir (Roquet vd. 2009, Alcitepe 2011, Guarrera ve Savo 2016, Targan vd. 2018). Güney İtalya'da *C. dichotoma* L.'nin çiçekleri bronşit tedavisinde (Scherrer vd. 2005), *C. rapunculus* L. bitkisinin İtalya'nın Batı Riviera bölgesinde sebze olarak salata yapımında kullanıldığı tespit edilmiştir (Cornara vd. 2009). Katalonya'da yerel halkın *C. trachelium* L.'un toprak üstü kısımlarını dekoksiyon şeklinde vazotonik ve diüretik olarak kullandığı belirtilmiştir (Rigat vd. 2007). *C. rapunculus* L. ülkemizde yara iyileştirici ve kabızlık tedavisinde kullanılmaktadır (Baytop 1984). *C. glomerata* L. genç evrelerinde Türkiye'nin Doğu Anadolu Bölgesinde sebze olarak kullanılmaktadır. *C. rapunculus* L. kök ve yaprakları eskiden midevi, süt artırıcı ve taş düşürücü olarak kullanılmıştır. *C. trachelium* L. kökleri ve genç sürgünleri tüketilmektedir (Baytop 1994). Elazığ'da *C. sclerotricha* Boiss. toprak üstü kısımlarının dekoksiyonu içilerek

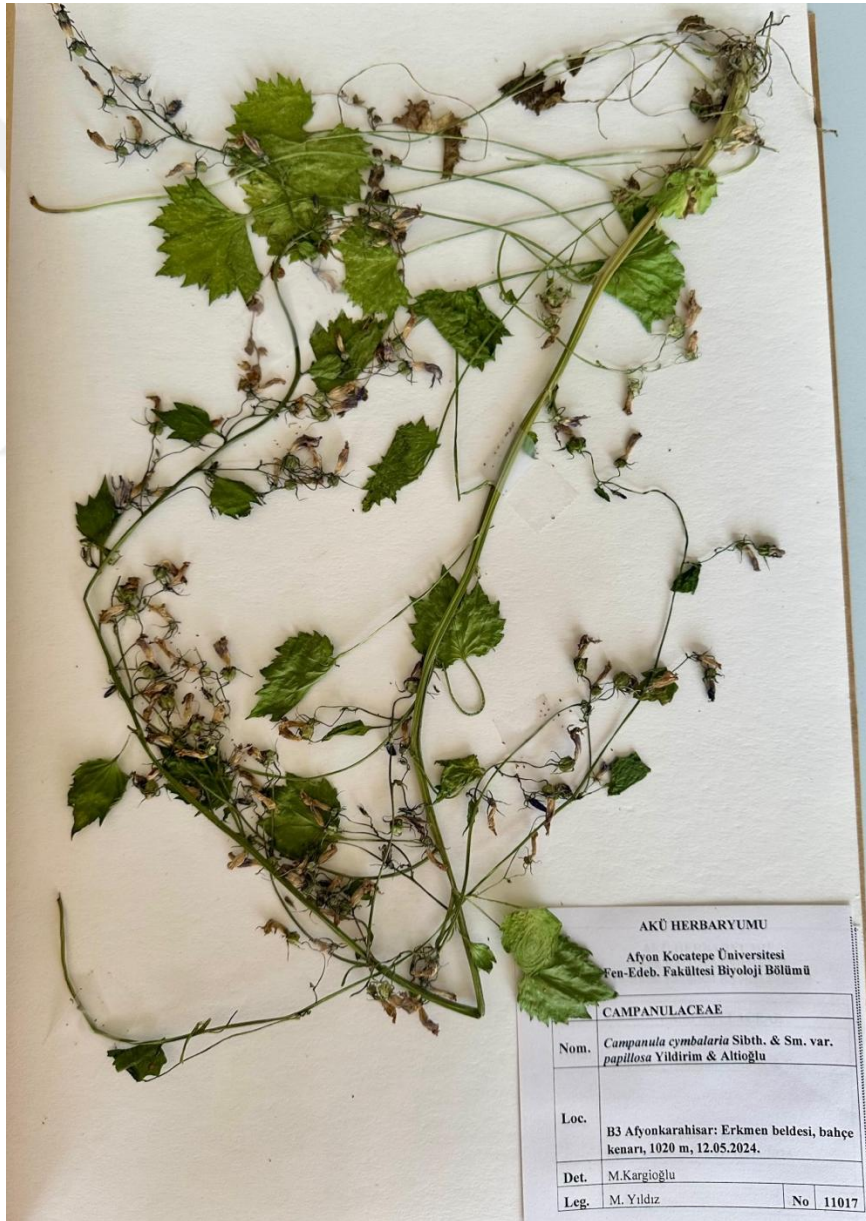
diüretik olarak kullanılmaktadır (Hayta vd. 2014). Manisa'nın Sarıgöl ilçesinde *C. lyrata* türünün çiçekli toprak üstü kısımlarının infüzyonu içilerek bronşit tedavisinde geleneksel olarak kullanılmaktadır (Sargın vd. 2015).



3. MATERİYAL ve METOT

3.1 Bitki Materyali

Campanula cymbalaria Sibth. & Sm. var. *papillosa* türüne ait yaprak ve çiçek dokularına ait doku örnekleri Afyonkarahisar ili Çakırköy mahallesinden Haziran 2024'te toplanmış ve teşhis edilmiştir (Şekil 3.1 ve 3.2). Dokular oda sıcaklığında güneş almayan ortamda kurutulmuş ve kahve değirmeni kullanılarak toz haline getirilmiştir.



Şekil 3.1 *Campanula cymbalaria* var. *papillosa* türünün genel görünüşü.



Şekil 3.2 *Campanula cymbalaria* var. *papillosa* türünün papillalı ovaryumu.

3.2 Bitki Dokularından Metanol Ekstraktlarının Hazırlanması

Campanula cymbalaria var. *papillosa*'nın toz haline getirilmiş yaprak ve çiçek dokularından 2'şer gram ağız kapaklı cam şişelere alınmış ve şişelere 20 mL MetOH ilave edilmiştir. Karışım 15 dakika çalkalayıcıda tutulmuştur (del Bano vd. 2003). Elde edilen karışım +4°C'de 24 saat inkübe edilmiş ve filtre kağıdı kullanılarak süzölmüştür. Elde edilen süzöntü vakumlu evaporatörde (+50°C'de) kurutulmuş ve kullanılıncaya kadar +4°C'de saklanmıştır (del Bano vd. 2003).

3.3 LC–MS/MS ile Fenolik Bileşenlerin Belirlenmesi

Campanula cymbalaria var. *papillosa*'nın yaprak ve çiçek dokularından elde edilen MetOH ekstraktları içerisinde bulunan fenolik bileşiklerin içerik analizleri, Yılmaz (2020) tarafından geliştirilen ve validasyon çalışmaları yapılmış LC–MS/MS metodu ile gerçekleştirilmiştir.

Yaprak ve çiçek dokularından fenolik bileşiklerin ekstraksiyonu için ideal çözücü olarak MetOH seçilmiştir. Kuru ekstraktlara ferulik asit D3 (20 mg/L), rutin D3 (1 mg/L) ve kersetin D3 (5 mg/L) eklenmiş, MetOH ile 1000 mg/L'ye kadar seyreltilmiş ve LC–MS/MS analizinden önce 0,2 µm'lik şırınga filtresinden süzölmüştür.

Analitik yöntemi geliştirmek için 53 doğal fenolik bileşiğin ve 3 izotop etiketli fenolik bileşiğin (dahili standartlar olarak kullanılan) otantik standartları kullanılmıştır. 54 standart bileşiğin (IS'ler dahil) 1000 mg/L ana stok çözeltileri, satın alınan katı formlarının metanolde çözölmesiyle hazırlanmıştır. İstisnai olarak, epikateşin ve epigallokateşin standartlarının ana stok çözeltileri 500 mg/L konsantrasyonda hazırlanmıştır. Ayrıca, işlemi kolaylaştırmak için 53 fenolik standardın orta stok çözeltileri hazırlanmıştır. Ferulik asit D3, rutin D3 ve kersetin D3, sırasıyla flavonoid olmayan bileşiklerin, flavonoid glikozitlerin ve flavonoid aglikonların kantifikasyonu için izotop etiketli dahili standartlar olarak kullanılmıştır. Kalibrasyon eğrisini çizmek için 53 fenolik standart ve 3 IS'nin bir karışımını içeren sekiz kalibrasyon seviyesi hazırlanmıştır. Her kalibrasyon seviyesine ve analiz edilen her doku örneğine ferulik asit D3 (20 mg/L), rutin D3 (1 mg/L) ve kersetin D3 (5 mg/L) eklenmiştir.

Elli üç fitokimyasal maddenin (14 flavonoid aglikon, 1 biflavonoid, 13 flavonoid glikozit, 20 fenolik asit, 3 fenolik aldehit, 1 stilbenoid glikozit ve 1 benzopiron) miktarsal analizi için Shimadzu–Nexera model UHPLC cihazına bağlı tandem kütle spektrometresi kullanılmıştır. Kullanılan ters faz UHPLC sistemi bir oto örnekleyci (SIL–30AC model), bir kolon fırını (CTO–10ASvp model), gradient pompa sistemi (LC–30AD model) ve bir degazer (DGU–20A3R model) bileşenlerinden oluşmaktadır. Kromatografik ayırım Agilent Poroshell 120 EC–C18 model (150 mm×2.1 mm, 2.7 µm) bir kolon kullanılarak gerçekteştirilmiştir. Kolon sıcaklığı 40°C'ye ayarlanmıştır. Elüsyon gradiyenti mobil faz A (ultra saf su + 5 mM amonyum format %0.1 formik asit) ve mobil faz B (MetOH + 5 mM amonyum format + %0.1 formik asit)'den oluşmuştur. Gradiyent elüsyon profili: %20–100 B (0–25 dakika), %100 B (25–35 dakika), %20 B (35–45 dakika) şeklinde kullanılmıştır. Ayrıca mobil faz akış hızı ve enjeksiyon hacmi sırasıyla 0.5 mL/dakika ve 5 µL olarak belirlenmiştir. LC–MS/MS sisteminin kütle spektrometre dedeksiyonu için hem pozitif hem de negatif modda çalışan bir elektrosprey iyonlaşma kaynağı ile donanmış Shimadzu LC–MS8040 model sıralı kütle spektrometresi kullanılmıştır. LC–ESI–MS/MS verileri Lab Solutions yazılımı (Shimadzu) ile alınarak işlenmiştir. Fitokimyasalların kantitasyonu için MRM (Multiple Reaction Monitoring/Çoklu Reaksiyon Görüntölleme) modu kullanılmıştır. MRM metodu, belirli ana iyon–parçalanma iyonu geçişlerinin taranmasına dayalı olarak

fitokimyasalların seçici olarak tespit edilip miktersal tayininin yapılması için optimize edilmiştir. Optimum fitokimyasal fragmentasyonu ve arzulanan parçalanma iyonlarının maksimal geçişini elde etmek için çarpışma enerjileri (CE) optimize edilmiştir. Uygulanan MS çalışma şartları: Kurutucu gaz (N₂) akışı 15 L/dakika; nebulizer gaz (N₂) akışı 3 L/dakika; DL sıcaklığı 250°C; ısıtıcı blok sıcaklığı 400°C ve arayüz sıcaklığı 350°C olarak belirlenmiştir.

3.4 Toplam Fenolik Madde Miktarının Belirlenmesi

Toplam fenolik madde miktarı Folin-Ciocalteu kolorimetrik yöntemi ile belirlenmiştir (Singleton ve Rossi 1965). Kontrol ve uygulamalara ait ekstrakt çözeltilerinden (1 mg/mL) 100 µL vidalı kapaklı cam deney tüplerine aktarılmış ve üzerine sırasıyla 2,4 mL dH₂O, 200 µL Folin-Ciocalteu ayırıcı, 600 µL sodyum karbonat (%20 Na₂CO₃) ve 700 µL dH₂O eklenerek vortekslenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında ve karanlıkta 2 saat inkübe edildikten sonra 760 nm dalga boyunda absorbens değerleri ölçülmüştür. Sonuçlar gallik asit (1, 0.5, 0.25, 0.125 ve 0.0625 mg/mL metanolde) ile elde edilen kalibrasyon eğrisi kullanılarak hesaplanmış ve gallik asit eşdeğeri (mg GAE/g ekstre) olarak belirtilmiştir.

3.5 Toplam Flavonoid Madde Miktarının Belirlenmesi

Toplam flavonoid madde miktarı alüminyum klorür kolorimetrik yöntemi ile belirlenmiştir (Pourmorad vd. 2006). Ekstrakt çözeltilerinden (1 mg/mL) 1000 µL ağızlı vidalı kapaklı deney tüplerine alınmış ve üzerlerine sırasıyla 200 µL %10 alüminyum klorür (AlCl₃) ve 200 µL 1 M potasyum asetat (CH₃CO₂K) ilave edilmiştir. Reaksiyon karışımları oda sıcaklığında ve karanlıkta 30 dakika inkübe edildikten sonra 415 nm dalga boyunda absorbens değerleri belirlenmiştir. Sonuçlar kersetin (10–50 µg/mL) ile elde edilen kalibrasyon eğrisinden hesaplanmış ve kersetin (Q) eşdeğeri olarak (mg QE/g ekstre) belirlenmiştir.

3.6 Antioksidan Kapasitelerinin Belirlenmesi

3.6.1 Toplam Antioksidan Kapasitenin Belirlenmesi

Toplam antioksidan aktivite fosfomolibdenyum yöntemi ile belirlenmiştir (Prieto vd. 1999). Ekstre çözeltileri (1 mg/mL) ve standart askorbik asit (AsA) çözeltilerinden 400 µL ağzı vidalı kapaklı cam tüplere alınmış ve üzerlerine 4 mL ayıraç çözeltisi (0.6 M sülfürik asit, 28 mM sodyum fosfat ve 4 mM amonyum molibdat) eklenerek vortekslenmiştir. Karışım 90 dakika süresince 95°C’de inkübe edilmiştir. Oluşan yeşil renkli karışımın absorbans değeri 695 nm’de ölçülmüştür. Sonuçlar askorbik asit (AsA) ile elde edilen kalibrasyon eğrisinden hesaplanmış ve askorbik asit eşdeğeri (µg AAE/mg ekstre) olarak ifade edilmiştir.

3.6.2 DPPH Antiradikal Aktivitenin Belirlenmesi

Ekstraktların antiradikal aktivite DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) yöntemine göre belirlenmiştir (Lee vd. 1998). 80 µL ekstre çözeltileri (0,1–2 mg/mL) deney tüplerine alınmış ve üzerlerine 2000 µL DPPH çözeltisi (0.1 mM) eklenmiştir. 0.0098 g DPPH ışık geçirmeyen amber şişede 250 mL MetOH kullanılarak hazırlanmış ve 1 saat karanlıkta bekletilmiştir. Karışım vorteksledikten sonra oda sıcaklığında 30 dakika karanlıkta inkübe edilmiştir. Karışımların absorbans (A) değerleri 517 nm’de belirlenmiştir. Ekstrelerin serbest radikal temizleme kapasitesi DPPH absorpsiyonunun % inhibisyonu olarak aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmıştır.

$$\text{Antiradikal aktivite (\% İnhibisyon)} = \frac{1 - A_{\text{Ekstrakt çözeltisi}}}{A_{\text{Kontrol çözeltisi}}} \times 100$$

3.6.3 ABTS⁺ Antiradikal Aktivitenin Belirlenmesi

Antiradikal 2,2'-azinobis-(3-etilenbenzotiazolin)-6-sülfonik asit (ABTS) aktivitesi Arnao vd. (2001)'in yöntemine göre belirlenmiştir. Stok çözeltiler 7 mM ABTS⁺ çözeltisi (0.019 g ABTS + 5 mL dH₂O) ve 2.45 mM amonyum persülfat çözeltisi (0.014

g APS + 25 mL dH₂O) olacak şekilde hazırlanmıştır. Daha sonra çalışma çözeltisi, iki stok çözeltinin eşit miktarlarda (5'er mL) karıştırılması ve karanlıkta oda sıcaklığında gece boyunca inkübe edilmesi ile hazırlanmıştır. Daha sonra, 734 nm'de 1.0 birimlik bir absorbans elde etmek için 1 mL ABTS⁺ çözeltisi 40 mL MetOH ile karıştırılmasıyla 1:40 oranında seyreltilmiştir. Ekstraktlardan (1 mg/mL) 100 µL alınarak üzerine 1.900 µL ABTS⁺ çözeltisi eklenmiş ve 60 dakika boyunca karanlıkta inkübe edilmiştir. Standart trolox çözeltisi (0.05 mg/mL) için de aynı işlem gerçekleştirilmiştir. Daha sonra örneklerin absorbansı 734 nm'de ölçülmüştür. Sonuçlar aşağıdaki formül kullanılarak mg TE/g ekstrakt olarak ifade edilmiştir:

$$TEAC = 100 \times \frac{(A_{\text{Kontrol}} - A_{\text{Örnek}})}{(A_{\text{Kontrol}} - A_{\text{Trolox}})} / \text{Örnek derişimi}$$

3.6.4 Demir İyonu İndirgeyici Antioksidan Potansiyeli (FRAP) Testi

Ekstraktların demir iyonu indirgeyici antioksidan potansiyeli, [Fe (III) (TPTZ)₂]⁺³, in antioksidan tarafından [Fe (II) (TPTZ)₂]⁺², ye indirgenmesine dayanan yöntemine göre yapılmıştır (Tuberoso vd. 2010). FRAP testinde oksidan olarak bir Fe (III) tuzu olan [Fe (III) (TPTZ)₂]⁺³ kullanılmıştır. 60 µL ekstrakt çözeltisi (0.5 mg/mL) 1800 µL FRAP ayırıcı ile karıştırılmış, 10 dakika 37°C'de inkübe edilmiş ve absorbansı 593 nm'de ölçülmüştür. Standart olarak kullanılan troloks (0, 50, 100, 250, 500 ve 750 µM) çözeltisi de 1800 µL FRAP ayırıcı ile karıştırılmış, 10 dakika 37°C'de inkübe edilmiş ve absorbansı 593 nm'de ölçülmüştür. Sonuçlar troloks (T) eşdeğeri (µg TE/mg ekstre) olarak ifade edilmiştir.

3.6.5 Bakır (II) İyonu İndirgeyici Antioksidan Kapasite (CUPRAC) Testi

Ekstraktların bakır (II) iyonu indirgeyici antioksidan kapasitesi, Cu⁺² indirgeme kapasitesine dayanan toplam antioksidan kapasite ölçüm yöntemine göre belirlenmiştir (Apak vd. 2006). 10 mM CuCl₂, 7,5 mM neokuproin (2,9-dimetil-1,10-fenantrolin) ve 1 mM amonyum asetat tampon (pH 7.0) çözeltilerinin her birinden 1'er mL alınarak üzerine 100 µL ekstrakt çözeltisi (1 mg/mL) ve 1000 µL dH₂O eklenerek karıştırılmıştır.

Karışım oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildikten sonra absorbansı 450 nm’de belirlenmiştir. İşlem standart olarak kullanılan troloks (1 mM) çözeltisi için de tekrarlanmıştır. Ekstrelerin ve standardın bakır iyonu indirgeyici kapasiteleri, troloks bileşiğinin molar absorplama katsayısı ($\epsilon = 16.700 \text{ L mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) kullanılarak belirlenmiş ve birimi mM TE/mg ekstre olarak ifade edilmiştir.

3.7 İstatistiki Analizler

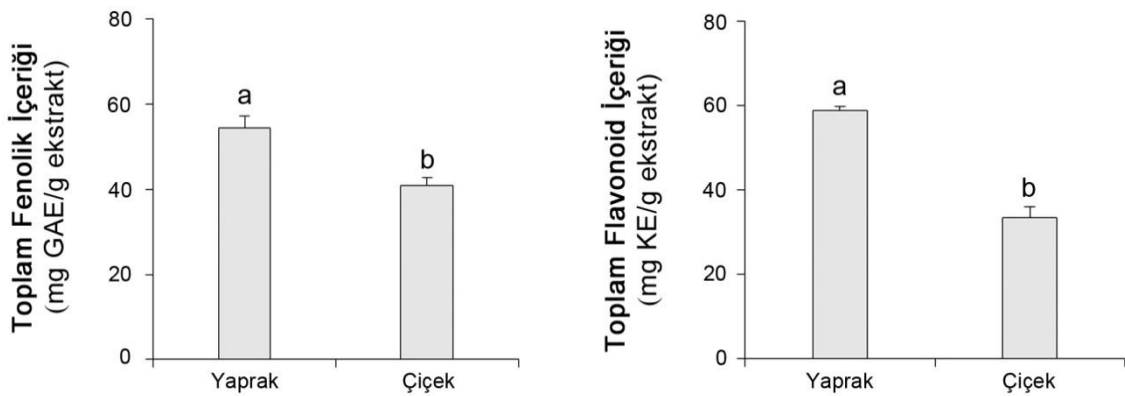
Analizlerden elde edilen veriler SPSS paket programı (SPSS ver. 22, Chicago, IL, USA) kullanılarak analiz edilmiştir. Analizlerden elde edilen ortalamalar arasındaki önemli farklılıklar Student's t–testine ile belirlenmiştir ($P<0.05$).

4. BULGULAR

Campanula cymbalaria var. *papillosa* bitkisinin yaprak ve çiçek dokularından MetOH ekstraktları elde edilmiştir. MetOH ekstraktlarında toplam fenolik ve flavanoid içeriği, antioksidan kapasite ve fenolik asit kompozisyonu değerlendirilmiştir.

4.1 Toplam Fenolik ve Flavanoid Madde İçeriği

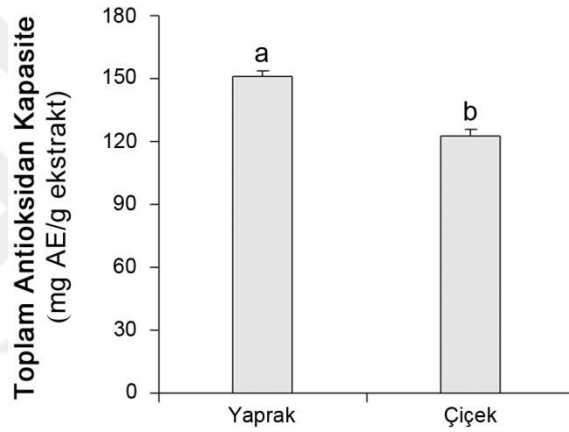
Campanula cymbalaria var. *papillosa* bitkisine ait yaprak ve çiçek dokularından elde edilen metanol ekstresinin toplam fenolik madde miktarı gallik asit (1, 0.5, 0.25, 0.125 ve 0.0625 mg/mL metanolde) ile elde edilen kalibrasyon eğrisi kullanılarak hesaplanmış ve gallik asit eşdeğeri (mg GAE/g ekstre) olarak belirlenmiştir (Şekil 4.1). Toplam flavonoid madde miktarı ise kersetin (10–50 µg/mL) ile elde edilen kalibrasyon eğrisinden hesaplanarak, kersetin (Q) eşdeğeri olarak (mg QE/g ekstre) belirlenmiştir. Bulgularımıza göre, yaprak dokusundan elde edilen metanol ekstresinde toplam fenolik madde miktarı 54.39 ± 2.84 mg GAE/g, çiçek dokusundan elde edilen metanol ekstresinde toplam fenolik madde miktarı ise 40.80 ± 1.87 mg GAE/g olarak belirlenmiştir. Toplam flavonoid madde miktarı ise yaprak dokusundan elde edilen metanol ekstresinde 58.89 ± 0.89 mg QE/g, çiçek dokusundan elde edilen metanol ekstresinde ise 33.54 ± 2.49 mg QE/g olarak belirlenmiştir (Şekil 4.1).



Şekil 4.1 *C. cymbalaria* var. *papillosa* bitkisinin yaprak ve çiçek dokularına ait MetOH ekstraktlarının toplam fenolik ve flavonoid madde içerikleri. Farklı harfler (a–b), Student's t–testine göre ortalamalar arasındaki önemli düzeydeki farklılıkları göstermektedir ($P < 0.05$).

4.2 Toplam Antioksidan Kapasite

Campanula cymbalaria var. *papillosa* bitkisine ait yaprak ve çiçek dokularından elde edilen metanol ekstresinin toplam antioksidan kapasitesi askorbik asit (AsA) ile elde edilen kalibrasyon eğrisinden hesaplanmış ve askorbik asit eşdeğeri ($\mu\text{g AE/mg}$ ekstre) olarak ifade edilmiştir. Bulgularımıza göre, yaprak dokusundan elde edilen metanol ekstresinde toplam antioksidan kapasitesi 150.98 ± 2.79 mg AE/g, çiçek dokusundan elde edilen metanol ekstresinde toplam antioksidan kapasitesi ise 122.83 ± 3.17 mg AE/g olarak belirlenmiştir (Şekil 4.2).

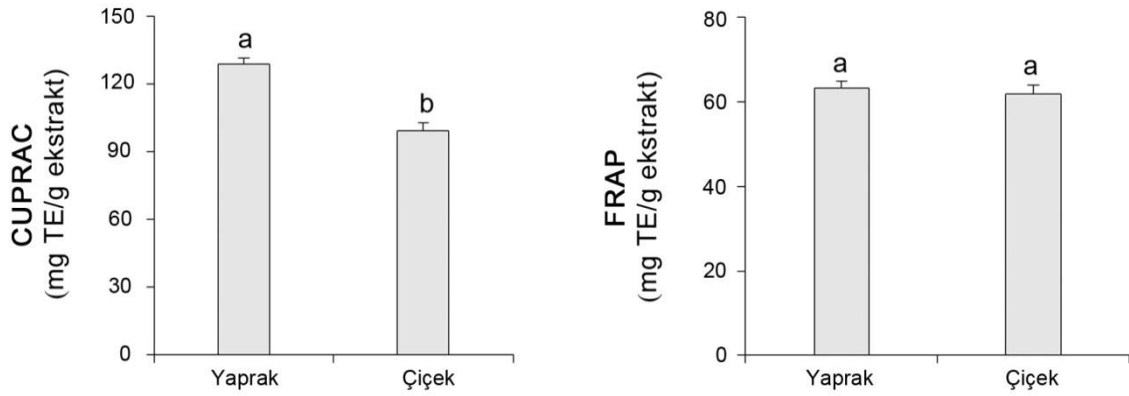


Şekil 4.2 *C. cymbalaria* var. *papillosa* bitkisinin yaprak ve çiçek dokularına ait MetOH ekstraktlarının toplam antioksidan kapasitesi. Farklı harfler (a–b), Student's t–testine göre ortalamalar arasındaki önemli düzeydeki farklılıkları göstermektedir ($P < 0.05$).

4.3 Bakır ve Demir İyonu İndirgeyici Antioksidan Kapasite

Campanula cymbalaria var. *papillosa* bitkisine ait yaprak ve çiçek dokularından elde edilen metanol ekstrelerinin ve standardın bakır iyonu indirgeyici kapasiteleri, troloks bileşiğinin molar absorplama katsayısı ($\epsilon = 16.700 \text{ L mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) kullanılarak belirlenmiş ve birimi mM TE/mg ekstre olarak ifade edilmiştir. Metanol ekstrelerinin demir iyonu indirgeyici antioksidan potansiyeli, $[\text{Fe (III) (TPTZ)}_2]^{3+}$ 'in antioksidan tarafından $[\text{Fe (II) (TPTZ)}_2]^{2+}$ 'ye indirgenmesine dayanan yöntemle göre yapılarak, troloks (T) eşdeğeri ($\mu\text{g TE/mg}$ ekstre) olarak ifade edilmiştir. Bulgularımıza göre, yaprak dokusundan elde edilen metanol ekstresinde bakır iyonu indirgeyici kapasitesi 128.73 ± 2.70 mg TE/g, çiçek dokusundan elde edilen metanol ekstresinde bakır iyonu

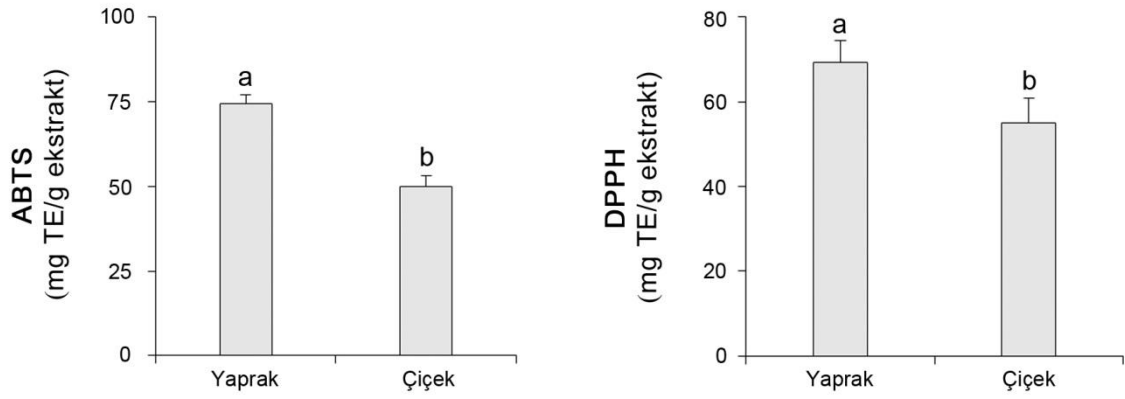
indirgeyici kapasitesi ise 99.18 ± 3.63 mg TE/g olarak belirlenmiştir. Demir iyonu indirgeyici antioksidan potansiyeli yaprak dokusundan elde edilen metanol ekstresinde 63.24 ± 1.58 mg TE/g, çiçek dokusundan elde edilen metanol ekstresinde ise 61.79 ± 2.26 mg TE/g olarak belirlenmiştir. Yaprak ve çiçek MetOH ekstraktlarında bakır iyonu indirgeyici antioksidan kapasitesi (CUPRAC) ve demir indirgeyici antioksidan potansiyeli (FRAP) Şekil 4.3'de verilmiştir.



Şekil 4.3 *C. cymbalaria* var. *papillosa* bitkisinin yaprak ve çiçek dokularına ait MetOH ekstraktlarının bakır (CUPRAC) ve demir (FRAP) iyonu indirgeyici antioksidan kapasiteleri. Farklı harfler (a–b), Student's t-testine göre ortalamalar arasındaki önemli düzeydeki farklılıkları göstermektedir ($P < 0.05$).

4.4 Serbest Radikal Süpürücü Aktivite

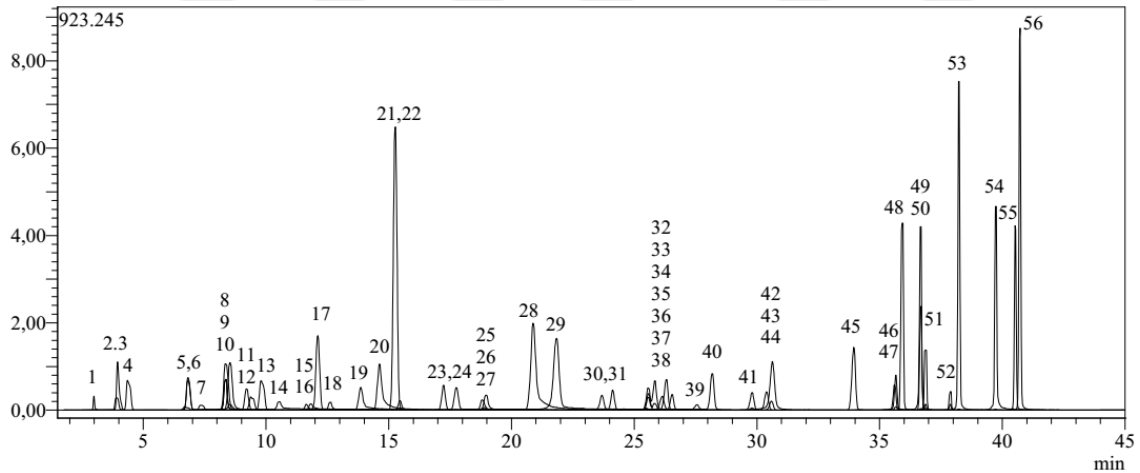
Campanula cymbalaria var. *papillosa* bitkisine ait yaprak ve çiçek dokularından elde edilen metanol ekstrelerinin ABTS+ ve DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) antiradikal aktiviteleri belirlenmiş ve Trolox eşdeğeri (mg TE/g ekstrakt) olarak ifade edilmiştir. Bulgularımıza göre, yaprak dokusundan elde edilen metanol ekstresinde ABTS+ antiradikal aktivite 74.39 ± 2.67 mg TE/g, çiçek dokusundan elde edilen metanol ekstresinde ise 50.03 ± 3.07 mg TE/g olarak belirlenmiştir. Yaprak dokusundan elde edilen metanol ekstresinde DPPH yöntemi ile belirlenen antiradikal aktivite 69.39 ± 5.02 mg TE/g, çiçek dokusundan elde edilen metanol ekstresinde ise 54.99 ± 5.95 mg TE/g olarak belirlenmiştir (Şekil 4.4).



Şekil 4.4 *C. cymbalaria* var. *papillosa* bitkisinin yaprak ve çiçek dokularına ait MetOH ekstraktlarının ABTS ve DPPH radikali indirgeme potansiyelleri. Farklı harfler (a–b), Student's t–testine göre ortalamalar arasındaki önemli düzeydeki farklılıkları göstermektedir ($P < 0.05$).

4.5 Fenolik Asit Kompozisyonu

Yaprak ve çiçek MetOH ekstraktlarının LC–MS/MS ile fenolik asit kompozisyonu Şekil 4.5 ve Çizelge 4.1'de verilmiştir.



Şekil 4.5 *C. cymbalaria* var. *papillosa* bitkisinin yaprak ve çiçek dokularına ait MetOH ekstraktlarının LC–MS/MS ile fenolik asit kompozisyonu

Yaprak ve çiçek MetOH ekstraktlarının LC–MS/MS ile fenolik asit kompozisyonu Çizelge 4.1'de verilmiştir. Yaprak ve çiçek ekstraktlarında en baskın bileşik kuinik asit olarak belirlenmiş ve çiçek dokusunda daha yüksek miktarda tespit edilmiştir. Bununla birlikte, kuinik asiti yaprak dokularında sinarozid (19.6 mg/g), kozmosin (6.1 mg/g) ve klorojenik asit (1.7 mg/g) takip ederken; çiçek dokularında sırasıyla siranozit (11.9

mg/g), kozmosin (9.8 mg/g), izokuersitrin (5.7 mg/g) ve protokatekuik asit (1.6 mg/g) takip etmiştir. Krisin sadece yaprak ekstraktlarında belirlenirken; tannik asit, astragalin, kersetin, naringenin, hesperetin ve kamferol sadece çiçek ekstraktlarında belirlenmiştir (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1 *Campanula cymbalaria* var. *papillosa* bitkisinin yaprak ve çiçek dokularının MetOH ekstraktlarında fenolik asit bileşiklerinin kompozisyonu

Fenolik asit bileşikleri	Yaprak	Çiçek
Kuik asit	38.3 ± 1.42	54.4 ± 2.02
Fumarik asit	ND	ND
Akonitik asit	ND	ND
Gallik asit	0.07 ± 0.00	0.15 ± 0.00
Epigallokateşin	ND	ND
Protokatekuik asit	0.34 ± 0.01	1.6 ± 0.05
Kateşin	ND	ND
Gentisik asit	ND	ND
Klorojenik asit	1.7 ± 0.03	0.64 ± 0.01
Protokatekuik aldehit	0.07 ± 0.00	0.06 ± 0.00
Tannik asit	ND	0.06 ± 0.00
Epigallokateşin gallat	ND	ND
Sinarin	ND	ND
4-OH benzoik asit	ND	ND
Epikateşin	ND	ND
Vanilik asit	ND	ND
Kafeik asit	0.75 ± 0.01	0.55 ± 0.00
Şiringik asit	ND	ND
Vanilin	ND	ND
Şiringik aldehit	ND	ND
Daidzin	ND	ND
Epikateşin gallat	ND	ND
Piseid	ND	ND
p-kumarik asit	0.1 ± 0.00	0.92 ± 0.01
Ferulik asit-D3-IS	NA	NA
Ferulik asit	ND	ND

Çizelge 4.1 Devamı

Fenolik asit bileşikleri	Yaprak	Çiçek
Sinapik asit	ND	ND
Kumarin	ND	ND
Salisilik asit	0.06 ± 0.00	0.01 ± 0.00
Sinarozid	19.6 ± 0.71	11.9 ± 0.43
Mikelianin	ND	ND
Rutin-D3-IS	NA	NA
Rutin	0.07 ± 0.00	0.05 ± 0.00
İzokuersitrin	0.04 ± 0.02	5.7 ± 0.12
Hesperidin	0.05 ± 0.03	0.03 ± 0.00
o-kumarik asit	ND	ND
Genistin	ND	ND
Rosmarinik asit	ND	ND
Ellagik asit	ND	ND
Kozmosin	6.1 ± 0.05	9.8 ± 0.08
Kuersitrin	ND	ND
Astragalin	ND	0.18 ± 0.00
Nikotiflorin	ND	ND
Fisetin	ND	ND
Daidzein	ND	ND
Kersetin-D3-IS	NA	NA
Kersetin	ND	0.84 ± 0.01
Naringenin	ND	0.01 ± 0.00
Hesperetin	ND	0.05 ± 0.00
Luteolin	0.10 ± 0.00	0.33 ± 0.01
Genistein	ND	ND
Kamferol	ND	0.02 ± 0.00
Apigenin	0.03 ± 0.00	0.44 ± 0.01
Amentoflavon	ND	ND
Krisin	0.003 ± 0.00	ND
Akasetin	0.005 ± 0.00	0.003 ± 0.00

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Fenolik bileşikler sağlık yararları nedeniyle bitkilerde en sık araştırılan fitokimyasallardır. Ayrıca, fenolik bileşikler antikanserojen, antioksidatif, antiinflamatuvar ve antimutajenik aktiviteler gibi çeşitli biyolojik aktivitelere sahip olduğu için kozmetik, nutrasötik ve farmasötik uygulamalarında kullanılmaktadır (Panche vd. 2016). Etnobotanik çalışmalar, farklı *Campanula* türlerinin Türkiye ve dünyada sebze olarak tüketildiğini ve çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanıldığını ortaya koymuştur (Hayta vd. 2014, Sargin vd. 2015, Dalar 2018). *Campanula* türlerinin flavonoid ve flavonoid türevi bileşenler, antosiyaninler, kumarinler, fenolik asitler, triterpenler, polisakkaritler, poliasetilenler, steroller, uçucu yağlar ve yağ asitleri içerdiği ve antiinflamatuvar, antiflojistik, antioksidan, antimikrobiyal, antitirozinaz, antiamilaz aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (Jaradat ve Abualhasan 2015, Hürkul ve Köroğlu 2019, Sarikurkcu vd. 2021). Fenolik bileşikler doğal antioksidanların en önemli grubunu oluşturmakta ve antioksidan aktivite ile doğrudan ilişkilendirilmektedir (Ghasemzadeh ve Ghasemzadeh 2011). Serbest radikalleri uzaklaştırma, singlet oksijen oluşumunu önleme veya azaltma ve metal iyonlarıyla bileşikler oluşturma (metal şelasyonu) gibi özellikler fenolik bileşiklere antioksidan aktivite yeteneği sağlamaktadır (Havsteen 2002).

Polifenoller, yapısal olarak çeşitlilik gösteren ve benzen halkasına bağlı bir veya daha fazla hidroksil grubu içeren geniş bir kimyasal sınıftır. Bu maddelerin sağlığa faydalı olan çeşitli aktiviteleri bulunmaktadır (Yilmaz vd. 2018). Polifenoller ile antioksidan aktivite arasındaki ilişki, proton transferi ve serbest radikalleri nötralize etme yeteneğinden kaynaklanmaktadır (de Lima Cherubim vd. 2020). Bu nedenle, bitkilerin fenolik ve flovonoid içeriklerini belirlemek önemlidir. Folin-Ciocalteu (FC) testi, fenolik bileşikleri belirlemek için kullanılan en yaygın prosedürlerden biridir (Wang vd. 2019, Razavi ve Fadda vd. 2020, Jiang vd. 2022). Test, FC reaktifi (oksidan) ile bir antioksidan türü (elektron vericisi) arasındaki bir elektron transferi reaksiyonuna dayanmaktadır. Reaktifin renk değiştirme derecesi, antioksidan bileşiklerin indirgeyici aktivitesine bağlıdır. Genellikle gallik asit eşdeğerleri (GAE) olarak ölçülmektedir, çünkü gallik asit, klorojenik veya neoklorojenik asit gibi diğer bileşiklerle

karşılaştırıldığında en yüksek emilimi göstermektedir (Chun ve Kim 2004). Fenolik bileşikler, oksidatif hasarı önlemek için antioksidan görevi görmektedir (Chen vd. 2018). Bununla birlikte, yüksek fenolik madde içeriğinin potansiyel antioksidan aktiviteye yol açabileceği bildirilmiştir (Sulaiman vd. 2011). Bu nedenle, bu araştırmada *C. cymbalaria* yaprak ve çiçek dokularından elde edilen metanol ekstraktlarının toplam fenolik içerikleri belirlenmiştir. FC testinin sonuçları, yaprak ekstraktının toplam fenolik madde içeriğinin (54.39 mg GAE/g ekstrakt) çiçek ekstraktlarından (40.80 mg GAE/g ekstrakt) yüksek olduğunu göstermiştir. Yılmaz vd. (2023), *C. baskilensis* bitkisinin toprak üstü ve kök dokularına ait etanol, metanol ve su ekstraktlarının toplam fenolik içeriğinin sırasıyla 13.83, 9.91, 14.96 ve 10.11, 13.47, 11.85 mg GAE/g ekstrakt olduğunu belirlemiştir. Ayrıca, Marah vd. (2024), *C. baskilensis* yaprak, gövde ve kök dokularının kloroform-metanol ekstraktlarındaki toplam fenolik madde içeriğinin sırasıyla 1.124, 3.121 ve 1.296 mg GAE olduğunu göstermiştir. Sarikurkcu vd. (2021), *C. macrostachya* bitkisinin toprak üstü kısımlarından elde edilen etil asetat, metanol ve su ekstraktlarında en yüksek fenolik içeriğinin metanol ekstraktında (22.83 mg GAE/g ekstrakt), en düşük fenolik içeriğini ise etil asetat ekstraktında (6.46 mg GAE/g ekstrakt) belirlemiştir.

Flavonoidler bitkilerde en fazla bulunan fenolik bileşik sınıfını oluşturmaktadır. Flavonoidler daha kararlı olan ve serbest radikalleri engelleyebilen ara bileşikler oluşturarak antioksidan aktiviteye katkı sağlamaktadır (Rosyantari vd. 2021). Bu nedenle, bu araştırmada *C. cymbalaria* yaprak ve çiçek dokularından elde edilen metanol ekstraktlarının toplam flavonoid içerikleri (TFC) belirlenmiştir. Bitki ekstraktlarında TFC'nin belirlenmesi için yaygın olarak kullanılan yöntemlerden biri, Al(III)'ün kompleksleştirici bir madde olarak kullanıldığı alüminyum klorür kolorimetrik analizidir. Yöntem, Al(III)-flavonoidlerin şelatlarının oluşumuna dayanmaktadır (Pyrzynska ve Pękal 2011, Kasprzak vd. 2015). Araştırmamızda yaprak dokusunun toplam flavonoid içeriği (58.89 mg KE/g ekstrakt) çiçek doku ekstraktından (33.54 mg KE/g ekstrakt) yüksek bulunmuştur. Yılmaz vd. (2023), *C. baskilensis* bitkisinin toprak üstü ve kök dokularına ait etanol, metanol ve su ekstraktlarının toplam flavonoid içeriğinin sırasıyla 1.92, 0.65, 0.19 ve 0.21, 0.41, 0.03 mg RE/g ekstrakt olduğunu belirlemiştir. Marah vd. (2024), *C. baskilensis* yaprak, gövde ve kök

dokularının kloroform-metanol ekstraktlarındaki toplam flavonoid madde içeriğinin sırasıyla 0.65, 1.11 ve 0.59 mg KE/g ekstrakt olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda bitkinin farklı kısımlarından elde edilen metanol ekstraktlarının farklı fenolik içeriklere sahip olduğu belirlenmiştir. Fenolik bileşiklerin ekstraksiyonu, çeşitli biyolojik aktivitelerle güçlü bir şekilde ilişkilidir ve ekstraksiyon sırasında kullanılan çözücünün polaritesinden de etkilenmektedir (Loizzo vd. 2015). Ayrıca, farklı tür, çeşit ve dokularındaki biyoaktif bileşiklerin profili ve içeriği, büyüme ve gelişme aşaması, tarımsal uygulamalar, biyotik ve abiyotik streslere maruz kalma, hasat süreçleri, bitki materyalinin ön işleme, fenolik bileşiklerin çıkarılması için kullanılan yöntem ve koşullar gibi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir (Herrera-Pool vd. 2021).

Antioksidanlar, ROT'lar tarafından teşvik edilen reaksiyonları engelleyerek veya oksidasyon sürecine karşı koyarak hücrelerin hasar görmesini önleyen veya geciktiren doğal veya sentetik bileşikler olarak bilinmektedir (Huang vd. 2005, Goodarzi vd. 2018). Etkili antioksidanlar radikal zincir reaksiyonunu engellemekte ve radikal temizleyiciler olarak hareket etmektedir (Huang vd. 2005, Li vd. 2018). Bitkiler, serbest radikallerle ilişkili hastalıklara karşı koruma sağlamaya yardımcı olan çok sayıda antioksidan bileşik içermektedir (Lawal vd. 2016, Ofoedu vd. 2022). Bitkilerin antioksidan aktivitesi bitki dokusunda bulunan farklı antioksidan bileşenlerin varlığından kaynaklanmaktadır (Mukherjee vd. 2011, Saeed vd. 2012, Hamzah ve Zubair 2019). Bitki bazlı fitokimyasalların antioksidan özelliklerini değerlendirmek için çeşitli analitik yöntemler geliştirilmiştir (Finley vd. 2011, Alam vd. 2013). Bunun nedeni, antioksidan reaksiyon mekanizmasının çeşitliliği ve karmaşıklığı, heterojen bir sistemdeki antioksidanların dağılım etkisi ve test sistemindeki diğer bileşenlerin etkisini tek bir analiz yönteminin hesaba katamamasıdır. Bu nedenle, antioksidan aktiviteyi ölçmek için birden fazla analiz aynı anda kullanılmaktadır (Cai vd. 2020). Bu araştırmada *C. cymbalaria* yaprak ve çiçek dokularına ait metanol ekstraktlarının antioksidan potansiyeli fosfomolibden testi, DPPH ve ABTS⁺ radikali indirgeyici güç testleri ve metal iyonu indirgeyici güç deneyleri (FRAP ve CUPRAC) kullanılarak belirlenmiştir. Fosfomolibden testi, doğal ürünlerin toplam antioksidan kapasitesini ölçmek için yaygın olarak kullanılan spektrofotometrik bir yöntemdir (Anokwah vd. 2022, Nazarudin vd. 2022). Fosfomolibden analizi, yeşil renkle gösterilen

molibden(VI)'nin molibden(V)'e indirgenmesine dayanmaktadır (Prieto vd. 1999). *C. cymbalaria* ekstraktlarında en yüksek toplam antioksidan kapasite yaprak dokusunda (150.98 mg AAE/g ekstrakt) belirlenirken, çiçek dokusunda (122.83 mg AAE/g ekstrakt) daha düşük toplam antioksidan kapasite belirlenmiştir. Yılmaz vd. (2023), *C. baskilensis* bitkisinin toprak üstü etanol ekstraktının kök metanol, etanol, su ve toprak üstü metanol, su ekstraktlarına göre daha yüksek toplam antioksidan kapasiteye (1.63 mmol TE /g ekstrakt) sahip olduğunu bildirmiştir. Ayrıca, Sarikurkcu vd. (2021), *C. macrostachya* bitkisinin toprak üstü dokusunda en yüksek toplam antioksidan kapasiteyi metanol ekstraktından (EC_{50} , 1.69 mg/mL) belirlerken, en düşük kapasiteyi ise su ekstraktında (EC_{50} , 2.50 mg/mL) belirlemiştir. Toplam antioksidan kapasite ile toplam fenolik veya toplam flavonoid miktarı arasında pozitif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (Negro vd. 2003, Ramadeep ve Geoffrey 2005). Bu nedenle, TAC sonuçları *C. cymbalaria* metanol ekstraktlarının yüksek fenolik ve flavonoid içeriğe sahip olduğunu da göstermektedir.

C. cymbalaria ekstraktlarının radikal temizleme kapasitesi, DPPH ve ABTS testleri ile değerlendirilmiştir. DPPH, bileşiklerin serbest radikal temizleyicileri olarak işlev görme yeteneğini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir serbest radikaldir. Bu test, antioksidan aktiviteyi değerlendirmek için hızlı, basit ve ucuz bir yöntemdir. DPPH testi, stabilize edilmiş bir serbest radikal olan DPPH'nin antioksidanlar tarafından ortadan kaldırılmasına dayanmaktadır. Çözeltisi koyu mor bir renge sahip olan DPPH radikali indirgenip DPPH-H'ye dönüştürüldüğünde renksiz veya açık sarıya dönmektedir (Sridhar ve Charles 2019). Bitkilerin çeşitli ekstraksiyonlarının DPPH radikal temizleme aktivitesini nötralize ettiği gösterilmiştir (Aini vd. 2019, Amrulloh vd. 2021, Kurniawan vd. 2021). *C. cymbalaria* yaprak ve çiçek ekstraktlarının DPPH indirgeme potansiyeli sırasıyla 69.39 ve 54.99 mg TE/g ekstrakt olarak bulunmuştur. ABTS testi, antioksidan aktivitenin analizi için hem lipofilik hem de hidrofilik antioksidanlara uygulanmaktadır. Bu analiz antioksidanların kararlı radikal katyon $ABTS^{•+}$ temizleme yeteneğini değerlendirmektedir. $ABTS^{•+}$ radikali ABTS'nin potasyum persülfat ile oksidasyonu ile üretilmektedir (Karthika vd. 2012, Munteanu ve Apetrei 2021). Antioksidanlar, $ABTS^{•+}$ radikal katyonunu elektron vererek doğrudan indirgeme veya hidrojen atom bağışı yoluyla radikal söndürme yoluyla nötralize

etmektedir (Shahidi ve Zhong 2015). ABTS testinin daha hızlı reaksiyon kinetiği ve antioksidanlara yüksek tepkisi nedeniyle antioksidan aktiviteyi belirlemek için daha hassas bir yöntem olduğu bildirilmiştir (Lee vd. 2015). *C. cymbalaria* yaprak ve çiçek ekstraktlarının ABTS^{•+} indirgeme potansiyeli sırasıyla 74.39 ve 50.03 mg TE/g ekstrakt olarak bulunmuştur. Farklı lokasyonlardan toplanmış *Campanula* türlerinin farklı doku ekstraktlarının DPPH[•] ve ABTS^{•+} radikal temizleme aktivitesi daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir (Korkmaz vd. 2020, Ayaz 2021, Dimitriadis vd. 2022, Yılmaz vd. 2023, Marah vd. 2024, Erdoğan vd. 2025). Bununla birlikte, çeşitli çalışmalarda TPC ve TFC'nin antioksidan aktivite ile güçlü pozitif korelasyonlara sahip olduğu gösterilmiş (Abootalebian vd. 2016, Aryal vd. 2019). Mevcut araştırmada, TPC ve TFC değerleri ile DPPH[•] ve ABTS^{•+} radikal temizleme aktivitesi doğrusallık göstermektedir.

Doğal ürünlerin antioksidan potansiyelini belirleme amacıyla kullanılan yöntemlerden biri de antioksidanların metal indirgeme kapasitesinin ölçülmesidir. Demir indirgeyici antioksidan potansiyeli (FRAP) ve bakır indirgeyici antioksidan kapasitesi (CUPRAC) testleri bu amaçla yaygın olarak kullanılmaktadır (Çelik vd. 2010, Raudonis vd. 2012). FRAP testi, asidik bir ortamda bitki ekstraktları tarafından Fe³⁺/Ferrisiyanür kompleksinin feröz forma (Fe²⁺) indirgenmesini ölçmek için kullanılan elektron transferine dayanan bir yöntemdir. Antioksidan aktivite, 595 nm'deki absorbans artışına göre belirlenmekte ve sonuçlar bir antioksidan standardının aktivitesine göre ifade edilmektedir (Zhong ve Shahidi 2015, Mrid vd. 2022). CUPRAC testi ise bir antioksidan tarafından Cu²⁺—Cu⁺'nın indirgenmesi ve kromojenik oksitleyici ajanın (bis(neokuproin) Cu²⁺) indirgenmesiyle ilişkilidir. Absorbanstaki artış, kompleks oluşumundaki artış nedeniyle daha yüksek bir indirgeme kapasitesini göstermektedir (Mamache vd. 2020, Taghizadeh vd. 2021). Mevcut bulgular, *C. cymbalaria*'nın yaprak ve çiçek ekstraktlarının benzer demir indirgeyici etki (sırasıyla 63.24 ve 61.79 mg TE/g ekstrakt) gösterdiğini ortaya koymuştur. Bununla birlikte, yaprak ekstraktları çiçek ekstraktlarına göre daha yüksek bakır indirgeme potansiyeli (sırasıyla 128.73 ve 99.18 mg TE/g ekstrakt) göstermiştir. Yılmaz vd. (2023), *C. baskilensis* bitkisinin farklı ekstraktlarında en yüksek CUPRAC aktivitesini toprak üstü kısımlarının etanol ekstraktında (58.23 mg TE/g ekstrakt) bulurken, en yüksek FRAP aktivitesini toprak üstü kısımların su ekstraktında (41.14 mg TE/g ekstrakt) tespit etmiştir. Sarikurkcü vd.

(2021), *C. macrostachya* bitkisinin toprak üstü kısımlarında en yüksek FRAP ve CUPRAC aktivitesini metanol ekstraktında (sırasıyla EC₅₀: 0.83 ve 1.80 mg/mL) bulmuştur.

C. cymbalaria yaprak ve çiçek ekstraktlarının LC-MS/MS analizi, başlıca fenolik bileşiklerin varlığını ortaya koymuştur. Test edilen 53 fenolik bileşenden 17'si yaprak ekstraktlarında bulunurken, 22'si çiçek ekstraktında belirlenmiştir. Yaprak ekstraktında en bol bulunan bileşikler kuinik asit (38.3 mg/g ekstrakt), sinarozid (19.6 mg/g ekstrakt), kosmosin (6.1 mg/g ekstrakt) ve klorojenik asit (1.7 mg/g ekstrakt) olarak belirlenirken, çiçek ekstraktlarında kuinik asit (54.4 mg/g ekstrakt), sinarozid (11.9 mg/g ekstrakt), kosmozin (9.8 mg/g ekstrakt), izokuersitrin (5.7 mg/g ekstrakt) ve protokatekuik asit (1.6 mg/g ekstrakt) en bol bulunan bileşikler olarak belirlenmiştir. Yılmaz vd. (2023), *C. baskilensis* toprak üstü ve kök kısımlarının etanol, metanol ve su ekstraktlarında baskın fenolik bileşiğin kuinik asit (15.21-53.61 mg/g ekstrakt) olduğunu bildirmiştir. Marah vd. (2024), *C. baskilensis* gövde, kök ve yaprak dokularına ait kloroform-metanol ekstraktlarında ana fenolik bileşen olarak hesperidini (sırasıyla 1.580, 0.056 ve 7.557 mg/g ekstrakt) belirlemiştir. Sarikurkcu vd. (2021), *C. macrostachya* toprak üstü kısımlarının etil asetat ekstraktında en bol bulunan bileşiklerin rosmarinik asit (329.95 µg/g ekstrakt), hesperidin (301.67 µg/g ekstrakt) ve klorojenik asit (211.48) olduğunu, metanol ekstraktlarında klorojenik asit (6559.59 µg/g ekstrakt), hesperidin (2499.22 µg/g ekstrakt) ve hiperosid (2047.66 µg/g ekstrakt) olduğunu, su ekstraktlarında ise protokatekuik asit (183.83 µg/g ekstrakt), 4-hidroksibenzoik asit (146.50 µg/g ekstrakt) ve *p*-kumarik asit (85.67 µg/g ekstrakt) olduğunu bildirmiştir.

Fenolik bileşikler arasında kuinik asit tüm dokulardan en bol bulunan bileşik olarak belirlenmiştir. Kuinik asit, çeşitli tıbbi bitkilerde bulunan organik bir asittir ve birçok bitkinin çeşitli dokularında tanımlanmış, izole edilmiş ve saflaştırılmıştır (Boga vd. 2021, Bursal vd. 2021, Haddouchi vd. 2021, Yılmaz vd. 2021, Alex vd. 2022). Çeşitli farmakolojik çalışmalar, kuinik asidin antioksidan (Pero ve Lund 2009, Karaman vd. 2021), antidiyabetik (Arya vd. 2014), antikanser (Samimi vd. 2021), antibakteriyel (Bai vd. 2018) ve analjezik etkiler (Toghyani Khorasgani vd. 2021) gibi çeşitli biyolojik

aktiviteler sergilediğini göstermiştir. Ayrıca, kuinik asit DNA onarımını iyileştirdiği ve NF-κB inhibisyonuna yol açtığı bildirilmiştir (Pero vd. 2009, Pero ve Lund 2011, Mortelé vd. 2021). Ek olarak, fareler üzerinde yapılan deneyler kuinik asidin bunama üzerinde nöroprotektif etkilere sahip olduğunu göstermiştir (Liu vd. 2020). Kinik asidin triptofan ve nikotinamid sentezini desteklediği ve böylece serum tiyollerini artırdığı ve antioksidan özellikler gösterdiği bildirilmiştir (Pero vd. 2009). Öte yandan, Arya vd. (2014), kuinik asit uygulamasının insülin ve C-peptit seviyelerini yukarı yönde düzenleyerek hiperglisemi ve oksidatif stresi aşağı düzenlediğini göstermiştir. Antikanser aktivite açısından, kuinik asit apoptozu teşvik etmekte, endotel geçirgenliğinde geçici bir artışa neden olmakta, ayrıca aktivatör protein 1 (AP-1) ve protein kinaz C (PKC) ve bazı mitojenle aktive olan protein kinazları (MAPK'ler) içeren sinyal yollarının inhibisyonu yoluyla anti-invaziv bir etki göstermekte ve matris metalloproteinaz 9 (MMP-9) ifadesinin aşağı yönde düzenlenmesine yol açmaktadır (Inbathamizh ve Padmini 2013, Lin vd. 2018, Singh vd. 2018, Samimi vd. 2021). Bu doğal molekülün kayda değer biyolojik etkiler göstermesi ilaç geliştirmede önemli bir aday olabileceği düşündürmektedir.

Sinarozid (luteolozid, luteoin-7-O-glukozit), flavonoid ailesine aittir ve *Polygonum cuspidatum* (Sun vd. 2014), *Herba taraxaci* (Hu ve Kitts 2004), *Lonicera japonica* (Xiong vd. 2013) ve *Flos carthami* (Igarashi vd. 2001) gibi çeşitli türlerde yaygın olarak bulunmaktadır (Sun vd. 2011, Shao vd. 2018). Sinarozidin osteolizi önleme, osteoklastogenezi baskılama, doksorubisin kaynaklı kardiyotoksisiteye karşı koruyucu etkiler ve antiviral aktivite gibi çeşitli biyolojik aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (Cao vd. 2016b, Yao vd. 2016, Song vd. 2017). Bununla birlikte, antikanser (Fan vd. 2014), serbest radikal temizleyici (Sun vd. 2011), antialerjik, antioksidan, antiinflamatuvar (Qiu vd. 2013), astım karşıtı (Jin vd. 2009) ve antidiyabetik (Ong vd. 2011) aktiviteler göstermektedir. Sinarozid ayrıca kolon karsinogenezindeki potansiyel antitümör etkileri açısından da araştırılmıştır (Baskar vd. 2011). Sinarozidin çeşitli hastalıkları tedavi etmede faydalı olduğu düşünülürse, farmasötik bir madde olarak kullanılma potansiyeli olabilir.

Apigetrin veya apigenin-7-O-glukozit olarak da bilinen kosmosin bir glikoziloksiflavondur (Kim vd. 2020, Lakshmi ve Swapna 2021). Rutaceae familyasından *Citrus grandis* (L.) Osbeck ve *Citrus aurantium* Linn. dahil olmak üzere çeşitli turuncgil türlerinde bulunmaktadır (Atanasov vd. 2021). Kosmosinin antioksidan, antiinflamatuvar, antifungal, antiviral, antibakteriyel, antimitojenik, antidiyabetik, antihiperglisemik ve antikanser aktiviteler gösterdiği bildirilmiştir (Pandey ve Rizvi 2009, Rodriguez-Mateos vd. 2014, Lim vd. 2016, Rajiv vd. 2020, Bhosale vd. 2022). Oksidatif stresi ve ayrıca *in vitro* ve *in vivo* koşullarda iltihabı kontrol ederek kanser karşıtı aktivite göstermektedir (Kumazawa vd. 2006). Yapılan çalışmalarda kosmosinin insan mide kanseri hücrelerinde ROT'ların uyarılması yoluyla hücre canlılığını azaltarak ve STAT3/JAK2 sinyal yolunu indükleyip apoptozu başlatarak hücre ölümüne neden olduğu gösterilmiştir (Sun vd. 2018b). Bununla birlikte, kosmosinin nekroptoz ve apoptoz hücre ölümü yolları aracılığıyla insan HCC, Hep3B hücrelerinin çoğalmasını engelleyerek antikanser aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Bhosale vd. 2022).

Mevcut çalışmanın sonuçları, *C. cymbalaria* bitkisinin yaprak ve çiçek ekstraktlarının önemli antioksidan aktivitelere ve zengin fenolik ve flavonoid içeriğe sahip olduğunu göstermiştir. Yaprak metanol ekstraktının, çiçek ekstraktlarına kıyasla daha fazla toplam fenolik ve flavonoid içeriğine sahip olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, yaprak ekstraktı TAK, ABTS, DPPH ve CUPRAC açısından en güçlü antioksidan aktiviteyi gösterirken, çiçek ekstraktı ile benzer FRAP kapasitesi göstermiştir. Mevcut bulgular, *C. cymbalaria*'nın potansiyel farmakolojik özelliklere sahip biyoaktif bileşikler içeren önemli bir tıbbi bitki olarak kabul edilebileceğini göstermektedir. Yaprak ve çiçek ekstraktlarında en bol bulunan bileşikler kuinik asit, siranozid ve kosmosin olarak belirlenmiştir. Ayrıca, yaprak ekstraktlarında klorojenik asit de tespit edilirken, çiçek ekstraktlarında protokatekuik asit ve izositrinksarin de yüksek miktarda bulunmuştur. Gelecekteki araştırmaların, bu bileşiklerin terapötik etkileri altında yatan etki mekanizmalarını belirlemeyi amaçlaması önerilmektedir.

6. KAYNAKLAR

- Abbas M, Saeed F, Anjum F M, Afzaal M, Tufail T, Bashir M S, vd., 2017, Natural Polyphenols: An Overview, International Journal of Food Properties, 20, 1689–1699.
- Abotaleb M, Liskova A, Kubatka P, Büsselberg D, 2020, Potential of Plant Phenolic Acids in the Treatment of Cancer, Biomolecules, 10, 221.
- Abootalebian M, Keramat J, Kadivar M, Ahmadi F, Abdinian M, 2016, Comparison of Total Phenolic and Antioxidant Activity of Different *Mentha spicata* and *M. longifolia* Accessions, Annals of Agricultural Sciences, 61, 175-179.
- Acamovic T, Brooker J D, 2005, Biochemistry of Plant Secondary Metabolites and Their Effects in Animals, Proceedings of the Nutrition Society, 64, 403–412.
- Aderogba M A, Kgatle D T, McGaw L J, Eloff J N, 2012, Isolation of Antioxidant Constituents from *Combretum apiculatum* subsp. *apiculatum*, South African Journal of Botany, 79, 125–131.
- Ahuja I, Kissen R, Bones A M, 2012, Phytoalexins in Defense Against Pathogens, Trends Plant Science, 17, 73–90.
- Aini F, Maritsa H, Rianny H, 2019, Antioxidant Activity of Nipah Endophytic Fungi (*Nypha fruticans* Wurmb) from Tanjung Jabung Timur Jambi, Jurnal Biota, 5, 104–109.
- Alagesan V, Ramalingam S, Kim M, Venugopal S, 2019, Antioxidant Activity Guided Isolation of a Coumarin Compound from *Ipomoea pes-caprea* (Convolvulaceae) Leaves Acetone Extract and its Biological and Molecular Docking Studies, The European Journal of Integrative Medicine, 32, 100984.
- Alam M N, Bristi N J, Rafiquzzaman M, 2013, Review on *In vivo* and *In vitro* Methods Evaluation of Antioxidant Activity, Saudi Pharmaceutical journal, 21, 143–152.
- Alçıtepe E, 2011, New Combinations in *Campanula* Section *Quinqueloculares* from Turkey, Pakistan Journal of Botany 43, 2243–2254.
- Alex B K, Koshy E P, Jacob S, Thomas G, 2022, Wild Edible Fruit Crop *Haematocarpus validus* (Miers) Bakh. f. ex Forman (Khoon phal): A Novel Source of Nutraceuticals, Journal of Food Science and Technology, 59, 168–178.
- Alhage J, Elbitar H, Taha S, Benvegnu T, 2018, *In vitro* Assessment of Antioxidant,

- Antimicrobial, Cytotoxic, Anti-Inflammatory and Antidiabetic Activities of *Campanula retrorsa* Crude Extracts, *Pharmacognosy Research*, 10, 397–403.
- Ali S A, Saifi M A, Pulivendala G, Godugu C, Talla V, 2021, Ferulic Acid Ameliorates the Progression of Pulmonary Fibrosis via Inhibition of TGF- β /smad Signalling, *Food and Chemical Toxicology*, 149, 111980.
- Amrulloh H, Fatiqin A, Simanjuntak W, Afriyani H, Annissa A, 2021, Bioactivities of Nano-Scale Magnesium Oxide Prepared Using Aqueous Extract of *Moringa oleifera* Leaves as Green Agent, *Advances in Natural Sciences: Nanoscience and Nanotechnology*, 12, 015006.
- Anantharaju P G, Gowda P C, Vimalambike M G, Madhunapantula S V, 2016, An Overview on the Role of Dietary Phenolics for the Treatment of Cancers, *Nutrition Journal*, 15, 99.
- Anokwah D, Kwatia E A, Amponsah I K, Jibira Y, Harley B K, Ameyaw E O, vd., 2022, Evaluation of The Anti-inflammatory and Antioxidant Potential of The Stem Bark Extract and Some Constituents of *Aidia genipiflora* (DC.) Dandy (Rubiaceae), *Heliyon*, 8.
- Anthoni C, Laukoetter M G, Rizken E, 2006, Mechanism Underlying the Anti-inflammation Actions of Boswellic Acid Derivatives in Experimental Colitis, *American Journal Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology*, 290, G1131–G1137.
- Anwar N, Teo Y K, Tan J B L, 2019, The Role of Plant Metabolites in Drug Discovery: Current Challenges and Future Perspectives, In: *Natural Bio-active Compounds*, Springer, Singapore, pp. 25–51.
- Arya A, Al-Obaidi M M J, Shahid N, Noordin M I B, Looi C Y, Wong W F, vd., 2014, Synergistic Effect of Quercetin and Quinic Acid by Alleviating Structural Degeneration in The Liver, Kidney and Pancreas Tissues of STZ-Induced Diabetic Rats: A Mechanistic Study, *Food and Chemical Toxicology*, 71, 183–196.
- Aryal S, Baniya M K, Danekhu K, Kunwar P, Gurung R, Koirala N, 2019, Total Phenolic Content, Flavonoid Content and Antioxidant Potential of Wild Vegetables from Western Nepal, *Plants*, 8, 96.
- Ashok P K, Upadhyaya K, 2012, Tannins are Astringent, *Journal of Pharmacognosy*

and Phytochemistry, 1, 45–50.

- Assiri A M, Ramadan M F, Alshmy H, Morsel J T, 2014, Bioactive Compounds and Antiradical Potential of *Campanula* medium Lipids, Chemistry of Natural Compounds, 50, 1088–1091.
- Atanasov A G, Zotchev S B, Dirsch V M, Supuran C T, 2021, Natural Products in Drug Discovery: Advances and Opportunities, Nature Reviews Drug Discovery, 20, 200–216.
- Avendano-Godoy J, Ortega E, Urrutia M, Escobar-Avello D, Luengo J, Baer D V, vd., 2022, Prototype of Nutraceutical Products from Microparticles Loaded with Stilbenes Extracted from Grape Cane, Food Bioproducts Process, 134, 19–29.
- Ayaz F, 2021, Determination of Enzyme Inhibition Effects and Antioxidant Activities of *Campanula lyrata* Lam. subsp. *lyrata* Grown in Turkey, Türkiye Tarımsal Araştırmalar Dergisi, 8, 100–108.
- Azmir J, Zaidul I S M, Rahman M M, Sharif K M, Mohamed A, Sahena F, vd., 2013, Techniques for Extraction of Bioactive Compounds from Plant Materials: A Review, Journal of Food Engineering, 114, 426–436.
- Baba H, Sevindik M, Dogan M, Akgül H A S A, 2020, Antioxidant, Antimicrobial Activities and Heavy Metal Contents of Some Myxomycetes, Fresenius Environmental Bulletin, 29, 7840–7846.
- Bai J, Wu Y, Wang X, Liu X, Zhong K, Huang Y, vd., 2018, *In vitro* and *In vivo* Characterization of The Antibacterial Activity and Membrane Damage Mechanism of Quinic Acid Against *Staphylococcus aureus*, Journal of Food Safety, 38, e12416.
- Bal C, Akgul H, Sevindik M, Akata I, Yumrutas O, 2017, Determination of the Anti-oxidative Activities of Six Mushrooms, Fresenius Envir Bull, 26, 6246–6252.
- Bal C, Sevindik M, Akgul H, Selamoglu Z, 2019, Oxidative Stress Index and Antioxidant Capacity of *Lepista nuda* Collected from Gaziantep/Turkey, Sigma Journal of Engineering and Natural Sciences, 37, 1–5.
- Bal S S, Leishangthem G D, Sethi R S, Singh A, 2022, P-coumaric Acid Ameliorates Fipronil Induced Liver Injury in Mice Through Attenuation of Structural Changes, Oxidative Stress and Inflammation, Pesticide Biochemistry and Physiology, 180,

104997.

- Balch J F, Balch P A, 1997, Prescription for Nutritional Healing, 2nd edition, Avery Publication, USA, pp. 5–9.
- Banica F, Bungau S, Tit D M, Behl T, Otrisal P, Nechifor A C, vd., 2020, Determination of the Total Polyphenols Content and Antioxidant Activity of *Echinacea purpurea* Extracts Using Newly Manufactured Glassy Carbon Electrodes Modified with Carbon Nanotubes, Processes, 8, 833.
- Baskar A A, Ignacimuthu S, Michael G P, Al Numair K S, 2011, Cancer Chemopreventive Potential of Luteolin–7–O–Glucoside Isolated from *Ophiorrhiza mungos* Linn, Nutrition and Cancer, 63, 130–138.
- Bao Y, Chen Q, Xie Y, Tao Z, Jin K, Chen S, vd., 2019, Ferulic Acid Attenuates Oxidative DNA Damage and Inflammatory Responses in Microglia Induced by Benzo(a)pyrene, International Immunopharmacology, 77, 105980.
- Barragán–Zarate G S, Lagunez Rivera L, Solano R, Carranza Alvarez C, Hernandez Benavides D M, vd., 2022, Validation of The Traditional Medicinal Use of a Mexican Endemic Orchid (*Prosthechea Karwinskii*) Through UPLC-ESI-qTOF-MS/MS Characterization of its Bioactive Compounds, Heliyon, 8, e09867.
- Barrows J N, Jameson G B, Pope M T, 1985, Structure of a Heteropoly Blue. The Four–Electron Reduced. Beta.–12–Molybdophosphate Anion, Journal of the American Chemical Society, 107, 1771–1773.
- Baytop T, 1984, Türkiye’de Bitkiler ile Tedavi Geçmişte ve Bugün, İstanbul, Nobel Tıp Kitap evleri.
- Baytop T, 1994, Türkçe Bitki Adları Sözlüğü, Ankara, Türk Dil Kurumu Yayınları: 578, 1994.
- Benbouguerra N, Hornedo Ortega R, Garcia F, Khawand T E, Saucier C, Richard T, 2021, Stilbenes in Grape Berries and Wine and Their Potential Role As Anti-Obesity Agents: A Review, Trends Food Science and Technology, 112, 362–381.
- Benli M, Bingol U, Geven F, Guney K, Yigit N, 2008, An Investigation on the Antimicrobial Activity of Some Endemic Plant Species from Turkey, African Journal of Biotechnology, 7, 1–5.

- Benzie F, Strain J J, 1996, The Ferric Reducing Ability of Plasma (FRAP) as A Measure of “Antioxidant Power”: The FRAP Assay, *Analytical Biochemistry*, 239, 70–76.
- Bezerra J J L, Pinheiro A A V, Barreto E D O, 2022, Medicinal Plants Used in the Treatment of Asthma in Different Regions of Brazil: A Comprehensive Review of Ethnomedicinal Evidence, Preclinical Pharmacology and Clinical Trials, *Phytomedicine Plus*, 2, 100376.
- Bhosale P B, Ha S E, Vetrivel, P, Kim H H, Kim S M, Kim G S, 2020, Functions of Polyphenols and Its Anticancer Properties in Biomedical Research, A Narrative Review. *Translation Cancer Research*, 9, 7619–7631.
- Bhosale P B, Abusaliya A, Kim H H, Ha S E, Park M Y, Jeong S H, vd., 2022, Apigetrin Promotes TNF α -Induced Apoptosis, Necroptosis, G2/M Phase Cell Cycle Arrest, and ROS Generation through Inhibition of NF- κ B Pathway in Hep3B Liver Cancer Cells, *Cells*, 11, 2734.
- Bodoira R, Maestri D, 2020, Phenolic Compounds from Nuts: Extraction, Chemical Profiles, and Bioactivity, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 68, 927-942.
- Boga M, Ersoy E, Ozkan E E, Cinar E, Kara E M, Canturk Y Y, vd., 2021, Volatile and Phenolic Profiling of a Traditional Medicinal Plant, *Hypericum empetrifolium* with *In vitro* Biological Activities, *Journal of Ethnopharmacology*, 272, 113933.
- Bolat E, Sarita S S, Duman H, Eker F, Akda E, Karav S, vd., 2024, Polyphenols: Secondary Metabolites with a Biological Impression, *Nutrients*, 16, 2550.
- Bondonno C P, Bondonno N P, Dalgaard F, Murray K, Gardener S L, Martins R N, vd., 2021, Flavonoid Intake and Incident Dementia in the Danish Diet, Cancer, and Health Cohort, *Alzheimers Dementia Translational Research Clinical Interventions*, 7, e12175.
- Boo Y C, 2019, Can Plant Phenolic Compounds Protect the Skin From Airborne Particulate Matter Antioxidants, 8, 379.
- Borah B, Dwivedi K D, Kumar B, Chowhan L R, 2022, Recent Advances in the Microwave-and Ultrasound-Assisted Green Synthesis of Coumarin-Heterocycles, *Arabian Journal of Chemistry*, 15, 103654.
- Borsch T, Korotkova N, Raus T, Lobin W, Lohn C, 2009, The PetD Group II Intron as a

- Species Level Marker: Utility for Tree Inference and Species Identification in the Diverse Genus *Campanula* (Campanulaceae), *Willdenowia*, 39, 7–33.
- Brand-Williams, W, Cuvelier M E, Berset C L W T, 1995, Use of a Free Radical Method to Evaluate Antioxidant Activity, *LWT–Food Science and Technology*, 28, 25–30.
- Brianceau S, Turk M, Vitrac X, Vorobiev E, 2016, High Voltage Electric Discharges Assisted Extraction of Phenolic Compounds from Grape Stems: Effect of Processing Parameters on Flavan–3–ols, Flavonols and Stilbenes Recovery, *Innovative Food Science and Emerging Technologies*, 35, 67–74.
- Bursal E, Yılmaz M A, Aras A, Türkan F, Yildiko Ü, Kılıç Ö, vd., 2021, Determination of Phenolic Content, Biological Activity, and Enzyme Inhibitory Properties with Molecular Docking Studies of *Rumex nepalensis*, an Endemic Medicinal Plant, *Journal of Food and Nutrition Research*, 9, 114–123.
- Cai Y, Qin W, Ketnawa S, Ogawa Y, 2020, Impact of Particle Size of Pulverized Citrus Peel Tissue on Changes in Antioxidant Properties of Digested Fluids During Simulated *In vitro* Digestion, *Food Science and Human Wellness*, 9, 58–63.
- Cakmakci E, Ozdemir M, Sen F, Bulut M, Talcin B, 2022 Vegetable Oil-Based, Coumarin-Containing Antibacterial Thermosets with Improved Thermal Stability Via Copper-Free Thermal Stability Via Copper-Free Thermal Azide-Alkyne Click Polymerization, *Industrial Crops and Products*, 182, 114870.
- Calabrese E J, Agathokleous E, Calabrese V, 2021, Ferulic Acid and Hormesis: Biomedical and Environmental Implications, Mechanisms Ageing and Development, 198, 111544.
- Cao G, Sofic E, Prior R L, 1997, Antioxidant and Prooxidant Behavior of Flavonoids: Structure-activity Relationships, *Free Radical Biology and Medicine*, 22, 749–760.
- Cao Y, Zhang L, Sun S, Yi Z, Jiang X, Jia D, 2016a, Neuroprotective Effects of Syringic Acid Against OGD/R-induced Injury in Cultured Hippocampal Neuronal cells, *International Journal of Molecular Medicine*, 38, 567–573.
- Cao Z, Ding Y, Ke Z, Cao L, Li N, Ding G, vd., 2016b, Luteoloside Acts as 3C Protease Inhibitor of Enterovirus 71 *In vitro*, *PLoS One*, 11, e0148693.
- Cao X, Zhu C, Zhong C, Hussain S, Zhu L, Wu L, vd., 2018, Mixed-Nitrogen

- Nutrition-Mediated Enhancement of Drought Tolerance of Rice Seedlings Associated with Photosynthesis, Hormone Balance and Carbohydrate Partitioning, *Plant Growth Regulators*, 84, 451–465.
- Cao C N, Liu C F, Zhao L, Rao G W, 2020, New Insight Into the Photoinduced Wavelength Dependent Decay Mechanisms of the Ferulic Acid System on the Excited States, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 240, 118565.
- Cejudo-Bastante M J, Duran-Guerrero E, Natera-Marin R, Castro-Mejias R, Garcia-Barroso C, 2013, Characterisation of Commercial Aromatised Vinegars: Phenolic Compounds, Volatile Composition and Antioxidant Activity, *Journal of the Science of Food and Agricultura*, 93, 1284–1302.
- Chen C, Wang L, Wang R, Luo X, Li Y, Li J, vd., 2018, Phenolic Contents, Cellular Antioxidant Activity and Antiproliferative Capacity of Different Varieties of Oats, *Food Chemistry*, 239, 260–267.
- Chen X, Lan W, Xie J, 2024, Natural Phenolic Compounds: Antimicrobial Properties, Antimicrobial Mechanisms and Potential Utilization in the Preservation of Aquatic Products, *Food Chemistry*, 440, 138198.
- Chiocchio I, Mandrone M, Tomasi P, Marincich L, Poli F, 2021, Plant Secondary Metabolites: An Opportunity for Circular Economy, *Molecules*, 26, 495.
- Choi Y S, Yoon D H, Kim S Y, Kim C S, Lee K R, 2021, Stilbene Oligomers from the Stems of *Parthenocissus Tricuspidata* and Their Potential Anti-Neuroinflammatory and Neuroprotective Activity, *Tetrahedron Letters*, 71, 153027.
- Christ B, Müller K H, 1960, Zur serienmäßigen Bestimmung des Gehaltes an Flavonol-Derivaten in Drogen, *Archiv der Pharmazie*, 293, 1033–1042.
- Chun O K, Kim D O, 2004, Consideration on Equivalent Chemicals in Total Phenolic Assay of Chlorogenic Acid-Rich Plums, *Food Research International*, 37, 337–342.
- Cikman O, Soylemez O, Ozkan O F, Kiraz H A, Sayar I, Ademoglu S, vd., 2015, Antioxidant Activity of Syringic Acid Prevents Oxidative Stress in L-Arginine-Induced Acute Pancreatitis: an Experimental Study on Rats, *International Surgery*, 100, 891–896.

- Cisneros H S, Bertiller M B, Furlong J J P, Carrera A L, 2022, Similar Structural Complexity of Phenols in Plant Morphotypes with Contrasting Soluble Phenol Concentration and Ichness in Arid Rangelands of Patagonia, *Flora*, 295, 152134.
- Ciulu M, Cadiz-Gurrea M D, Segura-Carretero A, 2018, Extraction and Analysis of Phenolic Compounds in Rice: a Review, *Molecules*, 23, 2890.
- Combes J, Imatoukene N, Couvreur J, Godon B, Fojcik C, Allais F, vd., 2022, An Optimized Semi-Defined Medium for P-coumaric Acid Production in Extractive Fermentation, *Process Biochemistry*, 122 Pt 2, 357–362.
- Cornara L, La Rocca A, Marsili S, Mariotti M G, 2009, Traditional Uses of Plants in the Eastern Riviera, *Journal of Ethnopharmacology*, 125, 16–30.
- Cragg G M, Newman D J, 2013, Natural Products: A Continuing Source of Novel Drug Leads, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)–General Subjects*, 1830, 3670–3695.
- Cruz L, Basílio N, Mateus N, de Freitas V, Pina F, 2021, Natural and Synthetic Flavylum-Based Dyes: The Chemistry Behind the Color, *Chemical Reviews*, 122, 1416–1481.
- Cuendet M, Potterat O, Hostettmann K, 2001, Flavonoids and Phenylpropanoid Derivatives from *Campanula barbata*, *Phytochemistry*, 56, 631–636.
- Çelik S E, Özyürek M, Güçlü K, Apak R, 2010, Determination of Antioxidants by a Novel On-Line HPLC–Cupric Reducing Antioxidant Capacity (CUPRAC) Assay with Post-Column Detection, *Analytica Chimica Acta*, 674, 79–88.
- Dalar A, 2018, Plant Taxa Used in The Treatment of Diabetes in Van Province, Turkey, *International Journal of Secondary Metabolite*, 5, 171–185.
- Damboldt J, 1978, *Campanula L.*, Davis PH (Ed.) *Flora of Turkey and The East Aegean Island*. Vol. 6. Edinburgh: Edinburgh University Press.
- Davis P H, 1970, *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*. Vol. 3.
- Davodnia B, Ahmahdi J, Fabriki Ourang S, 2017, Evaluation of Drought and Salinity Stresses on Morphological and Biochemical Characteristics in Four Species of Papaver, *Eco-phytochemical Journal of Medicinal Plants*, 5, 24–37.
- de Lima Cherubim D J, Buzanello Martins C V, Oliveira Fariña L, da Silva de Lucca R A, 2020, Polyphenols as Natural Antioxidants in Cosmetics Applications, *Journal of Cosmetic Dermatology*, 19, 33–37.

- Desmet S, Morreel K, Dauwe R, 2021, Origin and Function of Structural Diversity in the Plant Specialized Metabolome Plants, 10, 2393.
- Dewick P M, 2002, Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach.
- Dias M C, Pinto D C G A, Silva A M S, 2021, Plant Flavonoids: Chemical Characteristics and Biological Activity Molecules, 26, 5377.
- Diaz-de-Cerio E, Verardo V, Gomez-Caravaca A M, Fernandez-Gutierrez A, Segura-Carretero A, 2016, Exploratory Characterization of Phenolic Compounds with Demonstrated Anti-Diabetic Activity in Guava Leaves at Different Oxidation states, International Journal of Molecular Sciences, 17, 699.
- Dimitriadis K M, Karavergou S, Hadjipavlou-Litina D, Krigas N, Lazari D, 2022, Phytochemical and Antioxidant Evaluation of the Ex-situ Cultivated Species *Petromarula pinnata* (L.) A. DC. and *Campanula cretica* (A. DC.) Dietr. (Campanulaceae), from Crete (Greece), Planta Medica, 88, P-239.
- Divekar P A, Narayana S, Divekar B A, Kumar R, Gadratagi B G, Ray A, vd., 2022, Plant Secondary Metabolites as Defense Tools Against Herbivores for Sustainable Crop Protection, International Journal of Molecular Sciences, 23, 2690.
- Dong R, Yu Q, Liao W, Liu S, He Z, Hu X, vd., 2021, Composition of Bound Polyphenols from Carrot Dietary Fiber and Its *in Vivo* and *in vitro* Antioxidant Activity, Food Chemistry, 339, 127879.
- Duan Y, Eduardo M S F, Rodrigues dos Reis A, de Figueiredo M A, Zhou S, Thannhauser T W, Li L, 2021, Genotypic Variation of Flavonols and Antioxidant Capacity in Broccoli, Food Chemistry, 338.
- Dumlu M U, Gurkan E, Tuzlaci E, 2008, Chemical Composition and Antioxidant Activity of *Campanula alliariifolia*, Natural Product Research, 22, 477-482.
- Dündar Y, 2001, Fitokimyasallar ve Sağlıklı Yaşam, Kocatepe Tıp Dergisi, 2, 131-138.
- Dzhumyrko S F, 1985, Flavonoids from Species of the Genus *Campanula*, 21, 531-532.
- Elshafie H S, Camele I, Mohamed A A, 2023, A Comprehensive Review on the Biological, Agricultural and Pharmaceutical Properties of Secondary Metabolites Based-Plant Original, International Journal of Molecular Sciences, 24, 3266.
- Eraslan E C, Altuntas D, Baba H, Bal C, Akgül H, Akata I, vd., 2021, Some Biological Activities and Element Contents of Ethanol Extract of Wild Edible Mushroom *Morchella esculenta*, Sigma Journal of Engineering and Natural Sciences, 39,

24–28.

- Erb M, Kliebenstein D J, 2020, Plant Secondary Metabolites as Defenses, Regulators, and Primary Metabolites: The Blurred Functional Trichotomy, *Plant Physiology*, 184, 39–52.
- Erdoğan A, Sarı A, Özsoy N, 2025, Phytochemical Properties and Antioxidant Capacities of Some *Campanula* Species from Turkey, *Spectroscopy Letters*, 1–12.
- Everette J D, Bryant Q M, Green AM, Abbey YA, Wangila G W, Walker R B, 2010, Thorough Study of Reactivity of Various Compound Classes toward the Folin-Ciocalteu Reagent, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58, 8139–8144.
- Fan S H, Wang Y Y, Lu J, Zheng Y L, Wu D M, Li M Q, vd., 2014, Luteoloside Suppresses Proliferation and Metastasis of Hepatocellular Carcinoma Cells by Inhibition of NLRP3 Inflammasome, *PLoS One*, 9, e89961.
- Ferreira A, Proença C, Serralheiro M L M, Araujo M E M, 2006, The *in vitro* Screening for Acetylcholinesterase Inhibition and Antioxidant Activity of Medicinal Plants from Portugal, *Journal of Ethnopharmacology*, 108, 31–37.
- Finley J W, Kong A N, Hintze K J, Jeffery E H, Ji L L, Lei X G, 2011, Antioxidants in Foods: State of The Science Important to The Food Industry, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59, 6837–6846.
- Folin O, Ciocalteu V, 1927, Tyrosine and Tryptophane in Proteins, *Journal of Biological Chemistry* 73, 627–50.
- Ford L, Theodoridou K, Sheldrake G N, Walsh P J A, 2019, Critical Review of Analytical Methods Used for the Chemical Characterisation and Quantification of Phlorotannin Compounds in Brown Seaweeds, *Phytochemical Analysis*, 30, 587–599.
- Fox L T, Gerber M, Plessis J D, Hamman J H, 2011, Transdermal Drug Delivery Enhancement by Compounds of Natural Origin, *Molecules*, 16, 10507–10540.
- Friedman M, Henika P R, Mandrell R E, 2002, Bactericidal Activities of Plant Essential Oils and Some of Their Isolated Constituents Against *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes* and *Salmonella enterica*, *Journal of Food Protection*, 65, 1545–1560.
- Fu Y H, Hou Y D, Duan Y Z, Sun X Y, Chen S Q, 2022, Six Undescribed Derivatives

- of Stilbene Isolated from *Lindera Reflexahemsl* and Their Anti-tumor and Anti-inflammatory Activities, *Fitoterapia*, 163, 105331.
- Galanakis C M, 2021, In *Food Bioactives and Health*, Springer International Publishing: Cham, Switzerland, ISBN 978-3-030-57468-0.
- Gandhi G R, Vasconcelos A B S, Wu D T, Li H B, Antony P J, Li H, vd., 2020, Citrus Flavonoids as Promising Phytochemicals Targeting Diabetes and Related Complications: A Systematic Review of *In vitro* and *In vivo* Studies, *Nutrients*, 12, 2907.
- Ghasemzadeh A, Ghasemzadeh N, 2011, Flavonoids and Phenolic Acids: Role and Biochemical Activity in Plants and Human, *Journal of Medicinal Plants Research*, 5, 6697–6703.
- Ghosh D, 2015, Tannins from Foods to Combat Diseases, *International journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 4, 40–44.
- Gong W, Wang R, Huang H, Hou Y, Wang X, He W, vd., 2023, Construction of Double Network Hydrogels Using Agarose and Gallic Acid with Antibacterial and Anti-Inflammatory Properties for Wound Healing, *International Journal of Biological Macromolecules*, 227, 698–710.
- Goodarzi S, Rafiei S, Javadi M, Khadem H H, Noroozi S, 2018, A Review on Antioxidants and Their Health Effects, *Journal of Nutrition and Food Security*, 3, 106–112.
- Grodzicka M, Pena-Gonzalez C E, Ortega P, Michlewska S, Lozano R, Bryszewska M, vd., 2022, Heterofunctionalized Polyphenolic Dendrimers Decorated with Caffeic Acid: Synthesis, Characterization and Antioxidant Activity, *Sustainable Materials and Technology*, 33, e00497.
- Guarrera P M, Savo V, 2016, Wild Food Plants Used in Traditional Vegetable Mixtures in Italy, *Journal of Ethnopharmacology*, 185, 202–234.
- Guerrero-Solao J, Jaramillo-Morales O A, Jimenez-Cabrera T, Urrutia-Hernandez T A, Chehue-Romero A, Olvera-Hernandez E G, vd., 2020, *Punica Protopunica* Balf, The Forgotten Sister of the Common Pomegranate (*Punica granatum* L.): Features and Medicinal Properties–Review, *Plants*, 9, 1214.
- Guimarães A G, Serafini M R, Quintans-Júnior L J, 2014, Terpenes and Derivatives as a New Perspective for Pain Treatment: A Patent Review, *Expert Opinion on*

- Therapeutic Patents, 24, 243-265.
- Güner A, Özhatay N, Ekim T, Baser K H C, 2000, Flora of Turkey and the East Aegean Islands, Edinburgh University Press, Edinburgh Herbaceous plants, vol. 11.
- Gürgeç A, Sevindik M, Yıldız S, Akgül H, 2020, Determination of Antioxidant and Oxidant Potentials of *Pleurotus Citrinopileatus* Mushroom Cultivated on Various Substrates, KSU Journal of Agriculture and Nature, 23.
- Güven M, Aras A B, Topaloğlu N, Özkan A, Şen H M, Kalkan Y, vd., 2015, The Protective Effect of Syringic Acid on Ischemia Injury in Rat Brain, Turkish Journal of Medical Sciences, 45, 233-240.
- Haddouchi F, Chaouche T M, Ksouri R, Larbat R, 2021, Leafy Stems of *Phagnalon saxatile* subsp. *saxatile* from Algeria as a Source of Chlorogenic Acids and Flavonoids with Antioxidant Activity: Characterization and Quantification Using UPLC-DAD-ESI-MSn, Metabolites, 11, 280.
- Ham J R, Lee H I, Choi R Y, Sim M O, Seo K I, Lee M K, 2016, Anti-Steatotic and Anti-inflammatory Roles of Syringic Acid in High-Fat Diet-Induced Obese Mice, Food Function, 7, 689-697.
- Hamilton A C, 2004, Medicinal Plants, Conservation and Livelihoods, Biodiversity: Research and Conservation, 13, 1477-1517.
- Hammer K A, Carson C F, Riley T V, 2003, Antifungal Activity of the Components of *Melaleuca Alternifolia* (Tea Tree) Oil, Journal of Applied Microbiology, 95, 853-860.
- Hamzah B, Zubair M S, 2019, Traditional Usages and Phytochemical Screenings of Selected Zingiberaceae from Central Sulawesi, Indonesia, Pharmacognosy Journal, 11.
- Hasperué J H, Rodoni L M, Guardianelli L M, Chaves A R, Martínez G A, 2016, Use of LED Light for Brussels Sprouts Postharvest Conservation, Science Horticulturae, 213, 281-286.
- Havsteen B H, 2002, The Biochemistry and Medical Significance of The Flavonoids, Pharmacology and Therapeutics, 96, 67-202.
- Hayta Ş, Polat R, Selami Selvi S, 2014, Traditional Uses of Medicinal Plants in Elazığ (Turkey), Journal of Ethnopharmacology, 154, 613-623.
- Herrera-Pool E, Ramos-Díaz A L, Lizardi-Jiménez M A, Pech-Cohuo S,

- Ayora–Talavera T, Cuevas–Bernardino J C, vd., 2021, Effect of Solvent Polarity on The Ultrasound Assisted Extraction and Antioxidant Activity of Phenolic Compounds from Habanero Pepper Leaves (*Capsicum chinense*) and Its Identification by UPLC–PDA–ESI–MS/MS, *Ultrasonics Sonochemistry*, 76, 105658.
- Heywood J T, Fonarow G C, Costanzo M R, 2007, High Prevalence of Renal Dysfunction and its Impact on Outcome in 118,465 Patients Hospitalized with Acute Decompensated Heart Failure: a report from the ADHERE database, *Journal of Cardiac Failure*, vol 13, 422–430.
- Hossen I, Hua W, Ting L, Mehmood A, Jingyi S, Duoxia X, vd., 2022, Phytochemicals and Inflammatory Bowel Disease: a Review, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 60, 1321–1345.
- Hu C, Kitts D D, 2004, Luteolin and Luteolin–7–O–Glucoside from Dandelion Flower Suppress iNOS and COX–2 in RAW264.7 Cells, *Molecular and Cellular Biochemistry*, 265, 107–113.
- Huang D, Ou B, Prior R L, 2005, The Chemistry Behind Antioxidant Capacity Assays, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53, 1841–1856.
- Hussain T, Tan B, Yin Y, Blachier F, Tossou M C B, Rahu N, 2016, Oxidative Stress and Inflammation: What Polyphenols Can Do for Us? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 7432797.
- Hussein R A, El–Anssary, A A, 2019, Plants Secondary Metabolites: The Key Drivers of the Pharmacological Actions of Medicinal Plants, *Herbal Medicine* 11–30.
- Hürkul M M, Koroğlu A, 2019, Campanulaceae Familyasının Etnobotanik Kullanımı, Kimyasal İçeriği ve Biyolojik Aktivitesi Üzerine Bir Derleme, *Türk Farmakope*, 70.
- Igarashi K, Demachi A, Takenaka A, 2001, Protective Effects of Hot Water Extract of Safflower Leaves and Its Component Luteolin–7–O–Glucoside on Paraquat–Induced Oxidative Stress in Rats, *Food Science and Technology Research*, 7, 224–230.
- Ignat I, Volf I, Popa V I, 2011, A Critical Review of Methods for Characterisation of Polyphenolic Compounds in Fruits and Vegetables, *Food Chemistry*, 126, 1821–1835.

- Im Y R, Kim I, Lee J, 2021, Phenolic Composition and Antioxidant Activity of Purple Sweet Potato (*Ipomoea batatas* (L.) Lam.): Varietal Comparisons and Physical Distribution. *Antioxidants*, 10, 462.
- Inbathamizh L, Padmini E, 2013, Quinic Acid as a Potent Drug Candidate for Prostate Cancer–A Comparative Pharmacokinetic Approach, *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 6, 106–112.
- Iwashina T, 2013, Flavonoid Properties of Five Families Newly Incorporated into the Order Caryophyllales, *Bulletin of the National Museum of Nature and Science*, 39, 25–51.
- Jaime L, Vazquez E, Fornari T, 2015, Extraction of Functional Ingredients from Spinach (*Spinacia oleracea* L.) Using Liquid Solvent and Supercritical CO₂ Extraction, *Journal of the Science of Food and Agricultura*, 95, 722–729.
- Jaradat N A, Abualhasan M, 2015, Comparison *In vitro* of Antioxidant Activity Between Fifteen *Campanula* Species (Bellflower) from Palestinian Flora, *Pharmacognosy Journal*, 7, 276–279.
- Jesch E D, Carr T P, 2017, Food Ingredients that Inhibit Cholesterol Absorption, *Preventive Nutrition and Food Science*, 22, 67–80.
- Jiang H, Zhan W Q, Liu X, Jiang S X, 2008, Antioxidant Activities of Extracts and Flavonoid Compounds from *Oxytropis Falcate* Bunge, *Natural Product Research*, 22, 1650–6.
- Jiang Q, Charoensiddhi S, Xue X, Sun B, Liu Y, El-Seedi H R, vd., 2022, A Review on The Gastrointestinal Protective Effects of Tropical Fruit Polyphenols, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 1–27.
- Jimenez N, Carrillo–Hormaza L, Pujol A, Alzate F, Osorio E, Lara–Guzman O, 2015, Antioxidant Capacity and Phenolic Content of Commonly Used Anti–Inflammatory Medicinal Plants in Colombia, *Industrial Crops and Products*, 70, 272–279.
- Jin M, Yang J H, Lee E, Lu Y, Kwon S, Son K H, vd., 2009, Antiasthmatic Activity of Luteolin–7–O–Glucoside from *Ailanthus altissima* Through the Downregulation of T Helper 2 Cytokine Expression and Inhibition of Prostaglandin E2 Production in an Ovalbumin–Induced Asthma Model, *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 32, 1500–1503.

- Jovanović A A, Djordjevic V B, Petrovic P M, Pljevljakušić D S, Zdunic G M, Šavikin K P, vd., 2021, The Influence of Different Extraction Conditions on Polyphenol Content, Antioxidant and Antimicrobial Activities of Wild Thyme, *Journal of Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants*, 25, 100328.
- Justesen H, Andersen A S, Brandt K, 1997, Accumulation of Anthocyanins and Flavones During Bud and Flower Development in *Campanula Isophylla* Moretti, *Annals of Botany*, 79, 35560.
- Karadag A, Ozcelik B, Saner S, 2009, Review of Methods to Determine Antioxidant Capacities, *Food Analytical Methods*, 2, 41–60.
- Karalija E, Dahija S, Demir A, Bešta-Gajević R, Zeljković S Ć, Tarkowski P, 2022, Exploring New Sources of Bioactive Phenolic Compounds from Western Balkan Mountains, *Plants*, 11, 1002.
- Karaman M, Tesanovic K, Gorjanovic S, Pastor F T, Simonovic M, Glumac M, vd., 2021, Polarography as a Technique of Choice for The Evaluation of Total Antioxidant Activity: The Case Study of Selected *Coprinus comatus* Extracts and Quinic Acid, Their Antidiabetic Ingredient, *Natural Product Research*, 35, 1711–1716.
- Karthika K, Paulsamy S, Jamuna S, 2012, Evaluation of *In vitro* Antioxidant Potential of Methanolic Leaf and Stem Extracts of *Solena amplexicaulis* (Lam.) Gandhi, *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 4, 3254–3258.
- Karunakaran T, Ismail I S, Ee G C L, Nor SMM, Palachandran K, Santhanam R K, 2018, Nitric Oxide Inhibitory and Anti-Bacillus Activity of Phenolic Compounds and Plant Extracts from Mesua Species, *Revista Brasileira De Farmacognosia*, 28, 231-234.
- Kasprzak M M, Erxleben A, Ochocki J, 2015, Properties and Applications of Flavonoid Metal Complexes, *RSC Advances*, 5, 45853–45877.
- Kaur J, Mehta V, Kaur G, 2021, Preparation, Development and Characterization of Leucaena Leucocephala Galactomannan (LLG) Conjugated Sinapic Acid: A Potential Colon Targeted Prodrug, *International Journal of Biological Macromolecules*, 178, 29–40.
- Kfoury M, Geagea C, Ruellan S, Greige-Gerges H, Fourmentin S, 2019, Effect of Cyclodextrin and Cosolvent on the Solubility and Antioxidant Activity of Caffeic

- Acid, Food Chemical, 278, 163–169.
- Khadem S, Marles R J, 2010, Monocyclic Phenolic Acids, Hydroxy– and Polyhydroxybenzoic Acids, Occurrence and Recent Bioactivity Studies, *Molecules*, 15, 7985.
- Khare S, Singh N B, Singh A, Hussain I, Niharika K, Yadav V, vd., 2020, Plant Secondary Metabolites Synthesis and Their Regulations Under Biotic and Abiotic Constraints, *Journal of Plant Biology* 63, 203–216.
- Kim M S, Kim K H, Yook H S, 2012, Antioxidative Effects of *Campanula takesimana* Nakai Extract, *Journal of the Korean Society of Food Science and Nutrition*, 41, 1331–1337.
- Kim H J, Son D C, Kim H J, Choi K, Oh S H, Kang S H, 2017, The Chemotaxonomic Classification of Korean *Campanulaceae* Based on Triterpene, Sterol and Polyacetylene Contents, *Biochemical Systematics and Ecology*, 74, 11–18.
- Kim S M, Vetrivel P, Ha S E, Kim H H, Kim J A, Kim G S, 2020, Apigetrin Induces Extrinsic Apoptosis, Autophagy and G2/M Phase Cell Cycle Arrest Through PI3K/AKT/mTOR Pathway in AGS Human Gastric Cancer Cell, *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 83, 108427.
- Kisiriko M, Anastasiadi M, Terry L A, Yasri A, Beale M H, Ward J L, 2021, Phenolics from Medicinal and Aromatic Plants: Characterisation and Potential as Biostimulants and Bioprotectants, *Molecules*, 26, 6343.
- Korkmaz B, Fandakli S, Barut B, Yildirim S, Sener S O, Ozturk E, 2020, Volatile and Phenolic Components and Antioxidant, Acetylcholinesterase, Tyrosinase, α -Glucosidase Inhibitory Effects of Extracts Obtained from *Campanula latifolia* L. subsp. *latifolia*, *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 23, 1118–131.
- Kumazawa Y, Kawaguchi K, Takimoto H, 2006, Immunomodulating Effects of Flavonoids on Acute and Chronic Inflammatory Responses Caused by Tumor Necrosis Factor α , *Current Pharmaceutical Design*, 12, 4271–4279.
- Kurniawan Y S, Priyanga K T A, Krisbiantoro P A, Imawan A C, 2020, Green Chemistry Influences in Organic Synthesis: A Review, *Journal of Multidisciplinary Applied Natural Science*, 1, 1–12.
- Kut K, Cieniek B, Stefaniuk I, Bartosz G, Sadowska-Bartos I A, 2022, Modification of the ABTS[•] Decolorization Method and an Insight into Its Mechanism,

Processes, 10, 1288.

- Lakshmi M V, Swapna T S, 2021, A Computational Study on Cosmosiin, an Antiviral Compound from *Memecylon randerianum* SM Almeida and MR Almeida. Medicinal Plantsv–International, Journal of Phytomedicines and Related Industries, 13, 515–523.
- Lawal B, Shittu O K, Oibiokpa F I, Berinyuy E B, Mohammed H, 2016, African Natural Products with Potential Antioxidants and Hepatoprotectives Properties: A Review, Clinical Phytoscience, 2, 23.
- Lee K J, Oh Y C, Cho W K, Ma J Y, 2015, Antioxidant and Anti-Inflammatory Activity Determination of One Hundred Kinds of Pure Chemical Compounds Using Offline and Online Screening HPLC Assay, Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2015, 165457.
- Leri M, Scuto M, Ontario M L, Calabrese V, Calabrese E J, Bucciantini M, Stefani M, 2020, Healthy Effects of Plant Polyphenols: Molecular Mechanisms, International Journal of Molecular Sciences, 21, 1250.
- Li M, Pare P W, Zhang J, Kang T, Zhang Z, Delong Y, vd., 2018, Antioxidant Capacity Connection with Phenolic and Flavonoid Content in Chinese Medicinal Herbs, Records of Natural Products, 12, 239.
- Li W, Chen H, Xu B, Wang Y, Zhang C, Cao Y, vd., 2023, Research Progress on Classification, Sources and Functions of Dietary Polyphenols for Prevention and Treatment of Chronic Diseases, Journal of Future Foods, 3, 289–305.
- Lien E J, Ren S, Bui H H, Wang R, 1999, Quantitative Structure–Activity Relationship Analysis of Phenolic Antioxidants, Free Radical Biology and Medicine, 26, 285–294.
- Lin H, Wu Y, Chen J, Huang S, Wang Y, 2018, (–)-4-o-(4-O-β-D-Glucopyranosylcaffeoyl) Quinic Acid Inhibits the Function of Myeloid-Derived Suppressor Cells to Enhance The Efficacy of Anti-PD1 Against Colon Cancer, Pharmaceutical Research, 35, 1–9.
- Lim H S, Kim O S, Kim B Y, Jeong S J, 2016, Apigenin from *Scutellaria baicalensis* Georgi Inhibits Neuroinflammation in BV-2 Microglia and Exerts Neuroprotective Effect in HT22 Hippocampal Cells, Journal of Medicinal Food, 19, 1032–1040.

- Liu L, Liu Y, Zhao J, Xing X, Zhang C, Meng H, 2020, Neuroprotective Effects of D-(–)-Quinic Acid on Aluminum Chloride–Induced Dementia in Rats, Evidence–Based Complementary and Alternative Medicine, 2020, 5602597.
- Loizzo M R, Pugliese A, Bonesi M, Menichini F, Tundis R, 2015, Evaluation of Chemical Profile and Antioxidant Activity of Twenty Cultivars from *Capsicum annuum*, *Capsicum baccatum*, *Capsicum chacoense* and *Capsicum chinense*: A Comparison Between Fresh and Processed Peppers, LWT–Food Science and Technology, 64, 623–631.
- Luo J, Si H, Jia Z, Liu D, 2021, Dietary Anti–Aging Polyphenols and Potential Mechanisms Antioxidants, 10, 283.
- Mamache W, Amira S, Ben Souici C, Laouer H, Benchikh F, 2020, *In vitro* Antioxidant, Anticholinesterases, Anti– α –Amylase, and Anti– α –Glucosidase Effects of Algerian *Salvia aegyptiaca* and *Salvia verbenaca*, Journal of Food Biochemistry, 44, e13472.
- Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jiménez L, 2004, Polyphenols: Food Sources and Bioavailability, The American Journal of Clinical Nutrition, 79, 727–747.
- Manthey J A, Guthrie N, 2002, Antiproliferative Activities of Citrus Flavonoids Against Six Human Cancer Cell Lines, Journal of Agricultural and Food Chemistry, 50, 5837–5843.
- Marah S, Ipek Y, Gul F, Demirtas I, Behcet L, Ozen T, 2024, Phytochemical Profiles, Bioactivities, and Molecular Docking and Molecular Dynamics Approaches of Endemic *Campanula baskilensis* Behçet (*campanulaceae*), Journal of the Indian Chemical Society, 101, 101358.
- Marmitt D, Shahrajabian M H, 2021, Plant Species Used in Brazil and Asia Regions with Toxic Properties, Phytotherapy Research, 35, 4703–4726.
- Marmitt D, Shahrajabian M H, Goettert M I, Rempel C, 2021, Clinical Trials with Plants in Diabetes Mellitus Therapy: A Systematic Review, Expert Review Clinical Pharmacology, 14, 735–747.
- Martínez–Lüscher J, Brillante L, Kurtural S K, 2019, Flavonol Profile is a Reliable Indicator to Assess Canopy Architecture and the Exposure of Red Wine Grapes to Solar Radiation, Frontiers in Plant Science, 10, 10.

- Martins N, Barros L, Ferreira I C F R, 2016, *In vivo* Antioxidant Activity of Phenolic Compounds: Facts and Gaps, Trends in Food Science and Technology, 48,1–12.
- McDonald M B, Kwong F Y, 2005, Flower Seed: Biology and Technology. Wallingford: UK CABI Publishing, ISBN 0-85199-906-9.
- Mensor L L, Menezes F S, Leitão G G, Reis A S, Santos T C D, Coube C S, vd., 2001, Screening of Brazilian Plant Extracts for Antioxidant Activity by the Use of DPPH Free Radical Method, Phytotherapy research, 15, 127–130.
- Mihoğlugil F, Akalgan D, Tosun F, 2023, Cytotoxicity Screening of Some Turkish Plants Against Renal Cancer Cells, Journal of Research in Pharmacy, 27.
- Miller C, Taylor A, 1914, On Reduction of Ammonium Molybdate in Acid Solution, Journal of Biological Chemistry, 17, 531–535.
- Miller H E, Rigelhof F, Marquart L, Prakash A, Kanter M, 2000, Antioxidant Content of Whole Grain Breakfast Cereals, Fruits and Vegetables, Journal of the American College of Nutrition, 19, 312–319.
- Mirzadeh M, Ariannejad M R, Khedmat L, 2020, Antioxidant, Antiradical, and Antimicrobial Activities of Polysaccharides Obtained by Microwave–Assisted Extraction Method: A review, Carbohydrate Polymers, 229, 115421.
- Miyagawa H, 2009, Studies on Nitrogen-Containing Secondary Metabolites Playing a Defensive Role in Plants, Journal of Pesticide Science, 34, 110–112.
- Mohammed F S, Uysal I, Sabik A E, Dogan M, Sevindik M, 2023, Total Phenolic and Flavonoid Contents, Antimicrobial and Antioxidant Potentials of *Campanula strigosa* Banks and Sol, Journal of Microbiology, Biotechnology and Food Sciences, 13, e10057.
- Molyneux P, 2004, The Use of the Table Free Radical Diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for Estimating Antioxidant Activity, Songklanakarin Journal of science and technology, 26, 211–219.
- Mongalo N I, McGaw L J, Segapelo T V, Finnie J F, Van Staden J, 2016, Ethnobotany, Phytochemistry, Toxicology and Pharmacological Properties of Terminalia Sericea Burch. ex DC. (Combretaceae)–A review, Journal of Ethnopharmacology, 194, 789–802.
- Moosavi S R, Ardekani M R S, Vazirian M, Lamardi S N S, 2018, *Campanula latifolia*, Giant Bellflower: Ethno-botany, Phytochemical and Antioxidant Evaluation,

- Traditional and Integrative Medicine, 113–119.
- Mortelé O, Jörisen J, Spacova I, Lebeer S, van Nuijs A L, Hermans N, 2021, Demonstrating The Involvement of an Active Efflux Mechanism in The Intestinal Absorption of Chlorogenic Acid and Quinic Acid Using a Caco-2 Bidirectional Permeability Assay, *Food and Function*, 12, 417–425.
- Morton J F, 1977, *Major Medicinal Plants: Botany, Culture and Uses*.
- Mrid R B, Bouchmaa N, Kabach I, Zouaoui Z, Chtibi H, Maadoudi M E, vd., 2022, *Dittrichia viscosa* L. Leaves: A Valuable Source of Bioactive Compounds with Multiple Pharmacological Effects, *Molecules*, 27, 2108.
- Mukherjee P K, Maity N, Nema N K, Sarkar B K, 2011, Bioactive Compounds from Natural Resources Against Skin Aging, *Phytomedicine*, 19, 64–73.
- Muller A G, Sarker S D, Saleem I Y, Hutcheon G A, 2019, Delivery of Natural Phenolic Compounds for the Potential Treatment of Lung Cancer, *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 27, 433–449.
- Munteanu I G, Apetrei C, 2021, Analytical Methods Used in Determining Antioxidant Activity: A Review, *International Journal of Molecular Sciences*, 22, 3380.
- Murai Y, Kitajima J, Iwashina T, 2014, Flavonoids from Two Alpine *Campanula* Species in Japan, *Bulletin of the National Museum of Nature and Science*, 40, 113–118.
- Muthukumar G, Mahadevan A, 1981, Effect of Tannins on Soil Microorganisms, *Indian Journal of Experimental Biology*, 19, 1083–1085.
- Nagul E A, McKelvie I D, Worsfold P, Kolev S D, 2015, The Molybdenum Blue Reaction for the Determination of Orthophosphate Revisited: Opening the Black Box, *Analytica Chimica Acta*, 890, 60–82.
- Nazarudin M F, Yasin I S M, Mazli N A I N, Saadi A R, Azizee M H S, Nooraini M A, vd., 2022, Preliminary Screening of Antioxidant and Cytotoxic Potential of Green Seaweed, *Halimeda opuntia* (Linnaeus) Lamouroux, *Saudi Journal of Biological Sciences*, 29, 2698–2705.
- Negro C, Tommasi L, Miceli A, 2003, Phenolic Compounds and Antioxidant Activity from Red Grape Marc Extracts, *Bioresource Technology*, 87, 41–44.
- Nerdy N, Manurung K, 2018, Spectrophotometric Method for Antioxidant Activity Test and Total Phenolic Determination of Red Dragon Fruit Leaves and White Dragon

- Fruit Leaves, *Rasayan Journal of Chemistry*, 11, 1183–1192.
- Newman D J, Cragg G M, 2007, Natural Products as Sources of New Drugs Over the last 25 Years, *Journal of Natural Products*, 70, 461–477.
- Nofal Z L, El-Zahar M, Abd El-Karim S, 2000, Novel Coumarin Derivatives with Expected Biological Activity, *Molecules*, 5, 99–113.
- Ofoedu C E, Ofoedu E O, Chacha J S, Owuamanam C I, Efekalam I S, Awuchi C G, 2022, Comparative Evaluation of Physicochemical, Antioxidant, and Sensory Properties of Red Wine as Markers of Its Quality and Authenticity, *International Journal of Food Science*, 2022, 8368992.
- Ogawa S, Takafuji K, Tsubuku S, Horie Y, Ikegawa S, Higashi T, 2017, Isotope-Coded Derivatization Based LC/ESIMS/–MS Methods Using a Pair of Novel Reagents for Quantification of Hydroxycinnamic Acids and Hydroxybenzoic Acids in Fermented Brown Rice Product, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 142, 162–170.
- Okinaka Y, Shimada Y, Nakano-Shimada R, Ohbayashi M, Kiyokawa S, Kikuchi Y, 2003, Selective Accumulation of Delphinidin Derivatives in Tobacco Using a Putative Flavonoid 3',5'-Hydroxylase cDNA from *Campanula Medium*, *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 67, 161–165.
- Oksman-Caldentey K M, Inzé D, 2004, Natural Compounds Derived from Plants can be Categorized into Three Different Groups According to Their Final Use in Developing a Drug, *Trends in Plant Science*, 9, 433–440.
- Ong K W, Hsu A, Song L, Huang D, Tan B K H, 2011, Polyphenols-Rich *Vernonia amygdalina* Shows Anti-Diabetic Effects in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats, *Journal of Ethnopharmacology*, 133, 598–607.
- Ossipov V, Zubova M, Nechaeva T, Zagorskina N, Salminen J P, 2022, The Regulating Effect of Light on the Content of Flavan-3-ols and Derivatives of Hydroxybenzoic Acids in the Callus Culture of the Tea Plant, *Camellia sinensis* L, *Biochemical Systematics and Ecology*, 101, 104384.
- Oyama T, Yoshimori A, Ogawa H, Shirai Y, Abe H, Kamiya T, vd., 2023, The Structural Differences Between Mushroom and Human Tyrosinase Cleared by Investigating the Inhibitory Activities of Stilbenes, *Journal of Molecular Structure*, 1272, 134180.

- Özyürek M, Güçlü K, Apak R, 2011, The Main and Modified CUPRAC Methods of Antioxidant Measurement, *Trends in Analytical Chemistry*, 30, 652–664.
- Paine J A, Shipton C A, Chaggar S, Howells R M, Kennedy M J, Vernon G, 2005, Improving the Nutritional Value of Golden Rice Through Increased Pro-vitamin A content, *Nature Biotechnology*, 23, 482–487.
- Pan F, Liu Y, Liu J, Wang E, 2019, Stability of Blueberry Anthocyanin, Anthocyanidin and Pyranoanthocyanidin Pigments and Their Inhibitory Effects and Mechanisms in Human Cervical Cancer HeLa Cells, *RSC Advances*, 9, 10842–10853.
- Panche A N, Diwan A D, Chandra S R, 2016, Flavonoids: An Overview, *Journal of Nutritional Science*, 5, e47.
- Pandey K B, Rizvi S I, 2009, Plant Polyphenols as Dietary Antioxidants in Human Health and Disease, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2, 270–278.
- Pant P, Pandey S, Dall’Acqua S, 2021, The Influence of Environmental Conditions on Secondary Metabolites in Medicinal Plants: A Literature Review, *Chemistry and Biodiversity* 18, 1–14.
- Papoutsis K, Zhang J, Bowyer M C, Brunton N, Gibney E R, Lyng J, 2021, Fruit, Vegetables, and Mushrooms for the Preparation of Extracts with α -Amylase and α -Glucosidase Inhibition Properties: A review, *Food Chemistry*, 338, 128119.
- Pero R W, Lund H, 2009, *In vivo* Treatment of Humans with Quinic Acid Enhances DNA Repair and Reduces The Influence of Lifestyle Factors on Risk to Disease, *International Journal of Biotechnology and Biochemistry*, 5, 293–305.
- Pero R W, Lund H, Leanderson T, 2009, Antioxidant Metabolism Induced by Quinic Acid, Increased Urinary Excretion of Tryptophan and Nicotinamide, *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 23, 335–346.
- Pero R W, Lund H, 2011, Dietary Quinic Acid Supplied as The Nutritional Supplement AIO+AC-11® Leads to Induction of Micromolar Levels of Nicotinamide and Tryptophan in The Urine, *Phytotherapy Research*, 25, 851–857.
- Petlevski R, Flajs D, Kalodera Z, Končić M Z, 2013, Composition and Antioxidant Activity of Aqueous and Ethanolic *Pelargonium radula* Extracts, *South African Journal of Botany*, 85, 17–22.
- Phitos D, 1969, Cytotaxonomical Study of the *Campanula* species (subsection

- Quinqueloculares) in Greece, Post–Doctora Dissertation, Athens.
- Pieroni A, 2000, Medicinal Plants and Food Medicines in the Folk Traditions of the Upper Lucca Province, Italy, *Journal of Ethnopharmacology*, 70, 235–273.
- Pinheiro P G, Santiago G M P, Silva F E F D, Araujo A C J D, Oliveira C R T D, Freitas P R, vd., 2022, Ferulic Acid Derivatives Inhibiting *Staphylococcus Aureus* tetK and MsrA Efflux Pumps, *Biotechnology Reports*, 34, e00717.
- Pourmorad F, Hosseinimehr S J, Shahabimajd N, 2006, Antioxidant Activity, Phenol and Flavonoid Contents of Some Selected Iranian Medicinal Plant, *African Journal of Biotechnology*, 5.
- Poyrazoğlu E, Barışık E, 2021, Investigation of the Antimicrobial Activities of Solvent Extracts of Two Endemic Species from Turkey: *Campanula tomentosa* Lam. and *Verbascum mykales* Bornm. *Istanbul Journal of Pharmacy*, 51, 348–356.
- Prieto P, Pineda M, Aguilar M, 1999, Spectrophotometric Quantitation of Antioxidant Capacity Through the Formation of A Phosphomolybdenum Complex: Specific Application to The Determination of Vitamin E, *Analytical Biochemistry*, 269, 337–341.
- Pyrzynska K, Pękal A, 2011, Flavonoids as Analytical Reagents, *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 41, 335–345.
- Qi Y, Choi S I, Son S R, Han H S, Ahn H S, Shin Y K, vd., 2020, Chemical Constituents of the Leaves of *Campanula takesimana* (Korean Bellflower) and Their Inhibitory Effects on LPS–Induced PGE2 Production, *Plants*, 9, 1232.
- Qiu F, Li Z, He L, Wang D, 2013, HPLC–ESI–MS/MS Analysis and Pharmacokinetics of Luteoloside, A Potential Anticarcinogenic Component Isolated from *Lonicera Japonica*, in Beagle Dogs, *Biomedical Chromatography*, 27, 311–317.
- Rajasekharan P O, 2007, Indigenous Ornamental Plants of Western Ghats, Underutilized and Underexploited Horticultural Crops, 1,77.
- Toor R K, Savage G P, 2005, Antioxidant Activity in Dfferent Fractions of Tomatoes, *Food Research International*, 38, 487–494.
- Rana S, Bhushan S, 2016, Apple Phenolics as Nutraceuticals: Assessment, Analysis and Application, *Journal of Food Science and Technology*, 53, 1727–1738.
- Rattanachitthawat S, Suwannalert P, Riengrojpitak S, Chaiyasut C, Pantuwatana S, 2010, Phenolic Content and Antioxidant Activities in Red Unpolished Thai Rice

- Prevents Oxidative Stress in Rats, *Journal of Medicinal Plants Research*, 4, 796–801.
- Raudonis R, Raudone L, Jakstas V, Janulis V, 2012, Comparative Evaluation of Post-Column Free Radical Scavenging and Ferric Reducing Antioxidant Power Assays for Screening of Antioxidants in Strawberries, *Journal of Chromatography A*, 1233, 8-15.
- Raviadaran R, Ng M H, Chandran D, Ooi K K, Manickam S, 2021, Stable W/O/W Multiple Nanoemulsion Encapsulating Natural Tocotrienols and Caffeic Acid with Cisplatin Synergistically Treated Cancer Cell Lines (A549 and HEP G2) and Reduced Toxicity on Normal Cell Line (HEK 293), *Materials Science and Engineering: C*, 121, 111808.
- Razavi S H, Fadda A M, 2020, Advanced Assessments on Innovative Methods to Improve The Bioaccessibility of Polyphenols in Wheat, *Process Biochemistry*, 88, 1–14.
- Rees A, Dodd G, Spencer J, 2018, The Effects of Flavonoids on Cardiovascular Health: A Review of Human Intervention Trials and Implications for Cerebrovascular Function, *Nutrients*, 10, 1852.
- Rigat M, Bonet M A, Garcia S, Garnatje T, Valles J, 2007, Studies on Pharmaceutical Ethnobotany in the High River Ter Valley (Pyrenees, Catalonia, Iberian Peninsula), *Journal of Ethnopharmacology*, 113, 267–277,
- Ritmejerite E, Boughton B A, Bayly M J, Miller R E, 2020, Unique and Highly Specific Cyanogenic Glycoside Localization in Stigmatic Cells and Pollen in the Genus *Lomatia* (*Proteaceae*), *Annals of Botany*, 126, 387–400.
- Rivière C, Pawlus A D, Mérillon J M, 2012, Natural Stilbenoids: Distribution in the Plant Kingdom and Chemotaxonomic Interest in Vitaceae, *Natural Product Reports*, 29, 1317.
- Robards K, Li X, Antolovich M, Boyd S, 1997, Characterisation of Citrus by Chromatographic Analysis of Flavonoids, *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 75, 87–101.
- Robb E L, Stuart J A, 2014, The Stilbenes Resveratrol, Pterostilbene and Piceid Affect Growth and Stress Resistance in Mammalian Cells Via a Mechanism Requiring Estrogen Receptor Beta and the Induction of Mn–Superoxide Dismutase,

- Phytochemistry, 98, 164–173.
- Robbins R, 2003, Phenolic Acids in Foods, An Overview of Analytical Methodology, Journal of Agricultura and Food Chemical, 51, 2866–2887.
- Rodriguez–Mateos A, Vauzour D, Krueger C G, Shanmuganayagam D, Reed J, Calani L, vd., 2014, Bioavailability, Bioactivity and Impact on Health of Dietary Flavonoids and Related Compounds: An Update, Archives of Toxicology, 88, 1803–1853.
- Rodziewicz P, Swarcewicz B, Chmielewska K, Wojakowska A, Stobiecki M, 2014, Influence of Abiotic Stresses on Plant Proteome and Metabolome Changes, Acta Physiologiae Plantarum, 36, 1–19.
- Roopan S M, Madhumitha G, 2018, Bioorganic Phase in Natural Food: An Overview, In Bioorganic Phase in Natural Food: An Overview, 1–331.
- Roquet C, Sanmartín I, Garcia–Jacas N, Sáez L, Susanna A, Wikström N, Aldasoro J, 2009, Reconstructing the History of Campanulaceae with a Bayesian Approach to Molecular Dating and Dispersal Vicariance Analyses, Molecular Phylogenetics and Evolution, 52, 575–587.
- Rosyantari A, Prasedya E S, Ilhami B T K, Martyasari N W R, Padmi H, Abidin A S, vd., 2021, Total Phenolic Content (TPC), Total Flavonoid Content (TFC) and Antioxidants Activity of *Marine sponge* *Stylissa Flabelliformis* Ethanol Extract, Earth and Environmental Science, 1, 012109.
- Sadeer N B, Montesano D, Albrizio S, Zengin G, Mahomoodally M F, 2020, The Versatility of Antioxidant Assays in Food Science and Safety–Chemistry, Applications, Strengths, and Limitations, Antioxidants, 9, 709.
- Saeed N, Khan M R, Shabbir M, 2012, Antioxidant Activity, Total Phenolic and Total Flavonoid Contents of Whole Plant Extracts *Torilis Leptophylla* L. BMC Complementary and Alternative Medicine, 12, 1–12.
- Salsabila R, Perdani M S, Kitakawa N S, Hermansyah H, 2020, Production of Methyl Caffate as an Intermediate Product to Produce Caffaic Acid Phenethyl Ester by Esterification Using Cation-Exchange Resin, Energy Reports, 6, 528–533.
- Samari E, Chashmi N A, Ghanati F, Sajedi R H, Gust A A, Haghdoust F, vd., 2022, Interactions Between Second Messengers, SA and MAPK6 Signaling Pathways Lead to Chitosan-Induced Lignan Production in *Linum Album* Cell Culture,

- Industrial Crops and Products, 177, 114525.
- Samimi S, Ardestani M S, Dorkoosh F A, 2021, Preparation of Carbon Quantum Dots-quinic Acid for Drug Delivery of Gemcitabine to Breast Cancer Cells, Journal of Drug Delivery Science and Technology, 61, 102287.
- Santos E S, Abreu M M, Saraiva J A, 2016, Mutielemental Concentration and Physiological Responses of *Lavandula pedunculata* Growing in Soils Developed on Different Mine Wastes, Environmental Pollution, 213, 43–52.
- Sarbu L G, Bahrin L G, Babii C, Stefan M, Birsă M L, 2019, Synthetic Flavonoids with Antimicrobial Activity: A Review, Journal of Applied Microbiology, 127, 1282–1290.
- Sargın S A, Selvi S, López V, 2015, Ethnomedicinal Plants of Sarigöl District (Manisa), Turkey, Journal of Ethnopharmacology, 171, 64–84.
- Sarikurkcu C, Sarikurkcu R T, Tepe B, 2021, *Campanula macrostachya*: Biological Activity and Identification of Phenolics Using a Liquid Chromatography Electrospray Ionization Tandem Mass Spectrometry System, Environmental Science and Pollution Research, 28, 21812–21822.
- Satish L, Shamili S, Yolcu S, Lavanya G, Alavilli H, Swamy M K, 2020, Biosynthesis of Secondary Metabolites in Plants as Influenced by Different Factors, Plant–Derived Bioactives, Springer, Singapore, 61–100.
- Scalbert A, 1991, Antimicrobial Properties of Tannins, Phytochemistry, 30, 3875–3883.
- Scherrer A M, Motti R, Weckerle C S, 2005, Traditional Plant Use in the Areas of Monte Vesole and Ascea, Cilento National Park (Campania, Southern Italy), Journal of Ethnopharmacology, 97, 129–143.
- Schroter D, Baldermann S, Schreiner M, Witzel K, Maul R, Rohn S, vd., 2018, Natural Diversity of Hydroxycinnamic Acid Derivatives, Flavonoid Glycosides, Carotenoids and Chlorophylls in Leaves of Six Different Amaranth Species, Food Chemistry, 267, 376–386.
- Sewell R D, Rafieian–Kopaei M, 2014, The History and Ups and Downs of Herbal Medicine Usage, Journal Of Herbmed Pharmacology, 3, 1–3.
- Shahidi F, Zhong Y, 2015, Measurement of Antioxidant Activity, Journal of Functional Foods 18, 757–781.
- Shahrajabian M H, Sun W, 2023, Medicinal Plants, Economical and Natural Agents

- with Antioxidant Activity, *Current Nutrition and Food Science*, 19, 763–784.
- Shahrajabian M H, Sun W, Soleymani A, Cheng Q, 2020, Traditional Herbal Medicines to Overcome Stress, Anxiety and Improve Mental Health in Outbreaks of Human Coronaviruses, *Phytotherapy Research*, 35, 1237–1247.
- Shahzad S, Mateen S, Naeem S S, Akhtar K, Rizvi W, Moin S, 2019, Syringic Acid Protects from Isoproterenol Induced Cardiotoxicity in Rats, *European Journal of Pharmacology*, 849, 135–145.
- Shao J, Wang C, Li L, Liang H, Dai J, Ling X, vd., 2018, Luteoloside Inhibits Proliferation and Promotes Intrinsic and Extrinsic Pathway-Mediated Apoptosis Involving MAPK and mTOR Signaling Pathways in Human Cervical Cancer Cells, *International Journal of Molecular Sciences*, 19, 1664.
- Shen N, Wang T, Gan Q, Liu S, Wang L, Jin B, 2022, Plant Flavonoids: Classification, Distribution, Biosynthesis, and Antioxidant Activity, *Food chemistry*, 383, 132531.
- Shon M Y, Kim T H, Sung N J, 2003, Antioxidants and Free Radical Scavenging Activity of *Phellinus baumii* (*Phellinus* of *Hymenochaetaceae*) Extracts, *Food Chemistry*, 82, 593–597.
- Sibthorp J, Smith J E, 1806, *Florae Graecae Prodromus, Sive Plantarum Omnium Enumeratio*, Typis Richardi Taylor, Veneunt Apud J, White, London, 442 p.
- Singh A, Chauhan S S, Tripathi V, 2018, Quinic Acid Attenuates Oral Cancer Cell Proliferation by Downregulating Cyclin D1 Expression and Akt Signaling. *Pharmacognosy Magazine*, 14.
- Soares J C, Rosalen P L, Lazarini J G, Massarioli A P, da Silva C F, Nani B D, 2019, Comprehensive Characterization of Bioactive Phenols from New Brazilian Superfruits by LC–ESI–QTOF–MS and their ROS and RNS Scavenging Effects and Anti–Inflammatory Activity, *Food Chemistry*, 281, 178–188.
- Song F, Wei C, Zhou L, Qin A N, Yang M, Tickner J, vd., 2018, Luteoloside Prevents Lipopolysaccharide–Induced Osteolysis and Suppresses RANKL–Induced Osteoclastogenesis Through Attenuating RANKL Signaling Cascades, *Journal of Cellular Physiology*, 233, 1723–1735.
- Sridhar K, and Charles A L, 2019, *In vitro* Antioxidant Activity of Kyoho Grape Extracts in DPPH and ABTS Assays: Estimation Methods for EC₅₀ Using

- Advanced Statistical Programs, Food Chemistry, 275, 41–49.
- Srinivasulu C, Ramgopal M, Ramanjaneyulu G, Anuradha C M, Kumar C S, 2018, Syringic Acid (SA)—A Review of its Occurrence, Biosynthesis, Pharmacological and Industrial Importance, Biomedicine and Pharmacotherapy, 108, 547–557.
- Sroka Z, Cisowski W, 2003, Hydrogen Peroxide Scavenging, Antioxidant and Anti-Radical Activity of Some Phenolic Acids, Food and Chemical Toxicology, 41, 753–758.
- Sulaiman S F, Yusoff N A M, Eldeen I M, Seow E M, Sajak A A B, Ooi K L, 2011, Correlation Between Total Phenolic and Mineral Contents with Antioxidant Activity of Eight *Malaysian bananas* (*Musa* sp.), Journal of food Composition and Analysis, 24, 1–10.
- Sun X, Sun G B, Wang M, Xiao J, Sun X B, 2011, Protective Effects of Cynaroside Against H₂O₂-Induced Apoptosis in H₉C₂ Cardiomyoblasts, Journal of Cellular Biochemistry, 112, 2019–2029.
- Sun Y, Gu S, Guo L, Xia X, Zhang H, Wang J, 2014, Preparative Separation of Five Flavones from Flowers of *Polygonum cuspidatum* by High-Speed Countercurrent Chromatography, Journal of Separation Science, 37, 1703–1709.
- Sun X, Ye H, Liu J, Wu L, Lin D, Yu Y, vd., 2018a, Assessment of Anti-Diabetic Activity of Peanut Shell Polyphenol Extracts, Journal of Zhejiang University, 19, 764–775.
- Sun Q, Lu N N, Feng L, 2018b, Apigetrin Inhibits Gastric Cancer Progression Through Inducing Apoptosis and Regulating ROS-Modulated STAT3/JAK2 Pathway, Biochemical and Biophysical Research Communications, 498, 164–170.
- Sun W, Shahrajabian M H, Cheng Q, 2019, *Anise* (*Pimpinella anisum* L.), a Dominant Spice and Traditional Medicinal Herb for Both Food and Medicinal Purposes, Cogent Biology 5, 1673688.
- Szöllösi R, Varga I S I, 2002, Total Antioxidant Power in Some Species of Labiatae: Adaptation of FRAP Method, Acta Biologica Szegediensis, 46, 125–127.
- Tabakam G T, Kodama T, Donfack A R N, Nguokeu Y M M, Nomin-Erdene B, Htoo Z P, Do K M, Ngouela S A, Tene M, Morita H, 2021, A New Caffeic Acid Ester and a New Ceramide from the Roots of *Eriosema glomeratum*, Phytochemistry Letters, 45, 82–87.

- Taghizadeh M S, Niazi A, Moghadam A, Afsharifar A R, 2021, Novel Bioactive Peptides of *Achillea Eriophora* Show Anticancer and Antioxidant Activities. *Bioorganic Chemistry*, 110, 104777.
- Taha R S, Seleiman M F, Alhammad B A, Alkahtani J, Alwahibi M S, Mahdi A H, 2020, Activated Yeast Extract Enhances Growth, Anatomical Structure and Productivity of *Lupinus termis* L. Plants Under Actual Salinity Conditions, *Agronomy*, 11, 74.
- Takshak S, Agrawal S B, 2019, Defense Potential of Secondary Metabolites in Medicinal Plants Under UV-B Stress, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 193, 51–88.
- Tan Q, An X, Pan S, Zhen S, Hu Y, Hu X A, 2022, Facile and Sensitive Ratiometric Fluorescent Sensor for Determination of Gallic Acid, *Microchemical Journal*, 172 Pt B, 106922.
- Tannous S, Haykal T, Dhaini J, Hodroj M H, Rizk S, 2020, The Anti-Cancer Effect of Flaxseed Lignan Derivatives on Different Acute Myeloid Leukemia Cancer Cells, *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 132, 110884.
- Taqui R, Debnath M, Ahmed S, Ghosh A, 2022, Advances on Plant Extracts and Phytocompounds with Acetylcholinesterase Inhibition Activity for Possible Treatment of Alzheimer's Disease, *Phytomedicine Plus*, 2, 100184.
- Targan Ş, Yelboğa E G, Cittan M, 2018, Macro and Trace Element Contents of Some Wild Plants Consumed as Vegetable in Manisa District, Turkey, *Journal of the Turkish Chemical Society, Section A: Chemistry*, 5, 751–762.
- Taskın T, Bitis L, 2016, *In vitro* Antioxidant Activity of Eight Wild Edible Plants in Bursa Province of Turkey, *Medicine*, 64, 706–711.
- Teixeira J, Gaspar A, Garrido E M, Garrido J, Borges F, 2013, Hydroxycinnamic Acid Antioxidants: An Electrochemical Overview, *Biomed Research International*,
- Tena N, Martín J, Asuero A G, 2020, State of the Art of Anthocyanins: Antioxidant Activity, Sources, Bioavailability and Therapeutic Effect in Human Health, *Antioxidants*, 9, 451.
- Teng H, Fang T, Lin Q, Song H, Liu B, Chen L, 2017, Red Raspberry and its Anthocyanins: Bioactivity Beyond Antioxidant Capacity, *Trends in Food Science and Technology*, 66, 153–165.

- Teslov L S, Blinova K F, 1974, A New Flavone Glycoside from *Campanula patula*, Chemistry of Natural Compounds, 10, 93–93.
- Teslov L S, Teslov S V, 1972, Cynaroside and Luteolin from *C. persicifolia* and *C. Rotundifolia*, Chemistry of Natural Compounds, 8, 117.
- Thangaraj P, 2018, Medicinal Plants: Promising Future for Health and New Drugs, 1st ed., CRC Press: Boca Raton, FL, USA, 382 p.
- Thawabteh A, Juma S, Bader M, Karaman D, Scrano L, Bufo S A, vd., 2019, The Biological Activity of Natural Alkaloids Against Herbivores, Cancerous Cells and Pathogens, Toxins 11, 656.
- Khorasgani A T, Amini-Khoei H, Shadkhast M, Salimian S, Majidian M, Dehkordi S H, 2021, Quinic Acid Through Mitigation of Oxidative Stress in the Hippocampus Exerts Analgesic Effect in Male Mice, Future Natural Products, 7, 1–11.
- Torres-Moreno H, Lopez-Romero J C, Vidal-Gutierrez M, Rodriguez-Martinez K, Robles-Zepeda R E, Vilegas W, vd., 2022, Seasonality Impact on the Anti-Inflammatory, Antiproliferative Potential and the Lignan Composition of *Bursera Microphylla*, Industrial Crops and Products, 184, 115095.
- Touafek O, Kabouche Z, Brouard I, Barrera-Bermejo J, 2011, Flavonoids of *Campanula Alata* and Their Antioxidant Activity, Chemistry of Natural Compounds, 46, 968–970.
- Tsiftoglou O S, Lagogiannis G, Psaroudaki A, Vantsioti A, Mitić M N, Mrmošanin J M, vd., 2023, Phytochemical Analysis of the Aerial parts of *Campanula pelviformis* Lam. (*Campanulaceae*): Documenting the Dietary Value of a Local Endemic Plant of Crete (Greece) Traditionally Used as Wild Edible Green, Sustainability, 15, 7404.
- Tsiftoglou O, Lagogannis G, Psaroudaki A, Vatsiotou A, Lazari D, 2022, Phytochemical Study of *Campanula pelviformis*, an Edible Species of Eastern Crete, Planta Medica, 88, 1530.
- Tsimogiannis D, Oreopoulou V, 2019, Classification of Phenolic Compounds in Plants. In Polyphenols in Plants, Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 263–284.
- ul Islam B, Suhail M, Khan M S, Ahmad A, Zughaibi T A, Husain F M, vd., 2021, Flavonoids and PI3K/Akt/mTOR Signaling Cascade: A Potential Crosstalk in Anticancer Treatment, Current Medicinal Chemistry, 28, 8083–8097.

- Usta C, Yildirim A B, Turker A U, 2014, Antibacterial and Antitumour Activities of Some Plants Grown in Turkey, *Biotechnology and Biotechnological Equipment*, 28, 306–315.
- Van-Wyk B E, 2003, The Value of Chemosystematics in Clarifying Relationships in the Genistoid Tribes of Papilionoid Legumes, *Biochemical Systematics and Ecology*, 31, 875–884.
- Verma B, Hucl P, Chibbar R N, 2009, Phenolic Acid Composition and Antioxidant Capacity of Acid and Alkali Hydrolysed Wheat Bran Fractions, *Food Chemistry*, 116, 947–954.
- Von Danwitz A, Schulz C, 2020, Effects of Dietary Rapeseed Glucosinolates, Sinapic Acid and Phytic Acid on Feed Intake Growth Performance and Fish Health in Turbot (*Psetta maxima* L.), *Aquaculture*, 516, 734624.
- Wang W, Goodman M T, 1999, Antioxidant Property of Dietary Phenolic Agents in a Human LDL–Oxidation *Ex Vivo* Model: Interaction of Protein Binding Activity, *Nutrition Research*, 19, 191–202.
- Wang K, Wan Z, Ou A, Liang X, Guo X, Zhang Z, vd., 2019, Monofloral Honey from a Medical Plant, *Prunella vulgaris*, Protected against Dextran Sulfate Sodium–Induced Ulcerative Colitis via Modulating Gut Microbial Populations in Rats, *Food and Function*, 10, 3828–3838.
- Xiang J, Zhang M, Apea-Bah F, Beta T, 2019, Hydroxycinnamic Acid Amide (HCAA) Derivatives, Flavonoid C-glycosides, Phenolic Acids and Antioxidant Properties of foxtail millet, *Food Chemistry*, 295, 214–223.
- Xie D Y, Dixon R A, 2005, Proanthocyanidin Biosynthesis–Still More Questions than Answers, *Phytochemistry*, 66, 2127–2144.
- Xiong J, Li S, Wang W, Hong Y, Tang K, Luo Q, 2013, Screening and Identification of the Antibacterial Bioactive Compounds from *Lonicera japonica* Thunb. Leaves. *Food chemistry*, 138, 327–333.
- Yadav V, Wang Z, Wei C, Amo A, Ahmed B, Yang X, vd., 2020, Phenylpropanoid Pathway Engineering: An Emerging Approach Towards Plant Defense, *Pathogens* 9, 312.
- Yasir M, Sultana B, Amicucci M, 2016, Biological Activities of Phenolic Compounds Extracted from Amaranthaceae Plants and Their LC/ESI–MS/MS Profiling,

- Journal of Functional Foods, 26, 645–656.
- Yao H, Shang Z, Wang P, Li S, Zhang Q, Tian H, vd., 2016, Protection of Luteolin-7-O-Glucoside Against Doxorubicin-Induced Injury Through PTEN/Akt and ERK Pathway in H9c2 Cells, Cardiovascular Toxicology, 16, 101–110.
- Yeung J, Yu T F, 2003, Effects of Isoflavones (soy phyto-estrogens) on Serum Lipids: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials, Nutrition Journal, 2, 1–8.
- Yılmaz M A, Taslimi P, Kılıç Ö, Gülçin İ, Dey A, Bursal E, 2023, Unravelling the Phenolic Compound Reserves, Antioxidant and Enzyme Inhibitory Activities of an Endemic Plant Species, *Achillea pseudoaleppica*, Journal of Biomolecular Structure and Dynamics, 41, 445–456.
- Yildirim H, 2013, *Campanula mugeana* sp. nov. (Campanulaceae) from Western Anatolia, Turkey, Nordic Journal of Botany, 31, 419–425.
- Yildirim H, 2018, *Campanula leblebicii* (Campanulaceae), a New Chasmophyte Species from Western Turkey, Phytotaxa, 376, 114–122.
- Yildirim H, Özdöl T, 2019, A New Suggestion IUCN Threat Category for *Campanula peshmenii* Güner (Campanulaceae), Acta Biologica Turcica, 32, 168–173.
- Yildirim H, Şentürk O, Özdöl T, Pirhan A F, 2019, A New Bellflower, *Campanula phitosiana* sp. nov. (Campanulaceae) from Western Anatolia, Turkey. Phytotaxa, 399, 25–36.
- Yılmaz M A, Ertas A, Yener I, Akdeniz M, Cakir O, Altun M, vd., 2018, A Comprehensive LC-MS/MS Method Validation for The Quantitative Investigation of 37 Fingerprint Phytochemicals in Achillea Species: A Detailed Examination of *A. coarctata* and *A. Monocephala*, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 154, 413–424.
- Yılmaz M A, Cakir O, Izol E, Tarhan A, Behcet L, Zengin G, 2023, Detailed Phytochemical Evaluation of a Locally Endemic Species (*Campanula baskilensis*) by LC-MS/MS and Its In-Depth Antioxidant and Enzyme Inhibitory Activities, Chemistry and Biodiversity, 20, e202301182.
- Yuan Y, Xiang J, Zheng B, Sun J, Luo D, Li P, vd., 2022, Diversity of Phenolics Including Hydroxycinnamic Acid Amide Derivatives Phenolic Acids Contribute to Antioxidant Properties of Proso Millet, LWT, 154, 112611.

- Zaynab M, Fatima M, Sharif Y, Zafar M H, Ali H, Khan K A, 2019, Role of Primary Metabolites in Plant Defense Against Pathogens, Microbial pathogenesis, 137, 103728.
- Zeng Y, Song J, Zhang M, Wang H, Zhang Y, Suo H, 2020, Comparison of *In Vitro* and *In Vivo* Antioxidant Activities of Six Flavonoids with Similar Structures, Antioxidants, 9, 732.
- Zhang Y, Lan M, Lü J, Li J, Zhang K, Zhi H, vd., 2020, Antioxidant, Anti-inflammatory and Cytotoxic Activities of Polyphenols Extracted from *Chroogomphus Rutilus*, Chemistry and Biodiversity, 17, e1900479.
- Zhao H, Ni S, Cai S, Zhang G, 2021, Comprehensive Dissection of Primary Metabolites in Response to Diverse Abiotic Stress in Barley at Seedling Stage, Plant Physiology and Biochemistry, 161, 54-64.
- Zhong Y, Shahidi F, 2015, Methods for The Assessment of Antioxidant Activity in Foods, In Handbook of Antioxidants for food Preservation, 287-33, Woodhead Publishing.