



**T.C.  
BATMAN ÜNİVERSİTESİ  
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ  
BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

***Hyoscyamus aureus* L. (Solanaceae) TÜRÜNÜN FARKLI ÖZÜTLERİNİN  
FİTOKİMYASAL İÇERİKLERİ, ANTİOKSİDAN, ANTİMİKROBİYAL,  
ANTİBİYOFİLM VE ENZİM İNHİBİSYON YETENEKLERİNİN  
İNCELENMESİ**

**Elanur DEMİR**

**Temmuz-2025  
BATMAN**

**T.C.  
BATMAN ÜNİVERSİTESİ  
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ  
BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

***Hyoscyamus aureus* L. (Solanaceae) TÜRÜNÜN FARKLI ÖZÜTLERİNİN  
FİTOKİMYASAL İÇERİKLERİ, ANTiOKSİDAN, ANTiMİKROBİYAL,  
ANTİBİYOFİLM VE ENZİM İNHİBİSYON YETENEKLERİNİN  
İNCELENMESİ**

**Elanur DEMİR**

**Danışman  
Doç. Dr. Alevcan KAPLAN**

**Diğer Jüri Üyeleri**

**Prof. Dr. Emine AYZAZ TILKAT**

**Doç. Dr. Alevcan KAPLAN**

**Dr. Öğr. Üyesi Figen EREK**

**Temmuz-2025  
BATMAN**

## TEZ KABUL VE ONAYI

Elanur DEMİR tarafından hazırlanan “*Hyoscyamus aureus* L. (SOLANACEAE) TÜRÜNÜN FARKLI ÖZÜTLERİNİN FİTOKİMYASAL İÇERİKLERİ, ANTİOKSİDAN, ANTİMİKROBİYAL, ANTİBİYOFİLM VE ENZİM İNHİBİSYON YETENEKLERİNİN İNCELENMESİ” adlı tez çalışması 04/07/2025 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Batman Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

### Jüri Üyeleri

### İmza

#### Başkan

Prof. Dr. Emine AYAZ TİLKAT

.....

#### Danışman

Doç. Dr. Alevcan KAPLAN

.....

#### Üye

Dr. Öğr. Üyesi Figen EREK

.....

Eş Danışman: Prof. Dr. Mehmet BOĞA

.....

Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Dr. Öğr. Üyesi Ömer Murat ÖTER  
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

## **ETİK BEYANI**

Bu tezdeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

## **ETHICAL DECLARATION**

I hereby declare that all information in this document has been obtained and presented in accordance with academic rules and ethical conduct. I also declare that, as required by these rules and conduct, I have fully cited and referenced all material and results that are not original to this work.

Elanur DEMİR  
04.07.2025

## ÖZET

### YÜKSEK LİSANS TEZİ

# ***Hyoscyamus aureus* L. (SOLANACEAE) TÜRÜNÜN FARKLI ÖZÜTLERİNİN FİTOKİMYASAL İÇERİKLERİ, ANTIOKSİDAN, ANTİMİKROBİYAL, ANTİBİYOFİLM VE ENZİM İNHİBİSYON YETENEKLERİNİN İNCELENMESİ**

**Elanur DEMİR**

**Batman Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü**

**Biyoloji Anabilim Dalı**

**Danışman: Doç. Dr. Alevcan KAPLAN**

**2025, 158 Sayfa**

Bu çalışmada, *Hyoscyamus aureus* L. (Solanaceae)'nin toprak üstü kısımlarından elde edilen farklı çözücü ekstraktlarının (kloroform, etanol ve su) fitokimyasal bileşimi ve biyolojik aktiviteleri araştırılmıştır. Analizler toplam fenolik ve flavonoid içeriğini, antioksidan potansiyelini 1,1-Difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH) ve 2,2'-Azino-bis (3- etilbenzotrazolin-6-sülfonat) (ABTS) katyon radikal giderimi ve Bakır (II) iyonu indirgeme antioksidan kapasitesi (CUPRAC) yöntemleri aracılığıyla, antimikrobiyal ve antibiyofilm aktivitelerini minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) yöntemiyle (Gram pozitif, Gram negatif bakterilere ve maya suşuna karşı) ve asetilkolinesteraz, bütirikolinesteraz, elastaz ve hiyalüronidazı hedef alan enzim inhibisyon analizlerini içermektedir. Fitokimyasal profillemeye sıvı kromatografi-kütle spektrometresi/kütle spektrometresi (LC-MS/MS) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. En yüksek verim HAWE (*Hyoscyamus aureus* su ekstraktında; %16.14) en düşük verim ise HAEE'den (*Hyoscyamus aureus* etanol ekstraktında; %5.34) elde edildi. Test edilen ekstreler arasında, HAEE, en yüksek toplam fenolik (25.48 µg PEs/mg ekstre) ve flavonoid (26.66 µg QEs/mg ekstre) içeriğini ve en güçlü antioksidan aktiviteyi (DPPH için IC<sub>50</sub>: 46.12 µg/mL; ABTS için IC<sub>50</sub>: 33.88 µg/mL; CUPRAC için A<sub>0.5</sub>: 44.26 µg/mL) gösterdi. Antimikrobiyal deneylerde, kloroform özütü (HACE) en güçlü inhibitör etkiyi gösterirken, HAEE sırasıyla %11.8 ve %20.2 inhibisyonla *Escherichia coli* ATCC 25922 ve *Staphylococcus aureus* ATCC 25923'e karşı etkili antibiyofilm aktivitesini gösterdi. Hiçbir ekstre anti-elastaz aktivitesi göstermezken, HACE standart ile karşılaştırılabilir oranda anti-hiyalüronidaz aktivitesi gösterdi. LC-MS/MS analizi, ekstreler boyunca ana bileşenler olarak (HACE: 28.4126 ng/mL, HAEE:7796.0074 ng/mL, ve HAWE:7722.1826 ng/mL) klorojenik asit (HACE:683.9282 ng/mL, HAEE:15859.1327 ng/mL, HAWE:3267.1777 ng/mL) ve hesperidin (HAEE:3974.9121 ng/mL) olduğunu ortaya koydu.

Çok değişkenli analiz ısı haritası, Pearson korelasyonu, ana bileşen analizi (PCA), hiyerarşik bileşen analizi (HCA) fitokimyasal içerikler ve biyolojik aktiviteler arasındaki ilişkileri araştırmak için uygulandı. Bu çalışma, *H. aureus* ekstrelerinin fitokimyasal profilleriyle korelasyon halinde antioksidan, antimikrobiyal, antibiyofilm ve enzim inhibitör özelliklerini bildiren ilk kapsamlı çalışmadır. Bu bulgular, *H. aureus*'un farmasötik, gıda ve kozmetik endüstrilerinde potansiyel uygulamaları olan biyoaktif bileşikler için umut verici bir doğal kaynak olabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Antioksidan aktivite, antimikrobiyal ve antibiyofilm aktivite, enzim inhibisyonu, LC-MS/MS, çoklu değişken analizler

## ABSTRACT

### MASTER THESIS

# INVESTIGATION OF PHYTOCHEMICAL CONTENTS, ANTIOXIDANT, ANTIMICROBIAL, ANTIBIOFILM AND ENZYME INHIBITORY ABILITIES OF DIFFERENT EXTRACTS OF *Hyoscyamus aureus* L. (SOLANACEAE) SPECIES

Elanur DEMİR

Batman University, Graduate Education Institute

Department of Biology

Advisor: Assoc. Prof. Dr. Alevcan KAPLAN

2025, 158 Pages

In this study, the phytochemical composition and biological activities of different solvent extracts (chloroform, ethanol and water) from the aerial parts of *Hyoscyamus aureus* L. (Solanaceae) were investigated. The analyses included the total content of phenolics and flavonoids, the antioxidant potential by the radical scavenging methods 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) and 2,2'-azino-bis-(3-ethylbenzotrazoline-6-sulfonate) (ABTS) as well as the copper(II) ion reducing antioxidant capacity (CUPRAC), antimicrobial and antibiofilm activities by the minimum inhibitory concentration (MIC) method (against Gram-positive, Gram-negative bacteria and yeast strains) and enzyme inhibition tests for acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase, elastase and hyaluronidase. The phytochemical profile was established using liquid chromatography-mass spectrometry/mass spectrometry (LC-MS/MS). The highest yield was obtained with HAWE (*Hyoscyamus aureus* water extract; 16.14 %) and the lowest with HAEE (*Hyoscyamus aureus* ethanol extract; 5.34 %). Among the extracts tested, HAEE had the highest total content of phenolics (25.48 µg PEs/mg extract) and flavonoids (26.66 µg QEs/mg extract) and the strongest antioxidant activity (IC<sub>50</sub> for DPPH: 46.12 µg/mL; IC<sub>50</sub> for ABTS: 33.88 µg/mL; A<sub>0.5</sub>: 44.26 µg/mL). In the antimicrobial experiments, the chloroform extract (HACE) showed the strongest inhibitory effect, while HAEE showed the most effective biofilm activity against *Escherichia coli* ATCC 25922 and *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 with 11.8 % and 20.2 % inhibition, respectively. While no extract showed anti-elastase activity, HACE exhibited anti-hyaluronidase activity comparable to the standard. LC-MS/MS analysis revealed chlorogenic acid (HACE: 683.9282 ng/mL, HAEE: 15859.1327 ng/mL, HAWE: 3267.1777 ng/mL) and hesperidin (HAEE: 3974.9121 ng/mL) as major constituents of the extracts (HACE: 28.4126 ng/mL, HAEE: 7796.0074 ng/mL and HAWE: 7722.1826 ng/mL).

Multivariate analyses such as heat map, Pearson correlation, principal component analysis (PCA) and hierarchical component analysis (HCA) were applied to investigate the relationships between the phytochemical constituents and biological activities. This is the first comprehensive study to investigate the antioxidant, antimicrobial, antibiofilm and enzyme inhibitory properties of *H. aureus* extracts in correlation with their phytochemical profiles. These results suggest that *H. aureus* could be a promising natural source of bioactive compounds with potential applications in the pharmaceutical, food and cosmetics industries.

**Keywords:** Antioxidant activity, antimicrobial and antibiofilm activity, enzyme inhibition, LC-MS/MS, multivariate analysis

## ÖN SÖZ

Bu çalışma, *Hyoscyamus aureus* L. (Solanaceae) türünün farklı özütlerinin (su, etanol, kloroform) fitokimyasal içeriklerini antioksidan, antimikrobiyal, antibiyofilm ve enzim inhibisyon yeteneklerini detaylı bir şekilde incelemek amacıyla gerçekleştirilmiştir.

Çalışmanın planlanması, uygulanması ve tez yazım sürecinde bilgi ve tecrübeleriyle bana rehberlik eden, her aşamada desteğini esirgemeyen, tez çalışmalarım boyunca güler yüzü, samimiyeti ve içten desteğiyle her zaman yanımda olan sayın hocam değerli danışmanım Doç. Dr. Alevcan KAPLAN'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dicle Üniversitesi Eczacılık Bölümü Analitik Kimya araştırma laboratuvarında araştırma imkânı sağlayan ve deneysel çalışmalarda tecrübelerini paylaştan aynı zamanda eş danışmanım sayın hocam Prof. Dr. Mehmet BOĞA'ya teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarımızın antimikrobiyal ve antibiyofilm aktivitelerinin yapılmasında değerli katkılarını sunan Dr. Öğr. Üyesi Emine ÇELİKOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca, tez çalışmalarım boyunca maddi ve manevi desteğini hep hissettiğim, sabır ve sevgileriyle beni her zaman motive eden kıymetli aileme, özellikle de eşime sonsuz teşekkür ederim.

**Elanur DEMİR**  
BATMAN, 2025

## İÇİNDEKİLER

ÖZET .....	iv
ABSTRACT.....	v
ÖN SÖZ .....	vi
İÇİNDEKİLER .....	vii
ÇİZELGELER LİSTESİ .....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xi
<b>1.GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. KAYNAK ARAŞTIRMASI .....</b>	<b>6</b>
2.1. Botanik Bilgiler.....	6
2.1.1. Solanaceae familyası.....	6
2.1.2. <i>Hyoscyamus</i> L. cinsi .....	8
2.1.3. <i>H. aureus</i> taksonunun sistematikteki yeri.....	9
2.2. <i>Hyoscyamus</i> Taksonlarının Kullanım Alanları.....	12
2.3. <i>Hyoscyamus</i> Taksonları ile İlgili Fitokimyasal İçerik ve Biyolojik Aktivite Çalışmaları.....	15
2.4. Sekonder Metabolitler ve Önemleri.....	27
2.4.1. Terpenler.....	29
2.4.2. Fenolik bileşikler .....	31
2.4.3. Alkaloidler .....	32
2.5. Serbest Radikaller ve Antioksidanlar .....	34
2.6. Antialzheimer.....	36
2.7. Antiaging (Cilt Yenileme) .....	38
2.8. Antimikrobiyal Aktivite.....	39
2.9. Çok Değişkenli Veri Analizleri: Korelasyon ve Kemometrik Analizler.....	40
<b>3. MATERYAL ve YÖNTEM .....</b>	<b>42</b>
3.1. Materyal .....	42
3.2. Yöntem.....	43
3.2.1. Bitkisel ekstraktların hazırlanışı .....	43
3.2.2. Toplam fenolik ve flavonoid içeriklerinin belirlenmesi .....	43
3.2.3. Antioksidan tayin yöntemleri.....	45
3.2.4. Antimikrobiyal ve antibiyofilm aktivite yöntemleri.....	46
3.2.5. Antikolinesteraz aktivite yöntemleri.....	47
3.2.6. Anti-aging (cilt yenileme) aktivite yöntemleri .....	47
3.2.7. LC-MS/MS (Sıvı kromatografisi/kütle spektroskopisi) ile fitokimyasal içerik analizi.....	48
3.2.8. İstatistiksel değerlendirmeler.....	49

<b>4. BULGULAR ve TARTIŞMA .....</b>	<b>50</b>
4.1. <i>H. aureus</i> Türünün Farklı Ekstraktlarının Yüzde Verimlerinin Belirlenmesi .....	50
4.2. <i>H. aureus</i> Türünün Farklı Ekstraktlarının Total Fenolik, Flavonoid ve Antioksidan Yeteneklerinin Belirlenmesi .....	52
4.3. <i>H. aureus</i> Türünün Farklı Ekstraktlarının Antimikrobiyal ve Antibiyofilm Aktivitelerinin Belirlenmesi .....	61
4.4. <i>H. aureus</i> Türünün Farklı Ekstraktlarının AChE, BChE ve Antiaging (Cilt Yenileme) Enzimlerin İnhibisyon Yeteneklerinin Belirlenmesi .....	66
4.5. <i>H. aureus</i> Türünün Farklı Ekstraktlarının Fitokimyasal İçeriğinin LC-MS/MS ile Analizi.....	70
4.6. Korelasyon ve Kemometrik Analiz .....	79
5.2.Öneriler .....	94
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>96</b>
<b>EKLER .....</b>	<b>118</b>

## ÇİZELGELER LİSTESİ

<b>Çizelge 2.1.</b>	<i>H. aureus</i> 'un taksonomik hiyerarşideki yeri	10
<b>Çizelge 2.2.</b>	Takson hakkında genel bilgi	10
<b>Çizelge 4.1.</b>	Farklı çözücü sistemlerinin <i>H. aureus</i> türünün ekstrakt verimine yüzde etkisi	51
<b>Çizelge 4.2.</b>	<i>H. aureus</i> türünün farklı ekstrelerine ait total fenolik, total flavonoid ve antioksidan aktivite sonuçları	54
<b>Çizelge 4.3</b>	<i>H. aureus</i> türünün farklı ekstraktlarının minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK) sonuçları (mg/mL)	61
<b>Çizelge 4.4.</b>	<i>H. aureus</i> türünün farklı ekstraktlarının antibyofilm aktivite sonuçları (%)	65
<b>Çizelge 4.5.</b>	<i>H. aureus</i> türünün farklı ekstraktlarının enzim inhibisyon aktivite sonuçları	67
<b>Çizelge 4.6.</b>	<i>H. aureus</i> türüne ait farklı ekstraktların fitokimyasal bileşimlerinin LC-MS/MS profilleri	73

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1.	Antik kaynaklarda bitkisel tedavi uygulamaları	1
Şekil 2.1.	Solanaceae familyasının çiçek yapısı	8
Şekil 2.2.	<i>H. aureus</i> türünün vilayetlere göre Türkiye'deki dağılımı	11
Şekil 2.3.	<i>H. aureus</i> türünün grid kareleme sistemine göre Türkiye'deki dağılımı	11
Şekil 2.4.	<i>H. aureus</i> türünün doğal habitatındaki görünümü	12
Şekil 2.5.	Farklı terpenoid sınıflarına ait örnekler	30
Şekil 2.6.	Fenolik bileşik örnekleri	32
Şekil 2.7.	Gerçek ve proto-alkaloidlerin şematik gösterimi	33
Şekil 2.8.	Psödo-alkaloidlerin şematik gösterimi	34
Şekil 3.1.	<i>H. aureus</i> bitkisine ait fotoğraflar	43
Şekil 3.2.	Toplam fenolik miktarın ölçü eğrisi	44
Şekil 3.3.	Toplam flavonoid miktarının ölçüm eğrisi	44
Şekil 4.1.	<i>H. aureus</i> türünün farklı ekstraktlarına ait verimlerin total ekstredeki yüzde verim değerlerinin 3D pasta grafiği	51
Şekil 4.2.	<i>H. aureus</i> türünün farklı ekstraktlarının, BHA, ve BHT'nin DPPH serbest radikal giderim aktivitesi	55
Şekil 4.3.	<i>H. aureus</i> türünün farklı ekstrelerinin, BHA, ve BHT'nin ABTS kation radikal temizleme aktivitesi	56
Şekil 4.4.	<i>H. aureus</i> türünün farklı ekstrelerinin, BHA, ve BHT'nin bakır indirgeyici antioksidan kapasitesi	57
Şekil 4.5.	<i>H. aureus</i> türünün farklı ekstraktlarında tanımlanan fitokimyasal sınıfların dağılım yüzdesinin 3D pasta grafiği	77
Şekil 4.6.	<i>H. aureus</i> türünün farklı ekstraktlarının LC-MS/MS kromatogramları	78
Şekil 4.7.	<i>H. aureus</i> türünün farklı ekstrelerinde en çok bulunan bileşikler	79
Şekil 4.8.	<i>H. aureus</i> türünün farklı ekstrelerinin içerdikleri fitokimyasal içeriklerin ve biyolojik aktivitelerin korelasyon matrisi ile üçgen ısı haritası	84
Şekil 4.9.	<i>H. aureus</i> türünün farklı ekstrelerinin fitokimyasal içerikler, antioksidan aktivite yeteneklerin ve enzim inhibisyon aktivitelerinin biplot (score plot+loading plot) PCA diyagramı	90
Şekil 4.10.	<i>H. aureus</i> türünün farklı ekstrelerinin fitokimyasal içerikler, antioksidan aktivite yeteneklerin ve enzim inhibisyon aktivitelerinin HCA diyagramı	91

## SİMGELER VE KISALTMALAR

ABTS	: 2,2'-Azinobis (3-etilbenzotrazolin-6-sülfonat)
AChE	: Asetilkolinesteraz
AH	: Alzheimer hastalığı
AMPK	: Aktive edilmiş protein kinaz
ATCC	: Amerikan tipi kültür koleksiyonu
BHA	: Bütillenmiş hidroksianizol
BHT	: Bütillenmiş hidroksitoluen
<i>C. albicans</i>	: <i>Candida albicans</i>
CUPRAC	: Bakır (II) iyonu indirgeme antioksidan kapasitesi
DPPH	: 1,1-Difenil-2-pikrilhidrazil
EDTA	: Etilendiamin tetraasetik asit
<i>E. coli</i>	: <i>Escherichia coli</i>
FRAP	: Ferrik indirgeyici antioksidan gücü
GAE/g	: Gallik asit eşdeğer /gram
GC-MS	: Gaz kromatografisi / kütle spektroskopisi
HACE	: <i>Hyoscyamus aureus</i> klorofom ekstrakt
HAEE	: <i>Hyoscyamus aureus</i> etanol ekstrakt
HAWE	: <i>Hyoscyamus aureus</i> su ekstrakt
HCA	: Hiyerarşik bileşen analizi
HPLC	: Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
IC <sub>50</sub>	: %50 inhibisyon gösteren konsantrasyon
KCl	: Potasyum klorür
LC-MS/MS	: Sıvı kromatografi-kütle spektrometresi/kütle spektrometresi
MeOH	: Metanol
MIK	: Minimum inhibisyon konsantrasyonu
µg/mL	: Mikrogram / mililitre
mg/mL	: Miligram / mililitre
<i>M. luteus</i>	: <i>Micrococcus luteus</i>
MIK	: Minimal inhibisyon konsantrasyonu
MRSA	: Metisilin dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
NB	: Besin suyu (Nutrient broth)
NF-Kb	: Nükleer faktör kappa B
Mm	: Milimolar
O <sub>2</sub> -	: Süperoksit anyon
PCA	: Ana bileşen analizi
pH	: Oksijen radikal absorbans kapasitesi
<i>P. aeruginosa</i>	: <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Ppm	: Milyonda bir birim
RNS	: Reaktif nitrojen türleri
ROS	: Reaktif oksijen türleri
SOD	: Superoksit dismutaz
<i>S. aureus</i>	: <i>Staphylococcus aureus</i>
TE/g	: Troloks eşdeğeri/gram
TFC	: Total fenolik içeriği
TPC	: Total flavonoid içeriği
TSB	: Triptik soya suyu (Tryptic Soy Broth)

## 1.GİRİŞ

Binlerce yıldır doğa tıbbi maddelerin kaynağı olmuştur ve şaşırtıcı sayıda çağdaş birçok ilaç doğal kaynaklardan tanımlanmıştır. Bitkiler uzun zamandır çeşitli rahatsızlıkları tedavi etmek için halk bitkisel ilaçları olarak kullanılmıştır ve farklı doğal ürünleri yeni ilaçların tasarımına, keşfine ve geliştirilmesine ilham vermiştir (Chaachouay ve Zidane, 2024). Yazılı kayıtlarda, otların incelenmesi 5000 yıldan daha öncesine, mür ve afyon gibi yüzlerce tıbbi bitkinin listelendiği kil tabletler hazırlayan Sümerlere kadar uzanmaktadır (Sumner, 2000). Eski Çin ve Mısır papirüs yazıları, MÖ 3000’li yıllara kadar erken bir tarihte bitkilerin tıbbi kullanımlarını anlatmaktadır. Eski Mısırlılar, sarımsak, ardıç, kenevir, hint yağı, aloe ve mandrake dâhil olmak üzere 850’den fazla bitkisel ilaç hakkında bilgi içeren Ebers Papirüsü’nü (Şekil 1.1.) yazmışlardır (Sumner, 2000; Abdel Aziz vd., 2016).



**Şekil 1. 1.** Antik kaynaklarda bitkisel tedavi uygulamaları:

Solda, Eski Mısır’a ait Ebers Papirüsü (yaklaşık MÖ 1550) üzerinde tıbbi bitkilerle ilgili reçete örnekleri; ortada, Dioscorides’in *Materia Medica* adlı eserinden bitkisel özellikler; sağda ise aynı eserin Bizans dönemine (15.yüzyıl) ait bir minyatürlü nüshası (Abdel Aziz et al., 2016)

Birçok önemli hastalığın tedavisinde yaygın olarak kullanılan bitkilerden elde edilen ekstraktlar ve/veya bitkilerden izole edilen bileşiklere dair birçok örnek mevcuttur. Haşhaş (*Papaver somniferum* L.) ve esrar (*Cannabis sativa* L.) 4.000 yıldır kullanılmaktadır. 1806’da Friedrich Serturmer, haşhaştan alkaloid morfini izole etmiştir ve bu olay, diğer bitkilerden elde edilen ilaçlar için devam eden bir araştırmaya yol açmıştır. 1824’te Pierre-Jean Robiquet, yine haşhaştan antitüssif ajan kodeini izole etmiştir ve 1848’de George Merck Fraz, aynı bitkiden anti-spazmodik alkaloid papaverini izole etmiştir. Tıbbi bitkilerden izole edilen diğer önemli etken maddeler arasında, 1831 yılında Mein tarafından *Atropa bella-donna* L.’den izole edilen atropin

(muskarinik reseptör antagonisti); 1820 yılında Runge tarafından *Coffea arabica* L.'dan elde edilen kafein; 1869 yılında Claude-Adolphe Nativelle tarafından *Digitalis lanata* Ehrh.' dan izole edilen digoksin (digitalis) ve 1943 yılında Winstersteiner ve Dutcher tarafından Güney Amerika bitkisi *Chondrodendron tomentosum* Ruiz & Pav.'dan izole edilen kürar (kas gevşetici) yer almaktadır (Calixto, 2019).

Yıllık küresel ilaç pazarı yaklaşık 1,1 trilyon ABD doları değerindedir. Bu ilaçların yaklaşık %35'i doğrudan veya dolaylı olarak bitkiler (%25), mikroorganizmalar (%13) ve hayvanlar (%3) dâhil olmak üzere doğal ürünlerden elde edilmektedir. Doğal kaynaklı ürünler, yeni ilaçların geliştirilmesi üzerinde çalışan küresel ilaç şirketleri için son derece önemli bir kaynak oluşturmaktadır. Bunlar şu şekilde kullanılır: **i**) doğrudan terapötik ajan kaynağı (hem saf ilaçlar hem de bitkisel ilaçlar olarak); **ii**) karmaşık, yarı sentetik ilaçların geliştirilmesi için ham madde kaynağı; **iii**) öncü moleküllerin tasarımı için prototipler; **iv**) yeni ilaçların keşfi için taksonomik belirteçler olarak (Calixto, 2019). Kimyasal ve yapısal çeşitlilikleri ve bileşenlerinin biyolojik çeşitliliği nedeniyle en baskın doğal ilaç kaynağı bitkilerdir (Mathur ve Hoskins, 2017). Günümüzde bitkilerin yenilikçi farmasötik terapötik ajanların temel kaynakları olduğu ve olacağı tartışmasızdır. Sentetik ilaç kaynaklarından üretilen ilaç metabolitleri, olumsuz yan etkilere sahip daha az terapötik etki göstermektedir. Sentetik terapötik ajanlar, doğada bulunmayan ancak hesaplamalı kimya gibi bilgisayar tabanlı araştırmaların yardımıyla çeşitli kimyasal kaynaklar kullanılarak üretilen küçük kimyasal yapı taşlarından oluşmaktadır. Bununla birlikte, doğal kaynaklardan oluşturulan terapötik ajanlar, canlı hücreler içinde fizyolojik ve farmakolojik etkiler ürettikleri için yan etkilere daha az sahiptir. Ek olarak, doğal ürünlerin daha düşük moleküler kütle, bölme katsayısı ve yapısal çeşitlilik gibi daha geniş bir moleküler özellik dağılımına sahip oldukları bilinmektedir. Doğal ürünler proteinler, enzimler ve diğer biyolojik moleküllerle daha fazla etkileşime girmektedir. Dahası, doğal ürünler daha az ağır metal içerir ve sentetik bileşikler ve kombinatoriyal kütüphanelerle karşılaştırıldığında daha fazla moleküler sertliğe sahiptir (Valecha vd., 2010; Lahlou, 2013; Pascolutti ve Quinn, 2014; Mathur ve Hoskins, 2017). Bu önemli stratejik noktalar bitkilerin kapsam alanını genişletmiş ve günümüzün hızla değişen ve evrilen dünyasının vazgeçilmezleri arasında yer almasına sebebiyet sağlamıştır. Bu nedenle bitkilerde tıbbi özellikleri kazanmasından sorumlu ve bitkinin kendi tabiatında bulunan çeşitli etkilere sahip metabolitlerin varlığının nicelik ve nitelik olarak belirlenmesi gün geçtikçe daha fazla önem kazanmaktadır. Bitkilerde metabolitler,

primer (proteinlerin, yağların, nükleik asitlerin ve karbonhidratların biyosentezi ve parçalanması) ve sekonder metabolitler (doğal ürünler adı verilen bileşikleri biyosentezlediği, mekanizmanın genellikle bir organizmaya özgü olduğu veya bir türün bireyselliğinin bir ifadesi) şeklinde bulunmaktadır. Sekonder metabolitler genellikle bir organizmanın büyümesi, gelişmesi veya üremesi için gerekli değildir ve organizmanın çevresindeki ortama uyum sağlamasının bir sonucu olarak üretilir veya organizmanın hayatta kalmasına yardımcı olmak için yırtıcılara karşı olası bir savunma mekanizması olarak üretilir. Sekonder metabolitlerin biyosentezi, fotosentez, glikoliz ve Krebs döngüsünün temel süreçlerinden türetilir ve sonuçta doğal ürünler olarak da bilinen ikincil metabolitlerin oluşumuyla sonuçlanan biyosentetik ara ürünler elde edilir. Yapı taşlarının sayısı sınırlı olsa da yeni ikincil metabolitlerin oluşumunun sonsuz olduğu görülebilir (Dias vd., 2012). Bitki sekonder metabolitlerini fenolikler, terpenler ve alkaloidler olarak üç ana önemli sınıfa ayırmak mümkündür. Fenolik bileşikler bir aromatik halka yapısı üzerinde bir veya daha fazla hidroksil grubu taşıyan yapılar olarak nitelendirilebilirler. Terpenler ise yapılarında bulunan izopren birimlerinin sayısına dayanarak adlandırılmaktadırlar. Son olarak alkaloidler, bazik bileşikler içeren çeşitli bir azot grubu olarak ifade edilebilirler (Tiring vd., 2021).

Eşsiz özelliklere sahip sekonder metabolitler, birçok rahatsızlığı hafifleten ve sağlığı destekleyen antioksidan aktiviteye sahiptir. Bu bileşikler, belirli kronik hastalıkların ve yaşlanmanın olumsuz etkilerini azaltarak insan sağlığını iyileştirme potansiyeline sahiptir. Dahası günümüzde dünyada en fazla ölüme neden olan kanser riskini azalttığı, genomu koruduğu, bağışıklık sistemini geliştirdiği ve toksinleri ortadan kaldırdığı düşünülmektedir. Özellikle polifenollerin serbest temizleyiciler olarak hareket ettikleri, oksidatif stresi azalttıkları, anti-mutajenik oldukları, kanser ve kalp hastalığının önlenmesinde ve ateroskleroz gelişiminde rol oynadıkları bilinmektedir (Lal vd., 2023). Öte yandan, sekonder metabolitlerin mükemmel bir doğal enzim inhibitör kaynağı oldukları söylenebilir. Öyle ki, metabolik enzimler metabolizmada kilit oyuncular ve anormal salgılanmaları/fonksiyonları vücutta belirgin patojenez neden olan ciddi bozukluklara yol açar. Bu tür metabolik bozukluklar vücudun fizyolojik koşullarına ve genetik faktörlere de bağlıdır; bu nedenle, bu tür ajanların bulunması ve yollardaki anlayış, farmakoloji ve biyokimya alanına yeni dinamikler katması kaçınılmazdır (Aryal vd., 2020).

Bu çerçevede son yılların en yaygın hastalığı olan Alzheimer hastalığının (AH) küresel etkisi artmaya devam etmektedir ve bu büyük halk sağlığı sorununu ele almak

için odaklanmış çabalara ihtiyaç duyulmaktadır. Şu anda dünya çapında 46.8 milyon insanın bunama hastası olduğu ve bunama bakımının küresel maliyetinin 2010 yılında 818 milyar ABD doları olduğu tahmin edilmektedir. 2030 yılına kadar bunama hastası sayısının 74.7 milyon olacağı ve bu bireylere bakmanın maliyetinin yaklaşık 2 trilyon ABD dolarına çıkabileceği tahmin edilmektedir. Etkili tedavilerin yokluğunda, bunama hastası sayısının 2050 yılına kadar 131.5 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (Cummings vd., 2025). Kolinerjik sistem öğrenme ve hafıza süreçlerinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Kolinerjik hipoteze göre, Alzheimer hastalığında kolinerjik fonksiyonların bozulması neokorteks ve hipokampus de dâhil olmak üzere beyin bölgelerinde kritik öneme sahiptir. Ayrıca asetilkolinesteraz ve butilkolinesterazın senil plak oluşumunun erken safhalarında beta amiloid agregasyonunda önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (Değirmenci, 2025). Bu nedenle, otoritelerin birincil hedefleri olarak enzimle etkileşime giren asetilkolinesteraz inhibitörlerinin keşfedilmesi ve doğru uygulanması (doz, zaman vb.) önem arz etmektedir. Diğer bir benzer durumda tüm canlı organizmalarda doğal bir süreç olarak meydana gelen yaşlanma mefhumunda yaşanmaktadır. Cildin yaşlanması hem içsel hem de dışsal faktörler tarafından tetiklenir. Reaktif oksijen türleri (ROS), cilt yaşlanmasında önemli bir rol oynarken kolajen, elastik lifler ve hyaluronik asidin azalması nedeniyle ince kırışıklıklar oluşmaktadır. Elastaz, kolajenaz, hiyaluronidaz ve tirozinaz, cilt yaşlanmasında doğrudan etkileri ve terapötik etkileri nedeniyle oldukça ilgi çekici enzimlerdir (Pujimulyani vd., 2019). Elastaz enziminin inhibisyonu cilt yaşlanmasının engellenmesinde, ilave olarak da bağ dokusu hastalıkları üzerinde önemli etkileri vardır ve son zamanlarda oldukça ilgi çekicidir (Sökmen vd., 2016). Hyaluronidaz enzimi, hyaluronik asidin hidrolizini katalize ederek vücut sıvılarının viskozitesini azaltır ve bağ dokularının geçirgenliğini artırır. Bu nedenledir ki hyaluronidaz inhibitörleri, hyaluronik asidin anabolizması ve katabolizması arasındaki dengeyi koruyan, cildi nemli ve pürüzsüz tutan etkili düzenleyici ajanlardır (Gökçe, 2023). Doğal antiaging enzim kaynaklarının keşfi burada da önemini göstermektedir.

Biyolojik çeşitlilik açısından zengin bir floraya sahip olması ve pek çok kadim medeniyete ev sahipliği yapması nedeniyle Anadolu, geleneksel halk ilacı olarak kullanılan bitkilerin araştırılması açısından büyük öneme sahiptir (Çakır ve Akan, 2023). Türkiye'de yetişen 12 bin bitki türünden yaklaşık 500 kadarının tıbbi amaçlı hastalıkların tedavisinde kullanıldığı belirtilmektedir (Özkan ve Deniz, 2023). Bu bağlamda genel hatları itibariyle bitkiler âleminin çoğunun biyolojik olarak aktif

moleküller arayışında kapsamlı bir şekilde incelendiği düşünülebilir. Ancak, durumun böyle olması pek olası değildir. Dünyada yaklaşık 250.000 bitki türü olduğu tahmin edilmektedir ve bunların muhtemelen yaklaşık %10'u bir tür biyolojik aktivite için test edilmiştir (Harvey,2000). Kew Royal Botanic Gardens (İngiltere) tarafından yapılan 2016 tarihli kapsamlı bir çalışmaya göre ise, dünyada yaklaşık 390.900 bitki türü tanımlanmıştır (<https://www.bbc.com/news/science-environment-36230858>). Bu durum, bitki kaynaklı çalışmaların artarak devam edeceğinin yol haritasına katkı sunmaktadır.

*Hyoscyamus* cinsine ait diğer türlerin hem halk tababetinde geleneksel olarak kullanımına hem de çeşitli aktiviteler ve özellikleri kapsamında çalışmalara rastlanılırken, tez çalışması kapsamında incelenen *H. aureus* türü ile ilgili yapılan literatür araştırmasında, bu bitki üzerine geleneksel olarak sınırlı sayıda bilgi olmakla beraber bilimsel çalışmaların birkaç (anatomi vs.) çalışmayla sınırlı olduğu tespit edilmiştir. Bu veriler doğrultusunda, biyolojik aktivitelerin belirlenmesine yönelik *H. aureus* bitkisinden üç farklı çözücü (klorofom, etanol ve su) ile maserasyon yöntemi kullanılarak ekstraksiyonu gerçekleştirilmiş ve elde edilen ekstrelerin LC-MS/MS ile fitokimyasal içeriği açığa çıkarılmıştır, devamında antioksidan, antimikrobiyal, antibiyofilm ve *in vitro* analizler ile enzim inhibisyon (AChE, BChE, anti-elastaz, anti-hyaluronidaz) potansiyelleri araştırılmış, çok değişkenli analizler uygulanarak verilerin birbirleri arasındaki korelasyonlar incelenmek suretiyle tür ile alakalı detaylı bir envanter çıkarılması amaçlanmıştır. Bu bağlamda, bu çalışma, konusu ve kapsamı itibariyle söz konusu tür ile ilgili temel ve ilk bilgileri sunması üzerine kurgulanmış önemli ve orijinal bir çalışmadır.

## 2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

### 2.1. Botanik Bilgiler

#### 2.1.1. Solanaceae familyası

Solanaceae familyası, bitkiler âleminde ağaç, çalı ve ot formunda yaklaşık 100 cins ve 2500 tür içeren, daha genel olarak angiospermiler veya çiçekli bitkiler olarak adlandırılan Magnoliophyta bölümünün bir üyesidir. Familya, sırasıyla Asterids'deki 10 takım içinde bir grup olan Solanales takımının beş familyasından biridir (APG II 2003; Shah vd., 2013; Cárdenas vd., 2015). Solanaceae familyası üyeleri farklı ortamlara iyi adapte olmuşlardır. Dünyanın geniş bir bölgesine ve hatta çöller gibi sert koşullara sahip yerlere bile iyi bir dağılım gösterirler (Knapp vd., 2004). Solanaceae familyasının üyeleri küresel olarak bulunmasına rağmen, yaklaşık 40 cinsin endemik olduğu Latin Amerika'nın tropikal bölgelerinde en bol ve en geniş dağılıma sahiptirler. Ilıman bölgelerde çok az üye bulunur ve yalnızca yaklaşık 50 tür Birleşik Devletler ve Kanada'da birlikte bulunur. *Solanum* cinsi, Batı dünyasında bulunan tüm yabani patates türleri de dâhil olmak üzere, ailedeki tüm türlerin neredeyse yarısını içerir. Solanaceae familyası, gıdadan tıbbi ve süs bitkilerine kadar uzanan kullanımlarıyla ekonomik açıdan en önemli çiçekli bitkilerden bazılarını içermektedir (Morris ve Taylor, 2017). Patates, domates ve patlıcan gibi bilinen yiyecekler ve *Atropa*, *Withania* ve *Physalis* türleri gibi ilaçlar olarak büyük değer taşırlar, ancak bu ailenin birçok bitkisi zehirlidir ve bazen memeliler, özellikle de insanlar için öldürücüdür. Bazıları ayrıca halusinasyonlar ve algısal değişiklikler üretir. Bu ailenin toksik türleri, bazıları yutulduktan sonra gözlemlenen toksisite ve öldürücülükten sorumlu olan çeşitli kimyasal bileşiklerin oluşumu ile karakterize edilirken, diğerlerinin toksik olduğundan şüphelenilmektedir Öte yandan içerdiği sekonder metabolitler açısından eczacılıkta (*Atropa*, *Datura*, *Hyoscyamus*, *Mandragora* vs.) önem arz eden familyalardan biridir. Özellikle belirtmelidir ki, bu ailenin bitkileri, hiyosiyamin, skopolamin ve atropin gibi tropan alkaloidlerinin doğal bir kaynağı olarak iyi bilinmektedir ve tıbbi önemleri nedeniyle de yetiştirilmektedir (Satıl vd., 2015).

Zehirli Solanaceae bileşikleri:

- **Tropan alkaloidleri:** Cinsler: *Atropa*, *Tatula*; *Hyoscyamus*, *Mandragora*.
- **Pirolidin ve pirolik alkaloidler:** Cinsler: *Nierembergia* (*Nierembergia hippomanica* Miers); *Physalis* subsp.; *Solanum* (*Solanum sturtianum* F. Muell.).
- **Protoalkaloidler: Fenetilaminler:** Cins: *Nierenbergia*.
- **Glikoalkaloidler:** Cinsler: *Lycopersicon*, *Solanum*.
- **Nikotin:** Cins: *Nicotiana* (*Nicotiana tabacum* L.).
- **Kardenolitler:** *Cestrum* cinsi (*Cestrum parqui* L'Hér.); *Nierembergia* (*Nierembergia aristata* D. Don).
- **Kapsaisinoidler:** Cins: *Capsicum*.
- **Kaurene tipi tetrasiklik diterpenler:** Cins *Cestrum* (*C. parqui*).
- **Steroid glikozitler (nötr saponinler):** Cinsler: *Cestrum* (*C. parqui*), *Solanum* (örnek, *Solanum nigrum* L.).
- **1,25-Dihidroksivitamin D3 ve D3 vitamini:** Cinsler: *Cestrum* (*Cestrum diurnum* L.), *Solanum* (*Solanum glaucophyllum* Desf., sinonim: *Solanum malacoxylum* Sendtn.), *Nierembergia* (*Nierembergia veitchii* Hook.).
- **Withasteroidler: (a) Withanolides:** Cins: *Withania* **(b) Physalinler:** Cins: *Physalis*.
- **Diğer biyoaktif kimyasal bileşenler:** (a) Şeker esterleri (b) Lektinler (Pomilio vd., 2008).

Ailenin üyeleri, beş kaynaşmış çanak yaprak ve taç yaprak, beş erkek organ ve iki kaynaşmış karpelden (yumurtalık taşıyan segmentler) oluşan ve çiçeğin bazal bir doku diski üzerine eğik olarak yerleştirilmiş üst bir ovaryuma sahip tek veya kümelenmiş çiçeklerle karakterize edilir (Şekil 2. 1.). Stil (yumurtalığın üst ucu) basittir ve polen alıcı yüzey olan iki loblu bir stigma taşır. Çiçekler genellikle dikkat çekicidir ve böcekler tarafından ziyaret edilir (Pomilio vd., 2008; Morris ve Taylor, 2017).



**Şekil 2.1.** Solanaceae familyasının çiçek yapısı, 1-çiçekler 2-çiçek diyagramı  
(<https://byjus.com/biology/solanaceae-fabaceae-liliaceae/>)

Türkiye'de Solanaceae familyasına ait 12 cins ve 36 tür bulunmaktadır ve bunların çoğu yabancı otlardır (Selvi vd., 2009). Cinsler, *Solanum* L., *Capsicum* L., *Lycopersicon* MILLER, *Physalis* L., *Withania* PAUQUY, *Lycium* L., *Atropa* L., *Mandragora* L., *Datura* L., *Physochlaina* G. DON, *Nicotiana* L. ve *Hyoscyamus* L.'den oluşmaktadır (Tübives, 2025). Son yıllarda cinse ait olan türler, alkaloid içerdikleri için farmakoloji ve tıpta (*Datura*, *Hyoscyamus* ve *Nicotiana*, ekonomik oldukları için (*Nicotiana*, *Solanum*, *Lycopersicon* gibi) çeşitli amaçlarla yapılan araştırmalara değerli bir biyolojik kaynaklık yapmaktadırlar.

### 2.1.2. *Hyoscyamus* L. cinsi

Solanaceae familyasına ait cinsler içerisinde *Hyoscyamus* en önemli ve en büyüklerden biri olarak öne çıkmaktadır (Al-Snafi, 2018). *Hyoscyamus* cinsinin dünyada 26 türü yayılım göstermektedir ve bu türler çoğunlukla Kanarya adalarından Asya'ya kadar uzanan geniş bir sahada yayılım gösterirler (Rechinger, 1972; Aslan ve Doğan, 2012).

*Hyoscyamus* cinsi üyeleri tek yıllık, iki yıllık ya da çok yıllık, gövdeleri glaber veya villus özelliktedir. Yapraklar pennatipartit yapıdadır. Çiçekleri braktelerin sivri uçlarında veya rasemlerde, zayıf zigomorfiktir. Kaliks tubular-kampanulat, 5-dentat ve meyveyle birlikte büyür. Korolla infundibular ve oblik yapıdadır. Stamenler korolla tabanına sokulmuş ya da dışarıdadır. Meyve bir operkulat kapsül ve kaliksten daha kısadır (Baytop, 1978; Davis, 1978; Sak, 2019).

Ülkemizde ise bu cinse ait *Hyoscyamus pusillus* L., *Hyoscyamus niger* L., *Hyoscyamus reticulatus* L., *Hyoscyamus albus* L., *Hyoscyamus aureus* L. ve *Hyoscyamus leptocalyx* Stapf. olmak üzere 6 türü bulunmaktadır (Baytop, 1978; Güner vd., 2000; Güner, 2012). Türlerin teşhis anahtarı şu şekildedir (Baytop, 1978; Sak, 2019)

1. Üst saplardaki yapraklar sesil ve düşük petiolat

2. Olgun korolla sarı, genellikle mor damarlı; kaliks orta kısımda, alt kısımda ventriköz; üst sap yaprakları amplexikaul

**2.niger**

2. Olgun korolla sarı, damarlar daha koyu; kaliks ventriköz değil, üst sap yaprakları amplexikaul değil

**3.reticulatus**

1. Bütün yapraklar petiolat

3. Korolla 10-15 mm

4. Tek yıllık; çiçekler sesil, korolla kaliksi biraz aşmış; yapraklar oblong-lanseolat

**1. pusillus**

4. Çok yıllık; çiçekler pedunkulat, korolla kaliksi epey aşmış; yapraklar semiorbiküler-reniform

**6.leptocalyx**

3. Korolla 15-40 mm

5. Korolla altın sarısı; stamenleruzun-dışarı çıkık; yapraklar akut loblu, dentat

**5. aureus**

5. Korolla yeşilimsi sarı; stamenleri kapsar, yapraklar obtus loblu, tam kenarlı

**4. albus**

**2.1.3. *H. aureus* taksonunun sistematikteki yeri**

*H. aureus* taksonunun taksonomik hiyerarşisi aşağıda verilmiştir (Çizelge 2. 1.) (Tübives, 2025)

**Çizelge 2. 1.** *H. aureus* türünün taksonomik hiyerarşideki yeri (Tübives, 2025)

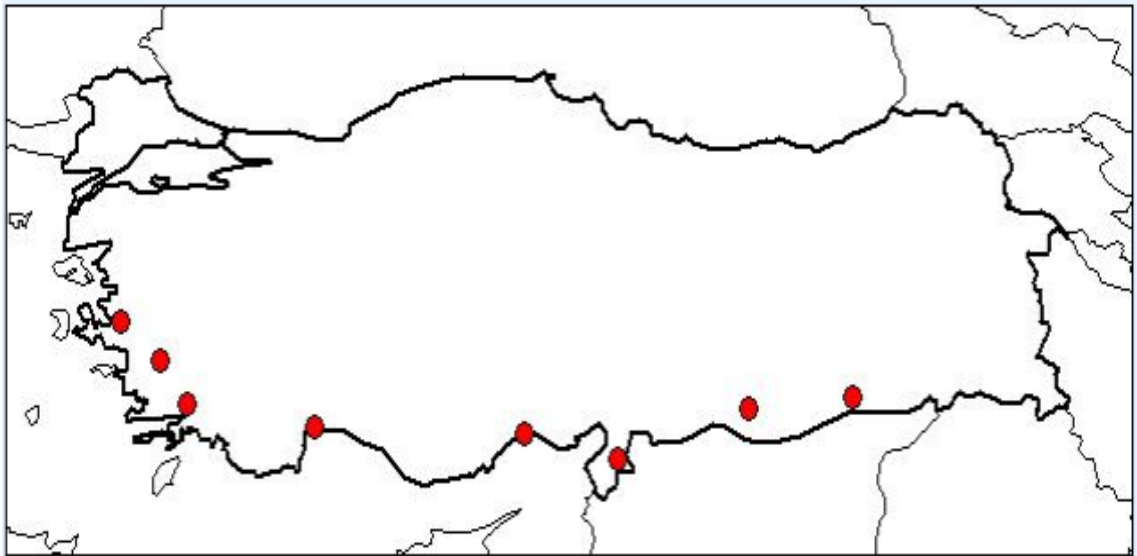
<b>Regnum (Alem)</b>	: Plantae (Bitkiler)
<b>Filum (Şube)</b>	: Spermatophyta
<b>Subfilum (Altşube)</b>	: Angiospermae
<b>Clasis (Sınıf)</b>	: Dicotyledonae
<b>Ordo (Takım)</b>	: Solanales
<b>Familya (Aile)</b>	: Solanaceae (Patlıcangiller)
<b>Genus (Cins)</b>	: <i>Hyoscyamus</i>
<b>Species (Tür)</b>	: <i>Hyoscyamus aureus</i> L.

*H. aureus* taksonu hakkında genel bilgi aşağıda verilmiştir (Çizelge 2.2.) (Tübives, 2025).

**Çizelge 2.2.** Takson hakkında genel bilgi (Tübives, 2025)

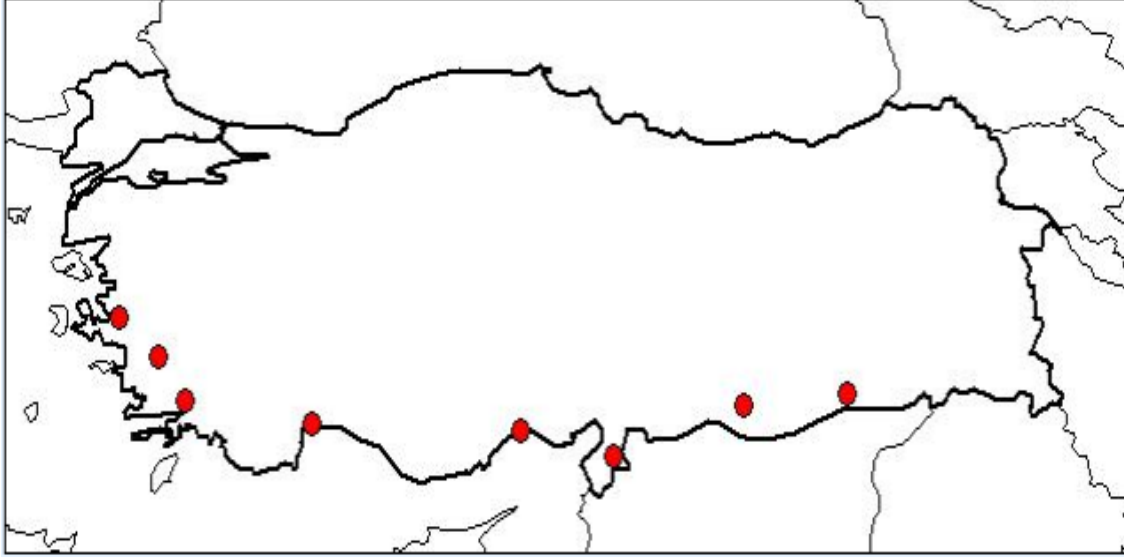
<b>Ömür</b>	: ot
<b>Yapı</b>	:-
<b>Hayat Formu</b>	:2-7
<b>Çiçeklenme</b>	: kaya yarıkları, eski duvarlar, örenler
<b>Habitat</b>	:0-1200
<b>Yükseklik</b>	: Endemik değil
<b>Endemik</b>	: Doğu Akdeniz
<b>Element</b>	: Doğu Akdeniz
<b>Türkiye dağılımı</b>	: GüneyBatı ve Güneydoğu Anadolu
<b>Genel Dağılımı</b>	: Doğu Akdeniz Havzası G. De Sina ve Mısır, D. Da KB. Irak

*H. aureus* taksonunun vilayetlere göre Türkiye'deki dağılımı aşağıda verilmiştir (Şekil 2.2.)



**Şekil 2.2.** *H. aureus* türünün vilayetlere göre Türkiye'deki dağılımı, Mardin, Antalya, Aydın, Hatay, İçel, İzmir, Muğla, Şanlıurfa (Tübives, 2025)

*H. aureus* taksonunun grid kareleme sistemine göre Türkiye'deki dağılımı aşağıda verilmiştir (Şekil 2.3.).



**Şekil 2.3.** *H. aureus* türünün grid kareleme sistemine göre Türkiye'deki dağılımı, B1, C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 (Tübives, 2025)

***H. aureus* L., Sp. Pl. 180 (1753). Ic: Thieb., Fl. Lib.-Syr. 2: t. 16 (1940); Polunin, Fls. Europe t. 117 (1969)**

Çok yıllık, uzun saplı sık salgı tüylü. Gövde 30-60 cm, dik ya da sarkık. Yapraklar saplı, lamina dairemsiden yumurtamsıya değişir, 3-5 cm, parçalı, parçalar üçgensel, dikensel dişli. Kaliks 15-20 mm, meyve 22-30 mm, çansı-ters koni şeklinde, sıklıkla sarkık, dişler üçgenimsel, sivri, batıcı (keskin), biraz aşağı doğru kıvrık. Korolla altın sarısı, boğazı mor renkli, 30-40 mm. Stamenler uzun-dışarı doğru uzamış. Anterler sarı. Bitkinin kapsül içinde çok sayıda tohumu bulunur. Kaya yarıkları, eski duvarlar, kalıntılarında yetişir. I.-1200 m (Şekil 2.4.).

Giritte tanımlanmıştır. (Hb. Linn. 244/3).

Güney Batı & Güney Anadolu, Adaları **B1 İzmir:** İzmir, Kadifekale, A. & M. Heilbronn! **C1 Aydın:** Priene, 100 m, Dudley (D. 34977)! **C2 Muğla:** Marmaris, A. Baytop (ISTE 7348)! **C3 Antalya:** Antalya, 5 m, D. 25644! **C4 İçel:** 32 km Mut'un Güneyi, Silifke yolunda, 500 m, Coode & Jones 1063! **C5 İçel:** Tarsus, Justinian's bridge, Lamond 18! **C6 Hatay:** St. Peter's church, A. Baytop (ISTE 16548a)! **C7 Urfa:** Birecik, Sint. 1888: 488! **C8 Mardin:** Mardin kalesi, 1200 m, D. 28334! **C9 Mardin:** Cizre, 350 m, D. 42704! Is: Bozca, Forsskdl; Khalki, Gathorne-Hardy 765! Rodos, Brummitt 6380! (Davis, 1978).



Şekil 2.4. *H. aureus* türünün doğal habitatındaki görünümü (Fotoğraf: A. Kaplan, 2024)

## 2.2. *Hyoscyamus* Taksonlarının Kullanım Alanları

Solanaceae familyasına ait *Hyoscyamus* cinsi Türkiye'de, henbane, deli bat bat, gavur haşhaşı, bengildek, berç, benk ve dağdağan gibi yaygın isimlerle bilinmektedir (Akbaş vd., 2020). Çeşitli tropan alkaloidlerinden ikisi olan hyoscyamine ve scopolamine, tüm *Hyoscyamus* türlerinde bol miktarda bulunabilir. Tropan iskeletini ortak bir yapısal özellik olarak paylaşan Solanaceae bitkilerinin sekonder metabolitleri, keskin bir şekilde iki sınıfa ayrılır: tropin ve ekgonin türevleri. İyi bilinen alkaloidler

tarafından temsil edilen ilk grup: model antikolinergik ilaçlar olarak kabul edilen atropin ve skopolamin, daha seçici muskarinik reseptör antagonistleri arayışında ilham vermeye devam etmektedir. *Hyoscyamus* türlerinin fitokimyasal araştırmasında alkaloidler, flavonoidler, tanenler, terpenler, saponinler, karbonhidratlar, kardiyak glikozitler ve antrakinonlar bulunmuştur. Anti-diyabetik, antioksidan, antikanser, böcek öldürücü, antiastım, antialerjik, antidiyareik, antisekretuar, Ca<sup>2+</sup> kanal blokajı, hipotansif, kardiyoprotektif, hepatoprotektif, antihiperürisemik, anti-Parkinson, antikonvülsan ve antidepresan gibi birçok farklı farmakolojik etkiye sahiptirler (Al-Snafi, 2018; Ibrahim vd., 2022).

*H. niger*, antik çağlardan beri insanlar sakinleştirici ve ağrı kesici etkileri nedeniyle *H. niger*'e güvenmişlerdir. Uykusuzluk, felç, ajitans, konvülsiyonlar, nevralsi, spazmodik öksürük ve astım, reçete edildiği diğer zihinsel hastalıklardan bazılarıydı. Böbrek taşı rahatsızlığını gidermenin yanı sıra, kurt istilasından kaynaklanan ağrıyı, diş ağrısını, akciğer enfeksiyonunu, tümörü ve idrar yolunu hafifletmek için kullanılmıştır. Nörolojik, diş ve romatizmal semptomların hepsi tohum yağı ile topikal olarak tedavi edilmiştir. Astım, bronşit, nezle, konjonktivit, kulak ağrısı, sefalalji, ateş, menenjit, anksiyete, uykusuzluk, uyuz, idrar taşı, diyabet, spermatore, dismenore ve kurt enfeksiyonunun hepsi bununla tedavi edilmiştir (Al-Snafi, 2018). Aparna vd. (2015) bu bitkinin Hindistanda diş ağrısı, diş eti kanaması, diş çürüğü, mamillit, orşit, romatoid artrit, solucan enfeksiyonu, kolik, hazımsızlık, gaz, kalp zayıflığı, epistaksis, hematemez, hemoptizi, boğmaca, astım, bronşit, nezle, konjonktivit, kulak ağrısı, sefalopati, ateş, menenjit, anksiyete, uykusuzluk, uyuz, idrar taşı, diyabet, spermatore, dismenore, lökore, amenore, nevralsi, sinirsel rahatsızlıklarda ve idrar yollarında faydalı olduğunu bildirmişlerdir. Öte yandan, Türkiye'de de *H. niger* kuvvetli bir sinir sistemi yatıştırıcısı olarak kullanılmaktadır. Yatıştırıcı ve ağrı kesici olarak haricen ve dâhilen kullanılmaktadır. Zehirli alkaloidler taşıdığı için, dâhilen ancak hekim kontrolü altında kullanılması gerektiği not edilmiştir. Haricen, sinir sistemi yatıştırıcısı ve ağrı kesici olarak dekoksasyon (%5), ağrıyan yere sürülme biçiminde kullanılır. Nefes darlığına karşı, kurutulmuş yaprak tütüne karıştırılmakta ve bu karışım sigara halinde içilmektedir. Tohumları (Semen Hyoscyami) ve toprak üstü kısmı (Herba Hyoscyami) de aynı etkilere sahiptir ve benzer amaçlar için kullanılmaktadır (Baytop 1984). Sargın ve Selvi (2013) Manisa'nın Alaşehir ilçesinde etnobotanik özelliklere sahip, bölgesel parçacıklı bu bitki örtüsü hakkında sadece tedavi amaçlı tohumlar kullanılmıştır. Çalışma sonucunda, *H. niger* (banotu) yapraklarının kırılmasına bir

miktar su serpilerek elde edilen dumanın maruz kalmasıyla birlikte yüzeydeki kulak ve baş ağrılarının devam ettiği görülmektedir. Ayrıca bu yöntemde küçükbaş hayvanlarda burun kurtlarını en aza indirmek için tespit edilmiştir. Begum (2010) Tibet Tıbbı'nda *H. niger* türünün antipiretik, antitümöral ve antihelmintik olarak kullanıldığını bildirmiştir.

*H. albus*, antik tıpta bitki özleri astım ve kas spazmlarını tedavi etmek için kullanılırdı. Tek başına veya Kenevir ve Datura ile birlikte kullanıldığında halüsinojenik ve yatıştırıcı etkiler elde edilirdi (Al-Snafi, 2018).

*H. reticulatus*, terapötik kullanımları arasında ishal önleyici, spazmolitik, ağrı kesici, yatıştırıcı ve zehir zehirlenmesinin tedavisi yer alır. Bitkisel tıpta çoğunlukla bitkinin yaprakları kullanılırdı, ancak bitkinin kökleri ve tohumları da kullanımına da rastlanılmıştır (Al-Snafi, 2018).

Hindistan'da *H. niger*, *Hyoscyamus pusillus* ve *Hyoscyamus muticus* olmak üzere üç türü bulunmaktadır, mide krampları, şiddetli öksürük, astım, nevroz ve manik psikoz tedavisinde kullanılmaktadır (Sing ve Sharma, 2020).

*H. aureus*, Filistin'de, bitkinin hava kısımlarının suda kaynatılmasıyla elde edilen suyun cilde yayılması ile cilt kanserinde anti-kanserojen olarak kullanılmaktadır. Yine bitkinin hava kısımları kaynatılarak içilmek suretiyle gastrointestinal rahatsızlıklardan gastritte, anti-enfektif ve yatıştırıcı olarak kullanılmaktadır. Hava kısımları kaynatılıp içilerek ruh sağlığı için sinirin dinmesinde anksiyolitik (anksiyeteyi azaltan) olarak kullanılmaktadır. Bitkinin hava kısımları bebeğin yastığının altına konmak suretiyle (en iyi çalıştığına inanılan yere) sinir sistemi üzerindeki narkotik etkisinden faydalanmaktadırlar. İç vücut ağrılarının giderilmesinde analjezik olarak kullanılmaktadırlar. Bitkinin hava kısımları suda kaynatılıp vücuda masaj yapmak suretiyle ciltteki ve kaslardaki ağrıların giderilmesinde analjezik olarak kullanılmaktadır. Bitkinin hava kısımları suda kaynatılır ve üzerine incir, tatlandırıcı, ya da şeker eklenir ve solunum yolu hastalıklarından öksürük ve astım'ın giderilmesinde anti-astım, anti-tussif olarak kullanılmaktadır. Tohumlardan bir toz hazırlayıp bal ile karıştırılıp cilde sürüldüğünde ciltteki dermatolojik cilt iltihabı ve yanıklarında tedavi edici olarak kullanılmaktadırlar. Çiçekleri kaynatılıp içilmek suretiyle bulaşıcı hastalıklardan sıtmaya karşı ateş düşürücü olarak kullanılmaktadır. Bunlara ilaveten, *H. aureus*, hiosyamin (daturin) adlı ilacın bir kaynağıdır ve tüm parçaları oral yoldan alındığında toksiktir. Görme bozukluğuna, konvülsiyonlara, halüsinasyonlara, komaya ve kalp veya solunum yetmezliğinden ölüme neden olabileceği konusunu da bildirmiştir ([https:// florapal.org/plant /hyoscyamus-aureus/](https://florapal.org/plant/hyoscyamus-aureus/)). Atalla ve Dardona, (2023), *H. aureus*

ekstresinin seri seyreltilerini hamamböceği, kırmızı örümcekler ve karıncalar olarak üç tür organizma üzerinde test etmişlerdir. Elde ettikleri sonuçlara göre, minimum öldürme konsantrasyonunu 62.5 mg/mL olduğunu göstermişlerdir. Bu konsantrasyonda ekstrenin tüm organizmaları öldürdüğünü tespit etmişlerdir. Deneylelerinde, bu bitkinin içerdiği tropan alkaloidlerinin önemli pestisit etkileri olduğunu göstermişlerdir.

### **2.3. *Hyoscyamus* Taksonları ile İlgili Fitokimyasal İçerik ve Biyolojik Aktivite Çalışmaları**

*Hyoscyamus* cinsine ait taksonlar her ne kadar toksik olarak nitelendirilseler de genel hatları itibariyle farmasötik ve ekonomik açıdan önemli olan bitki sekonder metabolitlerinin en büyük gruplarından birini oluşturan tropan alkaloidlerinin üretimiyle iyi bilinen tıbbi bitkilerdir. Tıbbi bitkiler olarak kabul edilmektedirler, çünkü sentezledikleri alkaloidler tıbbi olarak çok değerlidir ve geniş yelpazede birçok araştırmacı tarafından araştırılmaya ve yeni yönleri ortaya çıkarılmaya devam etmektedir (Zhang vd., 2004; Oksman-Caldentey, 2007; Tytgat ve Guido, 2007; Frank ve Rene, 2008). Ticari açıdan önemli anestetik ve antispazmodik ilaçlar olan hiyosiyamin ve skopolamin, en önemli iki Solanaceae alkaloididir. Bu alkaloidler, köklerde üretilir ve daha sonra bitkinin hava kısımlarına taşınırlar (Hashimoto vd., 1993). Maliyet ve zaman faktörleri nedeniyle, bu alkaloidlerin kimyasal sentezinin zor ve ticari olarak uygulanamaz olduğu kanıtlanmıştır. İlaç endüstrisinin ihtiyaçlarını karşılamak için *Atropa*, *Datura*, *Scopolia*, *Douboisia* ve *Hyoscyamus* gibi Solanaceae'ye ait birkaç tür hala alkaloid izolasyonu için kullanılmaktadır (Kang vd., 2004; Cardillo vd., 2010).

Ma vd. (2002) *H. niger* tohumlarından iki furostanol ve dört spirostanol saponin izole etmişlerdir. Bunları şu şekilde tanımlamışlardır: - 3-*O*- $\beta$ -D-glukopiranosil-(1 $\rightarrow$ 2)-*O*- $\beta$ -D-glukopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)-*O*- $\beta$ -D-galaktopiranosil-[(25R)- 5 $\alpha$ - furostan- 3 $\beta$ , 22 $\alpha$ , 26-triol]- 26-*O*- $\beta$ -D-glukopiranosid; - 3-*O*- $\beta$ -D-glukopiranosil -(1 $\rightarrow$ 4)-*O*- $\beta$ -D-galaktopiranosil-[(25R) - 5 $\alpha$ - furostan- 3 $\beta$ , 22 $\alpha$ , 26-triol]-26-*O*- $\beta$ -D-glukopiranosid; - 3-*O*- $\beta$ -D-glukopiranosil -(1 $\rightarrow$ 4) -*O*- $\beta$ -Dgalaktopiranosid-(25R) - 5 $\alpha$ - spirostan - 3 $\beta$ -ol, -3-*O*- $\alpha$ -Lramnopiranosil-(1 $\rightarrow$ 2) -  $\beta$  - D-glukopiranosid-(25R) - 5 $\alpha$ - spirostan - 3 $\beta$ -ol; - *O*- $\alpha$ -L-ramnopiranosil- (1 $\rightarrow$ 2) -  $\beta$  - D-glukopiranosid -(25R)- 5-en -spirostan -3 $\beta$ -ol ve -3-*O*- $\beta$ -D-glukopiranosil-(1 $\rightarrow$ 2)-  $\beta$ -D-glukopiranosil -(1 $\rightarrow$ 4)-*O*- $\beta$ -D-galaktopiranosid-(25R) - 5 $\alpha$ - spirostan - 3 $\beta$ -ol(72-73). *H. niger* tohumlarından dört lignanamid ve 10 diğer alkolsüz bileşen izole edildi, bu bileşiklere hioscyamid, 1,24-tetracosanediol

diferulat ve 1-*O*-(9Z,12Z-oktadekadienoil)-3-*O*-nonadekanoil gliserol, grosamid, kanabisin D, kanabisin G, N-trans-feruloil tiramin, 1-*O*-oktadekanoil gliserol, 1-*O*-(9Z,12Z-oktadekadienoil) gliserol, 1-*O*-(9Z,12Z-oktadekadienoil)-2-*O*-(9Z,12Z-oktadekadienoil) gliserol, 1-*O*-(9Z,12Z-oktadekadienoil) dâhildir -3-*O*-(9Z-oktadekadienoil) gliserol, rutin, vanilik asit,  $\beta$ -sitosterol ve daukosterol'dür

Abdel-Motaal vd. (2010) *Hyoscyamus* türlerinin, Ayurveda'da Parkinson hastalığının (PD) tedavisi için kullanılan dört bitkiden biri olduğunu bildirmişlerdir. *H. niger*'in ihmal edilebilir düzeyde L-DOPA içerdiği bulunduğundan, farelerde PD'nin 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) modelinde karakterize edilmiş petrol eteri ve tohumlarının sulu metanol ekstrelerinin nöroprotektif potansiyelini değerlendirmişlerdir. Hava alan bir yerde kurutulmuş *H. niger* tohumlarının ekstresi, petrol eteri ve sulu metanol kullanılarak sırayla çıkarılmıştır. HPLC-elektrokimya ve LC-MS kullanılarak da karakterize edilmiştir. Parkinsonlu fareler, iki gün boyunca günde iki kez ekstrelerle (125-500 mg/kg, p.o.) tedavi edilmiş ve motor fonksiyonları ve striatal dopamin seviyeleri ölçülmüştür. Sulu metanol ekstresinin (ağırlıkça %0.03 L-DOPA içeren) uygulanması, ancak petrol eteri ekstresinin uygulanması, MPTP ile tedavi edilen farelerde motor yetersizlikleri (akinezi, katalepsi ve azalmış yüzme skoru) ve striatal dopamin kaybını önemli ölçüde azalttığını bildirmişlerdir. Ekstre, izole edilmiş mitokondrilerde monoamin oksidaz aktivitesinin önemli ölçüde inhibisyonuna neden olduğundan ve 1-metil-4-fenil piridinyum (MPP?) ile indüklenen hidroksil radikal (OH) oluşumunu azalttığından, *H. niger* tohumlarının metanol ekstresinin, mitokondrilerde üretilen artmış OH'yi inhibe etme yeteneği yoluyla farelerde parkinsonizme karşı koruma sağlaması mümkün olabileceğini önermişlerdir.

Mohammad vd. (2010) *H. reticulatus*'un antioksidan, antihiperürisemik ve ksantin oksidaz inhibitör aktivitelerini incelemişlerdir. *H. reticulatus* sulu ekstresi önemli antioksidan temizleme özellikleri (533.26  $\mu$ mol TE/g kuru ekstre ağırlığı) ve ksantin oksidaz aktivitesi üzerinde inhibitör etki (IC<sub>50</sub> 12.8  $\mu$ g/mL) gösterdiğini bildirmişlerdir. Dahası, sulu ekstresinin oral yoldan uygulanması, oksonat kaynaklı hiperürisemik farelerde serum urat seviyelerini doza bağlı bir şekilde önemli ölçüde azalttığını belirtmişlerdir. *H. reticulatus*'un hava kısımlarının sulu ekstresinin bir antioksidan ve bir hipürisemik ajan olarak büyük bir potansiyele sahip olabileceği sonucuna varmışlardır.

El Bazaouia vd. (2012) *H. albus*'un köklerinde 34, gövdelerinde 23, yapraklarında 24, çiçeklerinde 24 ve tohumlarında 21 alkaloid tespit etmişlerdir.

Tanımlanan alkaloidler şunlardır: higrin, siklotropin, tropinon, tropin, psödotropin, skopolin, skopin, 2,5-(2-oksopropil)-higrin (2,5-diasetonil-*N*-metilpirolidin), 3-(hidroksiasetoksi) tropan, *N*-metilpirolidinil-higrin A, *N*-metilpirolidinil-higrin B, 3 $\alpha$ -tigloiloksitropan, kuskohigrin, 3 $\beta$ -tigloiloksitropan, 6,7-dehidro-3-fenil asetoksitropan, 3-fenilasetoksi tropan, 3-(2'-fenilpropioniloksi) tropan (dihidroapoptropin), 6,7-dehidro-3-apotropoiloksitropan, apohiosyamin, figrin, 3-fenilasetoksi-6,7-epoksitropan, 6,7-dehidrohiyosiyamin, 3-(3'-metoksi tropoiloksi) tropan, 3-fenilasetoksi-6-hidroksitropan, aponor skopolamin, aposkopolamin, *N*-metilpirolidinil-kuskohigrin A, *N*-metilpirolidinil-kuskohigrin B, hiyosiyamin (atropin), 6-hidroksiapo hiyosiyamin, skopolamin, 4'-hidroksilittorin, 7-hidroksihiyosiyamin ve 6-hidroksi hiyosiyamin. Hiyosiyamin (atropin) izole edilen başlıca alkaloid olup, sırasıyla kök, gövde, yaprak, çiçek ve tohumlardan izole edilen alkaloidlerin %63.8'ini, %77.8'ini, %70.2'sini, %66.3'ünü ve %80.4'ünü temsil ediyordu; bunu sırasıyla aynı kısımlardan izole edilen alkaloidlerin %4.2'sini, %9.1'ini, %16.6'sını, %16.5'ini ve %6.4'ünü temsil eden skopolamin takip ediyordu.

Benhouda vd. (2014) *H. albus*'un metanol yaprak ekstresinin anti-diyabetik potansiyeli diyabetik sıçanlarda değerlendirmişlerdir. Streptozotosin ile diyabetik sıçanlara 30 gün boyunca (100 ve 200 mg/kg vücut ağırlığı) uygulamışlardır. *H. albus*'un metanol yaprak ekstresinin her iki dozunun oral yoldan uygulanması diyabetik sıçanlarda kan glikoz ve glikozlanmış hemogloblin düzeylerini önemli ölçüde azalttığını gözlemlemişlerdir. Plazma insülin düzeylerinin belirlenmesinin, ekstresinin insülin uyarıcı etkiye sahip olduğunu ortaya koymuşlardır.

Moradi vd. (2015) *H. reticulatus* bitkisinde maksimum hiyosiyamin ve skopolamin konsantrasyonları yaprakta, minimum konsantrasyon ise gövdede olduğunu tespit etmişlerdir. Yaprak, gövde ve kapsüldeki toplam alkaloidler sırasıyla 0.7126, 0.2099 ve 0.3686 mg/g, kültür bitkisinin yaprak ve köklerindeki toplam alkaloidler ise sırasıyla 5.0844 ve 0.8556 mg/g olarak bulmuşlardır. Toplanan bitkilerin yaprak, gövde ve kapsüllerindeki hiosyamin konsantrasyonları sırasıyla 0.3515, 0.0788 ve 0.3192 mg/g, skopolamin konsantrasyonları ise sırasıyla 0.3611, 0.1311 ve 0.0494 mg/g olarak bulmuşlardır. Ancak kültür bitkisinin yaprak ve kökünde hiyosiyamin konsantrasyonları sırasıyla 2.3377 ve 0.1683 mg/g, skopolamin konsantrasyonları ise 2.7467 ve 0.6873 mg/g olarak bulmuşlardır.

Dulger ve Dulger (2015) *H. niger* tohumlarının metanol ekstresinin, idrar yolu patojenlerine (*Enterococcus faecalis*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa*,

*Proteus mirabilis* ve *C. albicans*) karşı antimikrobiyal etkisini araştırmışlardır. Ekstreler, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae* ve *C. albicans*'a karşı 26.0, 19.0 ve 16.0 mm'lik inhibisyon zonlarıyla güçlü antimikrobiyal aktivite ve diğer test mikroorganizmalarına karşı orta düzeyde aktivite göstermişlerdir.

Bourebaba vd. (2016) *H. albus* tohumlarından elde edilen polihidroksile alkaloidler olan kalisteginleri, farelerde streptozotosin kaynaklı diyabet üzerindeki *in vivo* antidiyabetik etkileri açısından araştırmışlardır. 10 mg/kg ve 20 mg/kg'da 20 günlük tedaviden sonra diyabetik farelerin kan glikoz seviyelerini ve lipid parametrelerinin belirgin şekilde normal konsantrasyonlara düştüğünü tespit etmişlerdir ( $P<0.05$ ). Diyabetik farelerin pankreasının histopatolojik çalışması, *H. albus* kalisteginlerinin Langerhans adacıklarının  $\beta$  hücrelerindeki streptozotosin hasarını en aza indirdiğini,  $\beta$  hücresi rejenerasyonunu uyardığını ve insülin salgılanmasını iyileştirdiğini göstermişlerdir.

Al-Tohamy vd. (2018) Mısır'dan toplanan *H. muticus*'un metanol ekstresi için sırasıyla 20 mg GAE/g ekstre ve 8 mg QE/g ekstre toplam fenolik ve flavonoid içeriklerini bildirmişlerdir.

Elsharkawy vd. (2018) Suudi Arabistan'ın Kuzey bölgelerindeki kurak bölgelerde yetiştirilen *H. muticus*'un toprak üstü kısımlarının metanol ekstresi, fenolik bileşikler, flavonoidler, tanenler ve sterollerin varlığını ortaya koyan birincil fitokimyasal analize tabi tutulmuştur, metanol ekstresinin gaz kromatografisi-kütle spektrometrisi (GC-MS) analizi, ferulik asit, 4-hidroksi-sinamik asit-ester, metil salisilat ve metil ferulat dâhil olmak üzere farklı tipte fenolik bileşikler sergilediğini belirtmişlerdir. Fenolik bileşiklerin birikimi, bitkinin oksidatif strese karşı antioksidan özelliklerini desteklemektedir. Antioksidan testi, *H. muticus*'un metanol ekstresinin  $8.1 \pm 0.65$  mg/mL'lik bir  $IC_{50}$  ve  $12.74 \pm 1.12$  mg/mL'lik bir  $EC_{50}$  ile dikkate değer bir antioksidan aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. 11 mikrobiyal suş (*Staphylococcus aureus* klinik suşu, *S.aureus* ATCC 25923, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 49461, *Bacillus cereus* ATCC 10876, *E. coli* ATCC 35218, *P.aeruginosa* klinik izolat, *Acinetobacter baumannii* klinik izolat, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 27736, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Aspergillus niger* ATCC 6275, *C. albicans* ATCC 10231) üzerinde yapılan antimikrobiyal araştırma, *H. muticus*'un alan kısımlarının metanol ekstresinin Gram-pozitif bakterilere karşı ortalama veya zayıf antibakteriyel aktivite, Gram-negatif bakterilere karşı zayıf antibakteriyel aktivite ve antifungal aktivite göstermediğini ortaya koymuştur. Dahası, araştırmalarında, *H. muticus*'un metanol

ekstresinde *Spodoptera littoralis*'in 4. evre larvalarında bir antibesleyici potansiyelin varlığını göstermiştir.

Aboalola vd. (2020) Umman'a özgü *Hyoscyamus gallagheri* A.G. Mill. & Biagi'nin çeşitli ham ekstralarının toksikolojik çalışmasını yapmışlardır. Mevcut çalışma, çeşitli polaritelere sahip bitkisel ilaç *H. gallagheri*'nin toprak üstü kısımlarından bitki ekstraları hazırlamaya, sitotoksiklerini belirlemeye ve en yüksek aktif ekstreten ana sitotoksik bileşiği izole etmeye dayanmaktadır. Soxhlet ekstraksiyon yöntemi ile bir metanol ekstresi hazırlandı. Daha sonra, artan polaritelere sahip çözücülerle işlenmişlerdir. Daha sonra, ekstralar tuzlu su karidesi öldürücülük testi (BSLA) ile sitotoksik aktiviteleri açısından değerlendirmişlerdir. Elde edilen en yüksek kütle etil asetatı ve en yüksek sitotoksik aktivitesi etil asetat ekstresin'de gözlenirken, en düşük ise su ekstresi olduğunu rapor etmişlerdir. Etil asetat ekstresi, BSLA ile değerlendirilen dokuz fraksiyon elde etmek için farklı kromatografik yöntemlerle sitotoksik bileşiklerin izolasyonu için işlenmişlerdir. Tüm fraksiyonlar arasında, 2, 3 ve 4 numaralı fraksiyonlar BSLA'ya karşı önemli aktivite gösterdiğini ve fraksiyonların preparatif ince tabaka kromatografisi (PTLC) kullanılarak saflaştırmışlardır ve dört bileşik elde etmişlerdir (1-4). Sadece 1 numaralı bileşik yüksek saflık ve NMR analizi için uygunluk gösterdiğini bildirmişlerdir. Bileşiğin tanımlamasını yapmışlar ve yapıyı 1D ve 2D spektroskopisi kullanılarak aydınlatmışlardır ve 5,7,2',3',4' pentahidroksiflavanon (1) olduğunu bulmuşlardır. Sonuç olarak, izole edilen biyoaktif bileşiğin antikanser ajanı olarak kullanılabileceğini önermişlerdir.

Yahia vd. (2018) Cezayir'deki Aures bölgesinde toplanan *H. albus*'un toprak üstü kısımlarından elde edilen metanol fraksiyonlarını test etmek ve apoptozis hücresinin mikroskopik morfolojisinin karakterizasyonu ile farklı kanser hücre hatları üzerindeki sitotoksik aktivitelerini değerlendirdikleri bir çalışma yapmışlardır. Sephadex LH-20 üzerinde kolon kromatografisi ile elde edilen *H. albus* ekstresinin (D, E, F, G) seçilmiş dört farklı metanol fraksiyonunun DU-145, PC-3, U-87 MG ve U-373 MG kanser hücre hatları üzerindeki etkileri MTT [3-(4,5-dimetiltiazolil)-2,5-difeniltetrazolium bromür] testi kullanılarak belirlemişlerdir ve hücreler apoptotik hücre görünümünü görüntülemek için akrinin turuncusu ile işaretlenmişlerdir. Sonuçlarının, fraksiyon C'nin DU-145, PC-3, U-87 MG ve U-373 MG için sırasıyla  $IC_{50} = 73 \mu\text{g/mL}$ ,  $187 \mu\text{g/mL}$ ,  $96 \mu\text{g/mL}$  ve  $114 \mu\text{g/mL}$  olan üç farklı hücreye karşı sitotoksik aktiviteye sahip olduğunu göstermekte olduğunu, apoptotik hücrenin morfolojik görünümünün, floresan bir ajanla işaretlenmiş bir apoptotik hücreyi deneyen birkaç fizyolojik

değişiklik ortaya koyduğunu bildirmişlerdir. Ek olarak, fraksiyon D,  $IC_{50} = 186 \mu\text{g/mL}$  olan DU-145'e karşı bir aktivite göstermiştir, fraksiyon F, sırasıyla DU-145 ve PC-3'e karşı  $IC_{50} = 165 \mu\text{g/mL}$  ve  $198 \mu\text{g/mL}$  olduğunu hesaplamışlardır. Fraksiyon G, DU-145, LNCaP ve U-373 MG'ye karşı dikkate değer bir aktivite göstermiştir. Sonuçlar *H. albus* fraksiyonlarının antikanser özelliklerini ve terapötik faydalarını ortaya koymuştur, bu nedenle aktivite ve bileşen tanımlamasının altında yatan moleküler mekanizmalar üzerinde çeşitli alternatif araştırmalar için gösterge nitelikte olduğunu belirtmişlerdir.

Hossain vd. (2019) geleneksel olarak epilepsi tedavisinde kullanılan *H. gallagheri*'nin çeşitli ham ekstraktlarının toplam fenol, flavonoid ve antioksidan aktivitelerinin karşılaştırılmasını gerçekleştirdikleri çalışmada, etil asetat ekstresinin en yüksek fenol miktarını ve hekzan ekstresinin en düşük fenol miktarını içerdiğini bulmuşlardır. Ancak, en yüksek flavonoid miktarı bütanol ekstrelerinden ve en düşük su-hava ekstresinden elde etmişlerdir. Ayrıca, en yüksek antioksidan aktivite etil asetat hava kısımlarının ekstresinde ve en düşük ise hekzan hava ekstresinde gösterilmiştir. Diğer hava ekstreleri de gallik asit standardına benzer antioksidan aktivite göstermiştir. Dahası antioksidan ve toplam fenoller arasında önemli bir korelasyon olduğu gözlemlenmiştir. Bu nedenle, en iyi aktivite hava ekstresi yakın gelecekte insan hastalıklarının tedavisinde kullanılabilir olduğunu rapor etmişlerdir.

Koçpınar (2020) narkotik etkiye sahip *H. niger*'in, Solanaceae ailesinin bir üyesi olup ağrı kesici olarak kullanılmasının yanı sıra çeşitli hastalıkların tedavisinde de kullanılmakta olduğunu belirtmiştir ve çalışmasında *H. niger*'in hastalıklardaki olumlu etkisinin antioksidan özellikleriyle paralel olup olmadığını kısmen açıklığa kavuşturmayı amaçlamıştır. Bu amaçla, *H. niger*, Patnos/Ağrı ilinden 1635 m yükseklikten toplanmış ve *H. niger*'in yapraklarından hazırlanan etanol ekstraktının çeşitli biyolojik özellikleri, *H. niger*'in orta düzeydeki literatürünü geliştirmek amacıyla değerlendirmişlerdir. Ağır metal indirgeme testleri (CUPRAC yöntemi ile bakır iyonları ( $\text{Cu}^{2+}$ ) indirgeme kapasitesi ve FRAP yöntemi ile ferrik iyonları ( $\text{Fe}^{3+}$ ) indirgeme kapasitesi) ve DPPH radikal giderme aktivitesi ile gerçekleştirmişler ve ikinci olarak ağır metal indirgeme ve radikal giderme etkilerinin sonuçlarını doğrulamak için toplam antioksidan aktivite belirlemişlerdir.

Alan ve Kürşat (2022) *H. niger* bitkisinin toprak üstü kısımlarının metanol (HNM) ve su (HNS) ekstraktlarının 17 farklı fenolik madde içeriğini araştırmışlar ve *in vitro* antiproliferatif aktivitesini değerlendirdikleri bir çalışma yapmışlardır. Antiproliferatif aktiviteyi, karaciğer kanseri hücre hattı (Hep G2), osteosarkoma hücre

hattı (U-2 OS) ve sağlıklı fare fibroblast (L-929) hücre hatlarına karşı MTT testi ile tayin etmişlerdir. Antiproliferatif aktivite sonuçlarına göre en güçlü etkiyi HNM ekstraktının gösterdiğini, özellikle Hep G2'ye karşı etkili olduğunu belirtmişlerdir. Genel olarak değerlendirildiğinde HNM ekstraktının fenolik madde içeriği ve antiproliferatif aktivite bakımından daha iyi olduğunu rapor etmişlerdir.

Akbaş vd. (2020) *H. reticulatus* tohumlarının Xrf yöntemi ile içeriğinin belirlenmesi ve etil alkol ekstraktının antibakteriyel özelliklerini araştırdıkları çalışmalarında ekstraktın biyolojik aktivitesini *E.coli*, *P.aeruginosa*, *Pasteurella multocida*, *Yersinia enterocolitica*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* ve *Salmonella enteridis* bakterileri kullanarak değerlendirmişlerdir. Ekstrakt'ın *Pasteurella multocida* (10 mm) dışında hiçbir bakteriyi etkilemediğini rapor etmişlerdir.

Rehman-Shah (2021) *Hyoscyamus insanus* Stocks yapraklarının metanol ekstresinin ve özel fraksiyonlarının fitokimyasallarını, toplam fenolik içeriğini, sitotoksik, antioksidan ve antidiyabetik aktivitelerini değerlendirmeyi amaçladıkları bir araştırma yapmışlardır. Ekstraksiyondan sonra, metanol ekstresi *n*-hekzan, kloroform ve su ile ardışık olarak fraksiyonlandırmışlar ve ardından her numunenin fitokimyasal analizini yapmışlardır. Tuzlu su karidesi öldürücü biyolojik deneyi, Folin-Ciocalteu fenol reaktifi, DPPH, ABTS<sup>+</sup>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve alfa-amilaz inhibisyon deneyleri metanol ekstresinin ve fraksiyonlarının sitotoksik özelliğinin, toplam fenolik içeriğinin, antioksidan ve antidiyabetik potansiyelinin değerlendirilmesi için kullanmışlardır. Amino asitler ve protein, karbonhidratlar, flavonoidler ve saponinler metanolik ekstrakt ve sulu fraksiyonda bulunurken kloroform fraksiyonu karbonhidratlar, flavonoidler ve saponinler sergilemiştir. En yüksek sitotoksik aktivite (%80.6±1.2) metanolik ekstrakt tarafından sergilenirken, maksimum toplam fenolik içerik (21.93±1.17 mg GAE/g) kloroform fraksiyonunda bulunmuştur. Kullanılan antioksidan analizleri farklı sonuçlar göstermiştir, yani metanolik ekstrakt ABTS, DPPH ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> analizlerinde sırasıyla %83.99, %74.19 ve %51.15 serbest radikal temizleme özellikleri göstermiştir. Metanolik ekstrakt önemli (%53.44) antidiyabetik özellikler göstermiştir. Toplam fenolik içeriğin metanolik ekstraktın ve özel fraksiyonlarının yüzde antioksidan ve antidiyabetik yetenekleriyle korelasyonunun önemsiz olduğu görülmüştür ( $P > 0.05$ ). *H. insanus*'un fenolik, sitotoksik, antioksidan ve antidiyabetik bileşiklerin potansiyel kaynağı olduğu sonucuna varılmıştır.

Ayari-Guentri vd. (2022) Cezayir'de yetişen *H. muticus* L. subsp. *falezlez* yapraklarından elde edilen metanol ekstresinin fitokimyasal analizini yapmışlardır ve

antioksidan ve antimikrobiyal aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Bitkinin metanol ekstresi en yüksek miktarda fenolik ( $148.00 \pm 3.07 \mu\text{g GAE/mg}$  ekstresi) ve flavonoid ( $41.43 \pm 0.90 \mu\text{g QE/mg}$  ekstresi) içerdığını belirtmişlerdir. Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) sonuçları fenolik bileşiklerde orientin, vitexin 2-O-ramnozid ve *n*-OH-sinnamik asit baskınlık göstermiştir. Beş yağ asidi, bir dikarboksilik asit türevi, bir bisiklik hidrokarbon ve bir yağ asidi türevi içeren sekiz metabolit Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometrisi (GC-MS) ile tanımlamışlardır ve miktarlarını belirlemişlerdir. GC-MS analizi, palmitik asit'in (%32.56), linolenik asit'in (%21.34) ve linoleik asidin (%11.24) üç ana bileşen olduğunu ortaya koymuştur. Metanolik ekstre, DPPH, ABTS, indirgeyici güç ve fenantrolin analizleri için antioksidan aktivite göstermiştir. En güçlü antioksidan aktivite fenantrolin analiziyle elde edilmiştir ( $A_{0.5}$  değeri  $< 3.125 \mu\text{g/mL}$ ). On üç mikrobiyal suş (*S. aureus*, *Listeria monocytogenes*, *P. aeruginosa*, *E.coli*, *C. albicans*, *Aspergillus carbonarius*, *Aspergillus westerdijkiae*, *Aspergillus brasiliensis*, *Penicillium expansum*, *Umbelopsis ramanniana*, *Fusarium graminearum*, *Fusarium oxysporum* f.sp. *albedinis*, *Fusarium culmorum*) üzerinde yapılan antimikrobiyal araştırma, metanolik ekstrenin Gram pozitif ve Gram negatif test edilen bakterilere karşı düşük ile orta düzeyde antibakteriyel aktivite gösterdiğini ve test edilen tüm mantarlar üzerinde antifungal aktivite göstermediğini ortaya koymuştur. Bu çalışma, *H. muticus* L. subsp. *falezlez*'den elde edilen yaprakların, farmasötik, kozmetik ve gıda endüstrilerinde uygulamaları olan biyoaktif bileşiklerin bir kaynağı olarak kullanılmasını önermektedir.

Weli vd. (2022) *H. gallagheri*'nin yapraklarının ham ekstrelerinin antibakteriyel, antioksidan ve antienzimatik aktivitelerini inceledikleri çalışmalarında beş ekstre (hekzan, kloroform, etil asetat, bütanol ve su) hazırlamışlardır ve izole edilmiş Gram (+ ve -) bakterilere karşı antibakteriyel potansiyelleri, DPPH'ye (2,2 Difenil-1-pikrilhidrazil) karşı toplam antioksidan aktiviteleri ve  $\alpha$ -glukozidaz ve üreaz enzimlerinin enzimatik inhibisyonunu çalışmışlardır. Biyolojik potansiyellerine dayanarak, kloroform ve bütanol ekstreleri farklı polaritelerde ve organik çözücü oranlarında kolon kromatografisi ile fraksiyonlara ayırmışlardır. Bu, toplam 9 kloroform ve bütanol fraksiyonu verdiğini; antibakteriyel ve antioksidan potansiyelleri aynı yöntemler kullanılarak araştırıldığını belirtmişlerdir. Sonuç olarak tüm ekstrelerin farklı konsantrasyonlarda tüm test edilen bakteri suşlarına karşı mükemmel antibakteriyel potansiyel ve antioksidan potansiyel sergilediğini bulmuşlardır. Bütanol ekstresi en yüksek antibakteriyel, antioksidan ve enzimatik aktiviteleri gösterirken, hekzan ve su

ekstreleri en azını göstermiştir. Kloroform ekstresi üreaz ve  $\alpha$ -glukozidaz enzimlerine karşı herhangi bir potansiyel göstermemiştir. Bütanol ekstresi  $\alpha$ -glukozidaza karşı zayıf inhibitör etki göstermiştir ( $IC_{50} = 585.76 \pm 47.5 \mu\text{g/mL}$ ) ancak üreaz enzimine karşı etki çok iyi ( $IC_{50} = 90.3 \pm 1.259 \mu\text{g/mL}$ ) olduğunu bildirmişlerdir. Elde ettikleri sonuçlara dayanarak, *H. gallagheri*'nin aktif ekstresi antioksidan, antibakteriyel ve üreaz inhibitör bileşiklerin değerli bir kaynağı olabileceğini önermişlerdir.

İnci vd. (2022) bu çalışmada Türkiye'de yetişen *H. niger*'in uçucu yağ bileşenleri ve bunların antimikrobiyal ve antioksidan özelliklerini araştırmıştır. Uçucu yağlar, hidrodistilasyon yöntemi kullanılarak bitkinin toprak üstü kısımlarından ve tohumlarından ayrı ayrı ekstrakte edilmiştir. Antimikrobiyal aktivite disk difüzyon yöntemi kullanılarak değerlendirilirken, antioksidan aktivite ise toplam antioksidan durumu (TAS), toplam oksidan durumu (TOS) ve 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) radikal süpürücü kapasitesi ölçülerek değerlendirilmiştir. Toprak üstü kısımların birincil uçucu yağ bileşenleri fitol (%52.09) ve hekzahidrofarnezil aseton (%19.66) olarak belirlenmiştir. Tohumların hidrodistilasyonu ile %0.7 (v/w) oranında sarı yağlar elde edilmiş olup, bu yağlar yağın %99.0'ını oluşturan 41 bileşenden oluşmuştur. Tohum yağlarındaki başlıca bileşenler hekzahidrofarnezil aseton (%46.36) ve hekzanal (%9.05) olmuştur. Havadaki kısımların metanol ekstreleri patojenik mikroorganizmalar üzerinde inhibitör etkiler sergilemiştir ve inhibisyon bölgeleri  $13 \pm 0.46$  ila  $32 \pm 0.11$  mm arasında değişiklik göstermiştir. Metanol ekstrelerinin TAS ve TOS değerleri sırasıyla  $3.77 \pm 0.0$  mmol ve  $6.94 \pm 0.0 \mu\text{mol}$  olarak hesaplamışlardır. DPPH radikal süpürücü aktivitesi artan ekstre konsantrasyonlarıyla artmıştır. Bu bulgular *H. niger* uçucu yağlarının ve metanol ekstrelerinin potansiyel antimikrobiyal ve antioksidan uygulamalarını vurgulamaktadır.

Abd El-Hafeez vd. (2022) *H. muticus* antispazmodik ve yatıştırıcı olarak kullanılan geleneksel bir ilaç olduğunu belirttikleri çalışmalarında bitkinin fitokimyasal bileşenleri ve ilk kez kanser karşıtı aktivitelerini belirlemeyi amaçlamışlardır. Farklı ekstrelerin fitokimyasal bileşenleri kalorimetrik yöntemlerle değerlendirmişlerdir. Ekstrelerin kanser karşıtı aktiviteleri lösemi, meme, böbrek ve prostat kanseri hücre hatlarına karşı test etmişlerdir. 4, 6-Diamidino-2-fenilindol (DAPI) boyama, akış sitometrik analizi, ASK1'in baskılanması ve reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi etki mekanizmasını açıklamak için değerlendirmişlerdir. Fitokimyasal tarama, çok çeşitli fitokonstituentlerin varlığını doğrulamıştır. *H. muticus* metanol ekstraktları (HMME), etanol ve sulu ekstraktlara kıyasla lösemi, meme, böbrek ve prostat kanserlerine karşı en

yüksek kanser karşıtı aktiviteleri gösterdiğini bildirmişlerdir. Özellikle, HMME, sırasıyla 8.75 ve 7.25 µg/mL IC<sub>50</sub> değerlerine sahip MDA-MB-231 ve MDA-MB-468 üçlü negatif meme kanseri (TNBC) hücre hatlarına karşı sitotoksik etki göstermiştir. Mekanik olarak, DAPI boyama ve akış sitometrisi analizi, HMME'nin ölüm reseptörü FAS üzerinden apoptozu indüklediğini, ancak mitokondriyal yolu indüklediğini ortaya koyduğunu rapor etmişlerdir. Dahası, ASK1 ve p38, HMME'ye yanıt olarak hızla aktive edildiğini ve Ask1'e özgü RNA'nın küçük bir müdahalesiyle ASK1'in baskılanması, p38 ve kaspaz-3 aktivasyonunu zayıflattığını ve apoptozu bastırdığını; bu da HMME ile indüklenen apoptozun ASK1-p38-kaspaz-3 yoluna dayandığını ima ettiğini bulmuşlardır. Ayrıca, hüresel ROS üretiminin HMME kaynaklı apoptozda kritik bir aracı olduğunu doğrulamışlardır çünkü ROS scavenger *N*-asetil sistein ASK1 fosforilasyonunun ve HMME kaynaklı apoptozu önemli ölçüde azalttığını rapor etmişlerdir. Sonuçlarının HMME'nin TNBC'lerde Fas/FasL-ASK1-p38 ekseninin ROS'a bağlı aktivasyonu yoluyla sitotoksik etkilerini doğruladığını dokümente etmişlerdir.

Ibrahim vd. (2022) *Hyoscyamus boveanus* (Dunal) Asch. & Schweinf. türünün alkaloid fraksiyonunun antimuskarenik (parasempatolitik ilaçlar; ipratropium bromür, oksitropium bromür ve tiotropium bromür bronkodilatör etkileri nedeniyle solunum sistemi hastalıklarında kullanılmaktadırlar), midriyatik (göz bebeğini genişletip göz dibi muayenesinin tam olarak yapılmasına izin veren ilaçların genel adı) ve antimikrobiyal ajan olarak biyolojik etkisini incelemeyi amaçlamışlardır. Bazal alkaloid fraksiyonu, otantik atropin (sigma USA) kullanılarak toplanan yabancı bitkiden izole etmişlerdir. Çalışmalarında kullanılan 1700-2000 gram ağırlığındaki on beş tavşan, üç gruba (her biri 5) ayırmışlardır; kontrol (çözücü) grubu, standart (atropin) grubu ve *H. boveanus* Dunal bazik alkaloid fraksiyonu grubu. *H. boveanus*'un bazik alkaloid fraksiyonunun antispazmodik aktivitesini incelemek için iki cm'lik tavşan bağırsak kası izole edilmiştir. Ayrıca, *H. boveanus* bazal alkaloid fraksiyonunun antimikrobiyal aktivitesi incelenmiştir. Sonuçlar, *H. boveanus* bazal alkaloid fraksiyonunun Gram negatif ve Gram pozitif bakterilere karşı midriyatik, antimuskarenik ve antimikrobiyal aktivite gösterdiğini ortaya koymuştur. Sonuç olarak, *H. boveanus* bazik alkaloid fraksiyonunun Gram negatif ve Gram pozitif bakterilere karşı midriyatik, antimuskarenik ve antimikrobiyal aktivite gösterdiği saptamışlardır.

Lekmine vd. (2023) kültüre alınmış *H. albus*'un kimyasal bileşimi ve antidiyabetik özellikleri araştırılmıştır. Etanol ekstresi LC-MS/MS kullanılarak analiz

edilmiş ve 18 farklı fenolik bileşik tanımlanmıştır. Bunlar arasında *p*-kumarik asit ( $6656.8 \pm 3.4 \mu\text{g/g}$ ), gallik asit ( $6516 \pm 1.7 \mu\text{g/g}$ ), luteolin ( $6251.9 \pm 1.3 \mu\text{g/g}$ ), apigenin ( $6209.9 \pm 1.1 \mu\text{g/g}$ ) ve rutin ( $5213.9 \pm 1.3 \mu\text{g/g}$ ) en bol bulunan polifenolik moleküller olarak tanımlanmıştır. *In vitro* antidiyabetik deneyde, bitki ekstresinin  $\alpha$ -glukozidaz ve  $\alpha$ -amilaz aktivitelerini inhibe etme yeteneği incelenmiştir. Sonuçlar, *H. albus* ekstresinin, sırasıyla  $146.63 \pm 1.1 \mu\text{g/mL}$  ve  $270.43 \pm 1.1 \mu\text{g/mL}$ 'lik bir  $\text{IC}_{50}$  ile  $\alpha$ -glukozidaza kıyasla  $\alpha$ -amilaz üzerinde daha yüksek bir inhibe edici etki sergilediğini göstermiştir. Yerleştirme simülasyonları, luteolin, fisetin ve rutin'in, yüksek zıt inhibisyon puanlarıyla gösterildiği gibi, her iki enzime karşı en umut verici inhibe edici aktiviteyi sergilediğini ortaya koymuştur. *H. albus in vivo* antidiyabetik etkilerini daha fazla araştırmak için, STZ ile diyabetli fareler kullanılarak bir deney yürütülmüştür. Sonuçlar, bitki ekstresinin kolesterol ve trigliserit düzeylerini etkili bir şekilde azalttığını göstermiştir. Bu bulgular, *H. albus*'un diyabetle ilişkili yaygın bir komplikasyon olan hiperlipidemiği yönetmek için terapötik potansiyele sahip olabileceğini düşündürmekte olduğunu bildirmişlerdir. Bu, diyabet ve ilgili durumlar için doğal bir çare olarak potansiyelini vurgulamaktadır.

Chadi vd. (2024) *H. albus* ekstrelerinin polifenol ve flavonoid içeriği, antioksidan ve antimikrobiyal potansiyelini araştırmışlardır. Metanol, kloroform ve etil asetat kullanılarak ardışık ekstraksiyonla dört alt fraksiyon elde etmişlerdir. Ekstraktların verimleri hesaplanmış ve toplam fenolik (TPC) ve flavonoid içeriği (TFC) spektrofotometrik yöntemlerle değerlendirilmiştir. Ekstraktların antioksidan aktivitesi DPPH testi, Toplam Antioksidan Kapasitesi (TAC), Hidroksil radikal temizleme gücü ve  $\beta$ -Karoten/linoleik asit ağartma testi kullanılarak araştırılmıştır. Antimikrobiyal potansiyel 8 patojenik bakteri ve maya suşuna karşı değerlendirilmiştir. Sonuçlar CrE'nin en yüksek ekstrakte edilen değeri (%13.34) ve en düşük yüzde veriminin EAE (%1.46) olduğunu ortaya koymuştur İlginç bir şekilde, EAE'nin daha yüksek miktarda polifenol verdiğini ( $186.55 \text{ mg GAEq/gE}$ ), ChE ise en düşük içeriği gösterdiğini ( $45.19 \text{ mg GAEq/gE}$ ) bildirmişlerdir. Özellikle hem EAE hem de ChE fraksiyonlarının antioksidan aktiviteleriyle ilişkili olarak en yüksek flavonoid seviyelerini içerdiğini rapor etmişlerdir. Özellikle, EAE  $21 \mu\text{g/mL}$   $\text{IC}_{50}$  ile en yüksek DPPH temizleme aktivitesini ( $p < 0.001$ ) göstermiştir ve en güçlü toplam antioksidan kapasitesini ortaya koymuştur ( $\text{EC}_{50} = 50 \mu\text{g/mL}$ ). CrE ise sentetik referans standardına yakın daha zayıf bir  $\text{IC}_{50}$  ile mükemmel bir OH söndürücü olarak kabul edilmiştir ( $p < 0.001$ ). Ancak, ChE  $\beta$ -karoten ağartmasının daha fazla inhibisyonunu göstermiş ve linoleik asit oksidasyonunu

engellemiştir. Dahası, test edilen ekstreler farklı derecelerde antimikrobiyal aktivite göstermiştir. EAE, mayaya (*C. albicans*) karşı etkili olduğu kanıtlanan tek ekstre olarak not edilmiştir. Mevcut çalışma, *H. albus* ekstrelerinin önemli antioksidan etkisinin yanı sıra önemli antimikrobiyal etkilerini de doğruladığını belirtmişlerdir. Elde edilen bulguların, bu bitkinin rahatsızlıkları ve enfeksiyonları tedavi etmek için geleneksel uygulamalarını kesin bir şekilde desteklediğini ve aslında doğal antioksidan ve antibakteriyel bileşiklerin bir kaynağı olabileceğini vurgulamışlardır.

Gözcü vd. (2024) *H. niger* çiçeklerinden elde edilen uçucu yağın antimikrobiyal aktivitesi ve kimyasal bileşimini analiz ettikleri çalışmada, antibakteriyel aktiviteyi, disk difüzyon yöntemi aracılığıyla *S. aureus*, *Clostridium perfringens*, *Enterococcus faecalis*, *Bacillus cereus*, *Listeria monocytogenes* ve *E. coli* dâhil olmak üzere altı bakteri suşuna karşı test etmişlerdir. *H. niger* çiçeklerinden elde edilen uçucu yağın, pozitif kontrol imipenem ( $17.0 \pm 1.0$  mm) ile karşılaştırıldığında  $11.7 \pm 1.2$  mm'lik inhibisyon alanıyla özellikle *C. perfringens*'e karşı antibakteriyel aktivite sergilediği gözlenmiştir. *H. niger* çiçek durumlarından elde edilen uçucu yağın antibakteriyel potansiyele sahip olduğunu ve çoklu-antibiyotik dirençli bakterilerle mücadelede doğal kaynaklı bileşiklerin antibiyotiklere alternatif olarak araştırılmasının önemini vurgulamışlardır.

Lekmine vd. (2025) *H. muticus* L. subsp. *falezlez* (Coss.) Maire'nin kimyasal bileşimini, antioksidan özelliklerini ve üreaz inhibitör etkilerini inceledikleri çalışmalarında etanol ekstresinin, terapötik kullanım potansiyelini vurgulayan önemli bir antioksidan aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir. Üreaz inhibisyon analizleri, *H. muticus* ekstresi tarafından %91.35'lik dikkate değer bir inhibisyon olduğunu ve  $5.6 \pm 1.20$  µg/mL'lik bir IC<sub>50</sub> değeriyle, üreaz aktivitesiyle bağlantılı koşulları ele almada umut verici bir rol oynadığını ortaya koymuşlardır. Moleküler yerleştirme çalışmaları ayrıca *H. muticus* fenolik bileşikleri ve üreaz arasındaki etkileşimi araştırmışlar ve hiperozidi -7.9 kcal/mol'lük bir bağlanma enerjisiyle önde gelen bir aday olarak belirlemişlerdir. Rutin, luteolin, apigenin, kaempferol, hesperetin, klorojenik asit ve rozmarinik asit gibi diğer bileşikler de önemli bağlanma afiniteleri göstererek üreaz fonksiyonunu bozma potansiyellerini öne sürdüğünü rapor etmişlerdir. Bu bulguların, *H. muticus*'un doğal biyoaktif bileşiklerin bir kaynağı olarak terapötik potansiyelini vurgulayarak üreazla ilişkili bozukluklar ve oksidatif stres için yeni tedavilerin geliştirilmesi için umut verici yollar sunmakta olduğuna dikkat çekmişlerdir.

Kordsholie vd. (2025) çalışmada, *H. muticus* bitkisinin yaprağının sulu yaprak ekstresi üç yöntem kullanılarak hazırlanmıştır: maserasyon (MAC), mikrodalga destekli ekstraksiyon (MAE) ve ultrasonik destekli ekstraksiyon (UAE). Daha sonra, ekstraktlar çevre dostu bir yaklaşımla gümüş nanopartikülleri (AgNP'leri) sentezlemek için kullanılmıştır. Sentezlenen AgNP'lerinin karakterizasyonu çeşitli tekniklerle gerçekleştirilmiştir. XRD sonuçları küresel yapıya sahip nano boyutlu Ag kristallerinin başarılı bir şekilde sentezlendiğini doğrulamıştır. SEM görüntüleri 75 nm'den daha küçük olan AgNP'lerinin oluşumunu göstermiştir. UV-Vis çalışmaları, tüm numuneler için 450 nm civarında net bir pik ile, 400 ila 500 nm arasında AgNP'leri için belirgin bir emilim zirvesi göstermiştir. EDS tekniği kullanılarak yapılan element analizi, sentezlenen AgNP'lerinde gümüşün varlığını doğrulamıştır. Ayrıca, kontrollü koşullar altında *Meloidogyne javanica*'nın yumurtadan çıkması ve ikinci dönem genç (J2s) ölüm oranı üzerinde farklı AgNP konsantrasyonlarının etkisi araştırılmıştır. Sonuçlar, AgNP konsantrasyonlarının artmasının yumurtadan çıkma ve J2s ölüm oranında daha yüksek inhibisyon yüzdelerine yol açtığını göstermiştir. Ek olarak, daha düşük letal konsantrasyona sahip ultrasonik destekli ekstraksiyonla sentezlenen Ag NP'lerinin, ıslatma yoluyla hazırlanan ekstreden *M. javanica* için daha toksik olduğu bulunmuştur. Sonuçlara göre, AgNP'leri toplam ekstrele ve kimyasal olarak sentezlenen Ag NP'lerine kıyasla *M. javanica* yumurtadan çıkması ve J2s ölüm oranı üzerinde daha güçlü bir inhibe edici etki göstermiştir. Ayrıca, en düşük LC<sub>50</sub>, bitki ekstresi kullanılarak sentezlenen AgNP'leri için şu şekilde gözlenmiştir: UAE > MAE (180 w) > MAE (90 w) > MAC yöntemleri. Yumurta çıkışının en yüksek inhibisyonu %0.5 v/v AgNP'lerinde 72 saat sonra meydana geldiğini ve 120 saat sonra sabit kaldığını rapor etmişlerdir.

#### 2.4. Sekonder Metabolitler ve Önemleri

Sekonder metabolitler (SM), bir hücrenin (organizmanın) yaşaması için gerekli olmayan, ancak hücrenin (organizmanın) çevresiyle etkileşiminde rol oynayan bileşiklerdir. Benzersiz karbon iskelet yapıları, bitki sekonder metabolitlerinin temel özellikleridir. SM'lerin oluşumu genellikle organ, doku ve hücreye özgüdür ve bunlar düşük moleküler ağırlıklı bileşiklerdir. Bu bileşikler genellikle aynı bitki popülasyonundaki bireyler arasında miktar ve tür açısından farklılık gösterir. Bu bileşikler genellikle bitkilerin biyotik (bakteri, mantar, nematod, böcek veya

hayvanların otlaması) veya abiyotik (yüksek sıcaklık ve nem, gölgeleme, yaralanma veya ağır metallerin varlığı) streslere karşı korunmasında rol oynar. Sekonder metabolitler, streslere yanıt olarak oldukça indüklenebilir olabilen farklı metabolit ailelerindedir. Öte yandan, belirli bir türdeki belirli bileşenler sistematik belirlemeye yardımcı olmak için kullanılmıştır, sekonder metabolit grupları botanik sınıflandırma (kemotaksonomi) için belirteç olarak kullanılmıştır. Primer metabolitler (PM), beslenme ve üremeye katılarak temel metabolik roller üstlenir. Primer metabolizma, Krebs döngüsünün karboksilik asitlerini üreten süreçleri ifade eder. Bitki primer ürünleri, nükleik asitler, proteinler, karbonhidratlar, yağlar ve lipitlerin bileşiklerini ifade eder ve yapı, fizyoloji ve genetikle ilişkilidir, bu da bitki gelişimindeki önemli rollerini ima eder. Bazen primer ve sekonder metabolitleri ayırt etmek zordur. Birçok terpenoid PM'ler ve SM'ler arasındaki arayüzdedir. Örneğin, hem primer hem de sekonder metabolitler terpenoidler arasında bulunur ve aynı bileşik hem primer hem de sekonder rollere sahip olabilir. Sekonder metabolitler, stres koşullarında oldukça indüklenebilir olabilen farklı metabolit ailelerinden gelen geniş bir bileşik yelpazesidir. Karotenoidler ve flavonoidler ayrıca çiçek ve tohumdaki hücre pigmentasyonunda rol oynar ve polinatörleri ve tohum dağıtıcılarını çeker. Bu nedenle, bitki üremesinde de rol oynarlar. Birkaç SM, özellikle ilaçlar, tatlar, kokular, böcek ilaçları ve boyalar gibi kimyasal olarak kullanılır ve bu nedenle büyük bir ekonomik değere sahiptir (Winkel-Shirley, 2001; Pagare vd., 2015; Elshafie vd., 2023). Bunlara ilaveten antioksidan, anti kanserojen, anti-inflamatuar ve antimikrobiyal özellikler gibi sağlık açısından faydalı yönleri bulunabilir. Ayrıca birçok bitki metaboliti insanların hastalık seviyelerini düşürebilir ve yetersiz beslenmeyi iyileştirebilir. Örneğin, altın sertifikasındaki  $\beta$ -karoten (provitamin A) içeriği önemli ölçüde iyileştirilmiş ve bu, A vitamini eksikliğiyle mücadelede yardımcı olur. Diğer birçok fitokimyasal ve insan sağlığına fayda sağlayan besinler olarak kabul edilir. Bunlara, klinik sağlık artışının azaltılmasında etkili olan glukozinolatlar, flavonoidler, fitosteroller, fenolik asitler, karotenoidler ve çoklu doymamış yağ asitleri dâhildir (Paina vd., 2005; Bradbury vd., 2014; Wang vd., 2014; Fang vd. 2019). Bitki SM'leri ayrıca ilaç öncüleri, prototipler ve farmakolojik problemler olarak kullanılmıştır (Newman ve Cragg, 2007; Wilson vd., 2007; Elshafie vd., 2023). Özellikle, dünya çapında ilaçların makul bir yüzdesi bitki kökenlidir ve şu anda ilaç endüstrisinde birkaç biyoaktif bileşik kullanılmaktadır (Lahlou, 2007; Elshafie vd., 2023). *Artemisia annu* Pall.'dan izole edilen Artemisininin, *Plasmodium falciparum*'un neden olduğu kötü huylu serebral sıtmayı tedavi eden

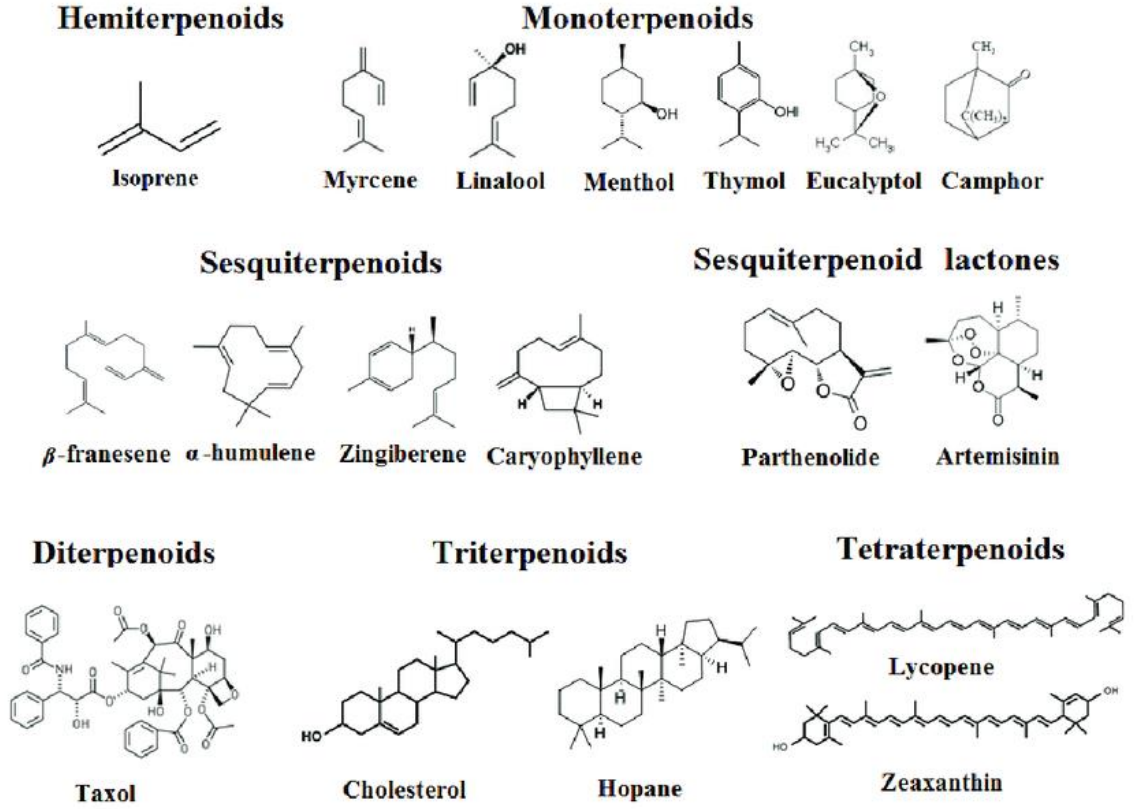
seskiterpen lakton içeren bir antimalaryal ilaç olarak kullanılmıştır (Phillipson, 2001). Yüksek oranda oksijenlenmiş bir tetrasiklik diterpenoid olan *Taxus brevifolia* Nutt'dan izole edilen paklitaksel, mikrotübüller oluşturmak üzere tübülünün polimerizasyonunu inhibe eden bir antimitotik ajan görevi görür. Aynı madde ayrıca yumurtalık ve meme kanserlerine karşı etkili bir ilaç olarak kullanılmıştır (Atanasov vd., 2015). Ek olarak, *Calophyllum lanigerum* Miq.' den izole edilen kalanolid A, tip-1 HIV'in nükleozid olmayan ters transkriptaz inhibitörüdür (NNRTi) ve HIV'in AZT'ye dirençli suşlarının bir inhibitörüdür (Kumar ve Karambir, 2012). Ek olarak, bitki SM'leri ile ilgili bilimsel araştırmalar, yeni ilaç geliştirmeleri için olası şablonlar olarak kimyasal yapılarını keşfetmeye devam etmektedir (Rates 2001; Elshafie vd., 2023). Öte yandan, daha etkili anti-sitotoksik ajanların aranması, yeni antikanser ilaçlarının geliştirilmesinde hala bir önceliktir. Bu nedenle, bir dizi önemli ticarileştirilmiş yeni antikanser tedavisi bitkilerden türetilmiştir. Özellikle, alkaloid, diterpenler, triterpenler ve polifenolik bileşikler dâhil olmak üzere birçok bitki SM'si, çeşitli araştırmalarda harika antikanser ajanları olarak bildirilmiştir (Elshafie vd., 2017; Seca ve Pinto, 2018).

20. yüzyılın ortalarında kromatografi gibi önemli karmaşık analitik tekniklerin geliştirilmesi, SM'ler ve kimyasal yapıları hakkında daha fazla bilgi edinmeyi mümkün kılmıştır. Özellikle kağıt kromatografisi, bu bileşiklerden bazılarının renkli pigmentler olduğunu açıkça ortaya koymuştur. Moleküler biyoloji ve son yıllarda biyokimyasal araçların önemli ilerlemesi, bitki SM'lerinin bitkilerin çevreye uyum sağlamaları için çok önemli olduğunu göstermiştir (Bourgaud vd., 2001; Elshafie vd., 2023).

Bitkilerin sekonder metabolitleri kimyasal olarak üç farklı gruba ayrılabilir: terpenler, fenolik bileşikler ve azot içeren metabolitler (alkaloidler ve siyanojenik glikozitler vb.)

#### **2.4.1. Terpenler**

Terpenler, ikincil metabolitlerin en büyük grubunu oluşturur ve asetil-coA veya glikolitik ara maddelerden gelen ortak biyosentetik kökenleri nedeniyle serbesttir. Bitkiler tarafından ikincil metabolitler olarak üretilen çeşitli terpen yapılarının büyük bir kısmı, çok sayıda bitki ile beslenen böcek ve memeliye karşı toksin ve yem caydırıcı olarak savunmada yer aldığı varsayılmaktadır. Terpenler, monoterpenler, seskiterpenler, diterpenler, triterpenler ve politerpenler olarak ayrılır (Şekil 2. 5.).



Şekil 2.5. Farklı terpenoid sınıflarına ait örnekler (Ingy ve Wim, 2017)

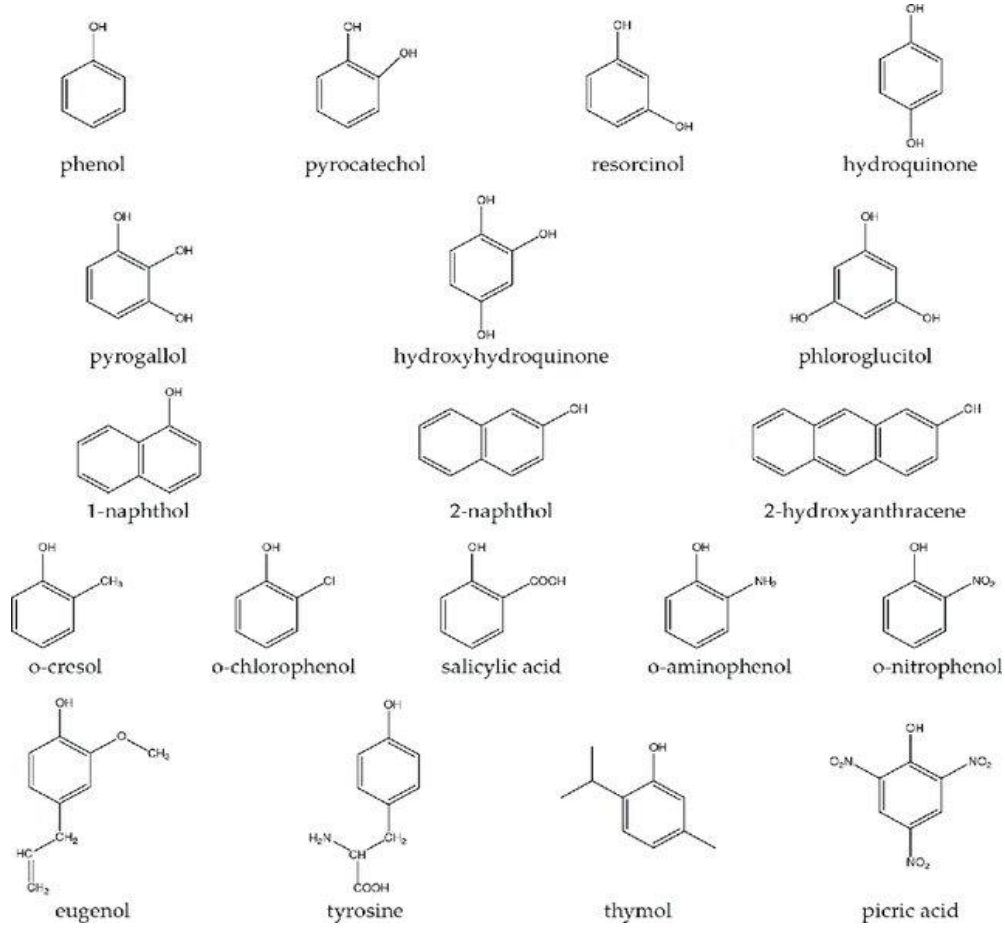
Piretoid (monoterpen esterleri), krizantem türlerinin yapraklarında ve çiçeklerinde bulunur ve böcek, eşek arısı, güve, arı vb. gibi böceklere karşı güçlü böcek öldürücü tepkiler gösterir ve ticari böcek ilaçlarında popüler bir bileşendir çünkü çevrede düşük kalıcılığa ve düşük memeli toksisitesine sahiptir. Gymnopermlerde (iğne yapraklılar)  $\alpha$ -pinen,  $\beta$ -pinen, limonen ve miresen bulunur. Şimdiye kadar bitki savunmasındaki rolleri için bir dizi seskiterpen bildirilmiştir, örneğin kostunolidler, beş üyeli lakton halkaları (siklik bir ester) ile karakterize edilen ve birçok otçul, böcek ve memeliye karşı güçlü bir beslenme iticiliği olan bileşik familyasından antiotçul ajanlardır. ABA ayrıca bir seskiterpendir, esas olarak tohum ve tomurcuk uyku halinin başlatılması ve sürdürülmesinde ve bitkilerin su stresine verdiği tepkide, membran özelliklerini değiştirerek düzenleyici roller oynar ve bir transkripsiyonel aktivatör olarak hareket eder (Berli vd., 2010). Abietik asit, çamlarda ve baklagil ağaçlarında bulunan bir diterpendir. Ağaç gövdesinin reçine kanallarında reçinelerde veya reçinelerle birlikte bulunur. Euphorbiaceae bitkilerinde bulunan ve memeliler için cilt tahriş edici ve iç toksinler olarak işlev gören başka bir bileşik forbol (diterpen ester). Süt otları, çoğu

böcek ve hatta sığır tarafından otçullara karşı onları koruyan birkaç daha iyi tada sahip glikozit (sterol) üretir. Bitkilerde birkaç yüksek molekül ağırlıklı politerpenler bulunur. Başlıca tetraterpenler, pigmentlerin karotenoid ailesidir (Berli vd., 2010; Pagare vd., 2015).

#### **2.4.2. Fenolik bileşikler**

Bitkiler, fenol grubu, aromatik bir halka üzerinde hidroksil fonksiyonel grubu ve kimyasal olarak heterojen bir grup olan fenol içeren çok çeşitli ikincil ürünler üretir (Wuyts vd., 2006) (Şekil 2.6.). Fenolik bileşikler, renge, tada ve aromaya önemli ölçüde katkıda bulunduğu bitkilerde yaygındır (Kondo vd., 2012). Bazı fenolik bileşikler organik çözücülerde, bazıları suda çözünür ve diğerleri çözünmeyen polimerlerdir (Elshafie vd., 2023). Birkaç fenolik bileşiğin anti-inflamatuar, antioksidan ve antihepatotoksik etkiler de dâhil olmak üzere farmakolojik aktiviteleri vardır. Özellikle, fenolik bileşikler yapılarına göre basit fenolikler, tanenler ve flavonoidler olarak sınıflandırılabilir (Muniyandi vd., 2019). Flavonoidler, doğal olarak oluşan fenollerin en büyük grubudur (Elshafie vd., 2023). Flavonoidler, merkezi halkanın oksidasyon seviyesine göre çeşitli sınıflara ayrılabilir. Flavonoidler esas olarak yüksek bitkilerde bulunur ve azot fiksasyonunda ve çiçek pigmentasyonunda rol oynar. Çeşitli bitkilerden elde edilen 5000'den fazla tanımlanmış flavonoid, kimyasal yapılarına göre flavanonlar, flavanonoller, flavanlar, antosiyanidinler ve izoflavonoidler olarak ayrılmıştır (Samanta vd., 2011). Flavonoidlerin ana alt sınıfları flavonoller, flavonlar, flavanonlar, antosiyanidinler ve izoflavonlardır (Hättenschwiler ve Vitousek, 2000). Çiçeklerde bulunan diğer iki büyük flavonoid grubu olan flavonlar ve flavonoller, yaprak ve gövdelerin epidermal katmanlarında biriktikleri ve UV-B bölgesinde ışığı güçlü bir şekilde emerken görünür (PAR) dalga boylarının kesintisiz olarak geçmesine izin verdikleri için hücreleri UV-B radyasyonundan koruma işlevi görürler (Lake vd., 2009). Bitkilerin artan UV-B ışığına maruz kalmasının, flavonların ve flavonollerin sentezini artırdığı gösterilmiştir; bu da flavonoidlerin zararlı UV-B radyasyonunu tarayarak koruma önlemleri sunabileceğini düşündürmektedir (Savimata vd. 2010). Küçük bileşenlere sahip diğer flavonoid grupları dihidroflavonoller, flavan-3,4-dioller, kumarinler, kalkonlar, dihidrokalkonlar ve auronlardır (de Souza Farias vd., 2021). Taninler, savunma özelliklerine sahip bitki fenolik polimerlerinin ikinci kategorisine dâhildir.

Tanenler, birçok otçulun büyümesini ve hayatta kalmasını önemli ölçüde azaltan genel toksinlerdir ve ayrıca çok çeşitli hayvanlar için yem kovucu görevi görürler (Pagare vd. 2015).

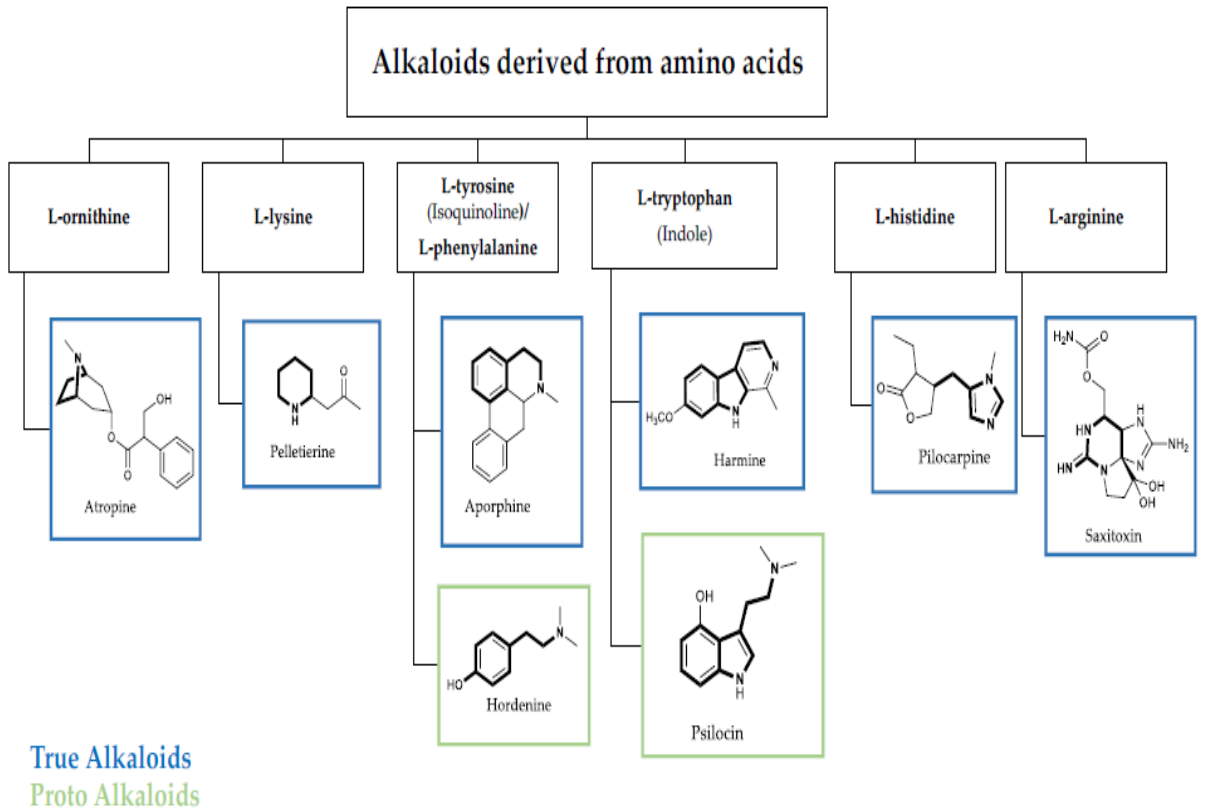


Şekil 2.6. Fenolik bileşik örnekleri (Sobiesiak, 2017)

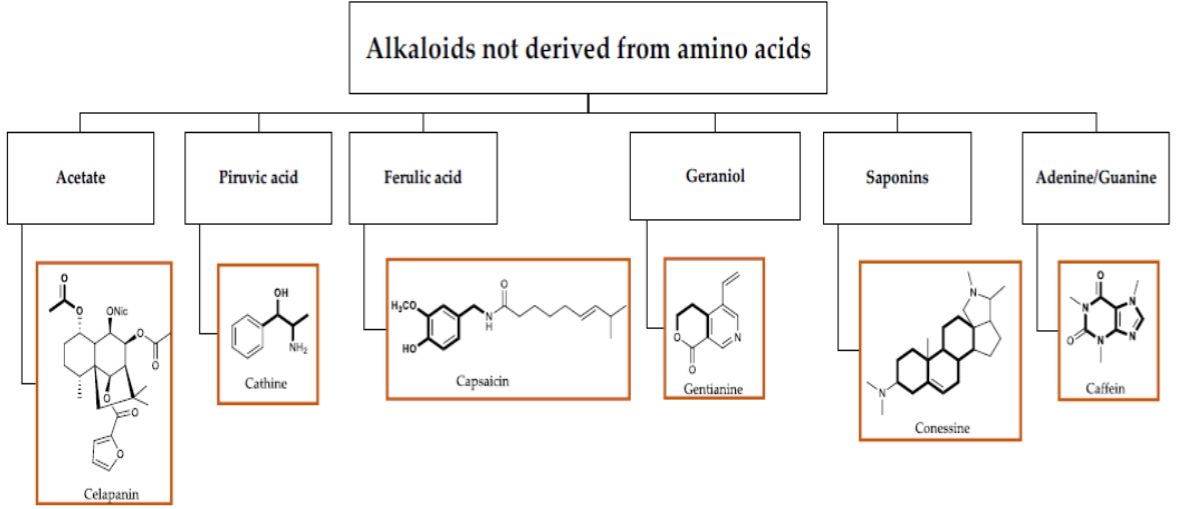
### 2.4.3. Alkaloidler

Azot içeren bileşikler arasında alkaloidler, siyanojenik glukozit ve glukozinat bulunur. Azot atomları içeren organik bileşikler olan alkaloidler, bitki aleminde doğal olarak bulunur (Elshafie vd., 2023). Gerçek ve proto-alkaloidler öncül olarak bir amino aside sahiptir, ancak heterosikilde N atomunun varlığı veya yokluğu açısından farklılık gösterirler. Pseudo-alkaloidler bir amino asitten türetilmemiş temel bir karbon iskeletine sahiptirler (Casciaro vd., 2020) (Şekil 2.7. ve Şekil 2.8.). Alkaloidler genellikle kimyasal yapılarına göre heterosiklik veya tipik alkaloidler (gerçek alkaloidler) olarak sınıflandırılır, bunlar heterosiklik yapıda azot içerir ve heterosiklik olmayan veya

atipiktir (proto-alkaloidler), yan zincirde azot içerir. Yapısal karmaşıklıkları ve omurgalarına göre heterosiklik alkaloidler indoller, izokinolinler, piroлизidinler, piroлidinler, kinolizidinler, tropanlar, purinler, piperidinler ve imidazoller dâhil olmak üzere 14 alt gruba ayrılabilir (Othman vd., 2019; Casciaro vd., 2020). Vasküler bitki türlerinin yaklaşık %20'sinde bulunan alkaloidler, en sık otsu dikotiledonlarda ve nispeten az sayıda monokotiledon ve gimnospermlerde bulunur. Genel olarak, piroлизidin alkaloidleri (PA'lar) dâhil olmak üzere çoğu bir dereceye kadar toksiktir ve öncelikle mikrobiyal enfeksiyona ve kalıtsal saldırıya karşı savunmada görev yapar gibi görünmektedir. Siyanojenik glikozitler, alkaloidler dışındaki N içeren koruyucu bileşiklerin bir grubunu oluşturur, HCN zehirini serbest bırakır ve genellikle Graminae, Rosaceae ve Leguminosae familyalarının üyelerinde görülür. Kendi başlarına toksik değildirler ancak bitki ezildiğinde HCN ve uçucu H<sub>2</sub>S gibi uçucu zehirli maddeler vermek üzere kolayca parçalanırlar (Pagare vd., 2015).



**Şekil 2.7.** Gerçek ve proto-alkaloidlerin şematik gösterimi. Doğal öncüden türetilen amino asit iskeleti kalın olarak gösterilmiştir (Casciaro vd., 2020)



### Pseudo Alkaloids

**Şekil 2.8.** Psödo-alkaloidlerin şematik gösterimi. Doğal öncülden türetilen karbon iskeleti kalın yazılmıştır (Casciaro vd., 2020)

Birçok alkaloid, sıtma, diyabet, kanser, kalp fonksiyon bozukluğu vb. gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılabilen değerli tıbbi ajanlardır. Bunlar arasında sırasıyla sıtma, iltihaplı hastalıklar ve kanser tedavisi için etkili bir şekilde kullanılan kinin, efedrin ve homoharringtonin bulunur. Alkaloidler, metabolizma süreci sırasında bitki için azot depolama rezervuarları, yırtıcıların saldırılarına karşı koruyucu ajanlar ve büyüme düzenleyiciler gibi farklı roller oynarlar. Alkaloidler arasında siyanojenik glikozitler 2500'den fazla bitki türünde bulunur ve bitkinin otçullara karşı savunmasında önemli bir rol oynar. Acı bir tada sahiptir ve doku bozulması üzerine toksik hidrojen siyanür salgılar. Siyanojenik glikozit esas olarak acı badem çekirdeklerinde ve kayısı, badem, şeftali ve elma gibi diğer meyvelerde bulunur. Şarapta da bulunabilir; ancak içeriği ilgili meyvelerdeki seviyelere ve sıcaklık ve alkol konsantrasyonu gibi diğer faktörlere bağlıdır (del Cueto vd., 2017; Elshafie vd., 2023).

## 2.5. Serbest Radikaller ve Antioksidanlar

Eşleştirilmemiş elektronların varlığıyla karakterize edilen serbest radikaller, insan sağlığında önemli bir rol oynayan oldukça reaktif türlerdir. Bu moleküller, mitokondriyal solunum ve bağışıklık hücresi aktivasyonu gibi çeşitli endojen süreçlerin yanı sıra radyasyon, kirlilik ve sigara gibi ekzojen kaynaklarla üretilebilir. Serbest

radikaller, hücre sinyalizasyonu ve bağışıklık savunması gibi belirli fizyolojik süreçler için gerekli olsa da aşırı üretimleri oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki hassas dengeyi bozarak oksidatif strese yol açabilir. Oksidatif stres, DNA, proteinler ve lipitler gibi kritik biyomoleküllerin hasar görmesine neden olarak çeşitli hastalıkların patogeneze katkıda bulunur. Kanser, kardiyovasküler hastalıklar, nörodejeneratif bozukluklar ve inflamatuvar hastalıklar gibi kronik durumlar, serbest radikallerin zararlı etkileriyle güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir (Chandimali vd., 2025).

Birincil serbest radikal türleri arasında reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türleri (RNS) bulunur (Phaniendra vd., 2015). ROS, hem fizyolojik hem de patolojik süreçlerde önemli roller oynayan oksijen içeren serbest radikallerdir. ROS'un temel örnekleri arasında süperoksit radikali ( $O_2^{\bullet-}$ ), hidroksil radikali ( $\bullet OH$ ) ve peroksil radikali ( $RO_2^{\bullet}$ ) bulunur (Martemucci vd., 2022). Süperoksit radikali, çoğu ROS'un öncüsüdür ve esas olarak mitokondride üretilir. Reaktivite açısından nispeten zayıf olmasına rağmen, kendiliğinden veya süperoksit dismutaz (SOD) enzimi tarafından katalize edilerek dismutasyona uğrayabilir ve hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) oluşturabilir (Andrés vd., 2023; Chandimali vd., 2025).  $H_2O_2$ , bir radikal olmasa da özellikle demir veya bakır gibi geçiş metallerinin varlığında, Fenton veya Haber-Weiss reaksiyonları yoluyla oldukça reaktif hidroksil radikaline dönüştürülebilir (Collin, 2019). Hidroksil radikali ( $\bullet OH$ ) en reaktif ROS'tur ve lipitler, proteinler ve nükleik asitler dâhil olmak üzere hemen hemen her tür biyomolekülle ayırım gözetmeksizin reaksiyona girebilir ve onlara zarar verebilir. Bu aşırı tepkisellik, küçük boyutundan ve yük eksikliğinden kaynaklanır ve hücrel yapılar arasında hızlı difüzyona izin verir. Diğer ROS'ların aksine, doğrudan biyomoleküllere saldırır ve lipit peroksidasyonu ve DNA zincir kırılmaları gibi süreçler yoluyla kapsamlı hücrel hasara neden olur (Juan vd., 2021; Li vd., 2024).

Öte yandan RNS, nitrik oksit ( $NO^{\bullet}$ ) ve azot dioksit ( $NO_2^{\bullet}$ ) gibi azot içeren radikalleri içerir. Nitrik oksit, nitrik oksit sentazlar (NOS) tarafından sentezlenir ve vasküler düzenleme, nörotransmisyon ve bağışıklık tepkilerinde hayati roller oynar (Pérez-Torres vd., 2020; Chandimali vd., 2025). Faydalı rollerine rağmen,  $NO^{\bullet}$ 'nun aşırı üretimi, süperoksit ile reaksiyona girerek peroksinitrit ( $ONOO^-$ ) oluşturmasına yol açabilir, bu da güçlü bir oksitleyici ve nitratlayıcı maddedir.  $ONOO^-$  proteinlerdeki tirozin kalıntılarının nitrasyonuna ve oksidasyonuna neden olarak, protein işlevinde ve sinyallemede değişikliğe yol açabilir (Chandimali vd., 2025).

Antioksidanlar, oksidasyon süreçlerini önleyen, inhibe eden veya azaltan maddelerdir. Tarihsel olarak, antioksidanlar endüstriyel olarak kauçuk vulkanizasyonunu ve metal korozyonunu önlemek, serbest radikalleri temizlemek (Cömer ve Gökmen, 2018; Tumilaar vd., 2024) ve daha yakın zamanda stabilizatörler, yağlayıcılar ve gıda koruyucuları (El-Chaghaby vd., 2014; Tumilaar vd., 2024) olarak kullanılmıştır. 2015 yılında, pazar araştırma verilerine göre, sentetik ve doğal antioksidanların pazar değeri 2 milyar ABD dolarının üzerindeydi ve 2022 yılına kadar %50'den fazla artarak yaklaşık 4.5 milyar ABD dolarına ulaşması öngörülmektedir (Kotha vd., 2022; Tumilaar vd., 2024).

Oksidatif stresin insan biyolojik sistemleri üzerinde neden olduğu birçok zararlı etki göz önüne alındığında, doğal ürünlerden elde edilen antioksidan aktivitesinin yeni ipuçları hakkında daha fazla araştırma yapılması gerekmekte olduğu elzem ve aşikârdır (Tumilaar vd., 2024).

## **2.6. Antialzheimer**

Hafıza kaybı, bozulmuş yönetici işlev ve yavaş bilişsel gerileme, en yaygın demans türü ve dejeneratif nörolojik bozukluk olan Alzheimer hastalarının ayırt edici özellikleridir. Alzheimer hastalığı sıklığının, dünya çapında yaşam beklentisi arttıkça önemli ölçüde artması bekleniyor ve genellikle yaşlı insanları etkiliyor. Alzheimer hastalığı'nın patolojik ayırt edici özellikleri, nöronal ölüm ve işlev bozukluğuna yol açan tau düğümlerinin ve amiloid-beta plaklarının birikmesidir. Hastalar, oksidatif stres, kronik inflamasyon ve sinaps kaybıyla daha da kötüleşen bilişsel gerilemeden şikayetçidir (Thawabteh vd., 2024; Thawabteh vd., 2025). Bilişsel etkilerine ek olarak, Alzheimer hastaların duygusal ve fiziksel sağlıkları üzerinde büyük bir olumsuz etkisi vardır ve bu da dünya çapındaki bakıcılar ve sağlık sistemleri üzerinde ağır bir baskı oluşturur. Dünya çapında 55 milyondan fazla insanın demans hastası olduğu tahmin ediliyor ve Alzheimer bu vakaların %60-70'inden sorumludur (Zhang vd., 2024). Çok sayıda çalışmaya rağmen, mevcut farmasötik tedavilerin etkinliği hala sınırlı olduğundan ve hastalığın ilerlemesinden ziyade çoğunlukla semptomlara odaklandığından yeni terapötik yaklaşımlara acil ihtiyaç vardır (Da Rosa vd., 2024). Alzheimer'ın artan yaygınlığı, özellikle doğal ürünler ve alternatif ilaçlarla ilgili olarak tedavi ve önlemeye yönelik yeni yaklaşımların araştırılmasının önemini vurgulamaktadır (Cohen vd., 2024; Thawabteh vd., 2025).

Doğal ürünler, anti-inflamatuar, antioksidan, nöroprotektif ve nörorejeneratif özellikler de dâhil olmak üzere Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklar üzerinde çeşitli etkilere sahiptir. Bu özellikler, tau hiperfosforilasyonu, oksidatif stres, amiloid-beta birikimi ve nöroinflamasyon dâhil olmak üzere Alzheimer patolojisinin önemli unsurlarını hedef alabilir (Pandey vd., 2021; Chakraborty vd., 2022). Ayrıca, genel olarak orta düzeyde yan etki profilleri nedeniyle, doğal ürünler sıklıkla sentetik ilaçlara daha güvenli ikameler veya takviyeler olarak düşünülür (Chakraborty vd., 2022; Thawabteh vd., 2025).

Alzheimer tedavisinde şu anda kullanılan ana ilaç sınıfı asetilkolinesteraz/ kolinesteraz inhibitörleridir (ChE-I'ler). Alzheimer'ın semptomatik tedavisi için lisans alan ilk ChE-I takrin idi. Şu anda piyasada bulunan ChE-I'ler donepezil, rivastigmin ve galantamin'dir; çünkü takrin hepatotoksitesisi nedeniyle artık kullanılmamaktadır. Etki mekanizmasına göre ChE-I'ler takrin, donepezil ve galantamin gibi kısa etkili veya geri dönüşümlü ajanlar, rivastigmin gibi orta etkili veya psödo-geri dönüşümsüz ajanlar olarak sınıflandırılır. Genel olarak, piyasada bulunan üç ChE-I'nin etkinliği benzerdir ve bu bileşiklerin uygulanmasının faydası hafiftir ve klinik olarak önemli olmayabilir. Bu ilaçların gastrointestinal yan etkileri nedeniyle, tıbbi kimya ve farmasötik dağıtım çalışmaları bu bileşiklerin farmakolojik aktivitesini iyileştirmek için çözümler araştırmıştır. ChE-I'lerin sınırlı aktivitesine rağmen, daha etkili yaklaşımlar beklenirken, bu ilaçlar hala Alzheimer tedavisi için farmakoterapötik bir kaynak teşkil etmektedir. ChE-I'lerin araştırıldığı diğer yaklaşımlar, kolinerjik öncüler, *N*-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistleri ve antioksidan ajanlar gibi diğer ilaç sınıflarıyla kombinasyon halinde kullanılmasıdır. ChE-I'lerin tedaviye girmesinden yıllar sonra, diğer ilaç sınıflarıyla kombinasyon, ChE-I'lerin yetişkin başlangıçlı demans bozukluklarının tedavisinde yeniden ilgi görmesi için bir şans olabileceği düşünülmektedir (Marucci vd., 2021).

Alzheimer süreçlerine ilişkin anlayış ilerledikçe, mevcut tedavi yaklaşımlarını destekleyebilen veya iyileştirebilen doğal kaynaklardan belirli biyoaktif maddeler bulmak giderek daha popüler hale gelmektedir (Thawabteh vd., 2025). Sadece semptomları azaltmakla kalmayıp aynı zamanda hastalığın seyrini durduran veya tersine çeviren hastalığı değiştiren terapilere olan acil ihtiyaç, Alzheimer terapisi için doğal bileşikleri araştırmaya doğru bu kaymayı yönlendirmektedir (Jamshidi vd., 2020). Bu kimyasalların keşfi, olası doğal bileşiklerin muazzam çeşitliliği nedeniyle Alzheimer

için yeni, uygun fiyatlı ve etkili terapilerin geliştirilmesi için umut sunmaktadır (Zahiruddin vd., 2020; Thawabteh vd., 2025).

## 2.7. Antiaging (Cilt Yenileme)

Yaşlanma, fizyolojik işlevlerin giderek kötüleşmesiyle karakterize edilen ve kronik hastalıklara ve ölüme karşı artan bir hassasiyete yol açan doğal ve kaçınılmaz bir olgudur. Ekonomik ve tıbbi gelişmelerle birlikte, insanların yaşam süresi tüm dünyada artmaya devam etmektedir. 2023 yılına kadar küresel olarak 65 yaş ve üzeri 795 milyondan fazla insan olacağı tahmin edilmektedir ve bu rakamın sırasıyla 2030 yılına kadar 994 milyona ve 2050 yılına kadar 1.6 milyara ulaşacağı tahmin edilmektedir. Yaşlanma genellikle kanser, kardiyovasküler hastalık, metabolik hastalık, böbrek hastalığı, karaciğer hastalığı, nörodejeneratif hastalık, otoimmün hastalık ve inflamasyon ve disbiyoz gibi birçok yaşa bağlı hastalık ve diğer kronik hastalıklarla birlikte görülür ve sosyal sağlık sigortaları üzerinde baskı oluşturarak çoğu ülkede büyük bir ekonomik yüke neden olur. Bu nedenle, sağlıklı yaşlanma artık tüm dünyadaki insanlar arasında yaygın bir özlem haline gelmiştir (Song ve Zang, 2023).

Yaşlanma ilerlemesini açıklamak için mitokondriyal serbest radikal teorisi, telomer teorisi, DNA hasarı teorisi ve hata teorisi gibi çok sayıda teori önerilmiştir. Geniş anlamda, yaşlanma teorileri iki ana gruba ayrılabilir: (i) yaşlanmanın rastgele bir olay olmadığını, bunun yerine genetik bilgimizde genetik olarak programlandığını öne süren program teorisi ve (ii) 1889'da Weismann tarafından öne sürülen, yaşlanmanın, hücreler ve dokular yıllar içinde risk faktörleri tarafından yıprandığında meydana geldiğini öne süren aşınma ve yıpranma teorisi. Teori ne olursa olsun, yaşlanmaya genellikle mitokondriyal işlev bozukluğu, bağışıklıkta düşüş, bazal metabolizmanın yavaşlaması, apoptoz ve otofaji dengesizliği, bağırsak florasının değişmesi, antioksidan enzimlerin aktivitelerinde azalma, hücresel yaşlanma vb. gibi çeşitli fizyolojik süreçlerin bozulması eşlik eder. Buna uygun olarak, yukarıdaki fizyolojik süreçlere aracılık edebilen maddelerin yaşam süresini uzatma ve yaşlanmayla ilişkili hastalıkları iyileştirme potansiyeline sahip olma olasılığı oldukça yüksektir (Song ve Zang, 2023).

Doğal özler, cilt yaşlanmasının etkilerini yavaşlatmak ve önlemek için kullanılan başlıca stratejilerden biri olmuştur (Sahu vd., 2013; Mukherjee vd., 2015; Duque vd., 2017). Birçok bitkinin, esas olarak fotoprotektif ve antioksidan etkilere sahip polifenolik bileşikler olmak üzere, doğrudan ciltte yer alan hücresel sinyal yollarıyla

etkileşime giren biyoaktif metabolitler içerdiği bildirilmiştir. Bazı doğal bileşikler, kozmetik formülasyonlarına dâhil edildiklerinde hızla cilt tarafından emilir (Mukherjee vd. 2011; Mukherjee vd., 2015). Ancak kozmetik endüstrisi için umut vadeden ham maddelerin araştırılmasında bütünleşik bir stratejiye ihtiyaç vardır. Cilt yaşlanma sürecine müdahale etmenin mümkün olabileceği çok sayıda biyokimyasal ve fizyolojik nokta vardır; bunlar tıbbi bitkilerin çeşitli kimyası aracılığıyla aynı anda hedeflenebilir (Duque vd., 2017).

## **2.8. Antimikrobiyal Aktivite**

Her yıl, dünya çapında 13 milyondan fazla ölüm, yeni bulaşıcı hastalıkların ortaya çıkması veya daha önce kontrol edilen patojenlerin yeniden ortaya çıkması nedeniyle gerçekleşmektedir (Abreu vd., 2017; Zouine vd., 2024). Bakteriyel enfeksiyonlar, birçok patojenik bakterinin hızla birden fazla antibiyotiğe direnç geliştirmesi nedeniyle halk sağlığı için önemli bir tehdit oluşturmaktadır (Xu vd., 2018; Pacheco vd., 2022; Zouine vd., 2024). Bu artan antibiyotik direnci, sağlık hizmeti sağlayıcıları tarafından aşırı reçete yazılması ve kendi kendine ilaç kullanma gibi çeşitli faktörlerden kaynaklanmaktadır. Antibiyotiklerin yaygın kullanımı, özellikle yoksul ülkelerde, yanlış ve aşırı kullanımları hem edinilmiş hem de doğal dirence katkıda bulunmakta ve küresel olarak çok sayıda terapötik başarısızlığa neden olmaktadır (Nascimento vd., 2000, Adodo vd., 2022). Güncel tahminler, 25 yıl içinde neredeyse tüm bakterilerin çoğu sağlık hizmeti antibiyotiğine dirençli hale geleceğini ve antibiyotik dirençli enfeksiyonların 2050 yılına kadar yılda 10 milyon ölüme neden olabileceğini tahmin etmektedir (Zouine vd., 2024). Antibiyotikler, bakteriyel büyümeyi öldürmek veya engellemek için dört temel mekanizma yoluyla etki eder: DNA replikasyonunun inhibisyonu, hücre duvarı biyosentezinin bozulması, protein biyosentezinin engellenmesi ve folik asit metabolizmasının inhibisyonu. Ancak bakteriler bu antibiyotiklere direnmek için çeşitli mekanizmalar geliştirerek bu ilaçların etkinliğini azaltmışlardır (Halawa vd., 2024; Luo vd., 2024; Xue vd., 2024; Zouine vd., 2024). Üç ana strateji kullanırlar: antibiyotik birikimini önlemek için ilaç girişini sınırlamak ve ilaç atılımını artırmak, hedef molekülleri değiştirmek ve antibiyotikleri beta-laktamazlar gibi enzimlerle etkisiz hale getirmek (Halawa vd., 2024).

Son zamanlarda, araştırmacılar sentetik antimikrobiyallerle ilişkili ekolojik ve sağlık riskleri giderek daha fazla endişe verici hale geldiğinden güvenli ve etkili doğal

antimikrobiyal ajanlar geliştirmeye odaklandılar (Nourbakhsh vd., 2022; Zouine vd., 2024). Antibiyotik direncinin artışıyla mücadele etmek için tıbbi bitkiler umut verici bir çözüm sunabilir (Zouine vd., 2024). Bitkiler, mikrobiyal enfeksiyonlara karşı savunma mekanizması olarak antimikrobiyal kimyasallar salgılar. Fenolikler, terpenoidler, uçucu yağlar, alkaloidler, lektinler, polipeptitler ve poliasetilenler bitkilerde bulunan antimikrobiyal bileşiklerdir. Bu nedenle, bitkilerin ve bitkisel ilaçların antimikrobiyal etkilerine ilişkin araştırmalar yaygındır (Evans ve Cowan, 2016).

Geleneksel olarak, tıbbi bitkiler mikrobiyal hastalıkların tedavisi de dâhil olmak üzere dünyanın dört bir yanında çeşitli terapötik amaçlar için kullanılmıştır (Safarzadeh vd., 2022; Alfuraydi vd., 2024; Zouine vd., 2024). 2022’de küresel bitkisel ilaç pazarı 170 milyar dolar değerindeydi ve projeksiyonlar 2033’e kadar 600 milyar dolara ulaşacağını ve 2023’ten 2033’e kadar %15’lik bir bileşik yıllık büyüme oranını yansıtacağını gösteriyor (Sarkar vd., 2024). Gerçekten de, bitki özlerinin patojenik bakterilerin büyümesini engelleme yeteneği, özellikle bakteriyel ilaç direncini düzenleme potansiyelleri nedeniyle son araştırmaların odak noktası haline gelmiştir. Bu nedendir ki, doğala dönüşü, yeni bileşiklerin kaynaklarının keşfedildiği araştırmalar rehberlik etmek için değerli bir referans görevi görmektedir (Zouine vd., 2024).

## **2.9. Çok Değişkenli Veri Analizleri: Korelasyon ve Kemometrik Analizler**

Çok değişkenli veri analizi, bir dizi örnekten ölçülen çok sayıda değişkenden oluşan verilerin analizini içerir. Çok değişkenli veri analizinin amacı, veri matrisi çalışmasındaki tüm varyasyonları belirlemektir. Bu nedenle, kemometrik araçlar, belirli bir veri kümesindeki örnekler ve değişkenler arasındaki ilişkileri bulmaya ve bunları yeni gizli değişkenlere dönüştürmeye çalışır. Çok değişkenli veri analizi, tahmin edilen verilerin karmaşıklığına göre esas olarak çok değişkenli regresyon ve çok değişkenli kalibrasyon yöntemleri olarak sınıflandırılır (Kumar vd., 2014).

Günümüzde teknolojinin gelişmesi ve veri boyutlarının hızla artması farklı kavramların hayatımıza girmesine neden olmuştur. Bilgi ve iletişim teknolojilerinin hayatın hemen her alanına girmesi ve hızla gelişen teknoloji, veri boyutlarının ve türlerinin artmasını tetiklemektedir. Bu nedenle veri analizi, veri yığınlarından anlamlı ve işe yarar bilgi elde etmek açısından her geçen gün daha fazla önem kazanmaktadır. Veri analizinde, verileri yorumlama ve kanıtlara dayandırma bilimi olan istatistik,

araştırmacıları sınırlayabilmekte ve büyük ölçekli veri kümeleri karşısında yetersiz kalabilmektedir. İstatistiksel yöntemler birçok alanda kullanılmasına rağmen, veri analizinde istatistiksel yöntemlere dayanan veri madenciliği kavramı ortaya çıkmış ve yapısal ya da yapısal olmayan farklı türdeki büyük ölçekli verilerin analizine olanak sağlamıştır (Emre ve Erol, 2017).

PCA'nın temel fikri, çok sayıda birbiriyle ilişkili değişkenden oluşan bir veri setinin boyutluluğunu azaltırken, veri setinde mevcut varyasyonun mümkün olduğunca çoğunu korumaktır. Bu, ilk birkaç bileşenin tüm orijinal değişkenlerdeki varyasyonun çoğunu koruyacak şekilde ilişkisiz ve sıralı yeni bir değişken setine dönüştürülerek elde edilir. PCA, proses değişkenlerinin kovaryans matrisinin özvektör ayrıştırmasına dayanır (Kumar vd., 2014).

Kümeleme analizi (HCA), bileşenleri özelliklerine göre düzenleyen çok değişkenli bir tekniktir. Bileşenleri uzaydaki benzerliklerine göre sınıflandırır. Sonuç olarak, küme, gruplar arası yüksek homojenlik ve farklı gruplar arasında yüksek heterojenlik gösterir. Hiyerarşik kümeleme, bir örneğin verilerinin diğer örneklerin tüm verilerine iyi benzerlik korelasyonu sağlar. Ayrıca, orijinal verilerin boyutluluğundaki yüksek azalma ile farklı grupların ve yakınlıklarının bir resmi olarak grafiksel olarak ifade edilir. HCA dendrogramı, sayısal olarak benzer değerlere sahip örneğin uzayda birbirine yakın olduğu ve böylece yüksek benzerliğe sahip örneğin yüksek yakınlığa sahip olduğu varsayımına dayanır. Kümeleme analizinde benzerlik, farklı veri noktaları arasındaki mesafeye göre ölçülür; bu nedenle kümeler arasındaki mesafeyi ölçmek için Öklid mesafesi (ED) ve Mahalanobis mesafesi (MD) kullanılır (Kumar vd., 2014).

Isı haritası, bir veri matrisindeki satır ve sütun hiyerarşik küme yapısını aynı anda ortaya koyan verilerin grafiksel bir gösterimidir. Belirli bir izleme değerinin büyüklüğünü temsil etmek için farklı renkler kullanılır. İnsanların renge karşı doğal duyarlılığı sayesinde, ısı haritaları verileri bir renk özetine dönüştürür, bu da verilerin dağılımını ve özelliklerini bir bakışta netleştirir ve anormallikleri ayırt etmeyi ve özetlemeyi kolaylaştırır. Dahası, bireysel veri noktaları, karşılık gelen ısı haritası renklerine göre gruplandırılabilir. Genel olarak, bir ısı haritası karmaşık verileri tek bir bakışta özlü ve eksiksiz bir şekilde iletir (Wilkinson vd., 2009; Kellom ve Raymond, 2016; Guo vd., 2020).

### 3. MATERYAL ve YÖNTEM

Bu tez çalışması, 2024-2025 yılları arasında Dicle Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Araştırma Laboratuvarı 1’de gerçekleştirilmiştir.

#### 3.1. Materyal

Tez çalışmasında kullanılmış olan *H. aureus* bitkisi, vejetasyon dönemi olan nisan ayında Şanlıurfa ilinin Halfeti ilçesindeki Batık köyden (Savaşan köyü) 23.04.2024 tarihinde toplanmıştır. Doç. Dr. Alevcan KAPLAN tarafından Flora of Turkey’in (Davis, 1978) 6. cildi kullanılarak teşhisi yapılmıştır. Tür, herbaryum örneği şeklinde kurutularak Batman 2024/39 kodu ile kayıt altına alınmıştır. Şekil 3.1.’de türün doğal vejetasyonundaki görünümü, çiçek, meyve, tohum ve kök yapısı verilmiştir.



**Şekil 3.1.** *H. aureus* bitkisine ait fotoğraflar, **A-** genel görünümü, **B-**çiçek durumu, **C-**meyve yapısı, **D-** tohum yapısı, **E-** kök yapısı (Fotoğraf: A. Kaplan, 2024)

## 3.2. Yöntem

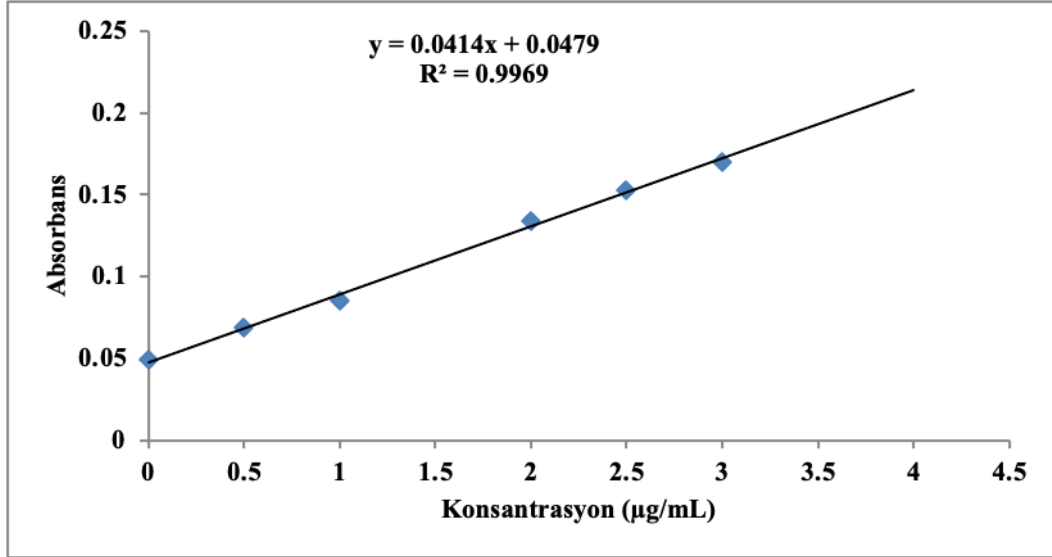
### 3.2.1. Bitkisel ekstrelerin hazırlanışı

*H. aureus* türü araziden toplandıktan sonra toprak üstü kısımları gölgede kurutulup öğütücü yardımıyla öğütülerek toz haline getirildi. Kurutulan toprak üstü kısmın kuru bitki ağırlığı 60.6 g olarak tartıldı. Ekstraktların elde edilmesinde kloroform, etanol ve su olmak üzere üç farklı çözücü sistem belirlendi ve bitkiler ardışık olarak oda sıcaklığında (24 saat x 3 tekerrür) masere edilerek ekstraksiyona tabii tutuldu. Ekstraksiyon işlemlerinden sonra tüm ekstraktlar Whatman No.1 filtre kâğıdı ile süzüldü ve döner buharlaştırıcıda (Rotary evaporator Heidolph, Almanya) çözücüyü uzaklaştırmak için 40 °C'de evapore edildi ve kuru ekstrelerin eldesi gerçekleşti. Ekstrelerin yüzde verim hesabı aşağıda belirtilen eşitlikteki formüle göre belirlendi.

$$\% \text{ Yüzde verim (g/g)} = (\text{Ekstre miktarı}) / (\text{Kuru bitki ağırlığı}) \times 100 \quad (1)$$

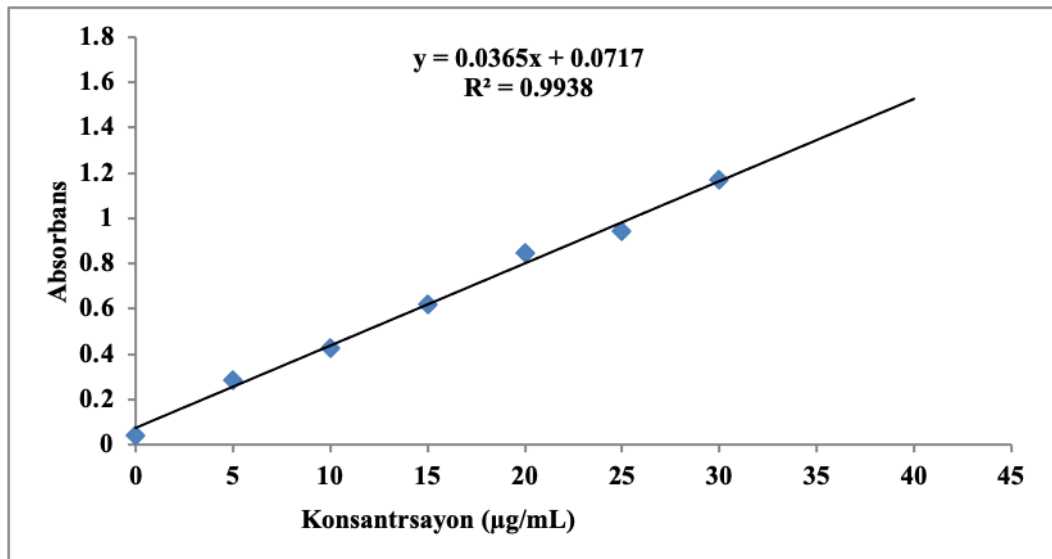
### 3.2.2. Toplam fenolik ve flavonoid içeriklerinin belirlenmesi

Ekstrelerin toplam fenolik içerikleri (TFC) Folin-Ciocalteu reaktifi aracılığıyla pirokatekole eşdeğer olarak saptandı (Slinkard ve Singleton, 1977). 100 ppm'lik pirokatekol çözeltisi hazırlanarak buradaki çözeltiden 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ve 8 µL civarında alınarak hacimleri distile su ile 184 µL'ye tamamlandı. *H. aureus* türünün farklı ekstrelerinin 1000 ppm yoğunluktaki çözeltileri yapıldı. Bir miligram ekstre barındıran örnek çözeltilerinden 4 µL alınarak distile su ile 184 µL'ye tamamlandı. Pirokatekol çözeltileri ve örnekler 4 µL Folin-Ciocalteu reaktifi (FCR) ve 3 dk sonra %2'lik Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> çözeltisinden 12 µL ilave edildi. Karışım 2 saat oda koşullarında bırakıldıktan sonra örneklerin absorbanları 760 nm'de okundu. Ekstrelerin toplam fenolik içerikleri standart pirokatekol grafiğinden elde edilen eşitlikle saptandı (Şekil 3. 2)



Şekil 3.2. Toplam fenolik miktarın ölçü eğrisi

Hazırlanan ekstrelerin toplam flavonoid içerikleri (TPC) kersetine eşdeğer olarak alüminyum nitrat metodu ile belirlendi (Moreno vd., 2000). 1000 ppm'lik kersetin çözeltisi hazırlandı ve bu çözeltilerden 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ve 8 µL alınarak hacimleri %80'lik etanol ile 192 µL'ye tamamlandı. 4 µL 1 M potasyum asetat eklendi ve bir dakika sonra 4 µL %10'luk alüminyum nitrat ilave edildi. 40 dakika inkübasyon süresinden sonra 415 nm'de mikropilaka reader ile absorbansları okundu. *H. aureus* türünün farklı ekstrelerinin tek konsantrasyonda (1000 ppm) hazırlanan çözeltilerinin de absorbans değerleri okundu. Ekstrelerin toplam flavonoid içerikleri, standart kersetin grafiğinden elde edilen eşitlik kullanılarak belirlendi (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. Toplam flavonoid miktarının ölçüm eğrisi

### 3.2.3. Antioksidan tayin yöntemleri

#### 3.2.3.1. DPPH aktivite yöntemi

Ekstrelerin ve saf maddelerin serbest radikal giderim aktiviteleri 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH) serbest radikali kullanılarak belirlendi (Blois, 1958). *H. aureus* türünün farklı ekstrelerinin 1000 ppm'lik stok çözeltileri hazırlandı. Bu stok çözeltilerden 2, 5, 10 ve 20 µL alınarak etanol ile hacimleri 40 µL'ye tamamlandı ve üzerlerine 0.1 mM DPPH çözeltisinden 160 µL ilave edildi. Hazırlanan çözeltilerin oda sıcaklığında karanlıkta 30 dakika inkübasyondan sonra 517 nm'de absorbansları ölçüldü. Elde edilen bu absorbans değerlerinden % inhibisyon değerleri hesaplandı. Ekstrelerin absorbans değerleri BHA ve BHT standartlarına karşı değerlendirildi. Serbest radikal giderim aktivitesi (% inhibisyon) aşağıdaki eşitlik kullanılarak hesaplandı.

$$\% \text{ İnhibisyon} = (A_{\text{kontrol}} - A_{\text{örnek}}) / A_{\text{kontrol}} \times 100 \quad A: \text{ Absorbans} \quad (2)$$

#### 3.2.3.2. ABTS aktivite yöntemi

Ekstrelerin ve saf maddelerin ABTS katyon radikal giderim aktiviteleri 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolin-6-sülfonikası) kullanılarak belirlendi (Re vd., 1999). *H. aureus* türünün farklı ekstrelerinin 1000 ppm'lik stok çözeltileri hazırlandı. Bu stok çözeltilerden 2, 5, 10 ve 20 µL alınarak etanol ile hacimleri 40 µL'ye tamamlandı ve üzerlerine 7 mM ABTS katyon radikali çözeltisinden 160 µL ilave edildi. Reaksiyon karanlıkta 6 dakika bekletildikten sonra 734 nm'de absorbansları ölçüldü. Ekstrelerin absorbans değerleri BHA ve BHT standartlarına karşı değerlendirildi. ABTS katyon radikal giderim aktivitesi (% inhibisyon) aşağıdaki eşitlik kullanılarak hesaplandı.

$$\% \text{ İnhibisyon} = (A_{\text{kontrol}} - A_{\text{örnek}}) / A_{\text{kontrol}} \times 100 \quad (3)$$

### 3.2.3.3. CUPRAC yöntemi

CUPRAC yönteminde, örneklerdeki antioksidan bileşikler varlığında Cu (II)-Neokuproin (Nc) kompleksi, renkli Cu(I)-Nc kelatına indirgenmesi sağlandı ve bu kelatın 450 nm'de absorbansı ölçüldü. Son konsantrasyonları 10, 25, 50, 100 µg/mL olacak (67x µL) şekilde 1000 ppm'lik hazırlanan örneklerin stok çözeltilerinin ve standartların üzerine, 61 µL 0.01 M CuCl<sub>2</sub>, 61 µL 0.0075 M neokuproin ve 61 µL 1 M NH<sub>4</sub>OAc tamponu ilave edilerek ve 1 saat sonra 450 nm'de absorbans ölçüldü (Apak vd., 2004). Ekstrelerin absorbans değerleri, BHA ve BHT standartlarına karşı değerlendirildi.

### 3.2.4. Antimikrobiyal ve antibiyofilm aktivite yöntemleri

*H. aureus* bitkisinden elde edilen farklı çözücü ekstraktlarının (kloroform, etanol ve su) antimikrobiyal aktivitesi Gram negatif bakterilerinden *Escherichia coli* ATCC 25922, ve *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, Gram pozitif bakterilerden *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 ve *Micrococcus luteus* NRRL B-4375 ve bir maya olan *Candida albicans* ATCC 10231 suşları kullanılarak broth dilüsyon yöntemi ile belirlenmiştir. Nutrient broth besi ortamında 37 °C de 18 saat ön inkübasyonu yapılan mikroorganizmaların yoğunluğu McFarland 0.5'e göre ayarlanmış ve ekstraktların seri dilüsyonlarının (2- 0.0078 mg/mL) üzerine eklenerek 37°C de 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon süresi sonunda üremenin görülmediği son kuyucuk minimum inhibisyon konsantrasyonu olarak belirlenmiştir.

*H. aureus* ekstraktlarının *E. coli* ATCC 25922 ve *S. aureus* ATCC 25923 suşları üzerine antibiyofilm aktivitesinin belirlenmesi için bakteriyel kültürler 5 mL NB (Nutrient broth) besiyerinde 37 °C de 18 saat geliştirilip, bulanıklığı 0.5 McFarland'a göre ayrılanmıştır. Bakteri kültürü %5 glukoz içeren TSB besiyerinde 1:100 oranında dilüe edilerek çalışmada kullanılmıştır. MİK/2 değerleri kadar ekstrakt eklendikten sonra 37 °C de 48 saat inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon süresi sonunda kültür ortamdan uzaklaştırılıp test tüpleri PBS ile yıkanmıştır. Kültür hacmi kadar metanol ile fiksasyon yapıldıktan sonra %0.01 kristal viyole ile 10 dakika boyanmış ve ardından tekrar PBS ile yıkanmıştır. En son glasiyal asetik asit eklenerek ve 15 dakika bekletilmiştir. Daha sonra spektrofotometrede 600 nm'de ölçüm yapılmıştır. % inhibisyon aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır.

$$\% \text{ inhibisyon} = ((\text{Abs}_{\text{kontrol}} - \text{Abs}_{\text{test edilen ekstrakt}}) / \text{Abs}_{\text{kontrol}}) \times 100 \quad (4)$$

### 3.2.5. Antikolinesteraz aktivite yöntemleri

#### 3.2.5.1. AChE ve BChE inhibisyon aktivite yöntemleri

*H. aureus* bitki ekstrelerinin AChE aktivitesi için belirtildiği üzere Ellman metodu kullanıldı (Ellmann vd., 1961). 4000 ppm konsantrasyonlarda *H. aureus* bitkisinin ekstrelerinin hazırlanmasının ardından, üçer tekerrürlü çalışma yapılmak suretiyle, yöntemde kullanılan mikroplakalara fosfat tamponu, stok çözeltiden belirli miktar ve asetilkolinesteraz enzimi ilavesi ve 10 dakika bekleme süreci ardından DTNB reaktifi ve asetiltiyokolin iyodür eklenip ELISA okuyucu kullanılarak 412 nm’de absorbansları okundu ve galantamin standardına karşı değerlendirildi. Ayrıca ekstrelerde saptanan absorbanslardan aşağıdaki eşitlikteki formüle göre hesaplandı.

$$\% \text{ İnhibisyon değeri} (A_{\text{kontrol}} - A_{\text{örnek}}) / A_{\text{kontrol}} \times 100 \quad (5)$$

*H. aureus* bitki ekstrelerinin BChE aktivitesi için belirtildiği üzere Ellman metodu kullanıldı (Ellmann vd., 1961). 4000 ppm konsantrasyonlarda 4000 ppm konsantrasyonlarda *H. aureus* bitkisinin ekstrelerinin hazırlanmasının ardından, üçer tekerrürlü çalışma yapılmak suretiyle, yöntemde kullanılan mikroplakalara fosfat tamponu, stok çözeltiden belirli miktar ve butirilkolinesteraz enzimi ilavesi ve 10 dakika bekleme süreci ardından DTNB reaktifi ve butiriltiyokolin iyodür eklenip ELISA okuyucu kullanılarak 412 nm’de absorbansları okundu ve galantamin standardına karşı değerlendirildi. Ayrıca ekstrelerde saptanan absorbanslardan aşağıdaki eşitlikteki formüle göre hesaplandı.

$$\% \text{ İnhibisyon değeri} (A_{\text{kontrol}} - A_{\text{örnek}}) / A_{\text{kontrol}} \times 100 \quad (6)$$

### 3.2.6. Anti-aging (cilt yenileme) aktivite yöntemleri

### 3.2.6.1. Hyaluronidaz ve elastaz inhibisyon aktivite yöntemleri

*H. aureus* ekstraktlarının hyaluronidaz inhibitör aktivitesi Widowati vd.'nin yöntemi (Widowati vd., 2017) modifiye edilerek belirlendi. 25µL örnek 37 °C'de 10 dakika boyunca 3µL hyaluronidaz enzimi ile ön inkübasyona tabi tutuldu ardından 12 µL fosfat tamponu ile (300mM, pH:5.35 fosfat tamponu) 37 °C'de 10 dakika inkübe edildi. Daha sonra 10 µL hyaluronik asit substratı (300 mM fosfat tamponunda %0.03, pH 5.35) eklendi ve 37 °C'de 45 dakika boyunca inkübe edildi. Hyaluronik asidin reaksiyon ayrışması, 100 µL asidik albümin asidi (24 mM sodyum asetat, 79 mM asetat asit ve %0.1 BSA) eklenerek durduruldu. Karıştırılmış çözelti oda sıcaklığında 10 dakika inkübe edildi, ardından absorbans 600 nm dalga boyunda ölçüldü. Standart olarak ursolik asit kullanıldı. İnhibisyon aktivitesi aşağıdaki eşitlikteki formülle hesaplandı.

$$\text{İnhibisyon aktivitesi} = (1 - B / A) \times \%100 \quad (7)$$

A: Numune absorbansı, B: Kontrol absorbansı

*H. aureus* ekstraktlarının elastaz inhibitör aktivitesi Kraunsoe vd.'nin yöntemi (Kraunsoe vd., 1996) yöntemi modifiye edilerek belirlendi. 40 µL Tris-HCl (0.1M, pH:8) üzerine 10 µL örnek eklendi, ardından 20 µL elastaz enzimi eklendi ve ilk okuma yapılarak 37 °C'de 10 dakika boyunca inkübasyona bırakıldı. Sonrasında 30 µL *N*-Suksinil-Ala-. Ala-Ala-*p*-nitroanilide (SANA) substratı eklendi ve 30 °C'de 30 dakika boyunca inkübasyona bırakıldı, ardından absorbans 410 nm dalga boyunda ölçüldü. Standart olarak ursolik asit kullanıldı. Okunan absorbans değerlerinden yararlanılarak yüzde inhibisyon değerleri hesaplandı.

### 3.2.7. LC-MS/MS (Sıvı kromatografisi/kütle spektroskopisi) ile fitokimyasal içerik analizi

*H. aureus* ekstraktlarının fitokimyasal içerik analizi, Atatürk Üniversitesi, Doğu Anadolu Yüksek Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi (DAYTAM) LC-MS/MS cihazı ile Güven vd.'nin (2024) geliştirdikleri yöntem ile gerçekleştirildi. Fenolik bileşiklerin incelenmesi, kütle spektrometrisine (UPLC-MS/MS) bağlı ultra performanslı sıvı kromatografisinin kullanımını içermektedir. Sıvı kromatografi bileşeni için, bir otomatik örnekleyiciden (Agilent 1260 Infinity G1329B ALS), bir çift pompadan (Agilent 1260 Infinity G1312B (600 bar)), bir gaz gidericiden (Agilent 1260

Infinity G4225A HiP) ve bir termostatlı kolondan (Agilent 1290 Infinity TCC G1316C) oluşan bir Agilent Technologies 1290 Infinity UPLC sistemi (Palo Alto, ABD) kullanıldı. Fenolik bileşiklerin ayrılması, Güven vd. (2023) tarafından açıklanan yöntemle göre, 30°C'de tutulan 3.5 mm, 100 mm 4.6 mm boyutlarındaki bir Zorbax SB-C18 kolonda gerçekleştirildi. Fenolik bileşiklerin kromatografik ayrımı, (A) %0.1 formik asitli su ve (B) %0.1 formik asitli asetonitrilden oluşan hareketli faz karışımının gradyan elüsyonu ile gerçekleştirildi. Kütle spektrometrik tespiti, Güven vd. (2023) tarafından daha önce açıklanan yöntem kullanılarak, bir elektrosprey iyonizasyon (ESI) kaynağı ile donatılmış bir Agilent 6460 kütle spektrometresi (Palo Alto, ABD) üzerinde gerçekleştirildi. Kılcal voltaj negatif modda 3.5 kV idi; sisleştirici gaz (N<sub>2</sub>) basıncı 55 psi idi; kurutma gazı (N<sub>2</sub>) sıcaklığı ve akışı sırasıyla 350 °C ve 12 L/dakika idi. Her bir kuadrupole bir birim çözünürlük uygulandı. Her bir bileşiğin akış enjeksiyonları, MRM koşullarını optimize etmek için kullanıldı. Metabolitlerin çoğunluğu için bu, Agilent MassHunter Workstation (Agilent) yazılımı tarafından otomatik olarak yapılırken, bazı bileşikler için optimum koni voltajları ve çarpışma enerjileri çarpışma kaynaklı ayrışma (CID) deneyleri sırasında belirlendi ve elle ayarlandı. Her MRM geçişinin minimum bekleme süresi 25 ms idi.

### 3.2.8. İstatiksel değerlendirmeler

Antioksidan ve antikolinesteraz aktivite deneyleriyle saptanan veriler üçlü tekerrür ile ölçümün ortalaması ve standart sapması olarak uygulandı. Sonuçlar Student's *t* testine göre %95 güven sınırları içinde bulundu. Anlamlılık sınırı için  $p < 0.05$  kabul edildi. En küçük kareler yönteminin kullanıldığı doğrusal regresyon analizi eğim, intersept ve korelasyon katsayılarının değerlendirilmesiyle yapıldı. Elde edilen verilerin birbirleriyle korelasyonlarının derinlemesine incelenmesi kemometrik yaklaşımlardan PCA, HCA aracılığıyla, öte yandan çoklu değişkenli analizleri ise heatmap (ısı harita) aracılığıyla incelendi. Bu analizler, OriginPro 2024b yazılımı (OriginLab Corporation, Northampton, MA, ABD) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. (Khan vd., 2024; Çelikoğlu vd. 2024; Khan vd., 2025; Kaplan, 2025).

## 4. BULGULAR ve TARTIŞMA

*H. aureus* türünün farklı ekstrelerinin toplam fenolik ve flavonoid miktarları, antioksidan aktiviteleri DPPH serbest ve ABTS katyon radikali giderimi ve CUPRAC aktivitesi yöntemleri ile belirlendi. Enzim inhibisyon yetenekleri ise asetilkolinesteraz, bütirilkinesteraz, anti-elastaz ve anti-hyaluronidaz aktiviteleri belirlendi. Bitkinin farklı ekstrelerinin içerdikleri fitokimyasal bileşik muhteviyatı karşılaştırmalı olarak LC-MS/MS analizi ile gerçekleştirildi. Literatür çalışmalarında *H. aureus*'un karakterizasyonu (fitokimyasal içerik, antioksidan ve enzim inhibisyon aktivite) ve antimikrobiyal/antibiyofilm çalışmaları ile ilgili kapsamlı bir veriye rastlanmamış olup, bu bağlamda elde edilen veriler bu tür ile alakalı ilk veriler olması bakımından orijinal olup bitkinin detaylı karakterizasyonu açısından ilk çalışma olması bakımından bu minvalde yapılacak çalışmalara tabanlık oluşturacaktır.

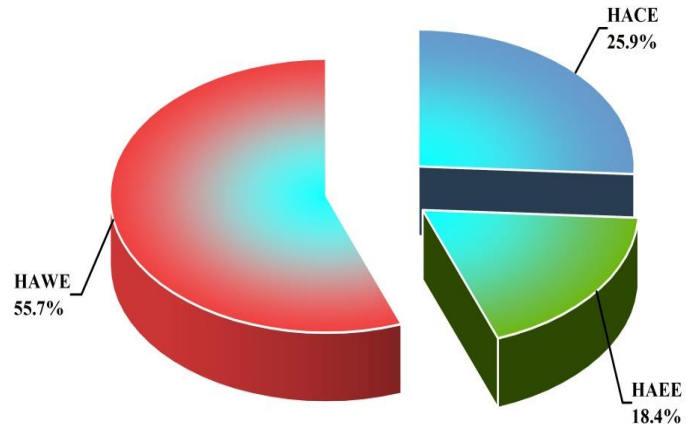
### 4.1. *H. aureus* Türünün Farklı Ekstraktlarının Yüzde Verimlerinin Belirlenmesi

Son zamanlarda yapılan çalışmalar analiz edildiğinde, hem maliyet hem de uygulanabilirliği açısından avantajlı bulunan mikrodalga destekli ekstraksiyon (MDE), ultrases destekli ekstraksiyon (UDE) ve süperkritik akışkan ekstraksiyon (SAE) yöntemlerin kullanıldığı görülmektedir. Ancak patentler göz önüne alındığında genellikle maserasyon kullanıldığı aşikârdır (İlbay, 2016). Doğal bileşiklerin kimyasının araştırıldığı çalışmalarda ekstraksiyon önemli bir adımı teşkil etmektedir. Özellikle iyi bir ekstraksiyon ve biyolojik aktivitelerinin elde edilmesi için uygun çözücülere ve polaritelerine de bağlıdır. Bu nedenle bu tez kapsamında *H. aureus* türünün maserasyon yöntemiyle non-polar çözücü sistemden (kloroform) başlayıp polar çözücü sisteme (su) doğru uygulanan ardışık bir yöntem ile fraksiyonlanarak ekstreleri elde edilmiştir ve çözücü tiplerinin ekstrakt yüzde verimine etkisi Çizelge 1.'de ve ekstraktların totaldeki yüzde verimleri Şekil 4.1.'de verilmiştir. Çizelge 4.1.'de görüldüğü üzere en yüksek verimin bitkinin, su ekstraktında (%16.14), en düşük veriminin ise etanol ekstraktında (%5.34) elde edildiği görülmektedir. Kloroform ekstraktının yüzde verimi ise %7.51 olarak hesaplanmıştır. Öte yandan Şekil 4.1.'deki 3D pasta grafiğinde görüldüğü üzere

su, kloroform ve etanol ekstraktının total ekstredeki yüzde verimi sırasıyla % 55.7, %25.9 ve %18.4 olarak hesaplanmıştır.

**Çizelge 4.1.** Farklı çözücü sistemlerinin *H. aureus* türünün ekstrakt verimine yüzde etkisi

Bitki ekstraktları	Ekstraksiyon verimleri (%)
HACE	7.51
HAEE	5.34
HAWE	16.14



**Şekil 4.1.** *H. aureus* türünün farklı ekstraktlarına ait verimlerin total ekstredeki yüzde verim değerlerinin 3D pasta grafiği

Chadi vd. (2024) *H. albus* türünün metanol, kloroform ve etil asetat kullanarak ardışık ekstraksiyonla fraksiyonlar elde etmişlerdir ve kloroform'un (CrE) en yüksek ekstrakte edilen değeri (%13.34) verdiğini ve en düşük yüzde veriminin ise etil asetat (EAE) (%1.46) olduğunu ortaya koymuşlardır. Ayari-Guentri vd. (2022) *H. muticus* subsp. *falezlez* türünün metanol ekstresinin yüzde verimini %75.4 olarak rapor etmişlerdir. Hossain vd. (2019) *H. gallagheri* türünün toprak üstü metanol, hekzan, kloroform, etil asetat, butanol ve su ekstratlarını Soxhlet ekstraktöründen elde etmişlerdir ve sırasıyla elde ettikleri verimi %9.7, %1.09, %1.99, %2.17, %0.83 ve %0.43 olarak rapor etmişlerdir. Weli vd. (2022) *H. gallagheri* türüne ait yaprakların hekzan, kloroform, etil asetat, butanol ve su solventleri ile Soxhlet ile ekstraksiyon işlemini gerçekleştirmişlerdir ve sırasıyla elde ettikleri yüzde verimin %3, %11.2, %6.5, %4.9 ve %4 olarak hesaplamışlardır. Mevcut çalışmalar ile farklı sonuçların elde edilmesinin nedeni, ekstraksiyon verimini etkileyen etmenlerden olan, bitkinin cinse ait farklı bir türünün olması ve kullanılan ekstraksiyon yöntemlerinden kaynaklanabileceği söylenebilir. Dahası Abbas vd. (2022) Belucistan kökenli kumlu-kil bitkilerinin çoğunun umut verici biyolojik aktiviteler gösterdiğini ancak düşük ekstre verimi gösterdiğini bildirmişlerdir. Bütanol'ün, metanol ve suya kıyasla daha lipofilik davranışı nedeniyle fitokimyasalları çıkarmak için zayıf potansiyel gösterdiğini, ancak sulu ortamda ise iyi verim verdiğini, fitokimyasalların çoğunun bileşiği doğada hidrofilik yapan elektronegatif fonksiyonel gruplar taşımasından kaynaklanıyor olabileceğini belirtmişlerdir. El Mannoubi (2024) çalışmasında polifenollerin farklı yapıya ve kimyasal yapıya sahip bitkilerde bulunan ve ekstraksiyonlarını etkileyen fiziko-kimyasal özelliklerin değişkenliğine yol açan doğal ürün molekülleri olduğunu, buna ilaveten çözücünün doğasının da ekstraksiyonlarını etkileyebileceğini vurgulamışlardır.

#### **4.2. *H. aureus* Türünün Farklı Ekstraktlarının Total Fenolik, Flavonoid ve Antioksidan Yeteneklerinin Belirlenmesi**

*H. aureus* türünün farklı ekstraktlarının total fenolik ve flavonoid miktarları sırasıyla pirokatekol ve kersetine eşdeğer olarak hesaplandı ve Çizelge 4.2'de sunuldu. Çizelge 4.2.'de görüldüğü üzere, en yüksek fenolik miktarı HAEE'de (25.48 µg PEs/mg ekstrakt), en düşük sonuç ise HAWA'de (10.39 µg PEs/mg ekstrakt) tespit edildi.

Dahası, en yüksek flavonoid miktarının yine HAEE'de (26.66 48 µg QEs/mg ekstrakt) en düşük su ekstraktında (4.28 µg QEs/mg ekstrakt) tespit edildi. Chadi vd. (2024) *H. albus*'un etilasetat ekstresinin daha yüksek miktarda polifenol içerdiğini (186.55 mg GAEq/gE), kloroform ekstresinin ise en düşük miktarda polifenol (45.19 mg GAEq/gE) içerdiğini bildirmişlerdir. Hajipoor vd. (2015) *H. niger*'in metanol ekstresinin 5833.33±0.4 gallik asit eşdeğerleri mg/g kuru ekstrakt olduğunu bulmuşlardır. Benhouda vd. (2014) farklı ekstrelerin kullanılmasıyla, *H. albus* yapraklarının kloroform ekstresinde de, toplam fenolik, flavonoid ve yoğunlaştırılmış tanenler 99.45 ± 2.75, 18.23 ± 0.78 ve 20.38 ± 0.69 µg EAG/mg ekstre, metanol ekstresinde 11.1 ± 1.82 olarak belirlenmiştir, 24.31 ± 0.62 ve 24.87 ± 1.57 µg EAG/mg ekstrakt ve petrol eteri ekstraktında sırasıyla 23.83 ± 0.21, 6.77 ± 1.24 ve 13.27 ± 0.69 µg EAG/mg ekstrakt oldukları tespit edilmiştir. Jassbi vd. (2014) *H. niger* (yapraklar) klorojenik asit 0.4±0.0, kuersetin-3O-glukozit-ramnozid-ramnozid (QGRR) 0.4±0.0 ve rutin 9.2±0.5 mg/g kuru ağırlık içeriyordu. *H. niger* (epikaliksler) klorojenik asit 1.1±0.1, kuersetin-3O-glukozit-ramnozid-ramnozid (QGRR) ve rutin 3.5±0.4 mg/g kuru ağırlık içerdiğini bildirmişlerdir. Güneş vd. (2014) *H. reticulatus*'un hekzan ve su ekstrelerindeki toplam fenoliklerin sırasıyla 15.86 mgGAE/g ve 24.25 mgGAE/g olarak bulunduğunu rapor etmişlerdir. Ayari-Guentri vd. (2022) Cezayir'in Timimoun bölgesinde yetişen *H. muticus* subsp. *falezlez* yaprakları metanol ekstresinin en yüksek miktarda fenolik (148.00 ± 3.07 µg GAE/mg ekstre) ve flavonoid (41.43 ± 0.90 µg QE/mg ekstre) içerdiğini rapor etmişlerdir. Al-Tohamy vd. (2018) Mısır'dan toplanan *H. muticus*'un metanol ekstresi için sırasıyla 20 mg GAE/g ekstre ve 8 mg QE/g ekstre toplam fenolik ve flavonoid içeriklerini bildirmişlerdir. Rehman Shah vd. (2021) *H. insanus* türünün yapraklarının metanolik, kloroform, su, *n*-hekzan fraksiyonlarının total fenolik bileşenlerini sırasıyla 17.36±1.13 mg/g gallik asit eşdeğeri, 21.93±1.43 mg/g gallik asit eşdeğeri, 13.2±1.27 mg/g gallik asit eşdeğeri, 5.67±1.28 mg/g gallik asit eşdeğeri içerdiğini rapor etmişlerdir. Lekmine vd. (2023) *H. muticus* türünün etanolik ekstraktının TPC, TFC ve TTC (tannin bileşikleri) değerlerini sırasıyla 245.20± 0.53µgEAG/mg E, 120.55± 0.56 µg EQ/mgE ve 60±0.42 µg ECT/mgE olarak belirlemişlerdir. TPC'yi gallik asit, TFC'yi kuersetin ve TTC'yi kateşin'e eşdeğer olarak kalibrasyon eğri grafiğini kullanarak hesaplamışlardır.

**Çizelge 4.2.** *H. aureus* türünün farklı ekstrelere ait total fenolik, total flavonoid ve antioksidan aktivite sonuçları

Örnekler	Toplam Fenolik Miktarı (µg pirokatekole eşdeğer/mg Ekstre) <sup>a</sup>	Toplam Flavonoid Miktarı (µg kersetine eşdeğer/mg Ekstre) <sup>b</sup>	IC <sub>50</sub> Değerleri (µg/mL) <sup>c</sup>		A <sub>0.5</sub> Değerleri (µg/mL) <sup>d</sup>
			DPPH Serbest Radikal Giderim Aktivitesi	ABTS Katyon Giderim Aktivitesi	CUPRAC
HACE	11.39±0.20	24.74±0.26	AD	268.19±2.53	143.578±1.79
HAEE	25.48±0.21	26.66±0.29	46.12±0.82	33.88±0.26	44.26±0.93
HAWE	10.39±0.27	4.28±0.012	222.20±0.81	64.64±0.40	141.071±1.36
BHA <sup>e</sup>	-	-	1.65±0.08	2.74±0.03	2.51±0.06
BHT <sup>e</sup>	-	-	29.43±0.95	17.31±0.40	3.50±0.00

<sup>†</sup>Sonuçlar üç paralel ölçümün ortalaması ve standard sapması şeklinde verilmiştir (n= 3) (p<0.05)

<sup>a</sup>Pirokatekol eşdeğer fenolik içerik [ $y = 0.0414x + 0.0479$  ( $R^2 = 0.9969$ )]

<sup>b</sup>Kersetine eşdeğer flavonoid içerik [ $y = 0.0365x + 0.0717$  ( $R^2 = 0.9952$ )]

<sup>c</sup>Sonuçlar DPPH serbest radikal giderim aktiviteleri ve ABTS katyon giderim aktiviteleri için IC<sub>50</sub> değerleri olarak verilmiştir

<sup>d</sup>CUPRAC için değerler A<sub>0.5</sub> olarak verilmiştir

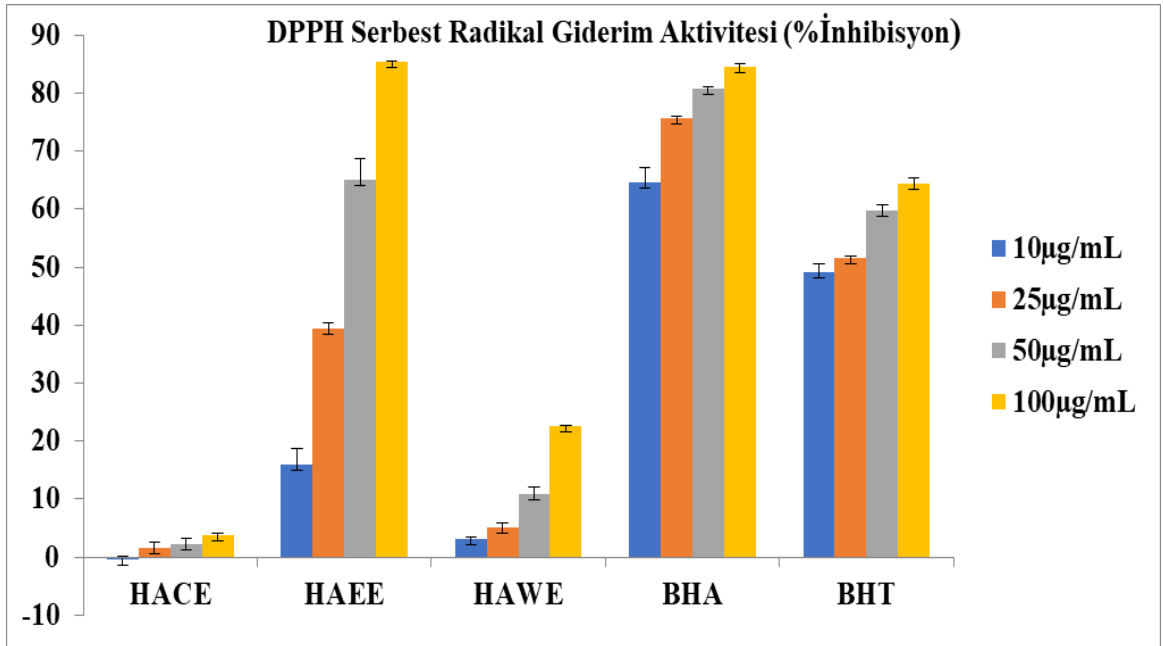
<sup>e</sup>Standart bileşikler

AD: Aktif değil

*H. aureus* ekstrelere ait antioksidan aktivite yetenekleri DPPH, ABTS ve CUPRAC yöntemleri aracılığıyla belirlendi ve IC<sub>50</sub> sonuçları Çizelge 4.3.'de ifade edildi.

DPPH ve ABTS antioksidan kapasiteleri temel olarak serbest radikalleri bir hidrojen atomu (DPPH testi) veya bir elektron (ABTS testi) bağışlayarak söndürme kabiliyetlerine dayanmaktadır (Re vd., 1999). Bu testler için antioksidan kapasite serbest radikalın renksizleşme derecesiyle ilişkilidir (Prior vd., 2005). Bu yöntemler bitkisel ekstraktların radikalleri söndürme üzerine etkilerinin değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntemlerdir. CUPRAC yöntemi ise kromojenik oksitleyici ajan olarak bakır (II)-neokuproin reaktifinin kullanılması ilkesine dayanmaktadır (Apak vd., 2008). Çizelge 4.2'de elde edilen sonuçlara göre, analiz edilen ekstraktların DPPH (DPPH stabil bir radikaldir) söndürme yetenekleri incelendiğinde en yüksekten düşüğe doğru sırasıyla, HAEE (IC<sub>50</sub>:46.12 µg/mL)> HAWE (IC<sub>50</sub>:222.20 µg/mL)>HACE (A.D:>1000) olduğu tespit edildi. ABTS (stabil bir radikal değildir) radikal giderme aktiviteleri bakımından ise en yüksekten düşüğe doğru sırasıyla, HAEE (IC<sub>50</sub>:33.88

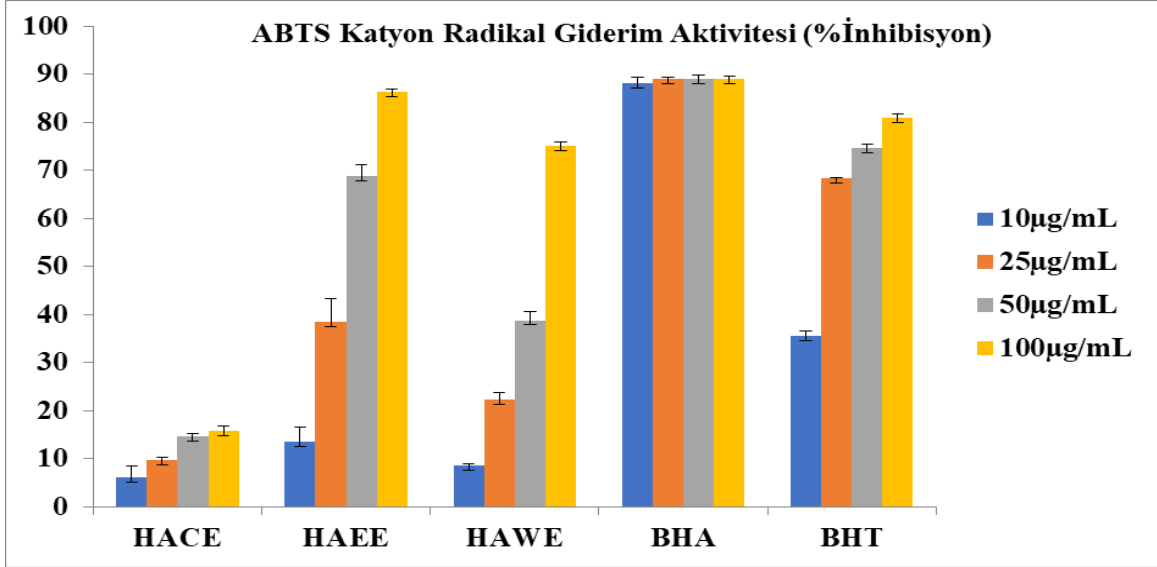
$\mu\text{g/mL}$ ) > HAWE ( $\text{IC}_{50}$ :64.64  $\mu\text{g/mL}$ ) > HACE ( $\text{IC}_{50}$ :268.19  $\mu\text{g/mL}$ ) olduğu tespit edildi.  $\text{Cu}^{+2}$ 'nin  $\text{Cu}^{+}$ 'ya indirgenmenin incelendiği CUPRAC yönteminde ise indirgeme yetenekleri bakımında en yüksekten en düşüğe doğru sırasıyla, HAEE ( $A_{0.5}$ :44.26  $\mu\text{g/mL}$ ) > HAWE ( $A_{0.5}$ :141.071  $\mu\text{g/mL}$ ) > HACE ( $A_{0.5}$ :143.578  $\mu\text{g/mL}$ ) olduğu tespit edildi. Antioksidan yeteneklerin yüzde inhibisyon olarak Şekil 4.2. Şekil 4.3. ve Şekil 4.5.'de rapor edilerek görselleştirildi. Şekil 4.4.'de elde edilen sonuçlara göre, 10  $\mu\text{g/mL}$  konsantrasyonda HACE, HAEE ve HAWE sırasıyla %0, %15.84 ve %3.01; 25  $\mu\text{g/mL}$  konsantrasyonda %1.57, %39.45 ve %5.20; 50  $\mu\text{g/mL}$  konsantrasyonda %2.16, %65.11 ve %10.75; 100  $\mu\text{g/mL}$  konsantrasyonda %3.74, %85.36 ve %22.49 olarak belirlendi. HACE ve HAWE çalışılan bütün konsantrasyonlarda standartlara göre daha düşük aktivite gösterirken HAEE 50  $\mu\text{g/mL}$  konsantrasyonda BHA'ya göre düşük, BHT'ye göre yüksek bir aktivite gösterdi. 100  $\mu\text{g/mL}$  konsantrasyonda ise hem BHA hem de BHT'den daha yüksek bir DPPH radikal giderim aktivitesi sergilediği görüldü.



**Şekil 4.2.** *H. aureus* türünün farklı ekstraktlarının, BHA, ve BHT'nin DPPH serbest radikal giderim aktivitesi. Değerler üç paralel ölçümün ortalamaları  $\pm$ S. D'dir

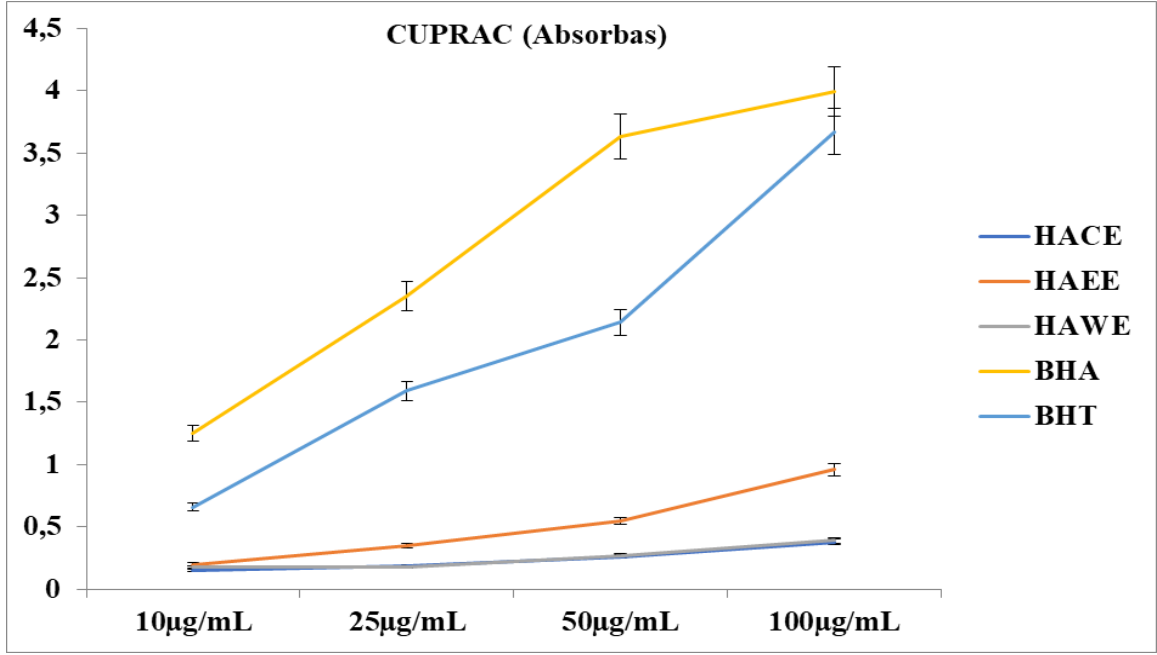
Şekil 4.3.'de elde edilen sonuçlara göre, 10  $\mu\text{g/mL}$  konsantrasyonda HACE, HAEE ve HAWE sırasıyla %6.14, %13.54 ve %8.52; 25  $\mu\text{g/mL}$  konsantrasyonda %9.63, %38.47 ve %22.26; 50  $\mu\text{g/mL}$  konsantrasyonda %14.66, %68.90 ve %38.80; 100  $\mu\text{g/mL}$  %15.79, %86.26 ve %75.16 olarak belirlendi. HACE ve HAWE çalışılan bütün konsantrasyonlarda standartlara göre daha düşük aktivite gösterirken HEE 10

$\mu\text{g/mL}$ ,  $25 \mu\text{g/mL}$  ve  $50 \mu\text{g/mL}$  konsantrasyonda hem BHA hem de BHT'ye göre daha düşük bir aktivite gösterirken,  $100 \mu\text{g/mL}$  konsantrasyonda BHA'ya yaklaşırken BHT'den daha yüksek bir aktivite sergilendiği görüldü.



**Şekil 4.3.** *H. aureus* türünün farklı ekstraktlarının, BHA, ve BHT'nin ABTS katyon radikal temizleme aktivitesi. Değerler üç paralel ölçümün ortalamaları  $\pm$ S. D'dir

Şekil 4.4.'de elde edilen sonuçlara göre,  $10 \mu\text{g/mL}$  konsantrasyonda HACE, HAEE ve HAWE sırasıyla %0.15, %0.2 ve %0.18;  $25 \mu\text{g/mL}$  konsantrasyonda %0.19, %0.35 ve %0.18;  $50 \mu\text{g/mL}$  konsantrasyonda %0.26, %0.55 ve %0.27;  $100 \mu\text{g/mL}$  konsantrasyonda %0.38, %0.96 ve %0.39 olarak belirlendi. HACE ve HAWE bütün konsantrasyonlarda standartlara göre düşük aktivite gösterirken HAEE ise  $10 \mu\text{g/mL}$ ,  $25 \mu\text{g/mL}$  ve  $50 \mu\text{g/mL}$  konsantrasyonlarda daha düşük bir aktivite gösterirken  $100 \mu\text{g/mL}$  konsantrasyonda standartlara yaklaşan bir aktivite gösterdiği belirlendi.



**Şekil 4.4.** *H. aureus* türünün farklı ekstrelerinin, BHA ve BHT'nin bakır indirgeyici antioksidan kapasitesi. Değerler üç paralel ölçümün ortalamaları  $\pm$ S.D.'dir

Bu sonuçlar DPPH ve ABTS radikal süpürme yetenekleri arasında bir korelasyonun olduğunu göstermektedir. Ayrıca, radikal süpürme etkinlikleri ve toplam fenolik içerikleri birlikte değerlendirildiğinde, belirlenen sonuçlar arasında bir korelasyonun olduğu ve çalışılan ekstrlerdeki fenolik bileşiklerin radikal süpürmede etkili oldukları görülmüştür. Bitkilerden elde edilen fenolikler ve flavonoidler gibi ikincil metabolitlerin güçlü serbest radikal temizleyiciler olduğu belirtilmiştir; bunlar bitkinin yapraklar, meyveler, tohumlar ve kökleri gibi tüm kısımlarında bulunur (Ayari-Guentri vd., 2022). Öte yandan, DPPH ve ABTS ile karşılaştırıldığında CUPRAC yönteminde de HAEE'nin daha yüksek aktivite gösterdiği belirlendi.

Chadi vd. (2024) *H. albus*'un etilasetat ekstraktının 21 µg/mL konsantrasyonda  $IC_{50}$  ile en yüksek DPPH temizleme aktivitesini ( $p < 0.001$ ) gösterdiğini ve en güçlü toplam antioksidan kapasitesini ortaya koyduğunu ( $EC_{50} = 50 \mu\text{g/mL}$ ). Kloroform ekstraktının ise sentetik referans standardına yakın daha zayıf bir  $IC_{50}$  ile mükemmel bir OH söndürücü olarak kabul edildiğini rapor etmişlerdir ( $p < 0.001$ ). Weli vd. (2022) *H. gallagheri*'nin hekzan,  $CHCl_3$ , EtOAc, bütanol ve su ekstrelerinin, standart (quercetin) ile karşılaştırıldığında DPPH çözeltisinin rengini azaltmada çok iyi aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir. En düşük konsantrasyonda (25 µg/mL) farklı fraksiyonların %

inhibisyonu, bütanol için %94.24, kloroform için %83.79, etil asetat için %82.92, su için %81.66 ve hekzan için %79.53 olarak hesaplamışlardır. Elde ettikleri sonuçlara göre, *H. gallagheri*'nin yüksek oranda antioksidan bileşik içerdiğini gösterdiğini, tüm ekstrelerin çok güçlü antioksidan potansiyele sahip olduğunu ve bütanol'ün, *H. gallagheri*'nin yapraklarından antioksidan bileşikleri çıkarmak için en iyi çözücü olduğunu rapor etmişlerdir. İnci vd. (2025) *H. niger* türünün 1000 µg/mL'de metanol ekstresinin DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) radikal süpürücü aktivitesini %73.07±0.02 olarak hesaplamışlardır. Buna karşılık, 125 µg/mL'deki antioksidan etkinin çok düşük olduğunu vurgulamışlardır. Elde ettikleri sonuçlar doğrultusunda, *H. niger* metanol ekstrelerinin DPPH radikal süpürücü etkisinin daha yüksek ekstre konsantrasyonlarıyla orantılı olarak arttığını göstermekte olduğunu bildirmişlerdir. Hajipoor vd. (2015), *H. niger* ekstrelerinin toprak üstü kısımlarının antioksidan aktivitesini DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) radikal süpürücü ve demir indirgeyici antioksidan gücü (FRAP) deneylerini kullanarak araştırmışlardır. Bitkinin metanol ekstresinin DPPH radikal süpürücü etkisinin 10 mg/mL konsantrasyonda %2 olduğunu, bu değer daha yüksek konsantrasyonlarda kademeli olarak arttığını bildirmişlerdir. Ayari-Guentri vd. (2022), *H. muticus* L. subsp. *falezlez*'in yapraklarından metanolik ekstreler elde etmişlerdir. Analiz ettikleri ekstre için DPPH testinin IC<sub>50</sub> değeri 135.54 ± 2.00 µg/mL olarak bulunduğunu bu değer BHT'den daha yüksek (IC<sub>50</sub> = 34.54 ± 1.60 µg/mL) aktivite gösterdiğini rapor etmişlerdir. Bu nedenle, BHT'nin metanol ekstresinden daha önemli bir antioksidan aktiviteye sahip olduğu sonucuna varmışlardır. ABTS radikal temizleme deneyinde, metanol ekstresi için 36.54 ± 0.20 µg/mL'lik IC<sub>50</sub> belirlemişlerdir ve standart BHT (IC<sub>50</sub> <12.5 µg/mL) ile karşılaştırmışlardır. BHT'nin analiz ettikleri metanol ekstresine göre önemli bir antioksidan aktivitesi olduğu neticesine varmışlardır. İndirgeyici güç ve fenantrolin antioksidan kapasiteleri, *H. muticus* subsp. *falezlez* ekstresinin metalik iyonları indirgeme yeteneğini araştırmak için kullanıldı. Metanol ekstresi, indirgeyici güçte A<sub>0.5</sub> (59.19 ± 2.70 µg/mL) değerine sahip olduğunu ve bu değer askorbik asitten (A<sub>0.5</sub> = 6.52 ± 0.07 µg/mL) daha az etkili olduğunu rapor etmişlerdir. Fenantrolin testi ile değerlendirilen metal demir indirgememesinin analizi, yaprakların metanol ekstresinin (<3.125 µg/mL) BHT'den (9.71 ± 0.90 µg/mL) daha etkili olduğunu göstermişlerdir. Sonuçlar, *H. muticus* subsp. *falezlez* yapraklarından elde edilen metanol ekstresinin ilginç antioksidan etkiler sergilediğini bildirmişlerdir. *H. muticus* subsp. *falezlez* ekstresinin DPPH ve ABTS serbest radikallerine karşı yüksek bir temizleyici madde olduğunu bularak metanol

ekstresinin iyon indirgemedede dikkate değer antioksidan özellikler gösterdiğini bildirmişlerdir. Benhouda vd. (2014) *H. albus* yaprak ekstresinin antioksidan etkisi  $\beta$ -karoten ağartma yöntemi ve DPPH testi kullanarak araştırmışlardır.  $\beta$ -karoten ağartma testinde, *H. albus* yapraklarının metanol ekstresinin en yüksek antioksidan aktiviteyi gösterdiğini (%76.00) bildirmişlerdir. *H. albus* kloroform yaprak ekstresinin antiradikal aktivitesinin IC<sub>50</sub> değerini  $330.19 \pm 1.149 \mu\text{g/mL}$  olarak hesaplamışlardır. Sourı vd. (2004) *H. niger*'in metanol ekstresinin, pozitif kontrol olarak kullanılan  $\alpha$ -tokoferol (IC<sub>50</sub>=0.60  $\mu\text{g}$ ) ile karşılaştırıldığında antioksidan aktivite (IC<sub>50</sub>=1,64  $\mu\text{g}$ ) gösterdiğini bildirmişlerdir. Mohammad vd. (2010) *H. reticulatus*'un toprak üstü kısımlarının sulu ekstresinin antioksidan potansiyeli ABTS süpürme kapasitesi sistemi kullanarak incelemişlerdir. *H. reticulatus* sulu ekstresi (533.26  $\mu\text{mol TE/g}$  kuru ekstre ağırlığı) önemli antioksidan süpürme özellikleri gösterdiğini rapor etmişlerdir. Güneş vd. (2014) *H. reticulatus*'un hekzan ve su ekstresinin antioksidan kapasiteleri radikal süpürme (DPPH testi), toplam antioksidan kapasitesi, ferrik ve bakır indirgeyici güçler olmak üzere dört farklı test sistem ile taramışlardır. Sonuçların su ekstresinin hekzan ekstresine göre daha yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğunu ortaya koymuşlardır. Rehman Shah vd. (2021) *H. insanus* türünün yapraklarının DPPH deneyinde, askorbik asit (standart), metanol ekstresi, sulu fraksiyon, *n*-hekzan ve kloroform fraksiyonları sırasıyla 2 mg/mL konsantrasyonunda %86, %55.52, %40.75, %38.22 ve %22.92 antioksidan aktivite gösterdiğini rapor etmişlerdir. Bununla birlikte, analizi kolay ve hem lipofilik hem de hidrofilik antioksidanların tahmini için uygunluğu dikkat çekici olan ABTS yöntemi ile de antioksidan kapasite çalışması yapmışlardır. Söz konusu deneyde, ham metanol ekstresi ve sulu, kloroform ve *n*-hekzan fraksiyonlarının sırasıyla %97.82, %59.35, %51.67 ve %24.35 antioksidan aktivite gösterdiğini belirtmişlerdir. Koçpınar (2022) Ağrı ili'nin Patnos ilçesinde toplasığı *H. niger* türünün antioksidan özelliğini araştırdığı çalışmasında etanol ekstraktın Cu<sup>2+</sup> indirgeme sonuçlarını standartlara göre oldukça düşük bulunmuştur. Örnek konsantrasyonunun artışına göre CUPRAC sonuçlarının ortalamaları sırasıyla; %1.56, %2.30 ve %4.02 olarak belirlemişlerdir. Narkotik etkiye sahip *H. niger* doğal ağrı kesici olarak kullanıldığını ancak tropan alkaloidleri nedeniyle toksik etkilere sahip olduğu bilinmekte olduğunu aktarmıştır. Etanol ekstresinin zayıf ağır metal indirgeme aktivitesi göstermesinin nedeninin, yan etkilerinin nedeni olarak da bilinen bitki yapısındaki alkaloidlerden kaynaklanıyor olabileceğine dikkat çekmiştir. DPPH radikal temizleme sonuçlarında, *H. niger* etanol ekstresinin de standartlara kıyasla oldukça düşük radikal temizleme

aktivitesine sahip olduğu bulunmuştur. Ekstrakt konsantrasyonunun artışına bağlı olarak sonuçların ortalamaları şu şekildedir; %2, -%4.62, -%2.22. Yüksek konsantrasyonlarda negatif değerlerden görülebileceği gibi, düşük konsantrasyonlarda radikal temizlemenin aksine radikal üretimi gerçekleşiyor olabileceğini öngörmüştür. Düşük konsantrasyonlardaki bu etki, *H niger*'in terapötik etkisini desteklemekte olduğunu ayrıca, yüksek konsantrasyonlarda radikal üretiminin nedeninin tropan ve skopolamin gibi bitki yapısındaki moleküllerden kaynaklanıyor olabileceğini vurgulamışlardır. Lekmine vd. (2025) *H. muticus* subsp. *falezlez* türünün petrol eteri-etanol ekstresinin antioksidan aktivitesini CUPRAC, indirgeme gücü,  $\beta$ -karoten, DMSO alkalın, SNP, fenantrolin ve hidroksil radikal yöntemleriyle test etmişlerdir. CUPRAC analizinde, ekstrenin  $A_{0.5}$  değeri  $22.57 \pm 1.2$  olarak bulunduğunu ve bunun da önemli antioksidan kapasitesinin göstergesi olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde, indirgeyici güç analizinde, ekstrenin  $A_{0.5}$  değeri  $13.5 \pm 2.3$  olarak bulmuşlar ve bunun da oksitlenmiş bileşikleri azaltma yeteneğini daha da vurguladığını tespit etmişlerdir. Özellikle,  $\beta$ -karoten analizinde, ekstrenin  $IC_{50}$  değeri  $6.12 \pm 1.8$  olarak bulmuşlardır ve bunun da  $\beta$ -karoten oksidasyonunu önlemedeki etkinliğini gösterdiğini bildirmişlerdir. Dahası, DMSO alkali analizinde, ekstrenin  $IC_{50}$  değeri  $12 \pm 1.2$  olarak bulmuşlar ve bunun da serbest radikalleri etkili bir şekilde temizleme kapasitesine sahip olduğunu gösterdiğini rapor etmişlerdir. SNP (sodyum nitroprusside) deneyinde, ekstrenin  $6.5 \pm 1.5$ 'lik bir  $IC_{50}$  değeri gösterdiğini hesaplamışlardır. Ayrıca, fenontrolin deneyinde, ekstre  $23 \pm 1.8$ 'lik bir  $A_{0.5}$  değeri gösterdiğini ve bunun da metal iyonlarına karşı şelat oluşturma aktivitesini vurguladığını belirtmişlerdir. Son olarak, hidroksil radikal deneyinde, ekstre  $39.95 \pm 2.3$ 'lük bir  $IC_{50}$  değeri gösterdiğini ve bunun da hidroksil radikallerini temizlemedeki gücünü gösterdiğini tespit etmişlerdir. Genel olarak, bu sonuçların *H. muticus* ekstresinin bir dizi deney boyunca güçlü antioksidan potansiyelini açıklığa kavuşturarak, doğal bir antioksidan kaynağı olarak önemini doğruladığını vurgulamışlardır.

Radikal temizleme aktivitesi fitokimyasalların doğası ve hidrojen bağışlama aktiviteleriyle ilişkilidir. Antioksidan aktivite genellikle bitki ekstraktlarındaki fenolik bileşiklere atfedilir. Fenolik bileşiklerin antioksidan aktivitesi, bunların indirgeyici ajanlar, hidrojen vericiler ve tekli söndürücüler olarak hareket etmelerini sağlayan kimyasal yapılarından kaynaklanır (Harijpoor vd., 2015). Diğer araştırmalar ile benzer ya da farkların bulunması bu içeriklere atfedilebilir, bununla birlikte, incelenen *H.*

*aureus* türü ile ilgili antioksidan aktivite sonuçları literatürle karşılaştırıldığında, antioksidan etkilerinin bitki türüne, kullanılan belirli bitki parçalarına, bitkilerin toplandığı habitata ve bitki materyalindeki biyoaktif bileşenlerin varlığına bağlı olarak değiştiği açıktır. Bu faktörler gözlemlenen antioksidan aktiviteyi önemli ölçüde etkilemekte olduğu söylenebilir.

### 4.3. *H. aureus* Türünün Farklı Ekstraktlarının Antimikrobiyal ve Antibiyofilm Aktivitelerinin Belirlenmesi

*H. aureus* türünden elde edilen farklı çözücü ekstraktlarının (HACE, HAEE ve HAWE) Gram pozitif, Gram negatif bakteriler ile maya suşları üzerindeki antimikrobiyal etkileri minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) yöntemi ile araştırıldı ve sonuçlar Çizelge 4.3.'de verildi. Gram negatif bakterilerden *P. aeruginosa* ATCC 27853 için HACE ve HAEE'nin MİK değeri 0.5 mg/mL iken HAWE'nin MİK değeri 1 mg/mL düzeyinde olduğu belirlendi. Bir diğer Gram negatif bakteri olan *E. coli* ATCC 25922 suşu için HACE ve HAWE'nin MİK değerleri 2 mg/mL iken HAEE'nin MİK değeri ise 4 mg/mL olarak hesaplandı. Gram pozitif bakterilerden *S. aureus* ATCC 25923 için HACE ve HAWE'nin MİK değeri 0.25 mg/mL, HAEE'nin MİK değeri ise 0.5 mg/mL olarak hesaplandı. Bir diğer Gram pozitif bakteri olan *M. luteus* NRRL B-4375 suşu için ise HAEE ve HAWE'nin MİK değeri 2 mg/mL, HACE'nin ise 1 mg/mL olarak hesaplandı. *C. albicans* ATCC 10231 suşu için ise en etkili ekstraktın HACE (1mg/mL) olduğu belirlendi.

**Çizelge 4.3.** *H. aureus* türünün farklı ekstraktlarının minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK) sonuçları (mg/mL)

Mikroorganizmalar	HACE	HAEE	HAWE
<i>E. coli</i> ATCC 25922	2	4	2
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	0.5	0.5	1
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	0.25	0.5	0.25
<i>M. luteus</i> NRRL B-4375	1	2	2
<i>C. albicans</i> ATCC 10231	1	2	4

Weli vd. (2022) *H. gallagheri* bitkisini 5 farklı çözücü sistem ile fraksiyonlayarak ekstrelerini elde etmişler ve ekstrelerin antibakteriyel aktivitelerini,

inhibisyon bölgelerinin varlığına göre nitel ve nicel olarak değerlendirmişlerdir. Tüm ekstrelerin (hekzan, CHCl<sub>3</sub>, EtOAc, bütanol ve su) test edilen bakteri suşlarına karşı iyi antibakteriyel potansiyel gösterdiğin bildirmişlerdir. Bütanol ekstresi, *S. pneumonia*'ye karşı 11.1 mm ve *K. pneumonia*'ye karşı 9.4 mm ortalama inhibisyon bölgeleriyle beş ekstre arasında en yüksek antibakteriyel potansiyeli gösterdiğini rapor etmişlerdir. Etil asetat ekstresi, *E. Coli*'ye karşı 9.9 mm ortalama inhibisyon bölgeleriyle en yüksek antibakteriyel potansiyeli ve *S. pneumonia*'ye karşı 10.4 mm ortalama inhibisyon bölgeleriyle ikinci en iyi antibakteriyel potansiyeli gösterdiğini bildirmişlerdir. Kloroform ekstresinin, *S. aureus*'a karşı 9.6 mm ortalama inhibisyon bölgeleriyle en iyi antibakteriyel potansiyeli gösterdiğini. Bütün ekstreler karşılaştırıldığında, hekzan ve su ekstreleri diğer ekstreler arasında en az antibakteriyel potansiyeli gösterdiğini vurgulamışlardır. *E. Coli*'ye karşı antibakteriyel potansiyel sıralaması EtOAc>CHCl<sub>3</sub>>butanol>hekzan>su, *K. pneumonia*'ye karşı bütanol>EtOAc, CHCl<sub>3</sub>>su>hekzan, *S. pneumonia*'ye karşı butanol >EtOAc>hekzan>CHCl<sub>3</sub>>su ve *S. aureus*'a karşı CHCl<sub>3</sub>>hekzan>EtOAc>butanol>su şeklinde olduğunu not etmişlerdir. Akbaş vd. (2020) *H. reticulatus* tohumları antibakteriyel aktivite testleri için etilalkol ile ekstraksiyonunu gerçekleştirmişlerdir ve *E. coli*, *P.aeruginosa*, *Pasteurella multocida*, *Yersinia enterocolitica*, *Klebsiella pneumoniae*, *S. aureus* ve *Salmonella enteridis* bakterileri kullanmışlardır. Ekstraktın *Pasteurella multocida* (10 mm) dışında hiçbir bakteriyi etkilemediğini bildirmişlerdir. Gözcü vd. (2024) *H. niger* türünün çiçek salkımlarından elde ettikleri uçucu yağın antibakteriyel aktivitesini, disk difüzyon yöntemi kullanılarak *S. aureus*, *Clostridium perfringens*, *Enterococcus faecalis*, *Bacillus cereus*, *Listeria monocytogenes* ve *E. coli* olmak üzere altı bakteri suşuna karşı test edilmiştir. *H. niger* çiçek salkımının esansiyel yağı, özellikle *C. perfringens*'e karşı, pozitif kontrol imipenem (17.0±1.0 mm) ile karşılaştırıldığında 11.7 ± 1.2 mm'lik bir inhibisyon bölgesi ile orta düzeyde antibakteriyel aktivite gösterdiğini rapor etmişlerdir. Elde ettikleri sonuçlara göre *H. niger* çiçek salkımı esansiyel yağının antibakteriyel bir ajan olarak potansiyeli olduğunu ve çoklu ilaca dirençli bakterilerle mücadelede geleneksel antibiyotiklere alternatif olarak bitki kaynaklı bileşiklerin araştırılmasının önemini vurgulamışlardır. İnci vd. (2025) *H. niger* metanol ekstresinin test edilen mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal aktivitesi test etmişlerdir. Ekstre, *E. Coli*'ye karşı 32±0.1 mm, *S. aureus*'a karşı 21±0.2 mm, *K. pneumoniae*'ye karşı 20±0.5 mm, *B. megaterium*'a karşı 19±0.2 mm, *C. albicans*'a karşı 23±0.1 mm, *C. glabrata*'ya karşı 20±0.4 mm, *Trichophyton sp.*'ye karşı 13±0.4 mm ve *Epidermophyton sp.*'ye karşı

16±0.2 mm inhibisyon zonları ürettiğini bildirmişlerdir. Bunlar arasında metanol ekstresi, *E. coli*'ye karşı en güçlü antimikrobiyal aktiviteyi gösterdi. İstatistiksel analiz, metanol ekstresinin *E. coli*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *B. megaterium*, *C. albicans* ve *C. glabrata*'ya karşı antimikrobiyal etkilerinin benzer olduğunu ortaya koyduğunu rapor etmişlerdir ( $p > 0.05$ ). Ancak, *Trichophyton* sp. ve *Epidermophyton* sp. için sonuçlar önemli ölçüde farklı olduğunu bildirmişlerdir ( $p < 0.05$ ). Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, test edilen tüm mikroorganizmalar arasındaki antimikrobiyal aktivitedeki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bulmuşlardır. Benhoua vd. (2014) *H. albus* yaprak ekstraktlarının antimikrobiyal etkileri üç referans suşa (*S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853), dört klinik suşa (*S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*) ve *C. albicans*'a karşı araştırılmıştır. Sonuçlar *H. albus*'un bütanollü ekstraktının *S. aureus* ATCC 25923, *S. aureus*, *E. coli* ATCC 25922, *E. coli*, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *P. mirabilis*'e karşı sırasıyla 8.30, 6.00, 6.93, 8.32, 7.63, 7.53 mg/mL MİK değerleriyle antibakteriyel etkiye sahip olduğunu gösterdiğini belirtmişlerdir. Metanolik ekstrenin ayrıca *C. albicans* hariç tüm mikrobiyal suşlara karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiğini vurgulamışlardır. Dulger vd. (2012) *H. niger* tohumlarının metanol ekstraktları altı *Candida* türüne (*C. albicans* ATCC 10231, *C. tropicalis* ATCC 13808, *C. guilliermondii* ATCC 6260, *C. krusei* ATCC 20298, *C. glabrata* ATCC 2001 ve *C. parapsilosis* ATCC 22019) ve iki *Cryptococcus* türüne (*C. neoformans* ATCC 90112 ve *C. laurentii* ATCC 34142) karşı antifungal aktivite açısından araştırmışlardır. Ekstraktın güçlü antifungal etkiye sahip olduğunu tespit etmişlerdir. Her iki *Cryptococcus* türüne karşı da 15 µg/mL'lik MİK değerleriyle daha fazla aktivite gözlendiğini vurgulamışlardır. Güneş vd. (2014) *H. reticulatus* türünün hekzan ve su ekstraktlarının antimikrobiyal etkilerini (*E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 70603, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* ATCC 43300 MRSA), *Salmonella enteritidis* ATCC 13076, *Streptococcus pneumoniae* ATCC 10015, *Sarcina lutea* ATCC 9341 ve *C. albicans*), broth mikro seyreltme yöntemi ile araştırmışlardır. Hekzan ekstresinin, su ekstresine kıyasla önemli bir antimikrobiyal etki gösterdiğini bulmuşlardır. İbrahim vd. (2022) *H. boveanus* türünün, test edilen iki numunenin Gram pozitif organizmalara (*S. aureus* ve *Bacillus subtilis*) ve Gram negatif organizmalara (*P. aeruginosa* ve *E.coli*) karşı etkili olduğunu gösterdiğini bildirmişlerdir. Bitkinin ham alkollü ekstresi tarafından *P. aeruginosa*'ya (22 mm) ve *E. coli*'ye (17mm) karşı gösterilen en yüksek aktivite (inhibisyon zon çapları açısından

ölçülmüştür ve penisilinin neden olduğundan daha fazla bir inhibisyona neden olduğunu tespit etmişlerdir. Ayari-Guentri vd. (2022) *H. muticus* subsp. *falezlez*'in metanol ekstresinin *in vitro* antimikrobiyal aktiviteleri, inhibisyon bölgelerinin değerlendirilmesiyle değerlendirmişlerdir. Metanol ekstresinin test edilen tüm bakterilere (*S. aureus* (ATCC 43300), *Listeria monocytogenes* (ATCC 13932), *P. aeruginosa* (ATCC 7029), *E. coli* (ATCC 8739), *C. albicans* (M3), *Aspergillus carbonarius* (M333), *Aspergillus westerdijkiae* (ATCC 3174), *Aspergillus brasiliensis* (ATCC 16404), *Penicillium expansum* (Pe), *Umbelopsis ramanniana* (NRRL 1829), *Fusarium graminearum* (Fg), *Fusarium oxysporum* f.sp. *albedinis* (Foa), *Fusarium culmorum* (Fc)) karşı aktif olduğu bulunmuştur. İnhibisyon çapı değerlerinin bakteri türlerine bağlı olarak değiştiğini ve  $7.83 \pm 0.29$  mm ile  $15.17 \pm 0.29$  mm arasında değerler bulduklarını bildirmişlerdir. Antibakteriyel etki sonuçları, metanol ekstresinin *E. coli*'ye karşı orta düzeyde aktivite gösterdiğini, ardından *P. aeruginosa* ve *L. monocytogenes*'e karşı ise bir haftalık aktivite gösterdiğini ortaya koymuştur. Ayrıca, metanol ekstresinin hiçbir antifungal aktivite gözlenmediğini rapor etmişlerdir.

Mevcut çalışmada elde edilen veriler doğrultusunda, *H. aureus* türünde bulunan biyoaktif bileşenlerin özellikle HACE'de daha yoğun bulunduğunu ve bunun farklı mikrobiyal gruplara karşı etkili bir antimikrobiyal potansiyel taşıdığını işaret etmektedir. Kloroform gibi organik ve daha apolar bir çözücünün, bitkinin lipofilik bileşenlerini (örneğin alkaloidler, terpenoidler veya fenolik bileşiklerin bazıları) daha iyi çekmesi, mikrobiyal hücre zarını ve metabolizmasını hedef alabilen aktif maddelerin ekstrakte edilmesinde avantaj sağlayabilir. Bu da kloroform ekstraktının göreceli olarak daha düşük MİK değerleri göstermesinin temel nedeni olabilir. Öte yandan, bitkilerin ekolojik ve çevresel koşulları da gözlenen antimikrobiyal aktiviteyi etkilemekte olduğu vurgusu yapılabilir.

Ayrıca, elde edilen bulgular, ekstraktlarda gözlemlenen antimikrobiyal aktiviteden sorumlu spesifik bileşikleri tanımlamak amacıyla kapsamlı fitokimyasal analizlerin yapılmasının önemini ortaya koymaktadır. Bu tür araştırmalar, sentetik antibiyotiklerle ilişkili yan etkiler ve direnç endişeleri nedeniyle giderek daha çok talep gören doğal kaynaklardan türetilmiş yeni antimikrobiyal ajanların geliştirilmesine yol açabilir. *H. aureus* HACE'den elde edilen umut verici sonuçlar, klinik uygulamalarda etkinlik ve güvenliklerini değerlendirmek amacıyla *in vivo* çalışmalar dâhil olmak üzere daha fazla araştırma yapılmasını gerektirmektedir.

*H. aureus* türünün farklı ekstraktlarının MİK/2 konsantrasyonundaki antibiyofilm sonuçları Çizelge 4.4.'de verildi. *E. coli* ATCC 25922 biyofilmi üzerine en iyi inhibisyon aktivitesi HAEE gerçekleştirmiştir (%11.8). Diğer ekstraktlar ise düşük inhibisyon gösterdikleri belirlendi. Benzer şekilde *S. aureus* ATCC 25923 biyofilmi üzerine en iyi inhibisyon aktivitesi HAEE gerçekleştirmiştir (%20.2). Ayrıca Gram negatif ve Gram pozitif bakterilerin oluşturduğu biyofilme inhibisyon etkisine bakıldığında Gram pozitif bakterinin biyofilmini daha iyi oranda inhibe ettiği görüldü. Bu sonuçlara göre özellikle HAEE'nin aktif bileşenlerinin daha güçlü antibiyofilm aktivitesine sahip olduğu belirlendi.

**Çizelge 4.4.** *H. aureus* türünün farklı ekstraktlarının antibiyofilm aktivite sonuçları (%)

Mikroorganizmlar	HACE	HAEE	HAAE
<i>E. coli</i> ATCC 25922	5.2	11.8	6.6
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	6.6	20.2	7.4

Yapılan detaylı literatür taramasında *Hyoscyamus* cinsine ait türlerin antibiyofilm aktivitesi ile alakalı bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu nedenle cinsin mensup olduğu Solanaceae familyasına ait türlerin antibiyofilm aktiviteleri ile karşılaştırılmaya çalışılmıştır. Khaled vd. (2021) LC-MS bazlı *Solanum nigrum* uçucu yağlarının çoklu ilaca dirençli biyofilm oluşturan *P. mirabilis*'e karşı anti-biyofilm aktivitesini araştırmışlardır. Biyofilm, koloidal yüzeylerde daha fazla virülans patojeninin kendi matrisini üreten bir süreç olduğunu vurgulayarak uçucu yağların *P. mirabilis*'e karşı mükemmel anti-mikrobiyal aktivitesi ve minimum biyofilm inhibisyon konsantrasyonu 200 µg/mL olarak belirtilmiştir. Muamele edilen hücrelerin canlılık eksikliği ve değişmiş ekzopolisakkarit yapısı biyofilm metabolik testi ve fenol-sülfürik asit yöntemi ile gösterildi. *P. mirabilis* muamele edilen hücrelerin floresan farklılaşması konfokal lazer taramalı elektron mikroskobu ile daha fazla hasarla gösterilmiştir. Ayrıca, esansiyel yağlarla muamele edilen hücrelerin daha fazla morfolojik değişimi taramalı elektron mikroskobu ile normal hücrelerden farklılaştırılmıştır. Sonuçlara göre genel olarak *S. nigrum* esansiyel yağlarının anti-biyofilm yeteneğine sahip olduğunu bildirmişlerdir. Rossato Viana vd. (2023) *Vassobia breviflora* (Sendtn.) Hunz, Güney Amerika'dan Solanaceae ailesinden bir bitki olduğunu ve hekzan ekstresinin biyolojik aktivitesi hakkında bildirilen belirgin bir çalışma olmadığını vurgulayarak antibakteriyel

aktivitede, *V. brevipflora* ekstresi biyofilm oluşturan bakterilerde inhibitör, bakterisidal ve antibiyofilm etkisi gösterdiğini bildirmişlerdir. Prasathkumar vd. (2022) *Datura metel* L. yapraklarının anti-patojenik, anti-diyabetik, anti-inflamatuar, antioksidan ve yara iyileştirici etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında iki farklı metanol ekstresi konsantrasyonu (50 ve 100 mg/mL), kontrol grubuyla karşılaştırıldığında test edilen tüm patojenlere karşı biyofilm oluşumunu önemli ölçüde ( $P<0.05$ ) azalttığını rapor etmişlerdir. Metanol ekstresiyle inkübe edilen bakteri hücrelerinin slaydın yüzeyinden ayrıldığını ve dağıldığını görmüşlerdir. Öte yandan, işlenmemiş hücreler slaydın yüzeyine yapıştığını ve çoğaldığını tespit etmişlerdir. Metanol ekstresinin maksimum inhibisyon etkisi 100 mg/mL'de bulundu ve sırasıyla *B. subtilis*, MRSA ve *E. coli*'ye karşı  $94.14 \pm 0.27$ ,  $88.73 \pm 1.51$  ve  $92.38 \pm 1.81$  biyofilm inhibisyonu göstermiştir. Benzer şekilde, daha düşük metanol ekstre konsantrasyonunun (50 mg/mL) sırasıyla *B. subtilis*, MRSA (metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*) ve *E. Coli*'ye karşı  $61.66 \pm 0.36$ ,  $52.59 \pm 0.24$  ve  $57.12 \pm 0.14$  biyofilm inhibisyonu gösterdiğini bildirmişlerdir. Prasathkumar vd.'nin aktardığına göre (2022) metanol ekstrelerinin sergilediği biyofilm oluşumunu inhibe edici aktivitenin lucenin 2, 1-heksadekanol, 1-tetradekanol ve kersetin gibi biyoaktif bileşiklerin varlığından kaynaklanıyordu (Swamy vd., 2017). Banu vd. (2015) *D. metel* yapraklarının metanol ekstresinin *B. subtilis*, MRSA ve *E. coli*'ye karşı antibiyofilm potansiyeli, yara enfeksiyonlarının hafifletilmesindeki rolünü öne sürmüşlerdir. Alam vd. (2020), *Clematis viticella*'nın sulu ekstresiyle muamele ederek *P. aeruginosa*'nın %60 biyofilm inhibisyon aktivitesinin olduğunu bildirmişlerdir. *Frangula alnus* Mill. kabuğunun etil asetat ekstresi, özellikle fenolik asitler (vanilik asit, ferulik asit ve gallik asit) ve flavonoidler (vitexin, diosmetin ve rutin) (Đukanovic' vd., 2020) olmak üzere önemli fitokonstituentlerin varlığı nedeniyle klinik olarak izole edilmiş *S. aureus*'un biyofilm oluşturma yeteneğini önlemiştir.

#### **4.4. *H. aureus* Türünün Farklı Ekstraktlarının AChE, BChE ve Antiaging (Cilt Yenileme) Enzimlerin İnhibisyon Yeteneklerinin Belirlenmesi**

*H. aureus* türünün farklı ekstraktlarının enzim inhibisyon sonuçları Çizelge 4.5.'te verildi. Çizelge 4.5.'te görüldüğü üzere, asetilkolinesteraz, bütirikolinesteraz,

anti-elastaz ve anti-hyaluronidaz inhibisyon aktivitelerinde yüksekten düşüğe doğru HACE’de görülen aktivitelerinin IC<sub>50</sub> değerleri sırasıyla 442.56 µg/mL, 475.17 µg/mL, AD ve 115.1.48 µg/mL; HAEE’de görülen aktivitelerinin IC<sub>50</sub> değerleri sırasıyla 383.95 µg/mL, 237.06, AD ve AD; HAWE’de görülen aktivitelerinin IC<sub>50</sub> değerleri sırasıyla AD, 576.64 µg/mL, AD ve 479.30 µg/mL olarak belirlendi. Ekstraktların hiçbirinin asetil ve bütirikolinesteraz inhibisyon aktivitesinin standartlar kadar yüksek inhibisyon aktivite göstermediği belirlendi. Öte yandan, şaşırtıcı şekilde HACE standart (115.74 µg/mL) kadar yüksek bir inhibisyon aktivitesi gösterdi.

**Çizelge 4.5.** *H. aureus* türünün farklı ekstraktlarının enzim inhibisyon aktivite sonuçları

Örnekler	İnhibisyon IC <sub>50</sub> (µg/mL)			
	AChE	BChE	Anti-elastaz	Anti-hyaluronidaz
<b>HACE</b>	442.26±5.65	475.17±2.16	AD	115.66±1.48
<b>HAEE</b>	383.95±1.28	237.06±1.43	AD	AD
<b>HAWE</b>	AD	576.64±4.12	AD	479.30±2.26
<b>Galantamin<sup>a</sup></b>	1.19 ±0.85	22.22±0.7	-	-
<b>Ursolik asit<sup>b</sup></b>	-	-	35.51±1.57	115.74±1.35

<sup>†</sup>Sonuçlar üç paralel ölçümün ortalaması ve standart sapması şeklinde verilmiştir ( $n= 3$ ) ( $p<0.05$ )

<sup>a</sup>AChE ve BChE için standart bileşik

<sup>b</sup>Elastaz ve hyaluronidaz için standart bileşik

AD: Aktif değil

Yapılan literatür taramalarında *Hyoscyamus* cinsine ait türler hakkında Antialzheimer aktiviteler hakkında detaylı çalışmalara rastlanılmamıştır. Bununla birlikte Begum vd. (2010) anti-inflamatuar özelliklere sahip doğal çarenin, bilişsel işlevi iyileştirdiği ve nöroinflamatuvar hasara karşı koruduğu gösterilen *H. niger* olduğunu bildirmişlerdir. Ana bileşeni olan hyoscyamine (Hyo), bilişsel işlevi iyileştirdiği ve nöroinflamatuvar hasara karşı koruduğu gösterilmiştir (Banjari vd., 2018). Ağızdan alındığında, Hyo CDK11-P58 ekspresyonunu azaltır, proinflamatuvar sitokin IL-6’yı baskılar ve anti-inflamatuar sitokin IL-4 üretimini artırır (Heidari Soureshjani vd., 2020). Heidari Soureshjani vd. (2020) Alzheimer Hastalığı (AD), hafızayı ve bilişsel becerileri kademeli olarak yok eden nörodejeneratif bir beyin hastalığı olduğunu

bildirmişlerdir. Hastalığın, beta-amiloid plakların oluşumu, oksidatif stres, kolinerjik sistemdeki işlev bozuklukları, nöronal öldürücü inflamasyon ve nihayetinde beyin atrofisi nedeniyle oluştuğunu rapor etmişlerdir. Donepezil ve hiyosiyamosid, bu patojenler üzerinde inhibitör etkilere sahip olduğunu; bu nedenle, Morris Su Labirenti'ndeki Alzheimerlı sıçanların öğrenme süreci üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Mevcut deneysel çalışmada, kontrol grubunda (normal su ve yiyecek alan sıçanlar), PBS grubunda (cerrahi müdahale geçiren), PBS grubunda (çözücü Aß alan), birinci Alzheimer grubunda (Alzheimer ameliyatı ile beta-amiloid alan hayvanlar), ikinci Alzheimer grubunda (Alzheimer ameliyatından sonra günlük 1 cc normal salin alan hayvanlar ve Alzheimer sonrası sıçanları beta-amiloid ile tedavi eden tedavi gruplarında) yaklaşık 7 haftalık yaşta 60 adet Wistar cinsi erkek sıçan kullanmışlardır. Hiyosiyamosid grubunda, 28 gün boyunca günde 10 mg/kg hiyosiyamosid vermişlerdir. Donepezil grubunda ise 28 gün boyunca günde 4 mg/kg hiyosiyamosid gavaj yoluyla vermişlerdir. Öğrenme ve hafızayı değerlendirmek için Morris Su Labirenti testi kullanmışlardır. Verileri ANOVA istatistiksel analizi ve Post Hoc testi ile analiz etmişlerdir. Beta-amiloid enjeksiyonunun hafızaya büyük hasar verdiğini rapor etmişlerdir. Hyoscyamoside ve donepezil ile tedavi grupları, gizli platformu bulmak için Alzheimer hastalarından oluşan gruptan daha az zaman ve mesafe harcamışlardır ( $P<0.001$ ). Önceden gizli platformun bulunduğu hatırlatma aşamasında, yerel çeyrekte daha fazla zaman harcamışlardır ( $P<0.001$ ). Gholamhoseinian vd. (2009) Bazı İran bitkilerinin metanol ekstraktlarının asetilkolinesteraz inhibitör aktivitesi açısından taranmasını işleyen bir araştırma gerçekleştirmişlerdir ve *Hyoscyamus senecionis* Willd. türünün hava kısımlarının ve çiçeklerinin %3.5 oranında asetilkolinesteraz inhibisyon etkisinin olduğunu rapor etmişlerdir. Yine aynı çalışmada Solanaceae familyasına ait *Solanum dulcamara* L. meyvelerinin %4.8 (50µg/mL) asetilkolinesteraz inhibisyon etkisi olduğunu bildirmişlerdir. Dhivya vd. (2014) Solanaceae ailesinden *Witheringia coccoloboides* (Dammer) Hunz. tüm bitkinin metanol ekstresinin ( $IC_{50}$ :220.68mg/L) asetilkolinesteraz aktivitesine sahip olduğunu bildirmişlerdir. Elsharkawy (2019) tropan alkaloidleri, özellikle hiyosiyamin ve skopolamin, midriyatik, antispazmodik, antikolinerjik, analjezik ve yatıştırıcı özellikleri nedeniyle tıpta yaygın olarak kullanıldığını ve bu alkaloidlerin köklerde sentezlendiğini ve daha sonra bitkinin hava kısımlarına taşındığını bildirmiştir.

Bilinen ilk AChE inhibitörü, ACh'nin nörotransmitter olarak keşfinden önce terapide kullanılan fizostigmin Venenosum Balf'tan izole edilen fizostigmin ve alkaloiddi. Rivastigmin, Simserin, Neostigmin ve Piridostigmin, fizostigmin'den geliştirilen sentetik olarak türetilmiş analoglardır. Bitkilerden izole edilen alkaloidlerden bazıları şunlardır: *Galanthus nivalis* L.'den galantamin. *Geissospermum vellosii* (Vell.) Miers'den geissospermin indol-indolin alkaloidi ve *Huperzia serrata* (Thunb.) Trevis.'den seskiterpen alkaloidi. Xanthotoxin olarak da bilinen bir furanocumarin olan methoxsalen, *Poncirus trifoliata* (L.) Raf'dan elde edildi. Pomiferin, *Maclura pomifera*'dan (Raf.) prenilen edilmiş bir izoflavondur. *Thespesia populnea* Sol. ex Corrêa'dan mansonon naftokinon'dur. *Withania somnifera* (L.) türünden withanolides steroidal lakton monoterenoid ve *Eucalyptus globules* Labill.'den bellidifolin, *Gentiana campestris* L.'den ksantonlar izole edilmiştir (Brigida vd., 2013; Dhivya vd., 2014). Görüldüğü üzere birçok bitkiden çok çeşitli fitokimyasallar Alzheimer hastalığının tedavisinde izole edilip ilaç adayı ya da sentetik ilaç tasarımı için bir model oluşturmak ve geliştirmek için çalışılmaktadır. *H. aureus* türünün içerdiği fitokimyasallarda bu aday bileşik olabilecek potansiyelde olduğu söylenebilir.

Yapılan literatür taramalarında *Hyoscyamus* cinsine ait türlerin antiaging aktiviteleri hakkında detaylı çalışmalara rastlanamamıştır. Bu nedenle Solanaceae ailesine ait bazı araştırmalar hakkında bilgi verilmeye çalışılmıştır. Cui vd. (2025) *Lycium ruthenicum* Murray türünün antiaging aktivitesi olduğunu rapor etmişlerdir. Fioni vd. (2023) Tamarillo meyve ekstresinin (*Solanum betaceum* Cav) antioksidan ve anti-elastaz aktivitelerini araştırdıkları çalışmalarında anti-elastaz testinin IC<sub>50</sub>'si 110.67 µg/mL olarak tespit etmişlerdir. Bu nedenle, antioksidan ve yaşlanma karşıtı aktivite gösterdiğini ve hem *in vivo* hem de klinik çalışmalarda daha ileri çalışmalarda kullanılma potansiyeline sahip olduğunu bildirmişlerdir. Gupta vd. (2024) Ashwagandha'nın, *Withania somnifera* (L.) Dunal bitkisinin kökünden elde edildiğini ve Ashwagandha'nın, antioksidan, anti-inflamatuar, immünomodülatör ve nöroprotektif özelliklere sahip adaptojenik bir bitki olduğunu bildirmişlerdir. Vücudun strese uyum sağlamasına yardımcı olduğunu, bilişsel işlevi iyileştirdiğini, dayanıklılığı ve direnci arttırdığını ve üreme sağlığını desteklediğini rapor etmişlerdir. Ashwagandha ayrıca cilt yenilenmesini ve yara iyileşmesini de desteklediğini önemle vurgulamışlardır. Mamamtha vd. (2022) Ashwagandha'nın, Hindistan'daki geleneksel tıp sistemi olan ayurveda'nın en önemli bitkisi olarak betimlemişlerdir. Ashwagandha, izopellitierin, anaferin, anahigrin gibi alkaloidler gibi birçok kimyasal bileşenden oluştuğunu

birdirmişlerdir. Ayrıca withanoloides, withaferin gibi steroidal laktonlardan oluştuğunu rapor etmişlerdir. *W. Somnifera*'da bulunan diğer bazı önemli bileşenler saponinler, sitoindosidler ve asil steril glukozitler olduğunu bildirmişlerdir. Mevcut bitkisel ilaçlar ve bitkisel kozmetik senaryosunda çok çeşitli kullanımları olduğunu bu nedenle, genellikle bitkisel anti-inflamatuar ajan olarak kullanıldığını, ekstresinin anti-akne kremi gibi çeşitli kozmetiklerin formülasyonu sırasında özel etkiye sahip güçlü bir antioksidan olduğunu rapor etmişlerdir.

Chen vd. (2021) ve Jain vd. (2010) flavonoidlerin flavonoidlerin enzimlerin yardımcı faktörü, anjiyojenik ve inflammatuar süreç, cildi nemlendirir ve yumuşatır, yaşlanma karşıtı, selülit karşıtı etkilerinin olduğunu rapor etmişlerdir. Zillich vd. (2015) ve Gülçin (2010) fenolik asitler pigmentasyon giderici özellikler, kollajen ve elastik liflerin sentezini uyarır, anti-alerjik, antikanser, anti-inflamatuar, antimikrobiyal, yaşlanma karşıtı etkileri olduğunu bildirmişlerdir. *H. aureus* bitkisinin'de %75 fenolik asitlerden %25 flavonoidlerden oluştuğu fenomeni göz önüne alındığında antiaging enzim aktivitelerinden özellikle hyaluronidaz enzimini inhibe eden fitokimyasallar için zengin bir kaynak olabileceği söylenebilir.

#### **4.5. *H. aureus* Türünün Farklı Ekstraktlarının Fitokimyasal İçeriğinin LC-MS/MS ile Analizi**

*H. aureus* türünün farklı ekstraktlarının fenolik içerikleri LC-MS/MS ile analiz edilmiş ve içerdiği fitokimyasal bileşikler Çizelge. 4.6.'da, içerdiği fitokimyasal bileşiklerin sınıflarının yüzde dağılımı Şekil 4.5.'te, LC-MS/MS kromatogramları Şekil 4.6.'da, ekstraktların içeriğinde en çok bulunan bileşiklerin kimyasal yapıları da Şekil 4.7.'de verildi. Çizelge 4.6.'da görüldüğü üzere  $n=35$  bileşik taranmış olup, HACE'nin  $n=8$ , HAEE'nin  $n=14$ , HAWE'nin  $n=11$  bileşik içerdiği tespit edildi. Mevcut bileşiklerden  $n=5$  (kinik asit, klorojenik asit, 4-OH-benzoik asit, vanilik asit ve ferulik asit) tanesini her üç ekstrakta da ortak olarak bulunduğu tespit edildi. Ekstraktlarda en çok bulunan bileşiklerin kinik asit (HACE: 28.4126 ng/mL, HAEE: 7796.0074 ng/mL, 7722.1826 ng/mL), klorojenik asit (HACE: 683.9282 ng/mL, HAEE: 15859.1327 ng/mL, 3267.1777 ng/mL), hesperidin (HAEE:3974.9121 ng/mL) olarak tespit edildi. Öte yandan Şekil 4.5.'teki 3D pasta grafiği incelendiğinde mevcut fitokimyasal bileşiklerin %62.5'inin fenolik asitlerden, %25'inin flavonoidlerden, %12.5'nin non-

fenolik bileşiklerden oluştuğu tespit edildi. Elde edilen sonuçlar çoğunlukla Lekmine vd. (2025) ve Lekmine vd. (2023) ile uyumlu bulundu.

Alan ve Kürşat (2022) *H. niger*'in metanol ve su ekstraktlarında 17 farklı fenolik bileşiği HPLC ile taramışlardır ve askorbik asit, 4-hidroksibenzoik asit, trans-*p*-kumarik asit, mirisetin, absisik asit, katekol, sinamik asit içerdiklerini bildirmişlerdir. Ekstrelerdeki majör bileşenin askorbik asit olduğunu bildirmişlerdir. Gözcü vd. (2024) Erzincan'dan toplanan *H. niger* çiçek salkımından elde edilen uçucu yağın kimyasal bileşiminin analiz edilmesi ve antibakteriyel aktivitesinin değerlendirilmesini amaçladıkları çalışmalarında uçucu yağ hidrodistilasyon kullanılarak ekstrakte edilmiş ve GC-MS ile analiz edilerek 23 bileşen belirlenmiştir. Bu bileşenlerin başlıcaları 10-heneikosen (%35.72), fitol (%20.50) ve asetik asit, butil ester (%10.10) olmuştur. El Bazaouia vd. (2012), *H. albus*'un köklerinde 34, gövdelerinde 23, yapraklarında 24, çiçeklerinde 24 ve tohumlarında 21 alkaloid tespit edildi. Tanımlanan alkaloidler şunlardır: higrin, siklotropin, tropinon, tropin, psödötropin, skopolin, skopin, 2,5-(2-oksopropil)-higrin (2,5-diasetonil-*N*-metilpirolidin), 3-(hidroksiasetoksi) tropan, *N*-metilpirolidinil-higrin A, *N*-metilpirolidinil-higrin B, 3 $\alpha$ -tigloiloksitropan, kuskohigrin, 3 $\beta$ -tigloiloksitropan, 6,7-dehidro-3-fenil asetoksitropan, 3-fenilasetoksi tropan, 3-(2'-fenilpropioniloksi) tropan (dihidroapoptropin), 6,7-dehidro-3-apotropoiloksitropan, apohiosyamin, figrin, 3-fenilasetoksi-6,7-epoksitropan, 6,7-dehidrohiyosiyamin, 3-(3'-metoksi tropoiloksi) tropan, 3-fenilasetoksi-6-hidroksitropan, aponor skopolamin, aposkopolamin, *N*-metilpirolidinil-kuskohigrin A, *N*-metil pirolidinil-kuskohigrin B, hiyosiyamin (atropin), 6-hidroksiapo hiyosiyamin, skopolamin, 4'-hidroksilittorin, 7-hidroksihiyosiyamin ve 6-hidroksi hiyosiyamin. Hiyosiyamin (atropin) izole edilen başlıca alkaloid olup, sırasıyla kök, gövde, yaprak, çiçek ve tohumlardan izole edilen alkaloidlerin %63.8'ini, %77.8'ini, %70.2'sini, %66.3'ünü ve %80.4'ünü temsil ettiğini; bunu sırasıyla aynı kısımlardan izole edilen alkaloidlerin %4.2'sini, %9.1'ini, %16.6'sını, %16.5'ini ve %6.4'ünü temsil eden skopolamin'in takip ettiğini bildirmişlerdir. Ma vd. (2012) *H. niger* tohumlarından iki furostanol ve dört spirostanol saponin izole etmişlerdir. Bunlar şu şekilde tanımlanmıştır:- 3-O-  $\beta$ -D-glukopiranosil-(1 $\rightarrow$ 2)-O- $\beta$ -D-glukopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)-O- $\beta$ -D-galaktopiranosil-[(25R)- 5 $\alpha$ - furostan- 3 $\beta$ , 22 $\alpha$ , 26-triol]- 26 - O -  $\beta$  - D - glukopiranosid; - 3 - O -  $\beta$  - D - glukopiranosil - (1 $\rightarrow$ 4)-O- $\beta$ -D-galaktopiranosil-[(25R) - 5 $\alpha$ - furostan- 3 $\beta$ , 22 $\alpha$ , 26-triol]-26-O- $\beta$ -D-glukopiranosid; - 3-O- $\beta$ -D-glukopiranosil -(1 $\rightarrow$ 4) -O- $\beta$ -Dgalaktopiranosid-(25R) - 5 $\alpha$ - spirostan - 3 $\beta$ -ol, -3-O- $\alpha$ -Lramnopiranosil-(1 $\rightarrow$ 2) -  $\beta$  - D-glukopiranosid-(25R) - 5 $\alpha$ -

spirostan - 3 $\beta$ -ol; - O- $\alpha$ -L-ramnopiranosil- (1 $\rightarrow$ 2) -  $\beta$  - D-glukopiranosid -(25R)- 5-en - spirostan -3 $\beta$ -ol ve -3-O- $\beta$ -D-glukopiranosil-(1 $\rightarrow$ 2)-  $\beta$ -D-glukopiranosil -(1 $\rightarrow$ 4)-O- $\beta$ -D-galaktopiranosid-(25R) - 5 $\alpha$ - spirostan - 3 $\beta$ -ol(72-73). *H. niger* tohumlarından dört lignanamid ve 10 diğerk alkolsüz bileşen izole edilmiş, bu bileşikler, hioscyamid, 1,24-tetracosanediol diferulat ve 1-O-(9Z,12Z-oktadekadienoil)-3-O-nonadekanoil gliserol, grosamid, kanabisin D, kanabisin G, N-trans-feruloil tiramin, 1-O-oktadekanoil gliserol, 1-O-(9Z,12Z-oktadekadienoil) gliserol, 1-O-(9Z,12Z-oktadekadienoil)-2-O-(9Z,12Z-oktadekadienoil) gliserol, 1-O-(9Z,12Z-oktadekadienoil), -3-O-(9Z-oktadekanoil) gliserol, rutin, vanilik asit,  $\beta$ -sitosterol ve daukosterol'dur. Ayari- Guentri vd. (2022) Cezayir'den toplanan *H. muticus* subsp. *falezlez* türünün fitokimyasal içeriğini HPLC ile analiz etmişlerdir ve sonuçların fenolik bileşiklerin (orientin, vitexin 2-O ramnozid ve *n*-OH-sinnamik asit) baskınlık gösterdiğine işaret ettiğini rapor etmişlerdir. Beş yağ asidi, bir dikarboksilik asit türevi, bir bisiklik hidrokarbon ve bir yağ asidi türevi içeren sekiz metabolit GC-MS ile tanımlamışlardır ve miktarlarını belirlemişlerdir. GC-MS analizi ile, palmitik asit (%32.56), linolenik asit (%21.34) ve linoleik asidin (%11.24) üç ana bileşen olduğunu ortaya koymuşlardır. Rehman Shah vd. (2021) Ham ekstrenin fitokimyasal değerlendirmesi, daha ileri çalışmalar için ilk gerekliliğini vurgulayarak, *H. insanus* yapraklarının ham metanol ekstresi ve özel fraksiyonlarını değerlendirmişlerdir ve metanol ekstresinde ve sulu fraksiyonda amino asitler ve protein, karbonhidratlar, glikozitler, alkaloidler, saponinler, tanenler ve flavonoidlerin varlığı belirlemişlerdir; *n*-hekzan fraksiyonunda ise saponinler, tanenler ve alkaloidler olmadığını bildirmişlerdir. Karbonhidratlar, flavonoidler, tanenler ve saponinler ayrıca kloroform fraksiyonunda da bulunduğunu bildirmişlerdir. Lekmine vd. (2025) *H. muticus* subsp. *falezlez* türünün fitokimyasal içeriğini LC-MS/MS ile analiz etmişler ve dikkate değer sonuçlar elde etmişlerdir. Çalışmada, en yüksek miktarların klorojenik asitte ( $17.108,3 \pm 1.3 \mu\text{g/gE}$ ) bulunduğu 19 fenolik molekülün varlığını doğrulamıştır. Ayrıca, gallik asit ( $125.25 \pm 3.4 \mu\text{g/gE}$ ), rutin ( $269.25 \pm 1.3 \mu\text{g/gE}$ ), rozmarinik asit ( $125.2 \pm 1.1 \mu\text{g/gE}$ ) ve *p*-kumarik asit ( $875 \pm 1.3 \mu\text{g/gE}$ ) yüksek konsantrasyonlarda bulunmuştur. İlginç bir şekilde, bu iki molekül arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını rapor etmişlerdir. Protokateşik asit ve apigenin gibi orta düzeyde miktarlarda bulunan bileşikler de keşfedilmekle birlikte; değerleri  $1108.3 \pm 1.2$  ile  $563 \pm 2.3 \mu\text{g/g}$  ekstre arasında değiştiğini bildirmişlerdir. Lekmine vd. (2023) *H. muticus* etanol ekstraktının fitokimyasal bileşiklerini LC-MS/MS ile analiz etmişlerdir. Çeşitli kimyasal yapılara sahip toplam 18 fenolik bileşik belirlemişlerdir. Bu kimyasalların

konsantrasyonlarında önemli farklılıklar varolduğunu rapor etmişlerdir. LC-MS/MS ile belirlendiği üzere, yetiştirilen *H. albus* ekstresinde en bol bulunan fenolik bileşikler *p*-kumarik asit ( $6656.8 \pm 3.4 \mu\text{g/g}$ ), gallik asit ( $6516 \pm 1.7 \mu\text{g/g}$ ), luteolin ( $625.9 \pm 1.3 \mu\text{g/g}$ ), apigenin ( $6209.9 \pm 1.1 \mu\text{g/g}$ ) ve rutin ( $5213.9 \pm 1.3 \mu\text{g/g}$ ) idi. Ek olarak, ekstrakt nispeten yüksek seviyelerde hiperozid ( $2123 \pm 1.2 \mu\text{g/g}$ ), naringenin ( $923 \pm 2.1 \mu\text{g/g}$ ), hesperetin ( $883 \pm 1.17 \mu\text{g/g}$ ), kersetin ( $293 \pm 6.2 \mu\text{g/g}$ ) ve kamferol ( $212 \pm 2.1 \mu\text{g/g}$ ) flavonoidler sergilemiştir. Öte yandan orta miktarda fisetin ( $124.26 \pm 2.15 \mu\text{g/g}$ ), vanilin ( $76.7 \pm 1.2 \mu\text{g/g}$ ) ve salisilik asit ( $43.71 \pm 3.3 \mu\text{g/g}$ ) ve ihmal edilebilir miktarda *tr*-kafeik asit ( $12.71 \pm 1.37 \mu\text{g/g}$ ) içeriyordu. Fenolik olmayan maddelerle ilgili olarak, ekstre yüksek konsantrasyonda kinik asit ( $114.7 \pm 4.3 \mu\text{g/g}$ ) ve daha düşük miktarda malik asit ( $3.6 \pm 2.3 \mu\text{g/g}$ ) sergilemiştir. Ek olarak, fenolik bileşiklerin iki alt sınıfı olan tannik asit ( $970 \pm 1.6 \mu\text{g/g}$ ) ve kumarin'in ( $0.8 \pm 2.3 \mu\text{g/g}$ ) ekstrede mevcut olduğunu bildirmişlerdir.

**Çizelge 4.6.** *H. aureus* türüne ait farklı ekstraktların fitokimyasal bileşimlerinin LC-MS/MS profilleri

Analitler	Kantitatif sonuçlar (ng analit/mL ekstrakt)					
	RT <sub>HACE</sub> (min.)	HACE	RT <sub>HAE</sub> (min.)	HAE	RT <sub>HAW</sub> (min.)	HAW
<b>Kinik asit</b>	2.359	<b>28.4126</b>	2.373	<b>7796.0074</b>	2.359	<b>7722.1826</b>
Fumarik asit	4.073	TE	3.812	1242.1407	3.899	889.0192
Gallik asit	5.505	TE	5.519	40.2015	5.606	136.3865
Pirogallol	6.449	TE	6.261	TE	6.507	TE
Kerasiyenin klorid	10.451	TE	10.494	TE	10.407	TE
Siyanidin-3-o-glikozit	10.496	TE	10.698	TE	10.641	TE
<b>Klorojenik asit</b>	10.744	<b>683.9282</b>	10.729	<b>15859.1327</b>	10.744	<b>3267.1777</b>

**Çizelge 4.6.** *H. aureus* türüne ait farklı ekstraktların fitokimyasal bileşimlerinin LC-MS/MS profilleri  
“çizelgenin devamı”

Kateşin	11.051	TE	10.935	TE	10.978	TE
4-OH-benzoik asit	11.203	20.0977	11.174	381.8321	11.247	529.6672
Peonidin-3- <i>o</i> -glikozit	11.263	TE	10.756	TE	10.930	TE
Epikateşin	11.355	TE	11.312	TE	11.254	TE
Kafeik asit	11.520	TE	11.462	TE	11.505	586.6877
Vanilik asit	11.651	296.6223	11.680	266.9962	11.608	2497.8033
Sirinjik asit	11.721	TE	11.707	34.1664	11.664	TE
Epigallokateşin gallat	11.742	TE	11.640	TE	11.408	TE
Viteksin	11.743	TE	11.728	TE	11.728	TE
Elajik asit	11.949	TE	11.992	TE	12.007	TE
<b>Hesperidin</b>	12.074	TE	11.538	<b>3974.9121</b>	11.958	TE
Naringin	12.132	TE	11.929	TE	11.915	TE
<i>p</i> -kumarik asit	12.246	TE	12.304	109.2154	12.289	110.9703
Taksifolin	12.441	1.6132	12.441	885.1395	12.412	TE
Ferulik asit	12.490	120.3768	12.461	454.7342	12.461	738.7473
Vanilin	12.493	70.4080	12.551	62.9955	12.580	TE
Sinapik asit	12.518	TE	12.417	TE	12.373	2.8444
Rozmarinik asit	12.599	TE	12.555	TE	12.497	TE

**Çizelge 4.6.** *H. aureus* türüne ait farklı ekstraktların fitokimyasal bileşimlerinin LC-MS/MS profilleri “çizelgenin devamı”

Mirisetin	12.846	TE	12.730	TE	12.686	TE
Luteolin	13.342	TE	13.356	TE	13.371	TE
Kersetin	13.412	TE	13.427	131.5693	13.427	442.0019
İzorhamnetin	13.585	268.2062	13.585	353.2856	14.180	TE
Naringenin	13.965	TE	14.096	TE	14.009	TE
Rezveratrol	13.996	TE	12.358	TE	13.199	TE
Apigenin	14.038	TE	13.995	TE	13.922	TE
Kurkumin	15.265	TE	15.787	TE	15.729	TE
Krizin	15.590	TE	15.590	TE	15.576	TE
Galangin	15.647	TE	15.778	TE	15.618	TE

\***RT:** alıkonma zamanı, **TE:** tespit edilemedi. **Tespit edilen bileşiklerin sınıflandırılmaları:**  
**Fenolik asitler:** klorojenik asit, *p*-kumarik asit, gallik asit, kafeik asit, sirinjik asit, vanilik asit, sinapik asit, ferulik asit, kurkumin, vanilin,4-OH-benzoik asit, rozmarinik asit **Stilbenler:** rezveratrol, **Fenolik olmayan (non-fenolik) asitler:** kinik asit, fumarik asit, **Flavonoidler:** kerasiyanin klorid, siyanidin-3-o-glikozit, pirogallol, kateşin, epigallokateşin gallat, peonidin-3-o-glikozit, naringin, hesperidin, taksifolin, mirisetin, epikateşin, elajik asit, luteolin, kersetin, apigenin, izorhamnetin, naringenin, krizin, galangin, viteksin

Şekil 4. 7.'de gösterildiği üzere tespit edilen majör bileşenlerden klorojenik asit (CGA), yeşil kahve çekirdekleri gibi birçok bitkide zengin konsantrasyonlarda bulunan bir polifenol bileşiği türüdür. Aktif bir doğal madde olarak CGA, özellikle kronik metabolik hastalıklar ve yaşa bağlı bozukluklarla ilişkili durumlar olmak üzere çeşitli patolojik zorluklara yanıt olarak çeşitli terapötik etkiler uygular. Nörodejeneratif bozukluklar ve diyabetik periferik nöropati için nöroproteksiyon, anti-inflamasyon, anti-oksidasyon, anti-patojenler, kardiyovasküler bozuklukların hafifletilmesi, cilt hastalıkları, diabetes mellitus, karaciğer ve böbrek yaralanmaları ve anti-tümör aktiviteleri dâhil olmak üzere çok boyutlu işlevler gösterir. Mekanik olarak,

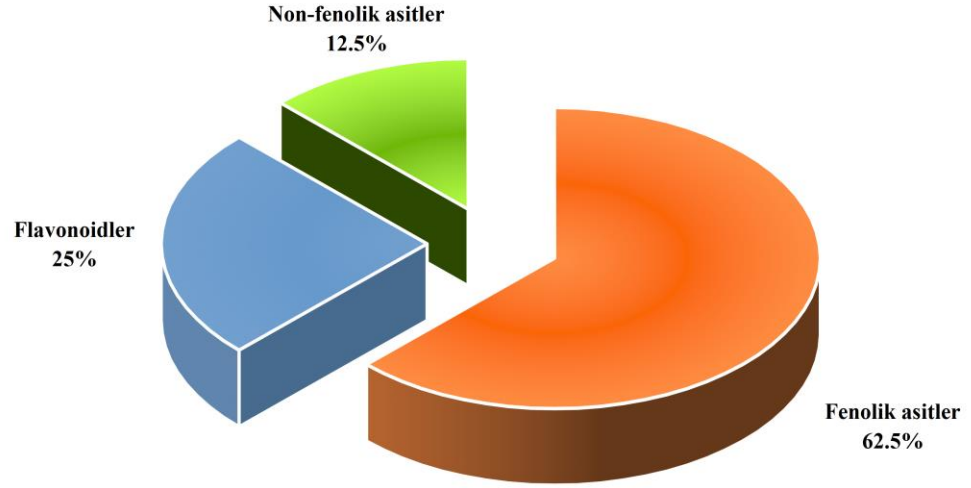
bütünleştirici işlevleri anti-inflamasyon/oksidasyon ve metabolik homeostazın modülasyonu yoluyla etki eder. İlkel inflamatuvar faktörleri nötralize etmek için NF- $\kappa$ B yollarını kısıtlamak, inflamatuvar yayılımı engellemek ve inflamasyonla ilişkili doku hasarını hafifletmek gibi inflamatuvar bileşenleri birden fazla düzeyde engelleyebilir. Aynı zamanda Nrf2 yolunu aktive ederek temel antioksidanları yükseltir ve böylece aşırı hücrel serbest radikalleri temizler. Glikoz ve lipitlerin metabolik homeostazının sürdürülmesi ve restorasyonu için aktive edilmiş protein kinaz (AMPK) yollarını yükseltir. Ek olarak, CGA nöroreseptörleri ve iyon kanallarını hedef alarak nöromodülasyon işlevleri gösterir (Nguyen vd., 2024).

Diğer bir major bileşik olan kinik asit'in (sikloheksan karboksilik asit yapıda) günümüzde, *in vitro* ve *in vivo* farmakolojik çalışmalar, kinik asidin antioksidan, antidiyabetik, antikanser aktivite, antimikrobiyal, antiviral, yaşlanma, koruyucu, anti-nosiseptif ve analjezik etkiler gibi çeşitli biyolojik aktiviteler sergilediğini göstermiştir. Gerçekten de, QA, bu molekülün ribozomların işlevlerini ve aminoasil-tRNA sentezini modüle etmesi, gliserofosfolipidlerin ve yağ asitlerinin seviyelerini değiştirmesi ve oksidatif fosforilasyon yolunu bozarak membran akışkanlığına müdahale etmesiyle açıklanabilecek önemli bir antibakteriyel etkiye sahiptir (Benali vd., 2022). Lu vd. (2021) kinik asit'in klinik dirençli *P. aeruginosa*'ya karşı potansiyel bir antibiyofilm ajanı olduğunu bildirmişlerdir.

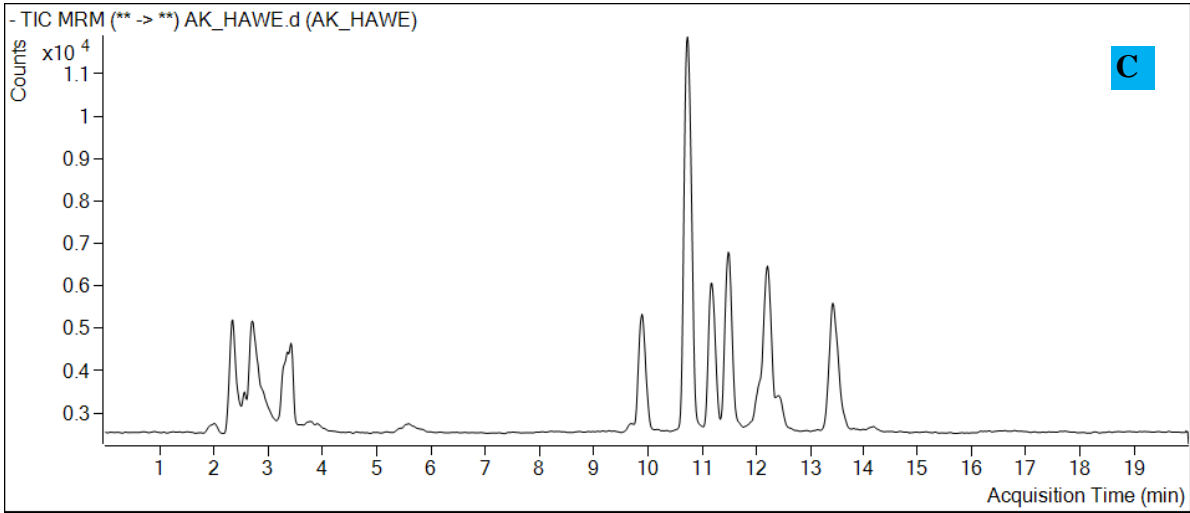
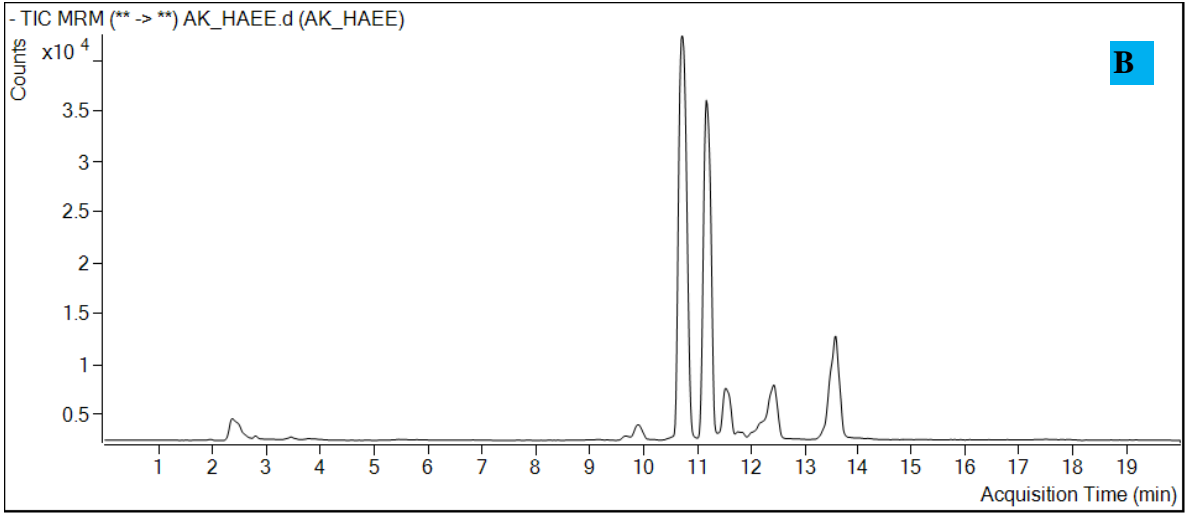
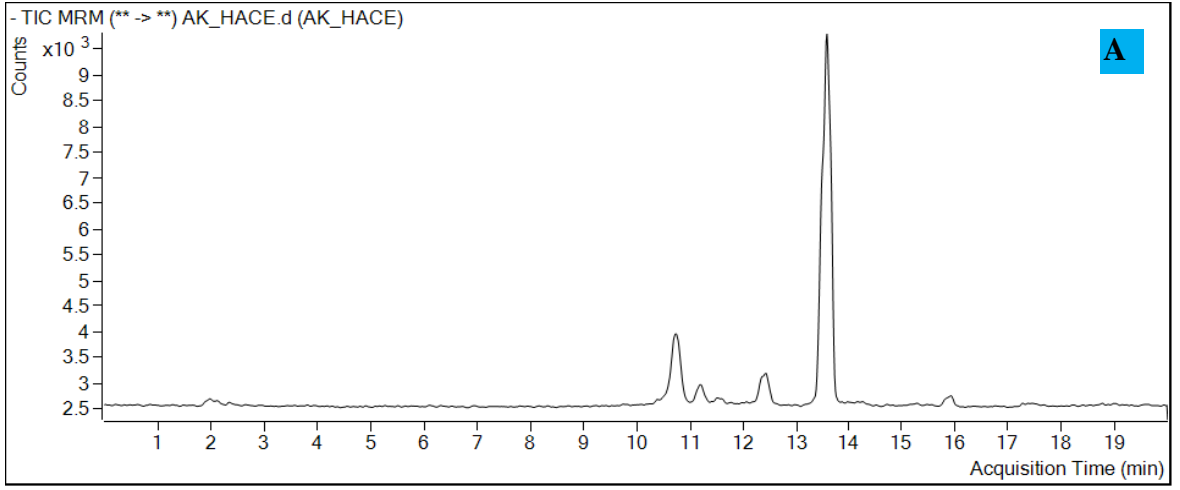
Hesperidin ise antioksidasyon, anti-inflamasyon, antibakteriyel, anti-virüs, anti-alerji, anti-kanser, kalp koruması ve nöro-koruma biyolojik aktivitelerine sahip bir tür flavonoiddir. Giderek daha fazla çalışma, hesperidin'in merkezi sinir sistemi (CNS) hastalığındaki terapötik olasılığına dikkat çekmeye başlamıştır (Ma vd., 2024). Park vd. (2019) aktardığına göre SD sıçanlarında akut renal iskemi-reperfüzyon (I/R) hasarını tedavi etmek için HSD (hesperidin) kullandı. Sonuçlar, HSD tedavi grubunda katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GPx) ekspresyon düzeylerinin tedavi edilmeyen gruptakilerden önemli ölçüde daha yüksek olduğunu gösterdi ve bu da HSD'nin antioksidan kapasitesini yansıtıyor. Bazı çalışmalar, HSD'nin antioksidan aktivitesinin yalnızca serbest radikal temizleme aktivitesiyle sınırlı olmadığını, aynı zamanda ERK/Nrf 2 sinyal yoluyla antioksidan hücrelerin savunmasını da artırdığını göstermiştir.

Açıkça görülmektedir ki *H. aureus* bitkisinin farklı ekstraktlarının her biri eşsiz biyolojik aktivitelere sahip fitokimyasallar içermektedir. Bitkilerin terapötik etki göstermelerinin en büyük sebebi içerdiği fitokimyasallardan ileri gelmekle beraber

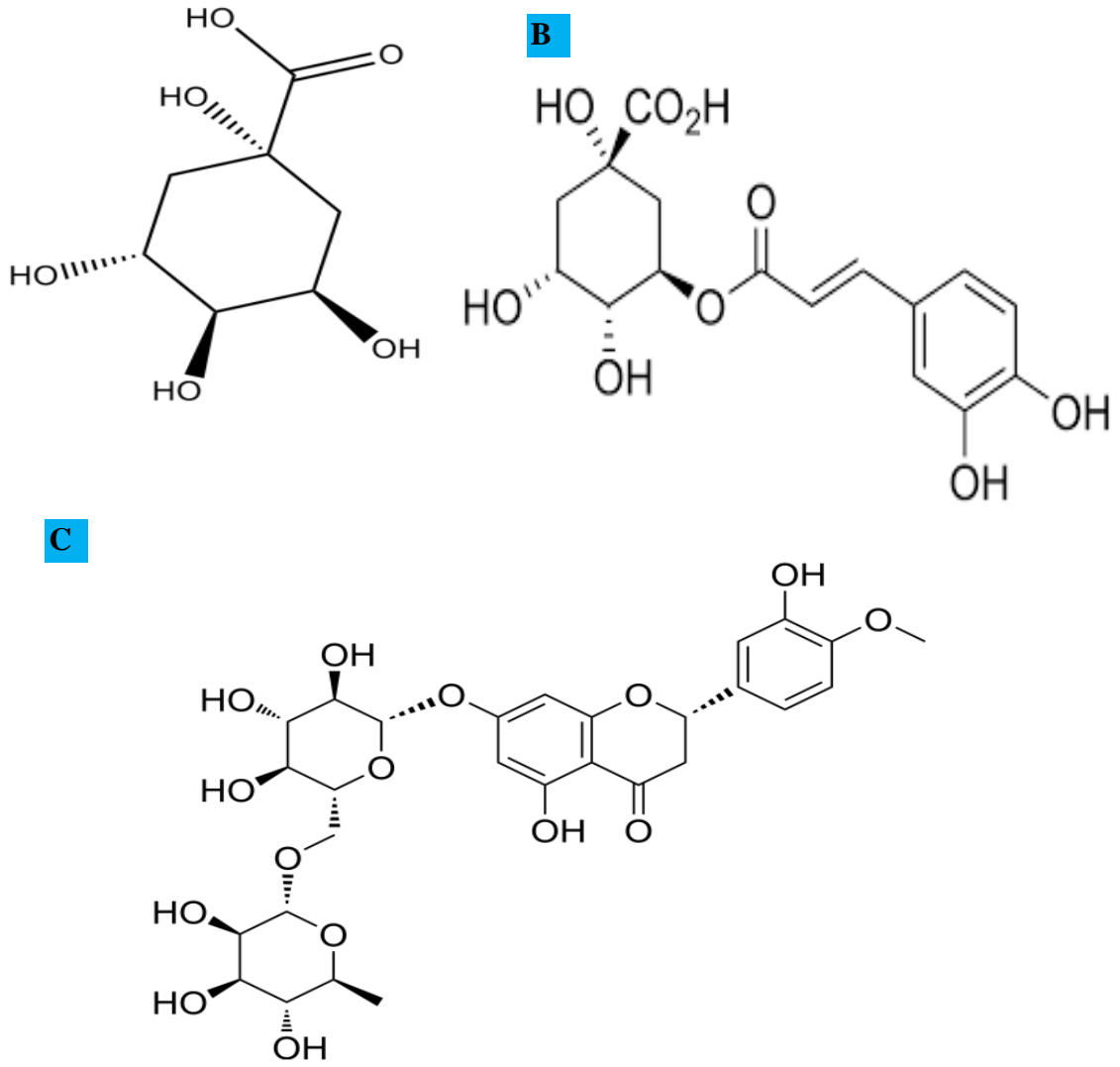
birlikte sinerjistik bir etki ile bu aktiviteleri gerçekleştirme yeteneği sergiledikleri söylenebilir.



**şekil 4.5.** *H. aureus* türünün farklı ekstraktlarında tanımlanan fitokimyasal sınıfların dağılım yüzdesinin 3D pasta grafiği



**Şekil 4.6.** *H. aureus* türünün farklı ekstraktlarının LC-MS/MS kromatogramları, **A**-HACE'ye ait kromatogram, **B**- HAEE'ye ait kromatogram, **C**-HAWE'ye ait kromatogram



Şekil 4.7. *H. aureus* türünün farklı ekstrelerinde en çok bulunan bileşikler, A- kinik asit, B- klorojenik asit, C- hesperidin

#### 4.6. Korelasyon ve Kemometrik Analiz

*H. aureus* türünün farklı ekstraktlarının fitokimyasal içeriklerinin ve biyolojik aktiviteleri (enzim inhibisyon, TPC, TFC içeriği ve antioksidan yetenekleri) korelasyon matrisi ile üçgen ısı haritası Şekil 4.8.'de, PCA diyagramları Şekil 4.9.'da hiyerarşik ilişkileri, kümelemeyi temel alan HCA ile Şekil 4.10.'da hem görsel olarak hem de sayısal olarak derinlemesine incelendi. Çizelge 4.8. incelendiğinde, pozitif korelasyonlar kırmızı ile gösterilirken, negatif korelasyonlar mavi renk ile gösterilmektedir ve renk yoğunluğu katsayıların korelasyon gücünü göstermektedir.

Korelasyon matrisi analizi, değişkenler arasındaki ilişkileri incelemek için kullanılan bir yöntemdir. Pearson korelasyon katsayısı ( $r$ ), iki sürekli değişken arasındaki doğrusal ilişkinin derecesini ölçer ve -1 ile +1 arasında bir değer verir. +1 değeri mükemmel bir pozitif doğrusal ilişkiyi, -1 mükemmel bir negatif doğrusal ilişkiyi ve 0 değeri doğrusal bir ilişkinin olmadığını gösterir. Pearson korelasyonu, her iki değişkenin standart sapmalarını ve ortalamalarını içeren bir formül kullanılarak hesaplanır. Sonuçlar bir korelasyon matrisi biçiminde görselleştirilir. Bu analiz, birden fazla değişken arasındaki ilişkileri anlamak için etkili bir yöntemdir ve doğrusal ilişkiler için güçlü bir araç olarak kabul edilir (Pearson, 1900; Larson ve Farber, 2014). Çizelge 4.8. irdelendiğinde anti-hyaluronidaz aktivite ile gallik asit ( $r=0.87$ ), kafeik asit ( $r=0.97$ ), vanilik asit ( $r=0.98$ ), sinapik asit ( $r=0.97$ ), kersetin ( $r=0.86$ ), AChE ( $r=0.99$ ) ve BChE ( $r=0.87$ ) çok güçlü pozitif korelasyonlar, ferulik asit ile orta düzeyde ( $r=0.68$ ), CUPRAC ( $r=0.67$ ) ile orta düzeyde pozitif bir korelasyon olduğu tespit edildi. Anti-elastaz aktivite hiçbir ekstraktta aktivite vermediğinden diğer değişkenlerle bir korelasyon oluşturamadı. BChE aktivite ile kafeik asit ( $r=0.73$ ), vanilik asit ( $r=0.74$ ), sinapik asit ( $r=0.73$ ) güçlü pozitif bir korelasyon AChE ( $r=0.79$ ) gösterirken, CUPRAC ( $r=0.95$ ) ile çok güçlü pozitif bir korelasyon, gallik asit ( $r=0.5$ ), kersetin ( $r=0.5$ ) ile orta düzeyde pozitif bir korelasyon olduğu tespit edildi. AChE aktivite ile gallik asit ( $r=0.93$ ), kersetin ( $r=0.93$ ) çok güçlü pozitif bir korelasyon, kafeik asit ( $r=1$ ), vanilik asit ( $r=1$ ), sinapik asit ( $r=1$ ) ile pozitif yönde tam bir korelasyon, ferulik asit ( $r=0.79$ ) ile güçlü pozitif bir korelasyon ve CUPRAC ( $r=0.55$ ) ile orta düzeyde pozitif bir korelasyon içinde olduğu belirlendi. CUPRAC aktivite ile DPPH ( $r=0.66$ ) ve ABTS ( $r=0.62$ ) arasında orta derecede pozitif bir korelasyon olduğu saptandı. ABTS aktivite ile vanilin ( $r=0.48$ ) ve TPC ( $r=0.32$ ) arasında nispeten düşük pozitif bir korelasyon tespit edildi. DPPH aktivite ile vanilin ( $r=0.43$ ) ve TFC ( $r=0.27$ ) arasında nispeten düşük pozitif bir korelasyon tespit edildi. TFC ile sirinjik asit ( $r=0.57$ ), hesperidin ( $r=0.57$ ), taksifolin ( $r=0.57$ ) arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyon, vanilin ( $r=0.99$ ) ile çok güçlü pozitif bir korelasyon tespit edildi. TPC ile kinik asit ( $r=0.46$ ), nispeten düşük bir korelasyon, fumarik asit ( $r=0.68$ ) orta derecede pozitif bir korelasyon, klorojenik asit ( $r=0.98$ ) ile çok güçlü pozitif bir korelasyon, sirinjik asit ( $r=1$ ) ve hesperidin ( $r=1$ ), taksifolin ( $r=1$ ) ile tam bir korelasyon, izorhamnetin ( $r=0.73$ ) ile arasında güçlü pozitif bir korelasyon gösterdiği tespit edildi. İzorhamnetin ile klorojenik ( $r=0.56$ ), sirinjik asit ( $r=0.69$ ), hesperidin ( $r=0.69$ ) taksifolin ( $r=0.69$ ) orta dereceli pozitif bir korelasyon, vanilin ( $r=0.95$ ) çok yüksek bir korelasyon tespit edildi. Kersetin ile gallik asit ( $r=1$ ) tam pozitif bir

korelasyon, kinik asit ( $r=0.72$ ), *p*-kumarik asit ( $r=0.74$ ) ile güçlü pozitif bir korelasyon, 4-OH-benzoik asit ( $r=0.89$ ), kafeik asit ( $r=0.96$ ), vanilik asit ( $r=0.95$ ), ferulik asit ( $r=0.96$ ), sinapik asit ( $r=0.96$ ) çok güçlü pozitif bir korelasyon elde edildi. Sinapik asit ile kinik asit ( $r=0.49$ ) nispeten düşük pozitif bir korelasyon, gallik asit ( $r=0.96$ ), ferulik asit ( $r=0.84$ ) çok güçlü bir korelasyon, 4-OH-benzoik asit ( $r=0.72$ ) güçlü pozitif bir korelasyon, kafeik ( $r=1$ ), vanilik asit ( $r=1$ ) arasında tam pozitif bir korelasyon, *p*-kumarik asit ( $r=0.51$ ) ile orta düzeyde pozitif bir korelasyon belirlendi. Vanilin ile sirinjik asit ( $r=0.41$ ), hesperidin ( $r=0.41$ ) taksifolin ( $r=0.42$ ) orta dereceli pozitif bir korelasyon tespit edildi. Ferulik asit ile kinik asit ( $r=0.88$ ), gallik asit ( $r=0.96$ ), 4-OH-benzoik asit ( $r=0.98$ ), kafeik asit ( $r=0.84$ ), vanilik asit ( $r=0.84$ ), *p*-kumarik asit ( $r=0.89$ ) arasında çok güçlü pozitif bir korelasyon, fumarik asit ( $r=0.73$ ) ile güçlü bir korelasyon belirlendi. Taksifolin ile kinik asit ( $r=0.51$ ) orta dereceli pozitif bir korelasyon, fumarik asit ( $r=0.72$ ) güçlü pozitif bir korelasyon, klorojenik asit ( $r=0.99$ ) ile çok güçlü pozitif bir korelasyon, hesperidin ( $r=1$ ) ve *p*-kumarik asit ( $r=1$ ) ile pozitif tam bir korelasyon tespit edildi. *p*-kumarik asit ile kinik asit ( $r=1$ ) tam pozitif bir korelasyon, fumarik asit ( $r=0.96$ ) ve 4-OH-benzoik asit ( $r=0.96$ ) çok güçlü pozitif bir korelasyon, gallik asit ile güçlü bir korelasyon ( $r=0.74$ ), klorojenik asit ( $r=0.62$ ), kafeik asit ( $r=0.51$ ), vanilik asit ( $r=0.5$ ) ile orta düzeyde pozitif bir korelasyon, sirinjik asit ( $r=0.49$ ), hesperidin ( $r=0.49$ ) ile nispeten düşük pozitif bir korelasyon tespit edildi. Hesperidin ile kinik asit ( $r=0.51$ ) arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyon, fumarik asit ( $r=0.72$ ) güçlü pozitif bir korelasyon, klorojenik asit ( $r=0.99$ ) ile çok güçlü pozitif bir korelasyon, sirinjik asit ( $r=1$ ) ile tam pozitif bir korelasyon tespit edildi. Sirinjik asit ile kinik asit ( $r=0.51$ ) arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyon, fumarik asit ( $r=0.72$ ) güçlü pozitif bir korelasyon, klorojenik asit ( $r=0.99$ ) ile çok güçlü pozitif bir korelasyon tespit edildi. Vanilik asit ile kinik asit ( $r=0.48$ ) arasında nispeten zayıf pozitif bir korelasyon, gallik asit ( $r=0.95$ ) ile çok güçlü pozitif bir korelasyon, 4-OH-benzoik asit ( $r=0.72$ ) ile güçlü bir korelasyon, kafeik asit ( $r=1$ ) arasında tam bir pozitif korelasyon tespit edildi. Kafeik asit ile kinik asit ( $r=0.49$ ) arasında nispeten zayıf pozitif bir korelasyon, gallik asit ( $r=0.96$ ) ile çok güçlü pozitif bir korelasyon, 4-OH-benzoik asit ( $r=0.72$ ) ile güçlü bir korelasyon tespit edildi. 4-OH-hidroksibenzoik asit ile kinik asit ( $r=0.96$ ), fumarik asit ( $r=0.84$ ), gallik asit ( $r=0.89$ ) arasında çok güçlü pozitif bir korelasyon tespit edildi. Klorojenik asit ile kinik asit ( $r=0.64$ ) arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyon, gallik asit ( $r=0.82$ ) ile çok güçlü pozitif bir korelasyon tespit edildi. Fumarik asit ile kinik asit ( $r=0.96$ ) arasında çok güçlü pozitif bir korelasyon tespit edildi. Bu pozitif korelasyonlar,

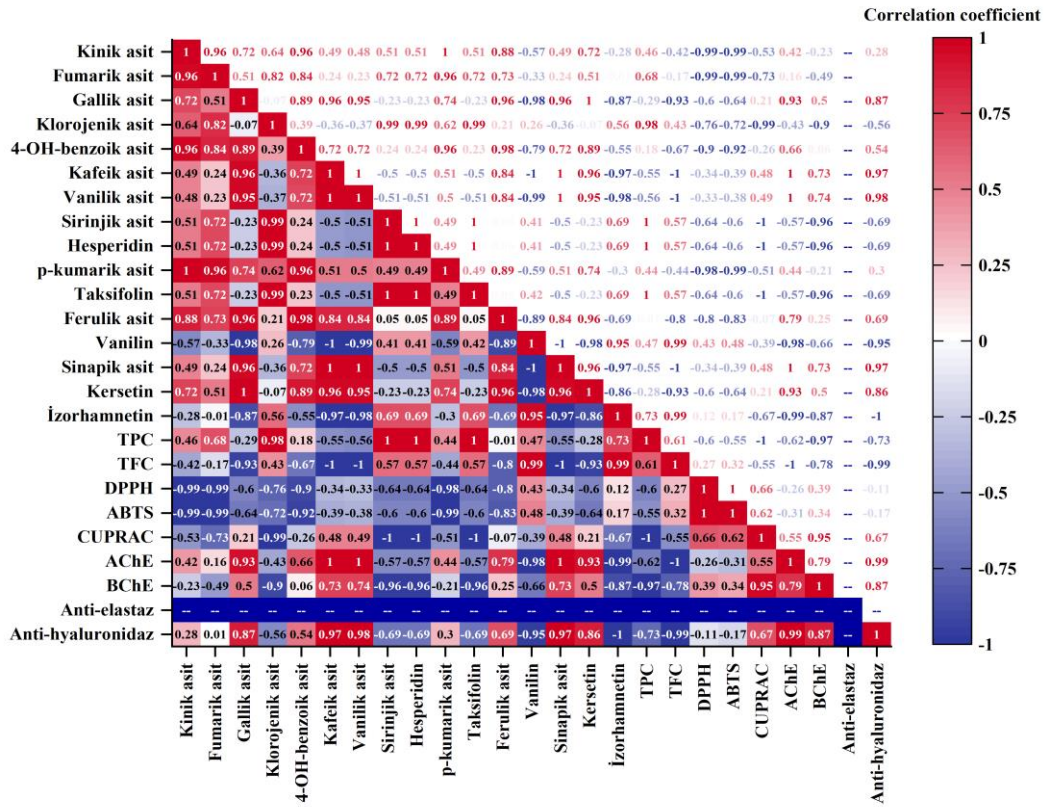
fenolik bileşik biyosentezinde yer alan birbirine bağlı biyokimyasal yollarla açıklanabilir (Gheibi vd., 2025). Antioksidan aktiviteler ile söz konusu bileşikler arasındaki önemli pozitif korelasyonlar, redoks özellikleriyle serbest radikalleri nötralize etme yetenekleriyle bilinen flavonoidlerin ve fenoliklerin iyi bilinen antioksidan özellikleriyle ilişkilidir. Özellikle, hidroksil (-OH) gruplarıyla flavonoidler, elektron bağışlayarak güçlü radikal temizleme aktivitesi sergiler ve böylece oksidatif hasarı azaltır (Kumar vd., 2014; Glevitzky vd., 2019; Gheibi vd., 2025). Araştırmalar, antioksidan aktivite ile bitki özlerindeki toplam fenolik ve flavonoid içeriği arasında pozitif bir korelasyonu sürekli olarak desteklemektedir (Gheibi vd., 2025). Bu, fenolik bileşiklerin hem bitkilerde hem de potansiyel sağlık uygulamalarında antioksidan savunmalarını arttırmadaki ayrılmaz rolünü vurgulamaktadır (Gheibi vd., 2025).

Benzer şekilde enzim inhibisyon aktiviteleri ile yüksek korelasyonlar gösteren bileşiklerin arasında da enzim yollarında inhibitör olarak görev aldıklarını göstermektedir. Rehman Shah vd. (2021) *H. insanus* türünün ham metanol ekstraktının ve özel fraksiyonlarının yüzde antioksidan (DPPH, ABTS ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) giderim ve anti-diyabetik davranışı ile toplam fenolik içeriği arasındaki korelasyon analiz etmişlerdir (Pearson, iki kuyruklu *P* değeri) ve tüm durumlarda önemsiz olduğu ortaya çıktığını bildirmişlerdir ( $P>0.05$ ). Moshari-Nasirkandi vd. (2023) Lamiaceae ailesindeki 20 fitokimyasal özelliklerini ve antioksidan aktivitelerinin birbirleriyle olan ilişkisini araştırmak için Pearson korelasyon katsayısı matrisinin ısı haritası kullanmışlardır. En güçlü pozitif korelasyon hiperozid ve luteolin flavonoidleri arasında gözlemlendiğini rapor etmişlerdir ( $r = 0.98$ ). Bunu TTC ve FRAP ( $r = 0.89$ ), TFC ve DPPH ( $r = 0.76$ ) ve klorojenik asit ve kafeik asit ( $r = 0.77$ ) izlediğini bildirmişlerdir. Ayrıca, TPC, FRAP testiyle belirlenen antioksidan aktivite ile yoğun bir pozitif korelasyon gösterdiğini vurgulamışlardır ( $r = 0.71$ ). Bu nedenle, analizlerinden TTC ve TFC'nin örneklerin gözlemlenen antioksidan aktivitelerine ana katkıda bulunanlar olduğunun açıkça ortaya çıktığı sonucuna varmışlardır. Bu sonuçlar ayrıca literatürdeki mevcut çalışmalarla da uyuşmakta olup antioksidan özellikler ve fenolik bileşikler arasında güçlü bir pozitif ilişki olduğunu aktarmışlardır (Piluzza ve Bullitta, 2011). Avrupa genelinde 11 *Salvia* türünü içeren bir çalışma da TPC ile temizleyici kapasite arasında güçlü bir pozitif korelasyon olduğunu ortaya koyduğunu aktarmışlardır (Zupko vd., 2001). Çok sayıda araştırma, antioksidan özellikler ve polifenolik bileşikler arasında tutarlı bir şekilde önemli bir korelasyon olduğunu bildirdiğini aktarmışlardır (Weremczuk-Jeżyna vd., 2003; Grzegorzcyk-Karolak vd., 2015). Birçok rapor, bitkilerin antioksidan kapasitesi

ile flavonoidler, antosiyaninler, fenolik asitler ve tanenler gibi fenolik bileşen içerikleri arasındaki bağlantıyı vurgulamaktadır (Moshari-Nasirkandi vd.,2023). Gheibi vd. (2025) 56 *Phlomis* popülasyonunun, kimyasal bileşimler, antioksidan aktivite, UHPLC-HRMS profillemesi ve fotosentetik pigment içeriği dahil olmak üzere 48 temel özellik kullanılarak ısı haritası ile korelasyon analizini gerçekleştirmişlerdir. Elde ettikleri sonuçlara göre, tür kimliğinin, bu popülasyonları fitokimyasal özelliklere göre ayırt etmede çevresel faktörlerden daha önemli bir rol oynadığını göstermekte olduğunu belirlemişlerdir. Farajpour vd. (2024) Üç *Achillea* (*Achillea wilhelmsii* C. Koch, *Achillea vermicularis* Trin., ve *Achillea tenuifolia* Lam.). türünün yirmi beş popülasyonunun fitokimyasal bileşimin ve antioksidan özelliklerin çok değişkenli analizini gerçekleştirmişler ve elde ettikleri uçucu yağların korelasyonlarını ısı haritası ile görselleştirip ve aralarındaki ilişkiyi analiz etmişlerdir. Bu korelasyon katsayılarının, uçucu yağ bileşenleri arasındaki ilişkilere dair fikir verdiğini ve farklı *Achillea* tür örneklerinin bileşimini ve özelliklerini anlamak için kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Mustafa vd. (2025) *Heliotropium europaeum* L.'nin kemoçeşitliliğinin, antioksidan ve enzim inhibitör potansiyelinin haritalanması ve *in silico* çalışmalarını gerçekleştirdikleri çalışmalarında TPC, TFC değerleriyle test ettikleri biyolojik aktivite deneylerinin arasındaki ilişkiyi Pearson korelasyon analizini kullanarak araştırmışlardır. Antioksidan özellikler metal şelatlama etkisi hariç, toplam fenolik/flavonoid içeriğiyle güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Korelasyon değerlerine göre ( $R > 0.8$ ), özellikle flavonoidler indirgeyici güç testlerinde (CUPRAC ve FRAP) önemli oyuncular olduklarını tespit etmişlerdir. Fenolik halkalardaki hidroksil gruplarının konumu ve sayısı antioksidan özelliklerini açıklayabileceğini önermişlerdir. Ancak, gözlemlenen metal şelatlama aktivitesi polisakkaritler veya peptitler dâhil olmak üzere fenolik olmayan şelatlayıcıların varlığıyla açıklanabileceklerini rapor etmişlerdir. Enzim inhibitör etkileriyle ilgili olarak, gözlemlenen AChE ve BChE inhibitör etkileri toplam biyoaktif bileşenlerle ilişkili bulunmamıştır. Bu anlamda, gözlemlenen etkiler alkaloidler gibi fenolik olmayan inhibitörlerin varlığıyla ilişkilendirilebileceğini tespit etmişlerdir. Ancak, glukozidaz ve tirozinazın inhibe edici etkisi toplam biyoaktif bileşiklerle orta derecede ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bunlara ilaveten, test edilen ekstraktlardaki bileşiklerin izolasyon sürecinin gerçekleştirilmesini ve enzim inhibitör etkilerinin ayrı ayrı değerlendirilmesini şiddetle tavsiye etmişlerdir. Sut vd. (2025) *Hypericum empetrifolium* Willd. ve *Hypericum lydiun* Boiss. türlerinin sağlık teşvik edici nutrasötikler olarak *in vitro in silico* ve kimyasal yaklaşımları birleştirerek

rollerinin değerlendirildiği bir çalışma yapmışlardır. Analiz ettikleri fitokimyasallar ile analiz ettikleri biyolojik aktivite ve deneyler arasındaki ilişkiyi ısıl harita vasıtasıyla Pearson korelasyonu kullanarak gerçekleştirmişlerdir.

Amjadi vd. (2025) *Silybum marianum* (L.) Gaertn. bitkisinin ekofizyolojik ve fitokimyasal içgörülerini, antioksidan aktivite ve silybin içeriğindeki coğrafi değişimleri araştırdıkları çalışmalarında ısıl harita kullanarak veriler arasındaki korelasyonu değerlendirmişlerdir ve sonuçlarının toplam fenolik içerik ( $P \leq 0.05$ ) ve flavonoid içerik ( $P \leq 0.01$ ) ile DPPH serbest radikal temizleme aktivitesi ( $IC_{50}$  değeri) arasında negatif doğrusal bir korelasyon olduğunu ortaya koymuşlardır. Korelasyon analizi  $IC_{50}$  ile toplam fenolik ( $r = -0,6$ ) ve flavonoid içerikleri ( $r = -0,73$ ) arasında negatif bir korelasyon olduğunu ortaya koymuşlardır.



**Şekil 4.8.** *H. aureus* türünün farklı ekstrelerinin içerdikleri fitokimyasal içeriklerin ve biyolojik aktivitelerin korelasyon matrisi ile üçgen ısı haritası. Pozitif ve negatif korelasyonlar sırasıyla kırmızı ve mavi renklerle gösterilmiştir. Renk yoğunluğu korelasyon katsayılarıyla orantılıdır.

Çizelge 4.9.'da, çoklu değişkenlerin PCA analizi görülmektedir. Temel bileşen analizi (PCA), çok sayıda birbiriyle ilişkili değişkene sahip veri kümelerinin

boyutluluğunu azaltmak, varyasyonun temel kaynaklarının görselleştirilmesini ve önemli kalıpların tanımlanmasını basitleştirmek için metabolomikte yaygın olarak kullanılan bir istatistiksel yöntemdir (Saccenti vd., 2013; Iaccarino vd., 2019; Gheibi vd., 2025). PCA bunu, orijinal ilişkili değişkenleri, temel bileşenler (PC'ler) olarak bilinen daha küçük bir ilişkisiz değişkenler kümesine dönüştürerek başarır. Bu PC'ler, bir koordinat sisteminde yeni eksenler oluşturur ve ilki en fazla varyansı yakalar, ardından ikincisi gelir ve bu şekilde devam eder. Sonuçlar genellikle iki grafikte gösterilir: örnekler arasındaki benzerlikleri veya farklılıkları gösteren "score plot: puan grafiği" ve bu farklılıklardan sorumlu değişkenleri ortaya çıkaran "loading plot: yükleme grafiği" (Laincer vd., 2016; Granato vd., 2018; Gheibi vd., 2025). Bu çalışmada, edinilen kapsamlı veri miktarından maksimum yararlı bilgiyi çıkarmak için PCA analizi gerçekleştirildi. Özellikle, polifenollerin göreceli bir kantifikasyonu gerçekleştirildi, çünkü bu yaklaşım, örnekleri karşılaştırarak işlev gören PCA aracılığıyla analiz edilen örnekler arasındaki benzerlikleri ve farklılıkları araştırmak için metabolomikte genellikle yeterli kabul edilir (Gheibi vd., 2025). Şekil 4.9.'da *H. aureus* türünün farklı ekstraktlarının fitokimyasal içeriğinin, antioksidan aktivite ve enzim inhibisyon aktivitelerinin PCA grafiği verildi. Bu grafiğe göre PC1 total varyasyonun (%100) %57.22'sini açıklarken, PC2 total varyasyonun (%100) %42.78'ini açıklayabilmiştir. Bu iki bileşen birlikte, kümülatif olarak varyasyonun %100'nü oluşturmaktadır ve bu da verilerdeki değişkenliğin tamamının bu iki boyut içinde etkili bir şekilde yakalanıp özetlenebileceğini ifade etmektedir. HAEE cluster 1'de (grup 1), HAWE cluster 2'de (grup 2), HACE cluster 4'te (grup 4) kümelendi. Özellikle HACE, daha az sayıda ve miktarlarda fitokimyasal içeriğiyle ve çoğu biyolojik aktivitede zayıf karakter göstermesi nedeniyle HAWE ve HAEE'den uzaklaşmıştır. HAWE, hem PC1 ile hemde PC2 ile pozitif korelasyon göstermiştir, HAEE, PC2 ile yüksek pozitif bir korelasyon, PC1 ile negatif bir korelasyon gösterdiği gözlemlenirken, HACE hem PC1 hem de PC2 ile negatif bir korelasyon göstermiştir. Yani HAEE ve HAWE hem PC1 hem de PC2'nin pozitif alanında yer almıştır ve özellikle HAEE daha yüksek miktarda fenolik ve flavonoid madde içerdiğinden TPC ve TFC ile yüksek korelasyon göstermiştir. Klorojenik asit, sirinjik asit, hesperidin, taksifolin, vanilin, izorhamnetin, TPC, TFC, DPPH, ABTS aktivite PC1 ile negatif korelasyon gösterirken, kinik asit, fumarik asit, gallik asit, 4-OH-benzoik asit, kafeik asit, vanilik asit, *p*-kumarik asit, ferulik asit, sinapik asit, kersetin, CUPRAC ve anti-hyaluronidaz aktivite PC1 ile pozitif korelasyon göstermiştir. Öte yandan, Vanilin, DPPH, ABTS, CUPRAC, AChE, BChE,

anti-hyaluronidaz aktivite PC2 ile negatif korelasyon gösterirken, kinik asit, fumarik asit, gallik asit, klorojenik asit, 4-OH-benzoik asit, kafeik asit, vanilik asit, sirinjik asit, hesperidin, *p*-kumarik asit, taksifolin, ferulik asit, sinapik asit, kersetin, izorhamnetin, TPC ve TFC PC2 ile pozitif korelasyon göstermiştir.

HACE, ABTS ve DPPH ile negatif alanda korelasyon göstermiştir. Elde edilen deney sonuçlarıyla uyumlu olarak (Çizelge 4.2.), HACE her iki antioksidan aktivite yöntemine göre aktivitesi zayıf bulunmuştur. Öte yandan ABTS ve DPPH aktiviteleri ile HAEE arasında arasındaki korelasyon negatif bulundu. Ancak HAEE hem ABTS hem de DPPH antioksidan yöntemlerinde en başarılı ekstrakt olarak belirlenmişti. Bunun nedeninin, DPPH ve ABTS testinin antioksidan aktivitesinin sonuçlarının IC<sub>50</sub> konsantrasyonunda daha düşük olduğunda daha etkili olduğunun bulunması olabilir. Benzer şekilde de HAEE ile CUPRAC, AChE ve BChE aktiviteleri arasındaki korelasyon negatif bulundu. Bunun nedeni benzer şekilde, HAEE'nin, CUPRAC, AChE ve BChE testinin antioksidan aktivitesinin sonuçlarının IC<sub>50</sub> konsantrasyonunda daha düşük olduğunda daha etkili olduğu bulunmasıdır. Bu anlamda HAEE'nin en başarılı ekstre olduğu yorumu yapılabilir. Bununla birlikte HAEE ile anti-hyaluronidaz aktivite arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur. Daha önce Şekil 4.9.' da görüldüğü üzere anti-hyaluronidaz aktivite ile TPC ( $r=-0.73$ ) ve TFC ( $r=-0.99$ ) arasında güçlü negatif bir korelasyon olduğu görülmektedir. Burada anti-hyaluronidaz aktivitenin total fenolik ve flavonoid içeriğinden ziyade ekstraktın içerdikleri fitokimyasalların tek başına ya da sinerjistik etkisinden kaynaklandığını söylemek mümkün görünmektedir. Öyle ki anti-hyaluronidaz aktivite, gallik asit ( $r=0.87$ ), kafeik asit ( $r=0.97$ ), vanilik asit ( $r=0.98$ ), ferulik asit ( $r=0.69$ ), kersetin ( $r=0.86$ ), sinapik asit ( $r=0.97$ ) ile çeşitli düzeylerde korelasyonlar göstermiştir. Öte yandan CUPRAC, AChE, BChE ve anti-hyaluronidaz aktivite arasında pozitif korelasyon görülmüştür. Anti-elastaz aktivite bütün ekstraktlarda başarısız olduğundan merkezde yer almıştır ve hiçbir bileşen ile korelasyon kuramamıştır. Benzer korelasyonlar Şekil 4. 9.'da da elde edilmiştir ve sonuçlar genel itibarıyla uyumludur. Biyolojik aktivite sonuçları değerlendirildiğinde, *H. aureus* bitkisini etanol ile ekstrakte etmenin terapötik açıdan değerli ve biyoaktif fitokimyasallara ulaşılabilmesi ve kozmetik, gıda ilaç gibi uygulamalı sektörlere hizmette kullanılabilmesi bakımından çözücü sistem olarak avantaj sağlayabilir.

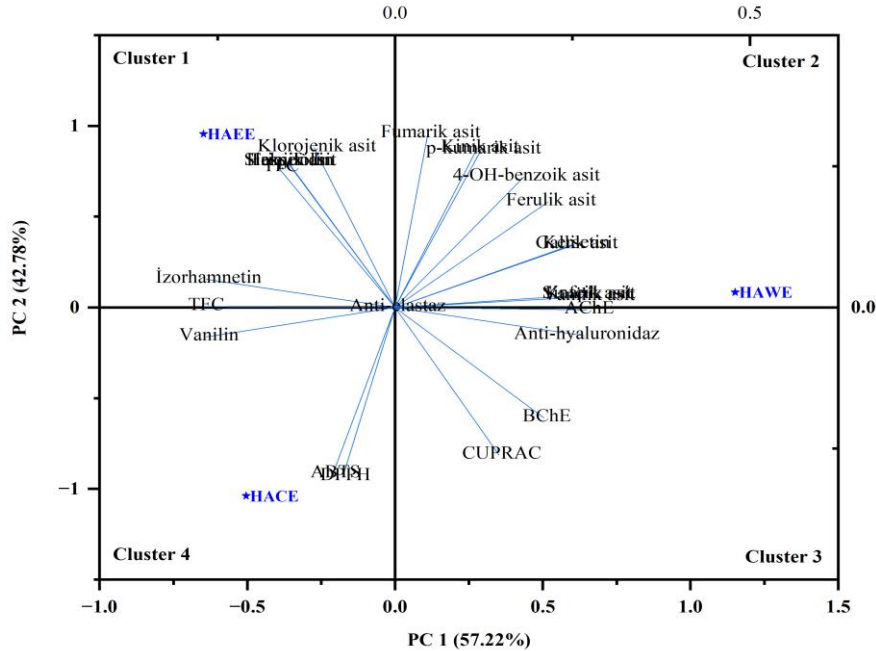
Mustafa vd. (2025) *Heliotropium europaeum* L.'nin kemoçeşitliliğinin, antioksidan ve enzim inhibitör potansiyelinin haritalanması ve silico çalışmalarını gerçekleştirdikleri çalışmalarında test edilen numuneler ile biyolojik aktivite analizleri

arasında temel bileşen analizini gerçekleştirmişlerdir. İki bileşen (PC1: %53 ve PC2: %33) toplam bileşenlerin %86'sını oluşturduğunu belirtmişlerdir. PCA diyagramına göre ekstraları üç gruba ayırarak *n*-hekzan ve su ekstralarının ayrı gruplara ayrıldığını bildirmişlerdir. Ancak etanol ve metanol ekstraları aynı gruba ait olduklarını vurgulamışlardır. Özellikle *n*-hekzan ekstresi flavonoid içermediğini ve su ekstresi gibi antioksidan testlerinde en zayıf etkiye sahip olduğunu, bu nedenle *n*-hekzan ve su ekstralarının etanol ve metanol ekstralarından çok uzakta konumlandığını rapor etmişlerdir. Ali-Geibi vd. (2025) 56 *Phlomis* popülasyonu, 48 anahtar özellik kullanılarak çoklu değişken analizi yaptıkları çalışmalarında 37 fitokimyasal bileşik elde ettiklerini ve bunların PCA analizi ile değerlendirdiklerini rapor etmişlerdir. Ek olarak, PCA, metabolomun çevresel faktörlere kıyasla türlerden nasıl farklı şekilde etkilendiğini daha iyi görselleştirmek için kullanıldıklarını, bunu araştırmak için, örnekleri hasat alanlarına göre beş gruba daha fazla kategorize ettiklerini bildirmişlerdir. Örnekler hasat alanlarına göre gruplandırıldığında, ayırımın daha az belirgin olduğunu, bunun da coğrafi konumun tür kimliğine kıyasla fitokimyasal varyasyon üzerinde daha az etkisi olduğunu bildirmişlerdir. Yaptıkları gözlemlerde, fitokimyasal içerik ve biyolojik aktiviteleri belirlemede türlere özgü özelliklerin çevresel etkilere göre baskınlığını vurgulayan diğer çalışmalarla tutarlı olduğunu vurgulamışlardır. Moshari-Nasirkandi (2023) Lamiaceae familyasından 20 türün fitokimyasal analiz, antioksidan aktivite ve HPLC profiline dayalı taramasını araştırdıkları çalışmada, fitokimyasal bileşikler ile biyolojik aktivitelerinin PCA analizini gerçekleştirmişlerdir. PCA'nın farklı türler arasındaki fitokimyasal bileşimler ve antioksidan kapasite arasındaki ilişkileri belirlemek ve bunları sınıflandırmak için gerçekleştirdiklerini rapor etmişlerdir. Açıklanan verilerin varyasyonu, ana bileşen 1 (PC1) ve ana bileşen 2 (PC2) için sırasıyla yaklaşık %29 ve %14'nü (toplam varyasyonun %43'ü) açıkladığını tespit etmişlerdir. PC1'in, antioksidan kapasite (FRAP ve DPPH analizleriyle), TTC ve TPC ile hiperozid ve luteolin flavonoidleriyle güçlü bir pozitif korelasyon gösterdiğini, PC2'nin, Lamiaceae familyasının türlerini antioksidan aktiviteye (DPPH analiziyle), gallik aside, klorojenik aside, rozmarinik aside göre sınıflandırdığını tespit etmişlerdir. Ayrıca PC2'nin *p*-kumarik asit ile güçlü bir negatif korelasyonu olduğunu vurgulamışlardır. Abdelnaby vd. (2023) ekstraksiyon çözücüsünün, organın ve habitatın *Eryngium campestre* L.'nin kimyasal profili ve biyolojik aktivitesi üzerindeki etkisinin çok değişkenli analizini gerçekleştirdikleri çalışmada PCA sonuçlarını inceleyerek, puan çizelgesi (score plot), farklı organ ve habitat örnekleriyle ilgili olarak, örneklerin

dört kümeye özdeş kümeleme desenleri gösterdiğini rapor etmişlerdir. PC 1 (%75.4 varyasyon) pozitif taraftaki habitat A örneklerini negatif taraftaki habitat B örneklerinden ayırmıştır. PC2 (%16.4 varyasyon veri kümesi içinde) pozitif taraftaki sürgün örneklerini negatif taraftaki kök örneklerinden ayırdığını tespit etmişlerdir. Ahmed vd. (2025) *Vitex agnus-castus* L. bitkisinin kısımlarının (yaprak, çiçek, gövde ve tohum) antioksidan aktivitesi, biyoaktif bileşikler, yağ asitleri ve mineral içerikleri üzerine etkisini araştırdıkları çalışmalarında *V. agnus-castus*'un farklı kısımlarının fenolik bileşikler, toplam karotenoid, toplam fenolik, toplam flavonoid miktarları ve antioksidan aktivite ile ilişkili temel bileşen analizi (PCA) gösterilmiştir. İlk iki PC sırasıyla toplam varyansın %41.630'unu ve %34.520'sini açıkladığını bildirmişlerdir. 3,4-dihidroksibenzoik asitte (0.957) PC1 ile yüksek pozitif bir korelasyon gözlemlenirken, rutin (-0.895) ve ferulik asit (-0.869) PC1 ile negatif korelasyona sahip olduğunu bulmuşlardır. Dahası, PC2 toplam fenolik (0.946) ve toplam flavonoid miktarlarıyla (0.966) tanımlandığını belirtmişlerdir. *V. agnus-castus*'un yaprağı ve çiçeği hem PC1 hem de PC2'nin pozitif alanında yer aldığını ve aynı alanda daha yüksek miktarda fenolik içerdiğini tespit etmişlerdir. Ayrıca, sapın PC1'in negatif bölgesinde ve PC2'nin pozitif bölgesinde yer aldığını ve ayrıca en yüksek rutin ve ferulik asit içeriklerinin belirlendiğini bulmuşlardır. Aouadi vd. (2024) *Solanum nigrum* Linn.'in kimyasal bileşimi, antioksidan kapasitesi ve eritrosit koruması üzerindeki etkisi üzerine yaptıkları çalışmada, PCA analizini, elde ettikleri her dokuz ekstre için hesaplanan çeşitli kimyasal bileşenlerin toplam içeriği ile DPPH ve FRAP'ın antioksidan aktivitesi arasındaki bağlantıyı daha derinlemesine anlamak için kullanmışlardır. Analizde, tüm kimyasal bileşikler ile DPPH testinin sonuçları arasındaki korelasyon negatif bulundu. Bunun nedeni, DPPH testinin antioksidan aktivitesinin sonuçlarının, IC<sub>50</sub> konsantrasyonu daha düşük olduğunda daha etkili olduğu bulunması olduğunu rapor etmişlerdir. Bu sonuç tez kapsamında elde edilen sonuç ile benzer bulunmuştur. Amjadi vd. (2025) *Silybum marianum* (L.) Gaertn. bitkisi ile ilgili yaptıkları çalışmada verilerini PCA diyagramında incelemişlerdir. İlginç bir şekilde, DPPH IC<sub>50</sub> değerine göre antioksidan aktivite ile fenol ve flavonoid içerikleri arasında negatif bir korelasyon da PCA biplot tarafından tespit edilmiştir. Widodo vd. (2019) karaciğer hastalıkları için kullanılan seçilmiş tıbbi bitkilerin antioksidan aktivitesi, toplam fenolik ve flavonoid içerikleri ve kemometri ile sınıflandırılması ile ilgili yaptıkları çalışmada fenolik bileşikler, FRAP ve TEAC ile pozitif, DPPH'nin IC<sub>50</sub> değeri ile negatif korelasyona işaret ettiğini bildirmişlerdir.

Fenolikler ve IC<sub>50</sub> arasındaki negatif korelasyon, fenolik içerik ile antiradikal temizleme aktiviteleri arasındaki pozitif korelasyonu gösterdiğini rapor etmişlerdir. Bu, fenolik bileşiklerin tüm antioksidan aktivitelere doğru önemli ölçüde etki ettiğini gösterdiğini ifade etmişlerdir. Ek olarak, flavonoid bileşikler antioksidan aktivitelere önemli ölçüde katkıda bulunmadığını da eklemiştir.

Elde edilen PCA diyagramı bileşenlerin görselleştirilmesini kolaylaştırır ve böylece veri setinin karmaşıklığını daha anlaşılır hale getirir. Değişkenler biplotta vektörler olarak gösterilir ve her vektörün uzunluğu, analizde açıklanan varyansa ilgili değişkenin katkısını gösterir. Vektörler arasındaki açı, değişkenler arasındaki korelasyonu gösterir; küçük açılar pozitif bir korelasyonu gösterirken, daha büyük açılar negatif bir korelasyonu gösterir. Gözlemler noktalar olarak gösterilir ve noktaların yakınlığı özelliklerde benzerliği gösterirken, daha büyük mesafeler farklılıkları gösterir (Sümbül vd., 2025). Ek olarak vurgulamak gerekir ki, PCA, metabolomun ekstre tiplerine göre nasıl farklı şekilde etkilendiğini daha iyi görselleştirmek için kullanıldı. Bu gözlemler, fitokimyasal içeriğin biyolojik aktiviteleri belirlemede baskınlığını vurgulayan diğer çalışmalarla tutarlıdır (Moshari-Nasirkandi vd., 2023 Mustafa vd., 2025).



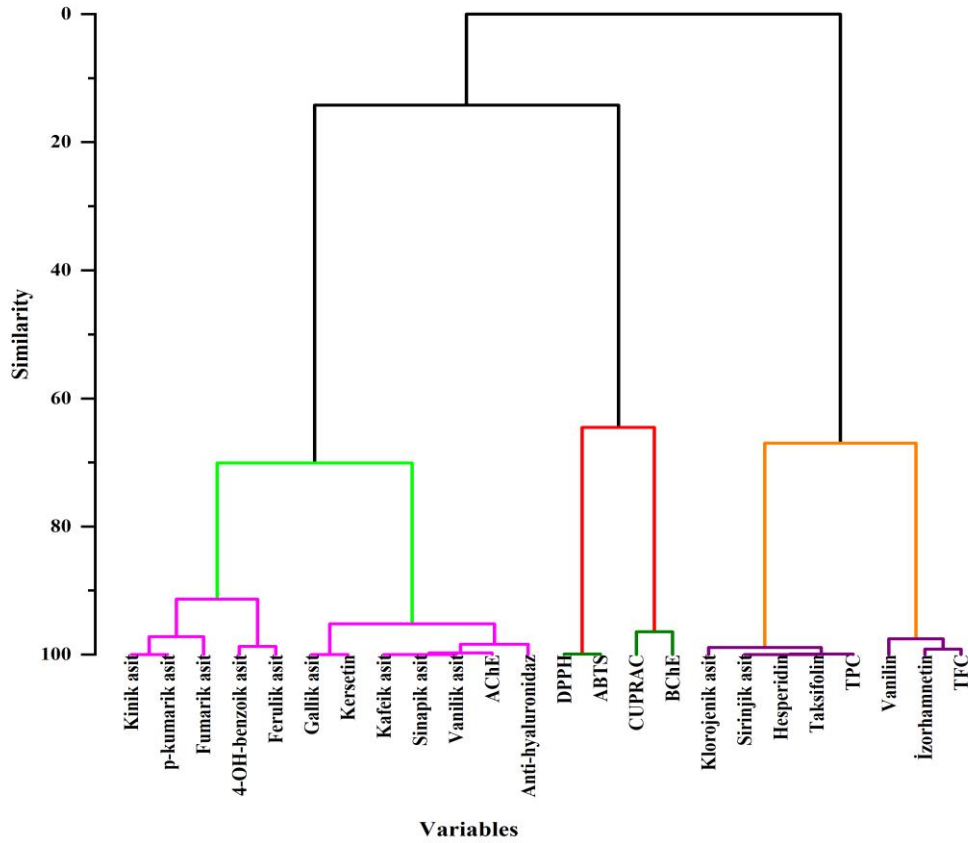
**Şekil 4.9.** *H. aureus* türünün farklı ekstralarının fitokimyasal içerikler, antioksidan aktivite yeteneklerin ve enzim inhibisyon aktivitelerinin biplot (score plot+loading plot) PCA diyagramı

Şekil 4.10’da *H. aureus* türünün farklı ekstraktlarının fitokimyasal içeriğinin ve biyolojik aktivitelerinin HCA diyagramı verildi. Diyagrama göre değişkenlerin genel olarak 2 ayrı grupta kümelenmiş gruplara ayrılmış olduklarını görülmektedir. Ardından alt 5 gruba dallandıkları görülmektedir. 1. grupta kinik asit, *p*-kumarik asit, fumarik asit, 4-OH-benzoik asit, ferulik asit kümelenmiştir. 2. grupta gallik, kersetin, kafeik asit, sinapik asit, vanilik asit, AChE, anti-hyaluronidaz kümelenmiştir. 3. alt grupta ise DPPH, ABTS (aynı noktadan dallanmışlardır), CUPRAC, BChE (aynı noktadan dallanmışlardır) aktiviteleri kümelenmiştir. 4. Grupta klorojenik asit, sirinjik asit, hesperidin, taksifolin ve TPC, 5.grupta vanilin, izorhamnetin ve TFC kümelenmiştir. HCA diyagramında elde edilen sonuçlara göre birbirleriyle korelasyonu olan değişkenlerin birlikte kümelenmiş olduğunu göstermektedir. HCA diyagramında elde edilen sonuçlar Şekil 4.8’de verilen ısı harita verileriyle çoğu zaman örtüşmektedir, sözelimi AChE ve anti-hyaluronidaz aktiviteler birlikte kümelenmiş oldukları fitokimyasallarla yüksek korelasyon göstermiştir. Bu durum bu bileşiklerin sözkonusu rahatsızlıkların giderilmesinde kullanılabilir aktif moleküller olabileceği fikrini ortaya çıkarmaktadır.

Moshari-Nasirkandi (2023) Lamiaceae familyasına ait araştırılan 20 türün sınıflandırılması, Öklid mesafesi ve Ward yöntemi kullanılarak, 17 ana özellik (fitokimyasal bileşenler ve antioksidan kapasite dâhil) dikkate alınarak HCA ile gerçekleştirmişlerdir. HCA’ya dayanarak, Lamiaceae familyasındaki türler üç ayrı gruba ayırmışlardır. Birinci grup, yüksek TPC, TFC, TTC, AAC, antioksidan kapasite (FRAP ve DPPH analizleri ile ölçülmüştür) ve çeşitli bireysel fenolik bileşenler ile karakterize edilen *Salvia* türlerinden (*Salvia officinalis* L., *Salvia multicaulis* Vahl, *Salvia macrochlamys* Boiss. & Kotschy, *Salvia candidissima* Vahl, *Salvia nemorosa* L.) oluşuyordu. İkinci grup ise, nispeten düşük fenolik ve antioksidan kapasite içeriği gösteren *Nepeta saccharata* Bunge, *Scutellaria albida* L., *Nepeta* sp. ve *Lamium album* Desf. türlerini içeriyordu. Üçüncü grubun, yüksek düzeyde spesifik fenolik bileşiklerle birlikte orta düzeyde fitokimyasal ve antioksidan kapasite gösteren türlerin çoğunu kapsadığını rapor etmişlerdir. Benzer şekilde antioksidan aktiviteler ve ilişkili oldukları düşünülen fitokimyasallar aynı dalda kümelenmişlerdir. Selim vd. (2023) ekstraksiyon çözücüsünün, organın ve habitatın *Eryngium campestre* L.’nin kimyasal profili ve biyolojik aktivitesi üzerindeki etkisinin çok değişkenli analizini gerçekleştirdikleri çalışmada test edilen örneklerin gruplama eğilimlerini incelemek için, keşifsel çok değişkenli veri analizi yaklaşımı olarak hiyerarşik kümeleme analizi (HCA)

uygulamışlardır. Dikamu vd. (2025) GC-MS kullanılarak fitokimyasal bileşenlerin analizi, *Maerua oblongifolia* (Forssk.) A. Rich. kök kabuğu ekstralarının antioksidan ve antibakteriyel aktivitelerinin değerlendirdikleri çalışmada elde ettikleri HCA diyagramında DPPH, FRAP, fenol ve flavonoid'leri aynı grupta kümelendiklerini, tannin'in ise farklı bir dalda kümelendiğini bildirmişlerdir.

PCA sonuçlarıyla uyumlu olarak, dendrogramdan, örneklerin iki ana kümeye kümelendiği, sürgünlerin kök örneklerinden belirgin şekilde ayırt edildiği çıkarılabileceklerini bildirmişlerdir. Her küme, farklı coğrafi kökenlere sahip örnekleri temsil eden iki alt kümeye daha fazla bölündüğünü rapor etmişlerdir.



Şekil 4.10. *H. aureus* türünün farklı ekstralarının fitokimyasal içerikler, antioksidan aktivite yeteneklerin ve enzim inhibisyon aktivitelerinin HCA diyagramı

## 5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

### 5.1. Sonuçlar

Mevcut çalışmada, *H. aureus* türünün farklı ekstrelerinin toplam fenolik ve flavonoid miktarları, antioksidan aktiviteleri DPPH serbest ve ABTS katyon radikali giderimi ve CUPRAC aktivitesi yöntemleri ile belirlenmiştir. Enzim inhibisyon yetenekleri ise asetilkolinesteraz, bütirikolinesteraz, anti-elastaz ve anti-hyaluronidaz aktiviteleri belirlenmiştir. Deneylerden elde edilen verilerle çoklu değişkenlerin Pearson korelasyon ile aralarındaki bağlantı araştırılmış ve bileşenlerin kemometrik analizlerle de derinlemesine incelenmiştir. Bu çalışma, *H. aureus* türü ile yapılan ilk çalışma olması bakımından oldukça önemlidir. Araştırma bulgularından elde edilen sonuçlar şu şekilde özetlenebilir:

- i. *H. aureus* türünden elde edilen farklı ekstrelerin en yüksek veriminin bitkinin, su ekstraktında (HAWA, %16.14), en düşük veriminin ise etanol ekstraktında (HAEE, %5.34) elde edildiği görülmektedir. Kloroform ekstraktının (HACE) yüzde verimi ise %7.51 olarak hesaplanmıştır. Öte yandan, su, kloroform ve etanol ekstraktının total ekstredeki yüzde verimi sırasıyla % 55.7, %25.9 ve %18.4 olarak hesaplanmıştır.
- ii. *H. aureus* türünden elde edilen farklı ekstrelerin en yüksek fenolik miktarı HAEE'de (25.48 µg PEs/mg ekstrakt), en düşük sonuç ise HAWA'de (10.39 µg PEs/mg ekstrakt) tespit edildi. Dahası, en yüksek flavonoid miktarının yine HAEE'de (26.66 µg QEs/mg ekstrakt), en düşük HAWA'de (4.28 µg QEs/mg ekstrakt) tespit edildi.
- iii. *H. aureus* türünden elde edilen farklı ekstrelerin antioksidan kapasiteleri DPPH, ABTS ve CUPRAC ile değerlendirildi. DPPH için HAEE (IC<sub>50</sub>:46.12 µg/mL)> HAWA (IC<sub>50</sub>:222.20 µg/mL)>HACE (AD: >1000) olduğu tespit edildi. ABTS radikal giderme aktiviteleri bakımından ise en yüksekten düşüğe doğru sırasıyla, HAEE (IC<sub>50</sub>:33.88 µg/mL)> HAWA (IC<sub>50</sub>:64.64 µg/mL)>HACE (IC<sub>50</sub>:268.19 µg/mL) olduğu tespit edildi. Cu<sup>+2</sup>'nin Cu<sup>+</sup>'ya indirgenmenin incelendiği CUPRAC yönteminde ise indirgeme yetenekleri bakımında en yüksekten en düşüğe doğru sırasıyla, HAEE (A<sub>0.5</sub>:44.26 µg/mL)> HAWA (A<sub>0.5</sub>:141.071

$\mu\text{g/mL}$ )>HACE ( $A_{0.5}$ :143.578  $\mu\text{g/mL}$ ) olduğu tespit edildi. Öte yandan antioksidan yetenekler % inhibisyon olarak da hesaplandı. Buna göre, DPPH için; 10  $\mu\text{g/mL}$  konsantrasyonda HACE, HAEE ve HAWE sırasıyla %0, %15.84 ve %3.01; 25  $\mu\text{g/mL}$  konsantrasyonda %1.57, %39.45 ve %5.20; 50  $\mu\text{g/mL}$  konsantrasyonda %2.16, %65.11 ve % 10.75; 100  $\mu\text{g/mL}$  konsantrasyonda %3.74, %85.36 ve % 22.49 olarak belirlendi. ABTS için; 10  $\mu\text{g/mL}$  konsantrasyonda HACE, HAEE ve HAWE sırasıyla %6.14, %13.54 ve %8.52; 25  $\mu\text{g/mL}$  konsantrasyonda %9.63, %38.47 ve %22.26; 50  $\mu\text{g/mL}$  konsantrasyonda %14.66, %68.90 ve %38.80; 100  $\mu\text{g/mL}$  %15.79, %86.26 ve %75.16 olarak belirlendi. CUPRAC için; 10  $\mu\text{g/mL}$  konsantrasyonda HACE, HAEE ve HAWE sırasıyla %0.15, %0.2 ve %0.18; 25  $\mu\text{g/mL}$  konsantrasyonda %0.19, %0.35 ve %0.18; 50  $\mu\text{g/mL}$  konsantrasyonda %0.26, %0.55 ve %0.27; 100  $\mu\text{g/mL}$  konsantrasyonda %0.38, %0.96 ve %0.39 olarak belirlendi.

- iv. *H. aureus* türünden elde edilen farklı çözücü ekstraktlarının (HACE, HAEE ve HAWE) Gram pozitif, Gram negatif bakteriler ile maya suşları üzerindeki antimikrobiyal etkileri minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) yöntemi ile araştırıldı. Gram negatif bakterilerden *P. aeruginosa* ATCC 27853 için HACE ve HAEE'nin MİK değeri 0.5 mg/mL iken HAWE'nin MİK değeri 1 mg/mL düzeyinde olduğu belirlendi. Bir diğer Gram negatif bakteri olan *E.coli* ATCC 25922 suşu için HACE ve HAWE'nin MİK değerleri 2 mg/mL iken HAEE'nin MİK değeri ise 4 mg/mL olarak hesaplandı. Gram pozitif bakterilerden *S. aureus* ATCC 25923 için HACE ve HAWE'nin MİK değeri 0.25 mg/mL, HAEE'nin MİK değeri ise 0.5 mg/mL olarak hesaplandı. Bir diğer Gram pozitif bakteri olan *M. luteus* NRRL B-4375 suşu için ise HAEE ve HAWE'nin MİK değeri 2 mg/mL, HACE'nin ise 1 mg/mL olarak hesaplandı. *C. albicans* ATCC 10231 suşu için ise etkili ekstraktın HACE (1mg/mL) olduğu belirlendi.
- v. *H. aureus* türünün farklı ekstraktlarının antibiyofilm sonuçlarına göre en iyi inhibisyon aktiviteyi HAEE gerçekleştirmiştir. *S. aureus* ATCC 25923 biyofilmi üzerine %20.2, *E.coli* ATCC 25922 %11.2 oranında inhibisyon aktivite gerçekleştirmiştir. Diğer ekstraktların ise düşük inhibisyon gösterdikleri belirlendi.
- vi. *H. aureus* türünün farklı ekstraktlarının enzim inhibisyon sonuçları belirlendi. Buna göre, asetilkolinesteraz, bütirikolinesteraz, anti-elastaz ve anti-hyaluronidaz inhibisyon aktivitelerinde yüksekten düşüğe doğru HACE'de

görülen aktivitelerinin IC<sub>50</sub> değerleri sırasıyla 442.56 µg/mL, 475.17 µg/mL, AD ve 115.1.48 µg/mL; HAEE'de görülen aktivitelerinin IC<sub>50</sub> değerleri sırasıyla 383.95 µg/mL, 237.06 µg/mL, AD ve AD; HAWE'de görülen aktivitelerinin IC<sub>50</sub> değerleri sırasıyla AD, 576.64 µg/mL, AD ve 479.30 µg/mL olarak belirlendi. Ekstraktların hiçbirinin asetil ve bütirilkolinesteraz inhibisyon aktivitesini standartlar kadar yüksek inhibisyon aktivitesi göstermediği belirlendi. Öte yandan, şaşırtıcı şekilde HACE standart (115.74 µg /mL) kadar yüksek bir inhibisyon aktivitesi gösterdi.

- vii. *H. aureus* türünün farklı ekstraktlarının fenolik içerikleri LC-MS/MS ile analiz edilmiş ve içerdiği fitokimyasal bileşikler analiz edildi. 35 bileşik taranmış olup, HACE'nin  $n=8$ , HAEE'nin  $n=14$ , HAWE'nin  $n=11$  bileşik içerdiği tespit edildi. Mevcut bileşiklerden  $n=5$  (kinik asit, klorojenik asit, 4-OH-benzoik asit, vanilik asit ve ferulik asit) tanesini her üç ekstrakta da ortak olarak bulunduğu tespit edildi. Ekstraktlarda en çok bulunan bileşiklerin kinik asit (HACE: 28.4126 ng/mL, HAEE: 7796.0074 ng/mL, 7722.1826 ng/mL), klorojenik asit (HACE: 683.9282 ng/mL, HAEE: 15859.1327 ng/mL, 3267.1777 ng/mL), hesperidin (HAEE:3974.9121 ng/ mL) olarak tespit edildi. Öte yandan mevcut fitokimyasal bileşiklerin, %62.5'inin fenolik asitlerden, %25'inin flavonoidlerden, %12.5'nin non-fenolik bileşiklerden oluştuğu tespit edildi.
- viii. Elde edilen verilerin çoklu değişkenlerin korelasyon analizleri ısıl harita yardımıyla detaylandırıldı ve kemometrik analiz yöntemlerinden PCA ve HCA ile de derinleştirildi ve çeşitli bileşenler birbirleriyle karşılaştırmak suretiyle açığa kavuşturuldu.

## 5.2.Öneriler

Bu tez çalışmasında literatürde antioksidan, enzim inhibisyon, antimikrobiyal, antibiyofilm aktivite, fitokimyasal bileşen analizi ve detaylı veri işleme üzerine herhangi bir çalışma bulunmayan *H. aureus* türünün farklı çözücü sistemlerinde hazırlanmış ekstraktları çalışılmıştır. Araştırmada kullanılan *H. aureus* ekstrelerinin çeşitli aktivitelerde öne çıkmaları ile umut verici sonuçlar göstermiştir. *H. aureus* ekstrelerinin içerdiği antioksidan ve enzim inhibitör kapasitesi ve birçok biyoaktif fitokimyasal molekül içermesiyle yeni nesil bitkisel ilaçlar ve kozmetik ürün sanayisinde ürün geliştirmeye yönelik daha fazla araştırılmasının gerekliliğini

vurgulamıştır. Bu minvalde, yapılan bu tez çalışması *H. aureus* üzerine yapılacak yeni çalışmalara bir temel oluşturan öncül bir çalışma olacak ve yeni araştırmalara bir kapı aralayacaktır.

## KAYNAKLAR

- Abbas, A., Naqvi, S. A. R., Rasool, M. H., Noureen, A., Mubarik, M. S., & Tareen, R. B. (2021). Phytochemical analysis, antioxidant and antimicrobial screening of *Seriphidium oliverianum* plant extracts. *Dose-Response*, 19(1), 15593258211004739. <https://doi.org/10.1177/15593258211004739>.
- Abd El-Hafeez, A. A., Marzouk, H. M. M., Abdelhamid, M. A., Khalifa, H. O., Hasanin, T. H., Habib, A. G., Abdelwahed, F. M., Barakat, F. M., Bastawy, E. M., Abdelghani, E. M. B., Hosoi, T., Ozawa, K., Aref, A. M., Fujimura, T., Ibrahim, A., R., N., Abdelmoniem, A. S. O., Elghazawy, H., Ghosh, P., Kawamoto, S., Pack, S. P. (2022). Anti-cancer effect of *Hyoscyamus muticus* extract via its activation of Fas/FasL-ASK1-p38 pathway. *Biotechnology and Bioprocess Engineering*, 27(5), 833-845. <https://doi.org/10.1007/s12257-022-0085-x>.
- Abdel-Aziz, S.M., Aeron, A., Kahil, T.A. (2016). Health Benefits and Possible Risks of Herbal Medicine. In: Garg, N., Abdel-Aziz, S., Aeron, A. (eds) *Microbes in Food and Health*. Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-25277-3\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-319-25277-3_6).
- Abdelnaby, A. M., Selim, D. A., Elsayed, S. H., Zaki, S. H., & Mahgoub, Y. A. (2023). Multivariate Analysis of Extraction Solvent, Organ, and Habitat Effect on Chemical Profile and Biological Activity of *Eryngium campestre*. *Records of Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, 7(2), 131-142.
- Aboalola, D. M., Weli, A. M., Hossain, M. A., & Al Touby, S. (2020). Toxicological study of various crude extracts of *Hyoscyamus gallagheri* native to Oman. *Toxicology Reports*, 7, 680-684. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2020.05.004>.
- Abreu, A. C., Coqueiro, A., Sultan, A. R., Lemmens, N., Kim, H. K., Verpoorte, R., van Wamel, W. J., Simões, M., & Choi, Y. H. (2017). Looking to nature for a new concept in antimicrobial treatments: Isoflavonoids from *Cytisus striatus* as antibiotic adjuvants against MRSA. *Scientific Reports*, 7(1), 3777. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-03716-7>.
- Adodo, E., Ahamioje, D., Ibitoye, Y. I., & Omoruyi, I. M. (2024). Antibiofilm Efficacy of *Cymbopogon citratus*, *Ocimum gratissimum*, and *Kalanchoe pinnata* Methanolic and Aqueous Extracts on Colistin-Resistant Non-Clinical Isolates of Gram-negative Bacteria. *UMYU Scientifica*, 3(2), 102-113. <https://doi.org/10.56919/usci.2432.011>.
- Ahmed, I. A. M., Al Juhaimi, F., Özcan, M. M., Uslu, N., & Karrar, E. (2025). The effect of the plant parts (leaf, flower, stem and seed) on antioxidant activity, bioactive compounds, fatty acids and mineral contents of chaste (*Vitex agnus-castus* L.) plant. *Journal of Food Science and Technology*, 1-9. <https://doi.org/10.1007/s13197-025-06314-y>.
- Akbaş, P., Kaya, E., Alkan, H., & Ceylan, G. (2020). Determination of the content of *Hyoscyamus reticulatus* seeds by XRF method and antibacterial characteristics of

- ethyl alcohol extract. *Eskişehir Technical University Journal of Science and Technology A-Applied Sciences and Engineering*, 21(1), 199-204. <https://doi.org/10.18038/estubtda.622224>.
- Alam, K., Al Farraj, D. A., Mah-e-Fatima, S., Yameen, M. A., Elshikh, M. S., Alkufeidy, R. M., Mustafa, Abd El –Zaher M.A., Bhasme, P., Alshammari, M.K., Alkubaisi, N.A., Abbasi, A.M., & Naqvi, T. A. (2020). Anti-biofilm activity of plant derived extracts against infectious pathogen-*Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *Journal of Infection and Public Health*, 13(11), 1734-1741. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.07.007>.
- Alan, Y., & Kurşat, M. (2022). Tıbbi Önemi Olan *Hyoscyamus niger* L.: Fenolik Madde İçeriği ve *in vitro* Antiproliferatif Aktiviteleri. *Bitlis Eren Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 11(2), 429-435. <https://doi.org/10.17798/bitlisfen.1016122>.
- Alfuraydi, A. A., Aziz, I. M., & Almajhdi, F. N. (2024). Assessment of antioxidant, anticancer, and antibacterial activities of the rhizome of ginger (*Zingiber officinale*). *Journal of King Saud University-Science*, 36(3), 103112. <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2024.103112>.
- Al-Snafi, A. E. (2018). Therapeutic importance of *Hyoscyamus* species grown in Iraq (*Hyoscyamus albus*, *Hyoscyamus niger* and *Hyoscyamus reticulatus*)-A review. *IOSR Journal of Pharmacy*, 8(6), 18-32.
- Al-Tohamy, R., Ali, S. S., Saad-Allah, K., Fareed, M., Ali, A., El-Badry, A., Al-Zawawy, N. A., Wu, J., Sun, J., Mao, G-H. & Rupani, P. F. (2018). Phytochemical analysis and assessment of antioxidant and antimicrobial activities of some medicinal plant species from Egyptian flora. *Journal of Applied Biomedicine*, 16(4), 289-300. <https://doi.org/10.1016/j.jab.2018.08.001>.
- Amjadi, E., Ganjeali, A., Shakeri, A., Lahouti, M., & Tavakoli, S. (2025). Ecophysiological and Phytochemical Insights in to *Silybum marianum*: Geographic Variations in Antioxidant Activity and Silybin Content. *Russian Journal of Plant Physiology*, 72(2), 1-12. <https://doi.org/10.1134/S102144372461019X>.
- Andrés, C. M. C., Pérez de la Lastra, J. M., Andrés Juan, C., Plou, F. J., & Pérez-Lebeña, E. (2023). Superoxide anion chemistry-Its role at the core of the innate immunity. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(3), 1841. <https://doi.org/10.3390/ijms24031841>.
- Angiosperm Phylogeny Group, T. (2003). An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG II. *Botanical Journal of the Linnean Society*, 141(4), 399-436. <https://doi.org/10.1046/j.1095-8339.2003.t01-1-00158.x>.
- Aouadi, A., Saoud, D. H., Rebiai, A., Ibrahim, M. H., Messaoudi, M., Alia, K., Zidane, H., Atoki, A.V., & Abd El-Mordy, F. M. (2024). Chemical composition's effect on *Solanum nigrum* Linn.'s antioxidant capacity and erythrocyte protection:

- Bioactive components and molecular docking analysis. *Open Life Sciences*, 19(1), 20220944. <https://doi.org/10.1515/biol-2022-0944>.
- Apak, R., Güçlü, K., Özyürek, M., & Karademir, S. E. (2004). Novel total antioxidant capacity index for dietary polyphenols and vitamins C and E, using their cupric ion reducing capability in the presence of neocuproine: CUPRAC method. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52(26), 7970-7981. <https://doi.org/10.1021/jf048741x>.
- Aparna. K, Joshi Abhishek J, Vyas M. (2015). Phytochemical and pharmacological profile of *Hyoscyamus niger* Linn (Parasika Yavani)- A review. *Pharma Science Monitor*. 6(1), 153-158.
- Aslan, M., & Doğan, C. (2012). Türkiye'nin *Hyoscyamus* L. (Solanaceae) Türlerinin Polen Morfolojisi. *KSÜ Doğa Bilimleri Dergisi*, 15(1), 20-29.
- Atalla, A., & Dardona, A. (2023). Pesticidal Effects of *Hyoscyamus aureus* L. *Journal of Natural & Ayurvedic Medicine*, 3(4). <https://doi.org/10.23880/jonam-16000214>.
- Atanasov, A.G., Waltenberger, B., Pferschy-Wenzig, E.M., Linder, T., Wawrosch, C., Uhrin, P., Temml, V., Wang, L., Schwaiger, S., Heiss, E.H. (2015). Discovery and resupply of pharmacologically active plant-derived natural products: A review. *Biotechnology Advances*, 33, 1582-1614. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2015.08.001>.
- Ayari-Guentri, S., Djemouai, N., Saad, S., Karoune, S., Gaceb-Terrak, R., & Rahmania, F. (2022). *Hyoscyamus muticus* L. subsp. *falezlez* methanolic extract: phytochemical composition and biological activities. *European Journal of Biological Research*, 12(2), 190-206. <https://doi.org/10.5281/zenodo.6757367>.
- Bais, H. P., Loyola-Vargas, V. M., Flores, H. E., & Vivanco, J. M. (2001). Root-specific metabolism: the biology and biochemistry of underground organs. *In Vitro Cellular & Developmental Biology-Plant*, 37, 730-741. <https://doi.org/10.1007/s11627-001-0122-y>.
- Banjari, I., Marček, T., Tomić, S., & Waisundara, V. Y. (2018). Forestalling the epidemics of Parkinson's disease through plant-based remedies. *Frontiers in Nutrition*, 5, 95. <https://doi.org/10.3389/fnut.2018.00095>.
- Banu, A., Hassan, M. M. N., Rajkumar, J., & Srinivasa, S. (2015). Spectrum of bacteria associated with diabetic foot ulcer and biofilm formation: a prospective study. *The Australasian Medical Journal*, 8(9), 280. <https://doi.org/10.4066/AMJ.2015.2422>.
- Baytop, A. (1978). *Hyoscyamus* L. *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*, 6, 453-456.
- Baytop, T. (1984). *Türkiyede bitkiler ile tedavi: geçmiste ve bugün*. İstanbul Üniversitesi.

- Bazaoui, A. E., Bellimam, M. A., Lançar, I. T., & Soulaymani, A. (2012). Gas-liquid chromatography-mass spectrometry investigation of tropane alkaloids in *Hyoscyamus albus* L. from Morocco. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 67(9-10), 461-465. <https://doi.org/10.1515/znc-2012-9-1003>.
- Begum, A.S. (2010). *Hyoscyamus niger* Linn tohumlarının biyoaktif alkaloid olmayan sekonder metabolitleri: Bir inceleme. *Tohum Bilimi Araştırma Dergisi*, 3 (4), 210-217. <https://doi.org/10.3923/rjss.2010.210.217>.
- Begum, S., Saxena, B., Goyal, M., Ranjan, R., Joshi, V. B., Rao, C. V., Krishnamurthy, S., Sahai, M. (2010). Study of anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activities of seeds of *Hyoscyamus niger* and isolation of a new coumarinolignan. *Fitoterapia*, 81(3), 178-184. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2009.08.024>.
- Benali, T., Bakrim, S., Ghchime, R., Benkhaira, N., El Omari, N., Balahbib, A., Taha, D., Zengin, G., Hasan, M. M., Bibi, Ş., Bouyahya, A. (2022). Pharmacological insights into the multifaceted biological properties of quinic acid. *Biotechnology and Genetic Engineering Reviews*, 40(4), 3408-3437. <https://doi.org/10.1080/02648725.2022.2122303>.
- Benhouda, A., Yahia, M., Benhouda, D., Bousnane, N. E., Benbia, S., Hannachi, N. E., & Ghecham, A. (2014). Antimicrobial and antioxidant activities of various extracts of *Hyoscyamus albus* L. and *Umbilicus rupestris* L. leaves. *Algerian Journal of Natural Products*, 2(1), 04-17. <https://doi.org/10.5281/zenodo.438160>.
- Benhouda, A. Yahia, M., Khadhraoui, H., Benbia, S., & Benhouda, D. (2014). Hypoglycemic activity of methanolic extract of *Hyoscyamus albus* L. leaves in streptozotocin induced diabetic rats. *Natural Products Chemistry & Research*, 2, 5. <http://dx.doi.org/10.4172/2329-6836.S1.005>.
- Berli, F.J., Moreno, D., Piccolo, P., Hespanhol-Viana, L., Silva, M.F., Bressan-Smith, R., Cavarnaro, J.B. and Bottini, R. (2010). Abscisis acid is involved in the response of grape (*Vitis vinifera* L.) cv. Malbec leaf Tissues to ultraviolet-B radiation by enhancing ultraviolet-absorbing compounds, antioxidant enzymes and membrane sterols. *Plant, Cell & Environment*, 33(1), 1-10. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-3040.2009.02044.x>.
- Blois, M. S. (1958). Antioxidant determinations by the use of a stable free radical. *Nature*, 181(4617), 1199-1200. <https://doi.org/10.1038/1811199a0>.
- Bradbury, K. E., Appleby, P. N., & Key, T. J. (2014). Fruit, vegetable, and fiber intake in relation to cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *The American Journal of Clinical Nutrition*, 100, 394S-398S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.071357>.
- Bourebaba, L., Saci, S., Touguit, D., Gali, L., Terkmane, S., Oukil, N., & Bedjou, F. (2016). Evaluation of antidiabetic effect of total calystegines extracted from *Hyoscyamus albus*. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 82, 337-344. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.05.011>.

- Bourgaud, F., Gravot, A., Milesi, S., & Gontier, E. (2001). Production of plant secondary metabolites: a historical perspective. *Plant Science*, 161(5), 839-851. [https://doi.org/10.1016/S0168-9452\(01\)00490-3](https://doi.org/10.1016/S0168-9452(01)00490-3).
- Calixto, J. B. (2019). The role of natural products in modern drug discovery. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 91(Suppl 3), e20190105. <https://doi.org/10.1590/0001-3765201920190105>.
- Cárdenas, P. D., Sonawane, P. D., Heinig, U., Bocobza, S. E., Burdman, S., & Aharoni, A. (2015). The bitter side of the nightshades: Genomics drives discovery in Solanaceae steroidal alkaloid metabolism. *Phytochemistry*, 113, 24-32. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2014.12.010>.
- Cardillo, A. B., Otálvaro, A. Á. M., Busto, V. D., Talou, J. R., Velásquez, L. M. E., & Giulietti, A. M. (2010). Scopolamine, anisodamine and hyoscyamine production by *Brugmansia candida* hairy root cultures in bioreactors. *Process Biochemistry*, 45(9), 1577-1581. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2010.06.002>.
- Casciaro, B., Mangiardi, L., Cappiello, F., Romeo, I., Loffredo, M. R., Iazzetti, A., Calcaterra, A., Goggiamani, A., Ghirga, F., Mangoni, M. L., Botta, B., Quaglio, V. D. (2020). Naturally-occurring alkaloids of plant origin as potential antimicrobials against antibiotic-resistant infections. *Molecules*, 25(16), 3619. <https://doi.org/10.3390/molecules25163619>.
- Chaachouay, N., & Zidane, L. (2024). Plant-derived natural products: a source for drug discovery and development. *Drugs and Drug Candidates*, 3(1), 184-207. <https://doi.org/10.3390/ddc3010011>.
- Chadi, S., Boumerfeg, S., Baghiani, A., Guemmez, T., & Boudechicha, A. (2024). Polyphenol content, Antioxidant and Antimicrobial activities of *Hyoscyamus albus* L. Aerial extracts. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 17(11), 5515-5524. <https://doi.org/10.52711/0974-360X.2024.00843>.
- Chakraborty, B., Mukerjee, N., Maitra, S., Zehravi, M., Mukherjee, D., Ghosh, A., Massoud, E.E.S., Rahman, M. H. (2022). Therapeutic potential of different natural products for the treatment of Alzheimer's Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022(1), 6873874.
- Chandimali, N., Bak, S. G., Park, E. H., Lim, H. J., Won, Y. S., Kim, E. K., Sang-Ik Park, Lee, S. J. (2025). Free radicals and their impact on health and antioxidant defenses: a review. *Cell Death Discovery*, 11(1), 19. <https://doi.org/10.1038/s41420-024-02278-8>.
- Chen, J., Liu, Y., Zhao, Z., Qiu, J. (2021). Oxidative stress in the skin: Impact and related protection. *International Journal of Cosmetic Science*, 43(5), 495-509. <https://doi.org/10.1111/ics.12728>.
- Cohen, S., van Dyck, C. H., Gee, M., Doherty, T., Kanekiyo, M., Dhadda, S., Li, D., Hersch, S., Irrizary, M. & Kramer, L. D. (2023). Lecanemab clarity AD: quality-of-life results from a randomized, double-blind phase 3 trial in early Alzheimer's

- disease. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 10(4), 771-777. <https://doi.org/10.14283/jpad.2023.123>.
- Collin, F. (2019). Chemical basis of reactive oxygen species reactivity and involvement in neurodegenerative diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(10), 2407. <https://doi.org/10.3390/ijms20102407>.
- Cömert, E. D., & Gökmen, V. (2018). Evolution of food antioxidants as a core topic of food science for a century. *Food Research International*, 105, 76-93. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2017.10.056>.
- Cui, B., Liu, L., Qiao, X., Shi, T., Yin, M., Xu, S., Feng, X., and Shan, Y. (2025). Anti-aging activities of an ethanolic extract of *Lycium ruthenicum* in *Caenorhabditis elegans* based on metabolomic analysis. *Frontiers in Pharmacology*, 16, 1498280. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1498280>.
- Cummings, J., Aisen, P. S., DuBois, B., Frölich, L., Jack, C. R., Jones, R. W., Morris, J.C., Raskin, J., Dowsett, S.A., & Scheltens, P. (2016). Drug development in Alzheimer's disease: the path to 2025. *Alzheimer's Research & Therapy*, 8, 1-12. <https://doi.org/10.1186/s13195-016-0207-9>.
- Çakır, D., & Akan, H. (2023). A review on medicinal plants used for women's diseases and health in Anatolia (Turkey). *International Journal of Nature and Life Sciences*, 7(2), 36-54. <https://doi.org/10.47947/ijnls.1329378>.
- Çelikoğlu, U., Çelikoğlu, E., Khan, M. N., & Kaplan, A. (2024). Eco-benevolent synthesis of ZnO-NPs and ZnO-MFs from *Inula oculus-christi* L. (Asteraceae) with effective antioxidant, antimicrobial, DNA cleavage, and decolorization efficiencies. *Bioprocess and Biosystems Engineering*, 47(11), 1875-1901. <https://doi.org/10.1007/s00449-024-03075-4>.
- da Rosa, M. M., de Amorim, L. C., de Oliveira Alves, J. V., da Silva Aguiar, I. F., da Silva Oliveira, F. G., da Silva, M. V., & dos Santos, M. T. C. (2022). The promising role of natural products in Alzheimer's disease. *Brain Disorders*, 7, 100049. <https://doi.org/10.1016/j.dscb.2022.100049>.
- Davis P.H. (1978). Flora of Turkey and the East Aegean Islands. *Edinburgh University Press*, Edinburgh, VI:453-456.
- de Souza Farias, S. A., da Costa, K. S., & Martins, J. B. (2021). Analysis of conformational, structural, magnetic, and electronic properties related to antioxidant activity: revisiting flavan, anthocyanidin, flavanone, flavonol, isoflavone, flavone, and flavan-3-ol. *ACS Omega*, 6(13), 8908-8918. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c06156>.
- Değirmenci, U. (2025). Alzheimer Hastalığının Patogenezinde Sideritis L. (Dağçayı) Türlerinin Biyokimyasal ve Moleküler Etkileri. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 22(1), 189-194. <https://doi.org/10.35440/hutfd.1555225>.

- del Cueto, J., Ionescu, I.A., Picmanová, M., Gericke, O., Motawia, M.S., Olsen, C.E., Campoy, J.A., Dicenta, F., Møller, B.L. (2017). Sánchez-Pérez, R. Cyanogenic Glucosides and Derivatives in Almond and Sweet Cherry Flower Buds from Dormancy to Flowering. *Frontiers in Plant Science*, 8, 800. <https://doi.org/10.3389/fpls.2017.00800>.
- Dhivya, P. S., Sobiya, M., Selvamani, P., & Latha, S. (2014). An approach to Alzheimer's disease treatment with cholinesterase inhibitory activity from various plant species. *International Journal of PharmTech Research*, 6(5), 1450-1467.
- Dikamu, M., Ezez, D., Birhanu, H., Mamo, A., & Tefera, M. (2025). Analysis of phytochemical constituents using GC-MS, evaluation of antioxidants and antibacterial activities of *Maerua oblongifolia* root bark extracts. *Discover Applied Sciences*, 7(5), 1-15. <https://doi.org/10.1007/s42452-025-06939-w>.
- Dias, D. A., Urban, S., & Roessner, U. (2012). A historical overview of natural products in drug discovery. *Metabolites*, 2(2), 303-336. <https://doi.org/10.3390/metabo2020303>.
- Đukanović, S., Cvetković, S., Lončarević, B., Lješević, M., Nikolić, B., Simin, N., Bekvalac, K., Kekić, D., Mitić-Ćulafić, D. (2020). Antistaphylococcal and biofilm inhibitory activities of *Frangula alnus* bark ethyl-acetate extract. *Industrial Crops and Products*, 158, 113013. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2020.113013>.
- Dulger B, Hagioglu N, Goncu BS and Gućin F. (2010). Antifungal activity of seeds of *Hyoscyamus niger* L. (Henbane) against some clinically relevant fungal pathogens. *Asian Journal of Chemistry*, 22(8), 6321-6324.
- Dulger G and Dulger B. (2015) Antimicrobial activity of the seeds of *Hyoscyamus niger* L. (Henbane) on microorganisms isolated from urinary tract infections. *Journal of Medicinal Plants Studies*, 3(5), 92-95.
- Duque, L., Bravo, K., & Osorio, E. (2017). A holistic anti-aging approach applied in selected cultivated medicinal plants: A view of photoprotection of the skin by different mechanisms. *Industrial Crops and Products*, 97, 431-439. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2016.12.059>.
- El Mannoubi, I. (2023). Impact of different solvents on extraction yield, phenolic composition, *in vitro* antioxidant and antibacterial activities of deseeded *Opuntia stricta* fruit. *Journal of Umm Al-Qura University for Applied Sciences*, 9(2), 176-184. <https://doi.org/10.1007/s43994-023-00031-y>.
- El-Chaghaby, G. A., Ahmad, A. F., & Ramis, E. S. (2014). Evaluation of the antioxidant and antibacterial properties of various solvents extracts of *Annona squamosa* L. leaves. *Arabian Journal of Chemistry*, 7(2), 227-233. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2011.06.019>.
- Ellman, G.L, Courtney, K.D, Andres Jr, V., & Featherstone, R.M. (1961). Asetilkolinesteraz aktivitesinin yeni ve hızlı bir kolorimetrik tayini. *Biyokimyasal Farmakoloji*, 7 (2), 88-95. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(61\)90145-9](https://doi.org/10.1016/0006-2952(61)90145-9).

- Elshafie, H. S., Armentano, M. F., Carmosino, M., Bufo, S. A., De Feo, V., & Camele, I. (2017). Cytotoxic activity of *Origanum vulgare* L. on hepatocellular carcinoma cell line HepG2 and evaluation of its biological activity. *Molecules*, 22(9), 1435. <https://doi.org/10.3390/molecules22091435>.
- Elshafie, H. S., Camele, I., & Mohamed, A. A. (2023). A comprehensive review on the biological, agricultural and pharmaceutical properties of secondary metabolites based-plant origin. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(4), 3266. <https://doi.org/10.3390/ijms24043266>.
- Elsharkawy, E. R. (2019). Allelopathic Effects of Alkaloid Contents of *Hyoscyamus muticus* and *Withania somnifera* on the Germination of *Cichorium intybus* Seeds. *Bioscience Biotechnology Research Communications*, 12(4), 953-960. <https://doi.org/10.21786/bbrc/12.4/16>.
- Elsharkawy, E. R., Ed-dra, A., Abdallah, E. M., & Ali, A. M. (2018). Antioxidant, antimicrobial and antifeedant activity of phenolic compounds accumulated in *Hyoscyamus muticus* L. *African Journal of Biotechnology*, 17(10), 311-321. <https://doi.org/10.5897/AJB2017.16316>.
- Emre, İ. E., Erol, Ç. S. (2017). Veri Analizinde İstatistik mi Veri Madenciliği mi? *Bilişim Teknolojileri Dergisi*, 10(2), 161-167. <https://doi.org/10.17671/gazibtd.309297>.
- Evans, S.M., Cowan, M. M. (2016) Plant products as antimicrobial agents. *Cosmetic and Drug Microbiology*, 12, 205-231. <https://doi.org/10.3109/9781420019919-17>.
- Fang, C., Luo, J., & Wang, S. (2019). The diversity of nutritional metabolites: Origin, dissection, and application in crop breeding. *Frontiers in Plant Science*, 10, 1028. <https://doi.org/10.3389/fpls.2019.01028>.
- Farajpour, M., Ebrahimi, M., Sadat-Hosseini, M., Al-Fekaiki, D. F., & Baghizadeh, A. (2024). Multivariate analysis of the phytochemical composition and antioxidant properties in twenty-five accessions across three *Achillea* species. *Scientific Reports*, 14(1), 11843. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-62834-1>.
- Fioni, F., Liena, L., Siregar, L., & Girsang, E. (2023). The antioxidant and anti-elastase activities of tamarillo fruit extract (*Solanum betaceum*). *Jurnal Aisyah: Jurnal Ilmu Kesehatan*, 8(4). <https://doi.org/10.30604/jika.v8i4.2508>.
- Frank, P., & Rene, A. (2008). Natural compounds as drugs. *Volumel Birkhauser*, 350.
- Gheibi, S. A., Alirezalu, A., Shirzad, H., Iaccarino, N., Romano, F., Amato, J., & Alipour, H. (2025). Phytochemical profiling, antioxidant potential, and UHPLC-HRMS analysis of *Phlomis* genus aerial parts for therapeutic applications. *Scientific Reports*, 15(1), 6732. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-89055-4>.

- Gholamhoseinian, A., Moradi, M. N., & Sharifi-Far, F. (2009). Screening the methanol extracts of some Iranian plants for acetylcholinesterase inhibitory activity. *Research in Pharmaceutical Sciences*, 4(2), 105-112.
- Glevitzky, I., Dumitreț, G. A., Glevitzky, M., Pasca, B., Otrisal, P., Bungau, S., Cioca, G., Pantis, C., Popa, M. J. R. C. (2019). Statistical analysis of the relationship between antioxidant activity and the structure of flavonoid compounds. *Revista de Chimie*, 70(9), 3103-3107. <https://doi.org/10.37358/RC.19.9.7497>.
- Gökçe, B. (2023). Yeni Nesil Kozmetik Peptid Argireline (Asetil heksapeptid-8) Molekülünün *in vitro* Anti-Tirozinaz, Anti-Kollajenaz, Anti-Elastaz ve Anti Hyalüronidaz Etkilerinin Araştırılması. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 14(2), 227-234. <https://doi.org/10.22312/sdusbed.1330756>.
- Gözcü, S., Akşit, Z., & Akşit, H. (2024). Antimicrobial Activity and Chemical Composition of Essential Oil Extracted from *Hyoscyamus niger* L. Inflorescence. *Erzincan University Journal of Science and Technology*, 17(3), 751-760. <https://doi.org/10.18185/erzifbed.1522296>.
- Granato, D., Santos, J. S., Escher, G. B., Ferreira, B. L., & Maggio, R. M. (2018). Use of principal component analysis (PCA) and hierarchical cluster analysis (HCA) for multivariate association between bioactive compounds and functional properties in foods: A critical perspective. *Trends in Food Science & Technology*, 72, 83-90. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2017.12.006>.
- Grzegorzczak-Karolak, I., Kuźma, Ł., & Wysokińska, H. (2015). Study on the chemical composition and antioxidant activity of extracts from shoot culture and regenerated plants of *Scutellaria altissima* L. *Acta Physiologiae Plantarum*, 37, 1-9. <https://doi.org/10.1007/s11738-014-1736-0>.
- Guo, H., Zhang, W., Ni, C., Cai, Z., Chen, S., & Huang, X. (2020). Heat map visualization for electrocardiogram data analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*, 20, 1-8. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01560-8>.
- Gupta P., Tiwari, S., Prakash, K., Rajpoot, N., Awasthi, H., Aleem, A. (2024). Formulation and Evaluation of Herbal Anti-Aging Face Cream in Modern Pharmaceutics. *International Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Research*, 3,30, 224-237.
- Gülçin, İ. (2010). Antioxidant properties of resveratrol: A structure–activity insight. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*, 11(1), 210-218. <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2009.07.002>.
- Güner, A., Aslan, S. (Eds.). (2012). Türkiye bitkileri listesi:(damarlı bitkiler). Nezahat Gökyiğit Botanik Bahçesi Yayınları.
- Güner, A., Özhatay, N., Ekim, T., Başer, K. H. C., & Hedge, I. C. (Eds.). (2000). Flora of Turkey and the East Aegean Islands: Volume 11, Supplement 2. Edinburgh University Press.

- Güven, L., Can, H., Ertürk, A., Miloğlu, F. D., Koca, M., İnce, F., & Gülçin, İ. (2024). Comprehensive metabolic profiling of *Thymus canoviridis* (endemic) and *Thymus pubescens* var. *pubescens* using UPLC-MS/MS and evaluation of their antioxidant activities, enzyme inhibition abilities, and molecular docking studies. *South African Journal of Botany*, 165, 478-493. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2023.12.015>.
- Güven, L., Erturk, A., Miloğlu, F. D., Alwasel, S., & Gulcin, İ. (2023). Screening of antiglaucoma, antidiabetic, anti-alzheimer, and antioxidant activities of *Astragalus alopecurus* pall-analysis of phenolics profiles by LC-MS/MS. *Pharmaceuticals*, 16(5), 659. <https://doi.org/10.3390/ph16050659>.
- Hajipoor, K., Sani, A.M., & Mohammad, A. (2015). *In vitro* antioxidant activity and phenolic profile of *Hyoscyamus niger*. *International Journal of Biology Pharmacy and Allied Sciences*, 4(7), 4882-4890.
- Halawa, E. M., Fadel, M., Al-Rabia, M. V., Behairy, A., Nouh, N. A., Abdo, M., Olga, R., Fericean, L., Atwa, A. M., El-Nablaway, M., Abdeen, A. (2024) Antibiotic action and resistance: updated review of mechanisms, spread, influencing factors, and alternative approaches for combating resistance. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1305294, <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1305294>.
- Harvey A. (2000). Strategies for discovering drugs from previously unexplored natural products. *Drug Discovery Today*, 5, 294-299. [https://doi.org/10.1016/s1359-6446\(00\)01511-7](https://doi.org/10.1016/s1359-6446(00)01511-7).
- Hashimoto T, Yun DJ, Yamada Y (1993) Purification of tropane alkaloid in genetically engineered root cultures. *Phytochemistry*, 32(3), 713-718. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)95159-8](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)95159-8).
- Hättenschwiler, S., & Vitousek, P. M. (2000). The role of polyphenols in terrestrial ecosystem nutrient cycling. *Trends in Ecology & Evolution*, 15(6), 238-243. [https://doi.org/10.1016/S0169-5347\(00\)01861-9](https://doi.org/10.1016/S0169-5347(00)01861-9).
- Heidari Soureshjani, F., Kheirollahi, M., Yaghmaei, P., & Sotoodehnejadnematalahi, F. (2020). Effect of donepezil and hyoscyamoside on improving spatial memory in rats with Alzheimer's disease. *Journal of Arak University of Medical Sciences*, 23(4), 524-539. <https://doi.org/10.32598/jams.23.4.6135.1>.
- <https://byjus.com/biology/solanaceae-fabaceae-liliaceae/> (Erişim tarihi:25.04.2025).
- <https://florapal.org/plant/hyoscyamus-aureus/> (Erişim tarihi:25.04.2025).
- <https://www.bbc.com/news/science-environment-36230858> (Erişim tarihi:02.07. 2025).
- Hossain, M. A., Weli, A. M., & Ahmed, S. H. I. (2019). Comparison of total phenols, flavonoids and antioxidant activity of various crude extracts of *Hyoscyamus gallagheri* traditionally used for the treatment of epilepsy. *Clinical Phytoscience*, 5, 1-8. <https://doi.org/10.1186/s40816-019-0114-2>.

- Iaccarino, N., Amato, J., Pagano, B., Di Porzio, A., Micucci, M., Bolelli, L., Aldini, R., Novellino, E., Budriesi, E. & Randazzo, A. (2019). Impact of phytosterols on liver and distal colon metabolome in experimental murine colitis model: an explorative study. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 34(1), 1041-1050. <https://doi.org/10.1080/14756366.2019.1611802>.
- Ingy I. A., and Wim J. Q. (2017), A Glimpse into the Biosynthesis of Terpenoids in NRLS Conference Proceedings, International Conference on Natural Resources and Life Sciences (2016), KnE Life Sciences, pp. 81-98. <https://doi.org/10.18502/cls.v3i5.981>.
- Ibrahim, M. T., Saad, S. F., Nasser, M. M., & El-Dahmy, S. I. (2022). Biological Study on Aerial Parts of *Hyoscyamus boveanus* (Dunal) Asch. & Schweinf. *Asian Journal of Biology*, 16(1), 41-48. <https://doi.org/10.9734/ajob/2022/v16i1295>.
- İlbay, Z. (2016). Turunçgil meyve ve yapraklarının farklı ekstraksiyon yöntemleriyle ekstraksiyonu ve matematik modellemesi. [Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü].1-168.
- İnci, Ş., Sancar, P. Y., Demirpolat, A., Kırbağ, S., & Civelek, Ş. (2022). Chemical compositions of essential oils, antimicrobial effect and antioxidant activity studies of *Hyoscyamus niger* L. from Türkiye. *International Journal of Secondary Metabolite*, 12(1), 135-145. <https://doi.org/10.21448/ijsm.1456885>.
- Jain, P. K., Kharya, M. D., Gajbhiye, A., Sara, U. V. S., & Sharma, V. K. (2010). Flavonoids as nutraceuticals. A review. *Herba Polonica*, 56(2).
- Jamshidi, A. H., Eghbalian, F., Mahroozade, S., Mohammadi Kenari, H., Ghobadi, A., & Yousefsani, B. S. (2020). Recommended natural products in Alzheimer's disease based on traditional Persian medicine. *Journal of Medicinal Plants*, 19(75), 17-29. <https://doi.org/10.29252/jmp.19.75.17>.
- Jassbi, A. R., Miri, R., Masroorbabanari, M., Asadollahi, M., Attarroshan, M., & Baldwin, I. T. (2014). HPLC-DAD-ESIMS analyses of *Hyoscyamus niger* and *H. reticulatus* for their antioxidant constituents. *Austin Chromatography*, 1(5).
- Juan, C. A., Pérez de la Lastra, J. M., Plou, F. J., & Pérez-Lebeña, E. (2021). The chemistry of reactive oxygen species (ROS) revisited: outlining their role in biological macromolecules (DNA, lipids and proteins) and induced pathologies. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9), 4642. <https://doi.org/10.3390/ijms22094642>.
- Kang, Y. M., Chen, J. Y., Ouyang, W., Qiao, J. T., Reyes-Vazquez, C., & Dafny, N. (2004). Serotonin modulates hypothalamic neuronal activity. *International Journal of Neuroscience*, 114(3), 299-319. <https://doi.org/10.1080/00207450490264115>.
- Kaplan, A. (2025). A holistic approach to pharmacological profiling and phytochemical analysis of the endemic *Scutellaria orientalis* L. subsp. *bicolor* (Hochst.) JR Edm

- (Lamiaceae). *Genetic Resources and Crop Evolution*, 1-22. <https://doi.org/10.1007/s10722-025-02425-9>.
- Kellom, M., & Raymond, J. (2016). Using dendritic heat maps to simultaneously display genotype divergence with phenotype divergence. *PloS One*, 11(8), e0161292. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161292>.
- Khaled, J. M., Alyahya, S. A., Kanisha, C. C., Alharbi, N. S., Kadaikunnan, S., Ramachandran, G., Alanzi, H. F., Rajivgandhi, G., Vimala, R.T., Manoharan, N. (2021). Anti-biofilm activity of LC-MS based *Solanum nigrum* essential oils against multi drug resistant biofilm forming *P. mirabilis*. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 28(1), 302-309. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.10.003>.
- Khan, M. N., Ullah, B., Kaplan, A., Razzaq, A., Jelani, G., Wahab, S., Syed Nasar Shah, Nazima Wahid, Muhammad Adnan, Mohamed Farouk Elsadek, M. Ajmal Ali & Iqbal, M. (2025). Insights into Wild Medicinal Plants: Assessing Mineral Profiles in the Ojhor Valley, Chitral, Pakistan. *Biological Trace Element Research*, 1-22. <https://doi.org/10.1007/s12011-025-04598-x>.
- Khan, M. N., Ullah, B., Kaplan, A., Wahab, S., Ali, B., Al Obaid, S., & Ansari, M. J. (2025). An in-depth investigation of the nutraceutical value and medicinal perspectives of wild medicinal plants in Ojhor Valley, Hindukush Range, Chitral, Pakistan. *Genetic Resources and Crop Evolution*, 72(1), 557-585. <https://doi.org/10.1007/s10722-024-01996-3>.
- Knapp, S., Bohs, L., Nee, M., & Spooner, D. M. (2004). Solanaceae-a model for linking genomics with biodiversity. *Comparative and Functional Genomics*, 5(3), 285-291. <https://doi.org/10.1002/cfg.393>.
- Koçpınar, E. F. (2020). Antioxidant behavior of *Hyoscyamus niger* having narcotic effect on heavy metal reduction and radical scavenging. *Journal of Physical Chemistry and Functional Materials*, 3(2), 68-71.
- Kondo, T., Yoshida, K., Nakagawa, A., Kawai, T., Tamura, H., & Goto, T. (1992). Structural basis of blue-colour development in flower petals from *Commelina communis*. *Nature*, 358(6386), 515-518. <https://doi.org/10.1038/358515a0>.
- Kordsholie, S. M. M., Rajabi, H. R., & Chadegani, H. (2025). Green synthesis of silver nanoparticle by *Hyoscyamus muticus* L. extract and study of its effect on tomato infected with *Meloidogyne javanica*. *Journal of Molecular Structure*, 1323, 140605.
- Kotha, R. R., Tareq, F. S., Yildiz, E., & Luthria, D. L. (2022). Oxidative stress and antioxidants-A critical review on in vitro antioxidant assays. *Antioxidants*, 11(12), 2388. <https://doi.org/10.3390/antiox11122388>.
- Kraunsoe, J. A., Claridge, T. D., & Lowe, G. (1996). Inhibition of human leukocyte and porcine pancreatic elastase by homologues of bovine pancreatic trypsin inhibitor. *Biochemistry*, 35(28), 9090-9096. <https://doi.org/10.1021/bi953013b>.

- Kumar, N., & Karambir, R. K. (2012). A comparative analysis of pmx, cx and ox crossover operators for solving traveling salesman problem. *International Journal of Latest Research in Science and Technology*, 1(2), 98-101.
- Kumar, N., Bansal, A., Sarma, G. S., & Rawal, R. K. (2014). Chemometrics tools used in analytical chemistry: An overview. *Talanta*, 123, 186-199. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2014.02.003>.
- Sahu, R. K., Roy, A., Matlam, M., Deshmukh, V., Dwivedi, J., Jha, A., (2013). Review on skin aging and compolation of scientific validated medicinal plants: prominence to flourish a better research reconnoiters in herbal cosmetic. *Research Journal of Medicinal Plants*, 1, 1-22. <https://doi.org/10.3923/rjmp.2013.1.22>.
- Kumar, S., Sandhir, R., & Ojha, S. (2014). Evaluation of antioxidant activity and total phenol in different varieties of *Lantana camara* leaves. *BMC Research Notes*, 7, 1-9. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-7-560>.
- Lahlou, M. (2007). Screening of natural products for drug discovery. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 2(5), 697-705. <https://doi.org/10.1517/17460441.2.5.697>.
- Lahlou, M. (2013). The success of natural products in drug discovery. *Pharmacology & Pharmacy*, 2013, 4, 17-31. <http://dx.doi.org/10.4236/pp.2013.43A003>.
- Laincer, F., Iaccarino, N., Amato, J., Pagano, B., Pagano, A., Tenore, G., Tamendjari, A., Rovellini, P., Venturini, S., Bellan, G., Ritieni, A., Mannina, Novellino, E., & Randazzo, A. (2016). Characterization of monovarietal extra virgin olive oils from the province of Béjaïa (Algeria). *Food Research International*, 89, 1123-1133. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2016.04.024>.
- Lake, J. A., Field, K. J., Davey, M. P., Beerling, D. J., & Lomax, B. H. (2009). Metabolomic and physiological responses reveal multi-phasic acclimation of *Arabidopsis thaliana* to chronic UV radiation. *Plant, Cell & Environment*, 32(10), 1377-1389. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3040.2009.02005.x>.
- Lal, N., Sahu, N., Shirale, A. O., Gurav, P., Rani, K., Meena, B. P., Diwan, G., & Biswas, A. K. (2023). Plant secondary metabolites and their impact on human health. In *Nano-Biofortification for Human and Environmental Health* (pp. 295-321). Cham: Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/978-3-031-35147-1\\_15](https://doi.org/10.1007/978-3-031-35147-1_15).
- Larson, R. & Farber, B. (2014). *Elementary Statistics: Picturing the World* (6<sup>th</sup> ed.). Upper Saddle River, NJ: Pearson.
- Lekmine, S., Benslama, O., Bensalah, B., Touzout, N., Moussa, H., Tahraoui, H., Ola, M. S., Hafsa, H., Zhang, j., & Amrane, A. (2025). Bioactive Phenolics of *Hyoscyamus muticus* L. subsp. falezlez: A Molecular and Biochemical Approach to Antioxidant and Urease Inhibitory Activities. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(1), 370. <https://doi.org/10.3390/ijms26010370>.

- Lekmine, S., Benslama, O., Kadi, K., Martín-García, A. I., Yilmaz, M. A., Akkal, S., Boumegoura, A., Alhomida, A., S., Ola., M. S., & Ali, A. (2023). LC/MS-MS analysis of phenolic compounds in *Hyoscyamus albus* L. extract: *In vitro* antidiabetic activity, *in silico* molecular docking, and *in vivo* investigation against STZ-induced diabetic mice. *Pharmaceuticals*, 16(7), 1015. <https://doi.org/10.3390/ph16071015>.
- Li, L., Liao, Y., Fu, S., Chen, Z., Zhao, T., Fang, L., & Li, X. (2024). Efficient hydroxyl radical generation of an activatable phthalocyanine photosensitizer: oligomer higher than monomer and nanoaggregate. *Chemical Science*, 15(28), 10980-10988. <https://doi.org/10.1039/d4sc02179g>.
- Lu, L., Zhao, Y., Yi, G., Li, M., Liao, L., Yang, C., Co, C., Zhang, B., Zhu, J., Zou, K., & Cheng, Q. (2021). Quinic acid: A potential antibiofilm agent against clinical resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Chinese Medicine*, 16, 1-17. <https://doi.org/10.1186/s13020-021-00481-8>.
- Luo, Q., Lu, P., Chen, Y., Shen, P., Zheng, B., Ji, J., Ying, C., Liu, Z., Xiao, Y. ESKAPE in China: epidemiology and characteristics of antibiotic resistance. *Emerging Microbes & Infections*, 13(1), 2317915. <https://doi.org/10.1080/22221751.2024.2317915>.
- Ma, C. Y., Liu, W. K., & Che, C. T. (2002). Lignanamides and nonalkaloidal components of *Hyoscyamus niger* seeds. *Journal of Natural Products*, 65(2), 206-209. <https://doi.org/10.1021/np010073b>.
- Ma, R., You, H., Liu, H., Bao, J., & Zhang, M. (2024). Hesperidin: a citrus plant component, plays a role in the central nervous system. *Heliyon*, 10(21). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e38937>.
- Mamatha M. K., Lakshmi G., Hitesh Aradhya, Suma U.S., Sharanya M.G. (2022). An Overview on Antiacne Activity of Medicinal Plants. *World Journal of Pharmaceutical and Life Sciences*, 12, 8 19-32.
- Martemucci, G., Costagliola, C., Mariano, M., D'andrea, L., Napolitano, P., & D'Alessandro, A. G. (2022). Free radical properties, source and targets, antioxidant consumption and health. *Oxygen*, 2(2), 48-78. <https://doi.org/10.3390/oxygen2020006>.
- Marucci, G., Buccioni, M., Dal Ben, D., Lambertucci, C., Volpini, R., & Amenta, F. (2021). Efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*, 190, 108352. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108352>.
- Mathur, S., & Hoskins, C. (2017). Drug development: Lessons from nature. *Biomedical Reports*, 6(6), 612-614. <https://doi.org/10.3892/br.2017.909>.
- Mohammad, M. K., Almasri, I. M., Tawaha, K., Issa, A., Al-Nadaf, A., Hudaib, M., Al-Hatip, H. S., Abu-Gharbieh, E., Bustanji, Y. (2010). Antioxidant, antihyperuricemic and xanthine oxidase inhibitory activities of *Hyoscyamus*

- reticulatus*. *Pharmaceutical Biology*, 48(12), 1376-1383. <https://doi.org/10.3109/13880209.2010.483521>.
- Moradi, B., Delfan, B., Hashemi, P., Mousavi, A., & Rahnema, H. (2015). Matrix solid phase dispersion extraction for tropane alkaloid detection in cultured and collected *Hyoscyamus reticulatus* plants. *International Journal of Advanced Research*, 3(11), 78-82.
- Moreno, M. I. N., Isla, M. I., Sampietro, A. R., & Vattuone, M. A. (2000). Comparison of the free radical-scavenging activity of propolis from several regions of Argentina. *Journal of Ethnopharmacology*, 71(1-2), 109-114. [https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(99\)00189-0](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(99)00189-0).
- Morris, W. L., & Taylor, M. A. (2017). The solanaceous vegetable crops: Potato, tomato, pepper, and eggplant), Academic Press, Pages 55-58. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394807-6.00129-5>.
- Moshari-Nasirkandi, A., Alirezalu, A., Alipour, H., & Amato, J. (2023). Screening of 20 species from Lamiaceae family based on phytochemical analysis, antioxidant activity and HPLC profiling. *Scientific Reports*, 13(1), 16987. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-44337-7>.
- Mukherjee, P. K., Bahadur, S., Chaudhary, S. K., Harwansh, R. K., & Nema, N. K. (2015). Validation of medicinal herbs for skin aging. In Evidence-Based Validation of Herbal Medicine pp. 119-147. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800874-4.00005-2>.
- Mukherjee, P. K., Maity, N., Nema, N. K., & Sarkar, B. K. (2011). Bioactive compounds from natural resources against skin aging. *Phytomedicine*, 19(1), 64-73. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2011.10.003>.
- Muniyandi, K., George, E., Sathyanarayanan, S., George, B. P., Abrahamse, H., Thamburaj, S., & Thangaraj, P. (2019). Phenolics, tannins, flavonoids and anthocyanins contents influenced antioxidant and anticancer activities of *Rubus* fruits from Western Ghats, India. *Food Science and Human Wellness*, 8(1), 73-81. <https://doi.org/10.1016/j.fshw.2019.03.005>.
- Mustafa, S., Tousif, M. I., Raiz, N., Saleem, M., Tauseef, S., Zengin, G., Hasan, L., Hasan, A., Nazir, M., Muhammad, S. (2025). Mapping the Chemodiversity, Antioxidant and Enzyme Inhibitory Potential and In Silico Studies of *Heliotropium europaeum*. *Food Science & Nutrition*, 13(4), e70119. <https://doi.org/10.1002/fsn3.70119>.
- Nascimento, G. G., Locatelli, J., Freitas, P. C., & Silva, G. L. (2000). Antibacterial activity of plant extracts and phytochemicals on antibiotic-resistant bacteria. *Brazilian Journal of Microbiology*, 31, 247-256. <https://doi.org/10.1590/S1517-83822000000400003>.

- Newman, D. J., & Cragg, G. M. (2007). Natural products as sources of new drugs over the last 25 years. *Journal of Natural Products*, 70(3), 461-477. <https://doi.org/10.1021/np068054v>.
- Nguyen, V., Taine, E. G., Meng, D., Cui, T., & Tan, W. (2024). Chlorogenic acid: A systematic review on the biological functions, mechanistic actions, and therapeutic potentials. *Nutrients*, 16(7), 924. <https://doi.org/10.3390/nu16070924>.
- Nourbakhsh, F., Lotfalizadeh, M., Badpeyma, M., Shakeri, A., & Soheili, V. (2022). From plants to antimicrobials: Natural products against bacterial membranes. *Phytotherapy Research*, 36(1), 33-52. <https://doi.org/10.1002/ptr.7275>.
- Oksman-Caldentey, K. M. (2007). Tropane and nicotine alkaloid biosynthesis-novel approaches towards biotechnological production of plant-derived pharmaceuticals. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 8(4), 203-210. <https://doi.org/10.2174/138920107781387401>.
- Othman, L., Sleiman, A., & Abdel-Massih, R. M. (2019). Antimicrobial activity of polyphenols and alkaloids in middle eastern plants. *Frontiers in Microbiology*, 10, 911. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00911>.
- Özkan, O., & Deniz, T. (2023). An assessment of consumer demand for medicinal plants: A case of Istanbul. *Eurasian Journal of Forest Science*, 11(1), 1-13. <https://doi.org/10.31195/ejfs.1243329>.
- Pacheco, R. L., Latorraca, C. D. O. C., Dos Santos, A. P. P., Martimbianco, A. L. C., Moreira, R. D. F. C., Logullo, P., & Riera, R. (2022). Efficacy and safety of home-based intravenous antibiotic therapy among adults: A systematic review. *International journal of Antimicrobial Agents*, 59(4), 106555. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2022.106555>.
- Pagare, S., Bhatia, M., Tripathi, N., Pagare, S., & Bansal, Y. K. (2015). Secondary metabolites of plants and their role: Overview. *Current Trends in Biotechnology and Pharmacy*, 9(3), 293-304.
- Paine, J.A.; Shipton, C.A.; Chaggar, S.; Howells, R.M.; Kennedy, M.J.; Vernon, Wright, S., Hinchliffe, E., Adams, J. L., Silverstone, A. L., G. Drake, R. (2005). Improving the nutritional value of Golden Rice through increased pro-vitamin A content. *Nature Biotechnology*, 23, 482-487. <https://doi.org/10.1038/nbt1082>.
- Pandey, S. N., Rangra, N. K., Singh, S., Arora, S., & Gupta, V. (2021). Evolving role of natural products from traditional medicinal herbs in the treatment of Alzheimer's disease. *ACS Chemical Neuroscience*, 12(15), 2718-2728. <https://doi.org/10.1021/acscemneuro.1c00206>.
- Park, W. S., Park, M. S., Kang, S. W., Jin, S. A., Jeon, Y., Hwang, J., & Kim, S. K. (2019, October). Hesperidin shows protective effects on renal function in ischemia-induced acute kidney injury (Sprague-Dawley rats). In *Transplantation*

- Proceedings. 51, (8), 2838-2841). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.02.055>.
- Pascolutti, M., & Quinn, R. J. (2014). Natural products as lead structures: chemical transformations to create lead-like libraries. *Drug Discovery Today*, 19(3), 215-221. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2013.10.013>.
- Pearson, K. (1900). I. Mathematical contributions to the theory of evolution. VII. On the correlation of characters not quantitatively measurable. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical or Physical Character*, 195(262-273), 1-47. <https://doi.org/10.1098/rsta.1900.0022> (1900).
- Pérez-Torres, I., Manzano-Pech, L., Rubio-Ruíz, M. E., Soto, M. E., & Guarner-Lans, V. (2020). Nitrosative stress and its association with cardiometabolic disorders. *Molecules*, 25(11), 2555. <https://doi.org/10.3390/molecules25112555>.
- Phaniendra, A., Jestadi, D. B., & Periyasamy, L. (2015). Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 30, 11-26. <https://doi.org/10.1007/s12291-014-0446-0>.
- Phillipson, J.D. (2001) Phytochemistry and medicinal plants. *Phytochemistry*, 56 (3), 237-243. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)00456-8](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)00456-8).
- Piluzza, G., & Bullitta, S. (2011). Correlations between phenolic content and antioxidant properties in twenty-four plant species of traditional ethnoveterinary use in the Mediterranean area. *Pharmaceutical Biology*, 49(3), 240-247. <https://doi.org/10.3109/13880209.2010.501083>.
- Pinho, B. R., Ferreres, F., Valentão, P., & Andrade, P. B. (2013). Nature as a source of metabolites with cholinesterase-inhibitory activity: an approach to Alzheimer's disease treatment. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 65(12), 1681-1700. <https://doi.org/10.1111/jphp.12081>.
- Pomilio, A. B., Falzoni, E. M., & Vitale, A. A. (2008). Toxic chemical compounds of the Solanaceae. *Natural Product Communications*, 3(4), 1934578X0800300420. <https://doi.org/10.1177/1934578X0800300420>.
- Prasathkumar, M., Anisha, S., Khusro, A., Essa, M. M., Chidambaram, S. B., Qoronfleh, M. W., Sadhasivam, S., Sahibzada, M. Ö. H., Alghamdi, S., Almehamdi, M., Abdulaziz, U., Khandaker, M. U., Faruque, M. R. Í., Emran, T. B. (2022). Anti-pathogenic, anti-diabetic, anti-inflammatory, antioxidant, and wound healing efficacy of *Datura metel* L. leaves. *Arabian Journal of Chemistry*, 15(9), 104112. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2022.104112>.
- Prior, R. L., Wu, X., & Schaich, K. (2005). Standardized methods for the determination of antioxidant capacity and phenolics in foods and dietary supplements. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(10), 4290-4302. <https://doi.org/10.1021/jf0502698>.

- Pujimulyani, D., Suryani, L., Setyawati, A., Amalia, A., Qodaniah, R. L., Kusuma, H. S. W., & Widowati, W. (2019). Elastase, Hyaluronidase and Tyrosinase inhibitor activities antiaging of *Curcuma mangga* Val. extract and its fractions. In IOP [Conference Presentation]. *Earth and Environmental Science*, 379, (1), 012004. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/379/1/012004>.
- Rates, S. M. K. (2001). Plants as source of drugs. *Toxicon*, 39(5), 603-613. [https://doi.org/10.1016/s0041-0101\(00\)00154-9](https://doi.org/10.1016/s0041-0101(00)00154-9).
- Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Yang, M., & Rice-Evans, C. (1999). Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radical Biology and Medicine*, 26(9-10), 1231-1237. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(98\)00315-3](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(98)00315-3).
- Rechinger, K. H. (1963). Flora iranica: Flora des iranischen Hochlandes und der umrahmenden Gebirge Persien, Afghanistan, Teile von West-Pakistan, Nord-Iraq, Azerbaidjan, Turkmenistan, Chapter 163, pp.528. Akademische Druck-u. Verlagsanstalt.
- Rehman-Shah, M. A., Khan, R. A., & Mushtaq, A. (2021). Phytochemical assessment, total phenolic content, cytotoxic, antioxidant and antidiabetic activities of *hyoscyamus insanus*. *Journal of the Chilean Chemical Society*, 66(3), 5285-5290. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-97072021000305285>.
- Rossato Viana, A., Godoy Noro, B., Santos, D., Wolf, K., Sudatti Das Neves, Y., Moresco, R. N., Ourique, A. F., Flore, E. M. M., Rhoden, C. R. B., Krause, L. M. F., Stefanello Vizzotto, B. (2023). Detection of new phytochemical compounds from *Vassobia breviflora* (Sendtn.) Hunz: antioxidant, cytotoxic, and antibacterial activity of the hexane extract. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 86(2-3), 51-68. <https://doi.org/10.1080/15287394.2022.2156956>.
- Saccenti, E., Hoefsloot, H. C., Smilde, A. K., Westerhuis, J. A., & Hendriks, M. M. (2014). Reflections on univariate and multivariate analysis of metabolomics data. *Metabolomics*, 10, 361-374. <https://doi.org/10.1007/s11306-013-0598-6>.
- Safarzadeh, S., Shirban, F., Bagherniya, M., Sathyapalan, T., & Sahebkar, A. (2022) The effects of herbal medicines on cancer therapy-induced oral mucositis: a literature review, *Phytotherapy Research*, 36(1), 243-265, <https://doi.org/10.1002/ptr.7308>.
- Sak, M. (2019). *Hyoscyamus niger* L. bitkisinin miyazis üzerine etkisinin farmakognozik açıdan değerlendirilmesi. [Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü].1-92.
- Samanta, A., Das, G., & Das, S. K. (2011). Roles of flavonoids in plants. *Carbon*, 100(6), 12-35.
- Sargın, S. A., Akçicek, E., & Selvi, S. (2013). An ethnobotanical study of medicinal plants used by the local people of Alaşehir (Manisa) in Turkey. *Journal of Ethnopharmacology*, 150(3), 860-874. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.09.040>.

- Sarkar, P., Ahnaf, T. R., Rouf, R., Shilpi, J. A., & Uddin, S. J. (2024). A review on bioactive phytochemical constituents and pharmacological activities of *Aegiceras corniculatum*: a pharmaceutically important mangrove plant. *Journal of Chemistry*, 2024(1), 9992568. <https://doi.org/10.1155/2024/9992568>.
- Satıl, F., Aslan, M., Erdoğan, E., Polat, R., & Selvi, S. (2015). Comparative anatomical studies on some species of *Hyoscyamus L.* (Solanaceae) growing in Turkey. *Bangladesh Journal of Botany*, 44(1), 37-43.
- Savirnata, N.M., Jukunen-Titto, R., Oksanen, E. and Karjalainen, R.O. (2010). Leaf Phenolic compounds in red clover (*Trifolium pratense L.*) induced by exposure to moderately elevated ozone. *Environmental Pollution*, 158(2), 440-446. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2009.08.029>.
- Seca, A. M., & Pinto, D. C. (2018). Plant secondary metabolites as anticancer agents: successes in clinical trials and therapeutic application. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(1), 263. <https://doi.org/10.3390/ijms19010263>.
- Shah, V. V., Shah, N. D., & Patrekar, P. V. (2013). Medicinal plants from Solanaceae family. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 6(2), 143-151.
- Singh, B., & Sharma, R. A. (2020). Secondary metabolites of medicinal plants, 4 Volume set: ethnopharmacological properties, biological activity and production strategies. John Wiley & Sons. <https://doi.org/10.1002/9783527825578.c02-44>.
- Slinkard, K., & Singleton, V. L. (1977). Total phenol analysis: automation and comparison with manual methods. *American Journal of Enology and Viticulture*, 28(1), 49-55. <https://doi.org/10.5344/ajev.1977.28.1.49>.
- Sobiesiak, M. (2017). Chemical structure of phenols and its consequence for sorption processes. *Phenolic Compounds-Natural Sources, Importance and Applications*, 3-26. <https://doi.org/10.5772/66537>.
- Song, L., & Zhang, S. (2023). Anti-aging activity and modes of action of compounds from natural food sources. *Biomolecules*, 13(11), 1600. <https://doi.org/10.3390/biom13111600>.
- Souri, E., Amin, G., Dehmobed-Sharifabadi A., Nazifi A., Farsam H. (2004) Antioxidative activity of sixty plants from Iran. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, (3), 55-59. <https://doi.org/10.22037/ijpr.2010.298>.
- Sökmen, B. B., Aydın, S., Şahin, Y., & Akyurt, İ. (2016). Üreaz ve elastaz aktivitelerine Giresun'dan toplanan *Cystoseira barbata* (Stackhouse) C. Agardh deniz yosununun inhibisyon etkisinin incelenmesi. *Karadeniz Fen Bilimleri Dergisi*, 6(14), 124-131.
- Sumner, J. (2000). The natural history of medicinal plants. pp. 235.

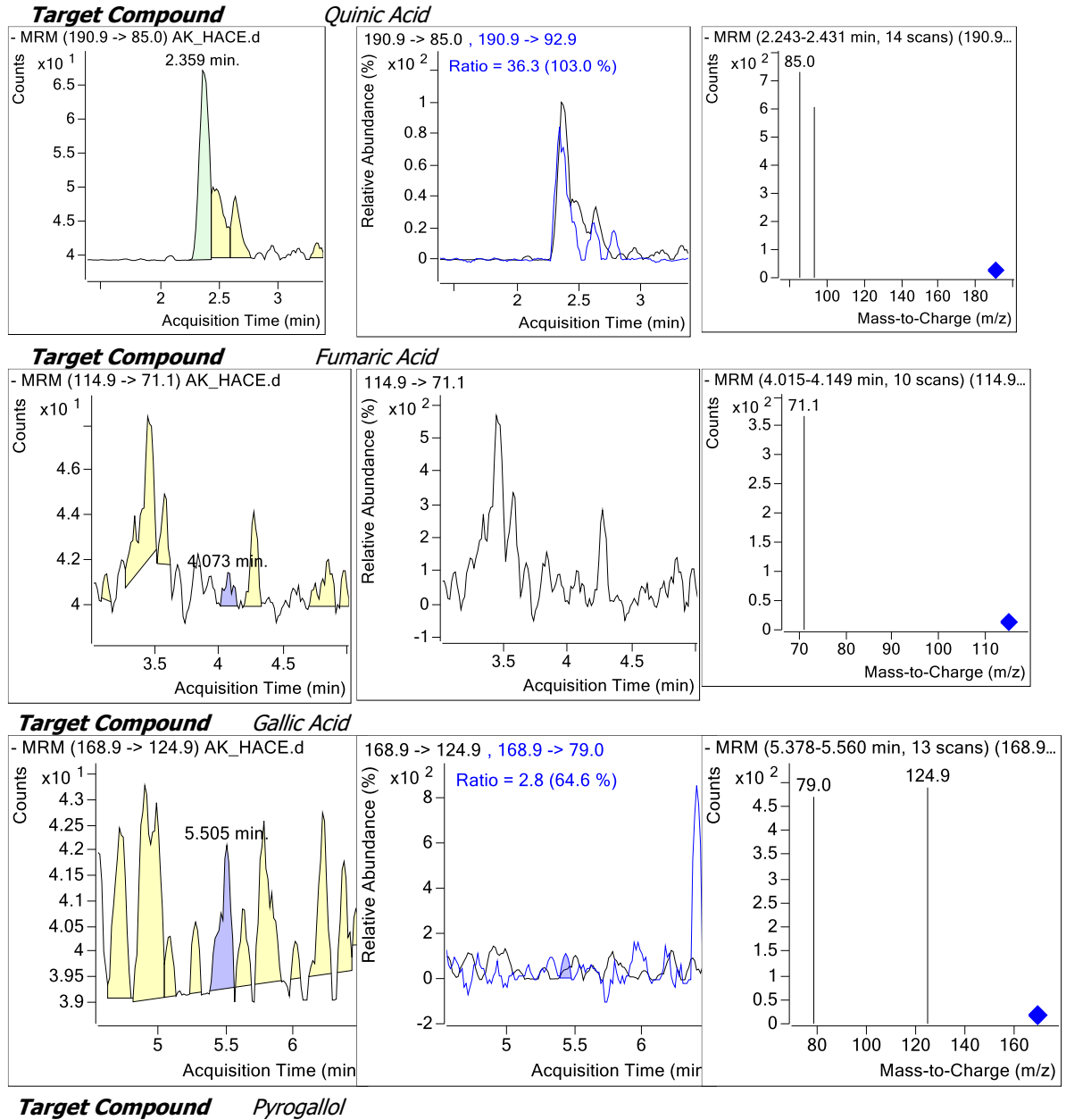
- Sut, S., Dall'Acqua, S., Flores, G. A., Cusumano, G., Koyuncu, İ., Yuksekdağ, O., Emiliani, C., Venanzoni, R., Angelini, P., Selvi, S., Yıldız, E., Mollica, A., Procino, E., Peron G., Marinaccio L., Zengin, G. (2025). *Hypericum empetrifolium* and *H. lydium* as Health Promoting Nutraceuticals: Assessing Their Role Combining *In Vitro In Silico* and Chemical Approaches. *Food Science & Nutrition*, 13(4), e70053. <https://doi.org/10.1002/fsn3.70053>.
- Sümbül, A., Uzun, A., Yaman, M., Tunç, Y., Khadivi, A., Keçe, Y. M., Yıldız, E., Yılmaz, K. U., Güneş, A., Turgunbaev, K. (2025). Antioxidant capacity, biochemical composition, and mineral composition of leaves in two apple species (*Malus domestica* Borkh and *M. kirghisorum* Al. Fed. & Fed.). *BMC Plant Biology*, 25(1), 1-17. <https://doi.org/10.1186/s12870-025-06284-5>.
- Swamy, M. K., Arumugam, G., Kaur, R., Ghasemzadeh, A., Yusoff, M. M., & Sinniah, U. R. (2017). GC-MS based metabolite profiling, antioxidant and antimicrobial properties of different solvent extracts of Malaysian *Plectranthus amboinicus* leaves. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2017(1), 1517683. <https://doi.org/10.1155/2017/1517683>.
- Thawabteh, A. M., Ghanem, A. W., AbuMadi, S., Thaher, D., Jaghama, W., Karaman, D., & Karaman, R. (2024). Recent Advances in Therapeutics for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Molecules*, 29(21), 5131. <https://doi.org/10.3390/molecules29215131>.
- Thawabteh, A. M., Ghanem, A. W., AbuMadi, S., Thaher, D., Jaghama, W., Karaman, D., & Karaman, R. (2025). Promising natural remedies for Alzheimer's disease therapy. *Molecules*, 30(4), 922. <https://doi.org/10.3390/molecules30040922>.
- Tiring, G., Satar, S., & Özkaya, O. (2021). Sekonder metabolitler. *Bursa Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 35(1), 203-215.
- Tumilaar, S. G., Hardianto, A., Dohi, H., & Kurnia, D. (2024). A comprehensive review of free radicals, oxidative stress, and antioxidants: Overview, clinical applications, global perspectives, future directions, and mechanisms of antioxidant activity of flavonoid compounds. *Journal of Chemistry*, 2024(1), 5594386. <https://doi.org/10.1155/2024/5594386>.
- Tübives, (2025). Türkiye Bitkileri Veri Servisi Erişim: [[http://194.27.225.161/yasin/tubives/index.php?sayfa=hizli\\_ara](http://194.27.225.161/yasin/tubives/index.php?sayfa=hizli_ara)]. [Erişim tarihi:20.05.2025].
- Tytgat, G. N. (2007). Hyoscine butylbromide: a review of its use in the treatment of abdominal cramping and pain. *Drugs*, 67, 1343-1357. <https://doi.org/10.2165/00003495-200767090-00007>.
- Uysal, A., Günes, E., Aktümsel, A., & Durak, Y. (2014). A study on antioxidant and antimicrobial properties of hexane and water extracts from *Hyoscyamus reticulatus*. *Selçuk University Journal of Science and Faculty*, 39, 21-29.
- Valecha N, Looareesuwan S, Martensson A, Abdulla SM, Krudsood S, Tangpukdee N, Mohanty S, Mishra SK, Tyagi PK, Sharma SK, et al: Arterolane, a new synthetic

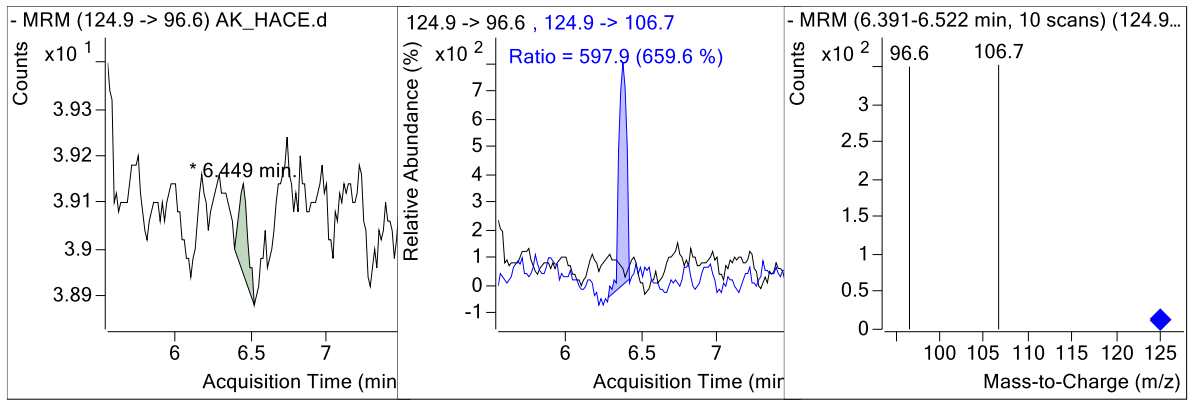
- trioxolane for treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria: A phase II, multicenter, randomized, dose finding clinical trial. *Clinical Infectious Diseases*, 51(6), 684-691. <https://doi.org/10.1086/655831>.
- Wang, S., Moustaid-Moussa, N., Chen, L., Mo, H., Shastri, A., Su, R., Bapat, P., Kwun, I., Shen, C. L. (2014). Novel insights of dietary polyphenols and obesity. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 25(1), 1-18. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2013.09.001>.
- Weli, A. M., Al-Abd, B. M. A., Al-Saidi, A. H., Aljassasi, H. S., Hossain, M. A., Khan, A., Numan, M., Al-Cuburi, Y., Philip, A. (2022). The antibacterial, antioxidant and anti enzymatic activities of the leaves' crude extracts of *Hyoscyamus gallagheri*. *Advances in Biomarker Sciences and Technology*, 4, 28-35. <https://doi.org/10.1016/j.abst.2022.06.001>.
- Weremczuk-Jeżyna, I., Grzegorzczak-Karolak, I., Frydrych, B., Królicka, A., & Wysokińska, H. (2013). Hairy roots of *Dracocephalum moldavica*: rosmarinic acid content and antioxidant potential. *Acta Physiologiae Plantarum*, 35, 2095-2103. <https://doi.org/10.1007/s11738-013-1244-7>.
- Widodo, H., Sismindari, S., Asmara, W., & Rohman, A. (2019). Antioxidant activity, total phenolic and flavonoid contents of selected medicinal plants used for liver diseases and its classification with chemometrics. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 9(6), 099-105. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2019.90614>.
- Widowati, W., Rani, A. P., Hamzah, R. A., Arumwardana, S., Afifah, E., Kusuma, H. S. W., Dwi Davidson Rihibiha<sup>2</sup>, Hayatun Nufus & Amalia, A. (2017). Antioxidant and antiaging assays of *Hibiscus sabdariffa* extract and its compounds. *Natural Product Sciences*, 23(3), 192-200. <https://doi.org/10.20307/nps.2017.23.3.192>.
- Wilkinson, L., & Friendly, M. (2009). The history of the cluster heat map. *The American Statistician*, 63(2), 179-184. <https://doi.org/10.1198/tas.2009.0033>.
- Wilson, R. M., & Danishefsky, S. J. (2006). Small molecule natural products in the discovery of therapeutic agents: the synthesis connection. *The Journal of Organic Chemistry*, 71(22), 8329-8351. <https://doi.org/10.1021/jo0610053>.
- Winkel-Shirley, B. (2001). Flavonoid biosynthesis. A colorful model for genetics, biochemistry, cell biology, and biotechnology. *Plant Physiology*, 126(2), 485-493. <https://doi.org/10.1104/pp.126.2.485>.
- Wuyts, N., De Waele, D., & Swennen, R. (2006). Extraction and partial characterization of polyphenol oxidase from banana (*Musa acuminata* Grande naine) roots. *Plant Physiology and Biochemistry*, 44(5-6), 308-314. <https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2006.06.005>.
- Xu, Z., Qiu, Z., Liu, Q., Huang, Y., Li, D., Shen, X., Fan, K., Xi, J., Gu, Y., Tang, Y., Jiang, J., Xu, J., He, J., Gao, X., Liu, Y., Koo, H., Yan, X., Gao, L. (2018). Converting organosulfur compounds to inorganic polysulfides against resistant

- bacterial infections. *Nature Communications*, 9(1), 3713, <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06164-7>.
- Xue, W., Shi, X., Guo, J., Wen, S., Lin, W., He, Q., Gao, Y., Wang, R., Xu, Y. (2024). Affecting factors and mechanism of removing antibiotics and antibiotic resistance genes by nano zero-valent iron (nZVI) and modified nZVI: A critical review. *Water Research*, 253, 121309. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2024.121309>.
- Yahia, M., Yahia, M., & Benhouda, A. (2018). Antitumor activity of methanolic fractions extracted from the aerial part of Algerian *Hyoscyamus albus* and apoptotic cell aspect screening. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 52(2), 262-267. <https://doi.org/10.5530/ijper.52.2.30>.
- Zahiruddin, S., Basist, P., Parveen, A., Parveen, R., Khan, W., & Ahmad, S. (2020). Ashwagandha in brain disorders: A review of recent developments. *Journal of Ethnopharmacology*, 257, 112876. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112876>.
- Zhang, J., Zhang, Y., Wang, J., Xia, Y., Zhang, J., & Chen, L. (2024). Recent advances in Alzheimer's disease: Mechanisms, clinical trials and new drug development strategies. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9(1), 211. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01911-3>.
- Zhang, L., Ding, R., Chai, Y., Bonfill, M., Moyano, E., Oksman-Caldentey, K. M., Xu, T., Pi, Y., Wang, Z., Zang, H., Kai, G., Liao, Z., Sun, X., & Tang, K. (2004). Engineering tropane biosynthetic pathway in *Hyoscyamus niger* hairy root cultures. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(17), 6786-6791. <https://doi.org/10.1073/pnas.0401391101>.
- Zhang, R., Zeng, M., Zhang, X., Zheng, Y., Lv, N., Wang, L., Gan, J., Li, Y., Jiang, X., Yang, L. (2023). Therapeutic candidates for Alzheimer's disease: saponins. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(13), 10505. <https://doi.org/10.3390/ijms241310505>.
- Zillich, O. V., Schweiggert-Weisz, U., Eisner, P., & Kerscher, M. (2015). Polyphenols as active ingredients for cosmetic products. *International Journal of Cosmetic Science*, 37(5), 455-464. <https://doi.org/10.1111/ics.12218>.
- Zouine, N., EL Ghachtouli, N., Soumya, E. L., & Koraichi, S. I. (2024). A comprehensive review on medicinal plant extracts as antibacterial agents: Factors, mechanism insights and future prospects. *Scientific African*, e02395. <https://doi.org/10.1016/j.sciaf.2024.e02395>.
- Zupko, I., Hohmann, J., Rédei, D., Falkay, G., Janicsák, G., & Máthé, I. (2001). Antioxidant activity of leaves of *Salvia* species in enzyme-dependent and enzyme-independent systems of lipid peroxidation and their phenolic constituents. *Planta Medica*, 67(04), 366-368. <https://doi.org/10.1055/s-2001-14327>.

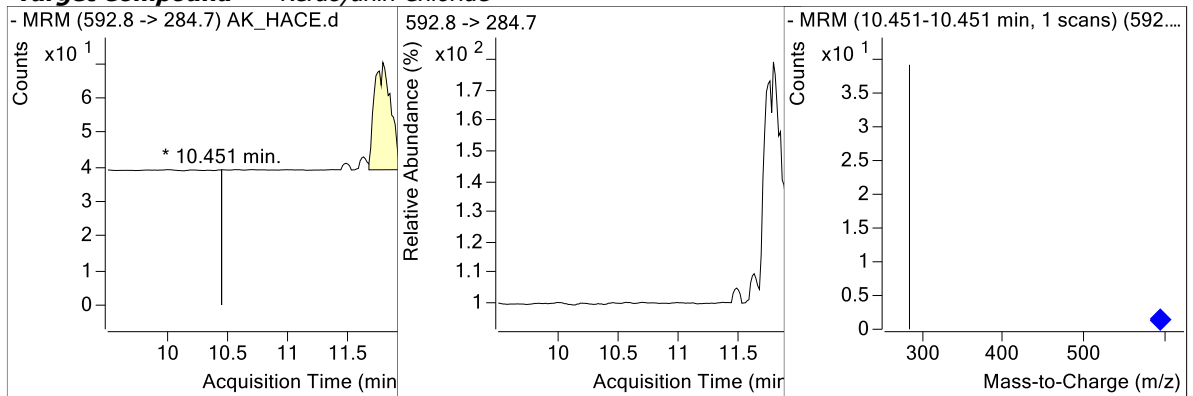
# EKLER

Ek-1 HACE'nin LC-MS/MS analizindeki standartlara ait kromatogramları

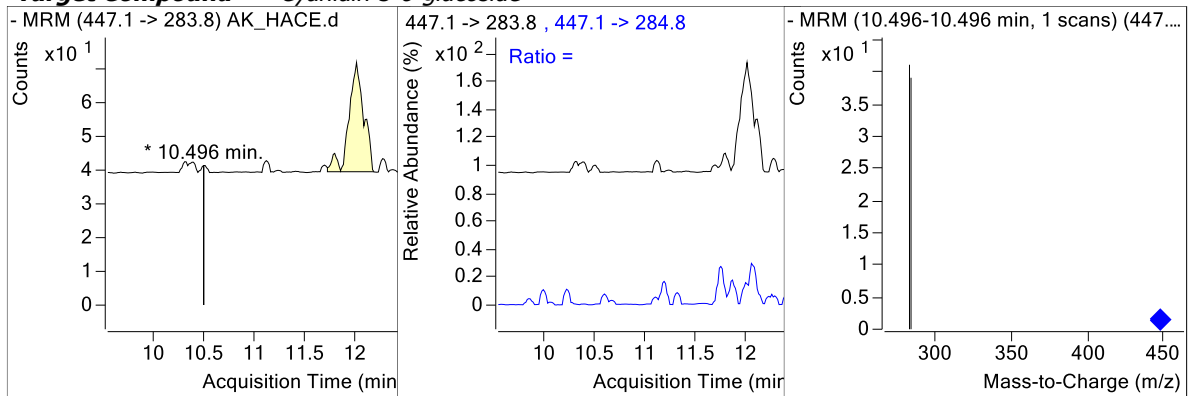




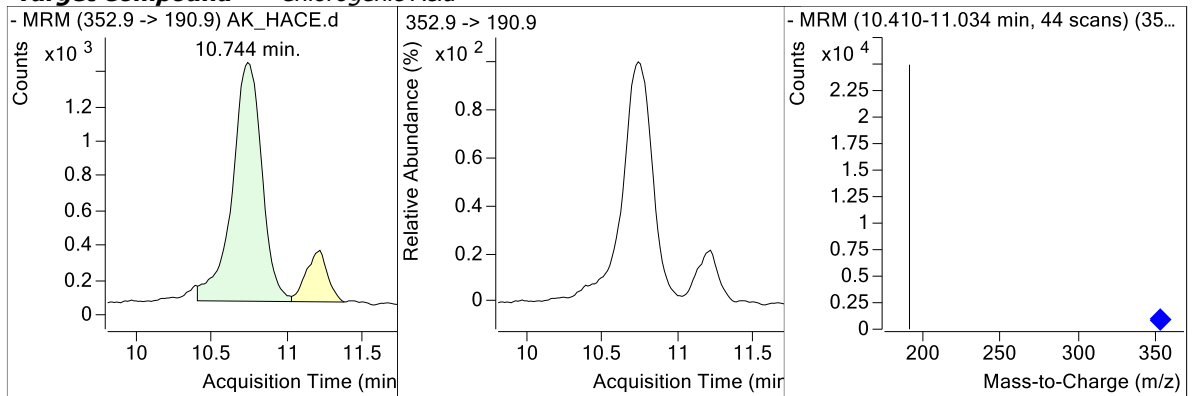
**Target Compound** Keracyanin Chloride



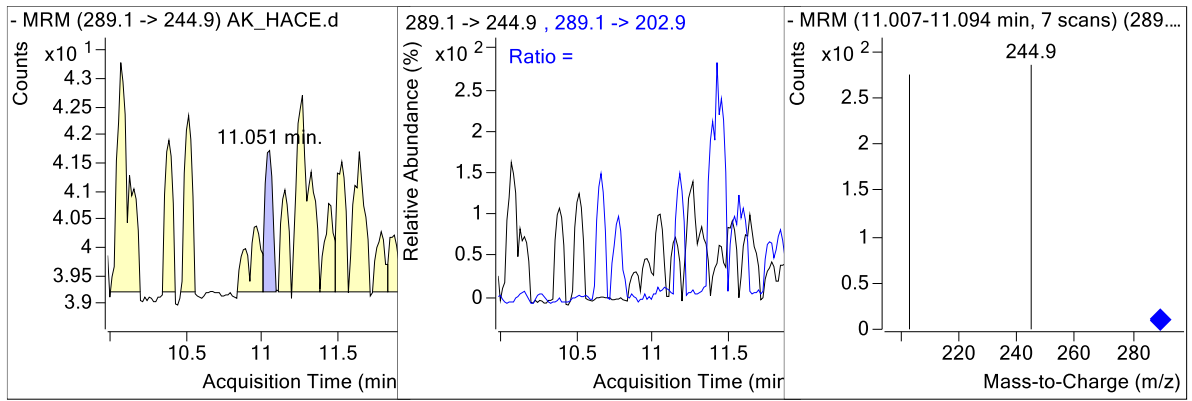
**Target Compound** Cyanidin-3-o-glucoside



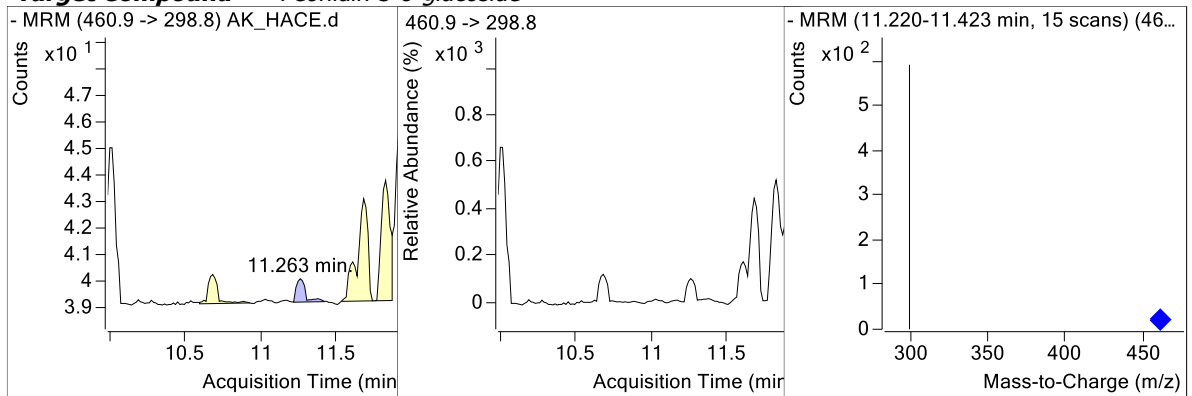
**Target Compound** Chlorogenic Acid



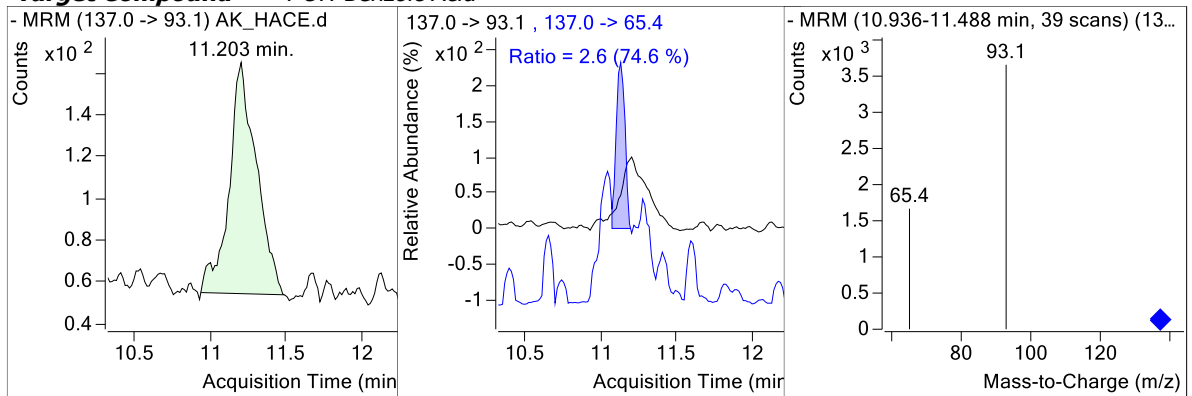
**Target Compound** Catechin



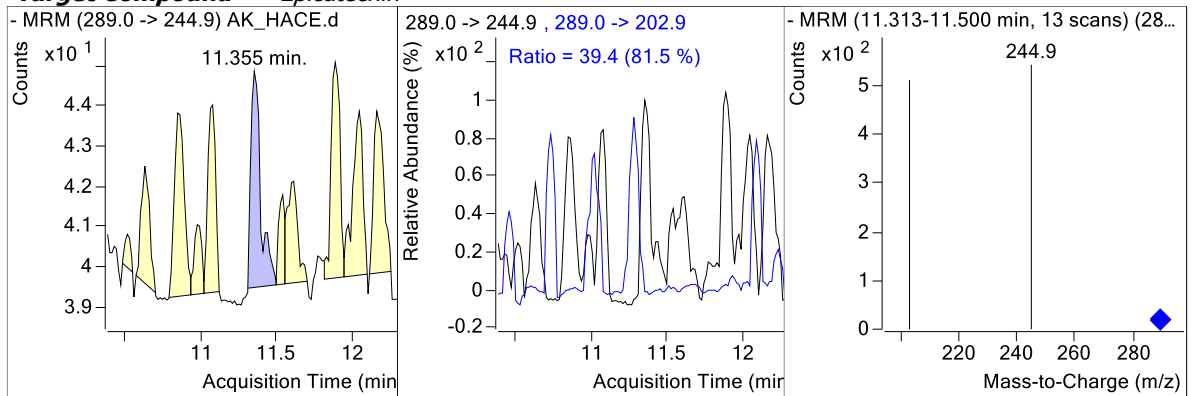
**Target Compound** *Peonidin-3-o-glucoside*



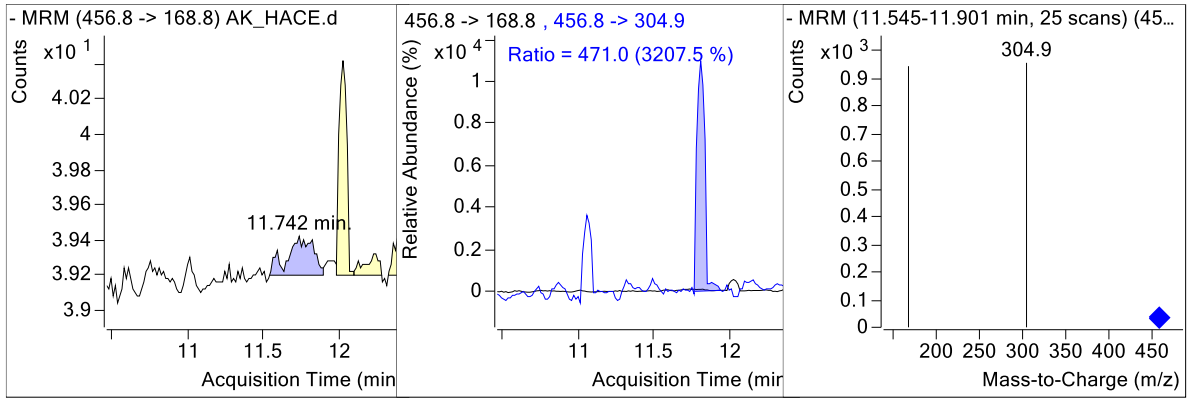
**Target Compound** *4-OH-Benzoic Acid*



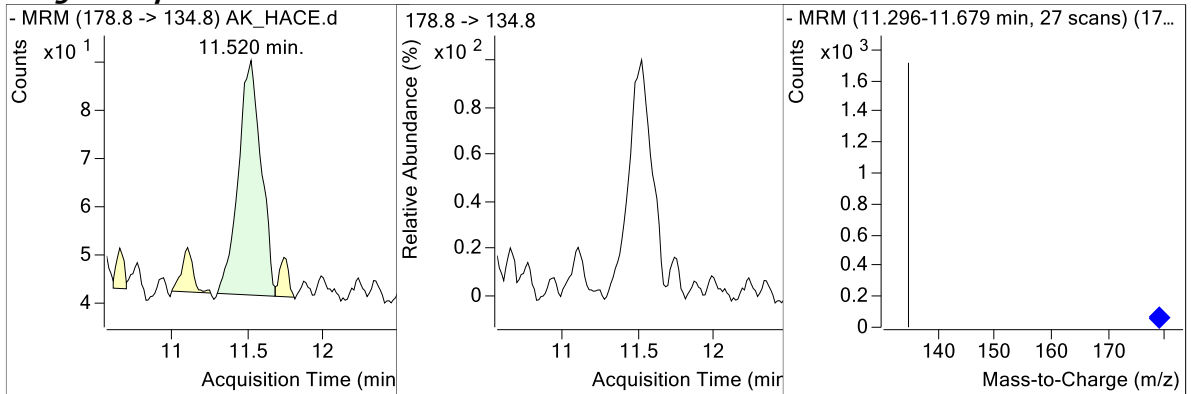
**Target Compound** *Epicatechin*



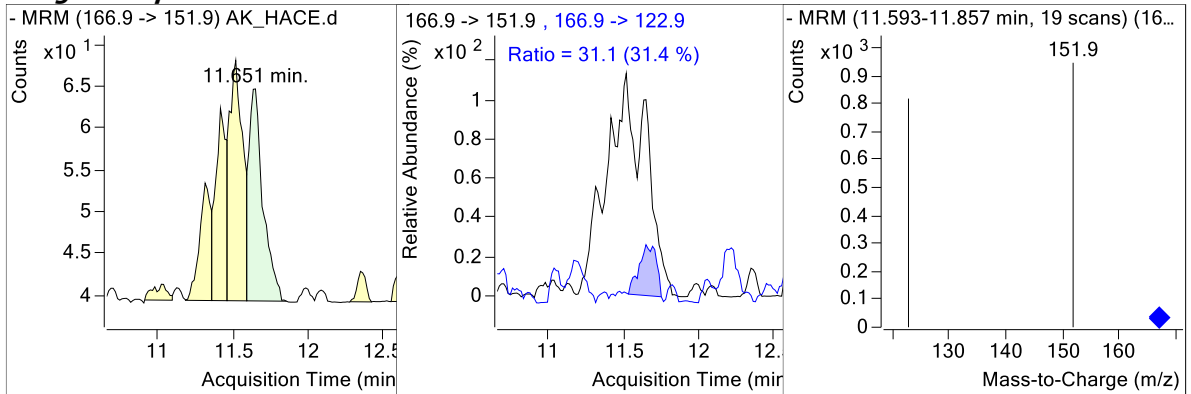
**Target Compound** *Epigallocatechin Gallate*



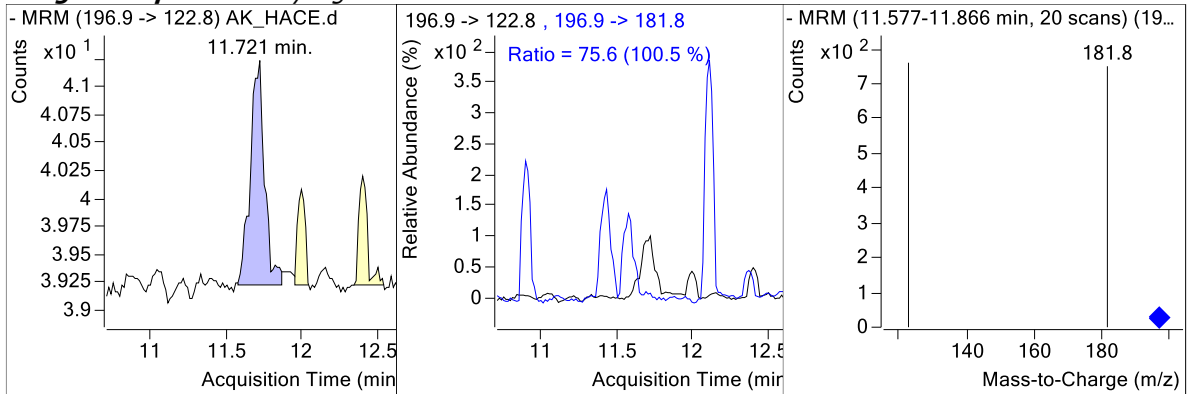
**Target Compound** Caffeic Acid



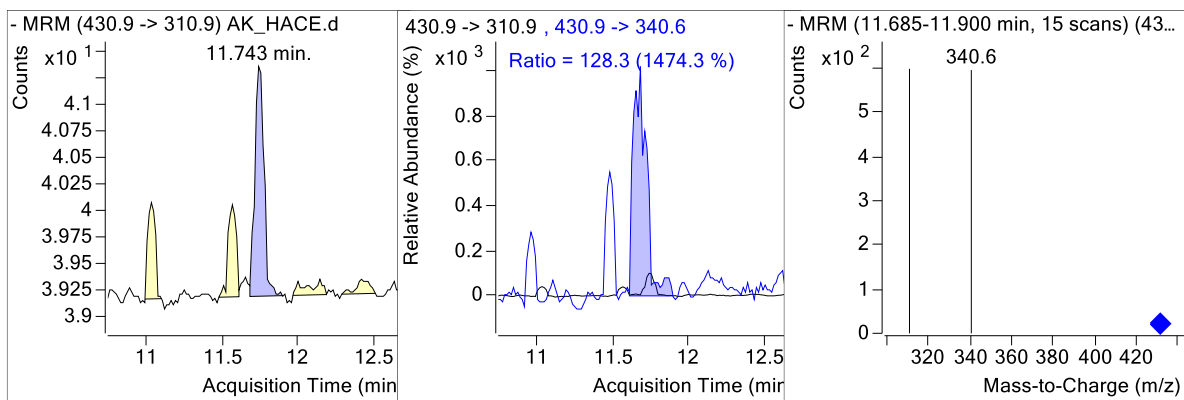
**Target Compound** Vanillic Acid



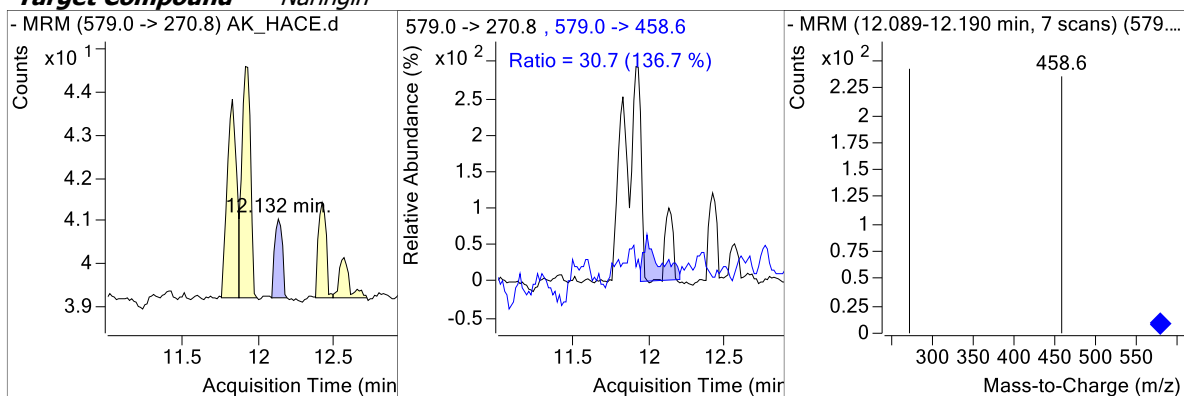
**Target Compound** Syringic Acid



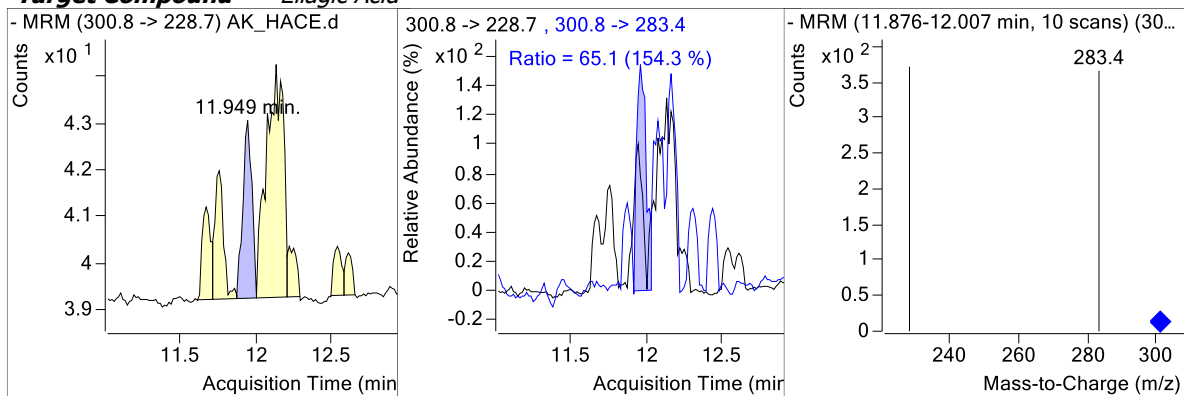
**Target Compound** Vitexin



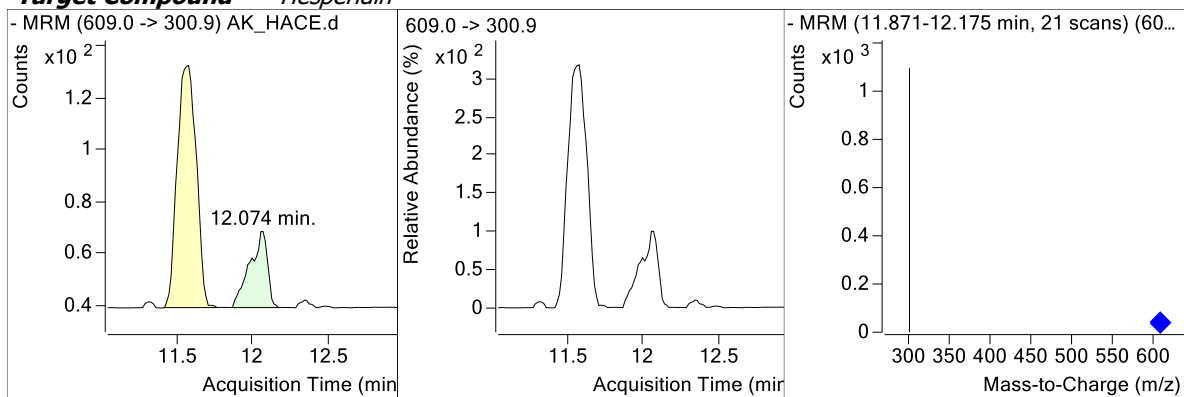
**Target Compound** Naringin



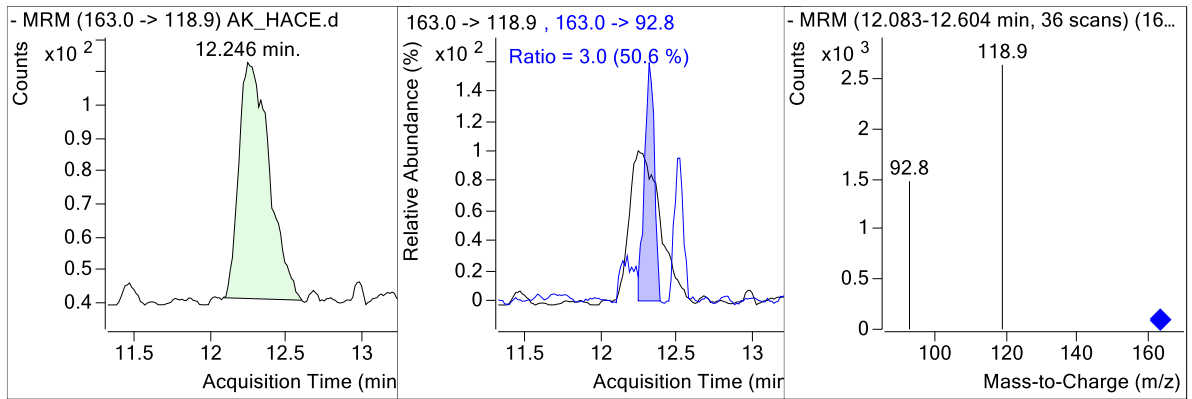
**Target Compound** Ellagic Acid



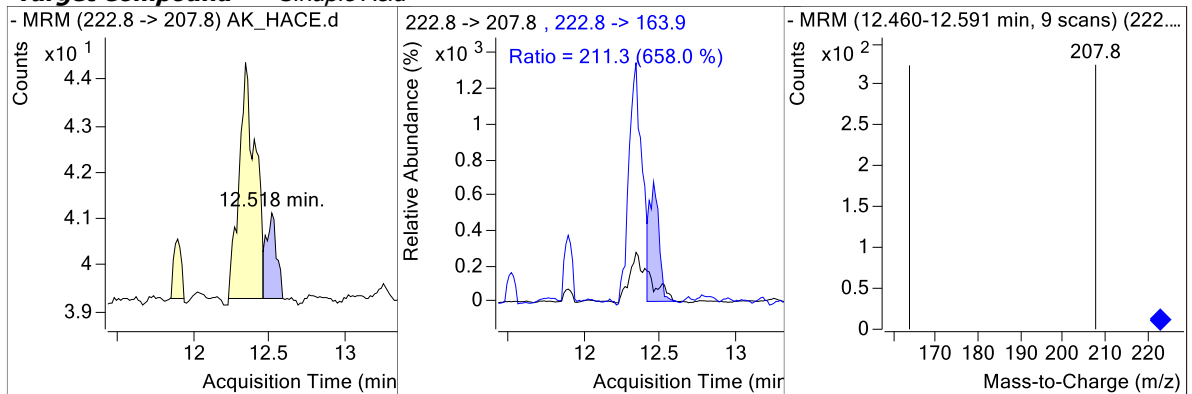
**Target Compound** Hesperidin



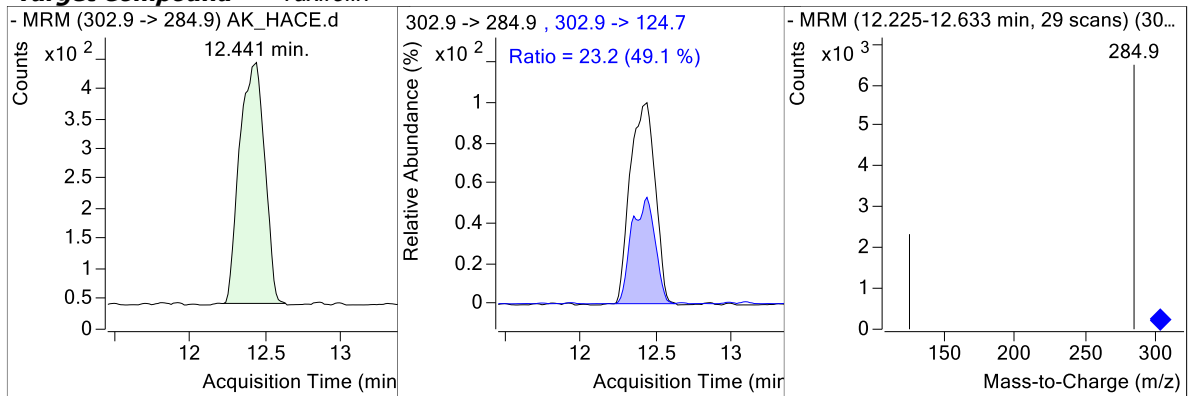
**Target Compound** p-Coumaric Acid



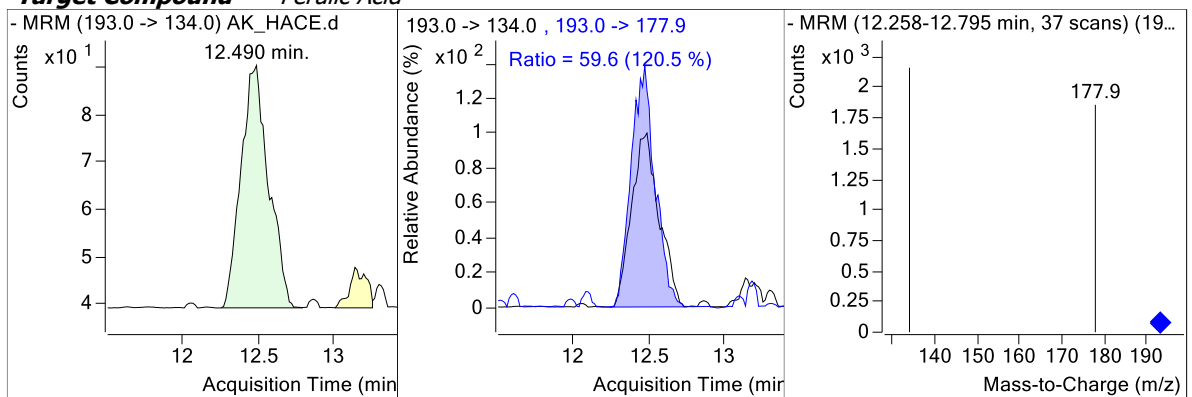
**Target Compound** Sinapic Acid



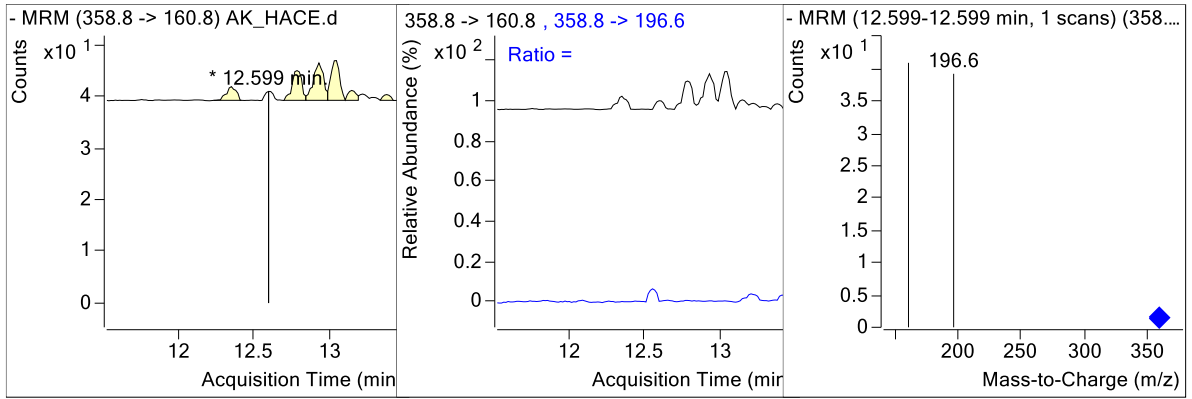
**Target Compound** Taxifolin



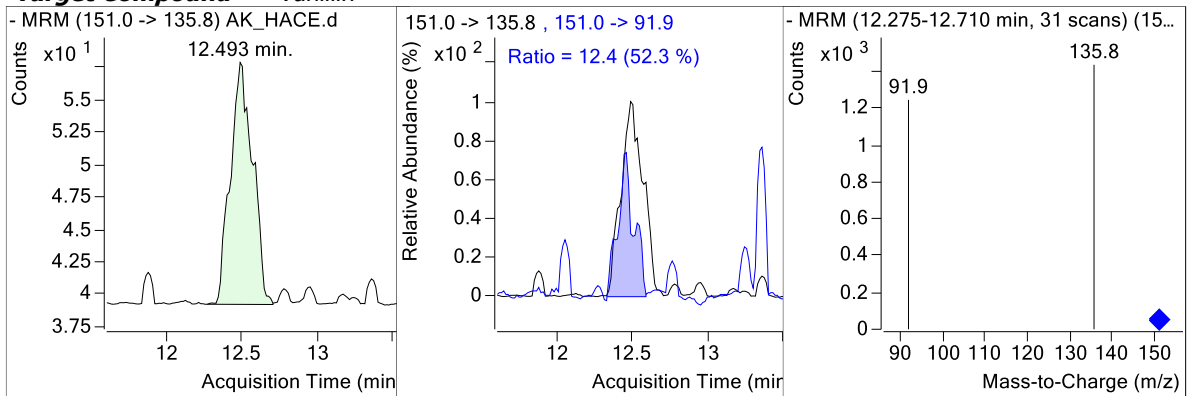
**Target Compound** Ferulic Acid



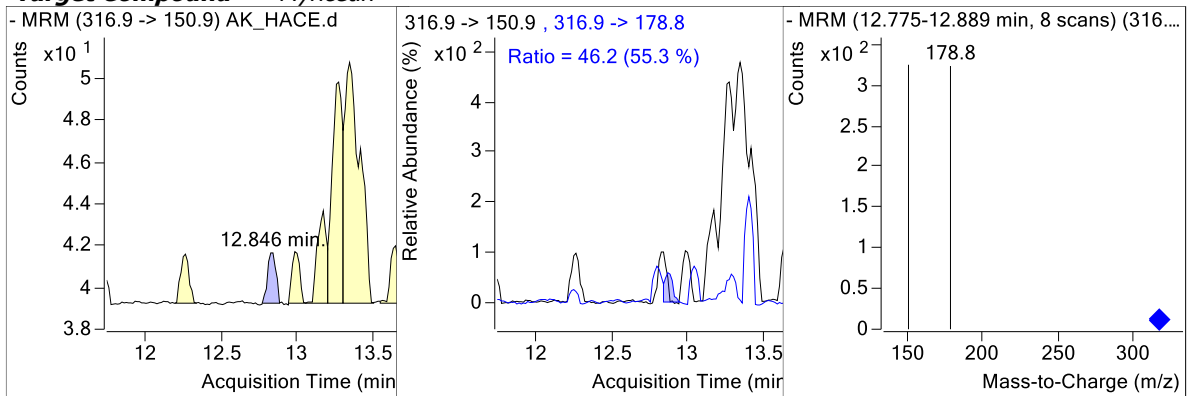
**Target Compound** Rosmarinic Acid



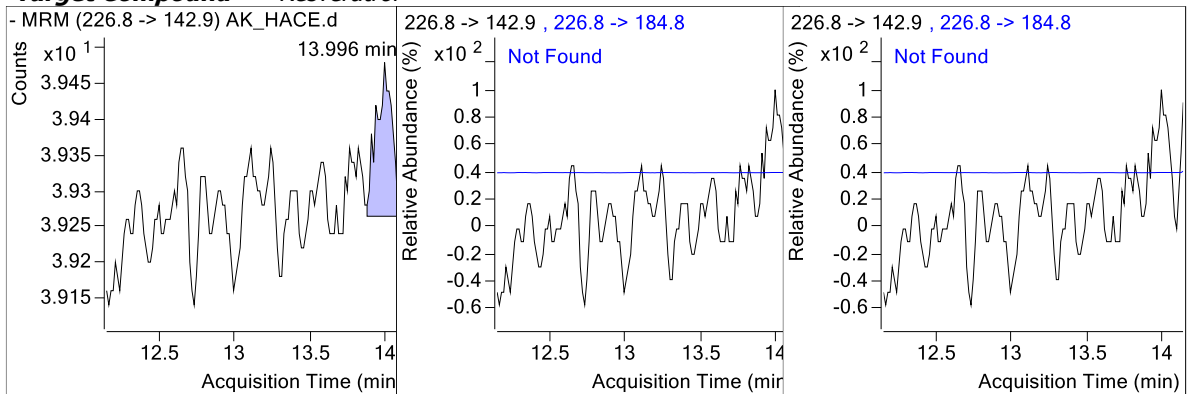
**Target Compound** *Vanillin*



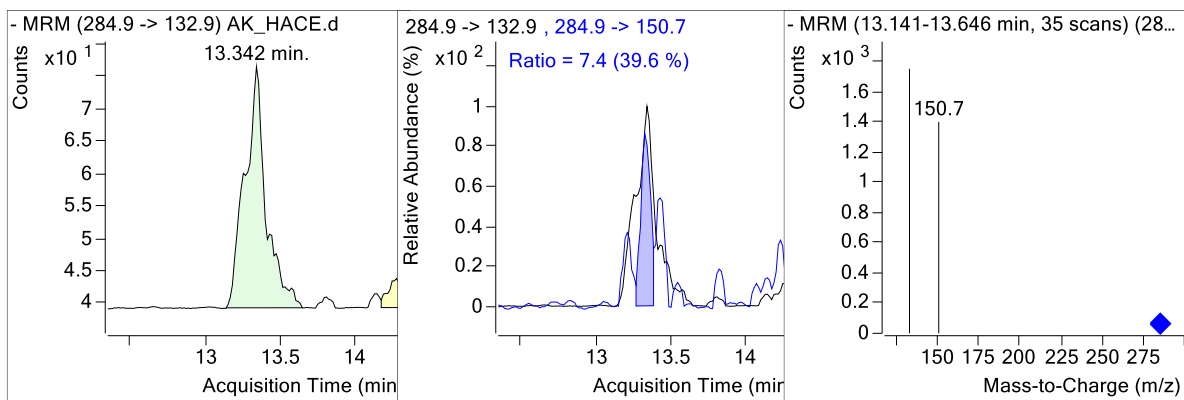
**Target Compound** *Myricetin*



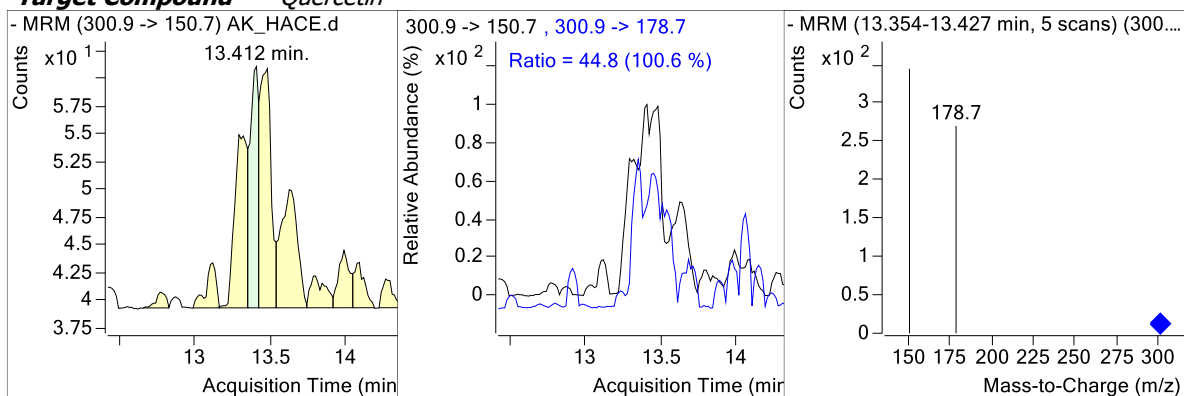
**Target Compound** *Resveratrol*



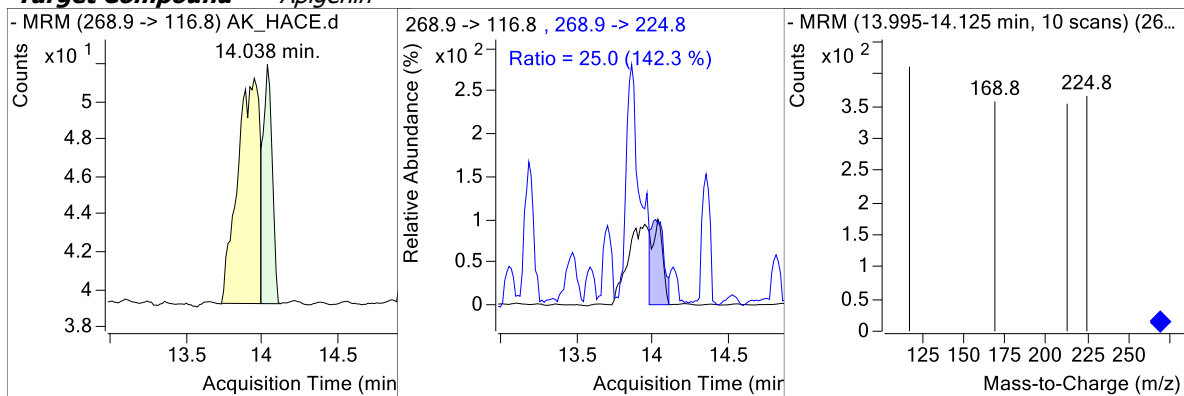
**Target Compound** *Luteolin*



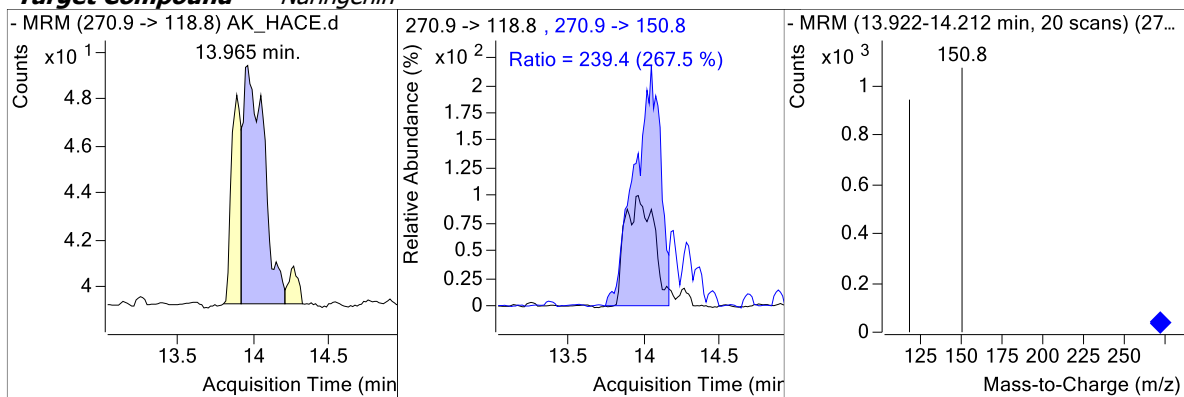
**Target Compound** *Quercetin*



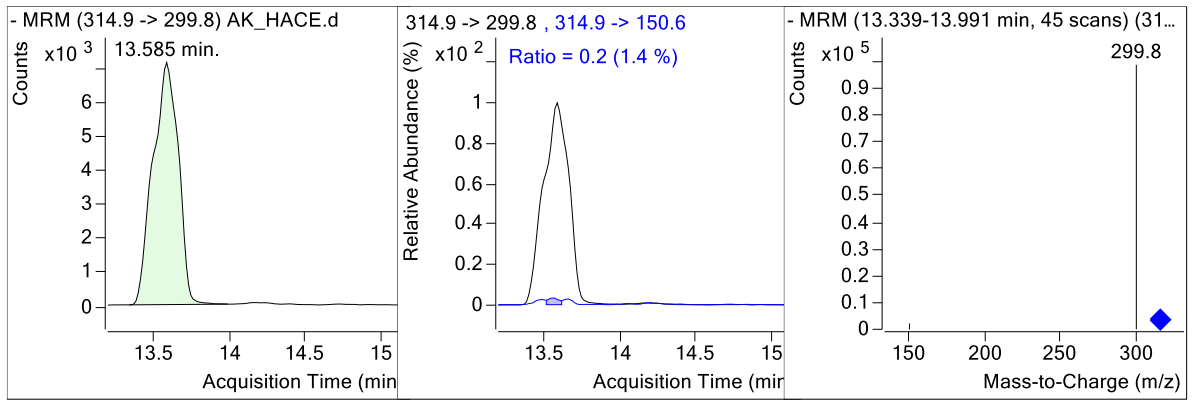
**Target Compound** *Apigenin*



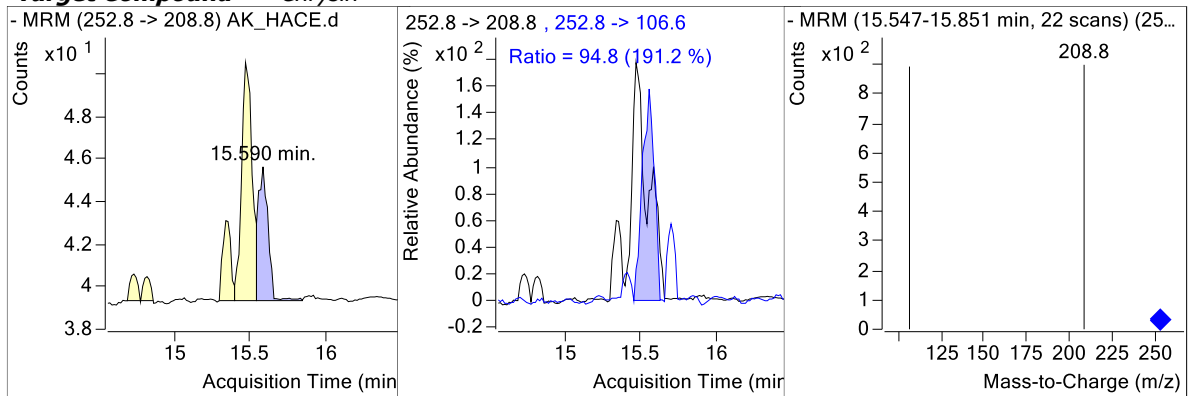
**Target Compound** *Naringenin*



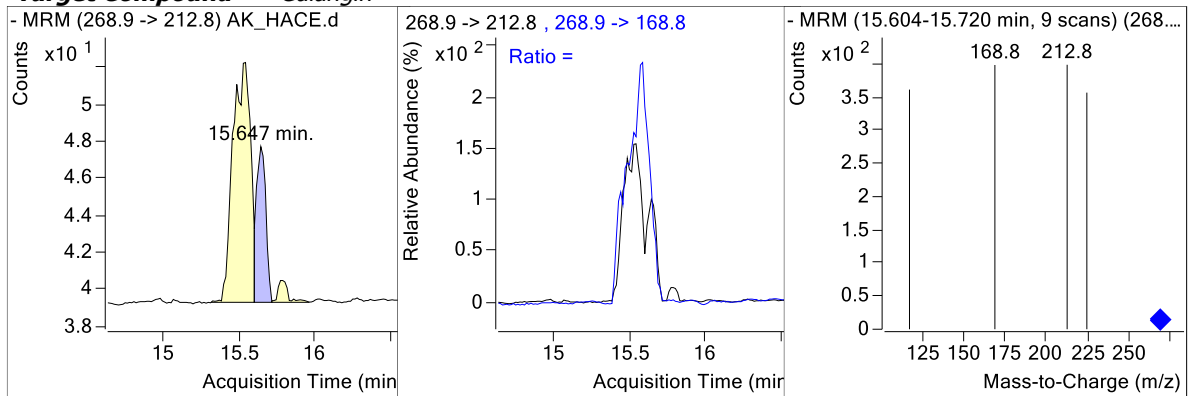
**Target Compound** *Isorhamnetin*



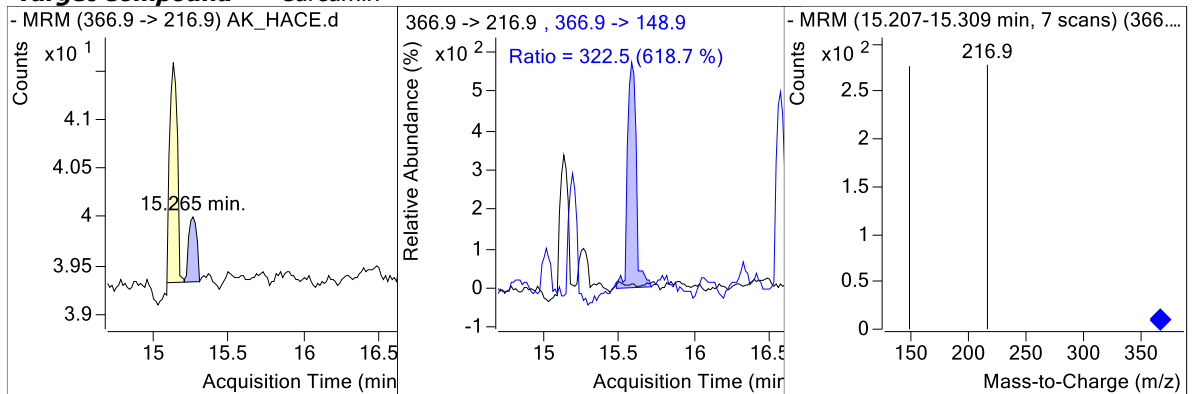
**Target Compound** Chrysin



**Target Compound** Galangin

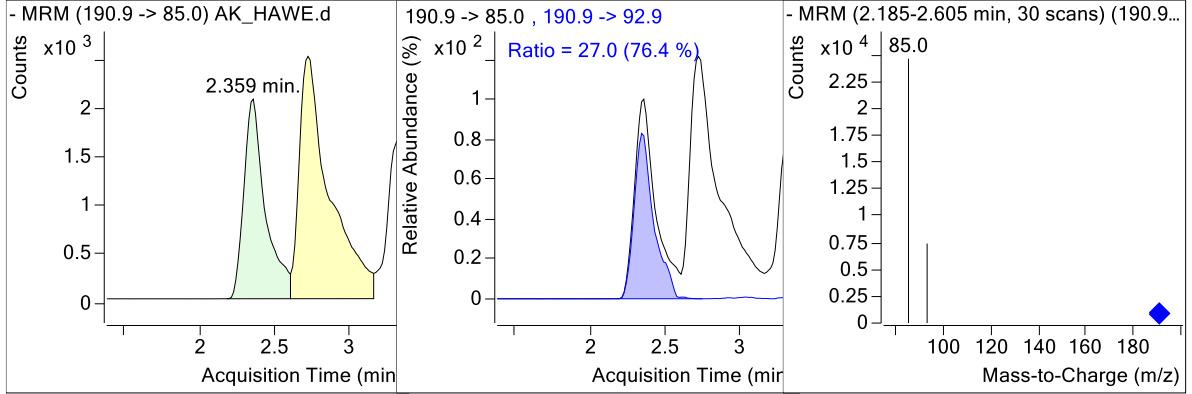


**Target Compound** Curcumin

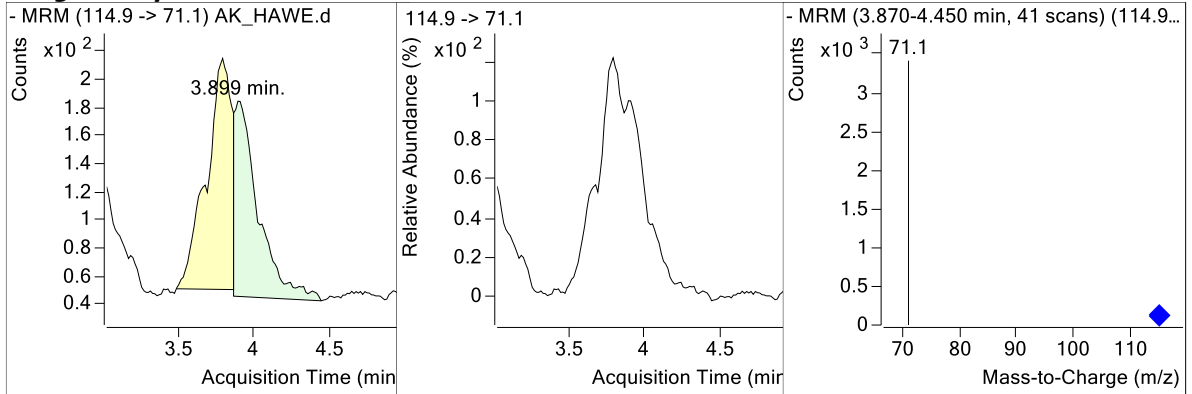


**Ek 2. HAWE'nin LC-MS/MS analizindeki standartlara ait kromatogramları**

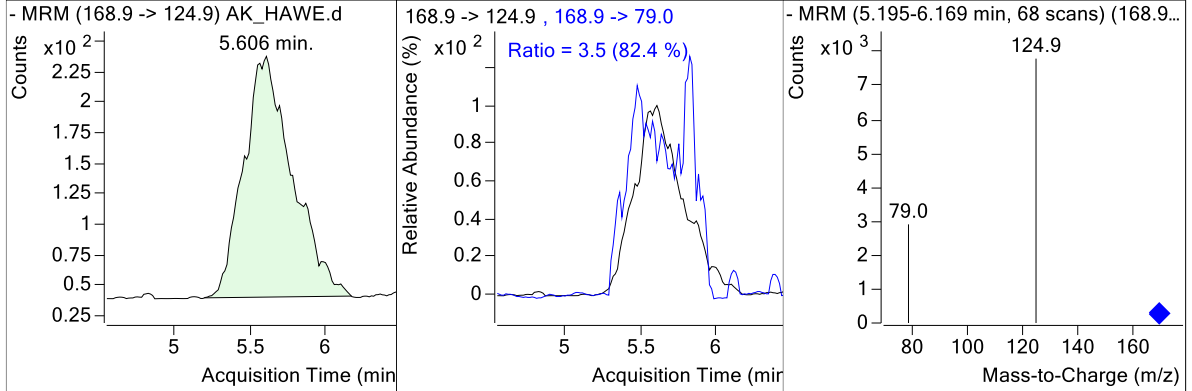
**Target Compound Quinic Aci**



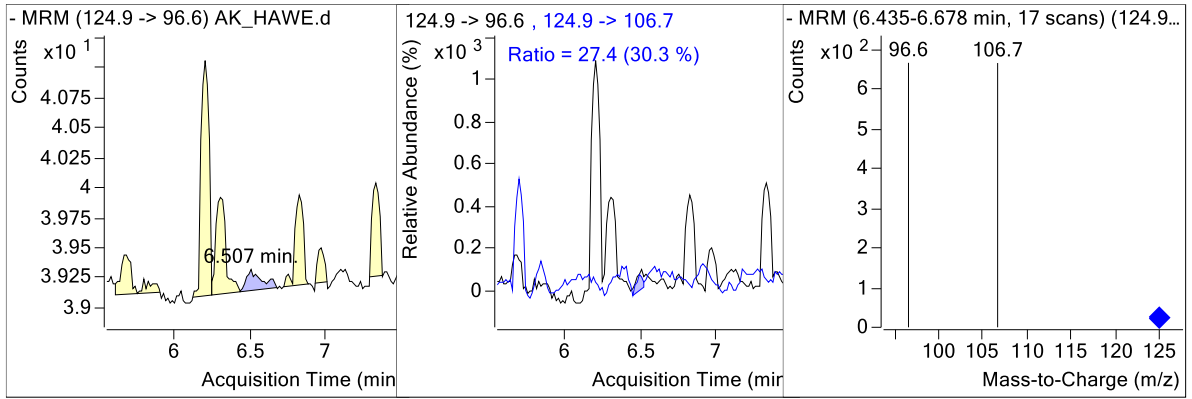
**Target Compound Fumaric Acid**



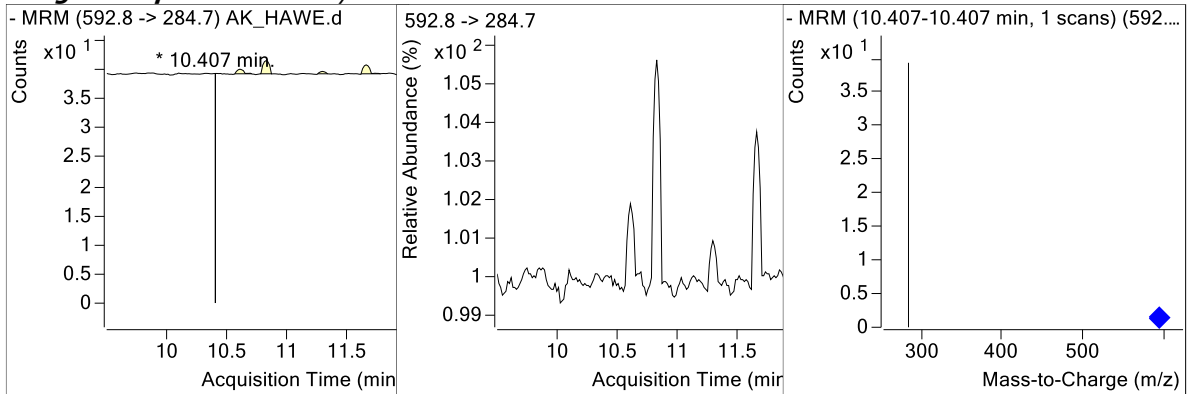
**Target Compound Gallic Acid**



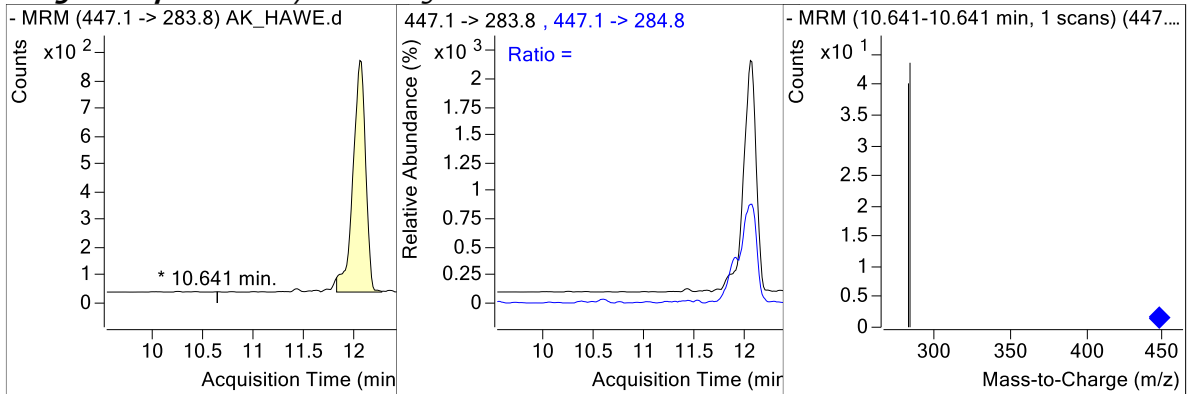
**Target Compound Pyrogallol**



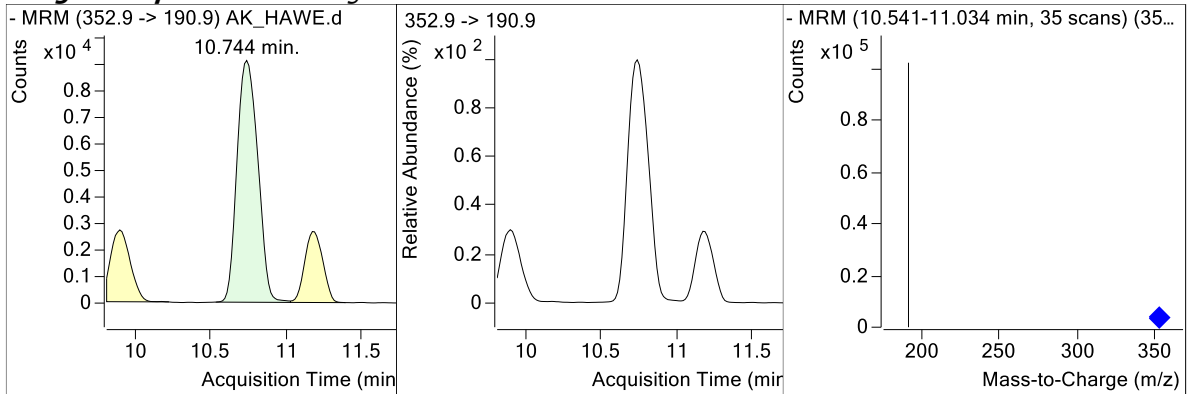
**Target Compound** *Keracyanin Chloride*



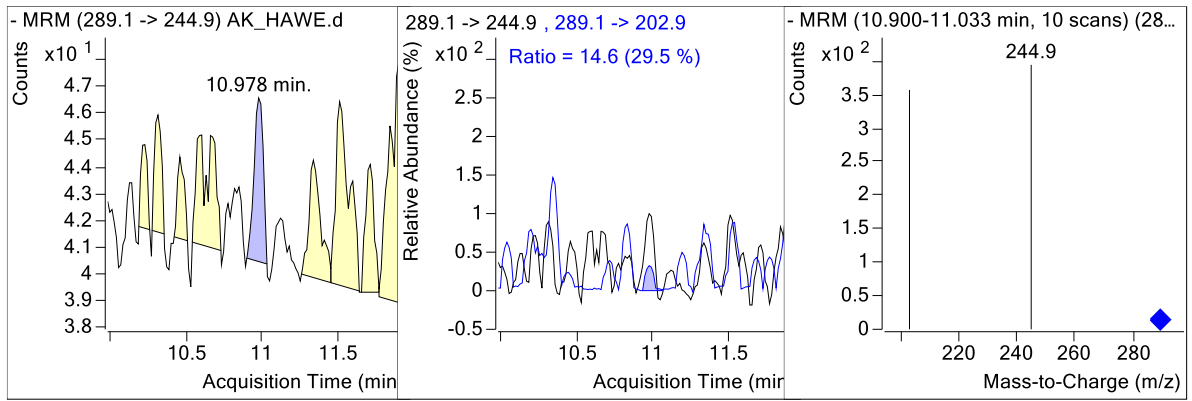
**Target Compound** *Cyanidin-3-o-glucoside*



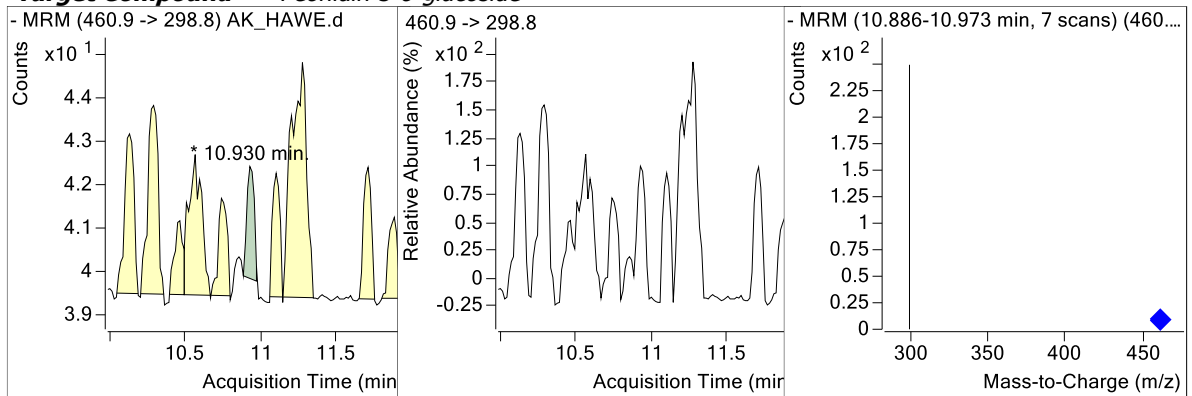
**Target Compound** *Chlorogenic Acid*



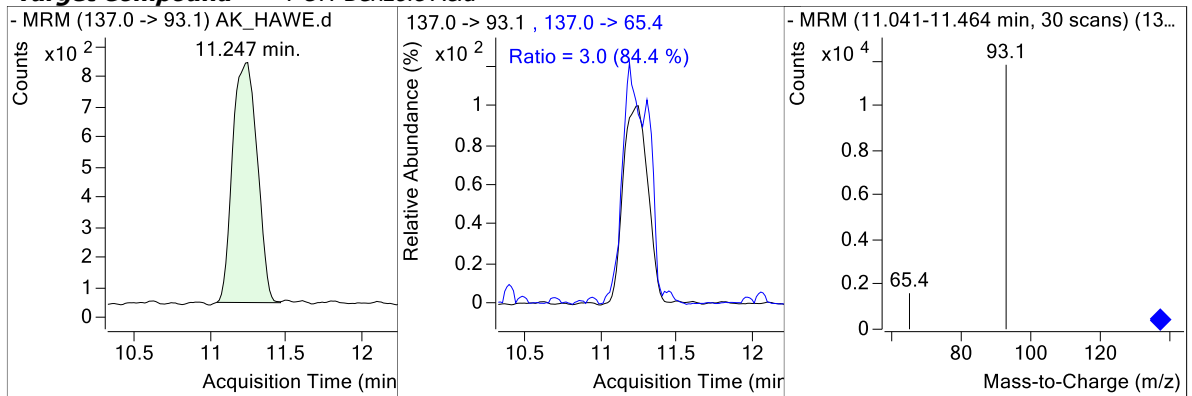
**Target Compound** *Catechin*



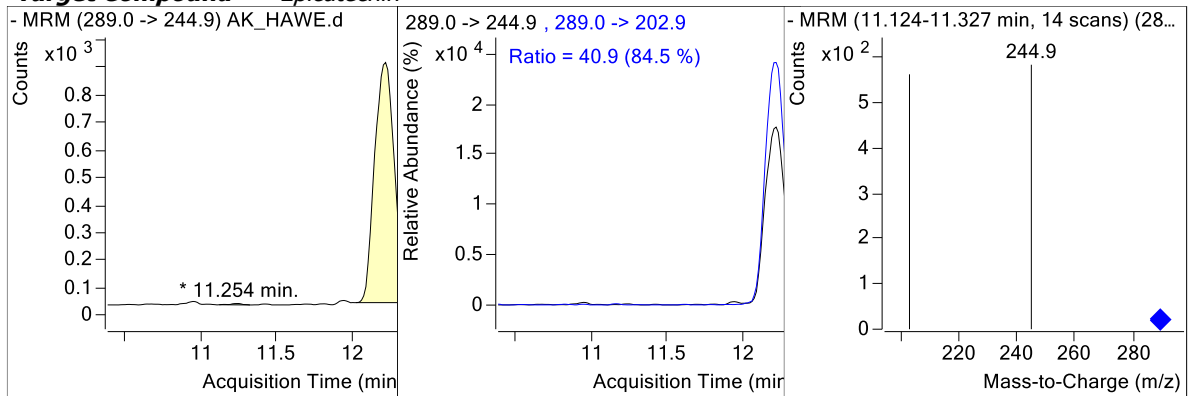
**Target Compound** *Peonidin-3-o-glucoside*



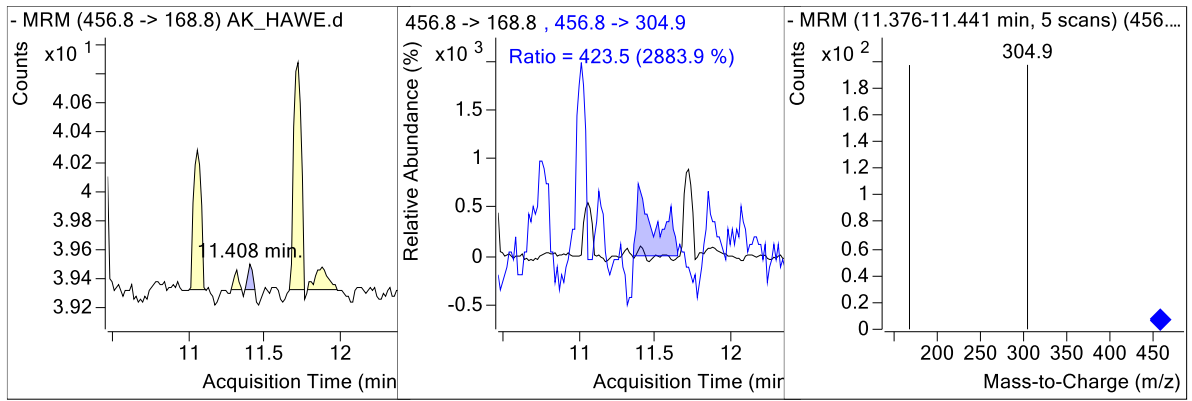
**Target Compound** *4-OH-Benzoic Acid*



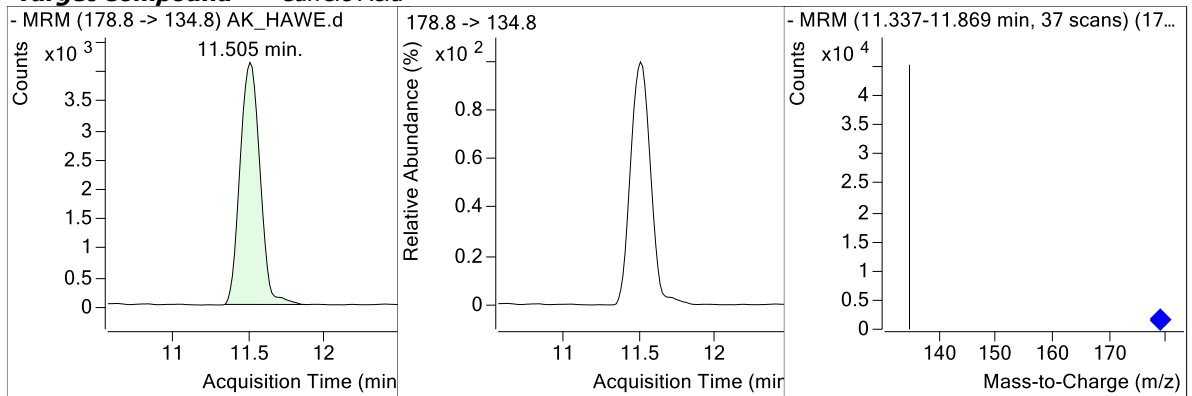
**Target Compound** *Epicatechin*



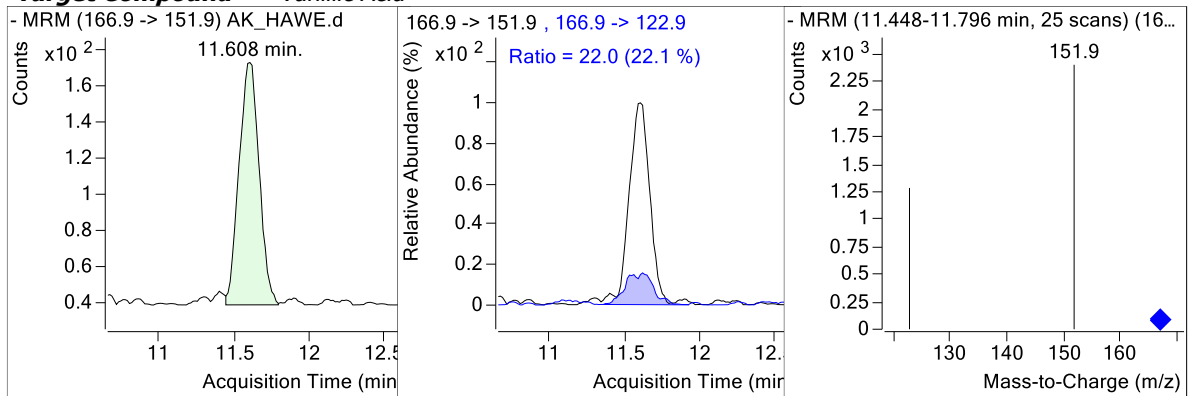
**Target Compound** *Epigallocatechin Gallate*



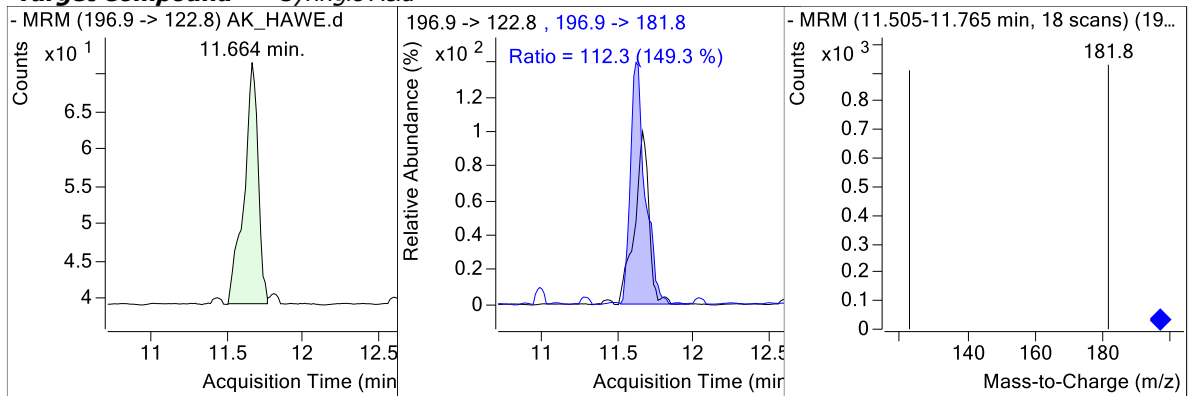
**Target Compound** Caffeic Acid



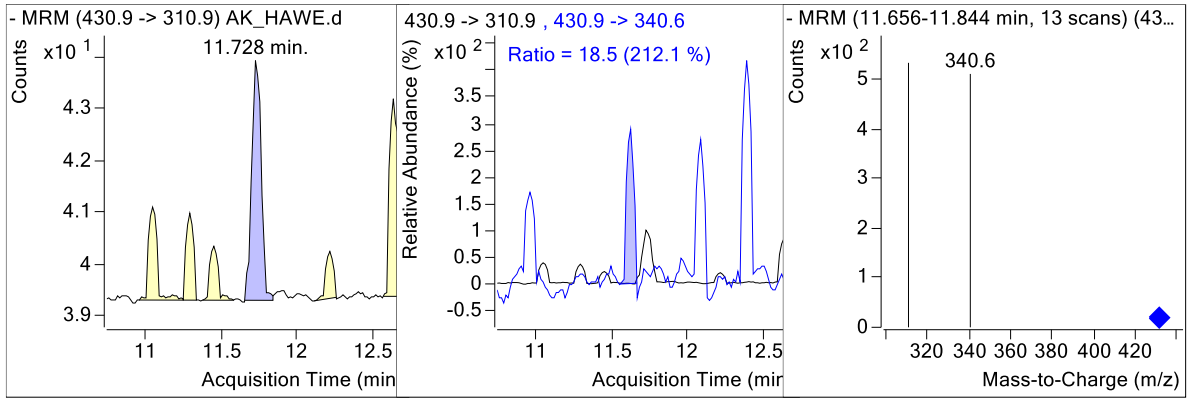
**Target Compound** Vanillic Acid



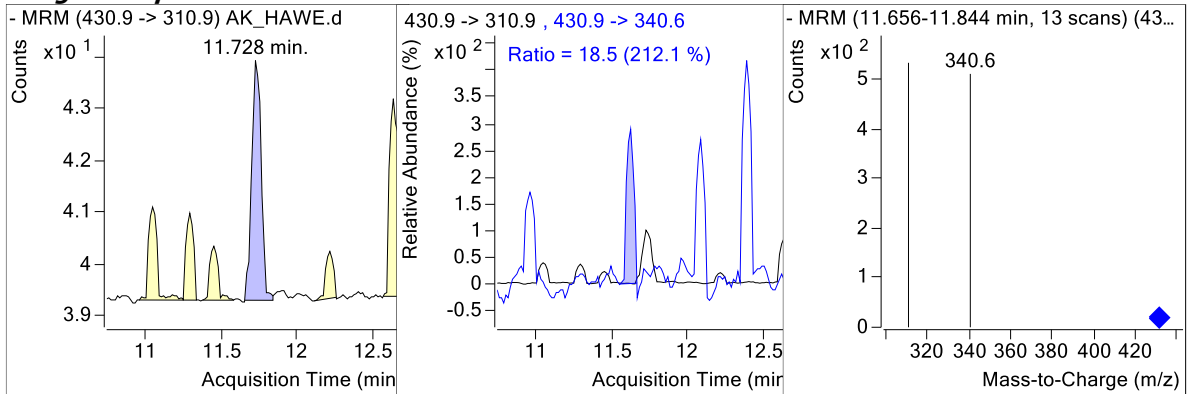
**Target Compound** Syringic Acid



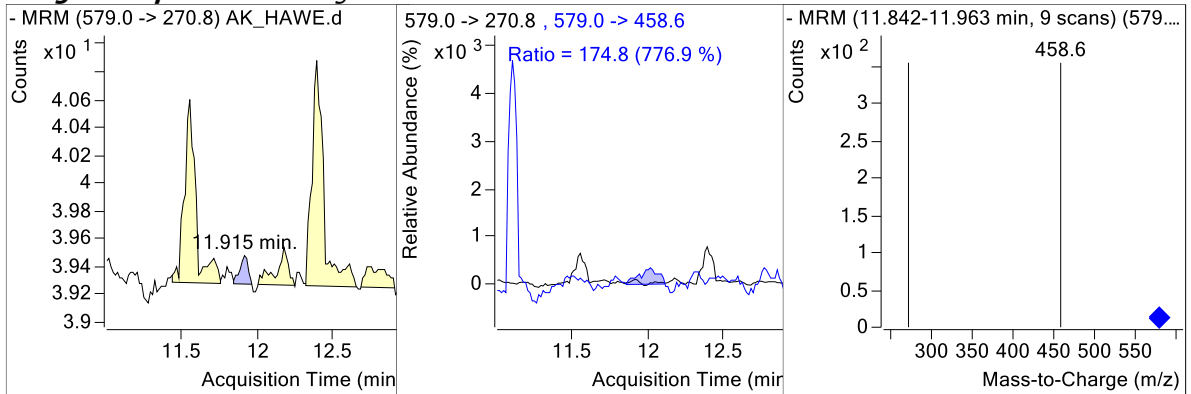
**Target Compound** Vitexin



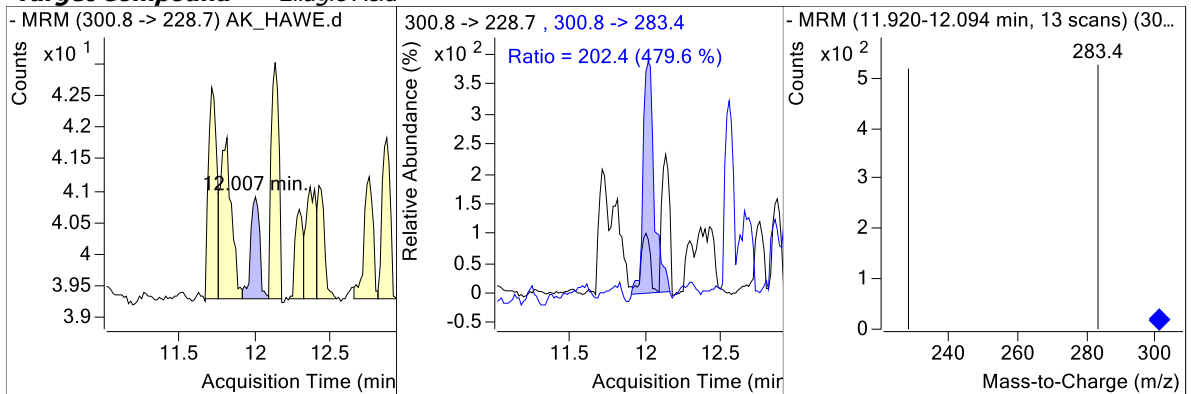
**Target Compound** *Vitexin*



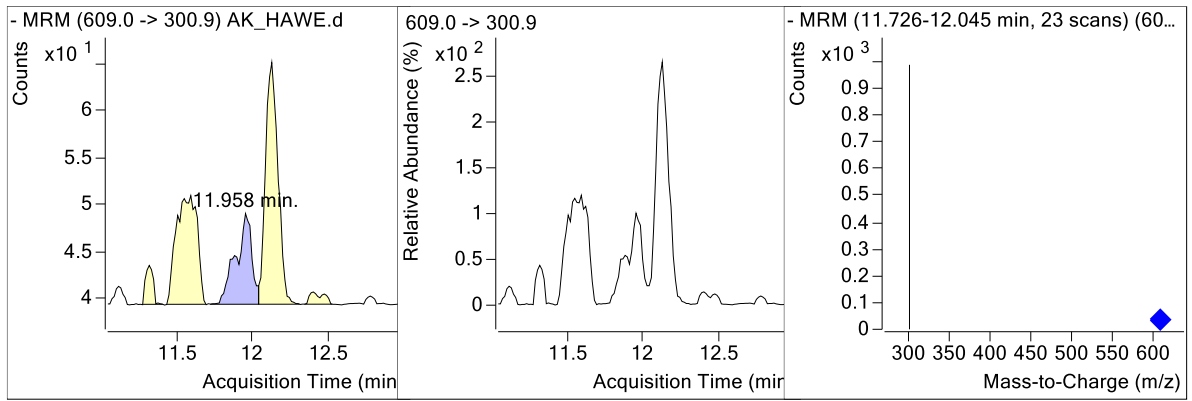
**Target Compound** *Naringin*



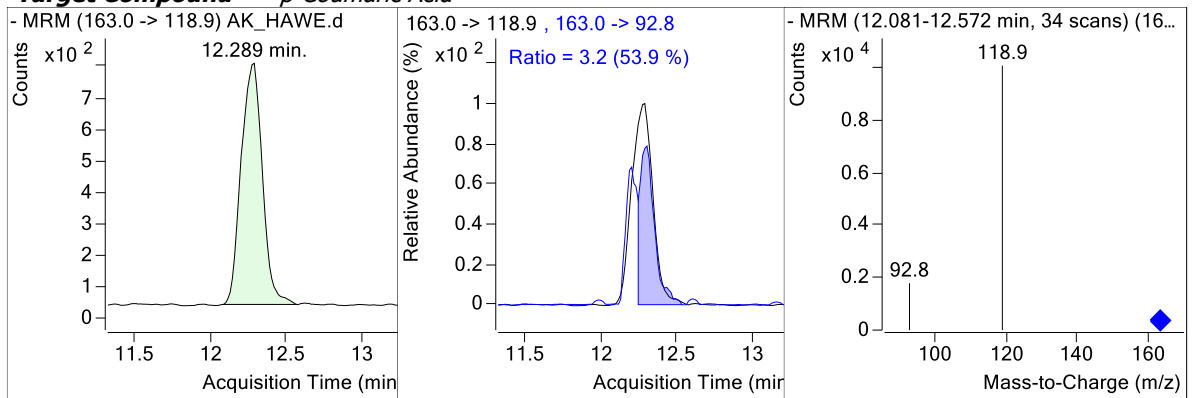
**Target Compound** *Ellagic Acid*



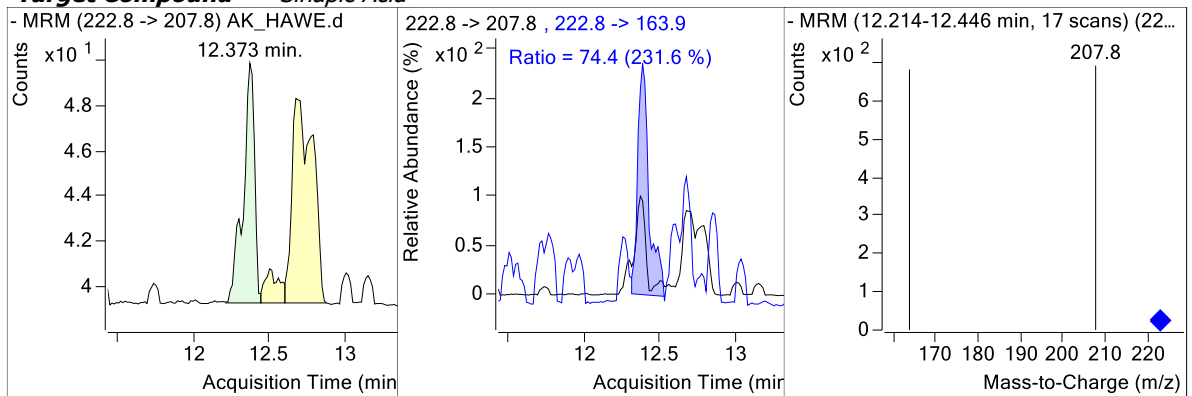
**Target Compound** *Hesperidin*



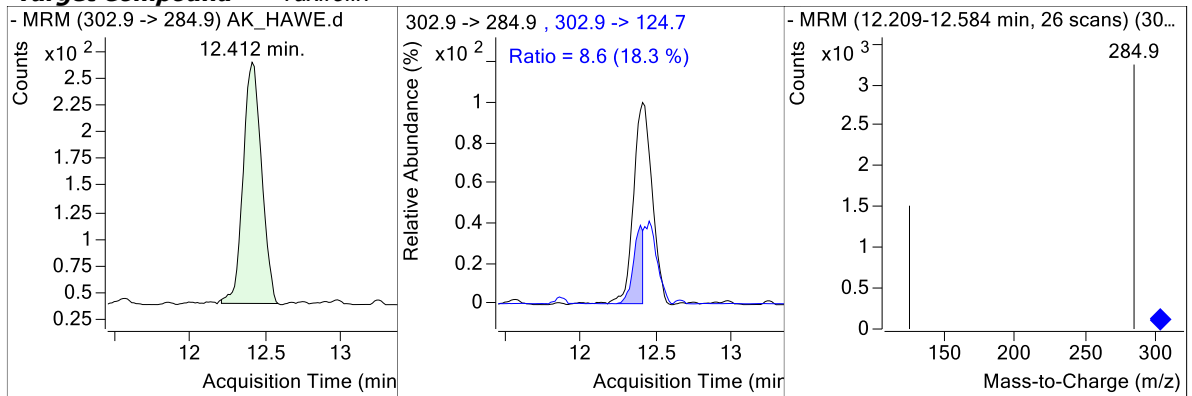
**Target Compound** *p-Coumaric Acid*



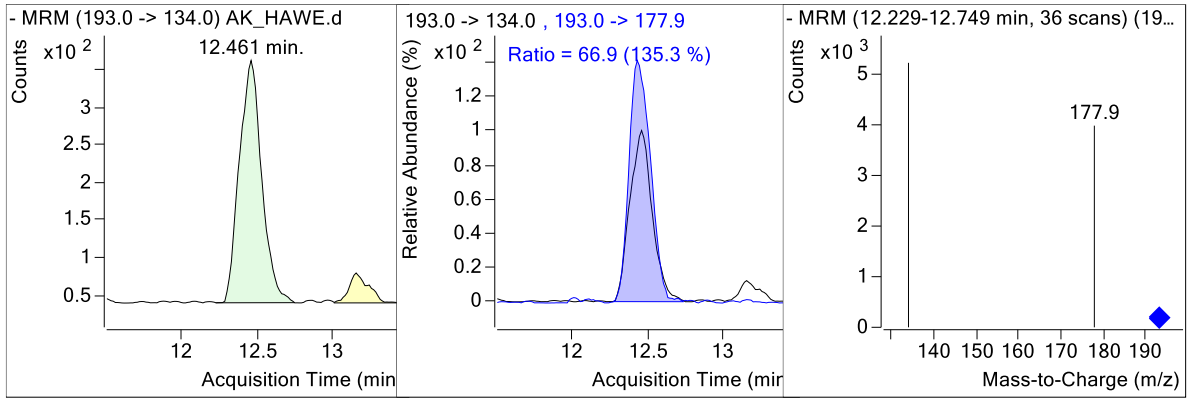
**Target Compound** *Sinapic Acid*



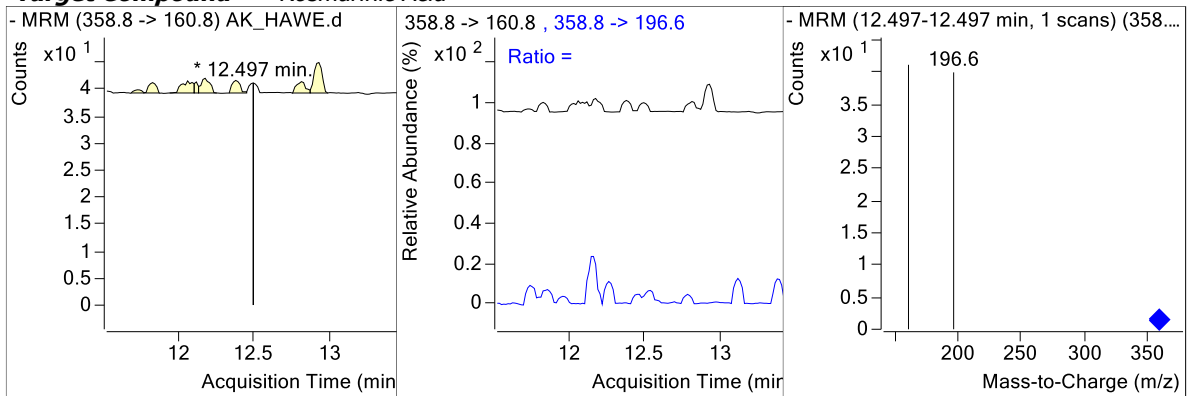
**Target Compound** *Taxifolin*



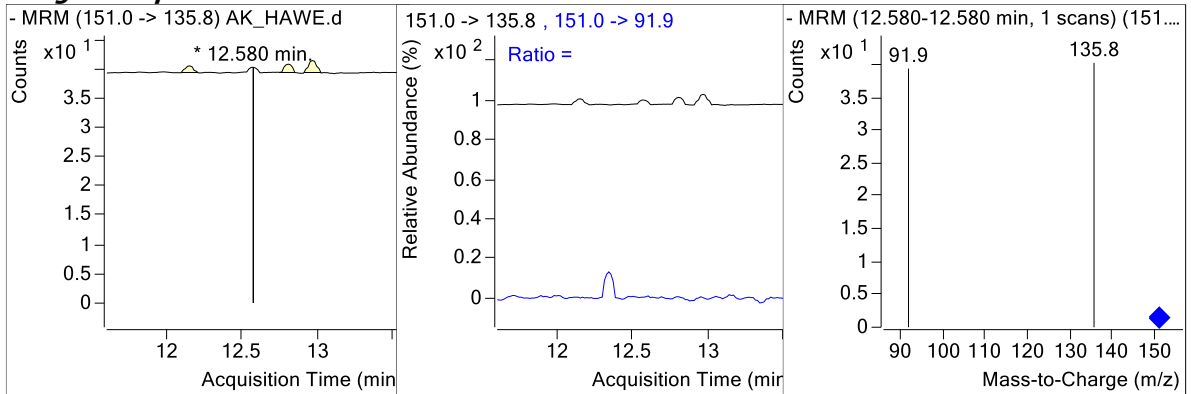
**Target Compound** *Ferulic Acid*



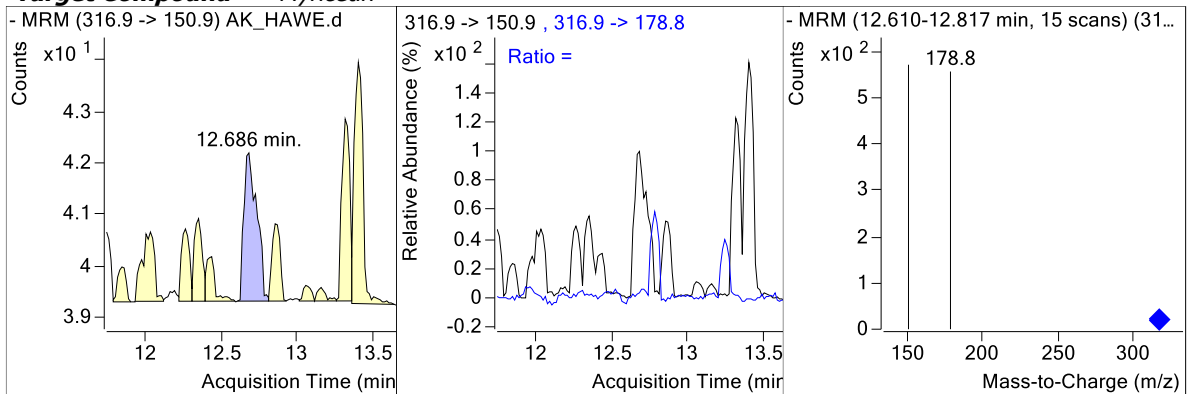
**Target Compound** Rosmarinic Acid



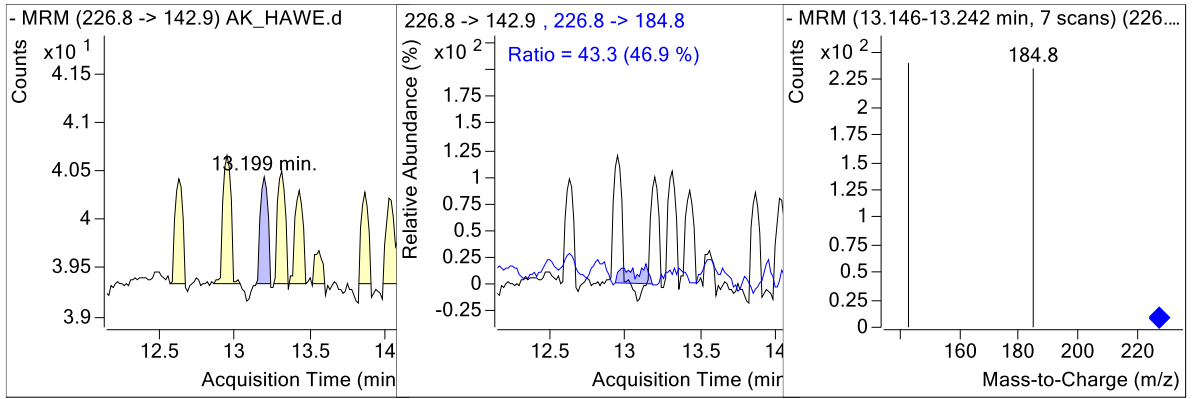
**Target Compound** Vanillin



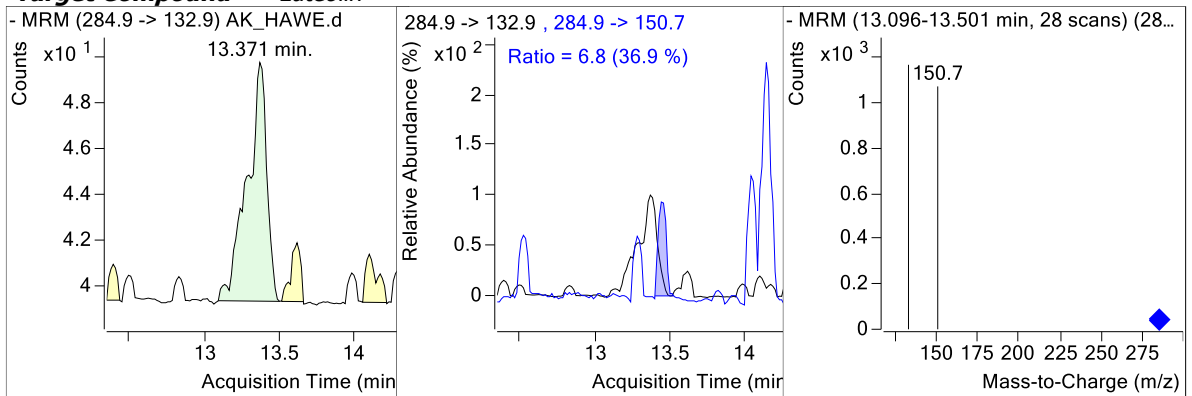
**Target Compound** Myricetin



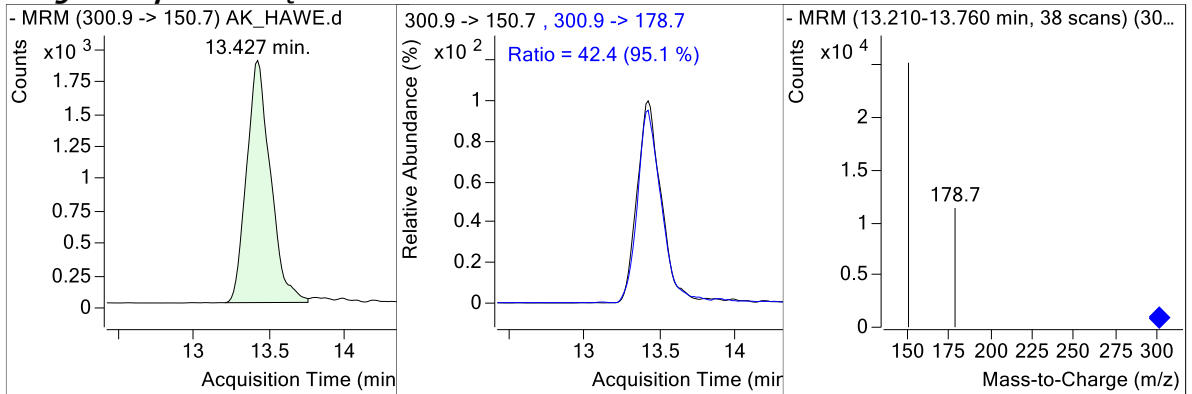
**Target Compound** Resveratrol



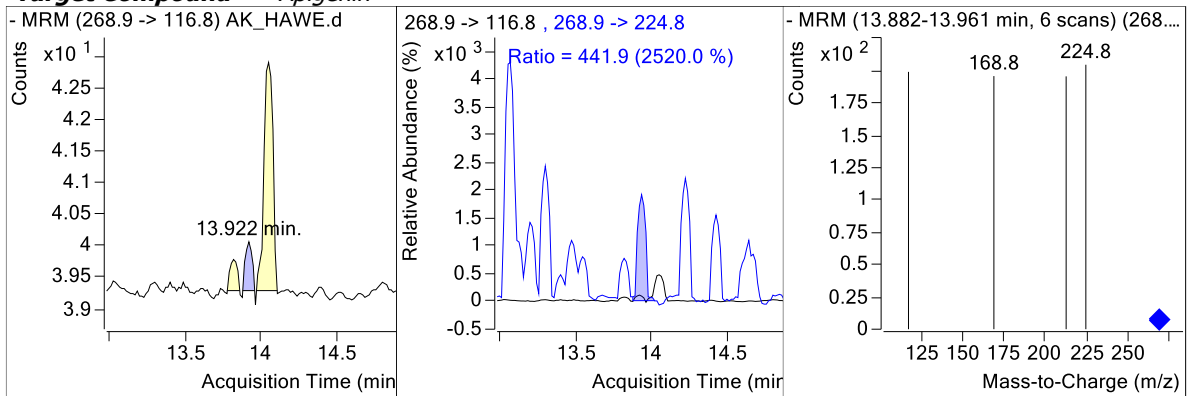
**Target Compound** Luteolin



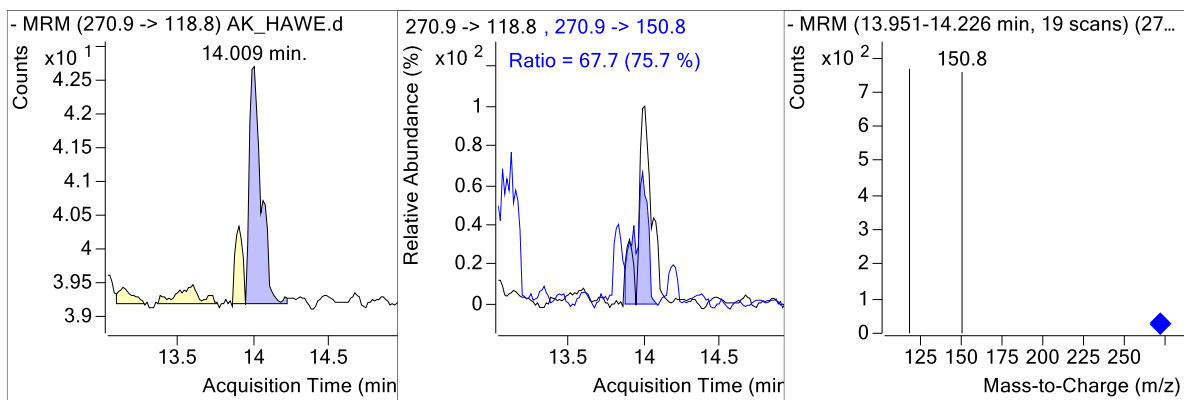
**Target Compound** Quercetin



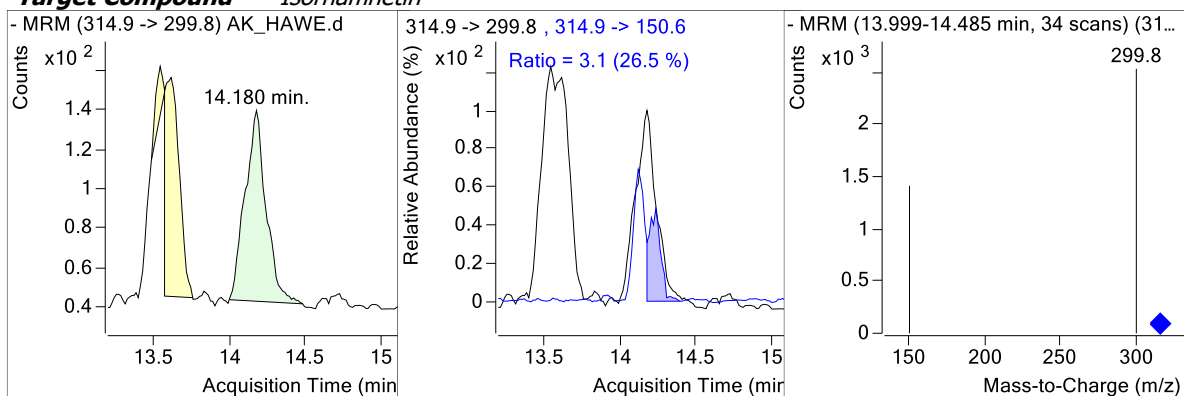
**Target Compound** Apigenin



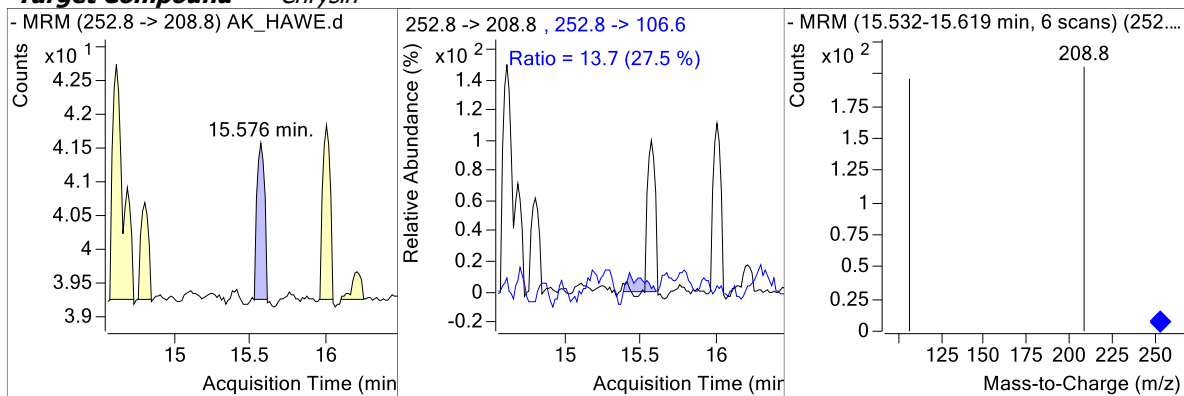
**Target Compound** Naringenin



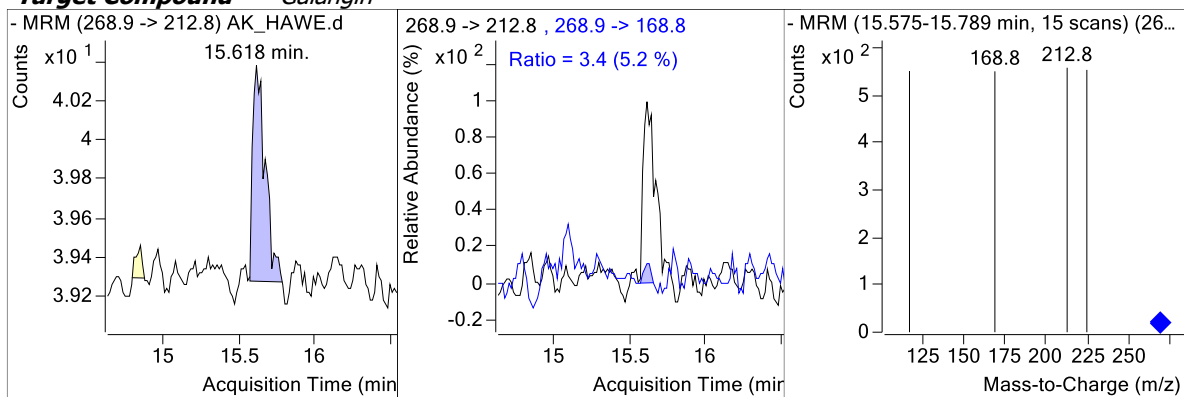
**Target Compound** *Isorhamnetin*



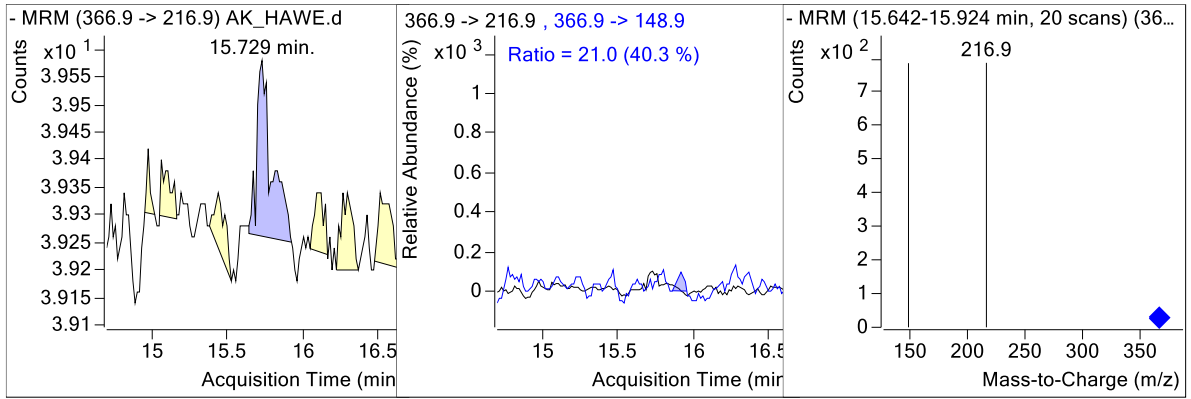
**Target Compound** *Chrysin*



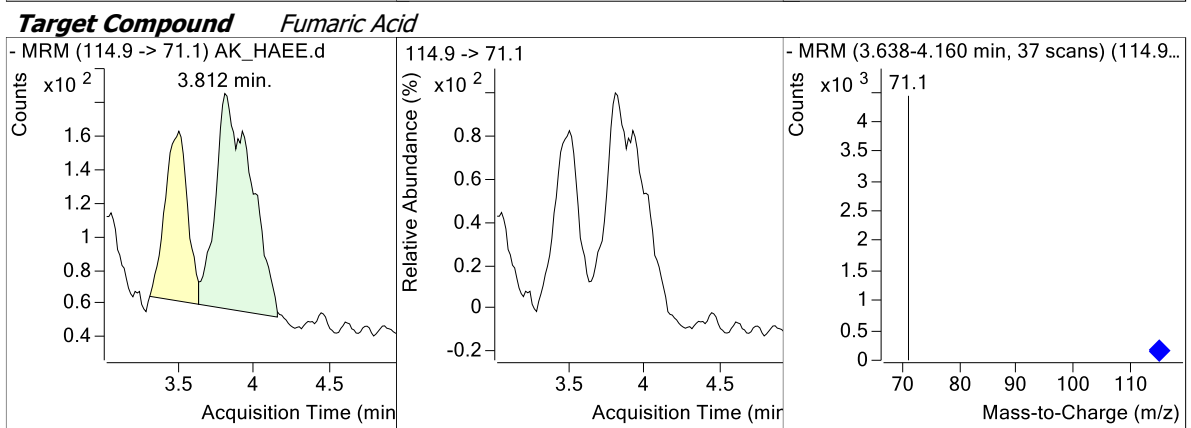
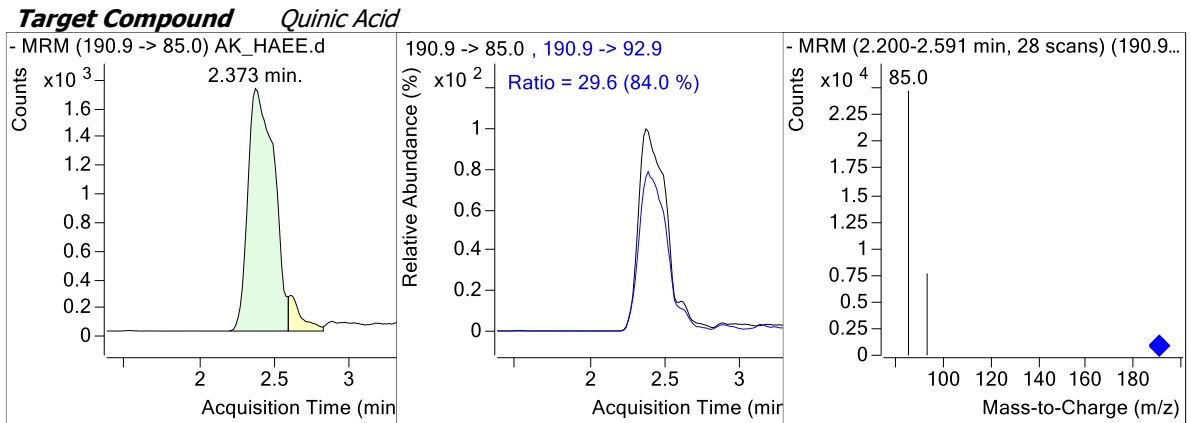
**Target Compound** *Galangin*



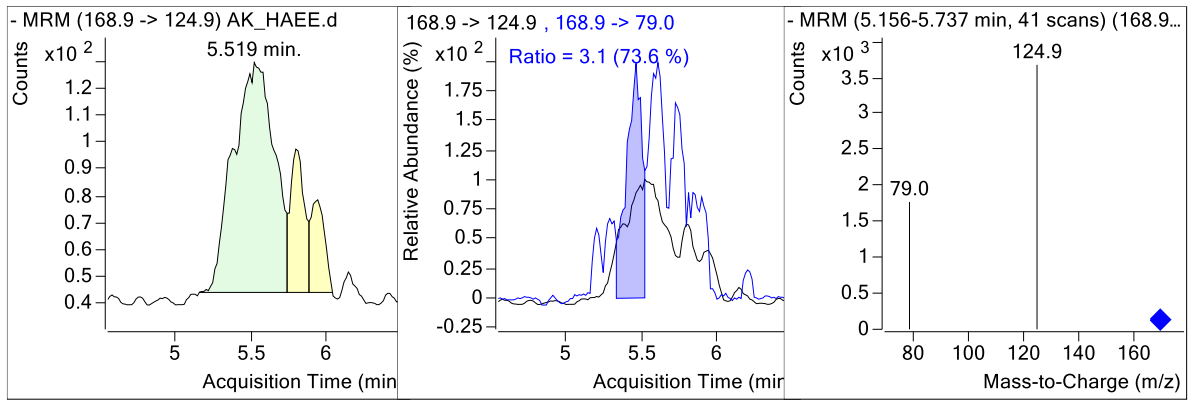
**Target Compound** *Curcumin*



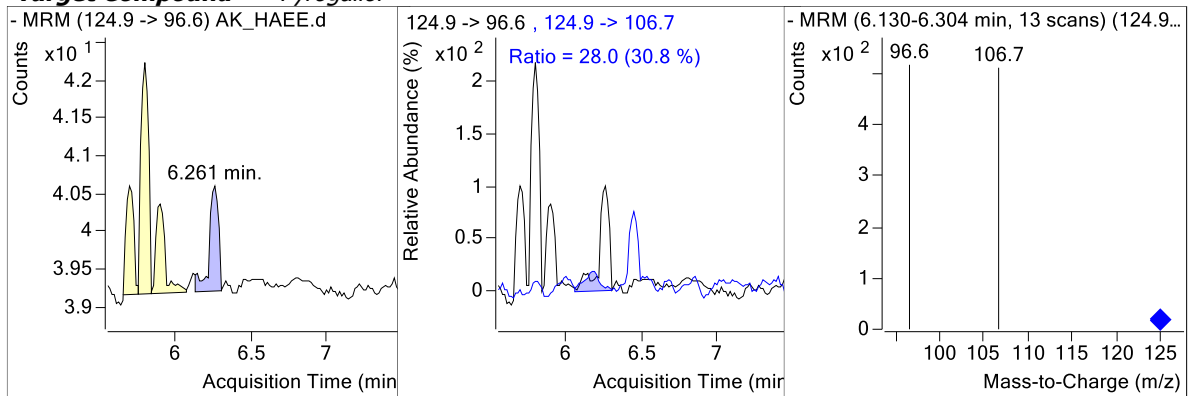
Ek 3. HAEE'nin LC-MS/MS analizindeki standartlara ait kromatogramları



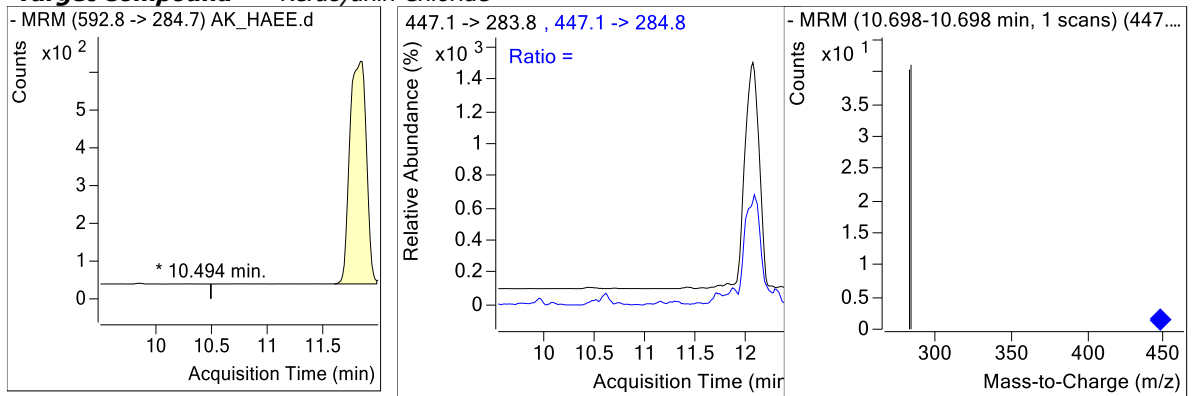
**Target Compound** *Gallic Acid*



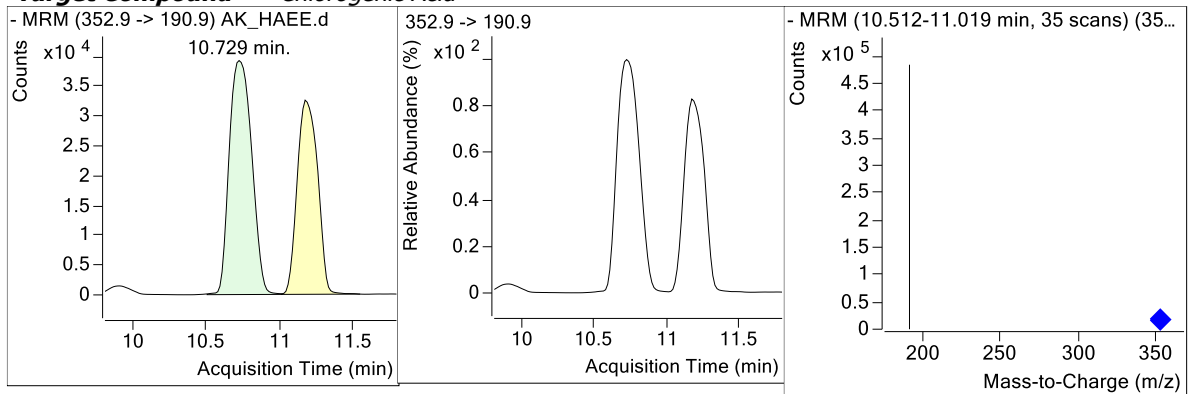
**Target Compound** *Pyrogallol*



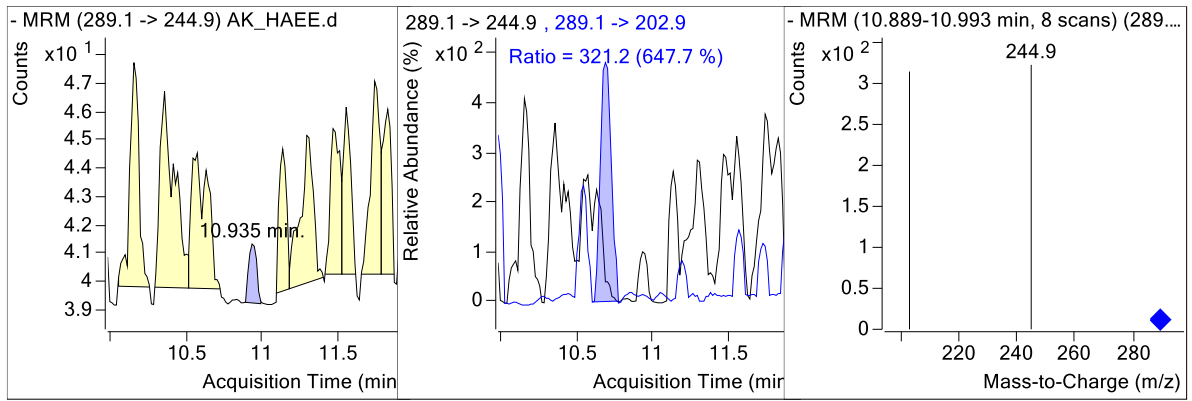
**Target Compound** *Keracyanin Chloride*



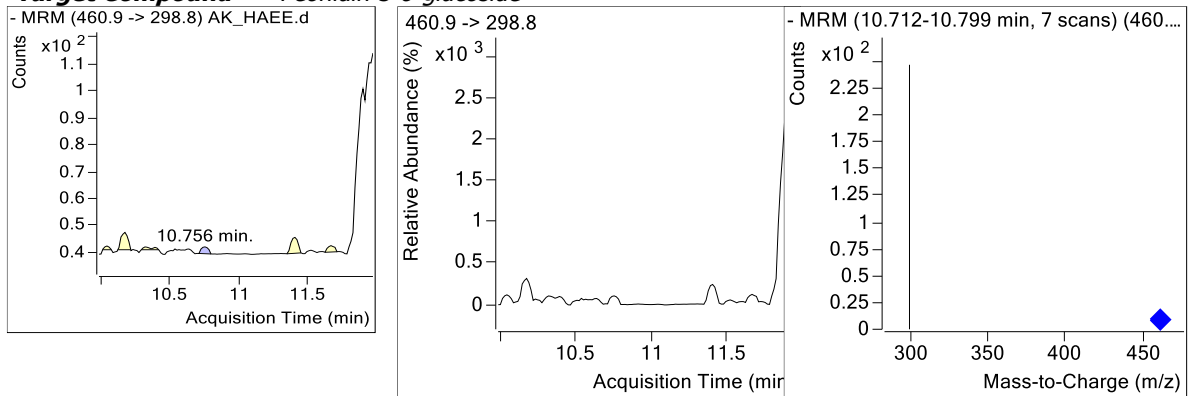
**Target Compound** *Chlorogenic Acid*



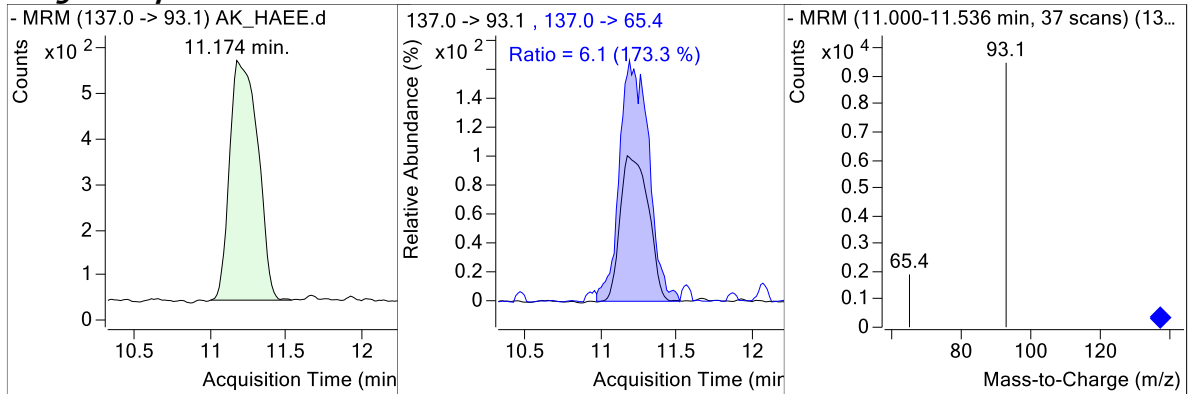
**Target Compound** *Catechin*



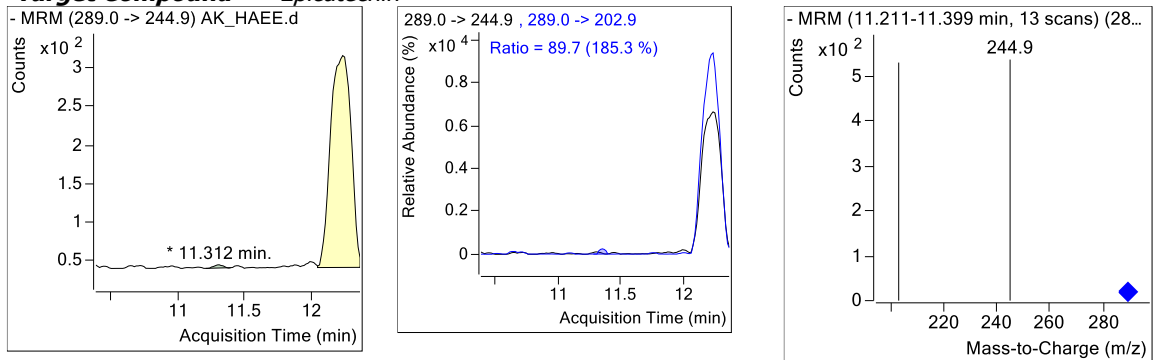
**Target Compound** *Peonidin-3-o-glucoside*



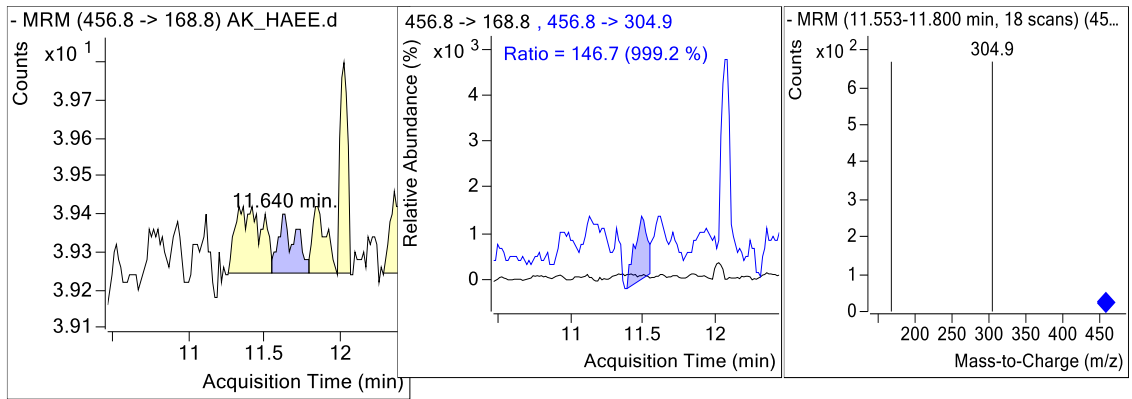
**Target Compound** *4-OH-Benzoic Acid*



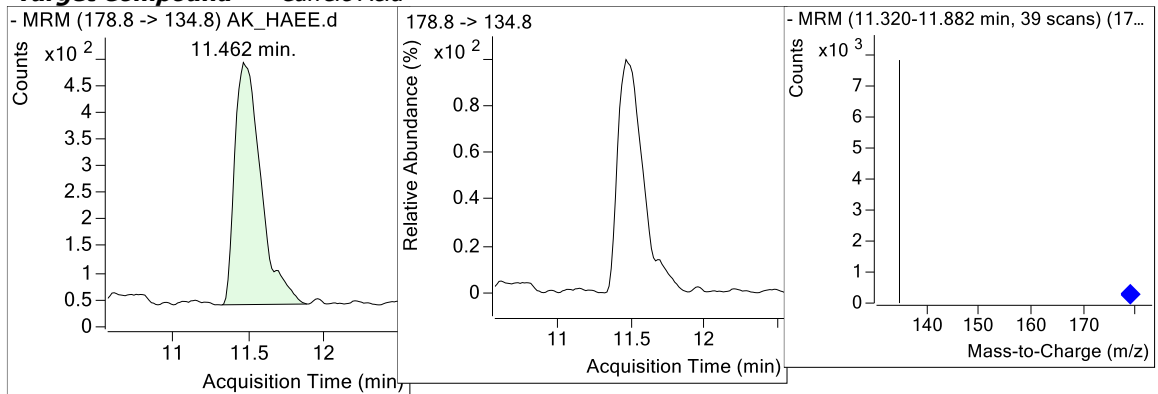
**Target Compound** *Epicatechin*



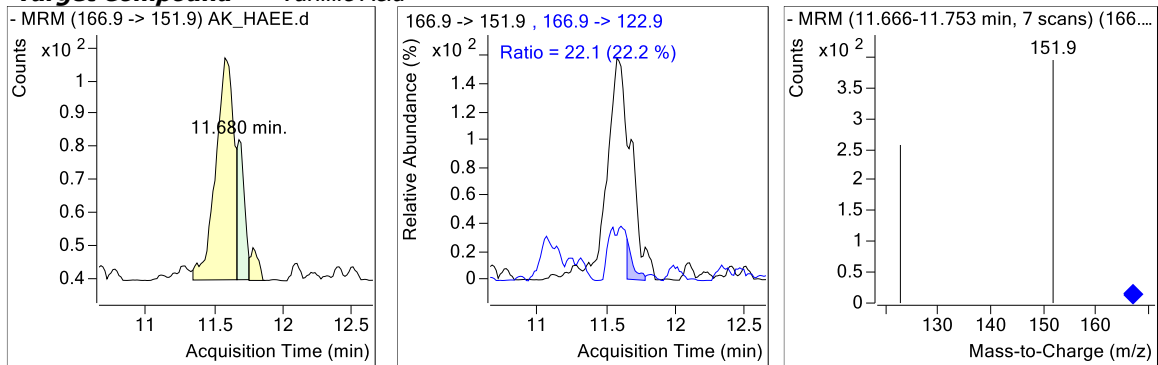
**Target Compound** *Epigallocatechin Gallate*



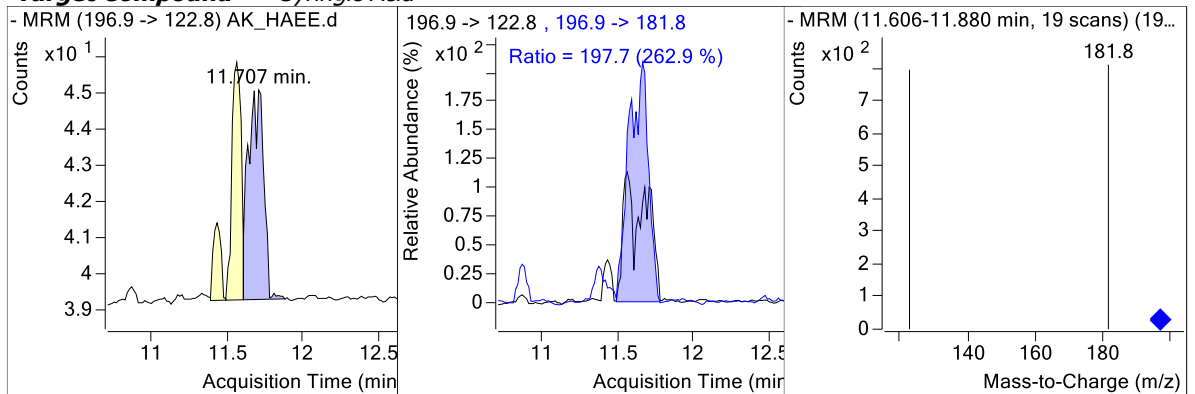
**Target Compound** Caffeic Acid



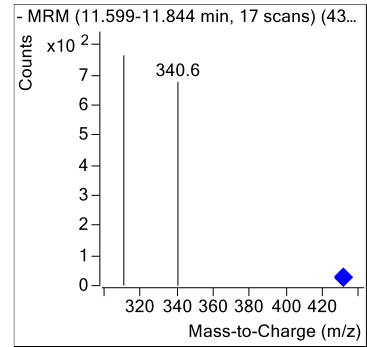
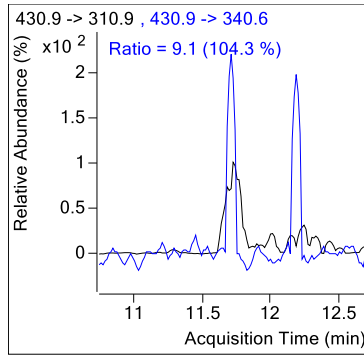
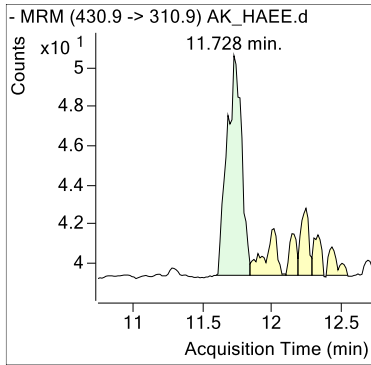
**Target Compound** Vanillic Acid



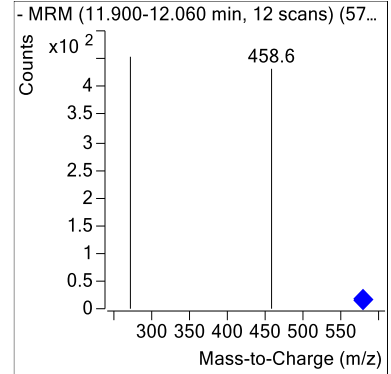
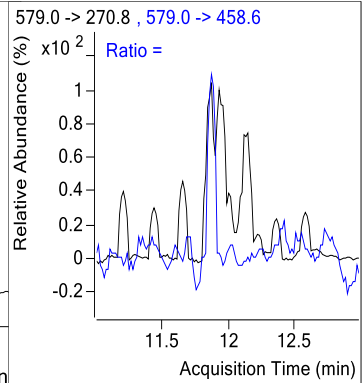
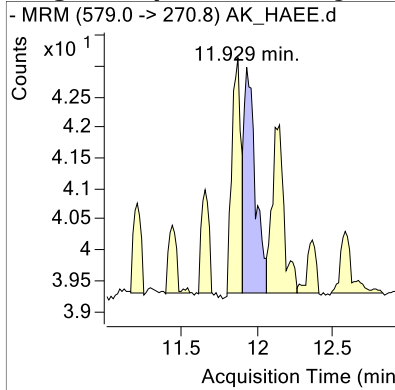
**Target Compound** Syringic Acid



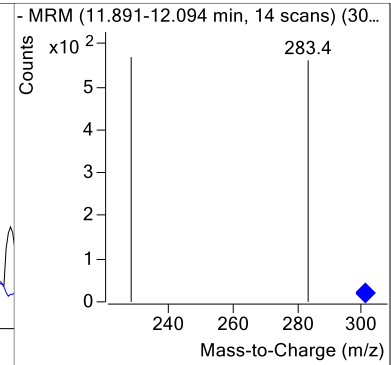
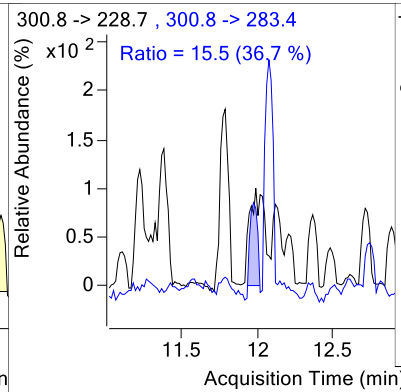
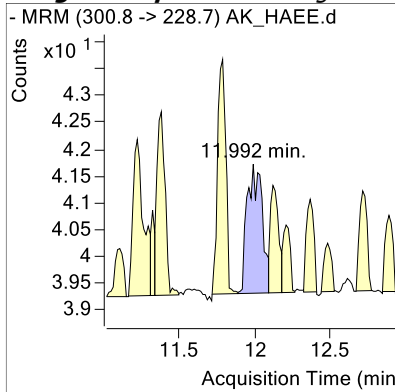
**Target Compound** Vitexin



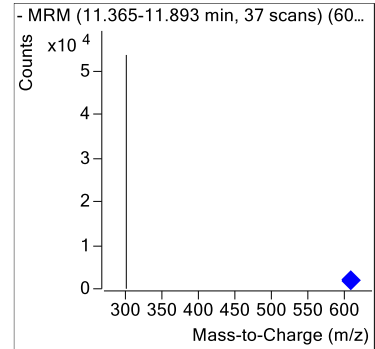
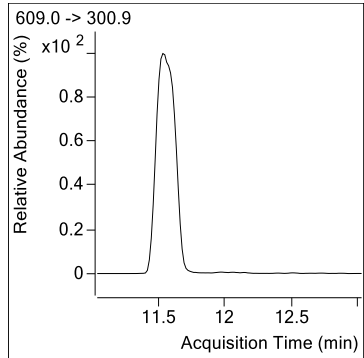
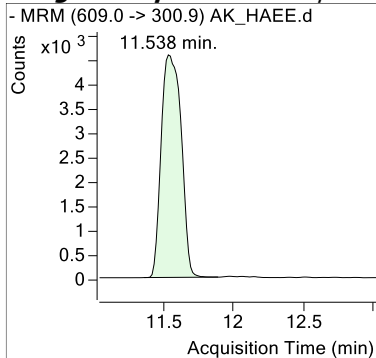
**Target Compound** *Naringin*



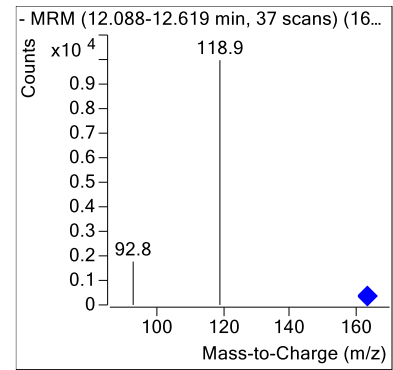
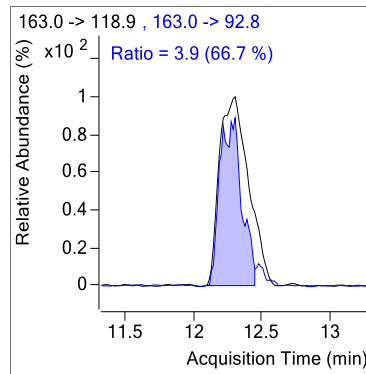
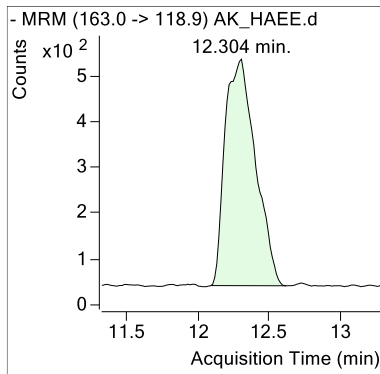
**Target Compound** *Ellagic Acid*



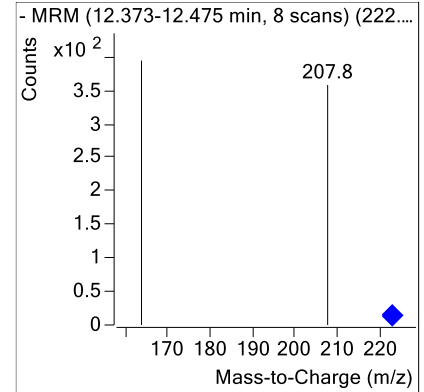
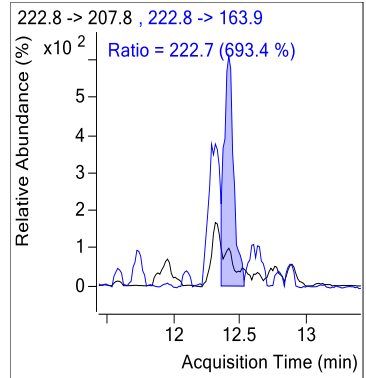
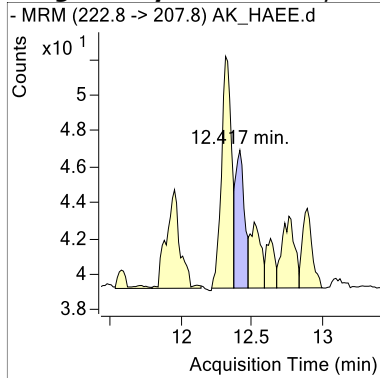
**Target Compound** *Hesperidin*



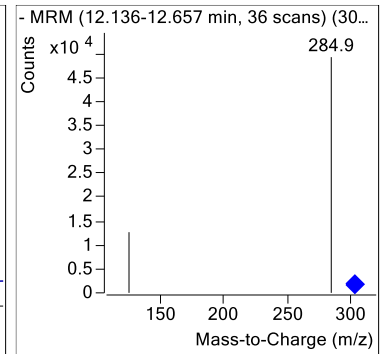
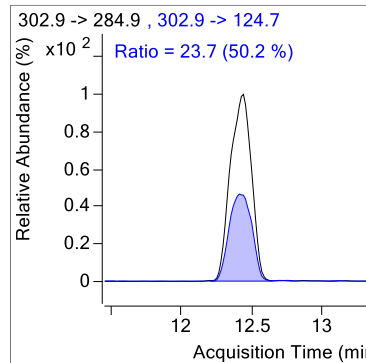
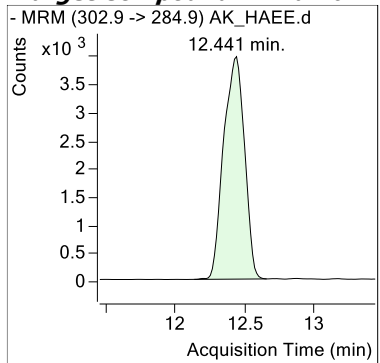
**Target Compound** *p-Coumaric Acid*



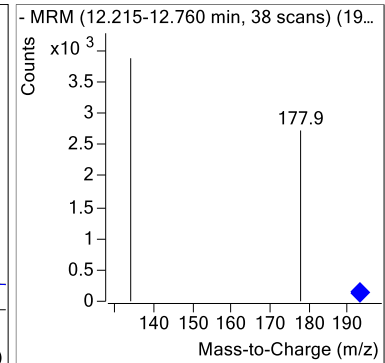
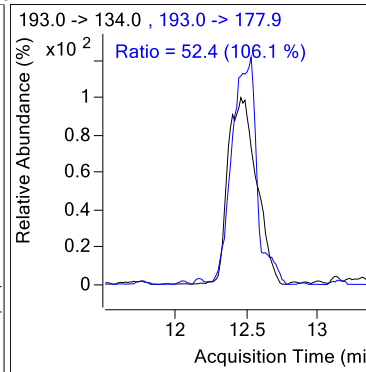
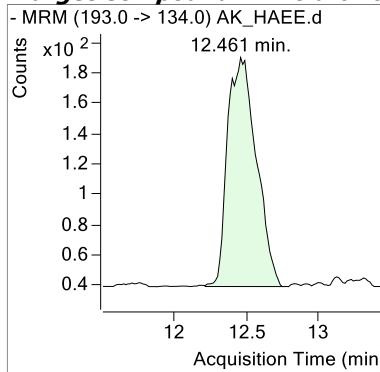
**Target Compound** *Sinapic Acid*



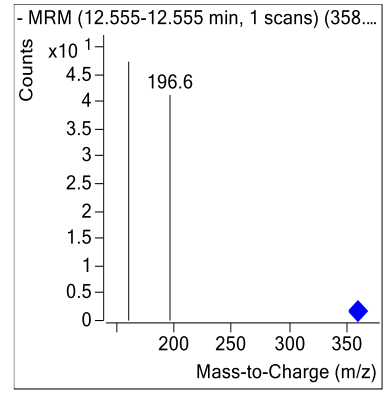
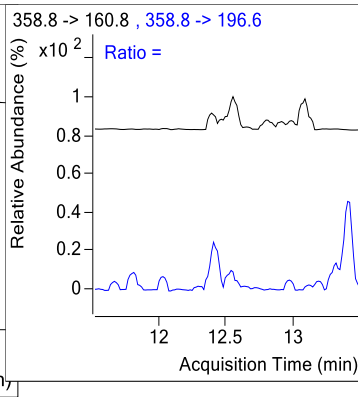
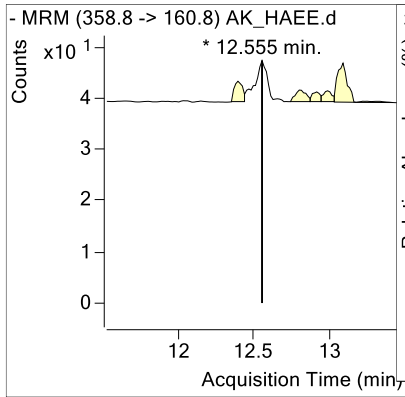
**Target Compound** *Taxifolin*



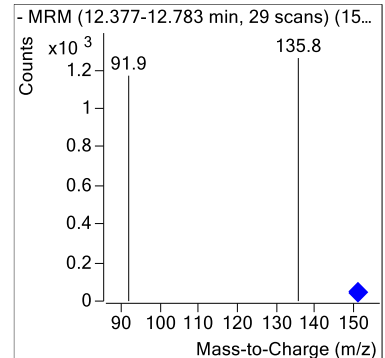
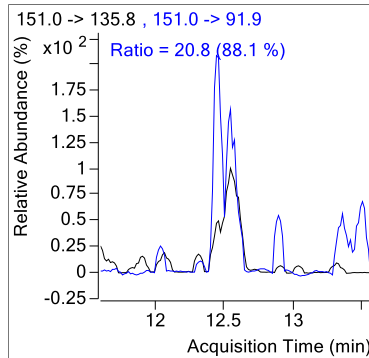
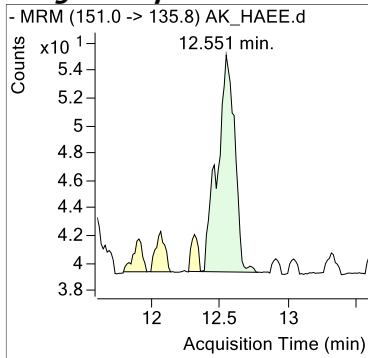
**Target Compound** *Ferulic Acid*



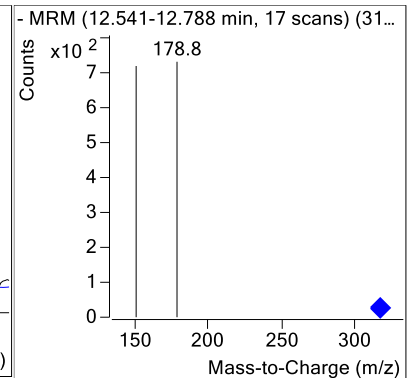
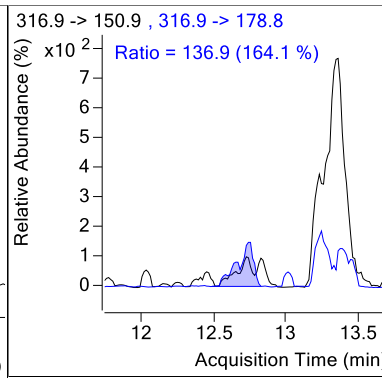
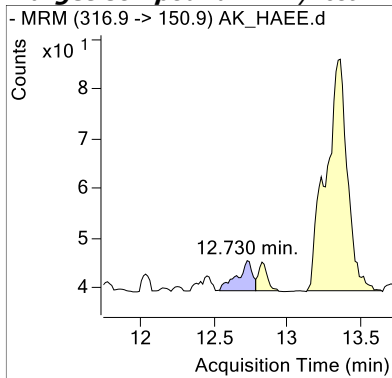
**Target Compound** *Rosmarinic Acid*



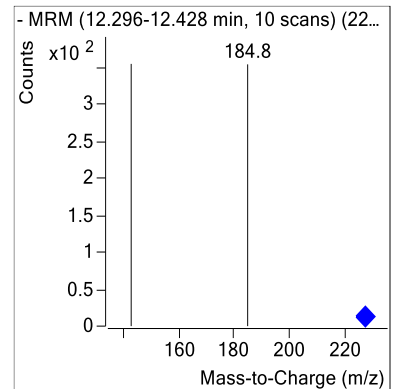
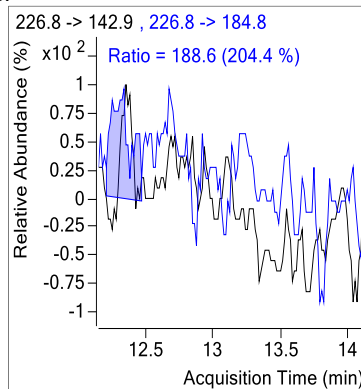
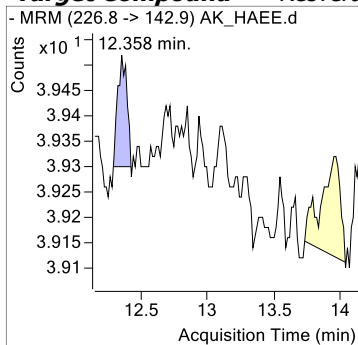
**Target Compound** *Vanillin*



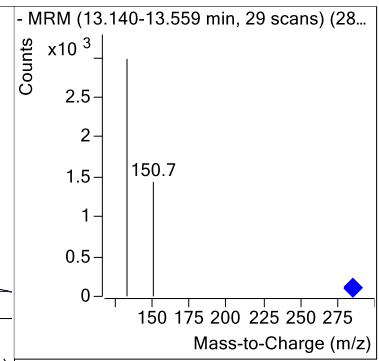
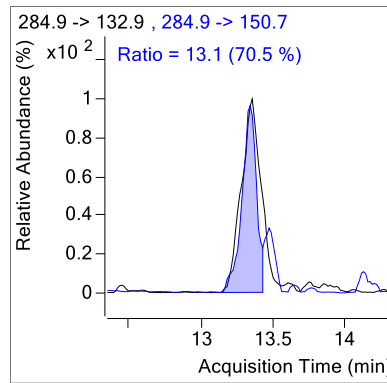
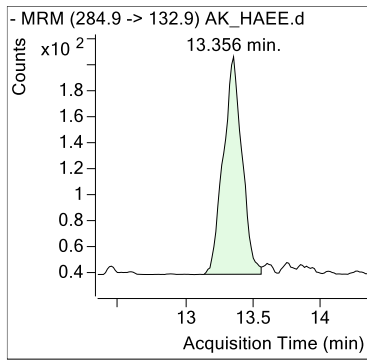
**Target Compound** *Myricetin*



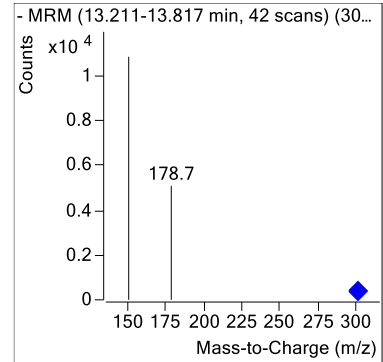
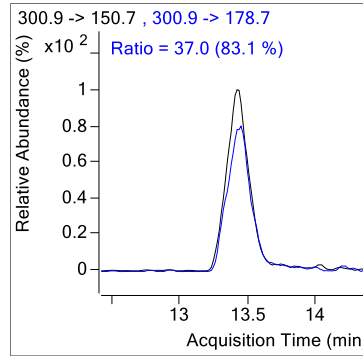
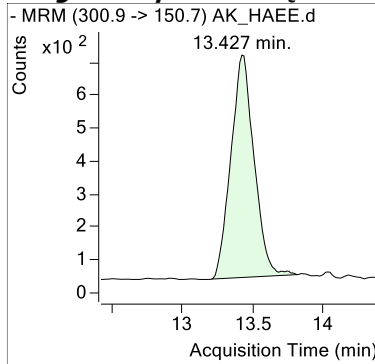
**Target Compound** *Resveratrol*



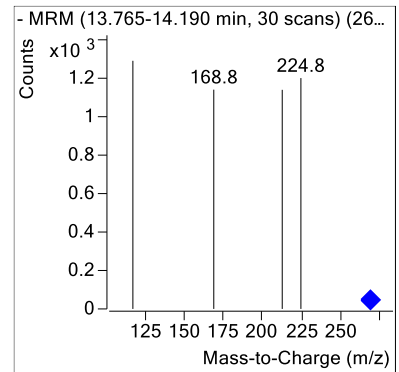
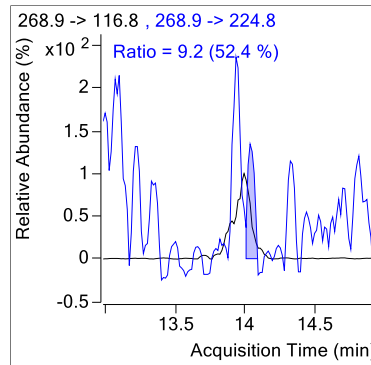
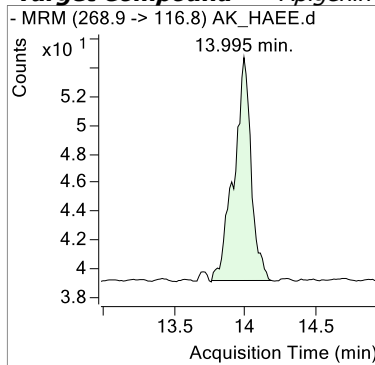
**Target Compound** *Luteolin*



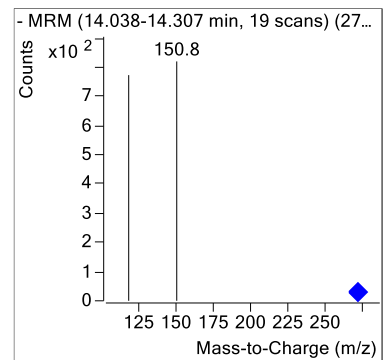
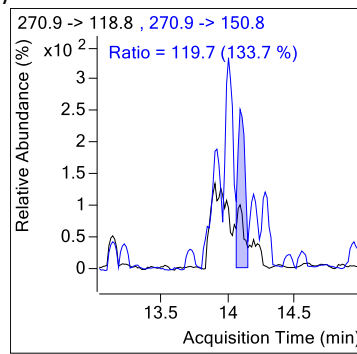
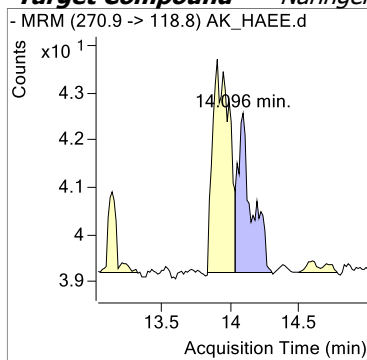
**Target Compound** *Quercetin*



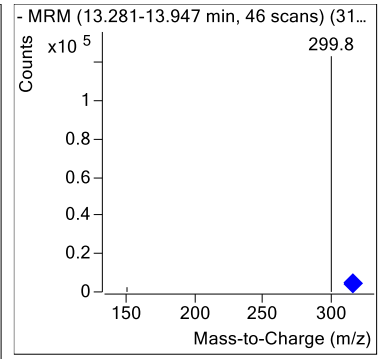
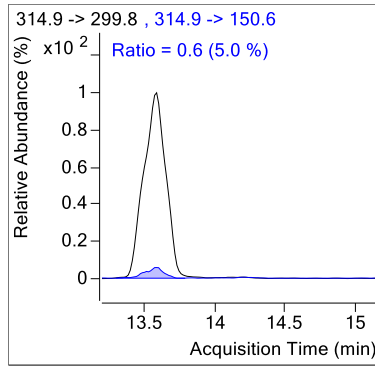
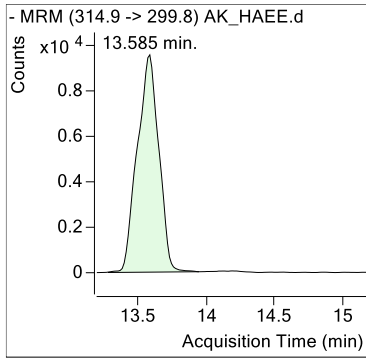
**Target Compound** *Apigenin*



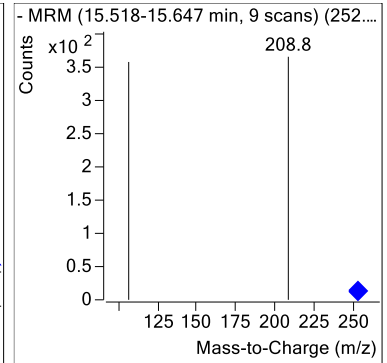
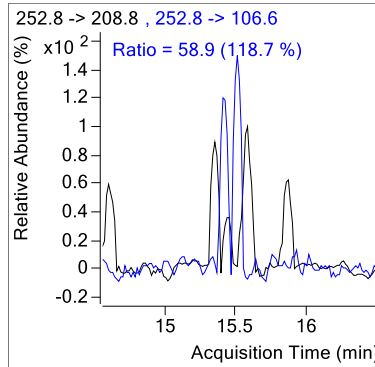
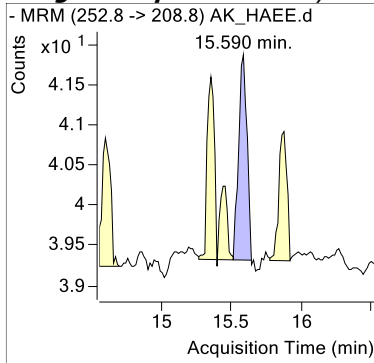
**Target Compound** *Naringenin*



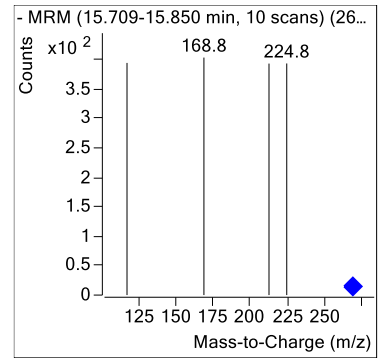
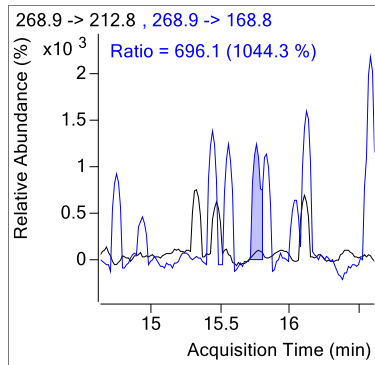
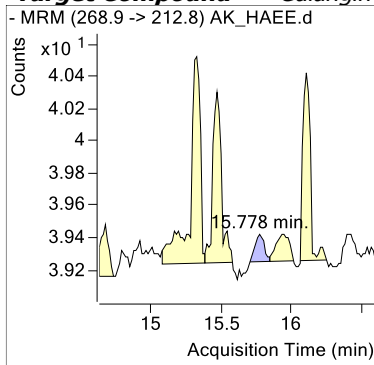
**Target Compound** *Isorhamnetin*



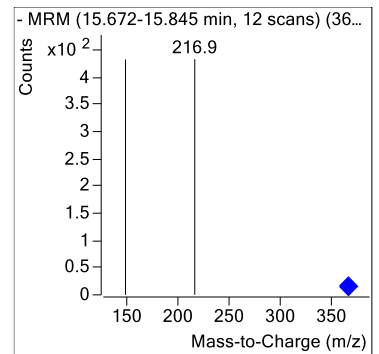
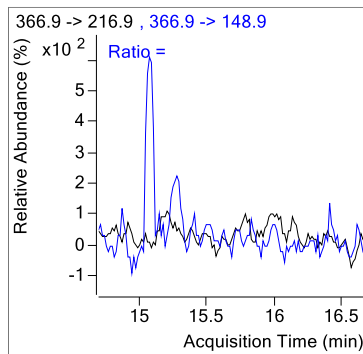
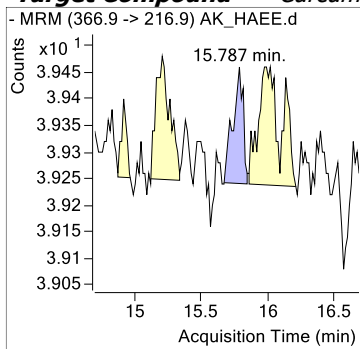
**Target Compound** Chrysin



**Target Compound** Galangin



**Target Compound** Curcumin





**EK 5.** *H.aureus* türünün farklı ekstraktlarının PCA diyagramına ait plot data'ları

<b>PC 1 (57.22%)</b>		<b>PC 2 (42.78%)</b>	<b>Loading Plot</b>
<b>Loading Plot</b>	<b>Loading Plot</b>		
<b>0.11566</b>	<b>0.28198</b>		Kinik asit
<b>0.04612</b>	<b>0.30751</b>		Fumarik asit
<b>0.25223</b>	<b>0.11089</b>		Gallik asit
-0.114	0.28288		Klorojenik asit
<b>0.18137</b>	<b>0.23109</b>		4-OH-benzoik asit
<b>0.26913</b>	<b>0.02256</b>		Kafeik asit
<b>0.26934</b>	<b>0.01895</b>		Vanilik asit
-0.15146	0.2583		Sirinjik asit
-0.15146	0.2583		Hesperidin
<b>0.12102</b>	<b>0.27895</b>		<i>p</i> -kumarik asit
-0.15181	0.25802		Taksifolin
<b>0.21597</b>	<b>0.18711</b>		Ferulik asit
-0.26603	-0.05227		Vanilin
<b>0.26913</b>	<b>0.02256</b>		Sinapik asit
<b>0.25193</b>	<b>0.11182</b>		Kersetin
-0.26637	<b>0.04987</b>		İzorhamnetin
-0.16442	<b>0.24747</b>		TPC
-0.26984	<b>0.0016</b>		TFC
-0.07361	-0.30027		DPPH
-0.08748	-0.29524		ABTS
<b>0.14648</b>	-0.26212		CUPRAC
<b>0.26981</b>	-0.00421		AChE
<b>0.2099</b>	-0.19613		BChE
<b>0.26634</b>	-0.05008		Anti-hyaluronidaz
0	0		Anti-elastaz