



T.C

AKSARAY ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOTEKNOLOJİ VE MOLEKÜLER BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KUZEY IRAK'TA YETİŞEN İKİ TIBBİ BİTKİNİN (*JOHRENIA AROMATICA* & *ANCHUSA AZUREA* VAR. *KURDICA*) FARKLI KISIMLARININ ANTİOKSİDAN VE ENZİM İNHİBİSYON ÖZELLİKLERİ

DOKTORA TEZİ

AKO HAMASAEED ABDULQADIR

DANIŞMAN

Prof. Dr. Yavuz Selim ÇAKMAK

AKSARAY, 2023

Aksaray Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nün 192362802 numaralı Doktora öğrencisi AKO HAMASAEED ABDULQADIR tarafından hazırlanan “(KUZEY IRAK'TA YETİŞEN İKİ TIBBİ BİTKİNİN (*JOHRENIA AROMATICA* & *ANCHUSA AZUREA* VAR. *KURDICA*) FARKLI KISIMLARININ ANTİOKSİDAN VE ENZİM İNHİBİSYON ÖZELLİKLERİ)” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Biyoteknoloji ve Moleküler Biyoloji Anabilim Dalında DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Yavuz Selim ÇAKMAK

Aksaray Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum

.....

Üye: Prof. Dr. Murat KAYA

İstanbul Teknik Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum

.....

Üye: Prof. Dr. Gökhan ZENGİN

Selçuk Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum

.....

Üye: Prof. Dr. Gökalep Özmen GÜLER

Necmettin Erbakan Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum

.....

Üye: Doç. Dr. Neslihan TEKİN KARACAER

Aksaray Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum

.....

Tez Savunma Tarihi: 08/12/2023

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Doktora Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

.....

Prof. Dr. Mehmet Ali HINIS

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

DOĞRULUK BEYANI

Doktora tezi olarak sunduđum bu çalıřmayı, akademik kurallara ve bilimsel etik, ahlak ve geleneklere aykırı dűőecek bir yol ve yardıma bařvurmaksızın yazdıđımı, yararlandıđım eserlerin kaynakçada gűőterilenlerden olduđuunu, çalıřmamda kullandıđım verilerin orijinalliđini ve her tűrlű intihalden uzak olduđuunu beyan ederim.

Enstitű tarafından belli bir zamana bağlı olmaksızın, tezimle ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tűm ahlaki ve hukuki sonuçlara katlanacağımı bildiririm.

AKO HAMASAEED ABDULQADIR

TEŞEKKÜR

Her şeyden önce, çalışmalarına devam etmem ve doktora eğitimimi tamamlamam için bana bir şans daha verdiği için Allah'a şükürler olsun. Sevgili aileme yürekten teşekkür ederim. Burada, bana her zaman her konuda yardımcı olan sevgili danışmanım Prof. Dr. Yavuz Selim ÇAKMAK ve Dr. Emel ÇAKMAK'a çok teşekkür ediyorum.

Son olarak, Selçuk Üniversitesi'nde bana her zaman yardımcı olan sevgili Prof. Dr. Gökhan ZENGİN'e, İsmail ŞEN'e ve tüm arkadaşlarıma ve bana her konuda destek olan herkese özel olarak teşekkür ediyorum.

AKO HAMASAEED ABDULQADIR

AKSARAY, 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
1. GİRİŞ	1
2. LİTERATÜR ÖZETİ	3
2.1 Apiaceae Familyasının Genel Özellikleri.....	3
2.1.1 <i>Johrenia aromatica</i> Rech.f.	3
2.2 Boraginaceae Familyasının Genel Özellikleri	4
2.2.1. <i>Anchusa azurea</i> var. <i>kurdica</i> (Guşul.) D. F. Chamb	4
2.3 Oksidasyon-Redüksiyon (Redox).....	5
2.4 Serbest Radikaller (FR)	6
2.4.1 Serbest radikal ve insan hastalıkları	7
2.5 Oksidatif Stres (OS)	8
2.6 Antioksidanlar	9
2.7 Metabolizmalar.....	11
2.8 Fenolik Bileşikler	12
2.8.1 Flavonoidler	12
2.9 Enzimler	13
2.10 Enzim İnhibisyonu ile Bağlantılı İlaçlar	14
2.10.1 Alzheimer hastalığı (AD)	14
2.10.1.1 Asetilkolinesteraz (AChE, E.C. 3.1.1.7) inhibisyonu (AChEIs) ...	17
2.10.1.2. Butirilkolinesteraz (BuChE, EC 3.1.1.8) inhibisyonu (BuChEIs) .	17
2.10.2. Cilt Hastalıkları.....	17
2.10.2.1. Tirozinaz inhibisyonu	18
2.10.3 Diabetes mellitus (DM).....	18
3. MATERYAL VE METOT	20
3.1 Bitki Materyali	20
3.2 Ekstraktların Hazırlanması	21
3.3 Antioksidan Aktivite Metodları.....	21
3.3.1 Toplam fenolik içerik	21
3.3.2 Toplam flavonoid içerik	22
3.3.3 Serbest radikal temizleme aktivitesi (DPPH, 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil)...	22
3.3.4 Serbest radikal temizleme aktivitesi ABTS.....	22
3.3.5 Toplam antioksidan kapasite (TAC) fosfomolibden yöntemi (PBD).....	23
3.3.6 Metal şelatlama aktivitesi (MCA) tahlili	23
3.3.7 Ferrik azaltıcı antioksidan gücü (FRAP).....	23
3.3.8 Bakır iyonunu azaltan antioksidan kapasitesi (CUPRAC) tahlili.....	23
3.4 Enzim İnhibisyon Testleri	23
3.4.1 Kolinesteraz inhibisyonu	24
3.4.2 α -amilaz inhibisyonu	24
3.4.3 α -glukozidaz inhibisyonu	24
3.4.4 Tirozinaz inhibisyonu	25
3.5 Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi Analizleri (HPLC/DAD)	25

4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	26
4.1 Antioksidan Kapasite	26
4.1.1 Toplam fenolik içerik (TPC)	26
4.1.2 Toplam flavonoid içerik (TFC)	29
4.1.3 DPPH serbest radikal süpürme aktivitesi	31
4.1.4 ABTS serbest radikal süpürme aktivitesi	33
4.1.5 Bakır iyonları indirgeme aktivitesi (CUPRAC)	35
4.1.6 Demir indirgeme antioksidan gücü (FRAP)	37
4.1.7 Total antioksidan kapasite (PBD)	39
4.1.8 Metal şelatlama aktivitesi (MCA)	41
4.2 Enzim İnhibisyonu Testleri	43
4.2.1 AChE inhibisyonu	43
4.2.2 BChE inhibisyonu	45
4.2.3 Tirozinaz inhibisyonu	46
4.2.4 α -amilaz inhibisyonu	48
4.2.5 α -glukozidaz inhibisyonu	50
4.3 Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi-Diyot Dizisi Tespiti (HPLC-DAD)	52
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	58
KAYNAKÇA	60
ÖZGEÇMİŞ	75

DOKTORA TEZİ

KUZHEY İRAK'TA YETİŞEN İKİ TIBBİ BİTKİNİN (*JOHRENIA AROMATICA* & *ANCHUSA AZUREA* VAR. *KURDICA*) FARKLI KISIMLARININ ANTİOKSİDAN VE ENZİM İNHİBİSYON ÖZELLİKLERİ

AKO HAMASAEED ABDULQADIR

Aksaray Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoteknoloji ve Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Yavuz Selim ÇAKMAK

ÖZET

Johrenia aromatica ve *Anchusa azurea* var. *kurdica*, diyabet, idrar söktürücü, yara iyileştirici ve astım tedavisinde kullanıldığı için geleneksel tıpta da kullanılan ünlü bitkilerdir. Bu tezde, *Johrenia aromatica* ve *Anchusa azurea* var. *kurdica*' nin farklı kısımlarının (metanol, etil asetat ve su) antioksidan kapasitesini araştırıldı. *A. azurea* var. *kurdica* yaprak ekstraktlarının toplam fenolik içeriği (TPC) 53.58 mg REs/g ekstrakt, çiçek ekstraktlarının toplam flavonoid içeriğinin (TFC) ise 42.28 mg REs/g ekstrakt olduğu belirlendi. Ayrıca *A. azurea* var. *kurdica* çiçeği ekstraktlarının serbest radikal aktivitesinin DPPH (81.56 mg TEs/g ekstrakt) ve ABTS (130.59 mg TEs/g ekstrakt) olduğu tespit edildi. *A. azurea* var. *kurdica*' nin çiçeği ekstraktlarının güç aktivitesinin azaltılmas CUPRAC ve FRAP'ta sırasıyla 102.49 mg TEs/g ekstrakt ve 96.62 mg TEs/g ekstrakt olduğu belirlendi. Ayrıca *A. azurea* var. *kurdica* çiçeği fosfomolibden yöntemi (PBD) 48.01 mg TEs/g ekstrakttır, Metal şelatlama aktivitesi (MCA) ise 34.05 mg TEs/g ekstrakt olarak tespit edilmiştir. Tüm antioksidan testlerinde *A. azurea* var. *kurdica*, *Johrenia aromatica*' ya kıyasla daha yüksek bir oran gösterdi. *Johrenia aromatica*'nın ACHE ve BuCHE inhibisyonu sürgün ekstraktlarında 3.65 (mg GALAE/g ekstrakt), kök ekstraktlarında ise 5.47 (mg GALAE/g ekstrakt) olarak gösterilmiştir. *A. azurea* var. *kurdica* ' nin kök ekstraktlarının tirozinaz inhibisyonu 40.82 (mg CAE/g ekstrakt), kök ve çiçek ekstraktlarının a-glukosidaz inhibisyonun sırasıyla 838.93 (mg ACAE/g ekstrakt) ve 369.08 (mg ACAE/g ekstrakt) olduğu görülmüştür.

Fenolik bileşikler, *A. azurea* var. *kurdica* çiçek ekstraktlarında en yüksek rosmarinik asit seviyelerine sahipti (432.821 ppm) ve *Johrenia aromatica* sürgün ekstraktlarının klorojenik asidi 109.475 ppm olarak belirlenmiş olup, bu oranlar diğer fenolik bileşiklerle karşılaştırıldığında en yüksek oranlardır. Genel olarak bu tezin sonuçları *A. azurea* var. *kurdica* ve *Johrenia aromatica* doğal gıda kaynağı olarak ve farmasötik alanlarda kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: *Johrenia aromatica*, *A. azurea* var. *kurdica*, Enzim inhibisyonu, Farmakoloji, Geleneksel tedavi.

Aralık, 2023; 76 sayfa

PhD. THESIS

ANTIOXIDANT AND ENZYME INHIBITION PROPERTIES OF DIFFERENT PARTS OF TWO MEDICINAL PLANTS (*JOHRENIA* *AROMATICA* & *ANCHUSA AZUREA* VAR. *KURDICA*) GROWING IN NORTHERN IRAQ

AKO HAMASAEED ABDULQADIR

Aksaray University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Biotechnology and Molecular Biology

Supervisor: Prof. Dr. Yavuz Selim ÇAKMAK

ABSTRACT

Johrenia aromatica and *Anchusa azurea* var. *kurdica* are famous plants that is used in traditional medicine as they are used for diabetes, diuretics, wound healing and asthma. This thesis investigated the antioxidant capacity of the different parts of *Johrenia aromatica* and *Anchusa azurea* var. *kurdica* extracts (methanol, ethyl acetate, and water). TPC of *A. azurea* var. *kurdica* leaves extracts was found 53.58 mg REs/g extract and TFC of flower extracts was 42.28 mg REs/g extract. In addition, free radical scavenging activity of *A. azurea* var. *kurdica* flower extracts were detected as DPPH (81.56 mg TEs/g extract) and ABTS (130.59 mg TEs/g extract). Reducing power activity of *A. azurea* var. *kurdica* flower extracts were determined as 102.49 mg TEs/g extract and 96.62 mg TEs/g extract in CUPRAC and FRAP, respectively. Additionally, total antioxidant capacity of *A. azurea* var. *kurdica* flower is 48.01 mg TEs/g extract in PBD, leaves 34.05 mg TEs/g extract in MCA. In the all-antioxidant tests *A. azurea* var. *kurdica* showed a higher ratio compared to the *Johrenia aromatica*. ACHE and BuCHE Inhibition of *Johrenia aromatica* were shown as 3.65 (mg GALAE/g extract) in shoot extracts and 5.47 (mg GALAE/g extract) in root extracts. Tyrosinase inhibition of *A. azurea* var. *kurdica* root extracts was 40.82 (mg CAE/g extract), α -glucosidase inhibition of root and flower extracts were 838.93 (mg ACAE/g extract) and 369.08 (mg ACAE/g extract), respectively.

Phenolic compounds had the highest levels of rosmarinic acid in *A. azurea* var. *kurdica* flower extracts (432.821 ppm) and the chlorogenic acid of *Johrenia aromatica* shoot extracts was determined as 109.475 ppm, these rates are the highest compared to other phenolic compounds. Overall, the results of this thesis indicated that *A. azurea* var. *kurdica* and *Johrenia aromatica* can be used as natural sources of food and pharmaceutical areas.

Keywords: *Johrenia aromatica*, *A. azurea* var. *kurdica*, Antioxidant, Enzyme inhibition, phenolic compounds.

December, 2023; 76 pages

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. İndirgenme-Yükseltgenme reaksiyonu (Redox).....	5
Şekil 2.2. Serbest radikaller ve biyomoleküllerin oksidasyonu.....	7
Şekil 2.3. Serbest radikallerin ve insan hastalıklarının araştırılması	8
Şekil 2.4. Antioksidanların kaynaklarına göre sınıflandırılması	10
Şekil 2.5. Antioksidanların biyoaktivitesi, kaynağı, polaritesi ve büyüklüğüne göre sınıflandırılması.....	11
Şekil 2.6. Primer ve sekonder metabolitlerin kategorileri.	11
Şekil 2.7. Fenolik bileşiklerin kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması	12
Şekil 2.8. Flavonoidlerin sınıflandırılması	13
Şekil 2.9. Enzimlerin mekanizması ve enzim aktivitelerini etkileyen faktörler	14
Şekil 2.10. Normal nöron hücreleri ve amiloid plaklı Alzheimer nöron hücreleri...	15
Şekil 2.11. Alzheimer hastalığına sebep olan bazı faktörler.....	16
Şekil 3.1. <i>Anchusa azurea</i> var. <i>kurdica</i> türünün toprak üstü ve kök kısımları.....	20
Şekil 3.2. <i>Johrenia aromatica</i> Rech.f.	21
Şekil 4.1. <i>Johrenia aromatica</i> ve <i>A. azurea</i> var. <i>kurdica</i> 'nın farklı kısımlarının farklı solvent ekstraktlarına göre toplam fenolik içeriği	27
Şekil 4.2. <i>Johrenia aromatica</i> ve <i>A. azurea</i> var. <i>kurdica</i> 'nın farklı kısımlarının farklı solvent ekstraktlarına göre toplam flavonoid içeriği	30
Şekil 4.3. <i>Johrenia aromatica</i> ve <i>A. azurea</i> var. <i>kurdica</i> 'nın farklı kısımlarının farklı solvent ekstraktları ile DPPH radikal temizleme aktiviteleri.....	32
Şekil 4.4. ABT'nin <i>Johrenia aromatica</i> ve <i>A. azurea</i> var. <i>kurdica</i> 'nın farklı kısımlarının farklı solvent ekstraktları ile radikal temizleme aktiviteleri..	34
Şekil 4.5. <i>Johrenia aromatica</i> ve <i>A. azurea</i> var. <i>kurdica</i> 'nın farklı kısımlarının farklı solvent ekstraktları ile Bakır İyonunu İndirgeyen Antioksidan Kapasitesini (CUPRAC).....	36
Şekil 4.6. <i>Johrenia aromatica</i> ve <i>A. azurea</i> var. <i>kurdica</i> 'nın farklı kısımlarının farklı solvent ekstraktları ile Ferrik İndirgeyici Antioksidan Gücü (FRAP)	38
Şekil 4.7. <i>Johrenia aromatica</i> ve <i>A. azurea</i> var. <i>kurdica</i> 'nın farklı kısımlarının farklı solvent ekstraktları ile fosfomolibden (PBD)	40
Şekil 4.8. <i>Johrenia aromatica</i> ve <i>A. azurea</i> var. <i>kurdica</i> 'nın farklı kısımlarının demir iyonları (MCA) üzerinde farklı solvent ekstraktları ile metal şelatlama aktivitesi	42
Şekil 4.9. <i>Johrenia aromatica</i> ve <i>A. azurea</i> var. <i>kurdica</i> 'nın farklı kısımlarının farklı solvent ekstraktları ile ACHE inhibisyonları.....	44
Şekil 4.10. <i>Johrenia aromatica</i> ve <i>A. azurea</i> var. <i>kurdica</i> 'nın farklı kısımlarının farklı solvent ekstraktları ile BuCHE inhibisyonları.....	46
Şekil 4.11. <i>Johrenia aromatica</i> ve <i>A. azurea</i> var. <i>kurdica</i> 'nın farklı kısımlarının farklı solvent ekstraktları ile tirozinaz inhibisyonları (TIs)	47
Şekil 4.12. <i>Johrenia aromatica</i> ve <i>A. azurea</i> var. <i>kurdica</i> 'nın farklı kısımlarının farklı solvent ekstraktları ile a-amilaz inhibisyonları.....	49
Şekil 4.13. <i>Johrenia aromatica</i> ve <i>A. azurea</i> var. <i>kurdica</i> 'nın farklı kısımlarının farklı solvent ekstraktları ile α -glukosidaz inhibisyonları.....	51

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. Yükseltgenme reaksiyonu ile indirgeme reaksiyonu arasındaki karşılaştırma.	6
Çizelge 4.1. <i>Johrenia aromatica</i> ve <i>A. azurea</i> var. <i>kurdica</i> türlerinin farklı kısımlarından hazırlanan farklı ekstraktların toplam fenolik içerikleri.	26
Çizelge 4.2. <i>Johrenia aromatica</i> ve <i>A. azurea</i> var. <i>kurdica</i> türlerinin farklı kısımlarından hazırlanan farklı ekstraktların toplam flavonoid içerikleri	30
Çizelge 4.3. <i>Johrenia aromatica</i> ve <i>A. azurea</i> var. <i>kurdica</i> 'nın farklı kısımlarının farklı solvent ekstraktları ile DPPH radikal temizleme aktiviteleri.	31
Çizelge 4.4. <i>Johrenia aromatica</i> ve <i>A. azurea</i> var. <i>kurdica</i> 'nın farklı kısımlarının farklı solvent ekstraktları ile ABTS radikal temizleme aktiviteleri	34
Çizelge 4.5. <i>Johrenia aromatica</i> ve <i>A. azurea</i> var. <i>kurdica</i> 'nın farklı kısımlarının farklı solvent ekstraktları ile bakır iyonunlarını indirgeme antioksidan gücü (CUPRAC)	36
Çizelge 4.6. <i>Johrenia aromatica</i> ve <i>A. azurea</i> var. <i>kurdica</i> 'nın farklı kısımlarının farklı solvent ekstraktları ile demir iyonunlarını indirgeme antioksidan gücü (FRAP).....	38
Çizelge 4.7. <i>Johrenia aromatica</i> ve <i>A. azurea</i> var. <i>kurdica</i> 'nın farklı kısımlarının farklı solvent ekstraktları ile toplam antioksidan kapasitesinin ölçümü (PBD).....	39
Çizelge 4.8. <i>Johrenia aromatica</i> ve <i>A. azurea</i> var. <i>kurdica</i> 'nın farklı kısımlarının demir iyonları (MCA) üzerinde farklı solvent ekstraktları ile metal şelatlama aktivitesi.	41
Çizelge 4.9. <i>Johrenia aromatica</i> ve <i>A. azurea</i> var. <i>kurdica</i> 'nın farklı kısımlarının farklı solvent ekstraktları ile asetilkolinesteraz inhibisyonları.	43
Çizelge 4.10. <i>Johrenia aromatica</i> ve <i>A. azurea</i> var. <i>kurdica</i> 'nın farklı kısımlarının farklı solvent ekstraktları ile bütirilkolinesteraz inhibisyonları.....	45
Çizelge 4.11. <i>Johrenia aromatica</i> ve <i>A. azurea</i> var. <i>kurdica</i> 'nın farklı kısımlarının farklı solvent ekstraktları ile tirozinaz inhibisyonları.....	47
Çizelge 4.12. <i>Johrenia aromatica</i> ve <i>A. azurea</i> var. <i>kurdica</i> türlerinin farklı kısımlarından farklı çözücülerle hazırlanan ekstraktların α -amilaz inhibisyon aktiviteleri.....	48
Çizelge 4.13. <i>Johrenia aromatica</i> ve <i>A. azurea</i> var. <i>kurdica</i> türlerinin farklı kısımlarından farklı çözücülerle hazırlanan ekstraktların α -glukosidaz inhibisyon aktiviteleri.	51
Çizelge 4.14. <i>Johrenia aromatica</i> 'nın toprak üstü ve toprak altı kısımlarının HPLC kimyasal bileşim analizleri.	54
Çizelge 4.15. <i>A. azurea</i> var. <i>kurdica</i> 'nın toprak üstü ve kök kısımlarının HPLC kimyasal bileşim analizleri	55

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAE	Askorbik Asit Eşdeğeri
ACAE	Acarbose Eşdeğerleri
AlCl₃	Aluminyum Klorid
<i>Anchusa azurea</i> var.	<i>A. azurea</i> var. <i>kurdica</i>
<i>Kurdica</i>	
ASC	Askorbik Asit
ATP	Adenozin Trifosfat
BHA	Butillenmiş Hidroksianisol
BHT	Butil Hidroksi Toluen
CH₃COONa	Sodyum Asetat
CuCl₂	Bakır II Klorür
CUPRAC	Bakır İyonunu Azaltan Antioksidan Kapasitesi
DPPH	Serbest Radikal Temizleme Aktivitesi, (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil)
DTNB	Ellman reaktifi (5,5'-ditiyobis-(2-nitrobenzoik asit)
e.g.,	Örneğin,
etc	Ve benzeri
F-C	Folin-Ciocalteu
FeCl₃	Demir III Klorür veya Ferrik Klorür
FR	Serbest Radikal
FRAP	Ferrik Azaltıcı Antioksidan Gücü
g	Gram(s)
GAE	Gallik Asit Eşdeğeri
GALAES	Galatamin Eşdeğerleri
h	Saat(s)
H., RH, HO.	Hidrojen Radikali
H₂O₂	Hidrojen Peroksit
H₂SO₄	Sülfürik Asid
HCL	Hidroklorik Asit
i.e.,	Örneğin,
IC₅₀	Yarı Maksimum Engelleyici Konsantrasyon (%50)
IKI	İyot-Potasyum İyodür
KAE	Kojik Asit Eşdeğerleri
L-DOPA	L-3,4-dihidroksifenilalanin
M	Molar
mg	Miligram(s)
ml	Mililitre
mM	Milimolar
mmol	Milimol
Na₂CO₃	Sodyum Karbonat
nm	Nanometre
NO₂	Nitrik Oksit
O₂	Singlet Oksijen
O₂·	Süperoksit Anyon
PNPG	P-Nitrofenil beta-D-glukopiranosit veya 4-Nitrofenil-beta-D-glukopiranosit
QE	Kuersetin Eşdeğeri
R.	Lipit Serbest Radikal

RO_	Alkoksil
ROO_	Peroksil
ROO•	Peroksil Radikal
ROOH	Hidrojen Peroksit veya Lipid Hidroperoksit
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
TAC	Toplam Antioksidan Kapasitesi
TE	Troloks Eşdeğeri
TFC	Toplam Flavonoid İçeriği
TPC	Toplam Fenolik İçeriği
URL	Kaynak Bulucu
UV	Ultraviyole Işık
µg	Mikrogram
µg	Mikrogram(s)
µL	Mikro litre
µmol	Mikromol
%	Yüzde
°C	Santigrat Derece

1. GİRİŞ

Bitkiler, antioksidatif, antikanser, antitümör, antitoksik antibakteriyel, antifungal, antiviral, antiparazitik vb. gibi birçok biyolojik bileşik ve vücudumuzda rol oynayan bazı enzimler için en iyi kaynaktır (Newman ve Cargg, 2020). Bitki ekstraktları antik zamanlardan beri kronik hastalıkların kontrol altına alınmasında tercih edilen birçok biyolojik bileşiğe sahiptir (Maleki vd., 2015). Bu doğal bileşikler kendi başlarına yeni bir ilaç olarak da geliştirilebilmektedirler (Newman ve Cargg, 2020).

Irak'ın kuzeyinde yer alan Halepçe Şehid şehri bugüne kadar etnobotanik olarak kullanılan birçok tıbbi bitkiye evsahipliği yapan bitki örtüsü anlamında en zengin şehirlerden biridir. Bölgede halk tıbbı için farklı amaçlarla birçok farklı bitkinin kullanılmasına rağmen şimdiye kadar kullanılan bu geleneksel bitkilerin çoğu hakkında çok az bilimsel çalışma yapılmıştır. Bu faydalı bitkilerden biri de Umbelliferae familyasına ait *Johrenia aromatica* Rech.f.'dir. Bu bitki Hawraman Dağı'ndaki taş kayalıklarda doğal ortamında yaşamaktadır. Bu bitkinin yaprakları rahatlatma çayı, böbrek taşlarının eritilmesi için kullanılmaktadır. Genç toprak üstü kısımları ise idrar söktürücü, böbrek hastalığı tedavisi ve sindirim sistemleri için fayda sağlamaktadır. (Pieroni vd., 2019; Pieroni vd., 2017; Tahvilian vd., 2014; URL-1). Diğer bir bitki ise Boraginaceae familyasına ait *Anchusa azurea* var. *Kurdica* (Guşul.) D. F. Chamb. Bitkisidir. Bu bitkinin toprak üstü kısımları (taze ve genç yaprakları) haşlanıp süzöldükten sonra yumurtayla birlikte kızartılarak lezzetli bir bahar yemeği gibi yenmektedir. Geleneksel olarak genç yaprakları, çiçekleri ve kökü karın ağrısını gidermek için kullanılmaktadır (Pieroni vd., 2017; Pieroni vd., 2018). Ayrıca bitkinin kökleri terletici, idrar söktürücü, mide ağrısı, romatizma, yara iyileştirici, ağrı kesici ve yatıştırıcı olarak kullanılır. Bu bitkinin taze yenen toprak üstü kısımları hayvanlar için panzehir olarak kullanılır. Son olarak, *Anchusa* türleri kurutulmuş çiçek ve yapraklarından tonik çayı yapmak için kullanılır (Demir 2020; Akgul vd., 2018; Ahmad and Askari, 2015; Kuruüzüm-Uz, vd., 2013; Al-Douri, 2000; Chakravarty, 1976; Al-Rawi, 1964).

Vücutta birçok biyolojik reaksiyon, hücrelerde oksidan reaksiyonlar (indirgeyici elektronlar) olarak adlandırılan serbest radikaller üretmektedir. Serbest radikaller eşlenmemiş bir veya birkaç elektrona sahiptirler. Serbest radikallerin dokularda veya hücreler birikerek oluşturduğu durum ise oksidatif stres olarak tanımlanmaktadır

(Santos-Sánchez vd., 2019; Khan vd., 2019; Teron ve Borthakur, 2013; URL-2). Oksidatif stresin oluşumunda ayrıca eksojen kaynaklardan sigara ve ilaç kullanımı gibi birçok faktöründe rolü vardır. Serbest radikalleri durdurmak veya tamamen engellemek için bir indirgeme reaksiyonuna ihtiyaç vardır ve bu reaksiyonları gerçekleştirmek için hücrelerin antioksidan adı verilen savunma moleküllere ihtiyaç duyar. (Santos-Sánchez vd., 2019; Khan vd., 2019; Teron ve Borthakur, 2013; URL-2).

Organik sentez veya biyolojik yöntemlerle üretilen bir antioksidan, düşük konsantrasyonlarda oksidasyonu önleyebilen veya serbest radikalleri yavaşlatabilen bir maddedir. Biyolojik sistemlerde süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz gibi enzimatik antioksidanlar (endojen) ve bilirubin ve albümin gibi enzimatik olmayan bileşikler (eksojen) bulunur. Vücut eksojen antioksidanları gıda, besin takviyeleri veya farmasötikler yoluyla alabilir. Buna ek olarak, bir antioksidan polifenoller, karotenoidler ve C vitaminleri gibi vücudumuz tarafından kullanılan birçok organik bileşiğe sahiptir (Santos-Sánchez vd., 2019; Khan vd., 2019; Teron ve Borthakur, 2013; URL-2).

Enzim inhibitörleri, enzim aktivitesini geri dönüşümlü veya geri dönüşümsüz olarak azaltmak veya tamamen inhibe etmek için çalışan düşük moleküler ağırlıklı bileşiklerdir. Enzim inhibitörleri bir ilaç gibi kullanılabilir, örneğin sülfonamidler, antibiyotikler veya sinir gazları, böcek öldürücüler ve herbisitlerin geliştirilmesi. Enzim inhibitörlerinin ana kaynakları bitkiler ve algleridir (Bhatia ve Bhatia, 2018; Bachan Upadhyay vd., 2013).

Bu tez, *Anchusa azurea* var. *kurdica* bitkisinin insan vücudunda, karaciğerin ve diyabetin detoksifikasyonu veya kan şekerinin düşürülmesi için potansiyel kullanımının belirlenmesini içermektedir. *Johrenia aromatica* Rech.f. ise etnobotanik olarak bahar mevsiminde taze olarak tüketilmektedir. Bu çalışmanın amacı, iki tıbbi bitkinin (*Anchusa azurea* var. *kurdica* ve *Johrenia aromatica* Rech.f.) farklı kısımlarının fenolik bileşiklerini, antioksidan kapasitelerini ve enzim inhibisyonu yeteneklerini üç farklı çözücüde hazırlanmış olan özütleri kullanılarak araştırmaktır. Aynı zamanda bu çalışma bu bitkilerin farmasötik uygulamalar açısından kullanım potansiyelinin ortaya çıkartılmasında yapılan ilk temel çalışmadır.

2. LİTERATÜR ÖZETİ

2.1 Apiaceae Familyasının Genel Özellikleri

Apiaceae familyası birçok kimyasal bileşimi kapsayan tanınmış ve en eski familyalardan biridir (Ali vd., 2022). Gıda kullanımı, farmasötik ve kozmetik özellikleri nedeniyle dünya çapında yetiştiriciliği yapılmaktadır (Que vd., 2019). Bu ailenin ana özellikleri apoptozu indüklemeye yeteneği, antibakteriyel, hepatoprotektif ve antitümör aktiviteleridir (Pae vd., 2002; Pimenov ve Leonov, 1993). Apiaceae familyasına ait bitkiler etnobotanik açıdan birçok farklı amaç için kullanılmaktadır ve endemik bitkilerden biri de Apiaceae familyasında yer alan *Johrenia aromatica*'dır (Amiri vd., 2016).

2.1.1 *Johrenia aromatica* Rech.f.

İlk olarak İran florasında 162: 376, t. 303. 1987. [Dichoropetalum aromaticum (Rech.f.) Pimenov & Kljuykov, Willdenowia 37(2): 487] yayınlandı. Bu bitki türü Apiaceae veya Umbelliferae familyasına aittir.

Dağıtım; İran, Türkiye ve Irak (Pimenov vd., 2007).

Kingdom:	Plantae
Division:	Polypodiophyta
Phylum:	Tracheophyta
Class:	Magnoliopsida
Subclass:	Polypoidae
Order:	Apiales
Family:	Apiaceae
Genus:	<i>Dichoropetalum</i> Fenzl
Species:	<i>Johrenia aromatica</i> Rech. fil. (URL-3).

Johrenia aromatica, yüksek dağlardaki taş kayalıkların (Hawraman dağları/Halepçe şehid) yüzeyinde yaşayan ünlü bir bahar sebze bitkisidir (Şekil.3.2). Genel olarak Ocak ve mayıs ayları arasında yaşamaktadır (Pieroni vd., 2017; Pieroni vd., 2018). Bu bitkinin sürgünleri koyu yeşil renkte olup, kökleri oda sıcaklığında karanlık bir yerde kurutulduktan sonra süngerimsi bir şekil göstermiştir.

Etnofarmakolojik olarak *Johrenia aromatica* çeşitli amaçlar için kullanılmıştır; örneğin, yaprakları böbrek rahatsızlıklarında, toprak üstü kısımları kürtaj için, mide ağrısı ve canlandırıcı olarak, son olarak kök kısımları kasılma için kullanılmıştır (Hosseini vd., 2022). *Johrenia aromatica*'nın genç toprak üstü kısımları çiğ olarak atıştırılabilirlik olarak veya yerel bir taze sebze gibi tüketilmektedir. Bu şekilde

tüketildiğinde böbrek taşı eritici, idrar söktürücü, sindirim sistemi iyileştiri gibi çeşitli olumlu etkileri gözlemlenmiştir. Ayrıca kökleri bazı böbrek rahatsızlıklarının tedavisinde kullanılmaktadır (Pieroni vd., 2018; Pieroni vd., 2017; Tahvilian vd., 2014).

2.2 Boraginaceae Familyasının Genel Özellikleri

Geleneksel tıpta Boraginaceae cinsi, antik çağlardan günümüze kadar dünya çapında birçok ülkede kullanılmıştır. Bu aile üyeleri flavonoidler, terpenoidler, alkaloidler, yağ asitleri, glikozitler, fitosteroller ve çeşitli proteinler gibi ikincil metabolitleri nedeniyle tıbbi açıdan önemlidir (Kaplan, 2021). Boraginaceae familyasında yer alan *Anchusa* türleri geleneksel olarak yara iyileştirici, idrar söktürücü, gaz söktürücü, balgam söktürücü, analjezik, yatıştırıcı, terletici, antihipertansif amaçlı, gaz giderici, antidiyabetik, homeostatik ve antiromatizmal olarak kullanılmaktadır (Taban Akça vd., 2018). Boraginaceae cinsi geleneksel olarak birçok farklı durum için kullanılmaktadır, örneğin *Anchusa azurea* Mill. var. *azurea* yanık ve yara iyileşmesi için kullanılır (Hayta vd., 2014). Ayrıca, Boraginaceae familyası bitkileri, Bitlis-Türkiye'de *Anchusa azurea* var. *kurdica* gibi etnobotanik olarak panzehir olarak kullanılmaktadır. (Demir, 2020).

2.2.1 *Anchusa azurea* var. *kurdica* (Guşul.) D. F. Chamb

Anchusa azurea var. *kurdica* (Guşul.) D. F. Chamb veya bir diğer adıyla (*Anchusa italica* var. *kurdica* Guşul.). İlk kez yayımlandı {Notes Roy. Bot. Gard. Edinburgh 35: 298 (1977)}.

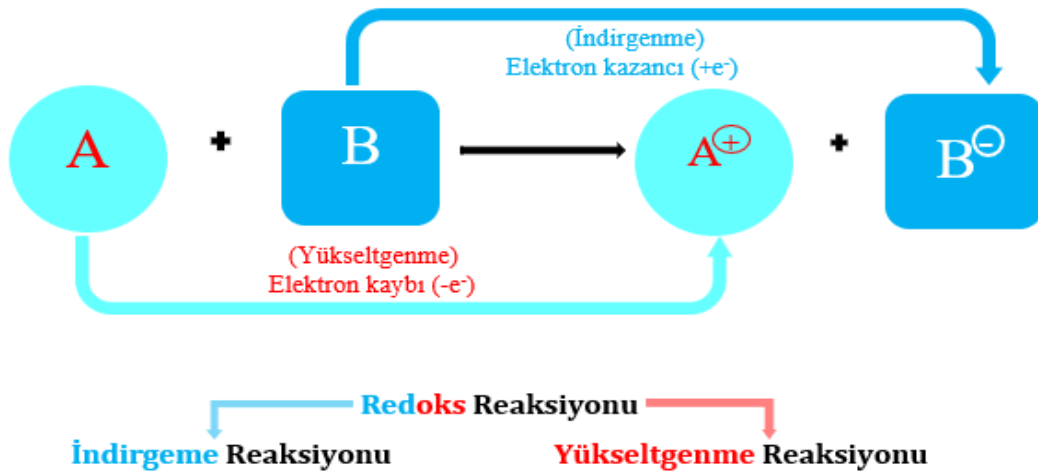
Kingdom:	Plantae
Subkingdom:	Tracheobionta
super division:	Spermatophyta
Division:	Magnoliophyta
Phylum:	Tracheophyta
Class:	Magnoliopsida
Subclass	Asteridae
Order:	Boraginales, Lamiales
Family:	Boraginaceae
Genus:	<i>Anchusa</i> L.
Species:	<i>azurea</i>

Anchusa azurea var. *kurdica* ünlü bahar sebzelerinden biridir. Genellikle Irak'ın kuzeyi, Türkiye'nin güneyi, Kıbrıs, İran, Lübnan-Suriye ve Filistin'de yaşar. Mart-

Ağustos ayları arasında görülebilir, mor-mavi çiçek rengine sahiptir ve çiçeklenme zamanı yaklaşık Nisan-Temmuz ayları arasındadır. (URL-4). "Gozrwan" olarak bilinen bu tür, Irak'ın kuzeyindeki Halepçe Şehri'nde bulunmaktadır. Genellikle çocuklar tarafından yenen tatlı bir çiçeği vardır. Birçok yabancı bitki, farklı toprak üstü kısımları, dalları, çiçekleri, tomurcukları, yaprakları, sapları ve kökleri ile tıbbi amaçlı olarak haşlanarak ve kızartılarak yemeklerde kullanılır. Sindirim, gaz giderici, yara iyileştirici, romatizma, iltihap giderici, idrar söktürücü, soğuk algınlığı ve grip, hipotansif, yatıştırıcı, mide ağrısı hafifletici (Polat, 2019; Dalar vd., 2018; Akan vd., 2008), panzehir (Demir, 2020), depüratif, terletici, öksürük kesici ve idrar söktürücü olarak kullanılmaktadır.

2.3 Oksidasyon-Redüksiyon

Elektrokimya ve fotokimya, temel redoks reaksiyonlarında elektron taşınmasını içermektedir (Lodh vd., 2023). Elektronları bir türden diğerine aktarmak için gerçekleşen tüm kimyasal reaksiyonlar redoks reaksiyonları içinde geçmektedir. Türlerin (oksitlenmesi) elektron kaybetmesi (elektron vermesi) oksidasyon reaksiyonu, (indirgenmesi) elektron kazanması (elektron alması) ise redüksiyon reaksiyonu olarak adlandırılır (Şekil 2.1). Redoks, hücresel solunum ve fotosentez süreçlerinde önemli bir reaksiyondur; örneğin, karbondioksit glikozun oksitlenmesiyle, su ise glikozdan oksijenin indirgenmesiyle oluşmaktadır.



Şekil 2.1. İndirgeme-Yükseltgeme reaksiyonu.

Çizelge 2.1. Oksidasyon-Redüksiyon reaksiyonlarının karşılaştırması

Oksidasyon		Redüksiyon
1	Elektron kaybediyor veya elektron veriyor	Elektron kazanıyor veya elektron alıyor
2	Yükseltgenme reaksiyonu	İndirgenme reaksiyonu
3	Oksidasyon durumu artar.	Oksidasyon durumu azalır
4	Sodyum, magnezyum ve demir gibi elementler elektropozitifdir.	Oksijen ve flor gibi elektronegatif elementler oksitleyici maddelerdir.

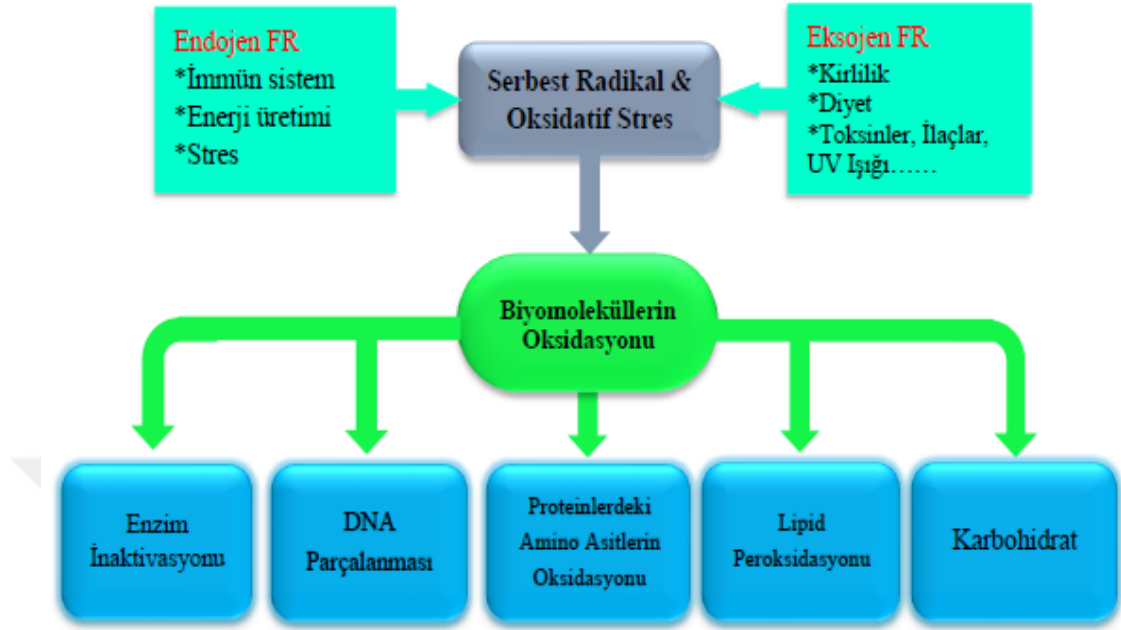
2.4 Serbest Radikaller

Serbest radikaller, bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron içermesi ile karakterize edilen kimyasal bir bileşenlerdir. Genel olarak serbest radikaller moleküler hasarlardan sorumlu aktif molekülüdür (Sarma vd., 2010) ve Reaktif Oksijen Türleri (ROS), Reaktif Azot Türleri (RNS) ve Reaktif Sülfür Türleri (RSS) gibi birçok türü vardır. (Galano, 2015). RONSS olarak bilinen Reaktif Oksijen, Azot ve Sülfür Türleri, kısaca serbest radikallerin kaynağıdır. Mitokondri, ROS üretimi ile oksidatif metabolizmanın merkezidir ve Redoks reaksiyonları, serbest radikal üretimi ile antioksidan savunma sistemi tarafından uzaklaştırılması arasında bir denge kurmaktadır (Ghorbel vd., 2022).

Vücuttaki tüm bağlar tek, eşleşmemiş bir elektrona bölünmez, ancak; zayıf bağlar bölündüğünde serbest radikaller oluşturur. Serbest radikaller hızla diğer bileşiklerle reaksiyona girer ve kararlılık kazanır. Tüm serbest radikal oluşum süreçleri nanosaniyeler içinde gerçekleşmektedir (Williams ve Wilkins, 2008). Serbest radikaller normal hücre metabolizmalarından (hücre solunum) ve dış kaynaklardan (kirlilik, sigara dumanı, radyasyon, ilaçlar) üretilir (Pham-Huy vd., 2008). Serbest radikaller çeşitli hücre bileşenlere (lipid, proteinler ve DNA) saldırırlar. (Williams ve Wilkins, 2008). Bazı abiyotik faktörler bitki ve hayvanlarda ROS artışına yol açarak protein modifikasyonu, lipid peroksidasyonu, karbonhidratlar, DNA hasarı ve enzim inaktivasyonu yoluyla dokularda hasara neden olur (Şekil. 2.3) (Kasote vd., 2015; Maleki vd., 2015; Sindhi vd., 2013).

Serbest radikaller 5 tip olarak gruplandırılabilir; I. Hidroperoksil radikal (HO_2 , HOO), II. Süperoksit radikal (O_2^-), III. Hidrojen peroksit (H_2O_2), IV. Triplet oksijen (O_2), V. aktif oksijen (Galano, 2015). Serbest radikallerin kaynakları endojen ve eksojen olarak da gruplandırılabilir. Endojen serbest radikaller (Fagositoz, Mitokondri and Peroksizomlar, Stres, bazı egzersizler) ve eksojen serbest radikaller (Çevresel kirlilik Pollution, diyet, toksinler, ilaçlar, radyasyon, UV, kirlenmiş su,

pestisitler, ağır metaller) (Şekil. 2.2) (Williams ve Wilkins, 2008; Atasoy ve Yücel, 2021; Pizzino vd., 2017; Galano, 2015).



Şekil 2.2. Serbest radikaller ve biyomoleküllerin oksidasyonu.

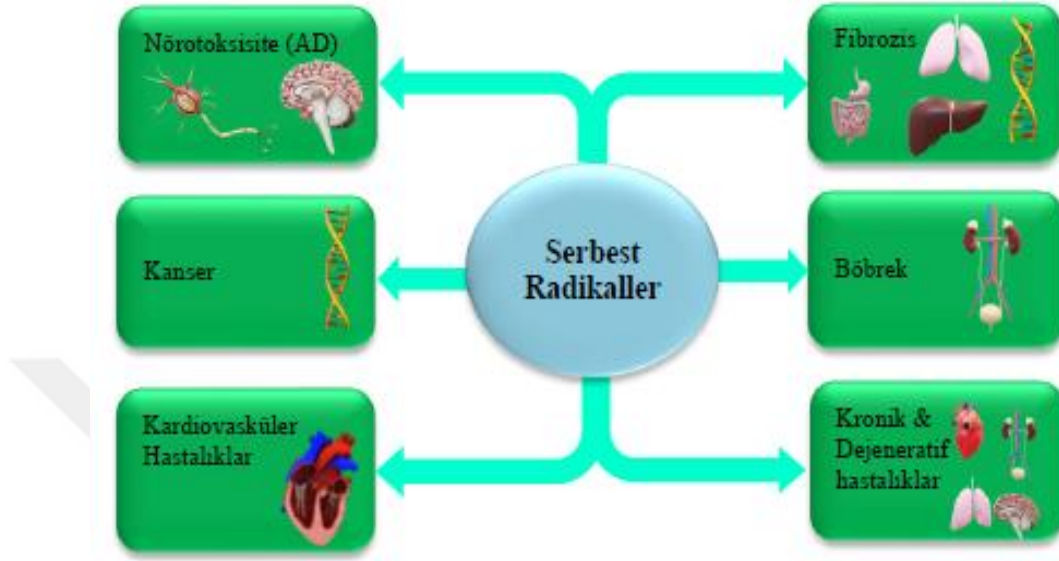
2.4.1 Serbest radikaller ve insan hastalıkları

Biyokimyasal olarak, oksidatif stres bazı mekanizmalarla hücre ölümü ve Alzheimer (AD), Parkinson (PD) ve Huntington hastalıkları (HD) gibi beyin hücrelerinde bozuklukların oluşması ile ilişkilendirilmiştir (D'Errico vd., 2021; Sayre vd., 2008).

Ayrıca, serbest radikaller DNA ile reaksiyona girebilir ve DNA'nın parçalanmasına neden olarak genetik mutasyonlara yol açabilir. Miyohemoglobinüri süreçleri sırasında mitokondride serbest radikaller üretilir ve bu serbest radikaller lipid peroksidasyonunu indükler. Oksijen, paraquat, nitrofurantoin ve bleomisin gibi bazı faktörler fibrozis oluşumunda rol oynar. Genel olarak, demir ve bakır karaciğer fibrozu (siroz), homosistinüri (HCU), kalp fibrozu ve yetişkin solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ile ilişkilendirilmiştir (Clarkson vd., 1995). Oksidatif stresin potansiyel rolü şizofreni veya otizm üretmektir (Şekil 2.3) (Kowalczyk vd., 2021).

Serbest radikal hücreler için çok tehlikeli bir molekül olmasına rağmen, vücutta düşük seviyelerde faydalı olabilir. Örneğin, serbest radikaller enfeksiyonla savaşmanın yanı sıra kan akışının kontrolünde de rol oynarlar. Ayrıca, bazı serbest radikallerin sinyal molekülleri vardır, örneğin genleri kapatıp açabilirler. Fagositik

hücreler, bakterileri veya diğer yabancı hücreleri yok etmek için oksijen radikalleri (ROS) üretir. Ek olarak, immün hücreleri nitrik oksit ve süperoksit üreterek virüs ve bakterilerin ölmesini sağlarlar (Yang vd., 2020; Khan vd., 2018; Pizzino vd., 2017; Sarma vd., 2010).



Şekil.2.3. Serbest radikallerin ve insan hastalıklarının araştırılması.

2.5 Oksidatif Stres

Oksidanlar vücut hücrelerinde hem toksik hemde faydalı bileşikler üretebilirler. Serbest radikallerin vücutta birikmesi oksidatif stres olarak bilinen bir durumun oluşmasına sebep olmaktadır (Pham-Huy vd., 2008). Biyolojik sistemlerde, oksidanların üretimi ve tüketimi arasındaki dengesizlik oksidatif stres olarak tanımlanmaktadır (Galano, 2015). Ayrıca, oksidatif stres oluşumuyla vücutta reaktif oksijen türlerinin oluşumu ve antioksidan sistemlerin savunma kapasitesi arasındaki bir dengesizlik söz konusudur. Oksidatif stres ise serbest radikallerin yüksek üretimine kıyasla antioksidanların azalan üretim oranları arasındaki dengesizlik ya da oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengesizlik sonucu oluşmaktadır. Oksidatif stres, reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin üretiminin artması, antioksidan savunma sisteminin etkisinin azalması ve fiziksel egzersizin azalması gibi birçok mekanizma tarafından meydana gelir (Jiang vd., 2021; Ebhohimen vd., 2021; Atalay vd., 2002).

Oksidatif stres, proteinlerin aktivite kaybına yol açarak biyolojik aktivitenin azalmasına, enerji metabolizmasının, hücre sinyalleşmesinin, taşınmasının kaybına ve sonuçta nekrotik veya apoptotik mekanizmalar yoluyla hücre ölümüne neden olur. Oksidatif stres durumunda diyabet, böbrek yetmezliği ve kardiyovasküler hastalıklar (Maleki vd., 2015) gibi birçok kronik rahatsızlık ortaya çıkabilir (Mourino-Alvarez vd., 2022).

Antioksidanlar ve fiziksel egzersizler oksidatif stresin azaltılmasında önemli bir rol oynayabilmektedirler (Atalay vd., 2002). Redoks sinyalleri, hastalık süreçleriyle ilişkili olan oksidatif stres için yeni tedavi yöntemlerine öncülük eder (Jones vd., 2006).

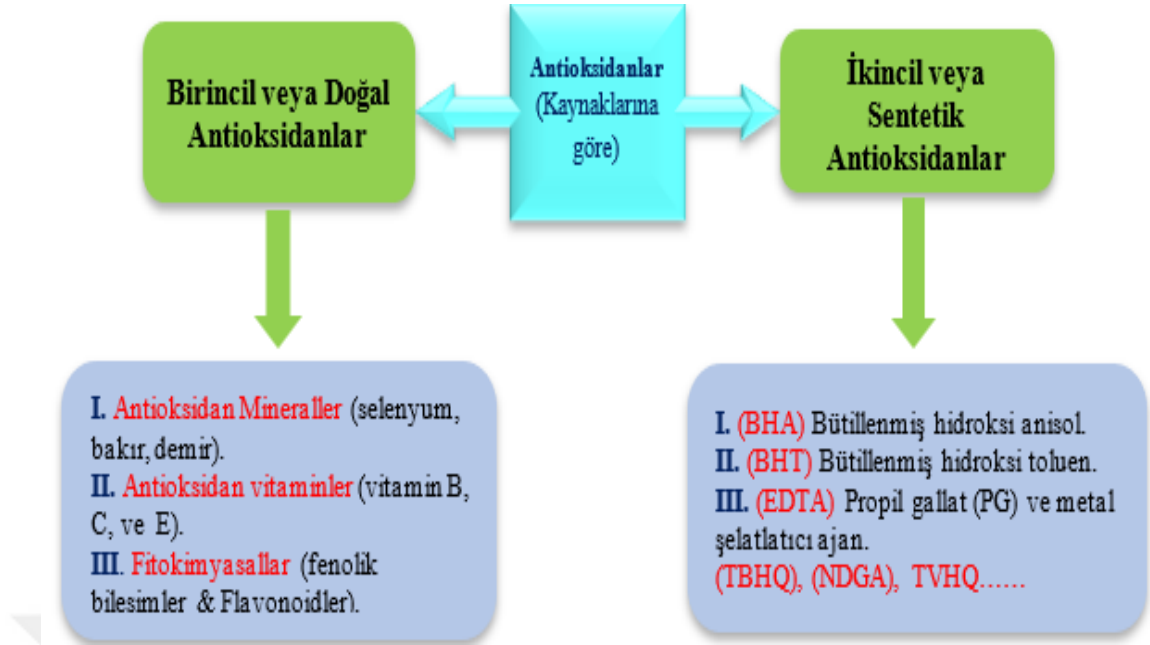
Endojen/Ekzojen antioksidan sistemler oksidatif stresin sebep olduğu hastalıkları önleyebilir. Bu sistemler hücrelerdeki (Redoks reaksiyonu) yükseltgenme/indirgenme dengesinin korunmasında temel role sahiptir (Aguilar vd., 2016; Pizzino vd., 2017). Genel olarak organizmaların yükseltgenme/indirgenme reaksiyonları arasındaki dengenin kurulmasında rolü vardır (Aguilar vd., 2016).

2.6 Antioksidanlar

Bir antioksidan, oksidasyon yoluyla üretilen bir substratı geciktirebilen veya önleyebilen veya otoksidasyon sürecini yavaşlatabilen bir maddedir (Santos-Sánchez vd., 201; Admassu vd., 2019). İnsan vücudu, antioksidan olarak bilinen bir kimyasal bileşiği alarak veya doğal olarak üreterek oksidatif stres substratını geciktirmek için çeşitli mekanizmalara sahiptir (Pham-Huy vd., 2008).

Antioksidan moleküller, serbest radikalleri (ROS) hidrojen atomu transferi veya tek elektron transfer mekanizmalarıyla nötralize eder; bu, birinci mekanizma ve ikinci mekanizma (Aliyu vd., 2019), zincir başlatıcı katalizörü silerek (ROS ve RNS) başlatıcının uzaklaştırılmasıyla başlar (De Beer vd., 2002).

Antioksidan kapasiteyi birçok faktör etkilemektedir; örneğin kimyasal yapı, çözücünün doğası, sıcaklık, pH ve serbest radikallerin reaktivitesi veya kimyasal yapısı (Santos-Sánchez vd., 2019). Temel olarak antioksidanlar kökenlerine göre iki gruba ayrılır: birincil veya doğal antioksidanlar (tip I) ve ikincil veya sentetik antioksidanlar (tip II). (Şekil. 2.4).

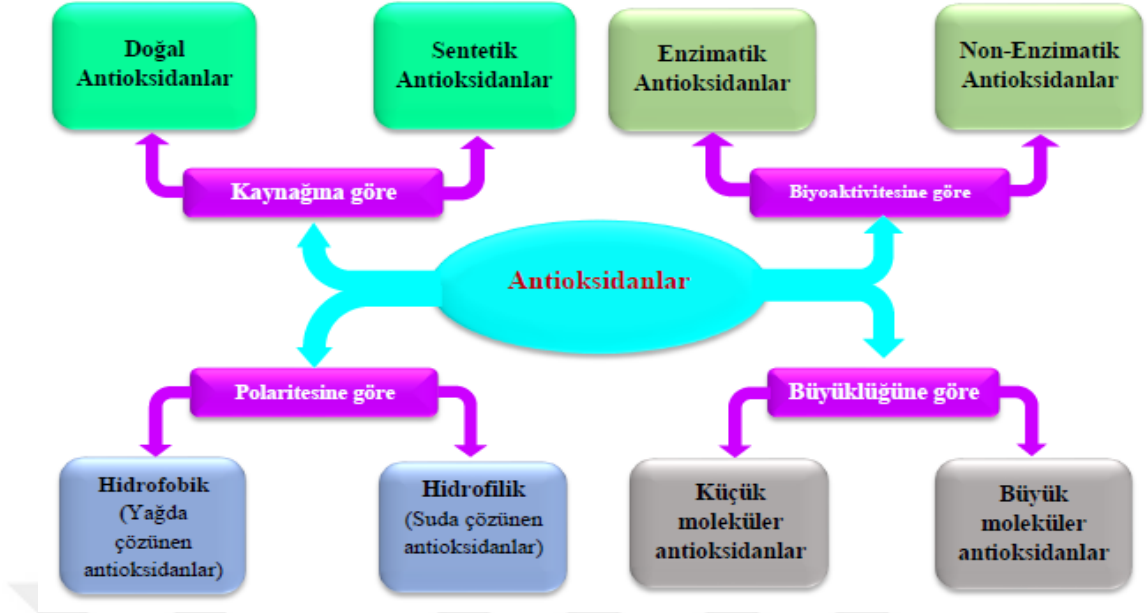


Şekil 2.4. Antioksidanların kaynaklarına göre sınıflandırılması.

Oksijenin alınması ve vücut içinde taşınması sırasında biyolojik sistemin iki savunma mekanizması vardır; fizyolojik ve biyokimyasal. Fizyolojik sistemde aktive olmuş bir mikrovasküler sistem dokulardaki oksijeni korur veya normal seviyelerde tutar, ancak biyokimyasal mekanizmalar enzimatik veya nonenzimatik antioksidanlar tarafından serbest radikal moleküllerine karşı başlar (Santos-Sánchez vd., 2019).

Enzimatik antioksidanlar oksidatif strese karşı ilk savunma hattını oluşturur. Birincil enzim antioksidanları (SOD, CAT ve GPx) ve ikincil enzim antioksidanları (glutatyon redüktaz, glukoz-6-fosfat dehidrojenaz) Şekil 2.5'da gösterilmiştir.

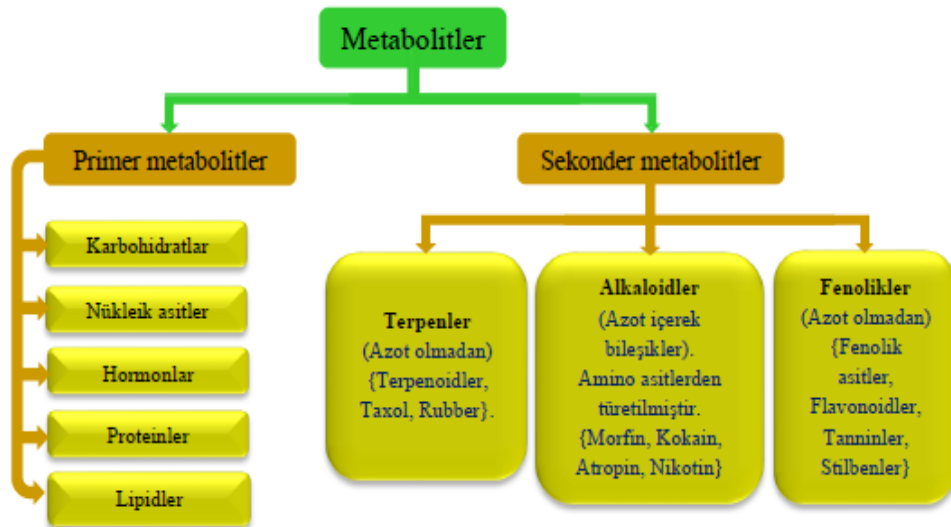
Enzimatik olmayan antioksidanlar ROS seviyelerini azaltmak için birlikte çalışırlar. Endojen antioksidanlar vücutta redoks dengesini sağlayan en büyük sistemdir. Vücutta ROS seviyeleri yükseldiğinde endojen antioksidanların aktivasyonu ile homeostatik süreçler başlar (Aguilar vd., 2016).



Şekil 2.5. Antioksidanların biyoaktivitesi, kaynağı, polaritesi ve büyüklüğüne göre sınıflandırılması.

2.7 Metabolizmalar

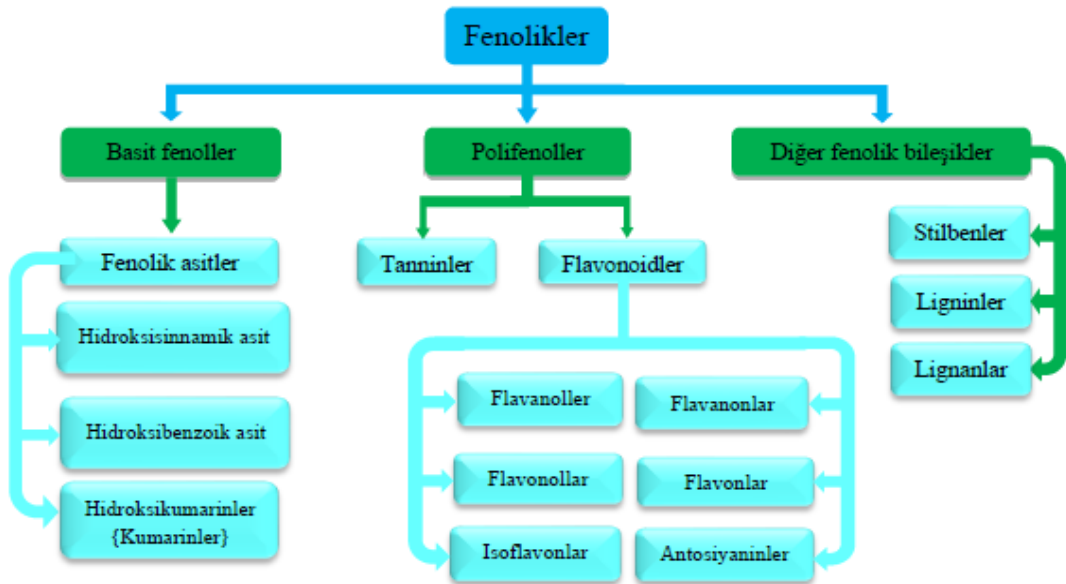
Metabolizma, canlı hücrelerde sitozol ve mitokondri içinde gerçekleşen reaksiyonlar serisidir. Metabolizma, anabolizma ve katabolizma olarak bilinen makromoleküllerin sentezi ve bozulması için bir dizi kimyasal reaksiyona ayrılabilir. Ayrıca enerji üretimi ya da tüketiminden sorumludur (Judge ve Dodd, 2020). Anabolik ve katabolik aktivite yolları birincil metabolit yolları ile ilişkilidir. Anabolik aktivite yolları ise ikincil metabolit yolları ile ilişkilidir (Şekil.2.6) (Schneider vd., 2008).



Şekil 2.6. Primer ve sekonder metabolitlerin kategorileri.

2.8 Fenolik Bileşikler

Fenolik bileşikler, bitkilerdeki antioksidan bileşiklerin en önemli kaynaklarından biridir. Bitkiler tarafından üretilen ikincil metabolitlerdir ve bitki büyümesi, gelişimi, ve patojenlere, bakterilere, mantarlara, virüslere ve hayvanlara karşı savunmada önemli rolleri vardır. Ayrıca, biyotik ve abiyotik stres koşullarına karşı aktiviteye sahiptirler, UV radyasyonundan korurlar, oksidatif stresi (ROS) temizlerler, sıcaklık stresini, su eksikliğini düzenlerler, antimikrobiyaldirler. Öte yandan, fenolik bileşikler insan vücudunda antioksidan, antialerjik, anti-inflamatuar, antikanser, antihipertansif, antidiyabetik ve antimikrobiyal ajanlar gibi farklı rollere sahiptirler (Daglia, 2012; Aliyu vd., 2019; Yang vd., 2001; Chowdhary vd., 2021; Kumar vd., 2020b). Genel olarak, fenolik bileşikler flavonoidler ve tanenler, kalkanlar ve kumarinleride kapsayan non-flavonoidler olmak üzere ikiye ayrılırlar (Şekil 2.7) (Daglia, 2012; Giada, 2013).



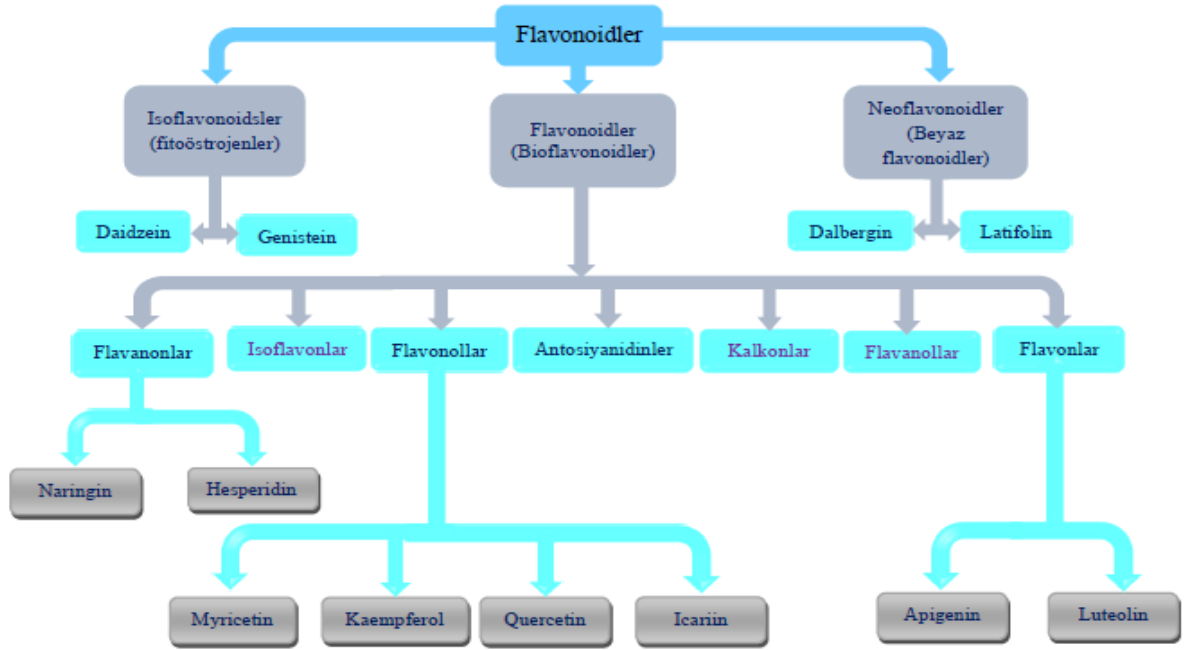
Şekil 2.7. Fenolik bileşiklerin kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması.

2.8.1 Flavonoidler

Flavonoidler doğal bir antioksidan kaynağıdır. Çeşitli bitki kısımlarında (sebzeler, çiçekler, tohumlar, meyveler, tahıllar, kabuklar, kökler, saplar ve çay) sentezlenen önemli ikincil metabolitlerdir. Temel yapılarına göre geniş bir ailedirler.

Flavonoidler, oluştuklarında çöpçü ROS'lar aracılığıyla reaktif oksijen türlerinin (ROS) birikimini kontrol edebilirler. Bu antioksidanlar (Flavonoidler) anti-enflamatuar, antimikrobiyal, anti-oksidatif, anti-mutajenik ve anti-kanserojenik özellikleri nedeniyle stres toleransı, büyüme ve insan sağlığında rol oynarlar.

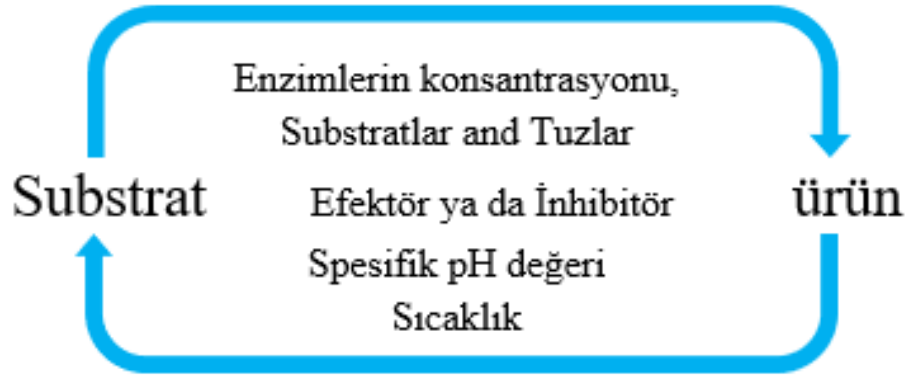
Flavonoidlerin gıda endüstrisinde (nutrasötik) koruyucu, pigment, kozmetik, tıbbi ve farmasötik olarak çeşitli uygulamaları vardır (Dias vd., 2021; Welch ve Hardcastle, 2014; Panche vd., 2016). Flavonoidlerin sınıflandırılması Şekil 2.8’de verilmiştir.



Şekil 2.8. Flavonoidlerin sınıflandırılması.

2.9 Enzimler

Enzimler, tüm canlı organizmaların bünyesinde yer alan protein yapıdaki biyomoleküllerdir. Katalitik bölge ve substratın etkileşimi nedeniyle biyokimyasal reaksiyonları katalize edebilirler. Geleneksel olarak kültürlenebilir mikroorganizmalardan, bitkilerden ve memeli dokularından izole edilirler (Cuesta vd., 2015; Olempska-Beer vd., 2006; Stryer, 1995). Enzimler katalizleme yeteneklerine göre altı sınıfa ayrılırlar: oksidoredüktazlar, transferazlar, hidrolazlar, liyazlar, izomerazlar, ligazlar (Cuesta vd., 2015). Enzim aktivitesini etkileyen bazı fiziksel ve kimyasal faktörler Şekil 2.9’de verilmiştir (Copeland, 2023; Adugna vd., 2004; Whitaker, 1993).

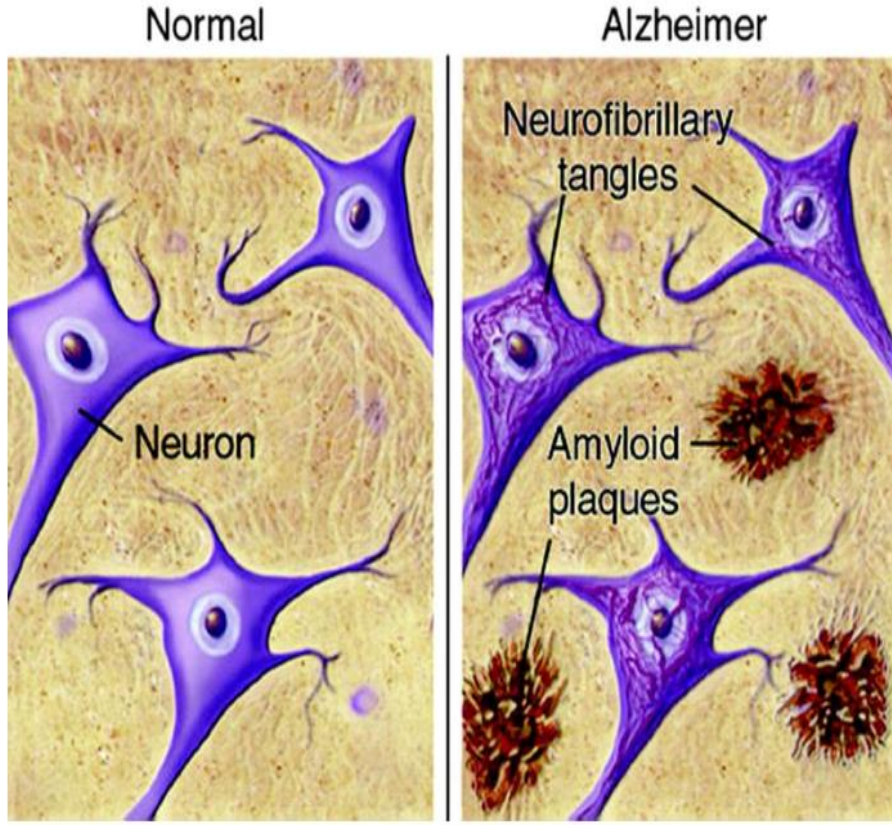


Şekil 2.9. Enzimlerin mekanizması ve enzim aktivitelerini etkileyen faktörler.

2.10 Enzim İnhibisyonu ile Bağlantılı İlaçlar

2.10.1 Alzheimer Hastalığı (AD)

Alzheimer hastalığı bir sinaptik işlev bozukluğudur. Genetik ve nörodejeneratif bozukluklar ile karşımıza çıkmaktadır (Jorfi vd., 2023; Golde vd., 2018; Jessen vd., 2014). Nörodejeneratif hastalıklar, nöron kaybı veya belirli nöron gruplarının işlev bozukluğu ile karakterize edilir. Nöronal disfonksiyon sinaptik kayıp ve nöronal sinyalizasyonun bozulmasından kaynaklanabilir (Bredesen vd., 2006). Nöronal hücre ölümü birçok kronik nörodejeneratif hastalıkta (iskemi, Alzheimer, Parkinson ve Huntington hastalıkları) önemli bir role sahiptir. Nöron kaybı hücre ölümüne yol açabilir (Gorman, 2008; Bredesen vd., 2006). Nöron kaybı nörodejeneratif bozukluklara neden olabilir, diğer yandan sinaps kaybı Alzheimer hastalığına yol açan ana biyolojik faktördür. (Meftah ve Gan, 2023; Schor ve Bianchi, 2021). A β , tau ve enflamasyonun toksik etkileri sinaps kaybına neden olur (Colom-Cadena vd., 2020); amiloid veya tau proteinlerinin anormal agregatlarının sinaptik fizyoloji üzerinde etkisi olduğu düşünülmektedir (Meftah ve Gan, 2023). Beyinde, Alzheimer hastalığı nöron kaybı ve sinaps dejenerasyonu ile atrofiye neden olur, amiloid- β ve tau sinaptotoksositeye neden olabilir (Tzioras vd., 2023). Yaşlanma Alzheimer hastalığı (Şekil. 2.10) için birinci faktördür ve genetik bu hastalık için ikinci en güçlü risktir (Tanzi, 2012).

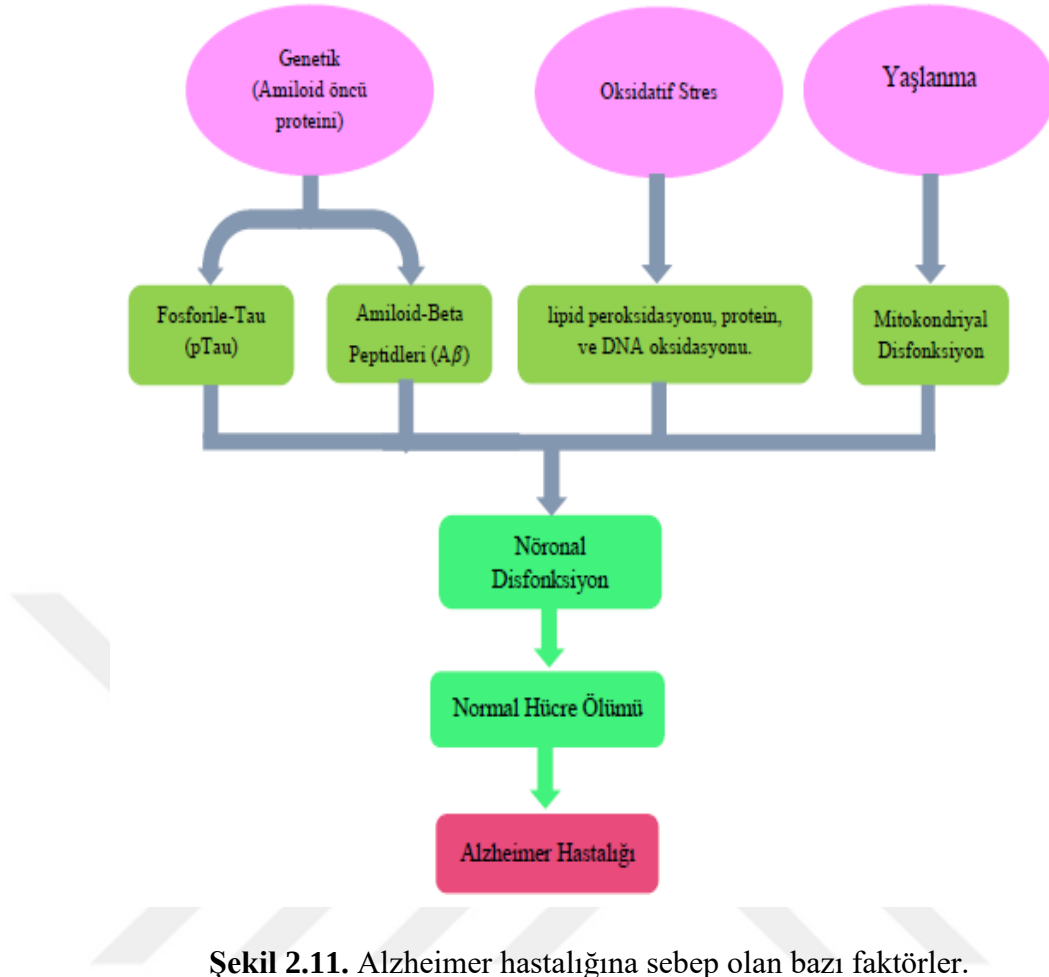


Şekil 2.10. Normal nöron hücreleri ve amiloid plaklı Alzheimer nöron hücreleri (Silbert, 2007).

Mitokondriyal disfonksiyon ve otofaji protein stresine neden olur ve Alzheimer hastalığında önemli riskler oluşturmaktadır. Mitokondriyal disfonksiyonun oksidatif stresi arttırdığı öne sürülmüş, amiloid-beta ve tau patolojisi ile ilişkilendirilmiştir (García-Escudero vd., 2013).

Aşırı reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi, mitokondriyal Ca^{2+} dishomeostazı, ATP kaybı, mitokondriyal dinamiklerdeki kusurlar, taşıma ve mitofaji gibi bazı faktörler mitokondriyal disfonksiyona yol açar (Misrani vd., 2021). Oksidatif stres, enerji üretimi ve mitokondriyal dinamiklerin değişmesi Alzheimer hastalığı patolojisine yol açabilir. (García-Escudero vd., 2013).

Sonuç olarak, Alzheimer hastalığına yol açan mitokondri işlev bozukluğunda (amiloid beta, presenilin ve tau) birçok faktör rol oynamaktadır (Şekil 2.11) (García-Escudero vd., 2013).



Şekil 2.11. Alzheimer hastalığına sebep olan bazı faktörler.

Oksidatif stres Alzheimer hastalığına ve nöron dejenerasyonuna ve ardından ölümüne neden olabilir. Alzheimer hastalığı Fe, Al ve Hg artışına neden olabilir. Ayrıca oksidatif stres, Alzheimer hastalığında lipid peroksidasyonunu, protein ve DNA oksidasyonunu artırabilir. Son olarak, Alzheimer hastalığı çoklu doymamış yağ asitlerini, enerji metabolizmasını ve sitokrom c oksidazı vb. azaltır (Clarkson vd., 1995; D'Errico vd., 2021). Alzheimer hastalığının ve beyinde nasıl ortaya çıktığının anlaşılması, bu hastalığın tedavisi için birincil bir ilacın keşfedilmesine yol açabilir. Ancak bugüne kadar halen Alzheimer hastalığını tam olarak önleyebilecek bir tedavi veya ilaç bulunamamıştır (Tzioras vd., 2023).

Kolinesteraz inhibitörleri iki enzime ayrılır; Asetilkolinesteraz inhibisyonu (AChEIs) ve Bütilkolinesteraz (BuChE) inhibisyonu (BuChEIs) (Colovic vd., 2013). Alzheimer hastalığı yönetimi için önemli hedeflerden biri Asetilkolinesteraz enzim inhibisyonudur (AChEI) (Anand vd., 2012; Bagheri vd., 2023). Kolinesteraz inhibitörleri asetilkolinin asetat ve koline parçalanmasını durdurabilir. Böylelikle

asetilkolinin (Ach) merkezi ve periferik sinir sistemindeki seviyesini arttırırken (Colovic vd., 2013), beyin hücrelerindeki nörotransmitter seviyelerinide azaltabilir (Murray vd., 2013; Sugimoto vd., 2000). Asetilkolinesteraz inhibitörleri Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Çünkü kolinesteraz inhibitörlerini içeren ilaçlar (myastenia gravis ve glokom, insektisit ve antelmintik ilaçlar) AchE aktivitesini inhibe edebilmektedir (Colovic vd., 2013; Orhan, 2013).

2.10.1.1 Asetilkolinesteraz (AChE, E.C. 3.1.1.7) inhibisyonu (AChEIs)

Asetilkolinesteraz (AChE) enzimi asetilkolini parçalayabilme yeteneğine sahiptir (Orhan, 2013). Bitkilerde bulunan ve beyindeki nörotransmitter asetilkolin seviyelerini artırabilen ikincil bir metabolittir (Murray vd., 2013). Farmakoterapik olarak geri dönüşümlü asetilkolinesteraz inhibitörleri (AChEI) genellikle Alzheimer hastalığında nörodejeneratif bozuklukların tedavisinde (donepezil, rivastigmin ve galantamin) uygulanırken, toksikolojik olarak geri dönüşümsüz asetilkolinesteraz inhibitörleri pestisit olarak kullanılmaktadır (Colovic vd., 2013).

2.10.1.2 Bütirilkolinesteraz (BuChE, EC 3.1.1.8) inhibisyonu (BuChEIs)

Psödokolinesteraz (bütirilkolinesteraz) enzimi karaciğerde üretilir. Süksinilkolin ve mivacurium ilaçları psödokolinesteraz enzimini metabolize etmektedir. (Trujillo ve West, 2022). Bütirilkolinesteraz gevşetici iken Asetilkolinesterazın bu tür bir özelliği bulunmamaktadır (Yang vd., 1996).

2.10.2 Cilt Hastalıkları

Melanogenez, insan derisinin, gözlerinin ve saçlarının pigmentasyonundan birincil olarak sorumlu olan melanini üreten bir pigmentasyon sürecidir. Melanin L-tirozinden türetilir. Bu süreç, Tirozinaz (TYR) tarafından L-3,4-Dihidroksifenilalanine (DOPA) katalize edilen L-tirozinin hidroksilasyonu ve ardından DOPA kinonun DOPA kroma dönüşmesi ile başlar (Orhan ve Deniz, 2021; Obaid vd., 2021; Solano, 2018; Pillaiyar vd., 2017). Memeli melanositlerinde pigmentasyon en az üç enzime ihtiyaç duyar: tirozinaz, oksijenaz tirozinaz ile ilişkili protein 1 ve dopakrom tautomeraz tirozinaz ile ilişkili protein 2 (Obaid vd., 2021; Orhan vd., 2021; Solano, 2018; Pillaiyar vd., 2017). Tirozinaz (EC 1.14.18.1), melanin biyosentezinde rol oynayan bakteriler, mantarlar, böcekler, bitkiler ve

hayvanlarda (omurgasızlar ve omurgalılar) bulunur (Vittorio vd., 2023; Yuan vd., 2020). İnsanlarda yüksek melanin üretimi Hiperpigmentasyona yol açar ve çiller, melazma, melanom, senil lentiginler ve Parkinson hastalığındaki nörodejeneratif süreçler dahil olmak üzere ciddi cilt bozukluklarına neden olur. Bu durumu önlemek için melanogenez yolunun hız sınırlayıcı enzim tirozinaz tarafından azaltılması gerekir (Vittorio vd., 2023; Orhan vd., 2021; Stapelberg vd., 2019; Kumari vd., 2018). Öte yandan tirozinaz, pigmentasyon, yara iyileşmesi, radyasyondan korunma, birincil bağışıklık tepkileri ve meyve ve sebzelerin kahverengileşmesi gibi birçok role de sahiptir (Yuan vd., 2020).

2.10.2.1 Tirozinaz inhibisyonu

Melanogenez inhibitörleri tirozinaz katalitik aktivitesinin inhibisyonunda doğrudan rol oynar (Pillaiyar vd., 2017). Doğal olarak, tirozinaz inhibitörleri bitkilerde, bakterilerde ve mantarlarda yer almaktadır (Zolghadri vd., 2019). Ancak, mikolojik metabolitler, sucul algler ve diğer kaynaklar arasında da tirozinaz inhibitörlerini içerenler bulunmaktadır (Obaid vd., 2021). Tirozinaz inhibitörleri ilaç ve kozmetik endüstrisinde pigmentasyon ve dermatolojik bozukluklara karşı kullanılmaktadır (Obaid vd., 2021). Genel olarak, tirozinaz inhibitörleri tarım, kozmetik ve farmasötik (antimikrobiyal veya antibiyotik) alanlarında potansiyel bir uygulamaya sahiptir (Hassan vd., 2023; Yuan vd., 2020).

2.10.3 Diabetes mellitus (DM)

Diabetes mellitus (DM), insülin aktivitesinin veya insülin salgılanmasının azalması nedeniyle hiperglisemiye neden olan metabolik bir bozukluk/kronik bir hastalıktır. Hiperglisemi (yüksek kan şekeri seviyeleri) artan idrara çıkma, açlık ve susuzluk semptomlarına neden olur (Kumar vd., 2020 a; Padhi vd., 2020; Balaji vd., 2019; Wild, vd., 2004). DM, fiziksel aktivitenin azalması, diyet, obezite ve genetik faktörlerle hızla artar (Lotfy vd., 2017).

İnsülin salgılanmasındaki yetersizlik veya pankreastaki β hücrelerinin hasar görmesi, insülinin az salgılanması, organların insüline zayıf yanıt vermesi ve insülin direnci DM'a yol açan başlıca faktörlerdir. (Sales vd., 2012; Wild vd., 2004). Oksidatif stres her iki tip diyabetin patogenezi de etkilemektedir. Yüksek serbest radikal seviyeleri hücrel organellerde hasara neden olarak insülin direnci (diyabet) gelişimine yol

açarken, glikoz oksidasyonu serbest radikalın ana kaynağıdır, artan serbest radikal ise insülin direncine bağlı olarak diyabete neden olabilir (Maritim vd., 2003). DM, göz ve böbrekte kronik mikrovasküler hastalığa yol açabilmektedir (Diyabetik nefropati) (Balaji vd., 2019; Wild vd., 2004); Cilt hastalıkları (örn. deri enfeksiyonu, kuru cilt, kaşıntı) (Wang ve Margolis, 2006); Kardiyovasküler Hastalık, Diyabetik Nöropati, Diyabetik Retinopati ve Erektile Disfonksiyon (Nasri vd., 2015). DM iki gruba ayrılır; Tip I DM (T1DM) ve Tip II DM (T2DM). Genellikle (T1DM) için insülin tedavisi kullanılırken, (T2DM) için insülin sekretagogları, biguanidler, insülin duyarlılaştırıcıları, alfa-glukozidaz inhibitörleri, inkretin mimetikleri, amilin antagonistleri ve sodyum-glukoz ko-transporter-2 (SGLT2) inhibitörleri kullanılmaktadır (Padhi vd., 2020; Balaji vd., 2019; Wild vd., 2004).

α -amilaz, diyetle nişasta ve glikojeni maltoza parçalayabilen bir enzimdir. Pankreas, tükürük, karaciğer fallop tüpleri ve kaslarda bulunmaktadır (Adugna vd., 2004). α -amilaz karbonhidratları oligosakkaritlere ve α -glukozidaz oligosakkaritleri monosakkarit birimlerine ayırır (Mahmood, 2016). α -amilaz uzun zincirli karbonhidratları basit zincirli karbonhidratlara dönüştürebilirken, α -glukozidaz nişasta ve disakkaritleri glukozla dönüştürebilir. Sindirim sisteminde yer alırlar ve bağırsak tarafından emilime yardımcı olurlar. Bu da diyabetik hastalarda glikoz seviyesinin yükselmesine neden olmaktadır (Subramanian vd., 2008). α -amilaz ve α -glukozidaz inhibitörleri hiperglisemide (yüksek kan şekeri) glukoz seviyelerini kontrol edebilir. Diyabet gelişme riskini azaltmaya öncülük ederler, diyabet tedavisinde kullanılabilirler (Subramanian vd., 2008), ve T2DM'de hiperglisemiye kontrol edebilir (Nair vd., 2013; Subramanian vd., 2008). DM, özellikle de T2DM için birçok yeni ilaç, α -amilaz ve α -glukozidaz inhibitörlerinin karbonhidratların α -glukozidaz tarafından sindirilmesini önleyebileceği tespit edilmiştir (Tran vd., 2023).

α -amilaz ve α -glukozidaz enzimleri, hidroliz işlemi ile karbonhidratları ince bağırsakta emilecek monosakkaritlere parçalayabilir (Mahmood, 2016). Pankreatik salgılanan lipaz, trigliseritlerin hidroliz yoluyla gliserol ve yağ asitlerine dönüştürülmesinde önemli bir rol oynamaktadır (George vd., 2020; Liu vd., 2020). Pankreatik lipaz, α -amilaz ve α -glukozidaz inhibitörleri, bağırsaktaki trigliseritleri ve glikoz emilimini azaltarak obeziteyi önleyebilmektedir (Tucci, 2010). Bu nedenle, α -amilaz ve α -glukozidaz inhibitörlerinin keşfi diyabetin önlenmesinde önemli rollere sahiptir.

3. MATERYAL VE METOT

3.1 Bitki Materyali

Anchusa azurea var. *kurdica*'nın yaprakları ilkbahar mevsiminin başında, çiçekleri, tomurcukları ve kökleri ise çiçeklenme döneminde (12.05.2017) Kuzey Irak, Halepçe Şehid şehri, Dekon köyü civarından toplanmıştır (Şekil 3.1). Bitki türü Prof. Dr. Evren YILDIZTUGAY tarafından teşhis edilmiştir.



Şekil 3.1. *Anchusa azurea* var. *kurdica* türünün toprak üstü ve kök kısımları.

Johrenia aromatica Rech.f.'nın toprak üstü kısımları (Şekil 3.2) ve kökleri 25.03.2021 tarihinde Irak'ın kuzeyindeki Halepçe Şehid şehrinin doğusunda bulunan Hawraman dağından (750-900m) toplanmıştır. Bitkinin teşhisi Prof. Dr. Evren YILDIZTUGAY tarafından yapılmıştır.



Şekil 3.2. *Johrenia aromatica* Rech.f.

3.2 Ekstraktların Hazırlanması

Anchusa azurea var. *kurdica* ve *Johrenia aromatica*'nın toprak üstü ve kök kısımları toplandıktan sonra oda sıcaklığında nemsiz ve karanlık bir yerde (gölgede) kurutulmuştur. Daha sonra blender yardımı ile öğütülmüş veya toz haline getirilmiştir. Ardından, bu bitkiler ekstraksiyon için hazırlanmıştır. Ekstraksiyon tüm örneklerden 15'er gram tartıldıktan sonra 200 ml üç farklı çözücü (metanol, etil asetat ve su) kullanılarak hazırlanmıştır. Ekstraksiyon işlemi esnasında bir saat ultrasonik işlem uygulanmış ve ardından tüm çözücü ekstraktları iki defa süzölmüştür. Su ekstraktlarının buharlaştırma işlemi liyofilizatör ile yapılmış ancak metanol ve etil asetat 50-60 °C'de rotary evaporatör ile buharlaştırılmıştır. Tüm ekstraktlar antioksidan aktivite ve enzim inhibisyon analizleri için metanolde çözülerek 2 mg/ml konsantrasyonda hazırlanmıştır, HPLC-DAD yöntemleri için ise 0.04/2 g/ml konsantrasyonda hazırlanmıştır. Ekstraktlar kullanılmadan önce derin dondurucuda saklanmıştır.

3.3 Antioksidan Aktivite Metotları

3.3.1 Toplam fenolik içerik (TPC)

Toplam fenolik içerik (TPCs) Zengin ve Aktumsek (2014) tarafından modifiye edilen Folin-Ciocalteu yöntemi ile belirlenmiştir. Fenolik bileşiklerin oksidasyonu

karanlık bir ortamda oda sıcaklığında iki saatlik inkübasyonla tamamlandıktan sonra sarı renk maviye dönüşmüş ve numune absorbanası 760 nm'de okunmuştur. Standart olarak gallik asit kullanılmıştır.

3.3.2 Toplam flavonoid içerik (TFC)

Toplam flavonoid içeriği (TFC) Zengin vd. (2022)'ne göre modifiye edilmiş $AlCl_3$ yöntemine göre belirlenmiştir. Metanol içinde 1 ml %2 alüminyum klorür ($AlCl_3$) ile 1 ml örnek çözeltisi hazırlandı ve karıştırılmıştır. 1 ml ekstrakt çözeltisini $AlCl_3$ içermeyen 1 ml metanole ekleyerek bir boş numune hazırlanmıştır. Oda sıcaklığında 10 dakika inkübe edildikten sonra 415 nm'de ölçülmüştür. Standart olarak rutin tercih edilmiştir.

3.3.3 Serbest radikal temizleme aktivitesi (DPPH, 2, 2-diphenyl-1-picrylhydrazyl)

Bitki ekstraktlarının radikal süpürme aktivitesi (DPPH) (1,1-Difenil-2-pikrilhidrazil) Zengin vd. (2015) tarafından modifiye edilen yöntem kullanılarak test edilmiştir. Kısaca, 1 mL örnek çözeltisi 4 mL %0.004'lük DPPH metanol çözeltisine eklenmiştir. Çalkalandıktan sonra, oda sıcaklığında karanlık bir yerde 30 dakika inkübe edilmiştir. Daha sonra absorbanası 517 nm'de ölçülmüştür. Trolox standart olarak kullanılmıştır.

3.3.4 Serbest radikal temizleme aktivitesi (2,20-Azino-bis (3-ethylbenzothiazolone-6-sulfonic acid))

ABTS radikale karşı temizleme aktivitesi, Re vd. (1999)'nın yöntemine göre ufak bir modifikasyonla tespit edildi. Özetle ABTS radikal katyonu, 7 mM ABTS çözeltisinin 2.45 mM potasyum persülfat ile reaksiyona sokulması ve karışımın oda sıcaklığında karanlıkta beklemesiyle hazırlandı. ABTS çözeltisi metanol ile 734 nm'de 0.700 ± 0.02 absorbanası seyreltildi. ABTS solüsyonuna (2 ml) numune solüsyonu (1 ml) ilave edildi ve karıştırıldı. Örnek absorbanası, 734 nm'de okunmuştur. ABTS radikal katyon süpürme aktivitesi, trolox eşdeğerleri (mgTEs/g) olarak ifade edildi.

3.3.5 Toplam antioksidan kapasite (TAC) fosfomolibden yöntemi (PBD)

Test için 3 farklı çözelti hazırlanıp ardından karıştırılarak reagent çözeltisi hazırlanmıştır. Bu karışım çözeltisi 4 mM amonyum molibdat, 28 mM sodyum fosfat ve 6 M sülfürik asit çözeltileri karıştırılarak elde edilmiştir. Sonrasında bu karışımdan 3 ml alınarak üzerine farklı konsantrasyonlardaki (0.0625-1 mg/ml) askorbik asit çözeltileri ve 0.1 ml özüt eklenmiştir. 95 °C'de 90 dakika inkübasyondan sonra numune absorbansı 695 nm'de okunmuştur. PBD kapasitesi gram başına miligram Trolox eşdeğeri olarak ifade edilmiştir (mg TEs/g ekstrakt) (Mocan vd., 2017).

3.3.6 Metal şelatlama aktivitesi (MCA)

Metal şelatlama aktivitesi için, FeCl₂ çözeltisi (0,05 mL, 2 mM) 1 mg/mL; 2 mL numune çözeltisine eklenmiştir. Benzer şekilde, ferrozin içermeyen 0,05 mL, 2 mM FeCl₂ çözeltisi ve (0,2 mL su) ile 2 mL örnek çözeltisi eklenerek bir kör örnek hazırlanmıştır. Oda sıcaklığında 10 dakika inkübasyondan sonra, numune ve blank absorbansları 562 nm'de okunmuştur. MCA testleri miligram EDTA eşdeğeri (mg/EDTA/g ekstrakt) olarak ifade edilmiştir (Mocan vd., 2017).

3.3.7 Ferrik indirgeme aktivitesi (FRAP)

Ferrik indirgeyici antioksidan güç (FRAP) yönteminde, 0,1 mL numune çözeltisi 2 mL FRAP reaktif çözeltisine eklenmiştir. 30 °C'de 30 dakika inkübe edilmiş, ardından numune absorbansı 593 nm'de ölçülmüştür. FRAP aktivitesi miligram Trolox eşdeğeri olarak ifade edilmiştir (mg TEs/g extract) (Aktumsek vd., 2013).

3.3.8 Bakır iyonlarını indirgeme aktivitesi (CUPRAC)

Cuprac testi Apak vd. (2006)'den bazı modifikasyonlarla gerçekleştirilmiştir. Yöntem için amonyum asetat, neocuproine ve CuCl₂ çözeltilerinin her birinden 1'er ml alınmıştır. Üzerine ise farklı konsantrasyonlardaki bitki özütleri ve standart BHA ve BHT'den 0.5 ml eklenmiştir. Sonrasında her bir tüpe 1'er ml distile su eklenmiştir. 450 nm'de köre karşı absorbans değerleri okunmuştur. Sonuçlar troloks eşdeğeri (TE) cinsinden verilmiştir.

3.4 Enzim İnhibisyon Testleri

3.4.1 Kolinesteraz inhibisyonu

Kolinesteraz (ChE) aktivite testinde, 1 mg/mL olarak hazırlanan numune çözeltisinin 50 µL'si DTNB (5,5-ditiyo-bis(2-nitrobenzoik) asit) ile karıştırılmıştır. Reaksiyon daha sonra asetiltiyokolin iyodür (ATCI, Sigma) veya bütiriltiyokolin klorür (BTCL, Sigma) (25 µL) eklenerek başlatılmıştır. Enzim çözeltisi olmadan tüm reaksiyon reaktiflerine bir numune çözeltisi eklenerek bir blank hazırlanmıştır. Numune ve blank absorbansları 25 °C'de 10 dakika inkübasyondan sonra 405 nm'de okunmuştur. Kolinesteraz inhibitör aktivitesi galantamin eşdeğerleri olarak ifade edilmiştir (mg GALAE/g extract) (Mocan vd., 2017).

3.4.2 Alfa-amilaz inhibisyonu

α-amilaz inhibitör aktivite deneyleri için numune çözeltisi (1 mg/mL; 25 µL) 96 kuyucuklu bir mikrolaka içinde fosfat tamponu (6 mM sodyum klorür ile pH 6.9) içindeki α-amilaz çözeltisi (domuz pankreası, EC 3.2.1.1, Sigma) (50 µL) ile karıştırılmış ve 37 °C'de 10 dakika inkübe edilmiştir. Ön inkübasyondan sonra reaksiyon nişasta çözeltisinin (50 µL, %0.05) eklenmesiyle başlatılmıştır. Enzim çözeltisi olmadan tüm reaksiyon reaktiflerine bir örnek çözeltisi eklenerek bir kontrol hazırlandı. Reaksiyon karışımı 37 °C'de 10 dakika inkübe edildi. Reaksiyon daha sonra HCl (25 µL, 1 M) ilavesiyle durduruldu. Bunu iyot-potasyum iyodür çözeltisinin (100 µL) eklenmesi takip etti. Örnek ve kontrol absorbansları 630 nm'de okundu. Kontrolün absorbansı numuneninkinden çıkarıldı ve α-amilaz inhibitör aktivitesi akarboz eşdeğerleri olarak ifade edilmiştir (mmol ACE/g extract) (Savran vd., 2016).

3.4.3 Alfa-glukozidaz inhibisyonu

α-glukozidaz inhibitör aktivite deneyi, 1 mg/mL; 50 µL örnek çözeltisi ile 50 µL glutatyon, fosfat tamponunda α-glukozidaz çözeltisi (50 µL) ve PNPG (50 µL) 96 kuyucuklu bir mikrolakada karıştırılarak ve 37 °C'de 15 dakika inkübe edilerek belirlenmiştir. Enzim çözeltisi olmadan tüm reaksiyon reaktiflerine bir örnek çözeltisi eklenerek bir blank hazırlanmıştır. Reaksiyon daha sonra sodyum karbonat (50 µL, 0.2 M) eklenerek durdurulmuştur. Örnek ve boş absorbanslar 400 nm'de

okundu. α -glukozidaz inhibitör aktivitesi akarboz eşdeğerleri olarak ifade edilmiştir (mmol ACE/g extract) (Llorent-Martínez vd., 2016).

3.4.4 Tirozinaz inhibisyonu

Tirozinaz inhibitör aktivite deneyinde, numune çözeltisi 96 kuyucuklu bir mikrolaka içinde tirozinaz çözeltisi (40 μ L) ve fosfat tamponu (100 μ L, pH 6.8) ile karıştırılmış ve 25 °C'de 15 dakika inkübe edilmiştir. Reaksiyon daha sonra L-DOPA (40 μ L) eklenerek başlatılmıştır. Enzim çözeltisi olmadan tüm reaksiyon reaktiflerine numune çözeltisi eklenerek bir blank hazırlanmıştır. Numune ve blank absorbansları 25 °C'de 10 dakika inkübasyondan sonra 492 nm'de okunmuştur. Blank absorbansı numuneninkinden çıkarılmıştır ve tirozinaz inhibitör aktivitesi kojik asit eşdeğerleri olarak ifade edilmiştir (mg KAE/g extract) (Mocan vd., 2017).

3.5 Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografi Analizi (HPLC-DAD)

Farklı ekstraktların fenolik bileşim analizi, Caponio vd. (1999) tarafından açıklanan yöntem de yapılan küçük modifikasyonlarla elde edildi. Analiz C18 kolonu ve diyot dizisi dedektörü DAD ile donatılmış bir HP Agilent marka 1200 Infinity Series modeli HPLC cihazı kullanılarak gerçekleştirildi. Hareketli faz, (A) su ve (B) metanol içinde %3 asetik asit (v/v) kullanıldı. Enjeksiyon hacimleri 10 μ L idi ve ekstrakt konsantrasyonları 2 mg/ml idi. Eluatlar 278 nm'de saptandı. Test edilen örnekler metanol içinde hazırlandı. Elüsyon gradyanı kullanıldı ve takip oranı şu şekildedir: %93 A-%7 B (0,1 dk), %72 A-%28 B (20 dk), %75 A-%25 B (8 dk), %70 A- %30 B (7dk); ve 15 dakika boyunca aynı gradyan %67 A-%33 B (10 dakika), %58 A-%42 B (2 dakika), %50 A-%50 B (8 dakika), %30 A-%70 B idi (3 dk), %20 A-%80 B (2 dk) ve %100 B çalışmanın son 5 dakikası boyunca kullanıldı. Ayrıca kullanılan standartlar 3-Hidroksi Benzoik Asit, 4- Hidroksi Benzoik Asit, Benzoik Asit, Kateşin Hidrat, Klorojenik Asit, Kafeik Asit, Epikateşin, Gallik Asit, Hesperidin, P-Kumarik Asit, Kuersetin, Rosmarinik Asit, Sinapik Asit, Siringik Asit, t-Sinamik Asit ve t-Ferulik Asit. Bu çalışmada, (ppm=mg/kg-mg/L) olarak ifade edilen her bir bileşik her bir özüt için incelenmiştir.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

Bu tezde, *Anchusa azurea* var. *kurdica* ve *Johrenia aromatica*'nın farklı kısımlarının antioksidan aktivitelerini, enzim inhibisyonlarını ve fenolik bileşimlerini belirlemek için üç farklı çözücü ile (metanol, asetil asetat ve distal su) hazırlanan özütlerin in vitro testleri yapılmıştır.

4.1 Antioksidan Kapasite

Anchusa azurea var. *kurdica* ve *Johrenia aromatica* Rech.f.'nin antioksidan aktivitelerini belirlemek için toplam antioksidan kapasite testi (PBD), DPPH, CUPRAC, FRAP ve MCA testleri uygulanmıştır. Ayrıca, farklı çözücü ekstraktları ile toplam fenolik içeriği (TPC) ve toplam flavonoid içeriği (TFC) belirlenmiştir.

4.1.1 Toplam fenolik içerik (TPC)

A. azurea var. *kurdica*'nın kuru toprak üstü kısımları (yaprak, tomurcuk ve çiçek) ile *Johrenia aromatica*'nın sürgünleri ve bu bitkilerin toprak altı kısımları (kök) kullanılmıştır. *Johrenia aromatica* sürgünleri ve köklerinin TPC'si sırasıyla 18.44-31.92 mg GAEs/g ve 11.74-24.80 mg GAEs/g ekstraktlar arasında değişmiştir

Ayrıca, *A. azurea* var. *kurdica* yaprakları, çiçekleri ve tomurcukları sırasıyla 14.56-53.58 mg GAEs/g, 34.72-43.04 mg GAEs/g ve 13.23-51.68 mg GAEs/g ekstrakt iken, toprak altı kısımları 9.51-22.12 mg GAEs/g ekstrakttır (Çizelge 4.1. ve Şekil 4.1). Genel olarak, metanolik ekstraktlar en iyi sonucu vermiştir, bunu su ve etil asetat ekstraktları izlemiştir. Ayrıca, *A. azurea* var. *kurdica* yaprakları diğer bitki kısımlarına kıyasla en yüksek TPC'yi içermektedir.

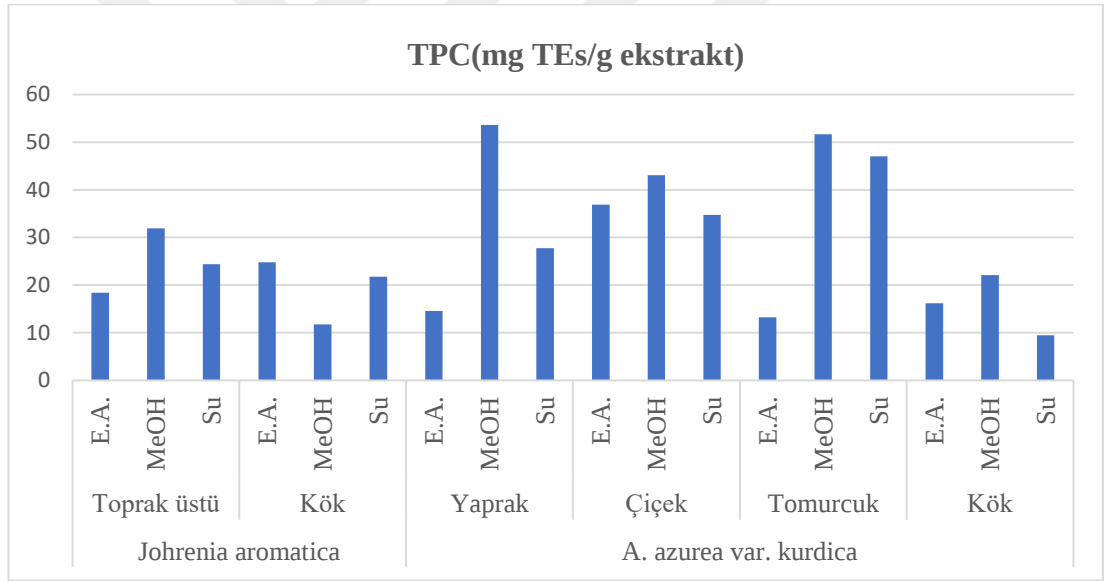
Çizelge 4.1. *Johrenia aromatica* ve *A. azurea* var. *kurdica* türlerinin farklı kısımlarından hazırlanan farklı ekstraktların toplam fenolik içerikleri.

Bitki adı	Bitki parçası	Çözücü Ekstrakt	TPC (mg GAEs/g ekstrakt)
<i>Johrenia aromatica</i>	Toprak üstü	E.A.	18.44±0.53
		MeOH	31.92±0.64
		Su	24.40±0.54
	Kök	E.A.	24.80±0.14
		MeOH	11.74±0.11
		Su	21.80±0.20

Çizelge 4.1 (devam). *Johrenia aromatica* ve *A. azurea* var. *kurdica* türlerinin farklı kısımlarından hazırlanan farklı ekstraktların toplam fenolik içerikleri.

Bitki adı	Bitki parçası	Çözücü Ekstrakt	TPC (mg GAEs/g ekstrakt)
<i>A. azurea</i> var. <i>kurdica</i>	Yaprak	E.A.	14.56±0.28
		MeOH	53.58±2.69
		Su	27.78±0.71
	Çiçek	E.A.	36.89±1.07
		MeOH	43.04±1.33
		Su	34.72±0.30
	Tomurcuk	E.A.	13.23±0.26
		MeOH	51.68±0.66
		Su	47.05±0.71
	Kök	E.A.	16.20±0.60
		MeOH	22.12±0.42
		Su	9.51±0.11

*Üç paralel analizin ortalaması±standart sapma. **TPC: Toplam Fenolik İçerik; GAE: Gallik asit eşdeğeri; MeOH: metanol; E.A.: etyl acetate.



Şekil 4.1. *Johrenia aromatica* ve *A. azurea* var. *kurdica* türlerinin farklı kısımlarından hazırlanan farklı ekstraktların toplam fenolik içerikleri.

Fenolik bileşikler veya polifenoller gibi toplam biyoaktif bileşikler aromatik halkalar içeren kimyasal bileşiklerdir. Bu maddeler bitkilerde yaygın olarak bulunur. Fenolik bileşik, antimikrobiyal, antibakteriyel, antiviral, anti-skleroz, antioksidan ve anti-inflamatuar gibi bazı biyolojik aktivitelere sahiptir (Liu vd., 2023).

Önceki çalışmalar fenolik bileşiklerin Boraginaceae (*Anchusa* cinsi) ve Apiaceae (*Umbelliferae*) familyalarında farklı oranlarda değişebileceğini göstermiştir. Örneğin, Boraginaceae familyasındaki *Anchusa* türlerinin toprak üstü kısım

ekstraktlarının toplam fenolik içerikleri aşağıdaki gibi tespit edilmiştir; *Cynoglossum creticum* (54.01), *Echium plantagineum* (49.64), *Echium arenarium* (49.35), *Borrago officinale* (33.71), *Anchuza azurea* (16.54) (mg GAE/g DW) (Arroussi vd., 2022). Ayrıca, *Moltkia aurea* Boiss. and *Moltkia coerulea* türlerinin toprak üstü kısımlarının metanol ekstraktları 47.23 ve 33.79 mg GAE/g ekstrakt olarak tespit edilmiştir (Zengin vd., 2017). Ayrıca *Centranthus longiflorus*'un toprak üstü kısımlarının etil asetat, metanol ve su ekstraktlarının toplam fenolik içeriklerinin 27.5, 46.2 ve 37.9 mg GAE/g ekstrakt olduğu, *Cerinth minor* için ise 26.2, 25.4 ve 46.6 mg GAE/g ekstrakt olduğu belirlenmiştir (Zengin vd., 2016). *Anchusa arvensis* türünün hava ile kurutulmuş etanol ve sulu ekstraktlarının toplam fenolik içeriği 28.15 - 35.54 mg GAE g⁻¹ kuru ağırlık olarak bulunmuştur (Gharib ve Godarzee, 2016). Benzer şekilde, *Anchusa undulata* türünün toprak üstü kısımlarının toplam fenolik içeriği 80.34 mg GAEs/g ekstrakt olarak tespit edilmiştir (Sarikurkcü vd., 2015). Taban Akça vd. (2018), *Anchusa undulata* bitkilerinin metanol ekstraktının toplam fenolik içeriklerinin 65 mg GAE/g ve kök ekstraktlarının ise 130.39 mg GAE/g olduğunu ortaya koymuştur. Diğer çalışmada ise *Anchusa azurea* bitkisinin çiçek ekstraktlarının toplam fenolik içeriklerinin 171.2 mg GAE/g ekstrakt olduğu tespit edilmiştir (Kaçar vd., 2022).

Apiaceae familyasından bazı türlerin toprak üstü kısımlarının toplam fenolik içerik sonuçlarına bakıldığında *Ferula gummosa* (21.2), *Petroselinum crispum* (4.23), *Anethum graveolens* (4.17), *Cuminum Cyminum* (5.41), *Bunium persicum* (1.92), *Heracleum persicum* (9.58), *Pimpinella anisum* (7.07), *Kelussia odoratissima* (6.05) and *Foeniculum vulgare* (6.11) (mg GAE/g DW) olarak bulunmuştur (Hamidian vd., 2023). Ayrıca *Ferula tingitana* L. türünün yaprak, çiçek, gövde ve meyve kısımlarının toplam fenolik içeriği sırasıyla 93.083, 72.292, 29.042, ve 28.604 µg GAE/mg ekstrakt, olarak tespit edilmiştir (Karakaya vd., 2023). Bir diğer çalışmada *Chaerophyllum macrospermum* (35.75), *Ferula orientalis* (28.07), *Ferula rigidula* (26.69), *Ferulago setifolia* (27.82), *Pimpinella anthriscoides* (39.10), *Prangos ferulacea* (44.44), *Prangos peucedanifolia* (47.90) (mg GAE/g ekstrakt) türlerinin toplam fenolik içerikleri tespit edilmiştir (Zengin vd., 2020). Benzer şekilde yapılan bir çalışmada, çiçeklerin de dahil olduğu toprak üstü kısımların toplam fenolik içeriği *Falcaria vulgaris* için (20.25), *Smyrniopsis aucheri* için (24.18), *Smyrniopsis munzurdagensis* için (21.82), *Smyrnum cordifolium* için (35.68), ve *Actinolema*

macrolema için (24.45) (mg GAE/g extract) olarak tespit edilmiştir (Zengin vd., 2019). Matejić vd, (2013) yapmış oldukları çalışmada *Peucedanum alsaticum* L.'nin (Syn. *Johrenia pichleri* Boiss.) toprak üstü kısımlarının metanol ekstraktlarında 62.55, etil asetat ekstraktlarında 99.78, su ekstraktlarında 67.77 ve aseton ekstraktlarında 67.32 mg GA/g olarak tespit etmişlerdir. *Prangos ferulacea*, *Chaerophyllum macropodium* ve *Heracleum persicum*'un yenilebilir kısımlarından hazırlanan özütlerin toplam fenolik içeriği ise sırasıyla 65.1, 34.0 ve 59.6 GAE µg/mg ekstrakt olarak gösterilmiştir (Coruh vd., 2007).

Son dönemlerde *Anchusa* ve *Johrenia* türleri üzerine yapılan bir çok araştırmada bu türlerin geleneksel olarak yaygın bir kullanıma sahip olduğu ortaya konmuştur. *Anchusa* türlerinin farklı kısımlarından hazırlanan ekstraktların (yaprak, bitki, çiçek ve kök) toplam fenolik içerikleri, toplama alanına ve farklı yöntemlere bağlı olarak farklı oranlarda tespit edilmiştir.

4.1.2 Toplam flavonoid içerik (TFC)

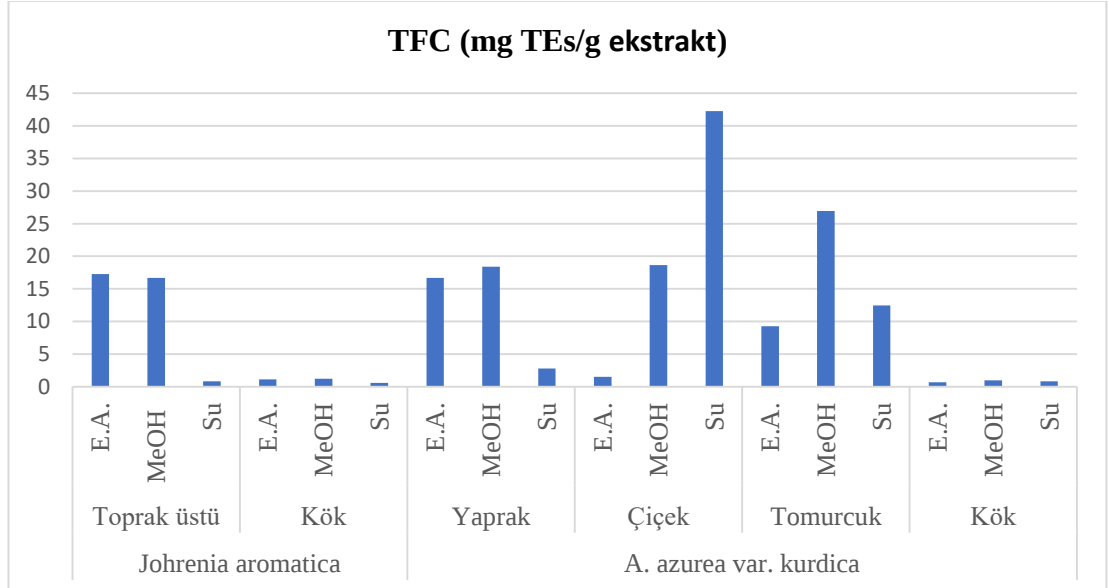
Toplam flavonoid içerik, *Johrenia aromatica*'nın gövde ve kök ekstraktı ile *A. azurea* var. *kurdica*'nin yaprak, çiçek, tomurcuk ve kök ekstraktları kullanılarak alüminyum klorür (AlCl₃) yöntemine göre belirlenmiştir. *Johrenia aromatica* gövdesi ve kök ekstraktının Toplam flavonoid içeriği sırasıyla 0.81-17.27 mg REs/g ekstrakt ve 0.55-1.22 mg REs/g ekstrakt arasında değiştiği tespit edilmiştir. Ancak *A. azurea* var. *kurdica* çiçek ekstraksiyonlarında 1.50-42.28 mg REs/g ekstrakt, ardından tomurcuk ekstraktlarında 9.26-26.93 mg REs/g ekstrakt, yaprak ekstraktlarında 12.79-18.41 mg REs/g ekstrakt ve kök ekstraktlarında 0.68-0.98 mg REs/g ekstrakt olduğu tespit edilmiştir (Çizelge 4.2, Şekil 4.2).

Toplam flavonoid içerik sonuçlarında *A. azurea* var. *kurdica* ve *Johrenia aromatica*'nın farklı kısımlarının metanolik ekstraktları diğer ekstraktlara göre en yüksek oranları gösterirken, etil asetat ekstraktları ise en düşük oranları göstermiştir.

Çizelge 4.2. *Johrenia aromatica* ve *A. azurea* var. *kurdica* türlerinin farklı kısımlarından hazırlanan farklı ekstraktların toplam flavonoid içerikleri.

Bitki adı	Bitki parçası	Çözücü Ekstrakt	TFC (mg REs/g ekstrakt)
<i>Johrenia aromatica</i>	Toprak üstü	E.A.	17.27±0.20
		MeOH	16.67±0.12
		Su	0.81±0.10
	Kök	E.A.	1.11±0.17
		MeOH	1.22±0.08
		Su	0.55±2.07
<i>A. azurea</i> var. <i>Kurdica</i>	Yaprak	E.A.	16.70±0.50
		MeOH	18.41±0.21
		Su	2.79±0.38
	Çiçek	E.A.	1.50±0.37
		MeOH	18.63±0.24
		Su	42.28±1.18
	Tomurcuk	E.A.	9.26±0.31
		MeOH	26.93±0.57
		Su	12.45±0.35
	Kök	E.A.	0.68±0.58
		MeOH	0.98±0.04
		Su	0.84±0.34

*Üç paralel analizin ortalaması±standart sapma; Total Flavonoid İçerik (TFC); MeOH; metanol; E.A.: etil asetat; RE: Rutin eşdeğeri.



Şekil.4.2. *Johrenia aromatica* and *A. azurea* var. *kurdica* türlerinin farklı kısımlarından hazırlanan farklı ekstraktların toplam flavonoid içerikleri.

Taban Akça vd. (2018), *Anchusa undulata* bitkisi ve kök ekstraktındaki toplam flavonoid içeriğini sırasıyla 117.5 mg QE/g ve 65.25 mg QE/g olarak tespit etmiştir. Literatürdeki diğer türlerde de benzer sonuçlar elde edilmiştir (Khomsı vd., 2022; Arroussi vd., 2022; Zengin vd., 2016; Gharib ve Godarzee, 2016; Sarikurkcu vd., 2015; Marrelli vd., 2015; Tavares vd., 2012).

Son zamanlarda yapılan birçok çalışma, Apiaceae veya Umbelliferae familyasındaki toplam flavonoid bileşiklerinin farklı kısım ve ekstraktlarda 1.08-6.18 mg QE/g DW arasında değiştiğini göstermiştir. (Hamidian vd., 2023). Bu son çalışmalar, bu ailelerin ikisinde toplam flavonoidlerin farklı oranlarını ortaya koymuştur. Bu durum coğrafi, iklimsel, farklı ekstraksiyon solventleri ve prosedürleri gibi çeşitli nedenlere dayandırılabilir.

4.1.3 DPPH Serbest radikal süpürme aktivitesi

Johrenia aromatica'nın sürgün ve kök ekstraktı ile *A. azurea* var. *kurdica*'nın yaprak, çiçek, tomurcuk ve kök ekstraktlarının serbest radikal süpürme aktivitelerini belirlemek için DPPH yöntemi kullanılmıştır. Sonuçlar Çizelge 4.3. ve Şekil 4.3'te gösterilmiştir. DPPH radikalının inhibisyon değerlerine göre, *Johrenia aromatica* sürgünlerinin metanolik ekstraktı (41.78 mg TEs/g), kök kısmının etil asetat ekstraktına (40.36 mg TEs/g) kıyasla daha güçlü inhibisyon aktivitesi vermiştir. *A. azurea* var. *kurdica* türünün çiçek kısmının sulu ekstraktı 81.56 mg TEs/g ile çok iyi bir serbest radikal süpürme kabiliyeti gösterirken, daha sonra sırasıyla kök metanolik ekstresi 55.01 mg TEs/g, tomurcuk metanolik ekstresi 47.83 mg TEs/g ve yaprak metanolik ekstresi 46.54 mg TEs/g olarak tespit edilmiştir.

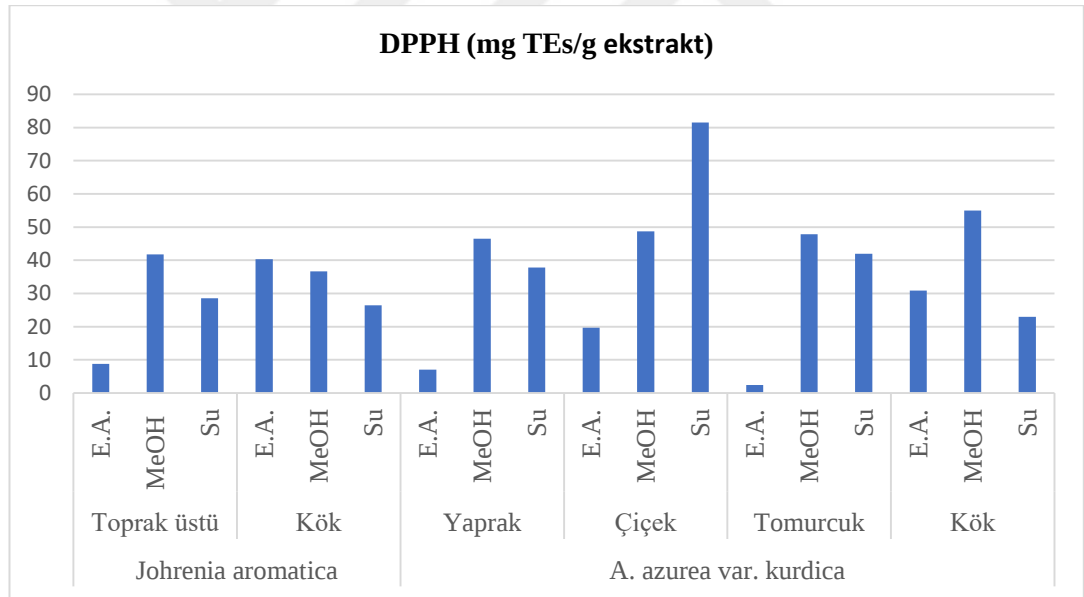
Çizelge 4.3. *Johrenia aromatica* ve *A. azurea* var. *kurdica*'nın farklı kısımlarının farklı solvent ekstraktları ile DPPH radikal temizleme aktiviteleri.

Bitki adı	Bitki parçası	Çözücü Ekstrakt	DPPH (mg TEs/g ekstrakt)
<i>Johrenia aromatica</i>	Toprak üstü	E.A.	8.78±0.21
		MeOH	41.78±0.22
		Su	28.58±0.54
	Kök	E.A.	40.36±1.00
		MeOH	36.61±1.58
		Su	26.44±0.20

Çizelge 4.3 (devam). *Johrenia aromatica* ve *A. azurea* var. *kurdica*'nın farklı kısımlarının farklı solvent ekstraktları ile DPPH radikal temizleme aktiviteleri.

Bitki adı	Bitki parçası	Çözücü Ekstrakt	DPPH (mg TEs/g ekstrakt)
<i>A. azurea</i> var. <i>kurdica</i>	Yaprak	E.A.	7.03±0.01
		MeOH	46.54±0.03
		Su	37.78±0.16
	Çiçek	E.A.	19.63±0.29
		MeOH	48.71±0.07
		Su	81.56±2.49
	Tomurcuk	E.A.	2.37±0.00
		MeOH	47.83±0.03
		Su	41.95±0.08
	Kök	E.A.	30.89±1.06
		MeOH	55.01±0.28
		Su	22.94±0.98

*Üç paralel analizin ortalaması±standart sapma, ** Trolox eşdeğeri: TE; MeOH; metanol; E.A.: etil asetat.



Şekil 4.3. *Johrenia aromatica* ve *A. azurea* var. *kurdica*'nın farklı kısımlarının farklı solvent ekstraktları ile DPPH radikal temizleme aktiviteleri.

Önceki çalışmalar, *Moltkia aurea* Boiss. (54.33 mg TEs/g ekstrakt) ve *Moltkia coerulea* (18.81 mg TEs/g ekstrakt) toprak üstü kısım ekstraktları için benzer DPPH radikal süpürme aktivitesi göstermiştir (Zengin vd., 2017); ve *Centranthus longiflorus*'un etil asetat, metanol ve su ekstraktlarında sırasıyla 19.4, 46.2 ve 44.8 mg TEs/g olarak tespit edilmiştir (Zengin vd., 2016).

Anchusa türleri üzerinde yapılan tüm bu çalışmalara göre farklı DPPH radikal süpürme aktivite oranları araştırılmıştır. *Ferula tingitana* L. (Apiaceae) yaprak, çiçek, gövde ve meyve ekstraktlarının toprak üstü kısım ekstraktları için DPPH süpürme aktivitesi sırasıyla 26.308, 17.545, 4.333 ve 2.666 (% inhibisyon 45 µg/ml) olarak bulunmuştur (Karakaya vd., 2023). *Ferula gummosa*, *Petroselinum crispum*, *Anethum graveolens*, *Cuminum cyminum*, *Bunium persicum*, *Heracleum persicum*, *Pimpinella anisum*, *Kelussia odoratissima* ve *Foeniculum vulgare* meyvelerinin metanolik ekstraktında DPPH IC₅₀ değerleri sırasıyla 8.85, 22.2, 27.12, 9.48, 39.99, 15.82, 10.84, 34.49, 13.91 mg/mL olarak belirlenmiştir (Hamidian vd, 2023).

DPPH testi, bitki veya gıda özütleri gibi doğal ürünlerin antioksidan radikal süpürme aktivitesinin bir değerlendirmesi olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Birçok çalışma, Anchusa türlerinde ve Apiaceae familyasında DPPH radikal süpürme yeteneğinin farklı yeteneklerde olduğunu vurgulamıştır, ancak bu çalışma ilk kez *Johrenia aromatica* ve *A. azurea* var. *kurdica*'da radikal süpürme aktivitesini göstermiştir.

4.1.4 ABTS Serbest radikal süpürme aktivitesi

A. azurea var. *kurdica*'nın farklı kısımlarından hazırlanan ekstraktlar üzerinde ABTS serbest radikal süpürme aktiviteleri araştırıldı ve çiçek kısmından hazırlanan ekstraktın su ekstresi, *A. azurea* var. *kurdica*'nın tüm kısımlarına kıyasla daha güçlü ABTS serbest radikal süpürme aktivitesi gösterdiği tespit edildi (130.59 mg TEs/g).

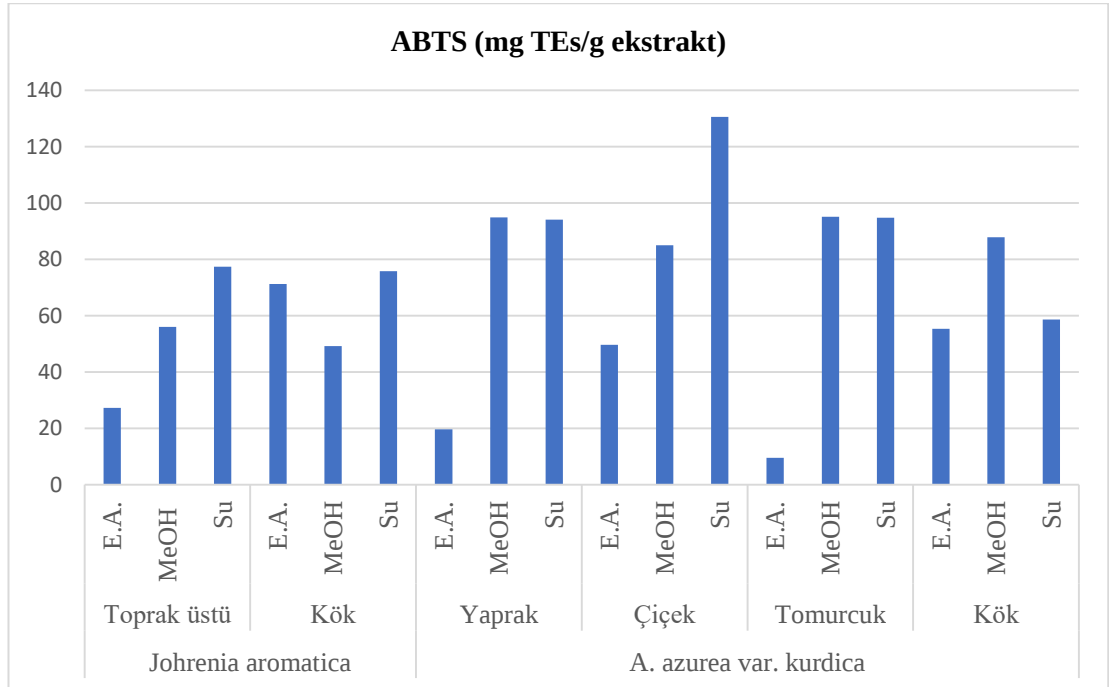
Bu sonucu tomurcuk metanol ekstresi (95.17 mg TEs/g), yaprak metanol ekstraktı (94.92 mg TEs/g), kök metanol ekstraktı (87.89 mg TEs/g) takip etmiştir. *Johrenia aromatica* türü içinse sürgün su ekstraktı 77.38 mg TEs/g, kök su ekstraktı ise 75.81 mg TEs/g olarak tespit edilmiştir. Tüm sonuçlar Çizelge 4.4 ve Şekil 4.4'te verilmiştir.

Genel olarak, su, ekstraktlarının en yüksek ABTS radikal süpürme kabiliyetine sahip olduğu gözlemlenmiştir.

Çizelge 4.4. *Johrenia aromatica* ve *A. azurea* var. *kurdica*'nın farklı kısımlarının farklı solvent ekstraktları ile ABTS radikal temizleme aktiviteleri.

Bitki adı	Bitki parçası	Çözücü Ekstrakt	ABTS (mg TEs/g ekstrakt)
<i>Johrenia aromatica</i>	Toprak üstü	E.A.	27.28±0.50
		MeOH	56.00±0.47
		Su	77.38±0.46
	Kök	E.A.	71.23±3.27
		MeOH	49.20±3.40
		Su	75.81±0.55
<i>A. azurea</i> var. <i>kurdica</i>	Yaprak	E.A.	19.68±0.42
		MeOH	94.92±0.01
		Su	94.08±0.24
	Çiçek	E.A.	49.73±1.06
		MeOH	85.06±0.35
		Su	130.59±0.12
	Tomurcuk	E.A.	9.53±0.09
		MeOH	95.17±0.26
		Su	94.77±0.02
	Kök	E.A.	55.37±3.78
		MeOH	87.89±0.89
		Su	58.71±2.32

*Üç paralel analizin ortalaması ± standart sapma, ** Trolox eşdeğeri: TE; MeOH; metanol; E.A.: etil asetat.



Şekil 4.4. *Johrenia aromatica* ve *A. azurea* var. *kurdica*'nın farklı kısımlarının farklı solvent ekstraktları ile ABTS radikal temizleme aktiviteleri.

Son zamanlarda yapılan birçok çalışma, *Anchusa* türlerinin ve *Apiaceae* familyasında bulunan diğer türlerin farklı kısımlarının farklı oranlarda ABTS serbest radikal süpürme aktivitesini göstermiştir. *Anchusa undulata* L. kök ekstraktlarının ABTS IC₅₀ değerleri 41.15 ve toprak üstü kısımlarının 32.3 mg TEs/g ekstrakt olarak bulunmuştur (Taban Akça vd., 2018).

Moltkia aurea Boiss. ve *Moltkia coerulea*'nın toprak üstü kısım ekstraktları sırasıyla 184.88 ve 44.32 mg TEs/g ekstrakt olarak bulunmuştur (Zengin vd., 2017). *Ferula tingitana* L. (*Apiaceae*) yaprak, çiçek, gövde ve meyve ekstraktları için ABTS serbest radikal süpürme aktivitesi 45 µg/ml'de 61.512, 47.095, 12.422 ve 7.965 % inhibisyon olarak bulunmuştur (Karakaya vd., 2023).

Chaerophyllum macrospermum (91.87), *Ferula orientalis* (55.28), *Ferula rigidula* (49.25), *Ferulago setifolia* (47.67), *Pimpinella anthriscoides* (95.86), *Prangos ferulacea* (96.64), *Prangos peucedanifolia* (102.70) (mg TE/g ekstrakt) bitki türlerinin 35ethan üstü kısımlarının ABTS serbest radikal süpürme aktiviteleri tespit edilmiştir (Zengin vd., 2020).

ABTS testi, doğal ürünlerin antioksidan kapasitelerinin tespiti için yaygın olarak kullanılmaktadır.

4.1.5 Bakır iyonları indirgeme aktivitesi (CUPRAC)

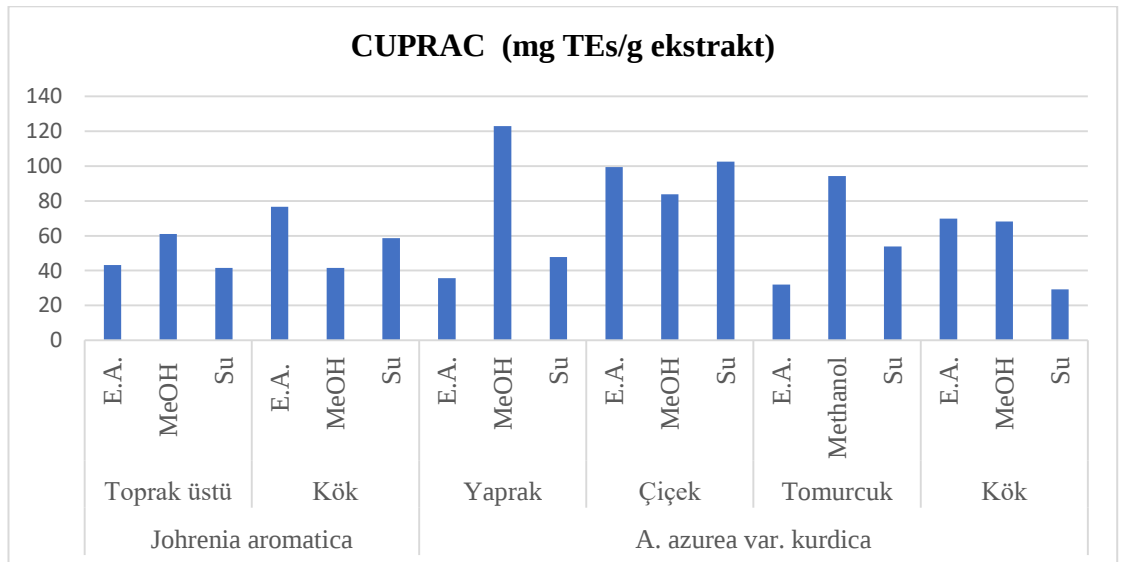
Johrenia aromatica ve *A. azurea* var. *kurdica* ekstraktlarının kuprik iyonlarını azaltma gücü aktiviteleri CUPRAC testinde gösterilmiştir. *Johrenia aromatica* köklerinden hazırlanan etil asetat ekstraktı (76.61 mg Tes/g) ve sürgün 35 etanol ekstraktı (61.09 mg Tes/g) en iyi kuprik iyon azaltma gücü aktivitesini göstermiştir.

A. azurea var. *kurdica* yaprak metanolik ekstresi (123.00 mg Tes/g) en iyi CUPRAC indirgeme gücü aktivitesine sahipken, çiçek su ekstresi (102.49 mg Tes/g), tomurcuk metanolik ekstresi (94.23 mg Tes/g) ve kök etil asetat ekstresi (69.94 mg Tes/g) en düşük kuprik iyonları indirgeme gücü aktivitesi göstermişlerdir. Sonuçlar Çizelge 4.5 ve Şekil 4.5'de verilmiştir.

Çizelge 4.5. *Johrenia aromatica* ve *A. azurea* var. *kurdica*'nın farklı kısımlarının farklı solvent ekstraktları ile bakır iyonunlarını indirgeme antioksidan gücü (CUPRAC).

Bitki adı	Bitki parçası	Çözücü Ekstrakt	CUPRAC (mg TEs/g ekstrakt)
<i>Johrenia aromatica</i>	Toprak üstü	E.A.	43.26±0.26
		MeOH	61.09±0.16
		Su	41.63±0.47
	Kök	E.A.	76.61±4.20
		MeOH	41.60±0.43
		Su	58.66±0.93
<i>A. azurea</i> var. <i>kurdica</i>	Yaprak	E.A.	35.64±0.41
		MeOH	123.00±0.47
		Su	47.78±0.20
	Çiçek	E.A.	99.50±0.68
		MeOH	83.78±0.22
		Su	102.49±2.05
	Tomurcuk	E.A.	31.99±0.54
		Methanol	94.23±0.77
		Su	53.87±0.13
	Kök	E.A.	69.94±2.91
		MeOH	68.15±2.32
		Su	29.29±2.20

*Üç paralel analizin ortalaması±standart sapma, ** Bakır iyonlarını indirgeme aktivitesi (CUPRAC); Trolox eşdeğeri: TE; MeOH; metanol; E.A.: etil asetat.



Şekil 4.5. *Johrenia aromatica* ve *A. azurea* var. *kurdica*'nın farklı kısımlarının farklı solvent ekstraktları ile bakır iyonunlarını indirgeme antioksidan gücü (CUPRAC).

Boraginaceae familyasından *Moltkia aurea* Boiss. (122.29) ve *Moltkia coerulea* (83.06) türlerinin toprak üstü kısımlarının etil asetat, metanol ve su ekstraktlarında bakır iyonlarını indirgeme gücü aktiviteleri (CUPRAC) araştırılmıştır (mg TEs/g) (Zengin vd., 2017). Apiaceae familyasının üyelerinden olan bazı türlerin toprak üstü kısımlarında kuprik iyonlarının indirgeme gücü aktiviteleri (CUPRAC) *Chaerophyllum macrospermum* için 110.63, *Ferula orientalis* için 86.90, *Ferula rigidula* için 58.95, *Ferulago setifolia* için 79.49, *Pimpinella anthriscoides* için 139.44, *Prangos ferulacea* için 140.05, *Prangos peucedanifolia* için 165.87 mg TE/g olarak tespit edilmiştir (Zengin vd, 2020). Ayrıca *Falcaria vulgaris* (85.29), *Smyrniopsis aucheri* (87.19), *Smyrniopsis munzurdagensis* (72.40), *Smyrnum cordifolium* (161.44) ve *Actinolema macrolema* (115.55) (mg TE/g) türlerinin çiçeklerini içeren toprak üstü kısımların CUPRAC iyon indirgeyici güç aktivitelerinde araştırılmıştır (Zengin vd., 2019). Boraginaceae ve Apiaceae familyaları, son zamanlarda yapılan birçok çalışmaya göre indirgeyici güç aktivitesini ortaya koymuştur. Sonuçlarımız, farklı bitki kısımlarında yüksek indirgeyici güç aktivitesi göstermiştir.

4.1.6 Demir indirgeme antioksidan gücü (FRAP)

Johrenia aromatica ve *A. azurea* var. *kurdica* ekstraktlarının ferrik iyonları indirgeme gücü aktiviteleri incelenmiştir. FRAP yöntemlerinde, *Johrenia aromatica* kök ve sürgün ekstraktlarının indirgeme gücü aktivitesi sırasıyla 41.80-71.32 mg TEs/g ve 19.33-34.55 mg TEs/g arasında değiştiği gözlemlenmiştir.

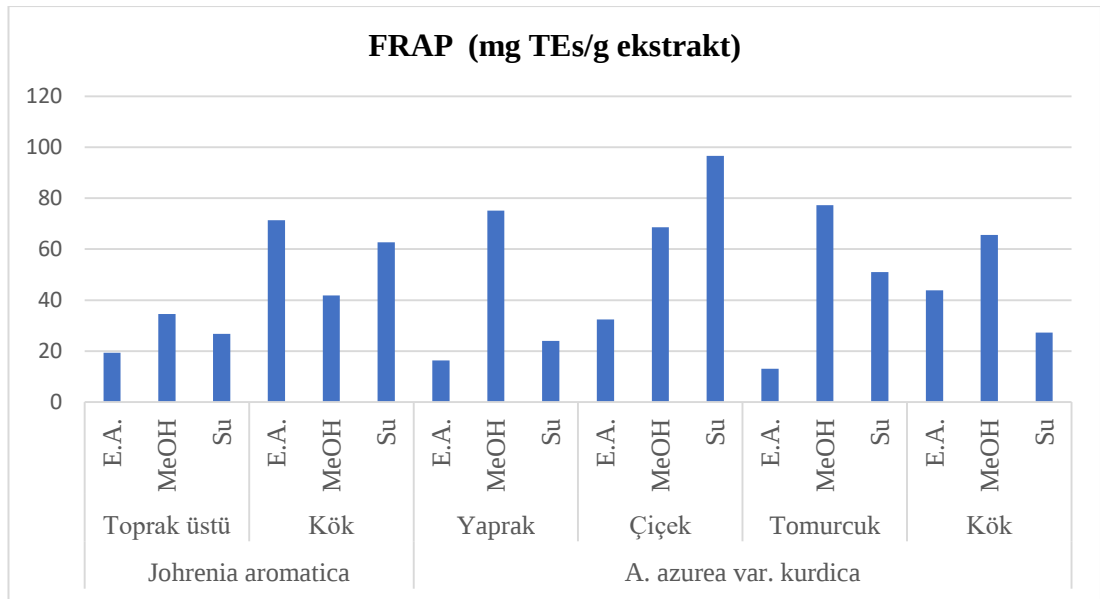
A. azurea var. *kurdica* çiçek, tomurcuk, yaprak ve kök ekstraktları ise sırasıyla 32.45-96.62 mg TEs/g, 13.11-77.29 mg TEs/g, 16.29-75.07 mg TEs/g ve 27.30-65.63 mg TEs/g arasında değişen sonuçlar vermiştir (Çizelge 4.6, Şekil 4.6).

Johrenia aromatica köklerinden hazırlanan etil asetat ekstraktları en yüksek ferrik iyon indirgeme gücü aktivitesini göstermiştir. Ardından topraküstü kısımlarının metanolik ekstraktları en yüksek ferrik iyon indirgeme aktivitesi göstermiştir. Ancak, *A. azurea* var. *kurdica*, çiçek kısmının su ekstraktı en iyi ferrik iyon indirgeme gücü aktiviteleri ile karşımıza çıkarken bu sonucu tomurcuk, yaprak ve kök kısımlarının metanolik ekstraktları takip etmiştir.

Çizelge 4.6. *Johrenia aromatica* ve *A. azurea* var. *kurdica*'nın farklı kısımlarının farklı solvent ekstraktları ile demir iyonunlarını indirgeme antioksidan gücü (FRAP).

Bitki adı	Bitki parçası	Çözücü Ekstrakt	FRAP (mg TEs/g ekstrakt)
<i>Johrenia aromatica</i>	Toprak üstü	E.A.	19.33±0.32
		MeOH	34.55±0.17
		Su	26.71±0.12
	Kök	E.A.	71.32±1.42
		MeOH	41.80±1.48
		Su	62.63±1.26
<i>A. azurea</i> var. <i>kurdica</i>	Yaprak	E.A.	16.29±0.32
		MeOH	75.07±0.20
		Su	23.99±0.44
	Çiçek	E.A.	32.45±0.47
		MeOH	68.59±0.94
		Su	96.62±0.57
	Tomurcuk	E.A.	13.11±0.13
		MeOH	77.29±0.14
		Su	51.01±0.30
	Kök	E.A.	43.83±0.65
		MeOH	65.63±0.34
		Su	27.30±0.82

*Üç paralel analizin ortalaması±standart sapma, ** Demir indirgeme antioksidan gücü (FRAP); Trolox eşdeğeri: TE; MeOH; metanol; E.A.: etil asetat.



Şekil 4.6. *Johrenia aromatica* ve *A. azurea* var. *kurdica*'nın farklı kısımlarının farklı solvent ekstraktları ile demir iyonunlarını indirgeme antioksidan gücü (FRAP).

Anchusa cinsinin toprak üstü kısımlarının FRAP aktivitesi hakkında birçok çalışma rapor edilmiş ve benzer sonuçlar elde edilmiştir (Sarikurkcu vd., 2015, Zengin vd., 2016, Loizzo vd., 2016, Zengin vd., 2017, Khomsi vd., 2022). Apiaceae familyasına ait bazı türlerden hazırlanan ekstraktların FRAP indirgeme gücü *Chaerophyllum macrospermum* için 68.72 mg TE/g, *Ferula orientalis* için 48.23 mg TE/g, *Ferula rigidula* için 35.61 mg TE/g, *Ferulago setifolia* için 45.42 mg TE/g, *Pimpinella anthriscoides* için 85.37 mg TE/g, *Prangos ferulacea* için 75.29 mg TE/g, *Prangos peucedanifolia* için 100.09 mg TE/g olarak tespit edilmiştir (Zengin vd. 2020).

A. azurea var. *kurdica* ve *Johrenia aromatica* türlerinden hazırlanan özütlerin bu testte genel itibariyle iyi sonuçlar verdiği gözlemlenmiştir.

4.1.7 Total antioksidan kapasite (PBD)

Johrenia aromatica'nın farklı kısımları için yapılan fosfomolibden (PBD) testleri, kök ekstraktlarının (32.73-42.21 mg TEs/g) sürgün ekstraktından (11.31-27.12 mg TEs/g) daha yüksek antioksidan kapasiteye sahip olduğunu göstermiştir (Çizelge 4.7., Şekil 4.7).

A. azurea var. *kurdica* çiçek ekstraktı (26.92-48.01 mg TEs/g) en yüksek antioksidan kapasiteye sahipken, daha sonra kök ekstraktı (34.24-42.55 mg TEs/g), tomurcuk ekstraktı (22.50-36.86 mg TEs/g ekstrakt) ve yaprak ekstraktları (0.51-29.81 mg TEs/g ekstrakt) gelmektedir (Çizelge 4.7., Şekil 4.7).

Bu testte en iyi sonuç veren çözücü ekstraktları sırasıyla etil asetat, metanol ve su olmuştur.

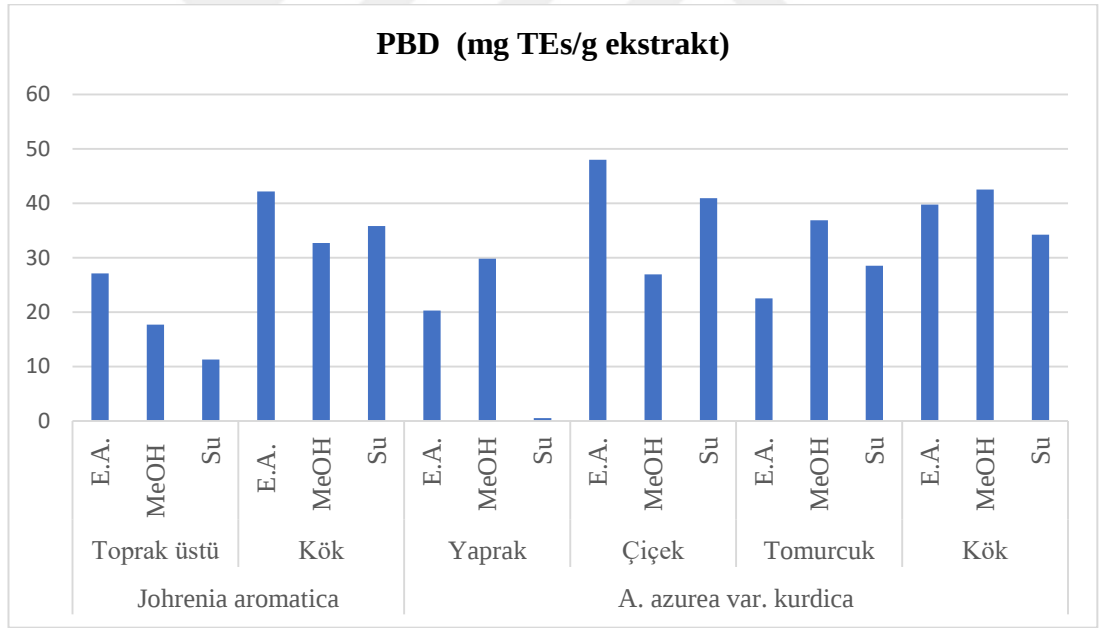
Çizelge 4.7. *Johrenia aromatica* ve *A. azurea* var. *kurdica*'nın farklı kısımlarının farklı solvent ekstraktları ile toplam antioksidan kapasitesinin ölçümü (PBD).

Bitki adı	Bitki parçası	Çözücü Ekstrakt	PBD (mg TEs/g ekstrakt)
<i>Johrenia aromatica</i>	Toprak üstü	E.A.	27.12±0.63
		MeOH	17.73±0.34
		Su	11.31±0.69
	Kök	E.A.	42.21 ± 3.36
		MeOH	32.73 ± 1.15
		Su	35.85 ± 1.12

Çizelge 4.7 (devam). *Johrenia aromatica* ve *A. azurea* var. *kurdica*'nın farklı kısımlarının farklı solvent ekstraktları ile toplam antioksidan kapasitesinin ölçümü (PBD).

Bitki adı	Bitki parçası	Çözücü Ekstrakt	PBD (mg TEs/g ekstrakt)
<i>A. azurea</i> var. <i>kurdica</i>	Yaprak	E.A.	20.32±0.82
		MeOH	29.81±1.54
		Su	0.51±0.00
	Çiçek	E.A.	48.01±1.00
		MeOH	26.92±1.09
		Su	40.94 ± 1.24
	Tomurcuk	E.A.	22.50±0.82
		MeOH	36.86±2.63
		Su	28.53±0.45
	Kök	E.A.	39.79 ± 2.33
		MeOH	42.55 ± 2.67
		Su	34.24 ± 0.36

*Üç paralel analizin ortalaması±standart sapma, ** Total antioksidan kapasite (PBD); Trolox eşdeğeri: TE; MeOH; metanol; E.A.: etil asetat.



Şekil 4.7. *Johrenia aromatica* ve *A. azurea* var. *kurdica*'nın farklı kısımlarının farklı solvent ekstraktları ile toplam antioksidan kapasitesinin ölçümü (PBD).

Zengin vd. (2020) çalışmasında *Chaerophyllum macrospermum*, *Ferula orientalis*, *Ferula rigidula*, *Ferulago setifolia*, *Pimpinella anthriscoides*, *Prangos ferulacea* ve *Prangos peucedanifolia* türlerinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan özütlerin toplam antioksidan kapasiteleri araştırılmış ve çalışmanın sonucunda sırasıyla 1.93, 1.51, 1.43, 1.53, 1.75, 1.80 ve 2.17 mml TE/g olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda

elde ettiğimiz PBD testi sonuçları, son zamanlarda yapılan birçok çalışmaya göre *A. azurea* var. *kurdica* ve *Johrenia aromatica* türleri bağlamında en yüksek antioksidan kapasiteyi kaydetmiştir.

4.1.8 Metal şelatlama aktivitesi (MCA)

Metal şelatlama yöntemi, *Johrenia aromatica* türünün kök ve sürgünlerinden *A. azurea* var. *kurdica* türünün ise yaprak, tomurcuk, kök ve çiçeklerinden elde edilen ekstraktların Fe^{2+} iyonu şelatlama aktivitelerinin tespit edilmesi için uygulanmıştır. Sonuçlara bakıldığında en yüksek metal şelatlama aktivitesinin *Johrenia aromatica* sürgünlerinde 23.99-32.31 mg EDTA/g ve en düşük köklerde 4.54-25.58 mg EDTAE/g olduğu tespit edilmiştir. Öte yandan, *A. azurea* var. *kurdica* yaprak ekstraktlarının Fe^{2+} iyonu şelatlama aktiviteleri 13.05-34.05 mg EDTAE/g ile en yüksek sonucu vermiştir. Ardından sırasıyla tomurcuk kısmının metal şelatlama aktivitesi 22.59-30.06 mg EDTAE/g, kök kısmının metal şelatlama aktivitesi 6.40-21.81 mg EDTAE/g ve çiçek kısmının metal şelatlama aktivitesi 10.91-21.56 mg EDTAE/g şeklinde tespit edilmiştir. Bununla birlikte, su çözücüsünün metanol ve etil asetat ekstraktlarına karşı metal şelatlama aktivitesinde daha iyi sonuç verdiği gözlemlenmiştir (Çizelge 4.8., Şekil 4.8).

A. azurea var. *kurdica*'nın MCA sonuçları *Johrenia aromatica* ekstraktlarından daha yüksek aktivite göstermiştir. *Johrenia aromatica* ve *A. azurea* var. *kurdica*'nın Fe^{2+} iyonu şelatlama özellikleri sonuçları farklı bir kısım ile oksidatif hasara karşı aktivite göstermiştir.

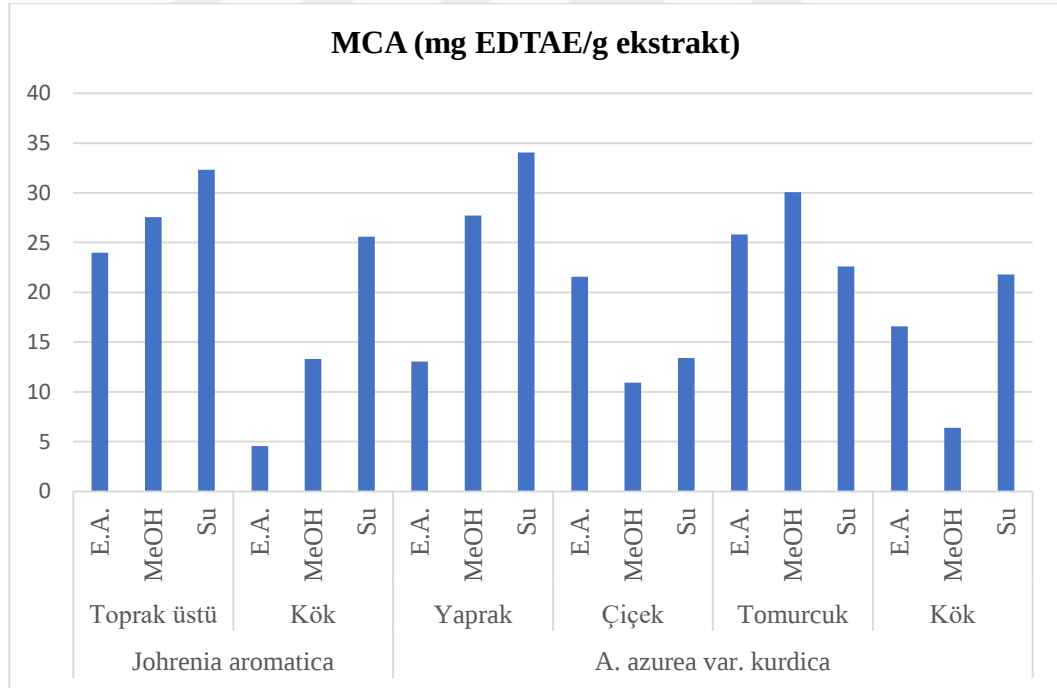
Çizelge 4.8. *Johrenia aromatica* ve *A. azurea* var *kurdica*'nın farklı kısımlarının demir iyonları (MCA) üzerinde farklı solvent ekstraktları ile metal şelatlama aktivitesi.

Bitki adı	Bitki parçası	Çözücü Ekstrakt	MCA (mg EDTAE/g ekstrakt)
<i>Johrenia aromatica</i>	Toprak üstü	E.A.	23.99±0.06
		MeOH	27.56±0.43
		Su	32.31±0.31
	Kök	E.A.	4.54±0.20
		MeOH	13.29±0.52
		Su	25.58±0.17

Çizelge 4.8 (devam). *Johrenia aromatica* ve *A. azurea* var *kurdica*'nın farklı kısımlarının demir iyonları (MCA) üzerinde farklı solvent ekstraktları ile metal şelatlama aktivitesi.

Bitki adı	Bitki parçası	Çözücü Ekstrakt	MCA (mg EDTAE/g ekstrakt)
<i>A. azurea</i> var. <i>kurdica</i>	Yaprak	E.A.	13.05±0.19
		MeOH	27.72±0.50
		Su	34.05±0.10
	Çiçek	E.A.	21.56±0.36
		MeOH	10.91±0.01
		Su	13.40±0.32
	Tomurcuk	E.A.	25.81±0.43
		MeOH	30.06±0.07
		Su	22.59±0.07
	Kök	E.A.	16.60±1.48
		MeOH	6.40 ±0.56
		Su	21.81±0.43

*Üç paralel analizin ortalaması±standart sapma, ** Metal şelatlama aktivitesi (MCA); Etilendiamintetraasetat eşdeğeri: EDTAE; (EDTAE: EDTA equivalent); MeOH; metanol; E.A.: etil asetat.



Şekil 4.8. *Johrenia aromatica* ve *A. azurea* var *kurdica*'nın farklı kısımlarının demir iyonları (MCA) üzerinde farklı solvent ekstraktları ile metal şelatlama aktivitesi.

Zengin vd. (2017) yapmış oldukları bir çalışmada *Moltkia aurea* Boiss. ve *Moltkia coerulea* türlerinin toprak üstü kısımlarının metal şelatlama aktivitelerini

araştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda sırasıyla *M. aurea* için 14.65 mg EDTAEs/g ve *M. couerulea* için 19.30 mg EDTAEs/g olarak tespit etmişlerdir. *Centranthus longiflorus*'un toprak üstü kısımlarının etil asetat, metanol ve su ekstraktlarında metal şelatlama aktivitesi 22.5, 32.3 ve 28.4 mg EDTAEs/g ve *Cerinth minor* için 23.9, 31.9 ve 33.6 mg EDTAEs/g olarak tespit edilmiştir (Zengin vd., 2016). *Falcaria vulgaris*, *Smyrniopsis aucheri*, *Smyrniopsis munzurdagensis*, *Smyrniium cordifolium* ve *Actinolema macrolema* türlerinin çiçeklerini içeren toprak üstü kısımlarının metal şelatlama aktiviteleri sırasıyla 23.37, 48.22, 43.35, 35.91 ve 30.58 mg EDTAE/g olarak tespit edilmiştir (Zengin vd., 2019).

Çalışmamızı, bahsedilen son çalışmalara göre kıyasladığımızda, *A. azurea* var. *kurdica* ve *Johrenia aromatica* türlerinin iyi bir metal şelatlama kabiliyeti gösterdiği tespit edilmiştir.

4.2 Enzim İnhibisyon Testleri

4.2.1 ACHE inhibisyonu

Johrenia aromatica'nın toprak üstü kısımlarının ekstraktları asetilkolinesteraz (ACHE) inhibisyonu (2.21-3.65 mg ACEs/g ekstrakt) üzerinde kök ekstraktlarından (0-0.30 mg ACEs/g ekstrakt) daha yüksek inhibisyon aktivitesi sergilemiştir. Öte yandan, *A. azurea* var. *kurdica*'nın yaprak ekstraktları en yüksek aktiviteyi sergilemiştir (0.98-3.37 mg ACEs/g ekstrakt). Ardından sırasıyla çiçek ekstraktları (1.59-3.36 mg ACEs/g ekstrakt), tomurcuk ekstraktları (2.53-3.34 mg ACEs/g ekstrakt) ve kök ekstraktları (0.50-2.85 mg ACEs/g ekstrakt) daha düşük aktivite sergilemişlerdir. Sonuçlar etil asetatın en iyi çözücü ekstrakt olduğunu, ardından metanol ve suyun geldiğini göstermiştir (Çizelge 4.9., Şekil 4.9).

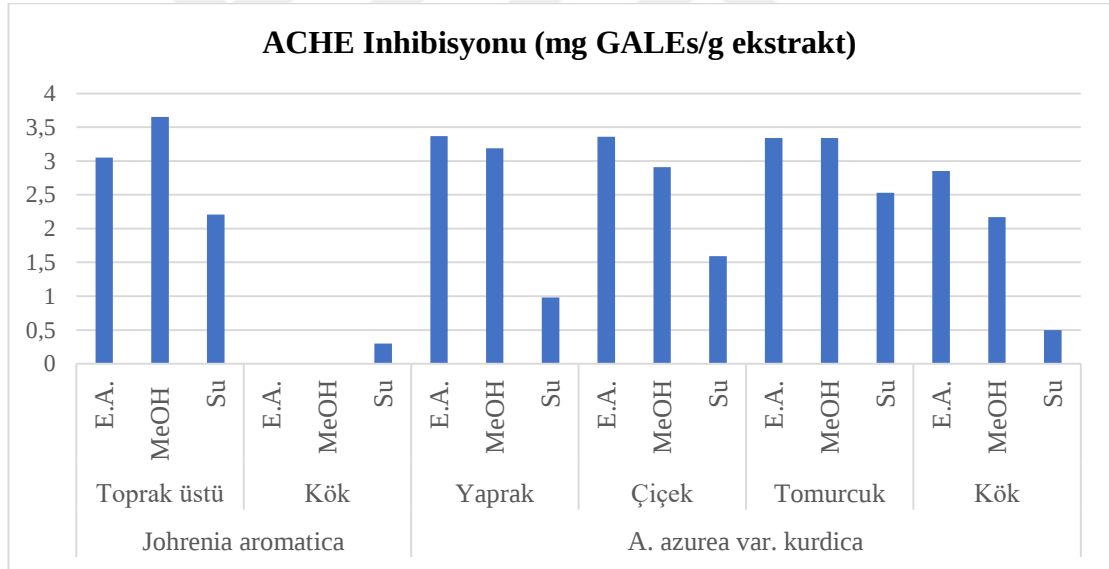
Çizelge 4.9. *Johrenia aromatica* ve *A. azurea* var. *kurdica*'nın farklı kısımlarının farklı solvent ekstraktları ile asetilkolinesteraz inhibisyonları.

Bitki adı	Bitki parçası	Çözücü Ekstrakt	ACHE İnhibisyonu (mg GALAE/g ekstrakt)
<i>Johrenia aromatica</i>	Toprak üstü	E.A.	3.05±0.13
		MeOH	3.65±0.00
		Su	2.21±0.03
	Kök	E.A.	na
		MeOH	na
		Su	0.30±0.02

Çizelge 4.9 (devam). *Johrenia aromatica* ve *A. azurea* var. *kurdica*'nın farklı kısımlarının farklı solvent ekstraktları ile asetilkolinesteraz inhibisyonları.

Bitki adı	Bitki parçası	Çözücü Ekstrakt	ACHE Inhibisyonu (mg GALAE/g ekstrakt)
<i>A. azurea</i> var. <i>kurdica</i>	Yaprak	E.A.	3.37±0.04
		MeOH	3.19±0.06
		Su	0.98±0.01
	Çiçek	E.A.	3.36±0.01
		MeOH	2.91±0.12
		Su	1.59±0.02
	Tomurcuk	E.A.	3.34±0.07
		MeOH	3.34±0.04
		Su	2.53±0.03
	Kök	E.A.	2.85±0.25
		MeOH	2.17±0.15
		Su	0.50±0.09

*Üç paralel analizin ortalaması ± Standart sapma. **GALAE: Galathamine eşdeğeri; M: metanol; E.A.: etil asetat; na: aktivite yok.



Şekil 4.9. *Johrenia aromatica* ve *A. azurea* var. *kurdica*'nın farklı kısımlarının farklı solvent ekstraktları ile asetilkolinesteraz inhibisyonları.

Moltkia aurea Boiss. ve *Moltkia coerulea*'nın toprak üstü kısımlarının metanolik ekstraktlarının AChE inhibisyonu için sırasıyla 1.75 mg GALAEs/g ve 1.73 mg GALAEs/g olarak tespit edilmiştir (Zengin vd., 2017). *Chaerophyllum macrospermum*, *Ferula orientalis*, *Ferula rigidula*, *Ferulago setifolia*, *Pimpinella anthriscoides*, *Prangos ferulacea* ve *Prangos peucedanifolia* türlerinin için toprak üstü kısımlarının AChE inhibisyonu ise sırasıyla 4.53, 4.59, 4.51, 4.48, 4.06, 1.47 ve

4.09 mg GALAE/g olarak belirlenmiştir (Zengin vd., 2020). Alzheimer hastalığı nörodejeneratif bir hastalıktır ve ACHE inhibitörü enzimler antikolinergik aktiviteye sahiptir (Medrano-Macías, 2022). Bu enzimi inhibe edebilecek nitelikte inhibitörler bitkilerde bulunabilmektedir. Çalışmamızın sonuçları göre genel olarak, bu iki bitki türünün çok az ACHE inhibitör aktivitesi gösterdiği gözlemlenmiştir.

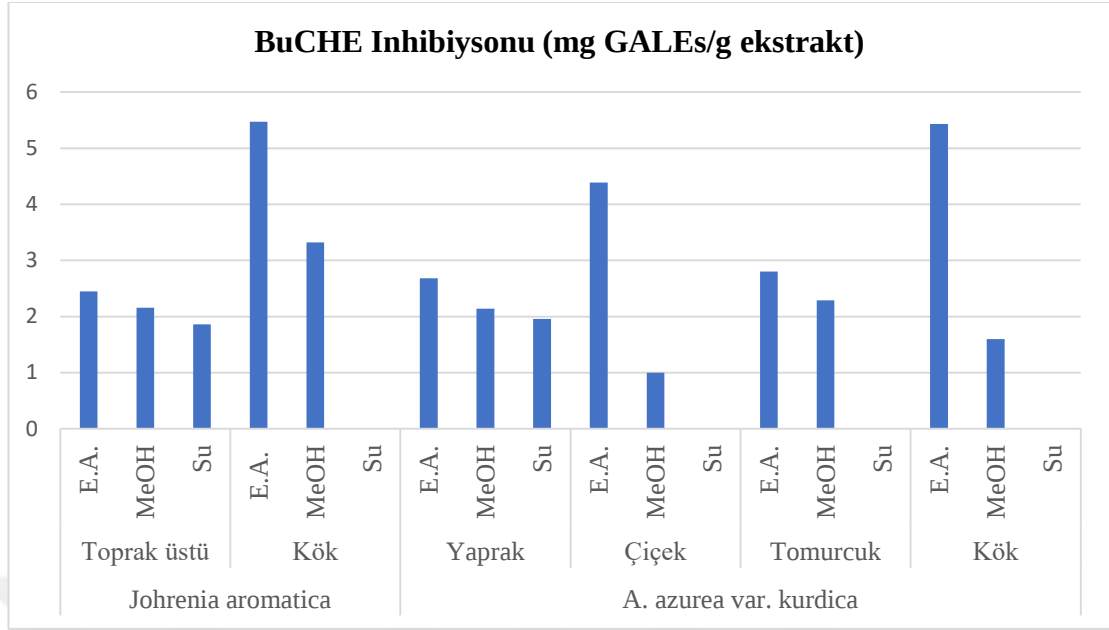
4.2.2 BuCHE inhibisyonu

Johrenia aromatica'nın kök ekstraktları, bütirkolinesteraz (BuCHE) inhibisyonu açısından 0-5.47 mg ACE/g olarak tespit edilmiştir. Toprak üstü kısımlarından hazırlanan ekstraktların bütirkolinesteraz inhibisyonu ise 1.86-2.45 mg ACE/g olarak tespit edilmiştir. *A. azurea* var. *kurdica* türünün kök kısımlarından hazırlanan ekstraktların bütirkolinesteraz inhibisyonu 0-5.43 mg ACE/g, çiçek ekstraktları 0-4.39 mg ACE/g, tomurcuk ekstraktları 0-2.80 mg ACEs/g ve yaprak 1.96-2.68 mg ACEs/g olarak tespit edilmiştir. Ayrıca etil asetat, metanol ve su bu test özelinde sırasıyla en iyi solventler olarak gözlemlenmiştir (Çizelge 4.10, Şekil 4.10).

Çizelge 4.10. *Johrenia aromatica* ve *A. azurea* var. *kurdica*'nın farklı kısımlarının farklı solvent ekstraktları ile asetilkolinesteraz inhibisyonları.

Bitki adı	Bitki parçası	Çözücü Ekstrakt	BuCHE Inhibisyonu (mg GALAE/g ekstrakt)
<i>Johrenia aromatica</i>	Toprak üstü	E.A.	2.45±0.02
		MeOH	2.16±0.18
		Su	1.86±0.06
	Kök	E.A.	5.47±0.25
		MeOH	3.32±0.39
		Su	na
<i>A. azurea</i> var. <i>kurdica</i>	Yaprak	E.A.	2.68±0.12
		MeOH	2.14±0.08
		Su	1.96±0.10
	Çiçek	E.A.	4.39±0.07
		MeOH	1.00±0.12
		Su	Na
	Tomurcuk	E.A.	2.80±0.03
		MeOH	2.29±0.02
		Su	Na
	Kök	E.A.	5.43±0.34
		MeOH	1.60±0.04
		Su	na

*Üç paralel analizin ortalaması ± Standart sapma. **GALAE: Galathamine eşdeğeri; M: metanol; E.A.: etil asetat; na: aktivite yok.



Şekil 4.10. *Johrenia aromatica* ve *A. azurea var. kurdica*'nın farklı kısımlarının farklı solvent ekstraktları ile asetilkolinesteraz inhibisyonları.

Moltkia aurea Boiss'in toprak üstü kısımlarının BuChE inhibisyonu. 1.17 mg GALAE/g ve *Moltkia coerulea* 1.58 mg GALAE/g olarak tespit edilmiştir (Zengin vd, 2017). Boraginaceae familyasından *Chaerophyllum macrospermum*, *Ferula orientalis* ve *Ferula rigidula*, *Ferulago setifolia*'nın toprak üstü kısmı ekstraktlarının BuChE inhibisyonu sırasıyla 3.22, 3.01, 3.04 ve 2.47 mg GALAE/g olarak tespit edilmiştir (Zengin vd, 2020). Son zamanlarda yapılan birçok araştırma sonuçlarına göre *A. azurea var. kurdica* ve *Johrenia aromatica* türlerinin BuChE inhibitör aktivitesi açısından yüksek oran gösterdiği gözlemlenmiştir. Butirilkolinesteraz inhibitörünün (BuChEI), AD üzerinde daha iyi iyileştirici etkileri vardır ve asetilkolinesteraz inhibitörlerine göre daha düşük yan etkilere sahiptir (Zhou ve Huang, 2022). Öte yandan fenolik bileşiklerin anti-alzheimer üzerinde etkiler gösterdiği ortaya çıkmıştır (Hamaguchi vd., 2009). *A. azurea var. kurdica* ve *Johrenia aromatica*'nın yapısındaki fenolik bileşikler BuChE ve ACHE inhibitörleri açısından Alzheimer hastalığına karşı umut veren sonuçlar sergilemiştir.

4.2.3 Tirozinaz inhibisyonu

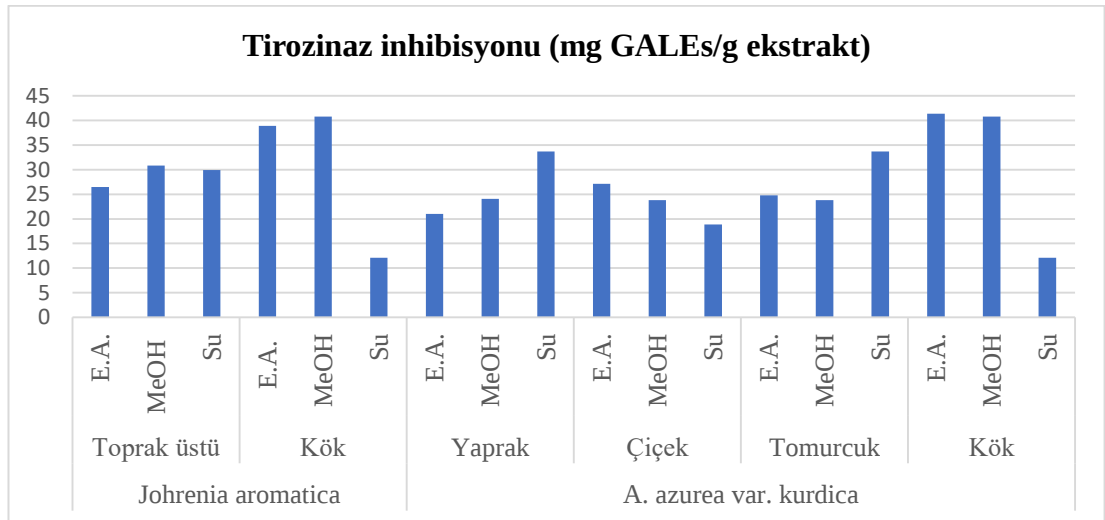
Johrenia aromatica'nın tirozinaz inhibisyonu toprak üstü ve köklerde sırasıyla 26.48-30.86 ve 12.08-40.79 mg KAE/g olarak bulunmuştur. Öte yandan *A. azurea var. kurdica* yaprak, çiçek, tomurcuk ve kökte sırasıyla 20.99-33.70, 18.85-27.12, 23.81-

33.70 ve 12.12-40.82 mg KAEs/g olarak bulunmuştur. Ayrıca bu testte metanolik ekstraktların, etil asetat ve sulu ekstraktlara göre daha iyi sonuçlar verdiği gözlemlenmiştir (Çizelge 4.11, Şekil 4.11).

Çizelge 4.11. *Johrenia aromatica* ve *A. azurea* var. *kurdica*'nın farklı kısımlarının farklı solvent ekstraktları ile tirozinaz inhibisyonları.

Bitki adı	Bitki parçası	Çözücü Ekstrakt	Tirozinaz inhibisyonu (mg KAE/g ekstrakt)
<i>Johrenia aromatica</i>	Toprak üstü	E.A.	26.48±0.08
		MeOH	30.86±0.67
		Su	29.90±0.03
	Kök	E.A.	38.89±3.37
		MeOH	40.79±1.28
		Su	12.08±0.39
<i>A. azurea</i> var. <i>kurdica</i>	Yaprak	E.A.	20.99±0.09
		MeOH	24.05±0.03
		Su	33.70±0.13
	Çiçek	E.A.	27.12±0.76
		MeOH	23.80±0.91
		Su	18.85±0.65
	Tomurcuk	E.A.	24.81±0.34
		MeOH	23.81±0.37
		Su	33.70±0.69
	Kök	E.A.	41.37±0.58
		MeOH	40.82±0.69
		Su	12.12±0.31

*Üç paralel analizin ortalaması ± Standart sapma.** KAE: Kojik asit eşdeğeri; M: metanol; E.A.: etil asetat; na: aktivite yok.



Şekil 4.11. *Johrenia aromatica* ve *A. azurea* var. *kurdica*'nın farklı kısımlarının farklı solvent ekstraktları ile tirozinaz inhibisyonları.

Moltkia aurea Boiss ve *Moltkia coerulea*'nın toprak üstü kısımları için tirozinaz inhibitör aktivitesi sırasıyla 38.51 ve 34.97 mg KAE/g olarak tespit edilmiştir (Zengin vd., 2017). Genel itibariyle Apiaceae familyasının tirozinaz inhibisyonu 125.91-131.94 mg KAE/g arasında değişmektedir (Zengin vd, 2020).

Son zamanlarda yapılan birçok çalışmaya göre *A. azurea* var. *kurdica* en yüksek tirozinaz inhibitör aktivitesini göstermiştir. Burada, Tirozinaz inhibitörlerinin (TI'ler) biyolojik aktivitelerinden dolayı tarım, kozmetik ve farmasötik (antimikrobiyaller veya antibiyotikler) gibi birçok alanda kullanıldığı söylenebilir (Yuan vd., 2020).

Dolayısıyla, bu sonuçlar Boraginaceae familyasında fenolikler ile tirozinaz inhibisyon aktivitesinin olduğunu ve flavonoid bileşiklerin cilt depigmentasyon aktivitesi olarak kabul edilebileceğini göstermiştir. Fenolikler ve flavonoid bileşikler cilt beyazlatma inhibitörleri olarak güçlü inhibitördürler (TH Khan, 2012).

4.2.4 Alfa-amilaz inhibisyonu

Johrenia aromatica toprak üstü ekstraktlarının α -amilaz inhibisyonu 40.92-226.79 mg ACAE/g ve kök ekstraktlarının 23.78-288.59 mg ACAE/g olduğu tespit edilmiştir. *A. azurea* var. *kurdica* türünün çiçek kısmının (188.38-369.08 mg ACAE/g), kök (176.72-361.94 mg ACAE/g), tomurcuk (43.23-267.14 mg ACAE/g) ve yaprak ekstraktları (95.09-226.01 mg ACAE/g) ile karşılaştırıldığında en yüksek orana sahip olduğu gözlemlenmiştir. α -amilaz inhibisyonu için etil asetat solvent ekstraktları su ve metanolden daha yüksek bir aktivite sergilemişlerdir (Çizelge 4.12, Şekil 4.12).

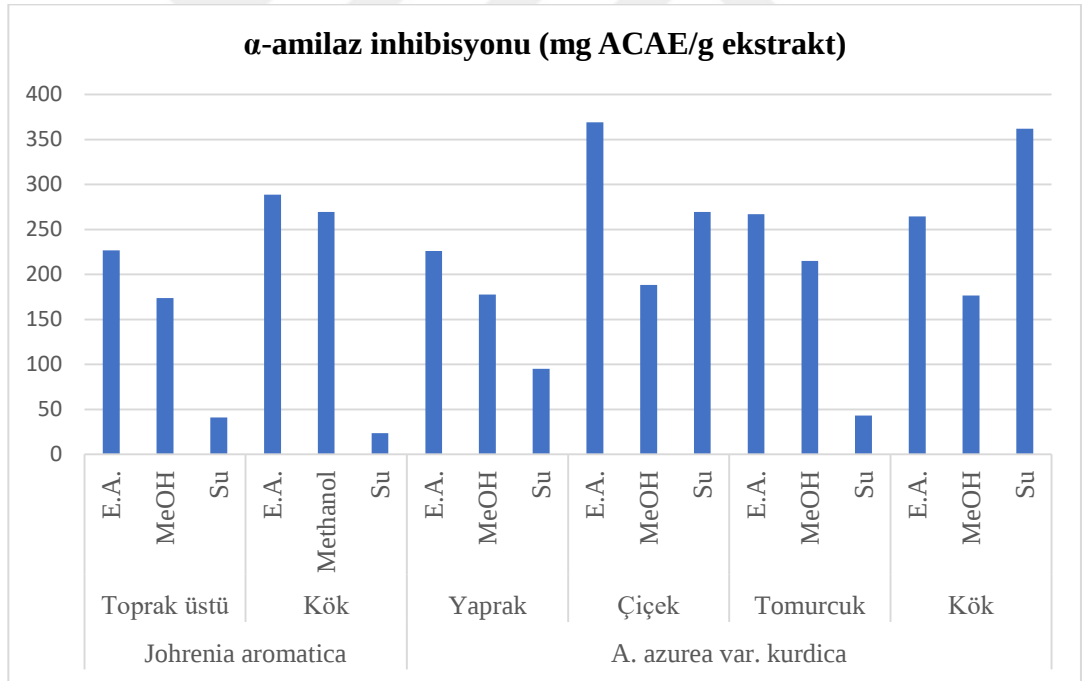
Çizelge 4.12. *Johrenia aromatica* ve *A. azurea* var. *kurdica* türlerinin farklı kısımlarından farklı çözücülerle hazırlanan ekstraktların α -amilaz inhibisyon aktiviteleri.

Bitki adı	Bitki parçası	Çözücü Ekstrakt	α -amilaz inhibisyonu (mg ACAE/g ekstrakt)
<i>Johrenia aromatica</i>	Toprak üstü	E.A.	226.79±2.55
		MeOH	173.85±0.46
		Su	40.92±0.09
	Kök	E.A.	288.59±5.00
		Methanol	269.42±10.28
		Su	23.78±0.50

Çizelge 4.12 (devam). *Johrenia aromatica* ve *A. azurea* var. *kurdica* türlerinin farklı kısımlarından farklı çözücülerle hazırlanan ekstraktların α -amilaz inhibisyon aktiviteleri.

Bitki adı	Bitki parçası	Çözücü Ekstrakt	α -amilaz inhibisyonu (mg ACAE/g ekstrakt)
<i>A. azurea</i> var. <i>kurdica</i>	Yaprak	E.A.	226.01±0.12
		MeOH	177.59±0.82
		Su	95.09±2.79
	Çiçek	E.A.	369.08±0.61
		MeOH	188.38±1.46
		Su	269.42±1.21
	Tomurcuk	E.A.	267.14±1.67
		MeOH	214.98±1.52
		Su	43.23±1.43
	Kök	E.A.	264.52±55.93
		MeOH	176.72±1.44
		Su	361.94±4.99

*Üç paralel analizin ortalaması $\pm$ Standart sapma. ** ACAE: Acarbose eşdeğeri; M: metanol; E.A.: etil asetat; na: aktivite yok.



Şekil 4.12. *Johrenia aromatica* ve *A. azurea* var. *kurdica* türlerinin farklı kısımlarından farklı çözücülerle hazırlanan ekstraktların α -amilaz inhibisyon aktiviteleri.

Anchusa officinalis türünün toprak üstü kısımlarından kısımlarının ekstraktları gibi Boraginaceae familyası üzerinde yapılan birçok yeni çalışma, α -amilaz inhibisyonu IC_{50} değerlerinin $954.16 \pm 7.46 \mu\text{g/mL}$ olduğunu göstermiştir (Paun vd., 2020).

Anchusa azurea özlerinin yenilebilir çiçeği IC₅₀'yi 66.9 ± 3.9 µg/mL olarak göstermiştir (Loizzo vd., 2015). *Chaerophyllum macrospermum*, *Ferula orientalis*, *Ferula strictula*, *Ferulago setifolia*, *Pimpinella anthriscoides*, *Prangos ferulacea* ve *Prangos peucedanifolia*'nın toprak üstü kısımlarının a-amilaz inhibisyonu sırasıyla 0.83, 0.89, 0.78, 0.81, 0.89, 0.77 ve 0.83 mmol ACAE/g olarak tespit edilmiştir (Zengin vd, 2020).

Kandaki şeker seviyeleri α-amilaz inhibisyon aktivitesi ile azaltılır. Antioksidanlar ve a-amilaz, tip 2 diyabetin tedavisinde tercih edilen bileşiklerdir (Hoang Anh vd, 2020).

Bu sonuçlar, *A. azurea* var. *kurdica* ve *Johrenia aromatica* türleri üzerinde en yüksek a-amilaz inhibisyon aktivitesi oranlarını ortaya çıkardı. Burada şimdiye kadar bu alanda herhangi bir bilimsel araştırma yapılmadığından bu iki endemik ve geleneksel bitkinin farmasötik uygulamalarda kullanılabileceği veya tonikleştirme testlerinden sonra nutrasötiklerde faydalı olabileceği söylenebilir.

4.2.5 Alfa-glukosidaz inhibisyonu

Johrenia aromatica köklerinden elde edilen ekstraktların (0-612.04 mg ACAE/g) a-glukosidaz inhibisyonu, toprak üstü kısımlarından elde edilen ekstraktından (0-543.17 mg ACAE/g) daha yüksek inhibisyon aktivitesine sahip olduğu gözlemlenmiştir.

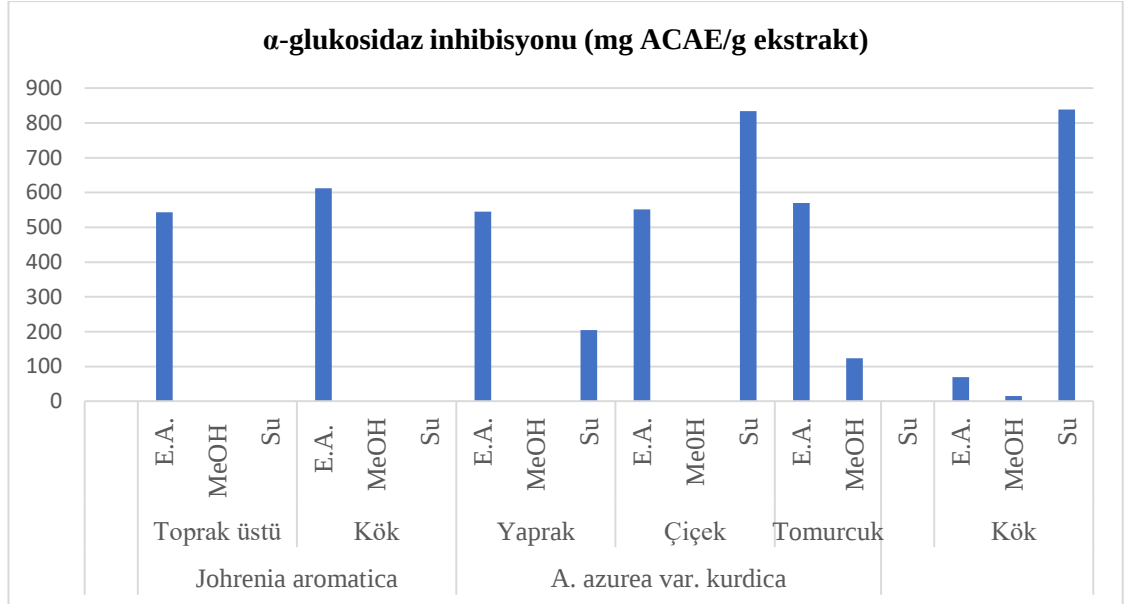
Öte yandan *A. azurea* var. *kurdica* kök ekstraktları (69.33-838.93 mg ACAE/g), çiçek (0-833.83 mg ACAE/g ekstrakt), tomurcuk (0-569.81 mg ACAE/g ekstrakt) ve yaprak ekstraktlarına (0-545.39 mg ACAE/g)

kıyasla en yüksek oranı göstermiştir. Sulu ekstraktların, etil asetat ve metanol çözücülerinden daha yüksek aktivite sergilediği gözlemlenmiştir (Çizelge 4.13, Şekil 4.13).

Çizelge 4.13. *Johrenia aromatica* ve *A. azurea* var. *kurdica* türlerinin farklı kısımlarından farklı çözücülerle hazırlanan ekstraktların α -glukosidaz inhibisyon aktiviteleri.

Bitki adı	Bitki parçası	Çözücü Ekstrakt	α -glukosidaz inhibisyonu (mg ACAE/g ekstrakt)
<i>Johrenia aromatica</i>	Toprak üstü	E.A.	543.17 $\pm$ 7.64
		MeOH	na
		Su	na
	Kök	E.A.	612.04 $\pm$ 21.49
		MeOH	na
		Su	na
<i>A. azurea</i> var. <i>kurdica</i>	Yaprak	E.A.	545.39 $\pm$ 6.07
		MeOH	na
		Su	204.59 $\pm$ 11.69
	Çiçek	E.A.	551.60 $\pm$ 5.27
		MeOH	na
		Su	833.83 $\pm$ 6.34
	Tomurcuk	E.A.	569.81 $\pm$ 8.81
		MeOH	123.66 $\pm$ 7.49
		Su	na
	Kök	E.A.	69.33 $\pm$ 4.52
		MeOH	14.83 $\pm$ 0.96
		Su	838.93 $\pm$ 15.69

*Üç paralel analizin ortalaması $\pm$ Standart sapma. ** ACAE: Acarbose eşdeğeri; M: metanol; E.A.: etil asetat; na: aktivite yok.



Şekil 4.13. *Johrenia aromatica* ve *A. azurea* var. *kurdica* türlerinin farklı kısımlarından farklı çözücülerle hazırlanan ekstraktların α -glukosidaz inhibisyon aktiviteleri.

α -glukozidaz inhibisyon aktivitesi, *Anchusa officinalis* toprak üstü kısmı (IC₅₀ değeri 151.76 μ g/mL) gibi Boraginaceae familyası özütleri üzerindeki aktiviteyi göstermiştir (Paun vd., 2020). *Anchusa azurea* α -glukozidaz IC₅₀'nin yenilebilir çiçek özütleri 89.5 μ g/mL idi (Loizzo vd., 2015).

Sonuçlarımıza göre, *A. azurea* var. *kurdica* ve *Johrenia aromatica*'nın en yüksek aktivite inhibisyon oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir. Öte yandan, antioksidanlar plazma glikoz seviyesini düşürebildikleri için anti-diyabetik aktivitede rol oynarlar (Suresh vd., 2021). Ayrıca, flavonoidler diyabet hastalığını önleme yeteneğine sahiptir (Al-Ishaq vd., 2019); ve klorojenik asit antidiyabetik aktiviteye sahiptir (Santana-Gálvez vd., 2017). Tüm bu biyoaktif kimyasallar, α -glukozidaz inhibisyonu ve flavonoidler diyabetik hastalığı önleyebilir. Burada, en yüksek α -glukozidaz oranı, flavonoidler, epikateşin, klorojenik asit ve bazı antioksidanlar birlikte anti-diyabetik ilaçlar gibi aktiviteye sahiptirler. Bu bitkiler geleneksel bitkiler olarak kabul edilebilirler veya en yüksek α -glukozidaz inhibitörleri oranlarından dolayı nutrasötik olarak faydalı olabileceği düşünülebilir.

4.3 Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi-Diyot Dizisi Tespiti (HPLC-DAD)

Her bir örnek ekstrakt için 16 fenolik (3-Hidroksi Benzoik Asit, 4-Hidroksi Benzoik Asit, Benzoik Asit, Kateşin Hidrat, Klorojenik Asit, Kafeik Asit, Epikateşin, Gallik Asit, Hesperidin, P-Kumarik Asit, Kuersetin, Rosmarinik Asit, Sinapik Asit, Siringik Asit, t-Kinnamik Asit ve t-Ferulik Asit) standardın kullanıldığı HPLC analizleri yapılmıştır. Genel olarak, HPLC sonuçları *Johrenia aromatica* ve *A. azurea* var. *kurdica*'daki tüm bu biyoaktif bileşikler farklı oranlarda göstermektedir.

HPLC analizlerine göre, *Johrenia aromatica* toprak üstü kısımlarının etil asetat ekstraktları 16 fenolik bileşikten 11'ini, metanol ekstraktları 16 fenolik bileşikten 9'unu ve su ekstraktları 16 fenolik bileşikten 11'ini tespit edilmiştir. Kök kısımlarının etil asetat ve metanol ekstraktları 16 fenolik bileşikten 10'u ve su ekstraktları 16 fenolik bileşikten 13'ü tespit edilmiştir. Sonuçlar Çizelge 4.14'te verilmiştir.

Verilen *Johrenia aromatica* toprak üstü kısımlarının metanol ekstraktında (109.475 ppm) klorojenik asit oranının yüksek olduğu, bunu kök metanol ekstraktlarında Quercetin (63.443 ppm) ve toprak üstü kısmının etil asetat ekstraktında Rosmarinik

Asit (12.569 ppm) takip ettiği gösterilmiştir. Metanol, etil asetat ve su ile karşılaştırıldığında en iyi çözücü ekstresi olmuştur.

A. azurea var. *kurdica* sonuçları tomurcuk su ekstraktlarında 16 bileşikten 15'ini, tomurcuk metanol ve etil asetat ekstraktlarında ise 16 bileşikten 13'ünü tespit edilmiştir. Su özütlü yapraklar bu 16 bileşiğin 13'ünü, metanol ve etil asetat özütlü yapraklar ise bu 16 bileşiğin 11'ini göstermiştir. Su özütlü çiçeklerde 16 bileşikten 14'ü, etil asetat özütlü çiçeklerde 16 bileşikten 10'u ve metanol özütlü çiçeklerde 16 bileşikten 9'u bulunmuştur. Ayrıca, kök etil asetat ekstraktları 16 bileşikten 8'ini, metanol ve su ekstraktları ise 16 bileşikten 9'unu göstermiştir (Çizelge 4.15). Çiçek kısmının metanol ekstraksiyonu rosmarinik Asit (RA) (432.821 ppm), kök metanol ekstraktlarında Kafeik asit (33.057 ppm), çiçek metanol ekstraktında Klorojenik asit (24.818 ppm), yaprak etil asetat ekstraktında epikateşin (23.510 ppm), tomurcuk metanol özütündü hesperidin (19.519 ppm), yaprak kısmının su özütünde 4- Hidroksi benzoik asit (17.493 ppm), tomurcuk kısmının metanol özütünde 3- Hidroksi benzoik asit (11.072 ppm) incelenen en bol bileşenler olarak tespit edilmiştir. Genel olarak metanol, etil asetat ve su ile karşılaştırıldığında en iyi çözücü olmuştur. Rosmarinik asit bileşiği için en iyi çözücü ekstrakt metanol olmuştur. *A. azurea* var. *kurdica* çiçek (432.821 ppm), tomurcuk (398.86 ppm), yaprak (275.755 ppm) ve kök ekstraktları (4.224 ppm) diğer 15 fenolik bileşiğe kıyasla en yüksek oranlara sahiptirler. *Johrenia aromatica* toprak üstü kısmı metanol ekstraktlarında bulunan ikinci ve üçüncü en yüksek fenolik bileşikler, kök metanol ekstraktlarındaki Klorojenik asit (109.475 ppm) ve Kuersetin (63.443 ppm) olmuştur. Daha sonra *A. azurea* var. *kurdica* kök metanol ekstraktlarındaki Kafeik asit (33.057 ppm) gösterilmiştir.

Çizelge 4.14. *Johrenia aromatica*'nın toprak üstü ve toprak altı kısımlarının HLPC kimyasal bileşim analizleri.

No.	Fenolik Bileşikler*	Korelasyon (r2)	λ (nm)	RT (min.)	J.T.EA. (ppm)	J.T.M. (ppm)	J.T.S. (ppm)	J.K.EA. (ppm)	J.K.M. (ppm)	J.K.S. (ppm)
1	3-Hidroksi Benzoik Asit	0,99928	287	22.545	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	1.136	N.D.
2	4- Hidroksi Benzoik Asit	0,99994	278	17.647	N.D.	N.D.	0.847	N.D.	N.D.	0.638
3	Benzoik Asit	0,99986	278	47.629	1.727	N.D.	0.446	3.65	0.136	3.191
4	Kateşin Hidrat	0,99906	278	11.499	N.D.	N.D.	2.099	N.D.	N.D.	N.D.
5	Klorojenik Asit	0,99970	330	16.239	1.451	109.475	9.485	1.122	N.D.	1.139
6	Kafeik Asit	0,99892	330	21.476	1.075	8.309	5.561	6.001	6.397	0.934
7	Epikateşin	0,99879	278	20.169	5.187	N.D.	2.678	8.517	4.893	5.256
8	Gallik Asit	0,99966	278	5.912	0.288	N.D.	0.208	N.D.	N.D.	0.954
9	Hesperidin	0,99705	287	65.989	N.D.	11.445	4.306	N.D.	5.844	3.783
10	P-Kumarik Asit	0,99982	330	33.597	0.803	1.749	1.239	0.684	N.D.	0.356
11	Kuersetin	0,99962	254	76.313	12.569	4.972	7.723	5.188	10.441	4.741
12	Rosmarinik Asit	0,99907	330	70.655	1.843	2.487	2.934	1.807	63.443	1.791
13	Sinnapik Asit	0,99925	330	37.264	0.243	0.368	0.203	2.378	0.271	0.419
14	Siringik Asit	0,99839	278	22.628	N.D.	N.D.	1.042	N.D.	N.D.	N.D.
15	t-Sinamik Asit	0,99998	278	75.207	3.372	5.806	3.123	0.592	0.767	0.929
16	t-Ferulik Asit	0,99993	330	37.202	0.159	0.11	N.D.	1.615	0.371	0.149

* **1, 5, 10, 20, 50, 70, 100 ppm** konsantrasyonlarında saf standart çözeltileri okutularak kalibrasyon eğrisi hazırlanmıştır. **RT=Retention Time (Alıkonma zamanı), **N.D.**=Not Detected,

***ppm=mg/kg-mg/L. **NOT:** Sonuçlar testi yapılan ve raporda tanımlanan numunelere aittir.

*****Johrenia aromatica* Toprak üstü Etıl Asetat Ekstraksiyon (**J.T.E.A.**), *Johrenia aromatica* Toprak üstü Metanol Ekstraksiyon (**J.T.M.**), *Johrenia aromatica* Toprak üstü Su Ekstraksiyon (**J.T.S.**), *Johrenia aromatica* kök Etıl Asetat Ekstraksiyon (**J.K.E.A.**), *Johrenia aromatica* kök Metanol Ekstraksiyon (**J.K.M.**), *Johrenia aromatica* kök Su Ekstraksiyon (**J.K.S.**).

Çizelge 4.15. *A. azurea* var. *kurdica*'nın toprak üstü ve kök kısımlarının HLPC kimyasal bileşim analizleri.

No	Fenolik Bileşikler*	Korelasyon (r2)	λ (nm)	RT (min.)	A.Y.EA. (ppm)	A.Y.M. (ppm)	A.Y.S. (ppm)	A.K.EA. (ppm)	A.K.M. (ppm)	A.K.S. (ppm)	A.Ç.EA. (ppm)	A. Ç.M. (ppm)	A.Ç.S. (ppm)	A.T.EA. (ppm)	A.T.M. (ppm)	A.T.S. (ppm)
1	3-Hidroksi Benzoik Asit	0,99928	287	22.545	1.259	N.D.	1.507	N.D.	1.33	N.D.	N.D.	N.D.	1.834	1.929	11.072	3.278
2	4- Hidroksi Benzoik Asit	0,99994	278	17.647	N.D.	N.D.	17.493	N.D.	N.D.	0.489	N.D.	N.D.	1.185	6.062	8.673	8.669
3	Benzoik Asit	0,99986	278	47.629	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.233	0.815	1.862	2.401
4	Kateşin Hidrat	0,99906	278	11.499	N.D.	4.397	3.956	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	3.891	N.D.	N.D.	N.D.	3.229
5	Klorojenik Asit	0,99970	330	16.239	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	24.785	N.D.	1.243	24.818	10.849	1.184	9.872	0.885
6	Kafeik Asit	0,99892	330	21.476	2.075	7.838	1.784	2.180	33.057	0.982	2.788	5.084	2.746	2.933	8.131	3.863
7	Epikateşin	0,99879	278	20.169	23.510	8.492	2.547	3.009	N.D.	2.705	3.583	2.628	3.606	9.625	7.648	7.003
8	Gallik Asit	0,99966	278	5.912	1.725	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.671	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
9	Hesperidin	0,99705	287	65.989	3.763	7.650	3.514	3.740	N.D.	N.D.	6.258	8.249	14.101	4.335	19.519	3.773
10	P-Kumarik Asit	0,99982	330	33.597	0.444	0.470	0.533	N.D.	1.237	0.422	0.507	N.D.	0.971	0.986	1.697	1.848
11	Kuersetin	0,99962	254	76.313	5.210	8.410	5.005	5.922	9.017	6.271	5.298	N.D.	4.855	4.477	N.D.	4.612
12	Rosmarinik Asit	0,99907	330	70.655	16.540	275.755	1.852	3.367	4.224	1.723	26.360	432.821	2.715	13.886	398.86	2.343
13	Sinnapik Asit	0,99925	330	37.264	1.495	1.934	0.499	0.181	2.687	N.D.	0.259	0.241	0.697	0.837	1.697	1.782
14	Siringik Asit	0,99839	278	22.628	N.D.	1.116	1.012	0.945	N.D.	0.929	N.D.	N.D.	0.948	N.D.	2.31	1.079
15	t-Sinnamik Asit	0,99998	278	75.207	0.953	3.425	0.312	0.460	0.914	0.301	0.386	0.403	0.375	1.435	1.275	0.585
16	t-Ferulik Asit	0,99993	330	37.202	0.954	1.283	0.208	N.D.	1.846	N.D.	0.349	0.149	0.356	0.461	1.105	1.169

* **1, 5, 10, 20, 50, 70, 100 ppm** konsantrasyonlarında saf standart çözeltileri okutulularak kalibrasyon eğrisi hazırlanmıştır. ****RT**=Retention Time (Alıkonma zamanı), **N.D.**=Not Detected

***ppm=mg/kg-mg/L. **NOT:** Sonuçlar testi yapılan ve raporda tanımlanan numunelere aittir.

*****Anchusa azurea* yaprak Etil Asetat Ekstraksiyon (**A.Y.E.A.**), *Anchusa azurea* yaprak Metanol Ekstraksiyon (**A.Y.M.**), *Anchusa azurea* yaprak Su Ekstraksiyon (**A.Y.S.**), *Anchusa azurea* kök Etil Asetat Ekstraksiyon (**A.K.E.A.**), *Anchusa azurea* kök Metanol Ekstraksiyon (**A.K.M.**), *Anchusa azurea* kök Su Ekstraksiyon (**A.K.S.**), *Anchusa azurea* çiçek Etil Asetat Ekstraksiyon (**A.Ç.E.A.**), *Anchusa azurea* çiçek Metanol Ekstraksiyon (**A.Ç.M.**), *Anchusa azurea* çiçek Su Ekstraksiyon (**A.Ç.S.**), *Anchusa azurea* Tomurcuk Etil Asetat Ekstraksiyon (**A.T.E.A.**), *Anchusa azurea* Tomurcuk Metanol Ekstraksiyon (**A.T.M.**), *Anchusa azurea* Tomurcuk Su Ekstraksiyon (**A.T.S.**).

Rosmarinik asit, kafeik asit ve 3,4-dihidroksifenil laktik asit esterinden oluşan, Boraginaceae ve Apiaceae familyası bitkilerinde yaygın olarak bulunan birçok bitki ve tıbbi bitkide bulunan fenolik bir bileşiktir (Hossan vd., 2014; Petersen ve Simmonds, 2003). Kısaca, bileşik antioksidan aktivite, anti-enflamatuar, antibakteriyel, antiviral, hepatoprotektif, kardiyoprotektif, nöroprotektif, antikanser, antihiperglisemik, büzücü, analjezik, antihiperglisemik antiülser aktiviteleri ve immünomodülatör gibi önemli farmakolojik aktivitelere sahiptir (Nadeem vd, 2019; Bekut vd., 2018; Nunes vd., 2017; Amoah vd., 2016; Hossan vd., 2014; Petersen, 2013; Kuruuzum-Uz. vd., 2012; Furtado vd., 2008; Petersen ve Simmonds, 2003).

Rosmarinik Asit ve kafeik asit, anti-enflamatuar, yara iyileşmesi ve anti-karsinogenez gibi farmasötik aktivitelerde ve Epikateşin gibi antihiperglisemik aktivitede yer almaktadır (Bernatova, 2018). *Anchusa azurea* Miller var. *azurea* (Boraginaceae) toprak üstü kısımları ve kökleri anti-enflamatuar ve antiülser aktiviteler göstermiş ve başlıca rosmarinik asit içermiştir (Kuruuzum-Uz vd., 2012). Boraginaceae familyasından *Rindera graeca* türü fenolik asitleri, yani rosmarinik asidi (30 mg/g DW) göstermiştir (Sykłowska-Baranek ve ark., 2023). *Echium amoenum* fenolik içeriği HPLC yöntemi ile belirlenmiştir (Asghari vd., 2019).

Ailede yer alan fenolik asitler: Apiaceae de araştırılmıştır (Pandey vd., 2012). Quercetin, *Coriandrum sativum* (25.08), *Apium graveolens* (6.66) ve *Petroselinum crispum*'da (19.89) (mg/100 g DW) bulunmuştur (Derouich vd., 2020). Apiaceae familyasında genel olarak Klorojenik asit ve Kuersetin tespit edilmiştir. *A. azurea* var. *kurdica* çiçekleri metanol ekstraksiyonları HPLC sonuçları, diğer kısımlara ve diğer Boraginaceae türlerine kıyasla en yüksek rosmarinik Asit oranını (432.821 ppm) ortaya çıkarmıştır. Bu bitki geleneksel olarak yara iyileşmesi ve iltihaplar için bir ilaç olarak kullanılmaktadır. Belki de bilimsel olarak bu bitkideki yüksek Rosmarinic asit oranlarına geri dönülmektedir. Öte yandan, *A. azurea* var. *kurdica* kardiyovasküler hastalık ve diyabete karşı yeteneğe sahiptir, çünkü bu bitki flavonoidler ve epikateşin gibi birçok biyolojik bileşiğe, kardiyovasküler hastalık ve diyabete karşı α -amilaz inhibitör enzimleri ile α -glukozidaz inhibitörlerine sahip olduğu düşünülmektedir. Quercetin, sağlık takviyesi olarak yaygın şekilde kullanılan biyoaktif bir flavonoiddir (Gohari vd., 2014); klorojenik asit ise anti-oksidan, anti-inflamatuar, antilipidemik, antidiyabetik ve antihipertansif gibi biyoaktiviteye sahiptir (Santana-Gálvez vd., 2017). α -glukozidaz inhibitörü ve α -amilaz içeren bu

iki fenolik bileşik *Johrenia aromatica*'da yüksek bir oran göstermiştir. Bu sonuçlara göre değerlendirildiğinde çalışma materyali olarak kullanılan bu bitkiler nutrasötik olarak değerlendirilebilir veya farmasötik uygulama alanlarında kullanılabilme potansiyeline sahiptirler.



5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu tez, *A. azurea* var. *Kurdica* ve *Johrenia aromatica*'nın biyoaktif bileşiklerinin bilimsel olarak ilk kez incelenmesini içermektedir. Bu çalışma, bu bitkilerin halk tıbbında kullanımından yola çıkılarak antioksidan ve enzim inhibisyon aktivitelerinin değerlendirilmesi ile literatüre kazandırılması ve bilimsel olarak anlamlandırılmasını hedeflemektedir.

Bu bitkilerin her ikisi de ilaç endüstrisinde, nutrasötik uygulama veya gıda kaynağı olarak kullanım için önemli bir biyoaktif bileşik potansiyeline sahiptir. *A. azurea* var. *Kurdica* (Boraginaceae) ve *Johrenia aromatica* (Apiaceae) çok önemli bahar mevsimi bitkileridir ve geleneksel olarak kullanılmaktadırlar. Bu bitkilerin her ikisi de endemiktir ve *A. azurea* var. *Kurdica* antihiperglisemik, yara iyileştirici, antitoksik, anti-inflamatuvar olarak değerlendirilmiştir. Bunun yanında *Johrenia aromatica* ise böbrek bozuklukları, idrar söktürücü, sindirim vb. için bir ilaç olarak kullanılmıştır.

Bu tez çalışmasında, *A. azurea* var. *Kurdica* (Boraginaceae) ve *Johrenia aromatica* (Apiaceae) türlerinin antioksidan aktiviteleri, enzim inhibisyon özellikleri ve fenolik bileşikleri araştırılmıştır. Özellikle, (*A. azurea* var. *Kurdica* ve *Johrenia aromatica*) antioksidan özellikleri, sırasıyla radikal süpürme aktivitesi, indirgeme gücü aktivitesi ve toplam antioksidan kapasitesini, ardından metal şelatlama deneylerini, toplam fenolik ve toplam flavonoid içeriklerini iyi bir oranda göstermiştir. Ayrıca, bu bitkilerde enzim inhibisyon aktivitesi araştırılmış ve α -glukozidaz ve α -amilaz inhibisyon aktivitesi, tirozinaz inhibisyon aktivitesi ile birlikte en yüksek oranlarda bulunmuştur. Genel olarak, *A. azurea* var. *Kurdica*, *Johrenia aromatica*'ya kıyasla en iyi sonuçları vermiştir.

Bu bitkilerin her ikisi de Boraginaceae ve Apiaceae familyasındaki diğer bitkilere kıyasla çok iyi oranlarda enzim inhibitör aktivitesi göstermiştir. Genel olarak, *A. azurea* var. *Kurdica* rosmarinic asit, klorojenik asit, kafeik asit, epikateşin, hesperidin ve *Johrenia aromatica* klorojenik asit, kuersetin, rosmarinic asit ve farklı oranlarda birçok farklı fenolik bileşik bakımından en zengin kaynaklar olduklarını göstermişlerdir. Tüm bu biyoaktif bileşikler diabetes mellitusa karşı bir özelliğe sahiptir.

Rosmarinik asit ve kafeik asit anti-enflamasyon gibi aktivitelere sahiptir. Kısaca, bu biyoaktif bileşikler kan glikoz oranını azaltarak, antienflamasyon aktivitesi, akciğer hasarı üzerindeki etkisi veya anti-astmatik özellikleri ile nefes almayı kolaylaştırmaya yardımcı olabilir.

Öte yandan, *Johrenia aromatica* doğal bir bahar mevsimi sebzesi olarak idrar söktürücü hastalık için kullanılmıştır. Bu bitkinin sonuçları, klorojenik asit, kuersetin ve rosmarinik asit ile yüksek oranda α -glukozidaz ve α -amilaz inhibisyon aktivitesi göstermiştir. Tüm bu bileşiklerin anti-diyabet, kan şekeri veya kan basıncını düşürme gibi özellikleri bulunmaktadır. Bu bakımdan, bu hastalıkları önlemek için kimyasal ilaçlar yerine doğal ürünler kullanmak ve yan etkilerden kaçınmak mümkün olacaktır.

KAYNAKLAR

- Admassu, S. ve Kebede, M., 2019. Application of antioxidants in food processing industry: Options to improve the extraction yields and market value of natural products, *Advanced Food Technologies, Nutritional Sciences*, 5, 38-49.
- Adugna, S., Mekonnen Alemu, L. A., Kelemu, T., Tekola, H., Kibret, B. ve Genet, S., 2004. *Medical Biochemistry*, (USAID Ethiopia).
- Aguilar, T. A. F., Navarro, B. C. H. ve Pérez, J. A. M., 2016. Endogenous antioxidants: a review of their role in oxidative stress. A master regulator of oxidative stress-the transcription factor nrf2, 3-20.
- Ahmad, S. A. ve Askari, A. A., 2015. Ethnobotany of the Hawraman region of Kurdistan Iraq, *Harvard Papers in Botany*, 20, 1, 85–89.
- Akan, H., Korkut, M. M. ve Balos, M. M., 2008. An ethnobotanical study around Arat Mountain and its surroundings (Birecik, Sanlıurfa), *Firat University Journal of Science and Engineering*, 20, 67-81.
- Akgul, A., Akgul, A., Senol, S. G., Yildirim, H., Secmen, O. ve Dogan, Y., 2018. An ethnobotanical study in Midyat (Turkey), a city on the silk road where cultures meet, *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 14, 1, 1-18.
- Aktumsek, A., Zengin, G., Guler, G. O., Cakmak, Y. S. ve Duran, A., 2013. Antioxidant potentials and anticholinesterase activities of methanolic and aqueous extracts of three endemic *Centaurea L.* species, *Food and Chemical Toxicology*, 55, 290-296.
- Al Mamari, H. H., 2021. *Phenolic Compounds: Chemistry, Synthesis, Diversity, Non-Conventional Industrial, Pharmaceutical and Therapeutic Applications*, 73-94.
- Al-Douri, N. A., 2000. A Survey of medicinal plants and their traditional uses in Iraq, *Pharmaceutical Biology*, 38,1, 74–79.
- Ali, U., Naveed, S., Qaisrani, S. N., Mahmud, A., Hayat, Z., Abdullah, M., Kikusato, M. ve Toyomizu, M., 2022. Characteristics of essential oils of apiaceae family: Their chemical compositions, in vitro properties and effects on broiler production, *The Journal of Poultry Science*, 59, 1, 16-37.
- Al-Ishaq, R. K., Abotaleb, M., Kubatka, P., Kajo, K. ve Büsselberg, D., 2019. Flavonoids and their anti-diabetic effects: Cellular mechanisms and effects to improve blood sugar levels, *Biomolecules*, 9, 9, 430.
- Aliyu, A. B., Achika, J. I., Adewuyi, J. A., Gangas, P., Ibrahim, H. ve Oyewale, A. O., 2019. Antioxidants from Nigerian Medicinal Plants: What Are the Evidence?, In *Lipid Peroxidation, Research* (p. 43). Intech Open.

- Al-Rawi, A., 1964. Wild plants of Iraq with their distribution. Technical Bulletin 14, Directorate General of Agricultural Research and Project, Ministry of Agriculture, Government Press, Baghdad.
- Amiri, M. S. ve Joharchi, M. R., 2016. Ethnobotanical knowledge of Apiaceae family in Iran: A review, *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 6, 6, 621.
- Amoah, S. K., Sandjo, L. P., Kratz, J. M. ve Biavatti, M. W., 2016. Rosmarinic acid–pharmaceutical and clinical aspects, *Planta Medica*, 82, 5, 388-406.
- Anand, P., Singh, B. ve Singh, N., 2012. A review on coumarins as acetylcholinesterase inhibitors for Alzheimer’s disease, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 20, 3, 1175-1180.
- Apak, R., Güçlü, K., Özyürek, M., Esin Karademir, S. ve Erçağ, E., 2006. The cupric ion reducing antioxidant capacity and polyphenolic content of some herbal teas, *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 57, 5-6, 292-304.
- Arroussi, J., Ouerfelli, M., Smaoui, A., Ahmed, H. B., Kaâb, S. B. ve Kaâb, L. B. B., 2022. Antioxidant activity of seven plant extracts collected from Tunisia and their allelopathic potential on *Lactuca sativa* L. and *Phalaris minor* L., *South African Journal of Botany*, 148, 135-143.
- Asghari, B., Mafakheri, S., Zarrabi, M. M., Erdem, S. A., Orhan, I. E. ve Bahadori, M. B., 2019. Therapeutic target enzymes inhibitory potential, antioxidant activity, and rosmarinic acid content of *Echium amoenum*, *South African Journal of Botany*, 120, 191-197.
- Atalay, M. ve Laaksonen, D. E., 2002. Diabetes, oxidative stress and physical exercise, *Journal of Sports Science & Medicine*, 1, 1, 1.
- Atasoy, N. ve Yücel, U. M., 2021. Antioxidants from Plant Sources and Free Radicals, *Reactive Oxygen Species*
- Bachan Upadhyay, L. S. ve Verma, N., 2013. Enzyme inhibition based biosensors: A review, *Analytical Letters*, 46, 2, 225-241.
- Bagheri, S. M., Allahtavakoli, M. ve Moradi, A., 2023. Acetylcholinesterase inhibitory activity of *Ferula* plants and their potential for treatment of Alzheimer’s disease, *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, (0).
- Balaji, R., Duraisamy, R. ve Kumar, M. P., 2019. Complications of diabetes mellitus: A review, *Drug Invention Today*, 12, 1.
- Bekut, M., Brkić, S., Kladar, N., Dragović, G., Gavarić, N. ve Božin, B., 2018. Potential of selected Lamiaceae plants in anti (retro) viral therapy, *Pharmacological Research*, 133, 301-314.

- Bernatova, I., 2018. Biological activities of (–)-epicatechin and (–)-epicatechin-containing foods: Focus on cardiovascular and neuropsychological health, *Biotechnology Advances*, 36, 3, 666-681.
- Bhatia, S. ve Bhatia, S., 2018. Introduction to enzymes and their applications, *Introduction to Pharmaceutical Biotechnology*, 2, 1-29.
- Bredesen, D. E., Rao, R. V. ve Mehlen, P., 2006. Cell death in the nervous system, *Nature*, 443, 7113, 796-802.
- Caponio F, Alloggio V. ve Gomes T., 1999. Phenolic compounds of virgin olive oil: Influence of paste preparation techniques, *Food Chemistry*, 64, 203-209.
- Chakravarty, H. L., 1976. Plant wealth of Iraq, Ministry of Agriculture and Agrarian Reform, Iraq.
- Chowdhary, V., Alooparampil, S., Pandya, R. V. ve Tank, J. G., 2021. Physiological function of phenolic compounds in plant defense system. *Phenolic Compounds—Chemistry, Synthesis, Diversity, Non-Conventional Industrial, Pharmaceutical and Therapeutic Applications*.
- Clarkson, P. M., 1995. Antioxidants and physical performance, *Critical Reviews in Food Science & Nutrition*, 35, 1-2, 131-141.
- Colom-Cadena, M., Spires-Jones, T., Zetterberg, H., Blennow, K., Caggiano, A., DeKosky, S. T., Howard Fillit, H., John E. Harrison, J. E., Schneider, L. S., Scheltens, P., Haan, W. D., Grundman, M., Dyck, C. H. V., Lzzo, N. J., Catalano, S. M. ve The Synaptic Health Endpoints Working Group., 2020. The clinical promise of biomarkers of synapse damage or loss in Alzheimer's disease, *Alzheimer's Research & Therapy*, 12, 1-12.
- Colovic, M. B., Krstic, D. Z., Lazarevic-Pasti, T. D., Bondzic, A. M. ve Vasic, V. M., 2013. Acetylcholinesterase inhibitors: pharmacology and toxicology, *Current Neuropharmacology*, 11, 3, 315-335.
- Copeland, R. A., 2023. *Enzymes: a practical introduction to structure, mechanism, and data analysis*, John Wiley & Sons, Wiley-VCH, Inc. ISBNs: 0-471-35929-7 (Hardback); 0-471-22063-9 (Electronic).
- Coruh, N. U. R. S. E. N., Celep, A. S. ve Özgökçe, F., 2007. Antioxidant properties of *Prangos ferulacea* (L.) Lindl., *Chaerophyllum macropodium* Boiss. and *Heracleum persicum* Desf. from Apiaceae family used as food in Eastern Anatolia and their inhibitory effects on glutathione-S-transferase, *Food Chemistry*, 100, 3, 1237-1242.
- Cuesta, S. M., Rahman, S. A., Furnham, N. ve Thornton, J. M., 2015. The classification and evolution of enzyme function, *Biophysical Journal*, 109, 6, 1082-1086.

- Daglia, M., 2012. Polyphenols as antimicrobial agents. *Current opinion in biotechnology*, 23, 2, 174-181.
- Dalar, A., Mukemre, M., Unal, M. ve Ozgokce, F., 2018. Traditional medicinal plants of Ağrı province, Turkey, *Journal of Ethnopharmacology*, 226, 56-72.
- De Beer, D., Joubert, E., Gelderblom, W. C. A. ve Manley, M., 2002. Phenolic compounds: A review of their possible role as in vivo antioxidants of wine, *South African Journal for Enology and Viticulture*, 23, 2, 48-61.
- Demir, İ., 2020. An Ethnobotanical study of medicinal plants used in Hizan District (Bitlis-Turkey), *Yuzuncu Yıl University Journal of Agricultural Sciences*, 30, 4, 732-741.
- Derouich, M., Bouhlali, E. D. T., Bammou, M., Hmidani, A., Sellam, K. ve Alem, C., 2020. Bioactive compounds and antioxidant, antiperoxidative, and antihemolytic properties investigation of three apiaceae species grown in the southeast of Morocco, *Scientifica*, 1-10.
- D'Errico, M., Parlanti, E., Pascucci, B., Filomeni, G., Mastroberardino, P. G. ve Dogliotti, E., 2021. The interplay between mitochondrial functionality and genome integrity in the prevention of human neurologic diseases, *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 710, 108977.
- Dias, M. C., Pinto, D. C. ve Silva, A. M., 2021. Plant flavonoids: Chemical characteristics and biological activity. *Molecules*, 26, 17, 5377.
- Ebhohimen, I. E., Okanlawon, T. S., Osagie, A. O. ve Izevbigie, O. N., 2021. Vitamin E in Human Health and Oxidative Stress Related Diseases. In *Vitamin E in Health and Disease-Interactions, Diseases and Health Aspects*, Intech Open.
- Furtado, M. A., de Almeida, L. C. F., Furtado, R. A., Cunha, W. R. ve Tavares, D. C. 2008. Antimutagenicity of rosmarinic acid in Swiss mice evaluated by the micronucleus assay, *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 657, 2, 150-154.
- Galano, A., 2015. Free radicals induced oxidative stress at a molecular level: The current status, challenges and perspectives of computational chemistry-based protocols, *Journal of the Mexican Chemical Society*, 59, 4, 231-262.
- García-Escudero, V., Martín-Maestro, P., Perry, G. ve Avila, J., 2013. Deconstructing mitochondrial dysfunction in Alzheimer disease, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*.
- George, G., Sridhar, S.N.C. ve Paul, A.T., 2020. Investigation of synergistic potential of green tea polyphenols and orlistat combinations using pancreatic lipase assay-based synergy directed fractionation strategy, *South African Journal of Botany*, 135, 50-57.

- Gharib, A., ve Godarzee, M., 2016. Determination of secondary metabolites and antioxidant activity of some boraginaceae species growing in Iran, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 15, 11, 2459-2465.
- Ghorbel, I., Chaâbane, M., Elwej, A., Ghorbel-Koubaa, F. ve Zeghal, N., 2022. Oxidative Stress and Cardiovascular Diseases: The Role of Mitochondria, In *Stress-Related Disorders*, Intech Open.
- Giada, M. D. L. R., 2013. Food phenolic compounds: main classes, sources and their antioxidant power. *Oxidative stress and chronic degenerative diseases-A role for antioxidants*, 2013, 87-112.
- Gohari, A. R., Saeidnia, S., Naseri, A., Manayi, A., Salimikia, I. ve Monsef Esfahani, H. R., 2014. Isolation and characterization of phytochemicals of *Johrenia paucijuga* (DC.) Bornm., *Research Journal of Pharmacognosy*, 1, 4, 1-5.
- Golde, T. E., DeKosky, S. T. ve Galasko, D., 2018. Alzheimer's disease: the right drug, the right time, *Science* 362, 1250–1251.
- Gorman, A. M., 2008. Neuronal cell death in neurodegenerative diseases: recurring themes around protein handling, *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 12, 6a, 2263-2280.
- Hamaguchi, T., Ono, K., Murase, A. ve Yamada, M., 2009. Phenolic compounds prevent Alzheimer's pathology through different effects on the amyloid- β aggregation pathway, *The American Journal of Pathology*, 175, 6, 2557-2565.
- Hamidian, M., Salehi, A., Naghiha, R., Dehnavi, M. M., Castangia, I. ve Mirfathi, M. N., 2023. The comparative perspective of phytochemistry and biological properties of the Apiaceae family plants, *Scientific Reports*, 13, 1, 12390.
- Hassan, M., Shahzadi, S. ve Kloczkowski, A., 2023. Tyrosinase inhibitors naturally present in plants and synthetic modifications of these natural products as anti-melanogenic agents: a review, *Molecules*, 28, 1, 378.
- Hayta, S., Polat, R. ve Selvi, S., 2014. Traditional uses of medicinal plants in Elâzığ (Turkey), *Journal of Ethnopharmacology*, 154, 3, 613-623.
- Hoang Anh, L., Xuan, T. D., Dieu Thuy, N. T., Quan, N. V. ve Trang, L. T., 2020. Antioxidant and α -amylase Inhibitory Activities and Phytocompounds of *Clausena indica* Fruits, *Medicines*, 7, 3, 10.
- Hossan, M. S., Rahman, S., Bashar, A. B. M. A., Jahan, R., Al-Nahain, A. ve Rahmatullah, M., 2014. Rosmarinic acid: A review of its anticancer action, *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 3, 9, 57-70.
- Hosseini, S. H., Sadeghi, Z., Hosseini, S. V. ve Bussmann, R. W., 2022. Ethnopharmacological study of medicinal plants in Sarvabad, Kurdistan province, Iran, *Journal of Ethnopharmacology*, 288, 114985.

- Jessen,, F., Amariglio, R. E., van Boxtel, M., Breteler, M., Ceccaldi, M., Ch  telat, G., Dubois, B., Dufouil, C., A. Ellis, K., der Flier, K. M., Lidia Glodzik, L., Harten, A. C. V., Leon, M. J., McHugh, P., M. Mielke, M., Luis Molinuevo, J., Mosconi, L., Osorio, R. S., Perrotin, A., Petersen, R. C., Rabin, L. A., Rami, L., Reisberg, B., Rentz, D. M., Sachdev, P. S., Sayette, V. L., Saykin, A. J., Scheltens, P., Shulman, M. B., Slavin, M. J., Sperling, R. A., Stewart, R., Uspenskaya, O., Vellas, B., Visser, P. J. ve Wagner, M., 2014. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease, *Alzheimer's & Dementia*, 10, 6, 844-852.
- Jiang, S., Liu, H. ve Li, C., 2021. Dietary regulation of oxidative stress in chronic metabolic diseases, *Foods*, 10, 8, 1854.
- Jones, D. P., 2006. Redefining oxidative stress, *Antioxidants & Redox Signaling*, 8, 9-10, 1865-1879.
- Jorfi, M., Maaser-Hecker, A. ve Tanzi, R. E., 2023. The neuroimmune axis of Alzheimer's disease, *Genome Medicine*, 15, 1, 1-25.
- Judge, A., ve Dodd, M, S., 2020. Review Article, *Metabolism, Essays in Biochemistry* (2020) EBC20190041.
- Ka  ar, D., Bayraktar, O., Erdem, C., Alamri, A. S. ve Galanakis, C. M., 2022. Antioxidant and antimicrobial activities of plants grown in the Mediterranean region, *JSFA (Journal of the Science of Food and Agriculture) Reports*, 2, 9, 452-461.
- Kaplan, A., 2021. Investigation of in vitro Enzyme Inhibitory Properties and Antioxidant Activity of *Moltkia coerulea* (Willd.) Lehm. (Boraginaceae) Growing in Raman Mountain-Batman, *International Journal of Secondary Metabolite*, 8, 4, 312-320.
- Karakaya, S., Yuca, H., Yılmaz, G., Aydın, B., Tekman, E., Ek  i, G., Bona, M., G  ger, G., Karaday, M., G  l  ahin, Y.,   zt  rk, G., Demirci, B. ve G  venalp, Z., 2023. Phytochemical screening, biological evaluation, anatomical, and morphological investigation of *Ferula tingitana* L. (Apiaceae), *Protoplasma*, 1-21.
- Kasote, D. M., Katyare, S. S., Hegde, M. V. ve Bae, H., 2015. Significance of antioxidant potential of plants and its relevance to therapeutic applications, *International Journal of Biological Sciences*, 11, 8, 982.
- Khan, F., Garg, V. K., Singh, A. K. ve Kumar, T., 2018. Role of free radicals and certain antioxidants in the management of Huntington's disease: A review, *Journal of Analytical & Pharmaceutical Research*, 7, 386-392.
- Khan, T., Ali, M., Khan, A., Nisar, P., Jan, S. A., Afridi, S. ve Shinwari, Z. K., 2019. Anticancer plants: A review of the active phytochemicals, applications in animal models, and regulatory aspects, *Biomolecules* 2020, 10, 1, 47.

- Khomsî, M. E., Imtara, H., Kara, M., Hmamou, A., Assouguem, A., Bourkhiss, B., Tarayrah, M., AlZain, M. N., Alzamel, N. M., Noman, O. ve Hmouni, D., 2022. Antimicrobial and antioxidant properties of total polyphenols of *Anchusa italica* Retz., *Molecules*, 27, 2, 416.
- Kowalczyk, P., Sulejczak, D., Kleczkowska, P., Bukowska-Ośko, I., Kucia, M., Popiel, M., Ewa Wietrak, E., Karol Kramkowski, K., Wrzosek, K. ve Kaczyńska, K., 2021. Mitochondrial oxidative stress—A causative factor and therapeutic target in many diseases, *International Journal of Molecular Sciences*, 22, 24, 13384.
- Kumar, R., Saha, P., Kumar, Y., Sahana, S., Dubey, A. ve Prakash, O., 2020. A Review on Diabetes Mellitus: Type1 & Type2, *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 9, 10, 838-850.
- Kumar, S., Abedin, M. M., Singh, A. K. ve Das, S., 2020. Role of phenolic compounds in plant-defensive mechanisms, *Plant Phenolics in Sustainable Agriculture*, 1, 517-532.
- Kumari, S., Thng, S. T. G., Verma, N. K. ve Gautam, H. K., 2018. Melanogenesis inhibitors, *Acta Dermato-Venereologica*, 98, 10, 924-931.
- Kuruüzüm-Uz, A., Güvenalp, Z., Kazaz, C. ve Akgül ezer, L. Ö., 2013. Phenolic compounds from the roots of *Anchusa azurea* var. *azurea*., *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 10, 2, 177-84.
- Kuruuzum-Uz, A., Suleyman, H., Cadirci, E., Guvenalp, Z. ve Demirezer, L. O., 2012. Investigation on anti-inflammatory and antiulcer activities of *Anchusa azurea* extracts and their major constituent rosmarinic acid, *Zeitschrift für Naturforschung C*, 67, 7-8, 360-366.
- Liu, T.T., Liu, X.T., Chen, Q.X. ve Shi, Y., 2020. Lipase inhibitors for obesity: a review, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 128, 1-9.
- Liu, W., Cui, X., Zhong, Y., Ma, R., Liu, B. ve Xia, Y., 2023. Phenolic metabolites as therapeutic in inflammation and neoplasms: molecular pathways explaining their efficacy, *Pharmacological Research*, 106812.
- Llorent-Martínez, E. J., Ortega-Barrales, P., Zengin, G., Uysal, S., Ceylan, R., Guler, G. O., Mocan, A. ve Aktumsek, A., 2016. *Lathyrus aureus* and *Lathyrus pratensis*: characterization of phytochemical profiles by liquid chromatography-mass spectrometry, and evaluation of their enzyme inhibitory and antioxidant activities, *RSC advances*, 6, 92, 88996-89006.
- Lodh, J., Paul, S., Sun, H., Song, L., Schöfberger, W. ve Roy, S., 2023. Electrochemical organic reactions: A tutorial review, *Frontiers in Chemistry*, 10, 1571.
- Loizzo, M. R., Pugliese, A., Bonesi, M., Tenuta, M. C., Menichini, F., Xiao, J. ve Tundis, R., 2016. Edible flowers: A rich source of phytochemicals with

- antioxidant and hypoglycemic properties, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 64, 12, 2467-2474.
- Lotfy, M., Adeghate, J., Kalasz, H., Singh, J. ve Adeghate, E., 2017. Chronic complications of diabetes mellitus: a mini review, *Current Diabetes Reviews*, 13, 1, 3-10.
- Mahmood, N., 2016. A review of α -amylase inhibitors on weight loss and glycemic control in pathological state such as obesity and diabetes, *Comparative Clinical Pathology*, 25, 1253-1264.
- Maleki, D., Rad, A. H., Khalili, L. ve Alipour, B., 2015. Antioxidants and natural compounds, In *Basic Principles and Clinical Significance of Oxidative Stress*, Intech Open.
- Maritim, A. C., Sanders, A. ve Watkins Iii, J. B., 2003. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review, *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 17, 1, 24-38.
- Marrelli, M., Cristaldi, B., Menichini, F. ve Conforti, F., 2015. Inhibitory effects of wild dietary plants on lipid peroxidation and on the proliferation of human cancer cells, *Food and Chemical Toxicology*, 86, 16-24.
- Matejić, J. S., Džamić, A. M., Ćirić, A. D., Krivošej, Z., Randelović, L. N. ve Marin, P. D., 2013. Antioxidant and antimicrobial activities of extracts of four *Peucedanum* L. species, *Digest Journal of Nanomaterials & Biostructures (DJNB)*, 8, 2.
- Medrano-Macías, J., Flores-Gallegos, A. C., Nava-Reyna, E., Morales, I., Tortella, G., Solís-Gaona, S. ve Benavides-Mendoza, A., 2022. Reactive Oxygen, Nitrogen, and Sulfur Species (RONSS) as a Metabolic Cluster for Signaling and Biostimulation of Plants: An Overview, *Plants*, 11, 3, 3203.
- Meftah, S. ve Gan, J., 2023. Alzheimer's disease as a synaptopathy: Evidence for dysfunction of synapses during disease progression, *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, 15, 1129036.
- Misrani, A., Tabassum, S. ve Yang, L., 2021. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Alzheimer's disease, *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13, 57.
- Mocan, A., Zengin, G., Simirgiotis, M., Schafberg, M., Mollica, A., Vodnar, D. C., Crişan, G. ve Rohn, S., 2017. Functional constituents of wild and cultivated Goji (*L. barbarum* L.) leaves: Phytochemical characterization, biological profile, and computational studies, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 32, 1, 153-168.
- Mourino-Alvarez, L., Sastre-Oliva, T., Corbacho-Alonso, N. ve Barderas, M. G., 2022. Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases. In *Importance of Oxidative Stress and Antioxidant System in Health and Disease*, Intech Open.

- Moussa, Z., Judeh, Z. M. ve Ahmed, S. A., 2019. Nonenzymatic exogenous and endogenous antioxidants, *Free Radical Medicine and Biology*, 1, 11-22.
- Murray, A., Faraoni, M.B., Castro, M.J., Alza, N. ve Cavallaro, V., 2013. Natural AChE inhibitors from plants and their contribution to Alzheimer's disease therapy, *Current Neuropharmacology*, 11, 388–413.
- Nadeem, M., Imran, M., Aslam Gondal, T., Imran, A., Shahbaz, M., Muhammad Amir, R., Sajid, M. W., Qaisrani, T. B., Atif, M., Hussain, G., Salehi, B., Ostrander, E. A., Martorell, M., Sharifi-Rad, J., Cho, W. C. ve Martins, N., 2019. Therapeutic potential of rosmarinic acid: A comprehensive review, *Applied Sciences*, 9, 15, 3139.
- Nair, S. S., Kavrekar, V. ve Mishra, A., 2013. In vitro studies on alpha amylase and alpha glucosidase inhibitory activities of selected plant extracts, *European Journal of Experimental Biology*, 3, 1, 128-132.
- Nasri, H., Shirzad, H., Baradaran, A. ve Rafieian-Kopaei, M., 2015. Antioxidant plants and diabetes mellitus, *Journal of Research in Medical Sciences: the Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 20, 5, 491.
- Newman, D. J. ve Cragg, G. M., 2020. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019, *Journal of Natural Products*, 83, 3, 770-803.
- Nunes, S., Madureira, A. R., Campos, D., Sarmiento, B., Gomes, A. M., Pintado, M. ve Reis, F., 2017. Therapeutic and nutraceutical potential of rosmarinic acid- Cytoprotective properties and pharmacokinetic profile, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57, 9, 1799-1806.
- Obaid, R. J., Mughal, E. U., Naeem, N., Sadiq, A., Alsantali, R. I., Jassas, R. S., Moussa, Z., Saleh A. ve Ahmed, S. A., 2021. Natural and synthetic flavonoid derivatives as new potential tyrosinase inhibitors: a systematic review, *RSC Adv.*, 11, 22159-22198.
- Olempska-Beer, Z. S., Merker, R. I., Ditto, M. D. ve DiNovi, M. J., 2006. Food-processing enzymes from recombinant microorganisms—a review. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 45, 2, 144-158.
- Orhan, I. E., 2013. Nature: a substantial source of auspicious substances with acetylcholinesterase inhibitory action, *Current Neuropharmacology*, 11, 4, 379-387.
- Orhan, I. E. ve Deniz, F. S., 2021. Inhibition of melanogenesis by some well-known polyphenolics: A review, *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 22, 11, 1412-1423.
- Padhi, S., Nayak, A. K. ve Behera, A., 2020. Type II diabetes mellitus: a review on recent drug based therapeutics, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 131, 110708.

- Pae, H. O., Oh, H., Yun, Y. G., Oh, G. S., Jang S. I. ve Hwang K. M., 2002. Imperatorin, a furanocoumarin from *Angelica dahurica* (Umbelliferae), induces cytochrome c dependent apoptosis in human promyelocytic leukaemia, HL-60 cells, *Pharmacol Toxicol*, 91, 40–48.
- Panche, A. N., Diwan, A. D. ve Chandra, S. R., 2016. Flavonoids: an overview, *Journal of Nutritional Science*, 5, e47.
- Pandey, M. M., Vijayakumar, M., Rastogi, S. ve Rawat, A. K., 2012. Phenolic content and antioxidant properties of selected Indian spices of Apiaceae, *Journal of Herbs, Spices & Medicinal Plants*, 18, 3, 246-256.
- Paun, G., Neagu, E., Albu, C., Savin, S. ve Radu, G. L., 2020. In vitro evaluation of antidiabetic and anti-inflammatory activities of polyphenolic-rich extracts from *Anchusa officinalis* and *Melilotus officinalis*, *ACS omega*, 5, 22, 13014-13022.
- Petersen, M., 2013. Rosmarinic acid: new aspects, *Phytochemistry Reviews*, 12, 207-227.
- Petersen, M. ve Simmonds, M. S., 2003. Rosmarinic acid, *Phytochemistry*, 62, 2, 121-125.
- Pham-Huy, L. A., He, H. ve Pham-Huy, C., 2008. Free radicals, antioxidants in disease and health, *International journal of biomedical science: IJBS*, 4, 2, 89.
- Pieroni, A., Ahmed, H. M. ve Zahir, H., 2017. The spring has arrived: traditional wild vegetables gathered by Yarsanis (Ahl-e Haqq) and Sunni Muslims in Western Hawraman, SE Kurdistan (Iraq), *Acta Societatis Botanicorum Poloniae*, 86, 1.
- Pieroni, A., Söukand, R., Amin, H. I. M., Zahir, H. ve Kukk, T., 2018. Celebrating multi-religious co-existence in Central Kurdistan: the bio-culturally diverse traditional gathering of wild vegetables among Yazidis, Assyrians, and Muslim Kurds, *Human Ecology*, 46, 2, 217-227.
- Pieroni, A., Zahir, H., Amin, H. I. M. ve Söukand, R., 2019. Where tulips and crocuses are popular food snacks: Kurdish traditional foraging reveals traces of mobile pastoralism in Southern Iraqi Kurdistan, *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 15, 1, 1-14.
- Pillaiyar, T., Manickam, M. ve Namasivayam, V., 2017. Skin whitening agents: Medicinal chemistry perspective of tyrosinase inhibitors, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 32, 1, 403-425.
- Pimenov, M. G. ve Leonov, M. V. E., 1993. The genera of the Umbelliferae: a nomenclator, Royal Botanic Gardens, Kew.

- Pimenov, M. G., Kljuykov, E. V. ve Ostroumova, T. A., 2007. Critical taxonomic analysis of *Dichoropetalum*, *Johrenia*, *Zeravschania* and related genera of Umbelliferae-Apioideae-Peucedaneae., *Willdenowia*, 37, 2, 465-502.
- Pizzino, G., Irrera, N., Cucinotta, M., Pallio, G., Mannino, F., Arcoraci, V., Squadrito, F., Altavilla, D. ve Bitto, A., 2017. Oxidative stress: harms and benefits for human health, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*.
- Polat, R., 2019. Ethnobotanical study on medicinal plants in Bingöl (City center) (Turkey), *Journal of Herbal Medicine*, 16, 100211.
- Que, F., Hou, X. L., Wang, G. L., Xu, Z. S., Tan, G. F., Li, T., Wang, Y. H., Khadr, A. ve Xiong, A. S., 2019. Advances in research on the carrot, an important root vegetable in the Apiaceae family, *Horticulture Research*, 6.
- Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Yang, M. ve Rice-Evans, C., 1999. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay, *Free Radical Biology and Medicine*, 26, 1231–1237.
- Sales, P. M. D., Souza, P. M. D., Simeoni, L. A., Batista, P. D. O. M. D. ve Silveira, D., 2012. α -Amylase inhibitors: a review of raw material and isolated compounds from plant source, *Journal of Pharmaceutical Science*, 15, 1, 141 - 183, 2012
- Santana-Gálvez, J., Cisneros-Zevallos, L. ve Jacobo-Velázquez, D. A., 2017. Chlorogenic acid: Recent advances on its dual role as a food additive and a nutraceutical against metabolic syndrome, *Molecules*, 22, 3, 358.
- Santos -Sánchez, N. F., Salas-Coronado, R., Villanueva-Cañongo, C. ve Hernández-Carlos, B., 2019. Antioxidant compounds and their antioxidant mechanism, *Antioxidants*, 10, 1-29.
- Sarikurkcü, C., Zengin, G., Aktumsek, A., Ceylan, O. ve Uysal, S., 2015. Screening of possible in vitro neuroprotective, skin care, antihyperglycemic, ve antioxidative effects of *Anchusa undulata* L. subsp. *hybrida* (Ten.) Coutinho from Turkey and its fatty acid profile, *International Journal of Food Properties*, 18, 7, 1491-1504.
- Sarma, A. D., Mallick, A. R. ve Ghosh, A. K., 2010. Free radicals and their role in different clinical conditions: an overview, *International Journal of Pharma Sciences and Research*, 1, 3, 185-192.
- Savran, A., Zengin, G., Aktumsek, A., Mocan, A., Glamočlija, J., Ćirić, A. ve Soković, M., 2016. Phenolic compounds and biological effects of edible *Rumex scutatus* and *Pseudosempervivum sempervivum*: potential sources of natural agents with health benefits, *Food & Function*, 7, 7, 3252-3262.
- Sayre, L. M., Perry, G. ve Smith, M. A., 2008. Oxidative stress and neurotoxicity, *Chemical Research in Toxicology*, 21, 1, 172-188.

- Schneider, P., Misiek, M. ve Hoffmeister, D., 2008. In vivo and in vitro production options for fungal secondary metabolites, *Molecular Pharmaceutics*, 5, 2, 234-242.
- Schor, N. F. ve Bianchi, D. W., 2021. Neurodevelopmental clues to neurodegeneration, *Pediatric Neurology*, 123, 67-76.
- Silbert L. C., 2007. Does statin use decrease the amount of Alzheimer disease pathology in the brain?, *Neurology*, 28;69, 9, E8-11.
- Sindhi, V., Gupta, V., Sharma, K., Bhatnagar, S., Kumari, R. ve Dhaka, N., 2013. Potential applications of antioxidants—A review, *Journal of Pharmacy Research*, 7, 9, 828-835.
- Solano, F., 2018. On the metal cofactor in the tyrosinase family, *International Journal of Molecular Sciences*, 19, 2, 633.
- Stapelberg, J., Nqephe, M., Lambrechts, I., Crampton, B. ve Lall, N., 2019. Selected South African plants with tyrosinase enzyme inhibition and their effect on gene expression, *South African Journal of Botany*, 2019, 120, 280–285.
- Stryer, L., 1995. Enzymes: Basic concepts and kinetics, *Biochemistry*, 4, 194-195.
- Subramanian, R., Asmawi, M. Z. ve Sadikun, A., 2008. In vitro α -glucosidase and α -amylase enzyme inhibitory effects of *Andrographis paniculata* extract and andrographolide, *Acta Biochimica Polonica*, 55, 2, 391-398.
- Sugimoto, H., Yamanish, Y., Iimura, Y. ve Kawakami, Y., 2000. Donepezil hydrochloride (E2020) and other acetylcholinesterase inhibitors, *Current Medicinal Chemistry*, 7, 3, 303-339.
- Suresh, V., Reddy, A., Muthukumar, P. ve Selvam, T., 2021. Antioxidants: Pharmacotherapeutic boon for diabetes, *Antioxidants—Benefits, Sources, Mechanisms of Action*.
- Sykłowska-Baranek, K., Gaweł, M., Kuźma, Ł., Wileńska, B., Kawka, M., Jeziorek, M., Graikou, K., Chinou, L., Szyszko, E., Stepien, P., Zakrzewski, P. ve Pietrosiuk, A., 2023. *Rindera graeca* (A. DC.) Boiss. & Heldr. (Boraginaceae) In Vitro Cultures Targeting Lithospermic Acid B and Rosmarinic Acid Production, *Molecules*, 28, 12, 4880.
- Taban Akça, K., Eruygur, N. ve Üstün, O., 2018. Biological activity studies on the aqueous methanol extract of *Anchusa undulata* L. subsp. *hybrida* (Ten.) Coutinho, *Journal of Research in Pharmacy*, 22, 3.
- Tahvilian, R., Shahriari, S., Faramarzi, A. ve Komasi, A., 2014. Ethnopharmaceutical formulations in Kurdish ethno-medicine, *Iranian Journal of Pharmaceutical Research: (IJPR)*, 13, 3, 1029.

- Tanzi, R. E., 2012. The genetics of Alzheimer disease, Cold Spring Harbor perspectives in medicine, 2, 10, a006296.
- Tavares, L., Fortalezas, S., Tyagi, M., Barata, D., Serra, A. T., Martins Duarte, C. M., Duarte, R. O., Feliciano, R. P., Bronze, M. R., Espírito-Santo, M. D., Ferreira, R. B. ve Santos, C. N., 2012. Bioactive compounds from endemic plants of Southwest Portugal: Inhibition of acetylcholinesterase and radical scavenging activities, *Pharmaceutical Biology*, 50, 2, 239-246.
- Teron, R. ve Borthakur, S. K, 2013. Folklore claims of some medicinal plants as antidote against poisons among the Karbis of Assam, India, *Pleione*, 7, 2, 346-356.
- TH Khan, M., 2012. Novel tyrosinase inhibitors from natural resources—their computational studies, *Current medicinal chemistry*, 19, 14, 2262-2272.
- Tran, T. D., Tu, V. L., Hoang, T. M., Van Dat, T., Tam, D. N. H., Phat, N. T., Hung, D. T., Huynh, H. H., Do, T. C., Le, H. H. ve Minh, L. H. N., 2023. A Review of the In Vitro Inhibition of α -Amylase and α -Glucosidase by Chalcone Derivatives, *Cureus*, 15, 4.
- Trujillo, R. ve West, W. P., 2022. Pseudocholinesterase deficiency, StatPearls Publishing; 2023 Jan—. PMID: 31082076.
- Tucci, S., 2010. The role of lipid and carbohydrate digestive enzyme inhibitors in the management of obesity: a review of current and emerging therapeutic agents, *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 3, 125-143.
- Tzioras, M., McGeachan, R. I., Durrant, C. S. ve Spires-Jones, T. L., 2023. Synaptic degeneration in Alzheimer disease, *Nature Reviews Neurology*, 19, 1, 19-38.
- Vittorio, S, Dank D. ve Ielo, L., 2023. Heterocyclic Compounds as Synthetic Tyrosinase Inhibitors: Recent Advances, *International Journal of Molecular Sciences*, 24, 9097.
- Wang, Y. R. ve Margolis, D., 2006. The prevalence of diagnosed cutaneous manifestations during ambulatory diabetes visits in the United States, 1998–2002, *Dermatology*, 212, 3, 229-234.
- Welch, A. A. ve Hardcastle, A. C., 2014. The effects of flavonoids on bone, *Current Osteoporosis Reports*, 12, 205-210.
- Whitaker, J. R., 1993. Principles of enzymology for the food sciences, (CRC) Chemical Rubber Co., press, 61.
- Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R. ve King, H., 2004. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030, *Diabetes Care*, 27, 5, 1047-1053.

- Williams., L. ve Wilkins, 2008. Pathophysiology: Concepts of Altered Health States, Seventh Edition.
- Yang, C. S., Landau, J. M., Huang, M. T. ve Newmark, H. L., 2001. Inhibition of carcinogenesis by dietary polyphenolic compounds, *Annual Review of Nutrition*, 21, 381-406.
- Yang, H. S., Goudsouzian, N. ve Martyn, J. A., 1996. Pseudocholinesterase-mediated hydrolysis is superior to neostigmine for reversal of mivacurium-induced paralysis in vitro, *Anesthesiology*, 84, 4, 936-44.
- Yang, S. ve Lian, G., 2020. ROS and diseases: Role in metabolism and energy supply, *Molecular and Cellular Biochemistry*, 467, 1-12.
- Yuan, Y., Jin, W., Nazir, Y., Fercher, C., Blaskovich, M. A., Cooper, M. A. ve Ziora, Z. M., 2020. Tyrosinase inhibitors as potential antibacterial agents, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 187, 111892.
- Zengin, G. ve Aktumsek, A., 2014. Investigation of antioxidant potentials of solvent extracts from different anatomical parts of *Asphodeline anatolica* E. Tuzlaci: An endemic plant to Turkey, *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 11, 2, 481-488.
- Zengin, G., Ceylan, R., Katanić, J., Mollica, A., Aktumsek, A., Boroja, T., Mati, S., Mihailovi, V., Stani, S., Aumeeruddy-Elalfi, Z., Yilmaz, M. A. ve Mahomoodally, M. F., 2017. Combining in vitro, in vivo and in silico approaches to evaluate nutraceutical potentials and chemical fingerprints of *Moltkia aurea* and *Moltkia coerulea*, *Food and Chemical Toxicology*, 107, 540-553.
- Zengin, G., Guler, G. O., Aktumsek, A., Ceylan, R., Picot, C. M. N. ve Mahomoodally, M. F., 2015. Enzyme inhibitory properties, antioxidant activities, and phytochemical profile of three medicinal plants from Turkey, *Advances in pharmacological sciences*, 2015.
- Zengin, G., Mahomoodally, M. F., Paksoy, M. Y., Picot-Allain, C., Glamocilja, J., Sokovic, M., Diuzheva, A., Jekő, J., Cziáký, Z., Rodrigues, M. J., Sinan, K. I. ve Custodio, L., 2019. Phytochemical characterization and bioactivities of five Apiaceae species: Natural sources for novel ingredients, *Industrial Crops and Products*, 135, 107-121.
- Zengin, G., Mollica, A., Arsenijević, J., Pavlić, B., Zeković, Z., Sinan, K. I., Linlin Yan, L., Kljakić, A. C. ve Slavica Ražić, S. 2022. A Comparative Study of Chamomile Essential Oils and Lipophilic Extracts Obtained by Conventional and Greener Extraction Techniques: Chemometric Approach to Chemical Composition and Biological Activity, *Separations*, 10, 1, 18.
- Zengin, G., Nithiyanantham, S., Locatelli, M., Ceylan, R., Uysal, S., Aktumsek, A., Selvie, P. K. ve Maskovic, P., 2016. Screening of in vitro antioxidant and enzyme inhibitory activities of different extracts from two uninvestigated wild

plants: *Centranthus longiflorus* subsp. *longiflorus* and *Cerinth minor* subsp. *auriculata*., *European Journal of Integrative Medicine*, 8, 3, 286-292.

Zengin, G., Sinan, K. I., Ak, G., Mahomoodally, M. F., Paksoy, M. Y., Picot-Allain, C., Glamocilja, J., Sokovic, M., Jekő, J., Cziáky, Z., Rodrigues, M. J., Pereira, C.G. ve Custodio, L., 2020. Chemical profile, antioxidant, antimicrobial, enzyme inhibitory, and cytotoxicity of seven Apiaceae species from Turkey: A comparative study, *Industrial crops and products*, 153, 112572.

Zhou, S. ve Huang, G., 2022. The biological activities of butyrylcholinesterase inhibitors, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 146, 112556.

Zolghadri, S., Bahrami, A., Hassan Khan, M. T., Munoz-Munoz, J., Garcia-Molina, F., Garcia-Canovas, F. ve Saboury, A. A., 2019. A comprehensive review on tyrosinase inhibitors, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 34, 1, 279-309.

URL-1<<https://en.wikipedia.org/wiki/Apiaceae>>, Erişim tarihi:10.06.2023.

URL-2<<https://en.wikipedia.org/w/index.php?search=Antioxidant%2Cfree+radical&title=Special%3ASearch&fulltext=1&ns0=1> >, Erişim tarihi: 10.06.2023.

URL-3<<https://www.chemistrylearner.com/wp-content/uploads/2020/09/Redox-Reaction.jpg> >,Erişim tarihi:28.05.2023.

URL-4<<https://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:874812-1>>, Erişim tarihi: 16.11.2023.

URL-5<<https://www.biologyonline.com/dictionary/redox-reaction>>, Erişim tarihi:02.06.2023.

URL-6<<https://brainly.in/question/5640116#:~:text=concentration%20or%20pressure%20of%20a,presence%20absence%20of%20a%20catalyst> >, Erişim tarihi: 30.05.2023.

ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : AKO HAMASAEED ABDULQADIR

EĞİTİM BİLGİLERİ (Kurum ve Yıl)

Lisans : Sulaymaniyah Üniversitesi, Eğitim Fakültesi / Kalar, Biyoloji Bölümü. 46001 Al-Sulaymaneyah/IRAK, (2005-2009).

Yüksek Lisans : Aksaray Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoteknoloji ve Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı. Biyoteknoloji ve Nanoteknoloji Böl. 68100 Aksaray/TÜRKİYE, (2014-2016).

Doktora : Aksaray Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoteknoloji ve Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı. Biyoteknoloji ve Nanoteknoloji Böl. 68100 Aksaray/TÜRKİYE, (2019-2023).

MESLEKİ DENEYİM VE ÖDÜLLERİ

1. Öğretmen (2009-2023)
2. Öğretim Yöntemleri ve Araştırma Metodolojisi, Süleymani Politeknik Üniversitesi Sertifikası, (28.02.2017-28.08.2017).
3. Bilgisayar Eğitim Kursu, Süleymaniye Üniversitesi Sertifikası.

TEZDEN ÜRETİLEN YAYINLAR, SUNUMLAR VE PATENTLER

1.Ako Hamasaeed ABDULQADİR, Şen, İ., Zengin, G. ve Cakmak, Y. S., 2023. Anchusa azurea var. Kurdica köklerinin farklı özütlerinin yaygın kronik hastalıkların tedavisinde kullanım potansiyellerinin belirlenmesi, Aksaray University Journal of Science and Engineering, Acceptance decision for article (ASUJSE-13694889).

Uluslararası Hakemli Dergilerde Yayımlanan Makaleler

1-Abdulqadir, A. H., Cakmak, Y. S. ve Zengin, G., 2018. Phenolic Compounds, Antioxidant Properties and Enzyme Inhibition Ability of Adiantum capillus veneris L. linked to Alzheimer's Disease, Diabetes Mellitus and Skin Disorders, Current Organic Chemistry, 2018, Vol. 22, No. 17.

2-Kaya, M., Khadem, S., Cakmak, Y. S., Mujtaba, M., İlk, S., Akyuz, L., Salaberria, A. M., Labidi, J., Abdulqadir, A. H. ve Deligöz, E., 2018. Antioxidative and antimicrobial edible chitosan films blended with stem, leaf and seed extracts of

Pistacia terebinthus for active food packaging, RSC advances, 2018, 8(8), 3941-3950. DOI: 10.1039/c7ra12070b.

