



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YÜKSEK
LİSANS
TEZİ**

**MYRTUS COMMUNIS L. BİTKİSİNİN
NÖROPROTEKTİF ETKİLİ FİTOTERAPÖTİK
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

NİLHAN ERKAN

**FARMAKOGNOZİ ANABİLİM DALI
FİTOTERAPİ PROGRAMI**

TEMMUZ 2021



**MYRTUS COMMUNIS L. BİTKİSİNİN NÖROPROTEKTİF ETKİLİ
FİTOTERAPÖTİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Nilhan ERKAN

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
FARMAKOGNOZİ ANABİLİM DALI
FİTOTERAPİ PROGRAMI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

TEMMUZ 2021

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

İmza
Nilhan ERKAN
13/07/2021

MYRTUS COMMUNIS L. BİTKİSİNİN NÖROPROTEKTİF ETKİLİ FİTOTERAPÖTİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Nilhan ERKAN

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Temmuz, 2021

ÖZET

Bu tez çalışmasında, Myrtaceae familyasından *Myrtus communis* L. bitkisinin, kültürü yapılan beyaz meyveli (Hambeles) ve siyah meyveli (Yakup) çeşitlerine ait bitki örneklerinin yaprak örnekleri 12 ay boyunca toplanmış, olgun meyve örnekleri de alınmıştır. Yaprak ve meyve örneklerinden hareketle etanol ekstraktları hazırlanmış ve asetilkolinesteraz (AChE) ve bütirikolinesterazdan (BChE) oluşan kolinesteraz enzim ailesi ile tirozinaza (TYR) karşı *in vitro* inhibitör aktiviteleri yönünden ELISA yöntemiyle test edilmiştir. Polifenollerce zengin olduğu bilinen bitkinin 12 ay boyunca toplanan Hambeles ve Yakup çeşitlerinin yaprak ekstraktları ile iki çeşide ait meyve ekstraktlarının fenolik bileşiklerinin tespit edilmesi amacıyla sıvı kromatografisi-kütle spektrofotometresi (LC-MS) tekniği ile toplam 26 adet ekstre üzerinde fitokimyasal analizler gerçekleştirilmiştir. Ekstrelerde toplam fenol ve flavonoid miktar tayini yapılmış, LC-Q-ToF-MS ile ekstraktlarda ortak olan fenolik bileşiklerin; galloil glukoz izomeri 1 ve 2, kinik asit izomeri, galloil kinik asit izomeri 1, 2 ve 3, striktinin izomeri 1 ve 2, digalloil kinik asit izomeri, digalloil-hekzahidroksifenoil-glukoz izomeri 1 ve 2, trigalloil glukoz, mirisetin galloil heksosit, mirisetin galaktozit, mirisetin galloil ramnopiranozit, mirisetin-3-O-arabinozit, mirisetin-3-O-ramnozit, kemferol-O-galloil-heksosit ve kersetin ramnozit olduğu tespit edilmiştir. En yüksek kolinesteraz inhibisyonuna yol açan Hambeles çeşidinin Ocak ayına ait yaprak ekstresinin IC₅₀ değeri 18,49 ± 3,50 µg/mL olarak hesaplanmıştır. Referans olarak kullanılan galantamin, AChE ve BChE'ye karşı sırasıyla IC₅₀ değerleri 1,33 ± 0,11 ve 37,69 ± 2,93 µg/mL olarak bulunmuştur. Ekstreler TRY'ya karşı 7,14 ± 3,03 – 17,32 ± 1,98 µg/mL arasında olmak üzere düşük inhibisyona yol açmıştır. Ayrıca kolinesteraz enzim inhibitör aktivite deneylerimizde en yüksek inhibisyon gösteren Hambeles çeşidinin Ocak ayında toplanan yaprak ekstresinin SHSY-5Y hücrelerinde 6-OHDA aracılığıyla oluşturulan nörotoksositeye karşı etkisi incelenmiştir. Buna göre; hücre canlılık analizleri ile uyumlu olarak en yüksek sitotoksik değerin 24 saat 100 µM 6-OHDA'nın ön uygulamasının ardından 24 saat süre ile uygulanan ekstrenin 100 µg/mL konsantrasyonunda olduğu gözlenmiştir. Bu çalışma, ülkemizde kültürü yapılan *M. communis*'e ait yaprak ve meyve ekstraktlarının kolinesteraz ve TYR enzim inhibisyonu ve hücre kültürü yöntemleri ile nöroprotektif etkisi ile fenolik bileşenleri açısından fitokimyasının yıllık bazdaki değişimlerinin incelendiği ilk çalışmayı teşkil etmektedir.

Bilim Kodu : 1017
Anahtar Kelimeler : *Myrtus communis*, Nöroprotektif Etki, Enzim İnhibisyonu, Alzheimer Hastalığı, Hücre Kültürü, LC-Q-ToF-MS
Sayfa Adedi : 109
Danışman : Prof. Dr. İlkey ERDOĞAN ORHAN

EVALUATION OF *MYRTUS COMMUNIS* L. AS A PHYTOTHERAPEUTIC WITH NEUROPROTECTIVE EFFECT

(M.Sc. Thesis)

Nilhan ERKAN

GAZI UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES

July, 2021

ABSTRACT

In the current thesis study, the leaf samples of the plant samples belonging to the cultivated white fruit (Hambeles) and black fruit (Yakup) cultivars of *Myrtus communis* L. from the Myrtaceae family were collected during 12 months and the mature fruit samples were also taken. The ethanol extracts were prepared from the leaf and fruit samples and tested by ELISA method for their *in vitro* inhibitory activity against cholinesterase enzyme family consisting of acetylcholinesterase (AChE) and butyrylcholinesterase (BChE) as well as tyrosinase (TYR). In order to determine the phenolic compounds of the leaf extracts of Hambeles and Yakup varieties and the fruit extracts of these two varieties, which are known to be rich in polyphenols, collected during 12 months, phytochemical analyzes were performed on a total of 26 extracts using liquid chromatography-mass spectrophotometer (LC-MS) technique. Total phenol and flavonoid amounts were determined in the extracts, while the phenolic compounds, *e.g.* galloyl glucose isomers 1 and 2, quinic acid isomer, galloyl quinic acid isomers 1, 2 and 3, strictin isomers 1 and 2, digalloyl quinic acid isomer, digalloyl-hexahydroxyphenol-glucose isomers 1 and 2, trigalloyl glucose, myricetin galloyl hexoside, myricetin galactoside, myricetin galloyl rhamnopyranoside, myricetin-3-O-arabinoside, myricetin-3-O-rhamnoside, kaempferol-O-galloyl-hexoside, and quercetin rhamnoside were determined to exist commonly in the extracts by LC-Q-ToF-MS. IC₅₀ value of the leaf extract of the Hambeles variety from January collection, which caused the highest cholinesterase inhibition, was calculated as 18.49 ± 3.50 µg/mL. IC₅₀ values of galanthamine used as reference against AChE and BChE were 1.33 ± 0.11 and 37.69 ± 2.93 µg/mL, respectively. The extracts caused low inhibition against TRY, ranging from 7.14 ± 3.03 to 17.32 ± 1.98 µg/mL. In addition, in our cholinesterase enzyme inhibitory activity experiments, the effect of the leaf extract of Hambeles variety from January collection, which showed the highest cholinesterase inhibition, against the neurotoxicity induced by 6-OHDA in SHSY-5Y cells was investigated. According to this; consistent with cell viability analyzes, the highest cytotoxic value was observed at 100 µg/mL concentration of the extract applied for 24 hours after pre-application of 100 µM 6-OHDA for 24 hours. This study constitutes the first study on *M. communis* leaf and fruit extracts cultivated in our country regarding annual changes in the phytochemistry relevant to its phenolic components as well as neuroprotective effect through cholinesterase and TYR enzyme inhibition along with cell culture assays.

Science Code : 1017

Key Words : *Myrtus communis*, Neuroprotective Effect, Enzyme Inhibition, Alzheimer's Disease, Cell Culture, LC-Q-ToF-MS

Page Number : 109

Supervisor : Prof. Dr. İlkey ERDOĞAN ORHAN

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca, her türlü emek ve desteklerinden dolayı, danışmanım olduğu için kendimi ayrıca şanslı hissettiğim, benden sonsuz emeklerini ve hoşgörüsünü esirgemeyen sevgili hocam Sayın Prof. Dr. İlkey ERDOĞAN ORHAN Hanımefendi'ye teşekkür borç bilirim.

Yüksek lisans çalışmamıza konu olan bitki materyallerini yetiştirerek teminini sağlayan Batı Akdeniz Tarımsal Araştırma Enstitüsü'nden (BATEM) Doç. Dr. Esra ALIM'a, hücre kültürü deneylerimde laboratuvar imkanlarından faydalanmamı sağlayan Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. A. Seda YAR SAĞLAM ve Arş. Gör. Duygu DENİZ USTA'ya, fitokimyasal analizlerde yardımcı olan Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi'nden Dr. İ. Ayhan AYSAL'a çok teşekkür ederim.

Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı öğretim üyeleri ile araştırma görevlisi arkadaşlarıma desteklerinden dolayı çok teşekkür ederim.

Her şeyin ötesinde bugünlere gelmemde emekleri çok olan sevgili ailem; annem Ersin ARSLAN, abim Umut ARSLAN, görebilse çok gururlanacağına emin olduğum rahmetli babam Şaban ARSLAN'a, bana gösterdikleri karşılıksız sevgi ve kattıkları her şey ve emekleri için çok minnettarım. Bununla birlikte girdiğim yolda bir gün bile tereddüt etmeden yanımda yürüyen ve hoşgörüsünü esirgemeyen biricik eşim, yol arkadaşım Mustafa ERKAN ve bize hayatın lütfu olan değerli kızımız Melinda ERKAN'a manevi destekleri için çok teşekkür ederim.

Tez çalışmamızın deneysel kısmında kullanılan madde ve malzemelerin temininin Prof. Dr. İlkey ERDOĞAN ORHAN'ın Türkiye Bilimler Akademisi (TÜBA) tarafından sağlanan araştırma bütçesinden karşılanması nedeniyle maddi destek için TÜBA'ya şükranlarımızı sunarız.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	x
RESİMLERİN LİSTESİ	x
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xvi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Botanik Bölüm	5
2.1.1. Myrtaceae familyası.....	5
2.1.2. <i>Myrtus</i> cinsi.....	5
2.1.3. <i>Myrtus communis</i> L.	7
2.2. <i>Myrtus communis</i> L. Üzerindeki Fitokimyasal Çalışmalar	13
2.3. <i>Myrtus communis</i> L. Üzerindeki Biyolojik Aktivite Çalışmaları	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	47
3.1. Gereç	47
3.1.1. Bitki materyalleri	47
3.2. Yöntemler.....	47
3.2.1. Ekstrelerin hazırlanması	47
3.2.2. Enzim inhibisyon testleri	48
3.2.3. Hücre kültürü deneyleri	50
3.2.4. Fitokimyasal analizler.....	52

	Sayfa
4. BULGULAR.....	54
4.1. Ekstrelerin Verimine Ait Bulgular	55
4.2. Ekstrelerde Toplam Fenol ve Flavonoit Miktar Tayinine Ait Bulgular.....	56
4.3. Ekstrelerde Yapılan LC-Q-ToF-MS Analizlerine Ait Bulgular.....	56
4.4. Yaprak Ekstrelerinde Tespit Edilen Bileşiklerin Yıllık Değişimine Ait Bulgular..	72
4.5. Meyve Ekstrelerinde Tespit Edilen Bileşiklere Ait Bulgular.....	77
4.6. Ekstrelerin Kolinesteraz ve Tirozinaz İnhibitör Aktivitesine Ait Bulgular	78
4.7. Ocak Ayında Toplanan Hambeles Çeşidi Yaprak Ekstresinin SHSY-5Y Hücrelerindeki Nörotoksositeye Etkisi	79
5. TARTIŞMA.....	81
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	817
KAYNAKLAR.....	89
ÖZGEÇMİŞ	109

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. <i>Myrtus communis</i> 'in etnofarmakolojik kullanımlarına örnekler	11
Çizelge 2.2. <i>M. communis</i> 'den elde edilen uçucu yağ örneklerinin başlıca bileşikleri	22
Çizelge 2.3. <i>M. communis</i> üzerinde yapılan antioksidan aktivite çalışmalarına örnekler ..	29
Çizelge 2.4. <i>M. communis</i> üzerinde yapılan antimikrobiyal aktivite çalışmaları.....	33
Çizelge 2.5. <i>M. communis</i> üzerinde yapılan insektisit, antimalaryal ve antileşmaniyal	36
aktivite çalışmalarına örnekler	
Çizelge 2.6. İran'da yetişen <i>M. communis</i> 'in aftöz stomatite karşı anti-ülser etkisi	39
üzerinde yapılan klinik çalışmalar	
Çizelge 3.1. LC-Q-ToF-MS analizinde uygulanan kromatografik şartlar.....	54
Çizelge 4.1. <i>M. communis</i> yaprak ve meyve ekstraterinin % verimleri (a/a)	55
Çizelge 4.2. <i>M. communis</i> ekstraterinde toplam fenol ve flavonoit miktarları	56
Çizelge 4.3. Beyaz ve siyah yaprak ekstraterinde LC- Q-ToF-MS analizi sonucu.....	67
tespit edilen ortak bileşikler	
Çizelge 4.4. Ekstrelerin AChE, BChE ve TYR'a karşı % inhibisyon $\pm$ S.S. sonuçları.....	78
Çizelge 5.1. Fenolik bileşiklerin Hambeles ve Yakup çeşitlerinde en yüksek olduğu.....	82
aylara göre dağılımı	

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. <i>M. communis</i> L.'nin Türkiye'deki doğal yayılışı (TÜBİVES, 2021).....	7
Şekil 2.2. <i>M. communis</i> yapraklarından izole edilen mirtukommulon A, B ve semimirtukommulon (Appendino vd., 2002)	14
Şekil 2. 3. Mirtukommulon J (1), K (2) ve L (3) (Cottiglia vd., 2012)	14
Şekil 2.4. Mirtukommuasetalon (1) ve mirtukommulon (2) (Choudhary vd., 2013)	15
Şekil 2.5. Mirtukommulon A-D (1-4), 6-metilizomirtukommulon B (5) ve 4-metilmirtukommulon B (6) (Tanaka vd., 2018)	15
Şekil 2.6. <i>M. communis</i> yapraklarından izole edilen önotein B (1), öjeniflorin D2 (2), ... tellimagrandin I ve II (3 ve 4), gallik asit (5), kinik asit 3,5-di-O-gallat (6), mirisetin 3-O- β -D-ksilozit (7), mirisetin 3-O- β -D-galaktozit (8), mirisetin 3-O- β -D-galaktozit 6"-O-gallat (9) ve mirisetin 3-O- α -L-ramnozit (10) (Yoshimura vd., 2008)	17
Şekil 2.7. Doğal ve sentetik (-)-mirtuspiron A'ya ait ¹ H-NMR spektrumları	20
(Cheng vd., 2019)	
Şekil 2.8. 1,1'-(1,3,7,9-Tetrahidroksidibenzo[b,d]furan-2,8-di-il)bis(etan-1-on)	21
Şekil 2.9. <i>M. communis</i> 'ten elde edilen meroterpenlerin yapısında bulunan 3 farklı seskiterpen iskeleti (Liu vd., 2016)	27
Şekil 3.1. Ellman yönteminin reaksiyon mekanizması	48
Şekil 4.1. Hambeles çeşidine ait yaprak Ocak ayı ekstreğine ait MS toplam iyon kromatogramı (TIC) ve UV kromatogramı	57
Şekil 4.2. Hambeles çeşidine ait yaprak Şubat ayı ekstreğine ait TIC ve UV..... kromatogramı	57
Şekil 4.3. Hambeles çeşidine ait yaprak Mart ayı ekstreğine ait TIC ve UV..... kromatogramı	58
Şekil 4.4. Hambeles çeşidine ait yaprak Nisan ayı ekstreğine ait TIC ve UV..... kromatogramı	58
Şekil 4.5. Hambeles çeşidine ait yaprak Mayıs ayı ekstreğine ait TIC ve UV	58
kromatogramı	
Şekil 4.6. Hambeles çeşidine ait yaprak Haziran ayı ekstreğine ait TIC ve UV..... kromatogramı	59

Şekil	Sayfa
Şekil 4.7. Hambeles çeşidine ait yaprak Temmuz ayı ekstresine ait TIC ve UV.....	59
kromatogramı	
Şekil 4.8. Hambeles çeşidine ait yaprak Ağustos ayı ekstresine ait TIC ve UV.....	59
kromatogramı	
Şekil 4.9. Hambeles çeşidine ait yaprak Eylül ayı ekstresine ait TIC ve UV.....	60
kromatogramı	
Şekil 4.10. Hambeles çeşidine ait yaprak Ekim ayı ekstresine ait TIC ve UV	60
kromatogramı	
Şekil 4.11. Hambeles çeşidine ait yaprak Kasım ayı ekstresine ait TIC ve UV	60
kromatogramı	
Şekil 4.12. Hambeles çeşidine ait yaprak Aralık ayı ekstresine ait TIC ve UV.....	61
kromatogramı	
Şekil 4.13. 12 Ay boyunca toplanan Hambeles çeşidine ait yaprak ekstralarının	61
çakıştırılmış UV kromatogramı	
Şekil 4.14. 12 Ay boyunca toplanan Hambeles yaprak örnek ekstralarının çakıştırılmış...	61
UV kromatogramı (3-15 dk); 12.-13.4 dk aralığında genişletilmiş görünüm (küçük şekil)	
Şekil 4.25. Yakup çeşidine ait yaprak Ocak ayı ekstresine ait TIC ve UV kromatogramı...	62
Şekil 4.36. Yakup çeşidine ait yaprak Şubat ayı ekstresine ait TIC ve UV kromatogramı..	62
Şekil 4.47. Yakup çeşidine ait yaprak Mart ayı ekstresine ait TIC ve UV kromatogramı...	62
Şekil 4.58. Yakup çeşidine ait yaprak Nisan ayı ekstresine ait TIC ve UV.....	63
kromatogramı	
Şekil 4.69. Yakup çeşidine ait yaprak Mayıs ayı ekstresine ait TIC ve UV.....	63
kromatogramı	
Şekil 4.20. Yakup çeşidine ait yaprak Haziran ayı ekstresine ait TIC ve UV.....	63
kromatogramı	
Şekil 4.21. Yakup çeşidine ait yaprak Temmuz ayı ekstresine ait TIC ve UV.....	64
kromatogramı	
Şekil 4.22. Yakup çeşidine ait yaprak Ağustos ayı ekstresine ait TIC ve UV.....	64
kromatogramı	
Şekil 4.23. Yakup çeşidine ait yaprak Eylül ayı ekstresine ait TIC ve UV kromatogramı...	64
Şekil 4.24. Yakup çeşidine ait yaprak Ekim ayı ekstresine ait TIC ve UV kromatogramı..	65

Şekil	Sayfa
Şekil 4.25. Yakup çeşidine ait yaprak Kasım ayı ekstresine ait TIC ve UV.....	65
kromatogramı	
Şekil 4.26. Yakup çeşidine ait yaprak Aralık ayı ekstresine ait TIC ve UV.....	65
kromatogramı	
Şekil 4.27. 12 Ay boyunca toplanan Yakup çeşidine ait yaprak ekstralarının	66
çakıştırılmış UV kromatogramı	
Şekil 4.28. 12 Ay boyunca toplanan Yakup çeşidine ait yaprak ekstralarının	66
çakıştırılmış UV kromatogramı (3-15 dk); 12.-13.4 dk aralığında	
genişletilmiş görünüm (küçük şekil)	
Şekil 4.29. Galloil glukoz iyonunu gösteren kütle spektrumu	67
Şekil 4.30. Kinik asit iyonunu gösteren kütle spektrumu	68
Şekil 4.31. Galloil kinik asit iyonunu gösteren kütle spektrumu	68
Şekil 4.32. Galloil glukoz izomer iyonunu gösteren kütle spektrumu	68
Şekil 4.33. Galloil kinik asit izomer iyonunu gösteren kütle spektrumu	68
Şekil 4.34. Digalloil kinik asit izomer iyonunu gösteren kütle spektrumu	69
Şekil 4.35. Striktinin izomer 1 iyonunu gösteren kütle spektrumu	69
Şekil 4.36. Striktinin izomer 2 iyonunu gösteren kütle spektrumu.....	69
Şekil 4.37. Digalloil-hekzahidroksifenoilglukoz izomer 1 iyonunu gösteren kütle	69
spektrumu	
Şekil 4.38. Digalloil-hekzahidroksifenoilglukoz izomer 2 iyonunu gösteren kütle	70
spektrumu	
Şekil 4.39. Trigalloil glukoz iyonunu gösteren kütle spektrumu	70
Şekil 4.40. Mirisetin-galloil heksosit iyonunu gösteren kütle spektrumu	70
Şekil 4.41. Mirisetin galaktozit iyonunu gösteren kütle spektrumu	70
Şekil 4.42. Mirisetin galloil ramnopyranozit iyonunu gösteren kütle spektrumu	71
Şekil 4.43. Mirisetin-3-O-arabinozit iyonunu gösteren kütle spektrumu	71
Şekil 4.44. Mirisetin-3-O-ramnozit iyonunu gösteren kütle spektrumu	71
Şekil 4.45. Kemferol-O-galloil-heksosit iyonunu gösteren kütle spektrumu	71
Şekil 4.46. Kersetin ramnozit iyonunu gösteren kütle spektrumu	72

Şekil	Sayfa
Şekil 4.47. Hambeles (soldaki) ve Yakup (sağdaki) çeşitlerine ait yaprak ekstralarında...72 galloil glukoz izomeri 1 sinyali yıllık değişimi	72
Şekil 4.48. Hambeles (soldaki) ve Yakup (sağdaki) çeşitlerine ait yaprak ekstralarında...72 galloil glukoz izomeri 2 sinyali yıllık değişimi	72
Şekil 4.49. Hambeles (soldaki) ve Yakup (sağdaki) çeşitlerine ait yaprak ekstralarında...73 kinik asit izomeri sinyali yıllık değişimi	73
Şekil 4.50. Hambeles (soldaki) ve Yakup (sağdaki) çeşitlerine ait yaprak ekstralarında...73 galloil kinik asit izomeri 1 sinyali yıllık değişimi	73
Şekil 4.51. Hambeles (soldaki) ve Yakup (sağdaki) çeşitlerine ait yaprak ekstralarında...73 galloil kinik asit izomeri 2 sinyali yıllık değişimi	73
Şekil 4.52. Hambeles (soldaki) ve Yakup (sağdaki) çeşitlerine ait yaprak ekstralarında...73 galloil kinik asit izomeri 3 sinyali yıllık değişimi	73
Şekil 4.53. Hambeles (soldaki) ve Yakup (sağdaki) çeşitlerine ait yaprak ekstralarında...74 striktinin izomeri 1 sinyali yıllık değişimi	74
Şekil 4.54. Hambeles (soldaki) ve Yakup (sağdaki) çeşitlerine ait yaprak ekstralarında...74 striktinin izomeri 2 sinyali yıllık değişimi	74
Şekil 4.55. Hambeles (soldaki) ve Yakup (sağdaki) çeşitlerine ait yaprak ekstralarında...74 digalloil kinik asit izomeri sinyali yıllık değişimi	74
Şekil 4.56. Hambeles (soldaki) ve Yakup (sağdaki) çeşitlerine ait yaprak ekstralarında...74 digalloil-hekzahidroksifenoil-glukoz izomeri 1 sinyali yıllık değişimi	74
Şekil 4.57. Hambeles (soldaki) ve Yakup (sağdaki) çeşitlerine ait yaprak ekstralarında...75 digalloil-hekzahidroksifenoil-glukoz izomeri 2 sinyali yıllık değişimi	75
Şekil 4.58. Hambeles (soldaki) ve Yakup (sağdaki) çeşitlerine ait yaprak ekstralarında...75 trigalloil glukoz izomeri sinyali yıllık değişimi	75
Şekil 4.59. Hambeles (soldaki) ve Yakup (sağdaki) çeşitlerine ait yaprak ekstralarında...75 mirisetin galloil hekzosit sinyali yıllık değişimi	75
Şekil 4.60. Hambeles (soldaki) ve Yakup (sağdaki) çeşitlerine ait yaprak ekstralarında...75 mirisetin galaktozit sinyali yıllık değişimi	75
Şekil 4.61. Hambeles (soldaki) ve Yakup (sağdaki) çeşitlerine ait yaprak ekstralarında...76 mirisetin galloil ramnopyranozit sinyali yıllık değişimi	76
Şekil 4.62. Hambeles (soldaki) ve Yakup (sağdaki) çeşitlerine ait yaprak ekstralarında...76 mirisetin 3-O-arabinozit sinyali 12 aylık değişimi	76
Şekil 4.63. Hambeles (soldaki) ve Yakup (sağdaki) çeşitlerine ait yaprak ekstralarında...76 mirisetin 3-O-ramnozit sinyali 12 aylık değişimi	76

Şekil	Sayfa
Şekil 4.64. Hambeles (soldaki) ve Yakup (sağdaki) çeşitlerine ait yaprak ekstralarında...76 kemferol-O-galloil-hekzosit sinyali 12 aylık değişimi	76
Şekil 4.65. Hambeles (soldaki) ve Yakup (sağdaki) çeşitlerine ait yaprak ekstralarında...77 kersetin ramnozid sinyali 12 aylık değişimi	77
Şekil 4.66. Hambeles (üstte) ve Yakup (altta) çeşitlerine ait Kasım ayında olgunlaşma...77 zamanında toplanan meyve EtOH ekstralarına ait UV kromatogramları (280 nm)	77
Şekil 4.67. Yakup (A) ve Hambeles (B) çeşitlerine ait yaprak ekstralarının AChE'a.....79 karşı % inhibisyonlarının 12 ay boyunca değişimi	79
Şekil 4.68. Yakup (A) ve Hambeles (B) çeşitlerine ait yaprak ekstralarının BChE'a.....79 karşı % inhibisyonlarının 12 ay boyunca değişimi	79
Şekil 4.69. SHSY-5Y hücrelerinde 6-OHDA aracılığıyla oluşturulan nörotoksisite (A)...80 ve <i>M. communis</i> Hambeles çeşidinin Ocak ayında toplanan yaprak ekstresinin sitotoksitesi (B)	80

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 2.1. <i>M. communis</i> L.'nin genel görünüşü (Fotoğraf: Nilhan Erkan)	7
Resim 2.2. <i>M. communis</i> L.'nin dünyadaki dağılımı	8
Resim 2.3. İngiliz Müzesi'nde bulunan M.Ö. 400-500 yıllarına ait olan bir resimde 9 mersin bitkisi (Gençler Özkan ve Gençler Güray, 2009)	
Resim 3.1. BATEM'de kültürü yapılan <i>M. communis</i> Hambeles ve Yakup	47
çeşitlerine ait yapraklar ve meyveler (Fotoğraf: Nilhan Erkan)	



SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklamalar
°C	Santigrad derece
a/a	Ağırlık/ağırlık
amu	Atomic mass unit
cm	Santimetre
dk	Dakika
g	Gram
h/h	Hacim/hacim
kg	Kilogram
L	Litre
m	Metre
M	Molar
mm	Milimetre
mg	Miligram
mL	Mililitre
m/z	Kütle/yük
ppm	Parts <i>per</i> million (milyonda bir birim)
Psi	Pounds <i>per</i> square inch
µg	Mikrogram
µL	Mikrolitre
µM	Mikromolar

Kısaltmalar	Açıklamalar
α7-nAChR:	Nikotinik asetilkolin reseptörünün α7 alt birimi
Aβ:	Amiloit beta
ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
ABTS:	2,2'-Azino-bis(3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit)
ACh:	Asetilkolin
AChE:	Asetilkolinesteraz
ADMA:	Asimetrik dimetil arginin

Kısaltmalar	Açıklamalar
AH:	Alzheimer hastalığı
ATCC:	American type of culture collection
BACE-1:	β -bölgesi amiloit prekürsör protein kesici enzim-1 (β -site amyloid precursor protein cleaving enzyme-1)
BATEM:	Batı Akdeniz Tarım Araştırma Enstitüsü
BChE:	Bütirilkolinesteraz
BHT:	Bütilhidroksianisol
BNDF:	Beyinden-türeyen nörotrofik faktör
CAT:	Katalaz
Cfu:	Koloni oluşturan ünite (Colony-forming unit)
ChAT:	Kolin asetiltransferaz
COX:	Siklooksijenaz
CUPRAC:	Bakır (II) iyonu-indirgeyici antioksidan kapasite (Cu^{+2} -reducing antioxidant capacity)
DAD:	Diyot dizisi detektörü (Diod array detector)
DMEM/F12:	Dulbecco's Modified Eagle Medium/Nutrient Mixture
DMSO:	Dimetilsülfoksit
DPPH:	2,2-Difenil-1-pikrilhidrazil
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
DTNB:	5,5'-Ditiyobis(2-nitrobenzoik asit)
EC:	Enzim komisyonu (Enzyme commission)
EC₅₀:	Half maximal effective concentration
EDTA:	Etilendiamin tetraasetik asit
EGCG:	Epigallokateşin gallat
ELISA:	Enzyme-linked immunosorbent assay
ESI:	Elektrosprey iyonizasyon (Electrospray ionization)
EtOH:	Etanol
FBS:	Fetal sığır serumu (Fetal bovine serum)

Kısaltmalar	Açıklamalar
FRAP:	Demir-indirgeyici antioksidan güç (Ferric-reducing antioxidant power)
GBTÜ:	Geleneksel bitkisel tıbbi ürünler
GC-MS:	Gaz kromatografisi-kütle spektrumu (Gas chromatography-mass spectrum)
GSH:	Glutatyon
GST:	Glutatyon-S-transferaz
HMW-Aβo:	Yüksek molekül ağırlıklı A β oligomerleri (High-molecular-weight A β oligomers)
HPLC:	Yüksek performans sıvı kromatografisi (High performance liquid chromatography)
IC₅₀:	Half maximal inhibitory concentration
IFN:	İnterferon
Ig:	İmmunoglobulin
IL:	İnterlökin
iNOS:	İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
İTK:	İnce tabaka kromatografisi
LA4:	Lipoksin A4
LC₅₀:	Half maximal lethal concentration
LC-MS:	Sıvı kromatografisi- kütle spektrometresi (Liquid chromatography-mass spectrum)
LC-Q-ToF-MS:	Sıvı kromatografisi-dört kutuplu-uçuş zamanı-kütle spektrometresi (Liquid chromatography-quadrupole-time of flight-mass spectrum)
LDH:	Laktat dehidrojenaz
LDL:	Düşük dansiteli lipoprotein (Low density lipoprotein)
L-DOPA:	Levodopa/3,4-dihidroksi-L-fenilalanin
LOX:	Lipoksijenaz
LPS:	Lipopolisakkarit
MDA:	Malondialdehit
MeOH:	Metanol
MİK:	Minimum inhibitör konsantrasyon
MPO:	Miyeloperoksidaz
n-BuOH:	n-Butanol

Kısaltmalar	Açıklamalar
mRNA:	Mesajcı ribonükleik asit (Messenger ribonucleic acid)
MTT:	3-(4,5-Dimetiltiazol-2-il)-2,5 fenil tetrazolyum bromür
NF-κB:	Transkripsiyon faktörü
6-OHDA:	6-Hidroksidopamin
8-OHdG:	8-Hidroksi-2'-deoksiguanozin
OGTT:	Oral glukoz tolerans testi
PGE₂:	Prostaglandin E ₂
PRAP:	Fosfomolibdenyum-indirgeyici antioksidan güç (Phosphomolibdenum-reducing antioxidant power)
PSA-NCAM:	Polisialillenmiş nöral hücre adezyon molekülü (Polisyalylated neural cell adhesion molecule)
RT-PCR:	Ters transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (Reverse transcriptase-polymerase chain reaction)
SOD:	Süperoksit dismutaz
S.S.:	Standart sapma
T.C.:	Türkiye Cumhuriyeti
TEAC:	Troloks eşdeğeri antioksidan kapasite (Trolox equivalent antioxidant capacity)
TIC:	Toplam iyon kromatogramı (Total ion chromatogram)
TNF-α:	Tümör nekroz faktörü- α
TrR1:	Transferrin reseptör-1
TÜBİVES:	Türkiye Bitkileri Veri Servisi
TYR:	Tirozinaz
UPLC:	Ultra-yüksek performans sıvı kromatografisi (Ultra-high performance liquid chromatography)
UV:	Ultraviyole
v.a.:	Vücut ağırlığı
WF:	Willebrand faktörü
WoS:	Web of Science

1. GİRİŞ

İnsanoğlu tarafından binlerce yıldır şifa amacıyla kullanılan bitkiler, bilim ve teknolojinin ilerlemesi ile günümüzde modern ilaç haline evrilmiş, bu evrilmeye kimya bilimindeki gelişmeler ile bitkilerin fitokimyasal içeriklerinin belirlenmesi ve tıptaki ilerlemeler ile biyolojik aktivitelerinin tayin edilmesi destek olmuştur. Kimyadaki gelişmeler ile hem bitkilerdeki moleküllerin saf halde izole edilmeleri ve yapılarının aydınlatılması mümkün olmuş, hem de bir çok ilaç etken maddesinin kimyasal sentezi başarılmıştır. Tıbbi bitkiler tedavideki önemini bir ara kaybetmiş görünmesine rağmen, ilaç adayı moleküllerin keşfinde ve geliştirilmesinde öncü moleküller olarak ve fitoterapide her zaman önemini korumaktadır.

“Bitkilerle tedavi” denilince günümüzde ilk akla gelen tedavi şekli olan fitoterapi, “doğala dönüş” trendinin de etkisi ile tüm dünyada talep görmektedir. Fitoterapinin temelini oluşturan tıbbi bitkiler, Dünya Sağlık Örgütü’ne (DSÖ) göre; *“bir veya daha fazla organıyla tedavi edici veya hastalıkları önleyici olabilen veya herhangi bir kimyasal-farmasötik sentezin öncüsü olabilen bitkiler”* şeklinde tanımlanmaktadır. T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından fitoterapi *“hastalıklardan korunmak ve tedaviyi desteklemek amacı ile tıbbi etkisi bilimsel olarak kanıtlanmış bitkiler, onların etkin maddelerini taşıyan kısımları ve/veya bir işlem yoluyla elde edilmiş doğal ürünleri ile bunlardan hareketle hazırlanarak standardize edilmiş farmasötik formlar (tablet, kapsül, tentür...) ve bitkisel tıbbi ürünler kullanılarak yapılan uygulama”* olarak tarif edilmektedir. 27.10.2014 tarihli ve 29158 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliğine göre fitoterapi de bu uygulamalar içinde yer almış ve T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından resmi olarak tanınmıştır. DSÖ’ye göre geleneksel tıp; *“fiziksel ve ruhsal hastalıklardan korunma, bunlara tanı koyma, iyileştirme veya tedavi etmenin yanında sağlığın iyi sürdürülmesinde de kullanılan, farklı kültürlere özgü teori, inanç ve tecrübeler dayalı -izahı yapılabilen veya yapılamayan- bilgi, beceri ve uygulamaların bütünüdür”*.

Fitoterapi uygulamalarında bitkisel droglar, bitkisel ilaçlar ile geleneksel bitkisel tıbbi ürünler (GBTÜ) kullanılmakta olup, yönetmelikte *“bileşiminde yer alan tıbbi bitkilerin başvuru tarihinden önce Türkiye’de veya Avrupa Birliği üye ülkelerinde en az 15 yıldır, diğer ülkelerde ise 30 yıldır kullanılıyor olduğu bibliyografik olarak kanıtlanmış; terkip ve kullanım amaçları itibarıyla, hekimin teşhis için denetimi ya da reçetesi ya da tedavi takibi*

olmaksızın kullanılması tasarlanmış ve amaçlanmış olan, geleneksel tıbbi ürünlere uygun özel endikasyonları bulunan, sadece spesifik olarak belirlenmiş doz ve pozolojiye uygun özel uygulamaları olan, oral, haricen uygulanan veya inhalasyon yoluyla kullanılan müstahzarları” olarak ifade edilmektedir. Bitkisel ilaçlar ise beşeri ilaçlar ile aynı statüde değerlendirilmekte olup, üretim ve ruhsat işlemleri de aynı prosedüre göre yürütülmektedir. Bu nedenle fitoterapi, modern tıbbı destek olan ve modern tıp prensipleri ile çatışmayan, aksine uyum içinde olan allopatik bir tedavi şeklidir. Dolayısıyla fitoterapinin tedavide uygulayıcıları olarak hekimler ile fitoterapötiklerin hazırlanması, hastaya ulaştırılmasında ve danışmanlık verilmesinde, bu konuda eğitim gören tek meslek grubu olarak eczacılar çok önemli bir role sahiptirler.

Tıbbi ve aromatik bitkiler açısından çok zengin bir çeşitliliği barındıran ülkemizde, Anadolu halk tıbbı da son yıllarda daha yoğun bir şekilde dokümanite edilmekte olup, hem folklorik bilgi, hem de bitkisel tür çeşitliliği Fitoterapi ve Farmakognozi araştırmalarına kaynak oluşturmaktadır. Ancak kanıta-dayalı tıp yaklaşımı ile paralel olarak, kanıta-dayalı fitoterapi de suiistimallerin önüne geçmek ve akılcı kullanım açısından elzem görünmektedir. Dolayısıyla öncelikle bitkilerin tıbbi açıdan etkinliğinin bilimsel platformda ispatlanması gerekmektedir. Tıbbi etkinliği kanıtlanmamış ve doze edilmemiş hiçbir doğal veya kimyasal tıbbi ürün “ilaç” statüsünde kabul edilemez. Zira ilaç kavramında aranan üç temel kriter; kalite, etkililik ve güvenlidir.

Fitoterapide kullanılan tıbbi ve aromatik bitkilerden biri olan ve ülkemizde de yetişen *Myrtus communis* L. (Myrtaceae) “mersin, murt” gibi yerel adlarla bilinmekte olup, biyolojik aktiviteleri ve fitokimyası açısından üzerinde pek çok çalışma mevcuttur. Aslında nöroprotektif etkisine yönelik çalışma sayısı sınırlı olmasına rağmen, bu çalışmalarda bitkinin uçucu yağı ve ekstrelerinin değişik mekanizmalar üzerinden güçlü nöroprotektif etki gösterdiğine dair bulgular elde edilmiştir. Alzheimer hastalığının (AH) patolojisini açıklayan en geçerli hipotez olan kolinerjik hipotezde, beyinde asetilkolin (ACh) adlı nöromediyatörün azalması ile nöronlar arası iletimin yavaşladığı tespit edilmiştir. Bu nedenle ACh’i hidroliz eden asetilkolinesteraz (AChE) enziminin inhibisyonu AH’nın tedavisinde en yaygın uygulanan tedavi stratejisidir (Anand and Singh, 2013; Sharma, 2019). Şu anda hastalığın tedavisinde en çok reçetelenen ilaç grubu da AChE inhibitörleridir. Kolinesteraz enzim ailesinin diğer üyesi olan bütirilkolinesteraz (BChE) da AH’nın patofizyolojisinde rol oynayan bir enzim olup, Alzheimer hastalarının beyinde oluşan

amiloit plaklarda aşırı miktarda oluştuğu belirlenmiştir (Knez vd., 2018; Jiang and Gao, 2019). Dolayısıyla BChE inhibisyonu da AH'na karşı önemli bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir. Ancak mevcut inhibitörlerin kolinerjik yan etkileri ve semptomatik etki göstermeleri nedeniyle yeni inhibitörlerin geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Diğer yandan tirozinaz (TYR) enziminin, beyin *substantia nigra* bölgesindeki dopaminerjik nöronlarda nöromelanin birikmesi nedeniyle dopamin nörotoksisitesinin oluşmasına yol açan yolağı katalizleyen enzimlerden biri olması nedeniyle, son zamanlarda Parkinson hastalığının tedavisine yönelik yeni hedeflerden biri haline gelmiştir (Carballo-Carbajal vd., 2019; Wakamatsu vd., 2019). Ülkemizde doğal olarak yetişen *M. communis*'in yaprak ve meyve ekstralarının kolinesteraz ve TYR enzim inhibisyonuna dair ilk ve tek çalışma, tarafımızdan 2012 yılında yayınlanmıştır (Tümen et al., 2012). “*Myrtus communis* L. Bitkisinin Nöroprotektif Etkili Fitoterapötik Olarak Değerlendirilmesi” adlı tez çalışmamızda ise, Antalya’da bulunan Batı Akdeniz Tarım Araştırma Enstitüsü’nde (BATEM) kültürü yapılan bitkinin siyah (Yakup çeşidi) ve beyaz meyve (Hambeles çeşidi) veren iki çeşide ait bitki örneklerinin yaprakları 12 ay boyunca toplanmış, olgunlaşma döneminde meyve örnekleri de alınmış, etanol (EtOH, %96) ekstraları elde edilerek; kolinesteraz enzimleri ile TYR’a karşı inhibitör etkileri tayin edilmiş ve yıllık bazda değişimi incelenmiştir. Hambeles ve Yakup çeşitlerine ait bitki örneklerinden alınan yaprak ekstralarının tümünde ve meyve ekstralarında sıvı kromatografisi-dört kutuplu-uçuş zamanı-kütle spektrometresi (liquid chromatography-quadrupole-time of flight-mass spectrometry, LC-Q-ToF-MS) ile analiz yapılarak ve literatür verileri ile karşılaştırılarak, kütle spektrumu (mass spectrometry, MS) sinyallerine göre fenolik bileşikler belirlenmiştir. Bunların yanı sıra, en yüksek kolinesteraz inhibitör etkiye sahip olduğunu tespit ettiğimiz Ocak ayında toplanan Hambeles çeşidi bitki örneğinin yaprak ekstresinin, 6-hidroksidopamin (6-OHDA)-nedenli *in vitro* Parkinson modelinin oluşturulduğu SH-SY5 insan nöroblastoma hücre hattında sitotoksik etkisi de incelenmiştir. Sonuç olarak; tez çalışmamız, kültürü yapılan *M. communis* bitkisine ait Hambeles ve Yakup çeşitlerine ait yaprak ve meyve ekstralarının nöroprotektif etkisinin ve fenolik bileşikler üzerinden fitokimyasal içeriğinin yıllık bazda değişimini inceleyen ve etkili inhibisyon gösterdiğini belirlediğimiz Ocak ayında toplanan Hambeles çeşidi bitki örneğinin yaprak ekstresinin nöroprotektif etkinliğinin hücre kültüründe incelendiği ilk araştırmayı teşkil etmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Botanik Bölüm

2.1.1. Myrtaceae familyası

Myrtaceae familyası, Myrtales takımında yer alan dikotiledon bitki türlerinden oluşan, dünya çapında yaklaşık 140-150 cins ve çeşitli kaynaklara göre değişmekle birlikte, yaklaşık 3500 civarında bildirilen sayıda tür taşıyan, genellikle yaprak dökmeyen çalı ve ağaç tipi bitkileri içermekte olup, dünyanın en yaygın familyalarından biridir (George, 1988; Güner vd., 2000; Wilson vd., 2001; Simpson, 2010; Mitra vd., 2012; Grattapaglia vd., 2012; Rahman and Zaman, 2015). Dünyada başlıca yayılış gösterdiği kıtalar; Asya, Avustralya ile Amerika'dır (George, 1988). Birçok türü Brezilya yağmur ormanları başta olmak üzere; tropik ve subtropik bölgelerde yetişmekte olup, uçucu yağ taşıyan tipik derimsi yapraklara sahiptir (Grattapaglia vd., 2012). Bazı türlerinin baharat ve süs bitkisi olarak kullanılmasının yanı sıra, kereste amacıyla üretilen ekonomik açıdan önemli türleri de barındırmaktadır. Tıbbi açıdan önemli olan *Eucalyptus*, *Pimenta*, *Leptospermum*, *Melaleuca*, *Myrtus*, *Syzygium*, *Callistemon* ve *Psidium* vs. gibi cinsler ile uçucu yağ içeren çok sayıda aromatik bitki türü bu familya içinde yer almaktadır (George, 1988; Mitra vd., 2012). Hatta *Eucalyptus* türleri, Angiosperm türleri içinde "dünyanın en uzun ağaçları" olarak bilinmektedir (Rahman and Zaman, 2015). Genellikle silindirik olan gövdede salgı kanalları bulunmaktadır. Gövde kabuğu düz veya pürüzlü olabilir. Çoğunlukla aromatik kokulu olan yapraklar petiolat olup, genellikle opozit, alternat veya spiraldir, nadiren kıvrımlı, basit, glandüler-noktalı veya bazı türlerde yarı-saydam, çoğu türünde ise derimsi yapılı olup, stipula mevcut ve küçük veya yoktur (Simpson, 2010). Infloresans, cinse göre farklılık göstermektedir. Genellikle dairesel formda bulunan ve beyaz, pembe, kırmızı, mor ile sarı renklerdeki çiçekleri hermafrodit, aktinomorf, brakteli, epiperiginöz, nadiren periginözdür. Periant parçaları ayrı veya birleşik olabilir. Bazı cinslerde (*Eucalyptus* gibi) periant kapak şeklini almıştır. Kaliks genellikle 4-5 [3-6] imbrikat sepalden, korolla ise 4-5 [3-6] petalden meydana gelmektedir. Çok sayıda olan stamenlerin genellikle sentripetal, ayrı veya 4-5'li gruplar halinde olduğu ifade edilmektedir. Anterler lokusidal veya porisidaldir. Ginekeum sinkarp olup, stilus terminal ve stigma kapitat veya lobludur. Ovüller anatropoz veya kampilotropoz formdadır. Bu familya bitkilerinde meyve üzüksü (berry) veya lokulusit kapsül olup, nadiren drupa veya diğer tiplerde olabilir. Genellikle böcekler aracılığı ile tozlaştıklarından entemofil özellikteki türleri kapsamaktadır.

Myrtaceae familyasında yer alan yaklaşık sayıları ile en fazla türe sahip olan cinsler; *Eugenia* (1000), *Eucalyptus* (500), *Syzygium* (500), *Myrcia* (500), *Psidium* (140), *Myrtus* (100) ve *Melaleuca* (100) olarak sıralanmaktadır (Sharma, 2004).

Myrtaceae familyasının taksonomik hiyerarşisi şu şekildedir (Mitra vd., 2012):

Alem (Kingdom):	Plantae
Alt alem (Subkingdom):	Viridaeplantae
Bölüm (Division):	Magnoliophyta
Şube (Phylum):	Tracheophyta
Alt şube (Subphylum):	Euphyllotina
Sınıf (Class):	Magnoliopsida
Alt sınıf (Subclass):	Rosidae
Takım (Order):	Myrtales
Familiya (Family):	Myrtaceae

Myrtaceae familyası Leptospermoideae ve Myrtoideae olarak başlıca iki alt familyaya ayrılmaktadır (George, 1988; Mitra vd., 2012). Leptospermoideae genellikle Asya ve Afrika ülkelerinde dağılım göstermekte iken, Myrtoideae ise Amerika kıtasının tropik kesimlerinde, Avustralya ile Asya ve Pasifik ülkelerinde daha yaygın olarak yetişmektedir (Cardoso vd., 2009).

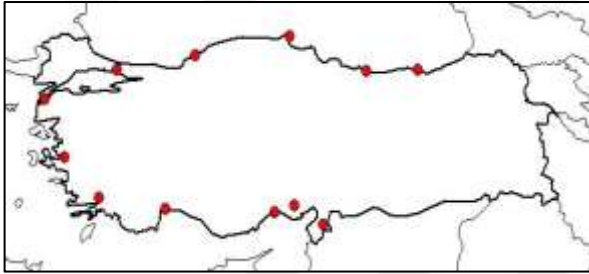
2.1.2. *Myrtus* Cinsi

Myrtaceae familyasının yaygın görülen cinslerinden biri olan *Myrtus* L., İngilizce’de “myrtle” olarak bilinmekte olup, genellikle aromatik ve çalı tipindeki türleri kapsamaktadır. Yaprak akslarında tek halde bulunan çiçekleri beyaz renklidir. Çok yıllık olan *Myrtus* L. cinsi, ülkemizde tek türü olan *M. communis* ile temsil edilmektedir (Güner vd., 2000; TÜBİVES, 2021). Yaprak dökmeyen ve boyu 1-5 m arasında değişen, çalimsı bir bitkidir. Opozit dizili olan yaprakları lanseolat veya ovat olup, eni 2-5 cm arasındadır. Çiçekler beyaz renkli olup, 5 petal ve 5 sepale sahiptir. Üzümsü meyvelerinin rengi koyu mavi ile siyah arasındadır. Bitki İngilizce’de “myrtle”, Almanca’da “myrte”, Estonyaca’da “mürt”, İspanyolca ve İtalyanca’da “mirto”, Fransızca’da “myrte”, günümüz Yunanca’sında ise “mirtia” olarak bilinmektedir (Gençler Özkan ve Gençler Güray, 2009). Ancak tüm bu

kelimelerin kökeni eski Yunanca'daki "myrtos" veya "myrsine" kelimelerine dayanmaktadır.

2.1.3. *Myrtus communis* L.

Myrtus communis L., *Myrtus* L. genusu içinde ülkemizde yetişen tek bitki türü olduğu gibi, kuzey yarıkürede de yetişen tek *Myrtus* türüdür (Güner vd., 2000; Gençler Özkan ve Gençler Güray, 2009) (Resim 2.1.). Şekil 2.1.'de de görüldüğü üzere; ülkemizin Akdeniz, Ege, Marmara ve Karadeniz bölgelerinde olmak üzere genellikle kumullar, makilik alanlar ile kayalık yamaçlarda yetişmekte olup, endemik özelliği bulunmamaktadır (TÜBİVES, 2021).



Şekil 2.1. *M. communis* L.'nin Türkiye'deki doğal yayılımı (TÜBİVES, 2021)



Resim 2.1. *M. communis* L.'nin genel görünüşü (Fotoğraf: Nilhan Erkan)

Bitki ayrıca Güney Avrupa, Kuzey Afrika, Ortadoğu, Kıbrıs ve Orta Asya'da (Pakistan, Afganistan) da doğal yayılım göstermektedir (Resim 2.2). Hindistan'daki varlığı şüpheli olarak belirtilmiştir.



Resim 2.2. *M. communis* L.'nin dünyadaki dağılışı
(<http://www.plantsoftheworldonline.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:599719-1>, son erişim tarihi: 09.05.2021)

Ülkemizde *M. communis* dışında bir *Myrtus* taksonu bulunmamaktadır (Güner vd., 2000). Plant List'e göre bitkinin binomial adı hem *M. communis* L. olup, *M. communis* subsp. *communis* sinonim olarak kabul edilmektedir (Plant List, 2021). Bitkinin diğer sinonim isimleri arasında, *M. acuta* Mill., *M. communis* var. *acutifolia* (L.) Sennen & Teodoro, *M. communis* var. *angustifolia* L., *M. communis* var. *baetica* L., *M. communis* var. *balearica* Sennen & Teodoro, *M. communis* var. *belgica* L., *M. communis* var. *christinae* Sennen & Teodoro, *M. communis* var. *eusebii* Sennen & Teodoro, *M. communis* var. *foucaudii* Sennen & Teodoro, *M. communis* var. *gervasii* Sennen & Teodoro, *M. communis* var. *grandifolia* Sennen & Teodoro, *M. communis* var. *italica* (Mill.) Rouy & E.G.Camus, *M. communis* var. *joussetii* Sennen & Teodoro, *M. communis* var. *lusitanica* Rouy, *M. communis* var. *mucronata* L., *M. communis* subsp. *mucronata* Pers., *M. communis* var. *neapolitana* Sennen & Teodoro, *M. communis* var. *romana* L. ve *M. communis* var. *tarentina* L. bulunmaktadır.

Ülkemizde halk arasında “mersin ve murt” olarak bilinen bitkinin meyveleri yenilebilmektedir. Boyu 1-5 m arasında olan bitkinin yaprakları derimsi ve glabröz olup, parçalandığında aromatik kokuludur (Güner vd., 2000). Çiçekler beyaz renkli ve ortalama 3 cm çapında, pedisel 1,5-2,5 cm arasında, petaller orbikular ve 7-15 mm arasındadır. Meyve üzüksü, subgloböz veya geniş elipsoit, olgunlaştığında genellikle koyu mavi-siyah renklidir ve çok sayıda küçük tohum taşımaktadır. Özellikle *Pinus brutia* L. ormanlarında, makilik bölgeler, kumullar ve kayalık yamaçlarda yetişmektedir. Çiçeklerin böcekler (çoğunlukla bal arıları) aracılığı ile tozlaştığı gösterilmiştir (Al-Hadeethi, 2016). Yaprak epiderması

kütikula olup, idioblast ve druz taşımaktadır. Korteks kısmı kollenkima ve parenkima içermesine rağmen, klorenkima mevcut değildir. Uçucu yağ hücreleri yüzeye yakındır. Polenler triangular formdadır ve polen şekli *Eucalyptus* türleri ile benzerdir.

Myrtus communis L. ile ilgili etnobotanik ve etnofarmakolojik bilgiler

M. communis çiçeklerinin eski Yunanlılar, Persler, Mısırlılar ve Yahudiler tarafından mitolojide kutsal kabul edildiği ve dini ritüellerde kullanıldığı bildirilmiştir (Rahman and Zaman, 2015) (Resim 2.3.). Dünyanın en eski destanlarından biri olan Gılgamış’da mersinden bahsedilmektedir (Gençler Özkan ve Gençler Güray, 2009). Yunan aşk tanrıçası Afrodit, Roma aşk tanrıçası Venüs ile Mezopotamya aşk tanrısı İhtar tarafından mersin bitkisine kutsiyet atfedilmiş ve “aşkın çiçeği” olarak ifade edilmiştir. Ayrıca kadim medeniyetlerde beyaz çiçekleri, solmayan yaprakları ve aromatik hoş kokusu nedeniyle “gençlik ve güzelliğin sembolü” olarak kabul edilmiştir. Eski Yunan yazarı Athenaeus tarafından Afrodit ve mersin arasında bir bağlantı kurulmuş ve Afrodit’e adanan ayinlerde hep mersin kullanılmıştır. Eski Yunanlı botanikçi Teofrastus (M.Ö. 371-288) el yazmalarında mersine atıfta bulunmuştur.



Resim 2.3. İngiliz Müzesi’nde bulunan M.Ö. 400-500 yıllarına ait olan bir resimde mersin bitkisi (Gençler Özkan ve Gençler Güray, 2009)

Perslerin Atina’yı fethinden sonra şehrin caddelerinde kutlama için halka mersin bitkisi dağıtılmıştır (Gençler Özkan ve Gençler Güray, 2009). Yine eski Atina’da kurban törenlerinde, yemek ziyafetlerinde, cenaze merasimlerinde ve düğünlerde, hatta mezarlara mersinden yapılmış çelenkler asılmış ve kafalarına mersin çiçeklerinden taçlar takmışlardır.

Diğer yandan eski Mısır medeniyetinde mersin, üriner hastalıklar, ağrı, göğüste yanma, öksürük, ödem ve balgamı atmak için kullanılmıştır. Kıptiler tarafından mersin uçucu yağı cilt hastalıklarının tedavisinde uygulanmıştır. Efes’li bir Yunan hekim olan Soranus (M.S. 1. yüzyıl), mersin uçucu yağını topikal olarak, ayrıca mersini şebboy ve bakla ile suda karıştırıp, bir nevi hap haline getirerek oral kontraseptif olarak; Bergama’lı hekim Galen ise mersin ve ardıç meyveleri ile gülü, şarap içinde hazırlayarak dizanteriye karşı kullanmıştır. İlginç bir şekilde, yine Tarsus’lu hekim Dioskorides, kitabında mersin bitkisinin beyaz ve siyah meyvelerini ayırt etmiş ve beyaz meyvesinin faydasının daha az olduğunu belirtmiştir. Dioskorides solunum yolları hastalıklarına, zehirli örümcek ve akrep sokmalarına karşı mersin meyvelerinin kavruarak elde edilen suyunu şarapla karıştırarak bağırsak enflamasyonuna karşı, ayrıca mersini oturma banyosu şeklinde menstrüel problemlere karşı tedavide kullanmıştır. Yine kendi döneminde mersin yapraklarını zeytinyağına koyarak maseratının nasıl elde edileceğini tarif etmiştir.

Mersin bitkisine Musevilik, Hristiyanlık ve İslam’da da önem atfedilmiştir. Tevrat’ta adı geçen Yahudi bir kraliçe olan Ester’in orijinal adı olan Hades, İbranice’de “hadas” olarak bilinen mersin bitkisinden türemiştir. Ayrıca Musevilikte dini ritüellerde mersin sıklıkla kullanılmakta ve Şabat gününde kullanılan baharat bitkilerinin arasında bulunan mersin “İsrail’in mükemmel kokulu bitkisi” olarak nitelendirilmektedir. Hristiyanlıkta mersin, “saflık ve doğurganlığın sembolü” olarak Hz. Meryem’e sunulan kutsal bir çiçek olarak tasvir edilmiştir. Eskiden Hristiyan düğünlerinde, evlenen çifti kutsamak için rahipler yeni evli çiftlere mersinden yapılmış çelenkler takmışlardır. İslam dininde ise, Hz. Muhammed bir hadisinde “size birisi mersini hediye olarak sunarsa sakın almamazlık etmeyin. O cennettendir” dediği nakledilmiştir. Arap yazar Said İbn-i Abbas tarafından Hz. Nuh’un tufandan sonra gemisindeki sandığından çıkarıp toprağa ektiği ilk bitkinin mersin olduğu rivayet edilmiştir.

Osmanlı İmparatorluğu döneminde, meşhur gezgin Evliya Çelebi (1611-1682) 40 yıl boyunca tüm Osmanlı topraklarını gezmiş ve yazmalarında “Ege’nin muhteşem tepe ve yamaçlarının defne ve mersin ile süslenmiş olduğunu” yazmıştır. Fransız doğabilimci Pierre Belon (1517-1564) da Anadolu’ya o dönemde yaptığı gezilerde Anadolu’nun doğal bitkilerini listelemiş ve Akdeniz kıyılarının mersin bitkisi ile dolu olduğunu kaydetmiştir (Baytop, 2004). Milas’ın bazı köylerinde cenazelerin, zeminine mersin dalları döşenmiş mezarlara defnedildiği bilinmektedir. Bu geleneğe uygun olarak, aynı bölgede ölümü yaklaştığı düşünülen kişiler için “mersinin kucağında olmak” tabiri kullanılmaktadır. Yine Antalya ve Marmaris’te dini günlerde mezarlıkları ziyaret eden kişiler tarafından mezarlara mersin demetleri konulmaktadır. Bölgedeki yaygın inanışa göre; mersin bitkisinin mezardaki kişinin eziyetini hafifleteceği düşünülmektedir. Benzer şekilde, İsrail’in kuzey bölgelerindeki Müslüman mezarlıklarında da sıklıkla mersin ekildiği gözlenmiştir (Dafni vd., 2006). Lübnan’da da dini amaçlarla kötü güçleri uzak tutmak amacıyla evlerde ve kiliselerde mersin bulundurulduğu bildirilmiştir (Baydoun vd., 2017).

Mersin bitkisi Anadolu halk tıbbı ile diğer ülkelerin halk tıplarında kullanılan tıbbi ve aromatik bir bitkidir. Halk tıbbında kullanımına dair örnekler Çizelge 2.1.’de verilmektedir.

Çizelge 2.2. *Myrtus communis*’in etnofarmakolojik kullanımlarına örnekler

Kullanıldığı ülke	Kullanış	Kaynak
İran	Jinekolojik hastalıklara karşı, yara iyileştirici, antimikrobiyal ve hava temizleyici	Nejad vd., 2018
	Depresyon ve polimenoreye karşı, yara iyileştirici	Farzae vd., 2014
	Sedatif, soğuk algınlığı ve koltuk altındaki kötü kokuya karşı	Mohamadi vd., 2015
Filistin	Hafıza bozukluklarına karşı	Ali-Shtayeh vd., 2014
Kuzey Afrika		Raafat, 2021
Fas	Diabetes mellitusa karşı	Mrabti vd., 2019
	Spazm, diabetes mellitus ve gastrointestinal şikayetlere karşı, saç sağlığı için	Aabdousse vd., 2020
	Antimikrobiyal	Ouaritini vd., 2020
	Ürogenital, sindirim sistemi, solunum sistemi, osteoartikular ve dermatolojik hastalıklara karşı	Hayani vd., 2017
	Yüzey dezenfeksiyonu için	Jaouhar vd., 2020
	Solunum sistemi, dental, dermatolojik ile nörolojik hastalıklara karşı ve hazmettirici	Ben Akka vd., 2019

Çizelge 2.1. (devam) *Myrtus communis*'in etnofarmakolojik kullanımlarına örnekler

Kullanıldığı ülke	Kullanılışı	Kaynak
Cezayir	Hipertansiyon, egzama ve diğer cilt hastalıklarına karşı	Sarri vd., 2014
	Boğaz ve bağırsak hastalıkları, diş ağrısı, konstipasyon, anksiyete, mide ağrısı ve astıma karşı	Senouci vd., 2019
	Gaz şikayetleri, parazit ve soğuk algınlığına karşı	Benarba, 2016
Tunus	Diabetes mellitus, mide ağrısı ve konstipasyona karşı	Jabri vd., 2018
Pakistan	Mide rahatsızlıkları ve diabetes mellitusa karşı	Ali vd., 2017
	Mide rahatsızlıkları, dizanteri ve diyareye karşı	Khan vd., 2018.
Pakistan, İran, Hindistan, Etiyopya	Karın ağrısı ve diyareye karşı	Teklehaymanot and Giday, 2007; Haq vd., 2011; Akaydın vd., 2013; Bouzabata vd., 2015
Hindistan ve Pakistan	Yara iyileştirici, öksürüğe karşı ve hazmettirici	Tiwari, 2008
Hindistan	Gastrik ülser, diyare, romatizma ve dizanteriye karşı	Sumbul vd., 2011
Etiyopya	Kepek ve uyuza karşı	Teklehaymanot and Giday, 2007; Gebeyehu vd., 2014
	Baş ağrısına karşı	Getaneh and Girma, 2014
	Hayvanlarda hepatite karşı	Romha vd., 2015
	Antipiretik ve sedatif	Sisay and Gashaw, 2017
	Yara iyi edici ve uyuza karşı	Alemneh, 2021
	Kepeğe karşı	Haile, 2021
Çin ve Fransa	Sinüzite karşı	Mahmoudvand vd., 2016; Jabri vd., 2016
İtalya	Soğuk algınlığına karşı	Maxia vd., 2008
Türkiye (Aydın)		Tuzlacı ve Sadıkoğlu, 2007
Türkiye (Çanakkale-Ezine)	Diabetes mellitusa karşı	Tuzlacı ve Bulut, 2007
Türkiye (Çanakkale-Ayvacık)	Kardiyak yetmezlik, böbrek taşları, hemoroit ve öksürüğe karşı	Uysal vd., 2012
Türkiye (Akdeniz bölgesi)	Strese karşı	Akaydın vd., 2013
Türkiye (Manisa)	Prostat rahatsızlığı, diabetes mellitus ve cilt hastalıklarına karşı	Bulut ve Tuzlacı, 2013
Türkiye (Mersin ve Adana)	Obeziteye karşı	Everest ve Öztürk, 2005
Türkiye (Kahramanmaraş)	Yara iyileştirici, diyare, egzama ve kalp hastalıklarına karşı	Palabaş Uzun ve Koca, 2020
	Diabetes mellitusa karşı	Durmuşkahya ve Öztürk, 2013
Türkiye (İzmir)	Diyareye karşı	Doğan ve Uğulu, 2013

2.2. *Myrtus communis* L. üzerindeki fitokimyasal çalışmalar

M. communis üzerinde yapılan fitokimyasal çalışmalar, “*Myrtus*” ve “*Myrtus communis*” anahtar kelimeleri ile PubMed, Scopus ve Web of Science (WoS) veri tabanları kullanılarak taranmış, yapılan izolasyon çalışmalarında yaygın şekilde izole edilen ve analizi yapılan bileşiklere örnekler verilmiş ve gerektiğinde liste halinde ilgili bölümdeki çizelgelerde derlenmiştir.

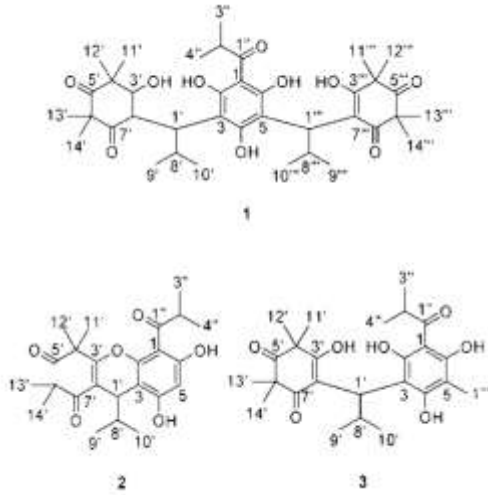
Fenolik Bileşikler

Bitkilerde çok yaygın bulunan bir kimyasal grup olan fenolik bileşikler altında farklı sekonder metabolitler bulunmakta olup, antioksidan aktiviteleri başta olmak üzere insan sağlığı için oldukça önemli tıbbi faydaları olduğu gösterilmiştir (Pandey and Rizvi, 2009; Cheng vd., 2017; Gorzynik-Debicka vd., 2018; Fraga vd., 2019; Di Lorenzo vd., 2021). *M. communis*’ten izole edilen veya bitkide analiz edilen fenolik bileşiklerin organik asitler ve basit fenollerden, flavonoidler, antosiyaninler ve tanenlere kadar farklı kimyasal yapılar da bulunduğu tespit edilmiş olup, bu başlık altında verilmektedir.

M. communis üzerinde yapılan ilk izolasyon çalışmalarından biri 1967 yılında yayınlanmış olup, Mısır’dan toplanan bitkinin yaprak örneğinden hareketle etanol (EtOH), metanol (MeOH) ve su ekstraktları hazırlanmıştır (El-Sissi and El-Ansary, 1967). Toplam %14,06 tanen taşıdığı belirlenen yaprak örneğinin MeOH ekstresinden kolon kromatografisi uygulanarak gallik asit ve elajik asit ile birlikte mirisetin ve mirisitrin; bir başka çalışmada ise yine Mısır’da yetişen bitkinin yaprak örneğinden mirisetin 3-O- β -glukopiranozit, mirisetin 3-O- α -ramnopiranozit ve gallik asit izole edilmiştir (Nassar vd., 2010).

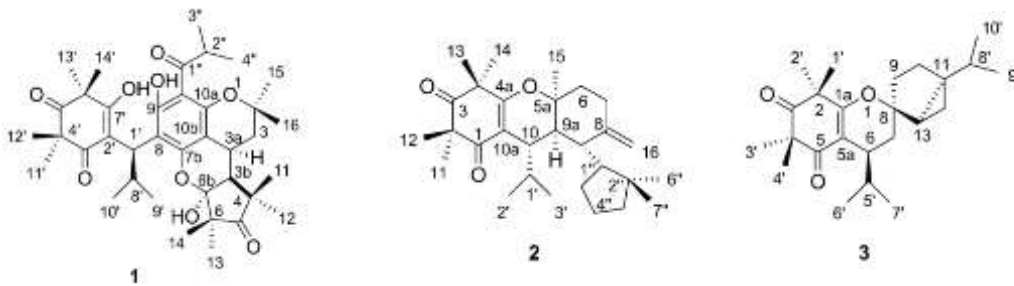
Bitkinin İsrail’de yetişen örneğinin yaprak ekstresinden kromatografik yöntemlerle açılfloroglusinol türevleri olan mirtukommulon A ve B elde edilmiştir (Rotstein vd., 1974). Daha sonra Almanya’da yetişen mersin yaprağından elde edilen ekstreden de mirtukommulon A ile birlikte nor-semimirtukommulon izole edilmiş ve nor-semimirtukommulonun mirtukommulon A’nın öncü maddesi olduğu sonucuna varılmıştır (Hans vd., 2015). İtalyan *M. communis* yaprak örneğinden yüksek performans sıvı kromatografisi (high performance liquid chromatography, HPLC) ile dimerik açılfloroglusinol türevleri olan mirtukommulon A ve semimirtukommulon izole edilmiş,

Kashman vd. (1974) tarafından izole edilen mirtukommulon A'nın kimyasal yapısı modern spektroskopik tekniklerle teyit edilmiş, ayrıca izomirtukommulon B de yeni bir açılfloroglusinol türevi olarak elde edilmiştir (Appendino vd., 2002) (Şekil 2.2.). Mirtukommulon C, D ve E ise Pakistan'da yetişen mersin yapraklarından izole edilmiş, bu bileşiklere ilaveten mirtukommulon B ve yeni bir usnik asit türevi olan usnon A da elde edilerek saflaştırılmış ve yapı tayinleri gerçekleştirilmiştir (Shaheen vd., 2006).



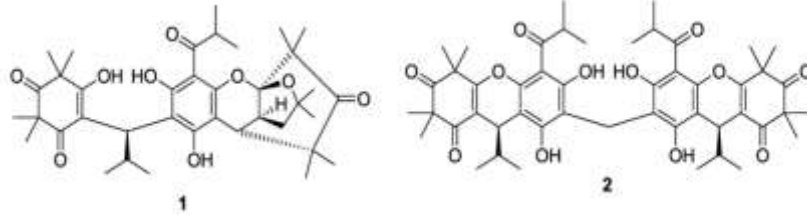
Şekil 2.2. *M. communis* yapraklarından izole edilen mirtukommulon A, B ve semimirtukommulon (Appendino vd., 2002)

Mirtukommulonlar, ilk defa *M. communis*'ten izole edilmelerine rağmen, bazı başka bitki türlerinde de bulunduğu belirlenmiştir. Örneğin mirtukommulon F-I bugüne kadar sadece yine Myrtaceae familyasından ağaç formunda bir tür olan *Corymbia scabrida* (Brooker & A.R.Bean) K.D.Hill & L.A.S.Johnson'dan izole edilmiş olup, *M. communis*'den izolasyonuna dair veri henüz bulunmamaktadır (Nicoletti vd., 2018). Mirtukommulon J, K ve L ile bilinen türevi mirtukommulon A ise Sardunya adasından toplanan mersin yapraklarından izole edilmiştir (Cottiglia vd., 2012) (Şekil 2.3.).



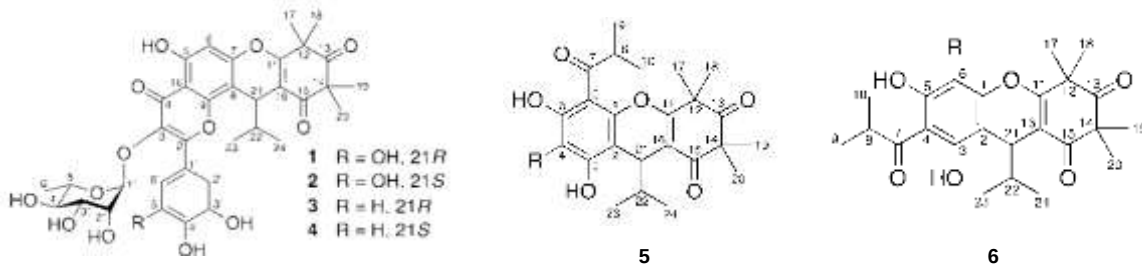
Şekil 2.3. Mirtukommulon J (1), K (2) ve L (3) (Cottiglia vd., 2012)

Mirtukommuasetalon ve mirtukommulon M, Pakistan’da yetişen mersin yaprağından izole edilen diğer floroglusinol türevleridir (Choudhary vd., 2013) (Şekil 2.4.). Bunların yanısıra aynı örnekten mirtukommulon E, mirisetin ve izousnik asit de izole edilmiştir.



Şekil 2.4. Mirtukommuasetalon (1) ve mirtukommulon (2)

Japonya’da bulunan Tokushima Üniversitesi tıbbi bitki bahçesinden toplanan mersin yaprağından izole edilen 6-metilizomirtukommulon B ve 4-metilmirtukommulon B ise izole edilen yeni floroglusinol türevleri arasındadır (Tanaka vd., 2018) (Şekil 2.5.). Bunlara ilaveten; mirtukommulon A-D, 2-izobutiril-4-metilfloroglusinol 1-O- β -D-glukopiranozit, undulatozit A 6'-O-gallat (yeni bir kromon türevi), mirisetin, mirisetin 3-O- α -L-ramnozit, izomirtukommulon B, mirtukommulon B, gallomirtukommulon D, 2-metil-1-(2,4,6-trihidroksi-3-metilfenil)-1-propanon ile mirtukommulonin A-D de elde edilmiştir.



Şekil 2.5. Mirtukommulonin A-D (1-4), 6-metilizomirtukommulon B (5) ve 4-metilmirtukommulon B (6)

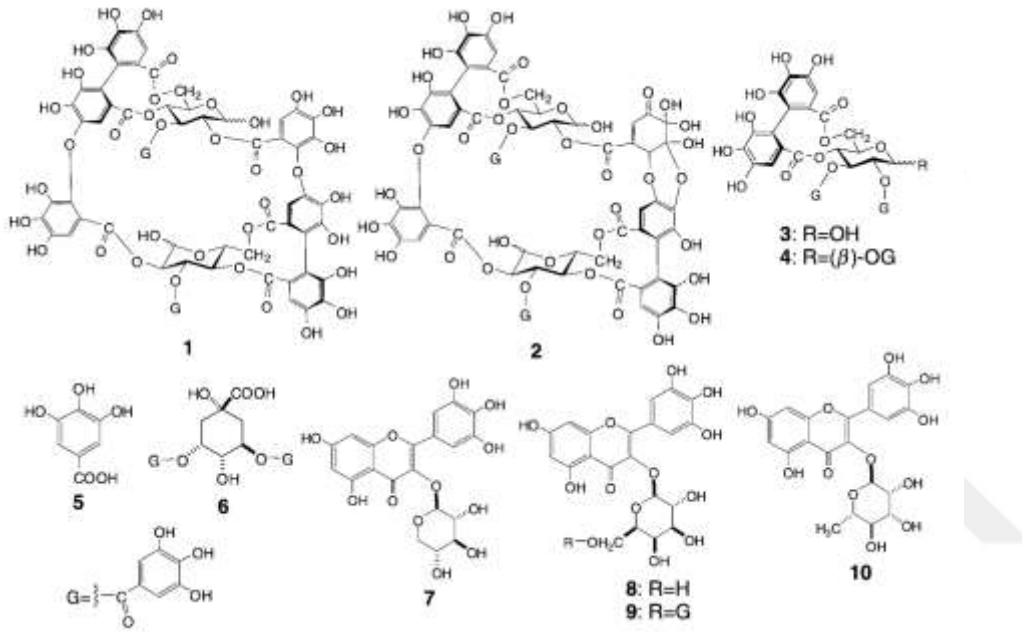
İtalya’da yetişen *M. communis* örneğinin yapraklarından elde edilen hidroalkolik ekstrede yapılan HPLC ile galloil glukozit, digalloil glukozit, 5-O-galloilkinik asit (teogallin), galloilkinik asit, digalloil glukozit, 3,5-O-digalloilkinik asit olmak üzere hidrolize olabilen tanen türevleri (galloil-glukozitler, elajitanenler, galloil-kinik asitler), flavonoit türevleri olarak mirisetin 3-(6"-O-galloilgalaktozit), mirisetin 3-O-galaktozit, mirisitrin, kersetin galloilgalaktozit ve kersitrin ile fenolik asit olarak da gallik asit bulunduğu belirlenmiştir (Romani vd., 2004). HPLC analizi sonucunda İtalya’da yetişen *M. communis* meyvelerinde başlıca organik asitler olarak kinik, malik ve glukonik asit olduğu tespit edilmiştir (Mulas

vd., 2013). Yine İtalya'nın Sardunya adasında yetişen *M. communis*'in yapraklarından elde edilen aseton ekstresinden preparatif HPLC ile açılfloroglusinol türevleri olan gallomirtukommulon A-D izole edilmiştir (Appendino vd., 2006). Sardunya'ya özgü olarak mersin meyvelerinden hazırlanan geleneksel likör örneği HPLC ile analiz edilmiş ve antosiyan heterozitleri olarak delfinidin, petunidin, siyanidin ve malvidin türevleri ile flavonoit türevleri olarak mirisetinin yanısıra mirisetin ve kersetin heterozitleri de teşhis edilmiştir (Montoro vd., 2006). Yine Sardunya'da beyaz mersin meyvelerinden hazırlanan likör örneğinde yapılan benzer bir çalışmada ise hem HPLC-diyot dizisi detektörü (diod array detector, DAD) hem de sıvı kromatografi-kütle spektrumu-kütle spektrumu (LC-MS-MS) analizi sonucunda gallik asit ve türevleri ile elajik asitin yanısıra, mirisetin, mirisetin-3-O-galaktozit ve mirisetin-3-O-ramnozit ile malvidin-3-O-glukozit varlığı bildirilmiştir (Serreli vd., 2017).

Portekiz'de yetişen *M. communis* örneğinin meyve ekstresinde HPLC-DAD-MS-MS analizi sonucunda; elajik asit türevleri olarak önotein B, galloil glukoz, digalloil glukoz ve kinik asit 3,5-di-O-gallat, antosiyan heterozitleri olarak; delfinidin-3-O-glukozit, siyanidin-3-O-glukozit, petunidin-3-O-glukozit, malvidin-3-O-monoglukozit, peonidin-3-O-monoglukozit, petunidin-3-O-pentozit ve malvidin-3-O-pentozit, flavonoit heterozitleri olarak; mirisetin galaktozit-gallat, mirisetin galaktozit, mirisetin ramnozit ve kersetin ramnozit bulunduğu tespit edilmiştir (Pereira vd., 2017). Aynı çalışmada, yaprak ekstresinde ise mirisetin, mirisetin galaktozit gallat, mirisetin ramnozit, kersetin ramnozit ve kersetin galaktozit gallat adlı flavonoit türevlerinin varlığı saptanmıştır. Fransa'nın Korsika adasında yetişen ve 3 lokasyondan toplanan *M. communis* meyvelerinin %70 EtOH ekstresinde gerçekleştirilen LC-MS-MS ve HPLC-DAD-MS ile analizinde; gallik asit, elajik asit, (+)-kateşin, (-)-epikateşin-3-O-gallat, (-)-epigallokateşin, (-)-epigallokateşin-3-O-gallat, mirisetin, mirisetin-3-O-galaktozit, mirisetin-3-O-ramnozit, mirisetin-3-O-arabinozit, kersetin, kersetin-3-O-glukozit, kersetin-3-O-ramnozit ve kemferol bulunmuştur (Barboni vd., 2010). Bu lokasyonlardan toplanan örneklerde, yukarıda bahsi geçen moleküllerin miktarlarındaki değişim 2003, 2004 ve 2005 yıllarında incelenmiş ve majör bileşikler olarak mirisetin-3-O-arabinozit, mirisetin ve kersetin-3-O-ramnozit teşhis edilmiştir.

Bitkinin Tunus'ta yetişen örneğinin yaprak ekstresinden klasik kolon kromatografisi yöntemleri kullanılarak mirisetin 3-O-galaktozit ve mirisetin 3-O-ramnozit izole edilmiştir (Hayder vd., 2008). Japonya'nın Saitama bölgesinde yetişen mersin örneğinden %70 aseton

ile hazırlanan ekstresinden fraksiyonlama ile *n*-butanol (*n*-BuOH) fraksiyonu elde edilmiş ve kolon kromatografisi ile 10 adet polifenolik bileşiğin izolasyonu gerçekleştirilmiştir (Yoshimura vd., 2008). Bu moleküller; önotein B, öjeniflorin D2, tellimagrandin I ve II, gallik asit, kinik asit 3,5-di-*O*-gallat, mirisetin 3-*O*- β -D-ksilozit, mirisetin 3-*O*- β -D-galaktozit, mirisetin 3-*O*- β -D-galaktozit 6''-*O*-gallat ve mirisetin 3-*O*- α -L-ramnozit olarak aydınlatılmıştır (Şekil 2.6.).



Şekil 2.6. *M. communis* yapraklarından izole edilen önotein B (1), öjeniflorin D2 (2), tellimagrandin I ve II (3 ve 4), gallik asit (5), kinik asit 3,5-di-*O*-gallat (6), mirisetin 3-*O*- β -D-ksilozit (7), mirisetin 3-*O*- β -D-galaktozit (8), mirisetin 3-*O*- β -D-galaktozit 6''-*O*-gallat (9) ve mirisetin 3-*O*- α -L-ramnozit (10)

Bitki üzerinde 2008'e kadar yapılan çalışmalar göz önüne alındığında; önotein B, öjeniflorin D2, tellimagrandin I ve II ile mirisetin 3-*O*- β -D-ksilozit ve mirisetin 3-*O*- β -D-galaktozitin *M. communis*'ten izolasyonu ilk defa bildirilmiştir.

İspanya'dan toplanan *M. communis* yapraklarından hareketle ultrason-destekli ekstraksiyon ile hazırlanan hidroalkolik ekstrede gerçekleştirilen HPLC-DAD-ToF-MS analizi ile 45 adet fenolik bileşiğin tespiti gerçekleştirilmiştir (Diaz-de-Cerio vd., 2018). Ekstrede fenolik/organik asitler olarak kinik asit, sitrik asit, gallik asit, fukiik asit; polifenol türevleri olarak galloil kinik asit, striktinin, D-galloil-D-glukonopiranoz, glukopiranuroil gallik asit, elajik asit, metil elajik asit, metil elajik asit ramnopiranozit, gallomirtukommulon A, C ve E, digalloil kinik asit, osmantuzit H, kafeoilkinik asit, trigalloil glukoz, trigalloil kinik asit,

ramnopiranozilelajik asit ve tetragalloil glukoz, tanen türevleri olarak pedunkulajin/kasuariin ile flavonoit türevleri olarak ise kateşin glukonopiranozit, (-)-epigallokateşin, mirisetin galloil heksozit, mirisetin galaktozit, mirisetin galloil ramnopiranozit, mirisetin arabinozit, kersetin glukozit, kersetin ramnozit, kemferol galloil heksozit ve kemferol ramnopiranozit varlığı belirlenmiştir.

İspanya'nın Kadiz bölgesinin farklı kesimlerinde yetiştirilen 14 mersin ekotipinden mikrodalga-destekli ekstraksiyon yöntemi ile hazırlanan ekstrelerde ultra-yüksek performans sıvı kromatografisi (ultra-high performance liquid chromatography, UPLC) ile kombine edilmiş Q-ToF-MS kullanılarak gerçekleştirilen antosiyanin analizi sonucunda; delfinidin 3,5-O-diglukozit, delfinidin 3-O-glukozit, delfinidin 3-O-arabinozit, siyanidin 3-O-galaktozit, siyanidin 3-O-glukozit, siyanidin 3-O-arabinozit, petunidin 3-O-glukozit, petunidin 3-O-arabinozit, peonidin 3-O-glukozit, malvidin 3-O-glukozit ile malvidin 3-O-arabinozit bulunduğu, elde edilen bulgulara göre mersin bitkisinin nemli topraklarda daha iyi yetiştiği ve dolayısıyla deniz seviyesindeki toprakların tercih edilmesi gerektiği ifade edilmiştir (González de Peredo vd., 2018). Ayrıca antosiyaninlerin ekstraksiyonu için optimum koşullar olarak %50,4 MeOH ve ısı 50°C; toplam fenolik madde miktarı için %58,2 MeOH ve pH'nın 2 olması önerilmiştir. Çalışmanın devamında aynı meyve ekotiplerinde yapılan antosiyanin analizi sonucunda; denize yakın bölgelerde yetiştirilen mersin ekotiplerinin meyvelerinin daha büyük olduğu ve biyoaktif moleküller açısından daha zengin olduğu ortaya konulmuştur (González de Peredo vd., 2019).

İran'da yetişen mersin bitkisinin yaprak ekstresinde yapılan HPLC analizi ile gallik asit, klorojenik asit, *p*-kumarik asit ve ferulik asitin yanısıra rutin, luteolin, kersetin ve apigenin olduğu tespit edilmiştir (Vafadar Shoshtari vd., 2017). *M. communis*'te yapılan fitokimyasal çalışmalar; başlıca flavonoit olarak genellikle mirisetin ve heterozitlerinin bulunduğu işaret etmektedir. İran'da yetişen bitki örneğinde mirisetin ve heterozitlerinin bulunamamış olması ilginç bir bulgudur. Diğer yandan, bu çalışmada, tez konumuza nispeten benzer şekilde, bitkinin yaprak örnekleri bahar (Nisan), yaz (Temmuz) ve sonbahar (Eylül) mevsimlerinde toplanmış ve MeOH ekstralarında yukarıda bahsigeçen bileşiklerin miktarlarındaki değişim de incelenmiştir. Buna göre majör fenolik asitin ferulik asit olarak en yüksek miktarda ($168,89 \pm 0,7$ mg/100 g) sonbahar mevsiminde toplanan yaprak örneğinde bulunduğu, bahar ve yaz örneklerinde ise sırasıyla $85,56 \pm 0,3$ ve $94,91 \pm 0,6$ mg/100 g ferulik asit bulunduğu tespit edilmiştir. Aynı yaprak örneklerinde majör flavonoit

olarak da rutin bulunduğu ve sonbahar mevsiminde toplanan yaprak örneğinde en fazla miktarda ($35,38 \pm 0,5$ mg/100 g) bulunduğu bildirilmiştir.

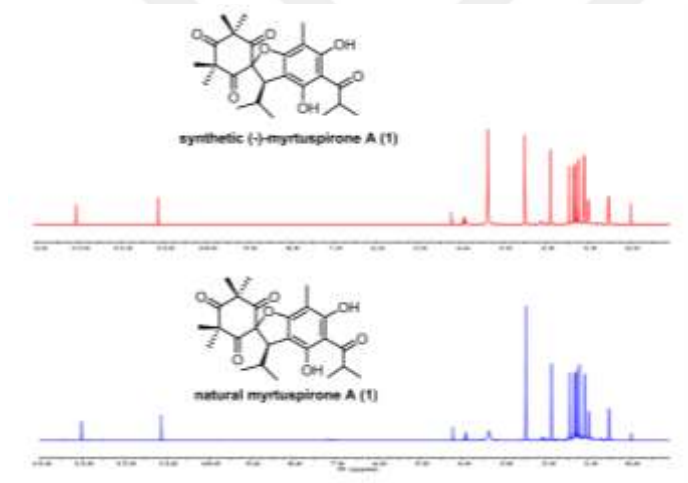
Cezayir’de yetişen mersin yapraklarından mikrodalga-destekli ekstraksiyon sonucunda elde edilen ekstrede yapılan HPLC analizi ile gallik asit, galloilkinik asit, gallotanen, digalloilkinik ve trigalloilkinik glukoz, epigallokateşin, mirisetin 3-O-galaktozit, mirisetin galloil galaktozit, mirisetin 3-O-ramnozit ve kersetin 3-O-ramnozit varlığı tespit edilmiştir (Dahmoune vd., 2015). Aynı çalışmada yaprak örneğinden klasik solvan ekstraksiyonu ve ultrason-destekli ekstraksiyon yöntemleri ile ekstraktlar hazırlanmış; toplam tanen ile toplam fenolik madde miktarı verimi açısından en iyi ekstraksiyon yönteminin mikrodalga-destekli ekstraksiyon olduğu sonucuna varılmıştır.

Tunus kökenli mersin yapraklarından hazırlanan infüzyon ve MeOH ekstresinde Q-ToF ile kombine edilmiş UPLC ile polifenol analizi yapılmış ve her ikisinde de gallik asit ve galloil türevleri, elajik asit ve türevleri (striktinin, kornusiin C, vs), heksahidroksidifenolil ve türevleri, başta mirisetin ve heterozitleri olmak üzere flavonoidler, lignanlar ve gallomirtukommulonlar olmak üzere toplam 42 bileşik karakterize edilmiştir (Taamalli vd., 2014). Diğer çalışmalardan farklı olarak, bu çalışmada sekoizolarisirezinol heksozit olarak teşhis edilen lignan varlığı da gösterilmiştir. İnfüzyon ve ekstre mukayese edildiğinde, her ikisinde de majör grubun flavonoidler olduğu, diğer sekonder grupların miktarlarının benzerlik gösterdiği, ancak gallomirtukommulonların MeOH ekstresinde (%13,7) infüzyona (%6) göre daha yüksek miktarda olduğu belirlenmiştir. Tunus’ta yetişen *M. communis*’in beyaz ve siyah meyveleri antosiyanin içeriği açısından analiz edildiğinde; delfinidin 3-O-glukozit, siyanidin 3-O-glukozit, petunidin 3-O-glukozit, delfinidin 3-O-arabinozit, peonidin 3-O-glukozit, malvidin 3-O-glukozit, petunidin 3-O-arabinozit ve malvidin 3-O-arabinozit her iki meyvede de ortak bileşikler olarak saptanmış, ancak beyaz meyvede bileşiklerin miktarları çok daha düşük miktarlarda bulunmuştur (Messaoud and Boussaid, 2011). Örneğin majör antosiyan türevi olan malvidin 3-O-glukozitin miktarı; siyah meyvede $257,6 \pm 1,8$ mg/100 g, beyaz meyvede ise $1,9 \pm 0,1$ mg/100 g şeklinde bildirilmiştir. Toplam antosiyanin oranı siyah meyvede $625,8 \pm 4,2$ mg/100 g iken, beyaz meyvede $5,4 \pm 0,7$ mg/100 g olarak tespit edilmiştir.

Tunus’ta yetişen mersin bitkisinin yaprakları toplanmış, gölgede (16°C ’de), fırında (70 , 100 ve 120°C ’de) ve mikrodalga fırınında (500 W, 5 dk) olmak üzere 3 yöntemle kurutulmuş ve

%80 EtOH ile ekstraksiyona tabi tutulmuştur (Snoussi vd., 2021). Ekstreler LC-MS ile analiz edilmiş ve gallik asit ile kafeik asitin yanı sıra, mirisetin 3-O-ramnozit, kersetin 3-O-glukozit ve kersetin 3-O-ramnozit ile mirisetin, kersetin ve kemferol bulunduğu tespit edilmiştir. Diğerlerine göre yaklaşık 2 kat daha fazla olmak üzere; en yüksek toplam fenolik bileşik miktarı mikrodalga fırınında kurutulan örnekte hesaplanmış ve optimum kurutma için bu yöntem önerilmiştir.

Çin’de yetişen *M. communis* yapraklarından enantiomerik triketon-floroglusinol hibritleri olan (+)- ve (-)-mirtuspiro A izole edilmiş ve kimyasal sentezleri de başarılmıştır (Cheng vd., 2019). Bahsi geçen çalışmada elde edilen doğal ve sentetik (-)-mirtuspiro A’ya ait ^1H -NMR spektrumları Şekil 2.7.’de verilmektedir.

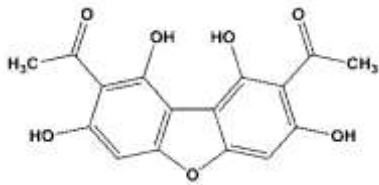


Şekil 2.7. Doğal ve sentetik (-)-mirtuspiro A’ya ait ^1H -NMR spektrumları (Cheng vd., 2019)

Cezayir’de yetişen mersin bitkisi meyvelerinden hareketle klasik solvan ekstraksiyonu, ultrason-destekli ekstraksiyon ve mikrodalga-destekli ekstraksiyon yöntemleri ile hazırlanan ve UHPLC-DAD-ESI (electrospray ionization)-MS tekniği ile analiz edilen ekstraktlerdeki polifenoller, gallik asit, kinik asit, kafeoil-O-heksozit, galloil-O-heksozit, galloil kinik asit, galloil kinik asit, delfinidin-O-heksozit, digalloil kinik asit, digalloil heksozit, petunidin-O-heksozit, petunidin-O-galloil-heksozit türevi, malvidin-O-heksozit, mirisetin-O-galloil-heksozit, mirisetin-O-heksozit, kersetin-O-heksozit-gallat, mirisetin-O-pentozit, mirisetin-O-deoksiheksozit, kemferol-O-heksozit, kersetin-O-deoksiheksozit, mirisetin-O-heksozil-deoksiheksozit, mirisetin-O-galloil ester ile gallomirtukommulon C ve F olarak karakterize edilmiştir (Bouaoudia-Madi vd., 2019). Polifenol içeriği yönünden en verimli ekstrenin, ultrason-destekli ekstraksiyon yöntemi ile hazırlanan ekstre olduğu bildirilmiştir. *M.*

communis'in Cezayir'de yetişen örneğinin yapraklarından farklı sürelerde (5, 10 ve 15 dk) sıcak su ile bekletilerek hazırlanan infüzyonlar HPLC analizine tabi tutulmuş ve tespit edilen polifenolik bileşikler gallik asit, kafeik asit, sirinjik asit, ferulik asit, mirisetin 3-O-galaktozit, mirisetin 3-O-ramnozit, mirisetin 3-O-arabinozit, kersetin 3-O-galaktozit, kersetin 3-O-ramnozit, mirisetin ve kersetin olarak bildirilmiştir (Messaoud vd., 2012). En yüksek toplam polifenol miktarı, 15 dk bekletilerek hazırlanan infüzyonda ($34,98 \pm 3,47$ $\mu\text{mol/g}$) tayin edilmiş olup, toplam polifenol miktarı 5 ve 10 dk bekletilerek hazırlanan infüzyonlarda ise sırasıyla $19,28 \pm 2,12$ ve $24,75 \pm 4,06$ $\mu\text{mol/g}$ olarak belirlenmiştir.

Pakistan'da yetişen *M. communis* yapraklarından yeni bir dibenzofuran tipi floroglusinol türevi bileşiğin izolasyonu bildirilmiş olup, kimyasal yapısı 1,1'-(1,3,7,9-tetrahidroksidibenzo[b,d]furan-2,8-di-il)bis(etan-1-on) olarak tayin edilmiştir (Khan vd., 2020) (Şekil 2.8.).



Şekil 2.8. 1,1'-(1,3,7,9-Tetrahidroksidibenzo[b,d]furan-2,8-di-il)bis(etan-1-on)

İtalya'da geleneksel mersin likörü hazırlandıktan sonra kalan mersin meyvesinin posası, tohum ve perikarpın polifenol içeriklerini incelemek amacıyla UPLC-ESI-MS ve UPLC-ESI-MS-MS teknikleri ile analiz edilmiş ve gallik asit, kafeik asit, *p*-kumarik asit, ferulik asit, sinapik asit, kinik asit, sirinjik asit, klorojenik asit, elajik asit, kemferol, kersetin, izokeretin, izoramnetin, mirisetin, mirisitrin, robinin, rutin, neohesperidin, apigenin, luteolin, epikateşin, kateşin, epigallokateşin, epigallokateşin 3-O-gallat, kersetin 3-O-galaktozit, kersetin 3-O-ramnozit, izoramnetin 3-O-rutinozit ve mirisetin 3-O-galaktozit içerdiği tespit edilmiştir (Correddu vd., 2019). Her 3 örnekte de majör polifenolün elajik asit (perikarp: $244,67 \pm 14,63$ mg/100 g; tohum: $345,02 \pm 5,95$ mg/100 g; meyve posası: $281,79 \pm 19,16$ mg/100 g) olduğu tespit edilmiştir. Elajik asiti, yüksek miktarda olanlar içinde 3 örnekte de sırasıyla kinik asit, gallik asit, kersetin, kersetin 3-O-ramnozit ve mirisetin takip etmiştir.

Uçucu yağ

Kadim zamanlardan bu yana hoş kokusu nedeniyle kullanılan *M. communis*'in uçucu yağ açısından zengin olduğu bilinmekte olup, genellikle gaz kromatografisi-kütle spektrumu (gas chromatography-mass spectrum, GC-MS) ile analiz edilerek çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bitkinin uçucu yağ bileşimine ait çalışmalara örnekler liste halinde Çizelge 2.2.'de verilmektedir.

Çizelge 2.2. *M. communis*'den elde edilen uçucu yağ örneklerinin başlıca bileşikleri

Ülke	Bitki kısmı	Analiz tekniği	Ana bileşimler (%)	Kaynaklar
İran (2 lokasyon)	Toprak üstü kısımlar	GC-MS	α -Pinen (%35,3-52,4) 1,8-Sineol (%24,8-37,9) Linalol (%4,4-7,0) Linalil asetat (%2,2-3,8) Terpinil asetat (%1,9-2,1)	Ebrahimabadi vd., 2016
İran	Yaprak	GC-MS	1,8-Sineol (%28,6) α -Pinen (%17,8) Linalol (%17,6) Geranil asetat (%6,3)	Nabavizadeh vd., 2014
	(Belirtilmemiş)		α -Pinen (%29,1) Limonen (%21,5) 1,8-Sineol (%17,9) Linalol (%10,4) Linalil asetat (%4,8)	Yadegarinia vd., 2006
İran (5 lokasyon)	Yaprak	GC-MS	α -Pinen (%22,3-52,2) 1,8-Sineol (%8,7-43,8) Linalol (%6,4-14,5) Limonen (eser miktar- %21,4) α -Terpineol (%5,2-7,9) Linalil asetat (%1,7-6,3)	Pirbalouti vd., 2014
İran	Yaprak	GC-MS	α -Pinen (%56,3) Limonen (%35,7) Linalol (%2,8) Linalil asetat (%2,0)	Moradi vd., 2011
İtalya	(Belirtilmemiş)	GC-MS	α -Pinen (%51,8) Ökalyptol (%24,6) Limonen (%7,6) Mirtanal asetat (%2,7)	Bertoli vd., 2012
	Toprak üstü kısımlar (çiçeklenme döneminde)		α -Pinen (%54,7) Limonen (%6,5) α -Terpineol (%3,4) Geranil asetat (%2,2)	Dell'Agli vd., 2012

Çizelge 2.2. (devamı) *M. communis*'den elde edilen uçucu yağ örneklerinin başlıca bileşikleri

Ülke	Bitki kısmı	Analiz tekniği	Ana bileşikler (%)	Kaynaklar
İtalya (Sardunya, 41 genotip)	Meyve	GC-MS	Geranil asetat (%7,3-51,0) 1,8-Sineol (%0-43,3) α -Terpinil asetat (%6,5-20,2) Metilöjenol (%0,7-16,5) α -Pinen (%0,4-11,9) α -Humulen (%1,6-18,9) α -Terpineol (%0,1-23,2) Linalol (%0,6-35,1) Limonen (%0,4-12,9)	Usai vd., 2018
İtalya (Sardunya, 52 genotip)	Yaprak	GC-MS	α -Pinen (%22,6-45,3) 1,8-Sineol (%9,1-18,6) Limonen (%2,3-26,6) α -Terpineol (%2,5-7,9)	Usai vd., 2020
İtalya (Sardunya, 4 lokasyon)	Yaprak	GC-MS	α -Pinen (%18,9-59,5) 1,8-Sineol (%8,7-30,4) Limonen (%6,2-44,2) <i>p</i> -Simen (%0,3-5,1)	Tuberoso vd., 2006
İtalya (Sicilya)	Meyve	GC-MS	α -Pinen (%12,6-50,7) Linalol (%5,0-26,8) Mirtenil asetat (%0-42,0) 1,8-Sineol (%3,6-19,2) Limonen (%1,2-16,6) Linalil asetat (%1,1-10,7) α -Terpineol (%1,2-2,5) Mirtenol (%1,1-3,9)	Siracusa vd., 2019
Cezayir	Yaprak	GC-MS	1,8-Sineol (%46,9) <i>Cis</i> -geraniol (%25,2) α -Terpineol (%5,2) Linalil asetat (%5,1)	Djenane vd., 2011
			α -Pinen (%44,6) 1,8-Sineol (%25,5) Limonen (%3,7) α -Terpineol (%2,2)	Berka-Zougali vd., 2012
Cezayir (27 lokasyon)			α -Pinen (%40,5-64,0) 1,8-Sineol (%10,9-29,1) Limonen (%6,7-8,2)	Bouzabata vd., 2010
Cezayir (16 lokasyon)			α -Pinen (%27,4-59,2) 1,8-Sineol (%6,1-34,3) Limonen (%6,0-23,9) Linalol (%2,4-9,3) Linalil asetat (%0,4-5,3)	Bouzabata vd., 2013
Cezayir (42 kültür örneği)	Yaprak	GC-MS	α -Pinen (%30,6-43,2) 1,8-Sineol (%23,7-42,2) Limonen (%6,0-19,8) Geranil asetat (%2,6-3,1) α -Terpineol (%2,1-3,3)	Bekhechi vd., 2019

Çizelge 2.2. (devamı) *M. communis*'den elde edilen uçucu yağ örneklerinin başlıca bileşikleri (%)

Ülke	Bitki kısmı	Analiz tekniği	Ana Bileşikler (%)	Kaynaklar
Tunus (5 lokasyon)	Yaprak	GC-MS	α -Pinen (%18,7-45,5) 1,8-Sineol (%13,8-36,6) Geranil asetat (%2,0-4,2) α -Terpineol (%3,3-3,9)	Yangui vd., 2017
Tunus (<i>M. communis</i> var. <i>italica</i> & var. <i>baetica</i>)	Yaprak	GC-MS	α -Pinen (%51,3-var. <i>italica</i> & %27,7-var. <i>baetica</i>) 1,8-Sineol (%31,6 var. <i>italica</i> & %25,8-var. <i>baetica</i>)	Aidi Wannes vd., 2007
Tunus	Yaprak	GC-MS	Mirtenil asetat (%20,8) 1,8-Sineol (%16,6) α -Pinen (%15,6) Linalol (%13,3) Limonen (%8,9) α -Terpineol (%2,3)	Ben Hsouna vd., 2014
Tunus (2 lokasyon)	Toprak üstü kısımlar	GC-MS	1,8-Sineol (%8,1-36,4) α -Terpineol (%6,9-15,5) α -Pinen (%1,4-4,8) Mirtenil asetat (%7,1-8,8) Geranil asetat (%9,3-11,6) Linalol (%1,5-5,8)	Harassi vd., 2019
Mısır	Yaprak	GC-MS	1,8-Sineol (%27,2) α -Pinen (%25,5) Linalol (%11,6) <i>p</i> -Ment-1-ol (%6,9) Mirtenil asetat (%4,2)	Nassar vd., 2010
Hindistan	(Belirtilmemiş)	GC-MS	α -Pinen (%42,3) 1,8-Sineol (%30,3) Linalol (%7,7) Linalil asetat (%6,6) Kamfen (%4,2)	Kundu vd., 2021
Lübnan	Yaprak	GC-MS	1,8-Sineol (%40) α -Pinen (%17,0) Linalol (%9,9) α -Terpineol (%7,9) Geranil asetat (%4,5)	Traboulsi vd., 2002
Sırbistan (2 lokasyon)	Toprak üstü kısımlar	GC-MS	α -Pinen (%14,7-35,9) 1,8-Sineol (%23,9-25,7) Linalol (%10,1-10,9) Mirtenil asetat (%5,4-21,6) Limonen (%4,1-4,5) α -Terpineol (%2,8-3,1)	Mimica-Dukic vd., 2010

Çizelge 2.2. (devamı) *M. communis*'den elde edilen uçucu yağ örneklerinin başlıca bileşikleri (%)

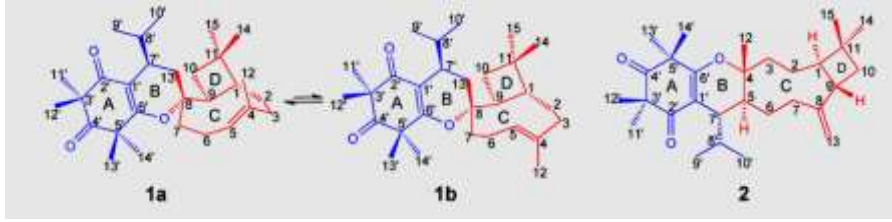
Ülke	Bitki kısmı	Analiz tekniği	Ana Bileşikler (%)	Kaynaklar
Türkiye (Balıkesir)	Yaprak ve dallar	GC-MS	Linalol (%18,6) Mirtenil asetat (%10,8) 1,8-Sineol (%10,5) α -Pinen (%9,0) Limonen (%7,5) α -Terpineol (%4,3) Geranil asetat (%4,2)	Özek vd., 2000
Türkiye (Muğla)	Yaprak		1,8-Sineol (%18,2) Linalol (%16,3) Mirtenil asetat (%14,5) α -Terpineol (%6,5) α -Pinen (%6,4) Geranil asetat (%5,5) Limonen (%3,4)	
Türkiye (Mersin)	Yaprak	GC-MS	Linalol (%31,3) Linalil asetat (%17,8) 1,8-Sineol (%14,7) Geranil asetat (%9,1) α -Pinen (%8,4) α -Terpineol (%6,5)	Ayvaz vd., 2010
	Toprak üstü kısımları (çiçeklenme döneminde)		Linalol (%36,5) Linalil asetat (%16,3) 1,8-Sineol (%10,5) Geranil asetat (%8,0) α -Terpineol (%7,9) α -Pinen (%7,8)	Senatore vd., 2006
Türkiye (Hatay, 4 genotip)	Meyve	GC-MS	α -Pinen (%6,0-20,7) 1,8-Sineol (%29,2-31,4) Linalol (%15,7-16,9) α -Terpineol (%8,4-10,1) Geranil asetat (%6,1-7,5) α -Terpinil asetat (%1,9-3,6)	Kordalı vd., 2016
Türkiye (Hatay)	Toprak üstü kısımları (çiçeklenme döneminde)	GC-MS	1,8-Sineol (%55,1) α -Pinen (%33,1) β -Fenkil alkol (%3,2) α -Terpinil asetat (%1,9)	Kaya vd., 2020
Türkiye (Yalova)	Yaprak	GC-MS	Mirtenil asetat (%22,3) α -Pinen (%15,5) Linalol (%14,9) Limonen (%13,6)	Hasdemir vd., 2016
Türkiye (Antalya, <i>M. communis</i> subsp. <i>communis</i>)	Yaprak	GC-MS	α -Pinen (%35,5) 1,8-Sineol (%28,3) Linalol (%10,5) Limonen (%8,2) α -Terpineol (%4,4)	Şen vd., 2020

Çizelge 2.2. (devamı) *M. communis*'den elde edilen uçucu yağ örneklerinin başlıca bileşikleri (%)

Ülke	Bitki kısmı	Analiz tekniği	Ana bileşikler (%)	Kaynaklar
Türkiye (Mersin)	Meyve (beyaz renkli, 4 lokasyon)	GC-MS	1,8-Sineol (%19,8-30,0) Hekzenal (%9,3-29,2) α -Pinen (%13,5-14,5) Linalol (%4,2-12,1) Limonen (%4,9-26,1)	Kafkas vd., 2013
	Meyve (siyah renkli, 2 lokasyon)		1,8-Sineol (%33,7-40,0) Fenol (%14,0-17,2) α -Pinen (%9,9-15,2) Linalol (%4,2-8,9)	
Türkiye (Antalya)	Meyve (beyaz renkli)	GC-MS	α -Pinen (%23,5) 1,8-Sineol (%24,2) Linalol (%10,8) Geraniol (%6,3) α -Terpineol (%3,9)	Uyar, 2006
	Yaprak (beyaz meyveli mersin)		α -Pinen (%25,0) 1,8-Sineol (%28,4) Linalol (%23,6) α -Terpineol (%5,5) Geraniol (%3,6)	
	Meyve (siyah renkli)		α -Pinen (%15,2) 1,8-Sineol (%31,8) Mirtenol (%15,4) α -Terpineol (%4,6) Geraniol (%3,4) Linalol (%3,3) Mirtenil asetat (%2,9)	
	Yaprak (siyah meyveli mersin)		α -Pinen (%18,8) <i>p</i> -Simen+limonen+1,8-sineol (%36,8) Mirtenol (%14,3) Mirtenil asetat (%4,4) Linalol (%4,1) Geraniol (%3,0)	
Türkiye (Muğla)	Yaprak	GC-MS	1,8-Sineol (%31,8) α -Pinen (%21,7) α -Terpinil asetat (%10,4) Mirtenol (%8,6) Linalol (%14,1) Limonen (%4,9)	Kıvrak, 2018
Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti	Yaprak	GC-MS	1,8-Sineol (%39,4) α -Pinen (%24,9) Linalol (%8,2) Limonen (%6,2) α -Terpinil asetat (%4,7)	Bahadırılı vd., 2020
Yemen	Yaprak	GC-MS	Linalol (%29,1) 1,8-Sineol (%18,4) α -Terpineol (%10,8) Linalil asetat (%7,4)	Anwar vd., 2017

Terpenler

Bu başlık altında uçucu yağlarda tespit edilen terpen türevlerinden farklı terpenlere örnek olarak; *M. communis*'in Çin'de yetişen örneğinin yapraklarından izole edilen, Şekil 2.9.'da verildiği üzere 3 farklı seskiterpen iskeletine sahip 5 adet yeni meroterpen türevi verilmektedir (Liu vd., 2016).



Şekil 2.9. *M. communis*'ten elde edilen meroterpenlerin yapısında bulunan 3 farklı seskiterpen iskeleti (Liu vd., 2016)

Yağ Asitleri ve Lipitler

Türkiye'de yetişen *M. communis* örneklerinin meyvelerinden elde edilen sabit yağların GC ile analizi sonucunda; palmitik asit %5,89-14,11, stearik asit %5,97-15,06, oleik asit %60,07-74,66 ve linoleik asit %0,64-11,16 başlıca yağ asitleri olarak tespit edilmiştir (Serçe vd., 2010). Bunun yanısıra 2 örnekte pelargonik asit, 2 örnekte lignoserik asit, 5 örnekte ise nervonik asitin minör miktarda bulunduğu belirlenmiştir. Muğla'da yetişen *M. communis* meyvesine ait tohumların sabit yağının GC-MS ile analizinde başlıca yağ asitleri olarak; palmitik asit %10,36, stearik asit %2,81, oleik asit %8,26 ve linoleik asit %77,59 olarak teşhis edilmiştir (Kıvrak, 2018).

Tunus'ta yetişen *M. communis* var. *baetica* tohumlarından %8,90 verimle (a/a) Soxhlet ekstraksiyonu ile elde edilen sabit yağ ince tabaka kromatografisi (İTK) ile analiz edilmiş ve fosfolipit türevleri olarak fosfatidilinozitol, fosfatidilkolin, fosfatidilgliserol, fosfatidiletanolamin, fosfatidik asit, monogalaktozildiaçilgliserol ile digalaktozildiaçilgliserol teşhis edilmiş ve toplam fosfolipit oranı $3,17 \pm 0,25$ olarak hesaplanmıştır (Wannes and Marzouk, 2016). Diğer yandan GC analizi ile serbest yağ asitlerinin oranı $0,41 \pm 0,11$, triaçilgliserollerin oranı ise $91,71 \pm 1,71$ olarak bulunmuştur. Yağ asitleri olarak ise tohum yağında laurik asit, miristik asit, palmitik asit, palmitoleik asit, stearik asit, oleik asit, linoleik asit, α -linolenik asit, araşidik asit ve gadoleik asit bulunduğu; yağdaki majör yağ asitin ise linoleik asit ($84,67 \pm 0,23$) olduğu tespit

edilmiştir. Tunus'ta yetişen *M. communis*'in beyaz ve siyah meyvelerinin tohum ve perikarplarından elde edilen sabit yağların analizi sonucunda tüm yağ örneklerinde başlıca doymamış yağ asiti olarak linoleik asit bulunmuştur (Messaoud and Boussaid, 2011). Linoleik asit oranı beyaz ve siyah meyve tohum yağlarında sırasıyla $78,0 \pm 0,9$ ve $73,9 \pm 0,7$; perikarp yağlarında ise $52,8 \pm 1,1$ ve $71,3 \pm 0,6$ olarak tespit edilmiştir. Mersin tohum ve perikarp yağlarında başlıca doymuş yağ asitinin ise palmitik asit olduğu; beyaz ve siyah meyve tohum yağlarında sırasıyla $7,2 \pm 0,3$ ve $6,7 \pm 0,4$; perikarp yağlarında da $12,4 \pm 0,2$ ve $11,5 \pm 0,3$ oranında bulunduğu belirlenmiştir. Tunus'ta yetişen *M. communis* var. *italica* meyvesinin sabit yağındaki varyasyon, meyvenin olgunlaşma süreci boyunca 30, 60, 90, 120, 150 ve 180. günlerde incelenmiş; tekli doymamış yağ asitlerinin toplam miktarının 30. günden ($27,39 \pm 0,05$) 180. güne ($7,02 \pm 0,12$) kadar azaldığı; çoklu doymamış yağ asitlerinin ise tam tersine 30. günden ($16,57 \pm 0,06$) 180. güne ($74,58 \pm 1,18$) kadar arttığı gösterilmiştir (Wannes vd., 2009). Başlıca yağ asiti olarak saptanan linoleik asitin de 30. günden ($12,21 \pm 0,06$) 180. güne ($71,34 \pm 1,04$) kadar hızlı bir yükselme gösterdiği tespit edilmiştir.

İtalya'da geleneksel mersin likörü hazırlandıktan sonra kalan mersin meyvesinin posası ($71,38 \pm 0,15$), tohumu ($75,09 \pm 0,18$) ve perikarpında ($71,38 \pm 0,15$) yağ asiti analizi yapılmış, meyve posası ve tohumda başlıca yağ asitinin linoleik asit; perikarpıda başlıca yağ asitinin ise palmitik asit ($24,47 \pm 0,31$) olduğu saptanmıştır (Correddu vd., 2019). Linoleik asiti, meyvesinin posası ($9,41 \pm 0,05$ ve $4,26 \pm 0,03$), tohumu ($9,25 \pm 0,06$ ve $3,99 \pm 0,04$) ve perikarpında ($11,69 \pm 0,12$ ve $8,12 \pm 0,11$) tespit edilen (sırasıyla) oleik asit ve stearik asit takip etmiştir.

2.3. *M. communis* L. üzerindeki biyolojik aktivite çalışmaları

M. communis türleri üzerinde şimdiye kadar yapılan biyolojik aktivite çalışmalarını araştırmak için PubMed, Scopus ile WoS veri tabanları kullanılmış ve tezimizin biyolojik aktivite kısmında *M. communis* üzerinde gerçekleştirilen başlıca biyoaktivite çalışmalar sınıflandırılarak daha kolay anlaşılması açısından ilgili çizelgelerde derlenmek suretiyle sunulmuştur. İlâveten tez konumuzla doğrudan ilgili olması nedeniyle bitkinin nöroprotektif aktivitesine daha detaylı olarak değinilmiştir.

Antioksidan aktivite

Son yıllarda doğal antioksidanlara ilginin artması nedeniyle, tıbbi bitkiler üzerinde çok sayıda antioksidan aktivite çalışması yapılmaktadır. *M. communis* de 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH), 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit) (ABTS), hidroksil, süperoksit radikal süpürücü etki, demir-indirgeyici antioksidan güç (ferric-reducing antioxidant power, FRAP) tayini, fosfomolibdenyum-indirgeyici antioksidan güç (phosphomolibdenum-reducing antioxidant power, PRAP), bakır(II) iyonu-indirgeyici antioksidan kapasite (Cu^{+2} -reducing antioxidant capacity, CUPRAC), β -karoten soldurma yöntemi, metal-şelasyon etki vs gibi farklı yöntem ve mekanizmalar üzerinden antioksidan aktiviteye sahip olduğu gösterilen önemli tıbbi bitkilerden biridir ve bitki üzerindeki antioksidan aktivite çalışmalarına örnekler Çizelge 2.3.'te verilmektedir.

Çizelge 2.3. *M. communis* üzerinde yapılan antioksidan aktivite çalışmalarına örnekler

Kullanılan ekstre, uçucu yağ ve bileşikler	Yöntemler ve sonuçlar	Kaynaklar
<i>M. communis</i> yaprakları (Yemen)	DPPH radikal süpürücü etki (% süpürücü etki, 1000 $\mu\text{g/mL}$ konsantrasyon); MeOH ekstresi: %93,6 Sıcak su ekstresi: %4,3 Referans: Verilmemiş	Mothana vd., 2010
Mersin meyvesi likörü (İtalya)	DPPH radikal süpürücü etki: $9,3 \pm 0,6$ mmol TEAC/L ABTS ⁺ radikal süpürücü etki: $11,5 \pm 0,9$ mmol TEAC/L FRAP: $26,7 \pm 4,7$ mmol Fe^{+2}/L , Referans: Verilmemiş	Tuberoso vd., 2006
Mersin beyaz meyve likörü (İtalya)	DPPH radikal süpürücü etki: $3,72 \pm 0,22$ mmol TEAC/L ABTS ⁺ radikal süpürücü etki: $11,66 \pm 0,56$ mmol TEAC/L FRAP: $30,21 \pm 1,27$ mmol Fe^{+2}/L CUPRAC: $11,30 \pm 1,48$ mmol Fe^{+2}/L , Referans: Verilmemiş	Serrelı vd., 2017

^a Troloks eşdeğeri antioksidan kapasite (trolox equivalent antioxidant capacity)

Çizelge 2.3. (devamı) *M. communis* üzerinde yapılan antioksidan aktivite çalışmalarına örnekler

Kullanılan ekstre, uçucu yağ ve bileşikler	Yöntemler ve sonuçlar	Kaynaklar
Yaprak uçucu yağı (Cezayir)	DPPH radikal süpürücü etki Uçucu yağ (hidrodistilasyon) - IC ₅₀ : 768 ± 83 µg/mL Uçucu yağ (solvansız mikrodalga ekstraksiyonu) – IC ₅₀ : 693 ± 92 µg/mL Kersetin (referans) - IC ₅₀ : 3 ± 1 µg/mL Gallik asit (referans) - IC ₅₀ : 1,1 ± 0,8 µg/mL	Berka-Zougali vd., 2012
Yaprak uçucu yağı (İran)	DPPH radikal süpürücü etki (% süpürücü etki, konsantrasyon belirtilmemiş) Uçucu yağ (hidrodistilasyon): %42,98 Bütildihidroksianisol (BHT, referans): %86,75	Yadegarinia vd., 2006
Toprak üstü kısımlar (Cezayir)	Klasik ekstraksiyon yöntemiyle elde edilen ekstratlar (%42 EtOH) DPPH radikal süpürücü etki (% süpürücü etki, konsantrasyon belirtilmemiş) Yaprak: 88,35 ± 0,47; gövde: 87,09 ± 0,28; perikarp: 87,16 ± 0,28; Tohum: 88,09 ± 0,28 FRAP (konsantrasyon belirtilmemiş, absorbans değerleri) Yaprak: 0,661 ± 0,002; gövde: 87,09 ± 0,28; perikarp: 87,16 ± 0,28; tohum: 88,09 ± 0,28 Referans: Verilmemiş Mikrodalga-destekli ekstraksiyon yöntemiyle elde edilen ekstratlar DPPH radikal süpürücü etki (% süpürücü etki, konsantrasyon belirtilmemiş) Yaprak: 94,78 ± 0,37; gövde 88,72 ± 0,65; perikarp: 88,03 ± 0,37; tohum: 88,41 ± 0,64 FRAP (konsantrasyon belirtilmemiş, 700 nm’de absorbans değerleri) Yaprak: 0,865 ± 0,001; gövde: 0,406 ± 0,0001; perikarp: 0,426 ± 0,001; tohum: 0,442 ± 0,0003	Bouaoudia-Madi vd., 2017
<i>M. communis</i> yapraklarından izole edilen polifenoller (Japonya)	DPPH radikal süpürücü etki (EC ₅₀ değerleri) Önotein B: 6,12 µM Öjeniflorin D ₂ : 4,56 µM Tellimagrandin I: 8,0 µM Tellimagrandin II: 7,62 µM Gallik asit: 41,79 µM Kinik asit 3,5-di-O-gallat: 12,47 µM Mirisetin 3-O-β-D-ksilozit: 21,85 µM Mirisetin 3-O-β-D-galaktozit: 20,03 µM Mirisetin 3-O-β-D-galaktozit 6"-O-gallat: 12,59 µM Mirisetin 3-O-α-L-ramnozid: 16,34 µM Referans: Verilmemiş	Yoshimura vd., 2008
<i>M. communis</i> var. <i>italica</i> yaprağı	DPPH radikal süpürücü etki (IC ₅₀ değerleri) Hekzan ekstresi: < 100 µg/mL Kloroform ekstresi: < 100 µg/mL Etil asetat ekstresi: 5,2 µg/mL MeOH ekstresi: 6,5 µg/mL Su ekstresi: 1,9 µg/mL Uçucu yağ: < 100 µg/mL α-Tokoferol (referans): 3,1 µg/mL	Hayder vd., 2004

Çizelge 2.3. (devamı) *M. communis* üzerinde yapılan antioksidan aktivite çalışmalarına örnekler

Kullanılan ekstre, uçucu yağ ve bileşikler	Yöntemler ve Sonuçlar	Kaynaklar
<i>M. communis</i> yapraklarından izole edilen polifenoller (İtalya)	İnsan izole düşük dansiteli lipoproteinde (LDL) bulunan bakır iyonları-nedenli malondialdehit (MDA) üretimi üzerine etki (IC ₅₀ değerleri üzerinden) Gallik asit: 20,0 ± 1,8 µM 3,5-Di-O-galloilkinik asit: 2,2 ± 0,1 µM Mirisitrin: 7,8 ± 0,9 µM Rutin: 3,7 ± 0,2 µM Referans: Verilmemiş	Romani vd., 2004
<i>M. communis</i> var. <i>italica</i> yaprağından izole edilen 3,5-O-di-galloilkinik asit (Tunus)	Lösemi hücre hattında (K562) H ₂ O ₂ -nedenli lipid peroksidasyon üzerine inhibitör etki – IC ₅₀ : 180 µg/mL C vitamini (referans): IC ₅₀ değeri belirtilmemiş	Ines vd., 2011
Yaprak (Tunus)	DPPH ve ABTS radikal süpürücü etki (IC ₅₀ değerleri) Oda sıcaklığında (16°C) kurutulan yaprak EtOH ekstresi: 14,3 ± 0,4 µg/mL ve 10,1 ± 0,6 µg/mL 70°C’de kurutulan yaprak EtOH ekstresi: 7,6 ± 0,2 µg/mL ve 5,2 ± 0,2 µg/mL 100°C’de kurutulan yaprak EtOH ekstresi: 27,5 ± 0,7 µg/mL ve 12,4 ± 0,9 µg/mL 120°C’de kurutulan yaprak EtOH ekstresi: 48,5 ± 0,8 µg/mL ve 41,0 ± 1,2 µg/mL Mikrodalgada kurutulan yaprak EtOH ekstresi: 2,4 ± 0,2 µg/mL ve 2,7 ± 0,3 µg/mL BHT (referans): 20,0 ± 0,1 µg/mL ve 10,7 ± 0,2 µg/mL β-Karoten soldurma yöntemi (%antioksidan aktivite) Oda sıcaklığında (16°C) kurutulan yaprak EtOH ekstresi: 49,3 ± 1,0 70°C’de kurutulan yaprak EtOH ekstresi: 60,7 ± 2,0 100°C’de kurutulan yaprak EtOH ekstresi: 42,4 ± 0,7 120°C’de kurutulan yaprak EtOH ekstresi: 34,7 ± 0,5 Mikrodalgada kurutulan yaprak EtOH ekstresi: 68,1 ± 2,4 BHT (referans): 58,2 ± 1,0	Snoussi vd., 2021
Meyve (Hatay, 8 lokasyon, Türkiye)	MeOH ekstreleri DPPH radikal süpürücü etki - IC ₅₀ : 2,34 ± 0,39 µg/mL - 8,24 ± 0,87 µg/mL α-Tokoferol (referans) - IC ₅₀ : 2,09 ± 0,03 µg/mL β-Karoten soldurma yöntemi (%antioksidan aktivite): %74,53 ± 4,88 – 91,65 ± 1,97 α-Tokoferol (referans): %96,31 ± 3,18	Serçe vd., 2010
Yaprak (Mersin, Türkiye)	FRAP (700 nm’de absorbens değerleri) ve PRAP (600 nm’de absorbens değerleri) Diklorometan ekstresi: 0,284 ± 0,030 ve 0,316 ± 0,001 Aseton ekstresi: 1,352 ± 0,057 ve 0,379 ± 0,012 Etil asetat ekstresi: 1,876 ± 0,062 ve 0,525 ± 0,018 MeOH ekstresi: 3,254 ± 0,115 ve 3,254 ± 0,115 Klorojenik asit (referans/FRAP): 3,932 ± 0,005 Kersetin (referans/PRAP): 0,989 ± 0,003	Tümen vd., 2011

Çizelge 2.3. (devamı) *M. communis* üzerinde yapılan antioksidan aktivite çalışmalarına örnekler

Kullanılan ekstre, uçucu yağ ve bileşikler	Yöntemler ve sonuçlar	Kaynaklar
<i>M. communis</i> var. <i>baetica</i> tohumu (Cezayir)	DPPH radikal süpürücü etki ve β -karoten soldurma yöntemi (IC ₅₀ değerleri, sırasıyla) MeOH ekstresi: $0,01 \pm 0,13$ $\mu\text{g/mL}$ ve $0,07 \pm 0,25$ $\mu\text{g/mL}$ Uçucu yağ: $10 \pm 5,30$ $\mu\text{g/mL}$ ve $40 \pm 1,14$ $\mu\text{g/mL}$ BHT (DPPH yöntemi için referans): $0,02 \pm 0,20$ $\mu\text{g/mL}$ BHA (β -karoten yöntemi için referans): $0,04 \pm 0,15$ $\mu\text{g/mL}$ Metal-şelasyon etki (IC ₅₀ değerleri) ve FRAP (EC ₅₀ değerleri) MeOH ekstresi: $3 \pm 0,33$ $\mu\text{g/mL}$ ve $0,01 \pm 0,15$ $\mu\text{g/mL}$ Uçucu yağ: - ve $20 \pm 1,45$ $\mu\text{g/mL}$ Etilendiamin tetraasetik asit (EDTA, referans, metal-şelasyon etki): $0,03 \pm 0,12$ $\mu\text{g/mL}$ Askorbik asit (referans, FRAP): $0,04 \pm 0,13$ $\mu\text{g/mL}$	Wannes and Marzouk, 2016
Meyve (Mersin, Türkiye)	FRAP (700 nm'de absorbans değerleri) ve PRAP (600 nm'de absorbans değerleri) Diklorometan ekstresi: $0,732 \pm 0,028$ ve $0,261 \pm 0,007$ Aseton ekstresi: $3,369 \pm 0,046$ ve $0,368 \pm 0,018$ Etil asetat ekstresi: $1,876 \pm 0,062$ ve $0,395 \pm 0,011$ MeOH ekstresi: $3,254 \pm 0,115$ ve $0,460 \pm 0,002$ Klorojenik asit (referans, FRAP): $3,932 \pm 0,005$ Kersetin (referans, PRAP): $0,989 \pm 0,003$	Tümen vd., 2011
Yaprak (Mersin, Türkiye)	FRAP (700 nm'de absorbans değerleri) ve PRAP (600 nm'de absorbans değerleri) Diklorometan ekstresi: $0,284 \pm 0,030$ ve $0,316 \pm 0,001$ Aseton ekstresi: $1,352 \pm 0,057$ ve $0,379 \pm 0,012$ Etil asetat ekstresi: $1,876 \pm 0,062$ ve $0,525 \pm 0,018$ MeOH ekstresi: $3,254 \pm 0,115$ ve $0,439 \pm 0,008$	
<i>M. communis</i> var. <i>italica</i> yaprak (Tunus)	DPPH radikal süpürücü etki ve β -karoten soldurma yöntemi (IC ₅₀ değerleri) - MeOH ekstreleri Yaprak ekstresi: $8 \pm 0,73$ $\mu\text{g/mL}$ ve $70 \pm 1,12$ $\mu\text{g/mL}$ Gövde ekstresi: $90 \pm 1,14$ $\mu\text{g/mL}$ ve $124 \pm 1,55$ $\mu\text{g/mL}$ Çiçek ekstresi: $3 \pm 0,40$ $\mu\text{g/mL}$ ve $78 \pm 1,23$ $\mu\text{g/mL}$ BHT (referans): $25 \pm 0,20$ $\mu\text{g/mL}$ ve $70 \pm 0,57$ $\mu\text{g/mL}$ Metal-şelasyon etki (IC ₅₀ değerleri) ve FRAP (EC ₅₀ değerleri) - MeOH ekstreleri Yaprak ekstresi: $5 \pm 0,33$ $\mu\text{g/mL}$ ve $10 \pm 1,91$ $\mu\text{g/mL}$ Gövde ekstresi: $10 \pm 1,55$ $\mu\text{g/mL}$ ve $105 \pm 3,50$ $\mu\text{g/mL}$ Çiçek ekstresi: $46 \pm 3,50$ $\mu\text{g/mL}$ ve $50 \pm 4,11$ $\mu\text{g/mL}$ EDTA (referans, metal-şelasyon etki): $0,03 \pm 0,12$ $\mu\text{g/mL}$ C vitamini (referans, FRAP): $40 \pm 0,13$ $\mu\text{g/mL}$ DPPH radikal süpürücü etki ve β -karoten soldurma yöntemi (IC ₅₀ değerleri) - uçucu yağ Yaprak: $600 \pm 1,13$ $\mu\text{g/mL}$ ve $100 \pm 0,09$ $\mu\text{g/mL}$ Gövde: $2000 \pm 5,30$ $\mu\text{g/mL}$ Çiçek: $550 \pm 1,12$ $\mu\text{g/mL}$ BHT: $25 \pm 0,20$ $\mu\text{g/mL}$ ve $70 \pm 0,57$ $\mu\text{g/mL}$ Metal-şelasyon etki (IC ₅₀ değerleri) ve FRAP (EC ₅₀ değerleri) - uçucu yağı (sırasıyla) Yaprak: - ve $1000 \pm 2,31$ $\mu\text{g/mL}$ Gövde: - ve $2500 \pm 1,99$ $\mu\text{g/mL}$ Çiçek: $5 \pm 2,22$ $\mu\text{g/mL}$ ve $1500 \pm 0,90$ $\mu\text{g/mL}$ EDTA (referans, metal-şelasyon etki): $0,03 \pm 0,12$ $\mu\text{g/mL}$ C vitamini (referans, FRAP): $40 \pm 0,13$ $\mu\text{g/mL}$	Aidi Wannes vd., 2010

Antimikrobiyal aktivite

Bitkisel kaynakların antibakteriyel etkileri üzerinde uzun yıllardır yoğun şekilde çalışmalar yapılmaktadır. *M. communis* bitkisinin farklı kısımlarından elde edilen ekstratlar, uçucu yağ ve sekonder metabolitleri ile ilgili antibakteriyel ve antifungal aktivite çalışmalarına örnekler, minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) veya inhibisyon zon çapları üzerinden ifade edilerek Çizelge 2.4.'te verilmektedir.

Çizelge 2.4. *M. communis* üzerinde yapılan antimikrobiyal aktivite çalışmaları

Kullanılan ekstre, uçucu yağ ve bileşikler	Yöntemler ve sonuçlar	Kaynaklar
<i>M. communis</i> yaprak ekstresi (Irak)	Yanık enfeksiyonundan izole edilen <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 'ya karşı güçlü etki (yayının tam metnine ulaşamamıştır)	Al-Saimary vd., 2002
<i>M. communis</i> yaprak ve tohum ekstresi (İran)	Yaprak ve tohum ekstratlarına ait inhibisyon zon çapları (20 mg/mL, sırasıyla): <i>Staphylococcus aureus</i> : 26 ve 16 mm <i>Bacillus cereus</i> : 16 ve 26 mm <i>Bordetella bronchiseptica</i> : 14 ve 24 mm Referans: Verilmemiş	Shahidi Bonjar, 2004
Mirtukommulon A	Çoklu ilaç-dirençli <i>Staphylococcus aureus</i> suşlarına karşı MİK değerleri: RN4220 – 0,5 µg/mL, XU212 – 1 µg/mL, 1199-B – 1 µg/mL, ATCC 25923 suşuna karşı MİK değeri: 2 µg/mL, Tetrasiklin (referans) MİK değerleri: RN4220 – 0,5 µg/mL, XU212 – 256 µg/mL, 1199-B – 32 µg/mL	Appendino vd., 2002
Gallomirtukommulon A ve B	<i>S. aureus</i> suşlarına karşı gallomirtukommulon A ve B ile norflokzasin (referans) ait MİK değerleri (µg/mL, sırasıyla): ATCC 25923: 128 , 64 ve 1 SA-1199B (NorA): 256, 128 ve 32 RN4220 (MsrA): 128, 128 ve 2 XU212 (TetK, MecA): 256, 128 ve 4 EMRSA-15 (MecA): 128, 128 ve 0,5	Appendino vd., 2006
<i>M. communis</i> yaprak uçucu yağı (İran)	<i>Candida albicans</i> izolatlarına karşı uçucu yağ ve amfoterisin (referans) MİK değerleri (µL/mL, sırasıyla): <i>C. albicans</i> 32: 8 ve 2, <i>C. albicans</i> 10231: 8 ve 2, <i>C. albicans</i> purple: 16 ve 1, <i>C. albicans</i> green: 8 ve 1, <i>C. albicans</i> 20: 8 ve 1, <i>C. albicans</i> 35: 8 ve 1, <i>C. albicans</i> 66506: 8 ve 2, <i>C. albicans</i> 27: 8 ve 1, <i>C. albicans</i> 33: 8 ve 2, <i>C. albicans</i> 10231: 8 ve 2 <i>Aspergillus niger</i> , <i>A. flavus</i> ve <i>A. parasiticus</i> izolatlarına karşı uçucu yağ ve amfoterisin (referans) MİK değerleri (µL/mL, sırasıyla): <i>A. niger</i> 16404: 8 ve 4; <i>A. flavus</i> : 16 ve 8; <i>A. flavus</i> N1: 8 ve 8; <i>A. flavus</i> K3: 16 ve 8; <i>A. flavus</i> C2S48: 8 ve 8; <i>A. flavus</i> Z16: 8 ve 8; <i>A. flavus</i> C2P3: 8 ve 8; <i>A. flavus</i> : 16 ve 8; <i>A. parasiticus</i> : 16 ve 32	Mahboubi vd., 2010

Çizelge 2.4. (devamı) *M. communis* üzerinde yapılan antimikrobiyal aktivite çalışmaları

Kullanılan ekstre, uçucu yağ ve bileşikler	Yöntemler ve sonuçlar	Kaynaklar
<i>M. communis</i> yaprak uçucu yağı (Tunus)	<i>Biscogniauxia mediterranea</i> 'ya karşı antifungal aktivite: IC ₅₀ : 1 mg/mL Referans: Verilmemiş	Yangui vd., 2017
<i>M. communis</i> yaprak uçucu yağı (Türkiye)	Nalidiksik asit-dirençli <i>Salmonella typhimurium</i> ATCC 13311 suşuna karşı antibakteriyel aktivite: 1000 ppm'de bakteri konsantrasyonunda $0,89 \pm 0,51 \log \text{cfu}^a$ azalma Referans: Verilmemiş	Gündüz vd., 2009
<i>M. communis</i> yaprak MeOH ve su ekstresi	MeOH ve su ekstresi ile ampisilin (referans, 10 µg/disk) inhibisyon zon çapları (mm, sırasıyla): <i>S. aureus</i> ATCC6538: 28, 26 ve 27 <i>Bacillus subtilis</i> ATCC6059: 23, 15 ve 24 <i>Micrococcus flavus</i> SBUG 16: 35, 29 ve 31 MeOH ve su ekstresi ile gentamisin (referans, 10 µg/disk) inhibisyon zon çapları (mm, sırasıyla): <i>Escherichia coli</i> ATCC11229: 10, 10 ve 16 <i>P. aeruginosa</i> ATCC27853: 16, 15 ve 16 <i>C. maltosa</i> SBUG: 16, 0 ve test edilmedi Çoklu-dirençli suşlara karşı MeOH ve su ekstresi ile ampisilin (referans, 10 µg/disk) inhibisyon zon çapları (mm, sırasıyla): <i>S. epidermidis</i> 847: 24, 22 ve 0 <i>S. haemolyticus</i> 535: 22, 20 ve 0 <i>S. aureus</i> North German reference strain: 26, 22 ve 0	Mothana vd., 2011
<i>M. communis</i> yaprak uçucu yağı (İtalya)	<i>Helicobacter pylori</i> izolatlarına karşı MİK değerleri ve levofloksasin (referans) (v/v) (sırasıyla): %0,075-%2,5 ve %0,03-32 MİK değerleri (v/v): <i>Mycobacterium tuberculosis</i> H37Rv ve <i>M. tuberculosis</i> H37Ra: %0,17 <i>M. avium</i> subsp. <i>paratuberculosis</i> 1515 ve 1517: > %2 Referans: Verilmemiş	Deriu vd., 2007 Zanetti vd., 2010
<i>M. communis</i> toprak üstü kısımları uçucu yağı ve niozomal formu (İran)	<i>M. communis</i> toprak üstü kısımları uçucu yağı ve niozomal formu ile siprofloksasin 2000 µg/mL'de inhibisyon zon çapları (mm, sırasıyla): <i>S. aureus</i> : $12,3 \pm 0,9$; $16,2 \pm 1,1$ ve $30,5 \pm 0,4$ <i>S. epidermidis</i> : $0,9 \pm 0,9$; $15,3 \pm 0,3$ ve $25,1 \pm 0,3$ <i>Serratia marcescens</i> : $12,3 \pm 0,4$; $16,4 \pm 0,5$ ve $18,6 \pm 0,3$ <i>E. coli</i> : $0,8 \pm 0,1$; $0,8 \pm 0,2$ ve $38,3 \pm 0,6$ <i>M. luteus</i> : $0,1 \pm 0,3$ ve $30,1 \pm 0,4$ <i>B. subtilis</i> : $14,3 \pm 0,8$; $16,2 \pm 0,5$ ve $34,4 \pm 0,9$	Raeiszadeh vd., 2018
<i>M. communis</i> yaprak uçucu yağı (Tunus)	<i>Biscogniauxia mediterranea</i> 'ya karşı antifungal aktivite: IC ₅₀ = 1 mg/mL Referans: Verilmemiş	Yangui vd., 2017
<i>M. communis</i> yaprak (Etiyopya)	<i>S. aureus</i> 'a karşı 20 mg/kuyucuk konsantrasyonda inhibisyon zon çapı (mm) MeOH ekstresi: $25,5 \pm 0,76$ Siprofloksasin (referans): $31,50 \pm 0,87$	Sisay vd., 2019

^a Koloni oluşturan ünite (colony-forming unit)

Çizelge 2.4. (devamı) *M. communis* üzerinde yapılan antimikrobiyal aktivite çalışmaları

Kullanılan ekstre, uçucu yağ ve bileşikler	Yöntemler ve sonuçlar	Kaynaklar
<i>M. communis</i> yaprak MeOH ve su ekstresi	MeOH ve su ekstresi ile ampicilin (referans, 10 µg/disk) inhibisyon zon çapları (mm, sırasıyla): <i>S. aureus</i> ATCC6538: 28, 26 ve 27 <i>B. subtilis</i> ATCC6059: 23, 15 ve 24 <i>Micrococcus flavus</i> SBUG 16: 35, 29 ve 31 MeOH ve su ekstresi ile gentamisin (referans, 10 µg/disk) inhibisyon zon çapları (mm, sırasıyla): <i>Escherichia coli</i> ATCC11229: 10, 10 ve 16 <i>P. aeruginosa</i> ATCC27853: 16, 15 ve 16 <i>C. maltosa</i> SBUG: 16, 0 ve test edilmedi Çoklu-dirençli suşlara karşı MeOH ve su ekstresi ile ampicilin (referans, 10 µg/disk) inhibisyon zon çapları (mm, sırasıyla): <i>S. epidermidis</i> 847: 24, 22 ve 0 <i>S. haemolyticus</i> 535: 22, 20 ve 0 <i>S. aureus</i> North German referans suş: 26, 22 ve 0	Mothana vd., 2011
<i>M. communis</i> yaprak uçucu yağı (İtalya)	<i>Helicobacter pylori</i> izolatlarına karşı MİK değerleri ve levofloksasin (referans) (v/v) (sırasıyla): %0,075-%2,5 ve %0,03-32 MİK değerleri (v/v): <i>Mycobacterium tuberculosis</i> H37Rv ve <i>M. tuberculosis</i> H37Ra: %0,17; <i>M. avium</i> subsp. <i>paratuberculosis</i> 1515 ve 1517: > %2 Referans: Verilmemiş	Deriu vd., 2007 Zanetti vd., 2010
<i>M. communis</i> toprak üstü kısımları (İran)	Ekstre ve flukonazol (referans) MİK değerleri (µg/mL, sırasıyla): <i>Trichophyton interdigitale</i> ATCC 9533: 0,099 ve 0,147 <i>T. mentagrophytes</i> ATCC 9533: 0,058 ve 0,147 <i>T. mentagrophytes</i> MYA-4439: 0,099 ve 0,054 <i>Microsporum canis</i> ATCC 32903: 0,958 ve 0,137 <i>M. gypseum</i> ATCC 14683: 0,099 ve 0,137	Ayatollahi Mousavi and Kazemi, 2015
<i>M. communis</i> yaprak (İtalya)	Calabria örneklerine ait MeOH ekstrelerinin MİK değerleri (µg/mL): <i>S. aureus</i> subsp. <i>aureus</i> ATCC 29213: 100 - > 400 <i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212: 100 - > 400 <i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9622: 50 - > 400 <i>Proteus mirabilis</i> ATCC 29852: 200 - > 400 <i>P. vulgaris</i> ATCC 6361: 200 - > 400 <i>E. coli</i> ATCC 4350: > 400 Sardunya örneklerine ait MeOH ekstrelerinin MİK değerleri (µg/mL): <i>S. aureus</i> subsp. <i>aureus</i> ATCC 29213: 50 - > 400 <i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212: 50 - > 400 <i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9622: 50 - > 400 <i>Proteus mirabilis</i> ATCC 29852: 50 - > 400 <i>P. vulgaris</i> ATCC 6361: 200 - > 400 <i>E. coli</i> ATCC 4350: > 400	Sacchetti vd., 2007
<i>M. communis</i> yaprak (Srbistan)	Uçucu yağının <i>Malassezia</i> sp. izolatlarına karşı antifungal aktivitesi (%inhibisyon): <i>M. furfur</i> : %96; <i>M. sympodialis</i> : %87; <i>M. sloofae</i> : %78; <i>M. globosa</i> : %78; <i>M. obtusa</i> : %75; <i>M. japonica</i> : %73; <i>M. restricta</i> : %62; referans: verilmemiş	Barac vd., 2018

İnsektisit, antimalaryal ve antileşmaniye aktivite

M. communis uçucu yağ ve ekstraktları üzerinde gerçekleştirilen insektisit ve antileşmaniye aktivite çalışmalarına örnekler Çizelge 2.5.'te verilmektedir.

Çizelge 2.5. *M. communis* üzerinde yapılan insektisit, antimalaryal ve antileşmaniye aktivite çalışmalarına örnekler

Kullanılan ekstre ve uçucu yağ	Yöntemler ve Sonuçlar	Kaynaklar
<i>M. communis</i> ssp. <i>communis</i> yaprağı (Lübnan)	Uçucu yağı <i>Culex pipiens molestus</i> 'a karşı larvisidal aktivite: LC ₅₀ : 16 mg/mL, referans: verilmemiş	Traboulsi vd., 2002
Yaprak (Türkiye)	Uçucu yağın insektisit aktivitesi (LC ₅₀ , µL/L hava): <i>Acanthoscelides obtectus</i> : 33,56 <i>Ephestia kuehniella</i> : 12,74 <i>Plodia interpunctella</i> : 22,61 Referans: Verilmemiş	Ayvaz vd., 2010
Yaprak (İtalya)	Uçucu yağın <i>Aedes albopictus</i> 'a karşı larvisidal aktivitesi (300 ppm): %Mortalite: %36,7; Referans: Verilmemiş	Conti vd., 2010
	Uçucu yağın <i>Sitophilus zeamais</i> 'e karşı insektisit aktivite (0,75 µL): %Mortalite: %25,3; referans: verilmemiş %Böcek kovucu aktivite (0,1 ppm, 24 saat sonra): %93,7 Referans: Verilmemiş	Bertoli vd., 2012
Toprak üstü kısımları (İtalya)	Çiçeklenme döneminden önce elde edilen uçucu yağın <i>P. falciparum</i> klorokine-duyarlı D10 ve klorokin-dirençli W2 suşlarına karşı antimalaryal aktivitesi (sırasıyla): IC ₅₀ : 37,3 ± 3,5 ve 28,5 ± 8,9 µg/mL Klorokin (referans): 0,007 ± 0,0001 µg/mL	Dell'Agli vd., 2012
Toprak üstü kısımları (İran)	EtOH ekstresinin <i>Plasmodium falciparum</i> klorokin-duyarlı 3D7 suşuna karşı antimalaryal aktivite: IC ₅₀ : 42,18 µg/mL Referans: Verilmemiş	Sangian vd., 2013
	MeOH ekstresinin <i>P. falciparum</i> klorokin-dirençli K1 ve klorokin-duyarlı 3D7 suşlarına karşı antimalaryal aktivitesi (sırasıyla); IC ₅₀ : 35,44 ve 0,87 µg/mL Klorokin ve artemisinin (referanslar, sırasıyla): IC ₅₀ : 0,02 ve 0,01 µg/mL (K1'e karşı) IC ₅₀ : 0,001 ve 0,004 µg/mL (3D7'ye karşı)	Naghbi vd., 2013
	MeOH ekstresinin <i>P. berghei</i> 'ye karşı farelerde antimalaryal aktivitesi (% inhibisyon): 84,8 ± 1,1 (5 gün) ve 63,1 ± 4,1 (15 gün) Referans: Verilmemiş	
Yaprak (İran)	Uçucu yağı ve MeOH ekstresinin <i>Leishmania tropica</i> 'ya karşı antileşmaniye aktivitesi (IC ₅₀ , sırasıyla): Promastigotlarına karşı: 8,4 and 28,9 µg/mL Amastigotlarına karşı: 11,6 and 40,8 µg/mL Promastigot ve amastigotlarına karşı glukantim (referans, sırasıyla): 88,3 and 44,6 µg/mL	Mahmoudvand vd., 2015
<i>M. communis</i> ssp. <i>communis</i> yaprağı (Yunanistan)	Uçucu yağı <i>Culex pipiens</i> 'e karşı zayıf larvisidal aktivite (yayının tam metnine ulaşamamıştır)	Koutsaviti vd., 2015

Anti-enflamatuvar aktivite

M. communis üzerinde bazı anti-enflamatuvar aktivite çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalara örnek olarak; Irak'ta (Bağdat) yetişen bitki örneğinin %80 EtOH ekstresinin albino Wistar sıçanlarda karagen-nedenli pençe ödemeine karşı anti-enflamatuvar aktivitesi açısından değerlendirilmiştir (Al-Hindawi vd., 1989). Referans ilaç olarak kullanılan asetilsalisilik asit (100 mg/kg dozda, vücut ağırlığı/v.a.) ve ekstre (44,4 mg/kg dozda, v.a.), sırasıyla %32,4 ve %34,7 inhibisyon göstermiş ve LD₅₀ değerleri 500 ve 444 mg/kg olarak bulunmuştur. Benzer bir çalışmada, Cezayir'de yetişen bitki örneğinin ekstresi karagen-nedenli pençe ödemeine karşı %60 oranında etkili bulunmuş, ancak 12-tetradekanoilforbol (TPA)-nedenli kulak ödeminde anti-enflamatuvar etki göstermemiştir (Amira vd., 2012). Diğer yandan pro-enflamatuvar hücrelerde 200 µg/mL konsantrasyonda 3 saatlik inkübasyondan sonra %59 oranında inhibisyona yol açmıştır.

Bir başka çalışmada, *M. communis* yapraklarından izole edilen açılfluroglusinol türevi olan mirtukommulon, siklooksijenaz (COX) enzimlerini önemli ölçüde inhibe etmeden prostaglandin E₂ (PGE₂) oluşumunu etkili bir şekilde baskılayan mikrozomal PG sentazı inhibe eden ilk doğal bileşik olarak bildirilmiştir (Koeberle vd., 2009). Aslında mirtukommulonun 2005 yılında pro-enflamatuvar hücresel cevabı da suprese ettiği gösterilmiştir (Feisst vd., 2005). Mirtukommulon karagen-nedenli pençe ödemeine karşı CD1 tipi farelerde doz-bağımlı bir şekilde 4,5 mg/kg dozda (v.a.), indometazin ile mukayese edildiğinde (5 mg/kg, %50) güçlü anti-enflamatuvar aktivite (%62) göstermiştir (Rossi vd., 2009). Bu gruptan bir diğer bileşik olan mirtukommuasetalon-1'in anti-enflamatuvar etkisi, makrofajlardaki nitrik oksit üretimi ile süperoksit ve hidrojen peroksit seviyeleri üzerinden incelenmiştir (Soomro vd., 2019). Uyarılmış makrofajlarda, mirtukommuasetalon-1 süperoksit üretimini %48, hidrojen peroksiti %53 oranında ve nitrik oksidi de IC₅₀ <1 µg/mL değeriyle inhibe etmiştir. Mirtukommuasetalon-1, 25 µg/mL konsantrasyonda indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ekspresyonunu da inhibe etmiş ve transkripsiyon faktörü (NF-κB) fosforilasyonunu ve çekirdeğe translokasyonu ortadan kaldırmıştır.

İtalya'da (Cagliari) yetişen *M. communis* yapraklarından elde edilen uçucu yağ farelerde kroton yağı-nedenli kulak ödemi ve miyeloperoksidaz (MPO) aktivite testinin yanısıra sıçanlarda pamuk pellet-nedenli granuloma testi ile anti-enflamatuvar etkisi incelenmiştir (Maxia vd., 2011). Topikal uygulama sonucunda uçucu yağ kroton yağı-nedenli kulak ödemi

ve MPO aktivitesine karşı önemli bir inhibitör etki göstermiş, aynı zamanda pamuk pellet-nedenli granüloma oluşumunu bloke etmiş ve serum tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve interlökin-6 (IL-6) seviyesini azaltmıştır. Ancak yayının tam metnine ulaşamadığından sayısal değerlerin burada verilmesi mümkün olmamıştır.

Türkiye’de (Manisa) yetişen *M. communis* ssp. *communis* yaprak EtOH ekstresi serulein ile oluşturulan akut pankreatite karşı sıçanlarda denenmiştir. Oral olarak 100 mg/kg dozda (v.a.) uygulanan ekstre, pro-enflamatuvar sitokinleri azaltarak, antioksidan kapasiteyi ve anti-enflamatuvar sitokin olan IL-10’u artırarak pankreas hasarını azaltmış ve 5-lipoksijenaz (5-LOX) enzimini $70,33 \pm 2,75$ $\mu\text{g/mL}$ ’lik IC_{50} değeriyle inhibe etmiştir (indometazin, IC_{50} : $22,39 \pm 0,26$ $\mu\text{g/mL}$) (Özbeyli vd., 2020). Aynı çalışmada ekstre MPO ve MDA ile IL-1 β , IL-6 ve IL-10 seviyelerini de istatistiksel olarak anlamlı derecede azaltırken, glutatyon (GSH) seviyesini de artırmıştır.

İran’da yetişen *M. communis* yapraklarından elde edilen uçucu yağ ile su ve EtOH ekstrelerinin anti-enflamatuvar aktivitesi karagen-nedenli pençe ödemeine karşı test edilmiş ve sırasıyla 0,1 ml ve 100 mg/kg dozda %59,4; %50,7 ve %56,6 oranında etki göstermiştir (Nassar vd., 2010). Diğer yandan bitkide yaygın bulunan fenolik bileşikler olan mirisetin-3-O-glukozit, mirisetin-3-O-ramnozid ve gallik asit de aynı deney yönteminde 20 mg/kg dozda, sırasıyla %53,9; 46,8 ve 37,4 oranında etkili bulunmuştur. Çalışmada, referans ilaç olarak kullanılan indometazinin anti-enflamatuvar aktivitesi ise aynı dozda %64,3 olmuştur. Benzer bir çalışmada, İran’da yetişen bitki örneğinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan su ve EtOH ekstreleri ksilen-nedenli kulak ödemi ve pamuk pellet testi ile dozlarda erkek albino farelerde diklofenak (15 mg/kg dozda %83 inhibisyon, v.a.) referans alınarak denenmiş ve 0,2 g/kg dozda %66,4 inhibisyona yol açtığı bulunmuştur (Hosseinzadeh vd., 2011). Pakistan’ın Karaçi şehrindeki halk pazarından satın alınan *M. communis* örneği, *Helicobacter pylori* 193 klinik izolatu ile enfekte edilmiş ve TNF- α ile stimüle edilmiş gastrointestinal hücrelerde test edilmiş; ekstre 50 ve 100 $\mu\text{g/mL}$ konsantrasyonlarda IL-8 sekresyonunu ve intraselüler reaktif oksijen türleri oluşumunu önemli derecede azaltmıştır (Zaidi vd., 2012).

İran’da yetişen *M. communis* uçucu yağı *Toxoplasma gondii* izolatu ile farelerde oluşturulan toksoplazma enfeksiyonuna karşı profilaktik etkisi araştırılmış, oluşan kist sayısını ve kist çapları ile artan interferon- γ (IFN- γ) ve IL-12’deki mRNA seviyesini istatistiksel olarak

anlamlı bir şekilde azaltmış ve özellikle 200 mg/kg ve 300 mg/kg dozlarda profilaktik etkisi olduğu belirtilmiştir (Shaapan vd., 2021).

Anti-ülser ve yara iyileştirici aktivite

İran’da yetişen ve oral veya midedeki ülserlere karşı geleneksel kullanımı olduğu kaydedilen *M. communis*’in örneğinin anti-ülser etkisi ile ilgili olarak bir çeşit oral ülser tipi olan aftöz stomatite karşı İranlı araştırmacılar tarafından yapılmış 5 adet klinik çalışma bulunmakta olup, çalışmalar sonuçları ile birlikte Çizelge 2.6.’da verilmektedir.

Çizelge 2.6. İran’da yetişen *M. communis*’in aftöz stomatite karşı anti-ülser etkisi üzerinde yapılan klinik çalışmalar

Kullanılan uçucu yağ/ ekstraler	Çalışma tasarımı ve katılımcı sayısı (n)	Uygulanan doz ve süre	Sonuç	Kaynaklar
<i>M. communis</i> (%5 uçucu yağ taşıyan solüsyon)	Minör aftöz stomatite karşı plasebo-kontrollü klinik çalışma (n= 137)	Günde 5-6 kez, bir hafta boyunca topikal uygulama	Ülser ve ağrı parametrelerinde iyileşme	Azimi Hosaini and Badiie, 1999
<i>M. communis</i> (%5 uçucu yağ taşıyan solüsyon)	Minör aftöz stomatite karşı plasebo-kontrollü klinik çalışma	Günde 5-6 kez, 10 gün boyunca topikal uygulama		Taheri and Tavakoli, 2002
<i>M. communis</i> (%5 uçucu yağ taşıyan oral mukoadhezif macun)	Tekrarlayan aftöz stomatite karşı çift-körlü, plasebo-kontrollü klinik çalışma (n= 100)	10 Gün boyunca topikal uygulama	Ülser ve ağrı parametrelerinde iyileşme, yanma hissinde ve lezyon çapında azalma	Khazaeli vd., 2005
<i>M. communis</i> (%5 dekoksiyon)	Tekrarlayan aftöz stomatite karşı plasebo-kontrollü, randomize, kontrollü klinik çalışma (n= 40)	Günde 4 kez, 6 gün boyunca topikal uygulama	Ülser çapı, ağrı şiddeti, eritem ve eksüstasyon seviyesinde azalma ve düzelme	Babaei vd., 2010
<i>M. communis</i> (%5 uçucu yağ taşıyan solüsyon)	Minör aftöz stomatite karşı çift-körlü, plasebo-kontrollü klinik çalışma (triamsinolon ile karşılaştırmalı) (n= 100)	Günde 4 kez, bir hafta boyunca topikal uygulama	Ülser ve ağrı parametrelerinde iyileşme ve triamsinolon ile aynı düzeyde etkili	Rad vd., 2010

Diğer yandan, İran’da yetişen *M. communis* yapraklarından hazırlanan %80 EtOH ekstresini taşıyan oral mukoadhezif yamalar (patch) Box Benkhen tasarımına uygun şekilde üretilmiş ve optimal formülasyonun 35,04 mg jelatin, 7,22 mg pektin, 7,20 mg of polivinil pirolidon,

50,52 mg metil selüloz ve 20 mg mersin ekstresinden oluşması gerektiği önerilmiştir (Hashemi vd., 2017).

Pakistan’da yetişen 10 adet bitki türüne ait su ekstraktlarının, besin alerjisi ve ülseratif kolit sürecinde rol oynayan mukozal mast hücrelerinin stimülasyonunun inhibisyonuna yönelik etkisi incelenmiştir (Zaidi vd., 2014). Bu amaçla immünoglobulin E (IgE) antijeni- ve iyonofor-nedenli degranülasyon oluşturulmuş mukozal mast hücrelerinde β -hekzosaiminidaz salınımı üzerinden, *Alpinia galangal* (L.) Willd., *Mentha arvensis* L., *M. communis*, *Polygonum bistorta* L. ve *Syzygium aromaticum* (L.) Merr. & L.M.Perry’nin 100 μ g/mL konsantrasyonda önemli bir degranülasyon suprese edici etki gösterdiği saptanmıştır.

Tahran’daki sağlık merkezlerine başvuran hemoroit hastası ve post-partum dönemdeki (4 hafta önce doğum yapmış) 134 kadın katılımcı (yaş ortalaması 30,67) ile gerçekleştirilen üç-kör, randomize ve kontrollü bir klinik çalışmada, *M. communis* yaprak uçucu yağını (%40 α -pinen, %25 1,8-sineol, %10 limonen, %10 linalol asetat) %5 taşıyacak şekilde hazırlanan rektal merhemnin etkisi hidrokortizon ve lidokain içeren süpozituar ile mukayese edilerek incelenmiştir (Malekoti vd., 2019). Her iki grupta 4 haftalık uygulama sonucunda, *M. communis* içeren merhemi uygulanan grup ile hidrokortizon ve lidokain içeren süpozituar uygulanan gruptaki memnuniyet oranları sırasıyla %73,1 ve %77,6; 8 haftalık kullanım sonucunda ise %79,1 ve %76,6 olarak bildirilmiştir. Hafif deri döküntüsü olduğunu bildiren 2 hasta dışında *M. communis* içeren merhemi uygulayan grupta başka bir yan etki gözlenmemiştir.

M. communis yaprak uçucu yağının koyun karaciğerlerinden aseptik olarak aspire edilen hidatik kistlerin protoskoleklerine karşı skolisidal etkisi araştırılmış ve uçucu yağa 5 dk’lık maruziyetten sonra 100 μ L/mL konsantrasyonunda *M. communis* uçucu yağının protoskolekleri %100 oranında yok ettiği bulunmuştur (Mahmoudvand vd., 2016). Uçucu yağın intraperitoneal enjeksiyonu ile elde edilen LD₅₀ değeri 2,23 mL/kg (v.a.) olarak tespit edilmiştir. Bu nedenle hidatik kist cerrahisinde kullanılabileceği ifade edilmiştir.

M. communis’in meyvelerinin su ekstresini (%6) taşıyan jelin yara iyileştirici etkisi, streptozosin-nedenli diyabet oluşturulan farelerde eksizyon modeli ile meydana getirilen yaraya 3 hafta boyunca topikal uygulama sureti ile incelenmiş ve 3. günden itibaren epidermal ve dermal

matürasyonu sağlamak yoluyla iyileşme başlamıştır (Khodaie vd., 2020). 3 Hafta sonunda ise yara tamamen iyileşmiştir.

İran’da yetişen *M. communis*, *Camellia sinensis* L. ile *Zataria multiflora* Boiss.’in oral ülserler üzerine etkisi yetişkin ve sağlıklı erkek sıçanlarda incelenmiş ve bu amaçla her sıçanın sert damağına 2 mm çapında bir yara açılmıştır (Hashemipour vd., 2017). Topikal uygulama amacıyla yara içine bir mukoza yaması doldurulmuştur. Histoloji örnekleri yaralanma sonrası 2., 4., 6. ve 8. günlerde toplanmıştır. Klinik olarak yara boyutunun karşılaştırılması, *M. communis* grubunda 4., 6. ve 8. günlerde yara boyutunda en büyük azalmaya yol açtığını göstermiştir. En fazla epitel kalınlığı *M. communis* ve *C. sinensis* gruplarında 6. ve 8. günlerde gözlenmiştir. Bu çalışma, istatistiksel olarak anlamlı olan diğer gruplara kıyasla 6. ve 8. günlerde *M. communis* grubunda mononükleer hücre sayısının daha düşük olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmanın sonuçları, *M. communis*’in oral yara iyileşme süreçlerinde önemli bir pozitif etkisi olduğuna işaret etmiştir.

M. communis EtOH ekstresinin yanık-nedenli oksidatif organ yaralanması üzerindeki oral yoldan olası antioksidan etkilerinin incelendiği bir çalışmada, eter anestezisi altında, sıçanların dorsum bölgesi 10 saniye boyunca 90°C’lik su banyosuna maruz bırakılarak termal travma oluşturulmuştur. *M. communis* EtOH ekstresi 100 mg/kg/gün (v.a.) dozda 2 gün boyunca ağızdan uygulanmıştır. Ekstrenin ince bağırsak ve akciğer dokuları üzerindeki olası antioksidan etkilerini tespit etmek için MDA ve GSH seviyeleri ile glutatyon-S-transferaz (GST), süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) aktiviteleri belirlenmiştir. Buna göre, ekstre MDA seviyesini azaltmış; GSH seviyesi ile SOD, CAT ve GST aktivitelerini hem ince bağırsakta hem de akciğer dokularında önemli ölçüde artırmıştır. *M. communis* ekstresinin, için özellikle antioksidan mekanizmaya etkisi aracılığı ile oksidatif organ hasarını iyileştirmek kullanılabileceği önerilmiştir (Özcan vd., 2020).

Antidiyabetik aktivite

M. communis’in Türkiye de dahil olmak üzere çeşitli ülkelerde halk arasında şeker hastalığına karşı kullanımı bildirilmiştir (Sisay and Gashaw, 2017). Bu nedenle bitkinin antidiyabetik etkisi çeşitli yöntemlerle araştırılmıştır. Bitkinin bu etkisine yönelik en erken çalışmalardan biri, Libya’da yetişen *M. communis*’in dal ve yapraklarından hazırlanan hidroalkolik ekstresi, Swiss albino farelerde oluşturulan streptozosin-nedenli diyabet modelinde intraperitoneal enjeksiyonla 2

g/kg dozda (v.a.) uygulanmış ve 48 saat sonra hiperglisemiye anlamlı şekilde azaltırken, normal farelerde bir etkisi olmadığı saptanmıştır (Elfellah vd., 1984).

Anadolu halk hekimliğinde yaprakları ve uçucu yağının şeker hastalığına karşı kullanıldığı kaydedilen bitkinin uçucu yağının normal ve alloksan-nedenli diyabetik tavşanlardaki hipoglisemik etkisi birkaç çalışmada incelenmiştir (Sepici vd., 2004). Uçucu yağ normoglisemik tavşanlarda herhangi bir etki göstermemiş, ancak diyabetik hayvanlarda 50 mg/kg (v.a.) dozda oral uygulamadan 4 saat sonra anlamlı bir hipoglisemik etki görülmüştür. Tekrarlanan dozda etkiyi tespit etmek için, 50 mg/kg ve 100 mg/kg (v.a.) dozlarda haftada bir kez yapılan oral uygulamayı müteakip, 50 mg/kg dozda 4. saatten sonra alloksan-nedenli diyabetik tavşanlarda kan glukozunu %51 oranında düşürmüştür. Hipoglisemik doz (50 mg/kg), normal tavşanlarda oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılarak da belirlenmiştir. Uçucu yağın hipoglisemik etkisi, glikoz yükünün oral yoldan alan tavşanlarda kontrol grubuna göre %21 daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bitkinin uçucu yağı normal ve alloksan-nedenli diyabetik tavşanlarda serum insülin konsantrasyonlarını etkilememiş, ancak serum trigliserit konsantrasyonlarında %14 azalmaya sebep olmuştur. Elde edilen veriler uçucu yağın diyabetik hayvanlarda hipoglisemik ve hafif hipotrigliseridemik aktiviteye yol açtığını göstermektedir. Ayrıca yazarlar tarafından uçucu yağ uygulamasından sonra gözlenen kan glukoz seviyesindeki azalmanın, ince bağırsak mukozasında bulunan α -glukozidazların geri dönüşümlü inhibisyonundan, glikolizin anahtar enzimlerinden biri olan glukokinazın daha yüksek aktivitesi veya daha yüksek glikoliz hızından kaynaklanabileceğini sonucuna varılmıştır. Bitkinin ülkemiz halk hekimliğindeki şeker hastalığına karşı kullanımı göz önüne alındığında; *Urtica dioica* L., *Taraxacum officinale* (L.) Weber ex FHWigg., *Viscum album* L. ve *M. communis* su ekstreleri α -glukozidaz enzimine karşı taranmış ve en güçlü inhibisyona *M. communis*'in ($IC_{50}= 38 \mu\text{g/mL}$) sebep olduğu bulunmuştur (Önal vd., 2005). Benzer bir çalışmada, *U. dioica*, *Thymus vulgaris* L., *M. communis*, *Scolymus hispanicus* L. ve *Cinnamomum zeylanicum* Blume'un aralarında bulunduğu 5 adet bitkinin hidroalkolik ekstresi sıçanlarda oluşturulan streptozosin-nedenli diyabet modelinde 100 mg/kg dozda (v.a.) 28 gün boyunca intraperitoneal enjeksiyonla uygulanmış ve sadece *S. hispanicus* ekstresi açlık kan seviyesini düşürmüştür (Özkol vd., 2013). Ancak *T. vulgaris*, *M. communis* ve *C. zeylanicum* ekstreleri ile lipid seviyelerinde düzelme olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca eritrosit katalaz aktivitesi, işaretleyici serum enzimleri (amilaz hariç), üre ve kan üre azotu seviyelerinde düzelmeye yol açmıştır. Diğer yandan ekstrelerin hiçbiri diyabetli sıçanlarda kilo kaybına etkili olmamıştır.

Nöroprotektif aktivite

M. communis üzerinde nöroprotektif etkisine yönelik sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bunlardan biri grubumuz tarafından Silifke'den toplanan *M. communis* yaprak ve meyvelerinden hazırlanan diklorometan, aseton, etil asetat ve MeOH ekstralarının, AH'nın patolojisinde rol oynayan kolinesteraz enzimlerine karşı inhibitör etkisi Türkiye'de yetişen bitki örneği üzerinde ilk defa incelenmiştir (Tümen vd., 2012). Genel olarak meyve ekstralarının, yaprak ekstralarına göre daha iyi AChE ve BChE inhibitör etki gösterdiği belirlenmiştir. AChE ($43,15 \pm 1,55$) ve BChE'a ($36,80 \pm 2,01$) karşı en etkili ekstrenin meyve MeOH ekstresi olduğu bulunmuştur. 200 µg/mL'de yaprak ekstraları BChE'a karşı inhibisyon göstermezken, meyve ekstralarının BChE inhibitör aktivitesi incelendiğinde; MeOH ekstresinin $36,80 \pm 2,01$, etil asetat ekstresinin $29,59 \pm 3,38$, aseton ekstresinin $28,84 \pm 2,17$ ve diklorometan ekstresinin $21,83 \pm 3,82$ oranında olduğu bulunmuştur. Diğer yandan Parkinson hastalığında son yıllarda hedef enzimlerden biri olan TYR'a karşı 200 µg/mL'de en yüksek aktiviteyi meyve etil asetat ekstresi ($40,53 \pm 0,47$) göstermiştir. Literatür araştırmalarımıza göre bitkinin kolinesteraz inhibitör etkisine dair ilk çalışmada, İran'da yetişen bitki örneğinin yaprak MeOH ekstresinin AChE'a karşı %20,4 inhibisyona yol açtığı bildirilmiştir (Gholamhoseinian vd., 2009). Çalışmada test edilen konsantrasyon belirtilmemiştir.

M. communis'in antikolinesteraz etkisine dair bir diğer çalışma, Pakistan'da yetişen bitki örneğinin yapraklarından hazırlanan MeOH (%80) ekstresinden hareketle elde edilen *n*-hekzan, kloroform, etil asetat ve *n*-BuOH fraksiyonları üzerinde gerçekleştirilmiştir (Begum vd., 2012). MeOH ekstresi AChE ve BChE'a karşı sırasıyla %91,2 ve %99,1 oranında inhibisyon gösterirken, diğer yandan kloroform fraksiyonunun AChE ve BChE'ı karşı sırasıyla %72,5 ve %85 oranında inhibe etmiştir. Etil asetat fraksiyonunun sırasıyla %90 ve %92,5; *n*-butanol fraksiyonunun ise AChE ve BChE'ı sırasıyla %88 ve %90,1 oranında inhibe ettiği gösterilmiştir. Ancak inhibitör etkiden sorumlu bileşiklere dair değerlendirme yapılmamıştır. İtalya'nın Sicilya adasındaki 9 lokasyondan toplanan *M. communis*'in taze yapraklarından elde edilen uçucu yağlar, referans olarak kullanılan fizostigminle ($IC_{50} = 0,1 \pm 0,001$ µg/mL) mukayese edilmiş ve uçucu yağların IC_{50} değerleri $96,0 \pm 1,8$ ile $520,2 \pm 3,9$ µg/mL arasında bulunmuştur (Maggio vd., 2019). Bulgulara göre, uçucu yağların kolinesteraz inhibitör etkisi referans ile kıyaslandığında oldukça zayıf bulunmuş, ancak

Pearson korelasyon katsayısı kullanılarak sırasıyla 0,27 ve 0,21 *r* değerleriyle AChE ve BChE inhibisyonundan sorumlu başlıca bileşiğin 1,8-sineol olduğu sonucuna varılmıştır.

Manisa'dan toplanan *M. communis*'in yaprak EtOH (%96) ekstresinin nöroprotektif etkisi skopolamin ile amnezi oluşturulan sıçanlarda araştırılmıştır (Aykaç vd., 2019). Elde edilen sonuçlara göre; skopolamin-nedenli amnezi modelinde ekstre uygulanması ile nesne tanıma süresini kısaltarak hafızada anlamlı bir düzelmeye yol açmıştır. Ayrıca farklı beyin bölgelerinde beyinden-türeyen nörotrofik faktör (BDNF), M1 reseptörü ile ACh reseptör ekspresyon seviyelerini artırmıştır. Ek olarak, ekstre GSH aktivitesini artırıp, MDA seviyesini ve MPO aktivitesini azaltarak AChE seviyesinde artışa neden olmuştur. Sonuç olarak, yazarlar tarafından *M. communis*'in yaprak EtOH ekstresi AH'nın önlenmesi ve tedavisinde değerli bir alternatif olabilecek muhtemel yeni bir terapötik yaklaşım olarak değerlendirilmiştir. Türkiye'de yetişen ve toplandığı lokasyon ile bitkinin hangi kısmının belirtilmediği bir çalışmada, *M. communis* ekstresinin deneysel renovasküler hipertansif Wistar albino sıçanların kognitif işlevlerindeki değişiklikler üzerindeki etkisi incelenmiştir (Çevikelli-Yakut vd., 2020). Ekstrenin 9 haftalık uygulamasını müteakip, hayvanlara yeni nesne tanıma testi ve Morris su labirenti testleri uygulanmıştır. Sıçanların hipokampal dokularında ekstrenin amiloit beta (A β), neprilisin düzeyleri ve AChE aktivitesi üzerine araştırma yapılmış ve hipokampal A β , neprilisin seviyeleri ve AChE aktiviteleri yükselirken, Na⁺ ve K⁺-ATPaz seviyelerinde düşüş olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları, *M. communis* ekstresinin antihipertansif, anti-enflamatuvar ve antikolinesteraz aktiviteleri yoluyla hipertansiyondaki bilişsel işlev bozukluklarını iyileştirebileceğine dair prelinik veri sunmaktadır. Aynı grup tarafından yapılan benzer bir çalışmada ise, Manisa'dan toplanan *M. communis ssp. communis* örneğinin yapraklarından hazırlanan EtOH (%96) ekstresinin, 10 haftalık, ovariektomize, diyabetik, dişi Sprague-Dawley tipi sıçanlarda yeni nesne tanıma testi ile nöroprotektif etkisi incelenmiştir (Kadıoğlu Yaman vd., 2020). Ekstrenin hippocampal dokularda; A β ve neprilisin seviyeleri, AChE ve kolin asetiltransferaz (ChAT) aktiviteleri, polisialillenmiş nöral hücre adezyon molekülü (polisialylated neural cell adhesion molecule, PSA-NCAM), nöronal nikotinik asetilkolin reseptörünün α 7 alt birimi (α 7-nAChR) ve BDNF gen ifadeleri üzerine etkisi ölçülmüş; donepezil ile mukayese edildiğinde, oral yoldan 100 mg/kg dozda (v.a.) 4 hafta boyunca uygulanan ekstre grubunda kan şekeri seviyelerinde ve AChE aktivitelerinde önemli bir düşüş gözlenmişken, yeni nesne tanıma testi performanslarında iyileşme ve hippocampal ChAT aktivitesinde, neprilisin seviyelerinde, α 7-nAChR, PSA-NCAM ve BDNF gen ifadelerinde donepezil grubundakine

yakın seviyede artış olduğu saptanmıştır. Bulgulara göre, *M. communis* ekstresinin, antikolinesteraz ve hipoglisemik etkileri ile postmenopozal diyabetin deneysel modelinde ortaya çıkan kognitif bozukluklara karşı faydalı etki gösterdiği ifade edilmiştir.

Ülkemizde yetişen *M. communis* örneğine ait ekstrenin yüksek yağlı diyetin neden olduğu oksidatif beyin hasarı üzerindeki etkisi Wistar albino sıçanlarda 100 mg/kg (v.a.) dozda oral yoldan 4 hafta boyunca verilerek gözlenmiş, hayvanlara yeni nesne tanıma testi uygulanmış ve hipokampal numunelerde AChE ve Na^+/K^+ -ATPaz aktiviteleri, MDA, 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) ve GSH seviyeleri ile serumda kolesterol seviyeleri ölçülmüştür (Özbeyli vd., 2020). Yüksek yağlı diyet grubunda yeni nesne tanıma performansı azalırken, ekstre uygulaması bu azalmayı önlemiştir. Ekstre Na^+/K^+ -ATPaz aktivitesinde azalmaya neden olmuştur. MDA ve 8-OHdG düzeyi yüksek yağlı diyet grubunda artarken, ekstre uygulanan yüksek yağlı diyet grubunda azalmıştır. Bu sonuçlara göre; *M. communis* ekstresinin yüksek yağlı beslenme-kaynaklı obezitede hipokampal oksidatif stres ve kognitif bozulma üzerinde olumlu etkilere sahip olduğu saptanmıştır.

Mısır'da yerel bir pazardan alınan *M. communis* örneğine ait yapraklardan hazırlanan EtOH (%80) ekstresi yetişkin erkek Sprague-Dawley tipi sıçanlarda lipopolisakkarit (LPS)-nedenli nörotoksositeye karşı 300 mg/kg (v.a.) dozda bir ay boyunca test edilmiştir (Youness vd., 2016). Sıçanların serum ve beyin dokusunda, reaktif peroksinitrik türlerinin oluşmasına yol açan nitrik oksit (NO) gibi oksidatif stres biyobelirteçleri ile MDA, IL-1 β , TNF- α , östrojen, 5-LOX, 15-LOX, lipoksin A4 (LA4), asimetrik dimetil arginin (ADMA) ve Willebrand faktörü (WF) seviyeleri belirlenmiştir. Ekstre serbest radikal süpürme özellikleri ile de ilişkili olarak MDA seviyesini belirgin şekilde azaltmıştır. Beyinde LPS ile uyarılan NF- κ B aktivasyonunu inhibe etmiş ve mRNA'nın yanı sıra TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-8 gibi fibrojenik sitokin seviyeleri ile proinflamatuvar üretimini azalttığı tespit edilmiştir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Bitki materyalleri

Tez materyalleri olarak, BATEM tarafından Antalya’da kültürlü yapılan *M. communis* bitkisinin beyaz (Hambeles, İng. Hemblasse) ve siyah (Yakup) meyveli iki çeşitine ait yapraklar 2018 yılı boyunca, her ayın 15’inde olmak üzere Ocak-Aralık arasında 12 ay boyunca düzenli olarak toplanmıştır. Beyaz ve siyah meyve örnekleri ise 2018 yılı Kasım ayı sonunda (olgunlaşma döneminde) toplanmıştır (Resim 3.1.). Tez deneylerimizde 12 ay boyunca toplanan yaprak örnekleri ile siyah ve beyaz renkli meyve örnekleri tez gereçleri olarak kullanılmıştır.



Resim 3.1. BATEM’de kültürlü yapılan *M. communis* Hambeles ve Yakup çeşitlerine ait yapraklar ve meyveler (Fotoğraf: Nilhan Erkan)

3.2. Yöntemler

3.2.1. Ekstrelerin hazırlanması

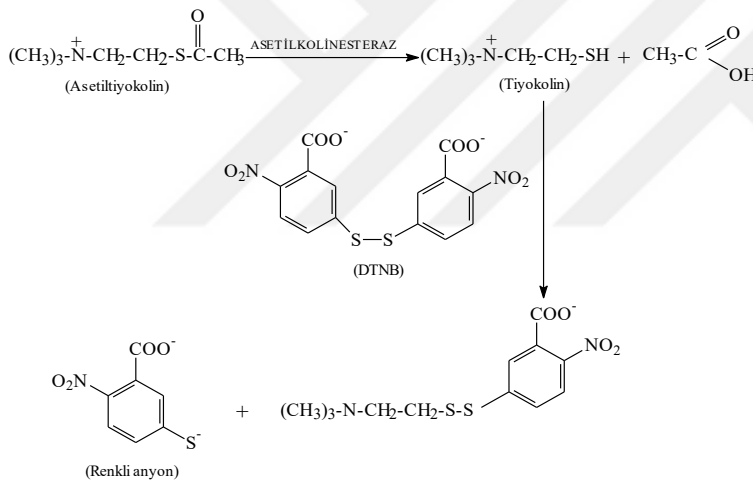
Tez çalışmamızda bitki materyallerini oluşturan *M. communis*’in Hambeles ve Yakup çeşitlerinden toplanan yapraklar ile siyah ve beyaz renkli meyve örnekleri oda sıcaklığında gölgede kurutulmuş ve daha sonra toz edilerek tartılmıştır. Her bitki örneğinden 10 g tartılmış, 100 mL EtOH (%96) ilave edilerek ara sıra çalkalamak suretiyle oda sıcaklığında 5 gün boyunca maserasyona bırakılmıştır. Organik çözücü kısımları filtre kağıdından süzülüp alçak basınç altında 45°C’de rotavaporda (Büchi, İsviçre) yoğunlaştırılmıştır. Bu

işlem 2 kez tekrar edilerek, EtOH ekstreleri elde edilmiştir. Ekstreler tartılarak verimleri (a/a) hesaplanıp, aktivite ve fitokimyasal analiz çalışmalarımızda kullanılmak üzere +4°C’de muhafaza edilmiştir. Ekstrele ait %verimler (a/a) Çizelge 3.1.’de verilmektedir.

3.2.2. Enzim inhibisyon testleri

AChE enzim inhibisyon testi

AChE inhibitör aktivite Ellman ve arkadaşları tarafından geliştirilen, modifiye edilmiş spektrofotometrik Ellman yöntemi kullanılarak ölçülmüştür (Ellman vd., 1961) (Şekil 3.1.). Enzim kaynağı olarak elektrikli yılan balığı AChE’ı (Sigma, EC 3.1.1.7) kullanılırken, substrat olarak asetiltiyokoliniyodür (Sigma, ABD), 5,5’-ditiyo-bis(2-nitrobenzoik)asit (DTNB, Sigma, ABD) ise renklendirici madde olarak kullanılmıştır.



Şekil 3.1. Ellman yönteminin reaksiyon mekanizması

Deney protokolüne göre; 96 kuyucuklu mikropłaktaki tüm kuyucuklara ilk önce 140 µL 0,1 M fosfat tamponu çok kanallı mikropipet (Eppendorff) ile konulmuştur. Daha sonra 96 kuyucuklu mikropłanın ilk 3 ve son 9 kuyucuğı kontrol olarak ayrılmıştır. Bu ayrılan kuyucuklara kontrol olarak kullanılan 20 µL EtOH yine mikropipet yardımıyla eklenmiştir. Hazırlanmış olan örneklerden 20’şer µL, her örnek 3 paralel olacak şekilde geriye kalan kuyucuklara ilave edilmiştir. AChE enzim çözeltisinden 20 µL bütün kuyucuklara eklendikten sonra mikropłaklar 25°C’de 10 dakika inkübasyona bırakılmıştır. Süre sonunda mikropłaktaki tüm kuyucuklara 10 µL 5,5'-ditiyobis(2-nitrobenzoik asit) (DTNB, Sigma, ABD) çözeltisi, hemen arkasından 10 µL 0,4 mM substrat (asetiltiyokolin iyodür, Sigma, ABD) çözeltisinden eklenmiştir. Mikropłaklar 412 nm dalga boyunda 96 kuyucuklu ELISA

mikroplak okuyucuda (Versamax tunable microplate reader, ABD) okutulmuştur. Referans ilaç olarak galantamin (Sigma, Almanya) kullanılmıştır. Örneklerin %AChE inhibisyonları aşağıda verilen formüle göre hesaplanmıştır. Her örnek 3 paralel olarak çalışılmış ve sonuçlar 3 deneyden elde edilen %inhibisyonların ortalaması $\pm$ standart sapma (S.S.) olarak verilmiştir.

$$\% \text{ İnhibisyon} = 100 - [(A_1 / A_2) \times 100]$$

A_1 = Örnek çözeltilerinin 412 nm dalga boyundaki absorbansı

A_2 = Kontrol çözeltilerinin 412 nm dalga boyundaki ortalama absorbansı

Sonuçlar Softmax PRO 4.3.2.LS bilgisayar programı kullanılarak değerlendirilmiştir.

Bütirilkolinesteraz (BChE) enzim inhibisyon testi

BChE inhibitör aktivite ölçümünde AChE enzim inhibisyonu ölçümünde (3.2.2) verilen yöntem aynen uygulanmıştır (Ellman vd., 1961). Enzim kaynağı olarak at serum bütirilkolinesterazı (Sigma, EC 3.1.1.8) kullanılırken, substrat olarak bütiriltiyokolin klorür (Sigma, ABD), renklendirici madde olarak DTNB (Sigma, ABD) ve referans ilaç olarak galantamin (Sigma, Almanya) kullanılmıştır. Deney yöntemi AChE enzim inhibisyonu yöntemi ile aynı olup, tek fark; enzim olarak bu yöntemde BChE, substrat olarak ise bütiriltiyokolin klorür (Sigma, ABD) kullanılmasıdır. Örneklerin %BChE inhibisyonları yukarıda verilen formüle göre hesaplanmıştır. Her örnek 3 paralel olarak çalışılmış ve sonuçlar 3 deneyden elde edilen % inhibisyonların ortalaması $\pm$ S.S. şeklinde verilmiştir.

TYR enzim inhibisyon testi

TYR inhibisyonu Masamoto vd. (2003) tarafından geliştirilen, Lee vd. (2009) tarafından modifiye edilen spektrofotometrik yöntemle tayin edilmiştir. Levadopa/3,4-dihidroksi-L-fenilalanin'in (L-DOPA, Sigma, ABD) substrat olarak kullanıldığı yöntemin esası, substratın enzim ile reaksiyonu sonucu oluşan dopakromun absorbansının 492 nm dalga boyunda ölçülmesine dayanmaktadır. Öncelikle, 96 kuyucuklu mikroplağa 10 μ L örnek çözeltisi veya negatif kontrol olarak dimetilsülfoksit (DMSO) eklenmiştir. Ardından 80 μ L fosfat tamponu (pH 6,8) ve 30 μ L 5 mM L-DOPA ilave edilmiştir. Mikroplak 37°C'de 10 dk inkübe edilmiş ve ardından 30 μ L mantar kaynaklı TYR (EC 1.14.18.1, Sigma) enzim solüsyonu kuyucuklara eklenmiştir. Akabinde 20 dk daha inkübasyonun ardından, absorbans

değerleri 492 nm’de ELISA mikropalak okuyucuda (Versamax tunable microplate reader, ABD) ölçülmüştür. Deneyde, α -kojik asit (Sigma, ABD) referans olarak, dimetilsülfoksit (DMSO) ise negatif kontrol olarak kullanılmıştır. Örneklerin %TYR inhibisyonları aşağıda verilen formüle göre hesaplanmıştır. Her örnek 3 paralel olarak çalışılmış ve sonuçlar 3 deneyden elde edilen % inhibisyonların ortalaması $\pm$ S.S. olarak verilmiştir.

$$\% \text{ İnhibisyon} = 100 - [(A_1 / A_2) \times 100]$$

A_1 = Örnek çözeltilerinin 492 nm dalga boyundaki absorbansı

A_2 = Kontrol çözeltilerinin 492 nm dalga boyundaki ortalama absorbansı

3.2.3. Hücre kültürü deneyleri

Tezimizde gerçekleştirilen hücre kültürü deneylerinde kullanılan SH-SY5Y (insan nöroblastoma hücreleri) hücre hattı Ankara Üniversitesi, Biyoteknoloji Enstitüsünden temin edilmiştir. SH-SY5Y hücre hattı %10 oranında inaktive edilmiş fetal sığır serumu (fetal bovine serum, FBS) ve %1 oranında penisilin+streptomisin içeren Dulbecco's Modified Eagle Medium/Nutrient Mixture F-12 (DMEM/F12) besiyerinde %5 CO₂ içeren ortamda 37°C’de kültüre edilmiştir. Hücrelerin içinde bulunduğu besiyeri 2-3 günde bir değiştirilmiştir. %90 konfluensiye ulaşan cam balonlardaki hücreler pasajlanarak, ihtiyaca göre yeni cam balonlara alınmıştır. Pasajlamalardan sonra hücreler *in vitro* Parkinson modeli oluşturulması ve hedef maddelerle etkileşim için 20.000 hücre/kuyucuk olacak şekilde 96 kuyucuklu mikropalıklara ekilmiştir.

In vitro Parkinson modeli oluşturulması

Deney modelini oluşturmak için 6-hidroksidopamin (6-OHDA, Sigma H4381) toksik ajan olarak kullanılmıştır. Optimal doz aralığını belirlemek için 20.000 hücre/kuyucuk olacak şekilde 200 μ L %10’luk FBS içeren DMEM/F12 besiyerinde, 96 kuyucuklu mikropalıklarda hücreler 24 saat boyunca çoğaltılmıştır. SH-SY5Y hücreleri farklı konsantrasyonlardaki (kontrol, 25, 50, 75, 100, 150, 200 ve 250 μ M) 6-OHDA ile 24 saat boyunca aktiveleştirilmiştir. Sonuçlar hücre canlılığının tespiti için 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5 fenil tetrazolyum bromür (MTT) analizi yapılarak değerlendirilmiştir. SH-SY5Y hücrelerinde farklı konsantrasyonlardaki 6-OHDA uygulaması sonrası MTT ile hücre canlılığının tespiti sağlanmıştır. Bu amaçla inkübasyon süresi bittikten sonra 10 μ L MTT (5 mg/mL) her bir

kuyucuğa eklenmiş ve 4 saat süre ile inkübe edilmiştir. Sürenin sonunda, her bir kuyucuğa 100 µL DMSO ilave edilmiş ve formazan kristalleri çözüldükten sonra 570 nm’de ELISA mikropalak okuyucuda (Spectramax M3, Molecular Devices, ABD) cihazı ile ölçüm yapılmıştır. Her bir doz için deney 6 tekrarlı yapılarak ortalama absorbans değerleri belirlenmiştir. Elde edilen ortalama absorbans değerleri, ekstre uygulaması yapılmayan kontrol ile kıyaslanarak oluşturulan modelde, 6-OHDA’nın hücrelerin %50-80 oranında ölümünü sağlayan toksik dozun belirlenmesi gerçekleştirilmiştir. Sadece besiyeri ve MTT karışımını içeren örnekler absorbansların belirlenmesinde kör olarak kullanılmıştır. Hücre canlılığının hesaplanması için örneklerin absorbans değerlerinden kör örneğin absorbans değeri çıkartılmıştır. Daha sonra örnekler için 6 farklı absorbans değerinin ortalaması alınmıştır. Sadece hücre içeren kontrol örneğinin ortalama absorbansı %100 canlılığa karşılık gelen değer olarak kabul edilerek, 6-OHDA uygulanan hücrelerden elde edilen absorbans değerleri, kontrol hücrelerine oranlanarak %hücre canlılığı tespit edilmiştir. Sitotoksikite oranlarındaki değişimler tek yönlü ANOVA testi ile karşılaştırılmıştır. Veriler SPSS 15.0 istatistik programı kullanılarak değerlendirilmiştir. 0,05’ten küçük olan *p* değerleri, istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Hambeles çeşidi Ocak ayı yaprak ekstresinin 6-OHDA-nedenli nörotoksikite üzerine etkisi

Toksik olan 6-OHDA dozunun belirlenmesinden sonra, ekstrenin farklı konsantrasyonları kullanılarak SH-SY5Y hücrelerinde 6-OHDA-nedenli toksikite üzerindeki nöroprotektif etkisi incelenmiştir. Ekstrenin ana stoğundan alınarak DMSO içerisinde çözülüp, her biri için 100 mg/mL olacak şekilde ara stoklar hazırlanmıştır. Daha sonra ara stoklardan FBS’siz DMEM/F12 besiyeri içerisinde 6,25, 12,5, 25, 50, 75 ve 100 µg/mL olacak ekstre içeren hedef konsantrasyonlar hazırlanmıştır. Hücreler 96 kuyucuklu plaklara her bir kuyuda 20.000 hücre olacak şekilde %10 FBS içeren DMEM/12 besiyerine ekilmiştir. Hücrelerin tutunmaları ve morfoloji kazanmaları için 24 saatlik beklemeden sonra, belirlenen 6-OHDA toksik dozunun 24 saatlik uygulamasına geçilmiştir. Süre sonunda 6-OHDA içeren besiyeri ortamdan uzaklaştırılmış ve yerine 200 µL’lik besiyeri içerisinde hazırlanan 6,25, 12,5, 25, 50, 75 ve 100 µg/mL olacak şekilde belirlenmiş dozlarda ekstre ilave edilmiştir. Hücreler 24 saat boyunca hedef maddelerle inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonunda sitotoksikitenin belirlenmesi için besiyerindeki laktat dehidrojenaz (LDH) düzeyleri, Cytotoxicity Detection Kit^{PLUS} (Roche) kiti ile ölçülmüş ve kit protokolüne göre şu aşamalar gerçekleştirilmiştir;

- 1- Ekstre belirlenen dozlarda 24 saatlik inkübasyon sonunda, besiyerindeki LDH salımının belirlenmesi için 96 kuyucuklu plaklarda yüksek kontrol için ayrılmış, kuyucuklara 5 µL lizis tamponu eklenmiş ve 15 dk bekletilmiştir.
- 2- Süre sonunda örneklerin tamamından 100 µL alınarak başka bir 96 kuyucuklu plâğa aktarılmış ve üzerlerine taze olarak hazırlanmış reaksiyon karışımından eklenerek, karanlık bir ortamda 30 dk bekletilmiştir.
- 3- Üzerlerine 50 µL durdurma solüsyonu eklenerek, ELISA mikropalak okuyucuda 490 nm’de ölçüm yapılmıştır.
- 4- Deney protokolünde kullanılan kontroller; kör kontrol olarak besiyeri, düşük kontrol olarak besiyeri+hücre ve yüksek kontrol olarak ise lizis solüsyonu+besiyeri+hücre kullanılmıştır.
- 5- Elde edilen absorbans değerlerinden kör kontrolün absorbansı çıkartıldıktan sonra, etken maddelerin sitotoksosite değerinin yüzdesi aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmıştır.

$$\% \text{ Sitotoksosite} = 100 - [(A_1 - A_2 / A_3 - A_2) \times 100]$$

A₁= Örnek çözeltisinin 490 nm dalga boyundaki absorbansı

A₂= Düşük kontrol çözeltisinin 490 nm dalga boyundaki absorbansı

A₃= Yüksek kontrol çözeltisinin 490 nm dalga boyundaki absorbansı

3.2.4. Fitokimyasal analizler

Toplam fenol miktar tayini

Ekstrelerde toplam fenol miktarını tayin etmek için modifiye edilmiş Folin-Ciocalteu yöntemi kullanılmıştır (Singleton and Rossi, 1965). Ekstreler uygun miktarda tartılıp, konsantrasyon 5 mg/mL olacak şekilde EtOH’de (%75) çözülmüştür. Daha sonra her örnekten 10 µL alınıp, üzerine sırasıyla, 30 µL Folin-Ciocalteu reaktifi (Sigma, Almanya, suda seyreltilmiş $\times 2$) ve 150 µL %3,5 sodyum karbonat (Na₂CO₃) çözeltisi eklenmiştir. Diğer taraftan kalibrasyon eğrisi için 0,0312, 0,0625, 0,125, 0,25 ve 0,5 mg/mL konsantrasyonlarda gallik asit (Sigma, ABD) dilüsyonları hazırlanmış ve örnekler yerine gallik asit dilüsyonları konularak diğer çözeltiler aynen ilave edilmiştir. Mikropalaklar 40°C’de 30 dk inkübasyona bırakılmış, süre sonunda absorbans değerleri 765 nm dalga boyunda ELISA mikropalak okuyucuda (Spectramax tunable microplate reader, ABD)

okunmuştur. Her örnek 3 paralel olarak çalışılmıştır. Örneğin ortalama absorbansından, gallik asit kalibrasyon çözeltileri yardımıyla hazırlanan kalibrasyon eğrisine göre, toplam fenol konsantrasyonu gallik asit eşdeğeri olarak hesaplanmış ve ekstrelerin toplam fenol miktarı mg/g ekstre $\pm$ S.S. olarak verilmiştir.

Toplam flavonoit miktar tayini

Ekstrelerde toplam flavonoit miktarını tayin etmek için Woisky ve Salatino'nun (1998) geliştirdiği alüminyum klorür ($AlCl_3$) kolorimetrik yöntemi uygulanmıştır. Ekstreler tartılıp, konsantrasyon 5 mg/mL olacak şekilde EtOH'de (%75) çözülmüştür. Daha sonra her örnekten 96 kuyucuklu mikrolaklara 25'er μ L konulmuştur. Üzerine sırasıyla 75 μ L EtOH (%75), 5 μ L %10 $AlCl_3$, 5 μ L 1 M sodyum asetat ($C_2H_3NaO_2$) çözeltisi ve 100 μ L distile su eklenmiştir. Kalibrasyon eğrisi için 0,0312, 0,0625, 0,125, 0,25 ve 0,5 mg/mL konsantrasyonlarda kersetin (Sigma, ABD) ile kalibrasyon çözeltileri hazırlanmış ve örnekler yerine kersetin dilüsyonları konularak diğer çözeltiler aynen ilave edilmiştir. Karışımlar 30 dk oda sıcaklığında inkübasyona bırakılmış, süre sonunda absorbans değerleri 415 nm dalga boyunda ELISA mikrolak okuyucuda (Spectramax tunable microplate reader, ABD) okunmuştur. Her örnek 3 paralel olarak çalışılmıştır. Örneğin ortalama absorbansından, kersetin kalibrasyon çözeltileri yardımıyla hazırlanan kalibrasyon eğrisine göre, toplam flavonoit konsantrasyonu kersetin eşdeğeri olarak hesaplanmış ve ekstrelerin toplam flavonoit miktarı mg/g ekstre $\pm$ S.S. olarak verilmiştir.

LC-Q-ToF-MS analizleri

M. communis'in Hambeles ve Yakup çeşitlerinin yaprak ve meyve ekstralarının 12 ay boyunca fitokimyasal profilini belirlemek üzere LC-Q-ToF-MS analizleri, Agilent 1260 serisi HPLC sistemi ve bu sistem ile kombine Agilent 6550 iFunnel Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektrometresi (Agilent Technologies, Inc., CA, USA) cihazında yapılmıştır.

MS sistemi çift spreylili (Agilent) jet akım elektrosprey iyonlaşma tekniği ile kullanılmış ve analizler negatif modda yapılmıştır. MS çalışma modu 2 GHz'dir (Extended Dynamic Range). Kromatografik ayırım için Thermo Hypersil Gold C-18 (4,6 mm $\times$ 150 mm $\times$ 3 μ m) kolon kullanılmıştır. Analiz ve veri değerlendirmelerde Agilent MassHunter Yazılımı

B06.00 ve Metlin Metabolit veritabanı kullanılmıştır. Analizde uygulanan kromatografik şartlar ise Çizelge 3.1.'de sunulmaktadır.

Çizelge 3.1. LC-Q-ToF-MS analizinde uygulanan kromatografik şartlar

Kolon	Thermo Hypersil Gold C-18 (4,6 mm × 150 mm × 3 µm)
Kolon Fırını	30°C
Enjeksiyon hacmi	5 µL
Analiz süresi	50 dk
Mobil Faz A	%0,1 Asetik asit (h/h)
Mobil Faz B	Asetonitril
Akış	0,6 mL/dk
Akış programı	0 dk - %5 B
	1 dk - %5 B
	30 dk - %70 B
	32 dk - %90 B
	40 dk - %90 B
	40,1 dk - %5 B
	50 dk - %5 B
İyonlaşma modu	Negatif
Kurutucu gaz sıcaklığı	200°C
Kurutucu gaz akış, N₂	14 L/dk
Nebulizer	40 psi
Sheath gaz sıcaklığı	375°C
Sheat gaz akış, N₂	12 L/dk
Kapiler voltaj	2500 V
Nozzle voltaj	2000 V
Kütle okuma aralığı	50-1700 amu
Referans iyonlar	966,000725

4. BULGULAR

4.1. Ekstrelerin Verimine Ait Bulgular

Tez çalışmamızda *M. communis* Hambeles ve Yakup çeşitlerinden toplanan yaprak ve meyve ekstrelerine ait verimler (a/a) Çizelge 4.1.'de verilmektedir.

Çizelge 4.2. *M. communis* yaprak ve meyve ekstrelerinin % verimleri (a/a)

Ekstreler	%Verim (a/a)
Yakup çeşidi yaprak - Ocak	14,22
Hambeles çeşidi yaprak - Ocak	14,77
Yakup çeşidi yaprak - Şubat	14,07
Hambeles çeşidi yaprak - Şubat	13,05
Yakup çeşidi yaprak - Mart	13,96
Hambeles çeşidi yaprak - Mart	15,68
Yakup çeşidi yaprak - Nisan	14,28
Hambeles çeşidi yaprak - Nisan	14,01
Yakup çeşidi yaprak - Mayıs	14,94
Hambeles çeşidi yaprak - Mayıs	13,81
Yakup çeşidi yaprak - Haziran	12,93
Hambeles çeşidi yaprak - Haziran	15,75
Yakup çeşidi yaprak - Temmuz	14,85
Hambeles çeşidi yaprak - Temmuz	15,57
Yakup çeşidi yaprak - Ağustos	13,92
Hambeles çeşidi yaprak - Ağustos	13,76
Yakup çeşidi yaprak - Eylül	12,27
Hambeles çeşidi yaprak - Eylül	13,89
Yakup çeşidi yaprak - Ekim	11,33
Hambeles çeşidi yaprak - Ekim	12,22
Yakup çeşidi yaprak - Kasım	10,22
Hambeles çeşidi yaprak - Kasım	10,05
Yakup çeşidi yaprak - Aralık	11,05
Hambeles çeşidi yaprak - Aralık	10,83
Yakup çeşidi meyve	2,31
Hambeles çeşidi meyve	3,07

4.2. Ekstrelerde Toplam Fenol ve Flavonoit Miktar Tayinine Ait Bulgular

M. communis'in Hambeles ve Yakup çeşitlerine ait yaprak ve meyve ekstralarında spektrofotometrik yöntemle tayin edilen toplam fenol ve flavonoit miktarlarına ait bulgular Çizelge 4.2.'de verilmektedir. Gallik asit eşdeğeri olarak tayin edilen toplam fenol miktarı, $y = 3,2658x + 0,1954$ ($R^2 = 0,9754$) denklemine göre, kersetin eşdeğeri olarak tayin edilen toplam flavonoit miktarı ise $y = 3,8418x + 0,2067$ ($R^2 = 0,9967$) denklemine göre hesaplanmıştır.

Çizelge 4.2. *M. communis* ekstralarında toplam fenol ve flavonoit miktarları

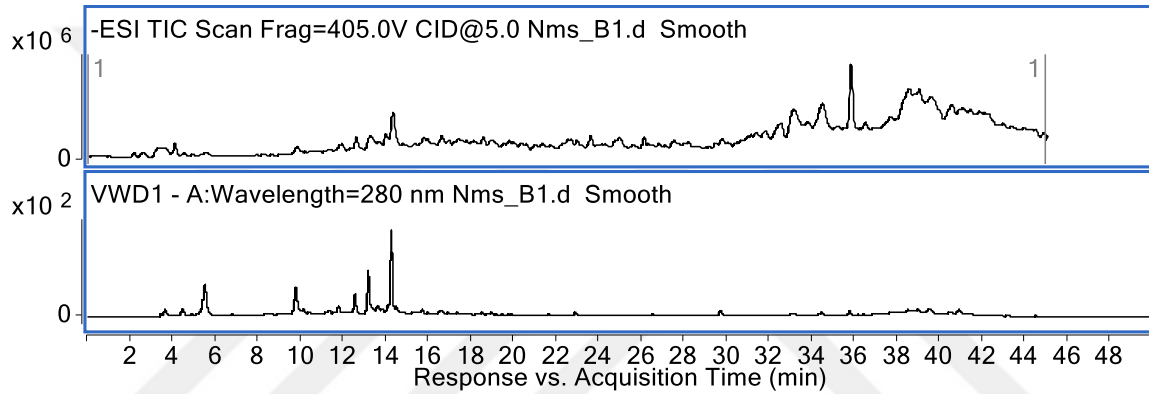
Ekstreler	Toplam fenol miktar tayini ^a	Toplam flavonoit miktar tayini ^b
Yakup çeşidi yaprak - Ocak	136,43 ± 2,92	62,08 ± 0,85
Hambeles çeşidi yaprak - Ocak	320,99 ± 6,28	178,67 ± 1,75
Yakup çeşidi yaprak - Şubat	101,18 ± 3,54	52,14 ± 2,78
Hambeles çeşidi yaprak - Şubat	143,17 ± 1,84	69,54 ± 0,18
Yakup çeşidi yaprak - Mart	101,83 ± 1,62	51,79 ± 1,45
Hambeles çeşidi yaprak - Mart	143,09 ± 5,44	59,71 ± 7,64
Yakup çeşidi yaprak - Nisan	124,56 ± 4,20	58,28 ± 1,93
Hambeles çeşidi yaprak - Nisan	144,93 ± 3,81	43,81 ± 5,23
Yakup çeşidi yaprak - Mayıs	146,56 ± 0,79	53,72 ± 5,22
Hambeles çeşidi yaprak - Mayıs	149,01 ± 5,20	47,45 ± 3,22
Yakup çeşidi yaprak - Haziran	126,09 ± 3,68	49,95 ± 4,21
Hambeles çeşidi yaprak - Haziran	121,69 ± 2,00	40,58 ± 4,99
Yakup çeşidi yaprak - Temmuz	114,73 ± 5,48	37,59 ± 4,29
Hambeles çeşidi yaprak - Temmuz	137,35 ± 2,03	38,30 ± 0,74
Yakup çeşidi yaprak - Ağustos	99,15 ± 2,31	33,49 ± 1,10
Hambeles çeşidi yaprak - Ağustos	82,61 ± 2,38	30,10 ± 4,11
Yakup çeşidi yaprak - Eylül	113,01 ± 0,54	12,50 ± 0,80
Hambeles çeşidi yaprak - Eylül	109,79 ± 7,69	18,75 ± 0,72
Yakup çeşidi yaprak - Ekim	119,10 ± 2,27	32,36 ± 1,18
Hambeles çeşidi yaprak - Ekim	120,70 ± 4,17	42,21 ± 2,58
Yakup çeşidi yaprak - Kasım	132,02 ± 2,38	45,53 ± 5,10
Hambeles çeşidi yaprak - Kasım	124,10 ± 3,40	29,13 ± 1,93
Yakup çeşidi yaprak - Aralık	127,78 ± 5,10	51,87 ± 3,17
Hambeles çeşidi yaprak - Aralık	108,87 ± 0,11	30,32 ± 4,48
Yakup çeşidi meyve	11,38 ± 1,46	8,24 ± 1,74
Hambeles çeşidi meyve	8,96 ± 1,60	6,24 ± 0,38

^amg/g ekstre gallik asit eşdeğeri ± S.S., ^bmg/g ekstre kersetin eşdeğeri ± S.S.

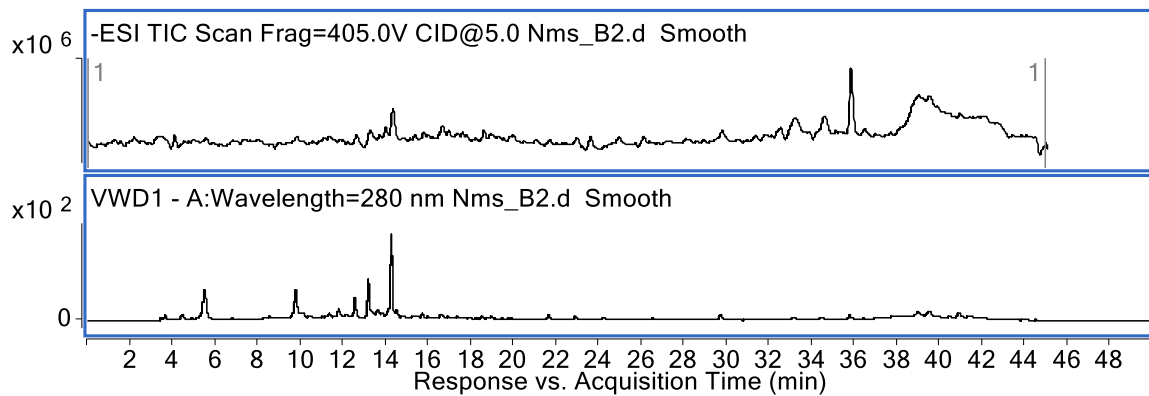
4.3. Ekstrelerde Yapılan LC-Q-ToF-MS Analizlerine Ait Bulgular

Ekstrelerin fitokimyasal profilinin belirlenmesi yüksek çözünürlüklü LC-Q-ToF-MS ile gerçekleştirilmiştir. Negatif iyonlaşma modunda MS ve MS-MS analizleri sonucunda elde edilen spektrum ve iyon değerleri, Metlin Metabolit veritabanı ve literatür verileriyle

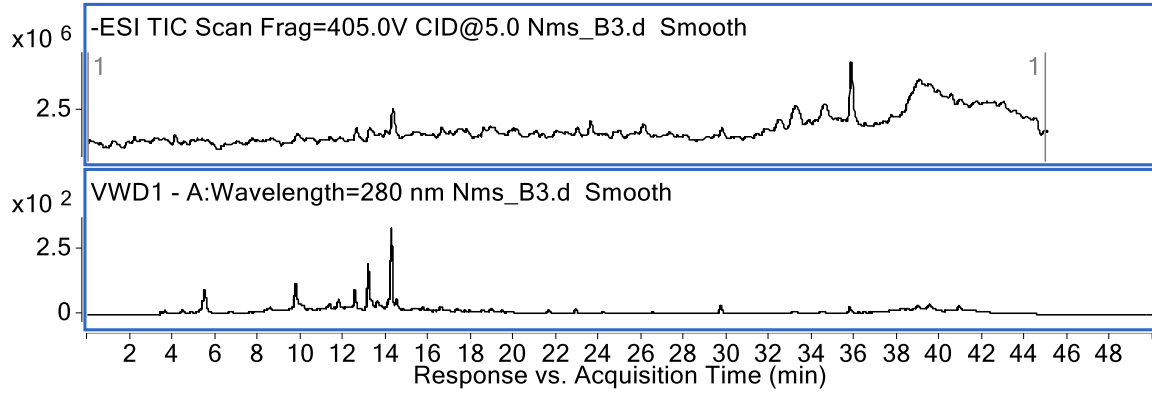
karşılaştırılarak eşleşme ve tanımlamalar sağlanmıştır. Elde edilen ana iyon değeri ile örtüşen madde olasılıkları, parçalanma iyonları ile de değerlendirilerek tanımlama işlemi gerçekleştirilmiştir. MS ve UV sinyalleri ile tanımlaması yapılabilen bileşiklerin listesi ve 12 aylık dağılımları aşağıda verilmiştir. Hambeles yaprak örneklerine ait ekstrelerin MS ve ultraviyole (UV) kromatogramları Şekil 4.1.-4.14.'te, Yakup yaprak örneklerine ait ekstrelerin ait MS ve UV kromatogramları Şekil 4.15-4.28'de, tanımlaması yapılan bileşiklerin listesi ve gözlenen iyon değerleri Çizelge 4.3.'te ve ekstrelerde varlığı belirlenen bileşiklerin 12 aylık sürede (çakıştırılmış) değişimleri Şekil 4.13. ve 4.14. ile Şekil 4.27. ve 4.28.'de sunulmuştur.



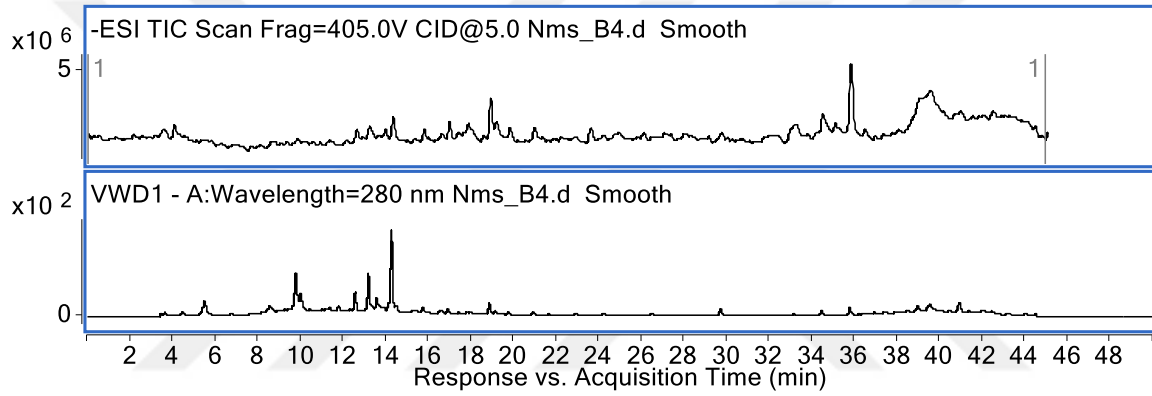
Şekil 4.7. Hambeles çeşidine ait yaprak Ocak ayı ekstresine ait MS toplam iyon kromatogramı (TIC) ve UV kromatogramı



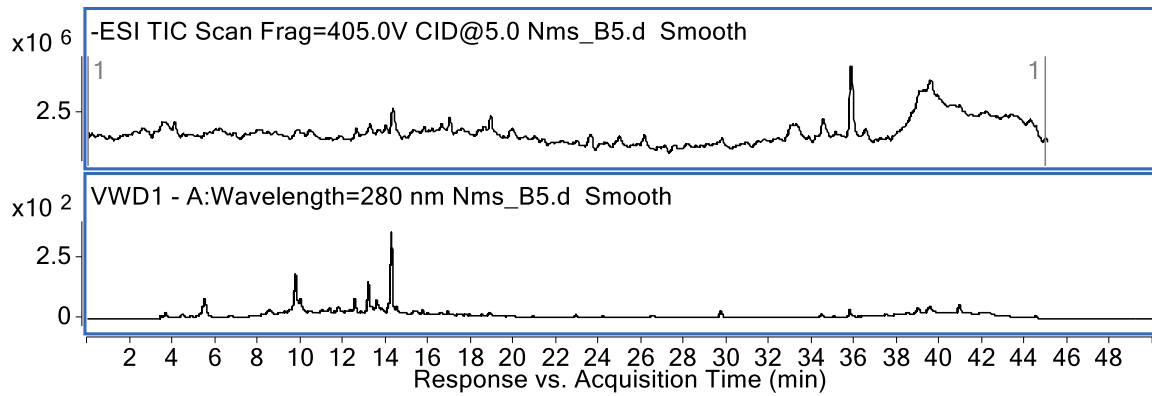
Şekil 4.2. Hambeles çeşidine ait yaprak Şubat ayı ekstresine ait TIC ve UV kromatogramı



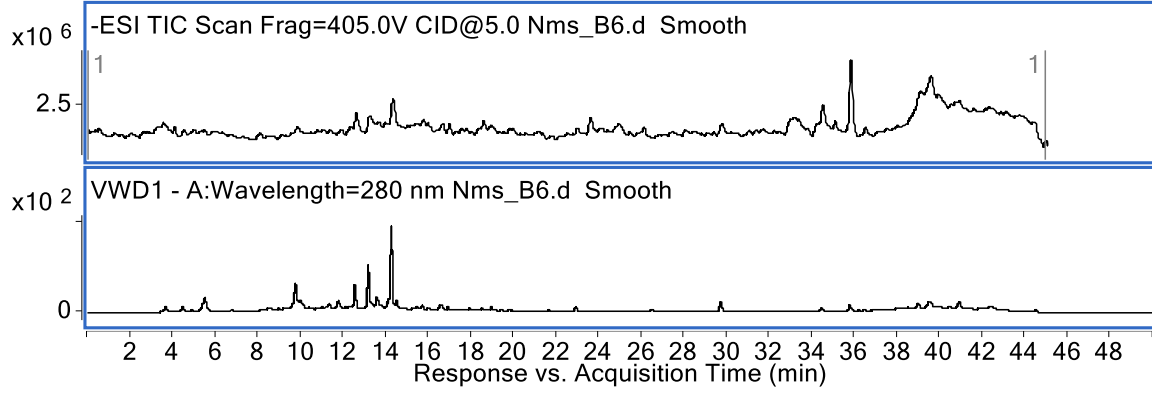
Şekil 4.3. Hambeles çeşidine ait yaprak Mart ayı ekstresine ait TIC ve UV kromatogramı



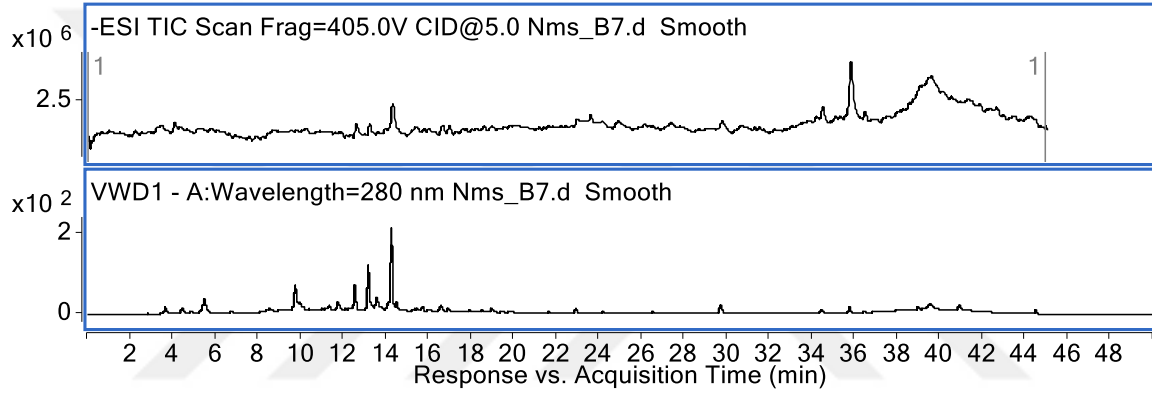
Şekil 4.4. Hambeles çeşidine ait yaprak Nisan ayı ekstresine ait TIC ve UV kromatogramı



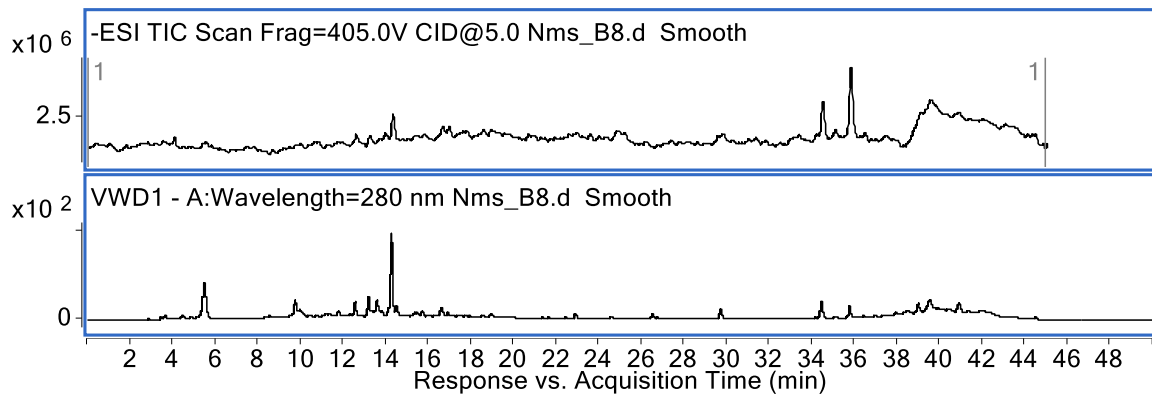
Şekil 4.5. Hambeles çeşidine ait yaprak Mayıs ayı ekstresine ait TIC ve UV kromatogramı



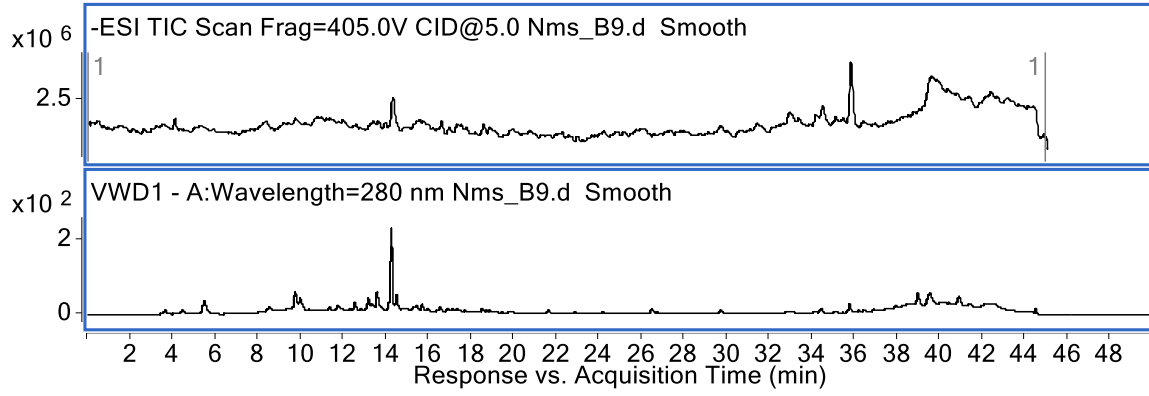
Şekil 4.6. Hambeles çeşidine ait yaprak Haziran ayı ekstresine ait TIC ve UV kromatogramı



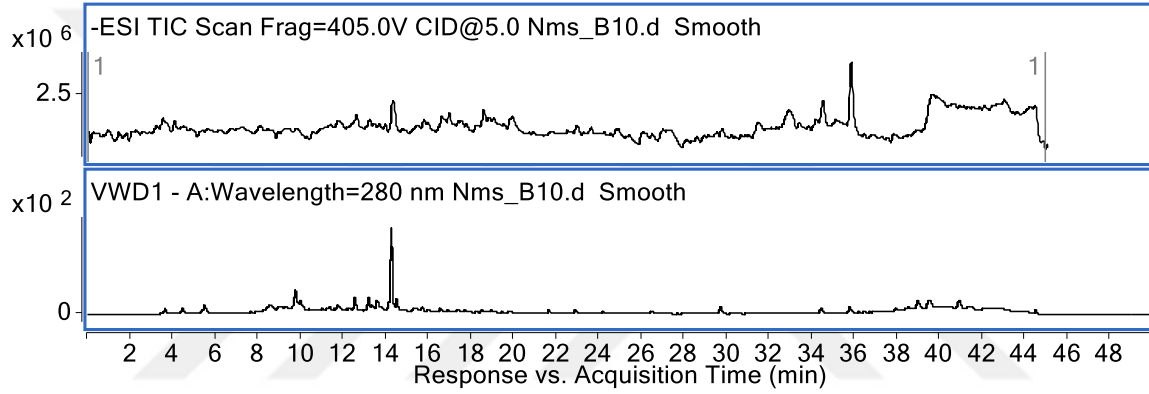
Şekil 4.7. Hambeles çeşidine ait yaprak Temmuz ayı ekstresine ait TIC ve UV kromatogramı



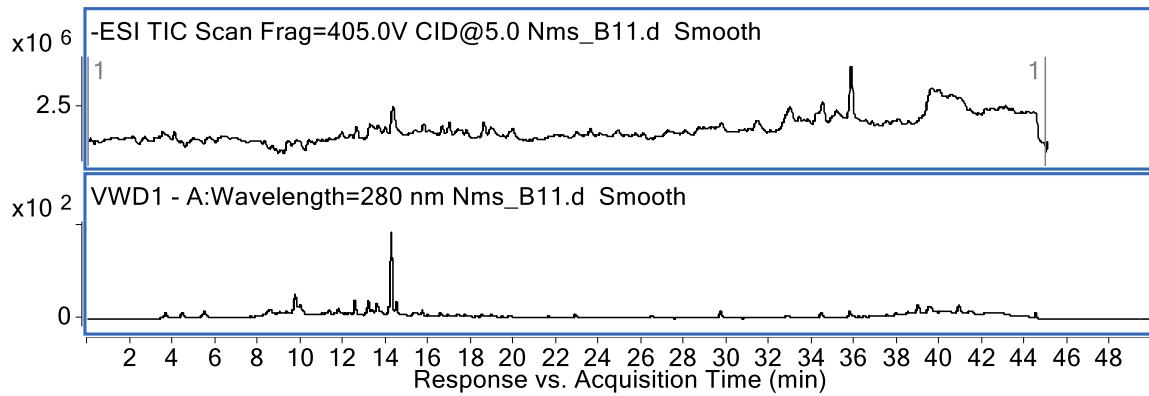
Şekil 4.8. Hambeles çeşidine ait yaprak Ağustos ayı ekstresine ait TIC ve UV kromatogramı



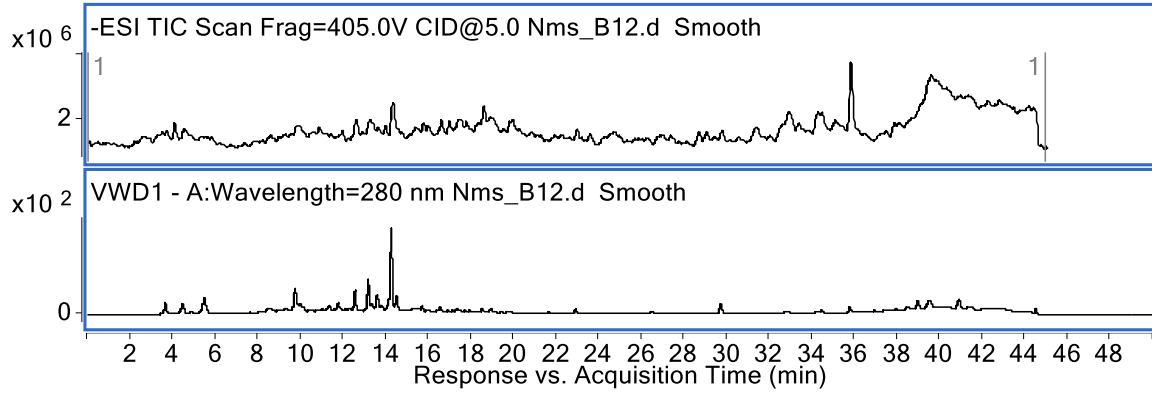
Şekil 4.9. Hambeles çeşidine ait yaprak Eylül ayı ekstresine ait TIC ve UV kromatogramı



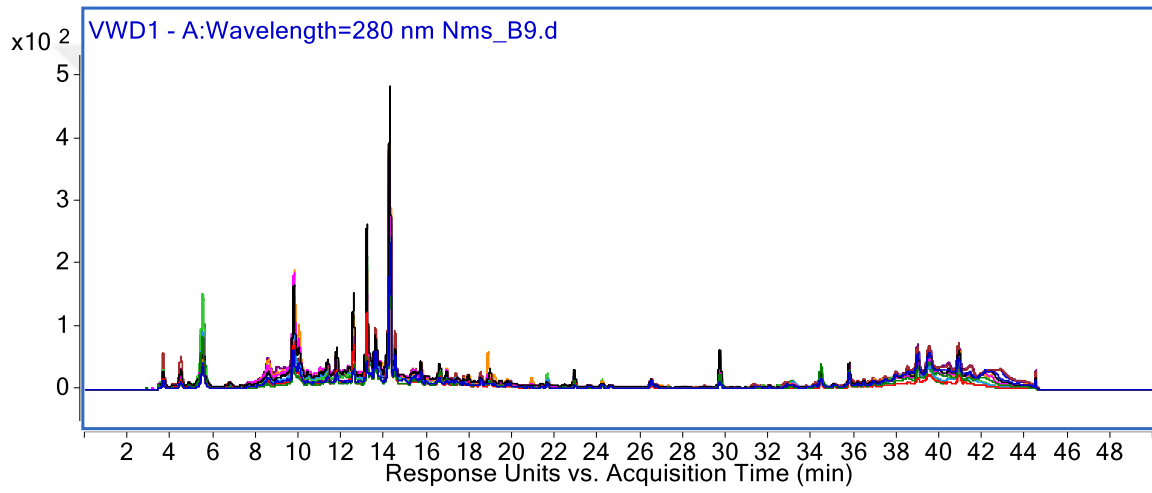
Şekil 4.10. Hambeles çeşidine ait yaprak Ekim ayı ekstresine ait TIC ve UV kromatogramı



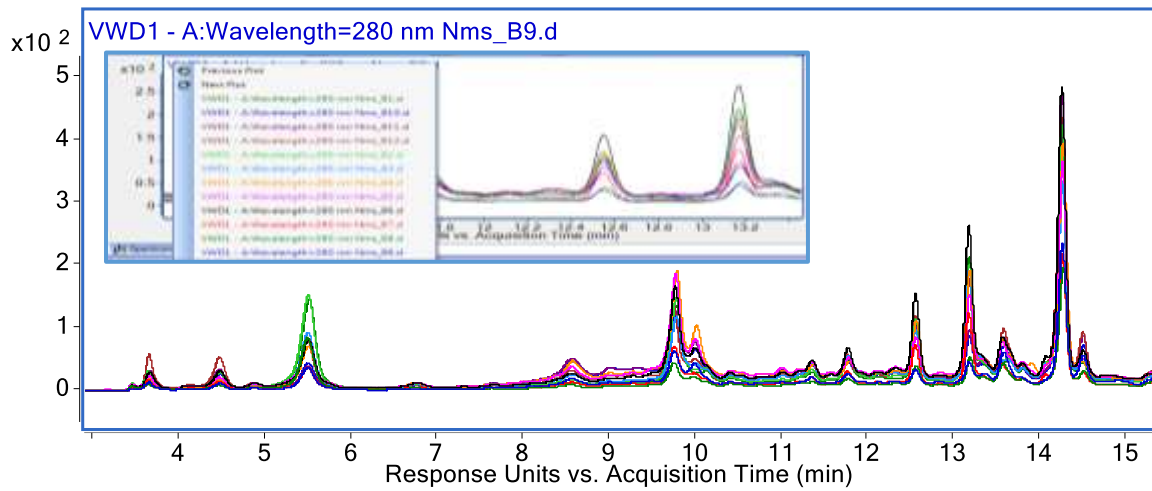
Şekil 4.11. Hambeles çeşidine ait yaprak Kasım ayı ekstresine ait TIC ve UV kromatogramı



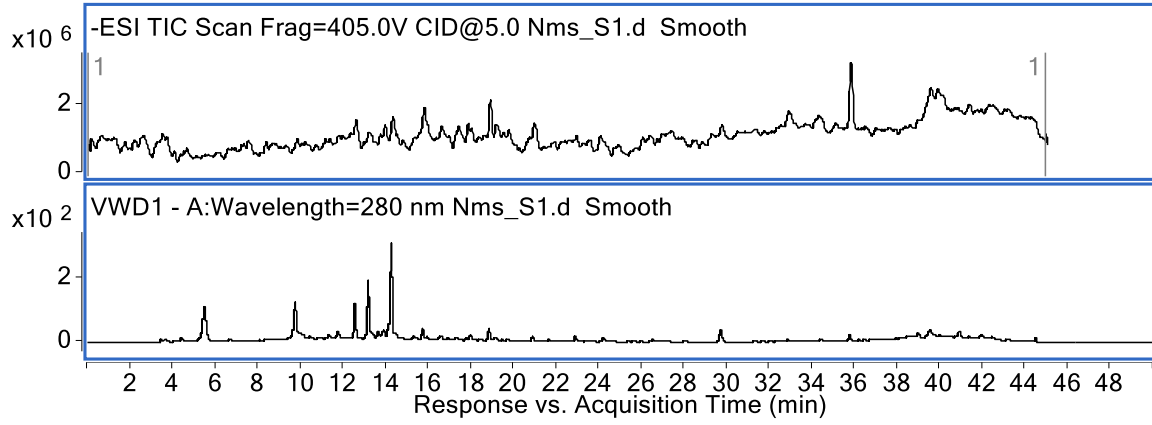
Şekil 4.12. Hambeles çeşidine ait yaprak Aralık ayı ekstrelerine ait TIC ve UV kromatogramı



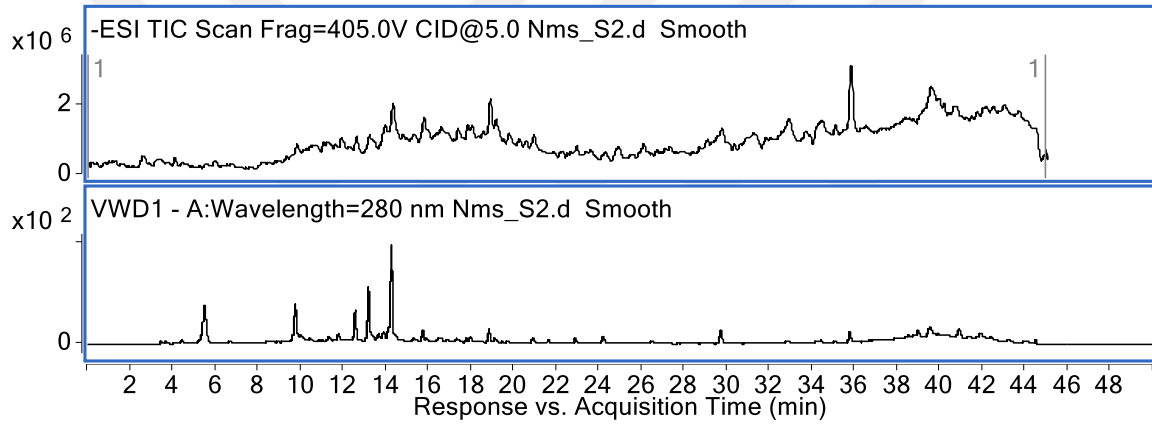
Şekil 4.13. 12 Ay boyunca toplanan Hambeles çeşidine ait yaprak ekstrlerinin çakıştırılmış UV kromatogramı



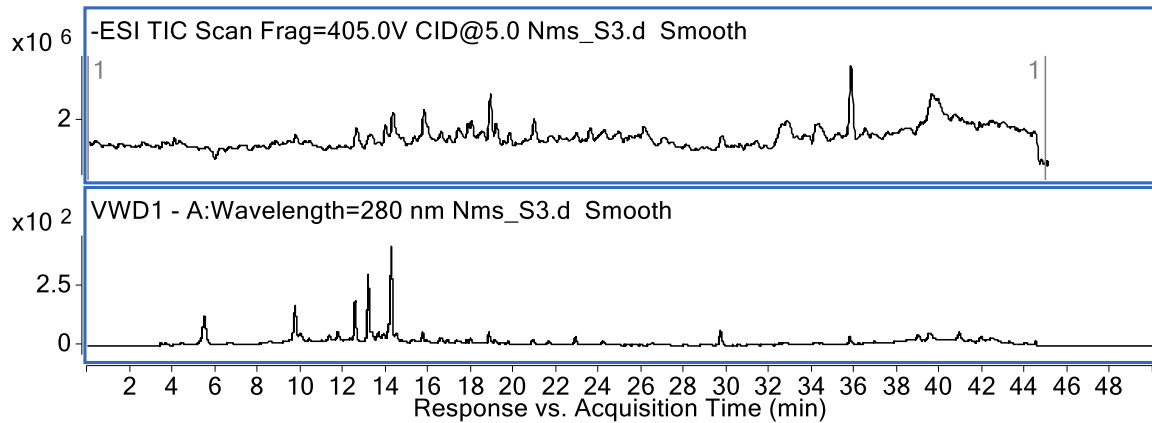
Şekil 4.14. 12 Ay boyunca toplanan Hambeles yaprak örnek ekstrlerinin çakıştırılmış UV kromatogramı (3-15 dk); 12.-13.4 dk aralığında genişletilmiş görünüm (küçük şekil)



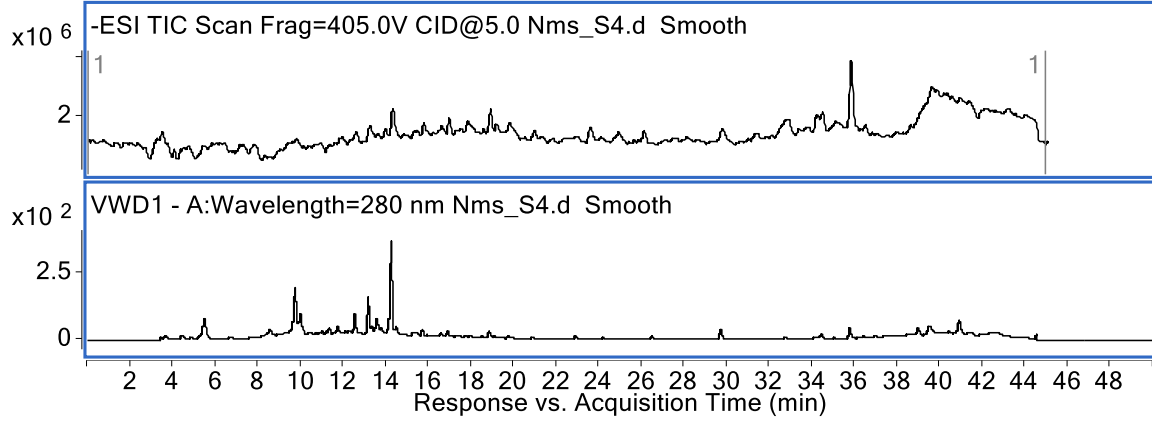
Şekil 4.85. Yakup çeşidine ait yaprak Ocak ayı ekstresine ait TIC ve UV kromatogramı



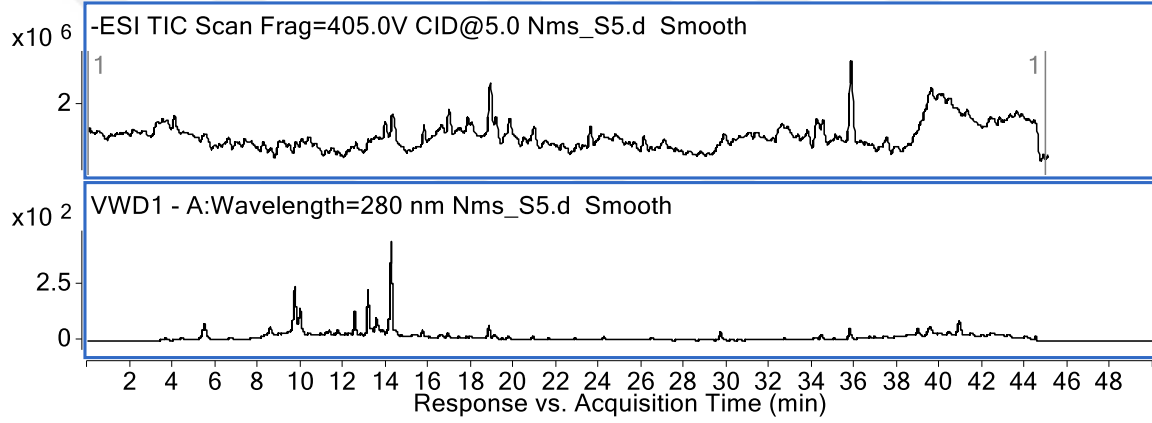
Şekil 4.96. Yakup çeşidine ait Şubat ayı yaprak ekstresine ait TIC ve UV kromatogramı



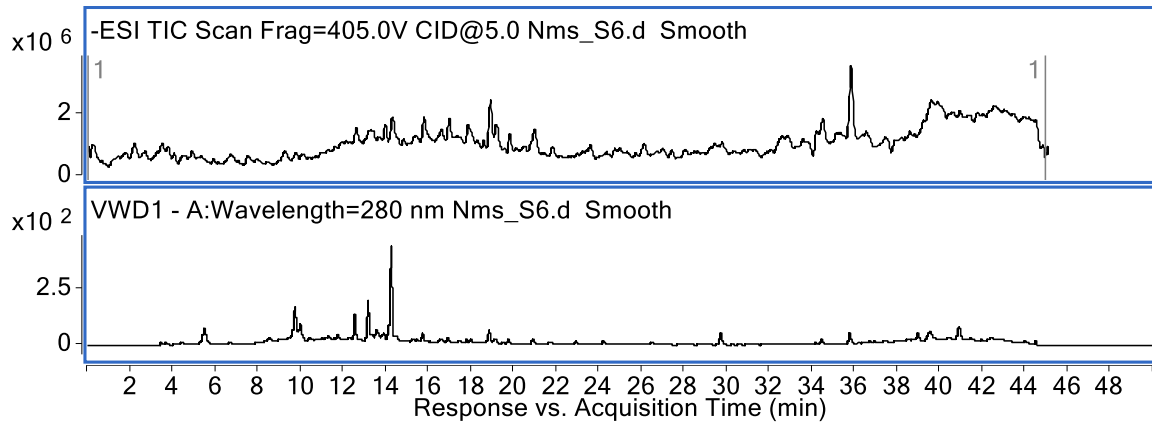
Şekil 4.107. Yakup çeşidine ait Mart ayı yaprak ekstresine ait TIC ve UV kromatogramı



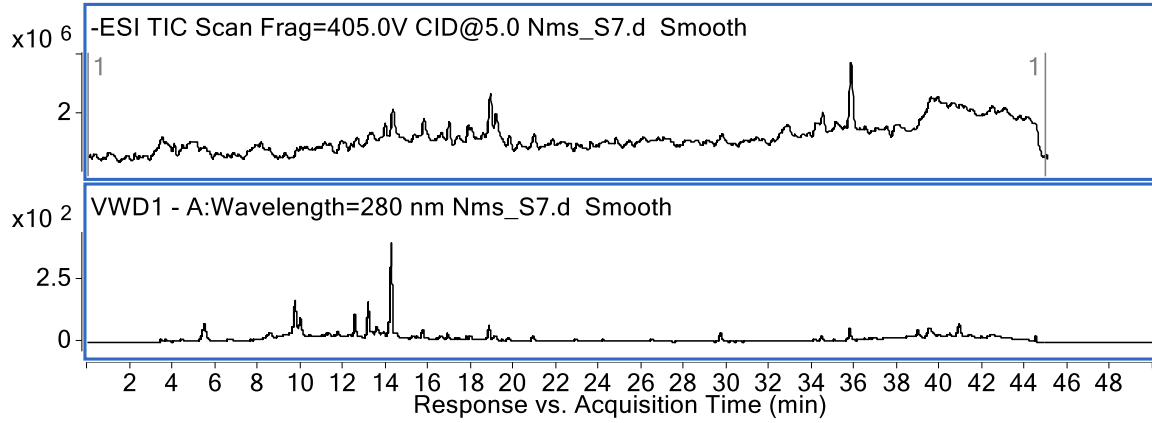
Şekil 4.18. Yakup çeşidine ait Nisan ayı yaprak ekstresine ait TIC ve UV kromatogramı



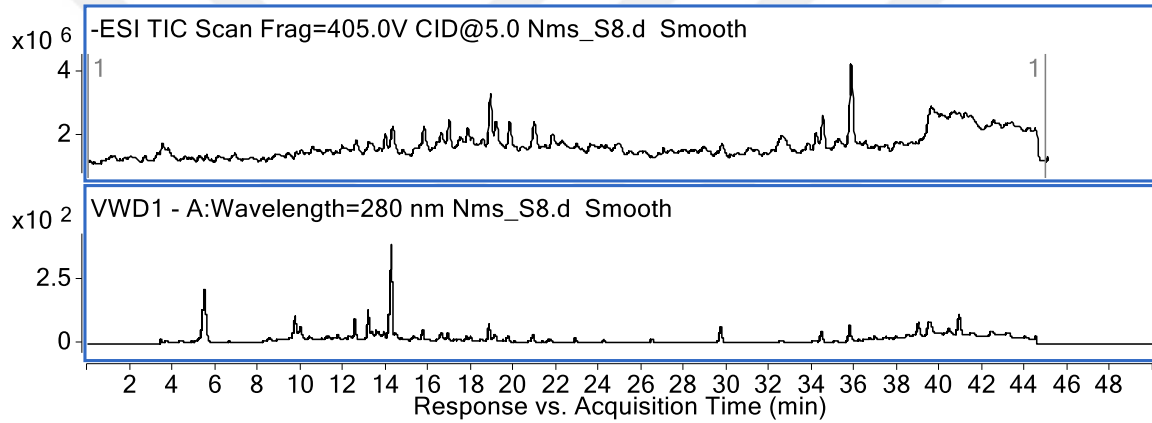
Şekil 4.19. Yakup çeşidine ait Mayıs ayı yaprak ekstresine ait TIC ve UV kromatogramı



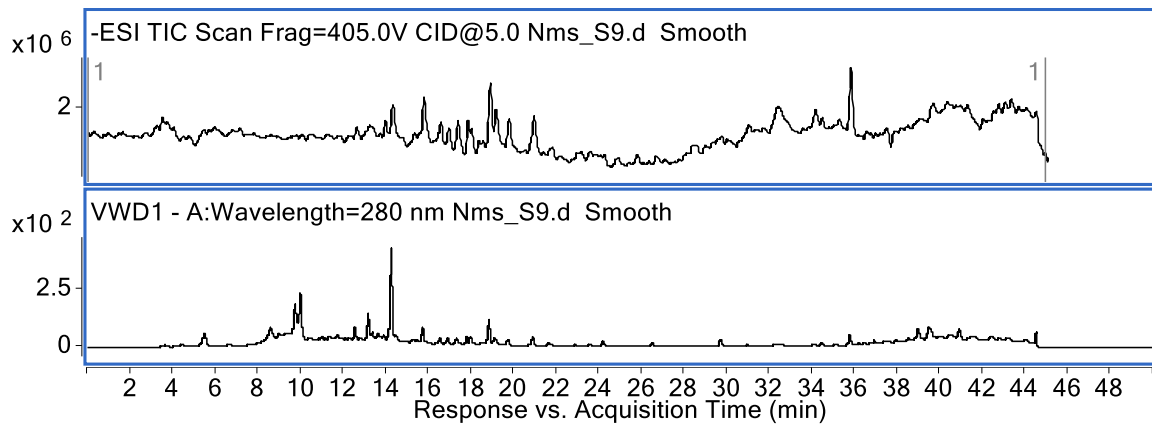
Şekil 4.20. Yakup çeşidine ait Haziran ayı yaprak ekstresine ait TIC ve UV kromatogramı



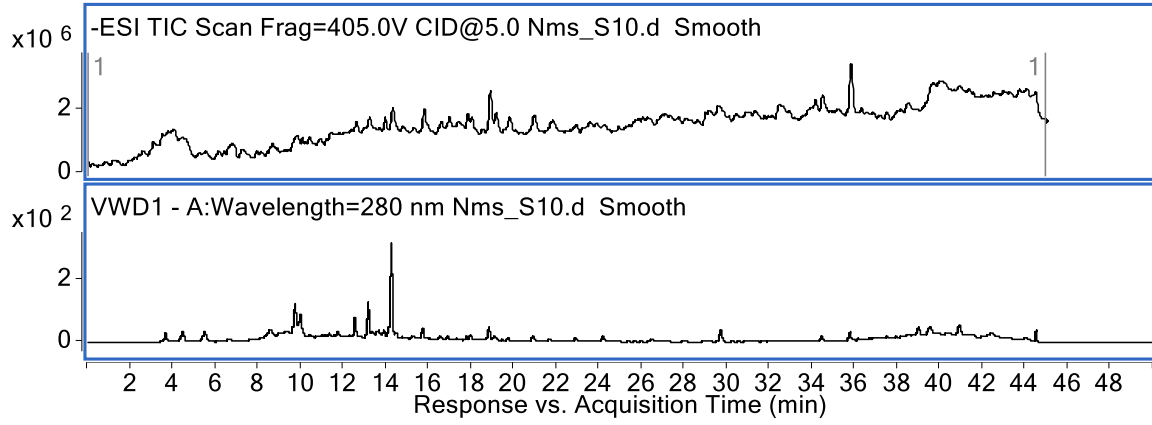
Şekil 4.21. Yakup çeşidine ait Temmuz ayı yaprak ekstresine ait TIC ve UV kromatogramı



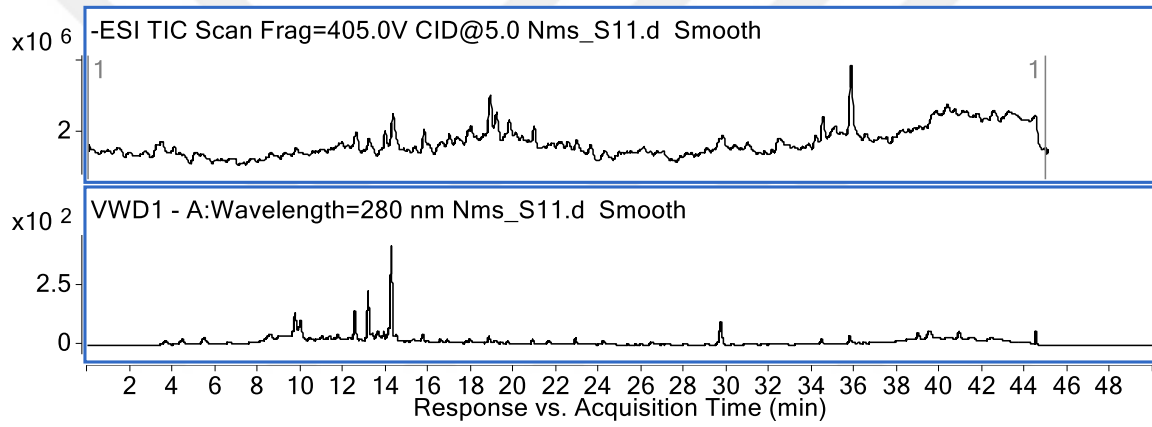
Şekil 4.22. Yakup çeşidine ait Ağustos ayı yaprak ekstresine ait TIC ve UV kromatogramı



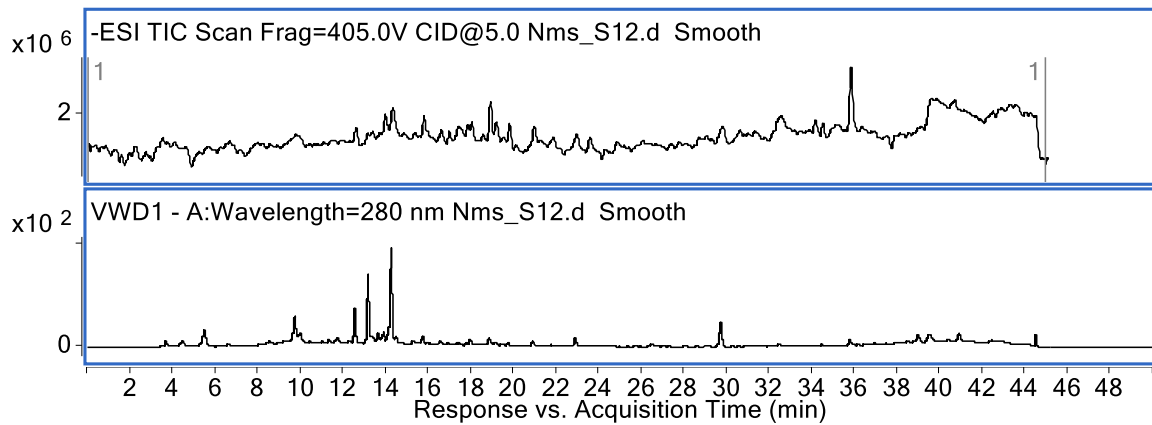
Şekil 4.23. Yakup çeşidine ait Eylül ayı yaprak ekstresine ait TIC ve UV kromatogramı



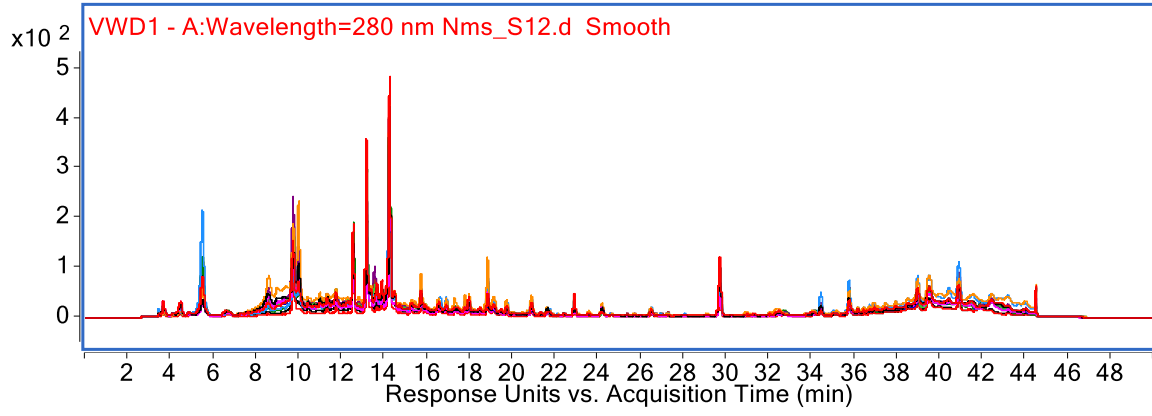
Şekil 4.24. Yakup çeşidine ait Ekim ayı yaprak ekstresine ait TIC ve UV kromatogramı



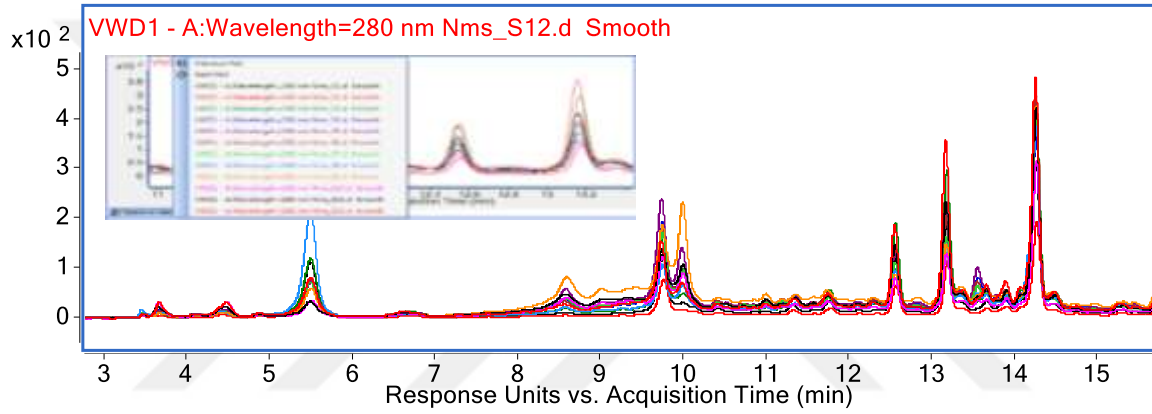
Şekil 4.25. Yakup çeşidine ait Kasım ayı yaprak ekstresine ait TIC ve UV kromatogramı



Şekil 4.26. Yakup çeşidine ait Aralık ayı yaprak ekstresine ait TIC ve UV kromatogramı



Şekil 4.27. 12 Ay boyunca toplanan Yakup çeşidine ait yaprak ekstralarının karşılaştırılmış UV kromatogramı



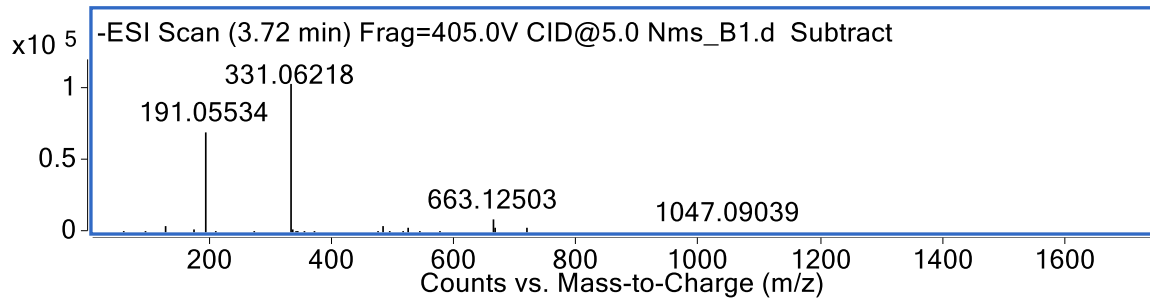
Şekil 4.28. 12 Ay boyunca toplanan Yakup çeşidine ait yaprak ekstralarının karşılaştırılmış UV kromatogramı (3-15 dk); 12.-13.4 dk aralığında genişletilmiş görünüm (küçük şekil)

Çizelge 4.3. Beyaz ve siyah yaprak ekstralarında LC-Q-ToF-MS analizi sonucu tespit edilen ortak bileşikler

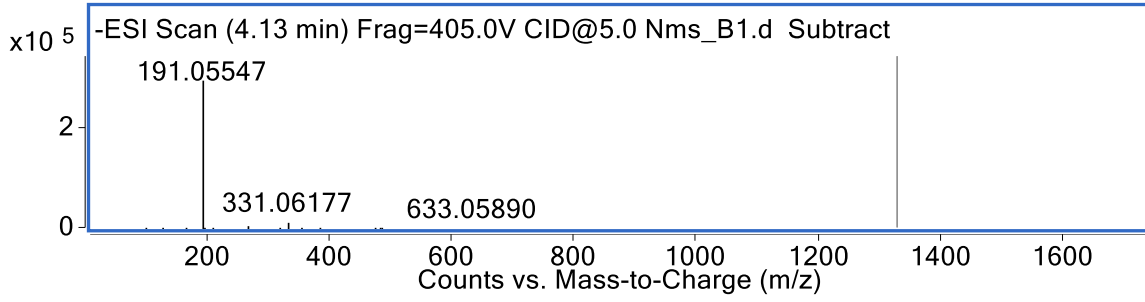
Bileşik	R _t ^a (dk)	Kapalı formül	M-H iyonu (m/z)
Galloil glukoz izomeri 1	3,72	C ₁₃ H ₁₆ O ₁₀	331,0622
Kinik asit izomeri	4,10	C ₇ H ₁₂ O ₆	191,0555
Galloil kinik asit izomeri 1	4,50	C ₁₄ H ₁₆ O ₁₀	343,0620
Galloil glukoz izomeri 2	4,55	C ₁₃ H ₁₆ O ₁₀	331,0624
Striktinin izomeri 1	5,05	C ₂₇ H ₂₂ O ₁₈	633,0593
Striktinin izomeri 2	6,74	C ₂₇ H ₂₂ O ₁₈	633,0594
Galloil kinik asit izomeri 2	6,77	C ₁₄ H ₁₆ O ₁₀	343,0623
Galloil kinik asit izomeri 3	6,85	C ₁₄ H ₁₆ O ₁₀	343,0680
Digalloil kinik asit izomeri	9,83	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₄	495,0694
Digalloil-hekzahidroksifenoil-glukoz izomeri 1	10,28	C ₃₄ H ₂₆ O ₂₂	785,0656
Digalloil-hekzahidroksifenoil-glukoz izomeri 2	11,32	C ₃₄ H ₂₆ O ₂₃	785,0665
Trigalloil glukoz	11,89	C ₂₇ H ₂₄ O ₁₈	635,0765
Mirisetin galloil heksosit	12,65	C ₂₈ H ₂₄ O ₁₇	631,0828
Mirisetin galaktozit	13,24	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₃	479,0756
Mirisetin galloil ramnoprozozit	13,71	C ₂₈ H ₂₄ O ₁₆	615,0884
Mirisetin-3-O-arabinozit	14,11	C ₂₀ H ₁₈ O ₁₂	449,0651
Mirisetin-3-O-ramnozit	14,29	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	463,0817
Kemferol-O-galloil-heksosit	14,54	C ₂₈ H ₂₄ O ₁₅	599,0923
Kersetin ramnozit	15,78	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	447,0865

^a Retansiyon (alınım) zamanı

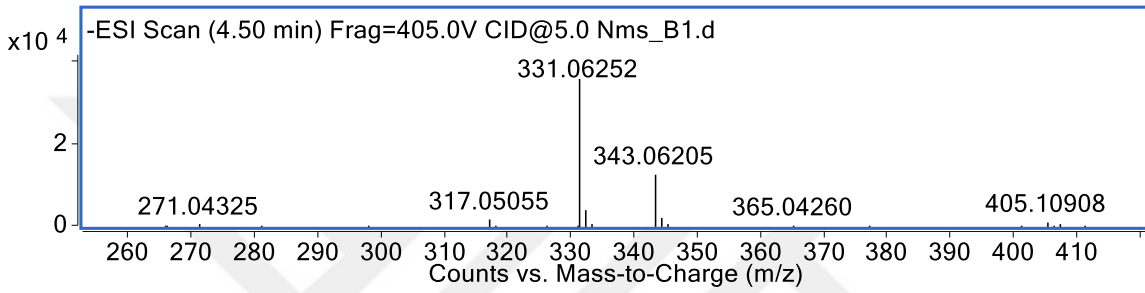
Hambeles ve Yakup çeşitlerinden hazırlanan yaprak ekstralarında LC-Q-ToF-MS analizi sonucu tespit edilen ortak bileşiklere ait spektrumlar Şekil 4.29-4.46'da verilmektedir.



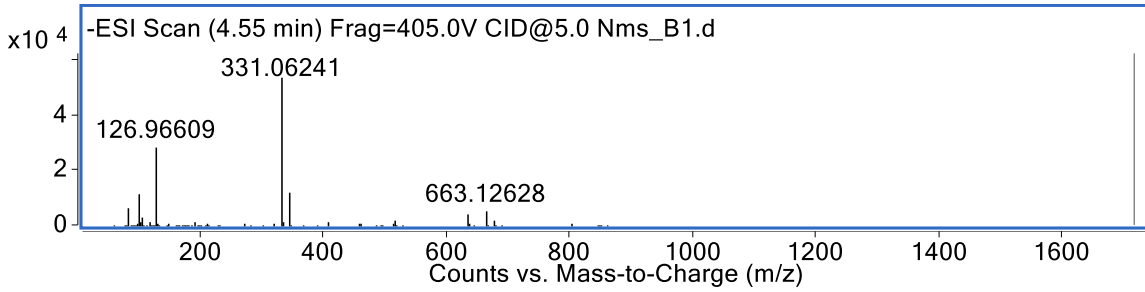
Şekil 4.29. Galloil glukoz iyonunu gösteren kütle spektrumu



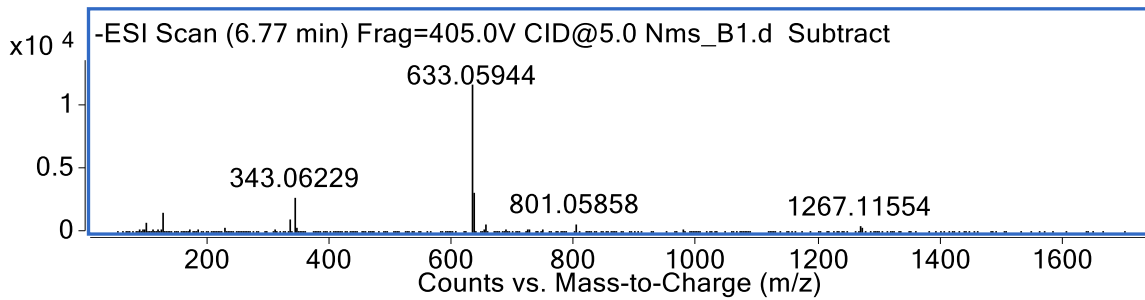
Şekil 4.30. Kinik asit iyonunu gösteren kütle spektrumu



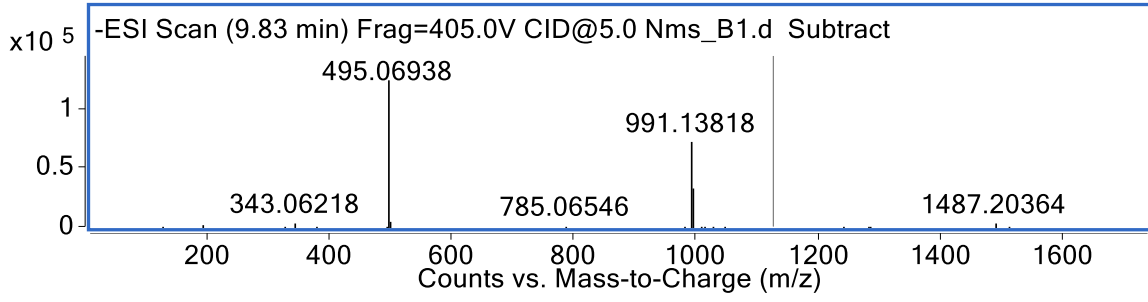
Şekil 4.31. Galloil kinik asit iyonunu gösteren kütle spektrumu



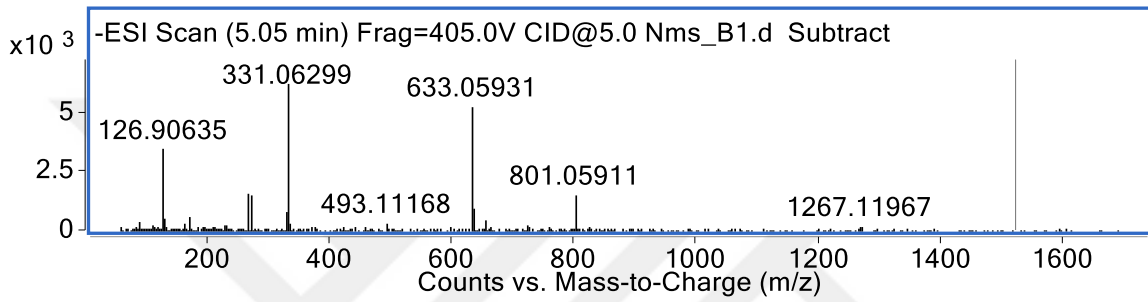
Şekil 4.32. Galloil glukoz izomer iyonunu gösteren kütle spektrumu



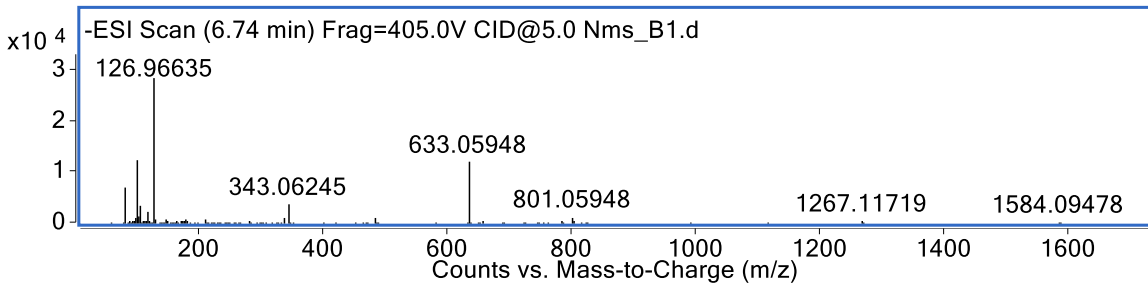
Şekil 4.33. Galloil kinik asit izomer iyonunu gösteren kütle spektrumu



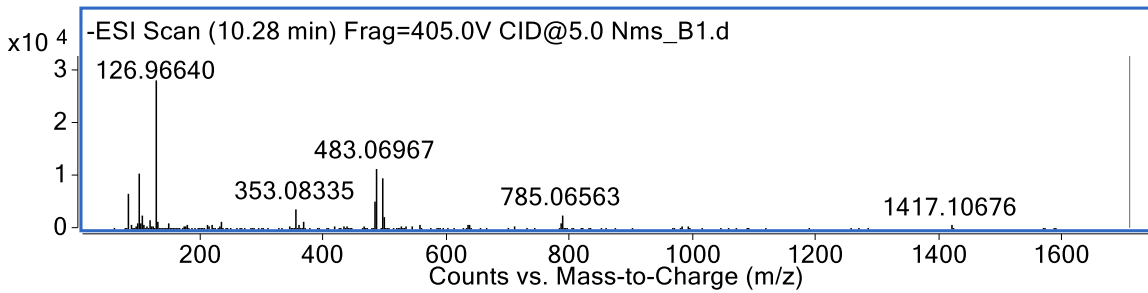
Şekil 4.34. Digalloil kinik asit izomer iyonunu gösteren kütle spektrumu



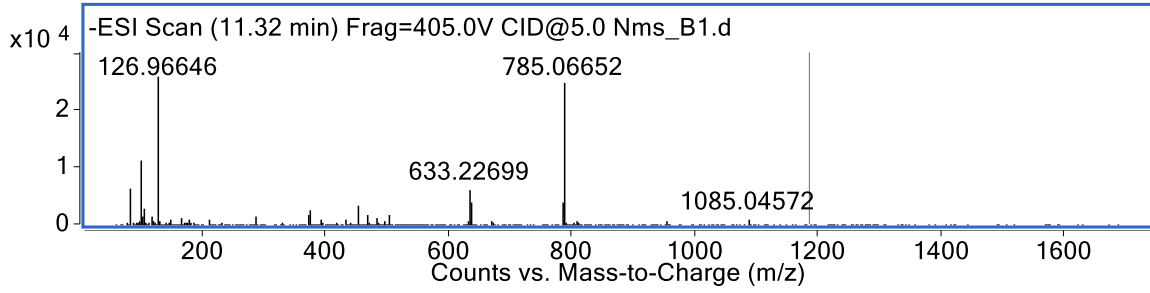
Şekil 4.35. Striktinin izomer 1 iyonunu gösteren kütle spektrumu



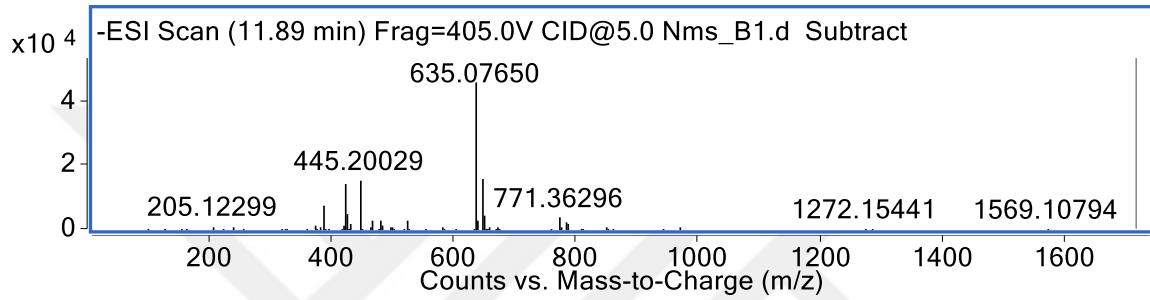
Şekil 4.36. Striktinin izomer 2 iyonunu gösteren kütle spektrumu



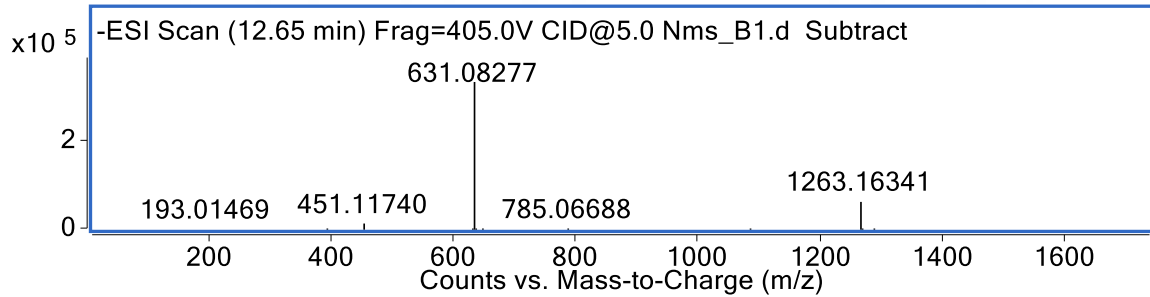
Şekil 4.37. Digalloil-hekzahidroksifenoilglukoz izomer 1 iyonunu gösteren kütle spektrumu



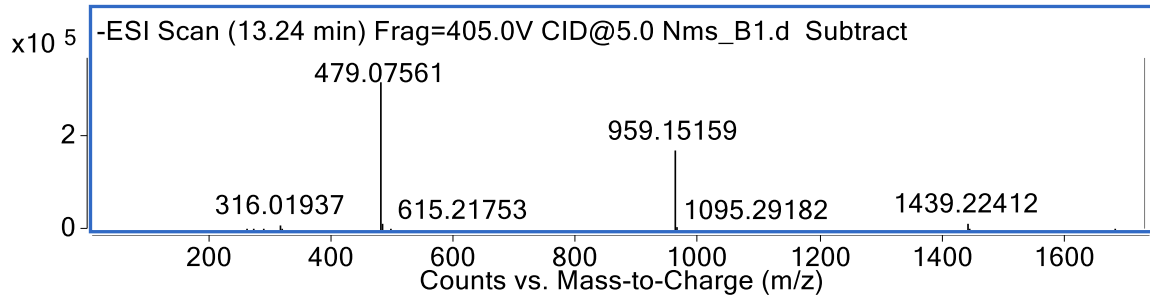
Şekil 4.38. Digalloil-hekzahidroksifenoilglukoz izomer 2 iyonunu gösteren kütle spektrumu



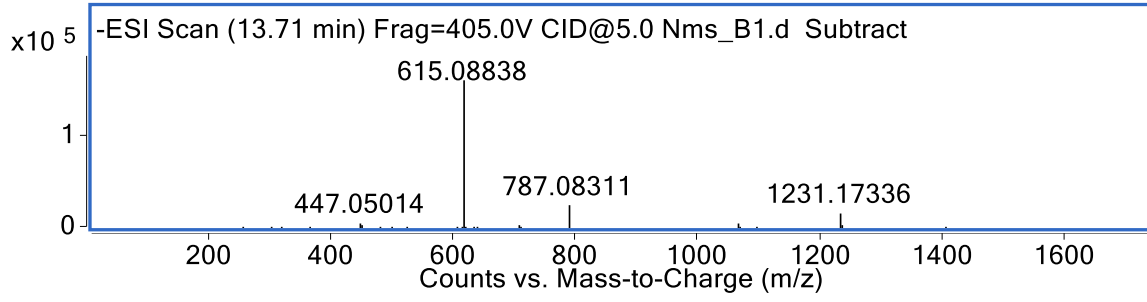
Şekil 4.39. Trigalloil glukoz iyonunu gösteren kütle spektrumu



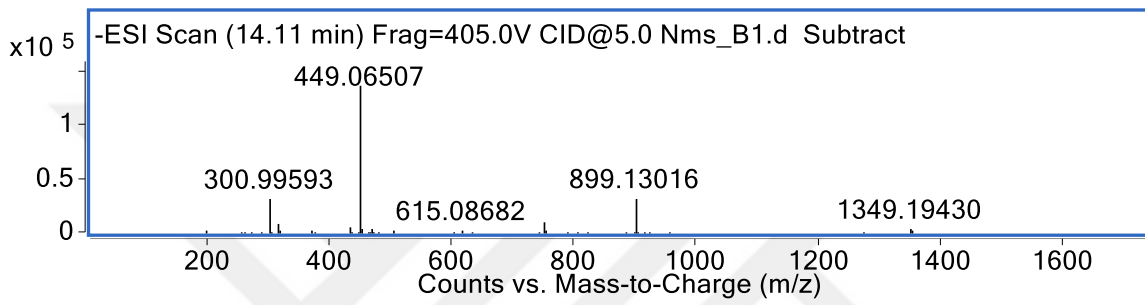
Şekil 4.40. Mirisetin-galloil hekzosit iyonunu gösteren kütle spektrumu



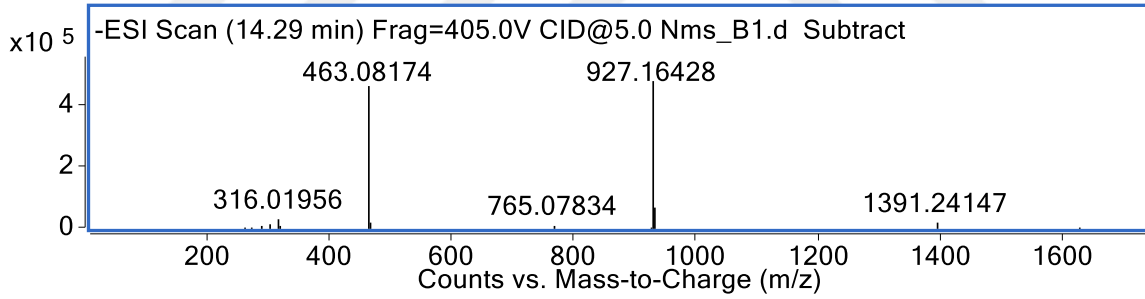
Şekil 4.41. Mirisetin galaktozit iyonunu gösteren kütle spektrumu



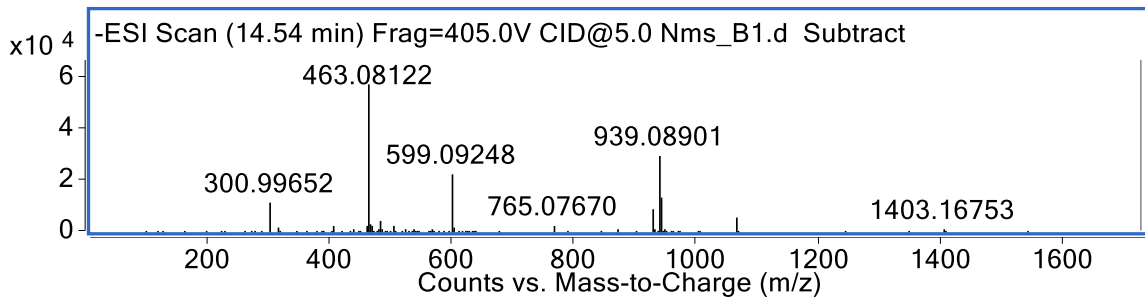
Şekil 4.42. Mirisetin galloil ramnopiranozit iyonunu gösteren kütle spektrumu



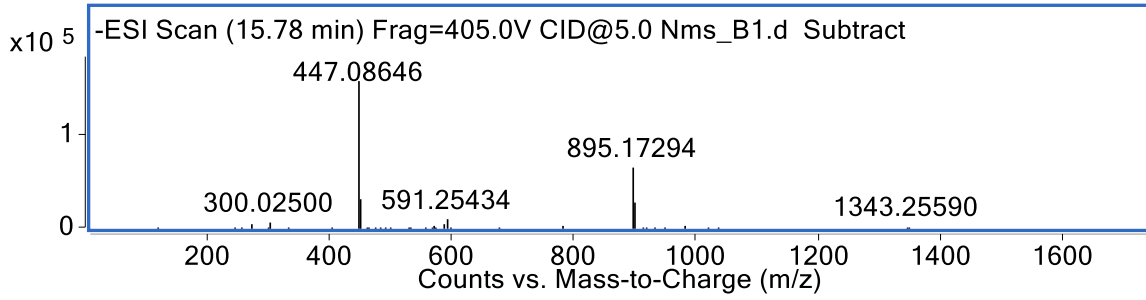
Şekil 4.43. Mirisetin-3-O-arabinozit iyonunu gösteren kütle spektrumu



Şekil 4.44. Mirisetin-3-O-ramnozit iyonunu gösteren kütle spektrumu



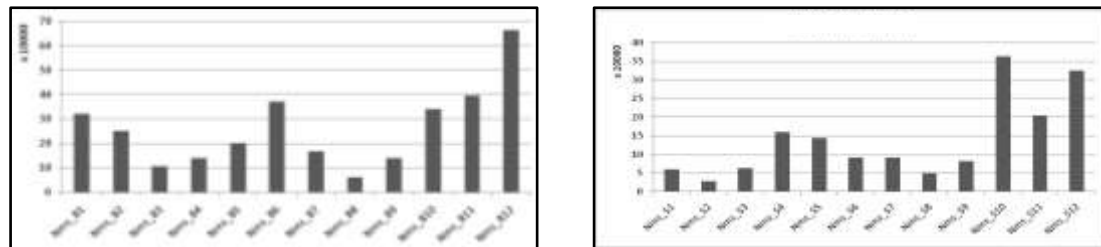
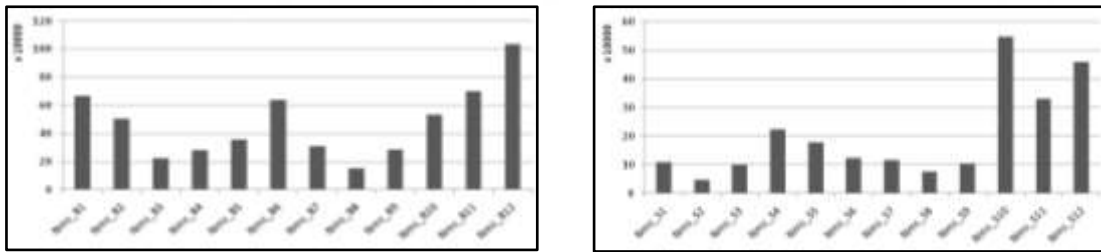
Şekil 4.45. Kemferol-O-galloil-hekzosit iyonunu gösteren kütle spektrumu

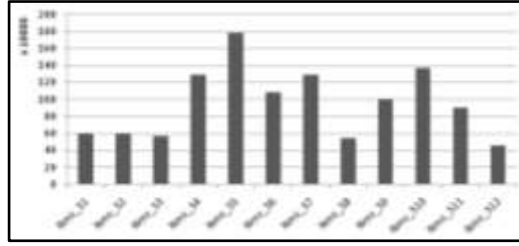
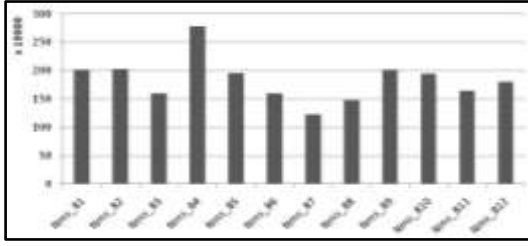


Şekil 4.46. Kersetin ramnozite iyonunu gösteren kütle spektrumu

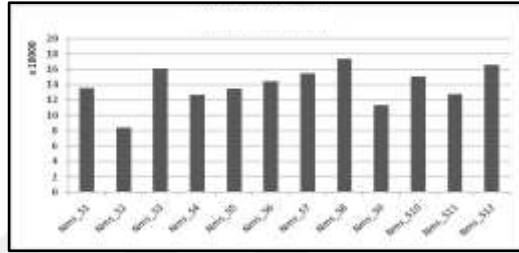
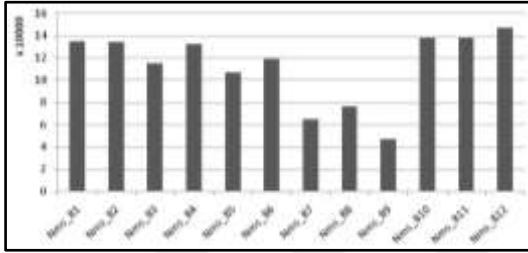
4.4. Yaprak Ekstrelerinde Tespit Edilen Bileşiklerin Yıllık Değişimine Ait Bulgular

LC-Q-ToF-MS analizi ile ekstrelerde tanımlaması yapılan bileşiklerin miktarlarındaki yıllık değişim grafikleri Şekil 4.47.-4.65.'te verilmektedir. Karşılaştırmalı grafiklerde, ekstre içeriklerinde tanımlaması yapılan her bileşiğin 12 aylık süre boyunca konsantrasyon değişimleri verilmiştir. Sinyal şiddetleri, kütle detektörlü sistemden alınan cevap (response) değerlerini ifade etmektedir. LC-Q-ToF-MS analizlerinde aynı miktarda örnek hazırlanarak analizler yapıldığı için, elde edilen sinyal değerleri numune içeriklerinin karşılaştırılması amacıyla kullanılabilir.

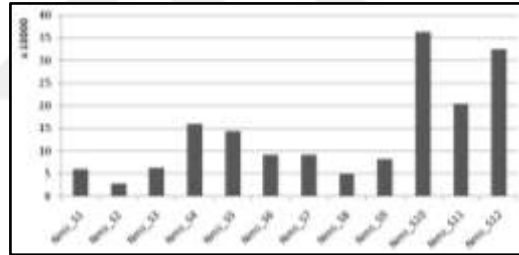
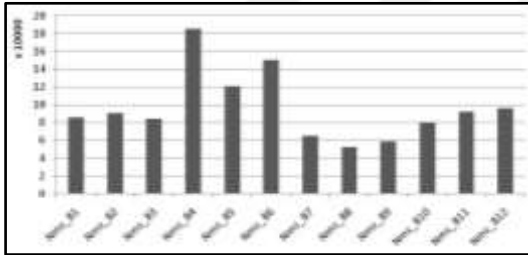




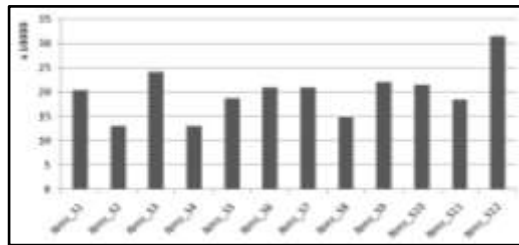
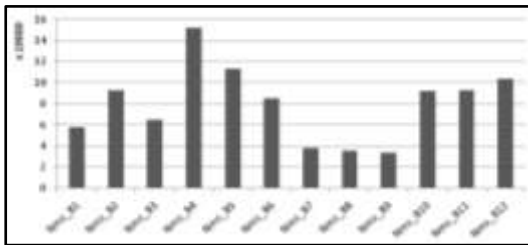
Şekil 4.49. Hambeles (soldaki) ve Yakup (sağdaki) çeşitlerine ait yaprak ekstralarında kinik asit izomeri sinyali yıllık değişimi



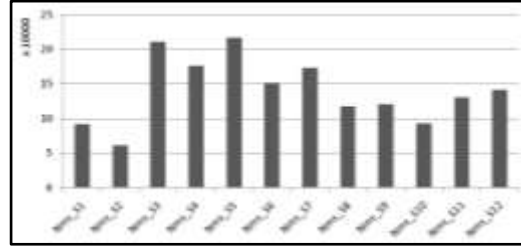
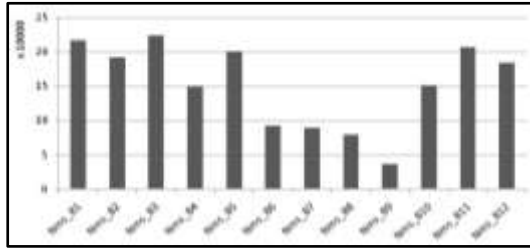
Şekil 4.50. Hambeles (soldaki) ve Yakup (sağdaki) çeşitlerine ait yaprak ekstralarında galloil kinik asit izomeri 1 sinyali yıllık değişimi



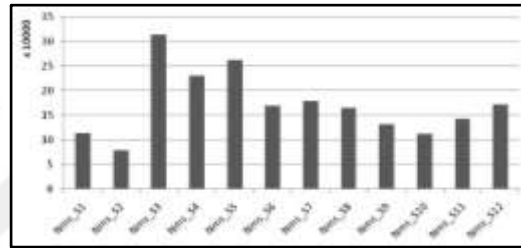
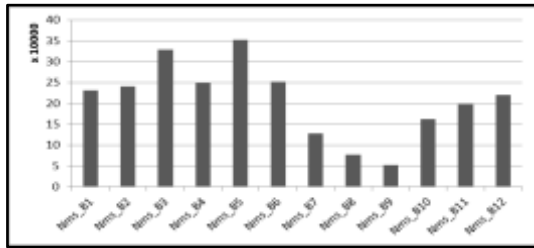
Şekil 4.51. Hambeles (soldaki) ve Yakup (sağdaki) çeşitlerine ait yaprak ekstralarında galloil kinik asit izomeri 2 sinyali yıllık değişimi



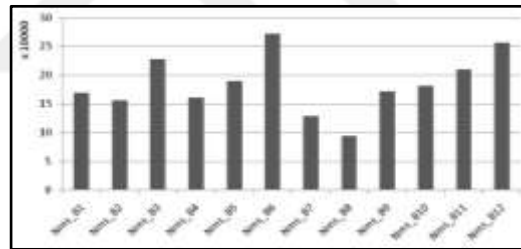
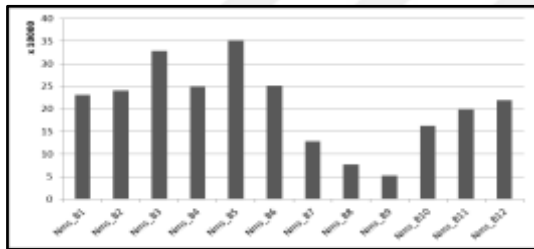
Şekil 4.52. Hambeles (soldaki) ve Yakup (sağdaki) çeşitlerine ait yaprak ekstralarında galloil kinik asit izomeri 3 sinyali yıllık değişimi



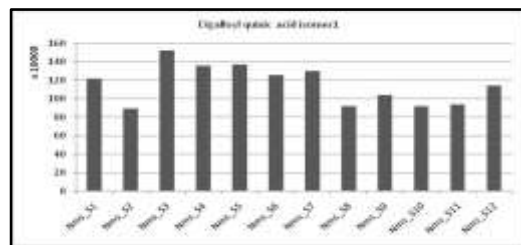
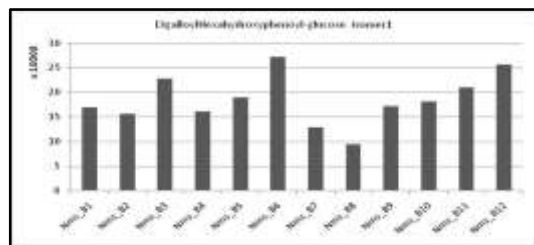
Şekil 4.53. Hambeles (soldaki) ve Yakup (sağdaki) çeşitlerine ait yaprak ekstralarında striktinin izomeri 1 sinyali yıllık değişimi



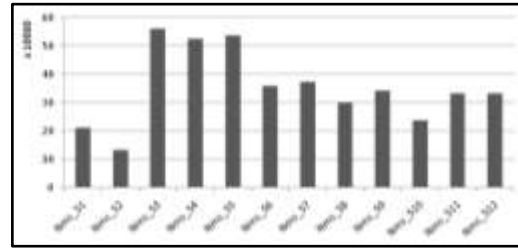
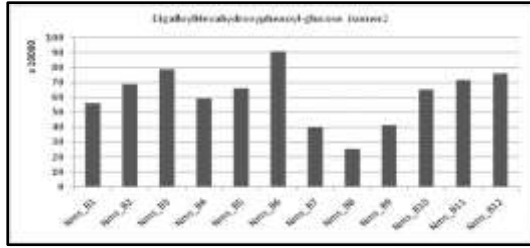
Şekil 4.54. Hambeles (soldaki) ve Yakup (sağdaki) çeşitlerine ait yaprak ekstralarında striktinin izomeri 2 sinyali yıllık değişimi



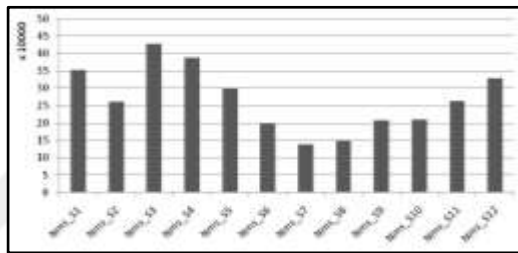
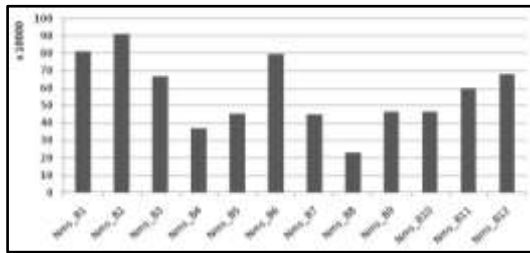
Şekil 4.55. Hambeles (soldaki) ve Yakup (sağdaki) çeşitlerine ait yaprak ekstralarında digalloil kinik asit izomeri 1 sinyali yıllık değişimi



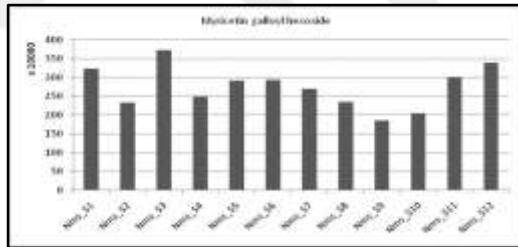
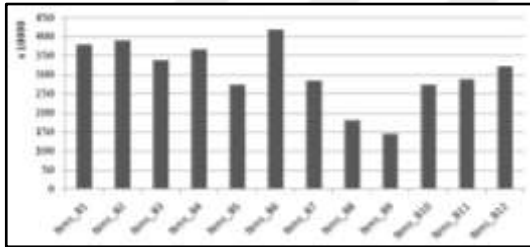
Şekil 4.56. Hambeles (soldaki) ve Yakup (sağdaki) çeşitlerine ait yaprak ekstralarında digalloil-hekzahidroksifenoil-glukoz izomeri 1 sinyali yıllık değişimi



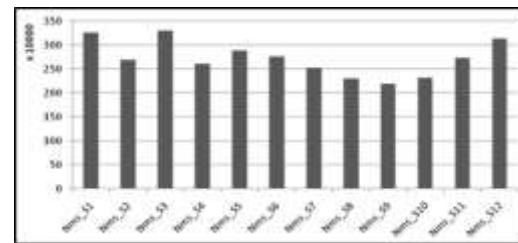
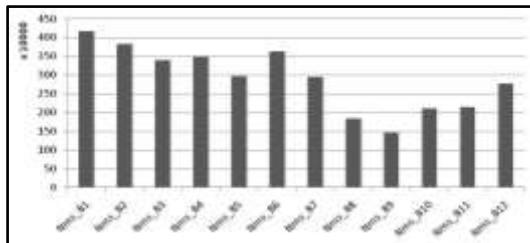
Şekil 4.57. Hambeles (soldaki) ve Yakup (sağdaki) çeşitlerine ait yaprak ekstralarında digalloyl-hekzahidroksifenoil-glukoz izomeri 2 sinyali yıllık değişimi



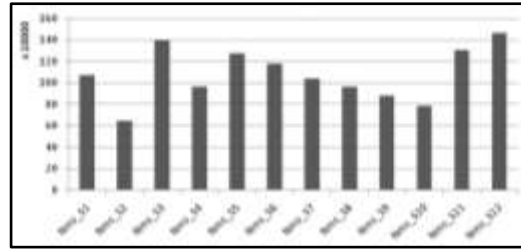
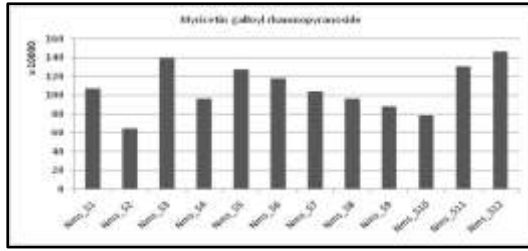
Şekil 4.58. Hambeles (soldaki) ve Yakup (sağdaki) çeşitlerine ait yaprak ekstralarında trigalloyl glukoz izomeri sinyali yıllık değişimi



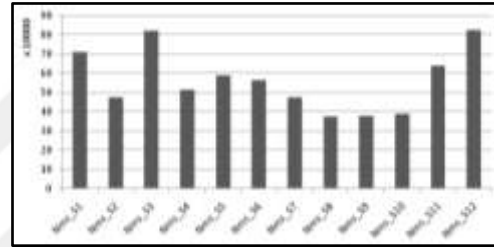
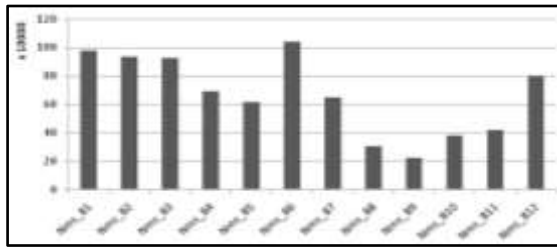
Şekil 4.59. Hambeles (soldaki) ve Yakup (sağdaki) çeşitlerine ait yaprak ekstralarında mirisetin galloyl heksosit sinyali yıllık değişimi



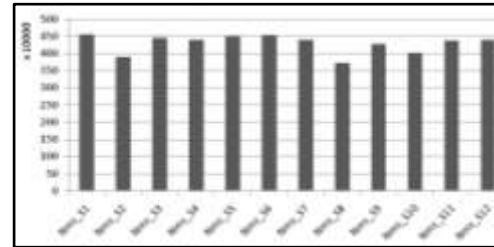
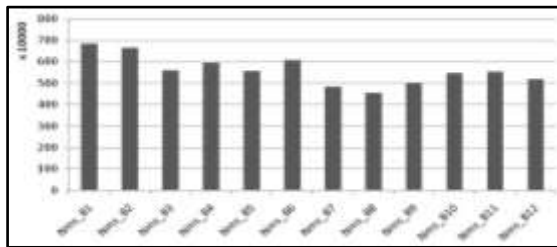
Şekil 4.60. Hambeles (soldaki) ve Yakup (sağdaki) çeşitlerine ait yaprak ekstralarında mirisetin galaktozit sinyali yıllık değişimi



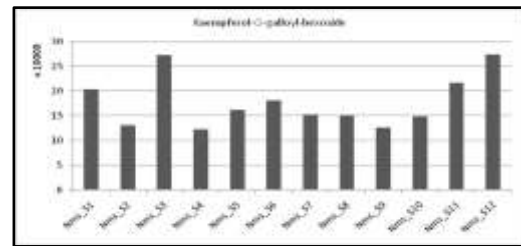
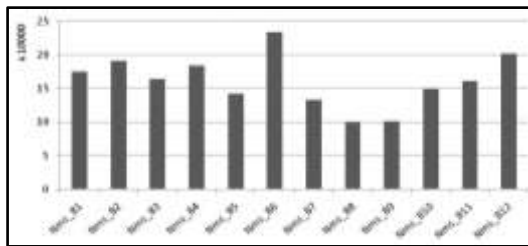
Şekil 4.61. Hambeles (soldaki) ve Yakup (sağdaki) çeşitlerine ait yaprak ekstrlerinde mirisetin galloil ramnopyranozit sinyali yıllık değişimi



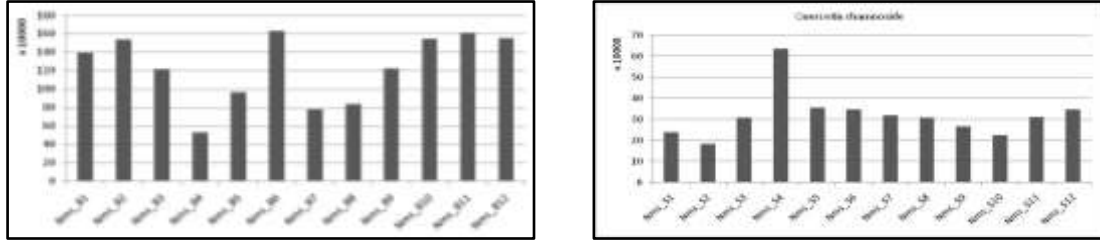
Şekil 4.62. Hambeles (soldaki) ve Yakup (sağdaki) çeşitlerine ait yaprak ekstrlerinde mirisetin 3-O-arabinozid sinyali 12 aylık değişimi



Şekil 4.63. Hambeles (soldaki) ve Yakup (sağdaki) çeşitlerine ait yaprak ekstrlerinde mirisetin 3-O-ramnozid sinyali 12 aylık değişimi



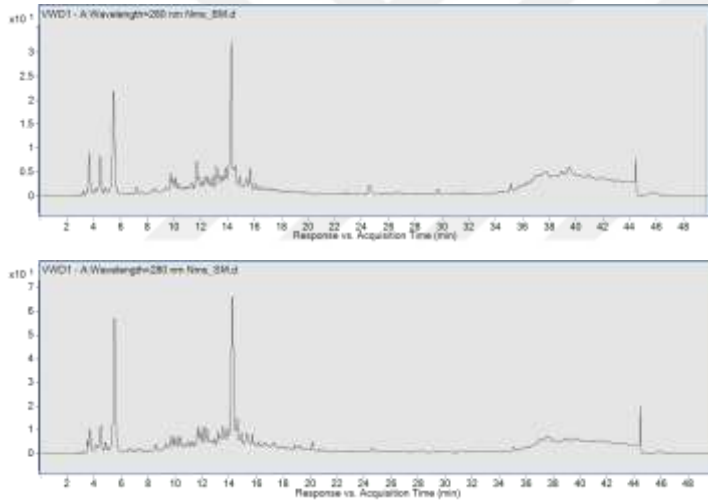
Şekil 4.64. Hambeles (soldaki) ve Yakup (sağdaki) çeşitlerine ait yaprak ekstrlerinde kemferol-O-galloil-hekzosit sinyali 12 aylık değişimi



Şekil 4.65. Hambeles (soldaki) ve Yakup (sağdaki) çeşitlerine ait yaprak ekstrlerinde kersetin ramnozid sinyali 12 aylık değişimi

4.5. Meyve Ekstrelerinde Tespit Edilen Bileşiklere Ait Bulgular

M. communis Hambeles ve Yakup çeşitlerine ait olgunlaşma zamanı olan Kasım ayında toplanan meyve EtOH ekstrlerinde gerçekleştirilen LC-Q-ToF-MS analizlerine ait kromatogramlar Şekil 4.66.'da verilmektedir.



Şekil 4.66. Hambeles (üstte) ve Yakup (altta) çeşitlerine ait Kasım ayında olgunlaşma zamanında toplanan meyve EtOH ekstrlerine ait UV kromatogramları (280 nm)

LC-Q-ToF-MS analizi sonucunda kütüphane taraması ve standart doğrulaması ile meyve ekstrlerinde de yaprak ekstrlerinde; galloil glukoz izomeri 1 ve 2, kinik asit izomeri, galloil kinik asit izomeri 1, 2 ve 3, striktinin izomeri 1 ve 2, digalloil kinik asit izomeri, digalloil-hekzahidroksifenoil-glukoz izomeri 1 ve 2, trigalloil glukoz, mirisetin galloil hekzosit, mirisetin galaktozit, mirisetin galloil ramnopiranozit, mirisetin-3-O-arabinozit, mirisetin-3-O-ramnozid, kemferol-O-galloil-hekzosit ve kersetin ramnozid bulunduğu tespit edilmiştir.

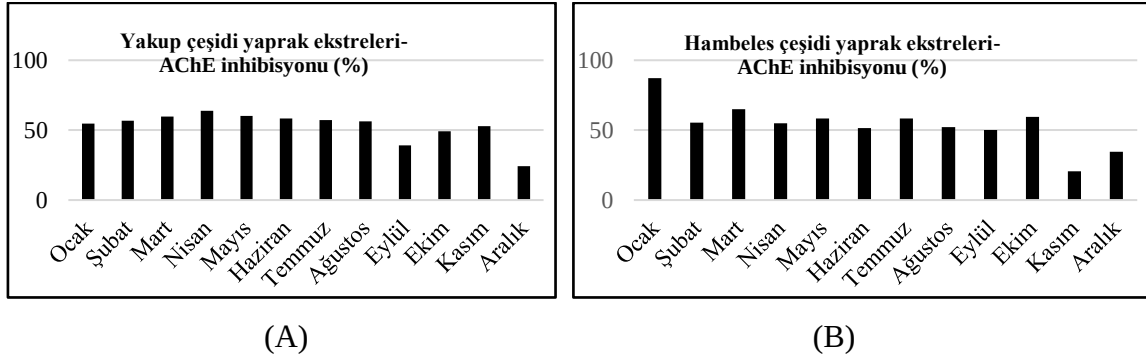
4.6. Ekstrelerin kolinesteraz ve TYR enzim inhibitör aktivitesine ait bulgular

M. communis bitkisinin Antalya’da kültüre alınan Hambeles (beyaz meyveli) ve Yakup (siyah meyveli) çeşitlerinden 12 ay boyunca toplanan yaprak ve meyve örneklerinden hareketle elde edilen EtOH ekstralarının, ELISA mikrolak yöntemine dayalı deneysel protokolüne göre AChE, BChE ve TYR enzim inhibitör aktiviteleri test edilmiştir. Sonuçlar Çizelge 4.4.’te verilmiş olup, Şekil 4.67. ve 4.68.’te ise grafik olarak ifade edilmiştir.

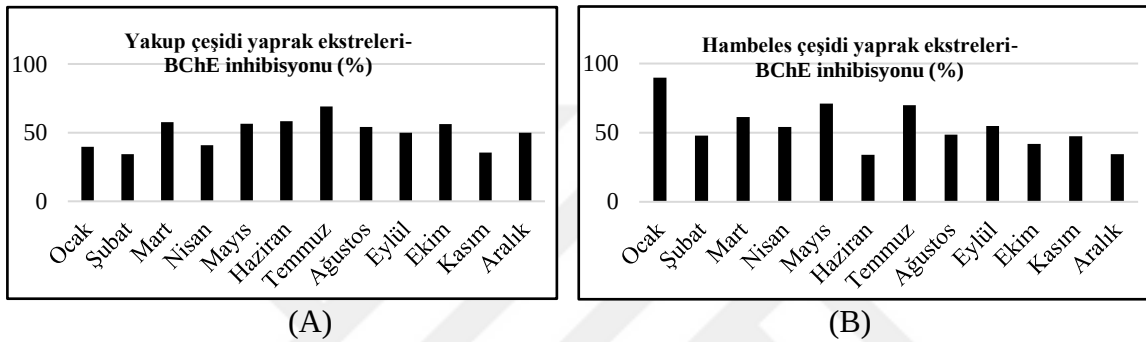
Çizelge 4.4. Ekstrelerin AChE, BChE ve TYR’a karşı % inhibisyon $\pm$ S.S. sonuçları

Ekstreler	Enzim İnhibisyonu (%İnhibisyon $\pm$ S.S.) ^a ^b		
	AChE	BChE	TYR
Yakup çeşidi yaprak - Ocak	54,74 $\pm$ 3,94	39,75 $\pm$ 0,12	8,32 $\pm$ 1,84
Hambeles çeşidi yaprak - Ocak	87,26 $\pm$ 3,33	89,82 $\pm$ 5,27	9,87 $\pm$ 2,54
Yakup çeşidi yaprak - Şubat	56,65 $\pm$ 4,23	34,39 $\pm$ 5,73	8,98 $\pm$ 1,89
Hambeles çeşidi yaprak - Şubat	55,40 $\pm$ 2,38	47,98 $\pm$ 2,54	9,20 $\pm$ 3,76
Yakup çeşidi yaprak - Mart	59,74 $\pm$ 1,98	57,66 $\pm$ 7,21	17,32 $\pm$ 1,98
Hambeles çeşidi yaprak - Mart	64,91 $\pm$ 4,92	61,41 $\pm$ 3,94	7,36 $\pm$ 0,78
Yakup çeşidi yaprak - Nisan	63,94 $\pm$ 5,94	40,77 $\pm$ 18,14	14,64 $\pm$ 3,38
Hambeles çeşidi yaprak - Nisan	54,85 $\pm$ 4,31	54,12 $\pm$ 4,69	10,90 $\pm$ 4,80
Yakup çeşidi yaprak - Mayıs	60,22 $\pm$ 3,43	56,52 $\pm$ 3,77	7,14 $\pm$ 3,83
Hambeles çeşidi yaprak - Mayıs	58,44 $\pm$ 6,78	70,97 $\pm$ 2,77	7,98 $\pm$ 3,37
Yakup çeşidi yaprak - Haziran	58,29 $\pm$ 0,87	68,94 $\pm$ 0,81	7,73 $\pm$ 1,92
Hambeles çeşidi yaprak - Haziran	51,51 $\pm$ 2,28	34,04 $\pm$ 2,88	9,61 $\pm$ 3,84
Yakup çeşidi yaprak - Temmuz	57,12 $\pm$ 3,76	57,52 $\pm$ 3,77	10,68 $\pm$ 1,14
Hambeles çeşidi yaprak - Temmuz	58,41 $\pm$ 1,41	69,91 $\pm$ 10,26	7,14 $\pm$ 3,03
Yakup çeşidi yaprak - Ağustos	56,35 $\pm$ 5,01	54,12 $\pm$ 3,18	4,46 $\pm$ 1,51
Hambeles çeşidi yaprak - Ağustos	52,06 $\pm$ 2,69	48,68 $\pm$ 3,90	8,69 $\pm$ 3,95
Yakup çeşidi yaprak - Eylül	39,16 $\pm$ 5,93	49,94 $\pm$ 11,99	7,21 $\pm$ 3,83
Hambeles çeşidi yaprak - Eylül	50,02 $\pm$ 5,08	54,83 $\pm$ 3,92	11,12 $\pm$ 2,51
Yakup çeşidi yaprak - Ekim	49,30 $\pm$ 1,06	56,30 $\pm$ 5,07	13,81 $\pm$ 3,71
Hambeles çeşidi yaprak - Ekim	59,40 $\pm$ 1,36	41,87 $\pm$ 14,41	10,31 $\pm$ 1,51
Yakup çeşidi yaprak - Kasım	52,95 $\pm$ 1,73	35,51 $\pm$ 0,35	15,37 $\pm$ 3,87
Hambeles çeşidi yaprak - Kasım	20,59 $\pm$ 2,14	47,41 $\pm$ 5,71	12,50 $\pm$ 2,91
Yakup çeşidi yaprak - Aralık	24,14 $\pm$ 5,31	49,87 $\pm$ 2,34	10,85 $\pm$ 2,47
Hambeles çeşidi yaprak - Aralık	34,64 $\pm$ 5,30	34,37 $\pm$ 6,76	13,57 $\pm$ 2,05
Yakup çeşidi meyve	7,97 $\pm$ 10,08	15,89 $\pm$ 12,11	- ^c
Hambeles çeşidi meyve	6,08 $\pm$ 1,80	21,63 $\pm$ 4,40	- ^c
Referans ^d	94,19 $\pm$ 0,31	64,05 $\pm$ 1,60	88,68 $\pm$ 0,22

^aStandart sapma (n= 3), ^bAChE ve BChE için 2000 μ g/mL (stok konsantrasyon), 200 μ g/mL (final konsantrasyon); TYR için 2000 μ g/mL (stok konsantrasyon), 133,33 μ g/mL (final konsantrasyon) ^cİnhibisyon gözlenmedi, ^dGalantamin (AChE ve BChE için referans, 100 μ g/mL final konsantrasyon), α -kojik asit (TYR için referans, 1000 μ g/mL stok konsantrasyon, 66,66 μ g/mL final konsantrasyon)



Şekil 4.67. Yakup (A) ve Hambeles (B) çeşitlerine ait yaprak ekstraktlarının AChE'ye karşı % inhibisyonlarının 12 ay boyunca değişimi



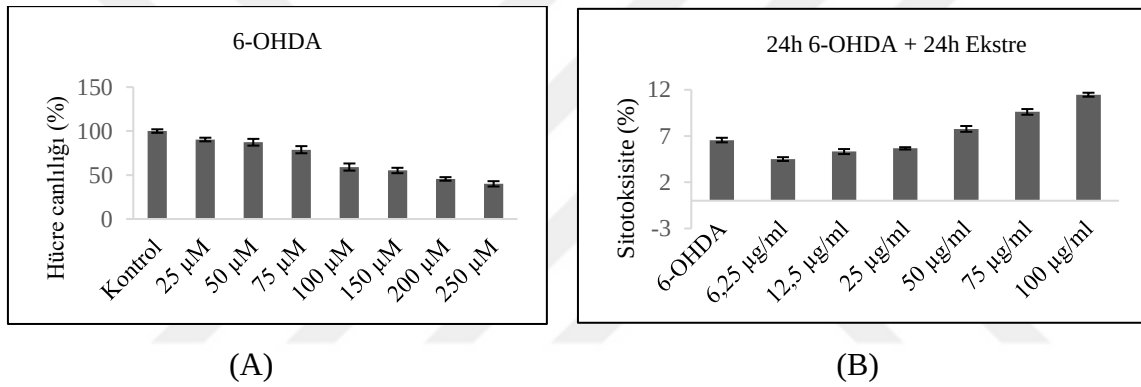
Şekil 4.68. Yakup (A) ve Hambeles (B) çeşitlerine ait yaprak ekstraktlarının BChE'ye karşı % inhibisyonlarının 12 ay boyunca değişimi

Enzim inhibitör aktivite taramamızın sonuçları göz önüne alınarak, *M. communis* bitkisinin Hambeles çeşidinin Ocak ayında toplanan yaprak ekstresi 200 µg/mL'de AChE ve BChE'ye karşı en yüksek inhibisyonu (sırasıyla %87,26 ± 3,33 ve %89,82 ± 5,27) gösterirken (Şekil 4.67.-4.68.), ekstraktların tamamının 66,66 µg/mL'de TYR'a karşı düşük inhibitör etkili (%7,14 ± 3,03-17,32 ± 1,98) veya etkisiz olduğu bulunmuştur. En yüksek kolinesteraz inhibisyonuna yol açan Hambeles çeşidinin Ocak ayına ait yaprak ekstresinin IC₅₀ değeri 18,49 ± 3,50 µg/mL olarak hesaplanmıştır. Referans olarak kullanılan galantaminin, AChE ve BChE'ye karşı sırasıyla IC₅₀ değerleri 1,33 ± 0,11 ve 37,69 ± 2,93 µg/mL olarak bulunmuştur.

4.7. Ocak Ayında Toplanan Hambeles Çeşidi Yaprak Ekstresinin SHSY-5Y Hücrelerindeki Nörotoksisiteye Etkisi

Kolinesteraz enzim inhibitör aktivite deneylerimizde en yüksek inhibisyon gösteren Hambeles çeşidinin Ocak ayında toplanan yaprak EtOH ekstresinin SHSY-5Y insan nöroblastoma hücrelerinde 6-OHDA aracılığıyla oluşturulan nörotoksisiteye karşı etkisi incelenmiştir. 24 saat süreyle 100 µM 6-OHDA'nın uygulanması sonrasında sitotoksisite

oranında artış görülmüştür ($p<0,05$). SHSY-5Y hücrelerinde, 24 saat süreyle 100 μM 6-OHDA ön uygulamasının ardından 6-OHDA'nın ortamdan uzaklaştırılması ile 24 saat süreyle ekstre inkübasyonu sonrasında 6,25, 12,5 ve 25 $\mu\text{g/mL}$ konsantrasyonlarda sitotoksosite oranlarında artış görülmesine rağmen, bu artışın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). Bunun yanı sıra, 100 μM 6-OHDA ön uygulamasının ardından 6-OHDA'nın ortamdan uzaklaştırılması ile 24 saat süreyle ekstre inkübasyonu sonrasında 50, 75 ve 100 $\mu\text{g/mL}$ konsantrasyonlarında sitotoksosite oranlarında artış görülmüştür ($p<0,05$). Buna göre hücre canlılık analizleri ile uyumlu olarak en yüksek sitotoksik değerin 24 saat 100 μM 6-OHDA'nın ön uygulamasının ardından 24 saat süre ile uygulanan ekstrenin 100 $\mu\text{g/mL}$ konsantrasyonunda olduğu gözlenmiştir (Şekil 4.69.).



Şekil 4.69. SHSY-5Y hücrelerinde 6-OHDA aracılığıyla oluşturulan nörotoksosite (A) ve *M. communis* Hambeles çeşidinin Ocak ayında toplanan yaprak ekstresinin sitotoksitesitesi (B)

5. TARTIŞMA

Akılcı fitoterapinin temeli, tıbbi bitkilerin biyolojik aktivitelerinin ve insan sağlığına yönelik etkilerinin kanıta dayalı yaklaşımla bilimsel zeminde ispatlanmasına dayanmaktadır. Bitkilerin halk arasında çeşitli rahatsızlıklara karşı kullanımı ise güncel fitoterapi araştırmalarında kullanılan önemli bilgiler olup, ancak bilimsel olarak kanıtlanması durumunda modern tıpta kullanılabilir. “*Myrtus communis* L. Bitkisinin Nöroprotektif Etkili Fitoterapötik Olarak Değerlendirilmesi” adlı yüksek lisans tez çalışmamızda, tez materyali olarak seçilen *M. communis* ülkemizde doğal olarak yetişen ve endemik özelliği bulunmayan bir tıbbi bitki türü olup, bitkinin halk arasında Filistin’de ve Kuzey Afrika’da hafıza bozukluklarına karşı (Ali-Shtayeh vd., 2021), Fas’ta ise nörolojik hastalıklara karşı kullanıldığı bildirilmiştir (Ben Akka vd., 2019). Bu bilgiden ve daha önce bitkinin ülkemizde doğal olarak yetişen örneğinde yaptığımız çalışmanın bulgularından da (Tümen vd., 2012) yola çıkılarak, tez çalışmamızda ülkemizde kültürü yapılan *M. communis*’in Yakup ve Hambeles çeşitlerine ait yaprak örnekleri 12 ay (Ocak-Aralık) boyunca toplanmış, meyve örnekleri de alınarak EtOH ekstraktları hazırlanmış ve toplam 26 adet ekstrenin nöroprotektif etkisi AH’nın patofizyolojisinde asetilkolin eksikliğine dayanan kolinerjik hipoteze göre yer alan AChE ve BChE enzimleri ile Parkinson hastalığında görülen dopamin nörotoksisine sebep olan TYR enziminin inhibitör etkileri tayin edilmiştir. Ekstrelerde toplam fenol ve flavonoid miktarları sırasıyla gallik asit ve kersetin eşdeğeri olarak ölçülmüş, ayrıca ekstraktlarda LC-Q-ToF-MS ile *M. communis* üzerinde daha önce yapılan fitokimyasal çalışmalarda tespit edilen fenolik bileşiklerin varlığı ve kütle spektrumlarında elde edilen sinyal şiddetlerine göre oranları tespit edilmiştir. Ekstrelerin bahsi geçen enzim inhibitör etkileri ile fitokimyasal içeriklerinde 12 ay boyunca meydana gelen değişiklikler belirlenmiştir. İlaveten en yüksek kolinesteraz inhibitör etkiye sahip olan Hambeles çeşidine ait Ocak ayında toplanan yaprak örneği EtOH ekstresinin, SHSY-5Y nöroblastoma hücrelerinde 6-OHDA aracılığıyla oluşturulan nörotoksititeye karşı etkisi de incelenmiştir.

Elde ettiğimiz sonuçlara göre; en yüksek toplam fenol ($320,99 \pm 6,28$ mg/g gallik asit eşdeğeri) ve flavonoid ($178,67 \pm 1,75$ mg/g kersetin eşdeğeri) içeriğine sahip ekstrenin Hambeles çeşidine ait Ocak ayında toplanan yaprak örneği ekstresi olduğu tespit edilmiştir. En yüksek kolinesteraz inhibitör etkiye de sahip olan ekstrenin de aynı ekstre olduğunu saptadığımız için, inhibitör etkinin ekstrenin içeriğindeki fenolik bileşikler ile ilgili

olabileceği düşünülmektedir. LC-Q-ToF-MS analizi ile yaprak ve meyve ekstraktlarında ortak olarak bulunduğu tespit edilen fenolik bileşikler; galloil glukoz izomeri 1 ve 2, kinik asit izomeri, galloil kinik asit izomeri 1, 2 ve 3, striktinin izomeri 1 ve 2, digalloil kinik asit izomeri, digalloil-hekzahidroksifenoil-glukoz izomeri 1 ve 2, trigalloil glukoz, mirisetin galloil heksosid, mirisetin galaktozid, mirisetin galloil ramnopyranosid, mirisetin-3-O-arabinozid, mirisetin-3-O-ramnozid, kemferol-O-galloil-heksosid ve kersetin ramnozittir. Bulgularımız, *M. communis* üzerinde literatürde daha önce yapılan fitokimyasal analiz sonuçlarında tespit edilen bileşikler ile örtüşmektedir. Yakup çeşidi yaprak ekstresine ait en yüksek AChE inhibisyonu ($63,94 \pm 5,94$) Nisan ayında tespit edilirken, Hambeles çeşidi yaprak ekstresinde ($87,26 \pm 3,33$) Ocak ayında gerçekleştiği gözlenmiştir. En yüksek BChE inhibisyonu yine Ocak ayında toplanan Hambeles çeşidi yaprak ekstresinde ($89,82 \pm 5,27$), Yakup çeşidi yaprak ekstresinde ise Haziran ayından toplanan örnekte ($68,94 \pm 0,81$) saptanmıştır. Kolinesteraz inhibitör aktivite deneylerinden elde ettiğimiz kümülatif sonuçlara bakıldığında; aktivitenin her iki çeşitte de yıllık ölçekte birbirinden oldukça farklı olduğu gözlenmiştir. LC-Q-ToF-MS ile varlığı tespit edilen fenolik bileşiklerin Hambeles ve Yakup çeşitlerinde en yüksek olduğu aylara göre dağılımı Çizelge 5.1.'de verilmektedir.

Çizelge 5.1. Fenolik bileşiklerin Hambeles ve Yakup çeşitlerinde en yüksek olduğu aylara göre dağılımı

Tespit edilen fenolik bileşikler	Hambeles çeşidi yaprak ekstraktları	Yakup çeşidi yaprak ekstraktları
Galloil glukoz izomeri 1	Aralık	Ekim
Galloil glukoz izomeri 2	Aralık	Ekim
Kinik asit izomeri	Nisan	Mayıs
Galloil kinik asit izomeri 1	Aralık	Ağustos
Galloil kinik asit izomeri 2	Nisan	Ekim
Galloil kinik asit izomeri 3	Nisan	Aralık
Striktinin izomeri 1	Mart	Mayıs
Striktinin izomeri 2	Mayıs	Mart
Digalloil kinik asit izomeri	Mayıs	Haziran
Digalloil-hekzahidroksifenoil-glukoz izomeri 1	Haziran	Mart
Digalloil-hekzahidroksifenoil-glukoz izomeri 2	Haziran	Mart
Trigalloil glukoz	Şubat	Mart
Mirisetin galloil heksosid	Haziran	Mart
Mirisetin galaktozid	Ocak	Mart
Mirisetin galloil ramnopyranosid	Aralık	Aralık
Mirisetin-3-O-arabinozid	Haziran	Mart
Mirisetin-3-O-ramnozid	Ocak	Haziran
Kemferol-O-galloil-heksosid	Haziran	Mart & Aralık
Kersetin ramnozid	Haziran	Nisan

Buna göre kütle spektrumu sinyal yoğunluğuna göre tespit edilen fenolik bileşiklerin en yüksek miktara Hambeles çeşidi yaprak ekstrelerinde en fazla Haziran ayında, Yakup çeşidinde ise en fazla Mart ayında ulaştığı görülmektedir. Ancak tespit edilen fenolik bileşik miktarları ile kolinesteraz inhibitör etkileri arasında net bir korelasyon gözlenememiştir. Diğer yandan *M. communis* yapraklarındaki tipik ana kimyasal bileşiklerin gallik asit ve galloil türevleri ile flavonoit grupları olduğu pek çok yayında belirtildiğinden, fitokimyasal bulgularımız daha önceki çalışmalar ile uyumlu görünmektedir (Babou vd., 2016).

M. communis üzerindeki literatür araştırmalarımıza ve UV kromatogramında 12.-14. dakikalar arasında gözlenen majör pikleri gösteren bulgularımıza bakıldığında; bitkide en fazla rastlanan flavonoit grubunun mirisetin ve heterozit türevleri olduğu görülmektedir. Kolinesteraz inhibitör etki açısından mirisetin ve türevleri üzerinde yapılan çalışmalar mevcuttur. Katalinic vd. (2010) tarafından mirisetinin BChE inhibitörü etkisi yüksek flavonoitlerden biri olduğu ve inhibitör etkinin flavonoitlerin B halkasındaki hidroksil grupları sayısı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Yine Myrtaceae familyasından *Cleistocalyx operculatus* (Roxb.) Merr. & L.M.Perry tomurcuklarından elde edilen mirisetin-3'-metileter 3-O- β -D-galaktopiranozit, mirisetin-3',5'-dimetileter 3-O- β -D-galaktopiranozit, kersetin, kemferol ve tamariksetin adlı flavonoitlerin hafıza fonksiyonu üzerindeki etkisi AChE ve BChE inhibitör özellikleri açısından incelenmiş ve AChE'a karşı IC₅₀ değerleri sırasıyla 19,9, 37,8, 25,9, 30,4 ve 22,3 μ M; BChE'a karşı IC₅₀ değerleri ise sırasıyla (mirisetin-3',5'-dimetileter 3-O- β -D-galaktopiranozit haricinde) 152,5, 177,8, 62,5 ve 160,6 μ M olarak tespit edilmiştir (Min vd., 2010). 24 Adet flavonoitin kolinesteraz inhibitör etkisinin incelendiği bir çalışmada, 0,2 ve 1,0 mmol/L konsantrasyonlarda test edilen flavonoitler arasında kersetin (AChE ve BChE: 1,9 ve 2,3 μ mol/L), kemferol (AChE ve BChE: 2,3 ve 1,5 μ mol/L) ve mirisetinin (AChE ve BChE: 2,2 ve 1,2 μ mol/L) en yüksek inhibisyona sahip olduğu bulunmuştur (Szwajgier, 2014). Yapı-etki ilişkisi incelendiğinde; flavonoitlerin sahip olduğu hidroksil grubu sayısının anti-AChE etki üzerinde etkili olmadığı sonucuna varılmıştır. Szwajgier (2014) tarafından yapılan çalışmanın devamında, mirisetin ve gallik asit (1:1) birlikte test edildiğinde AChE ve BChE inhibitör etkinin arttığı saptanmıştır.

Aristotelia chilensis (Molina) Stuntz (Elaeocarpaceae) yapraklarından izole edilen flavonoitler arasında bulunan mirisetin ve kersetinin, AChE'a karşı sırasıyla 37,2 ve 70,7 μ g/mL; BChE'a karşı ise 47,8 ve 38,8 μ g/mL IC₅₀ değerleri ile referans olarak kullanılan galantamin (AChE için IC₅₀: 1,32 μ g/mL; BChE için IC₅₀: 7,3 μ g/mL) ile mukayese

edildiğinde, orta derecede inhibitör etki gösterdiği belirlenmiştir (Cespedes vd., 2017). Aynı çalışmada mirisetin ve kersetinin, referans olarak α -kojik asitin (IC_{50} : 14,2 μ g/mL) kullanıldığı TYR'a karşı IC_{50} değerleri de sırasıyla 98,4 ve 70,1 μ g/mL olarak hesaplanmıştır. Bir başka çalışmada, mirisetin 50 μ g/mL'de AChE'a karşı $\%89,62 \pm 2,04$ (IC_{50} : 26,50 μ g/mL), BChE'a karşı $\%71,49 \pm 1,23$ (IC_{50} : 18,37 μ g/mL) inhibisyon göstermişken, TYR'ı $\%18,17 \pm 0,56$ oranında inhibe edilmiştir (Yener vd., 2020). Bu çalışmada, kersetin AChE'a karşı $\%58,76 \pm 2,01$ (IC_{50} : 36,36 μ g/mL), BChE'a karşı $\%92,60 \pm 2,12$ (IC_{50} : 14,54 μ g/mL) ve TYR'a karşı $\%43,17 \pm 1,51$ oranında inhibisyon göstermiştir.

M. communis yaprak ekstrelerinde yoğun olarak bulunduğu tespit edilen kimyasal gruplardan biri olduğu için irdelediğimiz mirisetin ve heterozit türevlerinin kolinesteraz inhibitör etkisine ilave olarak, mirisetinin SH-SY5 hücre hattında Fe^{+2} -nedenli nörotoksiteyi engellediği, skopolamin-nedenli hafıza bozukluğunu farelerde geri çevirdiği, transferrin reseptör-1'i (TrR1) inhibe ederek beyindeki demir akümülyasyonunu ve oksidatif hasarı azalttığı da gösterilmiştir (Wang vd., 2017). Ayrıca mirisetinin Alzheimer hastalarının beyinlerinde oluşan β -amiloit plaklardaki A β -40, A β -42 ve α -sinüklein aggregasyonlarının oluşumunu inhibe ettiği, SH-SY5 hücre hattında yüksek molekül ağırlıklı A β oligomerlerinin (high-molecular-weight A β oligomers, HMW-A β) neden olduğu oksidatif hasara bağlı nörotoksiteyi ve mitokondriyal disfonksiyonu engellediği, β -sekretaz olarak da bilinen β -bölgesi amiloit prekürsör protein kesici enzim-1'i (β -site amyloid precursor protein cleaving enzyme-1, β -secretase, BACE-1) inhibe ettiği ve glutamat-nedenli nöron hücresi ölümünü engellediği (Ono vd., 2003; Shimmyo vd., 2008; Keshet vd., 2010; Chakraborty vd., 2011; DeToma vd., 2011; Ono vd., 2011; Fiori vd., 2012; Tay vd., 2013; Choi vd., 2014; Berhanu and Masunov, 2015; Ramezani vd., 2016; Andarzi Gargari vd., 2018; Naushad vd., 2019; Kimura vd., 2021) bildirilmiştir. Mirisetinin yukarıda bahsedilen etki mekanizmaları üzerinden nöroprotektif etkisi göz önüne alındığında; AH için farmakoterapide, son zamanlarda doğal kökenli moleküller arasında kurkumin ve resveratrol ile birlikte mirisetin en ümit vaat edici moleküllerden biri olarak gösterilmiştir (Miziak vd., 2021).

Diğer yandan, *M. communis* yaprak ekstrelerinde bulunduğu bildirilen ve bu tez çalışmasında da tespit ettiğimiz galloil türevi çeşitli polifenoller ile gallik asitin de çeşitli etki mekanizmaları aracılığıyla nöroprotektif etki gösterdiği bildirilmiştir (Lee vd., 2005;

Bastianetto vd., 2006; Huang vd., 2010; Mendonca vd., 2017). Ancak 1,2,3,4,6-penta-O-galloil- β -D-glukopiranoz ve epigallokateşin gallat (EGCG) gibi galloil türevlerinin patolojik β -amiloit plaklardaki A β ₁₋₄₂ oligomerlerine düşük afinite gösterdiği rapor edilmiştir (Guo vd., 2010). Galloil polifenol türevlerinin kolinesteraz inhibitör etkisine dair çalışma sayısı çok az olup, *Cornus officinalis* Siebold & Zucc. meyvelerinden izole edilen 1,2,3-tri-O-galloil- β -D-glukoz (AChE ve BChE için IC₅₀: >100 μ g/mL) ile 1,2,3,6-tetra-O-galloil- β -D-glukoz (AChE ve BChE için IC₅₀: 85,64 $\pm$ 0,03 ve 70,22 $\pm$ 0,44 μ g/mL), referans bileşik olan berberin (AChE ve BChE için IC₅₀: 0,74 $\pm$ 0,007 ve 8,82 $\pm$ 0,12 μ g/mL) ile kıyaslandığında düşük AChE inhibisyonu yaptıkları belirlenmiştir (Bhakta vd., 016). *Terminalia chebula* Retz. meyvelerinden izole edilen 1,2,3,4,6-penta-O-galloil- β -D-glukozun AChE ve BChE için IC₅₀ değerleri sırasıyla 29,9 $\pm$ 0,3 μ M ve 27,6 $\pm$ 0,2 μ M olarak bulunmuş olup, referans olarak kullanılan takrine (AChE ve BChE için IC₅₀: 2,84 $\times$ 10⁻⁴ μ M ve 1,57 $\times$ 10⁻⁴ μ M) göre kolinesteraz inhibitör etkisinin düşük olduğu saptanmıştır (Sancheti vd., 2010).

M. communis'te yaygın bulunan kimyasal gruplardan biri olan galloil türevi polifenollerin de nöroprotektif etkilerine dair yapılan çalışmalar incelendiğinde; tespit ettiğimiz galloil türevleri üzerinde SH-SY5 hücre hattında yapılmış literatürde herhangi bir çalışmaya rastlanmamakla birlikte, örnek olarak *Acacia mearnsii* De Wild.'den (Fabaceae) izole edilen robinetinidol-(4 β -->8)-epigallokateşin 3-O-gallatın SH-SY5 hücre hattında akrolein-nedenli sitotoksositeye karşı etkisi incelenmiş ve akroleinin oluşturduğu oksidatif hasara karşı etkili olduğu bulunmuştur (Huang vd., 2010). *Phyllagathis rotundifolia* (Jack) Blume (Melastomataceae) yapraklarında bulunan galloil ünitesi taşıyan türevlerin NG108-15 hibridoma hücre hattında hidrojen peroksit ile oluşturulan oksidatif hasarı azalttığı belirlenmiştir (Tan vd., 2012). Bu gruptan bileşiklerin farklı mekanizmalar aracılığı ile nöroprotektif aktivitesi olduğu görülmesine rağmen, *M. communis* yaprak ekstraktlarının nöroprotektif etkinliğine katkısına dair elimizde doğrudan bir sonuç bulunmamaktadır. Bu nedenle oksidatif hasara karşı güçlü aktivitesi de göz önüne alındığında, bahsi geçen etkiye dolaylı yoldan katkısı olduğu değerlendirilebilir.

Literatür taramalarımızda *M. communis* yaprak ekstraktlarında varlığını tespit ettiğimiz diğer fenolik bileşiklerin kolinesteraz veya TYR inhibitör etkilerine ilişkin herhangi bir çalışmaya ulaşamamıştır. Tez çalışmamızda yaprak ve meyve ekstraktlarının TYR inhibitör etkisi çok

düşük bulunmuş olup, en yüksek kolinesteraz inhibitör etkiye sahip olan Hambeles çeşidi Ocak ayı yaprak ekstresi SH-SY5 insan nöroblastoma hücre hattında test edilmiş ve OHDA-nedenli nörotoksisiteye karşı özellikle 100 µg/mL konsantrasyonda %12 oranında etkili olduğu belirlenmiştir. Bir *in vivo* çalışmada da, mirisetin 6-OHDA-nedenli dopamin nörotoksisitesine karşı erişkin dişi Wistar sıçanlarda incelenmiş, immünokimya ve ters transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (reverse transcriptase-polymerase chain reaction, RT-PCR) ile sıçan beyinlerindeki *substantia nigra* bölgesinde 6-OHDA-nedenli tirozin hidroksilaz-pozitif nöronlar ve tirozin hidroksilaz mRNA ekspresyonunu azaltmıştır (Ma vd., 2007). Dolayısıyla *M. communis* Hambeles çeşidi Ocak ayı yaprak ekstresinin dopamin nörotoksisitesine karşı etkisine mirisetin ve türevlerinin belli oranda katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

“Genel Bilgiler” kısmında da bahsettiğimiz üzere; sınırlı sayıda olmakla birlikte *M. communis*’in nöroprotektif etkinliğine dair deneysel çalışma verileri mevcuttur. Tez çalışmamızla ilgili olarak; grubumuz tarafından 2012 yılında, doğal olarak yetişen ve Silifke’den toplanan *M. communis* örneğine ait yaprak ve meyve ekstreleri ile yapılan çalışmada, ekstrelerin AChE ve BChE inhibitör etkilerinin %50’nin altında olduğu tespit edilmiştir (Tümen vd., 2012). İran’da yetişen bitki örneğinin yaprak MeOH ekstresi de grubumuzun çalışması ile benzer oranda AChE inhibisyonu göstermiştir (Gholamhoseinian vd., 2009). Diğer yandan, Pakistan’da yetişen *M. communis* örneği ekstreleri her iki enzimi de %88,0-99,1 arasında inhibe etmiştir (Begum vd., 2012). Bu çalışmalar, genel olarak bilindiği üzere; tıbbi bitkilerin fitokimyasal içeriği ile buna bağlı olarak biyolojik aktivitelerinin bitkinin yetiştiği lokasyon, rakım, toprak ve iklim şartları, vs gibi faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterdiğini bir kez daha vurgulamaktadır. Ancak tez çalışmamızda, kültürü yapılan iki çeşide ait bitki örneklerinden hazırlanan 24 adet yaprak ekstresinin 19 tanesi AChE’a karşı, 12 tanesi de BChE’a karşı %50’nin üstünde inhibisyon göstermiştir. Bu bulgu, kontrollü şartlarda kültürü yapılan ve doğru zamanda toplanan *M. communis* yaprak ekstresinden hareketle nöroprotektif etkili bir fitoterapötik hazırlanmasının daha uygun olacağına işaret etmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Fitoterapide sağlığı koruyucu veya tedavi amacıyla kullanılan tıbbi ve aromatik bitkilerin geleneksel kullanımlarının değişik etki mekanizmaları üzerinden hedeflere yönelik olarak pre-klinik ve klinik düzeyde çalışmalarla bilimsel zeminde kanıtlanması gerekmektedir. “*Myrtus communis* L. Bitkisinin Nöroprotektif Etkili Fitoterapötik Olarak Değerlendirilmesi” adlı yüksek lisans tez çalışmamız, sonuçları açısından değerlendirildiğinde; Filistin ve Kuzey Afrika ülkelerinde *M. communis*’in halk arasında hafıza bozuklukları ve nörolojik hastalıklara karşı kullanıldığı bilgisi ve bitki üzerinde 2012 yılındaki çalışmamızdan elde edilen ön bulgulardan da yola çıkılarak (Tümen vd., 2012), ülkemizde BATEM tarafından Antalya’da kültürü yapılan *M. communis*’in Hambeles (beyaz meyveli) ve Yakup (siyah meyveli) çeşitlerine ait yaprak örnekleri 12 ay boyunca toplanarak EtOH ekstraları hazırlanmış ve ekstralar kolinesteraz ve TYR inhibitör etkileri yönünden taranmıştır. En yüksek kolinesteraz inhibitör etki gösteren Hambeles çeşiti Ocak ayı yaprak örneği ekstresi SH-SY5 insan nöroblastoma hücre hattında 6-OHDA-nedenli nörotoksositeye karşı incelenmiş ve ekstrenin etkili olduğu gösterilmiştir. Ekstrelerin kolinesteraz inhibitör etkilerinde yıl boyunca iki çeşite ait ekstralar arasında farklılık bulunduğu, ancak AChE’a karşı en düşük etkiyi Aralık ayında gösterdiği gözlenmiştir. Ekstrelerdeki fitokimyasal içerik varyasyonu da 12 ay boyunca LC-Q-ToF-MS ile analiz edilmiş; ancak enzim inhibitör aktivite ile tespit edilen polifenoller arasında bariz bir korelasyon gözlenememiştir. Diğer yandan, en yüksek kolinesteraz inhibisyonuna yol açan Hambeles çeşiti Ocak ayı yaprak örneği ekstresinin, aynı zamanda diğer ekstrele göre çok daha yüksek toplam fenol ve flavonoit içeriğine sahip olduğu belirlenmiştir. Literatür araştırmalarımıza göre, *M. communis* yapraklarında en yaygın bulunduğu saptanan flavonoit olan mirisetin ve heterozitleri ile kersetin türevlerinin kolinesteraz etkiye en fazla katkıda bulunan kimyasal grup olduğu değerlendirilebilir. Ekstrelerin TYR inhibitör etkilerinin çok düşük olduğu tespit edildiğinden, SH-SY5 hücre hattındaki 6-OHDA-nedenli nörotoksositeye karşı olumlu etkisinin, TYR inhibisyonundan başka mekanizmalar üzerinden etkili olabileceği sonucuna varılmıştır. Meyve ekstralarının kolinesteraz enzimlerine düşük etki gösterdiği, TYR’a karşı ise inaktif olduğu belirlenmiştir.

“*Myrtus communis* L. Bitkisinin Nöroprotektif Etkili Fitoterapötik Olarak Değerlendirilmesi” adlı yüksek lisans tez çalışmamızda, ülkemizde kültürü yapılan *M. communis* bitkisinin iki çeşidine (Hambeles ve Yakup) ait sonuçlar açısından

değerlendirildiğinde; Hambeles çeşitinin Ocak ayında toplanan yaprak örneğinden hareketle hazırlanacak EtOH ekstresinin *in vitro* deneylerde bulunan yüksek etkisi nedeniyle, *in vivo* çalışmalar açısından önemli bir ön bulgu teşkil etmektedir. Bundan sonraki aşamada, bahsi geçen ekstrenin hafıza bozukluğu üzerine etkisinin laboratuvarımızda bulunan farelerde skopolamin-nedenli amneziye karşı pasif kaçınma testi yöntemi ile incelenmesi planlanmaktadır. Aynı şekilde, bitkinin yaprak ve meyve uçucu yağlarının da *in vitro* ve *in vivo* yöntemlerle hafıza bozukluğu üzerine etkisinin araştırılması ve bu etkilerinden sorumlu olan bileşik ve bileşik grubunun aktivite-yönlendirmeli fraksiyonlama tekniği ile aydınlatılmasına dair ileri çalışmalar da hedeflenmektedir.

M. communis fitoterapi açısından önemli ve dikkate değer bir tıbbi ve aromatik bitki olmasına rağmen, Avrupa Farmakopesinde monografi henüz yer almamaktadır. Bitkinin halk arasındaki kullanılışı ve yapılan deneysel çalışmalara bakıldığında; antidiyabetik aktivitesi de ön plana çıkmaktadır. Bitkinin hem antidiyabetik hem de nöroprotektif etkisine yönelik standardizasyonu sağlanarak, Avrupa Farmakopesine monografinin önerilmesi uygun olacaktır. Nöroprotektif etkisine dair standardizasyon spesifikasyonu olarak, *in vitro* ön bulgular ışığında yaprak ekstresinin mirisetin ve türevleri üzerinden standardize edilmesi mantıklı görünmektedir.

Fitoterapiye ülkemizde ve dünyada olan yoğun ilgi ve ülkemizin florasının zenginliği düşünüldüğünde; tıbbi ve aromatik bitki türlerimiz üzerinde Farmakognozi ve Fitoterapi alanında daha fazla bilimsel araştırma yapılması; Türk ilaç sektörü ile ortak Ar-Ge çalışmaları yürütülerek milli ve yerli fitoterapötik üretilmesi konusunda iş birliği yapılması, böylece ülkemizde yetişen tıbbi ve aromatik bitkilerin katma değerli ürünler olarak ekonomimize kazandırılması; bu kategorideki ürünler için ithalat harcamalarımızın azalmasına yardımcı olacaktır. Bu konuda atılacak adımların hızlandırılması ve bu tip çalışmaların devletin ilgili kurumları aracılığı ile teşvik edilmesi elzem görünmektedir.

KAYNAKLAR

- Aabdousse, J., Faïda, R., Boulli, A., Hassib, A., and Wahid, N. (2020). Ethnobotanical study of commercialized medicinal plants in the Beni Mellal Khenifra region (Morocco), with special reference to *Myrtus communis* L. *Ethnobotany Research & Applications*, 19(27), 1-13.
- Akaydın, G., Şimşek, I., Arıtuluk, Z. C. ve Yeşilada, E. (2013). An ethno-botanical survey in selected towns of the Mediterranean sub region (Turkey). *Turkish Journal of Biology*, 37, 230-247.
- Alemneh, D. (2021). Ethnobotanical study of plants used for human ailments in Yilmana Densa and Quarit districts of West Gojjam Zone, Amhara region, Ethiopia. *BioMed Research International*, 2021, article no: 6615666.
- Al-Hadeethi, M. A. (2016). Anatomical and palynological study of *Myrtus communis* L. *Dyala Journal of Pure Sciences*, 12(4), 1-15.
- Al-Hindawi, M. K., Al-Deen, I. H., Nabi, M. H., and Ismail, M. A. (1989). Anti-inflammatory activity of some Iraqi plants using intact rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 26(2), 163-168.
- Al-Saimary, I. E., Bakr, S. S., Jaffar, T., Al-Saimary, A. E., Salim, H., and Al-Muosawi, R. (2002). Effects of some plant extracts and antibiotics on *Pseudomonas aeruginosa* isolated from various burn cases. *Saudi Medical Journal*, 23(7), 802-805.
- Ali, K., Ullah, F., Khan, N., Ur-Rahman, I., Ullah, S., Khan, W., Ali, M., Uddin, N., and Nisar, M. (2017). Ethnobotanical and ecological study of *Myrtus communis* (L.) in Bajaur agency (FATA) Khyber-Pakhtunkhwa, Pakistan. *Journal of Biodiversity and Environmental Sciences*, 11(1), 152-164.
- Ali-Shtayeh, M. S., Jamous, R. M., Abu Zaitoun, S. Y., and Qasem, I. B. (2014). *In-vitro* screening of acetylcholinesterase inhibitory activity of extracts from Palestinian indigenous flora in relation to the treatment of Alzheimer's disease. *Functional Foods in Health and Disease*, 4(9), 381-400.
- Amira, S., Dade, M., Schinella, G., and Ríos, J. L. (2012). Anti-inflammatory, anti-oxidant, and apoptotic activities of four plant species used in folk medicine in the Mediterranean basin. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 25(1), 65-72.
- Anand, P., Singh, B. (2013). A review on cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Archives of Pharmacol Research*, 36(4), 375-99.
- Andarzi Gargari, S., Barzegar, A., and Tarinejad, A. (2018). The role of phenolic OH groups of flavonoid compounds with H-bond formation ability to suppress amyloid mature fibrils by destabilizing β -sheet conformation of monomeric A β 17-42. *PLoS One*, 13(6), article no: e0199541.
- Anwar, S., Crouch, R. A., Awadh Ali, N. A., Al-Fatimi, M. A., Setzer, W. N., and Wessjohann, L. (2017). Hierarchical cluster analysis and chemical characterisation of *Myrtus communis* L. essential oil from Yemen region and its antimicrobial,

- antioxidant and anti-colorectal adenocarcinoma properties. *Natural Product Research*, 31(18), 2158-2163.
- Appendino, G., Bianchi, F., Minassi, A., Sterner, O., Ballero, M., and Gibbons, S. (2002). Oligomeric acylphloroglucinols from myrtle (*Myrtus communis*). *Journal of Natural Products*, 65(3), 334-338.
- Appendino, G., Maxia, L., Bettoni, P., Locatelli, M., Valdivia, C., Ballero, M., Stavri, M., Gibbons, S., and Sterner, O. (2006). Antibacterial galloylated alkylphloroglucinol glucosides from myrtle (*Myrtus communis*). *Journal of Natural Products*, 69(2), 251-254.
- Ayatollahi Mousavi, S. A., Kazemi A. (2015). *In vitro* and *in vivo* antidermatophytic activities of some Iranian medicinal plants. *Medical Mycology*, 53(8), 852-859.
- Aykaç, A., Özbeyli, D., Uncu, M., Ertaş, B., Kılınç, O., Şen, A., Orun, O. ve Şener, G. (2019). Evaluation of the protective effect of *Myrtus communis* in scopolamine-induced Alzheimer model through cholinergic receptors. *Gene*, 689, 194-201.
- Ayvaz, A., Sağdıç, O., Karabörklü, S. ve Öztürk, İ. (2010). Insecticidal activity of the essential oils from different plants against three stored-product insects. *Journal of Insect Science*, 10, article no: 21.
- Azimihosaini, S., Badiie, B. (1999). Assessment of the effect of myrtle drug in the treatment of aphthous stomatitis. *Journal of Ghazvin University Medical Sciences*, 2, 4-9.
- Babaei, N., Mansourian, A., Momen-Heravi, F., Moghadamnia, A., and Momen-Beitollahi, J. (2010). The efficacy of a paste containing *Myrtus communis* (myrtle) in the management of recurrent aphthous stomatitis: a randomized controlled trial. *Clinical Oral Investigations*, 14(1), 65-70.
- Babou, L., Hadidi, L., Grosso, C., Zaidi, F., Valentão, P., and Andrade, P. B. (2016). Study of phenolic composition and antioxidant activity of myrtle leaves and fruits as a function of maturation. *European Food Research Technology*, 242, 1447-1457.
- Bahadırlı, N. P., Kahramanoğlu, İ. ve Wan, C. (2020). Exposure to volatile essential oils of myrtle (*Myrtus communis* L.) leaves for improving the postharvest storability of fresh loquat fruits. *Journal of Food Quality*, 2020, article no: 8857669.
- Barac, A., Donadu, M., Usai, D., Spiric, V. T., Mazzarello, V., Zanetti, S., Aleksic, E., Stevanovic, G., Nikolic, N., and Rubino, S. (2018). Antifungal activity of *Myrtus communis* against *Malassezia* sp. isolated from the skin of patients with pityriasis versicolor. *Infection*, 46(2), 253-257.
- Barboni, T., Cannac, M., Massi, L., Perez-Ramirez, Y., and Chiaramonti, N. (2010). Variability of polyphenol compounds in *Myrtus communis* L. (Myrtaceae) berries from Corsica. *Molecules*, 15(11), 7849-7860.
- Bastianetto, S., Yao, Z. X., Papadopoulos, V., and Quirion, R. (2006). Neuroprotective effects of green and black teas and their catechin gallate esters against beta-amyloid-induced toxicity. *European Journal of Neuroscience*, 23(1), 55-64.

- Baydoun, S. A., Kanj, D., Raafat, K., Aboul Ela, M., Chalak, L., and Arnold-Apostolides, N. (2017). Ethnobotanical and economic importance of wild plant species of Jabal Moussa bioserve, Lebanon. *Journal of Ecosystem & Ecography*, 7(3), 1-8.
- Baytop, A. (2004). *The History of Botanical Researches in Turkey*, TÜBİTAK Publications, Yenigün Matbaası, Academical Serial, No. 3, Ankara.
- Begum, S., Ali, M., Gul, H., Ahmad, W., Alam, S., Khan, M., Khan, M. A., and Ahmad, M. (2012). *In vitro* enzyme inhibition activities of *Myrtus communis* L. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 6(14), 1083-1087.
- Bekhechi, C., Watheq Malti, C. E., Boussaïd, M., Achouri, I., Belilet, K., Gibernau, M., Casanova, J., and Tomi, F. (2019). Composition and chemical variability of *Myrtus communis* leaf oil from Northwestern Algeria. *Natural Product Communications*, 14(5), article no. 1934578X1985003.
- Ben Akka, F., Salhi, S., Benkhnigue, O., Dahmani, J., Douira, A. and Zidane, L. (2019). Ethnobotanical study of medicinal plants used in the region of middle Oum Rbia (Morocco). *Plant Archives*, 19(2), 2005-2017.
- Ben Hsouna, A., Hamdi, N., Miladi, R., and Abdelkafi, S. (2014). *Myrtus communis* essential oil: chemical composition and antimicrobial activities against food spoilage pathogens. *Chemistry & Biodiversity*, 11(4), 571-580.
- Berhanu, W. M., Masunov, A. E. (2015). Atomistic mechanism of polyphenol amyloid aggregation inhibitors: molecular dynamics study of curcumin, exifone, and myricetin interaction with the segment of tau peptide oligomer. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 33(7), 1399-1411.
- Berka-Zougali, B., Ferhat, M. A., Hassani, A., Chemat, F., and Allaf, K. S. (2012). Comparative study of essential oils extracted from Algerian *Myrtus communis* L. leaves using microwaves and hydrodistillation. *International Journal of Molecular Sciences*, 13(4), 4673-4695.
- Bertoli, A., Conti, B., Mazzoni, V., Meini, L., and Pistelli, L. (2012). Volatile chemical composition and bioactivity of six essential oils against the stored food insect *Sitophilus zeamais* Motsch. (Coleoptera, Dryophthoridae). *Natural Products Research*, 26(22), 2063-2071.
- Bhakta, H. K., Park, C. H., Yokozawa, T., Min, B. S., Jung, H. A., and Choi, J. S. (2016). Potential anti-cholinesterase and β -site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1 inhibitory activities of cornuside and gallotannins from *Cornus officinalis* fruits. *Archives of Pharmacal Research*, 39(6), 794-805.
- Bonjar, G. H. (2004). Antibacterial screening of plants used in Iranian folkloric medicine. *Fitoterapia*, 75(2), 231-235.
- Bouaoudia-Madi, N., Boulekbache-Makhlouf, L., Kadri, N., Dahmoune, F., Remini, H., Dairi, S., Oukhmanou-Bensidhoum, S., and Madani, K. (2017). Phytochemical analysis of *Myrtus communis* plant: conventional versus microwave assisted-extraction procedures. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, 14(4), article no: 20160098.

- Bouaoudia-Madi, N., Boulekbache-Makhlouf, L., Madani, K., Silva, A. M. S., Dairi, S., and Oukhmanou-Benarba, B. (2016). Medicinal plants used by traditional healers from South-West Algeria: an ethnobotanical study. *Journal of Intercultural Ethnopharmacology*, 5(4), 320-330.
- Bensidhoum, S., Cardoso, S. M. (2019). Optimization of ultrasound-assisted extraction of polyphenols from *Myrtus communis* L. pericarp. *Antioxidants*, 8(7), article no: 205.
- Bouzabata, A., Boussaha, F., Casanova, J., and Tomi, F. (2010). Composition and chemical variability of leaf oil of *Myrtus communis* from north-eastern Algeria. *Natural Product Communications*, 5(10), 1659-1662.
- Bouzabata, A., Cabral, C., Gonçalves, M. J., Cruz, M. T., Bighelli, A., and Cavaleiro, C. (2015). *Myrtus communis* L. as source of a bioactive and safe essential oil. *Food and Chemical Toxicology*, 75, 166-172.
- Bouzabata, A., Castola, V., Bighelli, A., Abed, L., Casanova, J., and Tomi, F. (2013). Chemical variability of Algerian *Myrtus communis* L. *Chemistry & Biodiversity*, 10(1), 129-137.
- Bulut, G., Tuzlacı, E. (2013). An ethnobotanical study of medicinal plants in Turgutlu (Manisa-Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 149(3), 633-647.
- Carballo-Carbajal, I., Laguna, A., Romero-Giménez, J., Cuadros, T., Bové, J., Martínez-Vicente, M., Parent, A., Gonzalez-Sepulveda, M., Peñuelas, N., Torra, A., Rodríguez-Galván, B., Ballabio, A., Hasegawa, T., Bortolozzi, A., Gelpi, E., and Vila, M. (2019). Brain tyrosinase overexpression implicates age-dependent neuromelanin production in Parkinson's disease pathogenesis. *Nature Communications*, 10(1), article no: 973.
- Cardoso, C. M. V., Proença S. L., and Sajo M. G. (2009). Foliar anatomy of the subfamily Myrtoideae (Myrtaceae). *Australian Journal of Botany*, 57(2), 148-161.
- Cespedes, C. L., Balbontin, C., Avila, J. G., Dominguez, M., Alarcon, J., Paz, C., Burgos, V., Ortiz, L., Peñaloza-Castro, I., Seigler, D. S., and Kubo, I. (2017). Inhibition on cholinesterase and tyrosinase by alkaloids and phenolics from *Aristolelia chilensis* leaves. *Food and Chemical Toxicology*, 109(2), 984-995.
- Chakraborty, S., Kumar, S., and Basu, S. (2011). Conformational transition in the substrate binding domain of β -secretase exploited by NMA and its implication in inhibitor recognition: BACE1-myricetin a case study. *Neurochemistry International*, 58(8), 914-923.
- Cheng, M. J., Yang, X. Y., Cao, J. Q., Liu, C., Zhong, L. P., Wang, Y., You, X. F., Li, C. C., Wang, L., and Ye, W. C. (2019). Isolation, structure elucidation, and total synthesis of myrtuspirone A from *Myrtus communis*. *Organic Letters*, 21(6), 1583-1587.
- Cheng, Y. C., Sheen, J. M., Hu, W. L., and Hung, Y. C. (2017). Polyphenols and oxidative stress in atherosclerosis-related ischemic heart disease and stroke. *Oxidative Medicine and Cell Longevity*, 2017, article no. 8526438.

- Choi, S. M., Kim, B. C., Cho, Y. H., Choi, K. H., Chang, J., Park, M. S., Kim, M. K., Cho, K. H., and Kim, J. K. (2014). Effects of flavonoid compounds on β -amyloid-peptide-induced neuronal death in cultured mouse cortical neurons. *Chonnam Medical Journal*, 50(2), 45-51.
- Choudhary, M. I., Khan, N., Ahmad, M., Yousuf, S., Fun, H. K., Soomro, S., Asif, M., Mesaik, M. A., and Shaheen, F. (2013). New inhibitors of ROS generation and T-cell proliferation from *Myrtus communis*. *Organic Letters*, 15, 1862-1865.
- Conti, B., Canale, A., Bertoli, A., Gozzini, F., and Pistelli, L. (2010). Essential oil composition and larvicidal activity of six Mediterranean aromatic plants against the mosquito *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae). *Parasitology Research*, 107(6), 1455-1461.
- Correddu, F., Maldini, M., Addis, R., Petretto, G. L., Palomba, M., Battaccone, G., Pulina, G., Nudda, A., and Pintore, G. (2019). *Myrtus communis* liquor byproduct as a source of bioactive compounds. *Foods*, 8(7), article no: 237.
- Cottiglia, F., Casu, L., Leonti, M., Caboni, P., Floris, C., Busonera, B., Farci, P., Ouhtit, A., and Sanna, G. (2012). Cytotoxic phloroglucinols from the leaves of *Myrtus communis*. *Journal of Natural Products*, 75, 225-229.
- Çevikelli-Yakut, Z. A., Ertas, B., Şen, A., Koyuncuoğlu, T., Yeğen, B. C. ve Şener, G. (2020). *Myrtus communis* improves cognitive impairment in renovascular hypertensive rats. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 71(5), 665-677.
- Dafni, A., Lev, E., Beckmann, S., and Eichberger, C. (2006). Ritual plants of Muslim graveyards in Northern Israel. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 2, article no: 38.
- Dahmoune, F., Nayak, B., Moussi, K., Remini, H., and Madani, K. (2015). Optimization of microwave-assisted extraction of polyphenols from *Myrtus communis* L. leaves. *Food Chemistry*, 166, 585-595.
- Dell'Agli, M., Sanna, C., Rubiolo, P., Basilico, N., Colombo, E., Scaltrito, M. M., Ndiath, M. O., Maccarone, L., Taramelli, D., Bicchi, C., Ballero, M., and Bosisio, E. (2012). Anti-plasmodial and insecticidal activities of the essential oils of aromatic plants growing in the Mediterranean area. *Malaria Journal*, 11, article no: 219.
- Deriu, A., Branca, G., Mollicotti, P., Pintore, G., Chessa, M., Tirillini, B., Paglietti, B., Mura, A., Sechi, L. A., Fadda, G., and Zanetti, S. (2007). *In vitro* activity of essential oil of *Myrtus communis* L. against *Helicobacter pylori*. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 30(6), 562-563.
- DeToma, A. S., Choi, J. S., Braymer, J. J., and Lim, M. H. (2011). Myricetin: a naturally occurring regulator of metal-induced amyloid- β aggregation and neurotoxicity. *Chembiochem*, 12(8), 1198-1201.
- Díaz-de-Cerio, E., Arráez-Román, D., Segura-Carretero, A., Ferranti, P., Nicoletti, R., Perrotta, G. M., and Gómez-Caravaca, A. M. (2018). Establishment of pressurized-liquid extraction by response surface methodology approach coupled to HPLC-

- DAD-TOF-MS for the determination of phenolic compounds of myrtle leaves. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 410(15), 3547-3557.
- Di Lorenzo, C., Colombo, F., Biella, S., Stockley, C., and Restani, P. (2021). Polyphenols and human health: the role of bioavailability. *Nutrients*, 13(1), article no: 273.
- Djenane, D., Yangüela, J., Amrouche, T., Boubrit, S., Boussad, N., and Roncalés, P. (2011). Chemical composition and antimicrobial effects of essential oils of *Eucalyptus globulus*, *Myrtus communis* and *Satureja hortensis* against *Escherichia coli* O157:H7 and *Staphylococcus aureus* in minced beef. *Food Science and Technology International*, 17(6), 505-515.
- Doğan, Y., Uğulu, I. (2013). Medicinal plants used for gastrointestinal disorders in some districts of Izmir Province, Turkey. *Ethnomedicine*, 7, 149-161.
- Durmuşkahya, C., Öztürk, M. (2013). Ethnobotanical survey of medicinal plants used for the treatment of diabetes in Manisa, Turkey. *Sains Malaysiana*, 42(10), 1431-1438.
- Ebrahimabadi, E. H., Ghoreishi, S. M., Masoum, S., and Ebrahimabadi, A. H. (2016). Combination of GC/FID/Mass spectrometry fingerprints and multivariate calibration techniques for recognition of antimicrobial constituents of *Myrtus communis* L. essential oil. *Journal of Chromatography B: Analytical Technology and Biomedical Life Sciences*, 1008, 50-57.
- Elfellah, M. S., Akhter, M. H., and Khan, M. T. (1984). Anti-hyperglycaemic effect of an extract of *Myrtus communis* in streptozotocin-induced diabetes in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 11(3), 275-281.
- Ellman, G. L., Courtney, K. D., Andres, V., and Featherstone, R. M. (1961). A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochemical Pharmacology*, 7, 88-95.
- El-Sissi, H. I., El-Ansary, M. A. (1967). Tannins and polyphenolics of the leaves of *Myrtus communis*. *Planta Medica*, 15(1), 41-51.
- Everest, A., Öztürk, E. (2005). Focusing on the ethnobotanical uses of plants in Mersin and Adana provinces (Turkey). *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 1(6), 1-6.
- Farzae, M. H., Abbasabadi, Z., and Shams-Ardekani, M. R. (2014). A comprehensive review of plants and their active constituents with wound healing activity in traditional Iranian medicine. *Wounds*, 26, 197-206.
- Feisst, C., Franke, L., Appendino, G., and Werz, O. (2005). Identification of molecular targets of the oligomeric nonprenylated acylphloroglucinols from *Myrtus communis* and their implication as anti-inflammatory compounds. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapy*, 315, 389-396.

- Fiori, J., Naldi, M., Bartolini, M., and Andrisano, V. (2012). Disclosure of a fundamental clue for the elucidation of the myricetin mechanism of action as amyloid aggregation inhibitor by mass spectrometry. *Electrophoresis*, 33(22), 3380-3386.
- Fraga, C. G., Croft, K. D., Kennedy, D. O., and Tomás-Barberán, F. A. (2019). The effects of polyphenols and other bioactives on human health. *Food Function*, 10(2), 514-528.
- Gebeyehu G. G., Asfaw, Z., Enyew, A., and Raja, N. (2014). Ethno-botanical study of traditional medicinal plants and their conservation status in Mecha wereda, West Gojam Zone of Ethiopia. *International Journal of Pharmaceuticals and Health Care Research*, 2, 137-154.
- Gençler Özkan, A. M., Gençler Güray, Ç. (2009). A Mediterranean: *Myrtus communis* L. (myrtle) In: *Plants and Culture, Seeds of the Cultural Heritage of Europe*, Eds. Morel, J. P., Mercuri, A. M., Edipuglio, Bari, Italy.
- George, A. S. (1988). Myrtaceae. In: *Flora of Australia*, Volume 19, Myrtaceae. *Eucalyptus*, *Angophora*. Australian Government Publishing Service, Canberra.
- Getaneh, S., Girma, Z. (2014). An ethnobotanical study of medicinal plants in Debre Libanos Wereda, central Ethiopia. *African Journal of Plant Science*, 8(7), 366-379.
- Gholamhoseinian, A., Moradi, M. N., and Sharifi-Far, F. (2009). Screening the methanol extracts of some Iranian plants for acetylcholinesterase inhibitory activity. *Research in Pharmaceutical Sciences*, 4(2), 105-112.
- González de Peredo, A. V., Vázquez-Espinosa, M., Espada-Bellido, E., Ferreira-González, M., Amores-Arrocha, A., Palma, M., Barbero, G. F., and Jiménez-Cantizano, A. (2019). Discrimination of myrtle ecotypes from different geographic areas according to their morphological characteristics and anthocyanins composition. *Plants*, 8(9), article no: 328.
- González de Peredo, A. V., Vázquez-Espinosa, M., Espada-Bellido, E., Jiménez-Cantizano, A., Ferreira-González, M., Amores-Arrocha, A., Palma, M. G., Barroso, C. F., and Barbero, G. (2018). Development of new analytical microwave-assisted extraction methods for bioactive compounds from myrtle (*Myrtus communis* L.). *Molecules*, 23(11), article no: 2992.
- Gorzynik-Debicka, M., Przychodzen, P., Cappello, F., Kuban-Jankowska, A., Marino Gammazza, A., Knap, N., Wozniak, M., and Gorska-Ponikowska M. (2018). Potential health benefits of olive oil and plant polyphenols. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(3), article no: 686.
- Grattapaglia, D., Vaillancourt, R. E., Shepherd, M., Thumma B. R., Foley, W., Külheim, C., Potts, B. M., and Myburg, A. A. (2012). Progress in Myrtaceae genetics and genomics: *Eucalyptus* as the pivotal genus. *Tree Genetics & Genomes*, 8, 463-508.
- Guo, J. P., Yu, S., and McGeer, P. L. (2010). Simple *in vitro* assays to identify amyloid-beta aggregation blockers for Alzheimer's disease therapy. *Journal of Alzheimers Disease*, 19(4), 1359-1370.

- Gündüz, G. T., Gönül, S. A. ve Karapınar M. (2009). Efficacy of myrtle oil against *Salmonella typhimurium* on fresh produce. *International Journal of Food Microbiology*, 130(2), 147-150.
- Güner, A., Özhatay, N., Ekim, T. ve Başer, K. H. C. (2000). *Flora of Turkey and East Aegean Islands*, Vol. 4, Edinburgh: University Press, 172.
- Haile, A. A. (2021). Traditional medicinal plants used for treatment of dandruff in Ethiopia: a review article. *Asian Journal of Plant Science and Research*, 11(3), 113-118.
- Hans, M., Charpentier, M., Huch, V., Jauch, J., Bruhn, T., Bringmann, G., and Quandt, D. (2015). Stereoisomeric composition of natural myrtucommulone A. *Journal of Natural Products*, 78(10), 2381-2389.
- Harassi, Y., Tilaoui, M., Idir, A., Frédéric, J., Baudino, S., Ajouaoui, S., Mouse, H. A., and Ziad, A. (2019). Phytochemical analysis, cytotoxic and antioxidant activities of *Myrtus communis* essential oil from Morocco. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, 16(3), article no: 20180100.
- Haq, F., Ahmad, H., and Alam, M. (2011). Traditional uses of medicinal plants of Nandiar Khuwarr catchment (District Battagram), Pakistan. *Journal of Medicinal Plants Research*, 5, 39-48.
- Hasdemir, B., Yaşa, H., Çelik Onar, H. ve Sergüzel Yusufoglu, A. (2016). Investigation of essential oil composition, polyphenol content, and antioxidant activity of *Myrtus communis* L. from Turkey. *Journal of Turkish Chemical Society-Section A*, 3(3), 427-438.
- Hashemi, M., Ramezani, V., Seyedabadi, M., Ranjbar, A. M., Jafari, H., Honarvar, M., and Fanaei, H. (2017). Formulation and optimization of oral mucoadhesive patches of *Myrtus communis* by Box Behnken design. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 7(3), 441-450.
- Hashemipour, M. A., Lotfi, S., Torabi, M., Sharifi, F., Ansari, M., Ghassemi, A., and Sheikhshoaie, S. (2017). Evaluation of the effects of three plant species (*Myrtus communis* L., *Camellia sinensis* L., *Zataria multiflora* Boiss.) on the healing process of intraoral ulcers in rats. *Journal of Dentistry (Shiraz)*, 18(2), 127-135.
- Hayani, M., Soro Kanigui N.T. A., Khiya, Z., Rarchouf, S., Bruno, E., Sekkat, C., Haloui, Z., Oulhaj, H., and Zair, T. 2017. Ethnobotanical study of three medicinal and aromatic species: *Satureja nepeta*, *Myrtus communis* and *Pistacia lentiscus* from Masmouda town (Ouazzane province: Morocco). *International Journal of Advanced Research*, 5(6), 1129-1140.
- Hayder, N., Abdelwahed, A., Kilani, S., Ammar, R. B., Mahmoud, A., Ghedira, K., and Chekir-Ghedira, L. (2004). Anti-genotoxic and free-radical scavenging activities of extracts from (Tunisian) *Myrtus communis*. *Mutation Research*, 564(1), 89-95.

- Hayder, N., Bouhlef, I., Skandrani, I., Kadri, M., Steiman, R., Guiraud, P., Mariotte, A. M., Ghedira, K., Dijoux-Franca, M. G., and Chekir-Ghedira, L. (2008). 3-O-Rhamnoside from *Myrtus communis*: modulation of expression of genes involved in cell defence system using cDNA microarray. *Toxicology In Vitro*, 22(3), 567-581.
- Hosseinzadeh, H., Khoshdel, M., and Ghorbani, M. (2011). Antinociceptive, anti-inflammatory effects and acute toxicity of aqueous and ethanolic extracts of *Myrtus communis* L. aerial parts in mice. *Journal of Acupuncture & Meridian Studies*, 4(4), 242-247.
- Huang, W., Niu, H., Xue, X., Li, J., and Li, C. (2010). Robinetinidol-(4 β →8)-epigallocatechin 3-O-gallate, a galloyl dimer prorobinetinidin from *Acacia mearnsii* De Wild, effectively protects human neuroblastoma SH-SY5Y cells against acrolein-induced oxidative damage. *Journal of Alzheimers Disease*, 21(2), 493-506.
- Ines, S., Ines, B., Wissem, B., Mohamed, B. S., Nawel, H., Dijoux-Franca, M. G., Kamel, G., and Leïla, C. G. (2012). *In vitro* antioxidant and antigenotoxic potentials of 3,5-O-di-galloylquinic acid extracted from *Myrtus communis* leaves and modulation of cell gene expression by H₂O₂. *Journal of Applied Toxicology*, 32(5), 333-341.
- Jabri, M. A., Marzouki, L., and Sebai, H. (2018). Ethnobotanical, phytochemical and therapeutic effects of *Myrtus communis* L. berries seeds on gastrointestinal tract diseases: a review. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 124(5), 390-396.
- Jabri, M. A., Rtibi, K., Ben-Said, A., Aouadhi, C., Hosni, K., Sakly, M., and Sebai, H. (2016). Antidiarrhoeal, antimicrobial and antioxidant effects of myrtle berries (*Myrtus communis* L.) seeds extract. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 68, 264-274.
- Jaouhar, S., Bekhti, K., El Oualidi, J., Bouzid, J., and El Ouali Lalami, A. (2020). Ethnobotanical survey of medicinal plants used for disinfection of premises and surfaces in the fez-meknes cities (centre of Morocco). *International Journal of Pharmaceutical Science & Research*, 11(9), 4433-4441.
- Jiang, Y., Gao, H. (2019). Pharmacophore-based drug design for the identification of novel butyrylcholinesterase inhibitors against Alzheimer's disease. *Phytomedicine*, 54, 278-290.
- Kadioğlu Yaman, B., Çevik, Ö., Yalman, K., Ertaş, B., Şen, A. ve Şener, G. (2020). *Myrtus communis* subsp. *communis* improved cognitive functions in ovariectomized diabetic rats. *Gene*, 744(20), article no: 144616.
- Kafkas, E., Güney, M., Sadighzadi, S., Yıldırım, H. ve Kefayati, S. (2013). Volatile compounds of selected white and black myrtle (*Myrtus communis* L.) types from Mediterranean region of Turkey. *Journal of Medicinal Plants Research*, 7(18), 1244-1248.
- Katalinic, M., Rusak, G., Domacinovic Barovic, J., Sinko, G., Jelic, D., Antolovic, R., and Kovarik, Z. (2010). Structural aspects of flavonoids as inhibitors of human butyrylcholinesterase. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 186-192.

- Kaya, D. A., Ghica, M. V., Dănilă, E., Öztürk, Ş., Türkmen, M., Albu Kaya, M. G., and Dinu-Pîrvu, C. E. (2020). Selection of optimal operating conditions for extraction of *Myrtus communis* L. essential oil by the steam distillation method. *Molecules*, 25(10), article no: 2399.
- Keshet, B., Gray, J. J., and Good, T. A. (2010). Structurally distinct toxicity inhibitors bind at common loci on β -amyloid fibril. *Protein Science*, 19(12), 2291-2304.
- Khan, M.T., Ahmad, L., and Rashid, W. (2018). Ethnobotanical documentation of traditional knowledge about medicinal plants used by indigenous people in the Talash Valley of Dir Lower, northern Pakistan. *Journal of Intercultural Ethnopharmacology*, 7(1), 8-24.
- Khan, N., Rasool, S., Ali Khan, S., and Bahadar Khan, S. (2020). A new antibacterial dibenzofuran-type phloroglucinol from *Myrtus communis* Linn. *Natural Product Research*, 34(22), 3199-3204.
- Khazaeli, P., Chamani, G., Mehrabani, M., and Mohammadi, N. (2005). Formulation and clinical evaluation of *Myrtus* mucoadhesive paste in the treatment of recurrent aphthous stomatitis. *Journal of Dental School Shahid Beheshti University of Medical Sciences*, 23, 429-437.
- Khodaie, S. A., Emadi, F., Naseri, M., Kamalinejad, M., Riahi, S. M., Alijaniha, F., and Roghani, M. (2020). The effect of *Myrtus communis* aqueous extract-containing gel on wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats. *Current Drug Discovery Technologies*, 18(4), 542-547.
- Kıvrak, Ş. (2018). *Myrtus communis* L.: characterisation of essential oil of leaves and fatty acids of seeds using gas chromatography-mass spectrometry (GC/MSD). *Süleyman Demirel University Journal of Institute of Science*, 22(2), 488-492.
- Kimura, A. M., Tsuji, M., Yasumoto, T., Mori, Y., Oguchi, T., Tsuji, Y., Umino, M., Umino, A., Nishikawa, T., Nakamura, S., Inoue, T., Kiuchi, Y., Yamada, M., Teplow, D. B., and Ono, K. (2021). Myricetin prevents high molecular weight A β ₁₋₄₂ oligomer-induced neurotoxicity through antioxidant effects in cell membranes and mitochondria. *Free Radical Biology & Medicine*, 171, 232-244.
- Knez, D., Coquelle, N., Pišlar, A., Žakelj, S., Jukič, M., Sova, M., Mravljak, J., Nachon, F., Brazzolotto, X., Kos, J., Colletier, J. P., and Gobec, S. (2018). Multi-target-directed ligands for treating Alzheimer's disease: butyrylcholinesterase inhibitors displaying antioxidant and neuroprotective activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 156, 598-617.
- Kordalı, S., Usanmaz, A., Çakır, A., Komaki, A. ve Ercişli, S. (2016). Antifungal and herbicidal effects of fruit essential oils of four *Myrtus communis* genotypes. *Chemistry & Biodiversity*, 13(1), 77-84.
- Koeberle, A., Pollastro, F., Northoff, H., and Werz, O. (2009). Myrtucommulone, a natural acylphloroglucinol, inhibits microsomal prostaglandin E₂ synthase-1. *British Journal of Pharmacology*, 156(6), 952-961.

- Koutsaviti, A., Lignou, I., Bazos, I., Koliopoulos, G., Michaelakis, A., Giatropoulos, A., and Tzakou, O. (2015). Chemical composition and larvicidal activity of Greek myrtle essential oils against *Culex pipiens* biotype molestus. *Natural Product Communications*, 10(10), 1759-1762.
- Kundu, A., Dutta, A., Mandal, A., Negi, L., Malik, M., Puramchatwad, R., Antil, J., Singh, A., Rao, U., Saha, S., Kumar, R., Patanjali, N., Manna, S., Kumar, A., Dash, S., and Singh, P. K. (2021). A comprehensive *in vitro* and *in silico* analysis of nematocidal action of essential oils. *Frontiers in Plant Science*, 11, article no: 614143.
- Lantz, R., Busbee, B., Wojcikiewicz, E. P., and Du, D. (2020). Flavonoids with vicinal hydroxyl groups inhibit human calcitonin amyloid formation. *Chemistry*, 26(57), 13063-13071.
- Lee, S. H., Sancheti, S., Sancheti, S., and Seo, S. Y. (2009). Potent antielastase and antityrosinase activities of *Astilbe chinensis*. *American Journal of Pharmacology and Toxicology*, 4(4), 127-129.
- Lee, H. J., Seong, Y. H., Bae, K. H., Kwon, S. H., Kwak, H. M., Nho, S. K., Kim, K. A., Hur, J. M., Lee, K. B., Kang, Y. H., and Song, K. S. (2005). Beta-secretase (BACE1) inhibitors from *Sanguisorbae Radix*. *Archives of Pharmacal Research*, 28(7), 799-803.
- Liu, C., Ang, S., Huang, X. J., Tian, H. Y., Deng, Y. Y., Zhang, D. M., Wang, Y., Ye, W. C., and Wang, L. (2016). Meroterpenoids with new skeletons from *Myrtus communis* and structure revision of myrtucommulone K. *Organic Letters*, 18(16), 4004-4007.
- Maggio, A., Loizzo, M.R., Riccobono, L., Bruno, M., Tenuta, M.C., Leporini, M., Falco, T., Leto, C., Tuttolomondo, T., Cammalleri, I., La Bella, S., and Tundis, R. (2019). Comparative chemical composition and bioactivity of leaves essential oils from nine Sicilian accessions of *Myrtus communis* L. *Journal of Essential Oil Research*, 31(6), 1-10.
- Ma, Z. G., Wang, J., Jiang, H., Liu, T. W., and Xie, J. X. (2007). Myricetin reduces 6-hydroxydopamine-induced dopamine neuron degeneration in rats. *NeuroReport*, 18(11), 1181-1185.
- Mahboubi, M., Ghazian Bidgoli, F. (2010). *In vitro* synergistic efficacy of combination of amphotericin B with *Myrtus communis* essential oil against clinical isolates of *Candida albicans*. *Phytomedicine*, 17(10), 771-774.
- Mahmoudvand, H., Ezzatkah, F., Sharififar, F., Sharifi, I., Dezaki, E. S. (2015). Antileishmanial and cytotoxic effects of essential oil and methanolic extract of *Myrtus communis* L. *Korean Journal of Parasitology*, 53(1), 21-27.
- Mahmoudvand, H., Fallahi, S., Mahmoudvand, H., Shakibaie, M., Harandi, M. F., and Dezaki, E. S. (2016). Efficacy of *Myrtus communis* L. to inactivate the hydatid cyst protoscoleces. *Journal of Investigative Surgery*, 29, 137-143.
- Malekuti, J., Mirghafourvand, M., Samadi, K., Abbasalizadeh, F., and Khodaei, L. (2019). Comparison of the effect of *Myrtus communis* herbal and anti-hemorrhoid ointments

- on the hemorrhoid symptoms and quality of life in postpartum women with grade I and II internal hemorrhoid: a triple-blinded randomized controlled clinical trial. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, 2019, article no: 20180147.
- Masamoto, Y., Ando, H., Murata, Y., Shimoishi, Y., Tada, M., and Takahata, K. (2003). Mushroom tyrosinase inhibitory activity of esculetin isolated from seeds of *Euphorbia lathyris* L. *Bioscience Biotechnology and Biochemistry*, 67(3), 631-634.
- Maxia, A., Frau, M. A., Falconieri, D., Karchuli, M. S., and Kasture, S. (2011). Essential oil of *Myrtus communis* inhibits inflammation in rats by reducing serum IL-6 and TNF- α . *Natural Product Communications*, 6(10), 1545-1548.
- Maxia, A., Lancioni, M.C., Balia, A.N., Alborghetti, R., Pieroni, A., and Loi, M.C. (2008). Medical ethnobotany of the Tabarkins, a Northern Italian (Ligurian) minority in south-western Sardinia. *Genetic Resources and Crop Evolution*, 55, 911-924.
- Mendonca, P., Taka, E., Bauer, D., Cobourne-Duval, M., and Soliman, K. F. (2017). The attenuating effects of 1,2,3,4,6 penta-O-galloyl- β -D-glucose on inflammatory cytokines release from activated BV-2 microglial cells. *Journal of Neuroimmunology*, 305, 9-15.
- Messaoud, C., Boussaid, M. (2011). *Myrtus communis* berry color morphs: a comparative analysis of essential oils, fatty acids, phenolic compounds, and antioxidant activities. *Chemistry & Biodiversity*, 8(2), 300-310.
- Messaoud, C., Laabidi, A., and Boussaid, M. (2012). *Myrtus communis* L. infusions: the effect of infusion time on phytochemical composition, antioxidant, and antimicrobial activities. *Journal of Food Science*, 77(9), C941-947.
- Mimica-Dukić, N., Bugarin, D., Grbović, S., Mitić-Culafić, D., Vuković-Gaćić, B., Orčić, D., Jovin, E., and Couladis, M. (2010). Essential oil of *Myrtus communis* L. as a potential antioxidant and antimutagenic agents. *Molecules*, 15(4), 2759-2770.
- Min, B. S., Cuong, T. D., Lee, J. S., Shin, B. S., Woo, M. H., and Hung, T. M. (2010). Cholinesterase inhibitors from *Cleistocalyx operculatus* buds. *Archives of Pharmacal Research*, 33(10), 1665-1670.
- Mitra, S. K., Irenaeus, T. K. S., Gurung, M. R., and Pathak, P. K. (2012). Taxonomy and importance of Myrtaceae. *Acta Horticulturae*, 959, 23-34.
- Miziak, B., Blaszczyk, B., and Czuczwar, S. J. (2021). Some candidate drugs for pharmacotherapy of Alzheimer's disease. *Pharmaceuticals*, 14(5), article no: 458.
- Mohamadi, N., Sharififar, F., Koohpayeh, A., and Daneshpajouh, M. (2015). Traditional and ethnobotanical uses of medicinal plants by ancient populations in Khabr and Rouchon of Iran. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 5(11), 101-107.
- Montoro, P., Tuberoso, C. I., Piacente, S., Perrone, A., De Feo, V., Cabras, P., and Pizza, C. (2006). Stability and antioxidant activity of polyphenols in extracts of *Myrtus communis* L. berries used for the preparation of myrtle liqueur. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 41(5), 1614-1649.

- Moradi, M., Kaykhali, M., Ghiasvand, A. R., Shadabi, S., and Salehinia, A. (2011). Comparison of headspace solid-phase microextraction, headspace single-drop microextraction and hydrodistillation for chemical screening of volatiles in *Myrtus communis* L. *Phytochemical Analysis*, 23(4), 379-386.
- Mothana, R. A. A., Kriegisch, S., Harms, M., Wende, K., and Lindequist, U. (2011). Assessment of selected Yemeni medicinal plants for their *in vitro* antimicrobial, anticancer, and antioxidant activities. *Pharmaceutical Biology*, 49(2), 200-210.
- Mrabti, H. N., Jaradat, N., Kachmar, M. R., Ed-Dra, A., Ouahbi, A., Cherrah, Y., and El Abbes Faouzi, M. (2019). Integrative herbal treatments of diabetes in Beni Mellal region of Morocco. *Journal of Integrative Medicine*, 17, 93-99.
- Mulas, M., Fadda, A., and Angioni, A. (2013). Effect of maturation and cold storage on the organic acid composition of myrtle fruits. *Journal of Science of Food and Agriculture*, 93(1), 37-44.
- Nabavizadeh, M., Abbaszadegan, A., Gholami, A., Sheikhi, R., Shokouhi, M., Shams, M. S., and Ghasemi, Y. (2014). Chemical constituent and antimicrobial effect of essential oil from *Myrtus communis* leaves on microorganisms involved in persistent endodontic infection compared to two common endodontic irrigants: an *in vitro* study. *Journal of Conservative Dentistry*, 17(5), 449-453.
- Naghibi, F., Esmaeili, S., Abdullah, N. R., Nateghpour, M., Taghvai, M., Kamkar, S., and Mosaddegh, M. (2013). *In vitro* and *in vivo* antimalarial evaluations of myrtle extract, a plant traditionally used for treatment of parasitic disorders. *Biomedical Research International*, 2013, article no: 316185.
- Nassar, M. I., Aboutabl el-S. A., Ahmed, R. F., El-Khrisy, E. D., Ibrahim, K. M., and Sleem, A. A. (2010). Secondary metabolites and bioactivities of *Myrtus communis*. *Pharmacognosy Research*, 2(6), 325-329.
- Naushad, M., Durairajan, S. S. K., Bera, A. K., Senapati, S., and Li, M. (2019). Natural compounds with anti-BACE1 activity as promising therapeutic drugs for treating Alzheimer's disease. *Planta Medica*, 85(17), 1316-1325.
- Nejad, A. S. M., Bahmani, M., Shah, N. A., Shah, S. A., and Rafieian-Kopaei, M. (2018). Beliefs of herbal therapies of the community of the Ilam city of Ilam province, Iran. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research*, 6(4), 299-317.
- Nicoletti, R., Salvatore, M. M., Ferranti, P., and Andolfi, A. (2018). Structures and bioactive properties of myrtucommulones and related acylphloroglucinols from Myrtaceae. *Molecules*, 23(12), article no: 3370.
- Ono, K., Li, L., Takamura, Y., Yoshiike, Y., Zhu, L., Han, F., Mao, X., Ikeda, T., Takasaki, J., Nishijo, H., Takashima, A., Teplow, D. B., Zagorski, M. G., and Yamada, M. (2012). Phenolic compounds prevent amyloid β -protein oligomerization and synaptic dysfunction by site-specific binding. *Journal of Biological Chemistry*, 287(18), 14631-1443.

- Ono, K., Yoshiike, Y., Takashima, A., Hasegawa, K., Naiki, H., and Yamada, M. (2003). Potent anti-amyloidogenic and fibril-destabilizing effects of polyphenols *in vitro*: implications for the prevention and therapeutics of Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry*, 87(1), 172-181.
- Ouaritini, Z. B., Houari, N., and Benbrahim, K. F. (2020). Ethnobotanical survey, phytochemical characteristics and antibacterial activities of essential oils of *Thymus algeriensis* Boiss. and Reut, *Ammi visnaga* (L.) Lam., and *Myrtus communis* L. from Morocco. *Plant Cell Biotechnology and Molecular Biology*, 21(13-14), 105-119.
- Önal, S., Timur, S., Okutucu, B. ve Zihnioğlu, F. (2005). Inhibition of alpha-glucosidase by aqueous extracts of some potent antidiabetic medicinal herbs. *Preparative Biochemistry and Biotechnology*, 35(1), 29-36.
- Özbeyli, D., Yarımbaş, G., Ertaş, B., Şen, A., Şakarcı, S., Şener, G. 2020. *Myrtus communis* extract ameliorates high-fat diet induced brain damage and cognitive function. *Journal of Research in Pharmacy*, 2020; 24(6): 865-873.
- Özbeyli, D., Şen, A., Çilingir Kaya, O. T., Ertaş, B., Aydemir, S., Özkan, N., Yüksel, M. ve Şener, G. (2020). *Myrtus communis* leaf extract protects against cerulein-induced acute pancreatitis in rats. *Journal of Food Biochemistry*, 44(2), article no: e13130.
- Özcan, O., İpekçi, H., Alev, B., Üstündağ, U. V., Şen, A., Emekli-Alturfan, E., Şener, G., Yarat, A. ve Tunalı-Akbay, T. (2020). The effect of *Myrtus communis* L. ethanol extract on the small intestine and lungs in experimental thermal burn injury. *Journal of Thermal Biology*, 93, article no: 102685.
- Özek, T., Demirci, B. ve Başer, K. H. C. (2000). Chemical composition of Turkish myrtle oil. *Journal of Essential Oil Research*, 12, 541-544.
- Özkoç, H., Tülüce, Y., Dilsiz, N. ve Koyuncu, I. (2013). Therapeutic potential of some plant extracts used in Turkish traditional medicine on streptozocin-induced type 1 diabetes mellitus in rats. *Journal of Membrane Biology*, 246(1), 47-55.
- Palabaş Uzun, S., Koca, C. (2020). Ethnobotanical survey of medicinal plants traded in herbal markets of Kahramanmaraş. *Plant Diversity*, 42(6), 443-454.
- Pandey, K. B., Rizvi, S. I. (2009). Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxidative Medicine and Cell Longevity*, 2(5), 270-278.
- Pereira, P., Cebola, M. J., Conceição Oliveira, M., and Gil, M. G. B. (2017). Antioxidant capacity and identification of bioactive compounds of *Myrtus communis* L. extract obtained by ultrasound-assisted extraction. *Journal of Food Science and Technology*, 54(13), 4362-4369.
- Pirbalouti, A. G., Mirbagheri, H., Hamed, B., and Rahimi, E. (2014). Antibacterial activity of the essential oils of myrtle leaves against *Erysipelothrix rhusiopathiae*. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 4(Suppl. 1), S505-S509.

- Plant List, <http://www.theplantlist.org/tpl/search?q=Myrtus+communis+ssp.+communis> (son erişim tarihi: 09.05.2021).
- Raafat, K. (2021). Identification of phytochemicals from North African plants for treating Alzheimer's disease and of their molecular targets by *in silico* network pharmacology approach. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 11(3), 268-278.
- Rad, F., Yaghmaee, R., Mehdi Abadi, P., and Khatibi, R. (2010). A comparative clinical trial of topical triamcinolone (Adcortyle) and a herbal solution for the treatment of minor aphthous stomatitis. *Armagan Daneash*, 15, 191-195.
- Raeiszadeh, M., Pardakhty, A., Sharififar, F., Farsinejad, A., Mehrabani, M., Hosseini-Nave, H., and Mehrabani, M. (2018). Development, physicochemical characterization, and antimicrobial evaluation of niosomal myrtle essential oil. *Research in Pharmaceutical Sciences*, 13(3), 250-261.
- Rahman, A. H. M. M., Zaman, R. (2015). Taxonomy and traditional medicinal plant species of Myrtaceae (myrtle) family at Rajshahi District, Bangladesh. *International Journal of Advanced Research*, 3(10), 1057-106.
- Ramezani, M., Darbandi, N., Khodagholi, F., and Hashemi, A. (2016). Myricetin protects hippocampal CA3 pyramidal neurons and improves learning and memory impairments in rats with Alzheimer's disease. *Neural Regeneration Research*, 11(12), 1976-1980.
- Romani, A., Coinu, R., Carta, S., Pinelli, P., Galardi, C., Vincieri, F. F., and Franconi, F. (2004). Evaluation of antioxidant effect of different extracts of *Myrtus communis* L. *Free Radical Research*, 38(1), 97-103.
- Romha, G., Dejene, T. A., Telila, L. B., and Bekele, D. F. (2015). Ethnoveterinary medicinal plants: preparation and application methods by traditional healers in selected districts of southern Ethiopia. *Veterinary World*, 8(5), 674-684.
- Rossi, A., Di Paola, R., Mazzon, E., Genovese, T., Caminiti, R., Bramanti, P., Pergola, C., Koeberle, A., Werz, O., Sautebin, L., and Cuzzocrea, S. (2009). Myrtucommulone from *Myrtus communis* exhibits potent anti-inflammatory effectiveness *in vivo*. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapy*, 329(1), 76-86.
- Rotstein, A., Lifshitz, A., and Kashman, Y. (1974). Isolation and antibacterial activity of acylphloroglucinols from *Myrtus communis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 6(5), 539-542.
- Sacchetti, G., Muzzoli, M., Statti, G. A., Conforti, F., Bianchi, A., Agrimonti, C., Ballero M, and Poli F. (2007). Intra-specific biodiversity of Italian myrtle (*Myrtus communis*) through chemical markers profile and biological activities of leaf methanolic extracts. *Natural Product Research*, 21(2), 167-179.

- Sacchetti, S., Sacchetti, S., Um, B.H., and Seo, S.Y. (2010). 1,2,3,4,6-Penta-O-Galloyl- β -D-glucose: a cholinesterase inhibitor from *Terminalia chebula*. *South African Journal of Botany*, 76, 285-288.
- Sangian, H., Faramarzi, H., Yazdinezhad, A., Mousavi, S. J., Zamani, Z., Noubarani, M., and Ramazani, A. (2013). Antiplasmodial activity of ethanolic extracts of some selected medicinal plants from the northwest of Iran. *Parasitology Research*, 112(11), 3697-3701.
- Sarri, M., Mouyet, F. Z., Benziane, M., and Cheriet, A. (2014). Traditional use of medicinal plants in a city at steppic character (M'sila, Algeria). *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research*, 2, 31-35.
- Şen, A., Kürkçüoğlu, M., Yıldırım, A., Doğan, A., Bitiş, L. ve Başer, K. H. C. (2020). Chemical and biological profiles of essential oil from different parts of *Myrtus communis* L. subsp. *communis* from Turkey. *Agriculturae Conspectus Scientificus*, 85(1), 71-78.
- Senatore, F., Formisano, C., Napolitano, F., Rigano, D., and Özcan, M. (2006). Chemical composition and antibacterial activity of essential oil of *Myrtus communis* L. growing wild in Italy and Turkey. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 9(2), 162-169.
- Senouci, F., Ababou, A., and Chouieb, M. (2019). Ethnobotanical survey of the medicinal plants used in the southern Mediterranean. Case study: the region of Bissa (Northeastern Dahra Mountains, Algeria). *Pharmacognosy Journal*, 11(4), 647-659.
- Sepici, A., Gürbüz, İ., Çevik, C. ve Yeşilada, E. (2004). Hypoglycaemic effects of myrtle oil in normal and alloxan-diabetic rabbits. *Journal of Ethnopharmacology*, 93(2-3), 311-318.
- Serçe, S., Ercişli, S., Şengül, M., Gündüz, K. ve Orhan, E. (2010). Antioxidant activities and fatty acid composition of wild grown myrtle (*Myrtus communis* L.) fruits. *Pharmacognosy Magazine*, 6(21), 9-12.
- Serrel, G., Jerković, I., Gil, K. A., Marijanović, Z., Pacini, V., and Tuberoso, C. I. G. (2017). Phenolic compounds, volatiles and antioxidant capacity of white myrtle berry liqueurs. *Plant Foods for Human Nutrition*, 72(2), 205-210.
- Shaapan, R. M., Al-Abodi, H. R., Alanazi, A. D., Abdel-Shafy, S., Rashidipour, M., Shater, A. F., and Mahmoudvand, H. (2021). *Myrtus communis* essential oil; anti-parasitic effects and induction of the innate immune system in mice with *Toxoplasma gondii* infection. *Molecules*, 26(4), article no: 819.
- Shaheen, F., Ahmad, M., Khan, S. N., Hussain, S. S., Anjum, S., Tashkhodjaev, B., Turgunov, K., Sultankhdzhaev, M. N., Choudhary, M. I., and Atta-ur-Rahman. (2006). New α -glucosidase inhibitors and antibacterial compounds from *Myrtus communis* L. *European Journal of Organic Chemistry*, 2006, 2371-2377.
- Sharma, K. (2019). Cholinesterase inhibitors as Alzheimer's therapeutics. *Molecular Medicine Reports*, 20(2), 1479-1487.

- Sharma, O. P. (2004). *Plant Taxonomy*. Tata McGraw-Hill Publishing Company Limited, New Delhi, India.
- Shimmyo, Y., Kihara, T., Akaike, A., Niidome, T., and Sugimoto, H. (2008). Flavonols and flavones as BACE-1 inhibitors: structure-activity relationship in cell-free, cell-based and *in silico* studies reveal novel pharmacophore features. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1780(5), 819-825.
- Simpson, M. G. (2010). Myrtaceae. In: *Plant Systematics*, 2nd Edition, Academic Press, 2010.
- Singleton, V. L., Rossi, J. A. J. (1965). Colorimetry of total phenolics with phosphomolibdic-phosphotungstic acid reagents. *American Journal of Enology and Viticulture*, 16, 144-158.
- Siracusa, L., Napoli, E., Tuttolomondo, T., Licata, M., La Bella, S., Gennaro, M. C., Leto, C., Sarno, M., Sperlinga, E., and Ruberto G. (2019). A two-year bio-agronomic and chemotaxonomic evaluation of wild sicilian myrtle (*Myrtus communis* L.) berries and leaves. *Chemistry & Biodiversity*, 16(3), article no: e1800575.
- Sisay, M., Bussa, N., Gashaw, T., and Mengistu, G. (2019). Investigating *in vitro* antibacterial activities of medicinal plants having folkloric repute in Ethiopian traditional medicine. *Journal of Evidence-Based Integrative Medicine*, 24, article no: 2515690X19886276.
- Sisay, M., Gashaw, T. (2017). Ethnobotanical, ethnopharmacological, and phytochemical studies of *Myrtus communis* Linn: a popular herb in unani system of medicine. *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine*, 22(4), 1035-1043.
- Snoussi, A., Essaidi, I., Ben Haj Koubaier, H., Zrelli, H., Alsafari, I., Živoslav, T., Mihailovic, J., Khan, M., El Omri, A., Ćirković Veličković, T., and Bouzouita, N. (2021). Drying methodology effect on the phenolic content, antioxidant activity of *Myrtus communis* L. leaves ethanol extracts and soybean oil oxidative stability. *BMC Chemistry*, 15(1), article no: 31.
- Soomro, S., Mesaik, M. A., Shaheen, F., Khan, N., Halim, S. A., Ul-Haq, Z., Ali Siddiqui, R., and Choudhary, M. I. (2019). Inhibitory effects of myrtucommuacetalone 1 (MCA-1) from *Myrtus communis* on inflammatory response in mouse macrophages. *Molecules*, 25(1), article no: 13.
- Sumbul, S., Ahmad, M. A., Asif, M., and Akhtar, M. (2011). *Myrtus communis* Linn. A review. *Indian Journal of Natural Products and Resources*, 2(4), 395-402.
- Szwajgier, D. (2014). Anticholinesterase activities of selected polyphenols-a short report. *Polish Journal of Food and Nutrition Sciences*, 64(1), 59-64.
- Szwajgier, D. (2015). Anticholinesterase activity of selected phenolic acids and flavonoids - Interaction testing in model solutions. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 22(4), 690-694.

- Taamalli, A., Iswaldi, I., Arráez-Román, D., Segura-Carretero, A., Fernández-Gutiérrez, A., and Zarrouk, M. (2014). UPLC-QTOF/MS for a rapid characterisation of phenolic compounds from leaves of *Myrtus communis* L. *Phytochemical Analysis*, 25(1), 89-96.
- Taheri, J. B., Tavakoli, M. A. (2002). The effect of herbal medicine and Adcortyle in the treatment of aphthous ulcers in oral cavity. *Journal of Dental School Shahid Beheshti University of Medical Sciences*, 20, 608-616.
- Tan, H. P., Wong, D. Z. H., Ling, S. K., Chuah, C. H., and Kadir, H. A. (2012). Neuroprotective activity of galloylated cyanogenic glucosides and hydrolysable tannins isolated from leaves of *Phyllagathis rotundifolia*. *Fitoterapia*, 83(1), 223-229.
- Tanaka, N., Jia, Y., Niwa, K., Imabayashi, K., Tatano, Y., Yagi, H., and Kashiwada, Y. (2018). Phloroglucinol derivatives and a chromone glucoside from the leaves of *Myrtus communis*. *Tetrahedron*, 2018, 74, 117-123.
- Tay, W. M., da Silva, G. F., and Ming, L. J. (2013). Metal binding of flavonoids and their distinct inhibition mechanisms toward the oxidation activity of Cu²⁺- β -amyloid: not just serving as suicide antioxidants! *Inorganic Chemistry*, 52(2), 679-690.
- Teklehaymanot, T., Giday, M. (2007). Ethno-botanical study of medicinal plants used in Zegie Peninsula, Northwestern Ethiopia. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 3: article no: 12.
- Tiwari, S. (2008). Plants: a rich source of herbal medicine. *Journal of Natural Products*, 1, 27-35.
- Traboulsi, A. F., Taoubi, K., el-Haj, S., Bessiere, J. M., and Rammal, S. (2002). Insecticidal properties of essential plant oils against the mosquito *Culex pipiens molestus* (Diptera: Culicidae). *Pesticide Management and Science*, 58(5), 491-495.
- Tuberoso, C. I. G., Barra, A., Angioni, A., Sarritzu, E., and Pirisi, F. M. (2006). Chemical composition of volatiles in sardinian myrtle (*Myrtus communis* L.) alcoholic extracts and essential oils. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54(4), 1420-1426.
- Tuberoso, C. I. G., Boban, M., Bifulco, E., Budimir, D., and Pirisi, F. M. (2013). Antioxidant capacity and vasodilatory properties of Mediterranean food: the case of Cannonau wine, myrtle berries liqueur and strawberry-tree honey. *Food Chemistry*, 140(4), 686-691.
- Tuzlacı, E., Sadıkoğlu, E. (2007). Turkish folk medicinal plants, Part VI: Koçarlı (Aydın). *İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Mecmuası*, 39, 25-37.
- Tuzlacı, E., Bulut, G. E. (2007). Turkish folk medicinal plants, Part VII: Ezine (Çanakkale). *İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Mecmuası*, 39, 39-51.
- Tümen, İ., Şenol, F. S. ve Orhan, İ. E. (2012). Inhibitory potential of the leaves and berries of *Myrtus communis* L. (myrtle) against enzymes linked to neurodegenerative diseases and their antioxidant actions. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 63(4), 387-392.

- TÜBİVES, *Myrtus* L.,
http://194.27.225.161/yasin/tubives/index.php?sayfa=1&tax_id=3849 (son erişim tarihi: 09.05.2021).
- Usai, M., Marchetti, M., Culeddu, N., and Mulas, M. (2018). Chemical composition of myrtle (*Myrtus communis* L.) berries essential oils as observed in a collection of genotypes. *Molecules*, 23(10), article no: 2502.
- Usai, M., Marchetti, M., Culeddu, N., and Mulas, M. (2020). Chemotaxonomic evaluation by volatolomics analysis of fifty-two genotypes of *Myrtus communis* L. *Plants (Basel)*, 9(10), article no: 1288.
- Uyar, B. (2006). Mersin Bitkisinin (*Myrtus communis* L.) Yaprak, Meyve ve Taze Dallarının Aroma Bileşenleri ve Yaprak Uçucu Yağ ve Ekstraktlarının Antibakteriyal Etkisinin Belirlenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı, Konya.
- Uysal, İ., Gücel, S., Tütenocaklı, T. ve Öztürk, M. (2012). Studies on the medicinal plants of Ayvacık-Çanakkale in Turkey. *Pakistan Journal of Botany*, 44, 239-244.
- Vafadar Shoshtari, Z., Rahimmalek, M., Sabzalian, M. R., and Hosseini, H. (2017). Essential oil and bioactive compounds variation in myrtle (*Myrtus communis* L.) as affected by seasonal variation and salt stress. *Chemistry & Biodiversity*, 14(4), article no: 1600365.
- Wakamatsu, K., Nakao, K., Tanaka, H., Kitahori, Y., Tanaka, Y., Ojika, M., and Ito, S. (2019). The oxidative pathway to dopamine-protein conjugates and their pro-oxidant activities: implications for the neurodegeneration of Parkinson's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(10), article no: 2575.
- Wang, B., Zhong, Y., Gao, C., and Li, J. (2017). Myricetin ameliorates scopolamine-induced memory impairment in mice via inhibiting acetylcholinesterase and down-regulating brain iron. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 490(2), 336-342.
- Wannes, W. A., Mhamdi, B., and Marzouk, B. (2007). Essential oil composition of two *Myrtus communis* L. varieties grown in North Tunisia. *Italian Journal of Biochemistry*, 56(2), 180-186.
- Wannes, W. A., Mhamdi, B., and Marzouk, B. (2009). Variations in essential oil and fatty acid composition during *Myrtus communis* var. *italica* fruit maturation. *Food Chemistry*, 112, 621-626.
- Wannes, W. A., Marzouk, B. (2016). Characterization of myrtle seed (*Myrtus communis* var. *baetica*) as a source of lipids, phenolics, and antioxidant activities. *Journal of Food and Drug Analysis*, 24(2), 316-323.
- Wannes, W. A., Mhamdi, B., Sriti, J., Ben Jemia, M., Ouchikh, O., Hamdaoui, G., Kchouk, M. E., and Marzouk, B. (2010). Antioxidant activities of the essential oils and methanol extracts from myrtle (*Myrtus communis* var. *italica* L.) leaf, stem and flower. *Food and Chemical Toxicology*, 48(5), 1362-1370.

- Wilson, P., O'Brien, M., Gadek, P., and Quinn, C. (2001). Myrtaceae revisited: a reassessment of infrafamilial groups. *American Journal of Botany*, 88(11), 2013-2025.
- Yoshimura, M., Amakura, Y., Tokuhara, M., and Yoshida, T. (2008). Polyphenolic compounds isolated from the leaves of *Myrtus communis*. *Journal of Natural Medicine*, 62(3), 366-368.
- Woisky, R. G., Salatino, A. (1998). Analysis of propolis: some parameters and procedures for chemical quality control. *Journal of Apicultural Research*, 37(2), 99-105.
- Yadegarinia, D., Gachkar, L., Rezaei, M. B., Taghizadeh, M., Astaneh, S. A., and Rasooli, I. (2006). Biochemical activities of Iranian *Mentha piperita* L. and *Myrtus communis* L. essential oils. *Phytochemistry*, 67(12), 1249-1255.
- Yangui, I., Zouaoui Boutiti, M., Boussaid, M., and Messaoud, C. (2017). Essential oils of Myrtaceae species growing wild in Tunisia: chemical variability and antifungal activity against *Biscogniauxia mediterranea*, the causative agent of charcoal canker. *Chemistry & Biodiversity*, 14(7), article no: e1700058.
- Yener, İ., Kocakaya, S. O., Ertas, A., Erhan, B., Kaplaner, E., Oral, E. V., Yılmaz-Özden, T., Yılmaz, M. A., Öztürk, M. ve Kolak, U. (2020). Selective *in vitro* and *in silico* enzymes inhibitory activities of phenolic acids and flavonoids of food plants: relations with oxidative stress. *Food Chemistry*, 32715, article no: 127045.
- Yoshimura, M., Amakura, Y., Tokuhara, M., and Yoshida, T. (2008). Polyphenolic compounds isolated from the leaves of *Myrtus communis*. *Journal of Natural Medicines*, 62(3), 366-368.
- Youness, E. R., Mohamed, N. A., Ashour, M. N., Aly, H. F., and Ibrahim, A. M. M. (2016). Neuroprotective effect of *Myrtus communis* and *Zingbar officinale* in LPS-induced neurotoxicity in brain rats' model. *Der Pharma Chemica*, 8(19), 474-482.
- Zaidi, S. F., Kim, J. H., Tomoe, Y., Usmanghani, K., and Kadowaki, M. (2014) Effect of Pakistani medicinal plants on IgE/antigen- and ionophore-induced mucosal mast cells degranulation. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 27(4 Suppl), 1041-1048.
- Zaidi, S. F., Muhammad, J. S., Shahryar, S., Usmanghani, K., Gilani, A. H., Jafri, W., and Sugiyama, T. (2012). Anti-inflammatory and cytoprotective effects of selected Pakistani medicinal plants in *Helicobacter pylori*-infected gastric epithelial cells. *Journal of Ethnopharmacology*, 141(1), 403-410.
- Zanetti, S., Cannas, S., Mollicotti, P., Bua, A., Cubeddu, M., Porcedda, S., Marongiu, B., and Sechi, L. A. (2010). Evaluation of the antimicrobial properties of the essential oil of *Myrtus communis* L. against clinical strains of *Mycobacterium* spp. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*, 2010, article no: 931530.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : ERKAN, Nilhan
Uyruğu : T.C.

Eğitim Derecesi	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Yüksek Lisans	Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakognozi ABD	Devam Ediyor
Lisans	Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi	2004
Lise	Hamdi Bozbağ Anadolu Lisesi (Giresun)	2000

İş Deneyimi, Yıl	Çalıştığı Yer	Görev
2011- devam ediyor	Nilhan Eczanesi	Eczane Eczacısı
2004-2011	Servier İlaç ve Araştırma	Medikal Delege

Yabancı Dil

İngilizce ve Almanca

Yayınlar

Nilhan Erkan, Esra Alım, İlkay Erdoğan Orhan. Annual outlining of neurobiological effect of the leaf and berry extracts and essential oil of *Myrtus communis* L., 13th International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS-13), 22-25 Haziran, 2021, Ankara (Poster Bildiri).

Hobiler

Yemek yapmak, doğa yürüyüşü, yüzmek, resim yapmak, bitki yetiştirmek, kitap okumak



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR...

