



***NEPETA CONGESTA* FISCH. & MEY.**

***VAR. CONGESTA* FISCH. & MEY.**

ÜZERİNDE FİTOKİMYASAL VE

BİYOAKTİVİTE ÇALIŞMALARI

Yüksek Lisans Tezi

Ayşenur KARADEMİR

Eskişehir 2021

***NEPETA CONGESTA* FISCH. & MEY. VAR. *CONGESTA* FISCH. & MEY.
ÜZERİNDE FİTOKİMYASAL VE BİYOAKTİVİTE ÇALIŞMALARI**

Ayşenur KARADEMİR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Farmakognozi Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Nilgün ÖZTÜRK

Eskişehir

Anadolu Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Haziran 2021

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Ayşenur KARADEMİR' in “*Nepeta congesta* Fisch. & Mey. var. *congesta* Fisch. & Mey. Üzerinde Fitokimyasal ve Biyoaktivite Çalışmaları” başlıklı tezi 18/06/2021 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek “Anadolu Üniversitesi Lisanüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği” nin ilgili madde uyarınca, Farmakognozi Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

	Unvanı- Adı Soyadı	İmza
Üye (Tez Danışmanı):	Prof. Dr. Nilgün ÖZTÜRK	
Üye:	Prof. Dr. Temel ÖZEK	
Üye:	Doç. Dr. Dilek ERCİL	

Prof. Dr. Nalan GÜNDOĞDU- KARABURUN

Enstitü Müdürü

FINAL APPROVAL FOR THESIS

This thesis titled “*Nepeta congesta* Fisch & Mey. var. *congesta* Fisch & Mey. Üzerinde Fitokimyasal ve Biyoaktivite Çalışmaları” has been prepared and submitted by Ayşenur KARADEMİR in partial full fillment of there quirements in “Anadolu University Directive on Graduate Education and Examination” for the Degree of Master of Science in Pharmacognosy Department has been examined and approved on 18/06/2021.

Committee Members

Signature

Member (Supervisor): Prof. Dr. Nilgün ÖZTÜRK

Member: Prof. Dr. Temel ÖZEK

Member: Doç. Dr. Dilek ERCİL

Prof. Dr. Nalan GÜNDOĞDU-KARABURUN

Director of Graduate School

ÖZET

NEPETA CONGESTA FISCH. & MEY. VAR. *CONGESTA* FISCH. & MEY. ÜZERİNDE FİTOKİMYASAL VE BİYOAKTİVİTE ÇALIŞMALARI

Ayşenur KARADEMİR

Farmakognozi Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Haziran 2021

Danışman: Prof. Dr. Nilgün ÖZTÜRK

Bu çalışmada, Eskişehir’den toplanan endemik bir tür olan *N. congesta* Fisch & Mey. var. *congesta* Fisch & Mey. (Lamiaceae) bitkisinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan farklı polaritedeki ekstrelerin (hekzan, kloroform, etil asetat, metanol) ve infüzyonun toplam fenolik madde miktarı spektrofotometrik metotla, fenolik asit miktarları ters-faz YBSK-DAD ile belirlenmiştir. Ayrıca farklı polaritedeki ekstrelerin antioksidan aktiviteleri, DPPH• serbest radikal süpürücü etki, ABTS^{•+} katyon radikali süpürücü etki, metal şelatlama kapasitesi ile birlikte asetilkolinesteraz ve butirilkolinesteraz enzim inhibisyonu aktiviteleri tayin edilmiştir.

MBD-KFME tekniğiyle ekstre edilen uçucu yağın analizi GK-KS/AİD ile gerçekleştirilmiştir. Toplam uçucu yağın (%97.8) bileşiminde ana bileşenler olarak 1,8-sineol (%61.7) ve β -Burbonen (%12.4) tespit edilmiştir. Toplam fenolik madde miktarları yüksek olan infüzyon ve metanol ekstrelerinin YBSK- DAD yöntemi ile tayin edilen başlıca fenolik asitleri, tüm Lamiaceae türlerinde olduğu gibi rozmarinik asit olarak tayin edilmiştir. Aynı ekstrelerin DPPH•, ABTS^{•+} ve metal şelatlama kapasiteleri daha yüksek tespit edilirken, daha apolar olan hekzan ve etil asetat ekstrelerinin ise asetilkolinesteraz ve butirilkolinesteraz inhibitör aktiviteleri yüksek bulunmuştur.

Sonuç olarak, ülkemiz için endemik bitki türlerinden biri olan *N. congesta* var. *congesta*’nın farklı polaritedeki ekstrelerinin toplam fenolik madde miktarları, fenolik asit bileşimleri, antioksidan aktiviteleri ile asetilkolinesteraz ve butirilkolinesteraz inhibitör aktiviteleri karşılaştırmalı olarak ilk kez bu çalışmada sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: *Nepeta congesta* var. *congesta*, Lamiaceae, Antioksidan, Anti-Alzheimer, Rozmarinik asit.

ABSTRACT

PHYTOCHEMICAL AND BIOACTIVITY STUDIES ON *NEPETA CONGESTA* FISCH. & MEY. VAR. *CONGESTA* FISCH. & MEY.

Ayşenur KARADEMİR

Department of Pharmacognosy

Anadolu University, Graduate School and Health Sciences, June 2021

Supervisor: Prof. Dr. Nilgün ÖZTÜRK

In this study, extracts with different polarity (hexane, chloroform, ethylacetate, methanol) and infusion prepared from the aerial parts of *N. congesta* Fisch & Mey. var. *congesta* Fisch. & Mey. (Lamiaceae), an endemic species collected from Eskişehir, were determined. The amount of total phenolic substance by spectrophotometric method and the amount of phenolic acids by reverse phase HPLC-DAD. In addition, antioxidant activities of extracts with different polarities, DPPH[•] free radical scavenging effect, ABTS^{•+} cation radical scavenging effect, metal chelating capacity, as well as acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase enzyme inhibition activities were determined.

The analysis of essential oil extracted by MSD-SPME technique was performed by GC-MS/FID. In the composition of the total essential oil (%97.8), 1,8-cineol (%61.7) and β -Burbonene (%12.4) were determined as the main components. The main phenolic acids of the infusion and methanol extracts with high total phenolic content were determined by the HPLC-DAD method, as in all Lamiaceae species, as rosmarinic acid. While DPPH[•], ABTS^{•+} and metal chelating capacities of the same extracts were higher, acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitory activities of the more apolar hexane and ethyl acetate extracts were found to be higher.

In conclusion, the total phenolic content, phenolic acid compositions, antioxidant activities and acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitory activities of different polarity extracts of *N. congesta* var. *congesta*, one of the endemic plant species for our country, were presented for the first time in this study.

Keywords: *Nepeta congesta* var. *congesta*, Lamiaceae, Antioxidant, Anti-Alzheimer's, Rosmarinic acid.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın yürütülmesi sırasında her konuda destek olan, değerli danışman hocam Prof. Dr. Nilgün ÖZTÜRK'e,

Laboratuvar çalışmaları sırasında yol gösteren, yardımını esirgemeyen ve bilgilerini aktaran Dr. Öğr. Üyesi Hülya Tuba KIYAN ve Ecz. Alper ÇİMİK'e,

Tez bitkimin teminini sağlayan Farmasötik Botanik Anabilim Dalı Öğr. Gör. Dr. Ömer Koray YAYLACI'ya,

Tez bitkimin uçucu bileşenlerinin incelenmesini büyük bir özveriyle gerçekleştiren Prof. Dr. Gülmira ÖZEK hocama,

Her zaman desteğini hissettiğim sevgili ailem ve arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunuyorum.

Ayşenur KARADEMİR

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Anadolu Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programı”yla tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

Ayşenur KARADEMİR

STATEMENT OF COMPLIANCE WITH ETHICAL PRINCIPLES AND RULES

I hereby truthfully declare that this thesis is an original work prepared by me; that I have behaved in accordance with the scientific ethical principles and rules throughout the stages of preparation, data collection, analysis and presentation of my work; that I have cited the sources of all the data and information that could be obtained within the scope of this study, and included these sources in the references section; and that this study has been scanned for plagiarism with “scientific plagiarism detection program” used by Anadolu University, and that “it does not have any plagiarism” whatsoever. I also declare that, if a case contrary to my declaration is detected in my work at any time, I hereby express my consent to all the ethical and legal consequences that are involved.

Ayşenur KARADEMİR

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....	i
FINAL APPROVAL FOR THESIS.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ.....	vi
STATEMENT OF COMPLIANCE WITH ETHICAL PRINCIPLES AND RULES.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	viii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xi
GÖRSELLER DİZİNİ.....	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Lamiaceae Familyası.....	4
2.2. <i>Nepeta</i> Cinsi.....	5
2.3. <i>Nepeta congesta</i> Fisch. & Mey.....	7
2.3.1. <i>Nepeta congesta</i> var. <i>cryptantha</i> Fisch. & C.A. Mey. subsp. <i>cryptantha</i> (Boiss. & Hausskn.) Dirmenci & Yıldız.....	7
2.3.2. <i>Nepeta congesta</i> Fisch. & Mey. var. <i>congesta</i> Fisch. & Mey...	8
2.4. <i>Nepeta</i> Türlerinin Fitokimyasal Özellikleri.....	9
2.4.1. Uçucu yağ bileşenleri.....	9
2.4.1.1. <i>Monoterpenler</i>	10
2.4.1.2. <i>Seskiterpenler</i>	14
2.4.2. <i>Diterpenler</i>	16
2.4.3. <i>Triterpenler</i>	17
2.4.4. <i>Flavonoitler</i>	18
2.4.5. <i>Fenolik asitler</i>	19
2.4.6. <i>Steroidler ve yağ asitleri</i>	21

	<u>Sayfa no</u>
2.5. <i>Nepeta</i> Türlerinin Biyolojik Aktiviteleri.....	22
2.5.1. Antioksidan aktivite.....	22
2.5.2. AChE ve BChE enzim inhibisyonu aktiviteleri.....	25
2.5.3. Antibakteriyel, antifungal ve antiviral aktiviteleri.....	26
2.5.4. Analjezik ve antiinflamatuvar aktivite.....	28
2.5.5. Antikanser ve sitotoksik aktivite.....	29
2.5.6. MSS (Merkezi Sinir Sistemi) üzerine aktivite.....	30
2.5.7. Fitotoksik aktivite.....	31
2.5.8. Spazmolitik ve antiastmatik aktivite.....	32
2.5.9. Anti-aterosklerotik aktivite.....	33
2.5.10. Vazorelaksan ve trombosit agregasyon aktivite.....	34
2.5.11. Kedi cezbedici ve böcek kovucu aktivite.....	35
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	37
3.1. Bitki Materyali.....	37
3.2. Kimyasal Maddeler ve Cihazlar.....	38
3.2.1. Kimyasal maddeler.....	38
3.2.2. Cihazlar.....	39
3.3. Ekstrelerin Hazırlanması.....	39
3.4. MBD-KFME Tekniğiyle Uçucu Yağ Eldesi.....	40
3.5. Fitokimyasal Analizler.....	40
3.5.1. Toplam fenolik madde miktarı.....	40
3.5.2. YBSK ile fenolik asitlerin miktar tayini.....	42
3.5.3. MBD/KFME-GK-KS/AİD yöntemi ile uçucu bileşiklerin aydınlatılması.....	43
3.6. Biyoaktivite Çalışmaları.....	43
3.6.1. Antioksidan aktivite tayinleri.....	43
3.6.1.1. <i>DPPH</i> [•] radikali üzerinden serbest radikal süpürücü etki... 3.6.1.2. <i>ABTS</i> ^{•+} radikal katyon renksizleştirme..... 3.6.1.3. Metal şelatlama kapasitesi.....	43 44 45

	<u>Sayfa no</u>
3.6.2. AChE ve BChE enzim inhibisyonu aktiviteleri.....	45
4. BULGULAR.....	48
4.1. Ekstraksiyon Verimleri ve Toplam Fenolik Madde Miktar Tayini...	48
4.2. MBD/KFME-GK-KS/AİD Yöntemi ile Analiz Edilen Uçucu Yağ	
Sonuçları.....	49
4.3. YBSK-DAD Yöntemi ile Fenolik Asit Miktar Tayini.....	53
4.4. Antioksidan aktivite tayini.....	56
4.4.1. DPPH'üzerinden radikal süpürücü etki.....	56
4.4.2. ABTS ^{•+} radikal katyon renksizleştirme kapasitesi.....	57
4.4.3. Metal şelatlama kapasitesi.....	59
4.5. AChE ve BChE İnhibitör Aktivite.....	60
5. SONUÇ VE TARTIŞMA.....	64
KAYNAKÇA.....	69
ÖZGEÇMİŞ	

ÇİZELGELER DİZİNİ

	<u>Sayfa no</u>
Çizelge 4.1. <i>N. congesta</i> var. <i>congesta</i> ekstrelerinin % verim ve toplam fenolik madde (TFM) miktarları.....	48
Çizelge 4.2. <i>N. congesta</i> var. <i>congesta</i> uçucu yağında GK-KS/AİD yöntemi ile analiz edilen bileşenler.....	51
Çizelge 4.3. <i>N.congesta</i> var. <i>congesta</i> uçucu yağında GK-KS/AİD yöntemi ile analiz edilen bileşen grupları.....	52
Çizelge 4.4. Çalışılan ekstrelerin ters-faz YBSK ile Tespit Edilen Fenolik Asit Miktarları.....	54
Çizelge 4.5. Çalışılan ekstrelerin DPPH [•] serbest radikali üzerinden IC ₅₀ değerleri.....	57
Çizelge 4.6. Çalışılan ekstrelerin ABTS ^{•+} % inhibisyon değerleri.....	58
Çizelge 4.7. Çalışılan ekstrelerin metal şelatlayıcı aktivite % inhibisyon değerleri....	59
Çizelge 4.8. Çalışılan ekstrelerin AChE ve BChE enzimine karşı % inhibisyon değerleri.....	62

GÖRSELLER DİZİNİ

	<u>Sayfa no</u>
Görsel 2.1. <i>Nepeta congesta</i> Fisch. & Mey. var. <i>congesta</i> Fisch. & Mey. çiçekleri.....	8
Görsel 3.1. <i>Nepeta congesta</i> Fisch. & Mey. var. <i>congesta</i> Fisch. & Mey...	37



ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa no</u>
Şekil 2.1. <i>N. congesta</i> var. <i>congesta</i> 'nın Türkiye'deki yayılış haritası.....	9
Şekil 2.2. 1,8-sineol, α -pinen, sabinen ve β -pinen' in kimyasal yapıları.....	12
Şekil 2.3. Nepetalaktonun kimyasal yapısı.....	12
Şekil 2.4. 4 α , 7 α , 7 $\alpha\alpha$ -nepetalakton ve 4 α , 7 α , 7 $\alpha\beta$ -nepetalakton'un kimyasal yapısı.....	14
Şekil 2.5. Karyofillen oksit, germakren-D, β -karyofillen ve β -farnesen'in kimyasal yapısı.....	16
Şekil 2.6. Oleanolik asit ve ursolik asitin kimyasal yapısı.....	18
Şekil 2.7. Rozmarinik asit ve ferulik asitin kimyasal yapısı.....	21
Şekil 2.8. Sirsimaritinin kimyasal yapısı.....	24
Şekil 3.1. Gallik asit kalibrasyon eğrisi.....	41
Şekil 3.2. Gallik asit konsantrasyonları.....	41
Şekil 4.1. <i>N. congesta</i> var. <i>congesta</i> farklı ekstrelerinin toplam fenolik madde miktarları (mg GAE/ g Ekstre).....	49
Şekil 4.2. <i>N. congesta</i> 'dan elde edilen uçucu yağın GK kromatogramı.....	50
Şekil 4.3. Fenolik asit standart ekstresinin YBSK –DAD kromatogramı.....	54
Şekil 4.4. NCINF ekstresinin YBSK –DAD kromatogramı.....	55
Şekil 4.5. NCME ekstresinin YBSK –DAD kromatogramı.....	55
Şekil 4.6. Çalışılan ekstrelerin ABTS ^{•+} % inhibisyon grafiği.....	58
Şekil 4.7. Çalışılan ekstrelerin metal şelatlayıcı aktivite sonuçları.....	60
Şekil 4.8. Çalışılan ekstrelerin BChE inhibitör aktiviteleri.....	62

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

1D-NMR	Tek Boyutlu Nükleer Manyetik Rezonans
2D-NMR	İki Boyutlu Nükleer Manyetik Rezonans
¹³ C-NMR	Karbon 13 Nükleer Manyetik Rezonans
A2780	İnsan yumurtalık karsinomu
A549	Akciğer kanseri hücre hattı
AA	Araşidonik Asit
AAEN	Artan Akım Elektroşok Nöbetleri
ABTS	[2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sülfonik asit)]
AChE	Asetilkolinesteraz
ADP	Adenozin difosfat
AH	Alzheimer Hastalığı
AİD	Alev İyonizasyon Dedektörü
ATC	Asetiltiliyokolin iyodür
BChE	Butilkolinesteraz
BHA	Butilhidroksi Anizol
BHT	Butilhidroksi Toluen
BTC	Bütiriltiyokolin iyodür
CAT	Katalaz
DAD	Diode Array Detector (Diyot Dizi Dedektörü)
DEET	N, N- dietil m-toluamid
DPPH•	2,2-difenil-1-pikrilhidrazil
DTNB	5-5 ditiyobis (2-nitronenzoik asit)
EDTAE	Etilendiamin Tetraasetik Asit Eşdeğeri
ESI	Elektrosprey iyonizasyon
ESSE	Anadolu Üniversitesi Herbaryumu
FA	Ferulik Asit
G6PD	Glikoz-6-fosfat dehidrojenaz
GAE	Gallik Asit Eşdeğeri
GK	Gaz Kromatografisi
HMG-KoA	Hidroksi-Metil Glutaril Koenzim A

HSV	Herpes Simpleks Virüs
IC ₅₀	%50 inhibitör konsantrasyon
KA	Kafeik Asit
KFME	Katı Faz Mikroekstraksiyon
KKB	Kalsiyum Kanal Blokörü
KS	Kütle Spektrometrisi
LC ₅₀	Letal Konsantrasyon
LD ₅₀	Letal Doz
MBD	Mikro Buhar Distilasyonu
MCF-7	İnsan Meme Adenokarsinomu
MDBK	Madin-Darby Bovine Kidney (Madin-Darby sığır böbreği)
MIK	Minimal İnhibitör Konsantrasyon
mM	Milimolar
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
NCEA	<i>Nepeta congesta</i> Etil Asetat Ekstresi
NCHE	<i>Nepeta congesta</i> Hekzan Ekstresi
NCINF	<i>Nepeta congesta</i> İnfüzyon
NCKL	<i>Nepeta congesta</i> Kloroform Ektresi
NCME	<i>Nepeta congesta</i> Metanol Ekstresi
<i>o</i> -KU	<i>Orto</i> -Kumarik Asit
PAF	Platelet Aggregation Factor (Trombosit Aktive Edici Faktör)
PDE	Fosfodiesteraz
<i>p</i> -KU	<i>Para</i> -Kumarik Asit
<i>p</i> -OH-BA	<i>Para</i> -Hidroksi- Benzoik Asit
PTZ	Pentilentetrazol
RA	Rozmarinik Asit
ROS	Reactive Oxygen Species (Reaktif Oksijen Türleri)
RRI	Relative Retation Index (Bağıl Alıkonma İndeksi)
Po	Per os (Oral)
SA	Sirinjik Asit

SK	Sıvı Kromatografisi
SOD	Süper Oksit Dismutaz
TEAC	Trolox Equivalent Antioxidant Capacity (Trolox Eşdeğeri Antioksidan Kapasite)
TFM	Toplam Fenolik Madde
<i>tr</i> -SİN	<i>Trans</i> - Sınnamik Asit
UV	Ultraviyole
UYE	Ultrason Yardımlı Ekstraksiyon
YBSK	Yüksek Başarımlı (Performanslı) Sıvı Kromatografisi
YYD	Yüksek Yağlı Diyet



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Binlerce yıl önce insanoğlu, bitkilerin tedavi edici gücüyle tanışmış ve sağlıklı yaşayabilmek için bitkilerden yararlanmıştır. Eski dönemlerden beri insanların hastalıklardan korunmak ve hastalıkları tedavi etmek amacıyla kullandıkları bitkiler, insanların bitkileri ilaçlara göre daha güvenli bulmalarından dolayı giderek daha çok rağbet görmektedirler. Özellikle 1990'lı yıllardan sonra, tıbbi ve aromatik bitkilerin yeni kullanım alanlarının bulunması, tüm dünyada önem kazanan doğal yaşam, daha uzun ve sağlıklı yaşama isteği ve yaşlanmayı geciktirme arzusuna paralel olarak, gelişen teknolojinin beraberinde getirdiği sağlık sorunlarından kaçınmak için doğaya ve doğala dönüş eğilimi gittikçe artmıştır. Bilim dünyasındaki gelişmelere rağmen, farmakoterapinin bitkilerden köken aldığı gerçeği “doğala dönüş” düşüncesi ile bitkilerin doğal oldukları için tamamen yararlı oldukları görüşü geçerliliğini korumaktadır. Ülkemizde sağlık hizmetlerine ulaşmanın zor ve pahalı olmasının da etkisiyle çok sayıda kişi koruyucu ya da tedavi edici amaçlarla doğrudan bitkileri veya bitkisel ürünleri kullanmaktadır (Çolak, 2012). Bunun yanında tedavide kullanılan sentetik ilaçların toksik etkileri, gelişmiş ülkelerdeki bilinçli tüketicileri tedavide bitkisel kaynaklara yöneltmiş, doğal ürün kullanımına olan ilgiyi daha da arttırmıştır. Bitki çeşitliliği, bakımından 12.000'den fazla bitki taksonu ile ülkemiz bu konuda dünyanın en zengin ülkelerinden biridir. Son yıllarda, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de bitkilere verilen önem ve bitkilerin tıbbi kullanımları artmıştır. Özellikle tıbbi ve aromatik bitkiler bu talep artışına maruz kalan önemli bitki grubudur. Fitokimyasal bileşimleri hastalıkların tedavisinde etkili olabilecek bileşikler içermektedir. Son bilimsel bulgular, bu fitokimyasal bileşiklerin antifungal, antibakteriyel, antioksidan, antikanser, antiinflamatuvar gibi biyolojik etkiler için en önemli ajanlar olduğunu ortaya koymuştur. Bu nedenle tıbbi bitkiler gıda ve ilaç endüstrisinde yeni ürünlerin geliştirilmesi için önemli ve umut verici içeriklere sahiptir. Dolayısıyla, gıda ve ilaç kullanımları ile yeni ürünler geliştirmek için yerli tıbbi bitkilerin dikkate değer fitokimyasal kaynakları sağlayabileceği bu alanda yeni araştırmalar yapmak önemlidir. Tıbbi ve aromatik bitkilerce zengin Lamiaceae familyası da bu bağlamda önemli biyoaktif bileşiklere sahiptir.

Dünyanın pekçok yerinde geniş bir yayılım gösteren Lamiaceae familyasına ait aromatik türler, tek veya çok yıllık, otsu veya çalimsı bitkilerdir. *Nepeta*, Lamiaceae familyasının en fazla takson içeren cinslerinden biridir ve dünyada yaklaşık 250-300

taksonla, ülkemizde ise 16'sı endemik 41 taksonla temsil edilmektedir. *Nepeta* türleri genellikle Asya, Avrupa, Kuzey Amerika, Kuzey Afrika ve Akdeniz bölgesinde yayılış göstermektedir. Türlerin topraküstü kısımlarında trikomlarda biriken uçucu yağı ve infüzyonları tıbbi ve endüstriyel ürünlerde kullanılmaktadır (Raufi, 2019; http-1).

Nepeta türlerinin farklı kısımlarından elde edilen uçucu yağ bileşenlerinin monoterpenler, diterpenler ile monoterpenler ve diterpen laktonlar olduğu, türlerin ayrıca flavonoidler, fenolik asitler, steroidler ve yağ asitler içerdiği bildirilmiştir (Sharma vd., 2021; Kökdil vd., 1997; Formisano vd., 2011).

Geleneksel bitkisel ilaç olarak kullanılan *Nepeta* türleri üzerinde yapılan çalışmalarda antimikrobiyal, antioksidan, antiinflamatuvar, yatıştırıcı, gevşetici, antihiperlipidemik, antiastmatik, gaz giderici, diüretik, terletici, antipiretik, antihelmintik, herbisidal, böcek öldürücü ve böcek kovucu gibi çeşitli farmakolojik etkilere sahip oldukları bildirilmiştir. Ayrıca bu türler antiseptik özelliklerinden dolayı halk arasında topikal olarak da kullanılmaktadır. Bazı *Nepeta* türlerinden hazırlanan losyonların da yılan ve akrep sokmalarında kullanıldığı bilinmektedir. Diğer bazı türler ise (*N. ispahana*, *N. binaloudensis*, *N. bracteata*, *N. pogonosperma*, *N. pungens* ve *N. crispa*) gıdalara lezzet vermek için kullanılırken, bazıları mide rahatsızlıklarının tedavisinde bitkisel çay olarak (*N. caesarea*) ve bazıları ise diş ve romatizmal ağrıları tedavi etmek için (*N. parnassica* ve *N. troodi*) kullanıldığı bildirilmiştir (Sarıkürkçü vd., 2019).

Nepeta türlerinden elde edilen monoterpen bakımından zengin uçucu yağlar hoş kokuları nedeniyle oldukça değerlidir (Formisano vd.,2011). Türler uçucu yağ bileşenlerine göre fitokimyasal olarak, iki ana kemotipe ayrılmıştır: İlki, nepetalakton kemotipi iken diğeri ise 1,8-sineol ve linalool, β karyofillen, karyofillen oksit, β -farnesen, α -sitral, β -sitronellol gibi bileşiklere sahip olan kemotipidir (Salehi vd., 2018). Ayrıca *Nepeta* türleri üzerinde yapılmış diğer çalışmalarda; iridoit glikozitleri, polifenolik maddeler (fenolik asitler, flavonoidler), steroidler ve terpenoidler izole edilmiştir (Formisano vd., 2011).

Literatür verilerimize göre, 2018 yılında tamamlanan bir yüksek lisans çalışmasında *Nepeta congesta* var. *congesta* metanollü ekstresinin antioksidan, anti-glukozidaz, antiamilaz, antitirozinaz ve antikolinesteraz enzim aktiviteleri incelenmiş ve toplam fenolik madde miktarı tayin edilmiştir (Tekin, 2018). Ayrıca,

türün morfolojik özellikleri ve toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağının çalışıldığı (Kaya vd., 2007) ve Sivas'tan toplanan bitkinin yapraklarından elde edilen uçucu yağ bileşenlerinin ve yağ asitlerinin incelendiği (Kılıç ve Kökten, 2020), Batı Azerbaycan-İran'dan toplanan %80 metanollü ekstresinin toplam fenol ve flavonoid miktarının incelendiği, bileşimlerinin araştırıldığı ve antioksidan aktivitesiyle beraber uçucu yağ bileşenlerinin araştırıldığı (Azizian vd., 2021) çalışmalar bulunmaktadır. Van'dan toplanan *N. congesta* var. *congesta* bitkisinin toprak üstü kısımlarının etanolle hazırlanmış ekstresinin antimikobakteriyel etkisi taranmıştır (Tosun vd., 2004). Bunların dışında *N. congesta* var. *congesta* 'nın farklı polaritedeki ekstreleri ile yapılmış ayrıntılı başka bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışmada, Eskişehir çevresinden toplanan, ülkemiz için endemik *Nepeta congesta* Fisch. & Mey. var. *congesta* Fisch. & Mey. türünün topraküstü kısımlarından farklı polaritede hazırlanan ekstrelerin ve infüzyonun toplam fenolik madde miktarları ile fenolik asitleri, *in vitro* antioksidan (DPPH[•], ABTS^{•+} ve metal şelatlama yöntemleri ile) ve antikolinesteraz (AChE ve BChE) enzim inhibitör etkileri tayin edilmiş, ayrıca türün uçucu yağ bileşenleri aydınlatılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Lamiaceae Familyası

Lamiaceae familyası dünya çapında 236 cins ve yaklaşık 7.173 tür ile en yaygın tür çeşitliliğine sahip kozmopolit bir familyadır (Jamzad, 2013). Bunun yanında 46 cins, 603 tür ve 179 alttür ve varyetelerini içeren 782 takson ile Türkiye'deki üçüncü büyük familyadır. Endemik 346 takson (271 tür ve 75 alttür ve varyete) ile endemizm oranı yaklaşık %44'tür. Türkiye, Lamiaceae familyası için önemli bir gen merkezi olarak kabul edilir (Başer ve Kırimer, 2018).

Küçük çalı tipi, otsu ve aromatik bitkilerden oluşan türler, dünyanın birkaç bölgesi hariç, Himalaya'lardan, Güneybatı Asya'ya, Hawaii ve Avustralya'ya, Afrika ve Amerika'ya kadar değişik bölgelerde çok farklı yüksekliklerde ve değişik habitatlarda yayılış göstermektedirler. Lamiaceae familyasının başlıca kozmopolit cinsleri *Salvia*, *Scutellaria*, *Stachys* ve *Thymus* cinsleridir. *Sideritis*, *Rosmarinus*, *Phlomis* ve *Thymus* türleri ise karakteristik maki ve garig türleridir. Genellikle açık habitatlara uyum sağlamış türlerdir. Sadece birkaç cins (*Gomphostemma*) tropikal yağmur ormanlarına özgüdür (Erdem, 2013).

4 köşeli gövde yapısı familya için ayırt edici bir özellik olup, özellikle gövde köşelerinde iyi gelişmiş bir kollenkima dokusu bulunmaktadır. Gövde salgı bezi ve tüylerle kaplıdır. Yapraklar stipulasız, basit, opposit (karşılıklı), nadiren alternan (almaşık), bazen ternat ya da vertisillastrum olup, yoğun bir şekilde salgı bezi içerirler. Çiçekler; üst yaprakların ya da braktelerin koltuğunda kimoza halinde ya da genellikle vertisillastrum sıralanışlı, ya da spika şeklinde sıralanmış kimoza ya da rasem, ya da bazen tek çiçeklidir. Çiçekler genellikle hermafrodit olmasına rağmen, bazı türlerin çiçeklerindeki erkek organlarının indirgenmiş ve steril olmasından dolayı dişi özelliktedir. Bir çan oluşturacak şekilde birleşmiş 5 sepalden oluşan kaliks, kalıcı ve bazen iki lobludur. Korolla birleşik 5 petalden oluşmakta, bilabiat, bazen üst dudak eksiktir. Korolla şekli ve stamen pozisyonu değişiklik gösterebilmektedir. Genellikle üst dudak ve altdudak arasında belirgin bir ayrım mevcuttur. Ilıman bölgelerde yayılış gösteren cinslerin çoğunda üst dudak kancalıdır ve iki lobdan oluşur; alt dudak ise böceklerin nektar toplayabilmesine uygun bir platform oluşturacak şekilde üç lobludur. Stamen 4 ve nadiren didinam, bazen 2 tane olup, petallere birleşiktir. Ovaryum üst durumda, 2 karpelli, 4 gözlü, her göz bir ovüllü ve stilus ginobaziktir. Meyve 4 nukta

ayrılan bir şizokarpıdır. Ginobazik stilus ve meyvenin 4 nutletli olması Lamiaceae familyası için karakteristiktir. Ayrıca türlerin genellikle bütün yüzeylerinde bulunan tüyler hem örtü hem de salgı tüyleri şeklindedir. Salgı tüyleri generatif organlarda da bulunabilmektedir. Hemen hemen tüm organlarda bulunan uçucu yağ epiderma üzerindeki salgı tüylerinde bulunur. Baş 8 hücreli pul şeklindeki salgı tüyleri bu familya için karakteristiktir (Kaya, 1989; Dinç vd., 2019; Nieto, 2017; Erdem, 2013).

Familya uçucu bileşenler yanında monoterpen perillaldehit, polifenoller, kumarinler, tanenler, iridoitler, diterpenoitler, triterpenoitler, kinonlar, saponinler ve piridin ve pirolidin alkaloitleri gibi çeşitli fenolik bileşikler de içerir (Luo vd., 2019).

2.2. *Nepeta* Cinsi

Lamiaceae familyasının en büyük cinslerinden biri olan *Nepeta* cinsi, Nepetoideae alt ailesine ve otsu çok yıllık, nadiren tek yıllık yaklaşık 300 türden oluşan *Mentheae* taksonuna aittir (Asparganah vd., 2013).

Türler özellikle Türkiye ve İran olmak üzere Güneybatı Asya, ile Hindukuş dahil olmak üzere Batı Himalayalar da yayılım gösterir (Formisano vd., 2011).

Türkiye Florası'nda *Nepeta* cinsi 16'sı endemik 41 taksona sahiptir. Türkiye'de bulunduğu konuma göre Akdeniz ve İran-Turan taksonları olmak üzere iki gruba ayrılır. Akdeniz ve İran-Turan taksonları; Orta, Güneydoğu ve Doğu Anadolu' da bulunurken, Akdeniz taksonları ağırlıklı olarak Akdeniz, Marmara ve Ege bölgelerinde yetişmektedir. Diğer taksonlar Türkiye genelinde yaygın olarak dağılım göstermektedir (Gökbulut ve Yılmaz, 2020; Raufi, 2019; http-1).

Nepeta adı eski İtalyan kenti “Nephi” nin adından türetilmiştir. *Nepeta* ismini ise ilk kez 1690 yılında Rivunus, Tournefort'un 1689 yılında *Mentha cataria* genel isimlendirmesi altında topladığı bir grup bitki için kullanmıştır. Daha sonraki yıllarda Linneaus “Species Plantarum”adlı eserinin ilk baskısında 12 *Nepeta* türü tanımlamıştır. “Genera Plantarum” adlı eserinde *Nepeta* cinsini, kaliksi 15 damarlı, korollasının üst dudağı düz, alt dudağı konkav, filamentleri paralel olarak tanımlamıştır. *Nepeta* cinsi 1763 yılında Adanson tarafından Cataria olarak adlandırılmış; fakat daha sonra sinonim yapılmıştır (Çakır, 2011).

Nepeta cinsi, Hedge ve Lamond (1982)' a göre büyük ölçüde çiçek rengine ve çiçeklenme karakterlerine dayalı olarak üç ayrı gruba (A, B ve C olarak adlandırılır) ayrılmıştır;

Grup A (14 tür); Çiçekler beyaz, sarı veya pembemsi, çoğunlukla alt dudak leylak rengi benekli. Kaliks tüpü düz ya da kıvrık, ağızda meyilli ya da kıvrık. Brakteoller kaliksten kısa ya da uzun. Bitkiler hermafrodit ya da erkek organ verimsiz meyveler baştan sona veya tepede tüberkülat. Çoğunlukla Batı ve İç Anadolu'da yayılış gösteren Akdeniz ya da Avrupa- Sibiry elementleridir (Dirmenci, 2003).

Grup B (16 tür); Çiçekler leylak veya koyu mavi. Meyveler tüberkülat veya düz. Kaliks tüpü kıvrık, ağız hemen hemen meyilli. Brakteol kaliksten kısa. Bitkiler hermafrodit ya da erkek organlar verimsiz. Çoğunlukla Doğu ve Güneydoğu Anadolu'da yayılış gösteren, İran-Turan ya da Akdeniz türleridir (Dirmenci, 2003).

Grup C (alt tür *Oxynepea* Benth., üç tür); Çiçekler beyaz, leylak veya mor. Meyveler tüberkülat, küresel. Kaliks tüpü ve ağız düz. Brakteol kaliksten kısa ya da uzun. Bitkiler çok eşeyli ya da hermafrodit. İç ve Doğu Anadolu'da yayılış gösteren İran-Turan türleridir (Çelenk vd.,2008; Dirmenci, 2003).

Nepeta türleri, antitüssif, idrar söktürücü, antiastmatik, antiseptik, antispazmodik ve febrifüj aktiviteleri nedeniyle dünya çapında halk hekimliğinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Geleneksel olarak *Nepeta* spp. yılan ve akrep sokmalarına, birçok kalp problemine, karaciğer ve böbrek hastalıklarına karşı kullanılmaktadır. Ayrıca bu türler antiseptik özelliklerinden dolayı topikal olarak da kullanılmaktadır (Köksal vd., 2017; Sharma vd., 2021; Sarıkürkçü vd., 2019).

2. 3. *Nepeta congesta* Fisch. & Mey. in Ann. Sci. Nat. Ser. 4,1:34 (1854)

Türkiye Flora'sında *N. congesta*, *N. congesta* var. *congesta* ve *N. congesta* var. *cryptantha* olmak üzere iki alt varyeteye ayrılmaktadır (Davis, 1982):

N. congesta var. *congesta* gövdesi kısa geriye kıvrık puberolus tüylüdür.

N. congesta var. *cryptantha* ise yoğun villös tüylüdür. Bu iki varyete gövde tüyü özellikleri ile birbirinden ayrılır.

N. congesta var. *congesta* endemik bir tür iken *N. congesta* var. *cryptantha* endemik değildir. İki tür de İran-Turan bölgesinde yer almaktadır.

1- Genellikle $\pm$ geri çekilmiş kıllardan oluşan kısa tüylü bir endumentum ile kök, ara sıra serpiştirilmiş daha uzun saçlarvar. *congesta*

2- Dalöz çok hücreli kılların yayıldığı $\pm$ yoğun bir endumentum ile kök, bazen daha kısa kıllarvar. *cryptantha* (Davis, 1982).

2.3.1. *Nepeta congesta* var. *cryptantha* Fisch. & C.A. Mey. subsp. *cryptantha* (Boiss. & Hausskn.) Dirmenci & Yıldız

Gövde örtü ve salgı tüyleri taşır. Örtü tüyleri 1-7 hücreli olmakla beraber 3 hücreli tüyler daha yoğun, 7 hücreliler daha seyrek. Örtü tüyleri iki tiptir: Kapitat ve peltat. Tek saplı, çift başlı; 2 saplı, tek başlı kapitat tüyler seyrek. Peltat tipi salgı tüyü seyrek. Yaprakları için epiderma tabakasına örtü ve salgı tüylerine rastlanır. Örtü tüyleri 1-3 hücreli olup çeperleri kalındır ve genellikle alt epidermada daha yoğundur. Örtü tüyleri üzerinde kutikula kabarcıkları vardır. Kapitat salgı tüyleri; tek saplı çift başlı veya tek başlı, tek saplı ve tek başlı olmak üzere iki tiptir. Bu tüyler yaprağın üst yüzeyinde daha yoğundur. Peltat tipi salgı tüyleri yaprağın alt yüzeyinde çok yoğun, üst yüzeyinde seyrek (Çakır, 2011).

N. congesta var. *cryptantha* uçucu yağı 1,8 sineolce zengin bulunmuştur (Başer vd., 2000). Tür üzerinde yapılan çalışmada farklı kısımlarının etanol ekstresinin ve uçucu yağının antioksidan, sitotoksik, antikolinestraz, üreaz ve tirozinaz enzim aktiviteleri ve fenolik bileşimleri incelenmiş, ayrıca uçucu yağın ana bileşeni germakren-D (%38.5) olarak tespit edilmiştir (Akdeniz vd., 2020).

2.3.2. *Nepeta congesta* Fisch. & Mey. var. *congesta* Fisch. & Mey.

Bitki çok yıllık; gövdeler tek, dik, 28-50 cm, geniş dallı, seyrek veya yoğun tüylü, villus, eglandüler veya sapsız bezli; yapraklar; oval-dikdörtgen ila eliptik, 1.6-4.7 x 0.6-2.4 cm, krenat, en üstte nadiren tüm, kesik veya kama şeklinde, $\pm$ tüysüz, tüylü veya villöz, aşağıda sapsız bezli; yaprak sapı; 0.2-1.4 cm; geniş dallı soluk yeşil bir tiriz, kümelenmiş çiçekler beyaz, leylak ya da mor (Görsel 2.1.); Brakteoller; eliptik, $\pm$ eşit kaliks; Kaliks $\pm$ kampanülat, 5-8 mm, tüylü ile villus arası, sapsız bezleri olan veya olmayan, dişler $\pm$ eşit tüp, dar üçgen, düz, nadiren tekrarlayan; Korolla beyaz veya krem rengi, 6-8 mm, kaliks dişlerinden daha kısa veya daha uzun; Nutlet c.; 2.2 x 1.8 mm, geniş dikdörtgen, yuvarlak üçgen, genellikle üstte ince tüberkülat.

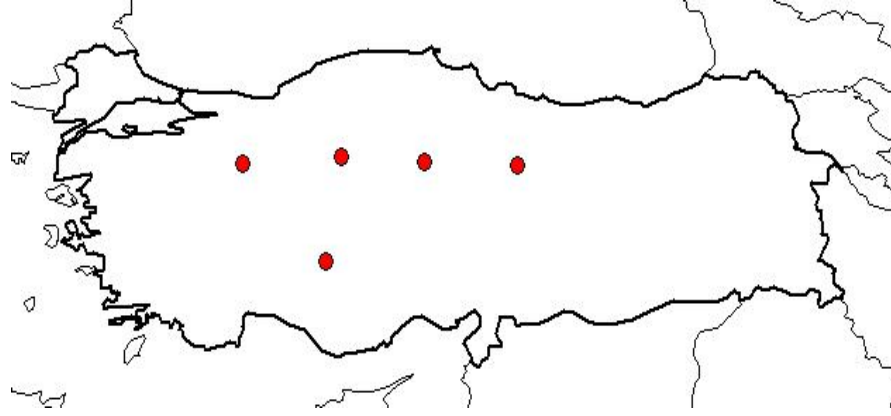
Habitat: Kireçtaşı yarıklar ve şaplar, taşlı yamaçlar, bozkır, nadas veya buğday tarlaları, demiryolu hatları, 300-2100m

Çiçek açma zamanı: Nisan-Haziran (Davis, 1982).

N. congesta var. *congesta* bitkisinin Türkiye'deki yayılış haritası Şekil 2.1.'de verilmiştir.



Görsel 2.1. *Nepeta congesta* Fisch. & Mey. var. *congesta* Fisch. & Mey. çiçekleri (foto: Öğr. Gör. Dr. Ömer Koray Yaylacı)



Şekil 2.1. *N. congesta* var. *congesta*'nın Türkiye'deki yayılış haritası (<http-1>)

2.4. *Nepeta* Türlerinin Fitokimyasal Özellikleri

Nepeta türleri üzerine yapılan ilk fitokimyasal araştırmalar 1955 yılına dayanmaktadır. O zamandan beri yapılan fitokimyasal araştırmalar, türlerin uçucu bileşenleri üzerinde yoğunlaşmasının yanında, terpenler (monoterpenler, seskiterpenler, ve nepetalaktonlar), iridoitler, flavonoitler ve fenolik bileşiklerce de zengin olduğunu göstermiştir (Formisano vd., 2011).

2.4.1. Uçucu yağ bileşenleri

Nepeta türleri uçucu yağında yüksek oranda nepetalakton (%60-95) ve düşük oranda nepetalakton (%10-46) içermelerine göre iki grup altında toplanmıştır (Dirmenci, 2003).

Nepeta türleri üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda çoğu türün uçucu yağ bileşenlerince zengin olduğu görülmüş, elde edilme yöntemi olarak su distilasyonu, buhar distilasyonu ve mikrodalga ultrasonik destekli ekstraksiyon gibi farklı uçucu yağ elde edilme yöntemleri kullanılmıştır (Akbaba, 2018; Kobaisy vd., 2005; Jaradat vd., 2020).

2.4.1.1. Monoterpenler

İridoitleri oluşturan iridan iskeleti monoterpen orjinli bir yapıdır ve genellikle altı üyeli ve oksijenli bir hetero halkaya kaynaşmış siklopentan halkasından oluşur. İridoit şeklindeki yapılar çoğunlukla *Nepeta* cinsi bitkilerde bulunur ve kedileri uyarıcı etkisi vardır. Lamiaceae familyasının kedileri cezbetme yeteneği ile ünlü çiçekli *Nepeta* türleri aynı zamanda böcekleri iten uçucu bir iridoit olan bileşik nepetalakton içerir (Yılmaz, 2011; Lichman vd., 2020).

N. congesta'nın toprak üstü kısımlarından su distilasyonu ile elde edilen uçucu yağın ana bileşeni GK-AİD ve GK-KS ile 1,8 sineol (%25.4) olarak analiz edilmiştir (Azizian vd., 2021).

Türkiye'den toplanan *Nepeta flavida* Hub.-Mor.'un toprak üstü kısımlarından su distilasyonu ile elde edilen uçucu yağda, toplam uçucu yağın %64'ünü oluşturan ana bileşenlerin 1,8-sineol (%38.9), linalool (%25.1) olduğu ayrıca β -pinen (%2.6), β -mirsen+sineol-dehidro (%2.3) bulunduğu GK ve GK-KS yöntemiyle analiz edilmiştir (Tepe vd., 2007).

N. italica L. ve *N. sulfuriflora* P. H.Davis'in yaprakları ve çiçekli tepelerinden hidrodistilasyonla elde edilen uçucu yağın kimyasal bileşenleri açıklanmıştır. Her ikisinin de sırasıyla %80.8 ve %61.5 1,8-sineol içerdiği GK ve GK/KS yöntemiyle analiz edilmiştir (Kökçil vd., 1997).

N. congesta var. *congesta*'nın toprak üstü kısımlarından su distilasyonu ile elde edilen uçucu yağda GK ve GK/KS analizi yöntemiyle 1,8 sineol (%29.9) ve sabinen (%10.3) tespit edilmiştir (Kaya vd., 2007).

N. congesta var. *congesta* yapraklarından elde edilen uçucu yağ için GK-KS analizi yöntemiyle 1,8-sineol (%18.8) içerdiği tespit edilmiştir (Kılıç ve Kökten, 2020).

N. pogonosperma'nın toprak üstü kısımlarından hidrodistilasyonla elde edilen uçucu yağda ana bileşenlerden biri olarak 1,8-sineol (%26.4) bulunduğu GK-KS yöntemiyle tayin edilmiştir (Ali vd., 2012).

N. sintenisii Bornm.'un toprak üstü kısımlarından hidrodistilasyonla elde edilen uçucu yağın kimyasal bileşimi GK/KS yöntemi ile analiz edilmiş monoterpen olarak *cis*-sabinen hidrat (%6.5) tespit edilmiştir (Sajjadi, 2005).

Nepeta mahanensis toprak üstü kısımlarından hidrodistilasyonla elde edilen uçucu yağda, ana bileşenlerden biri olarak 1,8-sineol (%27.2), *Nepeta ispahanica* toprak üstü kısımlarından hidrodistilasyonla elde edilen uçucu yağın da ana bileşik olarak 1,8-sineol (%71.7); *Nepeta rivularis* toprak üstü kısımlarında ise 1,8-sineol (%38.5), sabinen (%14.8), β -pinen (%10.7) ve γ -terpinen (%5.1) ana bileşenler olarak Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometresi yöntemiyle analiz edilmiştir (Sefidkon vd., 2006).

N. cataria'nın toprak üstü kısımlarından hidrodistilasyonla elde edilen uçucu yağda α -pinen (%2.7-4.6) izole edilmiştir (Mohammadi ve Saharkhiz, 2011).

N. curvidens toprak üstü kısımlarından hidrodistilasyonla elde edilen uçucu yağın kimyasal bileşenleri arasında α -pinen (%9.12), β -fellandren (%6.87) bulunduğu GK-KS yöntemiyle analiz edilmiştir (Ashrafi vd., 2020).

N. glomerata'nın toprak üstü kısımlarından hidrodistilasyonla elde edilen uçucu yağın içeriğinde GK ve GK-KS analiziyle α -pinen (%13.4), karvakrol (%5.4) tespit edilmiştir (Rigano vd., 2011).

N. sessilifolia toprak üstü kısımlarından su distilasyonu ile elde edilen uçucu yağın ana bileşenleri linalool asetat (%14.7) ve linalool (%14.2) iken, *N. haussknechtii* toprak üstü kısımları için yağın ana bileşeni, 1, 8-sineol (%36.7) olarak GK ve GK-KS yöntemiyle analiz edilmiştir (Jamzad vd., 2008).

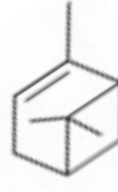
N. prostrata toprak üstü kısımlarından ve *N. straussii* çiçeklerinden hidrodistilasyonla elde edilen uçucu yağda 1,8-sineol (sırasıyla %26.1 ve %22.1) ve β -pinen (sırasıyla %13.6 ve %12.1) GK ve GK-KS ile analiz edilmiştir (Rustaiyan vd., 2013).

Nepeta heliotropifolia Lam. toprak üstü kısımlarından hidrodistilasyonla elde edilen uçucu yağın ana bileşeni olarak GK ve GK-KS analiziyle 1,8-sineol (%19.0), tespit edilmiştir (Sajjadi ve Khatamsaz, 2001).

N. pungens'in çiçeklenme aşamasında toplanıp kurutulmuş toprak üstü kısımlarından hidrodistilasyonla elde edilen uçucu yağında GK ve GK-KS analiziyle ana bileşenler olarak geranil asetat (%17.0), limonen (%12.0), 1,8-sineol (%5.8), sitronellal (%4.9), sabinen (%3.9) tespit edilmiştir (Farjam, 2012).



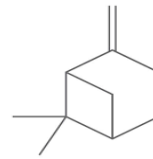
1,8- sineol



α -pinen



Sabinen

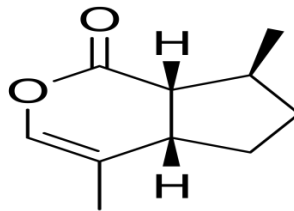


β -pinen

Şekil 2.2. *1,8-sineol, α -pinen, sabinen ve β -pinen' in kimyasal yapıları*

İridoitler;

Monoterpen bileşikler arasında en sık tespit edilen ana bileşenler iridoit monoterpen yapısındaki 1-6 nepetalaktonlardır. Nepetalakton bir siklopentan ve bir lakton halkası içeren siklopentanoit monoterpendir. Sekiz stereoizomer nepetalakton, dört diastereoizomer ve bunlara karşılık gelen enantiyomerlerden oluşmuştur (Formisano vd., 2011).



Nepetalakton

Şekil 2.3. *Nepetalaktonun kimyasal yapısı*

N. cataria'nın farklı gelişim aşamalarındaki uçucu yağ bileşiminin araştırıldığı bir çalışmada, toprak üstü kısımlarından hidrodistilasyonla elde edilen uçucu yağda GK/KS yöntemiyle ana bileşenler olarak 4αα, 7α, 7αβ-nepetalakton (%55-59) ve 4αα, 7β, 7αα-nepetalakton (%30-31.2) izole edilmiştir (Mohammadi ve Saharkhiz., 2011).

Hindistan'ın Garhwd bölgesinden çiçeklenme aşamasında toplanan, *Nepeta gooaniana* Benth'in toprak üstü kısımlarından buhar distilasyonu ile elde edilen uçucu yağda üç ana bileşen pregeijeren (%38.4), (+) - izoiridominnesin (%16.5) ve 4αα, 7α, 7αα-nepetalakton (%13.9) izole edilmiştir (Kashyap vd., 2003).

Kılıç ve Kökten (2020), Türkiye'deki bazı endemik bitki türlerinin uçucu yağ ve yağ asidi bileşikleri üzerinde yaptığı çalışmalarında *N. congesta* var. *congesta* yapraklarından elde edilen uçucu yağ için GK-KS analizi yöntemiyle nepetalakton (%14.5) bileşiğine sahip olduğunu bulmuşlardır.

N. sintenisii Bornm'un toprak üstü kısımlarından hidrodistilasyonla elde edilen uçucu yağın kimyasal bileşimi GK/KS yöntemi ile analiz edilmiş ve ana bileşen olarak 4αβ, 7α, 7αβ nepetalakton (%23.4) olmak üzere kırk bileşen belirlenmiştir (Sajjadi, 2005).

N. nuda subsp. *nuda* çiçeklerinden su distilasyonu ile elde edilen uçucu yağın ana bileşenleri olarak 4αα, 7α, 7αβ-nepetalakton (*trans-cis*-nepetalakton) (%50.0), 4αα, 7α, 7αα-nepetalakton (*cis-trans*-nepetalakton) (%2.6) tespit edilmiştir (Akbaba, 2018).

N. meyer Benth ve *N. cataria* L. türlerinin toprak üstü kısımlarından su distilasyonu ile elde edilen uçucu yağın %63-70'inin nepetalakton izomerlerinden (4αα, 7α, 7αβ ve 4αα, 7α, 7αα) oluştuğu tespit edilmiştir (Huseynova ve Maharramov, 2017).

N. meyeri Benth'in toprak üstü kısımlarından su distilasyonu ile elde edilen uçucu yağın ana bileşenleri GK/KS yöntemiyle 4αα, 7α, 7αβ-nepetalakton (%53.2), 1,8 sineol (%29.3) ve kafur (%4.1) olarak analiz edilmiştir (Sefidkon ve Shaabani, 2004).

Nepeta persica Boiss.'in çiçek, yaprak, gövde ve kökünden Clevenger aparatıyla hidrodistilasyon yöntemi kullanılarak elde edilen uçucu yağın 4αβ, 7α, 7αβ-nepetalakton (sırasıyla %58.5, %62.3, %66.2 ve %27.1) ve 4αα, 7α, 7αβ-nepetalakton (sırasıyla %33.0, %28.3, %24.9 ve %7.6) içerdiği GK ve GK/KS ile analiz edilmiştir (Shafaghat ve Oji, 2010).

N. racemosa bitkisinin toprak üstü kısımlarından hidrodistilasyonla elde edilen uçucu yağın ana bileşenlerinin 4 α β , 7 α , 7 $\alpha\beta$ -nepetalakton (%33.6), 4 $\alpha\alpha$, 7 α , 7 $\alpha\beta$ -nepetalakton (%25.6), 4 $\alpha\alpha$, 7 α , 7 $\alpha\alpha$ -nepetalakton (%24.4) olduğu GK ve GK/KS yöntemiyle analiz edilmiştir (Dabiri ve Sefidkon, 2003).

Nepeta mahanensis toprak üstü kısımlarından hidrodistilasyonla elde edilen uçucu yağda, ana bileşen olarak nepetalakton (%37.6) Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometresi yöntemiyle analiz edilmiştir (Sefidkon vd., 2006).

N. pogonosperma'nın toprak üstü kısımlarından hidrodistilasyonla elde edilen uçucu yağda ana bileşenler olarak 4 $\alpha\alpha$, 7 α , 7 $\alpha\beta$ -nepetalakton (%57.6) bulunduğu GK-KS yöntemiyle tayin edilmiştir (Ali vd., 2012).



Şekil 2.4. 4 $\alpha\alpha$, 7 α , 7 $\alpha\alpha$ -nepetalakton ve 4 $\alpha\alpha$, 7 α , 7 $\alpha\beta$ -nepetalakton'un kimyasal yapısı

2.4.1.2. Seskiterpenler

Seskiterpenler, 15 karbonlu terpenlerdir. Bazı seskiterpenler de monoterpenler gibi uçucudurlar ve kaynama noktaları monoterpenlere göre daha yüksektir (Yılmaz, 2011).

N. nuda subsp. *nuda* çiçekli kısımlarından su distilasyonu ile elde edilen uçucu yağın bileşiminde karyofillen oksit (%10.9), (+)-spatulenol (%3.3), *trans*- β karyofillen (%2.7) ve germakren-D (%2.4) bulunmuştur (Akbaba, 2018).

Nepeta heliotropifolia Lam. toprak üstü kısımlarından hidrodistilasyonla elde edilen uçucu yağın bileşiminde karyofillen oksit (%14.2), β -karyofillen (%11.3), spathunol (%8.3) rapor edilmiştir (Sajjadi ve Khatamsaz, 2001).

Nepeta mahanensis toprak üstü kısımlarından hidrodistilasyonla elde edilen uçucu yağda, ana bileşenlerden biri olarak, germakren-D (%6.5) Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometresi yöntemiyle analiz edilmiştir (Sefidkon vd., 2006).

Nepeta flavida Hub.-Mor.'un toprak üstü kısımlarından su distilasyonu ile elde edilen uçucu yağın bileşiminde GK ve GK-KS analiziyle β -karyofillen tespit edilmiştir (Tepe vd., 2007).

N. congesta'nın toprak üstü kısımlarından su distilasyonu ile elde edilen uçucu yağın bileşiminde GK-AİD ve GK-KS ile germakren-D (%21.4) tespit edilmiştir (Azizian vd., 2021).

N. strausii çiçekleri ve *N. saccharata* toprak üstü kısımlarından hidrodistilasyonla elde edilen uçucu yağ bileşimlerinde germakren-D sırasıyla %18.5 ve %11.6 oranlarında GK ve GK-KS ile analiz edilmiştir. Ayrıca *N. strausii*'de karyofillen oksit (%5.4) ve β -karyofillen (%4.9) bulunmuştur (Rustaiyan vd., 2013).

N. congesta var. *congesta*'nın toprak üstü kısımlarından su distilasyonu ile elde edilen uçucu yağda GK ve GK/KS analizi yöntemiyle germakren-D (%20.3) tespit edilmiştir (Kaya vd., 2007).

N. sintenisii Bornm'un toprak üstü kısımlarından hidrodistilasyonla elde edilen uçucu yağın bileşenleri arasında elemol (%16.1), (*E*)- β -farnesen (%9.5), β -bisabolen (%4.2) ve germakren-D (%3.5) bulunmuştur (Sajjadi, 2005).

N. makuensis Jamzad'ın toprak üstü kısımlarından su distilasyonu ile elde edilen uçucu yağda GK-KS ile oksijenli seskiterpenler olarak viridiflorol (%17.5), T-kadinol (%10.7) ve spatulenol (%9) analiz edilmiştir (Habibi vd., 2004).

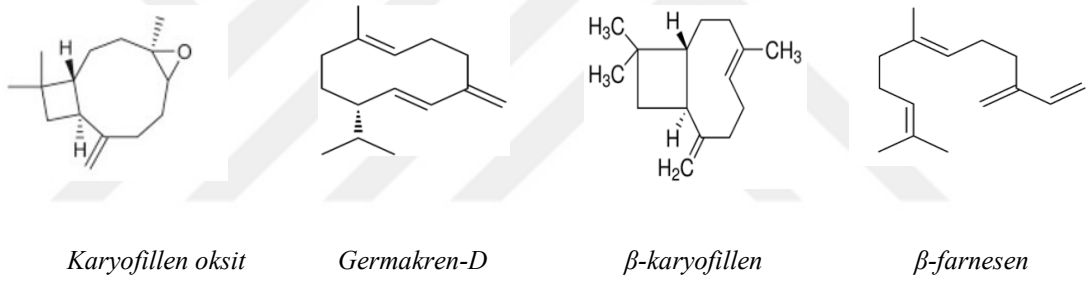
N. depauperata Benth'in toprak üstü kısımlarından buhar distilasyonu ile elde edilen uçucu yağın seskiterpen bakımından zengin ana bileşenleri; spatulenol (%31.84), β -karyofillen (%12.93), karyofillen oksit (%10.27), α -kadinol (%5.41) olarak GK/KS ile analiz edilmiştir (Mehrabani vd., 2004).

N. curviflora Boiss'in toprak üstü kısımlarından hidrodistilasyonla elde edilen uçucu yağın bileşiminde GK ve GK-KS ile yüksek miktarlarda β -karyofillen (%41.6), karyofillen oksit (%9.5), (*E*)- β -farnesen (%6.2) ve (*Z*)- β -farnesen (%4.8) içerdiği gözlenmiştir (Mancini vd., 2009).

N. haussknechtii toprak üstü kısımlarından su distilasyonu ile elde edilen uçucu yağın bileşiminde GK ve GK/KS ile elemol (%11.4), aynı yöntemle elde edilen *N. sessilifolia* uçucu yağında germakren-D (%7.3) tespit edilmiştir (Jamzad vd., 2008).

N. curvidens toprak üstü kısımlarının hidrodistilasyonla elde edilen uçucu yağın GK/KS ile kimyasal analizi sonucunda ana bileşikler *trans*-karyofillen (%17.53), allospatulenol (%13.41), germakren-D (%10.12), aromadendren (%1.56) olarak gözlenmiştir (Ashrafi vd., 2020).

GK-KS ve GK-AİD analizi sonucunda *N. heliotropifolia* ve *N. congesta* var. *cryptantha*'nın toprak üstü kısımlarından su distilasyonu ile elde edilen uçucu yağın bileşiminde nepetalakton içermedikleri ana bileşenlerinin germakren-D (sırasıyla %36.7 ve %38.5) olduğu bulunmuştur (Akdeniz vd., 2020).



Şekil 2.5. Karyofillen oksit, germakren-D, β-karyofillen ve β-farnesen'in kimyasal yapısı

2.4.2. Diterpenler

Dört izopren molekülünden meydana gelen farmakolojik etkilere sahip olan diterpenler 20 karbonlu olup, bitkiler aleminde yaygın olarak bulunan heterojen bileşiklerdir (Yılmaz, 2011).

Nepeta teydea'nın toprak üstü kısımlarından iki abietan diterpen netidiol A ve netidiol B ayrıca netiol de izole edilmiştir (Fraga vd., 1998).

N. obtusicrena'nın toprak üstü kısımlarının diklorometan ekstresinden YBSK ile yeni bir diterpenoit olan 14a-asetoksi-6-okso-abieta-7-en (obtusikrenon) izole edilmiştir (Yılmaz vd., 2016).

N. sorgerae'nın toprak üstü kısımlarının diklorometan ekstresinden YBSK ile yeni bir izopimarane diterpenoit olan sorgerolon izole edilmiştir (Yılmaz vd., 2012).

Nepeta crassifolia toprak üstü kısımlarının etanollü ekstresi vakumlu sıvı kromatografisine tabi tutularak bir keton (krassifon), yağlı asit kısmı (krassifoat) ile birleştirilmiş bir pentasiklik triterpenoit ve bir asiklik diterpenoit (krassifol) izole edilmiştir (İbrahim ve Ali, 2007).

N. juncea toprak üstü kısımlarının metanollü ekstresinden bir yeni klerodan tipi diterpen aldehit nepetanal izole edilmiştir (Hussain vd., 2009(a)).

2.4.3. Triterpenler

Triterpenler altı izopren biriminden oluşan karbon iskeletine sahip, biyosentetik olarak 30 karbonlu asiklik hidrokarbon squalenden elde edilen bileşiklerdir (Yılmaz, 2011).

N. obtusicrena'nın toprak üstü kısımlarının diklorometan ekstresinden bilinen iki triterpen oleanolik asit ve ursolik asite ek olarak YBSK ile yeni bir triterpen, 2 α , 3 β , 19 α , 24-tetrahidroksi-11-okso-olean-12-en (nemrutolon) izole edilmiştir (Yılmaz vd., 2016).

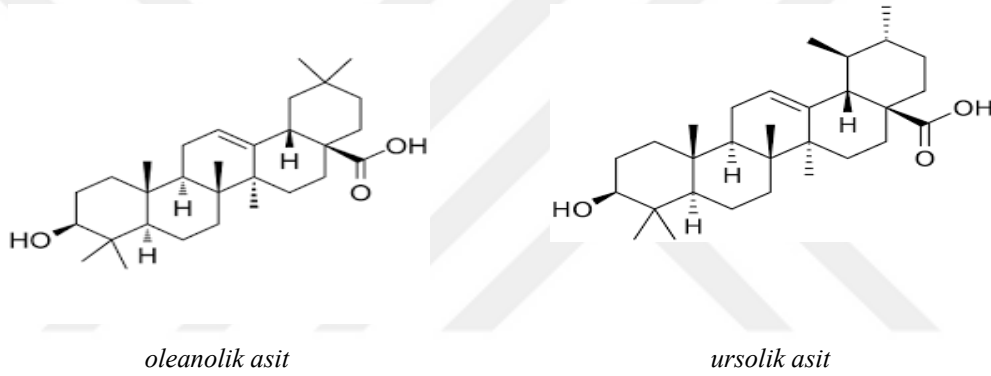
N. caesera'nın toprak üstü kısımları/kökleri aseton ve diklorometan ile ayrı ayrı ekstraksiyona tabi tutulmuş iridoit triterpenler olarak 3' α -[olean-12-en-28-oyl-3 β -oksi] dihidro-nepetalakton, 3' α -[lup-20(29)-en-28-ol-3 β -oksi]dihidronepetalakton, 3' [β -sitosteryl-3-oksi] dihidronepetalakton izole edilmiştir. Yapı aydınlatması 1D-NMR ve 2D-NMR yöntemleri ile yapılmıştır (Topçu ve Ulubelen, 2007).

Nepeta eriostachya'nın toprak üstü kısımlarından iki nadir ursan triterpen, 2 α , 3 α -dihidroksi urs-12-en-28-oik asit ve 2 α , 3 β -dihidroksi-12-en-28-oik asit, yeni triterpen, nepetoik asit 2 α -metoksi-3 β -hidroksiurs-12-en-28-oik asit metil esterleri izole edilmiştir (Bhandari vd., 1990).

Nepeta nuda ssp. *albiflora*'nın toprak üstü kısımlarının hekzanlı ekstresi silika-jel kolonu ile fraksiyonlanmış ve betulinik asit; asetonlu ekstresi ise flash-kolon kromatografisine tabi tutulmuş ve oleanolik asit, ursolik asit ve betulinik asit içerdiği tespit edilmiştir (Kökçil vd., 1999).

N. binaludensis ve *N. crassifolia*'nın toprak üstü kısımlarının metanollü ekstresinden silika-jel kolon kromatografisi elüent olarak CH₂Cl₂-EtOAc kullanılarak artan polaritelere göre ursolik asit (sırasıyla 3.8 ve 1.7 g *N. crassifolia* ve *N. binaludensis* için) ve oleanolik asit (sırasıyla 2.4 ve 3.9 g *N. crassifolia* ve *N. binaludensis* için) saflaştırılmıştır (Tundis vd., 2012).

N. heliotropifolia'nın toprak üstü kısımlarından kloroform ekstresiyle kromatografik yöntemlerle oleanolik asit ve ursolik asit izole edilmiştir. ¹H- ve ¹³C-NMR verileri önceden yayınlanmış verilerle karşılaştırarak sırasıyla oleanolik asit, ursolik asit olarak yapıları aydınlatılmıştır (Güvenalp vd., 2009).



Şekil 2.6. Oleanolik asit ve ursolik asitin kimyasal yapısı

2.4.4. Flavonoidler

N. congesta dahil 36 bitki türünden en fazla izole edilen flavon bileşiği sirsimaritin (6-Metoksi-7-metilapigenin) olarak bulunmuştur (Formisano vd., 2011).

N. cataria var. *citriodora* %70 metanollü ekstresi kolon kromatografisi kullanılarak izolasyon prosedürüne tabi tutulmuş ve luteolin 7-*O*-glukuronit, luteolin 7-*O*-glukuronit (1→6) -glukozit, apigenin 7-*O*-glukuronit ve serbest aglikonlar luteolin ve apigenin izole edilmiş ve kimyasal, kromatografik ve spektral yöntemlerle flavonoidler tanımlanmıştır (Modnicki vd., 2007).

N. cataria toprak üstü kısımlarından elde edilen %70 etanollü ekstresinde YBSK ile hiperozit, kersitrin, luteolin-7-glukozit, izoramnetin kersetin-3-glukozit, apigenin-7-glukozit, apigenin ve kesretin tespit edilmiştir (Duda vd., 2015).

N. floccosa Benth'in metanollü ekstresiyle diklorometan ve asetonun polarite sırasının artırılmasıyla kromatografik ayırmalara tabi tutulmuş, bazı yarı saf alt fraksiyonlarla birlikte dihidrokamferol (12.5 mg), naringenin (7.6 mg), caulesnarinsid (25.3 mg) ponsirin (7.9 mg) ve nepetavanol adlı yeni bir flavanonol tespit edilmiştir (Ali vd., 2015).

N. crassifolia toprak üstü kısımları metanollü ekstresi kolon kromatografisine tabi turularak apigenin-7-*O*-glukozit, 8-hidroksisirsimaritin ve sirsimaritin etil asetatta çözünür fraksiyonunda tanımlanmıştır. İzole edilmiş bileşiklerin yapıları, spektral verilerinin analizi ve literatür verileri ile karşılaştırılarak açıklanmıştır (Tundis vd., 2012).

N. heliotropifolia toprak üstü kısımları metanollü ekstresinden kolon kromatografisi kullanılarak apigenin 7-*O*-glukuronit ve apigenin 7-*O*-glukopiranozit ayrıştırılmış ve spektroskopik yöntemler kullanılarak analiz edilmiştir (Güvenalp vd., 2009).

N. racemosa, *N. saccharata* ve *N. cataria*'nın toprak üstü kısımlarından elde edilen metanollü ekstresinden YBSK/KS-KS analizi ile yüksek miktarda sırasıyla rutin, kersetin ve kamferol elde edilmiştir (Azizian vd., 2021).

N. cataria, *N. racemosa*, *N. sibirica*, *N. nuda*, *N. melissifolia* ve *N. grandiflora* yapraklarının aseton ekstresinden apigenin-7-*O*-glukuronit, sulu ekstrelerinden ise *N. grandiflora* haricinde luteolin-7-*O*-diglukuronit analiz edilmiştir (Dienaitė vd., 2018).

N. hindostana bitkisi üzerinde yapılan çalışmada flavonoit, nepitrin-7-*O*-glukozit, kromatografik tekniklerle metanollü ekstreden izole edilmiştir ve yapısı, kütle ve ¹H-NMR spektrometrisi gibi farklı spektral tekniklerle aydınlatılmış ve onaylanmıştır (Devi vd., 2021).

2.4.5. Fenolik asitler

Polifenolik bileşikler arasında yer alan ve benzen halkasına bağlı -OH ve -OCH₃ grupları içeren fenolik asitler, bitkilerde genel olarak serbest halde bulunmazlar. Karboksil grupları karbohidratlar, glikozitler, aminoasitler veya proteinlerle reaksiyona girebilirler ve alkollerle fenol esterler, amino bileşikler ile de amitleri oluştururlar.

Fenolik asitlerin, fenol halkasına bağlı hidroksil grupları da çok aktif olup, şekerlerle birleşerek glikozitleri oluştururlar. Tüm bitkiler aleminde olduğu gibi Lamiaceae türlerinde de birçok fenolik asite rastlanır.

Rozmarinik asit, Lamiaceae familyasındaki en yaygın fenolik asitlerden biridir; rozmarinik asit, 3,4-dihidroksifenillaktik asidin kafeik asit esteri olan bir fenilpropanoittir (Sik vd., 2020).

Nepeta cataria var. *citriodora*'nın %70 metanollü ekstresi kolon kromatografisi kullanılarak izolasyon prosedürüne tabi tutulmuş fenolik asit fraksiyonunda kafeik, rozmarinik ve *p*-kumarik asitler kimyasal, kromatografik ve spektral yöntemlerle tanımlanmıştır (Modnicki vd., 2007).

N. racemosa, *N. saccharata*, *N. congesta* ve *N. cataria* toprak üstü kısımlarının metanollü ekstrelerinde ana fenolik asit ferulik asit (8.0-26.08 g/kg), ardından klorojenik asit (1.02-9.18 g/kg), kafeik asit (0.77-1.23 g/kg), gallik asit (0.11-0.37 g/kg) ve kumarik asit (0.06-0.12 g/kg) olarak bulunmuştur (Azizian vd., 2021).

N. heliotropifolia ve *N. congesta* var. *cryptantha*'nın çiçeklerinden elde edilen etanol ekstresinde GK-KS, GK/AİD ve SK-KS/KS ile en fazla rozmarinik asit ve ardından apigetrin olduğu tespit edilmiştir (Akdeniz vd., 2020).

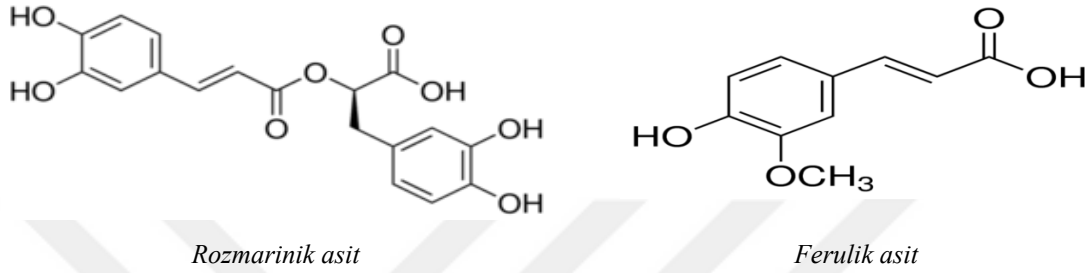
N. humilis'in yaprak, iek ve köklerinden elde edilen metanol ekstresinde fenolik içeriği araştırılmış ve YBSK sonuçlarına göre, rozmarinik asidin, bitkinin incelenen tüm kısımlarında, özellikle çiçeklerde (0.039 ± 0.01 g/kg kuru ağırlık) ana bileşiklerden biri olarak tespit edilmiştir. Ayrıca iek ekstresinde klorojenik asit, luteolin ve apigenin bulunmuştur (Gökbulut ve Yılmaz, 2020).

N. cataria, *N. racemosa*, *N. sibirica*, *N. nuda*, *N. melissifolia* ve *N. grandiflora* bitkilerinin yapraklarından elde edilen aseton, su ve metanol ekstreleri incelenmiş, rozmarinik asit ve klorojenik asit analiz edilmiştir (Dienaite vd., 2018).

N. cataria'nın toprak üstü kısımlarından elde edilen %70 etanollü ekstresinde YBSK ile rozmarinik asitin (0.25 mg/100 g) olduğu analiz edilmiştir (Duda vd., 2015).

YBSK-KS/KS analizi ile, *N. trachonitica*'nın toprak üstü kısmının etanollü ekstresinde en az 11 ana fenolik bileşiğinin var olduğu belirlenmiştir, bunların başlıcaları rozmarinik asit, klorojenik asit ve kinik asittir (Köksal vd., 2017).

N. cataria'nın geri çeviren soğutucu ve UYE (Ultrason Yardımlı Ekstraksiyon) olmak üzere iki farklı ekstraksiyon tekniği kullanılarak elde edilen sulu ve %70 etanollü ekstrelerinde, gallik asit, 3,4dihidroksi benzoik asit, klorojenik asit, vanilik asit, kafeik asit, siringik asit, *p*-kumarik asit, sinapik asit, ferulik asit, sinnamik asit, rozmarinik asit tespit edilmiştir (Mihaylova vd.,2013).



Şekil 2.7. Rozmarinik asit ve ferulik asitin kimyasal yapısı

2.4.6. Steroitler ve yağ asitleri

N. clarkei'nin toprak üstü kısımlarından elde edilen metanol ekstresi kolon kromatografisine tabi tutularak elde edilen bileşikler arasında β -sitosterol ve stigmasterol gözlenmiştir (Hussain vd., 2010).

N. binaludensis'in toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanollü ekstresinde *n*-hekzanda çözünür fraksiyonunda GK ve GK-KS sistemleri ile başlıca bileşenlerin stigmasterol (%20.9), metil linoleat (%9.6), β -sitosterol (%7.5) olduğu analiz edilmiştir (Tundis vd., 2012).

Kılıç ve Kökten (2020), Türkiye'deki bazı endemik bitki türlerinin uçucu yağ ve yağ asidi bileşikleri üzerinde yaptığı çalışmalarında *N. congesta* var. *congesta* yapraklarında GK-KS analizi yöntemiyle yağ asidi bileşimi palmitik asit (%40.5), stearik asit (%14.7), petroselinik asit (%14.4), linoleik asit (%5.9), linolenik asit (%24.5) olarak tespit etmişlerdir.

Nepeta nuda ssp. *albiflora*'nın toprak üstü kısımlarının hekzanlı ekstresi kolon kromatografisine tabi tutulmuş ve β -sitosterol ve sitosterol 3-on izole edilmiştir (Kökçil vd., 1999).

Nepeta spicata'nın dört farklı çözücüdeki (metanol, aseton, kloroform ve hekzan) ekstraktları iki farklı ekstraksiyon metodu (soxhlet ekstraksiyonu ve ultrasonikasyon) kullanılarak elde edilmiş, toprak üstü kısımlarından elde edilen ekstraktlarının GK-KS verileri, yağ asitleri, steroidler, hekzadekanoik asit, linoleik asit, fitol, hekzadekanoik asit, stigmast-5-en-3-ol ve stigmast-4-en-3-on dahil uzun zincirli hidrokarbonların bulunduğunu göstermiştir (Patial vd., 2019).

N. distans'ın toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağın bileşiminde GK-AİD ve GK-KS analizi ile 9-oktadekadienoik asidin metil esteri, (*E*) -5-eikosen, tetrakosan, 1-heptadeken, dokosanoik asidin metil esteri, analiz edilmiştir (Rehman vd., 2020).

2.5. *Nepeta* Türlerinin Biyolojik Aktiviteleri

Bu cins üzerinde yapılan farmakolojik ve biyolojik çalışmalar, antibakteriyel, antifungal, böcek kovucu, insektisit, larvisidal, sitotoksik, genotoksik, antimelanogenez, antioksidan, antikonvülsan, kas gevşetici, analjezik ve antiinflamatuvar gibi pek çok aktiviteye sahip olduklarını göstermiştir (Akdeniz vd.,2020).

2.5.1. Antioksidan aktivite

Bir antioksidan molekül, düşük konsantrasyonlarda bile substrat benzeri biyomoleküllerin oksidasyonunu geciktiren veya önleyen bir kimyasal olarak tanımlanır. Endüstride gıdaları oksidasyon ve çürümeden korumak için antioksidanlara ve daha da önemlisi insan vücudunda biyomakromoleküllerin oksidasyondan korunması için ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle gıda ve bitkilerin antioksidan kapasitesi açısından değerlendirilmesi ilgi çekicidir (Köksal vd., 2017).

Günümüzde bilimsel ve epidemiyolojik çalışmaların artmasıyla beraber, yüksek oranda polifenolik bileşik içeren Lamiaceae familyası türlerinin doğal antioksidan kaynağı olarak oksidatif stres ve serbest radikallerin oluşturacağı hasara bağlı bir dizi kronik hastalığa karşı koruyucu etki gösterdiği belirtilmiştir (Ziaková ve Brandšteterová, 2002; Knezevic vd., 2014).

Türkiye için endemik bir tür olan *N. cadmea*'nın çeşitli ekstrelerinin (etanol, metanol, aseton ve su) fenolik bileşikler antioksidan aktivite tutucu yöntemleri (DPPH ABTS, ve H₂O₂ sürüklenme aktivitesi kullanılarak), β -karoten/linoleik asit test sistemi, fosfomolibdenum metodu ve metal şelatlayıcı aktivitesi değerlendirildiğinde, su ekstresi en yüksek miktarda radikal süpürme etkisi (DPPH; 25.54 μ g/mL ve ABTS; 14.51 μ g/mL) ve antioksidan aktiviteler (β -karoten,%86.91) göstermiştir (Kaska vd., 2018).

Bütildihidroksitoluol (BHT) veya butildihidroksianizol (BHA) gibi yaygın olarak kullanılan sentetik antioksidanların sağlık üzerine olası olumsuz etkilerine ilişkin endişeler, araştırma ilgi alanlarını, çoğunlukla yaygın olarak tüketilen gıdalardan doğal kaynaklardan antioksidan bulmaya yönlendirmiştir (Tzima vd., 2018).

Nepeta flavida uçucu yağının ve çeşitli ekstrelerinin (hekzan, diklorometan ve metanol alt fraksiyonları), 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH•) ve β -karoten-linoleik asit deneyleri kullanılarak olası antioksidan aktiviteleri için incelenmiştir. Ekstreler arasında en güçlü aktivite, 63.2 ± 1.75 μ g/mL IC₅₀ değeri ile metanol ekstresinin polar alt fraksiyonu tarafından sergilenmiştir. β -karoten-linoleik asit sisteminde, *N. flavida* uçucu yağı, linoleik asit oksidasyonuna karşı 6.3 ± 1.69 inhibisyon sergilemiştir (Tepe vd., 2007).

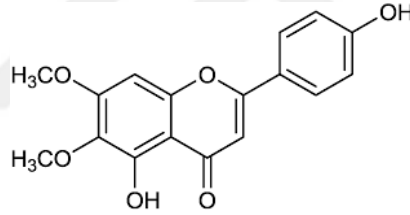
N. nuda, *N. melissifolia* ve *N. sibirica*'nın sulu ekstrelerinin biyolojik olarak aktif bileşiklerce zengin bir kaynak olarak gözlemlendiği çalışmada, ESI kütle spektrometresi ile birleştirilmiş çevrimiçi YBSK-UV DPPH• süpürme yöntemiyle dokuz radikal temizleyici tespit edilmiş; ekstrelerdeki başlıca bileşiklerin antioksidanlar olan fenolik asitleri ve flavonları temsil ettiği belirtilmiştir (Dienaitė vd., 2018).

N. curviflora yaprak ve çiçeklerinden mikrodalga ultrasonik cihaz kullanılarak elde edilen uçucu yağdan GK-KS ile analiz edilen karyofillen oksit ve karyofillen konsantrasyonlarının, uçucu yağın antioksidan aktivitesine önemli ölçüde katkıda bulunduğu düşünülmüştür (Jaradat vd., 2020).

N. floccosa'nın metanollü ekstresinden izole edilen bileşikler, nepetavanol ve dihidrokamferol, süperoksit ve difenilpikrilhidrazil radikal süpürme kabiliyetinin spektrofotometrik analizine dayalı olarak önemli antioksidan aktivite göstermiştir (sırasıyla IC₅₀= 99.793 ± 0.860 ve 127.235 ± 0.812), naringenin, kulesnarinsit ve ponsirin ise orta derecede aktivite göstermiştir (Ali vd., 2015).

N. cataria toprak üstü kısımlarının etanollü ekstesinde DPPH radikaliyle EC₅₀ değeri (serbest radikalın %50'sinin tükenmesi için gerekli olan ekstre konsantrasyonu) 11:00'da 1.62 ± 0.029 olarak belirlenirken 16:00'da 1.71 ± 0.031 olarak belirlenmiştir. Güneş ışığının bitkiler için stres yaratabildiği ve bu nedenle kendilerini radyasyona karşı korumak için daha fazla antioksidan ürettiği belirtilmiştir (Duda vd., 2015).

N. congesta dahil 36 bitki türünden en fazla izole edilen flavon bileşiği sirsimaritin (6-Metoksi-7-metilapigenin) olarak bulunmuştur (Formisano vd., 2011). Sirsimaritin, ABTS testinde 2.04 μ M TEAC değeri ile iyi bir aktivite göstermiş ve 1 mg/mL konsantrasyonda demir iyonunu 0.5 μ M Trolox eşdeğeri kadar düşürmüştür. Sirsimaritin'in yapısı, C-halkasında 4-okso fonksiyonu ile birlikte 2,3-çift bağ, B-halkasında bir 4-hidroksi grubu ve A-halkasında 5. pozisyonda başka bir serbest hidroksil grubu sunar bu yapı flavonoidlerin güçlü radikal temizleyici aktiviteleri için gerekli yapısal unsurlardan biridir (Tundis vd., 2012).



Sirsimaritin (6-Metoksi-7-metilapigenin)

Şekil 2.8. *Sirsimaritin'in kimyasal yapısı*

N. cataria'nın farklı ekstrelerinin DPPH ve nitrik oksit (NO) serbest radikal temizleme etkileri incelenmiştir. %70 etanol ekstresinin 10-1000 μ g/mL inhibitör konsantrasyonunda en güçlü serbest radikal temizleme aktivitesine sahip olduğu, ardından petrol eteri ve kloroform ekstrelerinin geldiği, en düşük aktiviteleri ise etil asetat ve etanol ekstrelerinin sergilediği görülmüştür (Naguib vd., 2012).

N. cilicia'nın etanol ekstresinin, glikoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6PD) aktivitesinde bir azalmaya ve katalaz (CAT) aktivitesinde bir artışa neden olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte, *N. italica*'nın etanol ekstresinin, süperoksit dismutaz

(SOD) ve CAT aktivitelerinde bir azalmaya neden olduğu belirtilmiştir (Yazıcı vd.,2012).

N. laevigata yapraklarından hidrodistilasyonla elde edilmiş uçucu yağ üzerinde yapılan bir çalışmada yaprak uçucu yağının, yağ konsantrasyonunun artmasıyla artan en düşük konsantrasyonda en yüksek DPPH serbest radikal temizleme gücüne (%84.67) sahip olduğu bulunmuştur. Bu, yaprak uçucu yağ için IC₅₀ değerlerinin 5,54 mg/mL olduğu ve BHT, kateşin ve gallik asit için sırasıyla 3.31, 5.60 ve 1.61 olduğu karşılaştırmalı olarak görülmüştür (Joshi, 2014).

2.5.2. AChE ve BChE enzim inhibisyonu aktiviteleri

N. obtusicrena'nın toprak üstü kısımlarından elde edilen diklorometan ve metanol ekstresinden aromatik olmayan C halkasına sahip bir abietan diterpen olarak izole edilen obtusikrenon, yüksek asetilkolinesteraz inhibe edici aktivite göstermiştir. Abietan diterpen ve üç triterpenin, AChE enzimine karşı seçici aktivite sergilediği ve BChE'ye karşı hiçbir aktivite göstermediği gözlenmiştir (Yılmaz vd.,2016).

Anadolu'da (Nemrut dağı) yetişen *N. sorgerae* Hedge et Lamond'un diklorometan ve metanol ekstraktlarının BChE inhibisyon aktivitesi yüksek bulunmamıştır (sırasıyla %13.9 ± 0.4 µg/mL ve 5.3 ± 0.4 µg/mL), ancak AChE inhibisyon aktiviteleri daha yüksek bir yüzde sergilemiştir (sırasıyla %55.9 ± 1.2 µg/mL ve 66.7 ± 0.7 µg/mL). İzole edilen yeni bileşik izopimarane diterpen sorgerolon, AChE (IC₅₀= 17.8 µg/mL) ve BChE enzimlerine (IC₅₀= 120 µg/mL) karşı yüksek inhibisyon göstermiştir (Yılmaz vd., 2012).

N. crispa ve *N. saccharata*'nın toprak üstü kısımlarından elde edilen metanol ekstraktlarında AChE inhibisyon aktivitesi 50µg/mL konsantrasyonda sırasıyla %6 ve %21.5 olarak belirtilmiştir (Dhivya vd., 2014).

N. menthoides Boiss. & Bohse. toprak üstü kısımlarından hidrodistilasyonla elde edilen uçucu yağ üzerinde yapılan çalışmada asetilkolinesteraz inhibitör testinde, IC₅₀ 64.870 µg/mL değeriyle antikolinesteraz inhibitör aktivitesine sahip olduğu gözlenmiştir (Kahkeshani vd., 2014).

N. cataria'nın su distilasyonu ile elde edilen uçucu yağı üzerinde yapılan bir çalışmada AChE (Asetilkolinesteraz) aktivitesini önemli ölçüde inhibe ettiği gösterilmiştir. Sonuçlar, *Nepeta cataria*'nın uçucu yağının, yaşlılarda görülen demans tedavisinde yararlı bir hafıza iyileştirici ajan olarak görülebileceğini göstermiştir. Altta yatan etki mekanizması, anti-asetilkolinesteraz özelliğine atfedilebilir. Bu aktiviteye en çok katkıda bulunan bileşiğin 1,8 sineol olmasının muhtemel olduğu belirtilmiştir (Satish, 2013).

2.5.3. Antibakteriyel, antifungal ve antiviral aktiviteleri

Altı Himalaya *Nepeta* türünden (*Nepeta leucophylla* Benth., *Nepeta discolor* Royle ex Benth., *Nepeta govaniana* Benth., *Nepeta clarkei* Kanca., *Nepeta elliptica* Royle, Benth'ten. ve *Nepeta erecta* Benth.) elde edilen uçucu yağlar altı patojenik bakteri ve iki mantar suşuna karşı *in vitro* ortamda antimikrobiyal aktiviteleri açısından test edilmiştir. *N. elliptica* ve *N. erecta*'nın uçucu yağlarının, *P. aeruginosa*'ya karşı en yüksek aktiviteyi sergilediği gözlenmiştir bu iki uçucu yağı takiben, *N. leucophylla* ve *N. clarkei*'nin uçucu yağları gelmiştir. *N. elliptica* ve *N. erecta*'dan elde edilen uçucu yağın ayrıca *Serratia marcescens*'e karşı da etkili olduğu gözlenmiştir; *N. leucophylla*'dan elde edilen uçucu yağ *Proteus vulgaris* ve *Staphylococcus aureus*'a karşı önemli aktivite göstermiştir (Bisht vd., 2010).

N. pungens'in çiçeklenme aşamasında toplanıp kurutulmuş toprak üstü kısımlarından hidrodistilasyonla elde edilen uçucu yağında GK ve GK-KS analiziyle ana bileşenler olarak geranil asetat (%17.0), limonen (%12.0), okaliptol (%5.8), bornil asetat (%5.3) belirlenmiş ve uçucu yağ bileşimi *S. aureus*'a karşı orta düzeyde antibakteriyel aktivite göstermiş ve büyümesini inhibe etmiştir (Farjam, 2012).

Nepeta transcaucasica Grossh'un toprak üstü kısımlarının hidrodistilasyonu ile elde edilen uçucu yağından GK ve GK/KS ile 4 α , 7 α , 7 β -nepetalakton (%39), 4 α , 7 α , 7 α -nepetalakton (%28) ve germakren-D (%15) ana bileşenler olarak analiz edilmiş ve uçucu yağın antikandidal etkileri, sıvı mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak yedi *Candida* suşuna karşı değerlendirilmiştir. *C. glabrata* ve *C. tropicalis*'e karşı sırasıyla 0.09 ve 0.375 mg/mL'lik minimum inhibitör konsantrasyonlarında (MİK'ler) iyi inhibitör etkiler göstermiştir (İşcan vd., 2011).

Nepeta elliptica Royle ex Benth'in toprak üstü kısımlarından buhar distilasyonu ile elde edilen uçucu yağ içeriğindeki antifungal bileşenlerin tanımlanması, bu bileşenlerin misel büyümesi ve spor çimlenmesinin önlenme potansiyelinin incelendiği çalışmada, içeriğinde bulunan nepetalaktonun *Helminthosporium maydis*, *Fusarium oxysporum*, *Rhizoctonia solani*, *Alternaria solani*, *Curvularia lunata*, *Albugo candida*'ya karşı miselyum büyümesi üzerinde yüksek inhibe edici aktivite gösterdiği belirtilmiştir (Kumar vd., 2014).

Dört *Nepeta* türünden (*Nepeta atlantica* Ball, *Nepeta tuberosa* L. subsp. *reticulata* (Desf.) Maire, *Nepeta cataria* L., *Nepeta granatensis* Boiss) buhar distilasyonu ile elde edilen uçucu yağın GK-KS ile kimyasal bileşiminin analiz edildiği ve antibakteriyel aktivitesinin test edildiği çalışmada *S. aureus* ve *E. coli* suşlarının uçucu yağa en duyarlı suşlar olduğu (MİK'ler 4.37 ile 16.25 µL/mL arasında değişmiştir) gösterilmiştir. 4α, 7α, 7β-nepetalaktonun *E. coli* ve *S. aureus* suşlarına karşı antibakteriyel aktivitede önemli bir rol oynadığını öne sürülmüştür (Zenasni vd., 2008).

N. cataria uçucu yağı ve metanol ekstresinin *in vitro* antimikrobiyal ve antioksidan aktiviteleri ve uçucu yağ bileşimi araştırıldığı bir çalışmada 4α, 7α, 7β-nepetalakton (%70.4)'ca zengin yağ, on bir bakteri ve on iki mantar ve *C. albicans*'a karşı aktivite sergilemiştir; MİK değerleri 12.50 ile 250 µg/mL arasında değişmiştir; metanol ekstresi daha zayıf aktivite göstermiştir (Adıgüzel vd., 2009).

Nepeta camphorata ve *Nepeta argolica* ssp. *dirphyia* toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağın kimyasal bileşimi ana bileşenlerinin sırasıyla 1,8-sineol ve iki nepetalakton olduğu GK-KS ile analiz edilmiştir. İki yağın ve üç izole edilmiş bileşiğin, klinik olarak izole edilmiş ve ticari *Helicobacter pylori* suşuna karşı *in vitro* aktivitesi araştırılmış ve bir miktar aktivite bulunmuştur (Kalpoutzakis vd., 2001).

Gıda kaynaklı enfeksiyonların ana nedenleri olan *S. aureus*, *B. cereus*, *L. monocytogenes*, *E. coli*, *Shigella* spp. ve *Salmonella* spp. gibi türler üzerinde yapılan bir çalışmada *N. cataria*'nın toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağın 0.125-2 µL/mL konsantrasyonda patojenleri inhibe ettiği gözlenmiştir (Zomorodian vd., 2012).

Tosun vd., (2004), antimikobakteriyel etkinlik üzerine yaptıkları çalışmalarında, Van'dan toplanan *N. congesta* var. *congesta* bitkisinin toprak üstü kısımlarının etanolle

hazırlanmış ekstresi *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Ra' ya karşı mikoplazma Alamar mavi test testi ile taranmış ve 200 µg/mL konsantrasyona kadar mikroorganizmanın büyümesini engelleyemeyen ekstre inaktif olarak kabul edilmiştir.

In vivo ve *in vitro* olarak çoğaltılan *N. nuda*'nın metanol ve kloroform ekstrelerinin antiviral aktiviteye sahip olduğunu gözlenmiştir. Doğadan toplanmış bitkinin metanol ekstresi gibi doğadan toplanmış bitkinin kloroform ekstresi ve laboratuvarıda üretilmiş bitkinin kloroform ekstresi, MDBK (Madin-Darby sığır böbreği) hücrelerinde HSV (Herpes Simpleks Virüs) tip 1 ve tip 2 replikasyonuna karşı güçlü bir inhibitör etki gösterdiği bildirilmiştir (Todorov vd., 2015).

2.5.4. Analjezik ve antiinflamatuvar aktivite

Nepeta clarkei Hook'un toprak üstü kısımlarının kloroformda çözünen kısmından kirmanoik asit ve kurramanoik asit adlı iki yeni pentasiklik triterpen izole edilmiştir. Kirmanoik asit analjezik, antiinflamatuvar ve MSS depresan aktiviteleri açısından araştırılmıştır. Kirmanoik asit, asetik kaynaklı kıvrınma ve formalin testlerinde standart ilaçtan daha güçlü analjezik aktivite göstermiştir. Benzer şekilde kirmanoik asit de standart ilacından daha güçlü antiinflamatuvar aktivite göstermiştir (Hussain vd., 2012).

Orfali vd., (2018), cinsin halk arasındaki kullanımının doğruluğunu kanıtlamak için yaptıkları çalışmada *N. deflersiana*'nın birbirinden farklı ekstrelerinden 8-epi-7-deoksiklogranik asit ve ursolik asit izole etmişler ve biyolojik aktivite çalışması sonucunda halk ilaçlarında antidiyabetik, antioksidan ve antiinflamatuvar bir ilaç olarak kullanılmasının haklı olduğu sonucuna varmışlardır.

N. caesarea'ın uçucu yağının çok yüksek seviyelerde 4α,7α,7α-nepetalakton (%92-95) içerdiği gözlenmiş, opioid reseptörlerinin dahil olduğunu gösteren nalokson tarafından bloke edilen belirgin sedasyonun yanı sıra önemli analjezik aktivite göstermiştir. Nepetalakton iskeleti, kan-beyin bariyerini kolayca geçip merkezi sinir sisteminde aktif olabilen lipofilik bir yapıya sahip olduğu için sentetik ve tıbbi ilaçlar için yeni prototip opioid analjezik görevi görebileceği belirtilmiştir (Aydın vd., 1998).

Karragenan kaynaklı pençe ödeminde ratlarda *Nepeta sibthorpii* metanol ekstresinin (50 mg/kg, po), ursolik asit ve polifenol fraksiyonunun (50 mg/kg, po)

metanol ekstresine karşılık gelen doz) anti-inflamatuar aktivitesi incelenmiştir. Bu deneysel modelde, pençe ödeminde önemli bir inhibisyon gözlenmiştir (Miceli vd., 2005).

N. pogonosperma'nın toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağının analjezik ve antinosiseptif etkileri üzerine çalışma yapılmış ve hem akut termal (kuyruk vuruşu) hem de kronik veya kalıcı formalin ağrı uyarısına ve formalin kaynaklı pençe ödemi modeline karşı güçlü antiinflamatuvar etkiye maruz kalan sıçanlarda güçlü antinosiseptif etkiler ortaya çıkardığı gözlenmiştir (Ali vd., 2012).

N. cataria var. *citriodora* uçucu yağı üzerinde yapılan çalışmada asetik asit kıvrınma refleksinden ve karragenan kaynaklı ödem testlerinden elde edilen verilere göre periferik antiinflamatuvar analjezik etkiler sunduğu belirtilmiştir. Tail immersion testi, farmakolojik etkilere *kappa* ve *delta* reseptörleri yerine *mu* opioid reseptörlerinin aracılık ettiğini gösterdiği belirtilmiştir (Ricci vd., 2010).

2.5.5. Antikanser ve sitotoksik aktivite

N. curvidens uçucu yağının sitotoksikite sonuçları farklı kanser hücre hatları üzerinde konsantrasyona bağlı bir etki göstermiş, uçucu yağ konsantrasyonlarının artmasıyla hücre çoğalması oranı azalmıştır. Uçucu yağın en yüksek etkisi, en düşük konsantrasyonda ($IC_{50} = 133.2 \mu\text{g/mL}$) en yüksek inhibisyonla akciğer kanseri hücre hattı (A549) üzerinde gözlenmiştir (Ashrafi vd., 2020).

N. glomerata uçucu yağının test edilen iki insan tümör hücre hattına (renal adenokarsinoma ve amelanotik melanoma) karşı önemli antibakteriyel, antiinflamatuvar ve sitotoksik aktivitelere sahip olduğu açıkça gözlenmiştir. Biyolojik aktivite kısmen terpenlerin, özellikle α - pinen, spathulenol ve karvakrol gibi monoterpenlerin varlığı ile açıklanmıştır (Rigano vd., 2011).

N. ucrainica L. spp. *kopetdagensis* uçucu yağının insan yumurtalık karsinomu A2780 hücre hattı ve insan meme adenokarsinomu MCF-7 hücre hattı üzerindeki sitotoksik etkileri, 3- (4,5-dimetiltiyazol-2-il) -2,5-bifenil tetrazolyum bromür ile test edilmiş, hem A2780 hem de MCF-7 hücreleri için $50 \mu\text{g/mL}$ 'den az IC_{50} değerleri ile test edilen hücre hatlarına karşı sitotoksik olduğu bulunmuştur (Shakeri vd., 2014).

N. deflersiana'nın kloroform ekstresinin seçilen alt fraksiyonlarının, MCF-7 ve A-549 hücrelerinin canlılığını önemli ölçüde azalttığını ve hücre morfolojisini konsantrasyona bağlı bir şekilde değiştirdiği gözlenmiştir (Al-Oqail vd., 2015).

N. govaniana uçucu yağı sülförhodamin B kullanılarak akciğer (A549), göğüs, pankreas ve kolon (HCT-116 ve Colo-205) olmak üzere beş kanser hücre hattından oluşan bir panele karşı sitotoksik aktivite açısından taranmıştır. *N. govaniana* uçucu yağı, kanser hücrelerinin konsantrasyona ve hücre hattına bağlı büyüme inhibisyonunu sergilemiş ve akciğere (A549; IC₅₀, 19.1 ± 0.9 µg/mL), ardından kolon (Colo-205; 21.3 ± 1.1 µg/mL'nin IC₅₀'si) kanser hücre hatlarına karşı en aktif olduğu bulunmuştur (Dar vd., 2014).

N. cataria L.'nin *n*-hekzan, diklorometan, etil asetat, *n*-butanol ve sulu ekstralarının sitotoksik ve apoptojenik aktivitesi ile bitkinin toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağ PC3, DU-145 (prostat) ve MCF-7 (meme) hücre hatları ile değerlendirildiği bir çalışmada *N. cataria*'nın etil asetat ekstresi PC3'te en düşük IC₅₀ değerini vermiştir. Etil asetat yarı polar bir çözücü olduğundan sitotoksik aktivite üzerinde yarı polar bileşiklerin sorumlu olduğu belirtilmiştir (Emami vd., 2016).

2.5.6. MSS (Merkezi Sinir Sistemi) üzerine aktivite

N. sibthorpii toprak üstü kısımlarının metanol ekstresi MSS üzerinde etki göstermiş, sodyum pentobarbitalin etkisini arttırdığı ve antikonvülsan etkide değişiklikler gözlemlendiği sonucu bildirilmiştir. Uçucu yağının ve metanol ekstresinden elde edilen epinepetalakton içeren fraksiyonun rodentlerde nörofarmakolojik aktivitesi incelenmiş ve genel davranış modelinde kesin değişikliklere, sodyum pentobarbitalin neden olduğu uyku süresinin güçlenmesine ve pentilentetrazol (PTZ) ile uyarılan konvülsiyonlara karşı korumaya neden olmuştur (Galati vd., 2004).

N. sibthorpii toprak üstü kısımlarından elde edilen metanol ekstresinden bir terpenoit olan ursolik asit izole edilmiş. Ursolik asidin (2.3 mg/kg) farelerde oral uygulaması, spontan motor aktiviteyi ve pentilentetrazol (PTZ) ile indüklenen nöbetlerin sayısını ve letalitesini azaltarak MSS üzerinde önemli bir depresan etki yaratmıştır (Taviano vd., 2007).

N. persica'nın toprak üstü kısımlarından elde edilen hidroalkolik ekstresinin, 50 mg/kg dozda diazepamdan daha az yatıştırıcı ve hipnotik etkiye sahip anksiyolitik etkiye sahip olduğu ve 100 mg/kg'de spesifik olmayan bir uyarıya neden olduğu bildirilmiştir (Rabbani vd., 2007).

N. glomerulosa'nın toprak üstü kısımlarının *n*-butanollü ekstresinin uyku üzerindeki hipnotik etkisi araştırılmış ve 50-200 mg/kg'de uyku süresini uzatmıştır. Bu hipnotik etki, diazepamın neden olduğu etkiye benzer olarak gözlenmiştir. *N. glomerulosa* için LD₅₀ değeri 2.4 g/kg olarak bulunmuş ve nöronal hücrelerin canlılığı üzerinde toksisite etkisi olmadığı bildirilmiştir (Hosseini vd., 2016).

N. bractea çiçeklerinin metanol ve sulu ekstraktlarının antikonvülsan etkileri bakımından değerlendirildiği bir çalışmada her iki ekstre de, kontrole kıyasla AAEN (artan akım elektroşok nöbetleri testi) ve PTZ kaynaklı konvülsiyonlarda önemli aktivite göstermiştir. AAEN modelinde, daha yüksek dozda sulu ekstre %16.7 ve PTZ modelinde daha yüksek dozda metanol ekstresi, nöbete karşı %33.3 koruma göstermiştir (Bhat vd., 2012).

Nörodejeneratif bir hastalık olan Alzheimer, beynin soğuk iç yapısıyla ilgilidir. Başka bir deyişle beynin dokusunun normal, sağlıklı formundan daha düşük sıcaklığa sahip olduğu anlamına gelir. İran Geleneksel Tıbbi olarak bilinen bir strateji veya yaklaşım, beynin sıcaklığının fiziksel yöntemlerle veya tıbbi "sıcak" bitkilerle artırılmasını önermektedir. Bu "sıcak" bitkilerden biri *N. menthoides* Boiss ve Buhse'dir. Genellikle Ostokhodus-e Khorasani olarak da adlandırılır. Epilepsi ve melankoli gibi nörolojik hastalıkları tedavi etmek için bir ilaç olarak kullanılır. Dahası, bu türün aksotomize spinal motonöronlar üzerinde nöroprotektif etkilere sahip olduğu iddia edilmiştir (Abdolahi vd., 2017).

2.5.7. Fitotoksik aktivite

N. pannonica'nın toprak üstü kısmından buhar distilasyonu ile elde edilen uçucu yağın kimyasal bileşimi GK ve GK/KS ile ana bileşenler olarak 1,8-sineol (%28.9) ve 4aa, 7β, 7aa-nepetalakton (%14.3) analiz edilmiştir. Uçucu yağın, marul tohumlarına kıyasla çimenlere karşı 10 kat daha fazla fitotoksik olduğu ve sırasıyla 0.03 ve 0.3

mg/mL'de %70 oranında büyümesinde azalma gözlemlendiği, sırasıyla 0.3 ve 1.0 mg/mL'de %100 büyüme inhibisyonu gözlemlendiği belirtilmiştir. Yağın fitotoksitesinin, yağdaki ana bileşenlerinden biri olarak bilinen fitotoksin 1,8-sineolün varlığından kaynaklandığı düşünülmüştür (Kobaisy vd., 2005).

Nepeta transcaucasica Grossh.'dan hidrodistilasyonla elde edilen uçucu yağının, bitkiler (*Zea mays*, *Hordeum vulgare*, *Triticum aestivum*) ve zararlı otların (*Cynodon dactylon*, *Amaranthus retroflexus*, *Onopordium acanthium*) tohum çimlenmesi ve herbisidal etkisi üzerine yapılan araştırmada, tohumlar 0, 2, 5, 10 ve 20 µL/L petri ortamında çimlenmeye maruz bırakılmıştır. Tohumların çimlenme yüzdeleri (günlük) ve fidelerin kök-uzunlukları ile kuru ağırlıkları (6. gün) ölçülmüştür. İlave olarak, çimlenmenin 12., 24. ve 72. saatlerinde tohumların endospermelerinde α -amilaz aktivitesi ölçülmüştür. Çalışmada GK/KS ile analiz edilen *N. transcaucasica*'dan elde edilen uçucu yağın en fazla nepetalakton (%93.75) içerdiği gözlenmiştir. Uçucu yağ uygulamaları, çimlenen zararlı ot tohumlarında kök-gövde uzunlukları ve kuru ağırlık üzerinde güçlü inhibisyona neden olmuştur (Karakuş vd., 2019).

Nepeta nuda subsp. *albiflora*'nın toprak üstü kısımlarından hidrodistilasyonla elde edilen uçucu yağında GK-KS ile temel olarak 4 α , 7 α , 7 α β -nepetalakton (%74.27) ve 2(1H)-naftalenon, oktahidro-8 α -metil-trans- (%10.09) tanımlanmıştır. Biyoaktivite testlerinde, uçucu yağın beş bitki türüne (*Triticum aestivum*, *Raphanus sativus*, *Lactuca sativa*, *Lepidium sativum* ve *Portulaca oleracea*) karşı önemli herbisidal aktiviteler sergilediği gözlenmiştir (Bozok vd., 2016).

2.5.8. Spazmolitik ve antiastmatik aktivite

N. cataria uçucu yağında literatür çalışmalarına göre 27 bileşik arasında 1,8-sineol (%21.00), α -humulen (%14.44), α -pinen (%10.43) ve geranil asetat (%8.21) tespit edilmiştir. Astım ve öksürükte de faydalı olduğu düşünülen KKB (Kalsiyum Kanal Blokörü) bileşenleri ile PDE (Fosfodiesteraz) inhibitörünün bir arada bulunmasının sinerjik potansiyele sahip terapötik kombinasyon sunduğu bildirilmiştir (Gilani vd., 2009).

Türkiye'de yapılan etnobotanik araştırmalara göre *Nepeta italica* 'dan hazırlanan infüzyonun tonik olarak ve bronşiti tedavi etmek için kullanıldığı bildirilmiştir (Yeşilada vd., 1993).

Uygur'da geleneksel olarak astım tedavisinde kullanılan *N. bracteata* sulu ekstresinin ovalbulmin kaynaklı astımlı fare modelleri üzerindeki terapötik etkisinin incelendiği başka bir çalışmada bitkiden elde edilen ekstrenin akciğer patolojisinin yanı sıra eozinofil ve nötrofil infiltrasyonunu azalttığı gözlenmiştir (Wang vd., 2016).

Nepeta suaveis 'in kloroformlu fraksiyonundan izole edilen trisiklik klerodan tipi diterpen, nepetolid, Ca^{++} antagonisti ve antispazmodik aktiviteler açısından değerlendirilmiştir. İzole edilmiş tavşan jejunumunda çalışıldığında, nepetolid, verapamilin neden olduğu gibi spontan ve yüksek K^+ (80 mM) ile indüklenen kasılmaların konsantrasyona bağlı (0,03-100 μ M) gevşemesine neden olduğu ve, nepetolidin muhtemelen Ca^{++} kanalı aracılığıyla spazmolitik aktivite sergilediğini gösterdiği belirtilmiştir (Khan vd., 2016).

Geleneksel olarak Pers Tıbbı'nda alerjik rinitin tedavisinde kullanıldığı bahsedilen *N. bracteata* bitkisi üzerinde çift kör randomize klinik çalışma çalışması yapılmış bitkiden elde edilen şurup ve plasebo olarak iki adet şurup formülasyonu hazırlanmış ve 96 gönüllü alerjik rinit hastasında plaseboya göre *N. bracteata* 'dan hazırlanan şuruptan kullanan hastalarda rinore, hapşırma, burun tıkanıklığı, kaşıntılı burun ve oküler semptomlar üzerinde azalma gözlenmiştir (Hajiheydari vd., 2017).

N. ruderalis 'in toprak üstü kısımlarından elde edilen sulu metanol ekstresi, izole edilmiş tavşan jejunumunun spontan kasılmalarında konsantrasyona bağlı bir spazmolitik etki göstermiştir. Gerilime bağlı kalsiyum kanallarından Ca^{+2} akışı veya sarkoplazmik retikulumdan boşalma ile ilişkili hücre içi Ca^{+2} 'daki artış, düz kasın depolarizasyonuna neden olmuştur (Mahmood vd., 2017).

2.5.9. Anti-aterosklerotik aktivite

Hindistan'da doğal olarak bulunan bitkisel, hayvansal ve mineral kökenli ilaçlar alternatif tıp sistemindeki çeşitli bozuklukların tedavisinde yüzyıllardır kullanılmaktadır. *Allium sativum*, *Curcuma longa*, ve *Nepeta hindostana*, içeren

poliherbal bir Unani formülasyonu olan Lipotab'ın hiperlipidemili hastalarda kolesterolü ve trigliseridi düşürdüğü bildirilmiştir (Sharma vd., 2010).

N. hindostana'nın metanol ekstresinden flavonoit olarak nepitrin-7-*O*-glukozit izole edilmiş, klinik öncesi sonuçlar, YYD (yüksek yağlı diyet) kontrolü ve simvastatin ile karşılaştırıldığında, nepitrinin 50 mg/kg'lık etkili bir dozda dislipidemiye önemli ölçüde iyileştirdiği gözlenmiştir (Devi vd., 2021).

Satureja, *Origanum* ve *Nepeta* cinslerine ait bazı taksonları kapsamak üzere toplam 37 bitkinin etanollü ekstrelerinin *in vitro* HMG-KoA redüktaz aktivitesi ELISA mikropalak yöntemi kullanılarak incelenmiş ve hiperkolestrolemi hastalığına karşı muhtemel etkilerinin araştırılması için yapılan çalışmada *N. congesta* var. *cryptantha* üzerinde HMG-KoA redüktaz inhibisyonu gözlenmemiştir (Yiğitkan vd., 2020).

2.5.10. Vazorelaksan ve trombosit agregasyon aktivite

Nepeta leavigata ve *Nepeta kurramensis* toprak üstü kısımlarının metanol ekstrelerinin hekzan, ham ekstre ve kloroform fraksiyonu trombosit agregasyon aktivitesinde önemli aktivite göstermiştir. *Nepeta leavigata*'nın trombosit agregasyon aktivitesi üzerinde yapılan çalışmada, *n*-hekzan fraksiyonu, araşidonik asit (AA) (IC₅₀ 35 µg/mL) ve trombosit aktive edici faktör (PAF) ile indüklenen insan trombosit agregasyonuna karşı aktif bulunmuştur (IC₅₀ 35 µg/mL) ve metanol fraksiyonunun da PAF ile indüklenen insan trombosit agregasyonunu inhibe ettiği görülmüştür. *Nepeta kurramensis*'de sadece kloroform fraksiyonu AA ve PAF ile indüklenen insan trombosit agregasyonunu inhibe ettiği görülmüştür (IC₅₀ 35 µg/mL) (Ahmad vd., 2011).

Nepeta juncea'nın toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanol ekstresi araşidonik asit (AA) ile indüklenen trombosit agregasyonunu (IC₅₀ 35 µg/mL) ve trombosit aktive edici faktör (PAF) ile indüklenen trombosit agregasyonunu (IC₅₀ 38 µg/mL) doza bağlı bir şekilde inhibe ettiği bildirilmiştir (Hussain vd., 2009(b)).

N. ruderalis'in toprak üstü kısımlarından elde edilen %80 etanollü ekstrenin antitrombotik aktivitesinin değerlendirildiği bir çalışmada, ekstre anti inflamatuvar doğası ile trombositlerin plaka halinde birikmesine bir etki sergilemiş ve önemli ölçüde ADP

ve araşidonik asit kaynaklı trombosit agregasyonunu bloke ettiği gözlenmiştir (Aleem vd., 2020).

Hint tıbbında *N. hindostana* kardiyak astım dahil olmak üzere çeşitli kalp rahatsızlıklarında kullanılır. Bitkinin antiplatelet aktivitesinin değerlendirildiği bir çalışmada sulu ve etanollü ekstrelerin ikisinde de güçlü antiplatelet aktivite gösterdiği belirtilmiştir. Sulu ekstre, etanollü ekstreten daha güçlü aktivite göstermiştir. Antitrombosit aktivite gösteren minimum konsantrasyon 0.5 µg/mL olarak belirtilmiştir. Maksimum konsantrasyonda (5.0 µg/mL) kullanılan aspirinden daha güçlü olduğu kanıtlanmıştır. Aspirin aktivitesi %100 olarak kabul edilirse, *Nepeta hindostana*'nın 18 µg/mL'sinin asprine karşı %133 aktif olduğu gözlenmiştir (Ansari vd.,2016).

2.5.11. Kedi cezbedici ve böcek kovucu aktivite

Nepetalaktonun aktivitesi, kedilerde koku alma uyarımı ile sınırlı görünmektedir. Kedilerde etkisi sistemik veya doğrudan mide uygulaması ile indüklenmezken, klasik koku alma sistemi ve feromonal sistemin anatomik konumu kedilerde çok yakındır. Feromon salgılanmasının uyarılmasını destekleyen bir diğer önemli nokta da, şu ana kadar diğer türlerde *N. cataria* türündeki tepkilerin görülmemiş olmasıdır. Spesifik nepetalakton tepkisi, aynı feromonal sistemi paylaşan Felidae ile sınırlıdır (Bernachon vd., 2015).

N. cataria uçucu yağı difüzörünün (Felisept®), kedilerin ev ortamında stresle ilişkili davranış belirtileri üzerindeki etkilerinin incelendiği bir çalışmada difüzör uygulamasından sonra ev kedilerinin gösterdiği stresle ilişkili davranışlarda genel bir azalma eğilimi gösterdiği belirtilmiştir (Cannas vd., 2018).

Catnip yağı, pratikte göz için tahriş edici değildir. ABD Çevre Koruma Ajansı tarafından onaylanan diğer sivrisinek kovucularla (DEET, picaridin ve *p* -mantan-3,8-diol) karşılaştırıldığında, hafif cilt tahrişine neden olabilecek nispeten güvenli bir böcek kovucu olarak kabul edilebilir (Zhu vd., 2009).

Alkaloitler, monoterpenler veya fenilpropanoitler gibi birçok sekonder bitki metabolitleri böcekler için toksiktir; ek olarak, bitkilerden ekstre edilen uçucu yağın, bazılarının toksik olduğu gösterilmek üzere, haşere kontrol özellikleri açısından geniş çapta araştırılmışlardır (Božovic ve Ragno, 2017).

Nepeta menthoides uçucu yağ ve metanol ekstresinin larvisidal aktivitesinin incelendiği çalışmada ana sıtma vektörü *An.stephensi*' ye karşı toprak üstü kısımlarından hidrodistilasyonla elde edilen uçucu yağın ($LC_{50}=234,3$ ppm), perkolasyon yöntemiyle elde edilen metanol ekstresinin ($LC_{50}= 69.5$ ppm) larvisidal etkiye sahip olduğu gözlenmiştir (Mahnaz vd., 2012).

Bazı nepetalakton izomerleri yalnızca tek bir kimyasal bağın oryantasyonunda farklılık gösterse de, yine de farklı biyolojik aktiviteler gösterirler. *Trans* ve *cis* izomerleri bazı böceklerle karşı oldukça toksiktir ve sivrisinek kovucu özellikleri olduğu gösterilmiştir (Nestorović vd., 2010)



3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Bitki Materyali

Nepeta congesta Fisch. & Mey. var. *congesta* Fisch. & Mey. 25 Haziran 2020 tarihinde Sivrihisar yolu, Beylikova sapağından Öğr. Gör. Dr. Ö. Koray Yaylacı tarafından toplanmış, teşhisi de Dr. Yaylacı tarafından “Flora of Turkey and the East Aegean Island” adlı eser temel alınarak ve ilgili literatürlerden faydalanılarak gerçekleştirilmiştir. Bitkinin herbaryum örneği Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu’nda kayıt altına alınmıştır (ESSE 15805), *Nepeta congesta* Fisch. & Mey. var. *congesta* Fisch. & Mey. görseli aşağıda verilmiştir (Görsel 3.1).



Görsel 3.1. *Nepeta congesta* Fisch. & Mey. var. *congesta* Fisch. & Mey. (foto: Öğr. Gör. Dr. Ömer Koray Yaylacı)

3.2. Kimyasal Maddeler ve Cihazlar

3.2.1. Kimyasal maddeler

EDTA	(SigmaAldrich, Almanya)
Ferrozin	(Fluka, Almanya)
FeCl ₂	(SigmaAldrich, Almanya)
K ₄ [Fe(CN) ₆].3H ₂ O	(SigmaAldrich, Almanya)
Gallik asit	(SigmaAldrich, Almanya)
<i>p</i> -Hidroksibenzoik asit	(SigmaAldrich, Almanya)
Klorojenik asit	(SigmaAldrich, Almanya)
Sirinjik asit	(SigmaAldrich, Almanya)
<i>o</i> -Kumarik asit	(SigmaAldrich, Almanya)
<i>p</i> -Kumarik asit	(SigmaAldrich, Almanya)
Ferulik asit	(SigmaAldrich, Almanya)
Butilhidroksitoluen	(SigmaAldrich, Almanya)
Folin-Ciocalteu reaktifi	(SigmaAldrich, Almanya)
ABTS ^{•+}	(SigmaAldrich, Almanya)
DPPH [•]	(SigmaAldrich, Almanya)
Donepezil	(SigmaAldrich, Almanya)
ATC	(SigmaAldrich, Almanya)
BTC	(SigmaAldrich, Almanya)
AChE	(SigmaAldrich, Almanya)
BChE	(SigmaAldrich, Almanya)
(5,5-dithio-bis-(2-nitrobenzoic asit) DTNB	(SigmaAldrich, Almanya)
Sodyum karbonat	(SigmaAldrich, Almanya)
Jelatin	(SigmaAldrich, Almanya)
Metanol	(SigmaAldrich, Almanya)
Etanol	(SigmaAldrich, Almanya)
Etil asetat	(SigmaAldrich, Almanya)
Hekzan	(SigmaAldrich, Almanya)
Kloroform	(SigmaAldrich, Almanya)

3.2.2 Cihazlar

Yüksek Başarımlı (Performanslı) Sıvı	
Kromatografisi (YBSK) sistemi ve SPD DAD	
dedektör	(Shimadzu Kyoto, Japonya)
Spektrofotometre	(Shimadzu Kyoto, Japonya)
Su banyosu	(Nüve BM 302, Türkiye)
Vorteks	(IkaGenius 2, Almanya)
Rotavapor	(Buchi, Switzerland)
Liyofilizatör	(Labconco, Kansas City USA)
Mikroplaka Okuyucu	(BioTek, Winooski, VT, USA)

3.3. Ekstrelerin Hazırlanması

Farklı polaritede ekstrelerin hazırlanması; Gölgede kurutulmuş *N. congesta* var. *congesta*'nın toprak üstü kısımları (20 g) mekanik öğütücüde öğütülüp, sırasıyla 400'er mL, hekzan ve kloroform, etil asetat ve metanol ile mekanik çalkalayıcıda 3'er saat maserasyona tabi tutulmuştur. İşlemler her örnek için 2 kez tekrarlanmıştır. Sıvı kısımlar mikrofiltreden geçirilerek (0.45 µm) süzölmüş elde edilen hekzan (NCHE), kloroform (NCKL), etil asetat (NCEA) ve metanol (NCME) ekstreleri, ayrı ayrı rotavaporda 40°C'yi geçmeyecek sıcaklıkta çözücülerinden uzaklaştırılmıştır. Ekstreler deneyde kullanılıncaya kadar 4°C'de buzdolabında saklanmıştır.

İnfüzyon hazırlanması; Gölgede kurutulmuş *N. congesta* var. *congesta*'nın toprak üstü kısımları (10 g) mekanik öğütücüde öğütüldükten sonra 300mL sıcak suyla 3 saat boyunca su banyosunda infüzyona tabi tutulmuş, işlem 2 kez tekrarlanmıştır. Sıvı kısım mikrofiltreden geçirilerek (0.45 µm) drogdan ayrılmış, elde edilen infüzyon - 20°C'de dondurularak liyofilize edilmiştir (NCINF).

3.4. MBD-KFME Tekniğiyle Uçucu Yağ Eldesi

Bitkinin toprak üstü kısımlarının uçucu bileşikleri mikro buhar distilasyonu- katı faz mikroekstraksiyon (MBD-KFME) sistemi ile belirlenmiştir. Bu amaçla Klaisen distilasyon başlığı ile donatılmış ve geri çeviren soğutucu bağlı cam balon kullanılmıştır. KFME fiber girişı için vidalı bir kapak kullanılmıştır. Numune analizi için mavi KFME ucu (65 µm, PDMS-DVB) (Supelco, ABD) kullanılmıştır. Analiz öncesi KFME ucunun temiz olmasını sağlamak amacıyla adsorban ucu 250 °C'de 15 dk termal desorbsiyona tabi tutulmuştur.

Deneyin Yapılışı: 0.5g toz edilmiş bitkisel materyal balon içine konulmuş ve üzerine 3 mL distile su ilave edilerek düzeneğe bağlanmıştır. Kaynama gerçekleşmeye başladığı andan itibaren ekstraksiyon süresi kaydedilmiştir (2 dk). Süre sonunda SPME ucu Gaz Kromatografisi sistemi enjeksiyon portuna takılarak termal desorbsiyona tabi tutulmuş ve analiz gerçekleştirilmiştir.

3.5. Fitokimyasal Analizler

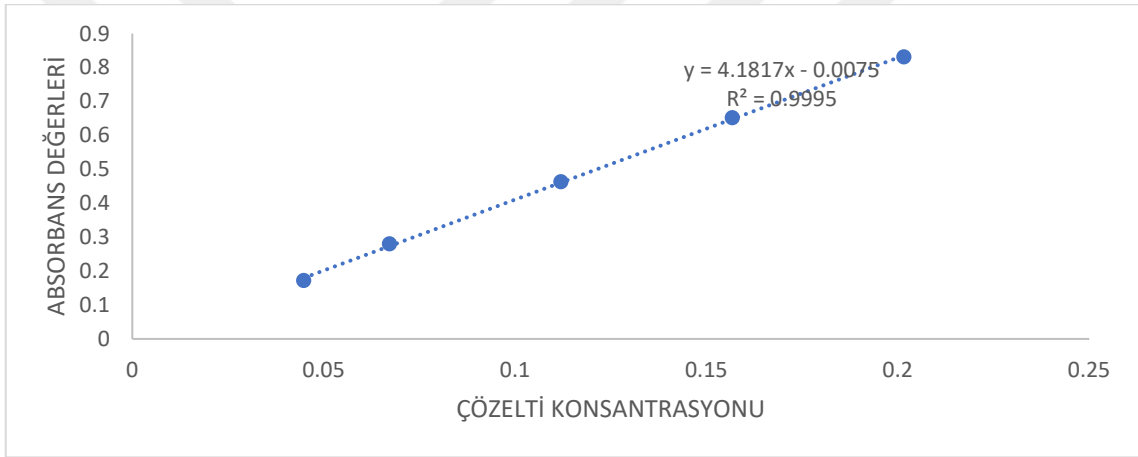
3.5.1. Toplam fenolik madde miktarı

Bitkiler, reaktif oksijen türlerinden (ROS) kaynaklanan moleküler hasara karşı çeşitli antioksidan bileşikler üretir ve fenolikler, bitki kaynaklı antioksidanların ana sınıfını oluşturur (Vaya vd, 1997).

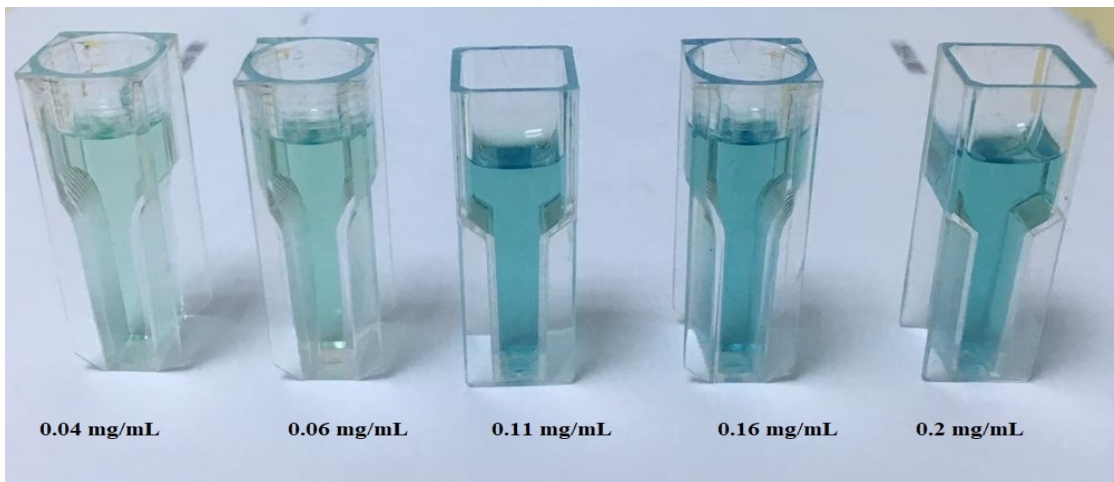
Fenolik bileşikler, farklı bitkilerde ikincil metabolitler olarak ortaya çıkan bir grup fitokimyasal maddeyi temsil eder. Sahip oldukları çeşitli biyoaktiviteler ve insan sağlığı üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle ilgi çekici bulunmuşlardır. Doğal polifenoller, antioksidan aktiviteleri, antikanserojenik aktiviteleri, antiinflamatuvar, nöro-protektif etkileri vb. nedeniyle önemli bileşikler olarak kabul edilmişlerdir (Skendi vd., 2017).

Toplam fenolik madde tayininin temeli fenolik bileşiklerin bazik ortamda Folin-Ciocalteu reaktifini indirgeyip kendilerinin oksitlenmiş forma dönüştüğü redoks reaksiyonuna dayanmaktadır. Folin-Ciocalteu reaktifi burada oksitleyici bileşik olarak rol almaktadır (Singleton vd., 1999).

N. congesta var. *congesta*'dan hazırlanan farklı polaritedeki ekstreler (0.5 mg/mL) hazırlanmıştır. Standart gallik asit stok çözeltisi, 5 mg gallik asit stok çözeltisi %70'lik metanolde çözülerek hazırlanmıştır (0.2 mg/mL). Reaksiyon için, 100 µL örnek, 0.5 mL Folin-Ciocalteu reaktifi (%10'luk, h/h, suda) ve 1.5 mL sodyum karbonat çözeltisi (%20'lik, a/h, suda) karıştırılarak 2 saat oda sıcaklığında bekletilmiştir. Çözeltilerin absorbens değerleri 750 nm'de spektrofotometrede okunmuş, aynı işlem gallik asit'in 5 farklı konsantrasyonu (0.04-0.2 mg/mL) için yapılarak, gallik asit kalibrasyon grafiği çizilmiş, elde edilen kalibrasyon eşitliği ($y = 4.1817x - 0.0075$ $R^2 = 0.9995$) kullanılarak, toplam fenol miktarı gram ekstrede mg gallik asite eşdeğer (mg GAE/g ekstre) olacak şekilde hesaplanmıştır. Gallik asit kalibrasyon eğrisi şekil 3.1.'de verilmiştir;



Şekil 3.1. Gallik asit kalibrasyon eğrisi



Şekil 3.2. Gallik asit konsantrasyonları

3.5.2. YBSK ile fenolik asitlerin miktar tayini

Öztürk ve arkadaşlarının çalışmasında belirtilen koşullarda ters faz analitik kolon ve gradient elüsyon kullanılarak ayrılan fenolik bileşiklerin YBSK-DAD sisteminde, tutunma zamanları ve UV spektrumları kontrol edilerek çalışılan ekstrelerin fenolik asitleri teşhis edilmiş, miktar tayinleri yapılmıştır (Öztürk vd., 2007).

YBSK-DAD Analiz Şartları

Cihaz:	Shimadzu 20 AVP (Shimadzu, Kyoto, Japan)
İşlemci:	Class VP Chromatography Manager Software (Shimadzu, Kyoto, Japan)
Pompa:	Shimadzu LC20AT (Shimadzu, Kyoto, Japan)
Kolon:	INERTSIL ODS3-C ₁₈ kolon (100 mm, 4.6 mm i.d., 3 µm partikül çapı) (GL SciencesInc.)
Degazer:	DGU-20A5 (Shimadzu, Kyoto, Japan)
Enjektör:	SIL 20A (Shimadzu, Japan)
Dedektör:	SPD-M 20A (Shimadzu, Kyoto, Japan)
Akış hızı:	1.0 mL/dk
Enjeksiyon hacmi:	10 µL
Gradient sistem:	Hareketli Faz A: Metanol: su: formik asit (10:88:2, h/h/h) Hareketli Faz B: Metanol: su: formik asit (90:8:2, h/h/h)

3.5.3. MBD/KFME-GK-KS/AİD yöntemi ile uçucu bileşiklerin aydınlatılması

Kombine Mikro Buhar Katı Faz Mikro Ekstraksiyonu-GK-KS/AİD yönteminde bitkisel materyalden katı faz mikroekstraksiyon yöntemi ile ekstre edilen uçucu bileşiklerin analizi için HP-Innowax FSC kolonu ($60\text{ m} \times 0.25\text{ mm}$, $0.25\text{ }\mu\text{m}$ film kalınlığı) ve taşıyıcı gaz olarak helyum kullanılmıştır. Fırın 60°C 'de 10 dakika kaldıktan sonra 220°C 'ye dakikada 4°C ile çıkıp, 220°C 'de 10 dakika kalıp, 240°C 'ye dakikada 1°C ile çıkmak üzere programlanmıştır. Splitsiz mod kullanılmıştır. Alev iyonlaşma detektörü ve enjektör 250°C de tutulmuştur. Kütle spektrumu 70 eV , kütle aralığı $35\text{-}450\text{ m/z}$ seçilmiştir.

3.6. Biyoaktivite Çalışmaları

3.6.1. Antioksidan aktivite tayinleri

Oksidasyon, gıda güvenliğini, rengini, aromasını ve dokusunu etkileyebileceğinden gıda bozulmalarının en önemli süreçlerinden biridir. Antioksidanlara, özellikle insan vücudunda serbest radikallerin varsayılan zararlı etkilerini önlemeye ve yağların ve gıda maddelerinin diğer bileşenlerinin bozulmasını önlemeye yönelik olanlara artan bir ilgi vardır (Molyneux, 2004).

3.6.1.1. DPPH• radikali üzerinden serbest radikal süpürücü etki

Stabil DPPH serbest radikalini temizleme kapasitesi, antioksidan aktivitenin bir ölçüsü olarak ifade edilebilir. Bu tahlil sırasında, mor kromojen radikali, antioksidan/indirgeyici bileşikler tarafından karşılık gelen uçuk sarı hidrazine indirgenir. Mor kromojen radikalinin hidrojen veren antioksidanlar tarafından indirgenmesi, uzun dalga boylarında ($515\text{-}520\text{ nm}$) optik yoğunluğun azalmasıyla izlenir (Musa vd.,2013).

96 kuyucuklu Eliza mikropلاغına $22\text{ }\mu\text{L}$ ekstre/standart (5 farklı konsantrasyonda) çözeltisi üzerine $200\text{ }\mu\text{L}$ DPPH çözeltisi (10^{-4} M) çözeltisi ilave

edildikten sonra karanlıkta 30 dakika bekletilmiş spektrofotometrede 517 nm’de absorbanları ölçülmüştür. Her konsantrasyon 2 tekrarlı olarak çalışılmıştır. Aynı işlemler pozitif kontrol olarak kullanılan BHT ve C vit. çözeltileri (sırasıyla 0.2-0.025 mg/mL) için de yapılmıştır. % inhibisyon değerleri denklem 3.1.’e göre hesaplanmıştır. % inhibisyon verileri kullanılarak *SigmaPlot 12.0* programı kullanılarak IC₅₀ değerleri hesaplanmıştır:

$$\% \text{ Inhibisyon} = \left[\frac{A_{kontrol} - A_{örnek}}{A_{kontrol}} \right] \times 100 \quad (3.1)$$

3.6.1.2. *ABTS^{•+} radikal katyon renksizleştirme*

ABTS^{•+} radikal katyon renksizleştirme yöntemi ilk defa Miller ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir (Miller vd., 1993)

Reaktif çözeltisinin hazırlanması; 36 mg ABTS, 6.6 mg K₂S₂O₈ ile karıştırılarak 10 mL’ye su ile tamamlanmış, hazırlanan çözelti 12-16 saat karanlıkta bekletilmiştir. ABTS’in potasyum persülfat ile oksidasyonu sonucunda ABTS^{•+} radikal katyonu oluşmaktadır. Her çalışma öncesi taze hazırlanması gereken bu reaktif, 734 nm’de absorbanı 0.700-0.800 arasında olacak şekilde etanol ile seyreltilerek antioksidan aktivite tayininde kullanılmıştır.

Reaksiyon için 20 µL örnek çözeltisi (0.5 mg/mL konsantrasyonda) üzerine 1980 µL ABTS çözeltisi eklenerek 30 dk beklenmiş ve 753 nm’de absorbanları okunmuştur. Çalışmada kör olarak etanol, pozitif kontrol olarak trolox çözeltisi (3mM) kullanılmıştır (Re vd., 1999).

Deney sonunda, ABTS^{•+} radikal katyonunun % inhibisyon değerleri denklem 3.2.’ye göre hesaplanmıştır;

$$\% \text{ Total Antioksidan Aktivite} = \left[\frac{A_{kontrol} - A_{örnek}}{A_{kontrol}} \right] \times 100 \quad (3.2)$$

$A_{kontrol}$ = ABTS^{•+} reaktif çözeltisinin absorbanı (753 nm)

$A_{örnek}$ = Ekstre içeren reaktif çözeltisinin absorbanı (753 nm)

Elde edilen sonuçlar eşitlikte yerine konarak % inhibisyon hesaplanmış, sonuçlar pozitif kontrolün (Trolox) sonuçları ile karşılaştırılmıştır.

3.6.1.3. Metal şelatlama kapasitesi

Orhan ve Üstün tarafından yapılan çalışma modifiye edilerek *N. congesta* var. *congesta*'dan elde edilen ekstrelerin demir iyonlarını şelatlama kapasitesi tayin edilmiştir (Orhan ve Üstün, 2011).

0.5 mg/mL konsantrasyonda 400 µL örnek üzerine 40 µL FeCl₂ (2mM) ve 80 µL Ferrozin (5mM) eklenmiştir, metanolle 2 mL'ye tamamlanmıştır. 10 dk bekletildikten sonra 562 nm'de absorbansları okunmuş, pozitif kontrol olarak EDTA (0.5 mg/mL) kullanılmıştır (n=3). Metal şelatlama kapasitesi (%) denklem 3.3.'deki eşitlik kullanılarak hesaplanmıştır;

$$\% \text{ Metal Şelatlama kapasitesi} = \left[\frac{A_{kontrol} - A_{örnek}}{A_{kontrol}} \right] \times 100 \quad (3.3)$$

$A_{kontrol}$ = Reaktif çözeltisinin absorbansı (562 nm'de)

$A_{örnek}$ = Ekstre içeren reaktif çözeltisinin absorbansı (562 nm'de)

3.6.2. AChE ve BChE enzim inhibisyonu aktiviteleri

Asetilkolin, öncelikle asetilkolinesteraz (AChE) ve ikinci olarak butirilkolinesteraz (BChE) tarafından inhibe edilen ve AH (Alzheimer Hastalığı) patolojisinde rol oynadığı düşünülen bir nörotransmitterdir (Hebert vd., 1995).

Ekstrelerin AChE ve BChE inhibitör aktivitesi Ellman Testi ile belirlenmiştir. Enzimatik çalışmalarda, AChE (E.C.3.1.1.7, tip VIS), BChE, (E.C. 3.1.1.8, at serumundan izole), Ellman belirteci; 5,5'-ditiyobis (2-nitrobenzoik asit) (DTNB), tampon çözelti bileşikleri (potasyum dihidrojen fosfat, potasyum hidroksit), sodyum hidrojen karbonat, asetiltiyokolin iyodür, butiriltiyokolin iyodür, jelatin, dimetilsülfoksit ve donepezil kullanılmıştır. Spektrofotometrik ölçümler mikropłaka okuyucu içerisinde gerçekleştirilmiştir (Ellman vd., 1961).

AChE ve BChE enzim çözeltisinin hazırlanması; Liyofilize haldeki AChE/BChE enzimler %1'lik jelatin çözeltisi içerisinde, 500 U/mL konsantrasyonda hazırlanmıştır.

Enzim çözeltisinden 1 mL alınarak balon joje içerisinde hacmi suyla 100 mL'ye tamamlanmış, böylece 5 U/mL'ye seyreltilmiş stok enzim çözeltisi hazırlanmıştır. Hazırlanan stok çözelti 0.7 mL'lik porsiyonlar halinde -20 °C'de saklanmış, aktivite çalışmalarına başlamadan önce oda ısısına getirilmiş ve metot konsantrasyonu olan 2.5 U/mL'ye seyreltmek için suyla 1.4 mL'ye tamamlanarak kullanılmıştır.

Asetiltiyokolin iyodür (ATC) çözeltisinin hazırlanması (0.075 M); ATC (0.217 g) bir miktar suda çözölmüş ardından suyla 10 mL'ye tamamlanmıştır. Hazırlanan çözelti, kullanılıncaya kadar 0.4 mL'lik kısımlar halinde -20 °C'de saklanmıştır.

Butiriltiyokolin iyodür (BTC) çözeltisinin hazırlanması (0.075 M); BTC (0.237 g), bir miktar suda çözölmüş ardından suyla 10 mL'ye tamamlanmıştır. Hazırlanan çözelti, kullanılıncaya kadar 0.4 mL'lik kısımlar halinde -20 °C'de saklanmıştır.

5-5 ditiyobis (2-nitrobenzoik asit) (DTNB) solüsyonunun hazırlanması (0.01 M); DTNB (0.396 g) tartılarak bir miktar suda çözölmüştür. Bu çözeltiye sodyum bikarbonat (0.15 g), ilave edilmiş ve hacim suyla 100 mL'ye tamamlanmıştır. Hazırlanan çözelti kullanılıncaya kadar 3 mL'lik kısımlar halinde -20 °C'de saklanmıştır.

Fosfat tamponunun hazırlanması (pH=8); Potasyum dihidrojen fosfat (13.61 g), 1 L suda çözölmüştür. Hazırlanan çözeltinin pH'sı 8.0±0.1 N potasyum hidroksit çözeltisi ile pH metre kullanılarak kontrollü biçimde ayarlanmıştır. Ayarlı tampon çözelti 0.22 µm por çapı olan tek kullanımlık filtrelerden süzölerek kullanıma hazır hale getirilmiştir. Hazırlanan çözelti kullanılıncaya kadar 4 °C'de saklanmıştır.

Test işlemine başlamadan önce bütün çözelti 20-25 °C'ye getirilmiştir. Çalışmalarda 96 kuyucuklu plaklar kullanılmıştır. Her bir hücrede 140 µL fosfat tamponu, 20 µL enzim solüsyonu, 20 µL ekstre, 20 µL DTNB çözeltisi 10 µL ATC/BTC çözeltisi olacak şekilde toplam 210 µL hacme ulaşmıştır. Çözelti 96 kuyucuğa yetecek miktarlarda iki farklı test çözeltisi meydana getirecek şekilde karıştırılmıştır. Birinci test çözeltisi; 1 kuyucuk için 70 µL fosfat tamponu, 20 µL enzim çözeltisi ve 20 µL DTNB çözeltisi, ikinci çözelti ise; 1 kuyucuk için 70 µL fosfat tamponu ve 10 µL asetiltiyokolin iyodür (ATC)/bütililtiyokolin iyodür (BTC), çözeltisi içerecek şekilde hazırlanmıştır.

Birinci test çözeltisine ekstre (20 µL), 96 kuyucuklu plakalara Biotek Precision XS robotik sistemi kullanılarak eklenmiş, 2 tekrarlı olarak uygulanmıştır. Plakalar, BioTek-Synergy H1 mikrolaka okuyucusuna konarak önce 5 dk süreyle karıştırılmış daha sonra 25 °C’de 15 dk inkübasyona bırakılmıştır. Inkübasyon süresi bitiminde mikrolaka okuyucusu dispenser haznesinde bulunan ikinci test çözeltisinin her bir kuyucuğa 80 µL olacak şekilde ilavesi sağlanmıştır. İkinci test çözeltisi eklendikten sonra 30 sn’lik hızlı bir karıştırma işlemi yapılmıştır. Bu aşamada 412 nm’de birinci absorbans okuması gerçekleştirilmiştir. Mikrolakalar, reaksiyonun sürmesi için 5 dk daha karışmaya bırakılmış ve bu süre sonunda ikinci absorbans okuması yapılmıştır. İki okuma arasındaki absorbans farkları alınarak denklem 3.4.’e göre % inhibisyon oranları hesaplanmıştır;

$$\% \text{ İnhibisyon} = \left[\frac{(A(K)-A(B))-(A(I)-A(B))}{(A(K)-A(B))} \right] \times 100 \quad (3.4)$$

B: Blank (Ekstre ve substratın eklenmediği kuyucuk)

K: Kontrol (Sadece ekstrenin eklenmediği kuyucuk)

A(B): Blank kuyucuğuna ait absorbans okuma farkı

A(K): Kontrol kuyucuğuna ait absorbans okuma farkı

A(I): Ekstrele ait absorbans okuma farkı

4. BULGULAR

4.1. Ekstraksiyon Verimleri ve Toplam Fenolik Madde Miktar Tayini

Üzerinde çalışılan *N. congesta* var. *congesta* türünün farklı polaritedeki ekstraktlarının çözünen madde miktarları % (verim) olarak hesaplanmıştır. Folin-Ciocalteu metodu kullanılarak kolorimetrik tayinle tespit edilen toplam fenolik madde miktarları ve % verim çizelge 4.1.'de verilmiştir.

Çizelge 4.1. *N. congesta* var. *congesta* ekstraktlarının % verim ve toplam fenolik madde (TFM) miktarları

Ekstreler	Verim (%)	TFM (mgGAE/g ekstre)
NCINF	34.2	205.38 ± 0.77*
NCHE	1.00	73.13 ± 2.10
NCKL	1.15	71.93 ± 1.00
NCEA	0.35	89.61 ± 1.03
NCME	6.65	102.49 ± 0.34

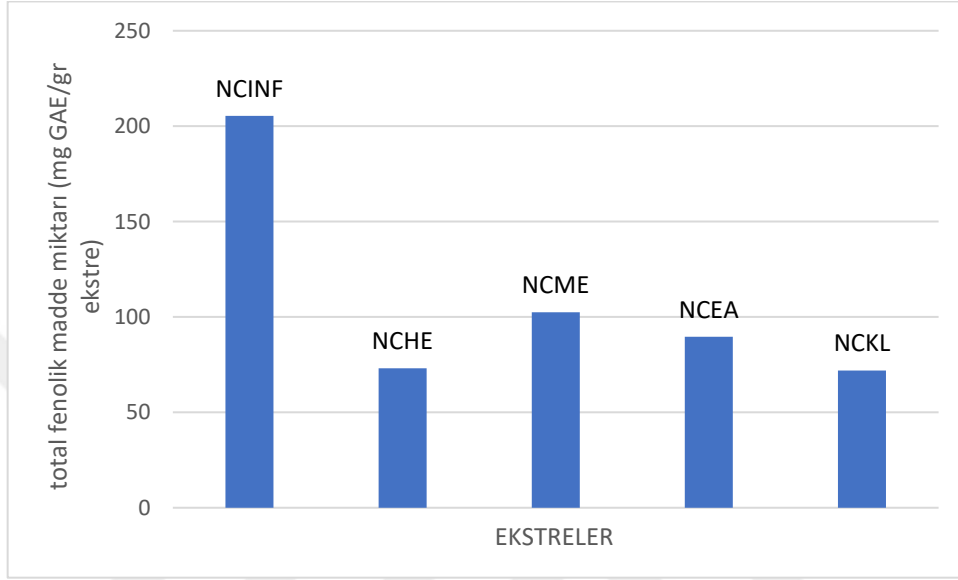
*standart sapma değerleri

N. congesta var. *congesta*'dan hazırlanan ekstraktların ekstraksiyon verimleri sırasıyla %0.35 (NCEA) < %1.00 (NCHE) < %1.15 (NCKL) < %6.65 (NCME) < %34.2 (NCINF) olarak değişmektedir. Toprak üstü kısımlara ait infüzyon çözeltisinin en yüksek ekstraksiyon verime sahip olduğu ve onu metanollü ekstrenin izlediği görülmektedir (Çizelge 4.1.). Bu durum infüzyon çözeltisi ve metanol ekstresindeki polar bileşiklerin varlığıyla ilişkilidir.

N. congesta var. *congesta*'nın ekstraktlarından Folin-Ciocalteu metodu kullanılarak kolorimetrik olarak toplam fenol miktarı tespit edilmiştir. Gallik asitin farklı konsantrasyonlarından (0.02-0.2 mg/mL) (Şekil 4.2.) elde edilen absorbans değerleri kullanılarak gallik asit kalibrasyon eğrisinden (Şekil 3.1.) elde edilen denklem kullanılarak, toplam fenol miktarı gallik asit eşdeğeri olarak ifade edilmiştir (mg GAE/ g Ekstre).

Çalışılan ekstraktlar üzerinde en fazla toplam fenolik madde miktarına sahip olan ekstrenin infüzyon çözeltisi olduğu tespit edilmiştir. Toplam fenol miktarı sırasıyla şekil 4.1.'de de görüldüğü gibi 71.93 ± 0.34mg GAE/ g Ekstre (NCKL) < 73.13 ± 2.10mg

GAE/ g Ekstre (NCHE) $<89.61 \pm 1.03$ mg GAE/ g Ekstre (NCEA) $<102.49 \pm 1.00$ mg GAE/ g Ekstre (NCME) $<205.38 \pm 0.77$ mg GAE/ g Ekstre (NCINF) olarak tespit edilmiştir.

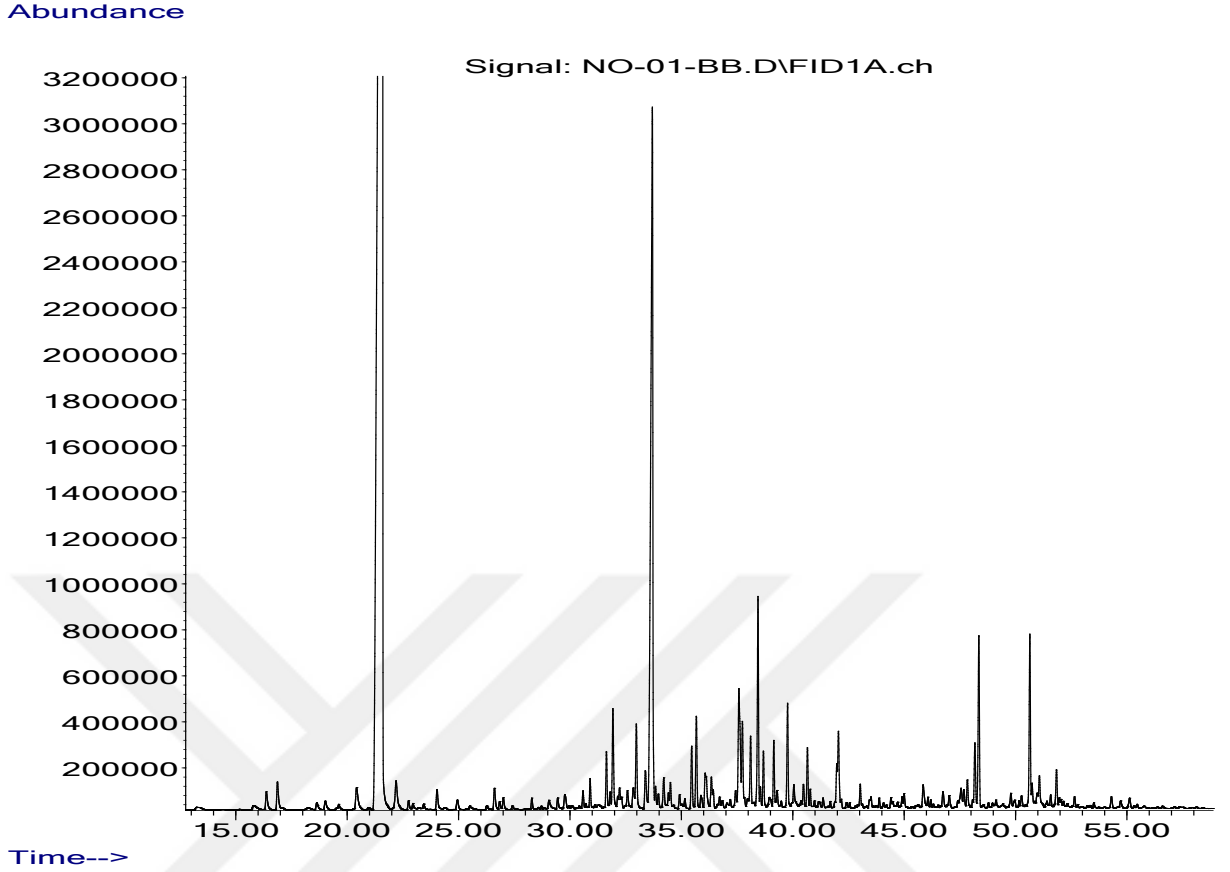


Şekil 4.1. *N. congesta* var. *congesta* ekstrelerinin toplam fenolik madde miktarı (mg GAE/ g Ekstre)

4.2. MBD/KFME-GK-KS/AİD Yöntemi ile Analiz Edilen Uçucu Yağ Sonuçları

N. congesta var. *congesta*'nın toprak üstü kısımlarından uçucu yağın MBD-KFME ekstraksiyon tekniği ile elde edilen uçucu yağın kimyasal kompozisyonu gaz kromatografisi tekniği ile araştırılmıştır. Bileşenlerin kalitatif analizi için GK-KS, kantitatif analizi için GK-AID sonuçları kullanılmıştır. Bitkinin toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağın %97.8'ini temsil eden toplam 45 bileşik tanımlanmıştır. Uçucu bileşenlere ait kromatogram (Şekil 4.2.) aşağıda verilmiştir.

Elde edilen uçucu bileşenlerin büyük çoğunluğunu %76.4 oranıyla oksijenli monoterpenler, ardından sırasıyla seskiterpen hidrokarbonlar (%15.2), oksijenli seskiterpenler (%4.6) ve monoterpen hidrokarbonlar (%1) oluşturduğu tespit edilmiştir (Çizelge 4.3.).



Şekil 4.2. *N. congesta*'dan elde edilen uçucu yağın GK kromatogramı

Toprak üstü kısımlardan elde edilen uçucu yağın GK-KS/AİD yöntemi ile tespit edilen ana bileşenin 1,8-sineol (%61.7) olduğu gözlenmiştir. Bundan başka uçucu yağda %12.4 ile β -burbonen ve sırasıyla δ -terpineol (%2.2), mirtenal (%2), norburbonen (%1.9), spathulenol (%1.8), germakren-D (%1.1), (*E,Z*)-2,4-heptadienal (%1.1) tayin edilmiştir (Çizelge 4.2.).

Literatür verilerimize göre, Kaya vd., (2007) tarafından Eskişehir Oğlakçı Köyü yakınlarından Mayıs ayında toplanmış bitkinin toprak üstü kısımlarından hidrodistilasyonla elde edilmiş uçucu yağda, GK ve GK/KS yöntemiyle ana bileşen 1,8-sineol (%29.9), germakren-D (%20.3) ve sabinen (%10.3) olarak tespit edilmiştir.

Çizelge 4.2. *N.congesta* uçucu yağında GK-KS/AİD yöntemi ile analiz edilen bileşenler

RRI*	Bileşen	%
1032	α -pinen	e*
1118	β -pinen	e
1132	Sabinen	0.3
1174	Mirsen	e
1183	p-menta-1,7(8)-dien(=psödolimonen)	E
1203	Limonen	0.4
1213	1,8-sineol	61.7
1218	β -fellandren	E
1225	(Z)-3-Hekzenal	0.5
1255	γ -terpinen	E
1266	(E)- β -osimen	E
1280	p-Simen	0.3
1452	1-Okten-3-ol	0.3
1474	trans-Sabinen hidrat	0.5
1479	(E,Z)-2,4-Heptadienal	1.1
1482	(Z)-3-Hekzenil-2-metil bütirat	0.1
1497	α -Kopaen	0.2
1499	α -Kamfolen aldehit	0.3
1507	(E,E)-2,4-Heptadienal	1
1528	α -Burbonen	0.5
1535	β-Burbonen	12.4
1541	Benzaldehit	0.3
1556	cis-Sabinen hidrat	0.2
1586	Pinokarvon	1
1589	β -Ylangen	0.7
1592	epi-Bisikloseskifellandren	0.3
1608	Nopinon(= β -pinon)	0.3
1611	Terpinen-4-ol	0.3

Çizelge 4.2. (devamı)		
1648	Mirtenal	2
1651	Sabinaketon	1
1670	<i>trans</i> -Pinokarveol	0.8
1682	δ -Terpineol	2.2
1683	<i>trans</i> -Verbenol	0.6
1706	α -Terpineol	0.6
1726	Germakren-D	1.1
1751	Karvon	0.6
1802	Kumin aldehit	0.8
1804	Mirtenol	0.4
1945	1,5-Epoksi-salvial(4)14-en	0.3
2046	Norburbonen	1.9
2113	Kumin alkol	0.2
2144	Spathulenol	1.8
2148	(Z)-3-Hekzen-1-il benzoat	0.2
2179	Nor-kopaonon	0.3
2392	Karyofilla-2(12),6-dien-5 β -ol (=Karyofillenol II)	0.3
Toplam		97.8

*RRI: Relative Retation Index (Bağıl Alıkonma İndeksi); *e: Eser Miktarda

Çizelge 4.3. *N.congesta* uçucu yağında GK-KS/AİD yöntemi ile analiz edilen bileşen grupları

Bileşen grubu	%
Monoterpen hidrokarbonlar	1
Oksijenli monoterpenler	76.4
Seskiterpen hidrokarbonlar	15.2
Oksijenli seskiterpenler	4.6

Ayrıca, 2020 Haziran-Temmuz aylarında Batı Azerbaycan-İran bölgesinden toplanmış *N. congesta* (alt tür belirtilmemiş) toprak üstü kısımları hidrodistilasyona tabi tutulmuş ve YBSK-KS/KS ve GK yöntemiyle 1,8-sineol (%25.4)'ün ana bileşen ardından en yüksek oranda bulunan bileşenin germakren-D (%21.4) olduğu belirtilmiştir (Azizian vd., 2021).

4.3. YBSK-DAD Yöntemi ile Fenolik Asit Miktar Tayini

Bu çalışmada Shimadzu LC 20A YBSK cihazı ve ters faz kolon kullanılarak analizi gerçekleştirilen *N. congesta* var. *congesta* ekstrelerinde bulunan fenolik asitlerin (KA: Kafeik Asit, SA: sirinjik Asit, *p*-KU: *para*-Kumarik Asit, FA: ferulik Asit, *o*-KU: *orto*-Kumarik Asit, RA: Rozmarinik asit) teşhisi ve miktar tayini deneysel kısımda belirtilen koşullarda gerçekleştirilmiştir (Çizelge 4.4).

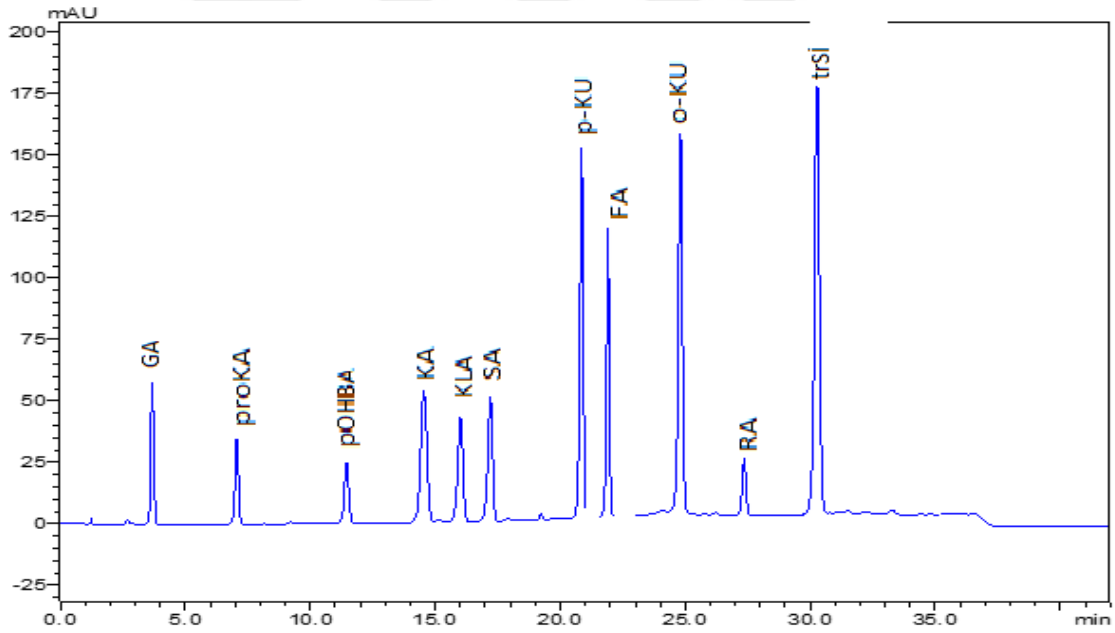
Çalışmada, infüzyon ve metanol ekstrelerinin YBSK-DAD analizleri sonucunda elde edilen kromatogramlarından her ikisinde de başlıca fenolik asit rozmarinik asit olarak tespit edilmiştir. Lamiaceae familyasına ait aromatik bitkilerin en önemli fenolik maddelerinden biri olan rozmarinik asit, çalışmanın literatür verileriyle uyumlu olduğunu göstermektedir.

Toplam fenolik madde miktarı en fazla olan NCİNF ekstresinde rozmarinik asit miktarı (1.04 µg/g ekstre), NCME ekstresinde bulunan miktardan (2.15 µg/g ekstre) daha az bulunmuştur. Her iki ekstrede de rozmarinik asitin ardından en fazla bulunan fenolik asit, ferulik asit (0.44 µg/g ekstre) olarak tespit edilmiştir. Ardından NCİNF ekstresi için sırasıyla *o*-kumarik asit (0.33 µg/g ekstre), sirinjik asit (0.30 µg/g ekstre), kafeik asit (0.15 µg/g ekstre), *trans*-sinnamik asit (0.14 µg/g ekstre) bulunurken, NCME ekstresi için sırasıyla kafeik asit (0.37 µg/g ekstre), sirinjik asit (0.25 µg/g ekstre), *trans*-sinnamik asit (0.19 µg/g ekstre), *para*-kumarik asit (0.18 µg/g ekstre), *orto*-kumarik asit (0.17 µg/g ekstre) bulunmuştur. Her ikisinde de en az miktarda bulunan *para*-hidroksibenzoik asit NCME ekstresinde 0.01 µg/g ekstre iken, NCİNF ekstresinde de 0.01 µg/g ekstre tayin edilmiştir. Daha apolar NCKL, NCEA, NCHE ekstrelerinde ise eser miktarda fenolik asit pikine rastlandığı için bu kromatogramlar değerlendirilmemiştir.

Çizelge 4.4. Çalışılan ekstrelerin ters-faz YBSK ile tespit edilen fenolik asit miktarları

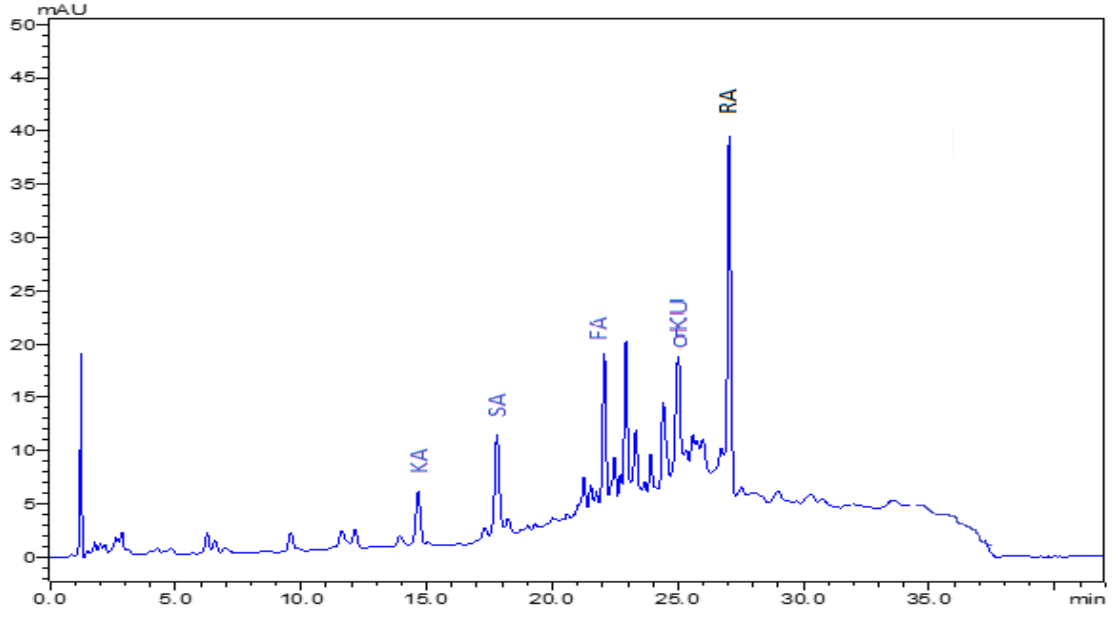
Fenolik asitler	Fenolik asit miktarları (µg/g ekstre)	
	NCINF	NCME
<i>para</i> -HidroksiBenzoik Asit (<i>p</i> OH-BA)	0.01	0.01
Kafeik Asit (KA)	0.15	0.37
Sirinjik Asit (SA)	0.30	0.25
<i>para</i> -Kumarik asit (PKU)	.*	0.18
Ferulik Asit (FA)	0.44	0.44
<i>orto</i> -Kumarik Asit (<i>o</i> -KU)	0.33	0.17
Rozmarinik Asit (RA)	1.04	2.15
<i>trans</i> -Sinnamik Asit (<i>tr</i> -SİN)	0.14	0.19

*eser miktarda



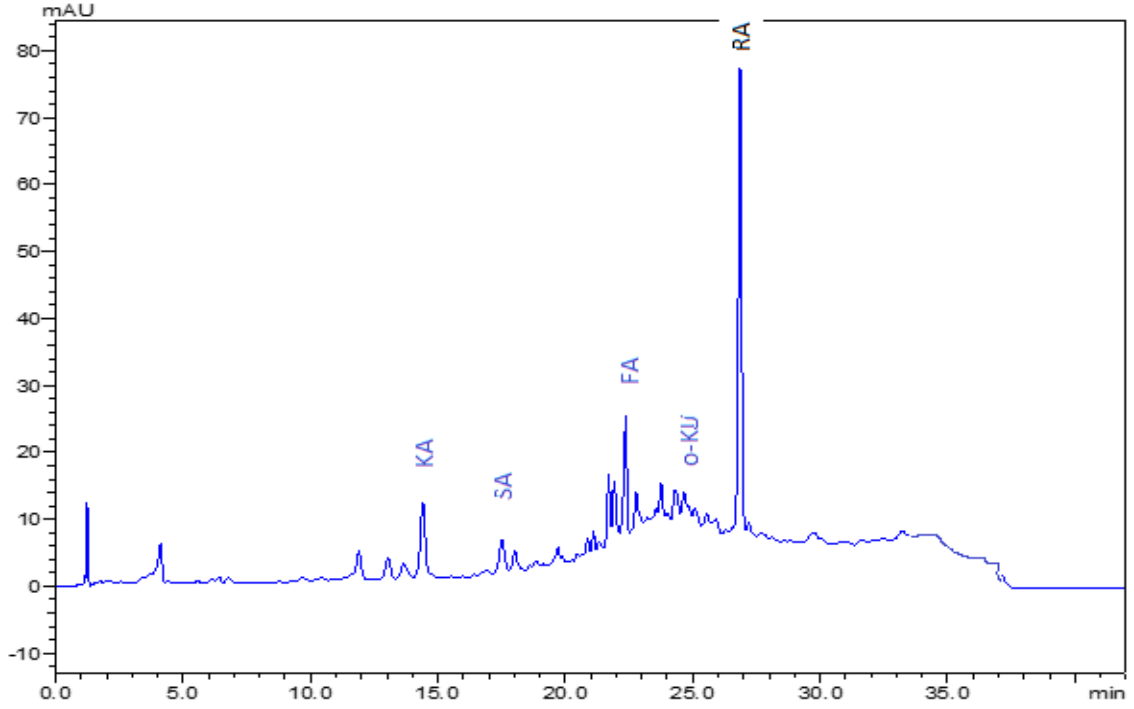
Şekil 4.3. Fenolik asit standart ekstresinin YBSK –DAD kromatogramı

(GA: Gallik asit, protoKA. Protokateşik Asit, *p*OH-BA: *para*-Hidroksi Benzoik Asit, VA: Vanillik Asit, KA: Kafeik Asit, KLA: Klorojenik Asit, SA: sirinjik Asit, *p*-KU: *para*-Kumarik Asit, FA: Ferulik Asit, *o*-KU: *orto*-Kumarik Asit, RA: Rozmarinik Asit, *tr*-SİN: *trans* Sinnamik Asit)



Şekil 4.4. NCINF ekstresinin YBSK –DAD kromatogramı

(KA: Kafeik Asit, SA: Sirinjik Asit, FA: Ferulik Asit, o-KU: orto-Kumarik Asit, RA: Rozmarinik asit)



Şekil 4.5. NCME ekstresinin YBSK –DAD kromatogramı

(KA: Kafeik Asit, SA: Sirinjik Asit, p-KU: para-Kumarik Asit, FA: Ferulik Asit, o-KU: orto-Kumarik Asit, RA: Rozmarinik asit)

Literatür incelememize göre, alt türü belirtilmeksizin *N. congesta* üzerinde gerçekleştirilen çalışmada, Batı Azerbaycan-İran bölgesinden Haziran-Temmuz aylarında toplanan *N. congesta* bitkisinin toprak üstü kısımlarının metanollü ekstresinden YBSK-KS/KS yöntemiyle fenolik bileşiklerin incelenmiştir. Bu çalışmada metanollü ekstrenin en fazla ferulik asit (9.30 ± 0.21 g/kg DW toz) olmakla birlikte klorojenik, kafeik ve kumarik asitler içerdiği belirtilmiştir (Azizian vd., 2021).

Van'dan Haziran ayında toplanan *N. congesta* var. *cryptantha* bitkisinin farklı kısımlarından hazırlanan etanol ekstrelerinde fenolik bileşikler açısından en zengin bulunan çiçek ekstrelerinde en bol bulunan bileşik rozmarinik asit ($4.317.20$ µg/g) olarak tespit edilmiştir (Akdeniz vd., 2020).

4.4. Antioksidan Aktivite Tayini

N. congesta var. *congesta* toprak üstü kısımlarının farklı polaritede hazırlanan ekstreleri ve infüzyonunun antioksidan aktiviteleri; DPPH[•] üzerinden radikal süpürücü etki, ABTS^{•+} radikal katyon renksizleştirme kapasitesi ve metal şelatlama kapasitesi yöntemleriyle tayin edilmiştir.

4.4.1. DPPH[•] üzerinden radikal süpürücü etki

DPPH[•] üzerinden serbest radikal süpürücü etki tayini; hidrojen verme potansiyelinin araştırıldığı en kısa, en ucuz yöntemlerden birisidir. DPPH[•] farklı ekstre ve bileşiklerin antoksidan aktivitesini belirlemede kullanılan kararlı ve organik bir radikaldir (Brand- Williams vd., 1995).

N. congesta var. *congesta*'nın farklı polaritedeki ekstrelerinin antioksidan aktivileri DPPH[•] serbest radikali üzerinden Abderrahim vd.'leri (2013) tarafından modifiye edilmiş yöntem kullanılarak belirlenmiştir. Sonuçlar test edilen konsantrasyonda % inhibisyon olarak değerlendirilmiştir. 200, 100, 50, 25, 12.5 ve 6.25 µg/mL konsantrasyondaki % inhibisyon verileri denklem 3.1.'e göre hesaplanmıştır. C vit. için başlangıç konsantrasyonu 25 µg/mL'dir. Bu veriler kullanılarak *SigmaPlot 12.0* programında IC₅₀ değerleri hesaplanmış, Çizelge 4.5.' de verilmiştir.

Verilere göre *N. congesta* farklı ekstreleri arasından en güçlü antioksidan aktiviteyi infüzyon çözeltisi ($IC_{50}= 0.533$ mg/mL) sergilemiştir. Ardından en güçlü aktivite metanollü ekstresinde ($IC_{50}= 0.792$ mg/mL) gözlenmiştir. Kloroform ve etil asetatlı ekstrelerin infüzyon ve metanollü ekstreye göre daha düşük bir antioksidan aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (sırasıyla $IC_{50}= 2.724$ mg/mL ve $IC_{50}= 2.136$ mg/mL).

Çizelge 4.5. Çalışılan ekstrelerin DPPH* serbest radikali üzerinden IC_{50} değerleri

Ekstreler	IC_{50} mg/ML
NCINF	0.533
NCHE	1.890
NCKL	2.724
NCEA	2.136
NCME	0.792
C vitamini	0.049
BHT	0.129

Tekin (2018), yaptığı çalışmada Konya'dan Nisan-Haziran ayları arasında çiçeklenme döneminde toplanan bitkinin metanollü ekstresinin DPPH* serbest radikal süpürücü etkisi TE (Trolox eşdeğeri) olarak hesaplanmış, aktivite 46.54 ± 0.96 mg TE/g ekstre olarak tespit edilmiştir.

Azizian vd., (2021), Haziran-Temmuz aylarında Batı Azerbaycan-İran bölgesinden topladıkları bitkilerin toprak üstü kısımlarının metanollü ekstresinin DPPH* serbest radikal süpürücü etkisi 4 farklı tür arasında kıyaslanmış sırasıyla şu şekilde verilmiştir: *N. saccharata* < *N. congesta* < *N. racemosa* < *N. cataria*.

4.4.2. ABTS^{•+} radikal katyon renksizleştirme kapasitesi

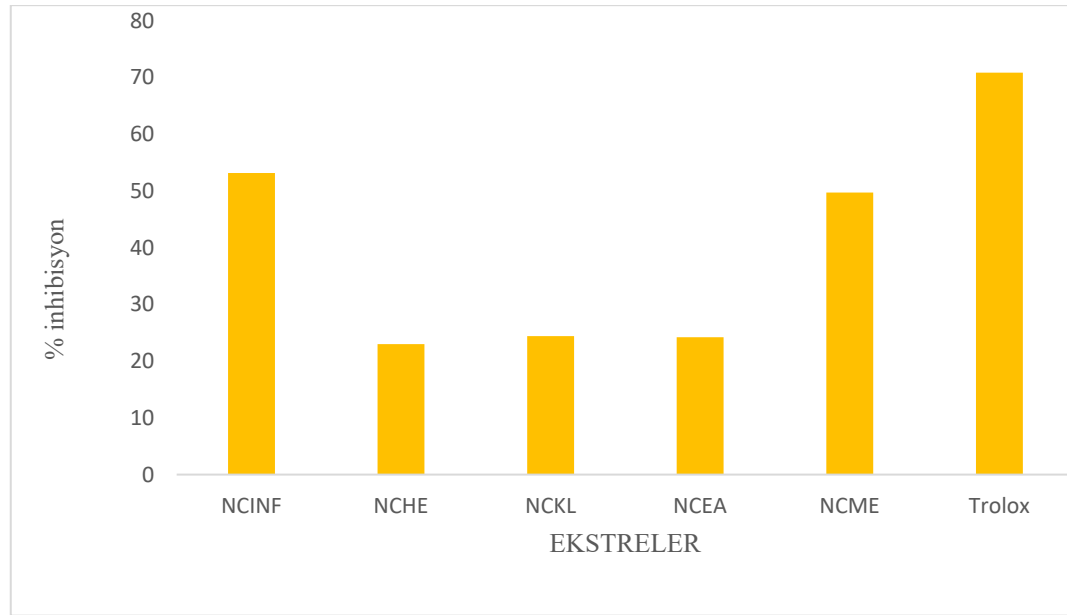
Bu metotta çalışılan ekstrelerin antioksidan kapasitesi ABTS^{•+} radikal katyon renksizleştirme kapasitesine göre ölçülmüş ve sonuçlar pozitif kontrol Trolox çözeltisinin sonuçları ile kıyaslanmıştır. Örneklerin antioksidan aktiviteleri yüzde ABTS^{•+} inhibisyonu olarak Çizelge 4.6.'de gösterilmiştir.

Üzerinde çalışılan ekstrelerin (0.5 mg/mL) arasından trolox çözeltisine (%70.83 $\pm$ 0.05) en yakın, en güçlü ABTS^{•+} inhibisyonu DPPH[•] serbest radikal süpürücü etkide de olduğu gibi infüzyon çözeltisi (%53.15 $\pm$ 0.04) tarafından sergilenmiştir. Diğer ekstrelerin ABTS^{•+} % inhibisyon değeri sırasıyla NCME (%49.71 $\pm$ 0.09) > NCKL (%24.42 $\pm$ 0.13) > NCEA (%24.21 $\pm$ 0.25) > NCHE (%23.01 $\pm$ 0.04) (Şekil 4.6.) olarak gözlenmiştir.

Çizelge 4.6. Çalışılan ekstrelerin ABTS^{•+} % inhibisyon değerleri

Ekstreler	ABTS ^{•+} % İnhibisyon (0.5 mg/mL)
NCINF	53.15 $\pm$ 0.04*
NCHE	23.01 $\pm$ 0.04
NCKL	24.42 $\pm$ 0.13
NCEA	24.21 $\pm$ 0.25
NCME	49.71 $\pm$ 0.09
Trolox	70.83 $\pm$ 0.05

*standart sapma değerleri



Şekil 4.6. Çalışılan ekstrelerin ABTS^{•+} % inhibisyon grafiği

Tekin, (2018) tarafından yapılan çalışmada Konya'dan Nisan-Haziran ayları arasında çiçeklenme döneminde toplanan bitkinin metanollü ekstresinin ABTS^{•+} radikal katyon renksizleştirme kapasitesinin değeri 50.53±2.76 mg TE/g olarak tespit edilmiştir.

Van'dan Haziran ayında toplanmış *N. heliotropifolia*'nın bütün kısımlarının (yaprak, çiçek, dal, kök) etanol ekstresinin ABTS^{•+} radikal katyon renksizleştirme kapasitesi incelenmiştir. En iyi aktiviteyi IC₅₀= 35,53 ± 1,16 µg/mL değeriyle çiçekli kısımları sergilemiştir. Aynı şekilde *N. congesta* var. *cryptantha*'nın bütün kısımlarının etanol ekstreleri kıyaslandığında en yüksek aktiviteyi IC₅₀= 21.99 ± 0.30 µg/mL değeriyle çiçekli kısımlar göstermiştir (Akdeniz vd., 2020)

4.4.3. Metal şelatlama kapasitesi

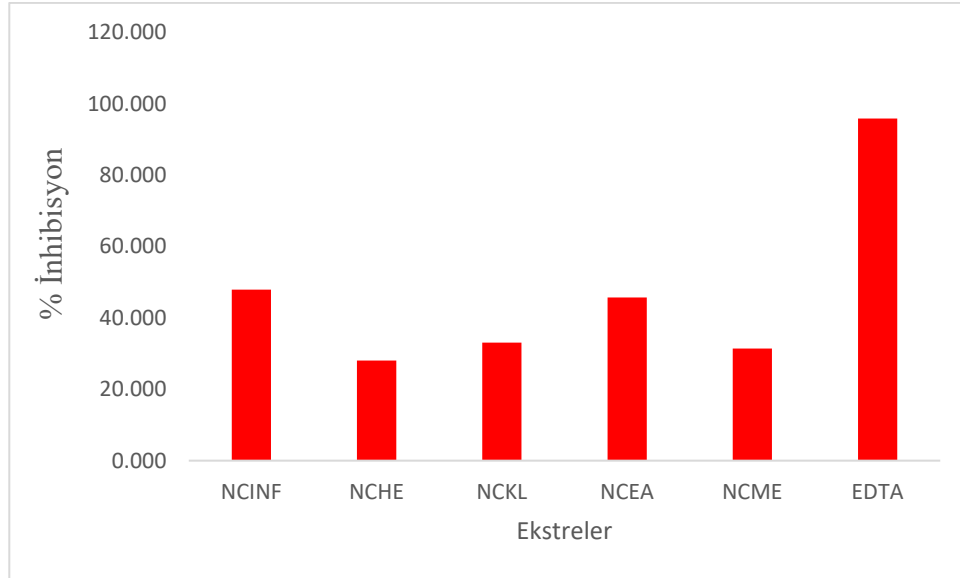
Metal iyonu şelatlama aktivitesi; ortamda bulunan Fe²⁺ iyonlarının inhibisyonuna dayanmaktadır. *N. congesta* var. *congesta* ekstrelerinin, FeCl₂'nin ferrozin ile koyu mor renkli bir kompleks oluşturarak yapılan spektrofotometrik ölçümlerinde pozitif kontrol olarak EDTA kullanılmıştır % inhibisyon verileri denklem 3.2.'ye göre hesaplanmıştır (Orhan ve Üstün, 2011).

Çizelge 4.7. Çalışılan ekstrelerin metal şelatlayıcı aktivite % inhibisyon değerleri

Ekstreler	% İnhibisyon (0.5 mg/mL)
NCINF	47.92 ± 3.02*
NCHE	28.06 ± 4.01
NCKL	33.05 ± 4.65
NCEA	45.71 ± 3.26
NCME	31.41 ± 2.41
EDTA	95.84 ± 0.14

*standart sapma değerleri

Ekstrelerin (0.5 mg/mL) metal şelatlama kapasitesi EDTA ile karşılaştırıldığında en yüksek inhisyonun infüzyon ekstresi tarafından sergilendiği gözlenmiştir (Şekil 4.7.). Ekstrelerin metal şelatlama kapasitesi % inhibisyon olarak sırasıyla NCINF (%47.92 ± 3.02) > NCEA (%45.71 ± 3.26) > NCKL (%33.05 ± 4.65) > NCME (%31.41 ± 2.41) > NCHE (%28.06 ± 4.01) aktivite sergilemiştir (Çizelge 4.7.).



Şekil 4.7. Çalışılan ekstrelerin metal şelatlayıcı aktivite sonuçları

Literatür verilerimize göre; Konya'dan Nisan-Haziran ayları arasında çiçeklenme döneminde toplanan *Nepeta congesta* var. *congesta*'nın metanollü ekstresinin metal şelatlama aktivitesi 49.34 ± 0.41 mg EDTAE/ g olarak tespit edilmiştir (Tekin, 2018).

Denizli ilindeki Hozan Dağı'ndan Haziran ayında toplanan *N. cadmea*'nın toprak üstü kısımlarının 4 farklı ekstresinin (etanol, metanol, aseton ve su) metal şelatlama kapasitesi değerlendirildiği çalışmada ise aseton ekstresi diğer ekstreleri ile karşılaştırıldığında daha iyi metal şelatlama yeteneği göstermiştir (Kaska vd., 2018).

4.5. AChE ve BChE İnhibitör Aktivite

Merkezi sinir sisteminde yer alan bir kimyasal transmitter olan, alkaloit yapısındaki asetilkolin, hafıza oluşumunda, düşünce süreçlerinde odaklanmada, kasların uyarımında ve uyanma gibi beynin temel işlevlerinde görev alır. Bununla birlikte, ilerleyici bir demans türü olan hafif ile orta derecede Alzheimer hastalığı olanların beyinleri anormal derecede düşük asetilkolin konsantrasyonlarına sahiptir. Bu, beyindeki kolinerjik sistemi güçlendiren herhangi bir bileşiğin Alzheimer hastalığı ve benzeri beyin fonksiyon bozukluklarının tedavisinde faydalı olabileceği anlamına gelmektedir (Singhal vd., 2012).

Alzheimer tedavisinde kullanılan sentetik ilaçların yan etkilerinden dolayı alternatif olarak doğal kaynaklı asetilkolinesteraz ve butirilkolinesteraz inhibitörlerinin araştırılmasına olan ilgi artmıştır. Bu tez çalışmasında *N. congesta* var. *congesta*'dan hazırlanan farklı ekstrelerin asetilkolinesteraz ve butirilkolinesteraz inhibisyon aktiviteleri, Ellman vd. (1961) tarafından uygulanan spektrofotometrik yöntem temel alınarak tayin edilmiştir. Yöntemin temeli; asetilkolin, AChE tarafından hidroliz olduğunda ortama salınan tiyokolin miktarının kolorimetrik olarak ölçümüne dayanmaktadır.

Bu çalışmada *N. congesta* var. *congesta* bitkisinin farklı polaritedeki ekstrelerinin farklı konsantrasyonlarda (200, 100 µg/mL) ölçülen % inhibisyon değerleri denklem 3.4.'e göre hesaplanmış, % inhibisyon değerleri AChE ve BChE için çizelge 4.8.'de verilmiştir. Çalışmada kontrol olarak donepezil kullanılmıştır.

N. congesta var. *congesta* türüne ait ekstrelerin 200 µg/mL konsantrasyonda değerlendirilen % inhibisyon değerleri karşılaştırıldığında, en yüksek aktivitenin donepezille (%87.26) karşılaştırıldığında düşük olmasıyla birlikte hekzanlı ekstrede %32.41 AChE enzim inhibisyonu olduğu görülmüştür. Ardından etil asetatlı ekstrenin %13.1 AChE enzim inhibisyonu verdiği gözlenmiştir, metanol ekstresi ve infüzyon çözeltisi gibi daha polar ekstrelerde enzim inhibisyonu gözlenmemiştir. Sonuçlara göre AChE enzim inhibisyonu aktivitesinde apolar bileşiklerin daha yüksek aktivite gösterdiği sonucuna varılmıştır.

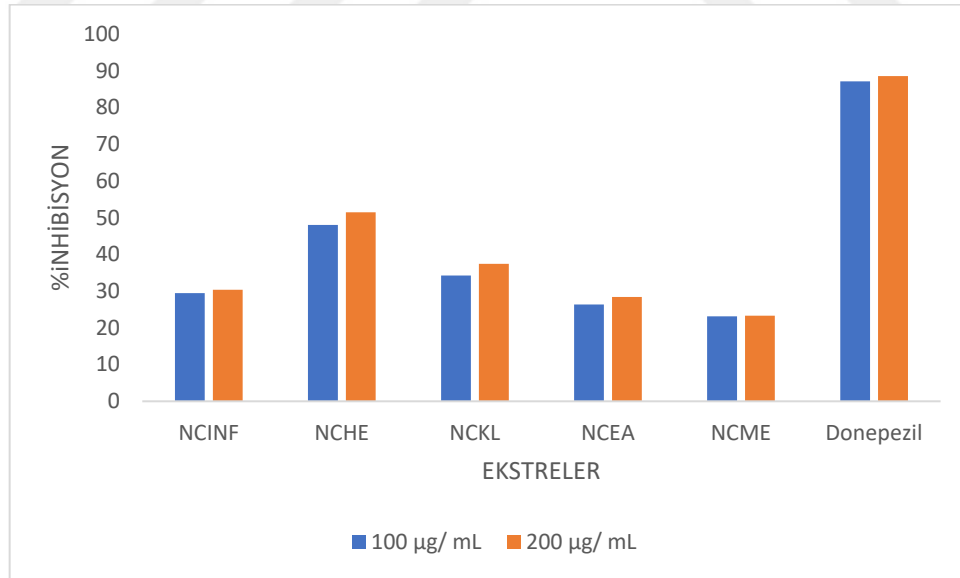
Çalışılan türe ait ekstreler üzerinde BChE enzim inhibisyonu aktivitesi değerlendirildiğinde, AChE enzim inhibisyonunda olduğu gibi en yüksek aktiviteyi donepezil (%88.50) ile karşılaştırıldığında oldukça düşük olmasıyla birlikte ekstreler arasında kıyaslandığında 200 µg/mL konsantrasyonda %51.46 enzim inhibisyonuyla hekzanlı ekstre göstermiştir. Ardından kloroformlu ekstrede %37.41 enzim inhibisyonu gözlenmiştir. AChE enzim inhibisyonun da olduğu gibi BChE enzim inhibisyonunda da apolar bileşenleri içeren ekstreler daha yüksek aktivite göstermişlerdir (Şekil 4.8.).

Literatür araştırmalarımıza göre; Konya'dan Nisan-Haziran ayları arasında çiçeklenme döneminde toplanan *Nepeta congesta* var. *congesta*'nın metanollü ekstresinin asetilkolinesteraz ve butirilkolinesteraz inhibitör aktiviteleri sırasıyla 2.69 ve 2.99 mg GALAE (galantamin eşdeğeri)/g olarak bulunmuştur (Tekin, 2018).

Çizelge 4.8. Çalışılan ekstrelerin AChE ve BChE enzimine karşı % inhibisyon değerleri

Ekstreler	% İnhibisyon			
	AChE		BChE	
	100 µg/ mL	200 µg/ mL	100 µg/ mL	200 µg/ mL
NCINF	~*	-	29.45 ± 0.02	30.35 ± 0.04
NCHE	32.96 ± 0.02	32.41 ± 0.02	48 ± 0.06	51.46 ± 0.06
NCKL	-	-	34.25 ± 0.03	37.41 ± 0.02
NCEA	1 ± 0.02	13.1 ± 0.01	26.37 ± 0.01	28.39 ± 0.01
NCME	-	-	23.14 ± 0.01	23.29 ± 0.02
Donepezil	83.80 ± 0.02	87.26 ± 0.03	87.07 ± 0.01	88.50 ± 0.01

*etki görülmemiştir.



Şekil 4.8. Çalışılan ekstrelerin BChE inhibitör aktiviteleri

Konya-Beyşehir'den toplanan endemik bir bitki olan *N. nuda* subsp. *glandulifera*'nın toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanollü ektresinin asetilkolinesteraz enzim inhibisyonu aktivitesi 1.26 mg GALAEs/g ekstre olarak gözlemlenirken butirilkolinesteraza karşı herhangi bir aktivite belirlenmemiştir (Sarıkürkçü vd., 2019).

Temmuz-Ağustos aylarında Bitlis-Nemrut Dağı'ndan toplanan *N. obtusicrena* bitkisinin toprak üstü kısımlarının diklorometan ekstresi üzerinde asetilkolinesteraz ve butirilkolinesteraz inhibitör etkisi araştırılmış ve hem ekstreler hem de izole edilmiş dört terpenoit, özellikle asetilkolinesteraz (AChE) enzimine karşı yüksek antikolinesteraz aktivite sergilemiştir (Yılmaz vd., 2016).

Van'dan Haziran ayında toplanmış *N. heliotropifolia* ve *N. congesta* var. *cryptantha*'nın hidrodistilasyonla elde edilen uçucu yağının asetilkolinesteraz ve butirilkolinesteraz etkileri değerlendirilmiştir. *N. heliotropifolia* uçucu yağı test edilmiş numuneler arasında en iyi asetil- ve butirilkolinesteraz inhibitör aktiviteyi gösterirken (sırasıyla 41.36 ± 0.69 ve 77.21 ± 1.12), *N. congesta* var. *cryptantha* uçucu yağı, kök, dal ve çiçek özleri ile hemen hemen aynı derecede önemli asetilkolinesteraz etkiyi sergilemiştir. (sırasıyla 58.55 ± 1.87 , 58.94 ± 0.80 ve 59.92 ± 0.21 inhibisyon). Ayrıca *N. congesta* var. *cryptantha* yaprak ve çiçeklerinin etanollü ekstreleri de orta derecede butirilkolinesteraz inhibitör aktivite göstermiştir (sırasıyla 47.03 ± 0.09 ve 48.35 ± 0.77) (Akdeniz vd., 2020).

5. SONUÇ VE TARTIŞMA

Doğada varolan pek çok bitki türü yiyecek, yakıt, yağ, baharat, yakacak ya da hayvan yemi gibi birbirinden farklı birçok amaca hizmet etmek için insanlar tarafından kullanılmaktadır. Ayrıca binlerce bitki türü sanayileşme ve şehirleşme, tarım alanlarının genişletilmesi ve aşırı otlatma, kıyı kesimlerinde oldukça yaygınlaşan ve desteklenen turizm, yurt dışına ihraç ve yurt içi kullanım amacı ile doğadan toplamalar, tarımsal mücadele ve kirlenme, bilinçsiz tarım gibi çeşitli nedenlerle doğadaki bitki türleri kaybolmaktadır. Ülkemizdeki birçok kaybolmaya yüz tutan bitki türü gibi endemik bitkilerin de tanınmaları, taksonomik, morfolojik, fitokimyasal ve farmakolojik açılardan incelenmeleri ve potansiyellerinin ortaya konmaları, ilaç sanayinde kullanımları, belki de en önemlisi doğadaki mevcut koşullarında (*ex situ*) koruma altına alınmaları önem arz etmektedir.

Ülkemiz, coğrafi koşullarının farklılığı ve birçok farklı iklim özelliklerini bir arada bulundurmasıyla %34.4 endemizm oranına sahiptir ve birçok endemik bitkiyi bir arada bulundurmaktadır. Bu çalışmada, doğada diğer türlere göre daha az oranda bulunan bitki türlerinden de hastalıkların tedavisinde yer alabilme potansiyellerini değerlendirmek amacıyla, endemik bir bitki türü olan *Nepeta congesta* var. *congesta* üzerinde uçucu yağ bileşenleri, toplam fenol miktarı ve fenolik bileşikler gibi fitokimyasal özellikleri belirlenmiş ve kimyasal bileşenleri incelenerek antioksidan, antikolinesteraz, antiradikal aktiviteleri aydınlatılmaya çalışılmıştır.

Bu amaçla, bitkinin toprak üstü kısımlarından infüzyon, hekzan, kloroform, etil asetat ve metanol olmak üzere 5 farklı polaritede ekstre hazırlanmış, ekstrelerin toplam fenol ve fenolik asit içeriği ile bitkiden elde edilen uçucu yağın bileşenleri tespit edilmiş ve ayrıca ekstrelerin biyolojik aktiviteleri tayin edilmiştir.

Türün asetilkolinesteraz ve butirilkolinesteraz enzim inhibisyonları Ellman metodu kullanılarak incelenmiş ve pozitif kontrol olarak donepezil kullanılmıştır. Antioksidan aktiviteleri DPPH• serbest radikal süpürücü etkisi (BHT ve C vit. ile karşılaştırmalı olarak), ABTS•⁺ radikal katyon renksizleştirme kapasitesi (pozitif kontrol için trolox kullanılarak) ve metal şelatlama kapasitesi (pozitif kontrol olarak EDTA kullanılarak) yöntemleriyle tayin edilmiştir. Toplam fenolik madde miktarı

gallik asit eşdeğeri olarak belirtilmiştir. Fenolik asitleri ise ters faz YBSK yöntemiyle analiz edilmiştir.

Türün toprak üstü kısımlarından hazırlanan farklı ekstralarının verimleri %0.35-34.2 arasında değiştiği görülmektedir. En yüksek verime sahip olan ekstre NCINF olmakla birlikte onu sırasıyla NCME > NCKL > NCHE > NCEA takip etmektedir.

Eskişehir-Sivrihisar yolu Beylikova Sapağı'ndan toplanan *N. congesta* var. *congesta*'nın toprak üstü kısımlarından hazırlanan farklı polaritedeki ekstralarında Folin-Ciocalteu metodu kullanılarak kolorimetrik tayinle toplam fenol miktarı tespit edilmiştir. Toplam fenol miktarı gallik asit eşdeğeri olarak ifade edilmiştir (mg GAE/g ekstre). Toplam fenol miktarı en yüksek infüzyon ekstresinde gözlenmiş sırasıyla 71.93 ± 0.34 mg GAE/ g ekstre (NCKL) < 73.13 ± 2.10 mg GAE/ g ekstre (NCHE) < 89.61 ± 1.03 mg GAE/ g ekstre (NCEA) < 102.49 ± 1.00 mg GAE/ g ekstre (NCME) < 205.38 ± 0.77 mg GAE/ g ekstre (NCINF) olarak tespit edilmiştir. Tekin (2018), tarafından yapılan çalışmada ise Konya'dan Nisan-Haziran aylarında çiçeklenme döneminde toplanan bitkinin metanollü ekstresinin toplam fenol miktarını 32.03 ± 0.48 mg GAE/g ekstre olarak bulunmuştur. Eskişehir'den toplanan bitkinin metanol ekstresinin daha yüksek toplam fenolik miktara sahip olduğu gözlemlenmektedir. Farklılığın sebebinin bitkinin farklı lokasyondan toplanılmış olduğu düşünülmektedir.

N. congesta'nın toprak üstü kısımlarından elde edilen farklı polaritedeki ekstralarında bulunan fenolik asitlerin teşhisi ve miktar tayini, YBSK analiz yöntemi ile gallik, proto-kateşik, *para*-hidroksibenzoik, vanillik, kafeik, klorojenik, sirinjik, *p*-kumarik, ferulik, *o*-kumarik ve trans-sinamik asit içeren standart ekstresindeki bileşenlerin kalibrasyon eğrileri kullanılarak yapılmıştır. İnfüzyon ve metanol ekstralarında en fazla miktarda bulunan fenolik asidin rozmarinik asit olduğu (sırasıyla 1.04, 2.15 µg/g ekstre) bulunmuştur. Azizian vd., (2021) tarafından yapılan çalışmada ise Haziran-Temmuz aylarında Batı Azerbaycan-İran bölgesinden toplanan *N. congesta* bitkisinin toprak üstü kısımlarının metanollü ekstresinden YBSK-KS/KS yöntemiyle fenolik bileşikleri incelenmiştir. En fazla miktarda ferulik asit (9.30 ± 0.1 g kg⁻¹ DW toz) tespit edilmiştir. Eskişehir'den Haziran ayında toplanan *N. congesta* bitkisinin metanollü ekstresinde ise ferulik asit miktarı 0.44 µg/ g ekstre olarak bulunmuştur.

N. congesta var. *congesta* toprak üstü kısımlarından MBD-KFME ekstraksiyon tekniği, GK-KS/AİD yöntemi kullanılarak analiz edilen uçucu yağın bileşiminde ana bileşenler olarak 1,8-sineol (%61.7) ve β -burbonen (%12.4) tespit edilmiştir. Ardından sırasıyla δ -terpineol (%2.2), mirtenal (%2), norburbonen (%1.9), spathulenol (%1.8), germakren-D (%1.1), (*E,Z*)-2,4-heptadienal (%1.1) tespit edilmiştir. Kaya vd., (2007), Mayıs ayında Eskişehir-Oğlakçı köyünden toplanan *N. congesta* var. *congesta* bitkisinin toprak üstü kısımlarından hidrodistilasyonla elde edilmiş uçucu yağ GK ve GK/KS ile analiz edilmiş ana bileşenlerin 1,8-sineol (%29.9), germakren-D (%20.3) ve sabinen (%10.3) olduğu bulunmuştur. Kaya vd., (2007) germakren-D'yi %20.3 oranında tespit ederken tez çalışmasında ise germakren-D %1.1 olarak tespit edilmiştir. Azizian vd., (2021) Haziran-Temmuz aylarında Batı Azerbaycan-İran bölgesinden toplanan *N. congesta* bitkisinin toprak üstü kısımlarından hidrodistilasyonla elde edilmiş uçucu yağı GK-AİD ile analiz edilmiş ve ana bileşenlerinin 1,8-sineol (%5.4), germakren-D (%21.4) olduğu belirtilmiştir. Belirtilen üç çalışmada da ana bileşen 1,8-sineol olarak gözlemlenmektedir. Diğer bileşenlerindeki farklılığın toplanma yeri ve kullanılan yöntem farklılığından kaynaklandığı düşünülebilir.

Çalışılan ekstrelerin antioksidan aktivitesini tayin etmek için kullanılan DPPH[•] radikali süpürücü etki çalışmasında antioksidan aktivite sırasıyla NCINF (IC₅₀= 0.533 mg/mL) > NCME (IC₅₀= 0.792 mg/mL) > NCHE (IC₅₀= 1.890 mg/mL) > NCEA (IC₅₀= 2.136 mg/mL) > NCKL (IC₅₀= 2.724 mg/mL) olarak tespit edilmiştir. Tekin, (2018), yaptığı çalışmada Konya'dan Nisan-Haziran ayları arasında çiçeklenme döneminde toplanan *N. congesta* var. *congesta* bitkisinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanollü ekstresinin DPPH[•] serbest radikal süpürücü etkisi TE (Trolox eşdeğeri) olarak hesaplanmış, aktivite 46.54 $\pm$ 0.96 mg TE/g ekstre olarak tespit edilmiştir. Tepe vd., (2007) tarafından yapılan çalışmada Osmaniye'den topladıkları *N. flavida* bitkisinin toprak üstü kısımlarının DPPH[•] serbest radikal süpürücü etkisi tayin edilmiş en yüksek aktivite bu çalışmada da metanol ekstresinin polar alt fraksiyonunda (IC₅₀= 63.2 $\pm$ 1.75 μ g/mL) tespit edilmiştir.

Üzerinde çalışılan *N. congesta* var. *congesta* bitkisinden hazırlanan farklı ekstrelerin (0.5 mg/mL) metal şelatlayıcı aktivitesi EDTA (%95.84)'yla karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiş, metal şelatlama kapasitesi % inhibisyon olarak sırasıyla NCINF (%47.92 $\pm$ 3.02) > NCEA (%45.71 $\pm$ 3.26) > NCKL (%33.05 $\pm$ 4.65) > NCME (%31.41

± 2.41) > NCHE (%28.06 $\pm$ 4.01) olarak belirlenmiştir. En yüksek aktivitenin infüzyon ekstresi tarafından sağlandığı görülmektedir. Konya'dan Nisan-Haziran ayları arasında çiçeklenme döneminde toplanan *Nepeta congesta* var. *congesta*'nın toprak üstü kısımlarının metanollü ekstresinin metal şelatlama aktivitesi 49.34 ± 0.41 mg EDTAE/g olarak tespit edilmiştir (Tekin, 2018). Farklılığın bitkinin toplanma zamanı ve toplanma yerine bağlı olduğu düşünülebilir.

Çalışılan türün ABTS^{•+} radikal katyon renksizleştirme kapasitesine göre antioksidan aktivitesi ölçülmüş ve sonuçlar pozitif kontrol trolox çözeltisinin sonuçları ile kıyaslanmıştır. Üzerinde çalışılan ekstrelerin (0.5 mg/mL) arasından trolox çözeltisine (%70.83 $\pm$ 0.05) en yakın, en güçlü inhibisyon NCINF ekstresinde gözlenmiştir. Ekstrelerin ABTS^{•+} % inhibisyon değeri sırasıyla NCINF (%53.15 $\pm$ 0.04) > NCME (%49.71 $\pm$ 0.09) > NCKL (%24.42 $\pm$ 0.13) > NCEA (%24.21 $\pm$ 0.25) > NCHE (%23.01 $\pm$ 0.04) olarak gözlenmiştir. Tekin (2018), metanollü ekstresi için ABTS^{•+} radikal katyon renksizleştirme kapasitesinin değerini 50.53 ± 2.76 mgTE/g olarak tespit etmiştir. Her iki çalışmada da ABTS^{•+} radikal katyon renksizleştirme kapasitesi bakımından metanollü ekstre aktif bulunmuştur.

Asetilkolin, özellikle Alzheimer hastalığının patolojisinde önemli bir yere sahip nörotransmitterdir. Bu nedenle antialzheimer bileşiklerin keşfinde asetilkolinesteraz ve butirilkolinesteraz inhibisyon aktivitelerinin değerlendirilmesi önemlidir. *N. congesta* var. *congesta*'nın toprak üstü kısımlarından hazırlanan 5 farklı ekstre AChE enzim inhibisyonu aktivitesi açısından donepezile karşı % inhibisyon olarak değerlendirilmiştir. Donepezille karşılaştırıldığında hem AChE hem de BChE enzim inhibisyonu için düşük inhibisyon değerleri gözlenmiştir. Ekstreler arasından NCHE (%32.41 $\pm$ 0.02), NCEA (%13.1 $\pm$ 0.01) AChE enzim inhibisyonu sergilemiş diğer ekstreler AChE enzim inhibisyon aktivitesi sergilemezken bütün ekstreler BChE enzim inhibisyon aktivitesi göstermiştir. En yüksek aktiviteyi AChE'de de olduğu gibi NCHE ekstresi göstermiştir. Konya'dan Nisan-Haziran ayları arasında çiçeklenme döneminde toplanan *Nepeta congesta* var. *congesta*'nın toprak üstü kısımlarının metanollü ekstresinin AChE ve BChE enzim inhibisyonunun araştırıldığı çalışmada ise galantamin eşdeğeri olarak değerlendirilmiş sırasıyla 2.69 ve 2.99 mgGALAE/g bulunmuştur (Tekin, 2018).

Sonuç olarak endemik bir tür olan *N. congesta* var. *congesta*'nın farklı ekstreleriyle yapılan çalışmalar göz önüne alındığında hekzan ve etil asetat çözeltilerinin daha yüksek asetilkolinesteraz ve butirilkolinesteraz inhibisyonu gösterdiği dolayısıyla antialzheimer bileşiklerin tayininde daha apolar bileşenlerin etkili olduğu söylenebilir. Toplam fenolik madde ve fenolik asit miktarları fazla olan infüzyon ve metanol ekstraktlarının önemli düzeyde antioksidan aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Dolayısıyla sentetik antioksidanlara alternatif olarak polar polifenolik bileşenlerin ilgi çekici olduğu söylenebilir. Bununla birlikte infüzyon ekstresi diğer ekstrelerle göre daha aktif bulunmuştur. Bu durum aromatik bitkilerin çoğunlukta olduğu Lamiaceae familyasında aromatik bitkilerin terapötik etkisinden faydalanmak için halk arasında çay olarak kullanımını da desteklemektir. Bu çalışma kapsamında, *N. congesta* var. *congesta* türünün farklı ekstraktları için kolinesteraz enzim inhibisyonu, antioksidan aktivite, toplam fenol miktarı ve fenolik asitleri karşılaştırmalı olarak ilk kez çalışılmıştır.

Doğada farklı olumsuz koşullara maruz kalan endemik bitki türleri üzerinde daha fazla ve kapsamlı çalışmalar yapılarak kimyasal bileşenleri aydınlatılmalı ve farklı biyolojik aktiviteleri değerlendirilmelidir.

KAYNAKÇA

- Abderrahim, F., Arribas, S.M., Gonzalez, M.C., Condezo-Hoyos, L. (2013). Rapid high-throughput assay to assess scavenging capacity index using DPPH. *Food Chemistry*, 141 (2), 788-794.
- Abdolahi, A., Nazeri, A., Esmaeili, S., Amiri, Z., Movahhed, M., (2017). Effect of *Nepeta menthoides* on cognitive disorders in Alzheimer's disease: a clinical trial. *Journal of Natural and Social Sciences*, 6 (2), 228-237.
- Adıgüzel, A., Özer, H., Sökmen, M., Güllüce, M., Sökmen, A., Kılıç, H., Şahin, F., Barış, Ö. (2009). Antimicrobial and Antioxidant Activity of the Essential Oil, and Methanol Extract of *Nepeta cataria*, *Polish Journal of Microbiology*, 58 (1), 69-76.
- Ahmad, N., Shinwari, Z.K., Hussain, J., Ahmad, S., Abbas, G., Zada, M., Ahmad, N., Iqbal, J. (2011). Biological Evaluation of the Crude Extracts/Fractions of *Nepeta leavigata* and *Nepeta kurramensis*. *Journal of Pharmacy Research*, 4 (10), 3472-3474.
- Akbaba, E. (2018). *Hypericum uniglandulosum* Hausskn. Ex Bornm., *Achillea pseudoaleppica* Hub.-Mor. ve *Nepeta nuda* subsp. *nuda* L. Uçucu Yağlarının Merkezi Sinir Sistemi Üzerine Etkilerinin *in vivo* ve *in silico* Modellerle İncelenmesi. Doktora Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Akdeniz, M., Ertaş, A., Yener, İ., Fırat, M., Kolak, U. (2020). Phytochemical and biological investigations on two *Nepeta* species: *Nepeta heliotropifolia* and *N. congesta* subsp. *cryptantha*. *Journal of Food Biochemistry*, 13124
- Aleem, A., Janbaz, K.H., Imran, I. ,Wahid, M., Bibi, S., Afzal, K., Hassan bin Asad, M.H., (2020). Antiplatelet Aggregation, Cardiogenic, Anti-Inflammatory, Antioxidant, and Calcium Channel Antagonistic Potentials of *Nepeta ruderalis* Buch. *BioMed Research International*, Doi.org/10.1155/2020/2096947.
- Ali, L., Ali, S., Rizvi, T.S., Khan, A.L., Hassan, Z., Al-Harrasi, A., Hussain, J. (2015). Antioxidant Flavonoids from *Nepeta floccosa* Benth..*Records of Natural Products*, 9 (4), 567-571.

- Ali, T., Javan, M., Sonboli, A., Semnaniyen, S. (2012). Evaluation of the antinociceptive and anti-inflammatory effects of essential oil of *Nepeta pogonosperma* Jamzad et Assadi in rats. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 20 (1), 1-8.
- Al-Oqail, M.M., Al-Sheddi, E.S., Siddiqui, M.A., Musarrat, J. Al-Khedhairi, A.A., Farshori, N.N. (2015). Anticancer Activity of Chloroform Extract and Sub-fractions of *Nepeta deflersiana* on Human Breast and Lung Cancer Cells: An *In vitro* Cytotoxicity Assessment. *Pharmacognosy Magazine*, 11 (4), 598-605.
- Ansari, V.A., Arif, M., Siddiqui, S.S., Dixit, R.K., (2016). Antiplatelet activity and isolation of triterpenoidal glycoside from ethanolic extract of *Nepeta hindostana*. *Oriental Pharmacy and Experimental Medicine*, 16, 333–337.
- Ashrafi, B., Rashidipour, M., Gholami, E., Sattari, E., Marzban, A., Kheirandish, F., Khaksarian, M., Taherikalani, M., Soroush, S. (2020). Investigation of the phytochemicals and bioactivity potential of essential oil from *Nepeta curvidens* Boiss. & Balansa. *South African Journal of Botany*, 135, 109-116.
- Asparganah, J., Sarabian, S., Ziarati, P., (2013). Essential oil of *Nepeta* genus (Lamiaceae) from Iran: a review. *Journal of Essential Oil Research*, 26 (1), 1-12.
- Aydın, S., Beis, R., Öztürk, Y., Başer, K.H.C. (1998). Nepetalactone: a new opioid analgesic from *Nepeta caesarea* Boiss. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 50 (7), 813-817.
- Azizian, T., Alirezalu, A., Hassani, A., Bahadori, S., Sonboli, A., (2021). Phytochemical analysis of selected *Nepeta* species by HPLC-ESI-MS/MS and GC–MS methods and exploring their antioxidant and antifungal potentials. *Journal of Food Measurement and Characterization*, 15, 2417-2429.
- Başer, K.H.C., Kırimer, N., Kürkçüoğlu, M., Demirci, B., (2000). Essential Oils of *Nepeta* Species Growing in Turkey. *Chemistry of Natural Compounds*, 36 (4), 356-359.
- Başer, K.H.C. ve Kırimer, N. (2018). Essential oils of anatolian lamiaceae-An update. *Natural Volatiles and Essential Oils*, 5 (4), 1-28.

- Bernachon, N., Beata, C., Crastes, N., Monginoux, P., Gatto, H., McGahie, D. (2015). Response to Acute Stress in Domestic Cats Using Synthetic Analogues of Natural Appeasing Pheromones with *Nepeta cataria* Extract Rich in Nepetalactone: A Double-blinded. Randomized. Positive Controlled Cross-over Study, *International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*, 13 (2), 125-134.
- Bhandari, S.P.S., Garg, H.S., Agrawal, P.K., Bhakuni, D.S. (1990). Ursane triterpenoids from *Nepeta eriostachia*, *Phytochemistry*, 29 (12), 3956-3958.
- Bhat, J.U., Parray, S.A., Aslam, M., Ansari, S., Nizami, Q., Khanam, R., Siddiqui, A., Ahmad, M.A. (2012). Anti-seizure activity of flower extracts of *Nepeta bractea* in Swiss albino mice. *Experimental and Clinical Sciences Journal*, 11, 531-537.
- Bozok, F., Cenet, M., Sezer, G., Ulukanlı, Z. (2016). Essential Oil and Bioherbicidal Potential of the Aerial Parts of *Nepeta nuda* subsp. *albiflora* (Lamiaceae). *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 20 (1), 148-154.
- Božović, M., ve Ragno, R. (2017). *Calamintha nepeta* (L.) Savi and its Main Essential Oil Constituent Pulegone: Biological Activities and Chemistry, *Molecules*, 22, 290.
- Brand-Williams, W., Cuvelier, M.E., ve Berset, C. (1995). Antioksidan aktiviteyi değerlendirmek için bir serbest radikal yönteminin kullanılması. *LWT-Gıda bilimi ve Teknolojisi*, 28 (1), 25-30.
- Cannas, S., Scaglia, E., Talamonti, Z., Dall'Ara, P., Palestini, C. (2018). Effect of a *nepeta cataria* oil diffuser on cat behaviour. *Veterinaria (Cremona)*, 32 (1), 43-50.
- Çakır, Z. (2011). *Nepeta L. cinsi Oxynepeeta seksiyonuna dahil olan taksonlar üzerinde karşılaştırmalı anatomik çalışmalar*. Yüksek Lisans Tezi, Balıkesir: Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Çelenk, S., Dirmenci, T., Malyer, H., Bıçakçı, A. (2008). A palynological study of the genus *Nepeta* L. (Lamiaceae). *Plant Systematics and Evolution*, 276, 105-123.
- Çolak, E. (2012). Bitkisel İlaçlar ve Gıda Takviyeleri ile Genel Yaklaşım ve Sorunlar, *MİSED, Türk Eczacılar Birliği Yayını*, 27-28, 3.

- Dabiri, M. ve Sefidkon, F. (2003). Chemical composition of the essential oil of *Nepeta racemosa* Lam. from Iran. *Flavour and Fragrance Journal*, 18, 157-158.
- Dar, B.A., Lone, A.M. ve Qurishi, M. A. (2014). Cytotoxic activity and GC-MS analysis of the constituents of essential oil of *Nepeta govaniana* (Wall. ex Benth) from Jammu and Kashmir, India. *International Journal of Herbal Medicine*, 2 (2), 58-60.
- Davis, P H.. (1982). *Flora of Turkey and the Aegean Islands* (7). Edinburgh, 285-286.
- Devi, S., Rangra, R.K., Rawat, R., Alrobaian, M.M., Alam, A., Aingh, R., Singh, A. (2021). Anti-atherogenic effect of Nepitrin-7-O-glucoside: A flavonoid isolated from *Nepeta hindostana* via acting on PPAR- α receptor. *Steroids*, 165, Doi.org/10.1016/j.steroids.2020.108770.
- Dhivya, P.S., Sobiya, M., Selvamani, P., Latha, S. (2014). An Approach to Alzheimer's Disease Treatment with Cholinesterase Inhibitory Activity from Various Plant Species. *International Journal of PharmTech Research*, 6 (5), 1450-1467.
- Dienaite, L., Pukalskiene, M., Matias, A.A., Pereira, C.V., Pukalskas, A., Rimantas Venskutonis, P. (2018). Valorization of six *Nepeta* species by assessing the antioxidant potential, phytochemical composition and bioactivity of their extracts in cell cultures. *Journal of Functional Foods*, 45, 512–522.
- Dinç, M., İçeli, M. ve Doğu, S. (2019). Endemik *Stachys pumila* Banks & Sol. ve *Stachys citrina* Boiss. & Heldr. (Lamiaceae) Türleri Üzerine Karşılaştırmalı Anatomik ve Mikromorfolojik Bir Çalışma. *Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Dergisi*, 45 (2), 163-178.
- Dirmenci, T. (2003). *Türkiye'de Yetişen Nepeta L. (Lamiaceae) Türleri Üzerinde Taksonomik Araştırmalar*. Doktora Tezi, Balıkesir: Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Duda, S C., Marghitaş, L.A., Dezmirean, D., Duda, M., Margaoan, R., Bobiş, O. (2015). Changes in major bioactive compounds with antioxidant activity of *Agastache foeniculum*, *Lavandula angustifolia*, *Melissa officinalis* and *Nepeta cataria*: Effect of harvest time and plant species. *Industrial Crops and Products*, 77, 499-507.

- Ellman, G.L., Courtney, K.D., Andres, V., Featherstone, R.M. (1961). A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochemical Pharmacology*, 7 (2), 88–95.
- Emami, S.A., Asili, J., HosseinNia, S., Yazdian-Robati, R., Sahranavard, M., Tayarani-Najaran, Z. (2016) *Nepeta cataria* L.'nin uçucu yağlarının ve özlerinin büyüme inhibisyonu ve apoptoz indüksiyonu, insan prostat ve meme kanseri hücre hatlarında. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 17, 125-130.
- Erdem, F. (2013). *Sideritis vulcanica* Hub.-Mor. (Lamiaceae) Türünün (Endemik) Taksonomik Yönden İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi. Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Farjam, M.H. (2012). Antibacterial Activity and Composition of Essential Oil of *Nepeta pungens* Benth. from Iran. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 02 (04), 103-105.
- Formisano, C., Rigano, D. ve Senatore, F. (2011). Chemical Constituents and Biological Activities of *Nepeta* Species. *Chemistry & Biodiversity*, 8 (10), 1783-1817.
- Fraga, B.M., Hernandez, M.G., Mestres, T., Arteaga, J.M. (1998). Abietane Diterpenes From *Nepeta teydea*. *Phytochemistry*, 47 (2), 251-254.
- Galati, E.M., Miceli, N., Galluzzo, M., Taviano, M.F., Tzakou, O. (2004). Neuropharmacological Effects of Epinepetalactone from *Nepeta sibthorpii* Behavioral and Anticonvulsant Activity. *Pharmaceutical Biology*, 42 (6), 391-395.
- Gilani, A.H., Shah, A.J., Zubair, A., Khalid, S., Kiani, J., Ahmed, A., Rasheed, M., Ahmad, V.U. (2009). Chemical composition and mechanisms underlying the spasmolytic and bronchodilatory properties of the essential oil of *Nepeta cataria* L. *Journal of Ethnopharmacology*, 121 (3), 405-411.
- Gökbulut, A. ve Yılmaz, G. (2020). *Nepeta humilis* Bentham: First evaluation of phenolic profile and radical scavenging potential. *Journal of Research in Pharmacy*, 24 (6), 901-907.

- Güvenalp, Z., Özbek, H., Kuruüzüm-Uz, A., Kazaz, C., Demirözer, L.Ö. (2009). Secondary metabolites from *Nepeta heliotropifolia*. *Turkish Journal of Chemistry*, 33 (5), 667 - 675.
- Habibi, Z., Masoudi, S. ve Rustaiyan, A. (2004). Essential Oil of *Nepeta makuensis* Jamzad et Mozaffarian from Iran. *Journal of Essential Oil Research*, 16 (3), 214-215.
- Hajiheydari, M.R., Yarmohammadi, M.İ., Izadi, P., Caferi, F., Emadi, F., Emaratkar, E., Abtahi, S.H.R., Zargarani, A., Naseri, M. (2017). Effect of *Nepeta bracteata* Benth. on allergic rhinitis symptoms: A randomized double-blind clinical trial. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 22, 128.
- Hebert, L.E., Scherr, P.A., Beckett, L.A., Albert, M.S., Pilgrim, D.M., Chown, M.J., Evans, D.A. (1995). Age-specific incidence of Alzheimer's disease in a community population. *The Journal of the American Medical Association*, 273 (17), 1354-1359.
- Hosseini, A., Forouzanfar, F., ve Rakhshandeh, H. (2016). Hypnotic Effect of *Nepeta glomerulosa* on Pentobarbital-Induced Sleep in mice. *Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products*, 11 (1), Doi: 10.17795/jjnpp-25063
- http-1 <http://www.tubives.com/>
- Huseynova, E. ve Maharramov, S. (2017). The antihelminthic efficiency of *N. meyer* Benth. and *N. cataria* L. species that spread in the nakhchivan autonomous republic flora. *International Journal of Veterinary Sciences and Animal Husbandry*, 2 (1), 40-43.
- Hussain, A.I. (2009). *Characterization and Biological Activities of Essential Oils of Some Species of Lamiaceae*, Doktora tezi. Faisalbad: Pakistan, Fen Fakültesi, Tarım Üniversitesi, Kimya ve Biyokimya Bölümü.
- Hussain, H., Al-Harrasi, A. ve Green, I.R. (2016). Chapter 73 - Pune-sa (*Nepeta*) Oils, Essential Oils in Food Preservation. *Flavor and Safety*. 641-648.
- Hussain, J., Jamila, J., Gilani, S.A., Abbas, G., Ahmed, S. (2009). Platelet aggregation, antiglycation, cytotoxic, phytotoxic and antimicrobial activities of extracts of *Nepeta juncea*. *African Journal of Biotechnology*, 8 (6), 935-940.

- Hussain, J., Jamila, N., Khan, F.U., Devkota, K.P., Shah, M.R., Anwar, S. (2009). Nepetanal and nepetanoate: a new diterpene aldehyde and a benzene derivative ester from *Nepeta juncea*. *Magnetic Resonance in Chemistry*, 47 (7), 625-627.
- Hussain, J., Rehman, N.U. ve Hussain, H. (2010). Chemical constituents from *Nepeta clarkei*. *Biochemical Systematics and Ecology*, 38 (4), 823-826.
- Hussain, J., Rehman, N.U., Hussain, H., Al-Harrasi, A., Ali, L., Rizvi, T.S., Ahmad, M., Mehjabeen. (2012). Analgesic, anti-inflammatory, and CNS depressant activities of new constituents of *Nepeta clarkei*. *Fitoterapia*, 83 (3), 593-598.
- Ibrahim, S.A. ve Ali, M.S. (2007). Constituents of *Nepeta crassifolia* (Lamiaceae). *Turkish Journal of Chemistry*, 31 (4), 463-470.
- İşcan, G., Köse, Y.B., Demirci, B., Başer, K.H.C. (2011). Anticandidal Activity of the Essential Oil of *Nepeta transcaucasica* GROSSH.. *Chemistry & Biodiversity*, 8 (11), 2144-2148.
- Jamzad, M., Rustaiyan, A., Masoudi, S., Jamzad, Z. (2008). Composition of the Essential Oils of *Nepeta sessilifolia* Bunge and *Nepeta haussknechtii* Bornm. from Iran. *Journal of Essential Oil Research*, 20 (6), 533-535.
- Jamzad, Z. (2013). A survey of Lamiaceae in the flora of Iran. *Rostaniha*, 14 (1), 59-67.
- Jaradat, N., Al-Maharik, N., Abdallah, S., Shawahna, R., Mousa, A., Qtishat, A. (2020). *Nepeta curviflora* essential oil: Phytochemical composition, antioxidant, anti-proliferative and anti-migratory efficacy against cervical cancer cells, and α -glucosidase, α -amylase and porcine pancreatic lipase inhibitory activities. *Industrial Crops and Products*, 158, Doi.org/10.1016/j.indcrop.2020.112946.
- Joshi, R.K. (2014). Antioxidant activity of essential oil of *Nepeta laevigata* (D. Don) Hand.-Mazz from Himalayan region of Uttrakhand. *American Journal of Essential Oils and Natural Products*, 2 (1), 15-18.
- Kahkeshani, N., Razzaghirad, Y., Ostad, S.N., Hadjiakhoondi, A., Shams Ardekani, M.R., Hajimehdipoor, H., Attar, H., Samadi, M., Jovel, E., Khanavi, M. (2014). Cytotoxic,

- acetylcholinesterase inhibitor and antioxidant activity of *Nepeta menthoides* Boiss & Buhse essential oil. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 17 (4), 544–552.
- Kalpoutzakakis, E., Aligiannis, N., Mentis, A., Mitaku, S., Charvala, C. (2001). Composition of the Essential Oil of Two *Nepeta* Species and *in vitro* Evaluation of their Activity against *Helicobacter pylori*. *Planta Medica*, 67 (9), 880-883.
- Karakuş, S., Tiryaki, D., Aydın, İ., Atıcı, Ö. (2019). *Nepeta transcaucasica* Grossh. Esansiyel Yağının Bazı Kültür Bitkileri ve Zararlı Otlar Üzerinde Herbisidal Etkisinin İncelenmesi. *Journal of Natural & Applied Sciences of East*, 2 (2), 69-79.
- Kashyap, T.K., Melkani, A.B., Mathela, C.S., Dev, V., Olmstead, M.M., Hope, H., Bottini, A.T. (2003). Essential Oil from *Nepeta govaniana* Benth. Study of its Major Terpenes. *Journal of Essential Oil Research*, 15 (1), 28-30.
- Kaska, A., Deniz, N., Çiçek, M., Mammadov, R. (2018). Türkiye için endemik bir bitki olan *Nepeta cadmea*'dan izole edilen çeşitli ekstraktların antioksidan özelliklerinin, fenolik bileşiklerin, antelmintik ve sitotoksik aktivitelerinin değerlendirilmesi. *Gıda bilimi dergisi*, 83 (6), 1552-1559.
- Kaya, A. (1989). *Eskişehir Çevresi Nepeta Türleri Üzerinde Morfolojik ve Anatomik Çalışmalar*. Yüksek Lisans Tezi. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Kaya, A., Demirci, B. ve Baser, K.H.C. (2007). Micromorphology of glandular trichomes of *Nepeta congesta* Fisch. & Mey. var. *congesta* (Lamiaceae) and chemical analysis of the essential oils. *South African Journal of Botany*, 73 (1), 29-34.
- Khan, F.U., Khan, A., Hussain, J., Khan, I.U., Muhammad, N., Khan, A., Mehmood, S., Asiri, A.M., Khan, S.B., Gilani, A.B. (2016). Spasmolytic and Ca⁺⁺ Channel Blocking Potential of Nepetolide: Isolated from *Nepeta Suavis*. *Natural Product Communications*, 11 (5), 591-512.
- Kılıç, Ö. ve Kökten, K. (2020). Essential Oil Compounds of Some Endemic Plant Species From Turkey. *İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2 (1), 38-40.

- Knezević, S.V., Blazeković, B., Kindl, M., Vladic, J., Lower-Nedza, A.D., Branthier, A.H. (2014). Acetylcholinesterase Inhibitory, Antioxidant and Phytochemical Properties of Selected Medicinal Plants of the Lamiaceae Family. *Molecules*, 19 (1), 767-782
- Kobaisy, M., Tellez, M.R., Dayan, F.E., Mamonov, L.K., Mukanova, G.S., Sitpaeva, G.T., Gemejjeva, N.G. (2005). Composition and Phytotoxic Activity of *Nepeta pannonica* L. Essential Oil. *Journal of Essential Oil Research*, 17 (6), 704-707.
- Kökçil, G., Kurucu, S. ve Topçu, G. (1997). Chemical Constituents of the Essential Oils of *Nepeta italica* L. and *Nepeta sulfuriflora* P. H. Davis. *Journal Flavour and Fragrance*. 12 (1), 33-35.
- Kökçil, G., Yalçın, S.M., Topçu, G. (1999). Nepetalactones and Other Constituents of *Nepeta nuda* ssp. *albiflora*. *Turkish Journal of Chemistry*, 23 (1), 99-104.
- Köksal, E., Tohma, H., Kılıç, Ö., Alan, Y., Aras, A., Gülçin, İ., Bursal, E. (2017). Assessment of Antimicrobial and Antioxidant Activities of *Nepeta trachonitica*: Analysis of Its Phenolic Compounds Using HPLC-MS/MS. *Scientia Pharmaceutica*, 85 (2), 24.
- Kumar, V., Mathela, C.S., Tewari, G., Singh, G. (2014). Antifungal activity of *Nepeta elliptica* Royle ex Benth. oil and its major constituent (7*R*)-*trans*, *trans*-nepetalactone: A comparative study. *Industrial Crops and Products*, 55, 70-74.
- Lichman, B.R., Godden, G.T., Hamilton, J.P., Palmer, L., Kamileen, M.O., Zhao, D. Vaillancourt, B., Wood, J.C. Sun, M., Kinser, T.J., Henry, L.K., Rodriguez-Lopez, C., Dudareva, N., Soltis, D.E., Soltis, P.S., Buell, C.R. O'Connor, S.E. (2020). The evolutionary origins of the cat attractant nepetalactone in catnip. *Science Advances*, 6 (20), Doi: 10.1126/sciadv.aba0721
- Luo, W., Du, Z., Zheng, Y., Liang, X., Huang, G., Zhang, Q., Liu, Z., Zhang, K., Zheng, X., Lin, L., Zhang, L. (2019). Phytochemical composition and bioactivities of essential oils from six Lamiaceae species. *Industrial Crops and Products*, 133, 357-364.
- Mahmood, H., Chaundry, M.A., Masood, Z., Saeed, M.A., Adnan, S. (2017). A mechanistic evaluation of the traditional uses of *Nepeta ruderalis* in gastrointestinal and airway disorders. *Pharmaceutical Biology*, 55 (1), 1017-1021.

- Mahnaz, K., Alireza, F., Hassan, V., Mahdi, S., Reza, A.M., Abbas, H. (2012). Larvicidal activity of essential oil and methanol extract of *Nepeta menthoides* against malaria vector *Anopheles stephensi*. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 5 (12), 962-965.
- Mancini, E., Arnold, N.A., De Feo, V., Formisano, C., Rigano, D., Piozzi, F., Senatore, F. (2009). Phytotoxic effects of essential oils of *Nepeta curviflora* Boiss. and *Nepeta nuda* L. subsp. *albiflora* growing wild in Lebanon. *Journal of Plant Interactions*, 4 (4), 253-259.
- Mehrabani, M., Asadipour, A., Amoli, S.S., (2004). Chemical Constituents of The Essential Oil of *Nepeta Depauperata* Benth. From Iran. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 12 (3), 98-100.
- Memariani, Z., Rahimi, A., Farzaei, M.H., Nejad, N.Z. (2019). *Nepeta menthoides* Boiss. & Buhse, an endemic species in Iran: A review of traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *Journal of Herbmed Pharmacology*, 8 (3), 194-204.
- Miceli, N., Taviano, M.F., Giuffrida, D., Trovato, A., Tzakaou, O., Galati, E.M. (2005). Anti-inflammatory activity of extract and fractions from *Nepeta sibthorpii* Benth. *Journal of Ethnopharmacology*, 97 (2), 261-266.
- Mihaylova, D., Georgieva, L. ve Pavlov, A. (2013). *In Vitro* Antioxidant Activity and Phenolic Composition of *Nepeta Cataria* L. Extracts. *International Journal of Agricultural Science and Technology (IJAST)*, 1 (4), 74-79
- Miller N. ., Rice E.C., Davies M.J., Gopinathan V., Milner A.(1993). A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates. *Clinical Science*, 84, 407- 412.
- Modnicki, D., Tokar, M., ve Klimek, B. (2007). Flavanoids and Phenolic Acids of *Nepeta cataria* L. var. *citriodora* (Becker) Balb. (Lamiaceae). *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research*, 64 (3), 247-252.

- Mohammadi, S. ve Saharkhiz, M. J. (2011). Changes in Essential Oil Content and Composition of Catnip (*Nepeta cataria* L.) During Different Developmental Stages. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 14 (4), 396-400.
- Molyneux, P. (2004). The use of the stable free radical diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity. *Songklanakarin Journal of Science and Technocology*, 26 (2), 211-219.
- Musa, K.H., Abdullah, A., Kuswandi, B., Hidayat, M.A. (2013). A novel high throughput method based on the DPPH dry reagent array for determination of antioxidant activity. *Food chemistry*, 141 (4), 4102-4106.
- Naguib, A.M., Ebrahim, M.E., Aly, H.F., Metawaa, H.M., Mahmoud, A.H., Mahmoud, E.A., Ebrahim, F.M. (2012). Phytochemical screening of *Nepeta cataria* extracts and their in vitro inhibitory effects on free radicals and carbohydrate-metabolising enzymes. *Natural Product Research*, 26 (23), 2196-2198.
- Nestorović, J., Mišić, N., Šiler, B., Soković, M., Glamočlija, J., Ćirić, A., Maksimović, V., Grubišić, D. (2010). Nepetalactone content in shoot cultures of three endemic *Nepeta* species and the evaluation of their antimicrobial activity. *Fitoterapia*, 81 (6), 621-626.
- Nieto, G. (2017). Biological Activities of Three Essential Oils of the Lamiaceae Family. *Medicines*, 4 (3), 63.
- Orfali, R., Siddiqui, N.A., Alam, P., Alhowiriny, T.A., Al-Taweel, A., M. Al-Yahya, S., Majrashi, N.M., Mehmood, R., Khan, S.I., Perveen, S. (2018). Biological Evaluation of Different Extracts of Aerial Parts of *Nepeta deflersiana* and Standardization of Active Extracts Using 8-Epi-7-Deoxyloganic Acid and Ursolic Acid by Validated HPTLC Method. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2018, Doi.org/10.1155/2018/8790769.
- Orhan, I. ve Üstün, O. (2011). "Determination of total phenol content, antioxidant activity and acetylcholinesterase inhibition in selected mushrooms from Turkey". *Journal of Food Composition and Analysis*, 24 (3), 386–390.

- Öztürk, N., Tuncel, M., & Tuncel, N. B. (2007). Determination of phenolic acids by a modified HPLC: Its application to various plant materials. *Journal of liquid chromatography & related technologies*, 30 (4), 587-596.
- Patial, P.K., Sharma, A., Kaur, I., Cannoo, D.S. (2019). Correlation study among the extraction techniques, phytochemicals, and antioxidant activity of *Nepeta spicata* aerial part. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 101275.
- Rabbani, M., Sajjadi, S.E. ve Mohammadi, A. (2007). Evaluation of the anxiolytic effect of *Nepeta persica* Boiss. in mice. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 5 (2), 181–186.
- Raufi, F. (2019). *Nepeta ×Tmolea* Boiss. Hibriti ve Ataları Üzerinde Anatomik Çalışmalar. Yüksek Lisans Tezi, Balıkesir: Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı.
- Re R., Pellegrini N., Proteggente A., Pannala A., Yang M., Rice E.C. (1999). Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radicale Biology and Medicine*, 26, 1231-1237
- Rehman, N.U., Hussain, J., Ali, S., Hussain, H., Abbas, G., Bakht, N., Al-Sabahi, J.N., Al-Harrasi, A. (2020). Chemical Constituents of the Essential Oil of *Nepeta distans*. *Chemistry of Natural Compounds*, 56 (1), 159–160.
- Ricci, E.L., Toyama, D.O., Lago, C.H.G., Romoff, P., Kirsten, T.B., Reis-Silva, T.M., Bernardi, M.M. (2010). Anti-nociceptive and anti-inflammatory actions of *Nepeta cataria* L. var. *citriodora* (Becker) Balb. essential oil in mice. *Journal of Health Science Institute.*, 28 (3), 289-293.
- Rigano, D., Arnold, N.A., Conforti, F., Menichini, F., Formisano, C. (2011). Characterisation of the essential oil of *Nepeta glomerata* Montbret et Aucher ex Benth from Lebanon and its biological activities. *Natural Product Research*, 25 (6), 614-626.
- Rustaiyan, A., Masoudi, S., Vahedi, M., Fathollahi, R. (2013). Composition of the Essential Oils of Four *Nepeta* species from Iran. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 16 (6), 699-704.

- Sajjadi, S.E. (2005). Analysis of The Essential Oil of *Nepeta sintenisii* Bornm. From Iran. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 13 (2), 61-64.
- Sajjadi, S.E. ve Khatamsaz, M. (2001). Volatile Constituents of *Nepefa heliotropifolia* Lam.. *Journal of Essential Oil Research*, 13 (3), 204-205.
- Salehi, B., Valussi, M., Jugran, A.K., Martorell, M., Ramírez-Alarcón, K., Stojanović-Radić, Z.Z., Antolak, H., Kręgiel, D., Mileski, K.S., Sharifi-Rad, M., Setzer, W.N., de la Luz Cádiz-Gurrea, M., Segura-Carretero, A., Şener, B., Sharifi-Rad, J. (2018). *Nepeta* species: From farm to food applications and phytotherapy. *Trends in Food Science & Technology*, 80, 104-122.
- Sarıkürkçü, C., Eskici, M., Karanfil, A., Tepe, B. (2019). Phenolic profile, enzyme inhibitory and antioxidant activities of two endemic *Nepeta* species: *Nepeta nuda* subsp. *glandulifera* and *N. cadmea*. *South African Journal of Botany*, 120, 298-301.
- Satish, S. (2013). Studies on Therapeutic Potential of Essential Oils of *Nepeta Cataria* in Treatment of Alzheimer's Disease. *Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*, 3 (18), 42-48.
- Sefidkon, F. ve Shaabani, A. (2004). Essential oil composition of *Nepeta meyeri* Benth. from Iran. *Flavour and Fragrance Journal*, 19 (3), 236–238.
- Sefidkon, F., Jamzad, Z., ve Mirza, M., (2006). Chemical composition of the essential oil of five Iranian *Nepeta* species (*N. crispa*, *N. mahanensis*, *N. ispahanica*, *N. eremophila* and *N. rivularis*). *Flavour and Fragrance Journal*, 21 (5), 764-767.
- Shafaghat, A. ve Oji, K. (2010). Nepetalactone Content and Antibacterial Activity of the Essential Oils from Different Parts of *Nepeta persica*. *Natural Product Communications*, 5 (4), 625-628.
- Shakeri, A., Khakdan, F., Soheili, V., Sahebkar, A., Rassam, G., Asili, J. (2014). Chemical composition, antibacterial activity, and cytotoxicity of essential oil from *Nepeta ucrainica* L. spp. *kopetdagensis*. *Industrial Crops and Products*, 58, 315-321.

- Sharma, A. ve Cannoo, D.S. (2013). Phytochemical Composition of Essential Oils Isolated from Different Species of Genus *Nepeta* of Labiatae Family: A review, *Pharmacophore*, 4 (6), 181-211.
- Sharma, A., Cooper, R., Bhardwaj, G., Cannoo, D.S. (2021). The genus *Nepeta*: Traditional uses, phytochemicals and pharmacological properties. *Journal of Ethnopharmacology*, 2020, Doi.org/10.1016/j.jep.2020.113679.
- Sharma, A., Mediratta, P.K., Sharma, K.K., Fahim, M. (2010). Lipotab, a polyherbal formulation, attenuates isoprenaline-induced left ventricular remodeling and heart failure in rats. *Human and Experimental Toxicology*, 30 (8) 1000-1008.
- Sik, B., Hanczné, E. L., Kapcsándi, V., & Ajtony, Z. (2020). Conventional and nonconventional extraction techniques for optimal extraction processes of rosmarinic acid from six Lamiaceae plants as determined by HPLC-DAD measurement. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 184, Doi.org/10.1016/j.jpba.2020.113173.
- Singhal, A.K., Naithani, V., Bangar, O.P. (2012). Medicinal plants with a potential to treat Alzheimer and associated symptoms. *International Journal of Nutritiob Pharmacology, NeurologicalDiseases*, 2, 84-91.
- Singleton, V.L., Orthofer, R., Lamuela-Raventos, R.M. (1999). Toplam fenollerin ve diğer oksidasyon substratlarının ve antioksidanların folin-ciocalteu reaktifi aracılığıyla analizi. *Enzimolojide yöntemler*, 299, 152-178.
- Skendi, A., Irakli, M., Chatzopoulou, P. (2017). Analysis of phenolic compounds in Greek plants of Lamiaceae familyby HPLC. *Journal of Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants*, 6, 62–69
- Taviano, M.F., Miceli, N., Monforte, M.T., Tzakou, O., Galati, E.M. (2007). Ursolic Acid plays a Role in *Nepeta sibthorpii*Benthams CNS Depressing Effects. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 21 (4), 382-385.

- Tekin, Z. (2018). *Türkiye için endemik bir tür olan Nepeta congesta var. Congesta'nın (Lamiaceae) antioksidan özelliklerinin ve enzim inhibitör etkisinin değerlendirilmesi*. Yüksek Lisans Tezi, Konya: Necmettin Erbakan Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Tepe, B., Daferera, D., Sihoğlu-Tepe, A., Polissiou, M., Sökmen, A. (2007). Antioxidant activity of the essential oil and various extracts of *Nepeta flavida* Hub.-Mor. from Turkey. *Food Chemistry*, 3 (4), 1358-1364.
- Todorov, D., Shishkova, K., Dragolova, D., Hinkov, A., Kapchina-Toteva, V., Shishkov, S. (2015). Antiviral activity of medicinal plant *Nepeta nuda*. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 29 (1), 39-43.
- Topçu, G. ve Ulubelen, A. (2007). Structure elucidation of organic compounds from natural sources using 1D and 2D NMR techniques. *Journal of Molecular Structure*, 834, 57-73.
- Tosun, F., Akyüz Kızılay, Ç., Şener, B., Vural, B., Palittapongarnpim, P. (2004). Antimycobacterial screening of some Turkish plants. *Journal of Ethnopharmacology*, 95 (2-3), 273-275.
- Tundis, R., Nadjafi, F. ve Menichini, F. (2012). Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitory Activity and Antioxidant Properties of *Nepeta crassifolia* Boiss & Buhse and *Nepeta binaludensis* Jamzad. *Phytotherapy Research*, 27 (4), 572–580.
- Tzima, K., Brunton, N.R. ve Rai, D.K. (2018). Qualitative and Quantitative Analysis of Polyphenols in Lamiaceae Plants-A Review. *Journal of Plants*, 7 (2), 25.
- Vaya, J., Belinky, P.A. ve Aviram, M. (1997). Antioxidant constituents from licorice roots: isolation, structure elucidation and antioxidative capacity toward LDL oxidation. *Free Radical Biology and Medicine*, 23, 302–313.
- Wang, J., Li, F., Pang, N., Tian, G., Jiang, M., Zhang, H., Ding, J. (2016). Inhibition of Asthma in OVA Sensitized Mice Model by a Traditional Uygur Herb *Nepeta bracteata* Benth.. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016, Doi.org/10.1155/2016/5769897.

- Yazıcı, S.Ö., Özdemir, F., Özmen, İ., İleri Büyükoğlu, T., Konak, Ş., Özçelik, H., Genç, H. (2012). Effects of Extracts Obtained from *Nepeta italica* L. and *Nepeta cilicia* Boiss. Apud Bentham on Antioxidant Enzymes. *Hacettepe J. Biol. & Chem.*, 40 (2), 149-154.
- Yeşilada, E., Honda, G., Sezik, E., Tabata, M., Goto, K., Ikeshiro, Y. (1993). Türkiye’de Geleneksel Tıp. IV. Akdeniz alt bölümünde halk hekimliği. *Etnofarmakoloji Dergisi*, 39 (1), 31-38.
- Yılmaz, A. (2011). *Nepeta sorgerae* ve *nepeta obtusirena* bitkilerinin antioksidan ve anti-alzheimer bileşenlerinin izolasyonu ve yapılarının belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul: İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Yılmaz, A., Boğa, M. ve Topçu, G. (2016). Novel Terpenoids with Potential Anti-Alzheimer Activity from *Nepeta obtusirena*. *Records of Natural Products*, 10 (5), 530-541.
- Yılmaz, A., Çağlar, P., Dirmenci, T., Gören, N., Topçu, G. (2012). A Novel Isopimarane Diterpenoid with Acetylcholinesterase Inhibitory Activity from *Nepeta sorgerae*, an Endemic Species to the Nemrut Mountain. *Natural Product Communications*, 7 (6), 693-696.
- Yiğitkan, S., Ertaş, A., Fırat, M., Yeşil, Y., Erdoğan Orhan, İ. (2020). Lamiaceae Familyasına Ait 37 Tıbbi Bitkinin HMG-KOA Redüktaz İnhibitör Aktiviteleri. *Gazi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5 (3), 24-33.
- Zenasni, L., Boudida, H., Hançali, A., Boudhane, A., Amzal, H. Idrissi, A., El Aouad, R. Bakri, Y., Benjouad, A. (2008). *Journal of Medicinal Plants Research*, 2 (5), 111-114.
- Zhu, J., Zeng, X.P., Berkebile, D., Du, H.J., Tong, Y., Qian, K. (2009). Efficacy and safety of catnip (*Nepeta cataria*) as a novel filth fly repellent. *Medical and Veterinary Entomology*, 23 (3), 209-216.
- Ziaková, A. ve Brandšteterová, E. (2002). Validation of HPLC Determination of Phenolic Acids Present in Some Lamiaceae Family Plants. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 26 (3), 443-453.

Zomorodian, K., Saharkhiz, M.J., Shariati, S., Pakshir, K., Rahimi, M.J., Khashei, R. (2012). Chemical Composition and Antimicrobial Activities of Essential Oils from *Nepeta cataria* L. against Common Causes of Food-Borne Infections. *International Scholarly Research Notices*, 10 (4), Doi:10.5402/2012/591953

