



***SCHINUS MOLLE L. UÇUCU YAĞININ FİTOKİMYASAL ANALİZİ VE
ANTIAMNEZİK ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI***
Yüksek Lisans Tezi

Öznur BİLGİN

Eskişehir 2022

**SCHINUS MOLLE L. UÇUCU YAĞININ FİTOKİMYASAL
ANALİZİ VE ANTİAMNEZİK ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

Ecz. Öznur BİLGİN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Farmakognozi Anabilim Dalı
Danışman: Prof. Dr. Gökalg İŞCAN
(İkinci Danışman: Prof. Dr. Özgür Devrim CAN)**

**Eskişehir
Anadolu Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Aralık 2022**

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Öznur BİLGİN'in "*Schinus Molle* L. Uçucu Yağının Fitokimyasal Analizi ve Antiamnezik Etkinliğinin Araştırılması" başlıklı tezi 22/11/2022 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği"nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmakognozi Anabilim dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

	<u>Unvanı Adı Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Üye (Tez Danışmanı)	: Prof. Dr. Gökalp İŞCAN	
Üye	: Prof. Dr. Mine KÜRKÇÜOĞLU	
Üye	: Doç. Dr. Fatih GÖGER	
Üye	: Dr. Öğr. Üyesi Umut İrfan ÜÇEL	
Üye (İkinci Danışman)	: Prof. Dr. Özgür Devrim CAN	

Enstitü Müdürü

ÖZET

SCHINUS MOLLE L. UÇUCU YAĞININ FİTOKİMYASAL ANALİZİ ve ANTIAMNEZİK ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Öznur BİLGİN

Farmakognozi Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kasım 2022

Danışman: Prof. Dr. Gökalg İŞCAN

(İkinci Danışman: Prof. Dr. Özgür Devrim CAN)

Schinus molle L. (Anacardiaceae) yerel isimleriyle yalancı karabiber, Amerikan biberi, Peru biberi, Brezilya biberi, Kaliforniya biberi veya molle de Peru olarak da bilinen yaprak dökmeyen bir ağaçtır. Ülkemizde daha çok İzmir yöresinde rastlanan bu bitki halk arasında da çeşitli şekillerde kullanıma sahiptir. Bu tez çalışmasında, *Schinus molle* L. bitkisinin meyvelerinden hidrodistilasyon yolu ile elde edilen uçucu yağın bileşimi GK-AİD ve GK/KS sistemleri ile belirlenmiştir. %4,5 verim ile elde edilen uçucu yağın analizi sonunda ana bileşenlerin α -fellandren (%50,8), β -fellandren (%14,6), limonen (%15,7), β -mirsen (%11), α -pinen (%4,7) ve *p*-simen (%2,5) olduğu belirlenmiştir. Bu bileşiklerin kantitatif miktar tayinleri de gerçekleştirilmiştir.

Aromaterapi uygulamalarının bilişsel süreçleri güçlendirici etkinlik potansiyelinden hareketle; bu tez çalışmasında *S. molle* uçucu yağının potansiyel anti-amnezik aktivitesi araştırılmıştır. Deneysel amnezi modeli skopolamin kullanılarak oluşturulmuş ve sıçanların öğrenme ve bellek performansları Morris su tankı ve pasif sakınma testleri kullanılarak araştırılmıştır. Yağın sıçanların motor performansları üzerine etkisi aktivitemetre deneyleri ile değerlendirilmiştir. Bulgular skopolamin uygulamalarının deney hayvanlarının öğrenme ve bellek parametrelerini bozduğunu; 14 gün süre ile uygulanan pirasetam ve uçucu yağ (%1 ve %3'lük) tedavilerinin ise bozulan kognitif performansı iyileştirdiğini ortaya koymuştur. Diğer yandan aktivitemetre testleri sıçanların motor aktivitelerinin değişmediğine, dolayısıyla uçucu yağın anti-amnezik etkisinin spesifik olduğuna işaret etmiştir. Bu tez çalışması ile *S. molle* uçucu yağının kognitif bozukluğu olan hastalarda aromaterapik kullanım potansiyeline sahip olduğu ilk kez ortaya koyulmuştur.

Anahtar kelimeler: *Schinus molle* L., yalancı karabiber, antiamnezik etki, Morris su tankı testi, pasif sakınma testi.

ABSTRACT

PHOTOCHEMICAL ANALYSIS OF *SCHINIS MELLE* ESSENTIAL OIL AND INVESTIGATION OF ITS ANTIAMNESIC EFFECTIVENESS

Öznur BİLGİN

Department of Pharmacognosy

Anadolu University, Institute of Health Sciences, November 2022

Supervisor: Prof. Dr. Gökalg İŞCAN

(Co-Supervisor: Prof. Dr. Özgür Devrim CAN)

Schinus molle L. (Anacardiaceae) is a evergreen tree, also known locally as false pepper, pink pepper, American pepper, Peruvian pepper, Brazilian pepper, California pepper or molle de Peru. This plant, which is mostly found in the Izmir region in our country, is also used among the people. In this thesis, the compositions of the essential oil obtained by hydrodistillation from the fruits of *Schinus molle* L. plant were determined by GC-FID and GC/MS systems. The essential oil obtained with a yield of 4,5%, the main components α -phellandrene (50,8%), β -phellandrene (14,6%), limonene (15,7%), β -myrcene (11%), α -pinene (4,7%) and *p*-cymene (2,5%). Quantitative determinations of these compounds were also carried out.

Based on the cognitive enhancer potential of aromatherapy practice, the potential anti-amnesic activity of *S. molle* essential oil was investigated in this thesis. Experimental amnesia model was induced using scopolamine and learning and memory performances of rats were investigated using Morris water maze and passive avoidance tests. The effect of essential oil on the motor performance of the rats was evaluated by activity meter experiments. The findings revealed that scopolamine administrations impair learning and memory parameters of experimental animals and piracetam and essential oil (%1 and %3) treatments given for 14 days improved the impaired cognitive performance. On the other hand, activity meter tests indicated that the motor activities of the rats did not change, therefore the anamnesic effect of the essential oil was specific. In the thesis, it was revealed for the first time that *S. molle* essential oil has a potential for aromatherapeutic use in patients with cognitive impairment.

Keywords: *Schinus molle* L., false pepper, anti-amnesic effect, Morris water maze test, passive avoidance test.

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında ve her durumda bana yardımcı olan, bilgi ve tecrübesiyle hem akademik hem psikolojik desteğini esirgemeyen ve benim için zorlu olan bu süreçte hoşgörüsünü esirgemeyen değerli danışmanım Sayın Prof. Dr. Gökalg İŞCAN'a,

Farmakolojik çalışmalarımızda engin bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşarak büyük katkı veren ikinci danışmanım Sayın Prof. Dr. Özgür Devrim CAN'a,

Farmakoloji laboratuvar çalışmalarını yönetip yürüten, çalışmalar sırasında beni yalnız bırakmayan değerli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Nazlı TURAN YÜCEL ve muhteşem ekibimiz Ecz. Cevşen YAZICI, Ecz. Ümmühan KANDEMİR, Ecz. Furkan KENAR ve Ceren GÜNDOĞAN'a,

Yağın kimyasal yapısının aydınlatılması sürecindeki değerli katkıları için Prof. Dr. Temel ÖZEK'e, bitkisel materyalin temininde destekleri için Prof. Dr. Neş'e Kırimer ve TÜRER A.Ş.'ye

Hayatıma girdiği andan itibaren sürecinde olduğum yüksek lisans çalışmalarım boyunca her daim yanımda olan ve benimle birlikte çabalamayı asla bırakmayan, sabır ve anlayış gösteren sevgili eşim Mehmet BİLGİN'e,

Tüm hayatım boyunca beni özenle yetiştirmeye çalışan ve her daim arkamda olan kıymetli annem, babam, abilerim, ablalarım ve destekleyen arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK

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 çalışmamın Anadolu Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programıyla 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.

.....
Öznur BİLGİN

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
BAŞLIK SAYFASI	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
TEŞEKKÜR	v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
GÖRSELLER DİZİNİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. KAYNAK BİLGİSİ	4
2.1. Uçucu Yağlar	4
2.1.1. Uçucu yağların üretimi.....	5
2.1.2. Uçucu yağların kimyasal bileşimi.....	6
2.1.3. Uçucu yağların biyolojik aktiviteleri.....	8
2.2. Aromaterapi.....	10
2.2.1. Aromaterapinin tarihi	11
2.2.2. Aromaterapi uygulama yolları	12
2.2.3. Aromaterapinin etki mekanizması	12
2.3. <i>Anacardiaceae</i> Familyasının Özellikleri.....	14
2.4. <i>Schinus molle</i> L. Türünün Genel Özellikleri	16
2.5. <i>Schinus molle</i> L. Bitkisinin Geleneksel Kullanımı	17
2.6. <i>Schinus molle</i> L. Bitkisi ile Yapılan Biyolojik Aktivite Çalışmaları.....	18
2.7. <i>Schinus molle</i> L. Bitkisinin Santral Sinir Sistemi Üzerine Farmakolojik Etkileri.....	22
3. GEREÇLER VE YÖNTEMLER	25
3.1. Bitkisel Materyal	25
3.2. Kullanılan İlaçlar ve Kimyasal Maddeler	26

3.3. Kullanılan Cihaz ve Apareyler	26
3.4. Deneysel Çalışmalar ve Yöntemler	27
3.4.1. <i>S. molle</i> uçucu yağ eldesi.....	27
3.4.2. <i>S. molle</i> uçucu yağının spesifik çevirme açısının belirlenmesi	28
3.4.3. α -Fellandrenin enantiomerik yapısının belirlenmesi	28
3.4.4. Uçucu yağ bileşiminin belirlenmesi	29
3.4.5. Analiz koşulları	29
3.4.6. Ana bileşenlerin kantitatif miktar tayini	29
3.5. Farmakolojik Çalışmalar	32
3.5.1. Deney hayvanları.....	32
3.5.2. Uçucu yağ ve ilaç uygulamaları	33
3.5.3. Deneysel amnezi modelinin oluşturulması.....	33
3.5.4. Kognitif performansın değerlendirilmesi	33
3.5.4.1. Morris su tankı testi	33
3.5.4.2. Pasif sakınma testi	34
3.5.4.3. Motor aktivitenin değerlendirilmesi.....	35
3.6. İstatistiksel Analiz	36
4. BULGULAR.....	37
4.1. <i>Schinus molle</i> L. Uçucu Yağının Bileşimi	37
4.2. Farmakolojik Çalışmalara Ait Bulgular	38
4.2.1. Morris su tankı testlerine ilişkin bulgular	38
4.2.2. Pasif sakınma testlerine ilişkin bulgular	41
4.2.3. Aktivitemetre testlerine ilişkin bulgular	42
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	46
KAYNAKLAR	48
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1. İzopren.....	7
Şekil 2.2. Klinik aromaterapi bağlamında uçucu yağların potansiyel etki yollarını gösteren şematik diyagram.....	14
Şekil 3.1. α -fellandren enantiomerleri.....	28
Şekil 3.2. α -fellandren kalibrasyon grafiği.....	30
Şekil 3.3. β -fellandren kalibrasyon grafiği.....	30
Şekil 3.4. Limonen kalibrasyon grafiği.....	31
Şekil 3.5. β -mirsen kalibrasyon grafiği	31
Şekil 3.6. p -simen kalibrasyon grafiği.....	32
Şekil 3.7. α -pinen kalibrasyon grafiği	32
Şekil 3.8. Morris su tankı testi platformu	34
Şekil 3.9. Aydınlık-karanlık pasif sakınma cihazı.....	35
Şekil 3.10. Aktivitemetre cihazı	36
Şekil 4.1a. S. molle uçucu yağının GK-AİD ile elde edilen kromatogramı.....	38
Şekil 4.1b. Kiral kolonda uçucu yağ ve enjekte edilen R-(-) izomere ait analizlerin karşılaştırılması.....	38
Şekil 4.2. Morris su tankı testinde ölçülen “kaçış süresi” değerleri	39
Şekil 4.3. Morris su tankı testinde ölçülen “hedef kadranda geçirilen süre” değerleri. .	40
Şekil 4.4. Pasif sakınma testinde ölçülen “karanlık alana geçiş süresi” değerleri.....	42
Şekil 4.5. Aktivitemetre testinde ölçülen “total aktivite sayısı” değerleri.....	43
Şekil 4.6. Aktivitemetre testinde ölçülen “ambulator aktivite sayısı” değerleri.....	44
Şekil 4.7. Aktivitemetre testinde ölçülen “dolanım mesafesi” değerleri.....	44

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 2.1. <i>S. molle</i> Uçucu Yağı ile Yapılan Çalışmalar ve Rapor Edilen Ana Bileşikleri.....	17
Tablo 2.2. <i>S. molle</i> bitkisinin çeşitli kısımlarından hazırlanan uçucu yağ ve ekstraktların farmakolojik etkileri.....	19
Tablo 2.3. Nootropik etkinliği çalışılan bazı uçucu yağlar	23
Tablo 3.1. Deneylerde kullanılan çözücü/kimyasal madde ve saflıkları.....	26
Tablo 3.2. Deneylerde kullanılan cihaz ve apaceylere ait bilgiler.....	26
Tablo 4.1. <i>Schinus molle</i> uçucu yağının bileşimi.....	37

GÖRSELLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Görsel 2.1. <i>Schinus molle</i> L. yaprak ve meyveleri	15
Görsel 2.2. <i>Schinus molle</i> L. ağacı	16
Görsel 3.1. <i>Schinus molle</i> L. kurutulmuş meyveleri	25
Görsel 3.2. Uçucu yağ eldesinde kullanılan <i>Clavenger</i> apareyi	27



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

°C	: Santigrat Derece
cm	: Santimetre
dk	: Dakika
EEC	: Elektroensefalograf
g	: Gram
GK/AİD	: Gaz Kromatografisi / Alev İyonlaşma Dedektörü
GK/KS	: Gaz Kromatografisi / Kütle Spektrometresi
İTK	: İnce Tabaka Kromatografisi
kg	: Kilogram
km	: Kilometre
L	: Litre
LD ₅₀	: Letal Doz 50
m	: Metre
mg	: Miligram
mL	: Mililitre
mm	: Milimetre
p	: Para
PRS	: Pirasetam
SCP	: Skopolamin
α	: Alfa
β	: Beta
γ	: Gama
μ g	: Mikrogram
μ m	: Mikrometre
SMUY	: <i>S. molle</i> uçucu yağı
SSS	: Santral Sinir Sistemi

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Uçucu yağlar, ağırlıklı olarak mono- ve seskiterpen yapısında bileşiklerden oluşan, oda sıcaklığında uçucu özellikte olup, sahip oldukları güçlü biyolojik etkileri nedeniyle yüzyıllardır kullanılagelen, kokulu doğal karışımlardır (Ali vd., 2015; Başer, 2009). Esanslar veya eterik yağlar olarak da bilinen uçucu yağlar gıda, tarım, kozmetik ve ilaç sanayinde yaygın olarak kullanılmakta ve günümüzde rasyonel bir tedavi şekli olarak kabul edilen aromaterapi uygulamalarında da başrolü oynamaktadırlar (Keville ve Green, 2012). Yapılan çok sayıda çalışma uçucu yağların analjezik, antiinflamatuvar, antibakteriyel, antikandida, antiviral, antikanser, böcek kovucu, antioksidan ve transdermal geçişi artırıcı ajan olarak kullanılabileceğini göstermiştir (İşcan, 2017). Aromaterapi yaklaşımında inhalasyon ya da epidermal yolla uygulanan uçucu yağların nazal konjesyon, taşıt tutması, kas ağrıları gibi gündelik rahatsızlıklar yanında, çeşitli kozmetik problemlere karşı da yaygın olarak kullanıldıkları bilinmektedir (Bakkali vd., 2008). Diğer yandan son dönemlerde yapılan bazı çalışmalar uçucu yağların duygudurum sorunları (Chang vd., 2021; Diniz vd., 2019; Ekeanyanwu vd., 2021; Li vd., 2021), kaygı bozuklukları (Diniz vd., 2019; Oliveira Júnior vd., 2018) ve uyku problemleri (Dougnon vd., 2021; Her ve Cho, 2021; Manor vd., 2021) gibi psikiyatrik sorunların ve kognitif işlev bozukluklarının tedavisinde de (Fernandes vd., 2021; Okuda vd., 2020; Oyeleye vd., 2021) yararlı olabileceğine işaret etmektedir.

Schinus molle L. (Anacardiaceae), yalancı karabiber, Amerikan biberi, Peru biberi, Brezilya biberi, Kaliforniya biberi veya “molle de Peru” olarak da bilinen; hızlı büyüyen, yaprak dökmeyen bir ağaçtır (Garzoli vd., 2019). *S. molle*'nin pembe meyveleri, pembe biber olarak bilinir ve aroması ve keskinliği nedeniyle karabibere (*Piper nigrum*) alternatif olarak kullanılır. *S. molle* kozmetik ve parfümeri endüstrisinde de yoğun olarak kullanılan bir bitkidir (Giuffrida vd., 2020). Bitkinin geleneksel tıpta antibakteriyel, antiviral, topikal antiseptik, antifungal, antioksidan, antiinflamatuvar, antitümöral, antispazmodik ve analjezik etkileri nedeniyle kullanıldığı rapor edilmiştir (Martins vd., 2014).

S. molle ile yapılan farmakolojik çalışmalar, bitkinin meyvelerinden elde edilen polisakkaritlerin antioksidan, antigenotoksik, antidiyabetik, antihemolitik, antiinflamatuvar ve antinosiseptif etkilere sahip olduğunu ortaya koymuştur (Feriani vd., 2020). Bitkinin meyvelerinden, çiçeklerinden ve yapraklarından hazırlanan çeşitli ekstraktların antiproliferatif etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir (Aboalhaja vd., 2019;

Ovidi vd., 2021). *S. molle*'nin yaprak ve meyvelerinden elde edilen etanolik ekstrelerin subkronik uygulamalarının, lipid patolojilerinin tedavisinde de yararlı olabileceği bildirilmiştir (Bras vd., 2010).

Bitkinin yapraklarından hazırlanan ekstrelerin *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus mutans*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli* gibi mikroorganizmalara karşı etkili olduğu gösterilmiştir (Loyola vd., 2020; Turchetti vd., 2020). Yapraklardan hazırlanan ham metanolik ekstre *Haemonchus contortus*'a karşı antihelmintik aktiviteye sahiptir (Zenebe vd., 2017). *S. molle* yapraklarında bulunan triterpenlerin anjiyotensin dönüştürücü enzimi (orta düzeyde) (Olafsson vd., 1997) ve meyvelerin sulu ekstrelerinin de α -glukozidaz enzimini inhibe ettiği bildirilmiştir (Ranilla vd., 2010). *S. molle* tohumlarından elde edilen çeşitli ekstrelerin de *Plasmodium berghei*'ye karşı kaydadeğer bir antimalaryal aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (Habte vd., 2020; Mekuria vd., 2021).

S. molle bitkisinin uçucu yağının ise antiproliferatif, antikanser, immünstimulan, antifungal, antibakteriyel ve antioksidan etkileri olduğu ortaya koymuştur (Aboalhaija vd., 2019; Bendaoud vd., 2010; Do Prado vd., 2019; Duarte vd., 2018; Guerra-Boone vd., 2013; Martins vd., 2014).

S. molle özellikle antiinflamatuvar ve antioksidan etkinliği ile ön plana çıkan bir bitkidir (Kim vd., 2021; Taylor vd., 2016; Yueqin vd., 2003).

Literatürde *S. molle*'nin santral sinir sistemi (SSS) üzerindeki etkilerine ilişkin kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bunlardan bazıları *S. molle* tohumlarının antinosiseptif (Taylor vd., 2016), toprak üstü kısımlarından ve yapraklarından elde edilen ekstrelerin ise monoaminerjik sistem aracılıklı antidepresan-benzeri etkiler gösterdiğine ilişkin çalışmalardır (Machado vd., 2007; 2008).

S. molle bitkisinin antiinflamatuvar ve antioksidan etkilere sahip olduğunu ve beyinde monoaminerjik transmisyonu etkileyebildiğini ortaya koyan çalışmalar, bu bitkinin, etiopatogenezinde oksidatif stresin, inflamatuvar süreçlerin ve monoaminerjik işlev bozukluklarının rol oynadığı pek çok nörodejeneratif hastalık üzerinde etkinlik potansiyeline sahip olabileceğine işaret etmektedir. Klinik tabloda demans hastalığı da bunlardan biridir. Davranışsal ve kognitif bozuklukları içerir. Ensefalopati veya kronik beyin hastalıkları sonucu gelişir.

Artmış oksidatif strese ve nöroinflamasyona bağlı nörodejenerasyonun kognitif işlev bozukluklarının altında yatan başlıca patolojiler arasında olduğu bilgisinden

hareketle (Chiva-Blanch vd., 2021; ve Ju, 2022; Ma, 2010), bu çalışmada *S. molle* bitkisinin meyvelerinden hidrodıstılayon ile elde edilen uçucu yağın kalitatif ve kantitatif bileşiminin aydınlatılması ve antiamnezik etkilerinin çeşitli *in vivo* yöntemler ile araştırılması amaçlanmıştır.



2. KAYNAK BİLGİSİ

Bu bölümde uçucu yağlar, aromaterapi, *Schinus molle* L.'nin kimyasal bileşimi, botanik özellikleri, güncel farmakolojik çalışmaları ve halk arasında kullanımı özetlenmektedir.

2.1. Uçucu Yağlar

'Uçucu yağ' terimi, tarihte ilk olarak Paracelsus ve diğer “simyacılar” tarafından her bitkinin “özü”, kokusu veya aromasını ifade eden bir terim olarak kullanılmıştır (Edris, 2007; Sankarikutty, 2003).

Uçucu yağ, bitkilerden, hayvanlardan, mikroorganizmalardan damıtma ile elde edilen genellikle hoş kokulu, yağ görünümüne sahip karışımlardır (Başer, 2009). Oda sıcaklığında kolaylıkla buharlaşabildikleri için uçucu yağ olarak adlandırılmışlardır. Yağ görünümünde oldukları için de “yağ” denmiştir. Hoş kokulu olduklarından da “esans” olarak adlandırılmışlardır ve parfümeride yoğun biçimde kullanılmaktadır. Uçucu yağların kendilerine özgü kuvvetli hoş kokuları vardır. Karanfil ve tarçın yağı gibi sudan ağır olan uçucu yağlar haricindekiler genellikle sudan hafiftirler. Yoğunlukları 0,8-1,3 arasında değişir, genellikle 0,9 g/m³ değerindedirler. Bu özelliklerinden dolayı suyun üzerinde yüzerler ve elde edilirken de bu özelliklerinden faydalanılır. Su ile karışmazlar ancak bazı oksijenli bileşikler suda çözünür. Hekzan, eter, benzen, etanol ve sabit yağlarda çözünürler. Sulu etanolde çözünmeleri ise sabit yağlardan farklıdır. Sabit yağlara göre en önemli farkları bir filtre kağıdına damlatıldıklarında uçmalarıdır. Bir süre sonra damlatıldıkları yerde iz bırakmazlar (Başer, 2009). Elde edildiği materyale göre bazen sarı, kırmızı, mavi renkte de olabilirler. Genellikle sıvı halde bulunurlar, bazen katılaşabilirler (Başer ve Buchbauer, 2009).

Uçucu yağlar, eser miktarda uçucu yağ asitleri dışında lipit içermediklerinden sabit yağlar değildir, farklı konsantrasyonlarda terpen kökenli maddeleri barındıran karmaşık yapıdaki kokulu ve uçucu bileşiklerdir (Yap vd., 2014). Yoğunlukla optikçe aktiftirler, kırılma indeksleri yüksektir. Spesifik çevirmeleri tanınmalarına yardımcı olur.

Bir uçucu yağın kalitesini içeriğindeki bileşikler belirler ve bu bileşiklerin doğru tanımlanabilip, relatif yüzdelerinin doğru tespiti kullanılan tekniklerin doğruluğunu gerektirir. Kalitesini etkileyen en önemli faktörler; materyalin toplanma zamanı, mevsimsel değişimler, toplanma ve coğrafi koşulları, genetiği ve olgunluk derecesi gibi

faktörlerdir ve bu faktörleri birbirinden izole etmek zordur (Dhifi vd., 2016). Bu sebeple her uçucu yağ karakteristik özellikler taşır.

Uçucu yağlar, ısı, ışık ve havadan etkilenip özelliklerini kaybettikleri için renkli cam ya da alüminyum şişelerde, ağzı sıkıca kapatılmış şekilde serin yerlerde muhafaza edilmelidir. Uçucu yağın cinsine göre saklama koşulları değişir. Genelde serin, ışıktan uzak yerlerde, bazıları +4°C, bazıları da çok daha düşük koşullarda saklanması gerekebilir.

Uçucu yağları içeren bitki familyaları olarak; Apiaceae (Maydanozgiller), Asteraceae (Papatyagiller), Brassicaceae (Turpgiller), Chenopodiaceae (Sirkengiller), Compositae (Bileşikgiller), Cupressaceae (Servigiller), İridaceae (Süsengiller), Lamiaceae (Ballıbabagiller), Lauraceae (Defnegiller), Myrtaceae (Mersingiller), Pinaceae (Çamgiller), Poaceae (Buğdaygiller), Rosaceae (Gülgiller), Rutaceae (Sedefotugiller), Zingiberaceae (Zencefilgiller) familyaları sayılabilir (Mustafa-Evren, 2011). Uçucu yağlar bitki organlarının herhangi birinde, örneğin flos (lavanta çiçeği), çiçek petali (gül), folia (nane yaprağı), fructus (anason meyvası), herba (kekik), cortex (tarçın kabuğu), radix (kediotu), lignum (gayak odunu) gibi organlarda bulunabilirler. Daha fazla olarak epidermanın salgı tüylerinde veya salgı ceplerinde, iç dokularındaki uçucu yağ hücrelerinde ve iç kısımda bulunan şizogen, lizigen veya şizolizigen olarak adlandırılan yapılarla meydana gelen büyük salgı ceplerinde ihtiva edilmektedir. Pinaceae ve Cupressaceae gibi familyalarda ise uçucu yağ, reçine ile beraber bulunabilir, bu uçucu yağ, reçine karışımına oleorezin denir. Uçucu yağlar, bitkilerin ait oldukları familyaya bağlı olarak salgı ceplerinde, salgı kanallarında, salgı tüylerinde, salgı kanallarında ya da belirli organda bulunabilirler. Rosaceae familyasında gül petallerinde olduğu gibi epiderma ya da parankima hücrelerinde dağılmış olarak veya Piperaceae’de olduğu gibi modifiye olmuş parankima hücrelerinde olabilirler (Sakar ve Tanker, 1991).

2.1.1. Uçucu yağların üretimi

Uçucu yağlar, bitkideki uçucu yağ miktarına, bileşimine ve bitki kısmına göre değişik yöntemlerle elde edilmektedir (Coelho vd., 2012). En çok kullanılan yöntem distilasyon yöntemidir (Florido vd., 2014).

Distilasyon; iki veya daha fazla sıvı bileşenin kaynama noktası veya uçuculuk farkına dayanarak yapılan ayırma işlemidir. Su buharı ile uçucu yağın sürüklenerek

soğutucudan geçirilmesi sonucu yoğunlaşıp toplama kabında biriken su ve yağın yoğunluk farkına göre ayrıştırılarak elde edilmesidir (Kırimer vd., 2002; Kaya, 2015).

Üç tip distilasyon yöntemi kullanılır;

- *Su distilasyonu (Hidrodistilasyon)*, bitki materyalinin su ile birlikte kaynatılmasıdır. Buharlaşan su ve yağın bir soğutucuda yoğunlaştırılıp toplama kabında toplanmasıyla yoğunluk farkıyla birbirinden ayrışmasıdır (Başer, 2009).
- *Buhar distilasyonu*, bitki materyali delikli metal sepete veya çelik elekler arasına yerleştirilir ve ayrı bir yerde üretilen su buharı bu süreçte kazanın alt tarafından verilmiş olur. Buhar uçucu yağı sürükleyerek yoğunlaşarak toplama kabındaki yağ sudan ayrılır ve uçucu yağ elde edilmiş olur (Başer, 2009). Bu yöntemde buharın hızı ve ısısı kontrol edilebilir. Daha çok büyük ölçekte uçucu yağ üretimi için tercih edilir. Tarçın ve kekik için uygundur (Kaya, 2015).
- *Su-buhar distilasyonu*, ise buhar distilasyonuna benzerdir fakat distilasyon işlemi buhar kazanının altında kaynatılan suyla gerçekleştirilir, ayrı bir yerde üretilen su buharı yoktur. Bu yöntem ile su distilasyonuna göre daha kısa sürede, daha az hidroliz olmuş, verimi yüksek uçucu yağ eldesi sağlanabilir (Başer ve Kırimer, 2021)

Narenciye türlerinin uçucu yağları (*Citrus* spp.), meyvenin kabuklarının sıkılmasıyla elde edilir. Limon, greyfurt, portakal gibi narenciyeler ısıdan etkilenen meyvelerdir. Bu meyveler FMC ve polistrus gibi özgün yöntemler ile elde edilirler. Meyvenin alttan ve üstten kesilen kısımlarından delikli bir boru geçirilir bu süreçte salgı cepleri de parçalanarak açığa uçucu yağ-su emülsiyonu çıkar. Santrifüj yöntemi ile de uçucu yağ sudan ayrılır.

2.1.2. Uçucu yağların kimyasal bileşimi

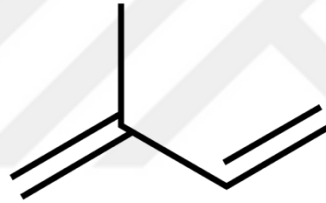
Uçucu yağların kimyasal bileşenleri türden türe, bulunduğu coğrafi konuma, çevre şartlarına ve bitkinin olgunluk aşamasına göre farklılık gösterir. Bir uçucu yağın karakteristik kokusu ve biyoaktif özellikleri kimyasal bileşenlerine bağlıdır (Swamy vd., 2016).

Uçucu yağların kimyasal karakterizasyonun bilinmesi biyolojik etkilerinin anlaşılması açısından önemlidir. Uçucu yağlardan elde edilen bileşenlerin ilk sistematik analizlerini yapan araştırmacı, Fransız kimyager M.J. Dumas (1800-1884), bazı hidrokarbon ve oksijenin yanı sıra azot ve kükürt bileşenlerini analiz etmiştir (1833).

Uçucu yağ bileşenlerinde ve bu alandaki bilgilerimizin üst seviyelere gelebilmesi son yarım yüzyılda analitik yöntemlerdeki önemli ilerlemeler sayesinde olmuştur (Başer ve Buchbauer, 2009). Uçucu yağlar biyogenetik olarak, terpenoidler ve fenilpropanoidler farklı birincil metabolik öncülere sahiptirler ve farklı biyosentetik yollarla üretilirler. Terpenoidlerde yer alan yollar mevalonat ve mevalonattan bağımsız (deoksiksüloz fosfat) yolaklardır, fenilpropanoidler ise şikimat yolundan sentezlenirler (Dewick, 2002).

Uçucu yağlar, oksijensiz hidrokarbonlar yanında çok çeşit ve miktarda alkol, eter, keton, aldehit, ester, amin, sülfid ve oksit gibi yapıları da bünyelerinde taşırlar. Genellikle oksijenli bileşikler kuvvetli koku bileşenleri olmaları yanında biyolojik etkileri de daha fazladır.

Daha genel bir ifadeyle uçucu yağların bileşiminde ana bileşenler mono ve seskiterpenlerdir. (Başer, 1997). Terpenler biyosentetik olarak plastidik (DXP) ve sitozolik (mevalonat) yoldan sentezlenirler.



Şekil 2.1. İzopren (2-metil-1,3 butadien)

Terpenler izopren birimlerinin baş kuyruk veya kuyruk kuyruk esasıyla kondanse olması bir araya gelmesiyle oluşur. Kimyasal formülü $(C_5H_8)_n$ olarak ifade edilir (Şekil 2.1.). Terpenler asiklik, monosiklik, bisiklik veya trisiklik olabildikleri gibi kimyasal yapılarına bağlı olarak, monoterpenler ($C_{10}H_{16}$), seskiterpenler ($C_{15}H_{24}$), diterpenler ($C_{20}H_{32}$), triterpenler ($C_{30}H_{40}$) gibi gruplara ayrılır (Swamy vd., 2016). Ancak uçucu yağlarda mono ve seskiterpenler bulunur. Ek olarak fenilpropanoitler, yağ asitleri ve esterleri ile onların bozunma ürünleri uçucu yağlarda bulunabilirler (Başer, 2009).

Uçucu yağlardaki terpenler de diğer sekonder metabolitler gibi çeşitli biyolojik etkiler gösterirler. Terpenlerin hidrofobik iskelet yapıları ve hidrofilik fonksiyonel grupları (oksijenlenmiş terpenler) bu fitokimyasalların mikroorganizma ve memeli hücrelerinin membranlarından geçişlerini kolaylaştırır. Terpenler, hücre çeperindeki lipid yapısını bozmadan nüfuz etme kabiliyetine sahiptirler. Böylece sitoplazmaya geçip çeşitli enzim, reseptör, transkripsiyon faktörleri ile etkileşirler (Shakeria vd., 2014). Yani sadece

hücre zarına değil aynı zamanda mitokondriyal zara da nüfuz ederek organellerin geçirgenliğini de artırırlar (Fisher ve Philips, 2008).

Başlıca bileşiklerin bazıları monoterpen hidrokarbonları (*p*-simen, limonen, α -pinen ve α -terpinen), oksijenli monoterpenleri (kafur, karvakrol, öjenol ve timol), diterpenleri (sembren C, kauren, kamforen), seskiterpen hidrokarbonları (β -karyofillen, germakren-D ve humulen), oksijenli seskiterpenleri (spatulenol, karyofillen oksit), monoterpen alkoller (geraniol, linalol, nerol), seskiterpen alkol (patçuli), aldehitler (sitril ve kuminal), asitler (benzoik asit), ketonlar (asetofenon, benzofenon), laktonlar (bergapten), fenoller (öjenol, timol, karvakrol ve katekol), esterler (bornil asetat, etil asetat) ve kumarinlerdir (fumarin, benzofuran) (Swamy vd., 2016).

2.1.3. Uçucu yağların biyolojik aktiviteleri

Uçucu yağlar, esas olarak mevalonat yolu ile biyolojik olarak üretilen terpenlerden oluşur. Bu uçucu moleküller arasında monoterpenler (hidrokarbon ve oksijenli monoterpenler) ve ayrıca seskiterpenler (hidrokarbon ve oksijenli seskiterpenler) bulunur. Uçucu yağlardaki özellikle oksijenli bileşikler biyolojik aktiviteden sorumludur. Doğal olarak oluşan mono- ve seskiterpenler, benzenoidler, fenilpropanoidler ve bazı yağ asitleri, tek tek veya karışımlar halinde çeşitli biyolojik aktiviteler gösteren uçucu yağların ana bileşenleridir (İşcan, 2017). Uçucu yağlar, kimyasal bileşimleri sayesinde, ilaç, gıda ve kozmetik endüstrilerinde hammadde olmalarının yanı sıra insan sağlığı üzerinde de doğrudan etkili olabilen sayısız biyolojik aktiviteye (antioksidan, antiinflamatuvar, antimikrobiyal vb.) sahip maddelerdir (Dhifi, 2016).

Bitki uçucu yağlarının antibakteriyel, antifungal, antiviral, antioksidatif, antimutajenik etkilerine yönelik yapılan araştırmaların genel olarak olumlu yönde olduğu gözlenmiştir. Bunların yanında anti-inflamatuvar, sitotoksik, alleopatik aktivite, böcek kovucu ve böcek öldürücü etkileri de araştırmalar arasındadır (Bayaz, 2014).

Uçucu yağların kompleks yapıları, gözlenen antimikrobiyal aktivitenin hücredeki çoklu hedeflerde inhibisyon veya etkileşimden kaynaklandığı düşünülür. Örneğin, birçok uçucu yağın hidrofobik karakteri yapısal değişikliğe, hücre içeriğinin dışarı sızmasına ve en sonunda ölüme yol açan hücre zarlarına girişi kolaylaştırır (Boire vd., 2013). Mikroorganizmaların onlarca maddenin karışımı olan uçucu yağlara direnç geliştirmesi mümkün değildir. Uçucu yağların önemli bir özelliği, bakterilerin hücre zarının lipidlerine bölünmelerine, yapıyı bozmalarına ve daha geçirgen hale gelmelerine izin veren

hidrofobik yapıda olmalarıdır. Birçok uçucu yağ ve bileşenleri hidrofobik özelliklerinden dolayı spesifik olmayan antimikrobiyal etkiler gösterir. Bakterilerin quorum sensing olarak bilinen haberleşme araçlarını ve biyofilm oluşturma kabiliyetlerini engellerler (Camele vd., 2019).

Sinnamaldehit, sitral, karvakrol, öjenol, timol gibi esas olarak aldehytlar veya fenolik bileşenleri içeren uçucu yağların en yüksek antibakteriyel aktiviteye sahip oldukları, bunları da terpen alkollerini içeren uçucu yağların izlediği bildirilmiştir. β -mirsan, α -tuyon ve geranil asetat gibi ketonlar veya esterler içeren diğer uçucu yağlar çok daha zayıf aktiviteye sahipken, terpen hidrokarbonları içeren uçucu yağlar genellikle inaktiftir (Dhifi vd., 2016; İşcan, 2017).

Son yıllarda antibiyotik dirençli enfeksiyonların artmasıyla birlikte bu enfeksiyonlarla mücadelede yeni ilaçların araştırılmasına yönelik çalışmaların önemi artmıştır. Uçucu yağlar da antimikrobiyal ajan olarak birçok araştırmacı tarafından rapor edilmiştir (Lahlou, 2004; Chanthaphon vd., 2008; Ertürk vd., 2010; Haşimi vd., 2014; İşcan, 2017).

Yapılan bir çalışmada terpen alkoller, fenoller ve aldehytlar en aktif bileşenler olarak ortaya çıkarken, terpen hidrokarbonlar ve esterler en az aktif bileşikler olarak ortaya çıkmıştır. Terpen alkollerin aktivitesi, bu bileşiklerin hem sulu ortamda hem de biyolojik membranlarda alkol bulunması nedeniyle yüksek çözünürlük oranlarına bağlanabildiği, stereoizomerlerin antimikrobiyal özelliklerinde bazı farklılıklar gözlemlendiği söylenmiştir. Monoterpenoidlerin ekşi izomerlerinin genel olarak daha güçlü antibakteriyel etkiler gösterdiği ortaya konmuştur (İşcan, 2017).

Birçok uçucu yağın, bileşenlerinin yüzdelere ve kimyasal bileşimine bağlı olarak değişen hem spesifik olmayan hem de spesifik etki mekanizmalarına sahip olduğunu göstermiştir (Boire vd., 2013).

Bir çalışmada *Achillea biebersteinii* Afan (Asteraceae)'dan elde edilen uçucu yağın 8 bakteri, 14 mantar ve *C. albicans*'a karşı antimikrobiyal aktivite sergilediği bildirilmiştir (Barış vd., 2006).

Beş uçucu yağ (kekik, adaçayı, hindistan cevizi, okaliptus, çin tarçını) ile yapılan deneylerde *Alternaria alternata* zararlı organizmasına karşı önleyici etkileri *in vitro* olarak farklı konsantrasyonlarda (100-500 ppm) test edilmiştir. Çin tarçını ve kekik uçucu yağlarının her ikisi de *A. alternata*'ya karşı antifungal aktivite sergilediği belirtilmiştir (Feng W. vd., 2007).

Tarçın, biberiye, nane, çay ağacı, kekik, fesleğen, karanfil, okaliptüs, lavanta, adaçayı, rezene, kişniş, anason, limon otu gibi uçucu yağların insan veya hayvanlar üzerindeki *in vitro* ve *in vivo* deneylerde patojen mikroorganizmalara karşı antibakteriyel ve antifungal özelliklere sahip olduğu bilinmektedir (Bajpai vd., 2016).

Uçucu yağların ve bileşenlerinin antifungal etki mekanizmaları genellikle membran hasarı veya bütünlüğünün bozulması, geçirgenliğin artması, ergosterol sentezinin inhibisyonu veya zar üzerinde ergosterole bağlanması ve mitokondriye etki ederek açıklanmaktadır. Uçucu yağdaki antifungal aktivitenin çoğunun, oksijenli monoterpenlere, özellikle alkollere ve fenollere, bazı monoterpen hidrokarbonlara ve fenilpropanoidlere bağlı olduğunu ve pek çok çalışma, uçucu yağlardaki bu bileşenler arasındaki etkileşimlerin sinerjistik, antagonistik veya aditif etkilerle sonucunda oluştuğu bildirilmiştir (İşcan, 2017).

2.2. Aromaterapi

Aromaterapi en basit haliyle “koku tedavisi” bitkilerden hidrodistilasyon yoluyla elde edilen uçucu yağların çeşitli uygulama yolları ile fiziksel, zihinsel ve duygusal bakımdan çeşitli gündelik rahatsızlıkların giderilmesi veya korunmasında rasyonel olarak kullanımıdır. Aromaterapi yaklaşımı günümüzde büyük önem kazanmış tamamlayıcı bir tedavi yöntemidir (Altıntaş, 2021).

2.2.1. Aromaterapinin tarihi

Aromaterapi yaklaşık 6000 yıllık bir geçmişe sahiptir. İlk olarak Mısır uygarlığında mumya yapımında kullanıldığı, tedavi amaçlı ilk kullanım ise Yunan medeniyetinde ortaya çıktığı bilinmektedir (Başer ve Buchbauer, 2009).

Aromaterapinin rönesansı Fransa’da başlamıştır. Bitkilerden elde edilen uçucu yağların iyileştirici gücünü fark ederek yaptığı sayısız çalışmalar ile “aromaterapi” terimini ilk olarak, Fransız kimyacı Dr. Rene-Maurice Gattefosse (1881-1951) kullanmıştır (Herz, 2009).

Modern aromaterapinin babası olarak bilinen Fransız kimyager Dr. René-Maurice Gattefossé’dir. Gattefossé ile birlikte bir doktor olan Valnet ve bir hemşire olan Maury olmak üzere sadece üç kişi modern aromaterapinin başlangıcında rol almıştır. Gattefossé (1881-1950) aromaterapiyi bir kaza sonucu keşfetmiştir. 1910 yılında laboratuvarında çalışırken bir patlama yaşanmıştır. Dışarı koşarak alevleri söndürmek için çimenlerin üzerinde yuvarlanmıştır ve birkaç gün içerisinde yaraları enfekte olmuştur. Bu yaralarının "lavanta uçucu yağı ile bir kez yıkanması" enfeksiyonu durdurmuştur. Bu olaydan etkilenen Gattefossé, hayatını uçucu yağları araştırmaya adanmıştır. Hastalarının çoğu I. Dünya Savaşı’nda yaralanan askerler olmuştur. Kekik, papatya, karanfil ve limon gibi uçucu yağlar yaraları dezenfekte etmek, cerrahi aletleri sterilize etmek için kullanılmıştır (Buckle, 2014).

Günümüzde uçucu yağların fizyolojik ve psikolojik etkileri hakkında derinlemesine bilgi mevcuttur. Hastane ortamında bu tür faaliyetlerin arttığı ve fayda sağladığı görülmüştür. Bununla birlikte fizyoterapistler, terapistler, hemşireler gibi profesyonel sağlık personelleri uçucu yağları birçok alanda kullanma olasılıklarının daha fazla farkına varmışlardır. Uçucu yağların aromaterapide tedavi amaçlı kullanımında kapsamlı bilgi edinme ihtiyacı olduğu ve bazı talihsiz durumlarda yanlış uygulamaların önüne geçileceği düşünülerek ilk Aromaterapi Çalışma Kitabı 1993 birinci baskıyla yayınlanmıştır (Price ve Price, 2012).

Klinik aromaterapi belirlenmiş bir semptom üzerinde çalışır. Uçucu yağların bilinen ana terapötik özellikleri; antiseptik, antibakteriyel, antiviral, antifungal, yara iyileştirici, analjezik, antiinflamatuvar, antitoksik, antidepresif, spazmolitik, diüretik, hazımsızlık sorunları, mukolitik, ekspektoran, böcek öldürücü ve böcek kovucu gibi özelliklerdir. Kullanılan uçucu yağ seçiminde; teşhis; bütünsel, tıbbi, duygusal ve sosyal öykü; uçucu yağ ile birlikte tedavide ihtiyaç duyulan ilaç; enfeksiyon varsa şüpheli veya

tanımlanmış organizma; inflamasyon derecesi; yara iyileşme hızı; ağrı, stres, depresyon veya yorgunluk gibi beden ve zihin semptomlarının varlığı; uçucu yağın özellikleri; mümkün olduğunda hastanın tercihi; kişisel deneyim ve sezgiler gibi faktörler etkili olur (M. Steflitsch ve W. Steflitsch, 2008).

2.2.2. Aromaterapi uygulama yolları

Fiziksel ve psikolojik düzeyde vücudun doğal dengesini korumak ve onarmak için, etkisini koku duyusu yani inhalasyon ve bununla birlikte masaj, kompres ve banyo uygulamaları ile göstermektedir. Yani inhalasyon ve cilt üzerine uygulama en sık kullanım şeklidir. Nadiren dahili olarak kullanılırlar. Zihinsel ve fiziksel dengenin sağlanması ve tedavisi gibi durumlarda uçucu yağların solunması ve haricen kullanılması aromaterapinin temelidir (Ali, B. vd., 2015).

Aromaterapi uygulamaları; inhalasyon (Buğu/Difüzör/Sprey/Buhur), masaj, Kompres, Banyolar (jakuzi, el ve ayak banyosu), topikal uygulamalar, gargaralar, saç bakımı ve ağız çalkalama suları şeklinde de kullanılır.

Cilt üzerine yapılan uygulamalarda, uçucu yağlar; hindistan cevizi, hodan, jojoba, kuşburnu, üzüm çekirdeği ve badem yağı gibi sabit bir yağlarda seyreltilerek uygulanır (d'Angelo, 2002).

Koklama yoluyla alınan uçucu bileşikler ile elektroensefalograf (EEG) kullanılarak yapılan araştırmalarda alfa dalgalarının baskınlığı ile sedasyon; beta dalgalarının baskınlığı ile ise stimülasyonun ortaya çıktığını gösterir (Başer, 2009).

2.2.3. Aromaterapinin etki mekanizması

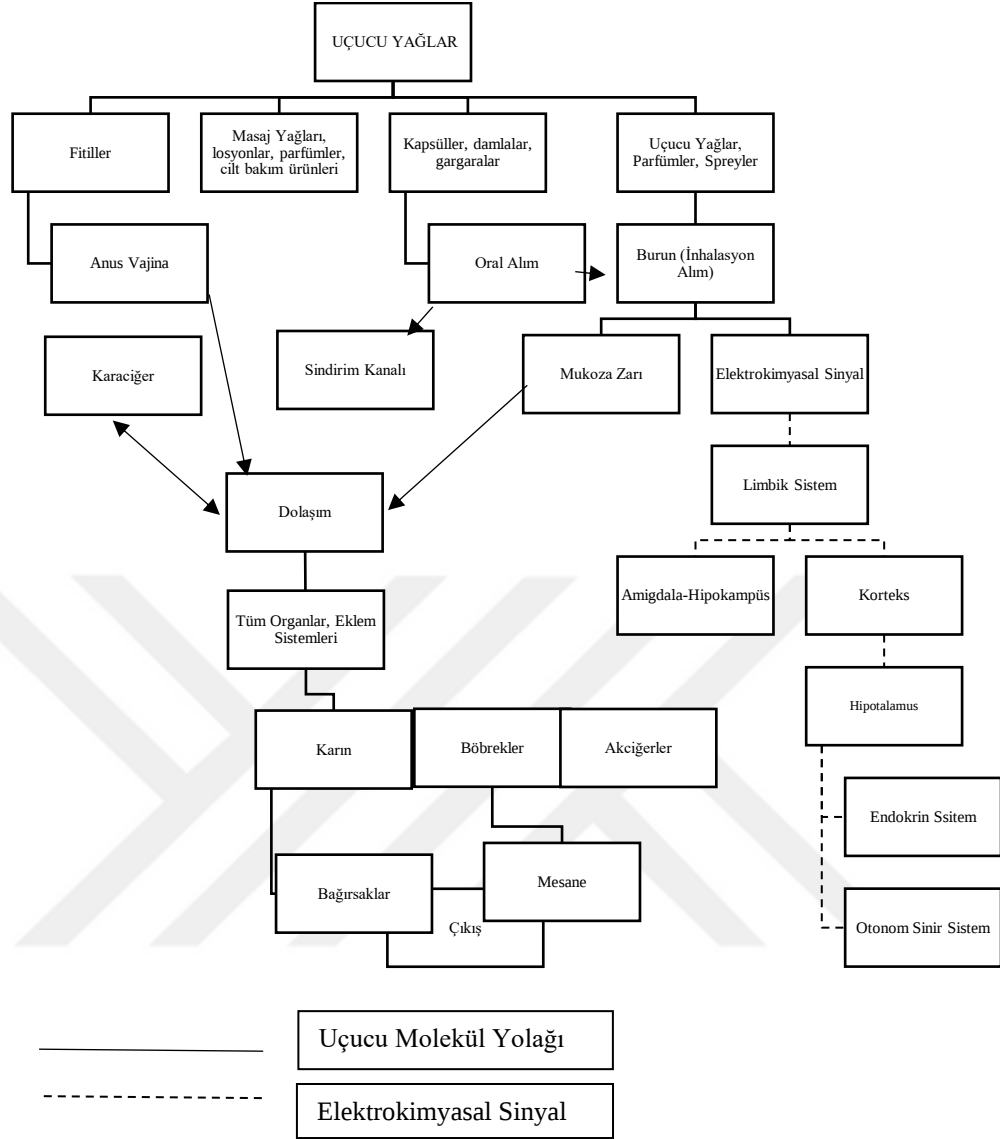
Klinik anlamda aromaterapi; özellikle hazımsızlık sorunları, cilt hastalıkları (egzama ve sedef gibi), uykusuzluk, stres, baş ağrıları, kanser tedavisi ve zihinsel algıda geliştirmeyi sağlama amaçlı kullanılır (Başer ve Buchbauer, 2009). Daha ileri klinik çalışmalarda, uçucu yağların ajite davranış ve diğer davranış sorunlarının çözülmesinde etkili olduğu görülmüştür. Ayrıca demansla ilgili davranışlara direnç göstermede olumlu etkileri gözlenmiştir (M. Steflitsch ve W. Steflitsch, 2008).

Yapılan çalışmalarda koku alma duyusu beş duyu arasında, hayatta kalma şansını arttırmak üzere evrimleştiği ve bu yönde gelişip korunduğu ifade ediliyor. Koku duyusunun iletimi diğer duyuların aksine talamusa uğramadan, kokunun duyuşal ve fizyolojik etkilerine de aracılık eden limbik sistemin amigdala bölgesinde işlenir (Ünver

Fidan, 2018). Bu farklılık bilinçli bir farkındalık olmaksızın organizmanın otomatik davranışlar sergilemesine neden olur. Uçucu yağların vücudumuzda en hızlı etki etme yolu inhaler yoldan koklayarak almaktır. Hatta inhalasyon en eski metot olarak sayılır. Uçucu yağ koklandığı zaman içerdiği bileşikler akciğerlere, beyne veya her ikisine birden ulaşabilir.

Kokunun fizyolojisinin işleyişi, inhale edilen uçucu yağdaki moleküllerin önce burundaki koku reseptörlerine daha sonra kokunun beyne ulaşmasıyla ortaya çıkar. Uçucu yağdaki koku moleküllerine beyindeki reseptörler cevap verir. Reseptörler kokuları elektiriksel impulsa çevirirler. Sinyal, olfactor bulbus yoluyla beyin limbik bölgelerine iletilir. Bu sinyaller, beynimizin sinirsel habercilerini hipotalamus aracılığıyla serbest bırakmasına, sinir sistemimizi ve diğer vücut sistemlerimizi birbirine bağlayarak istenen bir değişikliği temin etmesine ve bir rahatlama hissi sağlamasına neden olur. Bu sinyaller öfori verici, uyarıcı ya da rahatlatıcı, sedatif etkilerin oluşmasını sağlamaktadır (Tatlı İ., 2012).

Yetiştirme koşulları; yağın kimyasal bileşimini büyük ölçüde etkiler. Toprağın durumu, güneş ve yağış miktarı bitkinin büyüme döngüsüne göre hasatın sıcaklık ve zamanlaması yağın kalitesi ve uygunluğunda önemli bir etkiye sahip olur. Standart karışımların yapılabilmesi için araştırmacıların yağların tam bileşimlerini ve kemotipini iyi bilmeleri gerekir (d'Angelo, 2002).



Şekil 2.2. Klinik aromaterapi bağlamında uçucu yağların potansiyel etki yollarını gösteren şematik diyagram (Price ve Price, 1999).

2.3. Anacardiaceae Familyasının Özellikleri

Anacardiaceae, mango, kaju, fıstık, pembe biber gibi ekonomik öneme sahip birçok türün ve bununla birlikte yerel önemi de büyük olan bitkileri içeren bir bitki ailesidir. Bu ailenin üyeleri polifenoller bakımından zengindir.

Anacardiaceae'nin çoğu üyesi kabukları reçineli ağaçlar ve çalılardan oluşur. Yapraklar alternat, basit, trifoliat veya pinnat, stipülsüz, çiçekler uçta veya yaprak koltuklarında panikula durumunda, erdişi veya tek eşeyli, çoğunlukla aktinomorf simetridir. Sepaller 3- 5, kaideye birleşmiş veya nadiren hiç yoktur. Petaller, 3-5 serbest veya kaideye birleşik veya nadiren hiç yoktur. Stamenler petallerin iki katı kadar, nadiren daha çok veya az, iki halkada dizilmişlerdir. Pistil 1, ovaryum üst durumda, genellikle 1

lokuluslu ve 3 karpelli, nadiren 5 lokulus ve karpelli, ovüller her lokulusta tek, anatrop, plasentasyon parietal veya basal görünüşlüdür. Meyve tipi drupadır. Ağırlıklı olarak tropik, subtropik ve ılıman bölgelerde yayılış gösterir. Familyaya ait yaklaşık 81 cins ve 800 kadar tür bulunmaktadır. Ülkemizde *Cotinus*, *Rhus* ve *Pistacia* olmak üzere 3 cins ve bunlara bağlı 9 türle temsil edilmektedir. Tezde bahsi geçen ve ülkemizde Ege ve Akdeniz bölgelerinde süs bitkisi olarak yetiştirilen *Schinus* türleri ise Türkiye Florasında yer almamaktadır (Kaysers vd., 2015).



Görsel 2.1. *Schinus molle* L. yaprak ve meyveleri (<http> 1)

2.4. *Schinus molle* L. Türünün Genel Özellikleri

Schinus molle L. (Anacardiaceae) Peru biber ağacı olarak bilinir. Yalancı karabiber veya kırmızıbiber ağacı olarak da isimlendirilir. Ağacının ince, uzun, dalları dağınık, aşağı sarkan bir yapısı vardır. Güney Amerika'ya özgü, ancak dünyanın tropikal ve ılıman bölgelerinde birçok ülkede peyzaj mimarlığında kullanılan, yaprak dökmeyen kısa ve ince, uzun yaprakları olan bir ağaçtır. Yol kenarlarına genellikle subtropikal iklimlerde peyzaj düzenlemesi için kullanılır ve bahçelere gölgelik ağacı olarak dikilir (Belhamel vd., 2008). Anavatanı Güney Amerika'dır, Amerika, Asya, Avustralya'da Avrupa'nın bazı bölgelerinde yetişir ve Türkiye'nin yanı sıra Kıbrıs'ta da egzotiktir (Orwa vd., 2009).

Schinus cinsi altısı endemik olmak üzere 22 tür ile temsil edilmektedir (Murray, 2017).

Yapraklar imparipinnat, lineer-mızrak şeklindedir. *S. molle* meyveleri küçük, yuvarlak meyvelerdir, 5-9 mm çapındadır, meyvelerin rengi olgunlaştığında parlak kırmızıdır, daha sonra siyaha döner (Orwa vd., 2009).

Yaprakları almalı, yaprak sapı uzun, bileşik yaprak şeklinde mızraksı yaprakçıklar ve yeşil renklidirler. Erkek ve dişi çiçekleri ayrı ayrı bitkilerde bulunurlar. Meyve çekirdekli olup, yuvarlak ve suludur. Kırmızı renkli, yaz aylarında olgunlaşıp uzun süre ağaçta kalabilen meyvelere sahiptir (İşcan, 2009).



Görsel 2.2. *Schinus molle* L. ağacı (http 2)

S. molle uçucu yağının kimyasındaki değişimi ortaya koyan dünyanın farklı yerlerinden birçok çalışma mevcuttur. Çeşitli yöntemlerle elde edilmiş ve analizleri yapılmış *S. molle* uçucu yağları ile yapılmış bazı çalışmalardan elde edilen ana bileşen verileri Tablo 2.1’de verilmiştir.

Tablo 2.1. *S. molle* Uçucu Yağı ile Yapılan Çalışmalar ve Rapor Edilen Ana Bileşikler

Kullanılan kısım	Ana bileşenler	Kaynak
Meyve/yaprak	α -felandren (%22,1 ve %38,1), β -felandren (%10,4 ve %11,8) ve limonen (%9,6)	Önder vd., 2010
Meyve, çiçek ve yaprak	α -felandren (%54,43), β -felandren (%33,60), mirsen (%4,02)	Aboalhaja vd., 2019
Meyve	α -felandren (%46,52), β -felandren (%20,81), β -pinen (%4,96), α -pinen (%4,34)	Bendaoud vd., 2010
Yaprak	α -felandren (%32,8-%45,0)	Guerra-Boone vd., 2013;
Yaprak	α -simen (%29,04), α -pinen (%15,52), β -mirsen (%11,54)	Landero-Valenzuela vd., 2022
Yaprak	mirsen (%26,39 $\pm$ 0,1), sabinen(%20,76 $\pm$ 0,1), β -pinen (%5,74 $\pm$ 0,02)	De Castro Oliveira vd., 2022
Yaprak	β -pinen (%31,1) ve α -pinen (%22,7) γ -kadinen (%6,0), <i>epi</i> - α -kadinol (%5,6) ve β -karyofillen (%4,7)	Díaz vd., 2008
Yaprak	sabinen (%48,63-51,74) ve limonen (%10,20-16,98)	López vd., 2014
Meyve	α -felandren: %38, β -felandren: %12, limonen: %12	Başer vd., 1997
Meyve	α -felandren: %55, β -felandren: %15, limonen: %14	Maffei vd., 1990
Yaprak	β -felandren+limonen: %25, α -felandren+mirsen: %13, β -karyofilen: %1	Dikshit vd., 1986

2.5. *Schinus molle* L. Bitkisinin Geleneksel Kullanımı

Schinus türlerinin bazıları ile kapsamlı çalışmalar yapılırken bazı türleri hala yeterince bilinmemektedir. Bu türlerin fitokimyasal profilleri incelendiğinde; uçucu yağlarının temel olarak flavonoidler, biflavonoidler, tanenler, kateşinler, terpenoidler ve steroidlerden oluştuğu görülmektedir.

Schinus cinsinden 29 tür, Meksika’dan Arjantin’e Orta Amerika’dan Güney Amerika’ya kadar yayılım göstermiştir. Kuzey Afrika’da yol kenarlarına, mezarlıklara, bahçe bölgelerine gölgelik olarak dikildiği bilinmektedir. Bazı geleneksel mutfaklarda, *S. molle* meyveleri karabiber yerine ve alkollü içecek hazırlamak için kullanılmıştır (Marongiu, vd., 2004).

S. molle doğal yayılım alanı olan Peru’da halk arasında infüzyon şeklinde idrar söktürücü ve tansiyon düşürücü gibi etkileri için de kullanılmıştır. Şili halk tıbbında, özellikle yüksek uçucu yağ içeriği nedeniyle, diüretik etkili bir içeceğin hazırlanmasında

kullanıldığı bildirilmektedir. Ayrıca geleneksel olarak *S. molle*'nin bütün meyvelerinin, idrar söktürücü, antiseptik, ağrı kesici olarak ve hemoroid tedavisi gibi amaçlarla tüketildiği bilinmektedir. Sıcak suda ıslatılan ya da fermente edilen bitkinin harici olarak yara iyileştirmek amacıyla kullanıldığı rapor edilmiştir (Belhamel, 2008).

Bitkinin ayrıca adet düzensizlikleri, solunum yolu enfeksiyonları ve idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde de kullanıldığı bilinmektedir (Perez-Lopez vd., 2011).

Anacardiaceae familyasından diğer bir *Schinus* türü olan *Schinus terebinthifolius* Raddi (Brezilya biber ağacı)'nin halk arasında tıbbi kullanımına bakıldığında, ülser, solunum problemleri, yaralanmalar, gut hastalığı, romatizma, cilt hastalıkları, artrit, tümör ve cüzzam tedavilerinde kullanıldığı görülmüştür.

2.6. *Schinus molle* L. Bitkisi ile Yapılan Biyolojik Aktivite Çalışmaları

Schinus türleri'nin antibakteriyel, antifungal, antiparaziter, böcek öldürücü, analjezik, antitümör, sitotoksik, antioksidan, antihipertansif, antiviral, anti-inflamatuvar, kemoprotektif, anti-parkinson, anti-alerjik gibi etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (El-Nashar vd., 2021).

Bitkinin farklı çözücüler ile elde edilen ekstraktlarının biyolojik etkileri ile ilgili bazı araştırmalar Tablo 2.2.'de özetlenmiştir.

Tablo 2.2. *S. molle* bitkisinin çeşitli kısımlarından hazırlanan uçucu yağ ve ekstrelerin farmakolojik etkileri

Aktivite	Etkili kısım	Yöntem	Doz/Sonuç	Kaynak
Antiproliferatif	Dişi ve erkek çiçek- Petrol eteri, dietil eter ve aseton ekstreleri ve içeriğindeki çeşitli fitokimyasallar	İnsan nöroblastoma (SH-SY5Y) ve lösemi (HL60) hücre hatları	Dietil eter ekstresi: HL60 EC50: 11,5 µg/mL ± 5,2 (erkek çiçek) ve 11,4 µg/mL ± 0,5 (dişi çiçek). Dietil eter ekstresi: SH-SY5Y EC50: 19,3 µg/mL ± 1,6 (erkek çiçek) ve 42,7 µg/mL ± 0,8 (erkek çiçek)	Ovidi vd., 2021
Antiproliferatif	Meyve, çiçek ve yaprak- Uçucu yağ, EtOH ve su ekstreleri	Caco2, HCT116, MCF7, and T47D hücre hatlarında	IC ₅₀ : 21-65 µg/mL	Aboalhaja vd., 2019
Antitümoral	Yaprak-MeOH ekstresi	Hepatoselüler karsinoma hücre hattı, ELISA	IC ₅₀ : 50µg/ml /+++	Ruffa vd., 2002
Antikanser	Meyve- Uçucu yağ	İnsan meme kanseri hücresi (MCF-7)	IC ₅₀ : 54 ± 10 mg/L	Bendaoud vd., 2010
Antioksidan	Meyve ve yaprak-Uçucu yağ	2,2-difenil-1-pikril-hidrazil (DPPH) serbest radikal ve β-karoten/linoleik asit yöntemleri.	Serbest radikal temizleyici etki 16 mg/ml dozda: %4,8 (yaprak) ve %5,5 (meyve) β-karoten/linoleik asit testi: IC ₅₀ : 0,8 mg/ml (yaprak) IC ₅₀ : 4,2 mg/ml (meyve)	Martins vd., 2014
Antioksidan	İzole edilen flavon glikozitleri	Lipid peroksidasyon Serbest radikal süpürücü Süperoksit süpürücü etki	IC ₅₀ : 4,5-6,3µM IC ₅₀ : 27-45µM IC ₅₀ : 151 µM	Marzouk vd., 2006
Antioksidan	Meyve-EtOH ekstresi	2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) ve 3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit (ABTS) radikal süpürme testleri	DPPH: >2800 mg VCE/100 g ABTS: >1900 mg VCE/100 g	Kim vd., 2021
Antimikrobiyel	Meyve ve yaprak-Uçucu yağ	Disk difüzyon yöntemi ve minimal inhibitör konsantrasyon testi Gram+, Gram-patojenik bakteriler ve gıda bozucu mantarlar	Çeşitli mikroorganizmalar için, Yaprak uçucu yağı MIC:63 µg/mL ->1000 µg/mL Meyve uçucu yağı MIC:125 µg/mL ->1000 µg/mL	Martins vd., 2014
Antimikrobiyel	Yaprak-EtOH ekstresi	Mikro dilüsyon yöntemi <i>Streptococcus mutans</i>	Erythroxylum coca Lam'ın etanol ekstresi ile %50'ye karşı %75 oranındaki karışım	Loyola vd., 2020
Antibakteriyel	Kök-MeOH ekstresi	Mikro dilüsyon yöntemi <i>Haemophilus influenzae</i>	500 µg/ml /+	Salinas vd., 2007

Tablo 2.2. *S. molle* bitkisinin çeşitli kısımlarından hazırlanan uçucu yağ ve ekstrelerin farmakolojik etkileri (Devamı)

Aktivite	Etkili kısım	Yöntem	Doz/Sonuç	Kaynak
Antimikrobiyel	Yaprak- Petrol eteri, dietil eter ve aseton ekstreleri	Disk difüzyon yöntemi <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Candida albicans</i> ve <i>Bacillus subtilis</i>	Farklı ekstreler için farklı mikroorganizmalara karşı çok sayıda MIC değerleri hesaplanmıştır.	Turchetti vd., 2020.
Antibakteriyel	Yaprak-Uçucu yağ	Mikro dilüsyon yöntemi <i>Staphylococcus aureus</i> and <i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>S. aureus</i> : MIC: 250 µg/mL <i>S. pyogenes</i> : MIC:125 µg/mL renksiz fraksiyon MIC: 250 µg/mL (sarı fraksiyon)	Guerra-Boone vd., 2013;
Antibakteriyel	Meyve-MeOH ekstresi	Mikro dilüsyon yöntemi <i>Streptococcus pneumoniae</i>	62,5 µg/ml /++	Salinas vd., 2007
Antitüberküloz	Meyve-Hekzan ekstresi	Mikroplak Alamar Blue <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	125 µg/ml /+	Salinas vd., 2007
Antikandidal	Yaprak-Su ekstresi	Disk difüzyon yöntemi <i>Candida albicans</i>	105 ng/ml /++	Schmourlo vd., 2005
Antifungal	Yaprak-Uçucu yağ	Mikro dilüsyon yöntemi <i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	39,06 µg/ml	Do Prado vd., 2019
Fungitoksik	Yaprak-Uçucu yağ	“Poisoned food” tekniği	500 ppm /+++	Dikshit vd., 1986
Antimalaryal	Tohum- MeOH ekstresi ve solvent fraksiyonları	Parazitemi seviyesi, paketlenmiş hücre hacmi, vücut ağırlığı, hayatta kalma süresi ve rektal sıcaklık ölçümleri	100, 200 ve 400 mg/kg (hem ham ekstre hem de solvent fraksiyonları için)	Mekuria vd., 2021
Antimalaryal	Tohum- Su ve MeOH ekstreleri	Dört gün supresyon testi <i>Plasmodium berghei</i>	100, 200 ve 400 mg/kg günlük dozlarda, 4 gün	Habte vd., 2020
Antihelmintik	Yaprak- MeOH ekstresi	Yumurtadan çıkma inhibisyon testi Erişkin motilite testi <i>Haemonchus contortus</i>	1,25, 2,5 ve 5 mg/mL	Zenebe vd., 2017
Böcek öldürücü	Meyve- Hekzan ekstresi	<i>Triatoma infestans</i> yumurtası; ovisidal etki	%0,5 (a/h) /+++	Ferrero vd., 2006
Böcek kovucu	Meyve- Hekzan ekstresi	<i>Triatoma infestans</i> larvası; kovucu etki	%1,5 (a/h) /+++	Ferrero vd., 2006

Tablo 2.2. *S. molle* bitkisinin çeşitli kısımlarından hazırlanan uçucu yağ ve ekstrelerin farmakolojik etkileri (Devamı)

Aktivite	Etkili kısım	Yöntem	Doz/Sonuç	Kaynak
Antidepresan-benzeri	Yaprak-Hekzan, EtOH ekstresi	Fare kuyruktan asma testi	30 mg/kg /+++	Machado vd., 2007, 2008
Analjezik Santral depressör	Yaprak-Diklorometan ekstresi	Lokomotor aktivite testi, Asetik asit ile indüklenen kıvranma testi Analjezimetrik yöntem (mekanik) Sıcak plaka testi	130 mg/kg /+++ LD ₅₀ =1,3 g/kg	Barrachina vd., 1997
Analjezik	Tohum-Diklorometan ekstresi	Kuyruk çekme testi	Fraksiyon 1: 150 mg/kg Fraksiyon 2: 40 mg/kg	Taylor vd., 2016
Antinosiseptif	Meyve polisakkaritleri	Siçanlarda asetik asit ile indüklenen kıvranma testi	100 mg/kg	Feriani vd., 2020
Kas gevşetici	Yaprak-Diklorometan ekstresi	Rat uterusu ve domuz ileumu in-vitro kontraktıl etki	100 mg/ml /++	Bello vd., 1998
Motor aktivite artışı	Yaprak ve meyve-EtOH ekstreleri	Açık alan testi	90 gün boyunca, günde 1 g/kg vücut ağırlığı olacak şekilde diyet ile uygulama	Bras vd., 2010
In vitro antidiyabetik	Meyve polisakkaritleri	α -amilaz ve α -glukosidaz inhibisyon testleri	α -amilaz IC ₅₀ : 0.16 mg/mL α -glukosidaz IC ₅₀ : 0.17 mg/mL	Feriani vd., 2020
α -glukozidaz inhibitörü	Meyve-Sulu ekstre	Spektrofotometri	0,5, 1,25 ve 2,5 mg	Ranilla vd., 2010
Antidislipidemik	Yaprak ve meyve-EtOH ekstreleri	Çeşitli biyokimyasal ve histopatolojik parametrelerin takibi	90 gün boyunca, günde 1 g/kg vücut ağırlığı olacak şekilde diyet ile uygulama	Bras vd., 2010
Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü	Yapraklardan elde edilen steroidal triterpenler	In vitro enzim inhibisyonu	IC ₅₀ : 250 μ M	Olafsson vd., 1997
Antihemolitik	Meyve polisakkaritleri	H ₂ O ₂ kaynaklı hemoliz yöntemi	IC ₅₀ : 0,23 mg/mL	Feriani vd., 2020
Antiinflamatuvar	Meyve-EtOH ekstresi	HO-1 ekspresyonu LPS kaynaklı ROS üretimi UV B-kaynaklı COX-2 ekspresyonu	100 μ g/mL	Kim vd., 2021
İmmünstimulan (in vitro)	Yaprak-Uçucu yağ	Tümör nekroz faktör- α , interlökin-10, interlökin-6 ve nitrik oksit üretimi, ELISA	0,01 μ g/mL- 100 μ g/mL	Duarte vd., 2018
Antiinflamatuvar	Tohum-Diklorometan ekstresi	Yumurta albumini ile indüklenen pençe ödemi testi	Fraksiyon 1: 150 mg/kg Fraksiyon 2: 40 mg/kg	Taylor vd., 2016
Antiinflamatuvar	Meyve-MeOH ekstresinden elde edilen biflavonoidler	Fare pençe ve kulak inflamasyonu induksiyonu	30 mg/kg, i.p 50 mg/kg, p.o	Yueqin vd., 2003
Antiinflamatuvar	Meyve polisakkaritleri	Karragenin kaynaklı pençe ödemi	100 mg/kg	Feriani vd., 2020

+++; kuvvetli, ++: orta derecede, +: zayıf etki

Literatür incelendiğinde *S. molle*'nin özellikle antiinflamatuvar ve antioksidan etkinliğinin ön plana çıktığı görülmektedir. Yapılan bir çalışmada, Brezilya pembe biberinden hazırlanan ekstrelerin lipopolisakarit kaynaklı reaktif oksijen türlerinin üretimini, sitozolden çekirdeğe artan Nrf2 translokasyonu ve hem oksijenaz-1 ekspresyonu aracılığı ile baskıladığı gösterilmiştir. Yine Brezilya ve Sri Lanka pembe biberlerinden hazırlanan ekstrelerin lipopolisakarit kaynaklı nitrit üretimini ve nitrik oksit sentaz ekspresyonunu, hücre canlılığını etkilemeksizin p38'in fosforilasyonunu engelleyerek baskıladığı gösterilmiştir. Söz konusu ekstreler aynı zamanda ultraviyole B kaynaklı siklooksijenaz-2 ekspresyonunu da hücre sitotoksitesine neden olmaksızın ERK1/2'nin fosforilasyonu üzerinden baskılamayı başarmıştır (Kim vd., 2021). Tüm bu bugular, *S. molle*'nin oksidatif ve inflamatuvar strese karşı yüksek etkinlik potansiyeline sahip bir nutrasötik olduğunu göstermektedir. Nitekim *S. molle* tohumlarının diklorometanol ekstresinin sıçanlarda yumurta albumini ile indüklenen pençe ödemi testinde, 20 mg.kg⁻¹ dozda uygulanan ibuprofen ile kıyaslanabilir bir antiinflamatuvar etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir (Taylor vd., 2016). Uçucu yağı yüksek oranda antioksidan aktivite ve birçok bakteri suşuna karşı antibakteriyel aktivite ve antifungal etki göstermiştir (Potacka vd., 2017).

Diğer bir çalışmada ise *S. molle* meyvelerinden hazırlanan metanol ekstresinin içeriğinde, deney hayvanlarında oluşturulan akut ve kronik inflamasyona karşı güçlü antiinflamatuvar etkinlikleri olan fitokimyasalların bulunduğu gösterilmiştir (Yueqin vd., 2003).

2.7. *Schinus molle* L. Bitkisinin Santral Sinir Sistemi Üzerine Farmakolojik Etkileri

Literatürde *S. molle*'nin SSS üzerindeki etkilerine dair kısıtlı sayıda çalışma bulunduğu görülmektedir. Bunlardan biri *S. molle* tohumlarının diklorometan ekstresinin farelerde termal aljezik uyarana karşı spinal antinöseptif etkinlik gösterdiğine ilişkin çalışmadır (Taylor vd., 2016). Bir diğeri ise *S. molle*'nin yapraklarının hekzan ile ekstre edilmesi sonucu elde edilen antidepresan-benzeri etki gösterdiğinin ve bu etkiye serotonerjik, noradrenerjik ve dopaminerjik sistemlerin aracılık ettiğinin öne sürüldüğü *in vivo* bir çalışmadır (Machado vd., 2007). Yine aynı grup tarafından yapılan bir sonraki çalışmada *S. molle*'nin toprak üstü kısımlarından hazırlanan etanolik ekstrenin kuyruk daldırma testinde antidepresan-benzeri etkinlik gösterdiği ve bu etkinliğin ekstrenin

içeriğindeki rutin'in SSS'de sinaptik yarıktaki serotonin ve noradrenalin düzeyini artırıcı etkisi ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (Machado vd., 2008).

Literatürde çeşitli uçucu yağların öğrenme ve bellek işlevlerini güçlendirici etkinliği olduğuna ilişkin çeşitli çalışmalara rastlamak mümkündür (Tablo 2.3). Ancak *S. molle* uçucu yağının kognitif performans üzerine etkileri daha önce hiç araştırılmamıştır. Bu nedenle bu çalışmada *S. molle*'den elde edilen uçucu yağın deneysel amnezi oluşturulmuş denekler üzerine potansiyel etkinliği araştırılmıştır. Bu çalışma kapsamında uçucu yağ inhalasyon yolu ile uygulanarak, bu bitkinin aromaterapideki kullanım potansiyelinin de aydınlatılması amaçlanmıştır.

Tablo 2.3. Nootropik etkinliği çalışılan bazı uçucu yağlar

Uçucu yağ	Kullanılan kısım	Ana bileşeni	Etki	Kaynak
<i>Angelica purpurascens</i>	Herba	β -fellandren (%33,80), sabinen (%6,80), α -pinen (%5,30), germakren-D (%4,50), α -fellandren (%4,20)	Kolinerjik sistem fonksiyonunun restorasyonu ve beyinde antioksidan aktivitenin artışı	Boiangiu vd., 2022
<i>Origanum vulgare</i>	Yaprak	timol (%38,82), <i>p</i> -simen (%20,28) ve γ -terpinen (%19,58)	Kolinerjik sistem aktivasyonu, beyinde antioksidan aktivitenin artışı, bilişsel işlevlerde düzelme	Capatina vd., 2021
<i>Pinus halepensis</i>	Yaprak	β -karyofillen (%17,3–21,2) α -pinen (%8,5–12,9), <i>p</i> -simen (%7,9–11,9) ve mirsen (%17,5–21,6)	Nootropik ve nöroprotektif aktivite	Paula vd., 2019
<i>Cymbopogon citratus</i>	Yaprak	1,8-sineol, kafur, β -pinen, α -pinen	Nootropik etkinlik potansiyelinin artırılması	Satish, S., 2013
<i>Nepeta cataria</i>	Yaprak	1,8-sineol, kafur, Betapinen, α -pinen	Nootropik aktivite, bellek iyileştirici etki	Satish, S., 2013
<i>Lavandula stoechas</i> L.	Herba	α -amirin, β -sitosterol, α -amirin aset	Bellek işlevlerinin güçlenmesi	Mushtaq vd., 2021
<i>Coriandrum sativum</i> L.	Tohum	linalol (%64,279,9), γ -terpinen (%5,813,6), neril asetat (%2,38.4), α -pinen (%2,8-7,1) ve <i>p</i> -simen (%1,1 -3,6).	Anti-AchE aktivite, bilişsel işlevlerinin güçlenmesi	Mima vd., 2020
<i>Anethum graveolens</i>	Yaprak	Karvon (%21,76 $\pm$ 1,62), dereotu apiol (%18,65 $\pm$ 1,89), limonen (%9,01 $\pm$ 1.11), dereotu eteri (% 9,13 $\pm$ 1,12), 4-izopropiltoluen (%8,24 $\pm$ 0,89) ve mirsen (%7,44 $\pm$ 0,68)	Öğrenme ve bellek hasarında iyileşme	Chahal vd., 2017

Tablo 2.3. Nootropik etkinliği çalışılan bazı uçucu yağlar (Devamı)

Uçucu yağ	Kullanılan kısmı	Ana bileşeni	Etki	Kaynak
<i>Carum carvi</i> (kimyon)	Meyve	karvon (%44,5-95,9) ve limonen (%1,5-51,3), trans-karveol (%0-0,2)	Anti-AChE, adaptojenik ve bellek güçlendirici aktivite	Hajlaoui vd., 2021
<i>Foeniculum vulgare</i> (rezene)	Tohum	<i>trans</i> -anetol (%84,1–86,1), fenkon (%7,13–8,86), limonen (%3,0–3,3) ve metil chavicol (%2,5–2,7)	AchE inhibitörü aktivite	Bhatti vd., 2018
<i>Thymus vulgaris</i> L.	Tohum	timol (%42) ve p-simen (%19)	Kognitif performans artırıcı etki	Capatina vd., 2020

3. GEREÇLER VE YÖNTEMLER

Bu bölümde gereçler ve yöntemler, deneysel çalışmalarda kullanılan bitkisel materyaller ve kaynakları, cihazlar, apareyler, kimyasal maddeler, standart bileşenler, ilaçlar, çözücüler ve reaktifler detaylı olarak sunulmuştur.

3.1. Bitkisel Materyal

Çalışma Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalında ve Farmakoloji Anabilim Dalında yapılmıştır.

Ülkemizde daha çok İzmir yöresinde rastlanan bu bitkinin örnekleri, tez çalışmalarının hazırlandığı aşamada 2021 Eylül ayında İzmir, Seferihisar, Tepecik mahallesi özel şahsa ait yeşillik alandan toplanarak, laboratuvara getirilmiş ve kurutulmuştur. Örnekler ağaca ait meyveler olduğundan Eczacılık Fakültesi Herbayumu drog kayıt sistemine kaydedilerek yaklaşık 10gr kadar numune, herbaryumda depolanmıştır (Drog No: 54). Toplanan meyveler, saplarından ve diğer yabancı maddelerden temizlenmiştir (Görsel 3.1).



Görsel 3.1. *Schinus molle L.* kurutulmuş meyveleri

3.2. Kullanılan İlaçlar ve Kimyasal Maddeler

Çalışmalarda kullanılan kimyasal madde ve çözücülerin marka ve saflık dereceleri aşağıdaki tabloda listelenmiştir. Tablo 3.1’de listelenen çözücüler örnek hazırlamada, standart maddelerin çözülmesinde, reaktiflerin hazırlanmasında, ekstraksiyonda, ince tabaka kromatografisi (İTK) mobil faz hazırlanmasında ve hayvan deneylerinde kullanılmıştır.

Tablo 3.1. Deneylerde kullanılan çözücü/kimyasal madde ve saflıkları

Çözücü/Kimyasal Madde	Marka/Saflık
<i>n</i> -hekzan	Aldrich (≥%95)
Toluen	Merck (Ph. Eur. grade)
α -fellandren	Fluka-(≥%98)
<i>p</i> -simen	Aldrich (≥%99)
Limonen	Aldrich-(≥%95)
β -mirsen	Supelco (≥%99)
Tween 80	Sigma-Aldrich (Ph. Eur. grade)
Pirasetam (Nootropil®)	(UCB Pharma, İstanbul, Türkiye)
Skopolamin hidrobromür	(Sigma, St. Louis, MO, ABD)

3.3. Kullanılan Cihaz ve Apeyler

Tablo 3.2. Deneylerde kullanılan cihaz ve apareylere ait bilgiler

Kullanılan Cihaz/Apey	Marka
Morris su tankı cihazı	Ugo Basile, İtalya
Aydınlık-karanlık pasif sakınma cihazı	Ugo Basile model 7551, İtalya
Aktivitemetre	(Commat, MayAMS02, Ankara, Türkiye)
Hassas terazi	(Ohaus, E 12140, Greifensee, İsviçre)
Kronometre	(Geonaute, Çin)
Hayvan tutucu	(Biopac Systems, Inc., CA, ABD)
Elektronik vaporizatör	(Oregon Scientific WS113)
Gaz-Kromatografisi / Kütle Spektrometresi	Shimadzu QP2010 Plus
Gaz-Kromatografisi / FID	Shimadzu GC2010
Otomatik Dijital Polarimetre	Krüss P8000
Işık mikroskobu (kamera entegre)	Leica DM750
Çelik hazneli baharat öğütücü	Fakir
Ultrasonik banyo	Bandelin
Yüksek performanslı sıvı kromatografisi	Shimadzu Nexera
UV Lambası	Kamag
Vortex	IKA
Polarimetre	Krüss, P8000
Ultra derin dondurucu (-85°C)	New Brunswick Scientific

3.4. Deneysel Çalışmalar ve Yöntemler

3.4.1. *S. molle* uçucu yağ eldesi

Yağ verimini arttırmak üzere gölgede kurutulmuş meyveler Clevenger apareyine yüklenmeden önce çelik baharat öğütücünde ısınmaya izin vermeden toz haline getirilmiştir. Öğütülen örnekler 50'şer gramlık porsiyonlar halinde Clevenger apareyinin distilasyon balonunun en az 10 katı kadar su ilave edilerek yüklenmiş ve 2 saat boyunca distile edilmiştir. Bu işlem tüm örneklerden yağ elde edilene kadar tekrarlanmıştır. Kuru drog üzerinden hesaplanan %4,5 verim ile elde edilen uçucu yağ örnekleri susuz sodyum sülfattan geçirilerek kehribar renkli cam şişelerde +4 °C de saklanmıştır.

Schinus molle L. bitkisinin meyvelerinden elde edilen uçucu yağın kompozisyonu Gaz kromatografisi-Alev iyonlaşma dedektörü (GK/AİD) ve Gaz kromatografisi-Kütle spektrometresi (GK/KS) sistemleri ile belirlenmiştir.



Görsel 3.2. Uçucu yağ eldesinde kullanılan Clavenger apareyi

3.4.2. *S. molle* uçucu yağının spesifik çevirme açısının belirlenmesi

Optikçe aktiflik sıvılar için;

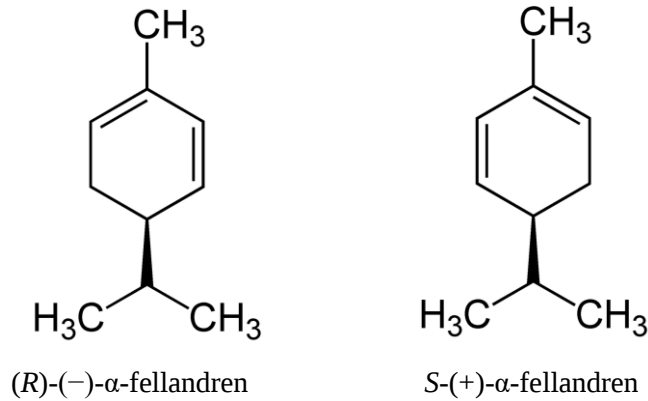
$$[\alpha]^{20}_D = \frac{1000 \cdot \alpha}{l \cdot d}$$

- $[\alpha]^{20}_D$: Spesifik çevirme açısı
a : Ölçülen sapma açısı
l : örnek tüpünün desimetre cinsinden uzunluğu
d : örneğin 20°C'deki yoğunluğu

Spesifik çevirme açısı “+86” olarak hesaplanmıştır.

3.4.3. α -Fellandrenin enantiomerik yapısının belirlenmesi

Uçucu yağlarda bulunan çok sayıda bileşenin stereoizomeri gösterdiği bilinmektedir. Bitkiler biyosentetik yollar ile genellikle çok yüksek oranda veya sadece tek bir izomeri üretirler. Farklı enantiomerlerin farklı biyoaktivite gösterebileceği hesaba katılarak, uçucu yağın ana bileşeni olan α -fellandrenin hangi yapıda olduğunun anlaşılması için, kiral kolona sahip GK sistemi ile yağ analiz edilmiştir. Bu amaçla Agilent 7890A GK sistem, 5975C MSD sistemi kullanılmıştır. Lipodex-G (= 6-Metil-2, 3 pentil- γ -CDex), 25 m x 250 μ m x 0,13 μ m uzunluk ve ebatla kolonda sıcaklık programı olarak 60°C'da 30dk, dk'da 20°C artışla 200 C°ve en son 8 dk 200 C°'de tutularak analiz (35-450 *mz*) tamamlanmıştır. Akış: 1 mL/min, split oranı: 10'dir. AID sıcaklığı 250 °C, KS 230 °C'dur. Yağ analizini takiben, aynı çözeltiye %98 saflıktaki R(-)- α -fellandren enjeksiyonu ile yeni pik saptanarak yağdaki enantiomer belirlenmiştir.



Şekil 3.1. α -fellandren enantiomerleri

3.4.4. Uçucu yağ bileşiminin belirlenmesi

Elde edilen *Schinus molle* uçucu yağından 20 mg tartılarak 10 mL *n*-hekzanda çözülerek (2000 ppm) analiz edilmiştir.

Bu amaçla Gaz Kromatografisi/Kütle Spektrometresi (GK/KS) ve Gaz Kromatografisi/Alev İyonlaşma dedektörü (GK/AİD) sistemleri eş zamanlı olarak kullanılmıştır. GK sisteminde AİD dedektörü ile tespit edilen bileşiklerin bağıl yüzdeleri belirlenmiş, maddelerin tanımlanması NIST, Wiley ve MassFinder kütüphane tarama yazılımları kullanılarak yapılmıştır.

3.4.5. Analiz koşulları

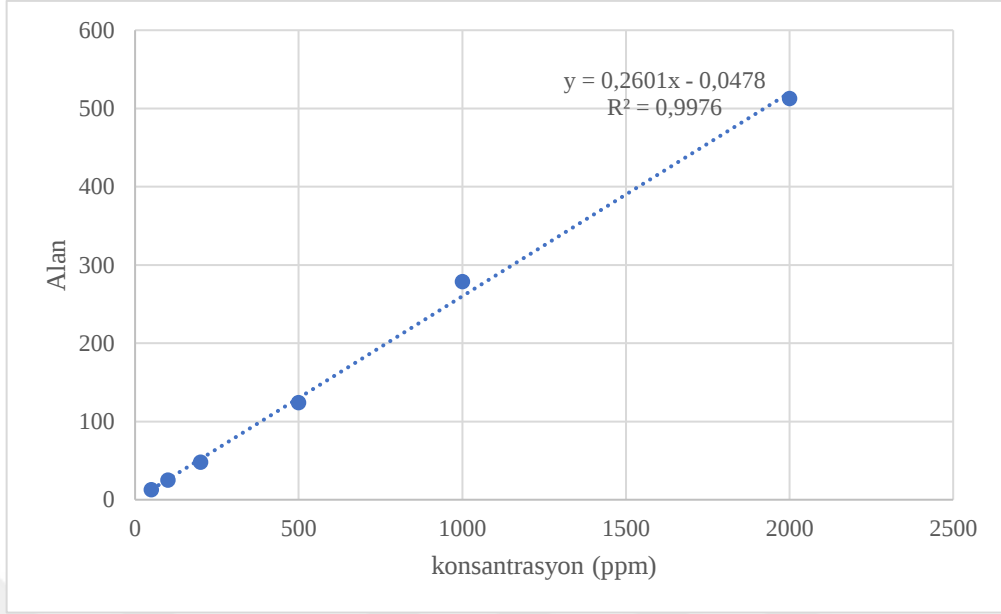
AİD sıcaklığı 250°C olarak ayarlanmıştır. GK/KS sistemi ile uyumlu tutunma zamanları elde edilebilmesi için 25m x 0,25mm Ø, 0,25 mm film kalınlığında CPSil-5CB kolon kullanılmıştır. Kolon sıcaklık programı, 60°C'de 10 dakika, 4°C/dak artışla 260°C'ye, 260°C 5 dak. olarak uygulanmıştır. GK/KS analizlerinde Shimadzu QP2010 Plus sistemleri ile yapıp, GK sisteminde kullanılan kolonun benzeri kullanılarak taşıyıcı gaz akış hızı 1 mL/dak. olarak ayarlanmıştır.

Split oranı 50:1'dir. Enjeksiyon portu sıcaklığı 260°C, kütle spektrumları (MS) 70 eV elektron enerjisi uygulanarak ve *m/z* 35-450 kütle aralığında alınmıştır.

3.4.6. Ana bileşenlerin kantitatif miktar tayini

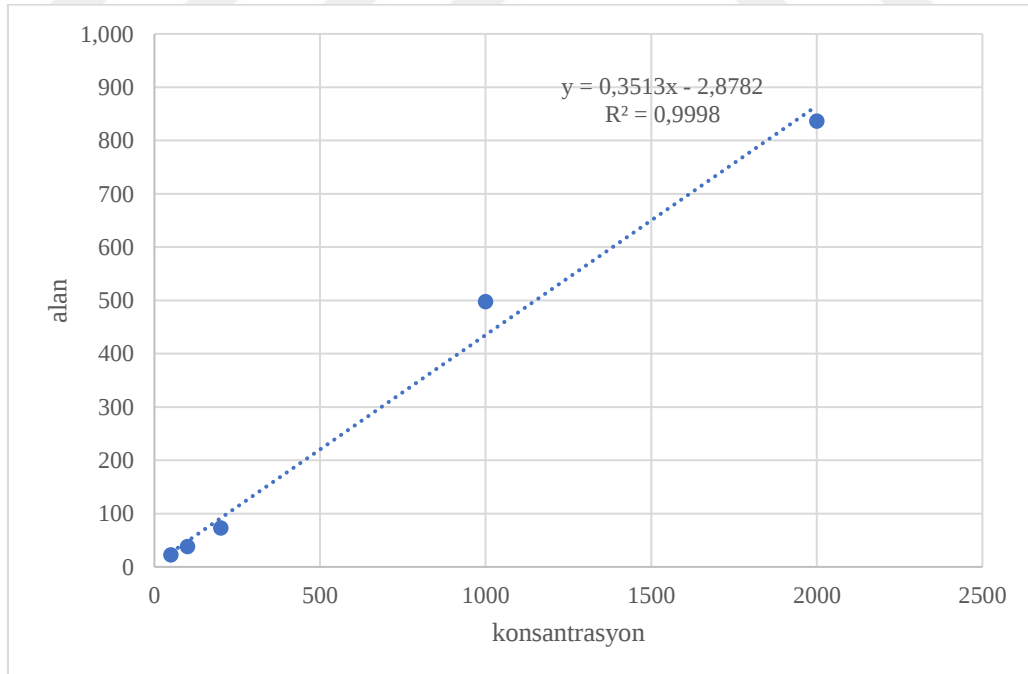
Çalışmada temin edilen analitik saflıktaki α -fellandren ve diğer majör bileşenlerden kalibrasyon eğrileri hazırlanarak, GK/KS sisteminde uçucu yağ örneklerindeki kantitatif miktarı belirlenmiştir.

Standart *R*-(-)- α -fellandren 50-2000 ppm arasındaki 6 farklı derişimdeki çözeltileri taze olarak hazırlanmış, ayrıca saflık kontrolü yapılmıştır (Şekil 3.1). Yapılan analizler sonucunda kantitatif tayinde kullanılacak kalibrasyon ($R^2 = 0,9976$) grafiği Şekil 3.1'de verilmiştir.

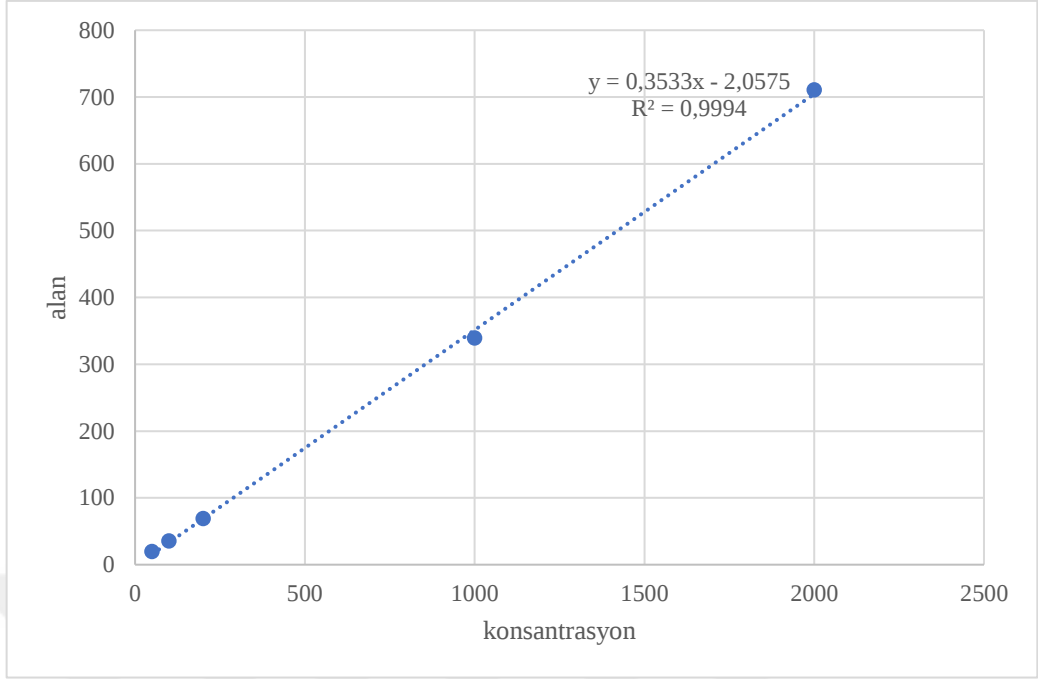


Şekil 3.2. α -fellandren kalibrasyon grafiği

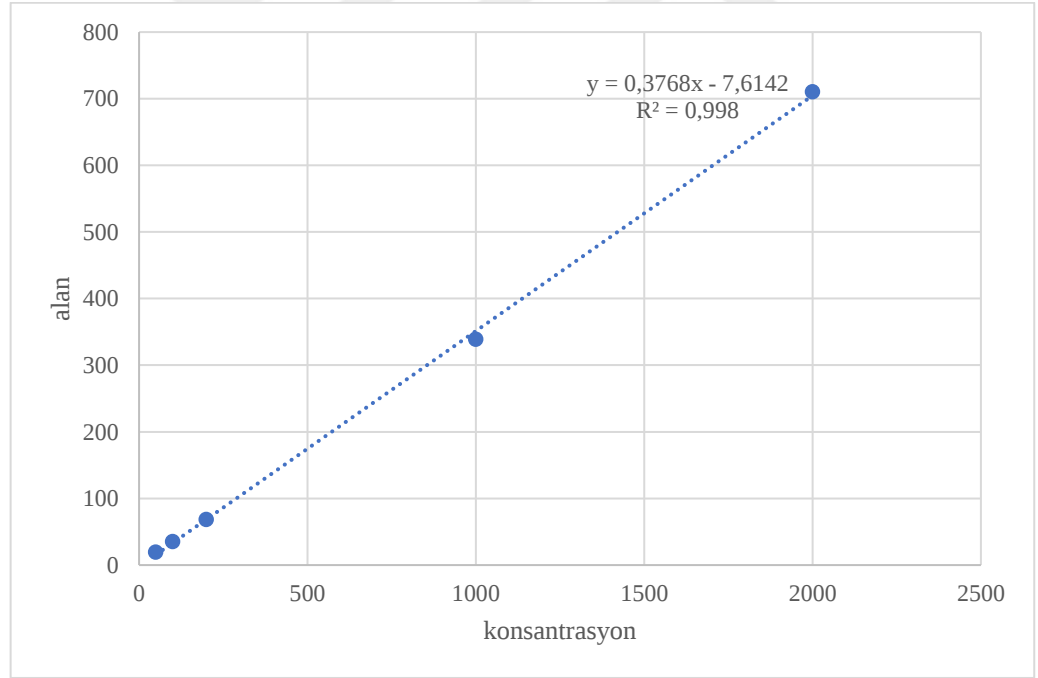
α -Fellandren dışındaki tüm ana bileşenlerden 5 farklı konsantrasyonda (50-2000 ppm) hazırlanan çözeltilerden kalibrasyon grafikleri hazırlanarak, uçucu yağdaki kantitatif miktarlarının belirlenmesinde kullanılmıştır (Şekil 3.2-3.7).



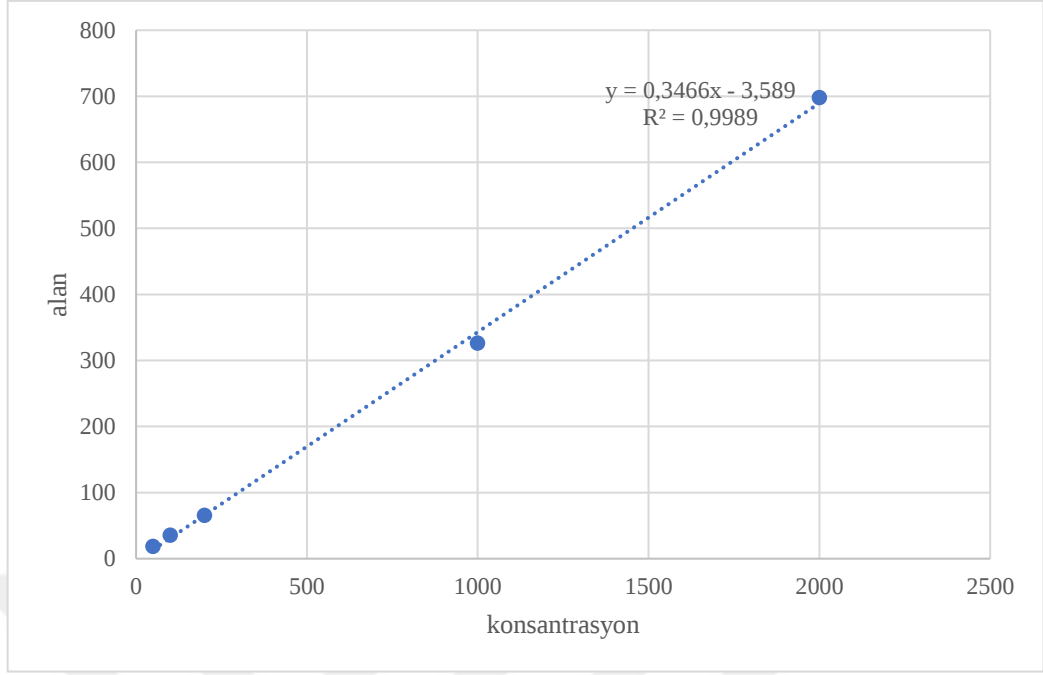
Şekil 3.3. β -fellandren kalibrasyon grafiği



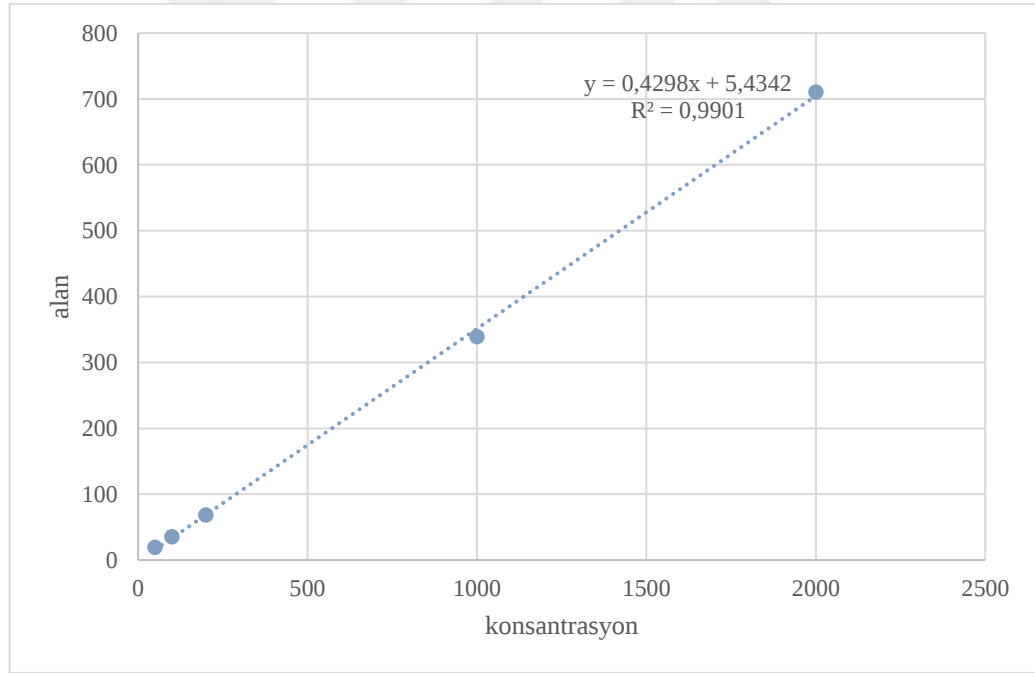
Şekil 3.4. Limonen kalibrasyon grafiği



Şekil 3.5. β -mirsen kalibrasyon grafiği



Şekil 3.6. p-simen kalibrasyon grafiği



Şekil 3.7. α-pinen kalibrasyon grafiği

3.5. Farmakolojik Çalışmalar

3.5.1. Deney hayvanları

Deneyler için aynı yaşta erkek 250-300 g Sprague Dawley sıçanlar kullanılmıştır. Deney hayvanları 12 saat karanlık 12 saat aydınlık döngüsünde yaşatılmış, bulundukları

odanın $24\pm1^{\circ}\text{C}$ sıcaklıkta olması ve iyi havalandırılması sağlanmıştır. Hayvanlar standart hayvan yemi ile beslenmişlerdir. Deneyler süresince su ya da yem kısıtlaması uygulanmayıp, her hayvanın yiyeceğe ve suya rekabete gerek duymaksızın ulaşabilmesi sağlanmıştır. Bu çalışmanın deneysel prosedürü Anadolu Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmış, araştırmacının deney hayvanı kullanma iznine ilişkin sertifika tezin sonunda sunulmuştur.

3.5.2. Uçucu yağ ve ilaç uygulamaları

İnhalasyon yolu ile uygulama için *S. molle* uçucu yağı %1'lik Tween 80 içinde seyreltilerek %1'lik ve %3'lük (*h/h*) oranlarda hazırlanmıştır (Bagci vd., 2016; Boiangiu vd., 2020). Uçucu yağ 200 μL hacimde deney hayvanlarına, her gün 15 dk olmak üzere 14 gün süre ile, elektronik vaporizatör (Oregon Scientific WS113) aracılığıyla uygulanmıştır (Aydin vd., 2016; Boiangiu vd., 2020).

Standard ilaç olarak pirasetam (300 mg/kg, *p.o.*) kullanılmıştır (Scheuer vd., 1999). Deneyler son uçucu yağ uygulamasından 15 dakika sonra gerçekleştirilmiştir (Bagci vd., 2016).

3.5.3. Deneysel amnezi modelinin oluşturulması

Anmezi oluşturulacak deney gruplarına edinim denemelerinden 30'ar dakika önce 0,7 mg/kg (*i.p.*) dozda skopolamin uygulanmıştır (Aydin vd., 2016; Bagci vd., 2016).

3.5.4. Kognitif performansın değerlendirilmesi

3.5.4.1. Morris su tankı testi

Deney hayvanlarında uzamsal öğrenme ve bellek işlevlerini değerlendirmek üzere Morris su tankı testi yapılmıştır. Testin yapıldığı cihaz 60 cm yükseklik ve 150 cm çapta dairesel bir su tankıdır. Deneyler içine tank $25\pm1^{\circ}\text{C}$ sıcaklıktaki su ile 50 cm yüksekliğe kadar doldurulmuş ve içerisine silindirik bir kaçış platformu yerleştirilmiştir. Söz konusu platform, su seviyesinin 2 cm altında kalacak şekilde deney süresince hep aynı bölmeye yerleştirilmiş ve su platformu gizlemek üzere süt tozu ile kullanılarak opaklaştırılmıştır. (Grünblatt vd., 2007).

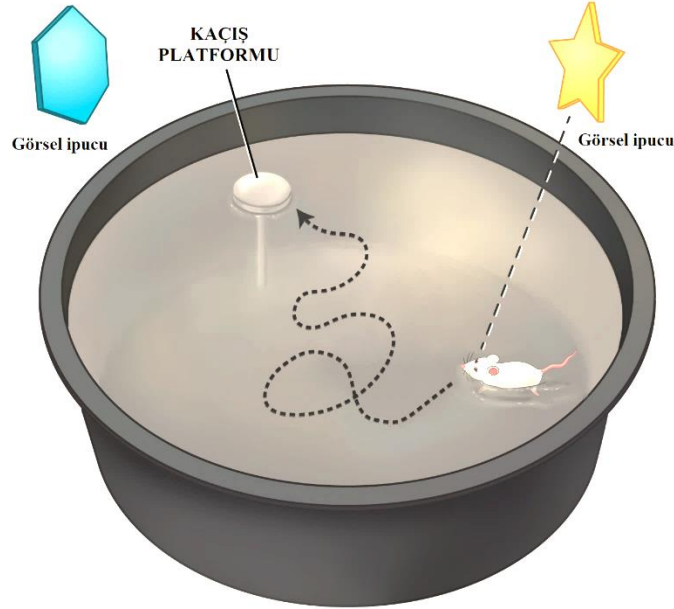
Deneyin ilk dört günü sıçanlar 5 dakikalık aralıklarla ardışık dört denemeye tabi tutulmuştur. Deneye alınan sıçanların yüzleri cihazın duvarına dönük şekilde, tankın dört

eşit kadrından birine dikkatlice bırakılmıştır. Suya bırakılan hayvana, platformu bulması için 120 s zaman tanınmıştır. Platformu keşfeden hayvanın burada 20 s süre ile kalmasına izin verilmiştir. Platformu 120 s içerisinde keşfedemeyen sıçanlar, platforma el ile olarak yönlendirilmiştir. Sözü edilen edinim denemelerinde sıçanların kaçış platformunu keşfetmelerine kadar geçen zaman (kaçış süresi) bir kronometre yardımı ile ölçülerek kaydedilmiştir.

Dört günlük edinim denemelerinin sonunda; deneyin 5. günü, platform tankın içinden alınmıştır. Sıçanların platformsuz tank içinde 120 s süre ile serbestçe yüzmelerine izin verilmiş ve hedef kadranda geçirdikleri süre bir kronometre yardımıyla kaydedilmiştir (Sharma ve Singh, 2011).

Hayvanların platformun yerini öğrenmelerini ve hatırlamalarını kolaylaştırmak amacıyla cihazın çevresine deney süresince sabit kalacak şekilde çeşitli ipuçları yerleştirilmiştir.

Deneylerin her aşamasının bitiminde hayvanlar yumuşak ve temiz bir havlu ile kurulanmış ve kafeslerine alınmışlardır.



Şekil 3.8. Morris su tankı testi platformu (by Keri Jones and Augusta University, <http-3>)

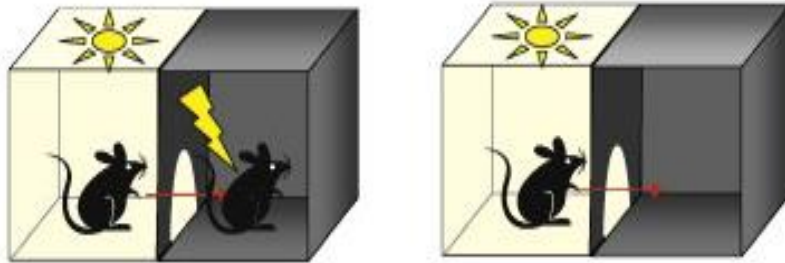
3.5.4.2. Pasif sakınma testi

Bu tez çalışmasında korku ile koşullandırılmış duygusal belleğin değerlendirilmesi için “pasif sakınma testi” kullanılmıştır (Gacar vd., 2011). Test için kullanılan cihaz

aydınlatılmış bir beyaz bölme ve elektrik akımı uygulayabilen (0.5 mA) ızgara zemine sahip bir karanlık bölme olmak üzere iki farklı bölmeye sahiptir. Söz konusu bölmelerin arasında, otomatik işleyen sürgülü bir kapı bulunmaktadır.

Deneyin başlangıcında hayvanlara “eğitim” verilmiştir. Bu amaçla sıçanlar önce aydınlık bölmeye bırakılmış, 30 s sonra aradaki kapının açılması ile karanlık bölmeye geçmeleri sağlanmıştır. Eğitimden 15 dakika sonra edinim denemeleri gerçekleştirilmiştir. Edinim denemeleri için sıçanlar tekrar aydınlık bölmeye yerleştirilmiş ve 30 s’lik bir alışma sürecini takiben kapı açılmıştır. Hayvanın aydınlık bölgeden karanlık bölmeye geçiş süresi “ilk geçiş süresi (İGS)” olarak kaydedilmiştir. Kapıdan 300 saniyelik süre içerisinde geçmeyen sıçanlar deneylerden elimine edilmiştir. Karanlık bölmeye tamamen giren hayvanların pençelerine 0,5 mA elektrik şoku 3 saniye süre ile uygulanmıştır. Süreç tamamlandıktan sonra sıçan cihazdan alınarak kafesine yerleştirilmiştir.

Bellek denemeleri, edinim denemesinden 24 saat sonra gerçekleştirilmiştir. Hayvan aydınlık tarafa koyulmuş ve karanlık bölmeye girdiği süre kaydedilmiştir (İkGS). Geçiş için maksimum 300 saniye beklenmiştir. Bellek denemeleri süresince hayvanlara elektrik şoku uygulanmamıştır.



Şekil 3.9. Aydınlık-karanlık pasif sakınma cihazı (Sweat, 2012)

Deneyler süresinde her bölme, olası koku ipuçlarını ortadan kaldırmak amacıyla alkol ile temizlenmiştir.

3.5.4.3. Motor aktivitenin değerlendirilmesi

Hayvanların motor aktivitelerini ölçmek amacıyla aktivitemetre cihazı kullanılmıştır. Her bir hayvanın total ve ambulator aktivite sayıları ile cihazın içinde dolanım mesafeleri 10 dakika süreyle kaydedilmiştir (Güzelad vd., 2021).



Şekil 3.10. Aktivitemetre cihazı

3.6. İstatistiksel Analiz

DeneySEL verilerin istatistiksel analizi GraphPad Prism 8.4.3 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) programı kullanılarak yapılmıştır. Morris su labirenti testinde ölçülen “kaçış süresi” değerlerinin dışındaki veriler tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile analiz edilmiş ve çoklu karşılaştırmalar için Tukey’s HSD testi kullanılmıştır. “Kaçış süresi” değerlerinin analizi ise çift yönlü-ANOVA (tek-faktör tekrarlı) ve ardından Bonferroni testleri ile yapılmıştır.

$p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiş ve sonuçlar ortalama $\pm$ ortalamanın standart hatası (SEM) olarak sunulmuştur.

4. BULGULAR

S. molle meyvelerinden elde edilen uçucu yağın (% 4,5) kompozisyonu GK/AİD ve GK/KS sistemleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Ana bileşenler olarak saptanan ve yağın %99'unu oluşturan 6 bileşik standart madde olarak firmalardan temin edilmiştir. Bu maddelerden hazırlanan 5 farklı derişimdeki çözeltiler ile çizilen kalibrasyon grafikleri kullanılarak yağdaki bileşiklerin kantitatif miktarları belirlenmiştir. Ayrıca yağın ana bileşeni olan α -felandren'in kiral kolon kullanılarak yapılan analizlerde enantimorik yapısı da ortaya konmuştur.

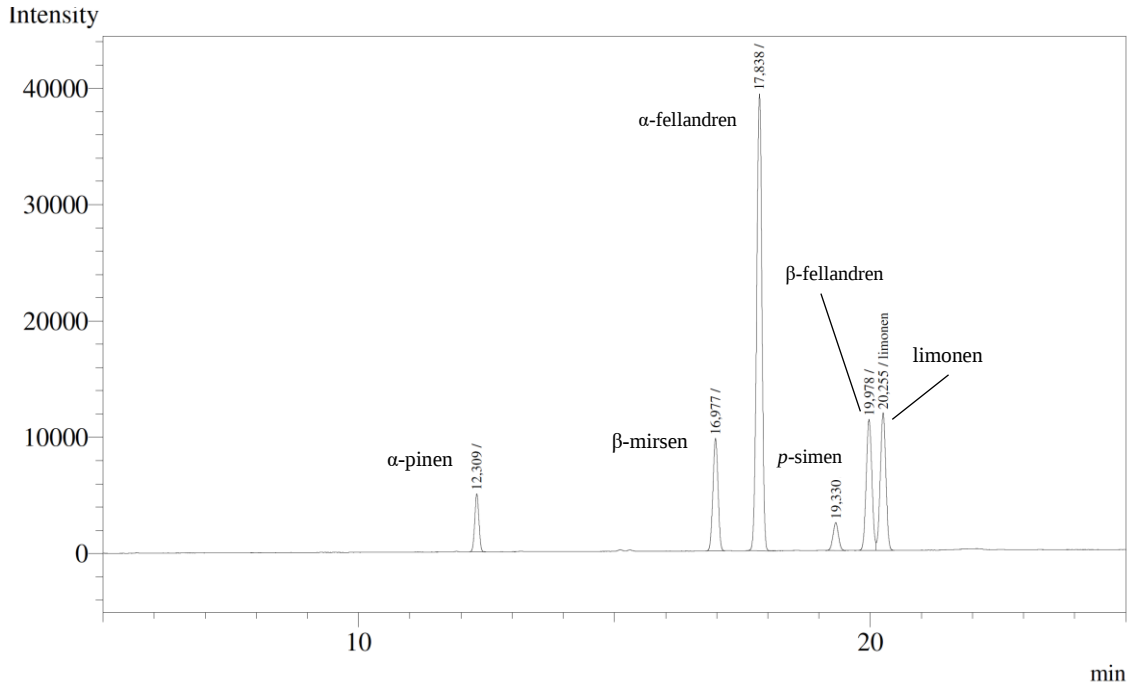
4.1. *Schinus molle* L. Uçucu Yağının Bileşimi

S. molle uçucu yağının bileşimi relatif olarak saptandıktan sonra, %1'in üzerinde olup yağın %99'unu oluşturan 6 maddenin yağın içindeki gerçek miktarları ortaya konmuştur (Şekil 4.1a). 2000 ppm derişimde hazırlanan yağ GK-AİD sisteminde analiz edilmiş, önceden analitik saflıktaki standart maddeler ile hazırlanmış olan kalibrasyon grafiklerine göre kantitatif miktarları belirlenmiştir (Tablo 4.1). Kiral kolon kullanılarak yapılan enantimor belirleme analizinde, yağda tek pik (Rt:17.1) saptanmıştır. Standart madde olarak temin edilen *R*-(-)- α -felandrenden aynı çözeltiliye ilave edildiğinde, ardışık analizde Rt: 18,4'de *R*-(-) izomere ait ikinci bir pik gözlenmiştir. Yağın ana bileşeni olan α -felandrenden molekülünün %100 oranında *S*-(+)- izomeri olduğu belirlenmiştir (Şekil 4.1.b).

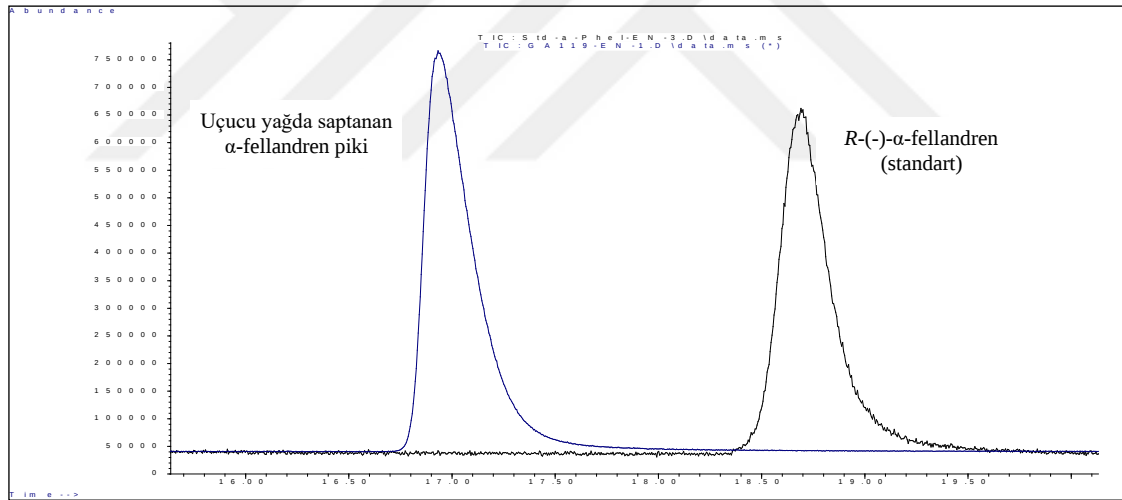
Tablo 4.1. *Schinus molle* uçucu yağının bileşimi

Rt	Bileşenler	Relatif %	Miktarı ppm*
12.3	α -pinen	4,72	64,27 ppm (%3.21)
16.9	β -mirsen	11,03	181,1 ppm (%9.05)
17.8	α -felandren	50,76	979 ppm (%48,95)
19.3	<i>p</i> -simen	2,46	51,3 ppm (%2.56)
19.9	β -felandren	14,55	249 ppm (%12.45)
20.3	limonen	15,73	288 ppm (%14.4)
Toplam		99,25	1812,67 ppm

*Analizi yapılan yağ 2000 ppm derişimde hazırlanmıştır.



Şekil 4.1a. *S. molle* uçucu yağının GK-AİD ile elde edilen kromatogramı



Şekil 4.1b. Kiral kolonda uçucu yağ ve enjekte edilen R-(-) izomere ait analizlerin karşılaştırılması

4.2. Farmakolojik Çalışmalara Ait Bulgular

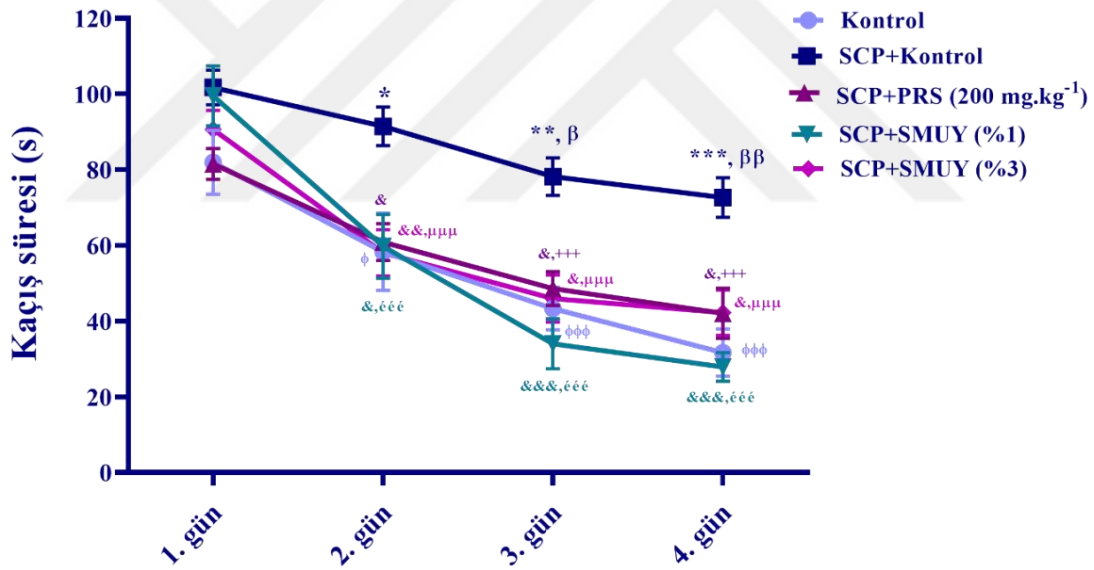
4.2.1. Morris su tankı testlerine ilişkin bulgular

14 gün süre ile düzenli olarak uygulanan *S. molle* uçucu yağı (SMUY) (%1 ve %3) ve pirasetam (200 mg.kg⁻¹) tedavilerinin amnezik sıçanların Morris su tankı testinde ölçülen “kaçış süresi” değerleri üzerine etkileri **Şekil 4.2.**'de sunulmuştur.

Çift yönlü tekrarlı ANOVA sonuçları kaçış süresi değerleri üzerinde tedavi [F (4,35)=10.63, p<0.001] ve zaman [F (3,105)=75.40, p<0.001] faktörlerinin etkili

olduğunu; bu iki faktör arasında da anlamlı bir etkileşim bulunduğunu [F (12,105)=1.98, $p<0.05$] göstermiştir.

Şekil 4.2.'de skopolamin verilen hayvanların Morris su labirenti testinin ikinci ($p<0.05$), üçüncü ($p<0.01$) ve dördüncü ($p<0.001$) günlerinde kaydedilen kaçış sürelerinin, kontrol hayvanlarına kıyasla anlamlı ölçüde uzadığı görülmektedir. Skopolamin verilen hayvanların platformu daha geç bulmaları söz konusu sıçanların platformun yerini öğrenmekte zorlandıkları anlamına gelmektedir. Bununla birlikte, SMUY (%1 ve %3) tedavisi alan amnezik sıçanların, deneyin ikinci, üçüncü ve dördüncü günlerinde kaydedilen kaçış süreleri, yani platformu bulma süreleri, tedavi almayan amnezik sıçanlara göre anlamlı ölçüde kısalmıştır (Şekil 4.2.). Bu bulgu, uçucu yağ uygulamalarının, amnezik hayvanların öğrenme performanslarındaki bozulmayı düzelttiğine işaret etmiştir (Şekil 4.2.).



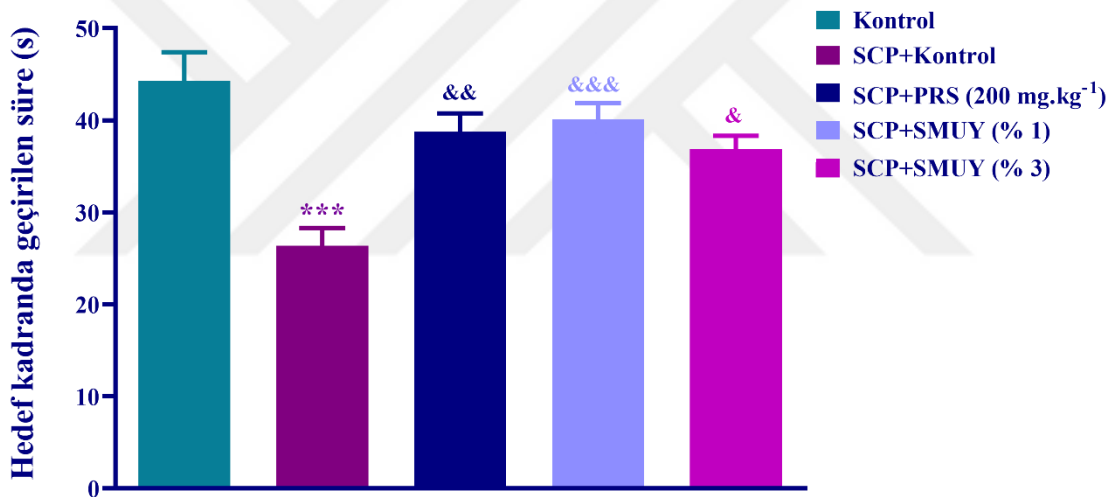
Şekil 4.2. Morris su tankı testinde ölçülen “kaçış süresi” değerleri

Kontrol: kontrol solüsyonu uygulanan sağlıklı deney grubu; SCP+Kontrol: kontrol solüsyonu uygulanan amnezik deney grubu; SCP+PRS: pirasetam uygulanan amnezik deney grubu; SCP+SMUY (%1): %1'lik uçucu yağ uygulanan amnezik deney grubu; SCP+SMUY (%3): %3'lük uçucu yağ uygulanan amnezik deney grubu.

Kontrol Grubunun Karşılık Gelen Gününe Göre Farklılık * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$; SCP+Kontrol Grubunun Karşılık Gelen Gününe Göre Farklılık & $p<0.05$, && $p<0.01$, &&& $p<0.001$.

Birinci Gün Değerine Göre Anlamlı Farklılık: $\phi p<0.05$, $\phi\phi p<0.001$; $\beta p<0.05$, $\beta\beta p<0.01$; $+++p<0.001$; $ééé p<0.001$; $µµµ p<0.001$. Çift Yönlü Tekrarlı Varyans Analizi, Takiben Bonferroni Çoklu Karşılaştırma Testi, $n=8$.

Şekil 4.3., 14 gün süre ile düzenli olarak uygulanan SMUY (%1 ve %3) ve pirasetam (200 mg.kg⁻¹) tedavilerinin amnezik sıçanların Morris su tankı testinde ölçülen “hedef kadranda geçirilen süre” değerleri üzerine etkilerini göstermektedir [F (4,35)=9,79, p<0.001]. Sözü edilen şekilde skopolamin uygulanan hayvanların Morris su labirenti testinin beşinci gününde tankın hedef kadranda geçirdikleri sürelerinin, kontrol hayvanlarına kıyasla anlamlı ölçüde kısa olduğu görülmektedir. Skopolamin verilen hayvanların hedef kadranda daha az zaman geçirmeleri, platformun yerini hatırlamakta zorlandıkları anlamına gelmektedir. Bununla birlikte, SMUY (%1 ve %3) tedavisi alan amnezik sıçanların hedef kadranda, tedavi almayan amnezik sıçanlara göre daha uzun zaman geçirdikleri görülmüştür. Bu veriler, uçucu yağ uygulamalarının, amnezik hayvanların bellek performanslarındaki bozulmayı düzelttiğine işaret etmiştir (**Şekil 4.3.**).



Şekil 4.3. Morris su tankı testinde ölçülen “hedef kadranda geçirilen süre” değerleri.

Kontrol: kontrol solüsyonu uygulanan sağlıklı deney grubu; SCP+Kontrol: kontrol solüsyonu uygulanan amnezik deney grubu; SCP+PRS: pirasetam uygulanan amnezik deney grubu; SCP+SMUY (%1): %1’lik uçucu yağ uygulanan amnezik deney grubu; SCP+SMUY (%3): %3’lük uçucu yağ uygulanan amnezik deney grubu.

Kontrol Grubunun Karşılık Gelen Gününe Göre Farklılık ***p<0.001; SCP+Kontrol Grubunun Karşılık Gelen Gününe Göre Farklılık &p<0.05, &&p<0.01, &&&p<0.001.

Tek Yönlü Tekrarlı Varyans Analizi, Takiben Tukey’s HSD Çoklu Karşılaştırma Testi, n=8.

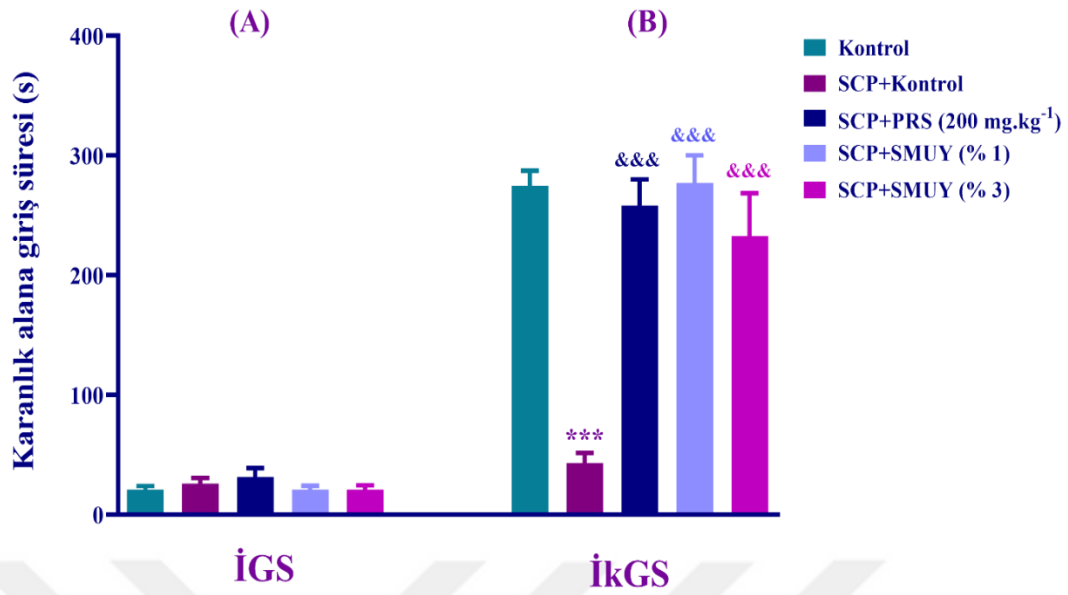
Referans ilaç olarak kullanılan pirasetam (200 mg.kg⁻¹) da bir yandan amnezik sıçanların uzayan “kaçış süreleri”ni kısaltarak (**Şekil 4.2.**); bir yandan da kısalan “hedef kadranda geçirilen süre” değerlerini uzatarak (**Şekil 4.3.**) kendisinden beklenen anti-amnezik etkinliğini göstermiştir.

4.2.2. Pasif sakınma testlerine ilişkin bulgular

14 gün süre ile düzenli olarak uygulanan SMUY (%1 ve %3) ve pirasetam (200 mg.kg⁻¹) tedavilerinin amnezik sıçanların pasif sakınma testinde kaydedilen “karanlık bölmeye geçiş süresi” değerleri üzerine etkilerine ilişkin bulgular **Şekil 4.4.**'de sunulmuştur.

Şekil 4.4.A. testin birinci gününde, edinim denemelerinden elde edilen verileri göstermektedir [F (4,35)=1.02, p>0.05]. Hayvanların edinim denemelerinde kaydedilen İGS değerleri açısından deney grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

Şekil 4.4.B., testin ikinci gününde, bellek denemelerinden elde edilen bulguları göstermektedir [F (4,35)=19.3, P<0.001]. Elde edilen bulgular, skopolamin uygulanan hayvanların İkGS değerlerinin, kontrol grubundaki sıçanların İkGS değerlerinden daha kısa olduğunu ortaya koymuştur (p<0.001). Söz konusu kısalma, sıçanların karanlık bölmede uygulanan elektrik şokunu anımsayamadıklarına; diğer bir ifade ile deneysel amnezi modelinin başarıyla indüklendiğine işaret etmiştir. Bununla birlikte, amnezi oluşturulan deney grupların 14 gün düzenli olarak %1 SMUY (p<0.001) ve %3 SMUY (p<0.001) ile tedavi edilmeleri, İkGS değerlerinde anlamlı bir uzamaya neden olmuştur. Dolayısıyla ile SMUY tedavisinin, amnezik sıçanların bellek performanslarındaki bozulmayı düzeltici yönde etki gösterdiği söylenebilir (**Şekil 4.4.B**).



Şekil 4.4. Pasif sakınma testinde ölçülen “karanlık alana geçiş süresi” değerleri

Kontrol: kontrol solüsyonu uygulanan sağlıklı deney grubu; SCP+Kontrol: kontrol solüsyonu uygulanan amnezik deney grubu; SCP+PRS: pirasetam uygulanan amnezik deney grubu; SCP+SMUY (%1): %1’lik uçucu yağ uygulanan amnezik deney grubu; SCP+SMUY (%3): %3’lük uçucu yağ uygulanan amnezik deney grubu.

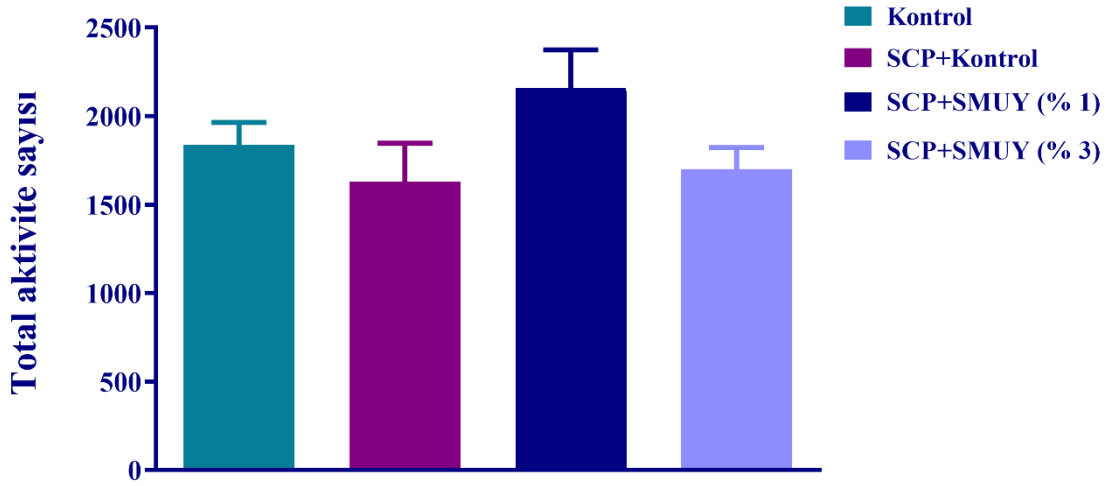
Kontrol Grubunun Karşılık Gelen Gününe Göre Farklılık *** $p < 0.001$; SCP+Kontrol Grubunun Karşılık Gelen Gününe Göre Farklılık &&& $p < 0.001$.

Tek Yönlü Tekrarlı Varyans Analizi, Takiben Tukey’s HSD Çoklu Karşılaştırma Testi, $n=8$.

Referans ilaç olarak kullanılan pirasetam (200 mg.kg⁻¹) da amnezik sıçanların İkGS değerlerini anlamlı ölçüde uzatarak (**Şekil 4.4.B**) kendisinden beklenen anti-amnezik etkinliğini göstermiştir. Morris su tankı ve pasif sakınma testleri, deney hayvanlarının sırasıyla, uzamsal ve emosyonel kognitif işlev düzeylerini değerlendirmek için sıklıkla kullanılan testlerdir (Gacar vd., 2011; Demir Özkay vd., 2015; Gocmez vd., 2016; Üçel vd., 2020). Bu çalışmada sözü edilen testlerin her ikisinde de uçucu yağı inhale eden amnezik sıçanların öğrenme ve bellek parametreleri, herhangi bir tedavi almayan amnezik sıçanlara göre kaydadeğer biçimde düzelmiştir. Bu preklinik bulgulara dayanarak SMUY uçucu yağının inhalasyonunun antiamnezik etkinliğe sahip olduğu söylenebilir.

4.2.3. Aktivitemetre testlerine ilişkin bulgular

14 gün süre ile düzenli olarak SMUY (%1 ve %3) uygulanan sıçanların aktivitemetre testinde kaydedilen total aktivite sayılarına ilişkin bulgular **Şekil 4.5.**’de sunulmuştur [$F(3,28)=1.78$, $P>0.05$].



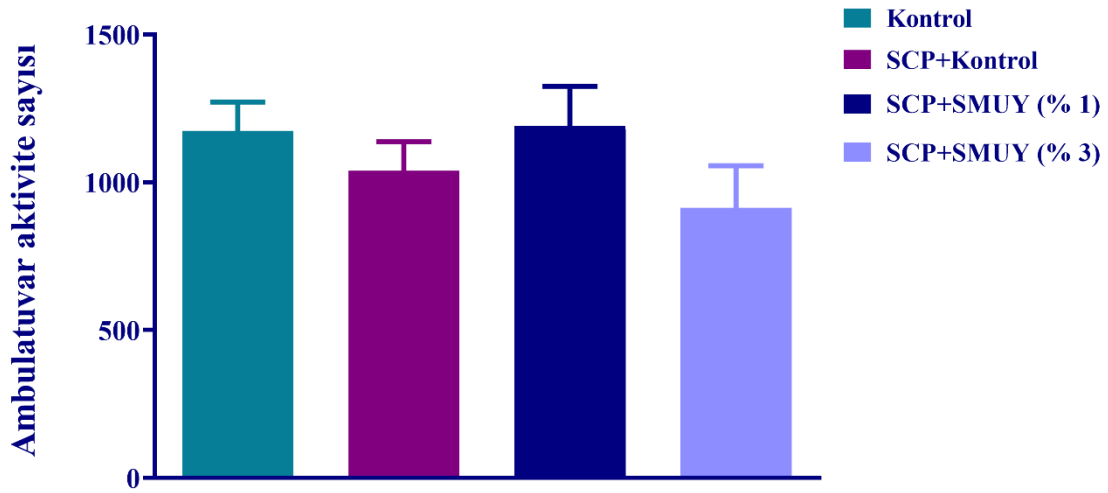
Şekil 4.5. Aktivitemetre testinde ölçülen “total aktivite sayısı” değerleri

Kontrol: kontrol solüsyonu uygulanan sağlıklı deney grubu; SCP+Kontrol: kontrol solüsyonu uygulanan amnezik deney grubu; SCP+PRS: pirasetam uygulanan amnezik deney grubu; SCP+SMUY (%1): %1’lik uçucu yağ uygulanan amnezik deney grubu; SCP+SMUY (%3): %3’lük uçucu yağ uygulanan amnezik deney grubu.

Tek Yönlü Tekrarlı Varyans Analizi, Takiben Tukey’s HSD Çoklu Karşılaştırma Testi, n=8.

14 gün süre ile düzenli olarak uygulanan SMUY (%1 ve %3) uygulanan sıçanların aktivitemetre testinde kaydedilen ambulator aktivite sayılarına ilişkin bulgular Şekil 4.6.’da sunulmuştur [$F(3,28)=1.17$, $P>0.05$].

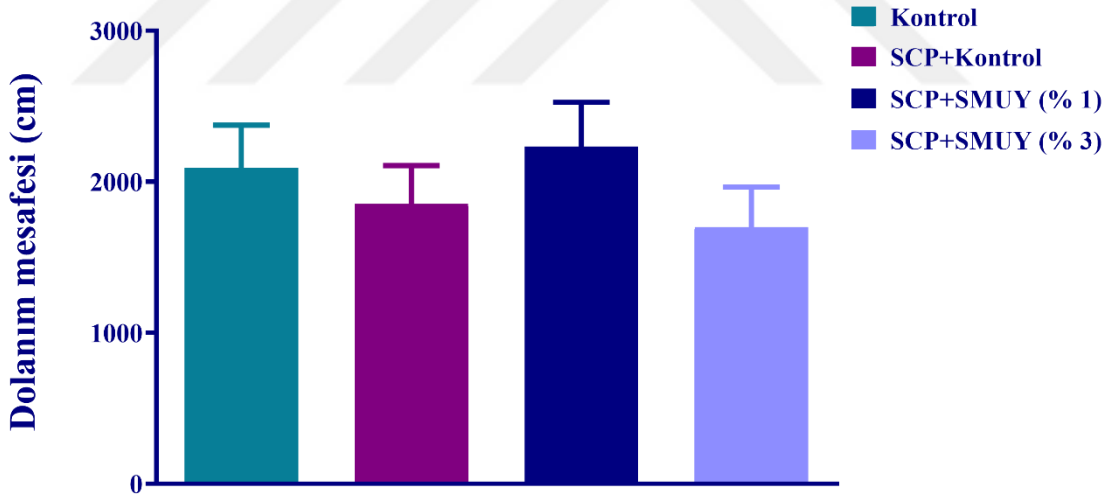
14 gün süre ile düzenli olarak uygulanan SMUY (%1 ve %3) uygulanan sıçanların aktivitemetre testinde kaydedilen dolanım mesafesi değerlerine ilişkin bulgular Şekil 4.7.’de sunulmuştur [$F(3,28)=0.76$, $P>0.05$].



Şekil 4.6. Aktivitemetre testinde ölçülen “ambulatuvar aktivite sayısı” değerleri

Kontrol: kontrol solüsyonu uygulanan sağlıklı deney grubu; SCP+Kontrol: kontrol solüsyonu uygulanan amnezik deney grubu; SCP+PRS: pirasetam uygulanan amnezik deney grubu; SCP+SMUY (%1): %1’lik uçucu yağ uygulanan amnezik deney grubu; SCP+SMUY (%3): %3’lük uçucu yağ uygulanan amnezik deney grubu.

Tek Yönlü Tekrarlı Varyans Analizi, Takiben Tukey’s HSD Çoklu Karşılaştırma Testi, n=8.



Şekil 4.7. Aktivitemetre testinde ölçülen “dolanım mesafesi” değerleri

Kontrol: kontrol solüsyonu uygulanan sağlıklı deney grubu; SCP+Kontrol: kontrol solüsyonu uygulanan amnezik deney grubu; SCP+PRS: pirasetam uygulanan amnezik deney grubu; SCP+SMUY (%1): %1’lik uçucu yağ uygulanan amnezik deney grubu; SCP+SMUY (%3): %3’lük uçucu yağ uygulanan amnezik deney grubu.

Tek Yönlü Tekrarlı Varyans Analizi, Takiben Tukey’s HSD Çoklu Karşılaştırma Testi, n=8.

Bu çalışmada aktivitemetre ölçümlerinden elde edilen veriler, uçucu yağ uygulamalarının sıçanların total aktivite, ambulatuvar aktivite ya da dolanım mesafesi değerleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmadığını ortaya

koymuştur. Hayvanların motor performanslarının değişmemiş olması, uçucu yağın kognitif performans üzerindeki etkilerinin motor aktivitedeki herhangi bir değişimden kaynaklanmadığını ortaya koymuştur.

Literatürde *S. molle* uçucu yağının SSS’de duygu-durum ya da bilişsel performans üzerine farmakolojik etkinliğine ilişkin herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bununla birlikte *S. molle*’ye benzerlik gösteren bir tür olan *S. terebinthifolius*’un uçucu yağının skopolamin ile indüklenen bellek bozukluğu üzerine olumlu etkiler gösterdiği ve bu etkilere kolinerjik sistemin aracılık ettiği daha önce gösterilmiştir (Todorascu-Ciornea, 2019). Sözü edilen çalışmanın bulguları, bu tezde elde edilen verleri desteklemekle birlikte çalışmada, uçucu yağın ekinliği zebrafish modeli kullanılarak araştırılmıştır.

Bu tez çalışmasının bulgularını destekleyen bir başka çalışmada ise, diğer bir *Schinus* türü olan *S. polygamus* (Cav.) cabrera’nın yapraklarından izole edilen agathisflavon’un, skopolamin ile indüklenen bellek bozukluğunu önlediği yine zebrafish modeli kullanılarak gösterilmiştir (Dumitru vd., 2019).

S. molle uçucu yağına büyük ölçüde benzer biçimde (Tablo 1), ana bileşenleri β -felandren (%33,80), sabinen (%6,80), α -pinen (%5,30) ve *p*-simen (%3,80) olan *Angelica purpurascens* uçucu yağının, zebrafish modelinde skopolamin kaynaklı bilişsel işlev bozukluğunu ve kaygıyı azalttığını ileri süren diğer bir çalışma da (Boiangiu vd., 2022) yine bu tez çalışmasının bulgularını destekler özelliktedir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında *S. molle* L. bitkisinin meyvelerinden hidrodistilasyon ile elde edilen uçucu yağın fitokimyasal içeriği GK/AİD ve GK/KS sistemleri kullanılarak aydınlatılmış ve bu uçucu yağın deneysel amnezi modeli oluşturulmuş sıçanların kognitif performansları üzerindeki etkileri çeşitli *in vivo* yöntemler ile araştırılmıştır. Yağın kalitatif bileşimi %99,3 oranında ortaya konmakla birlikte, bu bileşimi oluşturan tüm maddelerin analitik saflıktaki standart maddeler kullanılarak hazırlanan kalibrasyon grafikleri ile yağdaki kantitatif miktarları da ortaya konmuştur. Relatif yüzdelere göre gerçek miktarlar arasında dikkate değer bir fark olmadığı görülmekle birlikte doza bağlı etki ve yapı-etki ilişkileri düşünüldüğünde uçucu yağın bileşiminin kantitatif olarak aydınlatılmış olması önem taşımaktadır. Ayrıca uçucu yağın %50'sini oluşturan α -felandrenden isimli monoterpenin, biyolojik etkide önemli rol oynadığı düşünülmüş ve doğru enantiomer formu da aydınlatılmıştır. Yağın ana bileşeninin S-(+)- α -felandrenden olduğu bu çalışma ile ortaya konmuştur.

Çalışma kapsamında skopoamin ile deneysel amnezi oluşturulan sıçanlara 14 gün boyunca, her gün 15 dakika uçucu yağ (%1'lik ve %3'lük) inhale ettirilmiştir. Tedavi sürecinin bitiminde deney hayvanlarının bilişsel performansları Morris su tankı ve pasif sakınma testleri ile değerlendirilmiştir. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda, uçucu yağ uygulamalarının, hem Morris su tankı hem de pasif sakınma testlerinde, amnezik sıçanların öğrenme ve bellek performanslarını, referans ilaç olan pirasetam ile kıyaslanabilir ölçüde artırdığı görülmüştür. Diğer yandan, sıçanların motor aktivitelerini değerlendirmek üzere yapılan aktivitemetre testleri, uçucu yağ uygulamalarının sıçanların total aktivite, ambulator aktivite ya da dolanım mesafesi değerleri üzerinde herhangi bir değişikliğe neden olmadığını ortaya koymuştur. Hayvanların motor aktivitelerinin değişmediğine işaret eden bu bulgular uçucu yağın anti-amnezik etkisinin spesifik olduğunu ortaya koymaktadır. Farmakolojik deneylerden elde edilen tüm veriler birlikte değerlendirildiğinde *S. molle* uçucu yağının inhalasyon yolu ile uygulanmasının kognitif işlev bozukluklarına karşı restoratif bir potansiyele sahip olduğu ileri sürülebilir. *S. molle* uçucu yağının söz konusu farmakolojik etkileri ilk kez bu çalışma ile ortaya konulmuştur.

Bu çalışmada uçucu yağın anti-amnezik etkinliği ortaya konulmuş olmakla birlikte bu etkiyi hangi mekanizmalar üzerinden meydana getirdiği henüz bilinmemektedir. Bu nedenle, bu tez çalışmasının bundan sonraki basamağı uçucu yağın etki mekanizmasının aydınlatılması olacaktır. *S. molle* bitkisinin antioksidan ve antiinflamatuar aktivitelere

sahip olduğuna (Kim vd., 2021; Taylor vd., 2016; Yueqin vd., 2003) ve monoaminerjik sistemi güçlendirdiğine ilişkin (Machado vd., 2007; 2008) önceki bulgular, uçucu yağın etkisini bu mekanizmalar üzerinden gerçekleştirmiş olabileceğini düşündürmektedir. Bu bağlamda uçucu yağın amnezik hayvanların beyinlerindeki oksidatif stres, inflamatuvar süreçler ve monoaminerjik transmisyon üzerine olası etkilerinin daha detaylı çalışmalara araştırılması yararlı olacaktır. Bununla birlikte SSS’de kognitif performans ile ilişkili olduğu bilinen diğer nörotransmitter sistemlerin (kolinerjik, glutamaterjik ve nitretrjik vs.), uçucu yağın anti-amnezik etkinliğine olası katılımlarının aydınlatılmasının da etki mekanizmasının çözümlenmesi açısından yararlı olacağı açıktır.

Uçucu yağın etki mekanizmasının aydınlatılmasına yönelik diğer bir adım da beyinin uzamsal bellek ile ilişkili hipokampus ve emosyonel bellek ile ilişkili amigdala yapılarında oluşan morfolojik değişimlerin araştırılması olabilir. Uçucu yağın sözü edilen alanlarda nöron ve glia gibi çeşitli hücrelerin sayılarında; sinaptik ve glial plastisitede ya da öğrenme ve bellek ile ilişkili olduğu bilinen proteinlerin ekspresyonlarında ve işlevlerinde neden olabileceği değişimlerin belirlenmesi, bu çalışmada ortaya koyulan antiamnezik etkiye aracılık eden moleküler mekanizmaların aydınlatılmasına katkıda bulunacaktır.

Güncel literatür incelendiğinde, uçucu yağların farmakolojik etkilerine ve bu etkilerin altında yatan mekanizmaların aydınlatılmasına ilişkin çeşitli raporlara rastlamak mümkündür. Bunun en önemli nedenlerinden biri, çeşitli hastalıkların uçucu yağlar ile tedavisi esasına dayanan aromaterpi uygulamalarının popüleritesidir. Türkiye, aromatik bitkiler açısından oldukça zengin kaynaklara sahip olmasına rağmen, aromaterapi ülkemizde henüz yeni gelişmekte olan bir alandır. Aromaterapi günümüzde daha ziyade uçucu yağların geleneksel kullanımlarına dayalı olarak yürütülüyor olsa da kanıta dayalı rasyonel aromaterapi uygulamalarının gerçekleştirilmesi için eczacılık alanında multidisipliner olarak yürütülecek araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu bağlamda, bu tez çalışmasında ülkemizde Ege bölgesinde oldukça yaygın olarak bulunan ancak sadece süs bitkisi olarak yetiştirilen *S. molle*’nin uçucu yağının aromaterapik kullanım potansiyeline ilişkin preklinik kanıtlara ulaşıldığı söylenebilir. Bu çalışmada elde edilen veriler, klinik bulgular ile desteklenebilirse zaten oldukça az sayıda olan nootropik ilaçların arasına doğal kaynaklı ve düşük maliyetli bir alternatif eklenmesi mümkün olabilecektir.

KAYNAKLAR

- Aboalhaja NH, Awwad O, Khalil E, Abbassi R, Abaza IF, Afifi FU. (2019). Chemodiversity and Antiproliferative Activity of the Essential Oil of *Schinus molle* Growing in Jordan. *Chem. Biodivers.* 16(11):e1900388.
- Ali B, Al-Wabel NA, Shams S, Ahamad A, Khan SA, Anwar F. (2015). Essential oils used in aromatherapy: A systemic review. *Asian. Pac. J Trop. Med.* 5(8):601-11.
- Altıntaş A. Aromaterapinin başlangıcı ve gelişimi (2021). Altıntaş A, Kartal M, editörler. Aromaterapi. 1. Baskı. Ankara: *Türkiye Klinikleri*; p.1-6.
- Aydin E, Hritcu L, Dogan G, Hayta S, Bagci E. (2016). The effects of inhaled *Pimpinella peregrina* essential oil on scopolamine-induced memory impairment, anxiety, and depression in laboratory rats. *Mol. Neurobiol.* 53(9):6557-67.
- Bagci E, Aydin E, Ungureanu E, Hritcu L. (2016). *Anthriscus nemorosa* essential oil inhalation prevents memory impairment, anxiety and depression in scopolamine-treated rats. *Biomed. Pharmacother.* 84:1313-20.
- Bajpai, V.K. and Baek, K.H. (2016). Biological efficacy and application of essential oils in foods-a review. *J. Essent. Oil Bear. Pl.* 19(1), 1-19.
- Bakkali F, Averbeck S, Averbeck D, (2008). Idaomar M. Biological effects of essential oils—a review. *Food Chem. Toxicol.* 46(2):446-75.
- Barış, Ö., Güllüce, M., Şahin, F., Özer, H., Kılıç, H., Özkan, H. ve Özbek, T. (2006). *Achillea Biebersteinii* Afan. (Asteraceae) esansiyel yağı ve metanol ekstraktının biyolojik aktiviteleri. *Türk Biyoloji Dergisi*, 30(2), 65-3.
- Barrachina MD, Bello R, Martinez-Cuestal MA, Primo-Yufera E, Espluges J. (1997). Analgesic and central depressor effects of the dichloromethanol extract from *Schinus molle* L. *Phytother Res.*, 11:317-9.
- Başer, K.H.C., Kürkçüoğlu, M., Demirçakmak B., Uülker N., Beis S.H., (1997). Composition of the essential oil of *Schinus molle* L., grown in Turkey. *J Essent. Oil. Res.* 9, 693-6.
- Başer, K.H.C., and Buchbauer, G. (2009). *Handbook of essential oils: science, technology, and applications*. CRC press.
- Başer, K.H.C., (2009). Uçucu yağlar ve aromaterapi, *Fitomed*, 7, 8-25.
- Başer, K.H.C. ve Kırimer, N. (2021). *Farmakognozi ve Fitoterapi*, İstanbul Tıp Kitabevi

- Belhamel, K., Abderrahim, A. and Ludwig, R. (2008). Chemical composition and antibacterial activity of the essential oil of *Schinus molle* L. grown in Algeria, *Int. J. Essent. Oil Ther.* 2, 175-177
- Bello, R., Beltrán, B., Moreno, L., Calatayud, S., Primo-Yúfera, and Esplugues, E. J. (1998). *Schinus Molle* L'den diklorometanol ekstresinin *in vitro* farmakolojik değ rlendirmesi. *Phytother. Res.*, 12 s.523-25
- Bendaoud H, Romdhane M, Souchard JP, Cazaux S, Bouajila J. (2010). Chemical composition and anticancer and antioxidant activities of *Schinus molle* L. and *Schinus terebinthifolius* Raddi berries essential oils. *J. Food. Sci.* 75(6):C466-72.
- Bayaz, M. (2014). Esansiyel Yağlar: Antimikrobiyal, Antioksidan ve Antimutajenik Aktiviteleri. *Akademik Gıda.*, 12(3): 45-53.
- Bhatti, S., Shah, A., Ahmed, S.A. and Zahid, T. (2018). Neuroprotective effects of *Foeniculum vulgare* seeds extract on lead-induced neurotoxicity in mice brain. *Drug Chem. Toxicol*: 41, 399–07.
- Boiangiu, R. S., Bagci, E., Dumitru, G., Hritcu, L., & Todirascu-Ciornea, E. (2022). *Angelica purpurascens* (Avé-Lall.) Gilli. Essential oil improved brain function via cholinergic modulation and antioxidant effects in the scopolamine-induced zebrafish (*Danio rerio*) model. *Plants*, 11(8), 1096.
- Boire, N.A., Riedel, S. ve Parrish, N.M. (2013). Uçucu yağlar ve gelecekteki antibiyotikler: ortaya çıkan 'süper böcekler' karşı yeni silahlar. *J. Anc. Dis. Prev. Rem.*, 1 (2), 105.
- Bras C, Dom nguez S, Cod n S, Minetti A, Ferrero A. (2010). Consequences of subchronic exposure to ethanolic extract from fruits and leaves of *Schinus molle* var. *areira* L. in mice. *J Ethnopharmacol.*, 132(1):321-7.
- Bras, C., Gumilar, F., Gandini, N., Minetti, A. ve A. Ferrero, (2011). *Schinus molle* var. yapraklarından etanolik ve heksanik ekstraktların akut dermal maruziyetinin değ rlendirilmesi. *J. Ethnopharmacol.*, 137, s.1450-456
- Buckle, J. (2014). *Clinical Aromatherapy - E-Book: Essential Oils in Practice*, Churchill Livingstone, ABD.
- Camele, I., Elshafie, H. S., Caputo, L., & De Feo, V. (2019). Anti-quorum sensing and antimicrobial effect of Mediterranean plant essential oils against phytopathogenic bacteria. *Front. Microbiol.*, 10, 2619.

- Capatina, L., Edoardo, M., Ruberto, N.G. and Hritcu, L., (2021). *Origanum vulgare* ssp. *hirtum* (Lamiaceae) essential oil prevents behavioral and oxidative stress changes in the scopolamine zebrafish model, *Molecules*, 26(23), (Doi:10.3390/molecules26237085). 7085.
- Chahal, K. K., Kataria, D., and Kumar, A. (2017). Transformation, characterization and bioassay of some compounds from *Anethum graveolens* L. seed oil: structure activity relationship. *Allelopathy Journal*, 42(2), 219-230.
- Chang HT, Chang ML, Chen YT, Chang ST, Hsu FL, Wu CC, Ho CK. (2021). Evaluation of motor coordination and antidepressant activities of *Cinnamomum osmophloeum* Ct. linalool leaf oil in rodent model. *Molecules*, 26(10), 3037.
- Chanthaphon, S., Chanthachum, S., and Hongpattarakere, T. (2008). Antimicrobial activities of essential oils and crude extracts from tropical *Citrus* spp. against food-related microorganisms. *Songklanakarin J. Sci. Technol.*, 30.
- Chiva-Blanch G, Vilella-Figuerola A, Padró T, Formiga F, Ferrer A, Badimon L. (2021). Functional and Cognitive Decline Is Associated With Increased Endothelial Cell Inflammation and Platelet Activation: Liquid Biopsy of Microvesicles in Community- Dwelling Octogenarians. *Front. Cell Dev. Biol.*, 9:716435.
- Coelho, JP., Cristino, AF., Matos, PG., Rauter, AP., Nobre, BP., Mendes, RL., Barroso, CG., Mainar, A., Urieta, CS., Fareleira, JMNA., Sovová, H. and Palavra, AF. (2012). Extraction of volatile oil from aromatic plants with supercritical carbon dioxide: Experiments and modeling, *Molecules*, 17(9): 10550-573.
- d'Angelo, (2002). R. Handbook of Complementary and Alternative Therapies in Mental Health, Chapter 4, 73-77.
- de Castro Oliveira, J. A., Ferreira, L. S., Garcia, I. P., de Lima Santos, H., Ferreira, G. S., Rocha, J. P. M., ... & Bertolucci, S. K. V. (2022). *Eugenia uniflora*, *Melaleuca armillaris*, and *Schinus molle* essential oils to manage larvae of the filarial vector *Culex quinquefasciatus* (Diptera: Culicidae). *Env Sci Poll Research*, 29(23), 34749-758.
- Demir Özkay, Ü., Söztutar, E., Can, Ö.D., Üçel, U.İ., Öztürk, Y., Ulupinar, E., (2015). Effects of long-term agomelatine treatment on the cognitive performance and hippocampal plasticity of adult rats. *Behav. Pharmacol.*, 26, 469-80.
- Dewick, P. M. (2002). The biosynthesis of C 5–C 25 terpenoid compounds. *Natural Product Reports*. 19(2), 181-222.

- Dhifi, W., Bellili, S., Jazi, S., Bahloul, N., and Mnif, W. (2016). Essential Oils' Chemical characterization and investigation of some biological activities, a critical review. *Medicines*. 3(4), 25
- Díaz, C., Quesada, S., Brenes, O., Aguilar, G., ve JF. Cicció, (2008). *Schinus molle* uçucu yağının kimyasal bileşimi ve tümör hücre hatları üzerindeki sitotoksik aktivitesi. *Nat. Üretim Res: Eski. Nat. Üretim Lett.*, 22, 1521 – 1534.
- Dikshit A, Naqvi AA, Husain A. (1986). *Schinus molle*: a new source of natural fungitoxicant. *App. Environ. Microbiol.*, 51(5):1085-8.
- Diniz TC, de Oliveira Júnior RG, Miranda Bezerra Medeiros MA, Gama E Silva M, de Andrade Teles RB, Dos Passos Menezes P, de Sousa BMH, Abrahão Frank L, de Souza Araújo AA, Russo Serafini M, Stanisçuaski Guterres S, Pereira Nunes CE, Salvador MJ, da Silva Almeida JRG. (2019). Anticonvulsant, sedative, anxiolytic and antidepressant activities of the essential oil of *Annona vepretorum* in mice: Involvement of GABAergic and serotonergic systems. *Biomed. Pharmacother.*, 111:1074-87.
- Do Prado AC, Garces HG, Bagagli E, Rall VLM, Furlanetto A, Fernandes A, Furtado FB. (2019). *Schinus molle* essential oil as a potential source of bioactive compounds: Antifungal and antibacterial properties. *J. Appl. Microbiol.*, 126: 516-22.
- Dougnon G, Ito M. (2021). Essential oil from the leaves of *Chromolaena odorata*, and sesquiterpene caryophyllene oxide induce sedative activity in mice. *Pharmaceuticals* (Basel)., 14(7):651.
- Duarte JA, Zambrano LAB, Quintana LD, Rocha MB, Schmitt EG, Boligon AA, Anraku de Campos MM, de Oliveira LFS, Machado MM. (2018). Immunotoxicological Evaluation of *Schinus molle* L. (Anacardiaceae) Essential Oil in Lymphocytes and Macrophages. *Evid. Based. Complement. Alternat. Med.*, 2018:6541583.
- Dumitru, G., El-Nashar, H., Mostafa, N. M., Eldahshan, O. A., Boiangiu, R. S., Todirascu-Ciornea, E., Hritcu, L., & Singab, A. (2019). Agathisflavone isolated from *Schinus polygamus* (Cav.) Cabrera leaves prevents scopolamine-induced memory impairment and brain oxidative stress in zebrafish (*Danio rerio*). *Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 58, 152889.
- Edris, A.E. (2007). Pharmaceutical and therapeutic Potentials of essential oils and their individual volatile constituents, 21(4), 308-323.

- Ekeanyanwu RC, Nkwocha CC, Ekeanyanwu CL. (2021). Behavioural and biochemical indications of the antidepressant activities of essential oils from *Monodora myristica* (Gaertn) seed and *Xylopiya aethiopica* (Dunal) fruit in rats. *IBRO Neurosci Rep.*, 10:66-74.
- El-Nashar, A.S., Heba, M., Mostafa Nada., Eman, A. Abd El-Ghffar., Eldahshan Omayma, A. and Singab Abdel Nasser, B., (2021). The Genus *Schinus* (Anacardiaceae): A review on phytochemicals and biological aspects, *Nat. Prod. Res.*, 36(18), 4839-4857.
- Enver, F., Hussain, AI., Sherazi, S.T.H. and Bhanger, M.I. (2009). Rezene (*Foeniculum vulgare* Mill.) meyvesinin uçucu yağının bileşimindeki ve antioksidan ve antimikrobiyal aktivitelerindeki değişiklikler, olgunluğun farklı aşamalarında: *J. Otlar Baharatlar Med. Bitkiler.*, 15:1–16
- Ertürk, R., Çelik, C., Kaygusuz, R. and H. Aydın, (2010). Antimicrobial activities of commercial essential oils of thyme and mint, *Cumhuriyet Med J.*, 32: 281-86.
- Feng, W. and Zheng, X. (2007). Essential oils to control *alternaria alternata* *in vitro* and *in vivo*. *Food Control.*, 18(9), 1126-30.
- Feriani A, Tir M, Hamed M, Sila A, Nahdi S, Alwasel S, Harrath AH, Tlili N. (2020). Multidirectional insights on polysaccharides from *Schinus terebinthifolius* and *Schinus molle* fruits: Physicochemical and functional profiles, *in vitro* antioxidant, anti-genotoxicity, antidiabetic, and antihemolytic capacities, and *in vivo* anti-inflammatory and anti-nociceptive properties. *Int. J. Biol. Macromol.*, 165:2576-87.
- Fernandes, L. C. B., Costa, I. M., Freire, M. A. M., Lima, F. O. V., Neta, F. I., de Souza Lucena, E. E. & Guzen, F. P. (2021). Essential Oils in Experimental Models of Neuropsychiatric Disorders: A Systematic Review. *Curr. Neuropharm.*, 19(10), 1738.
- Ferrero, A.A., Werdin González, J.O., Sánchez Chopa, C. (2006). Biological activity of *Schinus molle* on *Triatoma infestans*. *Fitoterapia*, 77, 381-3.
- Fisher, K. and Phillips, C. (2008). Potential Antimicrobial Uses of Essential Oils in Food: Is Citrus the Answer? *Trends in Food Science & Technology*, 19, 156-164.
- Florido, PM., Andrade, IMG., Capellini, MC., Carvalho, FH., Aracava, KK., Koshima, CC., Rodrigues, CEC. and Gonçalves, CB. (2014). Viscosities and densities of

- systems involved in the deterpenation of essential oils by liquid-liquid extraction: new unifacvisco parameters, *J. Chem. Thermo.*, 72:152-60.
- Gacar, N., Mutlu, O., Utkan, T., Komşuoğlu Çelikyurt, I., Göçmez, S.S., Ulak, G., (2011). Beneficial effects of resveratrol on scopolamine but not mecamlamine induced memory impairment in the passive avoidance and Morris water maze tests in rats, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 99(3), 316-23.
- Garzoli S, Laghezza Masci V, Turchetti G, Pesci L, Tiezzi A, Ovidi E. (2019). Chemical investigations of male and female leaf extracts from *Schinus molle* L. *Nat Prod Res.* 33, 198-3.
- Giuffrida D, Martínez N, Arrieta-Garay Y, Fariña L, Boido E, Dellacassa E. (2020). Valorisation of *Schinus molle* fruit as a source of volatile compounds in foods as flavours and fragrances. *Food Res. Int.*, 133:109103.
- Gocmez, S.S., Gacar, N., Utkan, T., Gacar, G., Scarpate, P.J., Tumer, N., (2016). Protective effects of resveratrol on aging-induced cognitive impairment in rats, *Neurobiol. Learn. Mem.*, 131, 131-136.
- Grünblatt E, Salkovic-Petrisic M, Osmanovic J, Riederer P, Hoyer S. (2007). Brain insulin system dysfunction in streptozotocin intracerebroventricularly treated rats generates hyperphosphorylated tau protein. *J. Neurochem.*, 101(3): 757-70.
- Guerra-Boone L, Alvarez-Roman R, Salazar-Aranda R, Torres-Cirio A, Rivas-Galindo VM, de Torres NW, Gonzalez GMG, Perez-Lopez LA. (2013). Chemical compositions and antimicrobial and antioxidant activities of the essential oils from *Magnolia grandiflora*, *Chrysactinia mexicana*, and *Schinus molle* found in Northeast Mexico. *Nat. Prod. Commun.*, 8:135-8.
- Güzelad Ö, Özkan A, Parlak H, Sinen O, Afşar E, Öğüt E, Yıldırım FB, Bülbül M, Ağar A, Aslan M. (2021). Protective mechanism of Syringic acid in an experimental model of Parkinson's disease. *Metab. Brain. Dis.* 36(5), 1003-1014.
- Habte G, Nedi T, Assefa S. (2020). Antimalarial activity of aqueous and 80% methanol crude seed extracts and solvent fractions of *Schinus molle* Linnaeus (Anacardiaceae) in Plasmodium berghei-infected mice. *J. Trop. Med.* 2020:9473250.
- Hajlaoui, H., Arraouadi, S., Noumi, E., Aouadi, K., Adnan, M., Khan, M.A., Kadri, A. and Snoussi, M. (2021). Antimicrobial, antioxidant, anti-acetylcholinesterase,

- antidiabetic, and pharmacokinetic properties of *Carum carvi* L. and *Coriandrum sativum* L. essential oils alone and in combination. *Molecules*, 26, 3625.
- Haşimi, N., Tolan, V., Kızıl, S. ve Kılınç, E. (2014). Anason (*Pimpinella anisum* L.) ve Kimyon (*Cuminum cyminum*) tohumlarının uçucu yağ içeriği, antimikrobiyal ve antioksidan özelliklerinin belirlenmesi. *J Agric. Sciences.*, 20(1), 19-26.
- Herz, R.S. (2009). Aromatherapy facts and fictions: a scientific analysis of olfactory effects on mood, physiology and behavior. *Int J Neurosci.* 119(2), 263-90.
- İşcan, G. (2017). Antibacterial and anticandidal activities of common essential oil constituents. *Rec. Nat. Prod.*, 275, 374 – 388.
- Ju, Y. and Tam, K.Y. (2022). Pathological mechanisms and therapeutic strategies for Alzheimer's disease. *Neural Rege.n Res.*, 17(3):543-9.
- Kaya, D. ve Ergönül, P.G., (2015). Uçucu yağları elde etme yöntemleri, *Gıda / Gıda Dergisi*. Cilt. 40 Sayı 5, (doi: 10.15237/gida.GD15014). 1-8. 8p.
- Kaysers, N. Schulze M., Feuereisen M., M. and Schieber A., (2015). Phenolic Compounds in Edible Species Of The Anacardiaceae Family – A Review, *RSC Adv.*, 5, 73301.
- Keville K, Green M. (2012). *Aromatherapy: A complete guide to the healing art: An Essential Oils Book*. Crossing Press.
- Khan, A., Park, T. J., Ikram, M., Ahmad, S., Ahmad, R., Jo, M. G., & Kim, M. O. (2021). Antioxidative and Anti-inflammatory Effects of Kojic Acid in A β -Induced Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Molecular Neurobiology*, 58(10), 5127-5140.
- Kırimer, N., Köseoğlu, Ç., İşcan, G., Kürkçüoğlu, M. ve Başer, K. H. C. (2012). Bazı yağ altı sularının uçucu bileşikleri ve mikrobiyal kontrolleri. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 16(1), 23-28.
- Kim M.J., Kim DW, Kim JG, Shin Y, Jung SK, Kim YJ. (2021). Analysis of the Chemical, Antioxidant, and Anti-Inflammatory Properties of Pink Pepper (*Schinus molle* L.). *Antioxidants (Basel)*. 10(7):1062.
- Lahlou, M. (2004). Methods to study the phytochemistry and bioactivity of essential oils. *Phytother Res.*, 18(6), 435-48.
- Landero-Valenzuela, N., Alonso-Hernández, N., Lara-Viveros, F., Gómez-Domínguez, N. S., Juárez-Pelcastre, J., Aguado-Rodríguez, J., & Granados-Echegoyen, C. (2022). Efficiency of *Schinus molle* Essential Oil against *Bactericera cockerelli*

- (Hemiptera: Triozidae) and *Sitophilus zeamais* (Coleoptera: Dryophthoridae). *Agriculture*, 12(4), 554.
- Li H, Li Y, Zhang X, Ren G, Wang L, Li J, Wang M, Ren T, Zhao Y, Yang M, Huang X. (2021). The combination of *Aquilaria sinensis* (Lour.) Gilg and *Aucklandia costus* Falc. volatile oils exerts antidepressant effects in a CUMS-induced rat model by regulating the HPA axis and levels of neurotransmitters. *Front. Pharmacol.*, 11:614413.
- López, A., Castro, S., Andina, M. J., Ures, X., Munguía, B., Llabot, J. M., Domínguez, L. (2014). Insecticidal activity of microencapsulated *Schinus molle* essential oil. *Industrial Crops and Products*, 53, 209-216.
- Loyola D, Mendoza R, Chiong L, Rueda M, Alvítez-Temoche D, Gallo W, Mayta-Tovalino F. (2020). Ethanol extract of *Schinus molle* L. (Molle) and *Erythroxylum coca* Lam (Coca): Antibacterial properties at different concentrations against *Streptococcus mutans*: An *in vitro* study. *J. Int. Soc. Prev. Community Dent.*, 10(5):579-84.
- Lucassen, PJ., Fuchs, E. and Czeh, B. (2004). Antidepressant treatment with treatment reduces apoptosis in the hippocampal dentate gyrus and temporal cortex. *Biol. Psychiatry.*, 55:789-96.
- Ma, Q. (2010). Transcriptional responses to oxidative stress: pathological and toxicological implications. *Pharmacol Ther.* 125(3):376-93.
- Machado DG, Kaster MP, Binfaré RW, Dias M, Santos AR, Pizzolatti MG, Rodrigues ALS. (2007). Antidepressant-like effect of the extract from leaves of *Schinus molle* L. in mice: evidence for the involvement of the monoaminergic system. *Prog. Neuro-Psychopharmacol Biol. Psychiatry.*, 31(2):421-8.
- Machado, D.G., Bettio, L.E.B., Cunha, M.P., Santos, ARS., Pizzolatti, MG., Brighente, IMC. and Rodrigues, ALS. (2008). Antidepressant-like effect of rutin isolated from the ethanolic extract from *Schinus molle* L. in mice: evidence for the involvement of the serotonergic and noradrenergic systems. *Euro. J. Pharmacol.*, 587:163-8.
- Machado, D.G., Bettio, LEB., Cunha, MP., Santos, Pizzolatti, ARS. MG., Brighente, IMC. and Rodrigues, ALS. (2008). Antidepressant-Like Effect of Rutin Isolated from the Ethanolic Extract from *Schinus molle* L. in Mice: Evidence For The Involvement Of The Serotonergic And Noradrenergic Systems. *Euro. J. Pharmacol.*, 587:163-8.

- Maffei M, Chialva F. (1990). Essential oils from *Schinus molle* L. berries and leaves. *Flavour Fragr. J.*, 5(1): 49-52.
- Manor R, Kumarnsit E, Samerphob N, Rujiralai T, Puangpairote T, Cheaha D. (2021). Characterization of pharmaco-EEG fingerprint and sleep-wake profiles of *Lavandula angustifolia* Mill. Essential oil inhalation and diazepam administration in rats. *J. Ethnopharmacol.*, 276:114193.
- Martins Mdo R, Arantes S, Candeias F, Tinoco MT, Cruz-Morais J. (2014). Antioxidant, antimicrobial and toxicological properties of *Schinus molle* L. essential oils. *J Ethnopharmacol.*, 151(1):485-92.
- Marzouk MS, Moharrem FA, Haggag EG, Ibrahim MT, Badary OA. (2006). Antioxidant flavonol glycosides from *Schinus molle*. *Phytother Res.* 20:200-5.
- Mekuria AB, Geta M, Birru EM, Gelayee DA. (2021). Antimalarial activity of seed extracts of schinus molle against *Plasmodium berghei* in mice. *J. Evid. Based Integr. Med.*, 26:2515690X20984287.
- Marongiu, B., Porcedda, A.P.S., Casu, R., Pierucci, P. (2004). Chemical composition of the oil and supercritical CO₂ extract of *Schinus molle* L. *Flavour Fragr J*, 19, 554-8.
- Mima, Y., Izumo, N., Chen, J.-R., Yang, S.-C., Furukawa, M., Watanabe, Y. (2020). Effects of *Coriandrum sativum* seed extract on aging-induced memory impairment in Samp8 mice. *Nutrients*, 12, 455.
- Mushtaq, A., Anwar, R., Gohar, U.F., Ahmad, M., Marc Vlaic, R.A., Mureşan, C.C., Irimie, M., Bobescu, E. (2021). Biomolecular Evaluation of *Lavandula stoechas* L. for Nootropic Activity. *Plants (Basel)*, 10(6), 1259.
- Okuda M, Fujita Y, Takada-Takatori Y, Sugimoto H, Urakami K. (2020). Aromatherapy improves cognitive dysfunction in senescence-accelerated mouse prone 8 by reducing the level of amyloid beta and tau phosphorylation. *PLoS One.* 15(10):e0240378.
- Olafsson K, Jaroszewski JW, Smitt UW, Nyman U. (1997). Isolation of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibiting triterpenes from *Schinus molle*. *Planta Med.*, 63(4):352-5.
- Oliveira Júnior RG, Ferraz CAA, Silva JC, de Andrade Teles RB, Silva MG, Diniz TC, Dos Santos US, de Souza AVV, Nunes CEP, Salvador MJ, Lorenzo VP, Quintans Júnior LJ, Almeida JRGDS. (2018). Neuropharmacological effects of essential oil

- from the leaves of *Croton conduplicatus* Kunth and possible mechanisms of action involved. *J. Ethnopharmacol.*, 221:65-6.
- Ovidi E, Garzoli S, Laghezza Masci V, Turchetti G, Tiezzi A. (2021). GC-MS investigation and antiproliferative activities of extracts from male and female flowers of *Schinus molle* L. *Nat. Prod. Res.*, 35(11):1923-7.
- Oyeleye SI, Ogunsuyi OB, Adediji V, Olatunde D, Oboh G. (2021). *Citrus* spp. essential oils improve behavioral pattern, repressed cholinesterases and monoamine oxidase activities, and production of reactive species in fruit fly (*Drosophila melanogaster*) model of Alzheimer's Disease. *J. Food Biochem.*, 45(3):e13558.
- Önder, D., Artun, S., Nedim, T, and Esin, H. (2010). Chemical composition, repellent and antimicrobial activity of *Schinus molle* L. *Journal of Medicinal Plants Research*, 4(21), 2211-2216.
- Paula, A.P., Sadiki, F.Z., Idrissi, M.E., Cioanca, O., Trifan, A. and Hancianu, M. (2019). Lucian Hritcu - *Pinus Halepensis* essential oil attenuates the toxic alzheimer's amyloid beta (1-42)-induced memory impairment and oxidative stress in the rat hippocampus, Volume 112, (doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108673)
- Patocka, J., & de Almeida, J. D. (2017). Brazilian pepper tree: Review of pharmacology. *Mil. Med. Sci. Lett.*, 86, 32-41.
- Perez-Lopez, A., Cirio, A. T., Rivsgalindo, V. M., Aranda, R. S, and De Torres, N. W. (2011). Activity against *Streptococcus pneumonia* of the essential oil and δ -cadinene isolated from *Schinus molle* fruit, *J Essen Oil Res.*, 23, 25- 28.
- Price, S. and Price, L. (1999). *Aromatherapy for Health Professionals*. Churchill Livingstone, London.
- Price, S., Price, L. (2012). *Aromatherapy for Health Professionals*, 4th ed. London, Churchill Livingstone.
- Ranilla LG, Kwon YI, Apostolidis E, Shetty K. (2010). Phenolic compounds, antioxidant activity and *in vitro* inhibitory potential against key enzymes relevant for hyperglycemia and hypertension of commonly used medicinal plants, herbs and spices in *Latin America Bioresour. Technol.*, 101(12):4676-89.
- Ruffa MJ, Ferraro G, Wgner ML, Calcagno ML, Campos RH, Cavallaro R, (2002). Cytotoxic effect of Argentine medicinal plant extraction human hepatocellular carcinoma cell line. *J. Ethnopharmacol.*, 79:335-9.

- Sakar, M. K. ve Tanker, M. (1991). Fitokimyasal Analizler Tanım, Miktar Tayini ve İzolasyon, Ankara, 67, 189- 196.
- Salinas-Molina GM, Perez-Lopez A, Montes-Becerril P, Alanda-Salazar R, Fernandez SS, Torres NW. (2007). Evaluation of the Northern Mexico for *in-vitro* antimicrobial and antituberculosis activity. *J. Ethnopharmacol.*, 109: 435-41.
- Sankarikutty, B., & Narayanan, C. S. (2003). Essential oils| Isolation and Production.
- Satish, S. (2013). Investigation on essential oil of cymbopogon citratus in treatment of alzheimer's disease. *Asian J Pharm. Tox.* 1.01: 17-25.
- Satish, S. (2013). Studies on therapeutic potential of essential oils of nepeta cataria in treatment of alzheimer's disease. *Asian J Biomed Pharm Sci.*, 3.18: 42.
- Scheuer K, Rostock A, Bartsch R, Müller WE. (1999). Piracetam improves cognitive performance by restoring neurochemical deficits of the aged rat brain. *Pharmacopsychiatry.*, 32(1): 10-6.
- Schmourlo G, Filho RRM, Alvianob CS, Costa SS. (2005). Screening of antifungal agents using ethanol precipitation and bioautography of medicinal and food plants, *J. Ethnopharmacol.*, 96:563-8.
- Shakeria, A., Khakdanb, F., Soheilic, V., Sahebkar, A., Rassamf, G., Asilia, J. (2014). Chemical composition, antibacterial activity, and cytotoxicity of essential oil from *Nepeta ucrainica* L. spp. *kopetdagensis*, Ind. Crop. Prod., 58, 315-321.
- Sharma, B, and Singh, N. (2011). Attenuation of vascular dementia by sodium butyrate in streptozotocin diabetic rats. *Psychopharmacol*, 215(4), 677-87.
- Steflitsch, W. and Steflitsch, M. (2008). Clinical aromatherapy. WPIVH GmbH. Published by Elsevier imh, 1, 74-85.
- Swamy, M.K., Akhtar, M.S. and Sinniah, U.R. (2016). Antimicrobial properties of plant essential oils against human pathogens and their mode of action: an updated review. In *J. Evid. Based Integr. Med.*, 1-21.
- Sweatt, J. D. (2010). Rodent behavioral learning and memory models. Mechanisms of Memory, 2nd ed. Elsevier, UK, 77-103.
- Tatlı İ.İ., (2012). Doğal Aromaterapötik Yağlar ile Cilt Terapisi. *Türkiye Klinikleri J Cosm Dermatol-Special Topics*: 5(4): 46-53
- Taylor A, Oyedeji OO, Aremu O, Oyemitan I, Gwebu ET, Oyedeji AO, Nkeh-Chungag BN. (2016). Assessment of the analgesic, anti-inflammatory and sedative effects of

- the dichloromethanol extract of *Schinus molle*. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 20(2):372-80.
- Todirascu-Ciornea E, El-Nashar HAS, Mostafa NM, Eldahshan OA, Boiangiu RS, Dumitru G, Hritcu L, Singab ANB. (2019). *Schinus terebinthifolius* essential oil attenuates scopolamine-induced memory deficits via cholinergic modulation and antioxidant properties in a zebrafish model. *Evid Based Complement Alternat Med.*, 2019:5256781
- Turchetti G, Garzoli S, Laghezza Masci V, Sabia C, Iseppi R, Giacomello P, Tiezzi A, Ovidi E. (2020). Antimicrobial testing of *Schinus molle* (L.) leaf extracts and fractions followed by GC-MS investigation of biological active fractions. *Molecules*, 25(8):1977.
- Üçel Uİ, Can ÖD, Demir Özkay Ü, Öztürk Y. (2015). Antihyperalgesic and antiallodynic effects of mianserin on diabetic neuropathic pain: a study on mechanism of action. *Eur. J. Pharmacol.* 756:92-106.
- Üçel, U.İ., Can, Ö.D., Demir Özkay, Ü., Ulupinar, E., (2020). Antiamnesic effects of tofisopam against scopolamine-induced cognitive T impairments in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 190, 172858.
- Ünver Fidan, R. (2018). Koku Duyusunun Diğer Duyulardan Farkı ve Farklılığın Evrimsel Perspektifle Değerlendirilmesi. *Uludağ Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 19 (35), 743-756.
- Yap, P., Yiap, S.X., Ping, B.C., H.C., and Lim, S. H. E. (2014). Essential oils, a new horizon in combating bacterial antibiotic resistance. *The Open Microbiology Journal*, (8), 6- 14.
- Yueqin Z, Recio MC, Máñez S, Giner RM, Cerdá-Nicolás M, Ríos JL. (2003). Isolation of two triterpenoids and a biflavanone with anti-Inflammatory activity from *Schinus molle* fruits. *Planta Med.*, 69(10):893-8.
- Zenebe S, Feyera T, Assefa S. (2017). In vitro anthelmintic activity of crude extracts of aerial parts of *Cissus quadrangularis* L. and leaves of *Schinus molle* L. against *Haemonchus contortus*. *Biomed. Res. Int.*, 2017:1905987.

İNTERNET KAYNAKLARI

http 1: <https://www.1001fidan.com/schinus-molle-yalanci-karabiber-agaci-fidani-tuplu-40-60cm-5308>

(Erişim tarihi: 06.02.2022)

http 2: <https://images.app.goo.gl/5B5y5b1YhPcBsTtZ8>

(Erişim tarihi: 9.04.2022)

CASWeb of Science® Google Scholar http://www.serialssolutions.com/images/AL_Button_big.gif

http 3: <https://www.augusta.edu/research/core/sabc/test-spatial-learning-memory.php>

(Erişim tarihi: 01.12.2022)

EKLER

EK-1. Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Öznur BİLGİN

Yabancı Dil : İngilizce

Doğum Yeri ve Yılı :

ORCID No :

Eğitim ve Mesleki Geçmişi:

- 2022- Devam ediyor, Malatya Battalgazi Devlet Hastanesi Eczacısı
- 2020-Devam ediyor, Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakognozi ABD Tezli Yüksek Lisans Programı
- 2014-2019, Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi.

Mesleki Birlik/Dernek/Kuruluş Üyelikleri:

- 2019, 2. Bölge Ankara Eczacı Odası
- 2019, Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Mezunlar Derneği

Katıldığı Eğitim ve Seminerler:

- 14 Aralık 2014 ‘Sağlık Sektöründe Eczacının İstihdam Alanları’
- 2 Mayıs 2015 ‘Eczacılık Mesleğinin Bugünü ve Yarını’
- 24 Aralık 2016 ‘Geleceğe Kapı Aralıyoruz!’
- 26-29 Nisan 2017 İVEK 3. Uluslararası İlaç ve Eczacılık Kongresi ‘İlaç ve Eczacılıkta Küresel Bilgi Paylaşımı’
- 2019 ‘Beslenme ve Diyet Eğitim Programı’
- 4-5 Ekim 2019 ‘3. Tıbbi ve Uygulamalı Aromaterapi Sempozyumu’
- 14 Aralık 2019 Lokman Hekim Üniversitesi ‘Fitoterapide Bütünsel Yaklaşımlar’ Eğitim Programı
- 21 Aralık 2019 ‘7. Multidisipliner Nöroendokrin Tümör Sempozyumu’