

BAZI *SIDERITIS* L. TÜRLERİ ÜZERİNDE

BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI

Yüksek Lisans Tezi

İpek ÖZEN

Eskişehir 2023

**BAZI *SIDERITIS* L. TÜRLERİ ÜZERİNDE BİYOLOJİK AKTİVİTE
ÇALIŞMALARI**

İpek ÖZEN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Farmasötik Botanik Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Fatma Pınar KAFA

Eskişehir

Anadolu Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Temmuz 2023

*Bu tez çalışması BAP Komisyonunca kabul edilen 2111S196 no.lu proje
kapsamında desteklenmiştir.*

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

İpek ÖZEN'in "Bazı *Sideritis* L. Türleri Üzerinde Biyolojik Aktivite Çalışmaları" başlıklı tezi 26/07/2023 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği"nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmasötik Botanik Anabilim dalında Yüksek Lisans/Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

	<u>Unvanı-Adı Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Üye (Tez Danışmanı)	: Prof. Dr. Fatma Pınar KAFA	
Üye	: Prof. Dr. Yavuz Bülent KÖSE	
Üye	: Prof. Dr. Galip AKAYDIN	

ÖZET

BAZI *SIDERITIS* L. TÜRLERİ ÜZERİNDE BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI

İpek ÖZEN

Farmasötik Botanik Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Temmuz 2023

Danışman: Prof. Dr. Fatma Pınar KAFA

Bu tez çalışmasında, Türkiye’ de yetişen yedi endemik *Sideritis* türü olan *S. arguta* Boiss. & Heldr., *S. brevibracteata* P.H. Davis, *S. congesta* P.H. Davis & Hub.-Mor., *S. hololeuca* Boiss. & Heldr., *S. rubriflora* Hub.-Mor., *S. stricta* Boiss. & Heldr. apud Bentham, ve *S. tmolea* P.H.Davis’in *in-vitro* tirozinaz (TYR) ve kolinesteraz (ChE) inhibitör aktiviteleri ile toplam fenolik madde içerikleri ve DPPH’ radikal süpürücü etkileri araştırılmıştır. Bitkilerin toprak üstü kısımlarından metanol (MeOH) ekstraktları hazırlanmış, en yüksek toplam fenolik madde miktarı *S. stricta*’da (253.53 ± 4.37 GAE/g), en yüksek DPPH’ radikal süpürücü aktivite *S. arguta*’da ($IC_{50}=20.37 \pm 0.32$ µg/mL) tespit edilmiştir. Alzheimer hastalığı (AH) ile ilişkilendirilen asetilkolinesteraz (AChE) ve bütirilkolinesteraz (BChE) enzimleri üzerindeki inhibitör etkilerine bakıldığında, en yüksek inhibisyon değerlerini AChE’ye karşı *S. rubriflora* (%İnhibisyon= 52.855 ± 1.923), BChE’ye karşı *S. stricta* (%İnhibisyon= 41.275 ± 1.949) vermiştir. Parkinson hastalığı (PH) ile ilişkilendirilen TYR enziminin inhibisyonu deneyinde, *S. stricta*’nın en yüksek inhibitör etkiye sahip olduğu belirlenmiştir ($IC_{50}=288.5 \pm 9.17$ µg/mL). *S. stricta*’nın ardından, *S. congesta* ($IC_{50}=895.45 \pm 7.83$ µg/mL) ve *S. hololeuca* ($IC_{50}=1565.25 \pm 17.59$ µg/mL) önemli TYR inhibitör etkiler sergilemişlerdir. Fenolik madde içerikleri, antioksidan, TYR, AChE ve BChE inhibitör özellikleri, *Sideritis* türlerinin eczacılık, kozmetik ve gıda sanayiinde değerlendirilebilecek önemli doğal kaynaklar olduğunu göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: *Sideritis*, fenolik, DPPH, tirozinaz, kolinesteraz

ABSTRACT

BIOLOGICAL ACTIVITY STUDIES ON SOME *SIDERITIS* L. SPECIES

Ipek OZEN

Department of Pharmaceutical Botany

Anadolu University, Institute of Health Sciences, July 2023

Advisor: Prof. Dr. Fatma Pınar KAFA

In this thesis, seven endemic *Sideritis* species growing in Turkey. *S. arguta* Boiss. & Heldr., *S. brevibracteata* P.H. Davis, *S. congesta* P.H. Davis & Hub.-Mor., *S. hololeuca* Boiss. & Heldr., *S. rubriflora* Hub.-Mor., *S. stricta* Boiss. & Heldr. apud Bentham, ve *S. tmolea* P.H.Davis were investigated for their *in vitro* tyrosinase (TYR) and cholinesterase (ChE) inhibitory activities as well as total phenolic content and DPPH[•] radical scavenging effects. Methanolic (MeOH) extracts were prepared from the aerial parts of plants and the highest total phenolic content was found in *S. stricta* (253.53 ± 4.37 GAE/g) while the highest DPPH[•] radical scavenging activity was detected in *S. arguta* ($IC_{50}=20.37 \pm 0.32$ µg/mL). Considering the inhibitory effects on acetylcholinesterase (AChE) and butyrylcholinesterase (BChE) enzymes associated with Alzheimer's disease (AD), *S. rubriflora* and *S. stricta* showed the highest inhibition values against AChE (Inhibition%= 52.855 ± 1.923) and BChE (Inhibition%= 41.275 ± 1.949), respectively. In the experiment of inhibition of the TYR enzyme, associated with Parkinson's disease (PD), it was determined that *S. stricta* had the highest inhibitory effect ($IC_{50}=288.5 \pm 9.17$ µg/mL). Following *S. stricta*, *S. congesta* ($IC_{50}=895.45 \pm 7.83$ µg/mL) and *S. hololeuca* ($IC_{50}=1565.25 \pm 17.59$ µg/mL) exhibited significant TYR inhibitory effects. Phenolic content, antioxidant, TYR, AChE and BChE inhibitory properties showed that *Sideritis* species are important natural resources that can be utilized in the pharmaceutical, cosmetics and food industries.

Keywords: *Sideritis*, phenolics, DPPH, tyrosinase, cholinesterase

TEŞEKKÜR

Öncelikle, yüksek lisans tezimi tamamlamamda bana rehberlik eden danışman hocam Prof. Dr. Fatma Pınar TÜRKMENÖĞLU KAFA'ya en içten teşekkürlerimi sunarım. Değerli yönlendirmeleri ve sürekli motivasyonu bu çalışmayı başarıyla tamamlamamı sağladı.

Enzim deneylerinin yapılması sırasındaki değerli katkılarından dolayı Doç. Dr. Begüm Nurpelin SAĞLIK ve Arş. Gör. Burak TEMİZ'e

Tez çalışmamın her aşamasındaki değerli önerileri ve yardımları için Arş. Gör. Zeynep GÜLCAN ve Uzm. Bio. Merve HAS'a,

Ayrıca, bu tez çalışması sırasında desteklerini esirgemeyen değerli arkadaşlarım Ziraat Yük. Müh. Erkan GÜLAY, Resul ALAGÖZOĞLU ve Hakan AYDIN'a teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak, eğitim hayatım boyunca her konuda yanımda olan annem Betül ÖZEN, babam İsmail ÖZEN, halam Kadriye ERDEMİR ve tüm sevdiklerime teşekkür etmek istiyorum. Beni her zaman cesaretlendiren ve motivasyonumu yüksek tutan sevgi dolu destekleri için minnettarım.

Tüm bu insanların katkıları ve desteği olmadan, bu tez çalışmasını tamamlamak mümkün olmazdı. Hepinize derin bir minnettarlık duyuyorum.

....../....../20....

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

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

.....

(İmza)

.....

İpek ÖZEN

İÇİNDEKİLER

Sayfa

BAŞLIK SAYFASI.....	ii
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
GÖRSELLER DİZİNİ.....	xiv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xv
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. <i>Sideritis</i> L. Türlerinin Halk Arasındaki İsimleri	4
2.2. Botanik Özellikler	4
2.2.1. <i>Sideritis</i> L. cinsinin sistematikteki yeri.....	4
2.2.2. Lamiaceae Lindl. (Labiatae Juss.)	4
2.2.3. <i>Sideritis</i> L. cinsi	8
2.2.4. Tez kapsamında çalışılan <i>Sideritis</i> L. türlerinin botanik özellikleri ..	11
2.2.4.1. <i>S. arguta</i> Boiss. & Heldr.....	11
2.2.4.2. <i>S. brevibracteata</i> P.H. Davis.....	12
2.2.4.3. <i>S. congesta</i> P.H. Davis & Hub.-Mor.	14
2.2.4.4. <i>S. hololeuca</i> Boiss. & Heldr. apud Bentham.....	15

2.2.4.5. <i>S. rubriflora</i> Hub.-Mor.....	16
2.2.4.6. <i>S. stricta</i> Boiss. & Heldr. apud Bentham	18
2.2.4.7. <i>S. tmolea</i> P.H. Davis.....	19
2.3. <i>Sideritis</i> L. Türlerinin Fitokimyasal Özellikleri	20
2.3.1. Uçucu yağlar	21
2.3.2. Diterpenler	23
2.3.3. Flavonoidler	25
2.4. <i>Sideritis</i> L. Türlerinin Halk Arasındaki Kullanılışları ve Biyolojik Aktiviteleri	26
2.4.1. Halk arasındaki kullanılışlar.....	26
2.4.2. Biyolojik aktiviteleri	27
2.4.2.1. Antioksidan aktivite.....	27
2.4.2.3. Tirozinaz inhibitör aktivite	28
2.4.2.4. Kolinesteraz inhibitör aktivite.....	29
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	39
3.1. Bitkisel Materyal.....	39
3.2. Kullanılan Kimyasal Madde ve Çözücüler	40
3.3. Kullanılan Aletler.....	41
3.4. Bitki Ekstrelerinin Hazırlanması	42
3.5. Spektrofotometrik Analizler.....	45
3.5.1. Toplam fenolik madde miktar tayini	45
3.5.2. DPPH [•] (1,1-Difenil-2-pikrilhidrazil) radikalini süpürücü etki	46
3.5.3. Tirozinaz inhibitör aktivite	47
3.5.4. Kolinesteraz inhibitör aktivite	48
4. BULGULAR.....	50
4.1. Ekstraksiyon Verimleri ve Toplam Fenolik Madde Miktarı.....	50

4.2. DPPH[*] (1,1-Difenil-2-pikrilhidrazil) Radikalini Süpürücü Etki	52
4.3. Tirozinaz İnhibitör Aktivite	53
4.4. Kolinesteraz İnhibitör Aktivite.....	54
5. SONUÇ ve TARTIŞMA	57
KAYNAKÇA.....	63
ÖZGEÇMİŞ.....	78

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 2.1. <i>Sideritis</i> L. cinsinin sistematikteki yeri.....	4
Tablo 2.2. <i>Sideritis</i> L. türlerinin halk arasındaki yerel isimleri (Huber-Morath, 1982; Davis vd., 1988; Duman vd.,1988; Aytaç ve Aksoy, 2000; Şahin, 2003; Çıtak 2012; http-1).....	5
Tablo 2.3. Farklı familyalardaki tıbbi bitki sayısı (Napoli vd., 2020).....	7
Tablo 2.4. Tez kapsamındaki <i>Sideritis</i> türlerinin uçucu yağ verimleri ve ana bileşenleri.....	22
Tablo 2.5. Tez kapsamında çalışılan <i>Sideritis</i> türlerinden izole edilen diterpenler ..	24
Tablo 2.6. Tez kapsamındaki <i>Sideritis</i> türlerinden elde edilen flavonoidler	26
Tablo 3.1. Kullanılan kimyasal madde ve çözücüler.....	40
Tablo 3.2. Kullanılan aletler.....	41
Tablo 4.1. Ekstraksiyon verimleri	50
Tablo 4.2. Ekstrelerin toplam fenolik madde miktarları (mgGAE/gekstre)	51
Tablo 4.3. Ekstrelerin DPPH* radikal süpürücü etkileri	52
Tablo 4.4. Ekstrelerin TYR enzim inhibisyonu	53
Tablo 4.5. Ekstrelerin AChE enzim inhibisyonu	54
Tablo 4.6. Ekstrelerin BChE enzim inhibisyonu.....	55

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1 Lamiaceae familyasının dünyamızdaki dağılış haritası (Frezza vd., 2019).....	7
Şekil 2.2. <i>Sideritis</i> L. cinsinin dünyadaki dağılımı (http-3)	9
Şekil 2.3. <i>S.arguta</i> 'nın Türkiye'deki dağılımı: Antalya ili, C3,C4 bölgesi (http-4).....	12
Şekil 2.4. <i>S. brevibracteata</i> 'nın Türkiye'deki dağılımı: Antalya ili, C4 bölgesi (http-5).....	13
Şekil 2.5. <i>S. congesta</i> 'nın Türkiye'deki dağılımı: Antalya ve İçel İli, C3,C4 bölgesi (http-6).....	15
Şekil 2.6. <i>S. hololeuca</i> 'nın Türkiye'deki dağılımı: Karaman, C4 bölgesi (http-7)	16
Şekil 2.7. <i>S. rubriflora</i> 'nın Türkiye'deki dağılımı: İçel, C4,C5 bölgesi (http-8)	17
Şekil 2.8. <i>S. stricta</i> 'nın Türkiye'deki dağılımı: Muğla ve Antalya ili, C2,C3 bölgesi (http-9).....	19
Şekil 2.9. <i>S. tmolea</i> 'nın Türkiye'deki dağılımı: İzmir, B2 bölgesi (http-10)	20
Şekil 2.10. Flavonoitlerin temel kimyasal yapısı (2-fenil- γ -kromon; 2-fenil benzopiron)	25
Şekil 2.11. Tirozinaz yapısı (a ve b), (Zaidi vd., 2014)	28
Şekil 2.12. Tirozinden melanin biyosentezi (Bagherzadeh vd., 2015)	29
Şekil 2.13. AChE ve BChE enziminin 3 boyutlu yapıları.....	30
Şekil 2.14. Asetilkolinin hidroliz reaksiyonu	30
Şekil 4.1. Gallik asit kalibrasyon grafiği.....	50
Şekil 4.2. Ekstrelerin toplam fenolik madde miktarları	51
Şekil 4.3. Ekstrelerin DPPH* radikal süpürücü aktivitesi.....	52

Şekil 4.4. Ekstrelerin TYR enzim inhibisyonu	53
Şekil 4.5. Ekstrelerin AChE %inhibisyonu	55
Şekil 4.6. Ekstrelerin BChE %inhibisyonu	56
Şekil 5.1. Toplam fenolik madde miktarları ve DPPH [•] (IC ₅₀) radikal süpürücü aktivite sonuçları	58

GÖRSELLER DİZİNİ

Sayfa

Görsel 2.1. <i>S. arguta</i> Boiss. & Heldr. (Duman vd., 2005).....	11
Görsel 2.2. <i>S. brevibracteata</i> P.H. Davis (Duman vd., 2005).....	12
Görsel 2.3. <i>S. congesta</i> P.H. Davis & Hub.-Mor. (Duman vd., 2005)	14
Görsel 2.4. <i>S. hololeuca</i> Boiss. & Heldr. apud Benthām (Duman vd., 2005)	15
Görsel 2.5. <i>S. rubriflora</i> Hub.-Mor. (Duman vd., 2005)	16
Görsel 2.6. <i>S. stricta</i> Boiss. & Heldr. apud Benthām (Duman vd., 2005).....	18
Görsel 2.7. <i>S. tmolea</i> P.H. Davis (Duman vd., 2005).....	19
Görsel 3.1. Bitkilerin toz haline getirilme işlemi	42
Görsel 3.2. Toz edilmiş bitkisel materyalin tartımı	42
Görsel 3.3. Toz edilen bitkinin ekstraksiyonu.....	43
Görsel 3.4. Ultrasonik banyo.....	43
Görsel 3.5. Çalkalayıcı (Basic).....	43
Görsel 3.6. Süzme işlemi	44
Görsel 3.7. Süzüntülerin rotavaporda (Heidolph) uçurulması	44
Görsel 3.8. Toplam fenol miktar deney plağı	45
Görsel 3.9. Ekstrelerin DPPH* süpürücü aktivite deney plakları	46
Görsel 3.10. Ekstrelerin tirozinaz enzim aktivite deney plağı	48

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler

%	Yüzde
&	Ve
α	Alfa
β	Beta
g	Gram
h	Hacim
kg	Kilogram
r	Korelasyon katsayısı
μg	Mikrogram
μL	Mikrolitre
mg	Miligram
mL	Mililitre
mm	Milimetre
cm	Santimetre
dk	Dakika

Kısaltmalar

Abs	Absorbans
ABTS•	+ 2,2'-Azino-bis-(3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit)
ACh	Asetilkolin
ACE	Anjiyotensin dönüştürücü enzimler
AChE	Asetilkolinesteraz
AH	Alzheimer hastalığı
ATC	Asetiltiyokolin iyodür
BChE	Bütilkolinesteraz
BTC	Bütiriltiyokolin iyodür
ChE	Kolinesteraz
CUPRAC	Bakır (II) İyonu İndirgeme Esaslı Antioksidan Kapasite
CVD	Kardiyovasküler disfonksiyon
DCM	Diklorometan
DMSO	Dimetilsülfoksit
DPPH	2,2-Difenil-1-pikrilhidrazil
DTNB	5,5'-Ditiyobis-(2-nitrobenzoik asit)
EtOAc	Etil asetat
FCR	Folin-Ciocalteau reaktifi
FRAP	Demir (III) İyonu İndirgeyici Antioksidan Güç
GA	Galik asit
GAE	Gallik asit'e eşdeğer
GALAE	Galantamin eşdeğeri
GC/MS	Gaz Kromatografi/Kütle Spektrometresi
HPLC-DAD	Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi- Diyot Dizi Dedektörü
IC ₅₀	% 50 Oranında İnhibe Eden Madde Konsantrasyonu

KAE	Kojik asit eşdeğeri
LC-MS/MS	Sıvı Kromatografisi Kütle Spektrometrisi
L-DOPA	Levodopa (3,4-dihidroksi-L-fenilalanin)
MeOH	Metanol
MIC	Minimum inhibisyon konsantrasyonu
PE	Pirokateşol eşdeğeri
PH	Parkinson hastalığı
ROS	Reaktif oksijen türleri
S.	<i>Sideritis</i>
SAFC®	Sigma-Aldrich
SFE	Süperkritik akışkan ekstraksiyonu
SOD	Süperoksit dismutaz
SPF	Güneş koruma faktörü
TAS	Toplam antioksidan seviyesi
TOS	Toplam oksidan seviyesi
TBA	Tiyobarbitürik asit
TE	Troloks eşdeğeri
Troloks	6-hidroksi-2,5,7,8-tetrametilkroman-2-karboksilikasit
TYR	Tirozinaz
UV	Ultraviyole
UPLC-HRMS	Ultra-performans sıvı kromatografisi/Yüksek çözünürlüklü kütle spektrometresi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
WFO	World Flora Online
QE	Kersetin eşdeğeri
YPSK	Yüksek performanslı sıvı kromatografisi

1.GİRİŞ ve AMAÇ

"State of the World's Plants 2020" raporuna göre, bugüne kadar yeryüzünde 391.000'den fazla damarlı bitki türü tanımlanıp isimlendirilmiştir. Her yıl yaklaşık 2.000 tür tanımlanmakta ve yapılan araştırmalarla yeryüzündeki damarlı bitki sayısı artmaya devam etmektedir (Antonelli vd., 2020).

Türkiye, Avrupa-Sibirya, İran-Turan ve Akdeniz fitocoğrafik bölgelerinin kesişiminde bulunması, iklim ve topoğrafya çeşitliliği, Asya ve Avrupa kıtaları arasında köprü teşkil etmesi, toprak çeşitliliği yelpazesinin geniş olması gibi faktörlerden dolayı dünyanın en zengin ve biyoçeşitlilik bakımından en değerli floristik bölgelerinden biri olup, birçok araştırmacının ilgisini çekmektedir (Avcı, 2005).

Türkiye Bitkileri Listesi'ne göre, floramız 167 farklı familya ve 1.320 cinse ait 11.707 bitki taksonunu içermektedir ve bu taksonların yaklaşık 3.700'ü endemik olup, endemizm oranı %31,82'dir. Komşu ülkelerle karşılaştırıldığında ülkemiz florasının yüksek endemizm oranı dikkati çekmektedir. Nitekim, İran'da yaklaşık 8.000 tür bulunurken bunların 150'si endemik, Bulgaristan'da yetişen 3.700 türden 53'ü endemik, Yunanistan'da ise 5.500 tür'ün 1.100'ü endemiktir. Irak, Suriye ve Lübnan'da ise 3.000 tür yetişmekte olup, bunların yaklaşık 600'ü endemiktir. Avrupa kıtasıyla karşılaştırıldığında da Türkiye, zengin biyolojik çeşitliliği ve endemik bitki sayısı ile öne çıkmaktadır. Avrupa Kıtası, Türkiye'den 15 kat daha büyük olmasına rağmen yaklaşık 2.750 endemik türe ve 12.000 civarında taksona sahiptir. Bu verilere bakıldığında, ülke floramızın ve biyolojik çeşitliliğimizin komşu ülkelerimiz ve Avrupa ülkelerine kıyasla ne kadar zengin olduğunu açıkça görülmektedir (Güner vd., 2012; Polat ve Selvi 2020).

Tıbbi bitkilerin tarihçesi, insanlık tarihi kadar eski bir geçmişe sahiptir. M.Ö. 5000-3000 yılları arasında Sümerler ve Asurlular tarafından bitkilerin tıbbi amaçlarla kullanıldığı bilinmektedir. Bu dönemde yaklaşık 250 farklı tıbbi bitkinin kullanıldığı ifade edilmektedir. Yunanlılar, Mısırlılar ve Hititler de tıbbi bitkileri tedavi amacıyla kullanmışlardır (Demirezer, 2010).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) verilerine göre dünya genelinde yaklaşık 20.000 tıbbi bitki bulunmaktadır. Ancak bazı bitkiler lokal olarak kullanıldığından tam anlamıyla listelenememiştir. Bu nedenle, gerçek sayının 75.000'e kadar çıkabileceği belirtilmektedir (WHO, 2013).

Son yıllarda doğal tedavi yöntemlerine olan ilginin artması, tıbbi bitkileri tekrar gündeme getirmiştir. Özellikle kan sulandırıcı, tansiyon ve kolesterol düzenleyici etkileriyle kalp damar hastalıklarında, şeker hastalığı ve guatr gibi endokrin sistem bozukluklarında, prostat, böbrek ve idrar yolu iltihaplanmalarıyla mücadelede, bronşit, astım ve nefes açıcı olarak akciğer hastalıklarında, grip, nezle, boğaz ağrısı ve öksürük gibi üst solunum yolu rahatsızlıklarında, reflü, ülser ve gastrit gibi mide sorunlarında, karın ağrısı, kabızlık ve ishal gibi bağırsak hastalıklarında, yanık ve yara tedavisinde dermatolojik rahatsızlıklarda, eklem ağrıları, kireçlenme ve romatizma gibi kas ve eklem hastalıklarında, hatta Alzheimer hastalığı (AH), Parkinson hastalığı (PH) ve kanser vakalarında dahi bitkilerden destek alındığı rapor edilmiştir (Baytop, 1999; Karousou ve Deirmentzoglou, 2011; Arıtuluk ve Ezer, 2012; Chiarini vd., 2013; Ozturk vd., 2013; Melikoğlu vd., 2015; Gregory vd., 2021; Yin vd., 2021).

Lamiaceae familyası, biyolojik ve tıbbi uygulamalara sahip geniş bir bitki çeşitliliğini içeren en önemli familyalardan biridir (Uritu vd., 2018). Lamiaceae familyasına ait olan ve dünya genelinde 150'den fazla türü bulunan *Sideritis* L. cinsi, Türkiye'de 39 tür, 12 alt tür ve 2 varyete olmak üzere toplamda 53 takson ile temsil edilmektedir. Söz konusu taksonlardan 39'u endemik olup endemizm oranı %74'tür (Huber-Morath, 1982; Duman, 2000; Aytaç ve Aksoy, 2000; Şahin, 2003; Turkmenoglu ve Duman, 2015a).

Dioscorides zamanından beri bilinen *Sideritis* türlerinin Anadolu halk ilaçları arasında önemli bir yeri vardır. *Sideritis* türleri, halk arasında yetiştiği yöreye göre değişen çok farklı isimler almakla birlikte genel olarak "Dağ çayı, Ada çayı, Yayla çayı" olarak bilinmektedir. Fitokimyasal çalışmalar, *Sideritis* türlerinin, uçucu yağlar, terpenik ve fenolik maddelerce zengin olduğunu göstermektedir (Ezer vd., 1996; Özek vd., 1993; Kırimer vd., 1998, Sahin vd., 2006; Turkmenoglu vd., 2015b). Ülkemizde yetişen ve halk arasında pek çok tıbbi amaçla kullanılan *Sideritis* türleri üzerinde yapılan biyoaktivite çalışmaları incelendiğinde antienflamatuvar (Küpeli vd., 2007a, 2007b), antifeedant (Bondi vd., 2000), antiülser, antihiperglisemik (Aboutabl vd., 2002), anti-HIV (Bruno vd., 2002), antifungal, antimikrobiyal (Dülger vd., 2005a), antistres (Öztürk vd., 1996), antispazmodik, antibakteriyel (Ezer vd., 1994), analjezik (Tunalier vd., 2004), antikanser (Lall vd., 2019), monoamin oksidaz (MAO) inhibitör (Turkmenoglu vd., 2015b) vb. pek çok kullanılışla ilgili aktivite çalışmalarına rastlanmıştır.

AH ve PH gibi nörodejeneratif hastalıklar, 65 yaş üstü yaşlı popülasyonda sık görülmekte olup, özellikle sanayileşmiş ülkelerin en önemli sağlık sorunlarından biri haline gelmiştir. AH hastalarının beyinlerinde, asetilkolinesteraz (AChE) ve butirilkolinesteraz (BChE) tarafından hidrolize edilen asetilkolin (ACh) adlı nöromediyatörün eksikliği ve buna bağlı olarak nöronal iletimin yavaşladığı kanıtlanmıştır. Kolinesteraz (ChE) inhibitörleri, AH'nın tedavisi için en çok reçete edilen ilaç sınıfı iken, dopamin agonistleri vd. bazı ilaçlar yanında ChE inhibitörleri PH tedavisinde de kullanılmaktadır. Öte yandan, tirozinin melanine oksidasyon reaksiyonunu katalize eden tirozinazın (TYR) cildin hiperpigmentasyonu, melanom oluşumu, meyve ve sebzelerin istenmeyen esmerleşmesi yanında insan beyinde nöromelanin oluşumunda rol oynadığı, dopamin nörotoksitesinin kaynağı olabileceği ve PH ile ilişkili nörodejenerasyona katkıda bulunabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle, TYR inhibitörleri, PH tedavisi için bir hedef moleküller haline gelmiştir. Nörodejenerasyonu tetikleyen önemli bir diğer faktörün oksidatif hasar olduğu da iyi bilinmektedir. Mevcut ilaçlar, AH ve PH'yi tedavi edememekte, ancak hastalıkların ilerlemesini semptomatik olarak yavaşlatabilmektedir. Sonuç olarak, yeni ilaç adaylarının keşfedilmesine hala ihtiyaç vardır ve bitkiler, ilaç araştırmaları ve keşfinde antioksidan etkileri yanında, TYR, AChE ve BChE inhibitör etkileri bakımından önemli doğal kaynaklardır (Melo vd., 2011; Yılmaz vd., 2013; Özgen vd., 2020; Sarkar vd.,2021).

Literatür taramaları sırasında, *Sideritis* türleri üzerinde TYR, AChE ve BChE inhibitör aktivite çalışmalarının sayısının oldukça az olduğu tespit edilmiştir. Bu tez çalışmasında, enzim inhibitör aktivite çalışmalarındaki eksiklikler göz önüne alınarak, ülkemizde doğal olarak yetişen yedi endemik *Sideritis* türünün. *S. arguta* Boiss. & Heldr., *S. brevibracteata* P.H. Davis, *S. congesta* P.H. Davis & Hub.-Mor., *S. hololeuca* Boiss. & Heldr., *S. rubriflora* Hub.-Mor., *S. stricta* Boiss. & Heldr. apud Bentham, ve *S. tmolea* P.H.Davis'in *in-vitro* TYR, AChE ve BChE inhibitör aktivitelerinin incelenmesi, ayrıca türlerin toplam fenolik madde içerikleri ile DPPH• radikal süpürücü etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. *Sideritis* L. Türlerinin Halk Arasındaki İsimleri

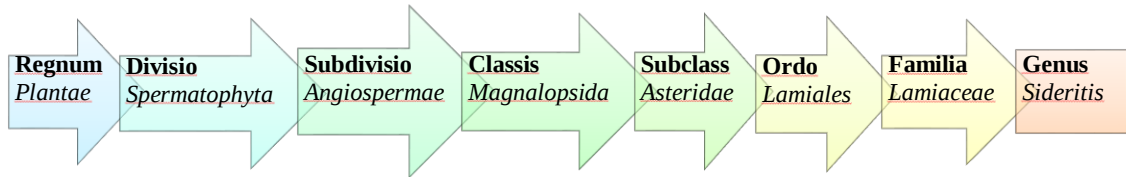
Ülkemizde *Sideritis* cinsine ait türler genel olarak “Dağ çayı, Ada çayı, Yayla çayı” isimleriyle bilinmektedir. Ancak yetiştiği yörelere göre de çok farklı isimler alabilmektedir. Tablo 2.2’de ülkemizde yetişen *Sideritis* türlerinin halk arasında değişik yöresel isimleri verilmiştir (Huber-Morath, 1982; Davis vd., 1988; Duman vd.,1988; Aytaç ve Aksoy, 2000; Şahin, 2003; Çıtak 2012; http-1).

2.2. Botanik Özellikler

2.2.1. *Sideritis* L. cinsinin sistematikteki yeri

Sideritis L. cinsinin sistematikteki yeri Tablo 2.1’de verilmiştir.

Tablo 2.1. *Sideritis* L. cinsinin sistematikteki yeri



2.2.2. Lamiaceae Lindl. (Labiales Juss.)

De Jussieu, 1789 yılında Lamiaceae familyasının çiçeklerinin alt dudak ve üst dudaklı olması nedeniyle bu familyayı ilk kez Labiales olarak adlandırmıştır. 1836 senesinde Lindley tarafından Lamiaceae olarak adlandırılmıştır (Greuter, 1988; Hedge, 1992). En eski ve geniş familyalarındandır. Familyanın fosil kaydı olmamasına rağmen, soyu Oligosen’e veya 70-90 milyon yıl öncesine dayandırılmıştır (Hedge, 1986; Chadeaud ve Emberger, 1960).

Lamiaceae familyası, "<http://www.worldfloraonline.org>" (WFO) sitesinde 18.03.2023 tarihi itibarıyla yaklaşık 397 cins ve 23.623 türle temsil edilmektedir (http-2).

Tablo 2.2. *Sideritis L. türlerinin halk arasındaki yerel isimleri (Huber-Morath, 1982; Davis vd., 1988; Duman vd.,1988; Aytaç ve Aksoy, 2000; Şahin, 2003; Çıtak 2012; http-1)*

Bitkinin Latince Adı	Yerel Adı	Yöre
<i>S. akmanii</i>	Kuyruk çayı	Afyonkarahisar
<i>S. albiflora</i>	Akçiçek çayı	Antalya, Muğla
	Bozlan, Dağ çayı	Muğla, Marmaris, Köyceğiz, Dalaman
<i>S. amasiaca</i>	Bodur çay	Karabük, Amasya
	Tosbağa otu, Dağ çayı	Çorum
<i>S. arguta*</i>	Köy çayı, Yayla çay, Kara çay, Dağ çayı	Antalya, Gündoğmuş
<i>S. argyrea</i>	Eşek çayı, Acı çay	Antalya, Gündoğmuş, Alanya
<i>S. armeniaca</i>	Yüzük çayı	Bayburt
<i>S. athoa</i>	Kedikuyruğu çayı	Balıkesir, Edremit, Eybek Dağı
<i>S. brevibracteata*</i>	Hacımemetli çayı	Antalya
<i>S. brevidens</i>	Gülner çayı	İçel
	Ada çayı, Özel çay	Mersin, Gülner
<i>S. bilgerana</i>	Altınbaş çayı	Karaman
<i>S. caesarea</i>	Topal çay	Kayseri, Yozgat
<i>S. condensata</i>	Kozalı kekik, Kozalı çay, Eşek çayı	Antalya, Isparta
<i>S. congesta*</i>	Anamur adaçayı, Yayla çayı, Dağ çayı	Antalya, İçel
<i>S. dichotoma</i>	Sarıköz çayı	Karabük, Bursa
<i>S. erythrantha</i> var. <i>erythrantha</i>	Boz ot	Isparta
	Dağ çayı	Antalya, Serik
<i>S. erythrantha</i> var. <i>cedretorum</i>	Yayla çayı	Antalya, Alanya
<i>S. germanicopolitana</i>	Tosbağa çayı	Amasya
<i>S. huber-morathii</i>	Dağ çayı	Hatay
<i>S. lanata</i>	Dağ çayı	Manisa, Kula
<i>S. leptoclada</i>	Kızlan çayı	Muğla
	Kırtıl çayı	Denizli, Eskere
	Dağ çayı	Denizli, Acıpayam
<i>S. libanotica</i>	Bozla çayı, Dağ çayı, Yayla çayı	Antalya, Elmalı
	Altınbaş, Ada çayı	Mersin
	Yara otu	Van, Bitlis, Siirt, Hakkari, Ş. Urfa
<i>S. libanotica</i> ssp. <i>curdica</i>	Dağ çayı	Hakkari, Mardin, Hatay, Malatya, Kahramanmaraş
<i>S. libanotica</i> ssp. <i>libanotica</i>	Dağ çayı, Altınbaş, Adaçayı	Hatay
<i>S. libanotica</i> ssp. <i>linearis</i>	Altınbaş	Kayseri, Maraş, Konya
	Acem arpası, Çalı çayı, Bozlan çayı	Muğla, Köyceğiz, Fethiye
	Çay otu, Akdağ çayı	Konya, Akdağ
	Düğümlü çay	Afyon
	İnce çay	Antalya, Elmalı, Alanya
	Yayla çayı, Acem arpası	Mersin, Erdemli
	Çay otu	Denizli, Çivril, Baklan; Konya, Ermenek; Afyon
	Kardelen çayı	Adana, Antalya, Burdur, Denizli, Konya, Niğde, Kahramanmaraş,

Tablo 2.2. (Devam) *Sideritis L. türlerinin halk arasındaki yerel isimleri*

Bitkinin Latince Adı	Yerel Adı	Yöre
<i>S. lycia</i>	Dağ çayı	Antalya
<i>S. montana L. subsp. Montana</i>	Kara çay	Bolu, Kilis, İstanbul, Karabük, Ankara, Artvin, Gümüşhane, Kayseri, Kırklareli, Malatya, Erzurum, Eskişehir, Sinop, Tokat
	Ballı ot, Dağ çayı, Kuyruk çayı	Kırklareli
<i>S. montana L. subsp. remota</i>	Mor karaçay	Çanakkale, Denizli, İçel, Ankara, Antalya, Aydın, İzmir, Konya, Manisa, İstanbul, Kastamonu, Nevşehir, Karaman, Sivas
<i>S. niveotomentosa</i>	Duvaklı çay	İçel
	Dokuz düğmeli	İçel, Gülnar
<i>S. ozturkii</i>	Paşa çayı	-
	Kızıl çay, Ada çayı	Konya, Çamlık Kasabası, Kızıldağ
<i>S. perfoliata</i>	Fincan çayı	Konya, Niğde
	Dağ çayı, Yayla çayı, Cazık çay,	Antalya, Alanya; Balıkesir, Edremit; İzmir, Bornova
	Elduran otu, Kandil çayı	Balıkesir, Bergama
<i>S. phlomoides</i>	Tilki çayı	Niğde
<i>S. phrygia</i>	Taşlık çayı	Konya
<i>S. pisidica</i>	Eldiven çayı	Antalya, Isparta, Muğla
	Dağ çayı, Eldivan çayı	Antalya, Elmalı
	Çay çalbası	Muğla, Antalya
	Hava otu, Dallı adaçayı	Konya, Beyşehir
	Yayla çayı, Akdağ çayı	Fethiye
<i>S. romana L. subsp. romana</i>	Zarif çay	İstanbul
<i>S. rubriflora</i>	Gül çayı	İçel
<i>S. scardica subsp. scardica</i>	Pazlak çayı	Kırklareli
<i>S. serratifolia</i>	Fenerli çayı	Konya, Niğde
<i>S. sipylea</i>	Sipil çayı	Ankara, Aydın, İzmir, Manisa
<i>S. stricta*</i>	Tilkikuyruğu çayı, Dokuz donlu	Antalya, Korkuteli, Muğla
	Dağ çayı	Antalya, Selge
<i>S. syriaca subsp. nusairiensis</i>	Amanos çayı	-
<i>S. taurica</i>	Kırım çayı	Bolu, Karabük, Kastamonu, Tokat
<i>S. tmolea*</i>	Sivri çay	İzmir
<i>S. trojana</i>	Sarıköz çayı	Balıkesir, Kaz Dağı
	Kazdağı çayı	Çanakkale, Bayramiç
<i>S. vulcanica</i>	Maden çayı	Batman, Bitlis, Elazığ
<i>S. vuralii</i>	Baba çayı	İçel

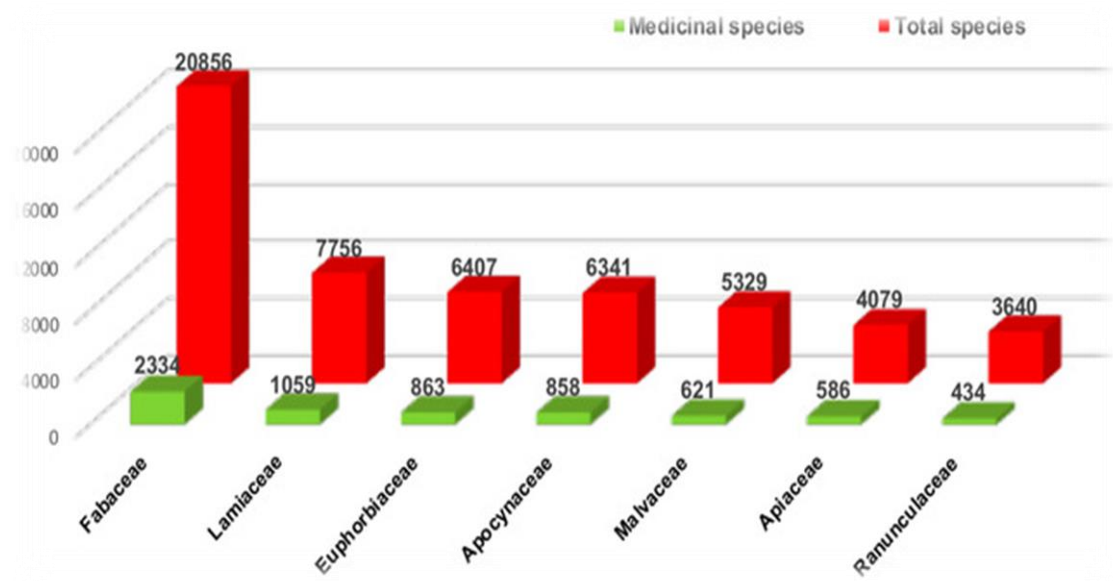
* Tez kapsamındaki türler



Şekil 2.1 *Lamiaceae* familyasının dünyamızdaki dağılışı haritası (Frezza vd., 2019)

Lamiaceae familyası, Akdeniz ülkeleri başta olmak üzere ılıman iklim kuşağında bulunan birçok ülkede yetişen ve dünyanın hemen hemen her yerine yayılmış, çeşitli kültür özelliklerine sahip bitkilerin zengin bir koleksiyonunu barındırmaktadır (Saleem, 2000; Frezza vd., 2019) (Şekil 2.1) (Tablo 2.3). Lamiaceae familyası, Türkiye'de birçok tıbbi ve aromatik bitkiyi içermesi nedeniyle önemli bir familya olarak kabul edilmektedir. Uçucu yağlar başta olmak üzere, içerdikleri çeşitli sekonder metabolitler sayesinde bu familyanın üyeleri, en çok tercih edilen tıbbi bitkiler arasında yer almaktadır (Başer, 1993; Selvi vd., 2022).

Tablo 2.3. Farklı familyalardaki tıbbi bitki sayısı (Napoli vd., 2020)



Ülkemizde Lamiaceae familyası 48 cins ve yaklaşık 782 kadar takson ile temsil edilir ve 346 takson endemiktir (endemizm oranı %44). Ayrıca 23 melez türün 19'u endemiktir (endemizm oranı %82) (Davis, 1988; Celep ve Dirmenci, 2017). Türkiye'deki büyüklük sıralamasına bakıldığında Lamiaceae familyası, Asteraceae (Papatyagiller) ve Fabaceae (Baklagiller)'den sonra üçüncü sırada yer almaktadır (Erik ve Tarıkahya, 2004). Takson sayılarına bakıldığında ise *Stachys* L. cinsinde 118, *Salvia* L. cinsinde 107, *Sideritis* L. ve *Phlomis* L. cinslerinde 53 ve *Teucrium* L. cinsinde ise 49 takson kaydedilmiştir (Selvi vd., 2022).

Lamiaceae familyasının botanik özellikleri

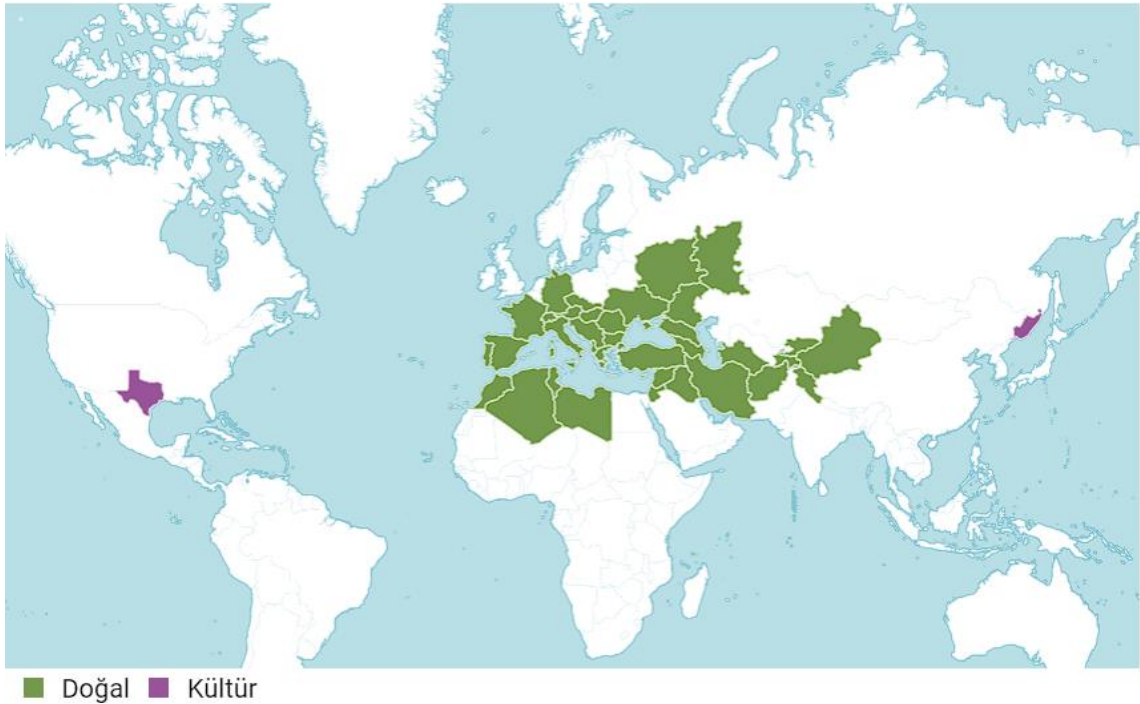
Bir veya çok yıllık, otsu veya çalimsı, salgı tüyleri taşıyan ve hoş kokulu bitkilerdir. Gövde dört köşelidir. Yapraklar stipulasızdır. Basit veya bazen parçalı, daima oppozittir. Çiçek durumu braktelerin koltuğunda veya üst yaprakların aksillerinde yalancı vertisillatlar şeklinde, uçlarda spika, baş, rasemoz veya simoz şeklinde olabilir. Çiçekler genellikle hermafrodittir. Bazı taksonlarda (*Ziziphora* L., *Mentha* L. ve *Nepeta* L.) erkek organlar körelmiş steril hale gelmiştir. Brakteler, yapraklardan belirli bir şekilde farklılaşmıştır, bazen benzer (floral yaprak). Brakteoller var ya da yoktur. Kaliks genellikle 5 loblu; üstte 3 dişli ve altta 2 dişli; bazen üstte 1 ve altta 1 dişli; bazen de üstte 1 ve altta 4 dişlidir veya kaliks aktinomorftur. Damarlar 5-20. Korolla, gamopetal, zigomorf ve bilabiattır; genellikle üst dudak bariz olmayan 2 loblu, falkat, düz veya konkav, alt dudak 3 loblu (labellum), nadiren üst dudak küçülmüş ve alt dudak 5 loblu, veya 1 üst ve 4 alt loblu, ya da korolla aktinomorftur. Stamenler adnat, ikisi uzun ikisi kısa 4 tanedir (didinam). Bazen 2 tane olup (*Salvia*, *Lycopus*, *Dorystoechas*, *Ziziphora*, *Rosmarinus*) korolla yüzeyine birleşiktir. Anterlerde teka 2 veya 1 gözlüdür, paralel veya divergent, nadiren (*Savia*) konnektifler boyunca ayrılmış. Ovaryum, üst durumlu bir yapıya sahiptir ve 2 karpelli, 4 gözlü olup, her gözde bir ovül bulunmaktadır. Stilus genellikle ginobazik, nadiren değil, üstte kısa bifid. Meyve 4 nukstan meydana gelir, şizokarp (Davis, 1982).

2.2.3. *Sideritis* L. cinsi

Sideritis L. cinsinin adı, Yunanca kökenli "sideros" kelimesinden gelerek "demir" anlamına gelir. Bu isim, geçmişte demirden yapılan silahların neden olduğu

yaralanmaların tedavisinde *Sideritis* türlerinin kullanılmasından dolayı verilmiştir (Yordanova ve Apostolova, 2000; Żyżelewicz vd., 2020).

Sideritis cinsi, 150'den fazla türle dünya genelinde yaygın olarak bulunur ve özellikle Akdeniz havzasında sıkça görülür. Akdeniz havzası yanında, Bahama Adaları'ndan Çin'e, Almanya'dan Fas'a kadar geniş bir alanda yayılış göstermektedir (Obon De Castro ve Rivera Nunez, 1994; Sahin, 2003) (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. *Sideritis* L. cinsinin dünyadaki dağılımı (<http-3>)

Sideritis L. cinsi 2 alt cinse ayrılmaktadır:

- subgenera *Marrubiastrum* (Moench) Mendoza-Heuer: Makedonya'ya endemiktir.
- **subgenera *Sideritis****: Akdeniz bölgesinde yayılış gösterir ve 4 seksiyona ayrılır:
 - sect. *Sideritis*
 - **sect. *Empedoclia* (Rafin) Bentham***
 - **sect. *Hesiodia* (Moench) Bentham***
 - sect. *Burgsdorfia* (Moench) Briquet.

*Ülkemizde yetişen *Sideritis* türleri *Empedoclia* ve *Hesiodia* seksiyolarına aittir.

Sideritis cinsi Türkiye Florası'nın farklı ciltlerinde farklı sayılardaki türlerle temsil edilmiştir. Huber-Morath (1982) tarafından hazırlanan 7. ciltte 38 tür yer alırken, Davis ve diğerleri (1988) tarafından hazırlanan 10. ciltte tür sayısı 40'a yükselmiştir. 11. ciltte ise 45 tür listelenmiştir (Duman, 2000) ve en son yayınlanan *Sideritis ozturkii* Z. Aytaç & Aksoy (Aytaç ve Aksoy, 2000) ile birlikte toplam tür sayısı 46'ya takson sayısı 53'e ulaşmıştır. Cinsin endemizm oranı %74'tür. 46 türün 42'si *Empedoclia* seksiyonuna ait olup, %80'lik endemizm oranı ile Türkiye *Empedoclia* seksiyonunun gen merkezi konumundadır (Şahin, 2003; Duman vd., 2005; Turkmenoglu ve Duman, 2015a).

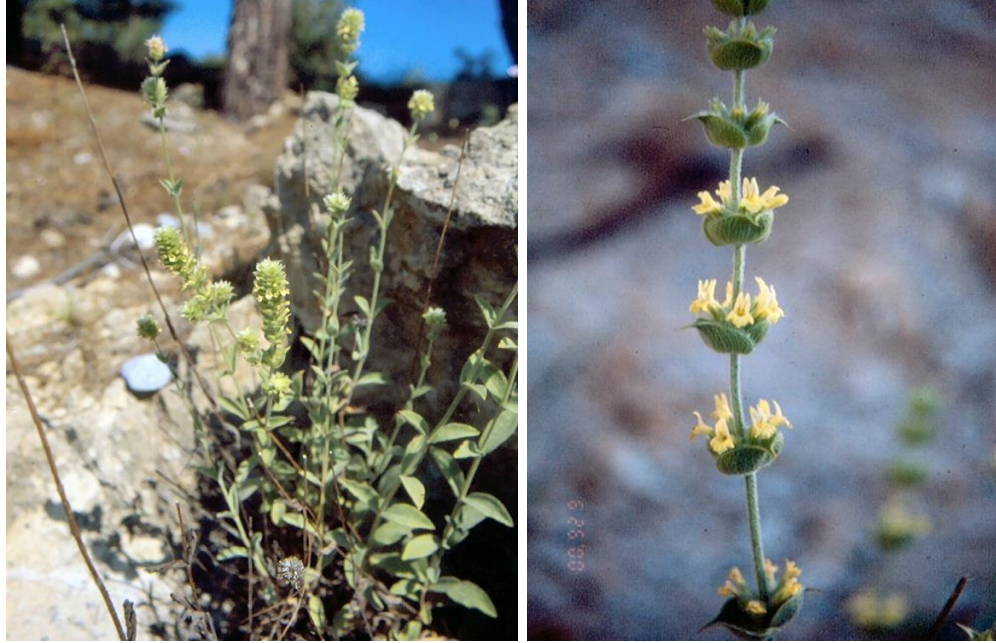
Sideritis türleri, otsu veya çalı formunda tek veya çok yıllık bitkilerdir. Gövdeleri dik ve yükselici, genellikle dallanmıştır. Piloza veya tomentöz tüylüdür, ancak bazen tüysüz ve salgı tüylü olabilirler. Yapraklarının kenarları tam veya krenat-dentat. Yaprak damarlanması pennat olup, vertisillastrumlar (4-) 6 (-10) çiçeklidir. Vertisillatlar aralıklı veya sık olarak bir araya toplanmıştır. Brakteeler yaprağa benzer, tam kaliks tübünü örter. Brakteol mevcut değildir. Kaliks tubulat-kampanulat ve genellikle 5-10 damarlı, bazen bilabiattır, 5 dişlidir, dişler eşit veya üst diş alttaki 4 dişten daha büyüktür. Korolla genellikle sarı, kimi zaman beyaz veya mor renklidir. Korolla tüpü kaliksten uzun değil, üst dudak dik ve az çok yassıdır; tam veya bifittir, alt dudak 3 loblu bir yapıya sahiptir. Stamenler genellikle 4 adettir, didinam ve korolla tüpü içerisinde yer alır. Alt stamenler üst stamenlere göre daha uzundur. Stilus silindirik, korolla tüpü içerisinde yer alır ve ginobazik, bifit yapıdadır. Stamenlerin ve stilusun boyu korolla tüpünden uzun değildir. Ovaryum üst durumda, iki karpelli, dört gözlü ve tüysüzdür. Meyva nukstur, uçta yuvarlak, ovat ve tüysüzdür.

Ülkemizde yetişen tek yıllık türler *Hesiodia* seksiyonuna aittir ve bu seksiyondaki bitkilerin brakteeleri az çok tamdır ve yaprak benzeri özellik gösterir. Kaliks ise az çok 2 dudaklıdır ve üst dişi alttaki dört dişten daha büyüktür. Ancak *Empedoclia* seksiyonundaki çok yıllık tabanda odunsu türlerde brakteeler tamdır, yaprak benzeri değildir ve çiçekleri sarmıştır. Kaliks dişleri birbirine yakın boyuttadır (Huber-Morath 1982; Şahin, 2003).

2.2.4. Tez kapsamında çalışılan *Sideritis* L. türlerinin botanik özellikleri

Tez kapsamında çalışılan *Sideritis* L. türleri. *Empedoclia* (Rafin) Bentham seksiyonuna ait olup, botanik özellikleri aşağıda verilmiştir:

2.2.4.1. *S. arguta* Boiss. & Heldr.

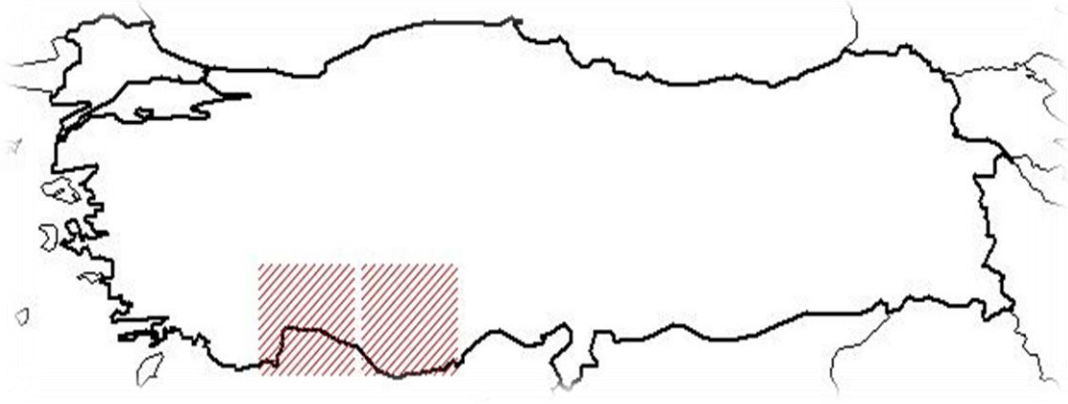


Görsel 2.1. *S. arguta* Boiss. & Heldr. (Duman vd., 2005)

Çok yıllık, otsu, 15-50 cm, basit veya az dallanmış, sıkça yayvan grimsi veya beyaz yünsü tüylü ve az çok çıplaktır. Orta gövde yaprakları oblongtan eliptik ve lanseolata kadar, 1-4x0,5-1,5 cm, yuvarlak tabanlı, sapsız, dentikulattan dentata kadar, 1-2 mm sarımsı mukrolu, mukronat. Vertisillatlar 4-15, 4-6-çiçekli, 1- 4 cm aralıklı ve en üstte sık. Orta brakteler genişçe ovattan orbikulat-kordata kadar 0,7-0,8x0,5-1,1 cm, birden akuminat, sıkça siliat. Kaliks 8-9 mm. Dişler triangular, akut, 2-3,5 mm, örtü tüylü; kaliks tübü salgı ve örtü tüylü. Korolla sarı, 10-13 mm, tüylü ve iç kısımda kahverengi çizgili (Görsel 2.1, Şekil 2.3) (Davis, 1982).

Çiçeklenme	: Haziran-Ağustos
Habitat	: <i>Pinus</i> açıklıkları, <i>Quercus</i> çalılıkları, üzüm bağları
Yükseklik	: 830-1100 m
Endemizm	: Endemik

Tip : [Turkey C3 Antalya] in saxosis apricis Tauri Pamphylici in valle Maria (Akseki) ad radices montis Ghei dagh, 10 vii 1845, Heldreich [1052] (holo. G!).



Şekil 2.3. S. arguta'nın Türkiye'deki dağılımı: Antalya ili, C3, C4 bölgesi (http-4)

2.2.4.2. *S. brevibracteata* P.H. Davis



Görsel 2.2. S. brevibracteata P.H. Davis (Duman vd., 2005)

S. brevibracteata, Antalya ilinin Alanya ilçesinin Hacımehmetli Köyü (günümüzde Hacımehmetli Mahallesi) civarında yetişen lokal endemik bir bitki türüdür ve "Hacımehmetli çayı" adını yetiştigi yöreden almaktadır.

Çok yıllık, 70-90 cm, basit veya az dallanmış, tabanda yoğun basık beyaz-tomentoz, üst kısımlarda daha seyrek tomentoz, $\pm$ tüysüz. Orta gövde yaprakları, linear-oblong, kuneat, $\pm$ akut, tabanda genellikle genişlemiş ve aurikulat, krenat-dentat, 1-2,5 x 0,2-0,6

cm, aksillerinde tomurcuklar taşır. Vertisillatlar 5-15, 1-4,5 cm aralıklı. Orta brakteler genişçe orbikulattan reniforma kadar, 0,6-0,8 x 0,8-1,0 cm kuspilat (1-3 mm), puberulent, örtü ya da salgı tüylü, yeşilimsi, sıklıkla kırmızıya döner. Kaliks 6,5-8 mm, tüp ± salgı tüysüz, dişler 2-2,5 mm, akut, kıvrık örtü tüylü. Korolla sarı, 9-10 mm, ± tüysüz, iç kısmında kahverengi çizgili (Görsel 2.2, Şekil 2.4) (Davis, 1982).

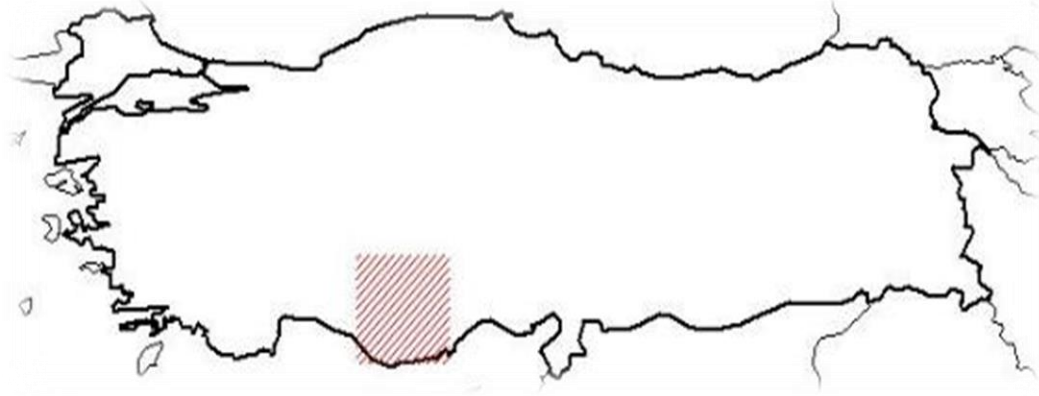
Çiçeklenme : Mayıs-Ağustos

Habitat : Kireçtaşı kayalık yamaçlar

Yükseklik : 30-80 m

Endemizm : Endemik

Tip : [Turkey C4] Antalya: Alanya, rocky limestone slopes above the harbour, 30 m, 23 viii 1947, P.H. Davis 14493 (holo. K, iso. E!).



Şekil 2.4. *S. brevibracteata*'nın Türkiye'deki dağılımı: Antalya ili, C4 bölgesi (<http-5>)

2.2.4.3. *S. congesta* P.H. Davis & Hub.-Mor.



Görsel 2.3. *S. congesta* P.H. Davis & Hub.-Mor. (Duman vd., 2005)

Çok yıllık, 20-75 cm, basit veya az dallanmış, alt kısımlarda yoğun basık beyaz-tomentoz tüylü, üst kısımlarda gevşek ağsı tüylü, seyrek glandular, yeşilimsi. Orta gövde yaprakları oblongtan oblong-lanseolata kadar, mukronat, sapsız, ince krenat-dentikulattan serrata kadar, 1,5-3x0,5-1,2 cm. Vertisillatlar 5-12, 6 çiçekli, sık veya altta 1-3 cm aralıklı. Orta brakteler sarımsı yeşil, sapsız salgılı, genişçe ovattan orbikulata kadar, 1,2-2x1-2 cm, 2-7 mm akumenli. En alttaki brakteler serrulattan bariz serrata kadar. Kaliks 9-11 mm, dişler linear-lanseolat, 3,5-5 mm, akut, örtü tüylü, tüp salgı tüylü. Korolla sarı, 12-16 mm, örtü tüylüdür, iç kısmında kahverengi çizgili (Görsel 2.4, Şekil 2.6) (Davis, 1982).

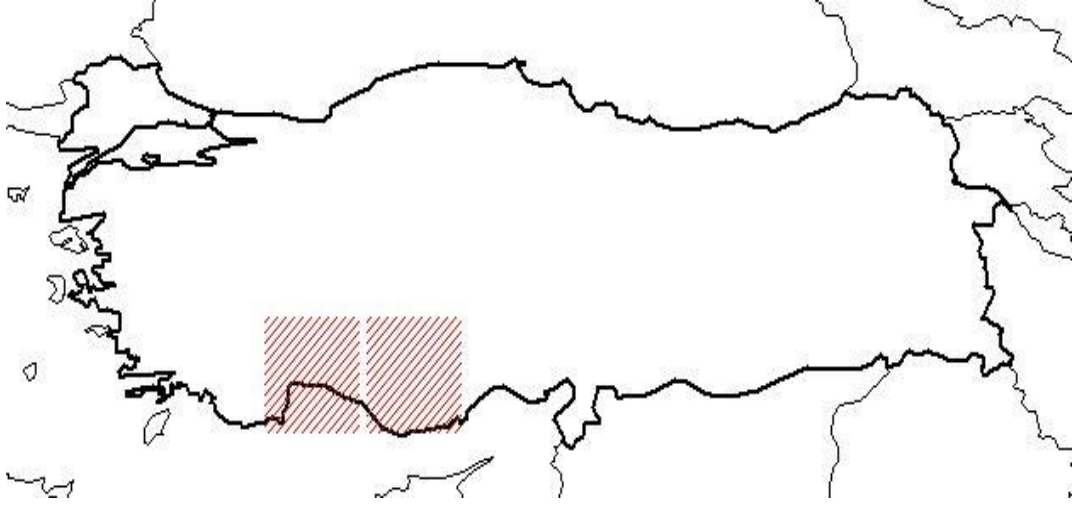
Çiçeklenme : Mayıs - Ağustos

Habitat : *Frigana*, açık *Pinus brutia* ormanlıkları ve *Quercus makiliği*

Yükseklik : 0 -1000 m

Endemizm : Endemik

Tip : [Turkey C4 İçel] roches pres Anamour, v 1872, Peronin 70 (holo. K, iso. G!).



Şekil 2.5. *S. congesta*'nın Türkiye'deki dağılımı: Antalya ve Içel İli, C3, C4 bölgesi ([http-6](http://6))

2.2.4.4. *S. hololeuca* Boiss. & Heldr. apud Benth



Görsel 2.4. *S. hololeuca* Boiss. & Heldr. apud Benth (Duman vd., 2005)

Çok yıllık, 25-60 cm, dallanmış, yoğun beyaz-pannoz. Orta ve alt gövde yaprakları obtus, orbikulat veya suborbikulat laminallı, 1-2,5 cm, çok küçük krenat, tabanı aniden 1 cm'lik yaprak sapına daralmış. Vertisillatlar (1-)2-5 tane, çiçek durumu korimbus (yalancı şemsiye). Orta brakteler 0,5-0,8 x 0,5-1 cm, mukrolu, birbirine karışan tüylerden dolayı sepaller birleşik gibi görünür. Kaliks 6-8 mm, dişler obtus, 2-3 mm. Korolla sarı, 8-10 mm, tüylü ve içte kahverengi çizgili (Görsel 2.7, Şekil 2.9) (Davis 1982).

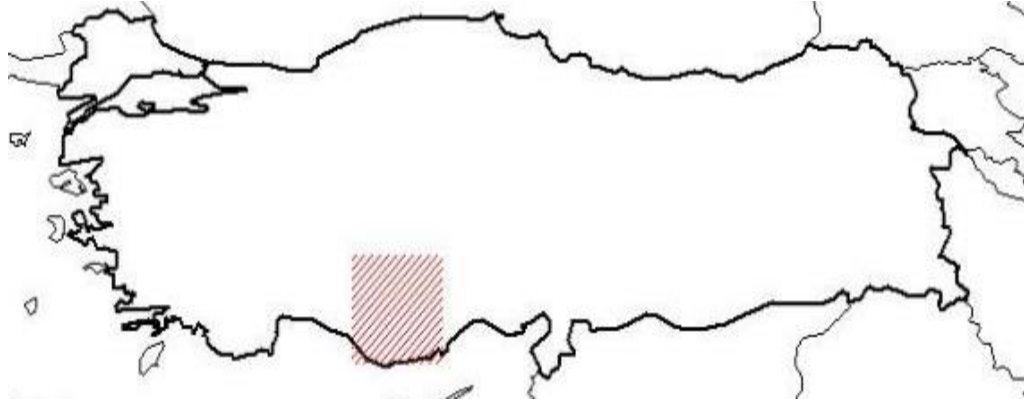
Çiçeklenme : Haziran - Ağustos

Habitat : Kuru yamaçlar, kireçli lav döküntüleri

Yükseklik : 900-1300 m

Endemizm : Endemik

Tip : [Turkey C4 Konya] in calidissimis Tauri Isaurici, [Djok-su, inter Karaman et Ermenek, 26 vi 1845, 915 m], Heldreich [1960] (holo. G! iso, M! W!).



Şekil 2.6. S. hololeuca'nın Türkiye'deki dağılımı: Karaman, C4 bölgesi (http-7)

2.2.4.5. *S. rubriflora* Hub.-Mor.



Görsel 2.5. S. rubriflora Hub.-Mor. (Duman vd., 2005)

Çok yıllık, 25-60 cm, basit ya da az dallanmış, altta yoğun beyaz yünsü tüylü, üstte $\pm$ çıplak. Orta gövde yaprakları lanseolattan oblonga kadar, $1-3 \times 0,5-1$ cm, sivrice, bariz krenat-dentat. Vertisillatlar 7-15, 6 çiçekli, $1-4,5$ cm aralıklı. Orta brakteler ince basık tomentoz tüylü, orbiculattan reniforma kadar, $0,7-1,2 \times 0,9-1,5$ cm, tepesi birden daralmış akuminat, akumen $1-5$ mm. Kaliks $7,5-8,5$ mm, 4 mm'ye kadar dağınık örtü tüylü, dişler $3-4$ mm, linear, akuttan akuminata kadar, tüp kısa salgı tüylüdür. Korolla $9-11$ mm, mor-menekşe, iç kısmı $\pm$ çıplak veya seyrek papilloz (Görsel 2.6, Şekil 2.8) (Davis, 1982).

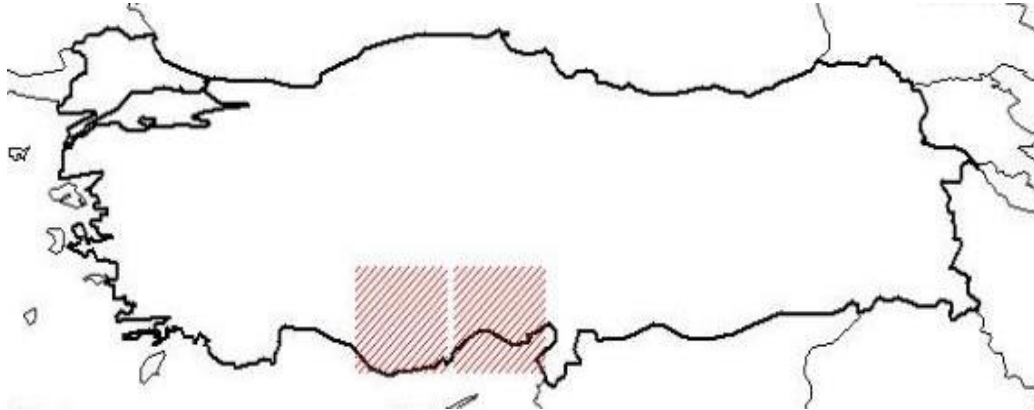
Çiçeklenme : Nisan - Haziran

Habitat : Kayalık kireçtaşlı yamaçlar, maki, nadas tarlalar

Yükseklik : $0-470$ m

Endemizm : Endemik

Tip : Turkey C4 İçel: Anamur-Gilindire, Brachfeld am Meer, 36 km öst-lich von Anamur, [s.l], 5 vi 1950, A. Huber-Morath 10111 (holo. Hb. Hub.- Mor.! iso. E!).



Şekil 2.7. *S. rubriflora*'nın Türkiye'deki dağılımı: İçel, C4,C5 bölgesi (<http-8>)

2.2.4.6. *S. stricta* Boiss. & Heldr. apud Bentham

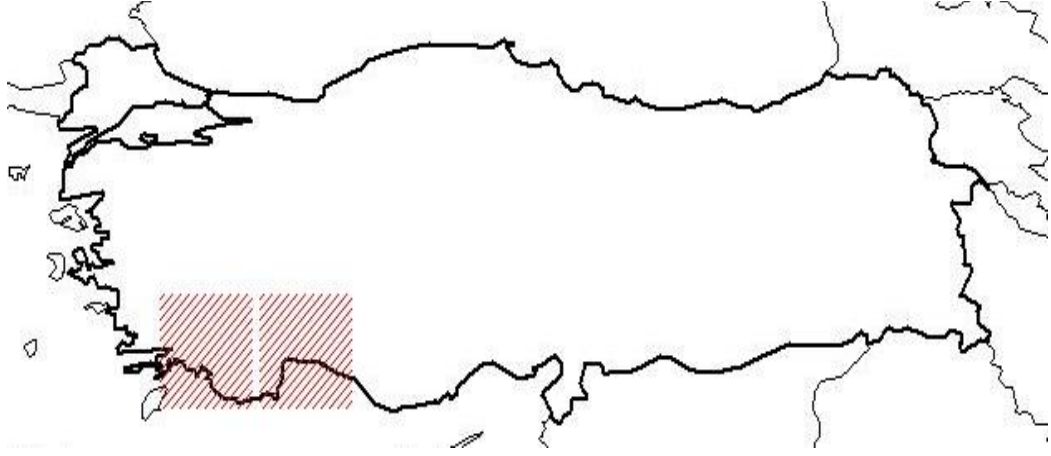


Görsel 2.6. *S. stricta* Boiss. & Heldr. apud Bentham (Duman vd., 2005)

Çok yıllık, otsu, 55-65 cm, gövde basit, yeşil veya sarımsı. Gövdenin alt kısımlarında basık örtü tüylü, üst kısımlarda salgı tüylü ve yayvan örtü tüylü. Alt yapraklar basık beyaz-ipeksi tüylü, $\pm$ tüysüz, orta gövde yaprakları yeşil, tüylüdür ve yoğun ağsı damarlı, linear-lanseolattan lanseolata kadar, akut veya mukronat, dentikulat, sesil, 3-5x0,5-1 cm. Vertisillatlar 10-18, en alttakiler 1-3 cm aralıklı, orta ve üsttekiler daha sık. Orta brakteler orbikulat-kordattan reniforma kadar, 1-1,5x1-2 cm, 2-3 mm uzunluğunda akumenli, basık pilozdan tüysüze kadar, 2-3 mm siliat. Kaliks 10-11 mm, dişler linear-lanseolat, 3-4,5 mm, yayvan tüylü, tüp glandular. Korolla sarı, 12-15 mm, tüylüdür, iç kısmında kahverengi çizgili (Şekil 2.5). (Davis, 1982).

Çiçeklenme	: Mayıs-Ağustos
Habitat	: <i>Quercus</i> makiliği, dik sahil kayalıkları
Yükseklik	: 0 - 915 m
Endemizm	: Endemik

Tip : [Turkey C3 Antalya] in fruticulis apricis Tauri Pamphylici [inter Maria (Akseki) et Adalia (Antalya), 13 vii 1845], Heldreich [1065] (holo. G! iso. E! M!).



Şekil 2.8. *S. stricta*'nın Türkiye'deki dağılımı: Muğla ve Antalya ili, C2,C3 bölgesi (<http-9>)

2.2.4.7. *S. tmolea* P.H. Davis



Görsel 2.7. *S. tmolea* P.H. Davis (Duman vd., 2005)

Çok yıllık, 20-55 cm boyunda, gövde yükselici-dik, basit ya da az dallanmış, alt kısmında kısa yatık tomentoz, üstte seyrek lanat ve $\pm$ çıplak. Orta gövde yaprakları oblong, 2-5x0,5-2,5 cm, obtus veya mukronat, kısa saplı ya da sapsız, ince krenat-dentikulat. Vertisillatlar 4-11, 6-10 çiçekli, tümü 2-5 cm aralıklı, ya da en tepedekiler sık. Orta brakteler yayvan örtü tüylü ve kısa salgı tüylü, triangulardan orbikulata kadar, 1-2,5 x 1-1,5 cm, 2-4 mm akumenli. Kaliks 9-11 mm, yoğun örtü ve salgı tüylü. Dişler 3-4,5 mm, 0,5-1 mm mukrolu. Korolla sarı, 11-14 mm, iç kısımda tüylü ve kahverengi çizgili (Görsel 2.5, Şekil 2.7) (Davis, 1982).

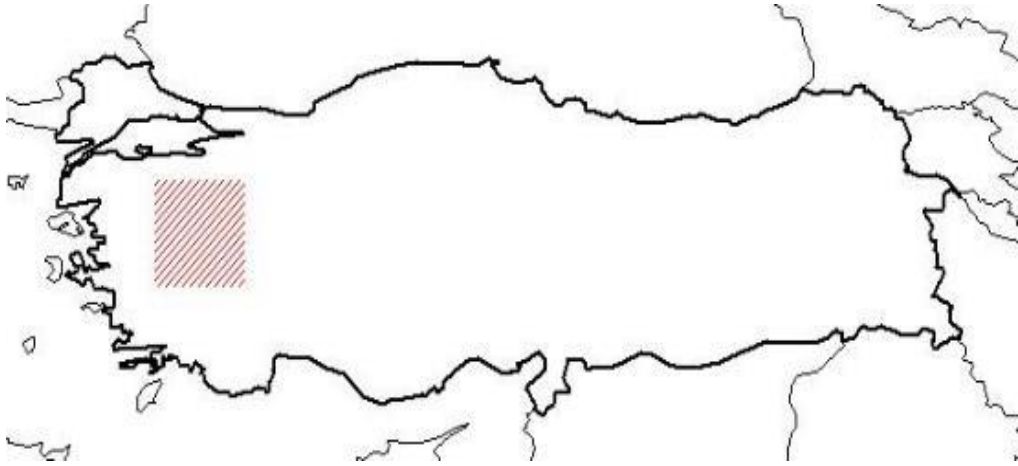
Çiçeklenme : Temmuz - Ağustos

Habitat : Kayalık yamaçlar

Yükseklik : 1900 m

Endemizm : Endemik

Tip : [Turkey B2] İzmir: d. Ödemiş, Boz Da. (Tmolus), on rocky schis- tose slopes facing W.-N.W., 1900 m, 16 viii 1950, P.H. Davis & Heywood, D. 18218 (holo. K, iso. E! W!).



Şekil 2.9. *S. tmolea*'nın Türkiye'deki dağılımı: İzmir, B2 bölgesi (<http-10>)

2.3. *Sideritis* L. Türlerinin Fitokimyasal Özellikleri

Sideritis türlerinin fitokimyasal özellikleri, bitkinin yetiştiği bölgeye, toplama zamanına ve diğer faktörlere bağlı olarak çeşitlilik gösterebilmektedir. Genel olarak, *Sideritis* türlerinin uçucu yağlar, diterpenler ve flavonoidler bakımından zengin olduğu ve biyolojik etkilerinin daha çok bu maddelerden kaynaklandığı belirtilmektedir. Ayrıca, fenolik asitler, feniletanoit glikozitler, iridoit glikozitleri, kumarinler, lignanlar, steroller

vb. maddeleri de içerdği kayıtlıdır (Sahin, 2003; Sahin vd., 2004, 2006; González-Burgos vd., 2011; Fraga, 2012; Zyzelewicz vd., 2020).

2.3.1. Uçucu yağlar

Uçucu yağlar kısaca, bitkiler, hayvanlar, marin organizmalar ve mikroorganizmalardan elde edilen, oda ısısında sıvı olan, bulunduğu canlıya koku ve tat veren uçucu maddeler karışımı olarak tanımlanmaktadır. Genel olarak bitkilerden distilasyon yoluyla elde edilirler ve gaz kromatografisi-kütle spektrometresi (GC-MS) ve gaz kromatografisi (GC) gibi analiz teknikleri kullanılarak incelenirler. Genel olarak antiseptik etkilidir. Antimikrobiyal, ağrı kesici, karminatif, emenagog, sakinleştirici, antienflamatuar, kas gevşetici ve lokal anestezi vb. olarak ve aromaterapide kullanılmaktadırlar (Bakkali vd., 2008; González-Burgos vd., 2011; Başer ve Kırimer, 2022).

Bileşimlerinde temel olarak terpenler (özellikle monoterpenler, daha az miktarda seskiterpenler) ve terpenik olmayan (asitler, alkoller, aldehitler, ketonlar, asiklik esterler, laktonlar, daha nadiren azotlu ve kükürtlü bileşikler vd.) yer alır.

Sideritis türlerinden elde edilen uçucu yağların kimyasal bileşimi üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Literatür taramasında aynı türe ait uçucu yağın bileşenleri arasında bazı kalitatif ve kantitatif farklılıklar gözlenmiştir. Hem yağ içeriği hem de bileşimindeki bu farklılıkların, iklimsel ve genetik faktörler, tarımsal uygulamalar veya bitki kemotipi veya beslenme durumu gibi farklı nedenlerden kaynaklanabileceği rapor edilmiştir (González-Burgos vd., 2011).

Ülkemizde bulunan *Sideritis* türlerinin uçucu yağ bileşenleri incelendiğinde farklı türde terpenik bileşikler içerdiği görülmektedir. Başer (2002) ve Kırimer ve diğerleri (2004), Türkiye'deki *Sideritis* türlerini ana uçucu yağ bileşenlerine göre altı grupta sınıflandırmıştır: Monoterpen hidrokarbonlar bakımından zengin, seskiterpen hidrokarbonlar bakımından zengin, oksijene monoterpenler bakımından zengin, oksijene seskiterpenler bakımından zengin, diterpenler bakımından zengin, diğer bileşenlerin de yer aldığı uçucu yağlar.

Tablo 2.4. Tez kapsamındaki *Sideritis* türlerinin uçucu yağ verimleri ve ana bileşenleri

<i>Sideritis</i> Türleri	Uçucu yağ verimi (%)	Ana Bileşenler (%)		Kaynak
<i>S. arguta</i>	0,07	1,8-sineol β -karyofillen β -pinen	23.22 9.69 7.69	Başer vd., (1996)
<i>S. brevibracteata</i>	0,01	β -karyofillen germakren D α -kadinen karvakrol	43.3 10.6 10.3 5.3	Sağır vd., (2017)
<i>S. congesta</i>	0,5	β -pinen α -pinen δ -kadinen	28.8 19.5 5.1	Ezer vd., (1996)
	0,42-0,45	β -pinen α -pinen epi-kubebol	33.8–34.6 23.5–24.6 6.3–7.1	Kırimer vd., (2001)
	0,83	muurol-5-en-4- β -ol muurol-5-en-4- α -ol α -kadinol	33.02 11.65 6.63	Özcan vd., (2001)
<i>S. hololeuca</i>	0,025	β -pinen α -pinen β -fellandren	35.5 16.0 9.6	Kırimer vd., (2003)
	0,01	fitol 3-metilnonan aromadendren α -pinen undekan limonen	24.3 20.9 10.5 9.1 7.5 6.2	Çarikci vd., (2020)
<i>S. rubriflora</i>	0.18	β -pinen α -pinen epi-kubebol germakren D β -karyofillen	13.22 9.91 7.80 6.35 6.15	Kırimer vd., (1999a)
	0.46–0.67	β -pinen α -pinen cubebol 14-hidroksi-9-epi-karyofillen δ -kadinen β -karyofillen	20.29–20.53 14.82–14.88 3.91–15.17 1.78–13.99 2.75–12.99 3.43–8.83	Chalchat vd., (2011)
	-	β -pinen germakren D	10.7 10.7	Ceylan vd., (2019)
<i>S. stricta</i>	0.63	β -pinen α -pinen β -karyofillen epi-kubebol	30.0 12.9 9.6 9.6	Kırimer vd., (2003)
	0.31	δ -kadinen kubenol β -karyofillen karyofillen oksit δ -kadinol germakren D	18.3 17.6 14.4 10.5 7.1 6.1	Deveci vd., (2018b)
<i>S. tmolea</i>	0.33	α -kadinol β -karyofillen kalamenen muurol-5-en-4- β -ol α -pinen	21.94 10.63 7.05 7.05 5.1	Özcan vd., (2001)

Monoterpen hidrokarbon bakımından zengin grup, mevcut türlerin %57'sini oluşturur ve oldukça yaygındır (Kırimer vd., 1999a, Başer 2002). Nitekim literatür taramasında ülkemizde yetişen *Sideritis* türlerinden elde edilen uçucu yağlarda yüksek miktarda α -pinene, β -pinen, β -fellandren, sabinen ve mirsene varlığı bildirilmiştir.

Diğer yandan seskiterpenlerce zengin ikinci grubun, Türkiye’de yetişen *Sideritis* türlerinin yaklaşık %27’sini oluşturduğu ve bu gruptaki türlerden elde edilen uçucu yağlardaki ana bileşiklerin β -karyofillen, germakren D ve kalamen olduğu; oksijenli türevlerin ülkemizde yetişen türlerde ana bileşenler olarak görülmesinin alışılmadık bir durum olduğu bildirilmiştir (González-Burgos vd., 2011).

Tez kapsamındaki *Sideritis* türleri üzerinde yapılan araştırmalarda elde edilen, uçucu yağ verimleri ve ana bileşikleri (Tablo 2.4)’ de gösterilmiştir (Başer vd.,1996; Ezer vd., 1996; Kırimer vd., 1996; Kirimer vd., 1999a; Kırimer vd., 2001; Özcan vd., 2001; Kırimer vd.,2003; Chalchat vd., 2011; Sagir vd., 2017; Deveci vd., 2018b; Ceylan vd., 2019; Carikci vd., 2020).

2.3.2. Diterpenler

Diterpenler, bitkiler aleminde yaygın olarak bulunan, dört izopren molekülünden oluşan ve 20 C’lu bir yapıya sahip olan, heterojen bileşiklerdir. Doğada, genellikle keto ve hidroksil grupları ile polioksijenli bir şekilde bulunurlar ve bunlar genellikle küçük boyutlu alifatik veya aromatik asitlerle esterleşmiştir. Çeşitli farmakolojik etkilere sahiptir.

Diterpenler kimyasal yapılarına göre aşağıdaki şekilde sınıflandırılır:

- a) Asiklik diterpenler
- b) Monosiklik diterpenler
- c) Bisiklik diterpenler (Labdan ve Klerodan tipi olarak bilinirler)
- d) Trisiklik diterpenler (Abietan, Pimaran, Rozan, Kassin vd. tipler)
- e) Tetrasiklik diterpenler (Kauren, Beyeran tipi olarak bilinirler)
- f) Pentasiklik diterpenler
- g) Makrosiklik diterpenler ve türevleri

Ayrıca gibberellinler, reçine diterpenler ve toksik diterpenler gibi farklı kategorilere de ayrılabilirler (Şener vd., 1989; Lanzotti, 2013).

Sideritis türleri, seskiterpenler ve triterpenler açısından zengin olmamakla beraber, diterpenler açısından oldukça zengindir. Yapılan pek çok çalışmada, *Sideritis* türlerinin toprak üstü kısımlarından izole edilmiş farklı diterpenler tanımlanmıştır. Bu türler içerisinde kauren iskeletine sahip diterpen türevleri yaygın olarak bulunurken, labdan, rozan, beyeran ve primaran yapıları da gözlemlenmiştir (González-Burgos vd., 2011). Tez kapsamında çalışılan *Sideritis* türlerinden izole edilen diterpenler Tablo 2.5’de verilmiştir.

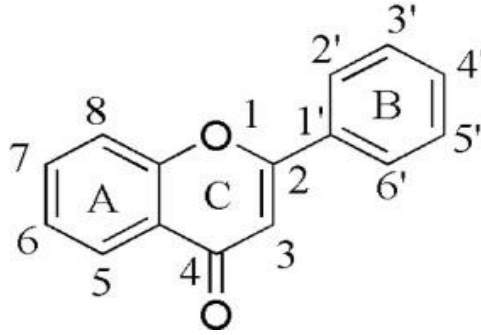
Tablo 2.5. Tez kapsamında çalışılan *Sideritis* türlerinden izole edilen diterpenler

<i>Sideritis</i> Türleri	Bileşiğin Adı	Kaynak
<i>S. arguta</i>	Diasetildistanol, Eubol Siderol, Sideroksol 15-epi-eubol, Eubotriol 7-epikandikandiol 7-asetoksi sideroksol Epoksi siderol	Ertaş vd.,2009
<i>S. brevibracteata</i>	Linearol, Siderol Sideridiol, Linearol Atanolon, Eubotriol	Sağır, 2016 Sagır vd., 2017
<i>S. congesta</i>	7-acetil distanol 7- epikandikandiol poksiisolinearol Foliol, Linearol Sideridiol, Siderol Sideroksol, Sidol Siderol-18-palmitat	Öktemer ve Loğoğlu, 2003 Topçu vd., 2011
<i>S. hololeuca</i>	7-Acetoksi sideroxol Eubotriol, Linearol Siderol, Eubol	Çarıkçı, 2010 Carıkci vd., 2020
<i>S. rubriflora</i>	Epikandikandiol Sideroksol Sidol, Linearol	Bondi vd., 2000
<i>S. stricta</i>	7-acetil sideroksol 7-e epikandikandiol Ent-1 β -hidroksi-7 α -asetil-15 β ,16 β -epoksikaurane Ent-7 α -asetil,15,18-dihidroksi-kaur-16-ene Eubotriol, Foliol Isolinearol, Isosidol Linearol, Sideridiol Siderol, Sideroksol	Kılıç vd., 2006 Şahin vd., 2006
<i>S. tmolea</i>	7-asetoksi sideroksol Epoksiiderol, Atonolone Ent-7 α ,15 β ,18-trihidroksikaur-16-ene Ent-7 α -acetoksi-15 β ,18-dihidroksi-kaur-16-ene Eubol, Eubotriol, Siderol	Çöl,2007 Çarıkçı vd.,2007

2.3.3. Flavonoitler

Flavonoitler, 1,3-difenil propan (C₆-C₃-C₆) türevi bileşikler olup, 15 karbon atomundan meydana gelen bir karbon iskeletine sahiptir. Bu yapı, iki fenil grubunun propan zinciri ile birleşmesi sonucu meydana gelir ve kromon çekirdeği taşır. Ancak doğada kromon çekirdeğine rastlanılmamıştır. 2-fenil- γ -kromon (2-fenil benzopiron) Flavon adını alır (Şekil 2.10.).

Flavonoitler; flavonlar, flavonoller, flavanonlar, flavanonoller, flavonoller, izoflavonlar, antosiyanidinler (kateşinler ve proantosiyanidinler) şeklinde sınıflandırılabilirler (D'Archivio, 2007; Başer ve Kırimer, 2022).



Şekil 2.10. Flavonoitlerin temel kimyasal yapısı (2-fenil- γ -kromon; 2-fenil benzopiron)

Flavonoitler, vazgeçilmez bileşenler olarak çeşitli nutrasötik, farmasötik, tıbbi ve kozmetik ürünlerde kullanılırken sağlığı iyileştirici çok çeşitli etkileriyle ilişkilendirilir. Antioksidan, antienflamatuar, antitumör ve antikanseröjenik özelliklerinin yanı sıra temel hücresel enzim fonksiyonlarını modüle etme kapasitelerinden dolayı en önemli bitkisel sekonder metabolitlerden olarak nitelendirilmektedir (Panche vd., 2016).

Sideritis cinsi zengin bir flavonoit kaynağıdır ve bu türden izole edilen flavonoitler, çoğunlukla flavon yapısında olup flavonol ve seyrek de olsa flavanonlarla da karşılaşmaktadır (Şahin, 2003; Şahin vd., 2005, 2006; González-Burgos vd., 2011; Zyzelewicz vd, 2021).

Tablo 2.6'da, tez kapsamındaki *Sideritis* türlerinden elde edilen flavonoitlerin kimyasal yapıları gösterilmiştir.

Tablo 2.6. Tez kapsamındaki *Sideritis* türlerinden elde edilen flavonoidler

<i>Sideritis</i> Türleri	Bileşimin Adı	Literatür
<i>S. arguta</i>	Apigenin Kempferol Kersetin Mirisetin	Erkan vd., 2011
<i>S. brevibracteata</i>	Hipolaetin İzokutellarein 4'-O-metilhipolaetin Penduletin Kersetagetin-3,6- dimetileter	Güvenç vd., 2010 Tandogan vd., 2011 Sağır, 2016
<i>S. congesta</i>	Apigenin Kempferol Mirisetin Salvigenin	Erkan vd., 2011 Sezik ve Ezer, 1984 Ezer, 1980
<i>S. hololeuca</i>	Apigenin 3'-O- metilhipolaetin Hipolaetin Pelargonin Salvigenin Penduletin Kersetin Luteolin-7-glucoside Kersetagetin-3,6-dimetilether	Yılmaz, 2013 Carikci vd., 2020
<i>S. rubriflora</i>	Kersetin	Sevindik vd., 2021
<i>S. stricta</i>	İzokutellarein Ksantomikrol	Şahin vd., 2006
<i>S. tmolea</i>	-	-

2.4. *Sideritis* L. Türlerinin Halk Arasındaki Kullanılışları ve Biyolojik Aktiviteleri

2.4.1. Halk arasındaki kullanılışlar

Sideritis türlerinin terapötik kullanımı ilk olarak Dioscorides tarafından M.S. 1. yüzyılda yazılan “De Materia Medica” adlı kitabında yer almaktadır. *Sideritis* türleri, başlıca İspanya ve Türkiye olmak üzere Yunanistan ve diğer Akdeniz ülkelerinde geleneksel olarak bitki çayı ve halk ilacı olarak kullanılan önemli bitkisel kaynaklardır.

Etnofarmakolojik ve halk ilacı çalışmaları, çeşitli *Sideritis* türlerinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan dekoksiyon veya infüzyonlarının halk hekimliğinde, oral olarak mide ağrısı, spazm, ülser, hazımsızlık ve şişkinlik gibi mide-bağırsak rahatsızlıklarına karşı, ayrıca iştah açıcı, gaz söktürücü, karminatif, ateş, grip, boğaz ağrısı, öksürük ve bronşit gibi yaygın soğuk algınlığı semptomlarını hafifletmek için, ağrı kesici,

antimikrobiyal, enfeksiyonlara karşı tonik, idrar söktürücü etkileri nedeniyle böbrek taşlarının düşürülmesinde, şeker hastalığında, hemoroidde, antikonvülsan, histeriye karşı ve sakinleştirici; topikal olarak da kan durdurucu, deri döküntülerinde, yara ve yanıkların tedavisinde, ağız ve diş hastalıklarında olarak yaygın şekilde kullanıldığını göstermektedir (Şahin, 2003; Gençler Özkan ve Koyuncu, 2005; González-Burgos vd., 2011; Altundağ ve Oztürk, 2011; Polat ve Satıl, 2012; Özdemir ve Alpınar 2015; Aneva vd., 2019; Żyżelewicz vd., 2020).

Türkiye'de *Sideritis* türlerinin toprak üstü kısımları ayrıca geleneksel çayların hazırlanmasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Genellikle bal ve limonla servis edilen bu çay (dağ çayı, yayla çayı, ada çayı), hoş aroması, özel tadı ve sarımsı rengiyle bilinir ve Akdeniz ve Ege Bölgelerinde yaygın olarak tüketilir.

2.4.2. Biyolojik aktiviteleri

Sideritis türlerinin biyolojik aktiviteleri incelendiğinde, antioksidan, antiülserojenik, antienflamatuvar, analjezik, antimikrobiyal, antifungal, diüretik, antiproliferatif, sitotoksik, anti-HIV, antifeedant, selektif östrojen reseptör modülatörü, antiherpetikal, antispazmodik, antikatarakt, karminatif, antikonvülsan, antistres, sinir sistemi düzenleyici, sedatif, çeşitli enzimler üzerine inhibe edici etkilere sahip oldukları görülmektedir. Ayrıca anksiyete bozuklukları, kardiyovasküler hastalıklar, dikkat eksikliği, majör depresyon ve hiperaktivite bozukluğu, zihinsel bozukluklar ve nörodejeneratif hastalıklar gibi birçok sağlık sorununda umut verici sonuçlar gösteren etkileri farklı derecelerde sergilemektedirler (Akcos, 1994; Yesilada ve Ezer, 1989; Kırmırcı vd., 1999b; Ozturk vd., 1996; Bondi vd., 2000; Aboutabl vd., 2002; Gürbüz vd., 2005; Menghini vd., 2005; Charami vd., 2008; González-Burgos ark., 2011; Radojević vd., 2011; Turkmenoglu vd. 2015b; Lall vd., 2019; Aneva vd., 2019; Axiotis vd., 2020; Gelinci vd., 2020; Moussavi vd., 2022; Papastavropoulou vd., 2022).

Sideritis türleri üzerinde tez kapsamında yapılan aktivite çalışmaları ile ilgili bilgiler aşağıda verilmiştir.

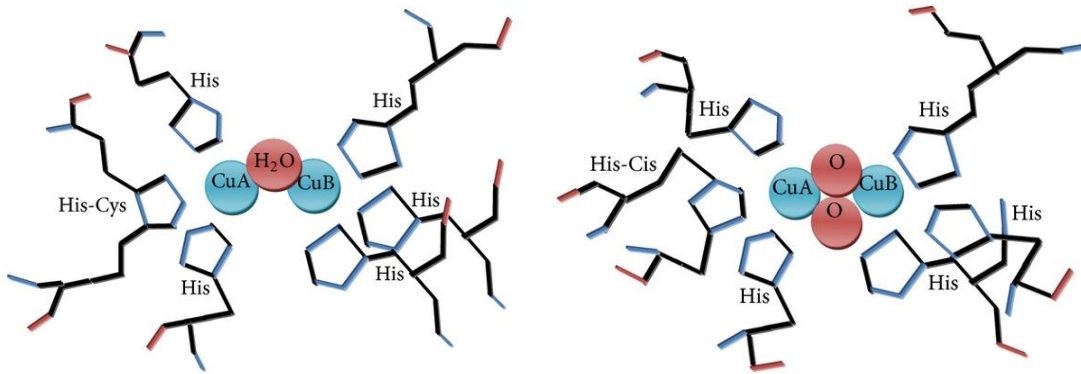
2.4.2.1. Antioksidan aktivite

Antioksidanlar, canlı organizmalarda serbest radikallerin oluşumunu önleyen veya mevcut serbest radikalleri nötralize etmek için kullanılan moleküllerdir. Başka bir

deyişle, antioksidanlar, düşük yoğunluklarda proteinlerin, lipidlerin, karbonhidratların ve DNA'nın oksidatif hasarını azaltan, önleyen maddeler olarak tanımlanabilir. Antioksidanların bu etkisi, oksidatif stresin birçok hastalığın oluşumuyla ilişkili olmasından dolayı önemlidir. Örneğin, oksidatif stres bir sıra hücrel fonksiyonu düzensizleştirir ve AIDS, yaşlanma, artrit, astım, otoimmün hastalıklar, karsinogenez (tümör oluşumu), kardiyovasküler disfonksiyon (CVD), katarakt, diyabet, AH, PH vb. nörodejeneratif hastalıklar gibi çeşitli patolojik durumlara yol açar. Bu sebeple, antioksidanlar, serbest radikallerin olumsuz etkilerini azaltmak için kullanılabilen önemli bir araçtır (Vinita vd., 2013).

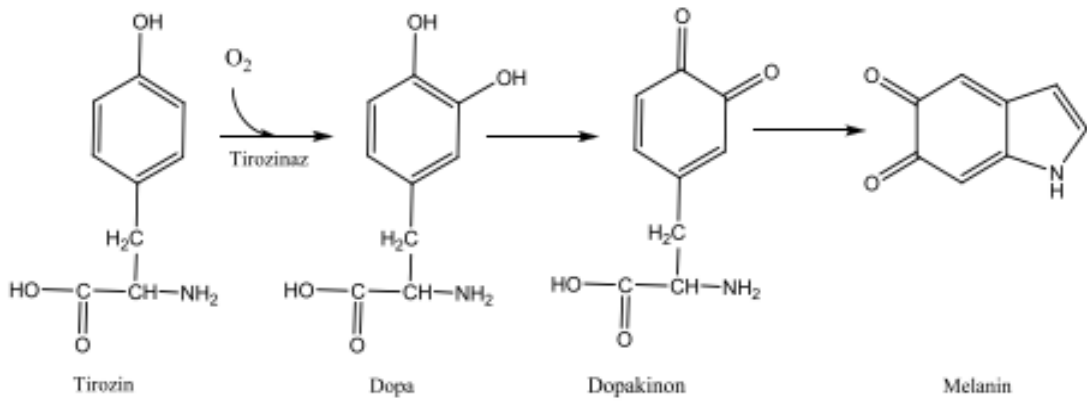
2.4.2.3. Tirozinaz inhibitör aktivite

Tirozinaz (TYR) (EC 1.14.18.1), bakır içeren çok işlevli bir polifenol oksidazdır (Şekil 2.11) ve hayvanlarda melanizasyondan, bitkilerde esmerleşmeden sorumlu olan melanin biyosentez yolunda anahtar rol oynadığı, mikroorganizmalarda da bulunduğu bilinmektedir. TYR tirozinin L-DOPA'ya (L-3,4-dihidroksifenilalanin) hidroksilasyonunu ve ardından L-DOPA'nın DOPA-kinon'a oksidasyonunu katalize ederek melanin pigmentlerinin oluşumunu sağlar. Şekil 2.12.'deki reaksiyon şemasında bu süreçler açıkça görülebilir (Bagherzadeh vd., 2015).



Şekil 2.11. Tirozinaz yapısı (a ve b), (Zaidi vd., 2014)

TYR, sadece tirozin ve L-DOPA gibi fizyolojik substratları değil, aynı zamanda diğer fenoller ve difenoller gibi çeşitli substratları da işleyebilir. Bu nedenle, TYR genellikle hem monofenollerin o-hidroksilasyonunu (kresolaz veya monofenolaz aktivitesi) hem de o-difenollerin o-kinonlara iki elektronlu oksidasyonunu (katekolaz veya difenolaz aktivitesi) katalize edebilen bir enzim olarak tanımlanır (Zaidi vd., 2014).



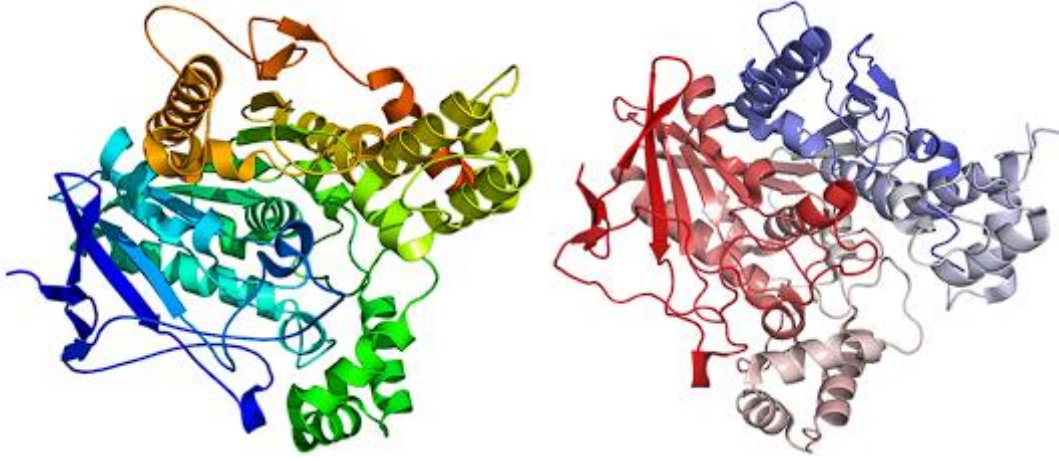
Şekil 2.12. Tirozinden melanin biyosentezi (Bagherzadeh vd., 2015)

İlk biyokimyasal araştırmalar, 1895 yılında *Russula nigricans* mantarı üzerinde yapılmıştır. Bu mantarın kesildikten sonra havaya maruz kaldığında önce kırmızıya, ardından siyaha dönmesi, TYR enziminin varlığını göstermiştir. En iyi karakterize edilen TYR enzimleri, *Streptomyces glaucescens*, *Neurospora crassa* ve *Agaricus bisporus* mantarlarından türetilmiştir. *A. bisporus* mantarından elde edilen enzim, memeli TYR enzimlerine oldukça benzer ve melanogenez çalışmaları için bir model olarak kullanılabilir. Ticari olarak temin edilebildiği için, TYR inhibisyonu üzerine şimdiye kadar yapılan hemen hemen tüm araştırmalar mantar TYR enzimini kullanmıştır (Chang T-S., 2009).

Melanin, cildi UV radyasyonunun zararlı etkilerinden korurken, anormal melanin üretimi hiperpigmentasyon veya vitiligo gibi çeşitli hastalıklara neden olabilmektedir (Koçak, 2021). Melanin pigmentleri sadece cilt, saç ve gözlerde değil, insan beyninde de bulunur. Bu nedenle, TYR enziminin AH, PH ve diğer nörodejenaratif hastalıklarla ilişkili olabileceği rapor edilmiştir.

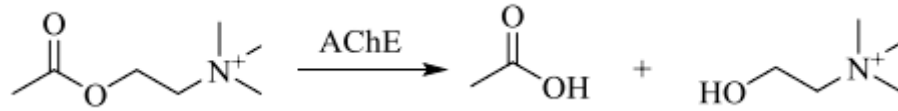
2.4.2.4. Kolinesteraz inhibitör aktivite

Omurgalılarda, asetilkolinesteraz (AChE) ve bütirilkolinesteraz (BChE, aynı zamanda psödokolinesteraz olarak da bilinir) olarak adlandırılan iki farklı kolinesteraz (ChEs) enzimi bulunur (Cummings, 2000). AChE ve BChE, asetilkolinin (ACh) hidrolizini katalizleyen enzimlerdir ve yapısal olarak büyük benzerlik gösterirler (Şekil 2.13). Ancak, substrat seçicilikleri, dokulardaki dağılımları ve inhibitörlere karşı duyarlılıkları açısından farklılık gösterirler (Lane, Potkin ve Enz, 2006; Miller vd., 2006).



Şekil 2.13. AChE ve BChE enziminin 3 boyutlu yapıları

ChE enzimleri, serin proteaz enzimlerine benzer bir mekanizma kullanarak işlev görür. Bu enzimlerin aktif bölgesinde bulunan Ser203, ACh'nin karbonil grubuna nükleofilik saldırı gerçekleştirerek kolini yerinden çıkarır ve bir açıl-AChE ara ürünü oluşturur. Daha sonra bir su molekülü, açıl grubunu uzaklaştırarak enzimi yeniden oluşturur ve asetik asit salınımını sağlar (Şekil 2.14) (Shen vd., 2002).



Şekil 2.14. Asetilkolinin hidroliz reaksiyonu

AChE, karaciğerde sentezlenir ve başlıca plazmada bulunur. Bunun yanı sıra, nöromüsküler kavşaklarda, sinaptik bağlantılarda ve kırmızı kan hücrelerinde de yer alır. Öte yandan, BChE plazmada, karaciğerde ve diğer dokularda bulunur (Wang ve Tang, 2005). İki enzim arasındaki temel fark, kendi nörotransmitterlerini hidroliz etme hızlarıdır. AChE enzimi, ACh'i daha hızlı bir şekilde hidroliz ederken, BChE, butirilkolini daha yavaş hidroliz eder (Zengin vd., 2020).

Literatürde *Sideritis* türlerinin antioksidan aktiviteleri ile ilgili pek çok sayıda çalışma bulunduğundan, tez kapsamında yer alan türlerin yer aldığı çalışmalar aşağıda derlenmiştir. Antioksidan aktivite çalışmalarının yanında, literatürde yer alan *Sideritis* türlerinin TYR, AChE ve BChE inhibitör aktivite ile ilgili çalışmalar aşağıda verilmiştir.

Tunalier ve arkadaşları (2004), 27 adet *Sideritis* türünün antioksidan özelliklerini, toplam fenolik madde miktarlarını ve bileşimlerini incelemiştir. Petrol eteri ile yağından kurtarılmış sulu metanolik ekstraler arasında İçel'den toplanan *S. hololeuca* ekstresinin toplam fenolik madde miktarı $234,5 \pm 9,3$ mg GAE/g ekstre ve flavonoit oranı ise %46,9 olarak tespit edilmiştir. DPPH[•] radikal süpürücü aktivitesi ise oldukça düşük düzeyde saptanmıştır.

Güvenç ve diğer araştırmacılar (2005), Akdeniz bölgesinde yetişen 15'i endemik 18 *Sideritis* taksonun sulu ekstralerinin antioksidan aktivitelerini belirlemek amacıyla bir çalışma yapmıştır. Çalışmada, *Sideritis* bitkilerinin toprak üstü kısımları su ile ekstre edilerek liyofilize edilmiş ve antioksidan aktiviteleri, kalitatif DPPH[•] testi ve tiyobarbitürik asit (TBA) testi kullanılarak ölçülmüştür. *S. arguta*, *S. brevibracteata*, *S. condensata*, *S. leptoclada*, *S. libanotica subsp. libanotica*, *S. phrygia*, *S. serratifolia*, ve *S. spilea*'nın yüksek DPPH[•] radikal süpürücü aktivite gösterdiği bildirilmiştir. TBA testinde ise, en yüksek aktiviteler *S. brevibracteata*, *S. condensata* ve *S. serratifolia* ekstralarında (sırasıyla IC₅₀= 0,16, 0,33 ve 0,31 mg/ml) tespit edilmiştir.

Erkan ve arkadaşları (2011) tarafından gerçekleştirilen çalışmada, endemik bitkiler olan *S. arguta* ve *S. congesta*'nın farklı solvanlarla elde edilen ekstraları HPLC-DAD ile serbest flavonoidler (kersetin, apigenin, mirisetin ve kempferol) ve sinnamik asit türevleri (rosmarinik asit, ferulik asit, kafeik asit, p-kumarik asit ve klorojenik asit) bakımından analiz edilmiş, ekstraların toplam fenolik madde miktarları tespit edilmiş, ekstralar ve saf bileşenleri DPPH[•] ve ABTS⁺ deneyleri kullanılarak antioksidan aktiviteleri açısından değerlendirilmiştir. Ekstrelerin toplam fenolik madde miktarları 1363,2-1970,8 mM GAE/g olarak bulunmuştur. Antioksidan aktivite deneylerinin sonuçları ise şu şekilde verilmiştir. *S. congesta* metanol (MeOH): IC₅₀ = $50,9 \pm 2,2$ µg/mL, $2,5 \pm 0,0$ mM troloks, etil asetat (EtOAc): IC₅₀= $54,2 \pm 1,7$ µg/mL, $2,4 \pm 0,0$ mM troloks, aseton: IC₅₀= $66,2 \pm 3,3$ µg/mL, $2,3 \pm 0,0$ mM ve *S. arguta* MeOH: IC₅₀= $48,6 \pm 2,4$ µg/mL, $2,9 \pm 0,0$ mM troloks, EtOAc: IC₅₀= $52,7 \pm 1,9$ µg/mL, $2,5 \pm 0,0$ mM troloks, aseton: IC₅₀= $38,3 \pm 1,1$ µg/mL, $3,2 \pm 0,1$ mM. Özellikle, *S. arguta*'nın aseton ekstresi, diğer tüm ekstralardan daha yüksek antioksidan potansiyele sahip olması bakımından dikkati çekmiştir. Çalışma ayrıca incelenen bitki ekstraları ile toplam fenolik madde miktarları arasında doğrudan bir ilişki bulunmadığını ortaya koymuştur.

Zengin ve arkadaşları (2014), *S. galatica*'nın farklı çözücülerle (petrol eteri, EtOAc, MeOH ve su) elde edilen ekstralarının antioksidan ve enzim inhibisyon aktivitesini araştırmış, ekstraların ChE, α -amilaz ve α -glukosidaz inhibisyon aktiviteleri mikrotiter plakası deneyleri ile test edilmiştir. Test edilen ekstralarda total fenolik madde miktarları 19,66 ila 70,68 mg GAE/g ekstre arasında geniş ölçüde değişiklik göstermiştir. DPPH[•] ve ABTS deneylerinde MeOH (0,390 ve 0,675 mmol TE/g) ve su ekstraları (0,352 ve 0,756 mmol TE/g) yüksek radikal süpürücü aktivite sergilemişlerdir. FRAP testinde ekstralar, 41,24-142,68 mg TE/g ekstre arasında değişmiş, CUPRAC testinde ise 74,63 ila 199,04 mg TE/g ekstre arasında değer göstermiştir. AChE ($5,59 \pm 0,04$ mg GALAE/g ekstre) ve BChE ($27,28 \pm 0,38$ mg GALAE/g ekstre) üzerindeki en iyi inhibisyon aktiviteyi EtOAc ekstresi göstermiş ve onu önemli ölçüde farklı olarak petrol eteri ve MeOH ekstraları takip etmiştir.

Gökbulut ve arkadaşları (2017)'de yaptıkları çalışmada, *S. argyrea*, *S. congesta* ve *S. erythrantha* var. *cedretorum*'un toprak üstü kısımlarından hazırlanan MeOH ekstralarının, toplam fenolik madde miktarları, antioksidan potansiyelleri ve klorojenik asit miktarı yüksek performanslı sıvı kromatografisi (YPSK) ile tespit edilmiştir. En yüksek toplam fenolik madde miktarı ve en yüksek antioksidan aktivite değeri DPPH[•] ve ABTS deneylerinde *S. erythrantha* var. *cedretorum*'da rastlanmıştır. Klorojenik asit içeriği ise *S. argyrea*'da $0,196 \pm 0,01$ g/100g, *S. congesta*'da $0,289 \pm 0,007$ g/100g ve *S. erythrantha* var. *cedretorum*'da $0,282 \pm 0,01$ g/100g olarak tespit edilmiştir.

Deveci vd. (2017) tarafından yapılan çalışmada, *S. pisidica*'nın uçucu yağ, hekzan, aseton ve MeOH ekstralarının kimyasal bileşimi, antioksidan, antikolinesteraz ve anti-üreaz aktiviteleri incelenmiştir. Uçucu yağ ve yağ asidi bileşimi gaz kromatografisi (GC) ve gaz kromatografisi/kütle spektrometresi (GC/MS) ile analiz edilmiştir. δ -Cadinene (%19,5), T-cadinol (%16,7) ve β -cubebene (%10,4) uçucu yağın ana bileşenleri olarak tespit edilmişken en bol bulunan yağ asitleri linolenik asit (%42,7), palmitik asit (%31,3) ve linoleik asit (%13,4) olarak belirlenmiştir. Toplam fenolik madde miktarı hekzan, aseton ve MeOH ekstraları için sırasıyla; $20,40 \pm 0,65$, $100,24 \pm 1,06$, $28,09 \pm 0,69$ μ g PE/mg ekstre olarak tespit edilmiştir. MeOH ekstresi, metal şelatlama dışındaki tüm testlerde en yüksek antioksidan aktiviteyi göstermiştir (β -carotene-linoleik asit, DPPH[•], ABTS^{•+} ve CUPRAC testlerinde sırasıyla $IC_{50} = 17,81 \pm 1,23$, $39,07 \pm 0,37$, $23,75 \pm 0,09$, $55,90 \pm 0,02$ μ g/mL). Hekzan ekstresi ise 200 μ g/mL'da metal şelatlama ($IC_{50} = 22,97 \pm 1,36$ μ g/mL),

asetilkolinesteraz (% 62,54±0,88) ve üreaz inhibitörü (% 78,93±0,17) testlerinde önemli ölçüde aktif bulunmuştur.

Sagir ve arkadaşları (2017) tarafından yapılan bir başka çalışmada, Türkiye'de endemik bir tür olan ve bazı hastalıklarda yaygın olarak bitki çayı olarak kullanılan *S. brevibracteata*'nın uçucu yağ ve fenolik bileşimleri GC-MS ve LC-MS/MS ile araştırılmış, bitkilerin çeşitli solvanlarla hazırlanan ekstrelerinin antioksidan kapasitesi, DPPH• serbest radikal süpürücü aktivitesi, β-karoten linoleik asit deneyleri ve CUPRAC deneyleri ile belirlenmiştir. İncelenen ekstrelerin hepsinin zengin bir fenolik bileşik kaynağı olduğu, klorojenik asidin ana fenolik madde olduğu belirtilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, DPPH• radikal süpürücü aktivite deneyinde n-hekzan ekstresi hariç, tüm ekstreler 50 ve 100 µg/mL konsantrasyonlarında en yüksek aktiviteyi göstermiştir. Ekstrelerinin antioksidan kapasitesi ile polifenolik kompozisyonu arasında iyi bir ilişki bulunduğu ve *S. brevibracteata*'nın, folklorik kullanıldığı şekliyle umut verici bir doğal antioksidan kaynağı olduğu belirtilmiştir. Ayrıca çalışılan ekstrelerin AChE'yi inhibe etmediği, BChE karşı zayıf inhibitör aktivite gösterdiği bildirilmiştir.

Deveci ve arkadaşları (2018a) tarafından yapılan çalışmada, *Ferula elaeochytris* ve *S. stricta*'nın hekzan, aseton, MeOH ve su ekstreleri antioksidan, antikolinesteraz ve antitirozinaz özellikleri ile toplam fenolik madde ve flavonoit içerikleri belirlenmiştir. MeOH ve su ekstrelerinin fenolik profili, HPLC-DAD kullanılarak analiz edilmiştir. Kumarinler (253,9 ± 4,1 µg/g) ve kateşin hidratın (175,2 ± 2,9 µg/g), *S. stricta*'nın MeOH ve su ekstrelerinde en bol bulunan fenolik bileşikler olarak tespit edildiği belirtilmiştir. En yüksek miktarda toplam toplam fenolik madde (141,05 ± 0,11 µg PEs/mg) ve toplam flavonoit (50,52 ± 0,59 µg QEs/mg) içeriğine sahip *S. stricta*'nın MeOH ve aseton ekstrelerinin DPPH• ve CUPRAC deneylerinde BHA ve α-tokoferolden daha yüksek antioksidan aktivite gösterdiği belirlenmiştir. ABTS•+ deneyinde ise, *S. stricta*'nın MeOH (IC₅₀=13,66 ± 0,62 µg/mL), aseton (IC₅₀=14,20 ± 0,28 µg/mL) ve su (IC₅₀=37,20 ± 0,83 µg/mL) ekstrelerinin α-tokoferolden (IC₅₀=38,51 ± 0,54 µg/mL) daha yüksek radikal süpürücü aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca, su ekstresi (88,20 ± 0,08%), standart olarak kullanılan EDTA (94,7 ± 0,60%) ile kıyaslandığında metal şelasyon aktivitesi açısından benzer değerler sergilemiştir. Enzim inhibitör aktivite deneylerinde ise, *S. stricta*'nın hekzan ekstresinin (%İnhibisyon=58,59 ± 0,25) AChE'ye karşı güçlü inhibitör aktivite gösterdiği, MeOH ekstresinin ise (IC₅₀= 29,97 ± 0,67) BChE'ye karşı en

iyi inhibisyonu sergilediği belirtilmiştir (AChE, $58,59 \pm 0,25$). Aseton ve MeOH ekstreleri hafif TYR inhibitör aktivite göstermiştir. Aynı araştırma grubunun aynı bitkilerin uçucu yağları üzerinde yaptığı bir başka çalışmada, bitkilerin uçucu yağ bileşimleri karakterize edilmiş, uçucu yağların AChE ($17,7 \pm 0,2$) ve BChE ($48,9 \pm 0,2$) inhibitör aktiviteleri belirlenmiş, TYR enzimine karşı inhibitör etki göstermemiştir (Deveci vd., 2018b).

Deveci ve arkadaşlarının (2019a), *S. albiflora* ve *S. leptoclada*'nın çeşitli ekstrelerinin üreaz, TYR, ChE inhibitörü ve antioksidan aktiviteleri ve fitokimyasal içerikleri araştırılmıştır. *S. albiflora* ve *S. leptoclada*'da rosmarinik asit ve kafeik asit gibi fenolik bileşiklerin en yaygın bulunan bileşikler olduğu belirlenmiştir. Palmitik asit ise ana yağ asidi olarak tespit edilmiştir. En yüksek antioksidan aktivite, *S. leptoclada*'nın aseton ekstresinde elde edilmiş olup, β -karoten-linoleik asit ($IC_{50} = 17,23 \pm 0,11 \mu\text{g/ml}$), DPPH[•] ($IC_{50} = 28,14 \pm 0,05 \mu\text{g/ml}$) ve ABTS^{•+} ($IC_{50} = 15,18 \pm 0,02 \mu\text{g/ml}$) testlerinde gözlemlenmiştir. *S. albiflora*'nın aseton ekstresi ise CUPRAC testinde en iyi indirgeyici olarak belirlenmiştir. AChE ve BChE inhibisyonu açısından, *S. albiflora* ve *S. leptoclada*'nın hekzan ekstreleri orta derecede inhibisyon aktivitesi göstermiştir (sırasıyla AChE $IC_{50} = 162,78 \pm 0,63 \mu\text{g/ml}$, BChE $IC_{50} = 152,91 \pm 0,65 \mu\text{g/ml}$; AChE $IC_{50} = 104,44 \pm 1,09 \mu\text{g/ml}$, BChE $IC_{50} = 119,02 \pm 0,70 \mu\text{g/ml}$). Aynı araştırma grubu aynı bitkilerin uçucu yağlarının kimyasal bileşimini ve antioksidan, antikolinesteraz ve anti-tirozinaz aktivitelerini incelemiştir. *S. albiflora* ve *S. leptoclada* uçucu yağlarının ana bileşikleri sırasıyla β -karyofilen (%21,2) ve Germacrene D (%17,9) olarak tespit edilmiştir. *S. albiflora* uçucu yağı, lipid peroksidasyon inhibisyonunda (IC_{50} : $73,8 \pm 0,8 \mu\text{g/mL}$), DPPH[•] serbest radikal süpürmede (%28,3 $\pm$ 0,1), ABTS^{•+} deneyinde ($IC_{50} = 50,6 \pm 1,0 \mu\text{g/mL}$), AChE (%22,1 $\pm$ 0,4), BChE ($IC_{50} = 157,2 \pm 0,9 \mu\text{g/mL}$) ve TYR (%15,2 $\pm$ 0,4) inhibisyon aktiviteleri göstermiştir. Ayrıca, *S. albiflora* uçucu yağı, zengin fenolik madde ve flavonoid içeriğiyle (sırasıyla, $41,5 \pm 0,8 \mu\text{g PEs/mg}$ ve $21,4 \pm 1,0 \mu\text{g QEs/mg}$) dikkat çekmiştir. Bu çalışma, *Sideritis* türlerinin çay olarak kullanılmasının, melanogenez, amnezi ve oksidatif stres gibi insanlarda görülen sorunlara karşı koruyucu etkiler sağlayabileceğini belirtmiştir (Deveci vd., 2019b).

Axiotis ve arkadaşları (2020) tarafından yapılan bir çalışmada *S. sipylea*'nın su/MeOH (HA), MeOH ve EtOAc ekstrelerinin kimyasal profilleri ultra-performans sıvı kromatografisi yüksek çözünürlüklü kütle spektrometresi (UPLC-HRMS) ile analiz

edilmiş, diklorometan ekstresi (DCM), uçucu yağ (EO) ve süperkritik akışkan ekstraksiyon (SFE) ile gaz kromatografisi-kütle spektrometresi (GC-MS) ile analizi edilmiştir. Ayrıca, farklı ekstrelerin toplam fenolik içeriği ile *in vitro* TYR ve elastaz enzim inhibitör aktivitesi araştırılmıştır. En yüksek toplam fenolik madde miktarı HA ekstresinde ($104,98 \pm 0,05$ mg GAE/g) gözlenirken, onu MeOH ekstresi ($101,51 \pm 12,20$ mg GAE/g) takip etmiştir. *S. sipylea* ekstrelerinin DPPH' serbest radikal süpürücü etkisi şu sırayla olmuştur: SFE < DCM < EO. Polar ekstreler en düşük IC₅₀ değerlerini verirken ($0,115 \mu\text{g/mL}$ MeOH ve $0,116 \mu\text{g/mL}$ HA) en yüksek IC₅₀ değeri ($0,202 \mu\text{g/mL}$) EO'da tespit edilmiştir. *S. sipylea*'nın anti-elastaz aktivitesi ise, tüm non-polar ekstreler (DCM, SFE ve EO) $0,5 \mu\text{g/mL}$ konsantrasyonda inhibe edici etki göstermiştir (sırasıyla %6,64, %10,87 ve %12,84).

Bardakçı ve arkadaşları (2020), *S. congesta*'nın farklı ekstrelerinin (MeOH, infüzyon) ve fraksiyonlarının (kloroform, EtOAc ve kalan su) fitokimyasal bileşimini ve antioksidan potansiyellerinin karşılaştırmalı olarak değerlendirildiği çalışmada, EtOAc fraksiyonunun, en yüksek fenolik madde içeriğine sahip olduğunu (227 ± 5 mg/g GAE kuru ekstre); DPPH' ($\text{EC}_{50}=534 \pm 0,65 \mu\text{g/mL}$), CUPRAC ($933 \pm 16,7$ AAE) ve FRAP ($2,95 \pm 0,55$ mM) deneylerinde en yüksek antioksidan aktiviteyi gösterdiğini, ayrıca en yüksek verbaskozit ve martinozit içeriğine sahip olduğunu rapor etmişlerdir.

Çarıkçı vd. (2020), *S. hololeuca*'nın uçucu yağ, diterpenoid ve fenolik içeriklerini biyolojik aktiviteleri ile birlikte araştırmışlardır. Uçucu yağın ana bileşeni olarak fitol tespit edilmiştir. LC-MS/MS ile 7 bilinen diterpenoid belirlenmiş, n-hekzan, diklorometan, aseton, MeOH ekstreleri ve infüzyon/dekoksiyonları fenolik bileşikler bakımından kantitatif olarak incelenmiştir. $25-100 \mu\text{g/mL}$ konsantrasyon aralığında bütün ekstreler lipid peroksidasyonu %50'den fazla inhibe etmiş, DPPH' serbest radikal süpürücü aktivite deneyinde dekoksiyon $100 \mu\text{g/mL}$ 'de en yüksek aktiviteyi (%İnhibisyon= $88,74 \pm 0,28$) göstermiş, dikkat çekici Cu^{2+} indirgeme gücü ise infüzyon ve dekoksiyonda (sırasıyla $1,435$ ve $1,400$ mmol TR g^{-1}) gözlenmiştir. Ekstre, infüzyon ve dekoksiyonları AChE inhibitör aktivite göstermemiştir. Orta düzeyde BChE inhibisyon aktivitesi, MeOH ekstresi, infüzyon ve dekoksiyonda gözlemlenirken, en yüksek inhibisyon dekoksiyonda (%İnhibisyon= $45,78 \pm 0,72$) tespit edilmiştir.

Sarıkurkcu vd. (2020), *S. perfoliata*’dan elde edilen üç farklı ekstrenin (EtOAc, MeOH ve su) antioksidan aktivitesi ve AChE, BChE, TYR, α -glukozidaz ve α -amilaz enzimlere karşı inhibisyonları araştırılmıştır. Su ekstreleri fenolik bileşikler ve tanenler açısından en zengin bulunmuştur (sırasıyla, 52,18 mg GAE/g ve 10,76 mg CE/g). MeOH ekstreleri ise flavonoidler açısından en zengin olarak belirlenmiştir (40,90 mg QE/g). Tüm enzimlere karşı inhibisyon aktiviteleri, ekstraksiyon çözücülerine göre değişkenlik göstermiştir. su ekstresi en yüksek TYR inhibisyonunu gösterirken ($14,65 \pm 0,16$ mg KAE/g ekstre), MeOH ekstresi ($0,26 \pm 0,03$ mg GALAE/g ekstre) ve EtOAc ($0,53 \pm 0,01$ mg GALAE/g ekstre) ekstresi sırasıyla en yüksek AChE ve BChE inhibitör aktivite göstermişlerdir. *S. perfoliata*’nın, AH ve Diabetes mellitus gibi hastalıklarla ilişkili anahtar enzimler üzerinde değerli inhibitör özellikler sergilediği belirtilmiştir.

Sarıkurkcu vd. (2021), *S. leptoclada*’nın çözücü ekstrelerinin kimyasal bileşimi, antioksidan ve enzim inhibitör aktivitelerini araştırmışlardır. Klorojenik asit ve verbaskozit yüksek miktarlarda MeOH ve su ekstrelerinde bulunurken, EtOAc ekstresi 4-hidroksibenzoik asit ve vanilik asit açısından zengin çıkmıştır. EtOAc, MeOH ve su ekstreleri için sırasıyla toplam fenolik madde miktarları: $16,56 \pm 0,94$, $50,91 \pm 0,96$, $50,08 \pm 2,15$ mg GAE/g ekstre; DPPH• radikal süpürücü etki ($IC_{50}=1,22 \pm 0,01$, $1,26 \pm 0,03$, $0,98 \pm 0,04$ mg/ml bulunmuştur. DPPH testindeki tüm ekstreler, BHT’den daha yüksek aktivite göstermiştir. CUPRAC testi sonuçları FRAP testinden daha düşük çıkmış, demir iyon şelatlama testinde de diğer test sistemleriyle uyumlu olarak, su yine en yüksek aktiviteyi sergilemiştir. TYR üzerindeki inhibisyon aktivitesi açısından sıralama şu şekilde olmuştur: MeOH > EtOAc > su (sırasıyla, $IC_{50}= 1,04$, $1,28$ ve $1,92$ mg/ml).

Aksoy ve arkadaşları (2022), *S. akmanii*’nin antioksidan kapasitesi, fenolik madde içeriği, serbest radikal süpürücü özellikleri, mineral madde profilleri, enzim inhibitör aktiviteleri ve uçucu yağ analizini araştırmışlardır. Bu amaç doğrultusunda bitkinin kökleri ve sapları kullanılarak MeOH ve aseton ekstreleri hazırlanmış, ekstrelerin antioksidan aktivitesi, DPPH• radikal süpürücü aktiviteleri, toplam fenolik madde, toplam antioksidan seviyesi (TAS), toplam oksidan seviyesi (TOS) analizi ile belirlenmiştir. Toplam fenolik madde miktarı, MeOH ekstresinde daha yüksek çıkmıştır ($144,08 \pm 2,01$ μ g GAE/mg). *S. akmanii*’nin MeOH ekstresinin DPPH• radikal süpürücü etkisi (%73,2), aseton ekstresine göre (%60,1) daha yüksek olarak belirlenmiştir. MeOH ve aseton

ekstrelerinin TAS değerleri sırasıyla $2,32 \pm 0,4$ ve $2,38 \pm 0,2$ μmol troloks eşdeğer /g, TOS değerleri $4,88 \pm 0,6$ ve $5,04 \pm 0,5$ μmol H_2O_2 Eq/g ve oksidatif stres indeksi değerleri $2,1 \pm 0,3$ ve $2,11 \pm 0,24$ olarak tespit edilmiştir. Uçuğu yağ analizinde ana bileşen olarak heksadekanoik asit (%17,9) tespit edimiştir. Anti-ChE aktivitesi, aseton ekstresinin ($42,95 \pm 0,90$; $217,37 \pm 0,81$ mg galantamin eşdeğeri [(GALAE'ler)/g] MeOH ekstresinden ($33,33 \pm 1,81$; $208,76 \pm 1,62$ mg GALAE/g) daha yüksek olduğu belirlenmiştir. α -Amilaz inhibitör aktivitesi, MeOH ekstresinde [$53,62 \pm 1,85$ mmol anjiyotensin dönüştürücü enzimler (ACE'ler)/g ekstre] aseton ekstresine ($47,73 \pm 0,92$ mmol ACE/g ekstre) kıyasla daha yüksek çıkmıştır. *S. akmanii*'nin TYR inhibisyon aktivitesi, referans bileşik ile karşılaştırıldığında oldukęa düşük inhibisyon gösterdiği rapor edilmiştir.

Gülcan ve arkadaşları (2022) tarafından yapılan ęalıřmada, *S. lanata*'nın toprak şt kısımlarından n-hekzan, EtOAc ve %70 etanol kullanılarak hazırlanan ekstrelerinin antioksidan aktiviteleri, DPPH• radikal süpürücü deneyi ile belirlenmiştir. Ayrıca; *S. lanata* ekstrelerinin 4 bakteri ve 5 *Candida* türüne karşı antimikrobiyal aktivitesi de belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre %70 etanol ile hazırlanan ekstrenin ($\text{IC}_{50} = 0,241 \pm 0,115$ mg/mL), n-hekzan ($\text{IC}_{50} = 1,164 \pm 0,197$ mg/mL) ve EtOAc ($\text{IC}_{50} = 0,908 \pm 0,165$ mg/mL) ekstrelerinden daha yüksek DPPH• süpürücü aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. *S. lanata*'nın etanol ekstresi en yüksek toplam fenol iğeriği ($61,1 \pm 0,03$ mg GAE/g ekstrakt) göstermiş, n-hekzan ($12,25 \pm 0,04$ mg GAE/g ekstre) ve EtOAc ekstresi ($20,82 \pm 0,02$ mg GAE/g ekstre), fenolik bileşikler açısından daha zayıf bulunmuştur. Tüm ekstreler, genellikle bakteri suşlarına karşı zayıf inhibisyon etki göstermiştir ($500\text{-}8000$ $\mu\text{g/mL}$, MIC). Test edilen *Candida* türleri üzerinde inhibisyon konsantrasyonları $125\text{-}4000$ $\mu\text{g/mL}$ arasında belirlenmiştir (MIC).

Krgovic vd. (2022), *Sideritis raeseri* Boiss. & Heldr. subsp. *raeseri* toprak şt kısımlarının hidroetanolik ekstresi ve fraksiyonlarının (petrol eteri, EtOAc, n-bütanol ve su) cilt sağlığı açısından faydasını araştırmışlardır. Araştırma, kimyasal analizler ve *in vitro* testlerle birlikte güneş koruma faktörü (SPF) belirleme yöntemi kullanılarak geręekleřtirilmiřtir. En yüksek total fenolik madde miktarı, n-butanol fraksiyonunda belirlenmiş ($92,20 \pm 0,50$ mg GAE/g), bunu EtOAc fraksiyonu ($88,48$ mg GAE/g) izlemiştir. EtOAc fraksiyonu, ABTS ve β -karoten testlerinde en yüksek antioksidan aktiviteyi gösterirken, DPPH• ve FRAP deneylerinde en aktif n-butanol fraksiyonuna

kıyasla hafifçe daha düşük bir aktivite sergilemiştir. Hidroetanolik ekstre, tüm incelenen konsantrasyonlarda TYR güçlü bir şekilde inhibe etmiş ve 100 µg/mL konsantrasyonda, referans bileşiği kojik asitten (51,81%) hafifçe daha aktif olarak (%52,64) gözlenmiştir. 100 µg/mL konsantrasyonda, petrol eteri (%34,61) ve EtOAc (%23,65) fraksiyonları orta derecede inhibisyon aktivitesi sergilerken, su ve n-butanol fraksiyonları daha zayıf TYR inhibitör aktivite göstermiştir (%20,88 ve %16,12, sırasıyla). Ancak, petrol eteri ve su fraksiyonlarının inhibisyon aktivitesi konsantrasyon arttıkça artmış ve sırasıyla %51,78 ve %45,42 TYR inhibisyon aktivitesine ulaşmıştır. Ayrıca, EtOAc fraksiyonunun insanlarda sık görülen cilt enfeksiyonlarına neden olan *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı en yüksek antimikrobiyal aktiviteyi sergilediği saptanmıştır. *S. raeseri*'nin toprak üstü kısımlarının kozmetik ve tıbbi ürünlerin formülasyonunda değerli bir bileşen olarak kullanılabileceğini belirtmiştir.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Bitkisel Materyal

Bu tez çalışması, yedi endemik *Sideritis* türünü içermektedir. Bu türlerden *S. hololeuca* hariç diğer türler yerel satıcılardan temin edilmiştir. Aşağıda bitkilerin temin edildikleri yerler ve *S. hololeuca*'ya ait herbaryum bilgileri verilmiştir:

- *S. arguta* Boiss. & Heldr.: Antalya, Gündoğmuş, yerel satıcılardan (2020)
- *S. brevibracteata* P.H. Davis: Antalya, Alanya, yerel satıcılardan (2021)
- *S. congesta* P.H. Davis & Hub.-Mor.: Antalya, Gündoğmuş, yerel satıcılardan (2020)
- *S. hololeuca* Boiss. & Heldr.: Türkiye *Sideritis* L. Türleri'nin Revizyonu Projesi kapsamında toplanmıştır. (Proje No: TBAG-1853).

C4 İçel: Mut-Karaman yolu, Sertavul Yaylası civarı, 14.07.2000, 1420 m, *P. nigra* açıklığı, HUEF 00258, FPT 1089.

- *S. rubriflora* Hub.-Mor.: İçel, Anamur, yerel satıcılardan (2021)
- *S. stricta* Boiss. & Heldr. Antalya, Kaş, Kalkan yerel satıcılardan (2021)
- *S. tmolea* P.H. Davis: İzmir, Ödemiş, Bozdağ, yerel satıcılardan (2020)

Türlerin tayinleri Flora of Turkey and the East Eagean Islands (Huber-Morath, 1982; Davis vd. 1988; Duman, 2000) ve Türkiye *Sideritis* L. Türlerinin Revizyonu (Duman ve ark, 2005)'ndan yararlanılarak Prof. Dr. Fatma Pınar Kafa tarafından yapılmıştır.

3.2. Kullanılan Kimyasal Madde ve Çözücüler

Deneylerin gerçekleştirilmesi sırasında kullanılan kimyasallar, Tablo 3.1'de listelenmiştir.

Tablo 3.1. *Kullanılan kimyasal madde ve çözücüler*

Madde	Marka
2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH, 1gr)	SAFC®
5,5'-Ditiyobis-(2-nitrobenzoik asit) (DTNB)	Sigma, Almanya
Dipotasyum hidrojen fosfat	Merck
Donepezil	Sigma, Almanya
Gallik asit (100 g)	SAFC®
AChE, electric eel	Sigma, Almanya
Folin-Ciocalteu's phenol reagent (1L)	SAFC®
Asetiltiyokolin iyodür (ATC)	Fluka, Almanya
BChE, equine serum :	Sigma, Almanya
Jelatin	SAFC®, Almanya
Takrin	Sigma, Almanya
Sodyum karbonat (500 gr)	SAFC®
DMSO	Merck
Bütiriltiyokolin iyodür (BTC)	Fluka, Almanya
Potasyum dihidrojen fosfat	Sigma, Almanya
Absolute ethanol (2.5 lt)	Supelco
Tyrosinase from mushroom, ≥1000 unit/mg solid	SAFC®
Kojik asit (5 g)	SAFC®
L-DOPA	SAFC®
Methanol (2.5 lt) HPLC, gradient grade, ≥99.9%	SAFC®

3.3. Kullanılan Aletler

Tablo 3.2’de deneylerin gerçekleştirilmesinde kullanılan aletler belirtilmiştir.

Tablo 3.2. *Kullanılan aletler*

Marka ve Aletler	Amacı
Mettler Toledo/ hassas terazisi	Örneklerin tartımı
BINDER marka etüv	Ekipmanları kurutma işlemi
Elmasonic S 100 (H)/Ultrasonik su banyosu	Fraksiyon-Ekstre çözeltisi hazırlama, Ekstre çözme işlemi
GFL® 1086/Çalkalamalı su banyosu	Fraksiyonların yoğunlaştırılması
Heidolph marka rotavapor	Fraksiyonların konsantre edilmesi
WTW marka pH ölçer	Tampon çözeltisinin pH ayarlama işlemi
Heidolph reaxtop marka vortex cihazı	Sıvı örneklerin çözünmesi için karıştırılması
Benchmark marka küçük boyutlu inkübatör	Enzimatik aktivite tayinleri
Buzdolabı	Numunelerin saklanması
Shimadzu UV-1700 PharmaSpec marka UV-Visible spektrofotometre	Enzimatik aktivite tayinleri
BioTek-Preccision XS ABD	Robotik pipetleme sistemi
BioTek PowerWave marka mikrolak spektrofotometre	Enzimatik aktivite tayinleri Bakteriyolojik
BioTek-Synergy H1 ABD	Mikroplate okuyucu
Çalkalayıcı (IKA KS 269 Basic)	Numunelerin homojen olarak çalkalanması
Multikanal pipetör/ Eppendorf	Aktivite testlerinde
Çalkalayıcı (Orbital)	Numunelerin homojen olarak çalkalanması

3.4. Bitki Ekstrelerinin Hazırlanması

S. hololeuca'nın toprak üstü kısımları gölgede, serin ve nemden uzak bir laboratuvar ortamında kurutulmuştur. Diğer türler ise yerel satıcılardan kuru halde temin edilmiştir. Kuru materyaller, laboratuvar tipi bitki öğütücüsü kullanılarak toz haline getirilmiştir (Görsel 3.1). Toz halindeki bitkisel materyal, 10 gram ağırlığında olacak şekilde tartılmış (Görsel 3.2), üzerine 200 ml MeOH eklenerek 15 dakika ultrasonik banyoda tutulmuş, (Görsel 3.3, 3.4) 15 dakika çalkalayıcıda (Görsel 3.5) ekstraksiyona devam edilmiştir. Bu işlem, 4 kez tekrarlanmıştır.



Görsel 3.1. Bitkilerin toz haline getirilme işlemi



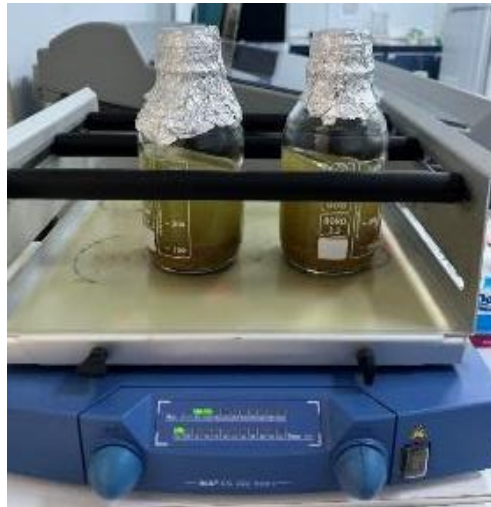
Görsel 3.2. Toz edilmiş bitkisel materyalin tartımı



Görsel 3.3. Toz edilen bitkinin ekstraksiyonu



Görsel 3.4. Ultrasonik banyo

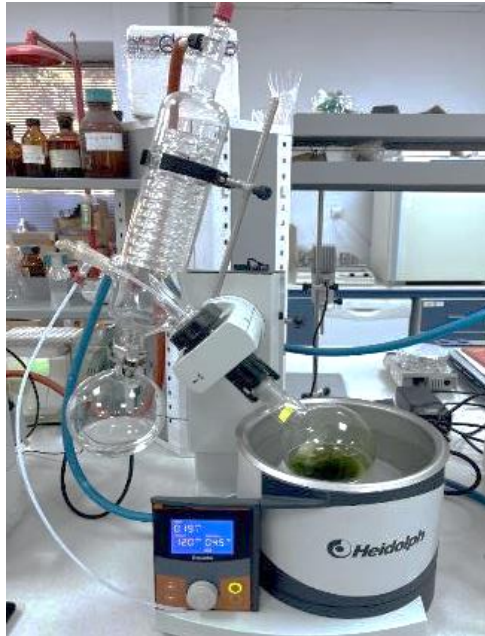


Görsel 3.5. Çalkalayıcı (Basic)

Çalkalamanın hemen ardından örnekler pileli filtre kağıdı kullanılarak süzölmüştür (Görsel 3.6). Ekstraksiyon işlemi 2 kez daha tekrarlanmış, süzöntüler birleştirildikten sonra, elde edilen ekstrelerden MeOH, alçak basınç altında rotavaporda (<40°C) kuruluğa kadar uçurulmuş (Görsel 3.7) ve +4 °C de saklanmışır.



Görsel 3.6. Süzme işlemi



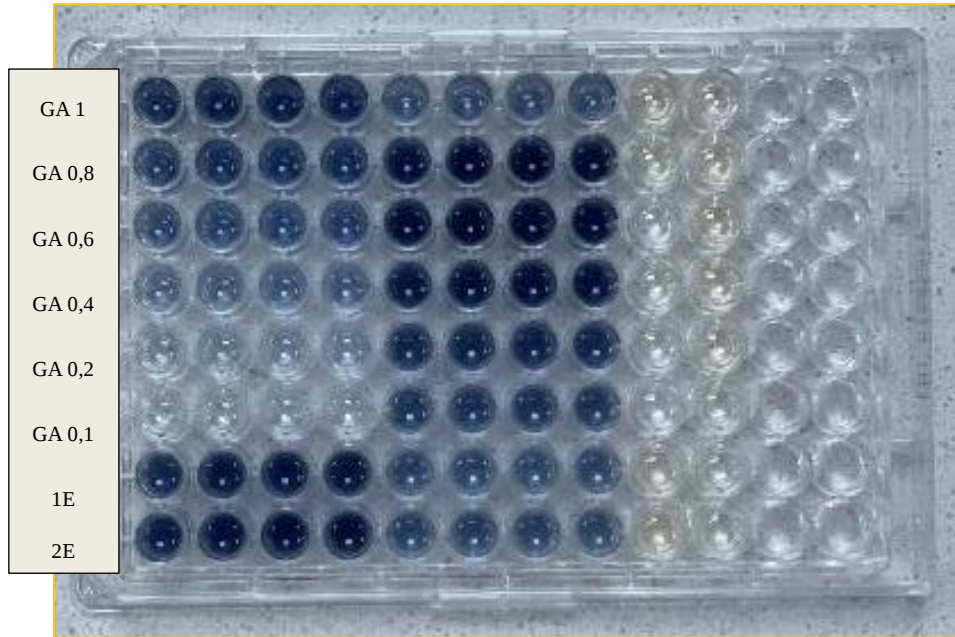
Görsel 3.7. Süzöntülerin rotavaporda (Heidolph) uçurulması

Ekstraksiyon verimleri % a/a olarak hesaplanmışır.

3.5. Spektrofotometrik Analizler

3.5.1. Toplam fenolik madde miktar tayini

Ekstrelerdeki toplam fenolik madde miktarı, Folin-Ciocalteu reaktifi (FCR) kullanılarak gallik asite eşdeğer olarak tayin edilmiştir. Bu amaçla, 1200 µl distile su, 20 µl ekstre ve 100 µl FCR, mikropalak kuyucuklarına eklenmiştir (Görsel 3.8). Karışım, 1-8 dakika bekletildikten sonra 300 µl %20'lik Na₂CO₃ çözeltisi ve 380 µl su ile tamamlanmıştır. Kontrol olarak, ekstre içermeyen reaktif karışımı kullanılmış ve 2 saat boyunca 25°C'de inkübasyona bırakılmıştır. Sonrasında, 96-kuyucuklu mikropalağa 300 µL karışım aktarılmış ve absorbanans 760 nm'de ölçülmüştür. Gallik asidin kalibrasyon eğrisi, 1mg/ml, 0.8mg/ml, 0.6mg/ml, 0.4mg/ml, 0.2 mg/ml ve 0.1 mg/ml konsantrasyonlarında hesaplanmış ve örneklerle karşılaştırılmıştır. Deneyler, 4 tekrarlı yapılarak, ekstrelerdeki toplam fenolik madde miktarı tayini hesaplanmıştır (Singleton vd., 1999)



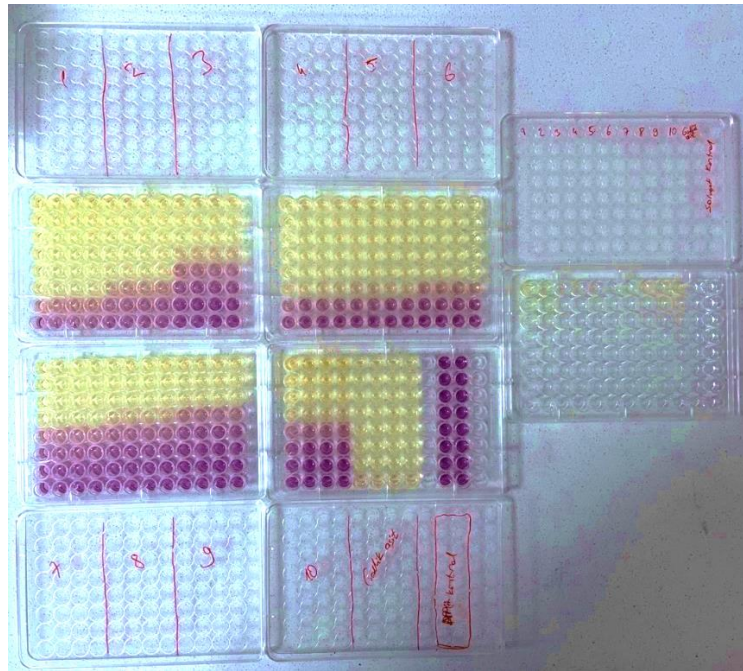
Görsel 3.8. Toplam fenol miktar deney plağı

GA: Gallik asit, **(1,2,4,6,7,8,9)E:** Ekstre numaraları

3.5.2. DPPH[•] (1,1-Difenil-2-pikrilhidrazil) radikalini süpürücü etki

DPPH[•] (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) radikali, bir serbest radikaldır ve moleküler yapısında tek bir elektron taşır. Bu radikal, mor renklidir ve çözeltiye eklenen antioksidan maddelerin rengi sarı veya renksiz hale dönüşür. Bu renk değişimi, DPPH[•] radikal süpürücü aktivitesini ölçmek için kullanılır. DPPH[•] stok çözeltisi, son konsantrasyonu 80 µg.mL⁻¹ olan bir çözelti şeklinde hazırlanmıştır. 96-kuyucuklu mikroyağın ilk sırasına ekstrelerden 200 µL koyulmuş ve diğer tüm kuyucuklara 100 µL metanol (MeOH) eklenmiştir. Seri dilüsyon yapılan ekstrelerin tüm kuyucuklarına 100 µl DPPH[•] çözeltisi eklenerek karanlıkta 30 dakika inkübe edilmiştir. Numune kontrolü olarak, DPPH[•] yerine 100 µl MeOH konulmuştur. Gallik asit pozitif kontrol olarak kullanılırken, MeOH negatif kontrol olarak mikroyağa uygulanmıştır (Görsel 3.9). Mikroyağa spektrofotometresi kullanılarak, 517 nm'de UV absorbansı, oda sıcaklığında ölçülmüştür. Elde edilen sonuçlar, ortalama ± standart sapma ile ifade edilmiştir. %inhibisyon değerleri, Kumarasamy ve arkadaşları (2007) tarafından önerilen aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmıştır. Deneyler dört kez tekrarlanmış ve IC₅₀ değerleri, Sigma Plot 13. version (SPSS Inc., Chicago, IL) tarafından sağlanan Nonlinear regresyon eğrileri ile belirlenmiştir.

$$\% \text{ İnhibisyon} = [(Abs \text{ kontrol} - Abs \text{ örnek}) / Abs \text{ kontrol}] \times 100$$



Görsel 3.9. Ekstrelerin DPPH[•] süpürücü aktivite deney plakları

3.5.3. Tirozinaz inhibitör aktivite

Ekstrelerin TYR inhibisyon aktivitesi, Likhitwitayawuid ve diğerleri tarafından geliştirilen yönteme benzer bir şekilde, küçük değişiklikler yapılarak belirlenmiştir. Ekstreler, DMSO ile 50 mg/ml konsantrasyonda stok çözeltisi olarak hazırlanıp ve farklı konsantrasyonlara seyreltilmiştir. Substrat olarak 5 mM konsantrasyonda L-DOPA kullanılmış ve fosfat tamponu ile hazırlanmıştır. Her konsantrasyon için, örneklerle dört farklı kuyucuk tasarlanmıştır. Kuyucuklar şu şekildedir:

A: 20 µl tirozinaz (200 U/ml) ve 20 µl ekstre

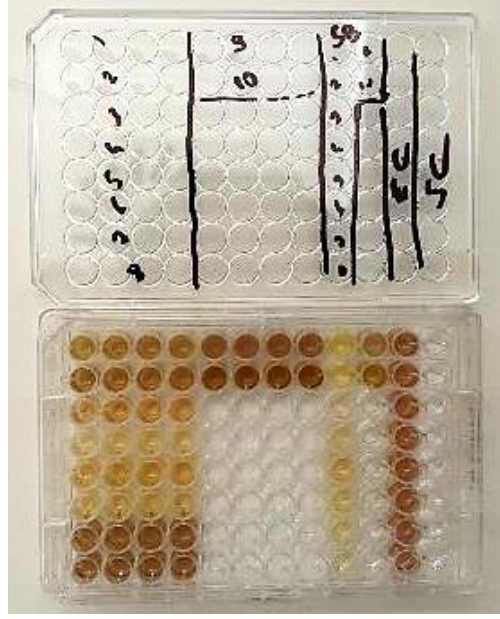
B: 20 µl fosfat tamponu ve 20 µl ekstre

C: 20 µl tirozinaz (200 U/ml) ve 20 µl fosfat tamponu

D: 40 µl fosfat tamponu

Kuyucuklarda bulunan karışımlar, 37°C'de mikropalak çalkalayıcısında 10 dakika boyunca karıştırıldıktan sonra 27°C'de 10 dakika boyunca inkübe edilmiştir. Daha sonra, bu hazırlanan karışıma 5 mM konsantrasyonda 160 µl L-DOPA eklenerek 25°C'de 15 dakika boyunca inkübe edilmiştir. Kontrol olarak ise kojik asit kullanılmıştır (Görsel 3.10). Tirozinaz aktivitesinin yüzde inhibisyonu, 475 nm'de ölçülen absorbans değerleri kullanılarak hesaplanmıştır. Deneyler, üç tekrar yapılarak gerçekleştirilmiştir (Likhitwitayawuid vd.. 2001).

$$\% \text{ İnhibisyon} = \frac{(A-B)-(C-D)}{(A-B)} \times 100$$



Görsel 3.10. Ekstrelerin tirozinaz enzim aktivite deney plağı

3.5.4. Kolinesteraz inhibitör aktivite

Kolorimetrik Ellman metodu modifiye edilerek antikolinesteraz enzim aktivite çalışmaları gerçekleştirilmiştir (Ellman vd., 1961; Osmaniye vd., 2022). Test işlemine geçmeden önce, tüm çözeltiler 20-25 °C arasına getirilmiştir. Araştırmada 96 kuyucuklu plakalar kullanılmıştır. Her bir hücrede toplam 210 μ L hacme ulaşacak şekilde 140 μ L fosfat tamponu, 20 μ L enzim solüsyonu, 20 μ L inhibitör çözeltisi, 20 μ L DTNB çözeltisi ve 10 μ L ATC/BTC çözeltisi eklenmiştir. Çözeltiler, iki farklı test çözeltisi oluşturacak şekilde karıştırılmış ve 96 kuyucuklu plakalara dağıtılmıştır. Her bir kuyucuk için test çözeltileri şu şekildedir:

İlk test çözeltisi: 20 μ L enzim çözeltisi, 70 μ L fosfat tamponu ve 20 μ L DTNB çözeltisi

İkinci test çözeltisi: 10 μ L ATC/BTC çözeltisi ve 70 μ L fosfat tamponu

İlk olarak, Biotek Precision XS (ABD) robotik sistemi kullanılarak birinci test çözeltisi ve farklı inhibitör bileşiği konsantrasyonları (20 μ L) 96 kuyucuklu plakalara eklenmiştir. Her bir inhibitör bileşiğinin farklı konsantrasyonu plakalara 4 tekrar halinde uygulanmıştır. Plakalar, BioTek-Synergy H1 (ABD) mikroparka okuyucusuna yerleştirilmiş, önce 5 dakika boyunca karıştırılmış ve ardından 25 °C'de 15 dakika

boyunca inkübasyona alınmıştır. İnkübasyon süresi sonunda, mikrolaka okuyucusunun dispenser haznesindeki ikinci test çözeltisi, her bir kuyucuğa 80 µL olarak eklenmiştir. İkinci test çözeltisi eklenir eklenmez, hızlı bir karıştırma işlemi 30 saniye boyunca gerçekleştirilmiştir. Bu aşamada, birinci absorbans ölçümü 412 nm'de yapılmıştır. Mikroplakalar, reaksiyonun devam etmesi için 5 dakika daha karıştırılmış ve bu sürenin sonunda ikinci absorbans ölçümü alınmıştır. Galantamin, donepezil ve takrin standart bileşik olarak kullanılmıştır.

Aşağıdaki formül kullanılarak, iki okuma arasındaki absorbans farklarından yola çıkarak %inhibisyon oranları hesaplanmıştır (Ellman vd., 1961):

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

B: Blank (İnhibitör ve substrat eklenmemiş kuyucuk)

K: Kontrol (Sadece inhibitörün eklenmediği kuyucuk)

A(B): Absorbans farkı (Blank kuyucuğu için)

A(K): Absorbans farkı (Kontrol kuyucuğu için)

A(I): Absorbans farkı (İnhibitör maddeler için)

4. BULGULAR

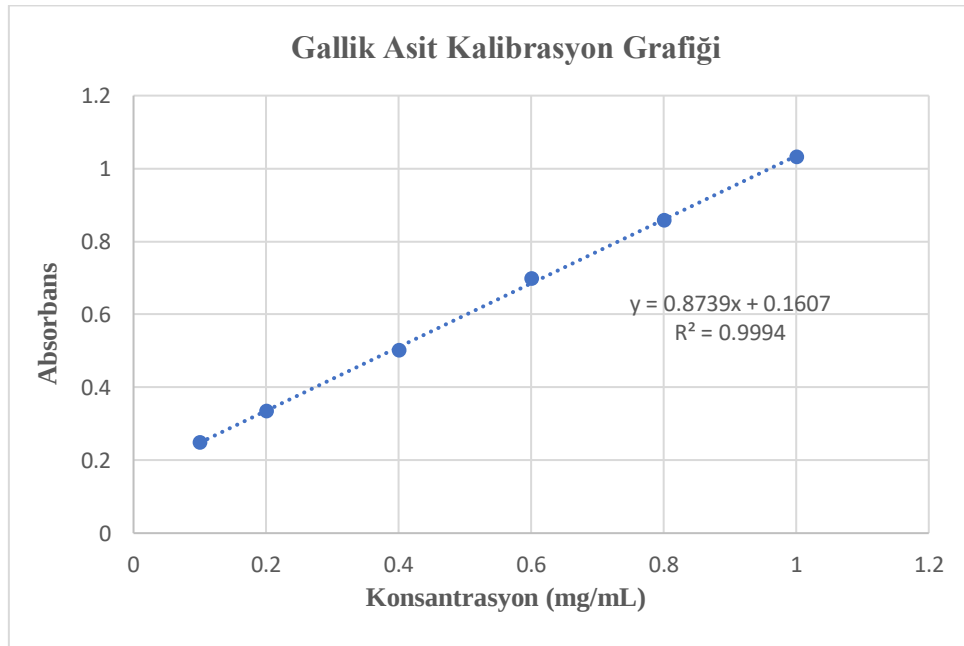
4.1. Ekstraksiyon Verimleri ve Toplam Fenolik Madde Miktarı

Tez kapsamında hazırlanan ekstrelere ait % verimler (a/a) Tablo 4.1’de verilmiştir.

Tablo 4.1. Ekstraksiyon verimleri

Türler	% Verim (a/a)
<i>S. arguta</i>	19,53
<i>S. brevibracteata</i>	18, 81
<i>S. congesta</i>	23,92
<i>S. hololeuca</i>	20, 78
<i>S. rubriflora</i>	19, 63
<i>S. stricta</i>	22,44
<i>S. tmolea</i>	21, 07

Şekil 4.1’de standart gallik asitin kalibrasyon grafiği hesaplanarak çizilmiştir. Deneyler 4 tekrarlı olarak yapılmıştır. Ekstrelerin içerdiği toplam fenolik madde miktarları, standart eğri denklemine göre hesaplanmış ve detaylı olarak sonuçlar Şekil 4.2.’de gösterilmiştir.

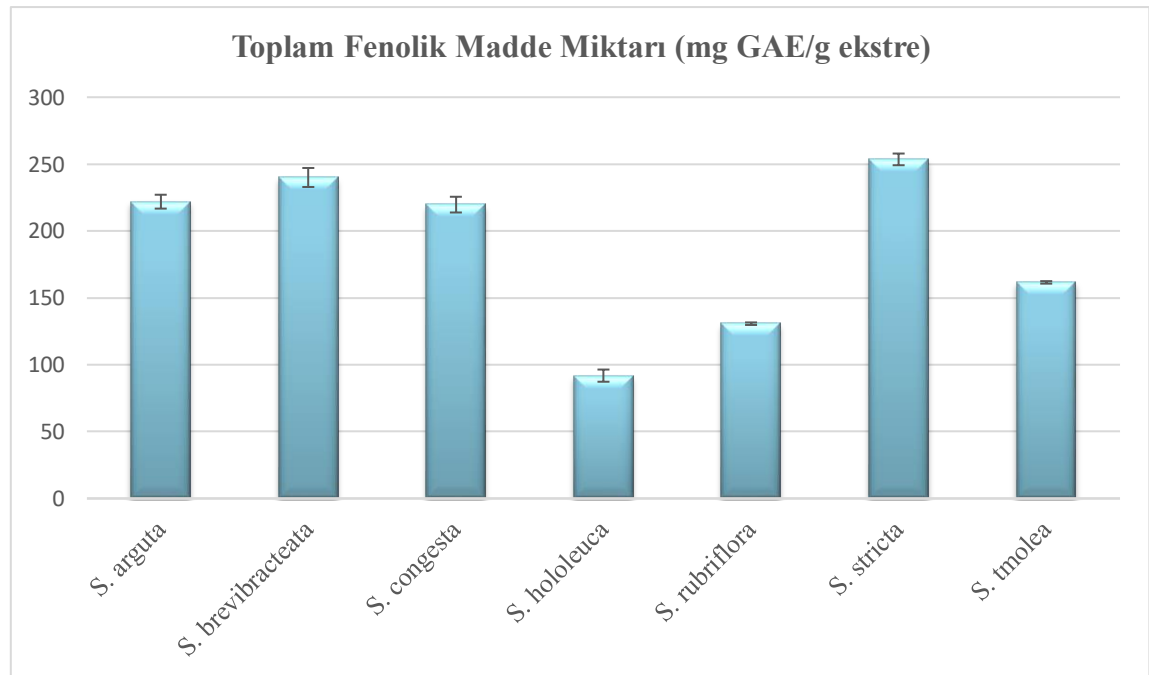


Şekil 4.1. Gallik asit kalibrasyon grafiği

Tablo 4.2’de yer alan verilere göre, *S. stricta*’nın MeOH ekstresinin çalışılan türler içerisinde en yüksek toplam fenolik madde miktarına sahip olduğu ($253,53 \pm 4,37$ GAE/g) belirlenmiştir. Bunu takiben, sırasıyla toplam fenolik madde miktarları şu şekilde belirlenmiştir: *S. brevibracteata* > *S. arguta* > *S. congesta* > *S. tmolea* > *S. rubriflora* > *S. hololeuca*.

Tablo 4.2. Ekstrelerin toplam fenolik madde miktarları (mgGAE/gekstre)

Türler	Toplam Fenolik Madde Miktarı (mg GAE/g ekstre)
<i>S.arguta</i>	$221,91 \pm 5,19$
<i>S.brevibracteata</i>	$239,99 \pm 7,11$
<i>S.congesta</i>	$219,69 \pm 0,92$
<i>S.hololeuca</i>	$91,84 \pm 4,56$
<i>S.rubriflora</i>	$130,67 \pm 0,95$
<i>S.stricta</i>	$253,53 \pm 4,37$
<i>S.tmolea</i>	$161,57 \pm 0,95$



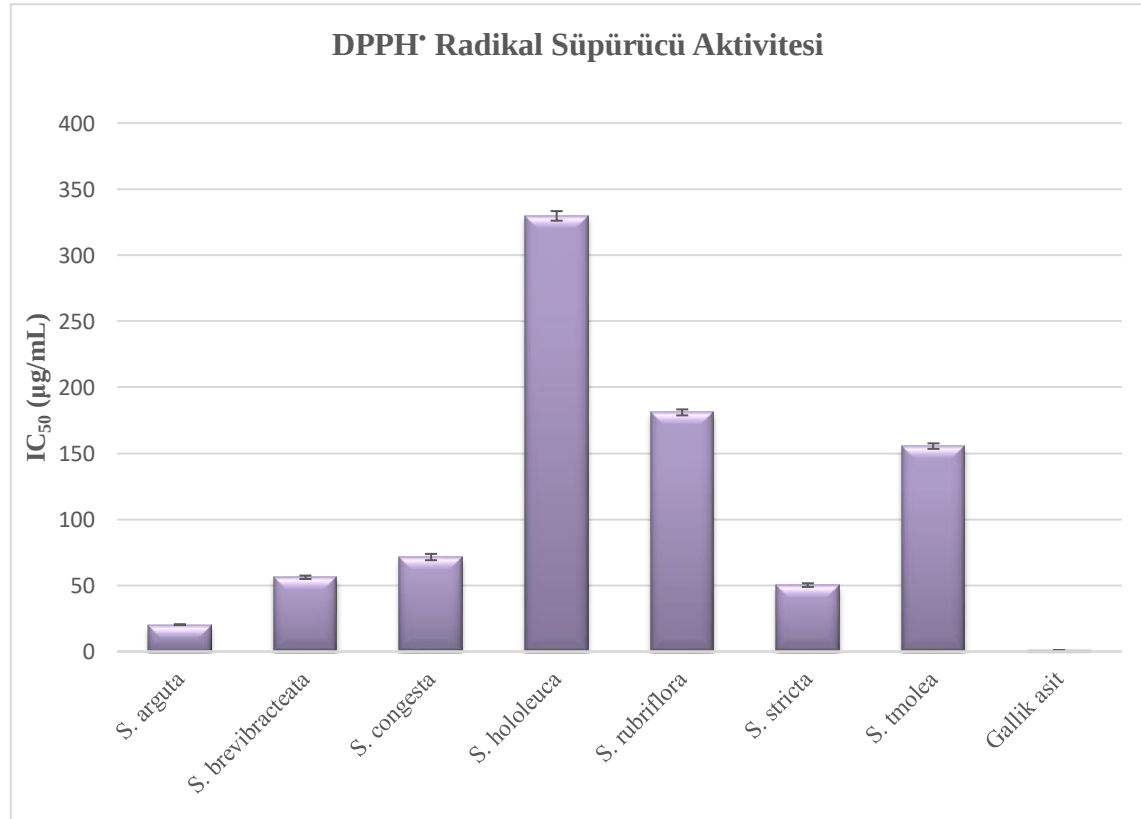
Şekil 4.2. Ekstrelerin toplam fenolik madde miktarları

4.2. DPPH[•] (1,1-Difenil-2-pikrilhidrazil) Radikalini Süpürücü Etki

Ekstrelerin DPPH[•] radikalini süpürücü aktiviteleri gallik asit pozitif kontrol olarak kullanılarak spektrofotometrik yöntemle analiz edilmiştir. Sonuçlar DPPH[•]'ini %50 oranında inhibe eden konsantrasyon (IC₅₀) olarak hesaplanmıştır. Deney dört tekrarlı yapılmış, veriler standart sapma değerleriyle birlikte Tablo 4.3'de verilmiştir.

Tablo 4.3. Ekstrelerin DPPH[•] radikal süpürücü etkileri

Türler	IC ₅₀ (µg/mL)
<i>S.arguta</i>	20,37 ± 0,32
<i>S.brevibracteata</i>	56,2 ± 1,29
<i>S.congesta</i>	71,53 ± 2,4
<i>S.hololeuca</i>	329,77 ± 3,62
<i>S.rubriflora</i>	181,02 ± 2,27
<i>S.stricta</i>	50,3 ± 1,39
<i>S.tmolea</i>	155,5 ± 2,09
Gallik asit	1,93 ± 0,02



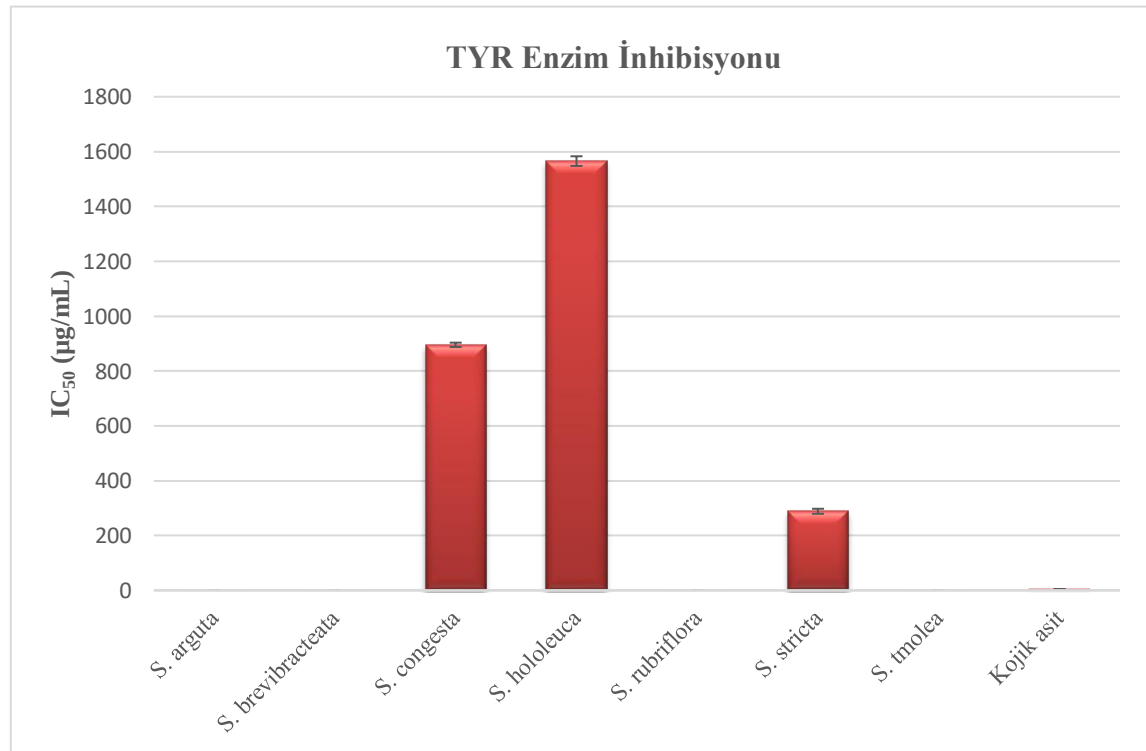
Şekil 4.3. Ekstrelerin DPPH[•] radikal süpürücü aktivitesi

Tablo 4.3'e göre en yüksek DPPH• radikal süpürücü etki, *S. arguta*'nın MeOH ekstresinde ($IC_{50}=20,37 \pm 0,32 \mu\text{g/mL}$) görülmüştür. Ardından, DPPH• serbest radikal süpürücü etki sıralaması şu şekilde belirlenmiştir; *S. stricta* > *S. brevibracteata* > *S. congesta* > *S. tmolea* > *S. rubriflora*. En düşük antioksidan aktivite ise, *S. hololeuca*'da ($IC_{50}=329,77 \pm 3,62 \mu\text{g/mL}$) saptanmıştır (Şekil 4.3).

4.3. Tirozinaz İnhibitör Aktivite

Tablo 4.4. Ekstrelerin TYR enzim inhibisyonu

Türler	IC_{50} ($\mu\text{g/mL}$)
<i>S. arguta</i>	-
<i>S. brevibracteata</i>	-
<i>S. congesta</i>	$895,45 \pm 7,83$
<i>S. hololeuca</i>	$1565,25 \pm 17,59$
<i>S. rubriflora</i>	-
<i>S. stricta</i>	$288,5 \pm 9,17$
<i>S. tmolea</i>	-
Kojik asit	$3,61 \pm 0,01$



Şekil 4.4. Ekstrelerin TYR enzim inhibisyonu

Tablo 4.4, *Sideritis* türlerinden elde edilen ekstrelerin TYR enzimi üzerindeki etkilerinin belirlenmesi için yapılan deney sonuçlarını göstermektedir. Deneylerde pozitif kontrol olarak kojik asit kullanılmış ve inhibisyon yüzdeleri, 4 tekrarlı ölçümlerin ortalamaları alınarak hesaplanmış, sonuçlar standart sapma değerleri ile verilmiştir.

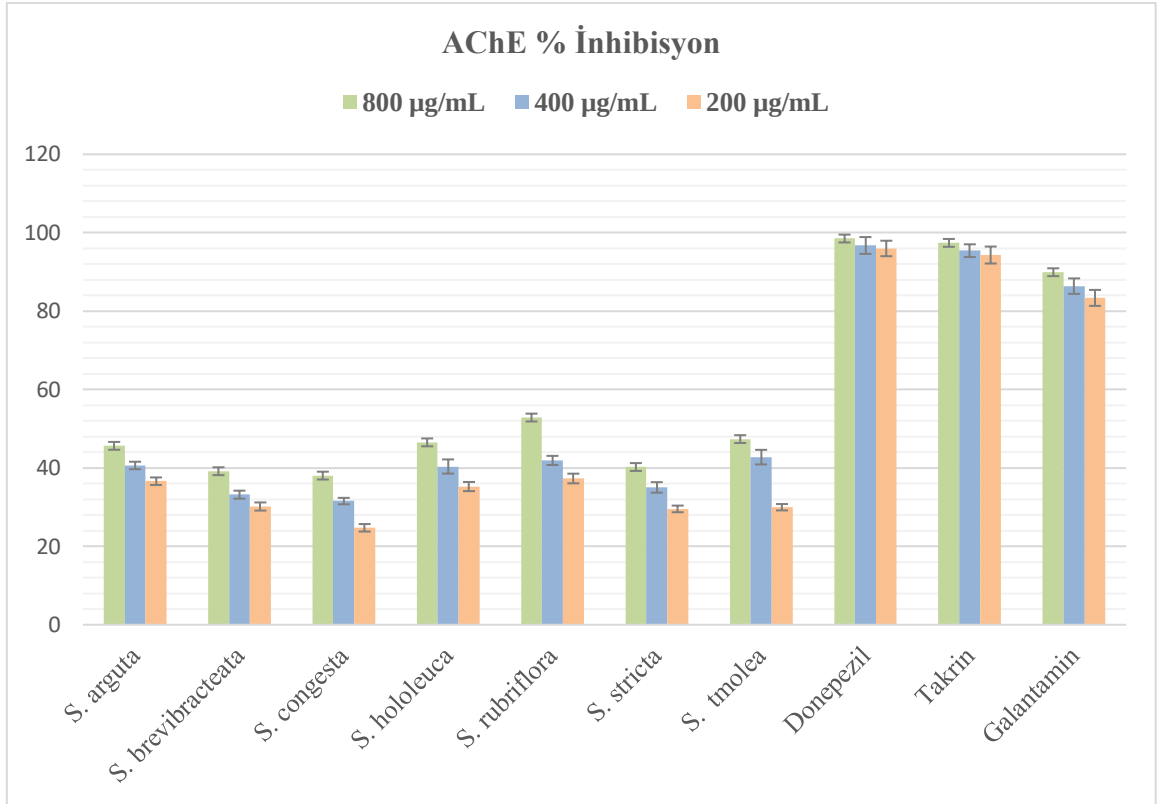
Sonuçlara göre, en yüksek TYR inhibisyon aktivitesi *S. stricta* ($IC_{50}=288,5 \pm 9,17$ $\mu\text{g/ml}$), *S. congesta* ($IC_{50}=895,45 \pm 7,83$ $\mu\text{g/ml}$) ve *S. hololeuca* ($IC_{50}=1565,25 \pm 17,59$ $\mu\text{g/ml}$) türlerinin MeOH ekstralarında tespit edilmiştir. Kojik asitin TYR inhibisyon aktivitesi ise $IC_{50}=3,61 \pm 0,01$ $\mu\text{g/ml}$ olarak tespit edilmiştir.

4.4. Kolinesteraz İnhibitör Aktivite

Tez kapsamındaki *Sideritis* türlerinden hazırlanan MeOH ekstralarının AChE ve BChE enzimleri üzerindeki inhibitör etkileri üç farklı derişimde (800 $\mu\text{g/mL}$, 400 $\mu\text{g/mL}$, 200 $\mu\text{g/mL}$) ölçülmüş ve galantamin, donepezil ve takrin standart olarak kullanılmıştır. AChE %inhibisyon değerleri standart sapmalarıyla birlikte Tablo 4.5'de, BChE %inhibisyon değerleri ise standart sapmalarıyla birlikte tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Ekstrelerin AChE enzim inhibisyonu

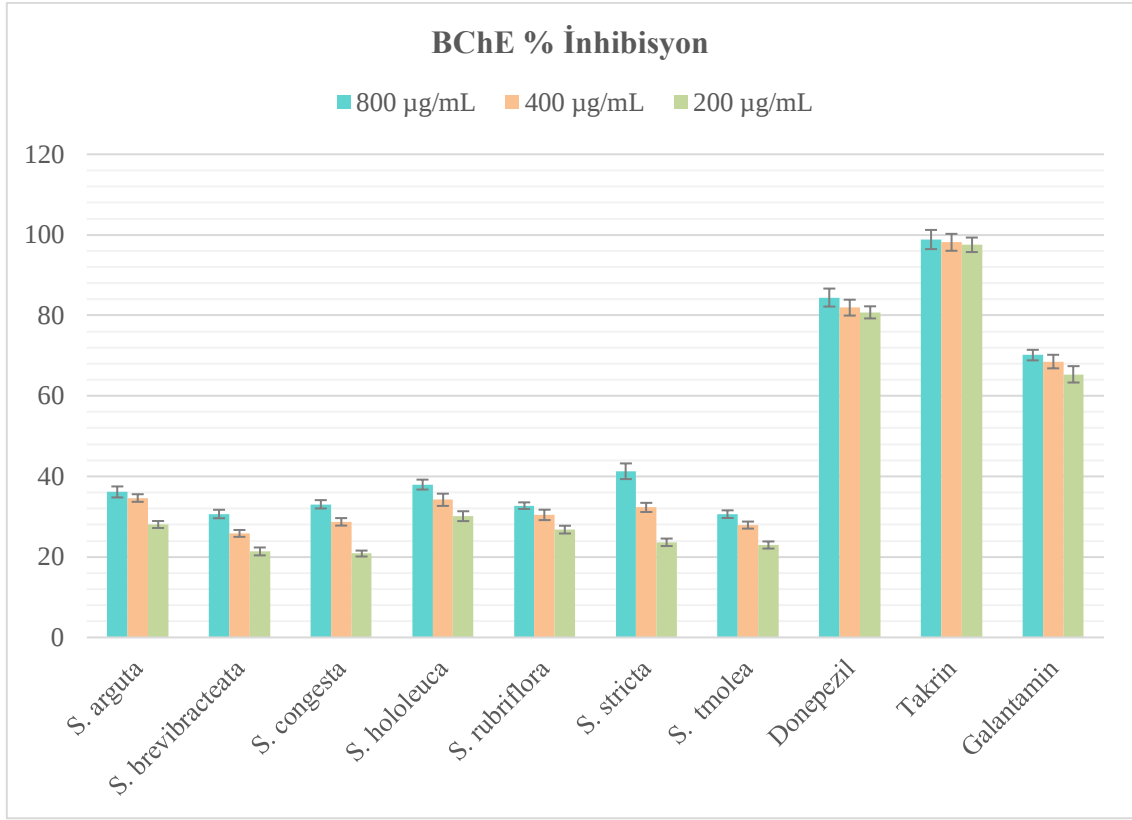
AChE %İnhibisyon			
Türler	800 $\mu\text{g/mL}$	400 $\mu\text{g/mL}$	200 $\mu\text{g/mL}$
<i>S.arguta</i>	45,641 $\pm$ 0,932	40,635 $\pm$ 0,956	36,621 $\pm$ 0,965
<i>S.brevibracteata</i>	39,168 $\pm$ 0,841	33,184 $\pm$ 1,024	30,163 $\pm$ 1,037
<i>S.congesta</i>	38,049 $\pm$ 1,115	31,549 $\pm$ 0,820	24,737 $\pm$ 0,952
<i>S.hololeuca</i>	46,524 $\pm$ 1,474	40,364 $\pm$ 1,810	35,255 $\pm$ 1,167
<i>S.rubriflora</i>	52,855 $\pm$ 1,923	41,920 $\pm$ 1,164	37,306 $\pm$ 1,234
<i>S.stricta</i>	40,237 $\pm$ 1,498	35,037 $\pm$ 1,337	29,549 $\pm$ 0,849
<i>S.tmolea</i>	47,358 $\pm$ 1,914	42,758 $\pm$ 1,859	29,982 $\pm$ 0,808
Donepezil	98,523 $\pm$ 2,620	96,749 $\pm$ 2,148	95,985 $\pm$ 1,974
Takrin	97,408 $\pm$ 2,054	95,420 $\pm$ 1,627	94,306 $\pm$ 2,163
Galantamin	89,923 $\pm$ 1,974	86,374 $\pm$ 1,974	83,374 $\pm$ 2,039



Şekil 4.5. Ekstrelerin AChE %inhibisyonu

Tablo 4.6. Ekstrelerin BChE enzim inhibisyonu

BChE % İnhibisyon			
Türler	800 µg/mL	400 µg/mL	200 µg/mL
<i>S. arguta</i>	36,135 ± 1,369	34,626 ± 0,946	28,052 ± 0,867
<i>S. brevibracteata</i>	30,661 ± 1,051	25,837 ± 0,857	21,364 ± 0,984
<i>S. congesta</i>	33,068 ± 1,038	28,712 ± 0,928	20,833 ± 0,737
<i>S. hololeuca</i>	37,964 ± 1,234	34,189 ± 1,520	30,120 ± 1,222
<i>S. rubriflora</i>	32,730 ± 0,820	30,437 ± 1,295	26,784 ± 0,964
<i>S. stricta</i>	41,275 ± 1,949	32,295 ± 1,135	23,629 ± 0,929
<i>S. tmolea</i>	30,619 ± 0,950	27,905 ± 0,874	22,957 ± 0,882
Donepezil	84,418 ± 2,238	81,920 ± 1,972	80,740 ± 1,504
Takrin	98,836 ± 2,384	98,140 ± 2,104	97,528 ± 1,802
Galantamin	70,132 ± 1,310	68,520 ± 1,687	65348 ± 2,035



Şekil 4.6. Ekstrelerin BChE %inhibisyonu

5. SONUÇ ve TARTIŞMA

Sideritis türlerinin İspanya ve Türkiye olmak üzere iki gen merkezi bulunmaktadır. Fitokimyasal ve biyolojik aktivitelerini kapsayan geniş çaplı bir literatür taraması yapıldığında, İspanya’da yetişen türler üzerinde pek çok çalışmaya rastlanırken, Türkiye’de yetişen *Sideritis* türleri üzerinde çok daha az sayıda bilimsel çalışma yapıldığı dikkati çekmektedir.

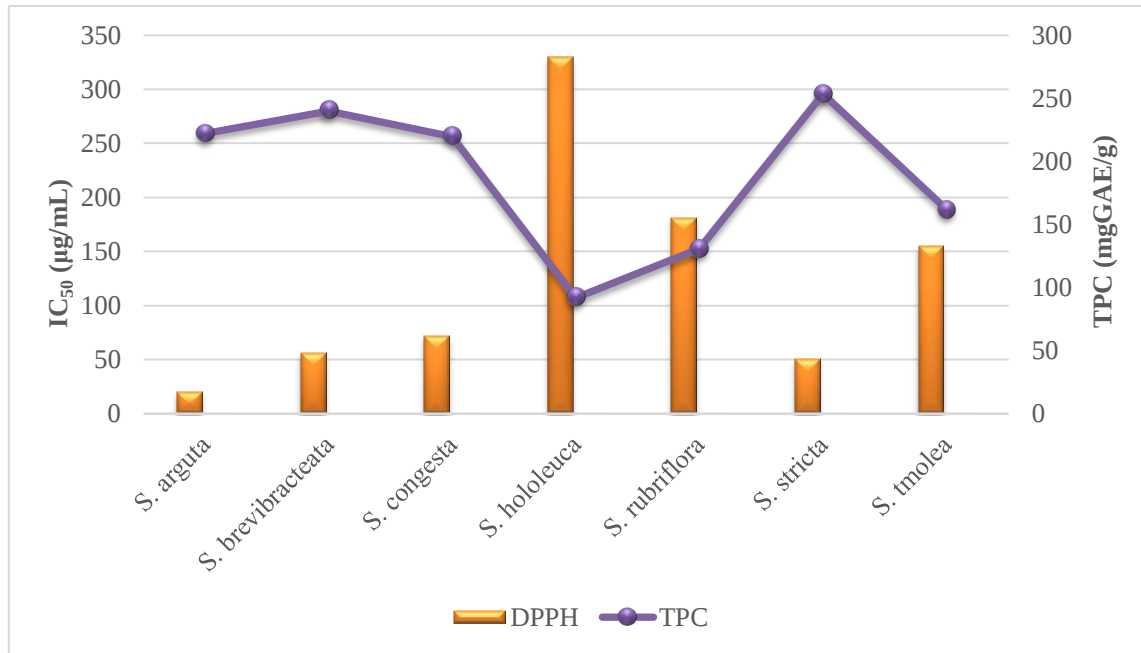
Alzheimer hastalığı (AH) ve Parkinson hastalığı (PH) gibi nörodejeneratif hastalıklar genellikle yaşlı nüfusu etkilemekte ve prevalansı her geçen gün artmaktadır. Kolinerjik hipotez, AH'nın patogenezi açıklamak için en çok kabul gören teoridir. Kolinerjik hipoteze göre, beyinde asetilkolin (ACh) adlı nöromediyatör azalmakta ve nöronlar arasındaki iletim yavaşlamaktadır. Bu nedenle, ACh'i hidroliz eden asetilkolinesteraz (AChE) enzimini inhibe edici ajanların AH'nın tedavisinde kullanılması en yaygın tedavi yöntemi olarak benimsenmiştir. Bütilirkinesteraz (BChE)'in ise, Alzheimer hastalarının beyinde oluşan amiloit plaklarda çok yüksek miktarlarda oluştuğu ve AH'nın patofizyolojisinde rol oynadığı belirlenmiştir (Yılmaz vd., 2013; Özgen vd., 2020; Sarkar vd.,2021). Bu nedenle BChE inhibitörleri de AChE inhibitörleri gibi AH'nın tedavisinde önemli ilaçlar olarak kabul edilmektedir. Ancak mevcut inhibitörlerin kolinerjik yan etkileri, tedavi edici özelliklerinin olmayışı ve sadece semptomatik etki göstermeleri nedeniyle yeni ChE inhibitörlerinin keşfi önem kazanmıştır.

TRY enziminin aktivasyonu ise bitkisel dokular ve mantardaki yaralanmalar sonrasında oluşan esmerleşmeye neden olmakta, insan vücudunda fazla sentezlenmesi de hiperpigmentasyonla ilgili melanoz ve yaşlılık lekeleri vb. dermatolojik sorunlara yol açmaktadır. Bu nedenle TYR inhibitörleri, gıda endüstrisinde besinlerin esmerleşmesini önlemede ve kozmetikte cilt beyazlatıcı ürünlerin geliştirilmesinde önem kazanmıştır. Ancak asıl önemlisi, TYR enzim aktivitesinin, nöromelanin oluşumuna neden olması, dopamin nörotoksisitesine yol açan dopaminkinonlar ve diğer bazı oksitleyici ajanları oluşturması ve PH’da görülen nörodejenerasyonla ilişkilendirilmiş olmasıdır. Bu nedenle TYR inhibitörleri, AChE ve BChE inhibitörleri ile birlikte PH’nın tedavisinde önem kazanmıştır. Diğer yandan, oksidatif stresin de nörodejeneratif hastalıklarda etkisi iyi bilinmektedir (Melo vd., 2011; Yılmaz vd., 2013; Özgen vd., 2020; Baysal vd., 2021).

Nörodejeneratif hastalıklarda yeni ilaç molekülleri ihtiyacının bir sonucu olarak, tıbbi bitkilerin potansiyel antioksidan kapasiteleri, TYR, AChE ve BChE inhibitör aktiviteleri bilim dünyasının en çok araştırdığı konular arasında yer almaktadır.

Bu bağlamda, bu tez çalışmasında, Türkiye'nin güneyinde ve batısında yetişen ve endemik *Sideritis* türleri olan *S. arguta*, *S. brevibracteata*, *S. congesta*, *S. hololeuca*, *S. rubriflora*, *S. stricta* ve *S. tmolea*'nın toprak üstü kısımlarından elde edilen MeOH ekstraktlarının, toplam fenolik madde miktarları, DPPH• radikal süpürücü, TYR, AChE ve BChE enzim inhibitör aktiviteleri araştırılmıştır.

Fenolik bileşiklerin, oksidasyon süreçlerini önlemede çok önemli bir rol oynadıkları ve kanserden nörodejeneratif hastalıklara ve cilt bozukluklarına kadar uzanan çeşitli rahatsızlıkları önlemede çok değerli işlevlere sahip oldukları bilinmektedir (Baysal vd., 2021). Tez kapsamında çalışılan *Sideritis* türlerinin toplam fenolik madde miktarları ile DPPH• radikal süpürücü aktivite sonuçları karşılaştırmalı olarak Şekil 5.1'de verilmiştir.



Şekil 5.1. Toplam fenolik madde miktarları ve DPPH• (IC₅₀) radikal süpürücü aktivite sonuçları

Şekil 5.1'den de görüleceği üzere toplam fenolik madde miktarları ile DPPH• radikal süpürücü aktivite IC₅₀ değerleri arasında negatif korelasyon gözlenmiştir ($r=-0,94464$). Diğer bir deyişle, toplam fenolik madde miktarları ile antoksidan aktivite

arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır. Ekstrelerinin antioksidan kapasitesi ile fenolik madde miktarı ve kompozisyonu arasında iyi bir ilişki bulunduğu literatür verileriyle de doğrulanmaktadır (Sağır vd., 2017, Bardakçı vd., 2020).

2010 yılında Erdoğan-Orhan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada *S. arguta* ve *S. congesta*'nın sulu ekstrelerinin toplam fenolik madde miktarı sırasıyla $88,09 \pm 2,52$ ve $154,10 \pm 2,60$ mg GAE/g olarak verilmiştir. DPPH• aktiviteleri ise, 1,0 mg/ml konsantrasyonda, *S. arguta* için ise %60,70, *S. congesta* için %59,90 olarak belirlenmiştir. Ayrıca, *S. arguta* ve *S. congesta* örneklerinde anlamlı AChE inhibitör etkisi tespit edilmediği rapor edilmiştir.

Erkan ve arkadaşları (2011) tarafından *S. arguta* ve *S. congesta*'nın farklı ekstreleri üzerinde yapılan çalışmada, hekzan ile muamele edilmiş MeOH ekstrelerinin toplam fenolik madde miktarı sırasıyla $1785,2 \pm 6,3$ ve $1375,6 \pm 9,4$ mM GAE/g, DPPH• radikal süpürücü aktiviteleri sırasıyla $IC_{50}=48,6 \pm 2,4$ ve $50,9 \pm 2,2$ µg/mL olarak verilmiştir. *S. arguta* ekstrelerinin, güçlü aktiviteye sahip antioksidan bileşenlerin zenginliği nedeniyle *S. congesta* ekstrelerinden daha yüksek antioksidan aktivite sergilediği belirtilmiştir.

Gökbulut ve arkadaşları (2017) *S. congesta*'nın toprak üstü kısımlarından hazırlanan MeOH ekstresinin toplam fenolik madde miktarı ve DPPH• radikal süpürücü etkisini sırasıyla $147,4 \pm 9,6$ mg GAE/g ve $IC_{50}=0,41 \pm 0,01$ mg/mL olarak, Bardakçı ve arkadaşları (2020) ise $139 \pm 1,85$ mg GAE /g ve $EC_{50}=550 \pm 2,87$ µg/ml olarak rapor etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda ise, *S. arguta* ve *S. congesta* türlerinin MeOH ekstrelerinde toplam fenolik madde miktarı sırasıyla $221,91 \pm 5,19$ ve $219,69 \pm 0,92$ mg GAE/g olarak tespit edilmiştir. Tez kapsamında çalışılan bütün türler arasında en yüksek DPPH• radikal süpürücü etki $20,37 \pm 0,32$ µg/mL IC_{50} değeri ile *S. arguta*'nın MeOH ekstresinde gözlemlenmiştir. Araştırmamızda, *S. arguta* 5 mg/mL konsantrasyonda zayıf TYR inhibitör aktivite gösterirken ($\%21,0 \pm 1,67$) (Tablo 4.4'te verilmemiştir), *S. congesta* $IC_{50}=895,45 \pm 7,83$ değeriyle TYR'ı inhibe etmiştir (Tablo 4.4). Bu bulgular, *S. arguta* ve *S. congesta*'nın TYR inhibisyon aktivitesi ile ilgili literatürdeki ilk bulgulardır. Bitkilerin ChE inhibitör aktiviteleri 800, 400 ve 200 µg/mL konsantrasyonda çalışılmış ve en yüksek aktiviteler 800 µg/mL konsantrasyonda, *S. arguta* için $45,641 \pm 0,932$ (AChE % İnhibisyon), $36,135 \pm 1,369$ (BChE % İnhibisyon), *S. congesta* için $38,049 \pm$

1,115 (AChE % İnhibisyon) $33,068 \pm 1,038$ (BChE % İnhibisyon) değerleri ile ilk defa ortaya konmuştur.

Sagir ve arkadaşları (2017) *S. brevibracteata*'nın hekzan ve asetonla muamele edilmiş MeOH ekstresinin, 100 µg/mL konsantrasyonda DPPH•'ı %85,92 inhibe ettiğini bildirmiştir. Ayrıca çalışılan ekstrelerin 200 µg/mL konsantrasyonda AChE'ı inhibe etmediği, BChE'ye karşı zayıf inhibitör aktivite (%İnhibisyon MeOH<20) gösterdiği bildirilmiştir. Bu tez çalışmasında, *S. brevibracteata*'nın MeOH ekstresinin toplam fenolik madde miktarı ($239,99 \pm 7,11$ mg GAE/g), DPPH• radikal süpürücü etkisi ($IC_{50}=56,2 \pm 1,29$), AChE (%İnhibisyon= $39,168 \pm 0,841$) ve BChE (%İnhibisyon= $30,661 \pm 1,051$) inhibitör aktiviteleri ilk defa ortaya konmuş, TYR inhibitör aktivitesi ilk kez araştırılmıştır. *S. brevibracteata* yüksek fenolik madde miktarı ve DPPH• radikal süpürücü aktivitesi ile orta derecede AChE ve BChE inhibitör aktiviteleri ile dikkat çekmektedir.

Tunalier ve diğer araştırmacıların 2004 yılında gerçekleştirdiği 27 farklı *Sideritis* türünün incelendiği bir çalışmada, İçel'den toplanan *S. hololeuca*'nın petrol eteriyle muamele edilmiş %70'lik MeOH ekstresinin toplam fenolik madde miktarı $234,5 \pm 9,3$ mg GAE/g olarak verilmiştir. Tez çalışmamızda ise, *S. hololeuca*'nın MeOH ekstresindeki toplam fenolik madde miktarı $91,84 \pm 4,56$ mg GAE/g olarak belirlenmiştir.

Tunalier vd. (2004), aynı çalışmada, çalışılan türler arasında en düşük DPPH• radikal süpürücü aktivitenin *S. hololeuca*'da tespit edildiği bildirilmiştir (Sonuçlar kantitatif olarak verilmemiştir.). Çarıkçı vd. (2020) tarafından yapılan ve *S. hololeuca*'nın çeşitli ekstreleri üzerinde yapılan çalışmada, hekzan, diklorometan ve aseton ile muamele edildikten sonra elde edilen MeOH ekstresinin, 100 µg/mL konsantrasyonda, DPPH• radikalini % $67,74 \pm 0,78$ oranında inhibe ettiği rapor edilmiştir. Tez kapsamındaki çalışmamızda, *S. hololeuca* DPPH• radikalini süpürücü aktivite deneyinde $329,77 \pm 3,62$ IC_{50} değeri ile en düşük antioksidan aktiviteyi gösteren tür olmuştur. Bu bakımdan, sonuçlarımız literatürdeki bulgularla uyumludur.

S. hololeuca'nın 200 µg/mL konsantrasyonda AChE inhibisyon aktivite göstermediği, orta derecede BChE inhibisyon aktivite (%İnhibisyon= $45.78 \pm 0.72\%$) gösterdiği bildirilmiştir (Çarıkçı vd. 2020). Çalışmamızda, *S. hololeuca* 200 µg/mL konsantrasyonda, sırasıyla $35,255 \pm 1,167$ ve $30,120 \pm 1,222$ %inhibisyon değerleriyle

AChE ve BChE’i inhibe etmiştir. Yüksek konsantrasyonlarda daha yüksek AChE ve BChE inhibisyon değerlerine ulaşılmıştır. *S. hololeuca*’nın MeOH ekstresi, ayrıca $IC_{50}=1565,25 \pm 17,59$ µg/ml değeri ile TYR’ı inhibe etmiştir. Bitkinin AChE ve TYR inhibitör etkisi ilk defa bu tez kapsamında ortaya konmuştur.

Deveci vd. (2018a), *S. stricta*’nın hekzan ve aseton ile muamele edilmiş MeOH ekstresinin toplam fenolik madde miktarını $65,40 \pm 0,32$ µg PEs/mg, DPPH• radikal süpürücü aktivitesini $IC_{50}=18,80 \pm 0,05$ µg/mL, AChE inhibisyon aktivitesini $\%26,60 \pm 0,69$ µg/mL, BChE inhibisyon aktivitesini $\%29,97 \pm 0,67$ µg/mL ve TYR inhibisyon aktivitesini $\%23,29 \pm 0,56$ olarak rapor etmiştir. Bu tez çalışması kapsamında ise *S. stricta*’nın MeOH ekstresinin toplam fenolik madde miktarı $253,53 \pm 4,37$ mg GAE/g, DPPH• radikal süpürücü aktivitesi $IC_{50}=50,3 \pm 1,39$ µg/mL olarak saptanmıştır. Ayrıca, 200 µg/mL’deki AChE ve BChE değerleri sırasıyla $\%29,549 \pm 0,849$ µg/mL ve $\%23,629 \pm 0,929$ µg/mL olarak gözlemlenmiştir, daha yüksek konsantrasyonlarda daha yüksek ChE inhibisyonlarına ulaşılmıştır. TYR inhibitör aktivitesi ise $IC_{50}=288,5 \pm 9,17$ µg/mL olarak tespit edilmiştir.

Araştırılan türler ile literatür verileri arasında bazı farklılıkların gözlenmesinin nedeni, bitkinin toplandığı bölge, uygulanan aktivite metodu, ekstraksiyon prosedürü ve kullanılan çözücü maddeler gibi etkenlerin deney sonuçlarına etki etme potansiyelindedir.

Bu tez çalışması, daha önce üzerinde kapsamlı bir çalışma bulunmayan *S. rubriflora* ve *S. tmolea*’nın toplam fenolik madde, DPPH• radikal süpürücü aktivite ile TYR, AChE ve BChE inhibitör aktiviteleri ile ilgili ilk kapsamlı çalışma niteliğindedir. *S. rubriflora*, 5 mg/mL konsantrasyonda orta derecede TYR inhibitör aktivite göstermiştir ($\%41,55 \pm 0,95$) (Tablo 4.4’te verilmemiştir). *S. rubriflora* ve *S. tmolea*, tez kapsamında çalışılan türler arasında en yüksek AChE inhibitör aktiviteleri göstermeleri bakımından (sırasıyla $\%İnhibisyon=52,855 \pm 1,923$ ve $47,358 \pm 1,914$) da dikkati çekmektedir.

Yürüttüğümüz bu tez çalışması, *Sideritis* cinsinin dünyadaki iki gen merkezinden biri olan ülkemizde yetişen türlerinin biyoaktiviteleri konusunda yeni ve önemli bulgular ortaya koymuştur.

Bu tez çalışmasının sonuçları, ülkemize endemik yedi *Sideritis* türü olan *S. arguta*, *S. brevibracteata*, *S. congesta*, *S. hololeuca*, *S. rubriflora*, *S. stricta* ve *S. tmolea*’nın

MeOH ekstralarının toplam fenolik madde miktarları, DPPH[•] radikal süpürücü, TYR, AChE ve BChE enzim inhibitör aktiviteleri ile ilgili önemli veriler sağlamıştır. En yüksek toplam fenolik madde miktarları *S. stricta* ekstresinde ($253,53 \pm 4,37$ mg GAE/g), en yüksek DPPH[•] radikal süpürücü aktivite *S. arguta*'da ($IC_{50}= 20,37 \pm 0,32$ µg/mL) gözlenmiştir. TYR enzim inhibisyonu deneyinde, *S. stricta*'nın en yüksek etkiye sahip olduğu belirlenmiştir ($IC_{50}=288,5 \pm 9,17$ µg/mL). *S. stricta*'nın ardından *S. congesta* ($IC_{50}= 895,45 \pm 7,83$ µg/mL) ve *S. hololeuca* ($IC_{50}=1565,25 \pm 17,59$ µg/mL) önemli TYR inhibitör etki sergilemişlerdir. ChE inhibitör aktivite deneylerinde, çalışılan *Sideritis* türlerinin AChE enzimine karşı orta derecede inhibisyon gösterdiğini, buna karşılık BChE enzimine karşı daha düşük derecede inhibisyon gösterdiğini ortaya koymuştur. En yüksek inhibisyon değerlerini, 800 µg/mL dozda, AChE'ye karşı *S. rubriflora* (%İnhibisyon= $52,855 \pm 1,923$), BChE'ye karşı *S. stricta* (%İnhibisyon= $41,275 \pm 1,949$) vermiştir. Sonuçlar, fenolik madde içerikleri, antioksidan potansiyelleri, TYR, AChE ve BChE inhibitör özellikleri nedeniyle *Sideritis* türlerinin farmasötik, kozmetik ve nutrasötiklerin geliştirilmesinde kullanılabilecek önemli doğal kaynaklar olduğunu göstermektedir. Ancak biyolojik sistemlerdeki aktivitelerini anlamak için özellikle *in-vivo* testler olmak üzere daha ileri çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

- Aboutabl, E. A., Nassar, M. I., Elsakhawy, F. M., Maklad, Y. A., Osman, A. F., and El-Khrisy, E. A. (2002). Phytochemical and pharmacological studies on *Sideritis taurica* Stephan ex Wild. *Journal of Ethnopharmacology*, 82(2-3), 177–184.
- Akcos, Y. (1994). *Sideritis lycia* Boiss. & Heldr. üzerinde farmakognozik araştırmalar. Bilim Uzmanlığı Tezi. Ankara: Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Aksoy, L., Güzey, İ., and Düz, M. (2022). Essential oil content, antioxidative characteristics and enzyme inhibitory activity of *Sideritis akmanii* Aytaç, Ekici & Dönmez. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 19(1), 76–83.
- Altundag E, Ozturk M (2011). Ethnomedicinal studies on the plant resources of East Anatolia, Turkey. *Procedia Social and Behavioral Sciences*, 19, 756-777.
- Aneva, I., Zhelev, P., Kozuharova, E., Danova, K., Nabavi, S. F., and Behzad, S. (2019). Genus *Sideritis*, section *Empedoclia* in southeastern Europe and Turkey studies in ethnopharmacology and recent progress of biological activities. *Daru: Journal of Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences*, 27(1), 407–421.
- Antonelli, A., Fry, C., Smith, R. J., Simmonds, M. S. J., Kersey, P. J., Pritchard, H. W., Abbo, M. S., Acedo, C.,...Zhang, B. G.(2020). *State of the world's plants and fungi*. Richmond, UK:Royal Botanic Gardens, Kew.
- Arituluk, Z. C. and Ezer, N. (2012). Halk arasında diyabete karşı kullanılan bitkiler Türkiye-II. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, (2), 179-208.
- Avcı, M. (2005). Çeşitlilik ve endemizm ağıısından Türkiye'nin bitki örtüsü. *Coğrafya Dergisi*, 13, 27-55.
- Axiotis, E., Petrakis, E. A., Halabalaki, M. and Mitakou, S. (2020). Phytochemical profile and biological activity of endemic *Sideritis sipylea* Boiss. in North Aegean Greek Islands. *Molecules*, 25(9), 2022.
- Aytaç, Z. and Aksoy, A. (2000). A new *Sideritis* species (Labiatae) from Turkey. *Flora Mediterranea*, 10, 181-184.

- Bagherzadeh, K., Shirgahi Talari, F., Sharifi, A., Ganjali, M. R., Saboury, A. A. and Docking, pharmacophore-based virtual screening, and molecular modeling studies. *Journal of Biomolecular Structure & Dynamics*, 33(3), 487–501.
- Bakkali, F., Averbeck, S., Averbeck, D. and Idaomar, M. (2008). Biological effects of essential oils-A Review. *Food and Chemical Toxicology*, 46, 446-475.
- Bardakci, H., Cevik, D., Barak, T. H., Gozet, T., Kan, Y. and Kirmizibekmez, H. (2020). Secondary metabolites, phytochemical characterization and antioxidant activities of different extracts of *Sideritis congesta* P.H. Davis et Hub.-Mor. *Biochemical Systematics and Ecology*, 92, 104120.
- Başer, K. H. C., Özek, T., Tümen, G. and Karaer, F. (1996). Essential oil composition of three Labiatae endemic to Turkey (*Micromeria fruticosa* (L.) Druce subsp. *giresunica* P.H. Davis, *Sideritis lycia* Boiss et Heldr. and *S. arguta* Boiss et Heldr.). *Journal of Essential Oil Research*, 8, 699–701.
- Başer, K.H.C. (1993). Essential oil of Anatolian Labiatae: A profile, *Acta Horticulturae*, 333, 217-238.
- Başer, K.H.C., Kırımer, N. (2022). *Farmakognozi ve Fitoterapi: İstanbul Tıp Kitabevi*, syf 357.
- Baysal, I., Ekizoglu, M., Ertas, A., Temiz, B., Agalar, H. G., Yabanoglu-Ciftci, S., Temel, H., Ucar, G., and Turkmenoglu, F. P. (2021). Identification of phenolic compounds by LC-MS/MS and evaluation of bioactive properties of two edible halophytes: *Limonium effusum* and *L. sinuatum*. *Molecules*, 26(13), 4040.
- Baytop, T. (1999). *Türkiye’de bitkiler ile tedavi (Geçmişte ve Bugün)*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.
- Bondì, M. L., Bruno, M., Piozzi, F., Husnu Can Baser, K. and Simmonds, M. S. (2000). Diversity and antifeedant activity of diterpenes from Turkish species of *Sideritis*. *Biochemical systematics and ecology*, 28(4), 299–303.
- Bruno, M., Rosselli, S., Pibiri, I., Kilgore, N. and Lee, K. H. (2002). Anti-HIV agents derived from the ent-kaurane diterpenoid linearol. *Journal of natural products*, 65(11), 1594–1597.

- Carikci, S., Goren, A. and Kilic, T. (2020). Diterpenoid and phenolic contents of *Sideritis hololeuca* Boiss & Heldr. apud Bentham with antioxidant and anticholinesterase activity. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 75(5-6), 161-169.
- Celep, F. and Dirmenci, T. (2017). Systematic and biogeographic overview of Lamiaceae in Turkey. *Nat. Volatiles and Essent. Oils*, 4(4), 14-27.
- Ceylan, R., Demirbaş, A., Ocsoy, I. and Aktumsek, A. (2021). Green synthesis of silver nanoparticles using aqueous extracts of three *Sideritis* species from Turkey and evaluations bioactivity potentials. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, 21, 100426.
- Ceylan, R., Zengin, G. and Aktümsek, A. (2019). GC-MS analysis and antioxidant potential of essential oil from endemic *Sideritis rubriflora* Hub.-Mor. *The 3rd International Conference on Natural Products for Cancer Prevention and Therapy, Proceedings*, 40(1), 24.
- Chadefaud M., Emberger L. (1960). *Traite de botanique (sistemique)*, Tome II, 832-833.
- Chalchat, J., Özcan, M. and Figueredo, G. (2011). The composition of essential oils of different parts of laurel, mountain tea, sage and ajowan. *Journal of Food Biochemistry*, 35(2), 484-499.
- Chang, T. S. (2009). An updated review of tyrosinase inhibitors. *International Journal of Molecular Sciences*, 10(6), 2440–2475.
- Charami, M. T., Lazari, D., Karioti, A., Skaltsa, H., Hadjipavlou-Litina, D. and Souleles, C. (2008). Antioxidant and antiinflammatory activities of *Sideritis perfoliata* subsp. *perfoliata* (Lamiaceae). *Phytotherapy Research: PTR*, 22(4), 450–454.
- Chiarini, A., Micucci, M., Malaguti, M., Budriesi, R., Ioan, P., Lenzi, M., Fimognari, C., Gallina Toschi, T., Comandini, P. and Hrelia, S. (2013). Sweet chestnut (*Castanea sativa* Mill.) bark extract: ardiovascular activity and myocyte protection against oxidative damage. *Oxidative Medicine And Cellular Longevity*, 471790.
- Çarıkçı, S. (2010). *Bazı Sideritis (Sideritis niveotomentosa, Sideritis hololeuca, Sideritis brevidens) türlerinden diterpenik bileşenlerinin izolasyonu ve yapılarının tayini.*

- Yayınlanmamış doktora tezi. Balıkesir: Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Çarıkçı, S., Çöl, Ç., Kılıç, T., Azizoğlu, A. (2007). Diterpenoids from *Sideritis tmolea* P. H. Davis, *Records of Natural Products*, 1(4), 44-50.
- Çıtak, S. (2012). *Çeşitli Sideritis türlerinden izole edilen linearol bileşiği üzerine deneysel ve hesapsal çalışmalar*. Yüksek Lisans Tezi. Balıkesir: Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Çöl, Ç. (2007). *Sideritis tmolea* P.H. Davis bitkisinin diterpen bileşenlerinin izolasyonu ve yapılarının tayini. Yüksek Lisans Tezi. Balıkesir: Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- D'Archivio, M., Filesì, C., Di Benedetto, R., Gargiulo, R., Giovannini, C. and Masella, R. (2007). Polyphenols, dietary sources and bioavailability. *Annali Dell'Istituto Superiore Di Sanita*, 43(4), 348–361.
- Davis, P.H. (1982). *Flora of Turkey and The East Aegean Islands*, Edinburgh University, Pres: Edinburgh, (7).
- Davis, P.H. (1988). *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*, Edinburgh University Pres: Edinburg, (7).
- Demirezer, L.Ö. (2010). *Bitkilerin tıpta kullanılması konusundaki sorumluluklarımız*. Bitkilerle Tedavi Sempozyumu, Zeytinburnu/İstanbul Bildiri Kitabı, syf: 87- 88.
- Deveci, E., Tel-Çayan, G. and Duru, M. E., (2018b), Essential oil composition, antioxidant, anticholinesterase and anti-tyrosinase activities of two Turkish plant Species: *Ferula elaeochytris* and *Sideritis stricta*, *Natural Product Communications*, 13(1), 101-104.
- Deveci, E., Tel-Çayan, G., Duru, M. E. and Öztürk, M. (2019a). Phytochemical contents, antioxidant effects, and inhibitory activities of key enzymes associated with Alzheimer's disease, ulcer, and skin disorders of *Sideritis albiflora* and *Sideritis leptoclada*. *Journal of Food Biochemistry*, 43(12), e13078.
- Deveci, E., Tel-Çayan, G., Duru, M.E. (2018a). Phenolic profile, antioxidant, anticholinesterase, and anti-tyrosinase activities of the various extracts of *Ferula*

- elaeochytris* and *Sideritis stricta*, *International Journal of Food Properties*, 21, 771–783.
- Deveci, E., Tel-Çayan, G., Usluer, Ö. and Duru, M.E. (2019b). Chemical composition, antioxidant, anticholinesterase and anti-tyrosinase activities of essential oils of two *Sideritis* species from Turkey. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research: International Journal of Production Research*, 18(2), 903–913.
- Deveci, E., Tel-çayan, G., Yıldırım, H. and Duru, M. E. (2017). Chemical composition, antioxidant, anticholinesterase and anti-urease activities of *Sideritis pisidica* Boiss. and Heldr. endemic to Turkey, *Marmara Pharmaceutical Journal*, 21(4), 898-905 .
- Dulger, B., Ugurlu, E., Aki, C., Suerdem, T. B., Camdeviren, A. and Tazeler, G. (2005a). Evaluation of antimicrobial activity of some endemic *Verbascum.*, *Sideritis.*, and *Stachys.* species from Turkey. *Pharmaceutical Biology*, 43(3), 270-274.
- Duman, H., “*Sideritis* L.”, Güner, A., Özhatay, N., Ekim, T. and Başer, K.H.C. (2000). Flora of Turkey H. and The East Aegean Islands (supplement II), *Edinburgh University Press Volume 11*, 201-204.
- Duman, H., Baser, K.H.C., Aytaç, Z. (1998). Two new species and a new hybrid from Anatolia, *Turkish Journal of Botany*, 22(1): 51–57.
- Duman, H., Kırimer, N., Ünal, F., Güvenç, A. and Şahin, P. (2005). *Türkiye Sideritis* L. *Türlerinin Revizyonu*. Proje No: TÜBİTAK-TBAG-1853 (199T090).
- Ellman, G. L., Courtney, K. D., Andres Jr, V. and Featherstone, R. M. (1961). A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity, *Biochemical Pharmacology*, 7(2), 88-95.
- Erdogan-Orhan, I., Baki, E., Şenol, S. and Yilmaz, G. (2010). Sage-called plant species sold in Turkey and their antioxidant activities, *Journal of the Serbian Chemical Society*, 75(11), 1491-1501.
- Erik, S., Tarıkahya, B. (2004). Türkiye florası üzerine, *Kebikeç*, 17: 139-163.
- Erkan, N., Çetin, H. and Ayrancı, E., (2011). Antioxidant activities of *Sideritis congesta* Davis et Huber-Morath and *Sideritis arguta* Boiss et Heldr: Identification of free

- flavonoids and cinnamic acid derivatives. *Food Research International*, vol.44(1), 297-303.
- Ertaş, A., Ozturk, M., Boga, M. and Topçu, G. (2009). Antioxidant and anticholinesterase activity evaluation of ent-kaurane diterpenoids from *Sideritis arguta*, *Journal of Natural Products*, 72(3), 500-502.
- Ezer, N. (1980). *Sideritis congesta* Davis et Huber-Morath üzerine araştırmalar. Doktora Tezi. Ankara: Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Ezer, N., Usluer, G., Gunes, I. and Erol, K. (1994). Antibacterial activity of some *Sideritis* species, *Fitoterapia*, 65(6), 549-551.
- Ezer, N., Vila, R., Cañigüeral, S. and Adzet, T. (1996). Essential oil composition of four Turkish species of *Sideritis*. *Phytochemistry*, 41(1), 203-205.
- Fraga, B.M. (2012). Phytochemistry and chemotaxonomy of *Sideritis* species from the Mediterranean region, *Phytochemistry*, 76, 7-24.
- Frezza, C., Venditti, A., Serafini, M. and Bianco, A. (2019). Phytochemistry, chemotaxonomy, ethnopharmacology, and nutraceuticals of Lamiaceae, *Studies in Natural Products Chemistry*, 62, 125-178.
- Gelinci, E., Maçın, S., Demirelma, H., Dağı, H. (2020). Antimicrobial effect of *Sideritis öztürkii* Aytaç and Aksoy Species, *Flora Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi*, 25(1), 84-90.
- Gençler Özkan, AM., Koyuncu, M. (2005). Traditional medicinal plants used in Pinarbasi Area (Kayseri-Turkey), *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2(2), 63-82.
- González-Burgos, E., Carretero, M. and Gómez-Serranillos, M. (2011). *Sideritis* spp.: Uses, chemical composition and pharmacological activities- A review. *Journal of Ethnopharmacology*, 135(2), 209-225.
- Gregory, J., Vengalasetti, Y. V., Bredesen, D. E. and Rao, R. V. (2021). Neuroprotective herbs for the management of Alzheimer's Disease. *Biomolecules*, 11(4), 543.
- Greuter, W. (1988). *International code of botanical nomenclature*. Koeltz Scientific Books. D. 2640.

- Gülcan, Z., Saltan, N., İşcan, G., Kürkçüoğlu, M., and Köse, Y. B. (2022). Antimicrobial and antioxidant activities of *Sideritis lanata* L. extracts, *European Journal of Life Sciences*, 1(2), 63-79.
- Güner, A., Aslan S., Ekim, T. (edlr) (2012). *Türkiye bitkileri listesi: (Damarlı bitkiler)*. Nezahat Gökyiğit Botanik Bahçesi ve Flora Araştırmaları Derneği Yayınları, İstanbul.
- Gürbüz, I., Özkan, A. M., Yesilada, E., and Kutsal, O. (2005). Anti-ulcerogenic activity of some plants used in folk medicine of Pinarbasi (Kayseri, Turkey), *Journal of Ethnopharmacology*, 101(1-3), 313-318.
- Güvenç, A., Houghton, P. J., Duman, H., Coşkun, M. and Şahin, P. (2005). Antioxidant activity studies on selected *Sideritis*. species native to Turkey, *Pharmaceutical Biology*, 43(2), 173-177.
- Güvenç, A., Okada, Y., Akkol, E. K., Duman, H., Okuyama, T. and Çalış, İ. (2010). Investigations of anti-inflammatory, antinociceptive, antioxidant and aldose reductase inhibitory activities of phenolic compounds from *Sideritis brevibracteata*, *Food Chemistry*, 118(3), 686-692.
- Hedge, I.C. (1986). Labiatae of South-West Asia: diversity, distribution and endemism, Proceedings of the Royal Society of Edinburgh, Section B: *Biological Sciences*, 89, 23-35.
- Hedge, I.C. (1992). A global survey biogeography of the Labiatae in Harley, R.M. and Reynolds, T. (eds.), *Advances in Labiatae science*, Royal Botanic Gardens, Kew, 7-18.
- Huber-Morath, A. (1982). *Flora of Turkey and The East Aegean Islands*, (Ed. P.H. Davis), Edinburg University Pres, Edinburgh, 7: 178-199.
- Jann, M.W., Shirley, K.L., Small, G.W. (2002). Cinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of cholinesterase inhibitors, *Clin. Pharmacokinet.*, 41(10), 719-739.
- Kahraman, A., Serteser, M. and Koken, T. (2002). Flavonoidler, *Kocatepe Tıp Dergisi*, 3,1.

- Karousou, R., Deirmentzoglou, S. (2011). The herbal market of Cyprus: Traditional links and cultural exchanges, *Journal of Ethnopharmacology*, 133, 191–203.
- Kırimer, N., Tabanca, Baser, K.H.C. and Tümen, G. (1998). *Composition of the essential oils of Sideritis congesta* P.H. Davis et Hub.-Mor. Proceeding of XII. International Symp. On Plant Originated Crude Drugs, Ankara, 164-167.
- Kırimer, N., Tabanca, N., Demirci, B., Baser, K. H. C., Duman, H. and Aytaç, Z. (2001). The essential oil of a new *Sideritis* species: *Sideritis ozturkii* Aytac and Aksoy, *Chemistry of Natural Compounds*, 37, 234-237.
- Kırimer, N., Tabanca, N., Özek, T., Baser, K. H. C., Tümen, G. and Duman, H. (2003). Composition of essential oils from five endemic *Sideritis* species, *Journal of Essential Oil Research*, 15(4), 221-225.
- Kırimer, N., Tabanca, N., Tümen, G., Duman, H. and Başer, K. H. C. (1999b). Composition of the essential oils of four endemic *Sideritis* species from Turkey, *Flavour and Fragrance Journal*, 14(6), 421-425.
- Kilic, T. (2006). Isolation and biological activity of new and known diterpenoids from *Sideritis stricta* Boiss. & Heldr. *Molecules*, 11(4), 257-262.
- Kirimer, N., Kürkçüoğlu, M., Özek, T., Başer, K. H. C. and Tümen, G. (1996). Composition of the essential oil of *Sideritis condensata* Boiss. et heldr. *Flavour and Fragrance Journal*, 11(5), 315-320.
- Kirimer, N., Tabanca, N., Ozek, T., Baser, K.H.C., Tumen, G. and Prir.Soedin K. (1999a). Composition of essential oils from two endemic *Sideritis* species of Turkey, *Chemistry of Natural Compounds*, 35, 61-64.
- Koçak, M. (2021). *İki endemik Stachys türünün, toplam fenolik ve flavonoit içeriği, antioksidan aktivitesi ve tirozinaz enzim inhibisyonunun belirlenmesi*, Yüksek Lisans Tezi. Konya: Selçuk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Krgović, N., Jovanović, M., Aradski, A. A., Janković, T., Stević, T., Zdunić, G. and Šavikin, K. (2022). Bioassay-Guided Skin-Beneficial Effects of Fractionated *Sideritis raeseri* subsp. *raeseri* Extract, *Plants*, 11(20), 2677.
- Kumarasamy, Y., Byres, M., Cox, P. J., Jaspars, M., Nahar, L. and Sarker, S. D. (2007). Screening seeds of some Scottish plants for free radical scavenging

- activity. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 21(7), 615-621.
- Küpeli, E., Sahin, F. P., Caliş, I., Yeşilada, E. and Ezer, N. (2007a). Phenolic compounds of *Sideritis ozturkii* and their in vivo anti-inflammatory and antinociceptive activities, *Journal of Ethnopharmacology*, 112(2), 356–360.
- Küpeli, E., Sahin, F. P., Yeşilada, E., Caliş, I. and Ezer, N. (2007b). In vivo anti-inflammatory and antinociceptive activity evaluation of phenolic compounds from *Sideritis stricta*. Zeitschrift für Naturforschung. C, *Journal of Biosciences*, 62(7-8), 519–525.
- Lall, N., Chrysargyris, A., Lambrechts, I., Fibrich, B., Blom Van Staden, A., Twilley, D., de Canha, M. N., Oosthuizen, C. B., Bodiba, D. and Tzortzakis, N. (2019). *Sideritis Perfoliata* (Subsp. *Perfoliata*) nutritive value and its potential medicinal properties, *Antioxidants*, 8(11), 521.
- Lane, R.M., Potkin, S.G. and Enz, A. (2005). Targeting acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in dementia, *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 91, 101-24.
- Lanzotti, V. (2013). Diterpenes for therapeutic use. In Natural products, 3173-3191.
- Likhitwitayawuid, K. and Sritularak, B. (2001). A new dimeric stilbene with tyrosinase inhibitory activity from *Artocarpus gomezianus*. *Journal of Natural Products*, 64(11), 1457-1459.
- Melikoğlu, G., Kurtoğlu, S., Kültür, Ş. (2015). Türkiye’de astım tedavisinde geleneksel olarak kullanılan bitkiler, *Marmara Pharmaceutical Journal*, 19, 1–11.
- Melo, A., Monteiro, L., Lima, R. M., Oliveira, D. M., Cerqueira, M. D. and El-Bachá, R. S. (2011). Oxidative stress in neurodegenerative diseases: mechanisms and therapeutic perspectives, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 467180.
- Menghini, L., Massarelli, P., Bruni, G. and Menghini, A. (2005). Preliminary evaluation on anti-inflammatory and analgesic effects of *Sideritis syriaca* L. herba extracts, *Journal of Medicinal Food*, 8(2), 227–231.

- Miller, L. M., Wang, Q., Telivala, T. P., Smith, R. J., Lanzirotti, A. and Miklossy, J. (2006). Synchrotron-based infrared and X-ray imaging shows focalized accumulation of Cu and Zn co-localized with beta-amyloid deposits in Alzheimer's disease, *Journal of Structural Biology*, 155(1), 30–37.
- Moussavi, N., Azizullah, H., Malterud, K. E., Inngjerdinen, K. T., & Wangenstein, H. (2022). Immunomodulating polyphenols from *Sideritis scardica*. *Journal of Functional Foods*, 96, 105197.
- Napoli, E., Siracusa, L. and Ruberto, G. (2020). New tricks for old guys: Recent developments in the chemistry, biochemistry, applications and exploitation of selected species from the Lamiaceae family, *Chem. Biodiversity*, 17, e1900677.
- Obon de Castro, C., Rivera-Nunez, D. (1994). *A Taxonomic revision of the section Sideritis (Genus Sideritis) (Labiatae)*, Ed. Cramer, J., Berlin-Stuttgart.
- Osmaniye, D., Evren, A. E., Sağlık, B. N., Levent, S., Özkay, Y. and Kaplancıklı, Z. A. (2022). Design, synthesis, biological activity, molecular docking, and molecular dynamics of novel benzimidazole derivatives as potential AChE/MAO-B dual inhibitors, *Archiv der Pharmazie*, 355(3), 2100450.
- Öktemer, A. (2003). Isolation of a new diterpene from *Sideritis congesta*. *Communications Faculty of Sciences University of Ankara Series B*, 49, 1-3.
- Özcan, M., Chalchat, J. C. and Akgül, A. (2001). Essential oil composition of Turkish mountain tea (*Sideritis* spp.), *Food Chemistry*, 75(4), 459-463.
- Özdemir, E., Alpınar, K. (2015). An ethnobotanical survey of medicinal plants in western part of central Taurus Mountains: Aladaglar (Nigde-Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 166, 53-65.
- Özek, T., Baser, K. H. C. and Tümen, G. (1993). The essential oil of *Sideritis athoa* Papanikolaou et Kokkini, *Journal of Essential Oil Research*, 5(6), 669-670.
- Özgen, U., Şener, S. Ö., Šmejkal, K., Vaclavik, J., DenİZ, F. S. Ş., Orhan, İ. E., ... and Žemlička, M. (2020). Cholinesterase and tyrosinase inhibitory potential and antioxidant capacity of *Lysimachia verticillaris* L. and isolation of the major compounds, *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 17(5), 528.

- Öztürk, M., Uysal, İ., Gücel, S., Altundağ, E., Doğan, Y. and Başlar, S. (2013), Türkiye'de doğal boya veren bitkilerin tıbbi kullanımları, *Tekstil ve Konfeksiyon Araştırma Dergisi*, 17(2), 69-80.
- Öztürk, Y., Aydın, S., Öztürk, N. and Can Başer, K. H. (1996). Effects of extracts from certain *Sideritis* species on swimming performance in mice. *Phytotherapy Research*, 10(1), 70-73.
- Panche, A. N., Diwan, A. D. and Chandra, S. R. (2016). Flavonoids: An overview, *Journal of Nutritional Science*, 5, e47.
- Papastavropoulou, K., Oz, E., Oz, F. and Proestos, C. (2022). Polyphenols from plants: Phytochemical characterization, antioxidant capacity, and antimicrobial activity of some plants from different sites of Greece, *Separations*, 9(8), 186.
- Polat, R. and Selvi, S. (2020). Tarımda yenilikçi yaklaşımlar, sürdürülebilir tarım ve biyoçeşitlilik. *Bölüm Adı: Tarımsal biyoçeşitlilik ve sürdürülebilir tarım*, Yayın Yeri: IKSAD, Editör: Kağan Kökten, Basım sayısı, 1, 33-48.
- Polat, R., Satıl, F. (2012). An ethnobotanical survey of medicinal plants in Edremit Gulf (Balıkesir-Turkey), *Journal of Ethnopharmacology*, 139 (2): 626-641.
- Radojević, I. D., Stanković, M. S., Stefanović, O. D., Topuzović, M. D., Čomić, L. R. and Ostojić, A. M. (2011). Anti-*Aspergillus* properties of different extracts from selected plants, *African Journal of Microbiology Research*, 5(23), 3986-3990.
- Sagir, Z. O., Carikci, S., Kilic, T. And Goren, A. C. (2017). Metabolic profile and biological activity of *Sideritis brevibracteata* P.H. Davis endemic to Turkey, *International Journal of Food Properties*, 20(12), 2994-3005.
- Sağır, Züleyha Özer (2016). *Türkiye'de yetişen endemik Sideritis L. türlerinin (Sideritis Pisidica Boiss. et Heldr. apud Benth, S. Phryia Bornm., S. Brevibracteata P. H. Davis) fitokimyasal analizleri*, Yayınlanmamış doktora tezi. Balıkesir: Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Sahin, F. P., Taşdemir, D., Rüedi, P., Ezer, N. and Caliş, I. (2004). Three acylated flavone glycosides from *Sideritis ozturkii* Aytac and Aksoy, *Phytochemistry*, 65(14), 2095–2099.

- Saleem, M. (2000). *Chemical and biological screening of some relatives of Lamiaceae (Labiatae) family and marine algae Codium iyengarii*. Thesis of Doctor of Philosophy, University of Karachi. Karachi, Pakistan.
- Sarikurkcü, C., Locatelli, M., Mocan, A., Zengin, G. and Kirkan, B. (2020). phenolic profile and bioactivities of *Sideritis perfoliata* L.: The plant, its most active extract, and its broad biological properties, *Frontiers in Pharmacology*, 10, 1642.
- Sarikurkcü, C., Ozer, M.S., Istifli, E.S., Sahinler, S.S. and Tepe, B. (2021). Chromatographic profile and antioxidant and enzyme inhibitory activity of *Sideritis leptoclada*: An endemic plant from Turkey, *South African Journal of Botany*, 143, 393-405.
- Sarkar, B., Alam, S., Rajib, T.K., Islam, S.S., Araf, Y. and Ullah, M.A. (2021). Identification of the most potent acetylcholinesterase inhibitors from plants for possible treatment of Alzheimer's disease: A computational approach, *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 22 (1), 10.
- Selvi, S., Polat, R., Çakılcıoğlu, U., Celep, F., Dirmenci, T. and Ertuğ, Z.F. (2022). An ethnobotanical review on medicinal plants of the Lamiaceae family in Turkey, *Turkish Journal of Botany*. 46: 4.
- Sevindik, E., Gübeş, İsmail, Murathan, Z. and Tümen, G. (2021). Determination of total phenolic content, total flavonoid content and total antioxidant capacity in some endemic *Sideritis* L. (Lamiaceae) species grown in Turkey, *European Journal of Biological Research*, 11(2), 260-266.
- Sezik, E., Ezer, N. (1984). Türkiye'de halk ilacı ve çay olarak kullanılan bitkilerin kimyasal yapısı üzerinde araştırmalar. I. *Sideritis congesta* Davis et Huber-Morath'ın flavonoidleri, *Acta Pharmaceutica Turcica*, 26(4): 4-10
- Shen, T., Tai, K., Henchman, R. H. and McCammon, J. A. (2002). Molecular dynamics of acetylcholinesterase. *Accounts of Chemical Research*, 35(6), 332-340.
- Singleton, V.L., Orthofer, R. and Lamuela-Raventós, R.M. (1999). Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of Folin-Ciocalteu reagent, *Methods in Enzymology*, 299, 152-178.

- Şahin, F.P. (2003). *Bazı Sideritis L. türleri üzerinde farmasötik botanik ve fitokimyasal çalışmalar*, Doktora Tezi. Ankara: Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Şahin, F.P., Ezer, N. and Çalış, İ. (2006). Terpenic and phenolic compounds from *Sideritis stricta*, *Turkish Journal of Chemistry*, 30, 495-504.
- Şener, B., Baykal, T., Könuöl, S., Bingöl, F. (1989). Diterpenler ve biyolojik aktiviteleri, *FABAD J. Pharm. Sci*, 14, 94-104.
- Tan, X., Song, Y. H., Park, C., Lee, K. W., Kim, J. Y., Kim, D. W., Kim, K. D., Lee, K. W., Curtis-Long, M. J. and Park, K. H. (2016). Highly potent tyrosinase inhibitor, neorauflavane from *Campylotropis hirtella* and inhibitory mechanism with molecular docking, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 24(2), 153–159.
- Tandogan, B., Güvenç, A., Çalış, İ. and Ulusu, N. N. (2011). *In vitro* effects of compounds isolated from *Sideritis brevibracteata* on bovine kidney cortex glutathione reductase, *Acta Biochimica Polonica*, 58(4), 471–475.
- Topçu, G., Ertaş, A., Öztürk, M., Dinçel, D., Kılıç, T. and Halfon, B. (2011). Ent-kaurane diterpenoids isolated from *Sideritis congesta*, *Phytochemistry Letters*, 4(4), 436-439.
- Tunalier, Z., Kosar, M., Öztürk, N., Baser, K.H.C., Duman, H., Kırimer, N. (2004). Antioxidant properties and phenolic composition of *Sideritis* Species, *Chemistry of Natural Compounds*, 40, 206-210.
- Turkmenoglu, F. P. and Duman, H. (2015a). Comparative morphological investigations on three related *Sideritis* L. species belonging section *Empedoclia* Rafin Benthams, *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, (1), 87-101.
- Turkmenoglu, F. P., Baysal, İ., Ciftci-Yabanoglu, S., Yelekci, K., Temel, H., Paşa, S., Ezer, N., Çalış, İ. and Ucar, G. (2015b). Flavonoids from *Sideritis* species: Human monoamine oxidase (hMAO) inhibitory activities, molecular docking studies and crystal structure of xanthomicrol, *Molecules*, 20(5), 7454-7473.
- Uritu, C. M., Mihai, C. T., Stanciu, G. D., Dodi, G., Alexa-Stratulat, T., Luca, A., Leon-Constantin, M. M., Stefanescu, R., Bild, V., Melnic, S. and Tamba, B. I. (2018).

- Medicinal plants of the family Lamiaceae in pain therapy: A review, *Pain Research & Management*, 7801543.
- Vinita, S., Vartika, G., Kameshwar, S., Sonal, B., Reeta, K., Neeti, D. (2013). Potential application of antioxidants, *Journal of Pharmacy Research*, 7, 828-835.
- Wang, R. and Tang, X. C. (2005). Neuroprotective effects of huperzine A: A natural cholinesterase inhibitor for the treatment of Alzheimer's disease, *Neurosignals*, 14(1-2), 71-82.
- WHO (2013). *World Health Organization (WHO) traditional medicine strategy: 2014-2023*.
- Yeşilada, E. and Ezer, N. (1989). The antiinflammatory activity of some *Sideritis* species growing in Turkey, *International Journal of Crude Drug Research*, 27(1), 38-40.
- Yılmaz, B. S., Altun, M. L., Orhan, I. E., Ergene, B. and Citoglu, G. S. (2013). Enzyme inhibitory and antioxidant activities of *Viburnum tinus* L. relevant to its neuroprotective potential, *Food Chemistry*, 141(1), 582–588.
- Yılmaz, E. (2013). *Toroslar'da yetişen 7 endemik Sideritis türünün fenolik maddeleri*, Doktora Tezi. Ankara: Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Yin, R., Xue, J., Tan, Y., Fang, C., Hu, C., Yang, Q., Mei, X. and Qi, D. (2021). The positive role and mechanism of herbal medicine in Parkinson's disease, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 9923331.
- Yordanova, M., Apostolova, I. (2000). Estimation of the status of representative populations of *Sideritis scardica* Griseb. in the Rhodopi Mts, *Phytologia Balcanica*, 6/1, 43-57.
- Zengin, G., Cvetanović, A., Gašić, U., Stupar, A., Bulut, G., Şenkardes, I., ... and Mahomoodally, M. F. (2020). Modern and traditional extraction techniques affect chemical composition and bioactivity of *Tanacetum parthenium* (L.) Sch. Bip., *Industrial Crops and Products*, 146, 112202.
- Zengin, G., Sarikurkcu, C., Aktumsek, A. and Ceylan, R., (2014). *Sideritis galatica* Bornm.: A source of multifunctional agents for the management of oxidative damage, Alzheimer's's and diabetes mellitus, *Journal of Functional Foods*, vol.11, 538-547.

Żyzelewicz, D., Kulbat-Warycha, K., Oracz, J. And Żyzelewicz, K. (2020). Polyphenols and other bioactive compounds of *Sideritis* plants and their potential biological activity, *Molecules*, 25(16), 3763.

İNTERNET KAYNAKLARI

http-1: <https://bizimbitkiler.org.tr/v2/hiyerarsi.php?c=Sideritis> (Erişim tarihi: 23.03.2023)

http-2: http://www.worldfloraonline.org/search;jsessionid=46C7B2D7A7560D5E9D2EFF1A91F154A5?query=Lamiaceae&limit=24&start=0&facet=taxon.taxonomic_status_s%3AAccepted&sort= (Erişim tarihi: 18.03.2023)

http-3: <https://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:21227-1> (Erişim tarihi: 10.07.2023)

http-4: http://194.27.225.161/yasin/tubives/index.php?sayfa=1&tax_id=7666 (Erişim tarihi: 02.04.2023)

http-5: http://194.27.225.161/yasin/tubives/index.php?sayfa=1&tax_id=7669 (Erişim tarihi: 04.04.2023)

http-6: http://194.27.225.161/yasin/tubives/index.php?sayfa=1&tax_id=7663 (Erişim tarihi: 12.06.2023)

http-7: http://194.27.225.161/yasin/tubives/index.php?sayfa=1&tax_id=7652 (Erişim tarihi: 07.04.2023)

http-8: http://194.27.225.161/yasin/tubives/index.php?sayfa=1&tax_id=7671 (Erişim tarihi: 06.04.2023)

http-9: http://194.27.225.161/yasin/tubives/index.php?sayfa=1&tax_id=7658 (Erişim tarihi: 10.06.2023)

http-10: http://194.27.225.161/yasin/tubives/index.php?sayfa=1&tax_id=7662 (Erişim tarihi: 06.04.2023)