

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMAKOĞNOZİ ANABİLİM DALI**

***COUSINIA BIRANDIANA* HUB.-MOR. BİTKİSİNİN BAZI
BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

**Hazırlayan
Ayşe Cemre KARARENK**

**Danışman
Doç. Dr. Leyla PAŞAYEVA**

Yüksek Lisans Tezi

**Ekim 2023
KAYSERİ**

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMAKOĞNOZİ ANABİLİM DALI**

***COUSINIA BIRANDIANA* HUB.-MOR. BİTKİSİNİN BAZI
BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

Yüksek Lisans Tezi

**Hazırlayan
Ayşe Cemre KARARENK**

**Danışman
Doç. Dr. Leyla PAŞAYEVA**

**Bu Tez Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından TYL-2022-12293 kodlu proje ile desteklenmiştir.**

**Ekim 2023
KAYSERİ**

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kurallar ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Hazırlayan: Ayşe Cemre KARARENK

İmza:

(Handwritten signature area)

YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

“*Cousinia birandiana* Hub.-Mor. Bitkisinin Bazı Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi” adlı **Yüksek Lisans Tezi**, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan

Ayşe Cemre KARARENK

Danışman

Doç. Dr. Leyla PAŞAYEVA

Anabilim Dalı Başkanı

Doç. Dr. Gökçe ŞEKER KARATOPRAK

Doç. Dr. Leyla PAŞAYEVA danışmanlığında **Ayşe Cemre KARARENK** tarafından hazırlanan “*Cousinia birandiana* Hub.-Mor. Bitkisinin Bazı Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi” adlı bu çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakognozi Anabilim Dalında **Yüksek Lisans tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tarih

İmza

JÜRİ

Danışman :Doç. Dr. Leyla PAŞAYEVA.....

Üye : Doç. Dr. Ayşe Kübra KARABOĞA ARSLAN.....

Üye : Doç. Dr. Nuraniye Eruygur.....

ONAY

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun tarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

..... /...../

Prof. Dr. Bilal AKYÜZ

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Öncelikle lisans ve yüksek lisans sürecimde bana yol gösteren, kariyerimi yönlendiren ve örnek aldığım Leyla Paşayeva hocama teşekkür etmek istiyorum, o olmasaydı ben bugün olduğum yerde, bu tez ve çalışma da burada olmazdı.

Bugüne kadar beni maddi ve manevi destekleyen aileme, özellikle meslektaş adayım olan kardeşim Nuh Mehmet Kararenk'e, her adımımı destekleyip aldığım her sonuçta benden çok gururlandıkları için teşekkür ediyorum.

Ayrıca bu süreçte beni motive edip yanımda olan diğer herkese de teşekkür ediyorum.

En çok da kendime teşekkür etmek istiyorum.

Ayşe Cemre KARAENK

Kayseri, Eylül 2023

COUSINIA BIRANDIANA HUB.-MOR. BİTKİSİNİN BAZI BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Ayşe Cemre KARABENK

**Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Farmakognozi Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Eylül 2023
Danışman: Doç. Dr. Leyla PAŞAYEVA**

ÖZET

Bu tez çalışmasında Asteraceae familyasından *Cousinia* Cass. cinsine ait olan *Cousinia birandiana* Hub.- Mor. bitkisinin topraküstü kısımlarından elde edilen etanol, *n*-hekzan, etil asetat, *n*-butanol ve su ekstraktlarının toplam fenolik madde ve flavonoid miktarı; farklı konsantrasyonlarda α -amilaz, α -glukozidaz, asetilkolinesteraz, butirilkinesteraz, tirozinaz enzimleri üzerindeki inhibitör etkileri; antioksidan kapasite DPPH, ABTS, FRAP ve CUPRAC testleri ve etkili bulunan ekstraktların fitokimyasal içeriği LC-HRMS yöntemi ile incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre etilasetat ve etanol ekstraktlarının enzim inhibitör etkilerinin yüksek olduğu, etilasetat ekstresinin toplam fenolik madde ve flavonoid miktarının daha fazla olduğu ve diğer ekstraktlara kıyasla daha yüksek antioksidan etki gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca *n*-hekzan ekstresinin ise diğer ekstraktlara göre daha yüksek FRAP antioksidan etki gösterdiği tespit edilmiştir. Bunun dışında etkili ekstraktların içeriğindeki majör maddeler belirlenerek bu bileşikler için de aynı deneyler yapılarak etkinin kaynaklandığı madde/maddeler tespit edilmeye çalışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Antioksidan; Asteraceae; *Cousinia*; Diyabet

**INVESTIGATION OF SOME BIOLOGICAL ACTIVITIES OF *COUSINIA*
BIRANDIANA HUB.-MOR.**

Ayşe Cemre KARABENK

**Erciyes University Institute of Health Sciences
Department of Pharmacognosy Master's Thesis, September 2023
Advisor: Assoc. Dr. Leyla PASHAYEVA**

ABSTRACT

In this study, the total phenolic and flavonoid contents; the inhibitory effect on α -amylase, α -glucosidase, acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase, tyrosinase enzymes in different concentrations; antioxidant capacity by DPPH, ABTS, FRAP and CUPRAC tests and the phytochemical content of the active extracts by LC-HRMS method of the ethanol, *n*-hexane, ethyl acetate, *n*-butanol and water extracts of the herba of *Cousinia birandiana* Hub.- Mor., which is a plant from *Cousinia* Cass. genus from Asteraceae family, is studied. As a result, it is shown that, ethyl acetate and ethanol extracts have better enzyme inhibitory affects than the other extracts; ethyl acetate extract has more phenolic and flavonoid content and better antioxidant effects than the other extracts. It is observed that, *n*-hexane extact has better FRAP antioxidant effect than the other extracts. In addition, it is tried to determine, which substance or substances cause the effect of the extracts by carrying out the same experiments with the major substances of the extracts.

Keywords: Antioxidant; Asteraceae; *Cousinia*; Diabet

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

İÇ KAPAK.....	
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK SAYFASI	i
YÖNERGEYE UYGUNLUK SAYFASI.....	ii
KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xi
TABLolar LİSTESİ.....	xiv
ŞEKİLLER LİSTESİ	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. BOTANİK ÖZELLİKLER	3
2.1.1. Asteraceae(Compositae) Familyası.....	3
2.1.2. Cousinia Cass. Cinsi	4
2.1.2.1. Tayin Anahtarı	4
2.1.3. Cousinia birandiana Hub.-Mor.	6
2.1.3.1. Tayin Anahtarı	6
2.1.3.2. Genel Takson Bilgileri.....	7
2.2. COUSINIA TÜRLERİNİN HALK ARASINDA KULLANIMI	8
2.3. COUSINIA CİNSİNİN FİTOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ	9
2.4. COUSINIA TÜRLERİ ÜZERİNDE YAPILAN BİYOLOJİK	
AKTİVİTE ÇALIŞMALARI.....	22
2.4.1. In vitro çalışmalar.....	22
2.4.1.1. Antibakteriyel Etki	22
2.4.1.2. Antikanser Etki.....	23
2.4.1.3. Antioksidan Etki.....	23
2.4.1.4. Sitotoksik Etki	23
2.4.2. In vivo çalışmalar	24

2.4.2.1. Hipnotik etki	24
2.5. OKSİDATİF STRES	24
2.5.1. Serbest Radikaller	25
2.5.1.1. Serbest Radikallerin Yararları	25
2.5.1.2. Serbest Radikallerin Zararları	26
2.5.2. Antioksidanlar	26
2.6. DIABETES MELLITUS	27
2.6.1. Diabetes Mellitus' un Tipleri	28
2.6.1.1. Tip 1 Diabetes Mellitus (T1DM)	29
2.6.1.2. Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM)	29
2.6.1.3. Diğer Spesifik Tipler	30
2.6.1.4. Gestasyonel Diyabet	33
2.6.2. Oksidatif Stres ve Diabetes Mellitus	33
2.6.3. Diabetes Mellitus Tedavisi ve Yönetimi	34
2.6.3.1. T1DM Tedavisi	34
2.6.3.2. T2DM Tedavisi	35
2.7. ALZHEİMER HASTALIĞI	36
2.7.1. Alzheimer Hastalığının Risk Faktörleri/ Sebepleri	37
2.7.2. Alzheimer Hastalığında Evreleme	38
2.7.3. Alzheimer Hastalığında Tedavi Yaklaşımları	39
2.7.4. Alzheimer Hastalığı ve Oksidatif Stres	39
2.8. TİROZİN AZ ENZİMİ	40
2.8.1. Tirozinaz Enzimi İnhibitörleri	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM	43
3.1. BİTKİSEL MATERYAL	43
3.2. KULLANILAN KİMYASAL MADDE VE ÇÖZÜCÜLER	43
3.3. KULLANILAN CİHAZLAR	43
3.4. EKSTRAKSİYON	43
3.5. TOPLAM FENOLİK MADDE MİKTAR TAYİNİ	45
3.6. TOPLAM FLAVONOİT MİKTAR TAYİNİ	46
3.7. ANTİOKSİDAN ETKİ DENEYLERİ	46

3.7.1. 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH [•]) Radikalini Süpürücü Etki Tayini.....	46
3.7.2. 2,2'-azino-bis(3-etilbenztiazolin-6-sulfonik asit) (ABTS ^{+•}) Radikalini Süpürücü Etki Tayini	46
3.7.3. Demir-İndirgeme Antioksidan Gücünün (FRAP) Tayini.....	46
3.7.4. Bakır Redükleyici Antioksidan Kapasite (CUPRAC) Tayini	47
3.8. ENZİM İNHİBİTÖR DENEYLERİ	47
3.8.1. α -amilaz İnhibitör Aktivitesi	47
3.8.2. α -glukozidaz İnhibitör Aktivitesi	48
3.8.3. Asetilkolinesteraz İnhibisyon Analizi	48
3.8.4. Butirilkolinesteraz İnhibisyon Analizi	49
3.8.5. Tirozinaz Enzimi İnhibitör Etki Tayini	49
3.9. SIVI KROMATOĞRAFİSİ-YÜKSEK ÇÖZÜNÜRLÜKLÜ KÜTLE SPEKTROMETRİSİ (LC-HRMS) ANALİZİ	49
3.9.1. Analiz Şartları.....	49
3.9.2. Kromatografi ve Yüksek Çözünürlüklü MS Koşulları.....	50
3.10. İSTATİKSEL ANALİZ	51
4. BULGULAR.....	52
4.1. ENZİM İNHİBİSYON DENEYLERİ	52
4.1.1. α -amilaz İnhibitör Aktivitesi	52
4.1.2. α -glukozidaz İnhibitör Aktivitesi	53
4.1.3. Asetilkolinesteraz İnhibitör Aktivitesi	55
4.1.4. Butirilkolinesteraz İnhibitör Aktivitesi.....	56
4.1.5. Tirozinaz İnhibitör Aktivitesi.....	58
4.2. TOPLAM FENOLİK MADDE VE FLAVONOİT MİKTARI TAYİNİ SONUÇLARI	59
4.3. ANTİOKSİDAN ETKİ DENEYLERİ.....	61
4.3.1. 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH [•]) Radikalini Süpürücü Etki Tayini.....	61
4.3.2. 2,2'-azino-bis (3-etilbenztiazolin-6-sulfonik asit) (ABTS ^{+•}) Radikalini Süpürücü Etki Tayini	62

4.3.3. Demir-İndirgeme Antioksidan Gücünün (FRAP) Tayini.....	64
4.3.4. Bakır Redükleyici Antioksidan Kapasite (CUPRAC) Tayini	65
4.4. LC-HRMS ANALİZİ.....	66
5. TARTIŞMA	74
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	79
7. KAYNAKLAR	80
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	



SİMGELER VE KISALTMALAR

ABTS	2,2'-azino-bis(3-etilbenztiazolin-6-sulfonik asit)
AChE	Asetilkolinesteraz
AH	Alzheimer Hastalığı
AKŞ	Açlık Kan Şekeri
BChE	Bütirilkolinesteraz
BHA	Bütillendirilmiş hidroksianisol
CBB	<i>C. birandiana</i> <i>n</i> -butanol ekstresi
CBE	<i>C. birandiana</i> etanol ekstresi
CBEtOAc	<i>C. birandiana</i> etil asetat ekstresi
CBH	<i>C. birandiana</i> <i>n</i> -hekzan ekstresi
CBW	<i>C. birandiana</i> su ekstresi
cm	Santimetre
CUPRAC	Cupric Reducing Antioxidant Capacity
DICEA	Sodyum Dietil-Ditiyokarbamat
dk	Dakika
dl	Desilitre
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
DPPH	1,1-difenil-2-pikrilhidrazil
DPP4-İ	Dipeptidil Peptidaz 4 İnhibitörleri
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DTNB	5,5'-ditiyo-bis (2-nitrobenzoik asit)
ESI	Elektron Sprey İyonlaşmalı
FRAP	Fluorescence Recovery After Photobleaching
GCK	Glukokinaz

HCl	Hidroklorik asit
HNF1A	Hepatosit Nükleer Faktör 1 alfa
IC₅₀	Half Maximal Inhibitory Concentration
IDMM	Insulin Dependent Diabetes Mellitus
kV	Kilovolt
L	Litre
LC-HRMS	Liquid Chromatography–High Resolution Mass Spectrometry
LC-MS/MS	Liquid Chromatography–Mass Spectrometry
mg	Miligram
MIC	Minimum Inhibitory Concentration
ml	Mililitre
m	Metre
mm	Milimetre
mM	Milimolar
mmol	Milimol
MMP	Matriks Metalloproteinaz
MRM	Multiple Reaction Monitoring
NFY	Nörofibriler Yumak
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association
nm	Nanometre
nM	Nanomolar
OAD	Oral Antidiyabetik İlaçlar
OGTT	Oral Glikoz Tolerans Testi

Ppm	Parts Per Million
Psi	Pounds Per Square Inch
PVP	Polivinilpirolidin
SP	Senil Amioid Plak
TEAC	Trolox Equivalent Antioxidant Capacity
TNB	5-tiyo-2-nitrobenzoat dianyon
TPC	Total Phenolic Content
TFC	Total Flavonoid Content
TPTZ	2,4,6-Tri(2-piridil)-s-triazin
TURDEP	Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
T1DM	Tip 1 Diabetes Mellitus
T2DM	Tip 2 Diabetes Mellitus
UV	Ultraviyole
WHO	World Health Organization
µg	Mikrogram
µL	Mikrolitre
µM	Mikromolar

TABLÖLAR LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 2.1.	<i>Cousinia</i> türlerinden elde edilen bileşiklerin kimyasal yapıları	9
Tablo 2.2.	Endojen antioksidanlar	27
Tablo 2.3.	Eksojen antioksidanlar	27
Tablo 2.4.	Görölme sıklığı sırasıyla MODY alt-tipleri ve sorumlu genler	31
Tablo 2.5.	Bazı doğal kaynaklı tirozinaz inhibitörleri ve kaynakları	42
Tablo 3.1.	Çalışmada kullanılan cihazlar	43
Tablo 4.1.	<i>Cousinia birandiana</i> ekstrelerinin α -amilaz inhibitör aktivitesi tayini sonuçları (IC ₅₀)	52
Tablo 4.2.	CBE ekstresi ve majör bileşiklerinin α -amilaz inhibitör aktivitesi tayini sonuçları (IC ₅₀)	53
Tablo 4.3.	<i>Cousinia birandiana</i> ekstrelerinin α -glikozidaz inhibitör aktivitesi tayini sonuçları (IC ₅₀)	54
Tablo 4.4.	CBEOAc ekstresi ve majör bileşiklerinin α -glikozidaz inhibitör aktivitesi tayini sonuçları (IC ₅₀)	54
Tablo 4.5.	<i>Cousinia birandiana</i> bitkisinin ekstrelerinin asetilkolinesteraz inhibitör aktivitesi tayini sonuçları (IC ₅₀)	55
Tablo 4.6.	<i>Cousinia birandiana</i> bitkisinin ekstrelerinin bütirilkolinesteraz inhibitör aktivitesi tayini sonuçları (IC ₅₀)	57
Tablo 4.7.	CBE ekstresi ve majör bileşiklerinin bütirilkolinesteraz inhibitör aktivitesi tayini sonuçları (IC ₅₀)	57
Tablo 4.8.	<i>Cousinia birandiana</i> bitkisinin ekstrelerinin tirozinaz inhibitör aktivitesi tayini sonuçları (IC ₅₀)	58
Tablo 4.9.	CBE ekstresinin ve majör bileşiklerinin tirozinaz inhibitör aktivitesi tayini sonuçları (IC ₅₀)	59
Tablo 4.10.	<i>Cousinia birandiana</i> bitkisinin ekstrelerinin toplam fenolik madde ve flavonoit miktar tayini sonuçları	60
Tablo 4.11.	<i>Cousinia birandiana</i> bitkisinin ekstrelerinin DPPH radikalini süpürücü etki tayini sonuçları	61

Tablo 4.12. CBEtOAc ekstresinin ve majör bileşiklerinin DPPH radikalini süpürücü etki tayini sonuçları	62
Tablo 4.13. <i>Cousinia birandiana</i> bitkisinin ekstrelerinin ABTS radikalini süpürücü etki tayini sonuçları	63
Tablo 4.14. CBEtOAc ekstresinin ve majör bileşiklerinin ABTS radikalini süpürücü etki tayini sonuçları	63
Tablo 4.15 <i>Cousinia birandiana</i> bitkisinin ekstrelerinin demir indirgeme antioksidan gücü (FRAP) tayini sonuçları.....	64
Tablo 4.16. <i>Cousinia birandiana</i> bitkisinin ekstrelerinin bakır redükleyici antioksidan kapasite (CUPRAC) tayini sonuçları	65
Tablo 4.17. CBEtOAc ekstresinin ve majör bileşiklerinin bakır redükleyici antioksidan kapasite (CUPRAC) tayini sonuçları	66
Tablo 4.18. <i>Cousinia birandiana</i> etanol ekstresinin içerdiği bileşikler	67
Tablo 4.19. <i>Cousinia birandiana</i> etil asetat ekstresinin içerdiği bileşikler.....	70

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 2.1.	<i>Cousinia birandiana</i> bitkisinin Türkiye’ deki illere göre dağılımı (Kayseri, Konya, Aksaray) 8
Şekil 2.2.	<i>Cousinia birandiana</i> bitkisinin Türkiye’ deki ızgaralara göre dağılımı (B4, B5, C4) 8
Şekil 2.3.	Tirozinden tirozinaz enzimi aracılığıyla melanin oluşumu 40
Şekil 3.1.	<i>Cousinia birandiana</i> bitkisinin topraküstü kısımlarının ekstraksiyonu 44
Şekil 3.2.	Etanol ekstresinin süzülmesi 45
Şekil 3.3.	Partisyon yöntemi ile alt ekstrelerin hazırlanması.....45
Şekil 3.4.	Elüsyonda takip eden gradiyent koşulları.....50
Şekil 4.1.	<i>Cousinia birandiana</i> bitkisinin ekstrelerinin α -amilaz inhibitör aktivitesi tayini sonuçları (A); CBE ekstresi ve majör bileşiklerinin α -amilaz inhibitör aktivitesi tayini sonuçları (B) 53
Şekil 4.2.	<i>Cousinia birandiana</i> bitkisinin ekstrelerinin α -glukozidaz inhibitör aktivitesi tayini sonuçları (A), CBEOAc ekstresi ve majör bileşiklerinin α -glukozidaz inhibitör aktivitesi tayini sonuçları (B).....55
Şekil 4.3.	<i>Cousinia birandiana</i> bitkisinin ekstrelerinin AChE inhibitör aktivitesi tayini sonuçları (A); CBE ekstresi ve majör bileşiklerinin AChE inhibitör aktivitesi tayini sonuçları (B).....56
Şekil 4.4.	<i>Cousinia birandiana</i> bitkisinin ekstrelerinin BChE inhibitör aktivitesi tayini sonuçları (A); CBE ekstresi ve majör bileşiklerinin BChE inhibitör aktivitesi tayini sonuçları (B) 58
Şekil 4.5.	<i>Cousinia birandiana</i> bitkisinin ekstrelerinin tirozinaz inhibitör aktivitesi tayini sonuçları (A); CBE ekstresi ve majör bileşiklerinin tirozinaz inhibitör aktivitesi tayini sonuçları (B).....59
Şekil 4.6.	<i>Cousinia birandiana</i> bitkisinin ekstrelerinin toplam fenolik madde (TPC) miktar tayini sonuçları (A); <i>Cousinia birandiana</i> bitkisinin ekstrelerinin toplam flavonoit (TFC) miktar tayini sonuçları (B) 60

Şekil 4.7.	<i>Cousinia birandiana</i> bitkisinin ekstrelerinin DPPH radikalini süpürücü etki tayini sonuçları (A); CBEtOAc ekstresi ve majör bileşiklerinin DPPH radikalini süpürücü etki tayini sonuçları (B)	62
Şekil 4.8.	<i>Cousinia birandiana</i> bitkisinin ekstrelerinin ABTS radikalini süpürücü etki tayini sonuçları (A); CBEtOAc ekstresi ve majör bileşiklerinin ABTS radikalini süpürücü etki tayini sonuçları (B)	64
Şekil 4.9.	<i>Cousinia birandiana</i> bitkisinin ekstrelerinin demir indirgeme antioksidan gücü tayini sonuçları	65
Şekil 4.10.	<i>Cousinia birandiana</i> bitkisinin ekstrelerinin bakır redükleyici antioksidan kapasite tayini sonuçları (A); CBEtOAc ekstresi ve majör bileşiklerinin bakır redükleyici antioksidan kapasite tayini sonuçları (B)	66
Şekil 4.11.	<i>C. birandiana</i> etanol ekstresinin toplam iyon kromatogram profili	67
Şekil 4.12.	<i>C. birandiana</i> etil asetat ekstresinin toplam iyon kromatogram profili	67

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Asteraceae (Compositae) familyası, 1600 cins ve 24 000-30 000 civarında tür içeren morfolojik çeşitliliği yüksek geniş bir familyadır (Bona, 2020; Bohm ve Stuessy, 2001). *Cousinia* Cass. cinsi ise yaklaşık 630 tür ile Asteraceae (Compositae) familyasının en zengin cinslerinden biridir ve Türkiye’de ‘Kızandiken’ olarak bilinir. Bazı kaynaklara göre angiosperm bitkiler içerisindeki en büyük 50 cinsten biri olan bu cins genellikle Güneybatı ve Orta Asya’da dağılışı göstermektedir (Ulukuş ve Tugay, 2020). Rechinger (1986)’e göre *Cousinia* cinsi muhtemelen eşsiz bir farklılaşma derecesine sahip ve bu cins sınırlı bir yayılış alanında yüksek oranda tür sayısına sahip olması bakımından tektir (Rechinger, 1986). Türkiye’de bu cins 6 seksiyon içerisinde 26’sı endemik olmak üzere toplam 38 tür ile temsil edilmektedir (Davis, 1975).

Diabetes mellitus hiperglisemi, lipid ve protein metabolizmasındaki bozukluklar ile karakterize mutlak insülin eksikliği sendromudur. Tekrarlanan ölçümlerde açlık plazma glikoz düzeyi 126 mg/dl’yi geçen ya da günün herhangi bir saatinde glikoz düzeyi 200 mg/dl’yi geçen kişilere yükleme yapılmadan diyabet tanısı konulabilir. Diyabetin iki ana tipi ve bazı özel tipleri vardır. İki ana tipin (Tip 1 ve Tip 2) ayırt edici temel özellikleri Tip 1 diyabetin etiyolojisinde otoimmüitenin etkisinin olması, Tip 2 diyabette ise insülin direnci ve beta hücresi sekretuar bozukluğunun rol oynamasıdır. Bazı ülkelerde diyabet prevalansı %1-2 arasındayken Türkiye’de 25.000 bireyin dahil olduğu bir çalışmada prevalansın %7,2 düzeyinde olduğu bildirilmiştir. 2010 yılında yayınlanan TURDEP-2 çalışmasında ise bu prevalansın yaklaşık ikiye katlandığı, yani %14’lere ulaştığı saptanmıştır (Kayaalp, 2012). WHO’ya göre 2025 yılında diyabetli hasta sayısı 300 milyona ulaşacağı ve bu hastaların %97’sinden fazlasının Tip 2 diyabet hastası olacağı tahmin edilmektedir (Patel ve ark 2012).

Günümüzde diyabet tedavisinde karbonhidratları sindiren α -glukozidaz ve α -amilaz gibi enzimlerin inhibitörlerinin kullanımı da, glukozun bağırsak emilimini azalttığı için hiperglisemi kontrolünde önemli bir yere sahiptir (Kayaalp, 2012). Literatürde hipoglisemik etkiye sahip 400'den fazla bitki türü olduğu bilinmektedir (Patel ve ark 2012).

Alzheimer hastalığı (AH) nörodejeneratif bir hastalık olup demansın en sık karşılaşılan çeşididir. Karakteristik semptomları arasında problem çözme, dil, hafıza ve diğer bilişsel becerilerle ilgili zorluklar yer almaktadır (Liao ve ark. 2020; Keleş ve Özalevli, 2018). Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2017 verilerine göre yaşlı nüfus 2012 yılında 5 682 003 kişi iken 2016 yılında 6 651 503 kişiye çıkarak %17,1 artmış, Alzheimer hastalığı sebebiyle ölen kişi sayısı ise 6 155 kişiden 11 997' ye yükselerek 2 katına çıkmıştır (Keleş ve Özalevli, 2018). Dünya Alzheimer raporuna göre 2015 yılında 46,8 milyon olan demanslı kişi sayısının tüm dünyada 2050 yılında 131,5 milyona ulaşması beklenmektedir (Özkan, 2022). Günümüzde Alzheimer hastalığını iyileştiren veya Alzheimer hastalığının ilerlemesini durduran bir ilaç bulunmamaktadır. Donepezil, memantin, rivastigmin ve galantamin gibi bazı ilaçlar ile hafıza kaybı ve kafa karışıklığını azaltmada faydalı semptomatik tedaviler mevcuttur (Liao ve ark. 2020). Bu tedavi yaklaşımlarından biri de kolinerjik rezervlerin desteklenmesi için asetilkolinesteraz inhibitörlerinin kullanımıdır (Öztürk ve Karan, 2009).

Oksidatif stres serbest radikaller ve antioksidan savunma sistemleri arasındaki denge serbest radikaller lehine bozulduğunda meydana gelen ve sonuç olarak proteinler, DNA, lipitler ve karbonhidratlar gibi önemli makromoleküllerin oksidasyona uğrayarak hasar gördüğü bir durumdur (Macit ve Akbulut, 2015). Oksidatif stresin Diabetes Mellitus ve Alzheimer hastalığı gibi birçok önemli hastalığın patogenezinde rol oynadığına dair birçok bulgu vardır (Dede, 2010). Vücutta çeşitli metabolik olaylar sonucunda oluşan serbest radikaller oksijen ve nitrojen kaynaklı olabilir ve radikal olmayan maddelerle etkileşime girip radikalleştirerek etki gösterirler (Karabulut ve Gülay, 2016a; Ögüt ve Atay, 2012).

Serbest radikallerin oluşumunu önleyen, sebep oldukları hasara engel olan ve detoksifikasyonunu sağlayan maddelere “antioksidanlar” veya “antioksidan savunma

sistemleri” adı verilir. Antioksidanlar serbest radikallerin fazlasını etkisizleştirerek hücreleri korur ve sebep olabilecekleri hastalıkların önlenmesine yardımcı olurlar (Karabulut ve Gülay, 2016b).

Bu çalışma ile *Cousinia birandiana* Hub.-Mor. bitkisinden hazırlanan etanol, *n*-hekzan, etil asetat, *n*-butanol ve su ekstralarının farklı konsantrasyonlarda α -amilaz, α -glukozidaz, asetilkolinesteraz, butirilkolinesteraz ve tirozinaz enzimleri üzerindeki inhibitör etkilerini; antioksidan kapasitelerini ve etkili bulunan ekstraların fitokimyasal içeriğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. BOTANİK ÖZELLİKLER

2.1.1. Asteraceae (Compositae) Familyası

Papatyaların, kasımpatıların, yıldız çiçeklerinin, marulun, otsu süs bitkilerinin, hindibanın, ayçiçeklerinin, yakupotunun ve devedikeninin içinde bulunduğu Asteraceae (Compositae) familyası, 1600 cins ve 24 000-30 000 kadar tür içeren 12 alt türe ve 43 kabileye ayrılır (Bona, 2020; Bohm ve Stuessy, 2001). Bu familyaya ‘ayçiçeği familyası’ da denmekte olup 30 m’ yi geçen ağaçlar da boyu 1 cm’ den kısa bitkiler de içermesiyle ilgi çekici bir morfolojik çeşitlilik göstermektedir (Bohm ve Stuessy, 2001).

Tek yıllık, iki yıllık veya çok yıllık, bitkiler ve bazen de çalılar, lateksli olan veya olmayan dokulara sahiptir. Yapraklar alternat veya bazen karşılıklı, stipulasız (bazen stipuloid), tam, dişli, loplu veya derin parçalıdır. Her bir çiçek çok sayıda (nadiren sadece 1), sapsız ve bir seri koruyucu ve involuk (kapsayıcı) brakteler tarafından etrafı sarılmış bir kapitulumun içinde toplanmış halde ve nadiren birleşiktir. Bazen de kapitula, kapitulum benzeri ikincil bir baş (pseudocephalium; yalancı baş) içinde toplanmıştır. Çiçek tablası çıplak veya pullu, uzun tüyler veya kıllar vardır. Çiçeklerde ovaryum alt durumlu, ya hepsi hermafrodit ve protan, ya da dişi, erkek, ya da nötr (steril). Kaliks ovaryumun tepeciğinde tüylerden, kıllardan, pullardan veya kılçıklardan oluşan bir papus veya aralıksız bir korona(taç) ile temsil edilir. Papus bazen hiç yoktur. Korollanın petalleri birleşik, tüpsü(infundibular, aşağıda dar silindirik ve yukarıda çan şeklinde), ipliksiz, dilsiz veya nadiren bilabiate (iki dudaklı), genellikle 3 veya 5 dişli, nadiren yoktur. Stamenler (4-)5. Epipetal, filamenler genelde serbest, anterler stilusun (boyuncuk) etrafında silindir şeklinde birleşik, nadiren serbesttir. Ovaryum alt durumlu, 1 gözlü, ve bir bazal antrop ovüllü; stilus genellikle yukarıda iki dala bölünmüştür. Tabladaki çiçeklerin stilusu sıklıkla

anter silindirinden polen süpüren toplayıcı tüyler (fırça) taşır. Meyve bir aken (sipsela), genellikle kalıcı veya düşücü, sapsız veya rostrum üzerindeki papus ile (Davis, 1975).

2.1.2. *Cousinia* Cass. Cinsi

Cousinia Cass. cinsi, yaklaşık 630 tür ile Asteraceae (Compositae) familyasının en zengin cinslerinden biridir. Hatta bazı kaynaklara göre *Cousinia* angiosperm bitkiler içerisindeki en büyük 50 cinsten biridir. Daha çok Güneybatı ve Orta Asya’ da dağılışı göstermektedir. Türkiye’ de “Kızandiken” olarak adlandırılan bu cins, 6 alt şubeden 38 tür ile temsil edilmektedir (Ulukuş ve Tugay, 2020).

İki yıllık veya çok yıllık dikenli otlar, bazen odunsu gövdeli, subdikotom dallanmış, çiçek durumu üst, $\pm$ çok başlı, çoğunlukla (araknoid) örümcek ağimsi yünlü veya tomentoz (kıtıksı) ve çoğunlukla az çok çıplaklaşan, nadiren çıplaktır. Yapraklar çoğunlukla derimsi, batıcı veya dikenli, dişli, loblu, pinnatifit veya pinnatifid, çoğunlukla kayıcıdır ve bu suretle gövdeler kanatlıdır. Kapitula homogam, tablamsıdır. İnvolukrum silindirikten küresel; pluriseriat, sert, kiremitsi, ek yapılı veya ek yapısız, tepede dikenli (prickle) veya dikenlidir (spine). Çiçek tablası sık kılçıklı-palealı, pürüzsüz veya kısa sakalsı tüylüdür. Çiçekler hermafrodit, sarı, pembe veya mor, nadiren beyazdır. Akenler çıplak, ters ovat, $\pm$ yassılaştırmış, tepe yuvarlak veya kesik, çoğunlukla $\pm$ bariz küçük dişli kenarlıdır. Papusun kılları pürüzlü, serbest, kuvvetle düşücüdür (Davis,1975).

2.1.2.1.Tayin anahtarı

- 1.Tüm çiçekler ligulat (dils), ligulalar 5 dişli, lateksli bitkiler **Grup A**
- 1.Tüm çiçekler ligulat (dils) değil, en azından merkezdekiler tubular (tüpsü); latekssiz bitkiler (Grup B’ deki *Gundelia* hariç)
2. Yapraklar ve/ veya brakteler dikenli, yani batıcı (dikenler nadiren kancalı) **Grup B**
2. Yapraklar da brakteler de dikenli değil
3. Kapitula radyat, kenarsal çiçekler, kapitulunun ortasındaki çiçeklerden belirgin bir şekilde uzun olan genellikle 3- (nadiren 5) dişli ligulalı

4. Ligulalar açık sarıdan turuncuya

Grup C

4. Ligulalar beyaz, krem, pembe, kırmızı, mor veya mavi

Grup D

3. Kapitula diskoid (tablamsı) veya diskiform (tabla şeklinde), kenarsal çiçekler tubular (tüpsü) bazen uzamış, genişlemiş ve radyant ama genellikle $\pm$ silindirik, veya çok kısa ligulat ve kapitulunun ortasındaki çiçeklerde kısa

5. Belirgin palealı veya uzun-kıllı (kıllar en az korollanın 1/3 uzunluğunda)

Grup E

5. Belirgin çıplak veya çoğunlukla çukurcukların (pit) kenarları kirpikli veya dişli

Grup F

GRUP B

1. Kapitula çift eşeyli, hepsi aynı, kancalı dikensiz (*Arctium* hariç)

2. Kenar ve merkezi çiçekler tubular (tüpsü) veya infundibular (huni şeklinde), bazen derin 5-parçalı; stilus küçük kıllardan bir halka ile çatallanmanın altında (*Anthemis* hariç)

5. Brakteler recurved (geri kıvrık) veya reflexed (geri kıvrık) olsa da kancalı bir dikende sonlanmaz; yapraklar yukarıdaki gibi değil

6. Kapitula birkaç çiçekli, bileşik başlar içinde serbest veya kümeleşmiş

8. Brakteler ve palea (pul), eğer varsa, serbest kalır ve pek dayanıklı değil; kapitula farklı şekilli; lateks yok

9. Yaprakların üst yüzeyi dikenlerle kaplı değil

10. Papus pürüzlü, dikencikli, palea (pul) en azından $\frac{1}{2}$ daha aşağıda ya da koronalı (taçlı)

23. Brakteler, papus ve akenler yukarıdaki gibi değil

24. Çiçek tablası derin çukurcuklu değil, pullu, kıllı veya uzun tüylü

25. Yapraklar dikenli

29. Çiçek tablası ve pappus kıllı veya tüylü

32. Papus düşücü; görünüşü yukarıdaki gibi değil

33. Papusun kılları tabanda serbest ve bireysel olarak düşücü

58. *Cousinia*

2.1.3. *Cousinia birandiana* Hub.- Mor.

Çok yıllık, yaklaşık 30 cm, çoğunlukla dallanmış, çalimsıdır. Gövdeler ince, silindirik, çizgili, yoğunlukla araknoid yünlü, sonunda az çok yapışkandır. Yapraklar iki yüzeyde de belirgin ağımsı-damarlı, üstte az çok yapışkan, çok uzun dikenli (6 mm ve daha fazla); taban yaprakları dar dikdörtgensi, 10-15x yaklaşık 3 cm, pinnatifid, 6-8 çift üçgenimsi bölümlü, eksen yaklaşık 5 mm genişlikte; gövde yaprakları kanatların yakınında 3-10 mm kayıcı, daha aşağıdakiler dikdörtgensiden ovata, 5-6x2,5-4 cm, loblu, daha yukarıdakiler lanseolattan lineere, uzun dikensi ince loblara kesilmiş dişli, terminal diken 1 cm kadar. Çok sayıda kapitula (60 ve daha çok), 17-35 çiçekli. İnvolukrum yumurtamsı, dikenler dahil 2-4 cm genişliğinde; brakteler 70-90, yoğunlukla araknoid yünlü, tabanda yatık, yukarı kısım lanseolat-lineer, 5-15 mm, çoğunlukla yatay veya yayık kurulmuş, sadece aşağıdakiler geri kıvrıktır. Çiçek tablasındaki kıllar pürüzsüzdür. Çiçekler sarı, 15 mm. Akenler kahverengi, dikdörtgensi-ters ovat, yaklaşık 5x2 mm, kabarcıklı, uzunluğunca çizgili, tepede kenarlı ve dişlidir (Davis,1975).

2.1.3.1. Tayin Anahtarı

1. Korolla (9-)10-15(-17) mm, renk çeşitli; involukrum dikenlerle birlikte zor 3-5 cm genişliğinde, çoğunlukla sadece 2-5 cm' e kadar (*C. wesheni* 4-7 cm); papusun kılları 1-3(-5) mm, çiçek tablasının kılları çoğunlukla pürüzsüz (*C. boissieri* her zaman, *C. stapfianna* bazen sakalsı)

10. Korolla sarı veya sarı ve pembe ile renklenmiş

18. Çiçekler (8-)15-45; brakteler tabanda yatık, dikenlerle yayıktan geri kıvrığa, (3-)5-10 mm uzunluğunda

22. Çiçekler çoğunlukla (10-)15-45; brakteler 50-160; gövdeler (10-)20-45 cm

24. Brakteler başta araknoid, bazen yaşlandıkça çıplak

27. İnvolukrum sonunda $\pm$ çıplak, çoğunlukla dikenler dahil 1,2-2,5 cm genişliğinde, nadiren daha geniş (*C. birandiana*, *C. iconica*)

30. Orta gövde yaprakları kayıcı değil veya kanatlara doğru en fazla 1,5 cm kayıcı

doğru

31. Orta gövde yaprakları kanatlara 0,3-1,5 cm kayıcı

32. İnvolukrum dikenler dahil 2-4 cm genişliğinde, braktelerin yayılan kısmı 5-15 mm, çoğunlukla yatay ya da dik, düz, kıvrık değil; papusun kılları 3-5 mm

5. *birandiana*

2.1.3.2. Genel Takson Bilgileri

Ömür: Çok yıllık

Yapı: Ot

Çiçeklenme: 6-8

Habitat: Step, tuzlu bataklık yakınları

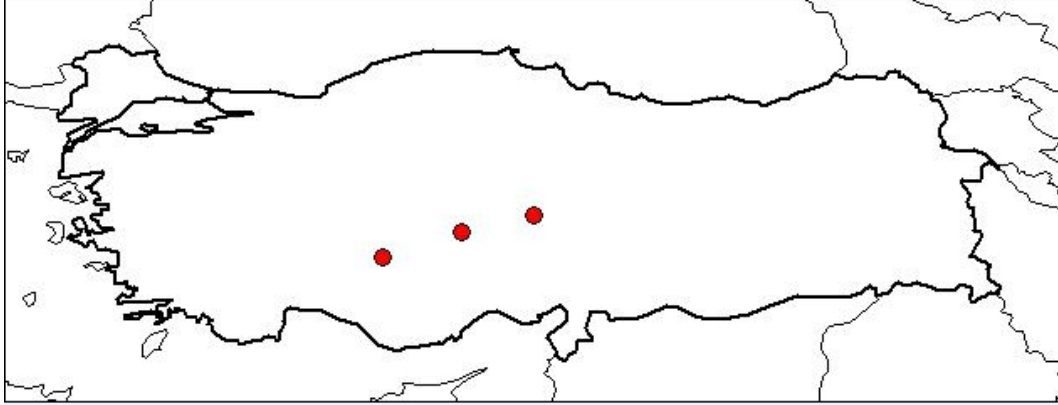
Yükseklik: 850-1200

Endemik: Endemik

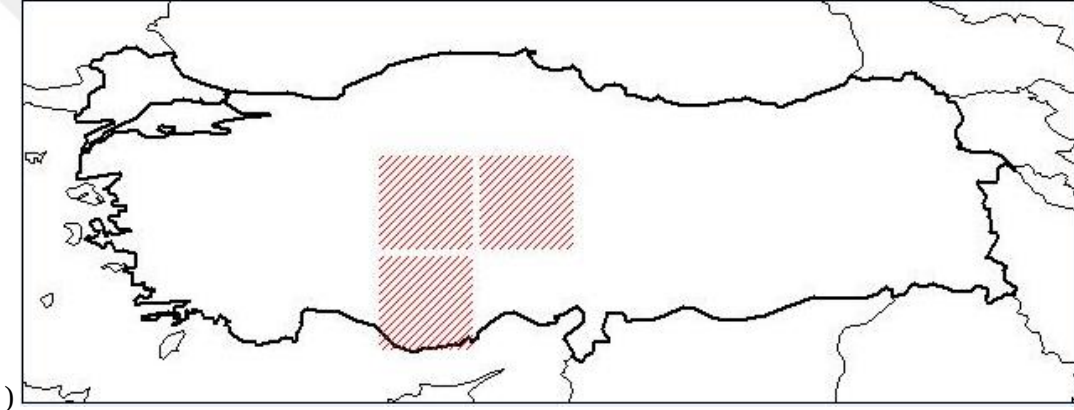
Element: İran-Turan

Türkiye dağılımı: O. Anadolu

Genel Dağılımı: Türkiye



Şekil 2.1. *Cousinia birandiana* bitkisinin Türkiye’ deki illere göre dağılımı (Kayseri, Konya, Aksaray) (Tübives)



Şekil 2.2. *Cousinia birandiana* bitkisinin Türkiye’ deki karelere göre dağılımı (B4, B5, C4) (Tübives)

2.2. COUSINIA TÜRLERİNİN HALK ARASINDA KULLANIMI

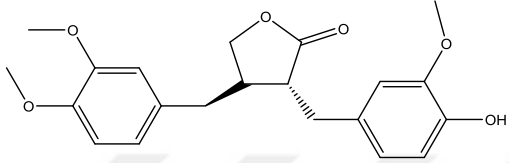
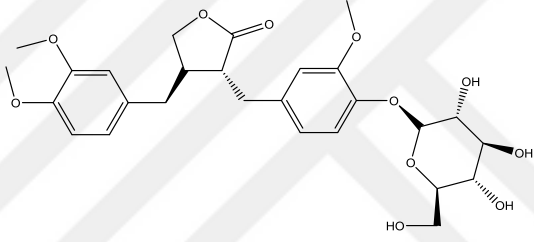
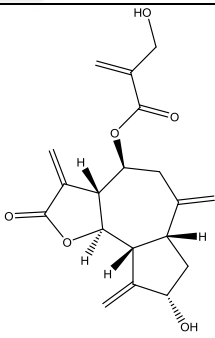
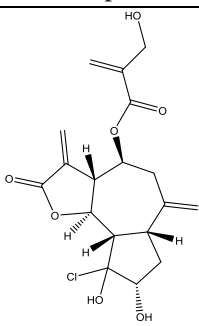
Yapılan araştırmalar, *C. thomsonii* C. B. Clarke bitkisinin kökünden elde edilen tozun halk arasında eklem ağrıları ve şişliklere karşı kullanıldığını göstermektedir. Yine aynı bitkinin yapraklarından hazırlanan tozun ise kağıt arasına doldurularak sigara gibi sarılıp yakıldıktan sonra vücuttaki ağrılı bölgelere 5-6 gün boyunca 2-3 kere dokundurularak uygulandığında vücut ağrılarına iyi geldiği halk arasında kabul görmüştür (Paşayeva ve ark., 2020).

İran’da ise *C. microcarpa* Boiss. türünün kökleri yerli halk tarafından ağız ülseri, diş ağrısı, pulmoner enfeksiyonlar, solunum problemleri, romatizma gibi birçok rahatsızlığa karşı, ağrı kesici ve yara iyi edici olarak kullanılmaktadır (Paşayeva ve ark., 2020).

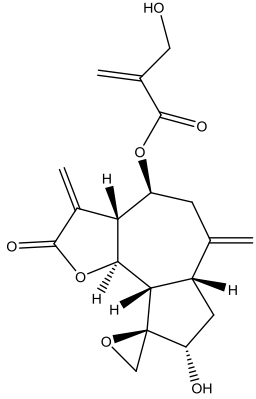
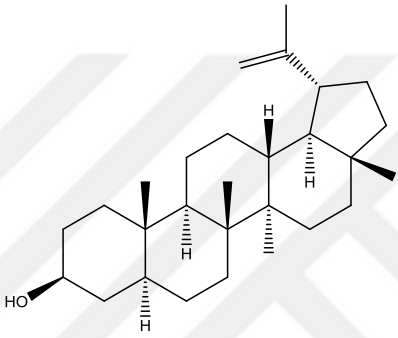
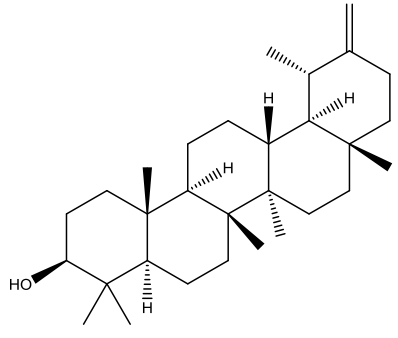
2.3. COUSINIA CİNSİNİN FİTOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ

Yapılan literatür araştırması sonucunda farklı *Cousinia* türlerinden elde edilmiş bileşikler Tablo 2.1’ de verilmiştir.

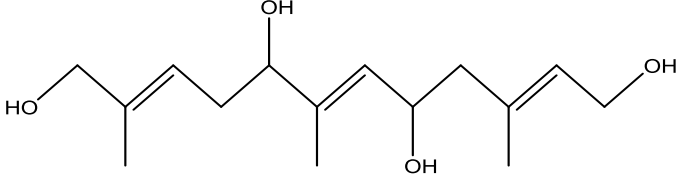
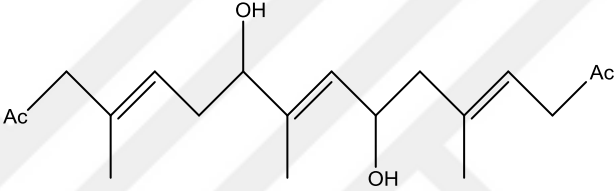
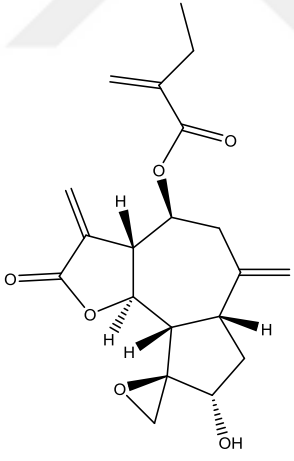
Tablo 2.1. *Cousinia* türlerinden elde edilen bileşiklerin kimyasal yapıları

<i>C. aitchisonii</i>	 Arktigenin	Iranshahy ve ark., 2016
<i>C. aitchisonii</i>	 Arktiin	Iranshahy ve ark., 2016
<i>C. adenostica</i>	 Sinaropikrin	Suchý ve ark., 1960
<i>C. adenostica</i>	 Klorojanerin	González ve ark., 1978

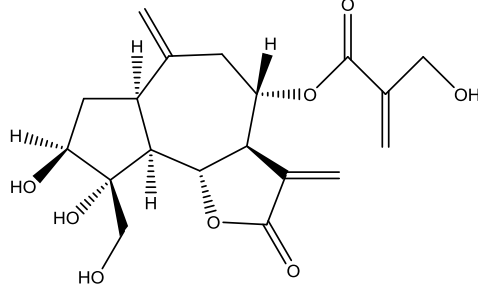
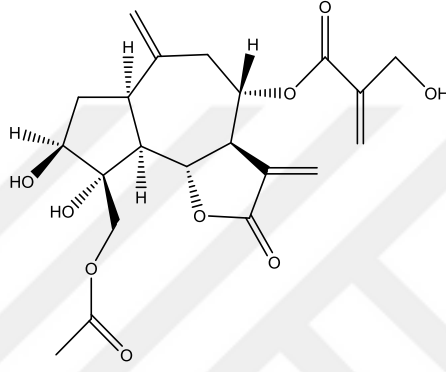
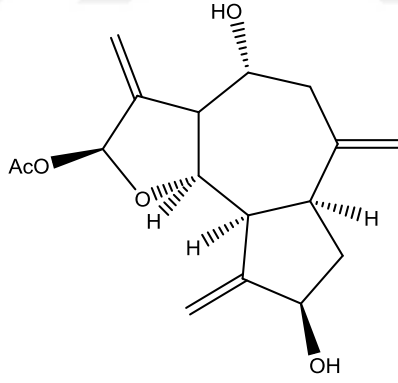
Tablo 2.1. *Cousinia* türlerinden elde edilen bileşiklerin kimyasal yapıları (devam)

<i>C.</i> <i>adenostica</i>	 Janerin	Seaman, 1983
<i>C.</i> <i>adenostica</i>	 Lupeol	Rustaiyan ve ark., 1987
<i>C.</i> <i>adenostica</i>	 Taraksesterol	Rustaiyan ve ark., 1987

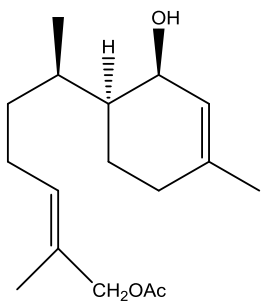
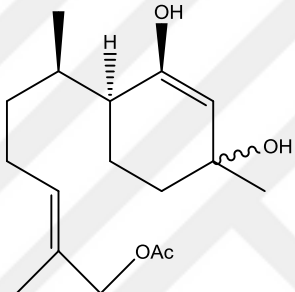
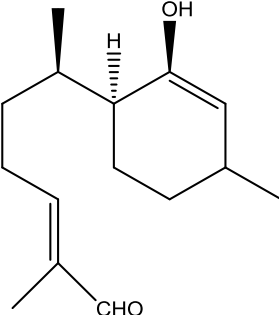
Tablo 2.1. *Cousinia* türlerinden elde edilen bileşiklerin kimyasal yapıları (devam)

<i>C. adenostica</i>	 5,8,12-trihidroksifarnesol	Rustaiyan ve ark., 1987
<i>C. adenostica</i>	 12-asetoksi-5,8-dihidroksifarsenil asetat	Rustaiyan ve ark., 1987
<i>C. aitchisonii</i>	 Deoksijanerin	Iranshahy ve ark., 2016

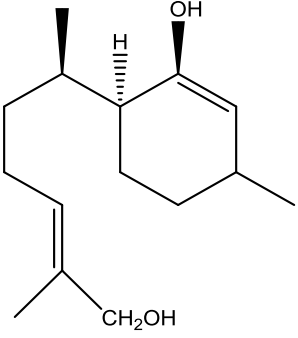
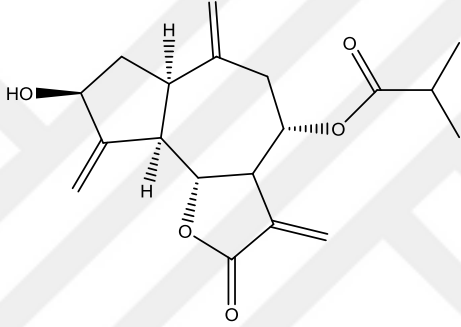
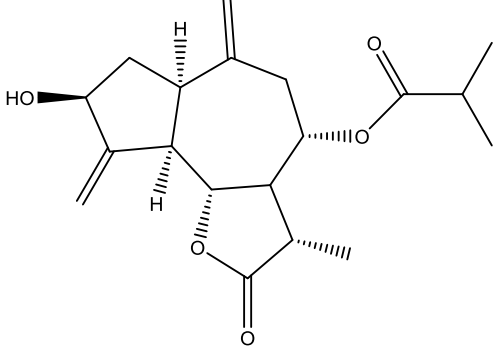
Tablo 2.1. *Cousinia* türlerinden elde edilen bileşiklerin kimyasal yapıları (devam)

<i>C. aitchisonii</i>	 Aitşisonolit	
<i>C. aitchisonii</i>	 Raserolit	
<i>C. canescens</i>	 Deasilsinaropikrin 3-asetat	Marco ve ark., 1993

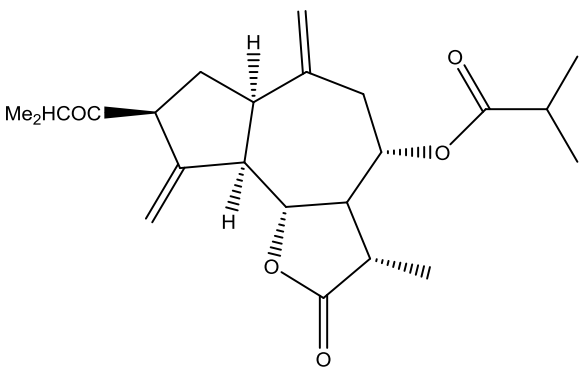
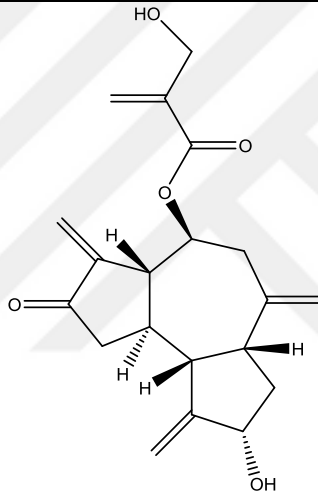
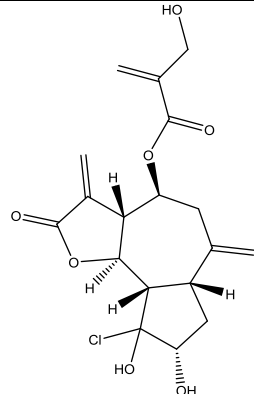
Tablo 2.1. *Cousinia* türlerinden elde edilen bileşiklerin kimyasal yapıları (devam)

<i>C. canescens</i>	 12-asetoksibisabola-2,10E-dien-1-ol	
<i>C. canescens</i>	 12-asetoksibisabola-1,10E-dien-3-ol	
<i>C. canescens</i>	 1-hidroksibisabola-2,10E-dien-12-al	Marco ve ark., 1993

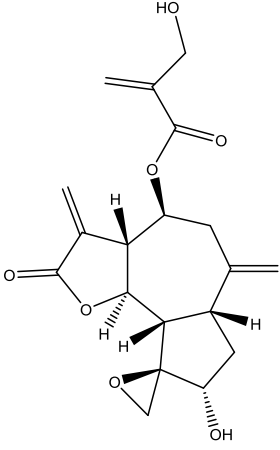
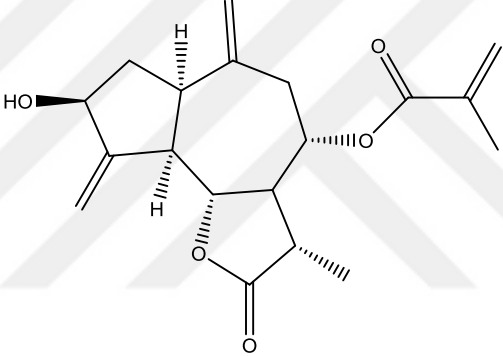
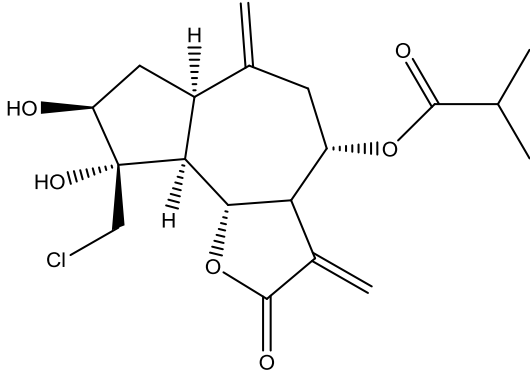
Tablo 2.1. *Cousinia* türlerinden elde edilen bileşiklerin kimyasal yapıları (devam)

<i>C.</i> <i>canescens</i>	 Bisabola-2,10E-dien-1,12-diol	
<i>C.</i> <i>picheriana</i>	 Aguerin A	
<i>C.</i> <i>picheriana</i>	 11β, 13-dihydroaguerin A	Marco ve ark., 1993

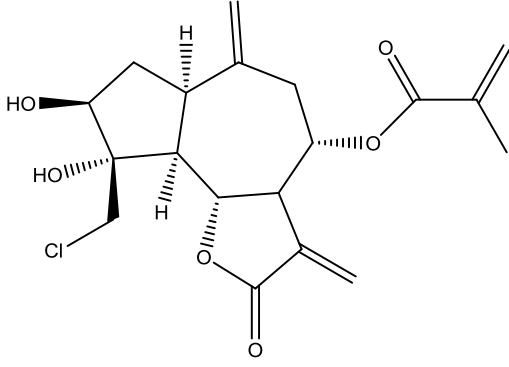
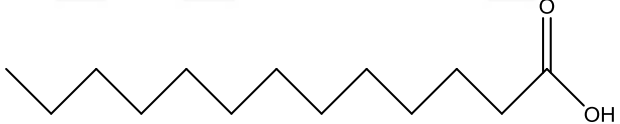
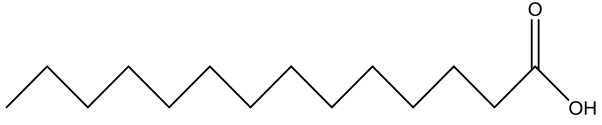
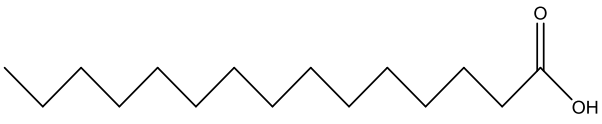
Tablo 2.1. *Cousinia* türlerinden elde edilen bileşiklerin kimyasal yapıları (devam)

<i>C. picheriana</i>	 11β, 13-dihidroaguerin A 3-isobutirat	
<i>C. piptocephala</i>	 Sinaropikrin	
<i>C. piptocephala</i>	 Klorojanerin	Marco ve ark., 1993

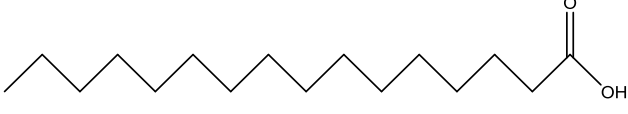
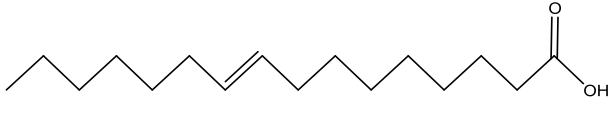
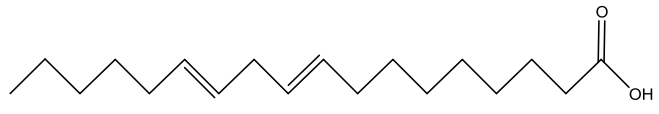
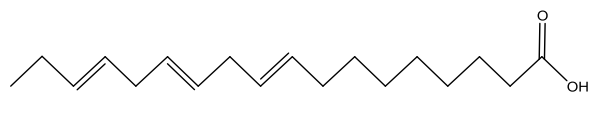
Tablo 2.1. *Cousinia* türlerinden elde edilen bileşiklerin kimyasal yapıları (devam)

<i>C.</i> <i>piptocephala</i>	 Janerin	
<i>C.</i> <i>piptocephala</i>	 Aguerin B	
<i>C.</i> <i>piptocephala</i>	 Klorhidrin	Marco ve ark., 1993

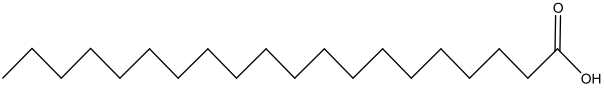
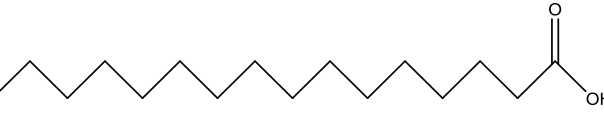
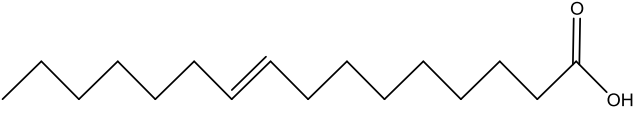
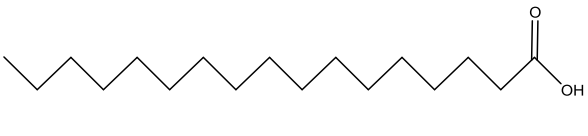
Tablo 2.1. *Cousinia* türlerinden elde edilen bileşiklerin kimyasal yapıları (devam)

<i>C. piptocephala</i>	 Liniklorin A	
<i>C. aurea</i>	 Laurik Asit (12:0)	Ul'chenko ve ark., 1999
<i>C. aurea</i>	 Tridesilik Asit (13:0)	
<i>C. aurea</i>	 Miristik Asit (14:0)	Ul'chenko ve ark., 1999
<i>C. aurea</i>	 Pentadekanoik Asit (15:0)	

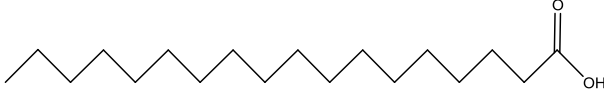
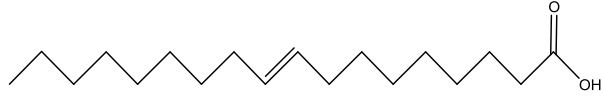
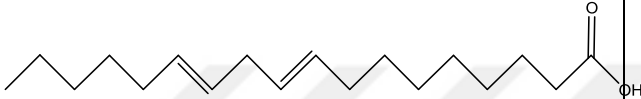
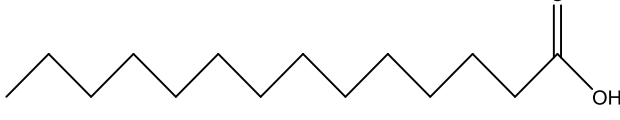
Tablo 2.1. *Cousinia* türlerinden elde edilen bileşiklerin kimyasal yapıları (devam)

<i>C. aurea</i>	 Palmitik Asit (16:0)	
<i>C. aurea</i>	 Palmitoleik Asit (16:1)	
<i>C. aurea</i>	 Margarik Asit (17:0)	
<i>C. aurea</i>	 Stearik Asit (18:0)	
<i>C. aurea</i>	 Oleik Asit (18:1)	
<i>C. aurea</i>	 Linoleik Asit (18:2)	Ul'chenko ve ark., 1999
<i>C. aurea</i>	 α-Linoleik Asit (18:3)	

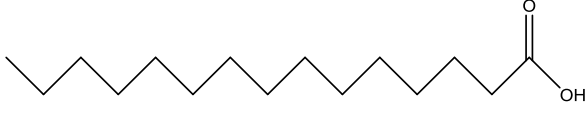
Tablo 2.1. *Cousinia* türlerinden elde edilen bileşiklerin kimyasal yapıları (devam)

<i>C. aurea</i>	 Araşidik Asit (20:0)	
<i>C. seversovii</i>	 Laurik Asit (12:0)	
<i>C. seversovii</i>	 Miristik Asit (14:0)	
<i>C. seversovii</i>	 Pentadekanoik Asit (15:0)	
<i>C. seversovii</i>	 Palmitik Asit (16:0)	
<i>C. seversovii</i>	 Palmitoleik Asit (16:1)	Ul'chenko ve ark., 1999
<i>C. seversovii</i>	 Margarik Asit (17:0)	

Tablo 2.1. *Cousinia* türlerinden elde edilen bileşiklerin kimyasal yapıları (devam)

<i>C. seversovii</i>	 Stearik Asit (18:0)	
<i>C. seversovii</i>	 Oleik Asit (18:1)	
<i>C. seversovii</i>	 Linoleik Asit (18:2)	
<i>C. seversovii</i>	 Araşidik Asit (20:0)	
<i>C. seversovii</i>	 Behenik Asit (22:0)	
<i>C. umbrosa</i>	 Tridesilik Asit (13:0)	
<i>C. umbrosa</i>	 Miristik Asit (14:0)	Ul'chenko ve ark., 1999

Tablo 2.1. *Cousinia* türlerinden elde edilen bileşiklerin kimyasal yapıları (devam)

<i>C. umbrosa</i>	 Pentadekanoik Asit (15:0)	
<i>C. umbrosa</i>	 Palmitik Asit (16:0)	
<i>C. umbrosa</i>	 Palmitoleik Asit (16:1)	
<i>C. umbrosa</i>	 Margarik Asit (17:0)	
<i>C. umbrosa</i>	 Oleik Asit (18:1)	
<i>C. umbrosa</i>	 Linoleik Asit (18:2)	
<i>C. umbrosa</i>	 α-Linoleik Asit (18:3)	

Tablo 2.1. *Cousinia* türlerinden elde edilen bileşiklerin kimyasal yapıları (devam)

<i>C. umbrosa</i>	 Araşidik Asit (20:0)	Ul'chenko ve ark., 1999
<i>C. umbrosa</i>	 Laurik Asit (12:0)	

2.4. COUSINIA TÜRLERİ ÜZERİNDE YAPILAN BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI

2.4.1. *In vitro* çalışmalar

2.4.1.1. Antibakteriyel Etki

Disk difüzyon yöntemi kullanılan bir çalışmada, *Cousinia microcarpa* Boiss. köklerinden hazırlanan farklı ekstrelerin Gram (-) ve Gram (+) suşlarda antibakteriyel etkiler gösterdiği, metanol ekstresinin ise pozitif kontrole karşı özellikle Gram (+) suşlarda (*Staphylococcus aureus*) daha etkili olduğu gösterilmiştir (inhibisyon zon çapı 19 mm) (Paşayeva ve ark., 2020).

Başka bir çalışmada ise yedi farklı *Cousinia* türünün etanol ekstreleri araştırılmış ve disk difüzyon yöntemi ile *Staphylococcus aureus* ve *Bacillus subtilis* bakterilerine karşı *C. phyllocephala* Bornm. & Gauba bitkisinin ekstresinin en yüksek antibakteriyel etkiyi gösterdiği tespit edilmiştir (MIC=4 mg/disk) (Paşayeva ve ark., 2020).

Üç *Cousinia* bitkisinin araştırıldığı, pozitif kontrol olarak amoksisilin kullanılan ve agar metodu ile yapılan başka bir çalışmada ise *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Staphylococcus aureus* bakterilerine karşı *C. stocksii* bitkisinin özellikle *K. pneumoniae* suşuna karşı daha etkili olduğu gösterilmiştir (inhibisyon zon çapı 21 mm) (Paşayeva ve ark., 2020).

2.4.1.2. Antikanser Etki

Bir çalışma sonucunda *C. shulabadensis* Attar & Ghahr. bitkisinin doza bağı MMP (Matriks metalloproteinaz) inhibitör etkisi gösterdiği keşfedilmiştir ($IC_{50} = 49,2 \pm 0,51$ µg/ml) (Paşayeva ve ark., 2020).

2.4.1.3. Antioksidan Etki

Cousinia cinsinin *Stenocephalae* Bunge. seksiyonuna dahil olan dört tür üzerinde (*C. davisiana* Hub.-Mor., *C. foliosa* Boiss. & Bal., *C. ramosissima* DC., *C. stenocephala* Boiss.) yapılan bir antioksidan biyoaktivite rehberli izolasyon çalışmasında, *C. davisiana* bitkisinin maserasyon yöntemi ile hazırlanan metanol ekstresinden elde edilen n-butanol alt ekstresinin daha aktif antioksidan etki gösterdiği ortaya konulmuştur. ($IC_{50} = 0,13 \pm 0,02$ mg/ml (DPPH[•]), TEAC= $1.42 \pm 0,08$ mmol/l Trolox (ABTS⁺)). Etkiden sorumlu olduğu düşünülen rutin ve isoramnetin 3-O-rutinozit bileşikleri n-butanol alt ekstresinden elde edilmiştir (Paşayeva ve ark., 2020).

C. stocksii bitkisinin antioksidan etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, metanol ekstresinin total antioksidan aktivitesi 5,44 mg askorbik asit/g ekstre, demir gücünü indirgeme değeri (FRAP) 2,48 mg askorbik asit/g ekstre, DPPH[•] radikal süpürücü etkisi 0,8 mg/ml konsantrasyonda %92,70 olarak hesaplanmıştır (Paşayeva ve ark., 2020).

2.4.1.4 Sitotoksik Etki

Fibrokarsinoma hücre hattı üzerinde, farklı *Cousinia* türleri ile yapılan bir çalışmada *C. verbascifolia* Bunge türü en yüksek sitotoksik etkiyi gösterirken araştırılan tüm ekstrelerin önemli sitotoksik etki gösterdiği saptanmıştır ($IC_{50} = 18,4 \pm 0,59$ µg/ml). Aynı çalışmanın devamında *C. verbascifolia* bitkisinden perkolasyon yöntemi ile hazırlanan metanol ekstresi kromatografik yöntemlerle fraksiyonlanmıştır. Elde edilen fraksiyonlardan Fr.b8 fraksiyonu sitotoksik bulunmuş ve bu etkiden sorumlu olduğu düşünülen apigenin ve kafeik asit, fraksiyonlardan izole edilmiştir (Paşayeva ve ark., 2020).

C. aitchisonii Boiss. bitkisinin diklorometan ekstresinden izole edilen dezoksijanerin ve raserolit isimli seskiterpen bileşiklerinin beş farklı hücre hattında sitotoksik

taramaya tabi tutulduğu bir çalışmaya göre her iki maddenin de meme kanseri MCF-7 hücre hattı üzerinde anlamlı sitotoksik etki gösterdiği (sırasıyla $IC_{50}=4,5 \mu\text{g/ml}$ ve $4,6 \mu\text{g/ml}$) saptanmıştır (Paşayeva ve ark., 2020).

Stenocephalae Bunge. seksiyonuna dahil olan dört tür (*C. davisiana* Hub.-Mor., *C. foliosa* Boiss. & Bal., *C. ramosissima* DC., *C. stenocephala* Boiss.) üzerinde yapılan sitotoksik etkiye yönelik bir biyoaktivite rehberli izolasyon çalışmasında maserasyon yöntemi ile elde edilen metanol ekstreleri A549 (akciğer kanseri) ve Colo205 (kolon kanseri) hücre hatlarında sitotoksik taramaya tabi tutulmuş ve *C. stenocephala* diklorometan ekstresinin Colo205 hücre hattında daha etkili sitotoksik etki gösterdiği ispatlanmıştır ($IC_{50} = 115 \mu\text{g/ml}$). Etkili olan diklorometan ekstresi kromatografik yöntemlerle fraksiyonlanmış ve Fr.3 fraksiyonunun sitotoksik olduğu görülmüştür ($IC_{50} = 109 \mu\text{g/ml}$). Bu fraksiyonun sitotoksik etkisinden sorumlu bileşiklerin apigenin 7-apiyoglukozit, mirisetin ve kafeik asit esteri olduğu LC-MS/MS metodu ile ortaya konmuştur (Paşayeva ve ark., 2020).

2.4.2. In vivo çalışmalar

2.4.2.1 Hipnotik Etki

C. microcarpa Boiss. bitkisinden maserasyon yöntemi ile elde edilen %50'lik etanol ekstresinin sıçanlar üzerinde hipnotik etkisinin incelendiği bir çalışmada, pozitif kontrol olarak diyazepam kullanılmış ve pentobarbitalle indüklenmiş sıçanlara 100 ve 200 mg/kg dozda ekstreler uygulandığında, ekstrelerin uyku süresini önemli derecede uzattığı ($P<0,001$) görülmüştür (Paşayeva ve ark., 2020).

2.5. OKSİDATİF STRES

Oksidatif stres serbest radikaller ve SOD, katalaz gibi antioksidan savunma sistemleri arasındaki denge serbest radikaller lehine bozulduğunda meydana gelen durumdur. Bu durumda proteinler, DNA, lipitler ve karbonhidratlar gibi önemli makromoleküller oksidasyona uğrar (Macit ve Akbulut, 2015).

Oksidatif stresin birçok hastalığın patogeneğinde rol oynadığına dair bulgular son zamanlarda oldukça dikkat çeken bir konudur (Dede, 2010).

2.5.1. Serbest Radikaller

Aerobik organizmalarda, bazı metabolik süreçler sonucunda serbest radikaller ortaya çıkar. Serbest radikaller dış orbitalinde tek sayıda ortaklanmamış elektron taşıyan, elektrik yüklü veya yüksüz olabilen çok reaktif atom veya moleküllerdir (Öğüt ve Atay, 2012; Macit ve Akbulut, 2015). Bu serbest radikallerin ömrü kısa olup radikal olmayan başka maddeler ile reaksiyona girerek yeni radikaller oluşmasına neden olabilirler (Öğüt ve Atay, 2012).

Serbest radikaller nitrojen ve oksijen kaynaklı olabilirler. Oksijen kaynaklı olan serbest radikaller reaktif oksijen türleri (ROS) ve nitrojen kaynaklı olan serbest radikaller reaktif nitrojen türleri (RNS) olarak adlandırılmaktadır (Karabulut ve Gülay, 2016a).

2.5.1.1. Serbest Radikallerin Yararları

Vücutta çeşitli metabolik olaylar sonucunda oluşan bu serbest radikaller, hücre büyüme ve gelişimi üzerinde önemli etkilere sahiptir. Bu radikallerin vücutta zararlarının yanında yararları da vardır. Örneğin, düşük miktarda serbest radikallerin mitojenik yanıtlara neden olma, sitokrom p450 tarafından ksenobiyotiklerin detoksifikasyonu, mitokondride ATP üretimi, sitotoksik lenfositler ve makrofajlar tarafından kanser hücrelerinin öldürülmesi, hücre büyümesi ve fagositoz aracılığıyla enfeksiyonlara karşı savunma gibi bazı işlevlerinin yanında nonreseptör tirozin kinaz aktivasyonu, nükleer transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu, tirozin amino asidini fosfatlama aktivasyonu, büyüme faktörü sinyallerinin aktivasyonu ve intrasellüler depolardan kalsiyum salınımı gibi hücrel sinyallerin aktivasyonunda rol oynarlar. Ayrıca reaktif oksijen türlerinin tiroksin ve prostaglandin gibi bazı moleküllerin biyosentezine katıldığı, bunun yanında gen transkripsiyonu ve guanilat siklat aktivitesinin düzenlenmesinde önemli olduğu bilinmektedir. Bunlara ek olarak NO, platelet agregasyonu, lökosit adezyonu, trombozis, damar düz kaslarının kan basıncını düzenlemesi ve anjiogenesis için endotel hücreleri tarafından kullanılmaktadır. Makrofajlar tarafından üretilen NO immun yanıt oluşturulmasında gerekli bir mediatördür. Nöronlar tarafından üretilen NO ise önemli bir transmitter

maddedir. Ancak bu yararlarının yanı sıra serbest radikaller vücutta birikip miktarları arttıkça zararlı etkileri ortaya çıkmaya başlar (Karabulut ve Gülay, 2016a).

2.5.1.2. Serbest Radikallerin Zararları

Serbest radikaller son orbitallerinde eşlenmemiş elektrona sahip oldukları için diğer maddelerle kolaylıkla reaksiyona girebilirler. Bu nedenle karbonhidratlar, lipitler, nükleik asitler ve proteinler gibi makromoleküllerin modifikasyonuna neden olabilirler (Öğüt ve Atay, 2012; Karabulut ve Gülay, 2016a). Membranlarda çokça bulunan lipitler, serbest radikallere karşı oldukça hassastırlar ve serbest radikaller lipitlerin peroksidasyonuna neden olabilmektedir.

Lipit peroksidasyonu sonucunda birçok toksik yan ürün oluşur ve bu da hücre membranının geçirgenliğini ve akışkanlığını bozarak membrana zarar verir.

Serbest radikaller, proteinleri amino asit içeriğine göre etkiler (Karabulut ve Gülay, 2016a). ROS ve RNS proteinlerin oksidasyonuna sebep olarak yapısal proteinlerin fonksiyonunu ve enzim aktivitelerini bozarlar. Bu oksidasyona sonucunda protein hidroperoksitler gibi kararlı ve yüksek derecede reaktif ürünler meydana gelir (Devasagayam ve ark., 2004; Sarma ve ark., 2010).

Serbest radikaller, DNA’ daki şeker parçası ile kolaylıkla reaksiyona girerek hidrojen atomu kaybı veya ilavesine neden olarak hasar verirler. Ayrıca serbest radikaller polisintaz enziminin (ADP-riboz) aktivasyonuna da sebep olarak programlanmış hücre ölümüne ve DNA’nın parçalanmasına yol açarlar (Karabulut ve Gülay, 2016a).

Bazı serbest radikaller ise karbonhidratlardaki karbon atomlarının birinden bir hidrojen atomu çıkararak karbon merkezli radikal oluşturarak hyaluronik asit gibi önemli moleküllerde zincir kırılmalarına neden olurlar (Devasagayam ve ark., 2004).

2.5.2. Antioksidanlar

Serbest radikallerin oluşumunu önleyen, sebep oldukları hasara engel olan ve detoksifikasyonunu sağlayan maddelere “antioksidanlar” veya “antioksidan savunma sistemleri” adı verilir. Bu antioksidanlar serbest radikallerin fazlasını etkisizleştirerek hücreleri korur ve hastalıkların önlenmesine yardımcı olurlar (Karabulut ve Gülay, 2016b). Normalde hücrelerde serbest radikal üretimi antioksidanlar ile kontrol

altında tutulur ve sonuç olarak sitotoksiste engellenmiş olur (Öğüt ve Atay, 2012; Macit ve Akbulut, 2015). Fakat bu denge bozulup serbest radikaller kontrol altında tutulamayınca oksidatif stres oluşur ve bunun sonucunda bazı patolojik olaylar meydana gelmeye başlar (Öğüt ve Atay, 2012). Bu patolojik olaylara karşı insan vücudunun en büyük silahı antioksidanlardır.

Antioksidanlar vücudumuzda üretilbildiği gibi dışardan da alınabilir. Vücutta üretilen antioksidanlara endojen antioksidanlar denir ve enzimatik ve nonenzimatik olmak üzere ikiye ayrılırlar. Dışardan alınan antioksidanlara ise eksojen antioksidanlar denir ve vitamin eksojen antioksidanlar ve ilaç olarak kullanılan eksojen antioksidanlar olmak üzere ikiye ayrılırlar (Karabulut ve Gülay, 2016b).

Tablo 2.2. Endojen antioksidanlar (Karabulut ve Gülay, 2016b)

ENDOJEN ANTİOKSİDANLAR		
ENZİMATİK ANTİOKSİDANLAR	NONENZİMATİK ANTİOKSİDANLAR	
Süperoksit dismutaz (SOD)	Glutasyon	Koenzim Q 10
Katalaz (CAT)	Melatonin	Selenyum
Glutasyon peroksidaz (GPx)	Ürik asit	α -lipoik asit
Glutasyon redüktaz (GR)	Bilirubin	Transferrin
	Albümin	Seruloplazmin

Tablo 2.3. Eksojen antioksidanlar (Karabulut ve Gülay, 2016b)

EKSOJEN ANTİOKSİDANLAR	
VİTAMİN EKSOJEN ANTİOKSİDANLAR	İLAÇ OLARAK KULLANILAN EKSOJEN ANTİOKSİDANLAR
α -Tokoferol (Vitamin E)	Ksantin oksidaz inhibitörleri (allopürinol, oksipürinol, pterin aldehit, tungsten)
β -karoten (Vitamin A)	NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestezikler, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar)
Askorbik asit (Vitamin C)	Rekombinant süperoksit dismutaz
Folik asit (Vitamin B9)	Trolox-C (vitamin E analogu)
	Endojen antioksidan aktiviteyi artıranlar (GPx aktivitesini artıran ebselen ve asetilsistein)
	Nonenzimatik serbest radikal toplayıcılar (mannitol, albümin)
	Demir redoks döngüsü inhibitörleri (desferoksamin)
	Nötrofil adezyon inhibitörleri
	Sitokinler (TNF ve IL-1)
	Barbitüratlar
	Demir şelatörleri

2.6. DIABETES MELLITUS

Diabetes mellitus, hiperglisemi ile lipit ve protein metabolizmasındaki bozukluklarla seyreden görelî veya mutlak insülin eksikliği sendromu olarak tanımlanmaktadır. Bazı ülkelerde diyabet prevalansı %1-2 iken, 2002 yılında TURDEP tarafından yapılan 25000 kişiyi kapsayan bir çalışmada Türkiye’deki prevalansı %7,2 olarak hesaplanmıştır. 2010 yılında yapılan TURDEP-2 çalışmasında ise bu prevalansın ikiye katlanarak %14’ e çıktığı görülmüştür (Kayaalp, 2018). WHO’ nun verilerine göre tüm dünyada 1980 yılında 108 milyon diyabet hastası varken 2014 yılında çoğunluğu düşük ve orta gelir düzeyine sahip olan ülkelerde olmak üzere bu sayı yaklaşık 4 katına çıkarak 422 milyon olarak hesaplanmıştır. 2016 yılında diyabet, dünya genelinde en ölümcül 7. hastalık olarak anılmıştır ve her yıl 1,5 milyon kişinin ölümünden diyabet sorumludur (WHO, Erişim tarihi: 01.08.2023).

Diyabet hastası olmayan sağlıklı bir bireyin açlık durumunda kan şekeri düzeyi 120 mg/dl, tokluk durumunda ise (yemeğe başladıktan iki saat sonra) 140 mg/dl’nin üstüne çıkmazken, açlıkta veya tokluk halinde ölçülen kan şekeri düzeyinin bu değerlerin üstünde çıkması kişide diyabet hastalığının varlığına işaret olabilir. Bir bireyde diyabet hastalığının varlığı Açlık Kan Şekeri (AKŞ) ölçümü veya Oral Glikoz Tolerans Testi (OGTT) ile teşhis edilebilir. AKŞ değerinin 100-125 mg/dl olması gizli şekerin (pre-diyabet), 126 mg/dl veya daha fazla olması ise diyabet hastalığının göstergesidir. OGTT’ de ise kişiye glikozca zengin bir sıvı verildikten 2 saat sonra kan şekeri ölçülür, bu değer 140-199 mg/dl olması gizli şeker, 200 mg/dl veya daha yüksek olması ise diyabet göstergesidir (TÜRKDİAB, Erişim tarihi: 01.08.2023).

2.6.1. Diabetes Mellitus’ un Tipleri

Diabetes Mellitus’un olgularının büyük çoğunluğunu kapsayan iki ana tipi (Tip 1 ve Tip 2) ve daha seyrek görülen bazı özel tipleri vardır. Bu iki ana tipin ayırt edici temel özellikleri Tip 1’in etiyolojisinde otoimmünitenin rol oynamasıdır. Tip 2’ de ise insülin direnci ve beta hücrelerinde sekreteruar bozukluğun olmasıdır (Kayaalp,2018).

2.6.1.1. Tip 1 Diabetes Mellitus (T1DM)

Toplumdaki diyabet vakalarının %10' unu Tip 1 diyabet vakalarının oluşturduğu bilinmektedir. Çocukluk çağında T1DM ortaya çıkma sıklığı bölgeler arasında farklılık gösterirken, her yıl 15 yaş altında 100.000 çocuktan 1-42' sine T1DM teşhisi konmaktadır. T1DM' un Kuzey ülkelerindeki insanlarda daha sık ortaya çıktığı bilinmektedir (TÜRKDİAB, Erişim tarihi: 01.08.2023).

T1DM daha çok çocukluk ve gençlik yıllarında ortaya çıktığı için gençlikte başlayan diyabet, juvenil diyabet olarak ve ayrıca ketoza yatkın diyabet olarak da bilinmektedir (Kayaalp, 2018; TÜRKDİAB, Erişim tarihi: 01.08.2023). Bu tip diyabette pankreastaki insülin üreten beta hücreleri otoimmün olaylar sonucunda hasar görür ve insülinemi azalır. Olguların büyük kısmında başlangıç dönemi hariç adacık hücrelerine karşı otoantikora rastlanmaz (Kayaalp, 2018). Hastalar, mutlak veya göreceli insülin yetersizliği yüzünden, kan şekeri düzeylerini kontrol altında tutabilmek, ketozu önlemek ve yaşamlarını sürdürebilmek için ömür boyu insülin hormonunu dışardan (enjeksiyon yoluyla) almak zorundadırlar. Bu sebeple bu diyabet tipi, İnsüline Bağımlı Diyabet (Insulin Dependent Diabetes Mellitus=IDDM) olarak da adlandırılmaktadır. Bu diyabet tipinin genetik kalıtımla yakın bir ilişkisi yoktur (Kayaalp, 2018; TÜRKDİAB, Erişim tarihi: 01.08.2023).

2.6.1.2. Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM)

Yetişkinlerde en sık görülen tip diyabet olup, son zamanlarda artmakta olan obezite sıklığı ile prevelansı giderek artmaktadır (Uygur ve Yavuz, 2017). T2DM vakalarında pankreas beta hücrelerinde insülin üretimi ve depolanmasında herhangi bir bozulma yoktur (Kayaalp, 2018). Ancak periferdeki insülin direncini kırmaya yetecek kadar insülin hormonu salgılanamaz. İnsülinemi biraz azalmış, normal veya artmış olabilmektedir. Hedef hücrelerde insülin reseptör sıklığı azalır veya hücre içinde postreseptör düzeyinde insülin etkinliğinin azalmasıyla direnç gelişmiştir. T2DM vakalarında hipergliseminin yanında ketoasidoz da seyretmektedir (Uygur ve Yavuz, 2017). Bu tip diyabette genetik kalıtımın önemli bir etkisi vardır; bu sebeple T2DM' de ailesel yatkınlık (predispozisyon) söz konusudur. Var olan verilere göre poligenik bir kalıtım olduğu düşünülmektedir.

T2DM' un obez (şışman) ve non-obez (şışman olmayan) olmak üzere iki alt tipi vardır (Kayaalp, 2018).

Obez Tip 2 Diabetes Mellitus

Obez tip, T2DM olgularının yaklaşık %80-85' ini oluşturmaktadır. Bu tip diyabet hastalarında şışmanlık jinoid tipte değil android tiptedir. Yani daha çok gövde, göğüs ve baş-boyun çevresinde yağlanma görülmektedir. Bu grup diyabet hastalarında, aşırı beslenme ve besin maddelerinin kandan hücrelere geçip depolanmasının azalması, beta hücresi stimölasyonuna ve bunun sonucunda hiperinsölünizme sebep olur. Bu yüzden hedef hücrelerde reseptör sıklığı azalır ve postreseptör düzeyinde insölün direnci gelişir. Diyetle vücut ağırlığı uygun seviyelere getirilerek bu durum ortadan kaldırılabilir ve insölün duyarlılığı arttırılabilir (Kayaalp, 2018).

Non-Obez Tip 2 Diabetes Mellitus

Non-obeز olguların büyük kısmında diyabetin patogeneğinde beta hücresi disfonksiyonunun etkili olduğı düşünölmektedir. Kan glikoz düzeyi yükseldiğinde insölün salgısında oluşın ve beta hücrelerinin glukoreseptörlerinin uyarılmasına bağılı olan başlangıçtaki artış olmamakta veya gecikme göstermektedir. Bu tip diyabet hastalarında oral antidiyabetiklerden daha iyi sonuçlar alınmaktadır ve insölün tedavisine ihtiyaç duyan hastaların oranı genellikle daha azdır.

Bu tip diyabetin genetik bozukluğı bağılı olarak görölen bazı seyrek özel şekilleri vardır. Bunlar otozomal dominant obez-olmayan tip 2 diyabet (Mason tipi diyabet) ve mutant insölün salıverilmesinin (pro-insölün molekülündeki veya insölün molekülündeki mutasyona bağılı anormallikler gibi) eşlik ettiğı diyabet türleridir (Kayaalp, 2018).

2.6.1.3. Diğer Spesifik Tipler

Beta Hücre Fonksiyonunun Genetik Defektleri

Gençlerde Görülen Erişkin Tipi Diyabet (Maturity Onset of Diabetes of Young (MODY))

MODY klinik olarak otozomal dominant, heterojen, genç yaşta (<25 yaş) tanı konan, otoantikor mevcut olmayan, insülin bağımlı olmayan diyabet ile karakterize bir hastalıktır. Monojenik diyabet formlarının en sık karşılaşılan tipidir ve tüm diyabet olgularının %2-5'inden sorumludur. MODY hastaları heterojendir ve klinik karakteristikleri altta yatan patogenezi göstermez. Diyabet hastalarının büyük kısmı Tip 1 veya Tip 2 diyabet olarak sınıflandırılırken MODY alt tipleri bilinen genetik bozukluklara göre sınıflandırılmaktadır.

Pankreatik beta hücre gelişimi, fonksiyonu ve regülasyonunu kontrol eden genlerdeki bazı mutasyonlar yüzünden glikoz duyarlılığı ve sekresyonunda bozukluklar meydana gelmektedir. Bu bozuklukların insülinin etkisi üzerinde rolü ya yoktur ya da çok azdır. MODY hastalarında en fazla karşılaşılan bozukluklar Hepatosit Nükleer Faktör 1 alfa (HNF1A) ve glukokinaz (GCK) genlerindeki bozukluklardır ve sırasıyla MODY hastalarının %52-65 ve %15-32' sinde görülmektedirler. Ailelerin bazı üyelerinde genetik mutasyon olmasına rağmen diyabet görülmezken, bazı hastalarda ise MODY fenotipi mevcut olup MODY gen mutasyonu görülmez (Uygur ve Yavuz, 2017).

Tablo 2.4. Görülme sıklığı sırasıyla MODY alt-tipleri ve sorumlu genler (Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi, 2019)

Sorumlu Gen	MODY Alt-Tipi
HNF-1 α	MODY 3
Glukokinaz geni	MODY 2
HNF-4 α	MODY 1
IPF-1	MODY 4
HNF-1 β	MODY 5
NeuroD1	MODY 6
Mitokondrial DNA	
Diğerler	

İnsülin Etkisinde Genetik Defektler

İnsülin yapısındaki veya insülin reseptöründeki nadir anomalilerdir. (Uygur ve Yavuz, 2017) Lipoatrofik diyabet, Tip A insülin direnci, Rabson-Mendenhall Sendromu, Leprechaunism bu grupta yer alan diyabet çeşitleridir (Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi, 2019).

Ekzokrin Pankreas Hastalıkları

Pankreas dokusunun alınması veya pankreasa zarar veren herhangi bir hastalık diyabete sebep olabilir. Bu tip hastalar insüline bağımlı hastalardır. Bu tip hastalarda glukagon üreten pankreatik alfa hücreleri de etkilendiğinden hipoglisemi riski yükselir (Uygur ve Yavuz, 2017). Bu duruma sebep olabilen hastalıklara örnek olarak neoplazi, pankreatit, kistik fibrozis, travma/pankreotektomi, fibrokalkülöz pankreatopati, hemokromatozis gösterilebilir (Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi, 2019).

Endokrinopatiler

Büyüme hormonu, epinefrin, kortizol ve glukagon gibi bazı hormonlar insülinin etkisini antagonize ederler. Bu sebeple bu hormonlarla ilişkili akromegali, Cushing sendromu, feokromasitoma, somatostatinoma, glukagonama, hipertiroidizm ve aldosteronoma gibi endokrinopatiler glikoz regülasyonunu etkiler (Uygur ve Yavuz, 2017; Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi, 2019).

İlaç ve Kimyasal Maddelerle Oluşan Diyabet

Pek çok ilaç insülin direncini arttırarak, insülin sekresyonunu azaltarak veya hepatik glikoz üretimini arttırarak glikoz regülasyonunu bozabilir (Uygur ve Yavuz, 2017). Vakor, nikotinik asit, pentamidin, tiroid hormonları, glukokortikoidler, adrenerjik agonistler, diazoksid, antipsikotik ilaçlar, β - tiazid diüretikler, statinler, dilantin, α - interferon bu tip ilaçlardan bazılarıdır (Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi, 2019).

Viral Enfeksiyonlar

Bazı virüsler otoimmün hasarı tetikleyerek veya beta hücre hasarına sebep olarak diyabete yol açabilirler. Net bir sebep sonuç ilişkisi olmamakla birlikte kronik hepatit C enfeksiyonunun diyabet riskini artırdığı bilinmektedir (Uygun ve Yavuz, 2017). Adenovirüsler, konjenital kızamıkçık, koksaki B, sitomegalovirus, , kabakulak bu tip viral enfeksiyonlara sebep olan virüsler arasındadır (Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi, 2019).

2.6.1.4. Gestasyonel Diyabet

Gebelik sırasında başlayan veya ilk kez gebelikte fark edilen ve insüline duyarlılığın azalması yüzünden meydana gelen genellikle geçici olan diyabet durumudur. Glikoza duyarlılığın bozulması ve diğer belirtilerin gebelikten sonra da devamı halinde kalıcı bir diyabet söz konusudur (Kayaalp, 2018).

2.6.2. Oksidatif Stres ve Diabetes Mellitus

Oksidatif stres, önemli makromoleküller oksidasyona uğramasına neden olduğu için doku hasarına ve bu nedenle de ateroskleroz, diabetes mellitus, obezite gibi ciddi sağlık sorunlarının patolojisinde önemli rol oynamaktadır.

Son zamanlarda oksidatif stresin diyabetin etiyolojisinde ve ilerlemesinde önemli rolü olduğuna ve çeşitli komplikasyonların gelişimine neden olabileceğine dair birçok çalışma yapılmıştır (Macit ve Akbulut, 2015). Bazı çalışmalarda diyabetik hastalarda ve deneysel olarak diyabet oluşturulmuş ratlarda artmış olan oksidatif stresin artan ROS üretimi ve azalan antioksidan mekanizmasının sonucu olarak ortaya çıktığı belirtilmiştir (Koca ve ark., 2008).

Birçok çalışmada diyabetik hastalarda ve ratlarda göz, kalp, damar, böbrek ve sinirlerde artmış oksidatif strese dikkat çekilmektedir (Macit ve Akbulut, 2015).

Plazma ve dokulardaki O_2^- ve nitrotirozin düzeylerinin yanı sıra plazma ve üriner F2-izoprostan gibi oksidatif stres göstergeleri hakkındaki araştırmalar da diyabette oksidatif stresi destekler niteliktedir (Johansen ve ark., 2005).

Bunun dışında RNS ve ROS' nin insülin salınımında çift taraflı rol oynadığı bilinmektedir. Hem insüline cevap üretilmesinde hem de insülinin fizyolojik görevlerini yerine getirmesinde gereklidirler. Ancak insülin sinyali olumsuz etkileyerek yaygın bir endokrin bozukluk olan insülin direncine sebep olabilmektedirler (Macit ve Akbulut, 2015).

Bazı çalışmalara göre diyabette SOD aktivitesinin düşerken, bazı çalışmalara göre değişmemiş ve artmış olduğu da gözlenmiştir. Diyabette uzamış olan hipergliseminin progresif SOD glikasyonuna ve bu enzimin aktivitesinde azalmaya sebep olduğu düşünülmektedir (Koca ve ark., 2008).

Birçok çalışmada hiperglisemi sonucu serbest radikallerin arttığı, oksidatif stresi uzadığı, antioksidan kapasitede değişiklikler olduğu, lipid peroksidasyonunun arttığı ve bunların sonucunda diyabet komplikasyonlarının geliştiği gösterilmiştir (Koca ve ark., 2008; Macit ve Akbulut, 2015).

Diabetes Mellitus ve komplikasyonlarının patogeneğinde rol oynayan artmış oksidatif stresin kaynağı olarak; sorbitol yolunun aktivitesi ve bu yolda NADPH tüketimi, protein kinaz C'nin aktivasyonu, hiperglisemiye sekonder glikozun otooksidasyonu, hipergliseminin yol açtığı psödohipoksi hali, proteinlerin progresif glikasyonu ve sonunda AGE oluşumu, enerji metabolizmasındaki değişikliklerden kaynaklanan metabolik stres gibi çeşitli mekanizmalar gösterilmiştir. Bu göstergeler hipergliseminin ROS oluşumunu direkt olarak etkilediğinin belirtisidir. (Macit ve Akbulut, 2015) Ayrıca hipergliseminin antioksidan savunma metabolizmasını bozduğu da bilinmektedir (Koca ve ark., 2008).

Birçok klinik çalışmaya göre oksidatif stres ile T2DM arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. T2DM hastalarının plazma ve serumlarında, beyaz kan hücrelerinde ve pankreas biyopsilerinde, pro-oksidanların ve oksidatif stresin neden olduğu doku hasarı biyobelirteçlerinin seviyelerinin yükseldiği saptanmıştır (Rehman ve Akash, 2017).

Her iki diyabet grubunda da SOD enzimi için gerekli Cu ve Zn düzeylerinde azalma gözlenirken, Tip 2 diyabet hastalarında Zn düzeyindeki anlamlı azalmaya lipid peroksidasyonunda daha fazla artış eşlik etmektedir (Koca ve ark., 2008).

Bazı araştırmalara göre kronik düşük dereceli enflamasyon Tip 2 diyabet geliştirme riski ile ilişkilidir ve sub-klinik enflamasyon da insülin direncine katkıda bulunmaktadır ve hiperglisemiye içeren metabolik sendrom özellikleriyle bağlantılıdır. Enflamasyon ROS türlerinin artmasına sebep olduğundan, bu bulgular oksidatif stresin Tip 2 diyabet gelişimine katkı sağladığını belirtir (Oguntibeju, 2019).

2.6.3. Diabetes Mellitus Tedavisi ve Yönetimi

Diyabet tedavisinde amaç; gün içerisinde glisemik kontrolün sağlanması, akut ve kronik komplikasyonların gelişme riskinin azaltılması, eşlik eden diğer sorunların düzeltilmesi ve böylece hastanın yaşam kalitesinin artırılmasıdır (Abacı ve ark., 2007). Tedavinin ana unsurları ise tıbbi beslenme tedavisi, egzersiz ve ilaç tedavisidir. İlaç tedavisi ise oral antidiyabetik ilaçlar ve insülin olarak iki gruba ayrılır (Dinççağ, 2011).

2.6.3.1. T1DM Tedavisi

Tip 1 diyabet tedavisinin esası eksik olanı, yani insülini yerine koymaktır. İnsülin enjeksiyonlarının yanı sıra eğitim, tıbbi beslenme tedavisi ve egzersiz de önemli tedavi basamaklarıdır (Dinççağ, 2011). Günümüzde halen Tip 1 diyabet için evrensel kabul görmüş bir insülin tedavi şeması bulunmamaktadır. İnsülin tedavisi her bir olgu için ayrıca ayarlanmaktadır (Abacı ve ark., 2007).

2.6.3.2. T2DM Tedavisi

Tip 2 diyabet hastaları 5-15 yıl sürebilen uzun bir prediyabet dönemi geçirebilirler. Bu nedenle bu hastalarda öncelikli hedef riskli bireylerde diyabet gelişimini önlemektir (Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi, 2019). Hastalık aşaması ne olursa olsun hastanın eğitimi, diyet ve egzersiz tedavinin vazgeçilmez basamaklarıdır (Ayvaz ve Kan, 2010).

Genelde Tip 2 diyabet tedavisinde yaşam tarzı değişikliği ile diyabet kontrol altına alınamazsa basamaklı tedaviye geçilir. Bu durumda, ilk olarak bir oral antidiyabetik ilaçla başlanıp daha sonra farklı mekanizmalara sahip, farklı sınıftan ilaçlarla kombinasyon tedavisine geçilir, daha ileri aşamalarda oral antidiyabetik ilaçlara

insülin tedavisi eklenebilir veya tedaviye yalnızca insülinle devam edilebilir (Dinççağ, 2011).

Oral Antidiyabetik İlaçlar (OAD)

Oral antidiyabetik ilaçlar dört gruba ayrılır ve etkilerini karaciğer, bağırsaklar, yağ ve kas dokuları üzerinden gösterirler (Dinççağ, 2011):

1. Karbonhidrat emilimini azaltanlar; α -glukozidaz inhibitörleri,
2. İnsülin duyarlılığını arttıran ilaçlar; Biguanidler(Metformin), Tiazolidinedionlar,
3. İnsülin sekresyonunu stimüle eden ilaçlar; Sülfonilüreler, Meglitinid analogları
4. İnsülinomimetik ilaçlar; Amilin analogları, İncretin benzeri (GLP-1A), İncretin mimetik ilaçlar (Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri; DPP4-İ) (Dinççağ, 2011; Ayvaz ve Kan, 2010; Çubuk ve İnce, 2015)

α -Glukozidaz İnhibitörleri

Akarboz, vogliboz ve miglitol bu grupta yer alan oral antidiyabetik ilaçlardır (Ayvaz ve Kan, 2010). Bu ilaçlar antihyperglisemik ajanlar olup, gastrointestinal kanal üzerinden etkilerini gösterirler ve postprandiyal plazma glukozunu düşürürken açlık plazma glukozunu da ılımlı bir şekilde azaltırlar (Kaya, 2004; Atmaca ve Ecemiş, 2012).

Etki Mekanizması: İnce bağırsaklarda kompleks karbonhidratlar amilaz enzimi ile oligosakkaritlere, oligosakkaritler de α -glukozidaz enzimleri ile (izomaltaz, glukoamilaz, dekstrinaz, maltaz ve sükras) monosakkaritlere parçalanırlar ve böylece emilim gerçekleşebilir. α -glukozidaz inhibitörleri ise enzime kompetitif olarak geri dönüşümlü bir biçimde enzime bağlanır ve karbonhidratların parçalanıp emilmesini önlerler. Bu etkinin gastrointestinal kanal boyunca sürmesini sağlarlar. Ek olarak bu inhibitörler gastrik inhibitör polipeptidin (GİP) postprandiyal salınımını azaltıp glukagon-like peptid (GLP-1)'in de postprandiyal düzeylerini artırarak, hem T1DM hem de T2DM hastalarında de postprandiyal plazma glukozunu ve insülin düzeylerini düşürürken postprandiyal trigliseridleri de azaltmış olurlar (Atmaca ve Ecemiş, 2012; Çubuk ve İnce, 2015; Ayvaz ve Kan, 2010).

Bu grup ilaçlar karbonhidratların emilimini geciktirir ve oligosakkaritlerin kalın bağırsağa geçmesine neden olurlar. Kalın bağırsakta bakterilerin fermentasyonu ile karbondioksit, kısa zincirli yağ asitleri, metan ve hidrojen gazı açığa çıkar (Atmaca ve Ecemiş, 2012). Bu durum da bazı yan etkilere sebep olur. Ancak bu etkiler doza bağımlıdır ve ilaca devamla azalır (Kaya, 2004). Bu nedenle bu grup ilaçlarla tedaviye düşük dozda başlanıp doz yavaş yavaş artırılmalıdır (Ayvaz ve Kan, 2010). Ayrıca bu grup ilaçlar karaciğer enzimlerinin yükselmesine sebep olarak demir eksikliği anemisi, B12 vitamini veya folik asit eksikliği anemisine nadiren de olsa yol açabilmektedirler (Çubuk ve İnce, 2015).

α -glukozidaz inhibitörleri sadece bağırsakta lokal etki gösterip sistemik bir etki göstermezler. Bu avantajlarından dolayı özellikle ileri yaşlı hastaların kullanımına uygundurlar. Ayrıca hipoglisemiye sebep olmayıp kilo alımına da yol açmazlar (Atmaca ve Ecemiş, 2012).

2.7. ALZHEİMER HASTALIĞI

Demans tüm dünyada 65 yaş ve üstü kişilerde %1,5, 85 yaş ve üstü kişilerde %22 civarlarında prevalansa sahip olduğu düşünülen büyük bir sağlık problemidir. Alzheimer hastalığı(AH) ise tüm demans tipleri arasında %50-70 oranla en sık karşılaşılanıdır. Alzheimer hastalığı, DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) ve NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) kriterlerine göre belirlenmektedir. Eğer kişide sekiz alandan (hafıza, dil, uzamsal algı, dikkat, yürütücü işlevler, oryantasyon, problem çözme becerisi ve işlevsellik) en az ikisinde bozulma varsa kişiye “Muhtemel Alzheimer” tanısı konulmaktadır. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2017 verilerine göre yaşlı nüfus 2012 yılında 5 682 003 kişi iken 2016 yılında 6 651 503 kişiye çıkarak %17,1 artmış, alzheimer hastalığı sebebiyle ölen kişi sayısı ise 6 155 kişiden 11 997' ye yükselerek 2 katına çıkmıştır (Keleş ve Özalevli, 2018). Dünya Alzheimer raporuna göre 2015 yılında 46,8 milyon olan demanslı kişi sayısının tüm dünyada 2050 yılında 131,5 milyona ulaşması beklenmektedir (Özkan, 2022).

Kronik nörodejeneratif bir hastalık olan alzheimer hastalığının kesin fizyopatogenez henüz bilinmemektedir. Ancak histopatolojik olarak nörofibriler yumak (NFY), senil

amiod plak (SP) oluşması, sinaps-nöron kaybı ve beyinde belirgin bir atrofi olduğu bilinmektedir. Bu oluşumlar özellikle neokorteks, hipokampus ve amigdala da görülmektedir. Alzheimer hastalığının kesin tanısı için NFY ve SP' lerin belli bir nöroanatomik dağılımda ve belli miktarlarda olmalıdır, çünkü bu lezyonlar hem normal yaşlanma hem başka nörodejeneratif hastalıklar sırasında da oluşabilmektedir. Bunların yanı sıra kortikal kolinerjik innervasyon, gliosis, nöron ve sinaps kayıpları, inflamasyon ve diğer nörotransmitter sistemlerinde kayıplar AH nöropatolojisinin bileşenlerindendir.

2.7.1. Alzheimer Hastalığının Risk Faktörleri/ Sebepleri

Epidemiyolojik çalışmalara göre Alzheimer hastalığı tek bir faktöre bağlı değildir. Yaşlanmaya bağlı olarak ortaya çıkan nöronal ve santral vasküler bozukluklar hastalığın oluşmasında önemli faktörlerdendir. Ayrıca metabolik lezyonlar, kafa travmaları ve viral enfeksiyonların da hastalık riskini artırdığı bilinmektedir. Günümüzde doymuş yağdan zengin diyetinde de Alzheimer riskini artırdığı tartışılmaktadır. Genetik yatkınlık da önemli risk faktörlerindendir.

Genetik faktörler çoğunlukla çevresel faktörlere yatkınlık oluşturur, yani Alzheimer hastalığının genetik ve çevresel faktörlerin karmaşık bir etkileşimi sonucu oluştuğunu söyleyebiliriz.

Bunların dışında aile öyküsü ve Down Sendromu, kadın cinsiyet ve yaş gibi klasik risk faktörlerinin dışında son yıllarda; enfeksiyonlar, hipertansiyon, homosistein yüksekliği, diabetes mellitus, östrojen eksikliği, dislipidemi, menopoza, düşük eğitim seviyesi, düşük sosyoekonomik düzey, oksidatif hasar, alüminyum-demir-bakır-kurşun gibi nörotoksinlere maruziyet, beslenme yetersizlikleri, vitamin B12 eksikliği, inme, hipotiroidi gibi birçok minör risk faktörü de tanımlanmaya başlamıştır. Türkiye' de yapılan bir çalışmada yaş, vitamin kullanımı, depresyon ve kadın cinsiyetin ülkemizde bağımsız risk faktörleri olduğu ortaya konmuştur. Ancak Alzheimer hastalığının genel olarak kesin kabul görmüş risk faktörleri aile öyküsü, yaş ve kadın cinsiyet olmuştur (Öztürk ve Karan, 2009).

2.7.2. Alzheimer Hastalığında Evreleme

Hastalar evrelere göre incelendiğinde erken evrede en önemli sorun olarak hafıza bozukluğu göze çarpmaktadır. Bu evredeki hastalar rutin işlerinde sıkıntı çekmezken zorlayıcı durumlarda başarısız olabilirler. Orta evredeki hastalarda ise kognitif defisitler (apraksi, afazi vb.) artmaktadır. Hastalar ev içi ve günlük aktivitelerde zorlanmakta ve ev dışı aktiviteler yapamamaktadırlar. İleri evredeki hastalarda ise tam bağımlılık görülmektedir. Bu hastalarda postür ve yürüme bozuklukları, inkontinans, motor işlevlerde problemler de gelişmektedir (Öztürk ve Karan, 2009).

2.7.3. Alzheimer Hastalığında Tedavi Yaklaşımları

Hastalığın seyrini yavaşlatmak ve semptomları azaltmak için bazı farmakolojik tedavi yaklaşımları vardır. Bu tedavi yaklaşımlarına göre kolinerjik rezervin desteklenmesi için asetilkolinesteraz inhibitörleri ve bunlara ek olarak memantin kullanılmaktadır. Kullanılan ilaçların sedasyon, düşme gibi durumlara yol açan yan etkileri bulunmaktadır. Bu nedenle hastalarda belirtiler dikkatle takip edilmeli ve tedavi egzersiz, müzik, sanat, masaj, aile üyelerinin ses ve görüntü kayıtlarının izlenmesi gibi farmakolojik olmayan yöntemlerle de desteklenmelidir (Öztürk ve Karan, 2009).

2.7.4. Alzheimer Hastalığı ve Oksidatif Stres

Oksidatif stres Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıkların oluşmasında ve ilerlemesinde önemli bir rol oynamaktadır. Oksidatif strese neden olan serbest radikaller nöronlarda, bozulmuş otofaji, A β ' nın artırdığı oksidatif yıkım, lipid homeostazının bozulması ve mitokondriyal disfonksiyon sonucunda açığa çıkmaktadır.

Alzheimer hastalarında antioksidan madde konsantrasyonunun düşüklüğü ve antioksidan aktivite azlığına dikkat çeken çalışmalar mevcuttur. Hastalığın erken evrelerinde amiloid temizlenmesi ve ROS karşıtı antioksidan mekanizması gibi nöroprotektif mekanizmaların etkin olduğu da görülmüştür. Bu evrede A β , mitokondriye girip mitokondriyal fonksiyonu bozar ve serbest radikal üretilmesine sebep olur. Ayrıca amiloid öncü protein (APP) ve A β mitokondrinin membranında

elektron taşıma zincirinin bozulmasına yol açarlar ve elektron kaybına sebep olurlar.

Hastalığın ilerlemesiyle beyinde proinflatuvar sitokinlerin artışı ve inflamasyon görülmektedir. Serbest radikaller bu sitokinlerin üretimini artırmaktadırlar.

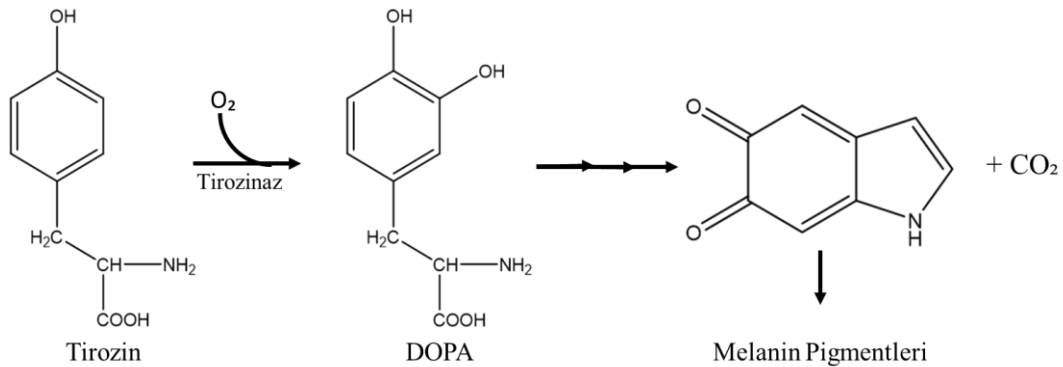
Alzheimer hastalığında nöronlarda artmış lipid, nükleik asit ve protein birikimi yaygın görülen patolojik bir durumdur.

Alzheimer hastalığında oksidatif stresin artmasının nedenleri olarak inflamasyon, A β birikimi, mitokondiral fonksiyon kaybı, metal birikimi ve tau proteininin yüksek düzeyde fosforlanması gösterilmektedir (Özkan, 2022).

2.8. TİROZİN AZ ENZİMİ

Tirozinaz katekolaz, fenolaz, monofenol oksidaz veya polifenol oksidaz olarak da adlandırılır. Substratı tirozin (monohidroksifenilalanin) ve dihidroksifenilalanin olduğu için ‘tirozinaz’ ismini almıştır. Tirozin; melanin, norepinefrin, dopamin, tiroksin ve epinefrinin ön maddesi olup, vücutta fenilalaninden sentezlenir.

Doğada yaygın olarak bulunan tirozinaz daha çok bitkilerde bulunurken, mikroorganizmalarda mantarlarda ve bazı hayvan organlarında bulunmaktadır.



Şekil 2.3. Tirozinden tirozinaz enzimi aracılığıyla melanin oluşumu (Calay ve Yanardağ, 2010)

Aşırı melanin pigmenti üretimi özellikle yaş ilerledikçe görülmeye başlayan ciddi bir estetik problemdir. Eksojen sebepler özellikle de UV ışık maruziyeti, bazı ilaç ve kimyasallar ve bazı hastalıklar hiperpigmentasyona sebep olabilmektedir, bu da solar lentignes, çil, melasma gibi pigmental sorunlara yol açar.

Yapılan alışmalar sonucunda bütün bitkilerde tirozinaz enzimi bulunduğu genellemesine gidilmiştir. Ancak özellikle avokado, şeftali, muz, kahve tohumları, mantar, tütün yaprakları ve yumru patatesten yüksek konsantrasyonda bulunduğu tespit edilmiştir.

Tirozinaz enziminin kozmetik, gıda, sağlık ve kimyasal maddelerin arıtılmasında kullanım alanı vardır. Ancak birçok sebze ve meyvede bulunduğundan ilk olarak gıda sektöründe yer edinmiştir.

Sebze ve meyvelerde tirozinaz aktivitesinden dolayı kararmalar meydana gelmektedir. Bu istenmeyen durumu önlemek gıda sektöründe tirozinaz inhibitörlerini kullanılmaktadır. Ancak kuru üzüm, kuru incir, kuru erik, kakao, çay, kahve gibi ürünlerin istendiği lezzet ve görüntüye sahip olması için tirozinaz enzimi aktivitesi gereklidir.

Atıklardan evreye zararlı fenolik bileşiklerin uzaklaştırılmasında tirozinaz enziminin kullanımıyla ilgili günümüzde birçok çalışma yapılmaktadır (Calay ve Yanardağ, 2010).

2.8.1. Tirozinaz Enzimi İnhibitörleri

Tirozinaz enziminin neden olduğu kararmayı önlemek amacıyla enzimin inhibitörleri hakkında birçok araştırma yapılmış ve halen de yapılmaya devam edilmektedir. Ayrıca bu kararma reaksiyonunu engellemek için inhibitör kullanmanın yanı sıra reaksiyon için gerekli iki maddeden birini (O_2 veya fenolik bileşik) uzaklaştırarak da reaksiyona engel olunabilir.

Karbon monoksit, askorbik asit, sodyum dietil-ditiyokarbamat (DICEA), siyanür, potasyum metil ksantat ve azit gibi metallerle kompleks oluşturan maddeler tirozinaz enziminin prostetik grubundaki bakır ile şelat oluşturarak enzimi inhibe ederler.

Borat, azit ve florür gibi inorganik iyonlar da tirozinazı inhibe eder. Florür yarışmasız, borat yarışmalı, azit ise karışık inhibitördür. Polivinilpirolidin (PVP) gibi çözünebilir polimerler de yarışmalı inhibitrlerdendir.

Fenil hidrazin, ferrosiyanür, hidrojen peroksit, gallik asit ve hidroksil amin gibi indirgeyici ajanların da tirozinazın prostetik grubunda bulunan Cu^{2+} yı indirgedikleri için tirozinazı inhibe etmektedirler.

Melanin deri kanserine karşı koruyucu olsa da melanin hiperpigmentasyonu önemli bir estetik problemdir. Bu nedenle tirozinaz inhibitörleri melanin hiperpigmentasyonuna karşı ilaç ve kozmetik sektöründe kullanılmaktadır. Doğal kaynaklı bazı inhibitörler ve kaynakları Tablo 2.4’ te verilmiştir. (Calay ve Yanardağ, 2010)

Tablo 2.5. Bazı doğal kaynaklı tirozinaz inhibitörleri ve kaynakları (Calay ve Yanardağ, 2010)

İNHİBİTÖR	KAYNAK
5-Hidroksimetil-2-furfural	<i>Dictyophora indusiata</i>
4-Hidroksi-3-metoksinnamik asit	<i>Pulsatilla cernua</i>
3,4-Dihidroksinnamik asit	<i>Pulsatilla cernua</i>
9-Hidroksi-4-metoksipisoralin	<i>Angelica dahurica</i>
Lb	<i>Agaricus hortensis</i>
La	<i>Agaricus hortensis</i>
ECG	<i>Thea ginseng</i>
EGCG	<i>Thea ginseng</i>
Kumic asit	<i>Cuminum cyminum</i>
Kuminaldehit	<i>Cuminum cyminum</i>
<i>Trans</i> -Sinnamaldehit	<i>Cinnamomum cassia</i>
Oksiresveratrol	<i>Morus alba</i>
<i>p</i> -Kumarik asi	<i>Panax ginseng</i>
Anisaldehit	<i>Pimpinella anisum</i>
Anisik asit	<i>Pimpinella anisum</i>
Arbutin	<i>Arctostaphylos uva-ursi</i>
Kaempferol	<i>Crocus sativus</i>
Anakardik asit	<i>Anacardium occidentale</i>
Agaritin	<i>Agaricus bisporus</i>
Aloesin	<i>Aloe barbadensis</i>

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. BİTKİSEL MATERYAL

Çalışmada kullanılan *Cousinia birandiana* Hub.-Mor. bitkisi Konya: Karapınar civarından (Step 1032 m), Temmuz ayında toplanmış ve bitkinin teşhisi Prof. Dr. Osman Tugay tarafından yapılmıştır. Bitkiye ait örnekler, Selçuk Üniversitesi, Fen Fakültesi Herbaryumu' nda (KNYA 30.012) muhafaza edilmektedir.

3.2. KULLANILAN KİMYASAL MADDE VE ÇÖZÜCÜLER

Deneysel çalışmalarda kullanılan kimyasal çözücü ve maddeler Merck (etanol, *n*-hekzan, etil asetat, *n*-butanol ve su)

3.3. KULLANILAN CİHAZLAR

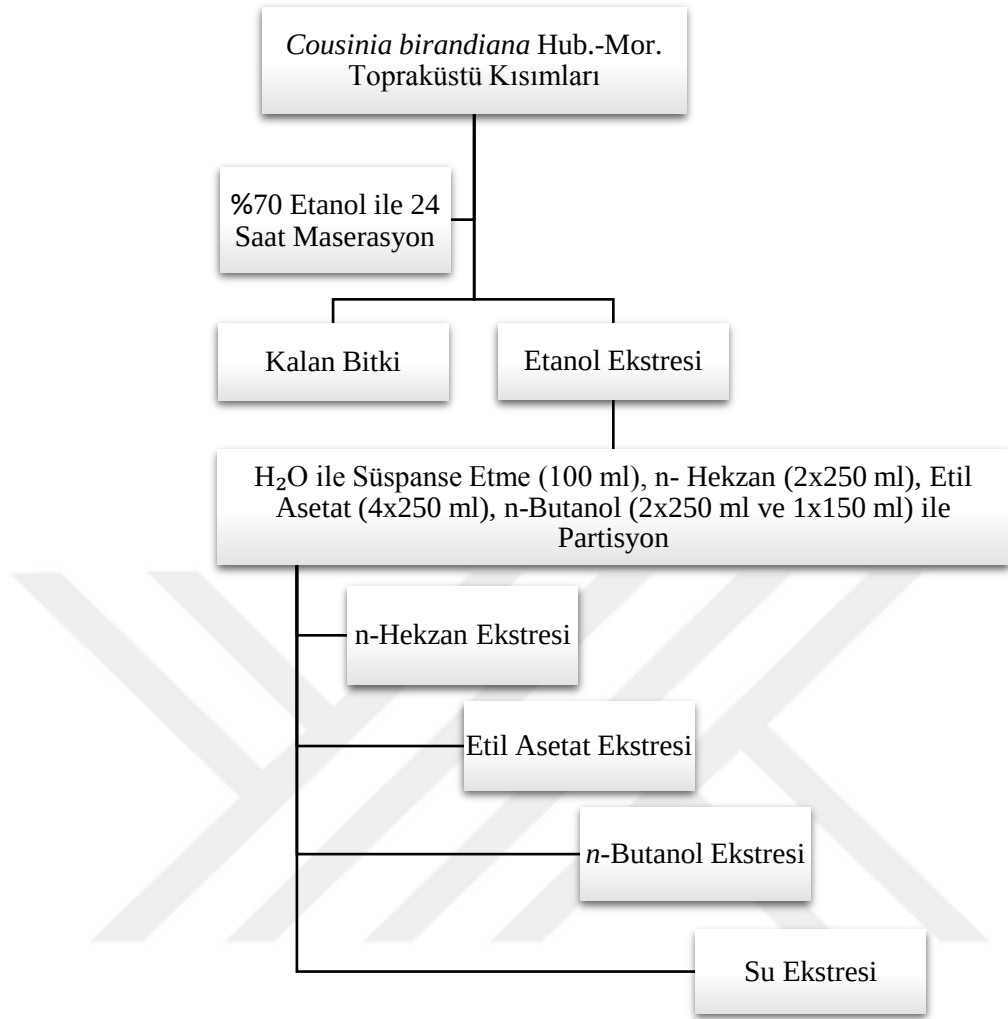
Çalışmada kullanılan cihazlar ve ilgili bilgiler Tablo 3.1.'de verilmiştir.

Tablo 3.1. Çalışmada kullanılan cihazlar

Cihaz adı	Model
Rotavapor	Büchi
Ultrasonik Banyo	Wiseclean WUC- DOGH/ DIOH/ D22H
Elisareader	Shimadzu
Spektrofotometre	Shimadzu
Etüv	MemmertExpertsinThermostatics
Vorteks karıştırıcı	Velpscientifica
Liyofilizatör	Labconco Freze
LC-MS/MS	Shimadzu 8040

3.4. EKSTRAKSİYON

Toplanan *C. birandiana* bitkisi için kullanılacak olan ekstraksiyon yöntemlerine literatür taraması sonucunda karar verilmiştir. Bitkinin toprak üstü kısımları gölgeli ve iyi havalandırılmış bir ortamda kurutulduktan sonra toz edildi. Daha sonra 206,88 g toz bitki 2,8 L %70'lik etanol ile oda sıcaklığında 24 saat maserasyona bırakılmıştır. Ekstraksiyon işlemi tamamlandıktan sonra bir süzgeç kağıdı yardımıyla süzölmüştür. Süzöntüler birleştirilip çözücüsü rotavaporda 38°C' de düşük basınç altında uçurulduktan sonra 28,33 g ham etanol ekstresi elde edilmiştir. Etanol ekstresi 100 ml distile su ile disperse edilerek 500 ml (2x250 ml) n-hekzan, 1 L (4x250 ml) etil asetat ve 650 ml (2x250 ml ve 1x150 ml) n- butanol ile ayırma hunisinde partisyon yöntemi ile ekstraksiyon işlemine tabi tutulmuştur ve alt ekstreler hazırlanmıştır. Rotavaporda 38 °C'de düşük basınç altında kuruluğa kadar uçurulan ekstreler liyofilize edilerek çalışmalara bu ekstreler üzerinden devam edilmiştir. Ekstrelerin hazırlanışı Şekil 3.1' de şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 3.1. *Cousinia birandiana* bitkisinin topraküstü kısımlarının ekstraksiyonu



Şekil 3.2. Etanol ekstresinin süzülmesi



Şekil 3.3. Partisyon yöntemi ile alt ekstrelerin hazırlanması

3.5. TOPLAM FENOLİK MADDE MİKTAR TAYİNİ

Ekstrelerin toplam fenolik madde miktarı gallik aside eşdeğer olarak Saeed ve arkadaşlarının (2012) çalışmalarında kullandıkları yöntem kullanılarak yapılmıştır (Saeed ve ark., 2012). 1 ml distile su içeren 25 ml'lik kap içerisine 1 ml örnek çözelti ve 1 ml Folin-Ciocalteu reaktifi eklendi ve 5 dakika karanlıkta bekletildikten sonra 10 ml %7'lik Na_2CO_3 eklenip 25 ml' ye su ile tamamlandı. Kontrol olarak ekstre içermeyen reaktif karışımı kullanıldı. 23 °C'de 90 dk inkübe edilip 750 nm' de absorbansı ölçüldükten sonra gallik asit kalibrasyon eğrisi ile karşılaştırıldı. Daha sonra toplam fenolik madde miktarı gallik aside eşdeğer olarak hesaplandı.

3.6. TOPLAM FLAVONOİT MİKTAR TAYİNİ

Ekstrelerin toplam flavonoit miktar tayini Marinova ve arkadaşlarının (2005) çalışmalarında kullanılan yöntemle göre yapılmıştır (Marinova ve ark., 2005). Buna göre 1 ml ekstre t=0. dakikada 4 ml su ve 0.3 ml %5' lik NaNO_2 çözeltisi ile karıştırıldı ve 5 dakika bekletildi. t=5. dk' da 0.3 ml % 10' luk $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ çözeltisi eklendikten sonra, t=6. dk' da 2 ml 1 M NaOH çözeltisi eklendi ve toplam hacim 10 ml' ye su ilave edilerek tamamlandı. 510 nm' de köre karşı absorbans ölçüldükten sonra ekstrelerin toplam flavonoit miktarları katesine eşdeğer olarak mg CE/g ekstre olarak hesaplandı.

3.7. ANTIÖKSİDAN ETKİ DENEYLERİ

3.7.1. 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH●) Radikalini Süpürücü Etki Tayini

Ekstrelerin DPPH radikalini süpürücü etkileri Gyamfi ve arkadaşlarının (1999) metoduna göre yapılmıştır (Gyamfi ve ark. 1999). 50 µL numune çözeltisi 950 µL Tris-HCl tamponu (50 nM, pH 7,4) ve 1ml 0,1 mM metanolde hazırlanmış 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil çözeltisi (DPPH●) ile karıştırıldı. Kontrol olarak ekstre içermeyen reaktif karışımı ve pozitif kontrol olarak BHA kullanıldı. Oda sıcaklığında ve karanlıkta 30 dakika inkübe edildikten sonra absorbanslar 517 nm’ de okundu. İnhibisyon yüzdesi aşağıdaki eşitlik kullanılarak hesaplandı.

$$\% \text{ inhibisyon} = [(\text{Abskontrol} - \text{Absörnek}) / \text{Abskontrol}] \times 100$$

3.7.2. 2,2'-azino-bis(3-etilbenziazolin-6-sulfonik asit) (ABTS+●) Radikalinin Süpürücü Etki Tayini

Ekstrelerin ABTS radikalini süpürücü etkileri Thaipong ve arkadaşlarının (2006) yöntemine göre yapılmıştır (Thaipong ve ark. 2006). ABTS radikali (7 mM) ABTS’ in sulu çözeltisi ile $K_2 S_2 O_8$ (2,6 mM, son konsantrasyon)’ un karanlıkta 12 saat bekletilmesiyle hazırlanıp absorbansı oda sıcaklığında 734 nm’ de $1,1 \pm 0,02$ olacak şekilde ayarlandı. Bu şekilde hazırlanan radikal çözeltisi (2850 µL) ile numune çözeltisi (150 µL) karıştırılarak ve oda ısısında 30 dk. inkübe edildi. Adsorbanslar 734 nm’ de ölçülerek inhibisyon yüzdeleri Troloks’ a eşdeğer olarak (TEAC) hesaplandı. Deneyler üç paralel olarak tekrarlandı ve ortalama değerler hesaplandı.

3.7.3. Demir-İndirgeme Antioksidan Gücünün (FRAP) Tayini

Ekstrelerin demir-indirgeme antioksidan gücü (ferric-reducing antioxidant power, FRAP), Guo ve arkadaşlarının (2002) yöntemine göre 1, 5 ve 10 mg/ml konsantrasyonlarda tayin edilmiştir ve referans olarak troloks kullanılmıştır (Guo ve ark., 2002). Yönteme göre; örneklerden 40 µL alınarak, 200 µL su ve 1800 µL FRAP çözeltisi (sodyum asetat tamponu, TPTZ ve $FeCl_3$; 10:1:1) ilave edildi. Elde edilen karışım vorteksenerek 37°C’de 10 dakika inkübasyona bırakıldı ve sonra absorbanslar kontrole karşı 593 nm dalga boyunda spektrofotometrede okundu. Her örnek 3 paralel şekilde çalışıldı ve sonuçlar indirgenen $FeSO_4$ ’ e eşdeğer olarak

hesaplandı. Sonuçların yöntemle göre yorumlanması, artan absorbansların indirgeme gücünün arttığına işaret etmesi şeklindedir.

3.7.4. Bakır Redükleyici Antioksidan Kapasite (CUPRAC) Tayini

Ekstrelerin 500 µg/ml, 250 µg/ml, 100 µg/ml, 50 µg/ml, 25 µg/ml konsantrasyonları ile çalışılmıştır. Bu konsantrasyonlar hazırlanırken seyreltme işlemi sırasında metanol kullanılmıştır. Standart olarak kullanılan maddenin de aynı şekilde konsantrasyonları hazırlanmıştır.

1 ml CuCl₂ çözeltisi, 1 ml neokuprin (2,9- dimetil- 1,10-fenantrolin) ve 1 ml amonyum asetat (CH₃ COONH₄) tamponu (pH:7) karıştırılmış ve üzerine ekstrelerden veya standarttan 0,5 ml eklenerek 30 dk karanlıkta inkübasyona bırakılan örneklerin daha sonra 450 nm' de absorbansları ölçülmüştür.

Bu değerler hesaplandıktan sonra konsantrasyona karşı absorbans grafikleri çizilmiş ve eğilim çizgisi belirlenmiştir (Gönülalan, 2017).

3.8. ENZİM İNHİBİSYON DENEYLERİ

3.8.1. α-amilaz İnhibitör Aktivitesi

Ekstrelerin α-amilaz inhibe edici aktivitesi Hasenah ve arkadaşlarının (2006). metodunda küçük değişiklikler yapılarak gerçekleştirilmiştir (Hasenah ve ark. 2006). 40 µL' lik değişen konsantrasyonlarda ekstre, 160 µL fosfat tamponu (100 mM, pH = 6,8) ve 400 µL nişasta tüpte karıştırıldıktan sonra 200 µL enzim (4 U/ml) ilavesiyle reaksiyon başlatıldı. Tüp 25°C'de, 3 dakika inkübe edildi. Daha sonra 200 µL DNS (3,5-dinitrosalisilik asit) renk reaktifi (5,31 M sodyum potasyum tartarat, 2 M NaOH ve 96 mM 3,5-dinitrosalisilik asit) ilave edilip ve 15 dakika 85°C'de inkübe edilerek 1800 µL distile su ilavesinden sonra ortaya çıkan karışımın absorbansı, 540 nm' de ölçüldü. Çeşitli konsantrasyonlarda (0,1-0,5 mg/ml) akarboz standart olarak kullanıldı. Ekstreler olmaksızın kontrol hazırlandı ve her deney üçlü tekrarlar halinde yapıldı. Sonuçlar, aşağıdaki formülle hesaplanan inhibisyon yüzdesi olarak ifade edildi

$$\alpha\text{-amilaz İnhibitör Aktivitesi (\%)} = (1 - (A_{[\text{örnek}]} / A_{[\text{kontrol}]})) \times 100$$

$A_{[\text{örnek}]}$; ölçümü yapılan örneklerin, $A_{[\text{kontrol}]}$ ise kontrolün absorbansdır.

3.8.2. α -glikozidaz İnhibitör Aktivitesi

Ekstrelerin α -glikozidaz inhibe edici aktivitesi standart yöntemde küçük değişiklikler yapılarak gerçekleştirilmiştir (Hasenah ve ark. 2006). 96 kuyucuklu bir plakada 50 μ L fosfat tamponu (100 mM, pH = 6,8), 10 μ L α -glikozidaz (1 U/ml) ve 20 μ L' lik değişen konsantrasyonlarda ekstre ve fraksiyonlar, 37 °C' de 15 dakika preinkübe edildikten sonra substrat olarak 20 μ L p-NPG (5 mM) ilave edildi ve 20 dakika boyunca 37 °C' de tekrar inkübe edildi. Reaksiyon 50 μ L Na₂ CO₃ (0,1 M) ilave edilerek durduruldu. Açığa çıkan p-nitrofenolün absorbansı 410 nm' de multiplaka okuyucu kullanılarak ölçüldü. Çeşitli konsantrasyonlarda (0,1-0,5 mg/ml) akarboz standart olarak kullanıldı. Ekstresiz kontrol hazırlandı ve her deney üçlü tekrar halinde yapıldı. Sonuçlar, aşağıdaki formülle hesaplanan inhibisyon yüzdesi olarak ifade edildi.

$$\alpha\text{-glikozidaz İnhibitör Aktivitesi (\%)} = (1 - (A_{[\text{örnek}]} / A_{[\text{kontrol}]})) \times 100$$

$A_{[\text{örnek}]}$; ölçümü yapılan örneklerin, $A_{[\text{kontrol}]}$ ise kontrolün absorbansdır.

3.8.3. Asetilkolinesteraz İnhibisyon Analizi

Ekstreler, Ellman metodunda küçük değişiklikler yapılarak asetilkolinesteraz enzimine karşı test edilmiştir (Ellman ve ark., 1961). Metoda göre, çeşitli konsantrasyonlardaki 20 μ L bitki ekstresi, 140 μ L 0,1 mM fosfat tamponu (pH 6.8), ve 20 μ L asetilkolinesteraz (0,22 U/ml) enzimi mikropalakaya eklendikten sonra karıştırılarak 30 dakika inkübe edildi. 10 μ L 3 mM 5,5'-ditiyo-bis (2-nitrobenzoik asit) (DTNB) ilave edildikten sonra, reaksiyona 10 μ L 0,71 mM asetiltiyokolin eklendi. Asetiltiyokolin hidrolizine bağlı olarak açığa çıkan tiyokolinin kromojenik DTNB ile reaksiyonu sonucunda oluşan sarı bileşiğin [5-tiyo-2-nitrobenzoat dianyon (TNB)] absorbansı 412 nm' de mikropalaka okuyucu yardımıyla ölçüldü. Pozitif kontrol olarak donepezil kullanıldı.

3.8.4. Butirilkolinesteraz İnhibisyon Analizi

Ekstrelerin bütirilkolinesteraz enzimini inhibe edici aktiviteleri Ellman ve arkadaşlarının (1961) geliştirdiği yöntemle ölçüldü. Analiz, asetilkolinesteraz inhibisyon yöntemiyle benzer şekilde yapılmıştır. Tek fark enzim olarak at serumu bütirilkolinesteraz (0,22 U / ml) ve substrat olarak bütiriltiyokolinin kullanılmasıdır. Aynı şekilde, reaksiyonun başlaması için karışıma 10 µL bütiriltiyokolinyodit (0,22 mM) ilave edildi ve ekstrelerin bütirilkolinesteraz inhibitör etkisi, 412 nm' de spektrofotometrik ölçüm ile belirlendi.

3.8.5. Tirozinaz Enzimi İnhibitör Etki Tayini

Ekstrelerin tirozinaz enzimi inhibitör etkisi Yang ve arkadaşlarının geliştirdiği metoda göre gerçekleştirilmiştir. (Yang ve ark.,2012). Bu amaçla mikrolakada 20 µL örnek üzerine, 20 µL enzim çözeltisi (250 U/ml) ve 100 µL fosfat tamponu çözeltisi (100 µM, pH 6.8) eklenerek 25°C'de 10 dk inkübe edildi. Daha sonra 20 µL substrat çözeltisi (L-tirozin 3mM) ilave edilerek 30 dk daha inkübasyon yapıldı. Sonuçlar 492 nm' de mikrolaka okuyucuda okundu. Deneyde pozitif kontrol olarak kojik asit kullanıldı. Ekstreler olmaksızın kontrol hazırlanarak her deney üçlü tekrar halinde yapıldı.

3.9. SIVI KROMATOĞRAFİSİ-YÜKSEK ÇÖZÜNÜRLÜKLÜ KÜTLE SPEKTROMETRİSİ (LC-HRMS) ANALİZİ

3.9.1 Analiz Şartları

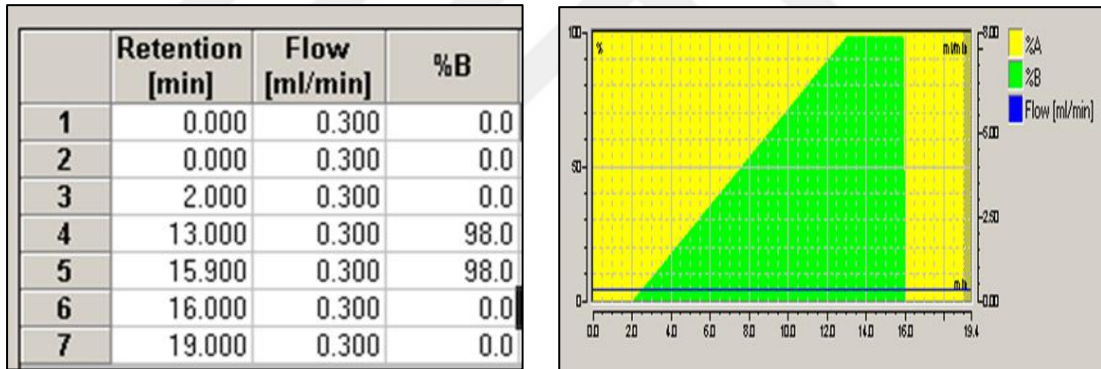
LC-HRMS analizleri, DIONEX UltiMate 3000 RS pompası, DIONEX UltiMate 3000 RS otomatik numune alıcısı ve DIONEX UltiMate 3000 RS kolon fırını içeren LC sistemi ve ısıtmalı elektrosprey iyonlaşma arayüzüne sahip Exactive Plus Orbitrap (Thermo Fisher Scientific) yüksek çözünürlüklü MS bileşimi kullanılarak gerçekleştirildi. Orbitrap-MS cihazı, bir otomatik sıringa enjektörü (Thermo Fisher Scientific, ABD) kullanılarak pozitif (Pierce™ LTQ Velos ESI Positive Ion Calibration Solution) ve negatif kalibrasyon (Pierce™ Negative Ion Calibration Solution) solüsyonları ile kalibre edildi.

Yapılan LC-HRMS analizlerinde LC ve MS kısmı sistem bilgisayarına yüklenmiş olan TraceFinder 3.2 (Thermo Scientific) programı ile eş zamanlı olarak çalıştırıldı, veriler Xcalibur software version 2.1.0.1140 (Thermo Fisher Scientific) programı ile toplanılarak kaydedildi.

3.9.2. Kromatografi ve Yüksek Çözünürlüklü MS Koşulları

Gerçekleştirilen analizlerde Phenomenex® Gemini® 3µm NX-C18 110 Å (100 mm × 2mm) kolon kullanıldı. Kolon fırın sıcaklığı 30°C olarak çalıştırıldı. Elüsyon gradiyentinde hareketli A fazında Ultrapure su sistemi (GFL 2004/ Human power 1) ile elde edilen ultra saf su da hazırlanmış % 2 (v/v) glasiyel asetik asit, hareketli B fazında %99,9 saflıkta LC-MS kalite metanol (Sigma) kullanıldı.

Ayırım, numune enjeksiyon hacmi 20,0 µL ve 0,3 ml/dk akış hızında gradiyent elüsyon koşulları Şekil 3.4.'de belirtilen durumlara göre gerçekleştirildi. Analiz



süresi toplam 20 dakika olarak ayarlandı.

Şekil 3.4. Elüsyonda takip eden gradiyent koşulları.

Isıtılmış bir elektrosprey iyonlaşma ara yüzü ile donatılmış Orbitrap HRMS hem pozitif (Full MS/AIF) hem de negatif (Full MS/AIF) modda çalıştırıldı. İyonlaştırma ara yüzü kılıf gaz (sheath gas) akış oranı 35; yardımcı gaz (auxiliarygas) akış oranı 7; sprej voltaj 3,5 kV; kapiler sıcaklığı 350 °C; yardımcı gaz (auxiliarygas) sıcaklığı 350 °C; S-lens RF seviyesi 50 olarak ayarlandı. MS tarama aralığı 60-800 m/z; resolution 17500; ACG target 3. 106; maximum IT 2 ms; CE (çarpışma enerjisi, collision energy)/ step CE 25 V koşullarında gerçekleştirildi.

LC–Orbitrap HRMS analiz metoduna ait fitokimyasal bileşikler için standart konsantrasyonu 10ppb-20ppb-40ppb-60ppb-80ppb-100ppb-200ppb-300 ppb-400ppb-500 ppb hazırlanarak her biri üç tekrarlı şekilde enjeksiyonu yapıldı.

3.10. İSTATİKSEL ANALİZ

Tüm ölçümler üçer kez yapıp ve sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma (SS) cinsinden ifade edilmiştir. Analizler GraphPad Prism8 (Graphpad yazılımı, ABD) istatistiksel yazılımı kullanılarak hesaplanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı değerler, one-way ANOVA Tukey's post hoc testi kullanılarak karşılaştırılmış ve 0.05'ten küçük P değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir



4. BULGULAR

4.1. ENZİM İNHİBİSYON DENEYLERİ

4.1.1. α -amilaz İnhibitör Aktivitesi

Ekstrelerin ve en aktif bulunan ekstrenin içerdiği majör bileşiklerin α -amilaz inhibitör aktivitesi tayini deneyine ait sonuçlar Tablo 4.1., Tablo 4.2. ve Şekil 4.1.' de verilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre standart olarak kullanılan akarboza en yakın inhibitör etkiyi CBE ekstresinin ($300,000 \pm 6,135 \mu\text{g/ml}$) gösterdiği görüldü. Daha sonra çalışma kapsamında yapılan deneylerde etkili bulunan ekstrelerin içerdikleri majör bileşiklerin (klorojenik asit, izokersitrin ve kinik asit) de α -amilaz inhibitör aktiviteleri incelenerek akarboza en yakın inhibitör etkiyi CBE ekstresinin majör bileşeni olan kinik asidin ($289,167 \pm 2,084 \mu\text{g/ml}$) gösterdiği bulundu. Bu sonuçlardan hareketle CBE ekstresinin α -amilaz inhibitör aktivitesinin içeriğindeki kinik asitten kaynaklandığı düşünülmüştür.

Tablo 4.1. *Cousinia birandiana* ekstrelerinin α -amilaz inhibitör aktivitesi tayini sonuçları (IC_{50})

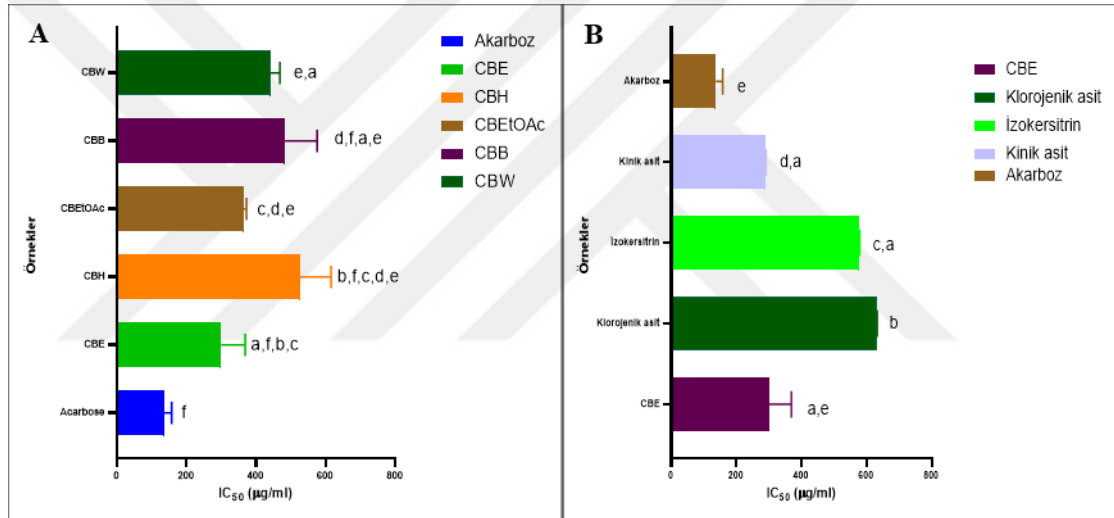
Örnekler	α -amilaz (IC_{50}) ($\mu\text{g/ml}$)
CBW	$441,733 \pm 2,804^{e,a}$
CBB	$483,267 \pm 2,421^{d,f,a,e}$
CBEtOAc	$365,300 \pm 7,721^{c,d,e}$
CBH	$526,900 \pm 8,731^{b,f,c,d,e}$
CBE	$300,000 \pm 6,135^{a,f,b,c}$
Akarboz	$137,367 \pm 2,500^f$

CBW: *C. birandiana* su ekstresi, CBB: *C. birandiana* *n*-butanol ekstresi, CBEtOAc: *C. birandiana* etil asetat ekstresi, CBH: *C. birandiana* *n*-hekzan ekstresi, CBE: *C. birandiana* etanol ekstresi. Ortalama $\pm$ SS olarak verilen değerler $\pm\%95$ güven aralığında belirtilmiştir. Her sütunda farklı harflerle gösterilen değerler arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P < 0,05$).

Tablo 4.2. CBE ekstresi ve majör bileşiklerinin α -amilaz inhibitör aktivitesi tayini sonuçları (IC_{50})

Örnekler	α -amilaz (IC_{50}) ($\mu g/ml$)
CBE	300.000 $\pm$ 6.135 ^{d,e}
Klorojenik asit	631.167 $\pm$ 1.589 ^b
İzokersitrin	576.700 $\pm$ 2.307 ^{c,a}
Kinik asit	289.167$\pm$2.084^{d,a}
Akarboz	137.367 $\pm$ 2.500 ^e

CBE: *C. birandiana* etanol ekstresi. Ortalama $\pm$ SS olarak verilen değerler $\pm$ %95 güven aralığında belirtilmiştir. Her sütunda farklı harflerle gösterilen değerler arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P<0,05$).



Şekil 4.1. *Cousinia birandiana* bitkisinin ekstrelerinin α -amilaz inhibitör aktivitesi tayini sonuçları (A); CBE ekstresi ve majör bileşiklerinin α -amilaz inhibitör aktivitesi tayini sonuçları (B) (CBW: *C. birandiana* su ekstresi, CBB: *C. birandiana* n-butanol ekstresi, CBEtOAc: *C. birandiana* etil asetat ekstresi, CBH: *C. birandiana* n-hekzan ekstresi, CBE: *C. birandiana* etanol ekstresi)

4.1.2. α -glikozidaz İnhibitör Aktivitesi

Çalışma kapsamında α -glikozidaz inhibitör aktivitesi tayini deneyine ait sonuçlar Tablo 4.3., Tablo 4.4. ve Şekil 4.2.' de verilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre standart olarak kullanılan akarboza en yakın inhibitör etkiyi CBEtOAc ekstresinin (171,500 $\pm$ 1,015 $\mu g/ml$) gösterdiği tespit edildi. Ancak buna karşın aynı deney prosedürüne tabi tutulan ekstredeki majör bileşiklerin α -glikozidaz inhibitör etkisinin ekstreye göre daha düşük olduğu gözlemlendi. Bu sonuçlardan hareketle CBEtOAc

ekstresinin α -glikozidaz inhibitör aktivitesinin içeriğindeki bileşiklerin sinerjistik etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Tablo 4.3. *Cousinia birandiana* ekstrelerinin α -glikozidaz inhibitör aktivitesi tayini sonuçları (IC₅₀)

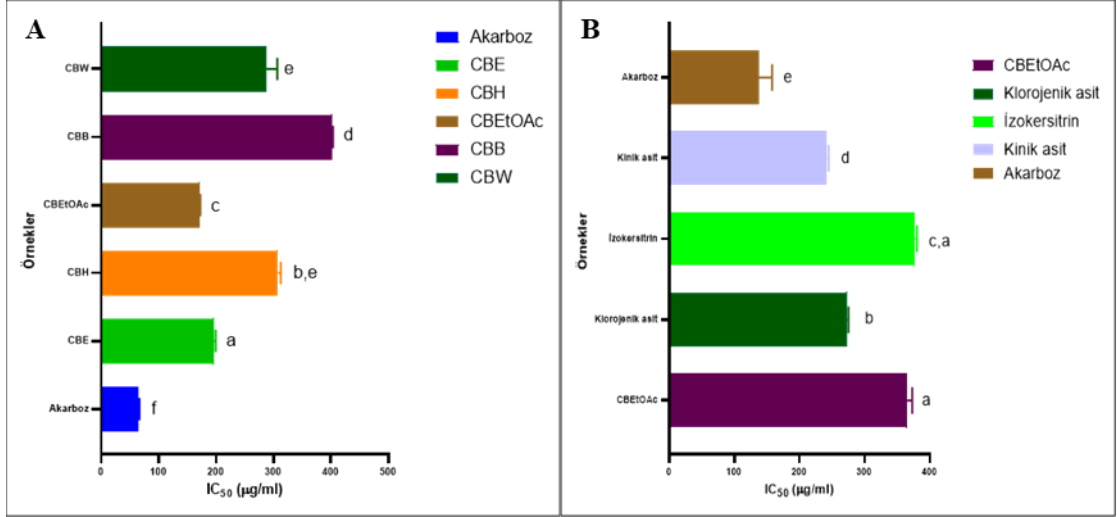
Örnekler	α -glikozidaz (IC ₅₀) (µg/ml)
CBW	287,367±7,231 ^e
CBB	402,017±1,353 ^d
CBEtOAc	171,500±1,015^c
CBH	308,133±4,554 ^{b,e}
CBE	196,400±2,893 ^a
Akarboz	65,867±0,666 ^f

CBW: *C. birandiana* su ekstresi, CBB: *C. birandiana* *n*-butanol ekstresi, CBEtOAc: *C. birandiana* etil asetat ekstresi, CBH: *C. birandiana* *n*-hekzan ekstresi, CBE: *C. birandiana* etanol ekstresi. Ortalama ± SS olarak verilen değerler ±%95 güven aralığında belirtilmiştir. Her sütunda farklı harflerle gösterilen değerler arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (P<0,05).

Tablo 4.4. CBEtOAc ekstresi ve majör bileşiklerinin α -glikozidaz inhibitör aktivitesi tayini sonuçları (IC₅₀)

Örnekler	α -glikozidaz (IC ₅₀) (µg/ml)
CBEtOAc	171.500±1.015^c
Klorojenik asit	273.400±1.808 ^{b,e}
İzokersitrin	377.124±2.551 ^d
Kinik asit	242.457±2.087 ^e
Akarboz	65.867±0.666 ^f

CBEtOAc: *C. birandiana* etil asetat ekstresi. Ortalama ± SS olarak verilen değerler ±%95 güven aralığında belirtilmiştir. Her sütunda farklı harflerle gösterilen değerler arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (P<0,05).



Şekil 4.2. *Cousinia birandiana* bitkisinin ekstrelerinin α -glikozidaz inhibitör aktivitesi tayini sonuçları (A), CBEtOAc ekstresi ve majör bileşiklerinin α -glikozidaz inhibitör aktivitesi tayini sonuçları (B) (CBW: *C. birandiana* su ekstresi, CBB: *C. birandiana* *n*-butanol ekstresi, CBEtOAc: *C. birandiana* etil asetat ekstresi, CBH: *C. birandiana* *n*-hekzan ekstresi, CBE: *C. birandiana* etanol ekstresi)

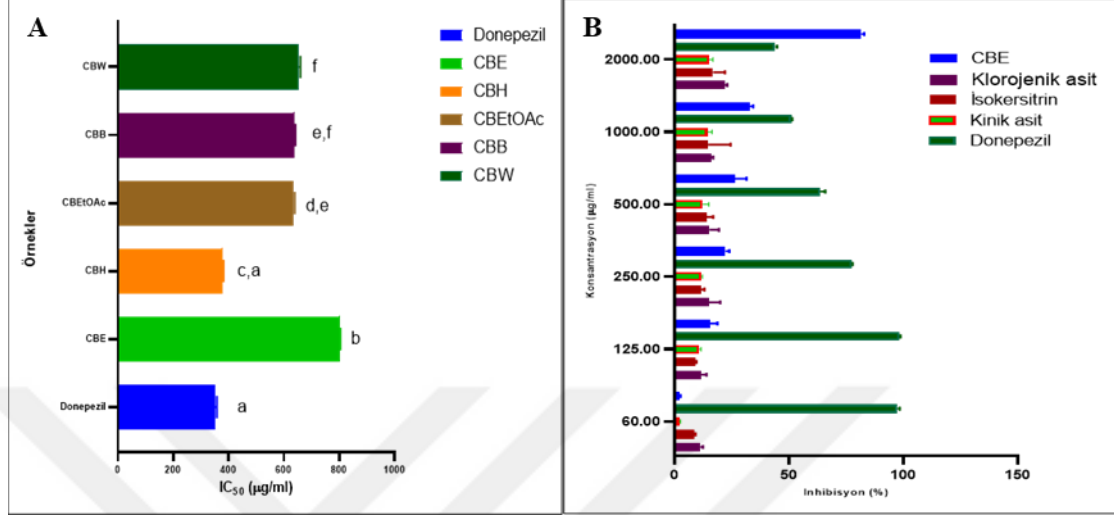
4.1.3. Asetilkolinesteraz İnhibitör Aktivitesi

C. birandiana ekstrelerinin ve en aktif bulunan ekstrenin içerdiği majör bileşiklerin asetilkolinesteraz inhibitör aktivitesi tayini deneyine ait sonuçlar Tablo 4.5. ve Şekil 4.3.' te verilmiştir. Ekstreler kendi aralarında karşılaştırıldığında en yüksek asetilkolinesteraz inhibitör aktivite CBE ekstresinde görülmüş, ancak ekstrenin içerdiği majör bileşikler incelendiğinde hiçbir bileşiğin en yüksek konsantrasyonda bile inhibisyonu %50'nin altına indiremediği belirlendi.

Tablo 4.5. *Cousinia birandiana* bitkisinin ekstrelerinin asetilkolinesteraz inhibitör aktivitesi tayini sonuçları (IC₅₀)

Örnekler	Asetilkolinesteraz (AChE) (IC ₅₀) (µg/ml)
CBW	654,533±4,706 ^f
CBB	640,367±1,242 ^{e,f}
CBEtOAc	636,967±2,108 ^{d,e}
CBH	801,800±1,600 ^{c,a}
CBE	380,605±1,153 ^b
Donepezil	350,533±0,527 ^a

CBW: *C. birandiana* su ekstresi, CBB: *C. birandiana* *n*-butanol ekstresi, CBEtOAc: *C. birandiana* etil asetat ekstresi, CBH: *C. birandiana* *n*-hekzan ekstresi, CBE: *C. birandiana* etanol ekstresi, AChE: Asetilkolinesteraz. Ortalama $\pm$ SS olarak verilen değerler $\pm$ %95 güven aralığında belirtilmiştir. Her sütunda farklı harflerle gösterilen değerler arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P<0,05$).



şekil 4.3. *Cousinia birandiana* bitkisinin ekstrelerinin AChE inhibitör aktivitesi tayini sonuçları (A); CBE ekstresi ve majör bileşiklerinin AChE inhibitör aktivitesi tayini sonuçları (B) (CBW: *C. birandiana* su ekstresi, CBB: *C. birandiana* *n*-butanol ekstresi, CBEtOAc: *C. birandiana* etil asetat ekstresi, CBH: *C. birandiana* *n*-hekzan ekstresi, CBE: *C. birandiana* etanol ekstresi, AChE: Asetilkolinesteraz)

4.1.4. Bütirilkolinesteraz İnhibitör Aktivitesi

Bu çalışmada ekstrelerin ve en aktif bulunan ekstrenin içerdiği majör bileşiklerin bütirilkolinesteraz inhibitör aktivitesi tayini deneyine ait sonuçlar Tablo 4.6., Tablo 4.7. ve şekil 4.4.' de verilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre CBE ($133,567 \pm 2,511$ μg/ml), CBH ($195,233 \pm 0,723$ μg/ml), CBW ($205,200 \pm 3,538$ μg/ml) ve CBB ($257,367 \pm 2,043$ μg/ml) ekstrelerinin standart olarak kullanılan donepezilden daha yüksek bütirilkolinesteraz inhibitör aktivite gösterdiği görüldü. Aralarında en yüksek inhibitör aktivite gösteren CBE ekstresinin majör bileşiklerine bakıldığında hiçbirinin ekstre kadar inhibitör aktivite göstermediği tespit edildi. Böylelikle ekstrenin aktivitesinin içerdiği bileşiklerin sinerjistik etkisinden kaynaklandığı dşnlmektedir.

Tablo 4.6. *Cousinia birandiana* bitkisinin ekstrelerinin bütirilkolinesteraz inhibitör aktivitesi tayini sonuçları (IC₅₀)

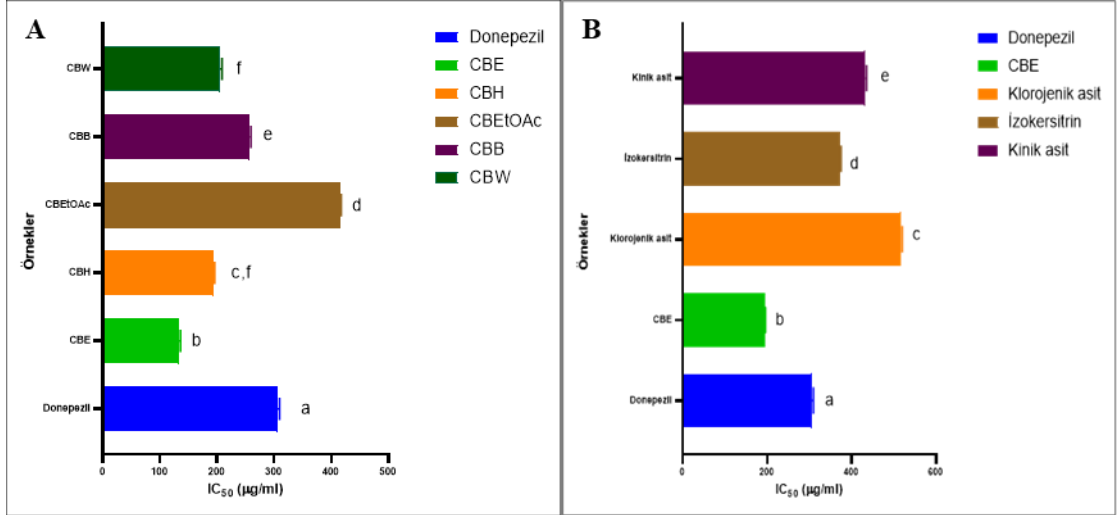
Örnekler	Bütirilkolinesteraz (BChE) (IC ₅₀) (µg/ml)
CBW	205,200±3,538 ^f
CBB	257,367±2,043 ^e
CBEtOAc	416,133±1,320 ^d
CBH	195,233±0,723 ^{c,f}
CBE	133,567±2,511^b
Donepezil	306,267±3,233 ^a

CBW: *C. birandiana* su ekstresi, CBB: *C. birandiana* *n*-butanol ekstresi, CBEtOAc: *C. birandiana* etil asetat ekstresi, CBH: *C. birandiana* *n*-hekzan ekstresi, CBE: *C. birandiana* etanol ekstresi, BChE: Bütirilkolinesteraz. Ortalama ± SS olarak verilen değerler ±%95 güven aralığında belirtilmiştir. Her sütunda farklı harflerle gösterilen değerler arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (P<0,05).

Tablo 4.7. CBE ekstresi ve majör bileşiklerinin bütirilkolinesteraz inhibitör aktivitesi tayini sonuçları (IC₅₀)

Örnekler	Bütirilkolinesteraz (BChE) (IC ₅₀) (µg/ml)
CBE	133.567±2.511^b
Klorojenik asit	517.767±2.237 ^c
İzokersitrin	374.167±0.981 ^d
Kinik asit	432.601±2.835 ^e
Donepezil	306.267±3.233 ^a

CBE: *C. birandiana* etanol ekstresi, BChE: Bütirilkolinesteraz. Ortalama ± SS olarak verilen değerler ±%95 güven aralığında belirtilmiştir. Her sütunda farklı harflerle gösterilen değerler arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (P<0,05).



Şekil 4.4. *Cousinia birandiana* bitkisinin ekstrelerinin BChE inhibitör aktivitesi tayini sonuçları (A); CBE ekstresi ve majör bileşiklerinin BChE inhibitör aktivitesi tayini sonuçları (B) (CBW: *C. birandiana* su ekstresi, CBB: *C. birandiana* *n*-butanol ekstresi, CBEtOAc: *C. birandiana* etil asetat ekstresi, CBH: *C. birandiana* *n*-hekzan ekstresi, CBE: *C. birandiana* etanol ekstresi, BChE: Bütilkolinesteraz)

4.1.5. Tirozinaz İnhibitör Aktivitesi

Ekstrelerin ve en aktif bulunan ekstrenin içerdiği majör bileşiklerin tirozinaz inhibitör aktivitesi tayini deneyine ait sonuçlar Tablo 4.8., Tablo 4.9. ve Şekil 4.5.' te verilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre standart olarak kullanılan kojik aside en yakın inhibitör etki CBE ($223,959 \pm 2,703$ µg/ml) ekstresinde tespit edildi. Bunun yanında CBE ekstresinde belirlenen bileşiklerin sonuçları değerlendirildiğinde kojik aside en yakın inhibitör etkiyi kinik asit bileşiğinin ($151,868 \pm 1,404$ µg/ml) gösterdiği gözlemlendi. Bu sonuçlardan hareketle CBE ekstresinin tirozinaz inhibitör aktivitesinin içeriğindeki kinik asitten kaynaklandığı düşünülmektedir.

Tablo 4.8. *Cousinia birandiana* bitkisinin ekstrelerinin tirozinaz inhibitör aktivitesi tayini sonuçları (IC₅₀)

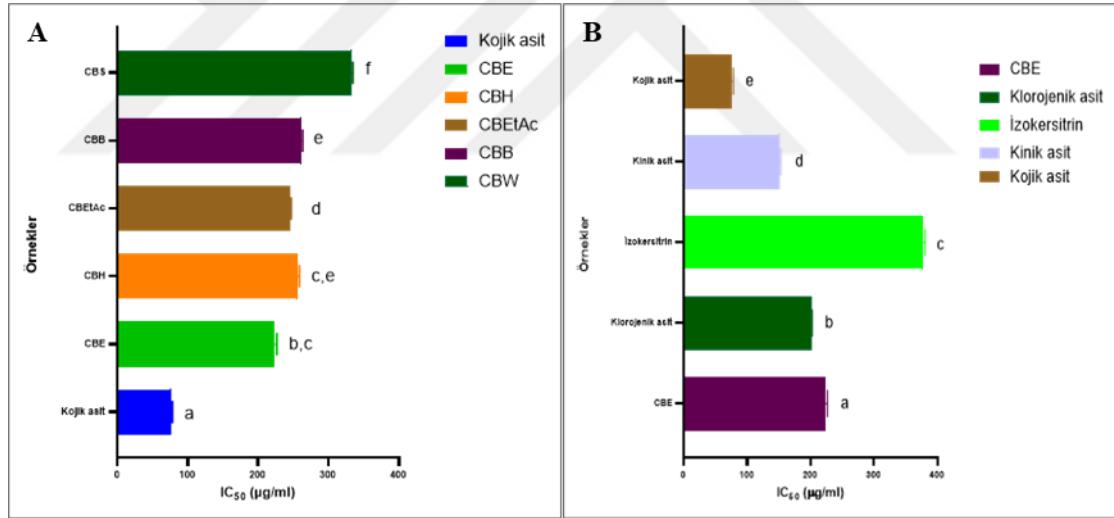
Örnekler	Tirozinaz (IC ₅₀) (µg/ml)
CBW	$332,622 \pm 2,112^f$
CBB	$261,667 \pm 1,716^e$
CBEtOAc	$245,301 \pm 1,631^{b,c}$
CBH	$255,567 \pm 3,253^{c,e}$
CBE	$223,959 \pm 2,703^d$
Kojik asit	$76,657 \pm 1,370^a$

CBW: *C. birandiana* su ekstresi, CBB: *C. birandiana* *n*-butanol ekstresi, CBEtOAc: *C. birandiana* etil asetat ekstresi, CBH: *C. birandiana* *n*-hekzan ekstresi, CBE: *C. birandiana* etanol ekstresi. Ortalama $\pm$ SS olarak verilen değerler $\pm$ %95 güven aralığında belirtilmiştir. Her sütunda farklı harflerle gösterilen değerler arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P<0,05$).

Tablo 4.9. CBE ekstresinin ve majör bileşiklerinin tirozinaz inhibitör aktivitesi tayini sonuçları (IC_{50})

Örnekler	Tirozinaz (IC_{50}) ($\mu g/ml$)
CBE	223.959 $\pm$ 2.703 ^b
Kojik asit	201.483 $\pm$ 1.028 ^c
Klorojenik asit	377.700 $\pm$ 2.551 ^d
İzokersitrin	151.868 $\pm$ 1.404 ^e
Kinik asit	76.657 $\pm$ 1.370 ^a

CBE: *C. birandiana* etanol ekstresi. Ortalama $\pm$ SS olarak verilen değerler $\pm$ %95 güven aralığında belirtilmiştir. Her sütunda farklı harflerle gösterilen değerler arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P<0,05$).



şekil 4.5. *Cousinia birandiana* bitkisinin ekstrelerinin tirozinaz inhibitör aktivitesi tayini sonuçları (A); CBE ekstresi ve majör bileşiklerinin tirozinaz inhibitör aktivitesi tayini sonuçları (B) (CBS: *C. birandiana* su ekstresi, CBB: *C. birandiana* *n*-butanol ekstresi, CBEtOAc: *C. birandiana* etil asetat ekstresi, CBH: *C. birandiana* *n*-hekzan ekstresi, CBE: *C. birandiana* etanol ekstresi)

4.2. TOPLAM FENOLİK MADDE VE FLAVONOİT MİKTARI TAYİNİ SONUÇLARI

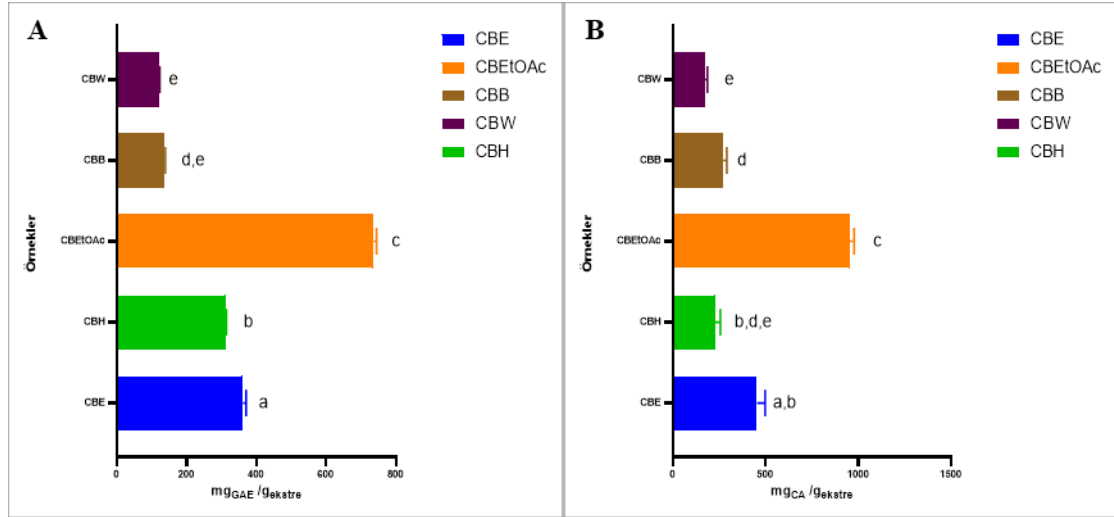
Cousinia birandiana bitkisinden hazırlanan ekstrelerin toplam fenolik madde ve flavonoit miktarı tayini sonuçları Tablo 4.10. ve şekil 4.6.' da verilmiştir. Elde edilen

sonuçlara göre en yüksek toplam fenolik madde ve flavonoit miktarına CBEtOAc ekstresinin ($735,986 \pm 8,232 \text{ mg}_{\text{GAE}} / \text{g}_{\text{ekstre}}$, $952,317 \pm 4,396 \text{ mg}_{\text{GAE}} / \text{g}_{\text{ekstre}}$ sırasıyla) sahip olduğu görülürken, en az toplam fenolik madde ve flavonoit miktarına ise CBW ekstresinin ($120,291 \pm 2,840 \text{ mg}_{\text{GAE}} / \text{g}_{\text{ekstre}}$, $272,020 \pm 8,967 \text{ mg}_{\text{GAE}} / \text{g}_{\text{ekstre}}$ sırasıyla) sahip olduğu tespit edildi.

Tablo 4.10. *Cousinia birandiana* bitkisinin ekstrelerinin toplam fenolik madde ve flavonoit miktar tayini sonuçları

Ekstreler	Toplam Fenolik Madde Miktarı (TPC) ($\text{mg}_{\text{GAE}} / \text{g}_{\text{ekstre}}$)	Toplam Flavonoit Miktarı (TFC) ($\text{mg}_{\text{CA}} / \text{g}_{\text{ekstre}}$)
CBE	$361,613 \pm 9,036^a$	$453,735 \pm 4,005^{a,b}$
CBH	$311,485 \pm 2,314^b$	$229,540 \pm 7,243^{b,d,e}$
CBEtOAc	$735,986 \pm 8,232^c$	$952,317 \pm 4,396^c$
CBB	$136,136 \pm 3,003^{d,e}$	$272,020 \pm 8,967^d$
CBW	$120,291 \pm 2,840^e$	$173,991 \pm 2,601^e$

CBW: *C. birandiana* su ekstresi, CBB: *C. birandiana* n-butanol ekstresi, CBEtOAc: *C. birandiana* etil asetat ekstresi, CBH: *C. birandiana* n-hekzan ekstresi, CBE: *C. birandiana* etanol ekstresi. Ortalama $\pm$ SS olarak verilen değerler $\pm\%95$ güven aralığında belirtilmiştir. Her sütunda farklı harflerle gösterilen değerler arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P < 0,05$).



Şekil 4.6. *Cousinia birandiana* bitkisinin ekstrelerinin toplam fenolik madde (TPC) miktar tayini sonuçları (A); *Cousinia birandiana* bitkisinin ekstrelerinin toplam flavonoit (TFC) miktar tayini sonuçları (B) (CBW: *C. birandiana* su ekstresi, CBB: *C. birandiana* n-butanol ekstresi, CBEtOAc: *C. birandiana* etil asetat ekstresi, CBH: *C. birandiana* n-hekzan ekstresi, CBE: *C. birandiana* etanol ekstresi)

4.3. ANTIÖKSİDAN ETKİ DENEYLERİ

4.3.1. 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH[•]) Radikalini Süpürücü Etki Tayini

Çalışma kapsamında incelenen ekstrelerin ve en aktif bulunan ekstrenin içerdiği majör bileşiklerinin DPPH radikalini süpürücü etki tayini deneyine ait sonuçlar Tablo 4.11., Tablo 4.12. ve Şekil 4.7.' de verilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre standart olarak kullanılan BHA' ya en yakın antioksidan etkiyi CBEtOAc (112,701±2,341 mg/ml) ekstresinin gösterdiği görülmüştür. CBEtOAc ekstresinde yüksek miktarda bulunan izokersitrin ve klorojenik asit (106,137±2,719 mg/ml, 106,328±1,214 mg/ml sırasıyla) incelendiğinde ise ikisinin de hem BHA' ya hem de birbirlerine yakın etkiye sahip oldukları görülmüştür. Bu sonuçlardan hareketle CBEtOAc ekstresinin DPPH radikal süpürücü etkisinin içeriğinde yüksek miktarda bulunan izokersitrin ve klorojenik asitten kaynaklandığı düşünülmüştür.

Tablo 4.11. *Cousinia birandiana* bitkisinin ekstrelerinin DPPH radikalini süpürücü etki tayini sonuçları

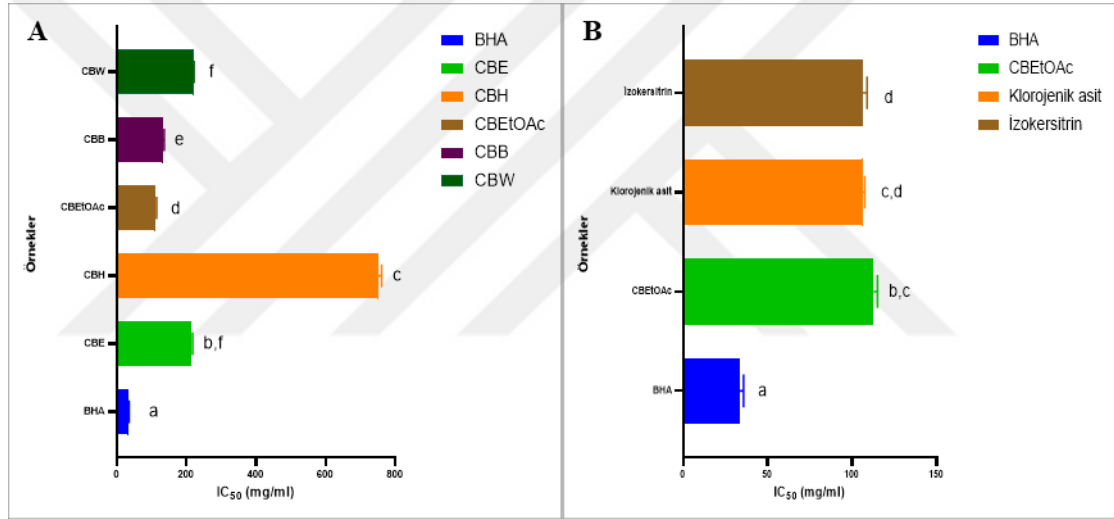
Örnekler	DPPH (IC ₅₀) (mg/ml)
CBW	221,245±1,004 ^f
CBB	133,319±3,215 ^e
CBEtOAc	112,701±2,341^d
CBH	750,686±9,551 ^c
CBE	216,178±2,246 ^{b,f}
BHA	33,332±2,452 ^a

CBW: *C. birandiana* su ekstresi, CBB: *C. birandiana* *n*-butanol ekstresi, CBEtOAc: *C. birandiana* etil asetat ekstresi, CBH: *C. birandiana* *n*-hekzan ekstresi, CBE: *C. birandiana* etanol ekstresi. Ortalama ± SS olarak verilen değerler ±%95 güven aralığında belirtilmiştir. Her sütunda farklı harflerle gösterilen değerler arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (P<0,05).

Tablo 4.12. CBEtOAc ekstresinin ve majör bileşiklerinin DPPH radikalini süpürücü etki tayini sonuçları

Örnekler	DPPH (IC ₅₀) (mg/ml)
CBEtOAc	112.701±2.341 ^{b,c}
Klorojenik asit	106.328±1.214^{c,d}
İzokersitrin	106.137±2.719^d
Kinik asit	-
BHA	112.701±2.341 ^{b,c}

CBEtOAc: *C. birandiana* etil asetat ekstresi. Ortalama ± SS olarak verilen değerler ±%95 güven aralığında belirtilmiştir. Her sütunda farklı harflerle gösterilen değerler arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (P<0,05).



Şekil 4.7. *Cousinia birandiana* bitkisinin ekstrelerinin DPPH radikalini süpürücü etki tayini sonuçları (A); CBEtOAc ekstresi ve majör bileşiklerinin DPPH radikalini süpürücü etki tayini sonuçları (B) (CBW: *C. birandiana* su ekstresi, CBB: *C. birandiana* n-butanol ekstresi, CBEtOAc: *C. birandiana* etil asetat ekstresi, CBH: *C. birandiana* n-hekzan ekstresi, CBE: *C. birandiana* etanol ekstresi)

4.3.2. 2,2'-azino-bis (3-etilbenzotiazolin-6-sulfonik asit) (ABTS⁺•) Radikalini Süpürücü Etki Tayini

ABTS radikalini süpürücü etki tayini deneyine ait sonuçlar Tablo 4.13., Tablo 4.14. ve Şekil 4.8.' de verilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre CBEtOAc ekstresinin (9,494±0,109 µM Trolox/g_{ekstre}) standart olarak kullanılan BHA' dan daha yüksek antioksidan etki gösterdiği görüldü. CBEtOAc ekstresinde yüksek miktarda bulunan bileşikler incelendiğinde ise klorojenik asidin de BHA' dan daha yüksek antioksidan

etki gösterdiği ($9,420 \pm 0,437 \mu\text{M Trolox/g}_{\text{ekstre}}$) tespit edildi. Bu sonuçlardan hareketle CBEtOAc ekstresinin ABTS radikalini süpürücü etkisinin içeriğinde yüksek miktarda bulunan klorojenik asitten kaynaklandığı düşünülmüştür.

Tablo 4.13. *Cousinia birandiana* bitkisinin ekstrelerinin ABTS radikalini süpürücü etki tayini sonuçları

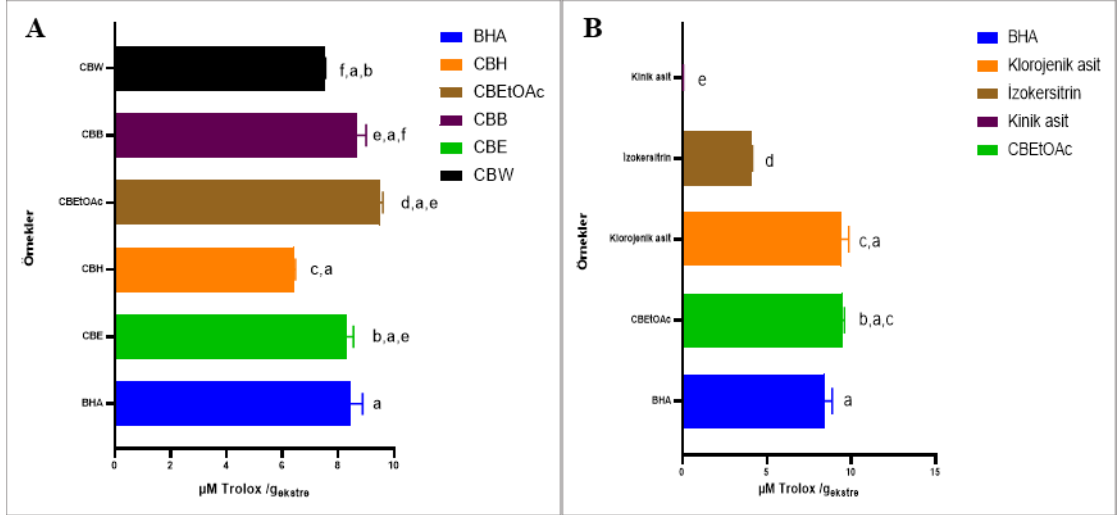
Örnekler	ABTS ($\mu\text{M Trolox/g}_{\text{ekstre}}$)
CBW	$7,520 \pm 0,027^{l,a,b}$
CBB	$8,672 \pm 0,331^{e,a,f}$
CBEtOAc	$9,494 \pm 0,109^{d,a,e}$
CBH	$6,419 \pm 0,052^{c,a}$
CBE	$8,311 \pm 0,240^{b,a,e}$
BHA	$8,437 \pm 0,433^a$

CBW: *C. birandiana* su ekstresi, CBB: *C. birandiana* n-butanol ekstresi, CBEtOAc: *C. birandiana* etil asetat ekstresi, CBH: *C. birandiana* n-hekzan ekstresi, CBE: *C. birandiana* etanol ekstresi. Ortalama $\pm$ SS olarak verilen değerler $\pm\%95$ güven aralığında belirtilmiştir. Her sütunda farklı harflerle gösterilen değerler arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P < 0,05$).

Tablo 4.14. CBEtOAc ekstresinin ve majör bileşiklerinin ABTS radikalini süpürücü etki tayini sonuçları

Örnekler	ABTS ($\mu\text{M Trolox/g}_{\text{ekstre}}$)
CBEtOAc	$9,494 \pm 0,109^{b,a,c}$
Klorojenik asit	$9,420 \pm 0,437^{c,a}$
İzokersitrin	$4,133 \pm 0,031^d$
Kinik asit	$0,049 \pm 0,008^e$
BHA	$8,437 \pm 0,433^a$

CBEtOAc: *C. birandiana* etil asetat ekstresi, Ortalama $\pm$ SS olarak verilen değerler $\pm\%95$ güven aralığında belirtilmiştir. Her sütunda farklı harflerle gösterilen değerler arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P < 0,05$).



Şekil 4.8. *Cousinia birandiana* bitkisinin ekstrelerinin ABTS radikalini süpürücü etki tayini sonuçları (A); CBEtOAc ekstresi ve majör bileşiklerinin ABTS radikalini süpürücü etki tayini sonuçları (B) (CBW: *C. birandiana* su ekstresi, CBB: *C. birandiana* n-butanol ekstresi, CBEtOAc: *C. birandiana* etil asetat ekstresi, CBH: *C. birandiana* n-hekzan ekstresi, CBE: *C. birandiana* etanol ekstresi)

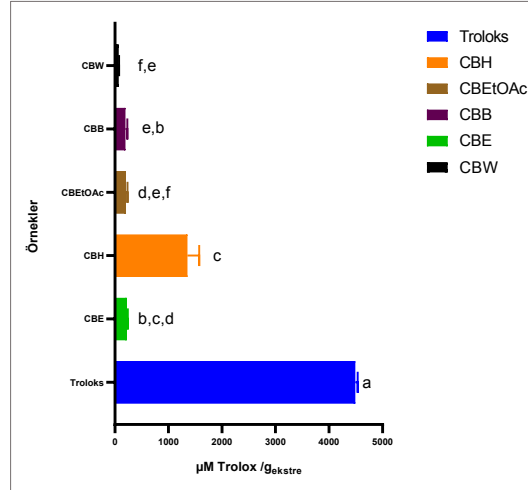
4.3.3. Demir-İndirgeme Antioksidan Gücünün (FRAP) Tayini

Ekstrelerin ve en aktif bulunan ekstrenin içerdiği majör bileşiklerinin demir indirgeme antioksidan gücü (FRAP) tayini deneyine ait sonuçlar Tablo 4.15. ve Şekil 4.9.' da verilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre standart olarak kullanılan troloksa en yakın demir indirgeme antioksidan gücü gösteren ekstre CBH (1354,199±1,580 mmol Fe²⁺/g ekstre) olmuştur.

Tablo 4.15. *Cousinia birandiana* bitkisinin ekstrelerinin demir indirgeme antioksidan gücü (FRAP) tayini sonuçları

Örnekler	Demir İndirgeme Antioksidan Gücü (mmol Fe ²⁺ /g ekstre)
CBW	71,020±0,027 ^{f,e}
CBB	196,056±4,192 ^{e,b}
CBEtOAc	202,406±2,545 ^{d,e,f}
CBH	1354,199±1,580^c
CBE	222,387±8,960 ^{b,c,d}
Troloks	4489,764±5,112 ^a

CBW: *C. birandiana* su ekstresi, CBB: *C. birandiana* n-butanol ekstresi, CBEtOAc: *C. birandiana* etil asetat ekstresi, CBH: *C. birandiana* n-hekzan ekstresi, CBE: *C. birandiana* etanol ekstresi. Ortalama ± SS olarak verilen değerler ±%95 güven aralığında belirtilmiştir. Her sütunda farklı harflerle gösterilen değerler arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (P<0,05).



Şekil 4.9. *Cousinia birandiana* bitkisinin ekstrelerinin demir indirgeme antioksidan gücü tayini sonuçları (CBW: *C. birandiana* su ekstresi, CBB: *C. birandiana* n-butanol ekstresi, CBEtOAc: *C. birandiana* etil asetat ekstresi, CBH: *C. birandiana* n-hekzan ekstresi, CBE: *C. birandiana* etanol ekstresi)

4.3.4. Bakır Redükleyici Antioksidan Kapasite (CUPRAC) Tayini

Cousinia birandiana ekstre ve en aktif bulunan ekstreinin içerdiği majör bileşiklerin bakır redükleyici antioksidan kapasite (CUPRAC) tayini deneyine ait sonuçlar Tablo 4.16., Tablo 4.17. ve Şekil 4.10.'da verilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre standart olarak kullanılan BHA' ya en yakın bakır redükleyici antioksidan kapasiteye sahip olan ekstre CBEtOAc ($1120,454 \pm 8,349$ mg_{GAE}/g_{ekstre}) olarak bulundu. CBEtOAc ekstresinin içeriğinde bulunan klorojenik asit ve izokersitrin incelendiğinde ise bu bileşiklerden hiçbirinin ekstreten daha yüksek bakır redükleyici antioksidan kapasiteye sahip olmadığı görülmüştür. Bu da etkinin ekstre bazında olup içerdiği bileşiklerin muhtemel sinerjistik etkisinden kaynaklandığını düşündürmüştür.

Tablo 4.16. *Cousinia birandiana* bitkisinin ekstrelerinin bakır redükleyici antioksidan kapasite (CUPRAC) tayini sonuçları

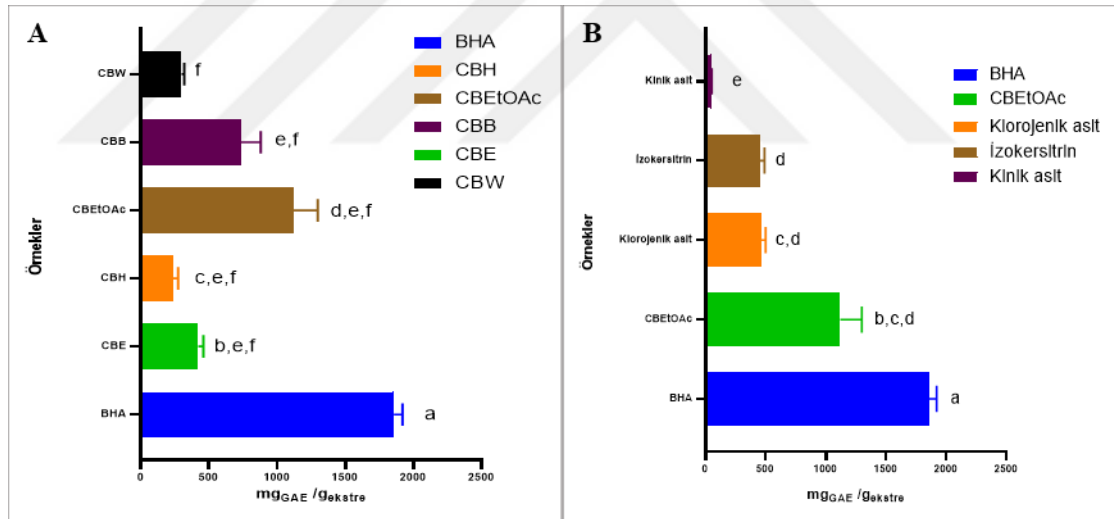
Örnekler	Bakır Redükleyici Antioksidan Kapasite (mg _{GAE} /g _{ekstre})
CBW	$299,336 \pm 8,520^f$
CBB	$736,046 \pm 4,009^{e,f}$
CBEtOAc	$1120,454 \pm 8,349^{d,e,f}$
CBH	$235,208 \pm 7,030^{c,e,f}$
CBE	$421, \pm 7,269^{b,e,f}$
BHA	$1856,043 \pm 4,001^a$

CBW: *C. birandiana* su ekstresi, CBB: *C. birandiana* *n*-butanol ekstresi, CBEtOAc: *C. birandiana* etil asetat ekstresi, CBH: *C. birandiana* *n*-hekzan ekstresi, CBE: *C. birandiana* etanol ekstresi. Ortalama $\pm$ SS olarak verilen değerler $\pm$ %95 güven aralığında belirtilmiştir. Her sütunda farklı harflerle gösterilen değerler arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P<0,05$).

Tablo 4.17. CBEtOAc ekstresinin ve majör bileşiklerinin bakır redükleyici antioksidan kapasite (CUPRAC) tayini sonuçları

Örnekler	Bakır Redükleyici Antioksidan Kapasite (mg _{GAE} /g _{ekstre})
CBEtOAc	1120.454$\pm$8.349^{b,c,d}
Klorojenik asit	436.341 $\pm$ 6.191 ^{c,d}
İzokersitrin	450.836 $\pm$ 9.738 ^d
Kinik asit	51.915 $\pm$ 2.467 ^e
BHA	1856.043 $\pm$ 4.001 ^a

CBEtOAc: *C. birandiana* etil asetat ekstresi. Ortalama $\pm$ SS olarak verilen değerler $\pm$ %95 güven aralığında belirtilmiştir. Her sütunda farklı harflerle gösterilen değerler arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P<0,05$).

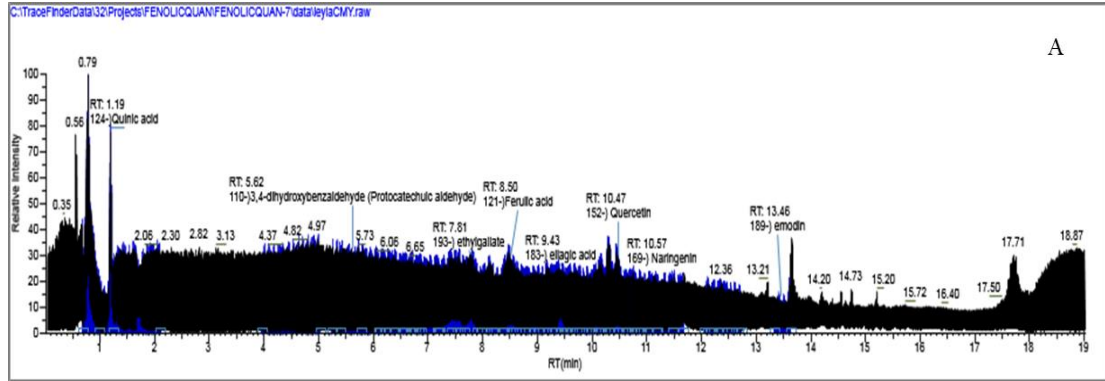


şekil 4.10. *Cousinia birandiana* bitkisinin ekstrelerinin bakır redükleyici antioksidan kapasite tayini sonuçları (A); CBEtOAc ekstresi ve majör bileşiklerinin bakır redükleyici antioksidan kapasite tayini sonuçları (B) (CBW: *C. birandiana* su ekstresi, CBB: *C. birandiana* *n*-butanol ekstresi, CBEtOAc: *C. birandiana* etil asetat ekstresi, CBH: *C. birandiana* *n*-hekzan ekstresi, CBE: *C. birandiana* etanol ekstresi)

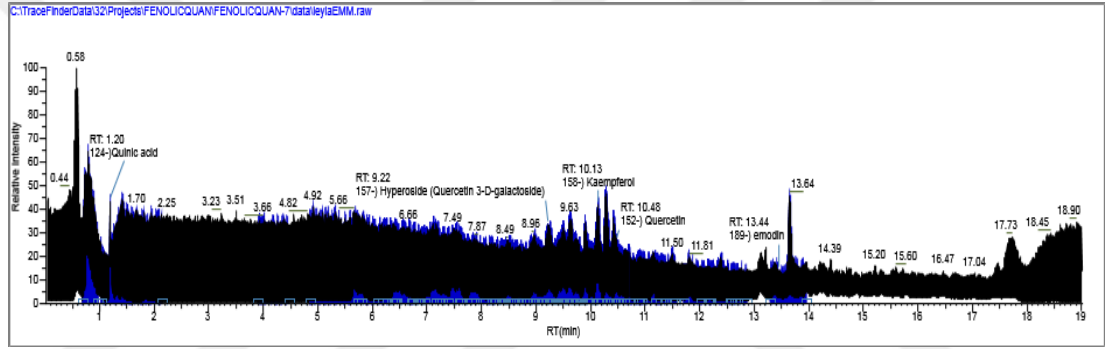
4.4. LC-HRMS ANALİZİ

Çalışma kapsamında aktif bulunan *C. birandiana* etanol ve etil asetat ekstrelerinin kimyasal içeriğini belirlemek ve majör bileşiklerin miktarını tayin etmek amacıyla

LC-HRMS analizleri gerçekleştirildi. Ekstreleere ait toplam iyon kromatogramları Şekil 4.11. ve Şekil 4.12.' de verilmiştir.



Şekil 4.11. *C. birandiana* etanol ekstresinin toplam iyon kromatogram profili



Şekil 4.12. *C. birandiana* etil asetat ekstresinin toplam iyon kromatogram profili

Ekstrelerde belirlenen bileşiklerin miktar tayini sonuçları ise Tablo 4.18. ve Tablo 4.19.' da verilmiştir. Sonuçlara göre aktivite testlerinde çoğunlukla etkili bulunan CBE ekstresinde klorojenik asit ve kinik asidin, CBEtOAc ekstresinde ise klorojenik asit ve izokersitrinin ekstrelerdeki diğer maddelere göre daha yüksek miktarda bulunduğu görülmüştür.

Tablo 4.18. *Cousinia birandiana* etanol ekstresinin içerdiği bileşikler

Bileşikler	RT (dk)	[M-H] ⁻ (m/z)	Miktar (µg/g ekstre)
Benzoik asit	N/F	121.02982	N/F
4-hidroksibenzoik asit	6,15	137.02442	66,525
Salisilik asit	9,88	137.02442	N/F
3-hidroksibenzoik asit	6,95	137.02442	56,678
3-hidroksifenilasetik asit	6,69	107.05053	N/F
Şiringik asit	7,81	197.04555	552,643
Gallik asit	0,83	169.01425	555,53

Tablo 4.18. *Cousinia birandiana* etanol ekstresinin içerdği bileşikler (devam)

Protokateşik asit	4,28	153.01933	77,175
Protokateşik asit etil ester	9,14	181.05063	N/F
3,4-dihidroksibenzaldehit	5,62	137.02442	7,103
2,4-dihidroksibenzoik asit	7,31	153.01933	N/F
Vanilik asit	7,05	167.03498	249,826
Homovanilik asit	7,26	181.05063	191,155
Vanilin	7,6	151.04007	2,778
Gentisik asit	6,47	153.01933	14,709
3,4-Dihidroksifenilasetik asit	7,05	167.03498	253,053
Trans Sınnamik asit	10,47	147.04515	45,779
Kumarik asit	8,26	163.04007	3,515
Kafeik asit	7,21	179.03498	31,193
Kafeik asit fenil ester	12,25	283.09758	N/F
Ferulik asit	8,5	193.05063	22,658
Sınapik asit	8,48	223.06120	N/F
Klorojenik asit	7,07	353.08781	1016,495
Kinik asit	1,19	191.05611	3736,822
3-(4-Hidroksifenil) propiyonik asit	7,74	165.05572	953,376
α -siyano-4-hidroksisınnamik asit	N/F	188.03532	N/F
Kateşin	6,38	289.07176	50,914
Epigallokateşin	6,29	305.06668	N/F
Epigallokateşin gallat	N/F	457.07763	N/F
Krisin	12,16	253.05063	2,144
Apigenin	11,01	269.04555	N/F
Akasetin	12,39	283.06120	N/F
Roifolin	N/F	577.15692	N/F
Vicenin 2	N/F	593.15119	N/F
Apigenin 7-glukuronit	10,23	445.07763	N/F
Apigenin 7-glukozit	N/F	431.09837	N/F
Genkvanin	12,39	283.06120	N/F
Apiin	N/F	565.15265	N/F

Tablo 4.18. *Cousinia birandiana* etanol ekstresinin içerdği bileşikler (devam)

Viteksin	8,73	431.09837	N/F
Şaftozit	N/F	563.14063	N/F
Rutin	N/F	609.14611	N/F
Luteolin	10,75	285.04046	N/F
Luteolin-7-O-glukuronit	9,99	461.07255	N/F
Diosmetin	11,4	299.05611	N/F
Orientin	N/F	447.09328	N/F
Izoorientin	N/F	447.09328	N/F
Luteolin 7-rutinosit	N/F	595.16364	N/F
Galangin	12,51	269.04555	4,849
Kersetin	10,47	301.03538	156,184
Izokersitrin	9,21	463.08820	277,667
Narcissin	N/F	623.16176	N/F
Kersetin 3-rutinosit 7-glukosit	N/F	771.20374	N/F
Izoramnetin	11,23	315.05103	N/F
Hiperosit	9,21	463.08820	277,667
Kemferol	N/F	287.05350	32,521
Afzelin	9,97	431.09837	N/F
Kemferit	12,56	299.05611	N/F
Kemferitrin	N/F	579.17083	N/F
Nikotiflorin	9,71	593.15106	N/F
Astragalin	9,71	447.09328	123,503
Tilirosit	N/F	595.14264	N/F
Leukozit	9,75	289.06924	9,262
Mirisetin	9,67	319.04291	15,793
Fisetin hidrat	10,06	285.04046	N/F
Naringin	N/F	609.18390	N/F
Naringenin	10,57	271.06120	5,196
Sakuranetin	N/F	285.07685	N/F
Narirutin	N/F	579.17193	N/F
Taksifolin	1,36	162.02118	12,456

Tablo 4.18. *Cousinia birandiana* etanol ekstresinin içerdği bileşikler (devam)

Hesperidin	N/F	609.18249	N/F
Neohesperidin	N/F	609.18249	N/F
Eriodiktiol	9,17	287.05501	N/F
Eriositrin	N/F	595.16684	N/F
Liquiritigenin	9,81	255.06628	N/F
Liquiritin	8,45	417.11911	N/F
Genistein	10,76	269.04555	N/F
Daidzin	7,87	255.06433	N/F
Formononetin	N/F	267.06628	N/F
Kuromanin	9,71	447.09328	134,918
Elajik asit	9,43	300.99899	310,122
Eskulin hidrat	6,24	339.07216	8,69
Floridzin	9,33	435.12967	2,366
Rozmarinik asit	9,5	359.07724	N/F
Glabridin	N/F	323.12888	N/F
Arbutin	N/F	271.08233	N/F
Emodin	13,46	269.04555	N/F
Etoposit	9,98	383.11053	N/F
Prosiyanidin B2	6,76	577.13515	24,735
Doksorubisin Hidroklorür	N/F	544.18134	N/F
Etilgallat	7,81	197.04555	183,654

Tablo 4.19. *Cousinia birandiana* etil asetat ekstresinin içerdği bileşikler

Bileşikler	RT (dk)	[M⁺H]⁺ (m/z)	Miktar (µg/g_{ekstre})
Benzoik asit	8,74	121.02982	N/F
4-Hidroksibenzoik asit	6,15	137.02442	26,633
Salisilik asit	9,93	137.02442	36,286
3-hidroksibenzoik asit	7,13	137.02442	N/F
3-hidroksifenilasetic asit	N/F	107.05053	N/F
Şiringik asit	7,81	197.04555	321,14
Gallik asit	0,82	169.01425	30,688
Protokateşik asit	4,19	153.01933	33,809

Tablo 4.19. *Cousinia birandiana* etil asetat ekstresinin içerdği bileşikler (devam)

Protokateşik asit etil esteri	9,15	181.05063	N/F
3,4-dihidroksibenzaldehit	5,6	137.02442	12,219
2,4-dihidroksibenzoik asit	7,31	153.01933	11,828
Vanilik asit	7,24	167.03498	40,059
Homovanilik asit	7,29	181.05063	14,289
Vanilin	7,63	151.04007	N/F
Gentisik asit	6,44	153.01933	101,17
3,4-dihidroksifenilasetik asit	7,24	167.03498	38,571
Trans Sınnamik asit	10,28	147.04515	2,729
Kumarik asit	8,26	163.04007	17,203
Kafeik asit	7,15	179.03498	50,827
Kafeik asit fenil esteri	12,01	283.09758	2,843
Ferulik asit	8,55	193.05063	7,059
Sinapik asit	8,55	223.06120	4,761
Klorojenik asit	7,13	353.08781	2779,102
Kinik asit	1,2	191.05611	348,281
3-(4-Hidroksifenil) propiyonik asit	7,65	165.05572	32,825
α -siyano-4-hidroksisınnamik asit	9,27	188.03532	N/F
Kateşin	6,38	289.07176	321,582
Epigallokateşin	6,31	305.06668	0,165
Epigallokateşin gallat	N/F	457.07763	N/F
Krisin	12,18	253.05063	33,633
Apigenin	N/F	269.04555	N/F
Asetat	12,4	283.06120	1,738
Rhoifolin	9,34	577.15692	N/F
Vicenin 2	N/F	593.15119	N/F
Apigenin 7-glukuronit	10	445.07763	N/F
Apigenin 7-glukosit	N/F	431.09837	N/F
Genkvanin	12,4	283.06120	1,512
Apiin	N/F	565.15265	N/F

Tablo 4.19. *Cousinia birandiana* etil asetat ekstresinin içerdği bileşikler (devam)

Viteksin	8,71	431.09837	N/F
Şaftosit	8,34	563.14063	1,233
Rutin	9,22	609.14611	11,82
Luteolin	10,76	285.04046	9,651
Luteolin-7-O-glukuronit	9,83	461.07255	N/F
Diosmetin	11,42	299.05611	1,352
Orientin	8,41	447.09328	N/F
Izoorientin	8,41	447.09328	N/F
Luteolin 7-rutinosit	8,7	595.16364	0,068
Galangin	12,32	269.04555	19,754
Kersetin	10,48	301.03538	521,558
Izokersitrin	9,22	463.08820	1246,686
Narcissin	9,81	623.16176	4,766
Kersetin 3-rutinosit 7-glukosit	N/F	771.20374	N/F
Izorhamnetin	11,25	315.05103	2,566
Hiperozit	9,22	463.08820	1146,686
Kemferol	10,13	287.05350	801,192
Afzelin	10,29	431.09837	689,82
Kemferit	N/F	299.05611	N/F
Kemferitrin	N/F	579.17083	N/F
Nikotiflorin	9,72	593.15106	N/F
Astragalin	9,72	447.09328	944,26
Tilirosit	10,61	595.14264	1,369
Leucoside	9,82	289.06924	N/F
Mirisetin	9,68	319.04291	24,521
Fisetin hidrat	10,12	285.04046	23,483
Naringin	N/F	609.18390	N/F
Naringenin	10,52	271.06120	7,993
Sakuranetin	N/F	285.07685	N/F
Narirutin	N/F	579.17193	N/F
Taksifolin	N/F	162.02118	N/F

Tablo 4.19. *Cousinia birandiana* etil asetat ekstresinin içerdği bileşikler (devam)

Hesperidin	N/F	609.18249	N/F
Neohesperidin	N/F	609.18249	N/F
Eriodictyol	9,4	287.05501	0,342
Eriositrin	8,27	595.16684	N/F
Liquiritigenin	9,84	255.06628	N/F
Liquiritin	8,48	417.11911	N/F
Genistein	10,74	269.04555	N/F
Daidzin	8,06	255.06433	0,928
Formononetin	11,38	267.06628	N/F
Kuromanin	9,72	447.09328	1053,451
Elajik asit	9,45	300.99899	1096,698
Eskulin hidrat	6,24	339.07216	32,405
Floridzin	9,38	435.12967	2,527
Rosmarinik asit	9,53	359.07724	N/F
Glabridin	12,72	323.12888	0,792
Arbutin	N/F	271.08233	N/F
Emodin	13,44	269.04555	N/F
Etoposit	N/F	383.11053	N/F
Prosiyanidin B2	6,77	577.13515	43,339
Doksorubisin Hidroklorür	N/F	544.18134	N/F
Etilgallat	7,81	197.04555	N/F

5. TARTIŞMA

Diabetes mellitus hipergliseminin ve lipit ve protein metabolizmasındaki bozuklukların ortaya çıkması ile meydana gelen mutlak insülin eksikliği sendromudur. 2002 yılında yapılan TURDEP çalışmasına göre Türkiye’deki diyabet prevalansı %7,2 olarak bulunmuştur. 2010 yılında yapılan TURDEP-2 çalışmasına göre bu sayı neredeyse iki katına çıkarak %14 olarak bulunmuştur (Kayaalp, 2018). WHO’ya göre 1980 yılında tüm dünyadaki 108 milyon diyabet hastası 2014 yılında 4 katına çıkarak 422 milyon gibi bir sayıya ulaşmıştır. Her yıl 1,5 milyon kişinin ölümünden diyabet sorumludur (WHO, Erişim tarihi: 01.08.2023).

Diyabet tedavisinde amaç gün içerisinde glisemik kontrol sağlanarak komplikasyon gelişme riskini azaltmak ve hastanın yaşam kalitesini artırmaktır (Abacı ve ark., 2007). Tedavinin ana unsurları ise tıbbi beslenme tedavisi, egzersiz ve ilaç tedavisidir. İlaç tedavisi ise oral antidiyabetik ilaçlar ve insülin olarak iki gruba ayrılır. Oral antidiyabetik ilaçlar arasında da karbonhidrat emilimini azaltan α -amilaz ve α -glukozidaz inhibitörleri yer almaktadır (Dinççağ, 2011). Günümüzde, akarboz ve miglitol gibi α -amilaz ve α -glukozidaz inhibitörleri diyabet tedavisinde kullanılsa da bu ilaçların diyare, gaz ve karaciğer hastalığı gibi bazı yan etkileri görülebilmektedir. Bu nedenle, doğal kaynaklı α -amilaz ve α -glukozidaz aktivitelerini inhibitörleri araştırılmaktadır (Wang ve ark. 2022).

Alzheimer hastalığı(AH), hafıza kaybı, bilişsel bozukluk, davranış değişiklikleri ve fonksiyonel yeteneklerin kaybı ile karakterize, %50-70 oranla en sık karşılaşılan demans tipidir (Keleş ve Özalevli, 2018). Dünya Alzheimer raporuna göre 2015 yılında 46,8 milyon olan demanslı kişi sayısının tüm dünyada 2050 yılında 131,5 milyona ulaşması beklenmektedir (Özkan, 2022). Alzheimer hastalığında (AH) hastalığı yavaşlatmak ve semptomları azaltmak için bazı farmakolojik tedavi yaklaşımları vardır. Bu tedavi yaklaşımlarına göre kolinergik rezervin desteklenmesi

için asetilkolinesteraz inhibitörleri ve bunlara ek olarak memantin kullanılmaktadır. Kullanılan ilaçların sedasyon, düşme gibi durumlara yol açan yan etkileri olabilmektedir. Bu tedavilere ek olarak egzersiz, müzik, sanat, masaj, aile üyelerinin ses ve görüntü kayıtlarının izlenmesi gibi farmakolojik olmayan yöntemler tedavide kullanılan destekleyici yöntemlerdir (Öztürk ve Karan, 2009).

Oksidatif stres serbest radikaller ile antioksidan savunma sistemleri arasındaki denge serbest radikaller lehine bozulduğunda meydana gelen, sonucunda proteinler, DNA, lipitler ve karbonhidratlar gibi önemli makromoleküllerin oksidasyona uğradığı durumdur (Macit ve Akbulut, 2015). Aerobik organizmalarda, bazı metabolik olaylar sonucunda serbest radikaller denilen, dış orbitalinde tek sayıda ortaklanmamış elektron taşıyan, elektrik yüklü veya yüksüz olabilen çok reaktif atom veya moleküller ortaya çıkar (Öğüt ve Atay, 2012; Macit ve Akbulut, 2015). Serbest radikaller, hücre büyüme ve gelişimi üzerinde önemli bir etkiye sahiptirler. Oksidatif stresin birçok hastalığın patogeneğinde rol oynadığı bilinmektedir (Dede, 2010). Son zamanlarda oksidatif stresin diyabetin etiyolojisinde ve ilerlemesinde önemli rolü olduğuna ve çeşitli komplikasyonların gelişimine neden olabileceğine dair birçok çalışma yapılmıştır (Macit ve Akbulut, 2015). Ayrıca oksidatif stresin Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıkların oluşmasında ve ilerlemesinde de önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (Özkan, 2022). Serbest radikallerin oluşumunu önleyen, sebep oldukları hasara engel olan ve detoksifikasyonunu sağlayan maddelere ise “antioksidanlar” veya “antioksidan savunma sistemleri” denir. Bu antioksidanlar serbest radikallerin fazlasını etkisizleştirerek hücreleri korur ve hastalıkların önlenmesine yardımcı olurlar (Karabulut ve Gülay, 2016b).

Bu çalışma kapsamında Asteraceae familyasının *Cousinia* cinsine mensup olan *Cousinia birandiana* Hub.- Mor. bitkisinin topraküstü kısımları toz edildikten sonra %70 etanol ile masere edilerek, etanol ekstresi (CBE) hazırlanmıştır. Daha sonra bu ekstre su ile disperse edilerek partiyon yöntemi ile; etil asetat (CBEtOAc), *n*-butanol (CBB), *n*-hekzan (CBH) ve su ekstraları (CBW) hazırlanmıştır. Tez kapsamında, bu elde edilen ekstraların toplam fenolik madde ve flavonoit miktar tayinleri yapıldı; antioksidan kapasiteleri araştırıldı; α -amilaz, α -glukozidaz, asetilkolinesteraz, bütirikolinesteraz ve tirozinaz enzim inhibisyon aktiviteleri ölçüldü ve diğer

ekstrelerle kıyasla daha etkili bulunan CBE ve CBEtOAc ekstralarının LC-HRMS ile fitokimyasal içeriği belirlenmiştir.

Literatürde *Cousinia* cinsi üzerinde az da olsa biyolojik aktivite ve fitokimyasal çalışmalar bulunmakta. Bir çalışmada *C. iconica* bitkisinin metanol ekstresinden elde edilen etilasetat ekstresinin özellikle α -amilaz inhibitör etkisi daha yüksek bulunurken hiçbir ekstrenin en yüksek konsantrasyonu α -glukozidaz etkisini %50'nin altına düşürmediği görülmüştür. Ayrıca asetilkolinesteraz ve butirilkolinesteraz deneylerinde de etkili bulunan n-butanol ve metanol ekstralarının sonuçlarının *C. birandiana* bitkisinin sonuçlarına benzer nitelikte olduğu görülmüştür. Bunun dışında çalışmanın antioksidan sonuçlarına göre en yüksek DPPH ve ABTS radikalini süpürücü etki etilasetat alt ekstresinde görülmüştür. Çalışma kapsamında aktif ekstrenin yoğun şekilde içerdigi bileşikler olarak rutin ve sinarin belirlenmiştir. (Paşayeva ve ark. 2020). Bu sonuçlar da tez kapsamında elde edilen sonuçlarla örtüşmektedir.

Bunun dışında *C. davisiana* bitkisinden elde edilen n-butanol alt ekstresinin antioksidan etkisinin daha yüksek bulunduğu görülmüş ve ekstrenin rutin ve izoramnetin 3-O rutinozit bileşiklerini daha yüksek miktarda içerdigi görülmüştür (Paşayeva ve ark., 2019). Bir başka çalışmada *C. azmarensis* bitkisinden elde edilen %85'lik metanol ekstresinin hem toplam fenolik madde ve toplam flavonoid içeriklerinin de yüksek olduğu bulunmuştur (Thirugnanasambandan ve ark., 2020). Bir başka çalışmada *C. stocksii* bitkisinin antioksidan etkisinin FRAP ve ABTS radikal süpürücü etki deneylerinde diğer çalışılan bitkilere göre daha yüksek bulunduğu görülmüştür (Behlil ve ark. 2019).

Paşayeva ve ark., (2022) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise *C. aintabensis* bitkisinin maserasyon yöntemiyle farklı ekstraları hazırlanmış ve bu ekstraların ve alt ekstralarının çeşitli enzim inhibitör etkileri incelenmiştir. Çalışmada en yüksek α -amilaz ve α -glukozidaz aktivite etilasetat ekstresinde bulunmuştur (α -glukozidaz için $IC_{50} = 0,361 \pm 0,010$ μ g/ml ve α -amilaz için $1,010 \pm 0,010$). Elde edilen etilasetat alt ekstresinde ise etkiden sorumlu bileşiklerin LC-MS/MS analizine göre, sinarin ve isoramnetin 3-O-rutinozit olduğu bulunmuştur (Paşayeva L ve ark., 2022).

Literatür verilerinden yola çıkarak özellikle enzim inhibisyon deneyleri ve antioksidan etkinin yüksek olduğu ekstrelerin fenolik bileşiklerce zengin olduğu görülmekle birlikte bu verilerin tez çalışmasının sonuçlarını destekler nitelikte olduğu görülmektedir. Çalışmalardaki farklılıkların ise ekstrelerin hazırlanma metotları ve ekstrelerin fitokimyasal içeriğinin farklı oluşundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Özellikle fenolik asitler ve flavonoidlerin etkiden sorumlu bileşikler olduğu literatür verilerince de desteklenmektedir.

Yapılan tez çalışması kapsamında elde edilen sonuçlara göre CBE ekstresinin diğer ekstrelerle kıyasla α -amilaz, asetilkolinesteraz, bütirilkolinesteraz ve tirozinaz enzim inhibisyon aktivitesinin daha yüksek olduğu görülmüştür. İçeriğindeki majör maddeler için de aynı deneyler yapıldığında α -amilaz ve tirozinaz enzimlerini inhibisyon aktivitesinin kinik asitten kaynaklandığı düşünülmüştür. Ancak asetilkolinesteraz ve bütirilkolinesteraz inhibitör aktivitelerine bakıldığında bu bileşiklerin yeterli inhibitör aktivite göstermediği görülmüştür. Bu nedenle CBE ekstresinin bu asetilkolinesteraz ve bütirilkolinesteraz inhibitör aktivitelerinin ekstre bazında olup içeriğindeki fitokimyasal bileşiklerin sinerjistik etkisinden kaynaklandığıyla ilgili bir sonuca varılmıştır. Ayrıca bütirilkolinesteraz inhibitör aktiviteleri incelendiğinde en yüksek inhibitör aktiviteyi CBE ekstresi gösterirken sırasıyla CBH, CBW, CBB ekstrelerinin de standart olarak kullanılan donepezilden daha yüksek inhibitör etki gösterdiği görülmüştür. CBEtOAc ekstresinin diğer ekstrelerle kıyasla daha yüksek α -glukozidaz inhibitör aktivite gösterdiği ve bu etkinin de ekstre bazında olduğu sonucuna varılmıştır. Ekstrelerin toplam fenolik madde ve flavonoid miktarlarına bakıldığında ise CBEtOAc ekstresinin diğer ekstrelerden daha fazla fenolik madde ve flavonoid içerdiği tespit edilmiştir. Ekstrelerin antioksidan etkilerine bakıldığında ise CBEtOAc ekstresinin diğer ekstrelerle kıyasla daha yüksek DPPH ve ABTS radikal süpürücü ve bakır redükleyici antioksidan etkisi olduğu görülmüştür. Ekstrenin içerdiği majör maddeler için de aynı deneyler yapıldığında ekstrenin içeriğindeki klorojenik asit ve izokersitrinin hem birbirlerine hem de standart olarak BHA' ya yakın DPPH radikalini süpürücü antioksidan etkisi olduğu tespit edilmiştir ve ekstrenin DPPH süpürücü antioksidan etkisinin bu iki maddeden kaynaklandığı sonucuna varılmıştır. Bunun dışında maddelerin ABTS süpürücü antioksidan etkilerine bakıldığında hem ekstrenin hem de klorojenik asidin standart

olarak kullanılan BHA' dan daha yüksek ABTS süpürücü antioksidan aktivite gösterdiği tespit edilmiştir ve ekstrenin bu etkisinin içeriğindeki klorojenik asitten kaynaklandığı sonucuna varılmıştır. CBEtOAc ekstresinin içerdiği majör maddelerin CUPRAC antioksidan etkileri incelendiğinde maddelerden hiçbirinin ekstre kadar antioksidan etki göstermediği görülmüştür. Bundan hareketle CBEtOAc ekstresinin CUPRAC antioksidan etkisinin içeriğindeki biyolojik aktif maddelerin birlikte etkisinden kaynaklandığına dair bir çıkarım yapılmıştır. Ekstrelerin FRAP antioksidan etkileri incelendiğinde ise CBH ekstresinin diğer ekstrele göre daha yüksek antioksidan etki gösterdiği görülmüştür.

Sonuç olarak, bu çalışma kapsamında *C. birandiana* bitkisinden elde edilen ekstreler farklı konsantrasyonlarda bazı biyolojik aktivite ve fitokimyasal içerik açısından incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre etil asetat ve etanol ekstrelerinin enzim inhibitör etkilerinin yüksek olduğu, etil asetat ekstresinin toplam fenolik madde ve flavonoit miktarının daha fazla olduğu ve diğer ekstrele kıyasla daha yüksek antioksidan etkilerinin olduğu görülmüştür. Bunun da ekstrelerin içerdiği bileşiklerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Nitekim yüksek enzim inhibitör etkiye sahip etanol ekstresinin içerdiği bileşiklere bakıldığında klorojenik asit, kinik asit, şiringik asit, gallik asit, vanilik asit, 3-(4-Hidroksifenil) propiyonik asit gibi çoğunlukla organik ve fenolik asitler içerdiği görülürken etilasetat ekstresinin ise en yüksek miktarda bulunan klorojenik asit yanında daha çok flavonoit yapısında izokersitrin, kersetin, hiperozit, kemferol, afzelin, astragalin, kuromanin içerdiği tespit edilmiştir. Ayrıca etanol ekstresinin yüksek miktarda içerdiği bileşiklerden kinik asidin, klorojenik asit ve izokersitrine göre daha etkili olduğu görülmüştür. Bu da organik ve fenolik asitlerin ister yalın isterse de sinerjistik etki açısından etilasetat ekstresinde bulunan çoğunluk flavonoit yapısındaki bileşiklere göre daha yüksek enzim inhibitör etkiye sahip olduklarını göstermiştir. Bunun dışında organik ve fenolik asitlerin farklı enzim inhibitör etkileri çeşitli literatürlerle de desteklenmiştir (Song ve ark., 2022). Ayrıca flavonoitlerin yüksek antioksidan etki gösterdiklerine dair literatürde çok sayıda çalışma mevcuttur (Van Acker ve ark., 1996). Dolayısıyla özellikle etil asetat ekstresinin antioksidan deneylerinde yüksek aktivite göstermesi de yüksek flavonoit içeriği ile izah edilebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tez çalışması kapsamında, *C. birandiana* bitkisinin bazı biyolojik etkileri ve fitokimyasal içeriği incelenmiştir. Sonuçlara göre, bu türün etanol ve etilasetat alt ekstresi gerek enzim inhibitör etki gerek de antioksidan deneylerinde yüksek aktivite göstermiştir. *C. birandiana* bitkisi ilk kez tarafımızdan incelenmiş olup literatüre katkı sağlanmıştır. Elde edilen bilgilerle bu çalışmanın daha ileri çalışmaların da önünü açacağı düşünülmektedir. Ayrıca etkili bulunan etilasetat alt ekstresinde etkiden sorumlu olduğu düşünülen bileşiklerin kombine şekilde etkisinin incelenmesi de öneri olarak sunulabilir.

7. KAYNAKLAR

- Abacı A, Böber E, Büyükgebiz A. Tip 1 diyabet. Güncel Pediatri, 2007: 5(1); 1-10.
- Atmaca MH, Ecemiş GC. Oral Antidiyabetik Ajanlar. Journal of Experimental and Clinical Medicine, 2012: 29(1s); 23-29.
- Ayvaz G, Kan UDE. Tip 2 Diabetes Mellitus Tedavisinde Oral Antidiyabetik İlaçlar Tip 2 Diabetes Mellitus Tedavisi. Diyabet ve Obezite, 2010; 8.
- Behlil F, Samiullah KN, Akbar A, Tareen RB, Achakazai AKK, Ali I, Rehman A. Phytochemical screening and antioxidant activity determination of some medicinally important plants of Balochistan. Pakistan Journal of Botany, 2019: 51(2); 1-8.
- Bohm BA, Stuessy TF. Flavonoids of the sunflower family (Asteraceae). Springer Science & Business Media, 2001.
- Bona M. Systematic importance of achene macro- micromorphological characteristics in selected species of the genera Crupina, Jurinea, and Klasea (Asteraceae) from Turkey. Microscopy Research and Technique, 2020: 83(11); 1345-1353.
- Calay Ö, Yanardağ R. Tirozinaz Enziminin Bazı Tıbbi Bitkiler Tarafından İnhibisyonu,. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul 2010.
- Çubuk G, İnce S. Oral Antidiyabetik İlaçlar. Kocatepe Veterinary Journal, 2015: 8(1); 95-102.
- Davis PH. Flora of Turkey and the East Aegen Islands. Edinburg at the UNIVERSITY PRESS, Edinburgh 1975; Volume 5.
- Dede ND. Tip 2 diyabetli hastalarda profesyonel egzersizin oksidatif stres ve yaşam kalitesi üzerine etkisini inceleyen klinik çalışma,. Uzmanlık Tezi, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya 2010.
- Devasagayam TPA, Tilak JC, Bloor KK, Sane KS, Ghaskadbi SS, Lele RD. Free radicals and antioxidants in human health: current status and future prospects. J Assoc Physicians India, 2004: 52; 794-804.
- Dinççağ N. Diabetes mellitus tanı ve tedavisinde güncel durum. İç Hastalıkları Dergisi, 2011: 18(4); 181-223.

- Ellman GL, Courtney KD, Andres Jr V, Featherstone RM. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochemical pharmacology*, 1961; 7(2); 88-95.
- González AG, Bermejo J, Amaro JM, Massanet GM, Galindo A, Cabrera I. Sesquiterpene lactones from *Centaurea linifolia* Vahl. *Canadian Journal of Chemistry*, 1978; 56 (4); 491-494.
- Gönülalan EM. (2017). Türkiye'de Ekonomik Önemi Olan Bazı Tıbbi Kültür Bitkileri Üzerinde Stabilité ve Biyolojik Aktivite Çalışmaları, Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara 2017.
- Guo C, Yang J, Wei J, Li Y, Xu J, Jiang Y. Antioxidant activities of peel, pulp and seed fractions of common fruits as determined by FRAP assay. *J Food Nutr Res*, 2003; 23(12); 1719-1726.
- Gyamfi MA, Aniya Y. Antioxidant properties of thoningianin A, isolated from the African medicinal herb, *Thonningiasanguinea*. *Biocheml Pharmacol*, 2002; 63(9); 1725–1737.
- Hasenah AP, Houghton A, Soumyanath. α -Amylase inhibitory activity of some Malaysian plants used to treat diabetes; with particular reference to *Phyllanthus amarus*. *J. Ethnopharmacol*, 2006; 107; 449–455.
- Iranshahy M, Tayarani- Najaran Z, Kasaian J, Ghandadi M, Emami SA, Asili J, Chandran JN, Schneider B, Iranshahi M. Highly Oxygenated Sesquiterpene Lactones from *Cousinia aitchisonii* and their Cytotoxic Properties: Rhaserolide Induces Apoptosis in Human T Lymphocyte (Jurkat) Cells via the Activation of c- Jun n- terminal Kinase Phosphorylation. *Phytotherapy Research*, 2016; 30 (2); 222-226.
- Jia Y, Cao N, Zhai J, Zeng Q, Zheng P, Su R, Liao T, Liu J, Pei H, Fan Z, Zhou j, Xi J, He L, Chen L, Nan X, Yue W, Pei X. HGF mediates clinical- grade human umbilical cord- derived mesenchymal stem cells improved functional recovery in a senescence- accelerated mouse model of Alzheimer's disease. *Advanced Science*, 2020; 7(17); 1903809.
- Karabulut H, Gülay MŞ. Serbest radikaller. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2016a; 4(1).
- Karabulut H, Gülay MŞ. Antioksidanlar. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2016b; 1(1); 65-76.
- Kaya A. Tip 2 DM' de oral antidiyabetik tedavi, 6. İç Hastalıkları kongresi. 2004; 6-12.
- Kayaalp SO. Akılcıl Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Pelikan Yayıncılık, Ankara 2012.
- Kayaalp SO. Akılcıl Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji Pelikan Yayıncılık; Ankara 2018; sf.: 1106-1108.
- Keleş E, Özalevli S. Alzheimer Hastalığı ve Tedavi Yaklaşımları. *İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 2018; 3(2); 39-42.

- Koca C, Altan N, Dincel AS, Kosova F, Şahin D, Arslan M. Tip 1 ve Tip 2 Diyabetik Hasta Serumlarında Oksidatif Stres ve Leptin Düzeylerinin İncelenmesi. Türk Klinik Biyokimya Derg, 2008; 6(3); 99-107.
- Macit S, Akbulut G. Diabetes mellitus ve oksidatif stres. Beslenme ve Diyet Dergisi, 2015; 43(1); 59-65.
- Marco JA, Sanz JF, Albiach R, Rustaiyan A, Habibi Z. Bisabolene derivatives and sesquiterpene lactones from *Cousinia* species. Phytochemistry, 1993; 32 (2); 395-400.
- Marinova D, Ribarova F, Atanassova M. Total phenolics and total flavonoids in Bulgarian fruits and vegetables. J Chem Technol Metall, 2005; 40(3); 255-260.
- Oguntibeju OO. Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: examining the links. International journal of physiology, pathophysiology and pharmacology, 2019; 11(3); 45.
- Öğüt S, Atay E. Yaşlılık ve oksidatif stres. SDÜ. Tıp Fak. Dergisi, 2012; 19(2); 68-74.
- Özkan GÖ. Alzheimer Hastalığı Üzerine Flavonoidlerin Etkisi. Sağlık Bilimleri ve Yaşam Dergisi, 2022; 6(1); 26-38.
- Öztürk GB, Karan MA. Alzheimer Hastalığının Fizyopatolojisi. Klinik Gelişim, 2009; 22(3); 36-45.
- Paşayeva L, Ustun O, Demirpolat E, Karatoprak G, Tugay O, Kosar M. Bioactivity-Guided Isolation of Cytotoxic and Antioxidant Phytochemicals from Four *Cousinia* Species from *Stenocephala* Bunge Section. PHARMACOGNOSY MAGAZINE, 2019; vol.15, no.65; 682-692.
- Paşayeva L, Kararenk AC, Koşar M. *COUSINIA* CASS. CİNSİNİN GELENEKSEL KULLANIMI, FİTOKİMYASAL İÇERİĞİ VE BİYOLOJİK ETKİLERİ. Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University, 2020; 44(2); 293-307.
- Patel DK, Prasad SK, Kumar R, Hemalatha S. An overview on antidiabetic medicinal plants having insulin mimetic property. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine, 2012; 320-330.
- Rechinger KH. *Cousinia*: morphology, taxonomy, distribution and phytogeographical implications. Proceedings of the Royal Society of Edinburgh, Section B: Biological Sciences, 1986; 89; 45-58.
- Rehman K, Akash MSH. Mechanism of generation of oxidative stress and pathophysiology of type 2 diabetes mellitus: how are they interlinked?. Journal of cellular biochemistry, 2017; 118(11); 3577-3585.
- Rustaiyan A, Sharif Z, Sadjadi AS. Two farnesol derivatives from *Cousinia adenostica*. Phytochemistry, 1987; 26 (9); 2635-2636.
- Saeed N, Khan MR, Shabbir M. Antioxidant activity, total phenolic and total flavonoid contents of whole plant extracts *Torilis leptophylla* L. BMC Complement Altern Med, 2012; 12(1); 221.
- Sarma AD, Mallick AR, Ghosh AK. Free radicals and their role in different clinical conditions: an overview. Int J Pharm Sci Res, 2010; 1(3); 185-192.

- Seaman FC. Sesquiterpene lactones as taxonomic characters in the *Asteraceae*. *Brittonia*, 1983: 35 (3); 203-203.
- Song Y, Li W, Yang H, Peng X, Yang X, Liu X, Sun L. Caffeoyl substitution decreased the binding and inhibitory activity of quinic acid against α -amylase: The reason why chlorogenic acid is a relatively weak enzyme inhibitor. *Food Chemistry*, 2022: 371; 131278
- Suchý M, Herout V, Šorm F. On terpenes. CVI. On hydrogenation products of cynaropicrin, the bitter principle of artichoke (*Cynara scolymus* L.). *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*, 1960: 25 (2); 507-514.
- Thaipong K, Boonprakob U, Crosby K, Cisneros-Zevallos L, Byrne DH. Comparison of ABTS, DPPH, FRAP, and ORAC assays for estimating antioxidant activity from guava fruit extracts. *Journal of food composition and analysis*, 2006: 19(6-7); 669-675.
- Thirugnanasambandan V, Kannayiram S. Phytochemical analysis and Antioxidant activity of *Cousinia azmarensis*. *Phytochemical analysis*, 2020: 7(1).
- TÜRKDİAB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2019
- Ulukuş D, Tugay O. Morphology, Anatomy And Palynology of Two Endemic *Cousinia* Cass. Species (Sect. *Cousinia*, *Asteraceae*) And Their Taxonomic Implications. *Pak. J. Bot*, 2020: 52(1); 297-304.
- Ul'chenko N, Mukhamedova KS, Glushenkova A. Lipids from seeds of two species of *Cousinia*. *Chemistry of Natural Compounds*, 1999: 35 (6); 680-681.
- Uygur MM, Yavuz DG. Diyabet Tanısı ve Sınıflandırılması. *Türkiye Klinikleri J Nutr Diet*, 2017: 3(3); 120-129.
- Van Acker SA, Tromp MN, Griffioen DH, Van Bennekom WP, Van Der Vijgh WJ, Bast A. Structural aspects of antioxidant activity of flavonoids. *Free radical biology and medicine*, 1996: 20(3); 331-342.
- Wang S, Li Y, Huang D, Chen S, Xia Y, Zhu S. The inhibitory mechanism of chlorogenic acid and its acylated derivatives on α -amylase and α -glucosidase. *Food Chemistry*, 2022; 372: 131334.
- Yang Z, Wang Y, Wang Y, Zhang Y. Bioassay-guided screening and isolation of α -glucosidase and tyrosinase inhibitors from leaves of *Morus alba*. *Food chemistry*, 2012: 131(2); 617-625.
- Yilmaz F, Pashayeva L, Tugay, O. LC-ESI-MS/MS-BASED PHYTOCHEMICAL PROFILE, ANTIOXIDANT AND ENZYME INHIBITION ACTIVITIES OF EXTRACTS FROM *COUSINIA AINTABESIS* BOISS. & HAUSSKN. *Farmacia*, 2022: 70(2).
- [https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1] (Erişim tarihi: 01.08.2023)
- [<https://www.turkdiab.org/diyabet-hakkinda-hersey.asp?lang=TR&id=46>] (Erişim tarihi: 01.08.2023)

İNTİHAL RAPORU

COUSINIA BIRANDIANA HUB.-MOR. BİTKİSİNİN BAZI BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

%**6**

BENZERLİK ENDEKSİ

%

İNTERNET KAYNAKLARI

%**6**

YAYINLAR

%

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

GÜRBÜZ, Perihan, EROĞLU, Duygu, DOĞAN, Şengül Dilem, KARATOPRAK, Gökçe Şeker, PAKSOY, Mehmet Yavuz and KOŞAR, Müberra. "TANACETUM ZAHLBRUCKNERI (NÁB.) GRIERSON' NUN SEKONDER METABOLİTLERİ ve ANTİOKSİDANETKİLERİ*", Fırat Üniversitesi, 2017.

Yayın

%**2**

2

PAŞAYEVA, Leyla, KÖNGÜL, Esra, KARATOPRAK, Gökçe Şeker and TUGAY, Osman. "ERYNGIUM BILLARDERİ DELAR. EKSTRELERİNİN TOPLAM FENOLİK VE FLAVONOİT MADDE KOMPOZİSYONLARININ VE ANTİOKSİDAN ETKİLERİNİN BELİRLENMESİ", Fırat Üniversitesi, 2017.

Yayın

%**2**

3

MACİT, Sedanur and AKBULUT, Gamze. "Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres", Türkiye Diyetisyenler Derneği, 2015.

Yayın

<%**1**

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı: Ayşe Cemre KARARENK
Uyruğu: Türkiye (TC)

EĞİTİM

<u>DERECE</u>	<u>KURUM</u>	<u>MEZUNİYET</u>
Yüksek Lisans	Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakognozi Ana Bilim Dalı	Devam ediyor
Lisans	Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2021
Lise	Özel Sare Anadolu Lisesi	2016

İŞ DENEYİMLERİ

<u>YIL</u>	<u>KURUM</u>	<u>GÖREV</u>
2021-2022	Uludağ Eczanesi	Yardımcı Eczacı
2020-2021	Deva Eczanesi	Stajyer Eczacı
2019	Başak Eczanesi	Stajyer Eczacı
2018	Başak Eczanesi	Stajyer Eczacı

YABANCI DİL

İngilizce, Almanca

PROJELER

Kayseri’de Halk Arasında Kullanılan Gilaburu (*Viburnum opulus* L.) Bitkisinin α -Amilaz ve α Glikozidaz İnhibitör Etkisinin İncelenmesi (TÜBİTAK 2209-A)

Cousinia Birandiana Hub.-Mor. Bitkisinin Bazı Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi

YAYINLAR

Paşayeva L, Arslan AKK, Kararenk AC. *Viburnum opulus* L. Fruit Extracts Protect Human Neuroblastoma SH-SY5Y Cells against Hydrogen Peroxide-Induced Cytotoxicity. Multidisciplinary Digital Publishing Institute Proceedings, 2019: 40(1); 5.

Pasayeva L, Kararenk AC, Koşar M. TRADITIONAL USAGE, PHYTOCHEMICAL COMPOSITIONS AND BIOLOGICAL ACTIVITIES OF COUSINIA CASS. GENUS. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi, 2020: 293-307.

Paşayeva L, Kararenk AC, Fatullayev H. Screening of different fruit extracts from *Viburnum opulus* L. as inhibitors of key enzymes linked to type 2 diabetes and antioxidants: a comparative evaluation. Journal of Food Measurement and Characterization, 2021: 1-8.

KONGRELER VE SUNUMLAR

2019	Uluslararası 5. MEFKO	<i>Viburnum opulus</i> L. (Poster sunumu)
2019	International Conference on Natural Products for Cancer Prevention and Therapy	<i>Viburnum opulus</i> L. fruit extracts protect human Neuroblastoma SH-SY5Y cells against hydrogen peroxide-induced cytotoxicity (Sözlü sunum)
2023	5. Uluslararası Çukurova Tarım ve Veteriner Bilimleri Kongresi	<i>Cousinia birandiana</i> Hub.-Mor Bitkisinin Tirozinaz Enzim İnhibisyonu Açısından İncelenmesi (Sözlü sunum)