



***CENTAUREA AMANICOLA* HUB.-MOR. VE
CENTAUREA ANTITAURO HAYEK. (ASTERACEAE)
TÜRLERİ ÜZERİNDE ARAŞTIRMALAR**

Mohaddeseh NOBARİREZAEYEH

Farmakognozi Anabilim Dalı

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Songül KARAKAYA

Yüksek Lisans Tezi -2023



SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Graduate School of Health Sciences

***CENTAUREA AMANICOLA* HUB.-MOR. VE *CENTAUREA*
ANTITAURO HAYEK. (ASTERACEAE) TÜRLERİ ÜZERİNDE
ARAŞTIRMALAR**

Mohaddeseh NOBARIREZAEYEH

**Farmakognozi Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Songül KARAKAYA**

**ERZURUM
2023**

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	I
TEŞEKKÜR.....	V
ÖZET.....	VI
ABSTRACT.....	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	X
TABLolar DİZİNİ.....	XIV
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Asteraceae Familyası.....	4
2.1.1 Asteraceae Familyasının Botanik Özellikleri.....	4
2.2. <i>Centaurea</i> L. Cinsinin Botanik Özellikleri.....	5
2.3. <i>C. antitauri</i> Hayek. Bitkisinin Botanik Özellikleri.....	5
2.3.1. <i>C. antitauri</i> Türünün Sistematikteki Yeri.....	7
2.3.2. <i>C. antitauri</i> Türünün Deskripsiyonu.....	7
2.4. <i>C. amanicola</i> Hub.-Mor. Botanik Özellikleri.....	8
2.4.1. <i>C. amanicola</i> Türünün Sistematikteki Yeri.....	9
2.4.2. <i>C. amanicola</i> Türünün Deskripsiyonu.....	9
2.5. Türkiyede Yetişen <i>Centaurea</i> Cinsi.....	9
2.6. <i>Centaurea</i> L. Cinsinin Halk Arasındaki Kullanımı.....	10
2.7. <i>Centaurea</i> Türleri Üzerinde Yapılan Biyolojik Çalışmalar.....	12
2.7.1. Antiinflatuvar Etki.....	12
2.7.2. Antipiretik Etki.....	12
2.7.3. Allelokimyasal Aktivite.....	13
2.7.4. Antimikrobiyal ve Antiviral Etkiler.....	14

2.7.5. Antioksidan Etki.....	17
2.7.6. Antinosiseptif, Antipiretik ve Antifilojistik Aktiviteler.....	18
2.7.7. Yara İyileştirici Aktivite.....	19
2.7.8. Antiplatelet Aktivite.....	19
2.7.9. Anti-plazmodiyal Etki.....	20
2.7.10. Sitotoksik Etki.....	20
2.7.11. Hepatoprotektif Etki.....	20
2.8. Uçucu Yağlar Üzerinde Yapılan Çalışmalar.....	22
3. MATERİYAL VE METOT.....	40
3.1. Bitki Materyalleri.....	40
3.2. Fitokimyasal Çalışmalar.....	42
3.2.1. Ekstraksiyon ve Fraksiyonlama.....	42
3.2.2. Yağ Asidi Metil Esterlerinin Hazırlanması.....	43
3.2.2.1. Gaz Kromatografisi Kütle Spektroskopisi.....	44
3.2.2.2. Gaz Kromatografisi.....	44
3.2.2.3 Sekonder Metabolitlerin Kalitatif ve Kantitatif Analizi.....	45
3.3. Biyolojik Aktivite Çalışmaları.....	46
3.3.1. Antioksidan Aktivite Çalışmaları.....	46
3.3.1.1. Total Fenolik Bileşik Miktar Tayini.....	46
3.3.1.2. Total Flavonoit Miktar Tayini	46
3.3.1.3. Total Tanen Miktar Tayini	47
3.3.1.4. DPPH [•] Radikali Süpürücü Kapasite Tayini	47
3.3.1.5. ABTS ^{•+} Radikali Süpürücü Kapasite Tayini	48
3.3.2. Antidiyabetik Etki Çalışmaları.....	49
3.3.2.1. α -Glukozidaz Enzim İnhibisyon Tayini.....	49
3.3.2.2. α -Amilaz Enzim İnhibisyon Tayini.....	50

3.3.3. Antimikrobiyal Aktivite.....	50
3.3.3.1. Antibakteriyal ve Antikandidal Etki Testleri.....	50
3.3.4. Genotoksik ve Antigenotoksik Etkinliklerin Belirlenmesi.....	51
3.3.4.1. Test Maddelerinin Uygulama Konsantrasyonlarının Belirlenmesi.....	51
3.3.4.2. Ames/ <i>Salmonella</i> Test Sistemi ile Genotoksik Aktivite Çalışmaları.....	52
3.3.5. Antioksidan ve Antidiyabetik Deneylerin İstatistiksel Analizleri.....	54
4. BULGULAR.....	54
4.1. Fitokimyasal Çalışmalar.....	55
4.1.1. <i>C. antitauri</i> Türünün Ekstraksiyon ve Fraksiyonlama Çalışmaları.....	55
4.1.2. <i>C. antitauri</i> GC/MS Analiz Çalışmaları	56
4.1.3. <i>C. antitauri</i> Bitkisinin LC-MS/MS İçeriklerinin Grafikleri.....	58
4.1.4. <i>C. amanicola</i> Türünün Ekstraksiyon ve Fraksiyonlama Çalışmaları.....	66
4.1.5. <i>C. amanicola</i> GC/MS Analiz Çalışmaları	66
4.1.6. <i>C. amanicola</i> Bitkisinin LC-MS/MS İçeriklerinin Grafikleri.....	69
4.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları.....	78
4.2.1. <i>C. antitauri</i> Antioksidan Kapasite Çalışmaları.....	78
4.2.1.1. <i>C. antitauri</i> Total Fenolik Bileşik Miktar Tayini.....	78
4.2.1.2. <i>C. antitauri</i> Total Flavonoit Miktar Tayini.....	80
4.2.1.3. <i>C. antitauri</i> Total Tanen Miktar Tayini.....	80
4.2.1.4. <i>C. antitauri</i> ABTS ^{•+} Katyon Radikali Süpürücü Kapasite Çalışmaları	82
4.2.1.5. <i>C. antitauri</i> DPPH [•] Radikali Süpürücü Kapasite Çalışmaları	84
4.2.2. <i>C. antitauri</i> Türünün Antidiyabetik Aktivite Çalışmaları.....	85
4.2.3. <i>C. antitauri</i> Türünün Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları.....	86
4.2.4. <i>C. antitauri</i> Türünün Genotoksik ve Antigenotoksik Etkilerinin Belirlenmesi.....	87
4.2.5. <i>C. amanicola</i> Türünün Antioksidan Kapasite Çalışmaları.....	90
4.2.5.1. <i>C. amanicola</i> Türünün Total Fenolik Bileşik Miktar Tayini.....	90

4.2.5.2 <i>C. amaniicola</i> T�r�n�n Total Flavonoit Miktar Tayini.....	90
4.2.5.3 <i>C. amaniicola</i> Total Tanen Miktar Tayini.....	91
4.2.5.4. <i>C. amaniicola</i> ABTS ^{•+} Katyon Radikali Süpürücü.....	91
4.2.5.5. <i>C. amaniicola</i> DPPH [•] Radikali Süpürücü Kapasite.....	92
4.2.6. <i>C. amaniicola</i> Türünün Antidiyabetik Aktivite �alışmaları.....	94
4.2.7. <i>C. amaniicola</i> Antimikrobiyal Aktivite �alışmaları.....	96
4.2.8. <i>C. amaniicola</i> Türünün Genotoksik ve Antigenotoksik Etkinliklerin Belirlenmesi..	97
5. TARTIşMA.....	100
6. SONUÇ VE �NER�LER.....	113
KAYNAKLAR.....	114
EKLER.....	135
EK-1. ET�K B�LD�R�M VE �NT�HAL BEYAN FORMU.....	135
EK-2. ET�K KURUL ONAY FORMU	136
EK-3. D��ER FORMLAR	137

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans tezi olarak sunduğum bu çalışmayı, değerli bilgi ve katkıları ile yöneten, tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen hocam Sayın Doç. Dr. Songül KARAKAYA'ya en derin saygı ve şükranlarımı sunarım. Tez çalışmamda yardım eden bitki teşhisinde Doç. Dr. Mehmet BONA ve Prof. Dr. Ayşe Mine GENÇLER ÖZKAN'a, bitki öğütme ve ekstraksiyon işlemlerinde Arş. Gör. Enes TEKMAN ve Öğr. Gör. Ayşe CİVAŞ'a, antioksidan etki deneylerinde Dr. Öğr. Üyesi Bilge AYDIN ve Ecz. Muhammed Ziya ŞAHİNÖZ'e, antidiyabetik etki deneylerinde Dr. Öğr. Üyesi Hafize YUCA ve Ecz. Elif Beyza ÖZER'e, antimikrobiyal etki deneylerinde Doç. Dr. Gamze GÖGER'e, genotoksik ve antigenotoksik etki deneylerinde Dr. Öğr. Üyesi Mehmet KARADAYI ve Dr. Öğr. Üyesi Abdussamed Yasin DEMİR'e, sabit yağ ve fenolik içerik analizlerinde Prof. Dr. Bilal YILMAZ ve Prof. Dr. Zühal GÜVENALP'a teşekkür ederim. Her daim yanımda olan, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen annem ve babama sonsuz teşekkürlerimi bildiriyorum.

Bu çalışmayı BAP TYL-2023-12150 proje numarası ile destekleyen Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne teşekkürlerimi sunarım.

Mohaddeseh NOBARIREZAEYEH

ÖZET

CENTAUREA AMANICOLA HUB.-MOR. VE CENTAUREA ANTITAUURI HAYEK. (ASTERACEAE) TÜRLERİ ÜZERİNDE ARAŞTIRMALAR

Amaç: Asteraceae familyasına ait *C. amanicola* ve *C. antitauri* türlerinin meyveli toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanolik ekstre ve bu ekstrelerden fraksiyonlama ile elde edilen *n*-hekzan, diklorometan, etil asetat, *n*-butanol ve su alt-ekstrelerinin antidiyabetik, antimikrobiyal ve antioksidan aktivite çalışmaları yapılmıştır. Ayrıca bitkilerin daha güvenli kullanımı açısından örnekler üzerinde genotoksisite çalışmaları da yapılmıştır.

Materyal ve Metot: Metanol ekstrelerin fenolik ve sabit yağ içerikleri sırasıyla LC-MS/MS ve GC-MS kullanılarak yapılmıştır. Bitkilerin ana ve alt-ekstrelerin toplam fenolik madde miktarı için Folin-Ciocalteu yöntemi, antioksidan aktivite için DPPH[•] ve ABTS^{•+} yöntemleri, antibakteriyel ve antifungal aktivite tayinleri için mikrodilüsyon yöntemi, antidiyabetik aktivite deneylerinde α -glukozidaz ve α -amilaz inhibisyon etki deneyleri kullanılmıştır. Ames/*Salmonella*, *E. coli* WP2 ve *A. cepa* testleri genotoksik aktivite için kullanıldı.

Bulgular: *C. antitauri* metanol ekstresinin sabit yağlarının majör bileşenleri sırasıyla Metil heksadekanoat (%48.30), Heptakozan (%22.13), Metil stearat (%12.05), olarak tespit edilmiştir. *C. antitauri* bitkisinde en yüksek α -amilaz enzim inhibisyon etki hekzan ekstresinde (%55.53) belirlenmiştir. *C. amanicola* metanol ekstresinin sabit yağlarının majör bileşenleri sırasıyla metil heksadekanoat (%16.29), Metil linoleat (%13.55), metil 11-oktadekonat (%11.54) olarak tespit edilmiştir. *C. amanicola* bitkisinde en yüksek α -amilaz enzim inhibisyon etki hekzan ekstresinde (%41.57) belirlenmiştir. *C. antitauri* etil asetat ekstresinin diğer ekstrelerle kıyaslandığında, sırasıyla %14.98 ve %16.59 inhibisyon etki değerleri ile daha güçlü ABTS^{•+} ve DPPH[•] süpürücü kapasiteye sahip olduğu tespit edilmiştir. *C. amanicola* etil asetat ekstresinin diğer ekstrelerle kıyaslandığında, sırasıyla %24.25 ve %26.52 inhibisyon etki değerleriyle daha güçlü ABTS^{•+} ve DPPH[•] süpürücü kapasiteye sahip olduğu tespit edilmiştir. *C. antitauri*'nin diklorometan ve etil asetat ekstreleri *Candida albicans* ATCC 10231'a karşı sırasıyla 156.25 µg/mL ve 312.5 µg/mL MİK değerleriyle ile etkili olduğu bulunmuştur. *C. amanicola*'nın hekzan ekstresi *C. tropicalis* ATCC 750'a karşı 312.5 µg/mL MİK değeri ile etkili olduğu bulunmuştur. Etil asetat ekstresi *C. parapsilosis* ATCC 22019'a karşı 312.5 µg/mL MİK değeri ile etkili bulunmuştur.

Sonuç: Bitkilerin önemli derecede antimikrobiyal, antioksidan, antidiyabetik etkili olduğu ve genotoksisite testleri sonucunda genotoksik olmadığı tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Antimikrobiyal, antioksidan, antidiyabetik, *Centaurea amanicola*, *Centaurea antitauri*, genotoksisite

ABSTRACT

RESEARCH ON *CENTAUREA AMANICOLA* HUB.-MOR. AND *CENTAUREA ANTITAUROI* HAYEK. (ASTERACEAE) SPECIES

Objective: Methanolic extract prepared from the fruity aerial parts of *C. amanicola* and *C. antitauri* species belonging to the Asteraceae family, and hexane, dichloromethane, ethylacetate, *n*-butanol and water sub-extracts obtained from these extracts by fractionation. Antidiabetic, antimicrobial, and antioxidant activity studies of the extracts were carried out. In addition, genotoxicity studies were carried out on the samples for safer use of plants. Also, phenolic and fatty oil contents of the methanol extracts were determined.

Material and method: Phenolic and fatty oil contents of the methanol extracts were determined using LC-MS/MS and GC-MS analysis, respectively. Folin-Ciocalteu was used for the amount of phenolic substance. DPPH[•] and ABTS^{•+} methods were used for antioxidant activity. Microdilution technique was used for antimicrobial activity. α -glucosidase and α -amylase were used for antidiabetic activity. Ames/*Salmonella*, *E. coli* WP2 and *A. cepa* assays were used for genotoxic activity.

Results: Major components of fatty oil of *C. antitauri* methanol extract were determined as methyl hexadecanoate (48.30%), heptacosane (22.13%), and methyl stearate (12.05%). Methyl hexadecanoate (16.29%), methyl linoleate (13.55%), and methyl 11-octadecenoate (11.54%) were found as major components of *C. amanicola* fatty oil. The highest α -amylase enzyme inhibition of *C. antitauri* and *C. amanicola* were found in hexane extracts with 55.53% and 41.57% inhibition values, respectively. The highest % inhibition ABTS^{•+} and DPPH[•] scavenging activity was observed in *C. antitauri* dichloromethane extract with values of 14.98 % and 16.59%, respectively while *C. amanicola* ethyl acetate extract showed activity with values of 24.25% and 26.52%, respectively. Dichloromethane and ethyl acetate extracts of *C. antitauri* were found to be effective against *Candida albicans* ATCC 10231 concentration with MIC= 156.25 μ g/mL ve MIC= 312.50 μ g/mL, respectively. Hexane extract of *C. amanicola* were found to be effective against *C. tropicalis* concentration with ATCC 750 MIC= 312.50 μ g/mL, and ethyl acetate extract were found to be effective against *C. parapsilosis* with ATCC 22019 MIC= 312.50 μ g/mL. All the extracts were found to be genotoxicity-safe based on the results obtained from the Ames/*Salmonella*, *E. coli* WP2, and *A. cepa* assays.

Conclusion: It has been determined that plants exhibit significant antimicrobial, antioxidant, and antidiabetic effects. As a result of genotoxicity tests, it was determined that it was not genotoxic.

Keywords: Antimicrobial, antioxidant, antidiabetic, *Centaurea amanicola*, *Centaurea antitauri*, genotoxicity

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABTS^{•+}	:	2,2'-azino-bis (3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit)
AUEF	:	Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbariumu
CH₂Cl₂	:	Diklorometan
DM	:	Diabetes Mellitus
DMSO	:	Dimetilsülfoksit
DPPH[•]	:	2,2-Difenil-1-pikrilhidrazil
DNS	:	Dinitro salisilik asit
EtOAc	:	Etil asetat
g	:	Gram
GAE	:	Gallik asit eşdeğeri
GC	:	Gaz Kromatografisi
GC/MS	:	Gaz Kromatografisi -Mass Spektroskopisi
H₂O	:	Su
l	:	Litre
MD	:	Mikrodistilasyon
MeOH	:	Metanol
mg	:	Miligram
MİK	:	Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu
ml	:	Mililitre
mm	:	Milimetre
MS	:	Kütle Spektrometrisi
Na₂CO₃	:	Sodyum karbonat
µg	:	Mikrogram
µl	:	Mikrolitre

C	:	<i>Centaurea</i>
HPLC	:	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
<i>α</i>	:	Alfa
<i>β</i>	:	Beta
°C	:	Celcius (Santigrat)
CH₂Cl₂	:	Diklorometan



ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. <i>C. antitauri</i> bitkisinin Türkiye'de dağılımı.....	6
Şekil 2.2. <i>C. antitauri</i> bitkisinin resimleri.....	7
Şekil 2.3. <i>C. amanicola</i> bitkisinin Türkiye'deki dağılımı.....	8
Şekil 2.4. <i>C. amanicola</i> bitkisinin resimleri.....	9
Şekil 3.1. Ekstraksiyon işlemlerinde kullanılan solvan ve cihazlar.....	43
Şekil 3.2. Ekstraksiyon işlemlerinin şematik gösterimi.....	55
Şekil 4.1. <i>C. antitauri</i> sabit yağ kromatografisi.....	56
Şekil 4.2. <i>C. antitauri</i> (Kinik Asit)	58
Şekil 4.3. <i>C. antitauri</i> (Fumarik Asit)	58
Şekil 4.4. <i>C. antitauri</i> (Gallik Asit)	58
Şekil 4.5. <i>C. antitauri</i> (Pirogallol)	58
Şekil 4.6. <i>C. antitauri</i> (Kerasiyanin klorid)	58
Şekil 4.7. <i>C. antitauri</i> (Siyanidin-3-O-glikozit)	58
Şekil 4.8. <i>C. antitauri</i> (Klorojenik Asit)	59
Şekil 4.9. <i>C. antitauri</i> (Kateşin)	59
Şekil 4.10. <i>C. antitauri</i> (Poenidin-3-O-glikozit)	59
Şekil 4.11. <i>C. antitauri</i> (4-OH-Benzoik Asit)	59
Şekil 4.12. <i>C. antitauri</i> (Epikateşin)	59
Şekil 4.13. <i>C. antitauri</i> (Epigallokateşin Gallat)	59
Şekil 4.14. <i>C. antitauri</i> (Kafeik Asit)	60
Şekil 4.15. <i>C. antitauri</i> (Vanilik Asit)	60
Şekil 4.16. <i>C. antitauri</i> (Şirinjik Asit)	60
Şekil 4.17. <i>C. antitauri</i> (Viteksin)	60
Şekil 4.18. <i>C. antitauri</i> (Naringin)	60

Şekil 4.19. <i>C. antitauri</i> (Elajik Asit)	60
Şekil 4.20. <i>C. antitauri</i> (Hesperidin)	61
Şekil 4.21. <i>C. antitauri</i> (<i>p</i> -Kumarik Asit)	61
Şekil 4.22. <i>C. antitauri</i> (Sinapik Asit)	61
Şekil 4.23. <i>C. antitauri</i> (Taksifolin)	61
Şekil 4.24. <i>C. antitauri</i> (Ferulik Asit)	61
Şekil 4.25. <i>C. antitauri</i> (Rosmarinik Asit)	61
Şekil 4.26. <i>C. antitauri</i> (Vanilin)	62
Şekil 4.27. <i>C. antitauri</i> (Mirsetin)	62
Şekil 4.28. <i>C. antitauri</i> (Resveratrol)	62
Şekil 4.29. <i>C. antitauri</i> (Luteolin)	62
Şekil 4.30. <i>C. antitauri</i> (Kersetin)	62
Şekil 4.31. <i>C. antitauri</i> (Apigenin)	62
Şekil 4.32. <i>C. antitauri</i> (Naringenin)	63
Şekil 4.33. <i>C. antitauri</i> (İzoramnetin)	63
Şekil 4.34. <i>C. antitauri</i> (Krisin)	63
Şekil 4.35. <i>C. antitauri</i> (Galangin)	63
Şekil 4.36. <i>C. antitauri</i> (Kurkumin)	63
Şekil 4.37. <i>C. amanicola</i> sabit yağ kromatografisi.....	66
Şekil 4.38. <i>C. amanicola</i> (Kinik Asit)	69
Şekil 4.39. <i>C. amanicola</i> (Fumarik Asit)	69
Şekil 4.40. <i>C. amanicola</i> (Gallik Asit)	69
Şekil 4.41. <i>C. amanicola</i> (Pirogallol)	69
Şekil 4.42. <i>C. amanicola</i> (Kerasiyanin klorid)	69
Şekil 4.43. <i>C. amanicola</i> (Siyanidin-3- <i>O</i> -glikozit)	69
Şekil 4.44. <i>C. amanicola</i> (Klorojenik Asit)	70

Şekil 4.45. <i>C. amanicola</i> (Kateşin)	70
Şekil 4.46. <i>Camanicola</i> (Poenidin-3-O-glikozit)	70
Şekil 4.47. <i>Camanicola</i> (4-OH-Benzoik Asit)	70
Şekil 4.48. <i>C. antiamanicola</i> (Epikateşin)	70
Şekil 4.49. <i>C. amanicola</i> (Epigallokateşin Gallat)	70
Şekil 4.50. <i>C. amanicola</i> (Kafeik Asit)	71
Şekil 4.51. <i>C. amanicola</i> (Vanilik Asit)	71
Şekil 4.52. <i>C. amanicola</i> (Şirinjik Asit)	71
Şekil 4.53. <i>C. amanicola</i> (Viteksin)	71
Şekil 4.54. <i>C. amanicola</i> (Naringin)	71
Şekil 4.55. <i>C. amanicola</i> (Elajik Asit)	71
Şekil 4.56. <i>C. amanicola</i> (Hesperidin)	72
Şekil 4.57. <i>C. amanicola</i> (p-Kumarik Asit)	72
Şekil 4.58. <i>C. amanicola</i> (Sinapik Asit)	72
Şekil 4.59. <i>C. amanicola</i> (Taksifolin)	72
Şekil 4.60. <i>C. amanicola</i> (Ferulik Asit)	72
Şekil 4.61. <i>C. amanicola</i> (Rosmarinik Asit)	72
Şekil 4.62. <i>C. amanicola</i> (Vanilin)	73
Şekil 4.63. <i>C. amanicola</i> (Mirsetin)	73
Şekil 4.64. <i>C. amanicola</i> (Resveratrol)	73
Şekil 4.65. <i>C. amanicola</i> (Luteolin)	73
Şekil 4.66. <i>C. amanicola</i> (Kersetin)	73
Şekil 4.67. <i>C. amanicola</i> (Apigenin)	73
Şekil 4.68. <i>C. amanicola</i> (Naringenin).....	74
Şekil 4.69. <i>C. amanicola</i> (İzorarnetin)	74

Şekil 4.70. <i>C. amaniicola</i> (Krisin)	74
Şekil 4.71. <i>C. amaniicola</i> (Galangin)	74
Şekil 4.72. <i>C. amaniicola</i> (Kurkumin)	75
Şekil 4.73. Gallik asit standart grafiği	78
Şekil 4.74. Total fenolik bileşik miktar tayini deneylerinde pleyt ve numuneler.....	79
Şekil 4.75. Total flavonoit miktar tayini deneyi için rutin standart grafiği.....	80
Şekil 4.76. Total tanen miktar tayini deneyi için tannik asit standart grafiği.....	82
Şekil 4.77. α -Tokoferol ve Troloks için standart eğri grafikleri.....	82
Şekil 4.78. <i>C. antitauri</i> ve <i>C. amaniicola</i> ABTS ⁺⁺ pleyti.....	91
Şekil 4.79. <i>C. antitauri</i> ve <i>C. amaniicola</i> DPPH [*] pleyti.....	92
Şekil 4.80. Pleytlerin karşılaştırması.....	94
Şekil 4.81. <i>A. cepa</i> hücrelerinde mitozun (a-d) ve sapmaların (e-k) tipik aşamaları.....	97

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo No

Sayfa No

Tablo 2.1. <i>Centaurea</i> 'nın elde edilen uçucu yağların majör bileşen ve yüzdeleri.....	22
Tablo 2.2. Bazı <i>Centaurea</i> türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar.....	33
Tablo 2.3. Bazı <i>Centaurea</i> türlerinden izole edilen flavonoidler.....	35
Tablo 2.4. Bazı <i>Centaurea</i> türlerinden izole edilen lignanlar.....	37
Tablo 2.5. Bazı <i>Centaurea</i> türlerinden izole edilen kumarinler.....	38
Tablo 2.6. Bazı <i>Centaurea</i> türlerinden izole edilen indol alkaloidler.....	39
Tablo 3.1. Deneyler esnasında kullanılan aletler ve cihazlar.....	40
Tablo 4.1. <i>C. antitauri</i> bitkisinin elde edilen ekstre/fraksiyon miktarları.....	55
Tablo 4.2. <i>C. antitauri</i> sabit yağ oranı ve bileşenleri.....	57
Tablo 4.3. <i>C. antitauri</i> LC-MS/MS kalitatif ve kantitatif analizi.....	64
Tablo 4.4. <i>C. amaniicola</i> bitkisinin elde edilen ekstre/fraksiyon miktarları.....	66
Tablo 4.5. <i>C. amaniicola</i> sabit yağ oranı ve bileşenleri.....	67
Tablo 4.6. <i>C. amaniicola</i> LC-MS/MS kalitatif ve kantitatif analizi.....	75
Tablo 4.7. <i>C. antitauri</i> ekstralarının total fenolik bileşik miktar bulguları.....	79
Tablo 4.8. <i>C. antitauri</i> ekstralarının total flavonoid miktar bulguları.....	81
Tablo 4.9. <i>C. antitauri</i> ekstralarının ABTS ^{•+} süpürücü aktivite sonuçları.....	83
Tablo 4.10. <i>C. antitauri</i> ekstralarının DPPH [•] süpürücü aktivite sonuçları.....	84
Tablo 4.11. <i>C. antitauri</i> ekstralarının α -amilaz enzim % inhibisyon değerleri.....	85
Tablo 4.12. <i>C. antitauri</i> ekstralarının α -glukozidaz enzim inhibisyon sonuçları.....	86
Tablo 4.13. <i>C. antitauri</i> ekstralarının antimikrobiyal aktivite sonuçları.....	87
Tablo 4.14. <i>C. antitauri</i> ekstralarının genotoksik aktivite sonuçları	88
Tablo 4.15. <i>C. antitauri</i> mitotik indeks ve kromozom aberasyonları.....	89
Tablo 4.16. <i>C. amaniicola</i> ekstralarının total fenolik bileşik miktar bulguları.....	90
Tablo 4.17. <i>C. amaniicola</i> ekstralarının total flavonoid miktar bulguları.....	90

Tablo 4.18. <i>C. amaniicola</i> ekstrelerinin total tanen miktar bulguları.....	91
Tablo 4.19. <i>C. amaniicola</i> ekstrelerinin ABTS ^{•+} süpürücü aktivite sonuçları.....	92
Tablo 4.20. <i>C. amaniicola</i> ekstrelerinin DPPH [•] süpürücü aktivite sonuçları.....	93
Tablo 4.21. <i>C. amaniicola</i> ekstrelerinin α -amilaz enzim % inhibisyon değerleri.....	95
Tablo 4.22. <i>C. amaniicola</i> ekstrelerinin α -glukozidaz enzim inhibisyon sonuçları.....	95
Tablo 4.23. <i>C. amaniicola</i> ekstrelerinin antimikrobiyal aktivite sonuçları.....	96
Tablo 4.24. <i>C. amaniicola</i> ekstrelerinin genotoksik aktivite sonuçları.....	98
Tablo 4.25. <i>C. amaniicola</i> mitotik indeks ve kromozom aberasyonlar.....	99



1. GİRİŞ

Diyabetes mellitus (DM), sıklığı her geçen gün artan, ciddi akut ve kronik komplikasyonlar gösteren dünya çapında önemli bir sorun haline gelmiştir. Akut komplikasyonlar arasında acil müdahale gerektiren hipoglisemi, hiperglisemi ve diyabetik ketoasidoz yer alırken, kronik komplikasyonlar arasında retinopati, nöropati, nefropati ve diyabetik ayak problemleri yer alır (Azeem ve ark., 2022). Bu hastalıkla ilişkili önemli bir komplikasyon ayak ülserlerinin gelişmesidir. Bu yaralanmalar, *Staphylococcus aureus* gibi farklı bakteri organizmaları ve ayrıca *Pseudomonas aeruginosa* gibi Gram negatif organizmalar tarafından enfekte olabilir. Bu enfeksiyonlar tedavi edilmezse bölge kangrenleşebilir ve uzvun kesilmesi gerekebilir (Carrington ve ark., 2012). Oksidatif stres, tip 2 diyabetin gelişiminde önemli bir rol oynar. Bu durum, kısmen indirgenmiş oksijenin reaktif olan reaktif oksijen türleri (ROS) arasındaki dengesizlik nedeniyle oluşur. ROS, normal fizyolojik süreçler için gerekli olmasına rağmen, aşırı miktarı hayati biyomoleküllere zarar verebilir ve düzgün çalışmalarını bozarak hasara neden olabilir. Aşırı ROS'un zararlı etkilerini engellemek için vücut antioksidanlara güvenir. Bu biyoaktif maddeler, ROS oluşumunu önleyebilir veya serbest radikalleri nötralize edebilir. Spesifik antioksidanların tüketimi, tip 2 diyabet gelişme olasılığının ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, genel beslenme düzeni genellikle birçok antioksidan içerir ve bunların kümülatif veya etkileşimli etkileri olabilir (van der Schaft ve ark., 2019). DM, glukoz homeostazındaki dengesizlik nedeniyle oluşan kronik ve ciddi bir tıbbi durumdur. Dünya geleleinde 220 milyondan fazla tahmini vaka ile önemli bir sayıda insanları etkilemektedir. DM ile ilişkili ölüm oranı 2005 ile 2030 arasında iki katına çıkacağı tahmin edilmektedir. DM'nin iki ana türü vardır: yetersiz insülin üretimi ile karakterize edilen tip 1 ve insülin etkisizliğinden kaynaklanan tip 2. Tip 2 diyabet, dünya genelindeki diyabet vakalarının yaklaşık %90'ını oluşturur. Yemeklerden sonra kan şekeri seviyelerinde anormal bir şekilde yükselmesi olan hiperglisemi, tip 2 diyabet

gelişimi ile yakından ilişkilidir. Ayrıca kardiyovasküler hastalıklar, böbrek yetmezliği, görme bozukluğu, nörolojik bozukluklar gibi komplikasyonların birincil nedenidir (Asgar, 2013).

Nişasta, insan beslenmesinde temel karbonhidrat olarak, hızlı sindirimden sindirilememe kadar geniş bir sindirilebilirlik aralığı gösterir. Bu nedenle, tip 2 diyabetli bireylerde postprandial glikemik kontrolün yönetimi, küresel sağlık manzarasında büyük öneme sahiptir. Akarboz gibi sentetik inhibitörler, postprandial hiperglisemiye kontrol etmede etkili olmasına rağmen, potansiyel olarak daha güvenli alternatifler olarak bitki bazlı enzim inhibitörlerini keşfetmeye yönelik artan ilgi vardır. Buğday albümini, *Phaseolus vulgaris* α -amilaz inhibitörü ve çeşitli fenolik bileşikler dahil olmak üzere doğal enzim inhibitörleri, hiperglisemi ile ilişkili kronik hastalıklarla mücadelede umut vaat etmektedir. Ahududu çeşitlerinde bulunan fenollerin α -amilaz ve α -glukosidaz enzimlerine karşı inhibisyon etkileri olduğu bulunmuştur (Asgar, 2013).

DM'li bireyler için önerilen diyet yağ asidi alımı, genel popülasyon için olanlardan farklı olabilir. Diyetteki n-6 ile n-3 yağ asitlerine oranının diyabetin yaygınlığı ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Klinik araştırmalar, n-3 yağ asitlerinin, insülin direnci ile ilişkili çeşitli metabolik sonuçları potansiyel olarak iyileştirebileceğini göstermiştir, bu da kan basıncını ve trigliserit seviyelerini düşürme gibi etkileri içerir (Berry, 1997).

Çeşitli araştırmalar, eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) gibi yüksek seviyelerde ω -3 yağ asitleri ve ayrıca γ -linolenik asit ve araşidonik asit gibi ω -6 yağ asitleri içeren oral takviyelerin, alloxan ile oluşturulan DM'ye yol açmadan önce deneysel hayvanlarda hastalığın başlangıcını potansiyel olarak önleyebileceğini göstermiştir (Suresh ve ark., 2003).

Asteraceae (Compositae) familyasına ait olan *Centaurea* L. cinsi Avrupa, Asya, Kuzey Afrika ve Amerika'da yayılış göstermektedir. *Centaurea* cinsinin gen merkezi Türkiye'dir (Aktumsek ve ark., 2011). “bizimbitkiler.org.tr 2022” sitesinin güncel

verililerine göre Türkiye’de 238 taksonun olduğu belirlenmiştir. Türkiye’de bu cinsin çoğu endemik olan (100’den fazla tür) ve pek çok türü baharat olarak kullanılan (180’den fazla tür) üyeleri bulunmaktadır. *Centaurea* türleri, Türkiye’de “Timur diken, Peygamber çiçeği, Çoban kaldıran, Zerdali diken” gibi isimlerle bilinmektedir ve uzun süredir mide sorunlarına karşı, göğsü rahatlatıcı, ateş düşürücü, ishali kesmeye, adet düzenleyici ve iştah açıcı olarak kullanılırken, aynı zamanda şeker hastalığının tedavisinde de kullanılmaktadır (Reyhan ve ark., 2004). *Centaurea* türlerinin sekonder bileşikler genellikle seskiterpen laktonlar, flavonoidler ve lignan bileşikleridir (Demir ve ark., 2009).

Centaurea L. sensu lato (s.l.), Asteraceae familyasında 400-700 türle en büyük cinslerden biridir (Bona, 2023). *Centaurea*’nın Türkiye’deki ilk taksonomik revizyonu Wagenitz (1975) tarafından 34 bölüm altında 204 taksonla yapılmıştır. Yeni türlerin tanımlanmasıyla toplam tür sayısı artmaktadır (Yüzbaşıoğlu ve ark., 2015; Kültür ve ark., 2016; Uysal ve ark., 2016; Şirin ve ark., 2019; Hamzaoğlu ve Koç 2020; Özbek 2021; Duman ve ark., 2021).

Etnofarmakolojik araştırmalar, birçok *Centaurea* türünün bazı ülkelerde halk tıbbında çeşitli rahatsızlıkların tedavisinde kullanıldığını göstermiştir. Mesela, *C. cyanus* ve *C. scabiosa* İskoç tıbbında idrar söktürücü ve tonik olarak kullanılır. *C. pulchella*, *C. drabifolia* ve *C. solstitialis* Türk halk hekimliğinde apse, basur, mide ülseri ve nezle tedavisinde kullanılmaktadır (Aktumsek ve ark., 2011). Ayrıca birçok etnofarmakolojik çalışma, *Centaurea* türlerinin antioksidan, antiradikal, antibakteriyel, antimikrobiyal, antipiretik, antiromatizmal ve antiinflamatuvar özelliklere sahip olduğunu göstermiştir (Keser ve ark., 2020).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Asteraceae Familyası

Asteraceae (Compositae) familyasına ait olan *Centaurea* L. cinsi Avrupa, Asya, Kuzey Afrika ve Amerika'da yayılış göstermektedir. *Centaurea* cinsinin gen merkezi Türkiye'dir (Aktumsek ve ark., 2011). *Centaurea* L. sensu lato (s.l.), 400-700 türle Asteraceae'deki en büyük cinslerden biridir (Bona, 2023).

Bu cinsin Türkiye'de 189 taksonu vardır ve Türkiye'nin en büyük üçüncü cinsi olarak bilinir (Polat ve ark., 2009). Daha sonra yapılan çalışmalarda bu sayı 194 olarak bildirilmiştir (Daşkın ve ark., 2016). “bizimbitkiler.org.tr 2022” sitesinin güncel verililerine göre Türkiye'de 238 taksonun olduğu belirlenmiştir. <https://bizimbitkiler.org.tr/yeni/demos/technical/>. Türkiye'de bu cinsin çoğu endemik olan (100'den fazla tür) ve pek çok türü baharat olarak kullanılan (180'den fazla tür) üyeleri bulunmaktadır (Keser ve ark., 2020).

2.1.1. Asteraceae Familyasının Botanik Özellikleri

Asteraceae familyasının üyeleri arasında iki tür çiçek bulunan kapitulum bulunur. Bunlar, tüp şeklinde bir korol ile tübüler çiçekler ve bir dil ile ligulat çiçeklerdir. Bazı taksonlarda her iki çiçek türü de bulunurken, bazılarında ya sadece ligulat çiçekler ya da sadece tubulat çiçekler bulunur (Polat ve ark., 2009).

Tek yıllık, iki yıllık veya çok yıllık otsu bitkiler veya bazen çalılar, sütlü veya sütsüz dokular mevcuttur. Yapraklar alternat veya bazen karşılıklı, tüysüz (nadiren stipuloid), bütün, dişli, loblu veya çeşitli parçalara ayrılmış. Çiçekler epiginöz, ya tamamı hermafrodit ve protandros ya da dişi, erkek (en azından işlevsel olarak öyle) ya da nötrdür.

Kaliks, ovaryumun tepesinde kıl, pul veya kılçıklardan oluşan bir papus veya $\pm$ sürekli bir korona (taç) ile temsil edilir; Papus bazen tamamen yoktur. Taç gamopetalöz, tübüler (infundibüler veya aşağıda dar silindirik ve yukarıda çansı), ipliksi, ligulat veya nadiren iki dudaklı, genellikle 3- veya 5-dişli; nadiren yoktur. Stamenler (4-)5, epipetal, filamentler genellikle serbest; anterler yanal olarak stilin etrafında bir silindir halinde birleşirler (yani eşkenarlı), nadiren serbesttirler. Alt ovaryum, 1 hücreli, 1 bazal anatropöz ovül ile; stil genellikle yukarıda 2 dala ayrılır, disk çiçeklerin stilleri genellikle poleni anter silindirinden süpüren toplayıcı (fırça) tüyler taşır. Meyve bir aken, genellikle sapsız veya bir gaga (kürsü) üzerinde taşınan kalıcı veya yaprak döken bir papus taşır (Davis, 1975; Bona, 2006).

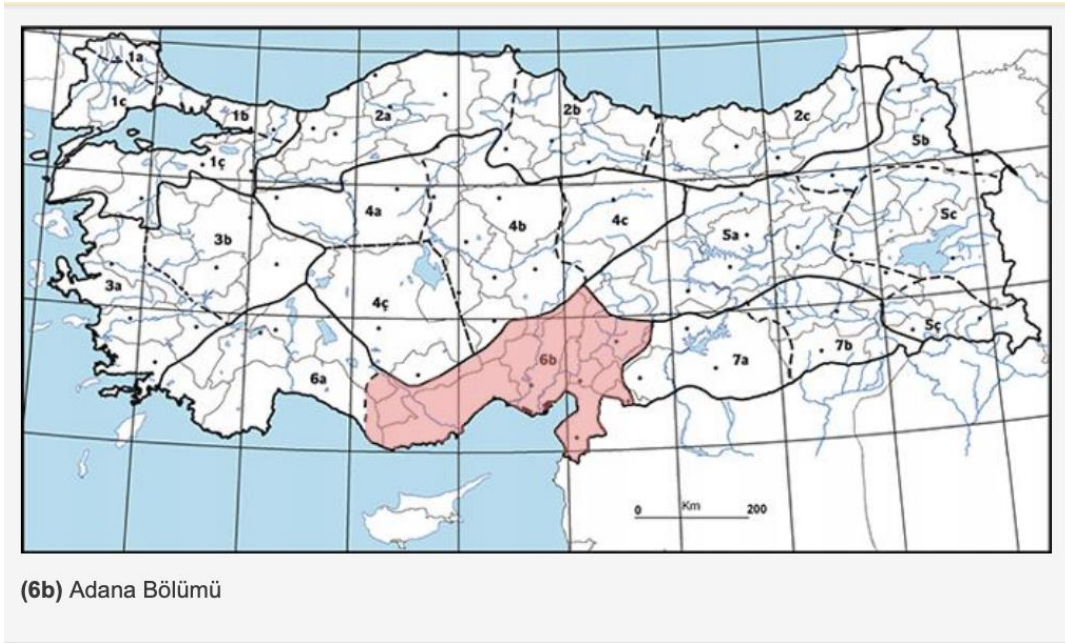
2.2. *Centaurea* L. Cinsinin Botanik Özellikleri

Tek yıllık, iki yıllık veya çok yıllık otlar, nadiren dikenli dalları olan küçük çalılar veya herdem yeşil yapraklı daha büyük alt çalılar; çok hücreli tüylerle sık sık tüylü veya kabuklu ila kıllı, nadiren tüysüz, sapsız bezler çok sıktır. Alternat, bazen hepsi tabanda, pinnatifidten pinnatipartite, çok çeşitli şekillerde olabilir, bazen dekuranttır. Kapitulumlar heterogam, diskiform veya radiant formdadır. İnvolukrum ovoit, küremsi, neredeyse silindirik, yuvarlak veya fuziform şeklinde olabilmektedir. Çiçekler pembe, mor (siyahımsı mor), mavi, sarı veya beyazımsı renklere sahip olabilmektedir. Akenler olgunlaştığında genellikle tüysüzdür; $\pm$ yanal olarak basıktır (Wagenitz, 1975; Bona, 2006).

2.3. *C. antitauri* Hayek. Bitkisinin Botanik Özellikleri

Çok yıllık ve tabanları odunsu, gövdeleri dik, 20-45 cm, basit veya nadiren üst kısımda bir dallı, kapitulanın altında kalınlaşmış, tabanda lifli yaprak sapı kalıntıları ile

çok yıllık, bazal yapraklar çoğunlukla çok büyük, geniş mızraksı-geç ilâ kordat veya lirat, üst yapraklar genellikle seyrek. Septat tüylü seyrek tüylü; bazal ve alttan orta uzun petiolat, pinnatipartit çok sayıda (altta 20-25) lineer-mızrak şeklinde yanal segmentler, segmentler 2-5 mm genişliğinde, tam veya tabana yakın tek loblu; üst kısım daha geniş rahis ve daha az segment ile benzer veya dar mızrak şeklindedir. İnvolukrum 25-38 x 25-45 mm, neredeyse küreseldir. Uzantılar küçük, kahverengi, üç köşeli, yayılan veya yansıyan, her iki yanda 2-3 kirpik (1-3 mm) ile 3-5 mm'lik bir dikenle bitendir. Çiçekler sarı, marjinal parlak değildir. Akenler 5-5-7.7 mm; papus 7:5-8-5 mm, kahverengi, iç sıra 1-5 mm'dir. Çiçeklenme 7-8. aylar arasındadır. Kayalık dağ yamaçlarında 1700-2135-m'de yetişmektedir. Anti-Toros ve Amanos dağlarına özgüdür. Cins içinde oldukça izole olan bu bölümün tek temsilcisidir (Wagenitz, 1975). Şekil 2.1. *C. antitauri* cinsinin Türkiye'de yayılışı gösterilmiştir. <https://bizimbitkiler.org.tr/yeni/demos/technical/>



Şekil 2.1. *C. antitauri* bitkisinin Türkiye'de dağılımı

2.3.1. *C. antitauri* Türünün Sistematikteki Yeri

Alem	:	Plantae
Bölüm	:	Magnoliophyta
Altsınıf	:	Magnoliidae
Familya	:	Asteraceae
Cins	:	<i>Centaurea</i> L.
Tür	:	<i>Centaurea antitauri</i> Hayek

2.3.2. *C. antitauri* Türünün Deskripsiyonu

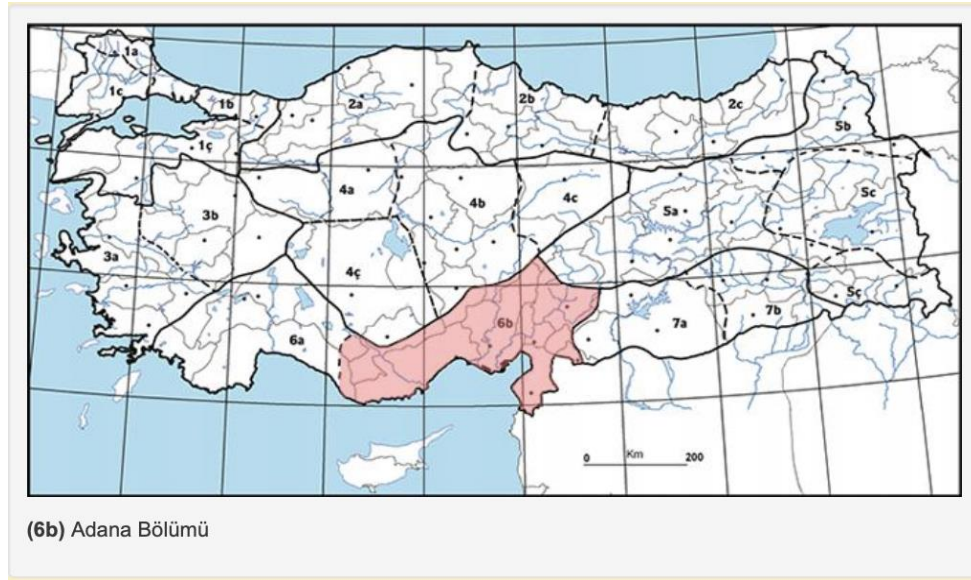
Centaurea antitauri Hayek., *Centaureae* Exsicc. Crit. II no. 57 (1914). / **nurdikeni** (endemik). Sin.: *Phaeopappus nipestris* Boiss. & Hausskn., Fl. Orient. 3: 598 (1875). *Tomanthea rupestris* (Boiss. & Hausskn.) Takht. Trudy Molod. Nauchn. Rabotn. Armyan. Fil. AN SSSR: 242 (1939) (Güner ve ark., 2012).



Şekil 2.2. *C. antitauri* bitkisinin resimleri

2.4. *C. amanicola* Hub.-Mor. Botanik Özellikleri

İki veya çok yıllık, 65-80 cm, dik, sadece üstte dallanmış, salkım içinde 2-8 kapitüllüdür. Yaprakların alt kısımları seyrek tüylü, üst kısım ince tüylü, tam veya tekrardan dişliye kadar dişli; bazal dikdörtgen-kordat, petiolat, alt ve orta dikdörtgen ile geniş mızrak şeklinde, dar tabanlı alt sapsız, ortanca ve üst dekuranttir. Involukrum 27-35 × 25-30 mm, ovalden subglobozudur. Uzantılar büyük, fillarların taban kısmını tamamen gizler, kahverengi (dış beyazımsı), geniş üçgenden orbikülere (6-8(-9) mm genişliğinde, kirpikler olmadan), kirpikler c. 12-16(-20), her iki tarafta (3-6 mm), terminal spinule 5-8 mm'dir. Çiçekler mordur. Akenler 6 mm; papus 8-9 mm'dir. Çiçeklenme 6-7. aylar arasındadır. Çam ormanları, 900-1300 m'de yetişmektedir. Endemiktir (Wagenitz, 1975). Şekil 2.2. *C. amanicola* cinsinin Türkiye'de yayılışı gösterilmiştir. <https://bizimbitkiler.org.tr/yeni/demos/technical/>



Şekil 2.3. *C. amanicola* bitkisinin Türkiye'deki dağılımı

2.4.1. *C. amanicola* Türünün Sistematikteki Yeri

Alem	:	Plantae
Bölüm	:	Magnoliophyta
Altsınıf	:	Magnoliidae
Familya	:	Asteraceae
Cins	:	<i>Centaurea</i> L.
Tür	:	<i>Centaurea amanicola</i> Hub.-Mor.

2.4.2. *C. amanicola* Türünün Deskripsiyonu

Centaurea amanicola Hub.-Mor. Bauhinia 3: 322 (1967). / somkavgalaz
(endemik). D. Akdeniz elementi. <https://bizimbitkiler.org.tr/yeni/demos/technical/>



Şekil 2.4. *C. amanicola* bitkisinin resimleri

2.5. Türkiyede Yetişen *Centaurea* cinsi

Türkiyede yetişen *Centaurea* cinsine ait toplam 217 takson mevcuttur bunlardan 110 tanesi endemiktir.

<https://www.bizimbitkiler.org.tr/v2/filtre.php?cins=Centaurea&sayfa=1>

2.6. *Centaurea* L. Cinsinin Halk Arasındaki Kullanımı

Centaurea türleri, geleneksel tıpta ateş düşürücü, idrar söktürücü ve şeker hastalığını tedavi etmek amacıyla kullanılmıştır (Font, 1995). Tükürük ve mide asitlerinin akışını uyardıkları ve hastaların iştahını geri getirdikleri inancıyla toniklere birçok *Centaurea* eklenmiştir (Bernhardt, 2008). *Centaurea* türleri halk hekimliğinde antidiyareik, kepek önleyici, antiromatizmal, antiinflamatuvar, kolagog, koleretik, astrenjan, hipotansif, ateş düşürücü, sitotoksik ve anti-bakteriyel özellikleriyle bilinmektedir (Farrag ve ark., 1993; Barrero ve ark., 1997; Orallo ve ark., 1998; Baba aissa, 1999; Köse ve ark., 2007).

Cinsin bazı türlerinden hazırlanan içecekler Doğu Asya, Avrupa (Türkiye ve İspanya) ve Batı Afrika'da (Nijer) tüketilmektedir (Murray, 1999). Hindistan'da *C. cyanus*'un çiçekleri tonik, emenagog ve uyarıcı olarak kullanılmaktadır. Bu türlerin konjonktivitte yatıştırıcı etkilerinden dolayı Fransa'da "Eau de Casse-Lunettes" adıyla ürün elde edilmektedir. İran'da yetişen *C. behen*'in kökleri, besin olarak tüketilmekte ve afrodisyak özellikleriyle tanınmaktadır. Ayrıca diş taşı ve sarılıkta da kullanılır. Su içerisinde parçalanan *C. picris* bitkisi, antihelmentik ve koyunlarda yara iyileştirmek amacıyla kullanılmaktadır (Kurian ve Sankar, 2007). Çin'de geleneksel olarak ateş ve zehirlenme durumlarında *C. uniflora* bitkisi kullanılmaktadır (Wei ve ark., 1997). Türk halk hekimliğinde ise bazı *Centaurea* türleri apse (*C. iberica*), astım (*C. iberica*) gibi durumlarda ve ateş düşürücü (*C. calcitrapa* ve *C. jacea*) olarak kullanılmaktadır (Yesilada, 2002; Arif, 2004). Ayrıca *C. pulchella*, *C. drabifolia*, *C. solstitialis* ssp. *solstitialis*, *C. iberica* ve *C. virgata* taksonları peptik ülser, sıtma, soğuk algınlığı, mide

rahatsızlığı ve karın ağrısı tedavisinde kullanılmaktadır (Yesilada ve ark., 1999; 2004; Sezik ve ark., 2001; Gurbuz ve Yesilada, 2007).

Jakabszállás (Macaristan) bölgesinde, çiftlik hayvanlarının (özellikle koyunların) yaralarının tedavisinde *C. sadleriana*'nın toprak üstü kısımlarının kaynatılarak topikal olarak kullanılmaktadır (Csupor ve ark., 2010). *C. triumfettii* ve *C. urvillei* DC. ssp. *stepposa*'nın taban yaprakları tazeyken gıda maddesi olarak tüketilmektedir (Özüdoğru ve ark., 2011).

İspanya'da *C. aspera*, *C. seridis* var. *maritima* ve *C. melitensis* hipoglisemi için kullanılır (Chucla ve ark., 1988). *C. ornata* mide ülseri ve yaraları tedavi etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Taze, kurutulmuş veya kavrulmuş kökler lapa halinde hazırlanarak banyo ve yıkamalarda kullanılmakta, ayrıca kök parçalarının zeytinyağı ile karıştırılması ile elde edilen karışım topikal olarak uygulanmaktadır (Gregori, 2007). Badajoz'da (Extremadura, İspanya) vücuttaki lekelerde, bacak ağrısında, iltihaplanmalarda, hemoroitte, böcek sokmasında, romatizmada, osteoartritte, genel ağrılarda, dolaşım rahatsızlıklarında, mide ağrılarında, cilt kanserinde, kangrende, yani “her şeye karşı, her derde deva” “evrensel çare” olarak kullanılmaktadır (Vallejo ve ark., 2008, 2009a, 2009b). *C. ornata* İspanya ve Portekiz'in diğer bölgelerinde morlukları, burkulmaları iyileştirmek için, artritte, romatizmaya karşı veya kan temizleyici olarak kullanılmaktadır (Fajardo ve ark., 2000; Molero ve ark., 2001; Camejo-Rodrigues ve ark., 2003).

Bir araştırmaya göre Eğirdir (Isparta) yöresinde geleneksel halk tebabetinde, *C. iberica* mide ağrılarına ve böcek ve yılan sokmalarına karşı kullanılmaktadır. Çin'de *C. uniflora* ateş tedavisinde ve zehirlenmelere karşı kullanıldığı bildirilmiştir. *C. melitensis*

acı tadından dolayı halk arasında dijestif ve tonik olarak tüketilmektedir (Reyhan ve ark., 2004).

2.7. *Centaurea* Türleri Üzerinde Yapılan Biyolojik Çalışmalar

2.7.1. Antiinflamatuvar Etki

Garbacki ve arkadaşları *C. cyanus* çiçek ekstralarının anti-enflamatuvar özelliklerini farklı farmakolojik deneyler (karragenan, zymosan ve kroton yağı kaynaklı ödemlerin inhibisyonu, plazma hemolitik aktivitesinin inhibisyonu, anafilatoksin aktivitesinin indüksiyonu) ile araştırmıştır. Suda çözünen ancak etanolde çözünmeyen fraksiyonlar ve suda ve etanolde çözünen fraksiyonların her ikisi de karragenan kaynaklı ödem üzerinde etkili bulunurken etanolde çözünmeyen fraksiyonun etkileri daha düşük dozlarda görülmüştür. Bu fraksiyonun %79 üronik asit (%78 galakturonik asit) ve %21 arabinoz, glukoz, ramnoz ve galaktozdan oluştuğu saptanmıştır (Garbacki ve ark., 1999).

2.7.2. Antipiretik Etki

Yapılan bir çalışmada *C. solstitialis*'in toprak üstü kısımlarından elde edilen metanol ekstresinden izole edilen repin, sostitalin A, janerin, sinaropikrinin sıçanlar üzerinde hipotermik etkilerinin olduğu belirlenmiştir (Akbar ve ark., 1995).

Aynı araştırmacılar 1995 yılında, repinin sıçanlar üzerindeki hipotermik etkilerini farmakolojik ajanlar kullanarak termoregülatör etkilerini ve aktif mekanizmalarını araştırmışlardır. Repin, intraperitoneal (i.p.) enjeksiyonda, farelerde doza bağlı ve oldukça önemli bir hipotermi üretmektedir. 10 mg/kg'da repin uygulamasından sonra hipotermi, 3 saat sonra zirveye ulaştığı ve 8 saatten fazla bir süre sonra normal sıcaklığa döndüğü görülmüştür. Methergolin (selektif olmayan serotonin reseptör antagonisti, 0,5 mg/kg), ketanserin (seçici 5-HT₂ reseptör antagonisti, 0,2 mg/kg), difenhidramin (H₁

reseptör antagonisti 10 mg/kg) 30 dakikalık ön tedavilerin hiçbirisi, apomorfine (dopamin reseptörü antagonisti, 0,5 mg/kg), propranolol (seçici olmayan β -adreno-reseptör antagonisti) ve atropin sülfat (10 mg/kg, ip) ve atropin metilbromürün (20 mg/kg, ip) repinin hipotermik etkisini doğrudan antagonize ettiği tespit edilmiştir. Bununla birlikte, repinin enjeksiyonundan 2-4 saat sonra atropin sülfat, methergoline, ketanserine, difenhidramine ve apomorfine tarafından hipotermiinin kısmi fakat önemli ölçüde tersine çevrilmesi gözlenmiştir. Çalışma sonuçları; kolinerjik, serotonerjik, histaminerjik, dopaminerjik reseptörlerin repinin hipotermik etkileri üzerinde hiçbir etkisinin olmadığını göstermiştir (Akbar ve ark., 1995).

2.7.3. Allelokimyasal Aktivite

C. maculosa'dan izole edilen bir seskiterpen lakton olan cnicin, *Coptotermes formosanus*'a karşı önemli ölçüde etki göstermiştir. Öte yandan *C. diffusa*'dan izole edilen cnicin, izotermal kalorimetri deneyleri kullanılarak soya fasulyesi (*Glycine max*) ve turp (*Raphanus sativus*) çimlenmesi üzerinde etki göstermiştir. Elde edilen sonuçlar, cnicin'in kökler tarafından su alımını bloke ederek sonraki fide büyümesini engellediğini ancak çimlenme sırasında hiçbir etkisinin olmadığını göstermiştir (Khammar ve ark., 2012).

C. stoebe, allelopati olarak da bilinen fitotoksinlerin aracılık ettiği negatif bitki-bitki etkileşimlerinin en iyi açıklanan örneklerinden biridir (Weidenhamer ve Callaway, 2010). Kateşin, *C. stoebe*'nin potansiyel allelopatik etkileşimlerinde yer alan doğal bir flavanoittir (Tharayil ve Triebwasser, 2010). Bu olumsuz etki kısmen rasemik kateşin salınımından kaynaklanabilir, (+) enantiyomer anti-mikrobiyal özelliklere sahiptir, ancak (-) enantiyomer fitotoksiktir ve toprağa uygulandığında başka bir bitkinin büyümesini azaltır (Bais ve ark., 2003). Bais ve Kaushik çalışmasına (2010) göre, ($\pm$) kateşin (100 μ gml⁻¹), (-) kateşin (10 μ gml⁻¹) ile muamele edilen *Arabidopsis thaliana* ve *Festuca*

idahoensis fidelerinin hızlandırılmış filmlerle kontrol edilen kök ölüm modelleri ve (+) kateşin (200–250 µgml⁻¹), 3. günde hiçbir kateşin içermeyen Murashige ve Skoog (MS) ortam plakalarına aktarılmıştır. Sonuçlar, (-) kateşin ile tedavi edilen fidelerin, (+) kateşin izomeri ile tedavi edilen köklere kıyasla daha yüksek bir ölüm oranı gösterdiğini göstermiştir. Ayrıca fitotoksik etki, hem *A. thaliana* hem de *F. idahoensis*'e karşı sulu ve organik fazda eşit olarak ortaya çıkmıştır. *A. thaliana*'nın köklerine uygulanan kateşin, kateşinin prooksidan doğasını doğrulayan reaktif oksijen türleri (ROS) ile indüklenmiştir. Ayrıca, *A. thaliana*'da kateşin tedavisi sonrası *acd2* ve *cad1* gibi imza hücresi ölüm genlerinin aktivasyonu, kateşinin fitotoksik doğasını tespit etmiştir (Bais ve Kaushik, 2010).

2.7.4. Antimikrobiyal ve Antiviral Etkiler

Barrero ve arkadaşları, 6 *Centaurea* türünden elde edilen cnicin ve salonitenolit ile farklı yapıdaki kostunolit, dehidrokostuslakton, liknofolit ve eremantolit gibi seskiterpen laktonlarının *Cunninghemella echinulata*'ya karşı antifungal etkilerini araştırmışlardır. Kostunolit, dehidrokostuslaktonlar farklı yapılara sahip olsalar da benzer polaritelere sahiptirler ve her ikisi de *C. echinulata*'ya karşı önemli bir antifungal etki göstermiştir. Bu sonuçlar, seskiterpen laktonların antifungal etkileri ile polariteleri arasındaki ters ilişki hakkındaki hipotezleri doğrulamaktadır (Barrero ve ark., 2000).

Vajs ve arkadaşları 1999 yılında *C. nicolai* üzerinde bir çalışma yürütmüştür. *C. nicolai* bitkisinin toprak üstü kısımlarından salograviolit A, 9-O-asetil salograviolit A, 3-O-deasetil-9-O-asetil salograviolit A bileşikleri izole edilmiştir ve bu bileşiklerin *Aspergillus niger*, *A. ochraceus*, *Penicillium ochrochloron*, *Cladosporium cladosporioides*, *Fusarium tricinctum*, *Trichoderma viride* ve *Phomopsis helianthi*'ye

karşı antifungal etkileri test edilmiştir. Tüm bileşikler *T. viride* hariç tüm mantarlara karşı inhibe edici aktivite göstermiştir. En yüksek etkiyi ise 9-O-asetil salograviolid A göstermiştir (Vajs ve ark., 1999).

C. sonchifolia bitkisinin toprak üstü kısımlarından izole edilen onopordopikrinin antibakteriyel etkileri disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır. Bu testler, onopordopikrinin *Staphylococcus aureus*' a karşı etkili olduğunu göstermiştir (Lonergan ve ark., 1992).

Öksüz ve arkadaşları, *C. virgata*, *C. kilea* ve *C. inermis*'ten elde edilen flavonoidlerin antibakteriyel etkilerini test etmişlerdir. 6-metoksiapigen, apigenin, 6-metoksiluteolin-4',7-dimetileter, 6-metoksiluteolin-3'-metileter, 6-metoksiluteolin-3', 4',7-trimetileter bileşiklerinin *Bacillus subtilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*' ye karşı antimikrobiyal etkisi incelenmiştir. Hiçbir bileşik *S. aureus* ve *S. epidermidis*'e karşı etki göstermemiştir. Apigenin, diğer mikroorganizmalara karşı düşük dozlarda yüksek düzeyde aktivite göstermiştir (Öksüz ve ark., 1984).

C. pullata'dan izole edilen on seskiterpen lakton 11 β , 13-dihidrocnicin, 11 β , 13-dihidro-19 dezoksicnicin, 8 α -O-(4- acettoksi-5-hidroksi-angeloil)-11 β , 13-dihidrocnicin, 8 α -O-(4-acettoksi-2-hidroksimétıl- butenoloksi)- 11 β , 13-dihidro- sonchucarpolide, 8 α -O-(4-acetoxo-2-hidroksimétıl-butenoloksi)- 11 β , 13-dihidro-4-*epi*-sonchucarpolit, 11 β , 13-dihidrosalonitenolit, melitensin, 8 α -O-(4-hidroksi- 2metilen-butanoloksi) melitensin, 8 α -hidroksi-11 β , 13-dihidro- sonchucarpolit, 8 α -hidroksi-11 β , 13-dihidro-onopordaldehit) altı bakteri suşu (*Escherichia coli* (ATCC 35210), *Pseudomonas tolaasii* (*Agaricus bisporus*'tan izole edilmiştir), *Salmonella enteritidis* (ATCC 13076), *Bacillus*

subtilis (ATCC 10907), *Micrococcus flavus* (ATCC 10240) ve *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 12228)) ve sekiz mantar türüne (*Alternaria alternate* (DSM 2006), *Aspergillus flavus* (ATCC 9643), *Aspergillus niger* (ATCC 6275), *Aspergillus ochraceus* (ATCC 12066), *Fusarium tricinctum* (CBS 514478), *Penicillium funiculosum* (ATCC 36839), *P. ochrochloron* (ATCC 9112) ve *Trichoderma viride* (IAM 5061) karşı mikrodilüsyon yöntemi ile test edilmiştir. Önemli anti-mikrobiyal ve anti-fungal aktivite sonuçları elde edilmiştir (Djeddi ve ark., 2008b).

C. solstitialis L. ssp. *solstitialis*'nin toprak üstü kısımlarından izole edilen 13-asetilsolstitialin A, bir seskiterpen lakton yapısındaki bileşiğin *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212) suşlarına karşı, ampisilin konsantrasyonlarına yakın olan 1 mg/ml konsantrasyonda dikkate değer bir antibakteriyel aktivite sergilemiştir. Aynı bileşik ayrıca bir DNA virüsü olan *Herpes simplex* tip-1'e karşı da önemli anti-viral aktivite göstermiştir (Ozcelik ve ark., 2009).

C. cankiriense'nin etil asetat ve metanol ekstraktlarının disk difüzyon yöntemi kullanılarak on üç bakterinin (*Pseudomonas aeruginosa* (NRRL B-23), *Salmonella enteritidis*, *Escherichia coli* (ATCC 35218), *Morganella morganii* (insan idrarından izole edilir), *Yersinia enterocolitica* (RSKK 1501), *Klebsiella pneumonia* (ATCC 27736), *Proteus vulgaris* (RSKK 96026), *Staphylococcus aureus* (ATCC 12598), *S. aureus* (ATCC 25923), *Micrococcus luteus* (NRRL B-4375), *Bacillus subtilis* (ATCC 6633), *B. cereus* (RSKK 863) ve *Listeria monocytogenes* (Li6) büyümesini inhibe ettiği görülmüştür. Etil asetat ekstresinin MİK değerleri *Escherichia coli* için 250 µg/ml, *Staphylococcus aureus* için 62.5 µg/ml olarak saptanmıştır. Ayrıca, *C. cankiriense*'nin çiçek ekstresi 7.8 mg/ml konsantrasyonda *Bacillus cereus* üzerinde en güçlü etkiyi

göstermiştir. Ayrıca metanol ekstresi *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumonia* hariç tüm bakterileri inhibe etmiştir (Cansaran ve ark., 2010).

C. spruneri'nin toprak üstü kısımlarından izole edilen skopoletin, izoskopoletin, protokateşik asit, izovanillik asit ve eridiktol'ün anti-bakteriyel ve anti-fungal aktivitesi, sekiz bakteri ve sekiz mantar türüne (*Escherichia coli* (ATCC 35210), *Proteus mirabilis* (klinik olarak izole edilmiş), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Salmonella typhimurium* (ATCC 13311), *Bacillus cereus* (klinik olarak izole edilmiş), *Micrococcus flavus* (ATCC 10240), *Listeria monocytogenes* (NCTC 7973), *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Aspergillus niger* (ATCC 6275), *A. versicolor* (ATCC 11730), *A. flavus* (ATCC 9170), *A. fumigatus*, *Candida albicans*, *Penicillium funiculosum* (ATCC 10509), *P. ochrochloron* (ATCC 9112), *Trichoderma viride* (IAM5061) karşı mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak test edilmiştir. Test edilen tüm bileşikler orta düzeyde antibakteriyel ve antifungal aktiviteler göstermiştir (Ciric ve ark., 2011).

Sekiz *Centaurea* sp.'den (*C. balsamita*, *C. calolepis*, *C. cariensis* ssp. *maculiceps*, *C. cariensis* ssp. *microlepis*, *C. kotschy* var. *kotschy*, *C. solstitialis* ssp. *solstitialis*, *C. urvillei* ssp. *urvillei* ve *C. virgata*) hazırlanan metanol ekstraktlarının mikrodilüsyon tekniği kullanılarak dört bakteriye (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Bacillus cereus* ATCC 14579, *Salmonella enteritidis* ATCC 13076, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923) karşı antibakteriyel etkisi araştırılmıştır ve *C. cariensis* ssp. *microlepis* test edilen tüm mikroorganizmalar üzerinde antimikrobiyal etki göstermiştir (Tekeli ve ark., 2011).

2.7.5. Antioksidan Etki

C. pamphylica'nın topraküstü kısımlarının diklorometan ve metanol ekstraktlarının önemli ölçüde antioksidan aktivite gösterdiği gözlenmiştir. Metanol ekstresinin üç ana

biyoaktif bileşeni olan matairesinosit, arctiin ve matairesinol bileşikler sırasıyla 2.2×10^{-3} , 16.0×10^{-2} , 2.3×10^{-3} mg/mL RC_{50} değerleri ile önemli antioksidan aktivite göstermiştir (Khammar ve ark., 2012).

C. stoebe'nin köklerinden elde edilen bir flavan-3-ol olan kateşin, deoksiriboz bozunma testleri ile analiz edilmiştir. (-) Kateşin hidroksil radikallerini verimli bir şekilde azalttığı için güçlü bir antioksidan etki göstermiştir (Chobot ve ark., 2009).

Zengin ve ark. (2011), üç *Centaurea* sp. türünün metanolik ekstralarının antioksidan aktivitesini fosfomolibden deneyi, serbest radikal yakalama aktivitesi (DPPH^{*} deneyi), beta-karoten/linoleik asit ağartma deneyi, demir (III) ve kuprik indirgeme testleri ile değerlendirmiştir. *C. pulchella*, diğer iki *Centaurea* sp. türü ile karşılaştırıldığında en güçlü antioksidan kapasiteyi sergilemiştir. Elde edilen sonuçlara bakıldığında antioksidan aktivitesi bakımından sıralama şu şekilde *C. pulchella* > *C. patula* > *C. tchihatcheffii* olduğu görülmüştür (Zengin ve ark., 2011).

C. americana'nın çiçeğinden ve gövdesinden/yaprağından hazırlanan hidroalkolik ekstraların, DPPH^{*} radikal temizleme yöntemi kullanılarak antioksidan etkisi incelenmiştir. 1000 µg/mL konsantrasyonda çiçek ekstresinin %79± 1.6'sını takiben %62.5± 4.8'lik gövde/yaprak ekstresiyle DPPH^{*} seviyelerini %50'den fazla azalttığı gözlenmiştir. Kersetin 1000 µg/mL'lik bir konsantrasyonda %90.08±0.9 oranında DPPH^{*} radikal süpürme sergilemiştir (Gonzalez ve ark., 2011).

2.7.6. Antinositif, Antipiretik ve Antifilojistik Aktiviteler

C. solstitialis L. ssp. *solstitialis* ve *C. depressa*, anti-nositif ve anti-piretik etkileri fareler üzerinde incelenmiştir. *p*-Benzokinon, anti-nositif aktivite için karın kasılmalarını (kıvrınma hareketleri) indüklemek üzere intraperitoneal uygulama ile

enjekte edilmiştir. Öte yandan, anti-piretik aktivite için Freund'un komple Adjuvan (FCA) ile indüklenmiş pireksiya modeli kullanılmıştır. Biyoanalizler için pozitif kontrol olarak asetil salisilik asit kullanılmıştır. *C. solstitialis* ssp. *solstitialis* ve *C. depressa* taksonlarının toprak üstü kısımlarından elde edilen etanol ekstraktlarının önemli anti-nosiseptif ve anti-piretik etkilere sahip olduğu görülmüştür. *C. solstitialis* L. ssp. *solstitialis* ve *C. depressa*'dan izole edilen iki seskiterpen lakton olan solstitialin A ve asetil solstitialin aktif bileşenleri olarak tanımlanmıştır (Akkol ve ark., 2009).

C. tchihatcheffii çiçeğinin etanol ekstraktlarının erkek İsviçre albino farelerinde antiinflamatuvar ve analjezik aktivitelerini belirlemek için 200 mg/kg dozda ekstre oral olarak uygulanmış ve ödemi önemli ölçüde azalttığını gözlemlemiştir. Öte yandan, ekstre intraperitoneal enjeksiyon yoluyla *p*-benzokinon tarafından indüklenen abdominal daralmayı önemli ölçüde (%35.3) önlemiştir (Koca ve ark., 2009).

2.7.7. Yara İyileştirici Aktivite

C. sadlerian'ın toprak üstü kısımlarının 5 farklı ekstresinin ve fraksiyonunun yara iyileştirme aktivitesi dişi Sprague-Dawley farelerinde değerlendirilmiştir (Csupor ve ark., 2010). *C. sadleriana* jel içinde %2.5'lik bir konsantrasyondaki ekstresi düzenli topikal uygulama ile günde iki kez sıçanların 15-cm²'lik bir yüzeye sahip yaralarına uygulanmıştır. Metanol ekstresinin en apolar fraksiyonunun, yara iyileşmesini önemli ölçüde hızlandırdığını göstermiştir (Csupor ve ark., 2010).

2.7.8. Antiplatelet Aktivite

C. iberica'nın etil asetat fraksiyonundan izole edilen 3-Metil-2-benzil-4-kinazolon ve metil-2 [(metilamino)karbonil]benzoat (3R,4R)-4-(3,4-dimetoksibenzil)-3-(4-{[5-{[6-(4-{[(3R,4R)-4-(3,4-dimetoksibenzil)-2-oksotetrahidro-3-furanil]metil}-2-

metoksifenoksi)-4,5 dihidroksi-2-(hidroksilmetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]oksi}-3,4-dihidroksi-6 (hidroksimetil)tetrahidro -2H-piran-2-yl]oksi}-3-metoksibenzil)dihidro-2-(3H)-furanon bileşiklerinin anti-trombosit aktivitesi etkili bir anti-platelet ajan olan aspirin referans ilaç olarak kullanılarak değerlendirilmiştir. Tüm bileşikler, trombosit agregasyonunu önemli ölçüde inhibe etmiştir. Bu etkinin tromboksan A2'nin sentezinden sorumlu siklooksijenaz enziminin inhibisyonundan kaynaklandığı öne sürülmüştür (Khan ve ark., 2011)

2.7.9. Anti-Plazmodiyal Etki

C. musimomum'un toprak üstü kısımlarının kloroform ekstresinin anti-plazmodiyal etkisi, *Plasmodium falciparum*'a karşı değerlendirilmiş ve 3.16 µg/ml'lik IC₅₀ değerle önemli bir anti-plazmodiyal aktivite göstermiştir (Medjroubi ve ark., 2005).

C. bruguieriana ve *C. goletanica*'nın toprak üstü kısımlarının metanol ekstrelerinin anti-plazmodiyal etkisi, *Plasmodium berghei*'ye karşı değerlendirilmiş ve sırasıyla 36.9 µg/ml ve 31.6 µg/ml'lik IC₅₀ değerlerle önemli bir anti-plazmodiyal aktivite göstermiştir (Esmaeili ve ark., 2009).

2.7.10. Sitotoksik Etki

C. musimomum'un toprak üstü kısımlarının kloroform ekstresinin nazofarenks insan karsinomundan elde edilen hücrelere karşı sitotoksik etkisi değerlendirmiştir. 10 µg/ml konsantrasyonda %89 ve 1 µg/ml konsantrasyonda %26 büyüme inhibisyonu ile önemli bir sitotoksik aktivite görülmüştür (Medjroubi ve ark., 2005).

2.7.11. Hepatoprotektif Etki

C. americana çiçeğinden ve aynı bitkinin gövdesinden/yaprağından 10 µg/mL, 100 µg/mL, 1000 µg/mL'deki hidroalkolik ekstrelerin insan hepatomunda karaciğer

hasarına neden olan karbon tetrakloride (CCL₄) karşı etkili olduğunu gözlemlenmiştir. Aspartat aminotransferaz (AST) ve malondialdehit (MDA) seviyeleri, CCl₄ ile tedaviden sonra önemli ölçüde yükselmiştir. Hücrelere ekstre eklendiğinde AST ve MDA katlanarak azalmıştır. Silibinin pozitif kontrol olarak kullanılmıştır (Gonzalez ve ark., 2011).



2.8. Uçucu Yağlar Üzerinde Yapılan Çalışmalar

Bugüne kadar yapılan araştırmalarda *Centaurea*'nın farklı tür ve farklı kısımlarından elde edilen uçucu yağların majör bileşen ve yüzdeleri ile elde edildikleri bitki kısımları aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 2.1. *Centaurea*'nın elde edilen uçucu yağların majör bileşen ve yüzdeleri

Türler	Bitki Kısım	Bileşikler	Kaynak
<i>C. iconiensis</i>	Kapitulum	1-Undeken (%84.3) β -Karyofillen (%3.4) Karyofillen oksit (%0.5)	Flamini ve ark., 2006
<i>C. lanigera</i>	Kapitulum	Germakren D (%43.1) β -Karyofillen (%13.7)	Flamini ve ark., 2006
<i>C. ptosimopappoides</i>	Kapitulum	Germakren D (%36.9) β -Karyofillen (%22.5)	Flamini ve ark., 2006
<i>C. luschaniana</i> (endemik)	Herba	Hekzadekanoik asit (%40.0) Dodekanoik asit (%12.6) Nonakosan (%7.8)	Demirci ve ark., 2008
<i>C. tossiensis</i> (endemik)	Herba	Hekzadekanoik asit (%50.6) Nonakosan (%11.6) Heptakosan (%10.7)	Demirci ve ark., 2008
<i>C. wagenitzii</i> (endemik)	Herba	Hekzadekanoik asit (%25.6) Nonakosan (%12.0) Heptakosan (%9.8) Karyofillen oksit (%7.3)	Demirci ve ark., 2008

Tablo 2.1. (Devamı)

<i>C. cunelifolia</i>	Herba	β -Ödesmol (%26.5) Spatulenol (%6.3) Karyofillen oksit (%2.9)	Roselli ve ark., 2009
<i>C. euxina</i>	Herba	Spatulenol (%10.8) Karyofillen oksit (%6.2) β -Ödesmol (%3.9)	Roselli ve ark., 2009
<i>C. paphlogonica</i> (endemik)	Herba	Hekzadekanoik asit (%28.9) Dodekanoik asit (%22.8) Karyofillen oksit (%9.2)	Kose ve ark., 2009
<i>C. saligna</i>	Herba	Hekzadekanoik asit (%41.9) Fitol (%8.2) Heptakosan (%5.2)	Altıntaş ve ark., 2009
<i>C. tchihatcheffii</i> (endemik)	Herba	Karyofillen oksit (%15.1) Karvakrol (%14.7) Asetofenon (%6.2) Spatulenol (%5.3)	Altıntaş ve ark., 2010
<i>C. drabifolia</i> subsp. <i>detonsa</i> (endemik)	Herba	Germakren D (%44.8) Hekzadekanoik asit (%10.2) Karyofillen (%4.7)	Zengin ve ark., 2012
<i>C. balsamita</i>	Kapitulum	α -Selenin (%8.5) Hekzatriakontan (%8.3)	Ertaş ve ark., 2014
<i>C. iberica</i>	Herba	Araşidik asit (%25.3) Hekzadekanoik asit (%5.9) Koleik asit (%5.5)	Ertaş ve ark., 2014

Tablo 2.1. (Devamı)

<i>C. aladaghensis</i>	Kapitulum ve Topraküstü	Karyofillen oksit (%6.6- 7.5) Hekzadekanoik asit (%39.3) β -Ödesmol (%11.8) Germakren D (%22.7) β -Karyofillen (%18.3) Hekzahidrofarnesil aseton (%4.3)	Flamini ve ark., 2006 Köse ve ark., 2007
<i>C. amanicola</i>	Topraküstü	4-Vinilguaiasol (%9.4) Karyofillen (%5.4) Karyofillen oksit (%12.0) Heksahidrofarnesil aseton (%6.0) Hekzadekanoik asit (%15.0) (Z,Z)-9,12 Oktadekenoik asit (%5.7)	Formisano ve ark., 2008
<i>C. antiochia var. praealta</i>	Kapitulum	α -Bisabolol (%5.3) Bisiklogermakren (%5.5) Germakren D (%45.1)	Flamini ve ark., 2006
<i>C. antitauri</i>	Kapitulum	Bisiklogermakren (%5.0) Germakren D (%40.2) β -Karyofillen (%13.5)	Flamini ve ark., 2006
<i>C. appendicigera</i>	Bütün bitki	β -Karyofillen(%17.5) δ -Gurjunen (%7.6) Karyofillen oksit (%17.1)	Yaylı ve ark., 2009

Tablo 2.1. (Devamı)

<i>C. armena</i>	Bütün bitki	Kalaren (%10.3) β -Ödesmol (%19.3) 6,10,14-Trimetil-2-pentadekanon (%5.7)	Yaylı ve ark., 2005
<i>C. babylonica</i>	Kapitulum	Germakren D (%43.0) β -Karyofillen (%9.9) Heptanol asetat (%7.1) <i>p</i> -Simen (%6.1)	Flamini ve ark., 2006
<i>C. balsamita</i>	Kapitulum	Germakren D (%40.2) Bisiklogermakren (%7.1)	Flamini ve ark., 2006
<i>C. cadmea</i>	Topraküstü	Karvakrol (%14.7-16.6) Dodekanoik asit (%4.4-5.3) Fitol (%41.0-6.0) Hekzadekanoik asit (%23.1-19.5)	Karamenderes ve ark., 2008
<i>C. calolepis</i>	Topraküstü	Karvakrol (%18.9) Hekzadekanoik asit (%27.3)	Karamenderes ve ark., 2008
<i>C. cariensis subsp. maculiceps</i>	Topraküstü	4-Metil-4-hepten-3-on (%12.8) Karvakrol (%13.0) Hekzadekanoik asit (%4.9)	Karamenderes ve ark., 2008
<i>C. cariensis subsp. microlepis</i>	Topraküstü	Karvakrol (%28.4) Hekzadekanoik asit (%10.0)	Karamenderes ve ark., 2008

Tablo 2.1. (Devamı)

<i>C. cariensis</i>	subsp.	Topraküstü	Karvakrol (%28.4) Hekzadekanoik asit (%10.0)	Karamenderes ve ark., 2008
<i>C. cheirolepidoides</i>		Kapitulum	Germakren D (%21.7) Karyofillen oksit (%6.1) β -Karyofillen (%14.4) β -Sedren (%5.1)	Flamini ve ark., 2006
<i>C. chrysantha</i>		Kapitulum	Germakren D (%27.4) Bisiklogermakren (%5.4) Karyofillen oksit (%9.5)	Dural ve ark., 2003
<i>C. consanguinea</i>		Topraküstü	Guaiakol (%14.9) Germakren B (%8.3) Karyofillen oksit (%7.3) Heksahidrofarnesil aseton (%13.5) Hekzadekanoik asit (%14.2) (Z,Z)-9,12 Oktadekenoik asit (%5.7)	Formisano ve ark., 2008
<i>C. consanguinea</i>		Topraküstü	Guaiakol (%14.9) Germakren B (%8.3) Karyofillen oksit (%7.3) Heksahidrofarnesil aseton (%13.5) Hekzadekanoik asit (%14.2) (Z,Z)-9,12 Oktadekenoik asit (%5.7)	Formisano ve ark., 2008

Tablo 2.1. (Devamı)

<i>C. cyanus</i>	Topraküstü	Karvakrol (%25.5) Hekzadekanoik asit (%6.4)	Karamenderes ve ark., 2008
<i>C. deflexa</i>	Kapitulum	Germakren D (%21.2) Karyofillen oksit (%12.8) β -Karyofillen (%33.9)	Flamini ve ark., 2006
<i>C. depressa</i>	Topraküstü	Karvakrol (%14.2) Tetradekanoik asit (%8.8) Hekzadekanoik asit (%21.3)	Karamenderes ve ark., 2008
<i>C. dichroa</i>	Topraküstü	Karyofillen oksit (%9.8) Spatulenol (%5.8) Hekzadekanoik asit (%11.8)	Altintas ve ark., 2006
<i>C. ensiformis</i>	Topraküstü	Karvakrol (%17.4) Fitol (%6.0) Hekzadekanoik asit (%13.2-8.0) β -Ödesmol (%29.8) Karyofillen oksit (%7.6)	Karamenderes ve ark., 2008
<i>C. helenioides</i>	Bütün bitki	Germakren D (%7.3) Karyofillen oksit (%18.2) <i>cis</i> -Fitol (%6.2)	Yayli ve ark., 2009
<i>C. hierapolitana</i>	Topraküstü	Karvakrol (%13.3) Hekzadekanoik asit (%33.4)	Karamenderes ve ark., 2008
<i>C. huber-morathii</i>	Tohum	Oktanöl (%17.8) Hekzadekanoik asit (%8.0)	Baser ve ark., 2006

Tablo 2.1. (Devamı)

<i>C. iconiensis</i>	Kapitulum	1-Undeken (%84.3)	Flamini ve ark., 2006
<i>C. kotschy</i> var. <i>decumbens</i>	Taze Kapitulum	β -Karyofillen (%11.2) β -Sedren (%7.1) Germakren D (%29.4)	Ertugrul ve ark., 2003
<i>C. kotschy</i> var. <i>kotschy</i>	Taze Kapitulum	β -Karyofillen (%12.1) Germakren D (%44.2) Bisiklogermakren (%5.5)	Ertugrul ve ark., 2003
<i>C. lanigera</i>	Kapitulum	Bisiklogermakren (%6.7) Germakren D (%43.1) β -Karyofillen (%13.7)	Flamini ve ark., 2006
<i>C. luschaniana</i>	Topraküstü	Nonakosan (%7.8) Dodekanoik asit (%12.6) Hekzadekanoik asit (%40.0)	Demirci ve ark., 2008
<i>C. mucronifera</i>	Kapitulum	β -Karyofillen (%7.3) Germakren D (%29.3) Karyofillen oksit (%5.2) β -Ödesmol (%17.4)	Dural ve ark., 2003
<i>C. paphlagonica</i>	Topraküstü	Hekzadekanoik asit (%28.9) Dodekanoik asit (%22.8) Karyofillen oksit (%9.2)	Kose ve ark., 2009
<i>C. pseudoscabiosa</i> subsp. <i>pseudoscabiosa</i>	Çiçekli Kısımlar	β -Karyofillen (%8.1) Germakren D (%36.0) β -Sesquifellandren (%8.5)	Flamini ve ark., 2002

Tablo 2.1. (Devamı)

<i>C. ptosimopappa</i>	Topraküstü	p-Simen-8-ol (%7.6) p-Metoksiasetofenon (%6.8) β -Ödesmol (%8.2) Hekzadekanoik asit (%13.6) (Z,Z)-9,12 Oktadekenoik asit (%6.1)	Formisano ve ark., 2008
<i>C. ptosimopappoides</i>	Kapitulum	α - Ödesmol (%9.1) Germakren D (%36.9) β -Karyofillen (%22.5)	Flamini ve ark., 2006
<i>C. reuterana</i>	Topraküstü	Karyofillen oksit (%6.2) Karvakrol (%14.9) Hekzadekanoik asit (%23.8)	Karamenderes ve ark., 2008
<i>C. saligna</i>	Topraküstü	Fitol (%8.2) Heptakosan (%5.2) Hekzadekanoik asit (%41.9)	Altintas ve ark., 2009
<i>C. sericea</i>	Topraküstü	Karyofillen oksit (%10.6) Nonakosan (%8.6) Hekzadekanoik asit (%7.0)	Kose ve ark., 2010
<i>C. sessilis</i>	Bütün bitki	Karyofillen oksit (%10.0) β -Ödesmol (%12.4) cis-Fitol (%6.4)	Yayli ve ark., 2005

Tablo 2.1. (Devamı)

<i>C. tossiensis</i>	Topraküstü	Pentakozan (%5.8) Heptakozan (%10.7) Nonakozan (%11.6) Hekzadekanoik asit (%25.6)	Demirci ve ark., 2008
<i>C. urvillei</i> subsp. <i>urvillei</i>	Topraküstü	Karvakrol (%12.4) Dodekanoik asit (%9.4) Hekzadekanoik asit (%26.4)	Karamenderes ve ark., 2008
<i>C. wagenitzii</i>	Topraküstü	Karyofillen oksit (%7.3) Heptakozan (%9.8) Nonakozan (%12.0) Hekzadekanoik asit (%25.6)	Demirci ve ark., 2008
<i>C. stenolepis</i>	Çiçek	Karyofillen oksit (%12.6) Hekzadekanoik asit (%10.6) β -Ödesmol (%7.2)	Polatoglu, 2014
<i>C. stenolepis</i>	Kök	Fitol (%12.9) Hekzadekanoik asit (%38.4)	Polatoglu, 2014
<i>C. appendicigera</i>	Bütün bitki	Karyofillen oksit (%17.1) β -Karyofillen (%17.5) <i>n</i> -Heptakozan (%1.6) <i>cis</i> -Fitol (%0.5) (<i>E</i>)- β -damaskenon (%1.8)	Yaylı, 2009

Tablo 2.1. (Devamı)

<i>C. helenioides</i>	Bütün bitki	Karyofillen oksit (%18.2) Germakren D (%7.3) Dihidroedulan I (%2.6) <i>cis</i> - Fitol (%6.2) Pentadekanal (%1.7) Neofitadien (%0.2)	Yaylı, 2009
<i>C. stenolepis</i>	Çiçek (kapitulum)	Karyofillen oksit (%12.6) Hekzadekanoik asit (%10.6) α -Ödesmol (%7.2)	Polatoğlu ve ark., 2014
<i>C. stenolepis</i>	Gövde ve yapraklar	Hekzadekanoik asit (%38.4) Fitol (%12.9)	Polatoğlu ve ark., 2014
<i>C. cynaus</i>	Topraküstü	Germakren D (%14.8) Karyofillen oksit (%19.6) Butanal (%8.7)	Kılıç, 2015
<i>C. tchihatcheffii</i>	Çiçek	Karyofillenoksit (%15.1) Asetofenon (%6.2) Karvakrol (%14.7) Spatulenol (%5.3)	Başer, 2013
<i>C. kurdica</i>	Topraküstü	Karyofillenoksit (%10.5) β -Karyofillen (%9.5)	Kılıç, 2015
<i>C. depressa</i>	Topraküstü	Germakren D (%20.6) Karyofillen oksit (%13.3) β -Ödesmol (%12.6)	Kılıç, 2015
<i>C. saligna</i>	Topraküstü	Karyofillen oksit (%25.2) β -Ödesmol (%11.5)	Kılıç, 2015
<i>C. cuneifolia</i>	Topraküstü	β -Ödesmol (%26.5)	Kılıç, 2015

Tablo 2.1. (Devamı)

<i>C. kurdica</i>	Topraküstü	β -Karyofillen (%9.5)	Kılıç, 2015
<i>C. hadimensis</i>	Topraküstü	β -Karyofillen (%9.8)	Kılıç, 2015
<i>C. kotschy</i> var. <i>kotschy</i>	Topraküstü	β -Karyofillen (%12.1)	Kılıç, 2015
<i>C. solstitialis</i> L. subsp. <i>solstitialis</i>	Topraküstü	β -Ödesmol (%15.5)	Kılıç, 2015
<i>C. virgata</i>	Topraküstü	β -Ödesmol (%4.8)	Kılıç, 2015
<i>C. babylonica</i> L.	Topraküstü	Germakren D (%43.0) β -Karyofillen (%9.9)	Kılıç, 2015
<i>C. antitauri</i> Hayek	Topraküstü	Germakren D (%40.2) β -Karyofillen (%13.5)	Kılıç, 2015
<i>C. lanigera</i> DC.	Topraküstü	Germakren D (%43.1) β -Karyofillen (%13.7)	Kılıç, 2015
<i>C. ptosimopappoides</i>	Topraküstü	β -Karyofillen (%22.5) Germakren D (%36.9)	Kılıç, 2015
<i>C. deflexa</i>	Topraküstü	Germakren D (%21.2) β -Karyofillen (%33.9)	Kılıç, 2015
<i>C. vandasii</i>	Topraküstü	Tetradekanoik asit (%13.8) Hekzadekanoik asit (%18.3) Germakren D (%8.8) Karyofillen oksit (%12.1) Spatulenol (%7.7)	Bancheva, 2021
<i>C. immanuelis-loewii</i>	Çiçekli topraküstü	β -Karyofillen (%23.2) Germakren D (%13.7) Bisiklogermakren (%4.6) α -Humulen (%2.3)	Bancheva, 2021

Tablo 2.2. Bazı *Centaurea* türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar.

Türler	Bitki Kısım	Bileşikler	Kaynak
<i>C. spinosa</i>	Toprak üstü	cnicine 8 α -O-(3,4-dihidroksi-2-métilèn-butanoiloksi)-sonchuacarpolit (4-epimalacitanolit) 8 α -O-(4-acéttoksi-2-hidroksimétil-buten-2-oyloksi)-4- <i>epi</i> -sonchucarpolit malacitanolit 4'-acetoksimalacitanolit 8 α -O-(3,4-dihidroksi-2-métilèn-butanoiloksi)-déhidromélitensin 8 α -O-(3,4-dihidroksi-2-métilèn-butanoiloksi)-15-okzo-5,7 α H, 6 β H- éléman-1, 3,11(13)-trien-6,12-olit 8 α -O-(4-acettoksi-2-hidroksimétil-buten-2-oiloksi)-saloniténit 4'-acétoksicnicin 8 α -O-(3,4-dihidroksi-2-métilèn-butanoiloksi)-6 α , 15—dihidroksiéléma-1, 3,11(13)-trien-12-oat	Saroglou ve ark., 2005
<i>C. hierapolitana</i>	Toprak üstü	hierapolitanin hierapolitanin hierapolitanin hierapolitanin D	A Karamenderes ve ark., B 2007 C

Tablo 2.2. (Devamı)

<i>C. hierapolitana</i>	Toprak üstü	hierapolitanin hierapolitanin hierapolitanin hierapolitanin D	A Karamenderes ve ark., B 2007 C
<i>C. pullata</i> L.	Toprak üstü	11 β , 13-dihidrocnicin 11 β , 13-dihidro-19 desoksicnicin 11 β , 13-dihidrosalonitenolid melitensin 8 α -O-(4-hidroksi-2metilen- butanoiloksi) melitensin 8 α -hidroksi-11 β , 13-dihidro- sonchucarpolit 8 α -hidroksi-11 β , 13-dihidro- onopordaldehit 8 α -O-(4-acettoksi-5- hidroksi-angeloil)-11 β , 13-dihidrocnicin 8 α -O-(4-acettoksi-2-hidroksimétıl- butenoiloksi)- 11 β , 13-dihidro- sonchucarpolit 8 α -O-(4-acettoksi-2-hidroksimétıl- butenoiloksi)- 11 β , 13-dihidro-4- <i>epi</i> - sonchucarpolit	Djeddi ve ark., 2008b
<i>C. musimomum</i>	-	cynatriol	Rodriguez ve ark., 2009
<i>C. solstitialis</i> L. <i>ssp. solstitialis</i>	Toprak üstü	centaurpensin klorojanerin 13-asetil solstitialin A	Özçelik ve ark., 2009
<i>C. lippii</i>	Yapraklar ve Çiçekler	cnicin	Mezache ve ark., 2010

Tablo 2.2. (Devamı)

C. <i>grisebachii</i> subsp. <i>grisebachii</i>	Toprak üstü	salonitenolide 8 α -O-[(4-acettoksi-2-hidroksimétıl- butenoloksi) -aggeloıl]- salonitenolit 11 β , 13-dehidromelitensin 8 α -O-(3,4- dihydroxy-2-métılén-butanoıl)-11 β , 13-dehidromelitensin 8 α - hidroksi-4- <i>epi</i> - sonchucarpolit malcitenolit 4- <i>epi</i> - malcitenolit 8 α -O-(4- acettoksi-2-hidroksimétıl-butenoıl)- 4- <i>epi</i> - sonchucarpolit 8 α -O-(4- acettoksi-2-hidroksimétıl-butenoıl)- sonchucarpolit cnicin	Djeddi ve ark., 2008a
C. <i>bella</i>	Toprak üstü	cebellin M	Nowak ve ark., 2011

Tablo 2.3. Bazı *Centaurea* türlerinden izole edilen flavonoidler.

Türler	Bitki Kısım	Bileşikler	Kaynak
C. <i>africana</i>	Yaprak ve çiçek	4'- metilgossipetin algerianin	Seghiri ve ark., 2009
C. <i>ensifomis</i>	Toprak üstü	vicenin-2 schaftoside neoschaftoside chrysoeriol 7-O-rutinosit	Erel ve ark., 2010

Tablo 2.3. (Devamı)

<i>C. sulphurea</i>	Toprak üstü	cirsilineol jaceosidin 3-O-metiyl-eupatorin	Kabouche ve ark., 2011
<i>C. spruneri</i>	Toprak üstü	Nepetin Eupatilin eriodiktiol	Ciric ve ark., 2011
<i>C. urvillei</i> subsp. <i>urvillei</i>	Toprak üstü	naringenin-7-O-b-D- glukuronopiranosit 6- hidroksikemferol-7-O-b-D- glukuronopiranosit hispidulin-7-O-b- D-glukuronopiranosit apigenin-7-O- b-D-metilglukuronopiranosit hispidulin-7-O-b-D- metilglukuronopiranosithispidulin-7- O-b-D-glukopiranosit apigenin-7-O- b-D-glukopiranosit kemferol apigenin luteolin eriodiktiol-7-O-b-D- glukuronopiranosit arbutin salidroxit 3,5-dihidroksifenetil alkol-3-O-b-D- glukopiranosit	Gülcemal ve ark., 2010

Tablo 2.3. (Devamı)

<i>C. melitensis</i>	Toprak üstü	Kersetin Hispidulin Protokateşik asit Neptin	Ayad ve ark., 2012
<i>C. maroccana</i>	Toprak üstü	4_,5-dihidroksi-6,7-dimetoksiflavon 4_,5,7-trihidroksi-3,6-dimetoksiflavon 4_,5,7- trihidroksi -6-metoksiflavon 4_,5,7- trihidroksiflavon 4_,5,7- trihidroksi-3-metoksiflavon	Bicha ve ark., 2011

Tablo 2.4. Bazı *Centaurea* türlerinden izole edilen lignanlar

Türler	Bitki Kısım	Bileşikler	Kaynak
<i>C. zuccariniana</i>	Toprak üstü	arctiin	Koukoulitsa, 2006; Erdemgil ve ark., 2006
<i>C. ptosimopappa</i>	Toprak üstü	matairesinol arctigenin	Celik ve ark., 2006
<i>C. americana</i>	Tohumlar	americanin arctiin arctigenin matairesinol matairesinoside lappaol A	Shoeb ve ark., 2006b

Tablo 2.4. (Devamı)

<i>C. grisebachii</i>	-	arctigenin dimetilmatairesinol	Djeddi ve ark., 2008a
<i>C. eniformis</i>	Toprak üstü	dihidrodehidrodikoniferilalkol-4-O-b-D-glukopiranosit	Erel ve ark., 2010
<i>C. iberica</i>	Tüm bitki	dehidrodikoniferilalkol-90-metoksi-4-O-b-D-glukopiranosit (3R,4R)-4-(3,4-dimetoksibenzil)-3-(4-{[5-{[6-(4-{[(3R,4R)-4-(3,4-dimetoksibenzil)-2-okzotetrahidro-3-furanil]metil}-2-metoksifenoksi)-4,5-dihidroksi-2-(hidroksilmetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]oksi}-3,4-dihidroksi-6-(hidroksimetil)tetrahidro-2H-piran-2-il]oksi}-3-metoksibenzil)dihidro-2-(3H)-furanon	Khan ve ark., 2011

Tablo 2.5. Bazı *Centaurea* türlerinden izole edilen kumarinler

Türler	Bitki Kısım	Bileşikler	Kaynak
<i>C. eniformis</i>	Toprak üstü	skopolin	Erel ve ark., 2010

Tablo 2.6. Bazı *Centaurea* türlerinden izole edilen indol alkaloitleri

Türler	Analiz yapılan bitki kısmı	Bileşikler	Kaynak
<i>C. schischkinii</i>	Tohumlar	schischkiniin	Shoeb ve ark., 2005
<i>C. montana</i>	Tohumlar	montanosit	Shoeb ve ark., 2006a

3. MATERİYAL VE METOT

3.1. Bitki Materyalleri

Centaurea amaniicola ve *Centaurea antitauri* sırasıyla Osmaniye ve Antakya'dan 15.06.2014 ve 14.07.2014 tarihlerinde Doç. Dr. Mehmet BONA tarafından toplanıp teşhisleri yapılmıştır. Herbaryum numuneleri İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu'nda ISTE 102721 ve ISTE102869 kodları ile muhafaza edilmektedir. Bitkilerin lokalite bilgileri Şekil 2.1 ve Şekil 2.2'de verilmiştir. Fitokimyasal ve biyolojik aktivite çalışmaları için kullanılacak bitki materyalleri güneşten uzak, gölge bir ortamda kurutularak hazırlanmıştır.

Tablo 3.1. Deneyler esnasında kullanılan aletler ve cihazlar

Öğütücü	Waring Commercial Blender
Rotavapor	Heidolph Hei-VAP Advantage Heidolph Laborota 4000
Hassas Terazî	Mettler Toledo AB104-S
Manyetik Karıştırıcı	Ika RH Basic
Ultrasonik Banyo	Bandelin Sonorex RK 255 H
Buzdolabı	Arçelik, 8190NF
Etüv	Memmert Typ. UM500
Vakum Pompası	Büchi Vac V-500
Mantolu Isıtıcı	Wisd WiseTherm WHM- 12014
Otomatik Pipet	Thermo Scientific Finn timer
Vorteks	Isolab Vortex Mixer VM-20
Spektrofotometre	Jenway UV/Vis 6405 (Jenway, Chelmsford, İngiltere)
pH metre	Mettler Toledo SevenCompact S210

Tablo 3.1. (Devamı)

Kütle Spektrometresi	Agilent 6530 Accurate-Mass
LC-MS/MS	LC: Spark Holland-SPH1240 MS/MS: AB SCIEX-4000 Q TRAP
Pipet seti	Eppendorf Research Plus

Kimyasal Maddeler: Metanol (Sigma-Aldrich ve Merck), 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit) diamonyum tuzu (ABTS⁺⁺) (Sigma-Aldrich), 1,1-difenil-2-pikril-hidrazil (DPPH^{*}) (Sigma-Aldrich), (+) 6-hidroksi-2,5,7,8-tetrametilkroman-2-karboksilik asit (trolox), potasyum persülfat (K₂S₂O₈), *n*-butanol (Merck), sodyum fosfat monobazik (NaH₂PO₄), (+) α - tokoferol (Sigma-Aldrich), Nişasta, sodyum potasyum tartarat tetrahidrat (KNaC₄H₄O₆·4H₂O), *n*-hekzan (Merck), dinitro salisilik asit (DNS), akarboz, EtOAc (Merck), α -glukozidaz enzimi (*Saccharomyces cerevisiae*'dan), α -amilaz enzimi (domuz pankreasından), Deiyonize su, potasyum fosfat monobazik (KH₂PO₄), *p*-nitrofenol- α -D-glukopiranozit, sodyum karbonat (Sigma-Aldrich), sodyum klorür, Dimetil sülfoksit (DMSO) (Sigma-Aldrich), sodyum fosfat monobazik dihidrat (NaH₂PO₄·2H₂O) (Sigma-Aldrich), sodyum hidroksit (Merck), (Sigma-Aldrich), Etanol ($\geq$ %99.5) (Sigma-Aldrich), Formik asit ($\geq$ %95) (Sigma-Aldrich), LC-MS saflığında metanol (Isolab), CH₂Cl₂ (Merck), distile su.

Kullanılan malzemeler: Mueller Hinton Broth, Mueller Hinton Agar, Saboroud Dextrose Agar, Patatoes Dextrose Agar, R4130- RPMI 1640 medium (with glutamin and phenol red, without bicarbonate), U Plate Steril 96 Kuyulu, Petri Kutusu 90 mm Steril , 3-(N-Morpholino) propanesulfonic acid (MOPS-%99.5) 250 gr/kutu, Otoklavlanabilir

Rezervuar, Tüp - cam - vidalı kapaklı - 16 x 100 mm, Tüp - cam - vidalı kapaklı - 16 x 160 mm, Eldiven pudrasız , Dışposable Öze 1 Ul Str.Sarı, Dışposable Öze 10 Ul Str.Mavi.

3.2. Fitokimyasal Çalışmalar

3.2.1. Ekstraksiyon ve Fraksiyonlama

C. amanicola ve *C. antitauri* türlerinin kurutulmuş meyveli toprak üstü, sırasıyla 381.87 g ve 40.2 g her biri ayrı tartılarak 1.5 L metanol ile 3 gün boyunca 8'er saat oda sıcaklığında hareketli maserasyona tabi tutulmuştur. Metanol rotavapor yardımı ile uçurularak total ekstre miktarları hesaplanmıştır. Ekstreler metanol:su (1:9) karışımı içerisinde disperse edildikten sonra 3 kez 150 ml farklı polariteye sahip *n*-hekzan, diklorometan (CH₂Cl₂), etil asetat (EtOAc), *n*-butanol ile fraksiyonlandırılmıştır. Her bir alt-ekstre ayrı ayrı rotavapor ile uçurulup elde edilen ekstreler tartılmıştır.



Şekil 3.1. Ekstraksiyon işlemlerinde kullanılan solvan ve cihazlar. a.b.: toz etme işlemi, c.d.: ekstraksiyon, e.f.: sıvı-sıvı ekstraksiyon, g.: fraksiyonlanan ekstreler, h.i.: fraksiyonlama işlemi.

3.2.2. Yağ Asidi Metil Esterlerinin Hazırlanması

Metanol ekstraktlarının içerik analizleri GC-MS ile yapıldı. GC analizlerinde yağ asitlerinin uçucu hale getirilmesi için metil ester türevlerine dönüşmesi gerekmektedir. Çünkü bu yöntemde, numunelerin uçucu halde olması gerekmektedir. Bunun için, analizi yapılacak numuneler, metilasyon reaksiyonu ile uçucu hale getirilmiştir. 0.1 gr numune örneği, 15 ml'lik plastik santrifüj tüpüne alınarak üzerine 10 ml *n*-hekzan ilave edilmiştir ve santrifüj tüpü kuvvetlice çalkalanmıştır. Tüp içerisine 2M metanollü KOH çözeltisinden 0.5 ml ilave edilmiştir ve yine santrifüj tüpü kuvvetlice çalkalanmıştır. Üst

faz berraklaşana kadar 2 saat karanlık ortamda bekletilmiştir. Üst faz berraklaştıktan sonra alınıp analizleri GC-FID/GC-MS ile yapılmıştır. Hesaplama yağ asiti metil ester üzerinden %0.1 ml alarak yapılmıştır (KOH:56 gr/mol).

3.2.2.1. Gaz Kromatografisi Kütle Spektroskopisi

GC-MS analizi, bir Agilent 7820A GC-MS sistemi ile HP-5 MS kolonu (30 m x 0.25 mm ID, 0.25 µm film kalınlığı) Gaz Kromatografisi analizinde ise bir Agilent 7673, kütle spektroskopisi dedektörü ve Agilent 5977 serisi otosampler'den oluşmaktadır. Taşıyıcı gaz (1 mL/dakika) olarak helyum kullanıldı. Çalışmada, splitless enjeksiyon numune verme tekniği ve 1 ml/dk akış hızı seçilmiştir. GC'de fırın sıcaklık derecesi 50 °C'den başlatılarak 1.0 dakika bekletilmiştir. Dakikada 20 °C yükselecek şekilde 100 °C'ye getirilerek 1.0 dakika bekletilmiştir. Sonra dakikada 10 °C yükseltilecek şekilde 180 °C'de 1.0 dakika bekletilmiştir. Dakikada 5 °C yükselecek şekilde 220 °C'ye getirilerek 5.0 dakika bekletilmiştir. Son olarak dakikada 10°C yükseltilecek şekilde 300 °C'de 5.5 dakika bekletilmiştir. MS detektör parametreleri ise transfer hattı sıcaklığı 300°C; solvent beklemesi 3 dk; elektron enerjisi 70 eV; MS, kantitatif analiz için seçilen iyon izleme (SII) ile elektron çarpma modunda çalıştırılmıştır.

3.2.2.2. Gaz Kromatografisi

Gaz Kromatografi analizi, bir Agilent 7673 GC sistemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Taşıyıcı gaz (1 mL/dakika) olarak helyum ile HP-5 MS kolonu (30 m x 0.25 mm ID, 0.25 µm film kalınlığı) kullanılmıştır. FID detektör sıcaklığı 300 °C ayarlanmıştır. GC/MS ile aynı elüsyon sırasını elde etmek için, aynı operasyonel koşulları uygulayarak aynı sütunun bir kopyası üzerinde eşzamanlı otoenjeksiyon yapılmıştır. Ayrılan bileşiklerin nispi yüzde miktarları FID kromatogramlarından hesaplanmıştır.

3.2.2.3. Sekonder Metabolitlerin Kalitatif ve Kantitatif Analizi

Numunelerdeki sekonder metabolitlerin kalitatif ve kantitatif analizleri, Atatürk Üniversitesi Doğu Anadolu Yüksek Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi (DAYTAM)'nde kromatografi ve spektroskopi sistemlerinin birleştirilmesiyle oluşturulan Agilent 6460 Triple Quadrupole Sıvı Kromatografi-Tandem Kütle/Kütle Spektrometre Sistemi (LC-MS/MS) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Analitlerin ayrımı için Agilent Poroshell 120 EC-C18 (4.6x100 mm, 3.5 µm) kolonu ile donatılmış Agilent 1260 HPLC sistemi kullanılmıştır. HPLC sistemi pozitif iyon modunda elektrosprey iyonizasyonu (ESI) ile çalışmaktadır. İlk olarak, her bir bileşik için belirli konsantrasyonlarda hazırlanan standart çözeltinin $[M^+H]^+$ protonlu ürün iyonu, her bir bileşiğin tespiti ve nicel analizi için standart tarama modunda belirlenmiştir. Kromatografi süreci, gradyan elüsyon tekniği kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Standart bileşik metanol içinde 100 µg/mL konsantrasyonda çözölmüş ve daha sonra kalibrasyon eğrisi oluşturmak için metanol ile seyreltilmiştir. Gradyan profili, zaman ve çözöcö B'nin yüzdesi açısından şu şekilde ayarlanmıştır: 0 ila 4 dakika arasında %5 B; 4 ila 7 dakika arasında %20 B; 7 ila 14 dakika arasında %90 B; 15 dakika %90 B; 15 ila 15.1 dakika arasında %5 B ve 15.1 ila 17 dakika arasında %5 B, akış hızı 0.4 mL/dak. Örnekten küçük bir miktar (5 µL) enjekte edilip toplam analiz süresi 17 dakika olmuştur. Kütle spektrometri koşulları, 350°C'lik bir azot gazı sıcaklığı, 12 L/dak akış hızı, 250 °C'lik bir taşıyıcı gaz sıcaklığı, 5 L/dak akış hızı ve 55 psi bir nebulizatör gaz basıncı olarak ayarlanmıştır. Veri toplama ve analiz için Agilent MassHunter Workstation kullanılmış olup, bu süreç 50 ila 1300 m/z aralığında tam bir kütle taramasını içermektedir.

3.3. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

3.3.1. Antioksidan Aktivite Çalışmaları

3.3.1.1. Total Fenolik Bileşik Miktar Tayini

Tüm ekstrelerin toplam fenolik içeriği, Folin ve Denis tarafından uygulanan Singleton tarafından geliştirilen ve tarafımızca modifiye edilen Folin-Ciocalteu yöntemi kullanılarak gallik asit eşdeğeri cinsinden hesaplanmıştır (Slinkard ve ark., 1977; Folin ve ark., 1912). Standart bileşik olarak seçilen gallik asitten 1 mg/ml'lik stok solüsyon hazırlanmıştır. Daha sonra bu stoktan 100, 200, 300, 400, 500, 600 ve 700 µg/ml'lik bir dizi alt konsantrasyonlar hazırlanmıştır. Hazırlanan bu çözeltilere deney prosedürüne uygun olarak Folin-Ciocalteu reaktifi (FCR) ve Na₂CO₃ eklenmiştir. Gallik asit örneklerinin referans grafiği, 760 nm'de distile sudan oluşan köre karşı absorbans değerleri kaydedilerek elde edilmiştir. Standart grafikten (760 nm) elde edilen $Absorbans = 0.0015 \times \text{Gallik asit} - 0.0531$ denkleminde ekstrelerin 1 mg/ml konsantrasyonda vermiş oldukları absorbansları ilgili yere koyularak toplam fenolik bileşik miktarları gallik asit eşdeğerlerinde hesaplanmıştır ve tüm analizler 3 kez tekrarlanmıştır.

3.3.1.2. Total Flavonoit Miktar Tayini

C. antitauri ve *C. amanicola* ekstrelerinin total flavonoit miktar tayinleri Liu ve arkadaşlarının yapmış olduğu yöntem esas alınarak üzerinde hafif modifikasyonlar yapılarak rutin standart bileşiği üzerinden hesaplanmıştır (Liu ve ark., 2007). Flavonoit yapısı taşıyan rutin standart bileşiği 1 mg/ml konsantrasyonda olacak şekilde DMSO'da çözülmüştür. Hazırlanan stok çözeltiden bir seri dilüsyon hazırlanmıştır. Hazırlanan alt konsantrasyonlar Nikolaeva ve arkadaşlarının yöntemine göre FCR ve Na₂CO₃ ile

muamele edilmiştir (Nikolaeva ve ark., 2020). Deney prosedürüne uygun olarak konsantrasyona karşı absorbanslar kaydedilmiş ve rutin standart grafiği elde edilmiştir. Ekstrelerin toplam flavonoit içerikleri rutin üzerinden % olarak hesaplanmış, µg RE/mg ekstre cinsinden verilmiştir. Her analiz 3 kez tekrarlanmıştır.

3.3.1.3. Total Tanen Miktar Tayini

C. antitauri ve *C. amanicola* türlerinden elde edilen ekstrelerin total tanen miktarları, Makkar tarafından modifiye edilen Folin-Ciocalteu metodu esas alınarak tespit edilmiştir (Makkar, 2003). Standart bileşik olarak tannik asit kullanılmış, 100-600 µg/ml konsantrasyon aralığında çözeltileri hazırlanmıştır. Ekstrele ait numunelerin hazırlanması için her bir ekstrenin 1 mg/ml konsantrasyonda stok çözeltisi hazırlanmıştır. Hem standart çözeltiler hem de ekstreler kullanılarak hazırlanan çözeltiler 0.5 ml Folin-Ciocalteu Reaktifi (FCR) ile muamele edilmiştir. Prosedüre uygun olarak 1.5 ml %2 sodyum karbonat (Na_2CO_3) çözeltisi ilave edilmiştir. İnkübasyon süresi sonunda numunelerin absorbansları distile sudan oluşan köre karşı 725 nm’de okunmuştur. Her analiz 3 kez tekrarlanmıştır. Örneklerin absorbans değerlerine karşılık gelen tannik asit eşdeğerleri referans grafikten hazırlanan denklem yardımıyla bulunmuştur. Sonuçlar tannik asit eşdeğeri (TAE) ve mikrogram olarak verilmiştir.

3.3.1.4. DPPH’ Radikal Süpürücü Kapasite Tayini

Bitki örneklerinin meyveli toprak üstü kısımlarının ana ve alt-ekstrelerinin antioksidan etkilerinin tespit edilmesi amacı ile ekstrelerin ve standart maddelerin DPPH’ serbest radikal süpürücü kapasiteleri Blois yöntemine göre çalışılmıştır (Blois, 1958). Serbest radikal olarak 1 mM DPPH’ çözeltisi hazırlanarak kullanılmıştır. 10-100 µg/mL aralığında konsantrasyon hazırlanmıştır. 96 kuyucuklu plate tercih edilmiş ve her bir

mikroplaka kuyucuğuna 210 µL stok çözelti ve 70 µL DPPH[•] çözeltisi ilave edilmiştir. Numuneler 30 dakika süre ile oda sıcaklığında çalkalanarak inkübe edilmiştir. Bütün örneklerin absorbans değerleri kör olarak belirlenen etanole karşı 517 nm’de ölçülmüştür. Kontrol numunesi için 210 µL etanol ve 70 µL DPPH[•] çözeltisi, standart antioksidan olarak ise α-tokoferol ve troloks kullanılmıştır. Her analiz 3 kez tekrarlanmıştır. Saf maddelerin ve standart bileşiklerin DPPH[•] radikali süpürme kapasiteleri aşağıda verilen denkleme göre hesaplanmıştır:

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

A_{numune} : DPPH[•] çözeltisine numune ilavesinden sonra bulunan absorbans değeri

A_{kontrol} : DPPH[•] ve etanol içeren kontrol numunesinin absorbans değeri (Blois MS.,1958)

A: 517 nm'de absorbans değeri

3.3.1.5. ABTS^{•+} Radikali Süpürücü Kapasite Tayini

Bitki örneklerinin meyveli toprak üstü kısımlarının ana ve alt-ekstrelerinden antioksidan etkilerinin tespit edilmesi amacı ile ekstrelerin ve standart maddelerin ABTS^{•+} katyon radikali süpürme kapasitesi tayini Re ve ark. tarafından geliştirilen metoda göre yapılmıştır (Re ve ark., 1999). Bu deney için ilk olarak 2 mM ABTS^{•+} çözeltisi hazırlanmıştır. Bu çözeltiye 1:1 oranında, 2.45 mM potasyum persülfat çözeltisi eklenerek ABTS^{•+} elde edilmiştir. Standart bileşik olarak α-tokoferol ve troloks kullanılmıştır. Numuneler ve standart bileşikler 8 farklı konsantrasyon aralığında (10-100 µg/mL) stok çözeltilerinden 140 µL alınmış ve 96 kuyucuklu plate kullanılarak kuyucuklarda üzerlerine ABTS^{•+} çözeltisinden 100 µL eklenerek 2 dk boyunca çalkalama işlemi yapılmıştır. Kontrol numunesi olarak 140 µL ABTS^{•+} çözeltisi ve 100 µL fosfat tamponu (0.1 M, pH = 7.4) kullanılmıştır. Numuneler 30 dk boyunca 5'er dk aralıklarla

çalkalanarak inkübe edilmiş, absorbanslar tampondan oluşan köre karşı 734 nm’de ölçülmüş ve kalibrasyon eğrisi çizilmiştir. Numuneler ve standart bileşiklerin ABTS^{•+} kation radikali süpürme kapasiteleri aşağıda verilen denkleme göre hesaplanmıştır. Her analiz 3 kez tekrarlanmıştır (Re ve ark., 1999).

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

A_{numune} : ABTS^{•+} çözeltisine numunelerin ilavesinden sonra bulunan absorbans değeri

A_{kontrol} : ABTS^{•+} ve tampon çözelti içeren kontrol numunesinin absorbans değeri (Re ve ark., 1999).

A: 734 nm’de absorbans değeri.

3.3.2. Antidiyabetik Etki Çalışmaları

3.3.2.1. α -Glukozidaz Enzim İnhibisyon Tayini

α -Glukozidaz inhibisyon testi, Bachhawat vd. (2011)’de belirtilen yöntemde bazı değişiklikler yapılarak uygulanmıştır. α -Glukozidaz (0.1 Unite/mL) 0.1 M potasyum fosfat tamponunda (pH 6.9) çözülmüştür. Bu çözelti enzim solüsyonu olarak kullanılmıştır. Numuneler (1-5000 $\mu\text{g/mL}$ konsantrasyon aralığı) dimetilsülfoksitte (DMSO) çözülmüştür. 96 kuyucuğa sahip mikrolakalarda 50 μL fosfat tamponu, 10 μL α -glukozidaz enzimi ve 20 μL ekstre ve alt-ekstreler karıştırılıp 37°C’de 5 dakika bekletilecektir ve karışımlara substrat olarak 20 μL 3 mM *p*-nitrofenil- α -D-glukopiranozit ilave edilip 37°C’de 30 dakika inkübe edilmiştir. Reaksiyon 50 μL 0.1 M sodyum karbonat ilave edilerek tamamlanıp tüm çözeltiler tampon sisteminde hazırlandı ve pozitif kontrol olarak akarboz kullanılmıştır. 96 kuyucuklu mikrolaka okuyucuda 405 nm’de salınan *p*-nitrofenol (pNP) miktarı belirlenmiştir. Sonuçlar kontrol ile karşılaştırılmıştır. Her tayin 3 kez tekrarlanmıştır. Elde edilen sonuçlar aşağıda verilen eşitliğe göre hesaplanmıştır (Bachhawat ve ark., 2011).

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

3.3.2.2. α -Amilaz Enzim İnhibisyon Tayini

α -Amilaz inhibitör etki tayini Nampoothiri vd. (2011)'ye göre yapılmıştır. Eşit hacimde (100 μ L) numune (1-5000 μ g/mL konsantrasyon aralığı) ve %1'lik nişasta çözeltisi 20 mM sodyum fosfat tamponu içinde (6 mM sodyum klorür ile pH 6.9) 25 °C'de 10 dk. mikropilaka içinde inkübe edilmiştir. 100 μ L domuz pankreatik α -amilaz (0.5 mg/mL) her kuyucuğa ilave edilip örnekler 25 °C'de 10 dk. daha inkübe edilmiştir. Reaksiyon durdurulup, 200 μ L dinitrosalisilik asit (DNS) renk reaktifi ilave edilip tüpler 100 °C'de 5 dk. inkübe edilmiştir. Örnekler oda sıcaklığına kadar soğutulup, her tüpten 50 μ L alınarak 96 kuyucuklu mikropilakaya transfer edilmiştir. Her kuyucuktaki reaksiyon karışımına 200 μ L distile su ilave edilerek dilüe edilmiş ve absorbansları 540 nm'de ölçülmüş ve sonuçlar kontrol ile karşılaştırılmıştır. Akarboz pozitif kontrol olarak kullanılmış ve sonuçlar aşağıdaki eşitliğe göre hesaplanmıştır. Her tayin 3 kez tekrarlanmıştır (Nampoothiri ve ark., 2011).

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

3.3.3. Antimikrobiyal Aktivite

Antimikrobiyal deneyler MIC ile yapılmıştır. Antimikrobiyal aktivite *Salmonella enterica* ATCC 14028, *Bacillus subtilis* ATCC 19659, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Klebsiella aerogenes* ATCC 13048, *Candida tropicalis* ATCC 750, *Candida krusei* ATCC 6258, *E. coli* ATCC 8739, *S. aureus* ATCC 6538, *C. albicans* ATCC 10231 ve *C. parapsilosis* ATCC 22019 bakteri ve mantarlarına karşı yapılmıştır.

3.3.3.1. Antibakteriyal ve Antikandidal Etki Testleri

Klinik Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI veya eski adıyla NCCLS) tarafından yayınlanan aerobik mikroorganizmalar için kullanılan mikrodilüsyon tekniği (M-100-S16) ve funguslar için kullanılan mikrodilüsyon tekniği (M-27-A2) protokollerinde bazı değişiklikler yapılmak suretiyle değerlendirilmiştir (Amsterdam, 1996; CLSI, 2006; CLSI, 2008).

Antimikrobiyal etki testlerinde kullanılan; standart kültür suşları kullanılıncaya kadar -85 °C de saklanmıştır. Kültürler canlandırılmak üzere, içinde Mueller Hinton Agar MHA, Patato Dextrose Agar (PDA) veya Sabroused Dextrose Agar (SDA) bulunan petrilere ekilmiş ve 37°C de 24 saat süreyle inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonunda besiyeri üzerinde gelişen tekli kolonilerden alınarak Mueller Hinton Broth (MHB) bulunan tüplere aktarılmıştır (*Candida* türleri için RPMI besi ortamı) tekrar 37°C de 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. 18-24 saatlik inkübasyondan sonra sıvı besiyerinde gelişen kültürler, Mc Farland No: 0.5 (bakteriler için yaklaşık 10^8 CFU/mL, maya kültürü için 10^6 CFU/mL) tüpüne göre bulanıklık ayarı turbidometre kullanılarak yapılmıştır. Deney için 96 “U” tipi kuyucuklara sahip mikroplate petrilere (Brand) kullanılmıştır. Bu işlemlerden sonra mikroplate petrilere kapakları kapatılarak 35-37°C de 16-20 saat inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon süresi sonunda kuyucuklarda üremenin varlığının belirlenebilmesi için plaklar üzerine bir miktar Tetrazolyum klorür (TTC) tuzunun çözeltisinden eklenmiştir. Daha sonra renklenme için 37°C de 3 saat daha inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonunda renklenmeyen alanlar üremenin olmadığı konsantrasyonlar olarak belirlenmiştir.

3.3.4. Genotoksik ve Antigenotoksik Etkinliklerin Belirlenmesi

3.3.4.1. Test Maddelerinin Uygulama Konsantrasyonlarının Belirlenmesi

Test maddelerinin *S. typhimurium* suşları üzerinde sitotoksik olmayan en uygun konsantrasyonlarının belirlenmesinde kullanılan uygulama çözeltileri bu maddelerin dimetilsülfoksit (DMSO) içinde çözülmesiyle hazırlanmıştır. Araştırma için öngörülen ideal uygulama konsantrasyonları için üst limit 5 µg olarak belirlenmiştir. Çalışmalardan anlamlı sonuçlar alınabilmesi maksadıyla her bir test maddesinin en az 5 farklı konsantrasyonu test edilmiştir (Karadayı, 2010; Orhan, 2010; Turhan ve ark., 2012).

3.3.4.2. Ames/Salmonella Test Sistemi ile Genotoksik Aktivite Çalışmaları

Hazırlanan örneklerin potansiyel genetik tehlikesini belirlemek için Ames/Salmonella, *E. coli* WP2 ve *Allium cepa* deney sistemleri kullanıldı. Ortak test edilen suşlar *Salmonella typhimurium* TA97a, TA98, TA100, TA1535 ve TA1537, Ames/Salmonella bakteriyel reversiyon deneyinde kullanıldı ve ekstrelerin tek baz değişimi ve ekleme/silme tipi gen mutasyonlarına yol açma potansiyelini tespit etmek için kullanıldı. Pozitif kontrol ajanı olarak 9-Aminoakridin (9-AA: 50 µg/plaka) TA97a ve TA1537 için seçildi, TA98 için 4-nitro-o-fenilendiamin (4-NPD: 2.5 µg/plaka) ve TA100 ile TA1535 için sodyum azit (NaN₃: 5 µg/plaka) kullanıldı. Negatif/araç kontrol olarak dimetil sülfoksit (DMSO: 100 µl/plaka) kullanıldı. Mutajenite testi için, ekstrelerin 100 µl (2-10 mg/plaka) ve test suşunun 100 µl'si (A540: 0.1-0.2) sodyum fosfat tamponuna (pH: 7.4) eklenir. Ardından, sınırlı L-histidinle takviye edilmiş erimiş agarın 2000 µl'si eklenir, iyice karıştırılıp karışım hemen glukoz minimal agar plakalarına dökülmüştür. 48 saat boyunca 37 °C'de inkübasyonun ardından histidin bağımsız koloniler sayıldı ve sonuçlar plaka inkorporasyon yöntemi ile değerlendirildi.

(Mortelmans ve Zeiger, 2000). Bir test materyali, test grubunda negatif/araç grubuna göre iki kat artış görüldüğünde mutajenik olarak belirlendi (Ozkan ve ark., 2014). *Escherichia coli* WP2uvrA test suşu, tek baz değişimine neden olan özütleri tespit etmek için *E. coli* WP2 bakteriyel reversiyon deneyinde kullanıldı. Pozitif kontrol olarak N-metil-N'-nitro-N-nitrozoguanidin (MNNG: 1 µg/plaka) seçildi ve negatif/araç kontrol olarak DMSO (100 µl/plaka) kullanıldı. Mutajenite deney prosedürü Ames/*Salmonella* deneyiyle tamamen benzerdi. Tek farklılık erimiş agarın sınırlı L-histidin yerine sınırlı L-triptofan ile takviye edilmesiydi (Mortelmans ve Riccio, 2000). Bakteriyel genotoksisite güvenlik değerlendirmesindeki tüm deneyler üç kez tekrarlandı ve veriler üç örnek ortalaması ile standart sapma olarak ifade edildi. *Allium cepa* deneyinde, bireysel soğancıkların kök öncülleri suya batırıldı ve 24 saat boyunca karanlıkta oda sıcaklığında bekletildi. Ardından, örneklerin (25-225 mg/L) test gruplarına, pozitif kontrol grubuna etil metan sülfonat (EMS: 25 mM) ve negatif kontrol grubuna su eklendi. Tüm gruplar, hücre bölünmesinin maksimum sayısına ulaşmak için aynı koşullarda 48 saat boyunca korundu. Daha sonra kök uçları sivri uçlu penslerle toplandı, %45 asetik asit - %1 HCl (9:1) çözeltisi ile sabitlendi ve %2 aseto-orsein boyası ile 2 dakika boyunca boyandı. Lamelalar mitotik indeksin (MI) hesaplanması ve kromozomal anomalilerin belirlenmesi için mikroskop altında incelendi (Babich ve ark., 1997).

$$MI = (\text{Bölünen hücre sayısı} / \text{Toplam hücre sayısı}) \times 100$$

Mitotik indeksin ve kromozomal anomalilerin hesaplanması için her konsantrasyondaki en az 5.000 mitotik kök hücresi gözlemlendi, sonuçlar yüzde (%) değerleri olarak ifade edildi ve istatistiksel olarak Fisher's kesin testi ve Doğrusal eğilim ($p < 0.05$) ile analiz edildi (Feretti ve ark., 2007).

3.3.5. Antioksidan ve Antidiyabetik Deneylerin İstatistiksel Analizleri

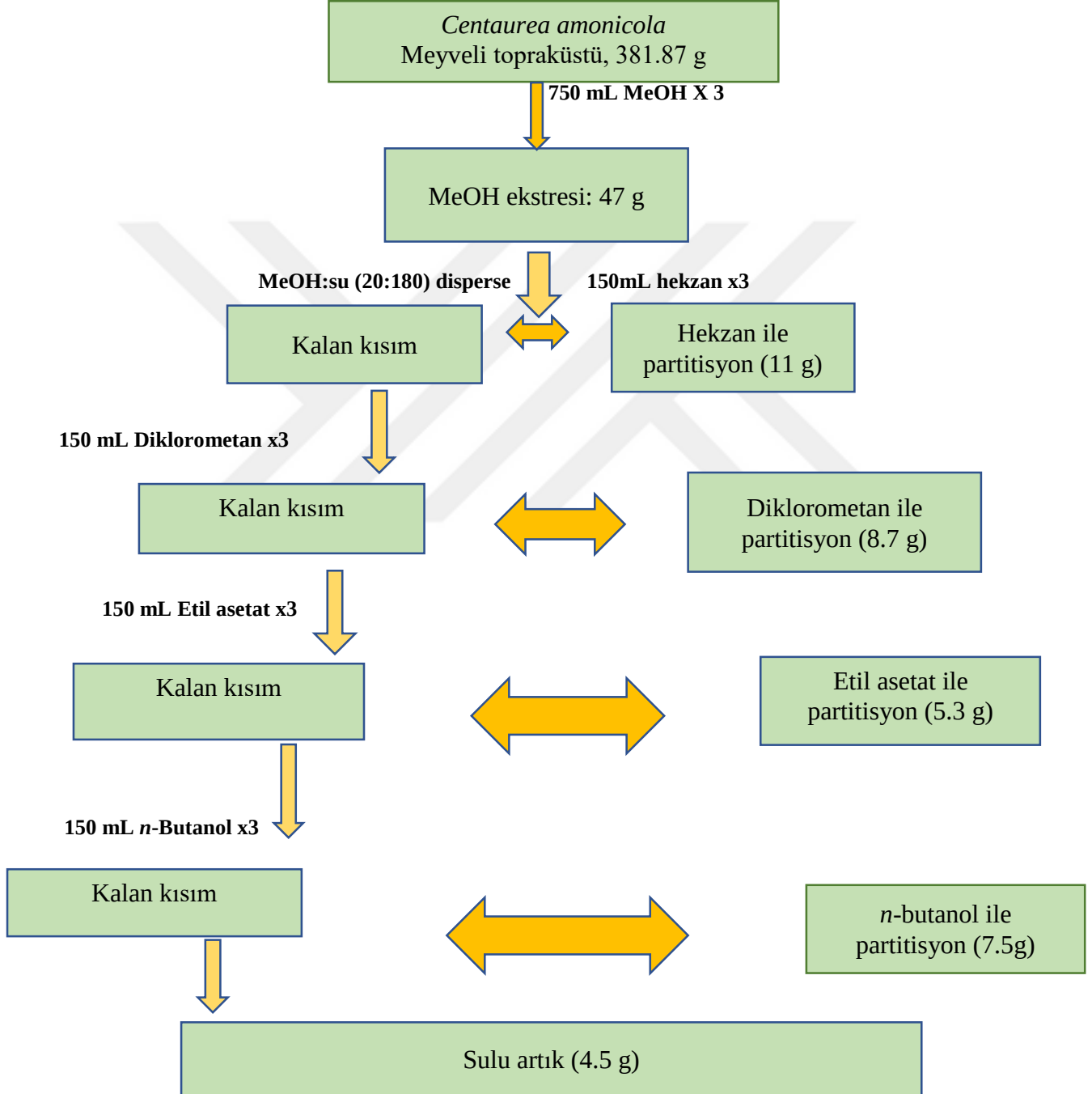
Tüm deneyler üç kez tekrarlandı. İstatistiksel önemi değerlendirmek için bir Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Sonuçlar, $P=0.05$ anlamlılık düzeyinde SPSS yazılımı (IBM SPSS Statistics 20, IBM Corporation, Armonk, NY, ABD) kullanılarak analiz edildi. Numuneler için yüzde inhibisyon ve IC_{50} değerlerinin ortalama ve standart sapması (STD) sonuçlarda sunulmuştur.



4. BULGULAR

4.1. Fitokimyasal Çalışmalar

4.1.1. *C. antitauri* Türünün Ekstraksiyon ve Fraksiyonlama Çalışmaları

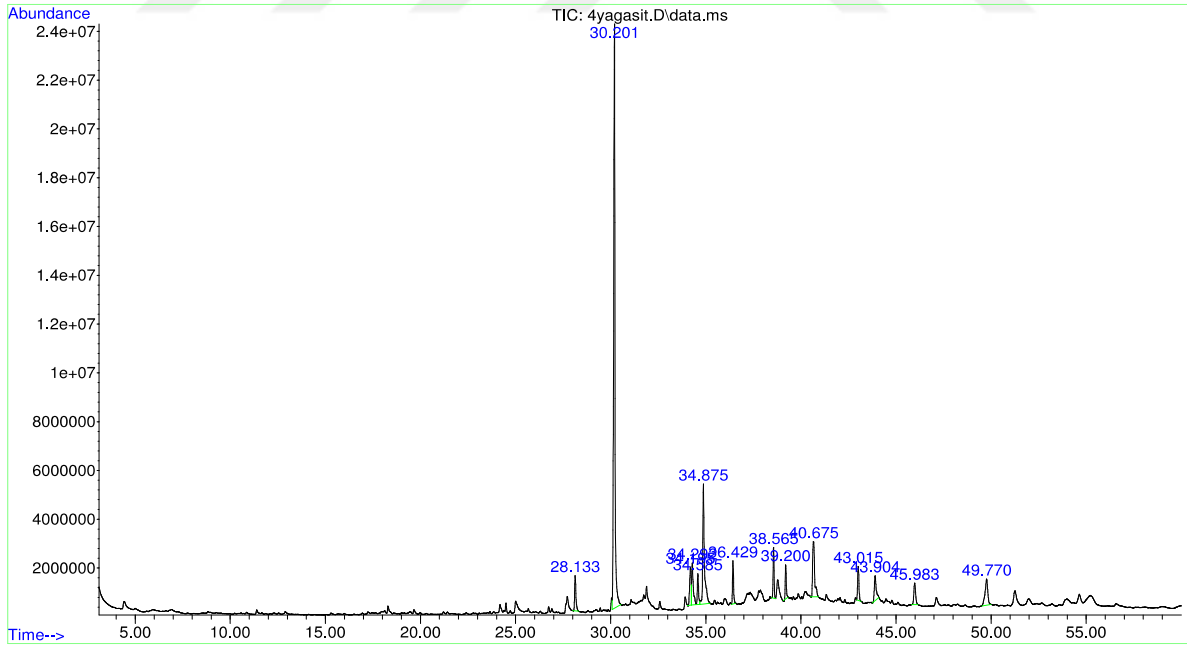


Şekil 3.2. Ekstraksiyon işlemlerinin şematik gösterimi

Tablo 4.1 *C. antitauri* bitkisinin elde edilen ekstre/fraksiyon miktarları

Ekstre/fraksiyon	<i>C. antitauri</i>
Meyveli topraküstü	
Metanol (g)	6.10
<i>n</i> -hekzan (g)	1.1
Diklorometan (g)	1.4
Etil asetat (g)	1.5
<i>n</i> -Butanol (g)	1
Sulu artık (g)	1.10

4.1.2. *C. antitauri* GC/MS Analiz Çalışmaları

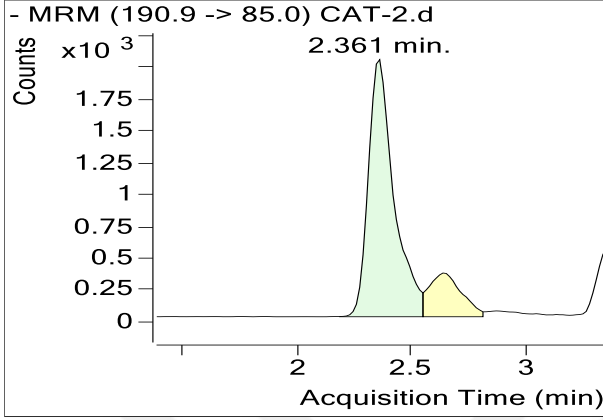


Şekil 4.1. *C. antitauri* sabit yağ kromatografisi

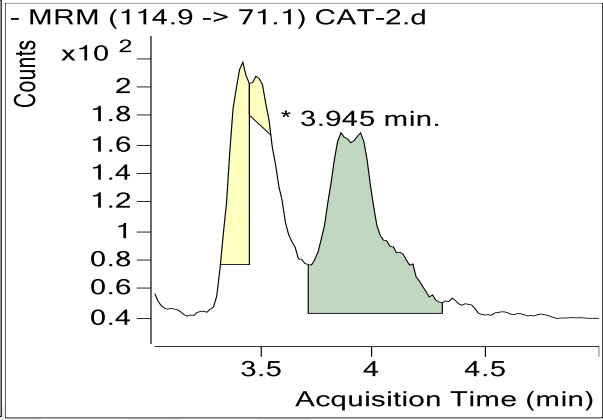
Tablo 4.2. *C. antitauri* sabit yağ oranı ve bileşenleri

No	Bileşik adı	Kimyasal formül	Miktar (%)
1	6,10,14-trimetil-2-pentadekanon	C ₁₈ H ₃₆ O	%2.797
2	Metil hekzadekanoat	C ₁₇ H ₃₄ O ₂	%48.301
3	2,6,10-trimetiltetradekan	C ₁₇ H ₃₆	%3.298
4	Metil oleat	C ₁₉ H ₃₆ O ₂	%4.172
5	Fitol	C ₂₀ H ₄₀ O	%2.234
6	Metil stearat	C ₁₉ H ₃₈ O ₂	%12.051
7	Heptakozan	C ₂₇ H ₅₆	%22.13
8	Metil eikosenoat	C ₂₁ H ₄₀ O ₂	%2.188
9	Metil behenat	C ₂₃ H ₄₆ O ₂	%2.829
Total			%100

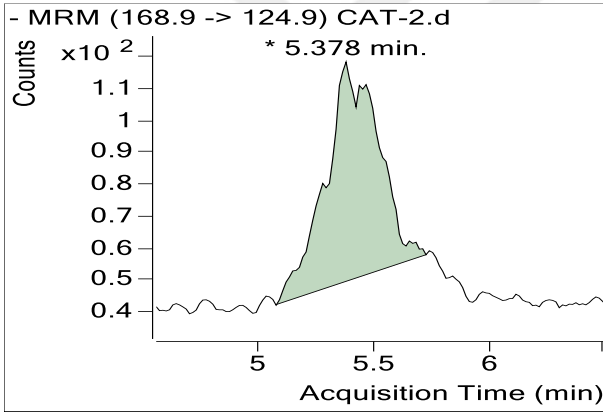
4.1.3. *C. antitauri* Bitkisinin LC-MS/MS İçeriklerinin Grafikleri



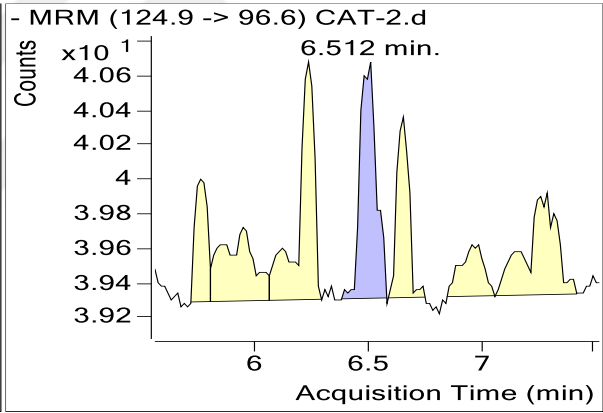
Şekil 4.2. *C. antitauri* (Kinik Asit)



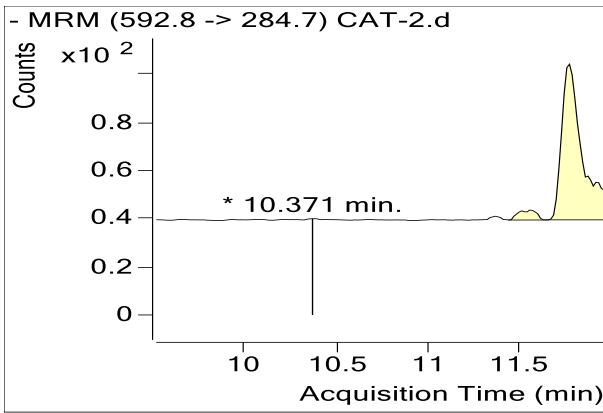
Şekil 4.3. *C. antitauri* (Fumarik Asit)



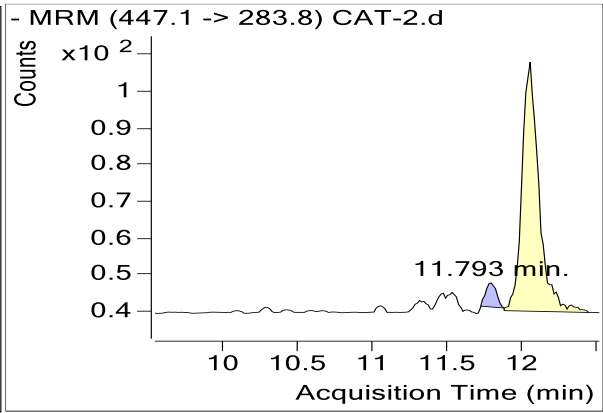
Şekil 4.4. *C. antitauri* (Gallik Asit)



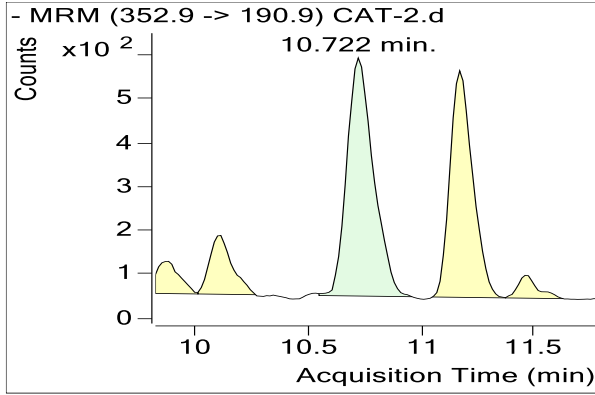
Şekil 4.5. *C. antitauri* (Pirogallol)



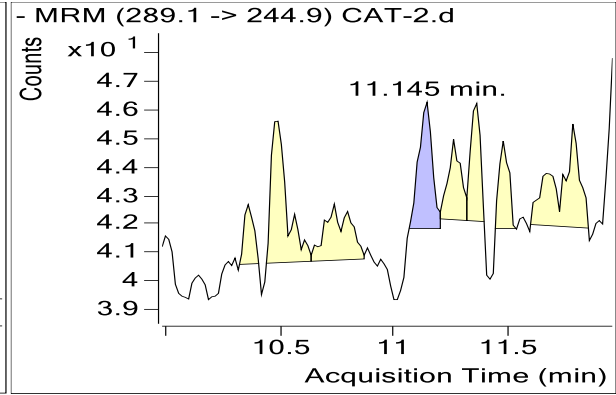
Şekil 4.6. *C. antitauri* (Kerasiyanin klorid)



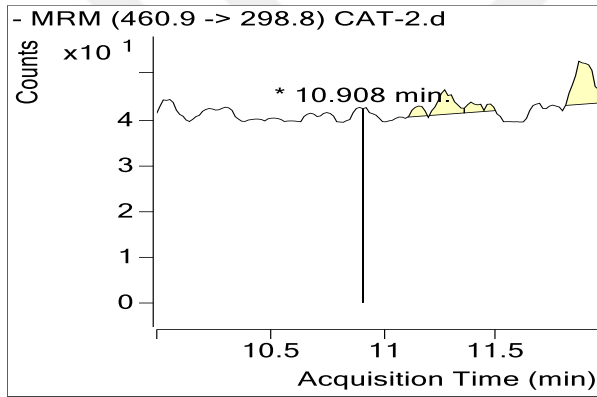
Şekil 4.7. *C. antitauri* (Siyanidin-3-O-glikozit)



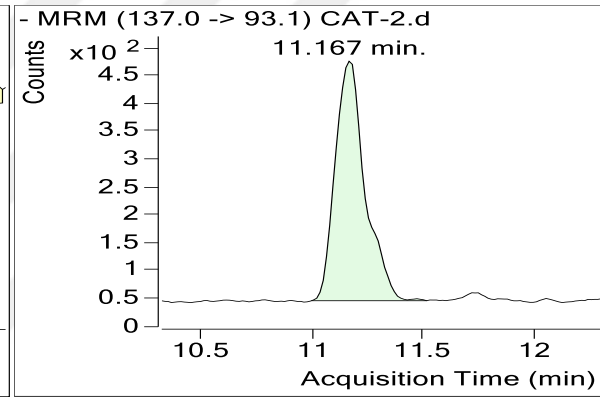
Şekil 4.8. *C. antitauri* (Klorojenik Asit)



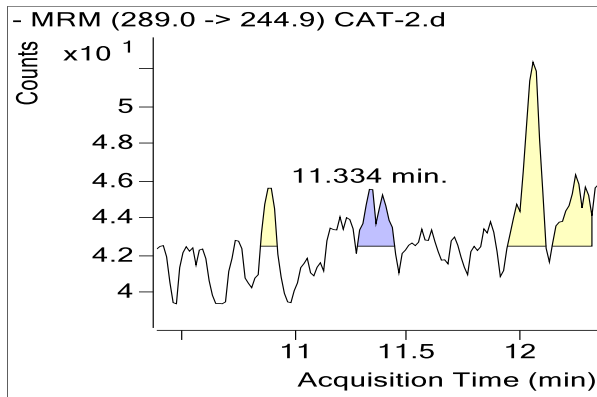
Şekil 4.9. *C. antitauri* (Kateşin)



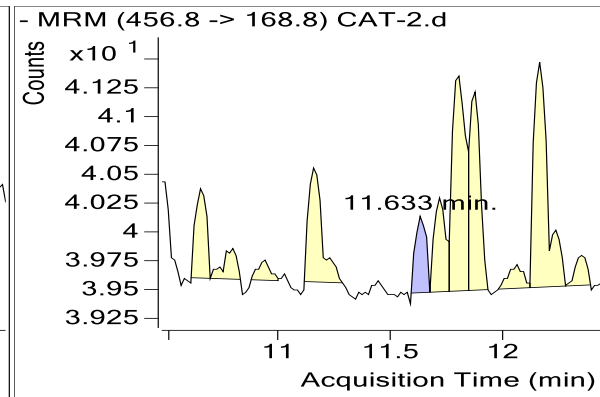
Şekil 4.10. *C. antitauri* (Poenidin-3-O-glikozit)



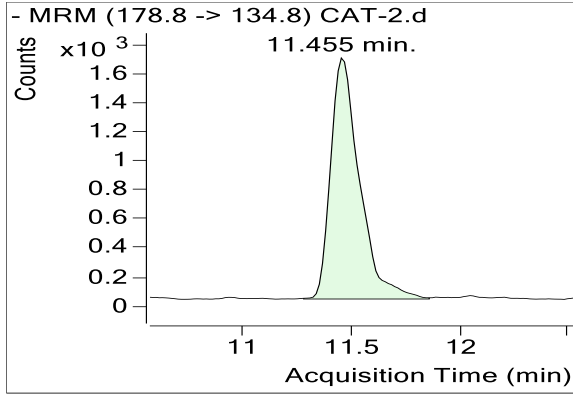
Şekil 4.11. *C. antitauri* (4-OH-Benzoik Asit)



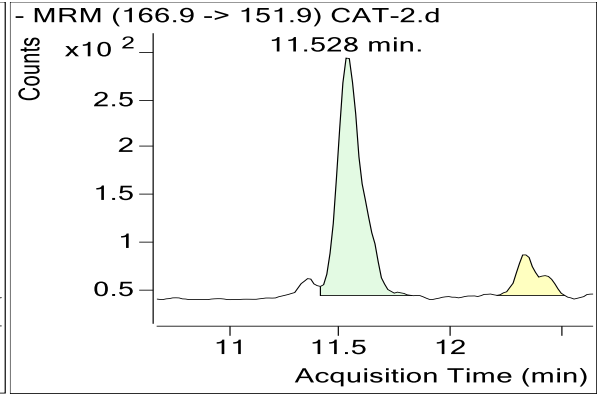
Şekil 4.12. *C. antitauri* (Epikateşin)



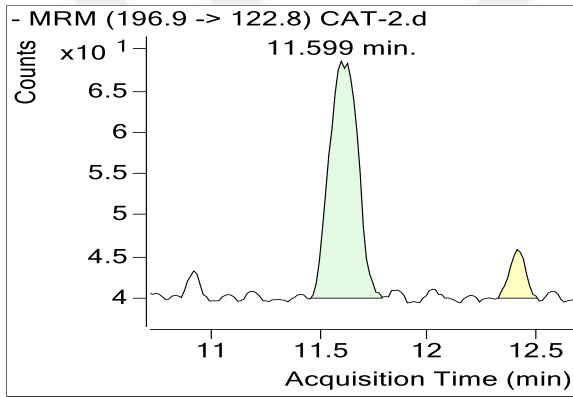
Şekil 4.13. *C. antitauri* (Epigallokateşin Gallat)



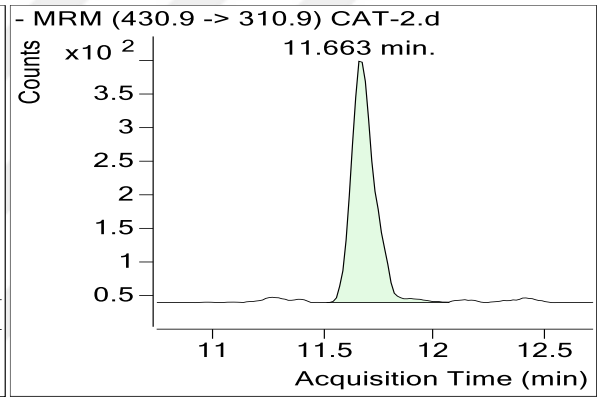
Şekil 4.14. *C. antitauri* (Kafeik Asit)



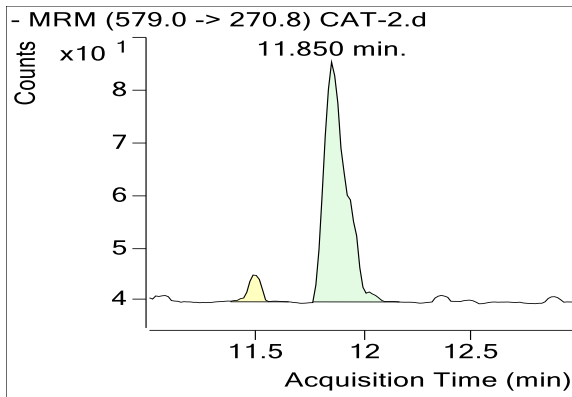
Şekil 4.15. *C. antitauri* (Vanilik Asit)



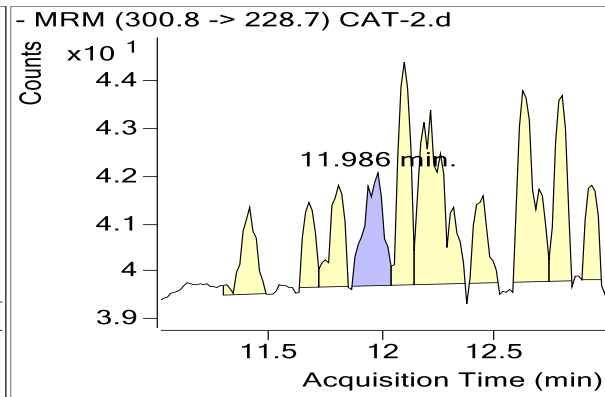
Şekil 4.16. *C. antitauri* (Şirinjik asit)



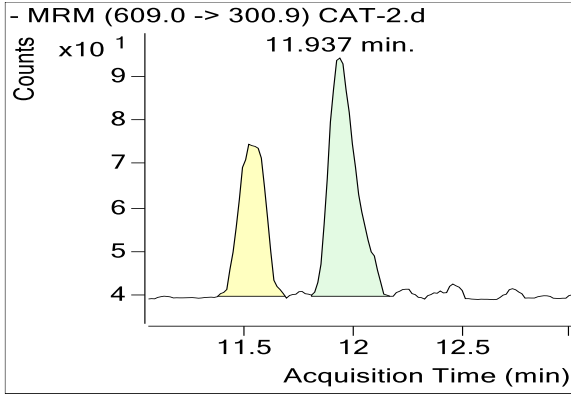
Şekil 4.17. *C. antitauri* (Viteksin)



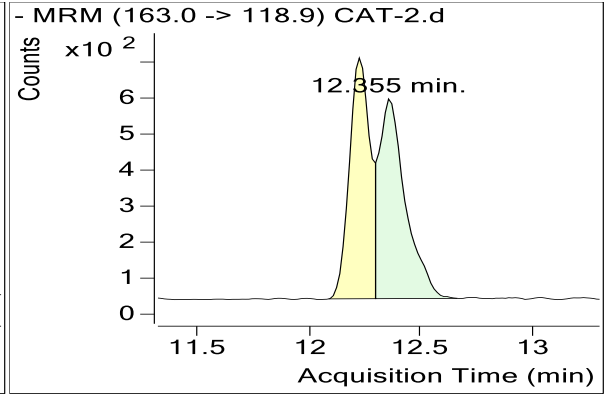
Şekil 4.18. *C. antitauri* (Naringin)



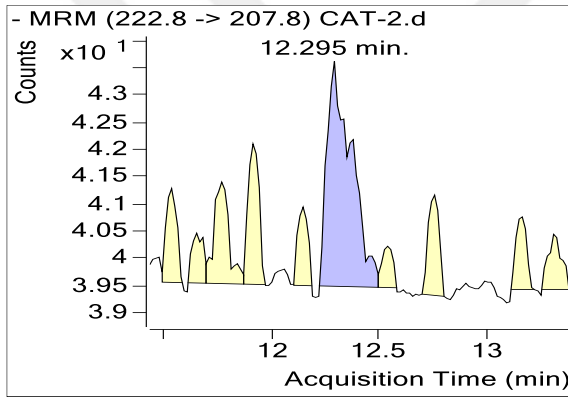
Şekil 4.19. *C. antitauri* (Elajik Asit)



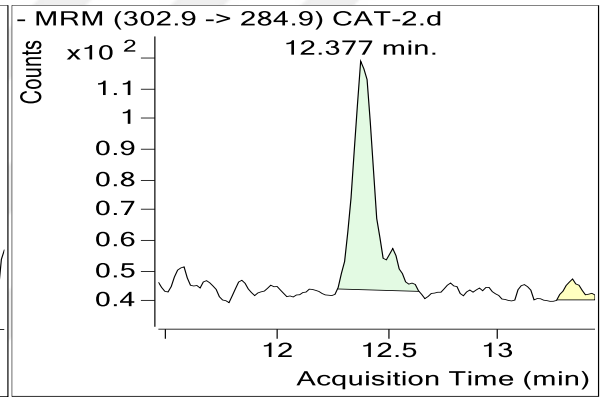
Şekil 4.20. *C. antitauri* (Hesperidin)



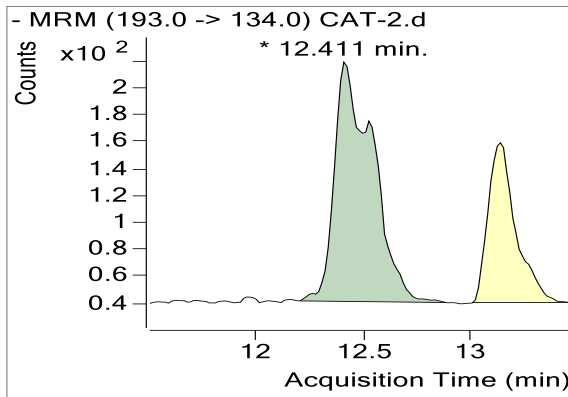
Şekil 4.21. *C. antitauri* (p-Kumarik Asit)



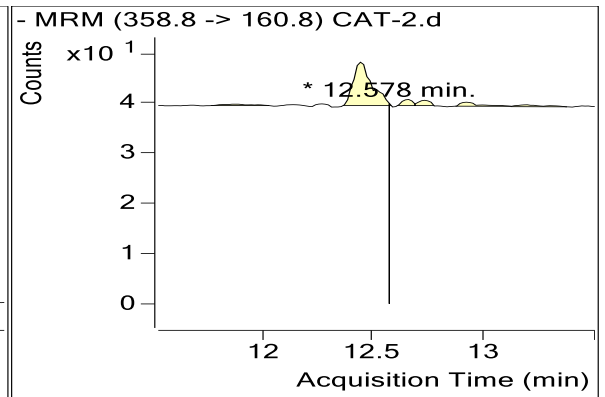
Şekil 4.22. *C. antitauri* (Sinapik Asit)



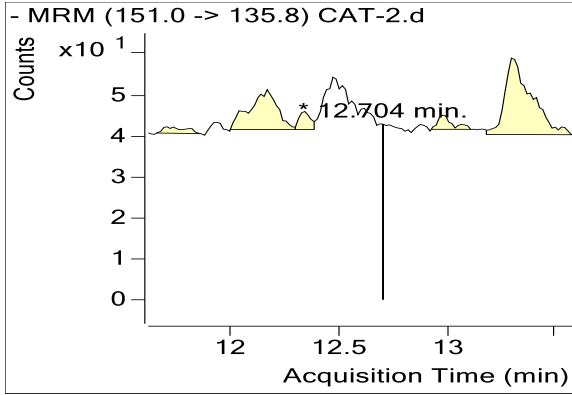
Şekil 4.23. *C. antitauri* (Taksifolin)



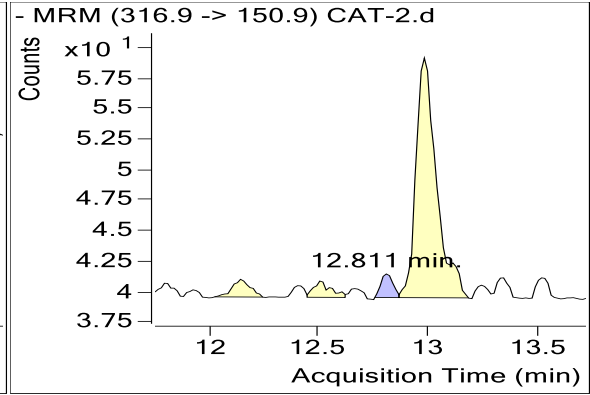
Şekil 4.24. *C. antitauri* (Ferulik Asit)



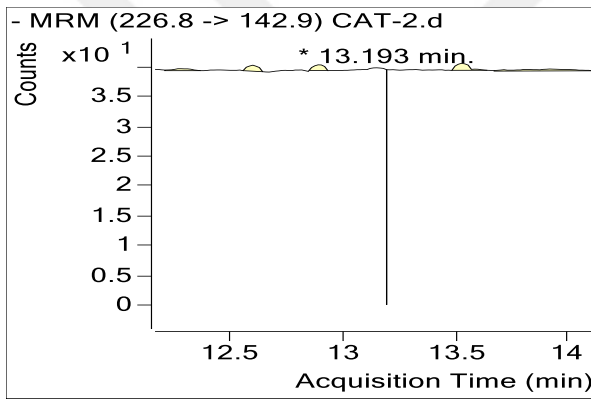
Şekil 4.25. *C. antitauri* (Rosmarinik Asit)



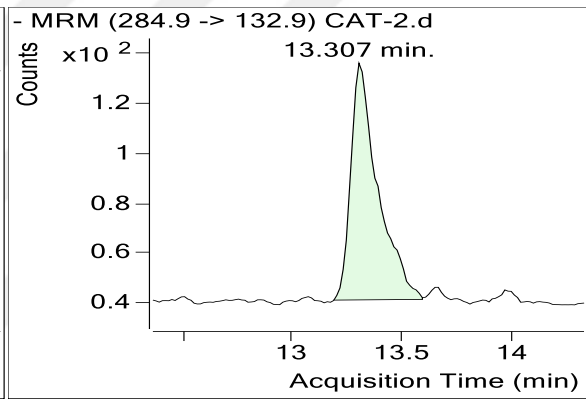
Şekil 4.26. *C. antitauri* (Vanilin)



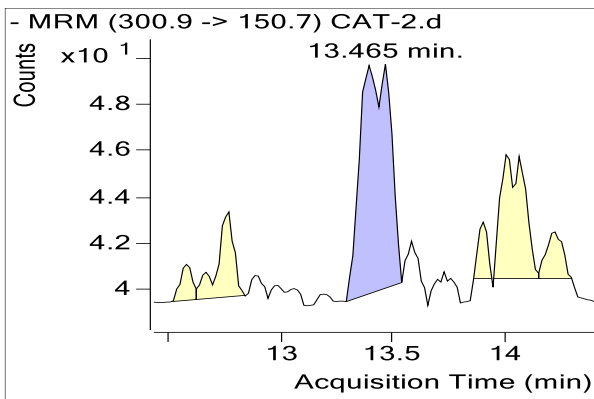
Şekil 4.27. *C. antitauri* (Mirsetin)



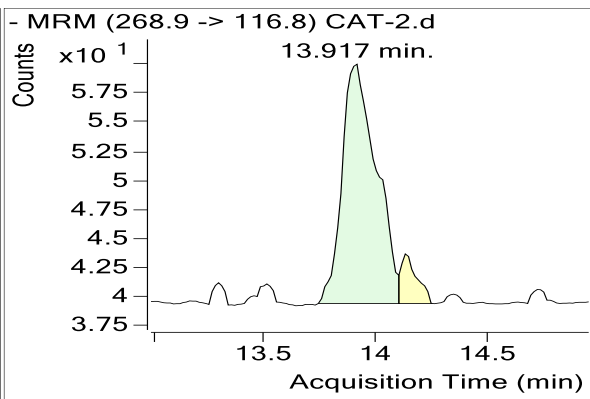
Şekil 4.28. *C. antitauri* (Resveratrol)



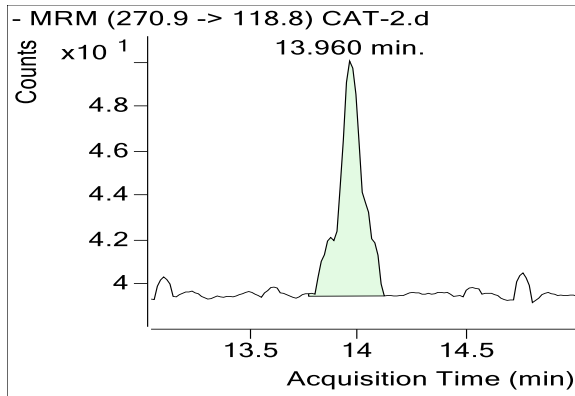
Şekil 4.29. *C. antitauri* (Luteolin)



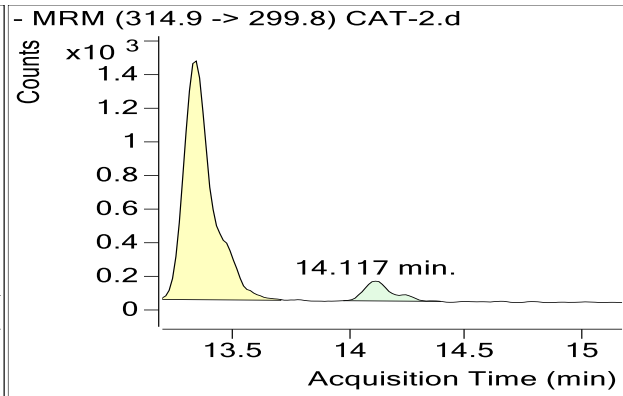
Şekil 4.30. *C. antitauri* (Kersetin)



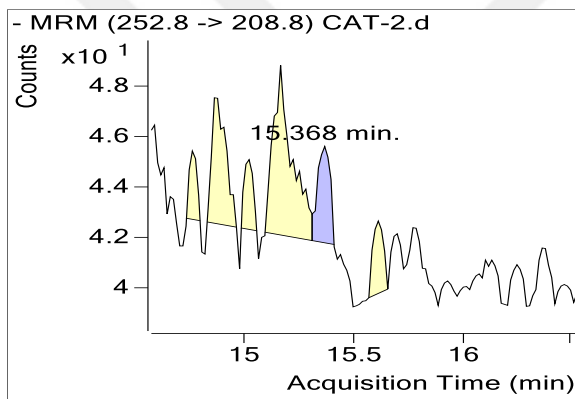
Şekil 4.31. *C. antitauri* (Apigenin)



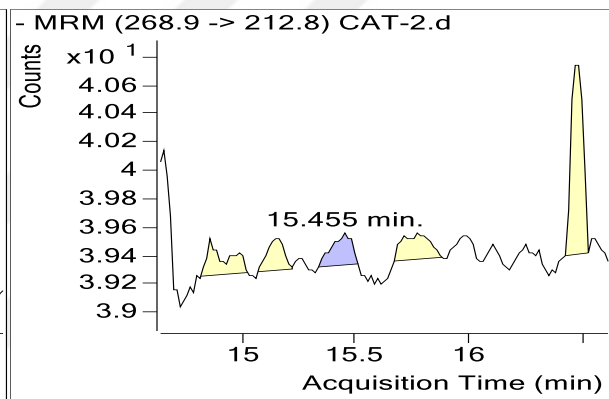
Şekil 4.32. *C. antitauri* (Naringenin)



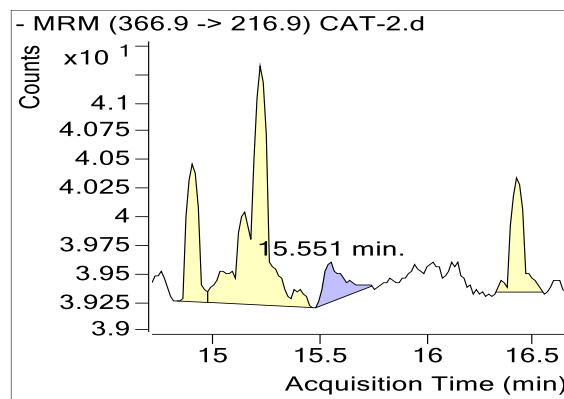
Şekil 4.33. *C. antitauri* (İzoramnetin)



Şekil 4.34. *C. antitauri* (Krisin)



Şekil 4.35. *C. antitauri* (Galangin)



Şekil 4.36. *C. antitauri* (Kurkumin)

Tablo 4.3. *C. antitauri* LC-MS/MS kalitatif ve kantitatif analizi

Sayı	Bileşen	Miktar (ng/mL)
1.	Kinik Asit	6009.4548
2.	Fumarik Asit	1296.8162
3.	Gallik Asit	16.2925
4.	Pirogallol	0.0000
5.	Kerasiyanin klorid	0.0000
6.	Siyanidin-3-O-glikozit	3.2880
7.	Klorojenik Asit	127.1666
8.	Kateşin	0.0000
9.	Poenidin-3-O-glikozit	0.0000
10.	4-OH-Benzoik Asit	154.8076
11.	Epikateşin	0.0000
12.	Epigallokateşin Gallat	0.0000
13.	Kafeik Asit	101.5312
14.	Vanilik Asit	4023.4265
15.	Şirinjik asit	338.8373
16.	Viteksin	0.0000
17.	Naringin	5.4233
18.	Elajik Asit	0.0000
19.	Hesperidin	15.3608
20.	<i>p</i> -Kumarik Asit	53.1722

Tablo 4.3. (Devamı)

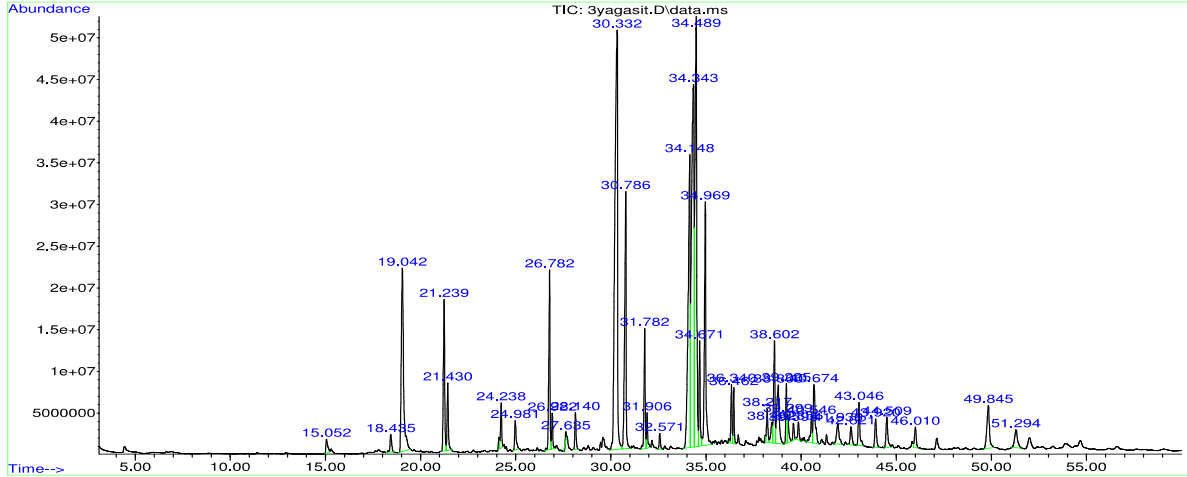
21.	Sinapik Asit	0.0000
22.	Taksifolin	0.0000
23.	Ferulik Asit	470.9879
24.	Rosmarinik Asit	0.0000
25.	Vanilin	0.0000
26.	Mirsetin	0.0000
27.	Resveratrol	0.0000
28.	Luteolin	0.0000
29.	Kersetin	0.0434
30.	Apigenin	0.0000
31.	Naringenin	0.0000
32.	İzoramnetin	0.0000
33.	Krisin	0.0000
34.	Galangin	0.0000
35.	Kurkumin	0.0000

4.1.4. *C. amanicola* Türünün Ekstraksiyon ve Fraksiyonlama Çalışmaları

Tablo 4.4. *C. amanicola* bitkisinin elde edilen ekstre/fraksiyon miktarları

Ekstre/fraksiyon	<i>C. amanicola</i> Meyveli topraküstü
Metanol (g)	47.00
<i>n</i> -Hekzan (g)	5.62
Diklorometan (g)	11.38
Etil asetat (g)	5.69
<i>n</i> -Butanol (g)	12.56
Sulu artık (g)	11.75

4.1.5. *C. amanicola* GC/MS Analiz Çalışmaları



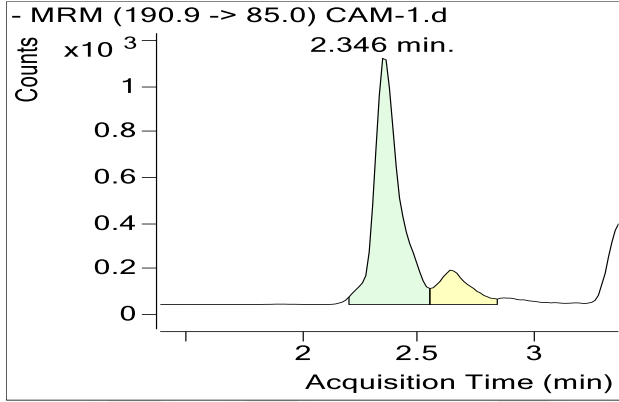
Şekil 4.37. *C. amanicola* sabit yağ kromatografisi

Tablo 4.5. *C. amanicola* sabit yağ oranı ve bileşenleri

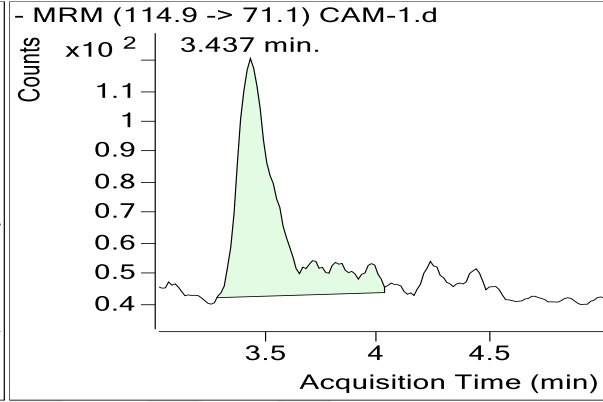
No	Bileşik adı	Formülü	Miktar (%)
1	1-Tetradesen	C ₁₄ H ₂₈	%0.367
2	Pentadekan	C ₁₅ H ₃₂	%0.426
3	2,4-di-tert-butilfenol	C ₁₄ H ₂₂ O	%5.978
4	Cetene	C ₁₆ H ₃₂	%2.985
5	Hekzadekan	C ₁₆ H ₃₄	%1.190
6	Nonadekan	C ₁₉ H ₄₀	%2
7	Metil tetradekanoat	C ₁₅ H ₃₀ O ₂	%0.647
8	E-15-Heptadesenal	C ₁₇ H ₃₂ O	%3.194
10	Metil heptadekanoat	C ₁₈ H ₃₆ O ₂	%0.064
11	6,10,14-trimetil-2-pentadekanon	C ₁₈ H ₃₆ O	%0.656
12	Metil hekzadecanoat	C ₁₇ H ₃₄ O ₂	%16.293
13	Metil 3-(3,5-di-tert-butil-4-hidroksifenil) propionat	C ₁₈ H ₂₈ O ₃	%5.547
14	1-nonadesen	C ₁₉ H ₃₈	%2.041
15	Eikozan	C ₂₀ H ₄₂	%0.580
16	Metil 14- metil hekzadekanoat	C ₁₈ H ₃₆ O ₂	%0.287
17	(E)-9-hekzadesenal	C ₁₆ H ₃₀ O	%8.360

18	Metil linoleat	$C_{19}H_{34}O_2$	%13.553
19	Metil 11-oktadesenoat	-	%11.547
20	Fitol	$C_{20}H_{40}O$	%1.710
21	Metil stearat	$C_{19}H_{38}O_2$	%5.187
22	1-Dokozan	$C_{22}H_{44}$	%0.884
23	Heneikozan	$C_{21}H_{44}$	%0.809
24	trans-Metil 11-(3-pentil -2-) undekanoat	-	%0.479
25	Heptakozan	$C_{27}H_{56}$	%6.903
26	Metil cis-9.10-epoksi stearat	-	%2.066
27	Metil eikosenoat	$C_{21}H_{40}O_2$	%0.930
28	Metil (9E)-9-oktadesen-12- inoat	$C_{19}H_{32}O_2$	%0.555
29	cis-13-Eikosenoik Asid	$C_{20}H_{38}O_2$	%0.311
30	(6z)-5-methyl-6-henicosen- 11-one	$C_{22}H_{42}O$	%0.366
31	Behenik alkohol	$C_{22}H_{46}O$	%0.576
32	Eritrodiol	$C_{30}H_{50}O_2$	%0.782
33	Metil 9,10-dihidroksi stearat	$C_{19}H_{38}O_4$	%0.488
34	Metil behenat	$C_{23}H_{46}O_2$	%0.700
35	Di isobutil ftalat	$C_{16}H_{22}O_4$	%0.806
36	Metil tetradekanoat	$C_{15}H_{30}O_2$	%0.776
Total			%99.359

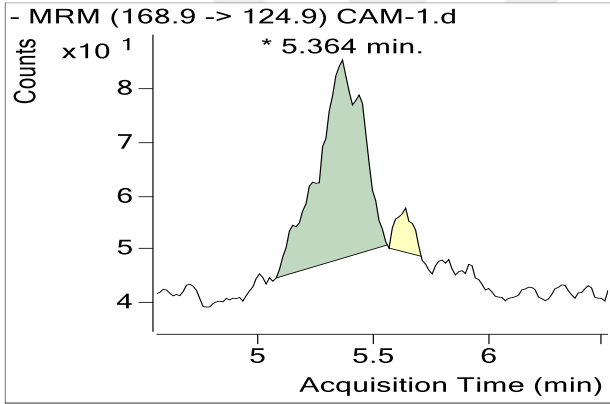
4.1.6. *C. amanicola* Bitkisinin LC-MS/MS İçeriklerinin Grafikleri



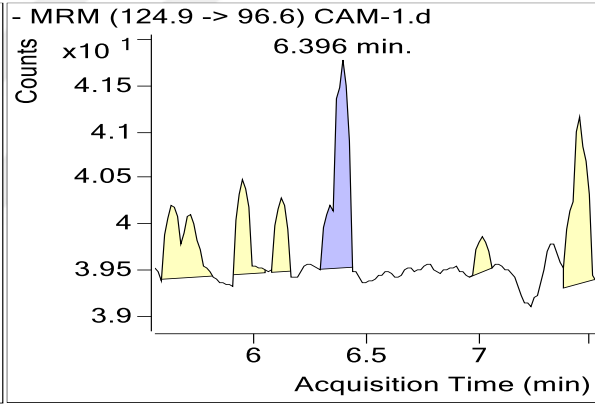
Şekil 4.38. *C. amanicola* (Kinik Asit)



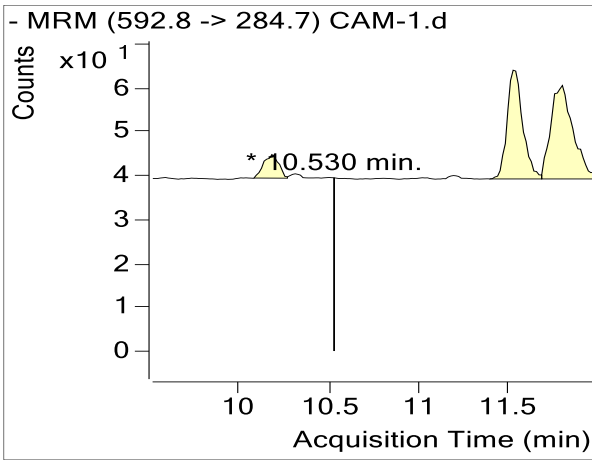
Şekil 4.39. *C. amanicola* (Fumarik Asit)



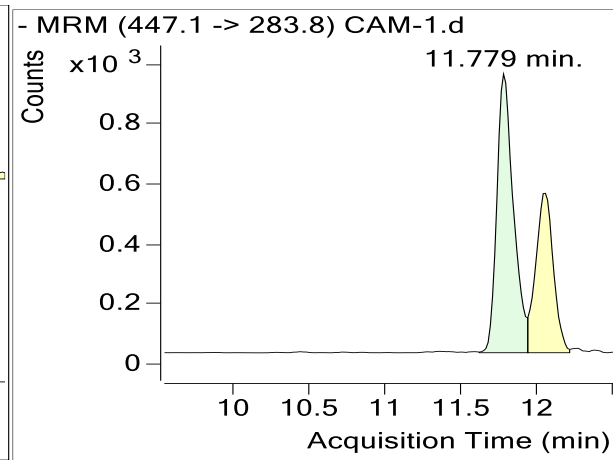
Şekil 4.40. *C. amanicola* (Gallik Asit)



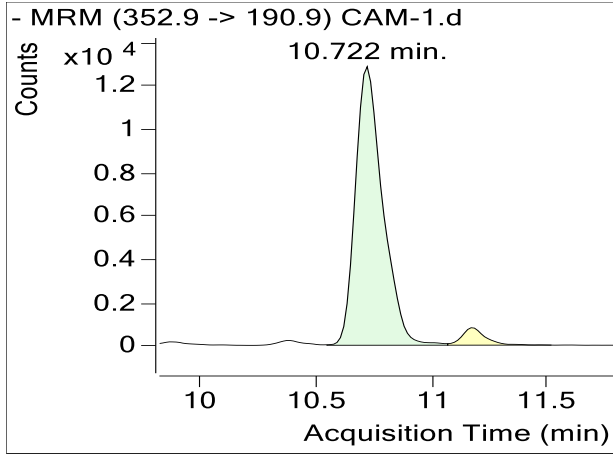
Şekil 4.41. *C. amanicola* (Pirogallol)



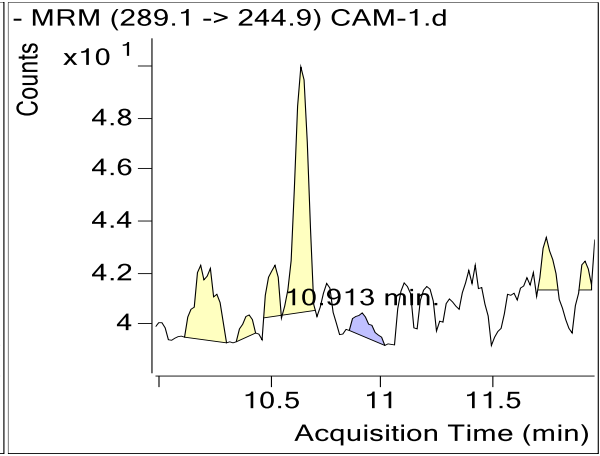
Şekil 4.42. *C. amanicola* (Kerasiyanin klorid)



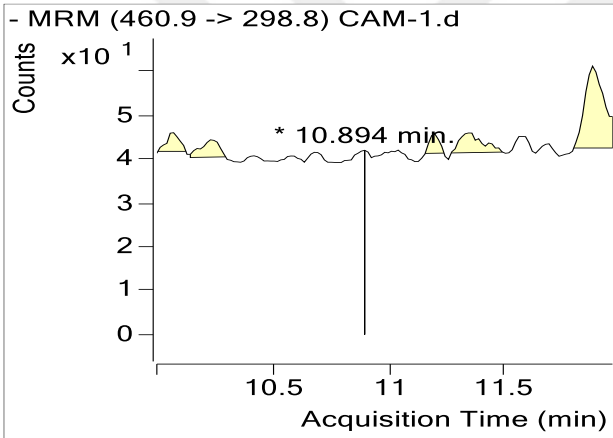
Şekil 4.43. *C. amanicola* (Siyanidin-3-O-glikozit)



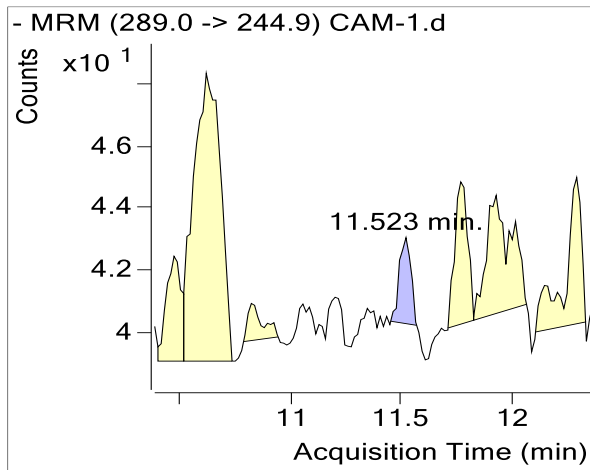
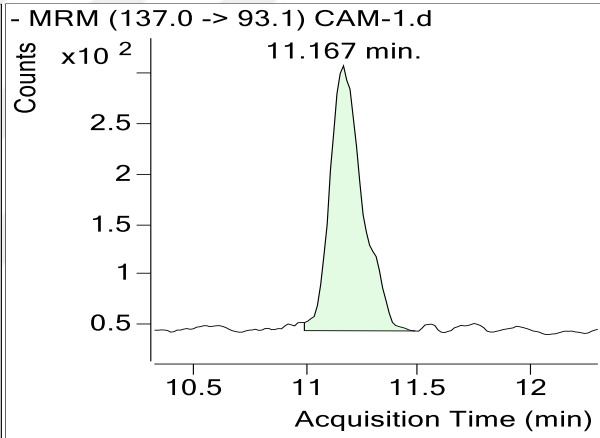
Şekil 4.44. *C. amanicola* (Klorojenik Asit)



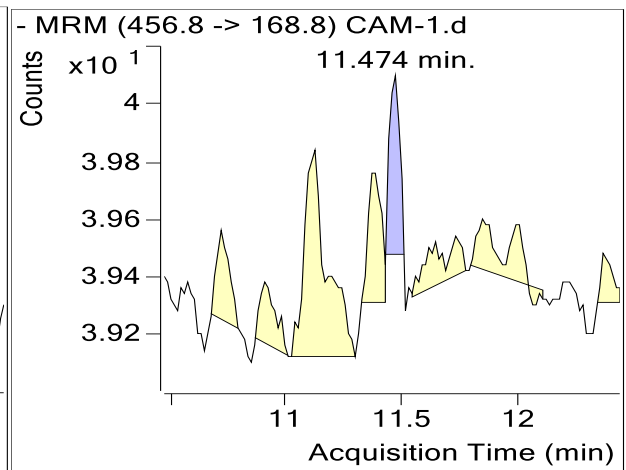
Şekil 4.45. *C. amanicola* (Kateşin)



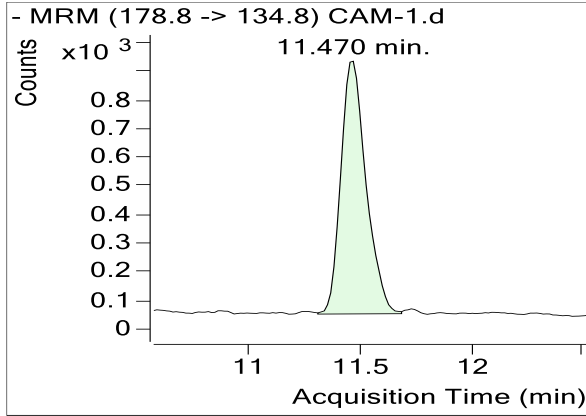
Şekil 4.46. *C. amanicola* (Poenedin-3-O-glikozit) Şekil 4.47. *C. amanicola* (4-OH-Benzoik Asit)



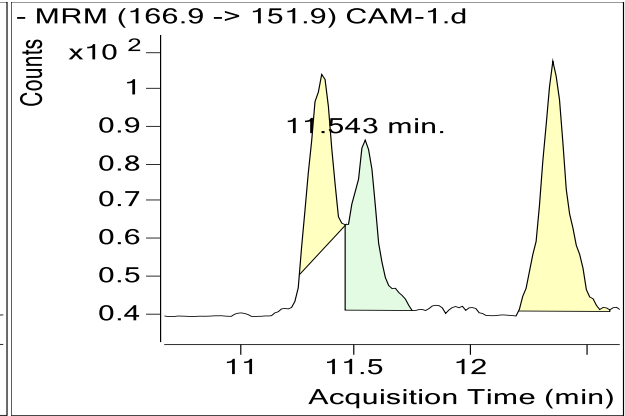
Şekil 4.48. *C. amanicola* (Epikateşin)



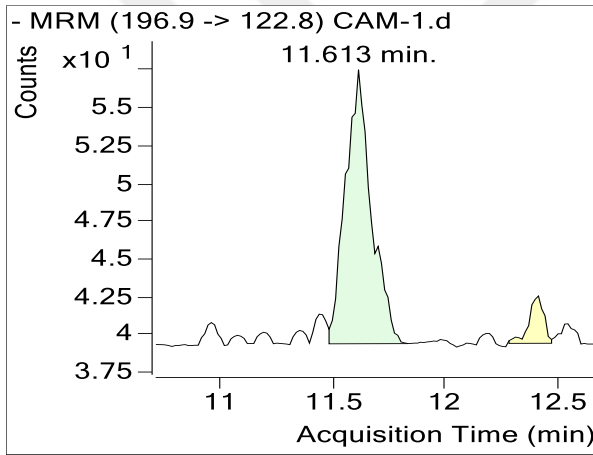
Şekil 4.49. *C. amanicola* (Epigallokateşin Gallat)



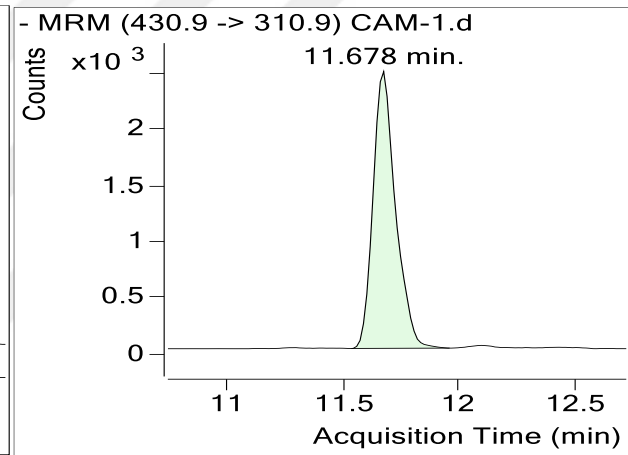
Şekil 4.50. *C. amanicola* (Kafeik Asit)



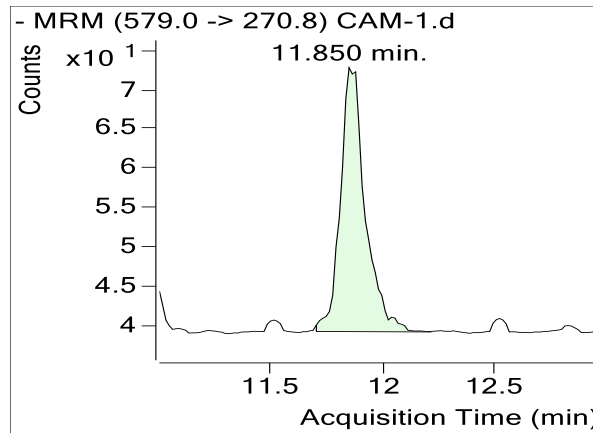
Şekil 4.51. *C. amanicola* (Vanilik Asit)



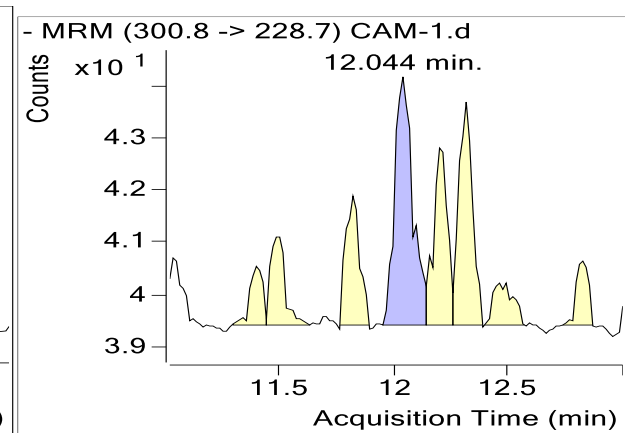
Şekil 4.52. *C. amanicola* (Şirinik Asit)



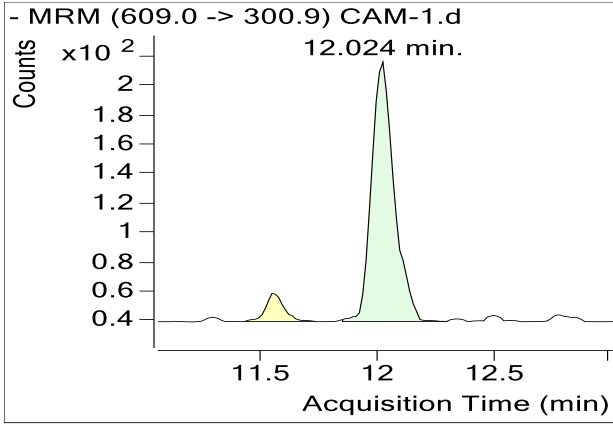
Şekil 4.53. *C. amanicola* (Viteksin)



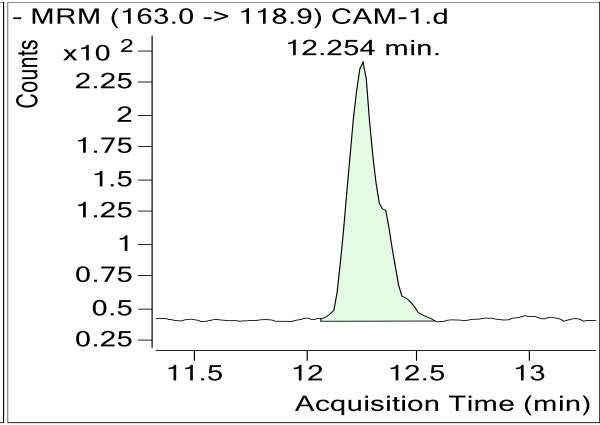
Şekil 4.54. *C. amanicola* (Naringin)



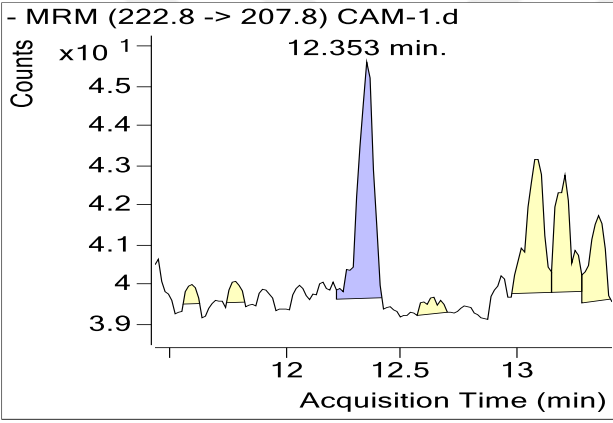
Şekil 4.55. *C. amanicola* (Elajik Asit)



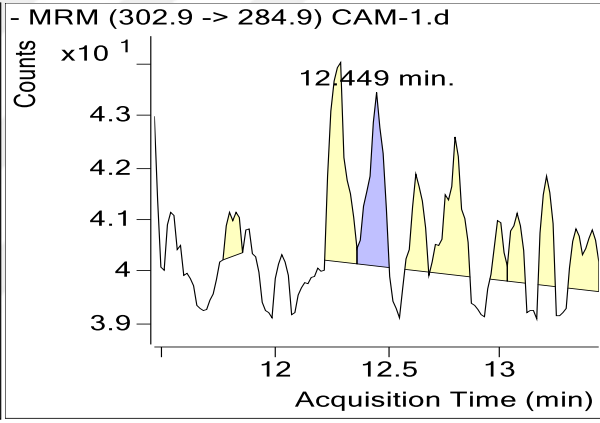
Şekil 4.56. *C. amanicola* (Hesperidin)



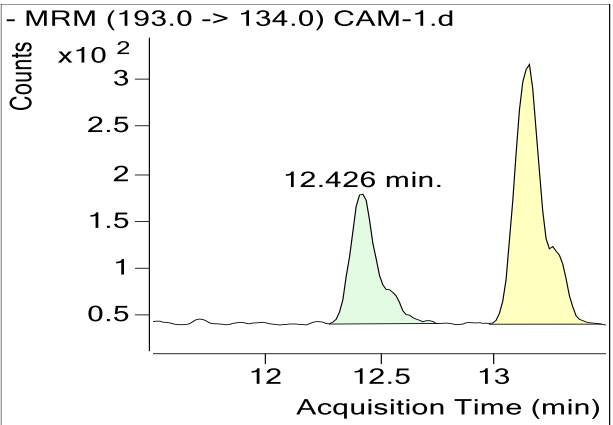
Şekil 4.57. *C. amanicola* (p-Kumarik Asit)



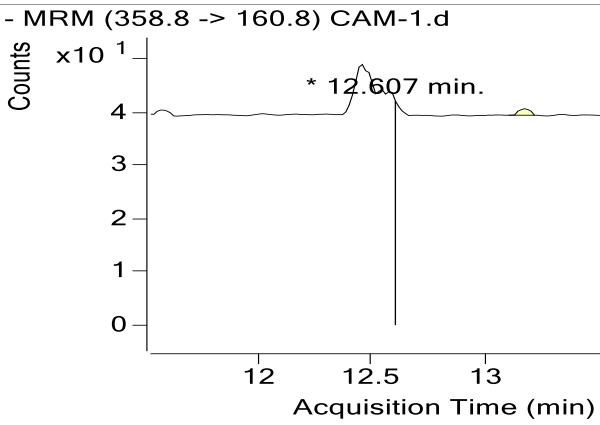
Şekil 4.58. *C. amanicola* (Sinapik Asit)



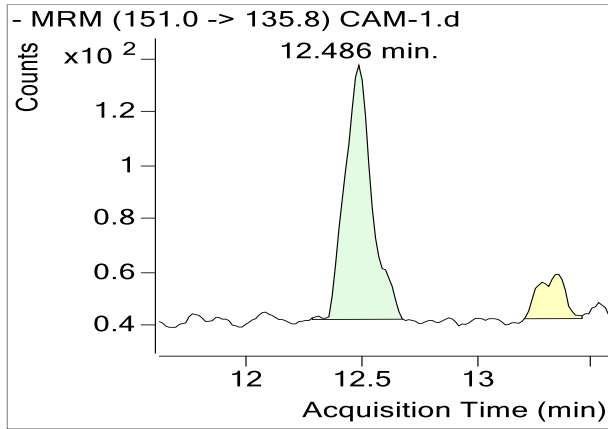
Şekil 4.59. *C. amanicola* (Taksifolin)



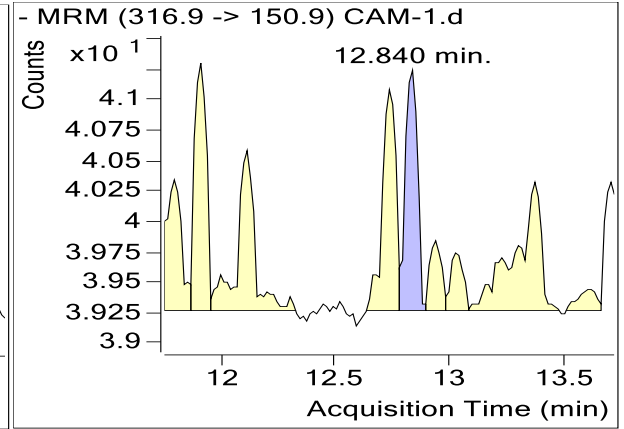
Şekil 4.60. *C. amanicola* (Ferulik Asit)



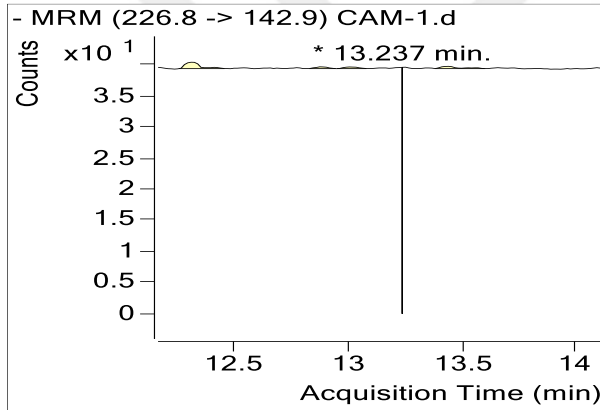
Şekil 4.61. *C. amanicola* (Rosmarinik Asit)



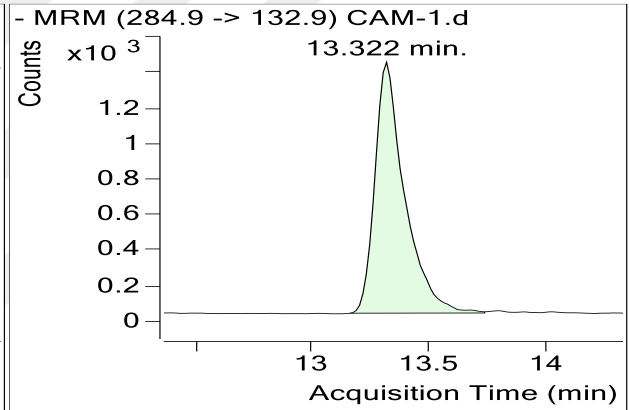
Şekil 4.62. *C. amanicola* (Vanilin)



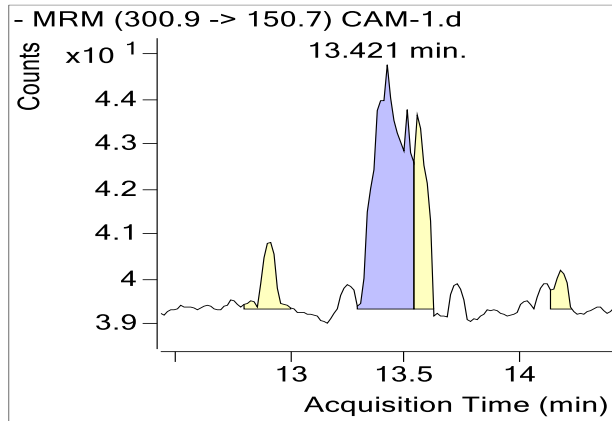
Şekil 4.63. *C. amanicola* (Mirsetin)



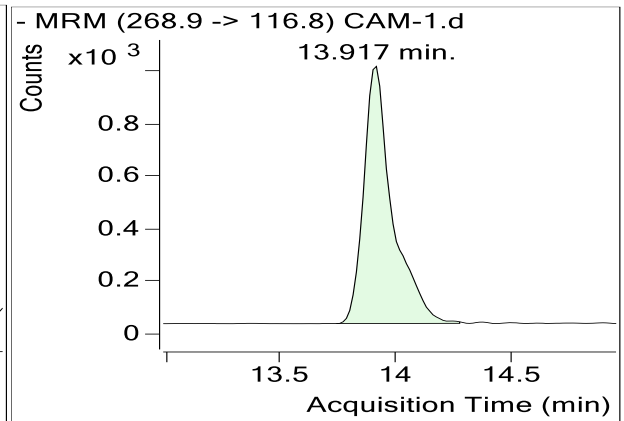
Şekil 4.64. *C. amanicola* (Resveratrol)



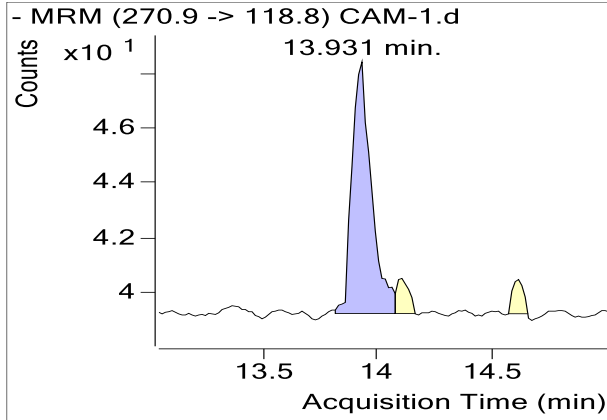
Şekil 4.65. *C. amanicola* (Luteolin)



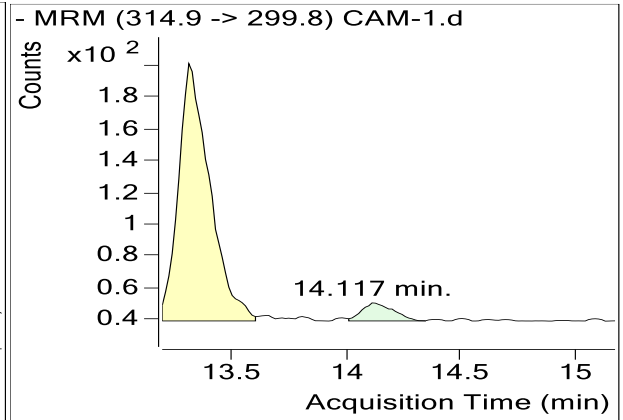
Şekil 4.66. *C. amanicola* (Kersetin)



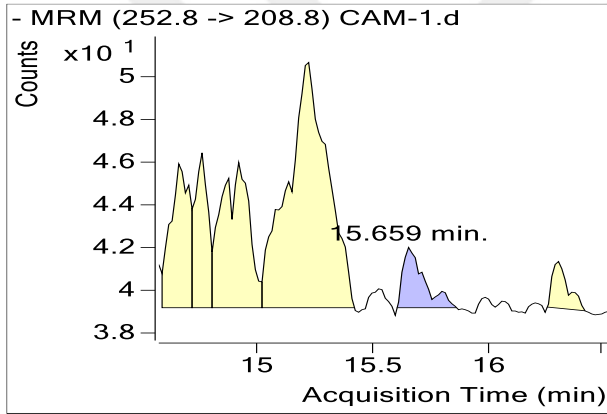
Şekil 4.67. *C. amanicola* (Apigenin)



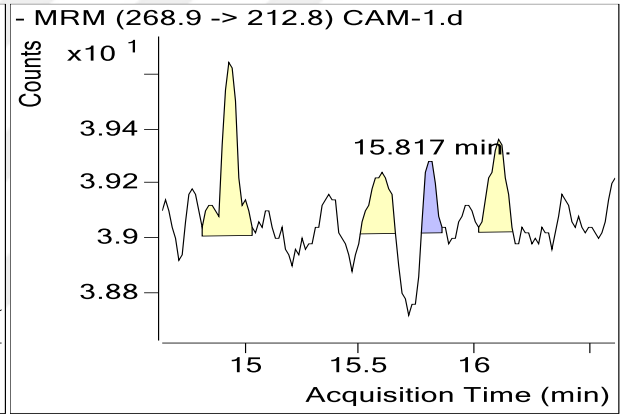
Şekil 4.68. *C. amanicola* (Naringenin)



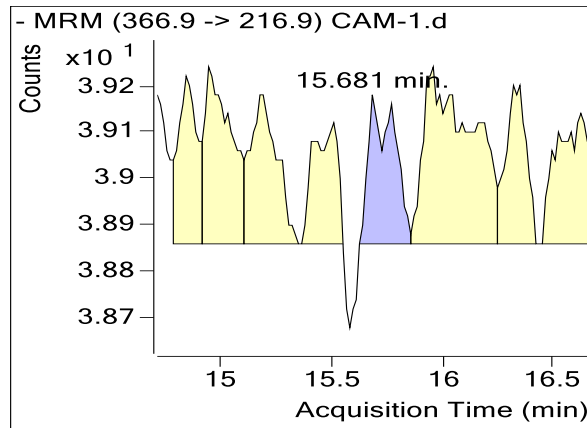
Şekil 4.69. *C. amanicola* (İzoramnetin)



Şekil 4.70. *C. amanicola* (Krisin)



Şekil 4.71. *C. amanicola* (Galangin)



Şekil 4.72. *C. amanicola* (Kurkumin)

Tablo 4.6. *C. amanicola* LC-MS/MS kalitatif ve kantitatif analizi

Sayı	Bileşen	Miktar	Birim
1.	Kinik Asit	3118.9283	ng/mL
2.	Fumarik Asit	551.7441	ng/mL
3.	Gallik Asit	0.0000	ng/mL
4.	Pirogallol	0.0000	ng/mL
5.	Kerasiyanin klorid	0.0000	ng/mL
6.	Siyanidin-3-O-glikozit	714.5837	ng/mL
7.	Klorojenik Asit	4014.0916	ng/mL
8.	Kateşin	0.0000	ng/mL
9.	Poenidin-3-O-glikozit	0.0000	ng/mL
10.	4-OH-Benzoik Asit	61.2936	ng/mL
11.	Epikateşin	0.0000	ng/mL
12.	Epigallokateşin Gallat	0.0000	ng/mL

Tablo 4.6. (Devamı)

13.	Kafeik Asit	0.0000	ng/mL
14.	Vanilik Asit	657.4029	ng/mL
15.	Şirinjik Asit	168.9667	ng/mL
16.	Viteksin	166.2363	ng/mL
17.	Naringin	0.4546	ng/mL
18.	Elajik Asit	0.0000	ng/mL
19.	Hesperidin	79.2805	ng/mL
20.	<i>p</i> -Kumarik Asit	1.6629	ng/mL
21.	Sinapik Asit	0.0000	ng/mL
22.	Taksifolin	0.0000	ng/mL
23.	Ferulik Asit	234.7431	ng/mL
24.	Rosmarinik Asit	0.0000	ng/mL
25.	Vanilin	114.6970	ng/mL
26.	Mirsetin	0.0000	ng/mL
27.	Resveratrol	0.0000	ng/mL
28.	Luteolin	0.0000	ng/mL
29.	Kersetin	0.0160	ng/mL
30.	Apigenin	15.1429	ng/mL
31.	Naringenin	0.0000	ng/mL
32.	İzoramnetin	0.0000	ng/mL
33.	Krisin	0.0000	ng/mL

Tablo 4.6. (Devamı)

34.	Galangin	0.0000	ng/mL
35.	Kurkumin	0.0000	ng/mL

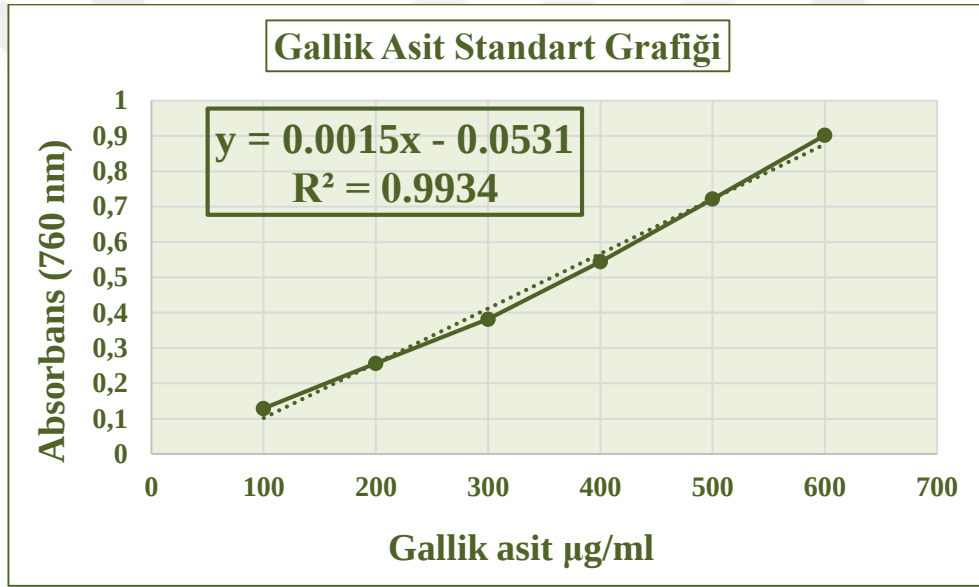


4.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

4.2.1. *C. antitauri* Antioksidan Kapasite Çalışmaları

4.2.1.1. *C. antitauri* Total Fenolik Bileşik Miktar Tayini

Gallik asit üzerinden konsantrasyona karşı alınan absorbanslar kaydedilerek çizilen grafikte elde edilen formül kullanılarak, ekstrelerin total fenolik bileşik içerikleri GAE (Gallik Asit Eşdeğeri) cinsinden hesaplanmıştır (Şekil 4.73.)



Şekil 4.73. Gallik asit standart grafiği [(760 nm) Absorbans = $0.0015 \times$ Gallik asit eşdeğeri – 0.0531]



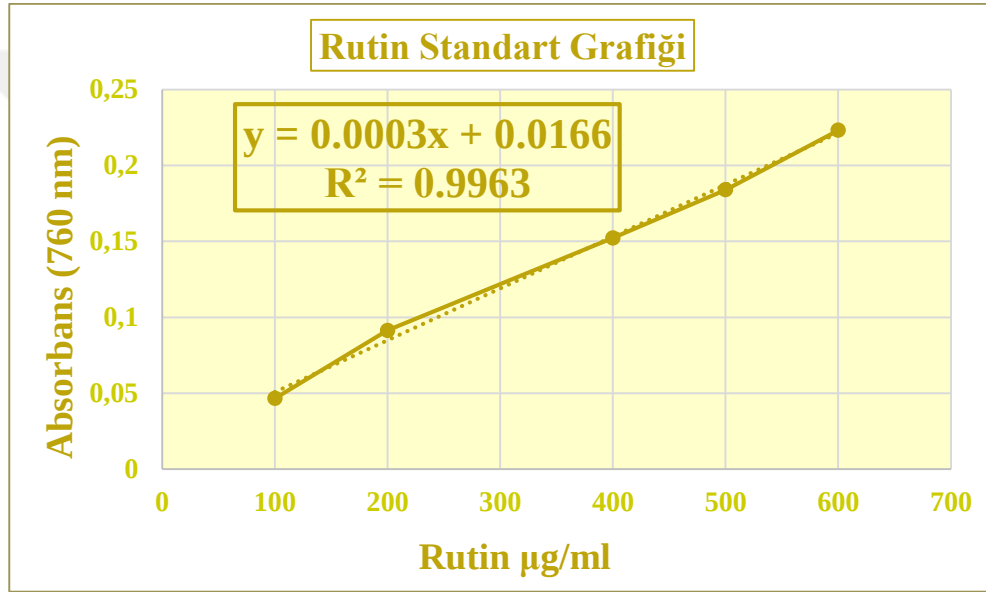
Şekil 4.74. Total fenolik bileşik miktar tayini deneylerinde pleyt ve numuneler

Tablo 4.7. *C. antitauri* ekstrelerinin total fenolik bileşik miktar bulguları

Ekstre	Total Fenolik Bileşik ($\mu\text{g GAE/mg}$ ekstre $\pm$ standart sapma)
Metanol	52.222 ± 0.0009
<i>n</i> -Hekzan	42.0 ± 0.0003
Diklorometan	73.933 ± 0.0014
Etil asetat	82.34 ± 0.0007
<i>n</i> -Butanol	66.488 ± 0.0006
Sulu artık	42.577 ± 0.0025

4.2.1.2. *C. antitauri* Total Flavonoit Miktar Tayini

C. antitauri ve *C. amanicola* meyveli toprak üstü kısımlarından hazırlanan ana ekstre ve alt-ekstrelerinin rutin eşdeğeri total flavonoit miktar tayinleri rutin standart grafiği kullanılarak yapılmıştır (Şekil 4.75). Sonuçlar % olarak hesaplanmış ve µg RE/mg ekstre cinsinden Tablo 4.8. ve 4.15.'de verilmiştir.



Şekil 4.75. Total flavonoit miktar tayini deneyi için rutin standart grafiği [(760 nm) Absorbans = $0.0003 \times \text{Rutin eşdeğeri} + 0.0166$]

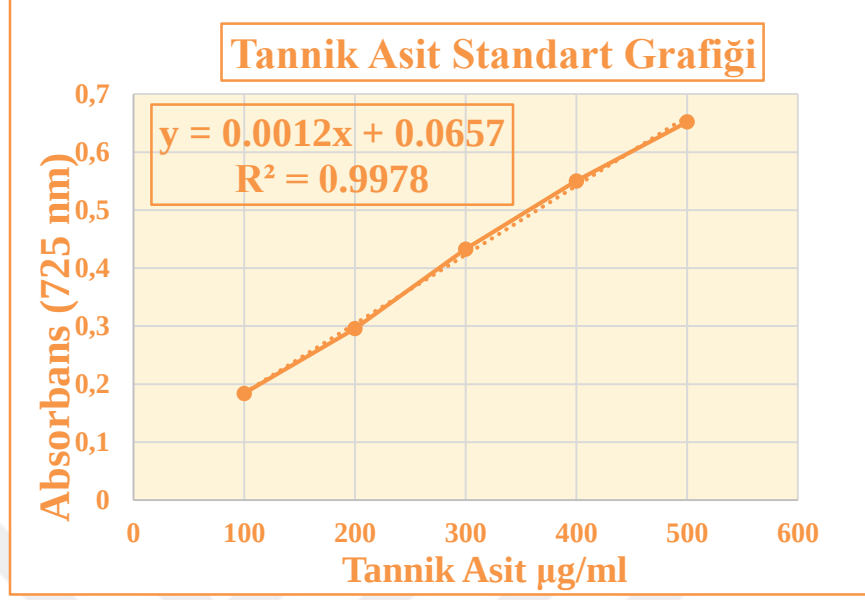
Tablo 4.8. *C. antitauri* ekstrelerinin total flavonoit miktar bulguları

Ekstre	Total Flavonoit
	($\mu\text{g RE/mg}$ ekstre $\pm$ standart sapma)
Metanol	53.777 ± 0.0009
<i>n</i>-Hekzan	EY
Diklorometan	137.333 ± 0.0014
Etil asetat	179.366 ± 0.0007
<i>n</i>-Butanol	100.11 ± 0.0006
Sulu artık	EY

EY: Etki yok

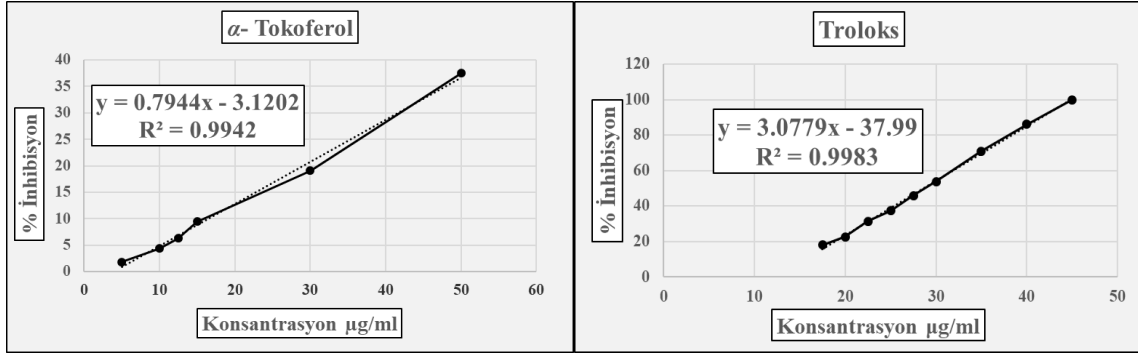
4.2.1.3. *C. antitauri* Total Tanen Miktar Tayini

C. antitauri ve *C. amanicola* meyveli toprak üstü kısımlarından hazırlanan ana ekstre ve alt-ekstrelerinin tannik asit eşdeğeri total tanen miktar tayinleri tannik asit standart grafiği kullanılarak yapılmıştır (Şekil 4.76.). *C. antitauri* ekstrelerinden etil asetat ekstresinin total tanen miktarı tannik asit eşdeğeri cinsinden $3.925 \pm 0.0007 \mu\text{g TAE/mg}$ ekstre olarak hesaplanmış, diğer ekstrelerden anlamlı sonuç elde edilememiştir. *C. amanicola* ekstreleri için % olarak hesaplanan sonuçlar $\mu\text{g TAE/mg}$ ekstre cinsinden Tablo 4.16.'de verilmiştir.



Şekil 4.76. Total tanen miktar tayini deneyi için tannik asit standart grafiği [(725 nm) Absorbans
 $= 0.0012 \times \text{Tannik asit eşdeğeri} + 0.0657$]

4.2.1.4. *C. antitauri* ABTS^{•+} Katyon Radikali Süpürücü Kapasite Çalışmaları



Şekil 4.77. α -Tokoferol ve Troloks için standart eğri grafikleri (ABTS^{•+} katyon radikali süpürme deneyi)

Tablo 4.9. *C. antitauri* ekstrelerinin ABTS^{•+} süpürücü aktivite sonuçları

Ekstreler	ABTS^{•+} Süpürücü Kapasite (50 µg/ml % inhibisyon ± standart sapma)
Metanol	9.184 ± 0.0043
<i>n</i>-Hekzan	4.403 ± 0.0045
Diklorometan	11.905 ± 0.0023
Etil asetat	14.979 ± 0.0065
<i>n</i>-Butanol	10.283 ± 0.0041
Sulu artık	5.521 ± 0.0012
α-Tokoferol	39.974 ± 0.0001
Troloks	95.370 ± 0.0008

4.2.1.5. *C. antitauri* DPPH• Radikali Süpürücü Kapasite Çalışmaları

Tablo 4.10. *C. antitauri* ekstrelerinin DPPH• süpürücü aktivite sonuçları

Ekstreler	DPPH• Süpürücü Kapasite (50 µg/ml % inhibisyon ± standart sapma)
Metanol	7.503 ± 0.0048
<i>n</i>-Hekzan	0.884 ± 0.0108
Diklorometan	10.107 ± 0.0099
Etil asetat	16.587 ± 0.0057
<i>n</i>-Butanol	8.502 ± 0.0001
Sulu artık	3.142 ± 0.0045
α-Tokoferol	89.516 ± 0.0043
Troloks	92.372 ± 0.0014

4.2.2. *C. antitauri* Türünün Antidiyabetik Aktivite Çalışmaları

Tablo 4.11. *C. antitauri* ekstrelerinin α -amilaz enzim % inhibisyon değerleri

Ekstreler	% İnhibisyon 5000 μg/mL
Metanol	42.90505
<i>n</i>-Hekzan	55.52841
Diklorometan	31.00029
Etil asetat	29.41937
<i>n</i>-Butanol	EY
Sulu artık	EY
Akarboz	54,27326

EY: Etki Yok

Tablo 4.12. *C. antitauri* ekstrelerinin α -glukozidaz enzim inhibisyon sonuçları

Ekstreler	IC ₅₀ (µg/mL)
Metanol	EY
<i>n</i> -Hekzan	EY
Diklorometan	EY
Etil asetat	30322
<i>n</i> -Butanol	EY
Sulu artık	EY
Akarboz	3553

EY: Etki yok

4.2.3. *C. antitauri* Türünün Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları**Tablo 4.13.** *C. antitauri* ekstrelerinin antimikrobiyal aktivite sonuçları

Ekstreler	<i>Salmonella</i> <i>enterica</i> ATCC 14028	<i>Bacillus</i> <i>subtilis</i> ATCC 19659	<i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i> ATCC 9027	<i>Klebsiella</i> <i>aerogenes</i> ATCC 13048	<i>Candida</i> <i>tropicalis</i> ATCC 750	<i>Candida</i> <i>krusei</i> ATCC 6258	<i>E. coli</i> ATCC 8739	<i>S. aureus</i> ATCC 6538	<i>C. albicans</i> ATCC 10231	<i>C. parapsilosis</i> ATCC 22019
Metanol	1250	1250	2500	2500	1250	1250	2500	2500	1250	1250
<i>n</i> -Hekzan	1250	>2500	2500	2500	312.5	625	1250	>2500	625	625
Diklorometan	1250	1250	2500	1250	625	1250	625	1250	156.25	312.5
Etil asetat	1250	625	1250	-	625	625	1250	2500	312.5	625
<i>n</i> -Butanol	1250	1250	2500	2500	1250	>2500	1250	2500	625	1250
Sulu artık	2500	>2500	2500	2500	2500	>2500	2500	2500	625	625
Moksifloksasin	0.25>	16	0.5	0.125>	-	-	0.25>	0.25>	0.25>	-
Flukonazol	-	-	-	-	8	8	-	-	64	2

Not: *Klebsiella aerogenes* ATCC 13048 bakterisine karşı çalışılmadı. Patojen büyümesinde sıkıntı var! (*Centaurea antitauri* etil asetat)

4.2.4. *C. antitauri* Türünün Genotoksik ve Antigenotoksik Etkilerinin Belirlenmesi

C. amaniicola ve *C. antitauri* bitkilerinden elde edilen MeOH, *n*-hekzan, etil asetat, diklorometan, *n*-butanol ve sulu artık ekstratlarının 2-10 mg/petri uygulama konsantrasyonlarının genotoksik açıdan biyogüvenlikleri histidin oksotrofu mutant *Salmonella typhimurium* TA97a, TA98, TA100, TA1535, TA1537 ve triptofan oksotrofu mutant *Escherichia coli* WP2uvrA test suşları kullanılarak test edilmiştir. Oksotrofiye neden olan bölgelerde geri mutasyona bağlı olarak prototrofiye geçişin gözlenmesi esasına dayanan genotoksisite denemelerinde test bileşenlerinin hiçbirinin negatif kontrol grubundaki geri dönen koloni sayısına kıyasla anlamlı derecede geri mutasyona sebep olmadığı tespit edilmiştir (Tablo 4.14. ve 4.23).

Tablo 4.14. *C. antitauri* ekstrelerinin genotoksik aktivite sonuçları

Test Grubu	Geri Mutasyona Uğrama Frekansı (Koloni Sayısı Ortalaması $\pm$ Std. Sapma)					
	S. <i>typhimurium</i> TA97A	S. <i>typhimurium</i> TA98	S. <i>typhimurium</i> TA100	S. <i>typhimurium</i> TA1535	S. <i>typhimurium</i> TA1537	<i>E. coli</i> WP2uvrA
MeOH						
2 mg/petri	86.2 $\pm$ 3.43	29.5 $\pm$ 2.35	59.3 $\pm$ 3.39	32.3 $\pm$ 1.86	26.0 $\pm$ 2.68	28.8 $\pm$ 2.40
4 mg/petri	83.5 $\pm$ 3.39	28.7 $\pm$ 2.25	61.0 $\pm$ 3.29	31.7 $\pm$ 1.21	25.5 $\pm$ 2.81	27.8 $\pm$ 2.56
6 mg/petri	83.0 $\pm$ 4.69	25.8 $\pm$ 1.72	61.3 $\pm$ 2.94	31.0 $\pm$ 1.10	27.5 $\pm$ 1.38	26.8 $\pm$ 1.94
8 mg/petri	81.8 $\pm$ 3.92	27.8 $\pm$ 1.47	59.7 $\pm$ 2.58	33.3 $\pm$ 1.37	27.8 $\pm$ 1.47	28.2 $\pm$ 2.40
10 mg/petri	82.2 $\pm$ 5.71	29.0 $\pm$ 1.79	61.8 $\pm$ 3.87	33.5 $\pm$ 1.38	24.8 $\pm$ 1.94	28.5 $\pm$ 2.59
n-Hekzan						
2 mg/petri	84.2 $\pm$ 2.32	28.0 $\pm$ 2.53	62.2 $\pm$ 2.64	32.0 $\pm$ 1.79	25.5 $\pm$ 2.81	29.2 $\pm$ 2.56
4 mg/petri	86.5 $\pm$ 4.55	29.5 $\pm$ 1.38	62.0 $\pm$ 2.90	32.5 $\pm$ 2.07	24.8 $\pm$ 1.94	25.8 $\pm$ 1.60
6 mg/petri	84.3 $\pm$ 6.59	27.2 $\pm$ 2.48	60.7 $\pm$ 2.80	31.5 $\pm$ 1.22	25.8 $\pm$ 1.83	28.0 $\pm$ 2.83
8 mg/petri	83.3 $\pm$ 4.59	28.2 $\pm$ 2.71	62.7 $\pm$ 1.86	32.3 $\pm$ 0.82	26.3 $\pm$ 2.66	26.8 $\pm$ 1.60
10 mg/petri	82.3 $\pm$ 5.20	28.7 $\pm$ 1.37	61.7 $\pm$ 3.20	32.8 $\pm$ 1.72	26.7 $\pm$ 1.03	29.2 $\pm$ 2.04
Diklorometan						
2 mg/petri	83.0 $\pm$ 5.40	28.0 $\pm$ 2.53	63.2 $\pm$ 3.71	32.2 $\pm$ 1.83	26.5 $\pm$ 2.43	28.8 $\pm$ 2.04
4 mg/petri	83.3 $\pm$ 4.84	27.2 $\pm$ 2.71	61.7 $\pm$ 2.73	32.5 $\pm$ 2.43	25.7 $\pm$ 2.66	29.0 $\pm$ 1.79
6 mg/petri	81.3 $\pm$ 4.03	27.2 $\pm$ 2.56	61.7 $\pm$ 2.94	32.7 $\pm$ 1.97	26.5 $\pm$ 1.05	29.2 $\pm$ 1.94
8 mg/petri	82.3 $\pm$ 3.83	29.2 $\pm$ 2.32	62.7 $\pm$ 3.50	33.0 $\pm$ 1.67	27.2 $\pm$ 2.14	27.5 $\pm$ 1.05
10 mg/petri	82.3 $\pm$ 6.56	28.0 $\pm$ 2.10	61.5 $\pm$ 2.59	33.2 $\pm$ 1.60	25.5 $\pm$ 1.97	28.5 $\pm$ 1.87
Etil Asetat						
2 mg/petri	86.3 $\pm$ 3.83	27.7 $\pm$ 2.73	62.2 $\pm$ 3.43	32.0 $\pm$ 1.67	27.8 $\pm$ 0.98	27.7 $\pm$ 1.37
4 mg/petri	84.7 $\pm$ 5.13	27.0 $\pm$ 1.26	61.0 $\pm$ 3.03	32.5 $\pm$ 1.87	25.2 $\pm$ 2.32	28.5 $\pm$ 2.66
6 mg/petri	82.7 $\pm$ 5.24	25.8 $\pm$ 0.75	61.3 $\pm$ 4.46	32.5 $\pm$ 1.87	26.7 $\pm$ 1.51	28.5 $\pm$ 2.35
8 mg/petri	81.2 $\pm$ 5.95	29.2 $\pm$ 1.17	61.2 $\pm$ 3.87	32.8 $\pm$ 1.60	26.7 $\pm$ 2.16	28.8 $\pm$ 1.83
10 mg/petri	82.3 $\pm$ 5.54	28.5 $\pm$ 1.76	60.7 $\pm$ 3.88	32.7 $\pm$ 1.03	25.3 $\pm$ 2.42	27.8 $\pm$ 2.79
n-Butanol						
2 mg/petri	83.3 $\pm$ 6.15	27.0 $\pm$ 2.00	60.7 $\pm$ 3.20	32.3 $\pm$ 1.21	25.3 $\pm$ 1.63	27.2 $\pm$ 1.47
4 mg/petri	82.7 $\pm$ 2.80	27.5 $\pm$ 3.02	61.2 $\pm$ 2.71	32.5 $\pm$ 1.76	24.7 $\pm$ 2.34	28.8 $\pm$ 1.94
6 mg/petri	82.8 $\pm$ 5.49	27.7 $\pm$ 2.34	63.2 $\pm$ 2.93	33.0 $\pm$ 1.26	25.8 $\pm$ 2.48	27.2 $\pm$ 2.56
8 mg/petri	83.5 $\pm$ 3.62	27.2 $\pm$ 2.48	59.2 $\pm$ 2.14	32.7 $\pm$ 1.21	26.3 $\pm$ 1.97	29.5 $\pm$ 1.76
10 mg/petri	78.5 $\pm$ 2.51	27.3 $\pm$ 1.63	60.0 $\pm$ 3.22	32.8 $\pm$ 2.14	25.5 $\pm$ 0.55	27.8 $\pm$ 3.06
Sulu Artık						
2 mg/petri	80.7 $\pm$ 4.63	29.0 $\pm$ 2.00	60.8 $\pm$ 3.71	32.3 $\pm$ 2.07	24.3 $\pm$ 0.52	29.3 $\pm$ 2.34
4 mg/petri	81.2 $\pm$ 5.74	26.7 $\pm$ 2.42	61.3 $\pm$ 1.63	33.0 $\pm$ 1.55	26.5 $\pm$ 3.08	27.3 $\pm$ 2.16
6 mg/petri	83.2 $\pm$ 4.07	26.8 $\pm$ 1.94	61.7 $\pm$ 3.27	31.7 $\pm$ 2.07	25.5 $\pm$ 2.17	29.5 $\pm$ 1.05
8 mg/petri	80.0 $\pm$ 4.34	27.8 $\pm$ 2.48	60.2 $\pm$ 2.93	32.3 $\pm$ 1.51	25.0 $\pm$ 1.67	29.0 $\pm$ 2.00
10 mg/petri	83.8 $\pm$ 4.02	28.8 $\pm$ 2.14	59.5 $\pm$ 2.07	32.7 $\pm$ 1.86	27.2 $\pm$ 2.23	26.2 $\pm$ 1.60
Negatif Kontrol						
%10 DMSO	82.3 $\pm$ 4.50	27.3 $\pm$ 1.86	64.5 $\pm$ 1.38	32.0 $\pm$ 2.00	26.0 $\pm$ 1.55	28.0 $\pm$ 3.03
Pozitif Kontroller						
NaN ₃						
9-AA			547.7 $\pm$ 14.47	420.7 $\pm$ 8.78		
4-NPD	765.0 $\pm$ 11.61				325.2 $\pm$ 6.91	
MNNG		335.5 $\pm$ 8.64				430.2 $\pm$ 10.44

Tablo 4.15. *C. antitauri* mitotik indeks ve kromozom aberasyonları.

Test Grupları (mg)	Mitotik İndeks (%)	Kromozom Aberasyonları (%)								İstatistiksel Test	
		AB	CB	CLag	CLos	DAT	CM	S	T	Fisher's exact test	Linear trend
Metanol											
2	19.0	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	EY	EY
4	18.1	0.1	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3	EY	
6	18.6	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.2	EY	
8	18.3	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	EY	
10	18.2	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	EY	
n-Hekzan											
2	18.1	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	EY	EY
4	18.1	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	EY	
6	18.2	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.2	EY	
8	18.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	EY	
10	18.5	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	EY	
Diklorometan											
2	18.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.2	EY	EY
4	18.2	0.1	0.0	0.0	0.1	0.1	0.0	0.1	0.3	EY	
6	18.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1	EY	
8	18.5	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	EY	
10	17.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	EY	
Etil asetat											
2	18.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	EY	EY
4	17.9	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	EY	
6	18.5	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	EY	
8	18.1	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	EY	
10	18.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	EY	
n-Butanol											
2	18.6	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1	0.4	EY	*
4	15.9	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.8	0.2	1.2	*	
6	14.3	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	2.0	0.1	2.3	*	
8	11.1	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	2.9	0.1	3.5	*	
10	9.4	0.7	0.1	0.0	0.0	0.1	3.7	0.6	5.2	*	
Sulu artık											
2	18.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	EY	EY
4	18.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	EY	
6	16.6	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	EY	
8	16.3	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	EY	
10	15.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	EY	
Negatif kontrol: ddH ₂ O	18.5	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.1	0.2		
Pozitiv kontrol: EMS (25 mM)	11.6	1.9	0.7	0.8	1.1	0.6	0.4	0.9	6.4		

EY=Etki Yok

*Negatif kontrolle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$)

A. cepa kökleri C. amanicola ekstrelerine maruz bırakılarak mitotik indeks ve kromozom aberasyonları incelendi.

4.2.5. *C. amanicola* Türünün Antioksidan Kapasite Çalışmaları

4.2.5.1. *C. amanicola* Türünün Total Fenolik Bileşik Miktar Tayini

Tablo 4.16. *C. amanicola* ekstrelerinin total fenolik bileşik miktar bulguları

Ekstre	Total Fenolik Bileşik ($\mu\text{g GAE/mg}$ ekstre $\pm$ standart sapma)
Metanol	56.111 ± 0.0002
<i>n</i> -Hekzan	54.422 ± 0.0008
Diklorometan	92.622 ± 0.0022
Etil asetat	134.4 ± 0.0038
<i>n</i> -Butanol	69.466 ± 0.0025
Sulu artık	56.733 ± 0.0008

4.2.5.2. *C. amanicola* Türünün Total Flavonoit Miktar Tayini

Tablo 4.17. *C. amanicola* ekstrelerinin total flavonoit miktar bulguları

Ekstre	Total Flavonoit ($\mu\text{g RE/mg}$ ekstre $\pm$ standart sapma)
Metanol	48.222 ± 0.0002
<i>n</i> -Hekzan	39.777 ± 0.0008
Diklorometan	230.777 ± 0.0022
Etil asetat	439.666 ± 0.0038
<i>n</i> -Butanol	115.0 ± 0.0025
Sulu artık	51.333 ± 0.0008

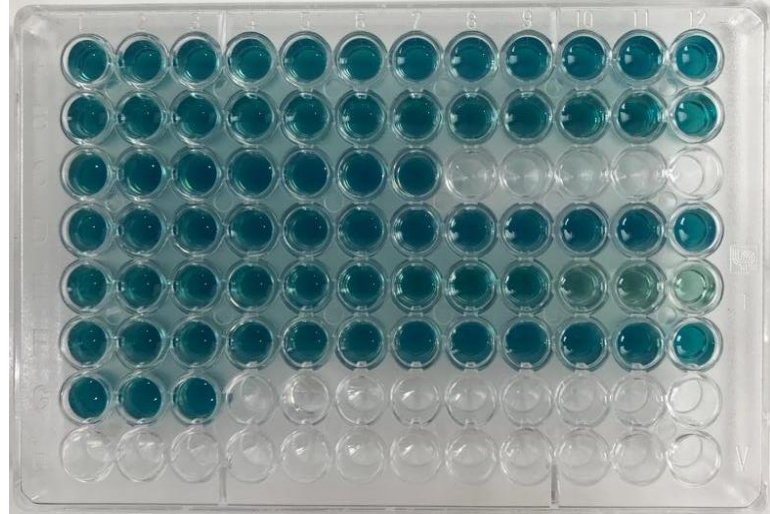
4.2.5.3 *C. amanicola* Total Tanen Miktar Tayini

Tablo 4.18. *C. amanicola* ekstrelerinin total tanen miktar bulguları

Ekstre	Total Tanen ($\mu\text{g TAE/mg}$ ekstre $\pm$ standart sapma)
Metanol	EY
<i>n</i> -Hekzan	EY
Diklorometan	16.777 ± 0.0022
Etil asetat	69.0 ± 0.0038
<i>n</i> - Butanol	EY
Sulu artık	EY

EY: Etki yok

4.2.5.4. *C. amanicola* ABTS⁺ Katyon Radikali Süpürücü Kapasite



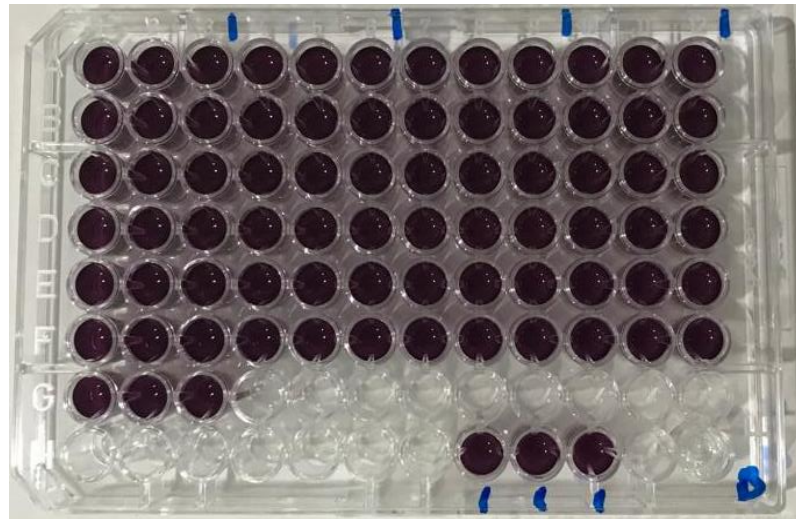
Şekil 4.78. *C. antitauri* ve *C. amanicola* ABTS⁺ pleyti

Tablo 4.19. *C. amanicola* ekstrelerinin ABTS^{•+}süpürücü aktivite sonuçları

Ekstreler	ABTS ^{•+} Süpürücü Kapasite (50 µg/ml % inhibisyon ± standart sapma)
Metanol	EY
<i>n</i> -Hekzan	EY
Diklorometan	16.074 ± 0.0073
Etil asetat	24.246 ± 0.0020
<i>n</i> -Butanol	15.661 ± 0.0037
Sulu artık	9.250 ± 0.0049
α -Tokoferol	39.974 ± 0.0001
Troloks	95.370 ± 0.0008

EY: Etki yok

4.2.5.5. *C. amanicola* DPPH[•] Radikali Süpürücü Kapasite

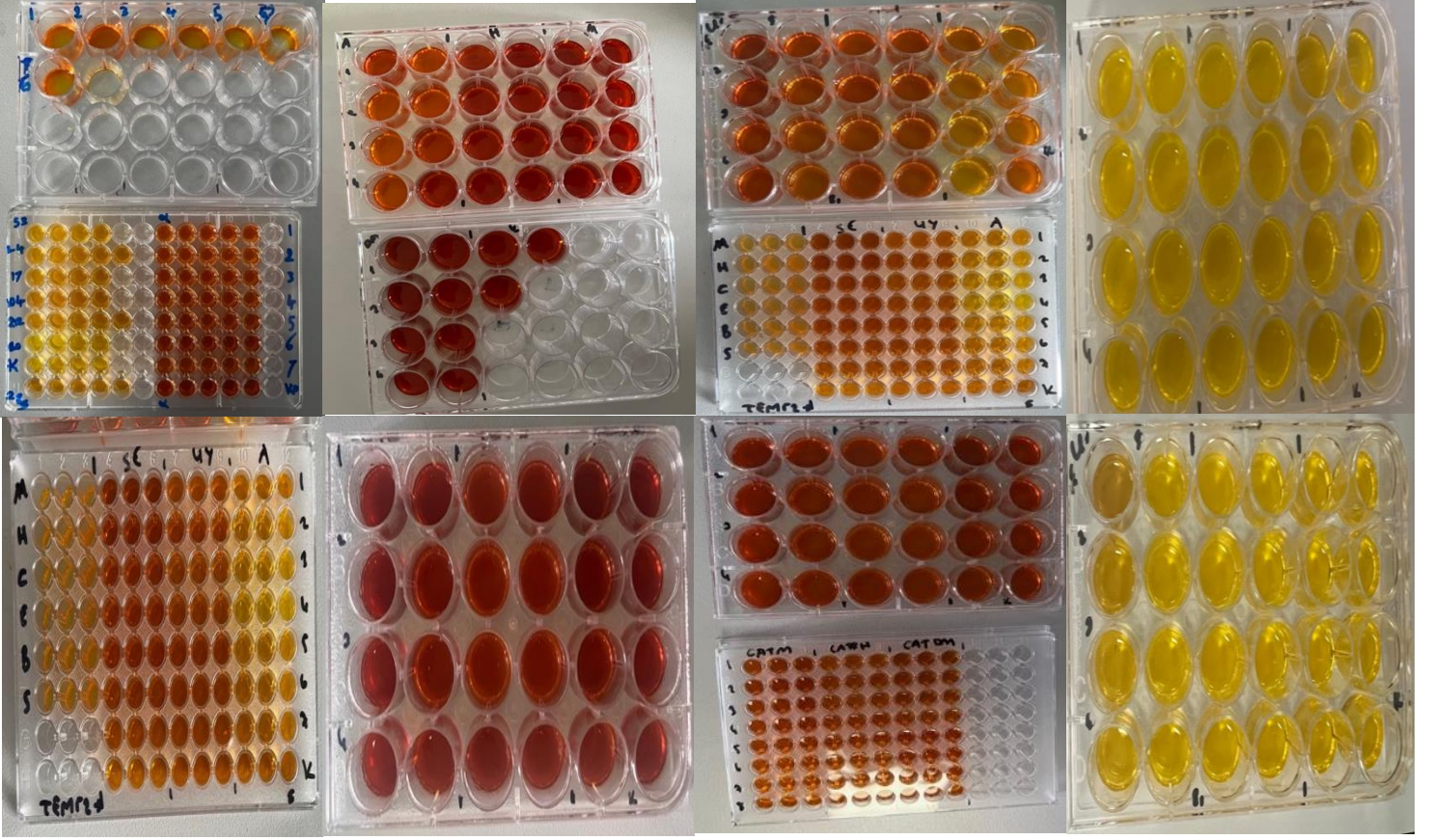


Şekil 4.79. *C. antitauri* ve *C. amanicola* DPPH[•] pleyti

Tablo 4.20. *C. amaniicola* ekstrelerinin DPPH• süpürücü aktivite sonuçları

Ekstreler	DPPH• Süpürücü Kapasite (50 µg/ml % inhibisyon ± standart sapma)
Metanol	6.497 ± 0.0026
<i>n</i>-Hekzan	2.804 ± 0.0022
Diklorometan	14.121 ± 0.0047
Etil asetat	26.516 ± 0.0025
<i>n</i>-Butanol	9.019 ± 0.0028
Sulu artık	6.789 ± 0.0042
α-Tokoferol	89.516 ± 0.0043
Troloks	92.372 ± 0.0014

4.2.6. *C. amaniicola* Türünün Antidiyabetik Aktivite Çalışmaları



Şekil 4.80. Pleytlerin karşılaştırması

Tablo 4.21. *C. amaniicola* ekstrelerinin α -amilaz enzim % inhibisyon değerleri

Ekstreler	% İnhibisyon 5000 $\mu\text{g/mL}$
Metanol	21.11239
<i>n</i> -Hekzan	41.56846
Diklorometan	0.88627
Etil asetat	1.77254
<i>n</i> -Butanol	-26.6156
Sulu artık	-29.5621
Akarboz	54.27326

Tablo 4.22. *C. amaniicola* ekstrelerinin α -glukozidaz enzim inhibisyon sonuçları

Ekstreler	IC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)
Metanol	EY
<i>n</i> -Hekzan	EY
Diklorometan	18159
Etil asetat	9635
<i>n</i> -Butanol	EY
Sulu artık	EY
Akarboz	3553

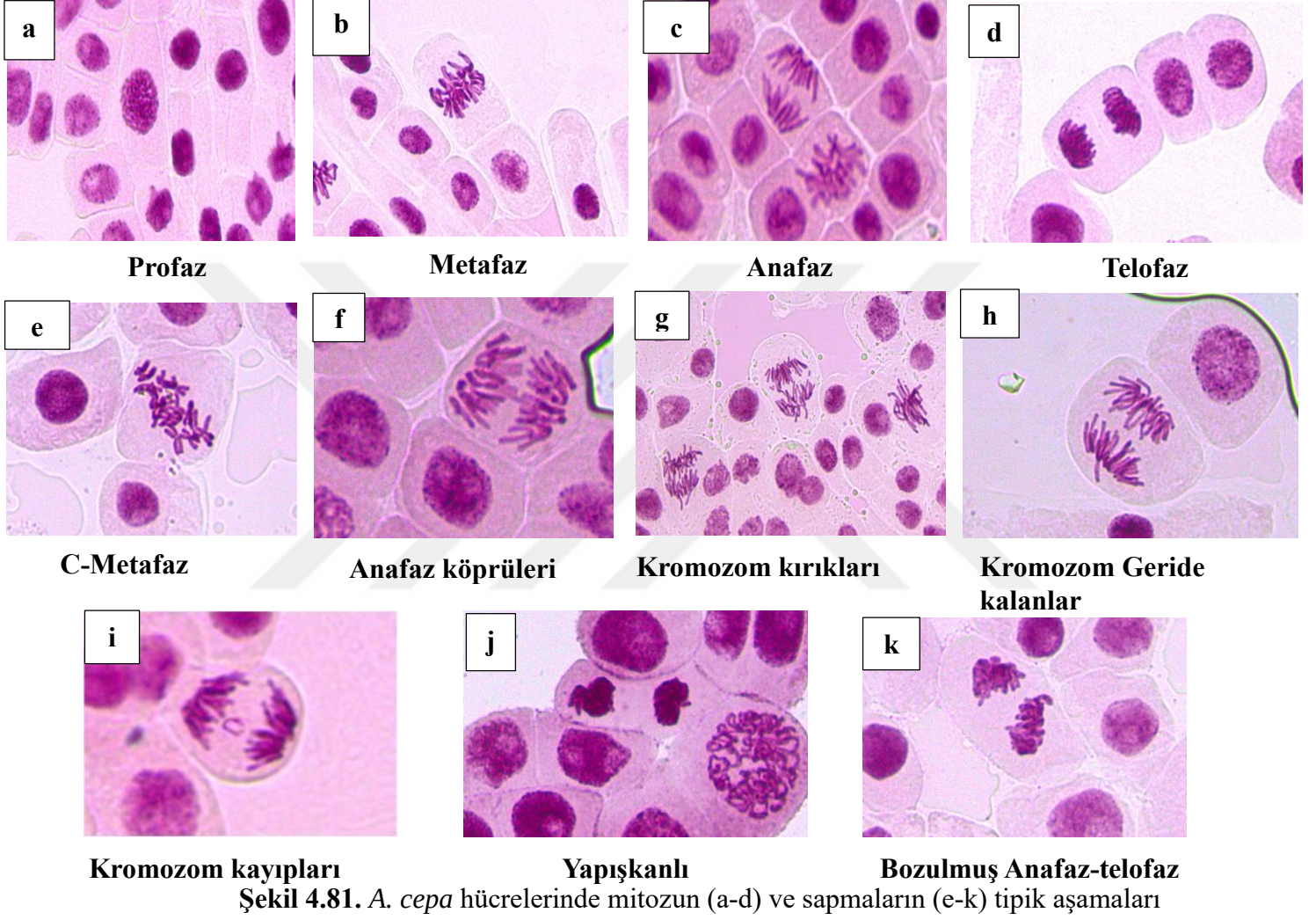
EY: Etki yok

4.2.7. *C. amaniicola* Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları

Tablo 4.23. *C. amaniicola* ekstrelerinin antimikrobiyal aktivite sonuçları

Ekstreler	<i>Salmonella</i> <i>enterica</i> ATCC 14028	<i>Bacillus</i> <i>subtilis</i> ATCC 19659	<i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i> ATCC 9027	<i>Klebsiella</i> <i>aerogenes</i> ATCC 13048	<i>Candida</i> <i>tropicalis</i> ATCC 750	<i>Candida</i> <i>krusei</i> ATCC 6258	<i>E. coli</i> ATCC 8739	<i>S. aureus</i> ATCC 6538	<i>C. albicans</i> ATCC 10231	<i>C. parapsilosis</i> ATCC 22019
Metanol	1250	1250	2500	2500	625	1250	1250	1250	625	625
<i>n</i> -Hekzan	2500	>2500	>2500	2500	312.5	625	1250	1250	625	625
Diklorometan	>2500	1250	>2500	2500	625	1250	1250	2500	625	625
Etil asetat	1250	1250	1250	1250	625	625	1250	2500	625	312.5
<i>n</i> -Butanol	1250	1250	2500	1250	1250	312.5	625	1250	312.5	1250
Sulu artık	1250	1250	>2500	2500	2500	1250	2500	2500	625	1250
Moksifloksasin	0.25>	16	0.5	0.125>	-	-	0.25>	0.25>	0.25>	-
Flukonazol	-	-	-	-	8	8	-	-	64	2

4.2.8. *C. amanicola* Türünün Genotoksik ve Antigenotoksik Etkinliklerin Belirlenmesi



Tablo 4.24. *C. amanicola* ekstrelerinin genotoksik aktivite sonuçları

Test Grubu	Geri Mutasyona Uğrama Frekansı (Koloni Sayısı Ortalaması $\pm$ Std. Sapma)					
	<i>S. typhimurium</i> TA97A	<i>S. typhimurium</i> TA98	<i>S. typhimurium</i> TA100	<i>S. typhimurium</i> TA1535	<i>S. typhimurium</i> TA1537	<i>E. coli</i> WP2uvrA
MeOH						
2 mg/petri	82.3 $\pm$ 3.56	26.5 $\pm$ 1.64	61.7 $\pm$ 3.50	32.5 $\pm$ 2.07	27.0 $\pm$ 1.10	28.2 $\pm$ 2.14
4 mg/petri	86.2 $\pm$ 2.79	26.7 $\pm$ 1.37	63.8 $\pm$ 2.40	34.0 $\pm$ 1.10	26.3 $\pm$ 2.07	28.0 $\pm$ 2.83
6 mg/petri	84.2 $\pm$ 3.25	28.7 $\pm$ 2.50	62.0 $\pm$ 2.00	32.7 $\pm$ 2.25	26.0 $\pm$ 2.61	27.7 $\pm$ 2.07
8 mg/petri	85.5 $\pm$ 1.97	26.3 $\pm$ 1.97	59.3 $\pm$ 2.34	32.3 $\pm$ 2.07	27.0 $\pm$ 1.55	29.2 $\pm$ 2.14
10 mg/petri	80.5 $\pm$ 2.88	24.8 $\pm$ 1.17	61.8 $\pm$ 3.06	31.7 $\pm$ 1.63	25.7 $\pm$ 1.97	30.7 $\pm$ 1.86
n-Hekzan						
2 mg/petri	84.5 $\pm$ 4.93	26.2 $\pm$ 2.64	63.7 $\pm$ 3.61	31.8 $\pm$ 1.33	25.8 $\pm$ 2.14	28.3 $\pm$ 2.16
4 mg/petri	84.3 $\pm$ 4.13	26.3 $\pm$ 2.73	60.8 $\pm$ 3.06	31.8 $\pm$ 2.48	26.0 $\pm$ 2.10	28.8 $\pm$ 2.40
6 mg/petri	80.8 $\pm$ 3.31	28.2 $\pm$ 2.23	62.2 $\pm$ 2.99	31.5 $\pm$ 1.05	25.0 $\pm$ 1.79	28.3 $\pm$ 2.58
8 mg/petri	83.3 $\pm$ 6.25	26.7 $\pm$ 1.21	61.3 $\pm$ 2.50	32.5 $\pm$ 1.76	26.7 $\pm$ 2.25	27.0 $\pm$ 1.67
10 mg/petri	81.3 $\pm$ 3.27	27.5 $\pm$ 3.21	62.0 $\pm$ 2.10	32.8 $\pm$ 2.14	27.2 $\pm$ 1.83	27.7 $\pm$ 2.66
Diklorometan						
2 mg/petri	83.2 $\pm$ 5.98	28.0 $\pm$ 2.00	64.5 $\pm$ 1.38	33.3 $\pm$ 1.63	27.8 $\pm$ 1.60	27.7 $\pm$ 1.51
4 mg/petri	85.3 $\pm$ 5.57	27.5 $\pm$ 2.26	63.0 $\pm$ 3.10	33.0 $\pm$ 1.90	26.7 $\pm$ 1.97	27.8 $\pm$ 2.93
6 mg/petri	80.5 $\pm$ 4.42	27.3 $\pm$ 3.01	60.5 $\pm$ 3.56	32.8 $\pm$ 1.83	26.5 $\pm$ 2.81	30.2 $\pm$ 0.41
8 mg/petri	80.7 $\pm$ 3.56	27.2 $\pm$ 2.93	61.2 $\pm$ 3.13	32.5 $\pm$ 2.07	26.2 $\pm$ 2.56	27.8 $\pm$ 1.83
10 mg/petri	83.0 $\pm$ 4.60	26.5 $\pm$ 2.51	62.0 $\pm$ 3.29	32.2 $\pm$ 2.04	26.3 $\pm$ 2.42	28.8 $\pm$ 2.86
Etil Asetat						
2 mg/petri	82.5 $\pm$ 2.88	29.3 $\pm$ 1.51	62.3 $\pm$ 3.44	32.0 $\pm$ 2.00	26.2 $\pm$ 2.04	29.0 $\pm$ 0.63
4 mg/petri	82.0 $\pm$ 4.47	28.0 $\pm$ 3.16	61.7 $\pm$ 1.03	31.8 $\pm$ 1.47	26.7 $\pm$ 3.61	27.5 $\pm$ 2.07
6 mg/petri	82.8 $\pm$ 2.79	28.3 $\pm$ 2.88	62.8 $\pm$ 1.83	34.0 $\pm$ 2.00	27.0 $\pm$ 2.00	28.5 $\pm$ 2.81
8 mg/petri	80.3 $\pm$ 4.18	28.2 $\pm$ 2.23	58.8 $\pm$ 1.47	32.3 $\pm$ 1.51	26.3 $\pm$ 1.21	28.8 $\pm$ 2.64
10 mg/petri	81.5 $\pm$ 4.93	27.3 $\pm$ 2.58	60.2 $\pm$ 3.54	34.0 $\pm$ 1.67	25.7 $\pm$ 1.51	28.2 $\pm$ 2.71
n-Butanol						
2 mg/petri	81.8 $\pm$ 5.15	27.2 $\pm$ 3.31	63.3 $\pm$ 3.78	33.2 $\pm$ 2.14	25.0 $\pm$ 2.45	29.0 $\pm$ 1.67
4 mg/petri	83.8 $\pm$ 4.75	29.2 $\pm$ 0.75	62.0 $\pm$ 2.61	32.0 $\pm$ 1.67	25.2 $\pm$ 2.32	30.0 $\pm$ 1.67
6 mg/petri	82.2 $\pm$ 4.36	27.3 $\pm$ 2.88	64.0 $\pm$ 1.67	32.5 $\pm$ 1.87	25.8 $\pm$ 2.23	29.8 $\pm$ 2.40
8 mg/petri	82.7 $\pm$ 5.32	28.7 $\pm$ 1.75	63.0 $\pm$ 2.53	31.8 $\pm$ 1.60	27.5 $\pm$ 1.38	29.3 $\pm$ 1.97
10 mg/petri	85.2 $\pm$ 2.14	27.8 $\pm$ 2.99	61.5 $\pm$ 3.62	32.2 $\pm$ 1.83	26.2 $\pm$ 1.94	28.0 $\pm$ 2.53
Sulu Artık						
2 mg/petri	82.8 $\pm$ 5.98	28.3 $\pm$ 1.86	60.3 $\pm$ 3.14	32.2 $\pm$ 1.94	26.2 $\pm$ 2.23	29.0 $\pm$ 2.61
4 mg/petri	84.7 $\pm$ 2.94	26.0 $\pm$ 2.28	59.5 $\pm$ 2.59	32.8 $\pm$ 1.17	27.2 $\pm$ 2.32	26.8 $\pm$ 2.56
6 mg/petri	86.3 $\pm$ 2.34	28.8 $\pm$ 1.47	62.7 $\pm$ 1.51	32.7 $\pm$ 1.75	27.0 $\pm$ 2.28	28.0 $\pm$ 1.67
8 mg/petri	82.7 $\pm$ 3.33	27.7 $\pm$ 2.16	60.2 $\pm$ 2.14	32.3 $\pm$ 2.07	26.2 $\pm$ 2.48	27.7 $\pm$ 1.75
10 mg/petri	79.5 $\pm$ 4.93	27.7 $\pm$ 2.07	63.2 $\pm$ 3.66	33.3 $\pm$ 1.97	27.0 $\pm$ 2.10	28.8 $\pm$ 0.98
Negatif Kontrol						
%10 DMSO	82.3 $\pm$ 4.50	27.3 $\pm$ 1.86	64.5 $\pm$ 1.38	32.0 $\pm$ 2.00	26.0 $\pm$ 1.55	28.0 $\pm$ 3.03
Pozitif Kontroller						
NaN ₃			547.7 $\pm$	420.7 $\pm$ 8.78		
9-AA	765.0 $\pm$		14.47		325.2 $\pm$ 6.91	
4-NPD	11.61	335.5 $\pm$ 8.64				
MNNG						430.2 $\pm$ 10.44

Tablo 4.25. *C. amanicola* mitotik indeks ve kromozom aberasyonlar.

Test Grupları (mg)	Mitotik İndeks (%)	Kromozom Aberasyonları (%)								İstatistiksel Test	
		AB	CB	CLag	CLos	DAT	CM	S	T	Fisher's exact test	Linear trend
Metanol											
2	18.5	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.2	EY	EY
4	18.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	EY	
6	18.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	EY	
8	18.9	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	EY	
10	18.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	EY	
n-Hekzan											
2	18.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	EY	*
4	17.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	EY	
6	16.4	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.3	EY	
8	16.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.4	0.1	1.1	*	
10	14.0	0.9	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.2	1.8	*	
Diklorometan											
2	18.4	0.1	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.4	EY	EY
4	18.1	0.1	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.1	0.4	EY	
6	17.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	0.2	EY	
8	13.5	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	EY	
10	10.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	EY	
Etil asetat											
2	19.0	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.3	EY	EY
4	18.6	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	EY	
6	18.5	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	EY	
8	18.8	0.0	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	EY	
10	18.9	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	EY	
n-Butanol											
2	18.6	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.3	EY	EY
4	18.7	0.1	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	EY	
6	18.6	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	EY	
8	18.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	EY	
10	18.9	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	EY	
Sulu artk											
2											*
4	18.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1	0.2	EY	
6	16.8	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.2	0.9	*	
8	15.1	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	2.1	0.1	2.2	*	
10	8.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	3.5	0.4	3.9	*	
	2.4	0.9	0.0	0.0	0.0	0.0	7.1	0.6	7.6	*	
Negatif Kontrol: ddH ₂ O											
	18.5	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.1	0.2		
Pozitif Kontrol: EMS (25 mM)											
	11.6	1.9	0.7	0.8	1.1	0.6	0.4	0.9	6.4		

EY=Etki Yok

*Negatif kontrolle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$)*A. cepa* kökleri *C. amanicola* ekstrelerine maruz bırakılarak mitotik indeks ve kromozom aberasyonları incelendi.

5. TARTIŞMA

Bu çalışma da Asteraceae familyasına ait gen merkezi Türkiye olan, Osmaniye ve Antakya'dan toplanan *Centaurea amanicola* ve *Centaurea antitauri* bitkilerinin meyveli toprak üstlerinden hazırlanmış ekstre ve alt-ekstrelerinin antioksidan, antidiyabetik, antimikrobiyal ve genotoksisite aktivite çalışmaları ilk kez yapılmıştır.

Gölgede kurutulan *C. amanicola* ve *C. antitauri* türlerinin meyveli toprak üstleri toz edilip metanol ile 3 gün boyunca 8 saat maserasyona tabi tutulmuştur. Elde edilen metanol ekstresinden sıralı fraksiyonlama ile *n*-hekzan, diklorometan, etil asetat, *n*-butanol ve en son kalan sulu artık alt-ekstresi elde edilmiştir. Elde edilen toplam ekstre ve alt-ekstelerin fenolik madde miktarı Folin-Ciocalteu metodu ile analiz edilmiştir. Antioksidan aktivite deneylerinde DPPH[•] ve ABTS^{•+} yöntemleri uygulanmıştır. Antibakteriyel ve antifungal aktivite tayinleri için mikrodilüsyon yöntemi kullanılmıştır. Antidiyabetik aktivite deneylerinde α -glukozidaz ve α -amilaz enzimleri kullanılmıştır.

Elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde 50 µg/ml konsantrasyonda % inhibisyon cinsinden *C. antitauri* etil asetat ekstresinin hazırlanan diğer ekstrelele kıyasla daha güçlü ancak standart bileşikler olan α - tokoferol ve troloks kıyasla daha zayıf DPPH[•] süpürücü kapasiteye sahip olduğu tespit edilmiştir. *C. amanicola* etil asetat ekstresinin de hazırlanan diğer ekstrelele kıyasla daha güçlü ancak standart bileşiklere kıyasla daha zayıf DPPH[•] süpürücü kapasiteye sahip olduğu tespit edilmiştir. Sonuçlar total fenolik bileşik miktar tayini ve ABTS^{•+} süpürücü kapasite tayini deneylerinin sonuçları ile örtüşmektedir.

Aktumsek ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada Türkiye florasında bulunan 5 *Centaurea* türü incelenmiş ve hepsinin önemli antioksidan etkilere sahip

olduğu belirlenmiştir. Bu türler *C. kurdica*, *C. rijida*, *C. amanicola*, *C. cheirolopha* ve *C. ptosimopappoides*'dir. Ayrıca, bu türlerin yüksek miktarda fenolik bileşiklere ve flavonoidlere sahip olduğu bildirilmiştir (Aktumsek ve ark., 2011).

C. choulettiana'nın antioksidan etkisini ve fenolik profilini belirlemek için yapılan bir çalışmada, yapraklardan elde edilen etil asetat ekstresinin diğer ekstrele göre (%96.54) daha güçlü bir DPPH süpürme kapasitesine sahip olduğu belirlenmiştir (Azzouzi ve ark., 2016). Çalışmamızda da etil asetat ekstresinin daha iyi sonuç verdiği tespit edilmiştir.

C. triumfetti'nin çiçek ve kökünden hazırlanan etanol, metanol ve etil asetat ekstralarının biyolojik aktivitelerini belirlemek için yapılan bir çalışmada köklerinden elde edilen etil asetat ekstresinin daha etkili olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, kök etil asetat ekstresinin yüksek fenolik bileşen içeriği nedeniyle daha güçlü serbest radikal yakalama kapasitesine sahip olduğu ve disk difüzyon testlerinde daha güçlü antimikrobiyal etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir (Acet, 2021). Bu açıdan sonuçlar bizim çalışmamızla benzerlikler göstermiştir.

Konya'da yapılan bir çalışmada civarından toplanan *C. carduiiformis* sokslet apareyi kullanılarak petrol eterinde ekstre edilmiştir. Ardından materyal %70 lik metanolde tekrar ekstraksiyona tabi tutulmuştur ve çözücüsünden uzaklaştırılarak liyofilize edilmiştir. Antioksidan aktivitesi ölçülene kadar +4 °C de karanlıkta muhafaza edilmiştir. Toplam fenolik madde konsantrasyonu gallik asit standardına göre Folin-Ciocalteu metoduna, serbest radikal süpürme etkisi DPPH* (1,1- difenil-2-pikrilhidrazil radikali) metoduna göre ve indirgeme gücü ise Oyaizu metoduna göre yapılmıştır. Sonuçlar sentetik antioksidan olan BHT (Butillenmiş Hidroksi Toluen) ve BHA

(Butillenmiş HidroksiAnisol) ile kıyaslanmıştır. Elde edilen sonuçlara bakıldığında antioksidan aktivitesi bakımından sıralama şu şekilde BHA >BHT> *C. carduiiformis* olduğu görülmüştür (Tekeli, 2007).

C. solstitialis'in toprak üstü kısımlarının %70'lik hidroalkolik ekstresinden elde edilen alt ekstrelerinin (kloroform, etil asetat ve *n*-butanol) antioksidan aktivitesi ile toplam fenolik ve flavonoid içeriklerinin değerlendirildiği bir çalışmada etil asetat ekstresinin DPPH radikaline karşı daha güçlü bir antioksidan etki göstermiştir. Toplam fenolik bileşik ve toplam flavonoid testlerinin sonuçları da etil asetat ekstresinin daha zengin bir içeriğe sahip olduğunu göstermiştir (Aliouche ve ark., 2020).

5 *Centaurea* türünün (*C. stenolepis*, *C. kilaea*, *C. cuneifolia*, *C. iberica*, *C. solstitialis subsp. solstitialis*) kapitulum ve toprak üstü kısımlarından hazırlanan toplam 10 metanol ekstresinin antioksidan aktivitesi araştırılmıştır. Türlerin serbest radikal süpürücü aktivite tayinleri DPPH* metodu ile yapılmıştır. DPPH* radikal süpürücü aktivite tayini deneyinde 10 ekstrenin IC₅₀ değerlerinin 1.767-4.665 mg aralığında değişkenlik gösterdiği görülmüştür (Ali ve ark., 2013).

Konya'da yapılan bir çalışmada Tuz Gölü çevresinden toplanan *C. pterocaula* bitkisinin antioksidan aktivitesinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bitki örneğini sokslet apareyi ile petrol eterinde ekstre edilmiştir. Daha sonra materyal %70 lik metanolde yeniden ekstraksiyona tabi tutulmuştur. Toplam fenolik madde konsantrasyonu Folin-Ciocalteu yöntemiyle, serbest radikal süpürme etkisi DPPH* yöntemiyle ve indirgeme gücü ise Oyaizu yöntemiyle yapılmıştır. Bitkinin fenolik yapısı ise HPLC ile belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlar sentetik antioksidan olan BHT

(Butillenmişhidroksitoluen) ve BHA (Butillenmişhidroksianisol) ile karşılaştırılmıştır (Tekeli, 2008).

C. choulettiana'nın antioksidan etkisini ve fenolik profilini belirlemek için yapılan bir çalışmada, yapraklardan elde edilen etil asetat ekstresinin daha zengin fenolik ve flavonoid içeriğine sırasıyla 325.81 ± 0.038 mgGAE ve 263.73 ± 0.004 mgQE /g ekstre sahip olduğu belirlenmiştir (Azzouzi ve ark., 2016).

Erol-Dayi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, Anadolu halk hekimliğinde kullanılan *C. calcitrapa* subsp *calcitrapa*, *C. ptosimoppa* ve *C. spicata* türleri biyolojik aktiviteleri açısından incelenmiş ve *C. calcitrapa* subsp. *calcitrapa* toplam fenolik bileşen içeriği en zengin olan, en yüksek antioksidan ve antimikrobiyal etkiyi gösteren bitki olarak bulunmuştur (Erol-Dayi ve ark., 2011). Çalışmamızda ayrıca toplam içerik bakımından en zengin içeriğe sahip olan etil asetat ekstrelerinin daha güçlü antioksidan etkilere sahip olduğunu belirledik.

C. antitauri ve *C. amanicola* bitkilerine ait ekstrelerin antimikrobiyal aktivitesi, *Salmonella enterica* ATCC 14028, *Bacillus subtilis* ATCC 19659, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Klebsiella aerogenes* ATCC 13048, *Candida tropicalis* ATCC 750, *Candida krusei* ATCC 6258, *E. coli* ATCC 8739, *S. aureus* ATCC 6538, *C. albicans* ATCC 10231, *C. parapsilosis* ATCC 22019'a karşı değerlendirildi. *C. antitauri* örneklerinin MİK değerleri 2500-156.25 µg/mL konsantrasyon aralığında bulundu. *C. antitauri*'nin diklorometan ve etil asetat ekstreleri *C. albicans* ATCC 10231 karşı sırasıyla MİK = 156.25 µg/mL ve MİK = 312.5 µg/mL değerleri ile etkili olduğu bulundu. *C. antitauri*'nin hekzan ekstresi *Candida tropicalis* ATCC 750'a karşı MİK =

312.5 µg/mL değeri ile etkili olduğu bulundu. Diklorometan ekstresi *C. parapsilosis* ATCC 22019'a karşı MİK = 312.5 µg/mL değeri ile etkili bulundu.

C. amaniicola örneklerinin MİK değerleri 2500-312.5 µg/mL aralığında bulundu. *C. amaniicola*'nın *n*-butanol ekstresi *C. albicans* ATCC 10231 ve *Candida krusei* ATCC 6258'e karşı MİK = 312.5 µg/mL değeri ile etkili bulundu. *C. amaniicola*'nın hekzan ekstresi *Candida tropicalis* ATCC 750'a karşı MİK = 312.5 µg/mL değeri ile etkili bulundu. Etil asetat ekstresi *C. parapsilosis* ATCC 22019'a karşı MİK = 312.5 µg/mL değeri ile etkili bulundu.

5 *Centaurea* türünün (*C. stenolepis*, *C. kilaea*, *C. cuneifolia*, *C. iberica*, *C. solstitialis* subsp. *solstitialis*) kapitulum ve toprak üstü kısımlarından hazırlanan toplam 10 metanol ekstresinin antimikrobiyal aktivitesi araştırılmıştır. Numuneler 7 mikroorganizma türüne karşı mikro dilüsyon yöntemiyle test edilmiştir. *C. kilaea* kapitulum, *C. kilaea* toprak üstü, *C. iberica* kapitulum, *C. solstitialis* subsp. *solstitialis* toprak üstü ekstreleri *Pseudomonas aeruginosa*'ya (MİK: 312 µg/ml), *C. stenolepis* toprak üstü, *C. kilaea* kapitulum, *C. kilaea* toprak üstü, *C. cuneifolia* toprak üstü, *C. iberica* kapitulum, *C. iberica* toprak üstü ekstreleri *Candida albicans*'a (MİK: 312 µg/ml) karşı orta derecede, *C. cuneifolia*'nın toprak üstü ise *Staphylococcus aureus*'a (MİK: 625 µg/ml) karşı zayıf bir antimikrobiyal aktivite göstermiştir (Ali ve ark., 2013).

C. amaniicola'nin etanol, aseton, kloroform ve etil asetat ekstrelerinin antimikrobiyal aktivitesi, 11 bakteri, 2 maya ve 5 küf türüne karşı incelenmiştir. Bulgular, *C. amaniicola* ekstrelerinin çeşitli bakteri ve mayalara karşı orta düzeyde etkiye sahip olduğunu ancak mantarlara karşı olmadığını göstermiştir. *C. amaniicola* aseton veya kloroform ekstreleri bazı bakterilerin büyümesini engelleyememiş, ancak etil asetat

ekstresi güçlü antibakteriyel etki göstermiştir. *C. amonicola*'nın *S. aureus*'a karşı MİK değeri (62.5 mg/mL) kloramfenikolden (125 mg/mL) daha düşük bulunmuştur (Güven ve ark., 2005).

LC-MS/MS ile *C. antitauri*'nin ve *C. amanicola*'nın metanolik ekstralarında kinik asit, fumarik asit, gallik asit, pirogallol, kerasiyanin klorid, siyanidin-3-O-glikozit, klorojenik asit, kateşin, peonidin-3-O-glikozit, 4-OH-benzoik asit, epikateşin, epigallokateşin gallat, kafeik asit, vanilik asit, Şirinjik asit, viteksin, naringin, elajik asit, hesperidin, *p*-kumarik asit, sinapik asit, taksifolin, ferulik asit, rosmarinik asit, vanilin, mirsetin, resveratrol, luteolin, kersetin, apigenin, naringenin, izoramnetin, krisin, galangin, kurkumin gibi 35 farklı fenolik bileşiğin analizleri yapıldı ve *C. antitauri*'de 5 bileşik (kinik asit, vanilik asit, fumarik asit, ferulik asit, Şirinjik asit), *C. amanicola*'da 5 bileşik (klorojenik asit, kinik asit, siyanidin-3-O-glikozit, vanilik asit, ferulik asit) gözlemlendi. 35 farklı fenolik bileşiğin analiz sonuçları Tablo 4.3. ve 4.6.'da sunuldu. *C. antitauri*'de kinik asit, vanilik asit sırasıyla 6009.4548 ng/mL, 4023.4265 ng/mL değerleri ile en yüksek miktarda bulunmuştur. *C. amanicola*'da ise klorojenik asit, kinik asit sırasıyla 4014.0916 ng/mL, 3118.9283 ng/mL değerleri ile en yüksek miktarda bulunmuştur.

Diyabet, dünyada en yaygın bozukluk olan ve yüksek kan glukoz seviyeleri ile karakterize edilen bir hastalıktır ve nefropati, hiperglisemiden kaynaklanan başlıca komplikasyonlardan biridir. Vanilik asit; sebze, meyve ve bitkiler gibi doğal kaynaklardan elde edilen birincil biyoaktif bileşik olup antioksidan, anti-enflamatuar ve anti-proliferatif gibi çeşitli farmakolojik etkilere sahiptir. Vanilik asidin oral olarak günde bir kez 6 hafta boyunca diyabetik sıçanlarda uygulanması hiper glisemiye önemli ölçüde

azaltmış, karaciğer enzimlerini normalleştirmiş ve lipid profilini düzelttiği rapor edilmiştir (Singh ve ark., 2022). Diyabetik bir sıçan modelinde kersetin ve kinik asidin sinerjistik etkilerini araştırılmıştır. Diyabetik sıçanlara kersetin ve kinik asidin tekli ve kombinasyon dozları 45 gün boyunca verilmiş ve bunların karaciğer, böbrek ve pankreas dokuları üzerindeki etkileri analiz edilmiştir. Çalışma sonucunda, kersetin ve kinik asit ile tedavi edilen grupların hiper glisemi ve oksidatif stresi düşürdüğü, insülin ve C-peptid seviyelerini artırarak etki gösterdiği gözlenmiştir. Bu sonuçlar, kersetin ve kinik asidin sinerjistik etkilerinin diyabetik sıçanlarda hiperglisemi, hiperlipidemi ve insülin direncini düzeltmede etkili olduğunu göstermektedir. Bu da flavonoidlerin kombinasyon tedavisi üzerine yeni bir araştırma alanı açmaktadır (Aditya ve ark., 2014). Klorojenik asit, insan bitki bazlı diyetlerinde yaygın olarak bulunan bir fenolik bileşiktir. Klorojenik asit, birçok geleneksel Çin tıbbi preparatının ana bileşenidir ve son yıllarda hipoglisemik, hipolipidemik, antienflamatuar, antioksidan ve diğer farmakolojik özelliklere sahip olduğu bulunmuştur. Özellikle, klorojenik asit, DM etkilerini hafifletir ve önler. Ayrıca, klorojenik asit, DM'den kaynaklanan komplikasyonlar olan diyabetik nefropati, diyabetik retinopati ve diyabetik periferik nöropati gibi durumlarda da faydalı olduğu bildirilmiştir (Yan ve ark., 2020).

C. amaniicola α -amilaz inhibisyon deneyinde hekzan ekstresi akarboza kıyasla %75 etki ile en yüksek aktivite göstermiştir. α -glukozidaz inhibisyon tahlilinde, etil asetat akarboz ile karşılaştırıldığında yaklaşık 3'te 1'i kadar etki göstermiştir, akarboz kadar etkili olmasa da ekstreler arasında en yüksek aktiviteyi etil asetat göstermiştir (Tablo 4.14 ve 4.15). *C. antitauri* α -amilaz inhibisyon deneyinde hekzan ekstresi akarboza kıyasla

daha fazla aktivite göstermiştir. α -glukozidaz inhibisyon tahlilinde, hiç bir etki göstermemiştir (Tablo 4.9 ve 4.10).

Yapılan bir çalışmada *C. hermannii* L. türünün kurutulmuş toprak üstü kısımlarından elde edilen ekstrelerin α -glukozidaz enzim inhibitör aktiviteleri akarbozla kıyaslanarak incelenmiştir. Diklorometan maserasyon, diklorometan Soxhlet maserasyon, diklorometan ve metanol Soxhlet ekstraksiyon, infüzyon ve dekoksasyon yöntemleri kullanılarak çeşitli ekstreler elde edilmiştir. Bitkinin diklorometan Soxhlet ekstresi, 1 mg/mL'de %34.09'luk inhibisyon yüzdesiyle en güçlü inhibitör etkiyi göstermiştir. Diklorometan Soxhlet maserasyon ve infüzyon ekstreleri ise sırasıyla %30.09 ve %29 inhibisyon yüzdeleriyle bu etkiyi takip etmiştir. Bu ekstreler, 1 mg/mL'de %77.17'lik inhibisyon gösteren akarboza kıyasla orta derecede inhibitör etki sergilemiştir. Diklorometan maserasyon, dekoksasyon ve metanol Soxhlet ekstreleri ise sırasıyla %24.42, %21.72 ve %11.93 inhibisyon yüzdeleriyle daha düşük bir etki göstermiştir (Dolap, 2022).

Bir diğer çalışmada, *C. calcitrapa*'nın toprak üstü kısımlarının metanolik ekstresinin α -glukozidaz inhibisyon aktivitesini değerlendirilmiştir. Test edilen en yüksek konsantrasyonda (100 mg/mL), yaklaşık %78.97'lik maksimum bir inhibisyon elde edilmiştir. Ancak, akarboz ile karşılaştırıldığında, *C. calcitrapa*'nın metanolik ekstresi α -glukosidazın inhibe etme potansiyelinde daha düşük etki göstermiştir. Akarboz, 1.41 mg/mL'lik bir IC₅₀ değeriyle daha yüksek hassasiyet gösterirken, *C. calcitrapa*'nın metanolik ekstresi için IC₅₀ 4.38 mg/mL olarak tespit edilmiştir (Kaskoos, 2013).

Başka bir çalışma, *C. sivasica* metanol ekstresinin α -amilaz ve α -glukozidaz enzimleri üzerindeki inhibisyon etkilerini değerlendirilmiştir. Metanol ekstresi, 279.40

mg/mL IC₅₀ değeri ile önemli ölçüde α -amilaz inhibisyon aktivitesi göstermiş ve bu değer akarbozun 249.50 mg/mL değeriyle kıyaslanabilir düzeydedir. Ancak, ekstrenin α -glukozidaz inhibisyon aktivitesi daha düşük bulunmuş ve IC₅₀ değeri 252.60 mg/mL'dir, bu da akarbozun etkili IC₅₀ değeri olan 17.50 mg/mL'ye göre daha zayıf olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, metanol ekstresinin umut verici α -amilaz inhibisyona sahip olduğunu, ancak α -glukozidaz inhibisyonunda akarboza kıyasla daha az etkili olduğunu ve bu çalışmanın kendi araştırmamıza çarpıcı şekilde benzer bulgular sergilediğini göstermektedir (Yırtıcı ve ark., 2022).

Bir çalışmada *C. kilae*'nin antidiyabetik özellikleri değerlendirilmiştir. α -amilaz enziminin IC₅₀ değeri 121.1 olarak bulunmuştur ve bu, akarbozun 131.2 değerine göre üstündür, ancak her ikisi de g/mL düzeyinde olduğu için benzer olarak kabul edilebilir ve çalışmamızla karşılaştırılabilir hale getirilmiştir. α -glukozidaz enzimi ile ilgili olarak, IC₅₀ değeri 110.5 ve akarbozun μ g/mL düzeyinde 174.3 değerine göre daha etkili olduğunu göstermiş, ancak yine de benzerlik göstermiştir (Kısa ve ark., 2023)

GC/MS ile *C. amanicola* bitkilerinin metanol ekstresine ait sabit yağ analizi ilk defa yapılmıştır. *C. amanicola* metanol ekstresinin sabit yağının major bileşenleri olarak metil hekzadekanoat (%16.293), metil linoleat (%13.553), metil 11-oktadesenoat (%11.547), (E)-9-hekzadesenal (%8.360), 2,4-di-tert-butilfenol (%5.978), metil stearat (%5.187) bileşikleri bulunmuştur (Tablo 4.5). GC/MS ile *C. antitauri* bitkilerinin metanol ekstresine ait sabit yağ analizi ilk defa yapılmıştır. *C. antitauri* metanol ekstresinin sabit yağının major bileşenleri olarak metil hekzadekanoat (%48.301), metil stearat (%12.051), heptakozan (%6.867) bileşikleri bulunmuştur (Tablo 4.2).

Formisano ve arkadaşları (2008) *C. amaniicola*'nın uçucu yağını da incelemiştir. *C. amaniicola*'dan elde edilen uçucu yağ, 25 µg/ mL'lik MİK değerleri ile *Bacillus subtilis* ve *Staphylococcus aureus* üzerinde en büyük etkiye sahip bulunmuştur (Formisano ve ark., 2008).

Tokat yöresinde yayılış gösteren *C. carduiiformis* bitkisinin kök ve gövde kısımlarının sabit yağlarının aktivitesi incelenmiştir. Bitkinin sabit yağlarının analizi GC, GC-MS yöntemi kullanılarak yapılmıştır. *C. carduiiformis* gövde ekstresinden (%96.51) 17 yağ asidi, *C. carduiiformis* kök ekstresinden (% 86.69) ise 14 yağ asidi tespit edilmiştir. *C. carduiiformis* gövde için majör bileşeni oleik asit, *C. carduiiformis* kök için linoleik asit olarak tespit edilmiştir. Palmitik asit ise her iki örnek içinde doymuş yağ asidi grubunun majör bileşeni olduğu gösterilmiştir (Şahin ve ark., 2010).

Yapılan bir çalışmada kurutulmuş ve öğütülmüş olan *C. sessili* ve *C. armena* bitkilerinin uçucu yağları subuharı distilasyonu yapılarak elde edilmiştir ve daha sonra GC-MS ile analiz edilmiştir. Analiz sonucunda sırasıyla 40 ve 20 tane bileşik tanımlanmıştır. *C. sessili* ve *C. armena* bitkilerinin ana bileşenleri sırasıyla %12.4 ve %19.3 oranları ile β-ödesmol olduğu belirlenmiştir. Ayrıca bitkilerden elde edilen uçucu yağların antimikrobiyal aktiviteleri de araştırılmıştır ve her iki bitkinin uçucu yağlarının Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı antibakteriyel aktivite gösterdiği tespit edilmiştir ancak 2 tane maya benzeri mantarla yapılan çalışmada bu mantarlara karşı herhangi bir antifungal aktivite gözlenmemiştir (Yaylı ve ark., 2005).

İran'da yayılış gösteren *C. depressa* ve *Carduus pycnocephalus*'ın toprak üstü kısımlarından hidrodistilasyon yöntemiyle elde edilen uçucu yağları GC/MS analizi ile analiz edilmiştir. *C. depressa* bitkisinin 26 adet uçucu yağ bileşiği bulunmuştur. Ana

bileşiklerin piperiton (%35.2) ve elemol (%14.1) olduğu belirlenmiştir (Esmaeili ve ark., 2005).

Yapılan bir çalışmada *Centaurea*'nın yedi türünü (*C. babylonica*, *C. antitauri*, *C. lanigera*, *C. cheirolepidoides*, *C. aladaghensis*, *C. deflexa* ve *C. ptosimopappoides*) karşılaştırılmalı uçucu yağ analizi yapılmıştır. Elde edilen uçucu yağların GC ve GC/MS analizinde ana bileşenlerin germakren D (sırayla %43.0, %40.2, %43.1, %21.7, %22.7, %21.2 ve %36.9) ve β -karyofillen (sırayla %9.9, %13.5, %13.7, %14.4, %18.3, %33.9 ve %22.5) olduğu belirlenmiştir (Flamini ve ark., 2006).

Tablo 4.14 ve 4.23'te detaylı olarak sunulan genotoksisite sonuçları ve konuyla ilişkili literatür değerlendirildiğinde; *S. typhimurium* TA97a ve *S. tyhimurium* TA1537 test suşları +1 tip çerçeve kayması mutasyonu taşımakta ve delesyon tipi gen mutasyonlarına sebep olabilecek ajanların tespitinde kullanılmaktadır. Bu açıdan test edilen ekstrelerin 10 mg konsantrasyona kadar delesyon tipi mutasyona sebep olmadığı tespit edilmiştir. Yine çalışmamızda kullanılan *S. typhimurium* TA98 test suşu -1 tip çerçeve kayması mutasyonu taşımakta ve insersiyon tipi gen mutasyonlarına sebep olabilecek ajanların tespitinde kullanılmaktadır. Bu açıdan Tablo 4.14 ve 4.23'teki bulgular değerlendirildiğinde test edilen ekstrelerin her birinin uygulanan dozlarda insersiyon tipi gen mutasyonuna sebep olma açısından da güvenli olduğu açıkça görülmektedir. Öte yandan, *C. amanicola* ve *C. antitauri* bitkilerinden elde edilen ekstrelerin baz değişimi nokta mutasyonlarına sebep olabilme potansiyelleri literatürde bu amaçla en yaygın kullanılan test suşları olan *S. typhimurium* TA100 ve *S. tyhimurium* TA1535 ile test edilmiştir. Bu aşamada da test edilen ekstreler çerçeve kayması mutasyonlarında olduğu gibi baz değişimi nokta mutasyonlarına sebep olma potansiyeli

açısından da güvenli olarak değerlendirilmiştir (Mortelmans ve Zeiger, 2000; Karadayı, 2010). Ekstrelerin baz değişimi nokta mutasyonları potansiyelini değerlendiren bu sonuçlar ayrıca oksidatif hasar yolağı ile baz değişimi nokta mutasyonlarına sebep olan ajanların tespitinde kullanılan *E. coli* WP2 test sistemi ile de doğrulanmıştır (Mortelmans ve Riccio, 2000; Karadayı, 2010).

Tez çalışmamız kapsamında *C. amanicola* ve *C. antitauri* bitkilerinden elde edilen MeOH, hekzan, diklorometan, etil asetat, butanol ve sulu artık ekstralarının genotoksik açıdan güvenlikleri ICH (The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) ve FDA (U.S. Food and Drug Administration) yönergelerinin önerdiği şekilde Ames/*Salmonella* ve *E. coli* WP2 bakteriyel geri mutasyon test sistemleri ile 6 temel test suşu (*S. typhimurium* TA97a, TA98, TA100, TA1535, TA1537 ve *E. coli* WP2uvrA) ve 5 doz (2-10 mg/petri) kullanılarak araştırılmış, bu ekstraların güvenli kullanım imkanlarını doğrudan belirleyen genotoksik potansiyelleri ilk kez değerlendirilmiştir. Bu noktada test edilen ekstralardan hiçbiri 10 mg konsantrasyona kadar test suşlarının hiçbirinde genotoksik etki göstermemiştir. Bu sonuç, teze konu olan ekstraların başta tıp, eczacılık ve ziraat gibi endüstriyel öneme sahip alanlarda kullanılma potansiyelleri göz önünde bulundurulduğunda biyogüvenlik açısından oldukça önemlidir. Sonuç olarak, tez çalışmamız kapsamında ön biyogüvenlik testlerini geçen bu örnekler ileriki biyoaktivite denemeleri için umut vaat eden önemli ilaç adayları olarak değerlendirilebilir.

Yapılan sitogenotoksisite denemelerinde test ekstralarının genotoksik potansiyellerini belirlemek amacıyla 5 farklı konsantrasyonları (2-10 mg) *A. cepa* köklerine uygulanmıştır. Bu denemelerde ayrıca saf su kullanılarak negatif kontrol ve

EMS kullanılarak pozitif kontrol grupları da oluşturulmuştur. Buna göre; *C. amaniicola*'nın metanol, diklorometan, etil asetat, *n*-butanol ve *C. antitauri*'nin metanol, *n*-hekzan, diklorometan, etil asetat, sulu atık ekstralarının 10 mg konsantrasyona kadar sitogenetik açıdan güvenli olduğu ortaya konulmuştur (Tablo 4.15). Bununla birlikte *C. amaniicola*'nın *n*-hekzan ve sulu atık ekstraları ile *C. antitauri*'nin *n*-butanol ekstresi artan uygulama dozuna bağlı olarak hem mitotik indekste düşüşe hem de gözlenen kromozom aberasyonu sayısında önemli artışa sebep olmuştur (Tablo 4.25 ve Şekil 4.81). Bu durum, adı geçen ekstraların ilaç geliştirme çalışmalarında kullanılmaları halinde uygulama dozlarının seçilmesi için önem arz eden bir bulgu olarak değerlendirilmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tez çalışmamız, Türkiye’de endemik olarak yetişen ve Türk halk hekimliğinde kullanılan Asteraceae (Compositae) familyasına ait olan *Centaurea amanicola* Hub.-Mor. ve *Centaurea antitauri* Hayek. Türlerinin meyveli toprak üstlerinden elde edilen ekstre ve alt-ekstrelerinin antidiyabetik, antioksidan ve antimikrobiyal aktivitelerine dair yapılan ilk araştırmadır. *Centaurea* cinsinin gen merkezi Türkiye’dir. *C. amanicola* ve *C. antitauri* yüksek derecede antimikrobiyal etkiye sahip oldukları tespit edilmiştir. GC/MS ile *C. amanicola* ve *C. antitauri* bitkilerinin metanol ekstrelerine ait sabit yağ analizi ilk defa yapılmıştır.

Bu çalışma, Türkiye’de endemik olarak yetişen bu türlerin potansiyel terapötik etkilere sahip olduğunu göstermektedir. Ayrıca, GC/MS ve LC-MS/MS analizleriyle bu bitkilerin metanol ekstrelerinde bulunan sabit yağlar ve fenolik bileşiklerin kantitatif analizi ilk kez yapılmıştır. Genotoksisite ve sitotoksisite aktivite deneyleri de bu bitkiler üzerinde gerçekleştirilmiştir. Bu bulgular, *C. amanicola* ve *C. antitauri* bitkilerinin potansiyel olarak ilgi çekici bir kaynak olabileceğini ve ileriki çalışmalara umut vadeden bir başlangıç olduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

- Aktumsek A, Zengin G, Guler GO, Cakmak YS, Duran, A. (2011). Screening for *in vitro* antioxidant properties and fatty acid profiles of five *Centaurea* L. species from Turkey flora. Food and chemical toxicology, 49(11), 2914-2920.
- Ayad R, Ababsa Z. E. A, Belfadel F. Z, Akkal S, Leon F, Brouard I, Medroubi K, 2012. Phytochemicamical and biological activity of Algerian *Centaurea melitensis*. *Int. J. Med. Plants*. 2, 151- 154.
- Altintas A, Kose Y.B, Yucel E, Demirci B, Baser K.H.C. (2006). Composition of the essential oil of *Centaurea dichroa*. Chem. Nat. Compd. 40, 6: 604-605.
- Altintas A, Kose Y.B, Yucel E, Demirci B, Baser, K.H.C. (2004). Composition of the essential oil of *Centaurea dichroa*. Chemistry of Natural Compounds. 40: 604-605.
- Altıntaş A, Koca U, Demirci B, Başer K.H.C. (2010). Essential oil composition of endemic *Centaurea tchihatcheffii* Fisch.and Mey. from Turkey, *Asian Journal of Chemistry*, 6, 4711-4716.
- Altıntaş A, Köse Y.B, Kandemir A, Demirci B, Başer K.H.C. (2009). Composition of the essential oil of *Centaurea saligna*, Chemistry of Natural Compounds, Vol. 45, No. 2, 276-277.
- Aydın B, Yuca H, Karakaya S, Bona GE, Göger G, Tekman E, Şahin AA, Sytar O, Civas A, Canlı D, Pınar NM, Guvenalp Z. The anatomical, morphological features, and biological activity of *Scilla siberica* subsp. *armena* (Grossh.) Mordak (Asparagaceae) Blois M. S. *Protoplasma*, 2022.
- Azeem M.N.A, Ahmed O.M, Shaban M, Elsayed K.N.M. *In vitro* antioxidant, anticancer, anti-inflammatory, anti-diabetic and anti-Alzheimer potentials of innovative

- macroalgae bio-capped silver nanoparticles. *Environmental Science and Pollution Research* 2022, 29, 59930–59947.
- Amsterdam D. Susceptibility testing of antimicrobials in liquid media. In *Antibiotics in Laboratory Medicine*, Fourth Edition, V. Lorian (ed.), pp. 52-111, Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 1996.
- Ali Ş. E. N, Bitiş L, Birteksöz-Tan S, Bulut G. (2013). *In vitro* evaluation of antioxidant and antimicrobial activities of some *Centaurea* L. species. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 17(1), 42-45.
- Aditya Arya a, Mazen M Jamil Al-Obaidi b, Nayiar Shahid a, Mohamed Ibrahim Bin Noordin a, Chung Yeng Looi c, Won Fen Wong d, Si Lay Khaing e, Mohd Rais Mustafa c Synergistic effect of quercetin and quinic acid by alleviating structural degeneration in the liver, kidney and pancreas tissues of STZ-induced diabetic rats: A mechanistic study. *Food and Chemical Toxicology* Volume 71, September 2014, Pages 183-196.
- Arif R, Küpeli E, Ergun F, 2004. The biological activity of *Centaurea* L. species. *G.U.-J. Sci.* 17, 149–164.
- Akbar S, Fries D.S, Malone M.H, “Effect of Various Pretreatments on the Hypothermic Activity of Repin in Naive Rats”, *J. Ethnopharmacol.*, 49(2): 91-99 (1995).
- Akkol E.K, Arif R, Ergun F, Yesilada E, 2009. Sesquiterpene lactones with antinociceptive and antipyretic activity from two *Centaurea* species. *J. Ethnopharmacol.* 122, 210–215.
- Ali Asgar. Anti-Diabetic Potential of Phenolic Compounds: A Review. *International Journal of Food Properties* Volume 16, 2013 - Issue 1, Pages 91-103.

- Azzouzi D, Bioud K, Demirtas I, Gul F, Sarri D, Benayache S, Mekkiou R. (2016). Phenolic profile and antioxidant activity of *Centaurea choulettiana* Pomel (Asteraceae) extracts. *Combinatorial chemistry & high throughput screening*, 19(10), 841-846.
- Acet T. (2021). Determining the phenolic components by using HPLC and biological activity of *Centaurea triumphetti*. *Plant Biosystems-An International Journal Dealing with all Aspects of Plant Biology*, 155(1), 159-164.
- Aliouche L, Mosset P, León F, Brouard I, Benayache S, Sarri D, Benayache F. (2020). Characterization of Chemical Compounds and Antioxidant Activity of *Centaurea solstitialis* sp. *schouwii* (DC.) Q. et S.(Asteraceae). *Current Bioactive Compounds*, 16(5), 618-626.
- Bicha S, Bentamene A, Benaissa O, Benayache S, Garcia V.P, Leon F, Brouard I, Bermejo J, Benayache F, 2011. Flavonoid aglycones from *Centaurea maroccana*. *Chem. Nat. Comp.* 47, 105–106.
- Bouafia M, Benarfa A, Gourine N, Yousfi, M. (2020). Seasonal variation of fatty acid composition, tocopherol content and antioxidant activity of lipid extracts from *Centaurea* sp. *Food Bioscience*, 37, 100728.
- Baser K.H.C, Özek G, Özek T, Duran A. (2006). Composition of the essential oil of *Centaurea huber-morathii* Wagenitz isolated from seeds by microdistillation. *Flavour Fragr. J.* 21: 568-570.
- Başer K, Demirci B, Erik S. (2013). Comparison of the essential oils of different colored *Centaurea tchihatcheffii* Fisch. & Mey. flowers.

- Bancheva S, Badalamenti N, Bruno M. (2021). The essential oil composition of the endemic plant species *Centaurea vandasii* and chemotaxonomy of section Phalolepis (Asteraceae). *Natural Product Research*, 1-8.
- Bais H.P, Vepachedu R, Gilroy S, Callaway R.M, Vivanco J.M, 2003. Allelopathy and exotic plant invasion: From molecules and genes to species interactions. *Science* 301, 1377– 1380.
- Bais H.P, Kaushik S, 2010. Catechin secretion and phytotoxicity Fact not fiction. *Commun. Integr. Biol.* 3, 468–470.
- Blois M.S. Antioxidant determinations by the use of a stable free radical. *Nature*, 1958, 181, 1199-1200.
- Bachhawat J, Shihabudeen M, Thirumurugan K. Screening of fifteen Indian ayurvedic plants for alpha glucosidase inhibitory activity and enzyme kinetics. *Int J Pharm Pharm Sci*, 2011, 3, 267-74.
- Brahmjot Singh, Ajay Kumar, Hasandeep Singh, Sarabjit Kaur, Saroj Arora, Balbir Singh. Protective effect of vanillic acid against diabetes and diabetic nephropathy by attenuating oxidative stress and upregulation of NF- κ B, TNF- α and COX-2 proteins in rats. *Phytotherapy Research*.2022;36:1338–1352
- Bernhardt P, 2008. Gods and goddesses in the garden: Greco-Roman mythology and the scientific names of plants. Rutgers University Press, United States.
- Barrero A.F, Herrador M.M, Arteaga P, Cabrera E, Rodriguez-Garcia I, Garcia-Moreno M, Gravalos D.G, 1997. Cytotoxic Activity of Flavonoids from *Carthamus arborescens*, *Ononis natrix* ssp. *ramosissima* and *Centaurea malacitana*. *Fitoterapia* 68, 281–283.

- Barrero A.F, Oltra J.E, Alvarez M, Raslan D.S, Saude D.A, Akssira M, “New Sources and Antifungal Activity of Sesquiterpene Lactones”, *Fitoterapia*,71: 60-64 (2000).
- Baba Aissa F, 1999. Flore d’Algérie et du Maghreb. Substances végétales d’Afrique, d’orient et d’occident. Encyclopédie des plantes utiles. Ed. Edas, Alger.
- Babich H, Segall M. A, Fox K. D. (1997). The Allium Test--A Simple, Eukaryote Genotoxicity Assay. *American Biology Teacher*, 59(9), 580-83.
- Bona M, Hughes M, 2022. Morphological homoplasy and sectional polyphyly in *Centaurea* sect. *Cynaroides* and related taxa. *Genetika*, 54(2), pp.515-537.
- Bona M, Çiftçi A, Ekşi G, 2023. Cypselas micro-macromorphological characteristics of selected taxa of *Centaurea* L. from Turkey and their systematic importance. *Adansonia*, 45(2), pp.27-39.
- Berry E. M. (1997). Dietary fatty acids in the management of diabetes mellitus. *The American journal of clinical nutrition*, 66(4), 991S-997S.
- Cansaran A, Dogan N.M, Oztekin M, Acar G, 2010. Antimicrobial activity of various extracts of *Centaurea cankiriense* A. Duran and H. Duman. *Afr. J. Microbiol. Res.* 4, 608–612.
- Ciric A, Karioti A, Glamoclija J, Socovic M, Skaltsa H, 2011. Antimicrobial activity of secondary metabolites isolated from *Centaurea spruneri* Boiss. & Heldr. *J. Serb. Chem. Soc.* 76, 27–34.
- Celik S, Rosselli S, Maggio A.M, Raccuglia R.A, Uysal I, Kisiel W, Michalska K, Bruno M, 2006. Guaianolides and lignans from the aerial parts of *Centaurea ptosimopappa*. *J. Biochem. Syst. Ecol.* 34, 349–352.

- Carrington S, Cohall DH, Gossell-Williams M, Lindo JF. The Antimicrobial Screening of a Barbadian Medicinal Plant with Indications for Use in the Treatment of Diabetic Wound Infections. *West Indian Med J* 2012, 61, 861.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 2008, Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeast, Approved Standard, CLSI 27-A3, 3rd ed., PA, USA.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 2006, Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically, CLSI M7-A7, 7th ed. PA, USA.
- Camejo-Rodrigues J.S, Ascensão L, Bonet M.À, Vallès J, 2003. An ethnobotanical study of medicinal and aromatic plants in the Natural Park of Serra de S. Mamede (Portugal). *J. Ethnopharmacol.* 89, 199–209.
- Chucla M.T, Lamela M, Gato A, Cadavid I, 1988. *Centaurea corcubionensis*: A Study of its Hypoglycemic Activity in Rats. *Planta Med.* 107–109.
- Chobot V, Huber C, Trettenhahn G, Hadacek F, 2009. (±)-Catechin: Chemical Weapon, Antioxidant, or Stress Regulator? *J. Chem. Ecol.* 35, 980–996.
- Csupor D, Blazsó G, Balogh A, Hohmann J, 2010. The traditional Hungarian medicinal plant *Centaurea sadleriana* Janka accelerates wound healing in rats. *J. Ethnopharmacol.* 127, 193–195.
- Daşkın r, bağcıvan g, korkmaz e. (2016). *Centaurea kaynakiae* ve *C. odyssei* (Asteraceae) Türleri Üzerinde Morfolojik ve Anatomik Araştırmalar. *Biyoloji Bilimleri Araştırma Dergisi*, 9(2), 23-25.

- Dural H, Bagci Y, Ertugrul K, Demirelma H, Flamini G, Cioni P.L, Morelli I. (2003). Essential oil composition of two endemic *Centaurea* species from Turkey, *Centaurea mucronifera* and *Centaurea chrysanth*, collected in the same habitat. *Biochem. Syst. Ecol.* 31: 1417-1425.
- Demirci B, Kose Y.B, Baser K.H.C, Yucel, E. (2008). Composition of the Essential Oil of Three Endemic *Centaurea* Species From Turkey. *J. Essent. Oil Res.* 20: 335-338.
- Demir S, Baykan Erel Ş, Bedir E, Karaalp C. (2009). *Centaurea depressa* Bieb.'in sekonder metabolitleri.
- Djeddi S, Karioti A, Sokovic M, Koukoulitsa C, Skaltsa H, 2008b. A novel sesquiterpene lactone from *Centaurea pullata*: Structure elucidation, antimicrobial activity, and prediction of pharmacokinetic properties, *Bioorg. Med. Chem.* 16, 3725–3731.
- Djeddi S, Argyropoulou C, Skaltsa H, 2008a. Secondary metabolites from *Centaurea grisebachii* ssp. *Grisebachii*. *Biochem. Syst. Ecol.* 36, 336–339.
- Demir S, Erel Ş.B, Bedir E, Karaalp C. (2009). Secondary metabolites of *Centaurea depressa* Bieb. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 38(1), 1-7.
- Davis PH. *Flora of Turkey and The East Aegean Islands*. Vol. 5., Edinburgh: University Press; 1975.
- Dolap E, Tufan S, Tanır N, Tan N (2022). *Centaurea hermannii* F. Hermann Bitkisinin Topraküstü Kısımlarından Hazırlanan Ekstrelerin In Vitro Olarak Antidiyabetik Aktivite Yönünden İncelenmesi.
- Duman H, Uzunhisarcık lı M. E, Bahadır Y. N. 2021. A new species of *Centaurea* (Asteraceae) from northern Turkey. *Nordic Journal of Botany* 39. <https://doi.org/10.1111/njb.03244>

- Erel S.B, Bedir E, Ikhlās A, Khan I.A, Karaalp C, 2010 Secondary metabolites from *Centaurea ensiformis* P.H. Davis. *Biochem. Syst. Ecol.* 38, 1056–1058.
- Ertugrul K, Dural H, Tugay O, Flamini G, Cioni P.L, Morelli I. (2003). Essential oils from flowers of *Centaurea kotschyi* var. *kotschyi* and *C. kotschyi* var. *decumbens* from Turkey. *Flavour Fragr. J.* 18: 95-97.
- Ertas A, Gören A.C, Boga M, Demirci S, Kolak U. (2014). Chemical composition of the essential oils of three *Centaurea* species growing wild in anatolia and their anticholinesterase activities, *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, (5), 922 – 926.
- Erdemgil Z, Rosselli S, Maggio A.M, Raccuglia R.A, Celik S, Michalska K, Kisiel W, Bruno M, 2006. *Polish. J. Chem.* 80, 647–650.
- Esmaili S, Naghibi F, Mosaddegh M, Sahranavard S, Ghafari S, Abdullah N.R, 2009. Screening of antiplasmodial properties among some traditionally used Iranian plants. *J. Ethnopharmacol.*, 121, 400–404.
- Esmaili A, Rustaiyan A, Nadimi M, Masoudi S, Tadayon F, Sedaghat S, Hajyzadeh E. (2005). Volatile constituents of *Centaurea depressa* MB and *Carduus pycnocephalus* L. two compositae herbs growing wild in Iran. *Journal of essential oil research*, 17(5), 539-541.
- Erol-Dayi Ö, Pekmez M, Bona M, Aras-Perk A, Arda N. (2011). Total phenolic contents, antioxidant activities cytotoxicity of three *Centaurea* species: *C. calcitrapa* subsp. *calcitrapa*, *C. ptosimopappa* *C. spicata*. *Free Radicals and Antioxidants*, 1(2), 31-36.
- Fajardo J, Verde A, Rivera D, Obón C, 2000. Las plantas en la cultura popular de la provincia de Albacete. Instituto de Estudios Albacetenses, Diputación de Albacete, Albacete.

- Feretti D, Zerbini I, Zani C, Ceretti E, Moretti M, Monarca S. (2007). *Allium cepa* chromosome aberration and micronucleus tests applied to study genotoxicity of extracts from pesticide-treated vegetables and grapes. *Food Additives and Contaminants*, 24(6), 561-572.
- Formisano C, Rigano D, Senatore F, Çelik S, Bruno M, Rosselli S. (2008). Volatile constituents of aerial parts of three endemic *Centaurea* species from Turkey: *Centaurea amanicola* Hub.-Mor., *Centaurea consanguinea* DC. and *Centaurea ptosimopappa* Hayek and their anti- bacterial activities. *Nat. Prod. Res.* 22, 10: 833-839.
- Farrag N.M, Abd El Aziz E.M, El-Domiaty M.M, El Shafea A.M, 1993. Phytochemical Investigation of *Centaurea araneosa* Growing in Egypt, *Zag. J. Pharm. Sci.* 2, 29–45.
- Flamini G, Ertugrul K, Cioni P.L, Morelli I, Dural H, Bagci Y. (2002). Volatile constituents of two endemic *Centaurea* species from Turkey: *C. pseudoscabiosa* subsp. *pseudoscabiosa* and *C. hadimensis*. *Biochem. Syst. Ecol.* 30: 953-959.
- Flamini G, Tebano M, Cioni P.L, Bağcı Y, Dural H, Ertuğrul K, Uysal T, Savran A. (2006). A multivariate statistical approach to *Centaurea* classification using essential oil composition data of some species from Turkey. *Plant Systematics and Evolution*, 261: 217–228.
- Flamini G, Tebano M, Cioni P.L, Bagci Y, Dural, H, Ertugrul K, Savran A. (2006). A multivariate statistical approach to *Centaurea* classification using essential oil composition data of some species from Turkey. *Plant Systematics and Evolution*, 261, 217-228.

- Folin O, Denis W. On phosphotungstic-phosphomolybdic compounds as colour reagents. *The Journal of Biological Chemistry*, 1912, 12, 239-243.
- Font Quer P, 1995. Plantas Medicinales. El Dioscorides Renovado. Fifteenth ed. Editorial Labor S.A., Madrid.
- Garbacki N, Gloaguen V, Damas J, Bodart P, Tits M, Angenot L, “Anti-Inflammatory and Immunological Effects of *Centaurea cyanus* Flower-Heads”, *J. Ethnopharmacol.*, 68: 235-241 (1999).
- Gurbuz I, Yesilada E, 2007. Evaluation of the antiulcerogenic effect of the sesquiterpene lactones from *Centaurea solstitialis* ssp. *solstitialis* by using various *in vivo* and biochemical techniques. *J. Ethnopharmacol.* 112, 284–295.
- Gülcemal D, Çalışkan O.A, Karaalp C, Örs A.U, Ballar P, Bedir E, 2010. Phenolic Glycosides with antiproteasomal activity from *Centaurea urvillei* DC. subsp. *urvillei*. *Carbohydr. Res.* 345, 2529–2533.
- Güner A, Aslan S, Ekim T, Vural M, Babaç M.T. (edlr.), (2012). Türkiye Bitkileri Listesi (Damarlı Bitkiler). Nezahat Gökyiğit Botanik Bahçesi ve Flora Araştırmaları Derneği Yayını. İstanbul
- Gregori P, 2007. Medicina Popular en Valencia del Mombuey. Ph.D. Thesis. Universidad de Extremadura, Badajoz.
- Gonzalez L.T, Espinosa L.E.M, Estilla A.M.R, Murillo K.T, Aranda R.S, De Torres N. W, Pérez P. C, 2011. Protective effect of four Mexican plants against CCl₄-induced damage on the Huh7 human hepatoma cell line. *Ann. Hepatol.* 10, 73–79.
- Güven K, Celik S, Uysal I. (2005). Antimicrobial activity of *Centaurea*. species. *Pharmaceutical Biology*, 43(1), 67-71.

<https://bizimbitkiler.org.tr/yeni/demos/technical/> (erişim 2022.12.16)

<https://turkiyebitkileri.com/en/photo-gallery/search-results.html> (erişim 2022.12.16)

<https://www.bizimbitkiler.org.tr/v2/filtre.php?cins=Centaurea&sayfa=1%20> (erişim 2023.04.04)

Hamzaoglu E, Koç M. 2020. Türkiye florası için yeni bir kayıt, *Centaurea gulissashwillii* (sek. *Centaurea*, Asteraceae). Türler ve Habitatlar 1: 106-113.

Keser S, Keser F, Turkoglu I, Kaygili O, Tekin S, Demir E, Turkoglu S. (2020). *In vitro* biological evaluation and phytochemical contents of three *Centaurea* L. species growing from Eastern Anatolia in Turkey. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tarım ve Doğa Dergisi*, 23(1), 148-156.)

Karamenderes C, Bedir E, Pawar R, Baykan S, Khan I.A, 2007. Elemanolide sesquiterpenes and eudesmane sesquiterpene glycosides from *Centaurea hierapolitana*. *Phytochemistry* 68, 609–615.

Kabouche A, Kabouche Z, Touzani R, Bruneau C, 2011. Flavonoids from *Centaurea sulphurea*. *Chem. Nat. Comp.* 46, 966–967.

Koukoulitsa E, 2006. Phytochemical study of *Centaurea zuccariniana* DC. and *Origanum vulgare*. Ph.D. Thesis, Athens University, Faculty of pharmacy, Department of pharmacognosy.

Khan A.N, Fatima I, Khaliq U.A, Malik A, Miana G.A, Qureshi Z.U, 2011. Potent Anti-Platelet Constituents from *Centaurea iberica*. *Molecules* 16, 2053–2064.

Köse Y.B, Iscan G, Demirci B, Baser K.H.C, Çelik S. (2007). Antimicrobial activity of the essential oil of *Centaurea aladagensis*. *Fitoterapia*. 78, 253-254.

- Karamenderes C, Demirci B, Baser, K.H.C. (2008). Composition of Essential Oils of Ten *Centaurea* L. Taxa from Turkey. *J. Essent. Oil Res.* 20: 342-349.
- Kose Y.B, Altintas A, Tugay O, Uysal T, Demirci B, Ertugrul K, Baser K.H.C. (2010). Composition of the Essential Oils of *Centaurea sericeae* Wagenitz and *Centaurea ensiformis* PH Davis from Turkey. *Asian J. Chem.* 22, 9: 7159-7163.
- Köse Y.B, Altıntaş A, Demirci B, Çelik S, Başer K.H.C. (2009). Composition of the essential oil of endemic *Centaurea paphlagonica* (Bornm.) Wagenitz From Turkey. *Asian Journal of Chemistry*, 21 (3), 1719-1724.
- Koca U, Toker G, Akkol E.K, 2009. Assessment of the Extracts of *Centaurea tchihatcheffii* Fischer for Anti-inflammatory and Analgesic Activities in Animal Models. *Trop. J. Pharm. Res.* 8, 193–200.
- Kılıç Ö. (2015). Essential oil composition of two *Centaurea* L. (Asteraceae) species from Turkey. *Düzce University Journal of Science and Technology*, 3 (1), 28- 33.
- Khammar A, Djeddi S. (2012). Pharmacological and biological properties of some *Centaurea* species. *Eur J Sci Res*, 84(3), 398-416.
- Kurian A, Sankar M. A. (2007). *Medicinal plants* (Vol. 2). New India Publishing.
- Karadayı M. *Origanum vulgare* L. ssp. *vulgare*'den elde edilen bazı etken maddelerin Ames/Salmonella ve E. coli WP2 test sistemleri ile mutajen ve antimutajen özelliklerinin belirlenmesi. Y. Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2010, Erzurum.
- Kültür Ş, Bona M, Nath E. Ö. 2016. A new species of *Centaurea* (Asteraceae) from East Anatolia, Turkey. *Phytotaxa* 247: 85-91. <https://doi.org/10.11646/phytotaxa.247.1.6>

- Kaskoos R. A. (2013). *In-vitro* α -glucosidase inhibition and antioxidant activity of methanolic extract of *Centaurea calcitrapa* from Iraq. *American Journal of Essential Oils and Natural Products*, 1(1), 122-125.
- Kısa D, Imamoglu R, Genc N, Taslimi P, Kaya Z, Taskin-Tok T. (2023). HPLC analysis, Phytochemical Content, and Biological Effects of *Centaurea kilae* Against Some Metabolic Enzymes: *In Vitro* and In Silico Studies. *ChemistrySelect*, 8(6), e202204196.
- Loneragan G, Routsis E, Georgiadis T, Agelis G, Hondrelis J, Larsen L.K, Caolan F.R, “Isolation, NMR Studies and Biological Activities of Onopordopicrin from *Centaurea sonchifolia*”, *J. Nat. Prod.*, 55(2): (1992).
- Liu X, Dong M, Chen X, Jiang M, Lv X, Yan G. (2007). Antioxidant activity and phenolics of an endophytic *Xylaria* sp. from *Ginkgo biloba*. *Food chemistry*, 105(2), 548-554.
- Makkar HPS (2003) Measurement of Total Phenolics and Tannins Using Folin-Ciocalteu Method, *Quantification of Tannins in Tree and Shrub Foliage: A laboratory manual 2003 Germany Kluwer Academic Publishers Dordrecht*, 49–51. doi:10.1007/978-94-017-0273-7_3.
- Mezache N, Bendjeddou D, Satta D, Mekkiou R, Benayache S, Benayache F, 2010. Secondary metabolites from *Centaurea lipii*. *Chem. Nat. Comp.* 46, 801–802.
- Mehmet BONA, 2006. Bazı *Centaurea* Türleri Üzerinde Nümerik, Taksonomik Çalışmalar. İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
- Mortelmans K, Riccio ES. The bacterial tryptophan reverse mutation assay with *Escherichia coli* WP2. *Mutation Research*, 2000. 455, 61-69.

- Mortelmans K, Zeiger E, 2000. The Ames *Salmonella*/microsome mutagenicity assay. *Mutation Research*, 455, 29-60.
- Molero J, Soguero A, Jiménez J.J, 2001. Estudio Etnobotánico de la Sierra de San Andrés y Extremo Suroriental del Histórico Campo de Calatrava. Facultad de Farmacia, Universidad de Granada, Granada (unpublished report).
- Murray M.P, 1999. Textbook of Natural Medecine. Churchill Livingstone, London.
- Medjroubi K, Benayache F, Bermejo J, 2005. Sesquiterpene lactones from *Centaurea musimomum*. Antiplasmodial and cytotoxic activities. *Fitoterapia* 76, 744–745.
- Nowak G, Dawid-Pač R, Urbańska M, Nawrot J, 2011. TLC of selected sesquiterpenoids of the Asteraceae family. *Acta. Soc. Bot. Pol.* 80, 193–196.
- Nampoothiri SV, Prathapan A, Cherian OL, Raghu KG, Venugopalan VV, Sundaresan A. *In vitro* antioxidant and inhibitory potential of *Terminalia bellerica* and *Emblica officinalis* fruits against LDL oxidation and key enzymes linked to type 2 diabetes. *Food and Chemical Toxicology*, 2011, 49, 125-131.
- Nikolaeva T. N, Lapshin P. V, Zagorskina N. V. (2022). Method for Determining the Total Content of Phenolic Compounds in Plant Extracts with Folin–Denis Reagent and Folin–Ciocalteu Reagent: Modification and Comparison. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 48(7), 1519-1525.
- Niels van der Schaft, Josje D. Schoufour, Jana Nano, Jessica C. Kiefte-de Jong, Taulant Muka, Eric J. G. Sijbrands, M. Arfan Ikram, Oscar H. Franco & Trudy Voortman. Dietary antioxidant capacity and risk of type 2 diabetes mellitus, prediabetes and insulin resistance: the Rotterdam Study. *European Journal of Epidemiology* volume 34, pages 853–861 (2019).

- Ozkan H, Yanmis D, Karadayi M, Bal T, Baris O, Gulluce, M. (2014). Determination of genotoxic and antigenotoxic properties of essential oil from *Ferula orientalis* L. using Ames/*Salmonella* and *E. coli* WP2 bacterial test systems. *Toxicology and Industrial Health*, 30(8), 714-723.
- Ozturkcan S.A, Turhan K, Turgut Z, Karadayi M, Gulluce M. Antigenotoxic Properties of Two Newly Synthesized β -Aminoketones Against N-Methyl-N'-Nitro-N-Nitrosoguanidine and 9-Aminoacridine Induced Mutagenesis. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 2012, 26, 258-263.
- Orhan F, 2010. *Mentha longifolia* L. Hudson ssp. *longifolia*'dan elde edilen bazı etken maddelerin Ames/*Salmonella* ve maya delesyon test sistemleri ile mutajen ve antimutajen özelliklerinin belirlenmesi. Y. Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
- Orallo F, Lamela M, Camina M, Uriarte E, Calleja M, 1998. Preliminary study of the potential vasodilator effects on rat aorta of Centaurein and Centaureidin, two flavonoids from *Centaurea corcubionensis*. *Planta. Med.* 64, 116–119.
- Ozçelik B, Gurbuz I, Karaoglu T, Yesilada E, 2009. Antiviral and antimicrobial activities of three sesquiterpene lactones from *Centaurea solstitialis* L. ssp. *Solstitialis*. *Microbiol. Res.* 164, 545–552
- Özüdoğru B, Akaydın G, Erika S, Yesilada E, 2011. Inferences from an ethnobotanical field expedition in the selected locations of Sivas and Yozgat provinces (Turkey). *J. Ethnopharmacol.* –98.
- Öksüz S, Ayyıldız H, Johansson C, “6-Methoxylated and C-Glycosyl Flavonoids from *Centaurea* Species”, *J. Nat. Prod.*, 47(5): 902-903 (1984).

- Özbek M. U. 2021. *Centaurea kirikkalensis* (Asteraceae), a new species from Turkey. *Nordic Journal of Botany* 39: 1-9. <https://doi.org/10.1111/njb.03235>
- Polat M, MATEMATİK O. Ö. F. V. (2009). *Centaurea cadmea* Boiss., *Centaurea fenzlii* reichardt ve *Centaurea rigida* Banks & Sol. (Compositae) türlerinin karyotip analizi (Master's thesis, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü).
- Polatoglu K, Sen A, Bulut G, Bitis L, Gören N. (2014) Essential oil composition of *Centaurea stenolepis* Kerner. from Turkey. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, TEOP 17 (6),1268 – 1278.
- Reyhan A, Küpeli E, Ergun F. (2004). The biological activity of *Centaurea* L. species. *Gazi University Journal of Science*, 17(4), 149-164.
- Rodriguez M.L, Garcia V.P, Zater H, Benayache S, Benayache F, 2009. Cynaratriol, a sesquiterpene lactone from *Centaurea musimomum*. *Acta. Cryst.* 65, 1867–1868.
- Re R, Pellegrini N, Proteggente A, Pannala A, Yang M, Rice-Evans C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free radical biology and medicine*, 1999, 26: 1231-1237.
- Roselli S, Bruno M, Maggio A, Raccuglia A.R, Bancheva S, Senatore F, Formisano C. (2009). Essential oils from the aerial parts of *Centaurea cuneifolia* Sibth. & Sm. and *C. euxina* Velen., two species growing wild in Bulgaria. *Biochemical Systematics and Ecology*, 37, 426–431.
- Sönmez P.E, ÇAKILCIOĞLU U. (2021). Türkiye’de Yetişen *Centaurea urvillei* DC. subsp. *urvillei*’nin Antibakteriyel ve Antifungal Özelliği. *International Journal of Pure and Applied Sciences*, 7(3), 517-525).

- Shoeb M, Rahman M.M, Nahar L, Jaspars M, MacManus S. M, Delazar A, Sarker S. D, 2004. Bioactive lignans from the seeds of *Centaurea macrocephala*. DARU 3, 87–93.
- Shoeb M, Celik S, Jaspars M, Kumarasamy Y, MacManus S.M, Nahar L, Kong- Thoo- Lin P.K, Sarker, S.D, 2005. Isolation, structure elucidation and bioactivity of schischkiniin, a unique indole alkaloid from the seeds of *Centaurea schischkini*, Tetrahedron 61, 9001–9006.
- Shoeb M, Macmanus S.M, Jaspars M, Trevidu J, Nahar L, Kong-Thoo-Lin P, Sarker S.D, 2006a. Montamine, a Unique Dimeric Indole Alkaloid, from the Seeds of *Centaurea montana* (Asteraceae), and Its in vitro Cytotoxic Activity Against the CaCo2 Colon Cancer Cells. Tetrahedron 62, 11172–11177.
- Shoeb M, MacManus S. M, Kumarasamy Y, Jaspars M, Nahar L, Kong Thoo-Lin P, Nazemiyeh H, Sarker S.D, 2006b. Americanin, a bioactive dibenzylbutyrolactone lignan from the seeds of *Centaurea Americana*. Phytochemistry 67, 2370 – 2375.
- Shoeb M, MacManus S. M, Jaspars M, Nahar L, Kong Thoo-Lin P, Celik S, Sarker S.D, 2007a. Lignans and Flavonoids from the seeds of *Centaurea bornmuelleri* Hausskn, Ex. Bornm and *Centaurea huber-morathii* Wagenitz. Polish. J. Chem. 81, 39–44.
- Sarker S.D, Kumarasamy Y, Shoeb M, Celik S, Yucel E, Middleton M, Nahar L, 2005. Antibacterial and antioxidant activities of three Turkish species of the genus *Centaurea*. Orient. Pharm. Exp. Med. 5, 246–250.
- Saroglou V, Karioti A, Demetzos C, Dimas K, Skaltsa H, 2005. Sesquiterpene lactones from *Centaurea spinosa* and their antibacterial and cytotoxic activities. *J. Nat. Prod.* 68, 1404–1407.

- Senatore F, Arnold N.A, Bruno M. (2005). Volatile components of *Centaurea eryngioides* Lam. and *Centaurea iberica* Trev. var. *hermonis* Boiss. Lam., two Asteraceae growing wild in Lebanon. *Natural Product Research*, 19 (8), 749– 754.
- Seghiri R, Boumaza O, Mekkiou R, Benayache S, Mosset P, Quintana J, Estevez F, Leon F, Bermejo J, Benayache F, 2009. A flavonoid with cytotoxic activity and other constituents from *Centaurea africana*. *Phytochem. Lett.* 2, 114–118.
- Slinkard K, Singleton VL. Total phenol analysis: Automation and comparison with manual methods. *American Journal of Enology and Viticulture*, 1977, 28, 49-55.
- Sevindik HG, Ozek T, Yerdelen KO, Onal M, Ozbek H, Guvenalp Z, Demirezer LO (2016) Chemical composition, antioxidant capacity, acetyl- and butyrylcholinesterase inhibitory activities of the essential oil of *Thymus haussknechtii* Velen, *Records of Natural Products*, 10(4), 503-507.
- Sezik E, Yeşilada E, Honda G, Takaishi Y, Takeda Y, Tanaka T. (2001). Traditional medicine in Turkey X. Folk medicine in central Anatolia. *Journal of ethnopharmacology*, 75(2-3), 95-115.
- Y Suresh, U.N Das, FAMS. Long-chain polyunsaturated fatty acids and chemically induced diabetes mellitus: Effect of ω -6 fatty acids. *Nutrition* Volume 19, Issue 2, February 2003, Pages 93-114.
- Şahin A, Demirtaş İ. (2010). *Centaurea Carduiformis* DC Bitkisinin Kök (CCK) ve Gövde (CCG) Kısımlarının Sabit Yağların Analizi ve Antikanserojen Aktiviteleri.
- Şirin E, Çeçen Ö, Bozkurt M, Ertuğrul K. 2019. *Centaurea uysalii* (Cyanus/Asteraceae), a new species from Turkey. *Turkish Journal of Botany* 43: 809-816. <https://doi.org/10.3906/bot-1901-12>

- Tekeli Y, Zengin G, Aktumsek A, Sezgin M, Torlak E, 2011. Antibacterial activities of extracts from twelve *centaurea* species from Turkey. Arch. Biol. Sci. 63, 685–690.
- Tekeli Y. (2008). Konya'da Yetişen *Centaurea Pterocaula* Truatv.'In Fenolik Yapısı ve Antioksidan Etkisi. *Süleyman Demirel University Faculty Of Arts And Science Journal Of Science*, 3(1), 35-41.
- Tekeli Y. (2007). *Centaurea Carduiformis* (Peygamber Çiçeği)'In Antioksidan Aktivitesinin Belirlenmesi. *Süleyman Demirel University Faculty of Arts and Science Journal of Science*, 2(2), 204-209.
- Turhan K, Ozturkcan S.A, Turgut Z, Karadayi M, Gulluce M. Protective properties of five newly synthesized cyclic compounds against sodium azide and N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine genotoxicity, 2012, 28, 605–613.
- Tharayil N, Triebwasser D.J, 2010. Elucidation of a diurnal pattern of catechin exudation by *Centaurea stoebe*. *J. Chem. E. coli*. 36, 200–204
- Uysal T, Hamzaoglu E, Ertugrul K, Bozkurt M. 2016. A new species of *Centaurea* (Asteraceae) from Turkey. *Phytotaxa* 275: 149-158. <https://doi.org/10.11646/phytotaxa.275.2.6>
- Vallejo J. R, Pardo-de-Santayana M, Peral D, Carrasco M. C, López D, 2008. Uso medicinal de *Atractylis gummifera* L. en Guadiana del Caudillo (Badajoz, Espana). Toxicidad y especies afines. *Rev. Fitoterapia* 8, 161–169.
- Vallejo J.R, Peral D, Carrasco M.C, 2009a. Las plantas medicinales en la cultura guadianera frente a las Medicinas Tradicionales y la Fitoterapia oficial. ECU, San Vicente del Raspeig, Alicante.

- Vallejo J.R, Peral D, Gemio P, Carrasco M.C, Heinrich M, Pardo-de-Santayana M, 2009b. *Atractylis gummifera* and *Centaurea ornata* in the Province of Badajoz (Extremadura, Spain) Ethnopharmacological importance and toxicological risk. *J. Ethnopharmacol* 126, 366– 370.
- Vajs V, Todorović N, Ristić M, Tešević V, Todorović B, Janacković P, Marin P, Milosavljević S, “Guaianolides from *Centaurea nicolai*: Antifungal Activity”, *Phytochemistry*, 52(3): 383-386 (1999).
- Wei H.X, Gao W. Y, Tian Y.K, Guan Y.K, Huang M.H, Cheng D.L, 1997. New Eudesmane Sesquiterpene and Thiophene Derivatives from the Roots of *Rhaponticum uniflorum*. *Pharmazie* 52, 245–247.
- Weidenhamer J.D, Callawa R. M, 2010. Direct and indirect effects of invasive plants on soil chemistry and ecosystem function. *J. Chem. Ecol.* 36, 56–69.
- Yaylı N, Yasar A, Yaylı N, Albay C, Asamaz Y, Copkunçelebi K, Karaoğlu S. (2009). Chemical composition and antimicrobial activity of essential oils from *Centaurea appendicigera* and *Centaurea helenioides*. *Pharm. Biol.* 47 1: 7-12.
- Yaylı N, Yasar A, Güleç C, Usta A, Kolaylı S, Coskunçelebi K, Karaoglu S. (2005). Composition and antimicrobial activity of essential oils from *Centaurea sessilis* and *Centaurea armena*. *Phytochemistry*. 66: 1741-1745.
- Yaylı N, Yaşar A, Güleç C, Usta A, Kolaylı S, Coşkunçelebi K, Karaoğlu Ş. *Centaurea sessili* ve *Centaurea armena* BİTKİLERİNİN UÇUCU YAĞLARININ KİMYASAL BİLEŞİMİ VE ANTİBAKTERİYAL AKTİVİTELERİ
- Yan Y, Zhou X, Guo K, Zhou F, Yang H. (2020). Use of chlorogenic acid against diabetes mellitus and its complications. *Journal of Immunology Research*, 2020, 1-6.

- Yesilada E, 2002. Biodiversity in Turkish Folk Medicine. In: Sener, B. (Ed.), Biodiversity: Biomolecular Aspects of Biodiversity and Innovative Utilization. Kluwer Academic/Plenum Publishers, London, UK. pp.119–135.
- Yesilada E, Gürbüz I, Shibata H, 1999. Screening of Turkish antiulcerogenic folk remedies for anti-*Helicobacter pylori* activity. *J. Ethnopharmacol.* 66, 289–293.
- Yüzbaşıoğlu İ. S, Bona M, Genç İ. 2015. A new species of *Centaurea* sect. *Pseudoseridia* (Asteraceae) from north-eastern Turkey. *PhytoKeys* 53: 27-38. <https://doi.org/10.3897/phytokeys.53.5250>
- Yırtıcı Ü, Ergene A, Atalar M. N, Adem Ş. (2022). Phytochemical composition, antioxidant, enzyme inhibition, antimicrobial effects, and molecular docking studies of *Centaurea sivasica*. *South African Journal of Botany*, 144, 58-71.
- Zengin G, Aktumsek A, Guler G.O, Cakmak Y.S, Yildiztugay E, 2011. Antioxidant Properties of Methanolic Extract and Fatty Acid Composition of *Centaurea urvillei* DC. subsp. *hayekiana* Wagenitz. *Rec. Nat. Prod.* 5, 123–132.
- Zengin G, Aktümsek A, Güler G.O, Çakmak Y.S, Kan Y. (2012). Composition of essential oil and antioxidant capacity of *Centaurea drabifolia* Sm. subsp. *detonsa* (Bornm.) Wagenitz, endemic to Turkey. *Natural Product Research*, 26 (1), 1–10.

EKLER

EK-1. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ Graduate School of Health Sciences		
ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU ¹		
Öğrencinin Adı ve Soyadı	Mohaddeseh NOBARIREZAEYEH	
Öğrencinin Numarası	2	
Ana Bilim Dalı	Farmakognozi	
Öğrencinin Kayıtlı Olduğu Program Türü	Yüksek Lisans	
Yukarıda bilgileri verilen tezin intihal tespit yazılımıyla (Turnitin) yapılan tarama sonucunda elde edilen benzerlik oranları aşağıdaki gibidir. Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi hâlde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz.		
Bölümler	Benzerlik Oranı	Maksimum Benzerlik Oranları
I. Giriş	% 3	% 15
II. Genel Bilgiler	% 30	% 35
III. Materyal ve Metod	% 35	% 35
IV. Bulgular	% 2	% 15
V. Tartışma	% 15	% 20
<i>Not: Yedi kelimeye kadar benzerlikler ile Başlık, Kaynakça, İçindekiler, Teşekkür, Dizin ve Ekler kısımları tarama dışı bırakılabilir. Yukarıdaki azami benzerlik oranları yanında tek bir kaynaktan olan benzerlik oranlarının %5'den büyük olmaması gerekir.</i>		
Tez Yazarı (Öğrenci)	Tez Danışmanı	
Mohaddeseh NOBARIREZAEYEH	Doç. Dr. Songül KARAKAYA	
4.7.2023	4.7.2023	

EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU

	T.C. ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ Eczacılık Fakültesi Dekanlığı Birim Etik Kurulu
Sayı : 93722986.12/ Konu: Birim Etik Kurul Kararı	28/12/2022
Sayın: Doç. Dr. Songül KARAKAYA	
İlgi: 22.12.2022 tarih ve 2200428402 sayılı dilekçeniz.	
Fakültemiz Birim Etik Kurulunun 29.12.2022 tarihinde 14 numaralı kararı ile danışmanı olduğunuz yüksek lisans öğrencisi Mohaddeseh NOBARİREZAEYEH'in yürüteceği "Centaurea amaniicola Hub.-Mor. ve Centaurea antitauri Hayek. (Asteraceae) Türleri Üzerinde Araştırmalar" (In vitro) başlıklı çalışması etik kurulumuz tarafından kabul edilmiştir.	
Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.	

EK-3. DİĞER FORMLAR



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Eczacılık Fakültesi Dekanlığı
Eczacılık Meslek Bilimleri Bölümü Başkanlığı
Farmakognozi Ana Bilim Dalı Başkanlığı



Sayı : E-93722986-000-2200425506
Konu : Laboratuvar Kullanım İzni

20.12.2022

Sayın Doç.Dr. Songül KARAKAYA

Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakognozi Anabilim Dalı yüksek lisans öğrencisi Ecz. Mohaddeseh Nobarirezaeyeh'in "Centaurea amanicola Hub.-Mor. ve Centaurea antitauri Hayek. (Asteraceae) Türleri Üzerinde Araştırmalar" isimli tez çalışmasını gerçekleştirmesi amacıyla ekstraksiyon, fraksiyonlama ve aktivite çalışmalarını yürütmek üzere Farmakognozi Araştırma Laboratuvarı'nı kullanabilmesi için gerekli iznin verilmesi uygun görülmüştür.