

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

***ACHILLEA COARCTATA POIR.*'DAN ELDE EDİLEN UÇUCU YAĞ
VE EKSTRENİN BİYOLOJİK AKTİVİTESİNİN BELİRLENMESİ**

**Hazırlayan
Nurcan SİLAHTARLIOĞLU**

**Danışman
Doç. Dr. Sevil ALBAYRAK**

Yüksek lisans Tezi

**Temmuz 2018
KAYSERİ**

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

***ACHILLEA COARCTATA POIR.*'DAN ELDE EDİLEN UÇUCU YAĞ
VE EKSTRENİN BİYOLOJİK AKTİVİTESİNİN BELİRLENMESİ**

(Yüksek Lisans Tezi)

**Hazırlayan
Nurcan SİLAHTARLIOĞLU**

**Danışman
Doç. Dr. Sevil ALBAYRAK**

**Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından FYL-2017-7077 kodlu proje ile desteklenmiştir.**

**Temmuz 2018
KAYSERİ**

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

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

Nurcan SİLAHTARLIOĞLU

İmza : 

YÖNERGEYE UYGUNLUK

“*Achillea coarctata* Poir.’dan Elde Edilen Uçucu Yağ ve Ekstrenin Biyolojik Aktivitesinin Belirlenmesi” adlı Yüksek Lisans tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.



Tezi Hazırlayan

Nurcan SİLAHTARLIOĞLU



Danışman

Doç. Dr. Sevil ALBAYRAK



BİYOLOJİ ABD Başkanı

Pof. Dr. Nusret AYYILDIZ

Doç. Dr. Sevil ALBAYRAK danışmanlığında Nurcan SİLAHTARLIOĞLU tarafından hazırlanan “*Achillea coarctata* Poir.’dan Elde Edilen Uçucu Yağ ve Ekstrenin Biyolojik Aktivitesinin Belirlenmesi” adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalında **Yüksek Lisans** tezi olarak kabul edilmiştir.

13 /07 / 2018

JÜRİ:

Danışman : Doç. Dr. Sevil ALBAYRAK

Üye : Prof. Dr. Mikail AKBULUT

Üye : Doç. Dr. Zeliha LEBLEBİCİ

[Handwritten signatures of Sevil Albayrak, Mikail Akbulut, and Zeliha Leblebici]

ONAY:

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun 24 07.2018 tarih ve 2018/32 sayılı sayılı kararı ile onaylanmıştır.

[Handwritten signature of Mehmet Akkurt]
24 / 07 / 2018

Prof. Dr. Mehmet AKKURT

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince engin bilgi ve deneyimini benden esirgemeyen, tez çalışmalarım ve yazımı aşamalarında bana yol gösteren çok değerli danışman hocam sayın Doç. Dr. Sevil ALBAYRAK'a, çalıştığım bitkinin teşhisinde yardımcı olan sayın Prof. Dr. Ahmet AKSOY'a, laboratuvar çalışmaları ve analizleri sırasında yardımlarını esirgemeyen çalışma arkadaşım İsmail Bayram GÜLLÜ'ye, bu çalışmayı BAP FYL-2017-7077 proje numarası ile destekleyen ERCİYES Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne, ekstre ve uçucu yağın GC-MS analizini gerçekleştiren Süleyman Demirel Üniversitesi Deneysel ve Gözlemsel Öğrenci Araştırma ve Uygulama Merkezi'ne, ekstrenin sitotoksosite analizini gerçekleştiren Anadolu Üniversitesi Bitki İlaç ve Bilimsel Araştırma Merkezi'ne teşekkür ederim.

Çalışmalarım boyunca maddi manevi destekleriyle beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan değerli aileme sonsuz teşekkürler ederim.

Nurcan SİLAHTARLIOĞLU

Kayseri, 2018

ACHILLEA COARCTATA POIR.'DAN ELDE EDİLEN UÇUCU YAĞ VE EKSTRENİN BİYOLOJİK AKTİVİTESİNİN BELİRLENMESİ

Nurcan SİLAHTARLIOĞLU

Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi

Temmuz, 2018

Tez Danışman: Doç. Dr. Sevil ALBAYRAK

ÖZET

Bu çalışmada *Achillea coarctata* POIR. (Asteraceae) taksonu Kayseri İlinden toplanmıştır. Çiçeklenme evresinde toplanan bitkinin toprak üstü kısımları saf metanol ile ekstrakte edilmiştir. Ayrıca bitkinin toprak üstü kısımlarından hidrodistilasyon yöntemi ile uçucu yağ elde edilmiş ve elde edilen uçucu yağın kimyasal bileşenleri Gaz Kromatografisi- Kütle Spektroskopometresi (GC-MS) ile belirlenmiştir. Elde edilen ekstrenin fenolik bileşik analizi, toplam fenolik ve flavanoid madde miktarları, *in vitro* antioksidan aktivite, antiradikal aktivite, hidrojen peroksit giderme, toplam indirgeyici güç tayini, demir iyonu redükleyici antioksidan potansiyeli (FRAP), bakır (II) iyonu indirgeyici antioksidan kapasitesi (CUPRAC) belirlenmiştir. Ekstrenin toplam fenolik ve flavanoid madde miktarları sırasıyla 4.53 ± 1.5 mg gallik asit eşdeğeri (GAE)/g ve 2.21 ± 0.0 mg kersetin eşdeğeri (QE)/ g ekstre olarak tespit edilmiştir. Fosfomolibdenyum yöntemi ile ölçülen toplam antioksidan aktivitesi 226.82 ± 0.1 mg askorbik eşdeğeri (AAE)/g ekstre olarak tespit edilmiştir. Ekstrenin DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) yöntemi ile belirlenen % 50 inhibisyona neden olan konsantrasyonu (IC_{50}) $39.12 \mu\text{g/mL}$ olarak tespit edilmiştir. Ekstrenin β -karoten-linoleik asit yöntemi ile belirlenen % inhibisyon değeri 83.67 ± 0.9 olarak tespit edilmiştir. Ekstrenin hidrojen peroksit giderme yönteminde IC_{50} değeri $92.63 \mu\text{g/mL}$ olarak tespit edilmiştir. FRAP yönteminde demir iyonu indirgeme gücü 4.52 mM/L olarak tespit edilmiştir. Ekstre ve uçucu yağın antimikrobiyal aktiviteleri 12 bakteri, 1 maya ve 2 küf olmak üzere toplam 15 mikroorganizmaya karşı araştırılmıştır. Ekstrenin sadece *Klebsiella*

pneumonia'ya karşı etkili olduğu, uçucu yağın ise *Listeria monocytogenes*, *Klebsiella pneumonia*, *Bacillus cereus*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Candida albicans*'a karşı etkili olduğu tespit edilmiştir. Ekstrenin meme epitelyal adenokarsinom hücreleri (MCF7, ATCC HTB-22) ve fare embriyo fibroblast hücreleri (NIH/3T3, ATCC CRL-1658) üzerine sitotoksik etkisi MTT (3-(4,5-dimetil thiazol-2-yl)-2,5-difenil tetrazolium bromid) yöntemi ile belirlenmiştir. Ekstrenin MCF7 hücrelerine 24 ve 48 saat uygulama sonrası elde edilen IC₅₀ değeri sırasıyla 37.39 ve 33.98 µg/mL iken NIH /3T3 hücreleri için bu değeri sırasıyla 42.13 ve 33.11 µg/mL olarak tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: *Achillea coarctata*, Antioksidan Aktivite, Antimikrobiyal Aktivite, CUPRAC, Fenolik Madde, FRAP, Sitotoksikite

DETERMINATION OF BIOLOGICAL ACTIVITIES OF ESSENTIAL OIL AND EXTRACT OBTAINED FROM *ACHILLEA COARCTATA* POIR.

Nurcan SİLAHTARLIOĞLU

Erciyes University, Graduate School of Natural and Applied Sciences

M.Sc. Thesis, July 2018

Thesis Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Sevil ALBAYRAK

In this study, *Achillea coarctata* POIR. (Asteraceae) taxon was collected from Kayseri province. Aerial parts of the plant which are collected in the flowering stage were extracted with methanol by using a Soxhlet extraction device. Also, essential oil was isolated from aerial parts of the plant using hydrodistillation assay and the chemical composition of essential oil isolated was analyzed by GC–MS. Phenolic compound analysis, the total phenolic and flavonoid contents, *in vitro* antioxidant activity, anti-radical activity, hydrogen peroxide scavenging, metal chelating, total reducing power, iron ion reducing antioxidant potential (FRAP), copper (II) ions reducing antioxidant capacity (CUPRAC) of the obtained extracts were investigated. Total phenolic and flavonoid contents of the extract were 4.53 ± 1.5 mg gallic acid equivalent /g and 2.21 ± 0.0 mg kuersetin equivalent/g extract, respectively. The total antioxidant activities measured by phosphomolybdenum method of extract was determined as 226.82 ± 0.1 mg ascorbic acid equivalent/g extract. Concentration (IC_{50}) causing 50% inhibition of the extract was determined as $39.12 \mu\text{g/mL}$ in DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) assay. It has been found that % inhibition value of the extract was 83.67 ± 0.9 in β -carotene–linoleic acid assay. IC_{50} value was determined as $92.63 \mu\text{g/mL}$ in hydrogen peroxide scavenging assay. Ferric ion reducing power was determined as 4.52 mM/L in FRAP assay. The extract and essential oil were investigated for antimicrobial activities against 15 species of microorganisms containing 12 bacteria, 1 yeast and 2 molds. The extract has been only found to be effective against *Klebsiella pneumonia*, while essential oil was effective against *Listeria monocytogenes*, *Klebsiella pneumonia*, *Bacillus cereus*, *Streptococcus pneumoniae* and *Candida albicans*. The cytotoxic activity of the extract on the human breast cancer cell line (MCF7, ATCC HTB-22) and mouse embryo fibroblast cells (NIH/3T3, ATCC

CRL-1658) were evaluated by MTT (3-(4,5-dimethyl thiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide) assay. The extract has cytotoxic activity on MCF-7 cell line with IC_{50} values 37.39 and 33.98 $\mu\text{g/mL}$ after 24 and 48 h treatments, while these values for NIH /3T3 cells were 42.13 and 33.11 $\mu\text{g/mL}$, respectively.

Keywords: *Achillea coarctata*, Antimicrobial Activity, Antioxidant Activity, CUPRAC, Phenolic Compound, FRAP, Cytotoxicity



İÇİNDEKİLER

***ACHILLEA COARCTATA* POIR.’DAN ELDE EDİLEN UÇUCU YAĞ VE EKSTRENİN BİYOLOJİK AKTİVİTESİNİN BELİRLENMESİ**

Sayfa

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK SAYFASI	i
YÖNERGEYE UYGUNLUK SAYFASI.....	ii
KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET	v
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR	xiii
TABLolar LİSTESİ	xiv
ŞEKİLLER LİSTESİ	xv
GİRİŞ	1

1. BÖLÜM

GENEL BİLGİLER ve LİTERATÜR ÇALIŞMASI

1.1. Etnobotanik Genel Bilgiler.....	4
1.2. Serbest Radikaller ve Antioksidanlar	5
1.3. Taksonomik Genel Bilgiler.....	8
1.3.1. Asteraceae Familyasının Genel Özellikleri	8
1.3.2. <i>Achillea</i> Cinsinin Genel Özellikleri	9

1.3.2.1. <i>Achillea coarctata</i> Genel Özellikleri	9
1.4. <i>Achillea</i> Cinsinin Biyoaktiviteleri	11
1.5. <i>Achillea</i> Cinsinin Tıbbi Kullanımı	12
1.6. <i>Achillea</i> İle Yapılan Önceki Çalışmalar	15

2. BÖLÜM

MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Araştırma Materyallerinin Temini.....	24
2.2. Araştırma Materyalinin Ekstraksiyonu	24
2.3. UçucuYağ Elde Edilmesi	26
2.4. Uçucu Yağın GC-MS İle İçeriğinin Belirlenmesi.....	26
2.5. Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi (YBSK = HPLC) ile Fenolik Madde Analizi	27
2.6. Toplam Fenolik Madde Miktarının Belirlenmesi	27
2.7. Toplam Flavonoid Miktarının Belirlenmesi	28
2.8. Toplam Antioksidan Aktivitenin Belirlenmesi	28
2.9. Antiradikal Aktivitenin Belirlenmesi	28
2.10. β -Karoten Beyazlatma Yöntemi	29
2.11. H_2O_2 Giderme Aktivite Tayini	29
2.12. İndirgeme Gücü.....	30
2.13. Demir İyonu İndirgeyici Antioksidan Potansiyeli (FRAP)	30
2.14. Bakır (II) İyonu İndirgeyici Antioksidan Kapasite Yöntemi (CUPRAC)	30
2.15. Antimikrobiyal Aktivitenin Belirlenmesi.....	31
2.16. En Düşük İnhibe Edici Konsantrasyon (MIC) ve En Düşük Bakterisidal Konsantrasyonun (MBC) Belirlemesi.....	31

2.17. Sitotoksisite Testi.....	31
--------------------------------	----

3. BÖLÜM

BULGULAR

3.1. <i>A. coarctata</i> Metanollü Ekstre ve Uçucu Yağ Verimi	34
3.2. <i>Achillea coarctata</i> Uçucu Yağ İçeriği.....	35
3.3. <i>Achillea coarctata</i> Ekstresinin Fenolik Madde İçeriği	37
3.4. Toplam Fenolik Madde Miktarı	39
3.5. Toplam Flavonoid Madde Miktarı	39
3.6. Toplam Antioksidan Aktivitenin Belirlenmesi.....	39
3.7. Antiradikal Aktivitenin Belirlenmesi	39
3.8. β -Karoten Beyazlatma Yöntemi	40
3.9. Hidrojen Peroksit (H_2O_2) Giderme Aktivite Tayini	40
3.10. İndirgeme Gücü.....	41
3.11. Demir İyonu İndirgeyici Antioksidan Potansiyeli (FRAP)	42
3.12. Bakır İyonu İndirgeyici Antioksidan Potansiyeli (CUPRAC)	42
3.13. Ekstrenin Antimikrobiyal Aktivitesi.....	43
3.14. En Düşük İnhibe Edici Konsantrasyon (MIC) ve En Düşük Bakterisidal Konsantrasyonun (MBC) Sonuçları.....	45
3.15. Sitotoksisite	46

4. BÖLÜM

TARTIŞMA SONUÇ ve ÖNERİLER

4.1. Tartışma Sonuç ve Öneriler.....	49
KAYNAKLAR	69
ÖZGEÇMİŞ.....	79



KISALTMALAR VE SİMGELER

var	Varyete
End.	Endemik
Subsp (spp)	Alttür
%	Yüzde
δ	Delta
oC	Santigrat Derece
o	Derece
m	Metre
nm	Nanometre
mm	Milimetre
g	Gram
mg	Miligram
ml	Mililitre
μ g	Mikrogram
μ L	Mikrolitre
mM	Milimolar
Tris-HCL	Tris Hidroklorik Asit
DPPH	2,2-difenil-1-pikrilhidrazil
GAE	Gallik asit eşiti
AAE	Askorbik asit eşiti
QE	Kersetin eşiti
BHA	Bütillenmiş hidroksi anisol
BHT	Bütillenmiş hidroksi toluen
EDTA	Etilen daimin tetra asetik asit
CUPRAC	Bakır (II) iyonu indirgeyici antioksidan kapasitesi
FRAP	Demir iyonu redükleyici antioksidan potansiyeli
LC-MS	Sıvı kromatografisi-Kütle spektrometresi
DMSO	Dimetilsülfoksit
MİK	Minimum inhibe edici konsantrasyon
MBC	Minimum bakterisidal konsantrasyon
MLC	Minumum öldürücü konsantrasyo

TABLOLAR LİSTESİ

Sayfa no

Tablo 3.1.	Metanollü ekstre verimi, toplam flavanoid, fenolik madde miktarı ve antioksidan aktivite sonuçları.....	34
Tablo 3.2.	<i>A. coarctata</i> uçucu yağının GC-MS ile belirlenen kimyasal içeriği.....	36
Tablo 3.3.	<i>A. coarctata</i> metanollü ekstresinin Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi ile belirlenen fenolik madde içeriği.....	38
Tablo 3.4.	<i>A. coarctata</i> metanollü ekstresinin DPPH yöntemi ile belirlenen % inhibisyon değerleri.....	39
Tablo 3.5.	<i>A. coarctata</i> metanollü ekstresinin hidrojen peroksit giderme aktivitesi (% İnhibisyon).....	41
Tablo 3.6.	Ekstrenin indirgeyici güç yönteminde elde edilen absorbans değeri.....	42
Tablo 3.7.	Ekstrenin bakır iyonu indirgeme gücü.....	43
Tablo 3.8.	<i>A. coarctata</i> ekstresinin ve uçucu yağının antimikrobiyal sonuçları (mm, inhibisyon zonu).....	44
Tablo 3.9.	<i>A. coarctata</i> ekstresinin ve uçucu yağının MIC ve MBC değerleri.....	45
Tablo 3.10.	Ekstrenin, MCF7 ve NIH/3T3 hücreleri üzerinde 24 ve 48 saatlik inkübasyon sonrası elde edilen IC ₅₀ değerleri.....	46
Tablo 3.11.	Ekstrenin, MCF7 ve NIH/3T3 hücreleri üzerinde 24 ve 48 saatlik inkübasyon sonrası elde edilen % canlılık değerleri.....	46

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa no

Şekil 1.1.	<i>A. Coarctata</i> Poir. fotoğrafı. A. Genel görünüş, B. Yapraklar, C. Çiçek durumu (Korimbus.....10
Şekil 2.1.	<i>Achillea coarctata</i> bitkisi genel görünümü.....24
Şekil 2.2.	Bitki örneğinin soxhlet ekstraksiyon cihazında ekstraksiyonu.....25
Şekil 2.3.	Çözücü içeren ekstrelerin düşük basınçta Rotary Evaporatörde yoğunlaştırılması.....25
Şekil 2.4.	Clevenger cihazı kullanılarak hidrodistilasyon yöntemi ile uçucu yağ elde edilmesi.....26
Şekil 3.1.	Standart bileşiklere ait kromatogram.....35
Şekil 3.2.	Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi ile belirlenen standart bileşiklere ait kromatogram.....37
Şekil 3.3.	<i>A. coarctata</i> metanollü ekstresine ait Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi ile belirlenen kromatogram.....37
Şekil 3.4.	<i>A. coarctata</i> ekstresinin ve BHT'nin DPPH yöntemi ile elde edilen % inhibisyon değerleri.....40
Şekil 3.5.	<i>A. coarctata</i> metanollü ekstresinin hidrojen peroksit giderme aktivitesi.....41
Şekil 3.6.	Ekstrenin indirgeyici güç yöntemi ile elde edilen absorbans değeri42
Şekil 3.7.	Ekstrenin bakır iyonu indirgeme gücü.....43
Şekil 3.8.	Ekstrenin MCF-7 hücrelerine 24 ve 48 saat uygulanması sonrasında elde edilen % canlılık grafiği.....47
Şekil 3.9.	Ekstrenin NIH/3T3 hücrelerine 24 ve 48 saat uygulanması sonrasında elde edilen % hücre canlılık grafiği.....48

GİRİŞ

İnsanların bitkileri kullanma tecrübesi binlerce yıl önceye dayanmaktadır. İnsanlar “deneme yanılma” ile bitkileri tanımış ve nasıl kullanacağını öğrenmiştir (Camejo-Rodrigues vd., 2003). Doğal ürünler eski çağlardan beri dünyadaki sağlık hizmetlerinin temelini oluşturmaktadır ve hala hem geleneksel hem de güncel yaklaşımlarda dikkatleri üzerine çekmektedir (Zengin vd., 2017). Bitkiler insanlık tarihi boyunca tentür, çay, baharat, gıda maddesi ve yaralar için lapa olarak tüketilmiştir (Erdogan ve Everest, 2013; Jachak ve Saklani, 2007). Dünya Sağlık Örgütü, dünya popülasyonunun yaklaşık %80’inin öncelikli sağlık ihtiyaçlarının geleneksel bitkisel ilaçlardan karşıladığını bildirmektedir (Kumar vd., 2006). Doğadan insanlar tarafından toplanan bu bitkiler tüm dünyada sağlığın korunmasında temel bir faktördür (Cosge vd., 2009). 1990’lı yıllardan sonra, aromatik ve tıbbi bitkilerin kullanılmaya başlanmasıyla doğal ürünlere yönelim bu bitkilerin kullanımını arttırmıştır. Evrende’ki 250.000 çiçekli bitki türünden 20.000’den fazlası tıbbi bitki sınıfına girmektedir (Cosge vd., 2009). Bitkiler fenolik asitler, flavonoidler ve taninler gibi fenolik bileşikler içermekte ve bu nedenle doğal antioksidanların potansiyel kaynaklarını oluşturmaktadırlar (Taşkın vd., 2018).

Son birkaç yıldır, tıbbi bitkilerin ve özütlerinin antioksidan ve radikal süpürücü özelliklerine olan ilgi büyük bir oranda artmaktadır. Antioksidanların ekzojen kaynağını sağlayan bitkiler, hücrelerin doğal savunma sistemlerine yardımcı olabilmektedir. Bu yüzden, geleneksel olarak geniş çapta kullanılan bitkilerin ve bitki özütlerinin antioksidan ve radikal süpürücü özelliklerinin değerlendirilmesi gerekmektedir (Giorgi vd., 2009).

Gıdaların muhafaza süresini uzatmak için endüstriyel işlemlerde Bütillenmiş hidroksi toluen (BHT) ve bütillenmiş hidroksi anisol (BHA) gibi sentetik antioksidanlar yaygın olarak kullanılmaktadır. Sentetik antioksidanların bazı toksik etkileri ve olası kanserojen etkilerinden dolayı kullanımları yasal kurallar ile sınırlandırılmıştır.

Sonuç olarak, işlenmiş gıdalardaki sentetik antioksidanlara alternatif olarak bitkilerin kullanılmasına yönelik ilgi artmaktadır (Albayrak ve Aksoy, 2013). Sentetiklerin aksine bitkiler ve onların antimikrobiyal aktiviteye sahip ekstre ve özütlerinin oldukça etkili olduğu, uygulayıcı ve tüketicide hiçbir sağlık problemine neden olmadığı belirtilmiştir (Sağdıç vd., 2003). Bitkisel ürünlerin antioksidan aktivitesi yapılarındaki kimyasal bileşenlerden kaynaklanmaktadır. Bunlar arasında amino asitler, karotenoidler, flavanoidler, fenolik bileşikler, C ve E vitaminleri, organik asitler, sülfidler, kumarinler, terpenler, ligninler, izosiyanatlar sayılabilir (Velioğlu, 2000). Fenolik bileşikler bitkilerde hücre duvarının güçlendirilmesi ve onarımı (lignin ve suberin), antimikrobiyal ve antifungal aktiviteler gibi çeşitli savunma işlevlerine sahiptir (Ferrazzano vd., 2011).

Uçucu yağlar (EO) uçucu, doğal, karmaşık bileşikler olup güçlü bir koku ile karakterizedir ve aromatik bitkiler tarafından sekonder metabolit olarak oluşturulur. Ortaçağdan beri, EO'lar bakterisidal, virüsidal, mantar öldürücü, antiparazitik, böcek öldürücü, tıbbi ve kozmetik uygulamalar için yaygın olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda EO'lar ve çeşitli bitki özleri, doğal ürünlerden türetildikleri için büyük ilgi görmektedir. EO'lar birçok bulaşıcı hastalıkların tedavisi için alternatif ilaçlar olarak ve oksidanların toksik etkilerinden gıdaların korunmasında potansiyel kullanımları açısından taranmışlardır (Albayrak ve Aksoy, 2013).

Fitokimyasallar, özellikle fenolik bileşikler oksidatif stresin olumsuz etkilerini geciktiren veya önleyen doğal antioksidanlar olarak çok fazla ilgi görmektedir. Sonuç olarak, bitkiler yeni farmakolojik ve terapötik ajanları keşfetmek için potansiyel bir havuz olarak düşünülebilir.

Son yıllarda sentetik maddelerin insan sağlığına tehlikeli olduğu düşüncesi ile doğal ürünlere yönelim başlamıştır. Bu nedenle tıbbi ve aromatik bitkilere karşı ilgi artmıştır. Ülkemizde de bu yönde tıbbi ve aromatik bitkilerin çoğaltılması ve sağlık açısından incelenmesi için çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada kapsamlı bir arazi çalışması ile Türkiye'de yayılış gösteren *Achillea coarctata* bitkisinin biyoaktivitesi çalışılmıştır. Bu maksatla toplanan bitkinin toprak üstü kısımlarından uçucu yağ ve metanollü ekstre elde edilmiş, elde edilen metanollü

ekstrenin toplam fenolik madde miktarı, fenolik madde içeriği, antioksidan, antiradikal, antimikrobiyal ve sitotoksik aktiviteleri belirlenmiştir.



1. BÖLÜM

GENEL BİLGİLER

1.1. Etnobotanik Genel Bilgiler

Tıbbi bitkiler, eski çağlardan beri dünyanın çeşitli yerlerinde yerli halkın ilaç kaynağı olarak kullanılmıştır. Dünyada önemli kabul edilen, ciddi araştırmaların yapıldığı etnobotanik çalışmalar ortaya çıkmıştır (Wagh ve Jain, 2018). 1893'de, Chicago Dünya Fuarı'nda sergilenen eşsiz bir botanik koleksiyonu, bitkilere yoğun ilgi gösteren bir arkeolog olan John W. Harshberger'ın dikkatini çekmiştir. Bu koleksiyon Harshberger'e, Botanik Gazetesi'nde basılan "Amaçlar" başlıklı bir makalede yeni bir çalışma alanı önermek üzere ilham kaynağı olmuş ve Etno-botanik terimi 1896 yılında kullanılmaya başlanmıştır (Nolan ve Turner, 2011).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), gelişmekte olan ülke nüfusunun yaklaşık % 80'inin birinci basamak sağlık hizmetlerinde geleneksel tıbbi kullandığını bildirmiştir. Dünyada yaklaşık 422.000 Angiosperm taksonu bulunmasına rağmen, sadece 50.000 bitki tıbbi tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Dahası, sadece 5000 bitki fitokimyasal olarak araştırılmıştır (Wagh ve Jain, 2018).

Birçok hastalıkların tedavi edilmesi amacıyla tıbbi bitkilerin kullanılması etnobotaniğin ortaya çıkmasını sağlamıştır (Bağcı vd., 2016). İnsanlar farklı toplum ve kültürde olmalarına rağmen, genellikle aynı bitkisel kaynaklardan çare aramaktadır (Kendir ve Güvenç, 2010).

Bitkisel ilaçların, klinik araştırmaları, analizi ve kalite kontrolü bitkilerin tedavi yeteneğine sahip olduğunu göstermesi, geleneksel tıp için bitkilerin daha fazla kullanımını sağlamıştır. Toplam dünya nüfusunun yaklaşık % 64'ü, sağlık ihtiyaçları için geleneksel tıba bağımlıdır (Phondani vd., 2016). Anadolu insanların bitkilere

olan ilgisi başta tıbbi alanda olmak üzere gıda, barınak, boya, yakacak vs. gibi alanlarda faydalanılacağı bir bölgedir (Polat vd., 2012).

Türkiye, endemik bitkiler bakımından da çok zengin olup, sahip olduğu türlerin %34'ü (3925) endemiktir. Endemik bitki türleri bakımından Doğu Anadolu ve Akdeniz en önemli bölgelerimizdir (Polat vd., 2012). Etnobotanik çalışmalar insanların bitkilerle olan ilişkisini gelecek kuşaklara aktarması nedeniyle önemlidir (Kendir ve Güvenç, 2010; Nolan ve Turner, 2011).

1.2. Serbest Radikaller ve Antioksidanlar

Yaşam için vazgeçilmez bir unsur olan oksijen, aynı zamanda doku tahribatının bir nedeni olabilir (Krishnaiah vd., 2007). Soluduğumuz oksijenin % 1-3'ünün süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$) üretmek için kullanıldığı tahmin edilmektedir. İnsanlar yüksek miktarda O_2 tükettikleri için, basit bir hesaplama ile her yıl insan vücudunda 2 kg'dan fazla $O_2^{\cdot-}$ 'nin üretildiği tahmin edilmektedir (Krishnaiah vd., 2007).

Serbest radikaller, dış atomik orbitallerinde bir veya daha fazla eşleşmeyen elektron içeren bağımsız var olma yeteneğine sahip olan yüksek enerjili, stabil olmayan reaktif kimyasal türlerdir (Davies ve Pryor, 2005). Başlıca serbest radikaller: süperoksit anyonu ($O_2^{\cdot-}$), peroksi ($ROO^{\cdot}$), tekli oksijen (O_2), alkoksi ($RO^{\cdot}$) ve hidroksi ($^{\cdot}OH$) radikalleridir (Koca ve Karadeniz).

Oksidatif stres, prooksidanlar ile antioksidanlar arasındaki dengenin prooksidanlar lehine kayması olarak tanımlanır. Hücreler hafif oksidatif hasara karşı koyabilseler bile genellikle antioksidan enzim sistemlerini aktive ederler (Sabuncuoğlu ve Özgüneş, 2011).

Oksidanlar vücudumuzun hücrelerinde başlıca aşağıdaki dört endojen kaynaktan oluşmaktadır:

1. Normal aerobik solunum sırasında H_2O üretmek için mitokondri ile O_2 tüketimi. Oksijen serbest radikal, H_2O_2 ve hidroksil radikali gibi oksidanlar bu prosese ait yan ürünlerdir.

2. Fagozitik hücreler tarafından bakteri ve virüs bulaşmış hücrelerin tahrip edilmesi nitrik oksit, hidrojen peroksit ve oksijensiz radikal serbest bırakır.
3. Yağ asidi ve diğer moleküllerin peroksizomlarla bozunması, organelerin yan ürün olarak hidrojen peroksit üretmesi, daha sonra katalaz ile bozunumuna neden olur. Parçalanmamış peroksit, yakındaki hücrenin diğer bölmelerine girerek oksidatif DNA hasarına yol açar. Eşleşmemiş elektronlar arasındaki kovalent bağ oluştuğu için iki serbest radikalden nonradikal üretilir. Fakat bir radikal, bir serbest radikal ile reaksiyona girdiğinde oluşur ve böylece vücutta bir zincirleme reaksiyon başlatabilir.
4. Oksidanlar doğal toksinlerin p450 bozunması sırasında üretilir. (Krishnaiah vd., 2007).

Reaktif oksijen türevlerinin (ROT) eksojen kaynakları hava ve su kirliliği, sigara dumanı, alkol, ağır metal veya geçiş metalleri (Cd, Hg, Pb, Fe, As), antibiyotikler (siklosporin, takrolimus, gentamisin, bleomisin) gibi belirli sentetik ilaçlardır. Non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar (NSAID'ler) ağrı, ateş, inflamasyon, romatizmal ve kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak bu ilaçların kronik kullanımı gastrik erozyona, duodenal ülserasyona, gastro intestinal hemoraji ve perforasyon gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilecek serbest radikallerin oluşumuna neden olmaktadır (Tripathy ve Mohanty, 2017).

In vivo olarak, reaktif oksijen türevlerinin (ROT) bazıları enerji üretimi, fagositoz, hücre büyümesinin düzenlenmesi ve hücre içi sinyalizasyon gibi olumlu bir rol oynamaktadır. Öte yandan ROT, proteinler, DNA ve lipidler gibi çok çeşitli biyomoleküllere zarar verebilir. Serbest radikallerden gelen oksidatif hasara karşı hücrenin antioksidan savunma sistemi olmasına rağmen, DNA ve proteinlerin radikalle ilişkili hasarları, kanser, koroner kalp rahatsızlığı, diyabet, yaşlanma parkinson hastalığı, Alzheimer gibi yaşa bağlı hastalıkların gelişiminde anahtar rol oynamaktadır (Ardistani ve Yazdanparast, 2007; Krishnaiah vd., 2007; Tripathy ve Mohanty, 2017).

Serbest radikallerin oluşumu durdurulamazsa vücutta şu hasarlara neden olabilirler:

- ✓ DNA'yı tahrip ederler,
- ✓ Hücre içi yararlı enzimleri etkisizleştirirler,

- ✓ Dokulara fagosit toplanmasını kolaylaştırır,
- ✓ Mitokondrilerdeki oksijenli solunumu bozarlar,
- ✓ Ksantinoksidaz, elastaz, triptofan, siklooksigenaz, proteaz, lipoksigenaz, indolamin dioksigenaz, galaktoz, dioksigenaz, fosfolipaz, oksidaz gibi litik enzimleri aktive eder,
- ✓ Hücre organel ve membran yapısındaki protein ve lipid yapısını bozar,
- ✓ Hücrenin potasyum kaybını artırır,
- ✓ Trombosit agregasyonunu artırır,
- ✓ Hücre dışı savunma enzimlerini, kollagen doku komponentlerini ve transmitterleri yıkarlar (Çavdar vd., 1997).

Antioksidanlar, düşük konsantrasyonlarda bile, oksidasyona neden olan substratın oksidasyonunu önemli derecede geciktiren veya önleyen maddeler olarak tanımlanmaktadır (Krishnaiah vd., 2007).

Antioksidan savunma mekanizması, serbest radikallerin başlangıçtaki üretimini bloke ederek, oksidanları temizleyerek, oksidanları daha az toksik bileşiklere dönüştürerek, toksik metabolitlerin ikincil üretimini bloke ederek, sekonder oksidanların zincir çoğalmasını sona erdirerek etkili olmaktadır (Tripathy ve Mohanty, 2017).

Antioksidanlar, enzimatik ve enzimatik olmayan olarak incelenirler. Enzimatik olan antioksidanlar: Katalaz (CAT), Süperoksit Dismutaz (SOD), Glutasyon, Glutasyon redüktaz, Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) ve Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz'dır (Derviş, 2011). Enzimatik olmayanlara ise karotenoidler (lutein ve beta-karoten gibi), flavonoidler, sinamik asitler, resveratrol, benzoik asitler, folik asit, askorbik asit, tokoferoller, tokotriyoller, vitaminler (A, C, E ve K), polifenoller örnek verilebilir (Krishnaiah vd., 2007).

Antioksidanlar endojen olabilir veya diyetin bir parçası olarak veya gıda takviyesi olarak eksojen kaynaklı olabilir. İdeal bir antioksidan kolaylıkla emilir, serbest radikalleri ve redoks metalleri şelatlayarak söndürmelidir. Hücre dışı savunma, bilirubin, seruloplazmin, albümin, ürik asit ve transferin gibi çeşitli molekülleri

içermektedir. Endojen antioksidanlar optimal hücresel fonksiyonların korunmasında ve dolayısıyla sağlık için önemli bir rol oynamaktadır (Crimi vd., 2006). Eksojen antioksidanların da insan sağlığının korunmasında önemli bir rolü olduğuna inanılmaktadır. Çünkü endojen antioksidanlar, reaktif oksijen türlerinin sürekli ve kaçınılmaz meydan okumasına karşı yeterli koruma sağlayamayabilir (Krishnaiah vd., 2007).

1.3. Taksonomik Genel Bilgiler

Bölüm: Spermatophyta

Altbölüm: Angiospermae

Sınıf: Dicotyledoneae (Magnoliopsida)

Altsınıf: Asteridae

Takım: Asterales

Familiya: Asteraceae

Cins: *Achillea* L.

Tür: *Achillea coarctata* Poir.

1.3.1. Asteraceae Familyasının Genel Özellikleri

Tek yıllık, iki yıllık veya çok yıllık otsu, yarı çalı, çalı nadiren ağaç şeklinde, tüysüz veya salgılı, salgısız tüylü olmaktadır. Yapraklar almaçlı, karşılıklı veya halka dizilişli, dişli, parçalı, bütün, stipüllü ya da stipül şeklinde gelişmiş saplıdır. Çiçekler tek eşeyli veya erdişi, nadir olarak bitkiler üç evcikli, çok simetrlili ya da tek simetrlili; (3-)5(6-)-parçalı az ya da çok sayıda kapitulum yada başakta toplanmış tek veya çok serili brakteli bir involukrum tarafından sarılmış. Kapitula tek, birkaç ve birçok şeklinde korimbos, rasem, panikula, simöz veya başakta; çiçek tablası düz veya dışbükey, areolat ya da areolat değil, palealı veya palealı değil. Kaliks genellikle palea pullarına ya da kıl gibi pappusa indirgenmiş. Korolla genellikle radiat, tüpsü ya da tek simetrlili, iki dudaklı ya da dilsli. Kapitula radiat veya tüpsü, homogam, çiçekler tüpsü veya dilsli ya da hemogam, en dıştaki birkaç dilsli veya dişli, en içteki birkaç erdişi ve tüpsü. Stamenler 4-5, korolla tüpün iç kısmına bağlanmış, filamentler serbest, antenler tabandan bağlı

genellikle t p şeklinde birle mi , k t veya sivri, yuvarla ımsı, sagittate ya da kuyruklu, stilus uçta ve iki parçalı. Ovaryum alt durumlu, bir gözlü, bir tohum taslaklı, meyve vermez bir alken. Tohum dik, embriyo dik, iki çenekli nadiren tek çenekli (Davis, 1975).

1.3.2. *Achillea* L. Cinsinin Genel  zellikleri

Achillea L. (Asteraceae) cinsi dünya genelinde yaklaşık 85 tür ile temsil edilmekte ve Türkiye'de 50 tür ve 58 takson bulunmakta ve 31 takson endemiktir (Sevindik vd., 2015).

Çok yıllık otsu ya da yarı  alımsı bitki, kalın ya da ince odunsu rizomlu, rizomlar bazen sürünücü. Gövde dik ya da yükselici, silindirik ya da köşeli, düz, boyuna çizgili ya da derin oluklu. Yapraklar tamdan 3-4 pinnatipartite kadar, alternat. Kapitula heterogam, radiate, saplı ya da sapsızca, küçük ya da orta büyüklükte, genellikle uç kısımda korimbus şeklinde düzenlenmiş, çok nadiren tek, bazen basit  emsiye. İnvolutrum oblong-silindirik, ovoid, yarı küremsi ya da geni  e yarı küremsi. Fillariler 3-4 sıralı, dı takiler i tekilere göre daha küçük, dar ya da geni  e şeffaf kenarlı. Çiçekler beyaz ya da sarı, bazen pembe; dilsii çiçekler dışı, tek bir daire halinde, laminanın uç kısmı $\pm$ loblu; tüpsü çiçekler hermafrodit, düzenli 5-di li, korolla tüpü $\pm$ basık, tabanı akenin tepesini saran bir torba şeklinde. Reseptakulum $\pm$ düz ya da konveks, palealı, palea lanseolat ya da oblong, zarsı, paleanın ucuna kadar uzamayan orta damarlı. Aken oblong, oblanseolat ya da oblong-obovat, tüysüz, lineolat, lineat ya da subrobikulat, sırttan basık, kanatsız, ucu nispeten daha geniş, bazen kalın dudak şeklinde kanatlı, kahverengimsi-beyaz. Papus bulunmaz. *Achillea* türlerinde  i ek rengi önemli bir ayırt edici karakterdir. Fakat  i eklerin rengi arazide geç evrede solmaktadır (Arabacı, 2006; Davis, 1975).

1.3.2.1. *Achillea coarctata* Poir. Genel  zellikleri

Türkçe adı Kirpit, yöresel adı  ortuk'dur. Bitki kalın rizomlu, rizomlar dallanmış. Gövde 15-70 cm, düz, tek veya birkaç tane, düz veya hafif eğri, dallanmamı , silindirik, dik çizgili, dağınık y ns -tomentoz. Yapraklar homomorfik, lineer-lanseolat, tek

düzlemli; taban yaprakları, 4-20(-30) x 0.4-1.5(-3) cm (10 cm'ye kadar petiyol ile birlikte), 2-pinnatisekt, alt kısımdaki birincil segmentler küçük, geniş aralıklı, orta kısımdaki birincil segmentler oblong, 2-10 x 1-5 mm, 1-2-pinnatipartite, loblar lineer, tam, loblu ya da 2-3 dişli; gövdenin orta kısmındaki yapraklar (2-)4-10 x 0.3-1 cm, sapsız, 2-pinnatipartit'den 2-pinnatisekt'e kadar, birincil segmentler oblong, 2-6 x 1-3 mm, pinnatipartit, loblar lineer, tam ya da 2-3 dişli, mukronat, mukro kıkırdağımsı; gövdenin üst kısmındaki yapraklar küçük, pinnatipartit, sapsız, sık ipeksi-tomentoz. Çiçek durumu sapı 1-3 mm. Kapitulum 20- 150 ya da daha fazla, korimbus (2.5-)3-8 cm genişliğinde. İnvolukrum genişçe ovoid, 3- 4 x 2-4 mm. Fillariler 3 sıralı, şeffaf kenarı yok; dıştakiler lineer-setamsı, 2-2.5 x 0.3-0.5 mm, akuminat' dan akut' a kadar; içtekiler oblong-lanseolat, 3.5-4 x 0.7-1 mm, obtus, uç kısmı kahverengimsi, tomentoz. Palea oblong-lanseolat, 3-3.5 x 0.7-1 mm, zarsı, obtus, uç kısmı genişçe şeffaf, piloz ya da tüysüzce. Dilsî çiçekler 4-6 adet, sarı, 2.5-3 x 15-70 cm boyunda 1.5-2 mm, lamina dikdörtgenimsi, 0.7-1 x 1.5-2 mm, uç kısmı hafifçe 3 loplu; tüpsü çiçekler yaklaşık 15-30 adet, sarı, 2-2.5 x 0.5 mm, ovaryum 1 mm. Aken ters ovatoblong, 1-1.3 x 0.4-0.6 mm, lineate, kahverengiye benzer (Zonuz, 2016).

Çiçeklenme: Mayıs-Temmuz.

Habitat: Step, volkanik yamaçlar, kalker kayalıklar, tuzlu topraklar, orman açıklıkları, buğday tarlaları.

Yetiştği yükseklikler: 75-2500 m.

Türkiye'deki yayılışı: Geniş fakat lokal yayılışlı.

Dünya'daki yayılışı: Balkanlar, Romanya, Ukrayna.



Şekil 1.1. *A. coarctata* kapitulum A. Genel görünüş, B. Yapraklar, C. Çiçek durumu (Korimbus)

1.4. *Achillea* Cinsinin Biyoaktiviteleri

A. odorata yapraklarının antioksidan ve antiproliferatif aktiviteleri, içerdiği biyoaktif bileşiklerin sinerjik etkisine bağlı olduğu bildirilmiştir (Boutennoun vd., 2017).

A. millefolium antitümör, antimikrobiyal, anti-inflamatuar ve antioksidan özelliklerinden dolayı tüketilmektedir. Tokoferoller ve askorbik asit gibi antioksidan moleküller *A. millefolium*'da önemli miktarlarda bulunur. Flavonoidler, apigenin, kesretin, fenolik asit ve kafeoiklinik asit civanperçemi bitkilerinde mevcut olan başlıca fenolik bileşiklerdir (Dias vd., 2013).

Önceki çalışmalar, *A. millefolium*'un uçucu yağlar, seskiterpen, fenolik bileşikler vb. gibi çok sayıda doğal bileşiği içerdiğini ortaya koymuştur (Liu vd., 2017). *A. wilhelmsii*'nin kafur, linalool, borneol, carvacrol, p-simen, 1, 8-sineol ve timol içerdiği bildirilmiştir (Saeidi vd., 2018).

Achillea cinsinin uçucu yağlarının bileşenleri ağırlıklı olarak seskiterpen, laktonlar, flavonoidler ve fenolik içerir. Daha önce, Türkiye'de yetişen *Achillea* türlerinden demleme yöntemiyle hazırlanan çayların, insan eritrosit ve lökositlerindeki H_2O_2

kaynaklı oksidatif hasara karşı antioksidan kapasiteye ve koruyucu etkilere sahip olduğu belirtilmiştir (Karaalp vd., 2009).

A. millefolium, anti-inflamatuar, antiromatötik, antispazmodik, antiseptik, karminatif özelliklere sahiptir. Bitkinin uçucu yağı anti-inflamatuar ve dezenfektan özelliklerinden dolayı tanınmıştır. Bitkinin başlıca biyoaktif bileşikleri flavonoidler (apegininin, rutin, lutelin, kamferol) ve uçucu yağdır. Farklı kemotiplerden izole edilen yağlarda ana bileşenler, α -bisabolol, chamazulene, o-simen, sabinen, β -pinen, ascaridole, linalool, β -thujone, kafur, 1,8-sineol, karyofilen oksit, β -eudesmol ve α -thujon'dur (Verma vd., 2017).

Achillea türlerinin antimikrobiyal, antioksidan, anti-ülser, antidiyabetik, antitümör, antispermatojenik, hepatoprotektif ve böcek öldürücü etkileri olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, *A. clavennae*, *A. biebersteinni*, *A. gypsicola*, *A. lingulata*, *A. holosericea*, *A. ligustica*, *A. millefolium*, *A. fragrantissima*, *A. clavennae* ve *A. santolina* gibi birçok türe ait uçucu yağların antifungal aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (Mirahmadi ve Norouzi, 2017).

1.5. *Achillea* Cinsinin Tıbbi Kullanımı

Achillea, "Achill" olarak da adlandırılmaktadır. Büyük Yunan kahramanı olan Achilles, bu bitkiyi savaş alanındaki asker yaralarını iyileştirmek için kullanmıştır. Bu bitkiler, yağ asidi, tonik, diüretik ve diyaforetik ilaçlar olarak bilinir. Farsça geleneksel adlandırmada bu bitkileri, romatizmal ve viseral ağrı, pnömoni, amfizem ve kanamayı tedavi etmek için yaygın şekilde önerilir. Dahası, bu türler güçlü analjezik, antipiretik, spazmolitik, sindirim sistemi, sitoprotektif, anti-nörolojik, antinosiseptif, anthelmintik, antispazmodik, antiülser ve anti hipertansif ve anti hiperlipidemik ajanlar olarak bilinmektedir. Dahası, bunlar, hemoroit ve gastrointestinal rahatsızlıklar da dahil olmak üzere bazı insan hastalıklarına hitap eden güçlü ilaçlar olarak gösterildi. *Achillea* cinsinin farklı türlerine atfedilen diğer özellikler arasında, kuru derilerin yüzeyinin nemlendirilmesinin yanı sıra saç büyümesinin ve kan pıhtılaşmasının uyarılmasının düzeltici etkileri bulunmaktadır. Ayrıca, bu cinsle ilgili farklı türler, bazı şampuan formülasyonlarında yerel şifacılar olarak kullanılmıştır. Ayrıca etkili öksürük önleyici

ve kepek önleyici ilaçlar olarak da bilinirler. Bu bitkilerin farklı türlerinin taze yapraklarının çiğnenmesinin şiddetli diş ağrılarını gidermek için tavsiye edildiğine dikkat edilmelidir. Bununla birlikte, bu bitkinin bazı türleri, kadınlarda vajinal akıntı miktarını belirgin şekilde azaltabilir. İran halk tıbbında *A. millefolium*, bir adet söktürücü olarak bilinir. Diüretik özelliklere, *A. millefolium* böbrek taşlarının çıkarılmasına yardımcı olur (Mohammadhosseini vd., 2017).

Achillea cinsin farklı türlerinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan bitki çayları halk hekimliğinde antiflojistik ve spazmolitik etkilerinden dolayı yaygın olarak kullanılmaktadır (Ahmed vd., 2002).

Ayrıca, *Achillea* türünün toprak üstü kısımları birçok ülkenin geleneksel tıbbında gaz giderici, yara iyileştiricisi veya adet düzenleyici, idrar söktürücü, ishal, ateş, pnömoni, soğuk algınlığı, romatizmal ağrı, kanamaya karşı kullanılır (Mirahmadi ve Norouzi 2017).

Achillea türleri, ateşli durumlar, yaygın soğuk algınlığı ve sindirim sistemi rahatsızlıkları, yavaş iyileşen yaralar ve deri iltihapları için kullanılmaktadır (Beziç vd., 2003).

Achillea türlerinin spazmolitik, kolera ve yara tedavisi, ve anti-inflamatuvar aktiviteleri gibi farklı tıbbi uygulamaları bu türün önemli tıbbi bitki olarak kullanılmasına neden olmuştur (Gharibia vd., 2013).

Anti-inflamatuvar, diüretik, adet söktürücü ve yara iyileştirici etkilerinden dolayı geleneksel tıpta kullanıldığı gibi ayrıca antiemetik, antiviral, antialerjik ve anti-irritatif etkilere sahiptirler (Sevindik vd., 2015).

Bazı *Achillea* türlerinden hazırlanan bitki çayları geleneksel olarak Türkiye'de ishal ve şişkinliğe karşı, karın ağrısı, yara iyileştirici, idrar söktürücü ve adet söktürücü ajanlar olarak kullanılmaktadır (Konyalıoğlu ve Karamenderes, 2005).

Türkiye'de *Achillea* cinsi, yara iyileştirici, karın ağrısı, mide ağrısı, soğuk algınlığı, ülser ve diyarenin semptomatik tedavisinde, diyabet, hemoroit ve egzamanın tedavisinde kullanılmaktadır (Taşkın vd., 2018).

A. phrygia kapitulumu, Batı Anadolu'da meze, sindirim, karın ağrısı ve mide bulantısı için kullanılmaktadır (Zengin vd., 2017).

Etnofarmakolojik açıdan *A. millefolium*, *Achillea* üyeleri arasında iyi bilinen türdür. "Civanperçemi" olarak bilinen bitki meze olarak kullanılmakta ve halk ilaçlarında, yara iyileştirici, idrar söktürücü, karminatif veya menstural düzenleyici etkilere sahiptir (Candan vd., 2003).

En yaygın türlerden biri olan *A. millefolium*, spazmolitik, antienflamatuar, analjezik, antidiyabetik, safra söktürücü etki, antitümör, hemostatik ve antioksidan olarak uzun süre halk tıbbında kullanılmıştır (Liu vd., 2017).

A. millefolium'un toprak üstü kısımları, Avrupa geleneksel tıbbında gastrointestinal rahatsızlıkların tedavisinde, karaciğer ve safra yolları şikâyetlerin yanı sıra yara iyileşmesi ve deri iltihapları için kullanılmaktadır. Cinsin çeşitli türleri diyare ve kan dolaşımı için, yara iyileştirici, diüretik, adet söktürücü ajanlar ve karın ağrısı için geleneksel olarak kullanılmaktadır (Karaalp vd., 2009).

A. millefolium Avrupa'da sindirim problemleri, şeker hastalığı, karaciğer ve safra yolları hastalıkları ve adet düzensizliği tedavisinde çare olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Kaynatılarak hazırlanan öz, sindirim ve bağırsak rahatsızlıkları için kullanılır, ancak cilt ve mukoza iltihapları için haricen de kullanılır (Dias vd., 2013).

A. millefolium, Himalaya bölgesi sakinleri tarafından ateş ve gastrik problemlerde kullanılmaktadır (Verma vd., 2017).

A. santolina, Irak'ın birçok yerinde anti-diyabetik ve anti-inflamatuar amaçlı bitkisel ilaç olarak kullanılan geleneksel bir bitkidir (Ardestani ve Yazdanparast, 2007).

Cezayir'de *A. odorata* aromatik bitki, meze olarak ve halk ilaçlarında, yara iyileştiricisi, diüretik, menstruasyon düzenleyicisi, romatizma, deri iltihabı, alerjik rinit, diyaforez ve yüksek tansiyonun iyileştirilmesi gibi anti-inflamatuar etkileri nedeniyle yüzyıllarca kullanılmıştır. *A. odorata* bitki çaylarının özellikle gastrointestinal sistem hastalıklarına karşı kullanılması halk tıbbında oldukça yaygındır. *A. odorata* ayrıca sıklıkla Cezayirli

geleneksel tıbbında ishal, karın ağrısı ve mide ağrılarına karşı da kullanılmıştır (Boutennoun vd., 2017).

A. willhelmsii, İran geleneksel tıbbında gastrointestinal bozuklukların tedavisinde ve gaz giderici olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Bilimsel kanıtlar, tansiyon düşürücü antitümör, antimikrobiyal ve vagolitik gibi çeşitli terapötik etkileri sahip olduğunu göstermektedir (Saeidi vd., 2018).

1.6. *Achillea* ile yapılan önceki çalışmalar

A. holosericea torak üstü kısımlarından oksijenlenmiş iki yeni eudesman ve 10 adet bilinen lignan izole edilmiş ve yapıları aydınlatılmıştır (Ahmed vd., 2002). *A. millefolium* çiçeklerinden iki yeni seskiterpen dimeri, achillinin B ve C izole edilmiş ve yapıları aydınlatılmıştır (Li vd., 2012). *A. millefolium* köklerinden izole edilen uçucu yağın GC-MS analizi sonucunda belirlenen okijen içeren seskiterpen fraksiyonunda en karakteristik olanın epi-cubenol olduğu ve oksijen içeren monoterpenlerden Nerly İsovalerat'ın başlıca bileşen olduğu belirlenmiştir (Lourenço vd., 1999). *A. millefolium* ssp. *millefolium*'dan elde edilen uçucu yağların bileşimi GC-MS ile benzer bileşikler içerenler dört gruba ayrılarak belirlenmiştir: I- β -pinen (%7.3–31.1+ 1,8-sineol (%3.1–17.0), II -*trans*-nerolidol (%5.5–13.5)+ β -pinen (%5.5–12.0) III -kamazulen (%9.8–23.2)+ β -pinen (%9.7–26.5) ve IV- borneol (%11.5- 13.2)+ kamfor (%7.2–13.1). Yağın başlıca bileşenleri β -pinen, 1,8-sineol, kamazulen, kamfor, borneol ve *trans*-nerolidol olarak belirlenmiştir (Mockute ve Judzentiene, 2003).

Altı farklı *Achillea* türünden (*A. tenuifolia*, *A. filipendulina*, *A. eriophora*, *A. biebersteinii*, *A. millefolium* ve *A. santolina*) elde edilen uçucu yağlardan toplam 94 bileşik teşhis edilmiş, başlıca bileşenler olarak kamfor, bisiklogermakren, germakren-D, spathulenol, borneol, 1,8-sineol ve bornyl asetat belirlenmiştir (Mockute vd., 2009). *A. falcata* uçucu yağının kimyasal analizi sonucu *trans*-sabinol ve onun esterleri, tiglat, asetat, butanoat, asobutanoat, 2-metilbutanoat ve 3-metilbutanoat belirlenmiştir (Mockute vd., 2015). Dört farklı *Achillea* türünün uçucu bileşenleri, toplam fenolik ve tartarik asit miktarları belirlenmiş, 70 bileşik tespit edilmiş, tüm türlerin çiçeklerinin 2-

methil butanal, α -pinen, α -thujen, kamphen, hekzanal, β -pinen ve 1,8-sineol içerdiği, toprak üstü kısımlarının ise başlıca α -pinen, kamphen, DL-limonen ve 1,8-sineol içerdiği, en çok aromatik bileşenlerin *A. tenuifolia* ve *A. millefolium*'da bulunduğu belirlenmiştir (Dokhani vd., 2005). *A. millefolium* çiçekten ve yapraktan elde edilen yağın toplam içeriğinin sırasıyla % 0.15-0.55 ve %0.06-0.19 (v/w) olduğu, toplam 117 bileşiğin teşhis edildiği, popülasyonda kimyasal polimorfizm olduğu bildirilmiştir. Çiçeklerden elde edilen yağın başlıca bileşenlerinin β -pinen, 0.33-62.29%; β -mirisin, 0.05-69.76%; α -phelandren, 0.13-29.96%; 1,8-sineol, 2.30-21.57%; ve kamazulen, 0.08-30.70% olduğu bildirilmiştir (Gudaityte ve Venskutonis, 2007). *A. umbellata* yağının GC-MS analizinde başlıca bileşen olarak monotepen alkol fragranol ve fragranil asetat ve birden fazla ester (benzoat) belirlenmiş, yağın antianksiyete, analjezik ve bazen paralizan özellik gösterdiği, patojenik mikroorganizmalara karşı orta derece antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu belirtilmiştir (Radulovic vd., 2012). *A. clavennae* uçucu yağının GC/MS analizinde %81.6'sını temsil eden 25 bileşik tespit edilmiş, kamfor, linalool, 1,8-sineol, myrcene, ve β -karyofilen başlıca bileşenler olarak tespit edilmiştir. *A. clavennae* uçucu yağlarının Gram-pozitif (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Streptococcus faecalis*), Gram-negatif (*Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*) bakterilere karşı antibakteriyel ve *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*'a karşı antifungal aktivitesi test edilmiş, yağın *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve test edilen tüm küflere karşı etkili olduğu belirlenmiştir (Bezic vd., 2003). *A. clavennae* yağının antibakteriyel aktivitesi bazı solunum yolu patojenlerine karşı denenmiş, *K. pneumoniae* ve penisilin duyarlı ve dirençli *Streptococcus pneumoniae*'ye karşı en yüksek aktiviteye sahip olduğu, Gram (-) *Haemophilus influenzae* ve *P. aeruginosa*'ya karşı güçlü etkili olduğu, Gram (+) *Streptococcus pyogenes*'in yağa karşı en dirençli bakteri olduğu bildirilmiştir (Skocibusic vd., 2004). *A. millefolium* ekstre ve uçucu yağının *Didymella bryoniae*'ya karşı fungi toksik etkisinin belirlendiği çalışmada, *A. millefolium*'un spor germinasyonunu %46 oranında engellediği, uçucu yağın hif gelişimini etkilediği belirtilmiştir (Fiori vd., 2000). *A. gypsicola* and *A. biebersteinii* uçucu yağlarında piperiton (11.29–0.37%), kamfor (40.17–23.56%), borneol (9.50–5.88%), 1,8-sineol (22.01–38.09%, sırasıyla), ve α -terpineol (1.56–5.15% sırasıyla), hekzan ekstrelerinde

ise 1,8-sineol (13.43–24.78%), *n*-eicosane (1.61–9.68%), piperiton (15.57%), borneol (5.66–5.58%), linoleik asit (6.19–3.17%) *n*-heneicosane (2.56–9.55%), *n*-trikosan (3.46–10.04%), ve kamfor (37.78–27.88%) başlıca bileşenler olarak belirlenmiş, monoterpenlerce zengin olduğu, hekzan ekstralarının yağa kıyasla *n*-alkanlar, yağ asitleri esterlerince zengin olduğu, 12 patojenik küfe karşı (*Fusarium*, *Alternaria*, *Botrytis*, *Sclerotinia*) yağın daha etkili olduğu, yağların antifungal aktivitelerinin içerdiği oksijenlenmiş monoterpenlerden kaynaklanabileceği belirtilmiştir (Kordali vd., 2009). *Achillea millefolium*, *Anethum graveolens* ve *Carum copticum* türlerin uçucu yağlarının başlıca bileşeninin timol olduğunu (26.47%, 20.07% ve 23.14%, sırasıyla), üç uçucu yağında test edilen bakteri suşlarına karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiğini, içlerinde en etkili olanın *A. millefolium* olduğunu, *A. millefolium* yağının tüm yöntemlerde en yüksek antioksidan aktiviteye ve daha yüksek radikal süpürücü aktiviteye sahip olduğunu ($IC_{50} = 22.11$ mg/mL), antioksidan aktivite ile toplam fenolik bileşikler arasında korelasyon olduğunu bildirmişlerdir (Kazemi, 2015).

A. ligustica çiçek ve vejetatif kısımlarından elde edilen uçucu yağın başlıca bileşeni olarak 1,8-cineol, linalool, terpinen-4-ol viridiflorol ve β -pinen belirlenmiş, uçucu yağın farklı yöntemlerde (DPPH ve ABTS radikal temizleyici yöntem, β -karoten beyazlatma testi) orta derecede antioksidan aktivite gösterdiği, diş çürüğüne neden olan *Streptococcus* mutantlarına karşı güçlü etkili olduğu, dört tümör hücre hattı ile yapılan MTT testinde orta sitotoksik aktivite gösterdiği kaydedilmiştir (Maggi vd., 2009).

Boutennoun et al. (2017), *A. odorata*'dan elde ettikleri metanollü ekstraların toplam fenolik, flavonoid ve flavonol miktarlarını tespit etmişlerdir. Ekstrelerin antioksidan aktivitelerini DPPH, H_2O_2 indirgeyici aktivite ve demir indirgeyici güç yöntemleri ile belirlemişlerdir. Ekstrelerin sitotoksik etkisini üç farklı tümör hücre hattı (MCF-7, WEHI ve Hep2) kullanarak MTT yöntemi ile belirlemişlerdir. Ekstrede önemli miktarda fenolik, flavonoid ve flavonol varlığı ile güçlü antioksidan aktiviteye sahip olduğu, tümör hücre büyümesini ve koloni oluşumunu inhibe ettiği belirtilmiştir (Boutennoun vd., 2017).

Dias et al. (2013), *A. millefolium*'u serbest şeker, organik asit, yağ asiti ve makro besinler açısından kimyasal olarak incelemiş, elde ettiği metanollü ekstre, infüzyon ve

kaynatma antioksidan (DPPH, indirgeyici güç ve lipid peroksidasyon inhibisyonu) ve antitümör (göğüs, akciğer, servikal ve karaciğer kanser hücre hatlarına karşı) potansiyellerini değerlendirmişlerdir. *A. millefolium*'un flavonoidler, tokoferoller ve fenolik asitler içerdiği belirlenmiştir (Dias vd., 2013).

Üç endemik *Achillea* türünün (*A. kellalensis*, *A. aucherii* ve *A. pachycephalla*) toplam fenolik ve antioksidan aktivitesi belirlenmiş. Toplam fenolik madde miktarının 15.55 mg (*A. aucherii*) ile 60.65 mg tannik asit/g (*A. pachycephalla*) arasında olduğu belirlenmiş. Antioksidan aktiviteleri, DPPH, demir tiyosiyanat ve β -karoten-linoleik asit yöntemleri ile belirlenmiş. DPPH yönteminde *A. aucherii* en yüksek IC₅₀ (844 μ g/mL) değerine sahipken, *A. kellalensis* ve *A. pachycephalla*'nın IC₅₀ değerleri ise sırasıyla (518 - 248 μ g/mL) olarak bulunmuştur. İndirgeyi güç yönteminde *A. pachycephalla*'nın 700 nm'de en yüksek absorbans (2.601), verirken, *A. aucherii*'nin absorbansının en düşük olduğu (0.236), çalışılan üç endemik türünde eczacılık ve tıbbi amaçlı doğal antioksidanlar olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (Gharibi vd., 2013).

A. alexandri-regis etil asetat ekstresinin biyolojik sistemlerde (karaciğer homojenatı, hemoliz olmuş kan, serum ve postmitokondriyal karaciğer fraksiyonu) hidroksil radikal temizleyici etki gösterdiği halbuki bütanol ekstresinin sadece post mitokondriyal karaciğer fraksiyonunda hidroksil radikalini indirgediği, her iki ekstreninde hemoliz olmuş kanda süperoksit radikal temizleyici etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (Kundakovic vd., 2005).

Milutinovic et al. (2015) mikrodalga ekstraksiyon yöntemi ile elde ettiği *A. millefolium* ekstresinin toplam fenolik madde, toplam flavonoid madde miktarı ve DPPH radikalinde %50 inhibisyon için gerekli konsantrasyonun (IC₅₀) sırasıyla 237.74 ± 2.08 mg gallik asit eşiti/g, 42.95 ± 1.32 mg kesretin eşiti/g ve 7.89 μ g/mL olduğunu, toplam fenolik madde miktarı ile antioksidan aktivite arasında korelasyon olduğunu kaydetmişlerdir (Milutinovic vd., 2015).

A. biebersteinii ve *A. wilhelmsii*'nin maserasyon ve ultrasonik ekstraksiyon yöntemleri ile elde edilen ekstrelerin toplam fenolik, flavonoid miktarları ve antioksidan ve antimikrobiyal özellikleri karşılaştırılmış, *A. biebersteinii*'nin *A. wilhelmsii*'ye kıyasla

daha yüksek ekstre verimi, fenolik, flavonoid, radikal süpürücü aktivite ve indirgeyici güce sahip olduğu, her iki tür için de ultrasonik ekstraksiyon yöntemi ile elde edilen ekstraktların antioksidan aktivitesinin daha iyi olduğu, HPLC analizinde başlıca beş bileşen (kafeik asit, ferulik asit, gallik asit, ve klorojenik asit p-kumarik asit) belirlenmiştir. Ayrıca ultrasonik ekstraksiyon yöntemi ile *A. biebersteinii*'den elde edilen ekstraktın test edilen bakterilere (*Listeria monocytogenes*, *Bacillus cereus* ve dirençli *Staphylococcus aureus*) karşı daha yüksek antibakteriyel aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Salarbashia vd., 2014).

A. millefolium'un DPPH, süperoksit ve hidroksil radikal giderme yöntemlerinde IC₅₀ değerlerinin sırasıyla 0.13 mg/mL, 0.82 µg/mL ve 0.26 mg/mL olduğu, toplam fenolik madde miktarının 6.20 g/100 g olduğu belirlenmiştir (Trouillas vd., 2003).

A. millefolium ekstresinin antioksidan aktivitesi ve başlıca fenolik bileşenleri çalışılmış, antiradikal aktivitenin fenolik bileşenlerden kaynaklandığı bildirilmiştir (Trumbeckaite vd., 2011).

A. lingulata, *A. holosericea*, *A. clavennae*, ve *A. millefolium*'un toprak üstü kısımlarında elde edilen ekstraktların (hekzan:eter:metanol 1:1:1) antimikrobiyal aktivitesi beş bakteri (*Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa*) ve iki küf (*Candida albicans* ve *Aspergillus niger*) türüne karşı disk difüzyon yöntemi ile test edilmiş, dört türün ekstresinin de test edilen suşlara karşı geniş spektrumlu antimikrobiyal aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Ayrıca bu çalışmada bitkilerden en etkili olan *A. clavennae* ekstresinin bileşimi araştırılmış, izole edilen bileşiklerin yapısı NMR, UV, IR ve MS teknikleri ile belirlenmiş, ekstrede alkanlar, yağ asitleri, monoterpen seskiterpenler (rupisolin A ve B, 1-deoksi-1α-peroksi-rupisolin A ve B), ve flavonoidlerin (apigenin ve centaureidin) varlığı belirlenmiştir (Stojanovic vd., 2005).

A. pratensis çiçeklerinden kolon kromatografisi ve HPLC ile beş eudesmanolid izole edilmiş, arglanin, tauremisin, 4α-hidroperoksi-4α-dihidroksi-arglanin, 4-epi-arglanin, ve santamarin bileşikleri teşhis edilmiştir (Glasl vd., 94). Bulgaristan'ın güneybatısından toplanan *A. clypeolata*'dan clypeotriol olarak adlandırılan yeni eudesm-4(15)-en-3α,7α,

11- seskiterpen alkol ve triol izole edilirken, doğu bölgesinden toplanan örneklerde sadece seksiterpen lakton yeni guaianolidler 3 α ,4 α -epoxyrupicolin-A ve 3 α ,4 α -epoxyrupicolin-B izole edilmiş ve yapıları belirlenmiştir (Todorova vd., 1998).

A. ageratum toprak üstü kısımlarından ageratriol a l(10)-epoxygermacra-5,9-diol, 1-dehydroageratriol, ve onun monoasetatı, 9-O-acetylageratriol, ve 5,4'-dihidroxy-3,7-dimethoxyfiavon, penduletin, hispidulin, cirsileol ve chrysosplenetin izole edilmiştir (Vieira et al., 1997).

Shafaghat vd. (2014) yaptığı çalışmada *A. tenuifolia*'nın toprak üstü kısımlarından iki luteolin türevi izole etmişler, kolon kromatografisi ile saflaştırmışlar ve 13 C NMR, HMBC 1H NMR, ve IR spektroskopi yöntemleri ile kimyasal yapılarını 5-hidroksi-3',4'-dimetoksiflavon-7-O-(ramnosid) ve 5-hidroksi-3'-metoksiflavon-4'-O-(pentenil-4-one)-7-O-(2''-(ramnosil) ramnosid) olarak belirlemişlerdir. Aynı çalışmada *A. tenuifolia*'nın metanollü ekstresinin antimikrobiyal aktivitesi 3 farklı bakteriye karşı belirlenmiş ve Gram (+) bakterilere özellikle *B. subtilis*'e karşı en yüksek inhibitor etki gösterdiği belirlenmiştir (Shafaghata vd., 2014).

A. ligustica etanollü ekstresinin fenolik bileşikler HPLC-MS ile çalışılmış, 6-hidroksikamferol-3,6,4'-trimetil eter, apigenin-6-C-glucoside-8-C-arabinosid, apigenin ve luteolin en bol bulunan flavonoidler olarak tespit edilmiş, ekstrenin radikal süpürücü etkisi DPPH yöntemi ile belirlenmiş ve 4.18-12.3 mM arasında olduğu kaydedilmiştir (Tuberoso vd., 2009).

A. clavenae'dan sekiz guaianolid, üç bisabolen, dört flavonol, sesamin (lignan) ve isofraxidin (coumarin) tespit edilmiş, yapıları belirlenmiş, HeLa, K562 ve Fem-X insan kanser hücre hatlarında antiproliferatif etkileri test edilmiştir. 9a-acetoxycartecanin ve apressin'in güçlü, inducumenone'nin orta dercede sitotoksik aktivite gösterdiği, en etkili flavonolün centaureidin olduğu kaydedilmiştir (Trifunovic vd., 2006).

A. odorata'dan elde edilen metanollü ekstraktların toplam çözünür fenolik bileşenleri 448.8 ± 1.04 mg GAE/g, flavonoller (23.52 ± 0.82 mg QE/g), flavonoidler (97.77 ± 0.91 mg QE/g) olarak bulunmuştur (Boutennoun vd., 2017).

A. wilhelmsii'den elde edilen uçucu yağ bileşenleri GC-MS kullanılarak belirlenmiş ve yağ içeriğini oluşturan bileşikler krisantenon, trans-karveol, linalool, neoiso-dihidrocarveol asetat, kafur, filifolon, 1, 8-sineol, borneol, apinen, trans-piperitol, (E) - karyofilen, (E) nerolidol ve lavandulil asetat olarak bulunmuştur. *A. wilhelmsii* uçucu yağının antioksidan kapasitesi DPPH yöntemi ile araştırılmış ve IC₅₀ değerlerinin 129-372 mg /mL arasında değiştiği ve standart bileşik BHT'nin (62.6 mg/mL) değerinden daha düşük olduğu bildirilmiştir (Saeidi vd.,2018).

A. biebersteinii, *A. fragrantissima*, *A. santolina* ve *A. millefolium*'un uçucu yağları Gas Chromatography (GC) ve GC/Mass Spectrometry (MS) kullanılarak analiz edilmiştir. Kimyasal bileşen analizi, *A. fragrantissima* yağının en yüksek cis-ascardiol (% 33.8), *A. biebersteinii*'nin ksenen (% 22.4) ve *A. santolin*'in fragranil asetat (% 27.3) içerdiğini ortaya koymuştur. Uçucu yağlar, iki Gram pozitif gıda kaynaklı (*S. aureus* ve *L. monocytogenes*) ve üç Gram-negatif (*E. coli*, *P. aeruginosa* ve *S. enteritidis*) bakteriye karşı antibakteriyel etkinlikleri açısından araştırılmıştır. *A. biebersteinii* ve *A. fragrantissima* yağları yüksek antibakteriyel (inhibisyon zonlarının çapı 6.0-21.5 mm) etki göstermiştir. MIC ve MBC değerleri sırasıyla 60.0 ve 480.0 mg/ml olarak bulunmuştur (Almadiy vd., 2016).

A. millefolium'un farklı büyüme mevsimlerinde, farklı bitki kısımlarından izole edilen uçucu yağların içeriği GC-MS ve GC-FID kullanılarak araştırılmıştır. Yağların başlıca bileşenleri germakren D, sabinen, borneol, kafur, α -pinen, artemisia keton, γ - kadinen, kamfen, 1,8-cineole, epi-cubebol, artemisia alcohol, (E)- karyophilen, ve β -pinen olarak bulunmuştur. Yağ, bakteri suşlarına karşı düşük aktivite göstermiştir (Verma vd., 2017). İran'da yetişen *A. biebersteinii*'den elde edilen uçucu yağın bileşenleri GC-MS ve GC ile analiz edilmiştir. Uçucu yağın ana bileşeni 1,8-sineol (% 45,2) olarak bulunmuştur Diğer bileşikler p-simen (% 20,8) ve cis-krisanthenil asetat (% 20,4) olarak bulunmuştur (Mirahmadi vd., 2017).

A. setacea ve *A. teretifolia*'dan izole edilen uçucu yağların GC - MS ile içeriği analiz edilmiştir. Eukalyptol (1,8-sineol), her iki yağın da ana bileşeni olarak bulunmuştur. Uçucu yağların antimikrobiyal aktiviteleri, 14 mikroorganizmaya karşı değerlendirilmiştir. Her iki uçucu yağ *Clostridium perfringens*, *Acinetobacter lwoffii* ve

Candida albicans'a karşı 0.28-2.25 mg/mL arasında MİK değerine sahiptir (Ünlü vd., 2002).

Sökmen vd. (2003) yaptığı çalışmada *A. sintenisii* uçucu yağının içeriği GC-MS yöntemi ile araştırılmıştır. Uçucu yağın başlıca bileşenleri, Ökalyptol (% 12.9), Borneol (% 10.8), β -pinen (% 12.8), Kamfor (% 14.8), ve Piperiton (% 10.2) olarak tespit edilmiştir. Clevenger damıtımı ile elde edilen uçucu yağ ve *A. sintenisii* metanollü ekstresinin suda çözünür ve suda çözünmeyen fraksiyonlarının 12 bakteri ve 2 mayaya (*Candida albicans* ve *C. krusei*) karşı antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmıştır. Suda çözünen alt fraksiyonlar aktivite sergilememesine karşın, suda çözünmeyen alt fraksiyonu ve uçucu yağın, incelenen bazı test mikroorganizmalarına karşı aktif olduğu bulunmuştur. *C. albicans*'a karşı güçlü bir aktivite gözlenirken, *C. krusei* orta derecede bir aktivite göstermiştir (Sökmen. vd., 2003).

A. millefolium uçucu yağ ve metanollü ekstresinin antimikrobiyal ve antioksidan aktiviteleri araştırılmış, *A. millefolium*'un DPPH ve hidroksil radikal giderme yöntemlerinde IC₅₀ değerleri sırasıyla 1.56 µg/mL ve 2.7 µg/mL olarak bulunmuştur. *A. millefolium* subsp uçucu yağı *Clostridium perfringens*, *Candida albicans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter lwoffii*, *Mycobacterium smegmatis* ve *Candida krusei*'ye karşı antimikrobiyal aktivite göstermiştir. GC-MS analizi, ile 36 bileşik tespit edilmiştir. Ökalyptol, kafur, a-terpinol, a-pinen ve borneol başlıca bileşenler olarak belirlenmiştir (Candan vd., 2003).

13 *Achillea* türünden elde edilen 39 ekstrenin, *Escherichia coli* ATCC 29908, hemorajik *E. coli* ATCC 25922, *E. coli* (O157: H7) RSSK 232, *B. subtilis* ATCC 6633, *S. aureus* ATCC 6538 / P, *S. epidermidis* ATCC 12228, *S. typhimurium* CCM 5445, *B.cereus* ATCC 7064, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *S. aureus* ATCC 43300 (metisilin/oksasiline dirençli), *E. faecalis* ATCC 29212 ve *C. albicans* ATCC 90028'a karşı antimikrobiyal aktivitesi ve minimum inhibisyon konsantrasyonları (MİK) belirlenmiştir. *E. Faecalis*'e karşı en yüksek MİK değeri *A. coarctata* ile (31.25 µg/mL) elde edilmiştir. Tüm ekstreler test edilen konsantrasyonlarda *C. albicans*'a karşı etki göstermemiştir (Karaalp vd., 2009).

26 familyaya ait 41 geleneksel tıbbi bitki türünün ham etanollü ekstresinin antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri. *E.coli*, *B. subtilis*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *C. albicans* ve *A. niger*'e karşı araştırılmıştır. En etkili antimikrobiyal bitkilerin; *Achillea coarctata*, *Cuminum cyminum*, *Galega officinalis*, *Jasminum officinale*, *Alnus glutinosa*, *Viscum album*, *Thymus capitatus*, *Pimenta officinalis*, *Tanacetum sorbifolium*, *Pampeinella anisum*, *Liquidambar orientalis*, *Rhus coriaria*, ve *Cameli sinensis* olduğu bildirilmiştir (Ertürk, 2010).

A. phrygia'nın metanollü, sulu ve etil asetatlı ekstresinin toplam fenolik madde miktarı sırasıyla 41.13 mg GAE/g ekstre, 35.53 mg GAE/g ekstre ve 23.62 mg GAE/g ekstre olarak, FRAP yöntemi ile ferik (Fe^{+3}) demirini ferrous (Fe^{+2}) demirine indirgemesi aktivitesi sırasıyla 129.90 ± 2.51 , 130.64 ± 1.05 , 52.03 ± 2.00 (mg TE/g ekstre) olarak, CUPRAC yöntemi ile bakır(II)-neokuproin kompleksini bakır(I)-neokuproin kompleksine indirgeme aktivitesi sırasıyla 175.51 ± 3.66 , 140.35 ± 2.74 , 67.47 ± 5.01 (mg TE/g ekstre) olarak, fosfomolibdenyum yöntemi ile ölçülen toplam antioksidan aktivitesi sırasıyla 1.61 ± 0.05 , 1.17 ± 0.03 , 1.99 ± 0.11 (mmol TE/g ekstre) olarak bulunmuştur (Zengin vd., 2017).

2. BÖLÜM

MATERYAL VE YÖNTEMLER

2.1. Araştırma Materyallerinin Temini

Türkiye’de doğal yayılış gösteren *Achillea coarctata* POIR. (Asteraceae) taksonu 2015 yılı Haziran ayında Kayseri ilinin Becen mahallesinden toplanmıştır (38°41’30.9’’N35°29’32.6’’E). Toplanan bitkinin tayini Davis (1975)’in eserinde yer alan tayin anahtarları esas alınarak yapılmıştır. Toplanan bitki örnekleri Erciyes Üniversitesi, Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Herbaryumunda muhafaza edilmektedir (Toplama no: AAksoy 2380).

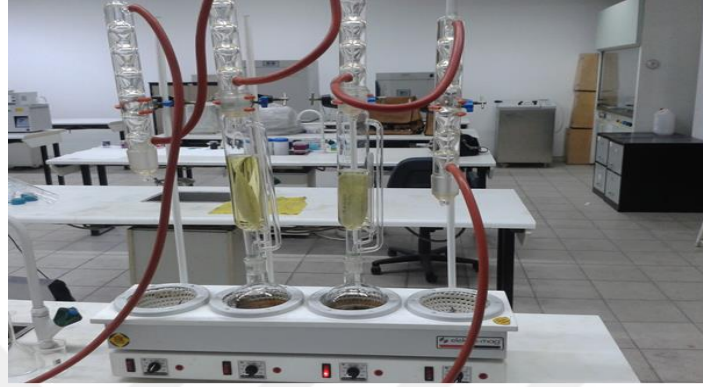


Şekil:2.1 *Achillea coarctata* bitkisi genel görünümü

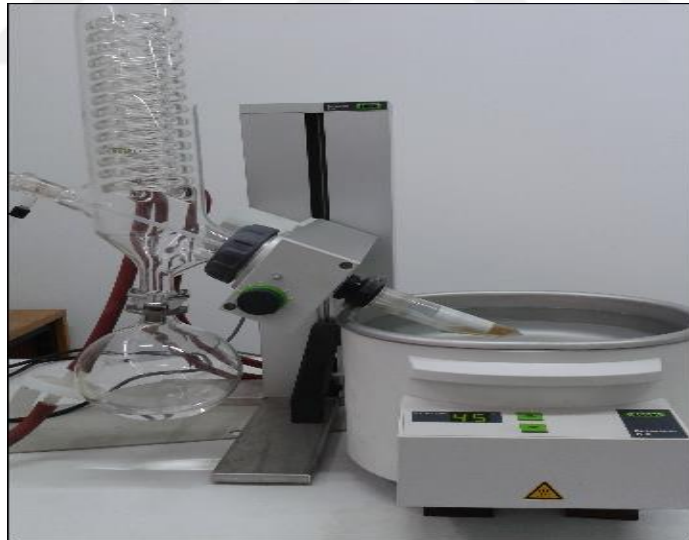
2.2. Araştırma materyalinin ekstraksiyonu

Çiçeklenme evresinde toplanan *A. coarctata* örneklerinin toprak üstü kısımları oda sıcaklığında gölgede kurutulduktan sonra öğütülüp toz haline getirilerek

Soxhlet ekstraksiyon cihazında, saf metanol ile 70 °C'de 6 saat ekstrakte edilmiştir (Şekil 2.2). Daha sonra, Rotary Evaporatör ile 40 °C'de solvent-ekstre karışımından, solvent tamamen uzaklaştırılmıştır



Şekil 2.2. Bitki örneğinin soxhlet ekstraksiyon cihazında ekstraksiyonu.

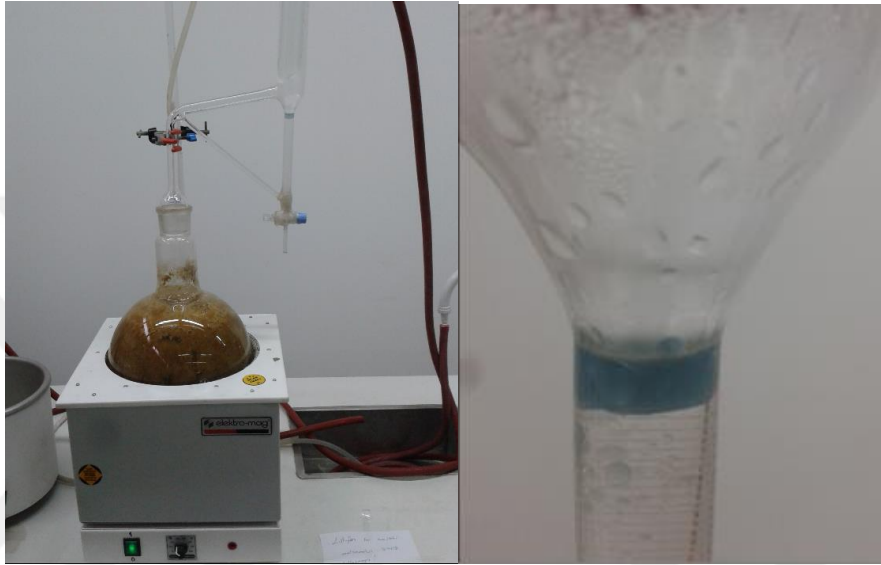


Şekil 2.3. Çözücü içeren ekstrenin düşük basınçta Rotary Evaporatörde yoğunlaştırılması.

Geriye kalan ekstre, hassas terazide tartılarak ekstre verimi hesaplanmıştır. Elde edilen ekstratlar daha sonraki çalışmalar için renkli ve kapaklı cam şişelerde kullanılıncaya kadar buzdolabında saklanmıştır (Albayrak vd., 2010).

2.3. Uçucu Yağ Elde Edilmesi

Öğütülmüş bitki örneğinden Clevenger cihazı kullanılarak hidrodistilasyon yöntemi ile uçucu yağ elde edilmiştir. Uçucu yağ steril cam şişede toplanarak, verim hesabı yapılmış ve kullanıncaya kadar 4 °C'de saklanmıştır (Prakash vd., 2010) (Şekil 2.4).



Şekil 2.4.Clevenger cihazı kullanılarak hidrodistilasyon yöntemi ile uçucu yağ elde edilmesi.

2.4. Uçucu Yağın GC-MS ile İçeriğinin Belirlenmesi

Uçucu bileşenlerin bileşimi, bir FRAP (polietilen glikol + 2-nitrotereftalat) kapiler kolon (50 m X 0.32 mm, film kalınlığı 1.2 mm) içeren Shimadzu QP 5050 sistemi (Shimadzu, Duisburg, Almanya) kullanılarak GC / MS / dörtlü tarama analizi ile tespit edilmiştir.

Dedektör ve enjektör sıcaklıkları sırasıyla 250 ve 240 °C' ye ayarlandı. Kolonun sıcaklığı 1 dakika boyunca 120 °C' de tutulmuş, daha sonra her iki dakikada 2 °C artırılarak 220 °C'de 20 dakika tutulmuştur. Helyum taşıyıcı gaz olarak kullanılmıştır (akış hızı: 10 psi, split: 1:10). Her numunenin enjeksiyon hacmi 1 mL'dir. İyonizasyon enerjisi 70 eV'a ayarlandı. Nitel analiz, gecikme süreleri ve kütle spektrumu karşılaştırılarak hesaplanmıştır (Wiley, Nist ve Tutor Kütüphaneleri). Uçucu yağ

bileşimi (%) herhangi bir düzeltme faktörü kullanmadan GC pik alanlarından hesaplanmıştır (Albayrak ve Aksoy, 2013).

2.5. Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (YBSK = HPLC) ile Fenolik Madde Analizi

A. coarctata bitkisinden elde edilen metanollü ekstrenin fenolik madde analizleri Süleyman Demirel Üniversitesi, Deneysel ve Gözlemsel Öğrenci Araştırma ve Uygulama Merkezi tarafından yapılmıştır. Analizler Shimadzu Marka HPLC sistemine ait donanım aşağıdaki kısımlardan oluşmaktadır:

Dedektör: DAD dedektör ($\lambda_{\max} = 278 \text{ nm}$)

Auto sampler: SIL-10AD vp

Sistem kontrolör: SCL-10Avp

Pompa: LC-10ADvp

Degasser: DGU- 14A

Columnoven: CTO-10Avp

Kolon: AgilentEclipse XDB-C18 (250 x 4. 60 mm) 5 mikron

Fenolik madde analizi aşağıda belirtilen koşullarda gerçekleştirilmiştir:

Akış Hızı: 0.8 ml / dakika

Kolon sıcaklığı: 30 °C

Enjeksiyon hacmi: 20 mikrolitre

Analizde standart olarak, 1: Gallik asit, 2: Protokateşik asit 3: Katesin, 4: p-Hidroksi benzoik asit, 5: Klorogenik asit, 6: Kafeik asit, 7: Epikatesin, 8: Siringig asit, 9: Vanilin, 10: p-Kumarik asit, 11: Felurik asit, 12: Sinapinik asit, 13: Benzoik asit, 14: o-Kumarik asit, 15:Rutin, 16: Hesperidin, 17: Rosmarinik asit, 18: Eriodictiol, 19: Sinnamik asit, 20: Kersetin, 21: Luteolin, 22: Kamferol, 23: Apigenin kullanılmıştır. Hareketli faz olarak %3 asetik asit ve metanol kullanılmıştır. Her bir ekstreden 10 mg tartılarak 1 ml metanolde çözülmüştür. Elde edilen çözeltilerden 20 μL 'si HPLC' ye enjekte edilmiştir.

2.6. Toplam Fenolik Bileşik Miktarının Belirlenmesi

Toplam fenolik bileşiklerin miktarı Folin- Ciocalteu kolorimetrik yöntemi ile belirlenmiştir (Singleton ve Rossi, 1965). Hazırlanan ekstre çözeltilerinden 40 μL deney tüplerine aktarılmıştır. Ekstrelerin üzerine sırasıyla 2.4 mL distile su, 200 μL Folin-

Ciocalteu ayırıcı, 600 µL sodyum karbonat (%20 Na₂CO₃) ve 760 µL distile su eklenerek vorteks ile karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 2 saat inkübasyona bırakıldıktan sonra 765 nm dalga boyundaki absorbans değerleri köre karşı okunmuştur. İşlem üç tekrar şeklinde uygulanmıştır. Sonuçlar gallik asitle elde edilen kalibrasyon eğrisinden hesaplanarak ve gallik asit eşdeğeri olarak (mg GAE/g ekstre) belirtilmiştir.

2.7. Toplam Flavonoid Miktarının Belirlenmesi

Toplam flavonoid miktarı Alüminyum Klorid Kolorimetrik yöntemi ile belirlenmiştir (Pourmorad vd., 2006). Ekstre (0.5 ml) sırasıyla 0.1 mL%10 alüminyum klorür ve 0.1 ml 1M potasyum asetat ile karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 30 dakika inkübasyona bırakıldıktan sonra 415 nm dalga boyundaki absorbans değerleri okunmuştur. İşlem üç tekrar şeklinde uygulanmıştır. Sonuçlar kersetin ile elde edilen kalibrasyon eğrisinden hesaplanarak ve kesretin eşdeğeri olarak (mg QE/g ekstre) belirtilenmiştir.

2.8. Toplam Antioksidan Aktivitenin Belirlenmesi

Toplam antioksidan aktivite fosfomolibdenyum yöntemi ile değerlendirilmiştir (Prieto vd., 1999). Bu yöntem ortamda bulunan Mo (VI)'ün ortama konan indirgeyici ajan tarafından Mo (V)'e indirgenmesi sonucu oluşan yeşil rengin spektrofotometrik olarak ölçümü esasına dayanmaktadır. Hazırlanan ekstre çözeltilerinden 0.4 mL deney tüplerine aktarılmıştır. Ekstrelerin üzerine 4 mL belirteç çözeltisi eklenerek vorteks ile karıştırılmıştır. Karışım 95 °C'de 90 dakika inkübasyona bırakılmıştır (Belirteç Çözeltisi: 0.6 M sülfirik asit, 28 mM sodyum fosfat ve 4 mM amonyum molibdat). Oluşan yeşil renkli karışımın absorbans değeri 695 nm dalga boyunda köre karşı okunmuştur. İşlem üç tekrar şeklinde uygulanmıştır. Sonuçlar askorbik asitle elde edilen kalibrasyon eğrisinden hesaplanarak ve askorbik asit eşdeğeri (mg AAE/g ekstre) olarak belirlenmiştir.

2.9. Antiradikal Aktivitenin Belirlenmesi

Antiradikal aktivite DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) yöntemine göre belirlenmiştir

(Lee vd., 1998). Radikalin karakteristik mor renginde meydana getirilen renk değişikliğinin spektrofotometre ile ölçülmesi esasına dayanmaktadır. Hazırlanan ekstre çözeltilerinden (0.1-8 mg/mL alınarak deney tüplerine aktarılmıştır. Üzerlerine 0.1mM DPPH radikalinin metanol ile hazırlanan çözeltisi eklendikten sonra vorteks ile karıştırılıp oda sıcaklığında 30 dakika bekletilmiştir. Karışımların absorbans değerleri 517 nm dalga boyunda okunmuştur. Ölçümler üç kez tekrarlanmıştır ve sonuçların ortalaması alınmıştır. Serbest radikal temizleyici etki DPPH absorpsiyonunun % inhibisyonu olarak belirtilmiştir. Bu değer aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır.

Antiradikal Aktivite (% İnhibisyon) = $100 \times (1 - \text{Örnek Çözelti Absorbansı} / \text{Kör Çözelti Absorbansı})$

% 50 inhibisyona neden olan konsantrasyon (IC_{50}) belirlenmiştir. Aynı işlemler pozitif kontrol olarak kullanılan sentetik antioksidan olan bütillenmiş hidroksi tolüen (BHT) için tekrarlanmıştır.

2.10. β -Karoten Beyazlatma Yöntemi

Ekstrenin β -karoten-linoleik asit emülsiyonun oksidasyonunu inhibe etme yeteneği belirlenmiştir (Cao vd., 2009). β - karoten, kloroform ($CHCl_3$) içerisinde çözülmüştür. Bu çözelti 20 mg linoleik asit ve 200 mg Tween 40 içeren bir beher içine alındı. Kloroform 40 °C'de bir döner buharlaştırıcı kullanılarak uçuruldu. Beher içine 50 ml distile su yavaş yavaş bir emülsiyon oluşturacak şekilde vorteksle karıştırılarak ilave edildi. Emülsiyon, ekstre çözeltisi içeren bir tüp içine eklendi. Karışım 50 °C'de su banyosunda 2 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon süresi sonunda 470 nm'de absorbansı ölçüldü. Bütillenmiş hidroksi tolüen (BHT) ve Bütillenmiş hidroksi anisol (BHA) pozitif kontrol olarak kullanılmıştır. Sonuçlar ekstrenin β -karoten -linoleik asit emülsiyonun oksidasyonunun % inhibisyonu olarak verilmiştir.

2.11. H_2O_2 Giderme Aktivite Tayini

Farklı konsantrasyonlarda hazırlanan ekstre üzerine pH: 7.4 fosfat tamponu ilave edilmiştir. Üzerine 43 mM H_2O_2 eklenmiştir. Karanlıkta 60 dakika bekletildikten sonra 230 nm'de köre karşı absorbans okunmuştur. Standart olarak BHA, BHT ve gallik asit kullanılmıştır. Aşağıdaki formüle göre hesaplama yapılmıştır (Peksel vd., 2010).

H_2O_2 Giderme Aktivitesi (%) = $[(A_0 - A_1) / A_0] \times 100$

A_0 = Kontrol absorbans değeri, A_1 = Örnek ve standardın absorbans değeri

2.12. İndirgeme Gücü

Toplam indirgeme kuvveti tayini asidik ortamda antioksidan fenolik bileşiklerin $[K_3Fe(CN)_6]$ içindeki Fe^{+3} 'ün Fe^{+2} 'ye indirgenmesine göre yapılmıştır (Aadil vd., 2014). Taze hazırlanan stok çözeltilerden 0.5, 1, 2.5, 5 ve 10 ml olacak şekilde alındı ve deney tüplerine aktarıldı. Daha sonra her bir tüpe fosfat tamponu (pH= 6,6) ve %1'lik potasyum ferrisiyanür $K_3Fe(CN)_6$ ilave edildikten sonra karışım 50 °C'de 20 dakika inkübe edildi. Bu işlemlerden sonra reaksiyon karışımına %10'luk trikloroasetik (TCA) ilave edildi. Karışım santrifüj edildikten sonra üzerine % 0.1'lik $FeCl_3$ ilave edildi ve absorbans 700 nm'de köre karşı okundu.

Ekstrenin ve standardın indirgeme güçleri konsantrasyon ve bu konsantrasyonlara karşılık gelen absorbanslar arasında çizilmiştir.

2.13. Demir İyonu İndirgeyici Antioksidan Potansiyeli (FRAP)

$[Fe(III)(TPTZ)_2]^{3+}$ antioksidan tarafından $[Fe(II)(TPTZ)_2]^{2+}$ 'ye indirgenir. FRAP ayırıcı 10 mM TPTZ çözeltisinin 2.5 mL $FeCl_3.6H_2O$ ve 25 mL asetat tamponu'nun karıştırılması ile hazırlanmıştır. FRAP ayırıcı ekstre veya standart olarak kullanılan L-askorbik asit ile karıştırılarak absorbansı 593 nm'de ölçülmüştür. Ekstrenin FRAP değerleri (mM/L Fe^{2+}), 1 mM $Fe(III)$ 'ün $Fe(II)$ 'ye indirgenmesi olarak ifade edilmiştir. FRAP deneyinde oksidan olarak $Fe(III)$ tuzları $[Fe(III)(TPTZ)_2]^{3+}$ kullanılmıştır. Yöntem $[Fe(III)(TPTZ)_2]^{3+}$ 'in antioksidan tarafından $[Fe(II)(TPTZ)_2]^{2+}$ 'ye indirgenmesine dayanmaktadır. FRAP değeri mM/L Fe^{2+} olarak ifade edilmiştir (Tuberoso vd., 2010).

2.14. Bakır (II) İyonu İndirgeyici Antioksidan Kapasite Yöntemi (CUPRAC)

CUPRAC yöntemi, Cu^{2+} redüksiyon kapasitesine dayalı bir toplam antioksidan kapasite ölçüm yöntemidir (Apak vd., 2006). 10 mM $CuCl_2$, 7.5 mM neocuproine ve NH_4Ac tampon çözeltilerinin her birini içeren karışım üzerine farklı konsantrasyonlarda hazırlanan ekstre çözeltisi üzerine eklenerek karıştırılmıştır. Karışım oda sıcaklığında inkübe edildikten sonra absorbansı 450 nm de okunmuştur.

Ekstrelerin ve standartların Cu^{2+} - Cu^{+} indirgeyici güç eğrileri, konsantrasyon ve bu konsantrasyonlara karşılık gelen absorban değerleri arasında çizilmiştir.

2.15. Antimikrobiyal Aktivitenin Belirlenmesi

Çalışmada kullanılacak test mikroorganizmaları: *Aeromonas hydrophila* ATCC 7965, *Yersinia enterocolitica* ATCC 1501, *Salmonella typhimurium* NRRLE 4463, *Listeria monocytogenes* 1/2B, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883, *Proteus mirabilis* ATCC 25933, *Bacillus cereus* ATCC 11778, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* ATCC 43300 (MRSA), *Streptococcus pneumoniae* ATCC 10015, *Salmonella enteritidis* ATCC 13076, *Candida albicans* 10231, *Aspergillus parasiticus* DSM 5771 ve *Aspergillus flavus* NRRL 3357.

Antimikrobiyal aktivite denemeleri agar ve disk difüzyon yöntemleri ile yapılmıştır (Albayrak ve Aksoy, 2013; Bezic vd., 2003). Meydana gelen inhibisyon zonlarının çapı mm cinsinden ölçülmüştür. Ampisilin (AMP-10 µg/disk), Penisilin (P-10 µg/disk), Tetrasiklin (10 mg/mL), Kanamisin (K-30 µg/disk) ve Natamisin (30 mg/mL) antibiyotikleri pozitif kontrol olarak kullanılmıştır.

2.16. En Düşük İnhibe Edici Konsantrasyon (MIC) ve En Düşük Bakterisidal Konsantrasyonun (MBC) Belirlemesi

Agar ve disk difüzyon yöntemlerinde ekstre ve uçucu yağa karşı hassas olarak belirlenen mikroorganizmalara karşı MIC ve MBC değerleri mikro-well dilüsyon yöntemi ile belirlenmiştir (Albayrak ve Aksoy, 2013). Görünür büyümenin olmadığı ilk konsantrasyon MIC olarak belirlenirken, negatif tüplerden yapılan alt kültürlerde sadece bir koloni oluşan yada hiç büyümenin olmadığı konsantrasyon MBC olarak belirlenmiştir. Denemeler en az iki tekrarlı gerçekleştirilmiştir.

2.17. Sitotoksikite Testi

Ekstrenin Amerikan Tip Kültür Koleksiyonu'ndan (*American Type Culture Collection: ATCC*) temin edilen insan meme epitelyal adeno karsinom hücreleri (*MCF7, ATCC HTB-22*) ve fare embriyo fibroblast hücreleri (*NIH/3T3, ATCC CRL-1658*) üzerine

sitotoksik etkisi MTT (3-(4,5-dimetil thiazol-2-yl)-2,5-difenil tetrazolium bromid) yöntemi kullanılarak 24 ve 48 saatlik sürelerde belirlenmiştir (Li vd., 2011).

Bu çalışmada AÜBİBAM (Bitki, İlaç ve Bilimsel Araştırmalar Merkezi) -196 °C'lik sıvı azot stoklarında önceden mevcut bulunan MCF7 hücreleri ve NIH/3T3 hücreleri; standart hücre kültürü teknikleri kullanılarak ($37 \pm 1^\circ\text{C}$ % 5 CO_2 içeren, yaklaşık % 95 göreceli nem ortamında) uygun besiyeri içerisinde (% 90 Besiyeri + % 10 Serum + % 1 Antibiyotik), önce hızlıca üreyebilmeleri için inkübatörde 25 cm^2 'lik flasklarda (*BINDER CB 150 E3, Almanya*) kültüre edilmiştir.

Hücreler inverted tip ışık mikroskobu (*Olympus CKX41-SC30, Japonya*) altında kontrol edilerek yeterli miktarda pasajlanıp 75 cm^2 'lik flasklarda analize hazır hale (12. pasajdaki MCF7) getirilmiştir. Flask yüzeyindeki yapışkan (adhere) hücreler 2 kez PBS ile yıkandıktan sonra 1X Trypsin/EDTA solüsyonu ile kaldırılmış, besiyeri ile nötrallenip falkon tüplerine aktarıldıktan sonra 1200 rpm'de 5 dakika santrifüjlenmiştir (*HettichLab Teknoloji, Almanya*). Sonrasında süpernatant atılarak üzerine 1 mL besiyeri ilave edildikten sonra sayıma hazır, süspanse hale getirilmiştir. Hazırlanan süspanse hücre solüsyonunun 10 μL 'sitripan mavisıyla 1:1 oranında 10 saniye boyandıktan sonra sayımı otomatik hücre sayım cihazında (*CEDEX-XS Analyzer, RocheInnovatis AG, İsviçre*) yapılmıştır. Her bir plaka için kuyucuk başına 104 hücre/200 μL besiyeri olacak şekilde hücreler besiyeri ile seyreltilerek (1 kuyu hücresiz besiyeri= kör olmak suretiyle) plakaya ekilmiştir. Analizler için en fazla 250 μL sıvı solüsyon içerebilen tabanı düz 96 kuyulu plakalar kullanılmıştır. Hücreler, 24 saat inkübasyona bırakılmış ve plaka tabanına hücrenin yapışması beklenmiştir. 24 saatin sonunda hücrelere hazırlanan farklı konsantrasyonlarda (50-25-12.5-6.25-3.125 $\mu\text{g/mL}$) analizi yapılacak numuneler ilave edilmiştir. 24 ve 48 saatlik inkübasyon sürelerinden sonra her bir kuyuya ışıktan korunarak 20 μL stok MTT çözeltisinden (5 mg/mL PBS içinde çözülüp filtrelenen MTT solüsyonu) ilave edilmiş ve 3 saat inkübasyona bırakılmıştır. Ardından hücrelerin besiyeri tamamen çekilerek 100 μL DMSO ilave edilmiş, 15 dk karanlıkta çalkalandıktan (orbital çalkalayıcı, HeidolphUnimax 1010, Almanya) ve formazan kristallerinin çözülmesi sağlandıktan sonra multi-mod plaka okuyucuda (BioTekSynergy HTX, ABD) 540 nm dalga boyunda okutulmuştur.

Besiyeri kontrol : % 90 besiyeri + %10 serum+ %1 antibiyotik +hücre

Kör: hücresiz %90 besiyeri + %10 serum +% 1 antibiyotik

Veriler Microsoft Office Excel’de hesaplanarak oluşturulmuştur. Bunun için öncelikle kör kuyusu değeri tüm optik okumalardan çıkartılmıştır. Optik yoğunlukların ortalamaları, % canlılık ve % inhibisyon değerleri Excel formül hesaplarından yapılmış; “kesme noktası” ve “eğim” değerleri bulunduktan sonra IC_{50} (inhibisyon konsantrasyonu, hücre canlılığını % 50 oranında azaltan konsantrasyon değeri) değerinin bulunabilmesi açısından r^2 değerleri (% inhibisyon ve konsantrasyon değerleri baz alınarak otomatik hesaplama yaptırılmıştır) göz önünde bulundurularak sonuçlar ele alınmıştır. Kontrol grubunun canlılığı % 100 kabul edilerek diğer tüm canlılık değerleri bunun üzerinden hesaplanmıştır.

IC_{50} hesaplanması için kullanılan formül:

$$IC_{50} = (50 - \text{Kesme noktası}) / \text{Eğim}$$

24 ve 48 saatlik analizler sonucunda, çalışılan konsantrasyon değerlerinde, kontrol gruplarına göre IC_{50} değerleri hesaplanmıştır.

3. BÖLÜM

BULGULAR

3.1. *A. coarctata* Metanollü Ekstre ve Uçucu Yağ Verimi

Yapılan arazi çalışmaları ile Türkiye’de yayılış gösteren *Achillea coarctata* bitkisinin toprak üstü kısımları toplanmıştır. Kurutulup öğütülen toprak üstü kısımları Soxhlet ekstraksiyon cihazında metanol ile ekstre edilmiştir. Rotary evaporatörde kurutulan ekstreler hassas terazi de tartılarak verimleri % cinsinden (g ekstre/ 100 g bitki) hesaplanmış ve sonuç Tablo 3.1’de verilmiştir. Ekstrenin verimi 17.03 (w/w) olarak bulunmuştur. Öğütülmüş bitki örneğinden Clevenger cihazı kullanılarak hidrodistilasyon yöntemi ile uçucu yağ elde edilmiş, % yağ verimi hesaplanmış ve sonuç Tablo 3.1’de verilmiştir. Çalışılan bitkiden elde edilen uçucu yağın verimi 0.05 (v/w) olarak bulunmuştur.

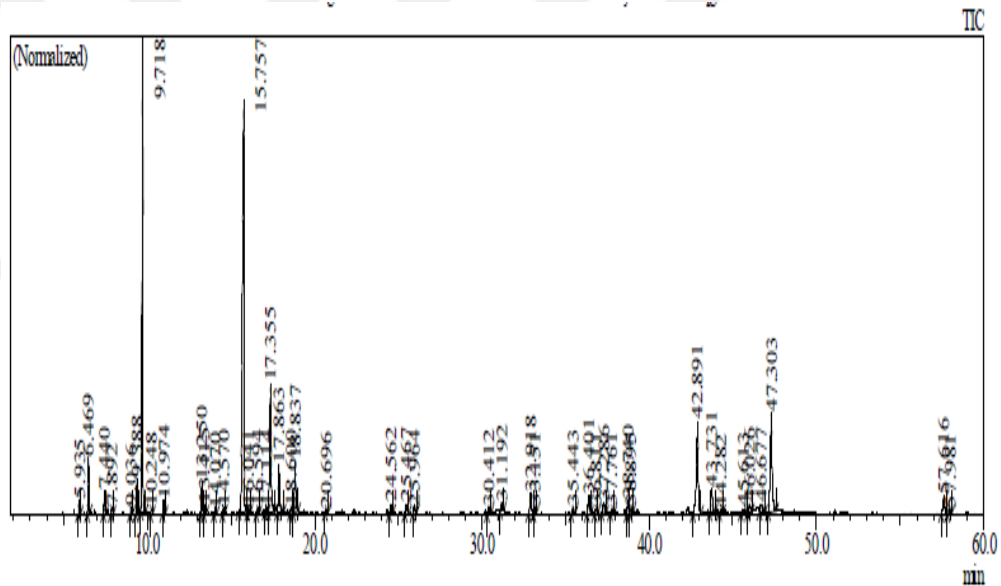
Tablo 3.1. Metanollü ekstre verimi, toplam flavanoid, fenolik madde miktarı ve antioksidan aktivite sonuçları

	Methanollü ekstre	BHT	BHA	L- Askorbik asit	Gallik asit
% Ekstre Verimi (w/w)	17.03				
% Uçucu yağ verimi (v/w)	0.05				
Toplam fenolik madde miktarı (mg GAE/g ekstre)	4.53 ± 1.5				
Toplam flavanoid madde miktarı (mg QE/g ekstre)	2.21 ± 0.0				
Toplam antioksidan aktivite (mg AAE/g ekstre)	226.82 ± 0.1				
β-karoten beyazlatma (I%)	83.67 ± 0.9	84.26 ± 0.3	94.33 ± 0.6		
DPPH IC ₅₀ (µg/mL)	39.12	3.35			
FRAP mM Fe(II)/L	1.74			4.52	
H ₂ O ₂ IC ₅₀ (µg/mL)	92.63	31.09	23.16		17.62

3.2. *A. coarctata* Uçucu Yağ İçeriği

A. coarctata'dan izole edilen uçucu yağın kimyasal içeriği GC-MS kullanılarak belirlenmiş ve sonuçlar Tablo 3.2'de verilmiştir. Standart bileşiklere ait kromatogram Şekil 3.1'de gösterilmiştir.

Yağ içeriğini oluşturan toplam 45 bileşik tespit edilmiştir. Yağ içeriğinde baskın bileşen olarak kamfor (% 29.44) bulunmaktadır. Bunu 1,8-sineol (% 19.87), borneol (% 8.25), β - eudesmol (% 7.65), karyofilen oksit (% 7.29) izlemektedir. Diğer bileşikler iz miktarda (% 0.17- 2.91) bulunmaktadır.



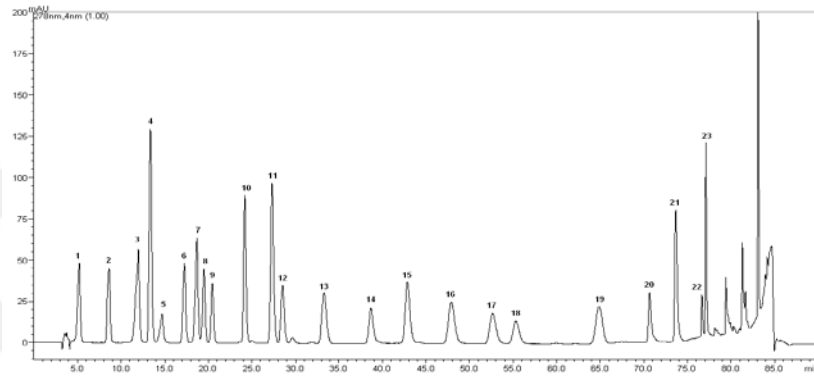
Şekil 3.1. Standart bileşiklere ait kromatogram

Tablo 3.2. *A. coarctata* uçucu yağının GC-MS ile belirlenen kimyasal içeriği

Bileşikler	Gecikme zamanı	%	Bileşikler	Gecikme zamanı	%
α - Pinenler	5.935	0.35	Timol	25.467	0.62
Kamfen	6.469	1.76	Karvakrol	25.964	0.41
β - Pinenler	7.440	0.78	Geranil propionat	30.412	0.36
Sikloheksen,3-(1 metilpropil)	7.892	0.23	β - elemen	31.192	0.49
α -Terpinen	9.036	0.23	Karyofillen	32.918	1.36
Cimol	9.388	1.38	Neril izobutirat	33.151	0.22
1,8-Sinenol	9.718	19.87	Alloaromadendrene	35.443	0.39
Salisilaldehit	10.248	0.19	2- isopropenil -4a,8-dimetil-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydronaphthalene	36.401	1.23
γ - terpinen	10.974	0.50	Germakren -D	36.811	0.24
Linalool	13.250	1.51	Eudesma-4(14),11- dien	37.286	0.74
Nonanal	13.415	0.39	α -selinene	37.761	0.27
-Thujone	14.070	0.19	Geranil isoalerat	38.740	0.71
α -Campholenal	14.570	0.23	γ -cadinene	38.895	0.33
Kamfor	15.757	29.44	Karyofilen oksit	42.891	7.29
p-Mentha-1,5-dien-8-ol	16.041	0.30	Viridiflorol	43.731	1.82
Pinocarvone	16.594	0.21	Ledol	44.282	0.20
Trans-3(10)-Caren-2- ol	17.114	0.23	Longifolenaldehyde	45.613	0.31
Borneol	17.355	8.25	Eudesmol epi- γ -	46.026	0.49
4-terpineol	17.863	2.81	Muurolol α -,epi	46.677	0.73
Myrtenal	18.600	0.25	β eudesmol	47.303	7.64
α -Terpinol	18.837	2.91	$\pm$ -15-hexadecanolide	57.616	1.26
Bornyl format	20.696	0.17	Phytone	57.981	0.20
Lavandulyl asetat	24.562	0.48			
			Toplam		100.00

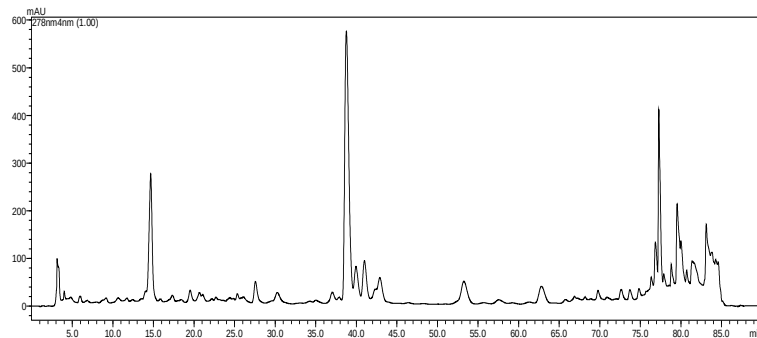
3.3. *A. coarctata* Ekstresinin Fenolik Madde İçeriği

A. coarctata ekstresinin fenolik madde içeriğinin belirlenmesi Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (HPLC) kullanılarak yapılmıştır. Ekstrelerde bulunan fenolik bileşenlerin miktarı mg/g ekstre olarak hesaplanmıştır. Sonuçlar Tablo 3.3’de verilmiş ve Şekil 3.3’de gösterilmiştir.



Şekil 3.2. Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi ile belirlenen standart bileşiklere ait kromatogram

1: Gallik asit, 2: Protokateşik asit, 3: Kateşin, 4: p-Hidroksibenzoik asit, 5: Klorogenik asit, 6: Kafeik asit, 7: Epikateşin, 8: Siringik asit, 9: Vanilin, 10: p-Kumarik asit, 11: Ferulik asit, 12: Sinapinik asit, 13: Benzoik asit, 14: o-Kumarik asit, 15: Rutin, 16: Hesperidin, 17: Rosmarinik asit, 18: Eriodictiol, 19: Sınnamik asit, 20: Kersetin, 21: Luteolin, 22: Kamferol, 23: Apigenin



Şekil 3.3. *A. coarctata* metanollü ekstresine ait Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi ile belirlenen kromatogram

Çalışılan ekstrenin fenolik madde içeriği 23 standart bileşik kullanılarak incelenmiştir. Bu 23 standart bileşiklerden metanollü ekstrede protokateşik asit, p- hidroksibenzoik asit, klorojenik asit, kaffeik asit, siringik asit, vanilin, p-kumarik asit, ferulik asit, benzoik asit, rutin, rosmarinik asit, sinnamik asit, kersetin ve luteolin bileşikleri tespit edilmiştir. Gallik asit, kateşin, epikateşin sinapinik asit, o-kumarik asit, hesperidin, eriodictiyol, kamferol ve apigenin bulunamamıştır. Bu bileşiklerden en fazla klorojenik asit (12.1) bulunmuştur. Bunu protokateşik asit (0.16), rosmarinik asit (3.2), rutin (1,7), luteolin (1.2) ve kuersetin (1.1) takip etmektedir. Diğerler bileşikler iz miktarda (0.9-0.05) bulunmaktadır. En iz miktarda p-kumarik asit (0.05) bulunmaktadır.

Tablo 3.3. *A. coarctata* metanollü ekstresinin Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi ile belirlenen fenolik madde içeriği

Bileşikler	mg/g
Gallik asit	-
Protokateşik asit	0.16
Kateşin	-
p- hidroksibenzoik asit	0.26
Klorojenik asit	12.1
Kaffeik asit	0.3
Epikateşin	-
Siringik asit	0.4
Vanilin	0.1
p-kumarik asit	0.05
Ferulik asit	0.9
Sinapinik asit	-
Benzoik asit	0.8
o-kumarik asit	-
Rutin	1,7
Hesperidin	-
Rosmarinik asit	3.2
Eriodictiyol	-
Sinnamik asit	0.1
Kersetin	1.1
Luteolin	1.2
Kamferol	-
Apigenin	-

-: belirlenememiştir.

3.4. Toplam Fenolik Madde Miktarı

Çalışılan metanollü ekstralarının Folin-Ciocalteu yöntemi ile ölçülen toplam fenolik madde miktarı mg gallik asit eşdeğeri (GAE) olarak belirtilmiş ve elde edilen sonuç Tablo 3.1’de verilmiştir. Ekstrenin fenolik madde miktarı 4.53 ± 1.5 mg GAE/g ekstre olarak bulunmuştur.

3.5. Toplam Flavonoid Madde Miktarı

Çalışılan ekstrenin Alüminyum klorür kolorimetrik yöntemi ile ölçülen toplam flavanoid madde miktarı mg kersetin eşdeğeri (QE) olarak belirtilmiş ve elde edilen sonuç Tablo 3.1’de verilmiştir. Ekstrenin flavanoid madde miktarı 2.21 ± 0.0 mg QE/g ekstre olarak bulunmuştur.

3.6. Toplam Antioksidan Aktivitenin Belirlenmesi

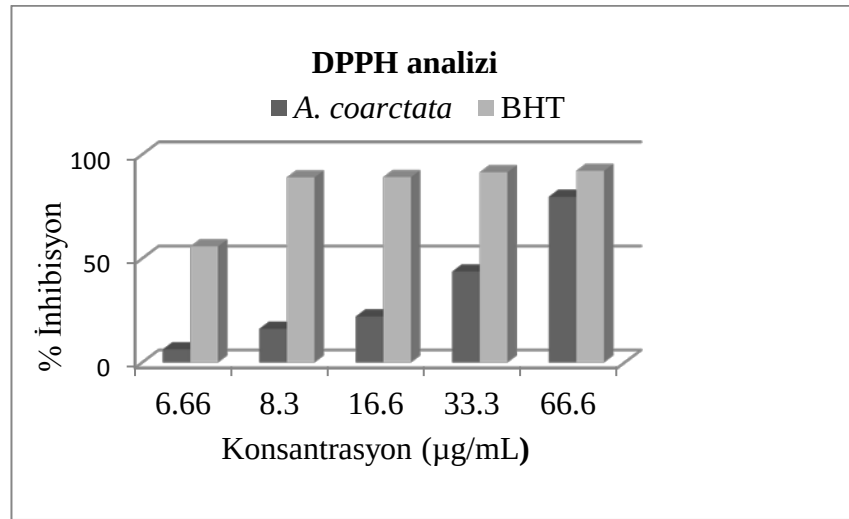
Çalışılan ekstrenin fosfomolibdenyum yöntemi ile ölçülen toplam antioksidan aktivitesi mg askorbik eşdeğeri (AAE) olarak belirtilmiş ve elde edilen sonuç Tablo 3.1’de verilmiştir. Ekstrenin toplam antioksidan aktivitesi 226.82 ± 0.1 mg AAE/g ekstre olarak bulunmuştur.

3.7. Antiradikal Aktivitenin Belirlenmesi

Çalışılan ekstrenin antiradikal aktivitesi DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) yöntemi ile ölçülmüş ve sonuçlar % İnhibisyon olarak verilmiştir. Elde edilen değerler standart antioksidan BHT’nin değeri ile karşılaştırmalı olarak Şekil 3.4 ve Tablo 3.4’de verilmiştir.

Tablo 3.4. *A. coarctata* metanollü ekstresinin DPPH yöntemi ile belirlenen % inhibisyon değerleri

Konsantrasyon (mg/ml)	% İnhibisyon
0.1	6.31
0.25	16.19
0.5	22.12
1	43.75
2	79.67



Şekil 3.4. *A. coarctata* ekstresinin ve BHT'nin DPPH yöntemi ile elde edilen % inhibisyon değerleri

Çalışılan ekstrenin konsantrasyonlara karşı yüzde inhibisyon değerinin yer aldığı grafik çizilerek % 50 inhibisyona neden olan konsantrasyon (IC_{50}) belirlenmiş ve Tablo 3.1'de verilmiştir. Ekstrenin IC_{50} değeri 39.12 µg/ml olarak bulunmuştur.

3.8. β -Karoten Beyazlatma Yöntemi

Çalışılan ekstrenin β -karoten-linoleik asit yöntemi ile ölçülmüş sonuçları % inhibisyon olarak belirtilmiş ve Tablo 3.1'de verilmiştir. Ekstrenin % inhibisyon değeri % 83.67 ± 0.9 olarak bulunmuştur. Ekstrenin % inhibisyon değerleri BHA (% 94.33 ± 0.6) ve BHT (% 84.26 ± 0.3)'nin % inhibisyon değerlerinden daha düşüktür.

3.9. Hidrojen peroksit (H_2O_2) Giderme Aktivite Tayini

Çalışılan ekstrenin hidrojen peroksit giderme aktivitesi ölçülmüş ve sonuçlar % inhibisyon olarak belirtilmiş ve sentetik antioksidan olan BHT, BHA ve Gallik asit'in değerleri ile karşılaştırılmıştır. Elde edilen % inhibisyon değerleri Tablo 3.5'de verilmiş ve Şekil 3.5'de gösterilmiştir. Aktivitenin konsantrasyona bağlı olarak arttığı gözlenmiştir.

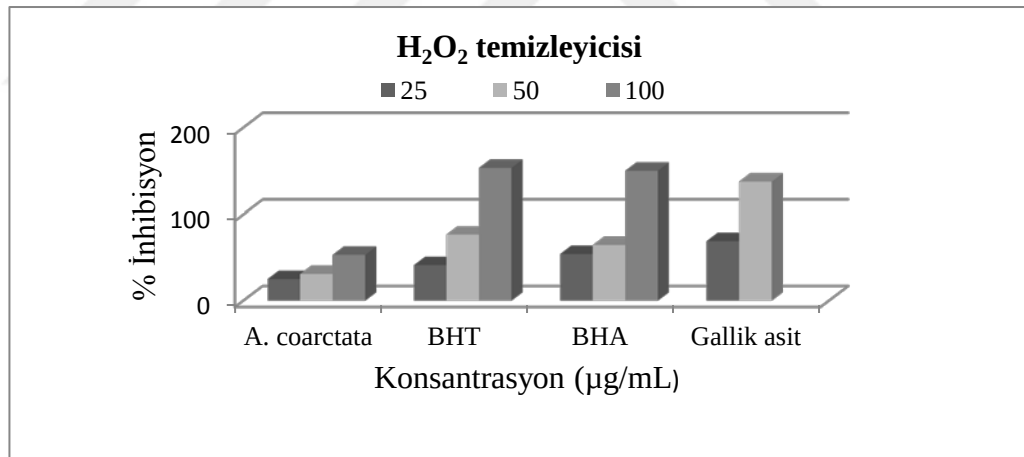
Çalışılan ekstrenin konsantrasyonlara karşı yüzde inhibisyon değerinin yer aldığı grafik çizilerek % 50 inhibisyona neden olan konsantrasyon (IC_{50}) belirlenmiş ve Tablo

3.1’de verilmiştir. Ekstrenin % 50 inhibisyona neden olan IC_{50} değeri 92.63 $\mu\text{g/mL}$ olarak bulunmuştur. BHT, BHA ve Gallik asitin IC_{50} değerleri sırasıyla 31.09 $\mu\text{g/mL}$, 23.16 $\mu\text{g/mL}$ ve 17.62 $\mu\text{g/mL}$ olarak bulunmuştur. Çalışılan ekstrenin aktivitesinin standart bileşiklerden çok daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 3.5. *A. coarctata* metanollü ekstresinin hidrojen peroksit giderme aktivitesi (% İnhibisyon)

Konsantrasyon ($\mu\text{g/mL}$)	<i>A. coarctata</i>	BHA	BHT	GA
25	25.18	54.41	41.35	69.32
50	31.06	64.73	76.97	137.61
100	53.34	150.18	153.47	

Şekil 3.5’de görüldüğü gibi 25, 50 ve 100 $\mu\text{g/mL}$ konsantrasyonlarında çalışılan ekstrenin inhibisyon değerleri sırasıyla %25.18, %31.06 ve %53.34 olarak bulunmuştur.



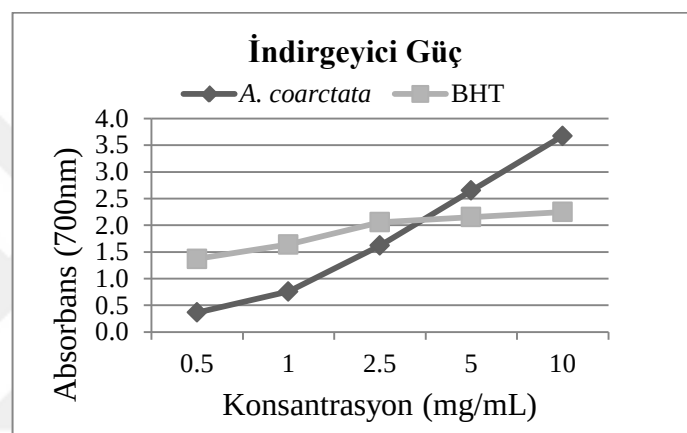
Şekil 3.5. *A. coarctata* metanollü ekstresinin hidrojen peroksit giderme aktivitesi

3.10. İndirgeme Gücü

Bu yöntemde test çözeltisinin rengi ortamda bulunan antioksidan maddelerin indirgeme aktivitesinden dolayı farklı tonlarda yeşil renge dönüşmektedir. Sonuçlar 700 nm’de elde edilen absorbans değerleri olarak Tablo 3.6. ve Şekil 3.6’de gösterilmiştir. Elde edilen değerler BHT’nin değerleri ile karşılaştırmalı olarak verilmiştir.

Tablo 3.6. Ekstrenin indirgeyici güç yönteminde elde edilen absorbans değeri

Konsantrasyon (mg/ml)	<i>A. coarctata</i>	BHT
0.5	0.37	1.37
1	0.76	1.64
2.5	1.62	2.06
5	2.65	2.15
10	3.67	2.25



Şekil 3.6. Ekstrenin indirgeyici güç yöntemi ile elde edilen absorbans değeri

3.11. Demir İyonu İndirgeyici Antioksidan Potansiyeli (FRAP)

Bu metot antioksidanların varlığında ferik (Fe^{+3}) demirin ferrous (Fe^{+2}) demirine indirgemesini ölçmek için kullanılır. Ekstrenin demir indirgeyici antioksidan potansiyeli 1.74 mM/L olarak hesaplanmıştır (Tablo 3.1). Elde edilen değer L- askorbik asitin değeri ile karşılaştırmalı olarak verilmiştir (4.52 mM/L). Ekstrenin demir iyonu indirgeyici gücü standart L- askorbik asitin değerinden oldukça düşüktür.

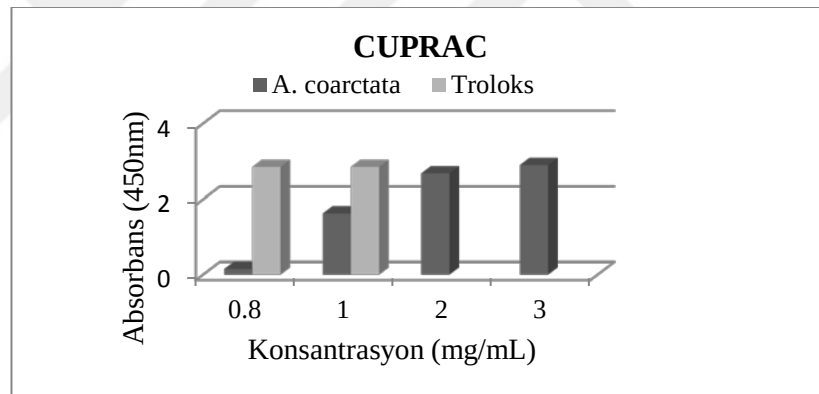
3.12. Bakır İyonu İndirgeyici Antioksidan Potansiyeli (CUPRAC)

Ekstrenin CUPRAC yöntemi ile bakır(II)-neokuproin kompleksini bakır(I)-neokuproin kompleksine indirgeme aktivitesi ölçülmüştür. Sonuçlar Tablo 3.7’de verilmiş ve Şekil 3.7’de gösterilmiştir. Elde edilen değer standart olarak Troloks’un değeri ile karşılaştırmalı olarak verilmiştir. Tablo 3.7’de görüldüğü gibi konsantrasyona bağlı

olarak absorbans ve aktivite artmaktadır. Çalışılan ekstrelerin absorbans değerleri kontrol olarak kullanılan Troloks'un değerinden düşüktür.

Tablo 3.7. Ekstrenin bakır iyonu indirgeme gücü

Konsantrasyon (mg/ml)	<i>A. coarctata</i>	Troloks
0.8	0.15	2.85
1	1.63	2.85
2	2.68	
3	2.9	



Şekil 3.7. Ekstrenin bakır iyonu indirgeme gücü

3.13. Ekstrenin Antimikrobiyal Aktivitesi

A. coarctata'dan elde edilen metanollü ekstre ve uçucu yağın antimikrobiyal aktivitesi agar ve disk difüzyon yöntemi ile 12 tane bakteri, 2 tane küf ve 1 tane maya olmak üzere 15 mikroorganizmaya karşı denenmiş ve elde edilen sonuçlar mm inhibisyon zonu olarak Tablo 3.8'de verilmiştir. Çalışılan 12 tane bakterinin 4 tanesi Gram (+) bakteri olan *B. cereus*, *L. monocytogenes*, Metisilin Dirençli *S. aureus* ve *S. pneumoniae* iken 8 tanesi Gram (-) bakteri olan *A. hydrophila*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *Y. enterocolitica*, *S. thyphimurium* ve *S. enteritidis*'dir.

Tablo 3.8. *A. coarctata* ekstresinin ve uçucu yağının antimikrobiyal sonuçları (mm, inhibisyon zonu)

Mikroorganizmalar	Ekstre (%10)	Uçucu yağ	Tetrasiklin 10 mg/ml	Ampisilin AMP, 10 µg/disk	Kanamisin K, 30 µg/disk	Penisilin 10 µg/disk
<i>A. hydrophila</i>	-	-	27.0	32.0	19.0	37.0
<i>Y. enterocolitica</i>	-	-	23.0	-	10.0	-
<i>S. thyphimurium</i>	-	-	15.0	11.0	11.0	10.0
<i>L. monocytogenes</i>	-	9.0	29.0	-	-	15.0
<i>E. coli</i>	-	-	24.0	8.0	11.0	7.0
<i>K. pneumoniae</i>	11.0	10.0	48.0	23.0	7.0	33.0
Metisilin Dirençli <i>S. aureus</i>	-	-	25.0	-	-	-
<i>P. mirabilis</i>	-	-	19.0	7.0	14.0	12.0
<i>B. cereus</i>	-	8.0	27.0	-	15.0	11.0
<i>P. aeruginosa</i>	-	-	29.0	-	-	-
<i>S. pneumoniae</i>	-	9.0	24.0	-	-	13.0
<i>S. enteritidis</i>	-	-	25.0	9.0	10.0	10.0
Küf ve maya	-		Natamisin 30 mg/ml			
<i>C. albicans</i>	-	9.0	23.0	-	-	-
<i>A. flavus</i>	-	-	17.0	-	-	-
<i>A. parasiticus</i>	-	-	15.0	-	-	-

-: Etkili değil

A. coarctata (100 mg/ mL) ekstresinin yalnızca *K. pneumoniae*'ya karşı düşük aktivite (11 mm) göstermiştir. Kontrol grubu olarak kullanılan Tetrasiklin *K. pneumoniae*'ya karşı etkisi 10 mg/mL konsantrasyonda çok daha etkilidir (48 mm). Ayrıca ekstrenin çalışılan maya ve küflere karşı hiçbir etkisi gözlenmemiştir. *A. coarctata*'dan elde edilen uçucu yağ *L. monocytogenes* (9 mm), *K. pneumoniae* (10 mm), *B.cereus* (8 mm), *S. pneumoniae* (9 mm) bakterilerine ve *C. albicans*'a (9 mm) karşı etki göstermiştir. Küflere karşı hiçbir etki göstermemiştir. Kanamisin (30 µg/disk) *K. pneumoniae*'ya karşı 7 mm, *B. cereus*'a karşı 15 mm ile etki göstermiştir. Penisilin (10 µg/disk) ise *L.*

monocytogenes'e karşı 15 mm, *K. pneumoniae*'ya karşı 33 mm, *B.cereus*'a karşı 11 mm ve *S. pneumonia*'ya karşı 13 mm ile etki göstermiştir. *C. albicans*'a karşı kontrol olarak kullanılan Natamisin 30 mg/mL konsantrasyonda yüksek etki göstermiştir (23 mm).

3.14. En Düşük İnhibe Edici Konsantrasyon (MIC) ve En Düşük Bakterisidal Konsantrasyonun (MBC) Sonuçları

Agar ve disk difüzyon yöntemlerinde ekstre ve uçucu yağa karşı hassas olarak belirlenen mikroorganizmalara karşı MIC (Minimum inhibe edici konsantrasyon) ve MBC (Minimum bakterisidal konsantrasyon) (mg/L) değerleri mikro-well dilüsyon yöntemi ile belirlenmiş olup sonuçlar Tablo 3.9'da gösterilmiştir. *A. coarctata* ekstresinin *K. pneumoniae*'a karşı MIC ve MBC değeri 0.78 mg/mL olarak bulunmuştur. *A. coarctata* bitkisinden elde edilen uçucu yağın *L. monocytogenes*, *K. pneumoniae* ve *C. albicans*'a karşı MIC değerleri 0.25, *B. cereus* ve *S. pneumoniae*'ya karşı MIC değeri 0.5 mg/mL olarak bulunmuştur. Uçucu yağın *L. monocytogenes*, *B. cereus*, *S. pneumoniae* ve *C. albicans*'a karşı MBC değerleri 0.5 mg/mL, *K. pneumoniae*'ya karşı MBC değeri 0.25 mg/mL olarak bulunmuştur.

Tablo 3.9. *A. coarctata* ekstresinin ve uçucu yağının MIC ve MBC değerleri

	Ekstre		Uçucu yağ		Tetrasiklin	
Mikroorganizmalar	MIC (mg/mL)	MBC (mg/mL)	MIC (mg/mL)	MBC (mg/mL)	MIC (µg/mL)	MBC (µg/mL)
<i>A. hydrophila</i>	-	-	-	-	<3.9	125
<i>Y. enterocolitica</i>	-	-	-	-	<3.9	125
<i>S. thyphimurium</i>	-	-	-	-	62.5	125
<i>L. monocytogenes</i>	-	-	0.25	0.5	<3.9	<3.9
<i>E. coli</i>	-	-	-	-	<3.9	125
<i>K. pneumoniae</i>	0.78	0.78	0.25	0.25	15.6	15.6
Metisilin Dirençli <i>S.aureus</i>	-	-			<3.9	125
<i>P. mirabilis</i>	-	-			31.5	125
<i>B. cereus</i>	-	-	0.5	0.5	<3.9	<3.9
<i>P. aeruginosa</i>	-	-	-	-	<3.9	<3.9
<i>S. pneumoniae</i>	-	-	0.5	0.5	7.8	7.8
<i>S.entertidis</i>	-	-			<3.9	62.5
Küf ve Maya					Natamisin MIC(µg/mL)	Natamisin MBC(µg/mL)
<i>C. albicans</i>	-	-	0.25	0.5	<3.9	62.5
<i>A. flavus</i>	-	-	-	-	7.8	>250
<i>A. parasiticus</i>	-	-	-	-	15.6	>250

-: Etkili değil

3.15. Sitotoksite Testi

MCF7 ve NIH/3T3 hücrelerine 24 ve 48 saat süre ile *A. coarctata* ekstresi uygulanmıştır. MTT analiz sonuçlarından elde edilen IC₅₀ değerleri Tablo 3.10’da, uygulanan konsantrasyonların hücre canlılığı üzerindeki etkileri ise % canlılık olarak Tablo 3.11’de verilmiştir.

Ekstrenin MCF7 hücrelerine 24 ve 48 saat uygulama sonrası elde edilen IC₅₀ değerleri sırasıyla 37.39 ve 33.98 µg/mL iken NIH /3T3 hücreleri için bu değerler sırasıyla 42.13 ve 33.11 µg/mL olarak tespit edilmiştir.

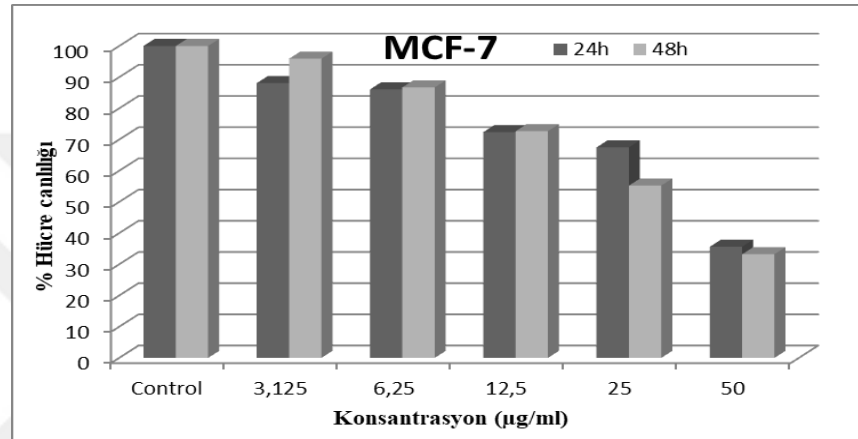
Tablo 3.10. Ekstrenin, MCF7 ve NIH/3T3 hücreleri üzerinde 24 ve 48 saatlik inkübasyon sonrası elde edilen IC₅₀ değerleri

IC ₅₀ değeri (µg/mL)			
MCF7 hücreleri için		NIH/3T3 hücreleri için	
24 saat	48 saat	24 saat	48 saat
37.39	33.98	42.13	33.11

Tablo 3.11. Ekstrenin, MCF7 ve NIH/3T3 hücreleri üzerinde 24 ve 48 saatlik inkübasyon sonrası elde edilen % canlılık değerleri

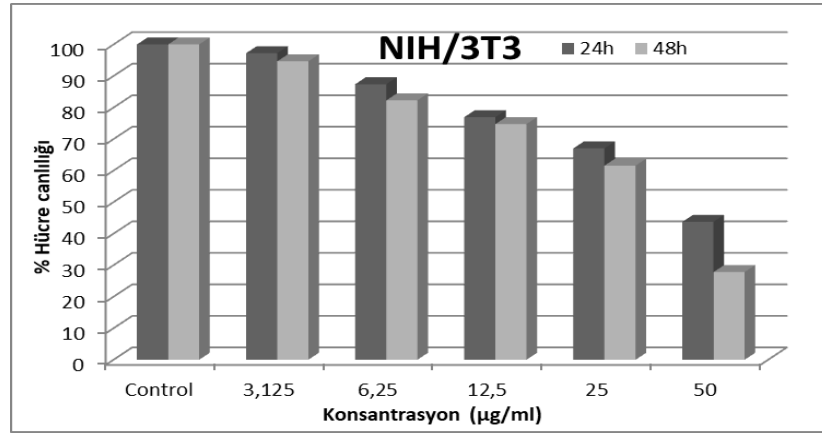
Konsantrasyon µg/mL	MCF-7		NIH/3T3	
	24 h	48 h	24 h	48 h
50	35.63 ± 0.82	33.23 ± 0.98	43.73 ± 1.68	27.80 ± 2.91
25	67.49 ± 1.58	55.24 ± 1.49	67.03 ± 2.23	61.57 ± 2.81
12.5	72.36 ± 4.01	72.68 ± 3.34	76.93 ± 3.49	74.74 ± 4.02
6.25	86.08 ± 1.62	86.72 ± 1.83	87.39 ± 3.95	82.27 ± 1.57
3.125	88.09 ± 3.68	95.93 ± 4.20	97.22 ± 1.76	94.63 ± 2.31
Kontrol	100.00 ± 1.54	100.00 ± 0.11	100.00 ± 1.05	100.00 ± 1.01

Şekil 3.8’de görüldüğü gibi MCF7 hücrelerinin 24 saatlik uygulama sonrasında 3.125, 6.25, 12.5, 25 ve 50 $\mu\text{g/mL}$ konsantrasyonlarındaki % canlılık oranı sırası ile % 88.09, % 86.08, % 72.36 % 67.49 ve % 35.63 olarak belirlenmiştir. 48 saatlik uygulama sonrasında 3.125, 6.25, 12.5, 25, 50 $\mu\text{g/mL}$ konsantrasyonlarındaki % canlılık oranı sırası ile % 95.93, % 86.72, % 72.68, % 55.24 ve %33.23 olarak bulunmuştur. Konsantrasyon artıkça sitotoksosite artmıştır.



Şekil 3.8. Ekstrenin MCF-7 hücrelerine 24 ve 48 saat uygulanması sonrasında elde edilen % hücre canlılık grafiği

Şekil 3.9’de görüldüğü gibi NIH/3T3 hücrelerinin 24 saatlik uygulama sonrasında 3.125, 6.25, 12.5, 25 ve 50 $\mu\text{g/mL}$ konsantrasyonlarındaki % canlılık oranı sırası ile % 97.22, % 87.39, % 76.93, % 67.03 ve % 43.73 olarak belirlenmiştir. 48 saatlik uygulama sonrasında 3.125, 6.25, 12.5, 25 ve 50 $\mu\text{g/mL}$ konsantrasyonlarındaki % canlılık oranı sırası ile % 94.63, % 82.27, % 74.74, % 61.57 ve %27.80 olarak bulunmuştur. Konsantrasyon artıkça sitotoksosite artmıştır.



Şekil 3.9. Ekstrenin NIH/3T3 hücrelerine 24 ve 48 saat uygulanması sonrasında elde edilen % hücre canlılık grafiği

TARTIŞMA – SONUÇ ve ÖNERİLER

Achillea coarctata taksonunun biyoaktivitesinin araştırıldığı bu çalışmada aşağıdaki sonuçlar elde edilmiş ve bu sonuçlar diğer araştırmacıların bulgularıyla karşılaştırılarak detaylı bir şekilde tartışılmıştır.

Yapılan arazi çalışmaları ile *A. coarctata*'nın toprak üstü kısımları Kayseri İli'nden toplanmıştır. Kurutulup öğütülen toprak üstü kısımları Soxhlet ekstraksiyon cihazında metanol ile ekstre edilmiştir. Ekstrenin verimi %17.03 (w/w) olarak bulunmuştur.

A. biebersteinii ve *A. wilhelmsii*'den elde edilen metanollü ekstrenin verimi sırasıyla 115 ± 0.42 (w/w), 41 ± 0.4 (w/w) kuru ekstre/g bitki (Salarbashia vd., 2014), *A. odonata* metanollü ekstresinin verimi ise % 18.2 (g kuru ekstre /100 g kuru bitki) olarak bulunmuştur (Boutennoun vd., 2017). Taşkın vd. (2018) yaptığı çalışmada *A. nobilis*'in toprak üstü kısımlarından 3 farklı ekstraksiyon yöntemi ile 5 farklı çözücü kullanarak ekstreler elde etmişlerdir. Elde edilen ekstrelerin verimleri ultrasonik banyo yönteminde etanol-su (50:50, v/v), kloroform, etanol, etil asetat ve n-heksan için sırasıyla % 2.30, % 2.12, % 0.46, % 0.33 ve % 0.26 olarak, maserasyon yönteminde etanol-su (50:50, v/v), kloroform, etanol, etil asetat ve n-heksan için sırasıyla % 1.30, % 2.23, % 0.34, % 0.13 ve % 2.48 olarak, soxhlet ekstraksiyon yönteminde etanol-su (50:50, v/v), kloroform, etanol, etil asetat ve n-heksan için sırasıyla % 4.50, % 2.01, % 3.18, % 0.26 ve % 2.84 olarak bulunmuştur (Taşkın vd., 2018).Verim sonuçları bitkinin türüne, ekstraksiyon yöntemine, kullanılan çözücüye bitkinin toplanma zamanına, yaşadığı iklime ve toprak koşullarına göre değişebilmektedir.

Çalışılan bitkinin Clevenger cihazı kullanılarak hidrodistilasyon yöntemi ile uçucu yağı elde edilmiş, % yağ verimi 0.05 (v/w) olarak bulunmuştur. Diğer bir çalışmada hidrodistillasyon yöntemi ile elde edilen 6 farklı *Achillea* türüne ait 19 bitkinin uçucu

yağ verimleri değerlendirilmiştir. *A. millefolium*'un verimi 0.15-0.63 (v/w), *A. filipendulina*'nın verimi 0.55-0.72 (v/w), *A. tenuifolia*'nın verimi 0.15-0.83 (v/w), *A. santolina*'nın verimi 0.10-0.60 (v/w), *A. biebersteinii*'nin verimi 0.42-2.7 (v/w) ve *A. eriophora*'nın verimi 0.22 (v/w) olarak bulunmuştur (Rahimmalek vd., 2009). *A. millefolium*, *A. santolina*, *A. biebersteinii* ve *A. fragrantissima* için uçucu yağ verimleri sırasıyla %0.21, 0.49, 0.76 ve 0.88 (w/w) olarak bulunmuştur (Almadiy vd., 2016).

A. wilhelmsii'nin 20 farklı bölgeden toplanan örneklerinin Clevenger cihazı ile hidrodistilasyon yöntemi ile elde edilen uçucu yağın verimleri % 0.14-0.44 arasında bulunmuştur (Saeidi vd., 2018). *A. millefolium*'un yıllık büyüme döngüsü Ekim-Temmuz ayları arasında bitkinin gelişim evrelerine göre yapraklanma evresi, çiçeklenme evresi ve bitkinin tüm toprak üstü kısımları olarak uçucu yağ verimleri araştırılmıştır. Yağ verimi yaprak evresinde % 0.10-0.24, çiçeklenme evresine % 0.26-0.70 ve tüm toprak üstü kısımları için % 0.13-0.16 olarak bulunmuştur (Verma vd., 2017).

A. coarctata'dan elde edilen uçucu yağ bileşimi GC-MS kullanılarak değerlendirilmiş ve yağ içeriğini oluşturan 45 bileşik tespit edilmiştir. Yağ içeriğinde baskın bileşen olarak kamfor (% 29.44) bulunmuştur. Bunu 1,8-sineol (% 19.87), borneol (% 8.25), β -eudesmol (% 7.65), karyofilen oksit (% 7.29) izlemektedir. Diğer bileşikler iz miktarda (% 0.19- 2.91) bulunmuştur.

A. clavenae'den elde edilen uçucu yağ bileşimi GC-MS kullanılarak değerlendirilmiş ve yağ içeriğini oluşturan 25 bileşik tespit edilmiştir. Baskın bileşik olarak kamfor (% 29.5) bulunmuştur. Bunu mirsen (% 5.5), 1,8-sineol (%5.3), β -karyofilen (%5.1), linalool (%4.9) ve geranil asetat (%4.2) izlemektedir. Diğer bileşikler iz miktarda (% 3.5 - 0.4) bulunmuştur (Bezic vd., 2003).

Maggi vd (2009), yaptığı çalışmada *A. ligustica*'nın çiçeklerinden ve vejetatif parçalarından elde ettiği uçucu yağın içeriğini GC-MS kullanılarak belirlemiş, yağ içeriğinin % 87.6-92.8'ini oluşturan 101 bileşen tanımlanmıştır. Ayrıca, araştırmada tespit edilen 38 bileşenin ilk defa *A. ligustica* uçucu yağında keşfedildiği tespit edilmiştir. Bu 38 bileşikten 12'si sadece eser miktarda (<0.1%) bulunmuştur. Çiçeklerinden elde edilen yağın en fazla bulunan bileşenleri (>5%) linalool (%24.79),

viridiflorol (%9.59), β -pinen (%6.39), 1,8-sineol (%5.77) ve terpinen-4-ol (%5.30); vejetatif parçalarından elde edilen yağın ana bileşenleri viridiflorol (%14.54), terpinen-4-ol (%12.95) ve β -pinen (%9.55) iken çiçeklerinden elde edilen yağın ana bileşenleri olan linalool ise sadece (%0.22) iz miktarlarda mevcuttur (Maggi vd., 2009).

A. millefolium'dan elde edilen uçucu yağın bileşimi GC-MS ile benzer bileşikler içerenler dört gruba ayrılarak belirlenmiştir: I- β -pinen (7.3–31.1%)+ 1,8-sineol (3.1–17.0%), II - β -pinen (5.5–12.0 %) + *trans*-nerolidol (5.5–13.5 %) III - β -pinen (9.7–26.5%);+ kamazulen (9.8–23.2 %) ve IV- borneol (11.5- 13.2%)+ kamfor (7.2–13.1%). Yağın başlıca bileşenleri β -pinen, 1,8-sineol, kamazulen, kamfor, borneol ve *trans*-nerolidol olarak belirlenmiştir (Mackute vd., 2003).

6 farklı *Achillea* türünden (*A. tenuifolia*, *A. filipendulina*, *A. millefolium*, *A. santolina*, *A. eriophora* ve *A. biebersteinii*) elde edilen uçucu yağların bileşimi GC-MS ile benzer bileşikler içerenler dört gruba ayrılarak belirlenmiştir. (I) spathulenol (% 1.64-34.31) + kafur (% 0.2-15.61) (7 katılım); (II1) germakren-D (% 18.78-23.93) + borneol (% 7.93-8.26) + bornyl asetat (% 11.56-14.66) (5 katılım); (II2) germakren-D (% 13.28-36.28) + bisiklogermakren (% 5.93-8.4) + 1,8-sineol (% 15.26-19.41) + kafur (14.95-23.32%) (2 katılım); (III) borneol + kamfor (52.04-63.27) (2 katılım); (IV) germakren-D (% 45.86-69.64). Başlıca bileşenleri, germakren-D, bisiklogermakren, kamfor, borneol, 1,8-sineol, spathulenol ve bornil asetat olarak belirlenmiştir (Rahimmalek vd., 2009).

A. sintenisi'den elde edilen uçucu yağ bileşimi GC-MS kullanılarak değerlendirilmiş yağ içeriğini oluşturan 32 bileşik tespit edilmiştir. Başlıca bileşenleri kamfor (%14.8), ökaliptol (%12.9), β -pinen (%12.8), borneol (%10.8), piperiton (%10.2) olarak bulunmuştur. Diğer bileşikler iz miktarda (%3.4-0.6) bulunmuştur (Sökmen vd., 2003).

Kordali vd. (2009), yaptığı çalışmada *A. gypsicola* ve *A. biebersteinii*'den elde edilen uçucu yağ bileşimi GC/MS kullanılarak değerlendirilmiş, *A. gypsicola*'dan 28 bileşik, *A. biebersteinii*'den 32 bileşik tespit edilmiştir. *A. gypsicola*'nın başlıca bileşenleri kamfor (%40.17), 1,8 sineol (%22.01), piperiton (%11.29), borneol (%9.5) olarak bulunmuştur. Diğer bileşikler iz miktarda (% 1.59 – 0.10) bulunmuştur. *A. biebersteinii*'nin başlıca bileşenleri 1,8 sineol (%38.09), kamfor (%23.56), borneol

(%5.88), α terpinol (%5.15) olarak bulunmuştur. Diğer bileşikler iz miktarda (% 3.26-0.24) bulunmuştur (Kordali vd., 2009).

Polatoğlu vd. (2013), yaptığı çalışmada *A. biebersteinii* (Ağrı), *A. biebersteinii* (Dumluca), *A. vermicularis*, *A. teretifolia*' dan elde edilen uçucu yağ bileşimi GC/MS kullanılarak araştırılmıştır. *A. biebersteinii* (Ağrı) yağ içeriğini oluşturan 50 bileşik tespit edilmiştir. Başlıca bileşenleri 1,8-cineole (%30.06), piperiton (%28.09) kamfor (%11.7) olarak bulunmuştur. Diğer bileşikler iz miktarda (% 1.9-0.1) bulunmuştur. *A. biebersteinii* (Dumluca) yağ içeriğini oluşturan α -thujone (12.9%), kamfor (14.4%), 1,8-cineole (31.01%) olarak bulunmuştur. Diğer bileşikler iz miktarda (% 4.6-0.1) bulunmuştur. *A. vermicularis* yağ içeriğini oluşturan 48 bileşik tespit edilmiştir. Başlıca bileşenleri 1,8-cineole (%29.2), kamfor (%25.8), borneol (%5.2) olarak bulunmuştur. Diğer bileşikler az miktarda (%4.5-0.1) bulunmuştur. *A. teretifolia* yağ içeriğini oluşturan 57 bileşik tespit edilmiştir. Başlıca bileşenleri 8-cineole (%15.9), borneol (%8.1), T-cadinol (5.9%) olarak bulunmuştur. Diğer bileşikler iz miktarda (%5.1 - 0.1) bulunmuştur (Polatoğlu vd., 2013).

A. gypsicola'dan elde edilen uçucu yağ bileşenleri GC-MS kullanılarak değerlendirilmiş ve yağ içeriğini oluşturan 28 bileşik tespit edilmiştir. Başlıca bileşenler kamfor (% 40.17), 1,8-cineole (%22.01), piperiton (%11.29), borneol (%9.5) olarak bulunmuştur. Diğer bileşikler iz miktarda (% 1.59 - 0.10) bulunmuştur (Tozlu vd., 2011).

A. setacea ve *A. teretifolia*'dan elde edilen uçucu yağ bileşenleri GC-MS kullanılarak değerlendirilmiş ve yağ içeriğini oluşturan bileşikler tespit edilmiştir. *A. setacea* yağından 27 bileşik tespit edilmiştir. Başlıca bileşenleri ökaliptol (% 18.5), sabinene (%10.8) ve kamfor (%5.3) olarak bulunmuştur. Diğer bileşikler iz miktarda (% 3.9 - 0.1) bulunmuştur. *A. teretifolia* yağından 28 bileşik tespit edilmiştir. Başlıca bileşenleri ökaliptol (19.9%), borneol (11.9%) ve kamfor (11.1%) olarak bulunmuştur. Diğer bileşikler iz miktarda (% 5.1 - 0.3) bulunmuştur (Ünlü vd., 2002).

Almadiy vd. (2016), yaptığı çalışmada *A. biebersteinii*, *A. santolina*, *A. millefolium* ve *A. fragrantissima*'dan elde edilen uçucu yağların bileşenleri GC-MS kullanılarak tespit edilmiştir. *A. biebersteinii* yağından 31 bileşik tespit edilmiştir. Başlıca bileşenleri cis-askaridol (% 33.8), p-simen (%22.4), kamfor (%8.6), 1,8 sineol (%6.3) ve piperiton

(%5.4) olarak bulunmuştur. Diğer bileşikler iz miktarda (% 4.1-0.2) bulunmuştur. *A. santolina* yağından 37 bileşik tespit edilmiştir. Başlıca bileşenleri fragranil asetat (% 27.3), 1,6-dimetil-1,5 siklooktadien (%14.6), cis-thujon (%8.4), fragrano (%8.2) ve 1,8 sineol (%7.1) olarak bulunmuştur. Diğer bileşikler az miktarda (% 2.7-0.2) bulunmuştur. *A. millefolium* yağından 36 bileşik tespit edilmiştir. Başlıca bileşenleri kamazulen (%26.02), β -pinen (%16.6), sabinene (%9.2), germakrene D (%6.7) ve β -karyofilen (%5.9) olarak bulunmuştur. Diğer bileşikler iz miktarda (% 3.9-0.2) bulunmuştur. *A. fragrantissima* yağından 19 bileşik tespit edilmiştir. Başlıca bileşenleri cis-thujone (%28.4), 3,3,6-trimetil-1,5-heptadien-4-on (Artemisia ketonu) (% 16.8), 2,5-dimetil-3-vinil-4-heksen-2-ol (Santolina alkolü) (% 13.1), trans-thujon (%12.5) olarak bulunmuştur. Diğer bileşikler az miktarda (% 4.7-0.2) bulunmuştur (Almadiy vd., 2016).

A. wilhelmsii'nin 20 farklı bölgeden toplanan örneklerinden elde edilen uçucu yağların bileşenleri GC-MS kullanılarak araştırılmıştır. *A. wilhelmsii*'nin başlıca bileşenleri chrysanthenone (%38.8-0.2), trans-carveol (%27.5-iz), linalool (%26-10.8), neoiso-dihydrocarveol asetat (% 25.2- iz), kamfor (%19.9-0.8), filifolon 8%19.7- iz), 1,8-cineole (%16.7- iz), borneol (%13.6- 1.5), α -pinen (%11.8-iz), trans-piperitol (%11.7-iz), E karyofilen (%11.2-0.2), E nerediol (%10.8-iz) ve lavandulil asetat (% 10- iz) olarak bulunmuştur (Saeidi vd., 2018).

Verma vd. (2017), yaptığı çalışmada *A. millefolium*'un farklı mevsimlerde, farklı bitki kısımlarından elde ettiği uçucu yağın içeriğini GC-FID ve GC-MS kullanarak belirlemiş, yağı oluşturan 39 bileşen tespit edilmiştir. Yağların başlıca bileşenleri germakren D (% 46.6-1.1), sabinen (%38.9-4.0), borneol (%24.9-4.7), kafur (%17.6-0.6), α -pinen (%11.7-0.8), artemisia (%8.2-0.3), kamfen (%5.7-0.2), 1,8-sineol (%4.0-0.3), epi-kubebol (% 3.9-0.4), artemisia alkol (%3.2-0.8), (E) - karyofilen (%3.1-1.0) ve β -pinen (%2.9-0.3) olarak bulunmuştur (Verma vd., 2017).

A. biebersteinii'den elde edilen uçucu yağın bileşenleri GC-MS kullanılarak değerlendirilmiş ve yağ içeriğini oluşturan 11 bileşik tespit edilmiştir. Başlıca bileşenler 1,8- cineole (% 45.2), p-simen (%20.8) ve cis-chrysanthenyl asetat (%20.4) olarak bulunmuştur. Diğer bileşikler iz miktarda (%4.3-0.1) bulunmuştur (Mirahmadi ve Norouzi, 2017).

Uçucu yağ içeriği ve miktarlarındaki bu farklılıklar tür farkı, bitkinin yaşadığı coğrafik konum ve toplama zamanları ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda test edilen ekstrenin Folin-Ciocalteu yöntemi ile tespit edilen toplam fenolik madde miktarı 4.53 ± 1.5 mg GAE/g ekstre olarak bulunmuştur.

Farklı *Achillea* türleri ile yapılan çalışmalarda elde edilen metanollü ekstrelerin Folin-Ciocalteu yöntemi ile tespit edilen toplam fenolik madde miktarları sırasıyla *A. odorata* için 448.8 ± 1.04 mg GAE/g (Boutennoun vd., 2017), *A. aucherii* için 15.55 mg GAE/ekstre, *A. pachycephalla* için 60.65 mg GAE/ekstre (Gharibia vd., 2013), *A. biebersteinii* için 11.78 mg GAE/g kuru ekstre ve *A. wilhelmsii* için 0.75 mg GAE/g kuru ekstre (Salarbashia vd., 2014) olarak bulunmuştur.

Taşkın vd. (2018), yaptığı çalışmada *A. nobilis*'in toprak üstü kısımlarından 3 farklı ekstraksiyon yöntemi ile 5 farklı çözücü kullanarak elde ettiği ekstrelerin fenolik madde miktarlarını araştırmıştır. Elde edilen ekstrelerin fenolik madde miktarları ultrasonik banyo yönteminde etanol-su (50:50, v/v), kloroform, etanol, etil asetat ve n-heksan için sırasıyla 0.06 ± 0.04 mg GAE/mg ekstre, 0.0210 ± 0.0027 mgGAE/mg ekstre, 0.067 ± 0.012 mgGAE/mg ekstre, 0.024 ± 0.005 mgGAE/mg ekstre ve 0.0092 ± 0.0035 mgGAE/mg ekstre olarak, demleme yönteminde etanol-su (50:50, v/v), kloroform, etanol, etil asetat ve n-heksan için sırasıyla 0.06 ± 0.05 mgGAE/mg ekstre, 0.026 ± 0.016 mgGAE/mg ekstre, 0.066 ± 0.008 mgGAE/mg ekstre, 0.046 ± 0.014 mgGAE/mg ekstre, ve 0.009 ± 0.001 mg GAE/mg ekstre, olarak soxhlet yönteminde etanol-su (50:50, v/v), kloroform, etanol, etil asetat ve n-heksan için sırasıyla 0.06 ± 0.01 mgGAE/mg ekstre, 0.027 ± 0.005 mg GAE/mg ekstre, 0.07 ± 0.01 mg GAE/mg ekstre, 0.041 ± 0.014 mg GAE/mg ekstre ve 0.01 ± 0.03 mg GAE/mg ekstre olarak bulunmuştur (Taşkın vd., 2018).

Çalışmada soxhlet yönteminde, ultrasonik banyo yönteminde ve demleme yönteminde etanollü ekstreler yüksek fenolik içeriğe sahiptir. Etanollü ekstrelerin fenolik madde miktarı *A. coarctata*'dan elde edilen metanollü ekstrenin fenolik madde miktarından oldukça düşük çıkmıştır.

A. phrygia'nın metanol özütü, su ve etil asetat ekstresi için toplam fenolik madde miktarları sırasıyla 41.13 mg GAE/g, 35.53 mg GAE/g ve 23.62 mg GAE/g ekstre olarak bulunmuştur (Zengin vd., 2017).

A. biebersteinii'nin vejetatif bitki (89.52 mg GAE/g ekstre), çiçek tomurcuğu açmadan önce (113.34 mg GAE/g bitki ekstre), tam çiçek açma (103.48 mg GAE/g bitki ekstre), yapraklar (102.57 mg GAE/g bitki ekstre), kök (22.76 mg GAE/g bitki ekstre), çiçek (103.17 mg GAE/g bitki ekstre), ve tohum (59.02 mg GAE/g bitki ekstre) da dahil olmak üzere, farklı fenolojik safhadaki metanolik ekstraktların toplam fenolik madde miktarı çalışılmış ve en yüksek fenolik madde miktarı çiçek tomurcuk açmadan önceki safhada, en düşük ise bitkinin kök kısmında bulunmuştur. Hammad vd. (2013) yaptığı bu çalışmada *A. biebersteinii*'nin sulu ve hidro-alkollü ekstraktlarının toplam fenolik madde miktarlarını, sırasıyla, 27.89 ± 0.21 ve 54.61 ± 0.60 mg GAE/g ekstre olarak bulunmuşlardır (Mirahmadi ve Norouzi 2017).

Folin-Ciocalteu yöntemi maddelerin kimyasal yapısına bağlı olarak farklı fenolik bileşiklere farklı cevaplar vermektedir (Statue-Garcia vd., 1997).

Çalışılan *A. coarctata* türünden elde edilen ekstrenin Alüminyum klorür kolorimetrik yöntemi ile toplam flavonoid madde miktarı 2.21 ± 0.0 mg QE/g ekstre olarak bulunmuştur. *A. odorata* metanollü ekstresinin toplam flavonoid madde miktarı 97.77 ± 0.91 mg QE/g olarak bulunmuştur (Boutennoun, vd., 2017). *A. santolin*'in metanollü ekstresinin flavonoid madde miktarı 49.04 mg kateşin eşdeğeri olarak bildirilmiştir (Ardestani ve Yazdanparast 2007). Toplam flavonoid madde miktarı *A. biebersteinii* ve *A. wilhelmsii* metanollü ekstraktları için sırasıyla 0.2 ve 2.56 mg CE/g kuru madde olarak bulunmuştur (Salarbashia vd., 2014).

Çalışılan ekstresinin fenolik madde içeriğinin belirlenmesi Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (HPLC) kullanılarak yapılmıştır. Çalışılan ekstrenin fenolik madde içeriği 23 standart bileşik kullanılarak incelenmiştir. Ekstrede protokateşik asit, p-hidroksibenzoik asit, klorojenik asit, kaffeik asit, siringik asit, vanilin, p-kumarik asit, ferulik asit, benzoik asit, rutin, rosmarinik asit, sinamik asit, kersetin ve luteolin bileşikleri bulunmuştur.

A. ligustica'nın etanolik ekstresi fenolik bileşiklerinin tanımlanması ve miktarının tespiti için yüksek performanslı sıvı kromatografi-elektrosprey iyonizasyon-kütle spektrometresi kullanılmıştır. 6-Hidroksi- kemferol-3, 6, 4-trietil eter, apigenin-6-C-glucoside-8-C-arabinosid, luteolin ve apigenin en fazla bulunan flavonoidlerdir (Tuberosoa vd., 2009).

A. nobilis'in demleme yöntemiyle elde edilen etanol ve etilasetat ekstrelerinin fenolik bileşenleri LC/MS ile analiz edilmiştir. Etanollü ekstrenin başlıca bileşenleri dikafeoilkinik asit, luteolin-7-0-glukosid, orientin, vitexin, luteolin, quercetin-metil-eter, apigenin-6,8-di-C- glukozid, klorojenik asit, luteolin, heksosid olarak tanımlanmıştır. Etilasetat ekstresinin başlıca bileşenleri dikafeoilkinik asit, luteolin-7-0-glukosid, orientin, vitexin, isorhamnetin-glukosid, luteolin ve quercetin-metil-eter olarak bulunmuştur (Taşkın vd., 2018).

A. phrygia metanol, su ve etilasetat çözücülerini ile elde edilen ekstrelerinin fenolik bileşikleri RP-HPLC (ters faz) ile analiz edilmiştir. Etil asetatlı ekstrenin fenolik içeriği protokateşik asit, p- hidroksibenzoik asit, klorojenik asit, kaffeik asit, epikateşin, şirintik asit, p- coumarik asit, felurik asit, sinapik asit, o- coumarik asit, trans sinnapik asit, kuersetin, luteolin, apigenin bileşikleri bulunmuştur. En fazla apigenin, en az da trans sinnapik asit bulunmuştur. Metanollü ekstrenin fenolik içeriği protokateşik asit, p- hidroksibenzoik asit, klorojenik asit, kaffeik asit, epikateşin, Syringic asit asit, p- coumarik asit, felurik asit, sinapik asit, o- coumarik, rutin, trans sinnapik asit, luteolin, apigenin bileşikleri bulunmuştur. Sulu ekstresinin fenolik içeriği gallik asit, protokateşik asit, kateşin, klorojenik asit, kaffeik asit, Syringic asit, p- coumarik asit, rutin, trans sinnapik asit, kaemferol bileşikleri bulunmuştur. Metanollü ve sulu ekstrelerde en fazla klorojenik asit, en az da trans sinnapik asit bulunmuştur (Zengin vd., 2017).

Antioksidan aktivitenin ölçülmesinde kullanılan basit yöntemlerden biri de fosfomolibdenyum yöntemidir. Bu yöntem antioksidan bileşikler tarafından molibdenyum (VI)'un molibdenyum (V)'e indirgenmesini temel almaktadır. Test tüpünde oluşan yeşil renkli molibdenyum (V) kompleksi 695 nm'de maksimum absorbans vermektedir (Kumaran ve Karunakaran 2006). Çalışılan ekstrenin fosfomolibdenyum yöntemi ile ölçülen toplam antioksidan aktivitesi 226.82 ± 0.1 mg AAE/g ekstre olarak bulunmuştur.

Zengin vd. (2017), yaptığı çalışmada *A. phrygia*'nın etil asetat, metanol ve su çözücülerini ile elde ettiği ekstralarının fosfomolibdenyum yöntemiyle toplam antioksidan aktivite ölçüm sonuçları sırası ile 1.99 ± 0.11 mmol TE/g ekstre, 1.61 ± 0.05 mmol TE/g ekstre ve 1.17 ± 0.03 mmol TE/g ekstre olarak bulunmuştur.

β -karoten/linoleik asit beyazlatma yönteminde, linoleik asitin oksidasyonu peroksil radikallerinin oluşmasına neden olur. Oluşan serbest radikaller doymamış β -karotenin oksidasyonuna sebep olur. Bu olay β -karotenin kendine özgü turuncu renginin açılmasına neden olur. Ekstredeki antioksidanların varlığı hidroperoksitler tarafından β -karotenin oksidasyonunu azaltır. Antioksidan etkiye sahip ekstre hücre membranlarındaki lipidlerin oksidasyonunu önleyebilir. Bu nedenle bitki ekstraları sağlık üzerinde yararlı etkiler gösterebilir (Mariod vd., 2009).

Çalışılan ekstrenin β -karoten-linoleik asit yöntemi ile elde edilen % inhibisyon değeri 83.67 ± 0.9 olarak bulunmuştur. Ekstrenin % inhibisyon değerleri BHA (94.33 ± 0.6) ve BHT (84.26 ± 0)'nin % inhibisyon değerlerinden daha düşüktür. *Achillea* cinsine ait ekstraların β -karoten-linoleik asit yöntemi ile antioksidan aktivitesinin belirlenmesine yönelik bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Maggi vd. (2009) yaptığı çalışmada *A. ligustica*'nın çiçeklerinden ve vejetatif parçalarından elde ettiği uçucu yağın β -karoten oksidasyon inhibisyon değerleri sırasıyla 27.6 ± 2.9 , 12.3 ± 3.1 olarak bulunmuştur. Kontrol olarak kullanılan BHA ve BHT'nin % inhibisyon değerleri sırası ile 64.6 ± 6.2 , 62.6 ± 4.8 olarak belirlenmiştir. Uçucu yağların % inhibisyon değerleri kontrol olarak kullanılan BHA ve BHT den düşük çıkmıştır (Maggi vd., 2009).

DPPH stabil bir serbest radikaldir ve ekstraların radikal temizleme aktivitesinin belirlenmesinde yaygın şekilde kullanılmaktadır. Çünkü DPPH yöntemi hızlı, güvenilir ve tekrarlanabilir bir yöntemdir. Bu yöntem antioksidandan elektron veya hidrojen alan mor renkli DPPH radikal çözeltisinin indirgenmesi ile renginin sarıya (difenil pikrilhidrazin) dönüşmesini temel almaktadır. Mordan sarıya renk değişiminin derecesi spektrofotometrik olarak 517 nm'de ölçülür. Renk değişiminin derecesi ekstre yada antioksidan bileşiğin hidrojen verebilme yeteneğini dolayısıyla antiradikal aktivitesini yansıtmaktadır (Abdel-Hameed, 2009).

Çalışılan ekstrenin antiradikal aktivitesi DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) yöntemi ile ölçülmüştür. % inhibisyon değerleri 0.01, 0.25, 0.5, 1 ve 2 µg/mL konsantrasyonlarda sırası ile 6.31, 16.19, 22.12, 43.75 ve 79.67 olarak bulunmuş ve antiradikal aktivitesi doza bağlı olarak artmıştır. % 50 inhibisyona neden olan konsantrasyon (IC₅₀) hesaplanmıştır. Ekstrenin IC₅₀ değeri 39.12 µg/mL olarak bulunmuştur. IC₅₀ değerinin düşük olması yüksek antiradikal aktiviteyi ifade etmektedir.

A. odonata metanollü ekstresinin antiradikal aktivitesi DPPH yöntemi ile 25, 50, 75, 100 ve 125 µg/mL konsantrasyonlarda ölçülmüş ve % inhibisyon değerleri 100 ve 200 µg/mL’de sırası ile 65.24 ve 88.34 olarak bulunmuştur (Boutennoun vd., 2017).

A. santolina etanol-su (7:3, v/v) ekstrenin antiradikal aktivitesi DPPH yöntemi ile ölçülmüş, IC₅₀ değerlerini 55 µg/ml olarak (Ardestani ve Yazdanparast 2007), *A. millefolium*’un hem yabani hem de ticari örnekleri ile elde ettiği metanollü ekstrelerin antiradikal aktivitesini DPPH yöntemi ile belirlenmiş, IC₅₀ değerlerini sırasıyla 0.50 ± 0.01 mg/mL ve 0.37 ± 0.01 mg/mL olarak bulunmuştur (Dias vd., 2013).

Gharibi vd. (2013) yaptığı çalışmada *A. pachycephalla*, *A. kellalensis* ve *A. aucherii* türlerinin metanollü ekstrelerinin IC₅₀ değerlerini sırasıyla 240 µg/mL, 518 µg/mL, 844 µg/mL ve standart BHT’nin IC₅₀ değerini 216 µg/mL olarak bulmuşlardır (Gharibi vd., 2013).

A. millefolium ve *A. graveolens* metanollü ekstrelerinin DPPH yöntemi ile elde edilen IC₅₀ değerleri sırasıyla 22.11 mg/ml ve 34.41 mg/mL olarak tespit edilmiştir (Kazemi, 2015).

Maggi vd. (2009) yaptığı çalışmada *A. ligustica*’nın çiçeklerinden ve vejetatif parçalarından elde ettiği uçucu yağın antiradikal aktivitesini DPPH yöntemi ile ölçmüşler, IC₅₀ değerlerini sırası ile 47.2 µg/mL ve 55.1 µg/mL olarak bildirmişlerdir.

Salarbashia vd. (2014) yaptığı çalışmada *A. biebersteinii* ve *A. wilhelmsii*’den elde ettiği metanollü ekstrenin antiradikal aktivitesini DPPH yöntemi ile ölçülmüş, IC₅₀ değerlerini sırasıyla 367.69 ± 1.34 µg/mL ve 472.19 ± 1.82 µg/mL olarak bulmuşlardır.

A. millefolium ve *A. vulgaris*'den elde edilen etanollü ekstrelerin antiradikal aktivitesi DPPH yöntemi ile ölçülmüş, IC₅₀ değerleri sırasıyla 0.13 mg/mL ve 0.09 13 mg/mL olarak bulunmuştur (Trouillasa vd., 2003).

Tuberosoa vd. (2009) yaptığı çalışmada 8 farklı bölgeden toplanan *A. ligustica* ve *A. millefolium* etanollü ekstrelerinin antiradikal aktivitesini DPPH yöntemi ile ölçmüşler, IC₅₀ değerlerini sırasıyla 4.18-12.53 mM ve 6.20 mM olarak bulmuşlardır.

Barış vd. (2011) yaptığı çalışmada *A. biebersteinii* *A. aleppica* ve *A. aleppica*'nın etanollü ekstrelerinin antiradikal aktivitesini DPPH yöntemi ile ölçmüşler, % inhibisyon değerini sırayla %85, 81 ve 73 olarak, IC₅₀ değerlerini ise sırasıyla 33, 33 ve 32 µg/mL olarak bulmuşlardır.

Candan vd. (2003) yaptığı çalışmada *A. millefolium*'un metanollü ekstre ve uçucu yağının antiradikal aktivitesini DPPH yöntemi ile ölçmüşler, IC₅₀ değerlerini sırasıyla 45.60 ± 1.30 µg/mL ve 1.56 ± 0.03 µg/mL olarak bulmuşlardır.

Polathioğlu vd. (2013) yaptığı çalışmada farklı bölgeden toplanan *A. biebersteinii* ve *A. vermicularis* ve *A. teretifolia* uçucu yağlarının antiradikal aktivitesini DPPH yöntemi ile 0. Dk, 30. dk ve 60. dk olmak üzere test etmişler, her biri için % inhibisyon değerlerini 0. dk *A. biebersteinii* (Ağrı), *A. biebersteinii* (Dumluca), *A. vermicularis* (Van–Muradiye) ve *A. teretifolia* (Dumluca) için 20, 10, 5, 1 mg/mL konsantrasyonlarında sırasıyla 24.14- 7.76, 20.85-4.54, 27.08-4.76 ve 36.59-10.95 olarak, 30. dk için sırasıyla 51.26-11.87, 50.76-5.09, 65.15-11.39 ve 80.96-19.28 olarak, 60. dk için sırasıyla 58.62-11.77, 63.41-4.33, 80.46-10.39 ve 89.92- 18.96 olarak bulmuşlardır.

Sevindik vd. (2015) yaptığı çalışmada *A. millefolium*'un metenol, petrol eteri, kloroform, etil asetat, n-bütanol ve sulu ekstrelerinin antiradikal aktivitesini sırayla 23.7, 20.3, 7.2, 55.1, 28.3, 2.9 ve 91.8 µg/mL olarak bulmuşlardır.

Taşkın vd. (2018) yaptığı çalışmada *A. nobilis*'in toprak üstü kısımlarından 3 farklı ekstraksiyon yöntemi ile 5 farklı çözücü kullanarak elde ettiği ekstrelerin antiradikal aktivitesini DPPH yöntemi ile test etmiş, IC₅₀ değerlerini ultrasonik banyo yönteminde etanol-su (50:50, v/v), kloroform, etanol, etil asetat ve n-heksan ekstreleri için sırasıyla 10.5 µg/mL, 1470 µg/mL, 14 µg/mL, 210 µg/mL ve 940 µg/mL olarak, demleme

yönteminde etanol-su (50:50, v/v), kloroform, etanol, etil asetat ve n-heksan için sırasıyla 7 µg/mL, 500 µg/mL, 6 µg/mL, 130 µg/mL ve 1420 µg/mL olarak, soxhlet yönteminde etanol-su (50:50, v/v), kloroform, etanol, etil asetat ve n-heksan için sırasıyla 10.7 µg/mL, 400 µg/mL, 10 µg/mL, 200 µg/mL ve 740 µg/mL olarak bulmuşlardır.

Zengin vd. (2017) yaptığı çalışmada *A. phrygia*'nın etil asetat, metanol ve su çözücülerini ile elde ettiği ekstraktların antiradikal aktivitesini sırasıyla 20.56, 109.34 ve 87.27 mg TE/g ekstre olarak bulmuşlardır.

A. wilhelmsii'nin 20 farklı bölgeden toplanan örneklerinden elde edilen uçucu yağın antiradikal aktivitesi DPPH yöntemi ile test edilmiş, IC₅₀ değerleri 129-372 mg/mL olarak bulunmuştur (Saeidi vd., 2018).

Mirahmadi ve Norouzi (2017) yaptığı çalışmada *A. biebersteinii*'nin vegetatif bitki, çiçek tomurcuğu açmadan önce, tam çiçek açma, yapraklar, kök, çiçek ve tohum kısımlarından elde edilen metanollü ekstraktlarının antiradikal aktivitesini DPPH yöntemi ile ölçmüşler, IC₅₀ değerlerini sırasıyla 5.28 µg/mL, 4.46 µg/mL, 6.28 µg/mL, 6.28 µg/mL, 21.79 µg/mL, 6.09 µg/mL ve 12.85 µg/mL olarak bulmuşlardır. En yüksek antiradikal aktivite çiçek tomurcuğu açmadan önceki (4.46 µg/mL) dönemde bulunmuştur.

Çalışılan ekstrenin indirgeyici güç yönteminde elde edilen absorbans değeri 0.5, 1, 2.5, 5, 10 mg/mL konsantrasyonlarında sırasıyla 0.37, 0.76, 1.62, 2.65 ve 3.67 olarak bulunmuştur.

A. santolina'nın etanol- su (7:3, v/v) ile elde edilen ekstrenin indirgeyici güç yönteminde elde edilen absorbans değeri 658 µg/ml (Arđistani ve Yazdanparast, 2006), *A. biebersteinii* ve *A. wilhelmsii*'den elde ettiği metanollü ekstrenin indirgeyici güç yönteminde elde edilen absorbans değerleri sırasıyla 4.86 ± 0.32 g/L ve 7.49 ± 0.05 g/L (Salarbashia vd., 2014) olarak bulunmuştur.

Dias vd. (2013) yaptığı çalışmada *A. millefolium*'un hem yabani hem de ticari örneklerinden elde ettiği metanollü ekstresinin, demleme ve kaynatma yöntemiyle elde ettiği ekstraktların indirgeyici güç yönteminde elde edilen absorbans değerlerini yabani

örnek için sırasıyla 0.25 ± 0.01 , 0.12 ± 0.00 ve 0.45 ± 0.00 , ticari örnekler için sırasıyla 0.18 ± 0.01 , 0.13 ± 0.00 ve 0.23 ± 0.00 olarak bildirmişlerdir.

Çalışılan ekstrenin demir iyonu indirgeyici gücü aktivitesi FRAP yöntemine göre belirlenmiş ve 1.74 mM/L olarak bulunmuştur. Ekstrenin, standart L- askorbik asite (4.52 mM/L) göre daha zayıf indirgeyici güce sahip olduğu gözlemlenmiştir.

Taşkın vd. (2018) yaptığı çalışmada *A. nobilis*'in toprak üstü kısımlarından 3 farklı ekstraksiyon yöntemi ile 5 farklı çözücü kullanarak elde ettiği demir iyonu indirgeyici gücünü FRAP yöntemi ile belirlemişler; ultrasonik banyo yönteminde elde edilen etanol-su (50:50, v/v), kloroform, etanol, etil asetat ve n-heksan ekstraktler için sırasıyla 16.98 ± 0.04 , 6.56 ± 0.02 , 17.26 ± 0.02 , 9.55 ± 0.03 ve 5.86 ± 0.05 mM Fe²⁺/mg ekstre, maserasyon (demleme) yönteminde elde edilen etanol-su (50:50, v/v), kloroform, etanol, etil asetat ve n-heksan ekstraktleri için sırasıyla 16.28 ± 0.24 , 5.46 ± 0.04 , 17.43 ± 0.05 , 18.68 ± 0.01 ve 4.76 ± 0.02 mM Fe²⁺/mg ekstre, soxhlet yönteminde elde edilen etanol-su (50:50, v/v), kloroform, etanol, etil asetat ve n-heksan ekstraktleri için sırasıyla 15.8 ± 0.2 , 6.70 ± 0.02 , 17.30 ± 0.01 , 15.85 ± 0.09 ve 4.80 ± 0.03 mM Fe²⁺/mg ekstre olarak bulmuşlardır.

Zengin vd. (2017) yaptığı çalışmada *A. phrygia*'dan etil asetat, metanol ve su çözücülerini ile elde ettiği ekstraktlerin demir iyonu indirgeyici gücünü FRAP yöntemine göre test etmişler ve sonuçları sırasıyla 52.03 ± 2.00 , 129.90 ± 2.51 ve 130.64 ± 1.05 mg TE/g ekstre olarak bulmuşlardır.

CUPRAC yöntemi ile ekstraktlerin bakır(II)-neokuproin kompleksini bakır(I)-neokuproin kompleksine indirgeme gücü ölçülmüştür. Çalışılan ekstrenin CUPRAC yöntemi ile bakır(II)-neokuproin kompleksini bakır(I)-neokuproin kompleksine indirgeme aktivitesi 0.8, 1, 2 ve 3 mg/mL konsantrasyonlarında test edilmiş, elde edilen absorban değerleri sırasıyla 0.15, 1.63, 2.68 ve 2.90 olarak bulunmuştur. Standart Troloks (2.85 abs) ile karşılaştırıldığında ekstrenin güçlü bakır indirgeyici güce sahip olduğu görülmektedir.

Zengin vd. (2017) yaptığı çalışmada *A. phrygia*'nın etil asetat, metanol ve su çözücülerini ile elde ettiği ekstraktlerin bakır iyonu indirgeyici gücünü CUPRAC yöntemi ile test etmişler, sonuçları sırasıyla 67.47 ± 5.01 , 175.51 ± 3.66 ve 140.35 ± 2.74 mg TE/g ekstre olarak bulmuşlardır.

Hidroksil radikali bakır ve demir gibi metal iyonların varlığında hidrojen peroksit ve süperoksit anyonlardan oluşabilen en reaktif serbest radikaldir. Hidroksil radikalleri aromatik bileşikler ile reaksiyonlara girebilir ve böylece hidroksi siklo heksadinil radikallerini oluşturur. Çalışılan ekstrenin hidrojen peroksit giderme aktivitesi ölçülmüş ve sonuçlar 25, 50 ve 100 µg/mL konsantrasyonlarında sırasıyla %25.18, %31.06 ve %53.34 olarak bulunmuştur.

A. odorata'nın metanollü ekstresinin hidrojen peroksit giderme aktivitesi 125 µg/mL'de % 89.97 olarak bulunmuştur (Boutennoun vd., 2017).

A. coarctata'dan elde edilen metanollü ekstrenin ve uçucu yağın Gram (+) (*B. cereus*, *L. monocytogenes*, Metisilin Dirençli *S. aureus*, *S. Pneumoniae*) ve Gram (-) (*A. hydrophila*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *Y. enterocolitica*, *S. Thyphimurium* ve *S. Entertidis*) bakterileri ile maya olarak *C. albicans* ve küf olarak *A. flavus* ve *A. parasiticus*'un kullanıldığı antimikrobiyal aktivite çalışmasında ekstrenin yalnızca *K. pneumoniae*'ya karşı düşük aktivite (11 mm) gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca ekstrenin çalışılan maya ve küflere karşı hiçbir etkisi gözlenmemiştir.

A. coarctata'dan elde edilen uçucu yağ, *L. monocytogenes* (9 mm), *K. pneumoniae* (10 mm), *B.cereus* (8 mm), *S. pneumoniae* (9 mm) bakterilerine ve *C. albicans*'a (9 mm) karşı etki göstermiştir. Küflere karşı hiçbir etki göstermemiştir. *A. coarctata* ekstresinin *K. pneumoniae*'a karşı MIC ve MBC değeri 0.78 mg/mL olarak bulunmuştur. *A. coarctata* bitkisinden elde edilen uçucu yağın *L. monocytogenes*, *K. pneumoniae* ve *C. albicans*'a karşı MIC değerleri 0.25 mg/mL, *B. cereus* ve *S. pneumoniae*'ya karşı MIC değeri 0.5 mg/mL olarak bulunmuştur.

A. clavennae uçucu yağının (20 µL /disc) antimikrobiyal aktivitesi Gram (+) [*B. cereus* (4 mm), *B. subtilis* (6.5 mm), *S. aureus* (12.5 mm), *S. faecalis* (6 mm)] ve Gram (-) [*E. coli* (15 mm), *K. pneumoniae* (26.4 mm), *P. mirabilis* (12.6 mm), *P. aeruginosa* (18 mm)] bakterileri ve maya *C. albicans* (24 mm) ile küf olarak *A. niger* (21 mm) ve *A. fumigatus* (22 mm)'a karşı test edilmiş ve uçucu yağının geniş antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (Bezic vd., 2003).

A. millefolium'dan elde edilen uçucu yağının antimikrobiyal aktivitesi *B. cereus*, *E. faecalis*, *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*, *S. typhimurium*, *C. freundii*

bakterileri ile *C. albicans* ve *A. fumigatus* mikroorganizmalarına karşı MIK ve MBC değerleri araştırılmıştır. MIK değerleri sırasıyla 2.5 ± 0.41 µg/mL, 5 ± 0.02 µg/mL, 5 ± 0.72 µg/mL, 2.5 ± 0.02 µg/mL, 2.5 ± 0.92 µg/mL, 2.5 ± 0.72 µg/mL, 5 ± 0.05 µg/mL, 5 ± 0.16 µg/mL, 1 ± 0.11 µg/mL ve 2 ± 0.19 µg/mL olarak, MBC değeri sırasıyla 5 ± 0.12 µg/mL, 10 ± 1.14 µg/mL, 10 ± 0.02 µg/mL, 5 ± 0.03 µg/mL, 5 ± 0.03 µg/mL, 5 ± 0.91 µg/mL, 10 ± 0.14 µg/mL, 10 ± 1.08 µg/mL, 2 ± 0.3 µg/mL ve 4 ± 0.05 µg/mL olarak bulunmuştur (Kazemi, 2015).

Maggi vd. (2009) yaptığı çalışmada *A. ligustica*'nın çiçeklerinden ve vejetatif parçalarından elde ettiği uçucu yağın antimikrobiyal aktivitesini *S. aureus*, *S. mutans*, *B. subtilis*, *E. faecalis*, *E. coli* ve *C. albicans* mikroorganizmalarına karşı denemişler, çiçeklerinden elde edilen yağ için MIK değerini sırasıyla 1250 µg/mL, 155 µg/mL, 75 µg/mL, 2500 µg/mL, 310 µg/mL, 625 µg/mL olarak, MLC değerini sırasıyla 2500 µg/mL, 310 µg/mL, 78 µg/mL, 5000 µg/mL, 625 µg/mL ve 625 µg/mL olarak bildirmişlerdir. Vejetatif parçalarından elde edilen yağ için MIK değerini sırasıyla 1250 µg/mL, 39 µg/mL, 39 µg/mL, 1250 µg/mL, 625 µg/mL ve 625 µg/mL olarak, MLC değerini sırasıyla 2500 µg/mL, 39 µg/mL, 39 µg/mL, 5000 µg/mL, 2500 µg/mL ve 625 µg/mL olarak bildirmişlerdir.

A. biebersteinii ve *A. wilhelmsii*'den demleme yöntemiyle elde edilen metanollü ekstrenin antimikrobiyal aktivitesi *L. monocytogenes*, *B. cereus*, *S. aureus* (PTCC1431 (A), *S. aureus* PTCC1337 (B), *S. aureus* PTCC1114 (C), *S. aureus* ATCC43300 (MRSA) (D), *S. aureus* dirençli hastane suşu 1 (E), *S. aureus* dirençli hastane suşu 2 (F) ve *S. epidermidis* mikroorganizmalarına karşı test edilmiş, MIK değerleri *A. biebersteinii* için sırasıyla 1.2 mg/mL, 0.08 mg/mL, 0.08 mg/mL, 0.04 mg/mL, 0.08 mg/mL, 2.5 mg/mL, 0.08 mg/mL, 0.08 mg/mL ve 0.08 mg/mL olarak, *A. wilhelmsii* için sırasıyla 1.2 mg/mL, 2.5 mg/mL, 0.15 mg/mL, 0.01 mg/mL, 0.15 mg/mL, 5 mg/mL, 10 mg/mL, 10 mg/mL ve 1.2 mg/mL olarak bulunmuştur (Salarbashi vd., 2014).

Stojanovic vd. (2005), yaptığı çalışmada *A. clavennae*, *A. holosericea*, *A. lingulata* ve *A. millefolium*'dan elde ettiği ekstrelerin antimikrobiyal aktivitesini *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus*, *Salmonella enteritidis*, *Aspergillus niger* ve *C. albicans* mikroorganizmalarına karşı belirlemişlerdir. *A. clavennae* ve *A. lingulata* ekstreleri test edilen tüm suşlara karşı çok güçlü bir antimikrobiyal aktiviteye

sahip iken *A. holosericea* ve *A. millefolium* ekstrelerinin ise test mikroorganizmalarına karşı daha az aktivite gösterdiği bildirilmiştir. *S. aureus* (27 mm) ve *E. coli* (26 mm)'ye karşı en yüksek inhibisyon zonu gözlenirken, diğer mikroorganizmalara karşı inhibisyon zonları 14 ila 27 mm (diskin çapı, 12.7 mm dahil) arasında değişmektedir.

Sökmen vd. (2003) yaptığı çalışmada *A. sintenisii*'nin metanollü ekstresi ile uçucu yağının antimikrobiyal aktivitesini *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *B. cereus*, *A. lwoffii*, *E. aerogenes*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *C. perfringen*, *M. smegmatis*, *C. albicans* ve *C. krusei* mikroorganizmalarına karşı araştırılmışlardır. Metanollü ekstre *S. aureus*, *A. lwoffii*, *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *C. albicans*' a karşı aktivite gösterirken, uçucu yağ *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *B. cereus*, *A. lwoffii*, *E. aerogenes*, *K. pneumoniae*, *C. perfringen*, *M. smegmatis*, *C. albicans* ve *C. krusei*'ye karşı aktivite göstermiştir. Uçucu yağın MİK değerleri sırasıyla 18.00, 18.00, 36.00, 1.12, 72.00, 4.5, 0.56, 0.56, 9.00 ve 9.00 mg/mL olarak bulunmuştur.

Barış vd. (2011) yaptığı çalışmada 3 farklı *A. aleppica* subsp. *aleppica*, *A. aleppica* subsp. *zederbaueri* ve *A. biebersteinii* türlerinden elde edilen etanollü ekstrelerin antimikrobiyal aktivitesini *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. typhimurium*, *S. epidermis*, *E. coli*, *E. aerogenes*, *S. aureus*, *K. oxytoca*, *S. pyogenes*, *P. aeruginosa* ve *C. albicans*'a karşı araştırmışlardır. Test edilen mikroorganizmalara karşı elde edilen inhibisyon zonları *A. aleppica* subsp. *aleppica* için sırasıyla 10, 10, 10, 30, 8, 8, 10, 8, 10, 10 ve 8 mm olarak, *A. aleppica* subsp. *zederbaueri* için sırasıyla 10, 10, 10, 28, 10, 10, 10, 10, 10, 12 ve 10 mm olarak, *A. biebersteinii* için sırasıyla 10, 10, 10, 24, 10, 10, 10, 8, 10, 14 ve 10 mm olarak bulunmuştur. 3 *Achillea* türü de *S. epidermis*'e karşı yüksek antimikrobiyal aktivite göstermiştir.

Candan vd. (2003) yaptığı çalışmada *A. millefolium*'dan elde edilen metanollü ekstrenin ve uçucu yağın antimikrobiyal aktivitesini *S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *B. cereus*, *Acinetobacter lwoffii*, *Enterobacter aerogenes*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Clostridium perfringens*, *Mycobacterium smegmatis*, *C. albicans* ve *C. krusei*'ye karşı araştırılmışlardır. Metanollü ekstre *B. cereus*, *C. perfringens*, *C. albicans* ve *C. krusei*'ye karşı etki göstermiştir. Uçucu yağ *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *B. cereus*, *A. lwoffii*, *E. aerogenes*, *K. pneumoniae*, *C. perfringens*, *M. smegmatis*, *C. albicans* ve *C. krusei*'ye

karşı etki göstermiştir. Uçucu yağın MİK değeri sırasıyla 72.00, 4.50, 72.00, 18.00, 72.00, 72.00, 4.50, 9.00, 4.50 ve 18.00 µg/mL olarak bulunmuştur.

Ertürk, (2010) yaptığı çalışmada *A. biebersteinii* ve *A. coarciata*'dan elde ettiği etanollü ekstrelerin antimikrobiyal aktivitesini *E. coli*; *P. aeruginosa*; *B. subtilis*; *S. aureus*; *C. albicans* ve *A. niger* mikroorganizmalarına karşı araştırmıştır. *A. biebersteinii* için elde edilen inhibisyon zonları sırasıyla 7.67 ± 0.44 , ± 0.42 , 9.33 ± 0.42 , 14.67 ± 0.34 , 14.00 ± 0.44 , 11.00 ± 0.45 mm olarak, MİK değerleri *B. subtilis* için 8 mg/mL, *A. niger* için 4 mg/mL olarak bulunmuştur. *A. coarciata* için elde edilen inhibisyon zonları sırasıyla 6.00 ± 0.44 , ± 0.42 , 27.67 ± 0.42 , 0.67 ± 0.34 , 4.00 ± 0.44 ve 10.00 ± 0.45 mm olarak, MİK değerleri sırasıyla 1 mg/mL, 2 mg/mL, 0.5 mg/mL, 0.5 mg/mL, 0.5 mg/mL ve 4 mg/mL olarak bulunmuştur.

Karaalp vd. (2009), yaptığı çalışmada 12 farklı *Achillea* türünü (*A. multifida*, *A. teretifolia*, *A. schischkinii*, *A. crithmifolia*, *A. falcata*, *A. biebersteinii*, *A. coarctata*, *A. clypeolata*, *A. kotschy* subsp. *kotschy*, *A. phyrigia*, *A. nobilis* subsp. *neilreichii*) farklı çözücüler (kloroform, metanol, n- hekzan) kullanarak ekstre etmiş ve antimikrobiyal aktivitesini *E. coli*, *S. aureus* ATCC 6538, *S. aureus* ATCC 43300 (metisilin/oksasilin dirençli), *S. epidermidis*, *S. typhimurium*, *B. cereus*, *P.aeruginosa* ve *Enterococcus faecalis* mikroorganizmalarına karşı araştırmıştır. *A. multifida*'nın kloroformlu ekstresi sadece *E. faecalis*'e karşı etki göstermemiştir. Metanollü ekstresi ise sadece *S. aureus* ATCC 6538 ve *B.cereus*'a karşı etki göstermiştir. *A. teretifolia*'nın kloroformlu ekstresi sadece *E. faecalis*'e karşı etki göstermemiştir. Metanollü ekstresi ise *S. aureus* ATCC 43300 (metisilin/oksasilin dirençli) ve *B. cereus*'a karşı etki göstermiştir. *A. schischkinii*'nin metanollü ekstresi *S. aureus* ATCC 43300 (metisilin/oksasilin dirençli) ve *B. cereus*'a karşı etki göstermiştir. *A. setacea*'nın n- hekzanlı ekstresi sadece *E. faecalis*'e karşı etki göstermiştir. Kloroformlu ekstresi *S. aureus* ATCC 6538, *S. aureus* ATCC 43300 (metisilin/oksasilin dirençli), *S. Epidermidis* ve *S. typhimurium*'a karşı etki göstermiştir. Metanollü ekstresi ise *S. aureus* ATCC 6538, *S. aureus* ATCC 43300 (metisilin/oksasilin dirençli) ve *B. cereus*'a karşı etki göstermiştir. *A. crithmifolia*'nın kloroformlu ekstresi *S. aureus* ATCC 6538, *S. aureus* ATCC 43300 (metisilin/oksasilin dirençli), *S. epidermidis* ve *S. typhimurium*'a karşı etki göstermiştir. Metanollü ekstresi *S. aureus* ATCC 6538, *S. aureus* ATCC 43300 (metisilin / oksasilin dirençli) ve *B. cereus*'a karşı etki göstermiştir. *A. falcata*'nın n- heksanlı ekstresi sadece *E. faecalis*'e

karşı etki göstermiştir. Metanollü ekstresi *S. aureus* ATCC 6538, *S. aureus* ATCC 43300 (metisilin / oksasilin dirençli) ve *B. cereus*'a karşı etki göstermiştir. *A. biebersteinii*'nin n- heksanlı ekstresi sadece *E. faecalis*'e karşı etki göstermiştir. Metanollü ekstresi *S. aureus* ATCC 6538, *S. aureus* ATCC 43300 (metisilin/oksasilin dirençli)'a karşı etki göstermiştir. *A. coarctata*'nın n-heksanlı ekstresi sadece *E. faecalis*'e karşı etki göstermiştir. *A. clypeolata*'nın metanollü ekstresi *S. aureus* ATCC 6538, *S. aureus* ATCC 43300 (metisilin/oksasilin dirençli) ve *B. cereus*'a karşı etki göstermiştir. *A. kotschy* subsp. *kotschy*'nin metanollü ekstresi *S. aureus* ATCC 6538, *S. aureus* ATCC 43300 (metisilin/oksasilin dirençli), *S. epidermidis* ve *B. cereus*'a karşı etki göstermiştir. *A. phrygia*'nın n- hekzanlı ekstresi sadece *E. faecalis*'e karşı etki göstermiştir. Metanollü ekstresi *S. aureus* ATCC 6538, *S. aureus* ATCC 43300 (metisilin/oksasilin dirençli) ve *B. cereus*'a karşı etki göstermiştir. *A. nobilis* subsp. *neilreichii*' nin kloroformlu ekstresi ekstresi sadece *E. faecalis*'e karşı etki göstermiştir. Metanollü ekstresi *S. aureus* ATCC 6538, *S. aureus* ATCC 43300 (metisilin/oksasilin dirençli), *S. epidermidis* ve *B. cereus*'a karşı etki göstermiştir (Karaalp vd., 2009).

Ünlü vd. (2002) yaptığı çalışmada *A. setacea* ve *A. teretifolia*'dan elde edilen uçucu yağların antimikrobiyal aktivitesini *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *B. cereus*, *A. lwoffii*, *Enterobacter aerogenes*, *E.coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *C. perfringens*, *Mycobacterium smegmatis*, *C. albicans* ve *C. krusei* mikroorganizmalarına karşı araştırmışlardır. *A. setacea*'dan elde edilen uçucu yağ *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* ve *P. aeruginosa*'ya karşı aktivite göstermemiştir. *A. teretifolia*'dan elde edilen uçucu yağ ise sadece *P.aeruginosa*'ya karşı aktivite göstermemiştir.

Almadiy vd. (2016) yaptığı çalışmada *A. biebersteinii*, *A. fragrantissima*, *A. santolina*, ve *A. millefolium*'dan elde edilen uçucu yağların antimikrobiyal aktivitesini *S. aureus*, *L. monocytogens*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. enteritidis* bakterilerine karşı araştırmışlardır. İnhibisyon zonu çapları *A. biebersteinii* için sırasıyla 21.5, 16.5, 19.3, 15.5 ve 18 mm olarak, *A. fragrantissima* için sırasıyla 18, 15.5, 19.7, 14 ve 17.8 mm olarak, *A. santolina* için sırasıyla 16.5, 15.5, 14, 9.5 ve 13 mm olarak, *A. millefolium* için sırasıyla 15.7, 16, 14.5, 8 ve 12.7 mm olarak bulunmuştur. *A. fragrantissima* *E. coli*'ye karşı, *A. biebersteinii* *A. santolina* ve *A. millefolium* ise *S. aureus*'a karşı yüksek antibakteriyel etki göstermiştir.

Taşkın vd. (2018) yaptığı çalışmada *A. nobilis*'in toprak üstü kısımlarından 3 farklı ekstraksiyon yöntemi ile 5 farklı çözücü kullanarak elde ettiği ekstraktların antimikrobiyal aktivitesini *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *P. vulgaris*, *K. pneumoniae*, *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* ve *C. krusei*' ye karşı araştırmışlardır. Ultrasonik kloroform, Maserasyon n-heksan, Maserasyon kloroform, Soxhlet kloroform, Soxhlet etil asetat ve Soxhlet etanol ekstraktları sadece *S. aureus*'a karşı antibakteriyel etki göstermiştir.

Verma vd., (2017) yaptığı çalışmada *A. millefolium*'dan elde ettiği uçucu yağın antimikrobiyal aktivitesini *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Streptococcus mutans*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *S. typhimurium*, *C. albicans* (ATCC14053), *C. albicans* (MTCC) mikroorganizmalarına karşı araştırmışlardır. İnhibisyon zonu çapları sırasıyla 9, 3, 6, 4, 3, 3, 10, 7 ve 6 mm olarak bulunmuştur. MİK değerleri sırasıyla 125, 500, 250, 500, 500, 500, 125, 125 ve 250 µg/mL olarak bulunmuştur.

Çalışılan ekstrenin MCF7 hücreleri ve NIH/3T3 hücreleri için 24 ve 48 saatlik sitotoksik etkisi MTT yöntemi ile belirlenmiştir. MCF7 hücrelerinin 24 ve 48 saatlik IC₅₀ değerleri sırasıyla 37.39 µg/mL ve 33.98 µg/mL olarak, NIH/3T3 hücrelerinin 24 ve 48 saatlik IC₅₀ değerleri sırasıyla 42.13 µg/mL ve 33.11 µg/mL olarak bulunmuştur. MCF7 hücrelerinin 24 saatlik uygulama sonrasında 3.125, 6.25, 12.5, 25 ve 50 µg/mL konsantrasyonlarındaki % canlılık oranı sırası ile % 88.09, % 86.08, % 72.36, % 67.49 ve % 35.63 olarak belirlenmiştir. 48 saatlik uygulama sonrasında 3.125, 6.25, 12.5, 25, 50 µg/mL konsantrasyonlarındaki % canlılık oranı sırası ile % 95.93, % 86.72, % 72.68, % 55.24 ve %33.23 olarak bulunmuştur. Konsantrasyon arttıkça sitotoksikite artmıştır.

Boutennoun vd. (2017) yaptığı çalışmada *A. odorata*'dan elde ettikleri metanollü ekstrenin MTT yöntemi ile 72 saatlik inkübasyon süresinde MCF-7 (insan meme adenokarsinomu), Hep2 (insan epiglotis kanseri) ve WEHI (lösemi fare) hücreleri üzerinde *in vitro* sitotoksik etkisini araştırmışlardır. 5, 25, 50, 125, 250 ve 500 µg/mL konsantrasyonlarında ölü hücrelerin yüzdesi sırasıyla MCF-7 için % 38.92 ± 0.64, % 38.92 ± 0.64, % 42.90 ± 0.36, % 45.66 ± 0.36, % 47.04 ± 0.28, % 48.52 ± 0.5 olarak, Hep2 için % 32.82 ± 0.12, % 48.08 ± 0.29, % 61.54 ± 0.126, % 62.29 ± 0.93, % 65.02 ± 0.21 ve % 65.61 ± 0.21 olarak, WEHI için % 63.19 ± 1.34, % 78.40 ± 1.54, % 81.13 ± 0.48, % 82.63 ± 0.32, % 83.34 ± 0.28 ve % 84.77 ± 0.26 olarak bulunmuştur. MCF-7,

Hep2 ve WEHI hücreleri için ölü hücrelerinin yüzdesi 50 µg/mL’de standart kolşisinden daha iyi olduğu tespit edilmiştir Boutennoun vd., 2017).

Sonuç olarak bu çalışma ile Kayseri İli’nden çiçeklenme evresinde toplanan *A. coarctata*’nın toprak üstü kısımlarından metanollü ekstre ve uçucu yağ elde edilmiştir. Elde edilen uçucu yağın kimyasal bileşimi GC-MS ile ekstrenin fenolik madde analizi ise HPLC ile gerçekleştirilmiştir. Metanollü ekstrenin, toplam fenolik ve flavanoid madde miktarları, *in vitro* antioksidan aktivite, antiradikal aktivite, hidrojen peroksit giderme, toplam indirgeyici güç tayini, demir iyonu redükleyici antioksidan potansiyeli (FRAP), bakır (II) iyonu indirgeyici antioksidan kapasitesi (CUPRAC), antimikrobiyal aktivitesi ve sitotoksitesi belirlenmiştir.

Uçucu yağların gıda ve eczacılık endüstrisinde kullanımının artması ile antimikrobiyal özellikleri açısından bitkilerin sistematik olarak araştırılması önem kazanmıştır. Halk tıbbında kullanılan tıbbi bitkiler her geçen gün daha çok araştırılmakta ve eczacılık, gıda ve işlenmiş gıda alanlarında kullanılmaktadır. Çalışma sonuçlarının gıda, eczacılık, alternatif tıp ve doğal tedavi gibi birçok alanda basit, ucuz, güvenilir, toksik olmayan ve çevre dostu doğal ürünlerin kullanımı ile ilgili artan çalışmalara katkı sağlayacağına inanılmaktadır. Daha sonraki çalışmalarda fenolik bileşiklerin izolasyonu, saflaştırılması, yapılarının aydınlatılması ve *in vivo* etki mekanizmaları ile ilgili çalışmalar gerçekleştirilebilir.

KAYNAKLAR

- Aadil, K. R., Barapatre, A., Sahu, S., Jha, H., Tiwary, B.N., 2014. Free radical scavenging activity and reducing power of *Acacia nilotica* wood lignin. **International Journal of Biological Macromolecules**, **67**: 220-227.
- Abdel-Hameed, E. S., 2009. Total phenolic contents and free radical scavenging activity of certain Egyptian ficus species leaf samples. **Food Chemistry**, **114**: 1271-1277.
- Ahmed, A. A., Mahmoud, A. A., Ali, E. T., Tzakou, O., Couladis, M., Mabry, T. J., Gati, T., Toth, G., 2002. Two highly oxygenated eudesmanes and 10 lignans from *Achillea holosericea*. **Phytochemistry**, **59**: 851-856.
- Albayrak, S., Aksoy, A., 2013. Essential Oil Composition And In Vitro Antioxidant and Antimicrobial Activities Of *Thymus cappadocicus* Boiss. **Journal of Food Processing and Preservation**, **37**: 605-614.
- Albayrak, S., Aksoy, A., Sagdic, O., Hamzaoglu, E., 2010. Compositions, antioxidant and antimicrobial activities of *Helichrysum*(Asteraceae) species collected from Turkey. **Food Chemistry**, **119**: 114-122.
- Almadiy, A. A., Nenaah, G. E., Al Assiuty, B. A., Moussa, E. A., Mira, N. M., 2016. Chemical composition and antibacterial activity of essential oils and major fractions of four *Achillea* species and their nanoemulsions against foodborne bacteria. **LWT. Food Science and Technology**, **69**: 529-537.
- Apak, R., Güçlü, K., Özyurek, M., Karademir, S.E., Ercag, E., 2006. The cupric ion reducing antioxidant capacity and polyphenolic content of some herbal teas. **International Journal of Food Sciences and Nutrition**, **57**:292-304.
- Arabacı, T., 2006. Türkiye’de Yetişen *Achillea* L. (Asteraceae) Cinsinin Revizyonu.”, Doktora Tezi, İnönü Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Malatya,
- Ardestani, A., Yazdanparast, R., 2007. Antioxidant and Free Radical Scavenging Potential of *Achillea santolina* Extracts. **Food Chemistry**, **104**: 21-29.
- Bağcı, Y., Erdoğan, R., Doğu, Süleyman., 2016. Sarıveliler (Karaman) ve Çevresinde Yetişen Bitkilerin Etnobotanik Özellikleri. **Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Fen Dergisi**, **42** (1): 84-107.
- Barış, D., Kızıl, M., Aytekin, Ç., Kızıl, G., Yavuz, M., Çeken, B., Ertekin, A. S., 2011. In Vitro Antimicrobial and Antioxidant Activity of Ethanol Extract of Three *Hypericum* and

- Three *Achillea* Species From Turkey. **International Journal of Food Properties**, **14**:2: 339-355.
- Bezic, N., Skocibusic, M., Dunkiç, V., Radoniç, A., 2003. Composition and Antimicrobial Activity of *Achillea clavennae* L. Essential Oil. **Phytotherapy Research**, **17**: 1037-1040.
- Boutennoun, H., Boussouf, L., Rawashdeh, A., Al-Qaoud, K., Abdelhafez, S., Kebieche, M., Madani, K., 2017. In vitro cytotoxic and antioxidant activities of phenolic components of Algerian *Achillea odorata* leaves. **Arabian Journal of Chemistry**, **10**: 403-409.
- Boutennoun, H., Boussouf, L., Kebieche, M., Al-Qaoud, K., Madani, K., 2017. In vivo analgesic, anti-inflammatory and antioxidant potentials of *Achillea odorata* from North. **Algeria South African Journal of Botany**, **112**: 307-313.
- Camejo-Rodrigues, J., Ascensão, L., Àngels Bonet, M., Vallès, J., 2003. An ethnobotanical study of medicinal and aromatic plants in the natural park of “Serra de São Mamede” (Portugal). **Journal of Ethnopharmacology**, **89** (2-3): 199-209.
- Candan, F., Ünlü, M., Tepe, B., Daferera, D., Polissiou, M., Sökmen, A., Akpulat, H. A., 2003. Antioxidant and antimicrobial activity of the essential oil and methanol extracts of *Achillea millefolium* subsp. *millefolium* Afan. (Asteraceae). **Journal of Ethnopharmacology**, **87**: 215-220.
- Cao, L., Si, J. Y., Liu, Y., Sun, H., Jin, W., Li, Z., Zhao, X. H., Pan, R. L. 2009. Essential oil composition, antimicrobial and antioxidant properties of *Mosla chinensis* Maxim. **Food Chemistry**, **115**: 801-805.
- Cos, P., Ying, L. Y., Calomme, M., Hu, J. H., Cimanga, K., Van Poel, B., Pieters, L., Vlietinck, A. J., Berghe, D. V., 1998. Structure-activity relationship and classification of flavonoids as inhibitors of xanthine oxidase and superoxide scavengers. **Journal of Natural Products**, **61**: 71-76.
- Cosge, B., Turker, A., Ipek, A., Gurbuz, B., Arslan, N., 2009. Chemical compositions and antibacterial activities of the essential oils from aerial parts and corollas of *Origanum acutidens* (Hand.-Mazz.) Ietswaart, an endemic species to Turkey. **Molecules**, **14**: 1702-1712.
- Crimi, E., Sica, V., Williams-Ignarro, S., Zhang, H., Slutsky, A. S., Ignarro, L. J., Napoli, C., 2006. The role of oxidative stress in adult critical care. **Free Radical Biology & Medicine**, **40**: 398-406.

- Çavdar, C., Sifil, A., Çamsarı, T., 1997. Reaktif Oksijen Partikülleri ve Antioksidan Savunma. **Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi/Office Journal of the Turkish Nephrology, Association**, 3,4: 92-95.
- Davis., P. H., 1975. Flora of Turkey and the East Aegean Islands.5, Edinb. Un. Press., Edinburgh, 224-249.
- Davies,K. J. A., Pryor, W. A., 2005. The evolution of Free Radical Biology & Medicine: A 20-year history. **Free Radical Biology & Medicine**, 39: 1263-1290.
- Derviş,E., 2011. Oral Antioksidanlar. SB. Haseki Eğitim Hastanesi, Dermatoloji KliniğiDermatoz, 2(1): 263-267.
- Dias, M. I., Barros, L., Dueñas, M., Pereira, E., Carvalho, A. M., Alves, R. C., Oliveira, M. B. P. P., Santos-Buelga, C., Ferreira, I. C. F. R., 2013. Chemical composition of wild and commercial *Achillea millefolium* L. and bioactivity of the methanolic extract, infusion and decoction. **Food Chemistry**, 141: 4152-4160.
- Dokhani, S., Cottrell, T., Khajeddin, J., Mazza, G., 2005. Analysis of aroma and phenolic components of selected *Achillea* species. **Plant Foods for Human Nutrition**, 60:55-62.
- Erdoğan, A. E., Everest, A., 2013. Antimikrobiyal Ajan Olarak Bitki Bileşenleri.**Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi**, 6 (2): 27-32.
- Ertürk, Ö., 2010. Antibacterial and Antifungal Effects of Alcoholic Extracts of 41 Medicinal Plants growing in Turkey. **Czech Journal of. Food Sciences**, 28(1): 53-60.
- Ferrazzano, G. F., Amato, I., Ingenito, A., Zarrelli, A., Pinto, G., Pollio A., 2011. Plant Polyphenols and Their Anti-Cariogenic Properties: A Review. **Molecules**, 16: 1486-1507.
- Fiori, A. C. G., Schwan-Estrada, K. R. F., Stangarlin, J. R., Vida, J. B., Scapim, C. A., Cruz, M. E. S., Pascholati, S. F., 2000. Antifungal Activity of Leaf Extracts and Essential Oils of some Medicinal Plants against *Didymella bryoniae*. **Journal of Phytopathology**, 148: 483-487.
- Gharibia, S., Tabatabaei, B. E. S., Saeidi, G., Goli, S. A. H., Talebi, M., 2013. Total phenolic content and antioxidant activity of three Iranian endemic *Achillea* species. **Industrial Crops and Products**, 50: 154-158.
- Giorgi, A., Bombelli, R., Luini, A., Speranza, G., Cosentino, M., Lecchini, S., Cocucci, M., 2009. Antioxidant and cytoprotective properties of infusions from leaves

- and inflorescences of *Achillea collina* Becker ex Rchb. **Phytother. Research**, **23**: 540-545.
- Glasl, S., Kastner, U., Baumann, A., Robien, W., Jurenitsch, J., Kubelka, W., 1995. Eudesmanolides from *Achillea pratensis*. **Phytochemistry**, **38**(1): 159-161.
- Gudaityte, O., Venskutonis, P. R., 2007. Chemotypes of *Achillea millefolium* transferred from 14 different locations in Lithuania to the controlled environment. **Biochemical Systematics and Ecology**, **35**: 582-592.
- Jachak, S. M., Saklani, A., 2007. Challenges and opportunities in drug discovery from plants. **Current Science**, **92** (9): 1251-1257.
- Karaalp, C., Yurtman, A. N., Yavasoglu, N. U. K., 2009. Evaluation of antimicrobial properties of *Achillea L.* flower head extracts, **Pharmaceutical Biology**, **47**(1): 86-91.
- Kazemi, M., 2015. Chemical composition and antimicrobial, antioxidant activities and anti-inflammatory potential of *Achillea millefolium L.*, *Anethum graveolens L.*, and *Carum copticum L.* essential oils. **Journal of Herbal Medicine**, **5**(4), 217-222.
- Kendir, G., Güvenç, A., 2010. Etnobotanik ve Türkiye’de Yapılmış Etnobotanik Çalışmalara Genel Bir Bakış. **Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi**, **30**: 49-80.
- Koca, N., Karadeniz, F., Serbest radikal oluşum mekanizmaları ve vücuttaki antioksidan savunma sistemleri. **Ankara Üniversitesi, Ziraat Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü, Gıda Mühendisliği Dergisi** 37.
- Konyalioglu, S., Karamenderes, C., 2005. The protective effects of *Achillea L.* species native in Turkey against H_2O_2 -induced oxidative damage in human erythrocytes and leucocytes. **Journal of Ethnopharmacology**, **102**: 221-227.
- Kordali, S., Cakir A., Akcin, T. A., Mete, E., Akcin, A., Aydin, T., Kilic, H., 2009. Antifungal and herbicidal properties of essential oils and *n*-hexane extracts of *Achillea gypsicola* Hub-Mor. and *Achillea biebersteinii* Afan. (Asteraceae). **Industrial crops and products**, **29**: 562- 570
- Krishnaiah, D., Sarbatly, R., Bono, A., 2007. Phytochemical antioxidants for health and medicine - A move towards nature. **Biotechnology and Molecular Biology Review**, **1** (4): 097-104.
- Kumar, S., Suresh, P. K., Vijayababu, M. R., Arunkumar, A., Arunakaran, J., 2006. Anticancer effects of ethanolic neem leaf extract on prostate cancer cell line (PC3). **Journal of. Ethnopharmacol**, **105**: 246-250.

- Kumaran, A., Karunakaran, J., 2006. In vitro antioxidant activities of methanolextracts of five *Phyllanthus* species from India. **LWT–Food Science and Technology**, **40** (2): 344-352.
- Kundakovic, T., Dukic, N. M., Kovacevic, N., 2005. Free radical scavenging activity of *Achillea alexandri-regis* extracts. **Fitoterapia**, **76**: 574-576.
- Lee, S.K., Mbwambo, Z.H., Chung, H.S., Luyengi, L., Games, E.J.C., Metha, R.G., Kinghorn, A.D., Pezzuto, J.M., 1998. Evaluation of the antioxidant potential of natural products. **Combin. High Throughput Screen**, **1**: 35-46.
- Li, M., Xu, Y., Yang, W., Li, J., Xu, X., Zhang, X., Chen, F., Li, D., 2011. In vitro synergistic anti-oxidant activities of solvent-extracted fractions from *Astragalus membranaceus* and *Glycyrrhiza uralensis*. **LWT. Food Science and Technology**, **44**: 1745-1751.
- Li, Y., Zhu, M. C., Zhang, M. L., Wang, Y. F., Dong, M., Shi, Q. W., Huo, C. H., Sauriol, F., Kiyota, H., Gu, Y. C., Cong, B., 2012. Achillinin B and C, new sesquiterpene dimers isolated from *Achillea millefolium*. **Tetrahedron Letters**, **53**: 2601-2603.
- Liu, J., Wang, D., He, L., Mao, Q., Hu, X., 2017. A new lignan and a new terpenoid from *Achillea millefolium* L. **Phytochemistry Letters**, **22**: 247-250.
- Lourenço, P. M. L., Figueiredo, A. C., Barroso, J. G., Pedro, L. G., Oliveira, M. M., Deans, S. G., Scheffer, J. J. C., 1999. Essential oils from hairy root cultures and from plant roots of *Achillea millefolium*. **Phytochemistry**, **51**: 637-642.
- Maggi, F., Bramucci, M., Cecchini, C., Coman, M. M., Cresci, A., Cristalli, G., Lupidi, G., Papa, F., Quassinti, L., Sagratini, G., Vittori, S., 2009. Composition and biological activity of essential oil of *Achillea ligustica* All. (Asteraceae) naturalized in central Italy: Ideal candidate for anti-cariogenic formulations. **Fitoterapia**, **80**: 313-319.
- Mariod, A. A., Ibrahim, R. M., İsmail, M., Ismail, N., 2009. Antioxidant activity and phenolic content of phenolic rich fractions obtained from black cumin (*Nigella sativa*) seedcake. **Food Chemistry**, **116** (1): 306-312.
- Milutinovic, M., Radovanovic, N., Corovic, M., Siler-Marinkovic, S., Rajilic-Stojanovic, M., Dimitrijevic-Brankovi, S., 2015. Optimisation of microwave-assisted extraction parameters for antioxidants from waste *Achillea millefolium* dust. **Industrial Crops and Products**, **77**: 333-34.

- Mirahmadi, S. F., Norouzi, R., 2017. Chemical composition, phenolic content, free radical scavenging and antifungal activities of *Achillea biebersteinii*. **Food Bioscience**, **18**: 53-59.
- Mockute, D., Judzentiene, A., 2003. Variability of the essential oils composition of *Achillea millefolium* ssp. *millefolium* growing wild in Lithuania. **Biochemical Systematics and Ecology**, **31**: 1033-1045.
- Mockute, M., Tabatabaei, B. E. S., Etemadi, N., Goli, S. A. H., Arzani, A., Zeinali, H., 2009. Essential oil variation among and within six *Achillea* species transferred from different ecological regions in Iran to the field conditions. **Industrial crops and products**, **29**: 348-355.
- Mockute, N. S., Mladenovic, M. Z., Randjelovic, P. J., Stojanovic, N. M., Dekic, M. S., Blagojevic, P. D., 2015. Toxic essential oils. Part IV: The essential oil of *Achillea falcata* L. as a source of biologically/pharmacologically active *trans*-sabinyl esters. **Food and Chemical Toxicology**, **80**: 114-129.
- Mohammadhosseini, M., Sarker, S. D., Akbarzadeh, A., 2017. Chemical composition of the essential oils and extracts of *Achillea* species and their biological activities: A review. **Journal of Ethnopharmacology**, **199**: 257-315.
- Nolan, J. M., Turner, N. J., 2011. Ethnobotany: The Study of People–Plant Relationships 133-145.
- Peksel, A., Arisan-Atac, İ., Yanardag, R., 2010. Evaluation of antioxidant and antiacetylcholinesterase activities of the extracts of *pistacia atlantica* desf. Leaves. **Journal of Food Biochemistry**, **34** 451-476.
- Phondani, P. C., Bhatt, A., Elsarrag, E., Horr, Y. A., 2016. Ethnobotanical magnitude towards sustainable utilization of wild foliage in Arabian Desert. **Journal of Traditional and Complementary Medicine**, **6**: 209-218.
- Polat, R., Çakılcıoğlu, U., Ertuğ, F., Satıl, F., 2012. An evaluation of ethnobotanical studies in Eastern Anatolia. **Biological Diversity and Conservation**, **5/2**: 23-40.
- Polatoğlu, K., Karakoc, Ö. C., Gören, N., 2013. Phytotoxic, DPPH scavenging, insecticidal activities and essential oil composition of *Achillea vermicularis*, *A. teretifolia* and proposed chemotypes of *A. biebersteinii* (Asteraceae). **Industrial Crops and Products**, **51**: 35-45.

- Pourmorad, F., Hosseini-mehr, S. J., Shahabimajd, N., 2006. Antioxidant activity, phenol and flavonoid contents of some selected Iranian medicinal plants. **African Journal of Biotechnology**, 5: 1142-1145.
- Prakash, B., Shukla, R., Singh, P., Kumar, A., Mishra, P. K., Dubey, N. K., 2010. Efficacy of chemically characterized *Piper betle* L. essential oil against fungal and aflatoxin contamination of some edible commodities and its antioxidant activity. **International Journal of Food Microbiology**, 142: 114-119.
- Prieto, P., Pineda, M., Aguilar, M., 1999. Spectrophotometric quantitation of antioxidant capacity through the formation of a phosphomolybdenum complex: Specific application to the determination of vitamin E. **Analytical Biochemistry**, 269: 337-341.
- Radulovic, N. S., Dekic, M. S., Rand-elovic, P. J., Stojanovic, N. M., Zarubica, A. R., Stojanovic-Radic, Z. Z., 2012. Toxic essential oils: Anxiolytic, antinociceptive and antimicrobial properties of the yarrow *Achillea umbellata* Sibth. et Sm. (Asteraceae) volatiles. **Food and Chemical Toxicology**, 50: 2016-2026.
- Rahimmalek, M., Tabatabaei, B. E. S., Etemadi, N., Goli, S. A. H., Arzani, A., Zeinali, H., 2009. Essential oil variation among and within six *Achillea* species transferred from different ecological regions in Iran to the field conditions. **Industrial crops and products**, 29: 348-355.
- Sabuncuoğlu, S., Özgüneş, H., 2011. Kemoterapi, serbest radikaller ve oksidatif stres. **Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi**, 31(2): 137-150.
- Saeidi, K., Moosavia, M., Lorigooineb, Z., Maggic, F., 2018. Chemical characterization of the essential oil compositions and antioxidant activity from Iranian populations of *Achillea wilhelmsii* K.Koch. **Industrial Crops & Products**, 112: 274-280.
- Sağdıç, O., Karahan, A. G., Özcan, M., Özkan, G., 2003. Effect of some spice extracts on bacterial inhibition. **Food Science and Technology International**, 9(5): 353-356.
- Salarbashia, D., Bazzaz, B.S.F., Karimkhani, M.M., Noghabi, Z.S., Khanzadeh, F., Sahebkar, A., 2014. Oil stability index and biological activities of *Achillea biebersteinii* and *Achillea wilhelmsii* extracts as influenced by various ultrasound intensities. **Industrial Crops and Products**, 55: 163-172.

- Sevindik, H. G., Güvenalp, Z., Yerdelen, K. Ö., Yuca, H., Demirezer, L. Ö., 2015. The discovery of potential anticholinesterase compounds from *Achillea millefolium* L. **Industrial Crops and Products**, **76**: 873-879.
- Shafaghata, A., Pirfarshi, F., Shafaghatlonbar, M., 2014. "Luteolin derivatives and antimicrobial activity of *Achillea tenuifolia* Lam. Methanol extract", **Industrial Crops and Products**, **62**, 533-536
- Singleton, V. L., Rossi, J. R., 1965. Colorimetry of total phenolics with Phosphomolibdic phosphotungstic acid. American. **Journal of Enology and Viticulture**, **16**: 144-158.
- Skocibusic, M., Bezic, N., Dunkic, V., 2004. Anti Radonic Antibacterial activity of *Achillea clavennae* essential oil against respiratory tract pathogens. **Fitoterapia**, **75**: 733-736.
- Sökmen, A., Vardar-Ünlü, G., Polissiou, M., Daferera, D., Sökmen, M., Dönmez, E., 2003. Antimicrobial Activity of Essential Oil and Methanol Extracts of *Achillea sintenisii* Hub. Mor. (Asteraceae). **Phytotherapy Research**, **17**:1005-1010.
- Statue-Garcia, M. T., Heionen, M., Frankel, E. N., 1997. Antioxidant activity of anthocyanin in LDL and lecithin liposome systems. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, **5**: 362-367.
- Stojanovic, G., Radulovic, N., Hashimoto, T., Palic, R., 2005. In vitro antimicrobial activity of extracts of four *Achillea* species: The composition of *Achillea clavennae* L. (Asteraceae) extract. **Journal of Ethnopharmacology**, **101**: 185-190.
- Taşkına, D., Taşkın, T., Rayaman, E., 2018. Phenolic composition and biological properties of *Achillea nobilis* L. subsp. *neilreichii* (Kerner) Formanek. **Industrial Crops & Products**, **111**: 555-562.
- Todorova, M. N., Krasteva, M. L., Markova, M. M., Tsankova, E. T., Taskova, R. M., Peev, D. R., 1998. Terpenoids from *Achillea clypeolata*. **Phytochemistry**, **49**(8): 2371-2374.
- Tozlu, E., Cakir, A., Kordali, S., Tozlu, G., Ozer, H., Aytas Akcin, T., 2011. Chemical compositions and insecticidal effects of essential oils isolated from. *Achillea gypsicola*, *Satureja hortensis*, *Origanum acutidens* and *Hypericum scabrum* against broadbean weevil (*Bruchus dentipes*) **Scientia Horticulturae**, **130**: 9-17
- Trifunovic, S., Vajs, V., Juranic, Z., Zizak, Z., Tesevic, V., Macura, S., Milosavljevic, S., 2006. Cytotoxic constituents of *Achillea clavennae* from Montenegro. **Phytochemistry**, **67**: 887-893.

- Tripathy, S., Mohanty, P. K., 2017. Reactive Oxygen Species (Ros) Are Boon Or Bane.Tripathy and Mohanty. **International Journal Of Pharmaceutical Sciences And Research**, **8**(1): 1-16.
- Trouillas, P., Calliste, C.A., Allais, D.P., Simon, A., Marfak, A., Delage, C., Jean-Luc, D., 2003. Antioxidant, anti-inflammatory and antiproliferative properties of sixteen water plant extracts used in the Limousin countryside as herbal teas. **Food Chemistry**, **80**: 399-407.
- Trumbeckaite, S., Benetis, R., Bumblauskiene, L., Burdulis, D., Janulis, V., Toleikis, A., Viškelis, P., Jakštas, V., 2011. *Achillea millefolium* L.s.I. herb extract: Antioxidant activity and effect on the rat heart mitochondrial functions. **Food Chemistry**, **127**: 1540-1548.
- Tuberoso, C. I. G., Montoro, P., Piacente, S., Corona, G., Deiana, M., Dessì, M. A., Pizza, C., Cabras, P., 2009. Flavonoid characterization and antioxidant activity of hydroalcoholic extracts from *Achillea ligustica* All. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, **50**: 440-448.
- Tuberoso, C. I. G., Rosa, A., Bifulco, E., Melis, M. P., Atzeri, A., Pirisi, F. M., Dessì, M. A., 2010. Chemical composition and antioxidant activities of *Myrtus communis* L. berries extracts. **Food Chemistry**, **123**:1242-1251.
- Ünlü, M., Daferera, D., Dönmez, E., Polissiou, M., Tepe, B., Sökmen, A., 2002. Compositions and the in vitro antimicrobial activities of the essential oils of *Achillea setacea* and *Achillea teretifolia* (Compositae). **Journal of Ethnopharmacology**, **83**: 117-121.
- Velioglu, S., 2000. Doğal antioksidanların insan sağlığına etkileri. **Ankara Üniversitesi Ziraat Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü**, **25**(3): 167-176.
- Verma, R. S.,Joshi, N., Padalia, R. C., Goswami, P., Singh, V. R., Chauhan, A., Verma, S. K., Iqbal, H., Verma, R. K., Sundaresan, D. C. V., Darokar, M. P., 2017.Chemical composition and allelopathic, antibacterial, antifungal and in vitro acetylcholinesterase inhibitory activities of yarrow (*Achillea millefolium* L.) native to India. **Industrial Crops & Products**, **104**: 144-155.
- Vieira, L. M., Kijjoa, A., Pereira, J. A., Gedris, T. E., Herz, W., 1997. Germacranes and Flavonoids From *Achillea ageratum*. **Phytochemistry**, **45**,(1): 111-115.

- Wagh, V. V., Jain, A. K., 2018. Status of ethnobotanical invasive plants in western Madhya Pradesh. **India. South African Journal of Botany**, **114**: 171–180.
- Zengin, G., Bulut, G., Mollica, A., Haznedaroglu, M. Z., Dogan, A., Aktumsek, A., 2017. Bioactivities of *Achillea phrygia* and *Bupleurum croceum* based on the composition of phenolic compounds: In vitro and in silico approaches. **Food and Chemical Toxicology**, **107**: 597-608.
- Zonuz, N., 2016. Bazı *Achillea* l. (Asteraceae) Türlerine Ait Tohumlarda Yağ Asidi Kompozisyonunun Belirlenmesi. Cumhuriyet Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Sivas, 102s.



ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı: Nurcan SİLAHTARLIOĞLU

Uyruğu: Türkiye (TC)

email: nurcan3889@gmail.com

Yazışma Adresi: Nurihas mah. Erciyes cad. Zümrüt sk. 7/12 Melikgazi/ KAYSERİ

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Yüksek Lisans	E.Ü.F.E	2018
Lisans	E Ü.F.F/ Biyoloji	2015
Lise	Kırşehir Lisesi/ Kırşehir	2006

YABANCI DİL

İngilizce