



**Plantagomajor BİTKİSİNİN
YAPRAKLARININ FİTOKİMYASAL
ÖZELLİKLERİNİN VE BİYOLOJİK
AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Memet AKBAŞ
Yüksek Lisans Tezi
Organik Kimya Anabilim Dalı
Dr. Öğr. Üyesi Tuba AYDIN
AĞRI-2019
(Her hakkı saklıdır)

T.C.
AĞRI İBRAHİM ÇEÇEN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ORGANİK KİMYA ANABİLİM DALI

Memet AKBAŞ

Plantago major BİTKİSİNİN YAPRAKLARININ FİTOKİMYASAL ÖZELLİKLERİNİN VE
BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ

Dr. Öğr. Üyesi Tuba AYDIN

AĞRI-2019



T.C.
AĞRI İBRAHİM ÇEÇEN ÜNİVERSİTESİ
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü



TEZ BEYAN FORMU

19/07/2019

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğine göre hazırlamış olduğum "*Plantago major* BİTKİSİNİN YAPRAKLARININ FİTOKİMYASAL ÖZELLİKLERİNİN VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI" adlı yüksek lisans tezinin içerdiği yenilik ve sonuçları başka bir yerden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu ve bu tezi Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nden başka bir bilim kuruluşuna akademik gaye ve ünvan almak amacıyla vermediğimi beyan ederim. Lisansüstü Eğitim-Öğretim yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca gereğinin yapılmasını arz ederim.


Memet AKBAŞ



T.C.
AĞRI İBRAHİM ÇEÇEN ÜNİVERSİTESİ
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü



TEZ ONAY FORMU

**Plantago major BİTKİSİNİN YAPRAKLARININ FİTOKİMYASAL ÖZELLİKLERİNİN
VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Öğr. Üyesi Tuba AYDIN danışmanlığında, Memet AKBAŞ tarafından hazırlanan bu çalışma, 05/08/2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Organik Kimya Anabilim Dalı Kimya Bilim Dalı'nda Yüksek Lisans tezi olarak **oybirliği / oy çokluğu (.../...)** ile kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Cavit KAZAZ

İmza :

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Gökhan AĞGÜL

İmza :

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Tuba AYDIN

İmza :

Yukarıdaki sonuç;

Enstitü Yönetim Kurulu .../.../201.. tarih ve / nolu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. İbrahim HAN
Enstitü Müdürü

Bu çalışma BAP projeleri kapsamında desteklenmiştir.

Proje No: ECZF.18.002

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaklardan yapılan bildiriş, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak olarak kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

***Plantago major* BİTKİSİNİN YAPRAKLARININ FİTOKİMYASAL ÖZELLİKLERİNİN VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Memet AKBAŞ

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Tuba AYDIN

2019, 46 sayfa

Bu tez çalışmasında, *Plantago major* bitkisinin toprak üstü kısımlarının aseton ekstresi fitokimyasal olarak araştırıldı. Ayrıca bitkinin metanol ekstresinin monoamin oksidaz (MAO) A ve B izoenzimleri üzerine inhibisyon etkisi belirlendi. Aseton ve metanol ekstrelerinin İTK ile yürütülmesi sonucunda metanol ekstresinde olup, aseton ekstresinde bulunmayan sekonder metabolitler belirlendi. Çalışmada bitkinin aseton ekstresinden kromatografik yöntemlerle bilinen üç bileşik; *n*-pentatriakontanol, ursolik asit ve β -sitosterol 3-*O*- β -D-glukopiranozit saflaştırıldı. *n*-pentatriakontanol ilk defa bu çalışmada *Plantago major*'dan izole edildi. İnhibisyon çalışmalarında elde edilen sonuçlara göre MAO-A ve MAO-B izoenzimleri için IC₅₀ değerleri sırasıyla 2,1747 μ g/mL ($R^2=0,8858$) ve 21,05103 μ g/mL ($R^2=0,8966$) olarak hesaplandı. Bu sonuçlar *P. major* yapraklarının metanol ekstresinin nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde değerlendirilebilecek güçlü MAO-A ve MAO-B inhibitörü olduğunu ortaya çıkarmıştır.

2019, 46 sayfa

Anahtar Kelimeler: *Plantago major*, izolasyon, MAO-A, MAO-B, enzim inhibitörü

ABSTRACT

MASTER DISSERTATION

**INVESTIGATION OF PHYTOCHEMICAL PROPERTIES AND
BIOLOGICAL ACTIVITIES OF LEAVES OF *Plantago major***

Memet AKBAŞ

Advisor: Assistant Professor Dr. Tuba AYDIN

2019, Page: 46

In this thesis, phytochemicals acetone extract of aboveground parts of *Plantago major* were investigated. In addition, inhibition effect of its methanol extract was determined on monoamine oxidase (MAO) A and B isoenzymes. Secondary metabolites which are in methanol extract and not in acetone extract were determined by ITK. In this study, three known compounds from the acetone extract of the plant were purified by chromatographic methods as *n*-pentatriacontanol, ursolic acid and β -sitosterol 3-*O*- β -D-glucopyranoside. *n*-pentatriacontanol was first isolated from *P. major* in this study. According to the results obtained from inhibition studies, IC₅₀ values for MAO-A and MAO-B isoenzymes were calculated as 2.1747 μ g / mL ($R^2=0.8858$) and 21.05103 μ g / mL ($R^2=0.8966$), respectively. These results revealed that methanol extract of *P. major* leaves is a potent MAO-A and MAO-B inhibitor that can be evaluated in the treatment of neurodegenerative diseases.

2019, 46 pages

Keywords: *Plantago major*, isolation, MAO-A, MAO-B, enzyme inhibitor

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim boyunca, benden bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, çalışmalarımın tamamlanabilmesi için her türlü şartı sağlayan ve bana her zaman her türlü desteği sunan aynı zamanda akademik çalışmaların önemini bana sevdiren mesleğini çok seven değerli danışman hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Tuba AYDIN'a teşekkürlerimi sunarım.

Tez savunması için Atatürk Üniversitesi'nden gelerek bizleri onurlandıran, tez çalışması boyunca NMR spektrumlarının alınmasında yardımlarını esirgemeyen, örnek ve ideal bilim insanı değerli hocam Sayın Prof. Dr. Cavit KAZAZ'a teşekkür ederim.

Enzim aktivitesi çalışmalarında desteğini esirgemeyen değerli hocam Sayın Doç. Dr. Hülya AKINCIOĞLU'na teşekkür ederim.

Çalışmalarım esnasında değerli yardımları ile bana yardımcı olan eşim Sayın Nimet AKBAŞ, kızlarım Zeynep Rana ve Elif Reyyan'a ve mesai arkadaşlarım olan Yonca Eczanesi çalışanlarına teşekkürlerimi bir borç bilirim

19.07.2019

Ecz. Memet AKBAŞ

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

^{13}C -NMR	Karbon-13 Nükleer Manyetik Rezonans
^1H -NMR	Proton Nükleer Manyetik Rezonans
1-D	1 boyutlu
2-D	2 boyutlu
COSY	Two Dimensional ^1H - ^1H Correlation Spectroscopy
<i>d</i>	Dublet
<i>dd</i>	Dubletin dubleti
<i>t</i>	Triplet
DMSO	Dimetilsülfoksit
DMSO- d_6	Dötero dimetilsülfoksit
g	Gram
H	Hidrojen
HETCOR	Heteronuclear Correlation Spectroscopy
HMBC	Heteronuclear Multi Bond Coherence
Hz	Hertz
IR	Infrared
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
<i>J</i>	Jiromanyetik sabiti
KK	Kolon Kromatografisi
<i>m</i>	Multiplet
m/z	Kütle/İyon
MA	Molekül Kütlesi
mg	Miligram
MHz	Mega Hertz
mL	Mililitre
MS	Kütle Spektrometresi
nm	Nanometre
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
SKK	Silika jel Kolon Kromatografisi

ŞEKİL VE ÇİZELGELER DİZİNİ

Şekil 2. 1. <i>Plantago major</i> bitkisinin toprak üstü kısımları.....	3
Şekil 2. 2. Plantamajoside bileşiğinin kimyasal yapısı	4
Şekil 2. 3. Verbascoside bileşiğinin kimyasal yapısı.....	5
Şekil 4. 1. Aseton ve metanol ekstralarının İTK görüntüleri.....	16
Şekil 4. 2. PM-1'in (n-pentatriakontanol) Q-TOF LC/MS spektrumu	19
Şekil 4. 3. PM-1'in (n-pentatriakontanol) ¹ H-NMR spektrumu (CDCl ₃ , 400 Mz).....	20
Şekil 4. 4. PM-1'in (n-pentatriakontanol) ¹³ C-NMR spektrumu (CDCl ₃ , 100 Mz).....	21
Şekil 4. 5. PM-2'nin (Ursolik asit) ¹ H-NMR spektrumu (CDCl ₃ ve d ₆ -aseton, 400 MHz).....	24
Şekil 4. 6. PM-2'nin (Ursolik asit) ¹³ C-NMR spektrumu (CDCl ₃ ve d ₆ -aseton, 100 MHz).....	25
Şekil 4. 7. PM-2'nin (Ursolik asit) DEPT spektrumu (CDCl ₃ ve d ₆ -aseton, 100 MHz).....	26
Şekil 4. 8. PM-2'nin (Ursolik asit) ¹ H- ¹ H COSY spektrumu (CDCl ₃ ve d ₆ -aseton).....	27
Şekil 4. 9. PM-2'nin (Ursolik asit) ¹ H- ¹³ C HMQC spektrumu (CDCl ₃ ve d ₆ -aseton).....	28
Şekil 4. 10. PM-2'nin (Ursolik asit) HMBC spektrumu (CDCl ₃ ve d ₆ -aseton).....	29
Şekil 4. 11. PM-3'ün (β-sitosterol 3-O-β-D-glukopiranozit) ¹ H-NMR spektrumu (C ₅ D ₅ N, 400 MHz).....	31

Şekil 4. 12. PM-3'ün (β -sitosterol 3-O- β -D-glukopiranozit) ^{13}C -NMR spektrumu ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, 100 MHz).....	32
Şekil 4. 13. Metanol ekstresi MAO-A enzimi için % aktivite-[I] grafiği	33
Şekil 4. 14. Metanol ekstresi MAO-B enzimi için % aktivite-[I] grafiği	34
Çizelge 2. 1. <i>P. major</i> bitkisinden izole edilen bazı bileşiklerin isimleri	5
Çizelge 4. 1. Saflaştırılan maddelerin Rf değerleri.....	17
Çizelge 4. 2. Saflaştırılan bileşiklerin isimleri ve yapısal bilgileri	17
Çizelge 4. 3. Aktivite-[I] grafiklerinden elde edilen IC_{50} değerleri.....	34

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
ŞEKİL VE ÇİZELGELER DİZİNİ.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ÖZETLERİ	2
2.1. Botanik Bilgiler.....	2
2.1.1. <i>Plantaginaceae</i> familyası ve <i>Plantago</i> cinsi.....	2
2.1.2. <i>Plantago major</i> (Sinirli Ot).....	2
2.2. <i>Plantago major</i> Bitkisi Üzerine Fitokimyasal Çalışmalar.....	3
2.3. <i>Plantago major</i> Bitkisi Üzerine Yapılan Biyolojik Aktivite Çalışmaları.....	6
2.4. Monoamin Oksidaz (MAO) Enzimi.....	8
3. MATERYAL VE YÖNTEM	10
3.1. Materyal.....	10
3.1.1. Bitki materyali.....	10
3.1.2. Kimyasal maddeler ve aletler.....	10
3.1.3. Enzim materyali.....	10
3.1.4. Kullanılan alet ve cihazlar.....	10
3.1.5. Kromatografik çalışmalarda kullanılan adsorbanlar.....	11
3.1.6. Kullanılan revelatörler.....	11
3.2. Yöntem.....	11
3.2.1. Ekstraksiyon.....	11
3.2.2. Aseton ve Metanol Ekstrelerinin İnce Tabaka Kromatografisi ile İncelenmesi.....	12
3.2.3. İzolasyon.....	12

3.2.3. MAO-A ve MAO-B enzimlerine karşı metanol ekstresinin inhibisyonun belirlenmesi	13
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	15
4.1. Saflaştırılan Sekonder Metabolitlere Ait Deneysel Bulgular	15
4.1.1. Aseton ve metanol ekstrlerinin ince tabaka kromatografisi sonuçları	15
4.1.2 Saf maddelerin ince tabaka kromatografisi sonuçları	17
4.2. Saflaştırılan Sekonder Metabolitlere Ait Spektral Bulgular.....	17
4.3. <i>Plantago major</i> Bitkisinin Metanol Ekstresinin MAO-A ve MAO-B İzoenzimleri Üzerine İnhibisyon Etkisinin Belirlenmesi	33
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	35
KAYNAKLAR	38
ÖZGEÇMİŞ	46

1. GİRİŞ

Tıbbi bitkiler, yeni farmakolojik tedaviler için paha biçilemez biyoaktif metabolit kaynaklarıdır. Doğu ülkelerinde depresyon gibi nöropsikiyatrik hastalıkların tedavisinde şifalı bitkiler ve bitkisel drogların kullanılması etkili bir alternatif yöntemdir. Günümüzde birçok kronik hastalığın tedavisi bulunamamıştır. Bu yüzden genellikle kronik hastalığa sahip olan insanlar modern tıbbın haricinde farklı tedavi yolları aramaya başlamıştır. Bu bağlamda başvurulan ilk tedavi yöntemi, bitkilerle tedavi olmuştur.

Tarih boyunca insanlar rahatsızlıklarını tedavi etmek amacıyla bitkileri kullanmıştır. Dünya farmakopelerinde 1940-50 yıllarına kadartıbbi bitkiler önemli bir bölüm olarak yer almıştır. Daha sonra sentetik ilaçlar tedavilerde tıbbi bitkilerin yerini almaya başlamıştır. Ancak günümüzde dünya nüfusunun %80'i modern tedaviye ve dolayısıyla sentetik ilaçlara ulaşamamaktadır (Vina *et al.* 2012). Bu nedenle tıbbi bitkiler hala temel ilaç kaynağı olarak kullanılmaktadır. Ayrıca gelişmiş ülkelerdeki ilaç reçetelerinin %25'i doğrudan veya dolaylı olarak bitkilerle ilgili bileşenleri içermektedir (Vina *et al.* 2012).

Monoamin oksidaz inhibitörü olan maddeler antidepresan ilaçlar grubuna girer. Bu inhibitörler özellikle depresyon, anksiyete, bipolar, obsesif kompulsif ve yeme bozuklukları gibi hastalıklara sahip insanları tedavi etmeye yarar. Yeni bitkisel ilaç hammaddelerinin bulunması farmakolojik çalışmalarda yol gösterici olması açısından önemlidir. Bu çalışmada *Plantago major* bitkisinin monoamin oksidaz inhibitörü olma özelliği araştırıldı. *Plantago major* Kolombiya halkı tarafından stresi ve uykusuzluğu tedavi etmek amacıyla kullanıldığı rapor edilmiştir (Caro *et al.* 2018).

2. KAYNAK ÖZETLERİ

2.1. Botanik Bilgiler

2.1.1. *Plantaginaceae* familyası ve *Plantago* cinsi

Plantaginaceae (Sinirli otugiller) familyası, toprak üstünde rozet şeklinde yaprakları bulunan otlar olarak tanımlanır. Bu familyadaki bitkilerin çiçekleri küçük, aktinomorf, dört halkalı, taç yaprakları zarımsı ve çiçek durumu başak şeklindedir (Karamanoğlu 1977). *Plantaginaceae* familyasındaki bitkiler dünya üzerinde yaklaşık 275 türü içine almaktadır ve *Plantago* cinsi bu familyadaki en geniş bitki cinsidir. *Plantago* cinsine ait bitkilerin çoğu eliptik şeklinde yapraklı, sivri uçlu ve çok küçük çiçeklere sahiptir. *Plantago* türleri sahip oldukları çeşitli özelliklerinden dolayı halk tıbbında yüzyıllardır kullanılmaktadır (Goncalves and Romano 2016).

2.1.2. *Plantago major* (Sinirli Ot)

Plantago major (*Plantago major* ssp. *major* L.) bitkisi *Plantaginaceae* (Sinirli otugiller) familyasına ait çok yıllık otsu bir bitki türüdür. Bitkinin yaklaşık olarak boyu 15 cm'ye kadar uzamaktadır ancak yetiştiği ortama göre bu boyut değişkenlik gösterir. Bitkinin yaprakları rozetlerde büyür ve birbirine paralel 5 ile 9 arasında değişen damarları olan eliptik oval biçimindedir (Samuelsen 2000). *P. major* genellikle fosfor ve potasyum bakımından zayıf olan topraklarda yetişir. Nitrojenin bol olduğu topraklarda özellikle yapraklarının sayısı, gövdesinin büyüklüğü ve toplam biyokütlesi artarken kökleri ise nitrojenli ortamdan çok fazla etkilenmez (Haddadian *et al.* 2014).

P. major bitkisinin polenlerinde yapılan araştırmalar göstermiştir ki bitki neredeyse 4000 yıl önce taş devrinde ilk defa ilkel yollarla ekilip biçilirken buna paralel olarak İskandinav ülkelerine de girmiştir (Jonsson 1983; Samuelsen 2000). Bitki Avrupa'dan dünyaya insan eliyle yayılmıştır. Kızılderililer *P. major* bitkisine "Beyaz adamın ayak izi" adını vermiştir çünkü bitki Avrupa'nın her yerinde bulunmaktadır. *Plantago* cins ismi ayak tabanı anlamına gelen Latince "planta" ya adapte olmuştur (Samuelsen 2000).

Plantago major dünya üzerinde ılıman bölgelerde geniş coğrafi yayılış gösteren bir bitkidir. Avrupa'nın geniş alanlarında, Asya'nın ılıman bölgelerinde, güney Avustralya'da, kuzey Afrika ve kuzey Amerika'da yayılış gösterir. Bitki Avrupa ve Orta Asya'da kendiliğinden yetişirken günümüzde neredeyse tüm dünya üzerinde yayılmıştır (Haddadian *et al.* 2014).

Plantago major üzerine yapılan bir araştırmada bitkinin su ekstresinin uykusuzluk ve anksiyete tedavisinde etkili olabileceği saptanmıştır (Caro *et al.* 2018). *P. major* subsp. *intermedia* alt türü üzerine yapılan başka bir çalışmada bitkinin potansiyel antioksidan ve antikolinesteraz aktivitesi gösterdiği saptanmıştır (Kolak *et al.* 2011).



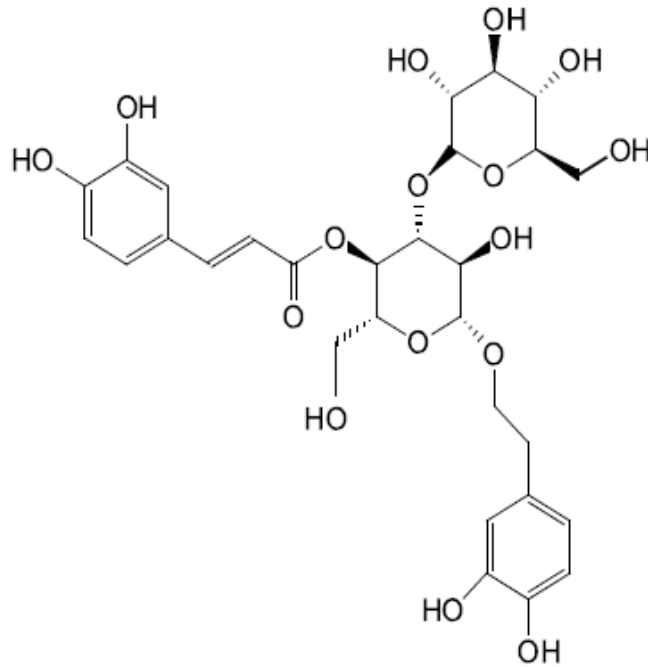
Şekil 2. 1. *Plantago major* bitkisinin toprak üstü kısımları

2.2. *Plantago major* Bitkisi Üzerine Fitokimyasal Çalışmalar

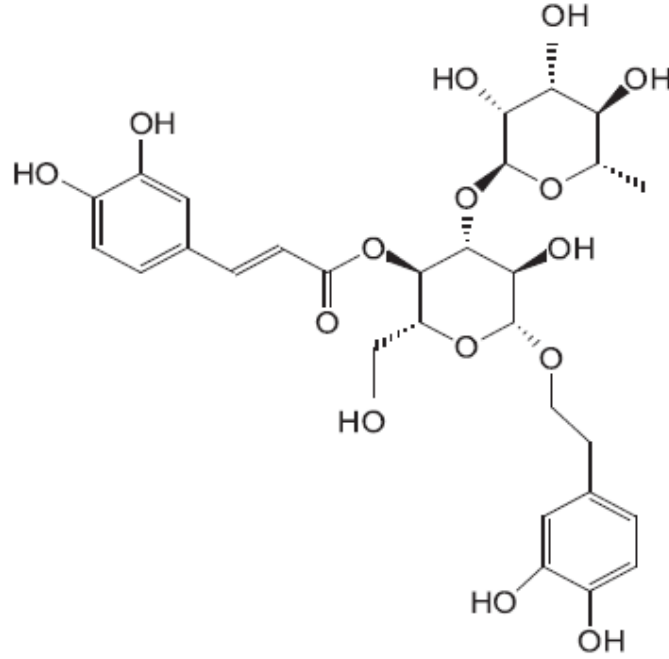
Plantago türleri çeşitli kimyasal bileşikler içeren önemli tıbbi bitkilerdir. Bitki içeriğinde fenolik bileşikler (kafeik asit türevleri), flavanoidler, alkaloidler, terpenoidler ve C vitamini bulunduğu rapor edilmiştir (Samuelsen 2000; Haddadian *et al.* 2014).

Plantamajoside bileşiği *Plantago* türlerinde bulunan güçlü biyoaktif doğal bir bileşiktir (Noro *et al.* 1991). Bileşik ilk defa *Plantago major* subsp. *major* ve *Plantago major* subsp. *pleiosperma* bitkilerinden izole edilip yapısı karakterize edilmiştir. *Plantago major* subsp. *pleiosperma* bitkisinden izole edilen diğer doğal biyoaktif bileşik ise verbascosiddir (Ravn *et al.* 2015). Yapılan farmakolojik çalışmalarda plantamajoside bileşiğinin çok çeşitli biyolojik aktivitelerinin olduğu ortaya çıkmıştır. Bileşiğin kimyasal yapısı biyolojik aktivitesi açısından oldukça önemlidir (Jime'nez and Riguera 1994; Lopez-Munguia *et al.* 2011).

Plantamajoside bileşiğinin çok sayıdaki biyoaktivitelerinden dolayı güçlü bir farmasötik olması, endüstride kimyasal sentezi ve biyosentezi üzerine de çeşitli araştırmalar yapılması sonucunu doğurmuştur (Ravn *et al.* 2015). Özellikle izolasyon ve saflaştırma süreçlerinin uzun zaman alması ve çok zahmetli olması sentetik çalışmalara olan ilgiyi artırmıştır. Bileşiğin ilk defa sentetik olarak üretilmesi Kawada ve arkadaşları (2006) tarafından yapılmıştır.



Şekil 2. 2. Plantamajoside bileşiğinin kimyasal yapısı



Şekil 2. 3. Verbascoside bileşiğinin kimyasal yapısı

P. major bitkisi üzerine yapılan fitokimyasal çalışmalarda bitkiden karbohidratlar, lipitler, alkaloidler, kafeik asit türevleri, flavonoidler, iridoit glikozitleri, terpenoidler, glukosinolatlar, vitaminler ve diğer organik asitlerin izole edildiği rapor edilmiştir (Samuelsen 2000).

Çizelge 2. 1. *P. major* bitkisinden izole edilen bazı bileşiklerin isimleri

Bileşiğin adı	Referans
Miristik asit	(Swiatek <i>et al.</i> 1980)
Palmitik asit	(Ahmed <i>et al.</i> 1968)
Stearik asit	(Swiatek <i>et al.</i> 1980)
Oleik asit	(Ahmed <i>et al.</i> 1968)
Linoleik asit	(Swiatek <i>et al.</i> 1980)
Linolenik asit	(Ahmed <i>et al.</i> 1968)
Araşidik asit	(Swiatek <i>et al.</i> 1980)
Behenik asit	(Ahmed <i>et al.</i> 1968)
Lignoserik asit	(Pailer and Haschke-Hofmeister 1969)

9-hidroksi- <i>cis</i> -11-oktadekanoik asit	(Ahmed <i>et al.</i> 1968)
Indicain	(Rojas 1968) (Smolenski <i>et al.</i> 1974) (Schneider 1990)
Plantagonin	(Rojas 1968) (Smolenski <i>et al.</i> 1974) (Schneider 1990)
Apigenin 7-glucosid	(Kawashty <i>et al.</i> 1994)
Baicalein	(Maksyutina 1971)
Hispidulin	(Harborne and Williams 1971)
Hispidulin 7-glucuronide	(Kawashty <i>et al.</i> 1994)
Homoplantagin	(Nishibe <i>et al.</i> 1995)
Luteolin 7-glucosid	(Kawashty <i>et al.</i> 1994)
Luteolin 7-diglucosid	(Kawashty <i>et al.</i> 1994)
Luteolin 6-hydroxy-4%-methoxy-7-galactoside	(Kawashty <i>et al.</i> 1994)
Nepetin 7-glucoside	(Kawashty <i>et al.</i> 1994)
Plantagin	(Nishibe <i>et al.</i> 1995)
Scutellarein	(Maksyutina 1971) (Harborne and Williams 1971)
10-Actoxymajoroside	(Taskova <i>et al.</i> 1999)
10-Hydroxymajoside	(Taskova <i>et al.</i> 1999)
Melittoside	(Murai <i>et al.</i> 1996)
Ursolik asit	(Ringbom <i>et al.</i> 1998)
Kafeik asit	(Pailer and Haschke-Hofmeister 1969)
Klorojenik asit	(Maksyutina 1971)
Asperuloside	(Bianco <i>et al.</i> 1984)
Aucubin	(Long <i>et al.</i> 1995)
Catapol	(Murai <i>et al.</i> 1996)
Gardoside	(Murai <i>et al.</i> 1996)
Geniposidic asit	(Murai <i>et al.</i> 1996)
Majoroside	(Handjieva <i>et al.</i> 1991)

2.3. *Plantago major* Bitkisi Üzerine Yapılan Biyolojik Aktivite Çalışmaları

P. major dünya genelinde geleneksel tedavi için farklı amaçlarla kullanılmıştır. Bu yüzden bilimsel çalışmalarda bitkinin farklı biyolojik aktiviteleri araştırılmıştır. Bitkiden izole edilen saf maddelerin biyolojik aktivitelerinin araştırılmasının yanında bitkinin farklı organik çözücülerdeki ekstraktlarının de aktiviteleri araştırılmıştır.

Plantago bitkileri yüksek oranda fenolik bileşikler içerdikleri için bu bitkiler güçlü antioksidan aktivite gösterirler (Haddadian *et al.* 2014).

P. major bitkisi Türkiye’de geleneksel olarak ülser tedavisinde kullanılmaktadır. Bitkinin kurutulup öğütülmüş yaprakları her gün kahvaltıdan önce balla birlikte alınır. Ratlarda oluşturulan immersion-stress ülser modelinde bitkinin ekstresinin ülseri inhibe ettiği rapor edilmiştir (Yesilada *et al.* 1993).

P. major bitkisinin antikanser özelliği çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. Ratlarda oluşturulan lenfositik lösemi modeline karşı bitkinin kök ve tohumlarından elde edilen ekstresinin *in vivo* aktivite göstermediği rapor edilmiştir (Bhakuni *et al.* 1976; Samuelsen 2000). Başka bir çalışmada *P. major* preparatlarının önleyici onkoloji tarama sisteminde etkili olduğu ortaya çıkmıştır. Bu etkinin tümörlü farelerde antimetastazik aktivite şeklinde olduğu belirtilmiştir (Yaremenko 1990). Diğer bir çalışmada bitkinin su ekstresinin meme kanserinde koruyucu aktiviteye sahip olduğu rapor edilmiştir (Lithander 1992). *Plantago* türleri Meksika ve Arjantin’de geleneksel tıpta antikanser olarak kullanılmaktadır. Şili’de ve Venezualla’da ise *P. major* bitkisinden kanser tedavisinde faydalanılmaktadır (Galvez *et al.* 2003; Srivastava *et al.* 2005).

Geleneksel tedavide *P. major* bitkisinin yaprakları ve tohumları yüzyıllardır yaralar, ülser ve infeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Araştırmalar göstermiştir ki bitkinin yaprakları pektin ve arabinogalakton içeriği ile antikomplementer aktiviteye sahiptir (Samuelsen *et al.* 1995; 1996; 1998; 1999). *P. major* bitkisi halk tıbbında ciltte antibakteriyel ve antifungal etkisi ile ve gastrointestinal hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır (Samuelsen 2000). Bitki Meksika’da ishal ve parazitlere karşı, Tanzanya’da ise sıtma tedavisinde kullanılmıştır (Weenen *et al.* 1990; Ponce-Macotella *et al.* 1994).

P. major ile hazırlanan poşet çayların antioksidan kapasiteye ve serbest radikal tutucu özelliğe sahip olduğu rapor edilmiştir. Aynı çalışmada yeşil çayın yapraklarının antioksidan kapasitesinin *P. major* ile hazırlanan çaya göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Campos and Lissi 1995).Yapılan çalışmalarda Guatemala ve Vietnam’da bitkinin yapraklarının diüretik olarak kullanıldığı rapor edilmiştir (Ca’ceres *et al.* 1987; Doan *et al.* 1992).

P. major'un metanol ekstresinden saflaştırılan terpenoid türevi bir bileşiğin biyoaktivitesinin araştırıldığı bir çalışmada, *P. major*'un terpenoit bileşiğinin klinik olarak böbrek taşı düşürmede kullanılan zyloric vepotasyum sitrat ilaçlarına göre kalsiyum okzalat kristallerine karşı daha etkili bir inhibe edici olduğu ortaya çıkarılmıştır (Sharifa *et al.* 2012) Başka bir çalışmada *P. major*'ün etken maddesi plantamajoside bileşiğinin Matrix metalloproteinase 9 (MMP9) and Matrix metalloproteinase2 (MMP2) enzimlerini inhibe ettiği bu nedenle meme kanserinde umut verici antikanser ajan olabileceği ortaya çıkarılmıştır (Pei *et al.* 2015). Yine literatürde başka bir çalışmada *P. major* bitkisinin su-etanol ekstresinin *t*-BOOH'a karşı antioksidan ve sitoprotektif etkiye sahip olduğu, dolayısıyla sağlık için faydalı bir bitki olduğu rapor edilmiştir (Mello *et al.* 2015).

2.4. Monoamin Oksidaz (MAO) Enzimi

Monoamin oksidaz (MAO) beyin, karaciğer, bağırsak mukozası ve diğer organlardaki dış mitokondriyal zarlarda bulunan ve dopamin, serotonin, norinefrin, tiramin, triptozin ve MPTP (*N*-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin) nörotoksin dahil olmak üzere biyojenik aminlerin oksidatif deaminasyonunu katalizleyen bir flavin-adenin-dinükleotid (FAD) içeren enzimdir (Tipton 1986; Vina *et al.* 2012). MAO, substrat ve inhibitör seçiciliklerindeki farklılıkları ile ayırt edilen, MAO-A ve MAO-B olmak üzere iki izozim olarak görünür. MAO-A tercihen serotonin ve norepinefrin oksidasyonunu katalizler ve klorjilin ile inhibe edilir. MAO-B ise seçici olarak feniletilamin ve benzilaminin oksidasyonunu katalizler ve (R)-deprenil tarafından inhibe edilir. Tiramin, dopamin ve triptamin, her iki enzimin de substratları gibi görünmektedir. MAO, CNS ve periferik organlarda önemli bir fizyolojik role sahiptir. MAO-B'nin anormal aktivitesi Parkinson ve Alzheimer hastalıkları gibi nörolojik bozukluklara neden olurken, MAO-A depresyon gibi psikiyatrik durumlarda etkilidir. Biyojenik aminlerin MAO ile oksidasyonu, hücre oksidatif hasarı için bir risk faktörü oluşturabilen hidrojen peroksit ve aldehitlerin üretilmesiyle sonuçlanmaktadır. Bu nedenle MAO inhibitörlerinin araştırılması yeni ilaç buluşlarında büyük ilgi çekmektedir (Weyler *et al.* 1990; Vindis *et al.* 2000; Vina *et al.* 2012). Özellikle nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde önemli rol oynayan MAO inhibitörleri dopamin, serotonin ve noradrenalin etkisini azaltan sinir uçlarında bulunan MAO

enzimini inhibe etme aktivitesine sahiptirler. Bunun sonucunda nörotransmitter moleküllerin miktarca azalmasını engelleyip nöronlardaki düzeyinin artmasına sebep olurlar. Dolayısıyla MAO inhibitörlerinin depresif durumlardan sorumlu nörotransmitter eksikliğini giderdiği düşünülmektedir (Nair *et al.* 1993; Sahoo *et al.* 2010).

Çalışmanın Amacı

Bu çalışmada amacımız *Plantaginaceae* (Sinirli otugiller) familyasına ait bir bitki cinsi olan *P. major* bitkisinin yapraklarının metanol ekstresinin MAO-A ve MAO-B enzimlerine karşı inhibisyon etkilerini araştırmak ve fitokimyasal özelliklerini ortaya çıkarmaktır. Çalışmada bitkinin metanol ekstresinin MAO-A ve MAO-B enzimlerine karşı inhibisyon etkileri araştırıldı. Ayrıca bitkinin aseton ekstresinden saflaştırılan bileşiklerin kimyasal yapıları spektroskopik yöntemlerle karakterize edildi.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Bitki materyali

P. major bitkisinin yaprakları 2015 yılı Haziran ayında Ağrı İli merkezinden toplandı. Bitkinin tür teşhisi Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde Dr. Öğr. Üyesi Yalçın KARAGÖZ tarafından yapıldı ve bitki Üniversitemiz Merkezi Araştırma ve Uygulama Laboratuvarı'nda muhafaza edildi. Bu tez kapsamında yapılan fitokimya çalışmalarında, bitkinin açık havada ve gölgede kurutulmuş yaprakları kullanılmıştır.

3.1.2. Kimyasal maddeler ve aletler

Bu çalışmada kullanılan kimyasal maddeler Tekkim ve Sigma-Aldrich firmalarından satın alınmıştır. Çalışmada kullanılan maddeler; sülfürik asit (%98), vanilin, aseton, metanol, etanol, etilasetat, kloroform, *n*-hekzan ve piridindir.

3.1.3. Enzim materyali

Çalışmada kullanılan MAO-A ve MAO-B enzimleri Sigma-Aldrich firmalarından satın alınmıştır.

3.1.4. Kullanılan alet ve cihazlar

NMR Spektrometre	Bruker 400 MHz
Spektrofotometre	Perkin-Elmer
Rotary Evaporatör	Heidolph
UV Lambası	Camag UV Bethrachter
UV-VIS Spektrofotometre	Shimadzu, UV-1208
Derin dondurucular (-30 ve -86°C)	Sanyo, Japan
pH metre	Hanna Instrument
Hassas terazi	Scaltec SBA 41
İnkübatör :	Elektro-Mag (0-300°C)
Otomatik pipetler	Biohit, Socorex ve Oxford Pipettors
Çalkalayıcı	Nüve SL 350
Vorteks	Fisons, Whirlimixer

Saf su cihazı	Firstreem Calypso MK 1 Glass Still
Magnetik karıştırıcı	Stuart Scientific
UV-Spektrofotometre küveti	1 cm ³ 'lük Kuartz Küvet

3.1.5. Kromatografik çalışmalarda kullanılan adsorbanlar

Preparatif İnce Tabaka Kromatografisi (PİTK): Silika jel (Hazır plak, Kiesel gel 60 F₂₅₄, 0,5 mm, Merck 5557), İnce Tabaka Kromatografisi (İTK); Silika jel (Hazır plak, Kiesel gel 60 F₂₅₄, 0,2 mm, Merck, 5554), Kolon Kromatografisi (KK); Silika jel (Kiesel gel 60, 70-230 mesh, Merck; Kiesel gel 60, 230-400 mesh, Merck).

3.1.6. Kullanılan revelatörler

UV Lambası: UV₃₆₆ nm ve UV₂₅₄ nm

Vanilin/Sülfürik asit: Vanilinin derişik H₂SO₄ içerisindeki çözeltisi (%1'lik, püskürtmeden sonra kromatogram 105°C'de birkaç dakika ısıtılır).

3.2. Yöntem

3.2.1. Ekstraksiyon

Çalışmanın bitki materyali olan *P. major* bitkisinin yaprakları gölgede kurutulup blender ile öğütüldü. Bu alışma için öğütülmüş bitki örneğinin metanol ve aseton ekstreleri hazırlandı. Aseton ekstresini hazırlamak için 1400 g bitki aseton (3 L) ile ekstrakte edildi. Ekstraksiyon oda sıcaklığında 24 saat bekletilerek yapıldı ve aseton süzüldü. Aynı işlem 6 defa tekrarlandıktan sonra süzüntüler birleştirildi. Bir rotari evaporatör yardımıyla 50°C sıcaklık ve düşük basınçta aseton ekstreten uzaklaştırıldı. Ekstraksiyon işleminin sonucunda 56 g aseton ekstresi elde edildi ve bu ekstre fitokimyasal çalışmalar için kullanıldı.

Metanol ekstresini hazırlamak için 20 g bitki örneği ve 250 ml metanol kullanıldı. Aseton ekstresindeki olduğu gibi ekstraksiyon işlemi gerçekleştirildi. Elde edilen metanol ekstresi miktarı 425 mg olarak belirlendi ve bu ekstre MAO-A ve MAO-B enzimlerinin inhibisyonu çalışmalarında kullanıldı.

3.2.2. Aseton ve metanol ekstralarının ince tabaka kromatografisi ile incelenmesi

Bu bölümde aseton ve metanol ekstraları, farklı polaritelerdeki organik çözücü karışımlarında İTK üzerinde incelendi.

3.2.3. İzolasyon

Aseton ekstresi önce saf kloroform ile çözüldü. Değişik çözücü sistemlerinde İTK yöntemi ile kontrol edildi. İTK'da oluşan renkler yardımıyla SKK ile fraksiyonlama yapmak için uygun çözücü sistemleri belirlendi. Ekstredeki bileşikler SKK ile ayırmak üzere, 700 g silika jel 60 (70-230 mesh) kloroform ile süspansiyon haline getirildi ve kolona (9x30 cm) tatbik edildi. Ekstre (56 g) kloroform ile çözüldükten sonra kolona yüklendi. Elüsyona saf kloroform ile başlandı ve kloroform-etil asetat (50:50), etil asetat (saf), etil asetat-metanol (90:10), etil asetat-metanol (80:20) çözücü sistemleri ile devam edildi. Fraksiyonlar 50 ml hacimlerde toplandıktan sonra yoğunlaştırıldı ve İTK ile değişik çözücü sistemlerinde kontrol edilerek aynı R_f değerli bileşikler taşıyan fraksiyonlar birleştirildi. Fraksiyonlama işleminin sonucunda ana ekstre 4 alt fraksiyona ayrıldı.

Alt fraksiyonlar **PMA** (4,936 g), **PMB** (18,387 g), **PMC** (2,574 g) ve **PMD** (4,681 g) olarak kodlandı.

PMA Fraksiyonu üzerinde Yapılan Kromatografik Çalışmalar

PMA alt akstresini fraksiyonlarına ayırmak için 100 g silika jel (Kieselgel, 200-400 mesh) $CHCl_3:EtOAc$ (95:5) çözücü karışımı ile süspansiyon haline getirildikten sonra kolona (2x43 cm) yüklendi. Ekstre aynı sistemde çözüldükten sonra kolona tatbik edildi ve aynı çözücü sistemi ile kolon devam ettirildi. Fraksiyonlar 30 ml hacimler halinde toplandı ve İTK ile kontrol edildi. İTK ile yapılan kontroller neticesinde 36-47. (587 mg) fraksiyonlarda bir maddenin saflaştırılabileceğine karar verildi. Bu amaçla 36-47. fraksiyonları için $CHCl_3:EtOAc$ (85:15) çözücü sisteminde 80 g silika jel (Kieselgel, 200-400 mesh) kullanarak kolon (2,5x41 cm) yapıldı. Fraksiyon hacmi 20 ml olan bu kolonun 32-35. fraksiyonlarında beyaz renkli

kristalimsi yapıda İTK'da tek leke veren temiz bir madde tespit edildi. Madde **PM-1** (110 mg) olarak kodlandı.

PMB Fraksiyonu üzerinde Yapılan Kromatografik Çalışmalar

PMB alt akstresini fraksiyonlarına ayırmak için 200 g silika jel (Kieselgel, 70-230 mesh) CHCl₃:EtOAc (70:30) çözücü karışımı ile süspansiyon haline getirildi ve kolona (4,5x41 cm) yüklendi. Ekstre aynı çözücü sistemiyle çözüldükten sonra kolona tatbik edildi ve bu şartlarda kolon devam ettirildi. Fraksiyonlar 50 ml hacimler halinde toplandı ve İTK ile yapılan kontroller neticesinde 33-96. fraksiyonlarda (3,861 g) major olarak görülen ve kendiliğinden kristallenen bir madde tespit edildi. Madde süzgeç kağıdı ile ayrıldı ve metanol ile iyice yıkandıktan sonra temiz olduğuna karar verildi. Bu madde **PM-2**(265 mg) olarak kodlandı.

PMC Fraksiyonu üzerinde Yapılan Kromatografik Çalışmalar

PMC fraksiyonu için yapılan kromatografik işlemler sonucunda madde saflaştırılmadı.

PMD Fraksiyonu üzerinde Yapılan Kromatografik Çalışmalar

PMD fraksiyonu evaporatörde tamamen çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra üzerine etil asetat eklendi. Bu işlem neticesinde bir kendiliğinden kristallendi. Beyaz renkli kristaller süzgeç kağıdı ile ayrıldı, metanol ile iyice yıkandı ve **PM-3** (180 mg) olarak kodlandı.

3.2.3. MAO-A ve MAO-B enzimlerine karşı metanol ekstresinin inhibisyonun belirlenmesi

Enzim inhibisyon çalışmaları Doç. Dr. Hülya AKINCIOĞLU tarafından bireysel laboratuvarında gerçekleştirildi.

MAO-A ve MAO-B izoenzimleri üzerine inhibisyon çalışmaları, Holt (1997) ve Schmidt (2003) grubu tarafından geliştirilerek modifiye edilen bir yönteme göre 96 kuyucuklu mikropate okuyucu ile fotometrik bir yöntemle yapıldı. Bu yönteme göre mikropatenin her kuyucuğuna substrat (2.5 mM tiramin, Sigma-Aldrich) potasyum

fosfat tamponu içinde), kromojenik solüsyonu (1 mM vanilik asit (Sigma), 0.5 mM 4-aminoantipirin (Sigma-Aldrich), 4 U/mL peroksidaz (Sigma-Aldrich) potasyum fosfat tamponu), enzim ve inhibitör koyuldu. Blank için ise kuyucuklara enzim yerine potasyum fosfat (0.2 M, pH 7.6) koyuldu. Her 5 dakikada 40 dakika boyunca reaksiyonların 490 nm'de mikrolate okuyucu kullanılarak absorbans değerleri okundu. Çalışma sonuçları için inhibitör konsantrasyonuna karşı % Aktivite grafiği çizildi. Grafik üzerinde IC₅₀ değerleri hesaplandı.



4. ARAŞTIRMA BULGULARI

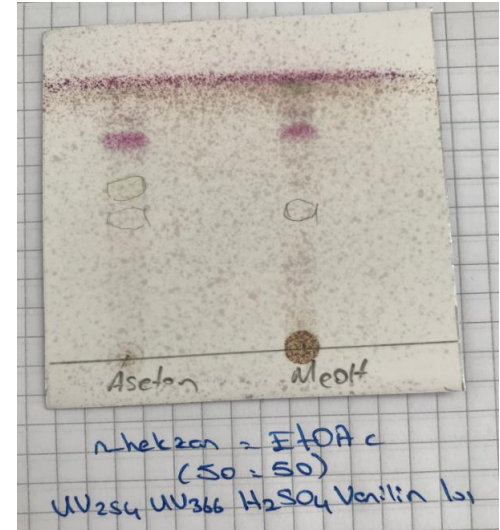
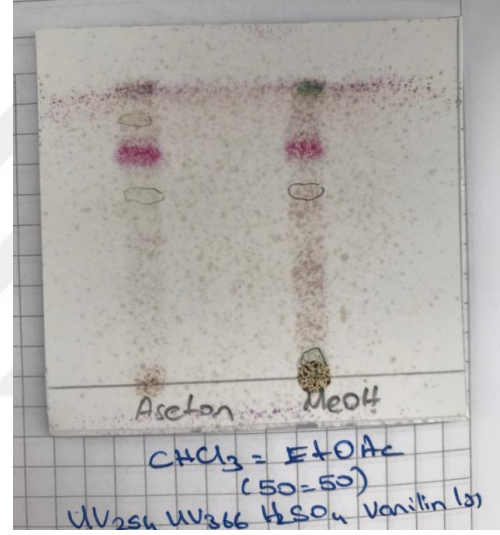
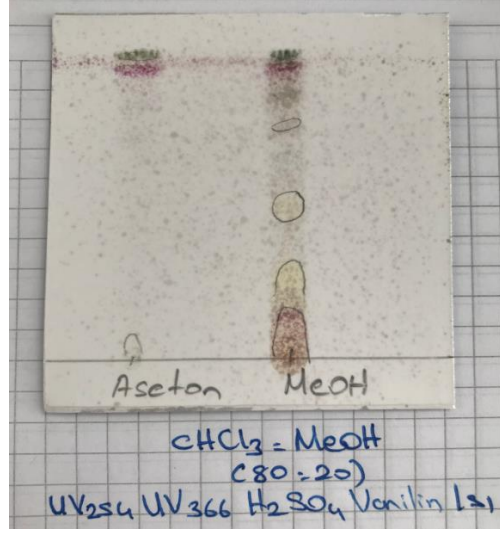
4.1. Saflaştırılan Sekonder Metabolitlere Ait Deneysel Bulgular

4.1.1. Aseton ve metanol ekstralarının ince tabaka kromatografisi sonuçları

Aseton ve metanol ekstraları üç farklı çözücü sisteminde İTK ile yürütüldükten sonra, iki ekstranın kimyasal içeriği kantitatif olarak karşılaştırıldı (Şekil 4.1).

Şekil 4.1'deki İTK görüntülerine göre, CHCl_3 :MeOH (80:20) çözücü sisteminde metanol ekstrasında olup, aseton ekstrasında olmayan renkler mevcuttur. Bu durum bize metanol ekstrasına gelen bazı sekonder metabolitlerin aseton ekstrasında bulunmadığını göstermektedir. Benzer durum CHCl_3 :EtOAc (50:50) ve EtOAc:*n*-hekzan (50:50) çözücü sistemlerinde de söz konusudur. Bu sistemlerde pembe renk veren aynı metabolit her iki ekstrada da mevcuttur. Bununla birlikte en düşük polarite olan EtOAc:*n*-hekzan (50:50) çözücü sisteminde aseton ekstrasında olup metanol ekstrasında olmayan bir metabolit işaretlenmiştir.

İTK sonuçları bize özellikle yüksek polaritede metanol ekstrasına gelen metabolitlerin aseton ekstrasında bulunmadığı bilgisini vermektedir. İzolasyon çalışmalarında aseton ekstresi üzerinden fraksiyonlama yapılarak üç metabolit saflaştırılmıştır. Metanol ekstrasında olup, aseton ekstrasında olmayan maddelerin kantitatif olarak İTK'da tespit edilmesi çalışmanın devamında metanol ekstresi üzerinden de izolasyon çalışmalarının yapılması fikrini doğurmuştur.



Şekil 4. 1. Aseton ve metanol ekstralarının İTK görüntüleri

4.1.2 Saf maddelerin ince tabaka kromatografisi sonuçları

P. major bitkisinin yapraklarının aseton ekstresinden saflaştırılan PM-1, PM-2 ve PM-3 bileşiklerinin İTK ile yürütülmesi neticesinde saptanan R_f değerleri Çizelge 4.1’de verilmiştir.

Çizelge 4. 1. Saflaştırılan maddelerin R_f değerleri

Madde	Çözücü sistemi	R _f değeri	Adsorban
PM-1	CHCl ₃ :EtOAc (50:50)	0,56	Silika jel
PM-2	CHCl ₃ :EtOAc (70:30)	0,70	Silika jel
PM-3	CHCl ₃ :EtOAc (70:30)	0,49	Silika jel

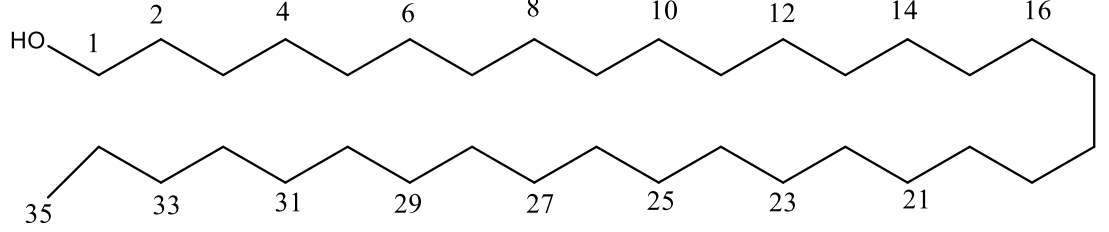
4.2. Saflaştırılan Sekonder Metabolitlere Ait Spektral Bulgular

P. major bitkisinin yapraklarının aseton ekstresinden izole edilen **PM-1**, **PM-2** ve **PM-3** saf maddelerinin molekül yapılarını karakterize etmek üzere 1D ve 2D NMR ile Q-TOF LC/MS spektral yöntemleriyle elde edilen bulgular değerlendirilmiştir. Yapılan değerlendirmeler neticesinde bileşiklerin kimyasal yapıları karakterize edilmiştir. Saflaştırılan bileşiklere ait isimlendirmeler Çizelge 4.2’de verilmiştir.

Çizelge 4. 2. Saflaştırılan bileşiklerin isimleri ve yapısal bilgileri

Madde kodu	Madde ismi
PM-1	<i>n</i> -pentatriakontanol
PM-2	Ursolik asit
PM-3	β -sitosterol 3- <i>O</i> - β -D-glukopiranozit

PM-1 KODLU BİLEŞİK



***n*-Pentatriacontanol (pentatriacontan-1-ol)**

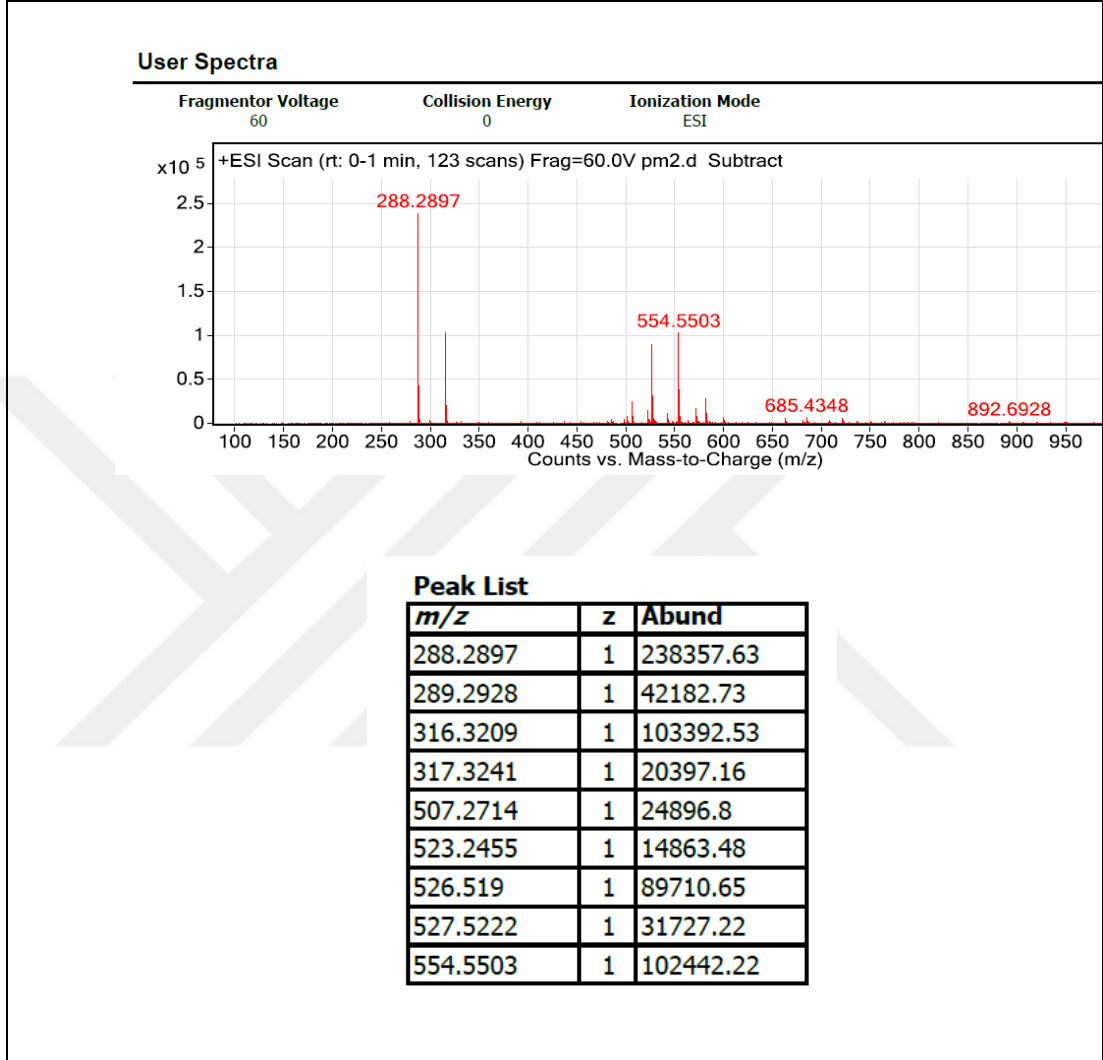


MA: 508.96 g/mol

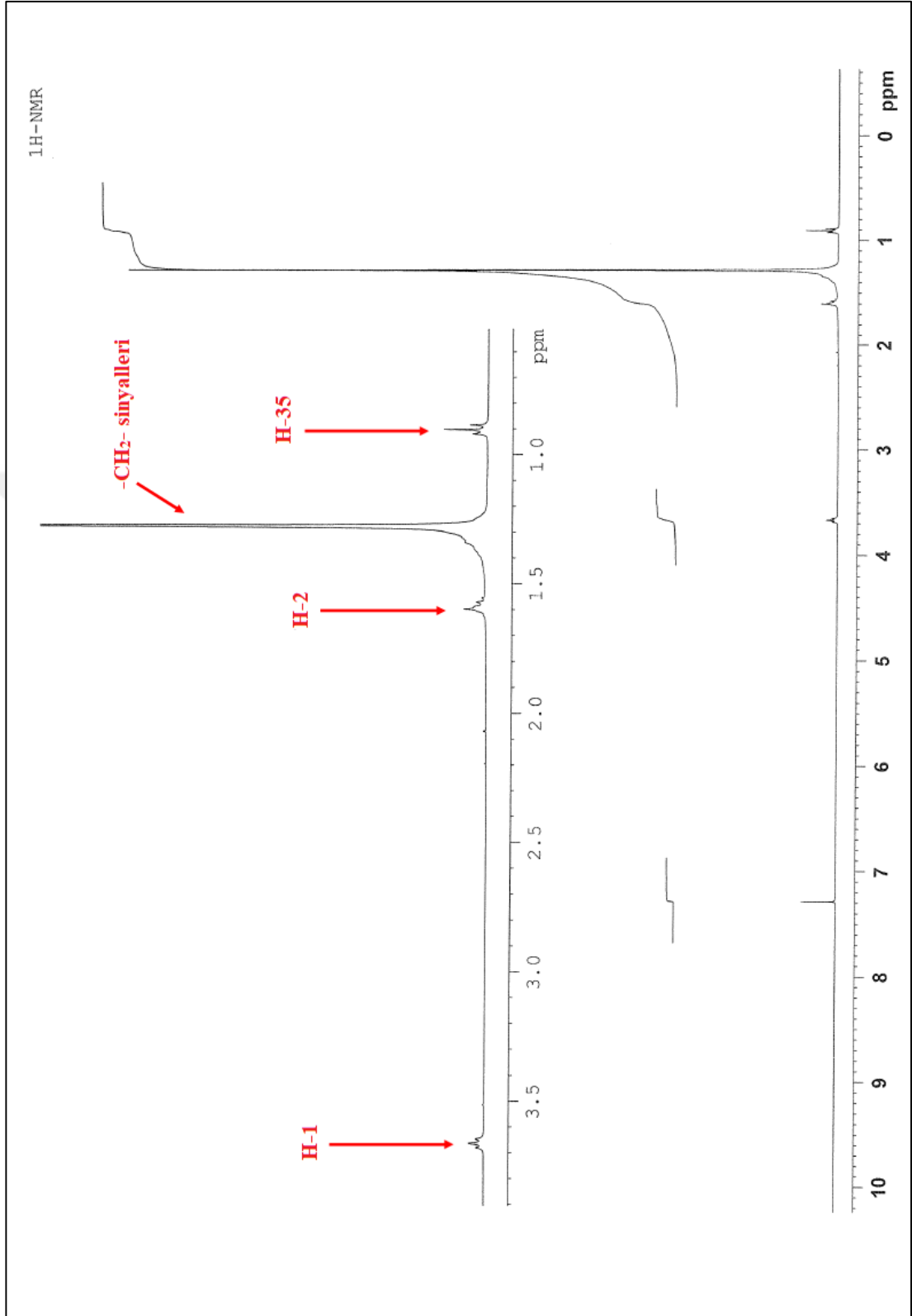
PM-1 kodlu bileşik beyaz renkli bir kristal olarak saflaştırıldı. UV₂₅₄ ve UV₃₆₆ nm'de renk vermeyip H₂SO₄/vanilin reaktifi püskürtülüp ısıtıldığında (105°C) pembemsi renk vermektedir. Şekil 4.2'de Q-TOF LC/MS spektral verilerine baktığımız zaman 554,5503 (*m/z*) olarak görülen pik PM-1 kodlu maddenin kütle yarılmasına aittir. Bu değerden iki adet Naatomunun (MA: 22,98 g/mol) koparılması sonucu tahmin edilen yapının külesine (508,96 g/mol) tekabül etmektedir.

PM-1 kodlu bileşiğin yapısı 1D NMR ile Q-TOF LC/MS spektral verileri kullanılarak uzun zincirli bir alifatik alkol olan ***n*-pentatriacontanol** olarak karakterize edilmiştir. Bileşiğe ait Şekil 4.3'de ¹H-NMR spektrumunda δ=3,66 ppm'de görülen *triplet* sinyal (*J*=6,56 Hz) alkol karbonuna bağlı hidrojenlere aittir. δ=1,58 ppm'de görülen pentet sinyaller 2 numaralı karbonun hidrojenlerine aittir. En son karbona bağlı olan metil grubunun hidrojenine bağlı sinyaller δ=0,90 ppm'de *t* (*J*=6,68 Hz) olarak görülmektedir. δ=1,30 ppm'deki şiddetli sinyaller ise bileşiğin yapısında bulunan fazla sayıdaki CH₂ grubuna ait sinyallerdir. İntegrasyon oranları kullanılarak 1 numaralı karbona bağlı iki hidrojen ile şiddetli sinyal veren alifatik bölgedeki hidrojenler kıyaslandığında uzun zincirli karbonlara bağlı toplam 64 H olduğu saptandı. Şekil 4.4'de ¹³C-NMR spektrumunda toplam 12 karbon sinyali gözlenmiştir.

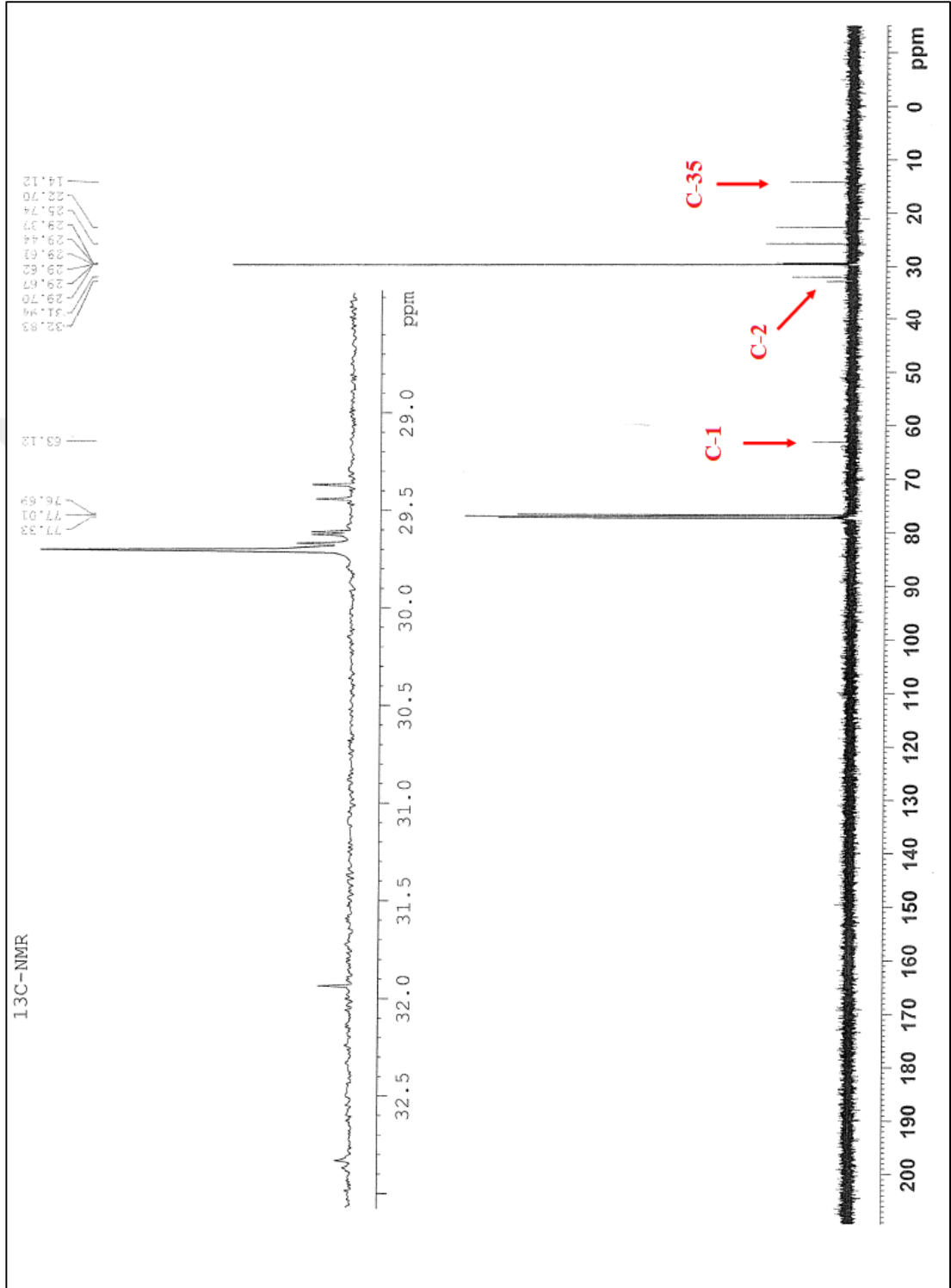
$\delta=29,7$ ppm’de görülen şiddetli sinyaller fazla sayıdaki CH_2 karbonlarına aittir. Aşağı alanda $\delta=63,1$ ppm’de gelen sinyal 1 numaralı karbona aittir. Ayrıca literatürde verilen NMR verileri sonuçlarımızla uyum göstermektedir (Parveen *et al.* 2010).



Şekil 4. 2. PM-1'in (n-pentatriakontanol) Q-TOF LC/MS spektrumu

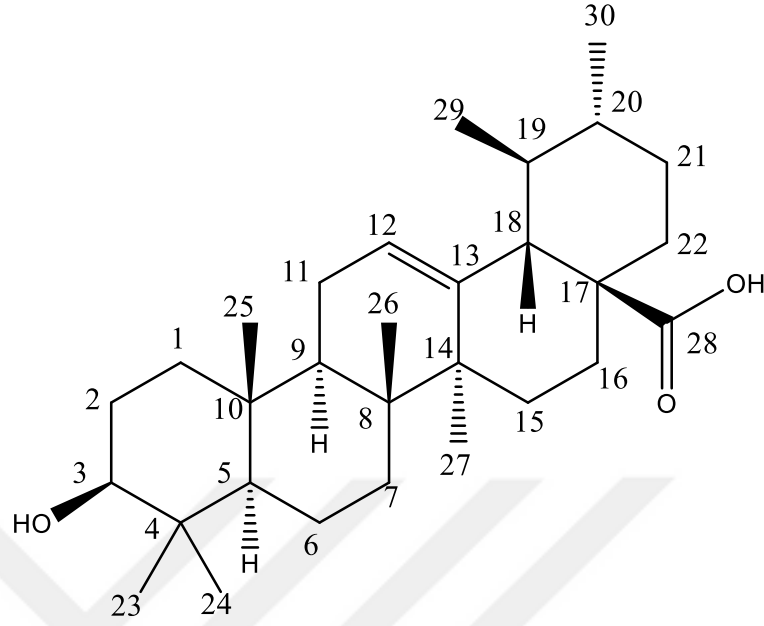


Şekil 4. 3. PM-1'in (n-pentatriakontanol) $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (CDCl_3 , 400 Mz)



Şekil 4. 4. PM-1'in (n-pentatriacontanol) ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃, 100 Mz)

PM-2 KODLU BİLEŞİK



Ursolik Asit
(3β-hidroksi-urs-12-en-28-oik asit)



MA: 457 g/mol

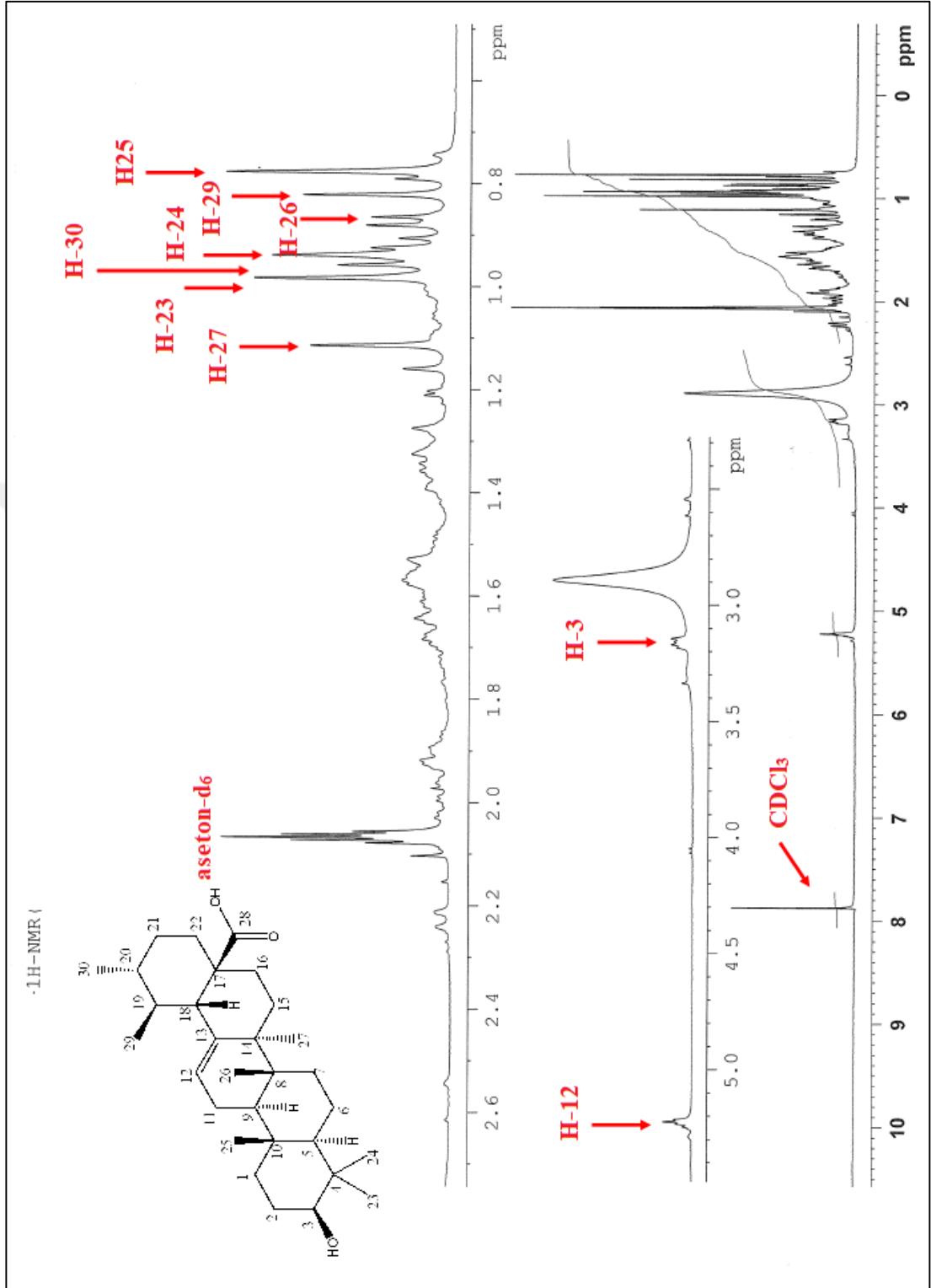
PM-2 bileşiği beyaz kristalimsi yapıda olup, görünür ışıkta, UV₂₅₄ ve UV₃₆₆ nm'de renk vermeyen, H₂SO₄/vanilin reaktifi (105°C) püskürtülünce pemberenk veren bir madde olarak saflaştırıldı. Maddenin kimyasal yapısı ¹H-NMR, ¹³C-NMR, DEPT, ¹H-¹H COSY, ¹³C-¹H HMQC ve ¹³C-¹H HMBC spektral verileri kullanılarak **ursolik asit** olarak karakterize edildi.

PM-2'nin ¹H-NMR spektrumunda (Şekil 4.5) δ=5,23 ppm'de gelen *triplet* sinyal ($J=3,6$ Hz) 12 numaralı karbona bağlı hidrojene aittir. δ=3,16 ppm'de *dd* olarak gelen sinyal ($J_1=10,3$ Hz, $J_2=5,4$ Hz) 3 numaralı karbona bağlı hidrojene aittir. Şekil 4.6'da ursolik asitin ¹³C-NMR sinyaline baktığımızda δ=178,1 ppm'de 28 numaralı karbonile ait sinyal görülmektedir. δ=138,3 ppm'de C-13, δ=125,3 ppm'de C-12 ve δ=77,9 ppm'de C-3'e ait sinyaller görülmektedir. Ursolik asitin ¹³C-NMR spektrumuna ait diğer pikler aşağıdaki gibidir.

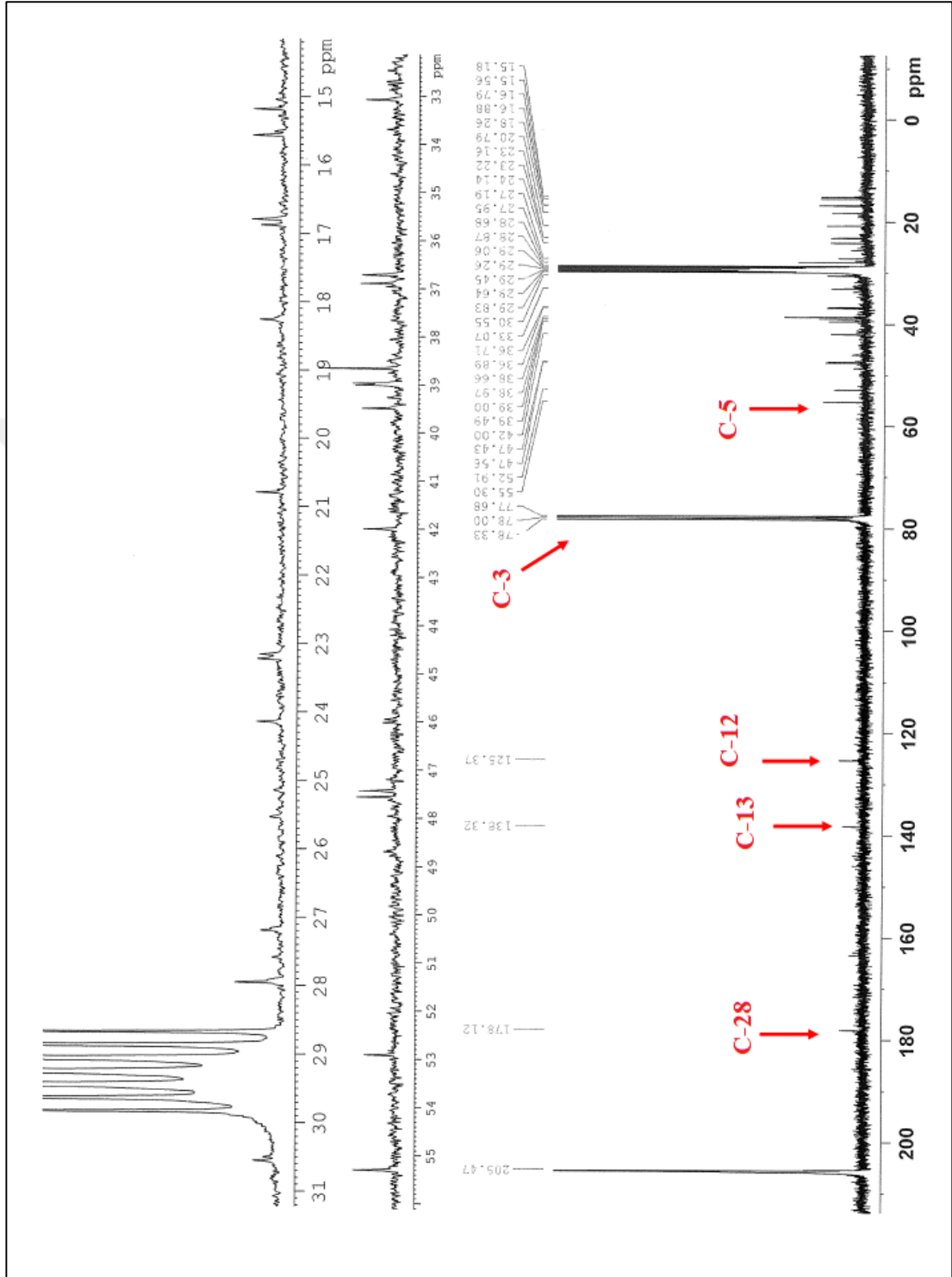
^{13}C NMR (CDCl_3 ve aseton- d_6 , 400 MHz): δ_C 38.9 (C-1), 28.7 (C-2), 77.9 (C-3), 39.5(C-4), 55.3 (C-5), 18.3 (C-6), 33.1 (C-7), 39.0 (C-8), 47.4 (C-9), 36.9 (C-10), 23,22 (C-11), 125.4 (C-12), 138.3(C-13), 42.0 (C-14), 29.5 (C-15), 24.1 (C-16), 47.6 (C-17), 52.9 (C-18), 38.7 (C-19), 29.8 (C-20), 28,0 (C-21),38,7 (C-22), 28.9 (C-23), 15.6 (C-24), 15,2 (C-25), 16.9 (C-26), 23.2 (C-27), 178.1 (C-28), 16,8 (C-29), 20.8(C-30).

Ursolik asitin NMR spektrumları literatür ile uyum göstermektedir (Guvenalp *et al.* 2006).

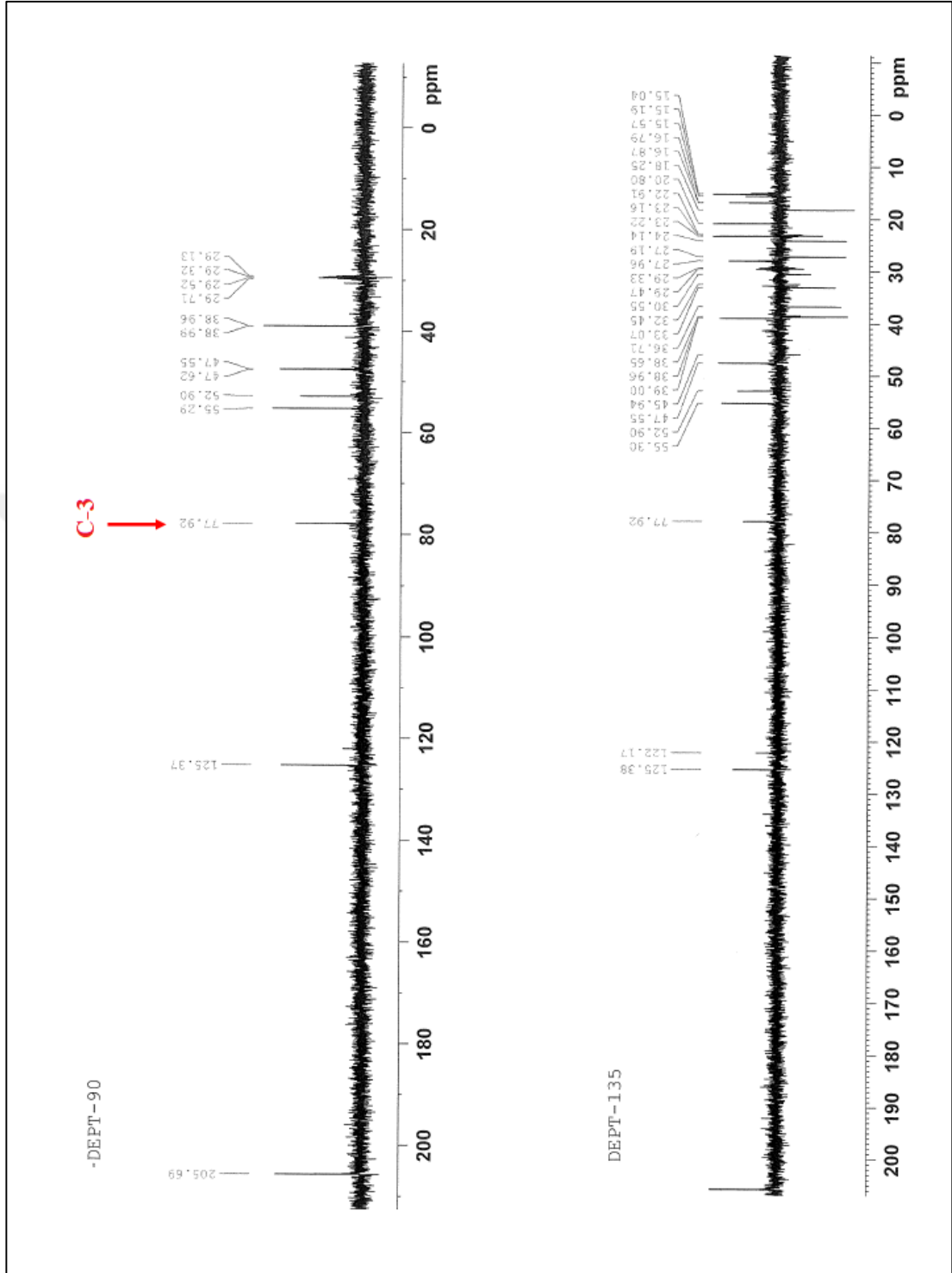




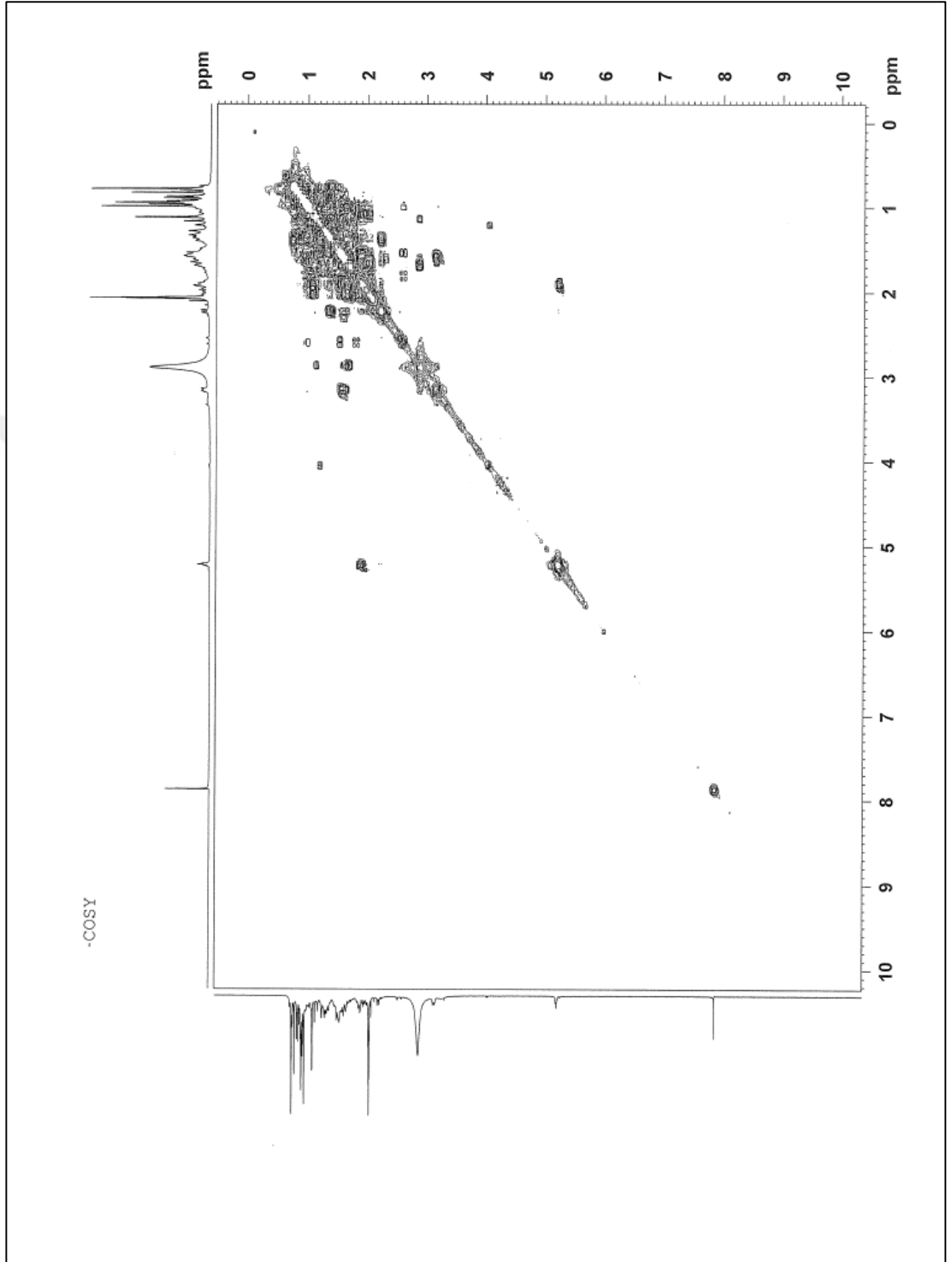
Şekil 4. 5. PM-2'nin (Ursolik asit) $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (CDCl_3 ve d_6 -aseton, 400 MHz)



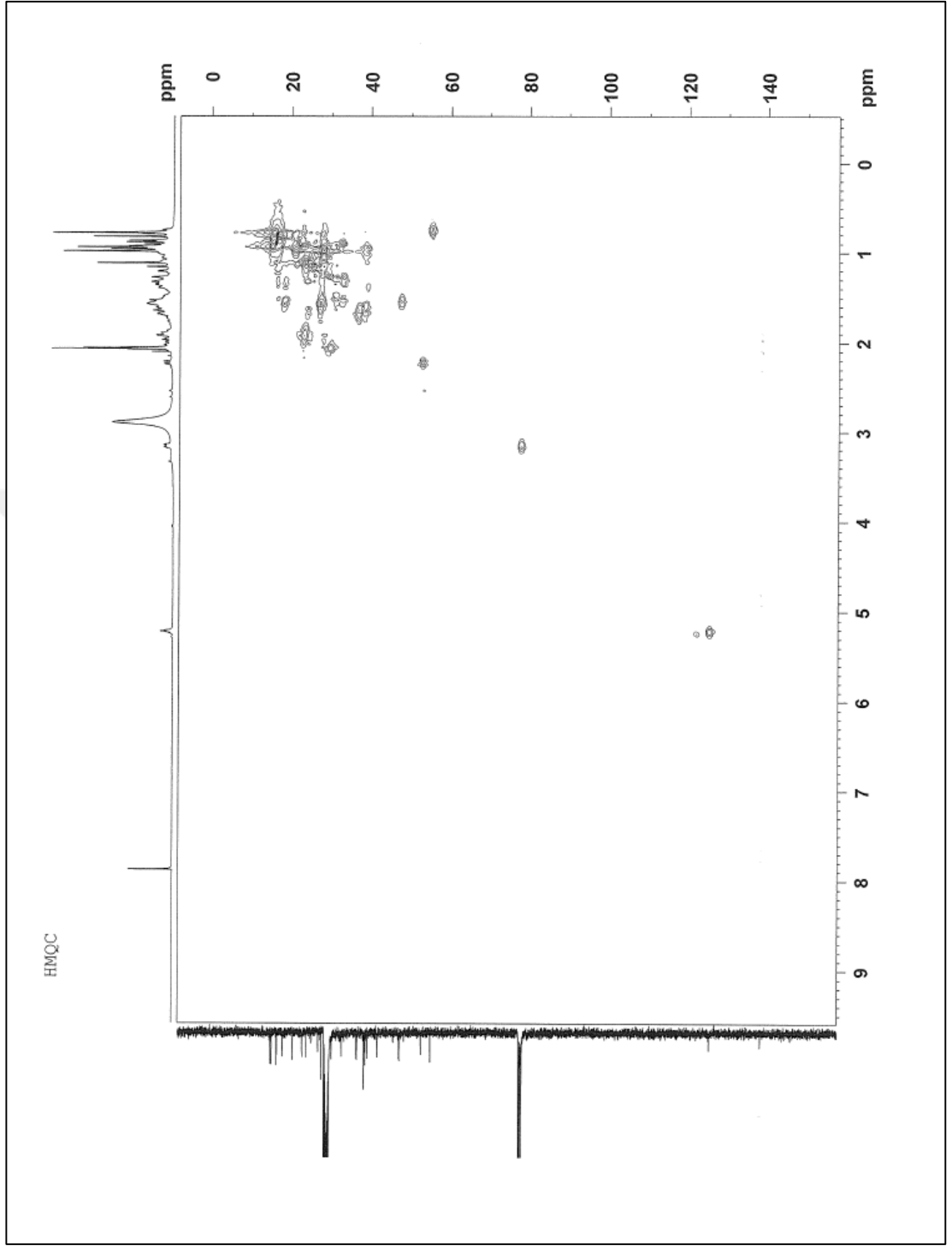
Şekil 4. 6. PM-2'nin (Ursolik asit) ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3 ve d_6 -aseton, 100 MHz)



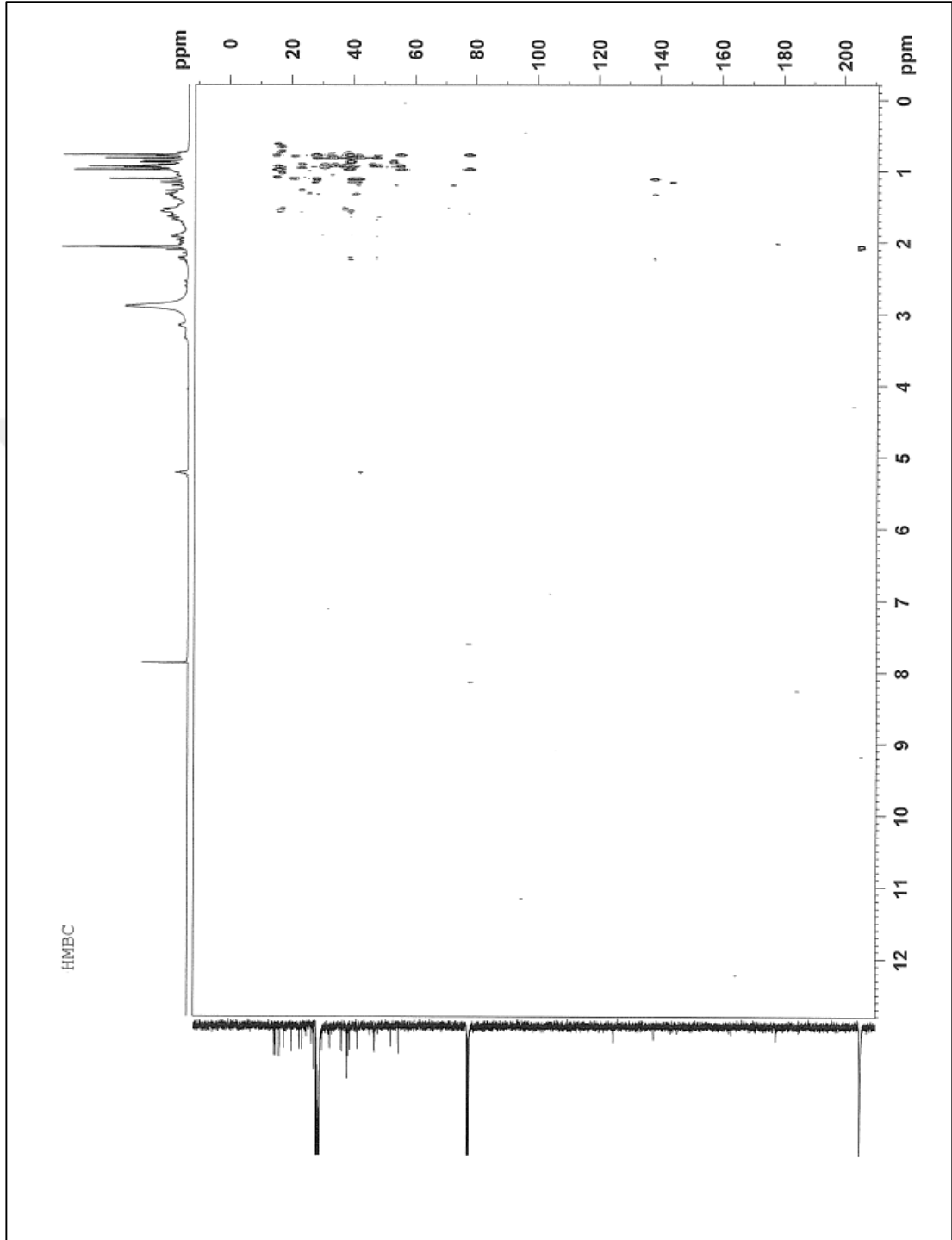
Şekil 4. 7. PM-2'nin (Ursolik asit) DEPT spektrumu (CDCl₃ ve d₆-aseton, 100 MHz)



Şekil 4. 8. PM-2'nin (Ursolik asit) ¹H-¹H COSY spektrumu (CDCl₃ ve d₆-aseton)

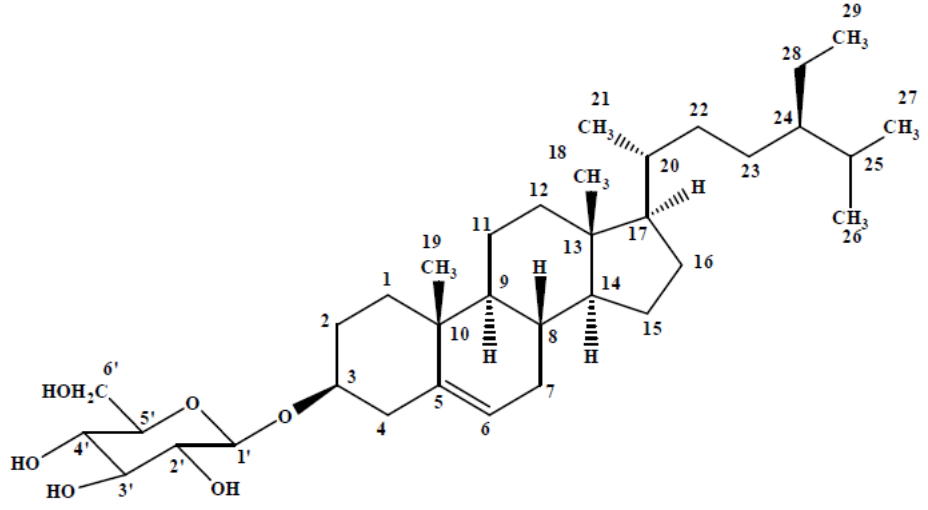


Şekil 4. 9. PM-2'nin (Ursolik asit) ^1H - ^{13}C HMQC spektrumu (CDCl_3 ve d_6 -aseton)



Şekil 4. 10. PM-2'nin (Ursolik asit) HMBC spektrumu (CDCl_3 ve d_6 -aseton)

PM-3 KODLU BİLEŞİK

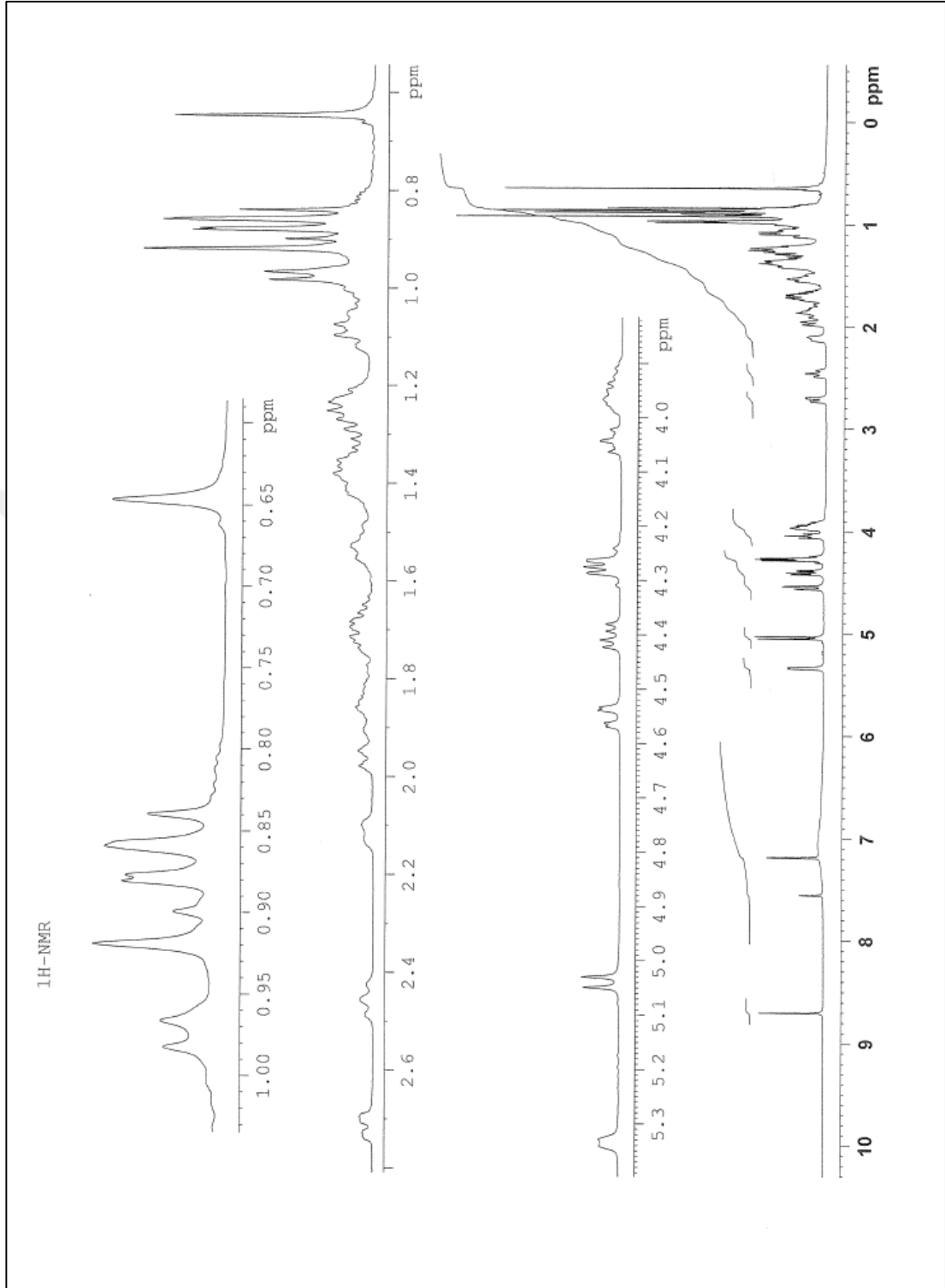


***β*-sitosterol 3-*O*-*β*-D-glukopiranozit**

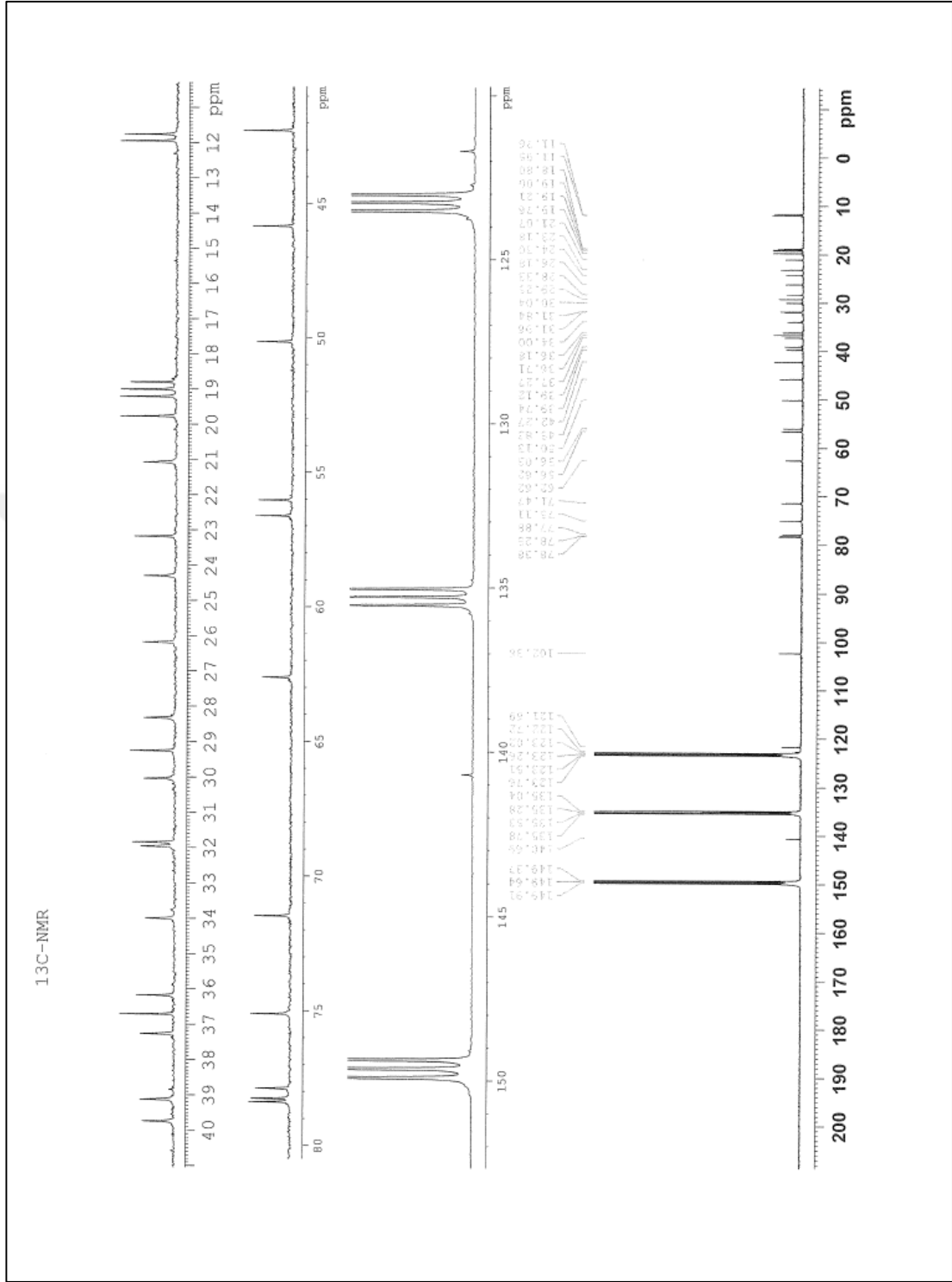


MA: 576 g/mol

PM-3 kodlu bileşik beyaz kristalimsi bir yapıda izole edildi. Madde U₂₅₄ ve UV₃₆₆ nm'de renk vermezken, H₂SO₄/vanilin reaktifi püskürtülünce (105°C) pembe renk vermektedir. Maddenin yapısı bitkiler tarafından yaygın bir şekilde sentezlenen glukosterol olan ***β*-sitosterol 3-*O*-*β*-D-glukopiranozit** olarak karakterize edildi.

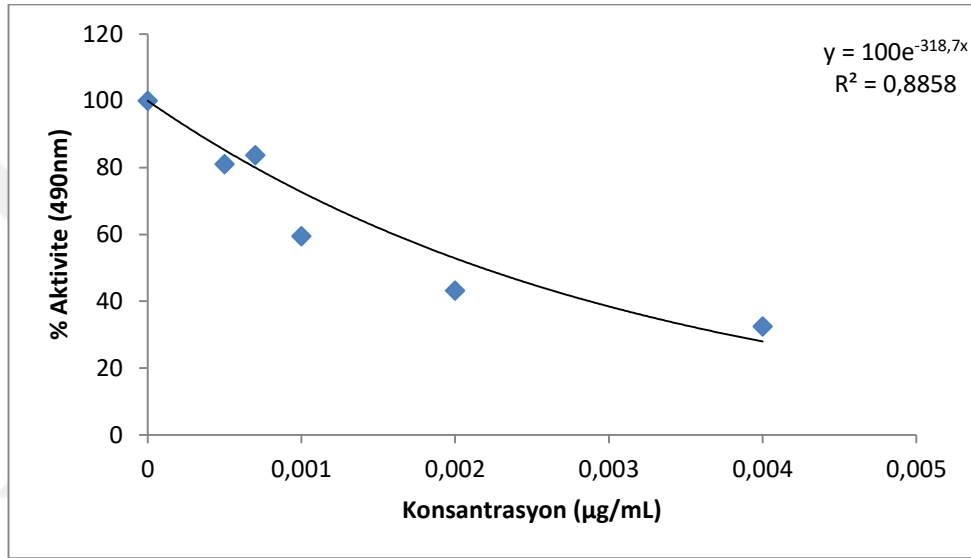


Şekil 4. 11. PM-3'ün (β -sitosterol 3-O- β -D-glukopiranozit) ¹H-NMR spektrumu (C₅D₅N, 400 MHz)

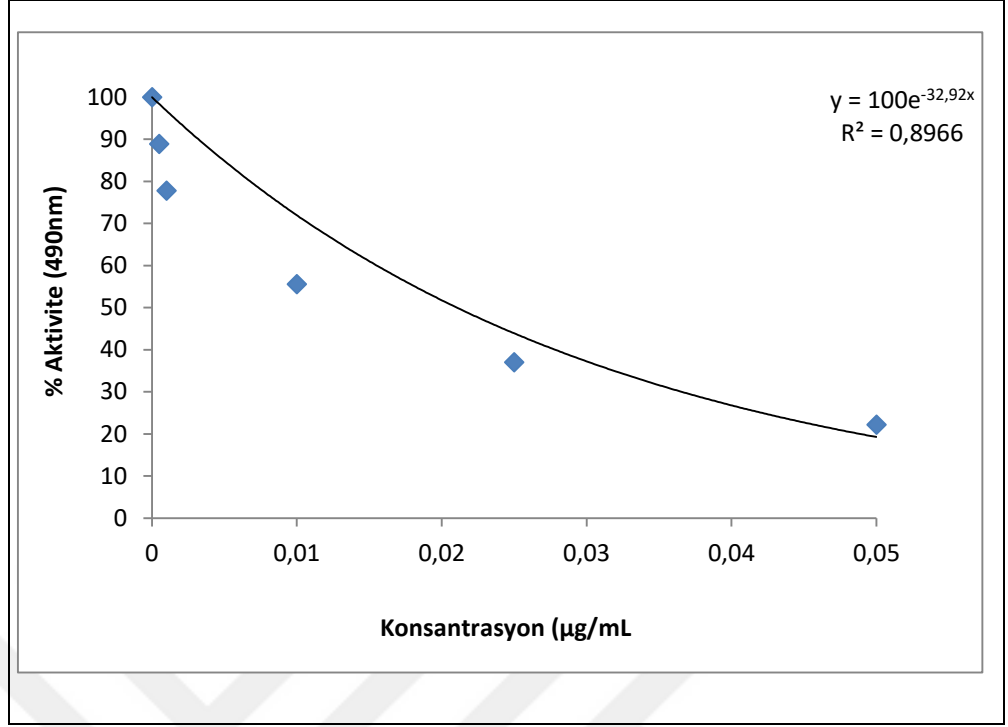


4.3. *Plantago major* Bitkisinin Metanol Ekstresinin MAO-A ve MAO-B İzoenzimleri Üzerine İnhibisyon Etkisinin Belirlenmesi

P. major bitkisinin metanol ekstresinin MAO-A ve MAO-B izoenzimleri üzerine inhibisyon etkileri belirlendi. Bu amaçla oluşturulan inhibitör konsantrasyonuna karşı % Aktivite grafikleri MAO-A için Şekil 4.12’de, MAO-B için Şekil 4.13’de verilmiştir. Grafiklerden elde edilen IC₅₀ değerleri Çizelge 4.3’de verilmiştir.



Şekil 4. 13. Metanol ekstresi MAO-A enzimi için % aktivite-[I] grafiği



Şekil 4. 14. Metanol ekstresi MAO-B enzimi için % aktivite-[I] grafiği

Çizelge 4. 3. Aktivite-[I] grafiklerinden elde edilen IC₅₀ değerleri

İnhibitör	MAO-A için	R ²	MAO-B için	R ²
	IC ₅₀ (µg/mL)		IC ₅₀ (µg/mL)	
Metanol Ekstresi	2,1747	0,8858	21,05103	0,8966

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Major depresif bozukluğu olan kişilerin önemli bir kısmı, serotonin inhibitörleri gibi genel olarak reçete edilen ilaçlara yeterince yanıt vermez. Bu nedenle her geçen gün yeni ve daha etkili antidepresanlar araştırılmaktadır (Vina *et al.* 2012). MAO-A inhibitörleri içeren bitkiler ve bitkisel preparatlar, depresyon gibi nöropsikiyatrik hastalıkların tedavisinde etkili bir alternatif olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. MAO-B inhibitörleri, sadece dopaminerjik nörotransmisyonu arttırmakla kalmaz, aynı zamanda Parkinson hastalığında kullanılmaları nedeniyle nöron denaturalizasyon sürecini hafifleterek toksin ve serbest radikal oluşumunu önler (Vina *et al.* 2012).

Bu çalışmada tıbbi bir bitki olan *P. major*'un metanol ekstresinin MAO-A ve MAO-B izoenzimleri üzerine inhibisyon etkileri araştırıldı. Çalışmanın deneysel sonuçları değerlendirildi ve MAO-A ve MAO-B izoenzimleri için IC₅₀ değerleri sırasıyla 2,1747 µg/mL (R²=0,8858) ve 21,05103 µg/mL (R²=0,8966) olarak hesaplandı. Elde edilen bu sonuçlara göre, güçlü bir monoamin oksidaz inhibitörü olan pargyline (IC₅₀ değerleri MAO-A ve MAO-B izoenzimleri için sırasıyla 4,5 µM ve 0,22 µM) ile kıyaslandığında bitkinin metanol ekstresinin güçlü bir MAO-A ve MAO-B inhibitörü olduğu saptandı (Takao *et al.* 2019).

Doğal ürünler yeni terapotik hedeflerin belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Piyasada kullanılan mevcut ilaçların yan etkilerinin fazla olması nedeniyle yeni MAO inhibitörlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu bağlamda doğal ürünler araştırmacılar için yeni ilaç hammaddesi kaynakları olarak büyük ilgi görmektedir. Çalışmamızda *P. major* bitkisinin güçlü MAO-A ve MAO-B inhibitörü olduğu ilk defa tespit edilmiştir.

Çalışmamızın diğer bir amacı kapsamında *P. major* bitkisinin aseton ekstresinin fitokimyasal araştırması yapıldı. Bu çalışmada *P. major*'dan biri ilk defa olmak üzere bilinen üç bileşik saflaştırıldı. Saflaştırılan bileşiklerden uzun zincirli bir alkol olan PM-1 kodlu ***n*-pentatriakontanol**, *P. major*'dan ilk defa izole edildi. Yapılan literatür taramasında bileşik daha önce *Peltophorum vogelianum* (Benth.) bitkisinden saflaştırılmıştır (Parveen *et al.* 2010).

P. major'un aseton ekstresinden saflaştırılan ikinci bileşik PM-2 olarak kodlanan triterpenik yapıdaki **ursolik asittir**. Doğada fesleğen, biberiye ve adaçayı gibi bitkilerde ve elma, armut gibi meyvelerde yaygın olarak bulunan ursolik asit çeşitli farmakolojik etkilere sahiptir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda ursolik asitin antikanser, antiobezite, nörodejeneratif ve diğer bazı hastalıklara karşı farmakolojik etki gösterdiği saptanmıştır (Mancha-Ramirez *et al.* 2016; Katashima *et al.* 2017; Iqbal *et al.* 2018; Yin *et al.* 2018; Solomon 2019). D-galaktozun neden olduğu nörodejeneratif değişikliklerde, ursolik asitin antioksidan ve antienflamatuar mekanizmalar yoluyla terapötik potansiyel gösterdiği saptanmıştır (Lu *et al.* 2010). Ursolik asitin MAO-A ve MAO-B izoenzimleri ile ilişkisini araştırmak üzere docking metoduyla yapılan bir çalışmada MAO-A ile belirgin olarak bağlanma afinitesi gösterdiği saptanmıştır (Singla *et al.* 2017). Başka bir çalışmada ursolik asitin MAO-A, MAO-B ve dopamin- β hidroksilaz enzimleri üzerine inhibisyon etkileri araştırılmış ve önemli dopamin- β hidroksilaz inhibisyonu gösterdiği saptanmıştır. Bu çalışmada ursolik asitin MAO-B'yi zayıf inhibe ettiği, MAO-A'yı ise inhibe etmediği ortaya çıkarılmıştır (Kim *et al.* 2012).

Bu tez çalışmasında *P. major* bitkisinin güçlü monoamin oksidaz inhibitörü olduğu ilk defa belirlendi. Bununla birlikte bitkiden izole edilen ursolik asitin literatürde zayıf monoamin oksidaz inhibisyonu gösterdiği rapor edilmiştir. Ursolik asit *P. major*'da bulunan marker bileşiklerden biridir (Kartini *et al.* 2014). Bitki ekstresinin bitkide bulunan major bir bileşikten daha fazla aktivite göstermesi bitkideki bileşenlerin sinerjik etkisinden kaynaklandığı sonucunu doğurmaktadır. Diğer taraftan *P. major*'un aseton ve metanol ekstralarının İTK ile farklı polaritelerde yürütülmesi ile elde edilen sonuçlara göre, özellikle CHCl₃:MeOH (80:20) çözücü sisteminde metanol ekstresine gelen bazı metabolitler aseton ekstresine gelmemiştir. Bu durum bize iki ekstrede farklı sekonder metabolitlerin bulunduğunu kantitatif olarak göstermiştir. Çalışmada aseton ekstresi üzerinden izolasyon yapılmıştır. Bu durum bize bir sonraki aşamada metanol ekstresi üzerinden izolasyon yapılması fikrini vermiştir. Ayrıca metanol ekstresinden saflaştırılacak metabolitlerin de monoamin oksidaz enzim inhibitörü olma özelliklerinin araştırılmasına yönlendirmiştir.

Saflaştırılan PM-3 kodlu bileşik bir bitki glukosterolü olan **β -sitosterol 3-O- β -D-glukopiranozittir**. Bitkilerde yaygın olarak bulunan bu bileşik çeşitli farmakolojik aktivitelere sahiptir.

P. major bitkisinin literatürde birçok biyolojik aktivitesi araştırılmıştır. Bu çalışma ile ilk defa *P. major*'un MAO-A ve MAO-B inhibitörü olabileceği belirlendi. Çalışmamız bu ağıdan değerlendirildiğinde *P. major*'un özgün ve yeni bir özelliği ortaya çıkarılmış oldu.



KAYNAKLAR

- Ahmed, Z.F., Hammouda, F.M., Rizk, A.M. and Wassel, G.M., 1968. Phytochemical studies of egyptian *Plantago* species. *Planta Medica*, 4, 404–410.
- Bianco, A., Guiso, M., Passacantilli, P. and Francesconi, A., 1984. Iridoid and phenylpropanoid glycosides from new sources. *Journal of Natural Products*, 47, 901–902.
- Bhakuni, D.S., Bittner, M., Marticorena, C., Silva, M., Weldt, E. and Hoeneisen, M., 1976. Screening of Chilean plants for anticancer activity. *Lloydia*, 39, 225–243.
- Ca'ceres, A., Giron, L.M., and Martinez, A.M., 1987. Diuretic activity of plants used for the treatment of urinary ailments in Guatemala. *Journal of Ethnopharmacology*, 19(3), 233-245.
- Campos, A.M. and Lissi, E.A. 1995. Evaluation of the antioxidant capacity of herbal teas by a procedure based on the bleaching of ABTS radical cations. *Boletín de la Sociedad Chilena de Química*, 40, 375-381.
- Caro, D.C., Rivera, D.E. Ocampo, Y. Franco, L.A. and Salas. R.D., 2018. Pharmacological Evaluation of *Mentha spicata* L. and *Plantago major* L., Medicinal Plants Used to Treat Anxiety and Insomnia in Colombian Caribbean Coast. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2018, 1-7.
- Doan, D.D., Nguyen, N.H., Doan, H.K., Nguyen, T.L., Phan TS, van Dau N, Grabe M, Johansson R, Lindgren G, Stjernström N.E., 1992. Studies on the individual and combined diuretic effects of four Vietnamese traditional herbal remedies (*Zea mays*, *Imperata cylindrica*, *Plantago major* and *Orthosiphon stamineus*). *Journal of Ethnopharmacology*, 36(3), 225-231.
- Galvez, M. Martin-Cordero, C. Lopez-Lazaro, M. Cortes, F. and Ayuso, M.J. 2003. Cytotoxic effect of *Plantago* spp. on cancer cell lines. *Journal of Ethnopharmacology*, 88(2-3), 125-130.

- Goncalves, S. and Romano. A. 2016. The medicinal potential of plants from the genus *Plantago* (*Plantaginaceae*), *Industrial Crops and Products*, 83, 213-226.
- Guvenalp, Z. Kilic, N. Kazaz, C. Kaya, Y. Demirezer, L.O. 2006. Chemical Constituents of *Galium tortumense*. *Turk Journal of Chemistry*, 30, 515-523.
- Haddadian, K., Haddadian, K. and M. Zahmatkash. 2014. A review of *Plantago* plant, *Indian Journal of Traditional Knowledge*, 13, 681-85.
- Handjieva, N., Spassov, S., Bodurova, G., Saadi H., Popov, S., Pureba, O. and Zamjansana, J., 1991. Majoroside, an iridoid glucoside from *Plantago major*. *Phytochemistry*, 30, 1317-1318.
- Harborne, J.B. and Williams, C.A. 1971. 6-Hydroxyluteolin and scutellarein as phyletic markers in higher plants. *Phytochemistry*, 10, 367–378.
- Holt, A. Sharman, D.F. Baker, G.B. and Palcic, M.M. 1997. A continuous spectrophotometric assay for monoamine oxidase and related enzymes in tissue homogenates. *Analytical Biochemistry*, 244 (2), 384-392.
- Iqbal, J. Abbasi, B. A. Ahmad R., Mahmood, T., Kanwal, S., Ali, B., Khalil A.T., Shah, S.A., Alam, M.M. and Badshah, H., 2018. Ursolic acid a promising candidate in the therapeutics of breast cancer: current status and future implications. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 108, 752–756.
- Jime'nez, C. and Riguera, R., 1994. Phenylethanoid glycosides in plants: structure and biological activity. *Natural Product Report*, 11, 591-606.
- Jonsson, S., 1983. *Blomsterboken. Markens Urter, Lyng og Trær*. Teknologisk Forlag, Oslo.
- Karamanoğlu, K. 1977. *Farmasötik Botanik Ders Kitabı*, Baskı. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları.
- Kartini, S. Piyaviriyakul, P. Siripongc, O. Vallisuta, 2014. HPTLC simultaneous quantification of triterpene acids for quality control of *Plantago major* L. and

evaluation of their cytotoxic and antioxidant activities. *Industrial Crops and Products*, 60, 239–246.

Katashima, C. K. Silva, V. R. Gomes, T. L. Pichard C., and Pimentel, G. D. 2017. Ursolic acid and mechanisms of actions on adipose and muscle tissue: a systematic review. *Obesity Reviews*, 18(6), 700–711.

Kawada, T., Yoneda, Y., Asano, R., Kan-No, I., Schmid, W., 2006. Synthesis of plantamajoside, a bioactive dihydroxyphenylethyl glycosides from *Plantago major* L. *Holzforschung* 60, 492–497.

Kawashty, S. A. Gamal-el-din, E. Abdalla, M. F. Saleh, N.A.M. 1994. Flavonoids of *Plantago* species in Egypt. *Biochemical Systematics and Ecology*, 22, 729–733.

Kim, J.H. Kim, G.H. and Hwang, K.H. 2012. Monoamine Oxidase and Dopamine β-Hydroxylase Inhibitors from the Fruits of *Gardenia jasminoides*. *Biomol Ther* 20(2), 214-219.

Kolak, U., M. Boga, E. A. Urusak, and A. Ulubelen. 2011. 'Constituents of *Plantago major* subsp *intermedia* with antioxidant and anticholinesterase capacities', *Turkish Journal of Chemistry*, 35, 637-645.

Lithander, A., 1992. Intracellular fluid of waybread (*Plantago major*) as a prophylactic for mammary cancer in mice. *Tumor Biology*, 13, 138-141.

Long, C., Moulis, C., Stanislas, E., Fouraste', E., 1995. Aucuboside et le catapol dans les feuilles de *Plantago lanceolata* L., *Plantago major* L. et *Plantago media* L. *Journal de Pharmacie de Belgique*, 50, 484–488.

Lopez-Munguia, A., Hernandez-Romero, Y., Pedraza-Chaverri, J., Miranda Molina, A., Regla, I., Martinez, A., Castillo, E., 2011. Phenylpropanoid glycoside analogues: enzymatic synthesis, antioxidant activity and theoretical study of their free radical scavenger mechanism. *Plos One*, 6(6), e20115.

- Lu, J. Wu, D. M. Zheng Y. L. et al., 2010. Ursolic acid attenuates Dgalactose-induced inflammatory response in mouse prefrontal cortex through inhibiting Ma, J. C., M. Yoshimura, E. Yamashita, A. Nakagawa, A. Ito, and T. Tsukihara. 2004. 'Structure of rat monoamine oxidase A and its specific recognitions for substrates and inhibitors. *Journal of Molecular Biology*, 338, 103-14.
- Maksyutina, N.P., 1971. Hydroxycinnamic acids of *Plantago major* and *Pl. lanceolata*, *Chemistry of Natural Compounds*, 7, 795.
- Mancha-Ramirez A. M. and Slaga, T. J. 2016. Ursolic acid and chronic disease: an overview of UA's effects on prevention and treatment of obesity and cancer. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 928, 75-96.
- Mello, Joyce C., Mariano V.D., Gonzalez, Vivian W.R., Moraes, Tatiana Prieto, Nascimento, O.R. and Rodrigues, T., 2015. Protective effect of *Plantago major* extract against t-BOOH-Induced mitochondrial oxidative damage and cytotoxicity, *Molecules*, 20, 17747-17759.
- Murai, M., Tamayama, Y. and Nishibe, S., 1996. Phenylethanoids in the herb of *Plantago lanceolata* and inhibitory effect on arachidonic acid-induced mouse ear edema. *Planta Medica*, 61, 479–480.
- Nair, N.P., Ahmed, S.K. and Kin, N.M., 1993. Biochemistry and Pharmacology of Reversible Inhibitors of MAO-A Agents-Focus on Moclobemide. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 18, 214-25.
- Nishibe, S. Murai, M. and Tamayama, Y. 1995. Studies on constituents of plantaginis herba 7: Flavonoids from *Plantago asiatica* and *P. augustifolia*. *Natural Medicines*, 49, 340–342.
- Noro, Y., Hisata, Y., Okuda, K., et al., 1991. Pharmacognostical studies of *Plantaginis herba* (VII) on the phenylethanoid contents of *Plantago* spp. *Japanese Journal of Pharmacognosy* 1, 24-28.

- Pailer, V.M. and Haschke-Hofmeister, E., 1969. Inhaltstoffe aus *Plantago major*. *Planta Medica* 17, 139-145.
- Parveen, M., R. M. Ghalib, Z. Khanam, S. H. Mehdi, and M. Ali. 2010. A novel antimicrobial agent from the leaves of *Peltophorum vogelianum* (Benth.). *Natural Product Research*, 24, 1268-1273.
- Pei, S., Yang, X., Wang, H., Zhang, H., Zhou, B., Zhang, D. and Lin, D., 2015. Plantamajoside, a potential anti-tumor herbal medicine inhibits breast cancer growth and pulmonary metastasis by decreasing the activity of matrix metalloproteinase-9 and-2. *BMC Cancer*, 15(1), 965.
- Ponce-Macotella, M., Navarro-Alegria, I., Matinez-Gordillo, M.N. and Alvarez-Chacon, R., 1994. In vitro antiangiogenic activity of plant extracts. *La Revista de Investigación Clínica*, 46, 343-347.
- Ravn, H.W., Mondolot, L. Kelly, M.T. and Lykke, A.M., 2015. Plantamajoside-A current review. *Phytochemistry Letters*, 12, 42-53.
- Ringbom, T., Segura, L., Noreen, Y., Perera, P. and Bohlin, L., 1998. Ursolic acid from *Plantago major*, a selective inhibitor of cyclooxygenase-2 catalyzed prostaglandin biosynthesis. *Journal of Natural Products*, 61, 1212-1215.
- Rojas, I.R., 1968. Contribucion al estudio quimico del llanten(*Plantago major* L.). *Anales de la Facultad de Quimica y Farmacia*, 20, 146-150.
- Sahoo, A., Yabanoglu, S., Sinha, B. N., Ucar, G., Basu, A. and Jayaprakash V., 2010. Towards development of selective and reversible pyrazoline based MAO-inhibitors: Synthesis, biological evaluation and docking studies. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20, 132-36.
- Samuelsen, A.B. 2000. The traditional uses, chemical constituents and biological activities of *Plantago major* L. A review. *Journal of Ethnopharmacology*, 71, 1-21.

- Samuelsen, A.B., Cohen, E.H., Paulsen, B.S., Brüll, L.P. and Thomas-Oates, J.E., 1999. Structural studies of a heteroxylan from *Plantago major* L. seeds by partial hydrolysis, HPAEC-PAD, methylation and GC-MS, ESMS and ESMS/MS. *Carbohydrate research*, 315(3-4), 312-318.
- Samuelsen, A.B. Paulsen, B.S. Otsuka, H. Kiyohara, H. Yamada, H. and Knutsen, S.H. 1996. Characterization of a biologically active pectin from *Plantago major* L. *Carbohydrate Polymers*, 30, 37-44.
- Samuelsen, A.B. Paulsen, B.S. Wold, J.K. Otsuka, H. Yamada, H. and Espevik, T., 1995. Isolation and partial characterization of biologically active polysaccharides from *Plantago major* L. *Phytotherapy Research*, 9, 211-218.
- Samuelsen, A.B. Paulsen, B.S. Wold, J.K. Knutsen, S.H. and Yamada, H. 1998. Characterization of a biologically active arabinogalactan from the leaves of *Plantago major* L. *Carbohydrate Polymers*, 35, 145-153.
- Schmidt, K. Li, Z. Schubert, B. Huang, B. Stoyanova, S. Hamburger, M. 2003. Screening of entomopathogenic deuteromycetes for activities on targets involved in degenerative diseases of the central nervous system. *Journal of Ethnopharmacology*, 89 (2-3), 251-260.
- Schneider, G., 1990. *Arzneidrogen, Ein Kompendium für Pharmazeuten, Biologen und Chemiker*. Wissenschaftsverlag, Mannheim, Germany, p. 131.
- Sharifa, A.A., Jamaludin, J., Kiong, L.S., Chia, L.A. and Osman, K., 2012. Anti-Urolithiatic Terpenoid Compound from *Plantago major* Linn. (Ekor Anjing) Aktiviti Anti-Urolitiatik Sebastian "Terpenoid" daripada *Plantago major* Linn. (Ekor Anjing). *Sains Malaysiana*, 41, 33-39.
- Singla, R.K. Scotti, L. and Dubey, A.K. 2017. In Silico Studies Revealed Multiple Neurological Targets for the Antidepressant Molecule Ursolic Acid. *Current Neuropharmacology*. 15 (8), 1100-1106.

- Smolenski, S.J., Silinis, H., Farnsworth, N.R., 1974. Alkaloid Screening. IV. *Lloydia* 37, 30–61.
- Solomon, H., 2019. Antioxidant and Anti-inflammatory Mechanisms of Neuroprotection by Ursolic Acid: Addressing Brain Injury, Cerebral Ischemia, Cognition Deficit, Anxiety, and Depression. *Hindawi Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019 (1-18).
- Srivastava, V., Negi, A.S., Kumar, J.K., Gupta, M.M. and Khanuja, S.P.S., 2005. Plant-based anticancer molecules: A chemical and biological profile of some important leads. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 13(21), 5892-5908.
- Swiatek, K., Kurowska, A. and Gora, J., 1980. Chemical composition of some *Plantago* species seed oil. *Herba Polonica* 4, 213-217.
- Takao, K., Shiori, U., Kamauchi, H. and Sugita, Y. 2019. Design, synthesis and evaluation of 2-(indolylmethylidene)-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-one and 2-(indolyl)-4H-chromen-4-one derivatives as novel monoamine oxidases inhibitors. *Bioorganic Chemistry*, 87, 594-600.
- Taskova, R., Handjieva, N., Evstatieva, L. and Popov, S., 1999. Iridoid glucosides from *Plantago cornuti*, *Plantago major* and *Veronica cymbalaria*. *Phytochemistry*, 52, 1443–1445.
- Tipton, K.F. 1986. Enzymology of Monoamine-Oxidase. *Cell Biochemistry and Function*, 4, 79-87.
- Vina, D., Serra, S. Lamela, M. and Delogu, G, 2012. Herbal Natural Products As a Source of Monoamine Oxidase Inhibitors: A Review. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 12, 2131-2144.
- Vindis, C., Seguelas, M.H. Bianchi, P. Parini and A. Cambon. C., 2000. Monoamine oxidase B induces ERK-dependent cell mitogenesis by hydrogen peroxide generation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 271, 181-185.

- Weenen, H., Nkunya, M.H.H., Bray, D.H., Mwasumbi, L.B., Kinabo, L.S., Kilimali, V.A.E.B., 1990. Antimalarial activity of Tanzanian medicinal plants. *Planta Medica* 56, 368-370.
- Weyler, W., Hsu, Y.P.P. and Breakefield X.O., 1990. Biochemistry and Genetics of Monoamine-Oxidase. *Pharmacology & Therapeutics*, 47, 391-417.
- Yaremenko, K.V., 1990. Adaptogens of the natural origin in prophylactic oncology. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 116, 82.
- Yesilada, E., Sezik, E., Fujita, T., Tanaka, S. and Tabata, M., 1993. Screening of some Turkish medicinal plants for their antiulcerogenic activities. *Phytotherapy Research*, 7, 263-265.
- Yin, R., Li, T., Tian, J.X., Xi, P. and Liu, R.H. 2018. Ursolic acid, a potential anticancer compound for breast cancer therapy. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 58(4), 568–574.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Memet AKBAŞ
Doğum Yeri ve Tarihi	26.11.1977
Eğitim Durumu	
Lisans Öğrenimi	İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Anadolu Üniversitesi Uluslararası İlişkiler
Yüksek Lisans Öğrenimi	Ahmet Yesevi Üniversitesi Siyaset ve Kamu Yönetimi (Tezsiz)
Bildiği Yabancı Diller	İngilizce
Bilimsel Faaliyetler	
İş Deneyimi	
Stajlar	Eczacılık Stajları
Projeler	Sağlıklı Yöresel Süt ve Süt Ürünlerinin Üretim Teknikleri
Çalıştığı Kurumlar	Eczane Eczacılığı, Eczacı Odası Ağrı İl Temsilciliği, Ağrı Sanayici ve İş Adamları Derneği Başkanlığı, Serhat Sanayici ve İş Adamları Federasyonu Başkanlığı, Türkiye Sanayici ve İş İnsanları Konfederasyonu Yönetim Kurulu Üyeliği, Serhat Kalkınma Ajansı Kalkınma Kurulu Kâtip Üyeliği ve Kalkınma Kurulu Başkanlığı, Sosyal Yardımlaşma ve Dayanışma Vakfı Mütevelli Üyeliği, Tema Vakfı Ağrı İl Temsilciliği
İletişim	
E-posta Adresi	memetakbas@hotmail.com
Mezuniyet Tarihi	
2019	