



***HYPERICUM PERFORATUM* (SARI KANTARON) VE
CALOPHYLLUM INOPHYLLUM (TAMANU) YAĞLARI
ÜZERİNDE FARMAKOGNOZİK ARAŞTIRMALAR**

Nazanın PARVIZIAN

Farmakognozi Anabilim Dalı

**Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Handan Gökben SEVİNDİK**

Yüksek Lisans Tezi-2022

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

***HYPERICUM PERFORATUM* (SARI KANTARON) VE
CALOPHYLLUM INOPHYLLUM (TAMANU) YAĞLARI
ÜZERİNDE FARMAKOGNOZİK ARAŞTIRMALAR**

Nazanın PARVIZIAN

Farmakognozi Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi

Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Handan Gökben SEVİNDİK

ERZURUM
2022

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TEŞEKKÜR	V
ÖZET	VI
ABSTRACT.....	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	X
TABLolar DİZİNİ	XII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Botanik Bilgiler.....	5
2.1.1. Hypericaceae Familyası.....	5
2.1.1.1. <i>Hypericum</i> L. Cinsi.....	5
2.1.1.2. <i>Hypericum perforatum</i> L.	5
2.1.1.3. Dünyadaki Yayılışı	6
2.1.2. Calophyllaceae Familyası	7
2.1.2.1. <i>Calophyllum</i> Cinsi	7
2.1.2.2. <i>Calophyllum inophyllum</i> L.	8
2.1.2.3. Dünyadaki Yayılışı	9
2.2. <i>Hypericum</i> Türleri Üzerinde Yapılmış Olan Fitokimyasal Araştırmalar	10
2.2.1. Naftodiantronlar.....	10
2.2.2. Floroglusinoller.....	12
2.2.3. Flavonoidler	13
2.2.4. Fenolik Asitler	18
2.2.5. Proantosiyanidinler	20

2.2.6. Uçucu Yağlar	21
2.2.7. Ksantonlar	22
2.3. <i>Hypericum</i> Türleri Üzerinde Yapılan Bioaktivite Çalışmaları	23
2.3.1. Antidepresan Etki	23
2.3.2. Yara İyileştirici Etki.....	24
2.3.3. Antienflamatuvar Etki.....	26
2.3.4. Antioksidan Etki	27
2.3.5. Antibakteriyal Etki.....	28
2.3.6. Antifungal Etki	29
2.3.7. Antiviral Etki	30
2.3.8. Sitotoksik Etki.....	31
2.3.9. Analjezik ve Antinositif Etki.....	32
2.4. <i>Hypericum</i> Türlerinin Halk Arasında Tıbbi Amaçla Kullanımı	33
2.5. <i>Calophyllum</i> Türleri Üzerinde Yapılmış Olan Fitokimyasal Araştırmalar	34
2.5.1. Kumarinler	34
2.5.2. Ksantonlar	35
2.5.3. Flavonoidler	36
2.5.4. Piranokromanonlar.....	36
2.5.5. Triterpenler ve Steroidler	37
2.5.6. Glikozitler	37
2.5.7. Diğer Bileşikler.....	37
2.6. <i>Calopyllum</i> Türleri Üzerinde Yapılan Bioaktivite Çalışmaları	38
2.6.1. Antiviral Etki	38
2.6.2. Antimikrobiyal Etki	38
2.6.3. Antioksidan Etki	39

2.6.4. Antikanser Etki	39
2.6.5. Antienflamatuvar Etki.....	40
2.6.6. Analjezik Etki	40
2.6.7. Antifungal Etki	40
2.6.8. Hipotansif Etki.....	40
2.6.9. Antidislipidemik Etki.....	41
2.6.10. α -Glukozidaz İnhibisyonu	41
2.6.11. Diğer Aktiviteler	41
2.7. <i>Calophyllum</i> Türlerinin Halk Arasında Tıbbi Amaçla Kullanımı	41
2.8. Deneyler ile İlgili Genel Bilgiler	43
2.8.1. Antioksidanlar.....	43
2.8.2. Tirozinaz Enzimi.....	45
2.8.3. α -Glukozidaz Enzimi	46
2.8.4. Elastaz Enzimi	48
3. MATERYAL VE METOT.....	51
3.1. Yağ Örnekleri	51
3.2. Kimyasal Maddeler ve Gereçler	52
3.2.1. Kimyasal Maddeler.....	52
3.2.1.1. Toplam Fenolik Bileşik Miktar Tayini	52
3.2.1.2. Antioksidan Kapasite Çalışmaları	52
3.2.1.3. Tirozinaz Enzim İnhibisyonu Tayini	52
3.2.1.4. α -Glukozidaz Enzim İnhibisyonu Tayini	52
3.2.1.5. Elastaz Enzim İnhibisyonu Tayini	52
3.2.2. Aletler ve Cihazlar	53
3.3. Toplam Fenolik Bileşik Miktar Tayini	53

3.4. Antioksidan Kapasite Deneyleri	54
3.4.1. DPPH Radikali Süpürücü Kapasite Tayini	54
3.4.2. ABTS ⁺ Süpürücü Kapasite Tayini	55
3.5. Tirozinaz Enzim İnhibisyonunun Belirlenmesi	56
3.6. α -Glukozidaz Enzim İnhibisyonu Tayini.....	57
3.7. Elastaz Enzim İnhibisyonu Tayini	57
4. BULGULAR.....	59
4.1. Toplam Fenolik Bileşik Miktar Tayini Bulguları	59
4.2. Antioksidan Kapasite Bulguları	62
4.2.1. DPPH Radikali Süpürme Çalışmalarına Ait Bulgular	62
4.2.2. ABTS ⁺ Radikali Süpürme Kapasite Çalışmalarına Ait Bulgular	66
4.3. Tirozinaz Enzim İnhibisyonu Tayinine Ait Bulgular	69
4.4. α -Glukozidaz Enzim İnhibisyonu Tayinine Ait Bulgular.....	72
4.5. Elastaz Enzim İnhibisyonu Tayinine Ait Bulgular	75
5. TARTIŞMA.....	78
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	90
KAYNAKLAR	91
EKLER	128
EK-1. ÖZGEÇMİŞ	128
EK-2. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU	129
EK-3. ETİK KURUL ONAY FORMU	130
EK-4. DİĞER FORMLAR.....	132

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım süresince değerli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici ve destek olan, tezimi hazırlamamda büyük emeği geçen değerli danışman hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Handan Gökben SEVİNDİK'e en derin saygı ve şükranlarımı sunarım.

Çalışmalarım sırasında değerli fikirleri ile yol gösteren, her an tecrübelerinden faydalandığım Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Zühal GÜVENALP'e (Atatürk Üniversitesi, Erzurum), araştırmalarım sırasında kıymetli bilgi ve birikimlerini her daim benimle paylaşan, ilgi ve yardımlarını esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Songül KARAKAYA'ya (Atatürk Üniversitesi, Erzurum), α -glukozidaz inhibisyonu deneyini öğrenmeme vesile olan ve yapım aşamasında yardımlarını esirgemeyen Sayın Dr. Öğr. Üyesi Hafize YUCA'ya (Atatürk Üniversitesi, Erzurum), elastaz enzim inhibisyonu deneyinin yapılması esnasında yardımcı olan Sayın Dr. Öğr. Üyesi Sıla Özlem ŞENER'e (Ankara Üniversitesi, Ankara), hayatımın her aşamasında sonsuz ilgi ve sevgileriyle her zaman yanımda olan, desteklerini hiç eksik etmeyen, canım anneme ve sevgili teyzeme en içten teşekkürlerimi sunarım.

Nazanın PARVIZIAN

ÖZET

***Hypericum perforatum* (Sarı kantaron) ve *Calophyllum inophyllum* (Tamanu) Yağları Üzerinde Farmakognozik Araştırmalar**

Amaç: *Calophyllum inophyllum* (tamanu) ve *Hypericum perforatum* (sarı kantaron) yağlarının antioksidan, antitirozinaz, anti- α -glukozidaz, antielastaz etkilerinin karşılaştırmalı olarak tespit edilmesi ve toplam fenolik bileşik miktarlarının belirlenmesi çalışmamızın amacını oluşturmaktadır.

Materyal ve Metot: Yağ örneklerinin fenolik bileşik miktarları Folin-Ciocalteu Reaktifi ile belirlenmiştir. Antioksidan kapasitelerinin test edilmesi amacıyla DPPH, ABTS radikal süpürücü etki deneyleri yapılmıştır. DPPH radikali süpürücü etki tayinleri Blois, ABTS katyon radikali süpürücü etki tayinleri Re; tirozinaz enzimi inhibitör etkisi Lee; α -glukozidaz inhibitör etki tayini Bachhawat; elastaz enzim inhibisyonu tayini ise Tu tarafından geliştirilen metodlar üzerinde modifikasyonlar yapılarak test edilmiştir.

Bulgular: Çalışılan yağ örnekleri arasında en yüksek fenolik bileşik içeriği tamanu yağında tespit edilmiştir. Antioksidan, antitirozinaz, anti- α -glukozidaz, antielastaz etkinlik deneylerinde en yüksek inhibisyon tamanu yağında tespit edilmiştir. Tamanu yağı ve ilk defa bizim tarafımızdan uygulanan maserasyon yöntemi ile elde edilen yağ standart α -glukozidaz inhibitörü olan akarbozdan daha yüksek etkinlik göstermiştir. Diğer yağlar da değişen oranlarda ve belirgin şekilde antioksidan, antitirozinaz, anti- α -glukozidaz, antielastaz etkinlik sergilemiştir.

Sonuç: Çalışmamızdan elde edilen biyoaktivite bulguları değerlendirildiğinde çalışılan yağların ileri araştırmalarla değerlendirilebilecek olduğu düşünülmektedir. Özellikle tamanu yağının kozmetik formülasyonların bileşimine girebileceği ve *diyabetes mellitus* hastalığı tedavisinde kullanılabilecek ajan olarak potansiyeli olduğu ve çalışmanın devamında etki mekanizmalarının araştırılmasının anlamlı olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Antioksidan etki, *Calophyllum inophyllum*, elastaz inhibisyonu, α -glukozidaz inhibisyonu, *Hypericum perforatum*, tirozinaz inhibisyonu.

ABSTRACT

Pharmacognosic Studies on *Hypericum perforatum* (St. John's Wort) and *Calophyllum inophyllum* (Tamanu) Oils

Aim: The aim of our study is to compare the antioxidant, anti α -glucosidase, antityrosinase, antielastase effects of *Calophyllum inophyllum* (tamanu) and *Hypericum perforatum* (St. John's Wort) oils and to determine the total amount of phenolic compounds.

Material and method: The phenolic compounds of the oil samples were determined by Folin-Ciocalteu Reagent. In order to test their antioxidant capacity, DPPH, ABTS radical scavenging experiments were carried out. DPPH radical scavenging effects Blois, ABTS cation radical scavenging effects Re; tyrosinase enzyme inhibitory effect Lee; α -glucosidase inhibitory effect assay Bachhawat; elastase enzyme inhibition assay was tested by making modifications on the methods developed by Tu.

Results: Among the oil samples studied, the highest phenolic compound content was found in tamanu oil. In antioxidant, antityrosinase, anti- α -glucosidase, antielastase activity experiments, the highest inhibition was detected in tamanu oil. Tamanu oil and the oil obtained by the maceration method applied for the first time by us showed higher efficacy than the standard α -glucosidase inhibitor acarbose. Other oils also showed significant antioxidant, antityrosinase, anti- α -glucosidase, antielastase activity at varying rates.

Conclusion: When the bioactivity findings obtained from our study are evaluated, it is thought that the studied oils can be evaluated with further research. It is thought that tamanu oil can be included in the composition of cosmetic formulations and has a potential as an agent that can be used in the treatment of diabetes mellitus, and it will be meaningful to investigate the mechanism of action in the continuation of the study.

Key Words: Antioxidant effect, *Calophyllum inophyllum*, elastase inhibition, α -glucosidase inhibition, *Hypericum perforatum*, tyrosinase inhibition.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABTS	:	2,2'-Azino-bis(3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit)
cm	:	Santimetre
DMSO	:	Dimetil sülfoksit
DPPH	:	2,2-difenil-1-pikrilhidrazil
EBV-EA	:	Epstein-Barr virüsünün neden olduğu enfeksiyöz
EC₅₀	:	%50'sini inhibe eden konsantrasyon
FALGPA	:	N-[3-(2-furil)-akriloil]-Leu-GlyPro-Ala
FCR	:	Folin-Ciocalteu Fenol Reaktifi
HIV	:	İnsan immun yetmezlik virüsü
IC₅₀	:	İnhibitör konsantrasyon
KOAH	:	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
L-DOPA	:	3,4-Dihidroksi-L-fenilalanin
m	:	Metre
M	:	Molar
mg/kg	:	Miligram/kilogram
mg/ml	:	Miligram/mililitre
ml	:	Mililitre
mm	:	Milimetre
mM	:	Milimolar
µg/ml	:	Mikrogram/mililitre
µl	:	Mikrolitre
µM	:	Mikromolar
Na₂CO₃	:	Sodyum karbonat
NaH₂PO₄	:	Sodyum fosfat monobazik
NaH₂PO₄.2H₂O	:	Sodyum fosfat monobazik dihidrat
nm	:	Nanometre

nM	:	Nanomolar
pNP	:	<i>p</i> -nitrofenol
pNPG	:	<i>p</i> -nitrofenil- α - <i>D</i> -glukopiranozit
ROS	:	Reaktif oksijen türleri
SANA	:	N-Suksinil-AlaAla-Ala- <i>p</i> -nitroanil
TPA	:	Doku plazminojen aktivatörü
Tris-HCl	:	2-amino-2-(hidroksimetil)propan-1,3-diol hidroklorür
Troloks	:	($\pm$) 6-hidroksi-2,5,7,8-tetrametilkroman-2-karboksilik asit
U/ml	:	Ünite/mililitre



ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. <i>Hypericum perforatum</i>	6
Şekil 2.2. <i>Hypericum</i> türlerinin dünya üzerindeki yayılışı	6
Şekil 2.3. <i>Hypericum perforatum</i> bitkisinin türkiyedeki yayılışı	7
Şekil 2.4. <i>Calophyllum inophyllum</i>	9
Şekil 2.5. <i>Calophyllum inophyllum</i> türünün dünya üzerindeki yayılışı	9
Şekil 4.6. Gallik asit	60
Şekil 4.7. Fenolik bileşik içeriği hesabında kullanılacak grafik	60
Şekil 4.8. Yağ örneklerinin toplam fenolik bileşik miktarları	61
Şekil 4.9. Toplam fenolik bileşik miktar tayini deneyine ait görsel sonuçlar	62
Şekil 4.10. DPPH radikalinin kimyasal yapısı	63
Şekil 4.11. DPPH radikalinin antioksidan (AH) ile reaksiyonu	63
Şekil 4.12. α -Tokoferolün konsantrasyon-% inhibisyon grafiği	64
Şekil 4.13. Troloksun konsantrasyon-% inhibisyon grafiği	64
Şekil 4.14. Yağ örneklerinin ve standart bileşiklerin 50 μ g/ml konsantrasyonda DPPH serbest radikali süpürücü kapasitelerinin karşılaştırması	65
Şekil 4.15. DPPH radikali süpürme çalışmalarına ait görsel sonuçlar	66
Şekil 4.16. ABTS bileşiğinin molekül yapısı	67
Şekil 4.17. α -Tokoferolün konsantrasyon-% inhibisyon grafiği	67
Şekil 4.18. Troloksun konsantrasyon-% inhibisyon grafiği	68
Şekil 4.19. Yağ örneklerinin ve standart bileşiklerin 10 μ g/ml konsantrasyonda ABTS kasyon radikali süpürme kapasitelerinin karşılaştırması	68
Şekil 4.20. ABTS ⁺ radikali süpürme kapasite çalışmalarına ait görsel sonuçlar	69
Şekil 4.21. Kojik asidin konsantrasyon-% inhibisyon grafiği	70

Şekil 4.22. Yağ örneklerinin ve kojik asidin 100 µg/ml konsantrasyonda tirozinaz enzim inhibisyonu karşılaştırması	71
Şekil 4.23. Tirozinaz enzim inhibisyonu tayinine ait görsel sonuçlar	72
Şekil 4.24. Akarbozun konsantrasyon-% inhibisyon grafiği	73
Şekil 4.25. Yağ örneklerinin ve akarbozun 5000 µg/ml konsantrasyonda α-glukozidaz inhibitör etkilerinin karşılaştırılması	73
Şekil 4.26. α-Glukozidaz enzim inhibisyonu tayinine ait görsel sonuçlar	75
Şekil 4.27. α-Glukozidaz enzim inhibisyonu tayinine ait görsel sonuçlar	75
Şekil 4.28. Kateşinin konsantrasyon-% inhibisyon grafiği	76
Şekil 4.29. Yağ örneklerinin ve kateşinin 100 µg/ml konsantrasyonda elastaz inhibitör etkilerinin karşılaştırılması	76

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. Naftodiantron türevi bileşikler içeren <i>Hypericum</i> türleri	10
Tablo 2.2. Floroglusinol türevi bileşikler içeren <i>Hypericum</i> türleri	12
Tablo 2.3. Flavonoidler içeren <i>Hypericum</i> türleri.....	13
Tablo 2.4. Fenolik asit içeren <i>Hypericum</i> türleri	18
Tablo 2.5. Proantosiyanidin içeren <i>Hypericum</i> türleri	20
Tablo 2.6. Uçucu yağ içeren <i>Hypericum</i> türleri	21
Tablo 2.7. <i>Hypericum</i> türlerinin içerdiği ksantonlar	22
Tablo 2.8. <i>Calophyllum</i> türlerinden elde edilen kumarinler	34
Tablo 2.9. <i>Calophyllum</i> türlerinden elde edilen ksantonlar	35
Tablo 2.10. <i>Calophyllum</i> türlerinden elde edilen flavonoidler	36
Tablo 2.11. <i>Calophyllum</i> türlerinden elde edilen piranokromanonlar	36
Tablo 2.12. <i>Calophyllum</i> türlerinden elde edilen triterpenler ve steroidler	37
Tablo 2.13. <i>Calophyllum</i> türlerinden elde edilen glikozitler	37
Tablo 2.14. <i>Calophyllum</i> türlerinden elde edilen diğer bileşikler.....	37
Tablo 4.15. Yağ örneklerinin toplam fenolik bileşik miktarları	61
Tablo 4.16. Yağ örneklerinin ve standart bileşiklerin 50 µg/ml konsantrasyonda DPPH katyon radikali süpürme etkilerinin % inhibisyonu	65
Tablo 4.17. Yağ örneklerinin ve standart bileşiklerin 10 µg/ml konsantrasyonda ABTS katyon radikali süpürme etkilerinin % inhibisyonu	69
Tablo 4.18. Yağ örnekleri ve kojik asidin 100 µg/ml konsantrasyonda tirozinaz enziminin % inhibisyonu	71
Tablo 4.19. Yağ örnekleri ve akarbozun 5000 µg/ml konsantrasyonda α-glukozidaz enziminin % inhibisyonu	74

Tablo 4.20. Yağ örnekleri ve kateşinin 100 µg/ml konsantrasyonda elastaz enziminin % inhibisyonu.....	77
--	----



1. GİRİŞ

Hastalıkların tedavisinde bitkilerin kullanımı insanlığın var oluşundan bu yana bilinmektedir. Yüzyıllar boyunca deneme yanılma yoluyla elde edilen bilgiler birikmiş, doğada doğal olarak yetişen bitkilerin ilaç niteliği kazanmasına neden olmuştur. Gözlemler sonucu tedavide kullanılan bitkilerin bazı kısımlarının daha etkili olduğu, bitkinin toplanma mevsimi ve saatinin aktivitesi üzerinde etkili olduğu tespit edilmiştir.¹

18. yüzyıldan sonra kimya biliminin gelişmesi ile beraber bitkilerle tedavi yöntemleri yerine sentetik ilaç hammadelerinin kullanımı ön plana çıkmıştır. Ancak sentetik ilaçların istenmeyen ve bazen tehlikeli olabilen yan etkilere sahip olması, uzun yıllar boyunca biriken bilgi ve deneyim ile tedavide daha güvenilir olan tıbbi bitkilere dönüşü arttırmıştır. Tıbbi bitkilerin farklı kısımlarından (kök, gövde, yaprak, çiçek, meyve ve tohum) elde edilen tıbbi çaylar, tentürler, yağlar ve standardize edilmiş ekstraktlar halk arasında birçok hastalığın tedavisinde dahilen veya haricen halen daha kullanılmaktadır ve günümüzde bitkilerin tedavide kullanımı, her geçen gün daha fazla ilgi uyandıran bir konu haline gelmiştir ve bu alanda yapılan bilimsel çalışmalar giderek artmaktadır.^{1,2}

Hypericum türleri dünyada ve Türkiye’de halk tıbbında en yoğun kullanılan bitkiler arasında yer alır ve Antarktika dışında dünyanın her kıtasında, Ekvator kuşağından kuzeyde İskandinav ülkelerine kadar dünyanın çok farklı coğrafyalarında özellikle Kuzey Yarımkürede yayılım göstermektedir.³ Türkiye’de ise Ege, Marmara, Akdeniz, Karadeniz, Doğu Anadolu ve kısmen de Güneydoğu Anadolu Bölgelerinde yayılım göstermektedir.⁴ *Hypericaceae* familyasının üyesi olan bu türler, çok yıllık, otsu veya çalimsı bitkilerdir. Dünyada şu an bilinen 500’den fazla *Hypericum* türü, ülkemizde ise 20 sekiyon altında 49’u endemik 107 takson (doğal 96 tür) bulunmaktadır.^{5,6}

Dünyada en yaygın olan türü *H. perforatum*'dur. "*Hypericum*" adı yunanca hyper (üstünde) ve eikon (ikon ya da resim) kelimelerinden türemiştir. Tür ismi olan "*perforatum*" ise bitki ışığa tutulduğunda yaprakları üzerinde bulunan küçük, yarı saydam glandların delikli bir görünümüne neden olmasından kaynaklanmaktadır. Antik çağlarda Yunanistan ve Roma'da bu bitkinin mistik bir gücü olduğuna, insanları kötü ruhlardan ve kötülüklerden koruduğuna inanılırdı.^{7,8}

Bu tür dünya genelinde "Saint John's wort" ingilizce adı ile tanınmaktadır, bu adlandırmanın sebebi ise bitkinin çiçeklenme döneminin Saint John's günü olarak kutlanan 24 Haziran'a denk gelmesidir.⁹

Anadolu'da halk arasında sarı kantaron, binbirdelik otu, mayasıl otu, kılıç otu, kan otu, yara otu, koyunkıran, kuzukıran gibi farklı yerel isimlerle bilinir.²

H. perforatum bitkisi 2000 yıldan daha uzun süredir tedavide kullanılmaktadır. Bu bitkinin çiçekli herbasından hazırlanan tıbbi çaylar ve sulu ekstratlar dünyanın pek çok yerinde nevroz, anksiyete ve depresyon tedavisinde yüzyıllardan beri kullanılmaktadır, bunun yanı sıra halk arasında en çok bilinen ve en çok yararlanılan etkisi yara iyi edici etkidir.¹⁰ Türkiye'de bu türün halk arasında kullanılışı yaygındır. Çiçekli toprak üstü kısımlarından hazırlanan %1'lik infüzyonu dahilen ağrı kesici, antispazmodik, kurt düşürücü, yatıştırıcı olarak ve ülser gibi mide rahatsızlıklarının tedavisinde kullanılır. Ayrıca çiçekli toprak üstü kısımlarının zeytinyağı içinde güneş ışığı altında 2-3 hafta bekletilmesiyle hazırlanan maseratı antiseptik ve yara iyi edici olarak yara ve yanık tedavisinde haricen kullanılır.²

Hypericum türleri üzerinde yapılan birçok fitokimyasal çalışma ile içerikleri aydınlatılmıştır. Buna göre bu bitkilerin yapısında naftodiantronlar, floroglusinoller, flavonoidler, fenolik asitler, proantosiyanidinler, ksantonlar, uçucu yağlar ve bazı diğer kimyasal bileşenler bulunmaktadır.¹¹⁻¹⁵

Hypericum türleri üzerinde yapılan bioaktivite çalışmaları sonucunda ise antioksidan, antikanser, antimikrobiyal, antibakteriyal, antifungal, antiviral, antimalaryal, antitümoral, antidepresan, analjezik, antienflamatuvar, antikollajenaz, sitotoksik, diüretik ve yara iyi edici etki tespit edilmiştir.¹⁵⁻¹⁹

Calophyllum cinsi daha önce Guttiferae familyasına dahil edilmişken, şimdilerde APG III (Angiosperm Phylogeny Group) çiçekli bitki sınıflandırma sistemine göre Calophyllaceae familyası altında sınıflandırılır.²⁰ Dünyada şu an bilinen 190 tür vardır ve bunların 179'u Eski Dünya'da (Afrika, Asya ve Avrupa), diğer 10 tür ise Yeni Dünya'da (Amerika ve Okyanusya) tanımlanmıştır.²¹

Calophyllum cinsine ait türler, çok yüksek ağaçlardan çalılara kadar çeşitlilik gösterir. Ancak türlerin çoğu orta boy tropikal ağaçlardır. Bu bitkilerin, kırmızı renkli dış kabuk ve sert çekirdekli meyve gibi ayırt edici taksonomik özellikleri vardır. Yaşam alanları, ovalardaki ıslak tropikal yağmur ormanlarından, yüksek rakımlardaki kuru alanlara kadar değişkenlik gösterir. *Calophyllum*, Yunanca “güzel yaprak” anlamına gelen kelimelerden gelir.²¹

C. apetalum, *C. bracteatum*, *C. caudatum*, *C. cordato-oblongum* ve *C. mooni* gibi çeşitli türler, Uluslararası Doğayı Koruma Birliği (IUCN) tarafından tehdit altındaki türlerin kırmızı listesine dahil edilmiştir. Bu listeye göre *C. apetalum*, *C. caudatum*, *C. cordato-oblongum* türleri dahil olmak üzere 18 tür hassas; *C. insularum*, *C. morobense*, *C. nubicola*, *C. trapezifolium* ve *C. waliense* türleri tehlikede; *C. acutiputamen*, *C. africanum* ve *C. cuneifolium* türleri ise kritik tehlike altındaki türler olarak kategorize edilmiştir.²²

Calophyllum inophyllum, Kuzey Avustralya'nın deniz kıyılarında, Doğu Afrika kıyılarında, Güneydoğu Asyada, Hint ve Pasifik okyanusu adalarında yaygın olarak bulunan, yaprak dökmeyen bir ağaçtır. *C. inophyllum* çok yönlü bir bitkidir ve

geleneksel olarak birçok farklı şekilde kullanılmıştır. Bu bitki halk arasında popüler bir süs bitkisi olmasının yanı sıra odunu sert ve sağlam olduğundan inşaat ve tekne yapımında kullanılmıştır. Ayrıca geleneksel tıpta cüzzam, bakteriyel enfeksiyonlar, iltihaplanma, saç ve saç derisi sorunları, yaralar, yanıklar ve diğer cilt hastalıklarına karşı kullanıldığı bilinmektedir. Güney Afrika’da romatizma, artrit ve uçuklara bağlı lezyonlarda kullanılmıştır. Bu bitkiden elde edilen yağ (tamanu yağı) kozmetikte (sabun yapımında, cilt nemlendirici ve saç yağı olarak) ve aromaterapide yaygın olarak kullanılmaktadır.²³⁻²⁵

Calophyllum türlerinde yapılan geniş fitokimyasal araştırmalar, ksantonlar, kumarinler, kromanonlar, triterpenler, steroid ve glikozitlerin bulunan en baskın fitobileşen sınıfları olduğunu ortaya çıkarmıştır.²⁶⁻²⁸

Calophyllum inophyllum’un biyolojik aktiviteleri, bitkideki çeşitli bileşenlerden kaynaklanır. Örneğin; ksantonların antiülser aktivitesi; inofilum, kalofilolid ve piranokumarinlerin antiviral ve anti HIV aktivitesi vardır; kalofilin, kalofilolid ve ksantonlar ise analjezik, antipiretik, antikonvülsan ve antienflamatuvar aktiviteye sahiptir.²⁹⁻³¹

Genel olarak *Calophyllum* türleri üzerinde yapılan bioaktivite çalışmaları antikanser, antioksidan, antienflamatuvar, analjezik, antimikrobiyal, anti HIV, antiviral, antifungal, antimalaryal, antiproliferatif, antidislipidemik, hipotansif, sitotoksik, parazit önleyici ve yara iyileştiri etkileri olduğunu kanıtlamıştır.³⁰⁻³⁵

Çalışmamızda, *Calophyllum inophyllum* (tamanu) ve *Hypericum perforatum* (sarı kantarın) yağlarının *in vitro* antioksidan, anti α -glukozidaz, antitirozinaz, antielastaz etkinliklerinin karşılaştırmalı olarak tespiti ve toplam fenolik içeriklerinin analizi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Botanik Bilgiler

2.1.1. Hypericaceae Familyası

Bu familyaya ait bitkiler; otsu veya çalimsı, genellikle uçucu yağlar içeren yarı saydam guddeleri olan ve bazen hiperisin içeren kırmızı veya siyah renkli guddeleri olan bitkilerdir. Yapraklar basit, karşılıklı veya nadiren halka şeklinde dizilidir. Sepaller 5 adettir, tomurcukta imbrikat dizilişlidir. Petaller 5 adettir, serbest ve tomurcukta burulmuş şekildedir. Stamenler demetler halinde veya çok sayıdadır. Ovaryum üst durumlu, aksillar (eksensel) veya pariyetal plasentalıdır. Tohumlar endospermasızdır.³⁶

2.1.1.1. *Hypericum* L. Cinsi

Çiçekler iki eşeylidir. Sepaller 5, petaller 5 adettir; genellikle sarı, çoğu zaman hafif kırmızı bir renkte veya kırmızı damarlıdır, nadiren nektaryum uzantılıdır. Stamenler 5'li demetler halinde, petallerin önünde, serbest veya 4'ü çiftler halinde birleşerek sepallerin önünde 2 adet birleşik demet oluşturmakta, her birinde 3'ten 125 adete kadar stamen bulunur, nadiren verimsiz demetler oluşturur. Ovaryum 3-5 gözlüdür, veya plasentanın 2 veya daha çok ovül taşıdığı tek gözlü şekildedir. Stiluslar 3-5 adettir, serbest ve incedir. Meyve septisit kapsuladır, çoğunlukla çeperlerinde reçine içeren salgı kanalları veya salgı cepleri vardır, nadiren etli ve açılmayandır.³⁶

2.1.1.2. *Hypericum perforatum* L.

Gövde 10-110 santimetre (cm) yükseklikte, dik, bazen köklenmiş, 2 çizgilidir. Dallar yükselici olabilir veya olmayabilir. Yapraklar 5-35 milimetre (mm), dar, ovat veya lanseolat, eliptik-oblong veya şeritsi, nadiren oblanseolat, sapsız veya hemen hemen tepede saplıdır ve yüzeyinde daima büyük saydam noktaları vardır. Sepaller lanseolat-oblong veya eliptik, akut-akuminat veya kısa kılçıklı, tam, az sayıda yüzeysel siyah noktalı veya noktasızdır. Petaller (5-)8-15 mm, kenarlarda az sayıda siyah noktalı

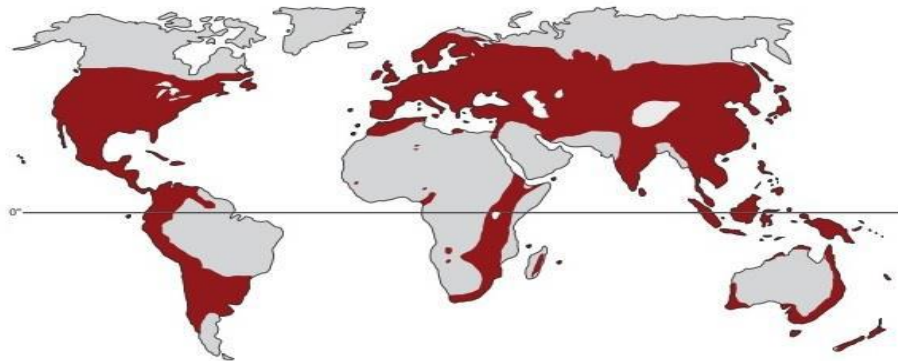
ve bazen yüzeysel siyah çizgilidir. Kapsül (4-)5-9 mm, ovoid-piramidal, sırtta salgı kanalları ve yanlarda salgı cepleri içerir. Mezofitik bölgelerin kuru ortamlarında, su kenarlarında, deniz seviyesinden 2500 metre (m)'ye kadar yükseklikte yetişebilir.^{36,37}



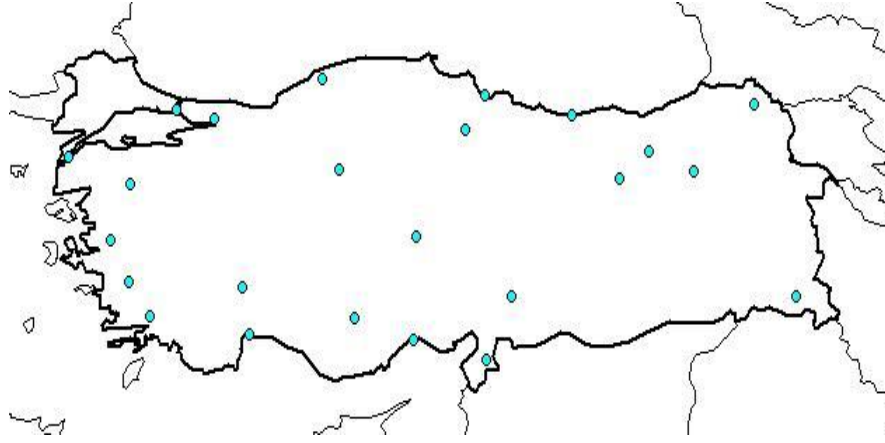
Şekil 2.1. *Hypericum perforatum*

2.1.1.3. Dünyadaki Yayılışı

Avrupa, Orta Asya, Kafkasya, Kuzey Afrika, Sibiry, İran, Kıbrıs, Kuzey Irak ve Batı Suriye olmak üzere özellikle Kuzey Yarıküre'nin ılıman bölgelerinde bulunur.^{36,38,39}



Şekil 2.2. *Hypericum* türlerinin dünya üzerindeki yayılışı



Şekil 2.3. *Hypericum perforatum* bitkisinin türkiye’deki yayılışı

2.1.2. Calophyllaceae Familyası

Bu familya, krem, beyaz veya yarı saydam eksüdası olan ağaçları, çalıları veya nadiren sarmaşıkları içerir. Yapraklar basit, saplı, karşılıklı veya alternat dizilişlidir, genellikle sert veya etlidir ve salgı ceplerine veya kanallarına sahiptir. Çiçek durumu simoz, rasemozdur ve çiçekler iki eşeyli veya nadiren tek eşeyli, aktinomorf, beyaz veya kremdir. Meyveler drupa veya kapsuladır. Tohumlar $\pm$ kanatlı, $\pm$ arilat; kotiledonlar genellikle büyüktür. Stamenler çok sayıdadır ve demetler halinde toplanmıştır. Ovaryum üst durumlu, 2-5 karpellidir. Tepaller 4–8 veya kaliks 2–5 adet sepalden oluşur, sepaller serbesttir. Korolla petalleri 4-5 adet ve serbesttir.^{40,41}

2.1.2.1. Calophyllum Cinsi

Calophyllum cinsi altındaki türler, düşük dallanma, yavaş büyüyen, düzensiz taç gibi özellikler sergileyen çiçekli, yaprak dökmeyen ağaçlar veya çalılardan oluşur. Bu cinsteki türlerin çoğu, ıslak tropik yağmur ormanlarından daha yüksek rakımlardaki kuru alanlara kadar yetişmektedir. Ayrıca bazı türlere bataklık alanlarda da rastlanmıştır. Cins genellikle yaprak sapları üzerinde taşınan reçine kanalları ve dar paralel damarlar ile oppozit (karşılıklı) dizilmiş yapraklar gibi özellikler ile ayırt

edilebilir. Dış kabuk genellikle kırmızı renkli olup, elmas şeklinde çatlaklar içerir. Meyveler genellikle drupa tipli olup, ince etli, büyük tohumlu ve sert çekirdekli dir.⁴²

2.1.2.2. *Calophyllum inophyllum* L.

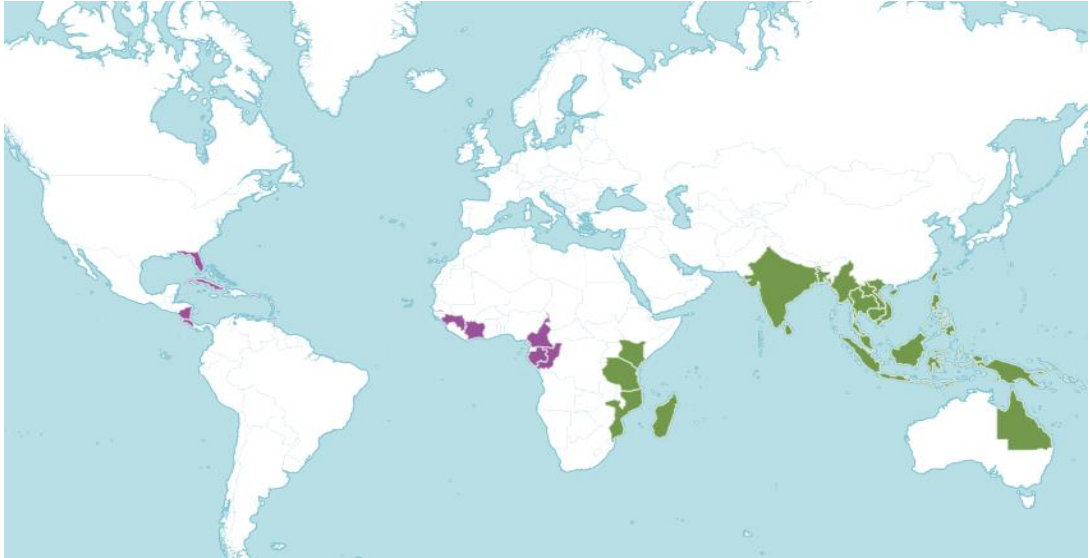
Genellikle 8-20 m yüksekliğinde, bazen 35 m'ye kadar ulaşan, düzensiz dallardan oluşan, geniş bir yayılma tacı olan, orta ila büyük boy, yaprak dökmeyen bir ağaçtır. Ağaç, parlak, eliptik yapraklar, kokulu beyaz çiçekler ve büyük yuvarlak fındıklardan oluşur. Ağaç açık alanlarda yetiştirildiğinde, gölgelik genişliği genellikle ağacın yüksekliğinden daha fazladır. Genellikle geniş, budaklı, yatay dalları olan geniş, yayılan dalları vardır. Açık gri kabuk, düz sırtlarla değişen derin çatlakları gösterir. Sap süt beyazıdır. Yaprak aksillerinde uzun, sağlam saplarda yaklaşık 2.5 cm çapında ve 8-14 mm uzunluğunda 4-15 kokulu beyaz çiçek kümeleri taşır. 4-8 adet oblong petali vardır. Oppozit dizilişli yapraklar koyu yeşil, parlak ve tüsüzdür ve 10-20 cm uzunluğunda ve 6-9 cm genişliğinde geniş eliptik yapraklara sahiptir. Yaprakların hem ucu hem de tabanı yuvarlaktır. Yaprak damarları birbirine paralel ve orta damara dik uzanır. Top şeklindeki açık yeşil renkli meyveler kümeler halinde büyür. Meyveler 2-5 cm çapındadır. Meyve olgunlaştığında önce sararıp sonra kahverengileşen ve kırışan kabuk; ince etli kısmı, kabuğu, mantarimsı bir iç tabakayı ve tek bir tohum çekirdeğini kaplar. Her meyvede 2-4 cm çapında büyük bir kahverengi tohum bulunur. Islak veya ılıman koşullarda yüksek sıcaklıklarda yetişir. Yüksek rakımlar, serin alanlar veya çok kuru koşullar için uygun değildir.^{43,44}



Şekil 2.4. *Calophyllum inophyllum*

2.1.2.3. Dünyadaki Yayılışı

Anavatanı Doğu Afrika, Hindistan ve Güneydoğu Asya üzerinden Filipinler, Tayvan ve Marianalar'dır. Güneye doğru, menzili Melanezya'dan Avustralya'ya, Güney ve Doğu Polinezya'ya kadar uzanır. Ayrıca, Hawaii ve diğer Pasifik adaları ve Karayipler dahil olmak üzere tropik bölgelerde geniş bir alana yayılmıştır.^{43,45}



Şekil 2.5. *Calophyllum inophyllum* türünün dünya üzerindeki yayılışı

2.2. *Hypericum* Türleri Üzerinde Yapılmış Olan Fitokimyasal Araştırmalar

Hypericum türlerinden elde edilen sekonder metabolitler naftodiantronlar, floroglusinoller, flavonoidler, fenolik asitler, proantosiyanidinler, ksantonlar ve uçucu yağlar başlıkları altında toplanarak sunulmuştur.

2.2.1. Naftodiantronlar

Tablo 2.1. Naftodiantron türevi bileşikler içeren *Hypericum* türleri

Hiperisin			
TÜR	KAYNAK	TÜR	KAYNAK
<i>H. aegypticum</i> L.	46	<i>H. montanum</i>	46,47,57
<i>H. androsaemum</i>	47,48	<i>H. neurocalycinum</i>	60
<i>H. annulatum</i>	49	<i>H. orientale</i> L.	56
<i>H. aviculariifolium</i>	50	<i>H. organifolium</i> Willd.	56
<i>H. barbatum</i>	51	<i>H. pamphylicum</i>	60
<i>H. canariense</i>	52	<i>H. patulum</i>	46
<i>H. capitatum</i> var. <i>capitatum</i>	53	<i>H. perfoliatum</i> L.	46
<i>H. capitatum</i> var. <i>luteum</i>	53	<i>H. perforatum</i>	61,62,63,64
<i>H. elongatum</i> var. <i>elongatum</i>	53	<i>H. perforatum</i> subsp. <i>Angustifolium</i>	70
<i>H. empetrifolium</i> Willd.	54	<i>H. perforatum</i> subsp. <i>Perforatum</i>	70
<i>H. ensliense</i>	55	<i>H. perforatum</i> subsp. <i>Veronense</i>	70
<i>H. erectum</i>	52	<i>H. perforatum</i> var. <i>angustifolium</i>	47
<i>H. heterophyllum</i> Vent	56	<i>H. perforatum</i> var. <i>perforatum</i>	58
<i>H. hircinum</i>	46	<i>H. pruinatum</i>	50
<i>H. hircinum</i> subsp. <i>Majus</i>	57	<i>H. pubescens</i> Boiss.	46
<i>H. hirsutum</i>	47,51,57	<i>H. retusum</i>	53
<i>H. humifusum</i>	52	<i>H. richer</i>	47
<i>H. hyssopifolium</i>	47,56,57	<i>H. rumeliacum</i>	51, 67
<i>H. kouytchense</i>	52	<i>H. salsolifolium</i>	53
<i>H. linarioides</i>	51,56	<i>H. scabrum</i> L.	56
<i>H. lydiu</i> Boiss.	58	<i>H. spectabile</i>	53
<i>H. maculatum</i>	51,59	<i>H. tetrapterum</i>	51,52,57,58
<i>H. malatyanum</i>	60	<i>H. triquetrifolium</i>	54,66,67,68
<i>H. monbretii</i> Spach	56	<i>H. triquetrifolium</i> Turra	56
<i>H. monogynum</i>	52	<i>H. venustum</i>	69

Tablo 2.1. (Devam)

Psödohiperisin			
TÜR	KAYNAK	TÜR	KAYNAK
<i>H. aegypticum</i> L.	46	<i>H. monbretii</i> Spach	56
<i>H. barbatum</i>	51	<i>H. montanum</i> L.	46
<i>H. canariense</i>	52	<i>H. neurocalycinum</i>	60
<i>H. capitatum</i> var. <i>capitatum</i>	53	<i>H. orientale</i> L.	56
<i>H. capitatum</i> var. <i>luteum</i>	53	<i>H. origanifolium</i>	56,70
<i>H. elongatum</i> var. <i>elongatum</i>	53	<i>H. patulum</i>	46
<i>H. enshiense</i>	55	<i>H. perfoliatum</i> L.	46,66
<i>H. erectum</i>	52	<i>H. perforatum</i>	61,62,63
<i>H. heterophyllum</i> Vent	56	<i>H. retusum</i>	53
<i>H. hirsutum</i>	51	<i>H. rumeliacum</i>	51,67
<i>H. humifusum</i>	52	<i>H. salsolifolium</i>	53
<i>H. hyssopifolium</i> L.	56	<i>H. scabrum</i> L.	56
<i>H. kouytchense</i>	52	<i>H. spectabile</i>	53
<i>H. linarioides</i>	51,56	<i>H. tetrapterum</i>	46,51,52
<i>H. lydiu</i> Boiss.	58	<i>H. triquetrifolium</i>	66,67,68
<i>H. maculatum</i>	51,59	<i>H. triquetrifolium</i> Turra	56
<i>H. malatyanum</i>	60	<i>H. venustum</i>	69
Protohiperisin			
TÜR	KAYNAK	TÜR	KAYNAK
<i>H. aegypticum</i> L.	46	<i>H. perforatum</i>	71
<i>H. enshiense</i>	55	<i>H. pubescens</i> Boiss.	46
<i>H. montanum</i> L.	46	<i>H. tetrapterum</i>	46
<i>H. perfoliatum</i> L.	46	<i>H. triquetrifolium</i>	67,68
Protopsödohiperisin			
TÜR	KAYNAK	TÜR	KAYNAK
<i>H. aegypticum</i> L.	46	<i>H. perforatum</i>	71
<i>H. enshiense</i>	55	<i>H. pubescens</i> Boiss.	46
<i>H. maculatum</i>	59	<i>H. tetrapterum</i>	46
<i>H. montanum</i> L.	46	<i>H. triquetrifolium</i>	67,68
<i>H. perfoliatum</i> L.	46		

2.2.2. Floroglusinoller

Tablo 2.2. Floroglusinol türevi bileşikler içeren *Hypericum* türleri

Hiperforin			
TÜR	KAYNAK	TÜR	KAYNAK
<i>H. aegypticum</i> L.	46	<i>H. perfoliatum</i>	46,70
<i>H. androsaemum</i>	46,47	<i>H. perforatum</i>	49,61,64,72
<i>H. annulatum</i>	49	<i>H. perforatum</i> subsp. <i>Angustifolium</i>	65
<i>H. calycinum</i> L.	46	<i>H. perforatum</i> subsp. <i>Perforatum</i>	57,65
<i>H. capitatum</i> var. <i>capitatum</i>	53	<i>H. perforatum</i> subsp. <i>Veronense</i>	57,65
<i>H. capitatum</i> var. <i>luteum</i>	53	<i>H. perforatum</i> var. <i>angustifolium</i>	47
<i>H. elongatum</i> var. <i>elongatum</i>	53	<i>H. perforatum</i> var. <i>perforatum</i>	47
<i>H. ensiense</i>	55	<i>H. polyphyllum</i>	53
<i>H. hircinum</i> subsp. <i>Majus</i>	57	<i>H. pubescens</i> Boiss.	46
<i>H. hirsutum</i>	47,57	<i>H. retusum</i>	53
<i>H. hyssopifolium</i>	47,57	<i>H. richer</i>	47
<i>H. maculatum</i>	59	<i>H. rumeliacum</i>	67
<i>H. malatyanum</i>	60	<i>H. salsolifolium</i>	53
<i>H. montanum</i>	47,57	<i>H. scabroides</i>	73
<i>H. montbretii</i>	72	<i>H. spectabile</i>	53
<i>H. olympicum</i>	53	<i>H. tetrapterum</i>	46,47,57
<i>H. origanifolium</i>	70	<i>H. triquetrifolium</i>	67,74
<i>H. pamphylicum</i>	60	<i>H. venustum</i>	69
<i>H. patulum</i> Thunb.	46		
Adhiperforin			
TÜR	KAYNAK	TÜR	KAYNAK
<i>H. aegypticum</i> L.	46	<i>H. perfoliatum</i>	46
<i>H. androsaemum</i> L.	46	<i>H. perforatum</i>	46,72
<i>H. calycinum</i> L.	46	<i>H. polyphyllum</i>	53
<i>H. capitatum</i> var. <i>capitatum</i>	53	<i>H. pubescens</i> Boiss.	46
<i>H. capitatum</i> var. <i>luteum</i>	53	<i>H. retusum</i>	53
<i>H. elongatum</i> var. <i>elongatum</i>	53	<i>H. salsolifolium</i>	53
<i>H. maculatum</i>	59	<i>H. spectabile</i>	53
<i>H. montbretii</i>	72	<i>H. tetrapterum</i>	46
<i>H. olympicum</i>	53	<i>H. triquetrifolium</i>	74
<i>H. patulum</i> Thunb.	46		

Tablo 2.2. (Devam)

Hiperfirin			
TÜR	KAYNAK	TÜR	KAYNAK
<i>H. rumeliacum</i>	67	<i>H. triquetrifolium</i>	67

2.2.3. Flavonoitler**Tablo 2.3.** Flavonoitler içeren *Hypericum* türleri

Kersetin			
TÜR	KAYNAK	TÜR	KAYNAK
<i>H. aegypticum</i>	46	<i>H. montanum</i>	46,57,80
<i>H. andinum</i>	75	<i>H. montbretii</i>	72
<i>H. androsaemum</i>	46	<i>H. myricariifolium</i>	80
<i>H. ascyron</i>	76	<i>H. olympicum</i>	53
<i>H. brevistylum</i>	75	<i>H. pamphylicum</i>	60
<i>H. calycinum</i>	46,77,78	<i>H. patulum</i>	46
<i>H. capitatum</i> Choisy	79	<i>H. perfoliatum</i>	46
<i>H. capitatum</i> var. <i>capitatum</i>	53	<i>H. perforatum</i>	46,59,77
<i>H. capitatum</i> var. <i>luteum</i>	53	<i>H. perforatum</i> subsp. <i>angustifolium</i>	65
<i>H. cardonae</i>	80	<i>H. perforatum</i> subsp. <i>perforatum</i>	57,65
<i>H. carinosum</i>	80	<i>H. perforatum</i> subsp. <i>veronense</i>	57,65
<i>H. cuatrecasii</i>	80	<i>H. polyphyllum</i>	53
<i>H. elongatum</i> var. <i>elongatum</i>	53	<i>H. pruinatum</i> Boiss.	72
<i>H. ensiense</i>	55	<i>H. pubescens</i>	46
<i>H. garciae</i>	80	<i>H. retusum</i>	53
<i>H. hircinum</i>	46	<i>H. richerii</i>	82
<i>H. hircinum</i> subsp. <i>majus</i>	57,80	<i>H. salsolifolium</i>	53
<i>H. hirsutum</i>	46,57	<i>H. scabroides</i>	73
<i>H. humboldtianum</i>	80	<i>H. silenoides</i>	75
<i>H. hyssopifolium</i>	57,81	<i>H. spectabile</i>	53
<i>H. japonicum</i>	76	<i>H. tetrapterum</i>	46,57
<i>H. kelleri</i> Bald	83	<i>H. triquetrifolium</i>	78
<i>H. laricifolium</i>	75,80	<i>H. venustum</i>	69
<i>H. maculatum</i>	59		

Tablo 2.3. (Devam)

Kemferol			
TÜR	KAYNAK	TÜR	KAYNAK
<i>H. calycinum</i>	84	<i>H. garciae</i>	80
<i>H. capitatum</i> Choisy	79	<i>H. humboldtianum</i>	80
<i>H. cardonae</i>	80	<i>H. laricifolium</i>	80
<i>H. carinosum</i>	80	<i>H. myricariifolium</i>	80
<i>H. conugum</i>	84	<i>H. perforatum</i>	84
<i>H. cuatrecasii</i>	80	<i>H. triquetrifolium</i>	68,78
Kersitrin			
TÜR	KAYNAK	TÜR	KAYNAK
<i>H. aegypticum</i>	46	<i>H. olympicum</i>	53
<i>H. androsaemum</i>	46	<i>H. patulum</i>	46
<i>H. barbatum</i>	51	<i>H. perfoliatum</i>	46
<i>H. calycinum</i>	46,77	<i>H. perforatum</i>	46,77,80,85
<i>H. canariense</i>	85	<i>H. perforatum</i> subsp. <i>angustifolium</i>	65
<i>H. capitatum</i> Choisy	75	<i>H. perforatum</i> subsp. <i>perforatum</i>	57,65
<i>H. capitatum</i> var. <i>capitatum</i>	53	<i>H. perforatum</i> subsp. <i>veronense</i>	57,65
<i>H. capitatum</i> var. <i>luteum</i>	53	<i>H. polyphyllum</i>	53
<i>H. elongatum</i> var. <i>elongatum</i>	53	<i>H. pruinatum</i> Boiss.	72
<i>H. enshiense</i>	55	<i>H. pubescens</i>	46
<i>H. hircinum</i>	46	<i>H. retusum</i>	53
<i>H. hircinum</i> subsp. <i>majus</i>	57	<i>H. rumeliacum</i>	51
<i>H. hirsutum</i>	46,51,57	<i>H. salsolifolium</i>	53
<i>H. hyssopifolium</i>	57	<i>H. scabroides</i>	73
<i>H. linarioides</i>	51	<i>H. spectabile</i>	53
<i>H. maculatum</i>	51,59	<i>H. tetrapterum</i>	46,51,57
<i>H. montanum</i>	46,57	<i>H. triquetrifolium</i>	78
<i>H. montbretii</i>	72	<i>H. venustum</i>	69

Tablo 2.3. (Devam)

Luteolin			
TÜR	KAYNAK	TÜR	KAYNAK
<i>H. calycinum</i>	84	<i>H. garciae</i>	80
<i>H. cardonae</i>	80	<i>H. humboldtianum</i>	80
<i>H. carinosum</i>	80	<i>H. laricifolium</i>	80
<i>H. conugum</i>	84	<i>H. myricariifolium</i>	80
<i>H. cuatrecasii</i>	80	<i>H. perforatum</i>	84
Hiperozit			
TÜR	KAYNAK	TÜR	KAYNAK
<i>H. aegypticum</i>	46	<i>H. mysorensis</i>	86
<i>H. andinum</i>	75	<i>H. olympicum</i>	53
<i>H. androsaemum</i>	46	<i>H. patulum</i>	46
<i>H. barbatum</i>	51	<i>H. perfoliatum</i>	46
<i>H. brevistylum</i>	75	<i>H. perforatum</i>	46,59,77,85
<i>H. calycinum</i>	46,77	<i>H. perforatum</i> subsp. <i>angustifolium</i>	65
<i>H. canariense</i>	85	<i>H. perforatum</i> subsp. <i>perforatum</i>	57,65
<i>H. capitatum</i> Choisy	79	<i>H. perforatum</i> subsp. <i>veronense</i>	57,65
<i>H. capitatum</i> var. <i>capitatum</i>	53	<i>H. polyphyllum</i>	53
<i>H. capitatum</i> var. <i>luteum</i>	53	<i>H. pruinatum</i> Boiss.	72
<i>H. elongatum</i> var. <i>elongatum</i>	53	<i>H. pubescens</i>	46
<i>H. ensiense</i>	55	<i>H. retusum</i>	53
<i>H. hircinum</i>	46	<i>H. rumeliacum</i>	51
<i>H. hircinum</i> subsp. <i>majus</i>	57	<i>H. salsolifolium</i>	53
<i>H. hirsutum</i>	46,51,57	<i>H. scabroides</i>	73
<i>H. hyssopifolium</i>	57	<i>H. silenoides</i>	75
<i>H. laricifolium</i>	75	<i>H. spectabile</i>	53
<i>H. linarioides</i>	51	<i>H. tetrapterum</i>	46,51
<i>H. maculatum</i>	51,59	<i>H. triquetrifolium</i>	78
<i>H. montanum</i>	46,57	<i>H. venustum</i>	69
<i>H. montbretii</i>	72		

Tablo 2.3. (Devam)

Rutin			
TÜR	KAYNAK	TÜR	KAYNAK
<i>H. aegypticum</i>	46	<i>H. olympicum</i>	53
<i>H. andinum</i>	75	<i>H. patulum</i>	46
<i>H. androsaemum</i>	46	<i>H. perfoliatum</i>	46
<i>H. brevistylum</i>	75	<i>H. perforatum</i>	46,59,77,85
<i>H. calycinum</i>	46,77	<i>H. perforatum</i> subsp. <i>angustifolium</i>	65
<i>H. canariense</i>	85	<i>H. perforatum</i> subsp. <i>perforatum</i>	57,65
<i>H. capitatum</i> Choisy	79	<i>H. perforatum</i> subsp. <i>veronense</i>	57,65
<i>H. capitatum</i> var. <i>capitatum</i>	53	<i>H. polyphyllum</i>	53
<i>H. capitatum</i> var. <i>luteum</i>	53	<i>H. pruinatum</i> Boiss.	72
<i>H. elongatum</i> var. <i>elongatum</i>	53	<i>H. pubescens</i>	46
<i>H. enshiense</i>	55	<i>H. retusum</i>	53
<i>H. hircinum</i>	46	<i>H. salsolifolium</i>	53
<i>H. hircinum</i> subsp. <i>majus</i>	57	<i>H. scabroides</i>	73
<i>H. hirsutum</i>	46,57	<i>H. silenoides</i>	75
<i>H. hyssopifolium</i>	57	<i>H. spectabile</i>	53
<i>H. laricifolium</i>	75	<i>H. tetrapterum</i>	46,57
<i>H. maculatum</i>	59	<i>H. triquetrifolium</i>	74,78
<i>H. montanum</i>	46,57	<i>H. venustum</i>	69
I3,II8-biapigenin			
TÜR	KAYNAK	TÜR	KAYNAK
<i>H. androsaemum</i>	46	<i>H. perforatum</i> subsp. <i>angustifolium</i>	65
<i>H. calycinum</i>	77	<i>H. perforatum</i> subsp. <i>perforatum</i>	65
<i>H. capitatum</i> var. <i>capitatum</i>	53	<i>H. perforatum</i> subsp. <i>veronense</i>	65
<i>H. capitatum</i> var. <i>luteum</i>	53	<i>H. polyphyllum</i>	53
<i>H. elongatum</i> var. <i>elongatum</i>	53	<i>H. retusum</i>	53
<i>H. enshiense</i>	55	<i>H. richerii</i>	82
<i>H. hyssopifolium</i>	81	<i>H. salsolifolium</i>	53
<i>H. kelleri</i> Bald	83	<i>H. spectabile</i>	53
<i>H. olympicum</i>	53	<i>H. triquetrifolium</i>	68
<i>H. perforatum</i>	61,71,77		

Tablo 2.3. (Devam)

Amentoflavon (I3', II8 biapigenin)			
TÜR	KAYNAK	TÜR	KAYNAK
<i>H. aegypticum</i>	46	<i>H. perfoliatum</i>	46
<i>H. androsaemum</i>	46	<i>H. perforatum</i>	61,77
<i>H. calycinum</i>	46	<i>H. polyphyllum</i>	53
<i>H. capitatum</i> var. <i>capitatum</i>	53	<i>H. pruinatum</i> Boiss.	72
<i>H. capitatum</i> var. <i>luteum</i>	53	<i>H. retusum</i>	53
<i>H. elongatum</i> var. <i>elongatum</i>	53	<i>H. rumeliacum</i>	67
<i>H. hircinum</i>	46	<i>H. salsolifolium</i>	53
<i>H. hirsutum</i>	46	<i>H. spectabile</i>	53
<i>H. montanum</i>	46	<i>H. tetrapterum</i>	46
<i>H. olympicum</i>	53	<i>H. triquetrifolium</i>	67,78
<i>H. patulum</i>	46		
İzokersitrin			
TÜR	KAYNAK	TÜR	KAYNAK
<i>H. aegypticum</i>	46	<i>H. pamphylicum</i>	60
<i>H. androsaemum</i>	46,87	<i>H. patulum</i>	46
<i>H. calycinum</i>	46,77	<i>H. perfoliatum</i>	46
<i>H. capitatum</i> Choisy	79	<i>H. perforatum</i>	46,59,77
<i>H. capitatum</i> var. <i>capitatum</i>	53	<i>H. perforatum</i> subsp. <i>angustifolium</i>	65
<i>H. capitatum</i> var. <i>luteum</i>	53	<i>H. perforatum</i> subsp. <i>perforatum</i>	57,65
<i>H. cardonae</i>	80	<i>H. perforatum</i> subsp. <i>veronense</i>	57,65
<i>H. elongatum</i> var. <i>elongatum</i>	53	<i>H. polyphyllum</i>	53
<i>H. hircinum</i>	46	<i>H. pruinatum</i> Boiss.	72
<i>H. hircinum</i> subsp. <i>majus</i>	57	<i>H. pubescens</i>	46
<i>H. hirsutum</i>	46,57	<i>H. retusum</i>	53
<i>H. hyssopifolium</i>	57	<i>H. richerii</i>	82
<i>H. japonicum</i>	76	<i>H. salsolifolium</i>	53
<i>H. maculatum</i>	59	<i>H. scabroides</i>	73
<i>H. montanum</i>	46,57	<i>H. spectabile</i>	53
<i>H. montbretii</i>	72	<i>H. tetrapterum</i>	46,51
<i>H. olympicum</i>	53		

2.2.4. Fenolik Asitler

Tablo 2.4. Fenolik asit içeren *Hypericum* türleri

Klorojenik asit			
TÜR	KAYNAK	TÜR	KAYNAK
<i>H. calycinum</i>	84	<i>H. lorentzianum</i>	88
<i>H. campestre</i>	88	<i>H. maculatum</i> Crantz	52
<i>H. canariense</i> L.	52	<i>H. megapotamicum</i>	88
<i>H. caprifoliatum</i>	88	<i>H. monogynum</i> L.	52
<i>H. cordatum</i>	88	<i>H. montbretii</i>	62
<i>H. cardonae</i>	80	<i>H. myrianthum</i>	88
<i>H. carinatum</i>	88	<i>H. organifolium</i>	62
<i>H. carinosum</i>	80	<i>H. perforatum</i>	62,84
<i>H. connatum</i>	88	<i>H. polyanthemum</i>	88
<i>H. conugum</i>	84	<i>H. rigidum</i>	88
<i>H. erectum</i> Thunb.	52	<i>H. salvadoreense</i>	88
<i>H. hircinum</i>	89	<i>H. scruglii</i>	89
<i>H. humifusum</i> L.	52	<i>H. ternum</i>	88
<i>H. japonicum</i>	90	<i>H. tetrapterum</i> Fr.	52
<i>H. kouytchense</i>	52	<i>H. undulatum</i>	91
<i>H. linoides</i>	88		
Neoklorojenik asit			
TÜR	KAYNAK	TÜR	KAYNAK
<i>H. cardonae</i>	80	<i>H. humboldtianum</i>	80
<i>H. carinosum</i>	80	<i>H. laricifolium</i>	80
<i>H. cuatrecasii</i>	80	<i>H. myricariifolium</i>	80
<i>H. garciae</i>	80	<i>H. perforatum</i>	92
Kafeik asit			
TÜR	KAYNAK	TÜR	KAYNAK
<i>H. calycinum</i>	84	<i>H. montbretii</i>	62
<i>H. carinosum</i>	80	<i>H. organifolium</i>	62
<i>H. conugum</i>	84	<i>H. perforatum</i>	62,84

Tablo 2.4. (Devam)

Ferulik asit			
TÜR	KAYNAK	TÜR	KAYNAK
<i>H. calycinum</i>	62	<i>H. organifolium</i>	62
<i>H. conugum</i>	62	<i>H. perforatum</i>	62,84
<i>H. montbretii</i>	84		
Gallik asit			
TÜR	KAYNAK	TÜR	KAYNAK
<i>H. calycinum</i>	84	<i>H. laricifolium</i>	80
<i>H. cardonae</i>	80	<i>H. montbretii</i>	62
<i>H. conugum</i>	84	<i>H. myricariifolium</i>	80
<i>H. cuatrecasii</i>	80	<i>H. organifolium</i>	62
<i>H. humboldtianum</i>	80	<i>H. perforatum</i>	62,84
Vanillik asit			
TÜR	KAYNAK	TÜR	KAYNAK
<i>H. calycinum</i>	84	<i>H. humboldtianum</i>	80
<i>H. cardonae</i>	80	<i>H. laricifolium</i>	80
<i>H. conugum</i>	84	<i>H. myricariifolium</i>	80
<i>H. cuatrecasii</i>	80	<i>H. perforatum</i>	84
<i>H. garciae</i>	80		
Protokateşik asit			
TÜR	KAYNAK	TÜR	KAYNAK
<i>H. calycinum</i>	84	<i>H. montbretii</i>	62
<i>H. conugum</i>	84	<i>H. organifolium</i>	62
<i>H. lanuginosum</i>	93	<i>H. perforatum</i>	62,84,92
<i>p</i> -Hidroksibenzoik asit			
TÜR	KAYNAK	TÜR	KAYNAK
<i>H. cardonae</i>	80	<i>H. myricariifolium</i>	80
<i>H. cuatrecasii</i>	80	<i>H. organifolium</i>	62
<i>H. montbretii</i>	62	<i>H. perforatum</i>	62
<i>p</i> -Kumarik asit			
TÜR	KAYNAK	TÜR	KAYNAK
<i>H. calycinum</i>	84	<i>H. perforatum</i>	84
<i>H. conugum</i>	84		

2.2.5. Proantosiyanidinler

Tablo 2.5. Proantosiyanidin içeren *Hypericum* türleri

Kateşin			
TÜR	KAYNAK	TÜR	KAYNAK
<i>H. aegypticum</i>	46	<i>H. laricifolium</i>	80
<i>H. androsaemum</i>	46	<i>H. maculatum</i>	59
<i>H. calycinum</i>	46	<i>H. montanum</i>	46
<i>H. capitatum</i> var. <i>capitatum</i>	53	<i>H. myricariifolium</i>	80
<i>H. capitatum</i> var. <i>luteum</i>	53	<i>H. olympicum</i>	53
<i>H. cardonae</i>	80	<i>H. patulum</i>	46
<i>H. carinosum</i>	80	<i>H. perforatum</i>	46,59
<i>H. cuatrecasii</i>	80	<i>H. polyphyllum</i>	53
<i>H. elongatum</i> var. <i>elongatum</i>	53	<i>H. pruinatum</i> Boiss.	72
<i>H. foliosum</i>	94	<i>H. retusum</i>	53
<i>H. garciae</i>	80	<i>H. salsolifolium</i>	53
<i>H. hirsutum</i>	46	<i>H. spectabile</i>	53
<i>H. humboldtianum</i>	80	<i>H. tetrapterum</i>	46
Epikateşin			
TÜR	KAYNAK	TÜR	KAYNAK
<i>H. androsaemum</i>	46,87	<i>H. maculatum</i>	59
<i>H. annulatum</i>	49	<i>H. montbretii</i>	72
<i>H. capitatum</i> var. <i>capitatum</i>	53	<i>H. myricariifolium</i>	80
<i>H. capitatum</i> var. <i>luteum</i>	53	<i>H. olympicum</i>	53
<i>H. cardonae</i>	80	<i>H. perforatum</i>	46,49,59
<i>H. carinosum</i>	80	<i>H. polyphyllum</i>	53
<i>H. cuatrecasii</i>	80	<i>H. pruinatum</i> Boiss.	72
<i>H. elongatum</i> var. <i>elongatum</i>	53	<i>H. retusum</i>	53
<i>H. garciae</i>	80	<i>H. salsolifolium</i>	53
<i>H. humboldtianum</i>	80	<i>H. spectabile</i>	53
<i>H. japonicum</i>	76	<i>H. triquetrifolium</i>	66
<i>H. laricifolium</i>	80		

2.2.6. Uçucu Yağlar

Tablo 2.6. Uçucu yağ içeren *Hypericum* türleri

α-Pinen			
TÜR	KAYNAK	TÜR	KAYNAK
<i>H. aegypticum</i> subsp. <i>webbii</i>	95	<i>H. lydium</i> Boiss	102
<i>H. apricum</i>	96,97,98	<i>H. myrianthum</i>	99,100
<i>H. dogonbdanicum</i>	99,100	<i>H. perfoliatum</i>	96,97,98
<i>H. forrestii</i>	96,97,98	<i>H. perforatum</i>	103,104
<i>H. gaitii</i>	101	<i>H. scabrum</i>	99,100
<i>H. heterophyllum</i>	96,97,98	<i>H. triquetrifolium</i>	105
<i>H. hircinum</i>	96,97,98	<i>H. uniglandulosum</i>	102
<i>H. hyssopifolium</i>	96,97,98		
β-Pinen			
TÜR	KAYNAK	TÜR	KAYNAK
<i>H. aegypticum</i> subsp. <i>webbii</i>	95	<i>H. perforatum</i>	104
<i>H. dogonbdanicum</i>	99,100	<i>H. scabrum</i>	99,100
<i>H. lydium</i>	102	<i>H. triquetrifolium</i>	105
<i>H. myrianthum</i>	99,100	<i>H. uniglandulosum</i>	102
Mirsen			
TÜR	KAYNAK	TÜR	KAYNAK
<i>H. gaitii</i>	101	<i>H. triquetrifolium</i>	105
β-Karyofillen			
TÜR	KAYNAK	TÜR	KAYNAK
<i>H. gaitii</i>	101	<i>H. triquetrifolium</i>	105
<i>H. perforatum</i>	106		
n-Undekan			
TÜR	KAYNAK	TÜR	KAYNAK
<i>H. lydium</i>	102	<i>H. uniglandulosum</i>	102
n-Nonan			
TÜR	KAYNAK	TÜR	KAYNAK
<i>H. triquetrifolium</i>	105		

Tablo 2.6. (Devam)

Karyofillen oksit			
TÜR	KAYNAK	TÜR	KAYNAK
<i>H. hyssopifolium</i> var. <i>microcalycinum</i>	107	<i>H. perforatum</i>	106
<i>H. lysimachioides</i> var. <i>lysimachioides</i> Boiss.	107	<i>H. triquetrifolium</i>	105

2.2.7. Ksantonlar

Tablo 2.7. *Hypericum* türlerinin içerdiği ksantonlar

TÜR	KİMYASAL İÇERİK	KAYNAK
<i>H. androsaemum</i>	1,3,5,6-tetrahidroksanton; 1,3,5,6-tetrahidroksi-2-prenilksanton; 1,3,6,7-tetrahidroksiksanton; 1,3,6,7-tetrahidroksi-2-prenilksanton; 1,3,6,7-tetrahidroksi-8-prenilksanton; garsinon B; γ -mangostin; mangiferin; izomangiferin	108,109
<i>H. ascyron</i>	1-hidroksi-7-metoksi-ksanton; 2-metoksi-ksanton; 7-metoksi-1,5,6-trihidroksiksanton; öksanton; toksiloksanton B, izomangiferin	109,110
<i>H. brasiliense</i>	1,5-dihidroksiksanton	111
<i>H. beanii</i>	1,7-dihidroksiksanton	112,113
<i>H. canariensis</i>		
<i>H. canariense</i>	1,3,6-trimetoksi-4-asetoksi, 1,7-diasetoksi-3,6-dimetoksi	114
<i>H. annulatum</i>		
<i>H. cerastoides</i>		
<i>H. linarioides</i>	İzomangiferin	109
<i>H. richeri</i> ,		
<i>H. tetrapterum</i>		
<i>H. olympicum</i>		
<i>H. humifusum</i>	Mangiferin	109
<i>H. linarifolium</i>		
<i>H. henryi</i>	Kielkorin; kadensin; 1,7-dihidroksiksanton; 1,5-dihidroksi 4-metoksiksanton; 1,2,5-trihidroksiksanton	115
<i>H. japonicum</i>	1,5-dihidroksiksanton-6-O- β -D-glikozit; 1,3,5,6-tetrahidroksi-4-prenilksanton; 1,5,6-trihidroksiksanton; izojakerubin	115,116
<i>H. mysorensense</i>	2,3-Metilendioksiksanton	117

Tablo 2.7. (Devam)

<i>H. patulum</i>	Patulon, mangiferin, izomangiferin	109,118
<i>H. perforatum</i>	Mangiferin; izomangiferin; <i>cis</i> -kielkorin 1,6-dihidroksi-4-metoksiksanton; 1,7-dihidroksiksanton; 1,3,6,7-tetrahidroksi-ksanton	109,113,119
<i>H. barbatum</i>		
<i>H. calycinum</i>		
<i>H. hirsutum</i>		
<i>H. maculatum</i>		
<i>H. montanum</i>		
<i>H. montbretii</i>	Mangiferin, izomangiferin	109,120
<i>H. perfoliatum</i>		
<i>H. polyphyllum</i>		
<i>H. rumeliacum</i>		
<i>H. triquetrifolium</i>		
<i>H. chinense</i>	2-hidroksiksanton; 1,7-dihidroksiksanton; 1,3-dihidroksi-2-metoksiksanton; 1,3,5,6-tetrahidroksiksanton; 1,3,5-trihidroksi-6-metoksiksanton; 1,6-dihidroksi-7,8-dimetoksiksanton; 1,3,5-trihidroksi-6,7-dimetoksiksanton; 1,3,7-trihidroksi-2-(3-metilbut-2-enil)-ksanton; 1,3,7-trihidroksi-5-metoksiksanton; 1,7-dihidroksi-5,6-dimetoksiksanton	117
<i>H. ellipticum</i>	1,3,7-trihidroksi-8-(3-metil-2butenil)-9H-ksanten-9on; 1,6-dihidroksi-4-metoksi-9H-ksanten-9-on; 1,4,5-trihidroksi-9H-ksanten-9-on	121
<i>H. geminiflorum</i>	6,7-dihidroksi-1,3-dimetoksiksanton; 4-hidroksi-1,2-dimetoksi-ksanton; gemiksanton A; toksiloksanton B; 1,5,6-trihidroksi-3-metoksi-ksanton; 1,3,5,6-tetrahidroksi-ksanton	122

2.3. *Hypericum* Türleri Üzerinde Yapılan Bioaktivite Çalışmaları

2.3.1. Antidepresan Etki

Bugüne kadar yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre *Hypericum perforatum*'un en aktif bileşenlerinin; hiperisin (naftodiantron), hiperforin ve adhiperforin (floroglusinol) ve amentoflavon (biflavonoid) olduğu; antidepresan etkinin ise daha çok hiperforin ve hiperisinden kaynaklandığı tespit edilmiştir.^{123,124}

Ayrıca bitkide bulunan noratiriol (ksanton türevi), umbelliferon (kumarin türevi) ve de flavanoitlerden kersitrin ve rutin de antidepresan etkide yardımcı rol oynadığı tespit edilmiştir.¹²⁴

Hypericum perforatum major depresif bozukluk, anksiyoz depresyon, somatizasyon, sosyal ortam fobisi, obsesif kompulsif bozukluk, hiperaktivite bozukluğu ve dikkat eksikliği gibi birçok farklı hastalığın tedavisinde etkilidir.¹²⁵

Tüm dünyada geçerli olan Uluslararası Hastalık Sınıflandırma Sistemi (ICD) kodlarına göre *Hypericum perforatum* ekstreleri:

1. F32.0 (Hafif depresif nöbet), 2. F32.1 (Orta depresif nöbet), 3. F33.0 (Yineleyen depresif bozukluk, şimdiki nöbet hafif şiddetli), 4. F33.1 (Yineleyen depresif bozukluk, şimdiki nöbet orta şiddetli) hastalıklarında kullanılabilir.^{126,127}

2008 yılında major depresif bozukluğa sahip hastalar üzerinde yapılan Cochrane meta analiz çalışması *Hypericum perforatum*'un antidepresan aktivitesi hakkında en detaylı bilgi veren en geniş kapsamlı çalışmadır. Bu çalışmada, *Hypericum perforatum* ekstresinin antidepresan etkinliği plasebo ve sentetik antidepresanlarla karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar doğrultusunda *H. perforatum* ekstresinin plaseboya kıyasla kesin olarak daha etkili olduğu ve standart sentetik antidepresanlarla yaklaşık aynı etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, *H. perforatum* ekstresinin daha az yan etkiye neden olduğu sonucuna varılmıştır.¹²⁸

2018 yılında Herraiz ve arkadaşları yaptıkları çalışma ile, çeşitli dozaj formlarında *H. perforatum*'un monoamin oksidaz A (MAO-A)'yı inhibe ettiğini tespit etmişlerdir.¹²⁹

2.3.2. Yara İyileştirici Etki

Hypericum türleri, özellikle *H. perforatum* yüzyıllardır halk arasında yara iyileştirici etkisinden dolayı yaygın olarak kullanılmaktadır. Bitkinin çiçekli topraküstü

kısımlarından hazırlanan tentür, yağ veya alkolik ekstrakt yanık ve yara tedavisinde uygulanır.¹³⁰ Özellikle zeytinyağı ile hazırlanan maserat bir yara iyileştirici ilaç olarak türkiye’de ve dünya genelinde oldukça popülerdir.¹³¹ Bu bitki yanık ve yaraların daha hızlı iyileşmesini sağlar. Bu hızlandırıcı etkinin antibakteriyel aktiviteden kaynaklandığı tahmin edilmektedir.¹³²

Yapılan bir çalışmada *Hypericum perforatum*’un enfeksiyonlara karşı direnç gösterdiği, fibroblast göçünün artmasına ve kollajenin birikmesine sebep olduğu analiz edilmiştir. Ayrıca, yapılan çalışmalar *Hypericum perforatum*’un yara iyileştirici etkisinin fibroblastik aktivite ve kollajen sentezindeki artıştan kaynaklandığını açıklamaktadır.^{126,133}

Bir başka çalışmada *H. perforatum* ekstresi içeren merhemin yanık tedavisinde iyileşme süresini kısalttığına değinilmektedir. Bu çalışmadan elde edilen verilere göre bu merhemin kullanılması durumunda birinci derece yanıklar 2 gün içinde iyileşirken, ikinci ve üçüncü derece yanıklar geleneksel yöntemlerle yapılan tedavilerle kıyaslandığında 3 kat daha hızlı ve yara izi bırakmadan iyileşmiştir.¹³⁰

Süntar ve arkadaşları *H. scabrum* ve *H. perforatum* türlerinin yara iyileştirici etkilerini ölçmek adına *in vivo* bir çalışma yürütmüşlerdir. Bu araştırmada her iki türün de etanollü ekstreleri hazırlanmış, *H. scabrum* ekstresinde yara iyileştirici etki saptanmazken *H. perforatum* ekstresinin etkili olduğu tespit edilmiştir. Daha sonra *H. perforatum* ekstresi fraksiyonlandırılmıştır ve bu fraksiyonlar arasında etil asetat ekstresinin en yüksek yara iyileştirici etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir. Bu etkinin hiperisin, hiperozit, izokersitrin, rutin ve epikateşin bileşiklerinden kaynaklandığı düşünülmüştür.¹³⁰

2.3.3. Antienflamatuvar Etki

Hammer ve arkadaşları yaptıkları çalışma sonucu *H. perforatum*'un antienflamatuvar etkilerini tespit etmişlerdir ve bu etkinin kersetin, amentoflavon, psedöhiperisin ve hiperforinden kaynaklandığını bildirmişlerdir.¹³⁴

Yapılan bir çalışmada aşırı doz parasetamol oral yolla farelere verilerek oksidatif stres, hepatotoksisite ve enflamasyon meydana getirilmiştir, daha sonra *H. perforatum* ekstresi oral yolla verilmiş, karaciğer hasarı ve enflamasyonun gerilediği saptanmıştır.⁷³

Başka bir çalışmada *H. perforatum* türünün antienflamatuvar etkinliğini değerlendirmek amacıyla farelerde karragenan ile pençe ödemi oluşturulmuş, daha sonra 50, 100, ve 300 miligram/kilogram (mg/kg) sarı kantaron ekstresi uygulanmıştır ve ödemde sırasıyla %53.7, %61.3 ve %75.3 oranında inhibisyon sağlandığı belirlenmiştir.¹³⁵

Benzer bir başka çalışmada karragenan ile pençe ödemi geliştirilen farelerde, *H. perforatum*'un standardize %50'lik su-etanol ekstresi oral yolla günlük 100 mg/kg ve 200 mg/kg olmak üzere iki farklı dozda uygulanmıştır ve her iki dozda da antienflamatuvar etki sağlandığı tespit edilmiştir.¹³⁶

Sosa ve arkadaşları *H. perforatum* üzerinde yaptıkları çalışmada bitkinin lipofilik ekstresi, hidroalkolik ekstresi ve etilasetat fraksiyonu; ayrıca hiperisin, hiperforin, hiperozit, adhiperforin, izokersitrin, amentoflavon ve disiklohekzilamonyum tuzunun antienflamatuvar etkinliklerini değerlendirmişlerdir. Farelerde kulak ödemi üzerinde yapılan deneylerde sırasıyla lipofilik ekstre, etilasetat fraksiyonu ve hidroalkolik ekstrenin etkili olduğu belirtilmiştir. Hiperforin, adhiperforin, hiperisin, amentoflavon ve disiklohekzilamonyum tuzunun indometazine göre daha etkili; hiperozit ve izokersitrin ise indometazinden daha az antienflamatuvar etkili bulunmuştur.¹³⁷

2.3.4. Antioksidan Etki

Hypericum türleri çok sayıda farklı fenolik bileşik içerirler, dolayısıyla genellikle iyi antioksidan etkiye sahiptirler.

Bir çalışmada *H. perforatum* ekstresinin serbest radikal giderici etkisi değerlendirilmiş ve flavonoit içeriği açısından zengin ekstrenin güçlü bir antioksidan aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir.¹³⁸

Silva ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada *Hypericum perforatum* türünün total etanol ekstresi ve bileşiklerinin antioksidan aktivitesi incelenmiştir ve flavonoitlerden luteolin ve kersetinin en etkili serbest radikal gidericiler; klorojenik asit ve hiperozitin etkili peroksit radikal süpürücüler oldukları tespit edilmiştir.¹³⁹

H. perforatum bitkisinin serbest radikal giderici etkisinin *in vitro* olarak araştırıldığı bir çalışmada elde edilen sonuçlara göre ekstrenin antioksidan etkisinin konsantrasyonla doğru orantılı olduğu saptanmıştır.¹⁴⁰

H. perforatum L., *H. hirsutum* L., *H. maculatum* Cr. ve *H. tetrapterum* Fr. türlerinin antioksidan aktivitelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada bütün türler antioksidan etki göstermiş; *H. perforatum* ve *H. maculatum* en yüksek seviyede antioksidan etki gösteren türler olarak belirlenmiştir.¹⁴¹

Hypericum'un Sicilya'da yetişen 11 farklı türü (*H. aegypticum* L., *H. perforatum* L., *H. perfoliatum* L., *H. calycinum* L., *H. androsaemum* L., *H. hircinum* L., *H. hirsutum* L., *H. patulum* Thunb., *H. pubescens* Boiss., *H. montanum* L. ve *H. tetrapterum* Fr.) antioksidan aktivitesi açısından incelenmiştir. Türlerin tamamında antioksidan ve serbest radikal giderici aktivite saptanmıştır. Folin-Ciocalteu yöntemine göre, en etkili türler sırasıyla *H. perforatum*, *H. androsaemum*, *H. tetrapterum* ve *H. calycinum* türleridir.¹⁵

H. malatyanum ve *H. neurocalycinum* türlerinin antioksidan aktiviteleri incelenmiş ve her iki türün de iyi antioksidan etki gösterdiği tespit edilmiştir. İki türün 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) serbest radikal giderici, süperoksit anyon giderici ve lipid peroksidasyon inhibe edici etkileri kıyaslanmış ve sonuç olarak *H. neurocalycinum* türünün antioksidan etkinliğinin *H. malatyanum* türünden daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Aktivitedeki bu farklılığın *H. neurocalycinum* türünün bileşimindeki antioksidan etkili kersetin, rutin ve kempferol gibi flavonoidlerin, *H. malatyanum* türüne göre daha yüksek miktarda bulunmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.⁶

2.3.5. Antibakteriyel Etki

Antik çağlardan bu yana *H. perforatum*'un yara iyileştirici olarak kullanılması başlıca antibakteriyel etkisiyle ilişkilendirilmiştir. Ortaçağ'da doktorlar enfekte yaralar ve ameliyat yaralarının tedavisinde *H. perforatum* yağından yararlanmışlardır.¹⁴²

Hypericum perforatum ekstresi ve amoksisilin etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, *Hypericum perforatum* ekstresinin *S. aureus* ve *P. aeruginosa* suşlarında amoksisiline göre sırasıyla %227 ve %141 oranında daha etkili olduğu saptanmıştır.¹⁴²

H. perforatum türünün antibakteriyel etkinliğini bildiren birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan elde edilen verilere göre sarı kantaronun bulaşıcı hastalıkların ve bakteriyel kaynaklı yaraların tedavisinde kullanılabileceği bildirilmiştir.¹⁴³ Ayrıca, bu bitkinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan ekstraktlarının güçlü antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu ve bu etkinin çoğunlukla hiperisin ve hiperforinden kaynaklandığı düşünülmektedir. *H. perforatum*'un alkolik ekstrelerinin sulu ekstrelerle kıyasla daha etkili olduğu ve de gram-pozitif bakterilere karşı gram-negatiflere göre daha güçlü olduğu bildirilmiştir.^{144,145} Özellikle *H. perforatum* türünün metanol ekstresinin gram-pozitif bakterilerde etkinliği maksimumdur.¹⁴⁶

H. perforatum bitkisinden hazırlanan çayların antibakteriyel etkinliği ile ilgili yapılan çalışmalar mevcuttur. Örnek bir çalışmada *H. perforatum* ile hazırlanan çayların gram-pozitif bakterilere karşı etkili olduğu belirtilmiştir.¹⁴⁷

H. perforatum türünden elde edilen yağ ile yapılan bir çalışmada 3 farklı konsantrasyonda (%30, %40 ve %50) hem dermal, hem de vajinal kullanıma uygun lipofilik merhem formülasyonları geliştirilmiştir. Bu merhemlerin *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pyogenes*, *Lactobacillus acidophilus* ve *Moraxella catarrhalis* suşlarına karşı gösterdiği antibakteriyel etkinlik değerlendirilmiş ve *Lactobacillus acidophilus* suşu dışında tüm suşlara karşı etkili olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak antibakteriyel etkinin formülasyondaki *Hypericum perforatum* yağ miktarı ile doğru orantılı olduğu saptanmıştır.¹⁰

2.3.6. Antifungal Etki

Solujic ve Maskovic tarafından yürütülen bir çalışmada *H. perforatum*'un etanollü ekstresi *F. oxysporum* ve *P. canescens* suşlarına uygulanmış ve antifungal etki gösterdiği tespit edilmiştir.¹⁴⁸

Türkiye'de endemik bir tür olan *H. havvae* A. Guner bitkisinin antifungal etkisi *Candida albicans*, *Meyerozyma guilliermondii*, *Cryptococcus neoformans*, *Candida tropicalis* ve *Cryptococcus laurentii* suşlarına karşı araştırılmıştır ve bitkinin hem yaprak hem de kök ekstralarında antifungal aktiviteye rastlanmıştır. Kök ve yaprak ekstralarının birlikte kullanılması durumunda ise antifungal etkinin arttığı tespit edilmiştir.¹⁴⁹

Erzurum bölgesinden toplanan *H. linarioides* Bosse türü üzerine antifungal aktiviteyi belirlemek amacıyla ülkemizde yapılan bir çalışma mevcuttur. Bu çalışmada bitkinin hem uçucu yağı hem de ekstraları üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Buna göre uçucu yağın *A. solani*, *F. solani* ve *F. oxysporium* suşları üzerinde fungistatik etkisinin

olduğu görülmüştür. Ayrıca bitkinin metanol ve aseton ekstraktlarının bazı fitopatogenik suşların üremesinde ciddi bir inhibitör etkisinin olduğu tespit edilmiştir.⁸¹

Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar çok önemlidir, zira bugüne kadar belirlenen antifungal ajanların sayısı antibakteriyel ajanların ¼'i kadardır. Dolayısıyla mantar hastalıklarının tedavisinde kullanılabilecek ilaçların sayısı sınırlıdır.¹⁵⁰

2.3.7. Antiviral Etki

Hypericum türlerinin geleneksel tıpta hepatit, kabakulak, lenfatit, bağırsak tümörleri gibi virüs kaynaklı hastalıkların tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir.¹⁵¹ Amerikan Ulusal Kansere Enstitüsünün *Hypericum* türleri üzerinde yürüttüğü çalışmalar doğrultusunda bu türlerden elde edilen bazı metabolitlerin güçlü antiviral etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir.¹⁵²

H. perforatum bitkisi üzerinde yapılan çalışmalar antiviral etkinliğinin hiperisin ve psödohiperisin maddelerinden kaynaklandığını göstermektedir. Yapılan *in vitro* çalışmalarda hiperisinin birçok virüs suşuna karşı etkili olduğu saptanmıştır. Işık faktörü aktivitede önemli rol oynar zira hiperisinin antiviral aktivitesi ışığa bağımlı reaksiyonlar sonucu gerçekleşir.¹⁵³ Hiperisin ışığın olmadığı durumlarda antiviral etki göstermemektedir. Ayrıca yüksek doz hiperisin uygulanan hastalarda fototoksositeye rastlanmıştır. Dolayısıyla bu nedenler hiperisinin viral enfeksiyonlarda kullanımını kısıtlamaktadır.¹⁵⁴

Yapılan bir çalışmada *H. perforatum*'un kateşin ve flavonoid bileşikler içeren ekstresinin influenza virüsüne karşı aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Bu durum hiperisin ve psödohiperisinin yanı sıra antiviral aktiviteye bu bileşenlerin de katkısı olduğunu göstermektedir.¹⁵⁵

Brezilya'ya özgü *H. caprifoliatum*, *H. connatum* ve *H. polyanthemum* türleri, hiperisin ve psödohiperisin içermemelerine rağmen HIV çalışmalarında model olarak

kullanılan kedigil savunma sistemini çökerten virüs (FIV)'e karşı güçlü antiviral etki göstermişlerdir, dolayısıyla bu türlerin AIDS gibi viral kökenli hastalıkların tedavisinde kullanım potansiyelleri olduğu bildirilmiştir.¹⁵⁶

2.3.8. Sitotoksik Etki

Bazı *Hypericum* türlerinde bulunan hiperisin, çok güçlü fotosensibilizan özelliğe sahip bir maddedir. Bu özelliğinden dolayı kanser tedavisinde kullanımı mevcuttur.¹³ Hiperisinin yanı sıra hiperforinin de farklı kanser hücre hatlarında programlı hücre ölümlerine sebep olduğu, böylelikle kanser oluşumu ve gelişimini önlediği bildirilmiştir.¹⁹

Yapılan çalışmalar kanser hücrelerinde hiperisinin fototoksositeye sebep olduğunu ve pozitif sonuçlar oluşturduğunu göstermektedir. Hiperisin, singlet oksijen molekülü ve süperoksit anyon gibi serbest radikal üretebilmesi, yüksek fotooksidasyon yeteneği ve karanlık ortamda hiç veya çok düşük miktarda toksisiteye sebep olmasıyla fotodinamik terapi (PDT)'de kullanılabilecek uygun bir fotosensibilizan ajan olarak bilinir.¹⁵⁷

H. perforatum türünün sitotoksik aktivitesinin incelendiği bir çalışmada, intestinal kanser hücrelerine 0.01-100 mikrogram/mililitre ($\mu\text{g/mL}$) arasında farklı konsantrasyonlardaki ekstraktlar uygulanmış ve 100 $\mu\text{g/mL}$ konsantrasyondaki ekstrakte sitotoksik aktivite saptanmıştır.¹⁵⁸

H. perforatum'un metanollü ekstraktının serotonin geri alımını bloke ederek kanserli hücrelerin büyümesini engellediği, ayrıca içerdiği hiperisin, hiperforin ve kersetin bileşenlerinin sitotoksik etkisi ile kanser hücrelerinin ölümüne sebep olduğu bilinmektedir.¹⁵⁹

H. roeperianum türü üzerinde yapılan bir çalışmada bu bitkiden izole edilen 10 yeni bileşiğin antikanser etkileri araştırılmış ve açılfloroflusinol türevi bileşiklerin zayıf sitotoksik etkiye sahip oldukları saptanmıştır.¹⁶⁰

Yapılan bir başka çalışmada *H. attenuatum* bitkisinden izole edilen attenuatumion G ve attenuatumion H bileşiklerinin sitotoksik aktivitesi değerlendirilmiş ve bu iki yeni açılfloroglusinol türevi bileşikten, attenuatumion H'nin sitotoksik etkisinin olduğu tespit edilmiştir.¹⁶¹

Sarı kantaron kanser tedavisinde kullanılan sınırlı sayıdaki bitkilerden biridir.¹⁶²

2.3.9. Analjezik ve Antinosiseptif Etki

H. perforatum bitkisi yüzyıllar boyunca halk arasında geleneksel olarak miyalji, siyatik, doku ve sinir harabiyeti durumlarında kullanılmaktadır.¹⁶³

Bitkinin antinosiseptif ve analjezik etkinliğinin belirlenmesi için yapılan birçok çalışma mevcuttur. Bunlardan biri İran'da yetişen *H. perforatum*'dan elde edilen metanol ekstresi kullanılarak üç farklı metotla yapılan analjezik aktivite tayinidir. Bu çalışma sonucunda antinosiseptif etki görülmüştür.¹⁶⁴ Benzer bir çalışmada Türkiye'de halk arasında yaygın olarak kullanılan *H. triquetrifolium* türü üzerinde yapılmış ve antinosiseptif etki görülmüşür ve bu etkinin noradrenalin ve serotonin geri alımının inhibisyonuyla gerçekleşmiş olabileceği düşünülmüştür.¹⁶⁵

H. perforatum türünün antinosiseptif etkisinden sorumlu bileşikleri belirlemek adına çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Fareler üzerinde yapılan örnek bir çalışmada antinosiseptif etkinin hiperisin ve hiperforin bileşiklerinden kaynaklandığı; flavonoitlerin antinosiseptif etkinliğinin ise antienflamatuvar etkiden kaynaklandığı düşünülmektedir.^{166,167}

H. perforatum bitkisinin analjezik etkisi insan deneyleri ile de kanıtlanmıştır. *Allium sativum*, *H. perforatum*, *Calendula officinalis* ve *Verbascum thapsus*

bitkilerinden bir kulak damlası hazırlanmış, akut otitis media'lı çocuklara uygulanmış ve ağrının azaldığı tespit edilmiştir.¹⁶⁸

Pediyatrik yanık yaralarının üzerinde yapılan bir çalışmada *H. perforatum* yağı tedavi amaçlı uygulanmış ve ağrının azaldığı tespit edilmiştir.¹⁶⁹ Başka bir çalışmada sezaryen operasyonu geçiren kadın hastalara sarı kantaron içeren krem uygulanmış ve ağrının belirgin miktarda azaldığı rapor edilmiştir.¹⁷⁰

Farklı çalışmalar doğrultusunda *H. canariense* ve *H. glandulosum*¹⁷¹, *H. reflexum*¹⁷², *H. caprifoliatum* ve *H. grandifolium*¹⁷³ türlerinin analjezik etkileri kanıtlanmıştır.

2.4. *Hypericum* Türlerinin Halk Arasında Tıbbi Amaçla Kullanımı

Hypericum türlerinin halk arasında yüzyıllardan bu yana kurutulmuş veya taze çiçekli dalları pek çok hastalığın tedavisinde çeşitli şekillerde şifa verici bir bitki olarak kullanılmaktadır.¹⁷⁴

Türkiye'de geniş bir yayılım gösteren *Hypericum* türleri, özellikle *H. perforatum* bitkisi halk arasında dahilen soğuk algınlığında, safra rahatsızlıkları ve mesane irritasyonlarında, nevralji, sinir hastalıklarında, uykusuzluk, yorgunluk ve depresyon gibi psikolojik bozuklukların giderilmesinde, kalp hastalıkları, adet krampları ve adet bozukluğunda, migren ve baş ağrılarında, siyatik, hemoroit, gastrit ve ülserde, diyabette, bakteriyel enfeksiyonlar ve eklem iltihaplarında, ağrı kesici, yatıştırıcı, antispazmotik, diüretik, kabız yatıştırıcı ve kurt düşürücü olarak; haricen ise antiseptik, egzema gibi bazı cilt hastalıklarının tedavisinde ve özellikle zeytinyağında masere edilen yağı yara iyi edici olarak sıkça kullanılır. Bilhassa yanık yaralarının tedavisinde çok etkilidir.^{2,175-}

Hypericum türleri; kantaron çayı, kantaron yağı, kantaron dekoksasyonu, kantaron tentürü ve kantaron ekstresi gibi farklı biçimlerde hazırlanıp kullanılır.¹⁷⁵ Daha az tercih edilen diğer bir yöntemde ise su banyosu kullanılmaktadır.²

2.5. *Calophyllum* Türleri Üzerinde Yapılmış Olan Fitokimyasal Araştırmalar

Calophyllum türlerinden elde edilen sekonder metabolitler kumarinler, ksantonlar, flavonoidler, piranokromanonlar, triterpenler, steroidler, glikozitler ve diğer bileşikler başlıkları altında toplanarak sunulmuştur.

2.5.1. Kumarinler

Tablo 2.8. *Calophyllum* türlerinden elde edilen kumarinler

TÜR	KİMYASAL İÇERİK	KAYNAK
<i>C. lanigerum</i>	Kalanolid A, Kalanolid B, Kalanolid C, Kalanolid D, Kalanolid E ₁ , Kalanolid E ₂ , 12-Setoksikalanolid A, 12- metoksikalanolid A, 12-metoksikalanolid B	27,28
<i>C. inophyllum</i>	Kalofillik asit, izokalofillik asit, kanofillik asit, kanofilal, kanofilol, inokalofillin A, inokalofillin A metil ester, inokalofillin B, inokalofillin B metil ester, kalofillolid, inofillolid, inofillum C, inofillum E	32,179
<i>C. blancoi</i>	Recedesolid, İzorecedesolid	180
<i>C. brasiliense</i>	Mammea A/BA, Mammea A/BB, Mammea B/BB	181,182
<i>C. tomentosum</i>	Tomentolid A, Tomentolid B	183
<i>C. wallichianum</i>	Wallimarin T	184
<i>C. apetalum</i>	Apetalolid	183
<i>C. cordatooblongum</i>	Kordatolid A, Kordatolid B	185
<i>C. soulattri</i>	6-deoksijacreubin, 1,6-Dihidroksi-5-metoksiksanton, 1,7-Dihidroksiksanton, 1-Hidroksi-5-metoksiksanton, soulattrolid, 1,3,5-trihidroksi-2-(3-metilbut-2-enil) ksanton	186
<i>C. symingtonianum</i>	İnofillum D, İnofillum H	187

2.5.2. Ksantonlar

Tablo 2.9. *Calophyllum* türlerinden elde edilen ksantonlar

TÜR	KİMYASAL İÇERİK	KAYNAK
<i>C. walker</i>	Guanidin (kalofillin B)	188
<i>C. apetalum</i>	Apetalinon A	189
<i>C. blancoi</i>	Asetil blankoksanton, kaloksanton 3-Hidroksiblackoksanton, Piranojacareubin	180
<i>C. inophyllum</i>	Kaloksanton A, kaloksanton B, kaloksanton C, kaloksanton E, inoksanton, Brasiksanton B, bukanoksanton, brasiliensik asit, kalaustralin, kalofinik asit, 1,5-Dihidroksiksanton, 2-Hidroksiksanton, Friedelan-3-on, 4-Hidroksiksanton, inofinnin, inofilloidik asit, 3,4-Dihidroksiksanton, filatrin, Rheediaksanton A, soulatrin 1,3,5-tri-hidroksi-2-metoksiksanton	190,191
<i>C. brasiliense</i>	Jacareubin, 6-deoksijacareubin, 1,3,5,6-Tetrahidroksi- 2-(3-hidroksi-3-metil-bütil) ksanton, 1,3,5,6- Tetrahidroksi-2-(3-metil-2-butenil)ksanton, 1,3,5,6- Tetrahidroksi-2-(3,3-dimetilallil) ksanton	192
<i>C. moonii</i>	Dombakinaksanton, kaloziloksanton, Batukinaksanton	185
<i>C. austroindicum</i>	kaloksanton G; 1,3,5,6-Tetrahidroksi-2- izoprenilksanton	189
<i>C. cuneifolium</i>	Kalabaksanton, trapezifoliksanton, 1,3,5-Trihidroksi-2- (3-metilbut-2-enil) ksanton	186
<i>C. caledonicum</i>	kaledol, dikaledol	192
<i>C. enervosum</i>	Osajaksanton	193
<i>C. symingtonianum</i>	Kalanon	189

2.5.3. Flavonoitler

Tablo 2.10. *Calophyllum* türlerinden elde edilen flavonoitler

TÜR	KİMYASAL İÇERİK	KAYNAK
<i>C. enervosum</i>	Epikateşin	194
<i>C. symingtonianum</i>	Karpakromen	187
<i>C. inophyllum</i>	Mirisetin, Mirisetin-7-glukozit, Kersetin, Amentoflavon	195
<i>C. pauciflorum</i>	GB-1, GB-2, GB-1a, GB-2a, GD-IV, Garcinianin, Pancibiflavonol	196
<i>C. brasiliense</i>	Amentoflavon, protokateşik asit, epikateşin, gallik asit, kersetin, hiperozit	197
<i>C. venulosum</i>	Piranoamentoflavon 4'-metil eter, Piranoamentoflavon 7-metil eter	198

2.5.4. Piranokromanonlar

Tablo 2.11. *Calophyllum* türlerinden elde edilen piranokromanonlar

TÜR	KİMYASAL İÇERİK	KAYNAK
<i>C. recedens</i>	İzokalononjik asit	199
<i>C. inophyllum</i>	İzoiofinon, inofinon	200,201
<i>C. blancoi</i>	Apetalik asit, Apetalik asit 5-O-asetat, Apetalik asit metil ester, izoapetalik asit, izoapetalik asit 5-O-asetat, izoapetalik metil ester	180
<i>C. symingtonianum</i>	İzokordato-oblongik asit	187
<i>C. brasiliense</i>	Brasiliensofillik asit A, izobrasiliensofillik asit A, Brasiliensofillik asit B, izobrasiliensofillik asit B, Brasiliensofillik asit C, İzobrasiliensofillik asit A	202
<i>C. tomentosum</i>	9-Hidroksi-2,2,6,7-tetrametil-2H-[1]-benzopiran-(1- feniletilen-10-il)-[3,2-b]-dihidropiran-4-on	203

2.5.5. Triterpenler ve Steroidler

Tablo 2.12. *Calophyllum* türlerinden elde edilen triterpenler ve steroidler

TÜR	KİMYASAL İÇERİK	KAYNAK
<i>C. tomentosum</i>	Betulinik asit	204
<i>C. brasiliense</i>	Kanofillol, Friedelin	197,205
<i>C. walkeri</i>	3 β -Simiarenol, tarakserol	188
<i>C. apetalum</i>	Friedelin, Kanofillol, apetalakton, Sitosterol	206
<i>C. inophyllum</i>	3b, 23-epoksi-friedelan-28-oik asit, Friedelin, 3-oksofriedelin-28-oik asit, kanofilal, kanofilol, epifriedelanol, kanofillik asit, oleanolik asit	207,208
<i>C. moonii</i>	Tarakseron	185
<i>C. wallichianum</i>	Stigmasterol	184
<i>C. symingtonianum</i>	Lupenon	187

2.5.6. Glikozitler

Tablo 2.13. *Calophyllum* türlerinden elde edilen glikozitler

TÜR	KİMYASAL İÇERİK	KAYNAK
<i>C. membranaceum</i>	Kalofimembransit C, Kalofimembransit D, Kalofimembransit E, Kalofimembransit F	209,210

2.5.7. Diğer Bileşikler

Tablo 2.14. *Calophyllum* türlerinden elde edilen diğer bileşikler

TÜR	KİMYASAL İÇERİK	KAYNAK
<i>C. enervosum</i>	Enervosanon, Cambogin	194
<i>C. sundaicum</i>	Sundaicumone A, Sundaicumone B	198
<i>C. soulattri</i>	Soulattron A	183
<i>C. inophyllum</i>	3-Trifloroasetil pentadekan, şikimik asit, karbazol, difenol metan, fenol, fitol, kalaustralin, androstan	211

2.6. *Calophyllum* Türleri Üzerinde Yapılan Bioaktivite Çalışmaları

2.6.1. Antiviral Etki

Calophyllum'un farklı cinslerinden izole edilen kalanolidler, inofilumlar ve kordatolidler gibi kumarinlerin çeşitli çalışmalar sonucu anti HIV aktivite sergilediği tespit edilmiştir.^{27,32} Etki mekanizması üzerine yapılan araştırmalar, bu bileşiklerin ters transkriptaz enzimini inhibe ettiğini ve nükleozit olmayan ters transkriptaz inhibitörleri olarak sınıflandırıldığını göstermiştir.²¹²

Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından Sarawak ormanında yapılan bir çalışmada *C. lanigerum*'un yaprak ve dallarında anti HIV etkinliğe sahip kalanolid A'ya rastlanmıştır. Yapılan araştırmalar sonucu, kalanolid A'nın bir izomeri olan kalanolid B'nin daha az aktivite gösterdiği saptanmıştır.²⁷

C. inophyllum'dan izole edilen inofilum B ve P gibi inofilumlar, sırasıyla 38 nanomolar (nM) ve 130 nM IC₅₀ değeri ile HIV'e karşı aktivite sergilemiştir.³² Benzer şekilde, *C. cordato-oblongum*'dan izole edilen kordatolid A ve B, sırasıyla 12.3 nM ve 19 nM IC₅₀ değeri ile anti HIV aktivitesi göstermiştir. *C. blancoi*'den izole edilen beş piranoksantonun 3–15 µg/ml EC₅₀ ile koronavirüse karşı aktivite gösterdiği tespit edilmiştir.²¹³

2.6.2. Antimikrobiyal Etki

C. inophyllum'dan elde edilen tamanu yağı gram-pozitif bakterilere karşı antibakteriyel aktivite göstermiştir. Bu yağın etanollü ekstresinin aktivitesi orijinal yağın aktivitesine göre 14 kat daha etkili olduğu tespit edilmiştir.²¹⁴

2004 yılında yapılan bir çalışmada *C. brasiliense*'nin kabuğundan izole edilen kromanon asitleri, brasiliensofilik asit A–C ve izobrasiliensofilik asit A–C, *Bacillus cereus* ve *Staphylococcus epidermidis* suşlarına karşı antibakteriyel aktivite sergilemiştir.²⁰²

Ayrıca, *C. soulattri* bitkisinin farklı kısımları (kök, gövde ve yapraklarının metil alkol ekstraktları) çok çeşitli antibakteriyel aktivite sergilemiştir.²¹⁵

Calophyllum türlerindeki antimikrobiyal aktivitenin fenolik bileşiklerin varlığından kaynaklandığı düşünülmektedir.

2.6.3. Antioksidan Etki

C. inophyllum'dan elde edilen tamanu yağı, lipid peroksidasyonunu engelleyerek antioksidan aktivite göstermiştir. Tamanu yağındaki antioksidan özellik ksantonlar ve kumarinlerden kaynaklanır. Tamanu yağının antioksidan aktivitesi, cilt hücrelerinin reaktif oksijen türleri (ROS) ve diğer oksidatif antagonistlerinin neden olduğu hasardan korunmasına yardımcı olur.²¹⁶

2.6.4. Antikanser Etki

Mammea tipi kumarinler (A/BA, A/BB, B/BB ve B/BA), BV₁₇₃, HL₆₀, HTC₁₁₆, K₅₆₂, MALM₆, PC₃, SEM, U₂₅₁ dahil olmak üzere çeşitli kanser hücre hatlarına ve P-glikoproteine karşı antikanser aktivite gösterir. Etki mekanizmalarının incelenmesi, bu antikanser aktivitelerinin kaspaz aracılı hücre ölümünün indüklenmesinden kaynaklandığını ileri sürmüştür.²¹⁷

Yapılan bir araştırmada brasiksanton A–D'nin, raji hücre hatlarında doku plazminojen aktivatörü (TPA) ile indüklenen Epstein-Barr virüsünün neden olduğu hastalığın (EBV-EA) aktivasyonuna karşı önemli antiproliferatif aktivite sergilediği tespit edilmiştir.²¹⁸

Benzer şekilde, 8-desoksigananin, kalanolid A, brasimarin A, brasimarin B, brasimarin C, kalanolid C, kalanon ve mammea B/BB'nın da raji hücre hatlarında TPA ile indüklenen EBV-EA aktivasyonuna karşı inhibisyon gösterdiği saptanmıştır. Bu çalışmada test edilen bileşiklerin tümü, herhangi bir sitotoksosite göstermeden Epstein-Barr virüsüne (EBV) karşı inhibitör aktivite göstermiştir.²¹⁸

2.6.5. Antienflamatuvar Etki

C. inophyllum'un yaprakları, Friedelin ve Friedelin grubunun triterpenleri olan kanofilal, kanofilol ve kanofillik asit içerir, ayrıca bu bitkiden mesuaksanton B ve kalofilin B gibi ksantonlar da elde edilmiştir. *C. inophyllum*'dan izole edilen ksantonlar, sıçanlarda intraperitoneal veya oral yollardan uygulandığında *in vivo* deneylerde antienflamatuvar aktivite sergilemiştir.³⁰

2.6.6. Analjezik Etki

C. inophyllum'un metanolik ve koloform ekstraktları flavonoit bileşiği amentoflavon, steroid bileşiği kampesterol, ksanton türevi brasiliksanton B ve bukanaksanton, kumarin türevleri kalokumarin-A, kalokumarin-B, kalokumarin-C ve apetalolid ve triterpen olan Beta amirin içerir. Bitkinin analjezik aktivitesinin bu bileşenlerin varlığından kaynaklandığı düşünülmektedir.^{30,34,219}

2.6.7. Antifungal Etki

Farklı mantar kültürlerine karşı incelenen *C. inophyllum*'un etanolik, kloroform ve sulu ekstreleri, *Trichophyton rubrum* ve *Trichophyton mentagrophytes* suşlarına karşı önemli büyüme inhibisyonu sergilemiştir.³⁴

Kloroform ekstresi, insan patojenleri olan *Psuedallescheria boydii*, *Aspergillus niger*, *Candida albicans*'a karşı aktivite sergilemiştir. Bu ekstraktlardan izole edilen freidelin, kanofilol, inofinon bileşikleri mantar önleyici aktivite göstermiştir.³⁴

2.6.8. Hipotansif Etki

Oku ve arkadaşları 2005 yılında *in vivo* ortamda 22 ksantonun trombosit aktive edici faktör (PAF) ile indüklenen hipotansiyon üzerindeki inhibitör etkilerini incelediler. Bu çalışmanın sonucunda, kaloksanton E, 1,3,5,6-tetrahidroksi-2-izoprenilksanton, 6-deoksijakareubin ve guanidin'nin PAF kaynaklı hipotansiyonda %60 inhibisyon gösterdiği tespit edilmiştir.²²⁰

2.6.9. Antidislipidemik Etki

C. inophyllum'dan izole edilen kalofilik asit ve izokalofilik asit karışımı, kanofilik asit ve amentoflavon, *in vivo* deneylerde doza bağlı lipid düşürme aktivitesi göstermiştir.²²¹

2.6.10. α -Glukozidaz İnhibisyonu

C. symingtonianum'nun ham ekstresinden iki flavonoid (amentoflavon ve karpakromen) ile iki kumarin (inofilum D ve inofilum H) izole edilmiştir. IC₅₀ değerleri 62.3 ila 64 mikromolar (μ M) arasında tespit edilmiş ve böylelikle sentetik ilaç akarboz'dan daha iyi α -glukozidaz inhibisyonu göstermiştir.¹⁸⁷

2.6.11. Diğer Aktiviteler

C. inophyllum'dan izole edilen kalofilolid adlı kumarin, *in vivo* deneylerde antikoagülan etki göstermiştir. Pıhtılaşma aktivitesi, dikumarol (yavaş ve uzun etkili) ve etil biskoumasetat (çok hızlı ve kısa etkili) arasında tespit edilmiştir.²²²

C. inophyllum'dan izole edilen inofilolid adlı kumarin, antipisisidal aktivite göstermiştir.²²³

C. verticillatum'un tohumlarından izole edilen kaloflorid, önemli mollusisidal aktivite göstermiştir.²²⁴

C. symingtonianum'un kabuğu ve yapraklarından izole edilen amentoflavon, 0.04 μ M IC₅₀ değeri ile potansiyel 15-Lipooksijenaz (15-LOX) inhibitör aktivite göstermiştir.¹⁸⁷

2.7. *Calophyllum* Türlerinin Halk Arasında Tıbbi Amaçla Kullanımı

Calophyllum cinsinin farklı türleri, ülser, göz enfeksiyonları, hemoroid, hipertansiyon, yaralar, böcek ısırıkları, çıban, kaşıntı, deri döküntüleri, cilt enfeksiyonları, iltihaplanma, cüzzam, sıtma, nefrit, ağrı, romatizma, tümörler, varis,

sedef hastalığı, zührevi hastalıklar ve peptik ülserler gibi kronik hastalıkların tedavisinde geleneksel ilaç olarak kullanılmaktadır.^{22,29,225}

Halk arasında çoğunlukla *C. inophyllum* tohumlarından elde edilen yağ kullanılır. Bu yağdan genellikle artritte, cilt hastalıklarında, yanıklar ve yaraların tedavisinde yararlanılır.²⁹ *C. inophyllum*'un kökü lokal olarak ülser tedavisinde, yaprağı göz enfeksiyonlarının tedavisinde, lateksi ise romatizma ve sedef hastalığına karşı kullanılmaktadır.²²

C. apetalum'un tohum yağı halk tarafından cüzzam tedavisi için kullanılmaktadır. *C. inophyllum* tohumunun lateksi de cüzzam tedavisi için kullanılmıştır. *C. apetalum* ve *C. soulattri*'nin tohum yağı cilt enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmıştır.^{22,225} Bal ile karıştırılmış *C. apetalum* infüzyonu uyuz tedavisinde kullanılır.²²⁵ *C. apetalum*, *C. tacamahaca* ve *C. inophyllum*'un romatizma tedavisinde kullanıldığı bildirilmektedir.^{225,226}

Guanandi olarak bilinen *C. brasiliense*, Brezilya'da süs bitkisi olarak yetişir ve halk hekimliğinde ülser, ishal, bağırsak rahatsızlıkları, iltihaplanma ve ağrıların tedavisinde kullanılır.²²⁷ Ayrıca *C. brasiliense*'nin gövde kabuğu *Coutarea hexandra*'nın kök kabuğu ile kaynatılarak diyabet tedavisinde kullanılır.²⁰⁵

Romatizmal ağrıyı hafifletmek için *C. soulattri* köklerinin infüzyonu cilde sürülür. Ayrıca *C. soulattri*'nin taze kabuğu yeni doğum yapmış kadınlara ilaç olarak verilir.²²⁶

C. tomentosum tohumlarından elde edilen yağ cilt hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. *C. membranaceum* romatizmal eklem ağrılarında, iltihap ve ağrıyı azaltmada kullanılır. *C. blancoi* lateksi yaraları, çıbanları, tümörleri, şişlikleri tedavi etmek ve ayrıca astımı hafifletmek için kullanılır.²²

2.8. Deneyler ile İlgili Genel Bilgiler

2.8.1. Antioksidanlar

Serbest radikaller olarak bilinen, oksidasyona sebep olan, kararsız moleküllerin neden olduğu hücre hasarını önleyebilen ve insan vücudunu bu serbest radikallerden temizleyebilen bileşiklerin genel adıdır. Antioksidanlar, oksidasyon reaksiyonları sonrasında oluşan serbest radikalleri ortadan kaldırarak zincirleme reaksiyonları durdurur, kendileri okside olarak oksidasyon reaksiyonunu tamamlarlar²²⁸ ve yükseltgenecek bileşiğe kıyasla çok düşük konsantrasyonda olmasına rağmen oksidasyonu önemli derecede etkilerler. Antioksidan etki antioksidan bileşiğin serbest radikal ile yaptığı reaksiyonla ilgilidir. Antioksidan kapasite ise antioksidan bileşiklerden oluşan karışımın serbest radikallerle yaptığı reaksiyon olarak tanımlanır.²²⁹ Antioksidanlar serbest radikallerin hücre hasarı etkilerini sıfıra indirebilirler. Dahası iyi bir antioksidan kaynağı olan sebze ve meyveleri tüketen insanlar kanser, kalp-damar rahatsızlıkları ve bazı nörolojik hastalıklar bakımından daha az risk altındadır. Meyve ve sebzelerde bulunan bazı bileşiklerin (flavonoit), bu meyve ve sebzeleri tüketenlerin kardiyovasküler sağlığına katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir. Flavonoitler dışında besin maddelerinde bulunan doğal antioksidanlara polifenoller, karotenoidler ve vitaminler örnek verilebilir. Besinlerde bulunan antioksidanlar insan sağlığındaki faydalarının yanı sıra gıda maddelerinin raf ömrünü de uzatır. Ayrıca antioksidanların Alzheimer, Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde etkili olup olmadığı günümüzde araştırılmaktadır.^{230,231}

Oksidatif stres kaynaklı hastalıklara; kardiyovasküler rahatsızlıklar, merkezi sinir sistemi rahatsızlıkları, kanser oluşumu, astım-KOAH gibi akciğer hastalıkları, romatoit artrit gibi otoimmün hastalıklar, peptik ülser-kolit gibi gastrointestinal rahatsızlıklar, katarakt-makulopati gibi göz hastalıkları, kronik böbrek yetmezliği-glomerulonefrit-

proteinüri gibi böbrek hastalıkları, karaciğer rahatsızlıkları, diyabet, deri lezyonları ve yaşlanma örnek verilebilir.²³²⁻²³⁶

Antioksidan maddelerin sınıflandırılması yapıları veya kaynaklarına göre yapılabilmektedir. Yapılarına göre enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar, kaynaklarına göre ise endojen ve eksojen antioksidanlar olarak sınıflandırılırlar. Eksojen antioksidanlar ise kendi aralarında doğal veya sentetik antioksidanlara ayrılırlar.^{237,238}

Antioksidanlar, serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı dört önemli mekanizma ile mücadele ederler.²³⁹⁻²⁴¹

a. Süpürme etkisi: Reaktif oksijen türlerini süpürerek ortamdan uzaklaştırarak oksidan/antioksidan dengesinin korunmasına yardımcı olurlar. C vitamini, glutatyon, tokoferol, ürik asit, flavonoidler ve karotenoidler bu gruptadır. Genellikle insan vücudunda sentezlenmezler ve günlük diyetle alınırlar. Özellikle lipid peroksidasyonunu engellemede rol alırlar.

b. Söndürme etkisi: Oksidanlarla etkileşip, onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini söndüren ve inaktif hale getiren bileşiklerdir. Katalaz, süperoksit dismutaz, glutatyon reduktaz ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimler ile bazı protein ve mineraller bu gruba dahildirler.

c. Zincir reaksiyonlarını kırma etkisi: Zincirleme tepkimeleri belli yerlerinden kırarak oksidan etkiyi durdururlar. Örnek olarak; ürik asit, albumin, bilirubin ve bazı vitaminler gösterilmektedir.

d. Onarma etkisi: Hasar görmüş molekülü onararak, serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı mücadele ederler. DNA, oksidasyona uğramış proteinler ve lipidleri onarmakla sorumlu olan enzimler bu grupta yer almaktadır. Proteaz, lipaz, transferaz, metiyonin sulfoksit redüktaz ve DNA onarım enzimleri örnek verilebilir.

Serbest radikaller tarafından meydana getirilen oksidasyon çok basamaklı bir tepkime şeklinde gerçekleşir. Bu basamaklar, başlangıç (initiation), yayılma (propagation), ilerleme (branching) ve sonuç (termination) şeklindedir.²⁴²

2.8.2. Tirozinaz Enzimi

Tirozinaz, deriye rengini veren melaninin üretimini kontrol etmek için hız sınırlayıcı enzim olan bir oksidazdır.²⁴³ Tirozinaz, melanositlerde L-tirozinin, 3,4-dihidroksi-L-fenilalanin (L-DOPA)'ya hidroksilasyonunu gerçekleştirir. Daha sonra L-DOPA dopakinona okside olur. Dopakinon, siklizasyon ve oksidatif polimerizasyon reaksiyonlarını içeren bir seri kompleks reaksiyonla melanin oluşturur.²⁴⁴

Tirozinaz enzimi insan vücudunda hem hiperpigmentasyon (örn. cilt lekeleri) hem de hipopigmentasyon (örn. vitiligo, pityriasis alba, tinea versicolor ve saç beyazlaması) sorunlarında önemli rol oynar. Hiperpigmentasyon tirozinaz enziminin aşırı aktivite göstermesi ve melanin sentez miktarının artması, hipopigmentasyon ise tam tersi tirozinaz enziminin düşük aktivite göstermesi ve melanin sentez miktarında meydana gelen azalmalar sonucunda oluşur.²⁴⁵

Tirozinaz hayvansal organizmalarda, bazı funguslarda, birçok bitki dokusunda ve insanların özellikle saç, deri ve göz pigmentlerinde bulunur.²⁴⁶ Bazı kabuklu deniz hayvanlarında da tirozinaz enzimi saptanmıştır. Tirozinaz aktivitesi saptanan gıdalara enginar, mantar, muz, elma, çilek, ananas, patlıcan, kakao, çay ve kahve örnek verilebilir.²⁴⁷

Tirozinaz enzimi adını tirozin amino asidinden almaktadır. Aktif bölgesinde iki tane bakır atomu, yan zincirinde fonksiyonel amit grubu ve benzen halkası içerir.²⁴⁸ Oksitirozinaz, metitirozinaz ve deoksitirozinaz olmak üzere 3 farklı tirozinaz tipi mevcuttur.²⁴⁹

Tirozinaz moleküler oksijeni kullanarak mono-fenollerin *o*-difenollere hidroksilasyonunu (monofenolaz veya kresolaz aktivitesi) ve *o*-difenollerin *o*-kinonlara oksidasyonunu (difenolaz veya katekolaz aktivitesi) sağlamaktadır.^{250,251}

Tirozinaz inhibitörü bileşiklere tıp, kozmetik ve gıda endüstrilerinde melanin oluşumunu azalttığı ve engellediği için yoğun ilgi gösterilmektedir. Çünkü melaninin aşırı üretimi ve birikmesi insanlarda hiperpigmentasyon, postinflamatuvar pigmentasyon ve cilt yaşlanmasına, gıdalarda ise renklerinin koyulaşarak kalitelerinin düşmesine yol açmaktadır.^{252,253}

Tirozinaz inhibitörlerinin; anormal melanin miktarının kontrolünde, cilt beyazlatma işlemlerinde, güneş yanığı sonrası depigmentasyon sağlamada, parkinson ve alzheimer hastalığında, melanin hiperpigmentasyonu ile ilişkili bazı cilt hastalıkları ve ciltteki estetik problemlerinin tedavisinde yararlı olduğu tespit edilmiştir.^{252,253}

Tirozinaz inhibitörlerine kojik asit, hidrokinon, arbutin, agaritin, aloesin, anisik asit, anakardik asit, anisaldehit, kuminaldehit, kumik asit, *p*-kumarik asit ve kemferol örnek verilebilir. Kojik asit en çok çalışılmış tirozinaz inhibitörüdür.²⁵⁴

2.8.3. α -Glukozidaz Enzimi

α -Glukozidazlar (maltaz, glukoinvertaz, glukozidosükraz, maltaz-glukoamilaz, alfa-glukopiranozidaz, glukozidoinvertaz, alfa-D-glukozidaz, alfa-glukozit hidrolaz, alfa-1,4-glukozidaz, alfa-D-glukozidaz), D-glukoz monomerlerinden oluşan, ince bağırsağın fırçamsı yüzeyinde yer alan bir polisakkarit olup, $\alpha(1\rightarrow4)$ glukozidik bağlarına etki ederek serbest glukoz moleküllerini açığa çıkaran enzimlerdir. α -Glukozidazlar, amiloz (%10-30) ve amilopektin (%70-90) polimerlerinden meydana gelmektedirler.²⁵⁵

α -Glukozidazlar, etki mekanizmasına, substrat spesifikliğine, substrata etki şekline ve aminoasit dizisinin benzerliğine göre I. α -glukozidaz familyası ve II. α -glukozidaz familyası olmak üzere iki grupta sınıflandırılırlar.^{255,256}

İnce bağırsağın fırçamsı yüzeyinde bulunan α -glukozidazlar kompleks karbonhidratların parçalanmasından sorumludurlar. α -Glukozidazlar karbonhidrat molekülleri arasındaki glukozidik bağları parçalayarak glukozu hidrolize eden glukozidik hidrolaz enzimleridir.²⁵⁷ Dekstrinaz, maltaz, izomaltaz, glukozamilaz, laktaz ve sukraz bilinen önemli α -glukozidaz enzimleridir.²⁵⁸ Bu enzimler besinlerle alınan kompleks karbohidratları önce oligo ve disakkaridlere ve daha sonra monosakkaridlere dönüştürürler, böylelikle kolayca ince bağırsak duvarından emilerek kana geçmesini sağlarlar.^{259,260} Eğer vücuttaki karbohidrat metabolizmasında bir aksaklık veya bozulma olursa kandaki glukoz seviyesi artar ve diabetes mellitus olarak adlandırılan hastalığı ortaya çıkarır.²⁶¹

Diabetes mellitus veya halk arasındaki tabiriyle şeker hastalığı, pankreasın insülin salgılamasındaki mutlak veya nispi yetersizliği, insülin etkisindeki veya insülin cevabındaki bir bozukluk veya insülin molekülündeki yapısal bozukluklar sonucunda oluşan, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara neden olan, kandaki glukoz seviyesinin aşırı derecede yükselmesiyle (hiperglisemi) sonuçlanan metabolik bir bozukluktur. Hiperglisemi ise değişmiş lipid, karbonhidrat ve protein metabolizması ile karakterize bir grup rahatsızlık olarak tanımlanmıştır.²⁶²

İki tip Diabetes mellitus vardır: Tip 1 “Juvenil Diabetes mellitus” (insüline bağımlı diyabet) kalıtsal ve insülinle tedavi edilen; Tip 2 “Yetişkin Tipi Diabetes mellitus” (insüline bağımlı olmayan diyabet) yaşlı insanlarda ortaya çıkan ve oral hipoglisemik ilaçlarla ve diyet kontrolüyle tedavi edilen diyabettir.²⁶³

Tip 2 diabetes mellitus tedavisinde α -glukozidaz enzim inhibitörleri glisemik kontrolü sağlamak amacıyla antidiyabetik ilaç olarak kullanılmaktadırlar. Tip 2 diabetes mellitus tedavisinde amaç glukoz kontrolünü sağlamak ve hiperglisemiye önlemektir. Bu nedenle gastrointestinal sistemdeki enzimlerin aktiviteleri geçici olarak α -glukozidaz enzim inhibitörleri ile inhibe edilir ve böylelikle postprandial hiperglisemiye baskırlarlar.²⁶⁴

α -Glukozidaz enzim inhibitörlerine akarboz, vogliboz ve miglitol örnek verelebilir.²⁶⁴ Bu grup ilaçlar karbohidrat absorpsiyonu ve emilimini geciktirirler, böylelikle postprandial plazma glukozunda azalmaya sebep olmaktadır, yani doğrudan insülin salgısı ve etkisi üzerinde etkileri yoktur.^{264,265} Bunun yanı sıra nefropati ve nöropati gibi diyabetik komplikasyonların gelişmesini geciktirirler, yüksek lipit düzeylerini düşürür ve kan basıncını düzenlerler.²⁶⁶ Bu ilaçlar hipoglisemiye ve kilo alımına sebep olmazlar. Sistemik etkileri yoktur, bağırsaklarda lokal etki gösterirler ve bu nedenle yaşlı hastaların kullanımı için daha uygundur.²⁶⁷

2.8.4. Elastaz Enzimi

Elastazlar, doku ile organların esnekliği için gerekli olan bağ dokunun önemli proteinlerinden olan elastini parçalama özelliğine sahip bir grup serin proteazlardır. Elastaz üç ana amino asit içeren aktif bir bölgeye sahiptir, bunlar; aspartat, histidin ve serin amino asitleridir. Bu enzim nötral pH da aktivite gösterir. Elastazlar genellikle deride, akciğerlerde, damarlarda ve lenflerde bulunurlar. Elastaz enzimi, elastinin yanı sıra kolajeni ve alanin, serin ve glisin gibi küçük nötral aminoasitleri de hidroliz eder.²⁶⁸⁻²⁷⁰

Elastazlar kendi aralarında nötrofil elastaz (lökosit elastaz), fibroblast elastaz, pankreatik elastaz ve makrofaj elastaz olmak üzere gruplara ayrılırlar. Bunlardan

nötrofil elastaz ve cilt fibroblast elastazı insan cildinde bulunmaktadır. Bu iki enzim kırışıklık oluşumuna neden olan esnek yapıların bozulmasına neden olmaktadır.²⁷¹

Cildin ultraviyole ışınlarına maruz kalması ROS oluşumunun artmasına sebep olmaktadır. ROS, elastaz enziminin aşırı üretilmesine, elastik lif ağının etkilenmesine, kolajenin azalmasına ve bozulmasına neden olur. Böylelikle ciltte sarkmalar ve kırışıklıklar meydana gelmektedir. Bu yüzden cilt yaşlanmasına karşı korunmada elastaz enziminin inhibisyonu etkili bir yöntem olarak kullanılabilir.^{272,273}

Bağ doku az sayıda canlı hücrenin ekstrasellüler matrikste dağılmasıyla oluşan bir dokudur. Bu dokunun temel görevi diğer dokulara destek olmaktır ve bu görevini elastin ve kollajen gibi fibriler proteinlerle yerine getirir. Bağ dokusu deri, kıkırdak, kemik, tendonlar ve ligamentlerde bulunur.²⁷⁴

Kollajen deride ve tendonlarda, kemik ve dişlerde, kıkırdakta ve gözün korneasında bulunan fibriler bir skleroproteindir. Kollajen moleküllerinin en belirgin özelliği üçlü heliks yapısıdır. Kollajen dokuların şeklini korur, dokuya dayanıklılık verir ve gerilme direnci sağlar. Kollajen kanın pıhtılaşmasında ve yaraların iyileşmesinde etkilidir.^{274,275}

Elastin fibroblast hücreleri tarafından üretilen, bağ dokunun en önemli fibriler skleroproteindir. Başta aort olmak üzere ana kan damarlarında, tendonlarda, akciğerde, ciltte ve bağ dokuda bulunur. Elastinin derideki dağılımı kollajenden daha azdır.²⁷⁶ Elastin proteini hidrofobik ve alfa-heliksidal olmak üzere iki bölümden oluşur. Hidrofobik bölüm molekülün esneklik özelliğinden sorumludur.²⁷⁵

Elastin yıkımı, elastaz vasıtasıyla gerçekleşir. Proelastaz, pankreastan salgılanır ve tripsin enzimi ile aktive edilerek elastaza çevrilir. Elastaz, alanin ile valin gibi alifatik yan zincirli amino asitlerin karboksil ucundan molekülü parçalar; desmozin ve izodesmozin içeren çapraz bağlı peptitler oluşturur.²⁷⁷

Elastaz enzimi; enzimin aktif bölgesindeki serin kalıntısı tarafından karakterize edilen bir serin proteaz enzim grubu üyesidir. Elastaz; elastini, elastik fiberlerin özel proteinlerini parçalar ve albumin, hemogloblin ve fibrin gibi diğer proteinleri de ayırır.²⁷⁸

Kontrolsüz elastaz aktivitesi kistik fibroz, pulmoner amfizem, KOAH, astım, romatoid artrit, yetişkin solunum sendromu ve gecikmiş yara iyileşmesi gibi kronik enflamatuvar hastalıkların gelişimine sebebiyet verebilmektedir.²⁷¹



3. MATERYAL VE METOT

3.1. Yağ Örnekleri:

Tez çalışmamızda 5 adet yağ örneği kullanılmıştır.

1. Yağ Örneği: Temmuz Organik Çiftliği'nden alınan *Hypericum perforatum*'un çiçeklenme zamanında toplanmış çiçekli kısımlarından 300 g tartım yapılmıştır. Şeffaf bir şişe içerisine sıkıştırmadan yerleştirilen çiçeklerin üzerine 900 ml saf zeytinyağı konulmuş ve ağzı tülbent ile kapatılmıştır. “Zade Vital Naturel Sızma Zeytin Yağı” kullanılmıştır. Günde 12 saat olacak şekilde, 4 hafta boyunca güneş altında tutulmuş ve bitkide bulunan kırmızı boyar maddenin zeytinyağına geçmesi sağlanmıştır. Zeytinyağı kırmızı bir görünüm kazanmıştır. Bu yöntem “Güneş Işığı Maserasyon Yöntemi” denmektedir. Bekleme süresi sonunda yağ pamuktan süzölmüş ve mikrobiyal üremeyi engellemek için susuz sodyum sülfat kullanılarak suyundan arındırılmıştır. Bu şekilde elde edilen yağ mikrodalga altında 15 dakika bekletilerek sterilize edilmiş, koyu renkli şişelere alınarak ağzı kapalı bir şekilde ilerleyen deneylerde kullanılmak üzere saklanmıştır.

2. Yağ Örneği: Aynı maserasyon işlemi zeytinyağı yerine tamanu yağı (*Calophyllum inophyllum* tohum yağı) kullanılarak yapılmış ve Temmuz Organik Çiftliği'nden alınan *Hypericum perforatum*'un çiçeklenme zamanında toplanmış standardize kurutulmuş, çiçekli kısımları tamanu yağı içerisinde bekletilmiştir.

3. Yağ Örneği: Tamanu Yağı: Piyasadan alınan tamanu yağı kullanılmıştır (Art De Huile Arın Derin Sağlık Hizmetleri San. ve Tic. LTD. ŞTİ).

4. Yağ Örneği: Sarı Kantaron Yağı: Piyasadan alınan sarı kantaron yağı kullanılmıştır (Art De Huile Arın Derin Sağlık Hizmetleri San. ve Tic. LTD. ŞTİ).

5. Yağ Örneği: Aynı maserasyon yöntemi *Hypericum scabrum* taze çiçekleri ve saf zeytin yağı kullanılarak uygulanmıştır.

3.2. Kimyasal Maddeler ve Gereçler

3.2.1. Kimyasal Maddeler

3.2.1.1. Toplam Fenolik Bileşik Miktar Tayini

Kimyasal Maddeler: Gallik asit monohidrat, Folin-Ciocalteu Fenol Reaktifi (FCR), sodyum karbonat (Sigma-Aldrich).

Çözücüler: Distile su.

3.2.1.2. Antioksidan Kapasite Çalışmaları

Kimyasal Maddeler: 2,2'-Azino-bis(3-etilbenztiyazolin-6-sülfonik asit) diamonyum tuzu (ABTS), 1,1-difenil-2-pikril-hidrazil (DPPH), ($\pm$) 6-hidroksi-2,5,7,8-tetrametilkroman-2-karboksilik asit (troloks), sodyum fosfat monobazik (NaH_2PO_4), ($\pm$) α -tokoferol (Sigma-Aldrich).

Çözücüler: Dimetil sülfoksit (DMSO), etanol ($\geq$ %99.5) (Sigma-Aldrich).

3.2.1.3. Tirozinaz Enzim İnhibisyonu Tayini

Kimyasal Maddeler: Kojik asit, L-dopa, tirozinaz (mushroom tyrosinase), sodyum fosfat monobazik dihidrat ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) (Sigma-Aldrich).

Çözücüler: DMSO (Sigma-Aldrich), distile su.

3.2.1.4. α -Glukozidaz Enzim İnhibisyonu Tayini

Kimyasal Maddeler: Akarboz, α -glukozidaz enzimi (*Saccharomyces cerevisiae*'dan), *p*-nitrofenol- α -D-glukopiranozit, sodyum fosfat monobazik dihidrat ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), sodyum karbonat (Sigma-Aldrich).

Çözücüler: DMSO (Sigma-Aldrich), distile su.

3.2.1.5. Elastaz Enzim İnhibisyonu Tayini

Kimyasal Maddeler: Elastase from porcine pancreas, kateşin, N-suc-(Ala)3-nitroanilide (SANA) çözeltisi, Tris-HCl tamponu (Sigma-Aldrich).

Çözücüler: DMSO (Sigma-Aldrich).

3.2.2. Aletler ve Cihazlar

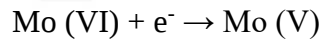
Buzdolabı:	Arçelik, 8190NF
Etüv:	Memmert Typ. UM 500
Hassas Terazı:	Mettler Toledo AB104-S
Manyetik Karıştırıcı:	Ika RH Basic
Mikrodalga Fırın:	Arçelik, MD592
Otomatik Pipet:	Thermo Scientific Finnpiette
pH Metre:	Mettler Toledo SevenCompact S210
Ultrasonik Banyo:	Bandelin Sonorex RK 255 H
UV Spektrometresi:	Thermo Scientific Multiskan GO
Vorteks:	Isolab Vortex Mixer VM-20

3.3. Toplam Fenolik Bileşik Miktar Tayini

Yağ örneklerinin toplam fenolik bileşik miktarları, Folin ve Denis tarafından geliştirilen, Singleton tarafından modifiye edilen yöntem kullanılarak tayin edilmiştir.^{279,280} Standart fenolik bileşik olarak gallik asit kullanılmıştır. Öncelikle 100, 200, 400, 500 ve 600 µg/ml konsantrasyonda gallik asit çözeltileri hazırlanmış, her bir çözeltiden 1 ml alınarak distile suyla 23 ml'ye tamamlanmıştır. Tamamlama yapıldıktan sonra çözeltiler erlenlere alınmış, 0.5 ml Folin-Ciocalteu Reaktifı (FCR) eklenmiş ve 3 dakika bekleme süresinden sonra 1.5 ml %2 sodyum karbonat (Na₂CO₃) çözeltisi ilave edilmiştir. Karışım oda sıcaklığında 2 saat boyunca manyetik karıştırıcıda karıştırıldıktan sonra absorbanslar 760 nanometre (nm)'de distile sudan oluşan köre karşı kaydedilmiştir. Deney sonucunda okunan absorbanslar konsantrasyona karşı grafiğe dökülmüş ve gallik asit standart grafiği elde edilmiştir.

Yağ örneklerine ait numunelerin hazırlanması için her bir örneğin 1 miligram/mililitre (mg/ml) konsantrasyonda stok çözeltisi hazırlanmıştır. Bu stok çözeltilerin her birinden 1 ml alınarak hacim 23 ml'ye distile suyla tamamlanmıştır. Tamamlama yapıldıktan sonra çözeltiler erlenlere alınmış, karışımlara sırasıyla 0.5 ml FCR ve 3 dakika sonra da 1.5 ml %2'lik Na₂CO₃ ilave edilmiştir. Numuneler 2 saat oda sıcaklığında manyetik karıştırıcıda karıştırılmıştır. Bu süre sonunda numunelerin absorbansları distile sudan oluşan köre karşı 760 nm'de okunmuştur. Ölçümler üçer defa tekrarlanmıştır. Numunelerin absorbanslarına denk gelen gallik asit eşdeğerleri grafik denklemi kullanılarak hesaplanmıştır. Sonuçlar gallik asit eşdeğeri (GAE) ve mikrogram cinsinden hesaplanmıştır.

Deney esnasında Folin R. içerisinde bulunan molibdene, fenolik maddelerden elektron transferi gerçekleşmektedir. Molibden indirgenmekte ve 760 nm dalga boyunda ölçülebilen mavi renkli bir kompleks meydana gelmektedir.²⁸⁰



Bu yöntem fenolik madde miktar tayini yapmak için oldukça yaygın bir şekilde kullanılan basit, güvenilir ve tekrarlanabilir bir yöntemdir. FCR ticari olarak kolayca temin edilebilmektedir. Ancak deneyin uzun sürmesi bir dezavantajdır.

3.4. Antioksidan Kapasite Deneyleri

3.4.1. DPPH Radikali Süpürücü Kapasite Tayini

Radikal çözeltisi olarak 1 mM DPPH[•] çözeltisi kullanılmıştır. Yağlara ait farklı konsantrasyonlarda (10-60 µg/ml) stok çözeltiler hazırlanmıştır. Ölçüm için kullanılacak olan mikropalakaya her bir stok çözeltiden 210 µl ve 70 µl DPPH[•] çözeltisi eklenmiştir. Örnekler ortalama 1 dakika boyunca çalkalanmış, 30 dakika oda sıcaklığında ve karanlıkta bekletilmiştir. Bütün numunelerin 517 nm'de absorbansları ölçülmüştür. Kontrol çözeltisi olarak 70 µl DPPH[•] ve 210 µl etanol çözeltisi, kıyaslama

amaçlı α - tokoferol, ($\pm$)6-hidroksi-2,5,7,8-tetrametilkroman-2-karboksilik asit (troloks) ve askorbik asit kullanılmıştır. Numunelerin yüzde inhibisyonları aşağıdaki formül ile hesaplanmıştır:

$$\text{DPPH radikali süpürücü etki (\%)} = [(A_K - A_N) / A_K] \times 100$$

A_N : DPPH $^{\bullet}$ çözeltisine numune ilavesi ardından okunan absorbans

A_K : Kontrol çözeltisinin absorbansı

DPPH radikali, mor renkli, organik, uzun ömürlü bir nitrojen radikalidir. DPPH çözeltisi, antioksidan madde ile bir araya geldiği zaman indirgenir ve rengi açılmaya başlar. Dolayısı ile antioksidan etkili bileşik tarafından DPPH radikaline proton aktarımı olur ve 517 nm’de absorbansta azalma gerçekleşir. Absorbans değerinde oluşan bu azalma spektrometre ile ölçülerek gerekli hesaplamalar yapılmaktadır. Yöntemin en önemli avantajı oldukça kolay uygulanabilen ve hızlı sonuç veren bir deney olmasıdır. DPPH kolayca temin edilebilmektedir. Çok sayıda ölçüm dakikalar içinde yapılabilir.^{281,282}

3.4.2. ABTS $^{++}$ Süpürücü Kapasite Tayini

ABTS katyon radikali süpürücü etki tayinleri Re ve arkadaşları tarafından geliştirilen metod ile yapılmıştır. Bu amaçla ilk olarak 2 milimolar (mM) ABTS çözeltisi hazırlanmış, 1:1 oranında, 2.45 mM potasyum persülfat çözeltisi eklenmiş ve ABTS katyon radikali elde edilmiştir. Örneklerden hazırlanan farklı konsantrasyonlardaki stok çözeltilerinden 140 mikrolitre (μ l) ve ABTS $^{++}$ çözeltisinden 100 μ l kuyucuklara konulmuş ve 1 dakika boyunca çalkalanmıştır. Kontrol numunesi için 140 μ l ABTS $^{++}$ çözeltisi ve 100 μ l fosfat tamponu (0.1 molar (M), pH= 7.4) kullanılmıştır. 30 dakika bekletilip 734 nm dalga boyunda absorbanslar kaydedilmiştir. Pozitif kontrol için α - tokoferol ve troloks kullanılmıştır. Numunelerin ABTS radikali süpürücü etkilerinin hesabı aşağıda verilen denklem kullanılarak hesaplanmıştır:

$$\text{➤ ABTS}^{++} \text{ süpürme kapasitesi (\%)} = [(A_K - A_N) / A_K] \times 100$$

A_N: ABTS⁺⁺ çözeltisine numunelerin ilavesinden sonra bulunan absorbans değeri

A_K: Kontrol çözeltisinin absorbansı

ABTS katyon radikali, ABTS çözeltisinin hidrojen peroksit, hidroksil, peroksil, alkoksil radikalleri ile reaksiyona girmesi ile oluşmakta ve mavi-yeşil renk almaktadır. 734 nm’de maksimum absorbans değerine sahiptir. Antioksidan özellik gösteren bir bileşik ile karşılaştığı zaman renk azalmakta ve başlangıçtaki renksiz haline dönüşmektedir. Bu azalma spektrofotometrik olarak ölçülebilmektedir. Yöntemin avantajları uygulamasının kolay olması ve çok geniş bir pH aralığında ölçüme imkan verebilmesidir^{283,284}

3.5. Tirozinaz Enzim İnhibisyonunun Belirlenmesi

Yağ örneklerinin ve standart bileşik olan kojik asidin tirozinaz enzimi inhibitör etkisi Lee yöntemi esas alınarak tayin edilmiştir. Deneyde L-DOPA substrat olarak kullanılmaktadır. L-DOPA’nın tirozinaz enzimi ile reaksiyona girmesi sonucu oluşan dopakrom 492 nm dalga boyunda absorbans vermektedir ve ölçüm yapılabilmektedir. İlk olarak, kuyucuklara 20 µl tirozinaz enzim çözeltisi (250 ünite/mililitre (U/ml)), 20 µl değişik konsantrasyonlarda yağ çözeltisi konmuştur. Ardından 100 µl fosfat tamponu (100 mM, pH 6.8) ve 20 µl L-DOPA (3 mM) eklenmiştir. Oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edilmiştir. Absorbanslar 492 nm’de kaydedilmiştir. Pozitif kontrol olarak kojik asit kullanılmıştır. Örneklerin % tirozinaz inhibisyonları aşağıda verilen formüle göre hesaplanmıştır.²⁸⁵

$$\text{➤ Tirozinaz enzim inhibisyonu (\%)} = [(A_K - A_N) / A_K] \times 100$$

A_N: Yağ numunelerinin ilavesinden sonra bulunan absorbans değeri

A_K: Kontrol numunesinin absorbans değeri

3.6. α -Glukozidaz Enzim İnhibisyonu Tayini

96 kuyucuklu mikrolakada 50 μ l fosfat tamponu (50 mM, pH 6.9), 10 μ l α -glukozidaz enzimi (1 U/ml) ve 20 μ l yağ örneği (1-5000 μ g/ml konsantrasyon aralığı) karıştırılıp 37 °C’de 5 dakika bekletilmiştir. Karışıma substrat olarak 20 μ l 3 mM *p*-nitrofenil- α -D-glukopiranozit (pNPG) ilave edilmiş ve 37 °C sıcaklıkta 30 dakika boyunca bekletilmiştir. Reaksiyon 50 μ l 0.1 M sodyum karbonat ilavesiyle tamamlanmıştır. Bütün çözeltiler tampon sisteminde hazırlanmıştır. Pozitif kontrol olarak akarboz kullanılmıştır. Oluşan sarı renkli *p*-nitrofenol (pNP) miktarı 405 nm’de belirlenmiştir. Yağ örneklerinin ve kullanılan standart bileşiğin 5000 μ g/ml konsantrasyonda % inhibisyon değerleri aşağıda verilmiştir:²⁸⁶

$$\text{➤ } \alpha\text{-Glukozidaz enzim inhibisyonu (\%)} = [(A_K - A_N) / A_K] \times 100$$

A_N: Yağ numunelerinin ilavesinden sonra bulunan absorbans değeri

A_K: Kontrol numunesinin absorbans değeri

3.7. Elastaz Enzim İnhibisyonu Tayini

Elastaz enzim inhibisyonu tayini için örnekler Tris-HCl tampon çözeltisi (0.1 M, pH=8.0): DMSO (4:1 v/v) karışımı ile mikrolaklardaki son konsantrasyonları 12.5, 25, 50 ve 100 μ g/ml’ye ayarlanmıştır. Elastaz inhibisyon düzeyleri modifiye metotla belirlenmiştir. Elastaz inhibitör etkili kateşin pozitif kontrol için kullanılmıştır. Örneklerin absorbans ölçümleri spektrofotometre yardımı ile 96 kuyucuklu pleyt kullanılarak yapılmıştır. Pleytler A, B, C ve D şeklinde isimlendirilerek tasarlanmıştır. Pleytler, A, 20 μ l enzim çözeltisi [(Elastase from porcine pancreas)-(0.03 U/ml)], 200 μ l substrat çözeltisi (1 mM 1 mM N-suc-(Ala)3-nitroanilide (SANA) çözeltisi); 20 μ l Tris-HCl tamponu (0.1 M, pH=8.0); B, 20 μ l elastaz çözeltisi, 220 μ l tampon çözeltisi; C, 20 μ l enzim çözeltisi, 20 μ l örnek çözeltisi, 200 μ l substrat çözeltisi; D, 20 μ l enzim çözeltisi, 20 μ l örnek çözeltisi, 200 μ l tampon çözeltisi şeklinde planlanmıştır.

Mikroplakalar 25 °C’de 15 dakika bekletilmiştir. Ardından ilgili kuyucuklara substrat çözeltileri konarak, her bir mikroplaka tekrar 25 °C’de 15 dakika bekletilmiştir. Numunelerin absorbansları 410 nm dalga boyunda kaydedilmiştir. A, B, C ve D olarak isimlendirilen kuyucuklara absorbanslarından faydalanarak elastaz enzim inhibisyonları hesaplanmıştır. Her bir deney üç tekrar ile yapılmıştır.^{287,288}

$$\text{➤ Elastaz enzim inhibisyonu (\%)} = [(A_K - A_N) / A_K] \times 100$$

A_N: Yağ numunelerinin ilavesinden sonra bulunan absorbans değeri

A_K: Kontrol numunesinin absorbans değeri



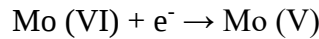
4. BULGULAR

4.1. Toplam Fenolik Bileşik Miktar Tayini Bulguları

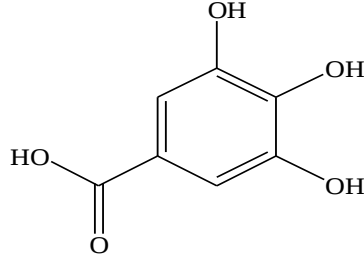
Yağ örneklerinin total fenolik içerikleri Folin reaktifi ile belirlenmiştir²⁸⁰. Gallik asit standart fenolik bileşik olarak kullanılmıştır. Öncelikle 100, 200, 400, 500 ve 600 µg/ml konsantrasyonda gallik asit içeren çözeltiler hazırlanmış, her birinden 1 ml hacim distile suyla 23 ml'ye tamamlanmıştır. Tamamlama yapıldıktan sonra çözeltiler erlenlere alınmış, 0.5 ml Folin R ve 3 dk bekleme ardından %2 Na₂CO₃ (1.5 ml) ilave edilmiştir. Karışım 2 saat süresince manyetik karıştırıcıda karıştırılmıştır. Numunelerin absorpsanları 760 nm'de ölçülmüştür. Deney sonucunda okunan absorpsanlar konsantrasyona karşı grafiğe dökülmüş ve gallik asit standart grafiği elde edilmiştir.

Yağ örneklerine ait numunelerin hazırlanması için her bir yağın 1 mg/ml'lik çözeltileri hazırlanmıştır. Bu çözeltilerin her birinden 1 ml alınarak hacim 23 ml'ye distile suyla tamamlanmıştır. Tamamlama yapıldıktan sonra çözeltiler erlenlere alınmış, karışımlara sırasıyla 0.5 ml Folin R ve 3 dk bekleme ardından %2'lik Na₂CO₃ (1.5 ml) eklenmiştir. Örnekler iki saat süresince manyetik karıştırıcıda karıştırılmıştır. Absorpsanları distile sudan oluşan köre karşı 760 nm'de okunmuştur. Ölçümler üçer defa tekrarlanmıştır. Numunelerin absorpsanlarına denk gelen gallik asit eşdeğerleri grafik denklemi kullanılarak hesaplanmıştır. Sonuçlar gallik asit eşdeğeri (GAE) ve mikrogram cinsinden hesaplanmıştır.

Deney esnasında Folin R. içerisinde bulunan molibdene, fenolik maddelerden elektron transferi gerçekleşmektedir. Molibden indirgenmekte ve 760 nm dalga boyunda ölçülebilen mavi renkli bir kompleks meydana gelmektedir.²⁸⁰

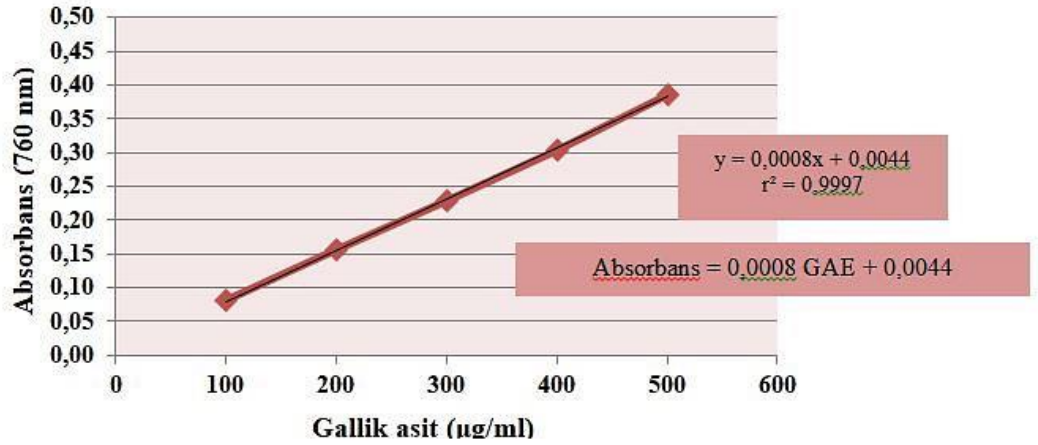


Bu yöntem fenolik madde miktar tayini yapmak için oldukça yaygın bir şekilde kullanılan uygulanması kolay ve güvenli sonuç veren bir deneydir. Folin R kolayca temin edilebilmektedir.²⁸⁹ Ancak deneyin uzun sürmesi bir dezavantajdır.²⁹⁰



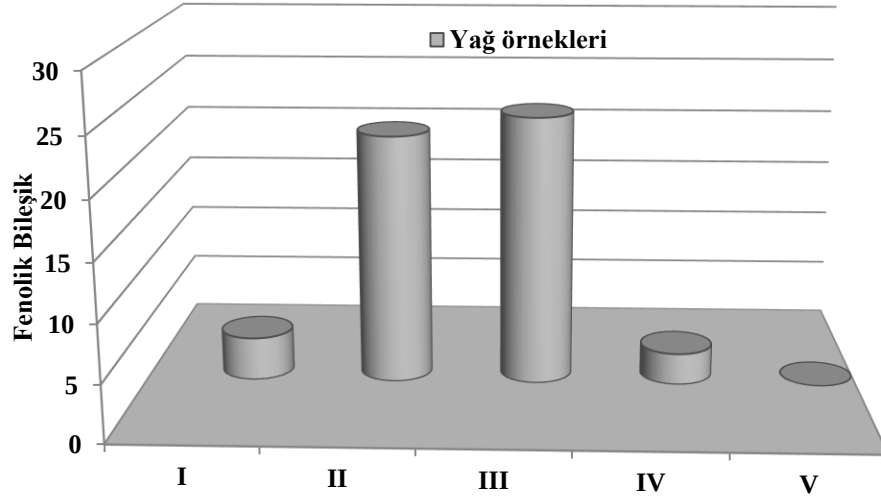
Şekil 4.6. Gallik asit

Hesaplamalarda yararlanılacak olan standart grafik aşağıdaki gibi hazırlanmıştır:



Şekil 4.7. Fenolik bileşik içeriği hesabında kullanılacak grafik

Veriler yardımıyla yukarıdaki formül elde edilmiş, yağ örneklerinin toplam fenolik bileşik içerikleri GAE olarak hesaplanmıştır:

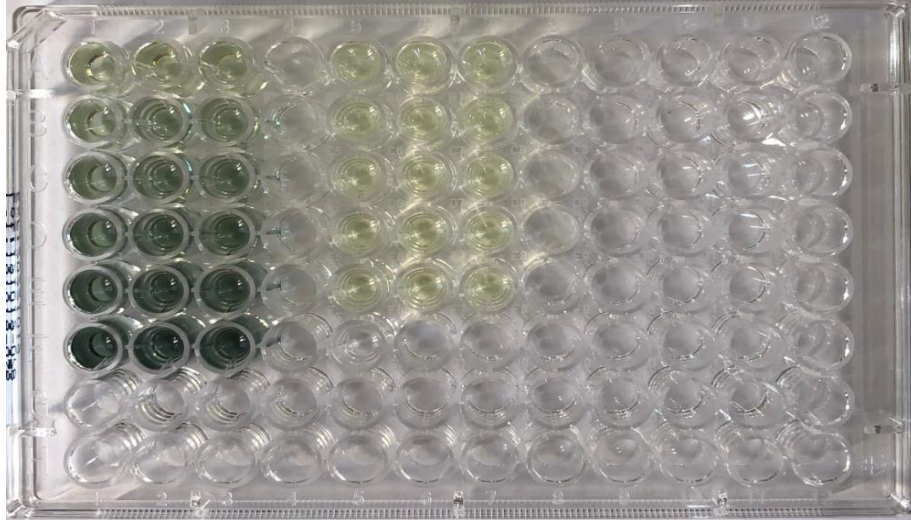


Şekil 4.8. Yağ örneklerinin toplam fenolik bileşik miktarları

Tablo 4.15. Yağ örneklerinin toplam fenolik bileşik miktarları

Yağ Örnekleri	Toplam Fenolik Bileşik (µg GAE/mg ekstre)
I	3.75 ± 0.002
II	21.8 ± 0.0004
III	23.5 ± 0.0018
IV	2.75 ± 0.0008
V	0

Test sonuçlarına göre en yüksek fenolik bileşik içeriği III numaralı yağ örneğinde gözlenmiştir (23.5 ± 0.0018). Sırasıyla II (21.8 ± 0.0004), I (3.75 ± 0.002) ve IV (2.75 ± 0.0008) takip etmiştir. En düşük içerik V (0) numaralı örnekte gözlenmiştir.



Şekil 4.9. Toplam fenolik bileşik miktar tayini deneyine ait görsel sonuçlar

4.2. Antioksidan Kapasite Bulguları

4.2.1. DPPH Radikali Süpürme Çalışmalarına Ait Bulgular

Yağ örneklerinin DPPH radikali süpürücü etki tayinleri Blois metoduna göre yapılmıştır.²⁸² Radikal çözeltisi olarak 1 mM DPPH[•] çözeltisi kullanılmıştır. Örneklerle ait farklı konsantrasyonlarda çözeltiler hazırlanmıştır. Her bir kuyucuğa 210 µl numune çözeltisi ve 70 µl DPPH[•] çözeltisi konmuştur. Ortalama 1 dk boyunca numuneler çalkalanmış, 30 dk boyunca karanlıkta bekletilmiştir. Bütün numunelerin 517 nm’de absorbanları ölçülmüştür. Kontrol çözeltisi olarak 210 µl etanol + 70 µl DPPH[•], kıyaslama amaçlı α-tokoferol, troloks ve askorbik asit kullanılmıştır. Numunelerin yüzde inhibisyonları aşağıdaki formül ile hesaplanmıştır:

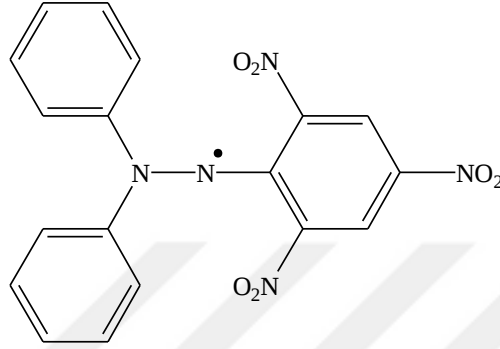
$$\text{➤ DPPH radikali süpürücü etki (\%)} = [(A_K - A_N) / A_K] \times 100$$

A_N: DPPH[•] çözeltisine numune ilavesi ardından okunan absorban

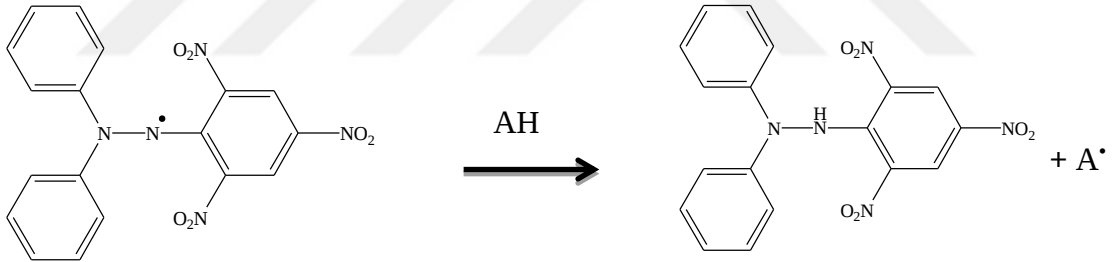
A_K: Kontrol çözeltisinin absorbanı

DPPH radikali, mor renkli bir nitrojen radikalidir. DPPH çözeltisi, antioksidan madde ile bir araya geldiği zaman indirgenir ve rengi açılmaya başlar. Antioksidan etkili bileşik tarafından DPPH radikaline proton aktarımı olur ve absorbansta azalma

gerçekleşir. Absorbans değerinde oluşan azalma spektrometre ile ölçülerek gerekli hesaplamalar yapılmaktadır.²⁹¹ Antioksidan bileşik ile DPPH radikali arasında gerçekleşen reaksiyon Şekil 4.11’de gösterilmiştir.²⁹² Oldukça kolay uygulanabilen ve hızlı sonuç veren bir deney olması avantajdır. Çok sayıda ölçüm dakikalar içinde yapılabilir.²⁹³

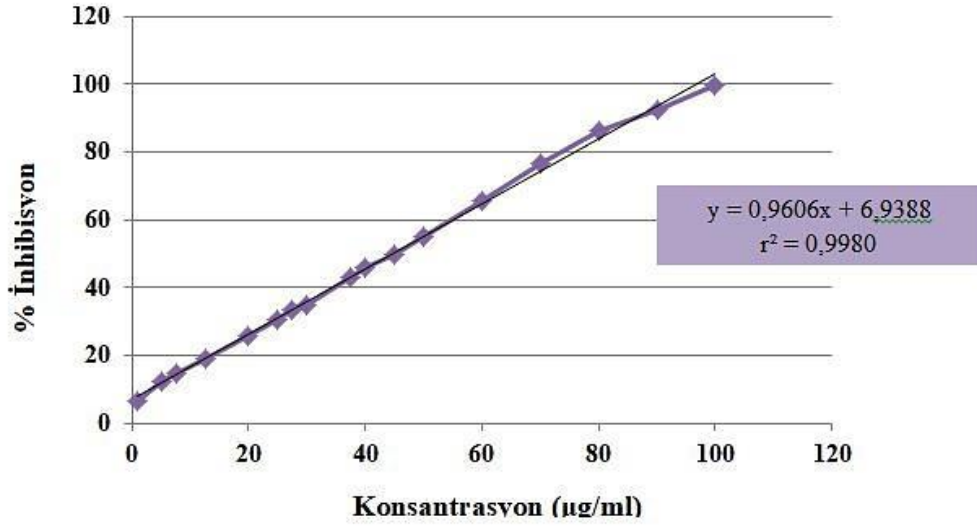


Şekil 4.10. DPPH radikalinin kimyasal yapısı

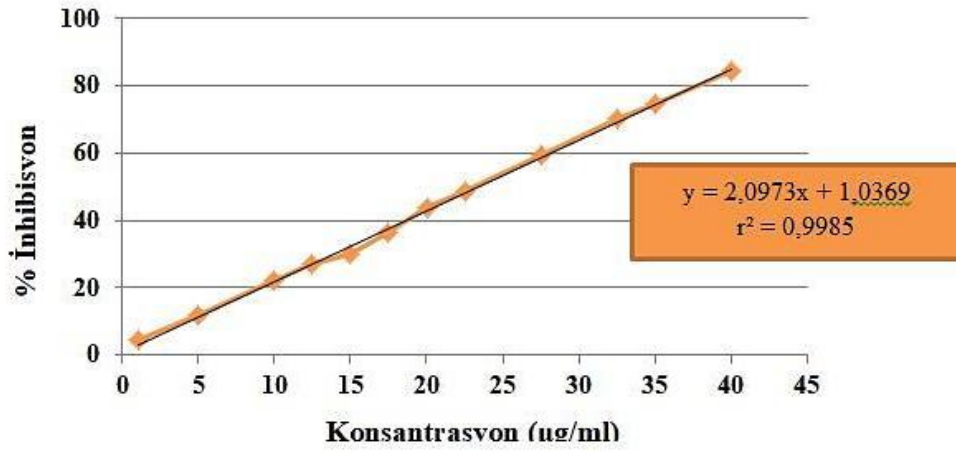


Şekil 4.11. DPPH radikalinin antioksidan (AH) ile reaksiyonu

Troloks ve α -tokoferole ait konsantrasyon-% inhibisyon grafikleri ve yağ örneklerine ait % inhibisyon değerleri aşağıda verilmiştir.

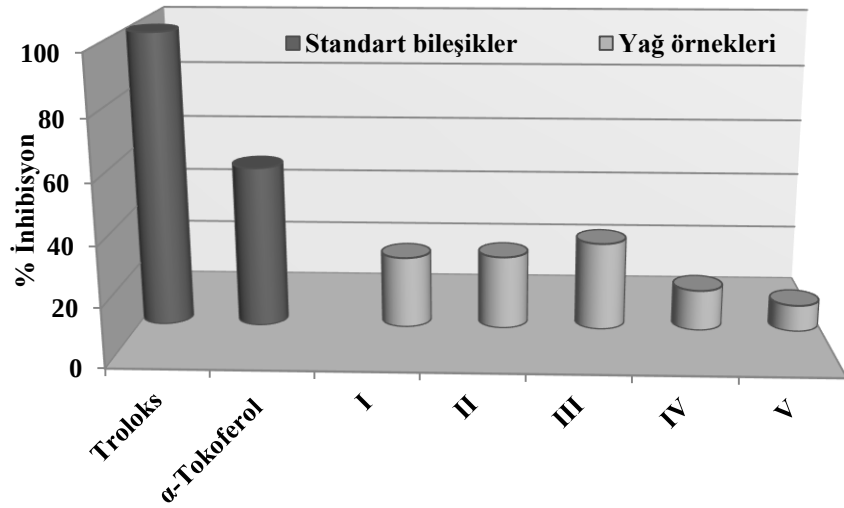


Şekil 4.12. α -Tokoferolün konsantrasyon-% inhibisyon grafiği



Şekil 4.13. Troloksun konsantrasyon-% inhibisyon grafiği

Yağ örneklerinin ve standart bileşiklerin 50 $\mu\text{g/ml}$ konsantrasyonda gerçekleştirdikleri DPPH radikali süpürücü etkileri % inhibisyon halinde Şekil 4.14'te gösterilmiştir.

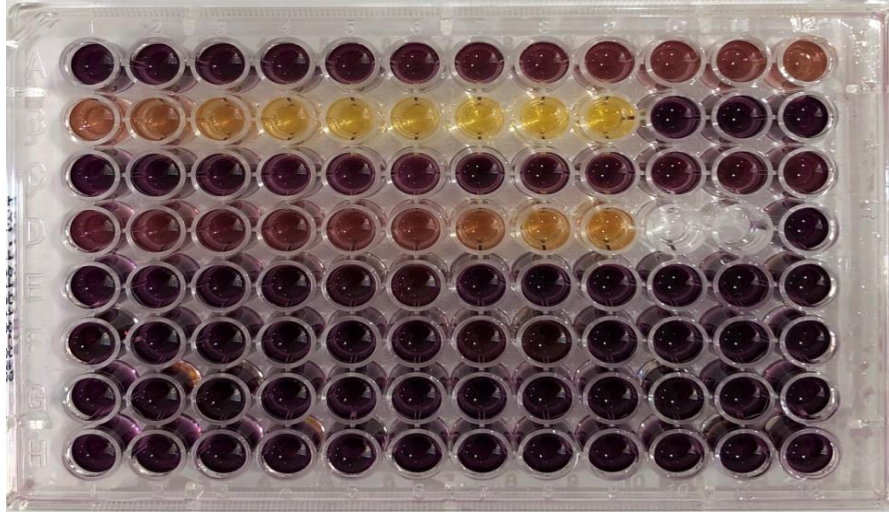


Şekil 4.14. Yağ örneklerinin ve standart bileşiklerin 50 µg/ml konsantrasyonda DPPH serbest radikali süpürücü kapasitelerinin karşılaştırması

Tablo 4.16. Yağ örneklerinin ve standart bileşiklerin 50 µg/ml konsantrasyonda DPPH serbest radikali süpürücü etkilerinin % inhibisyonu

% İnhibisyon (50 µg/ml)	
I	24.5±0.092
II	25.1±0.065
III	30.1±0.154
IV	14.0±0.076
V	9.1±0.005
Troloks	99.7±1.235
α-Tokoferol	54.9±0.182

Test sonuçlarına göre en yüksek DPPH serbest radikali süpürücü etki III numaralı yağ örneğinde gözlenmiştir (30.1±0.154). Sırasıyla II (25.1±0.092), I (24.5±0.092) ve IV (14.0±0.076) takip etmiştir. En düşük etki V (9.1±0.005) numaralı örnekte gözlenmiştir.



Şekil 4.15. DPPH radikali süpürme çalışmalarına ait görsel sonuçlar

4.2.2. ABTS⁺ Radikali Süpürme Kapasite Çalışmalarına Ait Bulgular

ABTS katyon radikali süpürücü etki tayinleri Re ve ark. tarafından geliştirilen metod ile yapılmıştır.²⁸⁴ Deney başlangıcında ABTS çözeltisi (2 mM) hazırlanmış, 1:1 oranında, potasyum persülfat çözeltisi (2.45 mM) eklenmiş ve ABTS katyon radikali elde edilmiştir. Kuyucuklara 140 µl numune çözeltisi ve 100 µl ABTS⁺⁺ çözeltisi konmuştur. Kontrol çözeltisi için 140 µl ABTS⁺⁺ ve 100 µl fosfat tampon çözeltisi (0.1 M, pH = 7.4) kullanılmıştır. 30 dk bekletilip 734 nm dalga boyunda absorbanslar kaydedilmiştir. Pozitif kontrol için troloks ve α-tokoferol kullanılmıştır. Numunelerin ABTS radikali süpürücü etkilerinin hesabı aşağıda verilen denklem kullanılarak hesaplanmıştır:

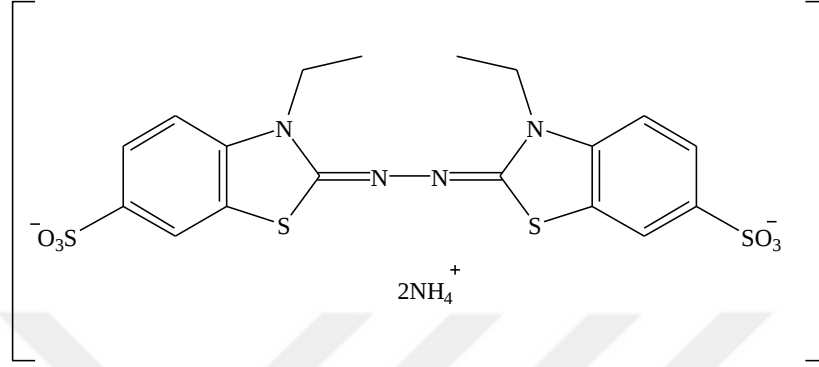
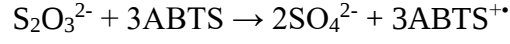
$$\text{➤ ABTS}^{++} \text{ süpürme kapasitesi (\%)} = [(A_K - A_N) / A_K] \times 100$$

A_N: ABTS⁺⁺ çözeltisine numunelerin ilavesinden sonra bulunan absorbans değeri

A_K: Kontrol çözeltisinin absorbansı

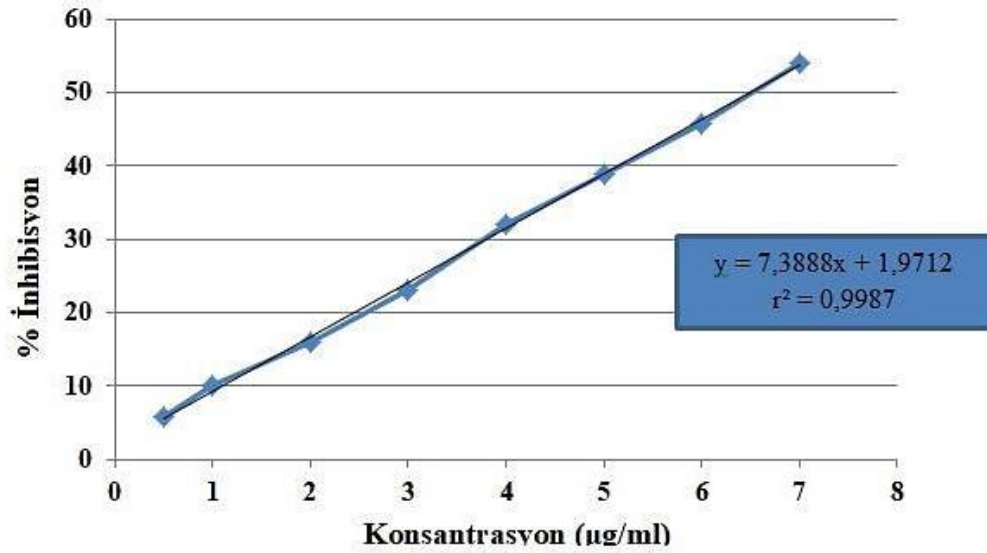
ABTS katyon radikali, ABTS çözeltisinin hidrojen peroksit, hidroksil, peroksil, alkoksil radikalleri ile reaksiyona girmesi ile oluşmakta ve mavi-yeşil renk almaktadır. Bu mavi-yeşil rengin şiddeti 734 nm dalga boyunda ölçülebilmektedir.²⁹⁴ Antioksidan

özellik gösteren bir bileşik ile karşılaştığı zaman renk azalmakta ve bu azalma spektrofotometrik olarak ölçülebilmektedir.²⁹⁵ ABTS kasyon radikalının oluşumu aşağıda verilmiştir:

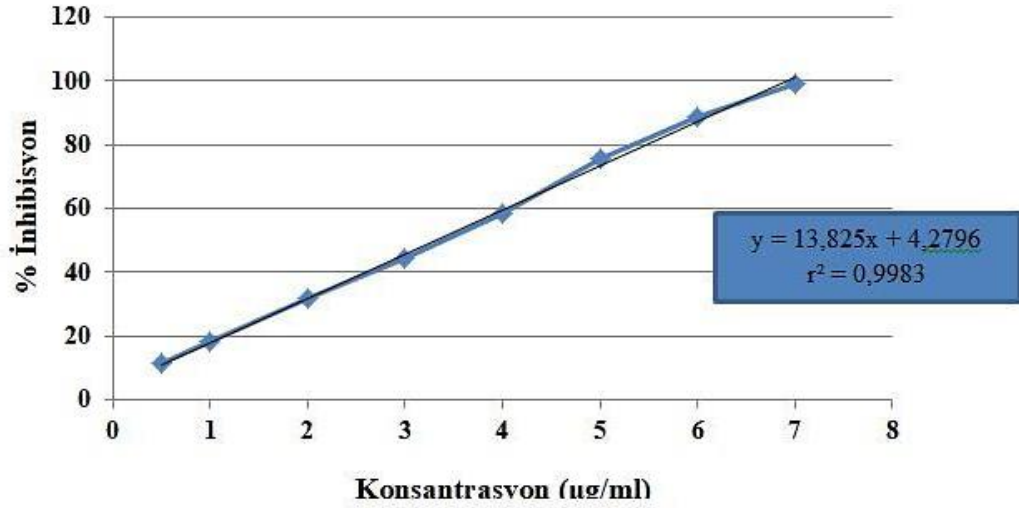


Şekil 4.16. ABTS bileşiğinin molekül yapısı

Troloks ve α -tokoferole ait konsantrasyon-% inhibisyon grafikleri ve yağ örneklerine ait % inhibisyon değerleri aşağıda verilmiştir.

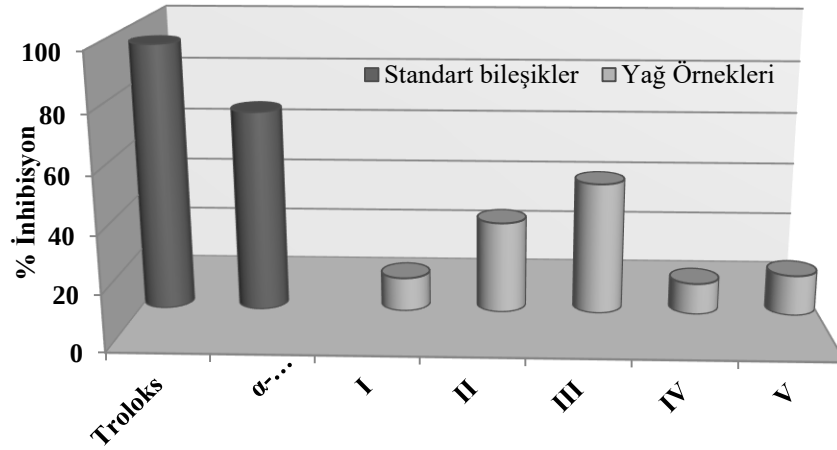


Şekil 4.17. α -Tokoferolün konsantrasyon-% inhibisyon grafiği



Şekil 4.18. Troloksun konsantrasyon-% inhibisyon grafiği

Yağ örneklerinin ve kullanılan standart antioksidan bileşiklerin 10 µg/ml konsantrasyonda ABTS katyon radikali süpürme etkileri % inhibisyon olarak Şekil 4.19’da gösterilmiştir.



Şekil 4.19. Yağ örneklerinin ve standart bileşiklerin 10 µg/ml konsantrasyonda ABTS katyon radikali süpürme kapasitelerinin karşılaştırması

Tablo 4.17. Yağ örneklerinin ve standart bileşiklerin 10 µg/ml konsantrasyonda ABTS katyon radikali süpürme etkilerinin % inhibisyonu

	% İnhibisyon (10 µg/ml)
I	12.1±0.012
II	32.7±0.142
III	47.1±0.105
IV	11.2±0.073
V	14.6±0.082
Troloks	95.1±1.675
α-Tokoferol	71.7±1.021

Test sonuçlarına göre en yüksek ABTS katyon radikali süpürme etkisi III numaralı yağ örneğinde gözlenmiştir (47.1±0.105). Sırasıyla II (32.7±0.142), V (14.6±0.082) ve I (12.1±0.012) takip etmiştir. En düşük etki IV (11.2±0.073) numaralı örnekte gözlenmiştir.



Şekil 4.20. ABTS⁺ radikali süpürme kapasite çalışmalarına ait görsel sonuçlar

4.3. Tirozinaz Enzim İnhibisyonu Tayinine Ait Bulgular

Yağ örneklerinin ve standart bileşik olan kojik asidin tirozinaz enzimi inhibitör etkisi Lee yöntemi esas alınarak tayin edilmiştir. Deneyde L-DOPA substrat olarak

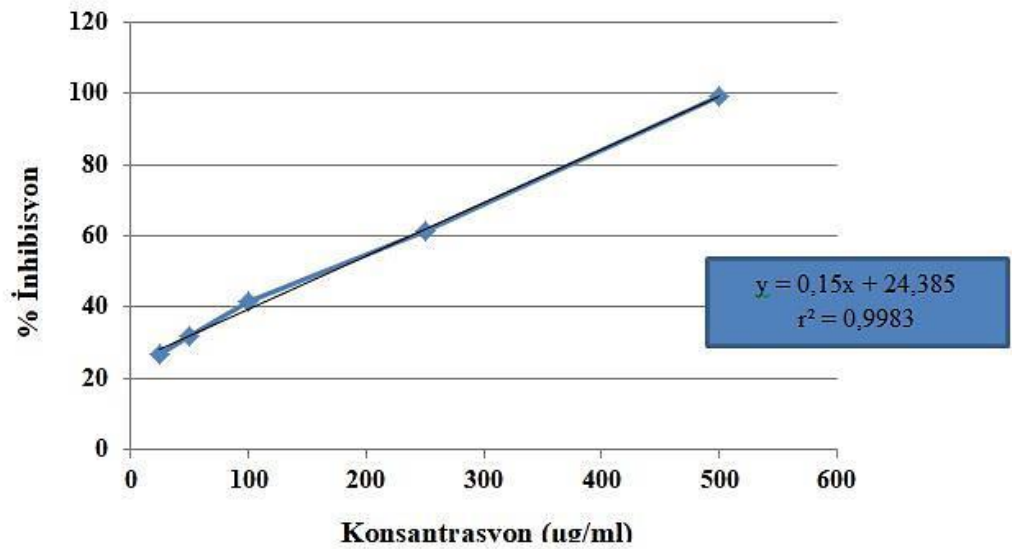
kullanılmaktadır. L-DOPA'nın tirozinaz enzimi ile reaksiyona girmesi sonucu oluşan dopakrom 492 nm dalga boyunda absorbands vermektedir ve ölçüm yapılabilir. İlk olarak, kuyucuklara 20 µL tirozinaz enzim çözeltisi (250 U/ml), 20 µl değişik konsantrasyonlarda yağ çözeltisi konmuştur. Ardından 100 µl fosfat tamponu (100 mM, pH 6.8) ve 20 µl L-DOPA (3 mM) eklenmiştir. Oda sıcaklığında 30 dk inkübe edilmiştir. Absorbanslar 492 nm'de kaydedilmiştir. Pozitif kontrol olarak kojik asit kullanılmıştır. Örneklerin % tirozinaz inhibisyonları aşağıda verilen formüle göre hesaplanmıştır:²⁸⁵

$$\text{Tirozinaz enzim inhibisyonu (\%)} = [(A_K - A_N) / A_K] \times 100$$

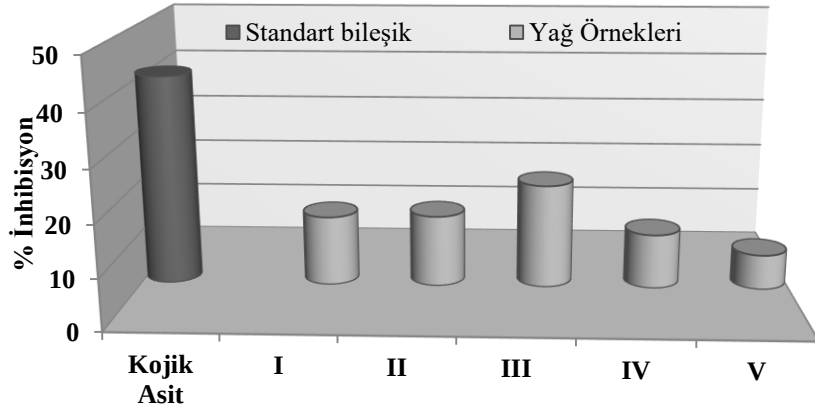
A_N: Yağ numunelerinin ilavesinden sonra bulunan absorbands değeri

A_K: Kontrol numunesinin absorbands değeri

Yağ örneklerinin ve kojik asidin 100 µg/ml konsantrasyonda % inhibisyon değerleri aşağıda verilmiştir.



Şekil 4.21. Kojik asidin konsantrasyon-% inhibisyon grafiği

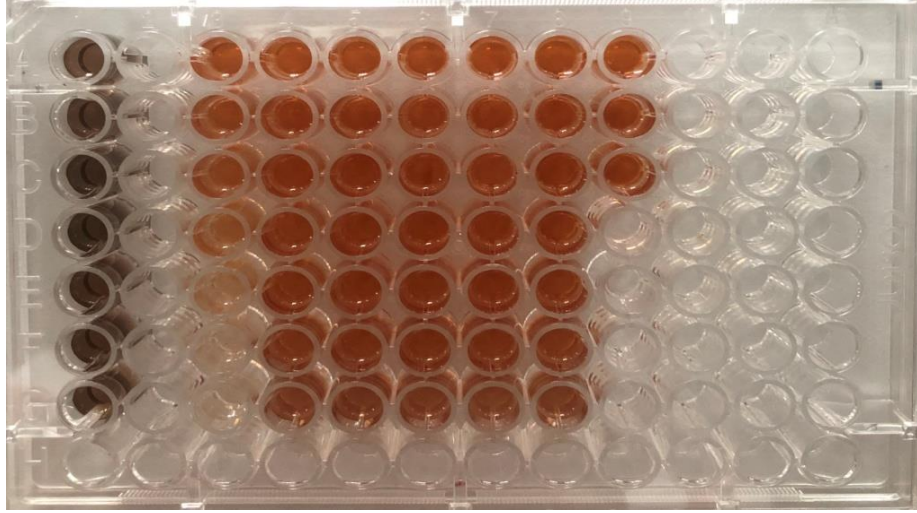


Şekil 4.22. Yağ örneklerinin ve kojik asidin 100 µg/ml konsantrasyonda tirozinaz enzim inhibisyonu karşılaştırması

Tablo 4.18. Yağ örnekleri ve kojik asidin 100 µg/ml konsantrasyonda tirozinaz enziminin % inhibisyonu

% İnhibisyon (100 µg/ml)	
I	13.7±0.134
II	14.1±0.159
III	20.4±0.034
IV	10.8±0.086
V	6.9±0.002
Kojik Asit	41.3±0.531

Test sonuçlarına göre en yüksek tirozinaz enzim inhibisyonu III numaralı yağ örneğinde gözlenmiştir (20.4±0.034). Sırasıyla II (14.1±0.159), I (13.7±0.134) ve IV (10.8±0.086) takip etmiştir. En düşük etki V (6.9±0.002) numaralı örnekte gözlenmiştir.



Şekil 4.23. Tirozinaz enzim inhibisyonu tayinine ait görsel sonuçlar

4.4. α -Glukozidaz Enzim İnhibisyonu Tayinine Ait Bulgular

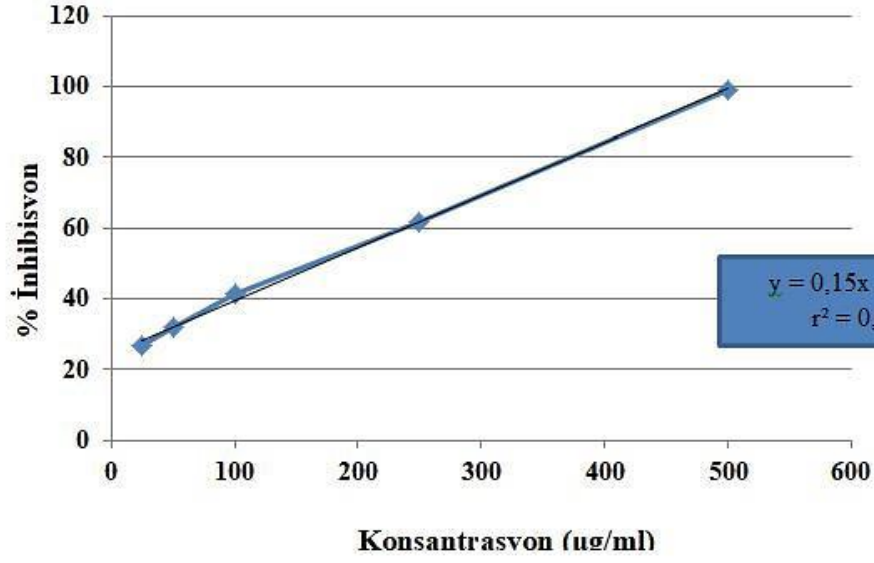
α -Glukozidaz inhibitör etki tayini, Bachhawat vd. (2011) yönteminde bazı modifikasyonlar yapılarak uygulanmıştır. 96 kuyucuklu mikrolakada 50 μ l fosfat tamponu (50 mM, pH 6.9), 10 μ l α -glukozidaz enzimi (1 Unite/ml) ve 20 μ l yağ örneği (1-5000 μ g/mL konsantrasyon aralığı) karıştırılıp 37 °C’de 5 dakika bekletilmiştir. Karışıma substrat olarak 20 μ l 3 mM *p*-nitrofenil- α -D-glukopiranozit (pNPG) ilave edilmiş ve 37 °C sıcaklıkta 30 dakika boyunca bekletilmiştir. Reaksiyon 50 μ l 0.1 M sodyum karbonat ilavesiyle tamamlanmıştır. Bütün çözeltiler tampon sisteminde hazırlanmıştır. Pozitif kontrol olarak akarboz kullanılmıştır. Oluşan sarı renkli *p*-nitrofenol (pNP) miktarı 405 nm’de belirlenmiştir. Yağ örneklerinin ve kullanılan standart bileşiğin 5000 μ g/ml konsantrasyonda % inhibisyon değerleri aşağıda verilmiştir:²⁸⁶

$$\text{➤ } \alpha\text{-Glukozidaz enzim inhibisyonu (\%)} = [(A_K - A_N) / A_K] \times 100$$

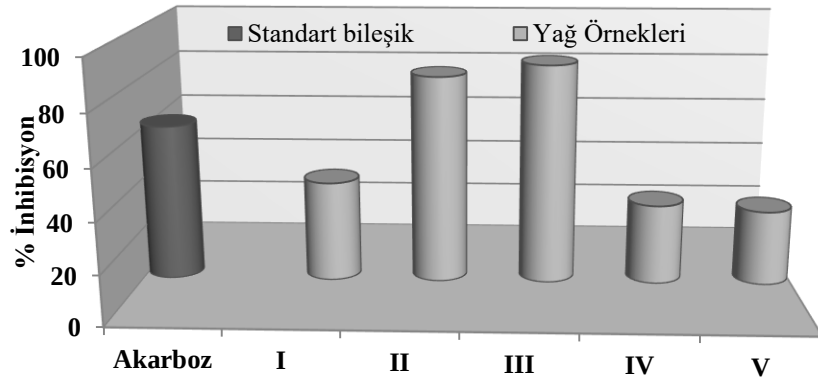
A_N: Yağ numunelerinin ilavesinden sonra bulunan absorbans değeri

A_K: Kontrol numunesinin absorbans değeri

Yağ örneklerinin ve akarbozun 5000 µg/ml konsantrasyonda % inhibisyon değerleri aşağıda verilmiştir:



Şekil 4.24. Akarbozun konsantrasyon-% inhibisyon grafiği



Şekil 4.25. Yağ örneklerinin ve akarbozun 5000 µg/ml konsantrasyonda α-glukozidaz inhibitör etkilerinin karşılaştırılması

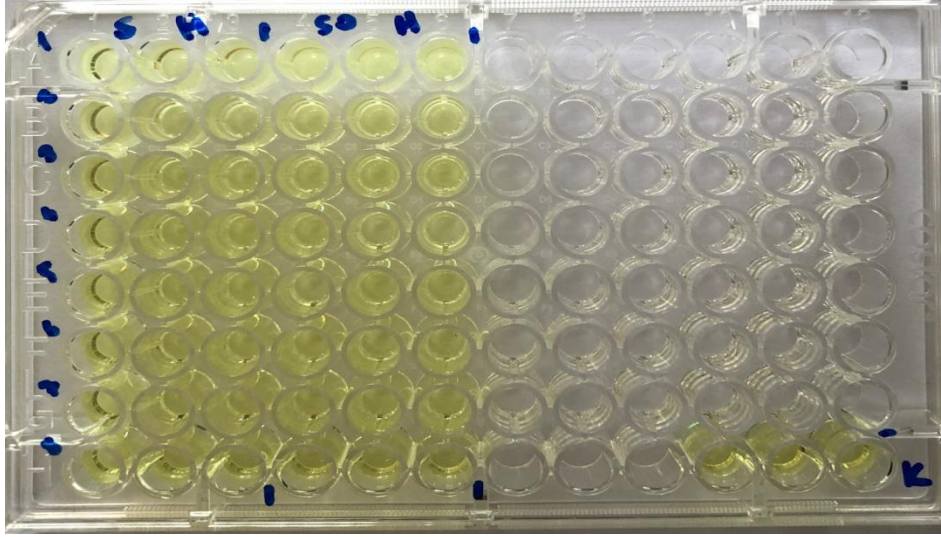
Tablo 4.19. Yağ örnekleri ve akarbozun 5000 µg/ml konsantrasyonda α -glukozidaz enziminin % inhibisyonu

	% İnhibisyon (5000 µg/ml)
I	40.4±1.290
II	83.5±0.544
III	88.2±0.384
IV	32.3±5.255
V	30.1±0.498
Akarboz	62.9±1.033

Test sonuçlarına göre en yüksek α -glukozidaz enzim inhibisyonu III numaralı yağ örneğinde (88.2±0.384) gözlenmiş, örnek standart bileşik olan akarbozdan (62.9±1.033) daha yüksek etki göstermiştir. Sırasıyla II (83.5±0.544), I (40.4±1.290) ve IV (32.3±5.255) takip etmiştir. En düşük etki V (30.1±0.498) numaralı örnekte gözlenmiştir.



Şekil 4.26. α -Glukozidaz enzim inhibisyonu tayinine ait görsel sonuçlar



Şekil 4.27. α -Glukozidaz enzim inhibisyonu tayinine ait görsel sonuçlar

4.5. Elastaz Enzim İnhibisyonu Tayinine Ait Bulgular

Elastaz enzim inhibisyonu tayini için örnekler Tris-HCl tampon çözeltisi (0.1 M, pH=8.0); DMSO (4:1 v/v) karışımı ile mikropatlardaki son konsantrasyonları 12.5, 25, 50 ve 100 $\mu\text{g/ml}$ 'ye ayarlanmıştır. Elastaz inhibisyon düzeyleri modifiye metotla belirlenmiştir. Elastaz inhibitör etkili kateşin pozitif kontrol için kullanılmıştır. Örneklerin absorbans ölçümleri spektrofotometre yardımı ile 96 kuyucuklu pleyt kullanılarak yapılmıştır. Pleytler A, B, C ve D şeklinde isimlendirilerek tasarlanmıştır. Pleytler, A, 20 μl enzim çözeltisi [(Elastase from porcine pancreas)-(0.03 unite/ml)], 200 μl substrat çözeltisi (1 mM 1 mM N-suc-(Ala)3-nitroanilide (SANA) çözeltisi); 20 μl Tris-HCl tamponu (0.1 M, pH=8.0); B, 20 μl elastaz çözeltisi, 220 μl tampon çözeltisi; C, 20 μl enzim çözeltisi, 20 μl örnek çözeltisi, 200 μl substrat çözeltisi; D, 20 μl enzim çözeltisi, 20 μl örnek çözeltisi, 200 μl tampon çözeltisi şeklinde planlanmıştır. Mikropatlalar 25 °C'de 15 dk bekletilmiştir. Ardından ilgili kuyucuklara substrat çözeltileri konarak, her bir mikropatla tekrar 25 °C'de 15 dk bekletilmiştir. Numunelerin absorbansları 410 nm dalga boyunda kaydedilmiştir. A, B, C ve D olarak

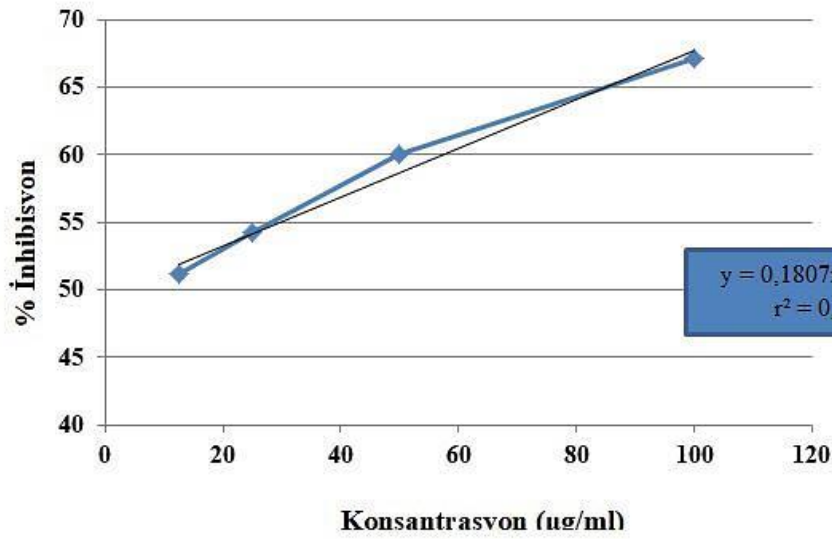
isimlendirilen kuyucuklara absorbanslarından faydalanarak elastaz enzim inhibisyonları hesaplanmıştır. Her bir deney üç tekrar ile yapılmıştır.^{287,288}

➤ Elastaz enzim inhibisyonu (%) = $[(A_K - A_N) / A_K] \times 100$

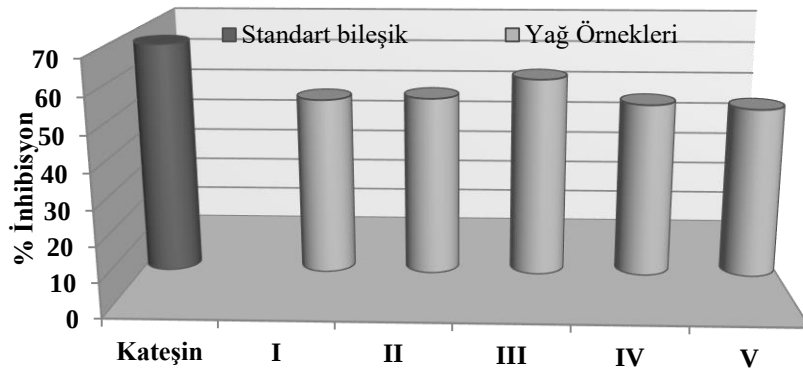
A_N : Yağ numunelerinin ilavesinden sonra bulunan absorbans değeri

A_K : Kontrol numunesinin absorbans değeri

Yağ örneklerinin ve kateşinin 100 µg/ml konsantrasyonda % inhibisyon değerleri aşağıda verilmiştir.



Şekil 4.28. Kateşinin konsantrasyon-% inhibisyon grafiği



Şekil 4.29. Yağ örneklerinin ve kateşinin 100 µg/ml konsantrasyonda elastaz inhibitör etkilerinin karşılaştırılması

Tablo 4.20. Yağ örnekleri ve kateşinin 100 µg/ml konsantrasyonda elastaz enziminin % inhibisyonu

	% İnhibisyon (100 µg/ml)
I	51.5±1.471
II	52.1±1.745
III	57.8±1.090
IV	50.7±1.677
V	49.6±1.347
Kateşin	67.2±0.800

Test sonuçlarına göre en yüksek elastaz enzim inhibisyonu III numaralı yağ örneğinde (57.8±1.090) gözlenmiştir. Sırasıyla II (52.1±1.745), I (51.5±1.471) ve IV (50.7±1.677) takip etmiştir. En düşük etki V (49.6±1.347) numaralı örnekte gözlenmiştir.

5. TARTIŞMA

Ülkemizde ve Dünya’da halk tıbbında kullanımı olan *Hypericum* türleri, dünyanın çok farklı bölgelerinde özellikle Kuzey Yarımkürede yayılış göstermektedir.³ Türkiye’de ise Ege, Marmara, Akdeniz, Karadeniz, Doğu Anadolu ve kısmen de Güneydoğu Anadolu Bölgelerinde yayılış göstermektedir.⁴ Hypericaceae familyasına ait bu türler, çok yıllık otsu veya çalimsı bitkilerdir. Dünyada şu an bilinen 500’den fazla türü, ülkemizde ise 20 seksiyon altında 49’u endemik olan 107 takson (doğal 96 tür) bulunmaktadır.^{5,6} Bu tür dünya genelinde “Saint John’s Wort” ingilizce adı ile tanınmaktadır, bu adlandırmanın sebebi ise bitkinin çiçeklenme döneminin Saint John’s günü olarak kutlanan 24 Haziran’a denk gelmesidir.⁹ Anadolu’da ise halk arasında sarı kantaron, binbirdelik otu, kılıç otu, mayasıl otu, kan otu, yara otu, koyunkıran, kuzukıran gibi farklı yerel isimlerle tanınır.²

H. perforatum bitkisi 2000 yıldan daha uzun süredir halk tıbbında kullanılmaktadır. Bu bitkinin çiçekli herbasından hazırlanan tıbbi çaylar ve sulu ekstraler dünyanın pek çok yerinde nevroz, anksiyete ve depresyon tedavisinde yüzyıllardan beri kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra halk arasında en çok bilinen ve en çok yararlanılan etkisi yara iyi edici etkidir.¹⁰ Türkiye’de bu türün halk arasında kullanılışı yaygındır. Çiçekli toprak üstü kısımlarından hazırlanan %1’lik infüzyonu dahilen ağrı kesici, antispazmodik, kurt düşürücü, yatıştırıcı olarak ve ülser gibi mide rahatsızlıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca çiçekli toprak üstü kısımlarının zeytinyağı içinde güneş ışığı altında 2-3 hafta bekletilmesiyle hazırlanan maseratı antiseptik ve yara iyi edici olarak yara ve yanık tedavisinde haricen kullanılmaktadır.²

Hypericum türleri üzerinde yapılan birçok fitokimyasal çalışma ile içerikleri aydınlatılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda naftodiantronlar, floroglusinoller,

flavonoitler, fenolik asitler, proantosiyandinler, ksantonlar, uçucu yağlar ve bazı diğer kimyasal bileşenler söz konusu türler içinde tespit edilmiştir.¹¹⁻¹⁵

Hypericum türleri üzerinde yapılan bioaktivite çalışmaları sonucunda ise antioksidan, antikanser, antimikrobiyal, antibakteriyal, antifungal, antiviral, antimalaryal, antitümoral, antidepresan, analjezik, antienflamatuvar, antikollajenaz, sitotoksik, diüretik ve yara iyi edici etki tespit edilmiştir.¹⁵⁻¹⁹

Calophyllum cinsi daha önce Guttiferae familyasına dahil edilmişken, şimdilerde APG III (Angiosperm Phylogeny Group) çiçekli bitki sınıflandırma sistemine göre Calophyllaceae familyası altında sınıflandırılır.²⁰ Dünyada şu an bilinen 190 tür vardır ve bunların 179'u Eski Dünya'da (Afrika, Asya ve Avrupa), diğer 10 tür ise Yeni Dünya'da (Amerika ve Okyanusya) tanımlanmıştır.²¹

Calophyllum cinsine ait türler, çok yüksek ağaçlardan çalılara kadar çeşitlilik gösterir. Ancak türlerin çoğu orta boy tropikal ağaçlardır. Bu bitkilerin, kırmızı renkli dış kabuk ve sert çekirdekli meyve gibi ayırt edici taksonomik özellikleri vardır. Yaşam alanları, ovalardaki ıslak tropikal yağmur ormanlarından, yüksek rakımlardaki kuru alanlara kadar değişkenlik gösterir. *Calophyllum*, Yunanca “güzel yaprak” anlamına gelen kelimelerden gelir.²¹

C. inophyllum, Kuzey Avustralya'nın deniz kıyılarında, Doğu Afrika kıyılarında, Güneydoğu Asya'da, Hint ve Pasifik okyanusu adalarında yaygın olarak yetişen, yaprak dökmeyen bir ağaçtır. *C. inophyllum* çok yönlü bir bitkidir ve geleneksel olarak birçok farklı şekilde kullanılmıştır. Bu bitki halk arasında popüler bir süs bitkisi olmasının yanı sıra odunu sert ve sağlam olduğundan inşaat ve tekne yapımında kullanılmıştır. Ayrıca geleneksel tıpta cüzzam, bakteriyel enfeksiyonlar, iltihaplanma, saç ve saç derisi sorunları, yaralar, yanıklar ve diğer cilt hastalıklarına karşı kullanıldığı bilinmektedir. Güney Afrika'da romatizma, artrit ve uçuklara bağlı lezyonlarda kullanılmıştır. Bu

bitkiden elde edilen yağ (tamanu yağı) kozmetikte (sabun yapımında, cilt nemlendirici ve saç yağı olarak) ve aromaterapide yaygın olarak kullanılmaktadır.²³⁻²⁵

Calophyllum türlerinde yapılan geniş fitokimyasal araştırmalar, ksantonlar, kumarinler, kromanonlar, triterpenler, steroid ve glikozitlerin bulunan en baskın fitobileşen sınıfları olduğunu ortaya çıkarmıştır.²⁶⁻²⁸

C.inophyllum'un biyolojik aktiviteleri, bitkideki farklı yapıdaki bileşiklerden ileri gelmektedir. Örneğin; ksantonların antiülser aktivitesi; inofilum, kalofilolid ve piranokumarinlerin antiviral ve anti HIV aktivitesi vardır; kalofilin, kalofilolid ve ksantonlar ise analjezik, antipiretik, antikonvülsan ve antienflamatuvar aktiviteye sahiptir.²⁹⁻³¹

Tez çalışmamızda, *Calophyllum inophyllum* (Tamanu) ve *Hypericum perforatum* (Sarı Kantaron) yağlarının antioksidan, antitirozinaz, anti α -glukozidaz, antielastaz etkinliklerinin karşılaştırmalı olarak tespiti ve toplam fenolik bileşik içeriklerinin analizi planlanmaktadır. İlk defa tarafımızca uygulanacak olan hazırlama yöntemi ile elde edilen yağın diğer örneklerle göre daha etkili çıkması durumunda literatüre yenilik olarak geçecek ve ilerleyen çalışmalara ışık tutacaktır.

Bu çalışma kapsamında Tez çalışmamızda 5 adet yağ örneği kullanılmıştır.

1. Yağ Örneği: Temmuz Organik Çiftliği'nden alınan *Hypericum perforatum*'un çiçeklenme zamanında toplanmış standardize, kurutulmuş, çiçekli kısımlarından 300 g tartım yapılmıştır. Şeffaf bir şişe içerisine sıkıştırmadan yerleştirilen çiçeklerin üzerine 900 ml saf zeytinyağı konulmuş ve ağzı tülbent ile kapatılmıştır. “Zade Vital Naturel Sızma Zeytin Yağı” kullanılmıştır. Günde 12 saat, 4 hafta boyunca hergün güneş altında tutulmuş ve bitkinin bünyesinde bulunan kırmızı boyar maddenin zeytinyağına geçmesi sağlanmıştır. Zeytinyağı kırmızı bir görünüm kazanmıştır. Bu yöntem “Güneş Işığı Maserasyon Yöntemi” denmektedir. Bekleme süresi sonunda yağ pamuktan süzölmüş

ve mikrobiyal üremeyi engellemek için susuz sodyum sülfat kullanılarak suyundan arındırılmıştır. Bu şekilde elde edilen yağ mikrodalga altında 15 dakika bekletilerek sterilize edilmiş, koyu renkli şişelere alınarak ağzı kapalı bir şekilde ilerleyen deneylerde kullanılmak üzere saklanmıştır.

2. Yağ Örneği: Aynı maserasyon işlemi zeytinyağı yerine tamanu yağı (*Calophyllum inophyllum* tohum yağı) kullanılarak yapılmış ve Temmuz Organik Çiftliği'nden alınan *Hypericum perforatum*'un çiçeklenme zamanında toplanmış standardize kurutulmuş, çiçekli kısımları tamanu yağı içerisinde bekletilmiştir.

3. Yağ Örneği: Tamanu Yağı: Piyasadan alınan tamanu yağı kullanılmıştır (Art De Huile Arın Derin Sağlık Hizmetleri San. ve Tic. LTD. ŞTİ).

4. Yağ Örneği: Sarı Kantaron Yağı: Piyasadan alınan sarı kantaron yağı kullanılmıştır (Art De Huile Arın Derin Sağlık Hizmetleri San. ve Tic. LTD. ŞTİ).

5. Yağ Örneği: Aynı maserasyon yöntemi *Hypericum scabrum* taze çiçekleri ve saf zeytin yağı kullanılarak uygulanmıştır.

Bu şekilde beş adet deney materyali elde edilmiştir. Materyaller elde edildikten sonra toplam fenolik bileşik içeriklerinin belirlenmesi amacıyla yaygın kullanımı olan, tekrarlanabilir ve güvenilir bir yöntem olan Folin-Ciocalteu metodu kullanılmıştır.²⁷⁹ Standart fenolik bileşik olarak gallik asit kullanılmış ve standart grafik çizilmiştir. Grafikten elde edilen formülden faydalanan yağ örneklerinin içerdiği toplam fenolik bileşik miktarları gallik asit eşdeğeri (GAE) olarak hesaplanmıştır.

Test sonuçlarına göre en yüksek fenolik bileşik içeriği III numaralı yağ örneğinde gözlenmiştir (23.5 ± 0.0018). Sırasıyla II (21.8 ± 0.0004), I (3.75 ± 0.002) ve IV (2.75 ± 0.0008) takip etmiştir. En düşük içerik V (0) numaralı örnekte gözlenmiştir. Bu sonuçlara göre en yüksek fenolik bileşik içeriği tamanu yağında tespit edilmiştir. 2. sırada *H. perforatum* çiçeklerinin tamanu yağı içerisinde masere edilmesi ile elde edilen

yağ bulunmaktadır. Bu iki yağı sırası ile *H. perforatum* çiçeklerinin zeytinyağı içerisinde bekletilmesi ile elde edilen yağ, piyasadan alınan kantaron yağı takip etmiştir. Son olarak *H. scabrum* taze çiçeklerinin zeytinyağında bekletilmesi ile elde edilen yağ içerisinde fenolik bileşik saptanamamıştır. Elde edilen sonuçlar, tamanu yağının sarı kantaron yağından daha fazla fenolik bileşik içerdiğini göstermektedir. Ayrıca hazırlama yöntemi ve seçilen bitki türü de fenolik bileşik içeriği üzerinde etki göstermiştir.

Tez çalışmalarının bir sonraki aşamasını antioksidan kapasite deneyleri oluşturmaktadır. Sağlıklı hücreler “serbest radikal” adı verilen ölümcül bir düşmana sahiptir. Serbest radikaller sağlıklı hücreleri arayıp bulur, onlara saldırır ve sonunda hücresel dejenerasyona veya hücre ölümüne yol açarlar. Bilim adamları, yapılan çalışmalar sonucunda yaşlanma, enfeksiyon ve çok çeşitli hastalıklardaki asıl yıkıcı olayları serbest radikallerin yaptığı sonucuna ulaşmışlardır.²³⁰ Serbest radikaller, dış orbitallerinde bir ya da daha fazla eşleşmemiş elektrona sahip, çok reaktif, stabil olmayan atom veya moleküllerdir. Hücreler oksijenden enerji üretirken az miktarda da olsa bu tip zararlı yan ürünler oluşabilmektedir. Ayrıca çevresel şartlardan kaynaklanan toksik maddelerle etkileşim de serbest radikal üretimine sebep olmaktadır. Serbest radikaller, DNA, lipit ve protein gibi makromoleküllerde hasara sebep olarak²⁹⁶ kanser, diyabet gibi birçok önemli hastalığa öncülük edebilirler.²²⁸ Serbest radikaller oldukça kararsız moleküllerdir ve kararlılığa ulaşmaya çalışırken yakındaki kararlı moleküllere saldırırlar. Saldırdığı molekül elektronunu kaybettiğinde kendi de bir serbest radikal olur ve bu radikal oluşumu reaksiyonu zincirleme olarak devam eder.²³⁰ Serbest radikaller, oksijen türevli ya da azot türevli ayrıca pozitif yüklü, negatif yüklü ya da nötral olabilmektedirler.²⁹⁶ Serbest radikaller olarak bilinen, oksidasyona sebep olan, kararsız moleküllerin neden olduğu hücre hasarını önleyebilen bileşiklerin genel adıdır.

Antioksidanlar, oksidasyon reaksiyonları sonrasında oluşan serbest radikalleri ortadan kaldırarak zincirleme reaksiyonları durdurur, kendileri okside olarak oksidasyon reaksiyonunu tamamlar ve yükseltgenecek bileşiğe kıyasla çok düşük konsantrasyonda olmasına rağmen oksidasyonu anlamlı derecede etkilerler.²²⁸ Antioksidan aktivite antioksidan bileşiğin serbest radikal ile yaptığı reaksiyonla ilgilidir. Antioksidan kapasite ise antioksidan bileşiklerden oluşan bir karışımın serbest radikalle yaptığı reaksiyon olarak tanımlanır.²²⁹

Antioksidanlar serbest radikallerin hücre hasarı etkilerini sıfıra indirebilirler. Elimizdeki yağ örneklerinin antioksidan etkilerinin test edilmesi için DPPH ve ABTS radikalleri süpürme testleri yapılmıştır. DPPH radikali süpürme kapasitesini tayin etmek amacıyla Blois metodu küçük modifikasyonlar ile kullanılmıştır.²⁸² DPPH radikali, koyu mor renge sahip, organik, uzun ömürlü bir nitrojen radikalidir. DPPH çözeltisi, hidrojen atomu verebilme yeteneğine sahip antioksidan madde ile karıştırıldığı zaman indirgenir ve koyu menekşe renk kaybolmaya başlar. Dolayısı ile antioksidan madde tarafından DPPH serbest radikaline proton transferi reaksiyonu 517 nm’de absorbansın azalmasına neden olur. Absorbans değerinde oluşan bu azalma spektrofotometre ile ölçülerek gerekli hesaplamalar yapılır.²⁹¹ DPPH’ın yalnızca organik ortamlarda çözünmesi ve sulu ortamda çözünmemesi hidrofilik antioksidanlar ile çalışılırken sınırlayıcı bir özelliktir.²⁹² Bu yöntem bitkilerden elde edilen ekstre veya saf maddelerin serbest radikal giderici aktivitelerini belirlemek için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir.²⁹³ Deney sonuçlarına göre yağların ve standart antioksidan bileşiklerin 50 µg/ml konsantrasyonda DPPH radikali süpürücü etkileri aşağıdaki gibidir:

Troloks (%99.7) > α -tokoferol (%54.9) > III (%30.1) > II (%25.1) > I (%24.5) > IV (%14.0) > V (%9.1). Bu sonuçlara bakıldığı zaman en yüksek DPPH serbest radikali süpürücü etki standart antioksidan bileşik olan α -tokoferole yakın bir değer ile saf

tamanu yağında gözlenmiştir. Saf tamanu yağını, *H. perforatum* çiçeklerinin tamanu yağı içerisinde masere edilmesi ile elde edilen yağ takip etmektedir. Bu iki yağı sırası ile *H. perforatum* çiçeklerinin zeytinyağı içerisinde bekletilmesi ile elde edilen yağ, piyasadan alınan kantaron yağı takip etmiştir. Son olarak *H. scabrum* taze çiçeklerinin zeytinyağında bekletilmesi ile elde edilen yağ en düşük radikal süpürücü etkiyi göstermiştir. Bu verilere göre toplam fenolik bileşik içeriği ile paralel olarak en yüksek etkinlik saf tamanu yağında gözlenmiştir. *H. perforatum* çiçeklerinin zeytinyağı içerisinde değil de tamanu yağı içerisinde bekletilmesi hem fenolik bileşik miktarını hem de DPPH radikali süpürücü kapasiteyi artırmıştır. En düşük etkinlik ise tekrar fenolik bileşik içeriği ile paralel olarak *H. scabrum* taze çiçeklerinin zeytinyağında bekletilmesi ile elde edilen yağda gözlenmiştir. Bu sonuç da bitki türünün DPPH süpürücü kapasite üzerinde etkili olduğunu göstermektedir.

ABTS katyon radikali süpürücü etki çalışmaları Re ve ark. tarafından geliştirilen yöntemde modifikasyonlar yapılarak test edilmiştir.²⁸⁴ E vitaminin suda çözünebilen bir türevi olan troloks bu yöntemde standart antioksidan olarak kullanılmaktadır. ABTS serbest radikal kaynağıdır. ABTS çözeltisinin hidrojen peroksit, peroksidaz ya da hidroksil, peroksil, alkoksil radikalleri ile reaksiyona girmesi ile ABTS katyon radikali oluşmakta ve mavi-yeşil renk almaktadır. Spektrofotometrik olarak 734 nm dalga boyunda maksimum absorpsiyon değerine sahiptir.²⁹⁴ ABTS katyonu sulu ortamda ya da organik ortamda rahatlıkla çözünebilir. Dolayısı ile hidrofilik ve lipofilik maddelerin antioksidan kapasitelerinin ölçülmesine müsaade eder.²⁸⁹ ABTS katyonu elde etmek için genellikle potasyum persülfat kullanılır. Hazırlanan potasyum persülfat çözeltisi ile ABTS çözeltisi 12-16 saat kadar karanlıkta oda sıcaklığında karışmaya bırakılır ve süre sonunda mavi-yeşil renkli ABTS katyon radikali elde edilir. Antioksidan özellik gösteren bir bileşik ile karşılaştığı zaman renk azalmakta ve bu azalma

spektrofotometrik olarak ölçülebilmektedir. Ortamın renksizleşmesi radikal miktarının azalmasına işaret eder. Renksizleşme absorbansın azalmasına neden olur ve absorbans değerinde oluşan bu azalma spektrofotometre ile ölçülerek gerekli hesaplamalar yapılır.²⁹⁵

Deney sonuçlarına göre yağların ve standart antioksidan bileşiklerin 10 µg/ml konsantrasyonda ABTS katyon radikali süpürme sıralaması aşağıdaki gibidir:

Troloks (%95.1) > α-tokoferol (%71.7) > III (%47.1) > II (%32.7) > V (%14.6) > I (%12.1) > IV (%11.2). Bu sonuçlara göre en yüksek ABTS katyon radikali süpürücü etki saf tamanu yağında gözlenmiştir. Saf tamanu yağını, *H. perforatum* çiçeklerinin tamanu yağı içerisinde masere edilmesi ile elde edilen yağ takip etmektedir. Bu iki yağ sırası ile *H. scabrum* taze çiçeklerinin zeytinyağında bekletilmesi ile elde edilen yağ, *H. perforatum* çiçeklerinin zeytinyağı içerisinde bekletilmesi ile elde edilen yağ ve piyasadan alınan kantaron yağı takip etmiştir. Bu verilere göre en yüksek etkinlik yine saf tamanu yağında gözlenmiştir. *H. perforatum* çiçeklerinin zeytinyağı içerisinde değil de tamanu yağı içerisinde bekletilmesi ABTS katyon radikali süpürücü kapasiteyi artırmıştır. Fenolik bileşikler doğal antioksidanlar olarak bilinmektedirler. Fenolik bileşikler serbest radikalleri yakalayarak ve zincirleme reaksiyonları durdurarak antioksidan etki gösterirler.²⁹⁷ Bu nedenle de fenolik bileşik içeriği daha yüksek olan yağlar antioksidan deney sistemlerinde daha etkili bulunmuşlardır.

Çalışmamızın aktivite deneyleri kısmının ikinci bölümünü tirozinaz enzim inhibisyonu tayini oluşturmaktadır. Tirozinaz, deriye rengini veren melaninin üretimini kontrol etmek için hız sınırlayıcı enzim olan bir oksidazdır.²⁴³ Tirozinaz, melanositlerde L-tirozinin, 3,4-dihidroksi-L-fenilalanin (L-DOPA)'ya hidroksilasyonunu gerçekleştirir. Daha sonra L-DOPA dopakinona okside olur. Dopakinonun, siklizasyon ve oksidatif polimerizasyon reaksiyonlarını içeren bir seri kompleks reaksiyonla melanin

oluşturur.²⁴⁴ Tirozinaz inhibitörü bileşiklere tıp, kozmetik ve gıda endüstrilerinde melanin oluşumunu azalttığı ve engellediği için yoğun ilgi gösterilmektedir. Çünkü melaninin aşırı üretimi ve birikmesi insanlarda hiperpigmentasyon, postinflamatuvar pigmentasyon ve cilt yaşlanmasına, gıdalarda ise renklerinin koyulaşarak kalitelerinin düşmesine yol açmaktadır.^{252,253} Tirozinaz inhibitörlerinin; anormal melanin miktarının kontrolünde, cilt beyazlatma işlemlerinde, güneş yanığı sonrası depigmentasyon sağlamada, parkinson ve alzheimer hastalığında, melanin hiperpigmentasyonu ile ilişkili bazı cilt hastalıkları ve ciltteki estetik problemlerinin tedavisinde yararlı olduğu tespit edilmiştir.^{252,253}

Yağ örneklerinin ve standart bileşik olan kojik asidin tirozinaz enzimi inhibitör etkisi Lee yöntemi esas alınarak tayin edilmiştir.²⁸⁵ L-DOPA'nın substrat olarak kullanıldığı yöntemin esası, substratın enzim ile reaksiyonu sonucu oluşan dopakromun absorbansının 492 nm dalga boyunda ölçülmesine dayanmaktadır. Bu deney sonucunda elde edilen bulgulara göre yağların ve kojik asidin 100 µg/ml konsantrasyonda tirozinaz enzim inhibisyonu sıralaması aşağıdaki gibidir:

Kojik asit (%41.3) > III (%20.4) > II (%14.1) > I (%13.7) > IV (%10.8) > V (%6.9). Verilere bakıldığından en yüksek tirozinaz inhibitör etki saf tamanu yağında gözlenmiştir. Saf tamanu yağını, *H. perforatum* çiçeklerinin tamanu yağı içerisinde masere edilmesi ile elde edilen yağ takip etmektedir. Bu iki yağı sırası ile *H. perforatum* çiçeklerinin zeytinyağı içerisinde bekletilmesi ile elde edilen yağ ve piyasadan alınan kantaron yağı takip etmiştir. *H. scabrum* taze çiçeklerinin zeytinyağında bekletilmesi ile elde edilen yağ en düşük etkiyi göstermiştir. Sonuçlar toplam fenolik bileşik içeriği ve antioksidan kapasite deneyleri ile paralellik göstermektedir.

Tez deneylerimizin aktivite kısmının üçüncü bölümünü α -glukozidaz inhibitör etki tayini oluşturmaktadır. İnce bağırsağın fırçamsı yüzeyinde bulunan α -glukozidazlar

kompleks karbonhidratların parçalanmasından sorumludurlar. α -Glukozidazlar karbonhidrat molekülleri arasındaki glukozidik bağları parçalayarak glukozu hidrolize eden glukozidik hidrolaz enzimleridir.²⁵⁷ Dekstrinaz, maltaz, izomaltaz, glukoamilaz, laktaz ve sukraz bilinen önemli α -glukozidaz enzimleridir.²⁵⁸ Bu enzimler besinlerle alınan kompleks karbohidratları önce oligo ve disakkaridlere ve daha sonra monosakkaridlere dönüştürürler, böylelikle kolayca ince bağırsak duvarından emilerek kana geçmesini sağlarlar.^{259,260} Eğer vücuttaki karbohidrat metabolizmasında bir aksaklık veya bozulma olursa kandaki glukoz seviyesi artar ve diabetes mellitus olarak adlandırılan hastalığı ortaya çıkarır.²⁶¹ Tip 2 diabetes mellitus tedavisinde α -glukozidaz enzim inhibitörleri glisemik kontrolü sağlamak amacıyla antidiyabetik ilaç olarak kullanılmaktadırlar. Tip 2 diabetes mellitus tedavisinde amaç glukoz kontrolünü sağlamak ve hiperglisemiye önlemektir. Bu nedenle gastrointestinal sistemdeki enzimlerin aktiviteleri geçici olarak α -glukozidaz enzim inhibitörleri ile inhibe edilir ve böylelikle postprandial hiperglisemiye baskılarlar.

Tez çalışmamızda kullandığımız yağ örneklerinin α -glukozidaz inhibitör etki tayinleri, Bachhawat vd. (2011) yönteminde bazı modifikasyonlar yapılarak test edilmiştir.²⁸⁶ Deney sonucunda elde edilen bulgulara göre yağların ve akarbozun 5000 $\mu\text{g/ml}$ konsantrasyonda α -glukozidaz enzim inhibisyonu sıralaması aşağıdaki gibidir:

III (%88.2) > II (%83.5) > Akarboz (%62.9) > I (%40.4) > IV (%32.3) > V (%30.1). Verilere bakıldığında en yüksek α -glukozidaz inhibitör etki saf tamanu yağında gözlenmiştir. Saf tamanu yağını, *H. perforatum* çiçeklerinin tamanu yağı içerisinde masere edilmesi ile elde edilen yağ takip etmektedir. Bu iki yağ standart α -glukozidaz inhibitörü olan akarbozdan bile daha yüksek etki göstermiştir. Bu iki yağı ve akarbozu sırası ile *H. perforatum* çiçeklerinin zeytinyağı içerisinde bekletilmesi ile elde edilen yağ ve piyasadan alınan kantaron yağı takip etmiştir. *H. scabrum* taze

çiçeklerinin zeytinyağında bekletilmesi ile elde edilen yağ en düşük etkiyi göstermiştir. Veriler ışığında tamanu yağının çok güçlü antidiyabetik etkisi olduğu görülmektedir. Kantaron yağı da akarboza yakın antidiyabetik etki göstermiştir ancak kantaron çiçeklerinin tamanu yağı içerisinde bekletilmesi ile hazırlanan yağ etkinliği oldukça artırmıştır. Bu sonuçlar oldukça dikkat çekicidir.

Tez deneylerimizin aktivite kısmının son basamağını ise elastaz enzim inhibisyonu tayini oluşturmaktadır. Elastazlar, doku ile organların esnekliği için gerekli olan bağ dokunun önemli proteinlerinden elastini ayırma özelliğine sahip bir grup serin proteazlardır. Elastaz üç ana amino asit içeren aktif bir bölgeye sahiptir, bunlar; aspartat, histidin ve serin amino asitleridir. Bu enzim nötral pH da aktivite gösterir. Elastazlar genellikle deride, akciğerlerde, damarlarda ve lenflerde bulunurlar. Elastaz enzimi, elastinin yanı sıra kolajeni ve alanin, serin ve glisin gibi küçük nötral aminoasitleri de hidroliz eder.²⁶⁸⁻²⁷⁰ Elastin fibroblast hücreleri tarafından üretilen, bağ dokunun en önemli fibriler skleroproteinidir. Başta aort olmak üzere ana kan damarlarında, tendonlarda, akciğerde, ciltte ve bağ dokuda bulunur. Elastinin derideki dağılımı kollajenden daha azdır.²⁷⁶ Elastin proteini hidrofobik ve alfa-heliksidal olmak üzere iki bölümden oluşur. Hidrofobik bölüm molekülün esneklik özelliğinden sorumludur.²⁷⁵ Elastin yıkımı, elastaz vasıtasıyla gerçekleşir. Proelastaz, pankreastan salgılanır ve tripsin enzimi ile aktive edilerek elastaza çevrilir. Elastaz, alanin ile valin gibi alifatik yan zincirli amino asitlerin karboksil ucundan molekülü parçalar; desmozin ve izodesmozin içeren çapraz bağlı peptitler oluşturur.²⁷⁷ Elastaz enzimi; enzimin aktif bölgesindeki serin kalıntısı tarafından karakterize edilen bir serin proteaz enzim grubu üyesidir. Elastaz; elastini, elastik fiberlerin özel proteinlerini parçalar ve fibrin, hemoglobin, albumin gibi diğer proteinleri de ayırır.²⁷⁸ Kontrolsüz elastaz aktivitesi kistik fibroz, pulmoner amfizem, KOAH, astım, romatoid artrit, yetişkin solunum

sendromu ve gecikmiş yara iyileşmesi gibi kronik enflamatuvar hastalıkların gelişimine yol açmaktadır.²⁷¹

Tez çalışmamızda kullandığımız yağ örneklerinin elastaz inhibitör etki tayinleri, Tu vd. (2015) yönteminde bazı modifikasyonlar yapılarak test edilmiştir.²⁸⁷ Deney sonucunda elde edilen bulgulara göre yağların ve kateşinin 100 µg/ml konsantrasyonda elastaz enzim inhibisyonu sıralaması aşağıdaki gibidir:

Kateşin (%67.2) > III (%57.8) > II (%52.1) > I (%51.5) > IV (%50.7) > V (%49.6). Verilere bakıldığında en yüksek elastaz inhibitör etki saf tamanu yağında gözlenmiştir ve etki standart bileşik olan kateşine yakındır. Saf tamanu yağını, *H. perforatum* çiçeklerinin tamanu yağı içerisinde masere edilmesi ile elde edilen yağ takip etmektedir. Bu iki yağı ve kateşini sırası ile *H. perforatum* çiçeklerinin zeytinyağı içerisinde bekletilmesi ile elde edilen yağ ve piyasadan alınan kantaron yağı takip etmiştir. *H. scabrum* taze çiçeklerinin zeytinyağında bekletilmesi ile elde edilen yağ en düşük etkiyi göstermiştir. Veriler ışığında tamanu yağının güçlü antielastaz etkisi olduğu görülmektedir. Kantaron yağı da kateşine yakın antielastaz etki göstermiştir ancak kantaron çiçeklerinin tamanu yağı içerisinde bekletilmesi ile yağ hazırlanması etkinliği yine artırmıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tez çalışması kapsamında *Calophyllum inophyllum* (Tamanu) ve *Hypericum perforatum* (Sarı Kantaron) yağlarının antioksidan, antitirozinaz, anti- α -glukozidaz, antielastaz etkinliklerinin karşılaştırmalı olarak tespiti ve toplam fenolik bileşik içeriklerinin analizi gerçekleştirilmiştir. Çalışmamız, iki farklı *Hypericum* türünden zeytinyağı kullanılarak elde edilen yağların kullanılması; maserasyon yağı olarak zeytinyağı haricinde tamanu yağının da kullanılmış olması ve ilk defa tarafımızca uygulanan hazırlama yöntemi ile elde edilen yağın kullanılmış olması dolayısı ile diğer çalışmalardan farklılaşmaktadır. Yağların aktivite testlerinin yanı sıra toplam fenolik bileşik miktarları da test edilmiştir.

Çalışılan yağ örnekleri arasında en yüksek fenolik bileşik içeriği tamanu yağında tespit edilmiştir. Yüksek fenolik içeriği ile bağlantılı olarak antioksidan, antitirozinaz, anti- α -glukozidaz, antielastaz etkinlik deneylerinde en yüksek inhibisyon tekrar tamanu yağında tespit edilmiştir. Hatta saf tamanu yağı ve ilk defa bizim tarafımızdan uygulanan maserasyon yöntemi ile elde edilen yağ standart α -glukozidaz inhibitörü olan akarbozdan daha yüksek etkinlik göstermiştir. Diğer yağlar da değişen oranlarda ve belirgin şekilde antioksidan, antitirozinaz, anti- α -glukozidaz, antielastaz etkinlik sergilemiştir.

Çalışmamızdan elde edilen biyoaktivite bulguları değerlendirildiğinde çalışılan yağların umut vaat eden ve ileri araştırmalarla değerlendirilebilecek olduğu düşünülmektedir. Özellikle tamanu yağının kozmetik formülasyonların bileşimine girebileceği ve *diyabetes mellitus* hastalığı tedavisinde kullanılabilecek ajan olarak potansiyeli olduğunu ve çalışmanın devamında etki mekanizmalarının araştırılmasının anlamlı olacağını düşünmekteyiz. Yine çalışmanın devamında söz konusu yağlar üzerinde gerekli *in vivo* araştırmaların yapılması mümkün olabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Griggs B. *Green Pharmacy, The History and Evolution of Western Herbal Medicine*, 2nd ed. Rochester, Vermont, Healing Arts Press, 1997: 1-14.
2. Baytop T. *Türkiye’de Bitkilerle Tedavi*, 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 1999: 3-5.
3. Crockett SL, Robson NK. Taxonomy and chemotaxonomy of the genus *Hypericum*. *Medicinal and Aromatic Plant Science and Biotechnology*, 2011, 5: 1-3.
4. Güner A, Özhatay N, Ekim T, Başer KHC. *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*, Supplement 2, 1st ed. Edinburgh, Edinburgh University Press, 2000, 11: 71-72.
5. Ersoy E, Eroğlu Özkan E, Boğa M, Mat A. Evaluation of *in vitro* biological activities of three *Hypericum* species (*H. calycinum*, *H. confertum* and *H. perforatum*) from Turkey. *South African Journal of Botany*, 2020, 130: 141-147.
6. Eroğlu Özkan E, Özden TY, Özsoy N, Mat A. Evaluation of chemical composition, antioxidant and anti-acetylcholinesterase activities of *Hypericum neurocalycinum* and *Hypericum malatyanum*. *South African Journal of Botany*, 2018, 114: 104-110.
7. Bombardelli E, Morazzoni P. *Hypericum perforatum*. *Fitoterapia*, 1995, 66: 43-68.
8. Blumenthal M, Goldberg A, Brinckmann J. *Herbal Medicine: Expanded commission E monographs*. Newton, USA, Integrative Medicine Communications, 2000: 359-366.
9. Di Carlo G, Borrelli F, Ernst E, Izzo AA. St. John’s wort: Prozac from the plant kingdom. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2001, 22: 292-297.

10. Çırak C, Kurt D. Önemli tıbbi bitkiler olarak *Hypericum* türleri ve kullanım alanları. *Journal of Aegean Agricultural Research Institute*, 2014, 24: 38–52.
11. Müller WE. *St. John's Wort and its Active Principles in Depression and Anxiety*. Basel, Switzerland, Birkhäuser Basel, 2005: 5-20.
12. Huang N, Rizshsky L, Hauck C, Nikolau BJ, Murphy PA, Birt DF. Identification of anti-inflammatory constituents in *Hypericum perforatum* and *Hypericum gentianoides* extracts using RAW 264.7 mouse macrophages. *Phytochemistry*, 2011, 72: 2015–2023.
13. Rusalepp L, Raal A, Pussa T, Maeorg U. Comparison of chemical composition of *Hypericum perforatum* and *H. maculatum* in Estonia. *Biochemical Systematics and Ecology*, 2017, 73: 41–46.
14. Dresler S, Kovačik J, Strzemiński M, Sowa I, Wojciak-Kosior M. Methodological aspects of biologically active compounds quantification in the genus *Hypericum*. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2018, 155: 82–90.
15. Napoli E, Siracusa L, Ruberto G, Carrubba A, Lazzara S, Speciale A, Cimino F, Saija A, Cristani M. Phytochemical profiles, phototoxic and antioxidant properties of eleven *Hypericum* species – A comparative study. *Phytochemistry*, 2018, 152: 162–173.
16. Mandrone M, Lorenzi B, Venditti A, Guarcini L, Bianco A, Sanna C, Ballero M, Poli F, Antognoni F. Antioxidant and anti-collagenase activity of *Hypericum hircinum* L. *Industrial Crops and Products*, 2015, 76: 402–408.
17. Istikoglou CL, Mavreas V, Geroulanos G. History and therapeutic properties of *Hypericum perforatum* from antiquity until today. *Psychiatrike*, 2010, 21: 8-332.

18. Heydarian M, Jooyandeh H, Nasehi B, Noshad M. Characterization of *Hypericum perforatum* polysaccharides with antioxidant and antimicrobial activities: Optimization based statistical modeling. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2017, 104: 287–293.
19. Schempp CM, Kirkin V, Simon-Haarhaus B, Kersten A, Kiss J, Termeer CC, Gilb B, Kaufmann T, Borner C, Sleeman JP, Simon JC. Inhibition of tumour cell growth by hyperforin, a novel anticancer drug from St. John's wort that acts by induction of apoptosis. *Oncogene*, 2002, 21: 1242–1250.
20. Group AP. An update of the angiosperm phylogeny group classification for the orders and families of flowering plants: APG III. *Botanical Journal of the Linnean Society*, 2009, 161: 105-121.
21. Eckenwalder JE. Taxonomy of the West Indian cycads. *Journal of the Arnold Arbor*, 1980, 61: 701-722.
22. Stevens PF. A revision of the Old World species of *Calophyllum* (Guttiferae). *J Arnold Arbor*, 1980, 61: 117-424.
23. Lemmens RHMJ. *Calophyllum* L. In: Lemmens RHMJ, Bunyapraphatsara N (eds). *Plant Resources of South-East Asia*. Leiden, Netherlands, Backhuys Publishers, 2003: 102-106.
24. Burkill HM, *The useful plants of west tropical Africa*, 2nd ed. Kew, Richmond, United Kingdom, Royal Botanic Gardens, 1997: 636.
25. Gurib- Fakim A, Brendler T. *Medicinal and aromatic plants of Indian Ocean Islands: Madagascar, Comoros, Seychelles and Mascarenes*. Stuttgart, Germany, Medpharm HmbH Scientific Publishers, 2004: 567.

26. Dharmaratne HRW, Wijesinghe WNM. A trioxygenated diprenylated chromenxanthone from *Calophyllum moonii*. *Phytochemistry*, 1997, 46: 1293-1295.
27. Kashman Y, Gustafson KR, Fuller RW, Cardellina JH, McMahon JB, Currens MJ, Buckeit RW. The calanolides, a novel HIV-inhibitory class of coumarin derivatives from the tropical rainforest tree, *Calophyllum lanigerum*. *J Med Chem*, 1992, 35: 2735-2743.
28. McKee TC, Fuller RW, Covington CD, Cardellina JH, Galakowski RJ, Krepps BL, McMahon JB, Boyd MR. New pyranocoumarins isolated from *Calophyllum lanigerum* and *Calophyllum teysmannii*. *J Nat Prod*, 1996, 59: 754-758.
29. Ling KH, Kian CT, Hoon TC. *A guide to medicinal plant*. Singapore, World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., 2009: 210-215.
30. Gopalakrishnan C, Shankaranarayanan D, Nazimudeen SK, Viswanathan S, Kameswaran L. Antiinflammatory and C.N.S depressant activities of xanthenes from *Calophyllum inophyllum* and *Mesua Ferrea*. *Indian J Pharmacol*, 1980, 12: 181-191.
31. Laure F, Raharivelomanana P, Butaud JF, Bianchini JP, Gaydou EM. Screening of anti-HIV inophyllums by HPLC-DAD of *Calophyllum inophyllum* leaf extracts from French Polynesia Islands. *Anal Chim Acta*, 2008, 624: 147-53.
32. Patil AD, Freyer AJ, Eggleston DS. The inophyllums, novel inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase isolated from the Malaysian tree, *Calophyllum inophyllum* L. *J. Med. Chem*, 1993, 36: 4131-4138.
33. Shanmugasundaram P, Venkataraman S. Hepatoprotective and antioxidant effects of *Hygrophila auriculata* (K. Schum) Heine (Acanthaceae) root extract, *Journal of Ethnopharmacology*, 2006, 104: 124-128.

34. Panda BR, Mohanta SR, Mishra US, Kar S, Panda BK, Chakrabarty P. Antibacterial activity of the leaves of *Cocculus hirsutus*. *Indian Drugs*, 2007, 44: 108-110.
35. Duraipandiyan V, Ayyanar M, Ignacimuthu S. *Antimicrobial Activity of Some Ethnomedical Plants Used by Paliyar Tribe from Tamil Nadu*. India, BMC complementary and alternative medicine, 2006: 435- 445.
36. Robson NKB. *Hypericum* L. In: Davis PH (ed). *Flora of Turkey and the East Aegean Island*, Vol: 2. Edinburgh, Edinburgh University Press, 1967: 355- 401.
37. Çiçek BR. Sarı Kantaron (*Hypericum perforatum* L.) Yağı Standardizasyonu. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakognozi Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Eskişehir: Anadolu Üniversitesi, 2021.
38. Ersoy E. Uludağ' da Yetişen Üç *Hypericum* Türünün Kimyasal Bileşikleri ve Biyolojik Aktiviteleri Üzerinde Araştırmalar. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakognozi Anabilim Dalı. Doktora Tezi, İstanbul: İstanbul Üniversitesi, 2019.
39. Türkiye Bitkileri Veri Servisi (TÜBİVES). *Hypericum perforatum* L. <http://194.27.225.161/yasin/tubives/index.php?sayfa=karsilastir>. 13 Nisan 2022.
40. Cabral FN, Trad RJ, Amorim BS, Maciel JR, Amaral MCE, Stevens P. Phylogeny, divergence times, and diversification in Calophyllaceae: Linking key characters and habitat changes to the evolution of Neotropical Calophyllaceae. *Molecular Phylogenetics and Evolution*, 2021, 157: 107041.
41. Byrne C, Parnell JAN, Chayamarit K. Systematics of the Thai Calophyllaceae and Hypericaceae with comments on the Kielmeyeroideae (Clusiaceae). *Thai Forest Bull*, 2018, 46: 162-216.

42. Zailan AAD, Karunakaran T, Abu Bakar MH, Mian VJY. The Malaysian genus *Calophyllum* (Calophyllaceae): a review on its phytochemistry and pharmacological activities. *Natural Product Research*, 2021, 12: 1-11.
43. Friday JB, Okano D. *Calophyllum inophyllum* (kamani). In: Elevitch CR (ed). *Species Profiles for Pacific Island Agroforestry*. Hōlualoa, Hawaii, Permanent Agriculture Resources, 2006: 2-4.
44. Flickrriver. *Calophyllum inophyllum* L.
<https://www.flickrriver.com/search/calophyllum+inophyllum/>. 13 Nisan 2022.
45. International Plant Names Index (ipni). *Calophyllum inophyllum* L.
<https://powo.science.kew.org/taxon/427190-1#distribution-map>. 13 Nisan 2022.
46. Nahrstedt A, Butterweck V. Biologically active and other chemical constituents of the herb of *Hypericum perforation* L. *Pharmacopsychiatry*, 1997, 30: 129–134.
47. Maggi F, Ferretti G, Pocceschi N, Menghini L, Ricciutelli M. Morphological, histochemical and phytochemical investigation of the genus *Hypericum* of the Central Italy. *Fitoterapia*, 2004, 75: 702–711.
48. Hernandez MF, Fale PLV, Araujo MEM, Serralheiro MLM. Acetylcholinesterase inhibition and antioxidant activity of the water extracts of several *Hypericum* species. *Food Chemistry*, 2010, 120: 1076–1082.
49. Dülger B, Hacıoğlu N. Antibacterial activity of three endemic *Hypericum* species used in folkloric medicine against methicilin-resistant *staphylococcus aureus*. *Biotechnology and Biotechnological Equipment*, 2009, 23: 763–765.
50. Çırak C, Sağlam B, Ayan AK, Kevseroğlu K. Morphogenetic and diurnal variation of hypericin in some *Hypericum* species from Turkey during the course of ontogenesis. *Biochemical Systematics and Ecology*, 2006, 34: 1–13.

51. Smelcerovic A, Verma V, Spiteller M, Ahmad SM, Puri SC, Qazi GN. Phytochemical analysis and genetic characterization of six *Hypericum* species from Serbia. *Phytochemistry*, 2006, 67: 171–177.
52. Balintova M, Bruňakova K, Petijova L, Čellarova E. Targeted metabolomic profiling reveals interspecific variation in the genus *Hypericum* in response to biotic elicitors. *Plant Physiology and Biochemistry*, 2019, 135: 348–358.
53. Çırak C, Radusiene J, Jakstas V, Ivanauskas L, Yayla F, Seyis F, Çamaş N. Secondary metabolites of *Hypericum* species from the *Drosanthe* and *Olympia* sections. *South African Journal of Botany*, 2016, 104: 82–90.
54. Tawaha K, Gharaibeh M, El-Elimat T, Alali FQ. Determination of hypericin and hyperforin content in selected Jordanian *Hypericum* species. *Industrial Crops and Products*, 2010, 32: 241–245.
55. Wang D, Bai J, Sun F, Yang D. Chemical constituents and antidepressant activity of the new species *Hypericum enshiense* occurring in China. *Phytomedicine*, 2010, 17: 410–413.
56. Ayan AK, Çırak C. Hypericin and pseudohypericin contents in some *Hypericum* species growing in Turkey. *Pharmaceutical Biology*, 2008, 46: 288–291.
57. Sagratini G, Ricciutelli M, Vittori S, Öztürk N, Öztürk Y, Maggi F. Phytochemical and antioxidant analysis of eight *Hypericum* taxa from Central Italy. *Fitoterapia*, 2008, 79: 210–213.
58. Çırak C, Radusiene J, Ivanauskas L, Jakstas V, Çamaş N. Population variability of main secondary metabolites in *Hypericum lydium* Boiss. (Hypericaceae). *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 2015, 14: 969–978.

59. Demirci B, Baser KHC, Crockett SL, Khan IA. Analysis of the volatile constituents of asian *Hypericum* L. (Clusiaceae, Hyperidoideae) Species. *Journal of Essential Oil Research*, 2005, 17: 659–663.
60. Eroğlu Özkan E, Özsoy N, Özhan G, Çelik BÖ, Mat A. Chemical composition and biological activities of *Hypericum pamphylicum*. *Industrial Crops and Products*, 2013, 50: 182–189.
61. Huang Z, Chen P, Su WW, Wang YG, Wu H , Peng W, Li PB. Antioxidant activity and hepatoprotective potential of quercetin 7-rhamnoside *in vitro* and *in vivo*. *Molecules*, 2018, 23: 1188.
62. Öztürk N, Korkmaz S, Öztürk Y. Wound-healing activity of St. John's Wort (*Hypericum perforatum* L.) on chicken embryonic fibroblasts. *Journal of Ethnopharmacology*, 2007, 111: 33–39.
63. Gadzovska S, Maury S, Ounnar S, Righezza M, Kascakova S, Refregiers M, Kascakova S, Refregiers M, Spasenoski M, Joseph C, Hagege D. Identification and quantification of hypericin and pseudohypericin in different *Hypericum perforatum* L. *in vitro* cultures. *Plant Physiology and Biochemistry*, 2005, 43: 591–601.
64. Sarrou E, Giassafaki LP, Masuero D, Perenzoni D, Vizirianakis IS, Irakli M, Martens S. Metabolomics assisted fingerprint of *Hypericum perforatum* chemotypes and assessment of their cytotoxic activity. *Food and Chemical Toxicology*, 2018, 114: 325–333.
65. Filippini R, Piovan A, Borsarini A, Caniato R. Study of dynamic accumulation of secondary metabolites in three subspecies of *Hypericum perforatum*. *Fitoterapia*, 2010, 81: 115–119.

66. Azeez H, Ibrahim K, Pop R, Pamfil D, Harta M, Bobis O. Changes induced by gamma ray irradiation on biomass production and secondary metabolites accumulation in *Hypericum triquetrifolium* Turra callus cultures. *Industrial Crops and Products*, 2017, 108: 183–189.
67. Sakavitsi ME, Christodoulou MI, Tchoumtchoua J, Fokialakis N, Kokkinopoulou IK, Papageorgiou E, Argyropoulou A, Skaltsounis LA, Halabalaki M, Scorilas A. Comparative HPLC-DAD and UHPLC-ESI(-)-HRMS & MS/MS profiling of *Hypericum* species and correlation with necrotic cell-death activity in human leukemic cells. *Phytochemistry Letters*, 2017, 20: 481–490.
68. Hosni K, Msaada K, Ben Taarit M, Marzouk B. Phenological variations of secondary metabolites from *Hypericum triquetrifolium* Turra. *Biochemical Systematics and Ecology*, 2011, 39: 43–50.
69. Spiteller M, Ozen T, Smelcerovic A, Zuehlke S, Mimica-Dukić N. Phenolic constituents and the *in vitro* antioxidant activity of the flowers of *Hypericum venustum*. *Fitoterapia*, 2008, 79: 191–193.
70. Çırak C, Radušienė J, Çamaş N. Pseudohypericin and hyperforin in two Turkish *Hypericum* species: Variation among plant parts and phenological stages. *Biochemical Systematics and Ecology*, 2008, 36: 377–382.
71. Bagdonaite E, Martonfi P, Repčak M, Labokas J. Variation in the contents of pseudohypericin and hypericin in *Hypericum perforatum* from Lithuania. *Biochemical Systematics and Ecology*, 2010, 38: 634–640.
72. Çırak C, Radušienė J, Ivanauskas L, Jakstas V, Çamaş N. Changes in the content of bioactive substances among *Hypericum montbretii* populations from Turkey. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, 2014, 24: 20–24.

73. Mansour S, Djebli N, Eroğlu Özkan E, Mat A. *In vivo* antiinflammatory activity and chemical composition of *Hypericum scabroides*. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 2014, 7: 514–520.
74. Alali FQ, Tawaha K. Dereplication of bioactive constituents of the genus *hypericum* using LC-(+,-)-ESI-MS and LC-PDA techniques: *Hypericum triquetrifolium* as a case study. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 2009, 17: 269–274.
75. Ccana Ccapatinta G, Serrano Flores C, Urrunaga Soria EJ, Choquenaira Pari J, Galiano Sanchez W, Crockett SL, Del Carpio Jimenez C. Assessing the phytochemical profiles and antidepressant-like activity of four Peruvian *Hypericum* species using the murine forced swimming test. *Phytochemistry Letters*, 2014, 10: 107–112.
76. Pang Q, Tian Y, Mi J, Wang J, Xu Y. Simultaneous determination and pharmacokinetic study of eight components in rat plasma by UHPLC-MS/MS after oral administration of *Hypericum japonicum* Thunb extract. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2016, 118: 228–234.
77. Kırmızıbekmez H, Demirci B, Yeşilada E, Hüsnü K, Demirci F. Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oils of *Lavandula stoechas* L. ssp. *stoechas* growing wild in Turkey. *Natural Product Communications*, 2009, 4: 1001–1006.
78. Çırak C, Radušiene J, Janulis V, Ivanauskas L, Çamaş N, Ayan AK. Phenolic constituents of *Hypericum triquetrifolium* Turra (Guttiferae) growing in Turkey: Variation among populations and plant parts. *Turkish Journal of Biology*, 2011, 35: 449–456.

79. Boğa M, Ertaş A, Eroğlu Özkan E, Kızıl M, Ceken B, Topcu G. Phytochemical analysis, antioxidant, antimicrobial, anticholinesterase and DNA protective effects of *Hypericum capitatum* var. *capitatum* extracts. *South African Journal of Botany*, 2016, 104: 249–257.
80. Tocci N, Weil T, Perenzoni D, Narduzzi L, Madrinan S, Crockett S, Nurk NM, Cavalieri D, Mattivi F. Phenolic profile, chemical relationship and antifungal activity of Andean *Hypericum* species. *Industrial Crops and Products*, 2018, 112: 32–37.
81. Çakır A, Yıldırım A, Duru ME, Harmandar M, Kazaz C. Isolation and characterization of antioxidant phenolic compounds from the aerial parts of *Hypericum hyssopifolium* L. by activity-guided fractionation. *Journal of Ethnopharmacology*, 2003, 87: 73–83.
82. Zdunić G, Goevac D, Šavikin K, Novaković M, Milosavljević S, Petrović S. Isolation and identification of phenolic compounds from *Hypericum richeri* Vill. And their antioxidant capacity. *Natural Product Research*, 2011, 25: 175–187.
83. Mathioudaki A, Berzesta A, Kypriotakis Z, Skaltsa H, Heilmann J. Phenolic metabolites from *Hypericum kelleri* Bald. an endemic species of Crete (Greece). *Phytochemistry*, 2018, 146: 1–7.
84. Ersoy E, Eroğlu Özkan E, Boğa M, Yılmaz MA, Mat A. Anti-aging potential and anti-tyrosinase activity of three *Hypericum* species with focus on phytochemical composition by LC–MS/MS. *Industrial Crops and Products*, 2019, 61: 171–175.
85. Klejdus B, Kovačik J, Babula P. PAL inhibitor evokes different responses in two *Hypericum* species. *Plant Physiology and Biochemistry*, 2013, 63: 82–88.

86. Hariharapura RC, Mahal HS, Srinivasan R, Jagani H, Vijayan P. A pulse radiolysis study of hyperoside isolated from *Hypericum mysorense*. *Radiation Physics and Chemistry*, 2015, 107: 149–159.
87. Jabeur I, Tobaldini F, Martins N, Barros L, Martins I, Calhelha RC, Ferreira ICFR. Bioactive properties and functional constituents of *Hypericum androsaemum* L. a focus on the phenolic profile. *Food Research International*, 2016, 89: 422–431.
88. Nunes JM, Pinto PS, Bordignon SAL, Rech SB, Poser GL. Phenolic compounds in *Hypericum* species from the Trigynobrathys section. *Biochemical Systematics and Ecology*, 2010, 38: 224–228.
89. Mandrone M, Scognamiglio M, Fiorentino A, Sanna C, Cornioli L, Antognoni F, Bonvicini F, Poli F. Phytochemical profile and α -glucosidase inhibitory activity of Sardinian *Hypericum scruglii* and *Hypericum hircinum*. *Fitoterapia*, 2017, 120: 184–193.
90. Peron G, Hošek J, Rajbhandary S, Pant DR, Dall Acqua S. LC-MSⁿ and HR-MS characterization of secondary metabolites from *Hypericum japonicum* Thunb. ex Murray from Nepalese Himalayan region and assessment of cytotoxic effect and inhibition of NF- κ B and AP-1 transcription factors *in vitro*. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2019, 174: 663–673.
91. Rainha N, Koci K, Coelho AV, Lima E, Baptista J, Fernandes-Ferreira M. HPLC-UV-ESI-MS analysis of phenolic compounds and antioxidant properties of *Hypericum undulatum* shoot cultures and wild-growing plants. *Phytochemistry*, 2013, 86: 83–91.
92. Jurgentliemk G, Nahrstedt A. Phenolic compounds from *Hypericum perforatum*. *Planta Medica*, 2002, 68: 88–91.

93. Mahomoodally MF, Zengin G, Zheleva-Dimitrova D, Mollica A, Stefanucci A, Sinan KI, Aumeeruddy MZ. Metabolomics profiling, bio-pharmaceutical properties of *Hypericum lanuginosum* extracts by *in vitro* and *in silico* approaches. *Industrial Crops and Products*, 2019, 133: 373–382.
94. Ramalhete N, Machado A, Serrano R, Gomes ET, Mota-Filipe H, Silva O. Comparative study on the *in vivo* antidepressant activities of the Portuguese *Hypericum foliosum*, *Hypericum androsaemum* and *Hypericum perforatum* medicinal plants. *Industrial Crops and Products*, 2016, 82: 29–36.
95. Marčetić MD, Milenković MT, Lakušić DV, Lakušić BS. Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oil and methanol extract of *Hypericum aegypticum* subsp. *webbii* (Spach) N. Robson. *Chemistry and Biodiversity*, 2016, 13: 427–436.
96. Bağcı E, Yüce-Babacan E. Essential oils of the aerial parts of *Hypericum apricum* Kar. and Kir. and *Hypericum davisii* Robson (Guttiferae) species from Turkey. *Asian Journal of Chemistry*, 2010, 22: 7405–7409.
97. Çakır A, Kordali S, Zengin H, Izumi S, Hirata T. Composition and antifungal activity of essential oils isolated from *Hypericum hyssopifolium* and *Hypericum heterophyllum*. *Flavour and Fragrance Journal*, 2004, 19: 62–68.
98. Couladis M, Baziou P, Petrakis PV, Harvala C. Essential oil composition of *Hypericum perforatum* L. growing in different locations in Greece. *Flavour and Fragrance Journal*, 2001, 16: 204–206.

99. Ferraz A, Faria DH, Benneti MN, Brondani Da Rocha A, Schwartzmann G, Henriques A, Von Poser GL. Screening for antiproliferative activity of six southern Brazilian species of *Hypericum*. *Phytomedicine*, 2005, 12: 112–115.
100. Javidnia K, Miri R, Soltani M, Gholami M, Khosravi AR. Essential oil composition of four *Hypericum* species from Iran. *Chemistry of Natural Compounds*, 2008, 44: 374–377.
101. Kamila PK, Ray A, Jena S, Mohapatra PK, Panda PC. Chemical composition and antioxidant activities of the essential oil of *Hypericum gaitii* Haines—an endemic species of Eastern India. *Natural Product Research*, 2018, 32: 739–742.
102. Yüce-Babacan E, Bağcı E. Essential oil composition of *Hypericum uniglandulosum* Hausskn. ex Bornm. and *Hypericum lydium* Boiss. from Turkey. *International Journal of Nature and Life Sciences*, 2017, 1: 12-16.
103. Çakır A, Duru ME, Harmandar M, Ciriminna R, Passannanti S, Piozzi F. Comparison of the volatile oils of *Hypericum scabrum* L. and *Hypericum perforatum* L. from Turkey. *Flavour and Fragrance Journal*, 1997, 12: 285–287.
104. Moleriu L, Jianu C, Bujanca G, Doros G, Misca C, Dumitru Moleriu R, Cosmin Ilie A. Essential oil of *Hypericum perforatum* The chemical composition and antimicrobial activity. *Revista De Chimie*, 2017, 68: 687-692.
105. Bertoli A, Menichini F, Mazzetti M, Spinelli G, Morelli I. Volatile constituents of the leaves and flowers of *Hypericum triquetrifolium* Turrat. *Flavour and Fragrance Journal*, 2003, 18: 91–94.

106. Mockute D, Bernotiene G, Judzentiene A. Volatile compounds of the aerial parts of wild St. John's wort (*Hypericum perforatum* L.) plants. *Chemija*, 2003, 14: 108–111.
107. Toker Z, Kızıl G, Özen HC, Kızıl M, Ertekin S. Compositions and antimicrobial activities of the essential oils of two *Hypericum* species from Turkey. *Fitoterapia*, 2006, 77: 57–60.
108. Dias ACP, Seabra RM, Andrade PB, Ferreres F, Fernandes-Ferreira M. Xanthone biosynthesis and accumulation in calli and suspended cells of *Hypericum androsaemum*. *Plant Sci*, 2000, 150: 93–101.
109. Kitanov GM, Nedialkov PT. Mangiferin and isomangiferin in some *Hypericum* species. *Biochem Syst Ecol*, 1998, 26: 647–653.
110. Hu LH, Yip SC, Sim KY. Xanthones from *Hypericum ascyron*. *Phytochem*, 1999, 52: 1371–1373.
111. Abreu IN, Porto ALM, Marsaioli AJ, Mazzafera P. Distribution of bioactive substances from *Hypericum brasiliense* during plant growth. *Plant Sci*, 2004, 167: 949–954.
112. Shiu WKP, Gibbons S. Anti-staphylococcal acylphloroglucinols from *Hypericum beanii*. *Phytochem*, 2006, 67: 2568–2572.
113. Yin ZQ, Wang Y, Ye WC, Zhao SX. Chemical constituents of *Hypericum perforatum* (St. John's wort) growing in China. *Biochem Syst Ecol*, 2004, 32: 521–523.
114. Diaz JG, Paz PP, Herz W. New water soluble flavone and xanthone glycosides from *Hypericum canariense* L. *Phytochemistry*, 2010, 3: 171–175.
115. Wu QL, Wang SP, Du LJ, Yang JS, Xiao PG. Xanthones from *Hypericum japonicum* and *H. henryi*. *Phytochem*, 1998, 49: 1395–1402.

116. Zhang WD, Fu P, Liu RH, Li TZ, Li HL, Zhang W. A new bisxanthone from *Hypericum japonicum*. *Fitoterapia*, 2007, 78: 74-76.
117. Tanaka N, Takaishi Y. Xanthones from *Hypericum chinense*. *Phytochem*, 2006, 67: 2146–2151.
118. Ishiguro K, Nagareya N, Suitani A, Fukumoto H. A prenylated xanthone from cell suspension cultures of *Hypericum patulum*. *Phytochem*, 1997, 44: 1065-1067.
119. Crockett SL, Poller B, Tabanca N, Pferschy-Wenzling EM, Kunert O, Wedge DE, Bucar F. Bioactive xanthones from the roots of *Hypericum perforatum* (common St John's wort). *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2011, 91: 428–434.
120. Nedialkov PT, Kitanov GM, Zheleva-Dimitrova DZ, Girreser U. Flavonoits and a xanthone from *Hypericum umbellatum* (Guttiferae). *Biochem Syst Ecol*, 2007, 35: 119-121.
121. Manning K, Petrunak E, Lebo M, Gonzalez-Sarrias A, Seeram NP, Henry GE. Acylphloroglucinol and xanthones from *Hypericum ellipticum*. *Phytochemistry*, 2011, 72: 662-667.
122. Mei-Ing C, Jing-Ru W, Mei-Hsun L, Ming-Hong Y, Chun-Nan L. A New Chalcone, Xanthones, and a Xanthonolignoid from *Hypericum geminiflorum*. *Journal of Natural Products*, 1999, 62: 1033-1035.
123. Westerhoff K, Kaunzinger A, Wurglics M, Dressman J, Schubert-Zsilavecz M. Biorelevant dissolution testing of St John's wort products. *J. Pharm. Pharmacol*, 2002, 54: 1615–1621.
124. Westerhoff H, Getz WM, Bruggeman F, Hofmeyr JHS, Rohwer JM, Snoep JL. ECA: Control in Ecosystems. *Molecular Biology Reports*, 2002, 29: 113–117.

125. Oliveira AI, Pinho C, Fonte P, Sarmiento B, Dias ACP. Development, characterization, antioxidant and hepatoprotective properties of poly(ϵ -caprolactone) nanoparticles loaded with a neuroprotective fraction of *Hypericum perforatum*. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2018, 110: 185-196.
126. Ersoy E, Mat A, Eroğlu Özkan E. Yeni Çalışmalar Işığında *Hypericum* Türlerinin Farmakolojik Aktiviteleri. *Sağlık bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi*, 2019, 2: 71–79.
127. Khan SA, Verma P, Arbat A, Gaikwad S, Parasharami VA. Development of enhanced hypericin yielding transgenic plants and somaclones: High throughput direct organogenesis from leaf and callus explants of *Hypericum perforatum*. *Industrial Crops and Products*, 2018, 111: 544-554.
128. Linde K, Berner MM, Kriston L. St John's wort for major depression. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008: CD000448.
129. Herraiz T, Guillén H. Monoamine oxidase-A inhibition and associated antioxidant activity in plant extracts with potential antidepressant actions. *BioMed Res*, 2018: 1-10.
130. Süntar IP, Akkol EK, Yılmaz D, Baykal T, Kırmızıbekmez H, Alper M, Yeşilada E. Investigations on the *in vivo* wound healing potential of *Hypericum perforatum* L. *J. Ethnopharmacol*, 2010, 127: 468-477.
131. Öztürk N, Kıyan HT. Evaluation of biological activities of *Hypericum perforatum* L. and *Hypericum calycinum* L. Extracts *Free radical Biology and Medicine*, 2016: 100:107.

132. Çobanoğlu A, Şendir M. The effect of *hypericum perforatum* oil on the healing process in the care of episiotomy wounds: A randomized controlled trial. *European Journal of Integrative Medicine*, 2019, 34: 100995.
133. Guo Y, Zhang N, Duan X, Cao Y, Xue Y, Luo Z, Zhu H, Chen C, Wang J, Zhang Y. Hyperforatins L–U: Prenylated acylphloroglucinols with a terminal double bond from *Hypericum perforatum* L. (St John's Wort). *Phytochemistry*, 2019, 164: 41-49.
134. Hammer KD, Hillwig ML, Solco AK, Dixon PM, Delate K, Murphy PA, Wurtele ES, Birt DF. Inhibition of prostaglandin E₂ production by anti-inflammatory *hypericum perforatum* extracts and constituents in RAW264.7 mouse macrophage cells. *J Agric Food Chem*, 2007, 55: 7323-7331.
135. Abdel-Salam OM. Anti-inflammatory, antinociceptive, and gastric effects of *Hypericum perforatum* in rats. *Sci. World J*, 2005, 5: 586–595.
136. Sosa S, Pace R, Bornanciny A. Topical anti-inflammatory activity of extracts and compounds from *Hypericum perforatum* L. *J Pharm Pharmacol*, 2007, 59: 703-709.
137. Kumar V, Singh PN, Bhattacharya SK. Anti-inflammatory and analgesic activity of Indian *Hypericum perforatum* L. *Indian Journal of Experimental Biology*, 2001, 39: 339-343.
138. Zou Y, Lu Y, Wei D. Antioxidant activity of a flavonoid-rich extract of *Hypericum perforatum* L. *in vitro*. *Journal of Agricultural Food Chemistry*, 2004, 52: 5032-5039.
139. Silva BA, Malva JO, Dias ACP. St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) extracts and isolated phenolic compounds are effective antioxidants in several *in vitro* models of oxidative stress. *Food Chem*, 2008, 110: 611-619.

140. Mir MY, Kamili AN, Hassan QP, Rafi S, Parray JA, Jan S. *In vitro* regeneration and free radical scavenging assay of *Hypericum perforatum* L. *National Academy Science Letters*, 2016, 42: 161-167.
141. Gitea D, Vicas S, Gitea MA, Nemeth S, Tit DM, Pasca B, Iovan C. HPLC screening of bioactives compounds and antioxidant capacity of different *Hypericum* species. *Revista de chimie*, 2018, 69: 305-309.
142. Meirelles GC, Pippi B, Hatwig C, de Barros FMC, de Oliveira LFS, von Poser GL, Fuentefria AM. Synergistic antifungal activity of the lipophilic fraction of *Hypericum carinatum* and fluconazole. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, 2017, 27: 118-123.
143. Keles O, Seyyal AK, Bakirel T, Alpınar K. Screening of some Turkish plants for antibacterial activity. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 2001, 25: 559–565.
144. Tolkunova NN, Cheuva EN, Bidyuk AY. Effect of medicinal plant extracts on microorganism development. *Pishchevaya Promyshlennost*, 2002, 8: 70–71.
145. Schempp CM, Windeck T, Hezel S, Simon JC. Topical treatment of atopic dermatitis with St. John's Wort cream – a randomized, placebo controlled, double blind half-side comparison. *Phytomedicine*, 2003, 10: 31–37.
146. Avato P, Raffo F, Guglielmi G, Vitali C, Rosato A. Extracts from St. John's Wort and their antimicrobial activity. *Phytotherapy Research*, 2004, 18: 230-232.
147. Reichling J, Weseler A, Saller R. A current review of the antimicrobial activity of *Hypericum perforatum* L. *Pharmacopsychiatry*, 2001, 34: 116–118.
148. Saddiqe Z, Naeem I, Maimoona A. A review of the antibacterial activity of *Hypericum perforatum* L. *Journal of Ethnopharmacology*, 2010, 131: 511-521.

149. Dülger G, Dülger B. Antifungal activity of *Hypericum havvae* against some medical *Candida* yeast and *Cryptococcus* species. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 2014, 13: 405-408.
150. Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs over the last 25 years. *J. Nat. Prod*, 2007, 70: 461–477.
151. Andrade MR, Almeida EX, Conserva LM. Alkyl chromone and other compounds from *Clusia nemorosa*. *Phytochemistry*, 1998, 43: 1431–1433.
152. Fuller RW, Blunt JW, Boswell JL, Cardellina JH, Boyd MR. Guttiferone F, the first prednylated benzophenone from *Allanblackia stuhlmannii*. *Journal of Natural Products*, 1999, 62: 130–132.
153. Kubin A, Wierrani F, Burner U, Alth G, Grunberger W. Hypericin-the facts about a controversial agent. *Current pharmaceutical design*, 2005, 11: 233-253.
154. Jacobson JM, Feinman L, Liebes L, Ostrow N, Koslowski V, Tobia A, Cabana BE, Lee D, Spritzler J, Prince AM. Pharmacokinetics, safety, and antiviral effects of hypericin, a derivative of St John's wort plant, in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001, 45: 517–524.
155. Wood S, Huffman J, Weber N, Andersen D, North J, Murray B, Hughes B. Antiviral activity of naturally occurring anthraquinones and anthraquinone derivatives. *Planta Medica*, 1990, 56: 651-652.
156. Schmitt AC, Ravazzolo AP, Von Poser GL. Investigation of some *Hypericum* species native to Southern of Brazil for antiviral activity. *Journal of Ethnopharmacology*, 2001, 77: 239–245.

157. Booker A, Agapouda A, Frommenwiler DA, Scotti F, Reich E, Heinrich M. St John's wort (*Hypericum perforatum*) products – an assessment of their authenticity and quality. *Phytomedicine*, 2018, 40: 158-164.
158. Damlar I, Arpağ OF, Tatlı U, Altan A. Effects of *Hypericum perforatum* on the healing of xenografts: a histomorphometric study in rabbits. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2017, 55: 383- 387.
159. Martarellia D, Martarellib B, Pediconia D, Nabissic MI, Perfumia M, Pompei P. *Hypericum perforatum* methanolic extract inhibits growth of human prostatic carcinoma cell line orthotopically implanted in nude mice. *Cancer Letters*, 2004, 210: 27–33.
160. Fobofou SAT, Franke K, Sanna G, Porzel A, Bullita E, La Colla P, Wessjohann LA. Isolation and anticancer, anthelmintic, and antiviral (HIV) activity of acylphloroglucinols, and regioselective synthesis of empetrifranzinans from *Hypericum roeperianum*. *Bioorg. Med. Chem.*, 2015, 23: 6327–6334.
161. Zhou ZB, Zhang YM, Pan K, Luo JG, Kong LY. Cytotoxic polycyclic polyprenylated acylphloroglucinols from *Hypericum attenuatum*. *Fitoterapia*, 2014, 95: 1-7.
162. Kintzios SE. Terrestrial plant-derived anticancer agents and plant species used in anticancer research. *Critical Reviews in Plant Sciences*, 2006, 25: 79–113.
163. Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. St John's wort (*Hypericum perforatum* L.): a review of its chemistry, pharmacology and clinical properties. *J Pharm Pharmacol*, 2001, 53: 583–600.
164. Morteza-Semnani K, Mahmoudi M, Saeedi M, Javanmardi A. 324 Analgesic activity of Iranian *Hypericum perforatum*. *Toxicology Letters*, 2003, 144: 88.

165. Apaydın S, Zeybek U, Ince I, Elgin G, Karamenderes C, Öztürk B, Tuğlular I. *Hypericum triquetrifolium* Turra. extract exhibits antinociceptive activity in the mouse. *Journal of Ethnopharmacology*, 1999, 67: 307-312.
166. Tedeschi E, Menegazzi M, Margotto D, Suzuki H, Förstermann U, Kleinert H. Anti-inflammatory actions of St. John's Wort: inhibition of human inducible nitric-oxide synthase expression by down-regulating signal transducer and activator of transcription-1alpha (STAT-1alpha) activation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2003, 307: 254–261.
167. Galeotti N, Vivoli E, Bilia AR, Souto EB, Calpena AC, Garcia ML. St. John's Wort reduces neuropathic pain through a hypericin-mediated inhibition of the protein kinase C gamma and epsilon activity. *Biochem Pharmacol*, 2010, 79: 1327–1336.
168. Sarrell EM, Cohen HA, Kahan E. Naturopathic treatment for ear pain in children. *Pediatrics*, 2003, 111: 574-579.
169. Mainetti S, Carnevali F. An experience with paediatric burnwounds treated with a plant-derived wound therapeutic. *J Wound Care*, 2013, 22: 681–689.
170. Samadi S, Khadivzadeh T, Emami A, Moosavi NS, Tafaghodi H, Behnam HR. The effect of *Hypericum perforatum* on the wound healing and scar of cesarean. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 2010, 16: 113–117.
171. Rabanal RM, Bonkanka CX, Hernández-Pérez M, Sánchez-Mateo CC. Analgesic and topical anti-inflammatory activity of *Hypericum canariense* L. and *Hypericum glandulosum* Ait. *Journal of Ethnopharmacology*, 2005, 96: 591-596.

172. Sánchez-Mateo CC, Bonkanka CX, Hernández-Pérez M, Rabanal RM. Evaluation of the analgesic and topical anti-inflammatory effects of *Hypericum reflexum* L. Fil. *Journal of Ethnopharmacology*, 2006, 107: 1-6.
173. Bonkanka CX, Sánchez-Mateo CD, Rabanal RM. Antinociceptive activity of *Hypericum grandifolium* Choisy in mice. *Journal of Natural Medicines*, 2011, 65: 122-128.
174. Medina MA, Martinez-Poveda B, Amores-Sanchez MI, Quesada AR. Hyperforin: more than an antidepressant bioactive compound. *Life Sci*, 2006, 79: 105-111.
175. Kaçar O, Azkan N. Tıbbi bitki olarak sarı kantaron (*Hypericum perforatum*L.) ve halk sağlığındaki yeri. *Dünya Gıda Dergisi*, 2010: 82-89.
176. Team WHO. *WHO Monographs on Selected Medicinal Plants*, 2nd ed. Ravello-Salerno, Italy, World Health Organization, 1999.
177. Kitanov GM. Hypericin and pseudohypericin in some *Hypericum* species. *Biochem Syst Ecol*, 2001, 29: 171-178.
178. Yeşilada E, Honda G, Sezik E, Tabata M, Fujita T, Tanaka T, Takeda Y, Takaishi Y. Traditional medicine in Turkey. V. Folk medicine in the inner Taurus Mountains. *Journal of Ethnopharmacology*, 1995, 46: 133-152.
179. Shen YC, Hung MC, Wang LT, Chen CY. Inocalophyllins A, B and their methyl esters from the seeds of *Calpophyllum inophyllum*. *Chem Pharm Bull*, 2003, 51: 802-806.
180. Shen YC, Wang LT, Khalil AT, Kuo YH. Chromanones and dihydrocoumarins from *Calophyllum blancoi*. *Chem Pharm Bull*, 2004, 52: 402-405.

181. Pires CTA, Brenzan MA, Scodro RB, DAG C, LDG L, VLD S, Cardoso RF. Anti-mycobacterium tuberculosis activity and cytotoxicity of *Calophyllum brasiliense* Cambess. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2014, 109: 324-329.
182. Gomez-Verjan JC, Estrella- Parra EA, Gonzalez-Sanchez I, Vazquez-Martinez ER, Vergara-Castaneda E, Cerbon MA, Reyes-Chilpa R. Molecular mechanisms involved in the cytotoxicity induced by coumarins from *Calophyllum brasiliense* in K 562 leukaemia cells. *J Pharm Pharmacol*, 2014, 66: 1189-1195.
183. Nigam S, Mitra C. Constituents of *Calophyllum tomentosum* and *Calophyllum apetalum* nats. *Planta Med*, 1968, 16: 450-457.
184. Tee KH, Ee GCL, Ismail IS, Karunakaran T, The SS, Jong VYM, Mohd Nor SM. A new coumarin from stem bark of *Calophyllum wallichianum*. *Nat Prod Res*, 2018, 32: 2565-2570.
185. Dharmaratne HRW, Wijesinghe WNMM, Thevanasem V. Antimicrobial activity of xanthenes from *Calophyllum* species, against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *J Ethnopharmacol*, 1999, 66: 339-342.
186. Gunasekera SP, Jayatilake GS, Selliah SS, Sultanbawa MUS. Chemical investigation of ceylonese plants. Part 27. Extractives of *Calophyllum cuneifolium* thw. and *Calophyllum soulattri* Burm. f. (Guttiferae). *Journal of Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 1977, 13: 1505-1511.
187. Aminudin NI, Ahmad F, Taher M, Zulkifli RM. α -Glucosidase and 15-lipoxygenase inhibitory activities of phytochemicals from *Calophyllum symingtonianum*. *Nat Prod Commun*, 2015, 10: 1585-1587.
188. Dahanayake M, Kitagawa I, Somanathan R, Sultanbawa MUS. Chemical investigation of ceylonese plants. Part VII. Extractives of *Calophyllum*

- thwaitesii* Planch and Triana and *Calophyllum walkeri* Wight (Guttiferae). *Journal of Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 1974: 2510-2514.
189. Iinuma M, Ito T, Tosa H, Tanaka T, Miyake R, Chelladurai V. Prenylated xanthonoids from *Calophyllum apetalum*. *Phytochemistry*, 1997, 46: 1423-1429.
 190. Mah SH, Cheng Lian EG, The SS, Sukari MA. Antiproliferative xanthone derivatives from *Calophyllum inophyllum* and *Calophyllum soulattri*. *Pak J Pharm Sci*, 2015, 28: 425-429.
 191. Yimdjo MC, Azebaze AG, Nkengfack AE, Meyer AM, Bodo B, Fomum ZT. Antimicrobial and cytotoxic agents from *Calophyllum inophyllum*. *Phytochemistry*, 2004, 65: 2789-2795.
 192. Abe F, Nagafuji S, Okabe H, Akahane H, Estrada-Muniz E, Huerta-Reyes M, Reyes-Chilpa R. Trypanocidal constituents in plants 3. Leaves of *Garcinia intermedia* and heartwood of *Calophyllum brasiliense*. *Biol Pharm Bull*, 2004, 27: 141- 143.
 193. Oger JM, Morel C, Helesbeux JJ, Litaudon M, Seraphin D, Dartiguelongue C, Larcher G, Richomme P, Duval O. First 2-hydroxy-3-methylbut-3-enyl substituted xanthenes isolated from plants: structure elucidation, synthesis and antifungal activity. *Nat Prod Res*, 2003, 17: 195-199.
 194. Taher M, Idris MS, Ahmad F, Arbain D. A polyisoprenylated ketone from *Calophyllum enervosum*. *Phytochemistry*, 2005, 66: 723-726.
 195. Subramanian SS, Nair A. Myricetin-7-glucoside from the androecium of the flowers of *Calophyllum inophyllum*. *Phytochemistry*, 1971, 10: 1679-1680.

196. Ito C, Itoigawa M, Miyamoto Y, Rao KS, Takayasu J, Okuda Y, Mukainaka T.
A new biflavonoid from *Calophyllum paniciflorum* with antitumor-promoting activity. *J Nat Prod*, 1999, 62: 1668-1671.
197. Reyes-Chilpa R, Estrada-Muniz E, Apan TR, Amekraz B, Aumelas A, Jankowski CK, Vazquez-Torres M. Cytotoxic effects of mammea type coumarins from *Calophyllum brasiliense*. *Life Sci*, 2004, 75: 1635-1647.
198. Cao SG, Sim KY, Goh S. Minor methylated pyranoamentoflavones from *Calophyllum venulosum*. *Nat Prod Lett*, 2001, 15: 291-297.
199. Guerreiro E, Kunesch G, Polonsky J. Chromannones de l'écorce de *Calophyllum recedens*. *Phytochemistry*, 1973, 12: 185-189.
200. Ali MS, Mahmud S, Perveen S, Ahmad VU, Rizwani GH. Epimers from the leaves of *Calophyllum inophyllum*. *Phytochemistry*, 1999, 50: 1385-1389.
201. Khan NUD, Parveen N, Singh MP, Singh R, Achari B, Dastidar PP, Dutta PK. Two isomeric benzodipyrone derivatives from *Calophyllum inophyllum*. *Phytochemistry*, 1996, 42: 1181-1183.
202. Cottiglia F, Dhanapal B, Sticher O, Heilmann J. New chromanone acids with antibacterial activity from *Calophyllum brasiliense*. *J Nat Prod*, 2004, 67: 537-541.
203. Babu V, Arya R, Ilyas M, Nasim K. 9-Hydroxy-2,2,6,7-tetramethyl-2H-[1]-benzopyran-(1-phenylethylene-10-yl) -[3,2-b]-dihydropyran-4-one from *Calophyllum tomentosum*. *Phytochemistry*, 1994, 35: 507-510.
204. Karunanayake S, Sotheeswaran S, Uvais M, Sultanbawa S, Balasubramaniam S. Xanthenes and triterpens of *Calophyllum tomentosum*. *Phytochemistry*, 1981, 20: 1303-1304.

205. Yasunaka K, Abe F, Nagayama A, Okabe H, Lozada-Perez L, Lopez-Villafranco E, Muniz EE, Aguilar A, Reyes-Chilpa R. Antibacterial activity of crude extracts from Mexican medicinal plants and purified coumarins and xanthenes. *J Ethnopharmacol*, 2005, 97: 293-299.
206. Joshi SP, Kulkarni SR, Phalgune UD, Puranik VG. New dipyrancoumarin from the leaves of *Calophyllum apetalum* Willd. *Nat Prod Res*, 2013, 27: 1896-1901.
207. Govindachari T, Prakash D, Viswanathan N. Apetalactone, a new triterpene lactone from *Calophyllum* species. *J Chem Soc C*, 1968: 1323-1324.
208. Iniaghe OM, Malomo SO, Adebayo JO. Proximate composition and phytochemical constituents of leaves of some *Acalypha* species. *Pak J Nutr*, 2009, 8: 256-258.
209. Ming M, Zhang X, Chen HF, Zhu LJ, Zeng DQ, Yang J, Wu GX, Wu YZ, Yao XS. RXR α transcriptional inhibitors from the stems of *Calophyllum membranaceum*. *Fitoterapia*, 2016, 108: 66-72.
210. Zhu LJ, Yi S, Li X, Chen HF, Ming M, Zhang X, Yao XS. C-glycosides from the stems of *Calophyllum membranaceum*. *J Asian Nat Prod Res*, 2018, 20: 49-54.
211. Ramakhrisnan N, Malarvizhi PGC-MS. Analysis of biologically active compounds in leaves of *Calophyllum inophyllum* L. *International Journal of Chemtech Research*, 2011, 3: 806-809.
212. Creagh T, Ruckle JL, Tolbert DT, Giltner J, Eiznhamer DA, Dutta B, Flavin MT, Xu ZQ. Safety and pharmacokinetics of single doses of (+)-calanolide A, a novel, naturally occurring nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor, in

- healthy, human immunodeficiency virus-negative human subjects. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001, 45: 1379-1386.
213. Shen YC, Wang LT, Khalil AT, Chiang LC, Cheng PW. Bioactive pyranoxanthones from the roots of *Calophyllum blancoi*. *Chem Pharm Bull*, 2005, 53: 244-247.
214. Bath SG, Kane JG, Sreenivasan A. The *in vitro* evaluation of the antibacterial activity of undi oil (*Calophyllum inophyllum* Linn.). *J Am Pharm Assoc*, 1954, 43: 543-546.
215. Khan M, Kihara M, Omoloso A. Antimicrobial activity of *Calophyllum soulattri*. *Fitoterapia*, 2002, 73: 741-743.
216. Mahmud S, Rizwani G, Ahmad M, Ali S, Perveen S, Ahmad V. Antimicrobial studies on fractions and pure compounds of *Calophyllum inophyllum* Linn. *Pak J Pharmacol*, 1998, 15: 13-25.
217. Kimura S, Ito C, Jyoko N, Segawa H, Kuroda J, Okada M, Adachi S. Inhibition of leukemic cell growth by a novel anti-cancer drug (GUT-70) from *calophyllum brasiliense* that acts by induction of apoptosis. *Int J Cancer*, 2005, 113: 158-165.
218. Ito C, Itoigawa M, Mishina Y, Filho VC, Enjo F, Tokuda H, Nishino H, Furukawa H. Chemical constituents of *Calophyllum brasiliense*. 2. Structure of three new coumarins and cancer chemopreventive activity of 4-substituted coumarins. *J Nat Prod*, 2003, 66: 368-371.
219. Duraipandiyan V, Ayyanar M, Ignacimuthu S. Antimicrobial activity of some ethnomedical plants used by Paliyar tribe from Tamil Nadu, India. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2006, 6: 35-37.

220. Oku H, Ueda Y, Iinuma M, Ishiguro K. Inhibitory effects of xanthenes from Guttiferae plants on PAF-induced hypotension in mice. *Planta Med*, 2005, 71: 90-92.
221. Prasad J, Shrivastava A, Khanna A, Bhatia G, Awasthi S, Narender T. Antidyslipidemic and antioxidant activity of the constituents isolated from the leaves of *Calophyllum inophyllum*. *Phytomedicine*, 2012, 19: 1245-1249.
222. Arora R, Mathur C, Seth S. Calophyllolide, a complex coumarin anticoagulant from *Calophyllum inophyllum* Linn. *J Pharm Pharmacol*, 1962, 14: 534-536.
223. Kawazu K, Ohigashi H, Mitsui T. The piscicidal constituents of *Calophyllum inophyllum* Linn. *Tetrahedron Lett*, 1968, 9: 2383-2385.
224. Ravelonjato B, Libot F, Ramiandrasoa F, Kunesch N, Gayral P, Poisson J. Molluscicidal constituents of *Calophyllum* from Madagascar: activity of some natural and synthetic neoflavonoids and khellactones. *Planta Med*, 1992, 58: 51-55.
225. Watt G. *Dictionary of The Economic Products of India* (Cabbage to Cyperus). Volume 2, Cambridge, Cambridge University Press, 2014: 29-32.
226. Dorla E, Grondin I, Hue T, Clerc P, Dumas S, Guavin-Bialecki A, Laurent P. Traditional uses, antimicrobial and acaricidal activities of 20 plants selected among Reunion Island's flora. *S Afr J Bot*, 2019, 122: 447-456.
227. Isaias DEB, Niero R, Noldin VF, Campos-Buzzi F, Yunes RA, Delle-Monache F, Cechinel-Filho V. Pharmacological and phytochemical investigations of different parts of *Calophyllum brasiliense* (Clusiaceae). *Pharmazie*, 2004, 59: 879-881.
228. Sies H. Role of metabolic H₂O₂ generation: redox signaling and oxidative stress. *Journal of Biological Chemistry*, 2014, 289: 8735-8741.

229. Leeuwenburgh C, Heinecke JW. Oxidative stress and antioxidants in exercise. *Current Medicinal Chemistry*, 2001, 8: 829-838.
230. Hameed A, Sharma I, Kumar A, Azooz MM, Ahmad Lone H, Ahmad P. Glutathione metabolism in plants under environmental stress. In: Ahmad P (ed). *Oxidative Damage to Plants*. San Diego, Academic Press, 2014: 183-200.
231. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2007, 39: 44-84.
232. Santamaria L, Bianchisantamaria A. Free-radicals as carcinogens and their quenchers as anticarcinogens. *Medical Oncology and Tumor Pharmacotherapy*, 1991, 8: 121-140.
233. Gardes-Albert M, Bonnefont-Rousselot D, Abedinzadeh Z, Jore D. Reactive oxygen species. How oxygen may become toxic. *Actualite Chimique*, 2003: 91-96.
234. Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, Kelly F, Cheeseman K, Mitchinson MJ, et al. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease. *Cambridge Heart Antioxidant Study*, 1996, 347: 781-786.
235. Schnackenberg CG. Oxygen radicals in cardiovascular-renal disease. *Current Opinion in Pharmacology*, 2002, 2: 121-125.
236. Rao GM, Rao AV, Raja A, Rao S, Rao A. Role of antioxidant enzymes in brain tumours. *Clinica Chimica Acta*, 2000, 296: 203-212.
237. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease health. *International Journal of Biomedical Science*, 2008, 4: 89-96.
238. Aydemir B, Karadağ-Sarı E. Antioksidanlar, büyüme faktörleri ile ilişkisi. *Kocatepe Veterinary Journal*, 2009, 2: 56-60.

239. Niki E. Action of antioxidants against oxidative stress. In: Dizdaroglu M, Karakaya A(eds). *Advances in DNA Damage and Repair*. Springer US, NATO ASI Series, 1999, 302: 313-318.
240. Henle ES, Linn S. Formation, prevention, and repair of DNA damage by iron hydrogen peroxide. *Journal of Biological Chemistry*, 1997, 272: 19095-19098.
241. Shi H, Noguchi N, Niki E. Comparative study on dynamics of antioxidative action of alpha-tocopheryl hydroquinone, ubiquinol, and alpha-tocopherol against lipid peroxidation. *Free Radical Biology & Medicine*, 1999, 27: 334-346.
242. Kanner J, German JB, Kinsella JE. Initiation of lipid-peroxidation in biological-systems. *Crc Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 1987, 25: 317-364.
243. Adak T. Kojik Asit Türevi Bileşiklerin Tasarımı, Sentezi ve Melanoma Hücrelerine Karşı Sitotoksiteleri ile Tirozinaz İnhibisyonu Etkilerinin Değerlendirilmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı.Yüksek Lisans Tezi, Ankara: Hacettepe Üniversitesi, 2019.
244. Kalka K, Mukhtar H, Turowski-Wanke A, Merk H. Biomelanin antioxidants in cosmetics: assessment based on inhibition of lipid peroxidation. *Skin Pharmacology and Applied Skin Physiology*, 2000, 13: 143-149.
245. Nicolaidou E, Katsambas AD. Pigmentation disorders: hyperpigmentation and hypopigmentation. *Clinics in Dermatology*, 2014, 32: 66-72.
246. Özçelik D. Mantardan (*Agaricus bisporus*) Tirozinaz Enziminin İzole Edilmesi ve Fenol Giderilmesinde Kullanılması. Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Ankara: Gazi Üniversitesi, 2005.
247. Graham HN. Tea: the plant and its manufacture; chemistry and consumption of the beverage. *National Library of Medicine*, 1984, 158: 29-74.

248. Chen MJ, Liu JR, Sheu JF, Lin CW, Chuang CL. Study on skin care properties of milk kefir whey. *Asian-Australasian J. Anim. Sci*, 2006, 19: 905-908.
249. Rescigno A, Sollai F, Pisu B, Rinaldi A, Sanjust E. Tyrosinase inhibition: general and applied aspects. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem*, 2002, 17: 207-218.
250. Pongkai P, Saisavoey T, Sangtanoo P, Sangvanich P, Karnchanatat A. Effects of protein hydrolysate from chicken feather meal on tyrosinase activity and melanin formation in B16F10 murine melanoma cells. *Food Sci. Biotechnol*, 2017, 26: 1199-1208.
251. Ochiai A, Tanaka S, Tanaka T, Taniguchi M. Rice bran protein as a potent source of antimelanogenic peptides with tyrosinase inhibitory activity. *J. Nat. Prod*, 2016, 79: 2545-2551.
252. Neagu E, Radu GL, Albu C, Paun G. Antioxidant activity, acetylcholinesterase and tyrosinase inhibitory potential of *Pulmonaria officinalis* and *Centarium umbellatum* extracts. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 2018, 25: 578-585.
253. Yur S, Tekin M, Göger F, Başer KH, Özek T, Özek G. Composition and potential of *Tanacetum haussknechtii* Bornm. Grierson as antioxidant and inhibitor of acetylcholinesterase, tyrosinase, and α -amylase enzymes. *International Journal of Food Properties*, 2017, 20: 2359-2378.
254. Yang Y, Sun X, Ni H, Du X, Chen F, Jiang Z, Li Q. Identification and characterization of the tyrosinase inhibitory activity of caffeine from *Camellia Pollen*. *J. Agric. Food Chem*, 2019, 67: 12741-12751.
255. Çöleri A. Bazı Termofilik *Bacillus* Türlerinin Termotabil α -Glukozidaz Üretim Kapasiteleri ve Enzimlerin Kısmi Karakterizasyonu. Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı. Doktora Tezi, Ankara: Ankara Üniversitesi, 2007.

256. Henrissat B, Bairoch A. New families in the classification of glycosyl hydrolases on amino acid sequence similarities. *Biochemical Journal*, 1993, 193: 781-788.
257. Kim SD. α -Glucosidase inhibitor from *Buthus martensi* Karsch. *Food Chemistry*, 2013, 136: 297-300.
258. Cengiz-Ecemiş G, Atmaca H. Oral antidiyabetik ajanlar. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 2012, 29: 23-29.
259. Guo F, Zhang S, Yan X, Dan Y, Wang J, Zhao Y, Yu Z. Bioassayguided isolation of antioxidant and α -glucosidase inhibitory constituents from stem of *Vigna angularis*. *Bioorganic Chemistry*, 2019, 87: 312-320.
260. Ibrahim MA, Bester MJ, Neitz AW, Gaspar ARM. Rational in silico design of novel α -glucosidase inhibitory peptides and *in vitro* evaluation of promising candidates. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2018, 107: 234-242.
261. Grundy SM, Hansen B, Smith SC, Cleeman JI, Kahn RA. Clinical management of metabolic Syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24: 19-24.
262. Arıtuluk ZC, Ezer N. Halk Arasında Diyabete Karşı Kullanılan Bitkiler (Türkiye)-II, *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 2012, 32: 179-208.
263. Patel DK, Kumar R, Laloo D, Hemalatha S. Natural medicines from plant source used for therapy of diabetes mellitus: An overview of its pharmacological aspects. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 2012, 2: 239-250.

264. Bayraktar M. Oral Hipoglisemikler. *Türkiye Tıp Dergisi*, 2001, 8: 35-44.
265. Cengiz-Ecemisn G, Atmaca H. Oral antidiyabetik ajanlar. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 2012, 29: 23-29.
266. Chiasson J, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus : the STOP-NIDDM randomised trial. *The Lancet*, 2002, 359: 2072-2077.
267. Mizuno CS, Chittiboyina AG, Kurtz TW, Pershadsingh HA, Avery MA. Type 2 diabetes and oral antihyperglycemic drugs. *Current Medicinal Chemistry*, 2008, 15: 61-74.
268. Bode W, Meyer E, Powers JC. Human leukocyte and porcine pancreatic elastase: X-ray crystal structures, mechanism, substrate specificity and mechanism-based inhibitors. *Biochemistry*, 1989, 28: 1951-1963.
269. Tsuji N, Moriwaki S, Suzuki Y, Takema Y, Imokawa G. The role of elastases secreted by fibroblast in wrinkle formation: Implication through selective inhibition of elastase activity. *Photochemistry and Photobiology*, 2001, 74: 283-290.
270. Jose D, Mohandas A, Bright Singh IS. Bioprocess technology for LasB protease (elastase) production from *Pseudomonas aeruginosa* MCCB 123. *Indian Journal of Biotechnology*, 2018, 284-289.
271. Siedle B, Hrenn A, Merfort I. Natural compounds as inhibitors of human neutrophil elastase. *Planta Medica*, 2007, 73: 401-420.
272. Roy A, Sabu RK, Matlam M, Deshumukh VK, Dwivedi J, Jha AK. *In vitro* techniques to assess the proficiency of skin care cosmetic formulations. *Pharmacognosy Reviews*, 2013, 7: 97-106.

273. Xu GH, KimYH, Chi SW, Choo SJ, Ryoo IJ, Ahn JS, Yoo ID. Evaluation of human neutrophil elastase inhibitory effect of iridoid glycosides from *Hedyotis diffusa*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2010, 20: 513-515.
274. Altınışik M. Dokular. <http://www.mustafaaltinisik.org.uk/89-1-23.pdf>. 10 Şubat 2022.
275. Collagen. <http://wikipedia.org/wiki/collagen> . 20 Şubat 2022.
276. Baylac S, Racine P. Inhibition of human leukocyte elastase by natural fragrant extracts of aromatic plants. *International Journal of Aromatherapy*, 2004, 14: 179- 182.
277. Elastin. <http://wikipedia.org/wiki/Elastin>. 20 Şubat 2022.
278. Macdonald RJ, Swift GH, Quinto C, Swain W, Pickett RL, Nikovits W, Rutter WJ. Primary structure of two distinct rat pancreatic preproelastases determined by sequence analysis of the complete cloned messenger ribonucleic acid sequences. *Biochemistry*, 1982, 21: 1453–1463.
279. Folin O, Denis W. On phosphotungstic-phosphomolybdic compounds as colour reagents. *Int J Biol Chem*, 1912, 12: 239-243.
280. Slinkard K, Singleton VL. Total phenol analysis: Automation and comparison with manual methods. *American Journal of Enology and Viticulture*, 1977, 28: 49-55.
281. Seyhan SA. DPPH• Antioksidan analizinin yeniden değerlendirilmesi. *Batman Üniversitesi Yaşam Bilimleri Dergisi*, 2019, 9: 126-127.
282. Blois MS. Antioxidant determinations by the use of a stable free radical. *Nature*, 1958, 181: 1199-1200.
283. Büyüktuncel E. Toplam fenolik içerik ve antioksidan kapasite tayininde kullanılan başlıca spektrofotometrik yöntemler. *Marmara Pharm J*, 2013, 17:

93-103.

284. Re R, Pellegrini N, Proteggente A, Pannala A, Yang M, Rice-Evans C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radic Biol Med*, 1999, 26: 1231-1237.
285. Uzun Ü. Farklı Orjinli Balların Antioksidan, Antikolinesteraz ve Tirozinaz Enzim Aktiviteleri ve Aktif Bileşenlerin Araştırılması. Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Muğla: Muğla Üniversitesi, 2011.
286. Bachhawat J, Shihabudeen M, Thirumurugan K. Screening of fifteen Indianayurvedic plants for *alpha*-glucosidase inhibitory activity and enzyme kinetics. *Int J Pharm Pharm Sci*, 2011, 3: 267-74.
287. Jiratchayamaethasakul C, Ding Y, Hwang O, Im ST, Jang Y, Myung SW, Lee SH. In vitro screening of elastase, collagenase, hyaluronidase and tyrosinase inhibitory and antioxidant activities of 22 halophyte plant extracts for novel cosmeceuticals. *Fisheries and Aquatic Sciences*, 2020, 23: 1-9.
288. Tu PT, Tawata S. Anti-oxidant, anti-aging, and anti-melanogenic properties of the essential oils from two varieties of *Alpinia zerumbet*. *Molecules*, 2015, 20: 16723-16740.
289. Karadag A, Ozcelik B, Saner S. Review of methods to determine antioxidant capacities. *Food Analytical Methods*, 2009, 2: 41-60.
290. Albayrak S, Sağdıç O, Aksoy A. Bitkisel ürünlerin ve gıdaların antioksidan kapasitelerinin belirlenmesinde kullanılan yöntemler. *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2010, 26: 401-409.
291. Prior RL, Wu XL, Schaich K. Standardized methods for the determination of antioxidant capacity and phenolics in foods and dietary supplements. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2005, 53: 4290-4302.

292. Lo Scalzo R. Organic acids influence on DPPH scavenging by ascorbic acid. *Food Chemistry*, 2008, 107: 40-43.
293. Fukumoto LR, Mazza G. Assessing antioxidant and prooxidant activities of phenolic compounds. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2000, 48: 3597-3604.
294. Zulueta A, Esteve MJ, Frígola A. ORAC and TEAC assays comparison to measure the antioxidant capacity of food products. *Food Chemistry*, 2009, 114: 310-316.
295. Tafulo PAR, Queiros RB, Delerue-Matos CM, Sales MGF. Control and comparison of the antioxidant capacity of beers. *Food Research International*, 2010, 43: 1702-1709.
296. Evans RW, Shaten BJ, Day BW, Kuller LH, Grp MR. Prospective association between lipid soluble antioxidants and coronary heart disease in men - The Multiple Risk Factor Intervention Trial. *American Journal of Epidemiology*, 1998, 147: 180-6.
297. Hamid AA, Aiyelaagbe LA, Usman LA, Ameen OM, Lawal A. Antioxidants: Its medicinal and pharmacological applications. *African Journal of Pure and Applied Chemistry*, 2010, 4: 142-151.

EKLER

EK-1. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler
Adı Soyadı: Nazanın PARVIZIAN Doğum tarihi: Doğum Yeri: Medeni Hali: Uyruğu: Adres: Tel: Faks: E-mail:
Eğitim
Lise: Lisans: Yüksek lisans:
Yabancı Dil Bilgisi
İngilizce:
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar

EK-2. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU



SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Graduate School of Health Sciences

ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU¹

Öğrencinin Adı ve Soyadı	Nazanın PARVIZIAN
Öğrencinin Numarası	
Ana Bilim Dalı	Farmakognozi
Öğrencinin Kayıtlı Olduğu Program Türü	Yüksek Lisans

Yukarıda bilgileri verilen tezin intihal tespit yazılımıyla (Turnitin) yapılan tarama sonucunda elde edilen benzerlik oranları aşağıdaki gibidir. Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi hâlde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz.

Bölümler	Benzerlik Oranı	Maksimum Benzerlik Oranları
I. Giriş	%15	% 15
II. Genel Bilgiler	%13	% 35
III. Materyal ve Metod	%19	% 35
IV. Bulgular	%9	% 15
V. Tartışma	%11	% 20

Not: Yedi kelimeye kadar benzerlikler ile Başlık, Kaynakça, İçindekiler, Teşekkür, Dizin ve Ekler kısımları tarama dışı bırakılabilir. Yukarıdaki azami benzerlik oranları yanında tek bir kaynaktan olan benzerlik oranlarının %5'den büyük olmaması gerekir.

Tez Yazarı (Öğrenci)	Tez Danışmanı
Nazanın PARVIZIAN	Dr. Öğr. Üyesi Handan Gökben SEVİNDİK
21.6.2022	21.6.2022
İmza:	İmza:

¹ Bu form bilgisayar ortamında doldurulmalı, çıktısı imzalanıp Tez Savunması Jüri Öneri Formu'yla birlikte Ana Bilim Dalı Başkanlığı aracılığıyla ÜBYS üzerinden Enstitüye iletilmelidir.

EK-3. ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
Eczacılık Fakültesi Dekanlığı
Birim Etik Kurulu

Sayı : 93722986.12/

Konu: Birim Etik Kurul Kararı

08/01/2021

Sayın: Dr. Öğr. Üyesi Handan Gökben KASİL

İlgi: 30.12.2020 tarih ve 2000328749 sayılı dilekçeniz.

Fakültemiz Birim Etik Kurulunun 08.01.2021 tarihinde almış olduğu 1 numaralı karar ile danışmanı olduğunuz Yüksek Lisans öğrencisi Nazanın PARVİZIAN'ın "Hypericum perforatum (Sarı Kantaron) ve Calophyllum inophyllum (Tamanu) Yağlarının Kollajenaz, Elastaz ve Hyaluronidaz İnhibitör Etkilerinin Karşılaştırılması" başlıklı çalışma etik kurulumuz tarafından kabul edilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Karar -1- Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı öğretim üyesi Dr. Öğr. Üyesi Handan Gökben KASİL'in danışmanı olduğu yüksek lisans öğrencisi Nazanın PARVİZIAN'ın Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarlarında yürüteceği "Hypericum perforatum (Sarı Kantaron) ve Calophyllum inophyllum (Tamanu) Yağlarının Kollajenaz, Elastaz ve Hyaluronidaz İnhibitör Etkilerinin Karşılaştırılması" başlıklı araştırma çalışması ile ilgili 30.12.2020 tarih ve 2000328749 sayılı yazısı ile ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; söz konusu çalışmanın yürütülmesinin etik kurallara uygun olduğu mevcut oybirliği ile kabul edilmiştir.



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
Eczacılık Fakültesi Dekanlığı
Birim Etik Kurulu

Sayı : 93722986.12/
Konu: Birim Etik Kurul Kararı

10/05/2022

Sayın: Dr. Öğr. Üyesi Handan Gökben SEVİNDİK

İlgi: 25.04.2022 tarih ve 2200126746 sayılı dilekçeniz.

Fakültemiz Birim Etik Kurulunun 10.05.2022 tarihinde 8 numaralı kararı ile danışmanı olduğunuz yüksek lisans öğrencisi Nazanın PARVİZIAN'ın yürüteceği "Hypericum perforatum (Sarı Kantaron) ve Calophyllum inophyllum (Tamanu) Yağları Üzerindeki Farmakognozik Araştırmalar" başlıklı tez başlığının değiştirilmesi etik kurulumuz tarafından kabul edilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Karar -8- Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognози Anabilim Dalı öğretim üyesi Dr. Öğr. Üyesi Handan Gökben SEVİNDİK'in danışmanı olduğu yüksek lisans öğrencisi Nazanın PARVİZIAN'ın Eczacılık Fakültesi Farmakognози Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarlarında yürüteceği "Hypericum perforatum (Sarı Kantaron) ve Calophyllum inophyllum (Tamanu) Yağları Üzerindeki Farmakognozik Araştırmalar" tez başlığının değiştirilmesi ile ilgili 25.04.2022 tarih ve 2200126746 sayılı yazısı ile ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; söz konusu çalışmanın yürütülmesinin etik kurallara uygun olduğu mevcut oybirliği ile kabul edilmiştir.

EK-4. DİĞER FORMLAR



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

Sayı : 93722986-000-E.2000328058
Konu : Laboratuvar Kullanım İzni

30.12.2020

Sayın Dr.Öğr.Üyesi Handan Gökben KASİL

Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakognozi Anabilim Dalı yüksek lisans öğrencisi 20021002009 numaralı Nazanin Parvizian'ın "Hypericum perforatum (Sarı Kantaron) ve Calophyllum inophyllum (Tamanu) Yağlarının Kollajenaz, Elastaz ve Hyaluronidaz İnhibitör Etkilerinin Karşılaştırılması" isimli tez çalışmasını Farmakognozi Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda yapması uygun görülmüştür.