



**T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI**

**ENDEMİK *CAMPANULA BASKILENSIS* BEHÇET (*CAMPANULACEAE*)
BİTKİSİNİN FİTOKİMYASAL VE BİYOAKTİVİTE ÇALIŞMALARI**

Yüksek Lisans Tezi

Sarmad HUSEIN MARAH MARAH

Danışman

Prof. Dr. Tevfik ÖZEN

**SAMSUN
2021**

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANA BİLİM DALI



**ENDEMİK *CAMPANULA BASKILENSIS* BEHÇET (*CAMPANULACEAE*)
BİTKİSİNİN FİTOKİMYASAL VE BİYOAKTİVİTE ÇALIŞMALARI**

Yüksek Lisans Tezi

Sarmad HUSEIN MARAH MARAH

DANIŞMAN

Prof. Dr. Tevfik ÖZEN

Bu Yüksek Lisans Tez Çalışması Ondokuz Mayıs Üniversitesi
PYO.FEN.1904.20.003 No'lu proje ile Desteklenmiştir.

SAMSUN
2021

TEZ KABUL VE ONAYI

Sarmad Husein MARAH MARAH tarafından, **Prof. Dr. Tevfik ÖZEN** danışmanlığında hazırlanan **ENDEMİK CAMPANULA BASKILENSIS BEHÇET (CAMPANULACEAE) BİTKİSİNİN FİTOKİMYASAL VE BİYOAKTİVİTE ÇALIŞMALARI** başlıklı bu çalışma, jürimiz tarafından 15/02/2021 tarihinde yapılan sınav sonucunda oy birliği/oy çokluğu ile başarılı bulunarak Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

	Sarmad H. MARAH Ondokuz Mayıs Üniversitesi Kimya Anabilim Dalı	İmza	Sonuç
Başkan	Prof. Dr. XXXX XXXX Ondokuz Mayıs Üniversitesi Anabilim Dalı		<input type="checkbox"/>
			Kabul
			<input type="checkbox"/>
Üye	Prof. Dr. XXXX XXXX Ondokuz Mayıs Üniversitesi Anabilim Dalı		Ret
			<input type="checkbox"/>
			Kabul
Üye	Prof. Dr. XXXX XXXX Ondokuz Mayıs Üniversitesi Anabilim Dalı		<input type="checkbox"/>
			Kabul
			<input type="checkbox"/>
			Ret

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen ve yukarıda adları yazılı jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

ONAY

... / ... / 2021
Prof. Dr. Ali BOLAT
Enstitü Müdürü

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI

Hazırladığım yüksek lisans tezinin bütün aşamalarında bilimsel etiğe ve akademik kurallara riayet ettiğimi, çalışmada doğrudan veya dolaylı olarak kullandığım her alıntıya kaynak gösterdiğimi ve yararlandığım eserlerin Kaynaklar' da gösterilenlerden oluştuğunu, her unsurun enstitü yazım kılavuzuna uygun yazıldığını ve TÜBİTAK Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu Yönetmeliği'nin 3. bölüm 9. maddesinde belirtilen durumlara aykırı davranılmadığını taahhüt ve beyan ederim.

22 / 02 / 2021

Sarmad HUSEIN MARAH MARAH

TEZ ÇALIŞMASI ÖZGÜNLÜK RAPORU BEYANI

Tez Başlığı: Endemik *Campanula baskilensis* Behçet (*Campanulaceae*) Bitkisinin Fitokimyasal ve Biyoaktivite Çalışmaları

Yukarıda başlığı belirtilen tez çalışması için şahsım tarafından 22 / 02 / 2021 tarihinde intihal tespit programından alınmış olan özgünlük raporu sonucunda;

Benzerlik oranı : % 8

Tek kaynak oranı : % 1 çıkmıştır.

22 / 02 / 2021

Danışman Prof. Dr. Tefvik ÖZEN

ÖZET

ENDEMİK *CAMPANULA BASKILENSIS* BEHÇET (*CAMPANULACEAE*) BİTKİSİNİN FİTOKİMYASAL VE BİYOAKTİVİTE ÇALIŞMALARI

Sarmad HUSEIN MARAH MARAH

Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Kimya Ana Bilim Dalı

Yüksek Lisans, Şubat / 2021

Danışman: Prof. Dr. Tevfik ÖZEN

Campanula türlerinin fenolik ve flavonoid türevleri gibi bileşenleri ve geniş biyolojik potansiyeli olduğu bilinmektedir. *C. baskilensis* Behçet (*Campanulaceae*) Türkiye' nin doğusunda Elazığ İli Baskil İlçesinde yetişen endemik bir türdür. *C. baskilensis*' in (CB) yaprak (Y), kök (K) ve gövde (G) kısımlarının kloroform-metanol ekstraktlarının kimyasal içerikleri (kimyasal bileşenleri, toplam fenol ve flavonoid içerikleri) ve biyoaktivitesi (antioksidan, antibakteriyel, inhibisyon aktivite potansiyeli ve DNA ile ilgili aktiviteler) spektroskopik olarak incelendi.

Ekstraktların kimyasal analizleri ve biyoaktivite sonuçlarına göre, CBY ekstraktının en yüksek biyoaktiviteye sahip olduğu belirlendi ve fraksiyonlandırma uygulamaları yapıldı. En biyoaktif fraksiyon üzerinden izolasyon ve saflaştırma yapılarak iki aktif molekül elde edildi. Ekstraktların ve fraksiyonların biyoaktivite sonuçlarına istatistiksel analizler uygulandı.

CBG (118506.91 µg rutin/kg kuru bitki) ve CBY (81594.91 µg rutin/kg kuru bitki) ekstraktlarının en yüksek rutin içerdiği belirlendi. CBG ekstraktının toplam fenolik içeriğinin 3.12±0.05 mg GAE/g kuru bitki ve toplam flavonoid içeriğinin 1.11±0.11 mg KE/g kuru bitki olarak bulundu.

CBY ekstraktının serbest radikal giderme aktivitesi (IC₅₀=50.20±3.14 µg/mL), H₂O₂ giderme aktivitesi (A_{0.5}=41.92±3.29 µg/mL) ve karbonik anhidraz inhibisyon aktivitesi (IC₅₀=0.16±0.00 µg/mL) etkili bulundu. CBG ekstraktının süperoksit anyonu giderme aktivitesi IC₅₀=74,04±6,81 olarak bulundu. CBK ekstraktının indirgenme gücü kapasitesi (A_{0.5}=131.22±4.51 µg/mL) ve üreaz inhibisyon aktivitesinin (IC₅₀=28.54±2.02 µg/mL) en etkili olduğu belirlendi.

CBG' nin antibakteriyel aktivitesi *Pseudomonas aeruginosa* (12.3±2.4 mm), *Klebsiella pneumoniae* (10.0±0.0 mm) ve *Staphylococcus aureus* bakterine karşı (12.1±2.1 mm) en etkili ekstrak olduğu belirlendi. CBY ekstraktı *Escherichia coli* için 12.0±2.5 mm ve *Enterococcus faecalis* için 18.1±0.6 mm olarak bulundu. CBK ise *Bacillus cereus* için 10.7±0.9 mm olarak ölçüldü.

CBY ekstraktından elde edilen 14 fraksiyonun bioaktivite analizinde, 2-Y, 5-Y, 6-Y, 8-Y, 12-Y ve 14-Y fraksiyonları daha yüksek etkiye sahip olduğu belirlendi. 6-Y ve 12-Y fraksiyonlarından inositol ve steroid molekülleri izole edilerek yapıları spektroskopik olarak tespit edildi.

Sonuç olarak, *C. baskilensis* ekstraktlarının çeşitli aktif sekonder metabolitlere ve biyoaktivitelere sahip olduğunu belirlendi. CBY ekstraktı üzerinden fraksiyonlama uygulamaları gerçekleştirildi. Elde edilen fraksiyonlar üzerinden biyoaktivite-yönlendirmeli sonuçlara göre inositol ve steroid yapıları izole edildi. Elde edilen izolatlar tamamlayıcı tıpta ilaç olma potansiyeli veya in vivo çalışmalar için umut verici model olabilir.

Anahtar Sözcükler: *C. baskilensis*, Fenolikler, Fitokimyasal Analizler, Biyoaktivite, Antioksidan Aktivite, Antibakteriyel Aktivite, Enzim İnhibisyonu, DNA Koruma Aktivitesi, Biyoaktivite-Yönlendirmeli İzolasyon

ABSTRACT

PHYTOCHEMICAL PROFILES AND BIOCHEMICAL ACTIVITIES OF ENDEMIC *CAMPANULA BASKILENSIS* BEHÇET (*CAMPANULACEAE*)

Sarmad HUSEIN MARAH MARAH

Ondokuz Mayıs University

Institute of Graduate Studies

Chemistry Department

Master, February / 2021

Supervisor: Ph.Dr. Tevfik ÖZEN

Campanula species are known to have components such as phenolic and flavonoid derivatives and have broad biological potential. *C. baskilensis* Behçet (*Campanulaceae*) is an endemic specie localized at Elazığ province, Baskil town, eastern of Turkey. The aim of the thesis was about the investigation of chemical contents (chemical components, total content of phenolics and flavonoids) and the bioactivity (antioxidant, antibacterial activities, inhibition potential and DNA related activities) for the *C. baskilensis* (CB) leaf (Y), root (K) and stem (G) chloroform-methanol extracts, spectroscopically.

According to the chemical analyses and bioactivity test results the CBY had the highest bioactivity and therefore it was fractionated. Two active molecules were obtained by isolation and purification from the most bioactive fraction. Statistical analysis was applied to the bioactivity results of the extracts and fractions.

It was determined that CBG (118506.91 µg rutin/kg dry herb) and CBY (81594.91 µg rutin/kg dry herb) extracts had the highest rutin content. The total phenolic content of the CBG extract was found to be 3.12 ± 0.05 mg GAE/g dry herb and 1.11 ± 0.11 mg KE/g dry herb for the total flavonoid content.

Free radical scavenging ($IC_{50}=50.20 \pm 3.14$ µg / mL), H₂O₂ scavenging ($A_{0.5} = 41.92 \pm 3.29$ µg / mL) and carbonic anhydrase inhibition activity ($IC_{50}=0.16 \pm 0.00$ µg / mL) of the CBY extract were found to be effective. The superoxide anion removal activity of the CBG extract was found to be $IC_{50}=74.04 \pm 6.81$. It was determined that the reduction power capacity ($A_{0.5}=131.22 \pm 4.51$ µg / mL) and urease inhibition activity ($IC_{50}=28.54 \pm 2.02$ µg / mL) of the CBK extract were the most effective. Antibacterial activity of CBG was determined to be the most effective extract against *Pseudomonas aeruginosa* (12.3 ± 2.4 mm), *Klebsiella pneumoniae* (10.0 ± 0.0 mm) and *Staphylococcus aureus* bacteria (12.1 ± 2.1 mm) CBY extract was found to be 12.0 ± 2.5 mm for *Escherichia coli* and 18.1 ± 0.6 mm for *Enterococcus faecalis*. CBK was measured as 10.7 ± 0.9 mm for *Bacillus cereus*.

In the bioactivity analysis of 14 fractions obtained from the CBY extract, the 2-Y, 5-Y, 6-Y, 8-Y, 12-Y and 14-Y fractions were found to have a higher effect. Inositol and steroid molecules were isolated from the 6-Y and 12-Y fractions. The structures of isolated molecules were determined spectroscopically.

As a result, it was determined that *C. baskilensis* extracts have various active secondary metabolites and bioactivities. Fractionation applications were carried out over the CBY extract. Inositol and steroid structures were isolated according to bioactivity-guided results from the obtained fractions. The obtained isolates can be a promising model for in vivo studies or potential as a drug in complementary medicine.

Keywords: *C. baskilensis*, Phenolics, Phytochemical Analysis, Bioactivity, Antioxidant Activity, Antibacterial Activity, Enzyme Inhibition, DNA Protection Activity, Bioactivity-Guided Isolation.

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Yüksek lisans çalışma fırsatı sağlayan ve çalışmalarım süresi boyunca bilgi paylaşan, destek arz eden ve yol gösteren değerli tez danışmanım, Prof. Dr. Tevfik ÖZEN' e saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarına sürekliliğine katkıda bulunan Prof. Dr. İbrahim DEMİRTAŞ ve ekibine teşekkürlerimi sunarım.

Bitki materyalini temin etmedeki katkılarından dolayı Bingöl Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Öğretim üyesi Prof. Dr. Lütfi BEHÇET' e teşekkür ederim.

Tez çalışmamda her zaman yardımcı olan ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen laboratuvar arkadaşlarım özellikle Semiha YENİGÜN, Hiba HASSAN, Onur Furkan BAYRAM ve Araştırma Görevlisi Serbay Şafak GÖKÇİMEN ve tüm dostlarıma teşekkür ederim.

Mesafeye rağmen hayatımın her anında beni destekleyen, bana her zaman güvenen, inanan ve her zaman yanımda olan annem, babam ve kardeşlerime fedakârlıklarından dolayı sonsuz şükranlarımı ve sevgilerimi sunarım.

Bu tez çalışması, PYO.FEN.1904.20.003 nolu Bilimsel Araştırma Projesi olarak Ondokuz Mayıs Üniversitesi tarafından desteklenmiştir.

Sarmad HUSEIN MARAH MARAH

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	1
1.1. Tezin Amacı ve Önemi.....	2
2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ÖZETLERİ	5
2.1. Serbest Radikaller.....	5
2.2. Reaktif Oksijen Türleri (ROS)	7
2.2.1. Süperoksit Anyon.....	8
2.2.2. Hidrojen Peroksit.....	8
2.2.3. Hidroksil Radikal (*OH).....	8
2.2.4. Singlet oksijen.....	9
2.2.5. Reaktif Oksijen Türleri ve Radikal Üreten Endojenik Yollar	9
2.2.5.1. Mitokondriyal Elektron Taşıma Zinciri.....	9
2.2.5.2. Enzim Yoluyla.....	9
2.2.5.3. Otoksidasyon	10
2.2.5.4. Hem-protein.....	10
2.2.5.5. Nükleer ve Plazma Zarları	10
2.2.5.6. Peroksizomlar	10
2.2.5.7. Oksidatif Patlama (Solunumsal Patlaması)	10
2.2.6. Reaktif Oksijen Türleri ve Radikal Üreten Eksojenik Yollar	10
2.3. Oksidatif Stres	10
2.4. Oksidatif DNA Hasarı	12
2.5. Antioksidan	14
2.5.1. Endojen Antioksidanlar.....	15
2.5.1.1. Enzimatik Antioksidanlar	16
2.5.1.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar	16
2.5.2. Ekzojen Antioksidanlara Ait Besin Antioksidanları	16
2.5.2.1. Doğal Antioksidanlar.....	16
2.5.2.2. Sentetik Antioksidanlar	17
2.5.3. Antioksidanlarının Genel Etki Mekanizması	18
2.6. Doğal Ürün.....	19
2.7. Fitokimyasallar	19
2.7.1. Fenolikler	20
2.7.2. Fenolik Asitler.....	21
2.7.3. Flavonoidler	21
2.7.4. Steroidler	21
2.7.5. İnositol.....	22
2.8. Doğal Ürünlerin Enzim İnhibitör Potansiyelleri	23
2.8.1. Alzheimer Hastalığı; Kolinesterazların İnhibisyonu	23
2.8.2. Tip II Diyabet Mellitus; Karbonhidratları Hidrolize Eden Enzimlerin İnhibisyonu	24
2.8.3. Glokom Hastalığı; Karbonik Anhidraz İnhibisyonu	24
2.8.4. Mide ve Gastrit Hastalıkları; Üreaz İnhibisyonu.....	25
2.8.5. Obezite; Pankreas Lipazının İnhibisyonu.....	25
2.8.6. Deri Hiper-pigmentasyonu; Tirozinaz İnhibisyonu	26
2.9. Doğal Ürünlerin Antibakteriyel Etki Potansiyelleri	26
2.9.1. Bakteri	26
2.9.2. Gram Pozitif Bakteri	27
2.9.2.1. <i>Bacillus cereus</i>	27
2.9.2.2. <i>Enterococcus faecalis</i>	28
2.9.2.3. <i>Staphylococcus aureus</i>	28
2.9.3. Gram Negatif Bakteri	28
2.9.3.1. <i>Escherichia coli</i>	29
2.9.3.2. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	29

2.9.3.3. <i>Klebsiella pneumoniae</i>	29
2.9.4. Antibakteriyel Aktivite.....	29
2.9.5. Bitkisel ve Doğal Ürünlerin Antibakteriyel Etki Mekanizmaları.....	30
2.10. <i>Campanulaceae</i> Familyası	31
2.10.1. <i>Campanula</i> Cinsi.....	31
2.10.1.1. <i>Campanula</i> türleri (taksonları) ile ilgili Kimyasal Çalışmaları	33
2.10.1.2. <i>Campanula</i> Üyelerinin Biyolojik Aktiviteleri	36
2.10.1.3. <i>Campanula</i> Türlerinin Genel Kullanımı.....	36
2.10.1.4. <i>Campanula</i> 'nın Sağlık Alanında Kullanımı	37
2.10.1.5. Türkiye' de Bulunan <i>Campanula</i> Türleri ile İlgili Bazı Biyolojik Çalışmalar.....	39
2.10.1.5.1. Antioksidan Çalışmalar	39
2.10.1.5.2. Antimikrobiyal Çalışmalar.....	41
2.10.1.5.3. Sitotoksik Aktivite	41
2.10.1.5.4. Antitümör aktivite	41
2.10.1.5.5. Antiinflamatuvar.....	41
2.10.1.5.6. Yara İyileştirme Aktivite.....	42
2.10.1.5.7. Anti-nosisepsiyon.....	42
2.11. <i>Campanula baskilensis</i> Behçet sp. nov.....	42
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	43
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	43
3.2. Kullanılan Cihazlar.....	43
3.3. <i>C. baskilensis</i> Behçet Bitkisi	44
3.4. Ekstraksiyon	44
3.5. Fraksiyonlandırma ve İzolasyon.....	45
3.6. Fitokimyasal Tayinler.....	46
3.6.1. Fenolik Bileşiklerin Tanımlanması ve Kantitatif Tayini.....	46
3.6.1.1. LC-MS/MS İçin <i>C. baskilensis</i> Ekstraktların Hazırlanması.....	47
3.6.1.2. Kromatografi Cihazlar ve Kromatografik Koşullar.....	47
3.6.2. Toplam Fenol Tayini.....	47
3.6.3. Toplam Flavonoid Tayini.....	48
3.7. Biyoaktivite Tayinleri.....	48
3.7.1. Antioksidan Aktiviteler	48
3.7.1.1. Toplam Antioksidan Aktivite Tayini.....	48
3.7.1.2. Serbest Radikal Giderme Aktivite Tayini.....	49
3.7.1.3. Hidrojen Peroksit Giderme Aktivite Tayini	49
3.7.1.4. ABTS ^{•+} Radikali Giderme Aktivite Tayini.....	49
3.7.1.5. Metal Şelat Aktivite Tayini	50
3.7.1.6. İndirgeme Gücü.....	50
3.7.1.7. Süperoksit Anyonu Giderme Aktivite Tayini.....	50
3.7.2. Antibakteriyel Aktiviteleri	51
3.7.2.1. Disk Difüzyon Metodu	51
3.7.2.2. Mikrodilüsyon Metodu.....	51
3.7.3. Enzim İnhibisyon Aktiviteleri.....	52
3.7.3.1. Üreaz İnhibisyonu	52
3.7.3.2. Asetilkolinesteraz İnhibisyonu	52
3.7.3.3. Bütirilkolinesteraz İnhibisyonu	52
3.7.3.4. Karbonik Anhidraz İnhibisyonu	52
3.7.3.5. α -Glukozidaz İnhibisyonu	53
3.7.3.6. α -Amilaz İnhibisyonu.....	53
3.7.3.7. Lipaz İnhibisyonu	53
3.7.3.8. Tirozinaz İnhibisyonu.....	54
3.7.4. DNA ile İlgili Aktiviteler	54
3.7.4.1. Deoksiriboz Koruma Aktivite	54
3.7.4.2. DNA Koruma Aktivitesi.....	55

3.7.5. İstatistiksel Analizler (SPSS)	55
4. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	56
4.1. Fitokimyasal Analiz Bulguları	56
4.1.1. Kimyasal Bileşenler	56
4.1.2. Ekstraksiyon Verimi.....	61
4.1.3. Ekstraktların Toplam Fenolik ve Flavonoid İçerikleri	62
4.2. Biyoaktivite Bulguları	64
4.2.1. Antioksidan Aktiviteleri	64
4.2.1.1. Toplam Antioksidan Aktivite	64
4.2.1.2. Serbest Radikal Giderme Aktivite	66
4.2.1.3. Hidrojen Peroksit Giderme Aktivite	70
4.2.1.4. ABTS ⁺ Radikal Giderme Aktivite.....	71
4.2.1.5. Metal Şelat Aktivite.....	73
4.2.1.6. İndirgeme Gücü	75
4.2.1.7. Süperoksit Anyon Giderme Aktivite	77
4.2.2. Antibakteriyel Aktiviteleri	79
4.2.2.1. Disk Difüzyon Metodu	79
4.2.2.2. Mikrodilüsyon Metodu	83
4.2.3. Enzim İnhibisyon Aktiviteleri.....	85
4.2.3.1. Üreaz İnhibisyonu	85
4.2.3.2. Asetilkolinesteraz İnhibisyonu	87
4.2.3.3. Bütirikolinesteraz İnhibisyonu	89
4.2.3.4. Karbonik Anhidraz İnhibisyonu	90
4.2.3.5. α -Glukozidaz İnhibisyonu	91
4.2.3.6. α -Amilaz İnhibisyonu.....	94
4.2.3.7. Lipaz İnhibisyonu	96
4.2.3.8. Tirozinaz İnhibisyonu.....	98
4.2.4. DNA ile İlgili Aktiviteleri	100
4.2.4.1. DNA Koruma Aktivitesi.....	100
4.2.4.2. Deoksiriboz Koruma Aktivitesi.....	101
4.3. <i>C. baskilensis</i> Yaprak Ekstraktından İzole Edilen Bileşikler	103
4.3.1. Steroid Bileşiğinin Yapı Tayini.....	103
4.3.2. İnositol Bileşiğinin Yapı Tayini	104
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	106
KAYNAKÇA	107
ÖZGEÇMİŞ.....	130

SİMGELER VE KISALTMALAR

SİMGELER

%	:	Yüzde
$(\text{NH}_4)_2\text{Fe}(\text{SO}_4)_2$:	Amonyum demir (II) sülfat
$^{\circ}\text{C}$:	Santigrat
μL	:	Mikro litre
μM	:	Mikromolar
$^{\cdot}\text{O}_2^-$:	Süperoksit radikali
$^1\text{O}_2$:	Singlet oksijen
$A_{0.5}$:	% 50 karşılığı olan absorbans konsantrasyonu
AlCl_3	:	Alüminyum klorür
CaCl_2	:	Kalsiyum klorür
CFU/mL	:	Koloni-oluşturan ünite/millilitre
CH_3COOK	:	Potasyum asetat
CO_2	:	Karbondioksit
ddH ₂ O	:	Deiyonize su
Fe^{+2}	:	Ferröz iyonunu
Fe^{3+}	:	Ferrik iyonunu
$\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$:	Demir (II) Klorür tetrahidrat
FeCl_3	:	Demir (III) Klorür
H^{\cdot}	:	Hidrojen radikali
H_2O_2	:	Hidrojen peroksit
H_2SO_4	:	Sülfürik asit
HCl	:	Hidroklorik asit
HNO_2	:	Nitröz asit
HO^{\cdot}	:	Hidroksil radikali
HO_2^{\cdot}	:	Hidroperoksil radikali
I_2	:	İyot
IC_{50}	:	% 50 karşılığı olan inhibisyon konsantrasyonu
K_2HPO_4	:	Dipotasyum fosfat
$\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$:	Potasyum persülfat
$\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$:	Potasyum ferrosiyaniür
KH_2PO_4	:	Monopotasyum fosfat
KI	:	Potasyum iyodür
MgCl_2	:	Magnezyum klorür
mL	:	Millilitre
mm	:	Milimetre
mM	:	Millimolar
N_2O_3	:	Diazot trioksit
Na_2CO_3	:	Sodyum karbonat
NaCl	:	Sodyum klorür
NaClO	:	Sodyum hipoklorit
NH_3	:	Amonyak
nm	:	Nanometre
NO	:	Nirtik oksit
NO^{\cdot}	:	Nirtik oksit radikali
NO_2	:	Azotdioksit
NO_2^{\cdot}	:	Azotdioksit
O_2	:	Oksijen molekülü
O_2^{2-}	:	Peroksit iyonunu
O_3	:	Ozon
ONOO^-	:	Peroksinitrit
ONOO^-	:	Peroksi nitrat
RO^{\cdot}	:	Alkoksi radikali
ROO^{\cdot}	:	Peroksil radikali
ROOH	:	Organik peroksidler

KISALTMALAR

8-OHG	:	8-hidroksiguanin
ABTS ^{•+}	:	2,2'-Azino-bis (3-etilbenzenothiazoline-6-sülfonik asit) radikali
AChE	:	Asetilkolinesteraz
ACTI	:	Asetilkolin iyodür
ATP	:	Adenozin tri fosfat
B9	:	Folik asit
BChE	:	Bütirilkolinesteraz
BCTh	:	Bütirilkolin klorür
BHA	:	Bütillenmiş hidroksianisol
BHT	:	Bütillenmiş hidroksitoluen
C4	:	İnternükleotit C-4'
CA	:	Karbonik anhidraz
CAT	:	Katalaz
CBG	:	Campanula baskilensis gövde ekstarktı
CBK	:	Campanula baskilensis kök ekstarktı
CBY	:	Campanula baskilensis yaprak ekstarktı
DNA	:	Deoksiribonükleik asit
DPPH [•]	:	2,2-Difenil-1-pikrilhidrazil radikali
DTNB	:	5,5'-ditiyobis-(2-nitrobenzoik asit)
EDTA	:	Etilen diamin tetraasetik asit
ETS	:	Elektron taşıma zinciri
FADH ₂	:	Flavin adenin dinükleotit
FMNH ₂	:	Flavin mononükleotit
GC-MS	:	Gaz kromatografisi-kütle spektroskopisi
GPx	:	Glutasyon peroksidaz
GRx	:	Glutasyon redüktaz
GSH	:	İndirgenmiş glutasyon
GSSG	:	Oksitlenmiş glutasyon
LC-MS	:	Sıvı kromatografisi-kütle spektroskopisi
L-DOPA	:	3,4-Dihidroksi-L-fenilalanin
MHA	:	Mueller Hinton Agar
MHB	:	Mueller Hinton Broth
MİK	:	Minimum inhibisyon kosantrasyonu
NADH	:	Nikotinamid adenin dinükleotit
NADPH	:	Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
NBT	:	Nitroblue tetrazolium
NMR	:	Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi
NMR	:	Nükleer Magnetik Rezonans
p450	:	Sitokrom p450 enzim
PBS	:	Potasyum fosfat tamponu
PMS	:	Fenazin metasülfat
p-NPA	:	p-Nitrofenil asetat
PNPG	:	p-nitrofenil α -D-glukopiranozit
p-NPO	:	p-Nitrofeniloktanoat
RNA	:	Ribonükleik asit
RNS	:	Reaktif azottürleri
ROS	:	Reaktif oksijen türleri
SOD	:	Süperoksit dismutaz
TBA	:	Tiyobarbütirik asit
TBE	:	Tris/Borat/EDTA tamponu
TBHK	:	<i>tert</i> -bütillhidroksikinon
TCA	:	Trikloroasetik asit
Troloks	:	6-Hidroksi-2,5,7,8-tetrametil kroman-2-karboksilik asit
UV	:	Ültraviyole

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Radikallerin meydana getirdiği zarar ve etkisiz hale getirilmesi (Kumar vd, 2014).....	6
Şekil 2.2. Oksidatif hücrel hasarı ve ROS karşı hücrel savunma mekanizması (Garcia-Fernandez vd, 2008).....	8
Şekil 2.3. Reaktif oksijen türleri (ROS).....	9
Şekil 2.4. Serbest radikallerin hedefleri (Benov ve Beema, 2003; Dizdaroglu vd, 2002; Halliwell ve Chirico, 1993; Lobo vd, 2010; Valko vd, 2004).....	12
Şekil 2.5. ROS/RNS' nin potansiyel kanserojen özellikleri (Wiseman ve Halliwell, 1996).....	14
Şekil 2.6. Antioksidanlar.....	15
Şekil 2.7. Sekonder metabolitlerin oluşumu (Yılmaz, 2011).....	20
Şekil 2.8. Steroid ve İnositol moleküllerinin temel yapıları.....	22
Şekil 2.9. <i>Campanula</i> cinsinin dünyadaki yayılış alanları (Lammers, 2007).....	33
Şekil 2.10. Türkiye' de <i>C. baskilensis</i> (▲) dağılımı (Behçet ve İlçim, 2018).....	42
Şekil 2.11. <i>C. baskilensis</i> genel görünümü ve kısımları (A) bazal yaprak, (B) gövde yaprak, (C) çiçek salkımı, (D) çiçek parça ve (E) eski açılan kapsül (Behçet ve İlçim, 2018) den alınmıştır.....	42
Şekil 3.1. <i>C. baskilensis</i> ekstraksiyon aşamaları.....	45
Şekil 3.2. <i>C. baskilensis</i> yaprak ekstraktının fraksiyonlandırma ve izolasyon şeması.....	46
Şekil 4.1. Standart yapıların LC-MS/MS spektrumu.....	56
Şekil 4.2. CBY ekstraktının LC-MS/MS spektrumu.....	57
Şekil 4.3. CBG ekstraktının LC-MS/MS spektrumu.....	57
Şekil 4.4. CBK ekstraktının LC-MS/MS spektrumu.....	58
Şekil 4.5. CBK, CBG ve CBY ekstraktlarının DNA koruma aktivite sonuçları.....	100
Şekil 4.6. CBY fraksiyonlarının DNA koruma aktivite sonuçları.....	101
Şekil 4.7. Steroid molekülüne ait H-NMR spektrumu.....	103
Şekil 4.8. İnositol molekülüne ait H-NMR spektrumu.....	105
Şekil 4.9. İnositol molekülüne ait C-13 NMR spektrumu.....	105

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. <i>Campanula</i> türlerinin kimyasal içerikleri	34
Tablo 2.2. <i>Campanula</i> genel kullanım	37
Tablo 2.3. <i>Campanula</i> türlerinin tedavi amaçlı kullanması	39
Tablo 3.1. Çalışmalarda kullanılan cihazlar ve markaları	44
Tablo 4.1. <i>C. baskilensis</i> fenolik bileşenlerinin analiz sonuçları	59
Tablo 4.2. <i>C. baskilensis</i> ekstraktlarının verimi	61
Tablo 4.3. <i>C. baskilensis</i> toplam fenolik ve flavonoid içerikleri	62
Tablo 4.4. <i>C. baskilensis</i> örneklerinin ve standart antioksidanlar toplam antioksidan aktiviteleri	65
Tablo 4.5. <i>C. baskilensis</i> örneklerinin ve standartların DPPH [•] radikal giderme aktiviteleri	66
Tablo 4.6. <i>C. baskilensis</i> örneklerinin ve standartların H ₂ O ₂ giderme aktiviteleri	70
Tablo 4.7. <i>C. baskilensis</i> örneklerinin ve standartların ABTS ^{•+} radikal giderme aktiviteleri	72
Tablo 4.8. <i>C. baskilensis</i> örneklerinin ve EDTA' nın metal şelatma aktiviteleri	74
Tablo 4.9. <i>C. baskilensis</i> örneklerinin indirgeme gücü sonuçları	75
Tablo 4.10. <i>C. baskilensis</i> örneklerinin süperoksit anyon radikali giderme aktivite sonuçları	78
Tablo 4.11. <i>C. baskilensis</i> örneklerinin antibakteriyel aktivite disk difüzyon sonuçları	81
Tablo 4.12. <i>C. baskilensis</i> örneklerinin minimum inhibisyon konsantrasyonu sonuçları	84
Tablo 4.13. <i>C. baskilensis</i> örneklerinin üreaz inhibisyon aktivite sonuçları	86
Tablo 4.14. <i>C. baskilensis</i> örneklerinin asetilkolinesteraz inhibisyon aktivite sonuçları	87
Tablo 4.15. <i>C. baskilensis</i> örneklerinin bütirikolinesteraz inhibisyon aktivite sonuçları	89
Tablo 4.16. <i>C. baskilensis</i> örneklerinin karbonik anhidraz inhibisyon aktivite sonuçları	90
Tablo 4.17. <i>C. baskilensis</i> örneklerinin α-glukozidaz inhibisyon aktivite sonuçları	92
Tablo 4.18. <i>C. baskilensis</i> örneklerinin α-amilaz inhibisyon aktivite sonuçları	95
Tablo 4.19. <i>C. baskilensis</i> örneklerinin lipaz inhibisyon aktivite sonuçları	97
Tablo 4.20. <i>C. baskilensis</i> örneklerinin tirozinaz inhibisyon aktivite sonuçları	98
Tablo 4.21. <i>C. baskilensis</i> örneklerinin deoksiriboz koruma aktivite sonuçları	101

1. GİRİŞ

Bitkiler; primer üretici olmaları itibarı ile insan ve hayvan hayatı için vaz geçilmesi mümkün olmayan ve temel ihtiyaçların (başta nefes için gerekli oksijen olmak üzere) temin edildiği en önemli kaynakları teşkil etmektedirler. İnsanoğlu; tarih boyunca yiyecek ve giysi için bitkileri bazen doğrudan bazen de ham madde kaynağı olarak hep kullanmıştır. Yaşamın esasları olmanın yanı sıra bitkiler; hastalıklara karşı tıbbi ajan olarak da kullanılmaktadır. Hastalıkların tedavisi veya hastalıklardan korunmak amacıyla bitkilerin kullanılması insanlık tarihi ile başlamış ve bugün de devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) raporlarına göre bitkiler; dünya nüfusunun yaklaşık % 80' i için temel sağlık hizmetleri kaynağı olarak da kullanıldığı tahmin edilmektedir (World Health Organization, 2002).

Bitkiler; başta Çin ve Hindistan olmak üzere birçok ülkede, temel sağlığa katkı amacı ile (düşük maliyet nedeniyle) geleneksel tıp sistemleri için binlerce yıldır alternatif olarak yer almaktadır. Hindistan'da köylü nüfusun yaklaşık % 80' i şifalı bitkiler veya doğal tıp sistemlerini kullanmaktadır (Mukerjee ve Wahil, 2006). Gelişmekte olan ülkeler gibi Avrupa ülkeleri ve Amerika Birleşik Devletleri gibi gelişmiş ülkelerde de pek çok bitkisel ilaç yaygın olarak kullanılmaktadır (Nations, 2015).

Günümüzde dünyanın yeryüzünde bulunan bitki türlerinin sayısı 250,000-500,000 arasında olduğu kabul edilmektedir. Tıbbi anlamda yararlanılan 70,000 kadar bitki türü olduğu tahmin edilmektedir. DSÖ tarafından hazırlanan raporlara göre 21,000 bitki türü ilaç hazırlamak için uygun bulunmuştur. Uzakdoğu ülkelerinde şifalı bitkiler hastalıkların tedavisinde yaygın kullanılmakla birlikte; Batı toplumlarında son yıllarda tıbbi alanlarda bitki kullanımının istatistiksel olarak giderek arttığı görülmektedir (Başer, 2003).

Bitkilerin ve doğal ürünlerin biyolojik aktivitesinden sorumlu olan kimyasal bileşikleri karakterize etmek zor ya da neredeyse imkansızdır. Doğal ürünlerin hazırlanmasında kullanılan bitkilerin toplanma zamanı, toplandığı coğrafyanın ekolojisi, mevsimsel değişiklikler ve bitkinin farklı kısımları gibi faktörler bitki taksonunun kimyasal içeriğinin farklılığına sebep olan önemli unsurlardır. Bu gibi faktörler; hazırlanan ürün üzerine etki derecelerine göre faydalılık durumlarında da değişkenlik olmaktadır.

Birden fazla etkin madde içeren karışım halindeki bitkisel ürünlerde ilaç-bitki komplikasyonlarının oluşma ihtimali yüksektir. Her ülkenin kendine has bitkisel tedavi kültürü bulunmakta olup; küresel uyumlu bir düzenlemenin olmaması nedeni ile farklı otoritelerin farklı uygulamalarının olduğu da bilinmektedir (World Health Organization, 2015).

Yüzyıllar boyunca bitkisel ilaçların deneysel kullanımından sonra, 19. yüzyılın başlarında kimyadaki büyük gelişmelerin yanı sıra, bitkisel ilaçların bilimi tıpta ve dünya ekonomisinde önem kazanmaya başlamıştır (Hamburger ve Hostettmann, 1991).

Bitkiler yalnızca ilaçların doğrudan aktif madde kaynağı değil, aynı zamanda ilaç sentezi için potansiyel bileşikler veya model bileşikler olarak faydalı oldukları ispatlanmıştır.

Bitkiler çok büyük miktarda kimyasal maddelere sahiptir. Birincil metabolik yolu ile oluşturulan birincil metabolitler (karbonhidratlar, proteinler, nükleik asitler vd.) tüm canlı organizmaların temel birimleridir. İkincil metabolitler (fenolikler, flavonoidler ve glikozitler vd.), ikincil metabolik yolu ile birincil metabolitlerden oluşturulur. İkincil metabolitler sürekli üretilmezler, bazı özel şartlarda üretilebilirler, örnek olarak bitkiler kendilerini korumak için veya diğer canlıların dikkatini çekmek için bu metabolitleri üretebilirler (Cannell, 1998; Dewick, 2002).

İlaç potansiyeli taşıyan bitkilerden yeni biyoaktif bileşiklerin keşfedilebilmesi için bitkinin ekstraktları kimyasal tarama ve çeşitli biyolojik veya farmakolojik hedeflerle değerlendirilmelidir (Hostettmann vd, 2001).

1.1. Tezin Amacı ve Önemi

Campanulaceae familyasına ait bitkilerin geleneksel olarak çeşitli rahatsızlıkların tedavisinde kullanıldığı gösterilmiştir (Dumlu vd, 2008; Moosavi vd, 2018; Park vd, 2010; Suntar vd, 2015). Ayrıca familya üyelerinin fenolik asit, flavonoid, antosiyanin, uçucu yağ ve kumarin gibi madde gruplarını içerdiği ve antioksidan, antibakteriyel, biyomoleküller koruma ve inhibe edici çeşitli biyolojik aktivitelere sahip olduğu belirlenmiştir (Assiri vd, 2014; Ebrahimabadi vd, 2016; Kim vd, 2010; Kim vd, 2011; Kim vd, 2012; Touafek vd, 2011; Usta vd, 2014).

Campanulaceae familyası farmakolojik etkilere sahip alkaloid, saponin, karbonhidrat, polifenol ve lateks gibi madde gruplarını taşıması bakımından önemlidir.

Çeşitli türleri dünyanın değişik bölgelerinde de halk arasında çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Buna rağmen bu familyanın bitkileri üzerinde ayrıntılı kimyasal ve farmakolojik çalışmalar yapılmamıştır.

Campanulaceae üyeleri; içerdikleri kimyasal bileşik çeşitliliği, halk arasındaki geniş çapta kullanılmaları ve bu üyeler hakkında ayrıntılı biyolojik aktivite çalışmalarının bulunmaması gibi sebeplerle araştırılmaları önemli görülmektedirler (Hürkul ve köroğlu, 2019).

Campanula üyeleri daha çok Doğu Akdeniz Bölgesi, Kafkaslar ve Türkiye' de yayılışları bulunduğu gibi; belirtilen sahalarda bu cinse ait endemik takson sayıları da fazladır (Khansari vd, 2012). *Campanula* cinsinin bazı türleri, yayılış gösterdikleri bölgelerdeki yerli halk tarafından farklı şekillerde kullanılmaktadır. Bazı taksonlar dekoratif (süs bitki) amaçlı, bazıları yemek hazırlamada kullanılmaktadır. Bazıları ise bu çalışmanın sonraki bölümlerinde ayrıntılı olarak bahsedildiği gibi alternatif tıp ve bitkisel ilaçların hazırlanmasında tıbbi amaçla yıllardan beri kullanılmaktadır.

Genellikle yüksek irtifalarda yetişen ve kendilerini güneş ışığının olumsuz etkisinden korumak için antioksidan bileşikler üreten bazı *Campanula* türleri antioksidan aktivite gösterirler (Cuendet vd, 2001). Ayrıca *Campanula* üyelerinin farklı kısımlarından izole edilen antioksidan bileşikler serbest radikallerden kaynaklanan kronik hastalıkların tedavisinde büyük rol oynarlar (Miller vd, 2000). Ayrıca *Campanula* türleri çoğunlukla uçucu yağ ihtiva ederler ve uçucu yağlar genellikle bakterilere karşı yüksek antimikrobiyal etkileri göstermektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda *Campanula* üyelerinin bünyelerinde; flavonoidler, fenolikler, antosiyaninler, poliasetilenler, fenilpropanoidler, yağlar (uçucu yağlar), triterpenoidler, glikozitler, recineler, kumarinler yanında, bunların geniş çapta alt birim bileşikleri olan; kateşin, diosmin, kuersetin, pelargonidin, delfinidin, siyanidin türevleri, fraksin, linalool, α -terpineol, lavandulyl asetat, allo-cimene, β -pinen, α -cadinen, β -farnesen, β -caryophyllene ve myo-inositol ihtiva ettikleri rapor edilmiştir (Brandt vd, 2017; Dumlu vd, 2008; Kim vd, 2017; Ouzounis vd, 2014; Vergauwen vd, 2000).

In vitro olarak; antioksidan, antibakteriyel, antifungal, antikanser, sitotoksik aktiviteler ve enzim inhibisyonu potansiyelleri, *in vivo* olarak; antieflamatuvar, antitümör, anti-nosisepsiyon ve yara iyileştirme olarak yapılan çalışmalar bitkinin tıbbi olarak kullanılması üzerine araştırmaları daha değerli hale getirmiştir (Aderogba vd, 2012; Kim vd, 2011; Petlevski vd, 2013; Politeo vd, 2013; Usta vd, 2014).

Bu çalışmada *Campanula* cinsine ait ve yeni keşfedilen endemik *C. baskilensis* bitkisinin toplam fenol ve toplam flavonoid tayinleri gerçekleştirildi ve kimyasal profili spektroskopik (LC-MS/MS, GC-MS, NMR) yöntemler kullanılarak belirlendi. Biyoaktivite testlerinden antioksidan aktivite (toplam antioksidan, serbest radikal giderme, ABTS^{•+} radikal giderme, metal şelat, indirgeme gücü, hidrojen peroksit giderme ve süperoksit anyonu giderme aktiviteleri), antibakteriyel aktivite (disk difüzyon ve mikrodilüsyon yöntemleri), enzim inhibisyon potansiyelleri (üreaz, asetilkolinesteraz (AChE), bütirilkolinesteraz (BChE), karbonik anhidraz (CA), α -amilaz, α -glukozidaz, tirozinaz ve lipaz) ve DNA ile ilgili aktiviteleri (deoksiriboz ve DNA koruma) araştırıldı.

2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ÖZETLERİ

2.1. Serbest Radikaller

Dış kabuğunda bir veya daha fazla eşleşmemiş elektrona sahip moleküle serbest radikal denir (Moad ve Solomon, 2006). Serbest radikal ayrıca molekülün bir fragmanı olarak sayılabilir. Serbest radikaller normal moleküllerden üç şekilde oluşabilir;

- Molekülün kovalent bağının homolitik bölünmesiyle,
- Molekülden tek bir elektron kaybı ile,
- Moleküle tek elektron eklenerek oluşabilir.

Tek elektron transferi, biyolojik sistemlerde homolitik füzyondan çok daha yaygın bir işlemdir. Ayrıca homolitik füzyon genellikle yüksek sıcaklıklarda, UV ışığı veya iyonlaştırıcı radyasyondan oluşur, kısaca bu olay yüksek enerji ile gerçekleşmektedir (Cheeseman ve Slater, 1993). Bu eşleştirilmemiş elektron veya elektronlar genellikle serbest radikal için önemli ölçüde yüksek reaktivite verir. Oksijenden türetilen radikaller, canlı sistemlerde en önemli radikal türünü temsil eder (Miller vd, 1990). Serbest radikaller vücutta oksijen metabolize edildiğinde meydana gelir. Serbest radikallerin oldukça reaktif olmalarının nedeni vücuttaki proteinler, lipitler, karbonhidratlar ve DNA ile reaksiyona girmeleridir. Bu serbest radikaller elektron alarak en yakın kararlı moleküllere saldırır ve saldırılan molekül elektronunu kaybettiğinde, bir zincir reaksiyonu başlatarak serbest bir radikal haline gelir ve hücre ölümü ile sonuçlanabilir (Patil vd, 2003).

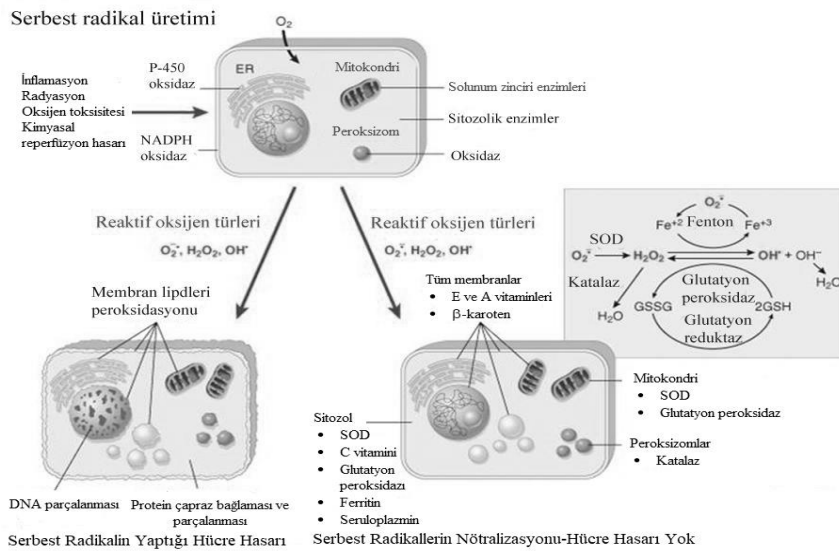
Serbest radikaller ya oksijen türevi (ROS, reaktif oksijen türleri) ya da azot türevi (RNS, reaktif azot türü) moleküllerden oluşturmaktadır. Oksijen radikalleri; süperoksit O_2^- , hidroksil HO^\bullet , hidroperoksil HO_2^\bullet , peroksil ROO^\bullet ve alkoksil RO^\bullet . Radikal olmayan ise hidrojen peroksittir (H_2O_2). Azot türevi radikaller çoğunlukla nitrik oksit NO , peroksi nitrat ONOO^- , azot dioksit NO_2 ve diazot trioksit N_2O_3 türleridir (Devasagayam ve Kesavan, 1996; Evans ve Halliwell, 1999).

Radikaller biyolojik sistemde yaşam için gereklidir. Radikallerin çoğunluğu granülositler ve makrofajlar gibi fagositik hücreler tarafından bakterilerin hücre içi öldürülmesi için gerekmektedir. Radikaller hücre sinyalizasyon süreçlerini, redoks sinyalini, lokalize doku enflamatuvar ve/veya iyileşme tepkilerini, ağrı algısını ve malign hücrelerin çoğalmasını düzenleyebilir (Njie-Mbye vd, 2013; Oxide, 2007).

Radikallerin vücudun radikal kaynaklı hasarı en aza indirmesi ve oluşan hasarı onarması için bir dizi mekanizması vardır; bu mekanizmalar süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz gibi enzimler tarafından gerçekleştirilmektedir. Ayrıca, antioksidanlar bu savunma mekanizmalarında önemli bir rol oynamaktadır. Bunlar genellikle A, C ve E vitaminleri ve polifenol antioksidanlarıdır (Rhodes, 2000).

Biyolojik sistemlerde normal şartlarda (sağlıklı hal) antioksidanlar ile serbest radikaller denge halindedir “Şekil 2.1.”. Ancak bu denge serbest radikallerin tarafına doğru olduğu zaman oksidatif stres kaynaklı hastalıklara yol açar. Özellikle çevre kirliliği, alkol ve sigara dumanı, orman yangınları, UV ve X-ışınları gibi eksojenler serbest radikal artışına sebep olabilir. Serbest radikaller; karbohidratlar, yağlar, proteinler ve DNA’ da oksidasyona sebep olarak hücresel zarar meydana getirir. Serbest radikallerin artmasıyla, endojen antioksidanlar yetersiz kalabilmekte, bu da eksojen antioksidanların alınmasını gerektirmektedir (Karabulut ve Gülay, 2016).

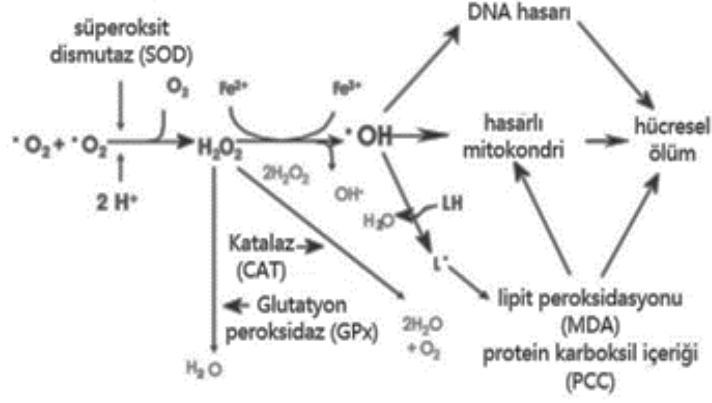
Yaşlanmanın serbest radikallerden kaynaklandığı bilinmektedir ancak bu durum serbest radikal inhibitörleri ile desteklenen düşük kalorili diyetlerle engellenebilir (Harman, 1992). Fazla kalori alımı ile yaşlanma ve yaşam süresi kısalması mekanizmalarının, mitokondriyal ROS üretimiyle ilişkili olduğu ve artan oksidatif hasar ile ilişkili olduğu iddia edilmiştir (Sohal vd, 1994).



Şekil 2.1. Radikallerin meydana getirdiği zarar ve etkisiz hale getirilmesi (Kumar vd, 2014)

2.2. Reaktif Oksijen Türleri (ROS)

Oksijen, yaşam için vazgeçilmez bir elementtir, fakat oksijenin zehirli özelliği olabildiği Gershman' ın serbest radikal oksijen toksisitesi teorisi “oksijen toksisitesinin kısmen indirgenmiş oksijen formlarından kaynaklanır” yayınlandığında ortaya çıkmıştır (Gerschman, 1954). Bu konu ile ilgili çalışmalar gittikçe biyolojik sistemleri de etkileyen serbest radikaller alanında araştırmalar yapılmasını tetikledi. Biyolojik sistemlerde serbest radikallerin araştırılmasının ikinci dönemi, McCord ve Fridovich' in süperoksit dismutaz (SOD) enzimini keşfetmesi ile oldu. Böylece canlı sistemlerde serbest radikallerin önemi hakkında ikna edici kanıtlar sağladılar (McCord ve Fridovich, 1969). Mitokondriyal elektron taşıma zinciri (ETS), memeli hücresindeki ana ATP kaynağıdır. Bu nedenle yaşam için gereklidir. Enerji iletimi sırasında az sayıda elektron, oksijene erken sızar ve serbest oksijen radikal oluşturur. Ek olarak ROS, oksijenin normal metabolizmasının doğal bir yan ürünü olarak oluşur (Kovacic vd, 2005). ROS kararsız moleküller olduğundan biyomoleküllerin çift bağlarına saldırarak hücre yapılarına zarar verebilir (Schaich vd, 2015). Genellikle ROS hücre hasarı ile ilişkili olan süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksil radikali türleridir “Şekil 2.2.”. Bu radikallerin aşırı miktarları kanser, felç, miyokard enfarktüsü ve diyabet gibi birçok hastalığa katkıda bulunabilecek hücre hasarına ve ölüme yol açabilir (Karthikeyan vd, 2011). Birçok kanser formunun, radikaller ve DNA arasındaki reaksiyonlar sonucu olduğu düşünülmektedir. Ateroskleroz gibi yaşlanma belirtilerinden bazıları radikal kaynaklıdır (kolesterolün 7 ketokolestere oksidasyonuna). Ayrıca radikaller karaciğer hasarına katkıda bulunur, budan ziyade radikaller amfizem gibi akciğer hastalıklarına da yol açmaktadır (Lyons ve Brown, 1999; Mukherjee vd, 2004).



Şekil 2.2. Oksidatif hücreölüm ve ROS karşı hücreölüm savunma mekanizması (Garcia-Fernandez vd, 2008)

2.2.1. Süperoksit Anyon

Moleküler oksijen (O_2) benzersiz bir elektronik konfigürasyona sahiptir. Ek olarak oksijen ekstra bir elektron eklendiğinde süperoksit anyon radikalini •O_2^- oluşturur (Miller vd, 1990). Neredeyse süperoksit anyonu tüm aerobik hücreleri mitokondride oluşturur ve oksijen toksisitesi mekanizmasında önemli bir ajandır (Fridovich, 1978; Sawyer ve Valentine, 1981). Süperoksit anyonu apopleksi, tümör ve iltihaplanma gibi hastalıklarla yakından ilgilidir. Diğer oksijen radikalleri ile karşılaştırıldığında, süperoksit anyonu daha uzun bir ömre sahiptir, daha uzun mesafede amaca geçebilir, bu nedenle daha tehlikelidir (Sun vd, 2004).

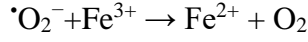
2.2.2. Hidrojen Peroksit

Süperoksit anyon •O_2^- radikaline ikinci elektronun eklendiğinde eşleştirilmemiş elektron içeriği olmayan ve radikal olmayan peroksit iyonunu (O_2^{2-}) verir. Fizyolojik pH da oluşan peroksit iyonunu (O_2^{2-}) hemen hidrojen peroksit (H_2O_2) verecek şekilde protonlaşır (Halliwell ve Gutteridge, 1984). Fenton reaksiyonu yoluyla, demir iyonlarının varlığında daha toksik •OH radikallerine dönüştürülür. Sonuç olarak, lipit peroksidasyonu ve DNA hasarı meydana gelebilir (Genestra, 2007).

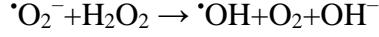
2.2.3. Hidroksil Radikal (•OH)

Yüksek bir reaktiviteye, çok kısa bir *in vivo* yarılanma ömrüne sahip ve çok tehlikeli bir radikaldir (Pastor vd, 2000). •OH varlığı; etrafında girdiği çeşitli reaksiyonlarla tespit edilebilir. *In vivo* sistemlerde stres koşullar altında, (aşırı süperoksit) demir içeren moleküllerden (4Fe-4S grubu içeren elektron taşıma zinciri kompleks enzimleri özellikle) bir oksidantı olarak işlev görür ve “serbest demir” salar.

Serbest bırakılan Fe^{2+} , Fenton reaksiyonuna katılabilir ve yüksek derecede reaktif hidroksil radikali üretimine yol açar (Leonard vd, 2004; Liochev ve Fridovich, 1994; Valko vd, 2005);

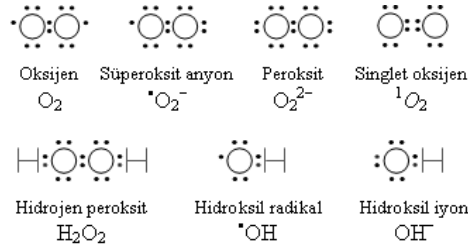


Ayrıca süperoksit radikali Haber–Weiss reaksiyonuna katılarak daha toksik radikaller üretmek için bir yol sağlayabilir (Kehrer, 2000);



2.2.4. Singlet oksijen

Oksijenden daha reaktif formu, yüksek enerji katılmasıyla üretilebilir. Singlet oksijen radikal değildir, eşleştirilmemiş elektron yoktur ve büyük oksidasyon kabiliyetine sahiptir (Halliwell ve Gutteridge, 2015).



Şekil 2.3. Reaktif oksijen türleri (ROS)

2.2.5. Reaktif Oksijen Türleri ve Radikal Üreten Endojenik Yollar

2.2.5.1. Mitokondriyal Elektron Taşıma Zinciri

Aerobik hücrelerin en önemli süperoksit radikali *in vivo* kaynaklı olduğu kabul edilmektedir. Mitokondri iç zarında oksidatif fosforilasyon zincirindeki bileşenler indirgendiği zaman mitokondriyal süperoksit fazla üretilir. Ayrıca mikrozomal elektron taşıma zinciri endoplazmik retikulumunda yan ürün olarak serbest radikaller üretilebilir (Halliwell ve Gutteridge, 2015).

2.2.5.2. Enzim Yoluyla

Fagositik hücrede ve biyolojik sistemin diğer organlarında enzimler (örneğin, ksantin oksidaz ve dehidrojenaz enzimleri NADH oksidaz) tarafından radikaller üretebilir (Halliwell ve Gutteridge, 2015).

2.2.5.3. Otooksidasyon

Koenzimler (FADH₂ ve FMNH₂), adrenalin, askorbik asit ve tiyoller gibi biyomoleküller otooksidasyon reaksiyonu sırasında süperoksit radikali üretebilir (Halliwell ve Gutteridge, 2015).

2.2.5.4. Hem-protein

Hemoglobin proteini ve miyoglobin demir içeren proteinler içindeki demiri oksijen ile oksitlenebilir, Fe²⁺ → Fe³⁺ ye oksidasyon reaksiyonun sırasında süperoksit radikalini oksijen molekülünden üretebilir (Halliwell ve Gutteridge, 2015).

2.2.5.5. Nükleer ve Plazma Zarları

NADH ve NADPH varlığında ve NADPH dehidrojenaz enziminin varlığına bağlı nükleer membran tarafından süperoksit anyonu üretilebilir. Ayrıca plazma membranında (sitokromlarda) redoks reaksiyon sistemi olduğundan dolayı elektron NADH' den reseptörlere aktarmasıyla radikaller üretilebilir (Halliwell ve Gutteridge, 2015).

2.2.5.6. Peroksizomlar

Normal fizyolojik şartlar altında oksidazlar ve diğer enzimler önemli miktarda H₂O₂ ve diğer reaktif oksijen türleri üretir (Yeldandi vd, 2000).

2.2.5.7. Oksidatif Patlama (Solunumsal Patlaması)

Fagositik, bağışıklık hücreleri makrofajlar gibi solunumsal patlaması sırasında reaktif oksijen türleri (ROS) süperoksit, hidrojen peroksit, hidroksil radikalleri ve singlet oksijen büyük miktarlarda ortaya çıkar (Bhattacharjee, 2005).

2.2.6. Reaktif Oksijen Türleri ve Radikal Üreten Eksojenik Yollar

Hücre içi kaynaklara ilave reaktif oksijen türleri (ROS) hücre dışı kaynaklardan; kontaminasyon, alkol, tütün dumanı, ağır metaller, geçiş metalleri, endüstriyel çözücüler, pestisitler, halotan, bazı ilaçlar, parasetamol ve radyasyon gibi hücrede serbest radikal üretimi gerçekleşebilir (Phaniendra vd, 2015).

2.3. Oksidatif Stres

Vücut hücrelerinde normal şartlarda oksidan ve antioksidan maddeler denge halindedir. Serbest radikaller veya oksidan türlerinin üretimini arttırmak veya zararlı etkilere karşı korumak için antioksidan seviyeleri azaldığında, oksidan ve antioksidan maddeleri arasındaki dinamik denge değişebilir, bu dengesizlik durumuna “oksidatif stres” denir.

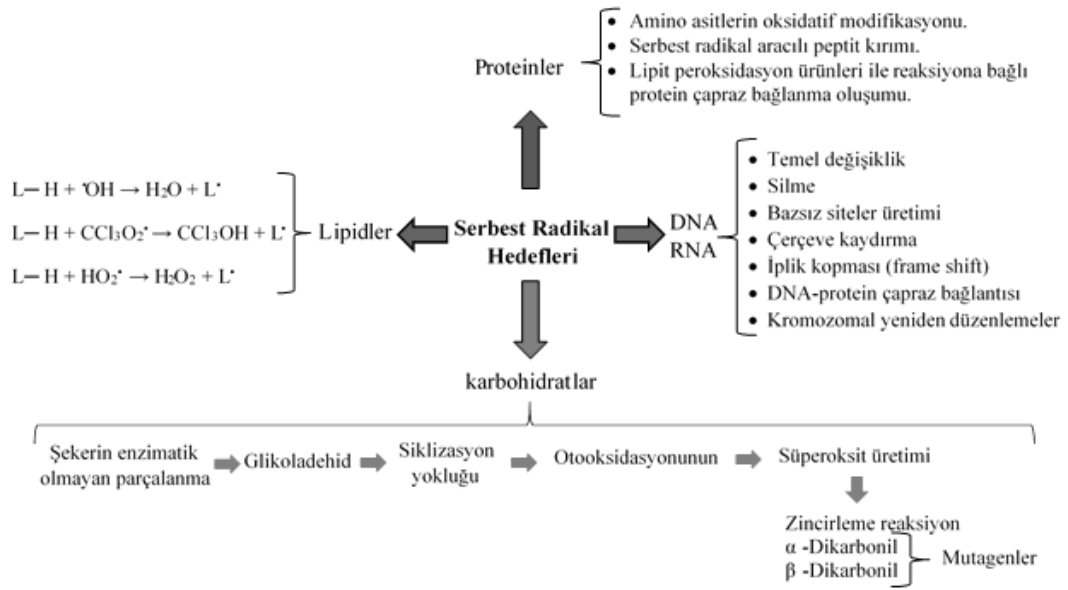
Oksidatif stres, nükleik asitler, proteinler, doymamış yağ asitleri ve karbonhidratlar dahil biyopolimerlerin zarar görmesine neden olur. Lipit peroksidasyonu, doymamış lipitlerin oksidatif bozulmasıdır. ROS ve geçiş metal iyonlarını içerir ve çok çeşitli sitotoksik ürünler oluşturarak hücre hasarına neden olan moleküler bir mekanizmasıdır. Kısaca oksidatif stres, Alzheimer, Parkinson, ateroskleoroz, kanser, artrit, immünolojik yetersizlik ve nörodejeneratif bozukluklar gibi çeşitli hastalıklara yol açan ciddi hücre hasarına neden olur (Parker, 1989; Peterhans, 1997; Sies ve Stahl, 1995).

Proteinlerindeki tüm amino asitlerinin yan zincirleri, özellikle proteinlerin sistein ve metiyonin kalıntıları, ROS ve/veya RNS tarafından oksidasyona yatkındır (Stadtman, 2004). Oksidatif stres, amino asitin oksidatif modifikasyonu, serbest radikal aracılığıyla peptit kırılması, lipit peroksidasyonu ve protein çapraz bağ oluşumu gibi farklı yollarla değişebilmektedir (Lobo vd, 2010).

Serbest radikallerin DNA' ya verdiği hasar karakteristik modifikasyon ile açıklanabilir hem kimyasal hem de yapısal olarak tarif edilebilir. Peroksil ve hidroksil radikalleri DNA' da oksidasyona yol açar (Dizdaroglu vd, 2002; Valko vd, 2004). Hidroksil radikalının, DNA molekülünün tüm bileşenleri ile reaksiyona girebilir, hem pürin hem de pirimidin bazlarına ve deoksiriboz omurgasına zarar verdiği bilinmektedir (Halliwell ve Gutteridge, 2015). Hidroksil radikali hücre ve/veya organların membranı oluşturan lipitlerden (özellikle doymamış bağların bulunduğu yağ asitlerden) bir hidrojen atomunu koparması ile lipit peroksidasyonu ve daha ileri zincir reaksiyonlar başlatarak hem membran modifikasyona hem de oksidatif strese sebep olabilir. Lipit peroksitleri singlet oksijen tarafından yağ asiti zincirlerine saldırarak da oluşur (Halliwell ve Chirico, 1993).

Şekerler ile ilgili olarak, erken gliksilat çevrimi sırasında serbest oksijen radikallerin oluşumu glikoksidatif hasara katkıda bulunabilir. Bu radikal tarafından yayılan nihai zincir reaksiyonu, iyi bilinen mutajenler olan α ve β -dikarboniller oluşturabilir (Benov ve Beema, 2003). Epidemiyolojik araştırmalar, fitokimyasalların tüketiminin oksidatif stres kaynaklı hasarı önlediğini göstermiştir (Dai vd, 2006).

“Şekil 2.4.” de gösterildiği gibi *in vivo* sistemlerde serbest radikallerin muhtemel biyomoleküler hedefleri açıklanmıştır.



Şekil 2.4. Serbest radikallerin hedefleri (Benov ve Beema, 2003; Dizdaroglu vd, 2002; Halliwell ve Chirico, 1993; Lobo vd, 2010; Valko vd, 2004)

2.4. Oksidatif DNA Hasarı

Endojen ve eksojen kaynaklardan oluşan serbest radikaller farklı mekanizmalarla canlı organizmalarının DNA hasarına sebep olur (Dizdaroglu ve Jaruga, 2012). Bu mekanizmalardan biri iyonlaştırıcı radyasyon etkisiyle hücredeki H_2O molekülerini iyonlaştırarak $\cdot OH$, $\cdot O_2^-$, H_2O_2 , hidratlanmış elektron ve H atomu (H^\cdot) gibi serbest radikallerin oluşumuna yol açar (von Sonntag, 2006). Daha sonra bu eksojen kaynak devamında hücrede bulunan demir ve bakır gibi geçiş metal iyonları ile Haber-Weiss reaksiyonu katalize ederek $\cdot O_2^-$ ve H_2O_2 ' den $\cdot OH$ üretebilir (Halliwell ve Gutteridge, 2015). Oksidasyon, metilasyon, depürinasyon ve deaminasyon gibi endojen reaksiyonlar DNA hasarına katkıda bulunur (Ames, 1989; Totter, 1980). DNA bazlarının nitrasyon, nitrozasyon ve deaminasyon reaksiyonları ile NO ve $\cdot NO_2$, $ONOO^-$, N_2O_3 ve HNO_2 gibi reaktif azot türevleri ürünler oluşmaktadır (Ohshima ve Bartsch, 1994; Routledge vd, 1994). Ek olarak ROS saldırısı nedeniyle sitosin metilasyonu, guanini 8-hidroksiguanin' e (8-OHG) dönüştürerek hastalık döneminde ve kanser gelişimi sırasında organizmada DNA' nın oksidatif hasara uğramasına neden olduğu bulunmuştur (Box vd, 1995; Halliwell ve Aruoma, 1991; Weitzman vd, 1994).

Hidroksil radikali oldukça reaktif bir radikaldır, bu nedenle heterosiklik DNA bazları ve riboz kısmı ile reaksiyon girebilir, ek olarak hidratlanmış elektron ve H atomu da heterosiklik bazlara eklenerek yeni radikal ürünler ortaya çıkarır (Dizdaroglu ve Jaruga, 2012). $\cdot OH$, DNA' nın dört bazıyla etkileşebilir ve bu da parmak izi olarak

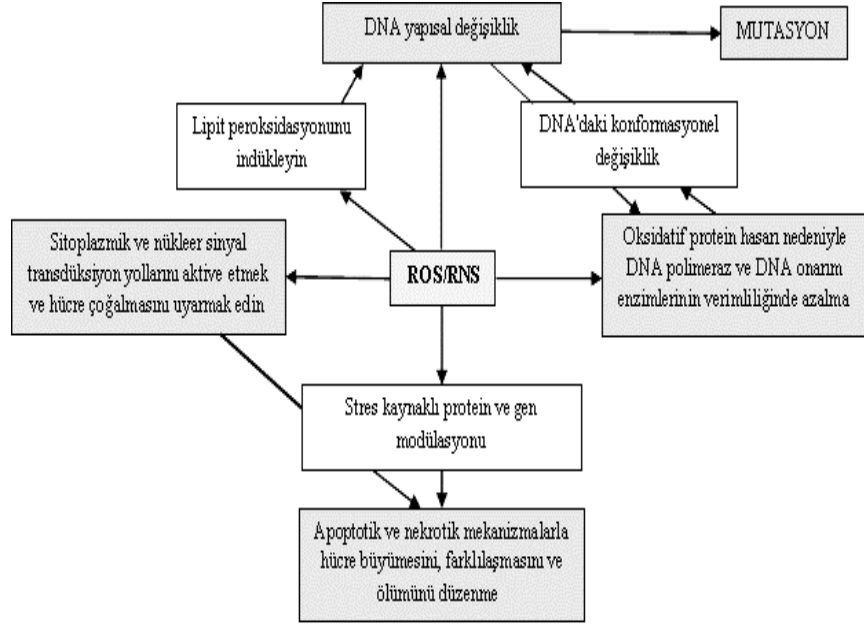
görülmektedir. $^1\text{O}_2$ ise spesifik olarak guanine saldırır (Halliwell ve Aruoma, 1991; van den Akker vd, 1994).

Hücrede mitokondrilerin elektron taşıma zincirinin *in vivo* olarak en önemli ROS kaynağı olduğu söylenmektedir (Halliwell ve Gutteridge, 2015). Bu nedenle ROS tarafından mitokondriyal DNA hasar görmektedir, aynı şekilde mitokondriyal DNA' da kararlı seviyelerinde oksidatif DNA baz hasarı gösteren 8-OHdG olarak ölçülen nükleer DNA' dan birkaç kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Richter, 1992). Lipit peroksidasyonu (mitokondriyal zarda) sırasında oluşan ara radikaller ve son peroksidasyonun ürünleri DNA' ya saldırabilir. Mitokondriyal oksidatif DNA hasarı nörodejeneratif hastalıklarla ilgili bulunmuştur. Ayrıca alzheimer hastalığında ve aterosklerotik kalp dokuda mitokondriyal DNA hasarı artması ile ilgili olduğunu bildirilmiştir (Corral-Debrinski vd, 1992; Mecocci vd, 1994).

ROS ve RNS radikallerinin birçok potansiyel kanserojen özelliklerine sahip olduğu "Şekil 2.5." de gösterilmiştir. ROS tarafından DNA' da oluşan hasarın (mutasyon) kanserin başlaması ya da ilerlemesine sebep olduğu, bu konuda yapılan çalışmalarda ifade edilmiş, fakat kanıtlanmış değildir. DNA' ya zarar verme potansiyeli sahip çok sayıda reaktif oksijen türleri olduğu için bu ilişkiyi kanıtlamak zordur. Bu yüksek derecede reaktif kimyasal moleküller arasında H_2O_2 , $^{\bullet}\text{O}_2^-$, $^1\text{O}_2$, HO^{\bullet} , NO_2 , RO^{\bullet} ve ROO^{\bullet} bulunur ve her birinin kendine özgü kimyası ve hücresele dağılımı olsa da hepsinin nükleotit kalıntılarını değiştirme potansiyeli sahiptir. DNA ile reaksiyona giren oksijen radikalleri 30' dan fazla farklı DNA aduktlerinin (katma bileşikleri), aynı sayı protein ve lipit ilavesi ile ürün oluşumunun yanı sıra zincirlerin intra çapraz bağlantılarını oluşturur. Bu nedenle, DNA' da kanserin etiolojisinde (kansere ilgili bilim) yer alan mutajenik lezyonlar olabilen serbest oksijen radikallerden kaynaklanan yüzlerce farklı kimyasal değişiklik vardır (Feig vd, 1994; Halliwell ve Aruoma, 1991). Ancak RO_2^{\bullet} , RO^{\bullet} , O_3 , ONOO^{\bullet} ve birkaç RNS ve $^{\bullet}\text{O}_2^-$ ve H_2O_2 gibi ROS tarafından üretilen DNA değişiklikleri DNA bazları ile reaksiyona girmez ama DNA' yı farklı şekillerde etkiler, ancak böyle mekanizmaları anlamak için daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır (Halliwell ve Aruoma, 1991).

Hidroksil radikali fraksiyonu DNA' daki şeker grubu (riboz) ile etkileşmesi, beş karbon atomunun herhangi birinden bir H atomunun çıkarılmasıyla olmaktadır. DNA' nın şeker radikalleri birçok farklı reaksiyonla meydana gelebilmektedir. Oksijensiz sistemlerde C4 merkezli radikaller parçalanmaya uğrarlar ve DNA zincirlerini kırarak sağlam baz ve eksikliğe uğramış şeker serbest kalır. Yüksek oranda

reaktif hidroksil, DNA, yağlar ve proteinler üzerinde oksidatif zararlara neden olabilmektedir. Hidroksil yakalama aktivitesi yüksek olan ürünler, OH grubunu nötralize edip hidrojen atomuna dönüştürerek in-aktif hale getirdikleri için önemlidir (Mathew ve Abraham, 2006).

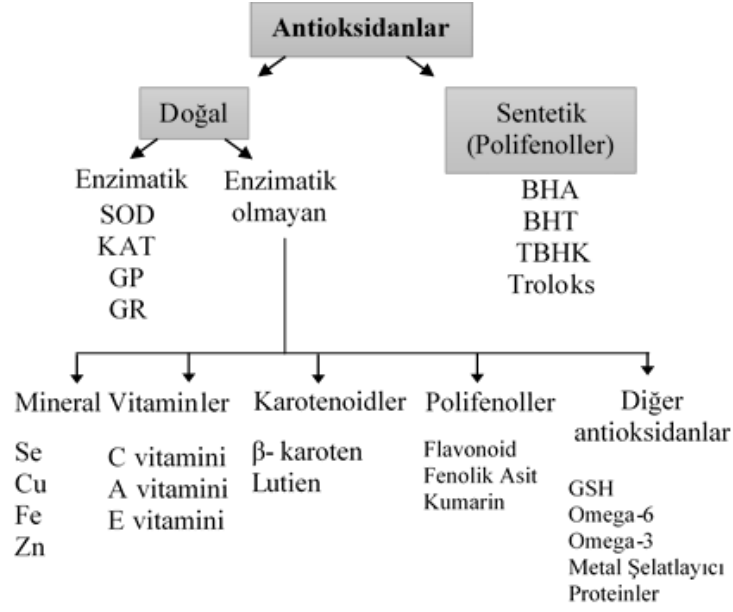


Şekil 2.5. ROS/RNS' nin potansiyel kanserojen özellikleri (Wiseman ve Halliwell, 1996)

Sonuçta serbest radikal kaynaklı DNA hasarı mekanizmalarının ve DNA hasarı ürünlerinin hücresel onarımı ve biyolojik sonuçlarının daha iyi anlaşılması, hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için oldukça önemlidir (Dizdaroglu ve Jaruga, 2012).

2.5. Antioksidan

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu engellemek, ROS moleküllerinin meydana getirdiği hasarları önlemek ve detoksifikasyonu sağlamak üzere vücutta görev yapan savunma sistemlerine “antioksidan savunma sistemleri” ya da “antioksidanlar” adı verilir “Şekil 2.6.” (Karabulut ve Gülay, 2016).



Şekil 2.6. Antioksidanlar

Vücudun doğal yolla (endojen antioksidanlar) veya harici olarak alınan gıdalarla (ekzojen antioksidanlar) antioksidanlar üreterek oksidatif strese karşı etkisini yok etmek için çeşitli mekanizmaları vardır. Serbest radikal kaynaklı oksidatif strese karşı savunma mekanizmaları şunları içerir; önleyici mekanizmalar, onarım mekanizmaları, fiziksel savunma ve antioksidan savunma. Antioksidanların rolleri, fazla olan serbest radikalleri nötralize etmek, hücreleri toksik etkilere karşı korumak ve hastalıkların önlenmesine katkıda bulunmaktır (Pham-Huy vd, 2008). Antioksidanlar, gıda korumada lipit peroksidasyonu önemli inhibitörleridir, aynı zamanda canlı hücrelerin oksidatif hasara karşı bir savunma mekanizmasıdır (Halliwell, 1991). Birçok çalışmalar, antioksidan aktivitenin büyük bir kısmının hem serbest radikal giderici hem de metal şelatma içeren mekanizmalara sahip flavonoidler, izoflavonlar, flavonlar, antosiyaninler ve kateşinler gibi bileşiklerden olabileceğini ortaya koymuştur (Lien vd, 1999). Doğal antioksidanların antibakteriyel, antiviral, antienflamatuvar, antialerjik, antitrombotik ve vazodilatör aktiviteler (kan damarları genişletmek) dahil olmak üzere çok çeşitli biyolojik etkiler gösterdiği bilinmektedir (Cook ve Samman, 1996).

2.5.1. Endojen Antioksidanlar

Hücrelerdeki endojen antioksidan bileşikler enzimatik antioksidanlar ve enzimatik olmayan antioksidanlar olarak sınıflandırılabilir;

2.5.1.1. Enzimatik Antioksidanlar

ROS ve RNS' nin nötralizasyonunda yer alan ana antioksidan enzimler; süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (KAT), glutatyon peroksidaz (GP) ve glutatyon redüktaz (GR). Serbest radikallere karşı ilk savunma hattı olan süperoksit dismutaz (O_2^-) hidrojen peroksit' e (H_2O_2) indirgeme reaksiyonu katalize eder. Oluşan oksidan (H_2O_2), katalaz veya glutatyon peroksidaz ile su ve oksijene dönüştürülür. Seleno protein (selenosistein amino asit içerir) GP enzimi, H_2O_2 ' i indirgenmiş glutatyon (GSH) yükseltgenmiş glutatyon (GSSG) kullanılır. Flavoprotein enzimi olan glutatyon redüktaz, GSSG' dan GSH' a, indirgen bir güç kaynağı olarak NADPH ile yeniden üretir. Hidrojen peroksitin ilavesiyle GP enzimi, glutatyon (GSH) oksitlerken hidroperoksitleri de azaltır. (Genestra, 2007; Halliwell ve Gutteridge, 2015; Pacher vd, 2007; Valko vd, 2006; Willcox vd, 2004; Young ve Woodside, 2001).

2.5.1.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

Vücutta metabolizma tarafından üretilen, örneğin lipoid asit, glutatyon (GSH), L-arjinin, koenzim Q10, melatonin, ürik asit, bilirubin, metal şelatlayıcı proteinler ve transferin bileşikleri gibidir (Droge, 2002; Willcox vd, 2004).

2.5.2. Ekzojen Antioksidanlara Ait Besin Antioksidanları

Vücutta üretilemeyen antioksidanlar, gıdalar veya takviyeler yoluyla temin edilir. Besin antioksidanları α - tokoferol (E vitamini), askorbik asit (C vitamini), glutatyon (ekzojen yoluyla alınabilir), karotenoidler, eser metaller (selenyum, manganez, çinko), flavonoidler, omega-3 ve omega-6 yağ asitleri gibi bileşikleridir (Pham-Huy vd, 2008).

En önemli ekzojen antioksidanlar:

2.5.2.1. Doğal Antioksidanlar

E. vitamini (α -tokoferol); yüksek antioksidan potansiyeli sahip olan ve yağda çözünen bir vitamindir sekiz stereo izomeri sahip ve asimetric bir bileşiktir α , β , γ , δ tokoferol ve α , β , γ , δ tokotrienol. α -tokoferolün hücre zarlarını serbest radikallerin zararlarından korur ve antioksidan olarak fonksiyonu lipid peroksidasyonuna karşı koruma sağlamaktadır. E vitamini kaynakları diyetle uygun olarak bitkisel yağlar, buğday tohumu yağları, tam tahıllar (bakliyat), fındık, mısır, meyveler, yumurtalar ve kümes hayvanlarıdır. Pişirme ve depolama koşulları gıdalardaki doğal D- α -tokoferoli yok edebilir (Pham-Huy vd, 2008).

Glutasyon peroksidaz ve α -tokoferol birbirlerini tamamlayıcı (sinerjik etki) bir antioksidan etki gösterirler. α -tokoferol peroksitlerin oluşumunu engellerken, GPx oluşmuş olan peroksitleri ortadan kaldırır (Aydın vd, 2001).

C vitamini (askorbik asit); suda çözünen bir vitamindir. Kollajen, karnitin ve nörotransmitter biyosentez için gereklidir. Biyo sistemlerde antioksidan, anti-aterojenik, anti-kanserojen ve immüno modülatördür gibi çeşit faydalar sahiptir. C vitamini serbest radikalleri söndürmek için E vitamini ile sinerjik olarak çalışır ve azaltılmış E vitamini formuna dönüşebilir (Li ve Schellhorn, 2007; Naidu, 2003).

β -karoten; pro vitamin olarak kabul edilen (A vitaminine dönüştürülebilirler) karotenoidler yağda çözünen vitaminlerin bir üyesidir. β -karoten, retinole dönüşür ve bu da görme duyusu için gereklidir. Güçlü bir antioksidandır ve singlet oksijenin en iyi gidericisidir (Pham-Huy vd, 2008; Sies ve Stahl, 1995).

Folik asit; suda çözünebilir bir vitamin olup B vitamini üyesidir (B9). Folik asit, DNA sentezi ve kırmızı kan hücrelerinin üretimi için gereklidir. Folik asit ROS karşı çok güçlü bir antioksidandır (Ebaid vd, 2013; Hussein vd, 2012).

2.5.2.2. Sentetik Antioksidanlar

Bütillenmiş hidroksianisol (BHA); sentetik bir antioksidan madde olup gıdalarda yaygın olarak kullanılır. BHA kararsız lipit bileşenlerinin oksidasyonunu önleyerek birçok gıda ürününün kalitesini muhafaza etmesine yardımcı olur. Fakat aşırı yüksek dozlarda toksik etkileri olduğu bilinmektedir, örneğin birkaç *in vivo* çalışmada, BHA' nın karaciğer ağırlığında artışa neden olduğu görülmüştür. BHA, 2-*tert*-butillenmiş ve 3-*tert*-butillenmiş-hidroksianisolün izomerik karışımıdır. BHA içeren gıdaların aşırı tüketilmesi durumunda bir dizi mutajenik ve kanserojen kimyasallar meydana gelebileceği gibi uygun dozlarda tüketilmesi durumunda akut toksisiteyi hafifletmek için yararlı olabilir (Branen, 1975). BHA hem kanserojen hem de anti-karsinojenik özelliklere sahip olduğu belirlenmiştir (Botterweck vd, 2000).

Bütillenmiş hidroksitoluen (BHT); besinlerde yaygın olarak kullanılır. Kararsız lipit bileşenlerinin oksidasyonunu önleyerek birçok gıda ürününün kalitesini korumak amacıyla kullanılır, aşırı yüksek dozlarda toksik etki gösterir. Bu toksik etkinin, karaciğerin belirgin hipertrofiğine neden olduğu belirlenmiştir. Fenolik bileşiklere ve serbest radikallere hidrojen vererek lipit oksidasyonunu önler. BHT' nin uzun süre tüketilmesiyle mutajenik ve kanserojenik kimyasalların toksisitesinin düşürülmesi

sağlanabilir (Branen, 1975). BHT için hem kanserojen hem de anti-karsinojenik özellikler olduğu bildirilmiştir (Botterweck vd, 2000).

Tert-Bütilhidrokinon (TBHK); gıdalarda kullanılır, yapılan bir dizi çalışma da TBHK' nun uzun süre kullanılmasında kanserojenliği indükleyebileceği belirlenmiştir (Gharavi ve El-Kadi, 2005). TBHK, köpeklerde, sıçanlarda ve insanlarda *in vivo* olarak BHA' nın (3-*tert*-bütilhidroksianisol) önemli bir metabolitidir (Nakamura vd, 2003). Hem TBHK hem de BHA, Faz II detoksifikasyon enzimlerini indükleme yetenekleri; glutatyon S transferaz ve NADPH dahil; kinon oksidoredüktaz ve dolayısıyla kanserden korunmada önemli potansiyel rolleri nedeniyle çok dikkat çekmiştir (Li vd, 2002b).

Troloks; (6-Hidroksi-2,5,7,8-tetrametil kroman-2-karboksilik asit) alfa-tokoferolün sentetik bir analogudur, suda çözünür, UV ışınları ve askorbat, gallat ve kafeat gibi antioksidanların neden olduğu sitotoksisteyi önemli ölçüde azaltır. Troloks hafif etkili olmasına rağmen metiyonin oksidasyonunu önemli ölçüde azaltabilir (Sato vd, 1997).

Antioksidan sistemde bir antioksidan bir serbest radikali yok ettiğinde, bu antioksidanın kendisi okside olur. Bu nedenle, antioksidan kaynaklar vücutta sürekli olarak yenilenmelidir. Dolayısıyla, belirli bir sistemde bir antioksidan serbest radikallere karşı etkiliyken diğer sistemlerde aynı antioksidan etkisiz hale gelebilir. Ayrıca, bazı durumlarda, bir antioksidan, bir pro-oksidan gibi davranabilir; toksik ROS/RNS üretebilir (Young ve Woodside, 2001).

2.5.3. Antioksidanlarının Genel Etki Mekanizması

Antioksidan mekanizması zincir kırma ve/veya önleme gibi işlevler görebilir; Zincir kırma, bir radikal bir elektronu serbest bıraktığında veya aldığı anda, ikinci bir radikal oluşur. Sonun olarak aynı etkiyi başka bir molekül üzerinde de uygular ve oluşan serbest radikal zincir kırıcı bir antioksidan (C vitamini, E vitamini, karotenoidler, vb.) tarafından stabilize edilene kadar devam eder ya da sadece zararsız bir ürüne dönüşür. Zincir reaksiyonunun klasik örneği lipit peroksidasyonudur. Önleme, süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimler, zincir oksidasyon başlatma oranını indirgeyerek önleyebilir: örneğin ya serbest radikal oluşumunu engelleyebilir ya da bakır, demir gibi geçiş metalleri vasıtasıyla serbest radikalleri stabilize edebilir (Young ve Woodside, 2001).

Diyetimizdeki antioksidanlar, endojen antioksidanlara oksidatif stres nötralizasyonu için yardımcı olmakta önemli bir rol oynar. Eksikliğinde sayısız kronik ve dejeneratif patolojiler ortaya çıkar. Her besin yapısı diğerinden antioksidan fonksiyonu açısından benzersizdir (Donaldson, 2004; Willcox vd, 2004).

2.6. Doğal Ürün

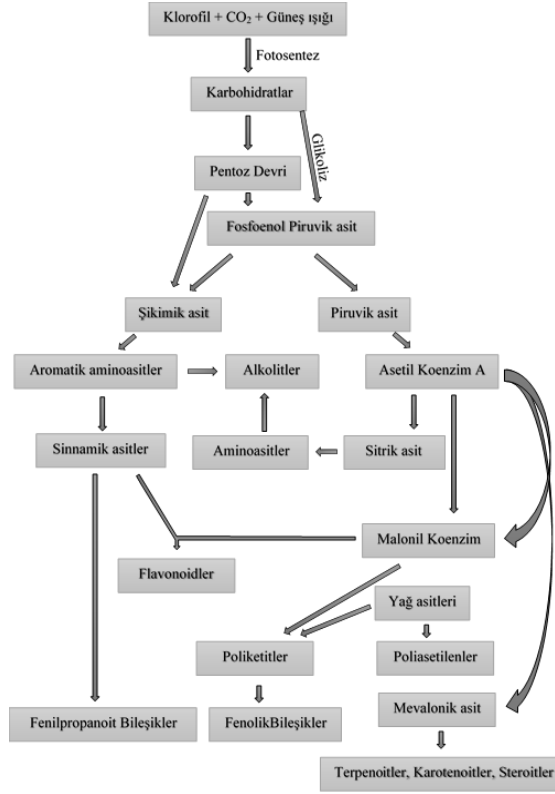
Doğal ürün ve/veya onun aktif kimyasal içerikleri ilaç keşfi ve geliştirme sürecinde oldukça önemli bir rol oynamaktadır (Newman ve Cragg, 2016). Epidemiyolojik çalışmaların sonuçlarına göre kanser, diyabet, kalp ve damar hastalıkları, alzheimer hastalığı ve yaşa bağlı fonksiyonel düşüş gibi kronik hastalıkların önlenmesinde bitkisel kaynaklı gıdalar, meyve ve sebze tüketiminin artırılması son derece önemlidir. Meyve ve sebzeler aktif fenolik bileşikler gibi fitokimyasallar içermektedir ve bunlar doğal antioksidanlar olarak işlev yapmaktadır (Eberhardt vd, 2000; Liu, 2013; Sun vd, 2002; Wen vd, 2015).

2.7. Fitokimyasallar

Fitokimyasallar (fito, Yunanca fito kelimesinden türetilmiştir bitki anlamına gelen bir ifadedir) bitkilerde biyolojik aktiviteye sahip olan ve doğal olarak oluşan kimyasal bileşiklerdir. Kısaca fitokimyasallar bitkinin kimyasallarıdır (Hasler ve Blumberg, 1999). Fitokimyasallar bitkilerin kök, gövde, yaprak, çiçek, meyve veya tohum gibi farklı kısımlarında birikir (Costa vd, 1999) ve bitkiyi hastalıktan ve hasardan korur ayrıca bitkinin rengine, aromasına ve tadına katkıda bulunurlar. Genel olarak, bitki hücrelerini kirlilik, stres, kuraklık, UV ışına maruz kalma ve patojenik saldırı gibi çevresel tehlikelerden koruyan kimyasallardır (Gibson vd, 1998; Mathai, 2000). Son zamanlarda, diyet ile alımları önemli olduğundan, insan sağlığının korunmasında önemli rolleri olduğu bilinmektedir (Siddiqui vd, 2017). Diyet fitokimyasallarının en önemli grupları fenolikler, alkaloidler, azot içeren bileşikler, organosülfür bileşikleri, fitosteroller ve karotenoidlerdir. İnsan sağlığı ve refahı ile ilgili en çok çalışılan diyet fitokimyasal grupları fenolik ve karotenoidlerdir “Şekil 2.7.” (Liu, 2004).

Bu grup bileşikleri bitkinin ikincil metabolitleri temsil eder ve antioksidan aktivite, antimikrobiyal etki, detoksifikasyon, enzim inhibisyonu modülasyonu ve bağışıklık sisteminin uyarılması gibi farklı biyolojik özelliklere sahiptir.

Ek olarak trombosit birikmesi, hormon metabolizmasının ve anti-kanser modülasyonunun azaltılması özelliklerine sahiptir. Son araştırmalara göre, bitkiler kendilerini korumak için ürettikleri fitokimyasalların hastalıklara karşı koruyabildiği gösterilmiştir (Rao, 2003).



Şekil 2.7. Sekonder metabolitlerin oluşumu (Yılmaz, 2011)

2.7.1. Fenolikler

Bitkilerde yaygın olarak bulunan ve fitokimyasal kategorisinin en büyük bileşikleridir (Walton vd, 2003). Fenolikler, bir ya da daha fazla hidroksil gruplarına sahip, bir ya da daha fazla aromatik halkaları içeren bileşikler grubudur. Fenolikler genellikle fenolik asitler, flavonoidler, stilbenler, kumarinler ve tanenlerin alt grupları olarak sınıflandırılır (Liu, 2004).

Fenolikler bitkilerin ikincil metabolit ürünleridir ve bitkilerin üremesi, büyümesi ve metabolizmasında önemli rol oynar; ayrıca patolojik virüs ve mantar enfeksiyonlarına, parazitlere ve yırtıcılara karşı savunma mekanizmalarında görevlidirler aynı zamanda bitkilerin rengine katkıda bulunurlar. Bitkilerdeki fonksiyonlarına ek olarak, kanser, kalp hastalığı ve diyabet gibi kronik insan hastalıkları riskini azaltabilirler (Wolfe vd, 2008).

2.7.2. Fenolik Asitler

"Fenolik asitler" terimi genel olarak, bir karboksilik asit fonksiyonel grubuna sahip fenollerini içerir. Doğal olarak oluşan fenolik asitler hidroksisinnamik ve hidroksibenzoik gibi iki farklı karbon iskeleti içerir (Balasundram vd, 2006). Bu bileşikler esas olarak kardiyovasküler hastalıklar, inflamasyon ve kanser gibi çeşitli dejeneratif hastalıklara yol açan oksidatif hasara karşı önleyici etkileri vardır (Mandal vd, 2010). Bazı araştırmalarda fenolik asit bileşiklerinin biyolojik aktivitelerinin antioksidan aktiviteleri ile ilişkili olduğu ispat edilmiştir (Lafay ve Gil-Izquierdo, 2008). Fenolik asitler çeşitli biyolojik aktivitelere, antiülser, antiinflamatuvar, antioksidan, sitotoksik, antitümör, antispazmodik ve antidepresan aktivitelere sahiptir (Ghasemzadeh vd, 2010; Silva vd, 2007).

2.7.3. Flavonoidler

Flavonoidler iki aromatik halkadan (A ve B halkaları) ve genellikle oksijenli bir 3 karbonlu heterosiklik halka (C) ile bağlanan genel bir yapıya sahiptir ve önemli bir fenolik alt grubudur. Meyve, sebze ve diğer bitkisel gıdalar flavonoidlerin zengin kaynaklarıdır. Kalp, kanser, diyabet, Alzheimer hastalıkları ve yaşa bağlı işlev düşüşü gibi büyük kronik hastalıkların riskini azaltırlar (Liu, 2004). Fenoliklerin en büyük ve en çok çalışılan alt grubudur (Dai ve Mumper, 2010). Flavonoidler, biyolojik sistemlerinde oksidatif stresin karbonhidratlar, proteinler, lipitler ve DNA gibi makromoleküller üzerine zararlı etkilerine karşı farklı korunma özelliğine sahip kimyasal bileşikler oluşturarak önemli katkı yapmaktadır (Atmani vd, 2009). Bitkilerden 5000' den fazla flavonoid bileşiği izole edilmiş ve tanımlanmıştır. Flavonoidler heterosiklik C halkasının yapısal farklılıklarına göre sınıflandırılabilir; flavonol (kuersetin, kaempferol ve mirisetin), flavon (lüteolin ve apigenin), flavanoller veya kateşinler (kateşin, epikateşin, epigallokateşin, epikateşin gallat ve epigallokateşin gallat), flavononlar (naringenin), antosiyanidinler (siyanidin ve malvidin) ve izoflavonoidler (genistein ve daidzein) içerir (Hollman ve Arts, 2000).

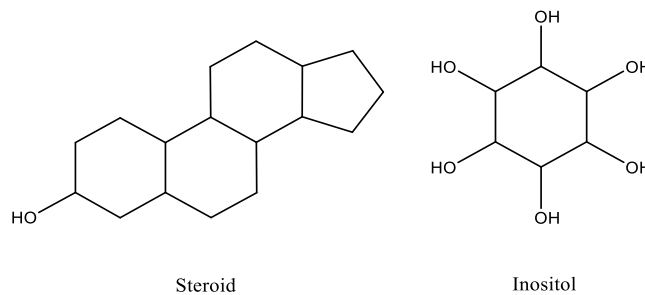
2.7.4. Steroidler

Steroid, belirli bir moleküler konfigürasyonda düzenlenmiş dört halkalı biyolojik olarak aktif organik bileşiktir "Şekil 2.8.". Steroidlerin iki temel biyolojik işlevi vardır: zar akışkanlığını değiştiren hücre zarlarının önemli bileşenleri ve sinyal molekülleri olarak işlev yaparlar. Bitkilerde, hayvanlarda ve mantarlarda yüzlerce steroid bulunur.

Tüm steroidler, sterol lanosterol (opisthokonts) veya sikloartenol (bitkiler) hücrelerinde üretilir (Moss, 1989). Steroidler yüksek biyoaktiviteye sahip olduğu için sağlık üzerinde çok sayıda yararlı etkileri olduğu belirlenmiştir. Steroidlerin insan kanında düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-C) ve toplam kolesterol (TC) seviyelerini düşürmek, antienflamatuvar hastalıkları ve koroner kalp hastalığını önlemek (Berger vd, 2004; Ostlund Jr, 2002; Rudkowska, 2010; Woyengo vd, 2009), antioksidan (Van Rensburg vd, 2000), anti-ateroskleroz (Moghadasian vd, 1997) gibi etkilere sahip olduğu belirlenmiştir. Ek olarak kolesterole yapısal benzerliklerinden dolayı, bitki sterolleri öncelikle kolesterol emilimini inhibe etme özellikleri incelenmiştir. Bitki sterolleri, kolesterol düşürücü etkilerine ek olarak kanser önleyici olarak tahmin edilmiştir (Awad vd, 2003).

2.7.5. İnositol

Miyo-inositol adıyla karbosiklik bir şekerdir “Şekil 2.8.”. İnositol veya fosfatları ve ilişkili lipidler birçok gıdada, özellikle meyvede bulunur. Bitkilerde, inositol heksafosfatı, fitik asit veya onun tuzlarına dönüştürür, fitatlar tohumda, örneğin fındık ve fasulyede fosfat deposu görevi görür (Clements Jr ve Darnell, 1980). İnsanda beyinde ve diğer memeli dokularında bol miktarda bulunan; çeşitli hormonlara, nörotransmitterlere ve büyüme faktörlerine yanıt olarak hücre sinyal transdüksiyonuna aracılık eder ve osmoregülasyona katılır (Parthasarathy vd, 2006). Son yıllarda, çeşitli deneysel modellerde inositol, insülin duyarlılığını artırıcı, iltihap önleyici ve antioksidan özellikleri olduğu belirlenmiştir (Formoso vd, 2019). İnositol, insülinin etkisine aracılık eder ve glikoz metabolizmasındaki anahtar enzimlerin aktivesi için gereklidir. Ayrıca antienflamatuvar aktiviteleri kullanır ve oksidatif stres seviyelerini azaltarak hücresel glikoz metabolizmasını iyileştirir (Abdali vd, 2015).



Şekil 2.8. Steroid ve İnositol moleküllerinin temel yapıları

2.8. Doğal Ürünlerin Enzim İnhibitör Potansiyelleri

Enzimler, biyolojik sistemlerde katalizör görevi gören proteinlerdir. Enzimlerin özgüllüğü, yaşamı sürdürmek için gerekli olan farklı metabolik aktiviteler arasında yüksek koordinasyon ve uyumlu etkileşim sağlar.

Enzim inhibitörleri az miktarda enzim aktivitesini azaltabilen veya tamamen engelleyebilen düşük moleküler ağırlıklı bileşiklerdir. Enzim inhibitörleri katalitik döngüdeki herhangi bir adıma müdahale ederek enzimlerin katalitik işlevlerini önleyebilir. Fenolik bileşiklerin enzim inhibe edici özellikleri yaygın olarak araştırılmıştır. Flavonoidler ve fenolik asitler insan rahatsızlıklarıyla bağlantılı enzimlerin inhibitörleri olarak tanımlanmıştır (Goncalves ve Romano, 2017).

Enzim inhibitörleri ilaç keşif ve geliştirmesinde önemli bir kısmını temsil eder. Enzimlerin işlev bozukluğu, aşırı ekspresyonu veya hiper-aktivasyonu uygun enzim inhibitörleri kullanılarak tedavi edilebilir (Ata, 2012). Tıbbi bitkiler ve doğal ürünlerinin ekstraktları, fraksiyonları veya izole edilmiş bileşikler enzim inhibitör potansiyeline sahiptir. Enzim inhibitörleri ikincil metabolitlerdir. İnhibitörlerin çalıştığı ana mekanizmalarda bir enzim ile bağlanır ve aktivitesini azaltır, aktivitesini bloke eden patojeni öldürebilir veya metabolik dengesizliği düzeltebilir (Rauf ve Jehan, 2017; Shapiro ve Vallee, 1991).

2.8.1. Alzheimer Hastalığı; Kolinesterazların İnhibisyonu

Alzheimer hastalığı, belirli proteinin (beta amiloid peptit fibrilleri) hücre dışı birikimi ile karakterize edilir. Alias Alzheimer tarafından 1907 orijinal raporunda tanımlandığı Alzheimer hastalığından etkilenen kişilerde geniş nöronal kayıp ve kademeli hafıza bozukluğu, edinilmiş becerilerin kaybı, duygusal rahatsızlıklar ve ilerleyici bir nöropsikiyatrik bozukluğun gelişimi ile karakterize edilmiştir. Alzheimer hastalığında patofizyolojik mekanizma tam olarak yerleşmemiş olmasına rağmen, nöroenflamasyon söz konusudur. Nöroenflamasyon genel olarak kronik nörodejeneratif hastalığın patogenezinde ve özellikle alzheimer hastalığında olduğu bilinmektedir (Lee vd, 2010). Alzheimer hastalığında en sık görülen semptomları yaşa bağlı nörodejeneratif bozuklukların şiddetli nöronal hücre hasarı, nörotransmitterlerde azalma, artmış inflamasyon ve oksidatif strestir (Orhan ve Aslan, 2009). Ayrıca oksidatif stres Alzheimer de patolojik olayların bir anahtarı olduğunu düşündürmektedir (Nunomura vd, 2001).

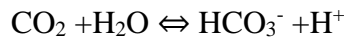
Hastalığı sürecinde plazma antioksidanlar ve antioksidan enzimlerin aktivite seviyelerinde düşüşe rastlanmıştır, bunun esas nedeni oksidatif stresi önleme yeteneğinin azalmış olmasıdır (Rinaldi vd, 2003). Alzheimer hastalığının tedavisi için asetil kolinesteraz (AChE) ve bütiril kolinesteraz (BChE) inhibitörleri kullanılarak kolinerjik seviyelerinin geri kazanılması önerilmiştir (Jung vd, 2015; Rao vd, 2007).

2.8.2. Tip II Diyabet Mellitus; Karbonhidratları Hidrolize Eden Enzimlerin İnhibisyonu

Diyabet hastalığı, pankreas tarafından üretilen insülin hormonu üretiminde eksikliği veya etkisizliğinden kaynaklanır. Bu küresel bir sorundur ve etkilenenlerin sayısı her geçen gün artmaktadır. Diyabet tedavisinde birçok bitki ve bitkinin izole edilen bileşenleri kullanılmıştır. Antosiyaninler, kafeik asitin, kafeoilkinik asit ve diğer fenolikler analoglarının α -glukozidaz ve α -amilaz üzerindeki potansiyel inhibitör etkisini bildirmiştir. Ayrıca doğal ürünler potansiyel bir hipoglisemik ilaç kaynağı olarak belirlenmiştir (Mukherjee vd, 2006). α -glukozidaz ve α -amilaz, sindirim sisteminde (sindirim kanalı) karbonhidrat hidrolize edici enzimlerdir. Enzim inhibisyonu, glikoz emilimini geciktirmek amacıyla yapılır. Ayrıca enzimlerin inhibitörleri tokluk plazma glikoz artışının düzlenmesine etki eder (glikoz emilim oranında bir azalma sağlar) (Tundis vd, 2010). α -Amilaz (1,4- α -D-glukan-glukanohidrolaz; EC 3.2.1.1) nişasta, altodekstrinler ve malto-oligo sakkaritlerde α -1,4-glukan bağlarının hidrolizini kataliz eder (Svensson, 1988). α -Glukozidaz (EC 3.2.1.20), *p*-glikozu substratın indirgeyici olmayan ucundan serbest bırakmak için hidrolitik reaksiyonu katalize eder (Chiba, 1997).

2.8.3. Glokom Hastalığı; Karbonik Anhidraz İnhibisyonu

Glokom temelde ilerleyen yaşların hastalığı olsa da doğurganlık çağındaki kadınları da etkileyebilir. Gebelikte göz içi basıncı ve görme alanında glokomun takibini etkileyebilecek fizyolojik değişiklikler olmaktadır. İleri evrede glokom hastalığında ilaç olarak karbonik anhidraz enzim inhibitörleri verilmiştir (Başer, 2016). Karbonik anhidrazlar (KA, EC 4.2.1.1) bir metalo enzimin ailesidir (Zn^{2+} iyonu içermektedir). Karbonik anhidraz, insan da 15 izo formundan oluşmaktadır, 12' si CO_2 , bikarbonat ve protonlar arasındaki etkileşimi katalize ederek iki iyon (HCO_3^- ve H^+) üretirler. Üretilen iyonlar pH regülasyonu ve diğer birçok fizyolojik işlemler için gereklidir (Aggarwal vd, 2013).



Bir dizi fenolik asit ve fenol doğal ürünleri; *p*-hidroksibenzoik asit, *p*-kumarik asit, kafeik asit, ferulik asit, gallik asit, siringik asit, kuersetin ve ellagik asit gibi bileşiklerin karbonik anhidraza karşı inhibitör etkisine sahip olduğu araştırılmıştır (Balaydın vd, 2012; Innocenti vd, 2010).

2.8.4. Mide ve Gastrit Hastalıklar; Üreaz İnhibisyonu

Midenin iç yüzündeki belirli bir kısmın aşınması sonucu meydana gelen yaraya mide ülseri denir. İnsanlarda ve hayvanlarda üreaz içeren patojenlerin sebep olduğu hastalıkların tedavisinde kullanılacak ilaçların geliştirilebilmesi ve çevreye verilen bu olumsuz etkilerin onarılabilmesi için üreaz inhibitörü üzerinde yapılacak çalışmalar oldukça önemlidir (Akgöl vd, 2002; Amtul vd, 2004). Üreaz (EC 3.5.1.5), doğada yaygın olarak dağılmış bir enzim grubu, küresel azot döngüsü için önemli bir enzim olup üre hidrolizini katalize eder. Üreaz üreyi hidroliz ederek amonyak (NH₃) ve karbon dioksit döndürür ve bu tip hidroliz enzimsiz hidrolizden yüz trilyon kat daha hızlıdır (Krajewska, 2009). Üreaz birçok kliniksel patogeneizde önemli bir faktöre sahip olduğu gösterilmiştir. Alternatif olarak enzim inhibisyonu, inhibitör kullanılmadan, üreaz üreten bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavi edilmesi ile sağlanabilir (Ahmad vd, 2008; Ahmad vd, 2003; Amtul vd, 2004). Doğal ürünlerin fenolikleri, protokateşuik aldehit, syringaldehit ve vanilin gibi bileşikler üreaz inhibitörü olarak kullanılmıştır (Horta vd, 2016). Ek olarak bitki materyalleri ve uçucu yağlar üre hidrolizi ve nitrifikasyon işlemleri için inhibitör olarak kullanılmıştır (Patra vd, 2006).

2.8.5. Obezite; Pankreas Lipazının İnhibisyonu

Obezite (şişmanlık); diyabet, hipertansiyon, osteoartrit ve kalp hastalığı olmak üzere birçok hastalık ile ilişkilidir. Obezite tedavisi yollarından biri pankreatik lipaz inhibe ederek (orlistat gibi) bağırsak yağ emilimini azaltmaktır (Yun, 2010). Obezite tedavisi için genel olarak kullanılan doğal ürünlerin tamamen sentetik ilaçlardan daha az toksik ve yan etkileri olduğu düşünülmektedir. Bitkilerde bulunan çeşitli doğal biyoaktif bileşikler, obezite dahil metabolik hastalıklar üzerindeki potansiyel etkileri açısından taranmıştır. Özellikle, ikincil metabolit sınıfı inhibitör olarak yüksek bir potansiyel göstermiştir. Pankreatik lipaz inhibitörlerinin en önemli kaynaklarından biri polifenollerdir (Buchholz ve Melzig, 2015).

2.8.6. Deri Hiper-pigmentasyonu; Tirozinaz İnhibisyonu

Tirosinaz melanin biyosentezinde, memeli cildinin ve saçının renginin belirlenmesinde görev alır. Melazma, yaşlılık lekeleri ve aktinik hasar bölgeleri gibi çeşitli dermatolojik bozukluklar, aşırı düzeyde epidermal pigmentasyon birikiminden kaynaklanır.

Ek olarak, bitki kaynaklı gıdaların tirozinaz ile olumsuz enzimatik esmerleşmesi beslenme kalitesinde ve gıda ürünlerinin ekonomik kaybında azalmaya neden olur. Bazı bitkilerin flavonoidler gibi doğal bileşikleri, bitkinin UV radyasyonuna, patojenlere, otobur böceklere karşı korumasını sağlar, ayrıca çiçeklerin ve bazı sebzelerin karakteristik renklerinden sorumludur. Ek olarak α -keto grubu içeren flavonoidler güçlü tirozinaz inhibisyon aktivitesi gösterdiği bulunmuştur. Ancak 3-hidroksi-4-keto kısmına sahip bazı flavonoller, kaempferol ve kuersetin gibi enzimin aktif bölgedeki bakır şelatma yetenekleri ile tirozinaz aktivitesini dönüşümsüz bir şekilde inhibe eder (Kim ve Uyama, 2005).

2.9. Doğal Ürünlerin Antibakteriyel Etki Potansiyelleri

2.9.1. Bakteri

Prokaryotik mikroorganizmaların büyük bir kısmını temsil eder. Genellikle birkaç mikrometre uzunluğunda, kürelerden çubuklara ve spirallere kadar çeşitli şekillere sahiptir. Bakteriler, Dünya’da ortaya çıkan ilk yaşam formları arasındadır ve yaşam alanlarının çoğunda bulunurlar. Toprak, su, asitli sıcak kaplıcalar, radyoaktif atıklar ve yer kabuğunda yetişir. Bakteriler ek olarak bitkiler ve hayvanlarla simbiyotik ve parazitik ilişkilerde yaşarlar. Çok sayıda bakteri karakterize edilememiştir ve bakteriyel filumların sadece yüzde 27’ sini laboratuvarında yetiştirilebilen türler oluşturmaktadır (Dudek vd, 2017; Fredrickson vd, 2004).

İnsan ve hayvanda bağırsakta (en fazla) ve ciltte çok bakteri bulunmaktadır (Sears, 2005). İnsan vücudundaki bakterilerin büyük kısmı bağışıklık sisteminin koruyucu etkileri ile zararsız hale gelir ve birçoğu bağırsak florasına faydası vardır. Bununla birlikte, çeşitli bakteri türleri patojeniktir. Kolera, sifiliz, şarbon, cüzzam, tüberküloz ve bubonik gibi bakterilerin bulaşıcı hastalıklara neden olduğu bulunmuştur. En yaygın ölümcül bakteriyel hastalıklar solunum yolu ile ilgili enfeksiyonları temsil eder (World Health Organization, 2015).

Bakteriler, gram-pozitif (veya monoderm, "tek zarlı") ve gram-negatif bakteriler (diderm, "çift zarlı") olmak üzere iki farklı tipte hücre duvarına sahiptirler. Bakterilerin isimleri, hücrelerin bakteri türlerinin sınıflandırılması için uzun zamandır devam eden bir test olan gram boyası ile verdiği reaksiyondan tespit edilmektedir (Gram, 1884).

2.9.2. Gram Pozitif Bakteri

Sitoplazmik lipit membranı kalın peptidoglikan tabakası, bir teyikoik asit ve lipoite (yağ özelliği taşıyan) sahiptir, bakteri şelatlayıcı ajanlar olarak ve belirli yapışma türleri için kullanılan lipoteyikoik asitler oluşturabilir. Peptidoglikan zincirleri DD-transpeptidaz bakteri enzimi ile hücre duvarları oluşturmak üzere çapraz bağlanır. Gram negatif bakterilerden daha küçük bir periplazma aralığına sahiptir. Sadece bazı türlerinde kapsülü vardır ve bu kapsül genellikle polisakkaritlerden oluşur. Ayrıca, bazı türlerde kamçı bulunur. Hem gram-pozitif hem de gram-negatif bakteriler genellikle S-katmanı olarak adlandırılan bir yüzey katmanına sahiptir. Gram-pozitif bakterilerde, S-katmanı peptidoglikan katmanına bağlanır. Gram pozitif bakterilerde hücre duvarında spesifik olarak teyikoik asitler bulunur. Bunlardan bazıları, hücre zarında peptidoglikanın sabitlenmesine yardımcı olabilecek bir lipit bileşenine sahip olan lipoteyikoik asitlerdir (Madigan ve Martinko, 2006).

2.9.2.1. *Bacillus cereus*

Gram-pozitif, çubuk şeklinde, aerobik veya fakültatif anaerobik, hareketli, beta-hemolitik (kırmızı kan hücrelerinin parçalanma yeteneği sahip), spor, toprak ve gıdada yaygın olarak bulunan bir bakteridir. Latince' de "mumsu" anlamına gelen cereus adının kanlı agarda (kırmızı agar) yetişen kolonilerin görünüşünü ifade eder. Bazı *B. cereus* suşları insanlar için zararlıdır ve gıda kaynaklı hastalıklara neden olabilmektedir, fakat hayvanlar için probiyotik olarak faydalı olabilir (Ryan ve Ray, 2004). Özellikle pirinç tabanlı yemeklerde bulunduğu *B. cereus*, gıda zehirlenmesine neden olur ve sırasıyla kusma veya ishal gerçekleşmesine sebep olur (Charalampopoulos ve Rastall, 2009; Kalkan ve Halkman, 2006).

Genellikle *B. cereus* popülasyonu 30 °C' de, besin türüne göre 20 dakika veya 3 saat kadar sonra ikiye katlanabilir (Mikkola, 2006). *B. cereus*' un ortadan yok edilmesi zor olduğu için bazı durumlarda kronik cilt enfeksiyonlarına neden olduğu bilinmektedir, ayrıca kornea iltihabına neden olabilir (Pinna vd, 2001).

Genellikle spor oluşturmeyen bakteri normal pişirme sırasında öldürülürken *B. cereus* gibi spor oluşturan bakteri ise daha dayanıklıdır. Gıdalardaki canlı sporeler bağırsaklarda vejetatif hücreler (spor yaratmayan) haline gelebilir ve bir dizi ishal enterotoksini üretebilir, bu nedenle sporelerin ortadan kaldırılması arzu edilir. Islak ısıda sporelerin imha edilmesi için 121 °C’ de 5 dakikadan fazla süre tutulması gerekir, kuru ısıda ise 120 °C’ de bir saat boyunca sterilizasyon gereklidir (Soni vd, 2016).

2.9.2.2. *Enterococcus faecalis*

Enterobacteriaceae familyasına ait bir gram pozitif bakteridir. İnsanların ve diğer memelilerin gastrointestinal kanallarında parazit olarak yaşayan bakterilerden biridir. Hastane ortamında yüksek antibiyotik direnci kazanan *E. faecalis*’ in patojenitesi hayatı tehdit eden durumlara sebep olabilir, ayrıca enfeksiyonlara yol açabilir (Ryan ve Ray, 2004). *E. faecalis* bakterisi, yaygın olarak kullanılan birçok antimikrobiyal maddeye karşı dirençlidir (Amyes, 2007).

2.9.2.3. *Staphylococcus aureus*

Gram-pozitif, yuvarlak bir görünüme sahip bakteridir ve vücudun mikrobiyellerinin bir üyesidir, çoğunlukla üst solunum yollarında ve ciltte bulunur. *S. aureus* oksijene ihtiyaç duymadan büyüeyebilen fakültatif bir anaerobdur (Masalha vd, 2001). İnsan vücuduna girdiği takdirde hastalıklara yol açabilmektedir. *S. aureus* cilt kabarıklığı, impetigo, yanık, çıban, haşlanmış deri sendromu (nodüller), apseler gibi deri enfeksiyonlarının yanı sıra, pnömoni, menenjit, osteomyelit, toksik şok sendromu ve septisemi gibi çeşit hastalıklara da neden olabilmektedir (Altuner, 2008).

2.9.3. Gram Negatif Bakteri

Bakteriyel farklılaşmanın Gram boyama yönteminde kullanılan kristal menekşe boyasını tutmayan bakterilerdir. Gram-negatif bakteriler üç ayrı katmandan oluşan çok daha karmaşık bir hücre duvarına sahiptir. Bir iç sitoplazmik hücre zarı ile bir bakteriyel dış zar arasına sıkıştırılmış ince bir peptidoglikan hücre duvarından oluşan hücre zarfları (kapsül) ile karakterize edilirler (iç ve dış hücre zarları (didermler) arasında sıkışmış ince bir proteoglikan katmanı). Gram-negatif bakteriler her yerde, dünyadaki yaşamı destekleyen neredeyse tüm ortamlarda bulunur ve birçok patojenik bakterinin yanı sıra model organizma olarak *Escherichia coli* bakterisi bu sınıfta yer alır. Bakteri hücrelerini çevreleyen zar birçok antibiyotik karşısında koruma sağlamaktadır. Ek olarak insan bağışıklık hücreleri bu bakterileri parçaladığında birtakım toksik reaksiyonlar tetiklenebilir (Pelletier Jr, 1996).

2.9.3.1. *Escherichia coli*

Escherichia sıcak kanlı organizmaların alt bağırsağında yaygın olarak bulunan fakültatif anaerobik (oksijen varsa ATP' i aerobik solunumla yapar, ancak oksijen yoksa fermentasyonla veya anaerobik yolla yapar), çubuk şeklinde ve koliform bir bakteridir (Singleton, 2004; Tenailon vd, 2010). Çoğu *E. coli* suşları zararsızdır, ancak bazı serotipler konakçılarında ciddi gıda zehirlenmelerine sebep olabilir ve bazen ürün geri çağırımlarına neden olan gıda kontaminasyon olaylarından sorumludur (Vogt ve Dippold, 2005). Bununla birlikte, bazı *E. coli* suşları, en sağlam insan konakçılarda bile gastrointestinal, idrar veya merkezi sinir sistemi hastalığına neden olma yeteneğini geliştirmiştir (Nataro ve Kaper, 1998).

2.9.3.2. *Pseudomonas aeruginosa*

Kapsüllenmiş ve çubuk şekilli bakteri, insanlar da dahil olmak üzere bitkilerde ve hayvanlarda hastalığa neden olabilir. *P. aeruginosa* ilaca karşı çok dirençli bir patojendir ve antibiyotiklere karşı direnç mekanizmalarına sahiptir. Çoğu toprak ve suda bulunur. Glikozu oksidasyon yoluyla parçalayan fakat fermentasyon yapmayan bakterilerdir (Baltch ve Smith, 1994; Durmaz-Çetin vd, 2004).

2.9.3.3. *Klebsiella pneumoniae*

Hareketsiz, kapsüllenmiş, laktoz fermentasyon, fakültatif anaerobik, çubuk şekilli bakteri olup ağız, cilt ve bağırsakların normal florasında bulunur (Ryan ve Ray, 2004). Emilme durumunda, akciğerde yıkıcı hasarlara neden olmaktadır. Ayrıca üriner sistem enfeksiyonlarına sıklıkla neden olan bakteriler sıralamasında *E.coli*' den sonra ikinci sırada yer almaktadır (Kaşkatepe ve Yıldız, 2009).

2.9.4. Antibakteriyel Aktivite

Bitki ekstraktları gram-pozitif ve gram-negatif bakterilerin hücre zarına önemli ölçüde etki edebilir. Bitki ekstraktı ve doğal ürünler bakterilerin çoğaltmasını etkili bir şekilde azalttığı *in vitro* ve *in vivo* olarak araştırılmış ve kanıtlanmış olup doğal antimikrobiyal olarak büyük bir değere sahip olduğu bulunmuştur (Gonelimali vd, 2018). Doğal ürünlerin antimikrobiyal aktiviteye sahip ana ajan kaynağı olduğu birçok araştırmada belirlenmiştir. Yeni çalışmalar ve araştırmalarda, antibakteriyel ve antifungal bir araç olarak bitkiden yeni aktif metabolitlerin elde edilmesiyle ilaçların geliştirilmesi hedeflenmektedir (Cowan, 1999; Hayashi vd, 2014).

Antibakteriyel aktiviteye sahip bileşikler, çeşitli faktörlere göre sitoplazmik zarı veya elektron taşıma zincirini bozmak gibi farklı yollarla mikroorganizmaya etki edebilir. Etki mekanizması bilgisi ilaç etkileşimlerinin anlaşılmasını da kolaylaştırır. Mikroorganizmadaki oluşan morfolojik ve ultra yapısal değişiklikler (sitolojik değişiklikler) antibakteriyel etki mekanizmasının potansiyellerini gösterebilir; membran aktif ajanlar patlamaya (membran parçalanma), peptidoglikan sentezi inhibisyonu, sferoplast ve protoplast oluşumu inhibisyonu, protein sentezi inhibisyonu (ribozom sayısında bir azalmaya neden olur) ve DNA sentezi inhibisyonu gibi antibakteriyel maddeye göre etkiler gösterir. Ancak çoğu morfolojik ve ultra strüktürel değişiklik, birden fazla antibakteriyel etki mekanizması tarafından indüklenir (Cushnie vd, 2016).

2.9.5. Bitkisel ve Doğal Ürünlerin Antibakteriyel Etki Mekanizmaları

- Bakteriyel membran sentezinin inhibisyonu; β -laktamlar (penisilinler) gibi ilaçlar peptidoglikan sentezini bloke eder. Bu ozmotik instabilite ve/veya otoliz nedeniyle bakteri hücrelerinin ölümüne yol açar (Viswanad vd, 2011).
- Translasyon inhibisyonu (protein sentezi); bazı antibakteriyel ilaçlar (tetrasiklin) protein sentezini (translasyon) inhibe ederek etki gösterir (Viswanad vd, 2011).
- Hücre zarı işlevinin değiştirilmesi; zarlar, maddeleri hücre içi ve dışı akışını ayırır ve düzenlemesini bozar; uçucu yağlar gibi lipofilik özellikleri nedeniyle, bakteri zarlarını doğrudan bozabilir ve dengesizleştirebilir (Yap vd, 2014).
- Nükleik asit sentezinin inhibisyonu; bazı kimyasallar (Berberine) DNA veya RNA sentezinin bileşenlerine bağlanarak etkisini göstererek bakterilerde transkripsiyon ve translasyonu önler (Karaosmanoglu vd, 2014).
- Tip II topoizomerazın inhibisyonu; DNA sarılmasını veya düzenleyen enzimdir ve DNA zincirinin çevirisinde önemlidir (Viswanad vd, 2011).
- Antimetabolit aktivitesi; enzimlerin metabolit kullanımını engelleyerek önemli metabolik yolları engeller. Örneğin, folik asit üretimi için gerekli dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe eden *p*-aminobenzoik (PABA) asittir. Bakterilerde DNA ve RNA öncüllerinin sentezi için folik asit esansiyel vitamindir. Folik asit olmadan bakteri büyüyemez (Viswanad vd, 2011).
- Biyofilm formasyon inhibisyonu (hücrelerin birbirine yapıştığı hücre dışı polimerik madde mikroorganizmalar ürettiği matris) (Moore-Neibel vd, 2012).

2.10. *Campanulaceae* Familyası

Campanulaceae (Bellflower ailesi) dünyada Kuzey Ilıman bölgelere dağılmış olarak 84 cins ve yaklaşık 2700 türden oluşmaktadır (Fedorov ve Kovanda, 1957; Lammers, 2007). Familya üyeleri genellikle otsu ve nadiren çalı veya çalimsı kozmopolit bitkilerdir. Türkiye’ de *Campanulaceae* familyası *Campanula*, *Symphayndra*, *Asyneuma*, *Michauxia*, *Legousia* ve *Jasione* olmak üzere 6 cins ile temsil edilmektedir ve yaklaşık olarak 137 tür içermektedir (Alçitepe ve Yıldız, 2010; Damboldt, 1978; Davis, 1978; Davis vd, 1988; Güner ve Aslan, 2012; Özcan ve Eminağaoğlu, 2018; Özhatay vd, 2009; Yildirim ve Şenol, 2014). Çoğunlukla süt şeklinde bir sıvıya sahip, kalınlaşmış anaç veya monokarpik kök, tek yıllık otlar veya çok yıllık çalılardır. Yapraklar almaşık ve stipülsüzdür. Çiçekler hermofrodit, ışınsal simetridir. Genellikle çiçekte erkek organ dişi organdan önce olgunlaşır. Nadiren kapalı döllenir. Çiçeklenmesi başak-basit veya bileşik salkım, koltuklarda veya tepe ucunda tek çiçek şeklindedir. Kaliks tüpü ovaryumla birleşik, kaliks 5, 8, 9 veya 10 lobludur. Bazı türlerinde loblar arasında kaliks çıkıntıları vardır. Korolla genelde mavi veya leylak rengine, nadiren beyazımsı ve patalleri birleşik, 5, 8, 9 veya 10 loblu, genelde çan, huni, silindir veya tekerlek şeklindedir. Ovaryum alt durumlu 2, 3 veya 5 gözlüdür. Tohum taslakları (ovul) çok sayıdadır. Stamenler 5, filamentler serbest, tabanda genişlemiş kirpiksidir. Anterler serbest veya tüp şeklinde birleşiktir. Sital genelde uzamış ve tüylüdür. Stigma 2, 3 veya 5 parçalıdır. Meyve kapsül şeklinde dik veya sarkıktır. Kapsül 2, 3 veya 5 basal, lateral veya apikal porlarla açılır. Tohumlar çok sayıda, küçük ve parlaktır (Davis vd, 1965). Genel olarak *Campanulaceae* familyasına ait türlerin özellikle böceklerle tozlaştığı bilinmekte olup spesifik olarak arıların bal yapmak için çiçeğin polenlerini kullanmasıyla tozlaşma gerçekleştirdiği tespit edilmiştir ek olarak Alpin bölgesinde bulunan bazı *Campanula* türlerinin ise kelebeklerle tozlaştığı tespit edilmiştir (Blionis ve Vokou, 2001; Karaca vd, 2006; Lau ve Galloway, 2004; Sarı, 2010; Subaşı ve Güvensen, 2008).

2.10.1. *Campanula* Cinsi

Campanulaceae familyasına ait bir tür olan bu cinsin bitkisi *Çan çiçeği* olarak bilinir. Genellikle kalınlaşmış köklere sahiptir. Yıllık ve çok yıllık alt türler içerir. *Campanula* cinsinin dünya üzerinde 300 türe sahip olduğu ve çok sayıda alt türleri bulunduğu bilinmektedir.

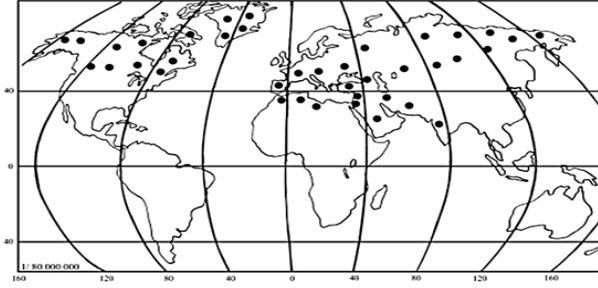
Bitki adlarını çiçeklerinin çan şeklinde olmasından alır, Latince' de *Campanula* küçük çan anlamına gelir (Rameau vd, 1989). Endemik *Campanula* türleri özellikle Doğu Akdeniz Bölgesi, Kafkaslar ve Türkiye' de toplanmaktadır (Borsch vd, 2009; Khansari vd, 2012).

Campanula cinsi özellikle dağlık alanlarda yetişir, yaklaşık 150 kadarı Akdeniz ve Kafkas Bölgesinde bulunur (Contandriopoulos, 1984; Heywood vd, 1993; Lammers, 2007; Polunin, 1969; Tutin vd, 1976).

Campanula taksonlarının çoğu türü edafik ve mikroiklimsel olan kayalık bölgelerde ve genellikle sınırlı alanlarda endemiktirler (Yıldırım, 2013; Yıldırım vd, 2019). Türkiye' de *Campanula* cinsi 6 alt cinse bölünmektedir; *Campanula*, *Megalocalyx*, *Sicyodon*, *Roucela*, *Brachycodonia* ve *Rapunculus* (Damboldt, 1976). Özellikle Doğu Akdeniz bölgesi *Campanula* bakımından zengindir ve endemizm oranı yüksektir. *Campanula* cinsine ait taksonlar fitocoğrafik bölgelerde dağılımı; Akdeniz fitocoğrafik bölgesinde 41 tür, İran-Turan 39 tür, Avrupa-Sibiryaya 22 tür, çok bölgeli veya fitocoğrafik bölgesi bilinmeyenler ise 11 tür ile temsil edilmektedir (Davis, 1978; Davis vd, 1988; Davis vd, 1965; Güner vd, 2000). Türkiyede *Campanula* cinsine ait 142 takson vardır. Bunlardan 71 adedi endemiktir (Damboldt, 1978; Davis vd, 1988; Güner vd, 2000) Behçet ve İlçim (2018) ve Yıldırım (2018)'in çalışmalarıyla birlikte *C. baskilensis* Behçet ve *C. leblebicii* Yıldırım taksonları da bu listeye eklenerek Türkiyede'ki *Campanula* cinsine ait toplam takson sayısı 144, endemik takson sayısı ise 73'e ulaşmıştır. Cinsin endemizm oranı ise %50 civarında olmuştur (Ayyıldız, 2019).

Bitkinin genel özelliği; yüksek dağlık bölgelerdeki arktik ve Alpin türler kısa 5 cm' den kısa iken ılıman bölgelerde ormanlık ve çayırılık alanlarda yetişen türler 2 m uzunluğa ulaşabilir. *Campanula* genellikle kalınlaşmış köklere sahip olan bir, iki veya çok yıllık bitkilerdir. Hemen hemen tüm türleri otsu yapıda olup, gösterişli çiçekleri ile göze çarpar. Gövde tek veya dallı, dik, yükselici ya da yatık durumdadır. Yapraklar çok değişik şekil ve büyüklüktedir. Bir ya da çok çiçekli, aksillar, basit veya bileşik rasemus veya glomerat tiptedir. Kaliks beş loblu ve genellikle tabanda tüp oluşturur. Kaliks eki var veya yok; var ise geriye kıvrık veya yoktur, korolla beş loblu, genellikle çansı ya da silindirik, tüpsü, tekerlek şeklinde olup, 3/4' üne kadar bölünmüştür. Korolla mavi, menekşe, leylak ve nadiren sarı veya beyaz renklidir. Anterler serbest, nadiren genç çiçeklerde üst kısmında yapışık durumdadır.

Ovaryum üç veya beş nadiren iki lokulusludur. Stigma iki, üç veya beş parçalı, kapsül tabandan, ortadan iki, üç veya beş kısma açılır. Subapikal porla veya yarıklı açılır. Nadiren de açınım yeri belirsizdir. *Campanula* türleri genel olarak her toprakta rahatlıkla yetişebilmektedir. Ancak iyi gelişebilmeleri için kumlu-balçıklı toprakları tercih ederler. Güneşli yarı gölge kesimleri severler. Bahçelerde peyzaj amaçlı kullanıma uygundur. Kökten ayırma, yan sürgünler ve tohumla üretilirler. Tohum ekimi, nisan-haziran ayları arasında yapılır, ekimlerinden 1-2 hafta sonra çimlenirler (Baytop, 1999; Heywood vd, 1993). Türkiye Florasının Kimlik Anahtarına göre *Campanula* cinsinde morfolojik farklılık son derece yüksektir ve bitkisel karaktere bağlı alt cinslerini vasıf etmek zordur (Davis, 1978; Shetler ve Morin, 1986).



Şekil 2.9. *Campanula* cinsinin dünyadaki yayılış alanları (Lammers, 2007)

2.10.1.1. *Campanula* türleri (taksonları) ile ilgili Kimyasal Çalışmaları

Campanula türleri çeşit kimyasal bileşikleri kapsar; flavonoidler, fenolikler, antosiyaninler, poliastringenler, fenilpropanoidler, uçucu yağlar, asile triterpenoidler, glycosidler, resinler, kumarinler ek olarak bunların geniş çapta alt birim bileşikleri; kateşin, diosmin, kuersetin, pelargonidin, delfinidin, siyanidin türevleri, fraksin, linalool, α -terpineol, lavandulyl asetat, (E, E)-allo-okimen (allo-ocimene), β -pinen, α -cadinen, β -farnesen, β -karyofilen ve myo-inositol (Brandt vd, 2017; Dumlu vd, 2008; Kim vd, 2017; Ouzounis vd, 2014; Vergauwen vd, 2000), rutin, benzoik, sinamik, klorojenik asitler luteolin, rhamnetin, kaempferol (Teslov, 1976; Teslov ve Blinova, 1973a, 1973b, 1974a, 1974b; Teslov ve Podushkin, 1988; Teslov ve Zapesochaya, 1976), terpenoidler esterler, aldehytler ve hidrokarbonlar (Tosun vd, 2011) inulinler, campedine, lobeline (Pollard ve Amuti, 1981; Tada vd, 1995) lipidler (glikolipitler ve fosfolipitler) yağ asiti (Linoleik ve oleik) steroller (stigmasterol ve β -sitosterol) tokoferollar (α -tokoferol, β -tokoferol ve γ -tokoferol) gibidir (Hassanien vd, 2014), alkaloidler gibi bileşikler içermektedir (Ishida vd, 2008). Aşağıdaki “Tablo 2.1.” bazı *Campanula* türlerinin kimyasal bileşikleri verilmiştir.

Tablo 2.1. *Campanula* türlerinin kimyasal içerikleri

Campanula türü	Bileşikler	Kaynak
<i>C. lactifloras</i>	Luteolin-7-β-D-glukopiranosid, luteolin-3β-asetoksi-lup-20 (29)-en-30-al, 3β-asetoksi -lup-20(29)-ene, 4'-O-(p- hidroksibenzoil)-isorhamnetin-3,7-di-O-β-D-glukopiranosid, sitosterol β-D-glikozit, bis(2-ethylhexyl) adipat, p-hidroksibenzoik asit ve etil dokosanoat	(Yayli vd, 2003)
<i>C. barbata</i>	Flavanoller, fenil propanat türevleri, barbatoside A-D ve kateşin	(Cuendet vd, 2001)
<i>C. alata</i>	Kuersetin, aglikonlar, kuersetin-3-O-glukozit, kuersetin-3-O-rutinosi, kafeik ester, luteolin-7-glukozit	(Touafek vd, 2011)
<i>C. glomerata</i>	Heksadekanoik asit, dokosan, izositronellen, henikosan, heksahidrofarneşil aseton, 9-tricosen, oktadekanol, karyofilen oksit, α-funebren, β-thujaplikinol, pentadekanoik asit, trikosan-(2E, 4E)-dendenon, (E)-β-damascenone ve (E)-karyofillen	(Pollard ve Amuti, 1981; Sinek vd, 2012; Tada vd, 1995)
<i>C. kermanica</i>	Caryophyllene oksit, bornyl asetat, O-menth-8-ene, borneol, 1,8-sineol ve palmitik asit	(Salajeghe vd, 2015)
<i>C. pyramidalis</i>	Luteolin-7-O-heteroside, kafeik asit	(Janković vd, 2014)
<i>C. secundiflora</i>	Kafeik asit, klorojenik asit, flavonoid 1-4, luteolin-7-O-glukozit	(Janković vd, 2014)
<i>C. austroadriatica</i>	Klorojenik asit, luteolin-7-O-rutinosit, luteolin-7-O-heteroside	(Janković vd, 2014)
<i>C. montenegrina</i>	Luteolin-7-O-heteroside, klorojenik asit, luteolin-7-O-rutinosit, luteolin-7-O-glukozit	(Janković vd, 2014)
<i>C. limensis</i>	Luteolin, kafeik asit, flavonoid 1-4, klorojenik asit, luteolin-7-O-heteroside, luteolin-7-O-glukozit	(Janković vd, 2014)
<i>C. versicolor</i>	Luteolin-7-O-heteroside, luteolin-7-O-rutinosit, luteolin-7-O-glukozit, flavonoid 1-2, apigenin-7-O-glukozit	(Janković vd, 2014)
<i>C. medium</i>	Antosiyanin	(Assiri vd, 2014)
<i>C. isophylla</i>	Antosiyaninlerin, flavonoid glikozitlerin ve fenolik asit	(Brandt ve Ishimaru, 1998)
<i>C. rotundifolia</i>	Antosiyaninlerin, flavonoid glikozitlerin ve fenolik asit	(Brandt ve Ishimaru, 1998)
<i>C. alliarifolia</i>	Kumarin ve poliasetilen	(Dzhumyrko, 1984)
<i>C. bayerniana</i>	Kuersetin	(Dzhumyrko, 1985)
<i>C. betulaefolia</i>	Kuersetin	(Dzhumyrko, 1985)
<i>C. bononiensis</i>	İnulin ve monodeacylcampanin	(Pollard ve Amuti, 1981)
<i>C. choziatowskyi</i>	Kuersetin,	(Dzhumyrko, 1985)
<i>C. carpatica</i>	İnulin, monodeacylcampanin, campanin ve bisdeacylplatylconib	(Brandt vd, 1993; Pollard ve Amuti, 1981)
<i>C. cochlearifolia</i>	İnulin ve Poliasetilen	(Pollard ve Amuti, 1981)
<i>C. crystallocalyx</i>	Poliasetilen	(Lam ve Kaufmann, 1969)
<i>C. dolomitica</i>	Kumarin	(Dzhumyrko, 1984)
<i>C. elegantissima</i>	Kuersetin	(Dzhumyrko, 1985)
<i>C. grossekii</i>	İnulin ve poliasetilen	(Lam ve Kaufmann, 1969; Pollard ve Amuti, 1981)
<i>C. hypopolia</i>	Kaempferol	(Dzhumyrko, 1974)
<i>C. istiriaca</i>	Triterpen, Sterol	(Stanic vd, 1989)
<i>C. kemulariae</i>	Kuersetin, campanin	(Dzhumyrko, 1985)
<i>C. kirpichnikovii</i>	Kumarin	(Dzhumyrko, 1984)

Tablo 2.1. (devam) *Campanula* türlerinin kimyasal içerikleri

<i>Campanula</i> türü	Bileşikler	Kaynak
<i>C. latiflora</i>	İnulin ve poliasetilen	(Pollard ve Amuti, 1981)
<i>C. lactibola</i>	Poliasetilen	(Lam ve Kaufmann, 1969)
<i>C. leskovii</i>	Kumarin	(Dzhumyrko, 1984)
<i>C. letschschumensis</i>	Kumarin	(Dzhumyrko, 1984)
<i>C. makaschvilii</i>	Kumarin	(Dzhumyrko, 1984)
<i>C. malevii</i>	Kuersetin,	(Teslov ve Podushkin, 1988)
<i>C. moesica</i>	Poliasetilen	(Lam ve Kaufmann, 1969)
<i>C. oblongifolia</i>	Poliasetilen	(Lam ve Kaufmann, 1969)
<i>C. ochroleuca</i>	Triterpen	(Dzhumyrko, 1984)
<i>C. ossetica</i>	Flavon	(Dzhumyrko, 1985)
<i>C. patula</i>	Flavon ve inulin	(Pollard ve Amuti, 1981; Teslov, 1980; Teslov ve Blinova, 1974a)
<i>C. persicifolia</i>	Flavon, kuersetin, kaempferol, inulin ve poliasetilen	(Brandt ve Ishimaru, 1998; Pollard ve Amuti, 1981; Tada vd, 1995; Teslov, 1990)
<i>C. phytidocalyx</i>	Poliasetilen	(Lam ve Kaufmann, 1969)
<i>C. poscharskyana</i>	İnulin ve violdelphin	(Brandt vd, 1993; Pollard ve Amuti, 1981)
<i>C. punctata</i>	İnulin ve poliasetilen	(Pollard ve Amuti, 1981; Tada vd, 1995)
<i>C. punctata var Hondoensis</i>	Poliasetilen	(Polunin, 1969; Tada vd, 1995)
<i>C. raddeana</i>	Kuersetin, inulin ve poliasetilen	(Dzhumyrko, 1985; Lam ve Kaufmann, 1969; Pollard ve Amuti, 1981)
<i>C. rapunculoides</i>	İnulin, monodeacylcampantin, flavonoid glikozitler ve fenolik asitler	(Pollard ve Amuti, 1981; Teslov, 1995, 1996, 2000)
<i>C. takhtadzhianii</i>	Kuersetin,	(Dzhumyrko, 1985)
<i>C. thyrsoides</i>	İnulin	(Pollard ve Amuti, 1981)
<i>C. trachelium</i>	İnulin	(Pollard ve Amuti, 1981)
<i>C. vidalii</i>	İnulin	(Pollard ve Amuti, 1981)
<i>C. lyrata</i>	Demetil şırınge, Kaempferol-3-O-β-D-glukuronopiranosid, kuersetin-3-O-β-D-glukuronopiranosid, 3- kafeoilkuinik asit	(Taskin ve Bitis, 2016)
<i>C. kolenatiana</i>	Kuersetin,	(Dzhumyrko, 1985)

2.10.1.2. *Campanula* Üyelerinin Biyolojik Aktiviteleri

Triterpenoid, saponinler ve bunların glikozitleri *Campanula* türlerinde yaygın olarak bulunmuştur, ayrıca çeşitlilik ve değişken seviyelerde antosiyaninler, fenilpropanoidler, kumarinler ve kateşinlerinin antibakteriyel, antifungal, böcek öldürücü (insektisik), antikanser ve antioksidan potansiyeline sahip olduğu bilinmektedir (Cuendet vd, 2001; Dumlu vd, 2008; Kim vd, 2006; Vincken vd, 2007). Fenolik bileşikler bitkilerin sekonder metabolitleridir, bu bileşikler redoks aktif metal iyonlarının şelatlanmasında ve serbest radikallerin atılmasında önemli bir rol oynarlar (Sahreen vd, 2010). Ek olarak doğal flavonoidler, *in vivo* ve *in vitro* olarak oksijen radikalleri üzerindeki önemli temizleme özellikleri ile bilinir. Bu önemli etkilere ek olarak doğal fenolik ve flavonoid bileşikler, membran stabilize edici özelliklere sahiptirler ve ayrıca bazı ara metabolizma süreçlerini etkilerler (Bombardelli ve Morazzoni, 1993). Nöroprotektif (Son vd, 2007) hepatoprotektif faaliyetler (Khanal vd, 2009) antifungal, antienflamatuvar, antiaterosklerotik ve antikarsinojenik aktivite gibi bitkilerin biyolojik aktiviteleri, antioksidan aktiviteleri ile ilgili olduğu tespit edilmiştir (Chung vd, 1998), ayrıca böcek öldürücülerde (insektisit), güneş kremlerinde, gıda katkı maddelerinde, ilaç tatlandırıcılarında bulunurlar (Climent vd, 2004; Li vd, 2002a; Mrisra ve Tenari, 1973).

2.10.1.3. *Campanula* Türlerinin Genel Kullanımı

Halk arasında *Campanula* bitkisi eskiden beri farklı şekillerde kullanılmıştır. *Campanula* bitkisi salata malzemesinden mürekkep üretimine, peyzaj düzenlemesinden toprak temizliğine kadar pek çok alanda kullanılmış geniş bir kullanım yelpazesine sahip olup arılar tarafından da oldukça tercih edilen bir bitkidir (Rameau vd, 1989). *C. glomerata* türü Doğu Anadolu bölgesinde sebze olarak tüketilmiştir. *C. rapunculoides* türünün kök ve yaprak kısımları eskiden mideyi rahatlatan), süt artırıcı ve taş düşürücü olarak kullanılmıştır. *C. trachelium* türünün de filizlileri ve kökleri gıda olarak tüketilmiştir (Baytop, 1999).

Dünya genelinde birçok *çan çiçeği* türleri *C. betulifolia*, *C. myrtifolia*, *C. troegerae*, *C. tomentosa*, *C. medium* ve *C. pyramidalis* gibi süs bitkisi olarak geniş çapta saksı ve bahçe yer örtücü çiçeği olarak kullanılmıştır. *Çan çiçeği* önemli bir ekonomik potansiyele sahip kabul edilir (Demir, 2009; Güner ve Aslan, 2012; Karaca vd, 2006).

Campanula İtalya, Rusya ve Türkiye gibi ülkelerin gıda menülerinde ve alternatif tıp uygulamalarında kullanılmaktadır. Ayrıca birçok ülkede mide, bağırsak, kulak, burun, boğaz, kalp, ve akciğer hastalıkları gibi hastalıkların tedavisi için, beslenme amaçlı ve halk hekimliğinde kullanılmaktadır (Launert, 1989; Pieroni, 2000; Polunin, 1969; Sturtevant ve Hedrick, 1972).

Aşağıda “Tablo 2.2.” bazı *Campanula* türlerinin genel kullanımını içermektedir;

Tablo 2.2. *Campanula* genel kullanım

<i>Campanula</i> türleri	Halk arasında kullanımı	Kaynak
<i>C. rapuncululus</i>	Kök şeritleri ve taban rozet yaprakları salata olarak tüketilir	(Guarrera, 2003)
<i>C. glomerata</i>	Kesme ve temizleme dışında herhangi bir ön hazırlık yapılmadan çiğ olarak tüketilebilir	(Dogan vd, 2004)
<i>C. trachelium</i>	Türkiye’ de çiğ olarak iştah açıcı, tat verici ve atıştırmalıklar olarak kullanılır	(Dogan vd, 2004)
<i>C. wallichii</i>	Boğaz yaraları için kullanılır	(Parihaar vd, 2014)
<i>C. cervicaria</i>	İtalya halk hekimliğinde geleneksel ilaç olarak kullanılmıştır	(Gastaldo, 1978)
<i>C. latifolia</i>	Veterinerde plasenta çıkışı bağlamak ve laktasyon yoğunlaşmasında kullanılmıştır. Bu tür, süs olarak kullanılmakla birlikte yaprak ve kök kısımları yemek olarak tüketilmektedir	(Egoshina ve Luginina, 2009; Moosavi vd, 2018)
<i>C. persicifolia</i>	Yapraklar, kökler ve taze hasat edilmiş çiçekler salata formunda gıda amaçlı kullanılmış, ek olarak bahçe bitkisi olarak kullanılmıştır	(Pârvu, 2002)
<i>C. punctata</i>	Kore’ de bitkinin kökleri genellikle ilkbahar ve sonbaharda yemek olarak kullanılmaktadır	(Shin vd, 2002)
<i>C. rapunculoides</i>	Kökleri, genç filizler ve yaprakları sebze olarak kullanılmıştır	(Becker-Dillingen, 1950; Harrington, 1967; Kunkel, 1984)
<i>C. medium</i>	Genç yapraklar ve kökler yemek olarak kullanılmaktadır aynı zamanda çiçeklerinden yeşil ve mavi boyalar elde edilmiştir	(Grae, 1979; Kunkel, 1984)
<i>C. alliariifolia</i>	Çiçekler kısımları hoş bir tat ve aroma verici olarak kullanılmaktadır	(Usher, 1974)
<i>C. edulis</i>	Kökleri yemeklerde tat verici olarak kullanılmıştır	(Sturtevant ve Hedrick, 1972; Tanaka ve Nakao, 1976)

2.10.1.4. *Campanula*’ nın Sağlık Alanında Kullanımı

Campanula türleri geleneksel tıpta ve geleneksel oryantal ilaçlarda yüzyıllar boyunca kullanılmaktadır. Astım, bronşit (solunum borucukları yangısı), gırtlak iltihabı, bademcik iltihabı, akciğer tüberkülozu ve siğil iltihabı dâhil olmak üzere geniş çapta solunum yolu hastalıkları riskini azaltmak üzere kullanılmıştır.

Ayrıca canlandırıcı, antialerjik, antiflojistik (iltihabı azaltan ilaç), antioksidan, spazmolitik (spazm giderici), antiviral ve antimikrobiyal özelliklere sahiptir (Morton, 1977; Rameau vd, 1989). Antiepileptik ve kabızlık düzenleyici bir bitkidir (Rameau vd, 1989).

Çan çiçeği cinsine ait bazı türlerinin yaprak kısmı yara iyileştirici olarak kullanılmıştır. İnsizyon ve eksizyon yara modellerinde belirgin yara iyileşme potansiyeli olduğu bulunmuştur (Baytop, 1999; Heywood vd, 1993).

Campanula türlerinden elde edilen çeşitli ekstraktları (sulu, metanolik) uçucu yağlar ve diterpenoid bileşenler analjezik, antienflamatuvar, antioksidan ve antimikrobiyal özelliklere sahiptir (Dumlu vd, 2008; Park vd, 2010; Usta vd, 2014). Oldukça geniş kullanım alanına sahip *Campanula* türlerinin sahip oldukları potansiyelin kaynağı içerdikleri biyoaktif bileşiklerdir (Politeo vd, 2013; Roi, 1955). *C. lyrata*'nın antienflamatuvar ve yara iyileşme etkileri bulunmuştur (Suntar vd, 2015). Ayrıca bazı *Campanula* türlerinin taze kökleri akciğer ve kalp problemlerinin tedavisinde kullanılmıştır.

C. medium, *C. cervicaria*, *C. rotundifolia*, *C. latifolia* ve *C. trachelium* epilepsi, nörolojik hastalıklar, öksürük, baş ağrısı, romatizma ve iltihaplarının tedavisi için kullanılmıştır. *C. rapunculus*'nun kökü, diyabetli insanlar için uygun bir diyet olarak kabul edilir çünkü nişastadan daha fazla inülin bileşiğine sahiptir. İtalya'nın bazı bölgelerinde bu bitkinin kökleri salatalarda kullanılmış ve yaprakları ağız içi iltihapların azaltılmasında kullanılmıştır. (Moosavi vd, 2018).

C. trachelium çiçekleri kaynatılabilir ve elde edilen çay kulak problemleri için kullanılabilir (Chevallier, 1996). *C. rotundifolia*'nın kökleri Hintliler tarafından kalp ve akciğer problemlerinin tedavisinde kullanılmıştır. *C. aparinoides* kökleri, yapıştırıcı özelliği nedeniyle tutkal olarak kullanılmaktadır (Chevallier, 1996; Griever, 1971).

C. sefalatlar ve *C. glomerata* türleri farmakolojik çalışmalara göre arter basıncını düşürdüğü ve hipotansif etki gösterdiği belirlenmiştir (Teslov, 1979). Aşağıda "Tablo 2.3." te bazı *Campanula* türlerinin sağlık için kullanım alanları verilmiştir;

Tablo 2.3. *Campanula* türlerinin tedavi amaçlı kullanması

Campanula türü	Sağlık için kullanım alanları	Kaynak
<i>C. rapuncululus</i>	Bitkinin toprak üstü kısmı sıkılaştırıcı, antiflojistik; kök kısmı ise antidiyabetik olarak kullanılmıştır	(Guarrera, 2003)
<i>C. glomerata</i>	Bitkinin toprak üstü kısmı enflamatuvar (Erysipelatous dâhil) ve boğaz hastalıklarında kullanılmıştır	(Egoshina ve Luginina, 2009)
<i>C. trachelium</i>	Bitkinin filizleri, belsoğukluğu, insan ve hayvanlarda meme iltihapları ve diğer emziren kadın hastalıklarında; kulak ve boğaz problemlerinde ayrıca veterinerde plasenta çıkışını bağlamak üzere kullanılmış, kök kısımları ise mide ağrıları için kullanılmıştır	(Egoshina ve Luginina, 2009; Moosavi vd, 2018)
<i>C. wallichii</i>	Bitki ekstraktı yaraların iyileştirilmesinde kullanılmıştır	(Parihaar vd, 2014)
<i>C. cervicaria</i>	Bitkinin yer üstü kısmı çocuklar için yatıştırıcı ajan ve idrar tutamama probleminde	(Egoshina ve Luginina, 2009)
<i>C. latifolia</i>	Bitkinin yaprakları ağız boşluğunun iltihaplarının iyileştirilmesinde ve çiçek kısmı kaynatılarak gargara için kullanılır	(Moosavi vd, 2018)
<i>C. patula</i>	Romanya etnofarmakolojisinde sakinleştirici, yatıştırıcı ve hemostatik etkiler için kullanılır	(Pârvu, 2002)
<i>C. abietina</i>	Romanya etnofarmakolojisinde sakinleştirici, yatıştırıcı ve hemostatik etkiler için kullanılır	(Pârvu, 2002)
<i>C. punctata</i>	Mukolitik ve öksürük kesici etkisi nedeniyle Doğu tıbbında akut veya kronik bronşit, bademcik iltihabı ve astım tedavisinde kullanılır	(Shin vd, 2002)
<i>C. pallida</i>	Çin’ de romatizma, hemoptizi ve tetanoz tedavisinde kullanılır	(Ishimaru vd, 2001)
<i>C. retrorsa</i>	Yeni bir doğal sitotoksik madde kaynağı olarak kullanılabilir	(Alhage vd, 2018)
<i>C. rapunculoides</i>	Rusya’ da hidrofobi tedavi için kullanılmıştır	(Lewis ve Lynch, 1998)
<i>C. medium</i>	Bitkinin yağı tıbbi öneme sahip bileşikleri içerdiğinden sağlık endüstrisinde kullanılır (tohum lipitler)	(Assiri vd, 2014)
<i>C. parryi</i>	Bitkinin çiğnenmiş kök kısmı antiflogistik (bir ilaç grubu) olarak, yaraların tedavisinde ve tüy dökücü olarak kullanılmıştır ayrıca kız çocuğunu isteyen hamile kadınlar tarafından tüketilmiştir	(Moerman, 1998; Smith Jr, 2017)
<i>C. involucrata</i>	Bitkinin yaprak kısmı yaraların tedavisinde ve egzama gibi cilt hastalıklarında kullanılmıştır	(Oğuz ve Tepe, 2017)

2.10.1.5. Türkiye’ de Bulunan *Campanula* Türleri ile İlgili Bazı Biyolojik Çalışmalar

2.10.1.5.1. Antioksidan Çalışmalar

Son yıllarda *Campanula* üyelerinin sekonder metabolitlerinin antioksidan potansiyeli ile ilgili yapılan yaygın çalışmalar tıbbi bitki araştırmalarını daha değerli hale getirmiştir (Aderogba vd, 2012; Petlevski vd, 2013).

C. barbata bitkisinin metanol ekstraktından izole edilen barbatoflavan bileşiği spektrofotometrik olarak (DPPH*) serbest radikalini giderme aktivitesi kuersetine benzer aktivite gösterilmiştir (Cuendet vd, 2001).

C. alliariifolia Türkiye' nin kuzeyinde doğal olarak dağılmıştır. Bitkinin metanol ekstraktından izole edilen, kuersetin-3-*O*-glukozit, kuersetin-3-*O*-rutinoside, kaempferol-3-*O*-glukozit, lobetyolin ve lobetyol bileşiklerinin antioksidan kapasiteleri, serbest radikal giderme aktivitesi (DPPH^{*}) ve indirgeme gücü testleri ile araştırılmıştır. Bu çalışmada, metanol ekstraktındaki lobetyol ve lobetyolin bileşiklerinin etkili antioksidan aktivite gösterdikleri belirlenmiştir, ayrıca *C. alliariifolia*' nın metanol ekstraktından izole edilen lobetyol ve lobetyolin bazı *Campanulaceae* bitkilerinde bulunmalarına rağmen ilk defa *Campanula* türlerinden izole edilmiştir (Dumlu vd, 2008).

C. lyrata bitkisinin etanol yaprak ekstraktının antioksidan aktivitesi DPPH^{*} serbest radikali, ABTS^{•+} katyon radikali ve metal şelat metotları ile test edilmiştir. Sonuç olarak ekstraktın yüksek fenolik içeriğinin olduğu belirlenmiş, bu nedenle yüksek DPPH^{*} ve ABTS^{•+} radikal giderme aktivite gösterilmiştir, ayrıca *C. lyrata* yüksek metal şelatma aktivite gösterilmiştir. *C. lyrata*, gıda endüstrisinde doğal antioksidanların kaynağı olarak kullanılabilir (Taskin ve Bitis, 2016).

C. retrorsa bitkisinin diklorometan, metanol ve su ekstraktlarının antioksidan aktivitesi, serbest radikal giderme (DPPH^{*}) testi kullanılarak tespit edilmiştir. Ekstraktların test edilen tüm konsantrasyonlarında DPPH^{*} radikali giderme aktivitesinin olduğu görülmüştür bu nedenle bu türün önemli bir doğal antioksidan kaynağını temsil ettiği söylenebilir (Alhage vd, 2018).

C. medium bitkisinin uçucu yağlarının ve bunlardan izole edilen bileşiklerin galvinoksil radikale karşı antioksidan aktivitesine bakılmış ve zeytin yağı ile karşılaştırıldığında daha yüksek antioksidan aktivitesine sahip olduğu belirlenmiştir. Araştırılan *C. medium* türünün uçucu yağlarından izole edilen bileşikleri endüstriyel olarak önemli özelliklere sahip olabilir (Hassanien vd, 2014).

Filistin' de bulunan *C. camptoclada*, *C. cymbalaria*, *C. damascene*, *C. erinus*, *C. hierosolymitana*, *C. kotschyana*, *C. peregrine*, *C. phrygia*, *C. rapunculus*, *C. retrorsa*, *C. sidoniensis*, *C. stellaris*, *C. stricta*, *C. strigosave* *C. sulphurea* türlerinin metanol ekstraktlarının antioksidan aktiviteleri test edilmiştir. Çalıştığı tüm *Campanula* türleri, troloksa benzer antioksidan aktivite göstermiştir (Jaradat ve Abualhasan, 2015).

2.10.1.5.2. Antimikrobiyal Çalışmalar

C. portenschlagiana uçucu yağları gram negatif bakterilere (β -laktamaz üreten) karşı antimikrobiyal aktivitesi bakılmış ve sonuç olarak türünün uçucu yağları gram negatif bakterilere karşı antimikrobiyal olarak kullanılabilceği görülmüştür (Politeo vd, 2013).

C. retrorsa bitkisinin diklorometan ekstraktının antimikrobiyal aktivitesi kuyu difüzyon metodu ile araştırılmış ve bu çalışmada *S. aureus*, *B. cereus*, *E. faecium*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* bakterileri ve *Candida albicans* mantarı kullanılmıştır. Ayrıca bitkinin enzim inhibisyonuna (anti- diyabetik; α -glukozidaz enzim ve anti-inflammatör; fosfolipaz A2) bakılmıştır (Alhage vd, 2018).

2.10.1.5.3. Sitotoksik Aktivite

C. retrorsa bitkisinin yaprak, çiçek ve gövde kısımlarının diklorometan ve metanol ekstraktlarının sitotoksik aktivitesi hücre canlılığı yöntemi Hela hücre hattına uygulanarak değerlendirilmiştir. *C. retrorsa* ekstraktları Hela hücrelerinde büyüme inhibisyonu göstermiştir. Bu inhibisyon, çalışmalarda izole edilen klorojenik asit, kaempferol, kuersetin, izo-kuersetin ve astragalin gibi çok çeşitli polifenollere bağlı olabilir (Alhage vd, 2018).

2.10.1.5.4. Antitümör aktivite

C. glomerata ve *C. olympica boiss* bitkilerinin su, etanol ve metanol ekstraktlarının antitümör aktivitesi, McLaughlin' nin grubu tarafından modifiye edilen patates diski yöntemi (*Agrobacterium tumefaciens* (ATCC 23341), 28 °C de ve 2-3 gün maya ekstrakt ortamında kültürlendi) ile değerlendirilmiştir. Araştırma sonucunda *C. glomerata* ve *C. olympica* bitkileri antitümör aktivite göstermiştir (Usta vd, 2014).

2.10.1.5.5. Antienflamatuvar

Suntar vd (2015) tarafından yapılan çalışmada *C. lyratanın* bitkisinin *n*-hekzan, dietil eter, etil asetat, etanol ve su ekstraktları kullanılarak antienflamatuvar aktivitesi (iltihaplanma önleyici) *in vivo* olarak test edilmiştir. Araştırmada fare kulak ödemi ve kılcal geçirgenlik modelleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Karragenan ve serotonin kaynaklı hayvanlarda arka ayağın pençe kısmı ödeminde metanol ekstraktı antienflamatuvar etki göstermiştir. Kulak ödemi modelinde ekstraktlardan hiçbirinin etkili olmadığı bulunmuştur. Asetik asit kaynaklı kapiller geçirgenlik modelinde metanol ekstraktı önemli inhibisyon değerine sahip olarak bulunmuştur (Suntar vd, 2015).

2.10.1.5.6. Yara İyileştirme Aktivite

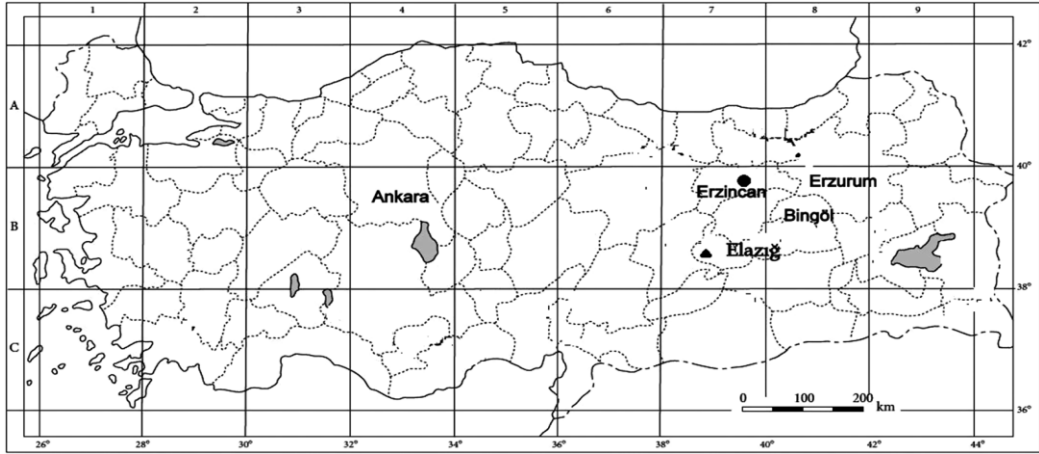
Suntar vd (2015) yaptıkları çalışmada *C. lyrata*'nın *n*-hekzan, dietil eter, etil asetat, etanol ve su ekstraktları kullanılarak yara iyileştirme aktivitesi araştırılmış ve insizyon yara modelinde metanol ekstraktından hazırlanan merhem formülasyonu, önemli yara iyileştirmesi göstermiştir (Suntar vd, 2015).

2.10.1.5.7. Anti-nosisepsiyon

C. punctata ekstraktının çeşitli ağrı modellerinde antinosiseptif özelliği araştırılmıştır. Farelerin pozitif kontrol grubuna kıyasla "tail-flick & hot-plate paw-licking" yöntemleri kullanılarak anti-acı hissi test edilmiş ve *C. punctata* ekstraktı ile tedavi edildiğinde sakinleştirici etkisi ortaya çıkmıştır (Park vd, 2010).

2.11. Campanula baskilensis Behçet sp. nov.

Türkiye'nin Doğu Anadolu (B7 karesi) bölgesinde Baskil (Elazığ) ilçesinde yayılışı bilinen lokal yayılışlı endemik bir *Campanula* türüdür "Şekil 2.10." ve bu bitkinin genel görünümü ve kısımları "Şekil 2.11." gösterilmiştir.



Şekil 2.10. Türkiye'de *C. baskilensis* (▲) dağılımı (Behçet ve İlçim, 2018)



Şekil 2.11. *C. baskilensis* genel görünümü ve kısımları (A) bazal yaprak, (B) gövde yaprak, (C) çiçek salkımı, (D) çiçek parça ve (E) eski açılan kapsül (Behçet ve İlçim, 2018) den alınmıştır

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Sigma-Aldrich; Kloroform, metanol, gallik asit, sodyum karbonat, kuersetin, amonyummolibdat, sodyum fosfat, potasyum asetat, hidrojen peroksit, dipotasyum fosfat, ferrozin, monopotasyum fosfat, 2,2-azinobis-(3-etilbenzotiozin-6-sulfonik asit) amonyum tuzu (ABTS²⁻), NBT, NADH, 2-deoksiriboz, asetilkolinesteraz, üreaz, sodyum hipoklorit, BHA, TBHK, α - tokoferol, akarboz, orlistat, sodyum klorür, troloks, karbonik anhidraz, lipaz, bütirilkolinesteraz, DTNB, bütirilkolin klorür, L-DOPA, tirozinaz, asetilkolin iyodür), α -amilaz, α -glukozidaz, potasyum İyodür, *p*-NPO, yükleme boyası (mavisi), TBE, etidyum bromür, galantamin, amoksilin, tetrasiklin, etil asetat, hekzan, silika jel 60.

Merck; Folin-C, sülfürik asit, 1,10-fenantrolin, potasyum ferrisiyanür, TCA, TBA, üre, sodyum hidroksit, potasyum persülfat, BHT, askorbik asit, tiyoüre, kalsiyum klorür dihidrat, demir (II) klorür tetrahidrat, magnezyum klorür heksahidrat, demir (III) klorür, nişasta, hidroklorik asit, tris, sodyum nitroprussid.

Fluka; Alüminyum klorür, 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil.

Acros; Fenazin metasülfat.

Himedia; Mueller Hinton Agar, Mueller Hinton II Broth.

Thermoscientific; pBR322 plazmid DNA.

Gelentham; Kojik asit, *p*-nitrofenil α -D-glukopiranozit.

Indosaw; İyot.

Isolab; Etanol.

Carlo erba; Etilen diamin tetraasetik asit, ferröz amonyum sülfat.

3.2. Kullanılan Cihazlar

Çalışmada kullanılan tüm cihazlar, üretici firmalar ve modelleriyle birlikte “Tablo 3.1.” de verildi;

Tablo 3.1. Çalışmalarda kullanılan cihazlar ve markaları

Cihaz Adı	Firma	Model
Analitik terazi	RADWAG	AS82/220R2
Ettiv	STUART SCIENTIFIC	INCUBATOR 101D
Isıtıcı	Electomantle	EM0250 ve EM0500
Ultrasonik banyo	Kudos	SK 331OHP
Vorteks	FISON	Whirlimixer
Santrifüj	MSE	Mistral 2000
Sallantılı su banyosu	Clifton	F6-3A
pH metre	Eutech Instruments	pH 700
Rotary Evaporator	Bibby Scientific	RE100
Liyofilizatör	CHRIST	Alpha 1-2 LD Plus
Steril kabin	Chemocell	LRCx-UV, Teknomar
Otoklav	Astell scientific	01-300 4311
Laboratuvar parçalayıcı	Waring Commerical	laboratory blender
UV-Vis spektrofotometre	Thermo Fisher	Scientific Evolution Array
Mikroplaka okuyucu	Thermo Fisher	Multiskan™ FC
Mikroplaka okuyucu	BIOTEK	EPOCH2
Manyetik karıştırıcı	M TOPS	EMS 300 HS
Derin dondurucu	Nuaire-80 °C	NU-6501E
Derin dondurucu	Sanyo-35 °C,	MEDICOOL
Agaroz Jel Elektroforezi	BIO RAD	JY-SPBT
Jel Görüntüleme Sistemi	BIO RAD	CHEMİDOC
LC/MS spektrometresi	SHIMADZU	LCMS 8040
Nükleer Manyetik Rezonans	Agilent	600 MHZ NMR
Otomatik pipet	Brand	10-100 ve 100-1000 µL
Otomatik pipet	Nichipet EX	20-200, 100-1000 ve 1000-5000 µL
Otomatik pipet	Socorex	100-1000 µL
Otomatik pipet (8 kanalı)	ISOLAB	0.5-10, 5-50 ve 20-200 µL

3.3. *C. baskilensis* Behçet Bitkisi

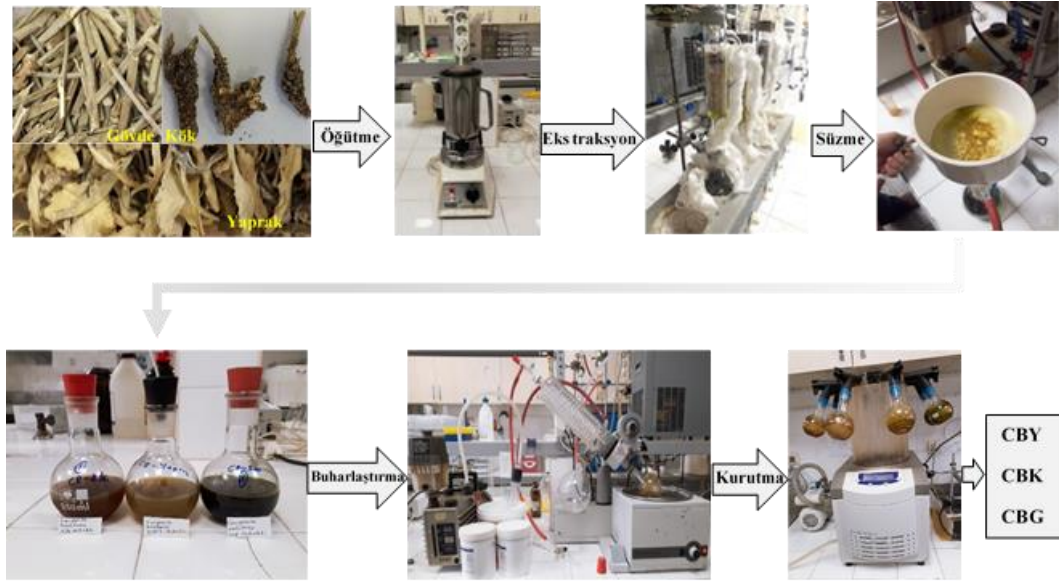
Tez çalışmasında kullanılan *C. baskilensis* (*Campanulaceae*) bitkisine ait materyal; Türkiye' nin Doğu Anadolu Bölgesinde, Baskil (Elâzığ) ilçesinin 15. km güneyinde, Topalkem Köyü' nün güneydoğusundaki (900-950 m) kayalık alanlardan Bingöl Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Öğretim Üyesi Prof. Dr. Lütfi Behçet tarafından toplandı.

3.4. Ekstraksiyon

C. baskilensis (CB) bitkisinin yetişme alanından toplanan numuneleri gölgede kurutuldu. Bitkinin kök (K), gövde (G) ve yaprak (Y) kısımları ayrıştırıldı. Örnekler laboratuvar parçalayıcısında tamamen toz haline getirilerek ekstraksiyon, döner buharlaştırıcı da çözücü ayrıştırma ve dondurarak kurutma (liyofilizasyon) işlemleri uygulandı. Elde edilen ham ekstraktlar tartılarak verimleri hesaplandı.

C. baskilensis bitkisinin parçalanmış kısımlarının yüzey alanı arttırılarak ekstraksiyon işlemlerinin etkili olması sağlandı. Bitkinin kök, gövde ve yaprak kısımlarını öğütücü (blender) vasıtasıyla toz hale gelinceye kadar (5-10 dakika) öğütüldü, daha sonra -20 °C de saklandı.

C. baskilensis bitkisinin öğütülen CBK (*C. baskilensis* kök), CBG (*C. baskilensis* gövde) ve CBY (*C. baskilensis* yaprak) kısımları kloroform-metanol (1:1) karışımında ekstraksiyon işlemi gerçekleştirdi. Karışımlar Whatman kağıdından süzülürdü. Berrak çözeltiler döner buharlaştırıcı kullanılarak çözücü karışımı uzaklaştırıldı ve 0.01 mBr ve -54 °C de liyofilizatör kullanılarak ham kuru ekstraktlar elde edildi. Daha sonra bütün ekstraktlar tartıldı ve verim oranları yüzde olarak hesaplandı. CBK, CBG ve CBY ekstrakt örnekleri deneysel çalışmalarda kullanılmak üzere -20 °C’ de saklandı “Şekil 3.1”.

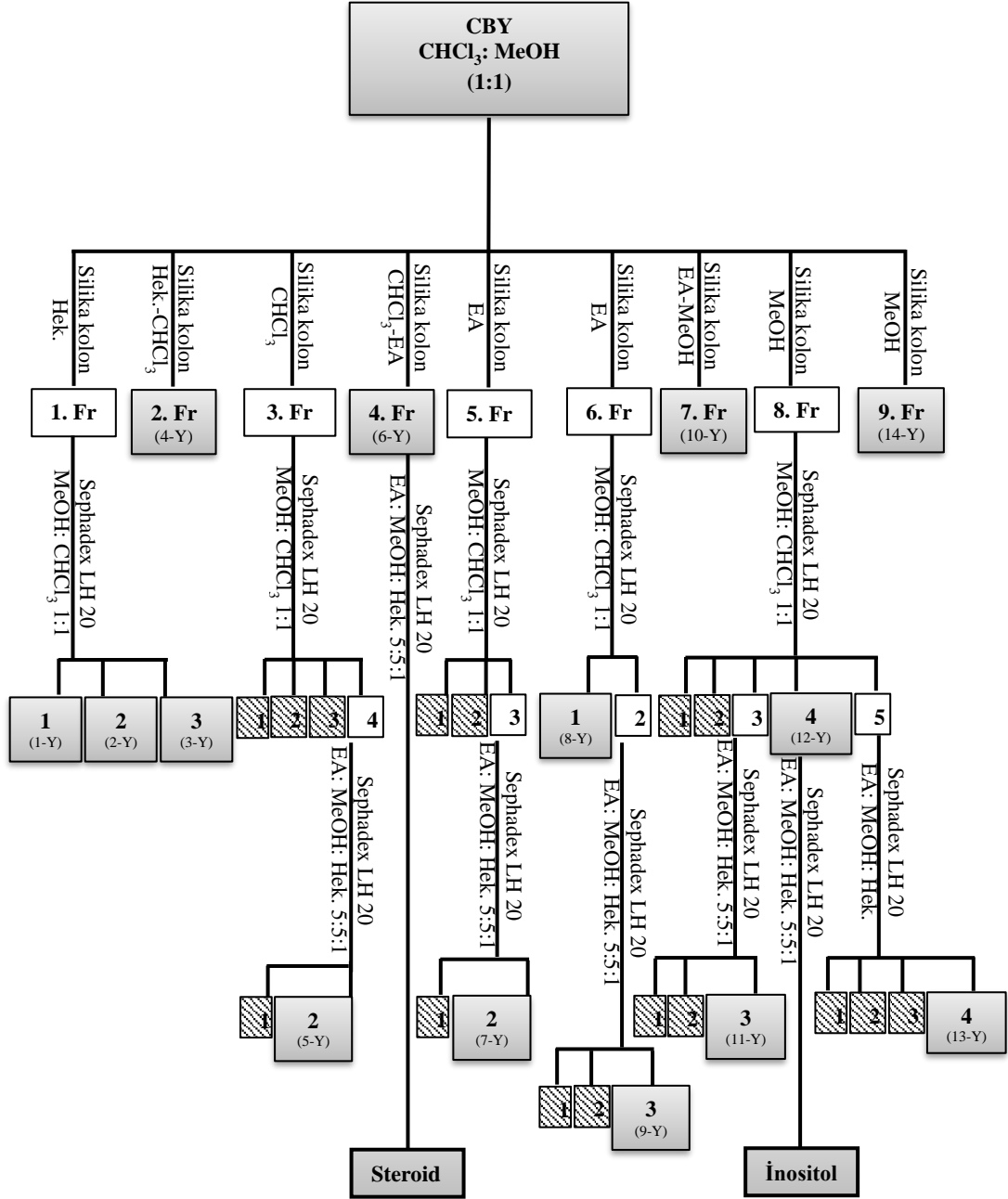


Şekil 3.1. *C. baskilensis* ekstraksiyon aşamaları

3.5. Fraksiyonlandırma ve İzolasyon

C. baskilensis bitkisinden farklı fraksiyonlar veya bileşikler elde etmek için bitkinin yaprak kısmı üzerine fraksiyonlandırma işlemleri uygulandı. Bitkinin yaprak kısmı 1:1 metanol-kloroform çözücü sisteminde 3 defa arka arkaya ekstraksiyon yapıldı. Bu ekstraktın tamamı silika jele emdirilerek hekzan ile elüe edildikten sonra silika kolona yüklendi. Elüsyonlar artan polariteye göre kloroform, etilasetat ve metanol çözücüleri sırasıyla kullanıldı. Yapılan bu kaba fraksiyonlandırma ile 9 ana fraksiyon elde edildi. Bu fraksiyonlardan polariteleri uygun olan 3, 4, 5, 6, 7, 8 ve 9. fraksiyonlar sephadex (LH-20) kolonda metanol-kloroform (1:1) çözücü sisteminde kromatografi işlemine tabi tutuldu. Elde edilen alt fraksiyonlar tekrar metanol-etilasetat-hekzan (5:5:1) çözücü sisteminde alt fraksiyonlara ayrıldı. Elde edilen ana ve alt fraksiyonlar arasından, benzer fraksiyonlar birleştirilerek ince tabaka kromatografisi uygulandı ve kromatografi sonucuna göre benzer fraksiyonlar birleştirildi “Şekil 3.2.”.

Biyoaktivite yönlendirmeli izolasyon göre antioksidan, antibakteriyel ve DNA ilgili aktivitelerinde etkili fraksiyonlardan ayırma uygun olan fraksiyonlar silika kolon ile artan polaritede fraksiyonlandırılarak ana bileşenler saflaştırıldı. 6-Y ve 12-Y kodlu fraksiyonlarda sonuncusu iki bileşik izole edildi “Şekil 3.2.”.



Şekil 3.2. *C. baskilensis* yaprak ekstraktının fraksiyonlandırma ve izolasyon şeması

3.6. Fitokimyasal Tayinler

3.6.1. Fenolik Bileşiklerin Tanımlanması ve Kantitatif Tayini

C. baskilensis ekstrakt örneklerin fenolik bileşiklerin uygun kromatografik koşullar ile analizler uygulandı (Cavaliere vd, 2005; Ertaş vd, 2014; Ertas vd, 2015).

3.6.1.1. LC-MS/MS İçin *C. baskilensis* Ekstraktların Hazırlanması

C. baskilensis örnekleri kloroform-metanol ile ekstraksiyon, döner buharlaştırıcı ile çözücü ayrıştırılması ve kuru dondurarak kurutma (liyofilizasyon) işlemleri uygulandı. LC-MS/MS analizi için ham ekstrakt zlteleri 100 mg/mL' ye seyreltildi ve 0.2 µm mikro fiber kullanılarak szld.

3.6.1.2. Kromatografi Cihazlar ve Kromatografik Koşullar

Fenolik bileşiklerin LC-MS/MS analizi, Shimadzu Model LC-MS 8040 ve HPLC tandem cihazına bağlanan MS kullanılarak gerçekleştirildi. Sıvı kromatografi iki pompalı LC-30AD, DGU-20A3R degazör nitesi, CTO-10ASvp kolon fırın ve SIL-30AC otomatik örnekleyici (otomatik numune alma cihazı) ile gerçekleştirildi. Kromatografik ayırma, bir C18 ters fazlı *Inertsil* ODS-4 (50 mm × 4.6 mm, 3µm) analitik kolon üzerinde gerçekleştirildi. Kolon sıcaklığı 30 °C' de sabitlendi. Elüsyon gradyanı, mobil faz A (% 0.1 formik asit/su), mobil faz B (% 0.1 formik asit/metanol) ve mobil faz C' den (% 50 metanol) oluşuyordu. LC gradyan zaman programında t (dakika)-% B: (0.00-14.00), (34.00-37.00), (36.00-37.00), (51.00-38.00), (53.00-38.00), (67.00-44.00), (69.00-44.00), (69.90-44.00) ve (95.00-14.00) olarak uygulandı. Üzücü akış hızı 0.4 mL/dk da tutulmuş ve enjeksiyon hacmi 15 µL olarak eklendi.

MS tespiti hem pozitif hem de negatif iyonizasyon modlarında çalışan bir ESI kaynağı ile donatılan Shimadzu LC-MS 8040 model l dört kutuplu kütle spektrometresi kullanılarak gerçekleştirildi. LC-MS/MS verileri Lab-Solutions yazılımı programı (Shimadzu, Kyoto, Japonya) vasıtasıyla toplandı ve hesaplamalar yapıldı. Analizleri ölçmek için çoklu reaksiyon izleme detektörü (MRM) modül kullanıldı ve araştırılan bileşiklerin analizleri, bileşik başına iki veya üç geçişin ardından gerçekleştirildi.

3.6.2. Toplam Fenol Tayini

C. baskilensis örneklerin toplam fenolik içeriği Folin & Ciocalteu reaktif metodu uygulanarak belirlendi (Golmakani vd, 2014). 100 µL *C. baskilensis* ekstraktları ve standart olarak gallik asit zlti ile 500 µL Folin & Ciocalteu reaktif karıştırıldı. 1 dakika sonra 1.5 mL % 20' lik Na₂CO₃ ilave edildi ve homojen olarak karıştırıldı. Deney karışımı 25 °C' de 120 dakika karanlıkta inkübe edildikten sonra kr (ddH₂O) karışımında 760 nm' de UV-Vis spektrofotometre kullanılarak absorbans değerleri lld.

Gallik asit için kalibrasyon eğrisi çizildi ve örneklerin toplam fenolik içeriği kalibrasyon eğrisi denkleminde ($y=mx+n$) hesaplandı. Örneklerin toplam fenol içeriği mg gallik asit eş değeri/g kuru bitki olarak belirlendi.

3.6.3. Toplam Flavonoid Tayini

Örneklerin toplam flavonoid içeriği Chang vd (2002) tarafından geliştirilen alüminyum klorür yöntemine göre tayin edildi. Deney tüpüne sırasıyla 500 µL ekstrakt ve standart olarak kuresetin, 1.5 mL metanol, 100 µL % 10' luk $AlCl_3$, 100 µL 1 M' lik CH_3COOK ve 2.8 mL ddH₂O ilave edildi ve homojen olarak karıştırıldı. Absorbans değerleri 25 °C' de 30 dakika inkübe edildikten sonra kör (ddH₂O) karışımında 415 nm' de UV-Vis spektrofotometre kullanılarak ölçüldü.

Kuresetin için kalibrasyon eğrisi çizildi ve örneklerin toplam flavonoid içeriği kalibrasyon eğrisi denkleminde ($y=mx+n$) hesaplandı. Örneklerin toplam flavonoid içeriği mg kuresetin eş değeri/g kuru bitki olarak belirlendi.

3.7. Biyoaktivite Tayinleri

3.7.1. Antioksidan Aktiviteler

C. baskilensis kloroform-metanol ekstraktların *in vitro* olarak antioksidan aktiviteleri belirlemek için farklı konsantrasyonlarda (8-1024 µg/mL) hazırlandı ve tüm testler mikropilaka üzerine uygulandı. Tüm ekstraktlar toplam antioksidan aktivite (Mohamed vd, 2007; Prieto vd, 1999), serbest radikal (Blois, 1958), indirgeme gücü (Huang vd, 2005; Oyaizu, 1986), metal şelat (Dinis vd, 1994), hidrojen peroksit giderme (Mukhopadhyay vd, 2016), ABTS^{•+} radikali giderme (Re vd, 1999) ve süperoksit anyonu giderme aktiviteleri (Nishikimi vd, 1972) aktiviteler uygulanarak ve literatürdeki yaygın ve standart olarak kullanan doğal ve sentetik antioksidanlar (BHA, BHT, TBHK, Troloks, askorbik asit ve α-tokoferol) karşı ekstraktlarının antioksidan aktiviteleri belirlendi.

3.7.1.1. Toplam Antioksidan Aktivite Tayini

Örneklerin toplam antioksidan kapasitesi, amonyum-molibdenyum yöntemiyle Mo(VI)' in Mo(V)' e indirgenmesi ve 695 nm' de yeşil fosfat/Mo (V) bileşiğinin oluşumu esaslı ile spektrofotometrik olarak tayin edildi (Mohamed vd, 2007; Prieto vd, 1999). 300 µL farklı konsantrasyonlarda (8-1024 µg/mL) hazırlanan örnekler veya standart antioksidanlar çözeltileri, 2.7 mL reaktif amonyum molibdenyum çözeltisi (4 mM amonyum molibdat + 0.6 M sülfürik asit + 28 mM sodyum fosfat) homojen karıştırıldı ve karışım 95 °C' de 90 dakika sallanan su banyosunda inkübe edildi.

Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğuttuktan sonra her karşımdan 200 µL 96'lık mikrolakaya aktarıldı ve absorbans değerleri 695 nm' de ölçüldü. Örneklerin ve standartların toplam antioksidan aktivite değerleri $A_{0.5}$ (µg/mL) olarak ifade edildi.

3.7.1.2. Serbest Radikal Giderme Aktivite Tayini

Örneklerin ve standartların serbest radikal giderme aktivitesi tayininde DPPH^{*} (1,1-diphenyl-2-picryl-hydrazil) radikali kullanılarak spektrofotometrik olarak tayin edildi (Blois, 1958). 50 µL 0.1 mM DPPH^{*} çözeltisi ve 150 µL örnek çözeltileri homojen olarak karıştırıldı ve 25 °C' de 30 dakika karanlıkta inkübe edildi. Karışımın absorbans değerleri 517 nm' de ölçüldü. Örneklerin ve standartların aktivite değerleri IC_{50} (µg/mL) olarak ifade edildi.

3.7.1.3. Hidrojen Peroksit Giderme Aktivite Tayini

Örneklerin ve standartların hidrojen peroksit giderme aktivitesi 1,10-fenantrolin yöntemi ile spektrofotometrik olarak tayin edildi (Mukhopadhyay vd, 2016). Deney reaksiyonu; 12 µL 1 mM ferröz amonyum sülfat, 60 µL örnek ve 3 µL 5 mM H₂O₂ karışımı ile elde edildi. Karışım 5 dakika karanlıkta ve oda sıcaklığında inkübe edildi Daha sonra reaksiyon karışımına 75 µL 1 mM 1,10-fenantrolin reaktif çözeltisi ilave edildi ve 10 dakika inkübe edildi. Fe⁺²-tri-fenantrolin kompleksi oluşumun absorbans değerleri 510 nm' de ölçüldü. Örneklerin ve standart antioksidanların maddeleri H₂O₂ giderme aktivite değerleri $A_{0.5}$ (µg/mL) olarak ifade edildi.

3.7.1.4. ABTS^{•+} Radikali Giderme Aktivite Tayini

Örneklerin ve standart antioksidanların ABTS^{•+} katyon radikali giderme aktivitesi spektrofotometrik olarak tayin edildi (Re vd, 1999). ABTS^{•+} radikali 2,2-azinobis-(3-etilbenzotiozin-6-sulfonik asit) amonyum tuzu (ABTS²⁻)' nun peroksidisülfatla oksidasyonu sonucu oluşmaktadır. ABTS^{•+} radikali oluşturmak için 7 mM 5 mL ABTS^{•+} ve 2.45 mM 2.5 mL potasyum persülfat çözeltileri bir gece karanlıkta (yaklaşık 12-16 saat) bekletilerek ABTS^{•+} katyon radikali elde edildi. Elde edilen mavi-yeşil ABTS^{•+} çözeltisi, 734 nm' de absorpsiyonu 0.700 ± 0.02 olacak şekilde etil alkol ile seyreltildi. 96 kuyucuklu plakada kuyucuklarında 180 µL ABTS^{•+} çözeltisi ile 20 µL örnek veya standart çözeltileri homojen olarak karıştırıldı. Her karışım oda sıcaklığında 6 dakika bekletildi ve daha sonra absorbans değerleri 734 nm' de ölçüldü. Örneklerin ve standart antioksidan maddelerin ABTS^{•+} radikali giderme aktivite değerleri IC_{50} (µg/mL) olarak ifade edildi.

3.7.1.5. Metal Şelat Aktivite Tayini

Dinis vd (1994) tarafından geliştirilen yöntemle göre örneklerin ve EDTA metal şelatma aktiviteleri spektrofotometrik olarak tayin edildi. 96 kuyucuklu plakada 12.50 µL örnek, 3.12 µL 2 mM FeCl₂.4H₂O çözeltisi ve 21.87 µL ddH₂O ilave edildi. Daha sonra karışıma 212.5 µL etanol ve 5 mM 12.50 µL ferrozin ilave edilerek reaksiyon başlatıldı. Karışım 25 °C' de 10 dakika inkübasyona bırakıldı. Fe²⁺-ferrozin kompleks oluşum düzeyi 562 nm' de ölçüldü. Örneklerin ve EDTA nın metal şelatma aktivite değerleri IC₅₀ (µg/mL) olarak ifade edildi.

3.7.1.6. İndirgeme Gücü

Örneklerin ve standart antioksidanların indirgeme gücü spektrofotometrik olarak tayin edildi. Örneğin indirgeme aktivitesine bağlı olarak test çözeltisinde yeşil renk meydana gelir. Çözelti karışımında indirgeyici maddelerin bulunması Fe³⁺/ferrisiyanit kompleksinin ferröz formuna indirgenmesine neden olur ve bu sayede oluşan Fe²⁺, 700 nm' de absorban ölçümü ile takip edilebilir (Huang vd, 2005; Oyaizu, 1986).



20 µL örnek, 50 µL 0.2 M fosfat tampon (pH:6.6) ve 50 µL % 1' lik K₃Fe(CN)₆ homojen olarak karıştırıldı. Karışım 50 °C' de 20 dakika inkübe edildi, daha sonra karışıma 50 µL % 10' luk trikloroasetik asit (TCA), 50 µL ddH₂O ve 10 µL FeCl₃ eklendi ve homojen olarak karıştırıldı. Karışımın absorban değerler 700 nm' de ölçüldü. Örneklerin indirgeme gücü kapasitesi değerleri A_{0.5} (µg/mL) olarak ifade edildi.

3.7.1.7. Süperoksit Anyonu Giderme Aktivite Tayini

Örneklerin süperoksit anyonu giderme aktiviteleri spektrofotometrik olarak tayin edildi (Nishikimi vd, 1972; Yang vd, 2008). 62.5 µL örnek, 156 µM 62.5 µL NBT, 468 µM 62.5 µL NADH homojen olarak karıştırıldı. Daha sonra 100 µM 25 µL PMS ilave edilerek reaksiyon başlatıldı. Karışım 25 °C' de 5 dakika bekletildikten sonra absorban değerleri 560 nm' de ölçüldü. Örneklerin ve standartların süperoksit anyonu giderme aktivite değerleri IC₅₀ (µg/mL) olarak ifade edildi.

3.7.2. Antibakteriyel Aktiviteleri

Örneklerin disk difüzyon ve mikrodilüsyon yöntemleri kullanılarak altı farklı tip bakteri üzerinde (üç gram pozitif tipi (*Staphylococcus aureus*; ATCC 25213, *Bacillus cereus*; CCM 99 ve *Enterococcus faecalis*; ATCC 29212) ve üç gram negatif tipi (*Pseudomonas aeruginosa*; ATCC 15442, *Escherichia coli*; ATCC 25922 ve *Klebsiella pneumoniae*; ATCC 10031)) antibakteriyel aktiviteleri belirlendi.

200 mL MHA, 200 mL serum fizyolojik steril çözeltileri ve aktivite tayininde kullanılan tüm malzemeler 120 °C' de 1 saat otoklavda sterilize edildi. Steril petri kaplarına 50 °C sıcaklığa kadar soğutulmuş 25 mL MHA döküldü ve soğutuldu. Bakteri petri kenarına damlatıldı ve steril pamuk uçlu çubukla zik zak yaparak ortama yayılması sağlandı ve inkibatörde bekletilerek çoğaltıldı. Daha sonra bakteriler 0.5 McFarland değerinde homojen çözeltisi hazırlanarak antibakteriyel çalışmalarda kullanıldı.

3.7.2.1. Disk Difüzyon Metodu

100 µL 0.5 McFarland bakteri MHA ortamına pamuk uçlu çubukla yayılması sağlandı. 40 µL ekstrakt 6 mm' lik disklerle emdirildi ve ince uçlu pens yardımıyla agar üzerine bırakıldı. Hazırlanan petri kapları 37 °C sıcaklıkta 16-18 saat inkübatörde bekletildi. Ayrıca *B. cereus* da 30 °C' de inkibatöre bırakıldı. Herbir bakteri ortamı için etki bölgesi çapları milimetre (mm) olarak ölçüldü. Ekstraktların petri kaplarına yerleştirme işlemi aynı şekilde antibiyotiklerle aynı şartlarda gerçekleştirildi (Reller vd, 2009).

3.7.2.2. Mikrodilüsyon Metodu

Örneklerin ve antibiyotiklerin minimum inhibisyon konsantrasyonunu (MİK) belirlemek için mikrodilüsyon yöntemi kullanıldı (Andrews, 2001). Örneklerin MİK değerlerini belirlemek için farklı konsantrasyonlarda stok çözeltiler hazırlandı. Stok çözelti steril 96 lık mikropılaka kuyucuklarında sekiz uçlu pipet kullanılarak seyreltildi. Daha sonra kuyucuklardaki örnekler katyon çözeltisi ($\text{CaCl}_2\text{-MgCl}_2$) ve mueller Hinton II Broth (MHB) besiyeri ile homojen karıştırıldı ve kuyucuklarındaki karışımlara 10 µL 0.5 McFarland bakteri çözeltisi ilave edildi. Uygulanan işlemler sonucunda plate + 4 °C' de 2 saat süreyle bekletildi ve sonrasında 37 °C sıcaklıkta inkübe edildi. *B. cereus* bakterisi ise 30 °C' de inkübasyona bırakıldı. Örneklerin MİK değerleri 16-18 saat sonra belirlendi.

3.7.3. Enzim İnhibisyon Aktiviteleri

3.7.3.1. Üreaz İnhibisyonu

Örneklerin üreaz inhibisyon aktiviteleri spektrofotometrik olarak tayin edildi (Zhang vd, 2006). 96 kuyucuklu plakada 25 µL (0.47 U) üreaz, 5 µL örnek ve 55 µL 0.2 mM üre homojen olarak karıştırıldı. 30 °C' de 15 dakika inkübe edildikten sonra 45 µL fenol reaktifi ((% 1 fenol+% 0,005 sodyum nitroprusit) ve 70 µL alkali reaktifi (% 0,5 NaOH+% 0,1 NaOCl) ilave edildi. Karışım 30 °C' de 50 dakika inkübe edildi. Tiyoüre standart olarak kullanıldı. Karışımın absorbanı 630 nm' de ölçüldü. Örneklerin üreaz inhibisyon aktivite değerleri IC₅₀ (µg/mL) olarak ifade edildi.

3.7.3.2. Asetilkolinesteraz İnhibisyonu

Örneklerinin asetilkolinesteraz (AChE) inhibisyon aktiviteleri Ellman vd (1961) tarafından uygulanan yöntemle göre spektrofotometrik olarak tayin edildi. 96 kuyucuklu plakada 140 µL 100 mM fosfat tamponu (pH 8.0), 20 µL farklı konsantrasyonlarda hazırlanan (8-1024 µg/mL) hazırlanan örnek ve 20 µL AChE (0.03 U/mL) ilave edildi ve homojen olarak karıştırıldı. Deney karışımı 25 °C' de 15 dakika inkübe edildikten sonra 20 µL 3.3 mM DTNB ve 10 µL 1 mM ACTI ilave edildi. Galantaminin standart olarak kullanıldı. Karışımın absorbanı 412 nm' de ölçüldü. Örneklerin AChE inhibisyon aktivite değerleri IC₅₀ (µg/mL) olarak ifade edildi.

3.7.3.3. Bütirilkolinesteraz İnhibisyonu

Örneklerin bütirilkolinesteraz (BChE) inhibisyon aktiviteleri Ellman vd (1961) tarafından uygulanan yöntemle göre spektrofotometrik olarak tayin edildi. 140 µL 100 mM fosfat tampona (pH 8.0), 20 µL örnek ve 20 µL BChE (0.03 U/mL) ilave edildi ve homojen olarak karıştırıldı. Karışım 25 °C' de 15 dakika inkübe edildikten sonra 20 µL (3.3 mM) DTNB ve 10 µL 1 mM BChE ilave edildi. Galantaminin standart olarak kullanıldı. Karışımın absorbanı 412 nm' de ölçüldü. Örneklerin BChE inhibisyon aktivitesi inhibisyon aktivite değerleri IC₅₀ (µg/mL) olarak ifade edildi.

3.7.3.4. Karbonik Anhidraz İnhibisyonu

Örneklerin karbonik anhidraz inhibisyon aktiviteleri spektrofotometrik olarak tayin edildi (Chanda vd, 2019). Deney *p*-nitrofenil asetat' tan (*p*-NPA), *p*-nitrofenol ve CO₂' ye hidrolizi ve reaksiyonu sarı renkli *p*-nitrofenolün bileşimini oluşumu esasına bağlıdır.

96 kuyucuklu plakaya sırasıyla 60 µL örnek, 90 µL 115 U/mL karbonik anhidraz (0.05 M pH 7.4 Tris-SO₄ tamponunda) ilave edildi ve homojen olarak karıştırıldı. Karışım 25 °C' de 15 dakika bekletildi. Daha sonra 60 µL 10 mM *p*-nitrofenol asetat ilave edildi ve oda sıcaklığında 15 dk bekletildi. Asetazolamide standart olarak kullanıldı. Karışımın absorbansı 400 nm' de ölçüldü. Örneklerin karbonik anhidraz inhibisyon aktivitesi inhibisyon aktivite değerleri IC₅₀ (µg/mL) olarak ifade edildi.

3.7.3.5. α-Glukozidaz İnhibisyonu

Örneklerin α-glukozidaz inhibisyon aktiviteleri spektrofotometrik olarak tayin edildi (Mayur vd, 2010; Sancheti vd, 2010). 10 µL farklı konsantrasyonlarda (8-1024 µg/mL) hazırlanan örnek, 25 µL 0.2 U/mL α-glukozidaz enzim çözelti, 25 µL 0.5 mM PNPG (*p*-nitrofenil-α-D-glukopiranozid) ve 50 µL 20 mM pH 6.9 fosfat tamponu homojen olarak karıştırıldı. Karışım 37 °C' de 30 dakika bekletildi. Daha sonra 100 µL 0.2 M NaCO₃ ilave edildi. Akarboz standart olarak kullanıldı. Karışımın absorbansı 410 nm' de ölçüldü. Örneklerin α-glukozidaz inhibisyon aktivitesi inhibisyon aktivite değerleri IC₅₀ (µg/mL) olarak ifade edildi.

3.7.3.6. α-Amilaz İnhibisyonu

Örneklerin α-amilaz inhibisyon aktiviteleri spektrofotometrik olarak tayin edildi (Ercan ve El, 2016). 96 kuyucuklu plakaya sırasıyla 82 µL farklı konsantrasyonlarda (8-1024 µg/mL) hazırlanmış örnek, 10 µL 1 U/mL α-amilaz enzim çözelti (20 mM PBS, pH 6.9) ilave edildi ve homojen olarak karıştırıldı. 37 °C' de 10 dakika bekletildi, sonra 8 µL substrat (% 1 nişasta) ilave edildi. Karışım 37 °C' de 12 dakika tekrar bekletildi. Daha sonra reaksiyonu durdurmak için 50 µL % 10 HCl, 15 µL iyot-KI (2.5 mM iyot (I₂) + 6.5 mM KI (ddH₂O)) ve 50 µL ddH₂O ilave edildi. Deney karışımı kaynar suda 10 dakika bekletildi ve soğutulduktan sonra absorbans değerleri 620 nm' de ölçüldü. Akarboz standart olarak kullanıldı. Örneklerin α-amilaz inhibisyon aktivitesi inhibisyon aktivite değerleri IC₅₀ (µg/mL) olarak ifade edildi.

3.7.3.7. Lipaz İnhibisyonu

Örneklerin lipaz inhibisyon aktiviteleri spektrofotometrik olarak tayin edildi (McDougall vd, 2009; Trentin vd, 2020). 20 µL farklı konsantrasyonlarda (8-1024 µg/mL) hazırlanmış örnek, 200 µL Tris-HCl tamponu (100 mM Tris-HCl, pH 8.2), 20 µL 1 mg/mL lipaz enzimin çözelti, 20 µL 5.1 mM *p*-NPO (*p*-nitrofeniloktanoat) ilave edildi ve homojen olarak karıştırıldı. Karışım 37 °C' de 30 dakika inkübe edildi.

Daha sonra deney karışımının absorbans değerleri 410 nm' de ölçüldü. Örneklerin ve orlistatin lipaz inhibisyon aktivite değerleri IC₅₀ (µg/mL) olarak ifade edildi.

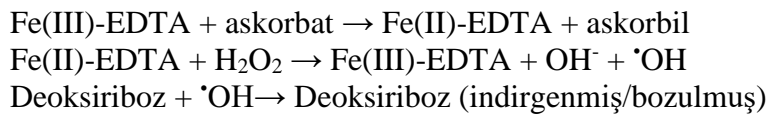
3.7.3.8. Tirozinaz İnhibisyonu

Örneklerin tirozinaz inhibisyon aktiviteleri spektrofotometrik olarak tayin edildi (Addar vd, 2019). 10 µL farklı konsantrasyonlarda (8-1024 µg/mL) hazırlanan örnek veya standart inhibitör çözeltileri, 150 µL potasyum fosfat tamponu (100 mM potasyum fosfat, pH 6.8), 20 µL 150 U/mL tirozinaz enzimin çözelti (100 mM PBS, pH 6.8) homojen olarak karıştırıldı. 37 °C' de 10 dakika inkübe edildikten sonra 20 µL 5 mM L-DOPA (3,4-dihidroksi-L-fenilalanin) homojen olarak karıştırıldı. Daha sonra deney karışım absorbans değerleri 475 nm' de mikropilaka spektrofotometre okuyucusu kullanılarak ölçüldü. Örneklerin ve kojik asitin tirozinaz inhibisyon aktivite değerleri IC₅₀ (µg/mL) olarak ifade edildi.

3.7.4. DNA ile İlgili Aktiviteler

3.7.4.1. Deoksiriboz Koruma Aktivite

Demir iyonları [•]OH radikalleri oluşumunda ve canlı organizmalarda oksidatif stresin indüksiyonunda merkezi bir rol oynar. Demir-katalizli [•]OH radikal oluşumu, deoksiribozu tiyobarbitürik asit reaktif maddelere (TBARS) indirgemektedir. Askorbat varlığında Fe(III)-EDTA-katalizli aşağıdaki reaksiyonlarda gösterildiği gibi deoksiriboz indirgenmesine yol açar (Hermes-Lima vd, 1994).



Örneklerin deoksiriboz koruma aktivitesi spektrofotometrik olarak tayin edildi (Motamed ve Naghibi, 2010; Özyürek vd, 2008). Bozunma ürünlerinin oluşumu, 2-deoksiribozun, hidroksil radikalinin ([•]OH) oksidasyonu ile orantılıdır ve antioksidanlar varlığında azalmaktadır.

Deoksiriboz koruma aktivitesi tayininde sırasıyla 200 µL 15 mM deoksiriboz, 200 µL 100 mM potasyum fosfat tamponu (pH 7.4), 200 µL 500 µM FeCl₃, 100 µL 1 mM EDTA , 100 µL 1 mM askorbik asit, 100 µL 10 mM H₂O₂ ve 100 µL örnek ilave edildi ve 37 °C' de 1 saat sallantılı su banyosunda inkübe edildi. Karışım 1 mL TBA (% 1 lik, 50 mM NaOH de hazırlanmış) ve 1 mL TCA (% 2.8 lik) ilave edildi ve 80 °C' de 20 dakika inkübe edildi.

Oda sıcaklığına soğutulan karışımdan 200 µL 96' lık mikrolakaya aktarıldı. Karışımın absorbsans değerleri 532 nm' de ölçüldü. Örneklerin deoksiriboz koruma aktivite değerleri IC₅₀ (µg/mL) olarak ifade edildi.

3.7.4.2. DNA Koruma Aktivitesi

Örneklerin DNA koruma aktivitesi plazmit DNA kullanarak agaroz jel elektroforez üzerinde belirlendi (Baiseitova vd, 2019; Russo vd, 2003; Sevgi vd, 2015; Tepe vd, 2011). DNA koruma aktivitesi tayininde 4 µL gliserol, 5 µL örnek, 3 µL pBR322 plazmit DNA (172 ng/µL) ve 1 µL % 30 H₂O₂ eklenerek uygulama gerçekleştirildi.

Karışımlar oda sıcaklığında 20 dakika UV (320 nm, 8000 µW/cm) ışınına maruz bırakıldı. Daha sonra örnekler 2 µL yükleme boyası (1X e seyreltilmiş) ilave edildi. Örnekler karışımlarının çözültüsü elektroforez tankındaki hazırlanan % 1.5' lik (1X TBE tamponuda + 2 µL etidyum bromür' de eklenir) kuyucuklara bir şekilde eklendi. Daha sonra jel elektroforezi 120 dakika ve 90 volt uygulandı. Son olarak, elektroforez üzerindeki UV translüminatörü (320 nm, 8000 µW/cm) ile görüntüleme fotoğrafı kaydedilerek DNA koruma aktivitesi belirlendi.

3.7.5. İstatistiksel Analizler (SPSS)

Statistical Packages For The Social Sciences 22.0 (SPSS) paket programı kullanılarak aktivite deneylerinde elde edilen değerler arasındaki anlamlı bir fark olup olmadığı ANOVA ve Tukey HSD^{a,b} testleriyle değerlendirildi. Ortalama sonuçlar a, b, c, d gibi harflerle harflendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı farklar belirlendi ($p < 0.05$).

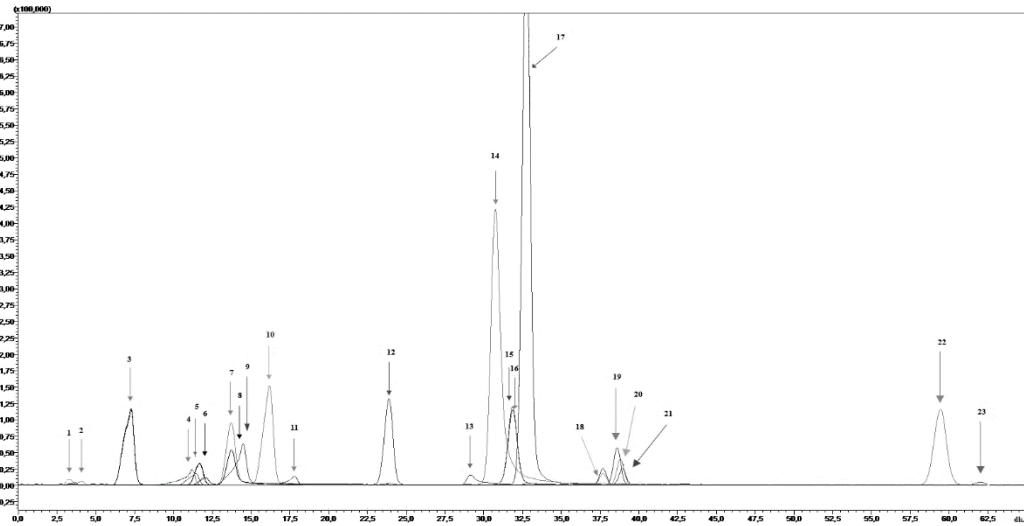
4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1. Fitokimyasal Analiz Bulguları

Son yıllarda spektroskopik ve kromatografik tekniklerdeki gelişmelerden dolayı doğal kaynaklı maddelerin yapılarının aydınlatılmasında kullanımları daha çok artmıştır. *C. baskilensis* bitkisinin kloroform-metanol (1:1) karışımı ile ekstraksiyondan elde edilen yaprak, gövde ve kök kısımların ham ekstraktlarının bu teknikler kullanılarak fitokimyasalları kalitatif ve kantitatif olarak tayin edildi.

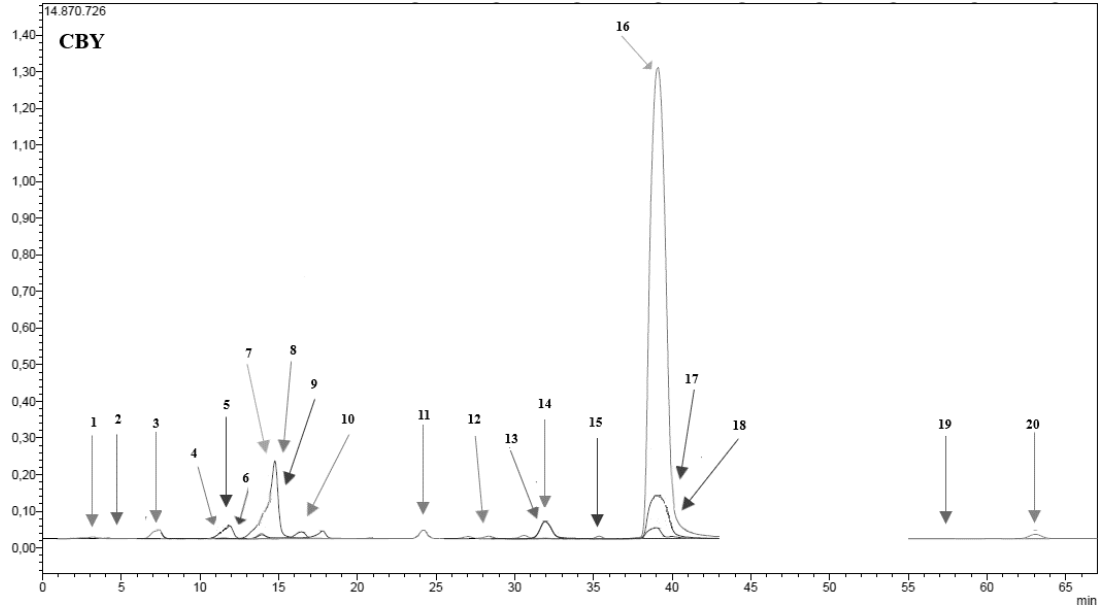
4.1.1. Kimyasal Bileşenler

Literatürde *Campanula* cinsi üzerinde yapılan fitokimyasal çalışmalarda; flavonoidler, antosiyaninler, triterpenoidler, kumarinler, inositol, steroid ve birçok farklı doğal bileşikler tespit edilmiştir (Dzhumyrko vd, 1969; Teslov, 1979; Teslov ve Blinova, 1974b; Teslov ve Podushkin, 1988; Teslov ve Zapesochnaya, 1978; Yayli vd, 2005). Çalışmamızda *C. baskilensis* ekstraktlarının fenolik bileşenleri standart bileşikler kullanılarak LC-MS/MS cihazı ile kalitatif ve kantitatif analizleri gerçekleştirildi “Şekil 4.1” ve sonuçlar µg fenolik madde/kg kuru bitki olarak ifade edildi “Şekil 4.2”, “Şekil 4.3”, “Şekil 4.4” ve Tablo 4.1.”.



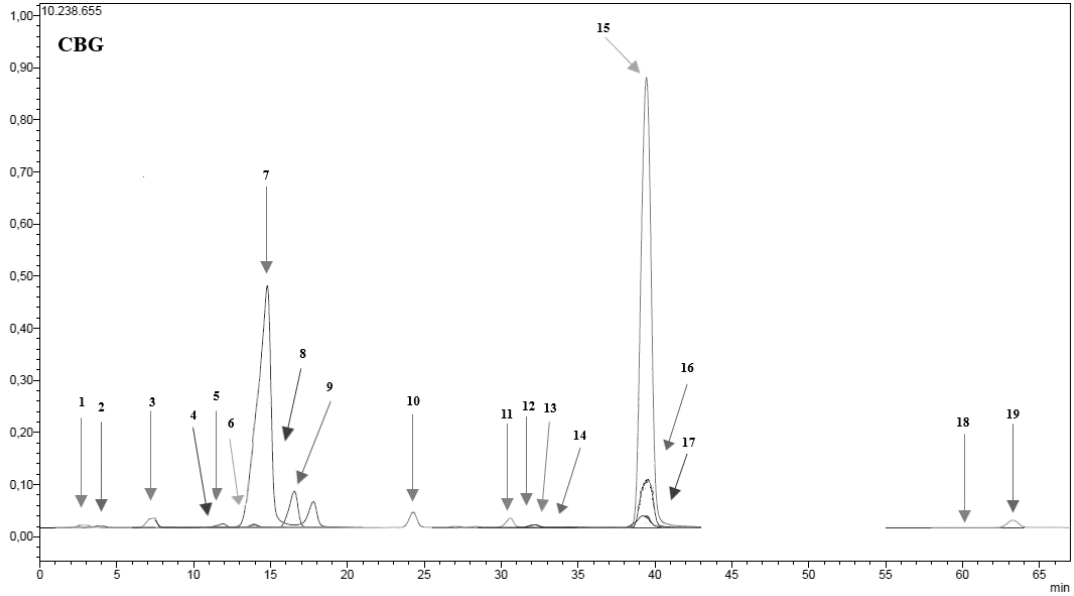
(1) Fumarik asit, (2) Gallik asit, (3) Protokateşuik asit, (4) Kateşin, (5) Tannik asit, (6) Gentisik asit, (7) Vanilik asit, (8) 4-hidroksibenzaldehit, (9) Klorojenik asit, (10) Kafeik asit, (11) Epikateşin, (12) *p*-kumarik asit, (13) Sikorik asit, (14) Kumarin, (15) Salisilik asit, (16) 4-hidroksibenzoik asit, (17) Protokateşuik asit etil ester, (18) Hesperidin, (19) Resveratrol, (20) Kuersetin-3-glukozit, (21) Rutin, (22) Naringenin ve (23) Kuersetin

Şekil 4.1. Standart yapıların LC-MS/MS spektrumu



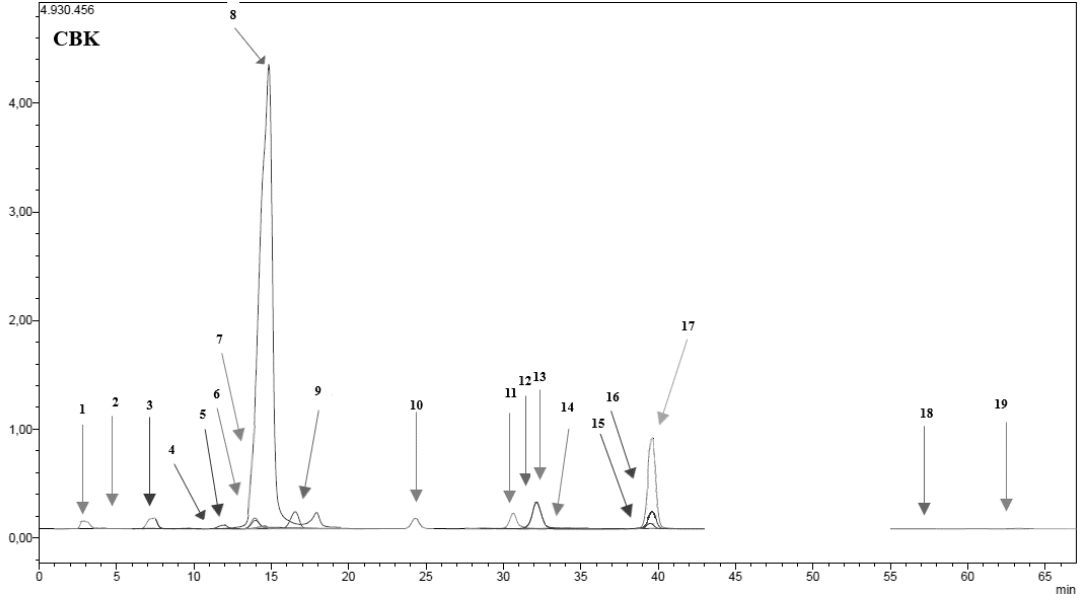
(1) Fumarik asit, (2) Gallik asit, (3) Protokateşuik asit, (4) Kateşin, (5) Tannik asit, (6) Gentisik asit, (7) Vanilik asit, (8) 4-hidroksibenzaldehit, (9) Klorojenik asit, (10) Kafeik asit, (11) *p*-kumarik asit, (12) Kumarin, (13) Salisilik asit, (14) 4-hidroksibenzoik asit, (15) Protokateşuik asit etil ester, (16) Kuersetin-3-glukozit, (17) Resveratrol, (18) Rutin, (19) Naringenin ve (20) Kuersetin.

Şekil 4.2. CBY ekstraktının LC-MS/MS spektrumu



(1) Fumarik asit, (2) Gallik asit, (3) Protokateşuik asit, (4) Tannik asit, (5) Gentisik asit, (6) Vanilik asit, (7) 4-hidroksibenzaldehit, (8) Klorojenik asit, (9) Kafeik asit, (10) *p*-kumarik asit, (11) Kumarin, (12) Salisilik asit, (13) 4-hidroksibenzoik asit, (14) Protokateşuik asit etil ester, (15) Kuersetin-3-glukozit, (16) Resveratrol, (17) Rutin, (18) Naringenin ve (19) Kuersetin.

Şekil 4.3. CBG ekstraktının LC-MS/MS spektrumu



(1) Fumarik asit, (2) Gallik asit, (3) Protokateşuik asit, (4) Tannik asit, (5) Gentisik asit, (6) Vanilik asit, (7) 4-hidroksibenzaldehit, (8) Klorojenik asit, (9) Kafeik asit, (10) *p*-kumarik asit, (11) Kumarin, (12) Salisilik asit, (13) 4-hidroksibenzoik asit, (14) Protokateşuik asit etil ester, (15) Kuersetin-3-glukozit, (16) Rutin, (17) Resveratrol, (18) Naringenin ve (19) Kuersetin.

Şekil 4.4. CBK ekstraktının LC-MS/MS spektrumu

LC-MS/MS analizi sonuçlarına göre CBY ekstraktı rutin, klorojenik asit, protokateşuik asit, gentisik asit, kuersetin-3-glukozit, *p*-kumarik asit, kafeik asit ve kuersetin, CBG ekstraktın rutin, klorojenik asit, fumarik asit, kafeik asit, protokateşuik asit, *p*-kumarik asit ve kuersetin-3-glukozit ve CBK ekstraktın klorojenik asit, rutin, fumarik asit, protokateşuik asit, kafesi asit ve *p*-kumarik asit bileşikler sırasıyla en fazla içerdiği belirlendi. Kateşin bileşiği ise sadece CBY ekstraktında bulunmaktadır.

Ouzounis vd (2014) tarafından yapılan çalışmada *C. portenschlagiana* bitkisinin metanol ekstraktı HPLC-PDA ve LC-MS teknikleri kullanılarak yapılan kimyasal analizlerinde fenolik asitler, *p*-kumarik asit ve klorojenik asit tayin edilmiştir. Çalışmanın sonucunda klorojenik asit içeriği 5.66 ± 0.51 mg/g kuru bitki ve *p*-kumarik asit içeriği ise 2.73 ± 0.54 mg/g kuru bitki olarak bulunmuştur. Tez çalışmamızda *C. baskilensis* ekstraktlarının klorojenik asit ve *p*-kumarik asit içerikleri *C. portenschlagiana* bitkisinin metanol ekstraktına göre daha düşük miktarda olduğu bulundu.

Tablo 4.1. *C. baskilensis* fenolik bileşenlerinin analiz sonuçları

Standart Fenolik Bileşikleri	AZ (dk.)	CBY*	Standart Fenolik Bileşikleri	AZ (dk.)	CBG*	Standart Fenolik Bileşikleri	AZ (dk.)	CBK*
Fumarik asit	3.19	211.70	Fumarik asit	2.63	2865.84	Fumarik asit	2.81	2516.31
Gallik asit	4.12	38.17	Gallik asit	3.76	178.98	Gallik asit	4.18	22.36
Protokateşuik asit	7.41	674.29	Protokateşuik asit	7.40	1639.75	Protokateşuik asit	7.44	754.57
Kateşin	11.46	14.96	Kateşin	11.35	B	Kateşin	11.50	B
Tanik asit	11.58	45.56	Tanik asit	11.83	5.06	Tanik asit	11.91	125.38
Gentisik asit	11.93	591.57	Gentisik asit	11.90	335.99	Gentisik asit	12.27	4.76
Vanilik asit	13.94	102.11	Vanilik asit	13.92	149.44	Vanilik asit	13.93	201.66
4-hidroksibenzaldehit	13.97	149.53	4-hidroksibenzaldehit	13.94	236.32	4-hidroksibenzaldehit	13.97	306.83
Klorojenik asit	14.80	3845.46	Klorojenik asit	14.78	29615.10	Klorojenik asit	14.83	23010.72
Kafeik asit	16.53	209.32	Kafeik asit	16.54	2198.47	Kafeik asit	16.55	403.55
Epikateşin	18.21	B	Epikateşin	17.98	B	Epikateşin	18.18	B
<i>p</i> -kumarik asit	24.25	333.18	<i>p</i> -kumarik asit	24.27	1294.61	<i>p</i> -kumarik asit	24.30	369.93
Sikorik asit	29.48	B	Sikorik asit	29.26	B	Sikorik asit	29.46	B
Kumarin	30.60	2.52	Kumarin	30.57	17.46	Kumarin	30.63	11.24
Salisilik asit	32.02	144.70	Salisilik asit	32.16	47.18	Salisilik asit	32.12	165.06
4-hidroksibenzoik asit	32.02	141.99	4-hidroksibenzoik asit	32.17	45.72	4-hidroksibenzoik asit	32.12	163.68
Protokateşuik asit etil ester	33.01	0.18	Protokateşuik asit etil ester	32.97	0.44	Protokateşuik asit etil ester	33.02	0.17
Hesperidin	38.11	B	Hesperidin	37.92	B	Hesperidin	38.11	B
Kuersetin-3-glukozit	39.02	339.60	Kuersetin-3-glukozit	39.21	966.98	Kuersetin-3-glukozit	39.47	117.83
Rutin	39.10	81594.91	Rutin	39.43	118506.91	Resveratrol	39.56	34.13
Resveratrol	39.77	4.63	Resveratrol	39.67	3.13	Rutin	39.58	7809.28
Naringenin	60.53	1.65	Naringenin	60.65	1.11	Naringenin	60.60	3.30
Kuersetin	63.18	194.82	Kuersetin	63.28	684.10	Kuersetin	63.31	19.84

*Ekstraktlar; CBY, CBG, CBK: (μg fenolik madde/kg kuru bitki)

**AZ: Alınma zamanı (dakika)

**B: Belirlenemedi

Janković vd (2014) tarafından yapılan çalışmada *C. pyramidalis*, *C. montenegrina*, *C. versicolor*, *C. limensis*, *C. secundifl* ve *C. austroadriatica* bitkilerinin yaprak metanol ekstraktları HPLC ile kimyasal profili analiz edilmiş, çalışma sonucunda klorojenik asit *C. austroadriatica*, *C. montenegrina*, *C. limensis* ve *C. secundifl* türlerinde tanımlanırken, kafeik asit ise *C. pyramidalis* türünde tanımlanmıştır. Tez çalışmamızda *C. baskilensis* ekstraktları fenolik bileşenlerinin analizinde klorojenik ve kafeik asit rastlanmadı.

Ertas vd (2015) tarafından yapılan çalışmada *Campanulaceae* ailesine ait *Codonopsis lanceolata* ekstraktına LC-MS/MS uygulanarak bitkinin yaprak ve kök ekstraktlarının fenolik bileşenler içeriği araştırılmış ve yaprak 6566.67 ± 11.30 µg klorojenik asit eş değer/g ekstrakt, yaprak 575.00 ± 13.23 µg luteolin eş değer/g ekstrakt ve kök 40.43 ± 1.07 µg klorojenik asit eş değer/g ekstrakt olarak bulunmuştur. Tez çalışmamızda *C. baskilensis* ekstraktlarının *C. lanceolata* bitkisinin yaprak ve kök ekstraktlarına göre klorojenik asit içeriğinin daha yüksek miktarda olduğu bulundu.

Mogoşanu vd (2019) tarafından yapılan çalışmada *C. persicifolia* bitkisinin metanol ekstraktı ince tabaka kromatografisi yöntem ile toplam fenolik içeriği miktarı klorojenik asit olarak belirlenmiş ve 54.30 mg klorojenik asit/100 g kuru bitki olarak bulunmuştur. Çalışmamızda *C. baskilensis* ekstraktlarının *C. persicifolia* bitkisinin metanol ekstraktlarına göre klorojenik asit içeriği daha düşük miktarda olduğu bulundu.

Park vd (2019) tarafından yapılan çalışmada *Campanulaceae* ailesine ait *Adenophora lamarckii*, *A. palustris*, *A. remotiflora*, *A. stricta*, *A. taquetii*, *A. triphylla* var. *Hirsuta* ve *A. triphylla* var. *japonica* bitkilerinin kök metanol ekstraktlarının LC-MS/MS kullanılarak kimyasal analizi araştırılmış ve analiz sonucunda bitkilerinin shashenoside, adenoforosit ve öjenil 6-O-α-L-arabinofuranosil-β-D-glukopiranosit bileşiklerine sahip olduğu bulunmuştur.

Korkmaz vd (2020) yaptığı çalışmada *C. latifolia* bitkisinin *n*-heksan, asetonitril, metanol ekstraktlarının içindeki fenolik bileşikleri RP-HPLC ile analiz edilmiş ve 7 fenolik bileşikler; 4-hidroksibenzoik asit, vanillik asit, sinapik asit, benzoik asit, siringik asit, kumarik asit ve kuersetin içerdiği belirtilmiştir. Bunların arasında, sinapik asit bileşiğinin asetonitril, su ve metanol ekstrelerinde yüksek içeriği olarak bulunmuştur. Tez çalışmamızda *C. baskilensis* ekstraktlarında 4-hidroksibenzoik asit, vanillik asit, kumarik asit ve kuersetin bileşikleri tespit edilmiştir.

Yaylı vd (2005) tarafından yapılan çalışmada *C. lactiflora* bitkisinin yaprak kloroform-metanol ekstraktı fitokimyasal analizi için LC-MS/MS kullanıldı ve triterpen 3-asetytiloepoksit, 3 β -asetoksilup-20 (29)-en ve 3 β -asetoksilp-20 (30)-en-29-al karakterizasyonunu bildirmiştir.

4.1.2. Ekstraksiyon Verimi

C. baskilensis kloroform-metanol ekstraktlarının ekstraksiyon verimleri hesaplandı ve “Tablo 4.2” de özetlendi.

Tablo 4.2. *C. baskilensis* ekstraktlarının verimi

ÖRNEKLER	Kuru Bitki Kısımının Ağırlığı, g	Verim, %
CBK	80.01	6.45
CBG	95.93	7.33
CBY	34.08	2.38

CBG ekstraktının yüzde ekstraksiyon verimi diğer ekstraktlara göre daha yüksek % verimi sahip olduğu belirlendi.

Taskin ve Bitis (2016) tarafından yapılan çalışmada *C. lyrata* bitkisinin olgunlaşma ve ham dönemlerine ait yaprakların etanol ile ekstraksiyonundan olgunlaşma dönemi için % 7.86 ve ham döneminde için % 10.37 olarak bulunmuştur. *C. lyrata* bitkisinin iki farklı dönemde yapılan ekstraksiyon verimi *C. baskilensis* ekstraktlarına göre daha yüksek olduğunu bulunmuştur.

Kim vd (2012) yaptığı çalışmaya göre *C. takesimana* nakai bitkisinin yenilebilen kısmının % 80 etanol ekstraktının verimi % 35.18 olarak bulunmuştur. *C. baskilensis* bitkisinin ekstraksiyon verimi ile kıyasla *C. takesimana* ekstraksiyon veriminden daha yüksek bulunmuştur.

Usta vd (2014) tarafından yapılan çalışmada *C. glomerata* ve *C. olympica* bitkilerinin ekstraksiyon verimi su ekstraktı için % 2.95, etanol ekstraktı için %2.99 ve metanol ekstraktı için % 5.35 olarak belirlenirken, *C. olympica* ekstraktlarının ise su ekstraktı için % 1.97, metanol ekstraktı için % 2.87, etanol ekstraktı için % 4.00 olarak bulunmuştur. Tez çalışmamızda *C. baskilensis* ekstraktları *C. glomerata* ve *C. olympica* bitkileri ile karşılaştırıldığında ekstraksiyon verimleri daha yüksek olduğu belirlendi.

Sarikurkcu vd (2017) yaptığı çalışmada *C. glomerata* bitkisinin toprak üstü kısmının etanol ekstraktının verimi % 3.64 olarak hesaplanmıştır. Tez çalışmasında, CBG ve CBK ekstraktlarının verimi daha yüksek elde edilmiştir.

4.1.3. Ekstraktların Toplam Fenolik ve Flavonoid İçerikleri

C. baskilensis ekstraktlarının toplam fenolik içerikleri Folin & Ciocalteu metodu ve toplam flavonoid içeriği alüminyum klorür metodu kullanılarak spektrofotometrik olarak tayin edildi ve sonuçları “Tablo 4.3.” de verildi.

Tablo 4.3. *C. baskilensis* toplam fenolik ve flavonoid içerikleri

ÖRNEKLER	Toplam Fenolik İçeriği (mg GAE/g kuru bitki)	Toplam Flavonoid İçeriği (mg KE/g kuru bitki)
CBK	1.30±0.07	0.59±0.01
CBG	3.12±0.05	1.11±0.11
CBY	1.12±0.08	0.65±0.04

C. baskilensis kloroform-metanol ekstraktları arasında CBG ekstraktı en yüksek fenolik içeriğine sahip olduğu tayin edildi. Ek olarak CBG ekstraktı diğer ekstraktlardan daha yüksek toplam flavonoid içeriğine sahip olduğu belirlendi.

Sarikurkcu vd (2017) yaptığı çalışmada *C. glomerata* bitkisinin toprak üstü kısmının etanol ekstraktı Folin & Ciocalteu metodu kullanılarak toplam fenolik içeriği ve alüminyum klorür metodu kullanılarak toplam flavonoid içeriğine tayin edilmiştir. Çalışma sonucunda toplam fenolik içeriği 21.48±0.90 mg GAE/g ekstrakt ve toplam flavonoid içeriği 64.44±2.14 mg rutin eş değer/g ekstrakt olarak hesaplanmıştır. *C. baskilensis* bitkisinin ekstraktları *C. glomerata* bitkisinin ekstraktına göre daha düşük toplam fenolik ve flavonoid içeriği sahip olduğu belirlenmiştir.

Politeo vd (2013) yaptığı çalışmada *C. portenschlagiana* bitkisinin su ekstraktı toplam fenolik içeriği Folin & Ciocalteu metodu kullanılarak araştırılmış ve 40.60±5.10 mg GAE/g ekstrakt olarak bulunmuştur.

Taskin ve Bitis (2016) tarafından yapılan çalışmada *C. lyrata* bitkisinin olgunlaşma dönemi ve ham döneminin yaprak etanol ekstraktı Folin & Ciocalteu metodu kullanılarak toplam fenolik içeriği tayin edilmiş ve olgunlaşma dönemi için 68.67±0.12 mg GAE/g ekstrakt ve ham döneminde ise 55.67±0.99 mg GAE/g ekstrakt olarak bulunmuştur. *C. lyrata* bitkisinin iki dönemde toplanan ekstraktları *C. baskilensis* bitkisinin ekstraktlarına göre daha yüksek fenolik içeriği sahip olduğu bulunmuştur.

Nikolova vd (2019) tarafından yapılan çalışmada *C. lanata* bitkisinin metanol ekstraktı Folin & Ciocalteu metodu kullanılarak toplam fenolik içeriği ve alüminyum klorür metodu kullanılarak toplam flavonoid içeriği araştırılmıştır. Çalışma sonucunda toplam fenolik içeriği 4.30 ± 0.14 mg GAE/g ekstrakt ve toplam flavonoid içeriği 0.24 ± 0.02 mg rutin eş değer/g ekstrakt olarak belirlenmiştir. *C. baskilensis* bitkisinin ekstraktları *C. lanata* bitkisinin ekstraktına göre daha fazla toplam fenolik ve flavonoid içeriğine sahip olduğu bulunmuştur.

Assiri vd (2014) çalışmada *C. medium* bitkisinin yağlarının toplam fenolik içeriği Folin & Ciocalteu metodu kullanılarak araştırılmış ve 466 mg GAE/kg kuru bitki olarak bulunmuştur. *C. baskilensis* ekstraktlarına göre daha düşük fenolik içeriğine sahiptir.

Teslov ve Podushkin (1988) çalışmada *C. maleevii* bitkisinin metanol ekstraktının flavonoid içeriği araştırılmış ve % 1.45 toplam flavonoid içeriğine sahip olduğu bulunmuştur.

Moosavi vd (2018) yapıldığı çalışmada *C. latifolia* bitkisinin gövde ve kök etanol ekstraktlarının toplam fenolik içerikleri Folin & Ciocalteu metodu kullanılarak araştırılmış ve gövde ekstraktı 0.05 mg Gallik asit/g ekstrakt ve kök ekstraktı 0.04 mg Gallik asit/g ekstrakt olarak bulunmuştur. *C. latifolia* ekstraktlarının toplam fenolik içeriği *C. baskilensis* bitkisinin ekstraktlarına göre daha düşük fenolik içeriğine sahiptir.

Zani vd (2017) yaptığı çalışmada *C. barbata* bitkisinin tohumun aseton ekstraktının toplam fenolik içeriği Folin & Ciocalteu metodu kullanılarak araştırılmış ve 1.96 ± 0.01 µg GAE/mg kuru bitki olarak bulunmuştur. *C. barbata* tohum ekstraktının toplam fenolik içeriği CBG ekstraktına göre daha düşük belirlendi.

Fomina ve Kukushkina (2014) yaptıkları çalışmada *Campanula* cinsine ait 8 türün yaprak ekstraktlarının toplam fenolik ve flavonoid içerikleri spektrofotometrik olarak araştırılmıştır. Sonuç olarak bitkilerin kateşin içerikleri *C. alliariifolia* için % 0.16, *C. altaica* için % 0.06, *C. carpatica* için % 0.07, *C. latifolia* için % 0.20, *C. persicifolia* için % 0.08, *C. rapunculoides* için % 0.14, *C. sarmatica* için % 0.13 ve *C. trachelium* için % 0.07 bulunmuştur. Ek olarak diğer türlerinin toplam flavonoid içerikleri; *C. alliariifolia* için % 1.4, *C. altaica* için % 1.3, *C. carpatica* için % 3.0, *C. latifolia* için % 2.0, *C. persicifolia* için % 3.0, *C. rapunculoides* için % 3.0, *C. sarmatica* için % 1.4 ve *C. trachelium* için % 3.4 olarak bulunmuştur.

4.2. Biyoaktivite Bulguları

Doğal kaynaklardan aktif kimyasal bileşeni veya bileşenleri elde edebilmek için biyoaktivite yönlendirmeli fraksiyonlandırma uygulanmaktadır. Ham ekstraktlardan elde edilen bileşenlerin fiziko-kimyasal özelliği ve biyoaktivite özelliklerindeki farklılıklarına göre ayrılması ve bir sonraki adımda fraksiyonların biyolojik aktivitelerinin değerlendirilmesi anlamına gelmektedir (Cunha vd, 2017; Dall'Agnol vd, 2005; Faizi vd, 2011; Malviya ve Malviya, 2017; Wedge vd, 2009).

C. baskilensis bitkisinin ekstraktları arasında yaprak ekstraktının kimyasal analizlerinde daha fazla bileşenin belirlenmesi ve biyoaktivite testlerinin çoğunluğunda en yüksek aktiviteyi göstermesinden dolayı CBY ekstraktı üzerinden fraksiyonlama işlemleri uygulandı ve 14 ayrı fraksiyon elde edildi “Şekil 3.2.”. Ardından fraksiyonların biyoaktivite özellikleri araştırıldı. Tez çalışmasında elde edilen ekstraktların ve fraksiyonların biyoaktivite bulguları birleştirilerek birlikte değerlendirildi.

4.2.1. Antioksidan Aktiviteleri

4.2.1.1. Toplam Antioksidan Aktivite

C. baskilensis bitkisinin ekstraktları, fraksiyonlar ve standart antioksidanların toplam antioksidan kapasiteleri amonyummolibdenyum yöntemi kullanılarak spektrofotometrik olarak tayin edildi ve sonuçlar “Tablo 4.4.” de verildi.

CBY ekstraktı, *C. baskilensis* bitkisinin ekstraktları arasında en yüksek antioksidan aktiviteye sahipken, CBK ekstraktı ise en düşük antioksidan aktiviteye sahip olduğu bulundu. Ayrıca *C. baskilensis* bitkisinin ekstraktları standart antioksidanlardan daha düşük toplam antioksidan aktiviteye sahip olduğu tespit edildi.

CBY fraksiyonları arasında 11-Y fraksiyonu en yüksek toplam antioksidan aktiviteye sahip iken 13-Y fraksiyonu ise en düşük antioksidan aktiviteye sahip olduğu tespit edildi. Bununla birlikte, CBY fraksiyonları 1-Y, 13-Y ve 14-Y hariç ekstraktlara göre daha yüksek toplam antioksidan aktiviteye sahiptir. Ayrıca 3-Y, 5-Y, 6-Y, 9-Y, 12-Y ve 11-Y fraksiyonlarının antioksidan aktivite düzeyi diğer örneklerle karşılaştırıldığında standart antioksidanlara yakın toplam antioksidan aktivite gösterdi.

Tablo 4.4. *C. baskilensis* örneklerinin ve standart antioksidanlar toplam antioksidan aktiviteleri

ÖRNEKLER		Aktivite, (A _{0.5} , µg/mL)
Ekstrakt	CBK	285.27±3.20 ^k
	CBG	267.65±3.87 ^j
	CBY	258.41±5.57 ^{ij}
Fraksiyon	1-Y	313.88±2.30 ^l
	2-Y	220.93±8.36 ^f
	3-Y	136.05±3.64 ^c
	4-Y	233.32±6.05 ^{fg}
	5-Y	186.67±2.86 ^e
	6-Y	81.96±0.88 ^b
	7-Y	281.22±2.30 ^k
	8-Y	249.56±1.76 ^{hi}
	9-Y	161.18±2.35 ^d
	10-Y	236.31±3.43 ^{gh}
	11-Y	67.94±0.08 ^a
	12-Y	153.27 ±1.93 ^d
	13-Y	466.45±5.77 ^m
	14-Y	325.44±0.24 ^l
Standart	α-tokoferol	127.97±0.38 ^c
	Troloks	253.74±0.23 ⁱ
	TBHK	131.72±0.19 ^c
	BHT	158.27±0.26 ^d
	BHA	66.89±0.51 ^a
	Askorbik asit	193.68±0.32 ^e

* $p < 0.05$

Sarikurkcu vd (2017) yaptığı çalışmada *C. glomerata* bitkisinin toprak üstü kısmının etanol ekstraktının toplam antioksidan aktivitesini fosfomolibdenyum yöntemi ile test edilmiş ve etanol ekstraktının aktivitesi 2.10 ± 0.06 mmol troloks eş değer/g ekstrakt olarak bulunmuştur.

İstatistiksel veri analizi Tukey HSD^{a,b} testinin tanımlamalara göre ve F dağılımını kullanarak, *C. baskilensis* örnekleri ve standart antioksidanlarının A_{0.5} değerleri a ile m arasında harflendirilmiştir. “a” en düşük ortalamayı ve örneklerin maksimum aktivitesini, “m” ise en yüksek ortalamayı ve örneklerin minimum aktivitesini olarak belirtmektedir. Toplam antioksidan aktivite sonuçlarının arasında CBK, 1-Y, 2-Y, 3-Y, 5-Y, 6-Y, 7-Y, 9-Y, 11-Y, 12-Y, 13-Y, 14-Y, α-tokoferol, TBHK, BHT, BHA, askorbik asit ve troloks örneklerinde farklı harfler bulunduğu göre anlamlı bir farklılık vardır. Diğer örnekler ise birden fazla ve farklı harfler olduğundan anlamlı bir farklılık yoktur. Değerlendirilen sonuçları $p < 0.05$ olduğunda istatistiksel olarak anlamlıdır.

4.2.1.2. Serbest Radikal Giderme Aktivite

C. baskilensis bitkisinin ekstraktları, fraksiyonları ve standart antioksidanların serbest radikal giderme aktiviteleri “Tablo 4.5.” de verildi.

Tablo 4.5. *C. baskilensis* örneklerinin ve standartların DPPH* radikal giderme aktiviteleri

ÖRNEKLER		Aktivite, (IC ₅₀ , µg/mL)
Ekstrakt	CBK	191.11±7.16 ^m
	CBG	148.74±3.42 ^l
	CBY	50.20±3.14 ^{gh}
Fraksiyon	1-Y	69.26±2.62 ^{ij}
	2-Y	35.21±1.52 ^{ef}
	3-Y	55.55±3.25 ^{hi}
	4-Y	49.65±7.00 ^{gh}
	5-Y	14.29±0.99 ^{abc}
	6-Y	19.35±0.34 ^{bcd}
	7-Y	90.02±0.51 ^k
	8-Y	73.83±6.26 ^j
	9-Y	22.15±1.96 ^{cde}
	10-Y	76.26±0.74 ^{jk}
	11-Y	232.80±6.58 ⁿ
	12-Y	38.75±2.40 ^{fg}
	13-Y	30.22±3.62 ^{def}
	14-Y	30.22±3.62 ^{gh}
Standart	α-tokoferol	9.49±1.98 ^{abc}
	Troloks	4.66±0.01 ^a
	TBHK	5.26±0.10 ^{ab}
	BHT	28.70±2.39 ^{def}
	BHA	10.20±0.07 ^{abc}
	Askorbik asit	11.84±0.30 ^{abc}

* $p < 0.05$

C. baskilensis bitkisinin ekstraktların arasında CBY ekstraktı en yüksek serbest radikal giderme aktivitesine sahip iken CBK ekstraktı en düşük aktiviteye sahip olduğu belirlendi. CBY ekstraktının diğer ekstraktlarla karşılaştırıldığında serbest radikal giderme aktivitesinde standart antioksidanlara daha yakın etkiye sahip olduğunu göstermiştir.

C. baskilensis yaprak fraksiyonları arasında 5-Y fraksiyonu en yüksek DPPH* radikal giderme aktivitesine sahip iken 11-Y fraksiyonu en düşük aktivitesi olduğu belirlendi. Ayrıca 2-Y, 5-Y, 6-Y, 9-Y, 12-Y, 13-Y ve 14-Y fraksiyonları DPPH* radikal giderme aktivite düzeyi diğer örneklerle karşılaştırıldığında standart antioksidanlara yakın aktivite gösterdi.

Korkmaz vd (2020) yaptığı çalışmada *C. latifolia* bitkisinin su, *n*-heksan, asetonitril ve metanol ekstraktlarının serbest radikal giderme aktivitesi araştırılmış ve sonuç değerleri (IC₅₀); su ekstrakt için 833.72±4.20 µg/mL, metanol ekstrakt için 410.67±2.49 µg/mL, asetonitril ekstrakt için 266.16±2.94 µg/mL ve *n*-heksan ekstrakt için 1098.17±6.02 µg/mL olarak bulunmuştur. Tez çalışmamızda *C. baskilensis* kloroform-metanol ekstraktları ve fraksiyonlarının serbest radikal giderme aktivitesi *C. latifolia* bitkisinin ekstraktlarından daha yüksek aktivite sahip olduğu bulunmuştur.

Jaradat ve Abualhasan (2015) yaptıkları çalışmada Filistin’ de yetişen 15 farklı *Campanula* türlerinin metanol ekstraktlarının serbest radikal giderme aktivitesi incelemiştir. Çalışmanın sonuç değerleri (IC₅₀); *C. sulphurea* için 1.80±0.43 µg/mL, *C. sidoniensis* için 2.15±0.77 µg/mL, *C. kotschyana* için 3.01±0.39 µg/mL, *C. cymbalaria* için 3.09±0.68 µg/mL ve *C. rapuncululus* için 3.78±0.85 µg/mL bitkileri en yüksek radikal giderme aktivitesi gösterdiğini belirlemiştir. Çalışma sonucunda *C. sulphurea* diğer türlerinden daha yüksek antioksidan aktiviteye sahip iken, *C. camptoclada* ise en düşük antioksidan aktiviteye sahiptir. Çalışmada Filistin’ de yetişen türleri *C. baskilensis* örnekleri ile karşılaştırıldığında ekstraktlardan daha yüksek aktiviteye sahip iken, 5-Y fraksiyonu *C. camptoclada*, *C. damascena*, *C. hierosolymitana* ve *C. phrygia*’ dan daha yüksek serbest radikal giderme aktivitesine, 6-Y ve 9-Y fraksiyonları ise *C. camptoclada*, *C. damascena* ve *C. hierosolymitana*’ dan daha yüksek serbest radikal giderme aktivitesine sahip olduğu bulunmuştur.

Touafek vd (2011) çalışmada *C. alata* bitkisinin bütanol ekstraktı serbest radikal giderme aktivitesi IC₅₀ değeri 25.77±0.2 µg/mL olarak bulunmuştur. Tez çalışmamızda *C. baskilensis* ekstraktlarına göre *C. alata* ekstraktı daha yüksek serbest radikal giderme aktivitesi göstermiştir. Ancak CBY fraksiyonları ile karşılaştırıldığında 5-Y, 6-Y ve 9-Y fraksiyonları *C. alata*’ dan daha yüksek serbest radikal giderme aktivitesi göstermiştir.

Moosavi vd (2018) yaptığı çalışmaya göre *C. latifolia* bitkinin kök ve toprak üstü kısım hidroklorik ekstraktlarının DPPH’ radikal giderme aktivitesine (IC₅₀) bakılmış ve toprak üstü ekstraktının değeri 1163.63 µg/mL ve kök ekstraktının değeri 1419.35 µg/mL olarak bulunmuştur. *C. latifolia* ekstraktlarının *C. baskilensis* ekstraktlarından daha düşük serbest radikal giderme aktivitesi sahip olduğu bulunmuştur. CBY fraksiyonları ise *C. latifolia* ekstraktları ile kıyasla daha yüksek serbest radikal giderme aktivite göstermiştir.

Kim vd (2012) yaptığı çalışmaya göre *C. takesimana* nakai bitkisinin yenilebilir kısmı % 80 etanol ekstraktı ve ekstraktının *n*-hekzan, kloroform, etil asetat, *n*-bütanol ve su fraksiyonları DPPH• radikal giderme aktivitesi araştırılmış ve sonuç değerleri (IC₅₀); etanol ekstraktı için 1.08±0.012 mg/mL ve *n*-hekzan fraksiyonu için 1.06±0.01 mg/mL, kloroform fraksiyonu için 0.55±0.01 mg/mL, etil asetat fraksiyonu için 0.13±0.00 mg/mL, *n*-bütanol fraksiyonu için 0.34±0.00 mg/mL ve su fraksiyonu için 4.64±0.32 mg/mL olarak bulunmuştur. Tez çalışmamızda *C. baskilensis* ekstraktları ile birbiri karşılaştırıldığında CBY ekstraktının *C. takesimana*' nin örneklerinden daha yüksek aktivitesine sahip olduğu belirlendi. *C. takesimana* fraksiyonları ise etil asetat haricinde CBK ve CBG ekstraktlarından daha az serbest radikal giderme aktivitesine sahiptir. Ayrıca *C. takesimana* bitkinin ekstraktı ve fraksiyonları CBY fraksiyonları ile karşılaştırıldığında 11-Y fraksiyonu hariç tüm fraksiyonları daha yüksek aktivite vermiştir.

Paudel vd (2014) tarafından yapılan çalışmada *C. rotundifolia* ssp. *langsdorffiana* bitkisinin metanol-su ekstraktı serbest radikal giderme aktivitesine DPPH• yöntemi kullanılarak test edilmiş ve IC₅₀ değeri 11.8±0.71 µg/mL olarak bulunmuştur. *C. baskilensis* örnekleri *C. rotundifolia langsdorffiana* ekstraktına göre daha düşük aktivite göstermiştir.

Lee vd (2008) yaptığı çalışmaya göre *C. takesimana* Nakai bitkisinin ekstraktı antioksidan aktivite DPPH• radikal giderme aktivite olarak araştırılmış ve çalışmada aktivite SC₅₀ (% 50 inhibisyon oranının giderme aktivitesini gösteren değer) değeri 367.6 µg/mL olarak belirlemiştir. *C. baskilensis* ekstraktları ve fraksiyonları, *C. takesimana* Nakai bitkisinin ekstraktına kıyasla DPPH• radikal gidermede daha düşük aktivite sahip olduğu bulunmuştur.

Taskin ve Bitis (2016) tarafından yapılan çalışmada *C. lyrata* yaprak ve çiçek etanol ekstraktları DPPH• radikal giderme aktiviteleri araştırılmış ve sonuç değerleri (IC₅₀); yaprak ekstrakt için 1.07±0.01 mg/mL ve çiçek ekstrakt için 1.18±0.03 mg/mL olarak bulunmuştur. *C. lyrata* ekstraktları CBY, CBK ve CBG ekstraktlardan daha düşük serbest radikal giderme aktivitesine sahip olduğu belirlenmiştir. Buna ek olarak *C. lyrata* ekstraktları CBY fraksiyonlarına göre daha düşük aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur.

Nikolova vd (2019) çalışmada *C. lanata* metanol ekstraktının serbest radikal giderme aktivitesine bakılmış ve IC₅₀ değeri 259 µg/mL olarak bulunmuştur. *C. lanata* metanol ekstraktı *C. baskilensis* örneklerinden daha düşük serbest radikal giderme aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur.

Shagjjav vd (2014) çalışmada *C. glomerata* metanol-su ekstraktının DPPH^{*} radikal giderme aktivitesi çalışmış ve IC₅₀ değeri 1.96±0.03 mg/mL olarak bulunmuştur. *C. glomerata* bitkisinin ekstraktı CBY, CBK ve CBG ekstraktlarına göre daha düşük serbest radikal giderme aktivitesine sahiptir. CBY fraksiyonları ise *C. glomerata* ekstraktına göre daha yüksek serbest radikal giderme aktivitesine sahip olduğunu saptanmıştır.

Alhage vd (2018) tarafından yapılan *C. retrorsa*' nın yaprak diklorometan, metanol ve su ekstraktları DPPH^{*} kullanılarak serbest radikal giderme aktivite test edilmiş ve C vitamini standart olarak kullanılmıştır. Çalışmada ekstraktların arasında en fazla su ekstraktı (% 94) ve C vitaminine benzer aktivite sahip olduğu belirlenmiştir. *C. baskilensis* örnekleri C vitaminine göre daha düşük serbest radikal giderme aktivitesine sahiptir.

Sarikurkcu vd (2017) yaptığı çalışmaya göre *C. glomerata* bitkisinin etanol ekstraktı DPPH^{*} kullanarak serbest radikal giderme aktivitesine bakılmış ve çalışma sonucunda *C. glomerata* bitkisinin etanol ekstraktının aktivitesi 16.57±2.91 mg troloks eş değeri/g ekstrakt olarak belirlenmiştir.

İstatistiksel veri analizi Tukey HSD^{a,b} testinin tanımlamalara göre ve F dağılımını kullanarak, *C. baskilensis* örnekleri ve standart antioksidanlarının IC₅₀ değerleri a ile n arasında harflendirilmiştir. "a" en düşük ortalamayı ve örneklerin maksimum aktivitesini, "n" ise en yüksek ortalamayı ve örneklerin minimum aktivitesini olarak belirtmektedir. DPPH^{*} radikal giderme aktivitesi sonuçları arasında CBK, CBG, 7-Y, 8-Y, 11-Y ve Troloks örneklerinde farklı harfler bulunduğu göre anlamlı bir farklılık vardır. Diğer *C. baskilensis* örneklerinde ve α-tokoferol, BHT, BHA ve Askorbik asitte ise birden fazla ve farklı harfler olduğundan anlamlı bir farklılık yoktur. Değerlendirilen sonuçlar p<0.05 olduğunda istatistiksel olarak anlamlıdır.

4.2.1.3. Hidrojen Peroksit Giderme Aktivite

C. baskilensis örneklerinin ve standartların H₂O₂ giderme aktiviteleri ferröz-tri-fenantrolin kompleks yöntemi uygulanarak spektrofotometrik olarak tayin edildi ve aktivite değerleri “Tablo 4.6.” da gösterildi.

Tablo 4.6. *C. baskilensis* örneklerinin ve standartların H₂O₂ giderme aktiviteleri

ÖRNEKLER		Aktivite, (A _{0.5} , µg/mL)
Ekstrakt	CBK	50.25±0.42 ^b
	CBG	45.85±4.65 ^b
	CBY	41.92±3.29 ^b
Fraksiyon	1-Y	207.20±3.02 ^f
	2-Y	41.10±0.14 ^b
	3-Y	20.74±0.49 ^a
	4-Y	249.98±1.95 ^h
	5-Y	169.74±6.75 ^e
	6-Y	263.10±1.39 ⁱ
	7-Y	172.02±0.39 ^e
	8-Y	201.44±0.39 ^f
	9-Y	45.64±4.84 ^b
	10-Y	179.82±0.22 ^e
	11-Y	235.70±0.57 ^g
	12-Y	180.51±0.89 ^e
	13-Y	71.05±1.15 ^c
	14-Y	24.28±0.26 ^a
Standart	α-tokoferol	294.49±6.00 ^j
	Troloks	82.27±0.76 ^c
	TBHK	180.79±0.69 ^e
	BHT	353.34±5.06 ^k
	BHA	139.66±2.52 ^d
	Askorbik asit	147.52±1.89 ^d

**p*<0.05

CBY ekstraktı *C. baskilensis* ekstraktların arasında en yüksek H₂O₂ giderme aktivitesine sahip olduğu belirlendi, CBK ekstraktı ise en düşük aktivite gösterdi.

C. baskilensis ekstraktları standart antioksidanlardan daha yüksek H₂O₂ giderme aktivitesine sahip olduğu bulundu.

CBY fraksiyonları arasında 3-Y fraksiyonu en yüksek, 6-Y fraksiyonu en düşük H₂O₂ giderme aktivite gösterdi. 2-Y, 3-Y ve 14-Y fraksiyonları ise ekstraktlardan daha yüksek aktivite gösterdi. 3-Y fraksiyon ise CBK ve CBG ekstraktlarından daha yüksek aktiviteye sahip olmasına rağmen CBY ekstraktından daha düşük aktivite gösterdi.

CBY fraksiyonları standart antioksidan ile karşılaştırıldığında 2-Y, 3-Y, 9-Y, 13-Y ve 14-Y fraksiyonları standart antioksidanlardan daha yüksek aktivite gösterdi. Ek olarak 2-Y, 3-Y, 95-Y, 7-Y, 9-Y, 10-Y, 13-Y ve 14-Y fraksiyonları α -tokoferol, TBHK ve BHT antioksidanlardan daha yüksek aktiviteye sahip olmasına rağmen Troloks, BHA ve askorbik asit antioksidanlarından daha düşük aktiviteye sahiptir.

Ebrahimabadi vd (2016) tarafından yapılan çalışmada İran' da (Şahsavaran ve Rahagh bölgeleri) endemik *Mindium laevigatum* (*Campanulaceae*) bitkisinin gövde ve meyve metanol ekstraktlarının hidrojen peroksit giderme aktivitesi (IC_{50}) araştırılmış ve çalışma sonuç değerleri Şahsavaran' daki bitkinin gövde ekstraktı için $417.2 \pm 4.3 \mu\text{g/mL}$, meyve ekstraktı için $100.5 \pm 2.1 \mu\text{g/mL}$, Rahagh' daki bitkinin gövde ekstraktı için $275.4 \pm 3.8 \mu\text{g/mL}$ ve meyve ekstraktı için $218.7 \pm 2.4 \mu\text{g/mL}$ olarak belirlenmiştir. Tez çalışmamızda *C. baskilensis* ekstraktları ve CBY' nin 2-Y, 3-Y, 9-Y, 13-Y ve 14-Y fraksiyonları *M. laevigatum* ekstraktlarından daha yüksek aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur.

İstatistiksel veri analizi Tukey HSD^{a,b} testinin tanımlamalara göre ve F dağılımını kullanarak, *C. baskilensis* örnekleri ve standart antioksidanlarının IC_{50} değerleri a ile k arasında harflendirilmiştir. "a" en düşük ortalamayı ve örneklerin maksimum aktivitesini, "k" ise en yüksek ortalamayı ve örneklerin minimum aktivitesini olarak belirtmektedir. H_2O_2 giderme aktivitesi sonuçları arasında, örneklerinde farklı harfler bulunduğuna göre anlamlı bir farklılık vardır. Diğer *C. baskilensis* örneklerinde ise birden fazla ve farklı harfler olduğundan anlamlı bir farklılık yoktur. Değerlendirilen sonuçlar $p < 0.05$ olduğunda istatistiksel olarak anlamlıdır.

4.2.1.4. ABTS^{•+} Radikal Giderme Aktivite

C. baskilensis bitkisinin örnekleri ve standartların ABTS^{•+} radikal giderme aktiviteleri spektrofotometrik olarak tayin edildi ve aktivite değerleri "Tablo 4.7." de gösterildi.

Tablo 4.7. *C. baskilensis* örneklerinin ve standartlarının ABTS^{•+} radikal giderme aktiviteleri

ÖRNEKLER		Aktivite, (IC ₅₀ , µg/mL)
Ekstrakt	CBK	235.80±8.76 ⁱ
	CBG	265.99±6.27 ^j
	CBY	406.59±8.85 ^m
Fraksiyon	1-Y	227.02±2.68 ^{hi}
	2-Y	89.42±7.37 ^c
	3-Y	93.93±5.53 ^c
	4-Y	228.73±7.20 ⁱ
	5-Y	163.00±1.44 ^f
	6-Y	83.19 ±1.73 ^c
	7-Y	200.85±3.55 ^g
	8-Y	318.94±8.93 ^k
	9-Y	136.79±3.27 ^e
	10-Y	261.60±1.44 ^j
	11-Y	166.10±2.94 ^f
	12-Y	84.16 ±0.36 ^c
	13-Y	208.86±1.48 ^{gh}
	14-Y	378.44±3.45 ^l
Standart	α-tokoferol	28.96±0.40 ^{ab}
	Troloks	48.09±0.09 ^c
	TBHK	25.75±0.09 ^{ab}
	BHT	50.66±0.07 ^c
	BHA	12.61±0.98 ^a
	askorbik asit	40.58±3.36 ^{bc}

* $p < 0.05$

CBK ekstraktı diğer ekstraktlardan daha yüksek, CBY ekstraktı ise diğer ekstraktlara göre daha düşük aktivite verdi. *C. baskilensis* ekstraktları standart antioksidanlardan daha düşük ABTS^{•+} radikal giderme aktivitesi bulundu. CBY fraksiyonlar arasında 6-Y fraksiyonu en yüksek, 14-Y fraksiyonu en düşük aktiviteye sahip olduğu bulundu.

Fraksiyonlarının ABTS^{•+} radikal giderme aktivitesi CBY ekstraktından daha yüksektir. 8-Y, 10-Y ve 14-Y fraksiyonları hariç fraksiyonlar CBG ve CBK ekstraktlarından daha yüksek, 8-Y ve 14-Y fraksiyonları CBG ekstraktından daha düşük ve 10-Y fraksiyonu ise CBK ekstraktından daha düşük iken CBY ve CBG ekstraktlardan daha yüksek aktivite gösterdi. CBY fraksiyonları standart antioksidanlardan daha düşük aktivite gösterdi.

Taskin ve Bitis (2016) tarafından yapılan çalışmada *C. lyrata* bitkisinin yaprak ve çiçek etanol ekstraktları ABTS^{•+} radikal giderme aktivitesi çalışmış ve sonuç değerleri yaprak ekstraktı için 1.83±0.01 mM troloks/mg ekstrakt ve çiçek ekstraktı için 1.61±0.08 mM troloks/mg ekstrakt olarak belirlemiştir.

Kim vd (2012) çalışmada *C. takesimana* bitkisinin yenilebilir kısmı % 80 etanol ekstraktı ve alkol ekstraktının *n*-hekzan, kloroform, etil asetat, *n*-bütanol ve su fraksiyonları ABTS⁺ radikal giderme aktiviteleri araştırılmış ve sonuç değerleri; etanol ekstraktı için % 23.82±0.36, *n*-hekzan fraksiyonu için % 14.46±0.09, kloroform fraksiyonu için % 63.27±0.22, etil asetat fraksiyonu için % 98.96±0.15, *n*-bütanol fraksiyonu için % 66.37±0.35, su fraksiyonu için % 6.82±0.17 ve askorbik asit için % 99.42±0.1 olarak bulunmuştur. Çalışmada *C. takesimana* bitkinin ekstraktı ve fraksiyonları askorbik asit aktivitesine göre daha düşüktür. Tez çalışmamızda *C. baskilensis* örneklerinin askorbik asit aktivitesine göre ABTS⁺ radikal giderme aktivitesi daha düşük bulundu.

Sarikurkcü vd (2017) yaptığı çalışmaya göre *C. glomerata* bitkisinin etanol ekstraktı ABTS⁺ radikal giderme aktivitesi ölçülmüş ve 52.44±1.93 mg Troloks eş değeri/g ekstrakt olarak bulunmuştur.

İstatistiksel veri analizi Tukey HSD^{a,b} testinin tanımlamalara göre ve F dağılımını kullanarak, *C. baskilensis* örnekleri ve standart antioksidanlarının IC₅₀ değerleri a ile m arasında harflendirilmiştir. “a” en düşük ortalamayı ve örneklerin maksimum aktivitesini, “m” ise en yüksek ortalamayı ve örneklerin minimum aktivitesini olarak belirtmektedir. ABTS⁺ radikal giderme aktivitesi sonuçları arasında CBY, 2-Y, 3-Y, 4-Y, 5-Y, 6-Y, 7-Y, 8-Y, 9-Y, 10-Y, 11-Y, 14-Y, BHT, BHA ve troloks örneklerinde farklı harfler bulunduğu göre anlamlı bir farklılık vardır. Diğer *C. baskilensis* örneklerinde ve α -tokoferol, TBHK ve Askorbik asit ise birden fazla ve farklı harfler olduğundan anlamlı bir farklılık yoktur. Değerlendirilen sonuçlar $p < 0.05$ olduğunda istatistiksel olarak anlamlıdır.

4.2.1.5. Metal Şelat Aktivite

Dinis vd (1994) tarafından yapılan yöntemle göre *C. baskilensis* örnekleri ve EDTA ile metal şelatma aktiviteleri spektrofotometrik olarak tayin edildi ve “Tablo 4.8.” de metal şelatma aktivite değerleri verildi.

Tablo 4.8. *C. baskilensis* örneklerinin ve EDTA' nın metal şelatma aktiviteleri

ÖRNEKLER		Aktivite, (IC ₅₀ , µg/mL)
Ekstrakt	CBK	333.76±2.95 ^e
	CBG	330.19±4.81 ^e
	CBY	101.15±0.45 ^c
Fraksiyon	1-Y	37.86±0.64 ^a
	2-Y	41.68±1.19 ^a
	3-Y	166.79±8.62 ^d
	4-Y	33.47±0.78 ^a
	5-Y	96.21±7.48 ^c
	6-Y	164.68 ±4.48 ^d
	7-Y	66.02±0.44 ^b
	8-Y	46.80±0.28 ^a
	9-Y	38.12±0.87 ^a
	10-Y	44.11±0.83 ^a
	11-Y	41.61±5.97 ^a
	12-Y	40.18±1.20 ^a
	13-Y	89.07±7.86 ^c
	14-Y	85.07±1.39 ^c
Standart	EDTA	92.97±1.88 ^c

* $p < 0.05$

CBY ekstraktı *C. baskilensis* bitkisinin ekstraktlarının en yüksek, CBK ekstraktı ise en düşük metal şelatma aktiviteye sahip olduğu bulundu. Standart antioksidan olarak kullanılan EDTA' nın metal şelatma aktivitesi *C. baskilensis* ekstraktlarına göre daha yüksek etkiye sahiptir.

CBY fraksiyonlarının arasında 4-Y fraksiyonu en yüksek, 3-Y fraksiyonu ise en düşük metal şelatma aktivitesine sahip olduğu gözlemlendi. 3-Y, 5-Y ve 6-Y fraksiyonları dışında diğer fraksiyonları EDTA' dan daha yüksek aktiviteye sahip olduğu tespit edildi. 3-Y ve 6-Y fraksiyonları CBY ekstraktından daha düşük aktiviteye sahip iken CBK ve CBG ekstraktlarından daha yüksek aktiviteyi verdi. Diğer fraksiyonları ise ekstraktlarından daha yüksek metal şelatma aktivite verdi.

Taskin ve Bitis (2016) yaptığı çalışmasında *C. lyrata* bitkisinin yaprak ve çiçek kısımlarının etanol ekstraktları metal şelatma aktivitesi araştırılmış ve sonuç değerleri yaprak ekstraktı için 2.86±0.16 mM EDTA eş değeri/mg ekstrakt ve çiçek ekstraktı için 1.08±0.07 mM EDTA/mg ekstrakt olarak bulunmuştur.

Sarikurcu vd (2017) yaptığı çalışmaya göre *C. glomerata* bitkisinin etanol ekstraktı metal şelatma aktivitesi araştırılmış ve sonuç 33.13±1.34 mg EDTA eş değeri/g ekstrakt olarak bulunmuştur.

İstatistiksel veri analizi Tukey HSD^{a,b} testinin tanımlamalarına göre ve F dağılımını kullanarak, *C. baskilensis* örnekleri ve EDTA' nın IC₅₀ değerleri a ile e arasında harflendirilmiştir. “a” en düşük ortalamayı ve örneklerin maksimum aktivitesini, “e” ise en yüksek ortalamayı ve örneklerin minimum aktivitesini belirtmektedir. Metal şelatma aktivitesi sonuçları arasında, örneklerinde farklı harfler bulunduğu göre anlamlı bir farklılık vardır. Değerlendirilen sonuçlar $p<0.05$ olduğunda istatistiksel olarak anlamlıdır.

4.2.1.6. İndirgeme Gücü

C. baskilensis örnekleri ve standartların indirgeme gücü kapasiteleri spektrofotometrik olarak tayin edildi ve sonuçlar “Tablo 4.9.” de gösterildi.

Tablo 4.9. *C. baskilensis* örneklerinin indirgeme gücü sonuçları

ÖRNEKLER		Aktivite, (A _{0.5} , µg/mL)
Ekstrakt	CBK	131.22±4.51 ⁱ
	CBG	295.03±4.81 ^m
	CBY	338.84±4.93 ⁿ
Fraksiyon	1-Y	217.36±7.60 ^k
	2-Y	36.07±1.88 ^{bc}
	3-Y	12.86±0.07 ^a
	4-Y	582.39±8.81 ^o
	5-Y	62.14±3.01 ^{ef}
	6-Y	29.71±3.49 ^{bc}
	7-Y	250.32±1.52 ^l
	8-Y	149.41±0.59 ^j
	9-Y	34.91±4.30 ^{bc}
	10-Y	96.62±2.83 ^h
	11-Y	119.56±1.02 ⁱ
	12-Y	41.50 ±1.59 ^{cd}
	13-Y	26.19±0.23 ^{ab}
	14-Y	84.23±7.91 ^{gh}
Standart	α-tokoferol	34.96±1.11 ^{bc}
	Troloks	75.21±0.13 ^{fg}
	TBHK	31.70±0.02 ^{bc}
	BHT	64.63±0.13 ^{ef}
	BHA	63.53±0.09 ^{ef}
	Askorbik asit	56.70±0.05 ^{de}

* $p<0.05$

CBK ekstraktı en yüksek, CBY ekstraktı ise en düşük indirgeme gücü kapasitesine sahip olduğu bulundu. *C. baskilensis* ekstraktları standart antioksidanlara göre daha düşük indirgeme gücü kapasitesi gösterdi.

CBY fraksiyonları arasında 3-Y fraksiyonu en yüksek, 4-Y fraksiyonu en düşük aktiviteyi gösterdi. Ayrıca fraksiyonlar *C. baskilensis* ekstraktları ile kıyaslandığında, 4-Y fraksiyonu dışında diğer fraksiyonlar CBY ve CBG ekstraktlarından daha yüksek aktiviteye sahip iken 1-Y, 4-Y, 7-Y ve 8-Y fraksiyonları dışında diğer fraksiyonları CBK ekstraktından daha yüksek aktiviteye sahip olduğu tespit edildi. Ek olarak 3-Y, 6-Y ve 13-Y fraksiyonları standart antioksidanlarla kıyaslandığında daha aktif olduğu görüldü. 2-Y ve 12-Y fraksiyonları ise Troloks, BHT, BHA ve askorbik asitten daha yüksek aktivite verdi, 9-Y fraksiyonu TBHK haricinde diğer standart antioksidanlardan daha etkilidir.

Dumlu vd (2008) yaptığı çalışmada *C. alliariifolia* bitkisinin metanol ekstraktı ve bitkinin saflaştırılmış kimyasal bileşenlerinin BHA ve E vitaminine karşı antioksidan aktivitesi indirgeme gücü yöntemi ile araştırılmış ve örneklerinin BHA ve E vitamini ile kıyasla daha düşük aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda 3-Y, 6-Y, 9-Y ve 13-Y fraksiyonlarının indirgeme gücü kapasiteleri BHA ve α -tokoferol' e kıyasla daha yüksek olduğu bulundu.

Sarikurkcu vd (2017) yaptığı çalışmaya göre *C. glomerata* bitkisinin etanol ekstraktının indirgeme gücü kapasitesi spektrofotometrik olarak tayin edilmiş ve indirgeme gücü kapasitesi 99.89 ± 3.06 mg Troloks eş değeri/g ekstrakt olarak belirlenmiştir.

Korkmaz vd (2020) yaptığı çalışmada *C. latifolia* bitkisinin su, *n*-hekzan, asetonitril ve metanol ekstraktlarının ve bitkinin uçucu yağlarının indirgeme gücü kapasiteleri araştırılmış ve sonuç değerleri μ M BHA/g kuru bitki; su ekstrakt için 44.39 ± 3.26 μ M BHA/g kuru bitki, metanol ekstrakt için 64.30 ± 5.92 μ M BHA/g kuru bitki, asetonitril ekstrakt için 124.02 ± 3.95 μ M BHA/g kuru bitki, *n*-heksan ekstrakt için 28.94 ± 1.56 μ M BHA/g kuru bitki ve uçucu yağlar için 10.43 ± 0.53 μ M BHA/g kuru bitki olarak bulunmuştur.

Kim vd (2010) yaptığı çalışmada *Mosidae* (*Adenophora remotiflora*) (*Campanulaceae*) ekstraktı BHT ve α -tokoferol' e karşı indirgeme gücü kapasitesi daha düşük olduğu belirlenmiştir. Tez çalışmamızda 3-Y, 6-Y, 9-Y ve 13-Y fraksiyonlarının indirgeme gücü kapasitesi BHT ve α -tokoferol' e göre daha yüksek indirgeme gücü kapasitesine sahip olduğu belirlenmiştir.

Ebrahimabadi vd (2016) çalışmada İran (Şahsavaran ve Rahagh) *Mindium laevigatum* (*Campanulaceae*) bitkisinin gövde ve meyve metanol ekstraktlarının indirgeme gücü araştırılmış ve sonuç değerleri (IC₅₀); Şahsavaran bitkinin gövde ekstraktı için 633.1±5.2 µg/mL, meyve ekstraktı için 237.6±3.5 µg/mL, Rahagh bitkinin gövde ekstraktı için 679.3±4.8 µg/mL ve meyve ekstraktı için 270.5±3.0 µg/mL olarak bulunmuştur. *C. baskilensis* örneklerinin (CBG ve CBY ekstraktları ve 4-Y ve 7-Y fraksiyonları hariç) *M. laevigatum*' dan daha yüksek indirgeme gücü kapasitesine sahip olduğu bulunmuştur.

Jeong vd (2010) çalışmada *Platycodon grandiflorum* (*Campanulaceae*) bitkisinin toprak üstü kısmı etanol ekstraktının kloroform, bütanol ve su fraksiyonları, C vitamini ve α-tokoferol kullanılarak indirgeme gücü kapasitesi test edilmiştir. Çalışma sonucunda *P. grandiflorum* kloroform fraksiyonu % 3.11, bütanol fraksiyonu % 7.84, su fraksiyonu ise % 1.45 aktiviteye sahip olduğu ve ek olarak C vitamini ve α-tokoferol' dan daha düşük indirgeme gücü kapasitesi bulunmuştur. Çalışmamızda 3-Y, 6-Y, 9-Y ve 13-Y fraksiyonlarının indirgeme gücü kapasitesi C vitamini ve α-tokoferol' den daha etkili ve dolayısıyla *P. grandiflorum* fraksiyonlarından daha yüksek indirgeme gücü kapasitesine sahip olduğu bulunmuştur.

İstatistiksel veri analizi Tukey HSD^{a,b} testinin tanımlamalara göre ve F dağılımını kullanarak, *C. baskilensis* örnekleri ve standart antioksidanlarının IC₅₀ değerleri a ile o arasında harflendirilmiştir. “a” en düşük ortalamayı ve örneklerin maksimum aktivitesini, “o” ise en yüksek ortalamayı ve örneklerin minimum aktivitesini ifade etmektedir. İndirgeme gücü kapasite sonuçları arasında CBK, CBG, CBY, 1-Y, 3-Y, 4-Y, 7-Y, 8-Y, 10-Y ve 11-Y örneklerinde farklı harfler bulunduğu göre anlamlı bir farklılık vardır. Diğer *C. baskilensis* örneklerinde ve 2-Y, 5-Y, 9-Y, 12-Y, 13-Y, 14-Y, standart antioksidanlarda ise birden fazla ve farklı harfler olduğundan anlamlı bir farklılık yoktur. Değerlendirilen sonuçlar $p<0.05$ olduğunda istatistiksel olarak anlamlıdır.

4.2.1.7. Süperoksit Anyon Giderme Aktivite

C. baskilensis örneklerinin ve standartların süperoksit anyon radikali giderme aktiviteleri Beauchamp ve Fridovich (1971) tarafından yapılan nitro blue tetrazolium (NBT) metodu kullanılarak spektrofotometrik olarak tayin edildi ve aktivite değerleri “Tablo 4.10.” da verildi.

Tablo 4.10. *C. baskilensis* örneklerinin süperoksit anyon radikali giderme aktivite sonuçları

ÖRNEKLER		Aktivite, (IC ₅₀ , µg/mL)
Ekstrakt	CBK	113.19±2.13 ^f
	CBG	74.04±6.81 ^d
	CBY	212.96±7.34 ⁱ
Fraksiyon	1-Y	92.41±6.53 ^e
	2-Y	138.58±3.67 ^g
	3-Y	93.07±1.10 ^e
	4-Y	158.65±0.68 ^h
	5-Y	31.51±1.38 ^{ab}
	6-Y	59.74±3.74 ^{cd}
	7-Y	52.76±1.83 ^c
	8-Y	35.14±1.92 ^{ab}
	9-Y	32.81±8.15 ^{ab}
	10-Y	24.05±2.62 ^a
	11-Y	165.15±1.59 ^h
	12-Y	71.32±3.36 ^d
	13-Y	261.17±3.64 ^j
	14-Y	32.34±1.02 ^{ab}
Standart	Troloks	96.97±1.23 ^e
	TBHK	126.01±3.89 ^{fg}
	BHA	45.72±4.52 ^{bc}
	Askorbik asit	91.48±2.07 ^e

* $p < 0.05$

CBG ekstraktı diğer ekstraktlara göre daha yüksek, CBY ekstraktı ise en düşük süperoksit anyon radikali giderme aktiviteye sahip olduğu tespit edildi. Standart antioksidanlar arasında BHA en yüksek, TBHK ise en düşük süperoksit anyon radikali giderme aktiviteye sahiptir. CBG ekstraktı BHA haricinde antioksidanlardan daha yüksek, CBK ekstraktı TBHK' ya göre daha yüksek fakat diğer standart antioksidanlara göre daha düşük aktiviteye sahip olduğunu belirlendi.

CBY fraksiyonlarından 10-Y fraksiyonu en yüksek, 13-Y fraksiyonu en düşük süperoksit anyon radikali giderme aktivitesine sahip olduğu tespit edildi. 5-Y, 6-Y, 7-Y, 8-Y, 10-Y ve 14-Y fraksiyonları *C. baskilensis* ekstraktlardan daha yüksek etki gösterdi, bunlarla birlikte 2-Y ve 7-Y fraksiyonları CBK ve CBY ekstraktlarına göre daha etkili, ek olarak 13-Y fraksiyonu dışında diğer fraksiyonlar CBY ekstraktına göre daha yüksek aktiviteye sahip olduğu belirlendi. 5-Y, 8-Y, 9-Y, 10-Y ve 14-Y fraksiyonları ise standart antioksidanlara kıyasla daha yüksek aktivite göstermiştir. 1-Y, 2-Y, 11-Y ve 13-Y hariç tüm fraksiyonlar Troloks ve TBHK' ya göre daha etkilidir, bunlarla birlikte 1-Y ve 3-Y fraksiyonları dışında diğer kalan fraksiyonlar Troloks, TBHK ve askorbik asitten daha yüksek süperoksit anyon radikali giderme aktivitesine sahip olduğu tespit edilmiştir.

Hutadilok-Towatana vd (2006) yaptıkları çalışmada *Campanulaceae* üyesi *Laurentia longiflora* (L.) Peterm bitkisinin metanol ekstraktının troloksa karşı süperoksit anyon radikali giderme aktivitesi araştırılmış ve IC₅₀ değeri 30 mg/mL olarak bulunmuştur. *L. longiflora* bitkisinin metanol ekstraktı *C. baskilensis* örneklerine göre daha düşük süperoksit anyon radikali giderme aktivitesi göstermiştir.

İstatistiksel veri analizi Tukey HSD^{a,b} testinin tanımlamalara göre ve F dağılımını kullanarak, *C. baskilensis* örnekleri ve standart antioksidanlarının IC₅₀ değerleri a ile j arasında harflendirilmiştir. “a” en düşük ortalamayı ve örneklerin maksimum aktivitesini, “j” ise en yüksek ortalamayı ve örneklerin minimum aktivitesini olarak belirtmektedir. Süperoksit anyon radikali giderme aktivitesi sonuçları arasında CBK, CBG, CBY, 1-Y, 2-Y, 3-Y, 4-Y, 7-Y, 10-Y, 11-Y, 12-Y ve 13-Y örneklerinde ve Troloks, Askorbik asitte farklı harfler bulunduğu göre anlamlı bir farklılık vardır. Diğer *C. baskilensis* örneklerinde ve TBHK ve BHA’ da ise birden fazla ve farklı harfler olduğundan anlamlı bir farklılık yoktur. Değerlendirilen sonuçlar $p < 0.05$ olduğunda istatistiksel olarak anlamlıdır.

4.2.2. Antibakteriyel Aktiviteleri

4.2.2.1. Disk Difüzyon Metodu

C. baskilensis örneklerinin disk difüzyon yöntemi ile altı farklı bakteriye karşı antibakteriyel aktiviteleri inhibisyon bölgeleri (mm) olarak “Tablo 4.11.” de belirlendi.

C. baskilensis ekstraktlarının antibakteriyel aktiviteleri 7.6-18 mm arasında etki gösterdi. CBK ekstraktının inhibisyon bölgesi en fazla *B. cereus*’ ta, en az ise *K. pneumoniae*’ de; CBG ekstraktının ise en fazla *P. aeruginosa*’ da en az *E. faecalis*’ de; CBY ekstraktının ise en fazla *E. faecalis*’ de, en az *K. pneumoniae*’ de ölçüldü. Ayrıca *C. baskilensis* ekstraktlarının amoksilin antibiyotiği ile kıyaslandığında *P. aeruginosa* ve *K. pneumoniae*’ de antibakteriyel aktivitesi vardır.

CBY fraksiyonları; 1-Y ve 4-Y fraksiyonlarının inhibisyon bölgeleri en fazla *P. aeruginosa*’ da en az *K. pneumoniae*’ de gözlemlendi, ek olarak gram pozitif bakterilere karşı etki göstermedi. 9-Y fraksiyonunun inhibisyon bölgesi en fazla *B. cereus*’ de, ancak *E. faecalis*’ te etki göstermedi. 11-Y ve 12-Y fraksiyonları ise *E. coli*’ de diğer örneklere göre daha yüksek antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu tespit edildi. Fakat 11-Y fraksiyonu gram pozitif bakterilere karşı etki göstermedi.

12-Y fraksiyonu ise *E. faecalis*' te etki göstermedi. 3-Y, 6-Y ve 8-Y fraksiyonlarının inhibisyon bölgeleri en fazla *B. cereus*' de, *E. faecalis*' te etki göstermedi. 5-Y fraksiyonu inhibisyon bölgesi en fazla *S. aureus*' da gözlemlendi fakat *E. faecalis* ve *B. cereus* karşı etki göstermedi. 2-Y fraksiyonu diğer fraksiyonlara göre tüm bakteriyellere karşı düşük antibakteriyel aktivite gösterdi. 7-Y, 10-Y, 13-Y ve 14-Y fraksiyonlarının ise inhibisyon bölgeleri en fazla *B. cereus*' de gözlemlendi, ancak bu fraksiyonların *E. faecalis*' de inhibisyon bölgesi saptanmadı.

CBY fraksiyonları *C. baskilensis* ekstraktları ile karşılaştırıldığında, 1-Y ve 4-Y fraksiyonları *P. aeruginosa*' da 11-Y ve 12-Y fraksiyonları *E. coli*' de ve 8-Y, 9-Y ve 10-Y fraksiyonları *B. cereus*' de daha etkili bulundu. CBY fraksiyonları tetrasiklin ve amoksilin antibiyotikleri ile karşılaştırıldığında *P. aeruginosa* ve *K. pneumoniae* mikroorganizmalarda daha yüksek antibakteriyel aktiviteye sahiptir.

Politeo vd (2013) yaptığı çalışmada *C. portenschlagiana* bitkisinin su ekstraktı antibakteriyel aktivitesi disk difüzyon metodu ile araştırılmış ve disk difüzyon inhibisyon bölge değerleri *E. coli* 13.4±1.2 mm, *P. aeruginosa* 14.4±0.9 mm, *K. pneumoniae* 11.2±0.7 mm, *S. aureus* 21.5±0.6 mm, *E. faecalis* 18.4±0.7 mm ve *B. cereus* 13.6±1.5 mm olarak ifade edilmiştir. *C. portenschlagiana* bitkisinin su ekstraktı *C. baskilensis* örnekleriyle kıyaslandığında *C. baskilensis* ekstraktlardan daha yüksek etkiye sahip iken, *E. coli*' de 11-Y fraksiyonu su ekstraktından daha yüksek inhibisyon bölgesi gözlenmiştir, ayrıca *P. aeruginosa*' da 1-Y ve 4-Y fraksiyonları su ekstraktından daha yüksek inhibisyon bölgesi göstermiştir.

Alhage vd (2018) tarafından yapılan çalışmada *C. retrorsa* bitkisinin diklorometan, metanol ve su ekstraktlarının *S. aureus*, *B. cereus*, *E. coli* ve *P. aeruginosa* bakterilere karşı antibakteriyel aktivite araştırılmış ve çalışma sonucunda ekstraktların antibakteriyel aktivite göstermemiştir. Tez çalışmamızda *C. baskilensis* ekstraktları ve 1-Y, 2-Y, 4-Y ve 11-Y fraksiyonları haricinde diğer örnekleri çalışmada kullanan mikroorganizmalara karşı aktivite etkinliği vermiştir.

Tablo 4.11. *C. baskilensis* örneklerinin antibakteriyel aktivite disk difüzyon sonuçları

Antibakteriyel özellikler	Örnek / Antibiyotik / Kontrol	Gram-negatif bakteriler			Gram pozitif bakteriler		
		<i>E. coli</i> (ATCC 25922)	<i>P. aeruginosa</i> (ATCC 15442)	<i>K. pneumoniae</i> (ATCC 10031)	<i>E. faecalis</i> (ATCC 29212)	<i>B. cereus</i> (CCM 99)	<i>S. aureus</i> (ATCC 25213)
İnhibisyon bölgesi, mm	CBK	8.8 ±0.6	10.3±1.7	7.6±0.2	9.2±0.2	10.7±0.9	10.2±0.3
	CBG	10.5±0.8	12.3±2.4	10.0 ±0.0	8.5±0.7	9.1±0.8	12.1±2.1
	CBY	12.0±2.5	8.6±0.0	7.6±0.5	18.1±0.6	8.9±0.6	8.3±0.0
	1-Y	11.0±0.9	20.2±0.8	6.3±0.0	AB	AB	AB
	2-Y	7.9±0.7	7.0±0.1	7.8±0.6	6.2±0.0	AB	AB
	3-Y	9.4±0.8	7.5±0.5	7.8±0.3	AB	9.8±0.4	9.3±0.9
	4-Y	11.0±0.7	21.4±1.0	6.2±0.1	AB	AB	AB
	5-Y	8.4±0.3	7.6±1.0	9.0±0.4	AB	AB	10.3±0.4
	6-Y	7.9±0.6	8.6±0.2	7.5±0.6	AB	10.7±0.4	8.4±0.0
	7-Y	7.1±0.0	7.7±0.1	7.0±0.6	AB	10.4±1.3	8.6±0.8
	8-Y	9.8±0.4	8.7±0.1	10.0±0.3	AB	12.5±3.5	8.3±0.1
	9-Y	11.0±0.5	7.8±1.0	7.4±0.4	AB	12.1±1.3	8.7±0.4
	10-Y	6.8±0.4	7.0±0.0	6.6±0.0	AB	12.1±1.3	9.3±0.4
	11-Y	15.4±1.1	8.6±0.8	6.6±0.9	AB	AB	AB
	12-Y	13.0±0.8	8.1±1.6	8.3±0.6	AB	10.1±0.8	7.8±0.8
	13-Y	6.7±0.0	7.8±0.5	8.4±1.5	AB	9.2±0.1	10.2±0.6
	14-Y	7.6±0.4	8.1±1.3	7.1±0.6	AB	9.7±0.4	7.8±0.0
	Tetrasiklin	32.1±0.2	31.5±0.7	30.3±0.0	41.3±0.0	28.3±0.0	17±0.0
	Amoksilin	25.3±1.9	AB	AB	25.7±0.9	34.7±3.9	26.9±0.8
	Kontrol	6.0±0.0	6.0±0.0	6.0±0.0	6.0±0.0	6.0±0.0	6.0±0.0

*AB: Aktivite Bulunmadı

Usta vd (2014) tarafından yapılan çalışmada *C. glomerata* ve *C. olympica boiss* bitkilerinin farklı ekstraktları antibakteriyel aktiviteleri bakılmış ve *C. glomerata* ekstraktının *K. pneumoniae*' ye karşı inhibisyon bölgeleri su ekstraktı için 12 mm, etanol ekstraktı için 17.33 mm ve metanol ekstraktı için ise 14 mm olarak bulunmuştur. *C. olympica* ekstraktları *K. pneumoniae*' ye karşı inhibisyon bölgeleri; su ekstraktı için 17.33 mm, metanol ekstraktı için 16.67 mm, etanol ekstraktı için 20.67 mm ve *E. coli* karşı etanol ekstraktı için 13.33 mm olarak bulunmuştur. Tez çalışmamızda *C. baskilensis* örnekleri *C. glomerata* ve *C. olympica* örnekleri ile karşılaştırıldığında yakın antibakteriyel aktivite vermiştir.

Sinek vd (2012) tarafından yapılan çalışmada *C. glomerata* bitkisinin uçucu yağları çeşitli bakteriler karşı antibakteriyel aktivite araştırılmış ve inhibisyon bölgeleri *P. aeruginosa* için 6 mm, *S. aureus* için 10 mm, *E. faecalis* için 8 mm ve *B. cereus* için 10 mm olarak bulunmuştur. *C. glomerata*' aktivitesi, *C. baskilensis* ekstraktlarına göre daha düşük etki göstermiştir. Ek olarak CBY fraksiyonları ile kıyaslandığında *P. aeruginosa*' a karşı daha az aktivite göstermiştir. 13-Y fraksiyonun aktivitesi ise *S. aureus*' a karşı daha fazla ve *B. cereus*' a karşı 6-Y, 7-Y, 8-Y, 9-Y, 10-Y ve 12-Y fraksiyonları *C. glomerata* bitkisinin uçucu yağlarına göre daha fazla aktivite göstermiştir.

Borchardt vd (2008) yapıldığı çalışmada *C. americana* L., *C. rapunculoides* L., ve *C. rotundifolia* bitkilerin gövde, yaprak, çiçek ve kök kısımlarının su-etanol ekstraktlarına antibakteriyel aktivitesi *S. aureus*, *E. coli* ve *P. aeruginosa* bakterilerine karşı araştırılmış ve kullanılan ekstraktları tüm bakterilere karşı etki göstermemiştir.

Benli vd (2008) tarafından yapılan çalışmada *C. lyrata* bitkisinin metanol ekstraktı *S. aureus*' a karşı antibakteriyel aktivitesine bakılmış ve inhibisyon bölgesi 27 mm ve tetrasiklin ise 12 mm olarak bulunmuştur. *C. baskilensis* örnekleri *C. lyrata* metanol ekstraktı ile kıyaslandığında daha küçük inhibisyon bölgesi göstermiştir.

Paudel vd (2014) tarafından yapılan çalışmada *C. rotundifolia* ssp. *langsдорffiana* bitkisinin metanol-su ekstraktı antimikrobiyal aktivitesi *S. aureus* ve *E. coli* bakterilerine karşı test edilmiş ve *C. rotundifolia* ssp. ekstraktlarının *S. aureus* ve *E. coli* bakterilerine karşı aktiviteleri etkili bulunmuştur. Tez çalışmamızda *C. baskilensis* örnekleri *E. coli*' ye karşı etki antibakteriyel aktivite göstermiş, *S. aureus*' e karşı 1-Y, 2-Y, 4-Y ve 11-Y fraksiyonları hariç tüm örneklerde etki gözlenmiştir.

4.2.2.2. Mikrodilüsyon Metodu

C. baskilensis örnekleri, tetrasiklin ve amoksilinin minimum inhibisyon konsantrasyonları (MİK) *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis*, *B. cereus* ve *S. aureus* bakterileri kullanarak test edildi ve MİK değerleri “Tablo 4.12.” de verildi.

CBY ekstraktı *E. coli* bakterisine karşı en yüksek aktivite *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis* ve *S. aureus* bakterilerine karşı düşük etki verdi. CBK ekstraktı en yüksek aktiviteyi *E. coli* ve *B. cereus* bakterilerin karşı gösterdi. CBG ekstraktı ise *E. coli*, *S. aureus* ve *B. cereus* bakterilerin karşı etkili iken *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *E. faecalis* bakterilerine en düşük aktivite gösterdi.

E. coli bakterisine karşı CBY’ nin fraksiyonlarından 2-Y, 3-Y, 6-Y, 7-Y, 8-Y, 9-Y, 12-Y ve 14-Y en yüksek aktivite gösterirken, 1-Y ve 11-Y fraksiyonları ise en düşük antibakteriyel aktivite gösterdi.

CBY fraksiyonlarından 10-Y fraksiyonunun *P. aeruginosa*’ a karşı antibakteriyel aktivitesi en yüksek iken, 1-Y, 2-Y, 4-Y ve 11-Y fraksiyonları ise en düşük aktiviteye sahip olduğu belirlendi.

CBY fraksiyonlarından 2-Y, 7-Y ve 14-Y fraksiyonlarının *K. Pneumoniae*’ e karşı antibakteriyel aktivitesi en yüksek iken, 1-Y, 4-Y ve 11-Y fraksiyonları ise en düşük etki gösterdi.

CBY fraksiyonlarından 9-Y fraksiyonunun *E. faecalis* karşı antibakteriyel aktivitesi en yüksek iken, 1-Y, 2-Y, 4-Y ve 11-Y fraksiyonları ise en düşük aktivite gösterdi.

CBY fraksiyonlarından 3-Y, 6-Y, 7-Y, 8-Y, 9-Y, 10-Y, 12-Y, 13-Y ve 14-Y fraksiyonları *B. cereus* karşı antibakteriyel aktivitesi en yüksek iken, 1-Y, 2-Y, 4-Y, 5-Y ve 11-Y fraksiyonları ise en düşük aktivite sahip olduğu tespit edildi.

CBY fraksiyonlarından 3-Y, 7-Y, 9-Y, 10-Y, 12-Y, 13-Y ve 14-Y fraksiyonları *S. aureus*’ a karşı antibakteriyel aktivitesi en yüksek iken, 1-Y, 2-Y, 4-Y ve 11-Y fraksiyonları ise en düşük ekili belirlendi.

Tablo 4.12. *C. baskilensis* örneklerinin minimum inhibisyon konsantrasyonu sonuçları

Antibakteriyel özellikler	Örnek / Antibiyotik / Kontrol	Gram-negatif bakteriler			Gram pozitif bakteriler		
		<i>E. coli</i> (ATCC 25922)	<i>P. aeruginosa</i> (ATCC 15442)	<i>K. pneumoniae</i> (ATCC 10031)	<i>E. faecalis</i> (ATCC 29212)	<i>B. cereus</i> (CCM 99)	<i>S. aureus</i> (ATCC 25213)
Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK), µg/mL	CBK	1024	4096	4096	8192	1024	4096
	CBG	2048	4096	4096	4096	2048	2048
	CBY	1024	4096	4096	4096	2048	4096
	1-Y	64	>512	>512	>512	>512	>512
	2-Y	>512	>512	>512	>512	>512	>512
	3-Y	32	>512	32	64	32	64
	4-Y	32	64	64	>512	>512	>512
	5-Y	64	>512	>512	128	>512	128
	6-Y	64	128	64	64	32	128
	7-Y	32	128	64	64	32	64
	8-Y	32	64	32	64	32	128
	9-Y	32	64	64	32	32	64
	10-Y	32	64	64	128	32	64
	11-Y	64	32	256	>512	>512	>512
	12-Y	>512	>512	>512	64	32	64
	13-Y	32	64	64	64	32	64
	14-Y	64	64	128	64	32	64
	Tetrasiklin	1	8	8	32	<0.5	4
	Amoksilin	32	256	>1024	265	512	<1

CBY fraksiyonları tüm mikroorganizmalara karşı antibakteriyel aktivitesi ekstraktlardan daha yüksek olduğu belirlendi. Ayrıca CBY fraksiyonları antibiyotiklere kıyasla daha düşük antibakteriyel aktivite gösterdi.

Benli vd (2008) tarafından yapılan çalışmada *C. lyrata* bitkisinin metanol ekstraktı antibakteriyel aktivite *S. aureus*' a karşı araştırılmış ve aktivitesi ≥ 14.5 mg/mL olarak bulunmuştur. *C. lyrata* ekstraktı *C. baskilensis* örneklerinden daha düşük antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur.

Politeo vd (2013) yaptığı çalışmada *C. portenschlagiana* bitkisinin su ekstraktı mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak antibakteriyel aktivitesi araştırılmış ve MİK değerleri *E. coli* için 250 $\mu\text{g/mL}$, *P. aeruginosa* için 125 $\mu\text{g/mL}$, *K. pneumoniae* için 125 $\mu\text{g/mL}$, *S. aureus* için 125 $\mu\text{g/mL}$, *E. faecalis* için 125 $\mu\text{g/mL}$ ve *B. cereus* için 250 $\mu\text{g/mL}$ olarak ifade edilmiştir. Bu çalışma sonucunda su ekstraktı *C. baskilensis* ekstraktlarından daha yüksek antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu belirlendi. Ayrıca su ekstraktının aktivitesi CBY fraksiyonları ile karşılaştırıldığında fraksiyonlardan daha düşük aktivite gösterilmiştir.

Tosun vd (2011) çalışmada *C. olympica boiss* bitkisinin uçucu yağlar çeşit mikroorganizma (*E. coli*, *Y. pseudotuberculosis*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis*, *S. aureus*, *B. cereus*, *M. smegmatis* ve *C. albicans*) karşı agar kuyusu difüzyon yöntemi kullanılarak antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmış ve minimum inhibisyon konsantrasyonu *E. coli* için 152.2 $\mu\text{g/mL}$, *Y. pseudotuberculosis* için 152.2 $\mu\text{g/mL}$, *P. aeruginosa* için 305 $\mu\text{g/mL}$, *E. faecalis* için 305 $\mu\text{g/mL}$, *S. aureus* için 305 $\mu\text{g/mL}$, *B. cereus* için >305 $\mu\text{g/mL}$, *M. smegmatis* için 152.2 $\mu\text{g/mL}$ ve *C. albicans* için 152.2 $\mu\text{g/mL}$ olarak hesaplanmış. Tez çalışmamızda *C. baskilensis* ekstraktları *E. coli*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis*, *S. aureus* ve *B. cereus*' a karşı antibakteriyel aktivitesi *C. olympica*' nın uçucu yağlarından daha düşük iken, *C. baskilensis* fraksiyonları genellikle daha yüksek antimikrobiyal aktivite sahiptir.

4.2.3. Enzim İnhibisyon Aktiviteleri

4.2.3.1. Üreaz İnhibisyonu

Tez çalışmada *C. baskilensis* ekstraktları, CBY fraksiyonları ve referans madde tiyoürenin üreaz inhibisyon aktivite düzeyleri spektrofotometrik olarak tayin edildi ve aktivite değerleri "Tablo 4.13." de verildi.

Tablo 4.13. *C. baskilensis* örneklerinin üreaz inhibisyon aktivite sonuçları

ÖRNEKLER		Aktivite, (IC ₅₀ , µg/mL)
Ekstrakt	CBK	28.54±2.02 ^{ab}
	CBG	50.80±5.38 ^d
	CBY	43.89±4.87 ^{cd}
Fraksiyon	1-Y	33.12±0.00 ^{abc}
	2-Y	34.05±3.60 ^{abc}
	3-Y	42.52±0.00 ^{bcd}
	4-Y	70.94±3.90 ^{fg}
	5-Y	21.91±2.58 ^a
	6-Y	45.96 ±4.87 ^{cd}
	7-Y	20.96±1.23 ^a
	8-Y	383.75±0.00 ⁱ
	9-Y	47.01±1.66 ^{cd}
	10-Y	65.99±5.82 ^{ef}
	11-Y	40.24±1.12 ^{bcd}
	12-Y	86.91±4.39 ^h
	13-Y	84.73±7.48 ^{gh}
	14-Y	52.42±3.09 ^{de}
Standart	Tiyöüre	39.95±0.71 ^{bcd}

* $p < 0.05$

Tablodaki sonuçlara göre CBK ekstraktı üreaz inhibisyon aktivitesi diğer ekstraktlara ve tiyöüreye kıyasla daha etkilidir. CBY fraksiyonlarından 7-Y fraksiyonun aktivitesi en yüksek inhibisyon aktiviteyi gösterdi. 8-Y fraksiyonun aktivitesi ise fraksiyonlar arasında en düşük aktiviteye sahip olduğu bulundu. 1-Y, 2-Y, 5-Y ve 7-Y fraksiyonlarının aktivitesi CBG, CBY ekstraktlarına ve tiyöüreye göre daha yüksek üreaz inhibisyon aktivitesine sahip olduğu belirlendi.

Literatürde *Campanulaceae* ailesi ile ilgili ve *Campanula* türlerine ait üreaz enzim inhibisyon aktivitesi araştırma yapılmamıştır.

İstatistiksel veri analizi Tukey HSD^{a,b} testinin tanımlamalara göre ve F dağılımını kullanarak, *C. baskilensis* örnekleri ve tiyöürenin IC₅₀ değerleri a ile i arasında harflendirilmiştir. “a” en düşük ortalamayı ve örneklerin maksimum aktivitesini, “i” ise en yüksek ortalamayı ve örneklerin minimum aktivitesini olarak belirtmektedir. Üreaz enzim inhibisyonu aktivitesi sonuçları arasında CBG, 5-Y, 7-Y, 8-Y ve 12-Y örneklerinde farklı harfler bulunduğu göre anlamlı bir farklılık vardır. Diğer örneklerinde ise birden fazla vefarklı harfler olduğundan anlamlı bir farklılık yoktur. Değerlendirilen sonuçlar $p < 0.05$ olduğunda istatistiksel olarak anlamlıdır.

4.2.3.2. Asetilkolinesteraz İnhibisyonu

C. baskilensis ekstraktları, CBY fraksiyonları ve referans madde galantaminin asetilkolinesteraz inhibisyon aktiviteleri spektrofotometrik olarak tayin edildi ve aktivite değerleri “Tablo 4.14.” te verildi.

Tablo 4.14. *C. baskilensis* örneklerinin asetilkolinesteraz inhibisyon aktivite sonuçları

Örnekler		Aktivite, (IC ₅₀ , µg/mL)
Ekstrakt	CBK	27.30±8.62 ^{cd}
	CBG	57.10±5.44 ^e
	CBY	27.51±6.28 ^{cd}
Fraksiyon	1-Y	54.24±4.47 ^e
	2-Y	31.24±0.37 ^d
	3-Y	32.64±3.07 ^d
	4-Y	11.32±0.80 ^{ab}
	5-Y	20.71±4.84 ^{abcd}
	6-Y	30.16±3.02 ^d
	7-Y	25.67±3.02 ^{bcd}
	8-Y	7.90±0.05 ^a
	9-Y	9.23±6.96 ^a
	10-Y	14.30±4.23 ^{abc}
	11-Y	26.63±4.25 ^{bcd}
	12-Y	6.97±2.90 ^a
	13-Y	20.77±2.02 ^{abcd}
	14-Y	6.06±1.29 ^a
Standart	Galantamin	5.08±3.49 ^a

**p*<0.05

C. baskilensis ekstraktların IC₅₀ değerlerine göre CBK ve CBY ekstraktlarının asetilkolinesteraz inhibisyon aktivitesi neredeyse aynı etkinliği gösterdi. Ancak ekstraktların referans inhibitör galantamin’ den daha az asetilkolinesteraz inhibisyon aktiviteyi gösterdi.

Fraksiyonlarının arasında 14-Y fraksiyonu inhibisyon aktivitesi en yüksek iken, 1-Y fraksiyonu en düşük asetilkolinesteraz inhibisyon aktivite gösterdi. *C. baskilensis* ekstraktları ve fraksiyonlar ile karşılaştırıldığında, fraksiyonların tümü CBG ekstraktından daha yüksek aktiviteye sahip olduğu belirlendi. Ayrıca 1-Y, 2-Y, 3-Y ve 6-Y fraksiyonları dışındaki diğer fraksiyonların aktivitesi CBK ve CBY ekstraktlarından daha etkili olduğu bulundu. CBY fraksiyonlarının aktivitesi ise galantamin ile karşılaştırıldığında daha düşük asetilkolinesteraz inhibisyon aktivite sahip olduğunu belirlendi.

Politeo vd (2019) tarafından yapılan çalışmada *Edraianthus pumilio* (*Campanulaceae*) bitkisinin uçucu yağları ve su ekstraktı asetilkolinesteraz enzimin inhibisyon etkileri araştırılmış ve sonuç olarak uçucu yağın için % 26.6±2.1 ve su ekstraktı için % 46.9±4.7 inhibisyon potansiyeli olarak sahip bulunmuştur. Tez çalışmamızda *C. baskilensis* fraksiyonlarının aktivitesi *E. pumilio* uçucu yağlarının aktivitesine kıyasla 1-Y, 2-Y, 3-Y ve 6-Y fraksiyonları dışında diğer fraksiyonlar daha etkili bulunmuştur. Ayrıca CBK ve CBY ekstraktlarının aktivitesi *E. pumilio* su ekstraktına göre daha yüksek asetilkolinesteraz inhibisyon kapasitesi göstermiştir.

Park vd (2018) tarafından yapılan çalışmada *C. takesimana Nakai* bitkisinin topraküstü kısmının etanol ekstraktı asetilkolinesteraz enzimin inhibisyon aktivitesi araştırılmış ve % 3.1±1.9 olarak bulunmuştur. Tez çalışmamızda *C. baskilensis* bitkisi örneklerinin aktiviteleri ile karşılaştırıldığında *C. takesimana* topraküstü kısmının etanol ekstraktının asetilkolinesteraz inhibisyon aktivitesinin daha etkili olduğu bulunmuştur.

Korkmaz vd (2020) yaptığı çalışmada *C. latifolia* bitkisinin su, *n*-heksan, asetonitril ve metanol ekstraktlarının ve bitkinin uçucu yağlarının galantamin karşı asetilkolinesteraz inhibisyon aktivitesine etkileri araştırılmış ve sonuç değerleri (IC₅₀); su ekstrakt için 532.03±0.64 µg/mL, metanol ekstrakt için 242.55±2.43 µg/mL, asetonitril ekstrakt için 100.94±3.59 µg/mL, *n*-heksan ekstrakt için 295.42±0.33 µg/mL, uçucu yağlarının için 400.02±0.03 µg/mL ve galantamin için 10.48±0.09 µg/mL olarak bulunmuştur. Tez çalışmamızda *C. baskilensis* kloroform-metanol ekstraktları ve fraksiyonlarının asetilkolinesteraz inhibisyon aktivitesi *C. latifolia* bitkisinin ekstraktları ve uçucu yağlarından daha yüksek asetilkolinesteraz inhibisyon aktivite sahip olduğu bulunmuştur.

Jung vd (2012) tarafından yapılan çalışmada *Codonopsis lanceolata* (*Campanulaceae*) bitkisinin kök metanol ekstraktından elde edilen *n*-bütanol fraksiyonu asetilkolinesteraz inhibisyon aktivitesine etkileri araştırılmış ve asetilkolinesteraz aktivitesi IC₅₀ değeri 13.6 µM olarak bulunmuştur.

Sarikurkcu vd (2017) yaptığı çalışmada *C. glomerata* bitkisinin etanol ekstraktı asetilkolinesteraz enzimin inhibisyon aktivitesine araştırılmış ve sonuç olarak asetilkolinesteraz aktivitesi 4.93±0.05 mg galantamin eş değeri/g ekstrakt olarak bulunmuştur.

İstatistiksel veri analizi Tukey HSD^{a,b} testinin tanımlamalara göre ve F dağılımını kullanarak, *C. baskilensis* örnekleri ve galantamin IC₅₀ değerleri a ile e arasında harflendirilmiştir. “a” en düşük ortalamayı ve örneklerini maksimum aktivitesini, “e” ise en yüksek ortalamayı ve örneklerin minimum aktivitesini olarak belirtmektedir. Asetilkolinesteraz enzim inhibisyonu aktivitesi sonuçları arasında CBG, 1-Y, 2-Y, 3-Y, 6-Y, 8-Y, 9-Y, 12-Y, 14-Y ve galantamin farklı harfler bulunduğuna göre anlamlı bir farklılık vardır. Diğer *C. baskilensis* örneklerinde ise birden fazla ve farklı harfler olduğundan anlamlı bir farklılık yoktur. Değerlendirilen sonuçlar $p<0.05$ olduğunda istatistiksel olarak anlamlıdır.

4.2.3.3. Bütirilkolinesteraz İnhibisyonu

C. baskilensis ekstraktları, CBY fraksiyonları ve referans madde galantaminin bütirilkolinesteraz inhibisyon aktiviteleri spektrofotometrik olarak tayin edildi ve aktivite sonuçları “Tablo 4.15.” de verildi.

Tablo 4.15. *C. baskilensis* örneklerinin bütirilkolinesteraz inhibisyon aktivite sonuçları

ÖRNEKLER		Aktivite, (IC ₅₀ , µg/mL)
Ekstrakt	CBK	17.24±4.03 ^{abcd}
	CBG	12.16±6.07 ^{ab}
	CBY	6.67±3.33 ^a
Fraksiyon	1-Y	24.06±5.62 ^{bcd}
	2-Y	4.85±1.27 ^a
	3-Y	81.00±0.64 ^e
	4-Y	10.01±3.96 ^{ab}
	5-Y	8.74±4.87 ^{ab}
	6-Y	16.70±5.51 ^{abc}
	7-Y	27.88±2.95 ^{cd}
	8-Y	16.01±2.42 ^{abc}
	9-Y	9.76±0.39 ^{ab}
	10-Y	4.67±6.16 ^a
	11-Y	32.91±5.21 ^d
	12-Y	33.38±2.65 ^d
	13-Y	10.64±2.18 ^{ab}
	14-Y	10.59±5.04 ^{ab}
Standart	Galantamin	7.22±2.90 ^a

* $p<0.05$

C. baskilensis ekstraktlarından CBY ekstraktının bütirilkolinesteraz inhibisyon aktivite düzeyine CBK, CBG ve referans inhibitör galantamin den daha etkili olduğu bulundu. 2-Y ve 10-Y fraksiyonlarının bütirilkolinesteraz inhibisyon aktivitesi galantaminden ve diğer örneklerden daha yüksek etkiye sahip olduğu belirlendi.

Sarikurkcu vd (2017) yaptığı çalışmada *C. glomerata* bitkisinin etanol ekstraktı bütirikolinesteraz inhibisyon aktivitesi araştırılmış ve bitkisinin etanol ekstraktın inhibisyon aktivitesi 12.10 ± 1.83 mg galantamin eş değeri/g ekstrakt olarak bulunmuştur.

İstatistiksel veri analizi Tukey HSD^{a,b} testinin tanımlamalara göre ve F dağılımını kullanarak, *C. baskilensis* örnekleri ve galantamin IC₅₀ değerleri a ile e arasında harflendirilmiştir. “a” en düşük ortalamayı ve örneklerin maksimum aktivitesini, “e” ise en yüksek ortalamayı ve örneklerin minimum aktivitesini olarak belirtmektedir. Bütirikolinesteraz enzim inhibisyonu aktivitesi sonuçları arasında CBY, 2-Y, 3-Y, 10-Y, 11-Y, 12-Y ve galantamin örneklerinde farklı harfler bulunduğu göre anlamlı bir farklılık vardır. Diğer *C. baskilensis* örneklerinde ise birden fazla ve farklı harfler olduğundan anlamlı bir farklılık yoktur. Değerlendirilen sonuçlar $p < 0.05$ olduğunda istatistiksel olarak anlamlıdır.

4.2.3.4. Karbonik Anhidraz İnhibisyonu

C. baskilensis ekstraktları, CBY fraksiyonları ve referans madde asetazolamitin karbonik anhidraz inhibisyon aktivite düzeyleri spektrofotometrik olarak tayin edildi ve aktivite sonuçları “Tablo 4.16.” de verildi.

Tablo 4.16. *C. baskilensis* örneklerinin karbonik anhidraz inhibisyon aktivite sonuçları

ÖRNEKLER		Aktivite, (IC ₅₀ , µg/mL)
Ekstrakt	CBK	30.32 ± 2.60^d
	CBG	0.55 ± 0.00^a
	CBY	0.16 ± 0.00^a
Fraksiyon	1-Y	181.45 ± 1.34^j
	2-Y	14.08 ± 0.01^c
	3-Y	10.72 ± 0.18^{bc}
	4-Y	132.29 ± 3.18^i
	5-Y	78.57 ± 2.42^g
	6-Y	5.61 ± 0.01^{ab}
	7-Y	53.28 ± 0.75^f
	8-Y	35.22 ± 1.14^d
	9-Y	43.01 ± 0.41^e
	10-Y	31.18 ± 1.81^d
	11-Y	92.73 ± 1.18^h
	12-Y	54.04 ± 0.91^f
	13-Y	8.68 ± 6.12^{bc}
	14-Y	47.90 ± 3.57^{ef}
Standart	Asetazolamit	0.08 ± 0.00^a

* $p < 0.05$

C. baskilensis ekstraktlarından CBY ekstraktının karbonik anhidraz inhibisyon aktivitesi CBK ve CBG ekstraktlardan daha etkili bulundu. Ayrıca CBY ekstraktının aktivitesi referans inhibitör asetazolamid ile karşılaştırıldığında diğer ekstraktlara göre daha yakın etki belirlendi.

CBY fraksiyonlarından 6-Y fraksiyonun inhibisyon aktivitesi en fazla aktiviteye sahip iken, 1-Y fraksiyonu en düşük aktivitesi olduğu bulundu. CBY fraksiyonlarının inhibisyon aktivitesi referans inhibitör asetazolamid ile karşılaştırıldığında daha düşük etki olduğu bulundu. Ayrıca CBY fraksiyonları ekstraktları ile karşılaştırıldığında, 2-Y, 3-Y, 6-Y ve 13-Y fraksiyonlarının inhibisyon aktivitesi CBK ekstraktından daha yüksek karbonik anhidraz inhibisyon aktivitesi göstermiştir.

Literatürde *Campanulaceae* ailesi ve *Campanula* türlerine ait karbonik anhidraz enzim inhibisyon aktivitesi araştırması yapılmamıştır.

İstatistiksel veri analizi Tukey HSDa,b testinin tanımlamalara göre ve F dağılımını kullanarak, *C. baskilensis* örnekleri ve asetazolamidin IC₅₀ değerleri a ile j arasında harflendirilmiştir. “a” en düşük ortalamayı ve örneklerinin maksimum aktivitesi, “j” ise en yüksek ortalamayı ve örneklerinin minimum aktivitesi olarak belirtmektedir. Karbonik anhidraz enzim inhibisyonu aktivitesi sonuçları arasında 3-Y, 6-Y, 13-Y ve 14-Y dışında diğer örneklerinde farklı harfler bulunduğu göre anlamlı bir farklılık vardır. Değerlendirilen sonuçlar $p < 0.05$ olduğunda istatistiksel olarak anlamlıdır.

4.2.3.5. α -Glukozidaz İnhibisyonu

Tip II diyabet hastalık dünyada % 9 oranında ölüme yol açmaktadır. Polisakkarit parçalayıcı enzimlerin inhibisyonu tip II diyabetten hastalarda kan şekeri konsantrasyonu kontrol ettiği gösterilmiştir. Bu nedenle son yıllarda bu alanda yapılan araştırmalar α -glukozidaza inhibe eden bitkiler üzerinde yoğunlaşmıştır (Andrade-Cetto vd, 2008; Goodman, 1996; Shai vd, 2011). Tez çalışmada *C. baskilensis* ekstraktları, CBY fraksiyonları ve referans madde akarbozun α -glukozidazın inhibisyon aktivite düzeyleri spektrofotometrik olarak tayin edildi ve aktivite sonuçları “Tablo 4.17.” de verildi.

Tablo 4.17. *C. baskilensis* örneklerinin α -glukozidaz inhibisyon aktivite sonuçları

ÖRNEKLER		Aktivite, (IC ₅₀ , µg/mL)
Ekstrakt	CBK	139.64±0.37 ^e
	CBG	115.51±2.86 ^{fg}
	CBY	137.77±2.09 ^g
Fraksiyon	1-Y	99.28±2.93 ^d
	2-Y	47.50±2.56 ^b
	3-Y	447.26±1.98 ^j
	4-Y	135.29±1.16 ^{fg}
	5-Y	38.60±1.79 ^{ab}
	6-Y	103.20 ±0.49 ⁱ
	7-Y	44.05±1.75 ^{ab}
	8-Y	111.24±0.79 ^e
	9-Y	74.45±3.49 ^c
	10-Y	131.95±0.90 ^{fg}
	11-Y	129.93±1.99 ^f
	12-Y	36.78±0.26 ^a
	13-Y	47.31±2.46 ^b
	14-Y	237.34±5.11 ^h
Standart	Akarboz	36.13±0.02 ^a

* $p < 0.05$

C. baskilensis ekstraktlarından CBG ekstraktının α -glukozidaz inhibisyon aktivitesi CBK ve CBY ekstraktından daha yüksek aktiviteye sahip olduğu tespit edildi.

CBY fraksiyonlarından 5-Y ve 12-Y fraksiyonlarının inhibisyon etkisi diğer fraksiyonlara göre daha yüksek, 3-Y fraksiyonu ise en düşük etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir. CBY fraksiyonlarının (3-Y, 10-Y ve 14-Y hariç) aktiviteleri ekstraktlardan daha yüksek inhibisyon etkisi gösterdi. 5-Y ve 12-Y fraksiyonlarının α -glukozidaz inhibisyon etki düzeyi diğer örneklerle karşılaştırıldığında referans inhibitör molekül olan akarboza yakın inhibisyon etkisi göstermiştir.

Korkmaz vd (2020) yaptığı çalışmada *C. latifolia* bitkisinin su, metanol ve asetonitril ekstraktlarının akarboz karşı α -glukozidaz inhibisyon aktivitesine etkileri araştırılmış ve sonuç değerleri (IC₅₀); su ekstrakt için 193.33±4.64 µg/mL, metanol ekstrakt için 30.42±1.04 µg/mL, asetonitril ekstrakt için 214.06±2.04 µg/mL ve akarboz için 35.03±0.22 µg/mL olarak bulunmuştur. Tez çalışmamızda *C. baskilensis* kloroform-metanol ekstraktları ve fraksiyonlarının α -glukozidaz inhibisyon aktivitesi *C. latifolia* bitkisinin metanol ekstraktı hariç diğer ekstraktlarından daha yüksek α -glukozidaz inhibisyon aktivite sahip olduğu bulunmuştur

Zarei ve Tahazadeh (2020) yaptıkları çalışmaya göre *C. involucrata* bitkisinin metanol ekstraktının α -glukozidaz inhibisyon aktivitesi araştırılmış ve IC₅₀ değeri 20 μ g/mL olarak bulunmuştur. *C. baskilensis* ekstrakt örneklerine göre daha etkili α -glukozidaz ihibisyon aktivitesi olduğu belirlendi.

Kim vd (2011) tarafından yapılan çalışmada *C. takesimana* Nakai ile *Campanulaceae* ailesine ait *Codonopsis lanceolata*, *Adenophora remotiflor*, *Asyneuma japonicum* ve *Adenophora triphylla* türlerin su ve etanol ekstraktlarının akarboz ile karşılaştırılarak α -glukozidaz inhibisyon aktiviteleri araştırılmıştır. Çalışmada, *C. takesimana* su ekstraktının % 5.7 \pm 8.4, *C. lanceolata* su ekstraktının % 5.6 \pm 18.7, *A. remotiflor* su ekstraktının % 47.2 \pm 8.2, *A. japonicum* su ekstraktının % 13.3 \pm 12.8 ve *A. triphylla* su ekstraktının % 12.2 \pm 1, *C. takesimana* etanol ekstraktının % 31.4 \pm 1.5, *A. remotiflor* etanol ekstraktının % 51.1 \pm 1.6, *A. triphylla* etanol ekstraktının % 15.0 \pm 12 ve akarbozun % 80.24 \pm 3.81 inhibisyon etkisi bulunmuştur. Tez çalışmamızda 5-Y ve 12-Y fraksiyonlarının inhibisyon aktvitesi akarboz ile karşılaştırıldığında yakın etki bulundu. 5-Y ve 12-Y fraksiyonları inhibisyon aktiviteleri *C. takesimana* kıyasla daha etkilidir.

Sarikurkcü vd (2017) tarafından yapılan çalışmada *C. glomerata* bitkisinin etanol ekstraktı α -glukozidaz inhibisyon aktivite araştırılmıştır. Çalışma sonucunda *C. glomerata* bitkisinin α -glukozidaz inhibisyon aktivitesi 1.83 \pm 0.32 mmol akarboz/g ekstrakt olarak bulunmuştur.

Shibano vd (2001) yaptığı çalışmaya göre *Campanulaceae* ailesine ait *L. Chinensis* türünden iki yeni pirolidin alkaloidi (A ve B radikaminleri) bileşinlerinin α -glukozidaz inhibitörleri olarak izole edilmiştir. İzole edilen bileşenlerin IC₅₀ değerleri (2S, 3S, 4S, 5S)-2-hidroksimetil-3,4-dihidroksi-5-(3-hidroksi-4-metoksifenil)-pirolidin için 6.7 μ M ve (2S, 3S, 4S, 5S)-2-hidroksimetil-3,4-dihidroksi-5-(4-hidroksifenil)-pirolidin için 9.3 μ M olarak α -glukozidaz inhibisyon aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur.

Ikeda vd (1999) tarafından yapılan çalışmada *A. Radix Adenophora* spp. (*Campanulaceae*), bitkisinden izole edilen homo-nojirimisin türevleri (adenophorine, 1-deoksiadenophorin, 5-deoksiadenophorin ve 5-deoksiadenophorinin 1-O- β -d-glukozidleri) α -glukozidaz aktivitesine karşı inhibisyon aktivitesi araştırılmış ve IC₅₀ değerleri sırasıyla 0.25, 34, 21 ve 610 μ M olarak bulunmuştur.

Alhage vd (2018) tarafından yapılan çalışmada *C. retrorsa* bitkisinin gövde kısmının diklorometan ve metanol ekstraktları ile α -glukozidaz aktivitesine karşı inhibisyon aktivitesi araştırılmış ve çalışmada diklorometan ekstraktı % 20 ve metanol ekstraktı % 13 olarak bulunmuştur.

Jin vd (2015) tarafından yapılan çalışmada *Campanulaceae* ailesine ait *Codonopsis lanceolata* bitkisinin kök kısmı etil asetat fraksiyonu ile α -glukozidaz inhibisyon etkisi test edilmiş ve % 8 olarak aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur.

İstatistiksel veri analizi Tukey HSD^{a,b} testinin tanımlamalara göre ve F dağılımını kullanarak, *C. baskilensis* örnekleri ve akarbozun IC₅₀ değerleri a ile j arasında harflendirilmiştir. “a” en düşük ortalamayı ve örneklerin maksimum aktivitesini, “j” ise en yüksek ortalamayı ve örneklerin minimum aktivitesini olarak belirtmektedir. α -glukozidaz enzim inhibisyonu aktivitesi sonuçları arasında CBK, CBY, 1-Y, 2-Y, 3-Y, 6-Y, 8-Y, 9-Y, 11-Y, 12-Y, 13-Y ve 14-Y örneklerinde ve akarbozunda farklı harfler bulunduğu göre anlamlı bir farklılık vardır. Diğer *C. baskilensis* örneklerinde ise birden fazla ve farklı harfler olduğundan anlamlı bir farklılık yoktur. Değerlendirilen sonuçlar $p < 0.05$ olduğunda istatistiksel olarak anlamlıdır.

4.2.3.6. α -Amilaz İnhibisyonu

C. baskilensis ekstraktları, CBY fraksiyonları ve referans madde akarbozun α -amilaz inhibisyon aktivite düzeyleri spektrofotometrik olarak tayin edildi ve aktivite değerleri “Tablo 4.18.” de belirtildi.

C. baskilensis ekstraktlardan CBK ekstraktı α -amilaz aktivitesine inhibisyon etkisi CBG ve CBY ekstraktlardan daha yüksek etkiye sahip olduğu tespit edildi. Ayrıca *C. baskilensis* ekstraktları referans inhibitör akarbozdan daha yüksek α -amilaz inhibisyon aktivitesi gösterdi.

CBY fraksiyonlardan 6-Y fraksiyonun inhibisyon aktivitesi hem diğer fraksiyonlara hem de ekstraktlara göre daha etkiliye bulundu. CBY fraksiyonların arasında 2-Y fraksiyonu en düşük inhibisyon aktivitesine sahip olduğu bulundu. 3-Y, 5-Y, 6-Y ve 9-Y fraksiyonlarının aktivitesi ise akarbozdan daha yüksek α -amilaz aktivitesine inhibisyon etkisi gösterdi.

Tablo 4.18. *C. baskilensis* örneklerinin α -amilaz inhibisyon aktivite sonuçları

ÖRNEKLER		Aktivite, (IC ₅₀ , µg/mL)
Ekstrakt	CBK	32.51±1.54 ^{bc}
	CBG	33.20±3.58 ^d
	CBY	44.67±0.53 ^b
Fraksiyon	1-Y	73.72±2.17 ^f
	2-Y	208.47±0.3 ^{lk}
	3-Y	45.95±0.16 ^d
	4-Y	95.11±0.67 ^h
	5-Y	34.55±0.70 ^{bc}
	6-Y	18.82±1.48 ^a
	7-Y	42.80±1.44 ^{cd}
	8-Y	93.39±3.39 ^h
	9-Y	147.66±4.59 ^j
	10-Y	81.00±1.58 ^{fg}
	11-Y	89.27±3.63 ^{gh}
	12-Y	73.39±0.43 ^f
	13-Y	72.08±3.34 ^f
	14-Y	106.04±4.64 ⁱ
Standart	Akarboz	56.56±0.38 ^e

* $p < 0.05$

Kim vd (2011) tarafından yapılan çalışmada *C. takesimana* Nakai ile *Campanulaceae* ailesine ait *Codonopsis lanceolata*, *Adenophora remotiflor*, *Asyneuma japonicum* ve *Adenophora triphylla* türlerin su ve etanol ekstraktlarının akarboz ile karşılaştırılarak α -amilaz inhibisyon aktiviteleri araştırılmıştır. Çalışmada *A. remotiflor* su ekstraktı için % 3.7±7.8, *C. takesimana* etanol ekstraktı için % 3.9±7.5, *A. remotiflor* etanol ekstraktı için % 5.2±12.3, *A. triphylla* etanol ekstraktı için % 5.6±9.8, *A. japonicum* etanol ekstraktı için % 14.6±7.9 ve akarboz için % 80.15±0.23 inhibisyon etkisi bulunmuştur. Tez çalışmada *C. baskilensis* ekstraktlarının ve 3-Y, 5-Y, 6-Y ve 9-Y fraksiyonlarının inhibisyon aktiviteleri akarboz ile karşılaştırıldığında daha yüksek etki verdi ve aynı zamanda *C. takesimana*, *C. lanceolata*, *A. remotiflor*, *A. japonicum* ve *A. triphylla* örnekleri kıyasla daha etkilidir.

Sarikurkcu vd (2017) yaptığı çalışmaya göre *C. glomerata* bitkisinin etanol ekstraktı araştırılmış ve α -amilaz inhibisyon aktivitesi 0.54±0.01 (mmol akorbaz/g ekstrakt) olarak değerlendirilmiştir.

Jin vd (2015) yaptığı çalışmada *Codonopsis lanceolata* (*Campanulaceae*) bitkisinin kökün metil klorür ve etil asetat fraksiyonları ile in vitro α -amilaz inhibisyonu test edilmiştir. Çalışmada *C. lanceolata* fraksiyonları metilen klorür fraksiyonu için % 24.5 ve etil asetat fraksiyonu için % 25.6 α -amilaz inhibisyon aktiviteleri olarak bulunmuştur.

Buchholz vd (2016), *Campanulaceae* ailesine ait *Codonopsis pilosula* (Franch.) Nannf. bitkisinin su ve metanol ekstraktları α -amilaz inhibisyon aktivitesi araştırılmıştır. Çalışmada *C. pilosulasu* ekstraktı akarboza göre % 20 ve metanol ekstraktı % 49.9 inhibisyon etkisiye sahip bulunmuştur. Tez çalışmamızda *C. baskilensis* örnekleri akarboz ile karşılaştırılığında genellikle daha etkilidir. Bu nedenle *C. baskilensis* örnekleri *C. pilosula* ekstraktlarına göre daha etkili α -amilaz inhibisyon aktivitesi göstermiştir.

İstatistiksel veri analizi Tukey HSD^{a,b} testinin tanımlamalara göre ve F dağılımını kullanarak, *C. baskilensis* örnekleri ve akarbozun IC₅₀ değerleri a ile l arasında harflendirilmiştir. “a” en düşük ortalamayı ve örneklerin maksimum aktivitesini, “l” ise en yüksek ortalamayı ve örneklerin minimum aktivitesini olarak belirtmektedir. α -amilaz enzimin inhibisyon aktivitesi sonuçları arasında CBK, 1-Y, 3-Y, 4-Y, 6-Y, 8-Y, 9-Y, 12-Y, 13-Y ve 14-Y dışındaki örneklerinde farklı harfler bulunduğu göre anlamlı bir farklılık vardır. Diğer *C. baskilensis* örneklerinde ise birden fazla ve farklı harfler olduğundan anlamlı bir farklılık yoktur. Değerlendirilen sonuçlar $p < 0.05$ olduğunda istatistiksel olarak anlamlıdır.

4.2.3.7. Lipaz İnhibisyonu

C. baskilensis ekstraktları, CBY fraksiyonları ve referans madde orlistatin lipazın inhibisyon aktivite düzeyleri spektrofotometrik olarak tayin edildi ve inhibisyon aktivite değerleri “Tablo 4.19.” da verildi.

CBY ekstraktı lipaz inhibisyon aktivitesine CBG ve CBK ekstraktlardan daha etkili olduğu bulundu. Ayrıca *C. baskilensis* ekstraktlarının inhibisyon aktiviteleri referans inhibitör orlistattan daha düşük etki gösterdi.

CBY fraksiyonlardan 13-Y fraksiyonun inhibisyon aktiviteleri diğer fraksiyonlara göre daha etkili lipaz inhibisyon aktivitesi bulundu. CBY fraksiyonlarından 1-Y fraksiyonu en düşük inhibisyon aktivitesine sahip olduğu bulundu. CBY fraksiyonlarının aktivitesi ise orlistattan daha düşük inhibisyon etkisi sahiptir.

Tablo 4.19. *C. baskilensis* örneklerinin lipaz inhibisyon aktivite sonuçları

ÖRNEKLER		Aktivite, (IC ₅₀ , µg/mL)
Ekstrakt	CBK	89.13±1.26 ^h
	CBG	35.47±4.25 ^{cd}
	CBY	17.02±2.50 ^{ab}
Fraksiyon	1-Y	98.66±1.16 ^h
	2-Y	69.46±2.58 ^g
	3-Y	56.29±4.04 ^{fg}
	4-Y	52.42±5.53 ^{ef}
	5-Y	32.99±1.02 ^{cd}
	6-Y	53.36±0.96 ^{ef}
	7-Y	69.58±5.03 ^g
	8-Y	91.21±3.44 ^h
	9-Y	90.34±5.56 ^h
	10-Y	35.83±2.96 ^{cd}
	11-Y	92.10±4.53 ^h
	12-Y	57.24±0.05 ^{fg}
	13-Y	26.07±4.23 ^{bc}
	14-Y	40.82±5.69 ^{de}
Standart	Orlistat	8.37±1.53 ^a

* $p < 0.05$

Buchholz vd (2016) tarafından yapılan çalışmada *Campanulaceae* ailesine ait *Codonopsis pilosula* bitkisinin metanol ekstraktı lipaz inhibisyon aktivitesini araştırılmış ve sonuç olarak metanol ekstraktı için % 90 inhibisyon etkisine sahip olduğu bulunmuştur. Tez çalışmamızda *C. baskilensis* örneklerinin aktivitesi *C. pilosula* ekstraktlarına göre daha etkili lipaz inhibisyonu aktivitesi olduğu bulundu.

Kim vd (2011) yaptığı çalışmada *C. takesimana* ile *Campanulaceae* ailesine ait *Codonopsis lanceolata*, *Adenophora remotiflor*, *Asyneuma japonicum* ve *Adenophora triphylla* türlerin su ve etanol ekstraktlarının lipaz inhibisyon aktiviteleri araştırılmıştır. Çalışmada, *C. takesimana* su ekstraktının çok düşük, *C. takesimana* metanol ekstraktının etkili olmadığı, *C. lanceolata* su ve metanol ekstraktlarının etki olmadığı, *A. triphylla* su ekstraktının etkili olmadığı, *A. triphylla* metanol ekstraktının düşük etkili olduğu, *A. remotiflor* su ve metanol ekstraktlarının etkili olmadığı ve *A. japonicum* su ve metanol ekstraktlarının ise çok düşük etkili olduğu bulunmuştur.

Jin vd (2015) çalışmada *Codonopsis lanceolata* (*Campanulaceae*) bitkisinin kökün metilen klorür, etil asetat, *n*-butil alkol, su ve *n*-hekzan fraksiyonları ile lipaz inhibisyonu düzeyleri test edilmiş ve çalışma sonucunda metilen klorür fraksiyonu için % 5, etil asetat fraksiyonu için % 9, *n*-butil alkol fraksiyonu için % 6, su fraksiyonu için % 3 ve *n*-hekzan fraksiyonu için ise % 7 olarak lipaz inhibisyon aktiviteleri bulunmuştur.

İstatistiksel veri analizi Tukey HSD^{a,b} testinin tanımlamalara göre ve F dağılımını kullanarak, *C. baskilensis* örnekleri ve orlistat IC₅₀ değerleri a ile h arasında harflendirilmiştir. “a” en düşük ortalamayı ve örneklerin maksimum aktivitesini, “h” ise en yüksek ortalamayı ve örneklerin minimum aktivitesini olarak belirtmektedir. Lipaz enzimin inhibisyon aktivitesi sonuçları arasında CBK, 1-Y, 2-Y, 7-Y, 8-Y, 9-Y, 11-Y ve orlistat örneklerinde farklı harfler bulunduğu göre anlamlı bir farklılık vardır. Diğer *C. baskilensis* örneklerinde ise birden fazla ve farklı harfler olduğundan anlamlı bir farklılık yoktur. Değerlendirilen sonuçlar $p<0.05$ olduğunda istatistiksel olarak anlamlıdır.

4.2.3.8. Tirozinaz İnhibisyonu

C. baskilensis ekstraktları, CBY fraksiyonları ve referans madde kojik asitin tirozinazın inhibisyon aktivitesi düzeyleri spektrofotometrik olarak tayin edildi ve inhibisyon aktivite değerleri “Tablo 4.20.” de belirtildi.

C. baskilensis ekstraktlardan CBY ekstraktının tirozinaz inhibisyon aktivitesi CBG ve CBK ekstraktlardan daha etkili aktiviteye tespit edildi. Ayrıca *C. baskilensis* ekstraktlarının inhibisyon aktivitesi referans inhibitör kojik asitten daha düşük inhibisyon etkisi gösterdi.

Tablo 4.20. *C. baskilensis* örneklerinin tirozinaz inhibisyon aktivite sonuçları

ÖRNEKLER		Aktivite, (IC ₅₀ , µg/mL)
Ekstrakt	CBK	14.63±2.57 ^{ab}
	CBG	13.84±1.47 ^{ab}
	CBY	10.72±1.06 ^{ab}
Fraksiyon	1-Y	36.28±4.48 ^{cd}
	2-Y	303.93±7.16 ^h
	3-Y	33.91±1.90 ^{cd}
	4-Y	58.98±0.87 ^f
	5-Y	93.91±7.88 ^g
	6-Y	69.93±1.72 ^f
	7-Y	36.37±5.76 ^{cd}
	8-Y	98.90±5.59 ^g
	9-Y	70.19±4.96 ^f
	10-Y	96.28±4.54 ^g
	11-Y	24.66±3.48 ^{bc}
	12-Y	43.72±4.63 ^{de}
	13-Y	23.15±4.34 ^{bc}
	14-Y	55.64±5.24 ^{ef}
Standart	Kojik asit	6.86±0.08 ^a

* $p<0.05$

CBY fraksiyonlardan 13-Y fraksiyonun tirozinaz inhibisyon aktivitesi diğer fraksiyonlara göre daha etkili bulundu. CBY fraksiyonlarından 2-Y fraksiyonun aktivitesi en düşük inhibisyon etkisine sahip olduğu bulundu. CBY fraksiyonları kojik asit ve ekstraktlardan daha düşük lipaz inhibisyon aktivitesine sahip olduğu belirlendi.

Korkmaz vd (2020) çalışmada *C. latifolia* bitkisinin su, *n*-heksan, asetonitril ve metanol ekstraktlarının kojik asit karşı tirozinaz inhibisyon aktivitesine araştırılmış ve sonuç değerleri (IC₅₀); su ekstrakt için 248.84±5.66 µg/mL, metanol ekstrakt için 226.91±3.27 µg/mL, asetonitril ekstrakt için 53.41±0.64 µg/mL, *n*-heksan ekstrakt için 189.72±6.02 µg/mL ve kojik asit için 32.58±0.27 µg/mL olarak bulunmuştur. Tez çalışmamızda *C. baskilensis* ekstraktları ve 4-Y, 5-Y, 6-Y, 8-Y ve 10-Y fraksiyonlarının tirozinaz inhibisyon aktivitesi *C. latifolia* bitkisinin ekstraktları ve uçucu yağlarından daha yüksek tirozinaz inhibisyon aktivite sahip olduğu bulunmuştur. Çalışmanın sonuçlara göre kloroform-metanol çözücü karışımı ile ekstraksiyon, elde edilen ekstraktların aktivitesini diğer çözücülere göre olumlu yönde etkilediğini kanıtlamaktadır.

Kim vd (2012) tarafından yapılan çalışmada *C. takesimana* nakai bitkisinin etanol ekstraktı ve ekstraktın *n*-hekzan, kloroform, etil asetat, *n*-bütanol ve su fraksiyonları tirozinaz inhibisyon aktivitesi araştırılmış ve değerleri *n*-bütanol fraksiyonu için % 34.77 ve etil asetat fraksiyonu için % 30.85 tirozinaz inhibisyon aktiviteleri bulunmuştur.

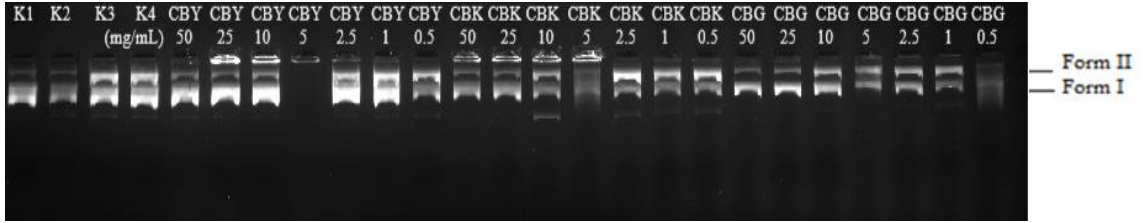
Hashemi ve Zarei (2014) tarafından yapılan çalışmada *C. involucrate* Auch. ex DC bitkisinin topraküstü kısmının hekzan ekstraktı tirozinaz inhibisyon aktivitesi araştırılmış ve IC₅₀ değeri 0.575 µg/mL olarak bulunmuştur.

İstatistiksel veri analizi Tukey HSD^{a,b} testinin tanımlamalara göre ve F dağılımını kullanarak, *C. baskilensis* örnekleri ve kojik asit IC₅₀ değerleri a ile h arasında harflendirilmiştir. “a” en düşük ortalamayı ve örneklerin maksimum aktivitesini, “h” ise en yüksek ortalamayı ve örneklerin minimum aktivitesini olarak belirtmektedir. Tirozinaz enzimin inhibisyon aktivitesi sonuçları arasında 2-Y, 4-Y, 5-Y, 6-Y, 8-Y, 9-Y, 10-Y ve kojik asit örneklerinde farklı harfler bulunduğu göre anlamlı bir farklılık vardır. Diğer *C. baskilensis* örneklerinde ise birden fazla ve farklı harfler olduğundan anlamlı bir farklılık yoktur. Değerlendirilen sonuçlar $p < 0.05$ olduğunda istatistiksel olarak anlamlıdır.

4.2.4. DNA ile İlgili Aktiviteleri

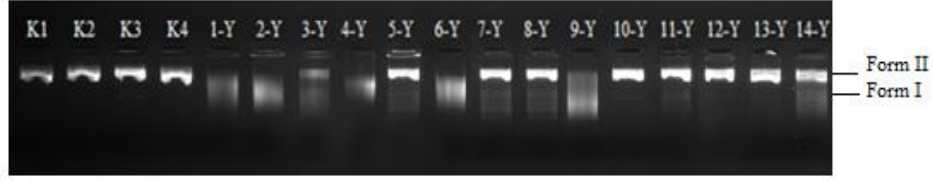
4.2.4.1. DNA Koruma Aktivitesi

Jel elektroforez yönteminde DNA' nın H₂O₂ ve UV-fotolizinden yokluğunda, varlığında ile *C. baskilensis* ekstrakt ve fraksiyon örneklerinin DNA' nın oksidatif hasarını önleme potansiyeli pBR322 plazmit DNA ile değerlendirildi. Testin amacı ve odak noktası olarak örneklerinin DNA' ya reaktif oksijen türlerinden hasarı karşı koruma ve önleme aktivitesinin araştırılmasıdır. *C. baskilensis* ekstraktların DNA koruma aktiviteleri “Şekil 4.5.” de ve CBY fraksiyonlarının ise DNA koruma aktiviteleri “Şekil 4.6.” de gösterildi.



Şekil 4.5. CBK, CBG ve CBY ekstraktlarının DNA koruma aktivite sonuçları

Ekstraktların DNA koruma aktivitesi H₂O₂ etkisinden ve UV etkisinden oluşan hem [•]OH radikalının hem de DNA inte-reaksiyonlarına karşı analiz etmektedir. CBK, CBG ve CBY ekstraktlarının 0.5-50 mg/mL konsantrasyonlarının elektroforez görüntüsü “Şekil 4.1.” de iki bant olarak gözlemlenmiştir. Bu bantlar plazmit DNA' nın hızlı yürüyen bantları olan sargılı dairesel formunu (*supercoiled* form I) ve nispeten daha yavaş yürüyen bantlar ise halkasal formlarını (*circular* form II) temsil etmektedir. K₂, K₃, K₄ ve 5 mg/mL CBY hariç diğer ekstraktlarının DNA koruma aktivitesi vardır. CBY ekstraktı 5 mg/mL hariç tüm konsantrasyonlarının sargılı dairesel DNA formunda halkasal formlara göre daha yüksek DNA koruma aktivitesi vardır. CBK ve CBG ekstraktlarının 50, 25 ve 10 mg/mL konsantrasyonlarının ise sargılı dairesel DNA formunda yüksek DNA koruma aktivitesi olduğunu gösterdi. Diğer ekstraktlarının ise CBK 5 mg/mL ve CBG 0.5 mg/mL hariç yavaş yürüyen DNA halkasal formunda daha yüksek DNA koruma aktivitesi gösterdi. CBK ekstraktının 5 mg/mL ve CBG ekstraktının 0.5 mg/mL konsantrasyonlarda her iki formunda DNA koruma aktivitesi yoktur.



Şekil 4.6. CBY fraksiyonlarının DNA koruma aktivite sonuçları

CBY fraksiyonları 1 mg/mL konsantrasyonunda agaroz jel elektroforezi uygulandı. K₂, K₃, K₄, 5-Y, 7-Y, 8-Y, 10-Y, 11-Y, 12-Y, 13-Y ve 14-Y fraksiyonlarında DNA halkasal formunda yüksek DNA koruma aktivite gösterdi. Diğer fraksiyonlarda ise, DNA koruma aktivitesi hem hızlı yürüyen sargılı dairesel plazmid DNA da hem de yavaş yürüyen plazmit DNA halkasal formunda DNA koruma aktivite göstermedi.

4.2.4.2. Deoksiriboz Koruma Aktivitesi

C. baskilensis örneklerinin deoksiriboz koruma aktivitesi değerleri “Tablo 4.21.” de gösterildiği gibi belirlendi.

Tablo 4.21. *C. baskilensis* örneklerinin deoksiriboz koruma aktivite sonuçları

ÖRNEKLER		Aktivite, (IC ₅₀ , µg/mL)
Ekstrakt	CBK	119.60±3.30 ^{hi}
	CBG	129.03±1.76 ^{ij}
	CBY	79.10±1.19 ^{cd}
Fraksiyon	1-Y	57.63±5.56 ^b
	2-Y	74.46±0.06 ^c
	3-Y	136.21±1.12 ^{jk}
	4-Y	112.41±1.67 ^{gh}
	5-Y	74.64±0.77 ^c
	6-Y	203.95±2.06 ^m
	7-Y	67.92±0.65 ^{bc}
	8-Y	104.45±0.01 ^{fg}
	9-Y	97.71±3.39 ^{ef}
	10-Y	90.58±2.72 ^{de}
	11-Y	175.97±6.85 ^l
	12-Y	145.21±3.88 ^k
	13-Y	144.68±1.50 ^k
	14-Y	94.52±5.34 ^{ef}
Standart	α-tokoferol	142.56±3.49 ^k
	Troloks	102.49±2.66 ^{efg}
	TBHK	35.12±0.15 ^a
	BHT	101.59±1.07 ^{efg}
	BHA	183.30±3.24 ^l

**p*<0.05

C. baskilensis ekstraktından CBY ekstraktının en yüksek aktiviteye sahip iken, CBG ekstraktı en düşük aktiviteye sahip olduğu bulundu. *C. baskilensis* ekstraktları standart antioksidanlar ile karşılaştırıldığında CBY ekstraktının aktivitesi α -tokoferol, troloks, BHT ve BHA' aktivitesinden daha yüksek olduğu belirlendi.

CBY fraksiyonlarının arasında 1-Y fraksiyonu en fazla deoksiriboz koruma aktivitesi gösterirken, 6-Y fraksiyonu ise en düşük aktivite gösterdi. 1-Y, 2-Y, 5-Y ve 7-Y fraksiyonları *C. baskilensis* ekstraktları ile karşılaştırıldığında daha yüksek deoksiriboz koruma aktivitesi sahip olduğu bulundu. 3-Y, 6-Y, 11-Y, 12-Y ve 13-Y fraksiyonları hariç CBY fraksiyonları CBK ve CBG ekstraktlarından daha yüksek deoksiriboz koruma aktivitesi gösterdi. Ek olarak CBY fraksiyonları standart antioksidanları ile karşılaştırıldığında 6-Y fraksiyonu hariç α -tokoferol ve BHA' dan daha etkili bulundu. Ayrıca 1-Y, 2-Y, 5-Y, 7-Y, 9-Y, 10-Y ve 14-Y fraksiyonlarının deoksiriboz koruma aktivitesi TBHK hariç diğer standart antioksidanlardan daha etkili olduğu bulundu.

Hutadilok-Towatana vd (2006) çalışmada *Laurentia longiflora* (*Campanulaceae*) bitkisinin metanol ekstraktı deoksiriboz koruma aktivitesi araştırılmış ve *longiflora* IC₅₀ değeri 9 mg/mL olarak bulunmuştur. *L. Longiflora* bitkisinin metanol ekstraktı *C. baskilensis* örneklerine göre daha düşük deoksiriboz koruma aktivitesi göstermiştir.

Kim vd (2010) çalışmada *Mosidae* (*Campanulaceae*) bitkisinin yaprak etanol ekstraktının deoksiriboz koruma aktivitesi belirlenmiştir. *Mosidae* bitkisinin yaprak etanol ekstraktı BHT ve α -tokoferol karşı daha düşük aktivite sahip olduğu bulunmuştur. Tez çalışmamızda CBY ekstraktı ve 1-Y, 2-Y, 5-Y, 7-Y, 9-Y, 10-Y ve 14-Y fraksiyonları deoksiriboz koruma aktivitesi BHT ve α -tokoferol a göre daha yüksek bulunmuştur.

İstatistiksel veri analizi Tukey HSD^{a,b} testinin tanımlamalara göre ve F dağılımını kullanarak, *C. baskilensis* örnekleri ve standart antioksidanlarının IC₅₀ değerleri a ile m arasında harflendirilmiştir. "a" en düşük ortalamayı ve örneklerin maksimum aktivitesini, "m" ise en yüksek ortalamayı ve örneklerin minimum aktivitesini olarak belirtmektedir. Deoksiriboz koruma aktivitesi sonuçları arasında 1-Y, 3-Y, 5-Y, 6-Y, 11-Y, 12-Y ve 13-Y fraksiyonları ve α -tokoferol, TBHK ve BHA' da farklı harfler bulunduğu göre anlamlı bir farklılık vardır. Diğer *C. baskilensis* örnekleri ve troloks ve BHT ise birden fazla ve farklı harfler olduğundan anlamlı bir farklılık yoktur. Değerlendirilen sonuçlar $p < 0.05$ olduğunda istatistiksel olarak anlamlıdır.

Yayli vd (2003) çalışmada *C. lactiflora* bitkisinin izolasyon sonucunda sitosterol β -D-glucoside izol edilmiş ve steroid molekülü yüksek elf 1D ve 2D NMR ve (+) FAB ve EI kütle spektrumları ile belirlenmiştir.

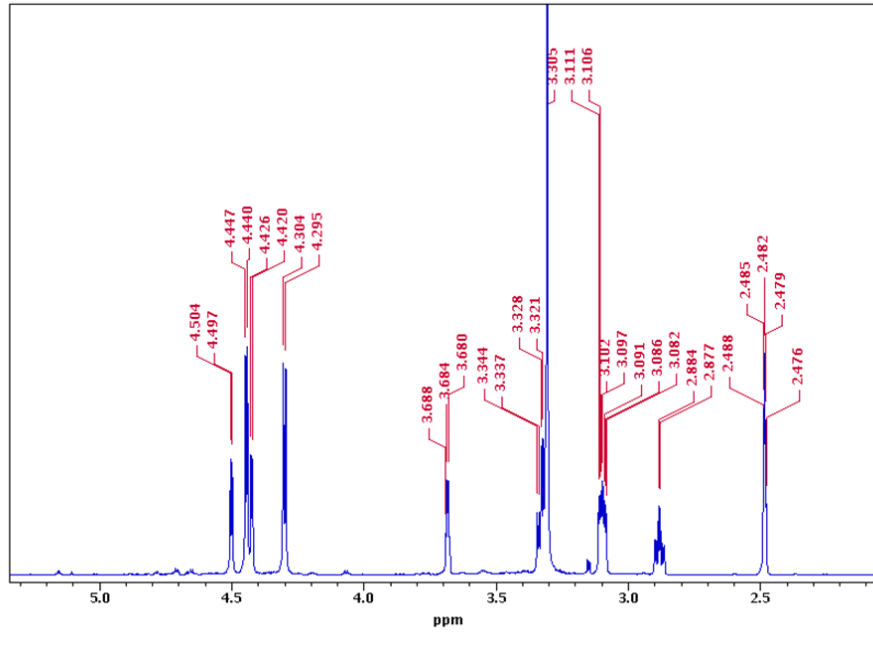
Kim vd (2017) Kore’ de *Campanula*’nın kemotaksonomik sınıflandırma çalışmasında kimyasal sınıflandırmaya Kore *Campanula*’nın ve *Campanulaceae* ailesinin işaret bileşiğinin analiz sonuçlarına göre tanımlanmasında faydalı olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada Kore *Campanula* türlerinin kimyasal profil analizlerinde steroid türevleri sahip olduğu ispat etmiştir.

4.3.2. İnositol Bileşiğinin Yapı Tayini

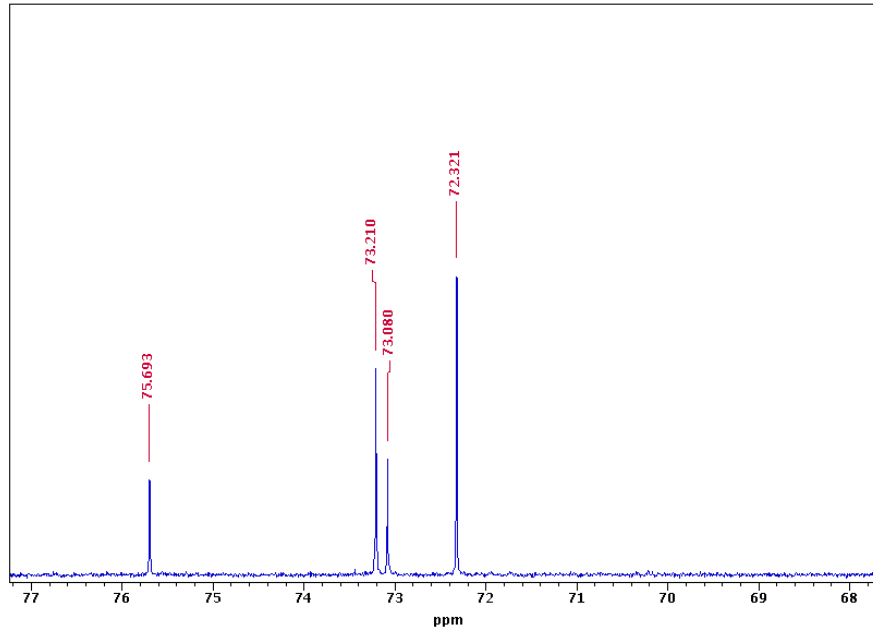
Yüksek aktivite gösteren 12-Y fraksiyonundan renksiz küp şeklinde kristal halinde madde kromatografik izolasyon işlemiyle izole edildi. İzole edilen bu metabolit madde DMSO ile çözüldü ve H-NMR spektroskopisi kullanılarak yapısını belirlendi. İzole edilen bileşiğin yapısı NMR spektrumları ile çözümlenmiş karbosiklik şeker olan inositol olduğu tespit edildi ve yapısı literatür verileri ile uyumlu olduğu bulunmuştur. İnositol bileşiğine ait DMSO çözücüsünde alınan H-NMR ve C13-NMR spektrumları “Şekil 4.8.” ve “Şekil 4.9.” de verilmiştir.

Dzhumyrko ve Shinkarenko (1971) yaptığı çalışmada *C. oblongifolia* yaprak etanol ekstraktan ve fraksiyonel kristalizasyon yoluyla inositol yapısı sahip bir molekül maddeyi izole edilmiş ve madenin L-inositol olarak tanımlanmıştır. Çalışmanın *Campanula* türlerinin yaprak kısımlarda inositol metabolitler olduğu ve aynı zamanda tez çalışmamıza uyumluluk sağlanmıştır.

Nikolova vd (2019) yaptığı çalışmada Balkan’ nın endemik bitkilerinden *C. lanata*’nın metanolik ekstraktlarının metabolit profilleri GC/MS ve HPTLC ile analiz edilmiş ve inositol olduğu belirlenmiştir.



Şekil 4.8. İnositol molekülüne ait H-NMR spektrumu



Şekil 4.9. İnositol molekülüne ait C-13 NMR spektrumu

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Campanula cinsine ait türler genellikle süs bitkisi olarak kullanılmaktadır, ek olarak çeşitli rahatsızlıkların tedavisinde kullanıldığı belirlenmiştir. Ayrıca *Campanula* türleri polisakkarit, alkaloid, flavonoid, fenolik asit, triterpen, antosiyanin, uçucu yağ, kumarin, steroidler ve inositoller gibi madde gruplarını içerdiği ve antiinflamatuvar, analjezik, antiobezite, ekspektoran, antihepatotoksik, antioksidan, antitümöral, antiaterosklerotik, nöroprotektif, yara iyileştirici, antidepresan, çeşitli enzim inhibitörleri ve tonik etki gibi farklı biyoaktivitelere sahip olduğu belirlenmiştir (Alhage vd, 2018; Assiri vd, 2014; Kim vd, 2010; Kim vd, 2012; Park vd, 2010; Sarikurkcu vd, 2017; Suntar vd, 2015; Taskin ve Bitis, 2016; Usta vd, 2014).

Tez çalışmasında yeni keşfedilen *C. baskilensis* bitkisinin ilk defa kimyasal içeriği ve biyoaktiviteleri araştırıldı. *C. baskilensis* bitkisinin kloroform-metanol ekstraktları yüksek kimyasal içerik ve biyoaktivite gösterdi. *C. baskilensis* bitkisinin kloroform-metanol ekstraktları içinde kimyasal tayinlerde CBG ve CBY ekstraktları CBK ekstraktına göre daha yüksek kimyasal içerik ve spesifik olarak fenolikler içermektedir. CBY ekstraktı çeşitli biyoaktivite testlerinde diğer ekstraktlara göre daha aktiftir. CBY ekstraktı daha yüksek aktiviteye sahip olduğundan aktif bileşenlere ulaşmak için fraksiyonlandırma işlemi uygulandı ve 14 farklı fraksiyon elde edildi.

CBY fraksiyonları çoğunlukla yapılan antioksidan, antibakteriyel ve enzim inhibisyon aktivite testlerinde CBY ekstraktı ve diğer ekstraktlara göre daha etkili bulundu. Bulunan tüm aktivite sonuçları standart antioksidan maddeleri, standart antibiyotik ilaçları ve standart inhibisyon ilaçları ile karşılaştırıldı. Literatürde yapılan kimyasal içerik tayinleri ve çeşitli biyolojik aktivite testleri ile sonuçlar karşılaştırıldı.

C. baskilensis ile ilgili ilerdeki çalışmalarda en yüksek aktiviteye sahip olan CBY fraksiyonlarından aktif bileşik veya bileşikler elde etmek için saflaştırma işlemleri yapıldı. Elde edilen aktif bileşikler tanımlamak için spektroskopik (*p*-HPLC, *p*-TLC, 1D, 2D, 3D NMR ve flaş kromatografisi) yöntemler uygulandı ve steroid ve inositol bileşikler izole edildi. Daha sonra elde edilen aktif bileşiklerle *in vivo* çalışmalar yapılabilir. Elde edilen sonuçlara göre aktif bileşikler veya ekstraktlar tamamlayıcı tıpta ilaç olma potansiyeli taşıyabilir ve bu amaçla kullanılabilir.

KAYNAKÇA

- Abdali, D., Samson, S. E. and Grover, A. K., "How effective are antioxidant supplements in obesity and diabetes?", *Medical Principles and Practice*, 24:3, 2015, ss. 201-215.
- Addar, L., Bensouici, C., Zennia, S. S. A., Haroun, S. B. and Mati, A., "Antioxidant, tyrosinase and urease inhibitory activities of camel α S-casein and its hydrolysate fractions", *Small Ruminant Research*, 1732019, ss. 30-35.
- Aderogba, M., Kgate, D. T., McGaw, L. J. and Eloff, J. N., "Isolation of antioxidant constituents from *Combretum apiculatum* subsp. *apiculatum*", *South African journal of botany*, 792012, ss. 125-131.
- Aggarwal, M., Boone, C. D., Kondeti, B. and McKenna, R., "Structural annotation of human carbonic anhydrases", *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 28:2, 2013, ss. 267-277.
- Ahmad, M., Muhammad, N., Ahmad, M., Arif Lodhi, M., Mahjabeen, Jehan, N., Khan, Z., Ranjit, R., Shaheen, F. and Iqbal Choudhary, M., "Urease inhibitor from *Datisca cannabina* linn", *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 23:3, 2008, ss. 386-390.
- Ahmad, V. U., Hussain, J., Hussain, H., Jassbi, A. R., Ullah, F., Lodhi, M. A., Yasin, A. and Choudhary, M. I., "First natural urease inhibitor from *Euphorbia decipiens*", *Chemical and pharmaceutical bulletin*, 51:6, 2003, ss. 719-723.
- Akgöl, S., Yalçinkaya, Y., Bayramoğlu, G., Denizli, A. and Arıca, M. Y., "Reversible immobilization of urease onto Procion Brown MX-5BR-Ni (II) attached polyamide hollow-fibre membranes", *Process Biochemistry*, 38:5, 2002, ss. 675-683.
- Alçitepe, E. and Yildiz, K., "Taxonomy of *Campanula tomentosa* Lam. and *C. vardariana* Bocquet from Turkey", *Turkish Journal of Botany*, 34:3, 2010, ss. 191-200.
- Alhage, J., Elbitar, H., Taha, S. and Benvegna, T., "In vitro Assessment of Antioxidant, Antimicrobial, Cytotoxic, Anti-inflammatory, and Antidiabetic Activities of *Campanula retrorsa* Crude Extracts", *Pharmacognosy Research*, 10:4, 2018, ss. 397-403.
- Altuner, E. M. 2008. *Bazı Karayosunu Türlerinin Antimikrobiyal Aktivitesinin Belirlenmesi*. Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı, 66-270.
- Ames, B. N., "Endogenous oxidative DNA damage, aging, and cancer", *Free radical research communications*, 7:3-6, 1989, ss. 121-128.
- Amtul, Z., Rasheed, M., Choudhary, M. I., Rosanna, S. and Khan, K. M., "Kinetics of novel competitive inhibitors of urease enzymes by a focused library of oxadiazoles/thiadiazoles and triazoles", *Biochemical and biophysical research communications*, 319:3, 2004, ss. 1053-1063.
- Amyes, S. G., "Enterococci and streptococci", *International Journal of Antimicrobial Agents*, 292007, ss. S43-S52.
- Andrade-Cetto, A., Becerra-Jiménez, J. and Cárdenas-Vázquez, R., "Alfa-glucosidase-inhibiting activity of some Mexican plants used in the treatment of type 2 diabetes", *Journal of Ethnopharmacology*, 116:1, 2008, ss. 27-32.

- Andrews, J. M., "Determination of minimum inhibitory concentrations", *Journal of antimicrobial Chemotherapy*, 48:suppl_1, 2001, ss. 5-16.
- Assiri, A. M. A., Ramadan, M. F., Alshmy, H. and Morsel, J.-T., "Bioactive compounds and antiradical potential of *Campanula medium* lipids", *Chemistry of Natural Compounds*, 50:6, 2014, ss. 1088-1091.
- Ata, A. 2012. *Studies in Natural Products Chemistry*. Elsevier, 225-245.
- Atmani, D., Chaher, N., Atmani, D., Berboucha, M., Debbache, N. and Boudaoud, H., "Flavonoids in human health: from structure to biological activity", *Current Nutrition & Food Science*, 5:4, 2009, ss. 225-237.
- Awad, A. B., Roy, R. and Fink, C. S., " β -sitosterol, a plant sterol, induces apoptosis and activates key caspases in MDA-MB-231 human breast cancer cells", *Oncology reports*, 10:2, 2003, ss. 497-500.
- Aydın, A., Sayal, A. and Işimer, A., "Serbest radikaller ve antioksidan savunma sistemi", *Gülhane Askeri Tıp Akademisi Basımevi*, 202001, ss. 75.
- Ayyıldız, G. 2019. *Nadir ve dar yayılışlı Aethionema turcica H. Duman & Aytaç, Astragalus beypazaricus Podlech & Aytaç ve Campanula damboldtiana PH Davis & Sorger türlerinin ISSR tekniği ile genetik çeşitliliğinin koruma amaçlı belirlenmesi*. Doktora, Ankara Üniversitesi Ankara Üniversitesi Akademik Arşiv Sistemi, 259, Ankara.
- Baiseitova, A., Jenis, J., Kim, J. Y., Li, Z. P. and Park, K. H., "Phytochemical analysis of aerial part of *Ikonnikovia kaufmanniana* and their protection of DNA damage", *Natural product research*2019, ss. 1-4.
- Balasundram, N., Sundram, K. and Samman, S., "Phenolic compounds in plants and agri-industrial by-products: Antioxidant activity, occurrence, and potential uses", *Food Chemistry*, 99:1, 2006, ss. 191-203.
- Balaydın, H. T., Şentürk, M., Göksu, S. and Menzek, A., "Synthesis and carbonic anhydrase inhibitory properties of novel bromophenols and their derivatives including natural products: Vidalol B", *European journal of medicinal chemistry*, 542012, ss. 423-428.
- Baltch, A. L. and Smith, R. P., "Pseudomonas aeruginosa: infections and treatment", *Pseudomonas aeruginosa: infections and treatment*:12, 1994, ss.
- Başer, E. F., "Gebelik ve Glokom", *Glokom-Katarakt/Journal of Glaucoma-Cataract*, 11:2, 2016, ss. 87-92.
- Başer, K. H. C. 2003. *Dietary Supplements of Plant Origin*. CRC Press, 39-50.
- Baytop, T. 1999. *Türkiye 'de Bitkilerle Tedavi* Nobel Tıp Kitapevleri Yayını, 480 İstanbul.
- Beauchamp, C. and Fridovich, I., "Superoxide dismutase: improved assays and an assay applicable to acrylamide gels", *Analytical biochemistry*, 44:1, 1971, ss. 276-287.
- Becker-Dillingen, J., "Handbuch des gesamten Gemeisebaues ", *Berlin-Hamburg: P. Parey*, 21950, ss. 436-447.
- Behçet, L. and İlçim, A., "*Campanula baskilensis* sp. nov. (Campanulaceae), a new chasmophyte from Turkey with unusual capsule dehiscence", *Nordic Journal of Botany*, 36:10, 2018, ss. e01940.
- Benli, M., Bingol, U., Geven, F., Guney, K. and Yigit, N., "An Investigation on the antimicrobial activity of some endemic plant species from Turkey", *African Journal of Biotechnology*, 7:1, 2008, ss. 1-5.

- Benov, L. and Beema, A. F., "Superoxide-dependence of the short chain sugars-induced mutagenesis", *Free radical biology and medicine*, 34:4, 2003, ss. 429-433.
- Berger, A., Jones, P. J. and Abumweis, S. S., "Plant sterols: factors affecting their efficacy and safety as functional food ingredients", *Lipids in health and disease*, 3:1, 2004, ss. 1-19.
- Bhattacharjee, S., "Reactive oxygen species and oxidative burst: roles in stress, senescence and signal transduction in plants", *Current Science* 2005, ss. 1113-1121.
- Blionis, G. J. and Vokou, D., "Pollination ecology of *Campanula* species on Mt Olympos, Greece", *Ecography*, 24:3, 2001, ss. 287-297.
- Blois, M. S., "Antioxidant determinations by the use of a stable free radical", *Nature*, 181:4617, 1958, ss. 1199-1200.
- Bombardelli, E. and Morazzoni, P., "The flavonoids: new perspectives in biological activities and therapeutics", *Chimica oggi*, 11:7-8, 1993, ss. 25-28.
- Borchardt, J. R., Wyse, D. L., Sheaffer, C. C., Kauppi, K. L., Fulcher, R. G., Ehlke, N. J., Biesboer, D. D. and Bey, R. F., "Antimicrobial activity of native and naturalized plants of Minnesota and Wisconsin", *Journal of Medicinal Plants Research*, 2:5, 2008, ss. 98-110.
- Borsch, T., Korotkova, N., Raus, T., Lobin, W. and Löhne, C., "The petD group II intron as a species level marker: utility for tree inference and species identification in the diverse genus *Campanula* (Campanulaceae)", *Willdenowia*, 39:1, 2009, ss. 7-34.
- Botterweck, A., Verhagen, H., Goldbohm, R., Kleinjans, J. and Van den Brandt, P., "Intake of butylated hydroxyanisole and butylated hydroxytoluene and stomach cancer risk: results from analyses in the Netherlands cohort study", *Food and Chemical Toxicology*, 38:7, 2000, ss. 599-605.
- Box, H. C., Freund, H. G., Budzinski, E. E., Wallace, J. C. and MacCubbin, A. E., "Free radical-induced double base lesions", *Radiation research*, 141:1, 1995, ss. 91-94.
- Brandt, K., Dötterl, S., Francke, W., Ayasse, M. and Milet-Pinheiro, P., "Flower Visitors of *Campanula*: Are Oligoleges More Sensitive to Host-Specific Floral Scents Than Polyleges?", *Journal of chemical ecology*, 43:1, 2017, ss. 4-12.
- Brandt, K. and Ishimaru, K. 1998. *Medicinal and Aromatic Plants X*. Springer, 45-66.
- Brandt, K., Kondo, T., Aoki, H. and Goto, T., "Structure and biosynthesis of anthocyanins in flowers of *Campanula*", *Phytochemistry*, 33:1, 1993, ss. 209-212.
- Branen, A., "Toxicology and biochemistry of butylated hydroxyanisole and butylated hydroxytoluene", *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 52:2, 1975, ss. 59.
- Buchholz, T., Chen, C., Zhang, X. and Melzig, M., "Pancreatic lipase and α -amylase inhibitory activities of plants used in Traditional Chinese Medicine (TCM)", *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 71:7, 2016, ss. 420-424.
- Buchholz, T. and Melzig, M. F., "Polyphenolic compounds as pancreatic lipase inhibitors", *Planta Medica*, 81:10, 2015, ss. 771-783.
- Cannell, R. J. 1998. *Natural products isolation*. Springer Science & Business Media, 473.
- Cavaliere, C., Foglia, P., Pastorini, E., Samperi, R. and Laganà, A., "Identification and mass spectrometric characterization of glycosylated flavonoids in *Triticum durum* plants by high-performance liquid chromatography with tandem mass

- spectrometry", *Rapid Communications in Mass Spectrometry: An International Journal Devoted to the Rapid Dissemination of Up-to-the-Minute Research in Mass Spectrometry*, 19:21, 2005, ss. 3143-3158.
- Chanda, J., Mukherjee, P. K., Biswas, R., Biswas, S., Tiwari, A. K. and Pargaonkar, A., "UPLC-QTOF-MS analysis of a carbonic anhydrase-inhibiting extract and fractions of *Luffa acutangula* (L.) Roxb (ridge gourd)", *Phytochemical Analysis*, 30:2, 2019, ss. 148-155.
- Chang, C.-C., Yang, M.-H., Wen, H.-M. and Chern, J.-C., "Estimation of total flavonoid content in propolis by two complementary colorimetric methods", *Journal of food and drug analysis*, 10:3, 2002, ss. 178-182.
- Charalampopoulos, D. and Rastall, R. A. 2009. *Prebiotics and Probiotics Science and Technology*. Springer, 1262.
- Cheeseman, K. and Slater, T., "An introduction to free radical biochemistry", *British medical bulletin*, 49:3, 1993, ss. 481-493.
- Chevallier, A. 1996. *The encyclopedia of medicinal plants*. Dorling Kindersley London, UK, 336.
- Chiba, S., "Molecular mechanism in α -glucosidase and glucoamylase", *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 61:8, 1997, ss. 1233-1239.
- Chung, K.-T., Wong, T. Y., Wei, C.-I., Huang, Y.-W. and Lin, Y., "Tannins and human health: a review", *Critical reviews in food science and nutrition*, 38:6, 1998, ss. 421-464.
- Clements Jr, R. S. and Darnell, B., "Myo-inositol content of common foods: development of a high-myo-inositol diet", *The American journal of clinical nutrition*, 33:9, 1980, ss. 1954-1967.
- Climent, M., Corma, A., Iborra, S. and Velty, A., "Activated hydrotalcites as catalysts for the synthesis of chalcones of pharmaceutical interest", *Journal of Catalysis*, 221:2, 2004, ss. 474-482.
- Contandriopoulos, J., "Differentiation and evolution of the genus *Campanula* in the Mediterranean region", *Plant biosystematics/edited by William F. Grant* 1984, ss. 141-158.
- Cook, N. C. and Samman, S., "Flavonoids—chemistry, metabolism, cardioprotective effects, and dietary sources", *The Journal of nutritional biochemistry*, 7:2, 1996, ss. 66-76.
- Corral-Debrinski, M., Shoffner, J., Lott, M. and Wallace, D., "Association of mitochondrial DNA damage with aging and coronary atherosclerotic heart disease", *Mutation Research/DNAging*, 275:3-6, 1992, ss. 169-180.
- Costa, M. A., Xia, Z.-Q., Davin, L. B. and Lewis, N. G. 1999. *Phytochemicals in Human Health Protection, Nutrition, and Plant Defense*. Springer, 67-87.
- Cowan, M. M., "Plant products as antimicrobial agents", *Clinical microbiology reviews*, 12:4, 1999, ss. 564-582.
- Cuendet, M., Potterat, O. and Hostettmann, K., "Flavonoids and phenylpropanoid derivatives from *Campanula barbata*", *Phytochemistry*, 56:6, 2001, ss. 631-636.
- Cunha, L. C., de Moraes, S. A., de Aquino, F. J., Chang, R., de Oliveira, A., Martins, M. M., Martins, C. H., Sousa, L. C., Barros, T. T. and da Silva, C. V., "Bioassay-guided fractionation and antimicrobial and cytotoxic activities of *Cassia bakeriana* extracts", *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 27:1, 2017, ss. 91-98.

- Cushnie, T. T., O'Driscoll, N. H. and Lamb, A. J., "Morphological and ultrastructural changes in bacterial cells as an indicator of antibacterial mechanism of action", *Cellular and molecular life sciences*, 73:23, 2016, ss. 4471-4492.
- Dai, J. and Mumper, R. J., "Plant phenolics: extraction, analysis and their antioxidant and anticancer properties", *Molecules*, 15:10, 2010, ss. 7313-7352.
- Dai, Q., Borenstein, A. R., Wu, Y., Jackson, J. C. and Larson, E. B., "Fruit and vegetable juices and Alzheimer's disease: the Kame Project", *The American journal of medicine*, 119:9, 2006, ss. 751-759.
- Dall'Agnol, R., Ferraz, A., Bernardi, A. P., Albring, D., Nör, C., Schapoval, E. E. and von Poser, G. L., "Bioassay-guided isolation of antimicrobial benzopyrans and phloroglucinol derivatives from *Hypericum* species", *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 19:4, 2005, ss. 291-293.
- Damboldt, J., "Materials for a flora of Turkey XXXII: Campanulaceae", *Notes from the Roy. Bot. Gard., Edinburgh*, 351976, ss. 39-52.
- Damboldt, J. *Campanula L.*-In: Davis, PH (ed.), *Flora of Turkey and east Aegean Islands 6*: Edinburgh University Press. Edinburgh.1978.
- Davis, P. *Flora of Turkey and the East Aegean Islands, Vol. 6*: 682-683: University Press, Edinburgh.1978.
- Davis, P., Mill, R. and Tan, K., "Flora of Turkey and The East Aegean Islands.(supplement) Edinburg Univ", *Press, Edinburgh*, 101988, ss.
- Davis, P. H., Cullen, J. and Coode, M. J. E. 1965. *Flora of Turkey*. University Press, 11.
- Demir, A., "Ekonomik açıdan biyolojik çeşitliliğin önemi", *İstanbul Ticaret Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*2009, ss. 55-68.
- Devasagayam, T. and Kesavan, P., "Radioprotective and antioxidant action of caffeine: mechanistic considerations", *Indian journal of experimental biology*, 34:4, 1996, ss. 291-297.
- Dewick, P. M. 2002. *Medicinal Natural Products*. Wiley, 507.
- Dinis, T. C., Madeira, V. M. and Almeida, L. M., "Action of phenolic derivatives (acetaminophen, salicylate, and 5-aminosalicylate) as inhibitors of membrane lipid peroxidation and as peroxyl radical scavengers", *Archives of biochemistry and biophysics*, 315:1, 1994, ss. 161-169.
- Dizdaroglu, M. and Jaruga, P., "Mechanisms of free radical-induced damage to DNA", *Free radical research*, 46:4, 2012, ss. 382-419.
- Dizdaroglu, M., Jaruga, P., Birincioglu, M. and Rodriguez, H., "Free radical-induced damage to DNA: mechanisms and measurement", *Free radical biology and medicine*, 32:11, 2002, ss. 1102-1115.
- Dogan, Y., Baslar, S., Ay, G. and Mert, H. H., "The use of wild edible plants in western and central Anatolia (Turkey)", *Economic Botany*, 58:4, 2004, ss. 684-690.
- Donaldson, M. S., "Nutrition and cancer: a review of the evidence for an anti-cancer diet", *Nutrition journal*, 3:1, 2004, ss. 19.
- Droge, W., "Free radicals in the physiological control of cell function", *Physiological reviews*, 82:1, 2002, ss. 47-95.
- Dudek, N. K., Sun, C. L., Burstein, D., Kantor, R. S., Goltsman, D. S. A., Bik, E. M., Thomas, B. C., Banfield, J. F. and Relman, D. A., "Novel microbial diversity and

- functional potential in the marine mammal oral microbiome", *Current Biology*, 27:24, 2017, ss. 3752-3762. e3756.
- Dumlu, M., Gurkan, E. and Tuzlaci, E., "Chemical composition and antioxidant activity of *Campanula alliariifolia*", *Natural product research*, 22:6, 2008, ss. 477-482.
- Durmaz-Çetin, B., Özcan, N., Oktar, M., Hamsan, H. and Gül, M., "The Change of Antimicrobial Resistance Rates of *Pseudomonas aeruginosa* Strains Isolated from Wounds and Abscesses in Three Years", *Turkish Society of Microbiology*, 342004, ss. 244-247.
- Dzhumyrko, S., "Glykosidi "kaempferol"(3, 5, 7, 4' tetraoxyflavone) iz *Campanula hypopolia*", *Khim Prir Soedin*, 21974, ss. 251-252.
- Dzhumyrko, S., "Kumarini vidov roda *Campanula*", *Khim Prir Soedin*, 41984, ss. 652.
- Dzhumyrko, S., "Flavonoidi vidov roda *Campanula*", *Khim Prir Soedin*, 51985, ss. 565.
- Dzhumyrko, S., Oganessian, E. and Shinkarenko, A., "Luteolin 7-glucoside from *Campanula lactiflora*", *Chemistry of Natural Compounds*, 5:5, 1969, ss. 365-366.
- Dzhumyrko, S. and Shinkarenko, A., "L-inositol from *Campanula oblongifolia*", *Chemistry of Natural Compounds*, 7:5, 1971, ss. 638-638.
- Ebaid, H., Bashandy, S. A., Alhazza, I. M., Rady, A. and El-Shehry, S., "Folic acid and melatonin ameliorate carbon tetrachloride-induced hepatic injury, oxidative stress and inflammation in rats", *Nutrition & metabolism*, 10:1, 2013, ss. 20.
- Eberhardt, M. V., Lee, C. Y. and Liu, R. H., "Antioxidant activity of fresh apples", *Nature*, 405:6789, 2000, ss. 903-904.
- Ebrahimabadi, A. H., Movahedpour, M. M., Batooli, H., Ebrahimabadi, E. H., Mazoochi, A. and Qamsari, M. M., "Volatile compounds analysis and antioxidant, antimicrobial and cytotoxic activities of *Mindium laevigatum*", *Iranian journal of basic medical sciences*, 19:12, 2016, ss. 1337.
- Egoshina, T. and Luginina, E., "Medicinal plants in folk medicine of taiga zone of Russia: peculiarities of use and resources", *Plant, fungal and* 2009, ss. 624.
- Ellman, G. L., Courtney, K. D., Andres Jr, V. and Featherstone, R. M., "A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity", *Biochemical pharmacology*, 7:2, 1961, ss. 88-95.
- Ercan, P. and El, S. N., "Inhibitory effects of chickpea and *Tribulus terrestris* on lipase, α -amylase and α -glucosidase", *Food Chemistry*, 2052016, ss. 163-169.
- Ertaş, A., Boğa, M., Yılmaz, M. A., Yeşil, Y., Haşimi, N., Kaya, M. S. e., Temel, H. and Kolak, U., "Chemical compositions by using LC-MS/MS and GC-MS and biological activities of *Sedum sediforme* (Jacq.) Pau", *Journal of agricultural and food chemistry*, 62:20, 2014, ss. 4601-4609.
- Ertas, A., Yılmaz, M. A. and Firat, M., "Chemical profile by LC-MS/MS, GC/MS and antioxidant activities of the essential oils and crude extracts of two *Euphorbia* species", *Natural product research*, 29:6, 2015, ss. 529-534.
- Evans, P. and Halliwell, B., "Free radicals and hearing: cause, consequence, and criteria", *Annals of the New York Academy of Sciences*, 884:1, 1999, ss. 19-40.
- Faizi, S., Dar, A., Siddiqi, H., Naqvi, S., Naz, A., Bano, S. and Lubna, "Bioassay-guided isolation of antioxidant agents with analgesic properties from flowers of *Tagetes patula*", *Pharmaceutical Biology*, 49:5, 2011, ss. 516-525.
- Fedorov, A. A. and Kovanda, M., "*Campanulaceae*", *Flora SSSR*, 241957, ss. 92-321.

- Feig, D. I., Reid, T. M. and Loeb, L. A., "Reactive oxygen species in tumorigenesis", *Cancer research*, 54:7 Supplement, 1994, ss. 1890s-1894s.
- Fomina, T. and Kukushkina, T., "Content of the major groups of biologically active substances in young leaves of *Campanula* species (Campanulaceae)", *Rastitel'nye Resursy*, 50:4, 2014, ss. 639-645.
- Formoso, G., Baldassarre, M. P., Ginestra, F., Carlucci, M. A., Bucci, I. and Consoli, A., "Inositol and antioxidant supplementation: Safety and efficacy in pregnancy", *Diabetes/metabolism research and reviews*, 35:5, 2019, ss. e3154.
- Fredrickson, J. K., Zachara, J. M., Balkwill, D. L., Kennedy, D., Shu-mei, W. L., Kostandarithes, H. M., Daly, M. J., Romine, M. F. and Brockman, F. J., "Geomicrobiology of high-level nuclear waste-contaminated vadose sediments at the Hanford Site, Washington State", *Appl. Environ. Microbiol.*, 70:7, 2004, ss. 4230-4241.
- Fridovich, I., "The biology of oxygen radicals", *Science*, 201:4359, 1978, ss. 875-880.
- Garcia-Fernandez, M., Delgado, G., Puche, J. E., González-Barón, S. and Castilla Cortázar, I., "Low doses of insulin-like growth factor I improve insulin resistance, lipid metabolism, and oxidative damage in aging rats", *Endocrinology*, 149:5, 2008, ss. 2433-2442.
- Gastaldo, P., "Compendium of Italian Officinal Flora, Part 23", *Fitoterapia*, 49:1978, ss. 27-38.
- Genestra, M., "Oxyl radicals, redox-sensitive signalling cascades and antioxidants", *Cellular signalling*, 19:9, 2007, ss. 1807-1819.
- Gerschman, R. 1954. *Glutathione*. Elsevier, 288-291.
- Gharavi, N. and El-Kadi, A. O., "tert-Butylhydroquinone is a novel aryl hydrocarbon receptor ligand", *Drug metabolism and disposition*, 33:3, 2005, ss. 365-372.
- Ghasemzadeh, A., Jaafar, H. Z. and Rahmat, A., "Antioxidant activities, total phenolics and flavonoids content in two varieties of Malaysia young ginger (*Zingiber officinale* Roscoe)", *Molecules*, 15:6, 2010, ss. 4324-4333.
- Gibson, E. L., Wardle, J. and Watts, C. J., "Fruit and vegetable consumption, nutritional knowledge and beliefs in mothers and children", *Appetite*, 31:2, 1998, ss. 205-228.
- Golmakani, E., Mohammadi, A., Sani, T. A. and Kamali, H., "Phenolic and flavonoid content and antioxidants capacity of pressurized liquid extraction and percolation method from roots of *Scutellaria pinnatifida* A. Hamilt. subsp *alpina* (Bornm) Rech. f", *The Journal of Supercritical Fluids*, 95:2014, ss. 318-324.
- Goncalves, S. and Romano, A. 2017. *Phenolic Compounds: Biological Activity*. IntechOpen, London, UK, 99.
- Gonelimali, F. D., Lin, J., Miao, W., Xuan, J., Charles, F., Chen, M. and Hatab, S. R., "Antimicrobial properties and mechanism of action of some plant extracts against food pathogens and spoilage microorganisms", *Frontiers in microbiology*, 9:2018, ss. 1639.
- Goodman, L. S. 1996. *the pharmacological basis of therapeutics*. McGraw-Hill New York, 1984.
- Grae, I. 1979. *Nature's Colors: Dyes from Plants*. Collier Books, 229.
- Gram, C., "Ueber die isolirte Farbung der Schizomyceten in Schnitt-und Trockenpreparaten", *Fortschritte der Medicin*, 2:1884, ss. 185-189.

- Griever, M. 1971. *A Modern Herbal*. Dover Publication, 233-335, NEW YORK.
- Guarrera, P. M., "Food medicine and minor nourishment in the folk traditions of Central Italy (Marche, Abruzzo and Latium)", *Fitoterapia*, 74:6, 2003, ss. 515-544.
- Güner, A. and Aslan, S. 2012. *Türkiye Bitkileri Listesi*. Nezahat Gökyiğit Botanik Bahçesi Yayınları, 262.
- Güner, A., Özhatay, N., Ekim, T. and Başer, K., "Flora of Turkey and the east Aegean Islands", *Supplement*, 22000, ss. 28.
- Halliwell, B., "Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease", *The American journal of medicine*, 91:3, 1991, ss. S14-S22.
- Halliwell, B. and Aruoma, O. I., "DNA damage by oxygen-derived species Its mechanism and measurement in mammalian systems", *FEBS letters*, 281:1-2, 1991, ss. 9-19.
- Halliwell, B. and Chirico, S., "Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance", *The American journal of clinical nutrition*, 57:5, 1993, ss. 715S-725S.
- Halliwell, B. and Gutteridge, J., "Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease", *Biochemical Journal*, 219:1, 1984, ss. 1.
- Halliwell, B. and Gutteridge, J. M. 2015. *Free radicals in biology and medicine*. Oxford University Press, USA, 905.
- Hamburger, M. and Hostettmann, K., "7. Bioactivity in plants: the link between phytochemistry and medicine", *Phytochemistry*, 30:12, 1991, ss. 3864-3874.
- Harman, D., "Free radical theory of aging", *Mutation Research/DNAging*, 275:3-6, 1992, ss. 257-266.
- Harrington, H. D., "Edible native plants of the Rocky Mountains", *University of New Mexico* 1967, ss. 347-349.
- Hashemi, F. and Zarei, M. A., "Tyrosinase inhibitory activity within hexane extract of ten screened plants from Kurdistan province of Iran", *Int J Adv Biol Biomed Res*, 2:11, 2014, ss. 2795-2799.
- Hasler, C. M. and Blumberg, J. B., "Phytochemicals: biochemistry and physiology. Introduction", *The Journal of nutrition*, 129:3, 1999, ss. 756S.
- Hassanien, M., El-Shamy, H. and Ghany, A. A., "Characterization of fatty acids, bioactive lipids, and radical scavenging activity of Canterbury bells seed oil", *Grasas y Aceites*, 65:2, 2014, ss. 019.
- Hayashi, M. A., Bizerra, F. C. and Junior, P. I. D. S. 2014. *Antimicrobial compounds from natural sources*. Frontiers E-books, 195.
- Hermes-Lima, M., Wang, E., Schulman, H., Storey, K. B. and Ponka, P., "Deoxyribose degradation catalyzed by Fe (III)-EDTA: kinetic aspects and potential usefulness for submicromolar iron measurements", *Molecular and cellular biochemistry*, 137:1, 1994, ss. 65-73.
- Heywood, V. H., Goaman, V., Dunkley, J. and King, C. 1993. *Flowering Plants of the World*. Oxford University Press, 336.
- Hollman, P. C. H. and Arts, I. C. W., "Flavonols, flavones and flavanols—nature, occurrence and dietary burden", *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 80:7, 2000, ss. 1081-1093.
- Horta, L. P., Mota, Y. C., Barbosa, G. M., Braga, T. C., Marriel, I. E., Fátima, Â. d. and Modolo, L. V., "Urease inhibitors of agricultural interest inspired by structures of

- plant phenolic aldehydes", *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 27:8, 2016, ss. 1512-1519.
- Hostettmann, K., Wolfender, J.-L. and Terreaux, C., "Modern screening techniques for plant extracts", *Pharmaceutical Biology*, 39:sup1, 2001, ss. 18-32.
- Huang, D., Ou, B. and Prior, R. L., "The chemistry behind antioxidant capacity assays", *Journal of agricultural and food chemistry*, 53:6, 2005, ss. 1841-1856.
- Hürkül, m. m. and köroğlu, A., "Campanulaceae familyasının etnobotanik kullanımı, kimyasal İçeriği ve biyolojik aktivitesi üzerine bir derleme", *TÜRK FARMAKOPE*, 12019, ss. 70.
- Hussein, H., Elnaggar, M. and Al-Zahrani, N., "Antioxidant role of folic acid against reproductive toxicity of cyhalothrin in male mice", *Glo. Adv. Res. J. Environ. Sci. Toxicol*, 1:4, 2012, ss. 066-071.
- Hutadilok-Towatana, N., Chaiyaputti, P., Panthong, K., Mahabusarakam, W. and Rukachaisirikul, V., "Antioxidative and free radical scavenging activities of some plants used in Thai folk medicine", *Pharmaceutical Biology*, 44:3, 2006, ss. 221-228.
- Ikeda, K., Takahashi, M., Nishida, M., Miyauchi, M., Kizu, H., Kameda, Y., Arisawa, M., Watson, A. A., Nash, R. J. and Fleet, G. W., "Homonojirimycin analogues and their glucosides from *Lobelia sessilifolia* and *Adenophora* spp.(Campanulaceae)", *Carbohydrate research*, 323:1-4, 1999, ss. 73-80.
- Innocenti, A., Sarıkaya, S. B. Ö., Gülçin, I. and Supuran, C. T., "Carbonic anhydrase inhibitors. Inhibition of mammalian isoforms I–XIV with a series of natural product polyphenols and phenolic acids", *Bioorganic & medicinal chemistry*, 18:6, 2010, ss. 2159-2164.
- Ishida, S., Okasaka, M., Ramos, F., Kashiwada, Y., Takaishi, Y., Kodzhimatov, O. K. and Ashurmetov, O., "New alkaloid from the aerial parts of *Codonopsis clematidea*", *Journal of natural medicines*, 62:2, 2008, ss. 236-238.
- Ishimaru, K., Ando, M., Takamiya, M., Terahara, N., Yamakawa, T., Shimomura, K. and Tanaka, N. 2001. *Transgenic Crops III*. Springer, 55-69.
- Janković, I. B., Drobac, M. M. and Lakušić, D. V., "Compounds of the methanolic leaf extract as chemotaxonomic markers for the *Campanula pyramidalis* complex (Campanulaceae)", *Acta Botanica Croatica*, 73:2, 2014, ss. 481-490.
- Jaradat, N. A. and Abualhasan, M., "Comparison in vitro of antioxidant activity between fifteen *Campanula* Species (Bellflower) from palestinian flora", *Pharmacogn J*, 7:5, 2015, ss. 276-279.
- Jeong, C.-H., Choi, G. N., Kim, J. H., Kwak, J. H., Kim, D. O., Kim, Y. J. and Heo, H. J., "Antioxidant activities from the aerial parts of *Platycodon grandiflorum*", *Food Chemistry*, 118:2, 2010, ss. 278-282.
- Jin, L. D., Ji-young, L., Dong-jin, L. and Lee, J.-Y., "Evaluation of Cytotoxicity, Carbohydrate, and Lipid Inhibitory Activity of *Codonopsis lanceolata* using Different Solvent Fractions", *Korean Journal of Crop Science*, 60:4, 2015, ss. 498-503.
- Jung, H. A., Karki, S., Kim, J. H. and Choi, J. S., "BACE1 and cholinesterase inhibitory activities of *Nelumbo nucifera* embryos", *Archives of pharmacal research*, 38:6, 2015, ss. 1178-1187.

- Jung, I.-H., Jang, S.-E., Joh, E.-H., Chung, J., Han, M. J. and Kim, D.-H., "Lancemaside A isolated from *Codonopsis lanceolata* and its metabolite echinocystic acid ameliorate scopolamine-induced memory and learning deficits in mice", *Phytomedicine*, 20:1, 2012, ss. 84-88.
- Kalkan, S. and Halkman, K., "Bacillus cereus ve içme sütünde oluşturduğu sorunlar", *Orlab On-Line Mikrobiyoloji Dergisi*, 4:1, 2006, ss. 1-11.
- Karabulut, H. and Gülay, M. Ş., "Antioksidanlar", *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 1:1, 2016, ss. 65-76.
- Karaca, A., Kösoğlu, M. and Boz, Ö., "Aydın ili Çine-Karpuzlu yöresinde balarılarının nektar ve poleninden faydalanabileceği bitkiler", *ADÜ Ziraat Fakültesi Dergisi*, 3(1) 2006, ss. 21 - 26.
- Karaosmanoglu, K., Sayar, N. A., Kurnaz, I. A. and Akbulut, B. S., "Assessment of Berberine as a multi-target antimicrobial: a multi-omics study for drug discovery and repositioning", *Omics: a journal of integrative biology*, 18:1, 2014, ss. 42-53.
- Karthikeyan, R., Manivasagam, T., Anantharaman, P., Balasubramanian, T. and Somasundaram, S., "Chemopreventive effect of *Padina boergesenii* extracts on ferric nitrilotriacetate (Fe-NTA)-induced oxidative damage in Wistar rats", *Journal of applied phycology*, 23:2, 2011, ss. 257-263.
- Kaşkatepe, B. and Yıldız, S., "Antibiotic susceptibility and frequency of extended spectrum beta lactamase of *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from urinary tract infections", *Türk Microbiol. Cem. Derg.*, 392009, ss. 36-39.
- Kehrer, J. P., "The Haber–Weiss reaction and mechanisms of toxicity", *Toxicology*, 149:1, 2000, ss. 43-50.
- Khanal, T., Choi, J. H., Hwang, Y. P., Chung, Y. C. and Jeong, H. G., "Saponins isolated from the root of *Platycodon grandiflorum* protect against acute ethanol-induced hepatotoxicity in mice", *Food and Chemical Toxicology*, 47:3, 2009, ss. 530-535.
- Khansari, E., Zarre, S., Alizadeh, K., Attar, F., Aghabeigi, F. and Salmaki, Y., "Pollen morphology of *Campanula* (*Campanulaceae*) and allied genera in Iran with special focus on its systematic implication", *Flora-Morphology, Distribution, Functional Ecology of Plants*, 207:3, 2012, ss. 203-211.
- Kim, A.-J., Han, M.-R., Kim, M.-H., Lee, M., Yoon, T.-J. and Ha, S.-D., "The antioxidant and chemopreventive potentialities of *Mosidae* (*Adenophora remotiflora*) leaves", *Nutrition research and practice*, 4:1, 2010, ss. 30-35.
- Kim, H.-J., Son, D. C., Kim, H.-J., Choi, K., Oh, S.-H. and Kang, S.-H., "The chemotaxonomic classification of Korean *Campanulaceae* based on triterpene, sterol, and polyacetylene contents", *Biochemical systematics and ecology*, 742017, ss. 11-18.
- Kim, H.-Y., Lim, S.-H., Park, Y.-H., Ham, H.-J., Lee, K.-J., Park, D.-S., Kim, K.-H. and Kim, S.-M., "Screening of α -amylase, α -glucosidase and lipase inhibitory activity with Gangwon-do wild plants extracts", *Journal of the Korean Society of Food Science and Nutrition*, 40:2, 2011, ss. 308-315.
- Kim, J. Y., Hwang, Y. P., Kim, D. H., HAN, E. H., Chung, Y. C., Roh, S. H. and Jeong, H. G., "Inhibitory effect of the saponins derived from roots of *Platycodon grandiflorum* on carrageenan-induced inflammation", *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 70:4, 2006, ss. 858-864.

- Kim, M.-S., Kim, K.-H. and Yook, H.-S., "Antioxidative effects of *Campanula takesimana* Nakai extract", *Journal of the Korean Society of Food Science and Nutrition*, 41:10, 2012, ss. 1331-1337.
- Kim, Y.-J. and Uyama, H., "Tyrosinase inhibitors from natural and synthetic sources: structure, inhibition mechanism and perspective for the future", *Cellular and molecular life sciences CMLS*, 62:15, 2005, ss. 1707-1723.
- Korkmaz, B., Fandakli, S., Barut, B., Yildirim, S., Sener, S. O., Ozturk, E., Terzioglu, S. and Yayli, N., "Volatile and Phenolic Components and Antioxidant, Acetylcholinesterase, Tyrosinase, α -Glucosidase Inhibitory Effects of Extracts Obtained From *Campanula latifolia* L. subsp. *latifolia*", *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 23:5, 2020, ss. 1118-1131.
- Kovacic, P., Pozos, R. S., Somanathan, R., Shangari, N. and O'Brien, P. J., "Mechanism of mitochondrial uncouplers, inhibitors, and toxins: focus on electron transfer, free radicals, and structure-activity relationships", *Current medicinal chemistry*, 12:22, 2005, ss. 2601-2623.
- Krajewska, B., "Ureases I. Functional, catalytic and kinetic properties: A review", *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, 59:1-3, 2009, ss. 9-21.
- Kumar, V., Abbas, A. K., Fausto, N. and Aster, J. C. 2014. *Pathologic Basis of Disease*. Elsevier health sciences, 1408.
- Kunkel, G. 1984. *Plants for human consumption Koenigstein*. Koelz Scientific Books, 523-527.
- Lafay, S. and Gil-Izquierdo, A., "Bioavailability of phenolic acids", *Phytochemistry Reviews*, 7:2, 2008, ss. 301.
- Lam, J. and Kaufmann, F. 1969. *Acetylenic constituents of plant family campanulaceae*. Soc chemical industry 14 belgrave square, london sw1x 8ps, england, 1430-&.
- Lammers, T. G. 2007. *Campanulaceae*. Royal Botanic Gardens, Kew, 675.
- Lau, J. A. and Galloway, L. F., "Effects of low-efficiency pollinators on plant fitness and floral trait evolution in *Campanula americana* (Campanulaceae)", *Oecologia*, 141:4, 2004, ss. 577-583.
- Launert, E. 1989. *The Hamlyn Guide to Edible and Medicinal Plants of Britain and Northern Europe*. Hamlyn, 288.
- Lee, S.-E., Sung, J.-S., Jang, I.-B., Kim, G.-S., Ahn, T.-J., Han, H.-S., Kim, J.-E., Kim, Y.-O., Park, C.-B. and Cha, S.-W., "Investigation on antioxidant activity in plant resources", *Korean Journal of Medicinal Crop Science*, 16:5, 2008, ss. 356-370.
- Lee, Y.-J., Han, S. B., Nam, S.-Y., Oh, K.-W. and Hong, J. T., "Inflammation and Alzheimer's disease", *Archives of pharmacal research*, 33:10, 2010, ss. 1539-1556.
- Leonard, S. S., Harris, G. K. and Shi, X., "Metal-induced oxidative stress and signal transduction", *Free radical biology and medicine*, 37:12, 2004, ss. 1921-1942.
- Lewis, P. and Lynch, M. 1998. *Campanulas*. Batsford, 176.
- Li, J.-T., Yang, W.-Z., Wang, S.-X., Li, S.-H. and Li, T.-S., "Improved synthesis of chalcones under ultrasound irradiation", *Ultrasonics Sonochemistry*, 9:5, 2002a, ss. 237-239.
- Li, Y. and Schellhorn, H. E., "New developments and novel therapeutic perspectives for vitamin C", *The Journal of nutrition*, 137:10, 2007, ss. 2171-2184.

- Li, Y., Seacat, A., Kuppusamy, P., Zweier, J. L., Yager, J. D. and Trush, M. A., "Copper redox-dependent activation of 2-tert-butyl (1, 4) hydroquinone: formation of reactive oxygen species and induction of oxidative DNA damage in isolated DNA and cultured rat hepatocytes", *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 518:2, 2002b, ss. 123-133.
- Lien, E. J., Ren, S., Bui, H.-H. and Wang, R., "Quantitative structure-activity relationship analysis of phenolic antioxidants", *Free radical biology and medicine*, 26:3-4, 1999, ss. 285-294.
- Liochev, S. I. and Fridovich, I., "The role of O₂·- in the production of HO·: in vitro and in vivo", *Free radical biology and medicine*, 16:1, 1994, ss. 29-33.
- Liu, R. H., "Potential synergy of phytochemicals in cancer prevention: mechanism of action", *The Journal of nutrition*, 134:12, 2004, ss. 3479S-3485S.
- Liu, R. H., "Health-promoting components of fruits and vegetables in the diet", *Advances in nutrition*, 4:3, 2013, ss. 384S-392S.
- Lobo, V., Patil, A., Phatak, A. and Chandra, N., "Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health", *Pharmacognosy reviews*, 4:8, 2010, ss. 118.
- Lyons, M. A. and Brown, A. J., "7-Ketocholesterol", *The international journal of biochemistry & cell biology*, 31:3-4, 1999, ss. 369-375.
- Madigan, M. T. and Martinko, J. M., "Microorganisms and microbiology", *Brock biology of microorganisms. 11th ed. Upper Saddle River, New Jersey (NJ): Pearson Prentice Hall* 2006, ss. 1-20.
- Malviya, N. and Malviya, S., "Bioassay guided fractionation-an emerging technique influence the isolation, identification and characterization of lead phytomolecules", *Hosp. Pharm*, 2:5, 2017, ss. 1-6.
- Mandal, S. M., Chakraborty, D. and Dey, S., "Phenolic acids act as signaling molecules in plant-microbe symbioses", *Plant signaling & behavior*, 5:4, 2010, ss. 359-368.
- Masalha, M., Borovok, I., Schreiber, R., Aharonowitz, Y. and Cohen, G., "Analysis of Transcription of the *Staphylococcus aureus* Aerobic Class Ib and Anaerobic Class III Ribonucleotide Reductase Genes in Response to Oxygen", *Journal of Bacteriology*, 183:24, 2001, ss. 7260-7272.
- Mathai, K., "Nutrition in the adult years", *Krause's food, nutrition, and diet therapy, 10th ed., ed. LK Mahan and S. Escott-Stump*, 2712000, ss. 274-275.
- Mathew, S. and Abraham, T. E., "In vitro antioxidant activity and scavenging effects of *Cinnamomum verum* leaf extract assayed by different methodologies", *Food and Chemical Toxicology*, 44:2, 2006, ss. 198-206.
- Mayur, B., Sancheti, S., Shruti, S. and Sung-Yum, S., "Antioxidant and-glucosidase inhibitory properties of *Carpesium abrotanoides* L", *Journal of Medicinal Plants Research*, 4:15, 2010, ss. 1547-1553.
- McCord, J. M. and Fridovich, I., "Superoxide dismutase an enzymic function for erythrocuprein (hemocuprein)", *Journal of Biological chemistry*, 244:22, 1969, ss. 6049-6055.
- McDougall, G. J., Kulkarni, N. N. and Stewart, D., "Berry polyphenols inhibit pancreatic lipase activity in vitro", *Food Chemistry*, 115:1, 2009, ss. 193-199.
- Mecocci, P., MacGarvey, U. and Beal, M. F., "Oxidative damage to mitochondrial DNA is increased in Alzheimer's disease", *Annals of Neurology: Official Journal of the*

- American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 36:5, 1994, ss. 747-751.
- Mikkola, R. 2006. *Food and Indoor Air Isolated Bacillus Non-Protein Toxins:: Structures, Physico-Chemical Properties and Mechanisms of Effects on Eukaryotic Cells*. University of Helsinki Dissertations bioscientiarum molecularium Universitatis Helsingiensis in Viikki, 96., Helsinki, Finland.
- Miller, D. M., Buettner, G. R. and Aust, S. D., "Transition metals as catalysts of "autoxidation" reactions", *Free radical biology and medicine*, 8:1, 1990, ss. 95-108.
- Miller, H. E., Rigelhof, F., Marquart, L., Prakash, A. and Kanter, M., "Antioxidant content of whole grain breakfast cereals, fruits and vegetables", *Journal of the American College of Nutrition*, 19:sup3, 2000, ss. 312S-319S.
- Moad, G. and Solomon, D. H. 2006. *The chemistry of radical polymerization*. Elsevier, 413-451.
- Moerman, D. E. 1998. *Native American Ethnobotany*. Timber press Portland, OR, 927.
- Moghadasian, M. H., McManus, B. M., Pritchard, P. H. and Frohlich, J. J., "'Tall oil"-derived phytosterols reduce atherosclerosis in ApoE-deficient mice", *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 17:1, 1997, ss. 119-126.
- Mogoşanu, G. D., Bejenaru, C., Bejenaru, L. E., Biţă, A., Blendea, A. and Scorei, I. D., "Histo-Anatomical And Chromatographic Researches On *Campanula Persicifolia* L.(Campanulaceae) Species", *Annals of the University of Craiova-Agriculture, Montanology, Cadastre Series*, 48:2, 2019, ss. 95-104.
- Mohamed, R., Pineda, M. and Aguilar, M., "Antioxidant capacity of extracts from wild and crop plants of the Mediterranean region", *Journal of food science*, 72:1, 2007, ss. S059-S063.
- Moore-Neibel, K., Gerber, C., Patel, J., Friedman, M. and Ravishankar, S., "Antimicrobial activity of lemongrass oil against *Salmonella enterica* on organic leafy greens", *Journal of applied microbiology*, 112:3, 2012, ss. 485-492.
- Moosavi, S. R., Ardekani, M. R. S., Vazirian, M. and Lamardi, S. N. S., "*Campanula latifolia*, Giant Bellflower; Ethno-botany, Phytochemical and Antioxidant Evaluation", *Traditional and Integrative Medicine*, 3:3, 2018, ss. 113-119.
- Morton, J. F. 1977. *Major medicinal plants*. Thomas, 1977, 3-81.
- Moss, G., "Nomenclature of steroids (Recommendations 1989)", *Pure and Applied Chemistry*, 61:10, 1989, ss. 1783-1822.
- Motamed, S. M. and Naghibi, F., "Antioxidant activity of some edible plants of the Turkmen Sahra region in northern Iran", *Food Chemistry*, 119:4, 2010, ss. 1637-1642.
- Mrisra, S. S. and Tenari, R. S., "J. Indian Chem.Soc.", 1973, ss. 50, 68–70.
- Mukerjee, P. and Wahil, A., "Integrated approaches towards drug development from Ayurveda and other Indian system of medicine", *J. Ethnopharmacol*, 1032006, ss. 25-35.
- Mukherjee, P. K., Maiti, K., Mukherjee, K. and Houghton, P. J., "Leads from Indian medicinal plants with hypoglycemic potentials", *Journal of Ethnopharmacology*, 106:1, 2006, ss. 1-28.
- Mukherjee, P. K., Marcheselli, V. L., Serhan, C. N. and Bazan, N. G., "Neuroprotectin D1: a docosahexaenoic acid-derived docosatriene protects human retinal pigment

- epithelial cells from oxidative stress", *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101:22, 2004, ss. 8491-8496.
- Mukhopadhyay, D., Dasgupta, P., Roy, D. S., Palchoudhuri, S., Chatterjee, I., Ali, S. and Dastidar, S. G., "A Sensitive In vitro Spectrophotometric Hydrogen Peroxide Scavenging Assay using 1, 10-Phenanthroline", *Free Radicals & Antioxidants*, 6:1, 2016, ss. 124-132.
- Naidu, K. A., "Vitamin C in human health and disease is still a mystery? An overview", *Nutrition journal*, 2:1, 2003, ss. 7.
- Nakamura, Y., Kumagai, T., Yoshida, C., Naito, Y., Miyamoto, M., Ohigashi, H., Osawa, T. and Uchida, K., "Pivotal role of electrophilicity in glutathione S-transferase induction by tert-butylhydroquinone", *Biochemistry*, 42:14, 2003, ss. 4300-4309.
- Nataro, J. P. and Kaper, J. B., "Diarrheagenic escherichia coli", *Clinical microbiology reviews*, 11:1, 1998, ss. 142-201.
- Nations, U. 2015. *World Population Ageing 2015*. United Nations, 1-32.
- Newman, D. J. and Cragg, G. M., "Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014", *Journal of natural products*, 79:3, 2016, ss. 629-661.
- Nikolova, M., Aneva, I., Zhelev, P. and Berkov, S., "GC/MS Based Metabolite Profiling and Antioxidant Activity of Balkan and Bulgarian Endemic Plants", *Agriculturae Conspectus Scientificus*, 84:1, 2019, ss. 59-65.
- Nishikimi, M., Rao, N. A. and Yagi, K., "The occurrence of superoxide anion in the reaction of reduced phenazine methosulfate and molecular oxygen", *Biochemical and biophysical research communications*, 46:2, 1972, ss. 849-854.
- Njie-Mbye, Y. F., Chitnis, M. K., Opere, C. A. and Ohia, S. E., "Lipid peroxidation: pathophysiological and pharmacological implications in the eye", *Frontiers in physiology*, 4:2013, ss. 366.
- Nunomura, A., Perry, G., Aliev, G., Hirai, K., Takeda, A., Balraj, E. K., Jones, P. K., Ghanbari, H., Wataya, T. and Shimohama, S., "Oxidative damage is the earliest event in Alzheimer disease", *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 60:8, 2001, ss. 759-767.
- Oğuz, F. and Tepe, I., "Yüksekova (Hakkâri) Yöresinde Halk Tababetinde Kullanılan Bitkiler ve Kullanım Alanları", *Turkish Journal of Weed Science*, 20:2, 2017, ss. 28-37.
- Ohshima, H. and Bartsch, H., "Chronic infections and inflammatory processes as cancer risk factors: possible role of nitric oxide in carcinogenesis", *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 305:2, 1994, ss. 253-264.
- Orhan, I. and Aslan, M., "Appraisal of scopolamine-induced anti-amnesic effect in mice and in vitro anti-acetylcholinesterase and antioxidant activities of some traditionally used Lamiaceae plants", *Journal of Ethnopharmacology*, 122:2, 2009, ss. 327-332.
- Ostlund Jr, R. E., "Phytosterols in human nutrition", *Annual review of nutrition*, 22:1, 2002, ss. 533-549.
- Ouzounis, T., Fretté, X., Rosenqvist, E. and Ottosen, C.-O., "Spectral effects of supplementary lighting on the secondary metabolites in roses, chrysanthemums, and campanulas", *Journal of plant physiology*, 171:16, 2014, ss. 1491-1499.

- Oxide, N., "Peroxynitrite in Health and Disease, ed", *P. Pacher, SJ Beckman and L. Liaudet*, 872007, ss. 315.
- Oyaizu, M., "Studies on products of browning reaction", *The Japanese journal of nutrition and dietetics*, 44:6, 1986, ss. 307-315.
- Özcan, M. and Eminağaoğlu, Ö., "Endemik *Campanula betulifolia* ve *C. choruhensis* (Campanulaceae)'in anatomik özellikleri ve koruma durumları", 12018, ss. 11-16.
- Özhatay, N., Kültür, Ş. and Aslan, S., "Check-list of additional taxa to the supplement Flora of Turkey IV", *Turkish Journal of Botany*, 33:3, 2009, ss. 191-226.
- Özyürek, M., Bektaşoğlu, B., Güçlü, K. and Apak, R., "Hydroxyl radical scavenging assay of phenolics and flavonoids with a modified cupric reducing antioxidant capacity (CUPRAC) method using catalase for hydrogen peroxide degradation", *Analytica chimica acta*, 616:2, 2008, ss. 196-206.
- Pacher, P., Beckman, J. S. and Liaudet, L., "Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease", *Physiological reviews*, 87:1, 2007, ss. 315-424.
- Parihaar, R. S., Bargali, K. and Bargali, S. S., "Diversity and uses of Ethno-medicinal plants associated with traditional agroforestry systems in Kumaun Himalaya", *Indian Journal of Agricultural Sciences*, 84:12, 2014, ss. 1470-1476.
- Park, S.-B., Lee, J.-H., Kim, H.-D., Soe, K.-H., Jeong, H.-S., Kim, D.-H. and Lee, S.-E., "Screening of Plant Extracts with Cholinesterase Inhibition Activity", *Korean Journal of Plant Resources*, 31:5, 2018, ss. 433-452.
- Park, S.-H., Sim, Y.-B., Lim, S.-S., Kim, J.-K., Lee, J.-K. and Suh, H.-W., "Antinociception effect and mechanisms of *Campanula punctata* extract in the mouse", *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology*, 14:5, 2010, ss. 285-289.
- Park, W. S., Kim, H.-J., Choe, S. J., Khalil, A. A. K., Akter, K.-M., Shin, M. C., Chung, H.-J., Park, J. H. and Ahn, M.-J., "Anatomical characterization and LC-MS profiling of *Adenophora* roots from Korea", *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 29:6, 2019, ss. 695-701.
- Parker, R. S. 1989. *Advances in Food and Nutrition Research*. Elsevier, 157-232.
- Parthasarathy, L. K., Ratnam, L., Seelan, S., Tobias, C., Casanova, M. F. and Parthasarathy, R. N., "Mammalian inositol 3-phosphate synthase: its role in the biosynthesis of brain inositol and its clinical use as a psychoactive agent", *Biology of Inositols and Phosphoinositides* 2006, ss. 293-314.
- Pârnu, C., "Enciclopedia plantelor. vol. I, Ed", *Tehnică, București* 2002, ss. 13-15.
- Pastor, N., Weinstein, H., Jamison, E. and Brenowitz, M., "A detailed interpretation of OH radical footprints in a TBP-DNA complex reveals the role of dynamics in the mechanism of sequence-specific binding", *Journal of molecular biology*, 304:1, 2000, ss. 55-68.
- Patil, S., Jolly, C. and Narayanan, S., "Free radical scavenging activity of *Acacia catechu* and *Rotula aquatica*: implications in cancer therapy", *Indian drugs*, 40:6, 2003, ss. 328-332.
- Patra, D., Kiran, U. and Pande, P., "Urease and Nitrification Retardation Properties in Natural Essential Oils and Their By-products", *Communications in soil science and plant analysis*, 37:11-12, 2006, ss. 1663-1673.

- Paudel, B., Bhattarai, H. D., Kim, I. C., Lee, H., Sofronov, R., Ivanova, L., Poryadina, L. and Yim, J. H., "Estimation of antioxidant, antimicrobial activity and brine shrimp toxicity of plants collected from Oymyakon region of the Republic of Sakha (Yakutia), Russia", *Biological research*, 47:1, 2014, ss. 10.
- Pelletier Jr, L. L. 1996. *Medical Microbiology. 4th edition*. University of Texas Medical Branch at Galveston, 96.
- Peterhans, E., "Oxidants and antioxidants in viral diseases: disease mechanisms and metabolic regulation", *The Journal of nutrition*, 127:5, 1997, ss. 962S-965S.
- Petlevski, R., Flajs, D., Kalodera, Z. and Končić, M. Z., "Composition and antioxidant activity of aqueous and ethanolic Pelargonium radula extracts", *South African journal of botany*, 85:2013, ss. 17-22.
- Pham-Huy, L. A., He, H. and Pham-Huy, C., "Free radicals, antioxidants in disease and health", *International journal of biomedical science: IJBS*, 4:2, 2008, ss. 89.
- Phaniendra, A., Jestadi, D. B. and Periyasamy, L., "Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases", *Indian journal of clinical biochemistry*, 30:1, 2015, ss. 11-26.
- Pieroni, A., "Medicinal plants and food medicines in the folk traditions of the upper Lucca Province, Italy", *Journal of Ethnopharmacology*, 70:3, 2000, ss. 235-273.
- Pinna, A., Sechi, L. A., Zanetti, S., Usai, D., Delogu, G., Cappuccinelli, P. and Carta, F., "Bacillus cereus keratitis associated with contact lens wear", *Ophthalmology*, 108:10, 2001, ss. 1830-1834.
- Politeo, O., Skocibusic, M., Burcul, F., Maravic, A., Carev, I., Ruscic, M. and Milos, M., "Campanula portenschlagiana Roem. et Schult.: Chemical and antimicrobial activities", *Chemistry & Biodiversity*, 10:6, 2013, ss. 1072-1080.
- Politeo, O., Talic, S. and Ruscic, M., "Edraianthus pumilio (Schult.) A. DC.: Phytochemical and biological profile", *Journal of medicinal plant research*, 13:5, 2019, ss. 96.
- Pollard, C. J. and Amuti, K. S., "Fructose oligosaccharides: possible markers of phylogenetic relationships among dicotyledonous plant families", *Biochemical systematics and ecology*, 9:1, 1981, ss. 69-78.
- Polunin, O. 1969. *Flowers of Europe. A field guide*. Oxford U.P., 662.
- Prieto, P., Pineda, M. and Aguilar, M., "Spectrophotometric quantitation of antioxidant capacity through the formation of a phosphomolybdenum complex: specific application to the determination of vitamin E", *Analytical biochemistry*, 269:2, 1999, ss. 337-341.
- Rameau, J.-C., Mansion, D. and Dumé, G. 1989. *Flore forestière française. Forêt privée française*, 2241-2275.
- Rao, A. A., Sridhar, G. R. and Das, U. N., "Elevated butyrylcholinesterase and acetylcholinesterase may predict the development of type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease", *Medical Hypotheses*, 69:6, 2007, ss. 1272-1276.
- Rao, B. N., "Bioactive phytochemicals in Indian foods and their potential in health promotion and disease prevention", *Asia Pacific Journal of clinical nutrition*, 12:1, 2003, ss. 9-22.
- Rauf, A. and Jehan, N. 2017. *Enzyme Inhibitors and Activators*. InTech, Rijeka, 165-177.

- Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Yang, M. and Rice-Evans, C., "Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay", *Free radical biology and medicine*, 26:9-10, 1999, ss. 1231-1237.
- Reller, L. B., Weinstein, M., Jorgensen, J. H. and Ferraro, M. J., "Antimicrobial susceptibility testing: a review of general principles and contemporary practices", *Clinical infectious diseases*, 49:11, 2009, ss. 1749-1755.
- Rhodes, C. J. 2000. *Toxicology of the human environment*. CRC Press, 339-363.
- Richter, C., "Reactive oxygen and DNA damage in mitochondria", *Mutation Research/DNAging*, 275:3-6, 1992, ss. 249-255.
- Rinaldi, P., Polidori, M. C., Metastasio, A., Mariani, E., Mattioli, P., Cherubini, A., Catani, M., Cecchetti, R., Senin, U. and Mecocci, P., "Plasma antioxidants are similarly depleted in mild cognitive impairment and in Alzheimer's disease", *Neurobiology of aging*, 24:7, 2003, ss. 915-919.
- Roi, J. 1955. *Traité des plantes médicinales chinoises*. Lechevalier, 484.
- Routledge, M. N., Wink, D. A., Keefer, L. K. and Dipple, A., "DNA sequence changes induced by two nitric oxide donor drugs in the supF assay", *Chemical research in toxicology*, 7:5, 1994, ss. 628-632.
- Rudkowska, I., "Plant sterols and stanols for healthy ageing", *Maturitas*, 66:2, 2010, ss. 158-162.
- Russo, A., Izzo, A. A., Borrelli, F., Renis, M. and Vanella, A., "Free radical scavenging capacity and protective effect of Bacopa monniera L. on DNA damage", *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 17:8, 2003, ss. 870-875.
- Ryan, K. J. and Ray, C. G., "Medical microbiology", *McGraw Hill*, 42004, ss. 370.
- Sahreen, S., Khan, M. R. and Khan, R. A., "Evaluation of antioxidant activities of various solvent extracts of Carissa opaca fruits", *Food Chemistry*, 122:4, 2010, ss. 1205-1211.
- Salajeghe, M., Moradalizadeh, M., Mehrabpanah, M. and Heidari, A., "Chemical Constituents of the Essential Oil of Campanula kermanica from Kerman, Iran", *Chemistry of Natural Compounds*, 51:2, 2015, ss. 361-362.
- Sancheti, S., Sancheti, S. and Seo, S.-Y., "Evaluation of antiglycosidase and anticholinesterase activities of Boehmeria nivea", *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*, 23:2, 2010, ss. 236-240.
- Sarı, D. (2010). Biyoçeşitlilik ve floristik çeşitlilik açısından alpin alanların önemi. III. *Ulusal Karadeniz Ormancılık Kongresi*, Artvin Çoruh Üniversitesi, 1447-1455.
- Sarikurkcu, C., Targan, S., Ozer, M. S. and Tepe, B., "Fatty acid composition, enzyme inhibitory, and antioxidant activities of the ethanol extracts of selected wild edible plants consumed as vegetables in the Aegean region of Turkey", *International journal of food properties*, 20:3, 2017, ss. 560-572.
- Satoh, K., Kadofuku, T. and Sakagami, H., "Effect of Trolox, a synthetic analog of alpha-tocopherol, on cytotoxicity induced by UV irradiation and antioxidants", *Anticancer research*, 17:4A, 1997, ss. 2459-2463.
- Sawyer, D. T. and Valentine, J. S., "How super is superoxide?", *Accounts of Chemical Research*, 14:12, 1981, ss. 393-400.

- Schaich, K., Tian, X. and Xie, J., "Reprint of "Hurdles and pitfalls in measuring antioxidant efficacy: A critical evaluation of ABTS, DPPH, and ORAC assays"", *Journal of Functional Foods*, 18:2015, ss. 782-796.
- Sears, C. L., "A dynamic partnership: celebrating our gut flora", *Anaerobe*, 11:5, 2005, ss. 247-251.
- Sevgi, K., Tepe, B. and Sarikurkcu, C., "Antioxidant and DNA damage protection potentials of selected phenolic acids", *Food and Chemical Toxicology*, 77:2015, ss. 12-21.
- Shagjjav, O., Bhattarai, H. D., Yim, J. H. and Dondog, P., "Antioxidant Activity of Some Mongolian Plants", *Mongolian Journal of Biological Sciences*, 12:1-2, 2014, ss. 27-32.
- Shai, L., Magano, S., Lebelo, S. and Mogale, A., "Inhibitory effects of five medicinal plants on rat alpha-glucosidase: Comparison with their effects on yeast alpha-glucosidase", *Journal of Medicinal Plants Research*, 5:13, 2011, ss. 2863-2867.
- Shapiro, R. and Vallee, B. L., "Interaction of human placental ribonuclease with placental ribonuclease inhibitor", *Biochemistry*, 30:8, 1991, ss. 2246-2255.
- Shetler, S. G. and Morin, N. R., "Seed morphology in North American Campanulaceae", *Annals of the Missouri Botanical Garden* 1986, ss. 653-688.
- Shibano, M., Tsukamoto, D., Masuda, A., Tanaka, Y. and Kusano, G., "Two new pyrrolidine alkaloids, radicamines A and B, as inhibitors of α -glucosidase from *Lobelia chinensis* LOUR", *Chemical and pharmaceutical bulletin*, 49:10, 2001, ss. 1362-1365.
- Shin, C. Y., Lee, W. J., Lee, E. B., Choi, E. Y. and Ko, K. H., "Platycodin D and D3 increase airway mucin release in vivo and in vitro in rats and hamsters", *Planta Medica*, 68:03, 2002, ss. 221-225.
- Siddiqui, M. W., Prasad, K. and Bansal, V. 2017. *Plant Secondary Metabolites*. Apple Academic Press, 908.
- Sies, H. and Stahl, W., "Vitamins E and C, beta-carotene, and other carotenoids as antioxidants", *The American journal of clinical nutrition*, 62:6, 1995, ss. 1315S-1321S.
- Silva, E., Souza, J., Rogez, H., Rees, J.-F. and Larondelle, Y., "Antioxidant activities and polyphenolic contents of fifteen selected plant species from the Amazonian region", *Food Chemistry*, 101:3, 2007, ss. 1012-1018.
- Sinek, K., Iskender, N. Y. and yayli, n., "Antimicrobial Activity and Chemical Composition of the Essential Oil from *Campanula glomerata* L. Subsp. *Hispidula* (Witasek) Hayek", *Asian Journal of Chemistry*, 24:5, 2012, ss. 1931-1934.
- Singleton, P. 2004. *Bacteria in biology*. John Wiley & Sons, 570.
- Smith Jr, J. P. 2017. *North America Floras*. Humboldt State University, 1-136.
- Sohal, R. S., Ku, H.-H., Agarwal, S., Forster, M. J. and Lal, H., "Oxidative damage, mitochondrial oxidant generation and antioxidant defenses during aging and in response to food restriction in the mouse", *Mechanisms of ageing and development*, 74:1-2, 1994, ss. 121-133.
- Son, I., Park, Y., Lee, S., Yang, H. and Moon, H.-I., "Neuroprotective activity of triterpenoid saponins from *Platycodi radix* against glutamate-induced toxicity in primary cultured rat cortical cells", *Molecules*, 12:5, 2007, ss. 1147-1152.

- Soni, A., Oey, I., Silcock, P. and Bremer, P., "Bacillus spores in the food industry: A review on resistance and response to novel inactivation technologies", *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 15:6, 2016, ss. 1139-1148.
- Stadtman, E. R., "Role of oxidant species in aging", *Current medicinal chemistry*, 11:9, 2004, ss. 1105-1112.
- Stanic, G., Petricic, J., Sugar, I., Todoric, A. and Blazevic, N., "Triterpenic acid and sterols from *Campanula istriaca* Feer", *Acta Pharm Jugosl*, 39:1989, ss. 81-83.
- Sturtevant, E. L. and Hedrick, U. P. 1972. *Sturtevant's edible plants of the world*. Dover Publications, 686.
- Subaşı, Ü. and Güvensen, A., "Seed germination studies on chasmophyte endemic *Campanula tomentosa* and *Campanula vardariana*", *Biological Diversity and Conservation* 2008, ss. 129-135.
- Sun, J., Chu, Y.-F., Wu, X. and Liu, R. H., "Antioxidant and antiproliferative activities of common fruits", *Journal of agricultural and food chemistry*, 50:25, 2002, ss. 7449-7454.
- Sun, T., Xie, W. and Xu, P., "Superoxide anion scavenging activity of graft chitosan derivatives", *Carbohydrate Polymers*, 58:4, 2004, ss. 379-382.
- Suntar, İ., akkol, e. k., gonenc, t. m., erdogan, t. f., keles, h. and Kivçak, B., "Scientific Assessment of the Anti-Inflammatory and Wound Healing Potential of *Campanula lyrata* subsp. *lyrata*, A Turkish Folk Remedy", *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 12:2, 2015, ss. 157-168.
- Svensson, B., "Regional distant sequence homology between amylases, α -glucosidases and transglucanoylases", *FEBS letters*, 230:1-2, 1988, ss. 72-76.
- Tada, H., Shimomura, K. and Ishimaru, K., "Polyacetylenes in *Platycodon grandiflorum* Hairy Root and *Campanulaceae* Plants", *Journal of plant physiology*, 145:1-2, 1995, ss. 7-10.
- Tanaka, T. and Nakao, S. 1976. *Tanaka's cyclopedia of edible plants of the world*. Yugaku-sha, 924.
- Taskin, T. and Bitis, L., "In vitro antioxidant activity of eight wild edible plants in Bursa province of Turkey", *medicine*, 62:16, ss. 25.
- Tenaillon, O., Skurnik, D., Picard, B. and Denamur, E., "The population genetics of commensal *Escherichia coli*", *Nature Reviews Microbiology*, 8:3, 2010, ss. 207-217.
- Tepe, B., Degerli, S., Arslan, S., Malatyali, E. and Sarikurkcü, C., "Determination of chemical profile, antioxidant, DNA damage protection and antiamebic activities of *Teucrium polium* and *Stachys iberica*", *Fitoterapia*, 82:2, 2011, ss. 237-246.
- Teslov, L., "Flavone biosides of *Campanula patula*", *Chemistry of Natural Compounds*, 12:3, 1976, ss. 341-342.
- Teslov, L. 1979. *Triterpenoid compounds of campanula patula*. akademiya nauk uzbekskoi srr ul kuibysheva 15, tashkent, uzbekistan, 582-583.
- Teslov, L., "Fenolnie soedinenija *Campanula patula*", *Khimiya Prirodnikh Soedinenii*, 5:1980, ss. 719-720.
- Teslov, L., "Flavonoid glycosides of *Campanula persicifolia*", *Chemistry of Natural Compounds*, 26:2, 1990, ss. 223-223.

- Teslov, L., "Comparative study of flavonoid composition in species of the genus *Campanula* L. of the series *Glomeratae* Charadze of the section *Campanula*", *Rastitel'nye resursy*, 36:1, 1995, ss. 44-52.
- Teslov, L., "Phenolic compounds of the above-ground part of *Campanula rapunculoides* L.", *Rastitel'nye Resursy*, 321996, ss. 87-91.
- Teslov, L., "Comparative study of the flavonoid composition of some species of the genus *Campanula* L. of the series *Rapunculoideae* Charadze from the section *Campanula*", *Rastitel'nye Resursy*, 36:1, 2000, ss. 3-17.
- Teslov, L. and Blinova, K., "Benzoic and cinnamic acids from *Campanula cephalotes*", *Chemistry of Natural Compounds*, 9:5, 1973a, ss. 625-625.
- Teslov, L. and Blinova, K., "Flavonol glycosides of *Campanula cephalotes*", *Chemistry of Natural Compounds*, 9:3, 1973b, ss. 411-411.
- Teslov, L. and Blinova, K., "A new flavone glycoside from *Campanula patula*", *Chemistry of Natural Compounds*, 10:1, 1974a, ss. 93-93.
- Teslov, L. and Blinova, K., "Phenolic compounds of *Campanula glomerata*", *Chemistry of Natural Compounds*, 10:3, 1974b, ss. 392-392.
- Teslov, L. and Podushkin, V. Y., "Flavonoids of *Campanula maleevii*", *Chemistry of Natural Compounds*, 24:2, 1988, ss. 255-255.
- Teslov, L. and Zapesoch'naya, G., "Diosmin from *Campanula patula*", *Chemistry of Natural Compounds*, 14:2, 1978, ss. 225-225.
- Teslov, L. and Zapesoch'naya, G. G., "Acetylcynaroside, a new acylated flavonoid from *Campanula patula*", *Chemistry of Natural Compounds*, 12:2, 1976, ss. 228-229.
- Tosun, G., Kahriman, N., Genç, H., Karaoglu, S. A. and Yayli, N., "Chemical Composition and Biological Activity of the Essential Oil of *Campanula olympica* Boiss", *Asian Journal of Chemistry*, 23:6, 2011, ss. 2389.
- Totter, J. R., "Spontaneous cancer and its possible relationship to oxygen metabolism", *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 77:4, 1980, ss. 1763-1767.
- Touafek, O., Kabouche, Z., Brouard, I. and Bermejo, J. B., "Flavonoids of *Campanula alata* and their antioxidant activity", *Chemistry of Natural Compounds*, 46:6, 2011, ss. 968-970.
- Trentin, R., Custódio, L., Rodrigues, M. J., Moschin, E., Sciuto, K., da Silva, J. P. and Moro, I., "Exploring *Ulva australis* Areschoug for possible biotechnological applications: In vitro antioxidant and enzymatic inhibitory properties, and fatty acids contents", *Algal Research*, 502020, ss. 101980.
- Tundis, R., Loizzo, M. and Menichini, F., "Natural products as α -amylase and α -glucosidase inhibitors and their hypoglycaemic potential in the treatment of diabetes: an update", *Mini reviews in medicinal chemistry*, 10:4, 2010, ss. 315-331.
- Tutin, T. G., Heywood, V. H., Burges, N. A. and Valentine, D. H. 1976. *Flora Europaea: Plantaginaceae to Compositae*. Cambridge University Press, 534.
- Usher, G. 1974. *A dictionary of plants used by man*. Constable and Company Ltd., 619.
- Usta, C., Yildirim, A. B. and Turker, A. U., "Antibacterial and antitumour activities of some plants grown in Turkey", *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 28:2, 2014, ss. 306-315.

- Valko, M., Izakovic, M., Mazur, M., Rhodes, C. J. and Telser, J., "Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence", *Molecular and cellular biochemistry*, 266:1-2, 2004, ss. 37-56.
- Valko, M., Morris, H. and Cronin, M., "Metals, toxicity and oxidative stress", *Current medicinal chemistry*, 12:10, 2005, ss. 1161-1208.
- Valko, M., Rhodes, C., Moncol, J., Izakovic, M. and Mazur, M., "Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer", *Chemico-biological interactions*, 160:1, 2006, ss. 1-40.
- van den Akker, E., Lutgerink, J. T., Lafleur, M. V. M., Joenje, H. and Retèl, J., "The formation of one-G deletions as a consequence of singlet-oxygen-induced DNA damage", *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 309:1, 1994, ss. 45-52.
- Van Rensburg, S., Daniels, W., Van Zyl, J. and Taljaard, J., "A Comparative study of the effects of cholesterol, beta-sitosterol, beta-sitosterol glucoside, dehydroepiandrosterone sulphate and melatonin on in vitro lipid peroxidation", *Metabolic brain disease*, 15:4, 2000, ss. 257-265.
- Vergauwen, R., Van den Ende, W. and Van Laere, A., "The role of fructan in flowering of *Campanula rapunculoides*", *Journal of experimental Botany*, 51:348, 2000, ss. 1261-1266.
- Vincken, J.-P., Heng, L., de Groot, A. and Gruppen, H., "Saponins, classification and occurrence in the plant kingdom", *Phytochemistry*, 68:3, 2007, ss. 275-297.
- Viswanad, V., Aleykutty, N., Zachariah, S. M. and Prabhakar, V., "Antimicrobial potential of herbal medicines", *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 2:7, 2011, ss. 1651.
- Vogt, R. L. and Dippold, L., "Escherichia coli O157: H7 outbreak associated with consumption of ground beef, June–July 2002", *Public health reports*, 120:2, 2005, ss. 174-178.
- von Sonntag, C. 2006. *Free-radical-induced DNA damage and its repair*. Springer, 7-482.
- Wagner, H. and Bladt, S. *Plant Drug Analysis*, 2nd-edition: Springer Publ. Comp., Berlin, Heidelberg, New York. 1996.
- Walton, N. J., Mayer, M. J. and Narbad, A., "Vanillin", *Phytochemistry*, 63:5, 2003, ss. 505-515.
- Wedge, D. E., Klun, J. A., Tabanca, N., Demirci, B., Ozek, T., Baser, K. H. C., Liu, Z., Zhang, S., Cantrell, C. L. and Zhang, J., "Bioactivity-guided fractionation and GC/MS fingerprinting of *Angelica sinensis* and *Angelica archangelica* root components for antifungal and mosquito deterrent activity", *Journal of agricultural and food chemistry*, 57:2, 2009, ss. 464-470.
- Weitzman, S. A., Turk, P. W., Milkowski, D. H. and Kozłowski, K., "Free radical adducts induce alterations in DNA cytosine methylation", *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91:4, 1994, ss. 1261-1264.
- Wen, L., Guo, X., Liu, R. H., You, L., Abbasi, A. M. and Fu, X., "Phenolic contents and cellular antioxidant activity of Chinese hawthorn "*Crataegus pinnatifida*"", *Food Chemistry*, 186:2015, ss. 54-62.
- Willcox, J. K., Ash, S. L. and Catignani, G. L., "Antioxidants and prevention of chronic disease", *Critical reviews in food science and nutrition*, 44:4, 2004, ss. 275-295.

- Wiseman, H. and Halliwell, B., "Damage to DNA by reactive oxygen and nitrogen species: role in inflammatory disease and progression to cancer", *Biochemical Journal*, 313:Pt 1, 1996, ss. 17.
- Wolfe, K. L., Kang, X., He, X., Dong, M., Zhang, Q. and Liu, R. H., "Cellular antioxidant activity of common fruits", *Journal of agricultural and food chemistry*, 56:18, 2008, ss. 8418-8426.
- World Health Organization, "Traditional medicine: Report by the Secretariat", *111th Session. Provisional agenda item*, 52002, ss. 1-4.
- World Health Organization, "WHO traditional medicine strategy 2014–2023. 2013", *Geneva: World Health Organization* 2015, ss. 3*79.
- Woyengo, T., Ramprasath, V. and Jones, P., "Anticancer effects of phytosterols", *European journal of clinical nutrition*, 63:7, 2009, ss. 813-820.
- Yang, J., Guo, J. and Yuan, J., "In vitro antioxidant properties of rutin", *LWT-Food Science and Technology*, 41:6, 2008, ss. 1060-1066.
- Yap, P., Yiap, B., Ping, H. and Lim, S., "Essential oils a new horizon in combating bacterial antibiotic resistance, *Open Microbiol*", *J*, 82014, ss. 6-14.
- Yayli, N., Yildirim, N., Doğan, N., Usta, A. and Altun, L., "Triterpenes from *Campanula lactiflora*: Note", *Journal of Asian natural products research*, 7:5, 2005, ss. 771-775.
- Yayli, N., Yildirim, N., Usta, A., Özkurt, S. and Akgün, V., "Chemical constituents of *Campanula lactiflora*", *Turkish Journal of Chemistry*, 27:6, 2003, ss. 749-756.
- Yeldandi, A. V., Rao, M. S. and Reddy, J. K., "Hydrogen peroxide generation in peroxisome proliferator-induced oncogenesis", *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 448:2, 2000, ss. 159-177.
- Yildirim, H., "*Campanula leblebicii* (Campanulaceae), a new chasmophyte species from western Turkey", *Phytotaxa*, 376:2, 2018, ss. 114-122.
- Yıldırım, H., "*Campanula mugeana* sp. nov.(Campanulaceae) from western Anatolia, Turkey", *nordic Journal of Botany*, 31:4, 2013, ss. 419-425.
- Yildirim, H. and Şenol, S. G., "*Campanula alisan-kilincii* (Campanulaceae), a new species from eastern Anatolia, Turkey", *Turkish Journal of Botany*, 38:1, 2014, ss. 22-30.
- Yildirim, H., Şentürk, O., Özdöl, T. and Pirhan, A. F., "A new bellflower, *Campanula phitosiana* sp. nov.(Campanulaceae) from Western Anatolia, Turkey", *Phytotaxa*, 399:1, 2019, ss. 25-36.
- Yılmaz, A. 2011. *Nepeta Sorgerae* Ve *Nepeta Obtusicrena* Bitkilerinin Antioksidan Ve Anti-alzheimer Bileşenlerinin İzolasyonu Ve Yapılarının Belirlenmesi. Fen Bilimleri Enstitüsü, 37-61
- Young, I. and Woodside, J., "Antioxidants in health and disease", *Journal of clinical pathology*, 54:3, 2001, ss. 176-186.
- Yun, J. W., "Possible anti-obesity therapeutics from nature—A review", *Phytochemistry*, 71:14-15, 2010, ss. 1625-1641.
- Zani, D., Dondi, D., Araújo, S., Mondoni, A. and Balestrazzi, A., "Impact of γ -rays on seed germination/short-term storage in four native alpine species: Correlation with free radical and antioxidant profiles", *Radiation Physics and Chemistry*, 1312017, ss. 86-94.

- Zarei, M. A. and Tahazadeh, H., "Alpha-glucosidase Inhibitory Activity in Methanol Extract of some Plants from Kurdistan Province", *Journal of Medicinal Plants*, 4:72, 2020, ss. 227-235.
- Zhang, L., Mulrooney, S. B., Leung, A. F., Zeng, Y., Ko, B. B., Hausinger, R. P. and Sun, H., "Inhibition of urease by bismuth (III): implications for the mechanism of action of bismuth drugs", *Biometals*, 19:5, 2006, ss. 503-511.

ÖZGEÇMİŞ



Sarmad HUSEIN MARAH MARAH, 21.06.1992 tarihinde IRAK/Bağdat' ta doğdum. IRAK Saad Ben Aby Waqass Lisesi' ni bitirdikten sonra Bağdat Teknoloji Üniversitesi Uygulamalı Fen Bilimleri Fakültesi' nden 2013 yılında mezun oldum. 2018 yılında OMÜ LEE Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans programına girdim. İyi derecede İngilizce ve Türkçe bilmekteyim.

İletişim Bilgileri

E mail: sarmad159159@gmail.com

Telefon: 05536758009

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6765-4605>

Yayınlanmış Çalışmalar:

1. Tefik Özen, Sarmad Husein Marah, İbrahim Demirtaş, Lütü Behçet, Phytochemical Profiles and Biochemical Activities of Endemic *Campanula baskilensis* Behçet Sp. Nov. (*Campanulaceae*), 5. International Congress on Multidisciplinary Studies, December 27-29, 2019 Samsun, Turkey.