

**RATLARDA *Sideritis akmanii*'den
ELDE EDİLEN EKSTRAKTLARIN
LİPİD PROFİLİ VE BAZI BİYOKİMYASAL
PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

**Abdullah COĞUPLUGİL
VETERİNER BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. İsmail KÜÇÜKKURT
Tez no:2019-036
2019-Afyonkarahisar**

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**RATLARDA *Sideritis akmanii*'den ELDE EDİLEN
EKSTRAKTLARIN
LİPİD PROFİLİ VE BAZI BİYOKİMYASAL
PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Abdullah COĞUPLUGİL

**VETERİNER BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Danışman
Doç. Dr. İsmail KÜÇÜKKURT**

**Bu tez Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu
tarafından 18.SAĞ.BİL.22 Proje numarası ile desteklenmiştir.**

AFYONKARAHİSAR – 2019

KABUL ve ONAY

Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Veteriner Biyokimya Anabilim Dalı Tezli Yüksek Lisans Programı

çerçevesinde yürütülmüş bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından

Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 19 / 06 / 2019

Prof. Dr. Seyfullah HALİLOĞLU

Jüri Başkanı

Doç. Dr. İsmail KÜÇÜKKURT

Üye

Dr. Öğr. Üyesi İbrahim DURMUŞ

Raportör

Veteriner Biyokimya Anabilim Dalı Tezli Yüksek Lisans Programı öğrencisi Abdullah COĞUPLUGİL'in "Ratlarda *Sideritis akmani*" den elde edilen ekstraktların lipid profili ve bazı biyokimyasal parametreler üzerine etkisinin araştırılması" başlıklı tezi günü saat 'da Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Esma KOZAN

Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Canlı vücudunda lipid profili ve çeşitli biyokimyasal parametrelerde meydana gelen değişiklikler genel sağlık durumu açısından önem arz etmektedir. Lipid profilinin organizmada total kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol ve trigliseritler yönünden görülen değerleri ifade etmektedir. Yine AST, ALT, ALP, üre, kreatinin, total protein ve glikoz gibi biyokimyasal parametrelerdeki değişimler genel sağlık durumunu göstermesi açısından önemlidir.

Halk arasında bitki çayı olarak kullanılan *Sideritis* türlerinin biyolojik etkileri ile ilgili birçok çalışma yapıldığı bilinmektedir. Tez çalışmasında daha önce yapılan bir çalışmaya rastlanmayan *Sideritis akmanii*'den elde edilen ekstraktların lipid profili ve bazı biyokimyasal parametreler üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Yapılan çalışma ile bu alanda önemli bilgilerin sağlanması hedeflenmektedir.

Tez çalışmamın belirlenmesinde ve yürütülmesi sürecinin her aşamasında bilgilerini, tecrübelerini ve değerli zamanlarını esirgemeyerek bana her fırsatta yardımcı olan değerli danışman hocam Sayın Doç. Dr. İsmail KÜÇÜKKURT'a, Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Nalan BAYŞU SÖZBİLİR'e, Biyokimya Anabilim Dalı hocalarım Prof. Dr. Gülcan AVCI'ya ve Doç. Dr. A. Fatih FİDAN'a, tüm eğitim hayatım boyunca benden maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen her zaman yanımda olan sevgili aileme, tez çalışmamda desteklerini esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Damla ARSLAN ACARÖZ'e, Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr. Barış DENK'e teşekkürlerimi bir borç bilirim. Bu çalışmanın gerçekleşmesinde rol alan Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY.....	iii
ÖNSÖZ.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER.....	viii
TABLOLAR	viii
1.GİRİŞ.....	1
1.1.Sideritis Türlerinin Yayılımı.....	2
1.2. Sideritis Türlerinin Halk Arasında Kullanılışı	4
1.3. Sideritis Türlerinin Kimyasal Bileşimleri	4
1.4.Sideritis Türlerinin Biyolojik Aktiviteleri.....	8
1.4.1.Antioksidan Aktivite	8
1.4.2.Antimikrobiyal Aktivite.....	11
1.4.3.Antiproliferatif Aktivite	12
1.4.4.Antienflamatuar Aktivite	13
1.4.5.Diğer Biyolojik Aktiviteleri	14
1.5.Tezin Amacı	15
2.GEREÇ VE YÖNTEM.....	16
2.1. Gereçler.....	16
2.2 Yöntem	17
2.2.1. <i>Sideritis akmanii</i> Bitkisinin Temini	17
2.2.2. <i>Sideritis akmanii</i> Bitki Ekstraktlarının Hazırlanması.....	18
2.2.2.1. Etanol Ekstraktının Hazırlanması	18
2.2.2.2. Su Ekstraktının Hazırlanması	18
2.2.3. Öldürücü Doz 50 (ÖD ₅₀) Belirlenmesi	19
2.2.4.Hayvan Materyali	20
2.2.5.Deneysel Aşama	20
2.2.6.Glikoz Ölçümü	21
2.2.7.Üre Ölçümü.....	22
2.2.8.Kreatinin Ölçümü	22
2.2.9.ALP Ölçümü	23
2.2.10.AST Ölçümü.....	23

2.2.11.ALT Ölçümü.....	23
2.2.12.Kolesterol Ölçümü.....	24
2.2.13.HDL-Kolesterol Ölçümü.....	24
2.2.14.LDL-Kolesterol Ölçümü.....	25
2.2.15.Trigliserit Ölçümü.....	25
2.2.16.Total Protein Ölçümü.....	26
2.2.17.İstatistiksel Analiz.....	26
3.BULGULAR.....	27
3.1. <i>Sideritis akmanii</i> 'nin Bazı Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkisi.....	27
3.2. <i>Sideritis akmanii</i> nin Lipid Profili Üzerine Etkisi.....	28
4.TARTIŞMA.....	30
5.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	32
ÖZET.....	33
SUMMARY.....	34
KAYNAKLAR.....	35
ÖZGEÇMİŞ.....	42

SİMGELER VE KISALTMALAR

°C	santigrad derece
µg	mikrogram
µl	mikrolitre
ALP	alkalin fosfataz
ALT	alanin aminotransferaz
AST	aspartat aminotransferaz
CA	canlı ağırlık
CMC	karboksimetil selülaz
dl	desilitre
g	gram
HDL	yüksek yoğunluklu lipoprotein
HPLC	yüksek performanslı likit kromatografi
HSV	herpes simplex virüs
kg	kilogram
LDL	düşük yoğunluklu lipoprotein
mg	miligram
ml	mililitre
nm	nanometre
ÖD50	öldürücü doz 50

ŞEKİLLER

Şekil 1.1.Sideritis akmanii.....	3
Şekil 1.2. Sideritis akmanii (Duman ve ark, 1995).....	3
Şekil 1.3. Sideritis türlerinden izole edilen bazı Flavonoidler (González-Burgos ve ark, 2011).....	6
Şekil 1.4. Sideritis türlerinden izole edilen bazı fenilpropanoid glikozitler (E. González-Burgos ve ark, 2011).....	7

TABLolar

Tablo 1.1. Antioksidan etkili bazı Sideritis türleri.....	9
Tablo 1.2. Antimikrobiyal etkili bazı Sideritis türleri.....	11
Tablo 2.1. Deney ve kontrol grupları.....	21
Tablo 3.1. Biyokimyasal parametreler.....	27
Tablo 3.2. Lipid profili.....	29

1.GİRİŞ

Bitkilerin tedavi edici özellikleri insanlar tarafından ilk çağlardan beri bilinmektedir. Tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de tıbbi açıdan önemli olan bitkiler Anadolu halkı tarafından yüzyıllardır kullanılmaktadır. Anadolu bitki popülasyonu bakımından dünyanın en önemli bölgelerindedir. Türkiye hiçbir Avrupa ülkesinde bulunmayan üç farklı bitki alanının ortasında yer almaktadır. Coğrafi özellikleri ve iklim çeşitliliği Anadolu’ya dünyada çok az rastlanan bir bitki çeşitliliği kazandırmıştır. Sağlık alanında yapılan çalışmalar gerek hastalıkların tedavisinde gerekse koruyucu hekimlikte bitkisel kaynakların önemini göstermektedir. Bazı bitkilerin içerdikleri kimyasal bileşikler birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır.

Akdeniz florasında özellikle İspanya ve Türkiye’de yetişen *Sideritis* türleri de tedavi amacıyla kullanılan bitki türleri arasındadır. Türkiye’de *Sideritis* türleri daha çok geleneksel olarak çay şeklinde demlenerek kullanılmaktadır. *Sideritis* türlerinin ağrı kesici, ateş düşürücü, öksürük giderici, sindirim sistemi düzenleyici, enfeksiyonlara karşı tonik olarak, idrar söktürücü etkisinden dolayı böbrek taşlarının düşürülmesinde, yaraların iyileştirilmesinde, kanamayı durdurucu ve şeker hastalığında alternatif olarak kullanıldığı bilinmektedir (Aydın ve ark, 1996; Baytop, 1984; Kaya, 1990; Kırimer ve ark, 1996; Sahin, 2003).

Türkiye’de yetişen *Sideritis libanotica subsp. kurdica*, *S. lanata*, *S. perfoliata* ve *S. athoa*’nın sulu ekstraktlarının farelerde sinir sistemi uyarıcısı veya anti-stress aktiviteleri olduğunu bulunmuştur (Öztürk ve ark, 1996). Bazı *Sideritis* türlerinin romatizma tedavisinde kullanıldığı, bazı türlerinin antibakteriyel etki gösterdiği ve antitümöral amaçlarla kullanıldığı bilinmektedir. *S. mugronensis*’in ise arteriyel kan

basıncını düşürdüğü ve otonom sinir sistemi üzerinde etkileri olduğu, ayrıca *S. congesta* ve *S. arguta* 'nın antispazmotik etkileri olduğu açıklanmıştır (Baser ve ark, 1986).

1.1.Sideritis Türlerinin Yayılımı

Taksonomide *Sideritis* cinsi, Labiatae (Lamiaceae) ailesine aittir. Bu cins Kuzey Yarımkürenin ılıman ve tropikal bölgelerinden Bahamalar'dan Batı Çin'e ve Almanya'dan Fas kadar yayılım gösteren 150'den fazla türe sahiptir. Çoğu türleri esas olarak Akdeniz bölgesinde, Kanarya Adaları ve Kafkasya'da bulunur. İspanya ve Türkiye'de ise çok sayıda farklı *Sideritis* türü bulunmaktadır. İspanya'da, İber Yarımadası'nın güneydoğusunda ve Kanarya Adalarında, Türkiye'de ise Marmara ve Ege Bölgesinde *Sideritis* türleri yoğun bir yayılım göstermektedir (Aslan ve ark, 2006; Guvenç ve ark, 2005; Loğoğlu ve ark, 2006).

Ülkemizde ise *Sideritis* cinsinin 2 alt grup ile temsil edildiği görülmektedir: *Empedoclia* (Rafin) Bentham ve *Hesiodia* Bentham. *Sideritis* cinsi, Türkiye Florası 11. ciltte tanımlanan türlerle (*S. akmanii*, *S. gülendamiaie*, *S. caesarea*, *S. vuralii*, *S. scardica subsp. scardica*) 45'e ulaşmıştır. Son olarak *S. ozturkii* Z. Aytaç & Aksoy ile bu cinsin ülkemizdeki takson sayısı 46 tür, 12 alt tür ve 2 varyete ile toplam 54'e varmıştır. 46 türün 42 tanesi *Empedoclia*, 4 tanesi ise *Hesiodia* alt grubuna aittir. *Empedoclia* alt grubunun gen merkezi %80 lik endemizm oranı ile Türkiye'dir (Aytaç ve Aksoy, 2000; Duman ve ark, 2000).

Şekil 1.1. *Sideritis akmanii*



Sideritis akmanii adını botanikçi Prof. Dr. Y. Akman'dan alır (Şekil 1.2). Afyonkarahisar ili Şuhut-Sandıklı yolu Kumalar Yaylasında yetişen endemik bir bitkidir. Alt yaprakları beyaz ipeksi tüylü ve 1-3 cm saplı, üst yaprakları sapsız mızrak şeklindedir. Çiçeklenmesi basit veya birkaç dallı şekilde olur (Şekil 2).

Şekil 1.2. *Sideritis akmanii* (Duman ve ark, 1995)



1.2. Sideritis Türlerinin Halk Arasında Kullanılışı

Tıbbi bitkiler ilk çağlardan beri insanlar tarafından hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Bitkisel kaynaklı ilaçların Mezopotamya'da 250 ye yakın çeşidinin, eski Yunanlılarda ise 600 kadarının tedavi amaçlı kullanıldığı bilinmektedir. Daha sonraki dönemlerde bu miktarın 4000 ve 1800'lü yıllardan sonra 13000 sayısına ulaştığı görülmektedir (Akaya ve ark, 2002).

Bu amaçla çevrede yetişen bitkiler toplanarak çay, merhem, tonik, bazen de yakı şekline getirilmekte ve hastalıkları tedavi etmekte kullanılmaktadır. Akdeniz florasında özellikle İspanya ve ülkemizde yetişen Sideritis türleri de bu amaçla kullanılan bitki türleri arasındadır. Sideritis türleri aromalarından dolayı Türkiye'de yaygın şekilde bitki çayı olarak kullanılmaktadır. Halk tıbbında Sideritis türlerinin sinir sistemi uyarıcısı, yatıştırıcısı, soğuk algınlığında ağrı kesici, ateş düşürücü, öksürük giderici, sindirim sistemi düzenleyici, enfeksiyonlara karşı tonik olarak, histeriye karşı, idrar söktürücü etkisinden dolayı böbrek taşlarının düşürülmesinde, deri döküntüsü ve yaralarının tedavisinde, kan dindirici ve şeker hastalığında kullanıldığı bilinmektedir (Aydın ve ark, 1996; Baytop T, 1984; Kaya A, 1990; Kırımer ve ark, 1996; Şahin, 2003).

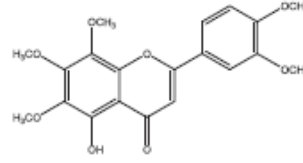
1.3. Sideritis Türlerinin Kimyasal Bileşimleri

Sideritis türlerinin kimyasal bileşenleri üzerine yapılan araştırmalar sonucunda terpenler, flavonoidler, uçucu yağlar, kumarinler, iridoidler, lignanlar ve steroller tespit edilmiştir. Birçok türde ortak olarak bulunan flavonoidler, uçucu yağlar ve diterpenler ana farmakolojik aktiviteden sorumlu tutulmaktadırlar (González-Burgos ve ark, 2011).

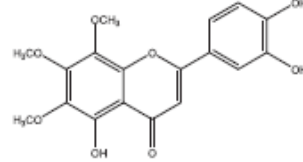
Sideritis türleri diterpenler bakımından zengin içeriğe sahiptir. Yapılan çalışmalarda yapısal değişkenliği olan 160 farklı diterpen çeşidi toprak üstü kısımlarından tespit ve izole edilmiştir. Piozzi ve ark, (2006) *Sideritis italica* dan diterpenoidler, sideridiol ve siderol izole edilmiştir (Piozzi ve ark, 1968; Venturella ve Bellino, 1965). Doğu ve Orta Akdeniz bölgesinde (Türkiye, Yunanistan ve İtalya) bulunan Sideritis türlerinin hemen hemen tamamı kauran diterpenleri içermektedir (Fraga ve ark, 2003a,b; Kilic, 2006; Kilic ve ark, 2003; Topcu ve ark, 2002a,b; Topcu ve ark, 1999).

Sideritis türlerinin flavonoid içeriğinin çalışıldığı birçok çalışma bulunmaktadır. Barberán ve ark, (1985) ve Palomino ve ark, (1996) yaptıkları çalışmada İspanyol Sideritis türlerinde sıklıkla metoksiflavonların desmetilnobiletin, sideritoflavon veya ksantomikrol bulunduğunu tespit etmişlerdir. Buna ek olarak Akdeniz türlerinde 5,6,7,8-tetraoksijenlenmiş flavonlar (sideritoflavon, ksantomikrol veya gardenin-B) tespit etmişlerdir. Gil ve ark, (1993) ve Tomás-Lorente ve ark, (1988) İspanyol *Sideritis* türlerinin toprak üstü kısımlarından epikutiküler flavonoidler, Sideritoflavon, sirsiliol veya ksantomikrol izole etmişlerdir.

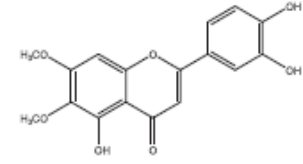
5-O-demethylnobiletin



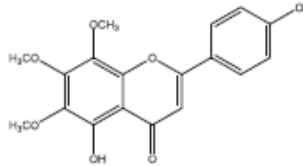
Sideritoflavone



Cirsiliol



Xanthomicrol

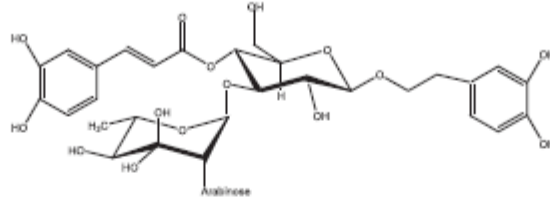


Şekil 1.3. Sideritis türlerinden izole edilen bazı Flavonoidler (González-Burgos ve ark, 2011)

Sideritis türlerinin arasında esansiyel yağ bileşimi bakımından farklılıklar gözlemlenmektedir. Bu farklılıklar iklim ve genetik yapı, tarımsal uygulamalar veya bitkinin bulunduğu toprak yapısından kaynaklanmaktadır. Baser, (2002) ve Kirimer ve ark, (2004) yaptıkları çalışmalarda Sideritis türlerinin uçucu yağ bileşenlerini altı gruba ayırmışlardır bunlar; monoterpen hidrokarbon açısından zengin, oksijen monoterpen açısından zengin, seskiterpen hidrokarbon açısından zengin, oksitlenmiş seskiterpen açısından zengin, diterpen açısından zengin ve diğer maddeler açısından zengin bileşenlerdir. Bu araştırmacılar Türkiye’de bulunan Sideritis türlerinin %57’sinin ana bileşenler olarak monoterpen hidrokarbonlar içerdiğini bildirmişlerdir. Türkiye’de yetişen türlerde α -pinene, β -pinene, β -phellandrene, sabinene ve myrcene’nin yüksek miktarda bulunduğu tespit edilmiştir. (Baser, 2002; Kirimer ve ark, 2004)

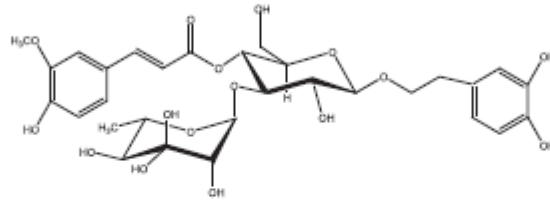
Yapılan diğerk çalışmalarda *Sideritis* türlerinin toprak üstü kısımlarından fenilpropanoid glikozitler izole edilmiştir (şekil 2). *Sideritis ozturkii* ve *Sideritis perfoliata* dan Verbascoside, lükosseptosid A ve martinosid, *Sideritis lysia* ve *Sideritis stricta*'dan Verbascoside, *Sideritis lysia* dan Lavandulifolioside elde edilmiştir (Akcos ve ark, 1999; Ezer ve ark, 1992; Sahin ve ark, 2004; Sahin ve ark, 2006).

Lavandulifolioside



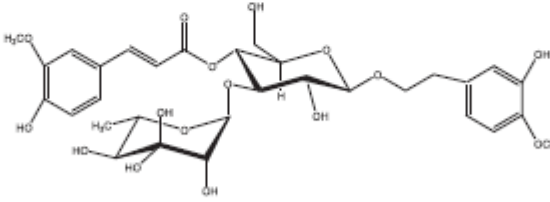
Anti-enflamatuar
Antioksidan

Leucosceptoside



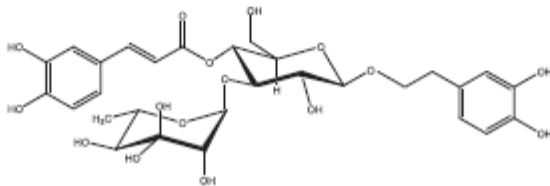
Anti-enflamatuar
Antioksidan

Martynoside



Anti-enflamatuar
Antioksidan

Verbascoside



Anti-enflamatuar

şekil 1.4. *Sideritis* türlerinden izole edilen bazı fenilpropanoid glikozitler (E. González-Burgos ve ark, 2011)

1.4.Sideritis Türlerinin Biyolojik Aktiviteleri

1.4.1.Antioksidan Aktivite

Antioksidanlar reaktif oksijen metabolitlerinin şekillenmesini inhibe ederek organizmayı zararlı etkilerden korurlar. Hücreler oksidatif hasara karşı hayati fonksiyonlarını sürdürmeyi antioksidan sistem yardımı ile sağlarlar (Dündar ve Aslan, 2000). Bitkilerde bulunan birçok kimyasal madde antioksidan özellik göstererek bu sisteme katkı yaparlar. Sideritis türlerinin kimyasal yapısında bulunan fenolik maddeler, flavonoidler ve glikozidler antioksidan etki oluşturmaktadırlar (González-Burgos ve ark, 2011).

Sagdic ve ark, (2008) yaptıkları çalışmada *S. ozturkii* ve *S. caesarea*'dan elde ettikleri metanolik ekstraktları kullanmışlardır. Her iki Sideritis türünün de *in vitro* antimikrobiyal ve antioksidan etkilerinin olduğunu belirlemişlerdir. Koleva ve ark, (2003) üç farklı Sideritis türü (*S. scardica*, *S. syriaca*, *S. montana*) ile yaptıkları çalışmalarında ise metanol, bütanol ve etil asetat ekstraktlarını kullanmışlar ve *in vitro* olarak tüm sideritis türlerinin antioksidan özelliklerinin olduğunu göstermişlerdir. Etil asetat ve bütanol ekstraktlarının en yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduklarını bulmuşlardır. Bu etkinin ekstraktlarda bulunan flavonoid ve fenil pronoid glikozidlerden kaynaklanabileceğini bildirmişlerdir. Tunalier ve ark, (2004) yaptıkları çalışmalarında 27 Sideritis türünün metanol ekstraktlarını kullanarak antioksidan aktivitelerini belirlemişlerdir. En yüksek *in vitro* antioksidan aktiviteyi *S. amasiaca* ve *S. germanicopolitana ssp viridis* türlerinin gösterdiğini bunun nedeni olarak da fenolik bileşiklerin miktarının bu türlerde en yüksek miktarda olmasından kaynaklandığını bildirmektedirler. Aynı yönde Armata ve ark, 2008 yaptıkları çalışmalarında *S. syriaca*'nın toprak üstü kısımlarından elde edilen etil asetat, bütanolik, diklorometan, dietileter ve sulu ekstraktlarını kullanmışlardır. Fenolik bileşikler ve antioksidan

kapasite arasında bir korelasyon olduğunu bulmuşlardır. En yüksek antioksidan aktivitenin etil asetat ekstraktında olduğunu bunun da özellikle fenolik bileşiklerden apigenin ve isoscutellarein glikozidlerinden kaynaklandığını ifade etmektedirler.

Tablo 2.1. Antioksidan etkili bazı *Sideritis* türleri

Tür	Coğrafi Dağılım	Özüt/Bileşik	Kaynak
<i>Sideritis raeseri</i>	Türkiye	Flavonoid Glikozidleri	(Gabrieli ve ark., 2005)
<i>Sideritis amasica</i>	Türkiye	Metanol Ekstraktı	(Tunalier ve ark., 2004)
<i>Sideritis germani</i>	Türkiye	Metanol Ekstraktı	(Tunalier ve ark., 2004)
<i>Sideritis huber-morathii</i>	Türkiye	Metanol Ekstraktı	(Tunalier ve ark., 2004)
<i>Sideritis libanotica</i>	Türkiye	Sulu Ekstraktı	(Guvenc ve ark., 2005)
<i>Sideritis serratifolia</i>	Türkiye	Sulu ve metanolik ekstraktları	(Guvenc ve ark., 2005)

S. perfoliata ssp. perfoliata dan elde edilen metanol, eter, bütanol ve sulu ekstraktlar kullanılarak yapılan çalışmada *in vitro* serbest radikal süpürücü etki ve lipid peroksidasyon düzeyleri belirlenerek bu türün antioksidan özellikleri ortaya konulmuştur. Aynı zamanda *S. perfoliata ssp. perfoliata* dan izole edilen glikozidlerin

%77,4 e yakın serbest radikal inhibisyonu sağladığı bildirilmektedir (Charami ve ark, 2008). Ertas ve ark, (2009) *S. arguta* nın toprak üstü bölümlerinden elde edilen petrol eteri, metanol ve aseton ekstaktlarını ve bunlardan izole edilen bazı diterpenoidlerin β karoten, serbest radikal süpürücü etki ve süperoksit anyon süpürücü etkisi bakımından incelemiştir. Bu etkiler üzerinde metanol ve aseton ekstaktlarının benzer antioksidan etkilere sahip olduğunu, petrol eteri ekstraktının ise sadece β karoten ve süperoksit anyon süpürücü etki gösterdiği bildirilmiştir.

Genellikle Sideritis türlerinin antioksidan etkilerinin belirlenmeye çalışıldığı çalışmaların *in vitro* yapıldığı görülmektedir. Çok az sayıda yapılan *in vivo* çalışma bulunmaktadır. Oksidatif stres modeli oluşturulan ratlarda araştırmacılar *Sideritis caesarea*'nın toprak üstü bölümlerinden elde ettikleri infüzyonu kullanmışlardır. Eritrosit, karaciğer ve böbrek dokularında oksidatif stres artışı trikarboksilik asit kullanılarak sağlanmıştır. *Sideritis caesarea*'dan elde edilen infüzyonun kullanıldığı grupta antioksidan enzimler katalaz ve süperoksit dismutazın arttığını ve beyin, karaciğer, böbrek dokularında GSH seviyeleri ve glutatyon redüktaz aktivitesinde düşüş olduğunu kaydetmişlerdir (Celik ve Kaya, 2010). Başka bir *in vivo* çalışmada ise *S. clandestina*'dan elde edilen bitkisel çay altı hafta boyunca yetişkin erkek farelere verilmiş özellikle beyin dokusunda antioksidan kapasitenin arttığını bildirmektedirler (Linardaki ve ark, 2008).

Tüm bu çalışmaların aksine bazı Sideritis ekstaktlarının (etanol, dietileter, etilasetat, ve bütanol) ratlardaki reaktif oksijen türlerini arttırdığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (Tadic ve ark, 2009). Bu durum göstermektedir ki Sideritis türlerinin içeriğindeki kimyasalların miktarı antioksidan aktivitenin belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır.

1.4.2. Antimikrobiyal Aktivite

Basaran ve ark, (2005) yaptıkları çalışmada bazı *Sideritis* türlerinin (*S. albiflora*, *S. brevibracteata* ve *S. pisidica*) çeşitli fraksiyonlarının antimikrobiyal aktivitesini araştırmışlardır. *S. pisidica*'nın metanol özütü ve kloroform fraksiyonunun yanı sıra hem *S. albiflora* hem de *S. brevibracteata*'nın metanol ekstraktları, butanol ve kloroform fraksiyonları kullanılmıştır. Yapılan çalışmada *Sideritis* türleri bazı gram-pozitif ve gram-negatif bakterilere karşı antimikrobiyal aktivite göstermiş özellikle *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Bacillus subtilis*'in en duyarlı bakteriler olduğu görülmüştür.

Tablo 1.2. Antimikrobiyal etkili bazı *Sideritis* türleri

Tür	Coğrafi Dağılım	Özüt/Bileşik	Kaynak
<i>Sideritis pisidica</i>	Türkiye	Methanol Ekstrakt	(Dulger ve ark., 2005a,b)
<i>Sideritis pusilla</i>	İspanya	Diterpenoidler	(Diaz ve ark., 1988)
<i>Sideritis syriaca</i> spp. <i>syriaca</i> L.	Yunanistan	Esansiyel yağlar	(Aligiannis ve ark., 2001)
<i>Sideritis granetensis</i>	İspanya	Diterpenoidleri	(Rodriguez-Linde Ve ark., 1994)
<i>Sideritis curvidens</i>	Türkiye	Esansiyel yağlar	(Ugur ve ark., 2005)

Kostadinova ve ark, (2008) *Sideritis scardica* ve *S. scardica x S. syriaca*'nın ekili melezi üzerine yaptıkları çalışmada hekzan özlerinin *S. aerus*'a karşı önemli antimikrobiyal aktivite gösterdiğini kaydetmişlerdir.

Aliyiannis ve ark, (2001) yaptıkları çalışmada *Sideritis* türlerinin esansiyel yağlarının *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* ya karşı antimikrobiyal aktivitesini *Candida albicans*, *Candida tropicalis* ve *Torulopsis glabrata* ya karşı antifungal aktivitesini araştırmışlardır. *S. clandestina subsp. clandestina* ve *S. raeseri subsp. attica* nın test edilen bakterilere karşı ılımlı bir etki gösterdiğini, *S. syriaca subsp. Syriaca*'nın güçlü antimikrobiyal ve antifungal etki gösterdiğini, *S. sipylea* nın güçlü antifungal etki gösterdiğini tespit etmişlerdir. Yapılan bir başka çalışmada *Sideritis leptoclada* ve *Sideritis albiflora*'nın etanolik ekstraktları nın antimikrobiyal etkinliği araştırılmış gram pozitif bakterilere (*Bacillus subtilis*, *Micrococcus luteus*, *Staphylococcus aureus* ve *Staphylococcus epidermidis*) *Sideritis leptoclada*'nın etanolik ekstraktının *Sideritis albiflora* ekstraktından daha fazla antibakteriyel gösterdiği tespit edilmiştir. Bu etanolik ekstraktların Gram-negatif bakteriler ve *Candida albicans* üzerinde hiçbir etkisi olmadığı bildirilmiştir. (Sarac ve Ugur, 2007)

1.4.3. Antiproliferatif Aktivite

Demirtas ve ark, (2009) da yaptıkları çalışmada *Sideritis libanotica*'nın toprak üstü kısımlarının metanol özütünün Afrika yeşil maymun böbreği (Vero), insan uterus karsinoması (HeLa) ve rat beyin tümör hücrelerine (C6) karşı *in vitro* antiproliferatif aktivitelerini araştırmışlardır. Testler; 25 µg/mL ile 250 µg/mL arasında başlanarak doza bağlı deneme olarak gerçekleştirilmiştir. Ekstraktanın Vero, HeLa ve C6 hücrelerine karşı aktif olduğunu bulmuşlardır.

Tótha ve ark, (2017) insan kanser hücre hatları (Hela, SiHa ve C33A) üzerinde yaptıkları çalışmada *Sideritis montana L.* nın metanolik ekstraktının antiproliferatif etki gösterdiğini bildirmektedirler.

1.4.4. Antienflamatuar Aktivite

Yesilada ve Ezer, (1989)'da 5 *Sideritis* türü ile yaptıkları çalışmada *S. arguta*, *S. pisidica*, *S. argyrea* ve *S. libanotica ssp. Linearis*'in antienflamatuar aktivite gösterdiğini bunların aksine *S. congesta*'nın antienflamatuar aktivitesinin olmadığını belirlemişlerdir.

Menghini ve ark, (2005) *S. syriaca*'nın metanolik ve hekzan ekstraktları kullanılarak ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada metanolik ekstraktlarının indometazin'e yakın veya daha az etki gösterdiğini hekzan ekstraktlarının indometazin'den daha güçlü antienflamatuar etki gösterdiğini tespit etmişlerdir. Yapılan bir başka çalışmada *Sideritis javalambrensis*'in hekzan ekstraktlarının tavşanlardaki kroton yağıyla indüklenen korneal ödem modelinde kronik aşamada güçlü bir anti-inflamatuar etki gösterdiği belirlenmiştir (Villena ve ark, 2000).

Yapılan çalışmalarda araştırmacılar *Sideritis canariensis var. pannosa* ve *Sideritis candicans var. Erioccephala*'nın toprak üstü kısımlarından elde edilen ekstraktlarının ve bu ekstraktların kloroform fraksiyonlarının her iki türde de önemli anti-inflamatuar etki gösterdiğini kaydetmişlerdir (Hernández-Pérez ve ark, 2004; Hernández-Pérez ve Rabanal, 2002).

1.4.5. Diğer Biyolojik Aktiviteleri

Son yapılan çalışmalarda bazı *Sideritis* türlerinin Alzheimer ve yaşlılıkla ilgili hafıza ve öğrenme sorunlarının önlenmesinde kullanılabileceği ileri sürülmektedir (Hofrichter ve ark., 2016; Vendetti ve ark., 2016). Hofrichter ve ark, (2016)'da yaptıkları çalışmada *Sideritis euboica* ve *S. scardica* 'nın hidroalkolik ekstraktlarını β -amiloid ile Alzheimer oluşturulan farelerde uygulayarak bu hayvanlardaki hafıza ve öğrenme aktivitelerini araştırmışlardır. Günlük oral olarak alınan ekstraktların yaşlı, transgenik olmayan ve APP-transgenik farelerde hafıza ve öğrenme üzerinde olumlu etkilerinin olduğunu gözlemlemişlerdir.

Aboutabl ve ark, (2002)'de yaptıkları çalışmada *Sideritis taurica*'nın çiçekli kısımlarından elde edilen petrol eteri özütünün asetilsalisilik asite benzer analjezik etki gösterdiğini bildirmişlerdir.

Zaruelo ve ark, (1993)'de dört *Sideritis* (*Sideritis incana* var. *virgata*, *Sideritis funkiana* ssp. *funkiana*, *Sideritis funkiana* ssp. *talaverana* ve *Sideritis hirsuta*) türünün *in vivo* antiülseratif aktivitesi üzerine yaptıkları çalışmada *Sideritis hirsuta* hariç diğer üç türün indometasin ile indüklenen ülsere karşı etkili olduklarını ileri sürmüşlerdir.

Bruno ve ark, (2002)'de yaptıkları *in vitro* çalışmada H9 lenfosit hücrelerinde *Sideritis* türlerinde bulunan linearol ve linearolden elde edilen derivatlarının anti-HIV aktivitesi gösterdiğini belirlemişlerdir. Lazari ve ark, 2006 *Sideritis perfoliata* spp *perfoliata* 'nın farklı ekstraktlarının Herpes Simplex Virüs (HSV) enfeksiyonlarına karşı en çok diklorometan ekstraktının antiviral aktiviteye sahip olduğunu bildirmektedirler.

Tadic ve ark, (2012)'de yaptıkları çalışmada *Sideritis scardica*'nın farklı özlerinin (dietyl eter, etil asetat ve ham etanol ekstraktının n-bütanol fraksiyonları) gastroprotektif etkisi üzerinde çalışmışlardır. Tüm özlerin gastroprotektif etki gösterdiğini ve n-bütanol fraksiyonunun daha güçlü gastroprotektif etki gösterdiğini belirlemişlerdir.

1.5.Tezin Amacı

Sideritis türleri Anadolu'da yaygın görülen bitki türlerinden biridir. İnsanlar bu bitki türünü daha çok çay şeklinde tüketmektedirler. Halk arasında adaçayı, dağ çayı ve ot çayı olarak bilinmektedir. Biyolojik etkileri bakımından son yıllarda yapılan çalışmalar *Sideritis* türlerinin sağlık üzerine olumlu etkilerini ortaya koymaktadır. Literatür taramalarında endemik olan *Sideritis akmanii* ile ilgili çalışmaların yetersiz olduğu görülmektedir.

Yapılan tez çalışması ile Afyonkarahisar için endemik olan *Sideritis akmanii* bitkisinden elde edilen sulu ve etanollü ekstraktların ratlarda lipid profili ve bazı biyokimyasal parametreler üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Elde edilen bilgilerin araştırmacılar için yeni çalışmaların planlanmasında ve geliştirilmesinde önemli bir rol oynayabileceği öngörülmektedir.

2.GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereçler

Tez Çalışmasında Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda bulunan ve aşağıda özellikleri verilen cihazlar ve laboratuvar malzemelerinden yararlanılmıştır:

Spektrofotometre (Shimadzu UV-1601)

Kuvartz cam küvetler

Mikropipet (Thermo Scientific)

Santrifüj cihazı (Nüve NF 1000 R)

Vorteks (Nüve. NM 110)

Hassas terazi (Precisa. 205 ASC. 0,0001 g'a duyarlı)

Buzdolabı/Derin Dondurucu (Siemens)

Isıtcılı manyetik karıştırıcı (Nüve. HP 221)

Ayarlanabilir Otomatik Pipetler 0,5-10µl, 10-100µl, 100-1000µl (Socorex)

Pipet ucu-filtreli (Axygen)

Ependorf tüp (Isolab)

Kurutma kâğıdı (Isotherm)

Laboratuvar eldiveni

İnsulin enjektörü

Vakumlu serum tüpü

2.2 Yöntem

2.2.1. *Sideritis akmanii* Bitkisinin Temini

Bu çalışmanın bitki materyali olan *Sideritis akmanii* Afyonkarahisar ili Şuhut-Sandıklı karayolu Kumalar yaylası bölgesinde yayılım göstermektedir. Bitki materyali türün çiçeklenme dönemine rast gelen 20 Temmuz 2016 tarihinde gövde, yaprak, çiçek, yaprak sapı ve tohum kısımları ile birlikte köklerine zarar vermeden toprak üstü kısımları dağlık araziden toplandı. Bitkiye Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen- Edebiyat Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik bölümünü öğretim üyesi Prof. Dr. Mustafa Kargıoğlu tarafından “AKU 8314” nolu herbaryum numarası verildi.

Yapılan tez çalışmasında kullanılmak üzere, *Sideritis akmanii* bitkisinin toprak üstü kısımları gölgede ve oda sıcaklığında kurutulmuş mekanik olarak küçük parçalara ayrıldı. Kurutulmuş bitki örneklerinden, deneylerde kullanılmak üzere, gerekli miktarlarda numune blender cihazında toz haline getirildi. Toz haline getirilen *Sideritis akmanii* bitkisinin etanollü ve sulu ekstraktları hazırlandı.

2.2.2. *Sideritis akmanii* Bitki Ekstraktlarının Hazırlanması

2.2.2.1. Etanol Ekstraktının Hazırlanması

Sideritis akmanii bitkisinin toprak üstü kısımlarından 50 gr tartıldı ve blender cihazı ile öğütüldü. Toz haline getirilmiş *Sideritis akmanii* bitkisinin toprak üstü kısımlarından 50 gr alınarak 2 l'lik balon içinde numunenin yirmi katı kadar etanol (1000 ml) eklenerek soğutma sistemi kuruldu. Bu şekilde 50 °C sıcaklıktaki su dolu kabın içinde 24 saat bekletildi. Karışım oda sıcaklığına getirilerek soğutuldu, tülbent bezinden süzülüp kaba atıklar atıldı. Daha sonra elde edilen ham çözeltiler süzgeç kâğıdından süzüldü. Süzölmüş ekstraktlar birleştirilerek rotary cihazında 50°C'de etanol uzaklaştırıldı (Şerbetçi, 2007). Sonrasında, yeşilimsi siyah renkte, nemli, yapışkan özellikte 4,9 g ekstrakt elde edildi. Elde edilen ekstrakt %0.5'lik CMC/ distile su solüsyonunda çözdürölerek deney için kullanıldı.

2.2.2.2. Su Ekstraktının Hazırlanması

Sideritis akmanii bitkisinin toprak üstü kısımlarından 50 gr tartıldı ve blender cihazı ile öğütüldü. Toz haline getirilmiş *Sideritis akmanii* bitkisinin toprak üstü kısımlarından 50 gr alınarak 2 l'lik balon içinde numunenin yirmi katı kadar distile su (1000 ml) eklenerek soğutma sistemi kuruldu. Daha sonra 50 °C sıcaklıktaki su dolu kabın içinde 24 saat bekletildi. Karışım oda sıcaklığına getirilerek soğutuldu, tülbent bezinden süzölerek kalan atıklar atıldı. Daha sonra elde edilen ham çözeltiler süzgeç kâğıdından tekrar süzölüldü. Süzölmüş ekstraktlar birleştirilerek rotary cihazında 50°C'de su uzaklaştırıldı (Şerbetçi, 2007). Sonrasında, sütlü kahverenginde, nemli,

yapışkan özellikte 1,5 g ekstrakt elde edildi. Elde edilen ekstrakt % 0.5'lik CMC/distile su solüsyonunda çözdürülerek çalışmada kullanıldı.

2.2.3. Öldürücü Doz 50 (ÖD₅₀) Belirlenmesi

Hazırlanan etanollü ve sulu ekstraktlar için öldürücü doz 50 (ÖD₅₀) dozu belirlendi. Bunun için OECD (2001) (Organisation for Economic Co-operation and Development) yöntemi kullanıldı.

Bu yöntemle göre, 250-350 g ağırlığındaki Wistar albino ırkı 10 adet erkek rat iki gruba ayrıldı.

1. Grup' taki ratlara sırasıyla; 175 mg/kg, 550 mg/kg, 1000 mg/kg, 2000 mg/kg ve 5000 mg/kg etanollü ekstrakt, (n: 5)
2. Grup' taki ratlara da aynı şekilde 175 mg/kg, 550 mg/kg, 1000 mg/kg, 2000 mg/kg ve 5000 mg/kg sulu ekstrakt, (n: 5)

Tek doz halinde gastrik gavaj yoluyla aynı gün ve saatte uygulandı. Uygulama sonrası, 48 saat süresince ratların genel klinik durumları ve davranışları takip edildi. Değerlendirmede; ratlara uygulanan dozlarda hiçbir hayvan ölmedi ise ÖD₅₀ dozu ratlara verilen en yüksek dozdan büyük olarak belirtilir. Ratlara uygulanan dozların birinde ölüm olursa ÖD₅₀ dozu, ratın öldüğü o dozdan büyüktür şeklinde yorumlanır. Yapılan çalışmada ÖD₅₀ dozunun her iki ekstrakt için de 5000 mg/kg olduğu tespit edildi. Bu dozun %1 (50 mg/kg), %2 (100 mg/kg) ve %4 (200 mg/kg) miktarları belirlenerek deneklere uygulandı.

2.2.4.Hayvan Materyali

Hayvan materyali olarak 200-300 g ağırlığında Wistar albino türü erkek rat kullanılmıştır. Ratlar deney hayvanları ünitesindeki kafeslerinde; 24±1 °C derece sıcaklıkta, 12 saat ışık/karanlık ve düzenli havalandırılan ortamda bulunduruldu. Ratların beslenmesinde standart rat yemi ve içme suyu her gün taze olarak verildi. Çalışmanın başlangıcında ratlar hassas terazi ile tartılarak canlı ağırlıkları belirlendi ve ratlar her grupta 6 adet olacak şekilde 8 gruba ayrıldı. *Sideritis akmanii* bitkisinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan ekstraktlar gruplandırmada belirlenen şekilde, günlük tek doz halinde eş zamanlı olarak gastrik gavaj yoluyla uygulandı. Gastrik gavaj uygulamalarına 30 gün boyunca devam edildi.

2.2.5.Deneysel Aşama

Çalışmada, Kontrol Grubu (Grup I) yalnız standart rat yemi ile beslenmiştir. CMC Grubu (Grup II) standart rat yemi ile beslenerek ve % 0.5'lik karboksimetil selüloz-CMC gastrik gavaj ile verilmiştir. Diğer altı grup bitki ekstraktları hazırlandıktan sonra ekstraktlar 10 adet rat üzerinde 5' erli iki grup oluşturularak ve ÖD₅₀ dozu belirlenmiştir. Bu belirlenen ÖD₅₀ dozundan uygun oranlarda (Ör: % 1, %2 ve % 4) farklı üç doz alınarak ratlara gastrik gavaj yolu ile verilmiştir. (Tablo 2.1)

Son uygulamaları takiben 24 saat sonrasında hayvanlardan ksilazin ve ketamin anestezisi altında intrakardiyak olarak kanları alınarak serumları ayrıldı. Elde edilen serumlardan AST, ALT, ALP, kolesterol, trigliserit, HDL, LDL, üre, kreatinin, glikoz ve total protein ölçümleri ticari kitler kullanılarak spektrofotometre ile ölçüldü.

Tablo 2.1. Deney ve kontrol grupları

Deney ve kontrol grupları	Grup başına hayvan adeti	Tekrar sayısı	Kullanılan toplam hayvan sayısı/grup
Grup I: Kontrol	6	1	6
Grup II: CMC Grup	6	1	6
Grup III: (Etanolik Ekstrak) %1	6	1	6
Grup IV: (Etanolik Ekstrak) %2	6	1	6
Grup V: (Etanolik Ekstrak) %4	6	1	6
Grup VI: (Sulu Ekstrak) %1	6	1	6
Grup VI: (Sulu Ekstrak) %2	6	1	6
Grup VI: (Sulu Ekstrak) %4	6	1	6

2.2.6.Glikoz Ölçümü

Glikoz ölçümü Bioloba (Ref 87109, Fransa) ticari kiti kullanılarak spektrofotometrik olarak yapıldı. Öncelikle ayıraç, standart ve serum örnekleri oda ısısına getirildi. Kör, standart ve örnek olarak belirlenen deney tüplerine 1'er ml ayıraç otomatik pipet yardımı ile konuldu. Sonra kör tüpe 10 µl distile su, standart tüpe 10 µl standart ve örnek tüplerine 10 µl serum örnekleri ilave edilerek karıştırıldı. Karıştırılan tüpler oda sıcaklığında 20 dakika bekletildi. Köre karşı standart ve örneklerin 500 nm'deki absorbans değerleri kaydedildi. Sonuçlar: örneklerin absorbans değeri/standartın absorbans değeri X standartın konsantrasyonu şeklinde hesaplandı.

2.2.7.Üre Ölçümü

Üre ölçümü Human (Ref 10505, Almanya) ticari kiti kullanılarak spektrofotometrik olarak yapıldı. Öncelikle standart, ayıraç ve serum örnekleri oda ısısına getirildi. 1 ml enzim 100 ml ayıraç 1 kullanılarak enzim ayıraç hazırlandı. Kör tüpe, standart ve örnek olarak belirlenen deney tüplerine 1'er ml enzim ayıraç otomatik pipet yardımı ile konuldu. Sonra standart tüpe 10 µl standart ve örnek tüplerine 10 µl serum örnekleri ilave edilerek karıştırıldı. Karıştırılan tüpler oda ısısında 5 dakika bekletildikten sonra 1'er ml ayıraç 2 ilave edildi ve karıştırıldı. Oda ısısında 10 dakika inkübe edildi. Köre karşı standart ve örneklerin 578 nm'de absorbans değerleri kaydedildi. Sonuçlar: örneklerin absorbans değeri/standartın absorbans değeri X 80 şeklinde hesaplandı.

2.2.8.Kreatinin Ölçümü

Kreatinin ölçümü Human (Ref 10051, Almanya) ticari kiti kullanılarak spektrofotometrik olarak yapıldı. Öncelikle ayıraç, standart ve serum örnekleri oda ısısına getirildi. Oda ısısında 10 ml NaOH 40 ml distile su ile distile edildi. Elde edilen karışıma 50 ml pikrik asit eklenip karıştırıldı. Standart ve örnek olarak belirlenen deney tüplerine 1'er ml ayıraç otomatik pipet yardımı ile konuldu. Sonra standart tüpe 10 µl standart ve örnek tüplerine 10 µl serum örnekleri ilave edilerek karıştırıldı. Karıştırılan tüpler 30 saniye bekletildi standart ve örneklerin 1. Absorbans (A1) değerleri 510 nm de okundu ve kaydedildi. 2 dakika bekledikten sonra 510 nm de 2. Absorbans (A2) değerleri okundu ve kaydedildi. A2-A1 farkı hesaplanıp kaydedildi. Sonuçlar: 2 X örneklerin absorbans farkı/standartın absorbans farkı şeklinde hesaplandı.

2.2.9.ALP Ölçümü

ALP ölçümü Human (Ref 12017, Almanya) ticari kiti kullanılarak spektrofotometrik olarak yapıldı. Öncelikle ayıraç, standart ve serum örnekleri oda ısısına getirildi. Örnek olarak belirlenen deney tüplerine 10 µl serum örneği otomatik pipet yardımı ile konuldu. Sonra her tüpe 1 ml buffer solüsyonu eklendi karıştırılıp oda ısısında 1 dakika beklendi. Elde edilen karışıma 250 µl substrat otomatik pipet yardımı ile eklendi karıştırılıp 1 dakika beklendikten sonra 1 er dakika ara ile 405 nm de 3 kez absorbans değeri okunup kaydedildi. Sonuçlar: örneklerin absorbans değerindeki değişim/süredeki değişim X 2757 şeklinde hesaplandı.

2.2.10.AST Ölçümü

AST ölçümü Human (Ref 12021, Almanya) ticari kiti kullanılarak spektrofotometrik olarak yapıldı. Öncelikle buffer, substrat ve serum örnekleri oda ısısına getirildi. Örnek olarak belirlenen deney tüplerine 1'er ml buffer otomatik pipet yardımı ile konuldu, örnek tüplerine 200 µl serum örnekleri ilave edilerek karıştırıldı. Karıştırılan tüpler oda ısısında 5 dakika inkübe edildi. Sonra 250 µl substrat örnek tüplerine eklendi, 1 dakika beklendikten sonra örneklerin 340 nm'de absorbans değerleri 1'er dakika ara ile 3 kez kaydedildi. Sonuçlar: örneklerin absorbans değeri farkı/süre farkı X 952 şeklinde hesaplandı.

2.2.11.ALT Ölçümü

ALT ölçümü Human (Ref 12022, Almanya) ticari kiti kullanılarak spektrofotometrik olarak yapıldı. Öncelikle buffer, substrat ve serum örnekleri oda ısısına getirildi. Örnek olarak belirlenen deney tüplerine 1'er ml buffer otomatik pipet yardımı ile konuldu, örnek tüplerine 200 µl serum örnekleri ilave edilerek karıştırıldı. Karıştırılan tüpler oda ısısında 5 dakika inkübe edildi. Sonra 250 µl substrat örnek tüplerine eklendi, 1 dakika beklendikten sonra örneklerin 365 nm'de absorbans değerleri 1'er dakika ara

ile 3 kez kaydedildi. Sonuçlar: Örneklerin absorbands değeri farkı/süre farkı X 1765 Şeklinde hesaplandı.

2.2.12.Kolesterol lm

Kolesterol lm Bioloba (Ref 80106, Fransa) ticari kiti kullanılarak spektrofotometrik olarak yapıldı. Öncelikle ayıraç, standart ve serum örnekleri oda ısısına getirildi. Kr, standart ve örnek olarak belirlenen deney tüplerine 1'er ml ayıraç otomatik pipet yardımı ile konuldu. Sonra kr tüpe 10 µl distile su, standart tüpe 10 µl standart ve örnek tüplerine 10 µl serum örnekleri ilave edilerek karıştırıldı. Karıştırılan tüpler oda ısısında yaklaşık 10 dakika bekletildi. Kre karşı standart ve örnekler 500 nm'de absorbands değerleri kaydedildi. Sonuçlar: Örneklerin absorbands değeri/standartın absorbands değeri X standartın konsantrasyonu Şeklinde hesaplandı.

2.2.13.HDL-Kolesterol lm

HDL-kolesterol lm Human (Ref 10084, Almanya) ticari kiti kullanılarak spektrofotometrik olarak yapıldı. Öncelikle ayıraç-I, kalibratör ve serum rnekleri 37°C sıcaklığa getirildi. Kr, kalibratör ve örnek olarak belirlenen deney tüplerine 750'Şer µl enzim otomatik pipet yardımı ile konuldu. Sonra kr tüpe 10 µl distile su, kalibratör tüpe 10 µl kalibratör ve örnek tüplerine 10'ar µl serum örnekleri ilave edilerek karıştırıldı. Karıştırılan tüpler 37°C'de 5 dakika inkübe edildi. Kr, kalibratör ve örnek olarak belirlenen deney tüplerine 250'Şer µl substrat eklenip karıştırıldı 593 nm de absorbands değerleri okundu ve kaydedildi. 37°C 5 dakika inkübe edildikten sonra absorbands değerleri tekrar okundu ve kaydedildi. Kalibratör ve örneklerin farkından krn farkı çıkarıp değerler kaydedildi. Sonuçlar: kalibratörün konsantrasyonu X örneklerin absorbands değeri / kalibratörün absorbands değeri Şeklinde hesaplandı.

2.2.14.LDL-Kolesterol Ölçümü

LDL-kolesterol ölçümü Human (Ref 10094, Almanya) ticari kiti kullanılarak spektrofotometrik olarak yapıldı. Öncelikle ayıraç-I, kalibratör ve serum örnekleri 37°C sıcaklığa getirildi. Kör, kalibratör ve örnek olarak belirlenen deney tüplerine 750'şer µl enzim otomatik pipet yardımı ile konuldu. Sonra kör tüpe 10 µl distile su, kalibratör tüpe 10 µl kalibratör ve örnek tüplerine 10'ar µl serum örnekleri ilave edilerek karıştırıldı. Karıştırılan tüpler 37°C'de 5 dakika inkübe edildi. Kör, kalibratör ve örnek olarak belirlenen deney tüplerine 250'şer µl substrat eklenip karıştırıldı 555 nm de absorbans değerleri okundu ve kaydedildi. 37°C 5 dakika inkübe edildikten sonra absorbans değerleri tekrar okundu ve kaydedildi. Kalibratör ve örneklerin farkından körün farkı çıkarıp değerler kaydedildi. Sonuçlar: kalibratörün konsantrasyonu X örneklerin absorbans değeri / kalibratörün absorbans değeri şeklinde hesaplandı.

2.2.15.Trigliserit Ölçümü

Trigliserit ölçümü Human (Ref 10724, Almanya) ticari kiti kullanılarak spektrofotometrik olarak yapıldı. Öncelikle ayıraç, standart ve serum örnekleri oda ısısına getirildi. Standart ve örnek olarak belirlenen deney tüplerine 1'er ml ayıraç otomatik pipet yardımı ile konuldu. Sonra standart tüpe 10 µl standart ve örnek tüplerine 10 µl serum örnekleri ilave edilerek karıştırıldı. Karıştırılan tüpler oda ısısında yaklaşık 10 dakika bekletildi. Standart ve örneklerin 500 nm'de absorbans değerleri kaydedildi. Sonuçlar: 200 X örneklerin absorbans değeri/standartın absorbans değeri şeklinde hesaplandı.

2.2.16.Total Protein Ölçümü

Total Protein ölçümü Human (Ref 157004, Almanya) ticari kiti kullanılarak spektrofotometrik olarak yapıldı. Öncelikle ayıraç, standart ve serum örnekleri oda ısısına getirildi. Standart ve örnek olarak belirlenen deney tüplerine 1'er ml ayıraç otomatik pipet yardımı ile konuldu. Sonra standart tüpe 20 µl standart ve örnek tüplerine 20 µl serum örnekleri ilave edilerek karıştırıldı. Karıştırılan tüpler oda ısısında 10 dakika bekletildi. Standart ve örneklerin 546 nm'de absorbans değerleri kaydedildi. Sonuçlar: 8 X örneklerin absorbans değeri/standartın absorbans değeri şeklinde hesaplandı.

2.2.17.İstatistiksel Analiz

Yapılan tez çalışması sonucunda elde edilen veriler SPSS 13.0 istatistik programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Verilerin ortalamaları \pm standart hatalarıyla ifade edilmiştir. Elde edilen verilerin normallik testleri yapılmış ve gruplar arasındaki istatistiksel farkları saptamak için ANOVA testi, post-test olarak Duncan testi uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık için $p<0,05$ olarak alınmıştır.

3.BULGULAR

3.1. *Sideritis akmanii*'nin Bazı Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkisi

Sideritis akmanii'den elde edilen ekstraktların bazı biyokimyasal parametreler üzerindeki etkileri sonucu elde edilen bulgular tabloda verilmiştir (Tablo 3.1). Bu parametreler içerisinde AST ve ALT düzeylerinde etanollü ekstrakt gruplarında kontrol ve CMC gruplarına göre istatistiksel bir azalma olmuştur ($P<0,05$). ALP seviyelerinde ise kontrol ve CMC gruplarına göre tüm deneme gruplarında düşüş olduğu gözlenmektedir ($P<0,05$). Diğer parametreler üzerinde *Sideritis akmanii*'nin herhangi bir etkisinin olmadığı görülmektedir.

Tablo 3.1. Biyokimyasal parametreler

GRUPLAR (n:6)	Glikoz (mg/dl)	Total Protein (g/dl)	Üre (mg/dl)	Kreatin (mg/dl)
KONTROL	73,52±6,56	7,22±0,46	11,34±0,43	0,58±0,06
CMC	74,75±4,69	7,84±0,41	12,37±0,44	0,50±0,08
E%1	71,52±5,73	7,48±0,16	12,64±0,52	0,61±0,04
E%2	73,29±4,38	7,25±0,09	12,16±0,45	0,94±0,19
E%4	71,73±2,00	7,54±0,25	12,63±0,33	0,61±0,02
S%1	73,69±7,89	7,99±0,30	13,71±0,35	0,72±0,18
S%2	74,59±2,85	7,01±0,15	12,91±0,35	0,60±0,03
S%4	64,26±3,64	7,33±0,25	12,16±0,91	0,51±0,08
P	0,863	0,275	0,008	0,128

Tablo 3.1. Devam

GRUPLAR (n:6)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)
KONTROL	49,12±4,13 ^a	34,62±2,62 ^a	123,04±6,61 ^a
CMC	49,02±4,11 ^a	33,78±2,71 ^a	120,75±8,75 ^{ab}
E%1	36,71±2,70 ^{cd}	23,66±0,84 ^b	104,06±5,77 ^{bc}
E%2	38,43±1,69 ^{bcd}	24,12±1,26 ^b	104,66±3,91 ^{bc}
E%4	33,66±2,97 ^d	22,21±2,01 ^b	100,45±3,74 ^c
S%1	47,42±3,15 ^{ab}	24,79±1,18 ^b	115,77±3,79 ^{abc}
S%2	46,23±3,92 ^{abc}	26,75±1,40 ^b	119,69±4,02 ^{ab}
S%4	43,75±2,96 ^{abcd}	25,73±3,11 ^b	119,19±5,92 ^{ab}
P	0,007	0,000	0,028

Ortalama±- standart hata

X^{abcd} aynı sütunda farklı harfleri taşıyan değerler istatistiksel olarak önemlidir

3.2. *Sideritis akmanii* nin Lipid Profili Üzerine Etkisi

Ratlarda lipid profilinin *Sideritis akmanii*'den elde edilen ekstraktların uygulanması sonucunda etkilenmediği görülmektedir. Elde edilen bulgular Tablo 3.2'de verilmiştir.

Tablo 3.2. Lipid profili

GRUPLAR (n:6)	Kolesterol (mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	Trigliserit (mg/dl)
KONTROL	110,73±10,56	34,22±3,55	69,06±2,71	151,77±8,01
CMC	102,74±13,99	29,68±2,06	70,63±3,85	151,38±6,16
E%1	129,83±10,61	29,61±3,33	75,51±1,94	154,75±3,35
E%2	121,25±9,98	29,76±3,57	74,96±1,89	159,00±6,55
E%4	110,43±10,30	28,19±1,75	73,05±2,49	149,53±2,12
S%1	124,47±12,13	30,79±1,23	73,53±1,12	157,46±1,63
S%2	106,15±18,13	27,17±2,21	73,15±0,90	161,22±2,47
S%4	122,42±11,18	29,77±1,74	74,14±1,76	166,02±2,37
P	0,738	0,718	0,505	0,219

4.TARTIŞMA

Yapılan tez çalışmasında endemik bir bitki olan *Sideritis akmanii*'den elde edilen sulu ve etanollü ekstraktların ratlarda lipid profili ve bazı biyokimyasal parametreler üzerine olan etkileri araştırıldı. *Sideritis akmanii*'nin ÖD₅₀ dozunun belirlenmesinin sonrasında hayvanlara üç farklı miktarda doz uygulandı.

Feistel ve ark, (2018) *Sideritis scardica Griseb* bitkisinin farklı ekstraktlarının %20 etanol %50 etanol sulu ve heptan ekstraktlarını HPLC analizi sonucunda %20 etanollü ekstraktın fitokimyasallar yönünden daha zengin olduğunu bulmuşlardır. Akut ve subkronik toksisite oluşturdukları erkek ve dişi Sprague Dawley ratlarda %20 etanollü ekstraktla çalışmışlardır. Akut oral toksisite (2000 mg/kg) uygulanmış 14 gün süre sonunda tüm hayvanların bu periyotta hayatta kaldığını ve histopatolojik herhangi bir anormalliğin oluşmadığını bildirmektedirler. Aynı şekilde subakut toksisite için tekrarlanan dozlarla çalışmaya 28. gün ve 43. günlerde devam edilmiştir. 4 farklı doz (0,250,500 ve 1000 mg/kg) erkek ve dişi ratlara her grupta 5 hayvan olacak şekilde uygulanmış bu periyotta da herhangi bir ölüm olmadığı, vücut ağırlık kazanımı ve gıda tüketiminin değişmediği tespit edilmiştir. Çalışma sonunda hayvanların kanları alınarak hematolojik, biyokimyasal ve elektrolit parametreler yönünden incelenmiş kalsiyum ve sodyum hariç herhangi bir istatistiksel farklılık bulunmamıştır. Ölçülen kalsiyum seviyelerinde artış ve sodyum seviyelerinde azalış olduğu tespit edilmiştir. Tez çalışmasında ölçülen tüm biyokimyasal parametrelerin HDL ve LDL hariç bu çalışmada ölçüldüğü ve toksisite çalışması olmasına rağmen verilen yüksek dozların ratlarda biyokimyasal parametreleri değiştirmedeği görülmektedir. Yapılan tez çalışmasında *Sideritis akmanii* den elde edilen sulu ve etanollü ekstraktların 50, 100 ve 200 mg/kg dozları ratlara gastrik gavaj yolu ile 30 gün süreyle verildi. Tez çalışmasında Fiestel ve ark. (2018)'de yaptıkları çalışmadan farklı olarak etanollü

ekstrakt gruplarında AST, ALT ve ALP düzeylerinde azalma olduğu görülmektedir. Tez çalışmasında elde edilen AST, ALT ve ALP düzeyleri İssi ve Gül ün ratlar için verdikleri referans değerler arasında bulunmaktadır. Bu durum yapılan tez çalışmasında elde edilen bulguların sağlık açısından Fiestel ve arkadaşlarının çalışma sonucunda *Sideritis scardica Griseb* için belirttikleri olumlu görüşe uygundur.

Kassi ve ark. (2013) yaptıkları çalışmalarında insanlar üzerinde *Sideritis euboea*'nın biyolojik etkilerini araştırmışlardır. Çalışmaya başlamadan önce sağlık taramaları yapılarak herhangi bir olumsuz durum içermedikleri tespit edilen 54 gönüllü kişi 27 şerli iki guruba ayrılmışlardır. Otuz günlük periyot boyunca her iki gruptaki kişilere aynı diyet uygulanmış grubun birine farklı olarak *Sideritis euboea* sulu ekstraktından 0.3 gram her gün porsiyonlarına eklenmiştir. Çalışmanın sonunda tüm deneklerden kan alınarak serum glikoz, üre, kreatinin, AST, ALT, ALP, albümin, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserit, ürik asit, kalsiyum, fosfor ve demir düzeyleri otoanalizörde ölçülmüştür. Elde edilen bulgular değerlendirildiğinde sadece serum total kolesterolün düştüğü diğer parametrelerde herhangi bir değişiklik olmadığını bildirmektedirler. Kassi ve ark. (2013) yaptıkları bu çalışmada serum total kolesterol düzeyleri düşmüş olmasına rağmen HDL, LDL ve trigliserit seviyelerinde herhangi bir değişiklik olmaması aynı zamanda bu değerlerin insanlar için normal kabul edilen sınırlar içinde olması *Sideritis euboea*'nın lipid profili üzerine sınırlı etkisinin olduğunu göstermektedir. Yapılan tez çalışmasında elde edilen bulgular lipid profili üzerinde *Sideritis akmanii*'nin herhangi bir etkisinin olmadığını göstermektedir. Çalışmaların materyalleri açısından farklılık olmasına rağmen lipid profili ve ölçülen diğer biyokimyasal parametreler ile ilgili bulgular benzerlik göstermektedir.

Yapılan tez çalışmasından elde edilen bulguların *Sideritis akmanii*'nin sulu ve etanollü ekstraktlarının lipid profili ve bazı biyokimyasal parametreler üzerinde sağlık açısından herhangi bir olumsuz etki doğurmadığını ortaya koymaktadır. Ölçülen değerler bakımından AST, ALT ve ALP nin düzeylerindeki azalma karaciğer üzerinde

Sideritis akmanii'nin etanollü ekstraktının koruyucu bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

5.SONUÇ VE ÖNERİLER

Sideritis türleri ile yapılan çalışmalar içeriğindeki fitokimyasallar nedeni ile farklı birçok biyolojik etkilerinin olduğunu göstermektedir. Uzun yıllardır Anadolu'da özellikle çayı yapılarak insanlar tarafından tüketilen ve sindirim sistemi üzerindeki olumlu etkileri olan *Sideritis* bitkisi endemik bir yayılıma sahiptir. *In vitro* çalışmaların çokluğuna rağmen *in vivo* çalışmaların yetersiz olduğu görülmektedir. Araştırmacıların *Sideritis* türlerinin *in vivo* özelliklerinin belirlenmesinde kat edeceği uzun bir yol görülmektedir.

Sideritis akmanii endemik bir bitki olmasına rağmen henüz araştırmacılar tarafından yeterli ilgiyi görememiştir. Özellikle sağlık alanında çalışan araştırmacıların birçok yönden bu bitkiyi incelemesi ve olası etkilerini araştırmaları gerekmektedir. *Sideritis akmanii*'nin yağlı diyet uygulanan denekler üzerindeki lipid profilinin değerlendirilmesi açısından etkilerinin belirlenmesinde yeni çalışmaların yapılmasına gerek duyulmaktadır. Yapılan tez çalışmasından elde edilen AST, ALT ve ALP düzeylerindeki düşüş dikkate alınarak *Sideritis akmanii*'nin karaciğer üzerindeki olası koruyucu etkilerinin aydınlatılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

ÖZET

Ratlarda *Sideritis akmanii*'den elde edilen ekstraktların lipid profili ve bazı biyokimyasal parametreler üzerine etkisinin araştırılması.

Yapılan tez çalışması ile Afyonkarahisar için endemik olan *Sideritis akmanii* bitkisinden elde edilen sulu ve etanollü ekstraktların ratlarda lipid profili ve bazı biyokimyasal parametreler üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışmanın bitki materyali olan *Sideritis akmanii* Afyonkarahisar ili Şuhut-Sandıklı yolu Kumalar yaylası bölgesinde yayılım göstermektedir. Hayvan materyali olarak 200-300 g ağırlığında Wistar albino türü erkek rat kullanılmıştır. Çalışmanın başlangıcında ratlar her grupta 6 adet olacak şekilde 8 gruba ayrıldı. Kontrol Grubu (Grup I) sadece standart rat yemi ile beslendi. CMC Grubuna (Grup II) standart rat yemi ve % 0.5'lik CMC (karboksimetil selüloz) gastrik gavaj ile verildi. Sulu ve etanollü bitki ekstraktları hazırlandıktan sonra ÖD₅₀ dozu 10 adet rat üzerinde 5'erli iki grup oluşturularak belirlendi. Bu belirlenen ÖD₅₀ dozundan uygun oranlarda (% 1, %2 ve % 4) farklı üç doz alınarak 6 deneme grubuna (Grup III-IV-V-VI-VII-VIII) gastrik gavaj yolu ile verildi. Son uygulamaları takiben 24 saat sonrasında hayvanlardan ksilazin ve ketamin anestezisi altında intrakardiyak olarak kanları alınarak serumları ayrıldı. Elde edilen serumlardan AST (aspartat aminotransferaz), ALT (alanin aminotransferaz), ALP (alkalin fosfataz), glikoz, kolesterol, trigliserit, HDL (yüksek dansiteli lipoprotein), LDL (düşük dansiteli lipoprotein), üre, kreatinin, glikoz ve total protein ölçümleri ticari kitler kullanılarak spektrofotometrik ölçüldü. Yapılan tez çalışması sonucunda elde edilen veriler SPSS 13.0 istatistik programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Verilerin ortalamaları ± standart hatalarıyla ifade edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık için p<0,05 olarak alınmıştır. Yapılan tez çalışmasından elde edilen bulguların *Sideritis akmanii*'nin sulu ve etanollü ekstraktlarının lipid profili ve bazı biyokimyasal parametreler üzerinde sağlık açısından herhangi bir olumsuz etki doğurmadığını ortaya koymaktadır. Ölçülen değerler bakımından AST, ALT ve ALP nin düzeylerindeki azalma (p<0,05) karaciğer üzerinde *Sideritis akmanii*'nin etanollü ekstraktının koruyucu bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: *Sideritis akmanii*, biyokimyasal parametreler, lipid profili, rat.

SUMMARY

The investigation of effects of extracts obtain from *Sideritis akmanii* on lipid profile and some biochemical parameters in rats.

This study aims to reveal the effect of watery and ethanoic extracts obtained from a plant called *Sideritis akmanii*, endemic to Afyonkarahisar province, Turkey on lipid profile and some biochemical parameters in rats. The study plant, *Sideritis akmanii* grows naturally in Kumalar summer range near Şuhut-Sandıklı road in Afyonkarahisar province. A 200-300 g weight Wistar albino kind of male rat was employed as animal material. In the study, rats, at first, were divided into 8 groups, consisting of 6 rats for each group. The control group (Group 1) was only fed with standard rat forage. CMC group (Group 2) was given both standard rat forage and 0,5% CMC (carboxy-methyl cellulose) gastric gavage. Watery and ethanoic plant extracts were prepared. And in order to determine LD₅₀ dose, 10 rats were taken and 5 of them were given watery extracts and the other 5 ethanoic extracts. This determined LD₅₀ dose was administered into 6 trial group (Group III-IV-V-VI-VII-VIII) in three different appropriate doses (% 1, %2 and % 4) by way of gastric gavage. After 24 hours passed, the blood samples were taken by intra-cardiac method under xylazine and ketamine anesthetic agents, and their serums were separated. The levels of glucoses, total protein, urea, creatinine, AST (aspartate aminotransferase), ALT (alanine aminotransferase), ALP (alkaline phosphatase), cholesterol, HDL (high density lipoprotein), LDL (low density lipoprotein) and triglyceride were measured with spectrophotometer by using commercial kits. The resulting data were assessed with SPSS 13.0 program. The average of data was expressed as \pm standard mistakes. For statistical significance, $p < 0,05$ was used. It is found that no adverse effect of watery and ethanoic extracts from *Sideritis akmanii* on lipid profile and on some biochemical parameters has come out in terms of health. The reduction in the levels of AST, ALT and ALP ($p < 0,05$) indicates that the ethanoic extract of *Sideritis akmanii* may play role in protecting liver.

Key words: *Sideritis akmanii*, biochemical parameters, lipid profile, rat

KAYNAKLAR

- ABOUTABL, E.A., NASSAR, M.I., ELSAKHAWY, F.M., MAKLAD, Y.A., OSMAN, A.F., EL- KHRİSY, E.A.M., (2002). Phytochemical and pharmacological studies on *Sideritis taurica* Stephan ex Wild. *Journal of Ethnopharmacology* 82, pp. 177-184.
- AKAYA A., TÜMEN G., BAŞER K.H.B., SATIL F., (2002). 14. *Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı*. Eskişehir.
- AKCOS, Y., EZER, N., CALİS, I., DEMİRDAMAR, R., TEL, BC., (1999). Polyphenolic compounds of *Sideritis lycia* and their antiinflammatory activity. *Pharmaceutical Biology* 37, p. 118–122.
- ALİGİANNİS, N., KALPOUTZAKİS, I., CHİNOU, B., MİTAKOU, S., (2001). Composition and Antimicrobial Activity of the Essential Oils of Five Taxa of *Sideritis* from Greece. *J. Agric. Food Chem.*, pp. 811-815.
- ARMATA, M., GABRİELİ, C., TERMENTZİ, A., ZERVOU, M., KOKKALOU, E., (2008). Constituents of *Sideritis syriaca* ssp. *syriaca* (Lamiaceae) and their antioxidant activity. *Food Chemistry* 111, p. 179–186.
- ASLAN, I., KİLİÇ, T., GOREN, A., TOPÇU, G., (2006). Toxicity of acetone extract of *Sideritis trojana* and 7-epicandicandiol, 7-epicandicandiol diacetate and 18-acetylsideroxol against stored pests *Acanthoscelides obtectus* (Say), *Sitophilus granarius* (L.) and *Ephestia kuehniella* (Zell).. *Industrial Crops and Products*, pp. 23, 171-176.
- AYDIN, S., ÖZTÜRK, Y., BAŞER K.H.C., (1996). ” Investigation of *Origanium ornites*, *Sideritis congesta* and *Satureja cuneifolia* Essential Oils for Analgesic Activity”,. *Phytotherapy Res.*, 10, pp. 342-344.
- AYTAC, Z., AKSOY, A., (2000). A New *Sideritis* species (Labiatae) from Turkey. *Flora Meditt*, pp. 181-184.
- BARBERÁN, F.A.T., NÚÑEZ, J.M., TOMÁS, F., (1985). An HPLC of flavones from some Spanish *Sideritis* species. *Phytochemistry* 24, p. 1285–1288.

- BASARAN, D., GONUZ, A., BICAN, T., (2005). Antimicrobial Studies Three Endemic Species Of *Sideritis* From Turkey. *ACTA BIOLOGICA CRACOVIENSIA Series Botanica* 47/2, p. 153–156.
- BASER K.H.C., (2002). Aromatic biodiversity among the flowering plant taxa of Turkey. *Pure and Applied Chemistry* 74, p. 527–545.
- BASER, K.H.C., HONDA, G., MİKİ, W., (1986). “*Herb Drugs and Herbalists in Turkey*”,. Tokyo,
- BAYTOP T., (1984). *Türkiye'de Bitkilerle Tedavi*. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Yayınları.
- BRUNO, M., ROSSELLI, S., PİBİRİ, I., KİLGORE, N., LEE, K.-H., (2002). Anti-VIH agents derived from the ent-kaurene diterpenoid linearol. *Journal of Natural Products* 65, p. 1594–1597.
- CELİK I. VE KAYA M.S., (2010). The antioxidant role of *Sideritis caesarea* infusion against TCA toxicity in rats. *British Journal of Nutrition* 16, p. 1–6.
- CHARAMİ, M.T., LAZARİ, D., KARİOTİ, A., SKALTSA, H., HADJİPAVLOU-LİTİNA, D., SOULELES, C., (2008). Antioxidant and antiinflammatory activities of *Sideritis perfoliata* subsp. *perfoliata* (Lamiaceae). *Phytotherapy Research* 22, p. 450–454.
- DEMİRTAS, I., SAHİN, A., AYHAN, B., TEKİN, S., TELCİ, I., (2009). Antiproliferative Effects of the Methanolic Extracts of *Sideritis libanotica* Labill. subsp. *linearis*. *Records Of Natural Products* 3:2, pp. 104-109.
- DÍAZ, R.M., GARCÍA-GRANADOS, A., MORENO, E., PARRA, A., QUEVEDO-SARMİENTO, J., SAENZ DE BURUAGA, A., SAENZ DE BURUAGA, J.M., (1988). Studies on the relationship of structure to antimicrobial properties of diterpenoid compounds from *Sideritis*. *Planta Medica* 54, 301–304.
- DULGER, B., GONUZ, A., BİCAN, T., (2005a). Antimicrobial studies on three endemic species of *Sideritis* from Turkey. *Acta Biologica Cracoviensia* 47, 153–156.
- DULGER, B., UGURLU, E., AKİ, C., SUERDEM, T.B., CAMDEVİREN, A., TAZELER, G., (2005b). Evaluation of antimicrobial activity of some endemic *Verbascum*, *Sideritis*, and *Stachys* species from Turkey. *Pharmaceutical Biology* 43, 270–274.
- DUMAN, H., AYTAÇ, Z., EKİCİ, M., KARAVELİOGULLARI, F. A., DİNMEZ, A. & DURAN, A. (1995). Three new species (*Labiatae*) from Turkey. - *Fl. Medit.* 5: 221-228. - ISSN 1120 - 4052.

- DUMAN, H., GÜNER, A., ÖZHATAY, N., EKİM, E., BASER, K.H.C. , (2000). *Sideritis L. Flora of Turkey and East Aegean Islands (Supplement II). University Press, Edinburgh*, pp. 5-201.
- DUNDAR, Y., VE ASLAN, R., (2000). *Hekimlikte Oksidatif Stres ve Antioksidanlar*. Afyon: Afyon Kocatepe Üniversitesi Yayınları.
- ERTAS, A., ÖZTÜRK, M., BOGA, M., TOPCU, G., (2009). Antioxidant and anticholinesterase activity evaluation of ent-kaurane diterpenoids from *Sideritis arguta*. *Journal of Natural Products* 72, pp. 500-502.
- EZER, N., SAKAR, M.K., RODRÍGUEZ, B., DE LA TORRE, M.C., (1992). Flavonoid glycosides and a phenylpropanoid glycoside from *Sideritis perfoliata*. *International Journal of Pharmacognosy* 30, p. 61–65.
- FEİSTEL, B., WEGENER, T., RZYMSKI, P., PISCHEL, I., (2018) Assessment of the Acute and Subchronic Toxicity and Mutagenicity of *Sideritis scardica* Griseb. *Extracts Toxins*, 10, 258
- FRAGA, B., HERNÁNDEZ, M., DÍAZ, C., (2003a). On the ent-kaurane diterpenes from *Sideritis athoa*. *Natural Product Research*, pp. 17, 141–144.
- FRAGA, B., REİNA, M., LUİS, J., RODRÍGUEZ, M., (2003b). Rhoiptelenol and rhoiptelenone, two pentacyclic triterpenes from *Sideritis macrostachya*. *Zeitschrift für Naturforschung* 58c, p. 621–625.
- GABRIELI, C.N., KEFALAS, P.G., KOKKALOU, E.L., (2005). Antioxidant activity of flavonoids from *S. raeseri*. *Journal of Ethnopharmacology*, Issue 96, pp. 423-428.
- GİL, M., FERRERES, F., MARRERO, A., TOMÁS-LORENTE, F., TOMÁS-BARBERÁN, F., (1993). Distribution of flavonoid aglycones and glycosides in *Sideritis* species from the Canary Islands and Madeira. *Phytochemistry* 34, p. 227–232.
- GONZÁLEZ-BURGOS, E., CARRETERO, M.E. GÓMEZ-SERRANILLOS, M.P., (2011). *Sideritis* spp.: Uses, chemical composition and pharmacological activities—A. *Journal of Ethnopharmacology*, pp. 217-219.

- GUVENC, A., HOUGHTON, P.J., DUMAN, H., COŞKUN, M., ŞAHİN, P., (2005). Antioxidant activity studies on selected *Sideritis* species native to Turkey.. *Pharmaceutical Biology*, pp. 43, 173-177..
- HERNÁNDEZ-PÉREZ, M., RABANAL, R.M., (2002). Evaluation of the antiinflammatory and analgesic activity of *Sideritis canariensis* var. *pannosa* in mice. *Journal of Ethnopharmacology* 81, pp. 43-47.
- HERNÁNDEZ-PÉREZ, M., SÁNCHEZ-MATEO, C.C., MONTALBETTÍ-MORENO, Y., RABANAL, R.M., (2004). Studies on the analgesic and anti-inflammatory effects of *Sideritis candicans* Ait. var. *eriocephala* Webb aerial part. *Journal of Ethnopharmacology* 93, p. 279–284.
- HOFRÍCHTER, J., KROHN, M., SCHUMACHER, T., LANGE, C., FEÏSTEL, B., WALBROEL, B., PAHNKE, J., (2016) *Sideritis* spp. extracts enhance memory and learning in Alzheimer's β -amyloidosis mouse models and aged C57B1/6 mice, *J. Alzheimers Dis.* 53 967–980.
- İSSİ, M., GÜL Y Deney Hayvanlarında Kan ve Örnek Alma Teknikleri. *Journal of Clinical and Analytical Medicine* p. 60-68
- KAYA A., (1990). *Sideritis germanicopolitana* Türü zerinde Morfolojik ve Anotomik Araştırmalar, Yüksek Lisans Tezi, Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir
- KİLİC T., (2006). Isolation and biological activity of new and known diterpenoids from *Sideritis stricta* Boiss & Heldr. *Molecules* 11, p. 257–262.
- KİLİC, T., YILDIZ, Y.K., GOREN, A.C., TUMEN, G., TOPCU, G., (2003). Phytochemical analysis of some *Sideritis* species of Turkey. *Chemistry of Natural Compounds* 39, p. 454–456.
- KİRİMER, N., BASER, K.H.C., DEMİRCİ, B., DUMAN, H., (2004). Essential oils of *Sideritis* species of Turkey belonging to the section *Empedoclia*. *Chemistry of Natural Compounds* 40, p. 19–23.
- KİRİMER, N., TANRIVERDİ, H., BAŞARAN, A., TİMURALP, G., ŞİMŞEK, S., BAŞER, K.H.C., (1996). “Research into Diuretic Effect of *Sideritis dichomata* Huter”, *Tarım Bilimleri Derg. (FABAD J. Pharm. Sci.)*, pp. 101-103.

- KOLEVA, I., LÏNSSEN, J., BEEK, T., EVSTATÏEVA, L., KORTENSKA, V., HANDJÏEVA N., (2003). Antioxidant activity screening of extracts from *Sideritis* species (Labiatae) grown in Bulgaria. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, pp. 813-817.
- KOSTADÏNOVA, E., ALÏPÏEVA, K., STEFOVA, M., ANTONOVA, D., EVSTATÏEVA, L., STEFKOV, G., TSVETKOVA, I., NAYDESNKÏ, H., BANKONA, V., (2008). Influence of cultivation on the chemical composition and antimicrobial activity of *Sideritis* spp. *Pharmacognosy Magazine* 4, pp. 102-106.
- LÏNARDAKÏ, Z., PAPANDREOU, M.A., IATROU, G., LAMARÏ, F.N., MARGARÏTY, M., (2008). Ethnobotanical notes about some uses of medicinal plants in Alto Tirreno Cosentino area (Calabria, Southern Italy). *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine* 3, pp. 1-6.
- LOGOGLU, E., ARSLAN, S., OKTEMER, A., ŐAKÏYAN, I., (2006). Biological activities of some natural compounds from *Sideritis sipylea* Boiss.. *Phytotherapy Research*, pp. 20, 294–297.
- MENGHÏNÏ, L., MASSARELLÏ, P., BRUNÏ, G., MENGHÏNÏ, A., (2005). Preliminary evaluation on anti-inflammatory and analgesic effects of *Sideritis syriaca* L. herba extracts. *Journal of Medicinal Food* 8, pp. 227-231.
- OECD. (2001). Guidelines for the Testing of Chemicals-425. (www.oecd.org/dataoecd,02.04.2013)
- OZTURK, Y., AYDIN, S., OZTURK, N., BAŞER, K.H.C., (1996). “Effects of Extracts from Certain *Sideritis* species on Swimming Performance in Mice”. *Phytother. Res*, 10, pp. 70-73.
- PALOMÏNO, O.M., GÓMEZ-SERRANÏLLOS, P., CARRETERO, E., VÏLLAR, A., (1996). Highperformance liquid chromatography of flavonoids from *Sideritis* species. *Journal of Chromatography A* 731, p. 103–108.
- PÏOZZÏ, F., VENTURELLA, P., BELLÏNO, A., MONDELLÏ, R., (1968). Diterpenes from *Sideritis sicula*. *Ucria Tetrahedron*.
- PÏOZZÏ, F., BRUNO, M., ROSSELLÏ, S., MAGGÏO, A., (2006). The diterpenoids from the genus *Sideritis*. *Studies in Natural Products Chemistry*, pp. 33, 493–540.

- RODRÍGUEZ-LİNDE, M.E., DÍAZ, R.M., GARCÍA-GRANADOS, A., QUEVEDO-SARMİENTO, J., MORENO, E., ONORATO, M.R., PARRA, A., RAMOS-CORMENZANA, A., (1994). Antimicrobial activity of natural and semisynthetic diterpenoids from *Sideritis* spp. *Microbios* 77, 7–13.
- SAGDİC, O., AKSOY, A., OZKAN, G., EKİCİ, L., ALBAYRAK, S., (2008). Biological activities of the extracts of two endemic *Sideritis* species in Turkey. *Innovative Food Science and Emerging Technologies* 9, p. 80–84.
- SAHİN, P., EZER, N., CALİS, I., (2006). Terpenic and phenolic compounds from *Sideritis stricta*. *Turkish Journal of Chemistry* 30, p. 495–504.
- SAHİN P., EZER, N., CALİS, I., (2004). Three acylated flavone glycosides from *Sideritis ozturkii* Aytac & Aksoy. *Phytochemistry* 65, p. 2095–2099.
- SAHİN, F. P., (2003). *Bazı Sideritis L. Türleri Üzerinde Farmasötik Botanik ve Fitokimyasal Çalışmalar, Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.*
- SARAC, N., UGUR, A., (2007). Antimicrobial activities and usage in folkloric medicine of some Lamiaceae species growing in Mugla, Turkey. *EurAsian Journal of Bio-Sciences* 4, pp. 28-37.
- ŞERBETÇİ H., (2007) Meyan (*Glycyrrhiza glabra* L.) Bitkisinin Antioksidan Kapasitesinin Belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi. Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
- TADİC, V.M., MARKOVİC, G., JEREMİC, I., ISAKOVİC, A., MARKOVİC, I., BUMBASİREVİC, V., DJORDJEVIĆ S., ARSİC, I., (2009). Antiglioma action of *Sideritis scardica* extracts. *Planta Medica* 75, p. 985–1985.
- TADİC, V.M., MARKOVİC, G., JEREMİC, I., ISAKOVİC, A., MARKOVİC, I., BUMBASİREVİC, V., DJORDJEVIĆ, S., ARSİC, I., (2012). Anti-inflammatory, gastroprotective, and cytotoxic effects of *Sideritis scardica* extracts. *Planta Med.* 78, pp. 415-427.
- TOMÁS-LORENTE, F., FERRERES, F., TOMÁS-BARBERÁN, F., RÍVERA, D., OBÓN, C., (1988). Some flavonoids and the diterpene borjatriol from some Spanish *Sideritis* species. *Biochemical Systematics and Ecology* 16, p. 33–42.

- TOPCU, G., GÖREN, A., KİLİC, T., YILDIZ, K., TÜMEN, G., (2002a). Diterpenes from *Sideritis trojana*. *Natural Product Letters*, pp. 16, 33–37.
- TOPCU, G., GÖREN, A., KİLİC, T., YILDIZ, K., TÜMEN, G., (2002b). Diterpenes from *Sideritis sipylea* and *S. dichotoma*. *Turkish Journal of Chemistry*, pp. 26, 189–194.
- TOPCU G., GÖREN, A., KEMAL YILDIZ, Y., TÜMEN, G., (1999). Ent-kaurene diterpenes from *Sideritis athoa*. *Natural Product Letters*, pp. 14, 123–129.
- TÓTHA, B., KÚSZA, N., FORGOA, P., BÓZSITYB, N., ZUPKÓ, I., PİNKEC, G., (2017). Abietane diterpenoids from *Sideritis montana* L. and their antiproliferative activity. *Fitoterapia* 122, pp. 90-94.
- TUNALIÖR, Z., KOSAR, M., OZTURK, N., BASER, K.H.C., DUMAN, H., KİRİMER, N., (2004). Antioxidant properties and phenolic composition of *Sideritis* species. *Chemistry of Natural Compounds* 40, p. 206–210.
- UGUR, A., VAROL, O., CEYLAN, O., (2005). Antibacterial activity of *Sideritis curvidens* and *Sideritis lanata* from Turkey. *Pharmaceutical Biology* 43, 47–52.
- VENDETTI, A., BIANCO, A., FREZZA, C., SERAFINI, M., GIACOMELLO, G., GIULIANI, C., BRAMUCCI, M., QUASSINTI, L., LUPIDI, G., LUCARINI, D., PAPA, F., MAGGI, F., (2016). Secondary metabolites, glandular trichomes and biological activity of *Sideritis montana* L. subsp. *montana* from Central Italy, *Chem. Biodivers.* 13 1380–1390.
- VENTURELLA, P., BELLINO, A., (1965). Constituents of *Stachys italica*. *Atti de ll'Accademia Nazionale di Scienze Arti Palermo IV*, pp. 24, 95–99.
- VILLENA, C., VIVAS, J.M., VILLAR, A.M., (2000). Suppression of croton oil-induced rabbit corneal edema by *Sideritis javalambrensis*. *Journal Of Ethnopharmacology* 71, pp. 301-305.
- YESİLADA, E., EZER, N., (1989). The Antiinflammatory Activity of some *Sideritis* Species Growing in Turkey. *Int. J. Crude Drug Res.* 27, pp. 38-40.
- ZARZUELO, A., GARCÍA, E., JIMÉNEZ, J., OCETE, M.A., UTRILLA, P., SOCORRO, O., (1993). Anti-inflammatory and anti-ulcerative activity of various species of the genus *Sideritis* from the Alpujarra region of Spain. *Fitoterapia* 64, pp. 26-30.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Abdullah COĞUPLUGİL
Doğum Tarihi ve Yeri : 17/01/1993 Uşak
Yabancı Dili : İngilizce
E posta : a.coguplugil@agroplanet.at

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Alan	Okul/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Lisans	Veteriner Fakültesi	Ankara Üniversitesi	2016