# *ONOPORDUM ACANTHIUM* L. (ASTERACEAE) TÜRÜ ÜZERİNDE FARMAKOGNOZİK ARAŞTIRMALAR

**Mina PAKDELMORADLOU**

**Farmakognozi Anabilim Dalı**

**Tez Danışmanı**
**Doç. Dr. Hafize YUCA**

**Yüksek Lisans Tezi -2025**

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Graduate School of Health Sciences

# *ONOPORDUM ACANTHIUM* L. (ASTERACEAE) TÜRÜ ÜZERİNDE FARMAKOGNOZİK ARAŞTIRMALAR

**Mina PAKDELMORADLOU**

**Farmakognozi Anabilim Dalı**
**Yüksek Lisans Tezi**

**Tez Danışmanı**
**Doç. Dr. Hafize YUCA**

**ERZURUM**
**2025**

# İÇİNDEKİLER

**İÇİNDEKİLER** ..... **I**

**TEŞEKKÜR** ..... **V**

**ÖZET** ..... **VI**

**ABSTRACT** ..... **VII**

**SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ** ..... **VIII**

**ŞEKİLLER DİZİNİ** ..... **X**

**TABLOLAR DİZİNİ** ..... **XII**

**1. GİRİŞ** ..... **1**

**2. GENEL BİLGİLER** ..... **4**

2.1. Asteraceae Familyası ..... 4

2.1.1. Asteraceae Familyasının Botanik Özellikleri ..... 4

2.2. *Onopordum* L. Cinsinin Botanik Özellikleri ..... 5

2.3. *Onopordum acanthium* L. Bitkisinin Botanik Özellikleri ..... 6

2.4. *Onopordum acanthium*'un Geleneksel Kullanımları ..... 9

2.5. Kimyasal Bileşim ..... 9

2.5.1. Flavonoitler ..... 12

2.5.2. Fenilpropanoit ..... 14

2.5.3. Lignanlar ..... 14

2.3.4. Kumarinler ..... 15

2.5.5. Terpenoitler ..... 16

2.5.6. Germakranolitler ..... 16

2.5.7. Elemanolitler ve Ödesmanolitler ..... 17

2.5.8. Triterpenler ..... 18

2.5.9. Steroitler ..... 19

2.5.10. Poliasetilenler ..... 20
2.5.11. Yağ Asitleri ..... 20
2.5.12. Tokoferoller ..... 22
2.5.13. Diğer Bileşenler ..... 22
2.6. *Onopordum acanthium*'un Farmakolojik Etkileri ..... 22
2.6.1. Antibakteriyel Etki ..... 22
2.6.2. Antikanser Etki ..... 23
2.6.3. Anti-Enflamatuar, Ağrı Kesici ve Ateş Düşürücü Etkiler ..... 25
2.6.4. ACE Inhibisyonu ve Hipotansif Etki ..... 26
2.6.5. Antioksidan Etki ..... 27
2.6.6. Antiepileptik Etki ..... 30
2.6.7. Yara İyileştirici Etki ..... 30
2.6.8. Antitümör Etki ..... 31
2.6.9. Toksisite ..... 34
**3. MATERYAL VE METOT ..... 36**
3.1. Bitki Materyali ..... 36
3.2. Fitokimyasal Çalışmalar ..... 36
3.2.1. Ekstraksiyon ..... 36
3.2.2. Sekonder Metabolitlerin Kalitatif ve Kantitatif Analizi ..... 36
3.3. Biyolojik Aktivite Çalışmaları ..... 37
3.3.1. Antioksidan Aktivite Çalışmaları ..... 37
3.3.1.1. Total Fenolik Bileşik Miktar Tayini ..... 37
3.3.1.2.Total Flavonoit Miktar Tayini ..... 38
3.3.1.3. Total Tanen Miktar Tayini ..... 38
3.3.1.4. DPPH$^{\bullet}$ Süpürücü Kapasite Tayini ..... 39

3.3.1.5. ABTS$^{\bullet+}$ Süpürücü Kapasite Tayini ..... 39
3.3.2. Antidiyabetik Etki Çalışmaları ..... 40
3.3.2.1. $\alpha$-Glukozidaz Enzim İnhibisyon Tayini ..... 40
3.3.2.2. $\alpha$-Amilaz Enzim İnhibisyon Tayini ..... 41
3.3.3. Anti-Alzheimer Etki Çalışmaları ..... 41
3.3.3.1. Asetilkolinesteraz (AChE) ve Butirilkolinesteraz (BChE) İnhibitor Aktiviteleri ..... 41
3.3.4. Antimikrobiyal Aktivite ..... 42
3.3.4.1. Antibakteriyal ve Antikandidal Etki Testleri ..... 42
3.3.5. Genotoksik ve Antigenotoksik Etkinliklerin Belirlenmesi ..... 43
3.3.5.1. Test Maddelerinin Uygulama Konsantrasyonlarının Belirlenmesi ..... 43
3.3.5.2. Ames/*Salmonella* Test Sistemi ile Genotoksik Aktivite Çalışmaları ..... 43
**4. BULGULAR ..... 46**
4.1. Fitokimyasal Çalışmalar ..... 46
4.1.1. *O. acanthium* Türünün Ekstraksiyon Çalışmalar ..... 46
4.1.2. *O. acanthium* Bitkisinin Farklı Kısımlarından Hazırlanan Ekstrelerin LC-MS/MS İçerikleri ..... 48
4.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları ..... 49
4.2.1. *O. acanthium*'un Antioksidan Kapasite Çalışmaları ..... 49
4.2.1.1. Total Fenolik Bileşik Miktar Tayini ..... 49
4.2.1.2. Total Flavonoit Miktar Tayini ..... 50
4.2.1.3. Total Tanen Miktar Tayini ..... 51
4.2.1.4. ABTS$^{\bullet+}$ Radikali Süpürücü Kapasite ..... 53
4.2.1.5. DPPH$^{\bullet}$ Radikali Süpürücü Kapasite ..... 55
4.2.2. Antidiyabetik Etki ..... 57

4.2.3. Antikolinesteraz Etki ..... 58

4.2.4. Antimikrobiyal Etki ..... 60

4.2.5. Genotoksisite/Antigenotoksisite ..... 61

**5. TARTIŞMA ..... 64**

**6. SONUÇ VE ÖNERİLER ..... 74**

**KAYNAKLAR ..... 76**

**EKLER ..... 92**

EK-1. Etik Bildirim ve İntihal Beyan Formu ..... 92

EK-2. Etik Kurul Onay Formu ..... 93

# TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışmada, bana göstermiş olduğu rehberlik, destek ve sabrı için Sayın Hocam Doç. Dr. Hafize YUCA'ya en içten teşekkürlerimi ve şükranlarımı sunarım. Laboratuvar imkanlarını bizlere sunduğu için Prof. Dr. Zühal GÜVENALP'e, tez çalışmam boyunca ekstrelerin hazırlanmasında göstermiş olduğu destek için hocam Sayın Doç. Dr. Songül KARAKAYA'ya, bitkinin tanımlanmasında Prof. Dr. Mehmet BONA'ya, antioksidan aktivite çalışmalarında Dr. Öğr. Üyesi Bilge AYDIN'a, antimikrobiyal aktivite çalışmalarında Doç. Dr. Gamze GÖGER'e, genotoksisite/antigenotoksisite çalışmalarında Dr. Öğr. Üyesi Mehmet KARADAYI, Yusuf GÜLŞAHİN'e ve Arş. Gör. S. Buğra ALKUYRUK'a, hayatım boyunca her daim yanımda olan, bana güvenen ve her türlü maddi ve manevi desteği gösteren anneme ve babama sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi bildiriyorum.

Mina PAKDELMORADLOU

# ÖZET


## *Onopordum acanthium* L. (Asteraceae) Türü Üzerinde Farmakognozik Araştırmalar

**Amaç:** *Onopordum acanthium* L., yaygın adıyla "İskoç devedikeni," Asteraceae familyasına ait iki yıllık bir bitki türüdür. Avrupa ve Asya'ya özgü olan bu bitki, zamanla Amerika ve Avustralya'ya da yayılmıştır. *O. acanthium*, anti-inflamatuar, antitümör ve kardiyotonik etkiler gibi dikkate değer tıbbi özellikleriyle tanınmaktadır. Bu çalışmanın temel amacı, bitkinin farmakolojik etkilerini inceleyerek hastalıkların önlenmesi ve tedavisindeki potansiyel rolünü araştırmaktır.

**Materyal ve Metot:** Bitkinin 5 farklı kısmının (kök, gövde, çiçek, meyve ve yaprak) metanol ve su ekstreleri hazırlanmış, fenolik içerikleri LC-MS/MS kullanılarak belirlenmiştir. Ekstrelerin toplam fenolik madde miktarı için Folin-Ciocalteau yöntemi, antioksidan aktivite için $DPPH^{\bullet}$ ve $ABTS^{\bullet+}$ süpürücü etki yöntemleri, antidiyabetik aktivite deneylerinde α-glukozidaz ve α-amilaz inhibisyon etki deneyleri, antikolinesteraz etki deneyleri için asetilkolinesteraz ve butirilkolinesteraz inhibisyon deneyleri, antibakteriyel ve antifungal aktivite tayinleri için mikrodilüsyon yöntemi kullanılmıştır. Numunelerdeki sekonder metabolitlerin kalitatif ve kantitatif analizleri, Atatürk Üniversitesi Doğu Anadolu Yüksek Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi (DAYTAM)'nde kromatografi ve spektroskopi sistemlerinin birleştirilmesiyle oluşturulan Agilent 6460 Triple Quadrupole Sıvı Kromatografi-Tandem Kütle/Kütle Spektrometre Sistemi (LC-MS/MS) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

**Bulgular:** Bu çalışmada *Onopordum acanthium* bitkisinin çiçek, meyve, gövde, yaprak ve kök kısımları kullanılmıştır. Hazırlanan ekstrelerin miktarları sırasıyla şu şekilde ölçülmüştür: çiçek su ekstresi (5.3 mg), çiçek metanol ekstresi (5.6 mg), meyve su ekstresi (5.8 mg), meyve metanol ekstresi (5.6 mg), gövde su ekstresi (5.7 mg), gövde metanol ekstresi (5.8 mg), yaprak su ekstresi (6 mg), yaprak metanol ekstresi (5.2 mg), kök su ekstresi (5.6 mg) ve kök metanol ekstresi (5.5 mg). Bitki kısımlarında yapılan analizler sonucunda ana bileşenler şu şekilde tespit edilmiştir: kinik asit (804.6046 ng/mL), fumarik asit (46.1894 ng/mL), kerasiyanin klorür (406.4505 ng/mL), siyanidin-3-*O*-glikozit (222.2524 ng/mL), klorojenik asit (3045.3840 ng/mL), 4-hidroksibenzoik asit (2.6839 ng/mL), vanilik asit (46.7281 ng/mL), şirinjik asit (11.2655 ng/mL), ferulik asit (121.6395 ng/mL), rosmarinik asit (100.4060 ng/mL), vanilin (44.4214 ng/mL), resveratrol (3.0968 ng/mL) ve kersetin (1249.9104 ng/mL). Yapılan aktivite çalışmaları, *O. acanthium* bitkisinin farklı ekstrelerinin çeşitli hastalıklar üzerindeki etkilerinin farklılık gösterdiğini ortaya koymuştur.

**Sonuç:** *Onopordum acanthium* L. bitkisinin farklı kısımlarından elde edilen metanol ve su ekstreleri, zengin fenolik içeriği ve belirgin biyolojik aktiviteleriyle dikkat çekmiştir. Elde edilen sonuçlar, bu bitkinin potansiyel antioksidan, antikolinesteraz, antidiyabetik ve antimikrobiyal etkiler sunduğunu göstermektedir.



**Anahtar Kelimeler:** Antidiyabetik etki, antikolinesteraz etki, Asteraceae, farmakoloji, LC-MS/MS, *Onopordum acanthium*

# ABSTRACT

**Pharmacognosic Research on *Onopordum acanthium* L. (Asteraceae) Species**

**Aim:** *Onopordum acanthium L.*, commonly known as "Scottish thistle," is a biennial plant species belonging to the Asteraceae family. Native to Europe and Asia, this plant has gradually spread to America and Australia. *O. acanthium* is renowned for its notable medicinal properties, including anti-inflammatory, antitumor, and cardiotonic effects. The primary aim of this study is to investigate the pharmacological effects of the plant and explore its potential role in the prevention and treatment of diseases.

**Materials and Methods:** Methanol and water extracts were prepared from five different parts of the plant (root, stem, flower, fruit, and leaf), and their phenolic contents were determined using LC-MS/MS. The Folin-Ciocalteu method was employed to measure the total phenolic content of the extracts, while antioxidant activities were evaluated using $DPPH^{\bullet}$ and $ABTS^{\bullet+}$ radical scavenging assays. Antidiabetic activity was assessed through α-glucosidase and α-amylase inhibition assays, and anticholinesterase activity was examined via acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibition experiments. Antibacterial and antifungal activities were determined using the microdilution method. Qualitative and quantitative analyses of secondary metabolites in the samples were performed at the Eastern Anatolia High Technology Application and Research Center (DAYTAM) of Atatürk University, utilizing the Agilent 6460 Triple Quadrupole Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry System (LC-MS/MS), which integrates chromatography and spectroscopy systems.

**Results:** In this study, the flower, fruit, stem, leaf, and root parts of *Onopordum acanthium* were utilized. The amounts of the prepared extracts were measured as follows: flower water extract (5.3 mg), flower methanol extract (5.6 mg), fruit water extract (5.8 mg), fruit methanol extract (5.6 mg), stem water extract (5.7 mg), stem methanol extract (5.8 mg), leaf water extract (6 mg), leaf methanol extract (5.2 mg), root water extract (5.6 mg), and root methanol extract (5.5 mg). The main components identified through analyses of the plant parts were as follows: quinic acid (804.6046 ng/mL), fumaric acid (46.1894 ng/mL), keracyanin chloride (406.4505 ng/mL), cyanidin-3-*O*-glucoside (222.2524 ng/mL), chlorogenic acid (3045.3840 ng/mL), 4-hydroxybenzoic acid (2.6839 ng/mL), vanillic acid (46.7281 ng/mL), syringic acid (11.2655 ng/mL), ferulic acid (121.6395 ng/mL), rosmarinic acid (100.4060 ng/mL), vanillin (44.4214 ng/mL), resveratrol (3.0968 ng/mL), and quercetin (1249.9104 ng/mL). The activity studies revealed that the effects of different extracts of *O. acanthium* on various diseases varied significantly.

**Conclusion:** The methanol and water extracts obtained from different parts of *Onopordum acanthium* L. have shown rich phenolic content and remarkable biological activities. The results indicate that this plant offers potential antioxidant, anticholinesterase, antidiabetic, and antimicrobial effects.



**Key Words:** Antidiabetic effect, anticholinesterase effect, Asteraceae, LC-MS/MS, *Onopordum acanthium*, pharmacology

# SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

| | | |
|---|---|---|
| **α** | **:** | Alfa |
| **β** | **:** | Beta |
| **δ** | **:** | Delta |
| **γ** | **:** | Gama |
| **ABTS** | **:** | 2,2'-Azino-bis (3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit) |
| **°C** | **:** | Santigrat (Celcius) |
| **4-NPD** | **:** | 4-Nitro-*O*-fenilendiamin |
| **9-AA** | **:** | 9-Aminoakridin |
| **ACh** | **:** | Asetilkolin |
| **AChE** | **:** | Asetilkolinesteraz |
| **cfu** | **:** | Koloni oluşturan birim (Colony forming unit) |
| **$CH_2Cl_2$** | **:** | Diklorometan |
| **CLSI** | **:** | Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (Clinical and Laboratory Standards Institute) |
| **cm** | **:** | Santimetre |
| **CM** | **:** | C-metafaz |
| **dak, dk** | **:** | Dakika |
| **DMSO** | **:** | Dimetilsülfoksit |
| **DPPH$^{\bullet}$** | **:** | 2,2-Difenil-1-pikrilhidrazil |
| **EMS** | **:** | Etil metan sülfonat |
| **FCR** | **:** | Folin-Ciocalteu reaktifi |
| **g** | **:** | Gram |
| **GAE** | **:** | Gallik asit eşdeğeri |
| **HPLC** | **:** | Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi |
| **$IC_{50}$** | **:** | % 50 inhibisyon |
| **kg** | **:** | Kilogram |
| **KG** | **:** | Kromozom gecikmesi |
| **L** | **:** | Litre |
| **LC-MS/MS** | **:** | Sıvı Kromatografisi-Tandem Kütle Spektrometrisi |
| **$LD_{50}$** | **:** | Öldürücü doz 50 (Lethal dose 50) |
| **m** | **:** | Kütle |
| **MeOH** | **:** | Metanol |
| **mg** | **:** | Miligram |

| | | |
|---|---|---|
| **MHA** | : | Mueller Hinton Agar |
| **MHB** | : | Mueller Hinton Broth |
| **MI** | : | Mitotik indeksin |
| **MİK** | : | Minimum inhibisyon konsantrasyonu |
| **ml** | : | Mililitre |
| **mm** | : | Milimetre |
| **mM** | : | Milimolar |
| **MNNG** | : | N-metil-N'-nitro-N-nitrozoguanidin |
| **MS** | : | Kütle spektrometrisi |
| **$Na_2CO_3$** | : | Sodyum karbonat |
| **$NaN_3$** | : | Sodyum azit |
| **ng** | : | Nanogram |
| **NS** | : | Negatif kontrole kıyasla istatistiksel açıdan önemsiz |
| **PDA** | : | Patates Dekstroz Agar |
| **pNP** | : | *p*-nitrofenol |
| **RP-HPLC** | : | Ters Faz- Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi |
| **RPMI** | : | Roswell Park Memorial Institute |
| **S** | : | Yapışkanlık |
| **SDA** | : | Sabouraud Dekstroz Agar |
| **T** | : | Toplam kromozom aberasyonu |
| **UV** | : | Ultraviyole |

# ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil No** **Sayfa No**

**Şekil 2.1.** *O. acanthium*'dan Fenilpropanoitler: (a) Akonizit; (b) İzoklorojenik asit; (c) Kafeik asit ..... 14

**Şekil 2.2.** *O. acanthium*'dan elde edilen kumarinler: (a) Eskulin, (b) Eskuletin..... 15

**Şekil 2.3.** (a) Onopordopikrin, (b) Arktiopikrin ..... 17

**Şekil 2.4.** (a) Elemanolide 11(13)-dehidromelitensin β-hidroksiizobutirat, (b) Akantiolid ..... 17

**Şekil 2.5.** *O. acanthium*'dan elde edilen triterpenoidler: (a) α-Amirin, (b) *β*-Amirin, (c) Lupeol, (d) Taraksasterol ..... 18

**Şekil 4.1.** Doğal ortamda yetişen *Onopordum acanthium* L. ..... 47

**Şekil 4.2.** Total fenolik bileşik miktar tayini deneyi için gallik asit standart grafiği [(760 nm) Absorbans = 0.0012 × Gallik asit eşdeğeri + 0.0296] ..... 49

**Şekil 4.3.** Total flavonoit miktar tayini deneyi için rutin standart grafiği [(760 nm) Absorbans = 0.0002 × Rutin eşdeğeri + 0.0298] ..... 50

**Şekil 4.4.** Total tanen miktar tayini deneyi için tannik asit standart grafiği [(725 nm) Absorbans = 0.0006 × Tannik asit eşdeğeri + 0.0388] ..... 52

**Şekil 4.5.** *α*-Tokoferol ve Troloks için standart eğri grafikleri (ABTS katyon radikali süpürme deneyi)..... 53

**Şekil 4.6.** Standartlar ve numunelerin 50 µg/mL konsantrasyonda ABTS katyon radikali süpürücü kapasitelerinin karşılaştırması ..... 54

**Şekil 4.7.** *α*-Tokoferol ve Troloks için standart eğri grafikleri (DPPH radikali süpürme deneyi)..... 55

**Şekil 4.8.** Standartlar ve numunelerin 50 µg/mL konsantrasyonda DPPH radikali süpürücü kapasitelerinin karşılaştırması ..... 56

**Şekil 4.9.** Mitotik *A. cepa* kök hücrelerinde EMS tarafından indüklenen mitozun tipik aşamaları (a–d) ve kromozomal sapmalar (e–j)..... 63

# TABLOLAR DİZİNİ

**Tablo No** **Sayfa No**

**Tablo 2.1.** *O. acanthium*'un taksonomik sınıflandırması ..... 8

**Tablo 2.2.** *O. acanthium*'dan izole edilen flavonoitler ..... 13

**Tablo 2.3.** *O. acanthium*'dan elde edilen lignanların bis-epoksi formları ..... 15

**Tablo 2.4.** *O. acanthium*'dan elde edilen terpenoidler ..... 16

**Tablo 2.5.** *O. acanthium*'dan elde edilen steroitler ..... 19

**Tablo 2.6.** *O. acanthium*'dan elde edilen poliasetilenler ..... 20

**Tablo 4.1.** *O. acanthium* bitkisinden elde edilen ekstre miktarları ..... 46

**Tablo 4.2.** *O. acanthium* etkili bitki ekstrelerinin LC-MS/MS ile kalitatif ve kantitatif analizi sonuçları ..... 48

**Tablo 4.3.** *O. acanthium* ekstrelerinin total fenolik bileşik miktarları ..... 50

**Tablo 4.4.** *O. acantium* ekstrelerinin rutin eşdeğeri total flavonoit miktarları ..... 51

**Tablo 4.5.** *O. acanthium* ekstrelerinin tannik asit eşdeğeri total tanen miktarları ..... 52

**Tablo 4.6.** Numunelerin 50 µg/mL konsantrasyonda $ABTS^{\bullet+}$ süpürücü kapasitelerinin karşılaştırması (% inhibisyon ± standart sapma) ..... 54

**Tablo 4.7.** Numunelerin 50 µg/mL konsantrasyonda $DPPH^{\bullet}$ süpürücü kapasitelerinin karşılaştırması (% inhibisyon ± standart sapma) ..... 56

**Tablo 4.8.** Ekstrelerin ve akarbozun 1000 µg/mL konsantrasyonda $\alpha$-glukozidaz inhibisyon (%) değerleri ..... 57

**Tablo 4.9.** Ekstrelerin ve akarbozun 5000 µg/mL konsantrasyonda $\alpha$-amilaz inhibisyon (%) değerleri ..... 58

**Tablo 4.10.** Ekstrelerin ve donepezilin 100 µg/mL konsantrasyonda asetilkolinesteraz inhibisyon (%) değerleri ..... 59

**Tablo 4.11.** Ekstrelerin ve donepezilin 1000 µg/mL konsantrasyonda butirilkolinesteraz inhibisyon (%) değerleri ..... 59

**Tablo 4.12.** *O. acanthium* ekstrelerinin antimikrobiyal aktivite sonuçları ..... 60

**Table 4.13.** *O. acanthium* ekstreleri için Ames/*Salmonella* genotoksisite testi sonuçları ..... 61

**Table 4.14.** Ekstrelere maruz bırakılan *A. cepa* köklerindeki mitotik indeks ve kromozom sapmaları ..... 62

# 1. GİRİŞ

Bitkiler, yüzyıllardır farklı kültürlerin geleneksel tıbbında çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Asteraceae familyasına ait olan *Onopordum acanthium* L., yaygın olarak "İskoç devedikeni" olarak bilinir ve geleneksel tıpta anti-inflamatuar, antitümör ve kardiyotonik ajan olarak değerlendirilmiştir. Bu bitki, Avrupa ve Asya'ya özgü olmasına rağmen, zamanla Amerika ve Avustralya gibi diğer kıtalara da tanıtılmış ve yaygınlaşmıştır (Garsiya ve ark., 2019).

*O. acanthium* (pamuk dikeni veya İskoç dikeni), Asteraceae familyasına ait çiçekli bir bitki türüdür. Bu güçlü iki yıllık bitki, büyük ve dikenli yaprakları ile dikkat çeken, belirgin dikenli kanatlara sahip bir gövdeye sahiptir Doğal olarak Avrupa ve Batı Asya'da İber Yarımadası'ndan doğuya doğru Kazakistan'a, kuzeye ise orta İskandinavya'ya kadar geniş bir alana yayılmıştır. Ayrıca, Amerika Birleşik Devletleri ve Avustralya gibi bölgelerde de büyük popülasyonlar oluşturarak yaygın bir şekilde yerleşmiştir (Stace, 2010; Tutin, 1976).

*O. acanthium* türü, zengin bir kimyasal bileşik profiline sahiptir. Lignanlar, yağ asitleri, asetilenik bileşikler, fitosteroller, polisakkaritler, kafeoilkinik asit türevleri, flavonoidler, terpenler ve terpenoitler gibi uçucu olmayan bileşiklerin yanı sıra hidrokarbonlar, aldehitler, metoksipirazinler, karboksilik asitler, yağ asitleri, monoterpenler ve seskiterpenler gibi uçucu bileşenler içermektedir (Wang ve ark., 2019).

Bitkiler, yüzyıllardır farklı kültürlerin geleneksel tıp uygulamalarında önemli bir rol oynamaktadır. Asteraceae familyasına ait iki yıllık bir bitki olan *O. acanthium*, yaygın olarak "İskoç devedikeni" olarak bilinir ve geleneksel tıpta anti-inflamatuar, antitümör ve kardiyotonik ajan olarak kullanılmıştır. Doğal olarak Avrupa ve Asya'da yetişen bu bitki, zamanla Amerika ve Avustralya'ya da tanıtılarak dünya genelinde yaygın hale gelmiştir. Bitkinin birinci yılındaki sapları ve tomurcukları, Avrupa mutfağında enginara benzer

şekilde yemek pişirmede kullanılmaktadır. Ayrıca, *O. acanthium*'dan elde edilen ekstreler ve saf bileşiklerin anti-inflamatuar, antiproliferatif ve kardiyotonik özellikleri, in silico, in vitro ve in vivo yöntemlerle yapılan farmakolojik çalışmalarla bilimsel olarak doğrulanmıştır. Bu bulgular, bitkinin hem geleneksel hem de modern tıpta önemini vurgulamaktadır (Garsiya ve ark., 2019).

Bu bitki uzun zamandan beri halk hekimliğinde hipotansif, kardiyotonik ve idrar söktürücü olarak kullanılmaktadır (Ugur ve ark., 2011). Modern tıpta, *O. acanthium*'un bakteri öldürücü, kardiyotonik, hipotansif ve hemostatik ajan olduğu bildirilmiş olup hipotonisiteye karşı kullanılmaktadır (Tyumkina ve ark., 2009).

Bu tür, çeşitli biyoaktif bileşenler içermektedir ve bunlar arasında özellikle seskiterpen laktonlar öne çıkmaktadır. Seskiterpen laktonların, antibakteriyel, antiinflamatuar, antimalaryal ve hipotansif etkiler gibi çok sayıda biyolojik özelliğe sahip olduğu tespit edilmiştir. Bu bileşenler, bitkinin farmakolojik potansiyelini artırarak hem geleneksel hem de modern tıp uygulamalarında kullanımına olanak sağlamaktadır (Esmaeili & Saremnia, 2012).

Yenilebilir bir bitki, bal kaynağı ve aynı zamanda anti-inflamatuar, antitümör ve kardiyotonik özelliklere sahip bir tıbbi ajan olarak değerlendirilen *O. acanthium*, toprak üstü kısımlarının geleneksel kullanımıyla güvenli bir bitki olduğunu ve toksik olmadığını göstermektedir. Yapılan araştırmalar, bu bitkinin koruyucu ve terapötik bir potansiyele sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Bitkiden elde edilen yaprak, tohum ve seskiterpen laktonlar, triterpenoidler, lignanlar gibi bileşiklerin ekstreleri, belirgin anti-inflamatuar, antiproliferatif ve antihipertansif özellikler sergilemektedir. Bu etkiler, kronik inflamasyonun tedavisinde ve çeşitli tümör türlerinin önlenmesinde faydalı olabilir. Özellikle köklerdeki seskiterpen laktonların ve toprak üstü kısımlardaki triterpenoidlerin

varlığı, bu ekstrelerin güçlü antitümör ve anti-inflamatuar aktiviteleriyle ilişkilendirilmektedir.

*O. acanthium,* geleneksel tıpta bakterisit, kardiyotonik ve hemostatik özellikleriyle, idrar söktürücü olarak, sinirleri yatıştırıcı, antitümör ajanı olarak ve mesane, solunum ile idrar yollarındaki iltihapların tedavisinde yaygın olarak kullanılmıştır. Bitki, kimyasal olarak zengin bir içeriğe sahiptir ve saponinler, alkaloitler, seskiterpen laktonlar, flavonoitler, triterpenler, steroller, azot içeren bileşikler, fenolik asitler, kumarinler, inülin, çözünür şekerler, proteinler ve yağlar gibi birçok biyoaktif bileşen içermektedir. Farmakolojik araştırmalar, *O. acanthium*'un geniş bir biyolojik aktivite yelpazesine sahip olduğunu göstermiştir. Bunlar arasında antibakteriyel, antioksidan, antikanser, antiinflamatuar, analjezik, antipiretik, hipotansif, antiepileptik, yara iyileştirici, ksantin oksidaz ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü etkiler yer almaktadır. Bu bulgular, bitkinin hem terapötik hem de koruyucu potansiyelini vurgulamaktadır (Al-snafi, 2020).

Bu araştırmanın amacı, *O. acanthium*'nin faydalarını ve kimyasal ilaç kullanımı olmaksızın diyabet ve Alzheimer gibi hastalıkların tedavisindeki potansiyel etkilerini belirlemektir. Bu bağlamda, hastalıklara neden olan enfeksiyonlar ve oksidanların etkisi göz önünde bulundurularak bitkinin antimikrobiyal ve antioksidan özellikleri detaylı bir şekilde incelenmiştir. Araştırma kapsamında, bitkinin bu hastalıklara olan etkileri ve bu etkilerden sorumlu olan bileşikler veya bileşik grupları analiz edilmiştir. Ayrıca, güvenli kullanımın sağlanması açısından genotoksisite çalışmaları da gerçekleştirilmiştir. Bu kapsamlı değerlendirme, *O. acanthium*'un hem terapötik hem de koruyucu potansiyelini daha iyi anlamayı hedeflemektedir.

# 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1. Asteraceae Familyası

*O. acanthium* (pamuk dikeni veya İskoç devedikeni), Asteraceae familyasına ait çiçekli bir bitkidir. Bu tür, doğal olarak Avrupa ve Batı Asya'da, İber Yarımadası'ndan doğuya Kazakistan'a, kuzeyde ise Orta İskandinavya'ya kadar geniş bir alanda yayılım göstermektedir. Ayrıca, dünyanın farklı bölgelerine de tanıtılmış olup bu bölgelerde yaygın olarak yetiştirilmektedir (Stace, 2010).

### 2.1.1. Asteraceae Familyasının Botanik Özellikleri

*O. acanthium*, iki yıllık bir bitkidir, nadiren kısa ömürlü çok yıllık özellikler gösterebilir. Bu bitkiler, dallı ve dikenli kanatlı gövdeleriyle dikkat çeker ve 0.5 ila 3 metreye kadar boylanabilirler. İlk yıl, gri-yeşil renkte, keçe benzeri bir dokuya sahip yapraklardan oluşan bir bazal rozet şekillenir ve bazen birkaç çiçek başı üretir. İkinci yıl ise hızlı bir şekilde son boylarına ulaşır, yoğun bir çiçeklenme dönemi geçirir ve tohumların olgunlaşmasının ardından yaşam döngüsünü tamamlar (Garcia-Jacas ve ark., 2008). Yapraklar, dişli veya sığ loblu olup, birkaç pinnatifid veya derin kesilmiş yaprakçıkla birleşmiş ve güçlü dikenler taşır. Terminal çiçek başı, devedikenlerine özgü bir yapıya sahiptir; mor (nadiren beyaz veya pembe) renkli disk çiçeklerinden oluşan yarı küresel veya oval bir şekil gösterir. Işın çiçekçikleri bulunmaz. Reseptakulum, dişli kenarlı ve tüysüzdür. Korollanın tüpü ince, kese şeklinde ve simetriktir. Anterlerin tepe kısmında bız şeklinde çıkıntılar vardır. Kapitulumda, birkaç üst üste binen derimsi, basit doğrusal-mızrak şeklinde dikenler bulunur; bu dikenler pürüzsüz veya hafif tüylüdür (Garcia-Jacas ve ark., 2008).

Yıllık, iki yıllık veya çok yıllık otlar ya da bazen çalılar, süt veren veya vermeyen dokulara sahip olabilir. Yapraklar dönüşümlü veya nadiren karşılıklı, stipulasız (bazı

türlerde stipuloid) olup, tam, dişli, loblu veya farklı şekillerde kesilmiş olabilir. Bireysel çiçekler genellikle çok sayıda (nadiren yalnızca bir adet), sapsızdır ve 1-çok sayıda fillari serisinden (involukrum brakteleri) oluşan koruyucu bir involukrumla çevrilidir, bazen kaynaşmış olabilir; kapitulum bazen ikincil bir kapitulum benzeri başa (psödosefalyum) toplanmış olabilir. Reseptakulum çıplak ya da paleae (pullar), uzun tüyler veya kıllar taşıyabilir. Çiçekler epigin, tümü hermafrodit ve protandröz, ya da dişi, erkek (en azından işlevsel olarak) veya nötr (kısır) olabilir. Kaliks, yumurtalığın tepesinde tüylerden, kıllardan, pullardan veya kılçıklardan oluşan bir pappus (meyvede genişleyen) veya sürekli bir korona (taç) ile temsil edilir; bazen pappus tamamen yoktur. Korolla gamopetal, tübüler (infundibular veya altı dar silindirik, üstü çan şeklinde), filiform, ligulat ya da nadiren bilabiat olabilir, genellikle 3 veya 5 dişlidir; nadiren yoktur. Stamenler (4-)5, epipetal olup, filamentler genellikle serbesttir; anterler, stilusun etrafında bir silindir şeklinde yanal olarak birleşmiş (sinjenez), nadiren serbesttir; dehisans içe doğru gerçekleşir. Ovaryum alt, 1 hücreli olup, 1 bazal anatrop ovül taşır; stillus genellikle yukarıya doğru iki dala ayrılmıştır. Disk çiçeklerinin stillusları, genellikle poleni anter silindirinden süpüren toplayıcı (fırça) tüyler taşır. Meyvesi aken (cypsela) olup, genellikle sapsız veya gagada taşınan kalıcı veya yaprak döken bir pappus taşır (Davis, 1982).

### 2.2. *Onopordum* L. Cinsinin Botanik Özellikleri

*O. acanthium*, iki yıllık, kalın, dikenli ve örümceksi morfolojiye sahip bitkilerdir. Gövde ve çiçek sapları genellikle dikenli kanatlarla donatılmıştır. Yapraklar, dikenli, basit, tüysü-dilimli (pinnatiloblu), tüysü-bölünmüş (pinnatifid) veya tüysü-ayrılmış (pinnatisekt) özellikler gösterir ve taban yaprakları, genellikle gövde yapraklarından daha büyüktür. Kapitulum, tek veya bileşik (korimboz) şeklinde düzenlenebilir. İnvolukrum, yarım küresel ya da küresel bir yapıya sahip olup, fillariler çok sayıda, imbrikat

yerleşimli, mızrak şeklinde (lanseolat), sert ve diken uçludur. Dıştaki fillariler, üçgen, dik ya da geriye doğru kıvrılmış, yapışık veya gevşek olabilir. Reseptakulum, derin çukurlarla çevrili olup, dişli kenarlara sahiptir. Çiçekler tüpsü yapılı ve hermafrodit olup, taç yapraklarının uç kısmı eğik, çizgisel loblu ve genellikle leylak renginden morumsuya kadar değişen renk tonlarına sahiptir. Akenler, dörtgen (tetragonal), yanlardan basık ve buruşuk yapıda olup, pappus tüyleri birkaç sıra halinde düzenlenmiş, sert ve çengel tüylerle donatılmış ya da tüylüdür; tabanda birleşerek bir halka oluşturur ve sonunda dökülür (Davis, 1982).

### 2.3. *Onopordum acanthium* L. Bitkisinin Botanik Özellikleri

*O. acanthium*, iki yıllık (nadiren kısa ömürlü çok yıllık) bir bitki olup, dallı ve dikenli kanatlı gövdelere sahiptir ve 0.5-3 m'ye kadar boylanabilir. İlk sezonda, gri-yeşil, yapraklardan oluşan bir bazal rozet geliştirir ve nadiren birkaç çiçek başı üretir. İkinci sezonda, hızla olgunlaşarak son boylarına ulaşır, yoğun bir şekilde çiçek açar ve tohum olgunlaştıktan sonra ölür. Yapraklar dişli veya sığ loblu olup, birkaç pinnatifid veya derin kesilmiş yaprakçıkla birleşir ve güçlü dikenlerle donatılmıştır. Terminal çiçek başı, bu tür için tipiktir; yarı küresel ila oval bir yapıya sahip olup, mor (nadiren beyaz veya pembe) disk çiçeklerine sahiptir. Işın çiçekçikleri yoktur. Reseptakulum dişli kenarlı ve tüysüzdür. Korollanın tüpü ince, kese şeklinde ve simetriktir. Anterlerin tepelerinde subulat şeklinde çıkıntılar bulunur. Kapitulumda, birkaç üst üste binmiş, derimsi, bazal basit doğrusal-mızrak şeklinde dikenler bulunur; bunlar pürüzsüzden hafif tüylüye kadar değişen bir dokuya sahiptir (Garcia-Jacas ve ark., 2008).

*O. acanthium*, 50-200 cm yüksekliğe kadar büyüyebilen iki yıllık bir bitki türüdür. Gövde dik, genellikle yukarı doğru dallanmış ve sağlam olup, tüysüz veya örümcek ağı gibi dokularla kaplanmıştır. Kanatlar 2-5 cm genişliğinde olup, üçgen dikenli loblar veya

dişlerle donatılmıştır; dikenler sarımsı kahverengi renkte olup 5 mm'ye kadar uzanabilir. Yaprakların kenarında kalın sarı dikenler ve yoğun tüyler bulunur. Orta ve üst gövde yaprakları oturaklıdır ve dar eliptik formdan mızrak şekline kadar değişir, başaklar yukarı doğru giderek küçülür ve tek tek oluşur. İnvolukrum küresel veya yumurta şekilli olup, yaklaşık 5 cm çapındadır ve tüysüzdür; yüzeyi örümcek ağı gibi bir dokuya sahiptir. Filaryaların abaksiyal (alt) yüzeyleri bezli noktalı olup, kenarlarında kıllar bulunur; dış ve orta filaryalar oval-mızrak biçiminde olup, 1.7-1.8 × 0.4-0.5 cm boyutlarındadır ve derimsi dokuya sahiptir. Apex kısmı sivri açılı veya refleks diken şeklinde daralır. İç filaryolar mızrak biçiminde lineer olup, 2-3 × yaklaşık 0.3 cm boyutlarındadır ve düz yapıdadır; apex kısmı uzun sivri bir uçla sonlanır. Korolla morumsu kırmızıdan pembeye kadar değişen renkte olup, uzunluğu yaklaşık 2.4 cm'dir ve tüp kısmı yaklaşık 1.2 cm uzunluğundadır. Akenler grimsi siyah renkte, obvoit ila darca elipsoidal formda olup, yaklaşık 6 mm boyundadır ve 3 çizgili, enine kırışık bir yapıya sahiptir. Apikal kenar belirgin değildir (Malekmohammadi ve ark., 2024).

Bu bitkiler sadece tohumla çoğalır. Tohum başları yaz ortasında olgunlaşarak tohumlarını bırakır. Meyve, 4-6 mm uzunluğunda uzunluğunda ve tüysüz bir akendir. Pappus, dairesel bir tabanda birleşmiş, basit, ince ila çok ince tüylerden oluşan birçok sıradan oluşur (Garcia-Jacas ve ark., 2008).

Özellikle Amerika Birleşik Devletleri ve Avustralya'da büyük popülasyonlar mevcuttur. Kaba, dikenli yaprakları ve dikkat çekici dikenli kanatlı gövdeleri olan güçlü bir iki yıllık bitkidir (Tutin, 1976). İskoç devedikeni ve İskoçya'nın ulusal çiçeği olarak da bilinen *Cirsium vulgare* (mızrak devedikeni) ile karıştırılmamalıdır. Mızrak dikeni Britanya'ya özgüdür, pamuk devedikeni ise yerli değildir (Stace, 2010).

*Onopordum acanthium*'un taksonomik sınıflandırması Tablo 2.1'de verilmiştir (Bizim Bitkiler, 2024; The Plant List, 2024).

**Tablo 2.1.** *O. acanthium*'un taksonomik sınıflandırması

| | |
|---|---|
| Bitkiler Alemi / Plantae | Alem / Regnum |
| Tohumlu bitkiler / Magnoliophyta | Bölüm / Divisio |
| Manolya altsınıfı / Magnoliidae | Altsınıf / Subclassis |
| Papatyagiller / Asteraceae | Familya / Familia |
| Kangal / *Onopordum* | Cins / Genus |
| Galagan / *Onopordum acanthium* | Tür / Species |

Dağılım: Bitki Afrika'da (Cezayir), Asya'da (Afganistan, İran, Irak, Türkiye, Ermenistan, Azerbaycan, Gürcistan, Rusya Federasyonu, Kazakistan, Kırgızistan, Tacikistan, Türkmenistan, Özbekistan, Çin, Hindistan, Pakistan), Avrupa'da (Avusturya, Çek Cumhuriyeti, Almanya, Macaristan, Hollanda, Slovakya, İsviçre, Belarus, Moldova, Ukrayna, Arnavutluk, Bosna-Hersek, Bulgaristan, Hırvatistan, Yunanistan, İtalya, Makedonya, Karadağ, Romanya, Sırbistan, Slovenya, Fransa, Portekiz, İspanya, Estonya, Letonya, Litvanya, Danimarka, Norveç, İsveç, Birleşik Krallık, Belçika, Polonya, Fransa), Avustralasya'da (Avustralya, Yeni Zelanda), Kuzey Amerika'da (Kanada, Amerika Birleşik Devletleri) ve Güney Amerika'da (Arjantin, Şili, Uruguay) dağılmıştır (USDA, 2024).

*Onopordum* (pamuk dikeni), Asteraceae familyasının Cardueae kabilesine ait bir bitki cinsidir (Tahtadjan, 1986). Bu cins, Güney Avrupa, Kuzey Afrika, Kanarya Adaları, Kafkasya ve güneybatı ile Orta Asya'nın yerli bitkilerindendir. *Onopordum* türleri, bozulmuş araziler, yol kenarları, tarım alanları ve meralar gibi çeşitli habitatlarda yaygın olarak bulunur (Robertovna ve ark., 2019).

### 2.4. *Onopordum acanthium*'un Geleneksel Kullanımları

Tohum yağı yakma ve pişirme için kullanılmıştır (Grieve, 1971). *O. acanthium* Avrupa'da yenilebilir bir bitki olarak kullanılmıştır (Lim, 2014). Bulgar halk tıbbında bitki, canlandırıcı ve enerji verici olarak kullanılmıştır (Petkov, 1982). *O. acanthium* bakterisit, kardiyotonik, hemostatik özelliklerinin yanı sıra, hipotonik tedavilerde de kullanılmıştır. Olgun tohumları, kalp hastalıkları, zayıf kan dolaşımı, bakteriyel enfeksiyonlar, hemostatik etkiler, idrar söktürücülük, sinir sistemi bozuklukları tedavisi ve antitümör ajanları olarak geleneksel tıpta kullanılagelmiştir. *O. acanthium*'un sulu ekstresi, Ürdün geleneksel tıbbında çeşitli kanser türlerinin tedavisinde kullanılmıştır. Ayrıca bitki, mukoz membranların sekresyonlarını azaltmak ve cilt kanseri tedavisinde topikal uygulama olarak da kullanılmıştır. Yaprakların ve çiçek demetlerinin infüzyonları, ödemin giderilmesine yardımcı olmak amacıyla çeşitli etiyolojik kökenlere bağlı hastalıklarda tedavi olarak kullanılmaktadır (Mamedov, 2015). *O. acanthium*'un çiçekleri, kökleri, tohumları ve geç gelişen yaprakları, Orta Asya geleneksel tıbbında mesane, solunum ve idrar sistemlerinin iltihaplarının tedavisinde dahilen kullanılmaktadır. Bu bitki, iltihaplı durumları tedavi etmek için içsel olarak kullanılarak, ilgili sistemlerdeki inflamasyonu hafifletmeye yardımcı olmuştur (Eisenman, 2013).

Türkiye'de *O. acanthium*, idrar söktürücü ve ateş düşürücü olarak geleneksel tıpta kullanılmaktadır. Kökleri, idrar söktürücü, ateş düşürücü, iştah açıcı ve mide ağrılarının tedavisinde etkili bir şekilde kullanılmaktadır. Ayrıca, *O. acanthium* tohumları, böbrek hastalıklarının tedavisinde de kullanılmıştır (Baştürk & Peker, 2021).

### 2.5. Kimyasal Bileşim

Bir çalışmada, *O. acanthium*'un fitokimyasal analizi yapılmış ve bitkinin saponinler, alkaloitler, seskiterpen laktonlar, flavonoitler, triterpenler, steroller, lipidler,

azot içeren bileşikler, fenolik asitler, kumarinler, inulin, çözünür şekerler (%10.35 ± 0.54), protein (%14.9 ± 0.51) ve yağ (%14.36 ± 0.56) içerdiği belirlenmiştir. Bitkide tespit edilen yağ asitleri arasında palmitik asit (%8.81), stearik asit, oleik asit (%28.79) ve linoleik asit (%57.65) yer almaktadır (Bruno ve ark., 2011; Zhelev ve ark., 2014).

Bulgaristan'daki *O. acanthium* tohum yağının yağ asit kompozisyonu, laurikoleik (11 g/kg), miristik (2 g/kg), miristoleik (19 g/kg), palmitik (99 g/kg), palmitoleik (1 g/kg), margarik (1 g/kg), stearik (9 g/kg), oleik (342 g/kg), linoleik (511 g/kg), araşidik (1 g/kg), gadoleik (1 g/kg) ve behenik (3 g/kg) olarak belirlenmiştir. Tohum yağının sterol kompozisyonu, kolesterol (11 g/kg), brasisterol (16 g/kg), kampesterol (128 g/kg), Δ7-kampesterol (48 g/kg), stigmasterol (33 g/kg), β-sitosterol (632 g/kg), Δ5-avenasterol (36 g/kg), Δ7-stigmasterol (57 g/kg) ve Δ7-avenasterol (39 g/kg) olarak belirlenmiştir. Tohum yağının fosfolipid kompozisyonu, fosfatidilkolin (183 g/kg), fosfatidil etanolamin (188 g/kg), fosfatidil inositol (320 g/kg), fosfatidik asitler (147 g/kg) ve difosfatidil gliserol (162 g/kg) olarak belirlenmiştir. Bu arada, tohum yağının tokoferol kompozisyonu da α-tokoferol (911 g/kg) ve *α*-tokotrienol (89 g/kg) olarak bulunmuştur (Zhelev ve ark., 2014).

Tunus *O. acanthium* tohumlarında olgunlaşma sırasında dokuz yağ asidi ve altı fitosterol belirlenmiştir. Pentadekanoik asit olgunlaşmamış meyvelerde bulunurken, gelişmenin son iki aşaması erusik asidin göreceli bolluğu ile karakterize edilmiştir. Büyümenin ilk dönemlerinde tohum en iyi miktarda stigmasterol ve kampesterol içerirken, stigmastanol ve Δ7-sitosterol yarı olgun ve tam olgun meyvelerde bolca bulunmaktaymış. *Onopordum acanthium* germakrenlar (onopordopikrin, arktiopikrin) (Arfaoui ve ark., 2014); guayanolid seskiterpenler (4β,14-dihidro-3-dehidrozaluzanin C, zaluzanin C ve 4β,15,11β,13-tetrahidrozaluzanin C); lignin ([(+)-pinoresinol, siringarezinol, mediorezinol) (Lajter, 2015); flavonoitler (apigenin, luteolin, krisoeriol,

kersetin, eridiktiyol, nepetin, apigenin 7-*O*-glikozit, apigenin 7-*O*-rutinosit, apigenin 7-*O*-*β*-D-glukuronit, luteolin-7-glukozit, kersetin-3-*O*-glukozit, isorhamnetin-3-*O*-glukozit, siyanidin-3,5-diglukozit) (Bogs, 1967; Karl ve ark., 1976); steroidler ve triterpenler (Δ5-avenasterol, kampesterol, stigmasterol, β-sitosterol, brassikasterol, kolesterol, lupeol, lupeol asetat, taraksasterol, taraksasteril asetat, α-amirin, α-amirin asetat) (Khalilova ve ark., 2007; Nolasco ve ark., 1987); ve kafeik asit, suksinik asit, klorojenik asit, akonisid, eskulin, 1-amino-2-propanol, alanin, lösin, valin, prolin, γ-aminobütirik asit, stakidrin, kolin gibi birçok bileşen içermektedir (Karl, 1976; Tyumkina, 2009).

Arktiin ve izoklorojenik asit, *O. acanthium* meyvesinin metanol ekstresinden izole edilmiştir (38.0 ± 3.2 mg/g ve 3.5 ±0.4 mg/g meyve) ve parafinler n-hekzan ekstresinden (195.6 ± 5.6 mg/g meyve) izole edilmiştir (Daci ve ark., 2014). Lignanlar (pinoresinol, siringarezinol ve mediorezinol) ve flavonoitler (hispidulin, nepetin, apigenin ve luteolin), *O. acanthium*'un topraküstü kısımlarının metanol ekstresinin kloroformda çözünen kısmından izole edilmiştir. Diğer yandan, (4β,15-dihidro-3-dehidrozaluzanin C, zaluzanin C, 4β,15,11β,13-tetrahidrozaluzanin C, nitidanin diizovalerianat, 24-metilenkolesterol ve 13-okso-9Z,11E-oktadekadienoik asit), *O. acanthium* kökünden izole edilmiştir (Lajter ve ark., 2015).

*O. acanthium'*un butanolik ekstresinin toplam fenolik içeriği 8.93 ± 0.133 mg gallik asit/100 mg kuru ekstre olarak belirlenmiştir ve flavonoit içeriği 3.93 ± 0.037 mg kateşin/100 mg kuru ekstre olarak tespit edilmiştir (Habibatni ve ark., 2017). *O. acanthium* çiçekleri ve yapraklarından hazırlanan metanol, etanol ve aseton ekstrelerinde toplam fenolik ve flavonoit içerikleri belirlenmiştir. Etanolik, metanolik ve asetonlu çiçek ekstrelerinin toplam fenolik içerikleri sırasıyla 19.71, 24.70 ve 13.94 mg GAE/l iken, yaprak ekstrelerinde aynı ekstrelerin fenolik içerikleri sırasıyla 26.34, 30.47 ve 36.67 mg

GAE/l olarak belirlenmiştir. Etanolik, metanolik ve asetonlu çiçek ekstrelerinin toplam flavonoit içerikleri sırasıyla 30.37, 42.09 ve 32.40 mg QE/l iken, yaprak ekstrelerinde aynı ekstrelerin toplam flavonoit içerikleri sırasıyla 40.06, 53.18 ve 85.37 mg QE/l olarak belirlenmiştir (Koc ve ark., 2015).

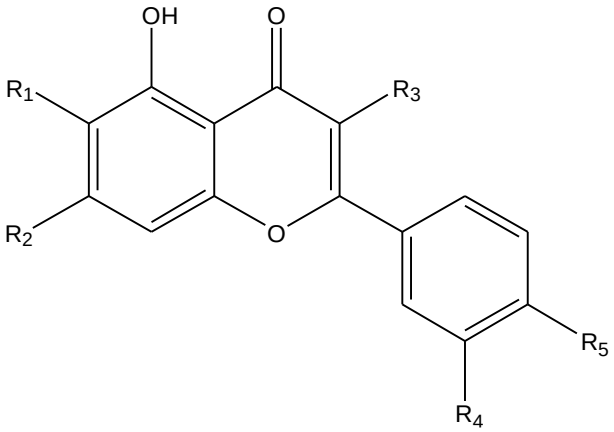
*O. acanthium*'un topraküstü kısımlarında fenol, triterpen ve steroid yapısında bileşikler tespit edilmiştir. Ayrıca, tohumlardan elde edilen yağın bileşimi incelenmiştir. Seskiterpen laktonlar ve poliasetilenler kökte bulunmuştur (Garsiya ve ark., 2019).

### 2.5.1. Flavonoitler

*O. acanthium*'da flavon, flavonol ve flavanon aglikonları tanımlanmıştır. Apigenin, kersetin ve luteolinin glikozit formları bitkinin topraküstü kısımlarında belirlenmiştir (Tablo 2.2) (Al-Snafi, 2020). Apigenin ve luteolin, *O. acanthium*'un 4.4 kg kuru topraküstü kısmından 4.5 mg miktarında izole edilmiştir. Ayrıca yapraklarda ve çiçeklerde de bulunurlar (Al-Snafi, 2020).

Skutellareinin (6-hidroksi apigenin) 4'-metil eteri, 215 g kuru yaprakta 9.5 mg miktarında bulunmuştur (Al-Snafi, 2020). Diğer metoksil türevleri (nepetin, krisoeriol, hispidulin, pektolinarigenin) topraküstü kısımda 8.0 mg/4.4 kg kuru ham madde (nepetin), 3.5 mg/4.4 kg kuru ham madde (hispidulin) ve yapraklarda 1.6 mg/215 g kuru ağırlık (pektolinarigenin) ve çiçeklerde (krisoeriol) bulunmuştur (Karl ve ark., 1976; Watanabe ve ark., 2014).

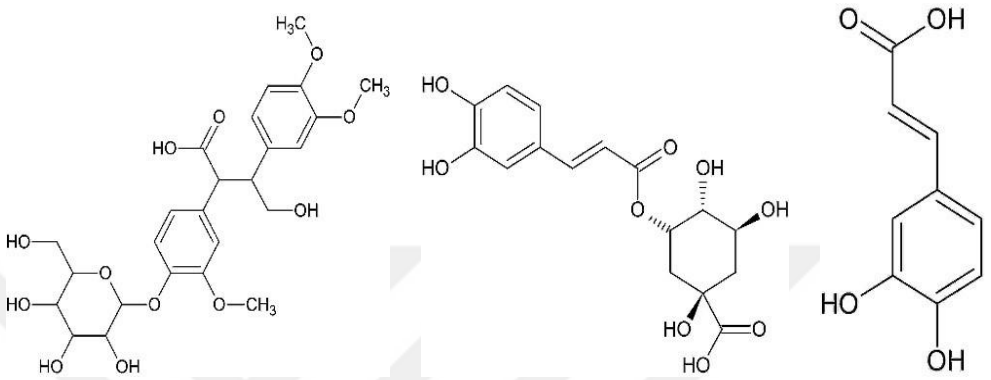
**Tablo 2.2.** *O. acanthium*'dan izole edilen flavonoitler




| No | İsim | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | $R^4$ | $R^5$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **1** | Apigenin | H | OH | H | H | OH |
| **2** | Luteolin | H | OH | H | OH | OH |
| **3** | Skutellarein | OH | OH | H | H | OH |
| **4** | Nepetin | $OCH_3$ | OH | H | OH | OH |
| **5** | Krisoeriol | H | OH | H | $OCH_3$ | OH |
| **6** | Hispidulin | $OCH_3$ | OH | H | H | OH |
| **7** | Pektolinarigenin | $OCH_3$ | OH | H | H | $OCH_3$ |
| **8** | Skutellarein 4'-metil eter | OH | OH | H | H | $OCH_3$ |
| **9** | Kersetin | H | OH | OH | OH | OH |
| **10** | Apigenin-7-*O*-glukozit | H | O-glukoz | H | H | OH |
| **11** | Apigenin-7-*O*-rutinozit | H | O-rutinoz | H | H | OH |
| **12** | Apigenin-7-*O*-*β*-D-glukuronit | H | O-glukuronik asit | H | H | OH |
| **13** | Luteolin-7-*O*-glukozit | H | O-glukoz | H | OH | OH |
| **14** | Kersetin-3-*O*-glukozit | H | OH | O-glukoz | OH | OH |
| **15** | Isoramnetin-3-*O*-glukozit | H | OH | O-glukoz | $OCH_3$ | OH |

### 2.5.2. Fenilpropanoit

Kapitula, kafeik ve klorojenik asitleri içerir (Karl ve ark., 1976). Akenlerden elde edilen metanol ekstresi, taze tohumların hacmi başına % 10.2 - 0.2 veya 3.5 - 0.4 mg/g izoklorojenik asit içerir (Daci ve ark., 2014). Fenilpropanoit akonizit, kuru akenlerden hazırlanan kloroform ekstresinden izole edilmiştir (Tyumkina ve ark., 2009) (Şekil 2.1).



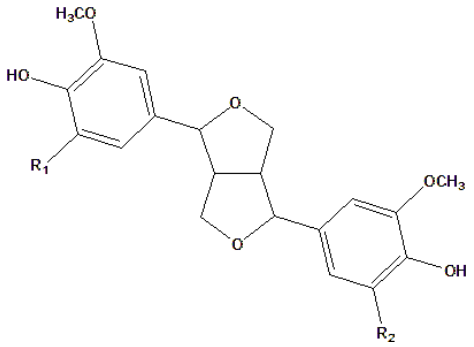
(a) (b) (c)

**Şekil 2.1.** *O. acanthium*'dan Fenilpropanoitler: (a) Akonizit; (b) İzoklorojenik asit; (c) Kafeik asit

### 2.5.3. Lignanlar

Lajter (2015), bitkiden pinoresinol (5.5 mg/4.4 kg topraküstü kısmı), siringarezinol (9.4 mg/4.4 kg topraküstü kısmı) ve mediorezinol (3.4 mg/4.4 kg topraküstü kısmı) gibi lignanları izole etmiştir (Tablo 2.3).

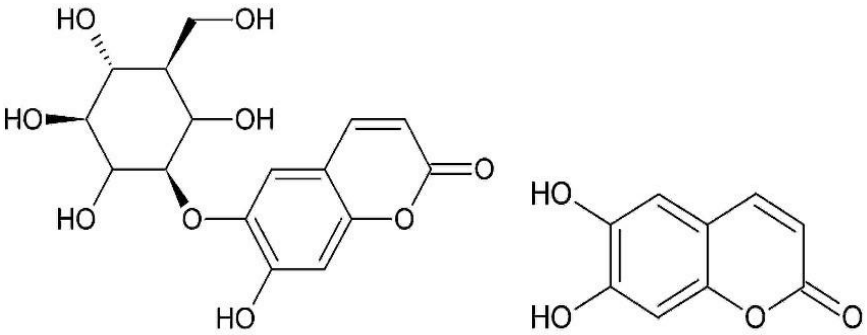
**Tablo 2.3.** *O. acanthium*'dan elde edilen lignanların bis-epoksi formları




| No | İsim | R1 | R2 |
|---|---|---|---|
| 1 | Pinorezinol | H | H |
| 2 | Siringarezinol | $OCH_3$ | $OCH_3$ |
| 3 | Mediorezinol | $OCH_3$ | H |

### 2.3.4. Kumarinler

Bogs ve Bogs (1965), *O. acanthium* bitkisinde eskulin ve eskuletin tespit etmiştir (Şekil 2.2).




(a) (b)

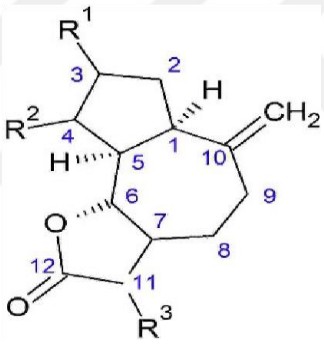
**Şekil 2.2.** *O. acanthium*'dan elde edilen kumarinler: (a) Eskulin, (b) Eskuletin

### 2.5.5. Terpenoitler

*O. acanthium* seskiterpen laktonlar ve triterpenoidler içerir. Ivanova, *O. acanthium* bitkisinin herbasında iridoidleri, harpagit de dahil olmak üzere tespit etmiştir (Ivanova ve ark., 2010).

Guayanolidler: *Onopordum* cinsinin bir derleme makalesinde, guaian türevleri şöyle tanımlanmıştır: *O. laconicum*'da 4-,15-dihidro-3-dehidrozaluzanin C (estafiaton), zaluzanin C ve 4-,15,11-,13 tetrahidrozaluzanin C (dihidroestafiaton). Csupor-Löffler, bu laktonları *O. acanthium* köklerinden izole etmiştir (Tablo 2.4) (Bruno ve ark., 2011).

**Tablo 2.4.** *O. acanthium*'dan elde edilen terpenoidler

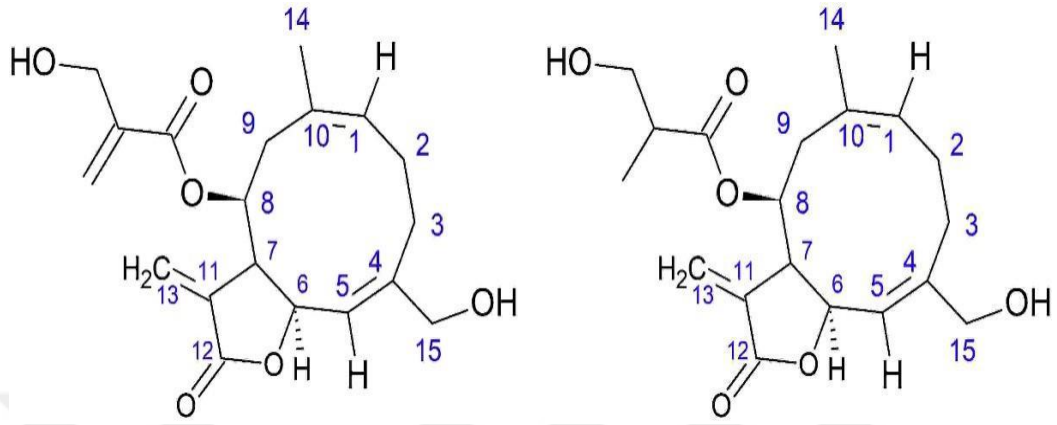



| No | İsim | R1 | R2 | R3 |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 4β,15-dihidro-3-dehidrozaluzanin C | -HC(O) | α-$CH_3$ | $CH_2$ |
| 2 | Zaluzanin C | OH | $CH_2$ | $CH_2$ |
| 3 | 4β,15,11β,13-tetrahidrozaluzanin C | β-OH | α-$CH_3$ | β-$CH_3$ |

### 2.5.6. Germakranolitler

Droździ, O. *acanthium*'un taze yapraklarından onopordopikrini izole etmiştir. 10 kg taze yapraktan saflaştırma kullanılarak toplam 3.5 g onopordopikrin elde edilmiştir

(Móricz ve ark., 2017). Daha sonar Arktiopikrin de *O. acanthium* bitkisinde bulunmuştur (Şekil 2.3) (Bogs, 1965).

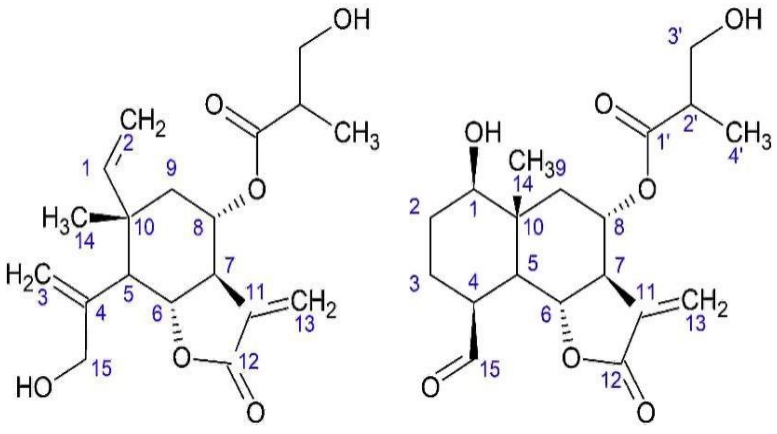


(a) (b)

**Şekil 2.3.** (a) Onopordopikrin, (b) Arktiopikrin

### 2.5.7. Elemanolitler ve Ödesmanolitler

Watanabe (2014), kimyasal maddeler olarak, yapraklarda pektolinarigenin, skutellarein 4'-metil eter gibi flavonoitler ve iki seskiterpen lakton elemanolid 11(13)-dehidromelitensin-hidroksiizobutirat ve akanthiolid (Şekil 2.4) bulunmuştur (Garsiya, 2019).

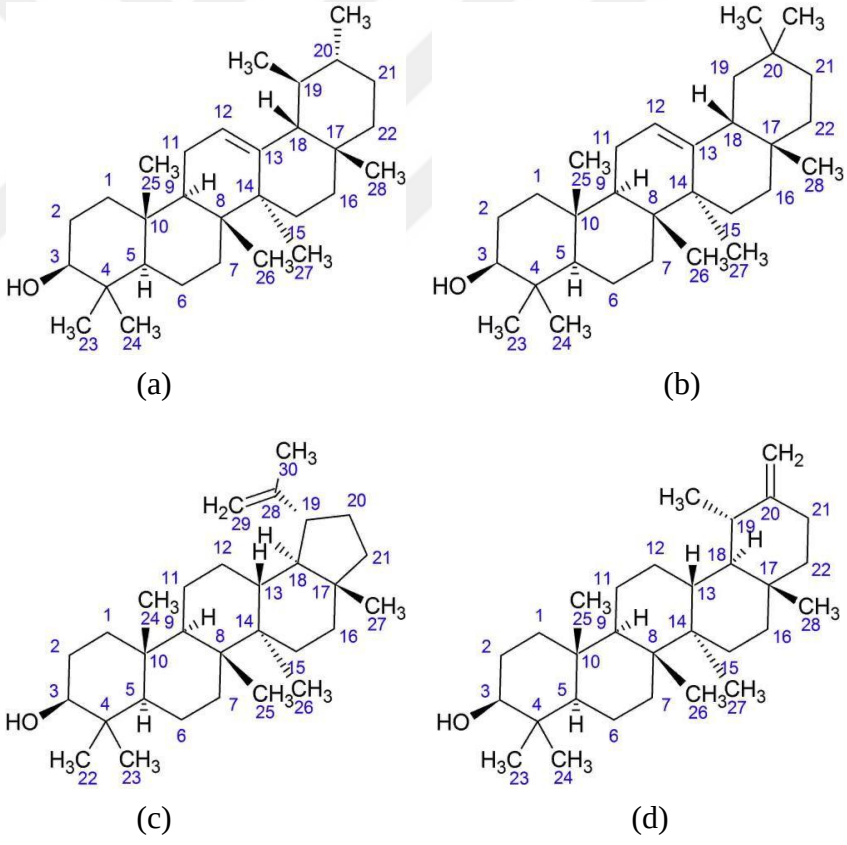


(**a**) (**b**)

**Şekil 2.4.** (a) Elemanolide 11(13)-dehidromelitensin β-hidroksiizobutirat, (b) Akantiolid

### 2.5.8. Triterpenler

Khalilova ve ark. (2007), *O. acanthium*'un topraküstü kısımları toz edilmiş ve ardından 1:4 oranında kloroform ekstraksiyonu gerçekleştirilmiştir. Kloroform buharlaştırıldıktan sonrası kalan artık, % 70 etanol ile ekstre edilmiştir. Polar bileşikler ve kloroform ekstresi, gümüş nitrat ile emprenye edilmiş silika jel sütununda ayrılmıştır. Üç fraksiyon alınmıştır: fraksiyon A, daha yüksek alkan miktarını içermiştir, fraksiyon B triterpen alkol karışımını içermiştir ve fraksiyon C, tarakasterol veya tarakasteril asetat gibi bileşikleri içermiştir. Asetat, bitkinin üreme kısımlarında en çok birikmiştir. Çiçeklerde % 0.1 tarakasterol bulunmuş, yapraklarda % 1.0 ve gövdede % 0.1 bulunmuştur (Şekil 2.5).

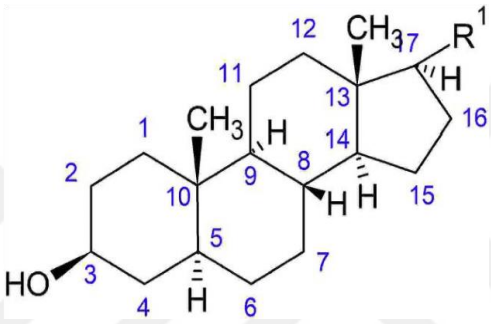



**Şekil 2.5.** *O. acanthium*'dan elde edilen triterpenoidler: (a) α-Amirin, (b) *β*-Amirin, (c) Lupeol, (d) Taraksasterol

### 2.5.9. Steroitler

Nolasco (Nolasco ve ark., 1987), avenasterol, kampesterol, stigmasterol, brassikasterol ve kolesterol tespit etmiştir. Başka bir çalışmada (Arfaoui ve ark., 2014), *O. acanthium* 4-desmetilsterol türevi (kampesterol, stigmasterol, *β*-sitosterol, D7 sitosterol, D7 avenasterol) bitkisel sterollerin varlığını tanımlanmıştır (Tablo 2.5) (Garsiya ve ark., 2019).

**Tablo 2.5.** *O. acanthium*'dan elde edilen steroitler




| No | İsim | R1 | Δ |
|---|---|---|---|
| 1 | $\Delta^5$ avenasterol | -CH(α-$CH_3$)-$CH_2$—$CH_2$-C($CH(CH_3)_2$)=CH-$CH_3$ | 5 |
| 2 | $\Delta^7$ avenasterol | -CH(α-$CH_3$)-$CH_2$—$CH_2$-C($CH(CH_3)_2$)=CH-$CH_3$ | 7 |
| 3 | Kampesterol | -CH(α-$CH_3$)-$CH_2$-$CH_2$-CH(α-$CH_3$)-$CH(CH_3)$-$CH_3$ | 5 |
| 4 | $\Delta^7$ kampesterol | -CH(α-$CH_3$)-$CH_2$-$CH_2$-CH(β-$CH_3$)-$CH(CH_3)$-$CH_3$ | 7 |
| 5 | Stigmasterol | -CH(α-$CH_3$)-CH=CH-(α)$CH(C_2H_5)$-CH(CH3)-$CH_3$ | 5 |
| 6 | $\Delta^7$ stigmasterol | -CH(α-$CH_3$)-CH=CH-(α)$CH(C_2H_5)$-$CH(CH_3)$-$CH_3$ | 5, 7 |
| 7 | Stigmastanol | -CH(α-$CH_3$)-$CH_2$-$CH_2$-(α)$CH(C_2H_5)$-$CH(CH_3)$-$CH_3$ | - |
| 8 | *β*-sitosterol | -CH(α-$CH_3$)-$CH_2$-$CH_2$-(α)$CH(C_2H_5)$-$CH(CH_3)$-$CH_3$ | 5 |

| **Tablo 2.5** (Devamı) | | | |
|---|---|---|---|
| 9 | Brassikasterol | -CH(α-$CH_3$)-CH=CH-CH(β-$CH_3$)-CH($CH_3$)-$CH_3$ | 5 |
| 10 | $\Delta^7$ sitosterol | -CH(α-$CH_3$)-$CH_2$-$CH_2$-(α)CH($C_2H_5$)-CH($CH_3$)-$CH_3$ | 7 |
| 11 | Kolesterol | -CH(α-$CH_3$)-$CH_2$-$CH_2$-$CH_2$-CH($CH_3$)-$CH_3$ | 5 |
| 12 | 24-metilen-kolesterol | -CH(α-$CH_3$)-$CH_2$-$CH_2$-C($CH(CH_3)_2$)=$CH_2$ | 5 |

### 2.5.10. Poliasetilenler

Bohlmann ve ark., *O. acanthium*'un köklerinden heptadekatetraen-(2,8,10,16)-diin-(4,6)-al-(1), tridekadien-(1,11)-tetrain-(3,5,7,9), heptadekatetraen-(1,7,9,15)-diin-(11,13), heptadekatetraen-(2,8,10,16)-diin-(4,6)-ol-(1) poliasetilenleri tespit etmiştir (Tablo 2.6) (Bohlmann ve ark., 1966).

**Tablo 2.6.** *O. acanthium*'dan elde edilen poliasetilenler

| No | İsim | Yapısı |
|---|---|---|
| 1 | Heptadekatetraen-(2, 8, 10, 16)-diin-(4, 6)-al-(1) | (2E,8E,10E) CH(O)-CH=CH-(C≡C)$_2$-(CH=CH)$_2$-($CH_2$)$_4$-CH=$CH_2$ |
| 2 | Tridekadien-(1, 11)-tetrain-(3, 5, 7, 9) | $CH_3$-CH=CH-(C≡C)$_4$-CH=$CH_2$ |
| 3 | Heptadekatetraen-(1, 7, 9, 15)-diin-(11, 13) | (7E,9E,15E) $CH_3$-CH=CH-(C≡C)$_2$-(CH=CH)$_2$-($CH_2$)$_4$-CH=$CH_2$ |
| 4 | Heptadekatetraen-(2, 8, 10, 16)-diin-(4, 6)-ol-(1) | (2E,8E,10E) HO-$CH_2$-CH=CH-(C≡C)$_2$-(CH=CH)$_2$-($CH_2$)$_4$-CH=$CH_2$ |

### 2.5.11. Yağ Asitleri

Ul'chenko (1979, 1978, 1993), akenlerden sabit yağı, oda sıcaklığında hekzan ile ekstraksiyon yaparak elde etmiştir. maddeler, petrol eteri (40-60 °C) ile ekstre edilmiştir.

Fraksiyonlara bölme işlemi, silika jel içeren bir kolonda gerçekleştirilmiştir. Ana fraksiyonu trigliseridlerden (% 88.0) oluşan dokuz fraksiyon elde edilmişti. Potasyum hidroksit ve metanolde enzim hidrolizi ile alkali hidroliz ve pankreatik lipaz ile hidroliz yapılmıştır. Yağ asitlerini ve trigliserid transesterifikasyonunu metanolde tespit etmek için gaz-sıvı kromatografisi yapılmıştır. Lipofilik bileşenlerin kimyasal yapısı, kızılötesi (IR) ve NMR spektrometri ile belirlenmiştir. Arfaoui ve ark. (2014), akenlerdeki yağ asidi birikimini üç aşamada incelemiştir. *O. acanthium* yağındaki başlıca yağ asitleri linoleik, oleik, palmitik, stearik ve pentadekanoik asit olarak bulunmuştur. Aksine, epoksi-, hidroksi asitler Ul'chenko ve ark. (1998) çalışmasında bulunmamıştır. Olgun tohumlardaki toplam doymuş ve doymamış asit miktarı 0.11–2.23 mg/g olarak bulunmuştur. Matthaus ve ark. (2014)'nın yaptığı çalışmada, Türkiye'nin Konya ilindeki *O. acanthium tohumlarını* toplanmıştır. Olgun tohumlar, ham yağın % 15.71'ini içermiştir. Başlıca yağ asitleri linoleik (% 65.9), oleik (% 18.8), palmitik (% 5.8) ve stearik (% 2.6) asitlerdir. Zhelev ver ark. (2014), Bulgaristan'dan *Carduus thoermeri* Weinm., *O. acanthium* ve *Silybum marianum* L. bitkilerinin yağlarını araştırmıştır. *O. acanthium* yağında bulunan başlıca yağ asitleri linoleik (576.5 g/kg), oleik (287.9 g/kg), palmitik (88.1 g/kg) ve stearik (39.5 g/kg) asitler olarak bulunmuştur Buna karşın, Tonguç ve Erbaş (2012) çalışmasında daha az miktarda yağ asidi (212 g/kg'ye karşılık 144 g/kg) tanımlamıştır. Ayrıca, linoleik ve linolenik asitler *O. acanthium* yapraklarında tespit edilmiştir (Móricz ve ark., 2017). Bu çalışmalarda, vernolik ve koronarik asitler gibi epoksi asitler; hentriakontanoik, nonakozanoik, stearik, palmitik, araşidik, pentadekanoik, margarik, miristik ve behenik asitler gibi doymuş asitler; palmitoleik, oleik, gadoleik, erukik ve vaksenik asitler gibi tekli bağ içeren doymamış asitler; ve linoleik asit gibi çoklu doymamış asitler tanımlanmıştır. Ayrıca, köklerde 13-oks-9Z,11E-oktadekadienoik asit bulunmuştur (Csupor-Löffler ve ark., 2009).

### 2.5.12. Tokoferoller

Lajter (2015)'in yaptığı çalışmada, *O. acanthium* aken yağında tokoferoller bulunmuştur; mevcut olanlar arasında (24.7 mg/100 g yağ); (1.1 mg/100 g yağ), (0.4 mg/100 g yağ) ve (0.2 mg/100 g yağ). Ayrıca, Zhelev (2014), (911 g/kg yağ), (89 g/kg yağ) tespit etmiştir.

### 2.5.13. Diğer Bileşenler

Muhamedov ve Acramov (1977), *O. acanthium* tohumlarında fosfolipid ve fitin içeriğini belirlemiştir. Çalışmada, tohumların yağı aseton kullanılarak uzaklaştırılmış ve fosfolipidler kloroform-metanol (2:1) karışımı ile izole edilmiştir. Elde edilen ekstre asetonla saflaştırılmıştır. Saflaştırma işlemi sırasında, ekstredeki artıklar kloroform-metanol-su (90:10:1) karışımında çözündürülmüş ve fosfolipidler kromatografi yöntemiyle izole edilip tartılmıştır. Fosfolipidlerin kalite analizi ise ince tabaka kromatografisi (İTK) ile gerçekleştirilmiştir. Fitin, kurutulmuş bitki materyalinden %1 nitrik asit kullanılarak izole edilmiştir. Çalışma sonucunda, tohumlarda %0.8 fosfolipid ve %3.6 fitin bulunduğu rapor edilmiştir (Muhamedov & Acramov, 1977; Qaderi ve ark., 2003).

## 2.6. *Onopordum acanthium*'un Farmakolojik Etkileri

### 2.6.1. Antibakteriyel Etki

*O. acanthium* tohumlarının *n*-hekzan ve metanol ekstrelerinin Gram-pozitif (*Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis*, *Micrococcus luteus*) ve Gram-negatif bakterilere (*Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumonia*) karşı antibakteriyel özellikleri taranmıştır. Metanol ekstresi Gram-pozitif bakterilere karşı önemli antibakteriyel aktivite göstermiştir; *S. epidermidis* ve *M. luteus* (MİK= 0.612 mg/ml ile), metanol ve *n*-hekzan ise Gram-negatif bakterilere karşı herhangi bir inhibisyon aktivitesi göstermemiştir (Zare ve ark., 2014).

*O. acanthium* yaprak ekstresinin antibakteriyel etkisi, iki bitki ve üç insan patojeninin yanı sıra bir toprak, bir deniz ve bir probiyotik insan bağırsak bakterisi de dahil olmak üzere sekiz bakteri suşuna karşı incelenmiştir Gram-pozitif (*Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Micrococcus loteus*) Gram-negatif bakterilere (*Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumonia*) ve antibakteriyel aktif bileşiklerin tanımlanması yapılmıştır. HPLC-MS/MS analizi ile, üç aktif antibakteriyel bileşik tanımlanmıştır: linoleik, linolenik asit ve germakranolit seskiterpen lakton (onopordopikrin) (Móricz ve ark., 2017).

Sharifi ve arkadaşlarının (2013) çalışmasında, *O. acanthium*'un yeni bir doğal inhibitör ajan olduğu ortaya konmuştur. Bu çalışmada, bitkinin 330 μg/mL konsantrasyonunda anjiyotensin dönüştürücü enzimi %80.2 ± 2 oranında inhibe ettiği ve aynı zamanda antioksidan aktivite sergilediği belirlenmiştir ($IC_{50}$ değeri 2.6 ± 0.04 mg/mL).

### 2.6.2. Antikanser Etki

Molnár ve arkadaşlarının (2016) çalışmasında, *O. acanthium*'dan izole edilen seskiterpen laktonlarının HL-60 lösemi hücreleri üzerindeki antiproliferatif etkileri incelenmiştir. Bu bileşikler, 3.6–13.5 μM aralığında $IC_{50}$ değerleri sergilemiş ve hücre döngüsünde G1 ve G2/M fazlarındaki popülasyonlarda artışa, S fazında ise azalmaya neden olmuştur. Ayrıca, konsantrasyona bağlı olarak kromatin kondensasyonu ve hücre membran bütünlüğünde bozulma gözlenmiştir. Kaspaz-3 ve -9 aktivitelerindeki önemli artış, seskiterpen laktonlarının apoptozun mitokondriyal yolunu indüklediğini ortaya koymuştur.

Abusamra ve arkadaşlarının (2015) çalışmasında ise, *O. acanthium* yapraklarından ve *Spartium junceum* çiçeklerinden elde edilen ham hidrometanolik (%80 metanol) ekstreler, glioblastoma U-373 tümör hücrelerine karşı sitotoksik etkileri

açısından değerlendirilmiştir. *O. acanthium* ekstresi, $IC_{50}$ değeri 309 µg/mL ile *S. junceum* ekstresine kıyasla yaklaşık 5 kat daha güçlü sitotoksik etki göstermiştir (*S. junceum* için $IC_{50}$: 1602 µg/mL). *O. acanthium* ekstresinin hücreleri apoptoz yoluyla yok ettiği ve bu etkinin kaspaz-3 aktivasyonu ile doğrulandığı bildirilmiştir.

*O. acanthium* (çiçekler/meyveler) *n*-hekzan fraksiyonunun su metanolik ekstresinin HeLa (serviks adenokarsinom), MCF7 (meme adenokarsinom) ve A431 (cilt epidermoid karsinom) karşı antiproliferatif aktiviteleri sırasıyla % 13.07±3.13, % 9.12±4.29, % 12.40±1.21 iken, kloroform fraksiyonunun su metanolik ekstresinin antiproliferatif aktiviteleri % 29.82±1.35, % 24.30±1.07, % 29.93±3.64, su metanolik ekstresinin antiproliferatif aktiviteleri % 43.70±2.0, % 14.05±2.3, % 25.24±3.04 iken ve sulu ekstrenin antiproliferatif aktiviteleri aynı hücre hattına karşı sırasıyla % 75.40±2.6, % 57.13±2.24 olarak belirlenmiştir (Csupor-Löffler ve ark., 2009).

Ardebil-İran'dan toplanan on sekiz bitkinin toplam metanol ekstresi ve petrol eteri ekstresi ile kloroform ve metanol fraksiyonlarının dört seçilmiş insan kanser hücre hattına (MCF7, HepG-2, A-549, HT-29) ve normal bir hücre hattına karşı sitotoksik etkileri araştırılmıştır. *O. acanthium'*un topraküstü kısımları toplam metanol ekstresi ve kloroform fraksiyonu, tüm hücre hatlarına karşı önemli sitotoksik etki göstermiştir (Tehrani ve ark., 2017). *O. acanthium*'dan izole edilen altı bileşiğin (4β,14-dihidro-3-dehidrozaluzanin C, zaluzanin C, 4β,15,11β,13-tetrahidrozaluzanin C, nitidanin-diizovalerianat, 13-okso-9Z,11E-oktadekadienoik asit ve 24-metilenkolesterol) serviks adenokarsinom HeLa, meme adenokarsinom MCF7 ve deri epidermoid karsinom A431 hücreleri üzerindeki antiproliferatif aktiviteleri incelenmiştir. 4β,14-dihidro-3-dehidrozaluzanin C, en etkili antiproliferatif bileşik olarak belirlenmiştir, dikkate değer bir tümör hücre büyüme inhibisyon aktivitesi sergilenmiştir ($IC_{50}$: 2.7-15.1 µM) (Csupor-Löffler., 2014). Su ekstrelerinin, tümör hedeflerine karşı sitotoksisite yetenekleri

farelerde test edilmiştir. Maksimum NK artışı (% 38.3) *O. acanthium'*un su ekstrelerinin 1:50 seyreltilmesinde kaydedilmiştir (Abuharfeil ve ark., 2000). Aynı bitki ekstreleri, NK hücre aktivitesinde önemli bir artışa neden olmuştur. Bu artış, NK hücre üretiminin interferon-γ ve tümör nekroz faktör-α'yı artırmasından kaynaklanmıştır (% 60-200). Ayrıca, IL-2'nin yokluğunda, ekstreler K562 tümör hücrelerine karşı NK hücre kaynaklı sitotoksisitede önemli artışa neden olmuştur ve IL2 uyarılmış hücrelerin varlığında, bitki ekstreleri NK hücre sitotoksisitesinde bir artışa neden olmuştur (Shabsoug ve ark., 2008).

### 2.6.3. Anti-Enflamatuar, Ağrı Kesici ve Ateş Düşürücü Etkiler

*O. acanthium'*un butanol ekstresinin anti-enflamatuar etkisi sıçanlarda karragen ile oluşturulan pati ödemi modeli kullanılarak incelenmiştir. Butanol ekstresi 200 ve 400 mg/kg vücut ağırlığı konsantrasyonda ödemi sırasıyla % 37.78 ve % 40.52 azaltmış; standart aspirin 100 mg/kg, karragen enjeksiyonunun 5. saatinde ödemi % 42.62 azaltmıştır (Habibatni ve ark., 2017). *O. acanthium* ekstrelerinin ve birçok izole bileşiğin anti-enflamatuar etkileri, nükleer faktör kappa B1 gen ekspresyonu, nitrik oksit üretimi, lökotrien biyosentezi (5-lipojenaz), ve siklooksijenaz-1 ve siklooksijenaz-2 enzimlerindeki inhibe edici etkilerini belirleyerek araştırılmıştır. *O. acanthium* ekstreleri *in vitro* üzerinde güçlü inhibe edici aktiviteler sergilemiştir. 4β,15-Dihidro-3-dehidrozaluzanin C ve zaluzanin C, 20 μM'de lipopolisakkarit/interferon-γ tarafından indüklenen nitrik oksit üretimine karşı en etkili bileşiklerdir (sırasıyla % 100.4±0.5 ve % 99.4±0.8), siklooksijenaz-2'yi (% 98.6±0.2 ve % 97.0±1.1) ve nükleer faktör kappa B1 gen ekspresyonunu (% 76.7±7.3 ve % 69.9±3.4) inhibe etmiştir. Ancak, bu inhibe edici etkilerin test edilen bileşiklerin sitotoksisitesinden kaynaklanmadığı görülmüştür (Habibatni ve ark., 2017).

*O. acanthium*'ın anti-inflamatuar aktivitesi (selektin), TNF-α ve LPS ile uyarılan IL-8 ve E-HUVECtert hücrelerinde araştırılmıştır. E-selektin'in ve IL-8'in

indüksiyonunun doza bağlı olarak (20-75 μM arktiine karşılık gelen 15 ila 40 μ ME/ml arasında) inhibisyonu kaydedilmiştir (Daci ve ark., 2014). *O. acanthium* ekstreleri COX-2 ve NF-κB1 gen ekspresyonu, indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS), 5-LOX ve COX-1 ve COX-2 enzimleri üzerindeki inhibisyon aktiviteleri açısından 10 veya 50 μg/ml'de *in vitro* olarak değerlendirilmiştir. Çoğu durumda, kloroform ekstresi güçlü inhibisyon etkileri göstermiştir [iNOS'un inhibisyonu (% 76.7 ± 7.0), 5-LOX'un inhibisyonu (% 62.6 ± 6.8), ve COX-2 enziminin inhibisyonu (% 61.8 ± 9.0)] (Lajter, 2015). Bitkinin topraküstü ksıımlarından hazırlanan kloroform ekstresinden izole edilen yedi bileşik [(+)-pinoresinol, (+)-syringaresinol, medioresinol, hispidulin, nepetin, nepetin, luteolin ve apigenin], *in vitro* olarak COX-2 ve NF-κB1 gen ekspresyonu, iNOS, 5-LOX, COX-1 ve COX-2 enzimleri üzerindeki inhibisyon etkileri açısından 20 μM'de test edilmiştir. Flavonoitler arasında luteolin bilinen en etkili bileşiktir, lökotrien biyosentezini belirgin şekilde inhibe ederken (% 74.6±8.8), COX-2, NF-κB1 gen ekspresyonu ve iNOS üzerinde ılımlı inhibisyon aktivitesi sergilenmiştir (Lajter, 2015). *O. acanthium*'un butanolik ekstresinin analjezik ve antipiretik aktiviteleri, sıçanlarda % 20 bira mayası enjeksiyonu ile indüklenen ateş modeli ve % 1 asetik asit ile indüklenen ağrı modeli kullanılarak incelenmiştir. Butanol ekstresi, standart aspirine kıyasla asetik asit ile indüklenen karın ağrılarını anlamlı şekilde azaltmıştır (Habibatni ve ark., 2017).

Ksantin oksidaz inhibisyon etkisi: *O. acanthium'*un Ksantin oksidaz inhibisyon etkisi *in vitro* olarak incelenmiştir. *O. acanthium* ekstreleri zayıf ksantin oksidaz inhibisyonun etki göstermiştir ($IC_{50}$ 572.9 μg/ml) (Habibatni ve ark., 2017).

### 2.6.4. ACE Inhibisyonu ve Hipotansif Etki

*O. acanthium*'dan izole edilen [(E)-1-okso-3,4-dihidro-1H-izokromen-7-il-3-(3,4-dihidroksifenil) akrilat] bileşiğinin *in vitro* ACE testinde, hippuril-L-histidil-L-lösin (HHL) substratı kullanılarak belirlenen ACE inhibisyon aktivitesi incelenmiştir. İzole

edilen bileşik, 330 µg/ml konsantrasyonda % 83±1 ACE inhibisyon aktivitesine sahip olarak bulunmuştur (Sharifi ve ark., 2013). *O. acanthium'*un ACE inhibisyon aktivitesi, (HHL) substratının hidroliz hızının belirlenmesi yoluyla değerlendirilmiştir, ters fazlı yüksek performanslı sıvı kromatografisi (RP-HPLC) kullanılmıştır. *O.* acanthium ekstresi, 330 µg/ml konsantrasyonda % 50'den fazla ACE inhibisyon aktivitesi göstermiştir (Sharifi ve ark., 2013). *O. acanthium'*un antihipertansif etkilerini belirlemek için bir klinik deneme yapılmıştır (günde iki kez 50 mg losartan alan hastalara ek tedavi olarak her biri 1 g *O. acanthium* tohum ekstresi içeren 2 kapsül verilmiştir). *O. acanthium* tohum ekstresi hipotansif etki göstermiştir, 8 haftanın sonunda kan basıncını önemli ölçüde azaltmıştır (Ghods ve ark., 2018).

Deney grubundaki 30-60 yaş arasındaki hastalar, 11 gram kurutulmuş akenlerden hazırlanan kapsüllerle tedavi edilmiştir. Akenler, etanol (1:8) ile ekstre edilmiş ve buharlaştırılarak 1 gram kuru ekstre elde edilmiştir. Evre I-II hipertansiyonu olan hastalar (kan basıncı 140/90 mmHg'den yüksek) deneylerden altı hafta önce 50 mg / gün losartan ile tedavi edilmiştir. Daha sonra sekiz hafta boyunca günde iki kez iki kapsül ile uygulanmıştır. Arteriyel kan basıncı her hafta ölçülmüştür ve metabolik parametreler (lipid profili, karaciğer fonksiyon testleri, kan üre azotu, krom, açlık kan şekeri) tedavi öncesi ve sonrası iki kez ölçülmüştür. Klinik deneylerde, tedavi sonunda 151.9±13.74 mmHg olan baz sistolik kan basıncı, tedavi sonunda 134.6±18.25 mmHg'ye ölçülmüştür. Başlangıçta 97.41±10.36 mmHg olan diyastolik kan basıncı, tedavi sonunda 85.71±7.481 mmHg'ya gerçekleşmiştir (Ghods ve ark., 2018).

### 2.6.5. Antioksidan Etki

*O. acanthium*'dan izole edilen bir bileşiğin [(E)-1-okso-3,4-dihidro-1H-izokromen-7-il-3-(3,4-dihidroksifenil) akrilat] antioksidan aktivitesi, DPPH radikal süpürücü etki testi kullanılarak ölçülmüştür. İzole edilen bileşik, BHT ($IC_{50}$ değeri

10.3±0.15 µg/ml) ve Troloks ($IC_{50}$ değeri 3.2±0.06 µg/ml) ile karşılaştırıldığında kabul edilebilir antioksidan aktiviteye sahip bulunmuştur ($IC_{50}$ değeri 2.6±0.04 µg/ml) (Sharifi ve ark., 2013) *O. acanthium'*un butanol ekstresinin antioksidan etkisi DPPH-testi kullanılarak incelenmiştir. Butanolik ekstre güçlü antioksidan aktivite göstermiştir, $IC_{50}$= 134.4 µg/ml ve toplam fenolik (8.93 ± 0.133 mg gallik asit/100mg kuru ekstre) ve flavonoit içeriği (3.93± 0.037 mg kateşin/100 mg kuru ekstre) önemli miktarda bulunmuştur (Habibatni ve ark., 2017) *O. acanthium'*un çiçekleri ve yapraklarından elde edilen metanol, etanol ve aseton ekstrelerinin DPPH radikal süpürme yöntemi ile serbest radikal temizleme aktivitesi ölçülmüştür ve ekstrelerin CAT, GST ve GPx enzim aktiviteleri üzerindeki etkileri de araştırılmıştır. *O. acanthium*, GPx ve GST enzimlerini inhibe etme potansiyeli ile antioksidan ve serbest radikal süpürme aktivitesi göstermiştir (Koc ve ark., 2015) % 20 etanol ve hidromodül (bitkisel ham maddelerin çözücüye oranı-katı:sıvı) 1:10 ekstresi en yüksek antioksidan kapasiteyi göstermiş ve bu durum polifenolik içerikle pozitif bir şekilde ilişkilendirilmiştir (Angelov ve ark., 2012).

*O. acanthium*'un antioksidan aktivitesi üzerine farklı çalışmalar yapılmıştır. Kiselova ve ark. (2006), 23 farklı bitki ekstresini incelemiş ve hava ile kurutulmuş çiçeklerden elde edilen *O. acanthium* su ekstresini test etmiştir. Bu çalışmada, polifenol miktarları µM kersetin eşdeğerleri olarak ölçülmüştür. Antioksidan aktivite, ABTS (2,2'-azinobis(3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit)) katyon radikali renk giderim testi ile değerlendirilmiştir. Potasyum persülfat varlığında ABTS radikali 734 nm'de absorbansa sahip olmuş, ancak su ekstresi antioksidanlar içeriyorsa bu absorbansın azaldığı belirlenmiştir. *O. acanthium* çiçeklerinden elde edilen su ekstresi düşük antioksidan aktivite göstermiş, 0.44 ± 0.06 mM Troloks eşdeğer antioksidan kapasitesi (TEAC) ölçülmüştür. En yüksek aktivite 4.79 ± 0.14 mM TEAC ile *Alchemilla vulgaris* L.'nin toprak üstü su ekstresinde, en düşük aktivite ise 0.31 ± 0.01 mM TEAC ile *Calendula*

*officinalis* L.'nin çiçeklerinden elde edilen su ekstresinde tespit edilmiştir. Pozitif kontroller arasında *Camellia sinensis* (L.) Kuntze, *Ilex paraguariensis* A.St.-Hil., *Aspalathus linearis* (Burm.f.) R.Dahlgren ve *Cyclopia intermedia* E.Mey bulunmuştur.

Sharifi ve ark. (2013), *O. acanthium* akenlerinin metanol ekstresini DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) testi kullanarak değerlendirmiştir. Bu test, 517 nm'deki DPPH çözeltisinin azalan absorbansına ve serbest radikal temizleme kapasitesine dayalı olarak yapılmıştır. Çalışmada, metanol ekstresinin $IC_{50}$ değeri 2.6 ± 0.04 µg/mL olarak bulunmuştur. Pozitif kontrollerden 6-hidroksi-2,5,7,8-tetrametilkroman-2-karboksilik asit (Troloks) ve bütillenmiş hidroksitoluen (BHT) için $IC_{50}$ değerleri sırasıyla 3.3 ± 0.06 µg/mL ve 10.3 ± 0.15 µg/mL olarak rapor edilmiştir. Aynı araştırma grubunun hava ile kurutulmuş akenlerden elde edilen su-metanol ekstresi üzerinde yaptığı çalışmada, antioksidan aktivitenin $IC_{50}$ değeri 7.0 ± 0.09 µg/mL olarak belirlenmiştir.

Koc ve ark. (2015), *O. acanthium*'un çiçek ve yapraklarından elde edilen metanol, etanol ve aseton ekstrelerinin antioksidan aktivitesini DPPH testi ile ölçmüştür. Toplam fenolik içerik, Folin-Ciocalteu reaktifi kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu reaktif, fenollerin hidroksil gruplarıyla reaksiyona girerek 765 nm'de ölçülen ürünler oluşturmuştur. Ayrıca, yazarlar katalaz (CAT), glutatyon S-transferaz (GST) ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi antioksidan enzimler üzerindeki inhibitör etkileri araştırmıştır. Serbest radikal temizleme aktivitesi $IC_{50}$ olarak ölçülmüş ve doz-cevap inhibisyon eğrisinden hesaplanmıştır. Aseton ekstresinin $IC_{50}$ değeri 842 ng/mL, etanol ekstresinin $IC_{50}$ değeri 1120 ng/mL ve metanol ekstresinin $IC_{50}$ değeri 723 ng/mL olarak bulunmuştur. Pozitif kontrollerden askorbik asit için $IC_{50}$ değeri 5.144 µg/mL, kuersetin için ise $IC_{50}$ değeri 1.685 µg/mL olarak belirlenmiştir. *O. acanthium* materyallerinden

elde edilen ekstrelerin antioksidan enzimler üzerinde yüksek inhibitör aktivite göstermediği rapor edilmiştir.

### 2.6.6. Antiepileptik Etki

*O. acanthium* bitkisinin sekonder metaboliti olan onopordianın (0.1, 1 ve 10 mg/kg, ip, epileptik nöbetin indüklenmesinden 30, 60 ve 120 dakika önce) antiepileptik etkisi, pentilenetetrazol (PTZ) tarafından indüklenen nöbet üzerinde erkek farelerde araştırılmış ve nitrik oksit yolağının olası rolü incelenmiştir. Onopordia, 10 mg/kg dozunda uygulandığında antikonvülzan etkilere sahip bulunmuş ve optimum zaman, nöbetin indüklenmesinden 60 dakika önce olarak belirlenmiştir. *Onopordianın* antikonvülzan etkisi, tek dozda uygulanan seçici olmayan bir nitrik oksit sentaz (NOS) inhibitörü olan Nω-nitro-L-arginin metil ester hidroklorür (10 mg/kg, ip) ve ayrıca seçici nöronal NOS inhibitörü olan 7-nitroindazol (30 mg/kg, ip) ile bloke edilmiştir. Onopordia ile birlikte N-Metil-D-aspartik asit reseptörü antagonisti olan ketamin (0.5 mg/kg; ip) uygulaması, onopordianın antikonvülzan etkisini değiştirmemiştir. Sonuçlar, onopordianın antiepileptik etkisinin farelerde PTZ tarafından indüklenen nöbette NO/nNOS yoluna atfedildiğini göstermiştir (Hassanzadeh ve ark., 2019).

### 2.6.7. Yara İyileştirici Etki

Köklerin, gövdelerin, yaprakların ve çiçeklerin hidroalkolik ekstreleri, bir eucerin bazlı merhem haline getirilmiştir ve her gün bir kez, beyaz Yeni Zelanda tavşanının orta sırt bölgesine uygulanan tam kalınlıkta bir eksizyon yarasına (2x2 cm) uygulanmıştır. Sonuçlar, çiçeklerin hidroalkolik ekstresinin en etkili olduğunu göstermiştir. Doz-titreşim eğrileri, % 0.2 w/w çiçek ekstresinin en uygun konsantrasyon olduğunu ve en hızlı iyileşme hızını indüklediğini göstermiştir (sadece merhem bazı ile karşılaştırıldığında 6 günde tam iyileşme sağlanmıştır; 17 gün) (Koockek, 2000).

*O. acanthium*'un çiçeklerinden elde edilen hidroalkolik ekstre, yaraların tedavisi için dişi ve erkek tavşanlar üzerinde yapılan *in vivo* deneylerde kullanılmıştır. Yedi hayvandan oluşan beş grup oluşturulmuştur. Hayvanların sırt bölgesi tıraş edilerek, 2 × 2 cm boyutlarında bir yara metal bir plaka ile açılmıştır. Hayvanlara 2 mL % 2 lidokain deri altına enjekte edilerek anestezi uygulanmıştır. Yara alanı, grafik kağıdının üzerine şeffaf bir film yerleştirilerek ölçülmüştür. Ekstre, merhem tabanı olarak eucerin (lanolin, su, yağ) içeren % 0.1-1'lik merhem üretmek için çözüldü. Etanol ekstresi, % 70 etanol kullanılarak yapraklardan, gövdelerden, çiçeklerden ve köklerden hazırlanmıştır.

En etkili ekstrenin, % 0.0025, 0.05, 0.1, 0.2 ve % 0.4 (a/a) dozlarında uygulanan çiçek ekstresi olduğu bulunmuştur. Optimum konsantrasyon % 0.2 olup, maksimum rejenerasyon ekstre uygulamasından altı gün sonra elde edilmiştir. Yara tedavisinin % 50'si için minimum süre 3.2 gündür. Kontrol grubunda ise yara alanının % 50'si 7.2 gün sonra eucerin ile tedavi edilerek iyileşmiştir (Koochek ve ark., 2000).

### 2.6.8. Antitümör Etki

Abuharfeil, *O. acanthium*'un yaprak ve gövdelerinin sulu ekstresini YAC hücrelerine (virüs kaynaklı fare T hücreli lenfoma) karşı araştırmıştır. Ekstre, YAC hücreleri üzerinde sitotoksik etki gösteren dalak lenfoid hücrelerinin doğal öldürücü hücre (NK) aktivitesini artırmıştır. *O. acanthium*'dan elde edilen ekstre orta düzeyde uyarım aktivitesi göstermiştir. Taze materyalden elde edilen sulu ekstrenin aktivitesi % 40.6 (etkileyici: hedef oranı 200:1) ve topraküstü materyalden elde edilen sulu ekstrenin aktivitesi % 30.4 idi. Pozitif kontrol, NK hücrelerinin aktivitesini % 78.5 oranında artıran 500 U/mL dozunda interferon α idi (Abuharfeil ve ark., 2000).

Csupor-Löffler ve ark. (2009), Cynareae ve Lactuceae (Asteraceae) kabilelerine ait 26 bitkinin sulu ve organik ekstrelerin hücre kültürleri üzerindeki antitümör

aktivitesini araştırmışlardır: HeLa (serviks epitel adenokarsinomu), A431 (deri epidermoid karsinomu) ve MCF7 (meme epitel adenokarsinomu). Canlı hücreler, [3-(4,5-dimetiltiazol2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromür kullanılarak kolorimetrik MTT deneyinde tespit yapılmıştır. *O. acanthium*'un çiçek ve meyvelerinden, yapraklarından ve köklerinden su, *n*- hekzan, Kloroform ve metanol ekstreleri mavi renkte bulunmuştur. En aktif olanı 30 µg/mL dozunda yaprak (HeLa: $IC_{50}$ 6.53 µg/mL, MCF7: $IC_{50}$ 6.39 µg/mL, A431: $IC_{50}$ 4.54 µg/mL) ve kök (HeLa: IC50 6.11 µg/mL, MCF7: $IC_{50}$ 4.39 µg/mL, A431: $IC_{50}$ 10.32 µg/mL) kloroform ekstresi bulunmuştur. Pozitif kontroller doksorubisin (yarı maksimal etkili konsantrasyon ($EC_{50}$) HeLa: 0.081 µg/mL; MCF7: 0.152 µg/mL; A431: 0.081 µg/mL), sisplatin ($IC_{50}$ HeLa: 3.7 µg/mL; MCF7: 2.8 µg/mL; A431: 0.85 µg/mL) idi. *O. acanthium* köklerinden elde edilen en aktif bileşikler olan 4β,15-Dihidro-3-dehidrozaluzanin C ve zaluzanin C'nin sitotoksik aktiviteleri XTT canlılık testi ile ölçülmüştür. Pozitif kontrol vinblastin idi (0.1 µg/mL). XTT canlılık testinde THP-1 hücreleri (insan monosit hücre hattı) kullanılmıştır. Bu bileşiklerin hücre hattı üzerinde çok az etkisi var veya hiç etkisi yok bulunmuştur.

*O. acanthium* yapraklarından ve *Spartium junceum* L. (Fabaceae) çiçeklerinden elde edilen metanol ekstreleri, insan glioblastoma U-373 hücre hattında birbirleriyle karşılaştırılmıştır. *O. acanthium*'dan elde edilen metanol ekstresinin $IC_{50}$ değeri 309 µg/mL olarak ölçülmüş, *S. junceum*'dan elde edilen metanol ekstresinin ise $IC_{50}$ değeri 1602 µg/mL olarak belirlenmiştir. Bu sitotoksik aktivite, tripan mavisi dışlama testi ile değerlendirilmiştir. Sitotoksisitenin mekanizmasının, apoptozis ile ilişkili bir hücre enzimi olan kaspaz-3'ün indüklenmesiyle bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, *O. acanthium* yapraklarının metanol ekstresinin proapoptotik aktivite sergilediği tespit edilmiştir (Abusamra ve ark., 2015).

Molnár ve ark. (2016), *O. acanthium* ekstrelerinin antitümör aktivitesini apoptotik enzimler üzerindeki etkisiyle ilişkilendirmiştir. *Artemisia asiatica* bitkisinden ve *O. acanthium* köklerinden elde edilen seskiterpen laktonlar, HL-60 hücrelerinde (insan lösemi hücresi) incelenmiştir. *O. acanthium* köklerinden izole edilen 4β,15-dihidro-3-dehidrozaluzanin C bileşiğinin $IC_{50}$ değeri 3.6 μM olarak tespit edilmiştir. Sitotoksisite, kolorimetrik MTT testi ile değerlendirilmiş ve hücre döngüsü üzerindeki etkiler akış sitometrik analiz ile gösterilmiştir. Hücre değişiklikleri, hücre DNA'sının floresan işaretleyiciler olan propidyum iyodür ve Hoechst 33258 (20-(4-hidroksifenil)-5-(4-metil-1-piperazinil)-2,50-bi-1H-benzimidazol trihidroklorür hidrat) ile boyanmasıyla tespit edilmiştir. Kaspaz-3 aktivitesi, substrat olarak Ac-DEVD-AMC (N-Asetil-Aspartil-Glutamil-Valil-Aspartil-7-amino-4-metilkumarin) kullanılarak florimetrik analizle ölçülmüştür. Kaspaz-9 aktivitesi ise substrat olarak Ac-LEHD-pNA (N-Asetil-Leusil-Glutamil-Histidil-Aspartil-p-Nitroanilid) kullanılarak değerlendirilmiştir. Laktonların, G1 ve G2/M popülasyonlarındaki hücre miktarını artırdığı ve S popülasyonundaki hücre miktarını azalttığı tespit edilmiştir. 48 saatlik inkübasyondan sonra, 5 ve 10 μM dozları için hipodiploid (subG1) popülasyonunun sayısında artış gözlemlenmiştir. Ancak, 4β,15-dihidro-3-dehidrozaluzanin C bu popülasyonda en düşük aktiviteyi göstermiştir. Aynı bileşiğin, kaspaz-3 ve kaspaz-9 üzerinde indükleyici aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Yapılarında α-metilen-γ-lakton bulunan doğal bileşiklerin potansiyel antitümör ajanları olabileceği ifade edilmiştir. Doğal öldürücü (NK) hücre aktivitesi, insan kan hücreleri için K562 hücrelerine (insan ölümsüzleştirilmiş miyeloid lösemi hücre hattı) karşı ölçülmüştür. Aktivite, IL-2 varlığında (1000 U/mL) ve IL-2 yokluğunda bitki ekstreleri ile muameleden sonra değerlendirilmiştir. Sitokinlerin IFN-γ ve TNF-α üretimi ELISA yöntemiyle ölçülmüş, hücre enzimlerinden granzim A'nın (N-alfa-benziloksikarbonil-L-

lizin tiyobenzil ester, N-BLT serin esteraz) ve N-asetil-β-D-glukozaminidazın (NAG) aktivitesi ise 405 nm'de spektrofotometrik analiz ile belirlenmiştir.

*O. acanthium* yaprak ve gövdelerinden elde edilen su ekstresinin varlığında, NK hücrelerinin 0.1 mg/mL dozunda (1:50 seyreltme) K562 hücrelerine karşı sitotoksisitesinin 200:1 efektör:hedef oranında % 41.3 olduğu saptanmıştır. IL-2 varlığında bu aktivitenin % 56.5'e çıktığı belirlenmiştir. IL-2 varlığında 0.1 mg/mL su ekstresi ile muamele edilen hücrelerde sitokin sentezinin TNF-α için % 60 ve IFNγ için % 87 oranında arttığı gösterilmiştir. Hücre enzimlerinden granzim A ve NAG'ın aktivitesi yalnızca *Nigella sativum* tohumlarından elde edilen su ekstreleri için ölçülmüştür (Shabsoug ve ark., 2008).

Seskiterpen laktonların antitümör aktivite gösterdiği belirtilmiştir. Bu kapsamda, onopordopikrin adlı bileşiğin KB hücre hattına (HeLa türevi) karşı sitotoksik aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir. Onopordopikrin, HL60 (promyelositik lösemi) hücre hattında 15 μM'lik bir $IC_{50}$ değeri ile antiproliferatif etki göstermiştir (Bruno ve ark., 2011).

Sitotoksik etkinin, P388 (fare lösemisi), A549 (adenokarsinomik insan alveolar bazal epitel hücreleri) ve HT29 (insan kolon kanseri hücre hattı) hücre hatlarına karşı da tespit edildiği ifade edilmiştir. Bu etkilerin, bileşiğin yapısındaki α-metilen-γ-lakton grubunun varlığıyla bağlantılı olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, sitotoksik aktivitenin, ek bir α,β-doymamış ester grubunun varlığıyla arttığı rapor edilmiştir.

### 2.6.9. Toksisite

Dişi BALB/C fareler, üç hafta boyunca su yerine 20 farklı bitkiden elde edilen su bitkisi ekstreleriyle tedavi edilmiştir. Tedavi süresince, farelerden alınan kan örnekleri her hafta hematolojik olarak (hemoglobin, hematokrit, beyaz kan hücresi miktarı) ve

biyokimyasal olarak (glikoz, üre, kolesterol, kreatinin, direkt ve toplam bilirubin) analiz edilmiştir. Tüm ekstrelerin güvenli olduğu tespit edilmiştir. Daha sonra, su ekstresiyle dört hafta boyunca yapılan oral tedavi sırasında doğal öldürücü (NK) hücrelerin aktivitesi değerlendirilmiştir. Her hafta dalak izole edilerek, dalak lenfoid hücrelerinin YAC hücrelerine karşı NK aktivitesi test edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, *O. acanthium*'un taze yapraklarından ve gövdelerinden elde edilen su ekstresiyle bir haftalık tedavi sonrasında, 200:1 efektör:hedef oranında % 38.6 oranında NK aktivitesi indüklendiği belirlenmiştir. Yüksek ve orta düzeyde aktiviteye sahip su ekstrelerinin karışımında (*N. sativum* tohumları, *O. acanthium* yaprakları ve gövdeleri, *Allium sativum* ve *Allium cepa* soğanı), bir haftalık tedavi sonrasında NK aktivitesinin 200:1 efektör:hedef oranında % 65.3 oranında arttığı tespit edilmiştir. Ek olarak, erkek farelerde *O. acanthium*'un toksisite potansiyeli araştırılmıştır. Bitkinin akenlerinden elde edilen kuru ekstre DMSO'da çözülmüş ve intraperitoneal olarak enjekte edilmiştir. Hayvanların genel durumu (uyuşukluk ve hareket) ile hayvan ölümleri, 24-48 saat boyunca gözlemlenmiştir (Abuharfeil ve ark., 2001).

0.5-5 g/kg gibi düşük dozlarda, farelerin durumunda herhangi bir değişiklik veya ölüm gözlenmemiştir. Ancak, 20 g/kg gibi yüksek bir dozda tüm hayvanların öldüğü tespit edilmiştir. Ölümcül Doz % 50 ($LD_{50}$) değeri 8.44 ± 0.04 g/kg olarak hesaplanmıştır. Bu bulgulara dayanarak, *O. acanthium* akenlerinden elde edilen ekstre, "pratik olarak zehirsiz" olarak tanımlanmıştır (Ghods ve ark., 2018).

# 3. MATERYAL VE METOT

## 3.1. Bitki Materyali

*Onopordum acanthium* bitkisi İran/Erdebil/Meşginşehr'den (Tebriz yolu 3. km, yol kenarı) 20.06.2023 tarihinde tez öğrencisi Ecz. Mina Pakdelmoradlou ve Kerim Pakdelmoradlou tarafından toplanmış ve Prof. Dr. Mehmet BONA (İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi) tarafından teşhisi yapılmıştır. Herbaryum örnekleri İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu'nda muhafaza edilmektedir (ISTE 118725).

## 3.2. Fitokimyasal Çalışmalar

### 3.2.1. Ekstraksiyon

*O. acanthium*, türünün kök, gövde, yaprak, çiçek ve meyve kısımları toz edilmiş, 3 gün boyunca 8'er saat süreyle oda sıcaklığında metanol ile hareketli maserasyona tabi tutulmuştur. Kuruluğa kadar uçurulup ekstre miktarları hesaplanmıştır. Aynı şekilde sulu ekstreleri de hazırlanmıştır.

### 3.2.2. Sekonder Metabolitlerin Kalitatif ve Kantitatif Analizi

Numunelerdeki sekonder metabolitlerin kalitatif ve kantitatif analizleri, Atatürk Üniversitesi Doğu Anadolu Yüksek Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi (DAYTAM)'nde kromatografi ve spektroskopi sistemlerinin birleştirilmesiyle oluşturulan Agilent 6460 Triple Quadrupole Sıvı Kromatografi-Tandem Kütle/Kütle Spektrometre Sistemi (LC-MS/MS) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Analitlerin ayrımı için Agilent Poroshell 120 EC-C18 (4.6x100 mm, 3.5 μm) kolonu ile donatılmış Agilent 1260 HPLC sistemi kullanımıştır. HPLC sistemi pozitif iyon modunda elektrosprey iyonizasyonu (ESI) ile çalışmaktadır. İlk olarak, her bir bileşik için belirli konsantrasyonlarda hazırlanan standart çözeltinin $[M^+H]^+$ protonlu ürün iyonu, her bir bileşiğin tespiti ve nicel analizi için standart

tarama modunda belirlenmiştir. Kromatografi süreci, gradyan elüsyon tekniği kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Standart bileşik metanol içinde 100 µg/mL konsantrasyonda çözülmüş ve daha sonra kalibrasyon eğrisi oluşturmak için metanol ile seyreltilmiştir. Gradyan profili, zaman ve çözücü B'nin yüzdesi açısından şu şekilde ayarlanmıştır: 0 ila 4 dakika arasında % 5 B; 4 ila 7 dakika arasında % 20 B; 7 ila 14 dakika arasında % 90 B; 15 dakika % 90 B; 15 ila 15.1 dakika arasında % 5 B ve 15.1 ila 17 dakika arasında % 5 B, akış hızı 0.4 mL/dak. Örnekten küçük bir miktar (5 µL) enjekte edilip toplam analiz süresi 17 dakika olmuştur. Kütle spektrometri koşulları, 350°C'lik bir azot gazı sıcaklığı, 12 L/dak akış hızı, 250 °C'lik bir taşıyıcı gaz sıcaklığı, 5 L/dak akış hızı ve 55 psi bir nebulizatör gaz basıncı olarak ayarlanmıştır. Veri toplama ve analiz için Agilent MassHunter Workstation kullanılmış olup, bu süreç 50 ila 1300 m/z aralığında tam bir kütle taramasını içermektedir (Karakaya ve ark., 2023).

### 3.3. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

#### 3.3.1. Antioksidan Aktivite Çalışmaları

##### 3.3.1.1. Total Fenolik Bileşik Miktar Tayini

Tüm ekstrelerin toplam fenolik içeriği, Folin ve Denis tarafından geliştirilen, Singleton tarafından geliştirilen ve tarafımızca modifiye edilen (Folin & Denis, 1912; Slinkard & Singleton, 1977) yöntemi kullanılarak gallik asit eşdeğeri cinsinden hesaplanmıştır. Standart bileşik olarak seçilen gallik asitten 1 mg/mL'lik stok solüsyon hazırlanmıştır. Daha sonra bu stoktan 100, 200, 300, 400, 500, 600 ve 700 µg/mL'lik bir dizi alt konsantrasyonlar hazırlanmıştır. Hazırlanan bu çözeltilere deney prosedürüne uygun olarak Folin-Ciocalteu reaktifi (FCR) ve $Na_2CO_3$ ilave edilmiştir. Gallik asit örneklerinin standart grafiği, 760 nm'de distile sudan oluşan köre karşı absorbans değerleri kaydedilerek elde edilmiştir. Standart grafikten (760 nm) elde edilen Absorbans= 0.0012× Gallik Asit Eşdeğeri + 0.0296 denkleminde ekstrelerin 1 mg/mL

konsantrasyonda vermiş oldukları absorbansları ilgili yere koyularak toplam fenolik bileşik miktarları gallik asit eşdeğerlerinde hesaplanmıştır. Her analiz 3 kez tekrarlanmıştır.

#### 3.3.1.2.Total Flavonoit Miktar Tayini

*Onopordum acanthium* ekstrelerinin total flavonoit miktar tayinleri Liu ve ark. (2007) yapmış olduğu yöntem esas alınarak, üzerinde bazı modifikasyonlar yapılarak rutin standart bileşiği üzerinden hesaplanmıştır (Liu ve ark., 2007). Flavonoit yapısı taşıyan rutin standart bileşiği 1 mg/mL konsantrasyonda olacak şekilde DMSO'da çözülmüştür. Hazırlanan stok çözeltiden bir seri dilüsyon hazırlanmıştır. Hazırlanan alt konsantrasyonlar Nikolaeva ve ark. (2022) yöntemine göre FCR ve $Na_2CO_3$ ile muamele edilmiştir (Nikolaeva ve ark., 2022). Deney prosedürüne uygun olarak konsantrasyona karşı absorbanslar kaydedilmiş ve rutin standart grafiği elde edilmiştir. Ekstrelerin toplam flavonoit içerikleri rutin üzerinden-hesaplanmış, µg RE/mg ekstre cinsinden verilmiştir. Her analiz 3 kez tekrarlanmıştır.

#### 3.3.1.3. Total Tanen Miktar Tayini

*Onopordum acanthium* türlerinden elde edilen ekstrelerin total tanen miktarları, Makkar tarafından modifiye edilen Folin-Ciocalteu metodu esas alınarak tespit edilmiştir (Makkar, 2003). Standart bileşik olarak tannik asit kullanılmış, 100-600 µg/mL konsantrasyon aralığında çözeltileri hazırlanmıştır. Ekstrelere ait numunelerin hazırlanması için her bir ekstrenin 1 mg/mL konsantrasyonda stok çözeltisi hazırlanmıştır. Hem standart çözeltiler hem de ekstreler kullanılarak hazırlanan çözeltiler 0.5 mL Folin-Ciocalteu Reaktifi (FCR) ile muamele edilmiştir. Prosedüre uygun olarak 1.5 mL % 2 sodyum karbonat ($Na_2CO_3$) çözeltisi ilave edilmiştir. İnkübasyon süresi sonunda numunelerin absorbansları distile sudan oluşan köre karşı 725 nm'de okunmuştur. Her analiz 3 kez tekrarlanmıştır. Numunelerin absorbans değerlerine karşılık

gelen tannik asit eşdeğerleri standart grafikten elde edilen denklem yardımıyla bulunmuştur. Sonuçlar tannik asit eşdeğeri (TAE) ve mikrogram olarak verilmiştir.

#### 3.3.1.4. DPPH$^{\bullet}$ Süpürücü Kapasite Tayini

*O. acanthium* ekstrelerinin DPPH$^{\bullet}$ süpürücü kapasiteleri, Blois (1958) tarafından geliştirilen yöntem esas alınarak belirlenmiştir. Yöntemde standart olarak $\alpha$-tokoferol ve troloks tercih edilmiş ve 1 mM DPPH$^{\bullet}$ çözeltisi kullanılarak antioksidan etkileri test edilmiştir. Standartların belirli konsantrasyonlarda (1-100 µg/mL) DPPH$^{\bullet}$'a karşı gösterdikleri yüzde inhibisyon değerleri incelenmiş ve çalışılacak numunelerin konsantrasyon aralığına karar verilmiştir. Ekstrelerin 10-100 µg/mL konsantrasyon aralığında bir seri dilüsyonu hazırlanmış 1 mM DPPH$^{\bullet}$çözeltisine karşı antioksidan aktiviteleri ölçülmüştür. Tüm ölçümler, % 99'luk etanolden oluşan köre karşı 517 nm'de kaydedilmiştir. Her analiz 3 kez tekrarlanmıştır.

Ekstrelerin DPPH$^{\bullet}$ süpürücü kapasitesi aşağıdaki denkleme göre hesaplanmıştır:

% İnhibisyon = $[(A_{kontrol} - A_{numune}) / A_{kontrol}] \times 100$

A: 517 nm'de absorbans değeri.

#### 3.3.1.5. ABTS$^{\bullet+}$ Süpürücü Kapasite Tayini

*O. acanthium* ekstrelerinin ABTS$^{\bullet+}$ süpürücü kapasiteleri, Re ve ark. (1999) tarafından geliştirilen yöntem esas alınarak belirlenmiştir. Yöntemde standart olarak $\alpha$-tokoferol ve troloks tercih edilmiş ve 2 mM ABTS$^{\bullet+}$ çözeltisi kullanılarak antioksidan etkileri test edilmiştir. Standartların belirli konsantrasyonlarda (1-100 µg/mL) ABTS$^{\bullet+}$'ya karşı gösterdikleri yüzde inhibisyon değerleri incelenmiş ve çalışılacak numunelerin

konsantrasyon aralığına karar verilmiştir. Ekstrelerin 10-100 µg/mL konsantrasyon aralığında bir seri dilüsyonu hazırlanmış 2 mM $ABTS^{\bullet+}$ çözeltisine karşı antioksidan aktiviteleri ölçülmüştür. Tüm ölçümler, fosfat tamponundan oluşan köre karşı 734 nm'de kaydedilmiştir. Her analiz 3 kez tekrarlanmıştır.

Ekstrelerin $ABTS^{\bullet+}$ süpürücü kapasitesi aşağıdaki denkleme göre hesaplanmıştır:

$$\% \text{ İnhibisyon} = [(A_{kontrol} - A_{numune}) / A_{kontrol}] \times 100$$

A: 734 nm'de absorbans değeri

### 3.3.2. Antidiyabetik Etki Çalışmaları

#### 3.3.2.1. *α*-Glukozidaz Enzim İnhibisyon Tayini

*α*-Glukozidaz inhibisyon testi, Bachhawat ve ark. (2011)'de belirtilen yöntemde bazı değişiklikler yapılarak uygulanmıştır. Testin aşamaları olarak ilk önce, *α*-glukozidaz enzimi (0.1 Unite/mL), pH değeri 6.9 olan 0.1 M potasyum fosfat tamponunda çözülmüştür. Elde edilen çözelti enzim solüsyonu olarak kullanılmıştır. Numuneler (1-5000 µg/mL konsantrasyon aralığı) DMSO (dimetilsülfoksitte) çözülmüştür. 96 kuyucuğa sahip mikroplakalarda, 10 µL *α*-glukozidaz enzimi, 50 µL fosfat tamponu ve 20 µL ekstre karıştırılıp 37°C'de 5 dakika preinkübasyondan sonra, karışımlara substrat olarak 20 µL 3 mM *p*-nitrofenil-*α*-D-glukopiranozit (p-NPG) ilave edilip 37°C'de 30 dakika inkübe edilmiştir. Reaksiyon 50 µl 0.1 M sodyum karbonat ilave edilip deney sonlandırılmıştır. Tüm çözeltiler tampon sisteminde hazırlanmış ve pozitif kontrol olarak akarboz kullanılmıştır. 96 kuyucuklu mikroplaka okuyucuda 405 nm'de salınan p-nitrofenol (pNP) miktarı belirlenmiştir. Sonuçlar kontrol ile karşılaştırılmıştır. Her tayin

3 kez tekrarlanmıştır. Elde edilen sonuçlar aşağıda verilen dengeleme göre hesaplanmıştır (Bachhawat ve ark., 2011).

$$\% \text{ İnhibisyon} = [(A_{kontrol} - A_{örnek}) / A_{kontrol}] \times 100$$

#### 3.3.2.2. *α*-Amilaz Enzim İnhibisyon Tayini

α-Amilaz inhibitör etki tayini Nampoothiri ve ark. (2011)'ye göre yapılmıştır. Eşit hacimde (100 µL) numune (1-5000 µg/mL konsantrasyon aralığı) ve % 1'lik nişasta çözeltisi 20 mM sodyum fosfat tamponu içinde (6 mM sodyum klorür ile pH 6.9) 25 °C'de 10 dk. mikroplaka içinde inkübe edilmiştir. 100 µL domuz pankreatik α-amilaz (0.5 mg/mL) her kuyucuğa ilave edilip örnekler 25 °C'de 10 dk. daha inkübe edilmiştir. Reaksiyon durdurulup, 200 µL dinitrosalisilik asit (DNS) renk reaktifi ilave edilip tüpler 100 °C'de 5 dk. inkübe edilmiştir. Örnekler oda sıcaklığına kadar soğutulup, her tüpten 50 µL alınarak 96 kuyucuklu mikroplakaya transfer edilmiştir. Her kuyucuktaki reaksiyon karışımına 200 µL distile su ilave edilerek dilüe edilmiş ve absorbansları 540 nm'de ölçülmüş ve sonuçlar kontrol ile karşılaştırılmıştır. Akarboz pozitif kontrol olarak kullanılmış ve sonuçlar aşağıdaki eşitliğe göre hesaplanmıştır. Her tayin 3 kez tekrarlanmıştır (Nampoothiri ve ark., 2011).

$$\% \text{ İnhibisyon} = [(A_{kontrol} - A_{örnek}) / A_{kontrol}] \times 100$$

### 3.3.3. Anti-Alzheimer Etki Çalışmaları

#### 3.3.3.1. Asetilkolinesteraz (AChE) ve Butirilkolinesteraz (BChE) İnhibitor Aktiviteleri

Asetilkolinesteraz ve butirilkolinesteraz enzim aktivite deneyleri Ingkaninan ve ark. (2000) tarafından geliştirilen yöntemde ufak değişiklikler yapılarak uygulanmıştır. 125 µL 5,5'-dithiobis-(2-nitrobenzoic acid) (3 mM, DTNB, Ellman's Reaktifi), 25 µL substrat (15 mM, AChE için asetiltiyokolin iyodür ve BChE için butiriltiyokolin iyodür), 50 µL Tris-HCl tamponu (50 mM, pH: 8) ve 25 µL numune 96 kuyucuklu plakada

karıştırılmıştır. Son olarak 25 µL enzim (AChE ve BChE) bu karışıma eklenip, AChE enzim inhibisyonu deneyi için 10 dk; BChE enzim inhibisyonu deneyi için 15 dk inkübasyona bırakılmıştır ve 405 nm'de spektrofotometrik olarak ölçüm yapılmıştır. Donepezil pozitif kontrol olarak kullanılmıştır (Ingkaninan ve ark., 2000). Her deney üç kez tekrarlanmıştır. Yüzde inhibisyon aşağıdaki eşitliğe göre hesaplanmıştır:

$$\% \text{ İnhibisyon} = [(A_{kontrol} - A_{örnek}) / A_{kontrol}] \times 100$$

### 3.3.4. Antimikrobiyal Aktivite

Antimikrobiyal deneyler mikrodilüsyon yöntemiyle ile yapılmıştır. Antimikrobiyal aktivite, *Candida tropicalis* ATCC 750, *Escherichia coli* ATCC 8739, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 ve *C. albicans* ATCC 10231 bakteri ve mantarlarına karşı yapılmıştır.

#### 3.3.4.1. Antibakteriyal ve Antikandidal Etki Testleri

*Escherichia coli* ATCC 8739, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Bacillus subtilis* ATCC 19659, *Candida albicans* ATCC 10231 ve *C. tropicalis* ATCC 750, Microbiologics (San Diego, CA, ABD) firmasından satın alındı. Ekstrelerin, antimikrobiyal aktiviteleri, başlangıçta iki katına kadar seyreltilerek, son konsantrasyon aralığı 2500'den 39.06 µg/mL'ye kadar olacak şekilde hazırlandı. Moksifloksasin, klaritromisin, sefuroksim, flukonazol ve terbinafin, DMSO ve su içinde 64-0.125 µg/mL aralığında hazırlandı.

Antimikrobiyal aktivite testleri, Klinik Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) tarafından yayınlanan aerop mikroorganizmalar (M-7-A7) ve mantarlar (M-27-A3) için mikrodilüsyon yöntemleri kullanılarak uygulandı (Wayne, 2009).

Standart kültür suşları kullanılana kadar -85°C'de saklandı. Kültürler, Mueller Hinton Agar (MHA), Patates Dekstroz Agar (PDA) veya Sabouraud Dekstroz Agar (SDA) içeren petri kaplarına ekildi ve 37°C'de 24 saat inkübe edildi. İnkübasyonun

sonunda, ortamda büyüyen tek kolonilerden alınarak Mueller Hinton Broth (MHB) (*Candida* türleri için RPMI ortamı) içeren tüplere aktarıldı ve tekrar 37°C'de 24 saat inkübe edildi. Brotta büyüyen kültürler, 18–24 saatlik inkübasyondan sonra, bulanıklık McFarland No: 0.5'e göre (bakteriler için yaklaşık 10^8 cfu/mL, maya kültürü için 10^6 cfu/mL) bir turbidimetre kullanılarak ayarlandı. Deney için 96 "U" tipi kuyucukları olan mikroplaka petri kapları (Brand) kullanıldı. Bu işlemlerden sonra, mikroplaka petri kaplarının kapakları kapatıldı ve 35–37°C'de 16–20 saat inkübe edildi. Mikrobiyal büyüme, CLSI standartlarına küçük modifikasyonlarla % 0.01 resazurin ilave edilerek fark edildi. Daha sonra renklenme için 37°C'de 1–2 saat daha inkübe edildi. İnkübasyonun sonunda, aktif bakteriyel hücreler resazurini (mavi) resorufine (pembe) indirger. Deney 3 kez tekrarlandı ve ardından MİK ortalaması hesaplandı.

### 3.3.5. Genotoksik ve Antigenotoksik Etkinliklerin Belirlenmesi

#### 3.3.5.1. Test Maddelerinin Uygulama Konsantrasyonlarının Belirlenmesi

Test maddelerinin *Salmonella typhimurium* suşları üzerinde sitotoksik olmayan en uygun konsantrasyonlarının belirlenmesinde kullanılan uygulama çözeltileri bu maddelerin dimetilsülfoksit (DMSO) içinde çözülmesiyle hazırlanmıştır. Araştırma için öngörülen ideal uygulama konsantrasyonları için üst limit 5 µg olarak belirlenmiştir. Çalışmalardan anlamlı sonuçlar alınabilmesi maksadıyla her bir test maddesinin en az 5 farklı konsantrasyonu test edilmiştir (Turhan ve ark., 2012).

#### 3.3.5.2. Ames/*Salmonella* Test Sistemi ile Genotoksik Aktivite Çalışmaları

Hazırlanan örneklerin potansiyel genetik tehlikesini belirlemek için Ames/*Salmonella* ve *Allium cepa* deney sistemleri kullanılmıştır. Ortak test edilen suşlar *S. typhimurium* TA97a, TA98, TA100, TA1535 ve TA1537, Ames/*Salmonella* bakteriyel reversiyon deneyinde kullanılmış ve ekstrelerin tek baz değişimi ve

ekleme/silme tipi gen mutasyonlarına yol açma potansiyelini tespit etmek için kullanılmıştır. Pozitif kontrol ajanı olarak 9-Aminoakridin (9-AA: 50 µg/plaka) TA97a ve TA1537 için seçilmiş, TA98 için 4-nitro-o-fenilendiamin (4-NPD: 2.5 µg/plaka) ve TA100 ile TA1535 için sodyum azit (NaN3: 5 µg/plaka) kullanılmıştır. Negatif/araç kontrol olarak dimetil sülfoksit (DMSO: 100 µl/plaka) kullanılmıştır. Mutajenite testi için, ekstrelerin 100 µl (2-10 mg/plaka) ve test suşunun 100 µl'si (A540: 0.1-0.2) sodyum fosfat tamponuna (pH: 7.4) eklenmiştir. Ardından, sınırlı L-histidinle takviye edilmiş erimiş agarın 2000 µl'si eklenip, iyice karıştırılıp karışım hemen glukoz minimal agar plakalarına dökülmüştür. 37 °C'de 48 saat boyunca inkübasyonun ardından histidin bağımsız koloniler sayılmış ve sonuçlar plaka inkorporasyon yöntemi ile değerlendirilmiştir (Mortelmans & Zeiger, 2000). Bir test materyali, test grubunda negatif/araç grubuna göre iki kat artış görüldüğünde mutajenik olarak belirlenmiştir (Ozkan ve ark., 2014). Bakteriyel genotoksisite güvenlik değerlendirmesindeki tüm deneyler üç kez tekrarlanmış ve elde edilen veriler üç örnek ortalaması ile standart sapma olarak ifade edilmiştir. *A. cepa* deneyinde, bireysel soğancıkların kök öncüleri suya batırılmış ve 24 saat boyunca karanlıkta oda sıcaklığında bekletilmiştir. Ardından, örneklerin (25-225 mg/L) test gruplarına, pozitif kontrol grubuna etil metan sülfonat (EMS: 25 mM) ve negatif kontrol grubuna su eklenmiştir. Tüm gruplar, hücre bölünmesinin maksimum sayısına ulaşmak için aynı koşullarda 48 saat boyunca korunmuştur. Daha sonra kök uçları sivri uçlu penslerle toplanmış, % 45 asetik asit - % 1 HCl (9:1) çözeltisi ile sabitlenmiş ve % 2 aseto-orsein boyası ile 2 dakika boyunca boyanmıştır. Lamelalar mitotik indeksin (MI) hesaplanması ve kromozomal anomalilerin belirlenmesi için mikroskop altında incelenmiştir (Babich ve ark., 1997).

$$MI = (\text{Bölünen hücre sayısı} / \text{Toplam hücre sayısı}) \times 100$$

Kromozomal anomalilerin ve mitotik indeksin hesaplanması için her konsantrasyondaki en az 5.000 mitotik kök hücresi gözlemlenmiş, sonuçlar yüzde (%) değerleri olarak ifade edilmiş ve istatistiksel olarak Fisher's kesin testi ve Doğrusal eğilim ($p < 0.05$) ile analiz edilmiştir (Feretti ve ark., 2007).

# 4. BULGULAR

## 4.1. Fitokimyasal Çalışmalar

### 4.1.1. *O. acanthium* Türünün Ekstraksiyon Çalışmalar

Tablo 4.1'de görüldüğü gibi bu araştırmada *O. acanthium*'un çiçek, meyve, gövde, yaprak ve kökleri kullanılmıştır.

**Tablo 4.1.** *O. acanthium* bitkisinden elde edilen ekstre miktarları

| Bitki Kısmı | Çözücü | Ekstre miktarı (g) |
|---|---|---|
| Çiçek | Su | 1.36 |
| | MeOH | 2.55 |
| Meyve | Su | 1.16 |
| | MeOH | 1.75 |
| Gövde | Su | 1.93 |
| | MeOH | 1.32 |
| Yaprak | Su | 6.02 |
| | MeOH | 2.87 |
| Kök | Su | 2.33 |
| | MeOH | 3.00 |



**Şekil 4.1.** Doğal ortamda yetişen *Onopordum acanthium* L.

### 4.1.2. *O. acanthium* Bitkisinin Farklı Kısımlarından Hazırlanan Ekstrelerin LC-MS/MS İçerikleri

**Tablo 4.2.** *O. acanthium* etkili bitki ekstrelerinin LC-MS/MS ile kalitatif ve kantitatif analizi sonuçları

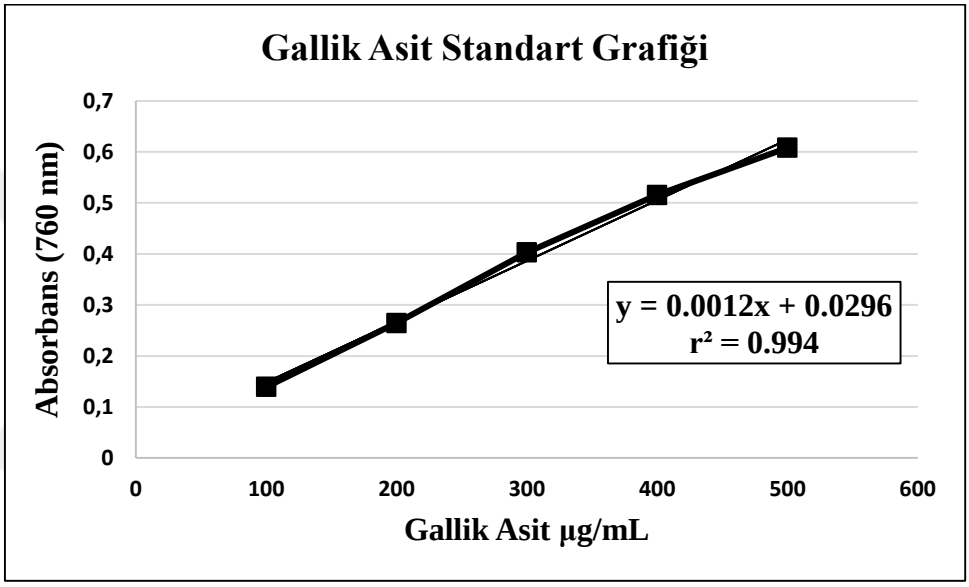
| Nod | Bileşen | Çiçek su (ng/mL) | Meyve su (ng/mL) | Meyve MeOH (ng/mL) | Kök su (ng/mL) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Kinik asit | 804.6046 | 254.6503 | 104.8679 | 856.2724 |
| 2 | Fumarik asit | 46.1894 | ND | 93.5800 | 48.8855 |
| 3 | Gallik asit | ND | 52.3068 | ND | ND |
| 4 | Kerasiyanin klorid | 406.4505 | 6.1647 | 73.8558 | 6.2669 |
| 5 | Siyanidin-3-*O*-glikozit | 222.2524 | 57.1005 | 27.6196 | 53.5344 |
| 6 | **Klorojenik Asit** | 3045.3840 | 29.0240 | 1810.8547 | 728.5297 |
| 7 | Poenidin-3-*O*-glikozit | ND | ND | ND | 2.0846 |
| 8 | 4-OH-Benzoik asit | 2.6839 | ND | ND | 42.8813 |
| 9 | Vanilik asit | 46.7281 | ND | 115.2311 | 44.2647 |
| 10 | Şirinjik asit | 11.2655 | ND | ND | ND |
| 11 | Naringin | 19.5985 | ND | ND | ND |
| 12 | Ferulik asit | 121.6395 | ND | ND | 85.6741 |
| 13 | Rosmarinik asit | 100.4060 | 13.9107 | 20.9538 | 17.9961 |
| 14 | Vanilin | 44.4214 | 43.2262 | 48.1731 | 46.6634 |
| 15 | Resveratrol | 3.0968 | 2.4319 | 2.2301 | 2.0877 |
| 16 | Luteolin | 308.6419 | 8.6406 | ND | ND |
| 17 | Kersetin | 1249.9104 | 809.9232 | 507.4140 | 338.9350 |
| 18 | Apigenin | 42.5470 | 616.7168 | ND | ND |

### 4.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

#### 4.2.1. *O. acanthium*'un Antioksidan Kapasite Çalışmaları

##### 4.2.1.1. Total Fenolik Bileşik Miktar Tayini

Bu bölümde, *Onopordum acanthium* ekstrelerinden elde edilen toplam fenolik bileşik miktarı, Folin-Ciocalteu reaktifi (FCR) kullanılarak gallik asidin standart bileşimi temel alınarak hesaplanmıştır (Folin & Denis 1912, Slinkard & Singleton 1977). Standart fenolik bileşik olarak seçilen gallik asit ile hazırlanan grafik Şekil 4.2'de verilmiştir.




**Şekil 4.2.** Total fenolik bileşik miktar tayini deneyi için gallik asit standart grafiği [(760 nm) Absorbans = 0.0012 × Gallik asit eşdeğeri + 0.0296]

Gallik asit üzerinden konsantrasyona karşı alınan absorbanslar kaydedilerek çizilen grafikte elde edilen formül kullanılarak, ekstrelerin total fenolik bileşik içerikleri GAE (Gallik Asit Eşdeğeri) cinsinden hesaplanmıştır (Tablo 4.3).

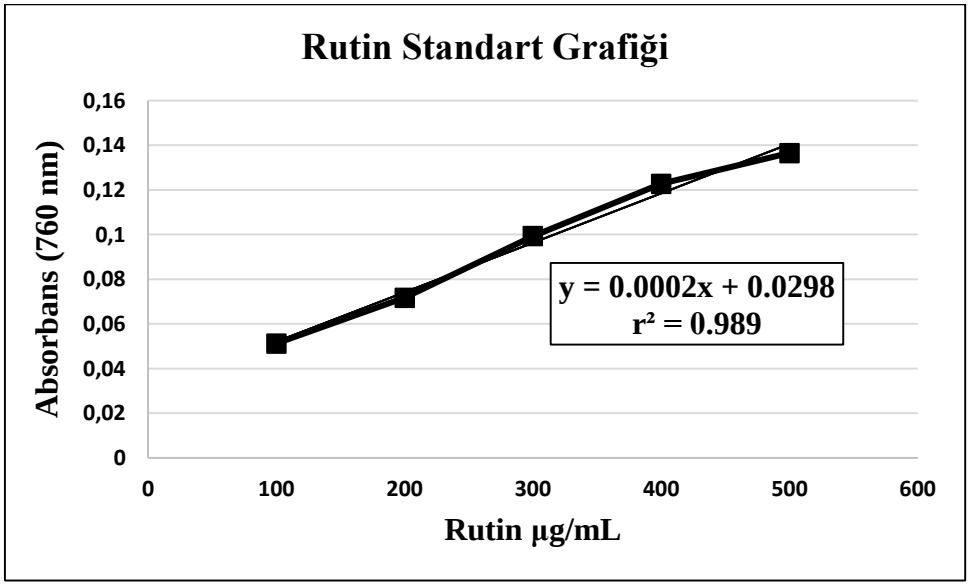
Tablo 4.3'te görüldüğü gibi *Onopordum acanthium* meyvesinin metanol ekstresindeki total fenolik miktarı (100.777 ± 0.0015)'a eşit olup diğer ekstrelerden daha yüksektir. Ayrıca *Onopordum acanthium* yapraklarının metanol ekstresindeki total fenolik miktarı (2.138 ± 0.0014)'e eşit olup ölçüm yapılabilen diğer ekstrelerle karşılaştırıldığında en düşük düzeydedir.

**Tablo 4.3.** *O. acanthium* ekstrelerinin total fenolik bileşik miktarları

| Numuneler | Total Fenolik Bileşik (µg GAE/mg ekstre ± standart sapma) |
|---|---|
| Çiçek Su | 9.138 ± 0.0015 |
| Çiçek MeOH | - |
| Meyve Su | - |
| Meyve MeOH | 100.777 ± 0.0015 |
| Gövde Su | - |
| Gövde MeOH | - |
| Yaprak Su | - |
| Yaprak MeOH | 2.138 ± 0.0014 |
| Kök Su | 9.500 ± 0.0008 |
| Kök MeOH | 3.555 ± 0.0007 |

#### 4.2.1.2. Total Flavonoit Miktar Tayini

*O. acanthium* ekstrelerinin total fenolik bileşik miktarları ekstrelerinin rutin eşdeğeri total flavonoit miktar tayinleri rutin standart grafiği kullanılarak yapılmıştır (Şekil 4.3). Sonuçlar % olarak hesaplanmış ve µg RE/mg ekstre cinsinden Tablo 4.4'te verilmiştir.




**Şekil 4.3.** Total flavonoit miktar tayini deneyi için rutin standart grafiği [(760 nm)

Absorbans = 0.0002 × Rutin eşdeğeri + 0.0298]

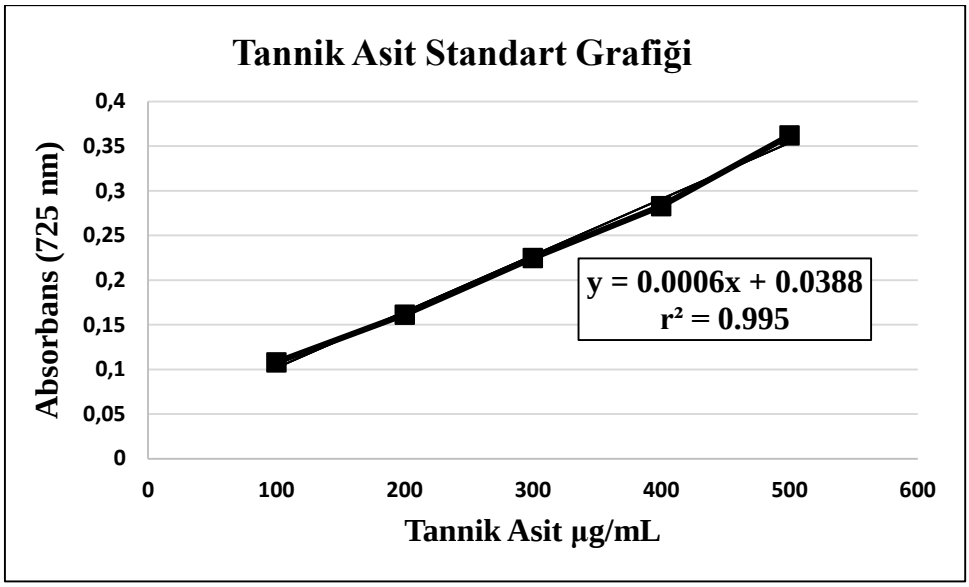
Tablo 4.4'te görüldüğü gibi *O. acanthium* meyvesinin metanol ekstresindeki total flavonoit miktarı (603.666±0.0015)'a eşit olup diğer ekstrelerden daha yüksektir. Ayrıca *O. acanthium* yapraklarının metanol ekstresindeki total flavonoit miktarı (11.833±0.0014)'e eşit olup ölçüm yapılabilen diğer ekstrelerle karşılaştırıldığında en düşük seviyededir.

**Tablo 4.4.** *O. acantium* ekstrelerinin rutin eşdeğeri total flavonoit miktarları

| **Numuneler** | **Total Flavonoit (µg RE/mg ekstre ± standart sapma)** |
|---|---|
| Çiçek Su | 58.833 ± 0.0015 |
| Çiçek MeOH | - |
| Meyve Su | - |
| Meyve MeOH | 603.666 ± 0.0015 |
| Gövde Su | - |
| Gövde MeOH | - |
| Yaprak Su | - |
| Yaprak MeOH | 11.833 ± 0.0014 |
| Kök Su | 56.000 ± 0.0008 |
| Kök MeOH | 20.333 ± 0.0007 |

#### 4.2.1.3. Total Tanen Miktar Tayini

*O. acanthium* ekstrelerinin tannik asit eşdeğeri total tanen miktar tayinleri tannik asit standart grafiği kullanılarak yapılmıştır (Şekil 4.4). Sonuçlar % olarak hesaplanmış ve µg TAE/mg ekstre cinsinden Tablo 4.5'te verilmiştir.




**Şekil 4.4.** Total tanen miktar tayini deneyi için tannik asit standart grafiği [(725 nm) Absorbans = 0.0006 × Tannik asit eşdeğeri + 0.0388]

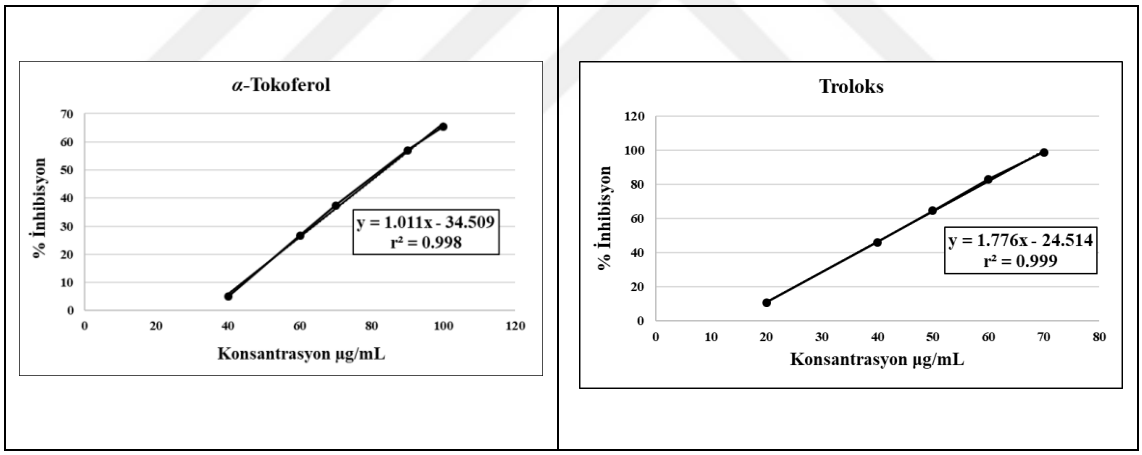
Tablo 4.5'te görüldüğü gibi *O. acanthium* meyvesinin metanol ekstresindeki total tanen miktarı (186.222±0.0015)'e eşit olup diğer ekstrelerden daha yüksektir. Ayrıca *O. acanthium* çiçek su ekstresindeki total tanen miktarı (2.944±0.0015)'e eşit olup ölçüm yapılabilen diğer ekstrelere kıyasla en düşük seviyededir.

**Tablo 4.5.** *O. acanthium* ekstrelerinin tannik asit eşdeğeri total tanen miktarları

| **Numuneler** | **Total Tanen (µg TAE/mg ekstre ± standart sapma)** |
|---|---|
| Çiçek Su | 2.944 ± 0.0015 |
| Çiçek MeOH | - |
| Meyve Su | - |
| Meyve MeOH | 186.222 ± 0.0015 |
| Gövde Su | - |
| Gövde MeOH | - |
| Yaprak Su | - |
| Yaprak MeOH | - |
| Kök Su | 3.666 ± 0.0008 |
| Kök MeOH | - |

#### 4.2.1.4. ABTS$^{\bullet+}$ Radikali Süpürücü Kapasite

ABTS$^{\bullet+}$süpürücü kapasite tayinleri Re ve ark. tarafından geliştirilen yönteme göre yapılmıştır (Re ve ark., 1999). Standart olarak troloks ve $\alpha$-tokoferol kullanılmıştır. Standart bileşiklerin değişen konsantrasyona karşı verdikleri absorbanslar kaydedilerek elde edilen grafik yardımı ile inhibisyon değerleri % olarak hesaplanmıştır. Standart bileşiklerin konsantrasyona karşı vermiş oldukları % inhibisyon değerlerini esas alarak çizilen grafikler Şekil 4.5'te verilmiştir. Standart bileşiklerin verdikleri maksimum yüzde inhibisyon değerleri göz önünde bulundurularak ekstrelerin çalışılacak konsantrasyon aralığı 10-100 µg/mL olarak belirlenmiştir. Ekstrelerin ve standart antioksidan bileşiklerin 50 µg/mL konsantrasyonda ABTS katyon radikali süpürme kapasiteleri % inhibisyon olarak Tablo 4.6'da, sütun grafikleri ise Şekil 4.5'te verilmiştir.

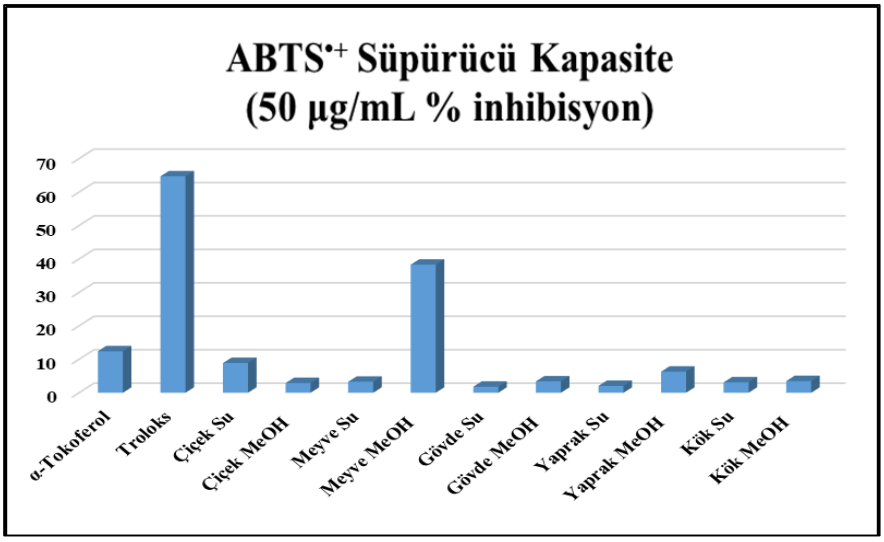



**Şekil 4.5.** $\alpha$-Tokoferol ve Troloks için standart eğri grafikleri (ABTS katyon radikali süpürme deneyi)

Tablo 4.6'da görüldüğü gibi *Onopordum acanthium* meyvesinin metanol ekstresinin ABTS$^{\bullet+}$ Süpürücü Kapasitesi 50 µg/mL konsantrasyonda % inhibisyon cinsinden (38.375 ± 0.0042)'ye eşit olup diğer ekstrelerden daha yüksektir. Ayrıca *Onopordum acanthium* gövde su ekstresinin toplam ABTS$^{\bullet+}$ Süpürücü Kapasitesi (1.800 ± 0.0104)'e eşit olup diğer ekstrelere göre en düşük seviyededir.

**Tablo 4.6.** Numunelerin 50 µg/mL konsantrasyonda $ABTS^{\bullet+}$süpürücü kapasitelerinin karşılaştırması (% inhibisyon ± standart sapma)

| **Numuneler** | **$ABTS^{\bullet+}$ Süpürücü Kapasite (50 µg/mL % inhibisyon ± standart sapma)** |
|---|---|
| ***α*-Tokoferol** | 12.425 ± 0.0494 |
| **Troloks** | 64.715 ± 0.0123 |
| Çiçek Su | 8.961 ± 0.0013 |
| Çiçek MeOH | 2.961 ± 0.0282 |
| Meyve Su | 3.300 ± 0.0102 |
| Meyve MeOH | 38.375 ± 0.0042 |
| Gövde Su | 1.800 ± 0.0104 |
| Gövde MeOH | 3.439 ± 0.0162 |
| Yaprak Su | 2.055 ± 0.0142 |
| Yaprak MeOH | 6.337 ± 0.0108 |
| Kök Su | 3.194 ± 0.0195 |
| Kök MeOH | 3.512 ± 0.0044 |

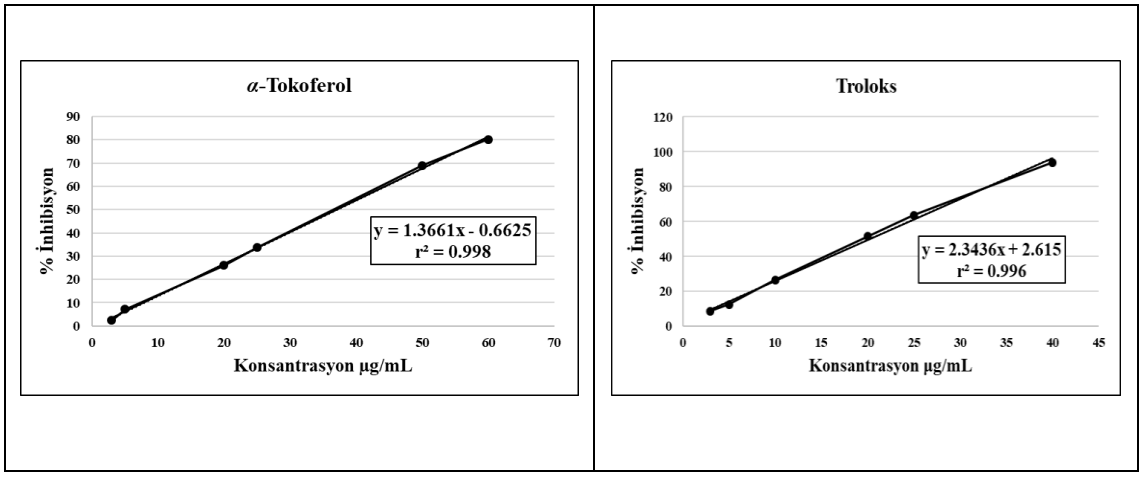



**Şekil 4.6.** Standartlar ve numunelerin 50 µg/mL konsantrasyonda ABTS katyon radikali süpürücü kapasitelerinin karşılaştırması

Elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde 50 µg/mL konsantrasyonda % inhibisyon cinsinden Meyve MeOH ekstresinin hazırlanan diğer ekstrelere kıyasla daha güçlü ancak standart bileşiklerden olan troloksa kıyasla daha zayıf $ABTS^{\bullet+}$ süpürücü kapasiteye sahip olduğu tespit edilmiştir. Sonuçlar total fenolik bileşik miktar tayini ve $DPPH^{\bullet}$ süpürücü kapasite tayini deneylerinin sonuçları ile örtüşmektedir.

#### 4.2.1.5. $DPPH^{\bullet}$ Radikali Süpürücü Kapasite

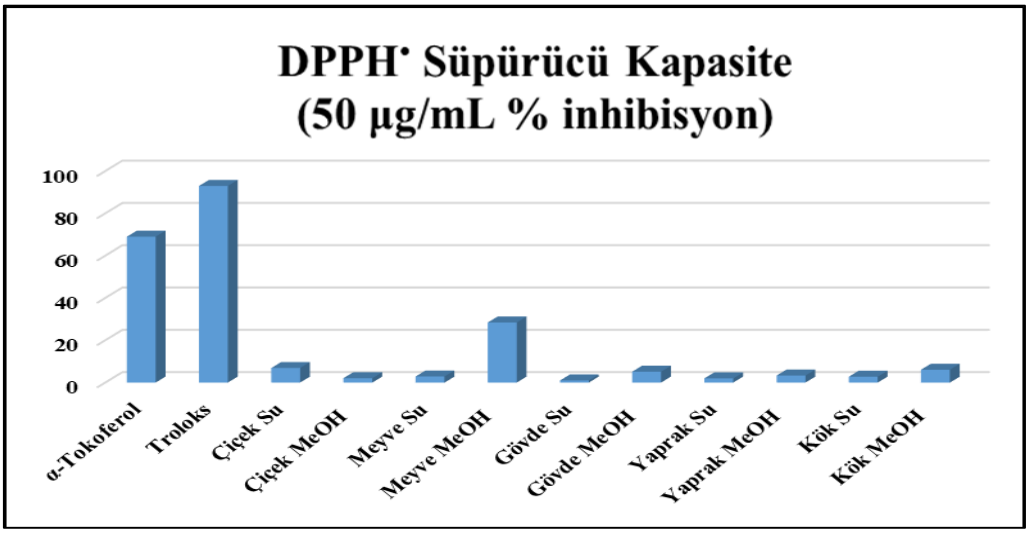
$DPPH^{\bullet}$ süpürücü kapasite tayinleri Blois tarafından geliştirilen yönteme göre yapılmıştır (Blois, 1958). Standart olarak troloks ve $\alpha$-tokoferol kullanılmıştır. Standart bileşiklerin değişen konsantrasyona karşı verdikleri absorbanslar kaydedilerek elde edilen grafik yardımı ile inhibisyon değerleri % olarak hesaplanmıştır. Standart bileşiklerin konsantrasyona karşı vermiş oldukları % inhibisyon değerlerini esas alarak çizilen grafikler Şekil 4.7'de verilmiştir. Standart bileşiklerin verdikleri maksimum yüzde inhibisyon değerleri göz önünde bulundurularak ekstrelerin çalışılacak konsantrasyon aralığı 10-100 µg/mL olarak belirlenmiştir. Ekstrelerin ve standart antioksidan bileşiklerin 50 µg/mL konsantrasyonda DPPH radikali süpürme kapasiteleri % inhibisyon olarak Tablo 4.7'de sütun grafikleri ise Şekil 4.8'de verilmiştir.




**Şekil 4.7.** $\alpha$-Tokoferol ve Troloks için standart eğri grafikleri (DPPH radikali süpürme deneyi)

**Tablo 4.7.** Numunelerin 50 µg/mL konsantrasyonda DPPH• süpürücü kapasitelerinin karşılaştırması (% inhibisyon ± standart sapma)

| Numuneler | DPPH• Süpürücü Kapasite (50 µg/mL % inhibisyon ± standart sapma) |
|---|---|
| ***α*-Tokoferol** | 69.064 ± 0.0241 |
| **Trolox** | 93.885 ± 0.0002 |
| Çiçek Su | 6.981 ± 0.0805 |
| Çiçek MeOH | 2.092 ± 0.0073 |
| Meyve Su | 2.896 ± 0.0291 |
| Meyve MeOH | 28.425 ± 0.0252 |
| Gövde Su | 1.019 ± 0.0109 |
| Gövde MeOH | 5.157 ± 0.0347 |
| Yaprak Su | 1.996 ± 0.0146 |
| Yaprak MeOH | 3.335 ± 0.0574 |
| Kök Su | 2.782 ± 0.0136 |
| Kök MeOH | 6.092 ± 0.0136 |




**Şekil 4.8.** Standartlar ve numunelerin 50 µg/mL konsantrasyonda DPPH radikali süpürücü kapasitelerinin karşılaştırması

Elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde 50 µg/mL konsantrasyonda % inhibisyon cinsinden Meyve MeOH ekstresinin hazırlanan diğer ekstrelere kıyasla daha

güçlü ancak standart bileşikler olan $\alpha$- tokoferol ve troloksa kıyasla daha zayıf $DPPH^{\bullet}$ süpürücü kapasiteye sahip olduğu tespit edilmiştir. Sonuçlar total fenolik bileşik miktar tayini ve $ABTS^{\bullet+}$ süpürücü kapasite tayini deneylerinin sonuçları ile örtüşmektedir.

### 4.2.2. Antidiyabetik Etki

Tablo 4.8'de görüldüğü gibi ekstrelerin ve akarbozun 1000 µg/mL koncentrationda α-glukozidaz inhibisyonunda (%) değerleri *O. acanthium* gövde su ekstresine eşit olup (44.54±5.17) değeri diğer ekstrelerden daha yüksektir. Ayrıca *O. acanthium* kökü su ekstrelerinin ve akarbozun 1000 µg/mL konsantrasyonu α-glukozidaz inhibisyon (%) değerlerine (19.97±2.36) eşittir. Ayrıca *Onopordum acanthium*'da bu seviyedeki akarboz miktarı (1000 µg/mL α-glukosidaz inhibisyon konsantrasyonu) (21.41±9.57)'ye eşittir.

**Tablo 4.8.** Ekstrelerin ve akarbozun 1000 µg/mL konsantrasyonda $\alpha$-glukozidaz inhibisyon (%) değerleri

| **Numuneler** | **% İnhibisyon 1000 µg/mL ort ± std** |
|---|---|
| Çiçek Su | **44.54 ± 5.17** |
| Çiçek MeOH | N.D. |
| Meyve Su | N.D. |
| Meyve MeOH | 5.72 ± 4.27 |
| Gövde Su | N.D. |
| Gövde MeOH | N.D. |
| Yaprak Su | N.D. |
| Yaprak MeOH | N.D. |
| Kök Su | **19.97 ± 2.36** |
| Kök MeOH | N.D. |
| **Akarboz** | **21.41 ± 9.57** |

Tablo 4.8'de görüldüğü gibi Ekstrelerin ve akarbozun 5000 µg/mL koncentrationda α-glukozidaz inhibisyonunda (%) değerleri *O. acanthium* meyve su ekstresine eşit olup (26.33±0.45) değeri diğer ekstrelerden daha yüksektir. Ayrıca

Ekstrelerin ve akarbozun 5000 µg/mL konsantrasyonda α-amilaz inhibisyonunda (%) değerleri *O. acanthium* kök su ekstresinde (22.82±1.00) eşittir. Ayrıca *O. acanthium*'da bu seviyedeki akarboz miktarı (5000 µg/mL α-amilaz inhibisyon konsantrasyonu) (69.18 ± 0.55)'e eşittir.

**Tablo 4.9.** Ekstrelerin ve akarbozun 5000 µg/mL konsantrasyonda *α*-amilaz inhibisyon (%) değerleri

| **Numuneler** | **% İnhibisyon 5000 µg/mL ort ± std** |
|---|---|
| Çiçek Su | 5.12 ± 1.07 |
| Çiçek MeOH | 5.29 ± 1.22 |
| Meyve Su | **26.33 ± 0.45** |
| Meyve MeOH | N.D. |
| Gövde Su | 18.37 ± 1.62 |
| Gövde MeOH | 17.84 ± 4.63 |
| Yaprak Su | 6.25 ± 0.52 |
| Yaprak MeOH | 11.80 ± 0.73 |
| Kök Su | **22. 82 ± 1.00** |
| Kök MeOH | 20.20 ± 4.16 |
| **Akarboz** | **69.18 ± 0.55** |

### 4.2.3. Antikolinesteraz Etki

Tablo 4.10'da görüldüğü gibi ekstrelerin ve donepezilin 100 µg/mL koncentrationda acetilkolinesteraz inhibisyonunda (%) değerleri *O. acanthium* Gövde MeOH ekstresine eşit olup (10.76±0.97) değeri diğer ekstrelerden daha yüksektir.

**Tablo 4.10.** Ekstrelerin ve donepezilin 100 µg/mL konsantrasyonda asetilkolinesteraz inhibisyon (%) değerleri

| | **% İnhibisyon** |
|---|---|
| **Numuneler** | **100 µg/mL, ort ± std** |
| Çiçek Su | 16.10 ± 2.23 |
| Çiçek MeOH | 14.41 ± 2.45 |
| Meyve Su | 14.50 ± 0.41 |
| Meyve MeOH | 10.95 ± 2.43 |
| Gövde Su | 17.90 ± 0.11 |
| Gövde MeOH | **19.02 ± 1.30** |
| Yaprak Su | 17.18 ± 2.10 |
| Yaprak MeOH | 13.50 ± 1.13 |
| Kök Su | 17.12 ± 5.50 |
| Kök MeOH | 18.28 ± 2.95 |
| **Donepezil** | **100 ± 0.27** |

Tablo 4.11'de görüldüğü gibi ekstrelerin ve donepezilin 1000 µg/mL koncentrationda acetilkolinesteraz inhibisyonunda (%) değerleri *O. acanthium* kök su ekstresi eşit (10.76±0.97) olup değeri diğer ekstrelerden daha yüksektir.

**Tablo 4.11.** Ekstrelerin ve donepezilin 1000 µg/mL konsantrasyonda butirilkolinesteraz inhibisyon (%) değerleri

| | **% İnhibisyon** |
|---|---|
| **Numuneler** | **1000 µg/mL, ort ± std** |
| Çiçek Su | 6.14 ± 1.89 |
| Çiçek MeOH | N.D. |
| Meyve Su | 0.54 ± 3.28 |
| Meyve MeOH | 5.92 ± 0.89 |
| Gövde Su | 9.19 ± 0.74 |
| Gövde MeOH | 6.15 ± 1.47 |
| Yaprak Su | 6.89 ± 1.67 |
| Yaprak MeOH | N.D. |
| Kök Su | **10.76 ± 0.97** |
| Kök MeOH | 9.82 ± 2.52 |
| **Donepezil** | **99.72 ± 0.46** |

### 4.2.4. Antimikrobiyal Etki

**Tablo 4.12.** *O. acanthium* ekstrelerinin antimikrobiyal aktivite sonuçları

| **Numuneler** | ***E. coli* ATCC 8739** | ***S. aureus* ATCC 6538** | ***P. aeruginosa ATCC 9027*** | ***C. tropicalis ATCC 750*** | ***C. albicans* ATCC 90028** | ***C. krusei ATCC 14243*** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Çiçek Su** | >1250 | >1250 | >1250 | 2500 | >2500 | >2500 |
| **Çiçek MeOH** | 1250 | >1250 | 1250 | 312.5 | 1250 | 1250 |
| **Meyve Su** | >1250 | 1250 | >1250 | 1250 | >2500 | 2500 |
| **Meyve MeOH** | >1250 | >1250 | >1250 | 312.5 | 2500 | 2500 |
| **Gövde Su** | >1250 | >1250 | >1250 | 2500 | >2500 | >2500 |
| **Gövde MeOH** | 1250 | 1250 | >1250 | 625 | 1250 | 1250 |
| **Yaprak Su** | >1250 | >1250 | >1250 | 625 | >2500 | >2500 |
| **Yaprak MeOH** | 1250 | >1250 | >1250 | 1250 | >2500 | 2500 |
| **Kök Su** | >1250 | >1250 | >1250 | 1250 | >2500 | >2500 |
| **Kök MeOH** | >1250 | >1250 | >1250 | 1250 | 2500 | 2500 |
| **Ampisilin** | 0.25> | 0.25> | >1250 | >1250 | >1250 | - |
| **Flukonazol** | - | - | - | 2 | >64 | >64 |

*E. coli*: *Escherichia coli*; *S. aureus*: *Staphylococcus aureus*; *P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*; *C. tropicalis*: *Candida tropicalis*; *C. albicans*: *Candida albicans*; *C. krusei*: *Candida krusei*. Ekstrelerin başlangıç konsantrasyonu: 2.5 mg /mL, standartlar 128 µg/mL.

### 4.2.5. Genotoksisite/Antigenotoksisite

**Table 4.13.** *O. acanthium* ekstreleri için Ames/*Salmonella* genotoksisite testi sonuçları

| Test Grupları | *S. typhimurium* Tester Suşlarının Geri Dönüşen Kolonilerinin Sayısı (Ort. ± S.D.) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | *S. typhimurium* TA1535 | *S. typhimurium* TA100 | *S. typhimurium* TA1537 | *S. typhimurium* TA97a | *S. typhimurium* TA98 |
| **Kök su (mg/Petri)** | | | | | |
| 1 | 30.0 ± 1.79 | 58.3 ± 4.23 | 23.2 ± 1.94 | 46.7 ± 1.63 | 43.8 ± 1.60 |
| 2 | 29.5 ± 2.07 | 58.2 ± 5.04 | 23.0 ± 2.37 | 47.2 ± 1.47 | 43.2 ± 2.14 |
| 3 | 28.5 ± 1.76 | 59.3 ± 2.58 | 24.3 ± 2.42 | 46.5 ± 1.87 | 45.8 ± 2.40 |
| 4 | 29.5 ± 1.05 | 58.5 ± 4.81 | 23.3 ± 1.86 | 49.0 ± 3.58 | 43.3 ± 1.86 |
| 5 | 30.2 ± 1.47 | 58.3 ± 2.25 | 23.5 ± 2.66 | 48.8 ± 1.47 | 44.7 ± 2.50 |
| **Kök MeOH (mg/Petri)** | | | | | |
| 1 | 30.3 ± 1.63 | 57.8 ± 4.45 | 22.7 ± 1.86 | 46.3 ± 2.25 | 44.5 ± 2.43 |
| 2 | 29.5 ± 2.35 | 61.2 ± 0.98 | 25.3 ± 1.51 | 47.5 ± 2.17 | 43.8 ± 0.98 |
| 3 | 29.0 ± 1.41 | 60.2 ± 1.72 | 24.0 ± 2.00 | 47.7 ± 2.07 | 42.7 ± 1.75 |
| 4 | 28.7 ± 1.51 | 57.0 ± 2.37 | 24.2 ± 2.14 | 47.3 ± 2.07 | 44.7 ± 2.07 |
| 5 | 29.8 ± 1.47 | 59.8 ± 1.47 | 23.5 ± 1.64 | 48.3 ± 2.34 | 45.3 ± 2.73 |
| **Gövde su (mg/Petri)** | | | | | |
| 1 | 30.2 ± 1.47 | 57.7 ± 4.32 | 24.8 ± 2.40 | 46.5 ± 2.59 | 43.7 ± 1.75 |
| 2 | 29.0 ± 2.28 | 56.7 ± 4.37 | 23.3 ± 2.34 | 48.3 ± 3.61 | 43.7 ± 2.07 |
| 3 | 29.8 ± 1.60 | 57.8 ± 3.97 | 25.0 ± 1.79 | 48.5 ± 1.76 | 43.8 ± 2.14 |
| 4 | 30.2 ± 0.98 | 58.2 ± 2.71 | 24.8 ± 2.48 | 47.0 ± 3.22 | 44.8 ± 1.47 |
| 5 | 28.8 ± 2.14 | 59.3 ± 4.18 | 23.7 ± 2.25 | 49.3 ± 2.07 | 44.7 ± 2.25 |
| **Gövde MeOH (mg/Petri)** | | | | | |
| 1 | 27.7 ± 1.21 | 59.3 ± 3.44 | 25.3 ± 1.21 | 48.0 ± 2.00 | 45.0 ± 2.45 |
| 2 | 29.2 ± 1.83 | 58.0 ± 3.69 | 23.5 ± 1.52 | 48.2 ± 2.14 | 45.5 ± 2.17 |
| 3 | 29.8 ± 2.40 | 59.5 ± 2.59 | 23.3 ± 2.73 | 48.3 ± 2.80 | 45.3 ± 2.07 |
| 4 | 30.0 ± 1.26 | 55.8 ± 4.17 | 23.7 ± 1.97 | 47.3 ± 2.58 | 43.2 ± 1.83 |
| 5 | 28.5 ± 1.22 | 57.3 ± 3.20 | 24.3 ± 2.25 | 48.3 ± 2.58 | 45.3 ± 2.88 |
| **Yaprak su (mg/Petri)** | | | | | |
| 1 | 27.5 ± 1.38 | 61.7 ± 2.25 | 23.8 ± 2.40 | 49.5 ± 3.45 | 42.8 ± 1.17 |
| 2 | 27.7 ± 1.63 | 60.5 ± 2.43 | 21.5 ± 2.07 | 47.3 ± 2.58 | 43.5 ± 2.81 |
| 3 | 28.7 ± 1.51 | 60.5 ± 2.26 | 22.5 ± 1.76 | 49.0 ± 2.76 | 47.3 ± 1.97 |
| 4 | 28.0 ± 0.89 | 60.3 ± 2.73 | 23.0 ± 2.53 | 47.7 ± 2.66 | 43.5 ± 2.81 |
| 5 | 27.3 ± 1.51 | 60.2 ± 2.99 | 20.8 ± 1.33 | 50.5 ± 3.56 | 46.5 ± 3.33 |
| **Yaprak MeOH (mg/Petri)** | | | | | |
| 1 | 27.5 ± 1.87 | 59.2 ± 2.79 | 21.5 ± 2.35 | 50.7 ± 3.44 | 44.5 ± 2.66 |
| 2 | 27.3 ± 1.51 | 59.2 ± 3.06 | 21.0 ± 1.79 | 48.8 ± 4.26 | 46.0 ± 3.10 |
| 3 | 28.5 ± 1.22 | 61.0 ± 1.79 | 21.8 ± 1.72 | 49.7 ± 3.14 | 44.0 ± 2.37 |
| 4 | 27.8 ± 1.33 | 60.8 ± 2.04 | 22.3 ± 1.51 | 50.0 ± 2.37 | 44.2 ± 2.14 |
| 5 | 28.3 ± 1.63 | 59.0 ± 3.69 | 20.8 ± 1.72 | 47.2 ± 3.06 | 45.0 ± 1,90 |
| **Çiçek su (mg/Petri)** | | | | | |
| 1 | 29.2 ± 0.41 | 58.5 ± 2.88 | 24.0 ± 1.67 | 49.5 ± 2.74 | 45.0 ± 2.19 |
| 2 | 29.0 ± 2.00 | 58.8 ± 4.07 | 23.8 ± 1.47 | 49.3 ± 1.51 | 45.0 ± 2.45 |
| 3 | 29.3 ± 1.86 | 57.0 ± 4.20 | 22.8 ± 1.83 | 48.5 ± 1.87 | 44.2 ± 2.14 |
| 4 | 29.2 ± 1.17 | 57.8 ± 4.54 | 22.0 ± 1.67 | 47.2 ± 2.64 | 42.7 ± 1.86 |
| 5 | 29.7 ± 2.16 | 58.2 ± 2.71 | 23.7 ± 2.80 | 46.8 ± 1.33 | 43.8 ± 3.13 |
| **Çiçek MeOH (mg/Petri)** | | | | | |
| 1 | 28.2 ± 1.60 | 56.2 ± 4.96 | 22.0 ± 1.79 | 47.2 ± 3.13 | 43.5 ± 1.87 |
| 2 | 28.3 ± 1.21 | 59.3 ± 1.63 | 23.8 ± 2.32 | 49.5 ± 2.07 | 44.0 ± 1.79 |
| 3 | 28.5 ± 1.87 | 59.0 ± 2.97 | 23.2 ± 2.04 | 47.2 ± 1.33 | 44.3 ± 3.27 |
| 4 | 30.3 ± 1.03 | 58.5 ± 3.94 | 22.7 ± 1.03 | 47.0 ± 2.53 | 43.2 ± 2.99 |
| 5 | 27.7 ± 0.52 | 59.0 ± 3.35 | 24.2 ± 2.23 | 48.0 ± 2.97 | 43.7 ± 1.51 |
| **Meyve su (mg/Petri)** | | | | | |
| 1 | 26.7 ± 1.86 | 60.3 ± 3.01 | 20.3 ± 1.21 | 50.3 ± 3.08 | 43.5 ± 2.81 |
| 2 | 26.8 ± 1.83 | 57.5 ± 2.43 | 21.7 ± 1.86 | 48.8 ± 3.43 | 47.2 ± 2.04 |
| 3 | 27.7 ± 1.21 | 60.0 ± 2.37 | 21.7 ± 2.16 | 49.8 ± 3.60 | 48.5 ± 0.84 |
| 4 | 29.0 ± 1.26 | 58.3 ± 2.07 | 21.3 ± 2.25 | 47.7 ± 3.44 | 46.5 ± 2.51 |
| 5 | 27.7 ± 1.51 | 60.7 ± 3.08 | 21.5 ± 1.38 | 46.2 ± 0.98 | 47.3 ± 3.44 |
| **Meyve MeOH (mg/Petri)** | | | | | |
| 1 | 28.3 ± 1.37 | 61.7 ± 1.37 | 21.7 ± 1.75 | 47.8 ± 2,14 | 43.7 ± 1.75 |
| 2 | 28.3 ± 1.97 | 61.0 ± 2.10 | 22.2 ± 2.40 | 49,8 ± 2.99 | 44.3 ± 1.86 |
| 3 | 28.0 ± 1.26 | 59.0 ± 2.61 | 23.0 ± 1.79 | 48.2 ± 3.13 | 44.7 ± 2.88 |
| 4 | 29.5 ± 0.55 | 59.8 ± 3.37 | 22.8 ± 1.33 | 46.8 ± 3.31 | 47.8 ± 2.86 |
| 5 | 28.2 ± 1.47 | 58.7 ± 2.66 | 21.7 ± 2.25 | 47.5 ± 2.51 | 45.8 ± 2.79 |

**Tablo 4.13** (Devamı)

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Pozitif Kontroller** | | | | | |
| $NaN_3$ (5 µg) | 442.8 ± 11.43 | 624.5 ± 17.05 | | | |
| 9-AA (50 µg) | | | 317.0 ± 8.56 | 505.3 ± 10.88 | |
| 4-NPD (2.5 µg) | | | | | 450.5 ± 11.64 |
| **Negatif Kontrol** | | | | | |
| DMSO (100 µl) | 28.5 ± 2.74 | 57.7 ± 2.58 | 22.5 ± 1.52 | 47.5 ± 1.87 | 44.8 ± 2.93 |

Tablo 4.13'deki verilerden de anlaşılacağı üzere *S. typhimurium* Tester Suşlarının Revertant Koloni Sayısı ile 1-5 mg/petri doz aralığında grupların ortalamaları ve standart sapmaları arasında fark bulunmaktadır.

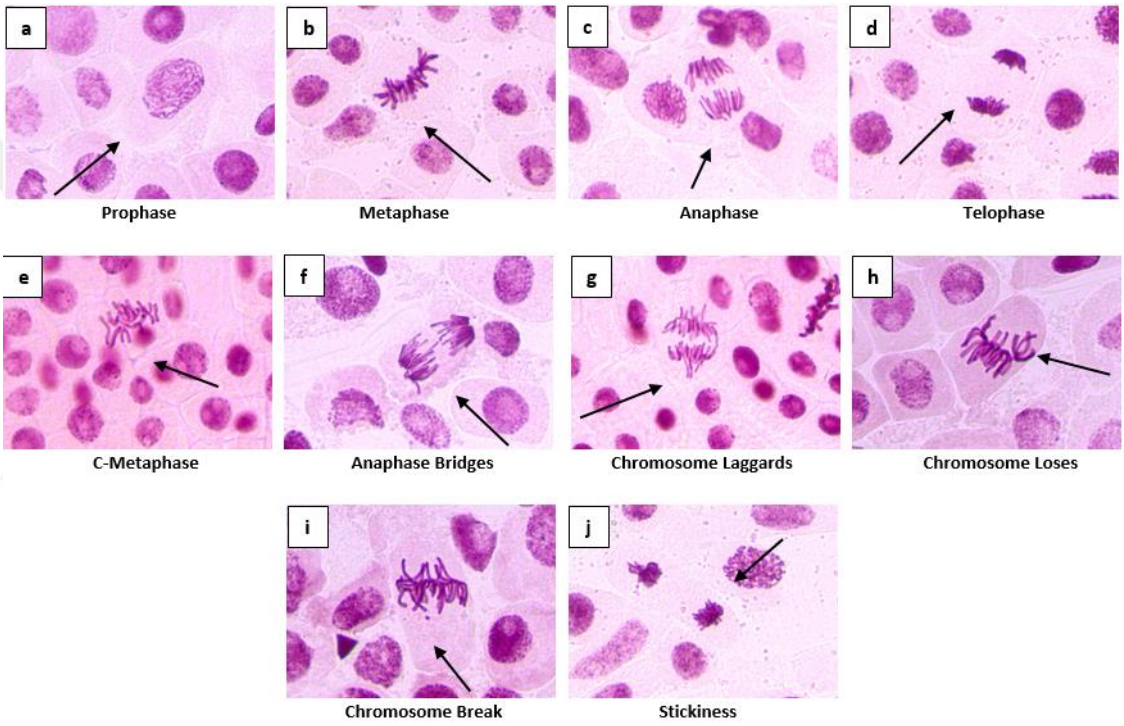
**Table 4.14.** Ekstrelere maruz bırakılan *A. cepa* köklerindeki mitotik indeks ve kromozom sapmaları

| Test Grupları (mg/L) | Mitotik Indeks (%) | Kromozom Sapmaları (%) | | | | | | | İstatistiksel Test | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | AB | CB | CLag | CLos | CM | St | T | Fisher'ın kesin testi | Doğrusal Eğilim |
| **Kök su** | | | | | | | | | | |
| 50 | 19.0 | 0.1 | 0.1 | 0.2 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.5 | NS | |
| 100 | 19.2 | 0.1 | 0.0 | 0.2 | 0.0 | 0.0 | 0.1 | 0.4 | NS | |
| 150 | 19.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.4 | NS | NS |
| 200 | 19.1 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.1 | 0.0 | 0.1 | 0.4 | NS | |
| 250 | 19.3 | 0.2 | 0.0 | 0.1 | 0.2 | 0.0 | 0.0 | 0.5 | NS | |
| **Kök MeOH** | | | | | | | | | | |
| 50 | 19.1 | 0.1 | 0.0 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.3 | NS | |
| 100 | 19.1 | 0.2 | 0.0 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.1 | 0.4 | NS | |
| 150 | 19.4 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.1 | 0.0 | 0.1 | 0.3 | NS | NS |
| 200 | 19.1 | 0.2 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.4 | NS | |
| 250 | 19.2 | 0.2 | 0.0 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.1 | 0.5 | NS | |
| **Gövde su** | | | | | | | | | | |
| 50 | 18.9 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.4 | NS | |
| 100 | 19.0 | 0.1 | 0.1 | 0.2 | 0.0 | 0.1 | 0.1 | 0.6 | NS | |
| 150 | 19.1 | 0.2 | 0.0 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.4 | NS | NS |
| 200 | 18.8 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.1 | 0.5 | NS | |
| 250 | 19.2 | 0.2 | 0.0 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.1 | 0.5 | NS | |
| **Gövde MeOH** | | | | | | | | | | |
| 50 | 19.1 | 0.1 | 0.0 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.3 | NS | |
| 100 | 19.0 | 0.1 | 0.0 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.1 | 0.3 | NS | |
| 150 | 19.2 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.1 | 0.0 | 0.1 | 0.4 | NS | NS |
| 200 | 19.0 | 0.2 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.4 | NS | |
| 250 | 18.7 | 0.1 | 0.0 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.1 | 0.4 | NS | |
| **Yaprak su** | | | | | | | | | | |
| 50 | 19.0 | 0.1 | 0.2 | 0.2 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.6 | NS | |
| 100 | 19.0 | 0.2 | 0.0 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.2 | 0.5 | NS | |
| 150 | 19.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.1 | 0.5 | NS | NS |
| 200 | 19.1 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.1 | 0.0 | 0.1 | 0.4 | NS | |
| 250 | 18.9 | 0.2 | 0.1 | 0.1 | 0.2 | 0.0 | 0.0 | 0.6 | NS | |
| **Yaprak MeOH** | | | | | | | | | | |
| 50 | 19.3 | 0.3 | 0.0 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.1 | 0.6 | NS | |
| 100 | 19.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.2 | 0.5 | NS | |
| 150 | 19.3 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.1 | 0.0 | 0.1 | 0.3 | NS | NS |
| 200 | 18.7 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.3 | NS | |
| 250 | 19.0 | 0.1 | 0.0 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.5 | NS | |
| **Çiçek su** | | | | | | | | | | |
| 50 | 18.9 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.1 | 0.4 | NS | |
| 100 | 17.4 | 0.2 | 0.2 | 0.3 | 0.1 | 0.0 | 0.1 | 0.9 | S | |
| 150 | 16.1 | 0.4 | 0.2 | 0.5 | 0.1 | 0.1 | 0.5 | 1.8 | S | S |
| 200 | 13.3 | 0.9 | 0.3 | 0.8 | 0.3 | 0.1 | 0.7 | 3.1 | S | |
| 250 | 12.9 | 1.2 | 0.2 | 1.2 | 0.5 | 0.3 | 1.1 | 4.5 | S | |
| **Çiçek MeOH** | | | | | | | | | | |
| 50 | 19.2 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.1 | 0.1 | 0.5 | NS | |
| 100 | 17.1 | 0.3 | 0.1 | 0.4 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.8 | S | |
| 150 | 15.2 | 0.8 | 0.2 | 0.7 | 0.1 | 0.1 | 0.4 | 2.3 | S | S |
| 200 | 13.9 | 1.1 | 0.1 | 1.1 | 0.4 | 0.1 | 0.8 | 3.6 | S | |
| 250 | 12.2 | 1.4 | 0.1 | 1.5 | 0.5 | 0.2 | 1.0 | 4.7 | S | |
| **Meyve su** | | | | | | | | | | |
| 50 | 18.9 | 0.2 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.1 | 0.6 | NS | |
| 100 | 19.1 | 0.2 | 0.0 | 0.0 | 0.2 | 0.1 | 0.0 | 0.5 | NS | |
| 150 | 19.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.2 | 0.6 | NS | NS |
| 200 | 18.9 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.1 | 0.3 | NS | |
| 250 | 18.9 | 0.2 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.1 | 0.4 | NS | |

**Tablo 4.14** (Devamı)

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Meyve MeOH** | | | | | | | | | | |
| 50 | 19.2 | 0.2 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.2 | 0.6 | NS | |
| 100 | 18.7 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.1 | 0.5 | NS | |
| 150 | 19.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.1 | 0.4 | NS | NS |
| 200 | 19.2 | 0.3 | 0.2 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.1 | 0.6 | NS | |
| 250 | 19.3 | 0.2 | 0.1 | 0.0 | 0.1 | 0.0 | 0.1 | 0.5 | NS | |
| **Kontrol Grupları** | | | | | | | | | | |
| Negatif kontrol: $ddH_2O$ | 19.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.1 | 0.4 | | |
| Pozitif kontrol: EMS (25 mM) | 11.7 | 2.2 | 0.2 | 0.9 | 0.6 | 0.4 | 1.4 | 5.7 | | |

AB: anafaz köprüsü, CB: kromozom kırılması, CLag: kromozom geri kalması, CLos: kromozom kaybı, CM: C-metafaz, St: yapışkanlık, T: kromozom anormalliklerinin toplam oranı, S: anlamlı ve NS: negatif kontrol ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değil ($p < 0.05$).




**Şekil 4.9.** Mitotik *A. cepa* kök hücrelerinde EMS tarafından indüklenen mitozun tipik aşamaları (a–d) ve kromozomal sapmalar (e–j)

# 5. TARTIŞMA

Bu araştırma, *Onopordum acanthium*'un faydalarını ve kimyasal ilaç kullanımı olmaksızın diyabet ve Alzheimer gibi hastalıkların tedavisindeki potansiyel etkilerini belirlemeyi amaçlamıştır. Bu doğrultuda, hastalıklara neden olan enfeksiyonlar ve oksidanların etkileri göz önünde bulundurularak, bitkinin antimikrobiyal ve antioksidan özellikleri detaylı bir şekilde incelenmiştir. Araştırma sürecinde, bitkinin bu hastalıklara olan etkileri ve bu etkilerden sorumlu bileşikler veya bileşik grupları analiz edilmiştir. Ayrıca, güvenli kullanımın sağlanabilmesi için genotoksisite çalışmaları da gerçekleştirilmiştir. Bu kapsamlı değerlendirme, *O. acanthium*'un hem terapötik hem de koruyucu potansiyelini daha iyi anlamayı hedeflemiştir.

Sonuçlar, *O. acanthium* meyvesinin metanol ekstresindeki toplam flavonoit miktarının (100.777 ± 0.0015) diğer ekstrelerden daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur.

Fenolik bileşikler, bitkilerde şikimik asidi ve fenilpropanoid metabolizması yoluyla pentoz fosfat yolunda üretilen ikincil metabolitlerdir (Randhir ve ark., 2004). Bu bileşikler, bir veya daha fazla hidroksil grubuyla ikame edilmiş benzen halkaları içerir ve basit fenolik moleküllerden yüksek derecede polimerize yapılara kadar çeşitlilik gösterebilir (Velderrain-Rodríguez ve ark., 2014). Fenolik bileşiklerin sentezinde ilk adım, glikozun pentoz fosfat yoluna (PPP) dahil olması ve glikoz-6-fosfatın geri dönüşümsüz bir şekilde ribuloz-5-fosfata dönüştürülmesidir. Bu dönüşüm, glikoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PDH) enzimi tarafından katalize edilir.

Pentoz fosfat yolu, bir yandan hücresel anabolik reaksiyonlar için indirgeyici eşdeğerler olan nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) üretirken, diğer yandan glikolizden gelen fosfoenolpirüvat ile birlikte eritroz-4-fosfat oluşturur. Eritroz-4-fosfat,

şikimik asit yoluna yönlendirilerek fenilalanin üretir ve ardından fenilpropanoid yolu üzerinden fenolik bileşiklere dönüştürülür (Lin ve ark., 2010).

Fenolik bileşikler, bitkilerde en yaygın bulunan ikincil metabolitler olup, tüm metabolik süreçler boyunca geniş bir dağılım gösterir. Bu bileşikler arasında basit flavonoitler, fenolik asitler, kompleks flavonoitler ve renkli antosiyaninler gibi çeşitli türler bulunur (Babbar ve ark., 2014). Fenolik bileşikler genellikle bitkilerin savunma mekanizmalarıyla ilişkilendirilse de, farklı biyolojik süreçlerde de önemli roller üstlenir. Örneğin, tozlaşmayı kolaylaştırmak için çekici bileşiklerin salınımı, otçullara karşı savunma amacıyla kamuflaj veya renklendirme ve antibakteriyel ve antifungal aktiviteler bu rollere örnek olarak gösterilebilir (Edreva ve ark., 2008).

Stresle bağlantılı fitokimyasallar da dahil olmak üzere fenolik bileşikler, özellikle antioksidan aktiviteleri nedeniyle meyve ve sebze tüketiminin sağlık üzerindeki olumlu etkileriyle ilişkilendirilmiştir (Heim ve ark., 2002). Balasundram ve ark. (2006), fenolik bileşiklerin bitkilerde ve tarımsal-endüstriyel yan ürünlerdeki antioksidan aktivitelerini, oluşum süreçlerini ve potansiyel kullanım alanlarını detaylı bir şekilde incelemiştir. Bu çalışmalara göre, meyveler, sebzeler ve içecekler, insan diyetindeki fenolik bileşiklerin başlıca kaynaklarıdır.

Diyetle alınan antioksidanlar arasında yer alan bitki polifenolleri, oksidatif hasara karşı koruma sağlayarak insan sağlığında ve çeşitli hastalıkların önlenmesinde önemli bir rol oynayabilir. Fenolik bileşikler, doğal antioksidanlar olarak, bitkisel gıda ve içeceklerde bol miktarda bulunur ve beslenme ile sağlık hizmetlerinde kritik bir öneme sahiptir. Araştırmalar, fenolik bileşiklerin sıradan insan diyetlerinde en zengin diyet antioksidanları arasında yer aldığını göstermektedir. Son yıllarda, fenolik bileşiklerin çeşitli insan hastalıklarını önlemedeki olası rolleri üzerine yapılan araştırmalar artmış ve bu bileşiklere olan ilgi önemli ölçüde artmıştır (Pu ve ark., 2013).

Örneğin, ahududu, kızılcık, elma, üzüm, armut ve reçel gibi taze ve işlenmiş meyveler, fenolik bileşiklerin başlıca kaynaklarıdır. Ayrıca, çilek ve meyve suyu gibi bu meyvelerden elde edilen ürünler de fenolik bileşiklerin önemli birer kaynağı olarak bilinmektedir (Da Silva Pinto ve ark., 2007). Bu değerlendirme, polifenollerin karbonhidrat metabolizması ve glikoz homeostazı üzerindeki potansiyel etkilerine odaklanmakta olup, bu konular *in vitro* çalışmalar, bazı klinik deneyler ve hayvan modelleri üzerinde detaylı bir şekilde incelenmiştir (Hanhineva ve ark., 2010).

Sonuçlar, *O. acanthium* meyvesinin metanolik ekstresindeki toplam flavonoit miktarının (603.666 ± 0.0015) olarak ölçüldüğünü ve diğer ekstrelerle karşılaştırıldığında en yüksek değere sahip olduğunu ortaya koymuştur. Buna karşılık, *Onopordum acanthium* yapraklarının metanolik ekstresindeki toplam flavonoit miktarı (11.833 ± 0.0014) ile diğer ekstreler arasında en düşük seviyede bulunmuştur.

Flavonoitler, bitkilerde, meyvelerde ve tohumlarda çok bol bulunan, renk, koku ve lezzet özelliklerinden sorumlu ikincil metabolitlerdir. Bitkilerde flavonoitler, hücre büyümesini düzenleme, polinatör böcekleri çekme ve biyotik ve abiyotik streslere karşı koruma gibi birçok işlevi yerine getirir. Örneğin, bitki flavonoitleri sinyal molekülleri, UV filtreleri ve reaktif oksijen türleri (ROS) temizleyicileri olarak işlev görebilir ve kuraklık, ısı ve donma toleransında çeşitli işlevsel rollere sahiptir (Dias ve ark., 2019). İnsanlarda, bu bileşikler anti-inflamatuar, antikanser, yaşlanma karşıtı, kardiyoprotektif, nöroprotektif, immünomodülatör, antidiyabetik, antibakteriyel, antiparaziter ve antiviral özellikler gibi biyoaktif özelliklerinden kaynaklanan çok çeşitli sağlık yararları ile ilişkilidir (Jucá ve ark., 2020). Bununla birlikte, flavonoitlerin kimyasal yapısı, özellikle hidroksi gruplarının varlığı, insanların biyoyararlanımını ve biyolojik aktivitesini etkiler (Maleki ve ark., 2019). Flavonoitler, üç karbonlu bir piran halkasıyla (C) birbirine bağlı

iki benzen halkası (A ve B) ile C6-C3-C6 temel 15 karbonlu flavon iskeletine sahiptir. Piran C halkasındaki katekol B halkasının konumu ve B halkasının kateşol grubundaki hidroksi gruplarının sayısı ve konumu, flavonoitlerin antioksidan kapasitesini etkiler (D'Amelia ve ark., 2018). Flavonoitlerdeki işlevsel hidroksi grupları, serbest radikalleri stabilize etmek ve antioksidan korumayı sağlamak için rezonans yoluyla elektron verebilir. Flavonoitlerin yapısına göre, altı ana sınıfa ayrılabilirler: flavan-3-oller, flavonlar, flavonoller, flavanonlar, izoflavonlar ve antosiyaninler (Šamec ve ark., 2021). Flavonoitler, dikkate değer antioksidan özellikleri nedeniyle gıda, kozmetik ve ilaç endüstrilerinde kullanılmaktadır (Kumar & Pandey, 2013).

Sonuçlar, *O. acanthium* meyvesinin metanolik ekstresindeki toplam tanen miktarının (186.222 ± 0.0015) olduğunu ve diğer ekstrelerle kıyaslandığında en yüksek değere sahip olduğunu göstermiştir. Buna karşılık, *O. acanthium* yaprağının metanolik ekstresindeki toplam tanen miktarı (2.944 ± 0.0015) ile diğer ekstreler arasında en düşük seviyede bulunmuştur.

Tannik asit, birçok bitki ve meyvede bulunan bir polifenoldür. Tannik asidin farmakolojik aktiviteleri arasında antikanser, antioksidan, antiproliferatif ve antiinflamatuar bulunur (Jing ve ark., 2022). Rajasekar ve ark. (2021), astımlı farelerin tannik asitle tedavi edilmesinin, BALF'de eozinofiller, nötrofiller, lenfositler, makrofajlar, IgE, protein, TNF-α, IFN-ϒ, IL-2 ve IL-4 seviyelerini azaltarak alerjik astımı iyileştirdiğini göstermiştir. Ayrıca akciğer dokusunda Muc5ac, Muc5b, α-düz kas aktini (α-sma), Eotaksin, ICAM-1, vasküler hücre yapışma molekülü-1 (VCAM-1), trombosit endotel hücre yapışma molekülü (Pecam-1) ekspresyonunu azaltır (Rajasekar ve ark., 2021).

Elde ettiğimiz sonuçlar, *Onopordum acanthium* meyvesinin metanolik ekstresinin toplam ABTS radikal süpürme kapasitesinin 38.375 ± 0.0042 olduğunu ve diğer

ekstrelerden daha yüksek bir değer gösterdiğini ortaya koymuştur. Buna karşılık, *O. acanthium* kökünün sulu ekstresindeki toplam ABTS radikal süpürme kapasitesi 1.800 ± 0.0104 olarak ölçülmüş ve diğer ekstrelerle kıyaslandığında en düşük seviyede olduğu belirlenmiştir.

Antioksidan aktivite ve kapasiteyi değerlendiren bir yöntem grubu, 2,2′-azino-bis(3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit) (ABTS)'nin tek elektronlu oksidasyonuyla oluşan nispeten kararlı ABTS• radikalinin indirgenmesine dayanır. ABTS• radikali görünür ışığı emer, çözeltileri mavimsi yeşildir ve ABTS• konsantrasyonundaki değişiklikler absorbans ölçümleriyle kolayca ölçülebilir. ABTS• çeşitli yollarla üretilebilir. Bir psödoperoksidaz reaksiyonunda miyoglobin tarafından katalize edilen hidrojen peroksit ile ABTS'nin oksidasyonu, ticari bir "ABTS Antioksidan Analiz Kiti"nin temelini oluşturmuştur. Bu yöntemin, ABTS oksidasyonuyla önceden oluşturulmuş ABTS•'yi, substokiyometrik miktarda potasyum persülfatla kullanarak kullanışlı ve yaratıcı bir modifikasyonu, Re ve ark. tarafından 20 yıldan uzun bir süre önce önerilmiştir (Re ve ark., 1999). Bu değişiklik ("geliştirilmiş ABTS radikal katyon renk giderimi testi") toplam antioksidan aktiviteyi tahmin etmek için en sık kullanılan yöntemlerden biri haline gelmiştir. Web of Science'a göre bu makale 14.883 kez, Scopus'a göre 15.913 kez ve Google Scholar'a göre 24.373 kez atıfta bulunulmuştur (28 Haziran 2022 tarihi itibarıyla veriler) ve bu yöntemin kullanıldığı ancak Re ve ark. (1999)'nın atıfta bulunulmadığı makalelerin farkındayız. "Geliştirilmiş ABTS radikal katyon renk giderimi testinin" popülaritesi, basitliğinden, düşük maliyetinden ve düşük cihaz gereksiniminden ve ABTS•'nin geniş uygulama alanına izin veren karışık reaktifliğinden kaynaklanmaktadır.

Sonuçlar gösterdi; meyvenin metanol ekstresi diğer hazırlanan ekstrelerle karşılaştırıldığında DPPH•'yi inhibe etme konusunda daha güçlü bir kapasiteye sahip

olduğu ancak inhibisyon yüzdesi açısından 50 µg/ml konsantrasyonda standart α-tokoferol ve troloks bileşiklerinden daha zayıf olduğu görülmüştür. Sonuçlar, toplam fenolik bileşiklerin miktarının belirlenmesi ve ABTS radikal süpürücü kapasitesini belirlemeye yönelik deneylerin sonuçlarıyla tutarlıdır.

Oksidasyon süreçleri hücrelerin hayatta kalması için gereklidir. Aerobik hücresel solunum organizmaları, glikoz gibi organik moleküllerden enerji sağlar, ancak aynı zamanda metabolizmada hücresel hasara neden olan serbest radikallerin oluşumuna da neden olur. Serbest radikal, spin adı verilen kuantum mekanik bir özelliğe sahip eşleşmemiş (serbest) bir elektron içerir. Böyle bir varlık, açık kabuk yapısı nedeniyle genellikle yüksek reaktiviteye sahiptir. Ancak, bugün laboratuvar koşullarında, yani havada ve oda sıcaklığında kararlı olan birçok serbest radikal vardır. Serbest radikallerin çoğunlukla oksidatif stresle ilişkili olduğu bilinmektedir. Oksidatif stres, son zamanlarda tıp bilimlerinde yaygın olarak kullanılan nispeten yeni bir kavramdır. Hücresel bir mitokondri tarafından üretilen reaktif oksijen türlerinin (ROS) fazlalığı olduğunda ortaya çıkar. Karsinogenez, akut inflamasyon, yüksek tansiyon, diyabet, preeklampsi, akut böbrek yetmezliği, ateroskleroz, Alzheimer hastalığı ve Parkinson bozuklukları, mutagenez, yaşlanma ve kardiyovasküler bozukluklar gibi birçok dejeneratif hastalığa neden olduğu bilinen serbest radikallerin biyolojik sistemlerde üretilmesi kaçınılmazdır. UV radyasyonu ve kirleticiler dahil olmak üzere insan sağlığı üzerinde günlük bir etkiye sahip olan oksidatif strese katkıda bulunan birçok faktör vardır. Hücreler oksijeni metabolize ederek potansiyel olarak zararlı ROS yaratır. Normal koşullar altında, oksidan oluşumunun hızı ve genliği, bunların uzaklaştırılma hızıyla dengelenir. Ancak, antioksidanlar ve pro-oksidanlar arasındaki dengenin bozulması oksidatif strese neden olur (Gulcin & Alwasel, 2023).

Sonuçlar, *O. acanthium*'un kök su ve çiçek su ekstrelerinin, diğer ekstrelerle kıyaslandığında diyabetin kontrolü üzerinde en belirgin etkiye sahip olduğunu göstermiştir.

*α*-Glukozidaz inhibitörleri (AGİ'ler), tip 2 diyabetin tek başına veya diğer antidiyabetik ilaçlarla birlikte tedavisinde kullanılan bir ilaç sınıfıdır. Ayrıca, bozulmuş glikoz toleransı olan hastalarda da kullanılabilir ve bu hastalarda tip 2 diyabetin ortaya çıkmasını geciktirir. Hipoglisemi veya laktik asidoz riski taşıyan hastalar için faydalıdır ve sülfonilüreler ve metformin gibi diğer antidiyabetik ilaçlar için uygun adaylar değildir (Zhang ve ark., 2019).

FDA, tip 2 diyabetin tedavisi için AGİ'leri onaylar. Tip 1 diyabet ve gebelik diyabetinde bazı faydalar göstermişlerdir ancak bu endikasyonlar için FDA tarafından onaylanmamıştır. Akarbozun dünya çapında yapılan bir gözlemsel çalışmada vücut ağırlığını azalttığı gösterilmiştir (Gao ve ark., 2018). Akarboz, gastrik bypass ameliyatından sonra postprandiyal hiperinsülinemik hipoglisemisi olan hastalarda etiket dışı kullanılır (Mordes & Alonso, 2015).

AGİ'ler özellikle postprandiyal hiperglisemiyi azaltmak için faydalıdır. Glikozile edilmiş hemoglobin seviyelerini düşürürler ve ayrıca yemek sonrası insülin konsantrasyonunu azaltırlar. Oral antihiperglisemik ilaçların aksine, gün boyunca glikoz değişkenliğini azaltırlar. Açlık insülin ve serum trigliserit konsantrasyonlarını etkilemezler. Yemek sonrası hiperglisemiyi kontrol etmek, mikrovasküler komplikasyonların gelişimiyle ilişkili olduğu ve kardiyovasküler hastalıkların gelişme riskini artırdığı için önemlidir. Yemek sonrası kan şekeri (PPG) ile uzun vadeli diyabetik komplikasyonlar arasındaki bu bağlantı, açlık hiperglisemisinden bile daha güçlüdür (Kim ve ark., 2011).

Sonuçlar, *Onopordum acanthium*'un gövde ve kökündeki antikolinesteraz etkisinin bu bitkinin diğer ekstrelerine göre daha fazla olduğunu göstermiştir.

Antikolinesterazlar, otonom sinir sisteminin sinaptik yarıklarında, MSS'de ve somatik sinir sisteminin nöromüsküler kavşağında ACh'yi hidrolize eden ve inaktif hale getiren AChE enzimini inhibe ederek kolinerjik iletimi dolaylı olarak uyaran ilaçlardır. Bu sınıftaki ajanlar, farmakolojik etkilerini, ACh'nin reseptör bölgelerindeki ömrünü uzatma yeteneklerinden alırlar. Bu kolinesteraz inhibitörleri bazen dolaylı etkili kolinerjik ilaçlar olarak adlandırılır. Bu araştırmanın sonuçları da aynı içeriği doğruluyor.

Aşağıda *Onopordum acanthium* bitkisinin etkileri ile ilgili bazı çalışmaların sonuçları açıklanmaktadır.

Antikolinesterazlar, geri dönüşümlü veya geri dönüşümsüz kolinesteraz inhibitörleri olarak alt sınıflara ayrılabilir. Geri dönüşümlü inhibitörler (örneğin, neostigmin ve fizostigmin), enzimle kovalent olmayan ilişkiler veya kolayca hidrolize olan kovalent bağlar oluşturarak enzimi geçici olarak inaktif hale getirir. Geri dönüşümsüz kolinesteraz inhibitörleri (organofosfatlar), enzimle kalıcı bir kovalent bağ oluşturarak enzimi inaktif hale getirir.

Al-Snafi (2020), araştırmasında şunları ifade etmiştir: *Onopordum acanthium*'un farmakolojik çalışmaları; antibakteriyel, antioksidan, antikanser, antiinflamatuar, analjezik, antipiretik, hipotansif, antiepileptik, yara iyileştirici, ksantin oksidaz ve ACE inhibitör etkilerinin bulunduğunu göstermiştir.

Wei ve ark. (2020) araştırmasında şunları ifade etmiştir: *Onopordum acanthium* uçucu yağının ve ana bileşenlerinin çevre dostu herbisitler olarak kullanılma potansiyeli araştırılmıştır. Çiçek, yaprak ve gövde yağlarından toplamda 29, 25 ve 18 bileşik belirlenmiş ve bunlar sırasıyla toplam yağın % 94.77, % 80.02 ve % 90.74'ünü temsil edilmiştir. Çiçek ve gövde yağlarının n-alkanlar açısından zengin olduğu bulunmuş ve

bunlar çiçek yağında % 57.33 ve gövde yağında % 82.33'ünü oluşturmuştur. Çiçek yağı, her iki alıcı tür olan *Amaranthus retroflexus* ve *Poa annua* üzerinde güçlü bir inhibitör aktivite göstermiş ve bu da 5 mg/mL'de tohum çimlenmesini neredeyse tamamen bastırmış ve fitotoksisitesinden sorumlu en olası bileşik β-ödesmol'dür; karşılaştırıldığında, yaprak ve gövde yağları *A. retroflexus* üzerinde çok daha zayıf inhibitör aktivite ve *P. annua* üzerinde uyarıcı etki göstermiştir, test edilen konsantrasyon 2.5 mg/mL'nin altında bulunmuştur. Yağlardaki alkanların nispeten zayıf bitki büyüme düzenleyici aktivite gösterdiği bulunmuştur. Bu rapor, *O. acanthium* yağının kimyasal profili ve fitotoksik etkisi ile β-eudesmol'ün fitotoksikliği hakkında ilk rapordur.

Garsiya ve ark. (2019), araştırmalarında bu sonuca ulaşmışlardır. Bitkinin antiinflamatuar, antiproliferatif ve kardiyotonik özellikleri, *in silico, in vitro* ve *in vivo* yöntemlerle ekstreler ve bireysel bileşiklerle yapılan farmakolojik deneylerle doğrulanmıştır.

Negaresh (2018) araştırmalarında bu sonuca ulaşmışlar, *Onopordum*, Akdeniz ve İran-Turan bölgelerine özgü olan Asteraceae ailesinin son derece önemli cinslerinden biridir. Bu cins, ülkenin çoğu yerinde dağılmış olan 7 türden oluşur. *Onopordum* türlerinin % 12'si İran'da bulunmasına rağmen, çok az taksonomik çalışma yürütülmüştür ve bu cinsin hala bilinmeyen türleri olduğu anlaşılmaktadır.

Ghods ve ark. (2018) araştırmalarında bu sonuca ulaşmışlar, OSE'nin antihipertansif özelliği bulunmakta olup, önemli bir yan etkisi bulunmamaktadır.

Karimi ve ark.'nın (2017) araştırma sonuçları şunu göstermiştir, AMF ve PGPR aşılamasının biyoyararlanımlı Pb'yi, sürgün ve kök kuru madde verimini ve *O. acanthium* tarafından Pb alımını artırdığını göstermiş. Mikrobiyal aşılama, *O. acanthium* tarafından ekstre edilen Pb miktarını kontrolden 2-11 kat daha fazla artırmıştır. *O. acanthium*'un kökleri tarafından stabilize edilen Pb miktarı, AMF ve PGPR uygulamaları için sırasıyla

kontrolden 1.75-2.71 ve 1.25-1.53 kat daha fazla bulunmuştur. Bu nedenle, AMF ve PGPR ile aşılamanın, *O. acanthium* tarafından Pb ile kirlenmiş toprakların fitoremediasyonunu geliştirmek için umut verici bir strateji olarak kullanılabileceği sonucuna varılabilir.

Watanabe ve ark. (2014) araştırma sonuçları şunu göstermiştir, en aktif ekstre, iki flavonoitin, pektolarigenin (1) ve skutellarein 4-metil eter (2) ve iki seskiterpen laktonun, elemanolid 11(13)-dehidromelitensin β-hidroksiizobütirat (3) ve akantiolidin (4) biyolojik deney rehberliğinde izolasyonunu gerçekleştirmek için seçilmiştir. Tüm bileşikler ilk kez *O. acanthium*'dan izole edilmiş ve akantiolid (4) ilk kez tanımlanmıştır. Bileşik 3, buğday koleoptillerinin büyümesini güçlü bir şekilde engellemiş ve 1 orta düzeyde bir etki göstermiştir. Sonuçlar, bu bileşiklerin ekolojik sistemlerde ve tarım alanlarında *O. acanthium*'un istilasına katkıda bulunabileceğini göstermiştir.

Brutti ve ark. (2012) yaptığı bir araştırmada *Onopordum acanthium* L. (Asteraceae) peynirde pıhtılaştırma maddesi olarak çiçeklerini incelemiştir. Bu araştırmada, Onopordosin, Arjantin'deki Deneysel Üstün Gıda Teknolojisi Enstitüsü'nde duyusal panelistler tarafından analiz edilen yarı sert tipte bir peynir üretmek için pastörize sığır sütüyle bitkisel pıhtılaştırıcı olarak kullanılmış; panelistler farklı parametreleri değerlendirmiş ve onopordosin ile yapılan peynirin kalitesinin ticari peynirlerle benzer olduğu sonucuna varmıştır.

Cavers ve ark. (2011), araştırmalarında şunları belirttiler, Güney Avrupa ve güneybatı Asya'ya özgü olan bu bitki, Antarktika hariç tüm kıtalarda yaklaşık 50 ülkeye getirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nin bazı bölgelerinde küçük tahıl tarlalarını istila eden ve meralarda arzu edilen yem türleriyle rekabet eden oldukça rekabetçi bir türdür.

# 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bitkiler, tarih boyunca farklı kültürlerin geleneksel tıbbında önemli bir yer tutmuştur. Asteraceae familyasına ait ve iki yılda bir yetişen *O. acanthium*, halk arasında galagan olarak da bilinir. Geleneksel tıpta, bu bitki, iltihap giderici, tümör karşıtı ve kardiyotonik ajan olarak kullanılmaktadır. Dünya çapında yaygın olarak bulunan bu bitki, özellikle Avrupa ve Asya'da yetişmekte olup, Amerika ve Avustralya'ya da tanıtılmıştır. İlk yıl bitkisi, özellikle Avrupa mutfağında enginarın bir alternatifi olarak kullanılır; gövde ve tomurcukları, yemeklerde pişirilerek tüketilir. Ayrıca, bitkinin çiçek salkımları, süt endüstrisinde süt pıhtılaştırıcı ajan olarak kullanılabilen bir proteolitik enzim kompleksi olan "onopordosin" içerir.

*O. acanthium*'un kimyasal bileşimi, flavonoitler, fenilpropanoitler, lignanlar, triterpenoidler, seskiterpen laktonlar ve steroller gibi bileşiklerle zenginleşmiştir. Bitkinin antiinflamatuar, antiproliferatif ve kardiyotonik özellikleri, *in silico, in vit*ro ve *in vivo* yöntemlerle yapılan farmakolojik deneylerle doğrulanmıştır. Bu özellikler, bitkinin potansiyel terapötik faydalarını pekiştirmektedir.

*O. acanthium*, aynı zamanda yenilebilir bir bitki olmasının yanı sıra bal kaynağı olarak da kullanılmakta olup, antiinflamatuar, antitümör ve kardiyotonik etkileriyle dikkat çeker. Bitkinin geleneksel kullanımı, güvenli olduğunu ve toksik olmadığını ortaya koymuştur. Bu bulgular, *O. acanthium*'un koruyucu ve tıbbi bitki olarak potansiyelini göstermektedir. Özellikle yaprak, tohum ve seskiterpen laktonlar, triterpenoidler ve lignanlar gibi bileşenlerden elde edilen özler, anti-inflamatuar, antiproliferatif ve antihipertansif özelliklere sahip olup, kronik inflamasyonun tedavisinde ve çeşitli tümör tiplerinin önlenmesinde kullanılabilir.

Bu araştırma, *O. acanthium*'un ekstrelerinin farmakolojik etkilerini derinlemesine incelemeyi amaçlamıştır. Sonuçlar, *O. acanthium* meyvesinin metanol ekstresinin,

enfeksiyonların tedavisinde ve iltihapların giderilmesinde en güçlü etkiye sahip olabileceğini göstermektedir. Ayrıca, bu ekstresinin antiinflamatuar, antibakteriyel, antiviral ve bağışıklık sistemi destekleyici güçlü bir antioksidan etkisi olduğu tespit edilmiştir.

Araştırmanın bir diğer bulgusu ise, *O. acanthium*'un özlerinin potansiyel anti-diyabetik ve kan düşürücü etkiler gösterebileceğidir. Bu nedenle, bitkisel tedavi yaklaşımları, hastalıkların tedavisinde önemli bir alternatif olarak öne çıkmaktadır. Bitkiler, kimyasal ilaçlara kıyasla genellikle daha düşük yan etki profili gösterdiğinden, hastalıkların tedavisinde güvenli ve etkili bir seçenek sunar. Bu bağlamda, *O. acanthium*'un gelecekteki terapötik kullanımları için daha fazla araştırma yapılması gerektiği söylenebilir.

# KAYNAKLAR


Abuharfeil, N. M., Maraqa, A., & Von Kleist, S. (2000). Augmentation of natural killer cell activity in vitro against tumor cells by wild plants from Jordan. *Journal of Ethnopharmacology, 71*(1-2), 55–63. https://doi.org/10.1016/s0378-8741(99)00176-2

Abusamra, Y. A., Scuruchi, M., Habibatni, S., Maammeri, Z., Benayache, S., D'Ascola, A., Avenoso, A., Campo, G. M., & Spina, E. (2015). Evaluation of putative cytotoxic activity of crude extracts from *Onopordum acanthium* leaves and *Spartium junceum* flowers against the U-373 glioblastoma cell line. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences, 28*(4), 1225-1232.

Al-Snafi, A. E. (2020). Constituents and pharmacology of *Onopordum acanthium*. *IOSR Journal of Pharmacy, 10*(3), 7-14.

Angelov, G., Georgieva, S., & Petkova-Parlapanska, K. (2012). Antioxidant activity of extracts from cotton thistle (*Onopordum acanthium* L.). *Science & Technologies, 2*(3), 19-23.

Arfaoui, M. O., Renaud, J., Ghazghazi, H., Boukhchina, S., & Mayer, P. (2014). Variation in oil content, fatty acid and phytosterols profile of *Onopordum acanthium* L. during seed development. *Natural Product Research, 28*(24), 2293-2300. http://doi.org/10.1080/14786419.2014.940944

Babbar, N., Oberoi, H. S., Sandhu, S. K., & Bhargav, V. K. (2014). Influence of different solvents in extraction of phenolic compounds from vegetable residues and their evaluation as natural sources of antioxidants. *Journal of Food Science and Technology, 51*(11), 2568-2575. http://doi.org/10.1007/s13197-012-0754-4

Bachhawat, J. A., Shihabudeen, M. S., & Thirumurugan, K. (2011). Screening of fifteen Indian ayurvedic plants for alpha-glucosidase inhibitory activity and enzyme kinetics. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 3*(4), 267-274.

Balasundram, N., Sundram, K., & Samman, S. (2006). Phenolic compounds in plants and agri-industrial by-products: Antioxidant activity, occurrence, and potential uses. *Food Chemistry, 99*(1), 191-203. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2005.07.042

Baştürk, A., & Peker, S. (2021). Antioxidant Capacity, Fatty Acid Profile and Volatile Components of the *Onopordum anatolicum* and *Onopordum heteracanthum* Species Seeds Grown in Van, Turkey. *Journal of the Institute of Science and Technology*, 11(4), 2810-2822. https://doi.org/10.21597/jist.895713

Bizim Bitkiler. (2024) https://bizimbitkiler.org.tr/

Blois, M. S. (1958). Antioxidant determinations by the use of a stable free radical. *Nature, 181*, 1199-1200. http://doi.org/10.1038/1811199a0

Bogs, H. U., & Bogs, U. (1965). Constituents of *Onopordon acanthium* L.: Coumarins and flavones. *Pharmazie,* 20, 706–709.

Bogs, H. U., & Bogs, U. (1967). Über die Inhaltsstoffe von *Onopordon acanthium* L. *Pharmazie*, 22, 54–58.

Bohlmann, F., Kohn, S., & Waldau, E. (1966). Der Polyine des Subtribus Carduinae. *Chemische Berichte*, 99, 3201–3203.

Bruno, M., Maggio, A., Rosselli, S., Safder, M., & Bancheva, S. (2011). The metabolites of the genus *Onopordum* (Asteraceae): Chemistry and biological properties.

*Current Organic Chemistry, 15*(8), 888-927. http://doi.org/10.2174/138527211794518880

Brutti, C. B., Pardo, M. F., Caffini, N. O., & Natalucci, C. L. (2012). *Onopordum acanthium* L.(Asteraceae) flowers as coagulating agent for cheesemaking. LWT-Food Science and Technology, 45(2), 172-179. http://doi.org/10.1016/j.lwt.2011.09.001

Cavers, P., Qaderi, M., Threadgill, P., & Steel, M. (2011). The biology of Canadian weeds. 147. *Onopordum acanthium* L. *Canadian Journal of Plant Science*, 91(4), 739-758.

Csupor-Löffler, B., Hajdú, Z., Rethy, B., Zupkó, I., Máthé, I., Rédei, T., Falkay, G., & Hohmann, J. (2009). Antiproliferative activity of Hungarian Asteraceae species against human cancer cell lines, Part II. *Phytotherapy Research, 23*(8), 1109–1115. http://doi.org/10.1002/ptr.2755

Csupor-Löffler, B., Zupkó, I., Molnár, J., Forgó, P., & Hohmann, J. (2014). Bioactivity-guided isolation of antiproliferative compounds from the roots of *Onopordum acanthium*. *Natural Product Communications, 3*(3), 337–340. https://doi.org/10.1177/1934578X1400900313

Daci, A., Gold-Binder, M., Garzon, D., Patea, A., & Beretta, G. (2014). Standardization of solvent extracts from *Onopordum acanthium* fruits by GC-MS, HPLC-UV/DAD, HPLC-TQMS and 1H-NMR and evaluation of their inhibitory effects on the expression of IL-8 and E-selectin in immortalized endothelial cells (HUVECtert). *Natural Product Communications*, 9(7), 1934578X1400900716. https://doi.org/10.1177/1934578X1400900716

D'Amelia, V., Aversano, R., Chiaiese, P., & Carputo, D. (2018). The antioxidant properties of plant flavonoids: Their exploitation by molecular plant breeding.

*Phytochemistry Reviews, 17*(3), 611-625. https://doi.org/10.1007/s11101-018-9568-y

Da Silva Pinto, M., Lajolo, F. M., & Genovese, M. I. (2007). Bioactive compounds and antioxidant capacity of strawberry jams. *Plant Foods for Human Nutrition*, 62, 127–131. https://doi.org/10.1007/s11130-007-0052-x

Davis, P. (Ed.). (1982). *Flora of Turkey*. Edinburgh University Press.

Dias, M. C., Pinto, D. C., Freitas, H., Santos, C., & Silva, A. M. (2020). The antioxidant system in *Olea europaea* to enhanced UV-B radiation also depends on flavonoids and secoiridoids. *Phytochemistry, 170*, 112199. https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2019.112199

Edreva, A., Velikova, V., Tsonev, T., Dagnon, S., Gürel, A., Aktaş, L., & Gesheva, E. (2008). Stress-protective role of secondary metabolites: diversity of functions and mechanisms. *Genetic and Applied Plant Physiology*, 34(1-2), 67-78.

Eisenman, S. W., Zaurov, D. E., & Struwe, L. (2013). *Medicinal Plants of Central Asia: Uzbekistan and Kyrgyzstan*. New York: Springer, 178. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-3912-7_1

Esmaeili, A., & Saremnia, B. (2012). Preparation of extract-loaded nanocapsules from *Onopordon leptolepis* DC. *Industrial Crops and Products*, 37, 259-263. https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2011.12.010

Feretti, D., Zerbini, I., Zani, C., Ceretti, E., Moretti, M., & Monarca, S. (2007). *Allium cepa* chromosome aberration and micronucleus tests applied to study genotoxicity of extracts from pesticide-treated vegetables and grapes. *Food Additives and Contaminants, 24*(6), 561-572. https://doi.org/10.1080/02652030601113602

Folin, O., & Denis, W. (1912). On phosphotungstic-phosphomolybdic compounds as colour reagents. *The Journal of Biological Chemistry*, 12, 239-243. https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)88697-5

Gao, X., Cai, X., Yang, W., Chen, Y., Han, X., & Ji, L. (2018). Meta-analysis and critical review on the efficacy and safety of alpha-glucosidase inhibitors in Asian and non-Asian populations. *Journal of Diabetes Investigation*, 9(2), 321-331. https://doi.org/10.1111/jdi.12711

Garcia-Jacas, N., Galbany-Casals, M., Romashchenko, K., & Susanna, A. (2008). On the conflicting generic delineation in the *Onopordum* group (Compositae, Cardueae–Carduinae): a combined nuclear and plastid molecular approach. *Australian Systematic Botany*, 21(4), 301-311. https://doi.org/10.1071/SB08018

Garsiya, E. R., Konovalov, D. A., Shamilov, A. A., Glushko, M. P., & Orynbasarova, K. K. (2019). Traditional medicine plant, *Onopordum acanthium* L. (Asteraceae): chemical composition and pharmacological research. *Plants*, *8*(2), 40. https://doi.org/10.3390/plants8020040

Ghods, R., Gharouni, M., Amanlou, M., Sharifi, N., Ghobadi, A., & Amin, G. (2018). Effect of *Onopordon acanthium* L. as add-on antihypertensive therapy in patients with primary hypertension taking losartan: a pilot study. *Advances in Pharmaceutical Bulletin*, 8(1), 69-75. https://doi.org/10.15171/apb.2018.009

Grieve, M. (1971). *A Modern Herbal: The Medicinal, Culinary, Cosmetic, and Economic Properties, Cultivation, and Folklore of Herbs, Grasses, Fungi, Shrubs & Trees with All Their Modern Scientific Uses*, Volume 1. Dover Publications, New York, 888.

Gulcin, İ., & Alwasel, S. H. (2023). DPPH radical scavenging assay. *Processes*, 11(8), 2248. https://doi.org/10.3390/pr11082248

Habibatni, S., Zohra, A. F., Khalida, H., Anwar, S., Mansi, I., & Awadh Ali, N. A. (2017). *In vitro* antioxidant, Xanthine oxidase-inhibitory and *in vivo* Anti-inflammatory, analgesic, antipyretic activity of *Onopordum acanthium*. *International Journal of Phytomedicine*, 9(1), 92-100. https://doi.org/10.5138/09750185.2030

Hanhineva, K., Törrönen, R., Bondia-Pons, I., Pekkinen, J., Kolehmainen, M., Mykkänen, H., & Poutanen, K. (2010). Impact of dietary polyphenols on carbohydrate metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*, 11(4), 1365-1402. https://doi.org/10.3390/ijms11041365

Hassanzadeh, M., Sharifi, N., Mahernia, S., Rahimi, N., Dehpour, A. R., & Amanlou, M. (2019). Effects of Onopordia, a novel isolated compound from *Onopordon acanthium*, on pentylene tetrazole-induced seizures in mice: Possible involvement of nitric oxide pathway. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 30. https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2019.11.005

Heim, K. E., Tagliaferro, A. R., & Bobilya, D. J. (2002). Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism, and structure-activity relationships. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 13(10), 572-584. https://doi.org/10.1016/S0955-2863(02)00208-5

Ingkaninan, K., De Best, C. M., Van Der Heijden, R., Hofte, A. J. P., Karabatak, B., Irth, H., Tjaden, U. R., Van der Greef, J., & Verpoorte, R. (2000). High-performance liquid chromatography with on-line coupled UV, mass spectrometric and biochemical detection for identification of acetylcholinesterase inhibitors from

natural products. *Journal of Chromatography A, 872*(1-2), 61-73. https://doi.org/10.1016/s0021-9673(99)01292-3

Ivanova, L. R., Butenko, L. I., Ligai, L. V., & Sbezhneva, V. G. (2010). Determination of iridoids in the herb of *Onopordum acanthium*, genus *Onopordum*. *Chemistry of Plant Materials*, 4, 131–133.

Jing, W., Xiaolan, C., Yu, C., Feng, Q., & Haifeng, Y. (2022). Pharmacological effects and mechanisms of tannic acid. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 154, 113561. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113561

Jucá, M. M., Cysne Filho, F. M. S., de Almeida, J. C., Mesquita, D. D. S., Barriga, J. R. D. M., Dias, K. C. F., ... & Vasconcelos, S. M. M. (2020). Flavonoids: biological activities and therapeutic potential. *Natural Product Research*, 34(5), 692-705. https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1493588

Karakaya, S., Yuca, H., Yılmaz, G., Aydın, B., Tekman, E., Ekşi, G., ... & Güvenalp, Z. (2023). Phytochemical screening, biological evaluation, anatomical, and morphological investigation of Ferula tingitana L.(Apiaceae). *Protoplasma*, 260(6), 1581-1601. https://doi.org/10.1007/s00709-023-01874-2

Karimi, A., Khodaverdiloo, H., & Rasouli Sadaghiani, M. H. (1999). Fungi and bacteria as helping agents for remediation of a Pb-contaminated soil by *Onopordum acanthium*. *Caspian Journal of Environmental Sciences*, 15(3), 249-263.

Karl, C., Mueller, G., & Pedersen, P. A. (1976). Zur Phytochemie der Blüten von *Onopordon acanthium* L. (Eselsdistel). *Deutsche Apotheker Zeitung*, 116, 57-59.

Khalilova, A. Z., Shakurova, E. R., Nuriev, I. F., Akhmetova, V. R., Khalilov, L. M., & Dzhemilev, U. M. (2007). Triterpenoids of *Onopordum acanthium* (Asteraceae). *Rastitel'nye Resursy*, 43(1), 97-102.

Kim, M. K., Suk, J. H., Kwon, M. J., Chung, H. S., Yoon, C. S., Jun, H. J., Ko, J. H., Kim, T. K., Lee, S. H., Oh, M. K., Rhee, B. D., & Park, J. H. (2011). Nateglinide and acarbose for postprandial glucose control after optimizing fasting glucose with insulin glargine in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 92(3), 322-328. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2011.01.022

Kiselova, Y., Ivanova, D., Chervenkov, T., Gerova, D., Galunska, B., & Yankova, T. (2006). Correlation between the *in vitro* antioxidant activity and polyphenol content of aqueous extracts from Bulgarian herbs. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 20(11), 961-965. https://doi.org/10.1002/ptr.1985

Koc, S., Isgor, B. S., Isgor, Y. G., Moghaddam, N. S., & Yildirim, O. (2015). The potential medicinal value of plants from the Asteraceae family with antioxidant defense enzymes as biological targets. *Pharm Biol*, 53(5), 746-751. https://doi.org/10.3109/13880209.2014.942788

Koochek, M. H., Ghochani, A., & Pipelzadeh, M. H. (2000). Effect of *Onopordon acanthium* on full-thickness dermal wound healing in rabbits. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 8, 45-49.

Kumar, S., & Pandey, A. K. (2013). Chemistry and biological activities of flavonoids: An overview. *The Scientific World Journal*, 2013(1), 162750. https://doi.org/10.1155/2013/162750

Lajter, I. (2015). *Biologically active secondary metabolites from Asteraceae and Polygonaceae species* (PhD Thesis). Szeged, Hungary.

Lajter, I., Pan, S. P., Nikles, S., Ortmann, S., Vasas, A., Csupor-Löffler, B., Forgó, P., Hohmann, J., & Bauer, R. (2015). Inhibition of COX-2 and NF-κB1 gene expression, NO production, 5-LOX, and COX-1 and COX-2 enzymes by extracts and constituents of *Onopordum acanthium*. *Planta Med*, 81, 1270-1276. http://doi.org/10.1055/s-0035-1546242

Lim, T. K. (2014). *Edible medicinal and non-medicinal plants* (Vol. 7). Dordrecht, Netherlands: Springer.

Lin, D., Hu, L., You, H., Sarkar, D., Xing, B., & Shetty, K. (2010). Initial screening studies on the potential of high phenolic-linked plants. http://doi.org/10.1007/s11368-010-0214-6

Liu, X., Dong, M., Chen, X., Jiang, M., Lv, X., & Yan, G. (2007). Antioxidant activity and phenolics of an endophytic *Xylaria* sp. from *Ginkgo biloba*. *Food Chemistry*, 105(2), 548-554. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2007.04.008

Makkar, H. P. S. (2003). Measurement of total phenolics and tannins using Folin-Ciocalteu method. In *Quantification of tannins in tree and shrub foliage: A laboratory manual* (pp. 49-51). Dordrecht, Germany: Kluwer Academic Publishers. https://doi.org/10.1007/978-94-017-0273-7_3

Maleki, S. J., Crespo, J. F., & Cabanillas, B. (2019). Anti-inflammatory effects of flavonoids. *Food Chemistry*, *299*, 125124. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125124

Malekmohammadi, M., Koutroumpa, K., Crespo, M. B., Domina, G., Korotkova, N., Akhani, H., ... & Berendsohn, W. G. (2024). A taxonomic backbone for the

Plumbaginaceae (Caryophyllales). *PhytoKeys, 243*, 67. https://doi.org/10.3897/phytokeys.243.122784

Mamedov, N. A., Mehdiyeva, N. P., & Crake, L. E. (2015). Medicinal plants used in traditional medicine of the Caucasus and North America. *Journal of Medicinal Active Plants, 4*, 42-66.

Matthaus, B., Ozcan, M. M., & Al-Juhaimi, F. (2014). Fatty acid, tocopherol, and mineral contents of *Onopordum acanthium* seed and oil. *Chemistry of Natural Compounds, 50*, 1092-1093. https://doi.org/10.1007/s10600-014-1166-7

Molnár, J., Szebeni, G. J., Csupor-Löffler, B., Hajdú, Z., Szekeres, T., Saiko, P., Ocsovszki, I., Puskás, L. G., Hohmann, J., & Zupkó, I. (2016). Investigation of the antiproliferative properties of natural sesquiterpenes from *Artemisia asiatica* and *Onopordum acanthium* on HL-60 cells in vitro. *International Journal of Molecular Sciences, 17*(2), 83. https://doi.org/10.3390/ijms17020083

Mordes, J. P., & Alonso, L. C. (2015). Evaluation, medical therapy, and course of adult persistent hyperinsulinemic hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass surgery: A case series. *Endocrine Practice, 21*(3), 237-246. https://doi.org/10.4158/EP14118.OR

Móricz, Á. M., Krüzselyi, D., Alberti, Á., Darcsi, A., Horváth, G., Csontos, P., Béni, S., & Ott, P. G. (2017). Layer chromatography-bioassays directed screening and identification of antibacterial compounds from Scotch thistle. *Journal of Chromatography A, 1524*, 266-272. https://doi.org/10.1016/j.chroma.2017.09.062

Mortelmans, K., & Zeiger, E. (2000). The Ames Salmonella/microsome mutagenicity assay. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, 455*(1-2), 29-60. https://doi.org/10.1016/s0027-5107(00)00064-6

Muhamedov, H. S., & Acramov, S. T. (1977). The content of phospholipids and phytin in seeds of different plants. *Chemistry of Natural Compounds, 4*, 505–507.

Nampoothiri, S. V., Prathapan, A., Cherian, O. L., Raghu, K. G., Venugopalan, V. V., & Sundaresan, A. (2011). In vitro antioxidant and inhibitory potential of *Terminalia bellerica* and *Emblica officinalis* fruits against LDL oxidation and key enzymes linked to type 2 diabetes. *Food and Chemical Toxicology, 49*(1), 125-131. https://doi.org/10.1016/j.fct.2010.10.006

Negaresh, K. (2018). A New Record of the Genus *Onopordum* from Asteraceae for the Flora of Iran. *Taxonomy and Biosystematics*, 10(37), 79-86. https://doi.org/10.22108/tbj.2020.120793.1104

Nikolaeva, T. N., Lapshin, P. V., & Zagoskina, N. V. (2022). Method for determining the total content of phenolic compounds in plant extracts with Folin–Denis reagent and Folin–Ciocalteu reagent: Modification and comparison. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, *48*(7), 1519-1525. https://doi.org/10.1134/S1068162022070214

Nolasco, S. N., Bertoni, M. H., Malec, L., & Cattaneo, Y. P. (1987). Seeds of Onopordon acanthium L. (Scotch thistle), *Carduus acanthoides* L. (plumeless thistle) and *Cirsium vulgare* (Savi) Ten (bull thistle). Extracted crude oils and seed meals. *Anales de la Asociación Química Argentina, 75,* 29-34.

Ozkan, H., Yanmis, D., Karadayi, M., Bal, T., Baris, O., & Gulluce, M. (2014). Determination of genotoxic and antigenotoxic properties of essential oil from *Ferula orientalis* L. using Ames/Salmonella and E. coli WP2 bacterial test

systems. *Toxicology and Industrial Health, 30*(8), 714-723. https://doi.org/10.1177/0748233712462479

Petkov, V. (1982). *Modern phytotherapy*. State Publishing House. Medicina i fizkultura. Sofia, 513.

Pu, F., Ren, X. L., & Zhang, X. P. (2013). Phenolic compounds and antioxidant activity in fruits of six Diospyros kaki genotypes. *European Food Research and Technology, 237*, 923-932. https://doi.org/10.1007/s00217-013-2065-z

Qaderi, M. M., Cavers, P. B., & Bernards, M. A. (2003). Isolation and structural characterization of a water-soluble germination inhibitor from Scotch thistle (*Onopordum acanthium*) Cypselas. *Journal of Chemical Ecology, 29*, 2425–2438. https://doi.org/10.1023/A:1026397532000

Rajasekar, N., Sivanantham, A., Kar, A., Mukhopadhyay, S., Mahapatra, S. K., Paramasivam, S. G., & Rajasekaran, S. (2021). Anti-asthmatic effects of tannic acid from Chinese natural gall nuts in a mouse model of allergic asthma. *International Immunopharmacology, 98*, 107847. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107847

Randhir, R., Lin, Y. T., & Shetty, K. (2004). Stimulation of phenolics, antioxidant and antimicrobial activities in dark germinated mung bean sprouts in response to peptide and phytochemical elicitors. *Process Biochemistry, 39*(5), 637-646. https://doi.org/10.1016/S0032-9592(03)00197-3

Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Yang, M., & Rice-Evans, C. (1999). Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radical Biology & Medicine, 26*, 1231-1237. https://doi.org/10.1016/S0891-5849(98)00315-3

Robertovna, G. E., Alexeevich, K. D., Alexeevich, S. A., Petrovna, G. M., & Kenzhebaevna, O. K. (2019). A Traditional Medicine Plant, *Onopordum acanthium* L.(Asteraceae): Chemical Composition and Pharmacological Research. *Plants (Basel, Switzerland)*, 8(2), E40-E40. https://doi.org/10.3390/plants8020040

Šamec, D., Karalija, E., Šola, I., Vujčić Bok, V., & Salopek-Sondi, B. (2021). The role of polyphenols in abiotic stress response: The influence of molecular structure. *Plants, 10*(1), 118. https://doi.org/10.3390/plants10010118

Shabsoug, B., Khalil, R., & Abuharfeil, N. (2008). Enhancement of natural killer cell activity in vitro against human tumor cells by some plants from Jordan. *Journal of Immunotoxicology, 5*, 279-285. https://doi.org/10.1080/15376510802312027

Sharifi, N., Souri, E., Ziai, S. A., Amin, G., Amini, M., & Amanlou, M. (2013). Isolation, identification and molecular docking studies of a new isolated compound from *Onopordon acanthium*: a novel angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor. *Journal of Ethnopharmacology, 148*(3), 934-939. https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.05.046

Sharifi, N., Souri, E., Ziai, S. A., Amin, G., & Amanlou, M. (2013). Discovery of new angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors from medicinal plants to treat hypertension using an in vitro assay. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences, 21*, 74. https://doi.org/10.1186/2008-2231-21-74

Slinkard, K., & Singleton, V. L. (1977). Total phenol analysis: Automation and comparison with manual methods. *American Journal of Enology and Viticulture, 28*, 49-55. https://doi.org/10.5344/ajev.1977.28.1.49

Stace, C. (2010). *New flora of the British Isles*. Cambridge University Press.

Tahtadjan A. L. (1986). The system of magnoliophytes. Nauka; Leningrad, USSR:439 p.

Tehrani, B. E., Shahrestani, R., Bahmani, B., Mosaddegh, M., & Nader, N. (2017). Cytotoxic activity of plants from Ardebil province. *Research Journal of Pharmacognosy, 4*, 53.

The Plant List, *Onopordum acanthium*, http://www.theplantlist. org/tpl1.1/ record/ gcc-90654

Tonguç, M., & Erbaş, S. (2012). Evaluation of fatty acid compositions and some seed characters of common wild plant species of Turkey. *Turkish Journal of Agriculture and Forestry, 36*, 673-679. https://doi.org/10.3906/tar-1201-22

Tutin, T. G. (1976). Vol. 4: Plantaginaceae to Compositae (and Rubiaceae). *Flora Europea*, 505.

Turhan, K., Ozturkcan, S. A., Turgut, Z., Karadayi, M., & Gulluce, M. (2012). Protective properties of five newly synthesized cyclic compounds against sodium azide and *N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine genotoxicity. *Toxicology and Industrial Health, 28*(7), 605-613. https://doi.org/10.1177/0748233711416954

Tyumkina, T. V., Nuriev, I. F., Khalilov, L. M., Akhmetova, V. R., & Dzhemilev, U. M. (2009). PMR and 13C NMR spectra of biologically active compounds. XIII. Structure and stereochemistry of a new phenylpropanoid glycoside isolated from *Onopordum acanthium* seeds. *Chemistry of Natural Compounds, 45*, 61-65. https://doi.org/10.1007/s10600-009-9254-9

Ugur A., Sarac N., Duru M. E. (2011). Chemical composition and antimicrobial activity of endemic *Onopordum caricum*. *Middle-East Journal of Scientific Research,* 8, 594-598.

USDA. (2024). https://plants.sc.egov.usda.gov/plant-profile/ONAC

Ul'chenko, N. T., Gigienova, É. I., Abdullaev, U. A., & Umarov, A. U. (1979). Nonglyceride complex of the seed oil of *Onopordum acanthium*. *Chemistry of Natural Compounds, 15*, 533-536. https://doi.org/10.1007/BF00565918

Ul'chenko, N. T., Gigienova, E. I., & Umarov, A. U. (1978). Epoxytriglyceride oils of the seeds of *Onopordum acanthium*. *Chemistry of Natural Compounds, 14*, 438-439. https://doi.org/10.1007/BF00565255

Ul'chenko, N. T., Gusakova, S. D., & Glishenkova, A. I. (1993). Oxygenated triacylglycerols of the lipids of *Onopordum acanthium* seeds. *Chemistry of Natural Compounds, 29*, 578-581. https://doi.org/10.1007/BF00630200

Velderrain-Rodríguez, G. R., Palafox-Carlos, H., Wall-Medrano, A., Ayala-Zavala, J. F., Chen, C. O., Robles-Sánchez, M., ... & González-Aguilar, G. A. (2014). Phenolic compounds: their journey after intake. *Food & Function, 5*(2), 189-197. https://doi.org/10.1039/C3FO60361J

Wang, D., Bădărau, A. S., Swamy, M. K., Shaw, S., Maggi, F., Da Silva, L. E., ... & Atanasov, A. G. (2019). *Arctium* species secondary metabolites chemodiversity and bioactivities. *Frontiers in Plant Science, 10*, 834. https://doi.org/10.3389/fpls.2019.00834

Watanabe, Y., Novaes, P., Varela, R. M., Molinillo, J. M. G., Kato-Noguchi, H., & Macías, F. A. (2014). Phytotoxic potential of *Onopordum acanthium* L. (Asteraceae). *Chemistry & Biodiversity, 11*, 1247-1255. https://doi.org/10.1002/cbdv.201400070

Wayne, P. A. (2009). Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) method for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard-8th ed, CLSI document M07-A8, USA.

Wei, C., Zhou, S., Shi, K., Zhang, C., & Shao, H. (2020). Chemical profile and phytotoxic action of *Onopordum acanthium* essential oil. *Scientific Reports*, 10(1), 13568. https://doi.org/10.1038/s41598-020-70463-7

Zare, K., Nazemyeh, H., Lotfipour, F., Farabi, S., Ghiamirad, M., & Barzegari, A. (2014). Antibacterial activity and total phenolic content of the *Onopordum acanthium* L. seeds. *Pharmaceutical Sciences, 20*(1), 6-11.

Zhang, M., Feng, R., Yang, M., Qian, C., Wang, Z., Liu, W., & Ma, J. (2019). Effects of metformin, acarbose, and sitagliptin monotherapy on gut microbiota in Zucker diabetic fatty rats. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, *7*(1), e000717. http://doi.org/10.1136/bmjdrc-2019-000717

Zhelev, I., Merdzhanov, P., Angelova-Romova, M., Zlatanov, M., Antova, G., Dimitrova-Dyulgerova, I., & Stoyanova, A. (2014). Lipid composition of *Carduus thoermeri* Weinm, *Onopordum acanthium* L. and *Silybum marianum* L., growing in Bulgaria. *Bulgarian Journal of Agricultural Science, 20*(3), 622-627.

# EKLER

## EK-1. Etik Bildirim ve İntihal Beyan Formu

**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**
Graduate School of Health Sciences

**ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU**[1]

| | |
|---|---|
| Öğrencinin Adı ve Soyadı | |
| Öğrencinin Numarası | |
| Ana Bilim Dalı | |
| Öğrencinin Kayıtlı Olduğu Program Türü | Yüksek Lisans |

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

| Bölümler | Benzerlik Oranı | Maksimum Benzerlik Oranları |
|---|---|---|
| **I.** Giriş | % 0 | % 15 |
| **II.** Genel Bilgiler | % 14 | % 35 |
| **III.** Materyal ve Metod | % 25 | % 35 |
| **IV.** Bulgular | % 7 | % 15 |
| **V.** Tartışma | % 4 | % 20 |

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

| **Tez Yazarı (Öğrenci)** | **Tez Danışmanı** |
|---|---|
| **24.1.2025** | **24.1.2025** |
| İmza: | İmza: |

[1] Bu form bilgisayar ortamında doldurulmalı, çıktısı imzalanıp tezin Ekler kısmına EK-1 olarak eklenmelidir.

## EK-2. Etik Kurul Onay Formu

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

Sayı : 93722986.12/
Konu: Birim Etik Kurul Kararı

29/05/2024

İlgi: 10.05.2024 tarih ve 2400153915 sayılı dilekçeniz.

Fakültemiz Birim Etik Kurulunun 29.05.2024 tarihinde 12 numaralı kararı ile danışmanı olduğunuz Yüksek Lisans öğrencisi "Onopordum acanthium L. (Asteraceae) Türü Üzerinde Farmakognozik Araştırmalar" (İn vitro) başlıklı çalışma etik kurulumuz tarafından kabul edilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

**Karar -12-** Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı öğretim üyesi danışmanı olduğu yüksek lisans öğrencisi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarlarında yürütecceği "Onopordum acanthium L. (Asteraceae) Türü Üzerinde Farmakognozik Araştırmalar" (İn vitro) başlıklı araştırma çalışması ile ilgili 10.05.2024 tarih ve 2400153915 sayılı yazısı ile ekleri görüşüldü.

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