



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DOKTORA
TEZİ**

**HALK ARASINDA SANTRAL SİNİR SİSTEMİ
RAHATSIZLIKLARININ TEDAVİSİNDE KULLANILAN
BİTKİLERİN FİTOKİMYASAL VE BİYOLOJİK
ETKİ AÇISINDAN İNCELENMESİ**

FATMA TUĞÇE GÜRAĞAÇ DERELİ

FARMAKOGNOZİ ANABİLİM DALI

NİSAN 2019



**HALK ARASINDA SANTRAL SİNİR SİSTEMİ RAHATSIZLIKLARININ
TEDAVİSİNDE KULLANILAN BİTKİLERİN FİTOKİMYASAL VE
BİYOLOJİK ETKİ AÇISINDAN İNCELENMESİ**

Fatma Tuğçe GÜRAĞAÇ DERELİ

**DOKTORA TEZİ
FARMAKOGNOZİ ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

NİSAN 2019

Fatma Tuğçe GÜRAĞAÇ DERELİ tarafından hazırlanan "HALK ARASINDA SANTRAL SİNİR SİSTEMİ RAHATSIZLIKLARININ TEDAVİSİNDE KULLANILAN BİTKİLERİN FİTOKİMYASAL VE BİYOLOJİK ETKİ AÇISINDAN İNCELENMESİ" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ / ~~OY ÇOKLUĞU~~ ile Gazi Üniversitesi Farmakognozi Anabilim Dalında DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Esra AKKOL

Farmakognozi Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~



Başkan: Prof. Dr. Bilge ŞENER

Farmakognozi Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~



Üye: Prof. Dr. Nurgün KÜÇÜKBOYACI

Farmakognozi Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~



Üye: Prof. Dr. Hayriye Gülçin SALTAN İŞCAN

Farmakognozi Anabilim Dalı, Ankara Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~



Üye: Prof. Dr. İffet İrem TATLI ÇANKAYA

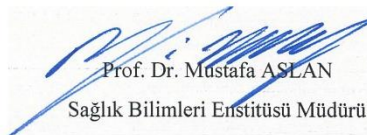
Farmasötik Botanik Anabilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~



Tez Savunma Tarihi: 29/04/2019

Jüri üyeleri tarafından DOKTORA tezi olarak uygun görülmüş olan bu tez Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararı ile onaylanmıştır.



Prof. Dr. Mustafa ASLAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.



Fatma Tuğçe GÜRAĞAÇ DERELİ

29/04/2019

HALK ARASINDA SANTRAL SİNİR SİSTEMİ RAHATSIZLIKLARININ
TEDAVİSİNDE KULLANILAN BİTKİLERİN FİTOKİMYASAL VE BİYOLOJİK ETKİ
AÇISINDAN İNCELENMESİ
(Doktora Tezi)

Fatma Tuğçe GÜRAĞAÇ DERELİ

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Nisan 2019

ÖZET

Türkiye’de yapılan etnobotanik çalışmalarda, halk arasında santral sinir sistemi rahatsızlıklarına karşı kullanılan pek çok bitki olduğu tespit edilmiştir. Çalışmada, halk arasında bu amaçla kullanıldığı belirlenen *Centaurea kurdica* Reichardt, *Corydalis erdelii* Zucc., *Lotus corniculatus* L. subsp. *corniculatus*, *Melilotus officinalis* (L.) Pall., *Primula vulgaris* Huds. ve *Xanthium orientale* L. subsp. *italicum* (Moretti) Greuter bitkilerinin depresyon üzerindeki etkinliklerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu bağlamda, *C. kurdica* bitkisinin çiçekleri ile dal ve yapraklarından; *C. erdelii*, *M. officinalis* ve *X. orientale* subsp. *italicum* bitkilerinin yapraklarından; *L. corniculatus* subsp. *corniculatus* bitkisinin toprak üstü kısımlarından; *P. vulgaris* bitkisinin ise rizomlarından halk arasındaki kullanılışları göz önünde bulundurularak öncelikle sulu ekstreler, sonrasında ise sırasıyla n-hekzan, etil asetat (EtOAc) ve metanol (MeOH) ekstreleri hazırlanmıştır. Hazırlanan ekstrelerin etkinlikleri çeşitli in vivo depresyon modelleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Uygulanan deney modellerinde, *C. kurdica* bitkisinin dal ve yapraklarından hazırlanan n-hekzan ekstresi ile çiçeklerinden hazırlanan metanollü ekstrenin yüksek antidepresan aktivite göstermesi nedeniyle, bu bitki üzerinde “Biyolojik Aktivite ile Yönlendirilen Fraksiyonlama (BAYF)” çalışmalarının yürütülmesine karar verilmiştir. Bu doğrultuda, *C. kurdica* bitkisinin dal ve yapraklarından hazırlanan n-hekzan ekstresi, silika jel kolon kromatografisi ile fraksiyonlanarak 5 ana fraksiyon [Fr. (1-42); Fr. (43-78); Fr. (79-105); Fr. (106-139); Fr. (140-183)] elde edilmiştir. Elde edilen fraksiyonlardan Fr. (43-78) ve Fr. (140-183)’ün, kullanılan depresyon modellerinde önemli derecede aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Bu fraksiyonlar üzerinde yapılan izolasyon çalışmalarında Fr. (43-78)’den β -sitosterol ve stigmasterolden oluşan bir karışım ile β -amirin, Fr. (140-183)’den ise kostunolit izole edilmiştir. Biyolojik aktivite çalışmalarında aktif çıkan bir diğer ekstre olan ve *C. kurdica* bitkisinin çiçeklerinden hazırlanan MeOH ekstresi ise RP-18 silika jel kolon kullanılmak suretiyle vakum sıvı kromatografisine tatbik edilmiş ve [Fr. (1-4); Fr. (5-8); Fr. (9-23); Fr. (24-28)] olmak üzere 4 ana fraksiyon elde edilmiştir. Elde edilen fraksiyonlardan Fr. (9-23)’ün kullanılan depresyon modellerinde önemli derecede aktivite göstermesi nedeniyle, bu fraksiyon üzerinde yapılan izolasyon çalışmalarında kersitrin, izokersetin ve naringenin-7-O-glukopiranozit izole edilmiştir. Sonuç olarak, *C. kurdica* bitkisinin depresyona karşı gösterdiği aktivitenin içerdiği sterol, flavonoit ve terpen türevi bileşiklerden kaynaklanıyor olabileceği belirlenmiştir.

Bilim Kodu : 1017
Anahtar Kelimeler : Etnobotanik, Asteraceae, *Centaurea kurdica*, Depresyon, Flavonoit, Sterol, Seskiterpen lakton
Sayfa Adedi : 206
Danışman : Prof. Dr. Esra AKKOL

INVESTIGATION OF PHYTOCHEMICAL PROPERTIES AND BIOLOGICAL
EFFECTS OF THE PLANTS USED FOR THE TREATMENT OF CENTRAL
NERVOUS SYSTEM DISORDERS IN FOLK MEDICINE

(Ph. D. Thesis)

Fatma Tuğçe GÜRAĞAÇ DERELİ

GAZİ UNIVERSITY

INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

April 2019

ABSTRACT

In ethnobotanical studies conducted in Turkey, it was determined that there are numerous plants used for the treatment of central nervous system disorders among the people. The present study aimed to investigate the antidepressant efficacy of several plants which are used for central nervous system disorders among the people such as *Centaurea kurdica* Reichardt, *Corydalis erdelii* Zucc., *Lotus corniculatus* L. subsp. *corniculatus*, *Melilotus officinalis* (L.) Pall., *Primula vulgaris* Huds. and *Xanthium orientale* L. subsp. *italicum* (Moretti) Greuter. In this context, taking into account the use of plants among the population, firstly the aqueous extracts and then n-hexane, ethyl acetate (EtOAc) and methanol (MeOH) extracts were prepared from the branches, leaves and flowers of *C. kurdica*, leaves of *C. erdelii*, *M. officinalis* and *X. orientale* subsp. *italicum*, aerial parts of *L. corniculatus* subsp. *corniculatus* and rhizomes of *P. vulgaris*, successively. The efficacy of the prepared extracts were evaluated using several in vivo models of depression. As the n-hexane extract prepared from the branches and leaves and the methanolic extract prepared from the flowers of *C. kurdica* showed high antidepressant activity in depression models, it was decided to conduct bioactivity guided fractionation technique on *C. kurdica*. In this respect, the n-hexane extract was fractionated by silica gel column chromatography to yield 5 main fractions [Fr. (1-42); Fr. (43-78); Fr. (79-105); Fr. (106-139); Fr. (140-183)]. Fr. (43-78) and Fr. (140-183) showed significant activity in the used depression models. According to isolation studies on these fractions, β -amyrin and the mixture of β -sitosterol and stigmasterol were isolated from Fr. (43-78) and costunolide was isolated from Fr. (140-183). The MeOH extract was applied to the vacuum liquid chromatography by using RP-18 silica gel column fractionation was performed to obtain four main fractions [Fr. (1-4); Fr. (5-8); Fr. (9-23); Fr. (24-28)]. Fr. (9-23) showed significant antidepressant activity in the used models. During the isolation studies on this fraction quercitrin, isoquercetin and naringenin-7-O- glucopyranoside were obtained. Consequently, the efficacy of *C. kurdica* against depression could be due to its sterol, flavonoid and terpene derivative compounds.

Science Code : 1017

Key Words : Ethnobotany, Asteraceae, *Centaurea kurdica*, Depression, Flavonoid, Sterol, Sesquiterpene lactone

Page Number : 206

Advisor : Prof. Dr. Esra AKKOL

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarımı yürütürken bilgi ve tecrübeleri ile bana her konuda destek olan, öğrencisi olduğum günden bu yana rehberliğini benden hiçbir zaman esirgemeyen, çıktığım bilim yolunu ışığı ile aydınlatan danışman hocam Sayın Prof. Dr. Esra AKKOL'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bitki örneklerimi toplamak üzere gerçekleştirdiğim arazi çalışmalarında ve örneklerimin teşhisi konusunda bilgi birikimini benimle paylaşan hocalarım Sayın Prof. Dr. Hayri DUMAN, Prof. Dr. Hasan ÖZÇELİK, Doç. Dr. Bintuğ ÖZTÜRK, Doç. Dr. Mehmet Erkan UZUNHİSARCIKLİ ile Araş. Gör. Dr. Ufuk ÖZBEK'e çok teşekkür ederim.

Fitokimyasal çalışmalarım süresince yardımlarını benden esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Nurgün KÜÇÜKBOYACI, Prof. Dr. İlhan GÜRBÜZ ve Prof. Dr. Funda Nuray YALÇIN hocalarıma; çalışmalarım sırasında Anabilim Dalı'nın tüm imkanlarını bana sağlayan Farmakognozi Anabilim Dalı Başkanı hocam Sayın Prof. Dr. Didem DELİORMAN ORHAN'a ve Farmakognozi Anabilim Dalı'ndaki tüm öğretim üye ve yardımcılara; ilgi ve desteğini her zaman yanında hissettiğim hocam Sayın Doç. Dr. Zeynep Şafak TEKSİN'e; daima destekçim olan arkadaşlarım Dr. Ecz. Mert İLHAN ve Arş. Gör. Safa GÜMÜŞOK'a teşekkür ederim.

Sevgi ve desteğin kilometrelerden bağımsız olduğunu bana daima hissettiren sevgili ağabeylerim ile dünyaya geldiğim günden bu yana, iyi bir insan olarak yetişmem için elinden gelen her şeyi yapan sevgili anne ve babama minnettarım.

Tanıştığımız günden bu yana, yan yana olamadığımız anlar da dahil olmak üzere, her an ve her konuda desteğini yanımda hissettiğim hayat arkadaşım, değerli eşim Ecz. Ömer Faruk DERELİ'ye çok teşekkür ederim.

Öğretim Üyesi Yetiştirme Programı'na ve tez çalışmamı 02/2018-04 proje kodu ile destekleyen Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	xiv
RESİMLERİN LİSTESİ	xv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xvi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Depresyon Nedir?.....	3
2.1.1. Depresyonun epidemiyolojisi.....	3
2.1.2. Depresyonun etiyolojisi	4
2.1.3. Depresyonun teşhisi	16
2.1.4. Depresyonda tedavi yöntemleri.....	18
2.1.5. Depresyona karşı etkinliğin tayininde kullanılan araştırma yöntemleri ...	22
2.1.6. Halk arasında depresyon tedavisinde yaygın olarak kullanılan doğal kaynaklar üzerinde yapılan biyoaktivite çalışmaları.....	27
2.2. Çalışma Materyallerinin Geleneksel Kullanımı	30
2.3. Botanik Bilgiler	31
2.3.1. Asteraceae (Compositae) familyası.....	31
2.3.2. <i>Centaurea</i> L. cinsi.....	38
2.3.3. <i>Centaurea kurdica</i> Reichardt	43
2.4. <i>Centaurea</i> Türlerinin Halk Arasında ve Geleneksel Tedavi Sistemlerinde Kullanılışı.....	47

Sayfa

2.5. <i>Centaurea</i> Türleri Üzerinde Yapılan Fitokimyasal Çalışmalar ve Biyolojik Aktivite Çalışmaları.....	50
2.5.1. <i>Centaurea</i> türleri üzerinde yapılan fitokimyasal çalışmalar	50
2.5.2. <i>Centaurea</i> türlerinin uçucu yağları üzerinde yapılan çalışmalar	92
2.5.3. <i>Centaurea</i> türleri üzerinde yapılan biyoaktivite çalışmaları.....	97
2.5.4. <i>Centaurea</i> türleri üzerinde yapılan nörotoksisite çalışmaları	104
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	105
3.1. Gereç	105
3.1.1. Bitki materyali.....	105
3.1.2. Kullanılan cihazlar	106
3.1.3. Kullanılan kimyasal maddeler ve sarf malzemeler	106
3.2. Yöntem.....	107
3.2.1. Kimyasal çalışmalar	107
3.2.2. Yapı tayini çalışmaları	118
3.2.3. Biyolojik aktivite çalışmaları	119
3.2.4. İstatistiksel analiz.....	122
4. BULGULAR	123
4.1. Kimyasal Deney Bulguları	123
4.1.1. Yapı tayini	123
4.2. Biyolojik Aktivite Deney Bulguları	150
4.2.1. Zorunlu yüzme testi sonuçları	150
4.2.2. Kuyruktan asma testi sonuçları	153
4.2.3. Tetrabenazin-nedenli lokomotor aktivite baskılanmasının, pitozis ve hipotermisinin inhibisyonu testlerinin sonuçları	156
5. TARTIŞMA	159
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	165
KAYNAKLAR	167

	Sayfa
EKLER.....	201
EK-1. Deney hayvanları yerel etik kurul onayı	202
EK-2. Araştırma izni.....	203
ÖZGEÇMİŞ	204

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Kaynak verilere göre <i>Centaurea kurdica</i> bitkisinin Türkiye’deki yayılışı	44
Çizelge 2.2. <i>Centaurea</i> türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar	52
Çizelge 2.3. <i>Centaurea</i> türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar	53
Çizelge 2.4. <i>Centaurea</i> türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar	54
Çizelge 2.5. <i>Centaurea</i> türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar	56
Çizelge 2.6. <i>Centaurea</i> türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar	58
Çizelge 2.7. <i>Centaurea</i> türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar	59
Çizelge 2.8. <i>Centaurea</i> türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar	60
Çizelge 2.9. <i>Centaurea</i> türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar	61
Çizelge 2.10. <i>Centaurea</i> türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar	61
Çizelge 2.11. <i>Centaurea</i> türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar	62
Çizelge 2.12. <i>Centaurea</i> türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar	62
Çizelge 2.13. <i>Centaurea</i> türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar	63
Çizelge 2.14. <i>Centaurea</i> türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar	63
Çizelge 2.15. <i>Centaurea</i> türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar	64
Çizelge 2.16. <i>Centaurea</i> türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar	64
Çizelge 2.17. <i>Centaurea</i> türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar	65
Çizelge 2.18. <i>Centaurea</i> türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar	65
Çizelge 2.19. <i>Centaurea</i> türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar	66
Çizelge 2.20. <i>Centaurea</i> türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar	66
Çizelge 2.21. <i>Centaurea</i> türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar	67
Çizelge 2.22. <i>Centaurea</i> türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar	68
Çizelge 2.23. <i>Centaurea</i> türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar	69
Çizelge 2.24. <i>Centaurea</i> türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar	70

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.25. <i>Centaurea</i> türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar	71
Çizelge 2.26. <i>Centaurea</i> türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar	71
Çizelge 2.27. <i>Centaurea</i> türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar	72
Çizelge 2.28. <i>Centaurea</i> türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar	72
Çizelge 2.29. <i>Centaurea</i> türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar	73
Çizelge 2.30. <i>Centaurea</i> türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar	73
Çizelge 2.31. <i>Centaurea</i> türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar	73
Çizelge 2.32. <i>Centaurea</i> türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar	74
Çizelge 2.33. <i>Centaurea</i> türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar	74
Çizelge 2.34. <i>Centaurea</i> türlerinden izole edilen triterpenler.....	76
Çizelge 2.35. <i>Centaurea</i> türlerinden izole edilen steroller	78
Çizelge 2.36. <i>Centaurea</i> türlerinden izole edilen alkaloitler	78
Çizelge 2.37. <i>Centaurea</i> türlerinden izole edilen organik asitler	80
Çizelge 2.38. <i>Centaurea</i> türlerinden izole edilen antosiyaninler.....	82
Çizelge 2.39. <i>Centaurea</i> türlerinden izole edilen flavonoitler.....	83
Çizelge 2.40. <i>Centaurea</i> türlerinden izole edilen flavonoitler.....	85
Çizelge 2.41. <i>Centaurea</i> türlerinden izole edilen flavonoitler.....	85
Çizelge 2.42. <i>Centaurea</i> türlerinden izole edilen flavonoitler.....	86
Çizelge 2.43. <i>Centaurea</i> türlerinden izole edilen flavonoitler.....	87
Çizelge 2.44. <i>Centaurea</i> türlerinden izole edilen flavonoitler.....	88
Çizelge 2.45. <i>Centaurea</i> türlerinden izole edilen flavonoitler.....	89
Çizelge 2.46. <i>Centaurea</i> türlerinden izole edilen kumarinler.....	90
Çizelge 2.47. <i>Centaurea</i> türlerinden izole edilen lignanlar	91
Çizelge 2.48. <i>Centaurea</i> türlerinden izole edilen poliasetilenler.....	91
Çizelge 2.49. Çeşitli <i>Centaurea</i> türlerinden izole edilen uçucu yağların temel bileşenleri	92

Çizelge	Sayfa
Çizelge 3.1. Çalışılan bitkiler ile ilgili bilgiler	105
Çizelge 3.2. Fitokimyasal analizlerde kullanılan cihazlar ve marka bilgileri.....	106
Çizelge 3.3. Deneylerde kullanılan madde ve solvanlar ile marka bilgileri	106
Çizelge 3.4. Elde edilen sulu ekstraktların verimleri	107
Çizelge 3.5. Elde edilen <i>n</i> -hekzan, etil asetat ve metanol ekstraktlarının verimleri	108
Çizelge 3.6. RP-18 kolonda kullanılan solvan sistemi	114
Çizelge 3.7. LC-QTOF-MS hareketli faz bileşimi ve uygulanan gradient	119
Çizelge 4.1. CK-1 bileşiğinin ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR spektroskopik değerleri (CDCl ₃ , ¹ H: 400 MHz, ¹³ C: 100 MHz).....	125
Çizelge 4.2. CK-3 bileşiğinin ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR spektroskopik değerleri (CDCl ₃ , ¹ H: 600 MHz, ¹³ C: 150 MHz).....	132
Çizelge 4.3. CK-4 bileşiğinin ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR spektroskopik değerleri (CD ₃ OD, ¹ H: 400 MHz, ¹³ C: 100 MHz).....	137
Çizelge 4.4. CK-5 bileşiğinin ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR spektroskopik değerleri (DMSO, ¹ H: 400 MHz, ¹³ C: 100 MHz).....	142
Çizelge 4.5. CK-6 bileşiğinin ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR spektroskopik değerleri (DMSO, ¹ H: 400 MHz, ¹³ C: 100 MHz).....	147
Çizelge 4.6. Türkiye’de halk arasında santral sinir sistemi rahatsızlıklarının tedavisinde kullanılan bazı bitkilerden hazırlanan sulu ekstraktların farelerde zorunlu yüzme testindeki etkileri	150
Çizelge 4.7. Türkiye’de halk arasında santral sinir sistemi rahatsızlıklarının tedavisinde kullanılan bazı bitkilerden hazırlanan <i>n</i> -hekzan, EtOAc ve MeOH ekstraktlarının farelerde zorunlu yüzme testindeki etkileri.....	151
Çizelge 4.8. <i>C. kurdica</i> bitkisinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan <i>n</i> -hekzan ekstresinden silika jel kolon kromatografisi tekniği kullanılarak elde edilen fraksiyonların farelerde zorunlu yüzme testindeki etkileri	152
Çizelge 4.9. <i>C. kurdica</i> bitkisinin çiçeklerinden hazırlanan MeOH ekstresinden RP-18 silika jel vakum sıvı kromatografisi ve silika jel kolon kromatografisi teknikleri kullanılarak elde edilen fraksiyonların farelerde zorunlu yüzme testindeki etkileri	152
Çizelge 4.10. Türkiye’de halk arasında santral sinir sistemi rahatsızlıklarının tedavisinde kullanılan bazı bitkilerden hazırlanan sulu ekstraktların farelerde kuyruktan asma testindeki etkileri.....	153

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.11. Türkiye’de halk arasında santral sinir sistemi rahatsızlıklarının tedavisinde kullanılan bazı bitkilerden hazırlanan <i>n</i> -hekzan, EtOAc ve MeOH ekstralarının farelerde kuyruktan asma testindeki etkileri	154
Çizelge 4.12. <i>C. kurdica</i> bitkisinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan <i>n</i> -hekzan ekstresinden silika jel kolon kromatografisi tekniği kullanılarak elde edilen fraksiyonların farelerde kuyruktan asma testindeki etkileri.....	155
Çizelge 4.13. <i>C. kurdica</i> bitkisinin çiçeklerinden hazırlanan MeOH ekstresinden RP-18 silika jel vakum sıvı kromatografisi ve silika jel kolon kromatografisi teknikleri kullanılarak elde edilen fraksiyonların farelerde kuyruktan asma testindeki etkileri	155
Çizelge 4.14. Türkiye’de halk arasında santral sinir sistemi rahatsızlıklarının tedavisinde kullanılan bazı bitkilerden hazırlanan sulu ekstraların farelerde tetrabenazin-nedenli lokomotor aktivite baskılanmasının, pitozis ve hipotermiminin inhibisyonu testlerindeki etkileri	156
Çizelge 4.15. Türkiye’de halk arasında santral sinir sistemi rahatsızlıklarının tedavisinde kullanılan bazı bitkilerden hazırlanan <i>n</i> -hekzan, EtOAc ve MeOH ekstralarının farelerde tetrabenazin-nedenli lokomotor aktivite baskılanmasının, pitozis ve hipotermiminin inhibisyonu testlerindeki etkileri	157
Çizelge 4.16. <i>C. kurdica</i> bitkisinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan <i>n</i> -hekzan ekstresinden silika jel kolon kromatografisi tekniği kullanılarak elde edilen fraksiyonların farelerde tetrabenazin-nedenli lokomotor aktivite baskılanmasının, pitozis ve hipotermiminin inhibisyonu testlerindeki etkileri	158
Çizelge 4.17. <i>C. kurdica</i> bitkisinin çiçeklerinden hazırlanan MeOH ekstresinden RP-18 silika jel vakum sıvı kromatografisi ve silika jel kolon kromatografisi teknikleri kullanılarak elde edilen fraksiyonların farelerde tetrabenazin-nedenli lokomotor aktivite baskılanmasının, pitozis ve hipotermiminin inhibisyonu testlerindeki etkileri	158

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Depresyon risk faktörleri	5
Şekil 2.2. <i>Centaurea kurdica</i> bitkisinin Türkiye’deki yayılışı	46
Şekil 3.1. <i>C. kurdica</i> bitkisinin dal ve yapraklarından hazırlanan <i>n</i> -hekzan ekstresinden silika jel kolon kromatografisi ile elde edilen fraksiyonlar/bileşikler	112
Şekil 3.2. <i>C. kurdica</i> bitkisinin çiçeklerinden hazırlanan MeOH ekstresinden ters faz (RP-18) silika jel vakum sıvı ve silika jel kolon kromatografisi teknikleri ile elde edilen fraksiyonlar/bileşikler	117
Şekil 4.1. CK-1 bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃)	126
Şekil 4.2. CK-1 bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl ₃)	127
Şekil 4.3. CK-2 bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃)	129
Şekil 4.4. CK-2 bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl ₃)	130
Şekil 4.5. CK-3 bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu (600 MHz, CDCl ₃)	133
Şekil 4.6. CK-3 bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu (150 MHz, CDCl ₃)	134
Şekil 4.7. CK-3 bileşiğine ait ESI-MS spektrumu	135
Şekil 4.8. CK-4 bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, CD ₃ OD)	138
Şekil 4.9. CK-4 bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu (100 MHz, CD ₃ OD)	139
Şekil 4.10. CK-4 bileşiğine ait ESI-MS spektrumu	140
Şekil 4.11. CK-5 bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO)	143
Şekil 4.12. CK-5 bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu (100 MHz, DMSO)	144
Şekil 4.13. CK-5 bileşiğine ait ESI-MS spektrumu	145
Şekil 4.14. CK-6 bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO)	148
Şekil 4.15. CK-6 bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu (100 MHz, DMSO)	149
Şekil 4.16. CK-6 bileşiğine ait ESI-MS spektrumu	150

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 2.1. <i>Centaurea kurdica</i> Reichardt.....	44
Resim 3.1. Vakum sıvı kromatografisi	114

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklama
α	<i>Alfa</i>
β	<i>Beta</i>
cm	Centimeter (Santimetre)
dk	Dakika
g	Gram
L	Litre
mg	Miligram
mL	Mililitre
mm	Milimetre
s	Saniye
°C	Centigrade degree (Santigrat derece)
°	Derece
Kısaltmalar	Açıklama
¹³C-NMR	Karbon NMR
¹H-NMR	Proton NMR
5-HT	5-Hidroksitriptamin
ACTH	Adrenocorticotrophic Hormone (Adrenokortikotropik Hormon)
AEF	Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu
AMPA	α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit
ANK	Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Herbaryumu
BAYF	Biyoaktivite Yönlendirmeli Fraksiyonlama
BDNF	Brain Derived Neurotrophic Factor (Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör)
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
CMC	Carboxy methyl cellulose (Karboksi Metil Selüloz)

Kısaltmalar	Açıklama
DMSO	Dimetilsülfoksit
DPPH	2,2'-Difenil-1-Pikrilhidrazil
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EGE	Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Herbaryumu
EKT	Elektrokonvülf Tedavi
ERK	Ekstraselüler Sinyal Regülasyonlu Kinaz
ESI	Elektosprey İyonizasyon
EtOAc	Etil Asetat
GABA	γ -aminobutirik asit
GAZI	Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Herbaryumu
GnSH	Gonadotropin Salgılayıcı Hormon
HCl	Hidroklorik asit
HIV	Human Immunodeficiency Virus (İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü)
HPA	Hipotalamik-Pitüiter-Adrenal
HSV-1	<i>Herpes simplex</i> Virüsü Tip-1
HUB	Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Herbaryumu
İL	İnterlökin
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
İZEf	Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu
KOMT	Katekol-O-metiltransferaz
KSH	Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
LC-QTOF MS	Liquid Chromatography-Quadrupole Time of Flight Mass Spectrometry (Sıvı Kromatografisi-Kuadrupol Uçuş Zamanlı Kütle Spektrometrisi)
MAO	Monoamin Oksidaz
MeOH	Metanol
MS	Mass Spectrometry (Kütle Spektrometrisi)
MTT	3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür
NA	Noradrenalin
NDGİ	Noradrenalin ve Dopamin Geri Alım İnhibitörleri
NGİ	Noradrenalin Geri Alım İnhibitörü
NMDA	N-Metil-D-Aspartat
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans

Kısaltmalar	Açıklama
NPY	Nöropeptit Y
OSH	Ortalama Standart Hata
RP	Reverse Phase (Ters Faz)
SNGİ	Serotonin ve Noradrenalin Geri Alım İnhibitörü
T3	3,5,3'-Triiyodotironin
T4	Tiroksin
TNF	Tümör Nekroz Faktörü
TOF	Time of Flight (Uçuş Zamanlı)
TRH	Thyrotropin Releasing Hormone (Tirotropin Salgılatıcı Hormon)
TSA	Trisiklik Antidepresan
TSH	Thyroid Stimulating Hormone (Tirotropin)

1. GİRİŞ

Bitkisel kaynaklar geçmişten günümüze dek insanoğlunun çeşitli yaşamsal ihtiyaçlarını gidermek amacıyla gıda, barınak, yakacak ve ilaç olarak başvurduğu ilk seçeneklerden biri olmuştur (Balunas ve Kinghorn, 2005).

Bitkilerin tıbbi amaçla kullanımının başlangıcına dair arkeolojik kalıntılar daha eski tarihleri işaret etse de, bilinen ilk kapsamlı yazılı kaynak M.Ö. 1550 dolaylarında yazılan ve çoğu bitkisel temelli 700'den fazla reçete ihtiva eden Ebers Papirüs metinleridir (Borchardt, 2002). Bitkilerin ilaç olarak kullanımı ise 19. yüzyılın başlarında Sertürner'in Opium'dan morfin elde etmesi ve sonrasında kokain, kodein, dijitoksin ve kinin gibi bileşiklerin eldesi, bir başka deyişle tıbbi bitkilerden biyoaktif bileşiklerin izolasyonu ile başlamıştır (Butler, 2004; Kinghorn, 2001; Newman, Cragg ve Snader, 2000). Piyasada mevcut olan ilaçların % 50'sinden fazlasının tıbbi bitkilerden hareketle geliştirildiği rapor edilmiştir (Harvey, 2008). Bununla birlikte Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, dünya nüfusunun % 80'inden fazlası, tedavide sentetik kökenli ilaçlara kıyasla geleneksel bitkisel ilaçlara daha çok güvenmektedir (Farnsworth, Akerele, Bingel, Soejarto ve Guo, 1985). Bu nedenle, günümüzde tıbbi bitkiler tedavide kullanılabilecek önemli kaynaklar arasında ilk sırada yer almakta ve biyoaktif bitkisel bileşiklerin izolasyon, karakterizasyon ve standardizasyon işlemleri hız kesmeksizin devam etmektedir.

Depresyon, günümüzde hem bireysel hem de toplumsal boyutta önemli bir halk sağlığı problemi haline gelen; ilgi ve enerji eksikliği, duygusal çöküntü gibi semptomlarla karakterize, yaygın bir psikolojik rahatsızlıktır. Günlük çalışmayı engelleyerek daha düşük üretkenliğe neden olmasının yanı sıra astım, kalp damar hastalıkları, kanser, diyabet, obezite gibi rahatsızlıkların ilerlemesine yol açması nedeniyle tedavisi son derece önemlidir. Günümüzde depresyon tedavisinde kullanılan çok sayıda sentetik antidepresan ilaç bulunmasına karşın, bu ilaçların hedeflenen etkiyi beklenen düzeyde sağlayamaması ve ciddi yan etkilere sahip olmaları nedeniyle tedavide daha etkili ve güvenilir ilaç moleküllerinin geliştirilmesi amacıyla çeşitli çalışmaların yürütülmesi devam etmektedir (Bet, Hugtenburg, Penninx ve Hoogendijk, 2013). Nesilden nesile aktarılan etnobotanik bilgiler, bitkiden ilaca giden yoldaki bu tip çalışmalarda önemli bir kaynak olarak değerlendirilmektedir.

Bu tez kapsamında, etnobotanik bilgiler göz önünde bulundurularak depresyon tedavisinde kullanılabilecek aday moleküllerin bilim dünyasına kazandırılması amaçlanmıştır. Bu bağlamda, ülkemizde yapılan etnobotanik çalışmalarda santral sinir sistemi rahatsızlıklarına karşı kullanıldığı tespit edilen *Centaurea kurdica* Reichardt (Pamuk diken) (Asteraceae) (Çakılcıoğlu ve Türkoğlu, 2010), *Corydalis erdelii* Zucc. (*Menekşe*) (Papaveraceae) (Altundağ ve Öztürk, 2011), *Lotus corniculatus* L. subsp. *corniculatus* (Gazalboynuzu) (Fabaceae) (Altundağ ve Öztürk, 2011), *Melilotus officinalis* (L.) Pall. (Kokulu yonca) (Fabaceae) (Altundağ ve Öztürk, 2011), *Primula vulgaris* Huds. (Çuha) (Primulaceae) (Polat, Çakılcıoğlu, Kaltalıoğlu, Ulsan ve Türkmen, 2015) ve *Xanthium orientale* L. subsp. *italicum* (Moretti) Greuter (Büyük pıtrak) (Asteraceae) (Özdemir ve Alpınar, 2015) bitkilerinin antidepresan aktivitesinin *in vivo* depresyon modellerinde değerlendirilmesi ve en yüksek antidepresan aktiviteye sahip olan bitkiden biyoaktivite yönlendirmeli fraksiyonlama (BAYF) tekniği kullanılarak aktiviteden sorumlu bileşik/lerin elde edilmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Depresyon Nedir?

Latince’de “baskı altında olmak, baskı yapmak” gibi anlamlara gelen “deprimo” fiilinden köken alan depresyon, tıbbi terminolojide “duygusal çöküntü, ilgi ve enerji eksikliği” olarak tanımlanır (Terziivanova ve diğerleri, 2018). Yetişkinlerde maluliyetin önde gelen nedenleri arasında yer alan depresyon, kötümserlik ve düşük benlik saygısı ile karakterize olan yaygın bir ruhsal bozukluktur (Fan ve diğerleri, 2018; Nesse, 2000).

Çocuk ve ergen depresyonu, kişinin eğitimi ve kişiler arası ilişkileri üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olduğu için uzun vadede olumsuz sonuçlara yol açabilmektedir (Lewinsohn, Rohde ve Seeley, 1998). Ayrıca, erken başlangıçlı ve uzun süreli depresyon olgularında tedaviye yanıt oranı oldukça düşüktür (Klein ve diğerleri, 1999). Depresyon, tedavi süreci ve hastaların işlevselliğinde neden olduğu yetersizlikler göz önüne alındığında mali açıdan da topluma ağır bir yük getirmesi nedeniyle, başlaması ve nüksetmesi mutlak surette önlenmesi gereken ve bu konuda etkili stratejiler geliştirilmesini gerektiren önemli bir sağlık sorunudur.

2.1.1. Depresyonun epidemiyolojisi

DSÖ’nün 2018 yılı verilerine göre, dünyada 300 milyonu aşkın sayıda insan depresyondan muzdariptir ve depresyon nedenli intihar vakalarında her yıl yaklaşık 800 bin kişi hayatını kaybetmektedir (World Health Organization, 2018). Bununla birlikte, depresyonun 2020 yılında yeti kaybına neden olan hastalıklar arasında ikinci sırayı alacağı (World Health Organization, 2001) ve 2030 yılında ise bütün fiziksel ve ruhsal hastalıklar içerisinde küresel hastalık yükünde birinci sırada olacağı DSÖ’nün tahminleri arasında yer almaktadır (World Health Organization, 2008).

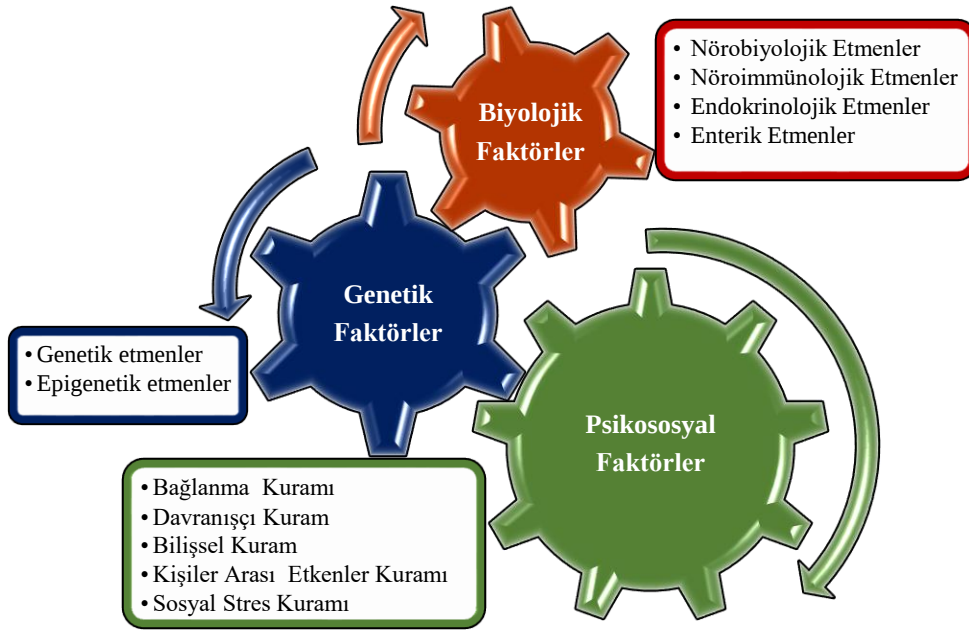
Sosyo-demografik analiz verilerine göre kadınlarda majör depresyon insidansı erkeklere kıyasla 2 kat fazladır (Kessler ve Bromet, 2013). Türkiye’de 1998 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından yapılan ve 7479 kişiyi kapsayan "Türkiye Ruh Sağlığı Profili" araştırmasında, depresyon görülme sıklığının kadınlarda % 5,4, erkeklerde ise % 2,3 oranında olduğu (Erol, Kılıç, Ulusoy, Keçeci ve Şimşek, 1998); 2016 yılında Türkiye İstatistik Kurumu tarafından

yayınlanan “Sağlık İstatistikleri Yıllığı” verilerinde ise son 12 ay içerisinde 15 yaş ve üzeri erkeklerde bu oranın % 4,9, kadınlarda ise % 9,4 olduğu bildirilmiştir (Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, 2017). Ülkemizde medeni hal ve depresyon arasındaki ilişkinin araştırıldığı istatistiksel çalışmalarda depresyon insidansının evli çiftlerde en düşük, ayrı yaşayan-boşanmış ya da dullarda en yüksek olduğu; hiç evlilik yapmamış kişilerde ise depresyon riskinin evlenip boşanmış ya da dul kalmış kişilere oranla daha düşük olduğu rapor edilmiştir (Doğan, Gülmez, Ketenoğlu, Kılıçkap, Özbek ve Akyüz, 1995; Erol ve diğerleri, 1998; Kaya ve Kaya, 2007; Uçku ve Küey, 1992). Medeni halin depresyon epidemiyolojisindeki bu rolünü doğrulayan yabancı kaynaklı çalışmalar da mevcuttur (Kessler ve Wang, 2002; Lehtinen ve Joukamaa, 1994).

Farklı sosyo-ekonomik statüye sahip kişiler üzerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda yüksek gelirli ülkelerde yaşamını idame ettiren düşük sosyo-ekonomik statü grubundaki kişilerde majör depresyon insidansının, yüksek sosyo-ekonomik statü grubundaki kişilere kıyasla 2 kat fazla olduğu; düşük gelirli ülkelerde ise majör depresyon insidansının sosyo-ekonomik statüden bağımsız olduğu belirlenmiştir (De Aquino, Londono ve Carvalho, 2018). Türkiye’de yapılan bir epidemiyolojik çalışmada düşük gelir düzeyli, okur-yazar olmayan kişilerde ve ev kadınlarında depresyon oranının en yüksek oranda olduğu tespit edilmiştir (Doğan ve diğerleri, 1995). Genellikle geç ergenlik döneminde başlayan bir rahatsızlık olan depresyonun yüksek gelirli ülkelerde yaşayan genç insanlarda daha yaygın olduğu belirlenmiştir (Bromet ve diğerleri, 2011).

2.1.2. Depresyonun etiyolojisi

Depresyon, etiyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen, sıkı bir etkileşim halinde olan psikososyal, biyolojik ve genetik risk faktörleri ile ilişkilendirilen karmaşık bir hastalıktır (Yemez ve Alptekin, 1998) (Şekil 2.1). Örneğin; hormonal farklılıklar gibi biyolojik etmenler, kalıtsal duyarlılık ve kendilerine dayatılan pasif ve bağımlı toplumsal rollerden dolayı kadınlarda depresyon insidansının erkeklere oranla 2 kat fazla olduğu belirlenmiştir (McIntosh, Gillanders ve Rodgers, 2010; Noble, 2005).



Şekil 2.1. Depresyon risk faktörleri

Psikososyal risk faktörleri

Depresyon etiolojisine dair ortaya atılan pek çok psikososyal kuram vardır. Bunlar aşağıda ayrıntılı bir şekilde sunulmuştur.

Bağlanma kuramı

Erken dönem olumsuz yaşam şartlarının depresyona yatkınlığı arttırdığı konusunda pek çok araştırmacı hemfikirdir. Bu kurama göre, yaşamın ilk birkaç yılında bebek ile bakıcı arasında tekrarlayan ilişkiler ile bir bağ gelişir ve bu bağın niteliği bebeğin yaşantısının ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkabilecek olan depresyon benzeri duygudurum bozuklukları üzerinde etkili olabilir (Badovinac ve diğerleri, 2018).

Davranışçı kuram

Bu kurama göre depresif belirtiler, tekrarlayan çaresizlikler nedeniyle ortaya çıkan adaptasyon bozukluklarıdır (Carvalho ve Hopko, 2011).

Bilişsel kuram

Negatif düşünme eğilimine sahip olan kişilerde görülen, belirgin kanıt olmaksızın olayları olumsuz yorumlama (keyfi çıkarsama), içinde bulunulan durumun en olumsuz yanlarını göz önünde bulundurma (seçici odaklanma), olumsuz genelleme yapma, olayları kişiselleştirme, ya hep ya hiç algısı, küçümseme ya da abartma gibi bilişsel hataların depresif duygudurum bozukluklarına neden olduğunu öne süren kuramdır (Haaga, Dyck ve Ernst, 1991).

Kişiler arası etkenler kuramı

Bu kurama göre, depresyon kişiler arası zeminde gelişir ve bireyler arasındaki sorunlarla depresyon arasında birbirini olumsuz yönde etkileyen kuvvetli bir bağ söz konusudur (Coyne, 1976).

Sosyal stres kuramı

Depresyon etiyolojisinde ihmal, istismar, ebeveyn kaybı ya da hastalığı, aile içi çatışmalar, akran zorbalığı, iş hayatı zorlukları gibi psikososyal risk faktörlerinin önem arz ettiğini savunan bir kuramdır (Brown ve Harris, 1978). Bu kuram temel alınarak yapılan bir çalışmada söz konusu stres faktörlerinin genel olarak yaş gruplarına göre farklılık gösterdiği fakat çocukluk ve ergenlik dönemi depresyon olguları karşılaştırıldığında anlamlı bir risk potansiyeli farklılığının olmadığı ve ebeveyn ihmali, problemlili akran ilişkileri gibi faktörlerin erişkin başlangıçlı depresyon vakalarından ziyade ergen başlangıçlı vakalarda daha etkin rol oynadığı belirlenmiştir (Hill, Pickles, Rollinson, Davies ve Byatt, 2004). Bununla birlikte çocuklarda ebeveyn bakımından mahrum bırakılmanın, merkezi serotonerjik işlevlerde düşüşe neden olarak depresyona yatkınlığı arttırdığı rapor edilmiştir (O'Connor ve Cameron, 2006). Adolesan dönemdeki kızlarda vücut morfolojisindeki dramatik değişikliklere bağlı olarak meydana gelen çevresel etkileşim (Conley, Rudolph ve Bryant, 2012; Thapar, Collishaw, Pine ve Thapar, 2012), yetişkin erkeklerde ise eş kaybı ya da boşanma gibi medeni hal değişiklikleri nedeniyle depresyon riskinin arttığı belirlenmiştir (Jang ve diğerleri, 2009).

Biyolojik risk faktörleri

Hipotalamik-hipofizer-gonadal eksen, hipotalamik-pitüiter-adrenal (HPA) aks, hipotalamik-pitüiter-tiroit eksen ve mikrobiyota-bağırsak-beyin eksen gibi sistemlerin aktivitelerinde meydana gelen değişiklikler, nörotransmitter sistem patolojileri ve nöroenflamasyon gibi nörobiyolojik, nöroimmünolojik, endokrinolojik ve enterik faktörlerin depresyon etiyolojisinde önemli rol oynadığını gösteren pek çok çalışma ve bu konuda ortaya atılmış birçok hipotez mevcuttur (Delgado, 2000; Stephen, 2000; Schneider ve Prvulovic, 2013; Petty, 1995; Burbach, 2011; Pariante ve Lightman, 2008).

Monoamin hipotezi

1950'li yıllarda geliştirilen ve tüberküloz tedavisinde oldukça etkili olduğu tespit edilen izoniiazit isimli bileşiğin tüberkülozlu hastalarda monoamin oksidaz (MAO) inhibisyonu ile duygudurum düzenleyici etki göstermesi (Prins, Olivier ve Korte, 2011) ve 1960'lı yıllarda antihistaminik olarak kullanılan fenotiyazin analogu olan imipraminin presinaptik terminallerden norepinefrin geri alımını bloke ederek antidepresan aktivite göstermesi monoamin hipotezinin ortaya atılmasına neden olmuştur (Axelrod, Whitby ve Hertting, 1961). Bu hipoteze göre serotonin, norepinefrin, dopamin, histamin gibi biyogenik aminlerin merkezi sinir sistemi düzeylerindeki azalma depresyon patofizyolojisinin temelini oluşturur (Delgado, 2000).

Serotonin [5-hidroksitriptamin (5-HT)] duygudurum, ağrı, uyarılma, saldırganlık, uyku, iştah, öğrenme gibi birçok işlevi düzenleyen önemli bir nörotransmitter olup (Baganz ve Blakely, 2013) serotonerjik nörotransmisyon anomalileri yeme bozuklukları, şizofreni, anksiyete ve depresyon gibi birçok psikiyatrik hastalığın etiyolojisinde önemli rol oynar (Lentes ve diğerleri, 1997). Depresyonda özellikle 5-HT_{1A}, 5-HT₂, 5-HT₄, 5-HT₆ ve 5-HT₇ reseptör alt tipleri etiyolojik öneme sahiptir. Seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSGİ) antidepresan aktivite göstermesi ve depresyon tedavisinin serotonin reseptör duyarlılığı, nöral iletimi ve fonksiyonlarında artışa neden olması, serotonerjik hipofonksiyonun depresyon nörobiyolojisindeki önemini gözler önüne sermektedir (Tamam ve Zeren, 2002). Bunun yanında, sinaptik aralıkta 5-HT geri alımını artıran tiyaneptinin antidepresan etki göstermesi ve depresif hastaların frontal korteksinde postsinaptik 5-HT₂ ve β -adrenerjik reseptörlerin sayısında artış gözlenmesi, serotonin hiperfonksiyonunun da depresyonda etiyolojik bir faktör olabileceğini göstermektedir (Delgado ve Moreno, 2000;

Pandey ve Dwivedi, 2007). Bu durum depresyonda serotonin nörotransmisyonunun rolünün tartışmalı olduğunu göstermektedir.

Norepinefrin [noradrenalin (NA)] merkezi ve periferik sinir sisteminin işleyişinde, uyarılma, dikkat, öğrenme ve hafızaya alma gibi birçok bilişsel işlevin psikofizyolojik sürecinde önemli rol oynayan bir nörotransmitterdir (Sirvio ve MacDonald, 1999). NA reseptör aktivitesindeki değişiklikler dikkat eksikliği ile hiperaktivite bozukluğu gibi bilişsel ve travma sonrası stres, depresyon gibi ruhsal sağlık sorunlarının patojenezine katkıda bulunur (Berridge ve Waterhouse, 2003). Noradrenerjik sistemin fizyolojik yanıtlarına aracılık eden G-protein bağlı reseptörlerden olan α_1 , uyanıklık durumu; presinaptik α_2 otoreseptör, sedasyon; postsinaptik α_2 , dikkat devamlılığı; β_1 ve β_2 ise genel olarak sinir sistemi aktivasyonu ile ilgilidir (Delgado ve Moreno, 2000). Depresif hastaların beyin omurilik sıvısı (BOS), plazma ve idrarında NA ana metaboliti olan ve presinaptik bölgede monoamin oksidaz (MAO), intrasinaptik bölgede Katekol-O-metiltransferaz (KOMT) enzimleri aracılığı ile açığa çıkan 3-metoksi-4-hidroksifenil-glikolün; plazmasında ise NA konsantrasyonunun ve NA reseptör fonksiyonlarının düzeylerinin arttığı belirlenmiştir (Dalery ve Kopp, 1990; Delgado ve Moreno, 2000; Nestler, Alreja ve Aghajanian, 1999). Bunun yanı sıra depresyon nedenli intihar vakalarında kurbanların beyin dokusunun postmortem analizi ile tespit edilen frontal korteks ve lokus seruleusta α_2 -adrenerjik reseptör yoğunluğundaki artış ile α_1 adrenerjik reseptör yoğunluğundaki azalış, noradrenerjik sistem disfonksiyonunun depresyon etyopatojenezindeki yerini göstermektedir (Nutt ve diğerleri, 2006).

Dopamin hareket, motivasyon ve kognitif işlevlerin düzenlenmesinde rol oynayan önemli bir nörotransmitterdir ve merkezi dopaminerjik yollarda meydana gelen anomaliler Parkinson, şizofreni, depresyon gibi birçok nöropsikiyatrik hastalıkla ilişkilendirilmektedir (Kapur ve Mann, 1992; LeMoal ve Simon, 1991; Volkow ve diğerleri, 1996). Dopaminerjik iletimin motivasyon sürecindeki kritik rolü ve anhedoninin (haz yitimi) depresyondaki önemi, psikomotor fonksiyon kaybından muzdarip depresif hastaların beyin omurilik sıvısında dopamin metaboliti homovanilik asit düzeylerinde azalma tespit edilmesi, *in vivo* depresyon deneylerinde mezolimbik dopamin aktivitesinde bozulma ve antidepresan ilaç verilmesiyle dopamin transmisyonunda artış gözlenmesi, hipodopaminerjinin depresyon patolojisi için önemli bir faktör olabileceğini göstermiştir (Pepeschi ve McClure, 1971).

Depresyon patojenezinde yer aldığı bilinen nörokimyasallardan bir diğeri de biyojenik aminlerden biri olan histamindir. Histaminerjik nörotransmisyonunda, postsinaptik H1 ve H2 reseptörleri ile histamin sentez ve salgılanmasını düzenleyen presinaptik otoreseptör olan H3 reseptörleri görev alır. Histamin sirkadiyen ritim, sıcaklık regülasyonu, lokomotor aktivite ve nöroendokrin yanıtta önemli rol oynar ve histaminerjik ilaçların nörolojik hastalıkların tedavisinde klinik önemi olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir (Prell ve Green, 1986; Schwartz, Arrang, Garbarg, Pollard ve Ruat, 1991). Yapılan çalışmalarda, kronik stres maruziyeti nedeniyle striyatum ve nükleus akkumbensta histamin konsantrasyonunun arttığı ve H3 reseptör antagonistlerinin antidepresan aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Ito, 2000).

Monoaminerjik nörotransmitter düzeylerini hemen arttırabilme potansiyeline sahip olan antidepresan ilaçlara klinik yanıtın 2-4 hafta sonra alınması (Hashimoto, 2009; Nair ve Sharma, 1989), uzun dönem SSGİ grubu antidepresan ilaç kullanımının negatif geri bildirim mekanizması ile serotonin miktarında düşüşe neden olması (Bosker ve diğerleri, 2010), kokain ve amfetamin gibi monoamin düzeyini arttıran bazı bileşiklerin antidepresan aktivite göstermiyor olması (Di Benedetto, Rupprecht ve Rammes, 2010; Nair ve Sharma, 1989), monoamin düzeylerinin doğrudan değil dolaylı olarak yani monoamin metabolitlerinin kan ya da idrardaki konsantrasyonuna göre belirlenebiliyor olması (Nair ve Sharma, 1989), monoamin düzeylerindeki düşüşün her insanda depresyonu indüklememesi ve depresyonun sadece monoamin düzeyleri ile ilişkilendirilemiyor oluşu (Hillhouse ve Porter, 2015; Salomon, Miller, Krystal, Heninger ve Charney, 1997) etiyolojik çalışmalarda odak noktasını düşük monoamin düzeylerinin diğer nörobiyolojik sistemlerle etkileşimi ile reseptörler ve gen ekspresyonu ile ilgili moleküler olaylar üzerine çekmiştir. Bu doğrultuda geliştirilen hipotezlerden biri olan “monoamin reseptör hipotezi” monoaminerjik nörotransmitter eksikliği, stresli yaşam koşulları ve/veya genetik reseptör patolojileri ile postsinaptik reseptörlerin sayısında meydana gelen artışın depresyon etiyolojisi ile ilişkisini ortaya koymaktadır (Stephen, 2000).

Glutamat hipotezi

Glutamat memeli santral sinir sisteminde en fazla bulunan, amino asit yapısında, ligand kapılı “iyonotropik” ve G-proteini ile kenetli “metabotropik” olmak üzere 2 ana sınıfa ayrılan reseptörleri ile ön beyin sinapslarının yaklaşık % 50’sini oluşturan uyarıcı bir

nörotransmitterdir (Pin ve Duvoisin, 1995). İyonotropik glutamat reseptörleri N-metil-D-aspartat (NMDA), α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit (AMPA) ve 2-karboksi-3-karboksimetil-4-izopropenilpirolidin (kainat) reseptörleri olmak üzere 3 tiptir (Kew ve Kemp, 2005). Yapılan çalışmalar, hipokampus ve prefrontal kortekste sinaptik glutamat konsantrasyonunun strese bağlı olarak artış gösterdiğini ve glutamat reseptörlerinde patolojik değişikliklere yol açtığını (Moghaddam, Bolinao, Steinbehrens ve Sapolsky, 1994), depresif hastaların beyin manyetik rezonans spektroskopisinde serebrospinal sıvıda (BOS) bulunan glutamat düzeyinde artışın olduğunu ve ketamin gibi NMDA reseptör antagonisti ya da lityum gibi glutamat salgılanmasını engelleyen ilaçların antidepresan aktivite gösterdiğini (Kendell, Krystal ve Sanacora, 2005; Schneider ve Prvulovic, 2013) ve *in vivo* antidepresan aktivite modellerinden biri olan zorunlu yüzme testinde NMDA reseptör antagonistlerinin hareketsizlik süresini azalttığını göstermektedir (Maj, Rogoz, Skuza ve Sowinska, 1992). Bu sonuçlar glutamaterjik nörotransmisyon sisteminin depresyon etiyolojisindeki yerini kanıtlar niteliktedir.

γ -Aminobutirik asit (GABA) memeli santral sisteminde en fazla bulunan inhibitör nörotransmitterdir. Depresif hastaların BOS GABA konsantrasyonunda düşüş tespit edilmesi, antiepileptik bir ilaç olan valproik asidin GABA agonistik etkisi sayesinde bipolar depresyon tedavisinde etkili bulunması ve postmortem doku incelemelerinde depresyonlu hastaların beyinde GABA konsantrasyonunda azalma gözlemlenmesi, GABA-erjik nörotransmisyonun depresyonla ilişkisini ortaya koyar niteliktedir (Emrich, Vonzerssen, Kissling, Moller ve Windorfer, 1980; Lloyd, Zivkovic, Scatton, Morselli ve Bartholini, 1989; Petty, 1995; Shiah ve Yatham, 1998).

Nörotransmitterlerin yanı sıra nöropeptitler ve nörotrofik faktörler de depresyon etyopatogenezi ile alakalı olarak araştırılan önemli nörokimyasallardır.

Nöropeptitler genellikle strese yanıtta rol oynayan beyin bölgelerinde lokalize olan nöronlardan salgılanan, kısa zincirli amino asit yapısında, nöronal fonksiyonu modüle eden moleküllerdir ve organizmanın stres yanıtını yönlendirmede etkili olmaları nedeniyle depresyon patofizyolojisinde önemli rol oynamaktadırlar (Burbach, 2011). Depresyonla ilişkisi araştırılan nöropeptitlerden biri olan P maddesi, biyolojik aktivitesini nörokinin-1 reseptörleri aracılığı ile gösterir. Stres maruziyetinin davranışsal stres yanıtlarını düzenleyen beynin anahtar bölgesi olan amigdalada P maddesinin salgılanmasına neden olması ve NK-

1 reseptörlerinin strese karşı nörokimyasal tepkilerin düzenlenmesinde kritik öneme sahip olması (Mantyh, Hunt ve Maggio, 1984) P maddesi antagonistlerinin depresyon tedavisi için araştırılmasını gündeme getirmiştir. Bu bağlamda yapılan prelinik çalışmalarda, strese bağlı davranışlarda P maddesi-NK1 reseptör sisteminin depresyonda önemli rol oynadığı belirlenmiştir (Kramer ve diğerleri, 1998; Kramer ve diğerleri, 2004; Rupniak ve Kramer, 1999).

Depresyon patofizyolojisi ile ilgili olarak araştırılan bir diğer önemli nöropeptit “nöropeptit Y (NPY)” dir. Yapılan prelinik çalışmalarda, NPY düzeyi modülasyonunun antidepresan etki oluşturması, *in vivo* depresyon modellerinden biri olan zorunlu yüzmeye testinde intraserebroventriküler NPY uygulamasının kemirgenlerde stres yatıştırıcı işlev göstererek hareketsizlik süresini azaltması (Redrobe, Dumont, Fournier, Baker ve Quirion, 2005) ve klinik çalışmalarda depresif bireylerin BOS NPY düzeylerinde düşüş belirlenmesi (Reuss, Hurlbut, Speh ve Moore, 1990), NPY’nin antidepresan aktivitesini destekler niteliktedir.

Stres maruziyetinde HPA aks yanıtını başlatan ve depresyon patofizyolojisi araştırmalarına konu olan kortikotropin salgılatıcı hormon (KSH) önemli bir nöropeptit olup, biyolojik etkilerini KSH1 ve KSH2 reseptörleri aracılığı ile gerçekleştirir (Steckler ve Holsboer, 1999). Yapılan prelinik çalışmalarda, kemirgen beyni içerisine KSH infüzyonu ya da beyinde KSH oluşturuca genin aşırı ekspresyonu gibi işlemlerin depresyonun temelinde yatan endokrin reaksiyon olduğu düşünülen HPA eksen hiperaktivitesine neden olarak strese ilişkin çeşitli davranışsal ve nöroendokrin sonuçlara aracılık ettiği, KSH1 reseptörü olmayan mutant farelerle gerçekleştirilen stres testlerinde HPA aktivitesinde körelme tespit edildiği, KSH1 reseptör antagonistlerinin kemirgen ve primatlarda anksiyolitik ve antidepresan benzeri etkileri indüklediği, depresyon nedenli intihar vakalarında kurbanların beyin dokusunun postmortem analizinde hipersekresyona bağlı olarak frontal kortekste bulunan KSH reseptörlerinde sayıca azalmaya neden olduğu belirlenmiştir ve bu durum KSH’nin depresyonda rol oynadığını kanıtlar niteliktedir (Habib ve diğerleri, 2000; Heinrichs, De Souza, Schulteis, Lapsansky ve Grigoriadis, 2002; Nemeroff, Owens, Bissette, Andorn ve Stanley, 1988; Okuyama ve diğerleri, 1999; Timpl ve diğerleri, 1998; Van Gaalen ve diğerleri, 2002a; Van Gaalen, Stenzel-Poore, Holsboer ve Steckler, 2002b).

Nörotrofinler beyindeki nöronları ve sinaptik yolları çevresel uyaranların neden olduğu nöroplastisiteden yani yapısal ve işlevsel değişikliklerden koruyan, nöronların gelişmelerine

ve yenilenmelerine yardımcı olan, programlı hücre ölümünün (apoptozis) önlenmesinde önemli rolü olan nörotrofik faktörlerdir (Carvey, 1998). Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF); özellikle beynin hipokampus bölgesinde üretilen, aksonal ve dendritik yaşama, büyüme ve fonksiyonları düzenleyen, sinaptik stabilizasyonu sağlayan ve böylece nöronal sağ kalımda önem arz eden bir nörotrofin olması nedeniyle BDNF mRNA ekspresyonundaki değişikliklerin depresyon patojenezi ile alakalı olduğu düşünülmektedir (Lu, Pang ve Woo, 2005). Depresyonun şiddeti ile hastanın serum BDNF konsantrasyonu arasında tespit edilen negatif korelasyon ve antidepresan tedavi sonrasında serum BDNF düzeyinde tespit edilen artış, depresyonun BDNF hipotezini destekler niteliktedir (Karege ve diğerleri, 2002; Sen, Duman ve Sanacora, 2008).

Akut stres nöroenflamasyonu tetikleyerek beyinde hücre hasarına ve dolayısıyla fonksiyonel değişikliklere ve davranışsal bozukluklara neden olur. Sentezi santral sinir sistemi tarafından düzenlenen ve nöron, mikrogliya ve astrositler tarafından gerçekleştirilen interlökin İL-1,2,6 ve tümör nekroz faktör (TNF)- α gibi proenflamatuvar sitokinler nörotransmitterlerin metabolik olaylarında, nöroendokrin mekanizmalarda ve sinaptik plastisitede etkilidirler (Dinan, 2009; Schiepers, Wichers ve Maes, 2005). Depresyon etyopatojenezinde nöroenflamasyonun rolünün değerlendirilmesi amacıyla yapılan çalışmalarda kronik enflamasyonlu hastalarda depresyon semptomlarının açığa çıktığı, ikincil bir hastalığın eşlik etmediği depresyon vakalarında serum sitokin düzeyinde artış olduğu ve antidepresan tedavi sonrası serum seviyelerinin normale döndüğü, kanser ve viral enfeksiyonlar gibi nedenlerle interferon- α tedavisi alan hastalarda depresyon riskinin yüksek olduğu, immün fonksiyon bozukluğu ile ilişkili tıbbi rahatsızlıkları olan kişilerde depresyon prevalansının yüksek olduğu, psöriyazis tedavisinde kullanılan ve TNF- α inhibitörü bir ilaç olan etanerseptinin psöriyazisli hastalarda depresif semptomları azalttığı, deney hayvanlarında proenflamatuvar sitokin uygulanması ile bağışıklık sistemi aktivasyonunun depresyona benzer etkiler oluşturduğu belirlenmiştir ve bu bulgular depresyon ile enflamasyon arasındaki ilişkinin yadsınamayacak nitelikte olduğunu gözler önüne sermektedir (Dowlati ve diğerleri, 2010; Hannestad, DellaGioia ve Bloch, 2011; Kenis ve Maes, 2002; Simon ve diğerleri, 2008; Tyring ve diğerleri, 2006). Bununla birlikte, proenflamatuvar sitokinlerin HPA eksenini ile serebral serotonerjik ve/veya noradrenerjik sistemleri aktive ederek depresyona neden olan fizyolojik süreci başlattığı düşünülmektedir (Capuron ve Miller, 2011; Jones ve Thomsen, 2013; Miller, Maletic ve Raison, 2009; Raedler, 2011).

Kan hormon düzeyindeki değişikliklerin kişilerde davranış ve düşünceleri etkilemesi, endokrin sistemle depresyon arasında bir bağ kurulabileceğini göstermiştir (Pariante ve Lightman, 2008). Bu konuda özellikle adrenal korteks ve medulla hormonları, gonadal hormonlar ve tiroit hormonları araştırmalara konu olmuştur.

Organizmanın strese cevabında temel endokrin reaksiyon olduğu düşünülen HPA ekseninin depresif bozukluklardaki rolü pek çok araştırmacı tarafından araştırılmıştır (Ferguson ve diğerleri, 2017; Keller ve diğerleri, 2017; Lanfumey, Mannoury La Cour, Froger ve Hamon, 2000; Pariante ve Lightman, 2008; Wasserman, Wasserman ve Sokolowski, 2010). Akut stres sonrası HPA eksenin aktivasyonu ile hipotalamustan salgılanan KSH ve arjinin-vazopressin nöropeptitleri, ön hipofizden adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve endorfin salgılanmasını indükler. Serum ACTH düzeyinde meydana gelen artış, adrenal korteksten glukokortikoid salgılanmasına yol açar. Hiperkortizolemi ile karakterize Cushing hastalığına çeşitli duygudurum bozukluklarının eşlik etmesi ve antiglukokortikoid tedavisinin bu hastalarda anhedoni, enerji düşüklüğü gibi depresif belirtileri iyileştirmesi (Kelly, Checkley, Bender ve Mashiter, 1983), kortikosteroidlerin 5-HT reseptör modülasyonunda aktif rol oynayarak monoaminerjik anomalilere yol açması (Lanfumey ve diğerleri, 2000; Lopez, Vazquez, Chalmers ve Watson, 1997; Pitchot, Herrera ve Ansseau, 2001) ve depresif kişilerin serum, BOS ve idrar kortizol düzeylerinde artış tespit edilmesi HPA eksenindeki hiperaktivitenin depresyon etiyolojisinde önemli bir biyolojik belirteç olabileceğini göstermektedir (Hatzinger, 2000; Kasckow, Baker ve Geraciotti, 2001; Musselman ve Nemeroff, 1996).

Gonadal hormonlar sadece cinsel kimlik oluşumu ve üreme fonksiyonlarında değil, aynı zamanda bağışıklık sistemi, sinirsel onarım ve bilişsel süreçte de etkilidir. Kadınlarda majör depresyon prevalansının erkeklere oranla 2 kat daha fazla olması ve bu durumun özellikle ergenlik döneminde belirgin olup, postmenopozal dönemde azalmasının yanı sıra bilhassa premenstrüel dönem ve ante/postpartum (gebelik/lohusalık) dönemlerinde görülen depresyon vakaları gonadal hormon (östrojen, progesteron) farklılıklarının ve bu hormon düzeylerindeki dalgalanmaların depresyon etiyolojisindeki önemine ışık tutar niteliktedir (Bennett, Einarson, Taddio, Koren ve Einarson, 2004; Freeman, Sammel, Lin ve Nelson, 2006; Schmidt, Nieman, Danaceau, Adams ve Rubinow, 1998; Steiner, Dunn ve Born, 2003; Weissman ve Olfson, 1995).

Monoamin nörotransmitter metabolizmasında rol oynayan MAO ve KOMT enzimlerini inhibe edici etkisi, serotonin sentezinde görevli bir enzim olan triptofan hidroksilazın mRNA ekspresyonunu arttırması, norepinefrin biyosentezinde görevli olan tirozin hidroksilazı aktive etmesi, kısacası monoaminerjik nörotransmisyon modülasyonunda etkili olması ve BOS BDNF düzeylerini arttırarak nöroprotektif etki göstermesi nedeniyle gonadal hormonlardan biri olan östrojen, kadınlarda görülen depresyon vakaları ile ilişkilendirilmiştir (Bangasser, Wiersielis ve Khantsis, 2016; Lokuge, Frey, Foster, Soares ve Steiner, 2011; Tskitishvili ve diğerleri, 2017). Testosteron ise hipokampuste ekstraselüler sinyal regülasyonlu kinaz (ERK-2) sinyallemesini modüle etmesi ve düşmüş ERK-2 aktivitesinin gonadektomize erkek sıçanlarda anhedoniye indüklemesi, yaşlı erkeklerde testosteron eksikliğinin depresyonu tetiklerken hipogonadizmli ya da insan immün yetmezlik virüsü (HIV) pozitif olan erkek hastalarda antidepresan özellik göstermesi, postmenopozal dönemdeki kadınlarda ise testosteron takviyesinin duygudurum üzerindeki pozitif etkileri nedeni ile hem erkek hem de kadınlarda depresyon etiyojisi açısından sınırları net olarak anlaşılamamış birtakım roller üstlenmiştir (Carrier ve Kabbaj, 2012; Garefalakis ve Hickey, 2008; Zarrouf, Artz, Griffith, Sirbu ve Kommor, 2009).

Tiroit fonksiyon bozuklukları ile depresyon arasında pozitif bir korelasyon olabileceği düşünülmektedir. Hipotalamustan salgılanan ve hipofizer portal dolaşım ile ön hipofize taşınan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), tirotropin (TSH) salgılanmasını; TSH ise tiroit bezinden tiroksin (T4) ve 3,5,3'-triiodotironin (T3) salgılanmasını indükler. TRH ayrıca santral sinir sisteminde nörotransmitter gibi davranarak davranışsal cevapları da regüle eder (Musselman ve Nemeroff, 1996). Hipertiroidizmde duygusal dalgalanma, saldırganlık, irritabilite, uykusuzluk ve anksiyete; hipotiroidizmde ise uyku ihtiyacında artış, libido azalması, bilişsel problemler, psikomotor yavaşlama, yorgunluk ve isteksizlik gibi depresif semptomların görülmesi, tiroit disfonksiyonu rahatsızlıklarının depresyona eşlik eden en yaygın hastalık gruplarından biri olması, depresif hastaların çoğunda eksojen TRH uygulamasında TSH cevabının yetersiz olması, hipotiroidili depresif hastalarda antidepresan ve tiroit hormonundan oluşan kombine tedavinin daha iyi sonuç vermesi, antidepresan ilaçlara T3 eklenmesinin tedaviye cevap vermeyen depresif hastalarda lityum kadar etkili olması ve depresif hastaların BOS TRH konsantrasyonunda artış tespit edilmesi bu görüşü destekler niteliktedir (Banki, Bissette, Arato ve Nemeroff, 1988; Hansen-Grant, Pariente, Kalin, Miller ve 1998; Howland, 1993; Joffe, Singer, Levitt ve MacDonald, 1993; Joffe ve Sokolov, 2000; Musselman ve Nemeroff, 1996).

İnsan vücudunun farklı ekosistemlerinde kolonize olan ve sayısı 380 trilyonu bulan mikroorganizma popülasyonuna genel olarak “mikrobiyota” ismi verilir (Khanna ve Tosh, 2014). Mikrobiyota dinamik bir formdur ve kompozisyonu diyet, yaş, stres gibi çevresel faktörlerden ve genetik faktörlerden etkilenmektedir (Dash, Clarke, Berk ve Jacka, 2015; David ve diğerleri, 2014). İntestinal mikrobiyota, sayısı yetişkin bir insan vücudundaki hücre sayısından 10 kat daha fazla olan çeşitli bakteri, virüs, mantar ve arkelerden oluşan oldukça karmaşık bir ekosistemdir (Macedo ve diğerleri, 2017; Stilling, Dinan ve Cryan, 2014). İntestinal mikrobiyota ile metabolik ve nöropsikiyatrik hastalıklar arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu ortaya koyan çok sayıda çalışma mevcuttur. İntestinal flora mikroorganizmalarından *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* türlerinin GABA; *Bacillus*, *Saccharomyces* ve *Escherichia* türlerinin norepinefrin; *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Escherichia* ve *Candida* türlerinin serotonin; *Serratia* ve *Bacillus* türlerinin ise dopamin sentezlemesi ve florada yer alan bazı mikroorganizmaların BDNF gibi nöroaktif peptitler üretebilmesi, mikrobiyota ile enterositler arası etkileşimin IL-1,8,10 gibi çeşitli sitokinlerin üretimini etkilemesi ve proenflamatuvar sitokinlerin nörotransmitter metabolizması, nöroendokrin mekanizma ve sinaptik plastisitede rol oynaması, mikrobiyota-bağırsak-beyin ekseninin depresyon etiolojisindeki önemini göstermektedir (Barrett, Ross, O'Toole, Fitzgerald ve Stanton, 2012; Diaz Heijtz ve diğerleri, 2011; Douglas-Escobar, Elliott ve Neu, 2013; Lyte, 2011). *Bifidobacterium infantis*, yenidoğan intestinal mikroflorasında yaşayan bir bakteri türüdür ve antidepresan etkisinden dolayı “psikobiyotik” olarak adlandırılmıştır (Dinan, Stanton ve Cryan, 2013). Desbonnet, Garrett, Clarke, Bienenstock ve Dinan tarafından yapılan bir çalışmada (2008). Erken yaşam stres modeli olan maternal separasyon tekniği ile annesinden uzaklaştırılarak depresyon geliştirilen yavru sıçanların bir grubuna *B. infantis*, diğer grubuna ise seçici serotonin geri alım inhibitörü sitalopram uygulanması ile *B. infantis* ile sitalopramın antidepresan etkinlikleri arasında bariz bir farklılık belirlenememiştir; her iki grupta da beyin sapının pons bölgesinde NA düzeylerinin modülasyonu ile IL-1 inhibisyonu tespit edilmiştir (Desbonnet, Garrett, Clarke, Bienenstock ve Dinan, 2008). Başka bir çalışmada, 28 gün boyunca *Lactobacillus rhamnosus* uygulanan farelerde bu probiyotiğin 10. kranial sinir olan nervus vagus aracılığı ile GABA reseptörlerinde mRNA ekspresyonunu modüle ederek anksiyete ve depresyon skorlarını düşürdüğü tespit edilmiştir (Bravo ve diğerleri, 2011). Bir diğer çalışmada, intestinal mikrobiyotaları antibiyotik uygulaması ile tahrip edilen sıçanlara depresif sıçanlardan yapılan fekal transplantasyonun, alıcı sıçanlarda anhedoni, anksiyete ve triptofan metabolizması değişiklikleri gibi depresyon benzeri davranışsal ve fizyolojik değişikliklere

neden olduğu rapor edilmiştir (Kelly ve diğerleri, 2016). Yukarıda bahsi geçen çalışmalardan elde edilen sonuçlar intestinal mikrobiyota ile beyin arasındaki ilişkiyi göstermekte ve intestinal mikrobiyotanın neden “ikinci beyin” ya da “sanal organ” olarak atfedildiğini açıklamaktadır.

Genetik risk faktörleri

Depresyon ile genetik yatkınlık arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalarda, depresif hastaların birinci dereceden akrabalarında depresyon riskinin 3 kat arttığı, depresif biyolojik anne-babadan evlat edinilmiş çocuklarda depresyona yakalanma riskinin evlat edinilmiş diğer çocuklardan daha fazla olduğu ve monozigot ikizlerde depresyon riski % 40 iken dizigotlarda bu oranın % 11 olduğu tespit edilmiştir (Elder ve Mosack, 2011; Holmans ve diğerleri, 2007). Genetik polimorfizm ile depresyon ilişkisini gösteren meta-analiz çalışmalarında; dopamin reseptörü D4, apolipoprotein E, 5-HT reseptörü 1A, metilentetrahidrofolat redüktaz, G protein $\beta 3$ alt birimi ve BDNF kodlayıcı genler ile, dopamin nörotransmitter taşıyıcı SLC6A3 ve serotonin nörotransmitter taşıyıcı triptofan hidroksilaz 1-2 ile SLC6A4 genlerindeki genetik varyasyonların depresyon etiyolojisi açısından önemli olduğu, bireylerde intihar riskini arttırdığı belirlenmiştir (Baldessarini ve Hennen, 2004; Flint ve Kendler, 2014; Voracek ve Loibl, 2007). Ayrıca, DNA metilasyonu ve histon modifikasyonu gibi DNA dizisinden ziyade gen ifadesini değiştiren ve kısmen kalıtsal olup, çevresel faktörlerle modifikasyona uğrayabilen epigenetik faktörlerin de depresyon etiyolojisinde rol oynadığı rapor edilmiştir (Pap ve diğerleri, 2012; Roth, Lubin, Funk ve Sweatt, 2009).

2.1.3. Depresyonun teşhisi

Biyolojik, genetik ve psikososyal faktörler arasındaki karmaşık etkileşime bağlı olarak klinik ve etiyolojik heterojenite göstermesi nedeniyle depresyon, patofizyolojisi net olarak aydınlatılmış bir hastalık değildir. Genel itibarıyla depresyonda gözlenen klinik belirtiler duygusal, bilişsel, davranışsal ve bedensel olabilmektedir. Söz konusu belirtiler biyolojik belirteçlerle desteklenerek depresyon tanısı konulmaktadır.

Zihinsel rahatsızlıkların teşhisinde kullanılan başlıca kaynak olan ve Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından son baskısı 2013 yılında yayımlanan “Mental Bozuklukların Tanısal ve

İstatistiksel El Kitabı” nda yer alan kriterlere göre, majör depresyon tanısı için; iki haftalık bir süre boyunca, hemen hemen her gün, aşağıdaki belirtilerden en az beşinin mevcut olması ve bu belirtilerden en az birinin ya depresif duygudurum bozukluğu ya da isteksizlik ve anhedoni olması gerekir.

- Çökkün ve depresif duygudurum
- İsteksizlik ve anhedoni
- Kilo ve iştah değişiklikleri
- Uyku bozuklukları (insomnia, hipersomnia)
- Psikomotor yavaşlama ve ajitasyon
- Yorgunluk ve enerji azalması
- Suçluluk ve değersizlik duyguları
- Konsantrasyon bozukluğu ve kararsızlık
- Yineleyen ölüm düşünceleri ve intihar girişimleri (Huprich, 2009).

Depresyon biyobelirteçleri genetik, epigenetik, moleküler çalışmalara ve radyolojik nörogörüntüleme çalışmalarına dayanmaktadır. Serum ve/veya plazma kortizol, KSH, ACTH, TSH, T3, 17- β -östradiol, BDNF, sitokin ve nörotransmitter düzeyleri ile manyetik rezonans görüntüleme, bilgisayarlı tomografi, pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi, magnetoensefalografi verileri tanıda önem arz etmektedir. Özellikle, azalmış plazma ve serum BDNF düzeyleri (Brunoni, Lopes ve Fregni, 2008; Karege ve diğerleri, 2002; Lee, Kim, Park ve Kim, 2007; Sen ve diğerleri, 2008), artmış plazma İL-1 β , İL-6 ve TNF- α gibi proenflamatuvar sitokin düzeyleri (Kahl ve diğerleri, 2006; Thomas ve diğerleri, 2005; Tuğlu, Kara, Çalıyurt, Vardar ve Abay, 2003) ile amigdala, hipokampus, prefrontal korteks ve anterior singulat korteks gibi serebral bölgelerdeki fonksiyonel veya yapısal farklılıklar (Frodl ve diğerleri, 2004) tanıda oldukça önemlidir.

Bununla birlikte eşlik eden sağlık problemlerinin varlığında depresyon tanısı tam kan sayımı, biyokimyasal kan tetkikleri, tiroit fonksiyon testleri, sedimentasyon ve toksikoloji tahlilleri ile desteklenmelidir.

2.1.4. Depresyonda tedavi yöntemleri

Depresyon, tekrarlayan ataklarla seyreden bir hastalık olduğu için tedavi hedefleri akut dönemde iyileşmeye yönelikken, orta ve uzun vadede atakların önlenmesi ve koruyucu tedavi yani sürdürüm ve idame ön plandadır (Keller, 2003).

Depresyon tedavisinde, temelinde intihar riskinin ve eşlik eden sağlık problemlerinin gözetildiği ve kimi zaman kombinasyon halinde de uygulanabilen üç tip seçenek mevcut olup bunlar; psikoterapi, farmakoterapi ve elektrokonvülsif tedavi (EKT)'dir.

Psikoterapi

Depresyon tedavisinde önerilen ilk seçenek olup, hastayı düşük benlik saygısından ve toplumsal izolasyondan kurtarmayı amaçlar. Tedavide öne çıkan psikoterapi çeşitleri; bilişsel, kişiler arası ve davranışçı psikolojik tedavi yöntemleridir. Klinik çalışmalarda psikoterapinin farmakoterapi ile kombinasyonunun, tek başına psikoterapi ya da tek başına ilaç tedavisinden çok daha etkili olduğu belirlenmiştir (Thase ve diğerleri, 1997).

Farmakoterapi

Hastanın yaşı, gebelik/laktasyon gibi risk faktörleri ve diğer rahatsızlıkları göz önünde bulundurularak uygun farmakoterapötüğün yeterli dozda ve yeterli süre boyunca uygulanması depresyonun ilaçla tedavisinde en önemli olan etkenlerdir.

Antidepresan ilaçlara klinik yanıtın genel olarak 2-4 hafta içerisinde alınmaya başlanması, tedavi etkinliğinin 4-6 haftadan önce değerlendirilmesini engelleyen bir faktördür. Bu süre sonunda olumlu terapötik cevap alınamayan hastalarda başka bir terapötik seçeneğe başvurulmalı, olumlu cevap alınan hastalarda ise tam anlamıyla iyileşmenin ardından tedaviye 6-12 ay kadar daha devam edilmeli ve yoksunluk belirtilerinin görülmemesi için bu süre bitiminde ilaç tedavisi doz azaltılmak sureti ile yavaş yavaş sona erdirilmelidir (Bozkurt ve Karlıdere, 2007).

Depresyon tedavisinde kullanılan ve farklı mekanizmalarla etkinlik gösteren çeşitli antidepresan ilaçlar mevcut olup, bunlar aşağıda özetlenmiştir.

Monoamin oksidaz inhibitörleri

Serotonin, NA ve dopamin metabolizmasının regülasyonunda rol oynayan MAO enziminin inhibisyonu, sinaptik aralıkta nörotransmitter konsantrasyonunu arttırarak antidepresan etki gösterir. MAO enziminin alt grupları olan tip A ve B enzimlerini geri dönüşsüz inhibe eden fenelzin, izokarboksazıt, broferomin, deprenil gibi bileşikler; diyetle alınan tiramin ve benzeri aminlerin metabolizasyonunu önleyerek bu tip maddelerin vücutta birikmesine neden olduğu için hipertansiyon, taşikardi gibi yan etkilere yol açabilmeleri nedeniyle ilaç olarak kullanılmamaktadır. Seçici ve geri dönüşümlü MAO (Tip-A) inhibitörü olan moklobemid, antidepresan dozlarda hipertansif krize yol açmadan beyinde monoaminerjik nörotransmitter sistemini etkilediği için majör depresyon ve sosyal fobide endikedir. Moklobemidin en yaygın görülen yan etkileri bulantı, sedasyon, ağız kuruluğu ve baş dönmesidir. Moklobemid kullanacak hipertansif hastalara tiramin bakımından zengin olan peynir, salam, sosis, sucuk gibi gıdaları kapsayan diyetten kaçınmaları ve mümkünse ilacı yemeklerin sindirimi tamamlandıktan sonra almaları önerilmelidir. Bununla birlikte, MAO inhibitörlerinin serotonin düzeyini arttıran başka ilaçlarla kombine kullanımı, serotonerjik sendroma yol açabilir (Yamada ve Yasuhara, 2004).

Monoamin geri alım inhibitörleri

Trisiklik antidepresanlar (TSA), serotonin ve NA geri alım inhibitörleri (SNGİ), NA ve dopamin geri alım inhibitörleri (NDGİ), seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ) ile NA geri alım inhibitörleri (NGİ) bu grupta yer alan antidepresanlardır.

TSA grubu ilaçlar presinaptik serotonin, NA ve daha az olmakla birlikte dopamin geri alımını inhibe ederek antidepresan etki gösterirler. Bu grup ilaçlar α 1-adrenerjik reseptör blokajına neden olarak ortostatik hipotansiyona, histaminerjik H1 reseptör blokajı ile antihistaminik aktivite sergilemeleri nedeniyle sedasyon ve kilo alımına ve muskarinik reseptör blokajı ile antikolinerjik aktiviteye bağlı olarak da konstipasyon, ağız kuruluğu ve bulanık görmeye neden olabilirler. TSA grubu etken maddelere örnek olarak opipramol HCl, imipramin HCl, klomipramin HCl ve amitriptilin HCl verilebilir (Gillman, 2007; Remick, 1988).

Presinaptik alanda serotonin ve NA geri alımını inhibe eden SNGİ grubu ilaçlar, TSA grubu ilaçlardan farklı olarak adrenerjik, kolinerjik ve histaminerjik reseptör gruplarını etkilememeleri nedeniyle yan etki profili modifiye edilmiş bir antidepresan ilaç grubudur. En sık rastlanan yan etkileri bulantı, ağız kuruluğu, iştah azalması, halsizlik ve konstipasyondur. SNGİ grubu etken maddelere örnek olarak venlafaksin ve duloksetin verilebilir (Schatzberg, 2003).

NDGİ grubu ilaçlar NA ve dopamin gibi katekolaminlerin nöronal geri alımını seçici olarak inhibe ederken, serotonin gibi indolaminlerin geri alımında minimum etkiye sahiptirler. Bu grup ilaçların yan etki profili cinsel işlev bozukluğu, kilo alımı ve sedasyon ile ilişkili olan serotonin geri alım inhibitörlerinden farklıdır ve ağız kuruluğu, bulantı ve uykusuzluk gibi istenmeyen etkilerden oluşmaktadır. NDGİ grubu etken maddelere düşük dozda sigara bağımlılığı tedavisinde de kullanılan bupropiyon HCl örnek verilebilir (Stahl ve diğerleri, 2004).

SSGİ grubu antidepresanlar presinaptik bölgede 5-HT geri alımını inhibe ederek antidepresan etki gösterirler. En sık görülen yan etkileri baş ağrısı, gastrointestinal kramplar, diyare, bulantı, kusma, seksüel disfonksiyon ve uykusuzluktur. İnsan karaciğer mikrozomlarında sitokrom P450 enzim sisteminin özellikle CYP2D6 alt grubunun inhibisyonuna yol açması nedeniyle, SSGİ ilaçların bu enzim grubu ile metabolize olan diğer ilaçlarla kombinasyonunda ilaç etkileşmesi göz önünde bulundurulmalıdır. SSGİ grubu antidepresan ilaç etken maddelerine örnek olarak sertralin, fluoksetin, fluvoksamin maleat, paroksetin, sitalopram ve essitalopram verilebilir (Crewe, Lennard, Tucker, Woods ve Haddock, 1992; Stahl, 1998).

NGİ grubu antidepresanlar sinaptik aralıkta NA konsantrasyonunu arttırarak noradrenerjik iletiyi modifiye etmek suretiyle antidepresan etki gösterirler. Adrenerjik, kolinerjik, dopaminerjik ve histaminerjik reseptörlere anlamlı bir afinite göstermemesi nedeniyle kardiyovasküler ve antikolinerjik yan etki profili kısmen iyileştirilmiş bir antidepresan grubu olan bu ilaçların en sık rastlanan yan etkileri iştah azalması, uykusuzluk, sersemlik ve gözlerde akomodasyon bozukluğudur. NGİ grubu antidepresan etken maddelere örnek olarak reboksetinmetan sülfonat verilebilir (Hajos, Fleishaker, Filipiak-Reisner, Brown ve Wong, 2004).

Seçici reseptör antagonistleri

5-HT₂ reseptör antagonistleri ve α ₂ adrenerjik reseptör blokörleri seçici reseptör antagonistleri olarak nitelendirilen antidepresan ilaç gruplarıdır.

5-HT₂ reseptör antagonistleri, serotonin geri alımını inhibe ederek antidepresan aktivite gösterirler. Bu tip ilaçların kullanımında cinsel fonksiyon bozukluğu, uykusuzluk, anksiyete ve psikomotor ajitasyon gibi yan etkiler görülebilmektedir. 5-HT₂ reseptör antagonisti antidepresan ilaç etken maddelerine trazodon HCl örnek olarak verilebilir (Ugedo, Grenhoff ve Svensson, 1989).

α ₂ adrenerjik otoreseptör blokörleri nöronlardan serotonin ve NA salgılanmasını stimüle ederek antidepresan etki gösterirler. Bu grup ilaçların en sık görülen yan etkileri baş dönmesi, sedasyon, ağız kuruluğu ile iştah ve kilo artışıdır. α ₂ adrenerjik reseptör blokörü antidepresan ilaç etken maddelerine mianserin HCl ve mirtazapin örnek verilebilir (Peet ve Behagel, 1978).

Seçici serotonin geri alım arttırıcıları

Serotonin geri alımını seçici olarak hızlandıran seçici serotonin geri alım arttırıcıları, nükleus akkumbensta dolaylı yoldan ekstrasellüler dopamin konsantrasyonunu arttırarak antidepresan etki gösterirler (Invernizzi, Pozzi, Garattini ve Samanin, 1992). Bu ilaç grubu ile ilgili en sık bildirilen yan etkiler bulantı, konstipasyon, karın ağrısı, baş ağrısı ve sersemliktir. Seçici serotonin geri alım arttırıcı antidepresan etken maddelere tiyaneptin sodyum örnek verilebilir (Kasper ve McEwen, 2008).

Diğerleri

Epifiz bezi tarafından sentezlenen ve salgılanması gün ışığına bağlı olarak değişen melatonin hormonu, insanda sirkadiyen ritmin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Depresif hastalarda sirkadiyen ritmin kayması ve kan melatonin düzeyinde düşüş saptanması, melatoninin depresyon etiolojisinde yer alabileceğini göstermektedir. Herhangi bir gruba dahil edilemeyen fakat depresif rahatsızlıklarda etkinliği kanıtlanmış antidepresan ilaçlardan olan agomelatin, sentetik bir melatonin analogu olup, 5-HT_{2C} reseptör antagonisti ve melatoninerjik MT-1 ve 2 reseptör agonisti bir moleküldür. Agomelatin, frontal kortekste

dopamin ve NA salgılanmasını arttırarak, sirkadiyen ritmi düzenleyerek ve hipokampuste nörojenezi arttırarak antidepresan etki gösterir. İlacın kullanımı sırasında baş ağrısı, bulantı, konstipasyon gibi yan etkiler görülebilmektedir (Hickie ve Rogers, 2011; Paizanis ve diğerleri, 2010).

Elektrokonvülsif tedavi (EKT)

Beyin dokusunun elektrik akımı ile uyarılarak konvülsiyon oluşturulması olarak tanımlanan EKT; psikoterapi ve farmakoterapiden yarar görmeyen, bilhassa yaşlı veya intihar riski yüksek olan ya da farmakoterapinin risk oluşturduğu depresif hasta gruplarında tercih edilen etkili bir tedavi yöntemidir. Elektrokonvülsif stimülasyon, merkezi sinir sisteminde BDNF aktivasyonunu arttırarak nörojenezi indükler. Nöronlarda meydana gelen depolarizasyona bağlı olarak sinaptik aralıkta serotonin, NA, dopamin ve glutamat gibi nörotransmitterlerin konsantrasyonu artar ve antidepresan etki meydana gelir. Ancak EKT uygulanan hastalarda bellek bozuklukları, kardiyak aritmi, baş ve kas ağrıları gibi yan etkiler görülebilmektedir (Beall ve diğerleri, 2012; Duma ve diğerleri, 2019).

2.1.5. Depresyona karşı etkinliğin tayininde kullanılan araştırma yöntemleri

Depresyona karşı etkinliğin tayininde çeşitli *in vitro*, *ex vivo* ve *in vivo* yöntemlerden yararlanılmaktadır.

In vitro ve *ex vivo* yöntemler

Tam kan hücre kültürlerinde BDNF düzeylerinin, C6 sıçan glioma hücre soyunda β -adrenoreseptör sayısının, sıçan glioblastoma hücrelerinde membran β 1-adrenoreseptör yoğunluğunun tespiti; floresans korelasyon spektroskopisi yöntemi ile β 2-adrenerjik reseptör afinitesinin, sıçan serebral korteksinde glutamat salgılanmasının inhibisyonunun ve voltaj bağımlı Ca^{+2} kanallarının supresyonunun, PC12 fare nöron benzeri hücre hattında hücre içi Ca^{+2} düzeyinin ve çeşitli biyosensörler aracılığı ile hipokampuste bulunan nörotransmitterlerin konsantrasyonlarının belirlenmesi (Chang ve Wang, 2010; De Marchis, Burgi, Kientsch ve Honegger, 2006; Jakobs ve diğerleri, 2013; Lee ve diğerleri, 2007; Lee, Myint ve Kim, 2010; Leuner ve diğerleri, 2013; Prenner, Sieben, Zeller, Weiser ve Haberlein, 2007; Si ve Song, 2018) antidepresan aktivite tayininde başvurulan yöntemlerdir.

Ancak, mekanizması tam olarak anlaşılamamış olan depresyona karşı aktivitenin belirlenmesinde genellikle *in vivo* yöntemler tercih edilmektedir.

In vivo yöntemler

Öğrenilmiş çaresizlik

Etiyolojisinde yer alan çevresel faktörlerden biri olması nedeniyle, deney hayvanlarında depresyon semptomlarını indüklemek için stres modelleri kullanılmaktadır. Bu modellerde kontrol edemeyecekleri koşullar altında, ayak ya da kuyruktan elektrik uygulaması gibi tekrarlayan bir şoka maruz bırakılan kemirgenlerin depresyon benzeri akinezi, strese karşı pasiflik, iştah ve kilo değişikliği gibi nörovejetatif semptomlar geliştirerek; şartlar değiştirilip kontrol edilebilir hale getirildiğinde söz konusu şoktan kaçma performansları analiz edilir. Deney hayvanlarında kaçış refleksinde meydana gelen gecikmenin azalması ve çaresizliğe adapte olan kemirgen oranının düşmesi, etkinliği araştırılan test materyalinin antidepresan etkisinin güçlü olduğunu göstermektedir (Maier, 1984; Sherman, Sacquitne ve Petty, 1982). Ancak, kontrol edilemeyen şok uygulamasının sona ermesinden sonra, söz konusu semptomların uzun süre devam etmemesi modelin geçerliliği açısından; uygulanan şokun depresyonla alakalı olduğu düşünülen stres faktörlerine göre aşırı olması da hem etik açıdan hem de modelleme açısından tartışmalıdır (Cryan, Markou ve Lucki, 2002).

Kronik hafif stres

Deney hayvanlarında aynı türden stres uyaranının tekrarlayan uygulamalarda adaptasyona yol açması nedeniyle geliştirilen bu model, depresyonda görülen semptomları oluşturmak amacıyla deneklere yiyecek/sudan mahrum bırakma, kafes zeminini ıslak bırakma, kafese eğim verme ya da izole kafese alma gibi hafif düzeyde stres yaratan uyaranların sırasıyla uygulanması prensibine dayanır. Stres uyaranlarının hafif düzeyde olması modeli etik açıdan daha uygulanabilir kılmasına karşın, uygulamalara bağlı olarak gelişen depresyon semptomlarına benzer değişikliklerin antidepresan tedavisi ile ortadan kaldırılamaması ve tedavinin sadece profilaktik açıdan etkili olması nedeniyle bu modelin de geçerliliği tartışmalıdır (Willner, 1997, 2005).

Sosyal stres

Sosyal stres modeli hiyerarşik bir düzen içinde yaşayan deney hayvanları arasındaki ilişkilerden kaynaklanan strese bağlı davranışsal değişikliklerin antidepresanlarla geri çevrilmesi esasına dayanır. Bu modelde aynı kafeste ikili karşılaştırma, grup karşılaştırması ya da gruba tek bir saldırgan hayvan eklenmesi gibi provakatör yöntemlerle deneklerde stres oluşturulur. Düşük sosyal statüdeki hayvan ya da hayvan gruplarına uygulanan antidepresan tedavisi, hayvanların korku ve anksiyete düzeylerinde azalma sağlar (Griebel, Blanchard, Agnes ve Blanchard, 1995; Nestler ve diğerleri, 2002).

Erken yaşam stresi

İnsanlarda prenatal ya da erken postnatal dönemlerde maruz kalınan stresin, depresyon gibi psikolojik rahatsızlıklara yatkınlığı arttırdığı bilinmektedir (Bale ve diğerleri, 2010). Bu bilgi ışığında geliştirilen erken yaşam stresi test modeli, “maternal separasyon” yani postpartum dönemin 2-14. günleri arasında yavruların her gün, günde 3 saat anneden ayrılması veya “maternal deprivasyon” yani 9. günde 24 saatlik maternal separasyon uygulamalarına maruz bırakılan kemirgenlerde HPA eksen hiperaktivitesi ile depresyon benzeri davranış değişikliklerinin meydana gelmesi ve bu değişikliklerin antidepresan ilaç tedavisi ile geri çevrilmesi esasına dayanır (De Kloet, Sibug, Helmerhorst ve Schmidt, 2005).

Zorunlu yüzme testi

Hızlı, ekonomik ve güvenilir olmasının yanı sıra pek çok bileşiğin antidepresan aktivitesinin aynı anda araştırılmasına olanak sağlayan zorunlu yüzme testi, en çok kullanılan yöntemlerden biridir (Petit-Demouliere, Chenu ve Bourin, 2005). Porsolt, Le Pichon ve Jalfre tarafından 1977 yılında geliştirilen bu test, depresyonun stres tarafından indüklendiği hipotezine dayanan bir *in vivo* stres modelidir (Porsolt, Le Pichon ve Jalfre, 1977). Yüzen kemirgen olarak fare ya da sıçan tercihine göre deney prosedürü değişebilmekle birlikte, farelerde tek bir seans yani akut tedavi antidepresan aktivitenin değerlendirilmesinde yeterli iken, sıçanlarda kronik tedavi gerekmektedir. Bu nedenle, bu modelde genellikle fare kullanımı tercih edilmektedir. Zorunlu yüzme testinde, 21-24 °C sıcaklıkta su ile doldurulan şeffaf cam silindirlere ayrı ayrı yerleştirilen farelerde yüzme ve tırmanma gibi kaçış denemelerinin ardından gelişen hareketsizliğin, depresif insanlarda görülen davranışsal

umutsuzluğu yansıttığı düşünülmektedir (Cryan, Valentino ve Lucki, 2005). Kontrol ve deney grupları için 6 dakikalık deney süresinin son 4 dakikasındaki hareketsizlik süresi kıyaslanarak antidepresan aktivite değerlendirmesi yapılır. Deney grubunun hareketsizlik başlangıcında meydana gelen gecikme ve dolayısıyla total hareketsizlik süresindeki azalma, uygulanan tedavinin antidepresan etki potansiyelini gösterir (Petit-Demouliere ve diğerleri, 2005). Zorunlu yüzme testinde kullanılan bütün antidepresanlar hayvanlarda hareketsizlik süresini azaltmakta, ancak farklı nörofarmakolojik etkiye sahip farklı antidepresanlar hayvanlarda farklı davranışsal belirtilere neden olmaktadır. Örneğin, SSGİ grubu antidepresanlar farelerde yüzme hareketlerini arttırırken, noradrenerjik nörotransmisyonu etkileyerek etki gösteren antidepresanlar tırmanma hareketlerini indükler (Detke, Rickels ve Lucki, 1995; Lucki, 1997). Silindir içerisindeki suyun sıcaklığı ve derinliği de sonucu etkileyen parametrelerdendir. Suyun sıcaklığındaki azalma hareketsizlik sürecinin başlangıcını hızlandırır (Jefferys ve Funder, 1994) ve ayrıca, derin suda yüzen sıçanlarda antidepresanların hareketsizliği azaltmada daha etkin oldukları rapor edilmiştir (Detke ve Lucki, 1996).

Kuyruktan asma testi

Steru, Chermat, Thierry ve Simon tarafından 1985 yılında geliştirilen bu test, zorunlu yüzme testi ile aynı teorik temellere dayanan bir yöntem olup, kuyruk ucundan asılan kemirgenlerin 6 dk'lık tek bir test oturumu boyunca sergiledikleri davranışsal umutsuzluk yani hareketsizlik süresinin tespitine dayanır (Steru, Chermat, Thierry ve Simon, 1985). Ağır kemirgenlerin ağırlıklarını sadece kuyrukları ile dengelemeleri potansiyel olarak oldukça acı verici olacağından kuyruktan asma testinde sıçanlar gibi daha ağır kemirgenler yerine farelerin tercih edilmesi hayvan deneyleri etiği açısından daha doğrudur (Can ve diğerleri, 2012). Ancak bu deney modelinde C57BL6 gibi bazı fare soyları, ön pençeleriyle kavrama ve yatay tırmanma eğilimleri nedeniyle kullanılamamaktadırlar (Dalvi ve Lucki, 1999).

Tetrabenazin-nedenli lokomotor aktivite baskılanmasının, pitozis ve hipoterminin inhibisyonu

Bu test, merkezi sinir sisteminde presinaptik monoamin depolarının tükenmesine neden olarak pitozis, hipotermi ve akinezi gibi değişikliklere yol açan tetrabenazin, rezerpin gibi ilaçların bu tip etkilerinin, hipokampusteki 5-HT, NA ve dopamin düzeylerinin regülasyonu

ile geri çevrilmesi esasına dayanır (Pettibone, Totaro ve Pflueger, 1984; Willner, 1990). Deneyde hayvanların hareketsizlik süresi, üst göz kapağı kapanma dereceleri ve rektal sıcaklık değişiklikleri ölçülmek suretiyle antidepresan aktivite değerlendirmesi yapılır.

Apomorfin-nedenli hipoterminin baskılanması

Dopaminerjik reseptör agonisti olan apomorfin, deney hayvanlarına yüksek dozda uygulandığında NA salgılanmasını baskılayarak hipotermiye neden olur. Apomorfin-nedenli hipoterminin baskılanması testi, NA salgılanmasını stimüle eden antidepresanların hipotermiyi geri çevirmesi esasına dayanır (O'Neil ve Moore, 2003; Puech, Chermat, Poncelet, Doare ve Simon, 1981).

Olfaktör bulbektomi

İştah düzeyi, üreme fonksiyonları, duygusal yanıtlar, anne-bebek ilişkisi ve nöroendokrin mekanizmalarda son derece önemli rolü olan koku, özellikle kemirgenler için temel duyu niteliğindedir. Kemirgenlerde “olfaktör bulbus” olarak da adlandırılan koku soğancığının bilateral olarak alınması yani olfaktör bulbektomi işlemi, depresyonda görülen nörokimyasal, nöroimmünolojik, nöroendokrin ve davranışsal değişikliklere yol açar. Bununla birlikte gelişen iştah-kilo kaybı, uyku düzeni değişiklikleri, strese duyarlılığının artması, bağışıklık sistemi fonksiyon bozuklukları, ajitasyon ve hazza yönelik davranışlarda azalma gibi depresif semptomlar sadece kronik antidepresan tedavisine yanıt verir (Kelly, Wrynn ve Leonard, 1997; Song ve Leonard, 2005; Van Riezen ve Leonard, 1990). Olfaktör bulbektomi sonrası gözlenen en belirgin semptomlar açık alan keşfi ve hiperaktivitede meydana gelen artıştır. Uygulama açısından diğer modellere nazaran daha zor bir yöntem olan olfaktör bulbektomi, yukarıda bahsi geçen diğer modellerin aksine “kronik” tedavi yanıtını değerlendirmeye olanak sağlaması açısından depresyon kliniği ile daha uyumludur (Cairncross, Cox, Forster ve Wren, 1979; Van Riezen ve Leonard, 1990). Yöntemde nörotransmitter düzeylerindeki ve davranışsal tepkilerdeki değişikliklerin yanı sıra, immünolojik ve endokrinolojik yanıtlarda meydana gelen farklılıkların da tespit ediliyor

olması atipik antidepresan aktivite taramasına olanak sağlamaktadır (Jesberger ve Richardson, 1988; Song ve Leonard, 1995).

2.1.6. Halk arasında depresyon tedavisinde yaygın olarak kullanılan doğal kaynaklar üzerinde yapılan biyoaktivite çalışmaları

Sakakibara, Yoshino, Kawai ve Terao tarafından yapılan bir çalışmada (2008), *Allium cepa* L. (Liliaceae) bitkisinin soğanlarından hazırlanan sulu ekstrenin sıçanlara 14 gün boyunca, 50 mg/kg dozda uygulanmasının ardından, hayvanların zorunlu yüzme testinde gözlemlenen hareketsizlik süresini azalttığı tespit edilmiştir. Antidepresan aktivitenin soğanda bulunan flavonoit yapısındaki bileşiklerin MAO inhibitörü etkisinden kaynaklanabileceği rapor edilmiştir (Sakakibara, Yoshino, Kawai ve Terao, 2008).

Gürağaç Dereli, İlhan ve Küpeli Akkol tarafından yapılan bir çalışmada (2018), *Anthemis wiedemanniana* Fisch. & Mey. (Asteraceae) bitkisinin kapitulumlarından hazırlanan metanollü ekstrenin farelere 100 mg/kg dozda akut uygulanmasının ardından zorunlu yüzme, kuyruktan asma ve tetrabenazin-nedenli lokomotor aktivite baskılanmasının, pitozis ve hipotermisinin inhibisyonu testlerinde güçlü antidepresan aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Çalışmada, aktif fraksiyonlardan izole edilen seskiterpen lakton yapısındaki tatridin A ve 1-epi-tatridin B'nin antidepresan aktiviteden sorumlu olduğu belirlenmiştir (Gürağaç Dereli, İlhan ve Küpeli Akkol, 2018).

Camellia sinensis (L.) Kuntze (Theaceae) bitkisinin polifenolik bileşiklerinin farelere 10 ve 20 mg/kg dozlarda 7 gün boyunca uygulandığı bir çalışmada, farelerin zorunlu yüzme ve kuyruktan asma testlerinde kontrol grubuna kıyasla daha iyi performans gösterdiği belirlenmiştir. Ayrıca bitkinin bileşiminde bulunan polifenolik maddelerin fare plazma kortizol düzeylerini düşürdüğü ve antidepresan aktivitenin dolaşımdaki glukokortikoidlerin artması ile karakterize olan HPA eksen disfonksiyonunun düzenlenmesi ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Zhu ve diğerleri, 2012).

Mathiazhagan, Anand, Parthiban ve Sankaranarayanan tarafından yapılan bir çalışmada (2013), *Caryophyllus aromaticus* L. (Myrtaceae) bitkisinin etanollü ekstresinin 200 mg/kg dozda zorunlu yüzme testine tabi tutulan sıçanlarda yüzme süresini arttırdığı, hareketsizlik süresini ise azalttığı tespit edilmiştir. Karanfilin antidepresan aktivitesinin monoaminerjik

nörotransmitter geri alımını inhibe eden kemferolden kaynaklandığı rapor edilmiştir (Mathiazhagan, Anand, Parthiban ve Sankaranarayanan, 2013).

Citrus limon (L.) Burms (Rutaceae) uçucu yağının antidepresan aktivitesinin değerlendirildiği bir çalışmada, uçucu yağın 50, 100, 150 mg/kg dozlarda zorunlu yüzme testinde farelerin yüzme süresini, referans olarak kullanılan ve trisiklik antidepresan olan imipramine yakın oranda arttırdığı tespit edilmiştir (Campelo ve diğerleri, 2011).

Coriandrum sativum L. (Apiaceae) tohumlarından hazırlanan sulu ekstrenin zorunlu yüzme ve kuyruktan asma testlerinde deney hayvanlarının lokomotor aktivitesini bileşiminde bulunan flavonoidlerin MAO inhibitörü etkisine bağlı olarak arttırdığı belirlenmiştir (Kharade, Gumate, Patil, Kokane ve Naikwade, 2011).

Karimi, Hosseinzadeh ve Khalegh tarafından yapılan bir çalışmada (2001), *Crocus sativus* L. (Iridaceae) stigma ve petallerinden hazırlanan etanollü (160-320 mg/kg) ve sulu (200-800 mg/kg) ekstrelerin zorunlu yüzme testinde farelerin yüzme süresini SSGİ grubu ilaçlardan olan fluoksetine yakın oranda arttırdığı tespit edilmiştir (Karimi, Hosseinzadeh ve Khalegh, 2001). Aynı bitki üzerinde yapılan benzer bir çalışmada, bitkinin bileşiminde yer alan “safranal” adlı bileşiğin serotonin, “krozin” adlı bileşiğin ise dopamin ve noradrenalin geri alımını inhibe ederek antidepresan aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (Rios, Recio, Giner ve Manez, 1996).

Curcuma longa L. (Zingiberaceae) bitkisinin köklerinden hazırlanan sulu ekstrenin 560 mg/kg dozda zorunlu yüzme ve kuyruktan asma modellerinde referans madde olarak kullanılan fluoksetinden daha aktif olduğu ve bitkinin bu etkisinin içeriğindeki temel bileşeni olan kurkuminin MAO inhibitörü etkisinden kaynaklanıyor olabileceği çeşitli çalışmalarla belirlenmiştir (Kulkarni, Bhutani ve Bishnoi, 2008; Xu ve diğerleri, 2005; Yu, Kong ve Chen, 2002).

Daucus carota L. (Apiaceae) bitkisinin etanollü ekstresinin 400 mg/kg dozda zorunlu yüzme, kuyruktan asma, apomorfın/rezerpin-nedenli hipotermi testlerinde referans madde olarak kullanılan fluoksetin ve desipramine benzer etki gösterdiği ve aktivitenin serotonin geri alım inhibisyonundan kaynaklanıyor olabileceği rapor edilmiştir (Babu ve diğerleri, 2014).

Glycyrrhiza glabra L. (Fabaceae) bitkisinin köklerinden hazırlanan sulu ekstrenin zorunlu yüzme ve kuyruktan asma testlerindeki performans artırıcı etkisinin, bitkinin bileşiminde bulunan triterpenoit yapısındaki “glisirizin” ile flavonoit yapısındaki “likuiritin” ve “izolikuiritin” adlı bileşiklerin MAO inhibitörü aktivitelerinden kaynaklandığı belirlenmiştir (Dhingra ve Sharma, 2005).

Hypericum perforatum L. (St. John’s wort) (Hypericaceae) bitkisinin antidepresan aktivitesi günümüze dek yapılan çeşitli *in vitro* ve *in vivo* deneylerle pek çok kez kanıtlanmıştır. Bu çalışmalarda sarı kantaronun toprak üstü kısımlarında bulunan MAO ve KOMT inhibitörü flavonoit yapısındaki bileşiklerin, MAO inhibitörü hiperisinin ve/veya monoaminerjik nörotransmitter geri alım inhibitörü hiperforinin aktiviteden sorumlu olabileceği kanısına varılmıştır (Butterweck, Jurgenliemk, Nahrstedt ve Winterhoff, 2000; Butterweck, Petereit, Winterhoff ve Nahrstedt, 1998; Butterweck, Wall, LieflanderWulf, Winterhoff ve Nahrstedt, 1997; Cervo ve diğerleri, 2002; Noldner ve Schotz, 2002).

Lavandula officinalis L. (Lamiaceae) bitkisinin antidepresan aktivitesinin değerlendirildiği çeşitli *in vivo* çalışmalarda bitkide bulunan hidroksisinnamik asit, flavonoit yapısındaki bileşikler ile uçucu yağ ve/veya uçucu yağın ana bileşeni olan linalolün aktiviteden sorumlu olabileceği rapor edilmiştir. Lavantada bulunan bu fitokimyasalların GABAerjik nörotransmisyon modülatörü etkilerine dair çeşitli çalışmaların olması, antidepresan aktivite çalışmalarının sonuçlarını destekler niteliktedir (Rahmati, Kiasalari, Roghani, Khalili ve Ansari, 2017; Saki, Bahmani ve Rafieian-Kopaei, 2014).

Melissa officinalis L. (Lamiaceae) bitkisinin sulu ekstresinin 30, 100, 300 mg/kg dozlarda antidepresan aktivitesinin araştırıldığı bir çalışmada, aktivitenin bitkinin bileşiminde bulunan rozmarinik asit, kafeinik asit, luteolin ve/veya kersitrin gibi bileşiklerin MAO inhibitörü etkisinden kaynaklanıyor olabileceği kanısına varılmıştır (Lin ve diğerleri, 2015).

Passiflora incarnata L. (Passifloraceae) bitkisinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan sulu alkollü ekstresinin zorunlu yüzme ve kuyruktan asma testlerinde 200, 400 ve 800 mg/kg dozlarda önemli antidepresan aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Etki mekanizması kesin olarak anlaşılamamış olmakla beraber, bitkide bulunan indol alkaloitlerinin geri dönüşümsüz MAO-A inhibisyonuna neden olduğu ve dolayısıyla bu tip bileşiklerin aktiviteden sorumlu

olabileceği rapor edilmiştir (Jafarpoor, Abbasi-Maleki, Asadi-Samani ve Khayatnouri, 2014; Soulimani ve diğerleri, 1997).

Rosmarinus officinalis L. (Lamiaceae) bitkisinin antidepresan aktivitesinin değerlendirildiği çalışmalarda, bitkinin bileşiminde bulunan karnozik ve rozmarinik asit gibi polifenolik bileşiklerin ve/veya 1,8-sineol ile betulinik asit ve ursolik asit gibi terpen grubu bileşiklerin aktiviteden sorumlu olabileceği belirlenmiştir (Machado ve diğerleri, 2009; Machado ve diğerleri, 2013; Sasaki, El Omri, Kondo, Han ve Isoda, 2013).

Vanilla planifolia Jacks. ex Andrews (Orchidaceae) tohumlarından hazırlanan ekstrenin 10 ve 100 mg/kg dozlarda zorunlu yüzme ve kuyruktan asma testlerindeki hareketsizlik süresini belirgin oranda azalttığı belirlenmiştir. Söz konusu aktivitenin bitkinin bileşiminde ana bileşik olarak yer alan vanilinin $\alpha 2$ adrenerjik ya da opioid reseptörler üzerindeki agonistik etkisinden ve/veya antioksidan özelliğinden kaynaklanıyor olabileceği rapor edilmiştir (Shoeb, Chowta, Pallemati, Rai ve Singh, 2013).

Zingiber officinale Roscoe (Zingiberaceae) bitkisinin antidepresan aktivitesini değerlendirmek üzere yapılan bir çalışmada, bitkinin köklerinden hazırlanan alkollü ekstrenin 300 mg/kg dozda referans madde olarak kullanılan fluoksetine yakın aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Etki mekanizması net olarak aydınlatılamamakla birlikte, antidepresan etkinin bitkinin bileşiminde bulunan fenolik yapıdaki “şogaol” ve “gingerol” adlı bileşiklerden kaynaklanıyor olabileceği rapor edilmiştir (İttiyavirah ve Paul, 2013; Phukan ve Adhikari, 2017).

2.2. Çalışma Materyallerinin Geleneksel Kullanımı

Centaurea kurdica Reichardt (Asteraceae) bitkisinin çiçek, meyve ve toprak üstü kısımlarından hazırlanan dekoksasyonlar Türk halk tıbbında genel olarak böbrek rahatsızlıkları ve romatizma tedavisinin yanı sıra sedatif ve yara iyileştirici olarak kullanılır (Öztürk ve Altay, 2017). Elazığ’da halk arasında “pamuk diken, papaz tacı” olarak bilinen *C. kurdica* bitkisinin çiçeklerinden hazırlanan infüzyon dahilen böbrek rahatsızlıklarında; dekoksasyon ise haricen yara iyileştirici, dahilen akşamları bir fincan içilmek suretiyle sedatif olarak (Akgul ve diğerleri, 2018; Çakılcıoğlu ve Türkoğlu, 2010; Hayta, Polat ve Selvi, 2014); Bingöl’de “tace” ismiyle bilinen bu bitkinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan dekoksasyon haricen romatizma tedavisinde kullanılır (Polat, Çakılcıoğlu ve Satıl, 2013).

Doğu Anadolu’da “menekşe” olarak bilinen *Corydalis erdelii* Zucc. (Papaveraceae) bitkisinin yapraklarından hazırlanan infüzyon dahilen sedatif olarak kullanılır (Altundağ ve Öztürk, 2011).

Doğu Anadolu’da “gazelboynuzu” ismi ile bilinen *Lotus corniculatus* L. subsp. *corniculatus* (Fabaceae) bitkisinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan dekoksasyon dahilen sedatif, antihemoroidal, diüretik ve ağrı kesici olarak kullanılır (Altundağ ve Öztürk, 2011).

Türkiye’de çeşitli yörelerde “yonca, sakar yonca, kokulu yonca” gibi isimlerle bilinen *Melilotus officinalis* (L.) Pall. (Fabaceae) bitkisinin taze yaprakları haricen romatizma tedavisinde, yapraklardan hazırlanan infüzyon dahilen anemi tedavisinde ve sedatif olarak, toprak üstü kısımlarından hazırlanan dekoksasyon ise dahilen böbrek taşlarını düşürmek amacıyla kullanılır (Altundağ ve Öztürk, 2011; Çakılcıoğlu, Khatun, Türkoğlu ve Hayta, 2011).

Primula vulgaris Huds. (Primulaceae) halk arasında “çuha, kındıra otu” isimleri ile bilinen bir bitki olup, bitkinin rizomlarından hazırlanan infüzyon öksürük kesici ve sedatif olarak, toprak üstü kısımlarından hazırlanan infüzyon ise ekspektoran olarak kullanılır (Kargioğlu ve diğerleri, 2008; Polat ve diğerleri, 2015).

Niğde’de “büyük pıtrak” ismiyle bilinen *Xanthium orientale* L. subsp. *italicum* (Moretti) Greuter (Asteraceae) bitkisinin yaprak ve meyvelerinden hazırlanan infüzyonlar dahilen diüretik ve sedatif olarak kullanılır (Özdemir ve Alpınar, 2015).

2.3. Botanik Bilgiler

2.3.1. Asteraceae (Compositae) familyası

Bazıları süt içeren tek, iki veya çok yıllık otsu ya da çalı formunda bitkiler. Yaprak dizilişi alternan (almaşık), bazen karşılıklı, yapraklar stipulasız (nadiren stipulaya benzer ek taşıyan), tam, dişli, loblu veya değişik şekillerde parçalı. Çiçekler genellikle çok sayıda (nadiren sadece 1), sapsız ve kapitulum içinde kümelenmiş 1 veya çok sayıda fillari olarak adlandırılan involukrum brakteleri serisinden oluşmuş koruyucu bir yapı ile çevrelenmiş, nadiren birleşmiş; kapitulum bazen ikincil kapitulum benzeri (yalancı başlı) bir yapı içinde kümelenmiş (psödosefalyum). Çiçek tablası (reseptakulum) çıplak ya da pullu (palealı),

uzun tüylü veya sert kıllarla kaplı. Çiçekler (çiçekçikler) alt durumlu (epigin), ya hepsi erkek organları erken olgunlaşan (protandr) erdişi (hermafrodit) veya dişi, erkek ya da eşeysiz. Kaliks ovaryum tepesinde tüy, pul, sert kıl veya diken şeklinde uzantılı bir papus halinde (meyve zamanı büyür) ya da taç (korona) şeklinde, papus bazen hiç yok. Korolla gamopetal, tüpsü, ipliksi, dilsî ya da nadiren iki dudaklı, genellikle 3- ya da 5- dişli, nadiren yok. Stamenler (4~)5, petallere bağlı (epipetal); saplar (filamentler) genellikle serbest, başçıklar (anterler) boyuncuğun (stilusun) etrafında silindir halinde birleşik (singenezik), nadiren serbest; açılan meyve içe dönük. Ovaryum alt durumlu, tek gözlü. Stilus genellikle üst kısımda ikiye çatallanmış, tüpsü çiçeklerin stilusları sık tüylerle kaplı. Meyve genellikle tepesinde sapsız veya gaga şeklinde kalıcı ya da düşücü (kadük) papus taşıyan aken (Grierson ve Yavin, 1975).

Asteraceae familyasına ait farklı cinsler “Flora of Turkey and The East Aegean Islands” adlı kitapta 6 grupta toplanmıştır. Bu grupların ayrımı için verilen “Dikotomik Tayin Anahtarı” şu şekildedir:

1. Çiçeklerin hepsi dilsî (ligulat), dilsî korolla 5-dişli; süt taşıyan bitkiler

Grup A

1. Çiçeklerin hepsi dilsî değil, en azından merkezdekiler tüpsü; süt taşımayan bitkiler (Grup B'deki *Gundelia* hariç)

2. Yapraklar ve/veya fillariler dikenli, batıcı (dikenler bazen kancalı)

Grup B

2. Yapraklar ve/ya da fillariler dikenli değil

3. Kapitulumdaki bütün çiçekler tüpsü, fakat kenardakiler ortadakilerden daha büyük ve yayvan (ışınsal), kenarlardaki çiçekler genellikle 3- (nadiren 5- ya da fazla) dişli ve dilsî petalli, net bir şekilde tüpsü çiçeklerden daha uzun

4. Dilsî çiçekler parlak sarı, turuncu

Grup C

4. Dilsî çiçekler beyaz, krem, pembe, kırmızı, mor veya mavi

Grup D

3. Kapitulumdaki bütün çiçekler aynı şekil ve boyda, tüpsü (diskoit) veya kapitulumun orta çiçekleri tüpsü, kenardakiler ipliksi ve orta çiçekler ile aynı boyda ya da daha kısa (diskiform); kenar çiçekler tüpsü bazen uzamış, genişlemiş ve ışınsal ama genellikle silindirik, ya da dilsî ve tüpsü çiçeklerden daha kısa

5. Reseptakulum pullu ya da uzun tüylü (tüyler en az korollanın 1/3 'ü kadar uzun)

Grup E

5. Reseptakulum çıplak ya da çoğunlukla kenarları silli ya da dişli olan alveollerle kaplı

Grup F

Centaurea cinsi kapitulumdaki çiçeklerin hepsinin dilsî olmaması, bu cinse ait bitkilerin süt taşınamaması, fillarilerinin diken ve benzeri yapılar taşıması nedeni ile “Grup B” altında sınıflandırılmaktadır.

Grup B

Yapraklar ve/veya fillari adı verilen involukrum brakteleri iğneli (dikenli); kapitulumdaki çiçeklerin hepsi dilsî değil (diskoit veya ışınsal).

1. Kapitulum tek eşeyli, erkek kapitulum başak benzeri çiçek durumu içerisinde; dış kapitulum ise tek ya da birkaç tane, aksiller, oval, çengelli dikenlerle kaplı

6. *Xanthium*

1. Kapitulum iki eşeyli, hepsi aynı özellikte, dikensiz (*Arctium* hariç)

2. Kenar çiçekler dilsî; stilus çatallanmasının altında genellikle kıl halkası yok

3. Yapraklar ve dış fillariler dönen dişli; papus tüylü

88. *Atractylis*

3. Yapraklar ve dış fillariler döner uçlu; papus tüylü değil

4. Dilsî çiçekler sarı; yapraklar korumasız, dış fillariler döner uçlu

9. *Pallenis*

4. Dilsî çiçekler beyaz; yapraklar döner uçlu, fillariler dikenli değil

42. *Anthemis*

2. Marjinal ve merkez çiçekler tüpsü veya huni şeklinde, genellikle 5 derin uçlu; stilus çatallanmasının altında kıl halkası var (*Anthemis* hariç)

5. Fillariler kanca şeklinde dikenle sallanıyor; alt yapraklar ovat-kordat ve dikenli değil
59. *Arctium*

5. Fillariler kanca şeklinde dikenle sallanmıyor bazen kıvrık veya kavisli; yapraklar yukarıdaki gibi değil

6. Kapitulum 1 çiçekli ve ikincil olarak kapituluma benzer bir baş halinde kümelenmiş (psödosefalyum)

7. İki ya da çok yıllık dikenli yapraklı bitkiler; involukrum başçıklarda toplanmış halde değil

92. *Echinops*

7. Tek yıllık bitkiler; yapraklar korumasız veya birkaç zayıf diken taşır; involukrum başçıklar belirgin

93. *Acantholepis*

6. Kapitulum birkaç-çok çiçekli, serbest veya başçık halinde kümelenmiş

8. Fillari ve palealar birbiri ile kaynaşmış; kapitulum topaç gibi; involukrum başçıklar halinde kümelenmiş; süt taşıyan bitki

56. *Gundelia*

8. Mevcutsa fillari ve palealar serbest ve hemen hemen sertleşmiş; kapitulum farklı şekillerde; süt taşımaz

9. Yaprakların üst yüzeyi dikenciklerle kaplı

62. *Cirsium* (Sect. *Epitrachys*)

9. Yaprakların üst yüzeyi dikenciklerle kaplı değil

10. Papus tüylü veya kıllı

11. Gövde kanatlı

12. Reseptakulum derin çukurlu, uçları dişli

60. *Onopordum*

12. Uzun tüyler taşıyan reseptakulum derin çukurlu değil

13. Orta fillariler pennatisekt terminalli diken taşır; tohumun tohum sapına bağlandığı yer (hilum) yarık şeklinde; tek yıllık

63. *Picnomon*

13. Orta fillariler basit uçlu diken taşır; hilum oval; iki ya da çok yıllık, nadiren tek yıllık

62. *Cirsium*

11. Gövde daima kanatlı değil

14. Olgun akenler yoğun kıllı

15. Fillariler beyazımsı ince uçlu; yaprak ucu dikenli veya dikencikli

79. *Centaurea*

15. Fillariler beyazımsı ince uçlu değil; yaprak ucu dikenli veya dikencikli

16. İç fillariler çiçeklerden daha uzun, petalsi; dış ve merkez fillariler çok farklılaşmamış

87. *Carlina*

16. İç fillariler çiçeklerden çok daha uzun, petalsi değil; dış ve merkez fillariler farklılaşmış

88. *Atractylis*

14. Olgun akenler tüysüz

17. Orta fillariler pennat veya palmat olarak bölünmüş dikenli uzantılı

79. *Centaurea*

17. Orta fillariler farklı uzantılı veya basit dikenle biter

18. Aken tepesi belirgin bir çıkıntı taşır (konik, yuvarlak, keskin yükselmiş)

19. İç papus kılları diğerlerinden daha uzun ve daha sert; yapraklar dikensiz

69. *Jurinea*

19. İç papus kılları farklılaşmamış; yaprak ucu genelde dikenli

20. Korolla tüpünün tabanı çan şeklinde; tepede çıkıntı şeklinde oyuk; hilum baklava şeklinde

64. *Lamyropsis*

20. Korolla tüpünün tabanı biraz genişlemiş; çıkıntı konik, hilum oval

62. *Cirsium*

18. Aken tepesi yuvarlak veya küp, çıkıntı yok

21. Fillariler 0.7- 1 cm'den daha geniş; gövde bir veya daha fazla geniş (4-5 cm veya daha fazla) kapitulum taşıyor; akenler nervürlü veya açısız

57. *Cynara*

21. Fillariler genelde 5 mm'den daha dar; gövde genellikle 3 cm'den daha dar olan az miktarda kapitulum taşıyor; akenler pürüzsüz

22. Kapitulum uzunluğu kendisinin yaklaşık 2 katı kadar olan birkaç pennatisekt involukrum yaprakla çevrili; hilum yarık benzeri

66. *Notobasis*

22. Kapitulum kendisinden daha uzun involukrum yapraklarla çevrili değil; hilum eliptik

65. *Ptilostemon*

10. Papus pürüzlü, kısa sakalsız tüylü, pullu, en azından ½'lik alt kısımda taçlı

23. Dış fillariler yaprakçıklı, içtekiler pennat dikenli; papusun dışı 10 kıllı ve içinde bir seri kısa kıllar var; akenler boyuna nervürlü, hilum lateral

82. *Cnicus*

23. Fillari, papus ve akenler yukarıdaki gibi değil

24. Reseptakulum derin çukurlu, uçları dişli

60. *Onopordum*

24. Reseptakulum derin çukurlu değil; pullu, kıllı veya uzun tüylü

25. Yapraklar dikenli değil

26. Reseptakulum pullu

27. Papus 8-10 mızrak şeklinde, kısa sakal şeklinde tüylü veya kuş tüyü gibi kılçıklı; iç fillariler az; pembe; tek yıllık

90. *Siebera*

27. Papus çok sayıda kısa sakalsı kıllı; iç fillariler yok ya da nadiren az, yeşilimsi veya saman renginde; çok yıllık

69. *Jurinea*

26. Reseptakulum uzun tüylü

28. İç akenlerin papüsü merkezde tek tüylü; iç akenlerin dikenli morumsu

78. *Oligochaeta*

28. İç akenlerin papüsü eşit uzunlukta tüylerle kaplı veya merkezdekiler daha kısa; fillariler çeşitli

79. *Centaurea*

25. Yapraklar dikenli

29. Reseptakulum pullu

30. Papus pullu; fillarilerin dikenleri zarsı değil

31. Kapitulum 0,5 cm genişlikte, çok sayıda yoğun simoz korimbus; çiçekler mavi; çok yıllık

86. *Cardopatum*

31. Kapitulum 0,5 cm'den daha geniş, dal uçlarında yalnız veya korimbus içinde; çiçekler sarı veya mor; tek yıllık

83. *Carthamus*

30. Papus taçlı; fillariler zarsı çıkıntılı, dikenli değil

42. *Anthemis*

29. Reseptakulum veya papus kıllı veya tüylü

32. Papus kalıcı; cüce, beyazımsı pamuksu

79. *Centaurea (C. odyssei)*

32. Papus dökülen; özellikleri yukarıdaki gibi değil

33. Papus tüyleri tabanda serbest ve bireysel olarak dökülen

58. *Cousinia*

33. Papus tüyleri tabandaki bir halka ile kaynaşmış ve onunla birlikte dökülen

34. Gövde kanatsız; fillariler dikensi uçlu

61. *Silybum*

34. Gövde kanatlı; fillariler dikensi uçlu değil

35. Filamentler monadelf, anterler kuyruklu değil; akenler dört köşeli, pürüzsüz ve parlak, olgunlukta 4 müsila oluklu; tek yıllık

68. *Tyrimnus*

35. Filamentler serbest, anterler kuyruklu, akenler basık, bazen müsila fakat oluklarda değil; tek, iki veya çok yıllık

67. *Carduus*

2.3.2. *Centaurea* L. cinsi

Tek, iki veya çok yıllık otsu, nadiren dalları dikenli küçük çalılar veya yapraklarını dökmeyen daha büyük çalimsılar; genellikle çok hücreli tüylerle kaplı; tüyler pamuksu veya sertten dikene dek değişen şekillerde, nadiren tüysüz, sıklıkla sapsız salgı tüylü. Yapraklar alternan, hepsi tabanda, çok çeşitli, ancak (Türkiye’de) asla dikenli değil (*C. odyssei*’deki spinuloz hariç); genellikle pennatifit veya pennatipartit bazen aşağı doğru kayıcı. Kapitulum heterogam (çiçekler eşeyce farklı), diskoit veya ışınsal. İnvolukrum (brakte topluluğu) oval, yarıküremsi, silindirimsi, dikdörtgensel veya ortası şişkin ve iki uca doğru daralıp sivrilmiş bir iğ şeklinde; fillariler çok serili, kiremitsi, genellikle zarımsı, samansı veya değişik şekillerde çıkıntılı; çıkıntılar tam veya kirpiksi, dairemsi, mızraksı veya üçgen, küt veya küçük ve sivri sert bir uçla biten, kısa dikencikli veya sert dikenli; bazen sadece sivri sert uçtan ibaret veya kısa dikencikli; nadiren de eksiz. Reseptakulum düz kıllı. Çiçekler pembe, mor (siyahımsı mora dek), mavi, sarı veya beyazımsı; kenardaki çiçekler eşeysiz, 5-8 veya daha fazla segmentli huni şeklinde ya da iplik biçiminde ve oldukça belirsiz segmentli, merkezdeki çiçekler erdişi. Akenler olgunken genellikle tüysüz, yanlardan basık, uç kısmı

yuvarlak veya küt, hilum lateral ve kaideye yakın. Papus pek çok sıradan oluşmuş ve eşit boyda olmayan sert, kısa sakalsı ya da kuş tüyü gibi tüylerle kaplı, kademeli olarak merkeze doğru uzamış, en içteki tüyler kısa ve pul şeklinde, papus kalıcı ya da kadük, bazen yok (Wagenitz, 1975).

Türkiye florasında yayılış gösteren *Centaurea* türlerine ait tayin anahtarı “Flora of Turkey and The East Aegean Islands” adlı kitapta şu şekilde verilmiştir:

1.Orta fillarilerde ek yapılar yok veya olanlar dar kenarlı (bariz diş veya kirpik yok) ya da çok küçük sert uçlu (2 mm’den kısa)

Grup A

1 Orta fillarilerde bariz ek yapılar var

2. Ek yapılar basit diken ya da lateral veya bazal kirpikleri olmayan dikencik

Grup B

2. Ek yapılar yukarıdakinden farklı (yine de bazen dikenle sonlanabilir)

3. Ek yapılar tam, çok küçük dişli veya düzensiz dar parçalı kenarlı (dışı genellikle dairemsiden dikdörtgenimsiye giden değişik şekillerde)

4. Çiçekler sarı

Grup C

4. Çiçekler pembe, mor veya beyazımsı

Grup D

3. Ek yapılar belirgin kirpiksi veya dikencikli kenarlı

5. Ek yapılar en az 6 mm uzunluğunda bariz dikenlerle sonlanmakta (ve lateral diken veya kirpiklerden belirgin olarak uzun)

Grup E

5. Ek yapılar dikenle sonlanmaz, bazen kısa küçük sert bir ucla veya dikencikle (6mm’den kısa) sonlanır

6. Ek yapılar fillari kenarlarından aşağı doğru uzanmamakta

7. Tek yıllık veya çok dallı iki yıllık

Grup F

7. Çok yıllık (veya büyük kapitulumlu ve yalnızca üst tarafta dallanmış iki yıllıklar)
8. Çiçekler sarı veya beyazımsı

Grup G

8. Çiçekler pembe veya mor

Grup H

6. Ek yapılar brakte kenarlarından aşağı doğru uzanır ve genellikle dişli veya kirpiksi kenarlı

Grup I

Çalışma materyalimiz olan *Centaurea kurdica* Reichardt bitkisi orta fillarilerinde bariz ek yapılar taşıması; bu eklerin tam, çok küçük dişli veya düzensiz dar parçalı kenarlı (dışı genellikle dairemsiden dikdörtgenimsiye giden değişik şekillerde) olması ve çiçeklerinin pembe olması nedeniyle “Grup D” altında sınıflandırılmaktadır.

Grup D

1. Tek yıllık

2. Gövde ve yapraklar tüysüz veya neredeyse tüysüz; fillariler ve ekleri uzunlamasına kahverengi çizgili

37. *pulchella*

2. Gövde ve yapraklar sık ve yumuşak tüylü (tomentoz); fillariler ve eklerde boyuna çizgi yok

36. *hierapolitana*

1. İki veya çok yıllık

3. Ek 8-15 mm uzunluğunda dikenle bitmekte; kapitulum oldukça büyük (involukrum 30 mm’den daha geniş)

4. Yapraklar parçalı değil, taban yaprakları kalp şeklinde (kordat)

82. *kurdica*

4. Taban ve aşağıda yer alan diğer yapraklar keman şeklinde (lirat)-pennatipartit

81. *sclerolepis*

- 3. Ek diken şeklinde çıkıntı ile bitmemekte (bazen kısa sert bir uç veya dikencikle bitebilir)
- 5. Yapraklar belirgin şekilde iki renkli; üst kısımda yer alanlar yeşil ve seyrek kıllı, alt kısımda yer alanlar grimsi tomentoz

140. *simplicicaulis*

- 5. Yapraklar iki renkli değil
- 6. Çiçekler beyazımsı, kenar çiçekler belirgin şekilde göze çarpmamakta
- 6. Çiçekler pembe veya mor, kenar çiçekler göze çarpmakta
- 7. Gövde neredeyse her daim basit; kenar çiçekler staminodyumlu
- 8. Yapraklar parçalı değil, taban yapraklar mızraksıdan dairesel dek değişen şekillerde

129. *mucronifera*

- 8. En azından bazı yapraklar parçalı
- 9. Yapraklar basık-tomentoz; ekler basık ve düzenli dişli
- 9. Yapraklar yumuşak ve uzun tüylerle kaplı; ekler içbükey, bütün veya düzensiz dişli ve dar parçalara ayrılmış

136. *brevifimbriata*139. *pergamacea*

- 7. Gövde birkaç kapitulumlu dallanma yapmış; kenar çiçekler staminodyumlu değil
- 10. Ekler zarımsıdan saman dokuluya dek değişken ve kahverengi ya da saman renginde, belirgin sınırı yok
- 11. Ek küçük, fillarinin bazal kısmını kısmen kaplar, dişli kenarlı; papus 2-3 mm

8. *zeybekii*

- 11. Ek büyük, fillarinin taban kısmına gizlenmiş, düzensiz dar parçalı; papus yok veya 1-1,5 mm

12. Kenar çiçekler nadiren ışınsal; papus 1-1,5 mm; alt taraftaki yapraklar 1-2 çift lateral segmentli ve lirat

39. *cassia*

12. Kenar çiçekler belirgin ışınsal; papus yok; alt yapraklar bütün, dişli veya pennatilobat

38. *jacea*

10. Ek belirgin sınırlı

13. Ek belirgin olarak 0,5 mm'den daha uzun dikencik şeklinde çıkıntılı

14. Çıkıntı 0,5-1,5 mm

15. Tabandaki ve aşağıdaki yapraklar tam veya lirat

31. *lycia*

15. Tabandaki ve aşağıdaki yapraklar pennatipartit

29. *aphrodisea*

14. Çıkıntı 1,5-4 mm

16. İnvolukrum silindirik, 7-8 mm genişlikte

34. *wagenitzii*

16. İnvolukrum oval-küresel, (9-)10-15 mm genişlikte

28. *cadmea*

13. Ek çıkıntısız veya güçlükle görülen çıkıntılı (0,5 mm'den daha kısa)

17. Ek küçük, fillari tabanı görülebilmekte

18. Papus yok ya da oldukça kısa

35. *tossiensis*

18. Papus 2,5-4 mm

13. *cariensis*

17. Ek büyük, neredeyse fillari tabanına gizlenmiş

19. Bitki tamamen veya neredeyse tüysüz

20. İnvolukrum 5-6 mm genişlikte

33. *lycaonica*

20. İnvokrum 8-9 mm genişlikte

30. *amaena*

19. Bitki sık ve yumuşak tüylü

21. İnvokrum 10-12 mm genişlikte; taban yaprakları (veya onların uç segmentleri) 10-30 mm genişlikte

31. *lycia*

21. İnvokrum 5-6 mm genişlikte; taban yapraklarının uç segmentleri 3-10 mm genişlikte

32. *luschaniana*

2.3.3. *Centaurea kurdica* Reichardt

Morfolojik olarak çok benzediği *C. sclerolepis* bitkisinden sadece yaprak morfolojisi ile ayırım sağlanır. İki yıllık, kazık köklü. Gövde dik, 50-120 cm uzunlukta, çiçek durumu salkım (rasemus), salkım 4-15 kapitulumlu. Bütün yapraklar parçalanmamış, taban yaprakları kordat tabanlı ve oblong-ovat ya da uzun petiolat, tabana yakın alt yapraklar oblong, daha dar bir bazal kısma gömülü, eklerin dikenleri (8-)10-15 mm uzunluğunda. İnvokrum 35-40 x 30-40 mm. Ekler oldukça uzun, fillari tabanında gizlenmiş, samansı, ovata yakın. Meyve aken. Çiçekler pembe. Çiçeklenme dönemi 7. ay. Habitatı bozkır, tarla. Yetiştigi yükseklik 900-1500 m. Endemik (Wagenitz, 1975) (Resim 2.1.).



Resim 2.1. *Centaurea kurdica* Reichardt (Bu fotoğraf Fatma Tuğçe GÜRAĞAÇ DERELİ tarafından çekilmiştir)

Centaurea kurdica Reichardt bitkisinin Türkiye’deki yayılışı

Centaurea kurdica bitkisine ait incelenen herbaryum kayıtları ile “Flora of Turkey and The East Aegean Islands” adlı kaynakta yer alan habitat bilgileri kareleme sistemine göre gruplandırılarak Çizelge 2.1’ de ve Şekil 2.2’de sunulmuştur.

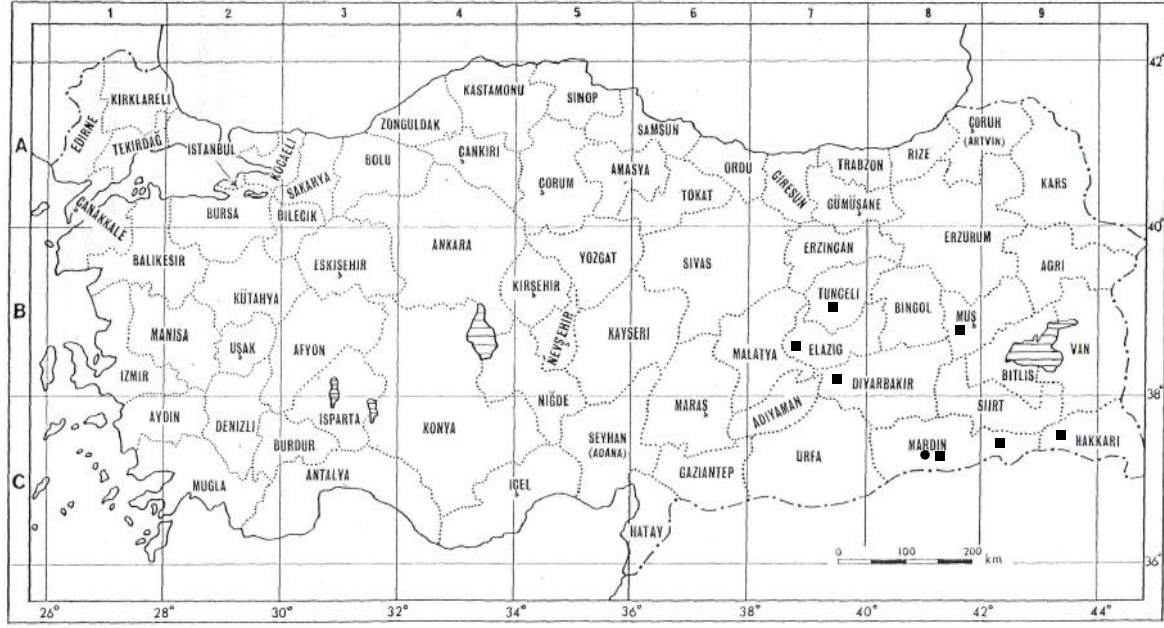
Çizelge 2.1. Kaynak verilere göre *Centaurea kurdica* bitkisinin Türkiye’deki yayılışı

KARE	TOPLANDIĞI YER; YÜKSEKLİK; TARİH	KAYIT BİLGİLERİ	HERBARYUM NO	KAYNAK
B7	Diyarbakır, Ergani yolu, 3 km, volkanik arazi; 980-1000 m; 24.06.2001	Hayri Duman	8597 (HUB)!	
B7	Elazığ, Baskil yolu, Sütlüce’yi 5 km geçince; 1100 m; 12.08.1993	Ş.Civelek	6553 (ANK)!	
B7	Elazığ; Haroğlu Dağı’nın güney-batı yamacı; 1900 m; 05.06.1980	H.Evren	122 (ANK)!	

Çizelge 2.1. (devam) Kaynak verilere göre *Centaurea kurdica* bitkisinin Türkiye'deki yayılışı

KARE	TOPLANDIĞI YER; YÜKSEKLİK; TARİH	KAYIT BİLGİLERİ	HERBARYUM NO	KAYNAK
B7	Elazığ, Hazar Gölü Güneyi, Tacer Köyü Doğusu; 1300 m; 23.07.1985	Hayri Duman	(GAZİ)!	
B7	Elazığ, Kale; 1600 m; 12.07.2001	Faik Ahmet Karavelioğulları	(GAZİ)!	
B7	Elazığ; Maden-Ergani yolu, 1200 m	D. 22060		(Wagenitz, 1975)
B7	Tunceli; 1050 m; 13.07.1957	Davis&Hedge	31024 (ANK)!	
B7	Tunceli; 1050 m	D. 31024		(Wagenitz, 1975)
B7	Tunceli, Pertek; 1400 m; 21.07.1973	L. Wagenitz	12860 (EGE)!	
B7	Tunceli, Pertek-Çemişgezek arası; 1250 m; 11.08.1983	N. Adıgüzel	8180 (ANK)!	
B7/C8	Diyarbakır; Ergani-Diyarbakır arası	304		(Wagenitz, 1975)
B8	Diyarbakır; Diyarbakır'ın 42 km doğusu	Hub.-Mor. 10882		(Wagenitz, 1975)
B8	Muş; Muş'un 38 km kuzey- batısı; 1440 m	Hub.-Mor. 10883		(Wagenitz, 1975)
B8	Muş, Ziyaret Köyü; 1350 m; 15.07.1956	Huber-Morath	7674 (AEF)!	
B8	Muş, Ziyaret Köy çevresi, tarla içi; 1250 m; 04.08.1996	Ali A. Dönmez	30701 (HUB)!	
C8	Mardin, Midyat, Ziyaret Köyü; 1100 m; 10.05.2007	Hasan Yıldırım	42178 (İZEF)!	
C9	Hakkari-Uludere arası; Süvari Halil Geçidi, Step; 2500-2600 m; 26.07.1983	N. Adıgüzel	8116 (ANK)!	
C9	Şırnak, Korunmuş <i>Quercus</i> step; 1500 m; 15.07.2001	Faik Ahmet Karavelioğulları	8169 (GAZİ)!	

AEF: Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu; ANK: Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Herbaryumu; EGE: Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Herbaryumu; GAZİ: Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Herbaryumu; HUB: Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Herbaryumu; İZEF: Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu; (!): Tarafımızdan incelenen herbaryum örnekleri



Şekil 2.2. *Centaurea kurdica* bitkisinin Türkiye’deki yayılışı

- : Bitkinin “Flora of Turkey and the East Aegean Islands” ve incelenen herbaryum kayıtlarındaki toplanma yerleri
- : Çalışma materyalimizin toplanma yeri

C.kurdica bitkisinin sistematikteki yeri aşağıdaki gibidir:

Alem	:	Plantae
Alt Alem	:	Tracheobionta
Üst Bölüm	:	Spermatophyta
Bölüm	:	Magnoliophyta
Sınıf	:	Magnoliopsida
Alt Sınıf	:	Asteridae
Üst Takım	:	Asteranae
Takım	:	Asterales
Familiya	:	Asteraceae
Oymak	:	Cardueae
Alt Oymak	:	Centaureinae
Cins	:	<i>Centaurea</i>
Tür	:	<i>Centaurea kurdica</i> (GBIF Secretariat, 2018)

2.4. *Centaurea* Türlerinin Halk Arasında ve Geleneksel Tedavi Sistemlerinde Kullanılışı

Türkiye florasında yaygın olarak yetişen *Centaurea* cinsi için endemizm oranı % 60'dan fazladır ve bu cins ülkemizde 200'den fazla türle temsil edilmektedir (Zengin ve diğerleri, 2018). Anadolu'da genel olarak "peygamber çiçeği, timur diken, pıtrak" gibi isimlerle bilinen *Centaurea* türleri soğuk algınlığı, hemoroit ve çeşitli gastrointestinal rahatsızlıklara karşı ve yara iyileştirici olarak kullanılmaktadır (Baytop, 1999).

Ankara'da "katır boncuğu" olarak bilinen *C. depressa* Bieb. çiçekleri yutulmak suretiyle romatizmal ağrılarda (Şimşek, Aytekin, Yeşilada ve Yıldırım, 2004); Niğde'de "düğmeli ot, kökgöz, mavi gökbaş" gibi isimlerle bilinen *C. cheiranthifolia* Willd. var. *cheiranthifolia* bitkisinin toprak üstü kısımları ezilerek haricen yara tedavisinde (Özdemir ve Alpınar, 2015); aynı yörede "boğadikeni" olarak bilinen *C. pulchella* Ledeb. bitkisinin toprak üstü kısımları ezilerek haricen apse tedavisinde (Sezik ve diğerleri, 2001); Konya ve Çankırı'da "çakır diken, oğlak diken, sarı diken" gibi isimlerle bilinen *C. solstitialis* L. ssp. *solstitialis* bitkisinin çiçekleri sigara şeklinde içilerek ya da doğrudan hap gibi yutularak sıtma tedavisinde, dikenli çiçekler taze iken yenilerek ya da yapraklarından hazırlanan dekoksiyon dahilen karın ağrısı tedavisinde (Yeşilada ve diğerleri, 1995), tohumları ise kavrulup toz haline getirildikten sonra haricen çocukların dudak çevresindeki uçuklara karşı (Fujita ve diğerleri, 1995) kullanılır. Yozgat'da "çakırdikeni" ismi ile bilinen *C. iberica* Trevir. ex Spreng. bitkisinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan dekoksiyon dahilen şeker hastalığının tedavisinde kullanılır (Han ve Bulut, 2015).

Afyonkarahisar, Manisa ve Çanakkale'de "güllü diken, zerdali diken" olarak bilinen *C. solstitialis* L. ssp. *solstitialis* bitkisinin çiçeklerinden hazırlanan infüzyon çay şeklinde günde 2-3 kez dahilen tüketilmek suretiyle soğuk algınlığına karşı (Honda ve diğerleri, 1996), toprak üstü kısımlarından hazırlanan dekoksiyon ise dahilen sıtma tedavisinde (Bulut ve Tuzlacı, 2013, 2015); Manisa'da "oğlan düğümü, düğüm, oğlan çiçeği, peygamber çiçeği" isimleriyle bilinen *C. virgata* Lam. bitkisinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan infüzyon dahilen menstrüal ağrılarda ve karaciğer yetmezliğinde (Sargın, Selvi ve Lopez, 2015); Afyonkarahisar'da "basurotu" olarak bilinen *C. drabifolia* Sm. bitkisinin yaprak ve çiçeklerinden hazırlanan infüzyon dahilen çay olarak ya da sigara şeklinde içilerek hemoroit tedavisinde (Honda ve diğerleri, 1996); Manisa'da "deve diken, şevketi bostan" gibi

isimlerle bilinen *C. benedicta* L. bitkisinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan infüzyon dahilen böbrek ağrılarında (Sargın, 2015); aynı yörede “oğlan düğümü, düğüm, oğlan çiçeği, dağ karanfili, peygamber çiçeği” gibi isimlerle bilinen *C. cyanus* L. bitkisinin yaprak ve çiçeklerinden hazırlanan infüzyon, dekoksasyon ve maserasyonlar gastrointestinal rahatsızlıkların tedavisinde (Sargın, Akçiçek ve Selvi, 2013); *C. iberica* Trevir. ex Spreng. bitkisinin çiçeklerinden hazırlanan infüzyon ise dahilen karın ağrısında kullanılır (Uğurlu ve Seçmen, 2008).

Erzurum’da “çoruşbozan”, Hakkari’de “şermnik” ve Van’da “tahliş” isimleriyle bilinen *C. pterocaula* Trautv. bitkisinin yaprakları ezilerek haricen yara tedavisinde (Sezik ve diğerleri, 1997) ve yapraklarından hazırlanan infüzyon haricen yara, dahilen ise diyare tedavisinde (Kaval, Behçet ve Çakılcıoğlu, 2014); toprak üstü kısımları ezilerek haricen yara tedavisinde (Mükemre, Behçet ve Çakılcıoğlu, 2015); Kars ve civarında “kılıçotu” olarak bilinen *C. balsamita* Lam. bitkisinin yaprakları haricen apse tedavisinde (Sezik ve diğerleri, 1997); Hakkari’de “tahliş” ve Van’da “tahliş” isimleri ile bilinen *C. glastifolia* L. bitkisinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan infüzyon sabahları aç karnına bir fincan içilmek suretiyle prostat tedavisinde (Kaval ve diğerleri, 2014); toprak üstü kısımlarından hazırlanan dekoksasyon ise haricen yara tedavisinde (Mükemre ve diğerleri, 2015); Van’da “şaladır” ve Elazığ’da “acı süpürge” isimleri ile bilinen *C. virgata* bitkisinin toprak üstü kısımlarından kül ve tereyağı ile karıştırılarak hazırlanan merhem haricen yara iyileştirici olarak, bitkiden hazırlanan dekoksasyon ise dahilen karın ağrısında (Tabata ve diğerleri, 1994), çiçeklerinden hazırlanan dekoksasyon haricen antialerjik olarak (Çakılcıoğlu ve Türkoğlu, 2010); Erzincan’da ve Hakkari’de “çakırdiken, kelembeşk” gibi isimlerle bilinen *C. iberica* bitkisinin yaprakları dövülerek haricen yara tedavisinde (Sezik ve diğerleri, 1997), yaprakları ise yılan sokması tedavisinde kullanılır (Kaval ve diğerleri, 2014).

Mersin’de “göğündürme” ismi ile bilinen *C. urvillei* DC. subsp. *armata* Wagenitz bitkisinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan merhem yara iyileştirici amaçla (Sargın, 2015); Manisa’da ise bitkinin tohumlarından hazırlanan infüzyon karaciğer yağlanmasında (Sargın ve diğerleri, 2015) kullanılır. Kahramanmaraş’da “kumacıotu” olarak bilinen *C. lycopifolia* Boiss. & Kotschy. bitkisinin toprak üstü kısımlarının ezilmesi suretiyle elde edilen su, şekerle tatlandırılarak dahilen “kumacı” adı ile bilinen solucanın neden olduğu öksürüğün tedavisinde (Yeşilada ve diğerleri, 1995) kullanılır.

Kastamonu’da “alabaş” olarak bilinen *C. iberica* bitkisinin yapraklarından hazırlanan infüzyon haricen ateş düşürücü, yaprak ve çiçeklerinden hazırlanan infüzyon ise dahilen stomaşik olarak kullanılır (Sezik, Zor ve Yeşilada, 1992).

Tez kapsamında çalışma materyali olarak belirlenen, Elazığ’da “pamuk diken, papaz tacı” ve Bingöl’de “tace” isimleri ile bilinen *C. kurdica* bitkisinin toprak üstü, çiçek ve meyvelerinden hazırlanan dekoksionlar Türkiye’de böbrek hastalıkları ve romatizma tedavisinde ve ayrıca sedatif ve yara iyileştirici olarak kullanılır (Öztürk ve Altay, 2017). Bitkinin çiçeklerinden hazırlanan infüzyon halk arasında dahilen böbrek rahatsızlıklarında; dekoksion haricen yara iyileştirici, dahilen ise akşamları bir fincan içilmek suretiyle sedatif olarak kullanılırken toprak üstü kısımlarından hazırlanan dekoksion haricen romatizmal ağrılarda kullanılır (Akgul ve diğerleri, 2018; Çakılcıoğlu ve Türkoğlu, 2010; Hayta ve diğerleri, 2014; Polat ve diğerleri, 2013).

Centaurea türleri dünyada farklı bölgelerde de, geleneksel tıp sistemlerinde ve halk tababetlerinde çeşitli amaçlarla kullanılmaktadır.

İspanya’da *C. ornata* Willd. bitkisi kangren, yara, deri kanseri, mide ülseri, diz ağrısı, enflamasyon, hemoroit, sinek ısırması ve romatizma ağrılarında (Vallejo ve diğerleri, 2009); İtalya’da *C. calcitrapa* L. bitkisinden hazırlanan dekoksion sıtma tedavisinde (Maxia ve diğerleri, 2008) kullanılır.

Bulgaristan’da *C. cyanus* L. bitkisinin çiçeklerinden hazırlanan infüzyon halk arasında diüretik, iştah açıcı ve tonik olarak kullanılır (Ivancheva ve Stantcheva, 2000).

Mısır’da *C. sinaica* DC. bitkisi diüretik, antipiretik, antimalaryal, tonik ve emanogog olarak kullanılır (Al-Easa, Mann ve Rizk, 1990).

İran’da *C.iberica* bitkisinin çiçeklerinden hazırlanan dekoksion dahilen gastrik ağrılarda; *C.intricate* Boiss. ile *C. ovina* Pall. ex Willd. bitkilerinin çiçekleri dahilen hazımsızlık ve gastrointestinal ağrılarda (Pirbalouti, Momeni ve Bahmani, 2013), ayrıca *C. ovina* bitkisinden hazırlanan dekoksion Pakistan’da üriner rahatsızlıkların tedavisinde (Ajaib, Haider, Zikrea ve Siddiqui, 2014) kullanılır.

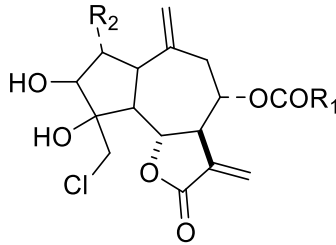
Hindistan’da *C. behen* L. bitkisinin kökleri çıban, yara ve sarılık; tohumları ise böbrek taşı tedavisinde (Yadava ve Chakravarti, 2006); *C. uniflora* Turra bitkisi Çin geleneksel tıbbında antipiretik ve antidot olarak kullanılır (Arif, Küpeli ve Ergun, 2004).

2.5. *Centaurea* Türleri Üzerinde Yapılan Fitokimyasal Çalışmalar ve Biyolojik Aktivite Çalışmaları

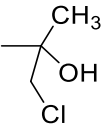
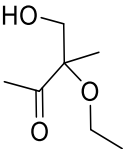
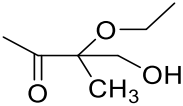
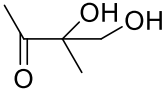
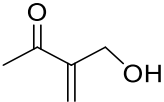
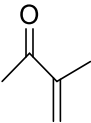
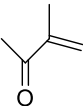
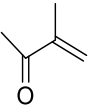
2.5.1. *Centaurea* türleri üzerinde yapılan fitokimyasal çalışmalar

Centaurea türleri üzerinde yapılan fitokimyasal çalışmalarda, bu cinse ait türlerin başlıca seskiterpen laktonlar, flavonoidler ve diğer fenolik bileşikler olmak üzere çok sayıda steroid ve terpen türevi sekonder metabolitleri de içerdiği belirlenmiştir. *Centaurea* türleri üzerinde yapılan fitokimyasal çalışmalar madde gruplarına göre sınıflandırılarak çizelgeler halinde sunulmuştur (Çizelge 2.2-2.49).

Seskiterpen laktonlar

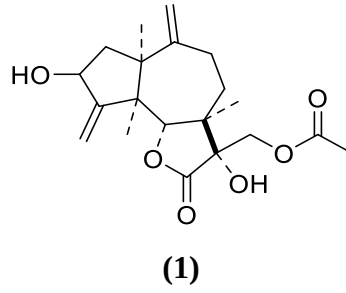


<u>Bileşik</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>
(1)		H
(2)		H
(3)		OH

<u>Bileşik</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>
(4)		H
(5)		H
(6)		H
(7)		H
(8)		H
(9)		OH
(10)		H
(11)		H

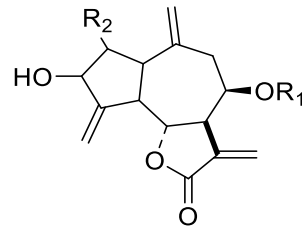
Çizelge 2.2. *Centaurea* türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar

Bileşik	Tür	Kaynak
Cebellin C (1)	<i>bella</i>	Nowak, Drożdż, Holub, Budesinsky ve Sman, 1986a
Cebellin D (2)		
Cebellin E (3)		
Klorohissopifolin A (4)	<i>aegyptiaca</i> , <i>bella</i> , <i>carthalinica</i> , <i>colchica</i> , <i>dealbata</i> , <i>exurgens</i> , <i>hypoleuca</i> , <i>hyrcanica</i> , <i>hyssopifolia</i> , <i>janei</i> , <i>karabaghensis</i> , <i>linifolia</i> , <i>nigra</i> , <i>pullata</i> , <i>repens</i> , <i>sinaica</i> , <i>solstitialis</i> , <i>somchetica</i> , <i>taochia</i> , <i>zangezuri</i>	Cassady ve diğerleri, 1979; Eldahmy, Bohlmann, Sarg, Ateya ve Farrag, 1985; Gadeschi, Jorge, Massanet ve Luis, 1989; Gonzalez, Bermejo, Breton, Massanet ve Triana, 1974a; Gonzalez, Bermejo, Breton ve Triana, 1972; Gonzalez, Darias, Alonso ve Estevez, 1980; Collado, Macias, Massanet ve Luis, 1986; Nowak, Drożdż, Holub ve Lagodzinska, 1986b; Nowak, Drożdż, Kroszczyński ve Holub, 1986c; Özçelik, Gürbüz, Karaoğlu ve Yeşilada, 2009; Stevens, 1982; Yeşilada, Gürbüz, Bedir, Tatlı ve Khan, 2004
Klorohissopifolin D (5)	<i>hyssopifolia</i> , <i>linifolia</i>	Gonzalez ve diğerleri, 1974a; Nowak ve diğerleri, 1986c
Klorohissopifolin E (6)	<i>aegyptiaca</i> , <i>hyssopifolia</i> , <i>linifolia</i>	Gonzalez ve diğerleri, 1974a; Gonzalez ve diğerleri, 1978; Gonzalez ve diğerleri, 1980; Nowak ve diğerleri, 1986c; Özçelik ve diğerleri, 2009; Rosler, Star ve Mabry, 1971; Sarg, Eldomiaty ve Eldahmy, 1987; Yeşilada ve diğerleri, 2004
Klorojanerin (7)	<i>aegyptiaca</i> , <i>janei</i> , <i>sinaica</i> , <i>solstitialis</i>	Eldahmy ve diğerleri, 1985; Özçelik ve diğerleri, 2009; Sarg, Eldahmy, Eldomiaty ve Ateya, 1988; Yeşilada ve diğerleri, 2004
19-Deoksiklorojanerin (8)	<i>aegyptiaca</i>	Eldahmy ve diğerleri, 1985
Klororepdiolit (9)	<i>repens</i>	Stevens ve Wong, 1986
Elegin (10)	<i>repens</i> , <i>solstitialis</i>	Stevens, 1982; Stevens ve Merrill, 1984
Liniklorin A (11)	<i>linifolia</i>	Nowak ve diğerleri, 1986c



Çizelge 2.3. *Centaurea* türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar

Bileşik	Tür	Kaynak
13-Asetil solstitialin A (1)	<i>solstitialis</i>	Özçelik ve diğerleri, 2009; Yeşilada ve diğerleri, 2004

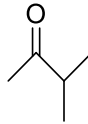


Bileşik

R₁

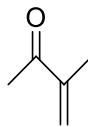
R₂

(1)



H

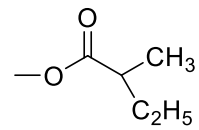
(2)



H

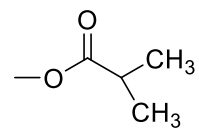
(3)

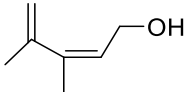
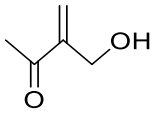
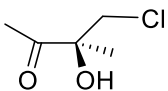
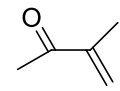
H



(4)

H



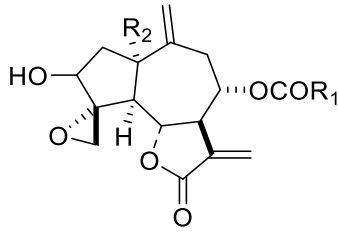
<u>Bileşik</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>
(5)		H
(6)		H
(7)		H
(8)		OH
(9)	OH	H

Çizelge 2.4. *Centaurea* türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar

Bileşik	Tür	Kaynak
Aguerin A (1)	<i>arbutifolia</i> , <i>canariensis</i> , <i>seventenii</i>	Collado, Macias, Massanet ve Luis, 1985b; Gonzalez ve diğerleri, 1978
Aguerin B (2)	<i>alata</i> , <i>arguta</i> , <i>behen</i> , <i>canariensis</i> , <i>hyssopifolia</i> , <i>ragusina</i> , <i>linifolia</i> , <i>repens</i> ,	Gadeschi ve diğerleri, 1989; Nowak ve diğerleri, 1986c; Ohno, Hirae, Yoshioka, Dominguez ve Mabry, 1973; Öksüz, Ulubelen, Aynechi ve Wagner, 1982; Rustaiyan, Niknejad, Zdero ve Bohlmann, 1981; Stevens, 1982
Cebellin A (3)	<i>bella</i>	Nowak ve diğerleri, 1986a
Cebellin B (4)		
Cebellin F (5)	<i>adjarica</i> , <i>bella</i>	

Çizelge 2.4. (devam) *Centaurea* türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar

Bileşik	Tür	Kaynak
Sinaropikrin (6)	<i>amberboa</i> , <i>americana</i> , <i>arguta</i> , <i>behen</i> , <i>canariensis</i> , <i>carthalinica</i> , <i>clementie</i> , <i>dealbata</i> , <i>declinata</i> , <i>exarata</i> , <i>grossheimia</i> , <i>hypoleuca</i> , <i>kotschyi</i> , <i>leucoophylla</i> , <i>linifolia</i> , <i>muricata</i> , <i>repens</i> , <i>ragusina</i> , <i>seventenii</i> , <i>solstitialis</i> , <i>tangananensis</i> , <i>tricholepis</i> , <i>zangezuri</i>	Gadeschi ve diğerleri, 1989; Nowak ve diğerleri, 1986b; Nowak ve diğerleri, 1986c; Ohno ve diğerleri, 1973; Öksüz ve diğerleri, 1982; Rosler ve diğerleri, 1971; Sarg ve diğerleri, 1987
Liniklorin B (7)	<i>carthalinica</i> , <i>dealbata</i> , <i>declinata</i> , <i>hypoleuca</i> , <i>kotschyi</i> , <i>linifolia</i> , <i>leucophylla</i> , <i>zangezuri</i>	Nowak ve diğerleri, 1986b; Nowak ve diğerleri, 1986c; Öksüz ve Putun, 1983
Repdiolit (8)	<i>bella</i> , <i>repens</i>	Nowak ve diğerleri, 1986a; Nowak ve diğerleri, 1986b; Sarg ve diğerleri, 1987; Stevens, 1982
8-Deaşılsaurin (9)	<i>aegyptiaca</i>	Sarg ve diğerleri, 1987

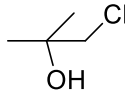
**Bileşik****R₁****R₂**

(1)



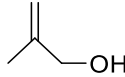
OH

(2)



H

(3)



H

(4)



H

(5)

H

H

(6)



H

Çizelge 2.5. *Centaurea* türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar

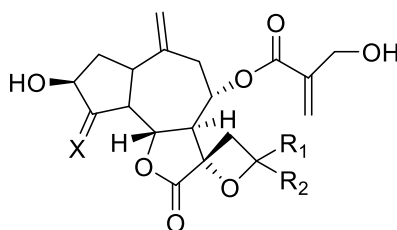
Bileşik	Tür	Kaynak
Cebellin I (1)	<i>adjarica</i> , <i>bella</i>	Nowak ve diğerleri, 1986a
Klorohissopifolin C (2)	<i>adjarica</i> , <i>bella</i> , <i>carthalinica</i> , <i>colchica</i> , <i>dealbata</i> , <i>exsurgens</i> , <i>hypoleuca</i> , <i>hyrcanica</i> , <i>hyssopifolia</i> ,	Evstratova, Sheichenko ve Rybalko, 1973; Gonzalez ve diğerleri, 1974a; Gonzalez ve diğerleri, 1978; Nowak ve diğerleri, 1986a; Nowak ve diğerleri, 1986b; Nowak ve diğerleri, 1986c

Çizelge 2.5. (devam) *Centaurea* türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar

Bileşik	Tür	Kaynak
Klorohissopifolin C (2)	<i>incana</i> , <i>janeri</i> , <i>karabaghensis</i> , <i>linifolia</i> , <i>nigra</i> , <i>picris</i> , <i>repens</i> , <i>solstitialis</i> , <i>somchetica</i> , <i>taochia</i> , <i>zangezuri</i>	Evstratova, Sheichenko ve Rybalko, 1973; Gonzalez ve diğerleri, 1974a; Gonzalez ve diğerleri, 1978; Nowak ve diğerleri, 1986a; Nowak ve diğerleri, 1986b; Nowak ve diğerleri, 1986c
Janerin (3)	<i>adjarica</i> , <i>americana</i> , <i>bella</i> , <i>carthalinica</i> , <i>colchica</i> , <i>dealbata</i> , <i>exsurgens</i> , <i>hypoleuca</i> , <i>hyrcanica</i> , <i>hyssopifolia</i> , <i>incana</i> , <i>janeri</i> , <i>karabaghensis</i> , <i>linifolia</i> , <i>nigra</i> , <i>phaeopappoides</i> , <i>repens</i> , <i>sinaica</i> , <i>solstitialis</i> , <i>taochia</i> , <i>unifolia</i> , <i>zangezuri</i>	Nowak ve diğerleri, 1986a; Nowak ve diğerleri, 1986b; Nowak ve diğerleri, 1986c
Repin (4)	<i>adjarica</i> , <i>bella</i> , <i>carthalinica</i> , <i>colchica</i> , <i>dealbata</i> , <i>exsurgens</i> , <i>hypoleuca</i> , <i>hyrcanica</i> , <i>hyssopifolia</i> , <i>incana</i> , <i>janeri</i> ,	Nowak ve diğerleri, 1986a; Nowak ve diğerleri, 1986b; Nowak ve diğerleri, 1986c; Sarg ve diğerleri, 1987

Çizelge 2.5. (devam) *Centaurea* türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar

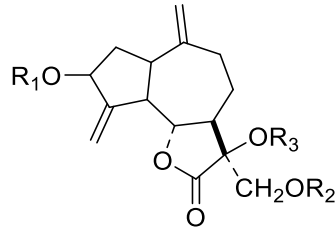
Bileşik	Tür	Kaynak
Repin (4)	<i>karabaghensis</i> , <i>linifolia</i> , <i>nigra</i> , <i>picris</i> , <i>repens</i> , <i>solstitialis</i> , <i>taochia</i> , <i>zangezuri</i>	Nowak ve diğerleri, 1986a; Nowak ve diğerleri, 1986b; Nowak ve diğerleri, 1986c; Sarg ve diğerleri, 1987
8-Deačilrepin (5)	<i>aegyptiaca</i>	Sarg ve diğerleri, 1987
Subluteolit (6)	<i>solstitialis</i> , <i>uniflora</i>	Merrill ve Stevens, 1985; Stevens ve Merrill, 1984



<u>Bileşik</u>	<u>X</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>
(1)	CH ₂	CH ₃	H
(2)	CH ₂	H	CH ₃
(3)	CH ₂	H	CH ₃

Çizelge 2.6. *Centaurea* türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar

Bileşik	Tür	Kaynak
Klementein (1)	<i>canariensis</i> , <i>clementei</i>	Collado ve diğerleri, 1985b; Collado, Macias, Massanet ve Luis, 1986
Klementein B (2)		
Klementein C (3)		

**Bileşik****R₁****R₂****R₃****(1)**

H

H

H

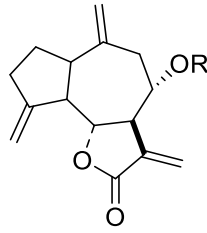
(2)

H

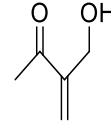
H

Çizelge 2.7. *Centaurea* türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar

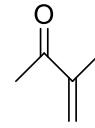
Bileşik	Tür	Kaynak
Solstitialin A (1)	<i>behen,</i> <i>solstitialis</i>	Merrill ve Stevens, 1985; Öksüz ve diğerleri, 1982
Solstitialin asetat (2)	<i>solstitialis</i>	Merrill ve Stevens, 1985

**Bileşik****R**

(1)



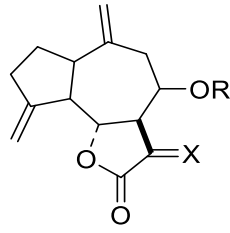
(2)



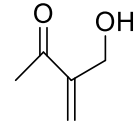
(3)

Çizelge 2.8. *Centaurea* türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar

Bileşik	Tür	Kaynak
3-Deoksisinaropikrin (1)	<i>canariensis</i>	Collado ve diğerleri, 1985b
8 α -Asetoksidehidrokostus lakton (2)	<i>chilensis</i> , <i>floccosa</i>	Negrete ve diğerleri, 1988a
8 α -Metakiriloiloksidehidrokostus lakton (3)	<i>canariensis</i>	Nowak ve diğerleri, 1986c

**Bileşik****X****R**

(1)

CH₂

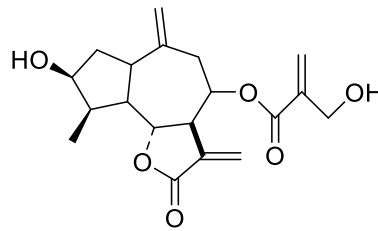
(2)

 α -CH₃; β -H

H

Çizelge 2.9. *Centaurea* türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar

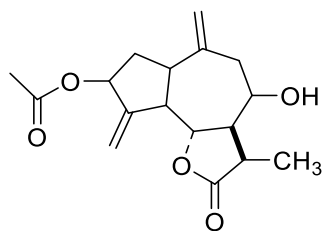
Bileşik	Tür	Kaynak
8α-Hidroksi-11β,13-H-dehidrokostus lakton (1)	<i>canariensis</i>	Bohlmann ve Gupta, 1981
Subbekspinnatin (2)		Collado ve diğerleri, 1985b



(1)

Çizelge 2.10. *Centaurea* türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar

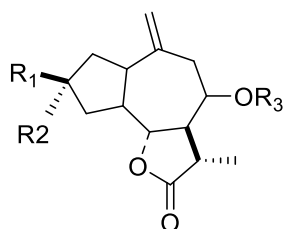
Bileşik	Tür	Kaynak
Sauprin (1)	<i>aegyptiaca</i>	Sarg ve diğerleri, 1987



(1)

Çizelge 2.11. *Centaurea* türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar

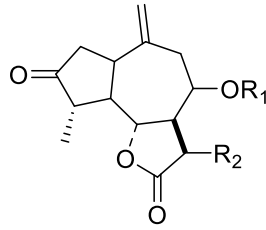
Bileşik	Tür	Kaynak
Kandavanolit (1)	<i>kandavanesis</i>	Rustaiyan ve Ardebili, 1984



<u>Bileşik</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>
(1)	OH	H	H
(2)	H	OH	H

Çizelge 2.12. *Centaurea* türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar

Bileşik	Tür	Kaynak
11, 13-Dihidrodeaçil-sinaropikrin (1)	<i>canariensis</i> , <i>chilensis</i>	Collado, Macias, Massanet ve Luis, 1985a; Negrete, Latorre, Backhouse, Pena ve Delporte, 1988b
3- <i>epi</i> -11,13-Dihidrodeaçil-sinaropikrin (2)	<i>canariensis</i>	Bohlmann ve Gupta, 1981

**Bileşik****R₁****R₂**

(1)

H

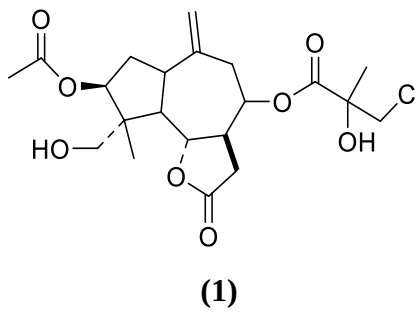
CH₃

(2)

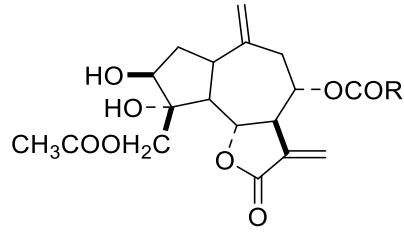
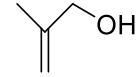
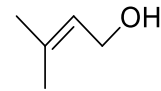
H

CH₂Çizelge 2.13. *Centaurea* türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar

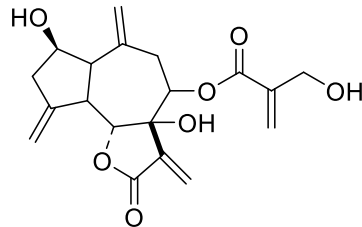
Bileşik	Tür	Kaynak
Amberboin (1)	<i>lippii</i> , <i>sinaica</i>	Al-Easa ve diğerleri, 1990
Grosheyimin (2)	<i>alata</i> , <i>behen</i> , <i>lippii</i> , <i>macrocephala</i> , <i>ornata</i> , <i>ruthenica</i>	Nowak ve diğerleri, 1986c; Öksüz ve diğerleri, 1982; Rosler ve diğerleri, 1971

Çizelge 2.14. *Centaurea* türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar

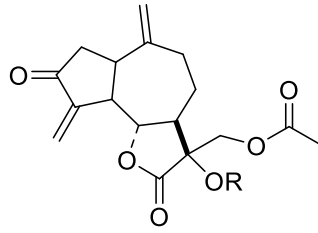
Bileşik	Tür	Kaynak
Liniklorin C (1)	<i>linifolia</i>	Nowak ve diğerleri, 1986c

**Bileşik****R****(1)****(2)**Çizelge 2.15. *Centaurea* türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar

Bileşik	Tür	Kaynak
Cebellin G (1)	<i>adjarica</i> , <i>bella</i>	Nowak ve diğerleri, 1986a
Cebellin H (2)	<i>bella</i>	

**(1)**Çizelge 2.16. *Centaurea* türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar

Bileşik	Tür	Kaynak
Akroptin (1)	<i>repens</i>	Gadeschi ve diğerleri, 1989

**Bileşik****R**

(1)

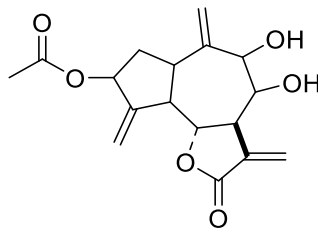


(2)

H

Çizelge 2.17. *Centaurea* türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar

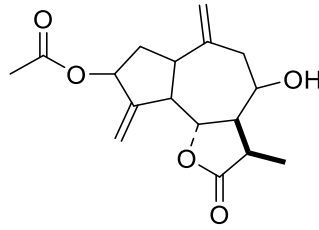
Bileşik	Tür	Kaynak
4β, 15-Dihidro-3-dehidro- solistitinalin A diasetat (1)	<i>behen</i>	Rosler ve diğerleri, 1971
4β, 15-Dihidro-3-dehidro-solistitinalin A monoasetat (2)		



(1)

Çizelge 2.18. *Centaurea* türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar

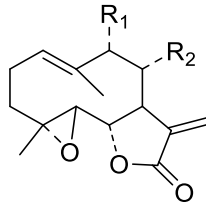
Bileşik	Tür	Kaynak
9β-Hidroksikandavanolit (1)	<i>kandavanesis</i>	Rustaiyan ve Ardebili, 1984



(1)

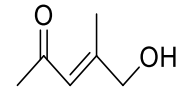
Çizelge 2.19. *Centaurea* türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar

Bileşik	Tür	Kaynak
Sinaisin (1)	<i>sinaica</i>	Al-Easa ve diğerleri, 1990

**Bileşik****R₁****R₂**

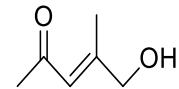
(1)

OH



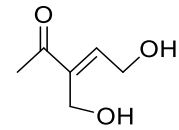
(2)

H

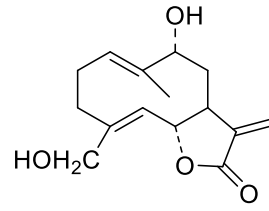


(3)

H

Çizelge 2.20. *Centaurea* türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar

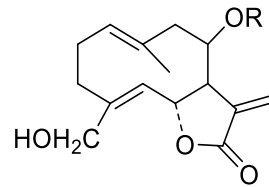
Bileşik	Tür	Kaynak
1(10)en-4 α ,5 β -epoksi- 9 α -hidroksigermakranolit-8 α -hidroksisensioat (1)	<i>cornopifolia</i>	Öksüz ve Ayyıldız, 1986
1(10)en-4 α ,5 β -epoksi- 8 α -(4-hidroksisenesioat) (2)		
Stizolisin (3)	<i>balsamifera</i> , <i>cornopifolia</i> , <i>solstitialis</i>	Merrill ve Stevens, 1985; Nowak ve diğerleri, 1986c; Öksüz ve Ayyıldız, 1986



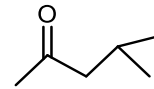
(1)

Çizelge 2.21. *Centaurea* türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar

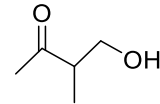
Bileşik	Tür	Kaynak
Stenofillolit (1)	<i>aspera</i>	Picher, Seoane ve Tortajada, 1984

**Bileşik****R**

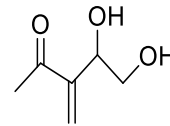
(1)



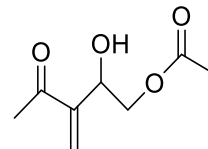
(2)



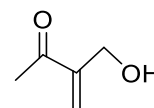
(3)



(4)



(5)

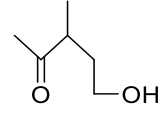


Bileşik**R**

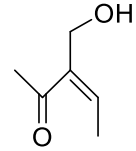
(6)

H

(7)



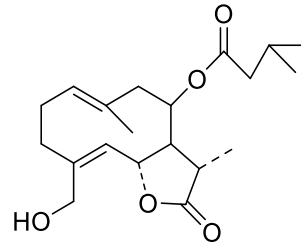
(8)

Çizelge 2.22. *Centaurea* türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar

Bileşik	Tür	Kaynak
Arbutifolin (1)	<i>arbutifolia</i>	Gonzalez, Bermejo, Toledo ve Daza, 1981
Arktiopikrin (2)	<i>melitensis</i>	Barrero, Sanchez ve Rodriguez, 1989
Sinisin (3)	<i>africana</i> , <i>alba</i> , <i>beneditus</i> , <i>burgueriana</i> , <i>calcitrata</i> , <i>castellana</i> , <i>cineraria</i> , <i>diffusa</i> , <i>exarata</i> , <i>iberica</i> , <i>maculosa</i> , <i>micrantha</i> , <i>micranthos</i> , <i>muricata</i> , <i>ovina</i> , <i>pallens</i> , <i>pseudomaculosa</i> , <i>squarrosa</i> , <i>stoebe</i> , <i>sulphurea</i>	Ali, Omar, Sarg ve Slatkin, 1987; Bruno ve Herz, 1988; Drozd, 1968; Gonzalez, Bermejo Barrera, Zaragoza Garcia ve Estevez Rosas, 1984; Jakupovic, Jia, Pathak, Bohlmann ve King, 1986; Karawya, Hilal, Hifnawy ve El-Hawary, 1975; Nowak ve diğerleri, 1986c; Tarasov, Kasymov ve Sidiyakin, 1973

Çizelge 2.22. (devam) *Centaurea* türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar

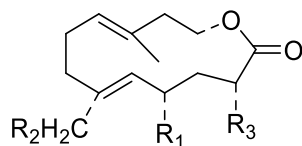
Bileşik	Tür	Kaynak
Sinisin 4'-O-asetat (4)	<i>cinerraria</i>	Bruno ve Herz, 1988
Onopordopikrin (5)	<i>melitensis</i> , <i>tangananesis</i>	Barrero ve diğerleri, 1989; Nowak ve diğerleri, 1986c
Salonitenolit (6)	<i>amara</i> , <i>melitensis</i> , <i>salonitana</i> , <i>stoebe</i>	Appendino ve Özen, 1993; Barrero ve diğerleri, 1989; Tsankova ve Ognyanov, 1985
1-Hidroksi-3-metil-2- butenoik salotenolit asit ester (7)	<i>glomerata</i>	El-Masry, Darwish, Abou-Donia, Abou-Karam ve Grenz, 1985
8 α -(5-Hidroksi)-angeloil salotenolit (8)	<i>phrygia</i>	Tsankova ve Ognyanov, 1985



(1)

Çizelge 2.23. *Centaurea* türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar

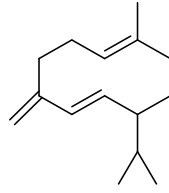
Bileşik	Tür	Kaynak
11, 13-Dihidroarbutifolin (1)	<i>arbutifolia</i>	Gonzalez ve diğerleri, 1981



<u>Bileşik</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>
(1)	OH	OH	CH ₃
(2)		OH	CH ₃
(3)	OH	OH	CH ₃
(4)			

Çizelge 2.24. *Centaurea* türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar

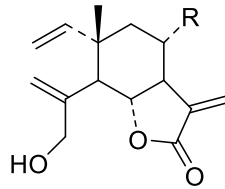
Bileşik	Tür	Kaynak
Artemissifolin (1)	<i>castellana</i> , <i>seredis</i> , <i>sonchifolia</i>	Gonzalez, Arteaga ve Bretón, 1973; Gonzalez ve diğerleri, 1984
15-Asetilartemissifolin (2)	<i>seridis</i> , <i>sonchifolia</i>	
Salonitolit (3)	<i>salonitana</i> , <i>seridis</i>	Gonzalez ve diğerleri, 1973; Suchy, Herout ve Sorm, 1965; Tsankova ve Ognyanov, 1985
Skabiolit (4)	<i>scabiosa</i> , <i>solstitialis</i>	Merrill ve Stevens, 1985; Suchy ve Herout, 1962



(1)

Çizelge 2.25. *Centaurea* türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar

Bileşik	Tür	Kaynak
Germakren D (1)	<i>canariensis</i> , <i>solstitialis</i>	Bohlmann ve Gupta, 1981; Buttery, Maddox, Light ve Ling, 1986

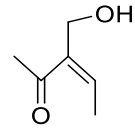
Bileşik

(1)

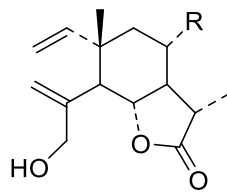
R

OH

(2)

Çizelge 2.26. *Centaurea* türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar

Bileşik	Tür	Kaynak
11, 13-Dehidromelitensin (1)	<i>amara</i> , <i>aspera</i> , <i>melitensis</i> , <i>pullata</i>	Gonzalez, Bermejo, Cabrera ve Massanet, 1974b; Picher ve diğerleri, 1984
8 α - (5-Hidroksi)-angeloi1-11, 13-dehidromelitensin (2)	<i>phrygia</i>	Tsankova ve Ognyanov, 1985

**Bileşik****R**

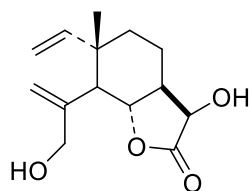
(1)

OH

(2)

Çizelge 2.27. *Centaurea* türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar

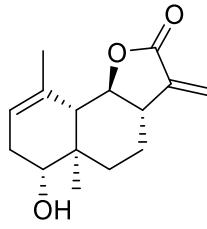
Bileşik	Tür	Kaynak
Melitensin (1)	<i>amara,</i> <i>aspera,</i> <i>melitensis,</i> <i>pullata,</i> <i>tanganensis</i>	Barrero ve diğerleri, 1989; Gonzalez ve diğerleri, 1984; Nowak ve diğerleri, 1986c; Picher ve diğerleri, 1984; Tortajada, Picher, Reventos ve Amigo, 1988
11, 13-Dehidromelitensin-β-hidroksibutirat (2)	<i>melitensis</i>	Barrero ve diğerleri, 1989



(1)

Çizelge 2.28. *Centaurea* türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar

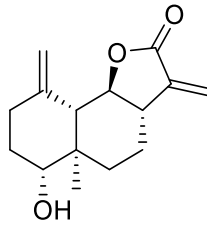
Bileşik	Tür	Kaynak
Vahlenin (1)	<i>hyssopifolia,</i> <i>linifolia</i>	Nowak ve diğerleri, 1986c



(1)

Çizelge 2.29. *Centaurea* türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar

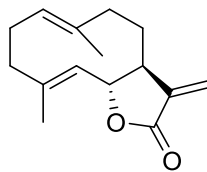
Bileşik	Tür	Kaynak
Santamarin (1)	<i>uniflora</i>	Appendino, Gariboldi ve Belliardo, 1986



(1)

Çizelge 2.30. *Centaurea* türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar

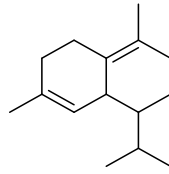
Bileşik	Tür	Kaynak
Reynosin (1)	<i>uniflora</i> , <i>kurdica</i>	Appendino ve diğerleri, 1986; Appendino ve Özen, 1993



(1)

Çizelge 2.31. *Centaurea* türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar

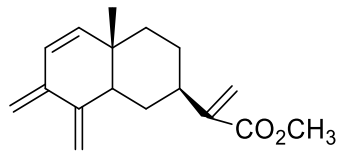
Bileşik	Tür	Kaynak
Kostunolit (1)	<i>kurdica</i>	Appendino ve Özen, 1993



(1)

Çizelge 2.32. *Centaurea* türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar

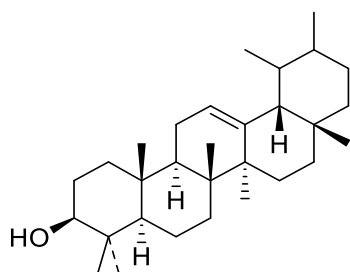
Bileşik	Tür	Kaynak
<i>β</i> -Kadinen (1)	<i>canariensis</i>	Bohlmann ve Gupta, 1981



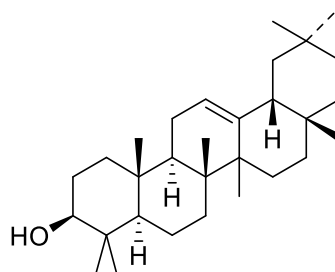
(1)

Çizelge 2.33. *Centaurea* türlerinden izole edilen seskiterpen laktonlar

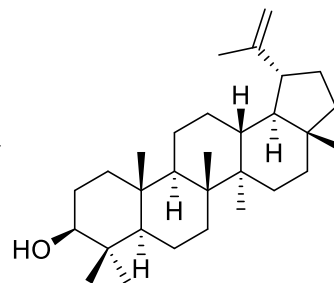
Bileşik	Tür	Kaynak
3-Hidroksi-1, 2-dehidrokostik asit metil ester (1)	<i>arguta</i>	Gadeschi ve diğerleri, 1989

Triterpenler

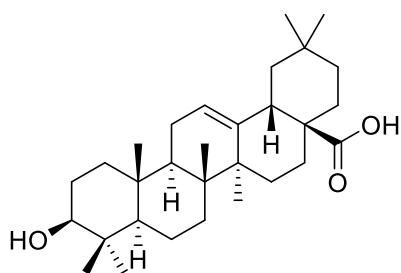
(1)



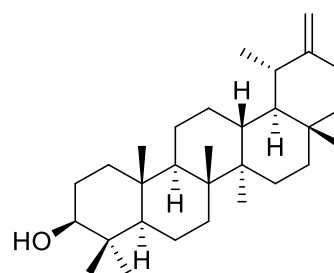
(2)



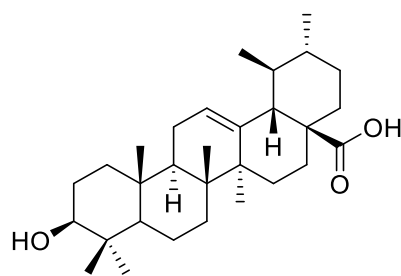
(3)



(4)



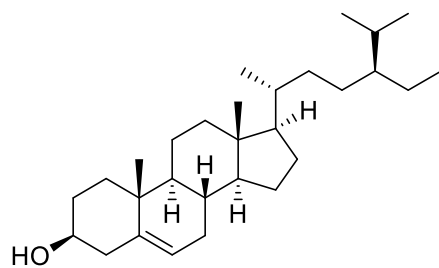
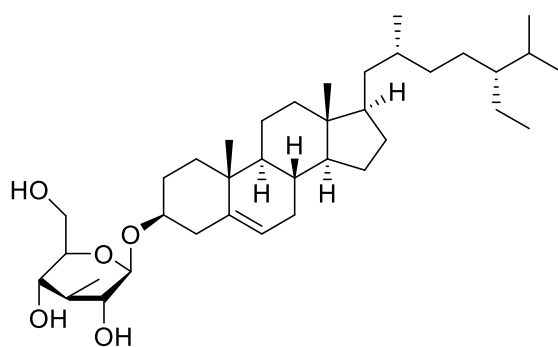
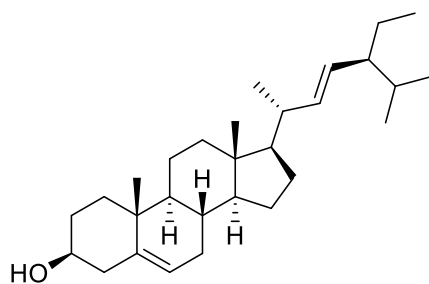
(5)



(6)

Çizelge 2.34. *Centaurea* türlerinden izole edilen triterpenler

Bileşik	Tür	Kaynak
α-Amirin (1)	<i>aspera</i> , <i>alexandrina</i> , <i>cornipifolia</i> , <i>cineraria</i>	Ahmed, Hammouda, Rizk ve Ismail, 1971; Öksüz ve Ayyıldız, 1986; Picher, Seoane ve Tortajada, 1985
β-Amirin (2)	<i>aspera</i> , <i>arbutifolia</i> , <i>calcitrapa</i> , <i>cineraria</i> , <i>glomerata</i> , <i>pallescens</i>	Ahmed ve diğerleri, 1971; Picher ve diğerleri, 1985
Lupeol (3)	<i>aspera</i> , <i>ragosina</i> , <i>regia</i> , <i>sinaica</i>	Picher ve diğerleri, 1985; Sarg ve diğerleri, 1988
Oleanolik asit (4)	<i>cunifolia</i>	Öksüz, Halfon ve Terem, 1988
Taraksasterol (5)	<i>aegyptiaca</i> , <i>arbutifolia</i> , <i>aspera</i> , <i>diffusa</i> , <i>pseudomaculosa</i> , <i>regia</i> , <i>repens</i> , <i>solstitialis</i>	Eldahmy ve diğerleri, 1985; Jakupovic ve diğerleri, 1986; Picher ve diğerleri, 1985
Ursolik asit (6)	<i>iberica</i>	Ahmed ve Bibi, 1979

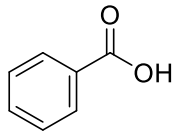
Steroller**(1)****(2)****(3)**

Çizelge 2.35. *Centaurea* türlerinden izole edilen steroller

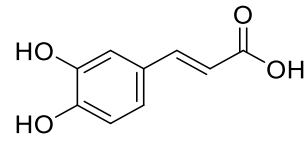
Bileşik	Tür	Kaynak
β-Sitosterol (1)	<i>aegyptiaca</i> , <i>alexandrina</i> , <i>arbutifolia</i> , <i>aspera</i> , <i>calcitrapa</i> , <i>cineraria</i> , <i>pallenscens</i> , <i>pseudomaculosa</i> , <i>regosina</i> , <i>regia</i> , <i>sinaica</i>	Ahmed ve diğerleri, 1971; Eldahmy ve diğerleri, 1985; Picher ve diğerleri, 1985; Sarg ve diğerleri, 1988
β-Sitosterol-β-D-glukozit (2)	<i>alexandrina</i> , <i>regia</i> , <i>seridis</i>	Villar ve Paya, 1985
Stigmasterol (3)	<i>aegyptiaca</i> , <i>aspera</i> , <i>sinaica</i>	Eldahmy ve diğerleri, 1985; Picher ve diğerleri, 1985; Sarg ve diğerleri, 1988

AlkaloitlerÇizelge 2.36. *Centaurea* türlerinden izole edilen alkaloitler

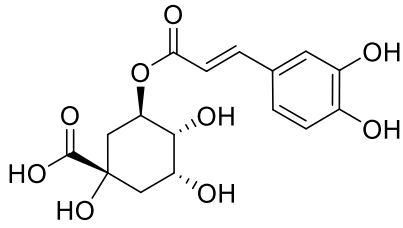
Bileşik	Tür	Kaynak
Brevikepsin	<i>breviceps</i>	Kurmaz, 1962
Stizoifin	<i>calcitrapa</i>	Kuzovkov, Massagetov ve Bogomazova, 1953

Organik asitler

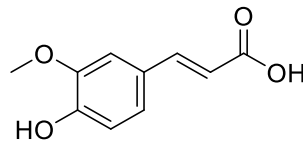
(1)



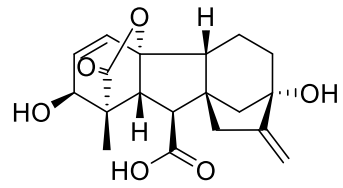
(2)



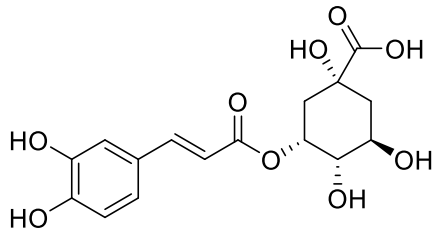
(3)



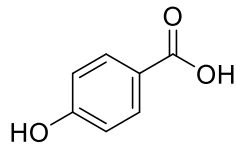
(4)



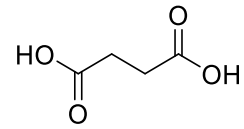
(5)



(6)



(7)

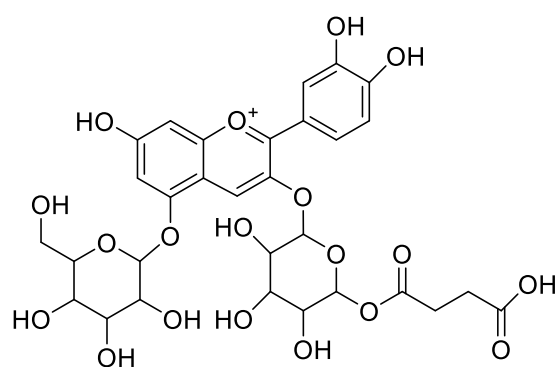


(8)

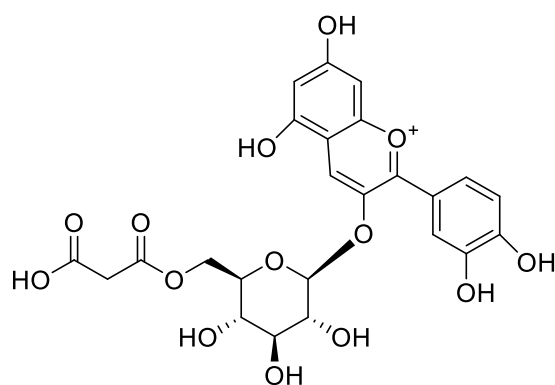
Çizelge 2.37. *Centaurea* türlerinden izole edilen organik asitler

Bileşik	Tür	Kaynak
Benzoik asit (1)	<i>aspera</i>	Masso, Bertran ve Adzet, 1979
Kafeik asit (2)	<i>austriaca</i> , <i>cyanus</i>	Muraveva ve Bubenchikova, 1986
Klorojenik asit (3)	<i>austriaca</i> , <i>cyanus</i> , <i>ciscaucasiea</i> , <i>jacea</i> , <i>montana</i> , <i>orientalis</i>	Monya, 1971; Muraveva ve Bubenchikova, 1986
Ferulik asit (4)	<i>pallesens</i>	Ali ve diğerleri, 1987
Giberellik asit (5)	<i>diffusa</i> , <i>maculosa</i>	Bruno ve Herz, 1988
Neoklorojenik asit (6)	<i>cyanus</i>	Muraveva ve Bubenchikova, 1986
p-Hidroksibenzoik asit (7)	<i>aspera</i> , <i>pallesens</i> , <i>polypodiifolia</i> , <i>regia</i>	Masso ve diğerleri, 1979
Süksinik asit (8)	<i>cyanus</i>	Suchy ve diğerleri, 1965

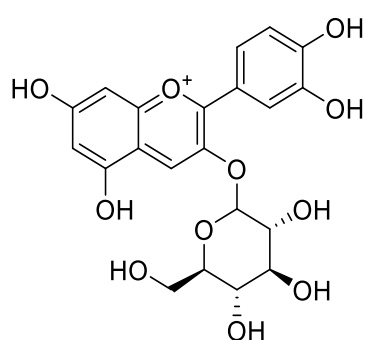
Antosiyaninler



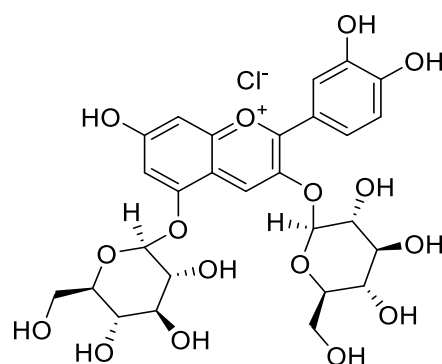
(1)



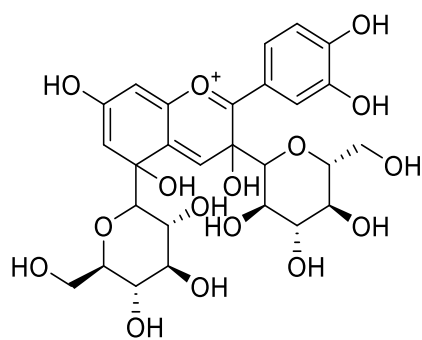
(2)



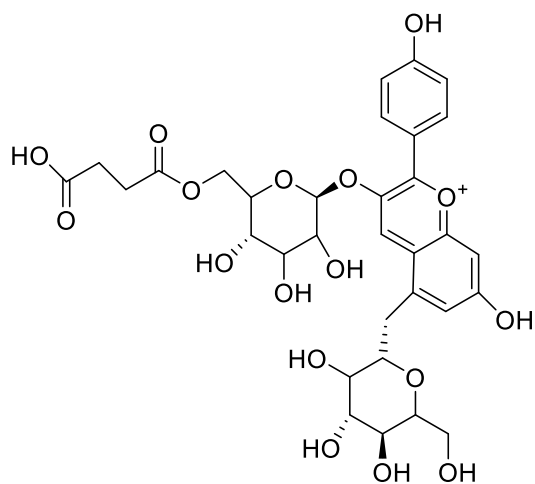
(3)



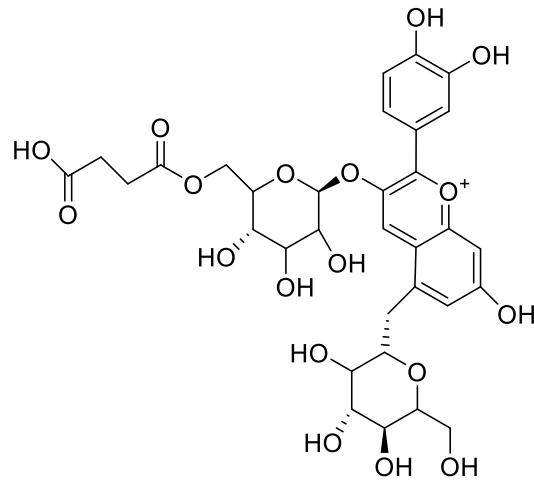
(4)



(5)



(6)

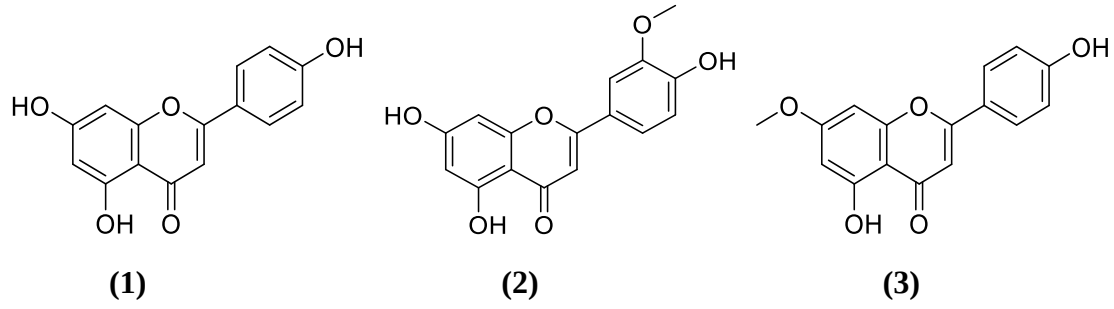


(7)

Çizelge 2.38. *Centaurea* türlerinden izole edilen antosiyaninler

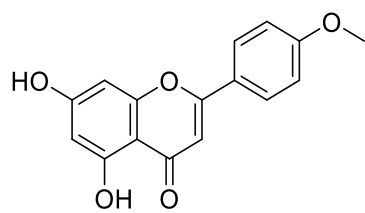
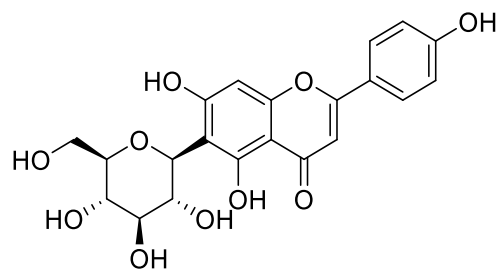
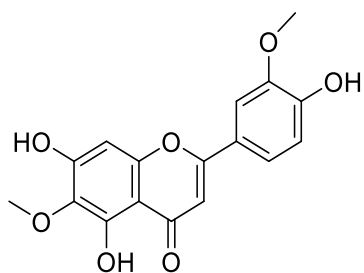
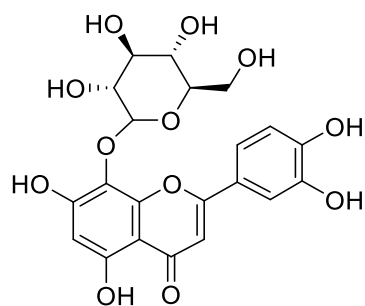
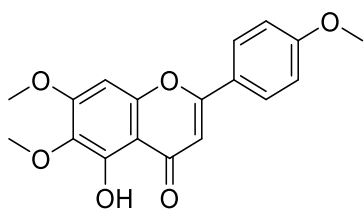
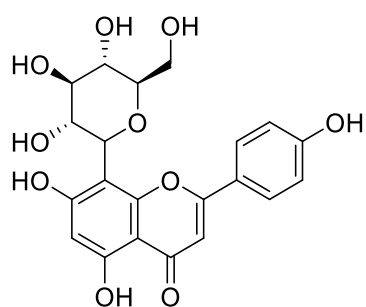
Bileşik	Tür	Kaynak
Sentaurosianin (1)	<i>cyanus</i>	Takeda ve Tominaga, 1983
Siyanidin 3-(6'-malonilglukozit) (2)		Kakegawa, Kaneko, Hattori, Koike ve Takeda, 1987
Siyanidin-3-glukozit (3)		Takeda ve Tominaga, 1983
Siyanin (Siyanidin-3,5-diglukozit) (4)		Sulyok ve László-Bencsik, 1985
3,5-diglukozilsianidin (5)	<i>cyanus, lugdunensis, montana</i>	Kamanzi ve Raynaud, 1977
Pelargonidin-3-(6"-süksinilglukozit)-5-glukozit (6)	<i>cyanus</i>	Sulyok ve László-Bencsik, 1985
Süksinilsianin (7)		Tamura, Kondo, Kato ve Goto, 1983

Flavonoitler



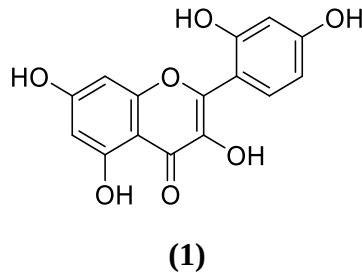
Çizelge 2.39. *Centaurea* türlerinden izole edilen flavonoitler

Bileşik	Tür	Kaynak
Apigenin (1)	<i>alexandrina</i> , <i>aspera</i> , <i>calcitrapa</i> , <i>depressa</i> , <i>glomerata</i> , <i>inermis</i> , <i>kilae</i> , <i>kotschyi</i> , <i>pallescens</i> , <i>urivillei</i> , <i>virgata</i>	Ahmed, Rimpler, Rizk, Hammouda ve Ismail, 1970; Ali ve diğerleri, 1987; Öksüz ve Putun, 1987; Picher ve diğerleri, 1984
Krizioeriyol (2)	<i>arbutifolia</i> , <i>chilensis</i> , <i>floccosa</i> , <i>glomerata</i> , <i>regia</i>	Ahmed ve diğerleri, 1970; Negrete ve diğerleri, 1987
Genkvanin (3)	<i>cyanus</i> , <i>urvillei</i>	Asen, 1967; Asen ve Horowitz, 1974

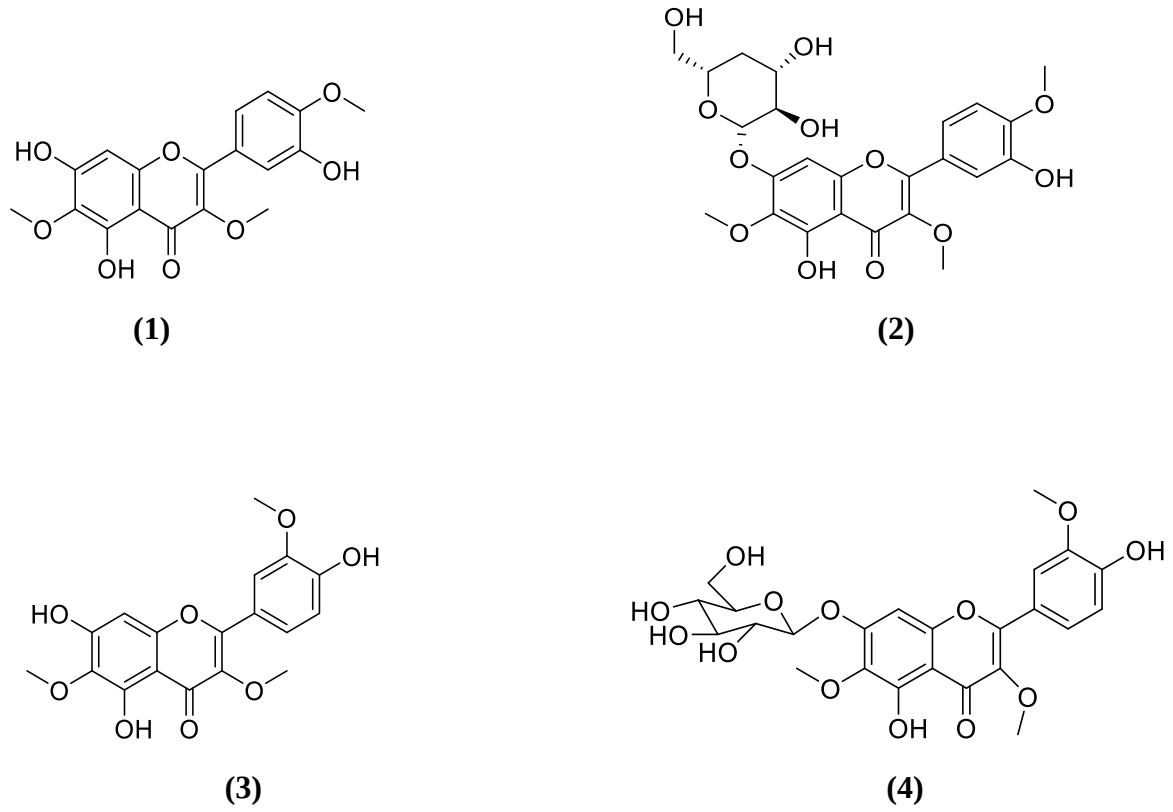
**(1)****(2)****(3)****(4)****(5)****(6)**

Çizelge 2.40. *Centaurea* türlerinden izole edilen flavonoitler

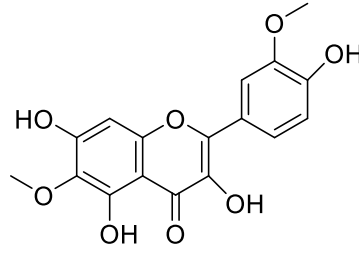
Bileşik	Tür	Kaynak
Akasetin (1)	<i>cuneifolia</i> , <i>pallenscens</i>	Ali ve diğerleri, 1987; Öksüz ve diğerleri, 1988
İzoviteksin (2)	<i>melitensis</i> , <i>virgata</i>	Kamanzi, Raynaud ve Voirin, 1983a
Jakeosidin (3)	<i>alexandrina</i> , <i>arguta</i> , <i>aspera</i> , <i>behen</i> , <i>cineraria</i> , <i>cuneifolia</i> , <i>inermis</i> , <i>kilea</i> , <i>pallenscens</i> , <i>phyllocephala</i> , <i>urvillei</i> , <i>virgata</i>	Ali ve diğerleri, 1987; Bruno ve Herz, 1988; Ferreres, Tomas, Guirado ve Tomas, 1980; Gadeschi ve diğerleri, 1989; Öksüz ve diğerleri, 1988
Orientin (4)	<i>melitensis</i> , <i>solstitialis</i>	Kamanzi ve diğerleri, 1983a; Kamanzi, Raynaud ve Voirin, 1983b; Kamanzi, Voirin ve Raynaud, 1983c
Salvigenin (5)	<i>cineraria</i> , <i>cunifolia</i> , <i>sinaica</i> , <i>urvillei</i>	Bruno ve Herz, 1988; Öksüz ve diğerleri, 1988
Viteksin (6)	<i>alexandrina</i> , <i>calcitraba</i> , <i>cyanus</i> , <i>glomerata</i> , <i>pallenscens</i> , <i>ragosina</i> , <i>regia</i>	Ahmed ve diğerleri, 1970; Asen ve Jurd, 1967

Çizelge 2.41. *Centaurea* türlerinden izole edilen flavonoitler

Bileşik	Tür	Kaynak
Morin (1)	<i>calcitraba</i>	Ahmed ve diğerleri, 1970

Çizelge 2.42. *Centaurea* türlerinden izole edilen flavonoitler

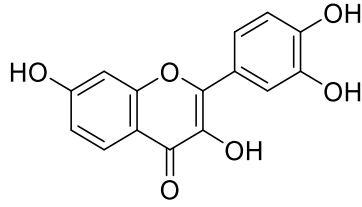
Bileşik	Tür	Kaynak
Sentaureidin (1)	<i>glomerata</i> , <i>nigrescens</i> , <i>phrygia</i> , <i>phsyigia</i>	Ahmed ve diğerleri, 1970; Bohlmann ve Zdero, 1967
Sentaurein (2)	<i>alexandriana</i> , <i>calcitrapa</i> , <i>glomerata</i> , <i>jacea</i> , <i>pallescens</i>	Ahmed ve diğerleri, 1970; Farkas, Hoerhammer, Wagner, Roesler ve Gurinak, 1964; Rosler ve diğerleri, 1971; Wagner, Höer, Murakami ve Farkas, 1973
Jaseidin (3)	<i>amara</i> , <i>hyssopifolia</i> , <i>kotschyi</i> , <i>nigrescens</i> , <i>pallescens</i> , <i>phrygia</i>	Ali ve diğerleri, 1987; Bohlmann ve Zdero, 1967
Jasein (4)	<i>calcitrapa</i> , <i>hyssopifolia</i> , <i>jacea</i> , <i>pallescens</i>	Ahmed ve diğerleri, 1970; Farkas ve diğerleri, 1964; Rosler ve diğerleri, 1971



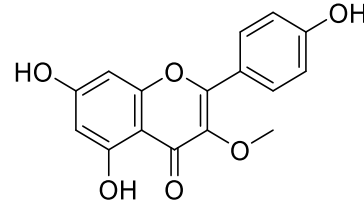
(1)

Çizelge 2.43. *Centaurea* türlerinden izole edilen flavonoidler

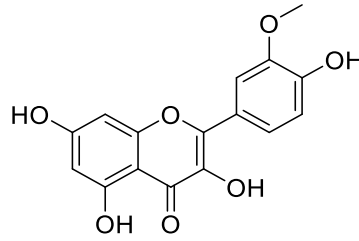
Bileşik	Tür	Kaynak
Spinasetin (1)	<i>kotschyi</i> , <i>solstitialis</i>	Kamanzi ve diğerleri, 1983c; Öksüz ve Putun, 1987



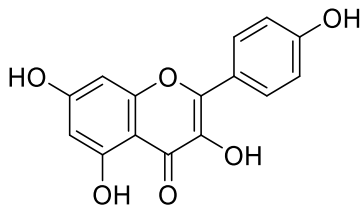
(1)



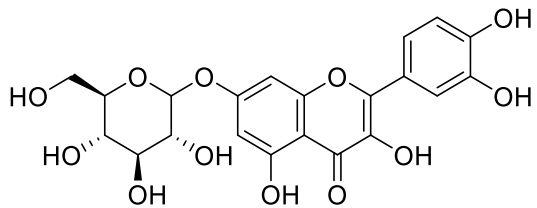
(2)



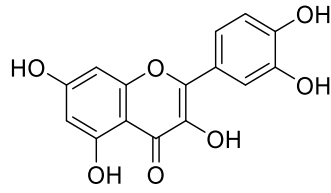
(3)



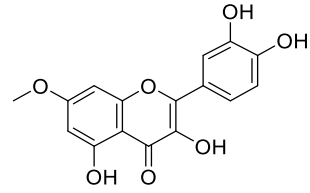
(4)



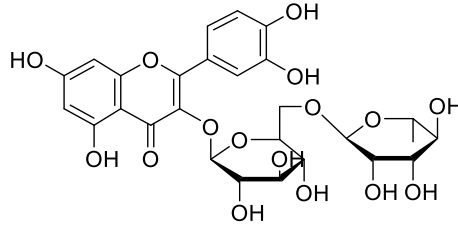
(5)



(6)



(7)



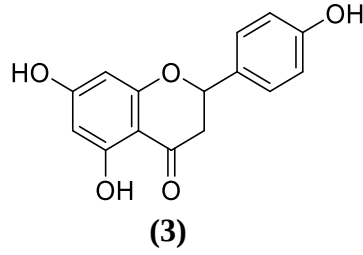
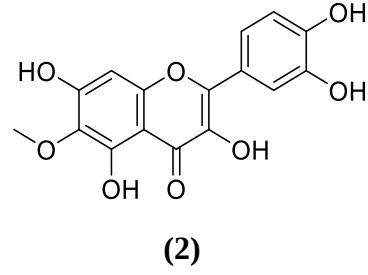
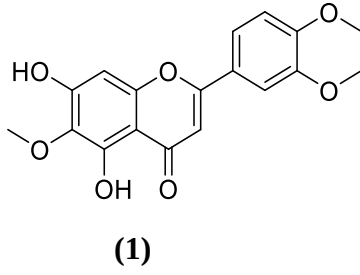
(8)

Çizelge 2.44. *Centaurea* türlerinden izole edilen flavonoidler

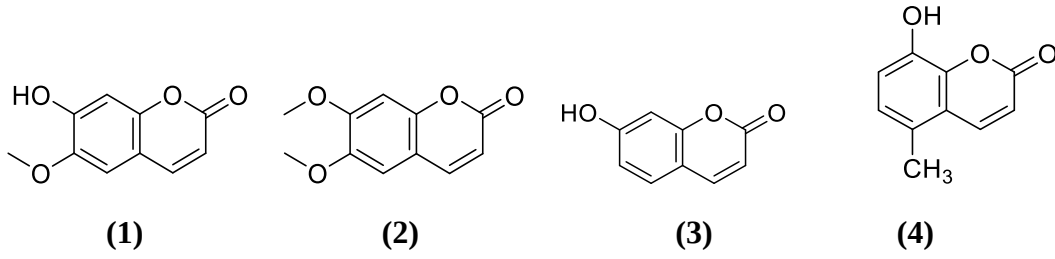
Bileşik	Tür	Kaynak
Fisetin (1)	<i>alexandrina</i> , <i>calcitrapa</i> , <i>glomerata</i> , <i>pallens</i>	Ahmed ve diğerleri, 1970
İzokemferit (2)	<i>clementi</i>	Collado ve diğerleri, 1985a
İzoramnetin (3)	<i>kotschy</i>	Öksüz ve Putun, 1987
Kemferol (4)	<i>alexandrina</i> , <i>calcitrapa</i> , <i>collina</i> , <i>chilensis</i> , <i>floccosa</i> , <i>glomerata</i>	Ahmed ve diğerleri, 1970; Negrete ve diğerleri, 1987
Kersemeritrin (kersetin-7-O-glukozit) (5)	<i>cheiranthefolia</i> , <i>ciscausiea</i> , <i>cyanus</i> , <i>depressa</i> , <i>micranthos</i> , <i>nigrifimbria</i> , <i>ruthenica</i> , <i>solstitialis</i> , <i>sumensis</i>	Ahmed ve diğerleri, 1970
Kersetin (6)	<i>alexandrina</i> , <i>calcitrapa</i> , <i>chilensis</i> , <i>collina</i> , <i>floccosa</i> , <i>glomerata</i> , <i>kotschy</i> , <i>solstitialis</i>	Ahmed ve diğerleri, 1970; Kamanzi ve diğerleri, 1983c; Negrete ve diğerleri, 1987; Öksüz ve Putun, 1987

Çizelge 2.44. (devam) *Centaurea* türlerinden izole edilen flavonoitler

Bileşik	Tür	Kaynak
Ramnetin (7)	<i>collina</i>	Kamanzi, Raynaud ve Voirin, 1982
Rutin (8)	<i>alexandrina</i> , <i>calcitrapa</i> , <i>glomerata</i> , <i>pallens</i>	Ahmed ve diğerleri, 1970

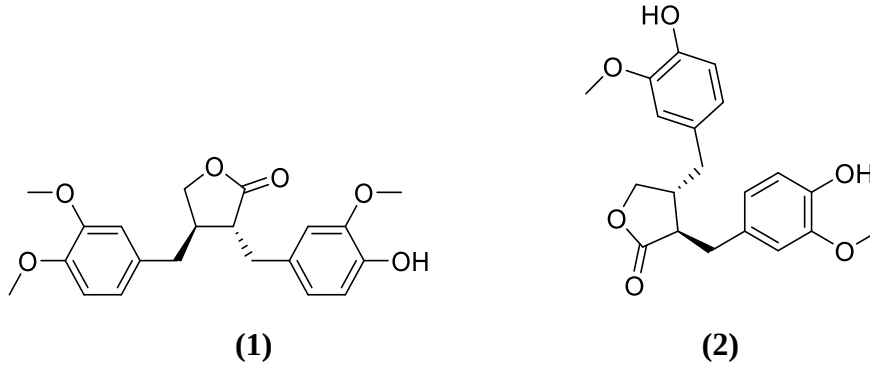
Çizelge 2.45. *Centaurea* türlerinden izole edilen flavonoitler

Bileşik	Tür	Kaynak
Öpatilin (1)	<i>alexandrina</i> , <i>arguta</i> , <i>cineraria</i> , <i>cunifolia</i> , <i>virgata</i>	Bruno ve Herz, 1988; Gadeschi ve diğerleri, 1989; Öksüz ve diğerleri, 1988
Patuletin (2)	<i>solstitialis</i>	Kamanzi ve diğerleri, 1983c
Naringenin (3)	<i>alexandrina</i> , <i>arguta</i> , <i>behen</i> , <i>calcitrapa</i> , <i>glomerata</i> , <i>pallens</i>	Ahmed ve diğerleri, 1970

KumarinlerÇizelge 2.46. *Centaurea* türlerinden izole edilen kumarinler

Bileşik	Tür	Kaynak
Skopoletin (1)	<i>amanicola</i> , <i>collina</i> , <i>cyanus</i> , <i>jacea</i> , <i>phrygia</i> , <i>pseudophrygia</i> , <i>pseudomaculosa</i> , <i>scabiosa</i> , <i>solstitialis</i> , <i>squarrosa</i>	Bubennchikova, 1990; Fernandez, Begona, Francesc ve Pedro, 1989; Işık ve Öksüz, 2000
Skopoletin metil eter (2)	<i>collina</i>	Fernandez ve diğerleri, 1989
Umbelliferon (3)	<i>cyanus</i> , <i>pseudomaculosa</i> , <i>scabiosa</i> , <i>solstitialis</i>	Bubennchikova, 1990
5-Metil-8-hidroksi kumarin (4)	<i>ornata</i>	Navarro ve diğerleri, 1990

Lignanlar



Çizelge 2.47. *Centaurea* türlerinden izole edilen lignanlar

Bileşik	Tür	Kaynak
Arktigenin (1)	<i>glomerata</i>	Elmasry ve diğerleri, 1985
Matairezanol (2)	<i>tweediei</i>	Fortuna, De Riscala, Catalan, Gedris ve Herz, 2001

Poliasetilenler

Çizelge 2.48. *Centaurea* türlerinden izole edilen poliasetilenler

Bileşik	Tür	Kaynak
6 α -Asetoksi-2 α -(1- <i>trans</i> ,3- <i>trans</i> ,9- <i>trans</i> -undekatrien-5,7-dinil-1-yl)tetrahidropiran	<i>macrocephala</i>	Bohlmann ve Laser, 1970
7- <i>cis</i> ,14- <i>trans</i> -Hekzadekadien-10,12-dinil-1-al		
2-(Hekza-3,5-dien-1-in-1-il)-5-(prop-1-in-1-in) tiyofen	<i>rudbeckia</i>	Atkinson ve Curtis, 1965
2-(Hekza-3,5-dien-1-in-1-il)-5-iyodotiyofen		
2-(Büt-3-en-1-in-1-il)-5-(pent-3-en-1-in-1-il) tiyofen		

2.5.2. *Centaurea* türlerinin uçucu yağları üzerinde yapılan çalışmalar

Centaurea türleri üzerinde yapılan uçucu yağ çalışmaları neticesinde ilgili türlerde tespit edilen temel bileşenler Çizelge 2.49’da verilmiştir.

Çizelge 2.49. Çeşitli *Centaurea* türlerinden izole edilen uçucu yağların temel bileşenleri

Tür adı	Kullanılan Kısım	Madde	%	Kaynak
<i>C. aladaghensis</i> Wagenitz	Çiçek	Germakren D	22,7	Flamini ve diğerleri, 2006
		β -Karyofillen	18,3	
		β -Ödesmol	11,8	
		Karyofillen oksit	7,5	
<i>C. antiochia</i> Boiss. var. <i>prealta</i>	Çiçek	Germakren D	45,1	
		Bisiklogermakren	5,5	
		α -Bisabolol	5,3	
		β -Karyofillen	4,5	
<i>C. antitauri</i> Hayek	Çiçek	Germakren D	40,2	
		β -Karyofillen	13,5	
		Bisiklogermakren	5	
<i>C. armena</i> Boiss.	Bütün bitki	β -Ödesmol	19,3	Yaylı ve diğerleri, 2005
		β -Karyofillen	5,4	
		Karyofillen oksit	4,7	
		Spatulenol	3,9	
		Germakren D	3,3	
<i>C. aucheri</i> (DC.) Wagenitz	Toprak üstü	Karyofillen oksit	19,4	Asadipour, Mehrabani ve Najafi, 2005
		β -Karyofillen	14	
		Germakren D	13,4	
<i>C. babylonica</i> L.	Çiçek	Germakren D	43	Flamini ve diğerleri, 2006
		β -Karyofillen	9,9	
		Heptilasetat	7,1	
		<i>p</i> -Simen	6,1	
<i>C. balsamita</i> Lam.	Çiçek	Germakren D	40,2	
		Bisiklogermakren	7,1	
<i>C. cadmea</i> Boiss.	Toprak üstü	Hekzadekanoik asit	29,5	
		Dodekanoik asit	11,2	
<i>C. calcitrapa</i> L.	Çiçek	Linoleik asit	15,8	Senatore, Landolfi, Çelik ve Bruno, 2006
		Hekzadekanoik asit	10,2	
		Trikozan	8	
		Heptakozan	7,8	

Çizelge 2.49. (devam) Çeşitli *Centaurea* türlerinden izole edilen uçucu yağların temel bileşenleri

Tür adı	Kullanılan Kısım	Madde	%	Kaynak
<i>C. cheirolepidoides</i> Wagenitz	Çiçek	Germakren D	21,7	Flamini ve diğerleri, 2006
		β -Karyofillen	14,4	
		Karyofillen oksit	6,1	
<i>C. chrysantha</i> Wagenitz	Çiçek	Germakren D	27,4	Dural ve diğerleri, 2003
		Hekzadekanoik asit	17,6	
		Karyofillen oksit	9,5	
	Toprak üstü	Spatulenol	6,3	
		Bisiklogermakren	5,4	
		β -Karyofillen	4,2	
		Spatulenol	3,8	
		Karyofillen oksit	2,9	
		β -Ödesmol	0,8	
<i>C. cineraria</i> L. subsp. <i>umbrosa</i>	Çiçek	Germakren D	22,0	Senatore, Rigano, De Fusco ve Bruno, 2003
		β -Karyofillen	8,6	
		Karyofillen oksit	3,2	
		Bisiklogermakren	1,7	
		β -Ödesmol	1,2	
<i>C. cuneifolia</i> Sibth. & Sm.	Toprak üstü	Hekzadekanoik asit	17,6	Rosselli ve diğerleri, 2009
		Spatulenol	6,3	
		Karyofillen oksit	2,9	
		β -Ödesmol	0,8	
<i>C. deflexa</i> Wagenitz	Çiçek	β -Karyofillen	33,9	
		Germakren D	21,2	
		Karyofillen oksit	12,8	
<i>C. depressa</i> M.B.	Toprak üstü	Piperiton	35,2	Flamini ve diğerleri, 2006
		Elemol	14,1	
		β -Ödesmol	6,9	
		Spatulenol	5	
		Karyofillen oksit	4	
		Hekzadekanoik asit	4	
<i>C. dichroa</i> Boiss. et Heldr.	Toprak üstü	Hekzadekanoik asit	11,8	Altıntaş, Köse, Yücel, Demirci ve Başer, 2004; Esmaeili ve diğerleri, 2006
		Karyofillen oksit	9,8	
		Spatulenol	5,8	

Çizelge 2.49. (devam) Çeşitli *Centaurea* türlerinden izole edilen uçucu yağların temel bileşenleri

Tür adı	Kullanılan Kısım	Madde	%	Kaynak
<i>C. eryngioides</i> Lam.	Çiçek	Hekzadekanoik asit	33,2	Senatore, Arnold ve Bruno, 2005
		Linoleik asit	4,8	
		Karyofillen oksit	4,3	
<i>C. euxina</i> Velen.	Toprak üstü	Hekzadekanoik asit	20,3	Rosselli ve diğerleri, 2009
		Spatulenol	10,8	
		Karyofillen oksit	6,2	
		Germakren D	1,7	
<i>C. hadimensis</i> Wagenitz	Çiçek	Germakren D	44,3	Flamini ve diğerleri, 2002
		β -Karyofillen	9,8	
		Bisiklogermakren	7,9	
		Karyofillen oksit	3,1	
<i>C. hierapolitana</i> Boiss.	Toprak üstü	Hekzadekanoik asit	30,1	Flamini ve diğerleri, 2006
		Dodekanoik asit	20,1	
<i>C. huber-morathii</i> Wagenitz	Tohum	Oktanöl	17,8	Başer, Özek, Özek ve Duran, 2006
		Hekzadekanoik asit	8	
		<i>p</i> -Simen	4,9	
		Karyofillen oksit	3,3	
<i>C. iconiensis</i> Hub.-Mor.	Çiçek	1-Undeken	84,3	Flamini ve diğerleri, 2006
		α -Ödesmol	4,4	
<i>C. iberica</i> Trevir. ex Spreng.	Çiçek	Germakren D	20,3	Kılıç, 2013
		Karyofillen oksit	10,7	
		β -Karyofillen	10,5	
		Spatulenol	5,4	
		β -Ödesmol	5,3	
		Bisiklogermakren	4,2	
		Hekzadekanoik asit	3,2	
<i>C. kotschy</i> var. <i>decumbens</i>	Çiçek	Germakren D	29,4	Ertuğrul ve diğerleri, 2003
		β -Karyofillen	11,2	
		Bisiklogermakren	4,1	
		Karyofillen oksit	1,9	
		β -Ödesmol	1,9	
<i>C. kotschy</i> var. <i>kotschy</i>	Çiçek	Germakren D	44,2	Ertuğrul ve diğerleri, 2003
		β -Karyofillen	12,1	
		Bisiklogermakren	5,5	

Çizelge 2.49. (devam) Çeşitli *Centaurea* türlerinden izole edilen uçucu yağların temel bileşenleri

Tür adı	Kullanılan Kısım	Madde	%	Kaynak
<i>C. kotschy</i> var. <i>kotschy</i>	Çiçek	Karyofillen oksit	3,0	Ertuğrul ve diğerleri, 2003
<i>C. lanigera</i> DC.	Çiçek	Germakren D	43,1	Flamini ve diğerleri, 2006
		β -Karyofillen	13,7	
		Bisiklogermakren	6,7	
<i>C. moschata</i>	Çiçek	<i>p</i> -Simen	17,64	Saleh, Awad ve El-Kholy, 1981
		α -Terpinen	14,20	
		Anetol	12,87	
		Geraniol	11,05	
<i>C. mucronifera</i> DC.	Çiçek	Germakren D	29,3	Dural ve diğerleri, 2003
		β -Ödesmol	17,4	
		β -Karyofillen	7,3	
		Karyofillen oksit	5,2	
		Bisiklogermakren	4,8	
		Spatulenol	1,5	
<i>C. napifolia</i> L.	Çiçek	β -Karyofillen	2,8	Senatore ve diğerleri, 2003
		Germakren D	0,2	
<i>C. pelia</i> DC.	Toprak üstü	Hekzadekanoik asit	15,4	Lazari, Skaltsa ve Constantinidis, 2000
		Dodekanoik asit	7,9	
		Karyofillen oksit	4,3	
<i>C. polymorpha</i> Lag.	Çiçek	α -Sedren	3,9	Formisano ve diğerleri, 2006
		β -Sedren	3,6	
		β -Kurkumen	3	
		Karyofillen oksit	2,6	
<i>C. pseudoscabiosa</i> subsp. <i>pseudoscabiosa</i>	Çiçek	Germakren D	36,0	Flamini ve diğerleri, 2002
		β -Karyofillen	8,1	
		Bisiklogermakren	4,2	
		Karyofillen oksit	4,1	
<i>C. ptosimopappoides</i> Wagenitz	Çiçek	Germakren D	36,9	Flamini ve diğerleri, 2006
		β -Karyofillen	22,5	
		α -Ödesmol	9,1	
<i>C. raphanina</i> subsp. <i>mixta</i>	Toprak üstü	Karyofillen oksit	10,3	Lazari, Skaltsa ve Constantinidis, 1999
		Hekzadekanoik asit	6,7	
		β -Karyofillen	6,0	
		β -Ödesmol	5,6	
		Spatulenol	3,9	

Çizelge 2.49. (devam) Çeşitli *Centaurea* türlerinden izole edilen uçucu yağların temel bileşenleri

Tür adı	Kullanılan Kısım	Madde	%	Kaynak
<i>C. sessilis</i> Willd.	Bütün bitki	β -Ödesmol	12,4	Yaylı ve diğerleri, 2005
		Karyofillen oksit	10,0	
		Spatulenol	4,9	
		β -Karyofillen	1,3	
<i>C. sphaerocephala</i> L. subsp. <i>sphaerocephala</i>	Çiçek	Hekzadekanoik asit	30,7	Senatore ve diğerleri, 2006
		β -Ödesmol	5,4	
		Heptakozan	4,9	
<i>C. solstitialis</i> L.	Çiçek	Germakren D	61,0	Binder, Turner ve Flath, 1990
		Bisiklogermakren	7,2	
		1-Pentadeken	4,9	
		β -Karyofillen	4,3	
	Toprak üstü	Hekzadekanoik asit	30,8	
		Karyofillen oksit	25,2	
<i>C. solstitialis</i> L. subsp. <i>solstitialis</i>	Toprak üstü	β -Karyofillen	5,3	Kılıç, 2013
		β -Ödesmol	15,5	
		Bisiklogermakren	14,2	
		Spatulenol	11,3	
		Germakren D	6,3	
		Karyofillen oksit	5,2	
		Hekzadekanoik asit	4,1	
<i>C. spruneri</i> Boiss. & Heldr.	Toprak üstü	β -Ödesmol	2,9	Lazari ve diğerleri, 1999
		β -Karyofillen	1,0	
		Spatulenol	0,9	
		Karyofillen oksit	0,3	
		Hekzadekanoik asit	0,1	
<i>C. thessala</i> Hausskn. subsp. <i>drakiensis</i>	Toprak üstü	Karyofillen oksit	7,8	Lazari ve diğerleri, 2000
		Hekzadekanoik asit	7,4	
		Spatulenol	3,8	
		β -Karyofillen	0,7	
<i>C. virgata</i> Lam.	Toprak üstü	Germakren D	21,4	Kılıç, 2013
		β -Karyofillen	16,5	
		Karyofillen oksit	9,5	
		Spatulenol	7,5	
		Bisiklogermakren	4,8	

Çizelge 2.49. (devam) Çeşitli *Centaurea* türlerinden izole edilen uçucu yağların temel bileşenleri

Tür adı	Kullanılan Kısım	Madde	%	Kaynak
<i>C. virgata</i> Lam.	Toprak üstü	β -Ödesmol	4,8	Kılıç, 2013
		Hekzadekanoik asit	0,6	
<i>C. zuccariniana</i> DC.	Toprak üstü	Hekzadekanoik asit	6,5	Lazari ve diğerleri, 2000
		Karyofillen oksit	6,2	
		Spatulenol	4,2	
		β -Karyofillen	0,9	

2.5.3. *Centaurea* türleri üzerinde yapılan biyoaktivite çalışmaları

Antiinflamatuvar aktivite

Şili’de halk arasında gut ve romatizma tedavisinde kullanılan *C. chilensis* bitkisinin (Muñoz, Barrera ve Meza, 1981) toprak üstü kısımlarından hazırlanan kloroformlu, metanollü ve sulu ekstrelerin antiinflamatuvar aktivitesi, farelerde karagen-nedenli ayak ödemi testi ile araştırılmıştır. Sulu ekstre 4 mL/kg dozda zayıf antiinflamatuvar aktivite gösterirken, metanollü ekstre 400 mg/kg dozda % 29 ve 600 mg/kg dozda % 49 oranında enflamasyon inhibisyonu sağlamıştır. Kloroformlu ekstrenin 200 mg/kg dozda % 35, 600 mg/kg dozda ise % 65’e varan inhibisyon oluşturduğu deneyde, referans olarak kullanılan naproksen sodyum 4,3 mg/kg dozda % 58 inhibisyon sağlamıştır. Antiinflamatuvar etkiden sorumlu bileşik/lerin belirlenmesi amacıyla yapılan kromatografik analizlerde α -metilen- γ -lakton halkası taşıyan 2 yeni elemanolit esteri olan 11,13-dehidrometilensinin-2-metilpropanoat ve 11,13-dehidrometilensinin-2-metil-2-propenoat bileşiklerinin aktivitede rol oynadığı belirlenmiştir (Negrette, Backhouse, Avendano ve San Martin, 1984).

Avrupa’da halk arasında oküler enflamasyon tedavisinde kullanılan *C. cyanus* çiçeklerinin (Bruneton, 1995) antiinflamatuvar aktivitesinin değerlendirildiği bir çalışmada, çiçeklerden hazırlanan suda çözünen fraksiyonunun, sıçanlarda oluşturulan zimosan-nedenli arka ayak ödeminde 80 mg/kg dozda % 45, karagen-nedenli arka ayak ödeminde 60 mg/kg dozda % 69, farelerde oluşturulan kroton yağı-nedenli kulak derisi ödeminde ise 800 μ g/kg dozda % 52 oranında bir inhibisyona neden olduğu tespit edilmiştir. Söz konusu fraksiyonun % 79

oranında üronik asit içerdiği, dolayısıyla aktivitenin polisakkaritlerden kaynaklanıyor olabileceği rapor edilmiştir (Garbacki ve diğerleri, 1999).

Türkiye’de halk arasında antiinflamatuvar ve yara iyi edici olarak kullanılan *C. iberica* bitkisinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanollü ekstrenin sıçanlarda asetik asit-nedenli kapiller permeabilite artışının inhibisyonuna dayanan insizyon ve eksizyon yara modellerinde güçlü antiinflamatuvar ve yara iyileştirici aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur (Koca, Süntar, Keleş, Yeşilada ve Akkol, 2009).

Analjezik aktivite

Akkol, Arif, Ergun ve Yeşilada, *C. solstitialis* subsp. *solstitialis* bitkisinin kök ve toprak üstü kısımlarından hazırlanan etanollü ekstrenin *p*-benzokinon nedenli ağrı testinde güçlü analjezik etkiye sahip olduğunu tespit etmişlerdir. Etkiden sorumlu bileşik/lerin belirlenmesi amacıyla yapılan kromatografik analizlerde aktif ekstreten izole edilen seskiterpen lakton yapısındaki solstitialin A ve asetil solstitialin bileşiklerinin aktiviteden sorumlu olduğu rapor edilmiştir (Akkol, Arif, Ergun ve Yeşilada, 2009).

Antipiretik aktivite

Akbar, Fries ve Malone tarafından yapılan bir çalışmada (1995), *C. solstitialis* bitkisinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanollü ekstre ve bu ekstreten izole edilen repin, solstitialin A, jenerin ve sinaropikrin bileşiklerinin sıçanlarda belirgin hipotermik etki gösterdiği tespit edilmiştir (Akbar, Fries ve Malone, 1995).

Benzer bir çalışmada, *C. solstitialis* subsp. *solstitialis* bitkisinin kök ve toprak üstü kısımlarından hazırlanan etanollü ekstrenin Freund'un adjuvan-nedenli pireksi modelinde güçlü antipiretik etki gösterdiği ve etkiden seskiterpen lakton yapısındaki solstitialin A ve asetil solstitialin bileşiklerinin sorumlu olduğu belirlenmiştir (Akkol ve diğerleri, 2009).

Antimikrobiyal ve antiviral aktivite

Karamenderes, Khan, Tekwani, Jacob ve Khan tarafından yapılan bir çalışmada (2006), Türkiye’de yetişen 10 farklı *Centaurea* türünün [*C. calolepis* Boiss., *C. cariensis* Boiss. subsp. *maculiceps* (O. Schwarz) Wagenitz, *C. cariensis* Boiss. subsp. *microlepis* (Boiss.)

Wagenitz, *C. hierapolitana* Boiss., *C. cadmea* Boiss., *C. reuterana* Boiss. var. *reuterana*, *C. cyanus* L., *C. depressa* Bieb., *C. urvillei* DC. subsp. *urvillei*, *C. ensiformis* P.H. Davis] antifungal, antibakteriyel, antileşmanyal ve antimalaryal aktivitesi araştırılmıştır. *C. hierapolitana* bitkisinin kloroformlu ekstresi *Plasmodium falciparum*'un büyümesini % 95 oranında inhibe ederek antimalaryal; *C. hierapolitana* ve *C. calolepis* bitkilerinin kloroformlu ekstreleri ise *Leishmania donovani* üzerinde % 50 inhibisyona neden olarak antileşmanyal aktivite göstermiştir. Antimikrobiyal aktivite *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus* ile *Staphylococcus aureus* ve *Mycobacterium intracellulare* suşları üzerinde *in vitro* olarak değerlendirilmiştir. *C. calolepis*, *C. hierapolitana*, *C. reuterana* var. *reuterana*, *C. depressa* ve *C. urvillei* subsp. *urvillei* ve *C. ensiformis* bitkilerinden hazırlanan *n*-hekzan ekstrelerinin *Candida krusei*'ye; *C. urvillei* subsp. *urvillei* bitkisinin kloroformlu ekstresinin *Cryptococcus neoformans*'a; *C. hierapolitana* bitkisinin *n*-hekzan ekstresinin *Staphylococcus aureus*'a karşı güçlü antimikrobiyal etkiye sahip olduğu, ancak hiçbir ekstrenin *Candida albicans*, *Mycobacterium intracellulare* ve *Aspergillus fumigatus* suşlarına karşı antimikrobiyal aktivite göstermediği tespit edilmiştir. Çalışmada, *Centaurea* türlerinde yaygın olarak bulunan seskiterpen lakton ve flavonoit yapısındaki bileşiklerin söz konusu aktivitelerden sorumlu olabileceği rapor edilmiştir (Karamenderes, Khan, Tekwani, Jacob ve Khan, 2006).

Necef Çölü'nde yetişen 66 çöl bitkisinin sulu ekstrelerinin antimalaryal aktivitesinin değerlendirildiği bir çalışmada, *C. eryngoides* bitkisinin, *P. falciparum* suşu üzerinde % 96'dan daha yüksek bir inhibisyon ile antimalaryal etkinlik gösterdiği tespit edilmiştir (Sathiyamoorthy ve diğerleri, 1999).

C. chilensis bitkisinin toprak üstü kısımlarından izole edilen seskiterpen lakton yapısındaki dehidrokostus ve 8 β -hidroksi-dehidrokostus lakton bileşiklerinin *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Micrococcus luteus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *C. albicans* ve *Aspergillus niger* suşlarına karşı antimikrobiyal etkilerinin agar difüzyon yöntemi ile incelendiği bir çalışmada, bu bileşiklerin Gram (+) bakterilere karşı oldukça güçlü etkiye sahip oldukları belirlenmiştir (Negrette ve diğerleri, 1984).

C. sonchifolia Boiss. bitkisinin toprak üstü kısımlarından izole edilen seskiterpen lakton yapısındaki onopordopikrinin antibakteriyel etkisinin disk difüzyon yöntemi ile incelendiği

bir çalışmada, bu bileşiğin *S. aureus*'a karşı güçlü antibakteriyel etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir (Lonergan ve diğerleri, 1992).

Özçelik, Gürbüz, Karaoğlu ve Yeşilada tarafından yapılan bir çalışmada (2009), *C. solstitialis* subsp. *solstitialis* bitkisinden izole edilen seskiterpen yapıdaki sentaurepensin, klorojanerin ve 13-asetilsolstitialin bileşiklerinin *C. albicans* ve *C. parapsilosis* ile *Enterococcus faecalis*, *E. coli*, *P. aurescens*, *S. aureus* suşlarına karşı antimikrobiyal ve *Herpes simplex* tip-1 (HSV-1) ve *Parainfluenza* virüslerine karşı ise antiviral aktiviteleri araştırılmıştır. Mikrodilüsyon tekniği kullanılarak yapılan antimikrobiyal aktivite testinde her üç bileşiğin de tüm suşlarda zayıf aktivite gösterdiği, 13-asetilsolstitialin A bileşiğinin 0,00006 µg/mL dozda, HSV-1 suşu üzerinde referans madde olarak kullanılan asiklovire eşdeğer bir inhibisyon sağladığı rapor edilmiştir (Özçelik, Gürbüz, Karaoğlu ve Yeşilada, 2009).

Antiülserojenik aktivite

Halk arasında ülser tedavisinde kullanılan bitkilerin antiülserojenik aktivitesinin sıçanlarda suya daldırma/hareket kısıtlaması stres ülseri modeli kullanılarak değerlendirildiği bir çalışmada, *C. solstitialis* ssp. *solstitialis* bitkisinin toprak üstü kısımlarından sıcak su ile hazırlanan ekstrenin ülser oluşumunu % 100, metanollü ekstrenin ise % 81,6 oranında önlediği belirlenmiştir (Yeşilada, Sezik, Fujita, Tanaka ve Tabata, 1993). Aynı bitki üzerinde yapılan başka bir çalışmada, sıçanlarda oluşturulan etanol-nedenli ülser modeli üzerinde, bitkinin etanollü ekstresinden elde edilen kloroform alt ekstresinin % 99,5 oranında antiülserojenik etki gösterdiği belirlenmiş ve bu alt ekstreden izole edilen seskiterpen lakton yapısındaki klorojanerin ve 13-asetil solstitialin A bileşiklerinin aktiviteden sorumlu olduğu rapor edilmiştir (Yeşilada ve diğerleri, 2004).

İran halk tıbbında diyabet ve peptik ülser tedavisinde kullanılan *C. bruguierana* (DC.) Hand.-Mazz. ssp. *belangerana* (DC.) Bornm. bitkisinin çiçekli toprak üstü kısımlarından hazırlanan etanollü ekstrenin antiülserojenik aktivitesi sıçanlarda indometazin-nedenli ülser modelinde değerlendirilmiş ve ekstrenin kloroform fraksiyonunun 42 mg/kg dozda % 97 oranında antiülserojenik etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir. Aynı deneyde referans madde olarak kullanılan simetidin ise 100 mg/kg dozda % 87,1 oranında bir inhibisyon sağlamıştır (Khanavi ve diğerleri, 2012).

Antidiyabetik aktivite

C. corcubionensis Lainz bitkisinin çiçek ve yapraklarından hazırlanan sulu ve etanollü ekstrelerin hipoglisemik etkisi normo ve hiperglisemik sıçanlar üzerinde araştırılmış ve yapraklardan hazırlanan infüzyonun 5 g/kg dozda kan glukoz düzeylerini % 19, çiçeklerden hazırlanan infüzyonunun ise % 16 oranında azalttığı; infüzyonların dolaşımdaki insülin seviyesinde ise % 27-50'lik bir artışa neden oldukları tespit edilmiştir. Çalışmada, yapraklar ve çiçeklerden hazırlanan etanollü ekstrenin kan glukoz seviyelerinde azalmaya neden olurken dolaşımdaki insülin seviyeleri üzerinde etkisiz olduğu; çiçeklerden hazırlanan etanollü ekstrenin ise tamamen etkisiz olduğu tespit edilmiştir. Hazırlanan infüzyonların 50, 100 mg/mL dozlarda sıçan pankreasından izole edilen Langerhans adacıklarından aşırı insülin salgılanmasına neden olduğu; glukoz yüklemesi ile hiperglisemik hale getirilen sıçanlarda kan glukoz seviyelerinde düşüşe neden olurken, alloksanla diyabetik hale getirilmiş sıçanlarda etkisiz olduğu belirlenmiştir. Çalışma sonuçları, bitkinin hipoglisemik etki mekanizmasının insülin salgılanmasının stimülasyonu ile olduğunu dolayısıyla bitkinin pankreas hasarı sonucu meydana gelen şiddetli diyabette etkisiz olduğunu göstermiştir (Chucua, Lamela, Gato ve Cadavid, 1988).

Normo ve hiperglisemik sıçanlar üzerinde *C. seridis* L. var. *maritima* bitkisinin toprak üstü kısımlarından izole edilen β -sitosterol 3- β -D-glukozit ile β -sitosterolün plazma insülin ve glukoz seviyeleri üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, her iki bileşiğin de normoglisemik sıçanlarda pankreatik β -hücrelerinden insülin salgılanmasını stimüle ederek hipoglisemik etki gösterdiği tespit edilmiştir (Ivorra, Paya ve Villar, 1990).

Antioksidan aktivite

Karamenderes, Konyalıoğlu, Khan ve Khan tarafından yapılan bir çalışmada (2007), *C. cadmea*, *C. calolepis*, *C. cariensis* subsp. *maculiceps*, *C. cariensis* subsp. *microlepis*, *C. depressa*, *C. ensiformis*, *C. hierapolitana* ve *C. urvillei* subsp. *urvillei* bitkilerinin 2,2'-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) radikal süpürücü aktivite yöntemi ile serbest radikal süpürücü etkisi ve total fenolik içerikleri araştırılmış ve çalışmada *C. urvillei*, *C. cadmea* ve *C. ensiformis* bitkilerinden metanolla hazırlanan ekstrelerde sırasıyla % 90,41, % 86,66 ve % 86,19 oranında antioksidan aktivite belirlenmiştir. Ekstrelerin total fenol miktarları ile

antioksidan kapasiteleri arasında doğrusal bir korelasyon olduğu rapor edilmiştir (Karamenderes, Konyalıoğlu, Khan ve Khan, 2007).

C. carduiiformis, *C. pterocaula* ve *C. solstitialis* bitkilerinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanollü ekstrelerin DPPH yöntemi ile serbest radikal süpürücü etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, ekstrelerin hepsinin farklı oranlarda antioksidan özellik gösterdikleri belirlenmiştir (Tekeli ve Sezgin, 2007; Tekeli, Sezgin ve Aktümsek, 2008; Tekeli, Sezgin ve Şanda, 2008).

Arnavutluk'ta yetişen 27 bitkiden hazırlanan ekstrelerin antioksidan aktivitesinin, *in vitro* olarak DPPH, ksantin oksidaz ve lipit peroksidasyon yöntemleri kullanılarak değerlendirildiği bir çalışmada, *C. calcitrapa* bitkisinin taze yapraklarından hazırlanan etanollü ekstrenin, her 3 yöntemde de yüksek antioksidan aktivite gösterdiği gözlenmiştir (Pieroni ve diğerleri, 2002).

Yara iyileştirici aktivite

Macaristan'da halk arasında yara iyileştirici olarak kullanılan *C. sadleriana* Janka bitkisinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan farklı polaritelerdeki ekstrelerin yara iyileştirici aktivitelerinin değerlendirildiği bir çalışmada, bitkinin metanollü ekstresinden hazırlanan *n*-hekzan fraksiyonunun % 1'lik salisilik asitli karbomer jel uygulanan pozitif kontrol grubuna benzer şekilde yara iyileşmesini hızlandırdığı tespit edilmiştir (Csupor, Blazso, Balogh ve Hohmann, 2010).

Hepatoprotektif aktivite

C. americana Nutt. bitkisinin çiçek ve yapraklarından hazırlanan sulu alkollü ekstrelerin 10 µg/mL, 100 µg/mL, 1000 µg/mL dozlarda insan karaciğer hücre dizisi (Huh-7) üzerinde karbon tetraklorür (CCl₄) 'ün hepatotoksik etkisine karşı aktivitesinin değerlendirildiği bir çalışmada bitkinin yüksek oranda hepatoprotektif aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Torres-Gonzalez ve diğerleri, 2011).

Antikanser aktivite

C. schischkinii Tzvelev tohumlarından hazırlanan metanollü ekstreden izole edilen “şisikinin” isimli indol alkaloidi ve “arktigenin” isimli lignan yapısındaki bileşiğin *in vitro* antikanser etkileri Brine Shrimp (*Artemia salina*) letalite testi ve 3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür (MTT) testi ile izole kolon kanseri hücreleri üzerinde denenmiştir. Çalışmada şisikinin bileşiğinin orta derecede, arktigenin bileşiğinin ise güçlü bir antikanser aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Shoeb ve diğerleri, 2005).

C. montana L. tohumlarının metanollü ekstresinin CaCo-2 izole kolon kanseri hücreleri üzerindeki *in vitro* antikanser aktivitesinin değerlendirildiği bir çalışmada, ekstreden izole edilen “montamin” isimli indol alkaloidinin önemli ölçüde antikanser aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Shoeb ve diğerleri, 2006).

Bruno, Rosselli, Maggio ve Arnold tarafından yapılan bir çalışmada (2005), *C. babylonica* L. bitkisinden izole edilen seskiterpenlerin ve bu bileşiklerin sentetik türevlerinin insan akciğer (A549) ve meme (MCF-7) tümörü hücre hatlarındaki replikasyon durdurucu etkileri incelenmiş ve kloroizopifolin C ve repin bileşiklerinin MCF-7 hücre hattında oldukça etkili olduğu tespit edilmiştir (Bruno, Rosselli, Maggio ve Arnold, 2005).

C. behen bitkisinin toprak üstü kısımlarından izole edilen “solstitialin monoasetat” isimli bileşiğin sitotoksik aktivitesi Brine Shrimp letalite testi yöntemi ile araştırılmış ve seskiterpen lakton yapısındaki bu bileşiğin yüksek oranda sitotoksik etkiye sahip olduğu belirlenmiştir (Gürkan, Sarioğlu ve Öksüz, 1998).

Aralarında *C. behen* ve *C. kotschy* (Boiss. & Heldr.) Hayek bitkilerinin de yer aldığı Asteraceae familyasına ait bazı bitkilerin sitotoksik etkilerinin incelendiği bir çalışmada, bitkilerin toprak üstü kısımlarından izole edilen bileşiklerin Brine Shrimp letalite testi yöntemiyle sitotoksik etkileri araştırılmış ve incelenen bileşikler arasında *C. behen* bitkisinden izole edilen “solstitialin monoasetat” ile *Achillea vermicularis* Trin. bitkisinden izole edilen “matrikarin” isimli bileşiklerin en yüksek sitotoksik etki gösterdiği belirlenmiştir (Gürkan, Sarioğlu ve Öksüz, 2000).

2.5.4. *Centaurea* türleri üzerinde yapılan nörotoksisite çalışmaları

Çeşitli seskiterpenlerin kimyasal yapıları ile nörotoksisiteleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada, *C. repens* ve *C. solstitialis* bitkilerinden izole edilen ve toksik olduğu bilinen repin ve diğer bazı seskiterpen laktonların, tavuk embriyosu duyuşal nöronları üzerinde belirgin bir toksik aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Yapılan çalışmada repin bileşığının, *in vitro* olarak tavuk embriyo nöronlarının büyümesini % 50 oranında inhibe ettiğı, repin izomeri olan sublutenolit bileşığının bu inhibisyonu daha yüksek dozlarda sağladığı, benzer yapıdaki seskiterpen laktonlarda ise bu etkinin oldukça az olduğu belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, yan zincir konfigürasyonunun nörotoksik etkiden sorumlu olabileceğı ve 17,18-epoksit yapısı ile R konfigürasyonun nörotoksisitede rol oynayabileceğı rapor edilmiştir (Stevens, Riopelle ve Wong, 1990).

Fazla miktarda *C. solstitialis* tüketen atlarda “çiğneme hastalığı, sarı yıldız dikenli zehirlenmesi” gibi isimlerle bilinen Parkinson benzeri nörodejeneratif rahatsızlıkların ortaya çıkması nedeniyle yapılan bir araştırmada, bitkinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan diklorometan ekstresinin fetal sıçan beyin hücre kültüründe belirgin bir toksisiteye neden olduğu belirlenmiştir. Ekstreden BAYF tekniğı kullanılarak izole edilen 13-O-asetil solstitialin A ve sinaropikrin bileşiklerinin fetal sıçan mezensefalonundan hazırlanan hücre kültürleri üzerinde doz bağımlı toksisiteye neden olduğu tespit edilmiştir (Wang ve diğerleri, 1991).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Bitki materyali

Etnobotanik kayıtlarda halk arasında santral sinir sistemi rahatsızlıklarına karşı kullanıldığı belirlenen *Centaurea kurdica* Reichardt, *Corydalis erdelii* Zucc., *Lotus corniculatus* L. subsp. *corniculatus*, *Melilotus officinalis* (L.) Pall., *Primula vulgaris* Huds., *Xanthium orientale* L. subsp. *italicum* (Moretti) Greuter bitkilerinin toplanma yerleri ile toplanma tarihleri, teşhislerini yapan araştırmacılar ve herbaryum kayıtları ile ilgili bilgiler Çizelge 3.1’de verilmiştir.

Çizelge 3.1. Çalışılan bitkiler ile ilgili bilgiler

Bitki	Familya	Toplanma Yeri	Toplanma Tarihi	Teşhis Eden	Herbaryum Numarası
<i>Centaurea kurdica</i> Reichardt	Asteraceae	C8: Mardin, Artuklu, Hatunlu Mahallesi, yol kenarı	22.06.2018	Prof. Dr. Hayri Duman*	GUEF3474
<i>Corydalis erdelii</i> Zucc.	Papaveraceae	B2: İzmir, Kemalpaşa, Nif Dağı, taşlık alan	28.03.2018	Doç. Dr. Mehmet Erkan Uzunhisarcıklı*	GUEF3472
<i>Lotus corniculatus</i> L. subsp. <i>corniculatus</i>	Fabaceae	C3: Isparta, Isparta-Konya yolu, yol kenarı	18.05.2018	Prof. Dr. Hasan Özçelik**	GUEF3467 GUEF3468 GUEF3469
<i>Melilotus officinalis</i> (L.) Pall.	Fabaceae	C3: Isparta, Atabey-Isparta Karayolu kenarı	17.05.2018	Prof. Dr. Hasan Özçelik**	GUEF3470 GUEF3471
<i>Primula vulgaris</i> Huds.	Primulaceae	C3: Isparta, Aksu, Yakaköy	15.03.2018	Doç. Dr. Mehmet Erkan Uzunhisarcıklı*	GUEF3473
<i>Xanthium orientale</i> L. subsp. <i>italicum</i> (Moretti) Greuter	Asteraceae	C3: Isparta, Işıkkent Mahallesi, yol kenarı	26.08.2018	Prof. Dr. Hayri Duman*	GUEF3480 GUEF3481

* : Gazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü Öğretim Üyesi

** : Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü Öğretim Üyesi

3.1.2. Kullanılan cihazlar

Fitokimyasal analizlerde kullanılan cihazlara ait bilgiler aşağıda verilmiştir.

Çizelge 3.2. Fitokimyasal analizlerde kullanılan cihazlar ve marka bilgileri

Cihaz	Marka
Çalkalayıcı	Heidolph Promax 2020
Dondurucu	Jouan VX-530 Series 2
Klinik dijital termometre	BIO-TK9882 Rodent Thermometer
Kronometre	Lp Italiana Spa Dijital Kronometre
Liyofilizatör	Telstar LyoQuest
Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) Cihazı	Bruker Ascend 400 ve 600 MHz
pH metre	Mettler Toledo Five Easy Plus
Rotavapor	Heidolph Rotavapor G3

3.1.3. Kullanılan kimyasal maddeler ve sarf malzemeler

Kimyasal ve biyolojik aktivite deneylerinde kullanılan madde ve solvanlar ile bunların temin edildiği firmalar Çizelge 3.3.'de verilmiştir.

Çizelge 3.3. Deneylerde kullanılan madde ve solvanlar ile marka bilgileri

Madde/Solvan	Marka
Diklorometan	Merck 200-838-9
Dötoro DMSO	Sigma-Aldrich 2206-27-1
Dötoro Kloroform	Fisher Scientific 865-49-6
Dötoro Metanol	Fisher Scientific 811-98-3
Etil asetat	Merck 205-500-4
Fluoksetin HCl	Sigma-Aldrich 56296-78-7
İmipramin HCl	Sigma-Aldrich 113-52-0
İTK Plağı	Merck 5735
Karboksi Metil Selüloz	Sigma-Aldrich 9000-11-7
Ketamin HCl	Alfamine (%10)
Ksilazin HCl	Alfazyne (%2)
Metanol	Merck 200-659-6
n-Hekzan	Merck 203-777-6
RP-18 Silika Jel	Sorbtech 7631-86-9
Silika Jel	Sorbtech 40930-25
Sodyum Hidroksit	Merck 1310-73-2
Tartarik Asit	Merck 87-69-4
Tetrabenazin	Merck 58-46-8

3.2. Yöntem

3.2.1. Kimyasal çalışmalar

Ekstraksiyon

Sulu ekstrelerin hazırlanması

Çalışma materyallerinin halk arasında kullanılışları göz önüne alınarak ön denemeler için sulu ekstreleri hazırlandı. Bu amaçla, kurutularak toz edilen bitki materyallerinden 100'er g tartılarak oda sıcaklığında 2'şer L distile su ile 8 saat boyunca hareketli maserasyona tabi tutuldu. Süre sonunda süzülen ekstreler dondurularak liyofilize edildi. Elde edilen ekstrelerin verimleri Çizelge 3.4'de verilmiştir.

Çizelge 3.4. Elde edilen sulu ekstrelerin verimleri

Bitki	Kullanılan kısım	Verim (%)
<i>Centaurea kurdica</i>	Dal ve yaprak	12,8
<i>Centaurea kurdica</i>	Çiçek	14,4
<i>Corydalis erdelii</i>	Yaprak	12,6
<i>Lotus corniculatus</i> subsp. <i>corniculatus</i>	Toprak üstü	16,9
<i>Melilotus officinalis</i>	Yaprak	15,5
<i>Primula vulgaris</i>	Rizom	14,7
<i>Xanthium orientale</i> subsp. <i>italicum</i>	Yaprak	11,9

n-Hekzan, etil asetat ve metanol ekstrelerinin hazırlanması

Kurutularak toz edilen bitki materyallerinden 500'er g tartıldı ve art arda 5'er gün boyunca sırası ile 5'er L *n*-hekzan, etil asetat (EtOAc) ve metanol (MeOH) ile maserasyona tabi tutulup süzüldü. Elde edilen ekstreler kendi aralarında birleştirilerek rotavaporda, 40°C sıcaklıkta, alçak basınç altında yoğunlaştırıldı. Son olarak ekstreler vakumlu desikatöre konularak tamamen kurumaları sağlandı. Elde edilen ekstrelerin verimleri Çizelge 3.5'de verilmiştir.

Çizelge 3.5. Elde edilen *n*-hekzan, etil asetat ve metanol ekstrelerinin verimleri

Bitki	Kullanılan kısım	Ekstre	Verim (%)
<i>Centaurea kurdica</i>	Dal ve yaprak	<i>n</i> -Hekzan	6,5
		Etil asetat	13,2
		Metanol	17,1
<i>Centaurea kurdica</i>	Çiçek	<i>n</i> -Hekzan	15,3
		Etil asetat	9,1
		Metanol	8,75
<i>Corydalis erdelii</i>	Yaprak	<i>n</i> -Hekzan	6,3
		Etil asetat	9,5
		Metanol	20,2
<i>Lotus corniculatus</i> <i>subsp. corniculatus</i>	Toprak üstü	<i>n</i> -Hekzan	4,6
		Etil asetat	12,4
		Metanol	11,7
<i>Melilotus officinalis</i>	Yaprak	<i>n</i> -Hekzan	5,9
		Etil asetat	6,6
		Metanol	12,7
<i>Primula vulgaris</i>	Rizom	<i>n</i> -Hekzan	4,9
		Etil asetat	6,3
		Metanol	15,1
<i>Xanthium orientale</i> <i>subsp. italicum</i>	Yaprak	<i>n</i> -Hekzan	2,8
		Etil asetat	8,4
		Metanol	11,7

Biyolojik aktivite çalışmalarında, çalışma materyallerinden hazırlanan sulu ekstrelerin antidepresan aktivitelerinin çok düşük olması ve *C. kurdica* bitkisinin dal ve yapraklarından hazırlanan *n*-hekzan ekstresi ile aynı bitkinin çiçeklerinden hazırlanan MeOH ekstresinin farelerde oluşturulan depresyon modellerinde en yüksek aktiviteyi göstermeleri nedeniyle tez kapsamındaki çalışmaların bu ekstreler üzerinden yürütülmesine karar verilmiştir.

C.kurdica bitkisinin dal ve yapraklarından hazırlanan *n*-hekzan ekstresinden silika jel kolon kromatografisi tekniği kullanılarak aktif bileşik/lerin izolasyonu

C. kurdica bitkisinin dal ve yapraklarından hazırlanan *n*-hekzan ekstresinin farelerde oluşturulan depresyon modellerinde en yüksek aktiviteyi gösteren ekstrelerden biri olması nedeniyle, aktiviteden sorumlu bileşik/lerin belirlenmesi amacıyla bu ekstre üzerinde izolasyon çalışmaları yapılmıştır.

Çalışmalarımızda normal faz, silika jel kaplı alüminyum tabaka hazır plaklar kullanılmıştır. Plaklar UV lambası altında, 254 ve 366 nm dalga boylarında incelenmiştir.

Plak Özellikleri : Kieselgel 60 F₂₅₄ 0,2 mm; Merck; Art.5735
 Solvan Sistemi : *n*-Hekzan:CHCl₃ (5:5)
 Revelatör : Vanilin-H₂SO₄ Reaktifi (t °C)

C. kurdica *n*-hekzan ekstresinin ince tabaka kromatografisi (İTK) profiline göre apolar bileşikler yönünden zengin olması nedeniyle, bu ekstrenin silika jel kolon kromatografisi ile fraksiyonlanmasına karar verilmiştir.

Kullanılan kolon sisteminin özellikleri aşağıda verilmiştir.

Kullanılan kolon sistemi

Kolon Boyutları : 4,3 x 82 cm
 Adsorban : Silika jel (40-63 µm, 60A°)
 Solvan Sistemi : Hekzan:CHCl₃ (10:0 → 0:10)
 Akış Hızı : 30 mL/dk
 Materyal : 12 g *n*-hekzan ekstresi

Silika jel kolonun hazırlanması

Yeterli miktarda kloroform ile karıştırılarak süspansiyon haline getirilen 60 g silika jel, cam kolona hava boşluğu kalmayacak şekilde kolon kenarlarından hafifçe vurulmak suretiyle dolduruldu. Kolondaki adsorbanın iyice yerleşmesi için kolon ağzı kapalı şekilde 12 saat bekletildi. Bu işlemin ardından kolon, içerisinden 1 L *n*-hekzan geçirilerek şartlandı.

5,6 g silika jel ile 12 g numune homojen bir şekilde karıştırılarak kolona tatbik edildi. Kolondan alınan fraksiyonlar İTK ile kontrol edildi. İTK analizleri sonucunda aynı madde gruplarını içerdiği tespit edilen fraksiyonlar birleştirildi ve Fr. (1-42), Fr. (43-78), Fr. (79-105), Fr (106-139) ve Fr. (140-183) olmak üzere 5 ana fraksiyon elde edildi. Elde edilen fraksiyonlar, üzerinde biyolojik aktivite çalışmalarının ve fitokimyasal çalışmaların yapılabilmesine yetecek miktarda elde edilene kadar aynı işlem birkaç kez daha tekrarlandı.

Yapılan biyolojik aktivite deneylerinde Fr. (43-78) ve Fr. (140-183)'ün yüksek aktivite gösterdiği belirlendi.

Fr. (43-78) üzerinde kolon kromatografisi tekniği kullanılarak gerçekleştirilen izolasyon çalışmaları

Yapılan biyolojik aktivite deneylerinde Fr. (43-78)'in yüksek aktivite göstermesi nedeniyle, bu fraksiyonda silika jel kolon kromatografisi tekniği kullanılarak izolasyon işlemlerinin sürdürülmesine karar verildi.

Analiz için uygulanan kromatografik şartlar aşağıda verildiği gibidir.

Kullanılan kolon sistemi

Kolon Boyutları	: 3 x 30 cm
Adsorban	: Silika jel (40-63 µm, 60A°)
Solvan Sistemi	: <i>n</i> -Hekzan:CHCl ₃ (10:0 → 0:10)
Akış Hızı	: 3 mL/dk
Materyal	: 3,2 g [Fr. (43-78)]

Silika jel kolonun hazırlanması

Yeterli miktarda kloroform ile karıştırılarak süspansiyon haline getirilen 20 g silika jel, cam kolona hava boşluğu kalmayacak şekilde kolon kenarlarından hafifçe vurulmak suretiyle dolduruldu. Kolondaki adsorbanın iyice yerleşmesi için kolon ağzı kapalı şekilde 12 saat bekletildi. Bu işlemin ardından kolon, içerisinden 1 L *n*-hekzan geçirilerek şartlandı. 1,5 g silika jel ile 3,2 g Fr. (43-78) homojen bir şekilde karıştırılarak kolona tatbik edildi. Kolondan alınan fraksiyonlar İTK ile kontrol edildi ve 2 adet bileşik izole edildi.

Fr. (140-183) üzerinde kolon kromatografisi tekniği kullanılarak gerçekleştirilen izolasyon çalışmaları

Yapılan biyolojik aktivite deneylerinde yüksek aktiviteye sahip olduğu belirlenen bir diğer fraksiyon olan Fr. (140-183)'ün içerdiği fitokimyasalların belirlenmesi amacıyla silika jel kolon kromatografisi tekniği kullanıldı.

Analiz için uygulanan kromatografik şartlar aşağıda verildiği gibidir.

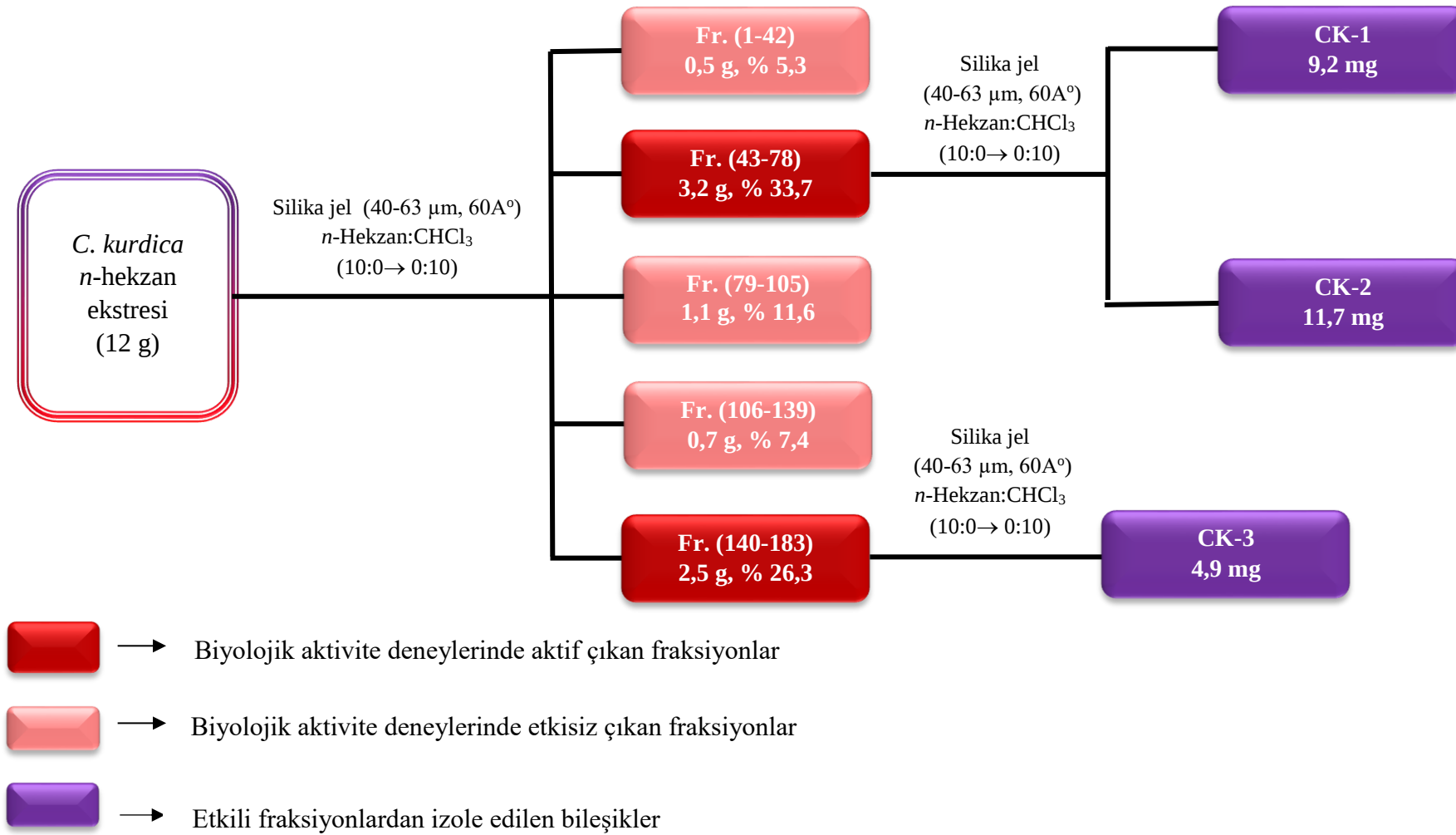
Kullanılan kolon sistemi

Kolon Boyutları	: 3 x 30 cm
Adsorban	: Silika jel (40-63 μ m, 60A°)
Solvan Sistemi	: <i>n</i> -Hekzan:CHCl ₃ (10:0 → 0:10)
Akış Hızı	: 3 mL/dk
Materyal	: 2,5 g [Fr. (140-183)]

Silika jel kolonun hazırlanması

Yeterli miktarda kloroform ile karıştırılarak süspansiyon haline getirilen 20 g silika jel, cam kolona hava boşluğu kalmayacak şekilde kolon kenarlarından hafifçe vurulmak suretiyle dolduruldu. Kolondaki adsorbanın iyice yerleşmesi için kolon ağzı kapalı şekilde 12 saat bekletildi. Bu işlemin ardından kolon, içerisinden 1 L *n*-hekzan geçirilerek şartlandı. 1,2 g silika jel ile 2,5 g Fr. (140-183) homojen bir şekilde karıştırılarak kolona tatbik edildi. Kolondan alınan fraksiyonlar İTK ile kontrol edildi ve 1 adet bileşik izole edildi.

C. kurdica bitkisinin dal ve yapraklarından hazırlanan *n*-hekzan ekstresinin fraksiyonlanma ve etkili bileşiklerinin izolasyon şeması Şekil 3.1'de verilmiştir.



Şekil 3.1. *C. kurdica* bitkisinin dal ve yapraklarından hazırlanan *n*-hekzan ekstresinden silika jel kolon kromatografisi ile elde edilen fraksiyonlar/bileşikler

C. kurdica bitkisinin çiçeklerinden hazırlanan MeOH ekstresinden ters faz (RP-18) silika jel vakum sıvı ve silika jel kolon kromatografisi teknikleri kullanılarak aktif bileşik/lerin izolasyonu

C. kurdica bitkisinin çiçeklerinden hazırlanan MeOH ekstresinin biyolojik aktivite deneylerinde yüksek aktivite gösteren bir diğer ekstre olması nedeniyle, aktiviteden sorumlu bileşik/lerin belirlenmesi amacıyla bu ekstre üzerinde de izolasyon çalışmaları yapılmıştır.

Çalışmalarımızda normal faz, silika jel kaplı alüminyum tabaka hazır plaklar kullanılmıştır. Plaklar UV lambası altında, 254 ve 366 nm dalga boylarında incelenmiştir.

Plak Özellikleri : Kieselgel 60 F₂₅₄ 0,2 mm; Merck; Art.5735
 Solvan Sistemi : Etil asetat: Kloroform: Metanol: Su (15:8:4:1)
 Revelatör : Vanilin-H₂SO₄ Reaktifi (t°C)

C. kurdica MeOH ekstresinin İTK profiline göre polar bileşikler açısından zengin olması nedeniyle, çalışmamızda bu ekstrenin RP-18 silika jel vakum sıvı kromatografisi ile fraksiyonlanmasına karar verilmiştir. Kullanılan kolon sisteminin özellikleri aşağıda verildiği gibidir.

Kullanılan kolon sistemi

Kolon Boyutları : 10 x 10 cm
 Adsorban : RP-18 Silika jel 40-75 µm, 60A°
 Solvan Sistemi : H₂O:MeOH (100:0→ 0:100)
 Akış Hızı : 50 mL/dk
 Materyal : 26 g MeOH ekstresi

Fraksiyonların toplanması

Çizelge 3.6. RP-18 kolonda kullanılan solvan sistemi

Su	MeOH	Fraksiyon miktarı	Fraksiyon adedi
100	0	2 L	2
90	10	1 L	2
80	20	1 L	2
70	30	2 L	4
60	40	2 L	4
50	50	2 L	4
40	60	2 L	4
30	70	2 L	2
20	80	2 L	2
10	90	1 L	1
0	100	1 L	1



Resim 3.1. Vakum sıvı kromatografisi

RP-18 kolonun hazırlanması

1040 g RP-18 silika jel, yeterli miktarda MeOH ile karıştırılarak süspansiyon haline getirildi ve cam kolona dolduruldu. Ardından vakum uygulanarak RP-18 silika jelin kolona tam olarak yerleşmesi sağlandı (Resim 3.1). Bu işlemten sonra, kolon içerisinden 2 L su ve 2 L MeOH geçirilerek şartlandı.

52 g RP-18 silika jel ile 26 g numune homojen bir şekilde karıştırılarak kolona tatbik edildi. Kolondan alınan fraksiyonlar İTK ile kontrol edildi. İTK analizleri sonucunda aynı madde gruplarını içerdiği tespit edilen fraksiyonlar birleştirildi ve Fr. (1-4), Fr. (5-8), Fr. (9-23) ve Fr. (24-28) olmak üzere 4 fraksiyon elde edildi. Elde edilen fraksiyonlar, üzerinde biyolojik aktivite ve fitokimyasal çalışmaların yapılabilmesi için yeterli miktarda elde edilene kadar aynı işlem birkaç kez tekrarlandı. Yapılan biyolojik aktivite deneylerinde Fr. (9-23) fraksiyonunun yüksek aktivite gösterdiği tespit edildi.

Fr. (9-23) üzerinde kolon kromatografisi tekniği kullanılarak gerçekleştirilen izolasyon çalışmaları

Yapılan biyolojik aktivite deneylerinde Fr. (9-23)'ün yüksek aktivite göstermesi nedeniyle, bu fraksiyonda silika jel kolon kromatografisi tekniği kullanılarak izolasyon işlemlerinin sürdürülmesine karar verildi.

Kullanılan kolon sisteminin özellikleri aşağıdaki gibidir.

Kullanılan kolon sistemi

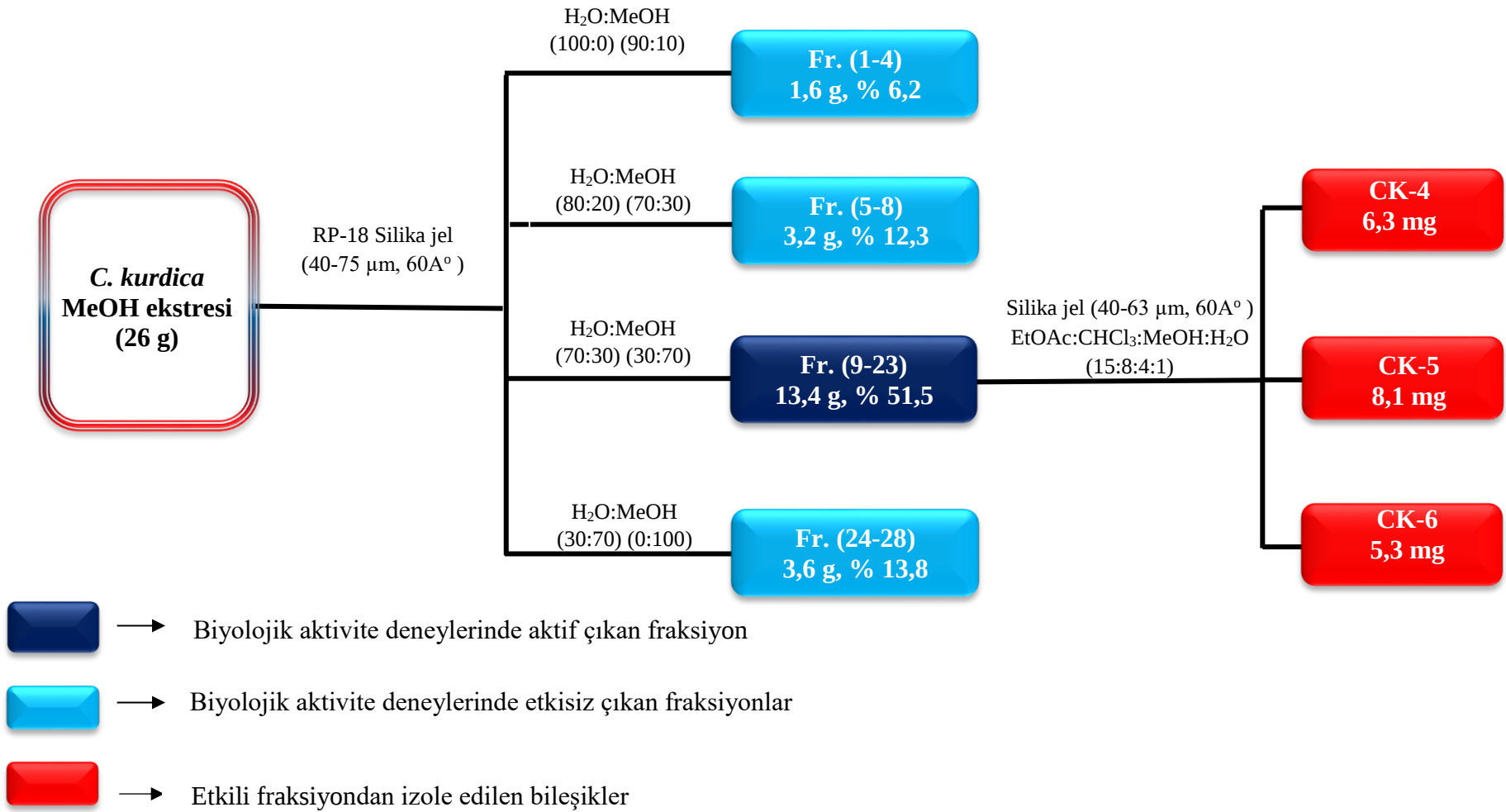
Kolon Boyutları	: 3 x 70 cm
Adsorban	: Silika jel (40-63 μm , 60Å°)
Solvan Sistemi	: EtOAc:CHCl ₃ :MeOH:H ₂ O (15:8:4:1)
Akış Hızı	: 3 mL/dk
Materyal	: 13,4 g [Fr. (9-23)]

Silika jel kolonun hazırlanması

Yeterli miktarda kloroform ile karıştırılarak süspansiyon haline getirilen 70 g silika jel cam kolona hava boşluğu kalmayacak şekilde, kolon kenarlarından hafifçe vurulmak suretiyle dolduruldu. Kolondaki adsorbanın iyice yerleşmesini sağlamak için kolon, ağzı kapalı bir şekilde 12 saat bekletildi. . Bu işlemin ardından kolon, içerisinden 1 L *n*-hekzan geçirilerek şartlandı.

13,4 g numune 5,2 g silika jel ile homojen bir şekilde karıştırılarak kolona tatbik edildi. Kolondan alınan fraksiyonlar İTK ile kontrol edildi. Bu fraksiyondan 3 adet bileşik izole edildi.

C. kurdica bitkisinin çiçeklerinden hazırlanan MeOH ekstresinin fraksiyonlanma ve etkili bileşiklerinin izolasyon şeması Şekil 3.2’de verilmiştir.



Şekil 3.2. *C. kurdica* bitkisinin çiçeklerinden hazırlanan MeOH ekstresinden ters faz (RP-18) silika jel vakum sıvı ve silika jel kolon kromatografisi teknikleri ile elde edilen fraksiyonlar/bileşikler

3.2.2. Yapı tayini çalışmaları

NMR Spektrumları

NMR spektrumlarının alınması için Agilent 400 ve 600 MHz NMR cihazları kullanılmıştır. Standart olarak tetrametilsilan kullanılmıştır.

Sıvı Kromatografisi- Uçuş Zamanlı Kütle Spektrometresi (LC-TOF-MS)

İzole edilen bileşiklerin kütle spektrumları için pozitif iyon elektrosprey iyonizasyon (ESI+) teknikleri kullanılmıştır. Analizdeki kromatografik şartlar aşağıda sunulmuştur.

Cihaz	: Waters LCT Premier XE UPLC/MS-TOF (Ultra performanslı sıvı kromatografisi)
Kolon	: Aquity BEH C18 (2,1 x 100 mm 1,7 µM)
Mobil faz	: Formik asit içeren (%0,1) Asetonitril:Su (1:90) gradient
Enjeksiyon hacmi	: 20 µL
Akış hızı	: 0,25 mL/dk
Dalga boyu	: 254 nm
Analiz süresi	: 5 dk
Yazılım	: MassLynx 4.1

Sıvı Kromatografisi- Kuadrupol Uçuş Zamanlı Kütle Spektrometresi (LC-QTOF-MS)

İzole edilen bileşiklerin QTOF-MS spektrumlarının alınması için ESI+ teknikleri kullanılmıştır.

Cihaz	: Agilent G6550A
Kolon	: Poroshell 120 EC C18 kolon (3 x 50 mm)
Kolon sıcaklığı	: 35 °C
Enjeksiyon hacmi	: 1 µL
Akış hızı	: 0,4 mL/dk
Analiz süresi	: 15 dk
Mobil faz	: Bileşimi ve uygulanan gradient Çizelge 3.7’de verildiği gibidir.

Çizelge 3.7. LC-QTOF-MS hareketli faz bileşimi ve uygulanan gradient

Zaman (dk)	Su (%)	Asetonitril (%)
0,5	80	20
4,0	30	70
6,0	5	95
10,0	5	95
10,10	80	20
12,0	80	20

Cihaz kaynak parametreleri aşağıda verildiği gibidir.

Gaz Sıcaklığı (°C)	: 290
Gaz Akışı (L/dk)	: 14
Püskürteç (psig)	: 35
Dış (Kılıf) Gaz Sıcaklığı	: 350
Dış (Kılıf) Gaz Akışı	: 11

3.2.3. Biyolojik aktivite çalışmaları

Deney Protokolü

Deney hayvanları

Deneylerde Kobay Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarı'ndan temin edilen 25-30 g ağırlığında erkek BALB/c fareler kullanıldı. Hayvanlar ortama adapte olabilmeleri için deneye başlamadan önce laboratuvar şartlarında en az 3 gün bekletildi. Bu bekleme süresince standart pellet yem ve su ile beslenen hayvanlar, 21-24 °C sıcaklık ve % 40-45 nem şartlarında, 12 saat aydınlık-12 saat karanlık olacak şekilde ışık periyodu uygulanan laboratuvarında barındırıldı. Kontrol ve deney gruplarının her biri için altışar hayvan kullanıldı.

Test Numunelerinin Hazırlanması

Biyolojik aktivite deney modellerinde, test numuneleri % 0,5'lik sodyum karboksimetil selüloz (CMC) çözeltisi içerisinde ultrasonik banyo yardımıyla süspande edilerek deney hayvanlarına mide gavajı vasıtasıyla oral yolla 100 mg/kg dozda, akut olarak uygulandı.

Kontrol grubundaki hayvanlara ise sadece test numunelerinin hazırlanmasında kullanılan % 0,5'lik CMC oral yolla uygulandı.

Referans madde

Referans madde olarak trisiklik bir antidepresan olan imipramin HCl 30 ve 50 mg/kg dozlarda ve seçici serotonin geri alım inhibitörü olan fluoksetin HCl ise 25 mg/kg dozda, oral olarak uygulandı.

İn vivo aktivite deneyleri

Zorunlu yüzme testi

Zorunlu yüzme testi Porsolt ve arkadaşları tarafından geliştirilen yöntemle göre yapıldı (Porsolt ve diğerleri, 1977).

Kontrol grubunda bulunan farelere % 0,5 CMC çözeltisi, tedavi grubundaki farelere % 0,5 CMC çözeltisi içinde süspande edilerek hazırlanan ekstreler 100 mg/kg dozda, referans grubunda bulunan farelere ise % 0,5 CMC çözeltisi içinde süspande edilerek hazırlanan imipramin HCl çözeltisi 30 ve 50 mg/kg dozlarda gastrik gavaj vasıtasıyla 0,2 mL uygulandı. Uygulamadan 1 saat sonra fareler, yüksekliği 25 cm, çapı 10 cm olan ve 21-24 °C sıcaklıkta 10 cm yükseklikte su içeren şeffaf cam silindirlere teker teker yerleştirildi. Farelerin yüzme ve tırmanma gibi kaçış denemelerinin ardından gelişen hareketsizlik süreleri tespit edildi. Farelerin başlarını suyun üzerinde tutmak haricinde herhangi bir çaba göstermediği anlar “hareketsizlik” olarak değerlendirildi. 6 dakikalık test süresinin son 4 dakikasındaki hareketsizliğin toplam süresi saniye cinsinden kontrol grubuna göre kıyaslanarak antidepresan aktivite değerlendirmesi yapıldı.

Kuyruktan asma testi

Kuyruktan asma testi Steru ve arkadaşları tarafından geliştirilen yöntemle göre yapıldı (Steru ve diğerleri, 1985).

Zorunlu yüzme testi ile aynı teorik temellere dayanan bu yöntemde kontrol grubunda bulunan farelere % 0,5 CMC çözeltisi, tedavi grubundaki farelere % 0,5 CMC çözeltisi

içinde süspande edilerek hazırlanan ekstreler 100 mg/kg dozda, referans grubunda bulunan farelere ise % 0,5 CMC çözeltisi içinde süspande edilerek hazırlanan imipramin HCl çözeltisi 30 ve 50 mg/kg dozlarda gastrik gavaj vasıtasıyla 0,2 mL olarak uygulandı. Uygulamadan 30 dakika sonra kuyruk ucundan asılan farelerin 6 dakikalık test süresi boyunca sergiledikleri “davranışsal umutsuzluk” yani hareketsizlik süresi kontrol grubuna göre kıyaslanarak antidepresan aktivite değerlendirmesi yapıldı.

Tetrabenazin-nedenli lokomotor aktivite baskılanmasının, pitozis ve hipoterminin inhibisyonu

Tetrabenazin-nedenli lokomotor aktivite baskılanmasının, pitozis ve hipoterminin inhibisyonu testi Howard, Soroko ve Cooper tarafından geliştirilen yöntemle göre yapıldı (Howard, Soroko ve Cooper, 1981).

Bu deneyde, rektal ısı 36-38°C olarak belirlenen fareler kullanıldı. Kontrol grubunda bulunan farelere % 0,5 CMC çözeltisi, tedavi grubundaki farelere % 0,5 CMC çözeltisi içinde süspande edilerek hazırlanan ekstreler 100 mg/kg dozda; referans grubunda bulunan farelere ise % 0,5 CMC çözeltisi içinde süspande edilerek hazırlanan fluoksetin HCl çözeltisi 25 mg/kg dozda gastrik gavaj vasıtasıyla 0,2 mL uygulandı. Uygulamadan 60 dk sonra, farelere 0,1 M sulu tartarik asit çözeltisi içerisinde çözülerek % 10'luk NaOH ile pH'sı 6'ya ayarlanan tetrabenazin 32 mg/kg dozda intraperitoneal olarak uygulandı. Uygulamadan 30 dk sonra, hayvanlar çapı 20 cm olan bir diskin merkezine teker teker yerleştirilerek her bir farenin 10 s boyunca sergilediği hareketsizlik süresi ve süre sonunda tespit edilen üst göz kapağı düşüklüğü (pitozis) her iki göz kapağı da dikkate alınarak skorlandı. Diskin kenarına yürüyen ve kenara bakan, yerinde 180° dönen veya kafasını bir yönde 90° hareket ettirebilen fareler akinetik olarak değerlendirilmedi.

Her doz uygulaması için, lokomotor aktivite gösteren hayvanların yüzdesi hesaplanırken aşağıdaki formülden yararlanıldı.

$$\% \text{ Lokomotor Aktivite} = \frac{\text{Akinetik olarak değerlendirilmeyen fare sayısı} \times 100}{\text{Grubtaki hayvan sayısı}}$$

Pitozis skorlaması ise aşağıdaki derecelendirme ölçeğine göre yapıldı.

- 0 : Gözler açık
- 1 : Bir çeyrek kapalı
- 2 : Yarı kapalı
- 3 : Dörtte üçü kapalı
- 4 : Tamamen kapalı

Ayrıca, tetrabenazin uygulamasından 60 dk sonra, her bir farenin rektal ısısı tekrar klinik dijital termometre yardımı ile ölçülerek meydana gelen değişiklik kaydedildi.

3.2.4. İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizlerde GraphPad Prism 6.0 (San Diego, CA, USA) programı kullanıldı. Tüm parametrelerde ANOVA testi yapıldı ve ardından Dunnett testi uygulandı.

Kontrol ve referans grubu ile karşılaştırılan deney sonuçlarındaki istatistiksel belirginlik aşağıdaki gibi ifade edildi:

* : $p < 0,05$; ** : $p < 0,01$; *** : $p < 0,001$

4. BULGULAR

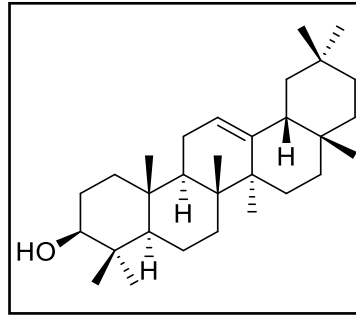
4.1. Kimyasal Deney Bulguları

4.1.1. Yapı tayini

Biyolojik aktivite deneylerinde aktif olduğu belirlenen *C. kurdica* bitkisinden elde edilen ekstre ve fraksiyonlarda etkiden sorumlu olduğu düşünülen bileşik/lerin çeşitli kromatografik yöntemler kullanılarak izolasyon işlemi gerçekleştirilmiştir. İzole edilen bileşiklerin yapısı çeşitli yöntemler ($^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, ESI-MS) kullanılarak aydınlatılmıştır.

İzole edilen tüm bileşiklerin Türkçe isimleri ve İngilizce karşılıkları, literatür takibini kolaylaştırması amacıyla aşağıda liste halinde verilmiştir.

<u>Bileşik</u>	<u>Türkçe</u>	<u>İngilizce</u>
CK-1	β -Amirin	β -Amyrin
CK-2	Stigmasterol+ β -Sitosterol	Stigmasterol+ β -Sitosterol
CK-3	Kostunolit	Costunolide
CK-4	Kersitrin	Quercitrin
CK-5	İzokersetin	Isoquercetin
CK-6	Naringenin-7-O-glukopiranozit	Naringenin-7-O-glucopyranoside

[CK-1] β -AMİRİN β -AmirinC₃₀H₅₀O (Mol. Ağ. : 426)

Beyaz renkli toz

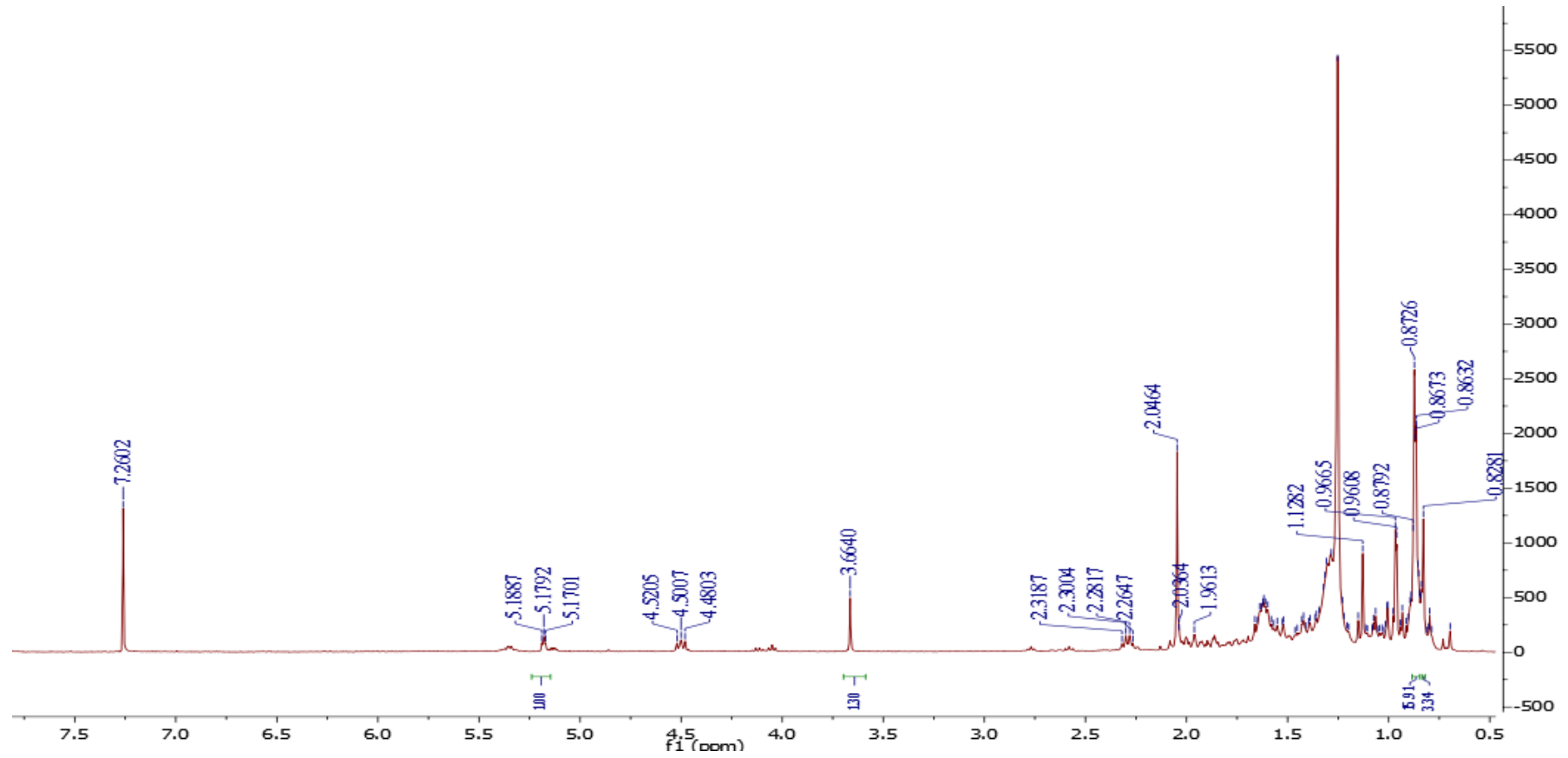
¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃)	Şekil 4.1, Çizelge 4.1
¹³ C-NMR (100 MHz, CDCl ₃)	Şekil 4.2, Çizelge 4.1

CK-1 bileşiği beyaz renkli bir toz halinde elde edilmiş ve ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları değerlendirildiğinde bileşiğin molekül formülü C₃₀H₅₀O olarak belirlenmiştir. Bileşiğe ait ¹³C-NMR’da 30 rezonansın olması, bileşiğin triterpen yapısında olduğunu düşündürmüştür. δ 145,4 ve 121,8 ppm’de iki rezonansın varlığı yapıdaki halka içi çifte bağı işaret etmiştir. ¹H-NMR’da 8 adet metil sinyalinin varlığı belirlenmiştir. Literatür bulguları ile bileşiğe ait ¹H-NMR ve ¹³C-NMR verileri karşılaştırıldığında, bileşiğin **β -amirin** olduğu tespit edilmiştir (Sunil ve diğerleri, 2014).

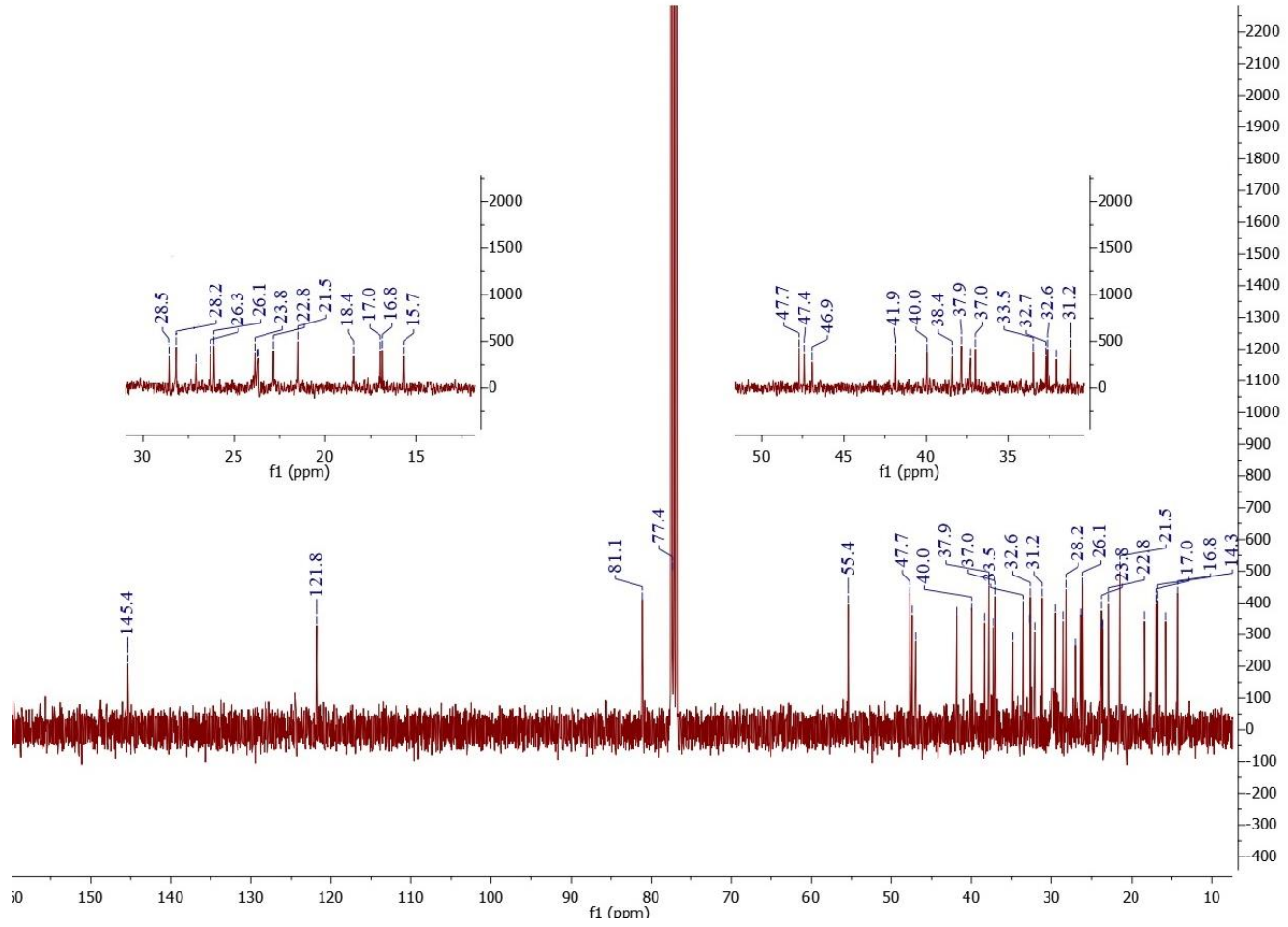
Çizelge 4.1. **CK-1** bileşiğinin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektroskopik değerleri (CDCl_3 , ^1H : 400 MHz, ^{13}C : 100 MHz)

C/H	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm) / J (Hz)
1 (CH_2)	38,4	-
2 (CH_2)	22,8	-
3 (CH-OH)	81,1	4,50 (1H, dd, $J=8,1$; 7,9 Hz)
4 (C)	37,9	k
5 (CH_2)	55,4	-
6 (CH_2)	18,4	-
7 (C)	32,7	k
8 (CH)	40,0	-
9 (C)	47,4	k
10 (CH)	37,0	-
11 (CH_2)	23,7	-
12 (CH)	121,8	5,18 (1H, t, $J=3,7$ Hz)
13 (C)	145,4	k
14 (C)	41,9	k
15 (CH_2)	27,1	-
16 (CH_2)	26,3	-
17 (C)	32,6	k
18 (CH)	47,7	-
19 (CH_2)	46,9	-
20 (C)	31,2	k
21 (CH_2)	34,9	-
22 (CH_2)	37,3	-
23 (CH_3)	28,2	0,82-0,87 (3H, s)
24 (CH_3)	16,8	0,82-0,87 (3H, s)
25 (CH_3)	15,7	0,82-0,87 (3H, s)
26 (CH_3)	17,0	0,97 (3H,s)
27 (CH_3)	26,1	-
28 (CH_3)	28,5	0,82-0,87 (3H, s)
29 (CH_3)	33,5	0,82-0,87 (3H, s)
30 (CH_3)	23,8	0,82-0,87 (3H, s)

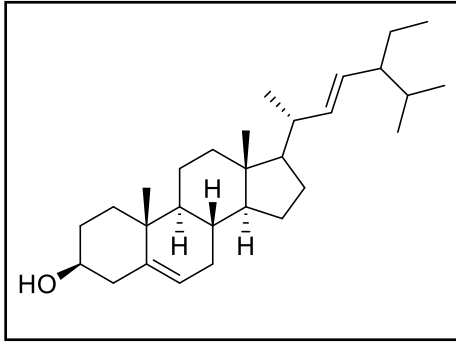
k: kuaterner



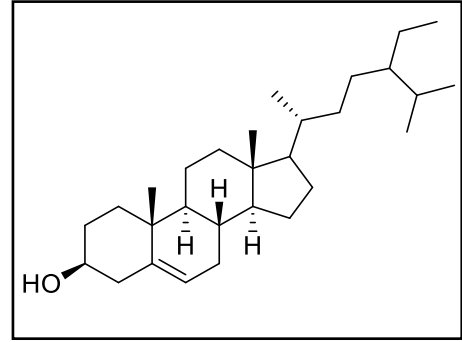
Şekil 4.1. CK-1 bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3)



Şekil 4.2. CK-1 bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu (100 MHz, CDCl_3)

[CK-2] STIGMASTEROL + β -SİTOSTEROL

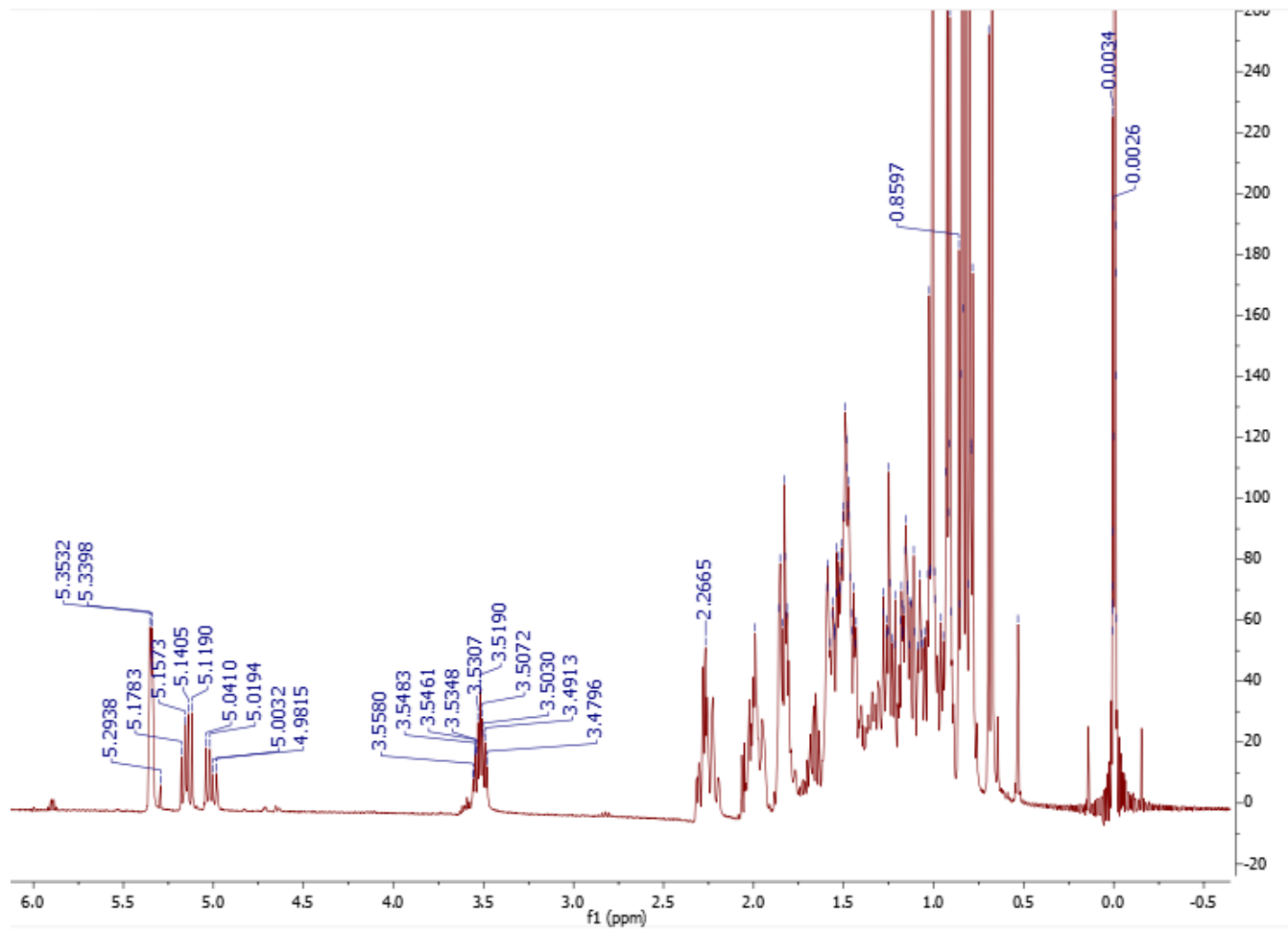
Stigmasterol

C₂₉H₄₈O (Mol. Ağ. : 412) β -SitosterolC₂₉H₅₀O (Mol. Ağ. : 414)

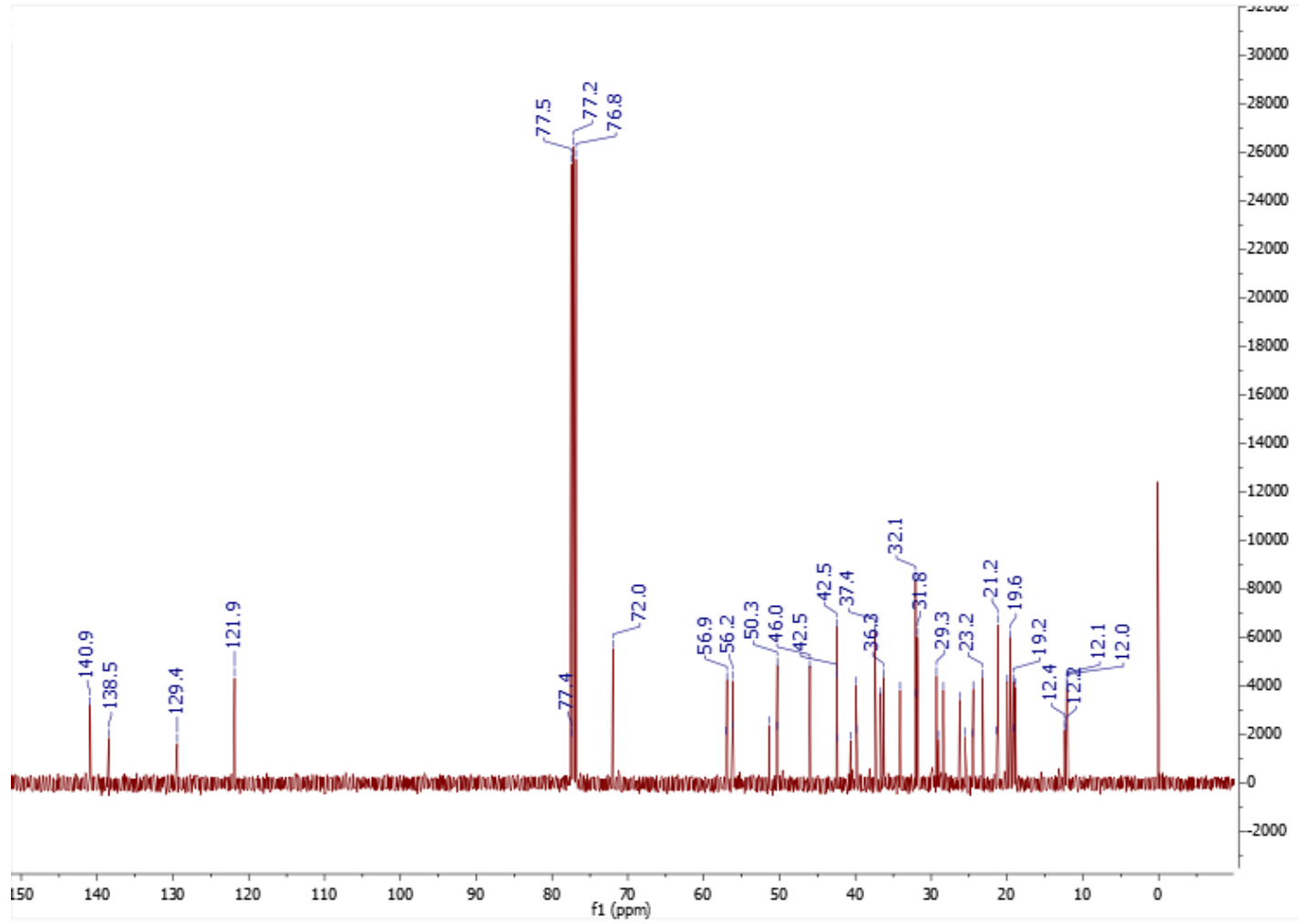
Beyaz renkli toz

¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃)	Şekil 4.3
¹³ C-NMR (100 MHz, CDCl ₃)	Şekil 4.4

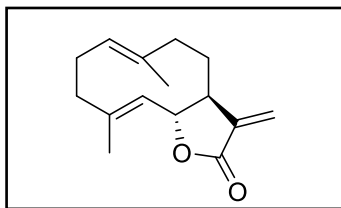
CK-2 bileşiği beyaz renkli bir toz halinde elde edilmiş ve bileşiğe ait ¹³C-NMR verileri incelendiğinde görünen rezonansların çoğunun iki adet olduğu tespit edilmiştir. Bu yüzden maddenin bir karışım olduğu sonucuna varılmıştır. ¹³C-NMR’da görülen δ 140,9 ve 121,9 ppm’deki rezonanslar, halka içindeki çifte bağa işaret ederken; δ 138,5 ve 129,4 ppm’deki rezonanslar ise yan zincirdeki bir çifte bağın varlığını düşündürmüştür. ¹H-NMR spektrumundaki 3,51 ve 3,54 ppm’deki sinyaller C-3. konumdaki protonlara; 5,34 ve 5,35 ppm’deki sinyaller C-6. konumdaki protonlara; 5,15 ppm, 5,03 ppm’deki sinyaller ise C-22. ve C-23. konumlardaki olefinik protonlara işaret etmektedir. Elde edilen sonuçlar literatür bulguları ile karşılaştırıldığında, CK-2 bileşiğinin **stigmasterol** ve **β -sitosterol** karışımı olduğu tespit edilmiştir (Masoko ve Nemudzivhadi, 2015; Pierre ve Moses, 2015).



Şekil 4.3. CK-2 bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl₃)



Şekil 4.4. CK-2 bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu (100 MHz, CDCl_3)

[CK-3] KOSTUNOLİT

Kostunolit

C₁₅H₂₀O₂ (Mol. Ağ. : 232)

Beyaz renkli toz

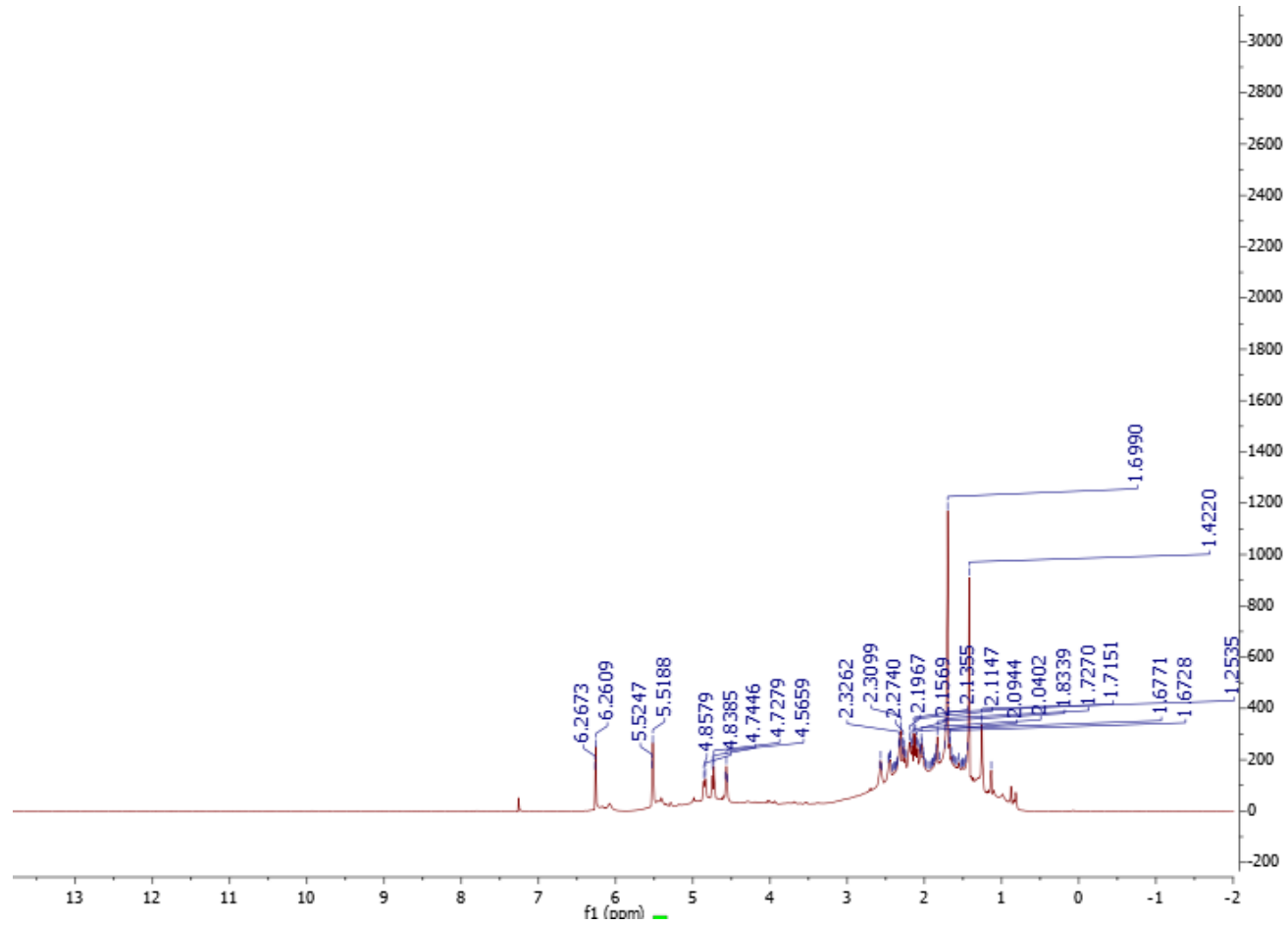
¹ H-NMR (600 MHz, CDCl ₃)	Şekil 4.5, Çizelge 4.2
¹³ C-NMR (150 MHz, CDCl ₃)	Şekil 4.6, Çizelge 4.2
ESI-MS (m/z)	Şekil 4.7

CK-3 bileşiği beyaz renkli bir toz halinde elde edilmiş ve bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde halka dışı metilen protonlarına ait sinyaller δ 6,26 (1H, d, *J*=3,9 Hz), δ 5,52 (1H, d, *J*=3,5 Hz)'de, metil sinyalleri δ 1,42 (3H, s) ve δ 1,70 (3H, s)' de görülmüştür. Çifte bağ metin protonu δ 4,85 (1H, dd, *J*=11,6-4,2 Hz), lakton halkasına komşu olan çifte bağ protonu δ 4,74 (1H, d, *J*=10 Hz), lakton protonu δ 4,57 (1H, t, *J*=10 Hz) ve H-7 δ 2,58 (1H, t, *J*=9,5; 9,5 Hz)' da gözlenmiştir. ¹³C-NMR'da 15 rezonansın olması ve 170,6 ppm'de rezonansın görülmesi, bileşiğin seskiterpen lakton yapısında olduğunu düşündürmüştür. Ayrıca ESI-MS verilerine göre bileşiğin molekül ağırlığı 233,1533 *m/z* [M+H]⁺ (C₁₅H₂₁O₂) olarak belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlar literatür bulguları ile karşılaştırıldığında, bileşiğin **kostunolit** olduğu tespit edilmiştir (Ferrari ve diğerleri, 2005).

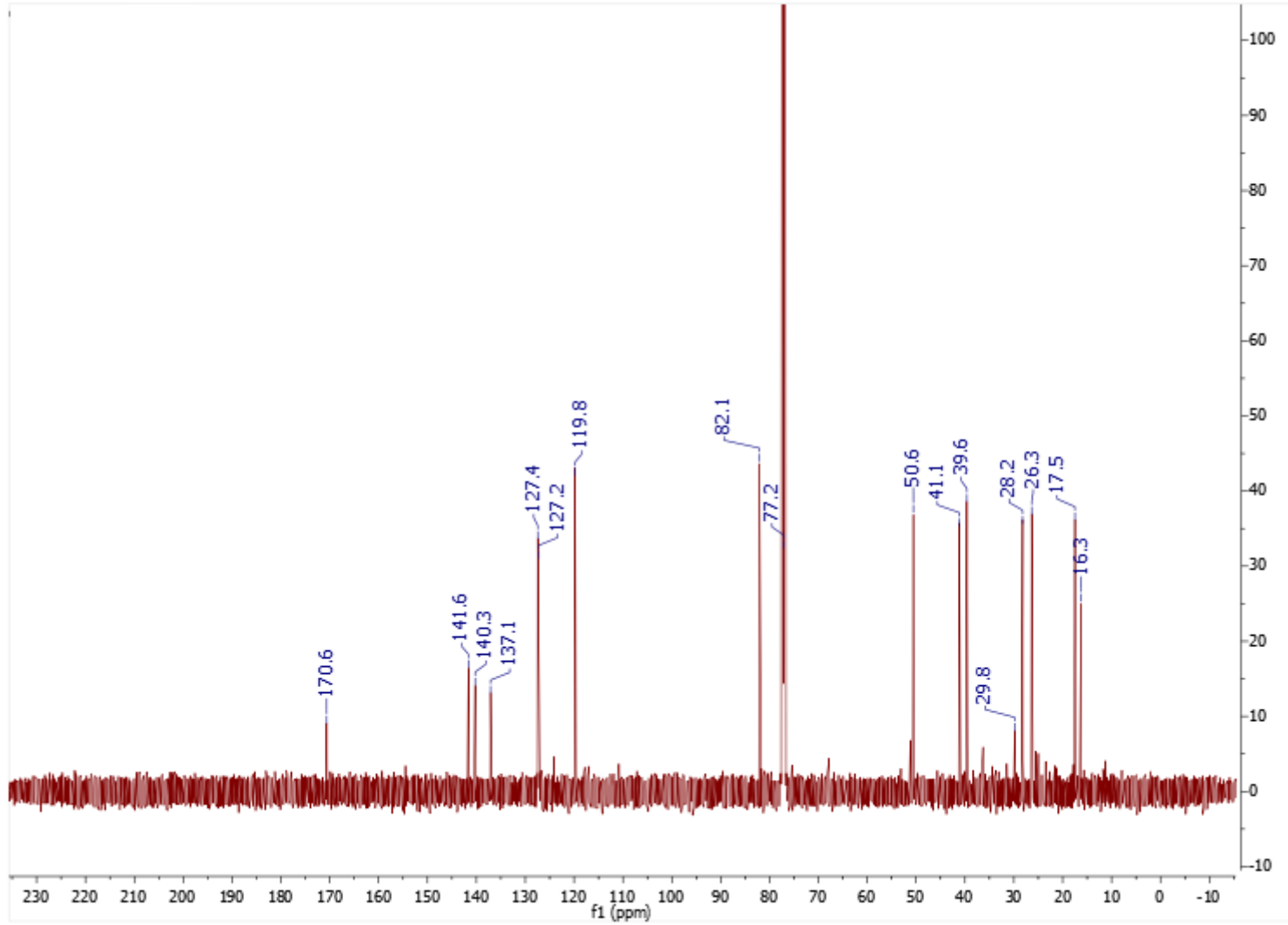
Çizelge 4.2. **CK-3** bileşiğinin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektroskopik değerleri (CDCl_3 , ^1H : 600 MHz, ^{13}C : 150 MHz)

C/H atom	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm) / J (Hz)
1 (CH)	127,4	4,85 (1H, dd, $J=11,6-4,2$ Hz)
2 (CH₂)	26,3	-
3 (CH₂)	39,6	-
4 (C)	141,6	k
5 (CH)	127,2	4,74 (1H, d, $J=10$ Hz)
6 (CH)	82,1	4,57 (1H, t, $J=10$ Hz)
7 (CH)	50,6	2,31 (1H, d)
8 (CH₂)	28,2	-
9 (CH₂)	41,1	-
10 (C)	137,1	k
11 (C)	140,3	k
12 (C=O)	170,6	-
13 (CH₂)	119,8	6,26 (1H, d, $J=3,9$ Hz), 5,52 (1H, d, $J=3,5$ Hz)
14 (CH₃)	16,3	1,42 (3H, s)
15 (CH₃)	17,5	1,70 (3H, s)

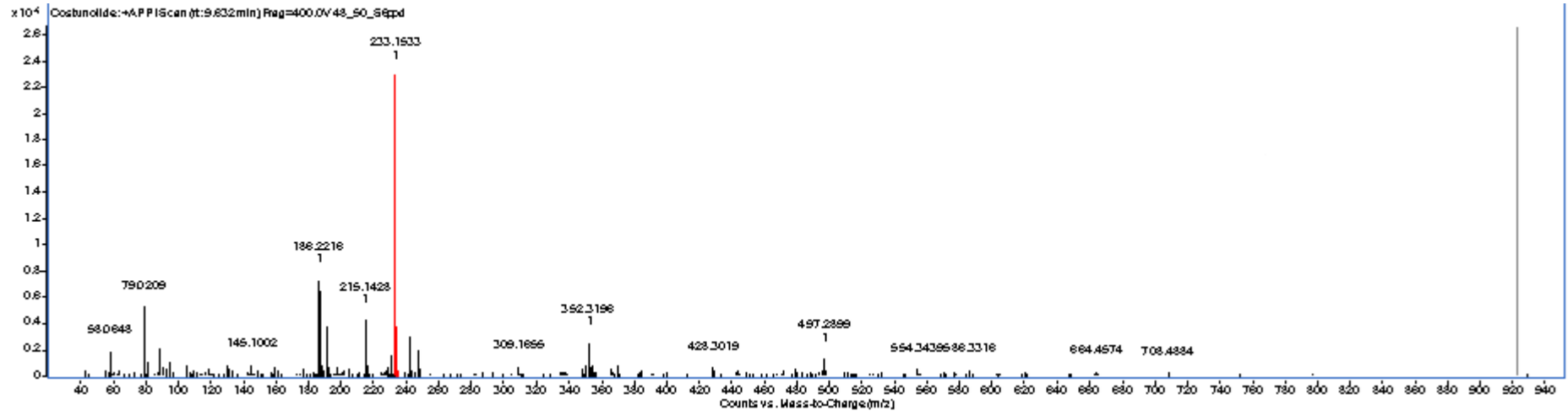
k: kuaterner



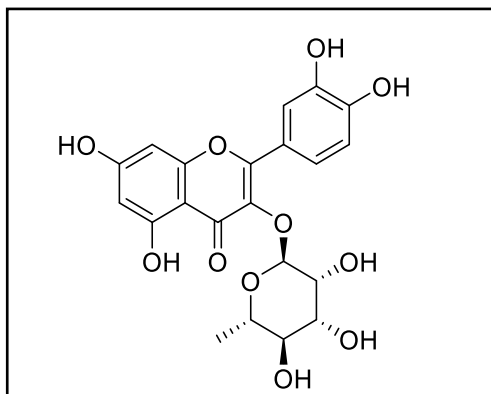
Şekil 4.5. **CK-3** bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (600 MHz, CDCl_3)



Şekil 4.6. CK-3 bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu (150 MHz, CDCl_3)



Şekil 4.7. CK-3 bileşiğine ait ESI-MS spektrumu

[CK-4] KERSİTRİN

Kersitrin (Kersetin-3-O-ramnopiranozit)



Sarı renkli toz

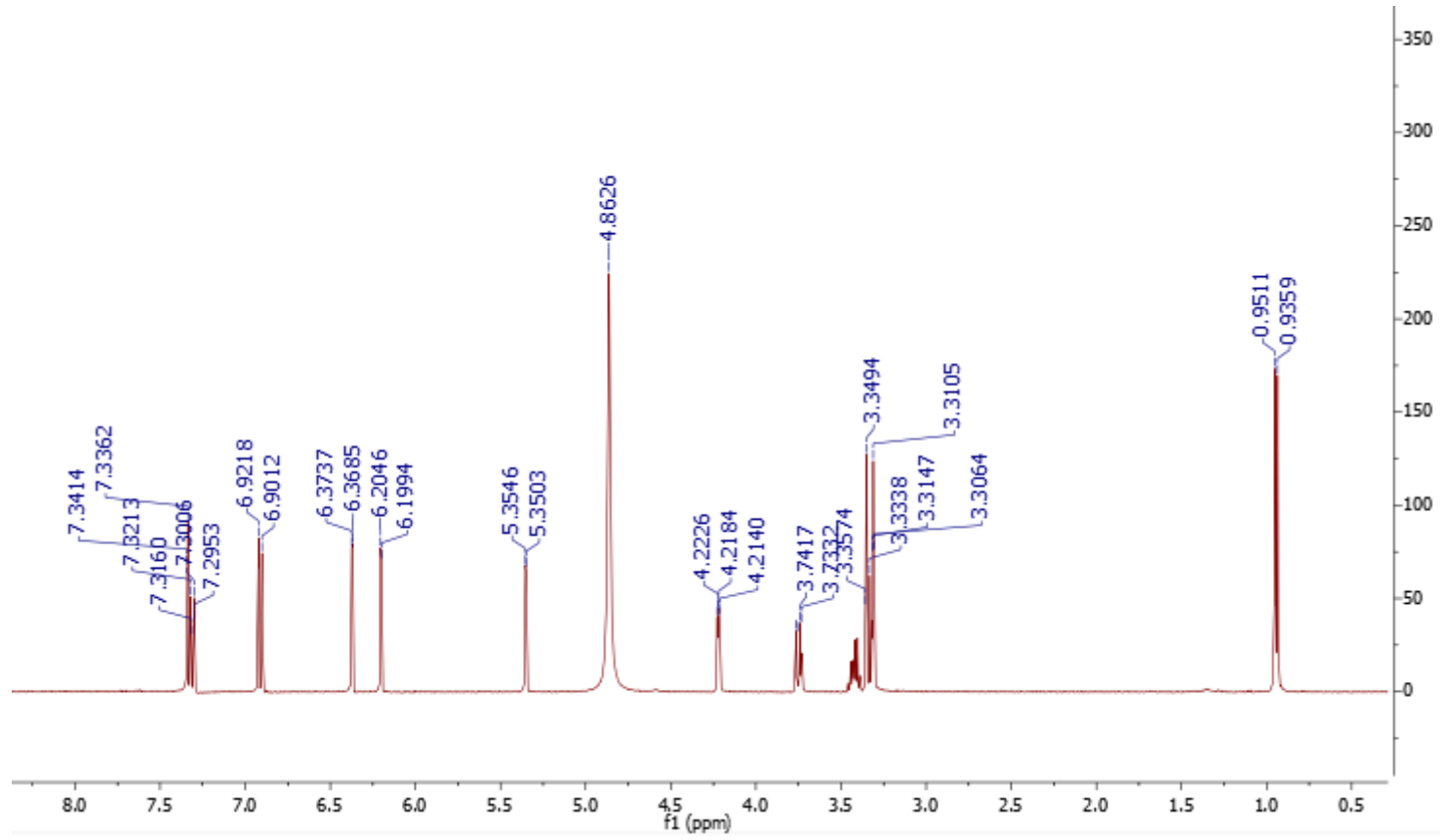
^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD)	Şekil 4.8, Çizelge 4.3
^{13}C -NMR (100 MHz, CD_3OD)	Şekil 4.9, Çizelge 4.3
ESI-MS (m/z)	Şekil 4.10

CK-4 bileşiği sarı renkli toz halde elde edilmiş ve ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları değerlendirildiğinde bileşiğin molekül formülü $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_{11}$ olarak belirlenmiştir. Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumunda aromatik bölgede rezonansların olması, ^{13}C -NMR spektrumunda 21 karbon olması bileşiğin flavonoit yapısında bir bileşik olduğunu düşündürmüştür. ^1H -NMR spektrumunda aromatik bölgede δ 7,34 (1H, d, $J=2,1$ Hz), 7,31 (1H, dd, $J=8,3;2,1$ Hz) ve 6,91 (1H, d, $J=8,3$ Hz) ppm'deki rezonanslar ile ABX sistemin varlığı ve δ 6,37 (1H, d, $J=2,1$ Hz) ve 6,20 (1H, d, $J=2,1$ Hz) ppm'de iki adet dublet varlığı bu flavonoitin kersetin türevi olduğunu düşündürmüştür. δ 5,35 (1H, d, $J=1,7$ Hz) ppm'de anomerik proton varlığı ve 0,94 ppm'de $J=6,1$ Hz değerinde dublet varlığı α -L-ramnopiranozit varlığını düşündürmüştür. Yapıda kersetin ve α -L-ramnopiranozit varlığı NMR spektrumlarından elde edilen veriler ile kanıtlanmıştır. Ayrıca ESI-MS verilerine göre bileşiğin molekül ağırlığı 449,1094 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_{11}$) olarak belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlar literatür bulguları ile karşılaştırıldığında, bileşiğin **kersitrin** olduğu tespit edilmiştir (Dos Santos ve diğerleri, 2014; Zhang, Wang, Yang, Zhou ve Zhang, 2014).

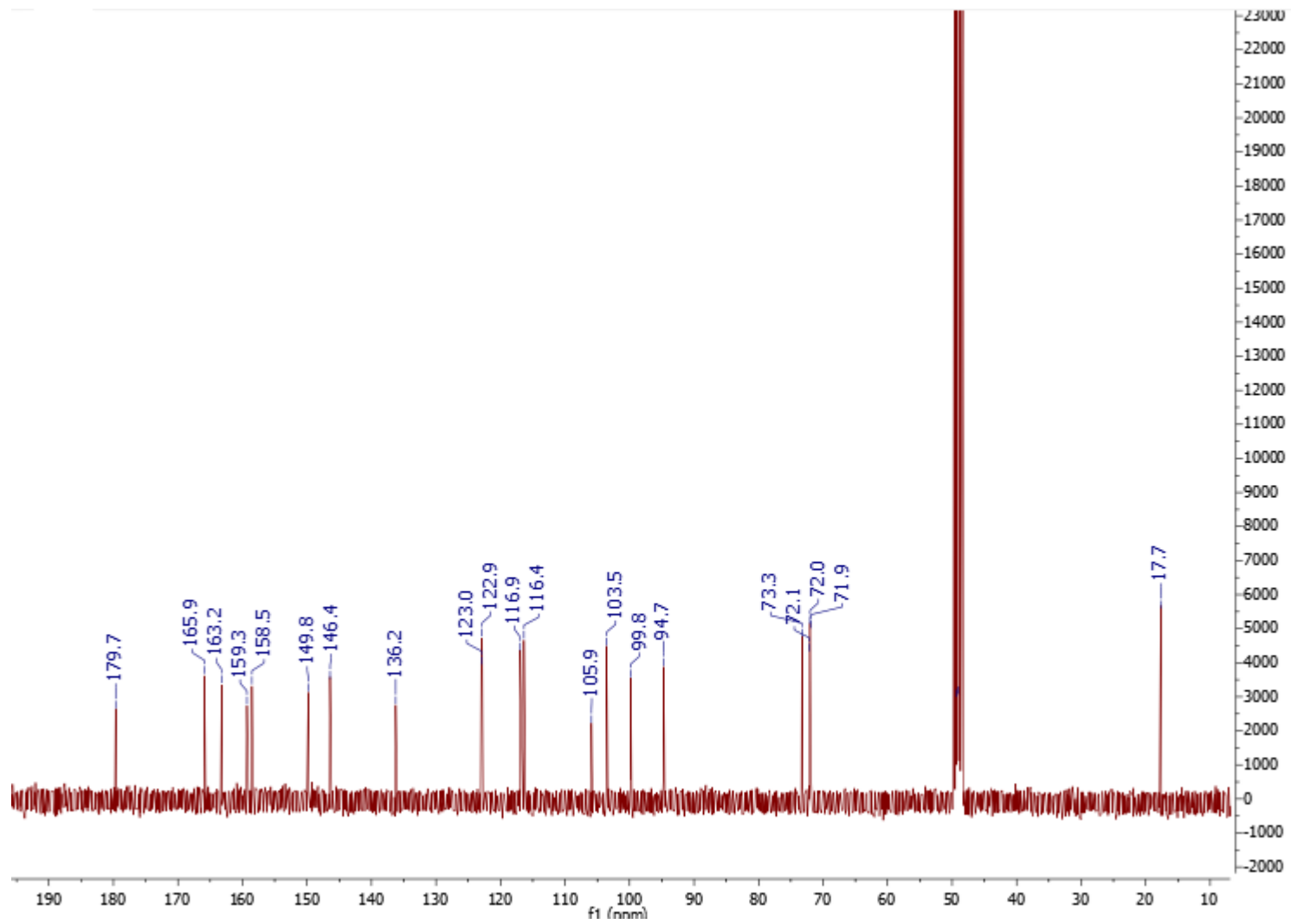
Çizelge 4.3. **CK-4** bileşiğinin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektroskopik değerleri (CD_3OD , ^1H : 400 MHz, ^{13}C : 100 MHz)

C/H atom	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm) / J (Hz)
2 (C)	158,5	k
3 (C)	136,2	k
4 (C=O)	179,7	-
5 (C-OH)	163,2	-
6 (CH)	99,8	6,20 (1H, d, $J=2,1$ Hz)
7 (C-OH)	165,9	-
8 (CH)	94,7	6,37 (1H, d, $J=2,1$ Hz)
9 (C)	159,3	k
10 (C)	105,9	k
1' (C)	122,9	k
2' (CH)	116,4	7,34 (1H, d, $J=2,1$ Hz)
3' (C-OH)	146,4	-
4' (C-OH)	149,8	-
5'(CH)	116,9	6,91 (1H, d, $J=8,3$ Hz)
6'(CH)	123,0	7,32 (1H, dd, $J=8,3;2,1$ Hz)
1''(CH)	103,5	5,36 (1H, d, $J=1,7$ Hz)
2''(CH-OH)	71,9	
3''(CH-OH)	72,1	
4''(CH-OH)	73,3	4,3-3,3
5''(CH)	72,0	
6''(CH₃)	17,7	0,95 (3H, d, $J=6,1$ Hz)

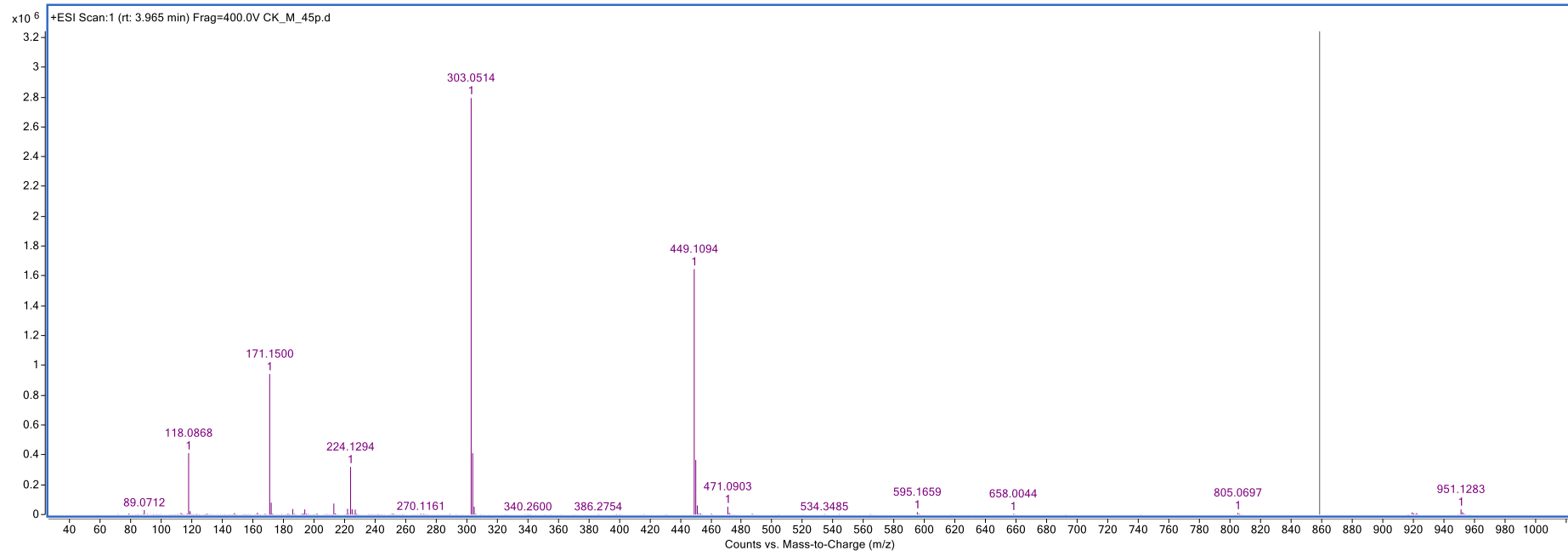
k: kuaterner



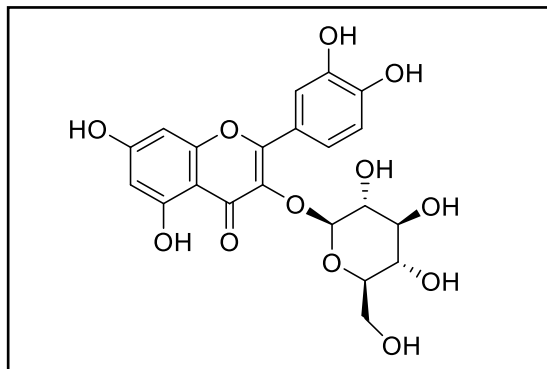
Şekil 4.8. **CK-4** bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, CD_3OD)



Şekil 4.9. CK-4 bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu (100 MHz, CD_3OD)



Şekil 4.10. CK-4 bileşiğine ait ESI-MS spektrumu

[CK-5] İZOKERSETİN

İzokersetin (Kersetin-3-O-glukopiranozit)



Sarı renkli toz

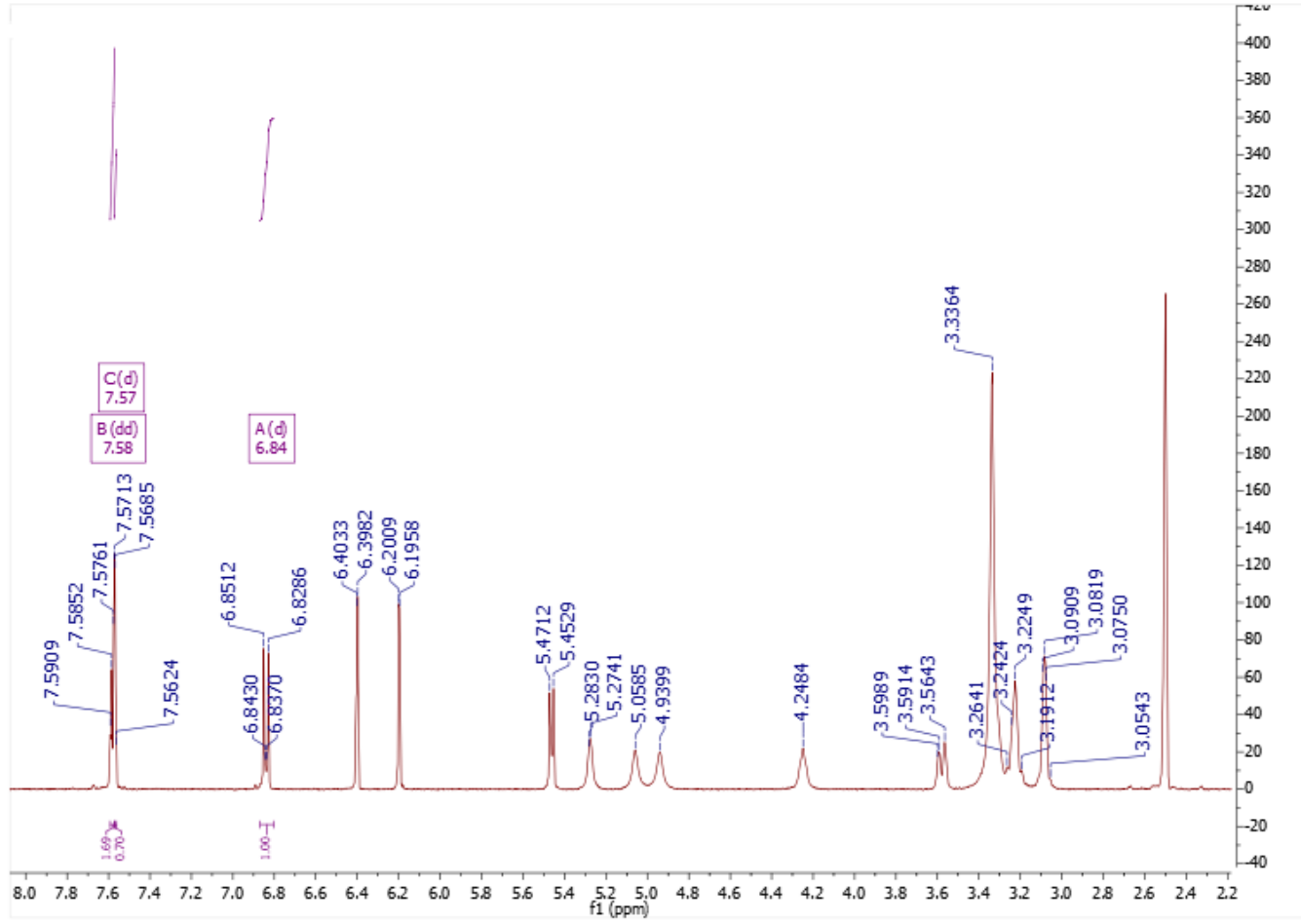
^1H -NMR (400 MHz, DMSO)	Şekil 4.11, Çizelge 4.4
^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO)	Şekil 4.12, Çizelge 4.4
ESI-MS (m/z)	Şekil 4.13

CK-5 bileşiği sarı renkli toz halde elde edilmiş ve ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları değerlendirildiğinde bileşiğin molekül formülü $C_{21}H_{20}O_{12}$ olarak belirlenmiştir. Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumunda aromatik bölgede rezonansların varlığı ve ^{13}C -NMR spektrumunda 21 karbon olması bileşiğin flavonoit yapısında olduğunu düşündürmüştür. ^1H -NMR spektrumunda aromatik bölgede 7,58 (1H, dd, $J=8,2$; 2,1 Hz), 7,57 (1H, d, $J=2,1$ Hz) ve 6,84 (1H, d, $J=8,2$ Hz) ppm'deki rezonanslar ile ABX sistemin varlığı ve δ 6,40 (1H, d, $J=2$ Hz) ve 6,20 (1H, d, $J=2,0$ Hz) ppm'de iki adet dublet varlığı ile bu flavonoitin kersetin türevidir olduğu sonucuna varılmıştır. δ 5,46 (1H, d, $J=7,3$ Hz) ppm'de anomerik proton varlığı yapıda β -D-glukopiranozit varlığını düşündürmüştür. Yapıda kersetin ve β -D-glukopiranozit varlığı NMR spektrumlarından elde edilen veriler ile kanıtlanmıştır. Ayrıca ESI-MS verilerine göre bileşiğin molekül ağırlığı 465,1047 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($C_{21}H_{21}O_{12}$) olarak belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlar literatür bulguları ile karşılaştırıldığında bileşiğin **izokersetin** olduğu tespit edilmiştir (Dos Santos ve diğerleri, 2014; Zhang ve diğerleri, 2014).

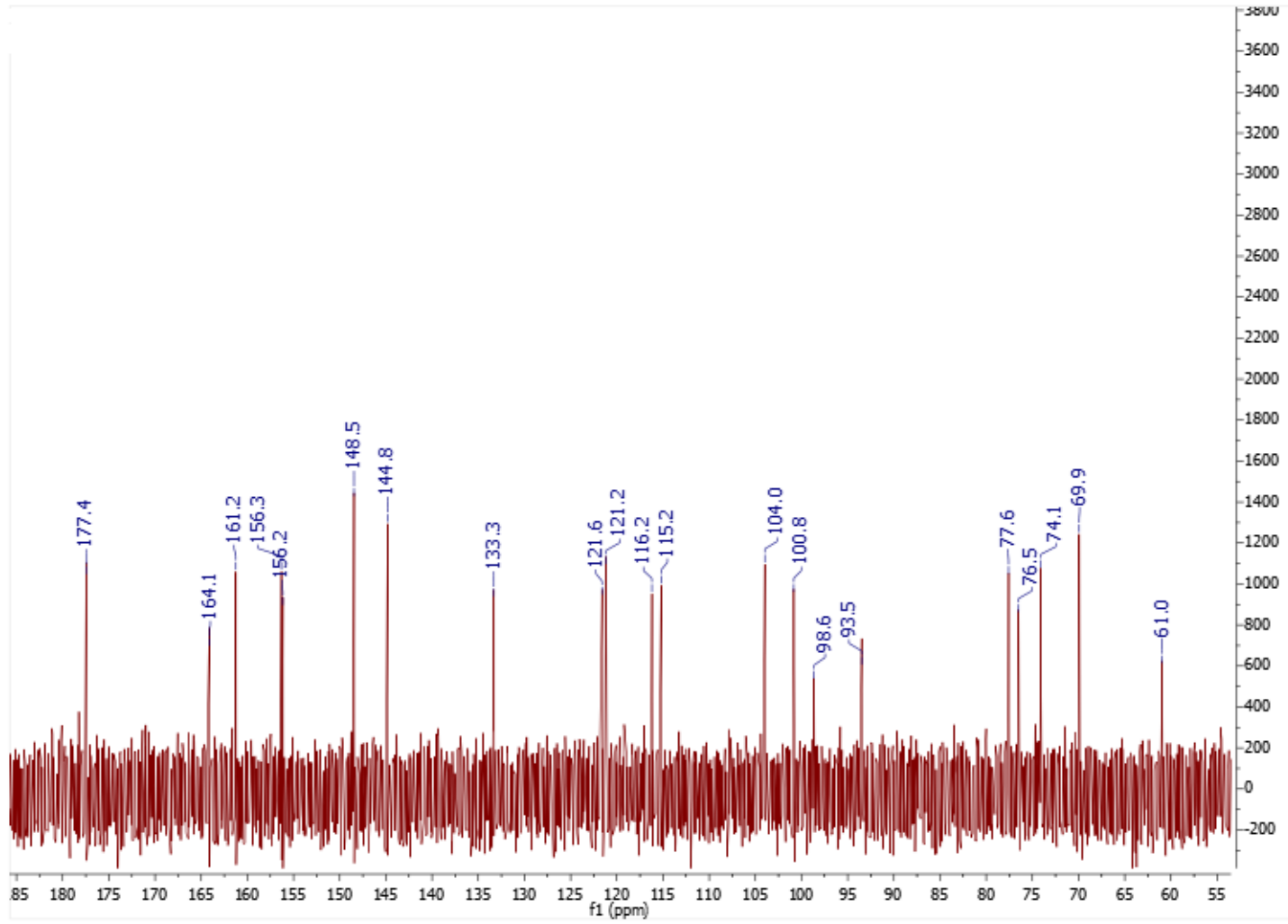
Çizelge 4.4. CK-5 bileşiğinin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektroskopik değerleri (DMSO, ^1H : 400 MHz, ^{13}C : 100 MHz)

C/H atom	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm) / J (Hz)
2 (C)	156,3	k
3 (C)	133,3	k
4 (C=O)	177,4	-
5 (C-OH)	161,2	-
6 (CH)	98,6	6,20 (1H, d, $J=2$ Hz)
7 (C-OH)	164,1	-
8 (CH)	93,5	6,40 (1H, d, $J=2$ Hz)
9 (C)	156,2	k
10 (C)	104,0	k
1' (C)	121,6	k
2' (CH)	115,2	7,58 (1H, d, $J=2,1$ Hz)
3' (C-OH)	144,8	-
4' (C-OH)	148,5	-
5' (CH)	121,2	7,59 (1H, dd, $J=8,2;2,1$ Hz)
6' (CH)	116,2	6,84 (1H, dd, $J=8,2$ Hz)
1'' (CH)	100,8	5,46 (1H, d, $J=7,3$ Hz)
2'' (CH-OH)	76,5	
3'' (CH-OH)	74,1	
4'' (CH-OH)	69,9	4,3-3
5'' (CH)	77,6	
6'' (CH ₂ -OH)	61,0	5,28, 5,05 (2H)

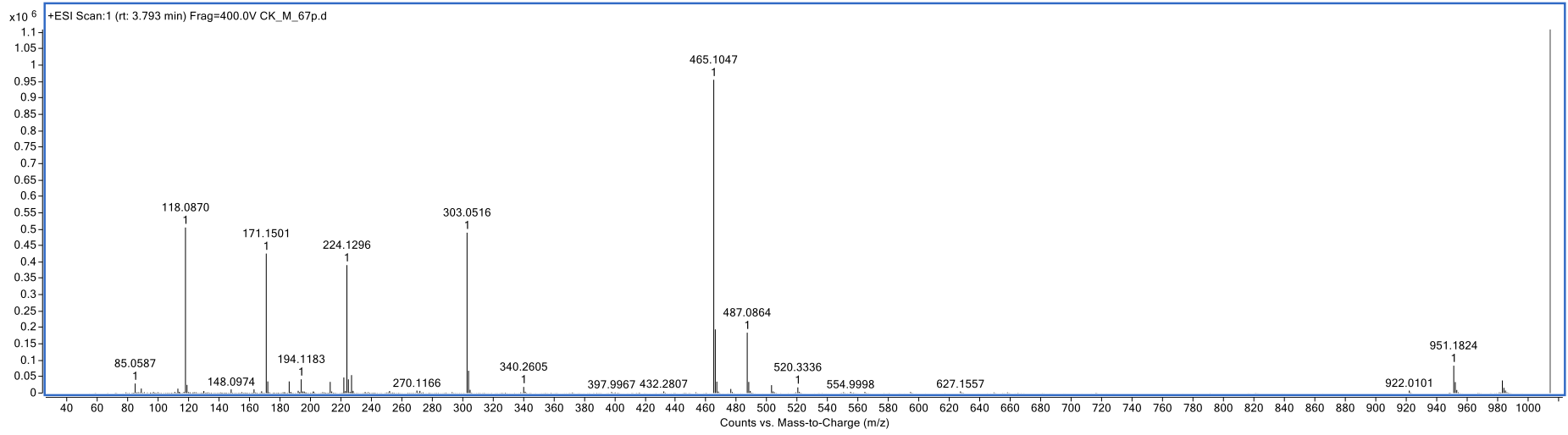
k: kuaterner



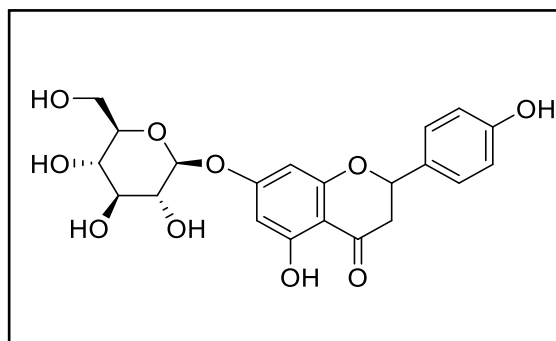
Şekil 4.11. CK-5 bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO)



Şekil 4.12. CK-5 bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu (100 MHz, DMSO)



Şekil 4.13. CK-5 bileşiğine ait ESI-MS spektrumu

[CK-6] NARİNGENİN-7-O-GLUKOPİRANOZİT

Naringenin-7-O-glukopiranozit

C₂₁H₂₂O₁₀ (Mol. Ağ. : 434)

Renksiz toz

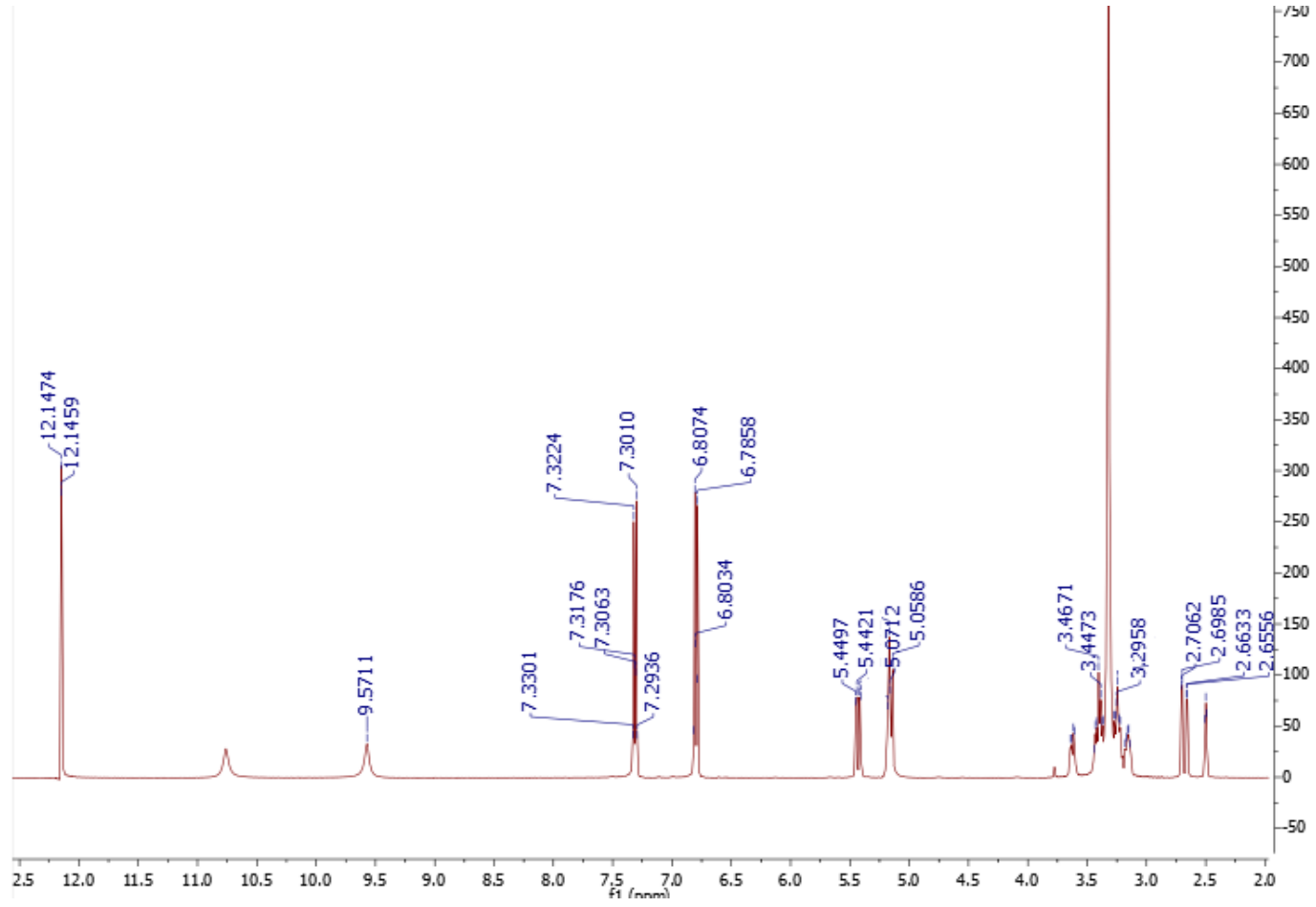
¹ H-NMR (400 MHz, DMSO)	Şekil 4.14, Çizelge 4.5
¹³ C-NMR (100 MHz, DMSO)	Şekil 4.15, Çizelge 4.5
ESI-MS (m/z)	Şekil 4.16

CK-6 bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumunda δ 7,31 (2H, d, *J*=8,6 Hz) ve 6,80 (2H, d, *J*=8,6 Hz) ppm'de görülen proton sinyalleri ile AB sistemin varlığı tespit edilmiştir. Ayrıca 5,46 (1H, d, *J*=7,4 Hz) ppm'deki dublet sinyal varlığı yapıda β-D-glukopiranozit varlığını işaret etmiştir. ¹³C-NMR'da β-D-glukopiranozit rezonansları dışında 15 karbonun varlığı yapının flavonoit yapısında bir bileşik olduğunu düşündürmüştür. δ 196,4;78,5 ve 40,1 ppm'deki rezonanslar bileşiğin flavanon yapısında olduğunu göstermiştir. Ayrıca ESI-MS verilerine göre bileşiğin molekül ağırlığı 435,1288 *m/z* [M+H]⁺ (C₂₁H₂₃O₁₀) olarak belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlar literatür bulguları ile karşılaştırıldığında, bileşiğin **naringenin-7-O-glukopiranozit** olduğu tespit edilmiştir (Ragab, Hosny, Kadry ve Ammar, 2010).

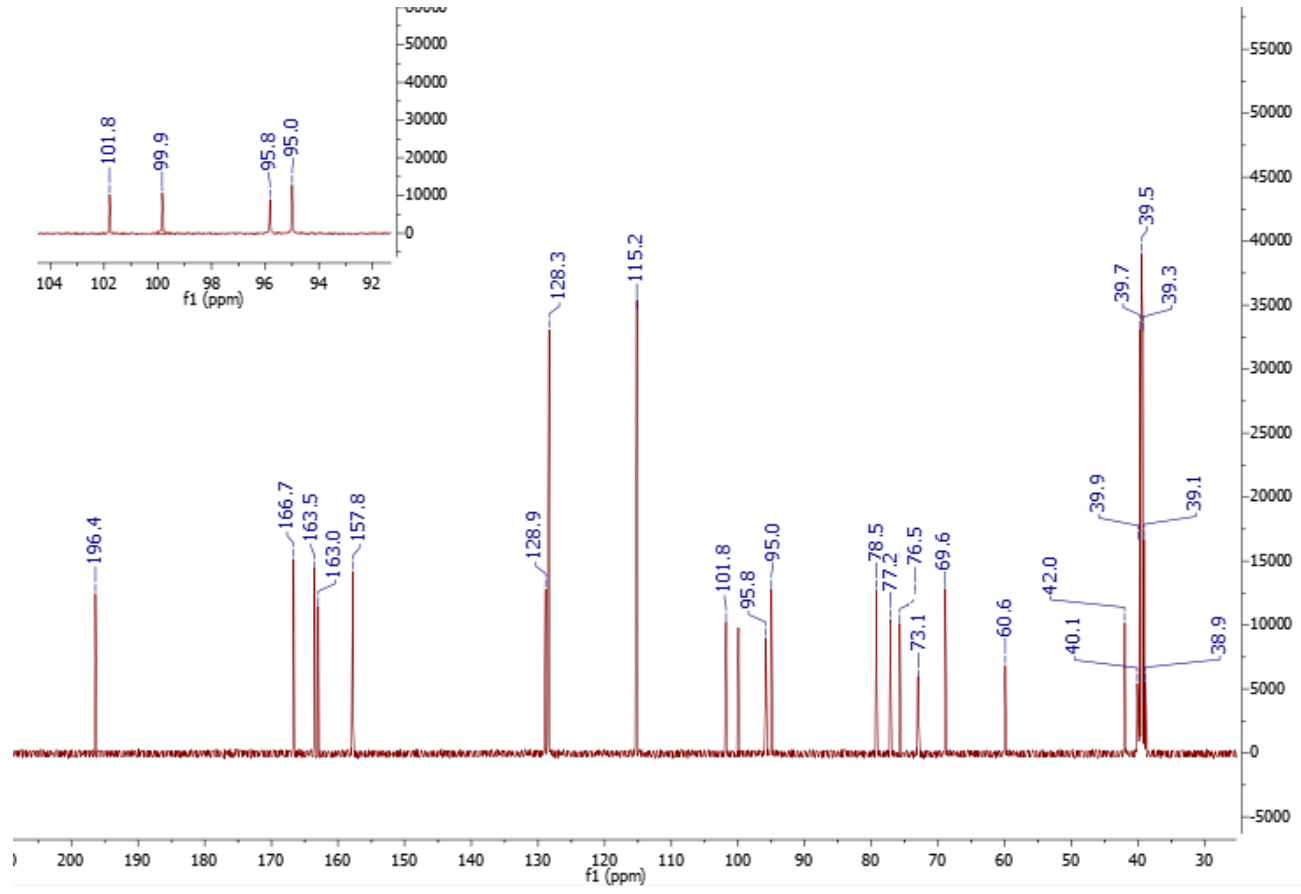
Çizelge 4.5. **CK-6** bileşiğinin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektroskopik değerleri (DMSO, ^1H : 400 MHz, ^{13}C : 100 MHz)

C/H atom	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm) /J (Hz)
2 (CH)	78,5	5,07 (1H, d)
3 (CH₂)	42,0	2,70 (1H,dd) 2,66 (1H,d)
4 (C=O)	196,4	-
5 (C-OH)	163,5	12,15 (1H)
6 (CH)	95,0	6,20 (1H, d, $J=2$ Hz)
7 (C)	166,7	k
8 (CH)	95,8	6,40 (1H, d, $J=2$ Hz)
9 (C)	157,8	k
10 (C)	101,8	k
1' (C)	128,9	k
2' (CH)	128,3	6,80 (1H, d, $J=8,2$ Hz)
3' (CH)	115,2	7,31 (1H, d, $J=8,2$ Hz)
4' (C-OH)	157,8	12,15 (1H)
5' (CH)	115,2	7,31 (1H, d, $J=8,2$ Hz)
6' (CH)	128,3	6,80 (1H, d, $J=8,2$ Hz)
1'' (CH)	99,9	5,45 (1H, d, $J=7,3$ Hz)
2'' (CH-OH)	77,2	
3'' (CH-OH)	76,5	
4'' (CH-OH)	73,1	4,3-3
5'' (CH)	69,6	
6'' (CH₂-OH)	60,6	5,07 (2H)

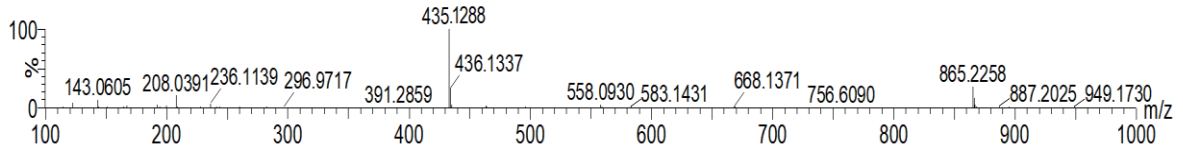
k: kuaterner



Şekil 4.14. **CK-6** bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO)



Şekil 4.15. **CK-6** bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu (100 MHz, DMSO)



Şekil 4.16. CK-6 bileşiğine ait ESI-MS spektrumu

4.2. Biyolojik Aktivite Deney Bulguları

Türkiye’de halk arasında santral sinir sistemi rahatsızlıklarına karşı kullanılan bazı bitkilerden hazırlanan ekstrelerin ve daha ileri çalışmaların yürütülmesi amacı ile seçilen *C. kurdica* bitkisinden elde edilen fraksiyonların farelerde oluşturulan depresyon modelleri üzerindeki etkinlikleri çizelgeler halinde sunulmuştur (Çizelge 4.7-4.18)

4.2.1. Zorunlu yüzme testi sonuçları

Çizelge 4.6. Türkiye’de halk arasında santral sinir sistemi rahatsızlıklarının tedavisinde kullanılan bazı bitkilerden hazırlanan sulu ekstrelerin farelerde zorunlu yüzme testindeki etkileri

Gruplar	Kullanılan kısım	Doz (mg/kg)	Hareketsizlik süresi (s) ± O.S.H.	Varyasyon (%)
Kontrol	-	-	205,13±22,54	-
<i>C. kurdica</i>	Dal ve yaprak	100	190,91±20,66	-6,93
<i>C. kurdica</i>	Çiçek		187,15±20,32	-8,77
<i>C. erdelii</i>	Yaprak		199,70±21,14	-2,65
<i>L. corniculatus</i> subsp. <i>corniculatus</i>	Toprak üstü		204,66±22,49	-0,23
<i>M. officinalis</i>	Yaprak		171,52±17,52	-16,38
<i>P. vulgaris</i>	Rizom		179,37±19,88	-12,56
<i>X. orientale</i> subsp. <i>italicum</i>	Yaprak		203,30±22,31	-0,89
İmipramin HCl	-	30	102,87±9,98**	-49,85
		50	85,41±7,64***	-58,36

* : p < 0,05; ** : p < 0,01; *** : p < 0,001; O.S. H.: Ortalama Standart Hata

Çizelge 4.7. Türkiye’de halk arasında santral sinir sistemi rahatsızlıklarının tedavisinde kullanılan bazı bitkilerden hazırlanan *n*-hekzan, EtOAc ve MeOH ekstralarının farelerde zorunlu yüzme testindeki etkileri

Gruplar	Kullanılan kısım	Ekstre tipi	Doz (mg/kg)	Hareketsizlik süresi (s) ± O.S.H.	Varyasyon (%)
Kontrol	-	-	-	210,17 ± 25,59	-
<i>C. kurdica</i>	Dal ve yaprak	<i>n</i> -Hekzan	100	118,54±13,04**	-43,60
		EtOAc		131,18±15,04	-37,58
		MeOH		142,69±20,93	-32,11
<i>C. kurdica</i>	Çiçek	<i>n</i> -Hekzan		145,37±21,12	-30,83
		EtOAc		132,41±15,05	-37,00
		MeOH		120,23±13,09**	-42,80
<i>C. erdelii</i>	Yaprak	<i>n</i> -Hekzan		141,14±19,56	-32,84
		EtOAc		152,79±23,01	-27,30
		MeOH		137,26±19,01	-34,69
<i>L. corniculatus</i> subsp. <i>corniculatus</i>	Toprak üstü	<i>n</i> -Hekzan		142,31±20,86	-32,29
		EtOAc		165,40±25,02	-21,30
		MeOH		139,97±19,03	-33,40
<i>M.officinalis</i>	Yaprak	<i>n</i> -Hekzan		129,45±15,01	-38,41
		EtOAc		149,64±22,14	-28,80
		MeOH		128,41±14,05	-38,90
<i>P.vulgaris</i>	Rizom	<i>n</i> -Hekzan		133,56±15,09	-36,45
		EtOAc		159,10±24,04	-24,30
		MeOH		128,29±14,03	-38,96
<i>X. orientale</i> subsp. <i>italicum</i>	Yaprak	<i>n</i> -Hekzan		135,37±17,84	-35,59
		EtOAc		142,63±20,91	-32,14
		MeOH		129,76±15,03	-38,26
İmipramin HCl	-	-	30	115,76±10,48**	-44,92
			50	91,27±8,63***	-56,57

* : p < 0,05; ** : p < 0,01; *** : p < 0,001; O.S. H.: Ortalama Standart Hata

Çizelge 4.8. *C. kurdica* bitkisinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan *n*-hekzan ekstresinden silika jel kolon kromatografisi tekniği kullanılarak elde edilen fraksiyonların farelerde zorunlu yüzme testindeki etkileri

Gruplar	Doz (mg/kg)	Hareketsizlik süresi (s)± O.S.H.	Varyasyon (%)
Kontrol	-	208,67±23,46	-
Fr. (1-42)	100	131,40±15,07	-37,03
Fr. (43-78)		119,67±13,06**	-42,65
Fr. (79-105)		143,91±21,05	-31,03
Fr. (106-139)		152,86±23,01	-26,75
Fr. (140-183)		117,29±12,99**	-43,79
İmipramin HCl	30	107,16±9,86**	-48,65
	50	88,63±8,43***	-57,53

* : p < 0,05; ** : p < 0,01; *** : p < 0,001; O.S. H.: Ortalama Standart Hata

Çizelge 4.9. *C. kurdica* bitkisinin çiçeklerinden hazırlanan MeOH ekstresinden RP-18 silika jel vakum sıvı kromatografisi ve silika jel kolon kromatografisi teknikleri kullanılarak elde edilen fraksiyonların farelerde zorunlu yüzme testindeki etkileri

Gruplar	Doz (mg/kg)	Hareketsizlik süresi (s) ± O.S.H.	Varyasyon (%)
Kontrol	-	212,69±26,03	-
Fr. (1-4)	100	135,41±17,91	-36,33
Fr. (5-8)		138,37±19,03	-34,94
Fr. (9-23)		119,21±13,04**	-43,95
Fr. (24-28)		146,83±21,20	-30,97
İmipramin HCl	30	113,86±10,22**	-46,47
	50	91,15±8,87***	-57,14

* : p < 0,05; ** : p < 0,01; *** : p < 0,001; O.S.H.: Ortalama Standart Hata

4.2.2. Kuyruktan asma testi sonuçları

Çizelge 4.10. Türkiye’de halk arasında santral sinir sistemi rahatsızlıklarının tedavisinde kullanılan bazı bitkilerden hazırlanan sulu ekstrelerin farelerde kuyruktan asma testindeki etkileri

Gruplar	Kullanılan kısım	Doz (mg/kg)	Hareketsizlik süresi (s) $\pm$ O.S.H.	Varyasyon (%)
Kontrol	-	-	215,37 $\pm$ 27,01	-
<i>C.kurdica</i>	Dal ve yaprak	100	198,91 $\pm$ 21,13	-7,64
<i>C. kurdica</i>	Çiçek		201,18 $\pm$ 21,95	-6,59
<i>C. erdelii</i>	Yaprak		189,79 $\pm$ 20,41	-11,88
<i>L.corniculatus</i> subsp. <i>corniculatus</i>	Toprak üstü		204,60 $\pm$ 22,40	-5,00
<i>M.officinalis</i>	Yaprak		195,94 $\pm$ 21,03	-9,02
<i>P.vulgaris</i>	Rizom		192,32 $\pm$ 21,00	-10,70
<i>X.orientale</i> subsp. <i>italicum</i>	Yaprak		187,59 $\pm$ 20,34	-12,90
İmipramin HCl	-	30	82,81$\pm$7,82***	-61,55
		50	71,26$\pm$6,91***	-66,91

* : p < 0,05; ** : p < 0,01; *** : p < 0,001; O.S.H.: Ortalama Standart Hata

Çizelge 4.11. Türkiye’de halk arasında santral sinir sistemi rahatsızlıklarının tedavisinde kullanılan bazı bitkilerden hazırlanan *n*-hekzan, EtOAc ve MeOH ekstralarının farelerde kuyruktan asma testindeki etkileri

Gruplar	Kullanılan kısım	Ekstre tipi	Doz (mg/kg)	Hareketsizlik süresi (s) ± O.S.H.	Varyasyon (%)
Kontrol	-	-	-	203,50 ± 22,13	-
<i>C. kurdica</i>	Dal ve yaprak	<i>n</i> -Hekzan	100	92,83±9,26***	-54,38
		EtOAc		111,99±13,87	-44,97
		MeOH		176,10±21,14	-13,46
<i>C. kurdica</i>	Çiçek	<i>n</i> -Hekzan		123,31±15,49	-39,41
		EtOAc		150,46±20,11	-26,06
		MeOH		100,17±10,03**	-50,78
<i>C. erdelii</i>	Yaprak	<i>n</i> -Hekzan		115,32±14,85	-43,33
		EtOAc		142,88±19,99	-29,79
		MeOH		125,10±16,55	-38,53
<i>L. corniculatus</i> subsp. <i>corniculatus</i>	Toprak üstü	<i>n</i> -Hekzan		131,99±17,03	-35,14
		EtOAc		140,38±19,87	-31,02
		MeOH		125,94±16,57	-38,11
<i>M.officinalis</i>	Yaprak	<i>n</i> -Hekzan		133,23±17,10	-34,53
		EtOAc		121,72±15,29	-40,19
		MeOH		130,95±17,01	-35,65
<i>P. vulgaris</i>	Rizom	<i>n</i> -Hekzan		122,14±15,33	-39,98
		EtOAc		156,53±20,43	-23,08
		MeOH		117,32±14,96	-42,35
<i>X.orientale</i> subsp. <i>italicum</i>	Yaprak	<i>n</i> -Hekzan		139,77±19,02	-31,32
		EtOAc		141,50±19,91	-30,47
		MeOH		133,63±17,11	-34,33
İmipramin HCl	-	-	30	88,11±8,01***	-56,70
			50	75,37±7,32***	-62,96

* : p < 0,05; ** : p < 0,01; *** : p < 0,001; O.S.H.: Ortalama Standart Hata

Çizelge 4.12. *C. kurdica* bitkisinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan *n*-hekzan ekstresinden silika jel kolon kromatografisi tekniği kullanılarak elde edilen fraksiyonların farelerde kuyruktan asma testindeki etkileri

Gruplar	Doz (mg/kg)	Hareketsizlik süresi (s) $\pm$ O.S.H.	Varyasyon (%)
Kontrol	-	211,12 $\pm$ 26,02	-
Fr. (1-42)	100	152,47 $\pm$ 22,98	-27,78
Fr. (43-78)		118,90$\pm$13,01**	-43,68
Fr. (79-105)		139,33 $\pm$ 19,01	-34,00
Fr. (106-139)		141,17 $\pm$ 19,89	-33,13
Fr. (140-183)		120,39$\pm$13,12**	-42,98
İmipramin HCl	30	91,26$\pm$8,89**	-56,77
	50	80,72$\pm$7,45***	-61,77

* : $p < 0,05$; ** : $p < 0,01$; *** : $p < 0,001$; O.S.H.: Ortalama Standart Hata

Çizelge 4.13. *C. kurdica* bitkisinin çiçeklerinden hazırlanan MeOH ekstresinden RP-18 silika jel vakum sıvı kromatografisi ve silika jel kolon kromatografisi teknikleri kullanılarak elde edilen fraksiyonların farelerde kuyruktan asma testindeki etkileri

Gruplar	Doz (mg/kg)	Hareketsizlik süresi (s) $\pm$ O.S.H.	Varyasyon (%)
Kontrol	-	215,41 $\pm$ 27,02	-
Fr. (1-4)	100	135,86 $\pm$ 17,93	-36,93
Fr. (5-8)		147,67 $\pm$ 21,22	-31,45
Fr. (9-23)		111,53$\pm$10,11**	-48,22
Fr. (24-28)		139,32 $\pm$ 19,00	-35,32
İmipramin HCl	30	95,81$\pm$9,12**	-55,52
	50	83,72$\pm$7,98***	-61,13

* : $p < 0,05$; ** : $p < 0,01$; *** : $p < 0,001$; O.S.H.: Ortalama Standart Hata

4.2.3. Tetrabenazin-nedenli lokomotor aktivite baskılanmasının, pitozis ve hipotermimin inhibisyonu testlerinin sonuçları

Çizelge 4.14. Türkiye’de halk arasında santral sinir sistemi rahatsızlıklarının tedavisinde kullanılan bazı bitkilerden hazırlanan sulu ekstrelerin farelerde tetrabenazin-nedenli lokomotor aktivite baskılanmasının, pitozis ve hipotermimin inhibisyonu testlerindeki etkileri

Gruplar	Kullanılan kısım	Doz (mg/kg)	Pitozis skoru $\pm$ O.S.H.	Lokomotor aktivite (%)	Rektal sıcaklık düşme miktarı (°C) $\pm$ O.S.H.
Kontrol	-	-	3,83 $\pm$ 1,27	0,00	5,12 $\pm$ 0,43
<i>C.kurdica</i>	Dal ve yaprak	100	3,50 $\pm$ 1,19	16,70	4,81 $\pm$ 0,40
<i>C.kurdica</i>	Çiçek		3,67 $\pm$ 1,21	0,00	4,43 $\pm$ 0,39
<i>C.erdellii</i>	Yaprak		3,50 $\pm$ 1,19	16,70	3,86 $\pm$ 0,33
<i>L.corniculatus</i> subsp. <i>corniculatus</i>	Toprak üstü		3,50 $\pm$ 1,19	0,00	4,22 $\pm$ 0,37
<i>M.officinalis</i>	Yaprak		3,83 $\pm$ 1,27	0,00	3,47 $\pm$ 0,30
<i>P. vulgaris</i>	Rizom		3,50 $\pm$ 1,19	16,70	4,01 $\pm$ 0,35
<i>X.orientale</i> subsp. <i>italicum</i>	Yaprak		3,67 $\pm$ 1,21	16,70	3,78 $\pm$ 0,32
Fluoksetin HCl	-	25	0,00 $\pm$ 0,00***	100,00***	0,30 $\pm$ 0,03***

* : p < 0,05; ** : p < 0,01; *** : p < 0,001; O.S. H.: Ortalama Standart Hata

Çizelge 4.15. Türkiye’de halk arasında santral sinir sistemi rahatsızlıklarının tedavisinde kullanılan bazı bitkilerden hazırlanan *n*-hekzan, EtOAc ve MeOH ekstralarının farelerde tetrabenazin-nedenli lokomotor aktivite baskılanmasının, pitozis ve hipoterminin inhibisyonu testlerindeki etkileri

Gruplar	Kullanılan kısım	Ekstre tipi	Doz (mg/kg)	Pitozis skoru $\pm$ O.S.H.	Lokomotor aktivite (%)	Rektal sıcaklık düşme miktarı (°C) $\pm$ O.S.H.
Kontrol	-	-	-	3,83 $\pm$ 1,29	0,00	5,01 $\pm$ 0,43
<i>C. kurdica</i>	Dal ve yaprak	<i>n</i>-Hekzan	100	0,08$\pm$0,01***	83,3	0,45$\pm$0,04**
		EtOAc		1,75 $\pm$ 0,52	66,7	1,25 $\pm$ 0,09
		MeOH		3,58 $\pm$ 1,18	33,3	2,37 $\pm$ 0,19
<i>C. kurdica</i>	Çiçek	<i>n</i> -Hekzan		2,08 $\pm$ 0,72	16,7	1,72 $\pm$ 0,16
		EtOAc		3,50 $\pm$ 1,17	16,7	3,10 $\pm$ 0,26
		MeOH		0,17$\pm$0,02**	66,7	0,57$\pm$0,05**
<i>C. erdelii</i>	Yaprak	<i>n</i> -Hekzan		1,75 $\pm$ 0,52	33,3	4,19 $\pm$ 0,35
		EtOAc		2,42 $\pm$ 0,94	16,7	2,39 $\pm$ 0,20
		MeOH		2,08 $\pm$ 0,72	33,3	2,67 $\pm$ 0,23
<i>L.corniculatus</i> subsp. <i>corniculatus</i>	Toprak üstü	<i>n</i> -Hekzan		2,25 $\pm$ 0,86	33,3	1,46 $\pm$ 0,11
		EtOAc		2,50 $\pm$ 0,96	33,3	3,28 $\pm$ 0,27
		MeOH		1,75 $\pm$ 0,52	33,3	1,51 $\pm$ 0,13
<i>M.officinalis</i>	Yaprak	<i>n</i> -Hekzan		1,42 $\pm$ 0,49	66,7	2,49 $\pm$ 0,21
		EtOAc		2,08 $\pm$ 0,72	16,7	3,29 $\pm$ 0,28
		MeOH		0,17 $\pm$ 0,02	66,7	2,57 $\pm$ 0,22
<i>P. vulgaris</i>	Rizom	<i>n</i> -Hekzan		3,50 $\pm$ 1,17	16,7	2,72 $\pm$ 0,24
		EtOAc		2,42 $\pm$ 0,94	33,3	1,56 $\pm$ 0,14
		MeOH		2,08 $\pm$ 0,72	66,7	0,91 $\pm$ 0,07
<i>X. orientale</i> subsp. <i>italicum</i>	Yaprak	<i>n</i> -Hekzan		2,25 $\pm$ 0,86	16,7	4,21 $\pm$ 0,37
		EtOAc		2,42 $\pm$ 0,94	33,3	1,47 $\pm$ 0,12
		MeOH		1,75 $\pm$ 0,52	66,7	1,37 $\pm$ 0,10
Fluoksetin HCl	-	-	25	0,00$\pm$0,00***	100,00	0,24$\pm$0,02***

* : p < 0,05; ** : p < 0,01; *** : p < 0,001; O.S.H.: Ortalama Standart Hata

Çizelge 4.16. *C. kurdica* bitkisinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan *n*-hekzan ekstresinden silika jel kolon kromatografisi tekniği kullanılarak elde edilen fraksiyonların farelerde tetrabenazin-nedenli lokomotor aktivite baskılanmasının, pitozis ve hipotermisinin inhibisyonu testlerindeki etkileri

Gruplar	Doz (mg/kg)	Pitozis skoru ± O.S.H.	Lokomotor aktivite (%)	Rektal sıcaklıktaki düşme miktarı (°C) ± O.S.H.
Kontrol	-	3,67±1,21	0,00	5,20±0,46
Fr. (1-42)	100	2,08±0,72	33,3	3,32±0,29
Fr. (43-78)		0,17±0,02**	66,7	0,62±0,06**
Fr. (79-105)		2,25±0,86	33,3	3,55±0,31
Fr. (106-139)		2,08±0,72	16,7	2,75±0,25
Fr. (140-183)		0,08±0,01***	83,3	0,56±0,05**
Fluoksetin HCl	25	0,00±0,00***	100,00***	0,31±0,03***

* : p < 0,05; ** : p < 0,01; *** : p < 0,001; O.S.H.: Ortalama Standart Hata

Çizelge 4.17. *C. kurdica* bitkisinin çiçeklerinden hazırlanan MeOH ekstresinden RP-18 silika jel vakum sıvı kromatografisi ve silika jel kolon kromatografisi teknikleri kullanılarak elde edilen fraksiyonların farelerde tetrabenazin-nedenli lokomotor aktivite baskılanmasının, pitozis ve hipotermisinin inhibisyonu testlerindeki etkileri

Gruplar	Doz (mg/kg)	Pitozis skoru ± O.S.H.	Lokomotor aktivite (%)	Rektal sıcaklık düşme miktarı (°C) ± O.S.H.
Kontrol	-	3,92±1,30	0,00	4,73±0,39
Fr. (1-4)	100	2,25±0,86	33,3	3,27±0,28
Fr. (5-8)		3,67±1,21	66,7	2,55±0,22
Fr. (9-23)		0,17±0,02**	83,3	0,20±0,02***
Fr. (24-28)		2,42±0,94	66,7	1,46±0,09
Fluoksetin HCl	25	0,00±0,00***	100,00***	0,17±0,01***

* : p < 0,05; ** : p < 0,01; *** : p < 0,001; O.S.H.: Ortalama Standart Hata

5. TARTIŞMA

Depresyon çeşitli fiziksel ve psikososyal problemlerle ilişkilendirilmesi ve ayrıca intihara sebebiyet verebilmesi nedeniyle tedavi edilmesi elzem olan, iyileşme ve yineleme dönemleriyle seyreden, tedavi edilmeyen olgularda müzminleşmeye yol açan yaygın bir hastalıktır (Dos Santos ve diğerleri, 2016). Tedavisi için kullanılmakta olan terapötiklerin etkinliklerini geç göstermeleri, olumsuz yan etki profilleri ve tedavi bitiminde hastalığın tekrarlama riskinin devam ediyor olması gibi nedenlerle, depresyon günümüzde çözüm bekleyen sağlık problemlerinden biri olmaya devam etmektedir (Polyakova ve diğerleri, 2015). Tekrarlayan depresif ataklar nedeniyle hastanın tedaviye olan inancı kırılmakta, buna bağlı olarak tedaviye yanıt vermeyen olguların oranı da % 15-35 gibi rakamlara ulaşmaktadır (Zis ve Goodwin, 1979). Bu nedenle depresyon tedavisinde kullanılabilecek daha yüksek etkinliğe ve daha düşük yan etki profiline sahip alternatif terapötiklerin geliştirilmesi gündem teşkil etmekte, günümüzde bu amaç doğrultusunda pek çok çalışma yürütülmektedir.

Doğa, asırlardır çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaç kaynaklarını bünyesinde barındırmakta ve bitkisel kaynaklar bunların başında gelmektedir (Mhalla ve diğerleri, 2018). Türkiye’de ve diğer pek çok ülkede halk arasında santral sinir sistemi rahatsızlıklarına karşı kullanılan bitkiler ile ilgili zengin bir bilgi birikimi bulunmaktadır. Çalışmamızda ülkemizde yapılan etnobotanik araştırmalarda halk arasında santral sinir sistemi rahatsızlıklarına karşı kullanıldığı tespit edilen *Centaurea kurdica* Reichardt, *Corydalis erdelii* Zucc., *Lotus corniculatus* L. subsp. *corniculatus*, *Melilotus officinalis* (L.) Pall., *Primula vulgaris* Huds. ve *Xanthium orientale* L. subsp. *italicum* (Moretti) Greuter bitkilerinin antidepresan aktiviteleri, farelerde oluşturulan çeşitli depresyon modellerinde değerlendirilmiştir.

Depresyona karşı etkinliğin değerlendirilmesi amacıyla davranışsal nörobiyoloji, psikofarmakoloji gibi davranış araştırmalarında sıklıkla tercih edilmesi, yeni durumlarla karşı karşıya kaldığında diğer soylara oranla daha yüksek düzeyde korku hissederek akut stres uyaranlarına karşı daha fazla hassasiyet göstermesi nedeniyle BALB/c fareler kullanılmıştır (Lassalle, Halley ve Roullet, 1994; Tannenbaum ve Anisman, 2003). Tez çalışmaları kapsamında uygulanan antidepresan aktivite tayin yöntemlerinden biri olan zorunlu yüzme testi ucuz maliyeti, uygulama kolaylığı, hızlı sonuç vermesi, güvenilirliği,

tekrarlanabilirliği ve geniş spektrumlu antidepresan aktivite taramasına olanak sağlaması nedeniyle prelinik çalışmalarda en sık tercih edilen antidepresan aktivite modelidir (Borsini ve Meli, 1988). Ancak, depresyonun insanlarda tekrarlayan ataklarla seyreden kronik bir rahatsızlık olması, zorunlu yüzme testinde ise sadece akut tedavi etkinliğinin değerlendirilebiliyor olması bu yöntemin bir dezavantajı olarak görülmektedir (Lucki, 1997). Tez kapsamında kullanılan diğer bir antidepresan aktivite tayin yöntemi kuyruktan asma testidir. Bu modelin de zorunlu yüzme testine benzer şekilde ucuz maliyet, uygulama kolaylığı, hızlı sonuç, güvenilirlik, tekrarlanabilirlik ve birçok molekülün eş zamanlı olarak antidepresan aktivitesinin taranmasında etkinlik gibi avantajları vardır. Ancak, ağırlıklarından dolayı sıçanların ve ön pençeleriyle kavrama-yatay tırmanma eğilimleri nedeniyle C57BL6 gibi fare soylarının kullanılamıyor olması ile tedavi etkinliğinin sadece akut olarak değerlendirilebilmesi söz konusu testin dezavantajlarıdır (Cryan, Mombereau ve Vassout, 2005). Antidepresan aktivite tayininde kullanılan diğer bir yöntem olan tetrabenazin-nedenli lokomotor aktivite baskılanmasının, pitozis ve hipotermisinin inhibisyonu testi üç bağımsız biyoanalizin daha az sayıda deney hayvanı kullanılarak yapılmasına olanak sağlaması nedeniyle oldukça avantajlı bir modeldir. Ancak bu testin sadece merkezi sinir sistemindeki presinaptik monoamin depolarını tüketen tetrabenazin, rezerpin gibi ilaçların etkilerini hipokampusteki 5-HT, NA ve dopamin düzeylerini düzenleyerek geri çevirebilen bileşiklerin antidepresan aktivitesinin değerlendirilmesine olanak sağlaması kullanımını kısıtlamaktadır (Bourin, Poncelet, Chermat ve Simon, 1983; Colpaert, Lenaerts, Niemegeers ve Janssen, 1975). Bu bağlamda, tez kapsamında avantaj ve dezavantajları göz önünde bulundurulmak suretiyle bu üç farklı deney modeli kullanılarak test materyallerinin antidepresan etkinlikleri araştırılmıştır.

Bitkilerden halk arasındaki kullanılışları göz önüne alınarak hazırlanan sulu ekstrelerin, uygulanan deney modellerinin hiçbirinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir antidepresan etkinlik sağlamadığı belirlenmiştir. Bunun üzerine söz konusu bitkilerden artan polaritede çeşitli organik solvanlar kullanılarak hazırlanan ekstrelerin antidepresan etkinlikleri aynı deney modelleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda *C. kurdica* bitkisinin dal ve yapraklarından hazırlanan *n*-hekzan ekstresi ile aynı bitkinin çiçeklerinden hazırlanan metanollü ekstrenin fareler üzerinde yapılan depresyon modellerindeki etkinliklerinin diğer ekstrele göre daha yüksek olması nedeniyle söz konusu ekstreler üzerinde BAYF tekniği kullanılarak etkiden sorumlu bileşik/lerin izolasyonu yoluna gidilmiştir.

Zorunlu yüzme testinde, *C. kurdica* bitkisinin dal ve yapraklarından hazırlanan *n*-hekzan ekstresi ile çiçeklerinden hazırlanan MeOH ekstresi farelerde gözlemlenen hareketsizlik süresini sırasıyla % 43,60 ve % 42,80 oranında azaltmış ve bu sonuçların istatistiksel açıdan anlamlı olduğu tespit edilmiştir (Çizelge 4.7). Etkiden sorumlu bileşik/lerin tespiti amacıyla aktif çıkan *n*-hekzan ekstresi silika jel kolon kromatografisi ile fraksiyonlanmış ve Fr. (1-42), Fr. (43-78), Fr. (79-105), Fr. (106-139) ve Fr. (140-183) olmak üzere 5 ana fraksiyon elde edilmiştir. Bu fraksiyonlardan Fr. (43-78) ve Fr. (140-183) farelerde gözlemlenen hareketsizlik süresini sırasıyla % 42,65 ve % 43,79 oranında azaltmış, bu azalış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Çizelge 4.8). Etkiden sorumlu bileşik/lerin tespiti amacıyla RP-18 silika jel kolon kromatografisi ile fraksiyonlanan MeOH ekstresinden ise Fr. (1-4), Fr. (5-8), Fr. (9-23) ve Fr. (24-28) olmak üzere 4 ana fraksiyon elde edilmiş, farelerde gözlemlenen hareketsizlik süresini % 43,95 oranında azaltan Fr. (9-23)'ün en etkili fraksiyon olduğu tespit edilmiştir (Çizelge 4.9).

Kuyruktan asma testinde, *C. kurdica* bitkisinin dal ve yapraklarından hazırlanan *n*-hekzan ekstresi ile çiçeklerinden hazırlanan MeOH ekstresinin farelerde gözlemlenen hareketsizlik süresini sırasıyla % 54,38 ve % 50,78 oranında azalttığı ve bu sonuçların istatistiksel açıdan anlamlı olduğu belirlenmiştir (Çizelge 4.11). Etkiden sorumlu bileşik/leri tespit etmek amacıyla silika jel kolon kromatografisi ile fraksiyonlanan *n*-hekzan ekstresinden elde edilen fraksiyonlardan Fr. (43-78) ve Fr. (140-183) farelerde gözlemlenen hareketsizlik süresini sırasıyla % 43,68 ve % 42,98 oranında azaltarak istatistiksel açıdan anlamlı bir antidepresan aktivite sağlamıştır (Çizelge 4.12). RP-18 silika jel kolon kromatografisi ile fraksiyonlanan MeOH ekstresinden elde edilen Fr. (9-23), farelerin hareketsizlik süresini % 48,22 oranında azaltarak istatistiksel olarak anlamlı bir antidepresan etkinlik göstermiştir (Çizelge 4.13).

Tetrabenazin-nedenli lokomotor aktivite baskılanmasının, pitozis ve hipotermisinin inhibisyonu testinde ise, *C. kurdica* bitkisinin dal ve yapraklarından hazırlanan *n*-hekzan ekstresi ile çiçeklerinden hazırlanan MeOH ekstresinin farelerin lokomotor aktivitelerini kontrol grubuna kıyasla sırasıyla % 83,3 ve % 66,7 oranında arttırdığı tespit edilmiştir. Söz konusu ekstreler farelerin pitozis skorlarını sırasıyla 0,08 ve 0,17'ye; rektal ısılarındaki düşme miktarını ise sırasıyla 0,45 ve 0,57 °C'ye indirmişdir (Çizelge 4.15). Etkiden sorumlu bileşik/leri belirlemek üzere silika jel kolon kromatografisi ile fraksiyonlanan *n*-hekzan ekstresinden elde edilen Fr. (43-78) ve Fr. (140-183) farelerin lokomotor aktivitelerini kontrol grubuna kıyasla sırasıyla % 66,7 ve % 83,3 oranında arttırmıştır. Bu

fraksiyonların farelerin pitozis skorlarını sırasıyla 0,17 ve 0,08'ye; rektal ısılarındaki düşme miktarını ise sırasıyla 0,62 ve 0,56 °C'ye indirgeyerek anlamlı bir antidepresan etkinlik sağladığı tespit edilmiştir (Çizelge 4.16). RP-18 silika jel kolon kromatografisi ile fraksiyonlanan MeOH ekstresinden elde edilen Fr. (9-23) lokomotor aktiviteyi kontrol grubuna kıyasla % 83,3 oranında arttırmıştır. Bu fraksiyonun farelerin pitozis skorunu 0,17'ye; rektal ısıdaki düşme miktarını ise 0,20 °C'ye indirgeyerek kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir antidepresan etkinlik gösterdiği tespit edilmiştir (Çizelge 4.17).

İzolasyon çalışmaları sonucunda bitkinin dal ve yapraklarından hazırlanan *n*-hekzan ekstresinden pentasiklik triterpen yapısındaki **β - amirin** ile steroidal yapıdaki **β -sitosterol** ve **stigmasterol** maddelerinin karışımı ve seskiterpen lakton yapısındaki **kostunolit**; çiçeklerinden hazırlanan MeOH ekstresinden ise flavonoit yapısında olan **kersitrin**, **izokersetin** ve **naringenin-7-O-glukopiranozit** izole edilmiştir. Bu bileşikler arasında sadece kostunolit daha önce bu bitkiden izole edilmiş olup, izole edilen diğer bütün bileşikler için bu çalışma bir ilk niteliğindedir (Aktümsek, Zengin, Güler, Çakmak ve Duran, 2011; Appendino ve Özen, 1993; Değirmenci, Tüzün, Erdoğan ve Kıvçak, 2015).

Literatür taramalarında *C. kurdica* bitkisi üzerinde şimdiye kadar yapılmış sadece üç tane fitokimyasal çalışmanın bulunduğu ve bu çalışmalarda bitkide bulunan yağ asidi, flavonoit ve seskiterpen lakton yapısındaki maddelerin yapılarının aydınlatıldığı tespit edilmiştir (Aktümsek ve diğerleri, 2011; Appendino ve Özen, 1993; Değirmenci ve diğerleri, 2015). Türkiye florasında yetişen 5 farklı *Centaurea* türünün toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağların gaz kromatografisi ile analizinde, *C. kurdica* bitkisinin yağ asidi içeriğinin palmitik, linoleik ve linolenik asit açısından zengin olduğu tespit edilmiştir (Aktümsek ve diğerleri, 2011). Değirmenci ve diğerleri tarafından yapılan çalışmada (2015) bitkinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan kloroformlu ekstreden hesperidin, naringin, öpatorin, kersetin dihidrat ve krizin izole edilmiştir (Değirmenci ve diğerleri, 2015). Appendino ve Özen tarafından yapılan çalışmada (1993) ise, bitkinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan kloroformlu ekstreden seskiterpen lakton yapısında olan reynosin, kostunolit ve 8-dezoksisalonitenolit izole edilmiştir (Appendino ve Özen, 1993).

Steroidal bileşikler yapılarında temel olarak bulunan tetrasiklik çekirdeği çevreleyen fonksiyonel grupların da aracılık ettiği çok çeşitli biyolojik aktivitelere sahiptir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda bu tip bileşiklerin antidepresan aktivite gösterdiği tespit edilmiştir.

Zhao ve diğerleri tarafından yapılan bir çalışmada (2016), sterollerin ve özellikle β -sitosterolün, santral sinir sisteminde serotonin ve noradrenalin düzeylerini arttırarak antidepresan aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Zhao ve diğerleri, 2016). *Sargassum fusiforme* olarak bilinen deniz yosununun depresyona karşı etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, yosundan hazırlanan etanollü ekstreden izole edilen steroidal yapıdaki “fukosterol” isimli bileşiğin santral sinir sisteminde serotonin, noradrenalin ve BDNF düzeylerini arttırarak antidepresan aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Zhen ve diğerleri, 2015). Benzer bir çalışmada, *Sargassum fusiforme*’den hazırlanan etanollü ekstreden izole edilen “saringosterol” isimli steroidal bileşiğin zorunlu yüzme ve kuyruktan asma testlerinde farelerde hareketsizlik süresini belirgin şekilde azaltarak antidepresan etki gösterdiği rapor edilmiştir (Jin, Zhou, Jin, Liu ve Guan, 2017).

Flavonoit yapısındaki bileşiklerin antidepresan aktivitesinin değerlendirildiği çeşitli çalışmalarda bu tip bileşiklerin serotonerjik, noradrenerjik ve dopaminerjik nörotransmisyon sistemlerinde meydana gelen bozulmaları geri çevirerek ya da söz konusu nörotransmitter reseptörlerinde gen ekspresyonunu düzenleyerek antidepresan aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Bjorkholm ve Monteggia, 2016; Meng ve diğerleri, 1996; Shen, Chen, Huang ve Hu, 2004). Park, Sim, Han, Lee ve Suh tarafından yapılan bir çalışmada (2010) *Opuntia ficus indica* (L.) Mill. bitkisinden hazırlanan etanollü ekstreden izole edilen kemferol ve kersitrin bileşiklerinin zorunlu yüzme ve kuyruktan asma testlerinde hareketsizlik süresini azalttığı, dolayısı ile bu iki flavonoit yapısındaki bileşiğin antidepresan aktiviteye sahip olabileceği tespit edilmiştir (Park, Sim, Han, Lee ve Suh, 2010). Rinwa ve Kumar tarafından yapılan bir çalışmada (2013), olfaktör bulbektomi depresyon modeli uygulanan ratlarda mikrogial nöroinflamatuvar yanıtı baskılayan kersetinin antidepresan aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Rinwa ve Kumar, 2013). Li, Ming, Li, Yimin ve Zhipou (2000), *Gossypium hirsutum* L. tohumlarının sulu ekstresinden izole ettikleri kersetin 3-O-apiozil (1→2)-[ramnozil (1→6)]-glukozitin hücre koruma mekanizması ile antidepresan aktivite gösterdiğini belirlemişlerdir (Li, Ming, Li, Yimin ve Zhipou, 2000). Yapılan çeşitli çalışmalarda, naringenin monoamin nörotransmisyonunun düzenlenmesi, noradrenerjik ve serotonerjik sinir sistemlerinin modülasyonu, hipokampal glukokortikoidal ve monoaminerjik reseptör düzeylerinin arttırılması, hipokampusteki BDNF sinyalizasyonunun aktivasyonu ve serum kortikosterol düzeylerinin düşürülmesi gibi çeşitli mekanizmalarla antidepresan aktivite sergilediği tespit edilmiştir (Yi ve diğerleri, 2010; Yi ve diğerleri, 2012; Yi ve diğerleri, 2014). Machado ve diğerleri tarafından yapılan bir çalışmada (2008) *Schinus*

molle L. bitkisinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan etanollü ekstreden izole edilen rutin sinaptik aralıkta serotonin ve noradrenalin düzeylerini arttırarak antidepresan aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (Machado ve diğerleri, 2008).

Antimikrobiyal, antioksidan, antikanser, antiaritmik etkilere sahip olduğu bilinen terpenik maddelerin, antidepresan etkinliklerine dair de çeşitli çalışmalar mevcuttur (Brahmkshatriya ve Brahmkshatriya, 2013). *Protium heptaphyllum* (Aubl.) Marchand kök kabuklarının reçinesinden izole edilen α ve β -amirin karışımının antidepresan etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, söz konusu pentasiklik triterpenlerin GABA-A reseptörleri ile etkileşerek antidepresan etkinlik sağladığı tespit edilmiştir (Aragao ve diğerleri, 2006). Benzer şekilde seskiterpen laktonların da antidepresan aktivite gösterdiği ve bu etkinin serotonerjik, noradrenerjik, dopaminerjik ve GABA-erjik sistemlerle etkileşimden kaynaklandığı çeşitli çalışmalarda belirlenmiştir (Gürağaç Dereli ve diğerleri, 2018; Tolardo ve diğerleri, 2010). Gürağaç Dereli ve diğerleri tarafından yürütülen bir çalışmada (2018), *Anthemis wiedemanniana* Fisch. & Mey. bitkisinin çiçeklerinden hazırlanan metanollü ekstrenin gösterdiği antidepresan aktiviteden bitkinin aktif fraksiyonlarından izole edilen tatridin A ve tanasin (1-epi-tatridin B) isimli seskiterpen lakton yapısındaki bileşiklerin sorumlu olabileceği rapor edilmiştir (Gürağaç Dereli ve diğerleri, 2018). Yapılan bir çalışmada *Hedyosmum brasiliense* Miq. bitkisinin yapraklarından hazırlanan etanollü ekstrenin farelerde güçlü antidepresan aktivite gösterdiği ve bitkiden izole edilen seskiterpen lakton yapısındaki podoandin ve 13-hidroksi-8,9-dehidrosizukanolitin aktiviteden sorumlu olabileceği bildirilmiştir (Tolardo ve diğerleri, 2010). *Ginkgo biloba* L. bitkisinden izole edilen “bilobalit” adlı seskiterpen trilakton yapısındaki bileşiğin GABAerjik nörotransmisyonu düzenleyerek nöroprotektif etki gösterdiği yapılan çalışmalarda belirlenmiştir (Ahlemeyer ve Kriegelstein, 2003; Defeudis, 2002; Kiewert ve diğerleri, 2007).

Literatür bilgileri göz önünde bulundurulduğunda, çalışmamızda *C. kurdica* bitkisinin dal ve yapraklarından hazırlanan *n*-hekzan ekstresinden izole edilen pentasiklik triterpen yapısındaki β - amirin, steroidal yapıdaki β -sitosterol ve stigmasterol maddelerinin karışımı ve seskiterpen lakton yapısında olan kostunolit ile bitkinin çiçeklerinden hazırlanan MeOH ekstresinden izole edilen flavonoit yapısındaki kersitrin, izokersetin ve naringenin-7-O-glukopiranozitin antidepresan aktiviteden sorumlu bileşikler olabileceği belirlenmiştir. Kostunolit haricindeki bütün bileşikler bu bitkiden ilk defa izole edilmiş olup bu çalışma söz konusu bileşikler için ilk rapor niteliğindedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Türkiye’de halk arasında santral sinir sistemi rahatsızlıklarına karşı kullanıldığı tespit edilen 6 adet bitkinin depresyon üzerindeki etkilerinin araştırıldığı tarama çalışmaları sonucunda Türkiye’de endemik olarak yetişen *Centaurea kurdica* Reichardt bitkisi tez kapsamında gerçekleştirilen *in vivo* depresyon modellerinde en yüksek aktiviteyi göstermesi nedeniyle çalışma materyali olarak seçilmiştir. Literatürde *Centaurea* cinsi ile ilgili pek çok çalışma bulunmasına rağmen, bu cinsin depresyona karşı etkinliğinin değerlendirildiği herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

BAYF çalışmaları neticesinde bitkinin izole edilen bileşiklerin yapıları ve literatür taramaları göz önünde bulundurulduğunda, *C. kurdica* bitkisinin depresyon tedavisinde göstermiş olduğu etkinliğin içeriğindeki sterol, flavonoid ve terpen türevi bileşiklerden kaynaklanıyor olabileceği belirlenmiştir. İzole edilen bileşiklerin miktarları az olduğu için biyolojik aktiviteleri değerlendirilememiş olmasına karşın, literatür taramalarında elde edilen veriler ile çalışma sonuçlarımızın uyumlu olduğu ve bu bileşiklerin antidepresan aktivite de rol oynadığı belirlenmiştir.

Günümüzde depresyon tedavisinde kullanılan çok sayıda sentetik antidepresan ilaç bulunmasına karşın, bu ilaçların hedeflenen etkiyi beklenen düzeyde sağlayamaması ve ciddi yan etkilere sahip olmaları nedeniyle, tedavide daha etkili ve güvenilir ilaç moleküllerinin geliştirilmesi amaçlanmaktadır. Bu bağlamda, çalışmamızın yeni antidepresan ilaç/ilaç moleküllerinin geliştirilmesi amacıyla yürütülen çalışmalara katkı sağlayabileceği ve bitkiden ilaca giden yolda bir kaynak olarak değerlendirilebileceği düşünülmüştür.

Yapılan bu çalışma ile ülkemizde endemik olarak yetişen ve etnobotanik araştırmalarda halk arasında santral sinir sistemi rahatsızlıklarının tedavisinde kullanıldığı belirlenen *C. kurdica* bitkisinin antidepresan aktivitesi bilimsel platformda kanıtlanmıştır. Gelecekte yapılması planlanan çalışmalar, izole edilen bileşiklerin ticari olarak temininin ardından antidepresan aktivitelerinin çeşitli *in vitro* ve *in vivo* yöntemlerle araştırılmasını ve aktivite mekanizmalarının aydınlatılmasını kapsamaktadır.

KAYNAKLAR

- Ahlemeyer, B., Krieglstein, J. (2003). Neuroprotective effects of *Ginkgo biloba* extract. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 60(9), 1779-1792.
- Ahmed, N., Bibi, R. (1979). Chemical investigation of *Centaurea iberica*. *Fitoterapia*, 5, 199-200.
- Ahmed, Z.F., Hammouda, F.M., Rizk, A.M., Ismail, S.I. (1971). Phytochemical studies of certain *Centaurea* species. *Planta Medica*, 19(01), 264-269.
- Ahmed, Z.F., Rimpler, H., Rizk, A.M., Hammouda, F.M., Ismail, S.I. (1970). The flavonoid constituents of certain *Centaurea* species grown in Egypt. *Phytochemistry*, 9(7), 1595-1601.
- Ajaib, M., Haider, S.K., Zikrea, A., and Siddiqui, M.F. (2014). Ethnobotanical studies of herbs of Agra valley, Parachinar, upper Kurram agency, Pakistan. *International Journal of Biology and Biotechnology*, 11(1), 71-83.
- Akbar, S., Fries, D.S., Malone, M.H. (1995). Effect of various pretreatments on the hypothermic activity of repin in naive rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 49(2), 91-99.
- Akgul, A., Akgul, A., Senol, S.G., Yildirim, H., Secmen, O., Dogan, Y. (2018). An ethnobotanical study in Midyat (Turkey), a city on the silk road where cultures meet. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 14(12), 1-18.
- Akkol, E.K., Arif, R., Ergun, F., Yeşilada, E. (2009). Sesquiterpene lactones with antinociceptive and antipyretic activity from two *Centaurea* species. *Journal of Ethnopharmacology*, 122(2), 210-215.
- Aktümsek, A., Zengin, G., Güler, G.O., Çakmak, Y.S., Duran, A. (2011). Screening for *in vitro* antioxidant properties and fatty acid profiles of five *Centaurea* L. species from Turkey flora. *Food and Chemical Toxicology*, 49(11), 2914-2920.
- Al-Easa, H.S., Mann, J., Rizk, A. (1990). Guaianolides from *Centaurea sinaica*. *Phytochemistry*, 29(4), 1324-1325.
- Ali, Y.E., Omar, A.A., Sarg, T.M., Slatkin, D.J. (1987). Chemical constituents of *Centaurea pallescens*. *Planta Medica*, 53(05), 503-504.
- Altıntaş, A., Köse, Y.B., Yücel, E., Demirci, B., Başer, K.H.C. (2004). Composition of the essential oil of *Centaurea dichroa*. *Chemistry of Natural Compounds*, 40(6), 604-605.
- Altundağ, E., Öztürk, M. (2011). Ethnomedicinal studies on the plant resources of East Anatolia, Turkey. *2nd International Geography Symposium-Mediterranean Environment 2010*, 19, 756-777.

- Appendino, G., Gariboldi, P., Belliardo, F. (1986). Sesquiterpene lactones from *Centaurea uniflora* subsp. *nervosa*. *Phytochemistry*, 25(9), 2163-2165.
- Appendino, G., Özen, H.C. (1993). Sesquiterpene lactones from *Centaurea kurdica* Reichardt *Gazzetta Chimica Italiana*, 123, 93-94.
- Aragao, G.F., Carneiro, L.M.V., Junior, A.P.F., Vieira, L.C., Bandeira, P.N., Lemos, T.L.G., Viana, G.S.D. (2006). A possible mechanism for anxiolytic and antidepressant effects of alpha- and beta-amyrin from *Protium heptaphyllum* (Aubl.) March. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 85(4), 827-834.
- Arif, R., Küpeli, E., Ergun, F. (2004). The biological activity of *Centaurea* L. species. *Gazi University Journal of Science*, 17(4), 149-164.
- Asadipour, A., Mehrabani, M., Najafi, M.L. (2005). Volatile oil composition of *Centaurea aucheri* (DC.) Wagenitz. *DARU Journal of Pharmaceutical Science*, 13, 160-164.
- Asen, S. (1967). *Anthocyanins and other flavonoids in red cornflowers*. Proceedings of the American Society for Horticultural Science, Texas, 653-659.
- Asen, S., Horowitz, R.M. (1974). Apigenin 4'-O- β -d-glucoside 7-O- β -d-glucuronide: The copigment in the blue pigment of *Centaurea cyanus*. *Phytochemistry*, 13(7), 1219-1223.
- Asen, S., Jurd, L. (1967). The constitution of a crystalline, blue cornflower pigment. *Phytochemistry*, 6(4), 577-584.
- Atkinson, R.E., Curtis, R.F. (1965). Thiophene derivatives from *Centaurea* and *Rudbeckia* spp. . *Tetrahedron Letters*, 6(5), 297-300.
- Axelrod, J., Whitby, L.G., Hertting, G. (1961). Effect of psychotropic drugs on the uptake of H3-norepinephrine by tissues. *Science*, 133(3450), 383-384.
- Babu, P.N., Nagaraju, B., Yamini, K., Dhananjaneyulu, M., Venkateswarlu, K., Mubina, M. (2014). Evaluation of antidepressant activity of ethanolic extract of *Daucus carota* in mice. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 6(2), 73-77.
- Badovinac, S., Martin, J., Guerin-Marion, C., O'Neill, M., Pillai Riddell, R., Bureau, J.F., Spiegel, R. (2018). Associations between mother-preschooler attachment and maternal depression symptoms: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 13(10), 204-374.
- Baganz, N.L., Blakely, R.D. (2013). A dialogue between the immune system and brain, spoken in the language of serotonin. *ACS Chemical Neuroscience*, 4(1), 48-63.
- Baldessarini, R.J., Hennen, J. (2004). Genetics of suicide: An overview. *Harvard Review of Psychiatry*, 12(1), 1-13.
- Bale, T.L., Baram, T.Z., Brown, A.S., Goldstein, J.M., Insel, T.R., McCarthy, M.M., Nemeroff, C.B., Reyes, T.M., Simerly, R.B., Susser, E.S., Nestler, E.J. (2010). Early life programming and neurodevelopmental disorders. *Biological Psychiatry*, 68(4), 314-319.

- Balunas, M.J., Kinghorn, A.D. (2005). Drug discovery from medicinal plants. *Life Sciences*, 78(5), 431-441.
- Bangasser, D.A., Wiersielis, K.R., Khantsis, S. (2016). Sex differences in the locus coeruleus-norepinephrine system and its regulation by stress. *Brain Research*, 1641, 177-188.
- Banki, C.M., Bissette, G., Arato, M., Nemeroff, C.B. (1988). Elevation of immunoreactive CSF-TRH in depressed patients. *American Journal of Psychiatry*, 145(12), 1526-1531.
- Barrero, A.F., Sanchez, J.F., Rodriguez, I. (1989). Germacranolides from *Centaurea melitensis*. *Phytochemistry*, 28(7), 1975-1976.
- Barrett, E., Ross, R.P., O'Toole, P.W., Fitzgerald, G.F., Stanton, C. (2012). γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *Journal of Applied Microbiology*, 113(2), 411-417.
- Başer, K.H.C., Özek, G., Özek, T., Duran, A. (2006). Composition of the essential oil of *Centaurea huber-morathii* Wagenitz isolated from seeds by microdistillation. *Flavour and Fragrance Journal*, 21(3), 568-570.
- Baytop, T. (1999). *Türkiye’de bitkiler ile tedavi (Geçmişte ve bugün)*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 316.
- Beall, E.B., Malone, D.A., Dale, R.M., Muzina, D.J., Koenig, K.A., Bhattacharrya, P.K., Jones, S.E., Phillips, M.D., Lowe, M.J. (2012). Effects of electroconvulsive therapy on brain functional activation and connectivity in depression. *Journal of ECT*, 28(4), 234-241.
- Bennett, H.A., Einarson, A., Taddio, A., Koren, G., Einarson, T.R. (2004). Prevalence of depression during pregnancy: Systematic review. *Obstetrics and Gynecology*, 103(4), 698-709.
- Berridge, C.W., Waterhouse, B.D. (2003). The locus coeruleus-noradrenergic system: Modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain Research Reviews*, 42(1), 33-84.
- Bet, P.M., Hugtenburg, J.G., Penninx, B.W., Hoogendijk, W.J. (2013). Side effects of antidepressants during long-term use in a naturalistic setting. *European Neuropsychopharmacology*, 23(11), 1443-1451.
- Binder, R.G., Turner, C.E., Flath, R.A. (1990). Comparison of yellow starthistle volatiles from different plant parts. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 38(3), 764-767.
- Bjorkholm, C., Monteggia, L.M. (2016). BDNF - A key transducer of antidepressant effects. *Neuropharmacology*, 102, 72-79.
- Bohlmann, F., Gupta, R.K. (1981). Guaianolides from *Centaurea canariensis*. *Phytochemistry*, 20(12), 2773-2775.

- Bohlmann, F., Laser, J. (1970). Constituents of *Centaurea macrocephala* Puschk. *Chemische Berichte*, 103(7), 2100-2104.
- Bohlmann, F., Zdero, C.H. (1967). Über flavone aus *Centaurea* arten. *Tetrahedron Letters*, 8(33), 3239-3242.
- Borchardt, J.K. (2002). The beginnings of drug therapy: Ancient mesopotamian medicine. *Drug News & Perspectives*, 15(3), 187-192.
- Borsini, F., Meli, A. (1988). Is the forced swimming test a suitable model for revealing antidepressant activity? *Psychopharmacology*, 94(2), 147-160.
- Bosker, F.J., Tanke, M.A., Jongsma, M.E., Cremers, T.I., Jagtman, E., Pietersen, C.Y., Van der Hart, M.G., Gladkevich, A.V., Kema, I.P., Westerink, B.H., Korf, J., Den Boer, J.A. (2010). Biochemical and behavioral effects of long-term citalopram administration and discontinuation in rats: Role of serotonin synthesis. *Neurochemistry International*, 57(8), 948-957.
- Bourin, M., Poncelet, M., Chermat, R., Simon, P. (1983). The value of the reserpine test in psychopharmacology. *Arzneimittelforschung*, 33(8), 1173-1176.
- Bozkurt, A., Karlıdere, T. (2007). Depresyonda farmakoterapi. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 3, 51-56.
- Brahmkshatriya, P.P., Brahmkshatriya, P.S. (2013). Terpenes: Chemistry, biological role, and therapeutic applications. In Ramawat, K.G. and Merillon, J.M. (Eds.), *Natural products: Phytochemistry, botany and metabolism of alkaloids, phenolics and terpenes* (Vol. 1). Berlin: Springer, Berlin, Heidelberg, 2665-2691.
- Bravo, J.A., Forsythe, P., Chew, M.V., Escaravage, E., Savignac, H.M., Dinan, T.G., Bienenstock, J., Cryan, J.F. (2011). Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(38), 16050-16055.
- Bromet, E., Andrade, L.H., Hwang, I., Sampson, N.A., Alonso, J., De Girolamo, G., De Graaf, R., Demyttenaere, K., Hu, C.Y., Iwata, N., Karam, A.N., Kaur, J., Kostyuchenko, S., Lepine, J.P., Levinson, D., Matschinger, H., Mora, M.E.M., Browne, M.O., Posada-Villa, J., Viana, M.C., Williams, D.R., Kessler, R.C. (2011). Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Medicine*, 9(1), 90.
- Brown, G.W., Harris, T. (1978). Social origins of depression: A reply. *Psychological Medicine*, 8(4), 577-588.
- Bruneton, J. (1995). *Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants*. Paris: Lavoisier Publishing, 310-311.
- Bruno, M., Herz, W. (1988). Sesquiterpene lactones and flavones from *Centaurea cineraria* subsp. *umbrosa*. *Phytochemistry*, 27(6), 1873-1875.

- Bruno, M., Rosselli, S., Maggio, A., Arnold, N. (2005). Guaianolides from *Centaurea babylonica*. *Biochemical Systematics and Ecology*, 33, 817-825.
- Brunoni, A.R., Lopes, M., Fregni, F. (2008). A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: Implications for the role of neuroplasticity in depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 11(8), 1169-1180.
- Bubennchikova, V.N. (1990). Coumarins of plants in the genus *Centaurea*. *Khimiya Prirodnykh Soedinenii*, 6, 829-830.
- Bulut, G., Tuzlacı, E. (2013). An ethnobotanical study of medicinal plants in Turgutlu (Manisa-Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 149(3), 633-647.
- Bulut, G., Tuzlacı, E. (2015). An ethnobotanical study of medicinal plants in Bayramiç (Çanakkale-Turkey). *Marmara Pharmaceutical Journal*, 19(3), 268-282.
- Burbach, J.P.H. (2011). What are neuropeptides? *Neuropeptides: Methods and Protocols*, 789, 1-36.
- Butler, M.S. (2004). The role of natural product chemistry in drug discovery. *Journal of Natural Products*, 67(12), 2141-2153.
- Butterweck, V., Jurgenliemk, G., Nahrstedt, A., Winterhoff, H. (2000). Flavonoids from *Hypericum perforatum* show antidepressant activity in the forced swimming test. *Planta Medica*, 66(1), 3-6.
- Butterweck, V., Petereit, F., Winterhoff, H., Nahrstedt, A. (1998). Solubilized hypericin and pseudohypericin from *Hypericum perforatum* exert antidepressant activity in the forced swimming test. *Planta Medica*, 64(4), 291-294.
- Butterweck, V., Wall, A., LieflanderWulf, U., Winterhoff, H., Nahrstedt, A. (1997). Effects of the total extract and fractions of *Hypericum perforatum* in animal assays for antidepressant activity. *Pharmacopsychiatry*, 30, 117-124.
- Buttery, R.G., Maddox, D.M., Light, D.M., Ling, L.C. (1986). Volatile components of yellow starthistle. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 34(5), 786-788.
- Cairncross, K.D., Cox, B., Forster, C., Wren, A.F. (1979). Olfactory projection systems, drugs and behaviour: A review. *Psychoneuroendocrinology*, 4(3), 253-272.
- Campelo, L.M.L., Sa, C.G.E., de Almeida, A.A.C., da Costa, J.P., Marques, T.H.C., Feitosa, C.M., Saldanha, G.B., de Freitas, R.M. (2011). Sedative, anxiolytic and antidepressant activities of *Citrus limon* (Burn) essential oil in mice. *Pharmazie*, 66(8), 623-627.
- Can, A., Dao, D.T., Terrillion, C.E., Piantadosi, S.C., Bhat, S., Gould, T.D. (2012). The tail suspension test. *Journal of visualized experiments*(59), 3769.
- Capuron, L., Miller, A.H. (2011). Immune system to brain signaling: Neuropsychopharmacological implications. *Pharmacology & Therapeutics*, 130(2), 226-238.

- Carrier, N., Kabbaj, M. (2012). Extracellular signal-regulated kinase 2 signaling in the hippocampal dentate gyrus mediates the antidepressant effects of testosterone. *Biological Psychiatry*, 71(7), 642-651.
- Carvalho, J.P., Hopko, D.R. (2011). Behavioral theory of depression: Reinforcement as a mediating variable between avoidance and depression. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 42(2), 154-162.
- Carvey, P.M. (1998). *Drug action in the central nervous system*. New York: Oxford University Press, 123-150.
- Cassady, J.M., Abramson, D., Cowall, P., Chang, C., McLaughlin, J.L., Aynehchi, Y. (1979). Centaurepsin: A cytotoxic constituent of *Centaurea solstitialis* and *C. repens* (Asteraceae). *Journal of Natural Products*, 42(4), 427-429.
- Cervo, L., Rozio, M., Ekalle-Soppo, C.B., Guiso, G., Morazzoni, P., Caccia, S. (2002). Role of hyperforin in the antidepressant-like activity of *Hypericum perforatum* extracts. *Psychopharmacology*, 164(4), 423-428.
- Chang, Y., Wang, S.J. (2010). Hypericin, the active component of St. John's wort, inhibits glutamate release in the rat cerebrocortical synaptosomes via a mitogen-activated protein kinase-dependent pathway. *European Journal of Pharmacology*, 634(1-3), 53-61.
- Chucla, M.T., Lamela, M., Gato, A., Cadavid, I. (1988). *Centaurea corubionensis*: A study of its hypoglycemic activity in rats. *Planta Medica*, 2, 107-109.
- Collado, I.G., Macias, F.A., Massanet, G.M., Luis, F.R. (1985a). Flavonoids from *Centaurea clementei*. *Journal of Natural Products*, 48(5), 819-822.
- Collado, I.G., Macias, F.A., Massanet, G.M., Luis, F.R. (1985b). Guaianolides from *Centaurea canariensis*. *Phytochemistry*, 24(9), 2107-2109.
- Collado, G. I., Macias, F.A., Massanet, G.M., Rodriguez Luis, F.R. (1986). Guayanolideas naturales con anillo oxetano. *Revista Latinoamericana de Química*, 16, 128-141.
- Colpaert, F.C., Lenaerts, F.M., Niemegeers, C.J., Janssen, P.A. (1975). A critical study on RO-4-1284 antagonism in mice. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*, 215(1), 40-90.
- Conley, C.S., Rudolph, K.D., Bryant, F.B. (2012). Explaining the longitudinal association between puberty and depression: Sex differences in the mediating effects of peer stress. *Development and Psychopathology*, 24(2), 691-701.
- Coyne, J.C. (1976). Depression and the response of others. *Journal of Abnormal Psychology*, 85(2), 186-193.
- Crewe, H.K., Lennard, M.S., Tucker, G.T., Woods, F.R., Haddock, R.E. (1992). The effect of selective serotonin re-uptake inhibitors on cytochrome P4502D6 (CYP2D6) activity in human liver microsomes. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 34(3), 262-265.

- Cryan, J.F., Markou, A., Lucki, I. (2002). Assessing antidepressant activity in rodents: Recent developments and future needs. *Trends in Pharmacological Sciences*, 23(5), 238-245.
- Cryan, J.F., Mombereau, C., Vassout, A. (2005). The tail suspension test as a model for assessing antidepressant activity: Review of pharmacological and genetic studies in mice. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 29(4-5), 571-625.
- Cryan, J.F., Valentino, R.J., Lucki, I. (2005). Assessing substrates underlying the behavioral effects of antidepressants using the modified rat forced swimming test. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 29(4-5), 547-569.
- Csupor, D., Blazso, G., Balogh, A., Hohmann, J. (2010). The traditional Hungarian medicinal plant *Centaurea sadleriana* Janka accelerates wound healing in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 127(1), 193-195.
- Çakılcıoğlu, U., Khatun, S., Türkoğlu, I., Hayta, S. (2011). Ethnopharmacological survey of medicinal plants in Maden (Elazığ-Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 137(1), 469-486.
- Çakılcıoğlu, U., Türkoğlu, I. (2010). An ethnobotanical survey of medicinal plants in Sivrice (Elazığ-Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 132(1), 165-175.
- Dalery, J.M., Kopp, N. (1990). *An introduction to neurotransmission in health and disease*. England: Oxford University Press, 278-294.
- Dalvi, A., Lucki, I. (1999). Murine models of depression. *Psychopharmacology*, 147(1), 14-16.
- Dash, S., Clarke, G., Berk, M., Jacka, F.N. (2015). The gut microbiome and diet in psychiatry: Focus on depression. *Current Opinion in Psychiatry*, 28(1), 1-6.
- David, L.A., Maurice, C.F., Carmody, R.N., Gootenberg, D.B., Button, J.E., Wolfe, B.E., Ling, A.V., Devlin, A.S., Varma, Y., Fischbach, M.A., Biddinger, S.B., Dutton, R.J., Turnbaugh, P.J. (2014). Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*, 505(7484), 559-563.
- De Aquino, J.P., Londono, A., Carvalho, A.F. (2018). An update on the epidemiology of major depressive disorder across cultures. In Kim, Y.-K. (Ed.), *Understanding Depression, Volume 1. Biomedical and Neurobiological Background* (Vol. 1). Singapore: Springer Nature, 309-315.
- De Kloet, E.R., Sibug, R.M., Helmerhorst, F.M., Schmidt, M. (2005). Stress, genes and the mechanism of programming the brain for later life. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 29(2), 271-281.
- De Marchis, G.M., Burgi, S., Kientsch, U., Honegger, U.E. (2006). Vitamin E reduces antidepressant-related beta-adrenoceptor down-regulation in cultured cells. Comparable effects on St. John's Wort and tricyclic antidepressant treatment. *Planta Medica*, 72(15), 1436-1437.

- Defeudis, F.V. (2002). Bilobalide and neuroprotection. *Pharmacological Research*, 46(6), 565-568.
- Değirmenci, P., Tüzün, B.S., Erdoğan, T., Kıvçak, B. (2015). Quantitative determination of flavonoids in *Centaurea kurdica*. *Planta Medica*, 81(16), 1470.
- Delgado, P.L. (2000). Depression: The case for a monoamine deficiency. *Journal of Clinical Psychiatry*, 61, 7-11.
- Delgado, P.L., Moreno, F.A. (2000). Role of norepinephrine in depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 61, 5-12.
- Desbonnet, L., Garrett, L., Clarke, G., Bienenstock, J., Dinan, T.G. (2008). The probiotic *Bifidobacteria infantis*: An assessment of potential antidepressant properties in the rat. *Journal of Psychiatric Research*, 43(2), 164-174.
- Detke, M.J., Lucki, I. (1996). Detection of serotonergic and noradrenergic antidepressants in the rat forced swimming test: The effects of water depth. *Behavioural Brain Research*, 73(1-2), 43-46.
- Detke, M.J., Rickels, M., Lucki, I. (1995). Active behaviors in the rat forced swimming test differentially produced by serotonergic and noradrenergic antidepressants. *Psychopharmacology*, 121(1), 66-72.
- Dhingra, D., Sharma, A. (2005). Evaluation of antidepressant-like activity of glycyrrhizin in mice. *Indian Journal of Pharmacology*, 37, 390-394.
- Di Benedetto, B., Rupprecht, R., Rammes, G. (2010). Beyond the monoamine hypothesis: The quest for an integrative aetiology of depression and new therapeutic strategies. In Van Leeuwen, J.T. (Ed.), *Antidepressants: Types, efficiency and possible side effects* New York: Nova Science Publishers, 155-167.
- Diaz Heijtz, R., Wang, S., Anuar, F., Qian, Y., Bjorkholm, B., Samuelsson, A., Hibberd, M.L., Forssberg, H., Pettersson, S. (2011). Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(7), 3047-3052.
- Dinan, T.G. (2009). Inflammatory markers in depression. *Current Opinion in Psychiatry*, 22(1), 32-36.
- Dinan, T.G., Stanton, C., Cryan, J.F. (2013). Psychobiotics: A novel class of psychotropic. *Biological Psychiatry*, 74(10), 720-726.
- Doğan, O., Gülmez, H., Ketenoğlu, C., Kılıçkap, Z., Özbek, H., Akyüz, G. (1995). *Ruhsal bozuklukların epidemiyolojisi*. Sivas: Dilek Matbaası, 15-21.
- Dos Santos, A.E., Kuster, R.M., Yamamoto, K.A., Salles, T.S., Campos, R., de Meneses, M.D.F., Soares, M.R., Ferreira, D. (2014). Quercetin and quercetin 3-O-glycosides from *Bauhinia longifolia* (Bong.) Steud. show anti-Mayaro virus activity. *Parasites & Vectors*, 7(130), 1-7.

- Dos Santos, R.G., Osorio, F.L., Crippa, J.A.S., Riba, J., Zuardi, A.W., Hallak, J.E.C. (2016). Antidepressive, anxiolytic, and antiaddictive effects of ayahuasca, psilocybin and lysergic acid diethylamide (LSD): A systematic review of clinical trials published in the last 25 years. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 6(3), 193-213.
- Douglas-Escobar, M., Elliott, E., Neu, J. (2013). Effect of intestinal microbial ecology on the developing brain. *JAMA Pediatrics*, 167(4), 374-379.
- Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E.K., Lanctot, K.L. (2010). A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biological Psychiatry*, 67(5), 446-457.
- Drozd, B. (1968). Sesquiterpene lactones. 3. Bitter sesquiterpene lactones in species of tribe cynareae. *Dissertationes Pharmaceuticae et Pharmacologicae*, 20(1), 93-103.
- Duma, A., Maleczek, M., Panjikaran, B., Herkner, H., Karrison, T., Nagele, P. (2019). Major adverse cardiac events and mortality associated with electroconvulsive therapy: A systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology*, 130(1), 83-91.
- Dural, H., Bağcı, Y., Ertuğrul, K., Demirelma, H., Flamini, G., Cioni, P.L., Morelli, L. (2003). Essential oil composition of two endemic *Centaurea* species from Turkey, *Centaurea mucronifera* and *Centaurea chrysantha*, collected in the same habitat. *Biochemical Systematics and Ecology*, 31(12), 1417-1425.
- El-Masry, S., Darwish, F.A., Abou-Donia, A., Abou-Karam, M.A., Grenz, M. (1985). Sesquiterpene lactones from *Centaurea glomerata*. *Phytochemistry*, 24(5), 999-1001.
- Eldahmy, S., Bohlmann, F., Sarg, T.M., Ateya, A., Farrag, N. (1985). New guaianolides from *Centaurea aegyptica*. *Planta Medica*, 51(2), 176-177.
- Elder, B.L., Mosack, V. (2011). Genetics of depression: An overview of the current science. *Issues in Mental Health Nursing*, 32(4), 192-202.
- Emrich, H.M., Vonzerssen, D., Kissling, W., Moller, H.J., Windorfer, A. (1980). Effect of sodium valproate on mania. The gaba-hypothesis of affective disorders. *Archiv Fur Psychiatrie Und Nervenkrankheiten*, 229(1), 1-16.
- Erol, N., Kılıç, C., Ulusoy, M., Keçeci, M., Şimşek, Z. (1998). Türkiye ruh sağlığı profili raporu. *T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Projesi Genel Koordinatörlüğü*, 5-94.
- Ertuğrul, K., Dural, H., Tugay, O., Flamini, G., Cioni, P.L., Morelli, I. (2003). Essential oils from flowers of *Centaurea kotschyi* var. *kotschyi* and *C. kotschyi* var. *decumbens* from Turkey. *Flavour and Fragrance Journal*, 18, 95-97.
- Esmaili, A., Rustaiyan, A., Akbari, M.T., Moazami, N., Masoudi, S., Amiri, H. (2006). Composition of the essential oils of *Xanthium strumarium* L. and *Centaurea solstitialis* L. from Iran. *Journal of Essential Oil Research*, 18(4), 427-429.
- Evstratova, R.I., Sheichenko, V.I., Rybalko, K.S. (1973). Structure of acroptilin sesquiterpenic lactone from *Acroptilon repens*. *Khimiya Prirodnikh Soedinenii*, 2, 161-167.

- Fan, M., Cao, T., Feng, Y., Su, M., Lin, J., Ran, M.S., Fang, D.Z. (2018). D allele of insertion/deletion polymorphism at angiotensin-converting enzyme gene is associated with reduced prevalence and severity of depression among Chinese adolescents at early stage after Wenchuan earthquake. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 22(2), 136-142.
- Farkas, L., Hoerhammer, L., Wagner, H., Roesler, H., Gurinak, R. (1964). A *Centaurea jacea* L. glükozidjainak vizsgálatá II. *Hungarian Journal of Chemistry*, 70, 312-314.
- Farnsworth, N.R., Akerele, O., Bingel, A.S., Soejarto, D.D., Guo, Z.G. (1985). Medicinal plants in therapy. *Bulletin of the World Health Organization*, 63(6), 965-981.
- Ferguson, E.H., Di Florio, A., Pearson, B., Putnam, K.T., Girdler, S., Rubinow, D.R., Meltzer-Brody, S. (2017). HPA axis reactivity to pharmacologic and psychological stressors in euthymic women with histories of postpartum versus major depression. *Archives of Women's Mental Health*, 20(3), 411-420.
- Fernandez, I., Begona, G., Francesc, G., Pedro, J.R. (1989). Sesquiterpene lactones, flavonoids and coumarins from *Centaurea collina*. *Phytochemistry*, 28(9), 2405-2407.
- Ferrari, B., Castilho, P., Tomi, F., Rodrigues, A.I., Costa, M.D., Casanova, J. (2005). Direct identification and quantitative determination of costunolide and dehydrocostuslactone in the fixed oil of *Laurus novocanariensis* by ¹³C-NMR spectroscopy. *Phytochemical Analysis*, 16(2), 104-107.
- Ferreres, F., Tomas, F., Guirado, A., Tomas, F.A. (1980). Flavonoid aglycones in *Centaurea aspera* (Compositae). *Afinidad*, 37(368), 337-338.
- Flamini, G., Ertuğrul, K., Cioni, P.L., Morelli, I., Dural, H., Bağcı, Y. (2002). Volatile constituents of two endemic *Centaurea* species from Turkey: *C. pseudoscabiosa* subsp. *pseudoscabiosa* and *C. hadimensis*. *Biochemical Systematics and Ecology*, 30(10), 953-959.
- Flamini, G., Tebano, M., Cioni, P.L., Bağcı, Y., Dural, H., Ertuğrul, K., Uysal, T., Savran, A. (2006). A multivariate statistical approach to *Centaurea* classification using essential oil composition data of some species from Turkey. *Plant Systematics and Evolution*, 261(1-4), 217-228.
- Flint, J., Kendler, K.S. (2014). The genetics of major depression. *Neuron*, 81(3), 484-503.
- Formisano, C., Senatore, F., Bellone, G., Bruno, M., Grassia, A., Raio, A., Rigano, D. (2006). Chemical composition and biological activity of essential oil from flowerheads of *Centaurea polymorpha* Lag. (Asteraceae) growing wild in Spain. *Polish Journal of Chemistry*, 80(4), 617-622.
- Fortuna, A.M., De Riscalca, E.C., Catalan, C.A.N., Gedris, T.E., Herz, W. (2001). Sesquiterpene lactones from *Centaurea tweediei*. *Biochemical Systematics and Ecology*, 29(9), 967-971.
- Freeman, E.W., Sammel, M.D., Lin, H., Nelson, D.B. (2006). Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Archives of General Psychiatry*, 63(4), 375-382.

- Frodl, T., Meisenzahl, E.M., Zetzsche, T., Hohne, T., Banac, S., Schorr, C., Jager, M., Leinsinger, G., Bottlender, R., Reiser, M., Moller, H.J. (2004). Hippocampal and amygdala changes in patients with major depressive disorder and healthy controls during a 1-year follow-up. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 65(4), 492-499.
- Fujita, T., Sezik, E., Tabata, M., Yeşilada, E., Honda, G., Takeda, Y., Tanaka, T., Takaishi, Y. (1995). Traditional medicine in Turkey . VII. Folk medicine in Middle and West Black Sea regions. *Economic Botany*, 49(4), 406-422.
- Gadeschi, E., Jorge, Z.D., Massanet, G.M., Luis, F.R. (1989). Two derivatives of costic acid from *Centaurea arguta*. *Phytochemistry*, 28(8), 2204-2206.
- Garbacki, N., Gloaguen, V., Damas, J., Bodart, P., Tits, M., Angenot, L. (1999). Anti-inflammatory and immunological effects of *Centaurea cyanus* flower-heads. *Journal of Ethnopharmacology*, 68(1-3), 235-241.
- Garefalakis, M., Hickey, M. (2008). Role of androgens, progestins and tibolone in the treatment of menopausal symptoms: A review of the clinical evidence. *Clinical Interventions in Aging*, 3(1), 1-8.
- Gillman, P.K. (2007). Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *British Journal of Pharmacology*, 151(6), 737-748.
- Gonzalez, A.G., Arteaga, J.M., Bretón, J.L. (1973). Germacranolides from *Centaurea seridis*. *Phytochemistry*, 12(12), 2997-2999.
- Gonzalez, A.G., Bermejo Barrera, J., Zaragoza Garcia, T., Estevez Rosas, F. (1984). Sesquiterpene lactones from *Centaurea species*. *Phytochemistry*, 23(9), 2071-2072.
- Gonzalez, A.G., Bermejo, J., Breton, J.L., Massanet, G.M., Triana, J. (1974a). Chlorohyssopifolin C, D, E and vahlenin, four new sesquiterpene lactones from *Centaurea hyssopifolia*. *Phytochemistry*, 13(7), 1193-1197.
- Gonzalez, A.G., Bermejo, J., Breton, J.L., Triana, J. (1972). Constituents of compositae. XV. chlorohyssopifolin A and B, two new sesquiterpene lactones isolated from *Centaurea hyssopifolia* Vahl. *Tetrahedron Letters*, 13(20), 2017-2020.
- Gonzalez, A.G., Bermejo, J., Cabrera, I., and Massanet, G.M. (1974b). Chemistry of the Compositae. XX(1). 11, 13-dehydromelitensin and chlorohyssopifolin-a, sesquiterpene lactones isolated from *Centaurea pullata* L. and *Centaurea nigra* L. *Anales de Quimica*, 70(3), 231-233.
- Gonzalez, A.G., Bermejo, J., Cabrera, I., Massanet, G.M., Mansilla, H., Galindo, A. (1978). Two sesquiterpene lactones from *Centaurea canariensis*. *Phytochemistry*, 17(5), 955-956.
- Gonzalez, A.G., Bermejo, J., Toledo, F., Daza, L.R. (1981). Sesquiterpene lactones from *Centaurea arbutifolia*. *Phytochemistry*, 20(8), 1895-1897.
- Gonzalez, A.G., Darias, V., Alonso, G., Estevez, E. (1980). The cytostatic activity of the chlorohyssopifolins, chlorinated sesquiterpene lactones from *Centaurea*. *Planta Medica*, 40(10), 179-184.

- Griebel, G., Blanchard, D.C., Agnes, R.S., Blanchard, R.J. (1995). Differential modulation of antipredator defensive behavior in Swiss-Webster mice following acute or chronic administration of imipramine and fluoxetine. *Psychopharmacology*, 120(1), 57-66.
- Grierson, A.J.C., Yavin, Z. (1975). *Anthemis* L. In Davis, P.H. (Ed.), *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*. Edinburgh: University of Edinburgh Press, 5, 174-221.
- Gürağaç Dereli, F.T., İlhan, M., Küpeli Akkol, E. (2018). Discovery of new antidepressant agents: *In vivo* study on *Anthemis wiedemanniana* Fisch & Mey. *Journal of Ethnopharmacology*, 226, 11-16.
- Gürkan, E., Sarioğlu, I., Öksüz, S. (1998). Cytotoxicity assay of some plants from Asteraceae. *Fitoterapia*, 69, 81-82.
- Gürkan, E., Sarioğlu, İ., Öksüz, S. (2000). *Asteraceae familyasından bazı bitkilerin sitotoksik etkilerinin tayin edilmesi*. İstanbul: Marmara Üniversitesi, 76.
- Haaga, D.A., Dyck, M.J., Ernst, D. (1991). Empirical status of cognitive theory of depression. *Psychological Bulletin*, 110(2), 215-236.
- Habib, K.E., Weld, K.P., Rice, K.C., Pushkas, J., Champoux, M., Listwak, S., Webster, E.L., Atkinson, A.J., Schulkin, J., Contoreggi, C., Chrousos, G.P., McCann, S.M., Suomi, S.J., Higley, J.D., Gold, P.W. (2000). Oral administration of a corticotropin-releasing hormone receptor antagonist significantly attenuates behavioral, neuroendocrine, and autonomic responses to stress in primates. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(11), 6079-6084.
- Hajos, M., Fleishaker, J.C., Filipiak-Reisner, J.K., Brown, M.T., Wong, E.H. (2004). The selective norepinephrine reuptake inhibitor antidepressant reboxetine: Pharmacological and clinical profile. *CNS Drug Reviews*, 10(1), 23-44.
- Han, M.I., Bulut, G. (2015). The folk-medicinal plants of Kadisehri (Yozgat - Turkey). *Acta Societatis Botanicorum Poloniae*, 84(2), 237-248.
- Hannestad, J., DellaGioia, N., Bloch, M. (2011). The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: A meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*, 36(12), 2452-2459.
- Hansen-Grant, S.M., Pariante, C.M., Kalin, N.H., Miller, A.H. (1998). *Neuroendocrine and immune system pathology in psychiatric disease*. Washington DC: American Psychiatric Press, 171-194.
- Harvey, A.L. (2008). Natural products in drug discovery. *Drug Discovery Today*, 13, 894-901.
- Hashimoto, K. (2009). Emerging role of glutamate in the pathophysiology of major depressive disorder. *Brain Research Reviews*, 61(2), 105-123.
- Hatzinger, M. (2000). Neuropeptides and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) system: Review of recent research strategies in depression. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 1(2), 105-111.

- Hayta, S., Polat, R., Selvi, S. (2014). Traditional uses of medicinal plants in Elazığ (Turkey) *Journal of Ethnopharmacology*, 154, 613-623.
- Heinrichs, S.C., De Souza, E.B., Schulteis, G., Lapsansky, J.L., Grigoriadis, D.E. (2002). Brain penetrance, receptor occupancy and antistress in vivo efficacy of a small molecule corticotropin releasing factor type I receptor selective antagonist. *Neuropsychopharmacology*, 27(2), 194.
- Hickie, I.B., Rogers, N.L. (2011). Novel melatonin-based therapies: Potential advances in the treatment of major depression. *Lancet*, 378(9791), 621-631.
- Hill, J., Pickles, A., Rollinson, L., Davies, R., Byatt, M. (2004). Juvenile- versus adult-onset depression: Multiple differences imply different pathways. *Psychological Medicine*, 34(8), 1483-1493.
- Hillhouse, T.M., Porter, J.H. (2015). A brief history of the development of antidepressant drugs: From monoamines to glutamate. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 23(1), 1-21.
- Holmans, P., Weissman, M.M., Zubenko, G.S., Scheftner, W.A., Crowe, R.R., Depaulo, J.R., Knowles, J.A., Zubenko, W.N., Murphy-Eberenz, K., Marta, D.H., Boutelle, S., McInnis, M.G., Adams, P., Gladis, M., Steele, J., Miller, E.B., Potash, J.B., Mackinnon, D.F., Levinson, D.F. (2007). Genetics of recurrent early-onset major depression (GenRED): Final genome scan report. *American Journal of Psychiatry*, 164(2), 248-258.
- Honda, G., Yeşilada, E., Tabata, M., Sezik, E., Fujita, T., Takeda, Y., Takaishi, Y., Tanaka, T. (1996). Traditional medicine in Turkey VI. Folk medicine in West Anatolia: Afyon, Kütahya, Denizli, Muğla, Aydın provinces *Journal of Ethnopharmacology*, 53, 75-87.
- Howard, J.L., Soroko, F.E., Cooper, B.R. (1981). Empirical behavioral models of depression, with emphasis on tetrabenazine antagonism. In Enna, S.J., Malick, J.B., and Richelson, E. (Eds.), *Antidepressants: Neurochemical, Behavioral, and Clinical Perspectives*. New York: Raven Press New York, 107-120.
- Howland, R.H. (1993). Thyroid dysfunction in refractory depression: Implications for pathophysiology and treatment. *Journal of Clinical Psychiatry*, 54(2), 47-54.
- Huprich, S.K. (2009). What should become of depressive personality disorder in DSM-V? *Harvard Review of Psychiatry*, 17(1), 41-59.
- Invernizzi, R., Pozzi, L., Garattini, S., Samanin, R. (1992). Tianeptine increases the extracellular concentrations of dopamine in the nucleus accumbens by a serotonin-independent mechanism. *Neuropharmacology*, 31(3), 221-227.
- Işık, E., Öksüz, S. (2000). Chemical constituents of *Centaurea amaniicola*. *Istanbul Journal of Pharmacy*, 33, 49-54.
- Ito, C. (2000). The role of brain histamine in acute and chronic stresses. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 54(5), 263-267.

- Ittiyavirah, S.P., Paul, M. (2013). *In silico* docking analysis of constituents of *Zingiber officinale* as antidepressant. *The Journal of Pharmacognosy and Phytotherapy*, 5(6), 101-105.
- Ivancheva, S., Stantcheva, B. (2000). Ethnobotanical inventory of medicinal plants in Bulgaria. *Journal of Ethnopharmacology*, 69(2), 165-172.
- Ivorra, M.D., Paya, M., Villar, A. (1990). Effect of β -sitosterol-3- β -D-glucoside on insulin secretion *in vivo* in diabetic rats and *in vitro* in isolated rat islets of Langerhans. *Die Pharmazie*, 45(4), 271-273.
- Internet: GBIF Secretariat. Free and open access to biodiversity data. URL: <http://www.webcitation.org/query?url=https%3A%2F%2Fwww.gbif.org%2Fspecies%2F102793632&date=2019-03-25>, Son Erişim Tarihi: 25.03.2019.
- Internet: World Health Organization. Depression. URL: <http://www.webcitation.org/query?url=https%3A%2F%2Fwww.who.int%2Fnews-room%2Ffact-sheets%2Fdetail%2Fdepression&date=2019-03-25>, Son Erişim Tarihi: 25.03.2019.
- Internet: World Health Organization. The world health report 2001-Mental Health: New Understanding, New Hope. URL: <http://www.webcitation.org/query?url=https%3A%2F%2Fwww.who.int%2Fwhr%2F2001%2Fen%2F+&date=2019-03-25>, Son Erişim Tarihi: 25.03.2019.
- Internet: World Health Organization. The Global Burden of Disease 2004 Update. URL: http://www.webcitation.org/query?url=https%3A%2F%2Fwww.who.int%2Fhealthinfo%2Fglobal_burden_disease%2FGBD_report_2004update_full.pdf+&date=2019-03-25, Son Erişim Tarihi: 25.03.2019.
- Jafarpoor, N., Abbasi-Maleki, S., Asadi-Samani, M., Khayatnouri, M.H. (2014). Evaluation of antidepressant-like effect of hydroalcoholic extract of *Passiflora incarnata* in animal models of depression in male mice. *Journal of Herbmed Pharmacology*, 3(1), 41-45.
- Jakobs, D., Hage-Hulsmann, A., Prenner, L., Kolb, C., Weiser, D., Haberlein, H. (2013). Downregulation of beta(1)-adrenergic receptors in rat C6 glioblastoma cells by hyperforin and hyperoside from St John's wort. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 65(6), 907-915.
- Jakupovic, J., Jia, Y., Pathak, V.P., Bohlmann, F., King, R.M. (1986). Bisabolone derivatives and sesquiterpene lactones from *Centaurea* species. *Planta Medica*, 52(05), 399-401.
- Jang, S.N., Kawachi, I., Chang, J., Boo, K., Shin, H.G., Lee, H., Cho, S.I. (2009). Marital status, gender, and depression: Analysis of the baseline survey of the Korean Longitudinal Study of Ageing (KLoSA). *Social Science & Medicine*, 69(11), 1608-1615.
- Jefferys, D., Funder, J. (1994). The effect of water temperature on immobility in the forced swimming test in rats. *European Journal of Pharmacology*, 253(1-2), 91-94.

- Jesberger, J.A., Richardson, J.S. (1988). Brain output dysregulation induced by olfactory bulbectomy: An approximation in the rat of major depressive disorder in humans. *International Journal of Neuroscience*, 38(3-4), 241-265.
- Jin, H.G., Zhou, M., Jin, Q.H., Liu, B.Y., Guan, L.P. (2017). Antidepressant-like effects of saringosterol, a sterol from *Sargassum fusiforme* by performing *in vivo* behavioral tests. *Medicinal Chemistry Research*, 26(5), 909-915.
- Joffe, R.T., Singer, W., Levitt, A.J., MacDonald, C. (1993). A placebo-controlled comparison of lithium and triiodothyronine augmentation of tricyclic antidepressants in unipolar refractory depression. *Archives of General Psychiatry*, 50(5), 387-393.
- Joffe, R.T., Sokolov, S.T.H. (2000). Thyroid hormone treatment of primary unipolar depression: A review. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 3(2), 143-147.
- Jones, K.A., Thomsen, C. (2013). The role of the innate immune system in psychiatric disorders. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 53, 52-62.
- Kahl, K.G., Bens, S., Ziegler, K., Rudolf, S., Dibbelt, L., Kordon, A., Schweiger, U. (2006). Cortisol, the cortisol-dehydroepiandrosterone ratio, and pro-inflammatory cytokines in patients with current major depressive disorder comorbid with borderline personality disorder. *Biological Psychiatry*, 59(7), 667-671.
- Kakegawa, K., Kaneko, Y., Hattori, E., Koike, K., Takeda, K. (1987). Cell cultures of *Centaurea cyanus* produce malonated anthocyanin in UV light. *Phytochemistry*, 26(8), 2261-2263.
- Kamanzi, K., Raynaud, J. (1977). Les pigments anthocyaniques des fleurs de *Centaurea montana* et de *Centaurea lugdunensis* (Composees). *Plantes médicinales et phytothérapie*, 11, 289-293.
- Kamanzi, K., Raynaud, J., Voirin, B. (1982). The flavonoid glycosides from *Centaurea melitensis* L. (Compositae) (Vol. 37). Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag GmbH Pharmazeutisccarl Mannich STR, 454-455.
- Kamanzi, K., Raynaud, J., Voirin, B. (1983a). The C-glycosyl flavonoids in flowers of *Centaurea melitensis* L. (Compositae). *Plantes médicinales et phytothérapie*, 47-51.
- Kamanzi, K., Raynaud, J., Voirin, B. (1983b). The flavonoid C-glycosides from the flowers of *Centaurea solstitialis* L. (Compositae). *Pharmazie*, 38(7), 494-495.
- Kamanzi, K., Voirin, B., Raynaud, J. (1983c). The methoxyl flavonoids in flowers of *Centaurea solstitialis* L.(Compositae). *Plantes Médicinales et Phytothérapie*, 17(1), 52-56.
- Kapur, S., Mann, J.J. (1992). Role of the dopaminergic system in depression. *Biological Psychiatry*, 32(1), 1-17.
- Karamenderes, C., Khan, S., Tekwani, B.L., Jacob, M.R., Khan, I.A. (2006). Antiprotozoal and antimicrobial activities of *Centaurea* species Growing in Turkey. *Pharmaceutical Biology*, 44(7), 534-539.

- Karamenderes, C., Konyalıoğlu, S., Khan, S., Khan, I.A. (2007). Total phenolic contents, free radical scavenging activities and inhibitory effects on the activation of NF- κ B of eight *Centaurea* L. species. *Phytotherapy Research*, 21(5), 488-491.
- Karawya, M.S., Hilal, S.H., Hifnawy, M.S., El-Hawary, S.S. (1975). Isolation and preliminary pharmacological and microbiological screening of cnicin from *Centaurea calcitrapa* L. growing in Egypt. *Egyptian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 445-455.
- Karege, F., Perret, G., Bondolfi, G., Schwald, M., Bertschy, G., Aubry, J.M. (2002). Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Research*, 109(2), 143-148.
- Kargioğlu, M., Cenkci, S., Serteser, A., Evliyaoğlu, N., Konuk, M., Kök, M.S., Bağcı, Y. (2008). An ethnobotanical survey of Inner-West Anatolia, Turkey. *Human Ecology*, 36(5), 763-777.
- Karimi, G.R., Hosseinzadeh, H., Khalegh, P.P. (2001). Study of antidepressant effect of aqueous and ethanolic extract of *Crocus sativus* in mice. *The Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 4, 11-15.
- Kasckow, J.W., Baker, D., Geraciotti, T.D. (2001). Corticotropin-releasing hormone in depression and post-traumatic stress disorder. *Peptides*, 22(5), 845-851.
- Kasper, S., McEwen, B.S. (2008). Neurobiological and clinical effects of the antidepressant tianeptine. *CNS Drugs*, 22(1), 15-26.
- Kaval, I., Behçet, L., Çakılcıoğlu, U. (2014). Ethnobotanical study on medicinal plants in Gecitli and its surrounding (Hakkari-Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 155(1), 171-184.
- Kaya, B., Kaya, M. (2007). 1960'lardan günümüze depresyonun epidemiyolojisi: Tarihsel bir bakış. *Klinik Psikiyatri*, 10(6), 3-10.
- Keller, J., Gomez, R., Williams, G., Lembke, A., Lazzeroni, L., Murphy, G.M., Schatzberg, A.F. (2017). HPA axis in major depression: Cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition. *Molecular Psychiatry*, 22(4), 527-536.
- Keller, M.B. (2003). Past, present, and future directions for defining optimal treatment outcome in depression: Remission and beyond. *Journal of the American Medical Association*, 289(23), 3152-3160.
- Kelly, J.P., Wrynn, A.S., Leonard, B.E. (1997). The olfactory bulbectomized rat as a model of depression: An update. *Pharmacology & Therapeutics*, 74(3), 299-316.
- Kelly, J.R., Borre, Y., Brien, C.O., Patterson, E., El Aidy, S., Deane, J., Kennedy, P.J., Beers, S., Scott, K., Moloney, G., Hoban, A.E., Scott, L., Fitzgerald, P., Ross, P., Stanton, C., Clarke, G., Cryan, J.F., Dinan, T.G. (2016). Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *Journal of Psychiatric Research*, 82, 109-118.

- Kelly, W.F., Checkley, S.A., Bender, D.A., Mashiter, K. (1983). Cushing's syndrome and depression: A prospective study of 26 patients. *The British Journal of Psychiatry*, 142, 16-19.
- Kendell, S.F., Krystal, J.H., Sanacora, G. (2005). GABA and glutamate systems as therapeutic targets in depression and mood disorders. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 9(1), 153-168.
- Kenis, G., Maes, M. (2002). Effects of antidepressants on the production of cytokines. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 5(4), 401-412.
- Kessler, R.C., Bromet, E.J. (2013). The epidemiology of depression across cultures. *Annual Review of Public Health*, 34, 119-138.
- Kessler, R.C., Wang, P.S. (2002). Epidemiology of depression. *Handbook of depression*, 2, 5-22.
- Kew, J.N., Kemp, J.A. (2005). Ionotropic and metabotropic glutamate receptor structure and pharmacology. *Psychopharmacology*, 179(1), 4-29.
- Khanavi, M., Ahmadi, R., Rajabi, A., Arfaee, S.J., Hassanzadeh, G., Khademi, R., Hadjiakhoondi, A., Beyer, C., Sharifzadeh, M. (2012). Pharmacological and histological effects of *Centaurea bruguierana* ssp. *belangerana* on indomethacin-induced peptic ulcer in rats. *Journal of Natural Medicines*, 66(2), 343-349.
- Khanna, S., Tosh, P.K. (2014). A clinician's primer on the role of the microbiome in human health and disease. *Mayo Clinic Proceedings*, 89(1), 107-114.
- Kharade, S.M., Gumate, D.S., Patil, V.M., Kokane, S.P., Naikwade, N.S. (2011). Behavioral and biochemical studies of seeds of *Coriandrum sativum* in various stress models of depression. *International Journal of Current Research and Review*, 3(3), 4-11.
- Kiewert, C., Kumar, V., Hildmann, O., Rueda, M., Hartmann, J., Naik, R.S., Klein, J. (2007). Role of GABAergic antagonism in the neuroprotective effects of bilobalide. *Brain Research*, 1128(1), 70-78.
- Kılıç, Ö. (2013). Essential oil compounds of three *Centaurea* L. taxa from Turkey and their chemotaxonomy. *Journal of Medicinal Plants Research*, 7(19), 1344-1350.
- Kinghorn, A.D. (2001). Pharmacognosy in the 21st century. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 53(2), 135-148.
- Klein, D.N., Schatzberg, A.F., McCullough, J.P., Dowling, F., Goodman, D., Howland, R.H., Markowitz, J.C., Smith, C., Thase, M.E., Rush, A.J., LaVange, L., Harrison, W.M., Keller, M.B. (1999). Age of onset in chronic major depression: Relation to demographic and clinical variables, family history, and treatment response. *Journal of Affective Disorders*, 55(2-3), 149-157.
- Koca, U., Süntar, İ.P., Keleş, H., Yeşilada, E., Akkol, E.K. (2009). *In vivo* anti-inflammatory and wound healing activities of *Centaurea iberica* Trev. ex Spreng. *Journal of Ethnopharmacology*, 126(3), 551-556.

- Kramer, M.S., Cutler, N., Feighner, J., Shrivastava, R., Carman, J., Sramek, J.J., Reines, S.A., Liu, G.H., Snavely, D., Wyatt-Knowles, E., Hale, J.J., Mills, S.G., MacCoss, M., Swain, C.J., Harrison, T., Hill, R.G., Hefti, F., Scolnick, E.M., Cascieri, M.A., Chicchi, G.G., Sadowski, S., Williams, A.R., Hewson, L., Smith, D., Carlson, E.J., Hargreaves, R.J., Rupniak, N.M.J. (1998). Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors. *Science*, 281(5383), 1640-1645.
- Kramer, M.S., Winokur, A., Kelsey, J., Preskorn, S.H., Rothschild, A.J., Snavely, D., Ghosh, K., Ball, W.A., Reines, S.A., Munjack, D., Apter, J.T., Cunningham, L., Kling, M., Bari, M., Getson, A., Lee, Y. (2004). Demonstration of the efficacy and safety of a novel substance P (NK1) receptor antagonist in major depression. *Neuropsychopharmacology*, 29(2), 385-392.
- Kulkarni, S.K., Bhutani, M.K., Bishnoi, M. (2008). Antidepressant activity of curcumin: Involvement of serotonin and dopamine system. *Psychopharmacology*, 201(3), 435-442.
- Kurmaz, B.V. (1962). Chemical investigations on *Centaurea breviceps* Iljin alkaloids. *Farmatsevtichnyi Zhurnal*, 17, 40-44.
- Kuzovkov, A.D., Massagetov, P.S., Bogomazova, R.I. (1953). Issledovanie alkaloidov rasteniya *Stizolophus balsamita* (Lam.). *Zhurnal Obshchei Khimii*, 23(1), 157-158.
- Lanfume, L., Mannoury La Cour, C., Froger, N., Hamon, M. (2000). 5-HT-HPA interactions in two models of transgenic mice relevant to major depression. *Neurochemical Research*, 25(9-10), 1199-1206.
- Lassalle, J.M., Halley, H., Roullet, P. (1994). Analysis of behavioral and hippocampal variation in congenic albino and pigmented Balb mice. *Behavior Genetics*, 24(2), 161-169.
- Lazari, D.M., Skaltsa, H.D., Constantinidis, T. (1999). Volatile constituents of *Centaurea raphanina* Sm. subsp. *mixta* (DC.) Runemark and *C. spruneri* Boiss. & Heldr. (Asteraceae), growing wild in Greece. *Flavour and Fragrance Journal*, 14(6), 415-418.
- Lazari, D.M., Skaltsa, H.D., Constantinidis, T. (2000). Volatile constituents of *Centaurea pelia* DC., *C. thessala* Hausskn. subsp. *drakiensis* (Freyn & Sint.) Georg. and *C. zuccariniana* DC. from Greece. *Flavour and Fragrance Journal*, 15(1), 7-11.
- Lee, B.H., Kim, H., Park, S.H., Kim, Y.K. (2007). Decreased plasma BDNF level in depressive patients. *Journal of Affective Disorders*, 101(1-3), 239-244.
- Lee, B.H., Myint, A.M., Kim, Y.K. (2010). Psychotropic drugs on in vitro brain-derived neurotrophic factor production in whole blood cell cultures from healthy subjects. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 30(5), 623-627.
- Lehtinen, V., Joukamaa, M. (1994). Epidemiology of depression: Prevalence, risk-factors and treatment situation. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 89, 7-10.
- LeMoal, M., Simon, H. (1991). Mesocorticolimbic dopamine network: Functional and regulatory roles. *Physiological Reviews*, 71, 155-234.

- Lentes, K.U., Hinney, A., Ziegler, A., Rosenkranz, K., Wurmser, H., Barth, N., Jacob, K., Coners, H., Mayer, H., Grzeschik, K.H., Schafer, H., Remschmidt, H., Pirke, K.M., Hebebrand, J. (1997). Evaluation of a CYS23SER mutation within the human 5-HT_{2C} receptor gene: No evidence for an association of the mutant allele with obesity or underweight in children, adolescents and young adults. *Life Sciences*, 61(1), 19-116.
- Leuner, K., Li, W., Amaral, M.D., Rudolph, S., Calfa, G., Schuwald, A.M., Harteneck, C., Inoue, T., Pozzo-Miller, L. (2013). Hyperforin modulates dendritic spine morphology in hippocampal pyramidal neurons by activating Ca⁺² permeable TRPC6 channels. *Hippocampus*, 23(1), 40-52.
- Lewinsohn, P.M., Rohde, P., Seeley, J.R. (1998). Major depressive disorder in older adolescents: Prevalence, risk factors, and clinical implications. *Clinical Psychology Review*, 18(7), 765-794.
- Li, Y., Ming, Y., Li, Y., Yimin, Z., Zhipou, L. (2000). Antidepressant effect of quercetin 3-O-apiosyl (1→2)-(rhamnosyl(1→6))-glucoside in mice. *Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology*, 14, 125-127.
- Lin, S.H., Chou, M.L., Chen, W.C., Lai, Y.S., Lu, K.H., Hao, C.W., Sheen, L.Y. (2015). A medicinal herb, *Melissa officinalis* L. ameliorates depressive-like behavior of rats in the forced swimming test via regulating the serotonergic neurotransmitter. *Journal of Ethnopharmacology*, 175, 266-272.
- Lloyd, K.G., Zivkovic, B., Scatton, B., Morselli, P.L., Bartholini, G. (1989). The GABAergic hypothesis of depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 13(3-4), 341-351.
- Lokuge, S., Frey, B.N., Foster, J.A., Soares, C.N., Steiner, M. (2011). Depression in women: Windows of vulnerability and new insights into the link between estrogen and serotonin. *Journal of Clinical Psychiatry*, 72(11), 1563-1569.
- Lonergan, G., Routsi, E., Georgiadis, T., Agelis, G., Hondrelis, J., Matsoukas, J., Larsen, L.K., Caplan, F.R. (1992). Isolation, NMR studies, and biological activities of onopordopicrin from *Centaurea sonchifolia*. *Journal of Natural Products*, 55(2), 225-228.
- Lopez, J.F., Vazquez, D.M., Chalmers, D.T., Watson, S.J. (1997). Regulation of 5-HT receptors and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Implications for the neurobiology of suicide. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 836, 106-134.
- Lu, B., Pang, P.T., Woo, N.H. (2005). The yin and yang of neurotrophin action. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(8), 603-614.
- Lucki, I. (1997). The forced swimming test as a model for core and component behavioral effects of antidepressant drugs. *Behavioural Pharmacology*, 8(6-7), 523-532.
- Lyte, M. (2011). Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: Microbial endocrinology in the design and use of probiotics. *Bioassays*, 33(8), 574-581.

- Macedo, D., Chaves, A.J.M., De Sousa, C.N.S., Quevedo, J., Barichello, T., Nobre, H.V., De Lucena, D.F. (2017). Antidepressants, antimicrobials or both? Gut microbiota dysbiosis in depression and possible implications of the antimicrobial effects of antidepressant drugs for antidepressant effectiveness. *Journal of Affective Disorders*, 208, 22-32.
- Machado, D.G., Bettio, L.E., Cunha, M.P., Santos, A.R., Pizzolatti, M.G., Brighente, I.M., Rodrigues, A.L. (2008). Antidepressant-like effect of rutin isolated from the ethanolic extract from *Schinus molle* L. in mice: Evidence for the involvement of the serotonergic and noradrenergic systems. *European Journal of Pharmacology*, 587, 163-168.
- Machado, D.G., Bettio, L.E.B., Cunha, M.P., Capra, J.C., Dalmarco, J.B., Pizzolatti, M.G., Rodrigues, A.L.S. (2009). Antidepressant-like effect of the extract of *Rosmarinus officinalis* in mice: Involvement of the monoaminergic system. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 33(4), 642-650.
- Machado, D.G., Cunha, M.P., Neis, V.B., Balen, G.O., Colla, A., Bettio, L.E.B., Oliveira, A., Pazini, F.L., Dalmarco, J.B., Simionatto, E.L., Pizzolatti, M.G., Rodrigues, A.L.S. (2013). Antidepressant-like effects of fractions, essential oil, carnosol and betulinic acid isolated from *Rosmarinus officinalis* L. *Food Chemistry*, 136(2), 999-1005.
- Maier, S.F. (1984). Learned helplessness and animal models of depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 8(3), 435-446.
- Maj, J., Rogoz, Z., Skuza, G., Sowinska, H. (1992). Effects of MK-801 and antidepressant drugs in the forced swimming test in rats. *European Neuropsychopharmacology*, 2(1), 37-41.
- Mantyh, P.W., Hunt, S.P., Maggio, J.E. (1984). Substance-P receptors: Localization by light microscopic autoradiography in rat brain using [H-3]SP as the radioligand. *Brain Research*, 307(1-2), 147-165.
- Masoko, P., Nemudzivhadi, V. (2015). Isolation and chemical structural characterization of the mixture of two related phytosterols from *Ricinus communis* L. (Euphorbiaceae) leaves. *European Journal of Medicinal Plants*, 10(2), 1-11.
- Masso, J.L., Bertran, M.N., Adzet, T. (1979). Contribution to the chemical and pharmacological study of some species of *Centaurea*. *Plantes Médicinales et Phytothérapie*, 13(1), 41-45.
- Mathiazhagan, S., Anand, S., Parthiban, R., Sankaranarayanan, B. (2013). Antidepressant-like effect of ethanolic extract from *Caryophyllus aromaticus* in albino rats. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*, 4(2), 37-40.
- Maxia, A., Lancioni, M.C., Balia, A.N., Alborghetti, R., Pieroni, A., Loi, M.C. (2008). Medical ethnobotany of the Tabarkins, a Northern Italian (Ligurian) minority in south-western Sardinia. *Genetic Resources and Crop Evolution*, 55(6), 911-924.
- McIntosh, E., Gillanders, D., Rodgers, S. (2010). Rumination, goal linking, daily hassles and life events in major depression. *Clinical Psychology & Psychotherapy*, 17(1), 33-43.

- Meng, X., Zeng, N., Zhang, Y., Lai, X., Ren, C., Cheng, L. (1996). Effect of active constituents of *Herba Epimedii* on hypothalamic monoamine neurotransmitters and other brain functions in aging rats. *Zhongguo Zhong yao za zhi= Zhongguo zhongyao zazhi= China Journal of Chinese Materia Medica*, 21(11), 683-685.
- Merrill, G.B., Stevens, K.L. (1985). Sesquiterpene lactones from *Centaurea solstitialis*. *Phytochemistry*, 24(9), 2013-2018.
- Mhalla, D., Bouassida, K.Z., Chawech, R., Bouaziz, A., Makni, S., Jlaiel, L., Tounsi, S., Jarraya, R.M., Trigui, M. (2018). Antioxidant, hepatoprotective, and antidepressant effects of *Rumex tingitanus* extracts and identification of a novel bioactive compound. *Biomed Research International*, 3, 5-11.
- Miller, A.H., Maletic, V., Raison, C.L. (2009). Inflammation and its discontents: The role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biological Psychiatry*, 65(9), 732-741.
- Moghaddam, B., Bolinao, M.L., Steinbehrens, B., Sapolsky, R. (1994). Glucocorticoids mediate the stress-induced extracellular accumulation of glutamate. *Brain Research*, 655(1-2), 251-254.
- Monya, M. (1971). Caffeoylquinic derivative contents in plant species of the *Centaurea* genus. *Farmacia*, 19, 45-50.
- Muñoz, M., Barrera, E., Meza, I. (1981). *El uso medicinal y alimenticio de plantas nativas y naturalizadas en Chile*. Chile: Publicacion ocasional, 32-33.
- Muraveva, D.A., and Bubenchikova, V.N. (1986). Phenolcarboxylic acids of *Centaurea cyanus* flowers. *Akademiya Nauk Uzbekskoi Ssr Ul Kuibysheva* 15, Tashkent, Uzbekistan, 107-108.
- Musselman, D.L., Nemeroff, C.B. (1996). Depression and endocrine disorders: Focus on the thyroid and adrenal system. *The British Journal of Psychiatry*(30), 123-128.
- Mükemre, M., Behçet, L., Çakılcıoğlu, U. (2015). Ethnobotanical study on medicinal plants in villages of Catak (Van-Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 166, 361-374.
- Nair, N.P., Sharma, M. (1989). Neurochemical and receptor theories of depression. *Psychiatric journal of the University of Ottawa*, 14(2), 328-341.
- Navarro, J.J., Caballero, M.C., Moran, J.R., Medarde, M., Grande, M., Anaya, J. (1990). Guaianolides and eudesmanolides from *Centaurea ornata*. *Journal of Natural Products*, 53(3), 573-578.
- Negrete, R.E., Backhouse, N., Bravo, B., Erazo, S., Garcia, R., Avendano, S. (1987). Some flavonoids of *Centaurea floccosa* Hook and Arn. *Plantas Medicinales et Phytothérapie*, 21(2), 168-172.
- Negrete, R.E., Backhouse, N., Martin, A.S., Cassels, B.K., Hartmann, R., Breitmaier, E. (1988a). Guaianolides from *Centaurea chilensis* and *Centaurea floccosa*. (Vol. 112). Heidelberg, Germany: Dr Alfred Huthig Verlag, 144-146.

- Negrete, R.E., Latorre, I., Backhouse, N., Pena, R., Delporte, C. (1988b). Anatomical and phytochemical studies. Flavonoids and a lactone from *Centaurea chilensis* Hooker and Arnold. *Plantes Médicinales et Phytothérapie*, 22(1), 1-10.
- Negrette, R.E., Backhouse, N., Avendano, S., San Martin, A. (1984). Dehydrocostus lactone and 8 β -hydroxydehydrocostus lactone from *Centaurea chilensis* Hook and Arn. *Plantes Médicinales et Phytothérapie*, 18(4), 226-232.
- Nemeroff, C.B., Owens, M.J., Bissette, G., Andorn, A.C., Stanley, M. (1988). Reduced corticotropin releasing factor binding sites in the frontal cortex of suicide victims. *Archives of General Psychiatry*, 45(6), 577-579.
- Nesse, R.M. (2000). Is depression an adaptation? *Archives of General Psychiatry*, 57(1), 14-20.
- Nestler, E.J., Alreja, M., Aghajanian, G.K. (1999). Molecular control of locus coeruleus neurotransmission. *Biological Psychiatry*, 46, 1131-1139.
- Nestler, E.J., Gould, E., Manji, H., Bunican, M., Duman, R.S., Greshenfeld, H.K., Hen, R., Koester, S., Lederhendler, I., Meaney, M., Robbins, T., Winsky, L., Zalcman, S. (2002). Preclinical models: Status of basic research in depression. *Biological Psychiatry*, 52(6), 503-528.
- Newman, D.J., Cragg, G.M., Snader, K.M. (2000). The influence of natural products upon drug discovery. *Natural Product Reports*, 17(3), 215-234.
- Noble, R.E. (2005). Depression in women. *Metabolism-Clinical and Experimental*, 54(5), 49-52.
- Noldner, M., Schotz, K. (2002). Rutin is essential for the antidepressant activity of *Hypericum perforatum* extracts in the forced swimming test. *Planta Medica*, 68(7), 577-580.
- Nowak, G., Drożdż, B., Holub, M., Budesinsky, M., Sman, D. (1986a). Sesquiterpene lactones. XXXI. New guaianolides in *Centaurea bella* Trautv. and *Centaurea adjarica* Alb. *Acta Societatis Botanicorum Poloniae*, 55(2), 227-231.
- Nowak, G., Drozd, B., Holub, M., Lagodzinska, A. (1986b). Sesquiterpene lactones. XXXIII. Guaianolides in the subgenus *Psephellus* Cass. Schmalh. Genus *Centaurea*. *Acta Societatis Botanicorum Poloniae*, 55(4), 629-638.
- Nowak, G., Drozd, B., Kroszczyński, W., Holub, M. (1986c). Sesquiterpene lactones. XXIX. Cynaropicrin in species of the subtribe *Centaureinae* *Acta Societatis Botanicorum Poloniae*, 55(1), 17-22.
- Nutt, D.J., Baldwin, D.S., Clayton, A.H., Elgie, R., Lecrubier, Y., Montejó, A.L., Papakostas, G.I., Souery, D., Trivedi, M.H., Tylee, A. (2006). The role of dopamine and norepinephrine in depression and antidepressant treatment. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67, 46-49.
- O'Neil, M.F., Moore, N.A. (2003). Animal models of depression: Are there any? *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 18(4), 239-254.

- O'Connor, T.G., Cameron, J.L. (2006). Translating research findings on early experience to prevention: Animal and human evidence on early attachment relationships. *American Journal of Preventive Medicine*, 31(6), 175-181.
- Ohno, N., Hirae, H., Yoshioka, H., Dominguez, X.A., Mabry, T.J. (1973). Cynaropicrin: A sesquiterpene lactone from *Centaurea americana*. *Phytochemistry*, 12(1), 221-222.
- Okuyama, S., Chaki, S., Kawashima, N., Suzuki, Y., Ogawa, S.I., Nakazato, A., Kumagai, T., Okubo, T., Tomisawa, K. (1999). Receptor binding, behavioral, and electrophysiological profiles of nonpeptide corticotropin-releasing factor subtype 1 receptor antagonists CRA1000 and CRA1001. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 289(2), 926-935.
- Öksüz, S., Ayyıldız, H. (1986). Sesquiterpene lactones from *Centaurea coronopifolia*. *Phytochemistry*, 25(2), 535-537.
- Öksüz, S., Halfon, B., Terem, B. (1988). Flavonoids of *Centaurea cuneifolia*. *Planta Medica*, 54(01), 89.
- Öksüz, S., Putun, E. (1983). Guaianolides from *Centaurea kotschyi*. *Phytochemistry*, 22(11), 2615-2616.
- Öksüz, S., Putun, E. (1987). Flavonoids of *Centaurea kotschyi* var. *kotschyi*. *Türk Kimya Dergisi*, 11, 66-71.
- Öksüz, S., Ulubelen, A., Aynechi, Y., Wagner, H. (1982). A guaianolide from *Centaurea behen*. *Phytochemistry*, 21(11), 2747-2749.
- Özçelik, B., Gürbüz, I., Karaoğlu, T., Yeşilada, E. (2009). Antiviral and antimicrobial activities of three sesquiterpene lactones from *Centaurea solstitialis* L. ssp. *solstitialis*. *Microbiological Research*, 164(5), 545-552.
- Özdemir, E., Alpınar, K. (2015). An ethnobotanical survey of medicinal plants in western part of central Taurus Mountains: Aladaglar (Nigde - Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 166, 53-65.
- Öztürk, M., Altay, V. (2017). *An overview of the endemic medicinal and aromatic plants of Türkiye - Conservation and sustainable use*. Conference: 1st International Congress on Medicinal and Aromatic Plants - "Natural and Healthy Life", Konya/Turkey, 11-39.
- Paizanis, E., Renoir, T., Lelievre, V., Saurini, F., Melfort, M., Gabriel, C., Barden, N., Mocaer, E., Hamon, M., Lanfumey, L. (2010). Behavioural and neuroplastic effects of the new-generation antidepressant agomelatine compared to fluoxetine in glucocorticoid receptor-impaired mice. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 13(6), 759-774.
- Pandey, G.N., Dwivedi, Y. (2007). Noradrenergic function in suicide. *Archives of Suicide Research*, 11(3), 235-246.

- Pap, D., Gonda, X., Molnar, E., Lazary, J., Benko, A., Downey, D., Thomas, E., Chase, D., Toth, Z.G., Mekli, K., Platt, H., Payton, A., Elliott, R., Anderson, I.M., Deakin, J.F., Bagdy, G., Juhasz, G. (2012). Genetic variants in the catechol-o-methyltransferase gene are associated with impulsivity and executive function: Relevance for major depression. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 159B(8), 928-940.
- Pariante, C.M., Lightman, S.L. (2008). The HPA axis in major depression: Classical theories and new developments. *Trends in Neurosciences*, 31(9), 464-468.
- Park, S.H., Sim, Y.B., Han, P.L., Lee, J.K., Suh, H.W. (2010). Antidepressant-like effect of kaempferol and quercitrin, isolated from *Opuntia ficus indica* var. *saboten*. *Experimental Neurobiology*, 19(1), 30-38.
- Peet, M., Behagel, H. (1978). Mianserin: A decade of scientific development. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 5(1), 5-9.
- Pepeschi, R., McClure, D.J. (1971). Homovanillic and 5-hydroxyindoloacetic acid in cerebrospinal fluid of depressed patients. *Archives of General Psychiatry*, 25, 354-358.
- Petit-Demouliere, B., Chenu, F., Bourin, M. (2005). Forced swimming test in mice: A review of antidepressant activity. *Psychopharmacology*, 177(3), 245-255.
- Pettibone, D.J., Totaro, J.A., Pflueger, A.B. (1984). Tetrabenazine-induced depletion of brain monoamines: Characterization and interaction with selected antidepressants. *European Journal of Pharmacology*, 102(3-4), 425-430.
- Petty, F. (1995). Gaba and mood disorders: A brief review and hypothesis. *Journal of Affective Disorders*, 34(4), 275-281.
- Phukan, S., Adhikari, K. (2017). Study of the antidepressant and antinociceptive activity of ethanolic extract of rhizomes of *Zingiber officinale* in experimental animals. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 8(7), 3004-3009.
- Picher, M.T., Seoane, E., Tortajada, A. (1984). Flavones, sesquiterpene lactones and glycosides isolated from *Centaurea aspera* var. *stenophylla*. *Phytochemistry*, 23(9), 1995-1998.
- Picher, T., Seoane, E., Tortajada, A. (1985). Components of hexane extract of the flowers of *Centaurea aspera* L. subsp. *stenophylla* (Dufour) Nyman. *Anales De Quimica Serie C-Quimica Organica Y Bioquimica*, 81(3), 211-213.
- Pieroni, A., Janiak, V., Durr, C.M., Ludeke, S., Trachsel, E., Heinrich, M. (2002). *In vitro* antioxidant activity of non-cultivated vegetables of ethnic Albanians in Southern Italy. *Phytotherapy Research*, 16(5), 467-473.
- Pierre, L.L., Moses, M.N. (2015). Isolation and characterisation of stigmasterol and beta-sitosterol from *Odontonema strictum* (Acanthaceae). *Journal of Innovations in Pharmaceuticals and Biological Sciences*, 2(1), 88-95.
- Pin, J.P., Duvoisin, R. (1995). The metabotropic glutamate receptors: Structure and functions. *Neuropharmacology*, 34(1), 1-26.

- Pirbalouti, A.G., Momeni, M., Bahmani, M. (2013). Ethnobotanical study of medicinal plants used by Kurd tribe in Dehloran and Abadan Districts, Ilam Province, Iran. *African Journal of Traditional Complementary and Alternative Medicines*, 10(2), 368-385.
- Pitchot, W., Herrera, C., Ansseau, M. (2001). HPA axis dysfunction in major depression: Relationship to 5-HT_{1A} receptor activity. *Neuropsychobiology*, 44(2), 74-77.
- Polat, R., Çakılcıoğlu, U., Kaltahoğlu, K., Ulasan, M.D., Türkmen, Z. (2015). An ethnobotanical study on medicinal plants in Espiye and its surrounding (Giresun-Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 163, 1-11.
- Polat, R., Çakılcıoğlu, U., Satıl, F. (2013). Traditional uses of medicinal plants in Solhan (Bingöl-Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 148(3), 951-963.
- Polyakova, M., Schroeter, M.L., Elzinga, B.M., Holiga, S., Schoenknecht, P., De Kloet, E.R., Molendijk, M.L. (2015). Brain-derived neurotrophic factor and antidepressive effect of electroconvulsive therapy: Systematic review and meta-analyses of the preclinical and clinical literature. *PLoS One*, 10(11), 1-18.
- Porsolt, R.D., Le Pichon, M., Jalfre, M. (1977). Depression: A new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature*, 266(5604), 730-732.
- Prell, G.D., Green, J.P. (1986). Histamine as a neuroregulator. *Annual Review of Neuroscience*, 9, 209-254.
- Prenner, L., Sieben, A., Zeller, K., Weiser, D., Haberlein, H. (2007). Reduction of high-affinity beta(2)-adrenergic receptor binding by hyperforin and hyperoside on rat C6 glioblastoma cells measured by fluorescence correlation spectroscopy. *Biochemistry*, 46(17), 5106-5113.
- Prins, J., Olivier, B., Korte, S.M. (2011). Triple reuptake inhibitors for treating subtypes of major depressive disorder: The monoamine hypothesis revisited. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 20(8), 1107-1130.
- Puech, A.J., Chermat, R., Poncelet, M., Doare, L., Simon, P. (1981). Antagonism of hypothermia and behavioral response to apomorphine: A simple, rapid and discriminating test for screening antidepressants and neuroleptics. *Psychopharmacology*, 75(1), 84-91.
- Raedler, T.J. (2011). Inflammatory mechanisms in major depressive disorder. *Current Opinion in Psychiatry*, 24(6), 519-525.
- Ragab, E.A., Hosny, M., Kadry, H.A., Ammar, H.A. (2010). Flavanone glycosides from *Gleditsia caspia*. *Journal of Natural Products*, 3, 35-46.
- Rahmati, B., Kiasalari, Z., Roghani, M., Khalili, M., Ansari, F. (2017). Antidepressant and anxiolytic activity of *Lavandula officinalis* aerial parts hydroalcoholic extract in scopolamine-treated rats. *Pharmaceutical Biology*, 55(1), 958-965.

- Redrobe, J.P., Dumont, Y., Fournier, A., Baker, G.B., Quirion, R. (2005). Role of serotonin (5-HT) in the antidepressant-like properties of neuropeptide Y (NPY) in the mouse forced swim test. *Peptides*, 26(8), 1394-1400.
- Remick, R.A. (1988). Anticholinergic side effects of tricyclic antidepressants and their management. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 12(2-3), 225-231.
- Reuss, S., Hurlbut, E.C., Speh, J.C., Moore, R.Y. (1990). Neuropeptide-Y localization in telencephalic and diencephalic structures of the ground-squirrel brain. *American Journal of Anatomy*, 188(2), 163-174.
- Rinwa, P., Kumar, A. (2013). Quercetin suppress microglial neuroinflammatory response and induce antidepressant-like effect in olfactory bulbectomized rats. *Neuroscience*, 255, 86-98.
- Rios, J.L., Recio, M.C., Giner, R.M., Manez, S. (1996). An update review of saffron and its active constituents. *Phytotherapy Research*, 10(3), 189-193.
- Rosler, H., Star, A.E., Mabry, T.J. (1971). New 6-methoxyflavonols from *Centaurea jacea*. *Phytochemistry*, 10(2), 450-451.
- Rosselli, S., Bruno, M., Maggio, A., Raccuglia, R.A., Bancheva, S., Senatore, F., Formisano, C. (2009). Essential oils from the aerial parts of *Centaurea cuneifolia* Sibth. & Sm. and *C. euxina* Velen., two species growing wild in Bulgaria. *Biochemical Systematics and Ecology*, 37(4), 426-431.
- Roth, T.L., Lubin, F.D., Funk, A.J., Sweatt, J.D. (2009). Lasting epigenetic influence of early-life adversity on the BDNF gene. *Biological Psychiatry*, 65(9), 760-769.
- Rupniak, N.M., Kramer, M.S. (1999). Discovery of the antidepressant and anti-emetic efficacy of substance P receptor (NK1) antagonists. *Trends in Pharmacological Sciences*, 20(12), 485-490.
- Rustaiyan, A., Ardebili, S. (1984). New guaianolides from *Centaurea kandavanensis*. *Planta Medica*, 50(04), 363-364.
- Rustaiyan, A., Niknejad, A., Zdero, C., and Bohlmann, F. (1981). A guaianolide from *Centaurea behen*. *Phytochemistry*, 20(10), 2427-2429.
- Sakakibara, H., Yoshino, S., Kawai, Y., Terao, J. (2008). Antidepressant-like effect of onion (*Allium cepa* L.) powder in a rat behavioral model of depression. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 72(1), 94-100.
- Saki, K., Bahmani, M., Rafieian-Kopaei, M. (2014). The effect of most important medicinal plants on two important psychiatric disorders (anxiety and depression): A review. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 7, 34-42.
- Saleh, M.M., Awad, N., El-Kholy, S.A. (1981). Gas-chromatographic analysis of the volatile oil of *Centaurea moschata* L. *Egyptian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 22, 171-174.

- Salomon, R.M., Miller, H.L., Krystal, J.H., Heninger, G.R., Charney, D.S. (1997). Lack of behavioral effects of monoamine depletion in healthy subjects. *Biological Psychiatry*, 41(1), 58-64.
- Sarg, T., Eldahmy, S., Eldomiaty, M., Ateya, A. (1988). Guaianolides and other constituents from *Centaurea sinaica*. *Acta Pharmaceutica Hungarica*, 58(3), 129-133.
- Sarg, T.M., Eldomiaty, M., Eldahmy, S. (1987). Further guaianolides from *Centaurea aegyptiaca*. *Scientia Pharmaceutica*, 55, 107-110.
- Sargin, S.A. (2015). Ethnobotanical survey of medicinal plants in Bozyazi district of Mersin, Turkey. *Journal of Ethnopharmacology*, 173, 105-126.
- Sargin, S.A., Akçiçek, E., Selvi, S. (2013). An ethnobotanical study of medicinal plants used by the local people of Alaşehir (Manisa) in Turkey. *Journal of Ethnopharmacology*, 150(3), 860-874.
- Sargin, S.A., Selvi, S., Lopez, V. (2015). Ethnomedicinal plants of Sarigol district (Manisa), Turkey. *Journal of Ethnopharmacology*, 171, 64-84.
- Sasaki, K., El Omri, A., Kondo, S., Han, J., Isoda, H. (2013). *Rosmarinus officinalis* polyphenols produce anti-depressant like effect through monoaminergic and cholinergic functions modulation. *Behavioural Brain Research*, 238, 86-94.
- Sathiyamoorthy, P., Lugasi-Evgi, H., Schlesinger, P., Kedar, I., Gopas, J., Pollack, Y., Golan-Goldhirsh, A. (1999). Screening for cytotoxic and antimalarial activities in desert plants of the Negev and Bedouin market plant products. *Pharmaceutical Biology*, 37(3), 188-195.
- Schatzberg, A.F. (2003). Efficacy and tolerability of duloxetine, a novel dual reuptake inhibitor, in the treatment of major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64 (13), 30-37.
- Schiepers, O.J., Wichers, M.C., Maes, M. (2005). Cytokines and major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 29(2), 201-217.
- Schmidt, P.J., Nieman, L.K., Danaceau, M.A., Adams, L.F., Rubinow, D.R. (1998). Differential behavioral effects of gonadal steroids in women with and in those without premenstrual syndrome. *New England Journal of Medicine*, 338(4), 209-216.
- Schneider, B., Prvulovic, D. (2013). Novel biomarkers in major depression. *Current Opinion in Psychiatry*, 26(1), 47-53.
- Schwartz, J.C., Arrang, J.M., Garbarg, M., Pollard, H., Ruat, M. (1991). Histaminergic transmission in the mammalian brain. *Physiological Reviews*, 71(1), 1-51.
- Sen, S., Duman, R., Sanacora, G. (2008). Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: Meta-analyses and implications. *Biological Psychiatry*, 64(6), 527-532.

- Senatore, F., Arnold, N.A., Bruno, M. (2005). Volatile components of *Centaurea eryngioides* Lam. and *Centaurea iberica* Trev. var. *hermonis* Boiss. Lam, two Asteraceae growing wild in Lebanon. *Natural Product Research*, 19(8), 749-754.
- Senatore, F., Landolfi, S., Çelik, S., Bruno, M. (2006). Volatile components of *Centaurea calcitrapa* L. and *Centaurea sphaerocephala* L. ssp *sphaerocephala*, two Asteraceae growing wild in Sicily. *Flavour and Fragrance Journal*, 21(2), 282-285.
- Senatore, F., Rigano, D., De Fusco, R., Bruno, M. (2003). Volatile components of *Centaurea cineraria* L. subsp. *umbrosa* (Lacaita) Pign. and *Centaurea napifolia* L. (Asteraceae), two species growing wild in Sicily. *Flavour and Fragrance Journal*, 18(3), 248-251.
- Sezik, E., Yeşilada, E., Honda, G., Takaishi, Y., Takeda, Y., Tanaka, T. (2001). Traditional medicine in Turkey X. Folk medicine in Central Anatolia. *Journal of Ethnopharmacology*, 75(2-3), 95-115.
- Sezik, E., Yeşilada, E., Tabata, M., Honda, G., Takaishi, Y., Fujita, T., Tanaka, T., Takeda, Y. (1997). Traditional medicine in Turkey. VIII. Folk medicine in east Anatolia; Erzurum, Erzincan, Agri, Kars, Iğdir provinces. *Economic Botany*, 51(3), 195-211.
- Sezik, E., Zor, M., Yeşilada, E. (1992). Traditional medicine in Turkey II. Folk medicine in Kastamonu. *International Journal of Pharmacognosy*, 30(3), 233-239.
- Shen, Z.Y., Chen, Y., Huang, J.H., Hu, Z.W. (2004). The gene expression profile in hypothalamus-pituitary-adrenal-thymus (HPAT) axis from EF-treated old rats. *Chinese Journal of Immunology*, 20, 59.
- Sherman, A.D., Sacquitne, J.L., Petty, F. (1982). Specificity of the learned helplessness model of depression. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 16(3), 449-454.
- Shiah, I.S., Yatham, L.N. (1998). GABA function in mood disorders: An update and critical review. *Life Sciences*, 63(15), 1289-1303.
- Shoeb, A., Chowta, M., Pallemapati, G., Rai, A., Singh, A. (2013). Evaluation of antidepressant activity of vanillin in mice. *Indian Journal of Pharmacology*, 45(2), 141-144.
- Shoeb, M., Çelik, S., Jaspars, M., Kumarasamy, Y., MacManus, S., Nahar, L., Thoo-Lin, P., Sarker, S.D. (2005). Isolation, structure elucidation and bioactivity of schischkiniin, a unique indole alkaloid from the seeds of *Centaurea schischkinii*. *Tetrahedron*, 61(38), 9001-9006.
- Shoeb, M., MacManus, S.M., Jaspars, M., Trevidu, J., Nahar, L., Kong-Thoo-Lin, P., Sarker, S.D. (2006). Montamine, a unique dimeric indole alkaloid, from the seeds of *Centaurea montana* (Asteraceae), and its *in vitro* cytotoxic activity against the CaCo2 colon cancer cells. *Tetrahedron*, 62(48), 11172-11177.
- Si, B., Song, E. (2018). Recent advances in the detection of neurotransmitters. *Chemosensors*, 6(1), 1-24.

- Simon, N.M., McNamara, K., Chow, C.W., Maser, R.S., Papakostas, G.I., Pollack, M.H., Nierenberg, A.A., Fava, M., Wong, K.K. (2008). A detailed examination of cytokine abnormalities in Major Depressive Disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 18(3), 230-233.
- Sirvio, J., MacDonald, E. (1999). Central α 1-adrenoceptors: Their role in the modulation of attention and memory formation. *Pharmacology & Therapeutics*, 83(1), 49-65.
- Song, C., Leonard, B.E. (1995). The effect of olfactory bulbectomy in the rat, alone or in combination with antidepressants and endogenous factors, on immune function. *Human Psychopharmacology-Clinical and Experimental*, 10(1), 7-18.
- Song, C., Leonard, B.E. (2005). The olfactory bulbectomised rat as a model of depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 29(4-5), 627-647.
- Soulimani, R., Younos, C., Jarmouni, S., Bousta, D., Misslin, R., Mortier, F. (1997). Behavioural effects of *Passiflora incarnata* L. and its indole alkaloid and flavonoid derivatives and maltol in the mouse. *Journal of Ethnopharmacology*, 57(1), 11-20.
- Stahl, S.M. (1998). Mechanism of action of serotonin selective reuptake inhibitors: Serotonin receptors and pathways mediate therapeutic effects and side effects. *Journal of Affective Disorders*, 51(3), 215-235.
- Stahl, S.M., Pradko, J.F., Haight, B.R., Modell, J.G., Rockett, C.B., Learned-Coughlin, S. (2004). A review of the neuropharmacology of bupropion, a dual norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry*, 6(4), 159-166.
- Steckler, T., Holsboer, M. (1999). Corticotropin-releasing hormone receptor subtypes and emotion. *Biological Psychiatry*, 46(11), 1480-1508.
- Steiner, M., Dunn, E., Born, L. (2003). Hormones and mood: From menarche to menopause and beyond. *Journal of Affective Disorders*, 74(1), 67-83.
- Stephen, M. (2000). *Essential Psychopharmacology* (Vol. 5). England: Cambridge University Press, 488.
- Steru, L., Chermat, R., Thierry, B., Simon, P. (1985). The tail suspension test: A new method for screening antidepressants in mice. *Psychopharmacology*, 85(3), 367-370.
- Stevens, K.L. (1982). Sesquiterpene lactones from *Centaurea repens*. *Phytochemistry*, 21(5), 1093-1098.
- Stevens, K.L., Merrill, G.B. (1984). *The chemistry of allelopathy*. USA: ACS Symposium Series, 83-98.
- Stevens, K.L., Riopelle, R.J., Wong, R.Y. (1990). Repin, a sesquiterpene lactone from *Acroptilon repens* possessing exceptional biological activity. *Journal of Natural Products*, 53(1), 218-221.
- Stevens, K.L., Wong, R.Y. (1986). Structure of chlororepdiolide, a new sesquiterpene lactone from *Centaurea repens*. *Journal of Natural Products*, 49(5), 833-837.

- Stilling, R.M., Dinan, T.G., Cryan, J.F. (2014). Microbial genes, brain & behaviour - epigenetic regulation of the gut-brain axis. *Genes, Brain and Behaviour*, 13(1), 69-86.
- Suchy, M., Herout, V. (1962). On terpenes. CXXXVI. Identity of the bitter principle from *Centaurea stoebe* (L.) Sch. et Thell. with cnicin. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*, 27(6), 1510-1512.
- Suchy, M., Herout, V., Sorm, F. (1965). On terpenes. CLXXIV. The structure of salonitolide, a sesquiterpenic lactone of germacrane type from *Centaurea salonitana* VIS. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*, 30(8), 2863-2864.
- Sulyok, G., László-Bencsik, Á. (1985). Cyanidin 3-(6-succinyl glucoside)-5-glucoside from flowers of seven *Centaurea* species. *Phytochemistry*, 24(5), 1121-1122.
- Sunil, C., Irudayaraj, S.S., Duraipandiyan, V., Al-Dhabi, N.A., Agastian, P., Ignacimuthu, S. (2014). Antioxidant and free radical scavenging effects of beta-amyrin isolated from *S. cochinchinensis* Moore. leaves. *Industrial Crops and Products*, 61, 510-516.
- Şimşek, I., Aytekin, F., Yeşilada, E., Yıldırım, S. (2004). An ethnobotanical survey of the Beypazari, Ayas, and Gudul district towns of Ankara province (Turkey). *Economic Botany*, 58(4), 705-720.
- Tabata, M., Sezik, E., Honda, G., Yeşilada, E., Fukui, H., Goto, K., Ikeshiro, Y. (1994). Traditional medicine in Turkey III. Folk Medicine in East Anatolia, Van and Bitlis provinces *International Journal of Pharmacognosy*, 32(1), 3-12.
- Takeda, K., Tominaga, S. (1983). The anthocyanin in blue flowers of *Centaurea cyanus*. *The Botanical Magazine*, 96(4), 359-363.
- Tamam, L., Zeren, T. (2002). Depresyonda serotonerjik düzenekler. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 5, 11-18.
- Tamura, H., Kondo, T., Kato, Y., Goto, T. (1983). Structures of a succinyl anthocyanin and a malonyl flavone, two constituents of the complex blue pigment of cornflower *Centaurea cyanus*. *Tetrahedron Letters*, 24(51), 5749-5752.
- Tannenbaum, B., Anisman, H. (2003). Impact of chronic intermittent challenges in stressor-susceptible and resilient strains of mice. *Biological Psychiatry*, 53(4), 292-303.
- Tarasov, V.A., Kasymov, S.Z., Sidyakin, G.P. (1973). The isolation of cnicin from *Centaurea squarrosa*. *Chemistry of Natural Compounds*, 9(3), 414.
- Tekeli, Y., Sezgin, M. (2007). *Centaurea carduiformis* (Peygamber çiçeği)'nin antioksidan aktivitesinin belirlenmesi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Edebiyat Dergisi*, 2(22), 204-209.
- Tekeli, Y., Sezgin, M., Aktümsek, A. (2008). Antioxidant property of *Centaurea solstitialis* L. from Konya, Turkey. *Asian Journal of Chemistry*, 20(6), 4831-4835.
- Tekeli, Y., Sezgin, M., Şanda, M.A. (2008). Konya'da yetişen *Centaurea pterocaula* Truativ.'in fenolik yapısı ve antioksidan etkisi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Edebiyat Dergisi*, 3(1), 35-41.

- Terziivanova, P., Haralanova, E., Milushev, E., Dimitrov, R., Claussen, C.F., Haralanov, S. (2018). Objective quantification of psychomotor disturbances in patients with a major depressive episode. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 24(4), 826-831.
- Thapar, A., Collishaw, S., Pine, D.S., Thapar, A.K. (2012). Depression in adolescence. *Lancet*, 379(9820), 1056–1067.
- Thase, M.E., Greenhouse, J.B., Frank, E., Reynolds, C.F., Pilkonis, P.A., Hurley, K., Grochocinski, V., Kupfer, D.J. (1997). Treatment of major depression with psychotherapy or psychotherapy-pharmacotherapy combinations. *Archives of General Psychiatry*, 54(11), 1009-1015.
- Thomas, A.J., Davis, S., Morris, C., Jackson, E., Harrison, R., O'Brien, J.T. (2005). Increase in interleukin-1 beta in late-life depression. *American Journal of Psychiatry*, 162(1), 175-177.
- Timpl, P., Spanagel, R., Sillaber, I., Kresse, A., Reul, J.M.H.M., Stalla, G.K., Blanquet, V., Steckler, T., Holsboer, F., Wurst, W. (1998). Impaired stress response and reduced anxiety in mice lacking a functional corticotropin-releasing hormone receptor 1. *Nature Genetics*, 19(2), 162-166.
- Tolardo, R., Zetterman, L., Bitencourt, D.R., Mora, T.C., de Oliveira, F.L., Biavatti, M.W., Amoah, S.K.S., Burger, C., de Souza, M.M. (2010). Evaluation of behavioral and pharmacological effects of *Hedyosmum brasiliense* and isolated sesquiterpene lactones in rodents. *Journal of Ethnopharmacology*, 128(1), 63-70.
- Torres-Gonzalez, L., Munoz-Espinosa, L.E., Rivas-Estilla, A.M., Trujillo-Murillo, K., Salazar-Aranda, R., De Torres, N.W., Cordero-Perez, P. (2011). Protective effect of four Mexican plants against CCl₄-induced damage on the Huh7 human hepatoma cell line. *Annals of Hepatology*, 10(1), 73-79.
- Tortajada, A., Picher, M.T., Reventos, M.M., Amigo, J.M. (1988). Structure and stereochemistry of melitensin, an elemanolide from *Centaurea aspera* var. *stenophylla*. *Phytochemistry*, 27(11), 3549-3550.
- Tsankova, E., Ognyanov, I. (1985). New sesquiterpene lactones from *Centaurea phrygia*. *Planta Medica*, 51(05), 465-466.
- Tskitishvili, E., Pequeux, C., Munaut, C., Viellevoe, R., Nisolle, M., Noel, A., Foidart, J.M. (2017). Estrogen receptors and estetrol-dependent neuroprotective actions: A pilot study. *Journal of Endocrinology*, 232(1), 85-95.
- Tuğlu, C., Kara, S.H., Çalıyurt, O., Vardar, E., Abay, E. (2003). Increased serum tumor necrosis factor-alpha levels and treatment response in major depressive disorder. *Psychopharmacology*, 170(4), 429-433.
- Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı. (2017). *Sağlık istatistikleri yılı*. Ankara: Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, 1-245.

- Tyring, S., Gottlieb, A., Papp, K., Gordon, K., Leonardi, C., Wang, A., Lalla, D., Woolley, M., Jahreis, A., Zitnik, R., Cella, D., Krishnan, R. (2006). Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: Double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet*, 367(9504), 29-35.
- Uçku, R., Küey, L. (1992). Yaşlılarda depresyon epidemiyolojisi-yarıkentsel bir bölgede 65 yaş üstü yaşlılarda kesitsel bir alan çalışması. *Nöropsikiyatri arşivi*, 29, 15-20.
- Ugedo, L., Grenhoff, J., Svensson, T.H. (1989). Ritanserin, a 5-HT₂ receptor antagonist, activates midbrain dopamine neurons by blocking serotonergic inhibition. *Psychopharmacology*, 98(1), 45-50.
- Uğurlu, E., Seçmen, O. (2008). Medicinal plants popularly used in the villages of Yunt Mountain (Manisa-Turkey). *Fitoterapia*, 79(2), 126-131.
- Vallejo, J.R., Peral, D., Gemio, P., Carrasco, M.C., Heinrich, M., Pardo-de-Santayana, M. (2009). *Atractylis gummifera* and *Centaurea ornata* in the Province of Badajoz (Extremadura, Spain)-Ethnopharmacological importance and toxicological risk. *Journal of Ethnopharmacology*, 126(2), 366-370.
- Van Gaalen, M.M., Reul, J.H.M., Gesing, A., Stenzel-Poore, M.P., Holsboer, F., Steckler, T. (2002a). Mice overexpressing CRH show reduced responsiveness in plasma corticosterone after a 5-HT_{1A} receptor challenge. *Genes, Brain and Behavior*, 1(3), 174-177.
- Van Gaalen, M.M., Stenzel-Poore, M.P., Holsboer, F., Steckler, T. (2002b). Effects of transgenic overproduction of CRH on anxiety-like behaviour. *European Journal of Neuroscience*, 15(12), 2007-2015.
- Van Riezen, H., Leonard, B.E. (1990). Effects of psychotropic drugs on the behavior and neurochemistry of olfactory bulbectomized rats. *Pharmacology & Therapeutics*, 47(1), 21-34.
- Villar, A., Paya, M. (1985). Isolement, identification et evaluation de l'activité antihyperglycémiant d'un principe de *Centaurea seridis* L. var. maritime Lge. *Plantes Médicinales et Phytothérapie*, 19, 4-10.
- Volkow, N.D., Fowler, J.S., Gatley, S.J., Logan, J., Wang, G.J., Ding, Y.S., and Dewey, S. (1996). PET evaluation of the dopamine system of the human brain. *Journal of Nuclear Medicine*, 37(7), 1242-1256.
- Voracek, M., Loibl, L.M. (2007). Genetics of suicide: A systematic review of twin studies. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 119(15-16), 463-475.
- Wagenitz, G. (1975). *Centaurea* L. In Davis, P.H. (Ed.), *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*. Edinburgh: University of Edinburgh Press, 5, 465-585.
- Wagner, H., Höer, R., Murakami, T., Farkas, L. (1973). Studies on the glycosides of *Centaurea jacea* L. IV. Isolation, structure analysis, and synthesis of 4', 5, 7-trihydroxy-3'-6-dimethoxyflavone-7-mono-beta-D-glucopyranoside (jaccosid), a new flavone glycoside from the root of *Centaurea jacea* L. *Chemische Berichte*, 106(1), 20.

- Wang, Y., Hamburger, M., Cheng, C.H.K., Costall, B., Naylor, R.J., Jenner, P., Hostettmann, K. (1991). Neurotoxic sesquiterpenoids from the yellow star thistle *Centaurea solstitialis* L.(Asteraceae). *Helvetica Chimica Acta*, 74(1), 117-123.
- Wasserman, D., Wasserman, J., Sokolowski, M. (2010). Genetics of HPA-axis, depression and suicidality. *European Psychiatry*, 25(5), 278-280.
- Weissman, M.M., Olfson, M. (1995). Depression in women: Implications for health care research. *Science*, 269(5225), 799-801.
- Willner, P. (1990). Animal models of depression: An overview. *Pharmacology & Therapeutics*, 45(3), 425-455.
- Willner, P. (1997). Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: A 10-year review and evaluation. *Psychopharmacology*, 134(4), 319-329.
- Willner, P. (2005). Chronic mild stress (CMS) revisited: Consistency and behavioural-neurobiological concordance in the effects of CMS. *Neuropsychobiology*, 52(2), 90-110.
- Xu, Y., Ku, B.S., Yao, H.Y., Lin, Y.H., Ma, X., Zhang, Y.H., Li, X.J. (2005). The effects of curcumin on depressive-like behaviors in mice. *European Journal of Pharmacology*, 518(1), 40-46.
- Yadava, R.N., Chakravarti, N. (2006). Novel bioactive triterpenoid saponin from *Centaurea behen* Linn. *Journal of the Indian Chemical Society*, 78(5), 135-141.
- Yamada, M., and Yasuhara, H. (2004). Clinical pharmacology of MAO inhibitors: Safety and future. *Neurotoxicology*, 25(1-2), 215-221.
- Yaylı, N., Yaşar, A., Güleç, C., Usta, A., Kolaylı, S., Coşkunçelebi, K., Karaoğlu, S. (2005). Composition and antimicrobial activity of essential oils from *Centaurea sessilis* and *Centaurea armena*. *Phytochemistry*, 66(14), 1741-1745.
- Yemez, B., Alptekin, K. (1998). Depresyon etiyolojisi. *Psikiyatri Dünyası*, 1, 21-25.
- Yeşilada, E., Gürbüz, İ., Bedir, E., Tatlı, I., Khan, I.A. (2004). Isolation of anti-ulcerogenic sesquiterpene lactones from *Centaurea solstitialis* L. ssp. *solstitialis* through bioassay-guided fractionation procedures in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 95(2-3), 213-219.
- Yeşilada, E., Honda, G., Sezik, E., Tabata, M., Fujita, T., Tanaka, T., Takeda, Y., Takaishi, Y. (1995). Traditional medicine in Turkey. V. Folk medicine in the Inner Taurus Mountains. *Journal of Ethnopharmacology*, 46(3), 133-152.
- Yeşilada, E., Sezik, E., Fujita, T., Tanaka, S., Tabata, M. (1993). Screening of some Turkish medicinal plants for their antiulcerogenic activities. *Phytotherapy Research*, 7(3), 263-265.

- Yi, L.T., Li, C.F., Zhan, X., Cui, C.C., Xiao, F., Zhou, L.P., Xie, Y. (2010). Involvement of monoaminergic system in the antidepressant-like effect of the flavonoid naringenin in mice. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 34(7), 1223-1228.
- Yi, L.T., Li, J., Li, H.C., Su, D.X., Quan, X.B., He, X.C., Wang, X.H. (2012). Antidepressant-like behavioral, neurochemical and neuroendocrine effects of naringenin in the mouse repeated tail suspension test. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 39, 175-181.
- Yi, L.T., Liu, B.B., Li, J., Luo, L., Liu, Q., Geng, D., Tang, Y., Xia, Y., Wu, D. (2014). BDNF signaling is necessary for the antidepressant-like effect of naringenin. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 48, 135-141.
- Yu, Z.F., Kong, L.D., Chen, Y. (2002). Antidepressant activity of aqueous extracts of *Curcuma longa* in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 83(1-2), 161-165.
- Zarrouf, F.A., Artz, S., Griffith, J., Sirbu, C., Kommor, M. (2009). Testosterone and depression: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychiatric Practice*, 15(4), 289-305.
- Zengin, G., Zheleva-Dimitrova, D., Gevrenova, R., Nedialkov, P., Mocan, A., Ciric, A., Glamoclija, J., Sokovic, M., Aktumsek, A., Mahomoodally, M.F. (2018). Identification of phenolic components via LC-MS analysis and biological activities of two *Centaurea* species: *C. drabifolia* subsp *drabifolia* and *C. lycopifolia*. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 149, 436-441.
- Zhang, Y., Wang, D., Yang, L., Zhou, D., Zhang, J. (2014). Purification and characterization of flavonoids from the leaves of *Zanthoxylum bungeanum* and correlation between their structure and antioxidant activity. *PLoS One*, 9(8), 1-11.
- Zhao, D.H., Zheng, L.W., Qi, L., Wang, S.R., Guan, L.P., Xia, Y.A., Cai, J.H. (2016). Structural features and potent antidepressant effects of total sterols and β -sitosterol extracted from *Sargassum horneri*. *Marine Drugs*, 14(7), 123.
- Zhen, X.H., Quan, Y.C., Jiang, H.Y., Wen, Z.S., Qu, Y.L., Guan, L.P. (2015). Fucosterol, a sterol extracted from *Sargassum fusiforme*, shows antidepressant and anticonvulsant effects. *European Journal of Pharmacology*, 768, 131-138.
- Zhu, W.L., Shi, H.S., Wei, Y.M., Wang, S.J., Sun, C.Y., Ding, Z.B., Lu, L. (2012). Green tea polyphenols produce antidepressant-like effects in adult mice. *Pharmacological Research*, 65(1), 74-80.
- Zis, A.P., Goodwin, F.K. (1979). Major affective disorders as a recurrent illness: A critical review. *Archives of General Psychiatry*, 36, 835-839.

EKLER

EK-1. Deney hayvanları yerel etik kurul onayı



Kobay Deney Hayvanları Laboratuvarı Sanayi ve Ticaret A.Ş.
 105.8 21. Cd. 520. Sk. No:2/2 Yenimahalle ANKARA
 Tel & Faks: 0 (312) 394 70 94
 www.kobay.com.tr

KOBAY DHL A.Ş. YEREL ETİK KURULU BAŞVURU ONAYI		
BAŞVURU BİLGİLERİ	Protokol Numarası	256
	Protokol Adı	İlaık Arasında Sınırlı Sayı Sınırlı Rubenok/Molnosa Tıbbında Kullanılan İlaıklerin Farklılıklarını ve Biyolojik Etki Açısından İncelenmesi
	Başvuru Tarihi	27.12.2017
	Sorumlu Araştırmacı Adı-Ünvanı	Prof. Dr. Esra Akkol
	Sorumlu Araştırmacı Çektiği Kurum	Gazi Üniversitesi
	Yardımcı Araştırmacılar	Araş. Gör. Mert İlhan Araş. Gör. Fatma Tuğçe Güneş
KARAR BİLGİLERİ	Onay Numarası	256
	Onay Tarihi	15.01.2018
	Onaylanan Hayvan Türü ve Sayısı	Balb-c Fare, 162 adet
	Onay Bilgileri	Proje amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntem yönünden incelenmiş ve çalışmanın gerçekleştirilmesinde Etik sakınca bulunmadığına karar verilmiştir.
KOBAY DHL A.Ş. YEREL ETİK KURUL ÜYELERİ	Etik Kurul Başkanı Veteriner Hekim A. Begim BUĞDAYCI AÇIKKOL	
	Etik Kurul Üyesi Doç. Dr. M. Osman ULUDAĞ	
	Etik Kurul Üyesi Doç. Dr. Güneş Elendaglı	
	Etik Kurul Üyesi Dr. Buğra Adil BUYRUKÇU	
	Etik Kurul Üyesi Dr. Can KOŞAL	
	Etik Kurul Üyesi Vet. Hekim Ergun KARAGENÇ	
	Etik Kurul Üyesi Veteriner Hekim Salih Salar	
	Etik Kurul Üyesi Diğdem Yöyen Ermiş	
	Etik Kurul Üyesi Turgut ALTUN	
	Etik Kurul Üyesi Adil Kıp	
	Etik Kurul Üyesi Oğuz GURAY	

Resim 1.1. Kobay DHL A.Ş. yerel etik kurulundan alınan etik kurul onayı

EK-2. Araştırma izni



T.C.
TARIM VE ORMAN BAKANLIĞI
Doğa Koruma ve Milli Parklar Genel Müdürlüğü



Sayı : 21264211-288.04[Biyçeşitlilik
Araştırma İzinleri]-E.2709880
Konu : Araştırma İzinleri

18.09.2018

Sayın Prof. Dr. Esra AKKOL

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. Esra AKKOL tarafından yürütülecek olan "Halk arasında Santral Sinir Sistemi Rahatsızlıklarının Tedavisinde Kullanılan Bitkilerin Fitokimyasal ve Biyolojik Etki Açısından İncelenmesi " başlıklı proje kapsamında araştırmacı personelin yürütmesi planlanan arazi çalışmaları ile ilgili Bilimsel Araştırma İzin Başvurusu Genel Müdürlüğümüz yetki ve sorumlulukları çerçevesinde incelenmiş olup, buna göre;

- Çalışmaların sahada bulunan flora, fauna, doğal ve kültürel değerlerin yanı sıra ekosistem bütünlüğüne de zarar vermeyecek şekilde yapılması,
- Söz konusu çalışmaların 2873 sayılı Milli Parklar Kanunu kapsamında yer alan sınırlar içerisinde olması durumunda çalışmanın süreç ve sonucu hakkında mutlak suretle ilgili Milli Park Müdürlüğüne bilgi verilmesi,
- Arazi çalışmalarının 2873 sayılı Milli Parklar Kanunu kapsamında yer alan sınırlar içerisinde olması durumunda çalışma yapılırken Bakanlığımız taşra teşkilatından bir personel eşliğinde araziye çıkılmasının sağlanması,
- Arazi çalışmalarının yapılacağı yerin il merkezlerinde Valiliğe, ilçelerde ise Kaymakamlığa bilgi verilmesi,
- Araştırma sırasında elde edilen fotoğraf, video vb. dijital verinin kurumumuzun ayrı bir izni olmaksızın medya vb. organlarda yayınlanmaması, bilimsel maksatlar haricinde yayın yapılmaması,
- Çalışmalar kapsamında toplanacak örneklerde temsil edici yeterlilikte miktarın aşılmanması ve bu örneklerin kesinlikle yurtdışına çıkarılmaması,
- Araştırma ara ve sonuç raporlarının basılı ve dijital ortamda birer kopyasının Genel Müdürlüğümüze gönderilmesi,

şartıyla bahse konu çalışmaların yapılması Genel Müdürlüğümüzce uygun görülmüştür. Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

e-imzalıdır
Osman DEMİREL
Bakan a.
Genel Müdür Yardımcısı V.

Not: 5070 sayılı Elektronik İmza Kanuna göreği bu belge elektronik imza ile imzalanmıştır.

Büyükdere Mah. Alparslan Türkeş Cad. No:71 Yenimahalle/ANKARA
Telefon: (0312) 207 50 00
Kp: gdtb.geneldevrsk@gdtb.hsgb1.kp.tr

Bilgi için: Serkan ÇAMALAN
Uzman Yardımcısı

Resim 2.1. Tarım ve Orman Bakanlığı Doğa Koruma ve Milli Parklar Müdürlüğü'nden alınan araştırma izni

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı : GÜRAĞAÇ DERELİ
Adı : Fatma Tuğçe
Uyruğu : T.C.
Doğum tarihi ve yeri : 30/08/1991, Altındağ
Medeni hali : Evli
Telefon : 0 (312) 202 31 95
Faks : 0 (312) 223 50 18
e-mail : tugceguragac@gazi.edu.tr



Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Doktora	Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakognozi ABD	Devam Ediyor
Lisans	Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2014
Lise	Etimesgut Anadolu Lisesi	2009

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2015-	Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Araştırma Görevlisi

Yabancı Dil

İngilizce [YDS (2014/9): 80,00; YÖKDİL (2018/3): 90,00]

Yayınlar

1. **Gürağaç, F.T.**, İlhan, M., Tümen, İ., Küpeli Akkol, E.: Insights into Research on the Anti-inflammatory and Antinociceptive Activities of *Scandix iberica* Bieb., *Fresenius Environmental Bulletin* 26(8), 5125-5135 (2017).
2. Tümen, İ., **Gürağaç, F.T.**, Keleş, H., Reunanen, M., Küpeli Akkol, E.: Characterization and Wound Repair Potential of Essential Oil *Eucalyptus globulus* Labill., *Fresenius Environmental Bulletin* 26 (11), 6390-6399 (2017).
3. Demirhan, B., **Gürağaç, F.T.**, Er Demirhan, B., Taştan, H., Küpeli Akkol, E.: A Preclinical Study: Effect of New Probiotic Products, “*Bacillus subtilis* and *Bacillus amyloliquefaciens*” on Diarrhea, *Fresenius Environmental Bulletin* 27(6), 4139-4148 (2018).
4. **Gürağaç, F.T.**, İlhan, M., Küpeli Akkol, E.: Discovery of new antidepressant agents: *In vivo* study on *Anthemis wiedemanniana* Fisch. & Mey, *Journal of Ethnopharmacology* 226 (15), 11-16 (2018).
5. **Gürağaç, F.T.**, İlhan, M., Kozan, M., Küpeli Akkol, E.: Effective Eradication of Pinworms (*Syphacia obvelata* and *Aspiculuris tetraptera*) Using *Polygonum cognatum* Meissn. *Experimental Parasitology* 196, 63-67 (2019).
6. İlhan, M., **Gürağaç, F.T.**, Tümen, İ., Küpeli Akkol, E.: Anti-inflammatory and antinociceptive features of *Bryonia alba* L.: A possible alternative in treating rheumatism, *Open Chemistry* 17, 23-30 (2019).
7. İlhan, M., Küpeli Akkol, E., Taştan, H., **Gürağaç, F.T.**, Tümen, İ.: Efficacy of *Pyrus elaeagnifolia* subsp. *elaegnifolia* in acetic acid-induced colitis model. *Open Chemistry* 17, 13–22 (2019).
8. **Gürağaç Dereli, F.T.**, İlhan, M., Küpeli Akkol, E.: New Drug Discovery from Medicinal Plants and Phytoconstituents for Depressive Disorders, *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets* 18(2), 92-102 (2019).
9. **Gürağaç Dereli, F.T.**, İlhan, M., Küpeli Akkol, E.: Plant-based therapies for depressive disorders: Evaluating antidepressant activity of *Micromeria myrtifolia* Boiss. & Hohen. *Molecules* 24 (1869), 1-13 (2019).
10. İlhan, M., **Gürağaç Dereli, F.T.**, Küpeli Akkol, E.: Novel Drug Targets with Traditional Herbal Medicines for Overcoming Endometriosis, *Current Drug Delivery* 16, 386-399 (2019).
11. Ayaz, F., Küpeli Akkol, E., Gören, N., Çalış, İ., **Gürağaç Dereli, F.T.**, Duman, H., Choudhary, M.I., Küçükboyacı, N.: Anti-inflammatory Activity of Sesquiterpene Lactones from *Chrysophthalmum montanum* (DC.) Boiss. *Records of Natural Products* (2019, baskıda).

Kazandığı Ödüller

1. Gazi Üniversitesi Yayın Teşvik Ödülleri
2. JBR AWARD FOR EXCELLENCE. 4th World Pharmacovigilance & Pharmaceutical Sciences, November 23-25, 2017, Copenhagen, Denmark

Hobiler

Binicilik, doğa yürüyüşü, kampçılık.



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..

