

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BAZI LAMIACEAE FAMILİYASI BİTKİLERİNİN OSTEOARTRİTE KARŞI
ETKİLERİNİN MATRİKS METALLOPROTEİNAZ-3 (MMP-3) İNHİBİTÖR
ETKİ TAYİNİ İLE TESPİTİ**

Ecz. Lina TAHRAVİ

Farmakognozi Programı

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANKARA

2021

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BAZI LAMIACEAE FAMILİYASI BİTKİLERİNİN OSTEOARTRİTE KARŞI
ETKİLERİNİN MATRİKS METALLOPROTEİNAZ-3 (MMP-3) İNHİBİTÖR
ETKİ TAYİNİ İLE TESPİTİ**

Ecz. Lina TAHRAVİ

Farmakognozi Programı

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. L. Ömür DEMİREZER

ANKARA

2021

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BAZI LAMIACEAE FAMILİYASI BİTKİLERİNİN OSTEOARTRİTE KARŞI ETKİLERİNİN
MATRİKS METALLOPROTEİNAZ-3 (MMP-3) İNHİBİTÖR ETKİ TAYİNİ İLE TESPİTİ

Öğrenci: Lina TAHRAVİ

Danışman: Prof. Dr. L. Ömür DEMİREZER

Bu tez çalışması 30.06.2021 tarihinde jürimiz tarafından "Farmakognozi Tezli Yüksek Lisans Programı" nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı:

Prof. Dr. Funda N. YALÇIN

(Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi ABD)

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. L. Ömür DEMİREZER

(Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi ABD)

Üye:

Dr. Öğr. Üyesi Ekrem Murat GÖNÜLALAN

(Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi ABD)

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

26 Temmuz 2021

Prof. Dr. Diclehan Orhan

Enstitü Müdürü *V.*

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan **“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”** kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. ⁽¹⁾
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren ...ay ertelenmiştir. ⁽²⁾
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. ⁽³⁾

30 /07/2021

Lina TAHRAVİ

i

ⁱ“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”

- (1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.
- (2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internette paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulunun** gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.
- (3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, **tezin yapıldığı kurum** tarafından verilir *. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, **ilgili kurum ve kuruluşun önerisi** ile **enstitü** veya **fakültenin** uygun görüşü üzerine **üniversite yönetim kurulu** tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir. Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir

* Tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.**

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandđım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadđımı, yararlandđım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Tez Danışmanının Prof. Dr. L. Ömür DEMİREZER danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Ecz. Lina TAHRAVİ

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca mesleki bilgileriyle ve hayat tecrübesiyle bana katkıda bulunan, birçok konuda ilham aldığım değerli hocam Prof. Dr. L. Ömür DEMİREZER'e,

Tüm laboratuvar çalışmalarım da COVID-19 pandemi döneminin zorlu koşullarına rağmen yanımda olan ve deneysel çalışmalarım a destek veren sevgili Dr. Ecz. Mine UZUN'a

Bitkilerin toplanması ve teşhisi konusunda yardımcı olan Dr. Öğr. Üyesi Ekrem Murat GÖNÜLALAN'a ve Öğr. Görevlisi Dr. Bio. Golshan ZARE'ye,

Yüksek lisansım boyunca desteklerini esirgemeyen Farmakognozi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Funda N. YALÇIN'a ve Farmakognozi Anabilim Dalı'nın tüm değerli öğretim üyelerine,

Tez çalışmam için gerekli maddi desteği sağlayan Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne,

Çalışmada kullandığım uçucu yağların temininde bana yardımcı olan Phytoil firmasının kurucusu meslektaşım Ecz. Özlem PAMUK YILDIZ'a,

Öğrenmenin ve merak etmenin hiçbir zaman bitmeyen bir olgu olduğunu benimsememi sağlayan ve bu serüvende her adımımı destekleyen biricik AİLEM'e,

Yaklaşık 10 yıldır her konuda beni motive eden ve yanımda olan, mesleki deneyimlerini benden esirgemeyen dostum Arş. Gör. Ecz. Tuba TAŞKAN'a,

Hayatın yükünü benimle omuzlayan, tez sürecim boyunca da tüm desteğini bana sunan Emre KORKMAZ'a,

en içten duygularım a teşekkür ederim.

Ecz. Lina TAHRAVİ

ÖZET

Tahravi, L., Bazı Lamiaceae Familyası Bitkilerinin Osteoartrit Karşı Etkilerinin Matriks Metalloproteinaz-3 (MMP-3) İnhibitör Etki Tayini İle Tespiti, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakognozi Programı, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2021. Lamiaceae (Ballıbabagiller) familyası, dünyanın birçok bölgesinde yaygın olarak bulunan geniş bir familyadır. Taşıdıkları uçucu yağlar ve çeşitli fenolik bileşikler sayesinde ilaç ve kozmetik endüstrisinde, gıda ve baharatçılıkta, özellikle de parfümeride önemli bir yere sahiptirler. Osteoartrit, hayat kalitesini düşüren, yaygın bir eklem rahatsızlığıdır. Osteoartrit oluşumu ile birlikte matriks metalloproteinaz-3 (MMP-3) enziminin seviyesi artmaktadır. Tedavide sıklıkla MMP-3 enzim inhibitörleri kullanılmaktadır. Bu çalışmada Lamiaceae familyasına ait *Ajuga chamaepitys* (L.) Schreber, *Lamium purpureum* L., *Phlomis pungens* Willd., *Salvia cryptantha* Montbret & Aucher Ex Benth, *Scutellaria orientalis* L., *Sideritis montana* L., *Stachys annua* (L.) L., *Teucrium chamaedrys* L. ve *Thymus longicaulis* C. Presl. bitkileri ile okaliptüs, kekik, Niaouli, limon, servi, akgünlük, zencefil, mercanköşk, ardıç ve Romen papatyası uçucu yağlarının MMP-3 enzimini hangi oranda inhibe ettiği ilk kez tayin edilmiştir. Sonuçlar osteoartritte yaygın olarak kullanılan *Abelmoschus esculentus* L. (bamya) tohumu ve glukozamin içeren ürünlerle (Osteobi-flex® ve Glukorax®) karşılaştırılmıştır. Bamya tohumu ve glukozamin içeren ürünlerin MMP-3 inhibitör etkileri bu çalışma ile ilk kez tespit edilmiştir. Tüm sonuçlar, test edilen materyallerin glukozamin içeren ürünler (Osteobi-flex® ve Glukorax®) kadar güçlü MMP-3 enzim inhibitör etkiye sahip olduklarını göstermiştir. Sonuç olarak; çalışmaya konu olan Lamiaceae familyası bitkilerinden elde edilen ekstraktların ve test edilen uçucu yağların osteoartritte önemli bir potansiyele sahip oldukları bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Lamiaceae, osteoartrit, matriks metalloproteinaz-3 enzimi (MMP-3), fitoterapi.

Destekleyen Kuruluşlar: Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (Proje Kodu: TYL-2020-18519)

ABSTRACT

Tahravi, L., Characterization of the Effects of Some Lamiaceae Family Plants Against Osteoarthritis by Matrix Metalloproteinase-3 (MMP-3) Inhibitory Effect Determination, Hacettepe University, Graduate School of Health Sciences, Pharmacognosy Program, Master Thesis, Ankara, 2021. Lamiaceae is a large family that is widely found in many regions of the world with different genera and species. They have an important place in the pharmaceutical, cosmetic, food and spices industries, especially perfumery, owing to their essential oils and various phenolic compounds. Osteoarthritis is a common joint disorder that reduces the quality of life. The level of the matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) enzyme increases with the progress of osteoarthritis. MMP-3 enzyme inhibitors are often used in therapy. In this study, the inhibition percentage of MMP-3 enzyme on *Ajuga chamaepitys* (L.) Schreber, *Lamium purpureum* L., *Phlomis pungens* Willd., *Salvia cryptantha* Montbret & Aucher Ex Benth, *Scutellaria orientalis* L., *Sideritis montana* L., *Stachys annua* (L.) L., *Teucrium chamaedrys* L., *Thymus longicaulis* C. plants belonging to Lamiaceae family and eucalyptus, thyme, Niaouli, lemon, cypress, frankincense, ginger, marjoram, juniper and Roman chamomile essential oils were determined for the first time. The results were compared with the seeds of *Abelmoschus esculentus* L. (okra) and the products containing glucosamine (Osteobi-flex® and Glukorax®) used in osteoarthritis. MMP-3 inhibitory effects of okra seed and products containing glucosamine were determined for the first time in this study. All results have shown that the tested materials have an inhibitory effect on the MMP-3 enzyme as strong as glucosamine containing products (Osteobi-flex® ve Glukorax®). As a result, Lamiaceae plants and tested essential oils were found to have a significant potential in osteoarthritis.

Keywords: Lamiaceae, osteoarthritis, matrix metalloproteinase enzyme-3 (MMP-3), phytotherapy.

Supporting Organizations: Hacettepe University Scientific Research Projects Unit (Project Code: TYL-2020-18519)

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN SAYFASI	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xiii
ŞEKİLLER	xvi
TABLolar	xvii
GRAFİKLER	xx
RESİMLER	xxii
1. GİRİŞ	1
2. TEORİK BİLGİLER	5
2.1. Osteoartrit ile ilgili genel bilgiler	5
2.1.1. Osteoartritin Tanımı ve Etiyopatogenezi	5
2.1.2. Osteoartritin Epidemiyolojisi	10
2.1.3. Osteoartritte Risk Faktörleri	10
2.1.4. Osteoartritte Tanı Yöntemleri	15
2.1.5. Osteoartritte Tedavi Yöntemleri	17

2.2. Matriks Metalloproteinaz Enzimi	23
2.2.1. Matriks Metalloproteinaz Enzimi-3 (MMP-3)	27
2.3. Botanik ve Fitokimyasal Bilgiler	28
2.3.1. Lamiaceae Familyası	28
2.3.2. Uçucu Yağlar	90
2.4. Osteoartritte Kullanılan Hazır Preparatlar İçinde Yer Alan Kimyasal Bileşikler	95
2.4.1. Glukozamin	95
2.4.2. Hyaluronik Asit	95
2.4.3. Kondroitin	96
2.4.4. Metilsülfonilmetan (MSM)	96
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	97
3.1. Deney Materyalleri	97
3.1.1. Bitkisel Materyal	97
3.1.2. Uçucu Yağlar	98
3.1.3. Farmasötik Formdaki Ürünler	98
3.2. Kimyasal Maddeler	98
3.2.1. Solvanlar	98
3.2.2. MMP-3 Enzimi	98
3.2.3. Revelatör	99
3.3. Alet ve Gereçler	99
3.4. Bitkilerin MMP-3 Enzim İnhibitörü Aktivite Deneyleri İçin Hazırlanması	99

3.5. MMP-3 Enzim İnhibitörü Aktivite Deneşleri İçin Bitki Ekstrelerinin Hazırlanması	100
3.6. Farmasötik Formdaki Ürünlerin MMP-3 Enzim İnhibitörü Aktivite Deneşleri İçin Hazırlanması	100
3.7. MMP-3 Enzim İnhibitörü Aktivite Deneşleri İçin Uçucu Yağların Hazırlanması	100
3.8. Matriks Metalloproteinaz-3 Enzim İnhibitör Aktivite Çalışması	101
3.8.1. Kullanılan Programlar	102
3.9. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) Çalışmaları	102
4. BULGULAR	104
4.1. Matriks Metalloproteinaz-3 Enzim İnhibitör Aktivite Çalışmasına Ait Bulgular	104
4.1.1. Lamiaceae Familyasına Ait Bitkilerin MMP-3 İnhibitör Aktivite Tayini	104
4.1.2. <i>Abelmoschus esculentus</i> L. (Bamya) Bitkisinin Tohumları Üzerinde MMP-3 Enzim İnhibitör Aktivite Tayini	111
4.1.3. Bazı Uçucu Yağların MMP-3 Enzim İnhibitör Aktivite Tayini	114
4.1.4. Tedavide Kullanılan Bazı Müstahzarlara Ait MMP-3 Enzim İnhibitör Aktivite Tayini	121
4.2. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) Çalışmasına Ait Bulgular	122
5. TARTIŞMA	125
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	133
7. KAYNAKLAR	135
8. EKLER	150
9. ÖZGEÇMİŞ	152

SİMGELER VE KISALTMALAR

®	Registered Trademark Symbol
°	Derece
µg	Mikrogram
µM	Mikromolar
Ca ⁺⁺	Kalsiyum
cm	Santimetre
COX	Siklooksijenaz
CRGP	Calcitonin Gene-Related Peptide
CRP	C-Reaktif Protein
Cys-1	Cystin-1
ESH	Eritrosit Sedimantasyon Hızı
ESM	Ekstraselüler Matriks
EULAR	European League Against Rheumatism
H ₂ SO ₄	Sülfürik Asit
HCl	Hidroklorik Asit
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
IC ₅₀	Half Maximal Inhibitory Concentration
IL	İnterlökin
iNOS	Nitrik Oksit Sentaz
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi

kDA	Kilodalton
kg	Kilogram
m	Metre
m²	Metrekare
mg	Miligram
mL	Mililitre
MMP	Matriks Metalloproteinaz
mRNA	Mesajcı Ribo Nükleik Asit
MSM	Metilsülfonilmetan
nm	Nanometre
NNGH	N-izobütil-N-(4-metoksifenilsülfonil)glisil Hidroksamik Asit
NO	Nitrik Oksit
NSAİİ	Non-Steroidal Antienflamatuar İlaç
OA	Osteoartrit
PGE₂	Prostaglandin E ₂
PRP	Platelet Rich Plasma
TIMP	Tissue Inhibitor of Metalloproteinase
TNF	Tümör Nekroz Faktörü
TRP	Transient Receptor Potential
UV	Ultraviyole
Zn⁺⁺	Çinko

α	Alfa
β	Beta
γ	Gama
δ	Delta

ŞEKİLLER

Şekil		Sayfa
2.1.	Lamiuzit C	39
2.2.	Lamiit	45
2.3.	Germakren D	46
2.4.	Valensen	53
2.5.	Daidzein	58
2.6.	Martinozit	58
2.7.	Melittozit	65
2.8.	Verbaskozit	66
2.9.	Germakren D	67
2.10.	(+)-Kateşin	73
2.11.	Teukrozit	79

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. Osteoartritin sınıflandırılması.	6
2.2. Kellgren-Lawrence evrelemesi.	16
2.3. Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların sınıflandırılması.	18
2.4. Diz osteoartritine yönelik EULAR önerileri.	23
2.5. Matriks metalloproteinaz enzimlerinin sınıflandırılması.	24
2.6. Türkiye’de yetişen <i>Ajuga</i> L. türleri.	30
2.7. <i>Ajuga chamaepitys</i> (L.) Schreb. türünün Türkiye’deki dağılımı.	32
2.8. <i>Ajuga chamaepitys</i> (L.) Schreb. bitkisinden elde edilen iridoit türevi bileşikler.	33
2.9. <i>Ajuga chamaepitys</i> (L.) Schreb. bitkisinden elde edilen iridoit türevi bileşikler.	33
2.10. <i>Ajuga chamaepitys</i> (L.) Schreb. bitkisinden elde edilen iridoit türevi bileşikler.	34
2.11. <i>Ajuga chamaepitys</i> (L.) Schreb. uçucu yağından elde edilen terpenik bileşikler.	34
2.12. Türkiye’de yetişen <i>Lamium</i> L. türleri.	35
2.13. <i>Lamium pupureum</i> L. türünün Türkiye’deki dağılımı.	37
2.14. <i>Lamium pupureum</i> L. bitkisinden elde edilen feniletanoit glikozitleri.	38
2.15. <i>Lamium pupureum</i> L. bitkisine ait iridoit glikozitleri.	39
2.16. <i>Lamium pupureum</i> L. uçucu yağında bulunan terpenik bileşikler.	40
2.16. Türkiye’de yetişen <i>Phlomis</i> L. türleri.	40
2.17. <i>Phlomis pungens</i> Willd. türünün Türkiye’deki dağılımı.	43
2.18. <i>Phlomis pungens</i> Willd. bitkisine ait fenilpropanoit bileşikleri.	44
2.19. <i>Phlomis pungens</i> Willd. bitkisine ait fenilpropanoit bileşikleri.	45
2.20. Türkiye’de yetişen <i>Salvia</i> L. türleri.	46
2.21. <i>Salvia cryptantha</i> Montbret & Aucher Ex Bentham Türkiye’deki dağılımı.	49
2.22. <i>Salvia bracteata</i> Banks & Sel bitkisinde bulunan diterpenik bileşikler.	50
2.23. <i>Salvia bracteata</i> Banks & Sel bitkisinde bulunan diterpenik bileşikler.	50
2.24. <i>Salvia cryptantha</i> Montbret & Aucher Ex Bentham bitkisinde bulunan monoterpenik bileşikler.	51

2.25.	<i>Salvia bracteata</i> Banks & Sel bitkisinde bulunan yağ asitleri.	52
2.26.	Türkiye’de yetişen <i>Scutellaria</i> L. türleri.	53
2.27.	<i>Scutellaria orientalis</i> L. türünün Türkiye’deki dağılımı.	56
2.28.	<i>Scutellaria orientalis</i> L. bitkisinde bulunan fenolik asitler.	57
2.29.	<i>Scutellaria orientalis</i> L. bitkisinde bulunan flavonoidler.	58
2.30.	<i>Scutellaria orientalis</i> L. uçucu yağında bulunan terpenik bileşikler.	59
2.31.	Türkiye’de yetişen <i>Sideritis</i> L. türleri.	60
2.32.	<i>Sideritis montana</i> L. türünün Türkiye’deki dağılımı.	62
2.33.	<i>Sideritis montana</i> L. bitkisinde bulunan flavonoidler.	63
2.34.	<i>Sideritis montana</i> L. bitkisinde bulunan flavonoidler.	63
2.35.	<i>Sideritis montana</i> L. bitkisinde bulunan fenolik asitler.	64
2.36.	<i>Sideritis montana</i> L. bitkisinde bulunan iridoit glikozitleri.	64
2.37.	<i>Sideritis montana</i> L. bitkisinde bulunan diterpenoidler.	65
2.38.	<i>Sideritis montana</i> L. bitkisinde bulunan triterpenoidler.	66
2.39.	Türkiye’de yetişen <i>Stachys</i> L. türleri.	67
2.40.	<i>Stachys annua</i> (L.) L. türünün Türkiye’deki dağılımı.	70
2.41.	<i>Stachys annua</i> (L.) L. bitkisinden bulunan flavonoidler.	71
2.42.	<i>Stachys annua</i> (L.) L. bitkisinde bulunan fenolik asitler.	72
2.43.	<i>Stachys annua</i> (L.) L. bitkisinde bulunan fenolik asitler.	72
2.44.	<i>Stachys annua</i> (L.) L. bitkisinde bulunan terpenik bileşikler.	73
2.45.	Türkiye’de yetişen <i>Teucrium</i> L. türleri.	74
2.46.	<i>Teucrium chamaedrys</i> L. türünün Türkiye’deki dağılımı.	76
2.47.	<i>Teucrium chamaedrys</i> L. bitkisinde bulunan diterpenoidler.	78
2.48.	<i>Teucrium chamaedrys</i> L. bitkisinde bulunan diğer diterpenoidler.	78
2.49.	<i>Teucrium chamaedrys</i> L. bitkisinde bulunan feniletanoit glikozitleri.	79
2.50.	<i>Teucrium chamaedrys</i> L. bitkisinde bulunan iridoitler.	80
2.51.	<i>Teucrium chamaedrys</i> L. bitkisinde bulunan flavonoidler.	80
2.52.	<i>Teucrium chamaedrys</i> L. bitkisinde bulunan fenolik bileşikler.	81
2.53.	<i>Teucrium chamaedrys</i> L. bitkisinde bulunan seskiterpenler.	81
2.54.	Türkiye’de yetişen <i>Thymus</i> L. türleri.	83
2.55.	<i>Thymus longicaulis</i> C. Presl. türünün Türkiye’deki dağılımı.	86
2.56.	<i>Thymus longicaulis</i> C. Presl. bitkisinde bulunan flavonoidler.	87

2.57.	<i>Thymus longicaulis</i> C. Presl. bitkisinde bulunan fenolik asitler.	87
2.58.	<i>Thymus longicaulis</i> C. Presl. bitkisinde bulunan monoterpenler.	88
2.59.	<i>Thymus longicaulis</i> C. Presl. bitkisinde bulunan monoterpenler.	88
2.60.	<i>Thymus longicaulis</i> C. Presl. bitkisinde bulunan seskiterpenler.	89
3.1.	Deneyde kullanılan Lamiaceae familyasına ait bitkilerin toplandığı yer, toplanma tarihi ve herbaryum numaraları.	97
3.2.	Deneyde kullanılan uçucu yağlar ve elde edildiği bitkiler.	98
3.3.	MMP-3 kitinde pipetleme yapılacak kuyucuklar için hazırlanan şablon.	101
4.1.	Lamiaceae bitkilerinin topraküstü kısımlarının metanollü ekstrelerine ait MMP-3 enzim inhibisyonu yüzdeleri ve standart sapma değerleri.	105
4.2.	Lamiaceae bitkilerinin topraküstü kısımlarının metanollü ekstrelerine ait IC ₅₀ değerleri.	106
4.3.	<i>Abelmoschus esculentus</i> tohum ekstrelerine ait MMP-3 enzim inhibisyon yüzdeleri ve standart sapma değerleri.	111
4.4.	<i>Abelmoschus esculentus</i> tohum ekstrelerine ait IC ₅₀ değerleri.	112
4.5.	Uçucu yağlara ait MMP-3 enzim inhibisyon yüzdeleri ve standart sapma değerleri.	114
4.6.	Uçucu yağlara ait IC ₅₀ değerleri.	115
4.7.	Müstahzarların MMP-3 enzim inhibitör etki yüzdeleri ve standart sapma değerleri.	121

GRAFİKLER

Grafik	Sayfa
4.1. Lamiaceae bitkilerinin topraküstü kısımlarının metanollü ekstrelerinin MMP-3 enzim inhibisyonu yüzdelerine ait grafik.	106
4.2. <i>Ajuga chamaepitys</i> 'in topraküstü kısımlarının metanollü ekstresine ait kalibrasyon eğrisi.	107
4.3. <i>Lamium purpureum</i> 'un topraküstü kısımlarının metanollü ekstresine ait kalibrasyon eğrisi.	107
4.4. <i>Phlomis pungens</i> 'in topraküstü kısımlarının metanollü ekstresine ait kalibrasyon eğrisi.	108
4.5. <i>Salvia cryptantha</i> 'nın topraküstü kısımlarının metanollü ekstresine ait kalibrasyon eğrisi.	108
4.6. <i>Scutellaria orientalis</i> 'in topraküstü kısımlarının metanollü ekstresine ait kalibrasyon eğrisi.	109
4.7. <i>Sideritis montana</i> 'nın topraküstü kısımlarının metanollü ekstresine ait kalibrasyon eğrisi.	109
4.8. <i>Stachys annua</i> 'nın topraküstü kısımlarının metanollü ekstresine ait kalibrasyon eğrisi.	110
4.9. <i>Teucrium chamaedrys</i> 'in topraküstü kısımlarının metanollü ekstresine ait kalibrasyon eğrisi.	110
4.10. <i>Thymus longicaulis</i> 'in topraküstü kısımlarının metanollü ekstresine ait kalibrasyon eğrisi.	111
4.11. <i>Abelmoschus esculentus</i> tohum ekstrelerinin MMP-3 enzim inhibisyonu yüzdelerine ait grafik.	112
4.12. <i>Abelmoschus esculentus</i> tohumlarının metanollü ekstresine ait kalibrasyon eğrisi.	112
4.13. <i>Abelmoschus esculentus</i> tohumlarının metanol:su (70:30) ekstresine ait kalibrasyon eğrisi.	113
4.14. <i>Abelmoschus esculentus</i> tohumlarının n-hekzan ekstresine ait kalibrasyon eğrisi.	113
4.15. Uçucu yağların MMP-3 enzim inhibisyonu yüzdelerine ait grafik.	115
4.16. <i>Eucalyptus radiata</i> uçucu yağına ait kalibrasyon eğrisi.	116
4.17. <i>Thymus vulgaris</i> uçucu yağına ait kalibrasyon eğrisi.	116
4.18. <i>Melaleuca viridiflora</i> uçucu yağına ait kalibrasyon eğrisi.	117
4.19. <i>Citrus limon</i> uçucu yağına ait kalibrasyon eğrisi.	117

4.20.	<i>Cupressus sempervirens</i> uçucu yağına ait kalibrasyon eğrisi.	118
4.21.	<i>Boswellia carterii</i> uçucu yağına ait kalibrasyon eğrisi.	118
4.22.	<i>Zingiber officinale</i> uçucu yağına ait kalibrasyon eğrisi.	119
4.23.	<i>Origanum majorana</i> uçucu yağına ait kalibrasyon eğrisi.	119
4.24.	<i>Juniperus communis</i> uçucu yağına ait kalibrasyon eğrisi.	120
4.25.	<i>Chamaemelum nobile</i> uçucu yağına ait kalibrasyon eğrisi.	120
4.26.	Müstahzarların MMP-3 enzim inhibisyonu yüzdelerine ait grafik.	122
5.1.	Yüksek etkili olduğu gözlenen bitki ekstralarının, uçucu yağların ve müstahzarların % inhibisyonunun karşılaştırılması.	131
5.2.	Yüksek etkili olduğu gözlenen bitki ekstralarının, uçucu yağların ve müstahzarların etkili olduğu konsantrasyonlardaki % inhibisyonunun karşılaştırılması.	132

RESİMLER

Resim	Sayfa
2.1. Matriks metalloproteinaz enzimlerinin genel yapısı.	25
2.2. TIMP ile MMP-3 enzimi arasındaki etkileşim.	27
2.3. <i>Ajuga chamaepitys</i> (L.) Schreb. (Acıgıcı, Mayasılotu).	31
2.4. <i>Lamium purpureum</i> L. (Ballıbaba).	37
2.5. <i>Phlomis pungens</i> Willd. (Silvanok).	43
2.6. <i>Salvia cryptantha</i> Montbret & Aucher Ex Benth (Kara Şalba).	48
2.7. <i>Scutellaria orientalis</i> L. (Sarı kasıde).	56
2.8. <i>Sideritis montana</i> L. (Karaçay).	61
2.9. <i>Stachys annua</i> (L.) L. (Hacıosmanotu).	70
2.10. <i>Teucrium chamaedrys</i> L. (Kısamahmut).	76
2.11. <i>Thymus longicaulis</i> C. Presl. (Dağ Kekiği).	85
4.1. 61: 32: 7 (kloroform: metanol: su) solvan sisteminde yürütülen plak.	123
4.2. 80: 20: 2 (kloroform: metanol: su) solvan sisteminde yürütülen plak.	123
4.3. 100: 17: 13 (etil asetat: metanol: su) solvan sisteminde yürütülen plak.	124

1. GİRİŞ

Son yıllarda hem ülkemizde hem de dünyada doğal kaynaklı ürünlere ilgi her geçen gün artmaktadır. Bunun sebepleri arasında bitkisel ürünlerin daha güvenilir bulunması, birden fazla biyolojik aktiviteye sahip olmaları ve bazı ilaç hammaddelerini sentetik yollarla üretmenin daha maliyetli oluşu sayılabilir. Tüm bu sebepler doğal kaynaklı ürünleri ve bunlarla yapılan tedavi şekillerini ön plana çıkarmıştır (1).

Bitkilerin yapısında bulunan kimyasallar primer ve sekonder metabolitler olarak adlandırılmaktadır. Primer metabolitler, hücre metabolizması için gerekli olan temel ve hayati bileşiklerdir. Sekonder metabolitler ise primer metabolitlerden biyosentez yoluyla türeyen bileşiklerdir. Bitkilerin biyolojik aktiviteleri sekonder metabolitleri ile ilişkilidir. Birçok yüksek bitki, ilaç hammaddesi niteliğindeki sekonder metabolitleri nedeniyle ekstreleri halinde veya yeni doğal bileşikler elde etmek için kullanılmaktadır (2).

Osteoartrit, dünya üzerinde en sık rastlanan eklem rahatsızlıklarından biridir. Günümüzde sayısı tam belirlenememiş olsa da osteoartrit hastalığı, toplumdaki erkeklerin %10'unu, kadınların ise %18'ini etkilemektedir. Yapılan araştırmalarda osteoartritin kadın popülasyonunda daha fazla olduğu gözlenmiştir. Çeşitli tedavi yöntemlerine rağmen osteoartritli hasta sayısında her geçen gün daha fazla artış olmaktadır (3). 2050 yılı itibarıyla 60 yaş ve üzeri nüfusun en az %20'sinin osteoartrite yakalanması beklenmektedir (4).

Osteoartrit, birçok sebebe bağlı olarak gelişmektedir. Genetik faktörler veya sonradan gelişen durumların sonucunda oluşmaktadır (5). Yıllar içerisinde kırıkta oluşan baskı ve aşınmanın sonucu olarak artan oksidatif hasar ile eklemlerde doku ve fonksiyon kayıpları oluşmaktadır. Ayrıca son yıllarda hızla artan obezitenin de osteoartrit oluşumuna katkı sağladığı gözlenmiştir. Obez bireylerde özellikle diz eklemlerine ait kırıkta bozunmalar meydana geldiği belirtilmektedir. Bir diğer risk faktörü ise hareketsiz yaşam stildir (6).

Osteoartrit, kıkırdak yapısının bozulması, matriks degradasyonu ve matriks sentezinin bozulması ile karakterize bir eklem hastalığıdır. Eklemlerde mekanik zorlanmalar, kıkırdak hasarına sebep olmaktadır. Yapım-yıkım döngüsünün doğru işlememesi sonucu hasar oluşumu tekrarlanarak osteoartrit gelişmektedir (7).

Kıkırdak yapısını, ekstraselüler matriks, kondrositler ve su oluşturur. Ekstraselüler matrikste Tip II kolajen ve agregan proteoglikanları bulunmaktadır. Kondrositlerde bulunan reseptörler, ekstraselüler matriksten gelen sinyalleri algılayabildiği gibi matriks yıkıcı proteinazlar gibi yıkıcı enzimleri de salgılamaktadırlar (8). Matriks metalloproteinaz (MMP) adı verilen 24 üyeli bu enzim ailesinin üyeleri, çinko (Zn^{++}) ve kalsiyum (Ca^{++}) bağımlı özelliğe sahip olup ekstraselüler matriksin bileşenlerini yıkıma uğratmaktadırlar. MMP enzimleri yaşlanma, artrit, enflamasyon, kanser ve anjiyogenez gibi durumlardan sorumludur (9).

MMP enzim ailesinin bir üyesi olan matriks metalloproteinaz-3 (MMP-3), sinoviyal fibroblastlar ve kondrositler tarafından sentezlenmektedir. Diğer MMP enzimleri gibi MMP-3 enzimi de yaşlanma gibi fizyolojik etkilerden sorumlu olup artrit ve tümör metastazı gibi durumlarda ekstraselüler matriksin bileşenlerine ayrılmasına sebep olmaktadır. Tip II, Tip III, Tip IV, Tip IX, Tip X kolajenlerinin ve elastinin yapısını bozarak eklem hasarı yaratmaktadır. Yapılan birçok araştırmada, MMP-3 enzimi ile osteoartrit arasında bir bağlantı kurulmuş olup bu enzimin inhibisyonu ile osteoartritin önüne geçilebileceği düşünülmüştür (10).

Lamiaceae familyasına ait birçok bitkinin romatizma şikayetlerinde halk arasında kullanıldığı bilinmektedir. Bu tez çalışması için seçilen Lamiaceae familyası bitkileri, Türkiye’de yapılan etnobotanik çalışmalarda yer alan halk arasındaki kullanılışlar dikkate alınarak seçilmiştir. *Ajuga chamaepitys* (L.) Schreber, *Lamium purpureum* L., *Phlomis pungens* Willd., *Salvia cryptantha* Montbret & Aucher Ex Bentham, *Scutellaria orientalis* L., *Sideritis montana* L., *Stachys annua* (L.) L., *Teucrium chamaedrys* L. ve *Thymus longicaulis* C. Presl., Lamiaceae (Ballıbabagiller) familyasına ait bitkiler olup genellikle otsu veya çalı formunda, tek veya çok yıllık,

çoğunlukla ılıman bölgelerde yetişen bitkilerdir ve anti enflamatuar etkili oldukları bilinmektedir. Ayrıca bu bitkilerin içerdikleri fenolik ve terpenik bileşiklerin antienflamatuar etkilere sahip olmaları da tercih nedeni olmuştur (11, 12).

Bamya (*Abelmoschus esculentus* L.), anavatanı Afrika olan, Malvaceae familyasına ait bir bitkidir. Bamya türlerinin meyveleri gıda olarak tüketildiğinden tüm dünyada kültürü yapılmaktadır (13). Antienflamatuar etkisi kanıtlanan *Abelmoschus esculentus* L. bitkisi halk arasında eklem rahatsızlıklarında ve çeşitli enfeksiyonlarda kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda *Abelmoschus esculentus* L. bitkisinin antienflamatuar etkisinin, tohumlarında bulunan lektin bileşiğinden kaynaklandığı tespit edilmiştir. Buna ek olarak lektinin antinösetif etkiye sahip olduğu da bildirilmiştir. Tüm bunlar, *Abelmoschus esculentus* L. tohumlarının osteoartrit tedavisinde iyi bir alternatif olabileceğini düşündürmüştür (14, 15).

Aromaterapi, fiziksel ve psikolojik iyilik haline ulaşmak için uçucu yağlarla yapılan bir tedavi şeklidir. Aromaterapide yağlar, haricen uygulama veya inhalasyon yoluyla vücuda alınabilmektedirler (16). *Eucalyptus radiata* Sieber ex DC. (Okalıptus), *Thymus vulgaris* L. (Kekik), *Melaleuca viridiflora* Sol. ex Gaertn (Niaouli), *Citrus limon* (L.) Burm.f. (Limon), *Cupressus sempervirens* L. (Servi), *Boswellia carterii* Birdw. (Akgünlük), *Zingiber officinale* Rosc. (Zencefil), *Origanum majorana* L. (Mercanköşk), *Juniperus communis* L. (Ardıç) ve *Chamaemelum nobile* (L.) All. (Romen papatyası) bitkilerinin antienflamatuar etkileri iyi bilinmektedir. Bu bitkilere ait uçucu yağlar tek başına veya karışım olarak osteoartrit gibi eklem rahatsızlıklarında kullanılmaktadır (17-26).

Doğal bir amino şeker olan glukozamin, hali hazırda eklem rahatsızlıklarında kullanılan bir bileşiktir. Glukozamin sülfat içeren ürünler tek başına veya başka bileşiklerle kombine olarak piyasada bulunmaktadır. Glukozamin sülfat, kıkırdak matriksini tamamlayarak eklem hasarını durdurmaktadır. Ayrıca kondrositlerde proteoglikan sentezini artırmaktadır. Hastanın eklem rahatsızlığından kaynaklı semptomlarını gideren glukozamin sülfat, aynı zamanda kıkırdak onarımını da teşvik etme özelliği ile diğer bileşiklerden ayrılır (27). Yapılan araştırmalarda glukozaminin

MMP-2, MMP-9 ve MMP-3'ün aktivitesini baskıladığı bulunmuştur. Bu üç MMP enzimi içerisinde en çok MMP-3'ü inhibe ettiği gözlenmiştir (28).

Kondroitin sülfat, osteoartrit tedavisinde sıklıkla kullanılan bir bileşiktir. Eklem hasarının onarım sürecinde rol alan kondroitin sülfatla yapılan çalışmalarda bileşiğin pro-MMP-2 enzim aktivasyonunu hızlandırdığı bulunmuştur (29).

Metilsülfonilmetan (MSM), doğal bir organosülfürdür. Antienflamatuar ve radikal süpürücü etkisi sayesinde osteoartrit tedavisinde kullanılmaktadır. Periferik ağrının giderilmesinde etkili olan metilsülfonilmetan bileşiği, oral yolla alınabildiği gibi topikal uygulanan ilaçlarla da alınabilmektedir (30). Metilsülfonilmetanın MMP enzimlerine etki ettiğine dair bilgiye rastlanmamıştır.

Bu tez çalışmasında, Lamiaceae (Ballıbabagiller) familyasına ait anti enflamatuar etkili *Ajuga chamaepitys* (L.) Schreber, *Lamium purpureum* L., *Phlomis pungens* Willd., *Salvia cryptantha* Montbret & Aucher Ex Benth, *Scutellaria orientalis* L., *Sideritis montana* L., *Stachys annua* (L.) L., *Teucrium chamaedrys* L. ve *Thymus longicaulis* C. Presl. bitkilerinin toprak üstü kısımlarının metanollü ekstreleri ile *Abelmoschus esculentus* L. (Bamya) tohumunun metanollü ekstresi ve *Eucalyptus radiata* Sieber ex DC. (Okaliptus), *Thymus vulgaris* L. (Kekik), *Melaleuca viridiflora* Sol. ex Gaertn (Niaouli), *Citrus limon* (L.) Burm.f. (Limon), *Cupressus sempervirens* L. (Servi), *Boswellia carterii* Birdw. (Akgünlük), *Zingiber officinale* Rosc. (Zencefil), *Origanum majorana* L. (Mercanköşk), *Juniperus communis* L. (Ardıç) ve *Chamaemelum nobile* (L.) All. (Romen papatyası) bitkilerinden elde edilmiş uçucu yağların MMP-3 enzim inhibitör etkilerinin ve dolayısıyla osteoartrit üzerindeki etkilerinin glukozamin-kondroitin sülfat ile karşılaştırmalı olarak araştırılması ve osteoartrit tedavisine katkı sağlayacak yeni bir fitoterapötik hammaddenin keşfi amaçlanmıştır.

2. TEORİK BİLGİLER

2.1. Osteoartrit ile ilgili genel bilgiler

2.1.1. Osteoartritin Tanımı ve Etiyopatogenezi

Osteoartrit (OA), dünyada en sık görülen romatizmal rahatsızlıkların başında gelmektedir. Modern hayatın getirisi olarak artan hareketsizlik ve obezite gibi durumların yanı sıra yaşam süresinin artmış olması, OA'ı yaygın bir problem olarak karşımıza çıkarmaktadır. Klinik olarak tanımlamak gerekirse OA, eklem kıkırdağının bozulması, matriks degradasyonu ve matriks sentezinin bozulması ile karakterize bir eklem hastalığıdır (31). Bu hastalıkta sinoviyal eklemlerde kıkırdak kaybı (kondropati) ve buna eşlik eden periartiküler kemik tutulumu ilk göze çarpan etkilerdir. Risk faktörlerine göre değişmekle birlikte OA'in en çok etkilediği eklemler el, kalça, diz ve omurga eklemleridir (32).

OA'in oluşumu yıllar boyunca travma ve yaşlanma gibi mekanik faktörlere bağlanmıştır. Bu sebeple dejeneratif olarak görülen bu hastalıkla ilgili yeni yapılan çalışmalarda, bilinenin aksine OA'in dinamik ve üstesinden gelinebilir bir süreç olduğu kanısına varılmıştır (33).

OA'in sebepleri konusunda iki farklı görüş öne çıkmaktadır: İlk görüşe göre eklem kıkırdağında oluşan biyolojik farklılıklar eklem hasarı yaratmaktadır. Hasarlı yapıya normal bir yüklenme bile kıkırdak matriksini zorlayarak hastalığın gelişimine sebep olmaktadır. Mekanik zorlanmalar enzimatik yıkımları hızlandırarak hastalığın ilerlemesini sağlamaktadır. İkinci görüşte ise mekanik zorlamaların ilk görüşte bahsedildiği gibi kıkırdak üzerinde değil, subkondral kemik üzerinde hasar yarattığı savunulmaktadır. Hasar sonucu kemik, yeniden şekillenme (remodeling) sürecine girerek normal kemikten daha sert hale gelmektedir. Sertleşen kemik, basıncı tamamen kaldıramadığı için yükü kıkırdak ile paylaşmak zorunda kalmaktadır. Bu durum eklem kıkırdağında hasar yaratarak parçalayıcı enzimlerin artışına sebep olmaktadır ve OA'i başlatmaktadır (34).

OA, hastalığın etiyojisine, oluştuğu eklem ve gelişim durumuna göre sınıflandırılmıştır. Bu sınıflandırma aşağıdaki gibidir (35):

Tablo 2.1. Osteoartritin sınıflandırılması.

SINIFLANDIRMA		
Eklem tutulumuna göre sınıflandırma	Jeneralize OA (üç veya daha fazla eklem tutulumunu ifade eder)	
	Belli bir eklem ve eklemde belli bir bölgesinin tutulması	Kalça
		Diz
		El
		Vertebra
Diğer		
Etiyolojiye göre sınıflandırma	Primer OA (idiyopatik)	
	Sekonder OA	Metabolik sebepler (okronosis, akromegali, hemokromatoz, kalsiyum kristal birikimi)
		Anatomik sebepler (doğumsal kalça çıkığı, bacak boyu eşitsizliği, hipermobilite sendromları)
		Travmatik sebepler (büyük eklem travması, eklemde kırık ya da osteonekroz varlığı, mesleki kronik zedelenmeler)
		Enflamatuar sebepler (enflamatuar artropati, septif artrit)
Diğerleri	Enflamatuar OA (osteoartritli eklemde belirgin enflamasyon ve çok sayıda eklem tutulumu varlığında kullanılan terimdir)	
	Erozif OA (Belirgin erozyonlarla seyreden osteoartrit tipidir)	
	Atrofik veya destrüktif OA	
	Kondrokalsinoz ile birlikte görülen OA	
	Diğerleri	

Bir eklem hastalığı olan OA'nin oluşum mekanizmasını tam olarak anlayabilmek için öncelikle eklemi oluşturan yapıların tanınması gerekmektedir. Eklemler, omurgalı canlılarda iskeletin bağlanma noktalarıdır. Morfolojik durumlarına göre eklemler, sinoviyal eklemler, kıkırdak eklemler ve lifli eklemler olarak sınıflandırılmaktadırlar. Kıkırdak eklemlerinin hareketleri sınırlı iken lifli eklemler hareketsizdir. Sinoviyal eklemlerde ise sinoviyal sıvı, kemiklerle eklem

arasını doldurduğu için serbest hareket oluşabilmektedir (36). Serbest hareket, kıkırdak doku sayesinde sürtünme etkisine maruz kalmamaktadır. Özgürce hareketi sağlayan kıkırdak, kondrosit denilen hücrelerden, fibrillerden, zengin ekstraselüler matriksten ve sudan meydana gelmektedir. Ekstraselüler matriks, çoğunlukla Tip II kolajen ve agregan proteoglikanlarını barındırmaktadır (37). Kondrositler ise hyaluronik asit salımını gerçekleştirerek eklem kayganlığını sağlamaktadırlar. Aynı zamanda kondrositler, ekstraselüler matriksten gelecek olan sinyalleri algılayabilen reseptörlere sahiptirler. Bu reseptörler mekanik sebeplerden dolayı aktive olarak matriks yıkıcı proteinazların, enflamatuar sitokinlerin ve kemokinlerin üretimini sağlamaktadırlar. Yıkıcı enzimlerin salımı, ekstraselüler matriksteki Tip II kolajenin degradasyonuna neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda Tip II kolajenlerin etrafı proteoglikanlar ile çevrili olduğu için proteinazların etki bölgesine ulaşamayarak yıkıcı etki gösteremeyeceği bulunmuştur fakat OA gibi durumlarda agregan proteoglikanlarının azalması sebebiyle enzim hedef yerine ulaşabilmektedir (38).

Kıkırdak yapısının yarısından fazlası sudan oluşmaktadır. Eklem üzerindeki basınç ile birlikte artiküler kartilajdaki su, sinoviyal sıvıya geçmektedir. Basıncın kalkmasıyla geri dönmektedir. OA’te bu geçiş düzgün olmadığı için sinovyal hipertrofi oluşmaktadır. Bu da intraartiküler basıncın artmasına neden olmaktadır (33).

OA, çeşitli yıkım ve onarım mekanizmalarının biyolojik ve mekanik etkenlerden etkilenmesi sonucu oluştuğu için birbiriyle bağlantılı birçok durum bu hastalığa sebep olmaktadır. Hastalığın gelişmesi sırasında eklem yüzeyi düzensizleşmekte, matriks yapısı bozularak su içeriği artmakta ve minör kolajenler ile fibriller arasındaki bağlar bozularak agregan moleküllerinde şişme meydana gelmektedir. Tüm bu durumlar geçirgenliğin artışına ve matriks sertliğinin azalmasına sebep olmaktadır. Sertliğin azalması, eklem dirence vereceği yanıtı düşürmektedir. İlk hasara uğrayan eklem, direncin artması ile hücresel yanıt oluşturabilmek için mediyatörler salgılamaktadır. Kondrositlerden yanıt olarak salgılanan nitrik oksit (NO), matriksteki makromoleküllerin degradasyonuna sebep

olarak interlökin-1 (IL-1), tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) ve prostaglandinlerin salımını başlatmaktadır. Reaktif oksijen türlerinin salımıyla oluşan hücre dışı matriks degradasyonunu takiben kıkırdak hasarı oluşmaktadır. Bunun yanı sıra indüklenbilir nitrik oksit sentaz (iNOS) enzimi, OA'li kondrositte artarak daha fazla nitrik oksit üretimine sebep olmaktadır. Bu şekilde enflamasyon yaratan sitokinler, katabolik sürece katkıda bulunmaktadır. Tavşan kıkırdağı üzerinde yapılmış bir deneyde kıkırdaktaki proteoglikan sentezinin inhibe edilebildiği bulunmuştur (39, 40).

OA'te kıkırdak dejenerasyonuna sebep olan etkenler, ekstraselüler matriksin bozunması ile kıkırdak dokunun bozunmasıdır. Ekstraselüler matriks bozunmasına sebep olan Tip II kolajenin degradasyonu, matriks metalloproteinazlar (MMP) adı verilen bir grup enzim tarafından gerçekleştirilmektedir. OA hastalarında yapılan birçok çalışmada hastalarda artmış metalloproteinaz enzimine rastlanmaktadır. Bunun sebebinin NO ve reaktif oksijen türlerinin kondrositlerde fibronektin fragmanı ile uyarılan MMP enzimlerinin üretimi için ikinci haberciler olarak çalışması olduğu belirtilmektedir. Birçok çeşidi bulunan MMP enzimlerinden bazıları Tip II kolajeni degrade ederek bazıları ise agreganları sindirerek matriks yapısını bozmaktadırlar. Yıkım reaksiyonları sonucu oluşan agregan ve kolajen kaybı, kıkırdak yüzeyinin yapısını bozarak eklemeye yapılan basıncın daha az tolere edilmesine sebep olmaktadır (41, 42).

OA'te artışı görülen bir enflamatuar ajan da prostaglandinlerdir. Bunlardan prostaglandin-E₂ (PGE₂), fosfolipaz A2 tarafından serbest bırakılan araşidonik asitten, siklooksijenaz (COX) enzimleri yoluyla salgılanan bir bileşendir. Yapılan araştırmalarda PGE₂'nin sığır kıkırdağında IL-1'in stimüle ettiği proteoglikan yıkımını durdurduğu gözlenirken insan kıkırdağında PGE₂'nin yıkım döngüsünün üzerine herhangi bir etkisi olmadığı anlaşılmıştır. Bilakis, IL-1 ve TNF- α varlığında PGE₂'nin artışı gözlenmektedir ve proteoglikanların yıkım döngüsü indüklenmektedir (43).

Hasar sonucu oluşan enflamasyon durumu hipoksi ile sonuçlanmaktadır. Hipoksi sonucu enerji metabolizması, enerji homeostazisini düzenlemek ve hücrenin hayatta kalmasını sağlamak için dinlenme halinden aşırı metabolik hale

geçmektedir. Böylelikle oksidatif fosforilasyon boyunca mitokondrilerdeki piruvat metabolizması, sitrat siklusu tarafından sınırlandırılmaktadır. Bu da kondrosit ile eklem kıkırdağındaki diğer hücrelerin metabolik akışını etkilemektedir. Sadece bu durum bile OA'in metabolik bir rahatsızlık olduğunu göstermektedir (31). Osteoartrli bir kıkırdakta meydana gelen metabolik değişiklikler (33):

Genel Değişimler

- Artmış hidrasyon
- Gerilme direncinin yitimi
- Şişme
- Hastalığın erken evrelerinde kolajen ve proteoglikan sentezinde olası artış, geç evrelerde ise azalma
- Proteoglikan ve kolajen kaybına neden olacak biçimde matriks yapım ve yıkım hızının artması

Özgün Değişimler

- Tip II kolajen kaybı
- Kolajen fibrillerinde hasar artışı
- Gerilme direncinin kaybı
- Tip IV kolajen artışı

Son yapılan araştırmalarda mitokondrideki fonksiyon bozukluklarının da OA gelişimine sebep olduğu anlaşılmıştır. Sadece fonksiyon bozuklukları değil mitokondriyal genetik polimorfizmlerin de OA nedeni olduğu bulunmuştur. Bu noktada mitokondrinin rolü, reaktif oksijen türlerinin ve nitrojen türlerinin üretimi, apoptozis ve enflamasyon ile ilgili olmaktadır. OA'li hastaların kondrositlerinde mitokondriyal biyogenezin tam yapılamadığı anlaşılmış olup kondrosit apoptozisi, kıkırdak matriksinin kalsifikasyonu ve otofaji durumu gözlenmektedir (44).

2.1.2. Osteoartritin Epidemiyolojisi

Halk arasında kireçlenme olarak tabir edilen OA, en sık rastlanan kas-iskelet sistemi hastalığıdır. Aynı zamanda popülasyondaki en yaygın artrit türüdür. Günümüzde 60 yaş üzerindeki erkeklerin %10'nunu kadınların ise %18'ini etkilemektedir (3, 37).

Dünya çapında kadın nüfusunu etkileyen dördüncü büyük rahatsızlıktır. Tüm ülkelerde artan yaşlı nüfus göz önüne alındığında OA hastalarının sayısındaki artışın tedavi maliyetlerini yükselteceği öngörülmektedir. 2050 yılı itibarıyla 60 yaş üzeri nüfusun en az %20'sinin OA hastası olması beklenmektedir (4).

Türkiye'de OA hastalığı, diğer hastalıkların görülme sıklığı arasında yedinci sıradadır. Ülke içi hastalık yükü çalışmalarında toplam hastalık yükü içinde %2,9 oranındadır (45). Ülkemiz için tam bir sayı bilinmemekle birlikte 2005 yılında Antalya'da yapılan bir çalışmada, 50 yaş üzeri semptomatik diz OA prevalansı %14.8, el OA prevalansı ise %10.5 bulunmuştur (46).

Mortalite, OA için önemli bir çalışma alanı olmamaktadır. Bazı çalışmalarda OA'in tedavisiyle ilişkili olabilecek kardiyovasküler ve gastrointestinal problemlerden kaynaklı mortalite riskinin artabileceği belirtilmiştir (47).

2.1.3. Osteoartritte Risk Faktörleri

Yapılan çalışmalara göre OA'in gelişimini ve oluşumunu etkileyen birçok risk faktörü belirlenmiştir. Bu etmenler şu şekilde sınıflandırılabilir:

Genetik Faktörler

- Cinsiyet
- Etnik Köken
- Eklemlerde Kalıtsal Bozukluklar

Genetiğe Bağlı Olmayan Faktörler

- Yaş
- Obezite
- Egzersiz ve Spor Aktiviteleri
- Kas Güçsüzlüğü
- Yaralanmalar
- Konjenital ve Gelişimsel Anomaliler
- Yetersiz Beslenme ve Vitamin Eksikliği
- Hormonal Değişimler ve Menopoz
- Meslek

Genetik Faktörler

Çeşitli çalışmalar OA'in eklem bölgesine göre kalıtsal olduğunu göstermektedir. Bu araştırmalara göre 7q22 kromozomundaki C alelinde gerçekleşen polimorfizmin, OA oluşumu ve hastalığın ilerleme riski ile alakalı olduğu kanıtlanmıştır. Diz OA'inde genetik risk, el ve kalça OA'ine göre daha büyük bir etkiye sahip olmaktadır (48).

Cinsiyet

Dünya genelinde kadınlarda OA gelişimi erkeklere göre daha fazladır. Sebebi tam olarak bilinmese de bu durumun cinsiyet hormonlarıyla ve genetik farklılıklardan ileri geldiği düşünülmektedir. Kadınlar için östrojenin OA patogenezinde koruyucu etkisi olduğu tahmin edilse de kanıtlanamamıştır (49).

Etnik Köken

1995 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nin San Francisco şehrindeki geçmiş verilerin taramasında beyaz tenli insanların, siyah tenli insanlara göre daha çok artroplasti operasyonu geçirdiği tespit edilmiştir. Bölgede yaşayan Asyalı kişilerin operasyona daha az ihtiyaç duydukları gözlenmiştir. Amerika'daki etnik sınıflar göz önünde bulundurulduğunda OA'e yakalanma riski sırasıyla beyazlar, Asyalılar ve siyahiler şeklindedir (50). Çinlilerde ise tibiofemoral eklemde OA oluşumu beyaz tenlilere göre daha fazla gözlenmektedir. Bunun sebebinin etnik kökene bağlı fizyolojik farklılıktan kaynaklandığı tespit edilmiştir (51).

Eklemlerde Kalıtsal Bozukluklar

Eklem bozuklukları, genetik rahatsızlıklara bağlı olarak gelişebilmekte ve OA'e sebep olabilmektedir. Örneğin; kalsiyum pirofosfat artriti, artiküler dokularda kalsiyum pirofosfat kristallerinin birikimi ile oluşan bir hastalıktır. Psödogut da denilen bu hastalık genetik sebeplerle ortaya çıkmakta ve OA'e sebep olmaktadır (52).

Genetiğe Bağlı Olmayan Faktörler

Yaş

Yaş, OA için en önemli risk faktördür. Yaşlı kişilerde en sık sakatlanma sebebi olarak gösterilen OA için 2010 yılında hazırlanan Küresel Hastalık Yüğü raporlarına göre 60 yaş üzeri bireylerin %10-%15'inde, değişken şiddetlerde OA görülmektedir. 2050 yılına kadar dünya popülasyonunun %20'sinden fazlasının 60 yaşın üzerindeki kişilerden oluşacağı ve bu nüfusun yaklaşık %15'inin semptomatik OA hastası olacağı tahmin edilmektedir (4).

Yaş ile OA arasındaki bağlantı kesin olarak bilinmemekle birlikte kuvvetli ihtimaller arasında kırırdağın yıllar içerisinde incilmesi, oksidatif hasarın yaşla birlikte artması ve kasların giderek kuvvetini yitirmesi bulunmaktadır. Bununla birlikte yaşlanma ile hücrenin temel mekanizmaları yavaşlamaktadır. Bu durum

hücrenin hasara karşı verdiği yanıtı azaltacağından eklemdede doku kaybı oluşumu ile OA meydana gelmektedir (53).

Yaş değişkeninin OA için bir risk faktörü olduğunu belirlemek için yapılan bir deneyde 10 ile 95 haftalık deney fareleri kullanılmıştır. Deney sonucunda yaşlı farelerin, genç farelerin aksine yaralanmaya tepki olarak osteofit oluşumu gösterdikleri belirlenmiştir (54).

Obezite

OA'in oluşum mekanizması göz önünde bulundurulduğunda eklemler üzerine yapılan basınç artışının hastalığın gelişimi için önemli olduğunu göstermektedir. Bu nedenle aşırı kilo ve obezite, özellikle diz OA'i için en güçlü risk faktörlerinden birisi olmaktadır. Beden kitle indeksi 25 kg/m^2 ile 29 kg/m^2 arasında olan pre-obez kişilerle beden kitle indeksi 30 kg/m^2 'den büyük olan obez bireylerde yapılmış bir çalışmada, obez kişilerin diz kıkırdaklarındaki hasarının çok daha büyük olduğu, kıkırdakta yatay çatlaklar oluştuğu, bu durumun diz eklemine yapılmış olan anormal basınç durumundan kaynaklandığı kanıtlanmıştır (55). Yapılan çalışmalarda kilo kaybı ile birlikte OA'ten kaynaklı ağrı ve sakatlanma şikayetlerinde azalma olduğu gözlenmiştir. Ayrıca kilo kaybının sağlanması için yapılan egzersizlerin de şikayetlerin giderilmesinde etkili olduğu bulunmuştur (6).

Egzersiz ve Spor Aktiviteleri

Fiziksel aktivitenin sınırlı olması, hem kas güçsüzlüğüne sebep olmakta hem de OA için risk faktörü oluşturmaktadır. Bu durumun aksine bazı sporcuların aynı kas sistemini çalıştırması, bu sporcularda ilgili bölgelerde OA'in gelişimini artırdığı anlaşılmıştır. Güreş sporu yapan kişilerde diz, dirsek ve servikal vertebra bölgesinde, boks sporu yapan kişilerde ellerde, futbolcularda diz ve ayak bileklerinde, bisiklet sürenlerde diz eklemine OA riskinin bu sporları yapmayanlara göre daha fazla olduğu bulunmuştur (56).

Egzersiz OA'in seyrine olumlu katkıda bulunacağı düşünülürken şaşırtıcı şekilde fiziksel aktivitenin OA riskini artırdığı anlaşılmıştır. Yapılan çalışmalarda genellikle çalışma grubunun bireyleri yaşlı hastalardan seçildiği için ve bu grubun yaptığı egzersizler basit düzeyde olduğu için egzersizin OA'e pozitif etkisi olduğu gözlenirse de ağır spor ve fiziksel aktivitede bulunanların, bulunmayanlara göre 3 kat daha fazla OA'e yakalanma riski olduğu gözlenmiştir (6).

Kas Güçsüzlüğü

Yapılan çalışmalar sonucu özellikle bacak kaslarındaki güçsüzlüğün ve atrofi sorunlarının diz OA'inin gelişmesine etki ettiği anlaşılmıştır (57).

Yaralanmalar

Diz hasarı, OA için önemli bir risktir. Artiküler kırık, menisküs yırtılması, bağ yaralanmaları gibi fiziksel hasarlar, OA olma riskini artırmaktadır (6).

Konjenital ve Gelişimsel Bozukluklar

Bazı konjenital veya gelişimsel anomaliler, ilerleyen yaşlarda deformitelere sebep oldukları için OA oluşumuna zemin hazırlamaktadırlar. Bu risk en çok kalça OA'inde gözlenmektedir (6).

Yetersiz Beslenme ve Vitamin Eksikliği

Yetersiz beslenmeye bağlı olarak günlük alınması gereken vitaminlerin kandaki değerlerinin uygun olmaması durumunun OA'e etkisi olup olmadığının araştırıldığı çalışmalarda C vitamininin optimum seviyelerde alınmasının OA'in gelişimini durduğunu, aynı zamanda ağrı gibi şikayetlerin sonlanmasına yardımcı olduğunu bulmuşlardır (58). Türkiye'de yapılan bir çalışmaya göre ise D vitamini eksikliğinin diz OA'i için ciddi bir risk oluşturmadığı belirtilmiştir. Fakat kırık ve kondrositler üzerine olumsuz etkisi olacağından D vitamini eksikliğinin, hastalığın gelişimine yol açabileceği kanısına varılmıştır (59).

Hayvanlarda yapılan düşük selenyum diyetinin kemik gelişimini olumsuz yönde etkilediği kanıtlanmıştır. Bununla alakalı olara düşük selenyumlu topraklara sahip olan Çin ve Doğu Asya Bölgesinde yapılan araştırmalarda, osteoartropatinin erken yaşlarda başladığı gözlenmektedir. Bu bölgelerde yaşayan kişilere verilen selenyum takviyesi ile hastalık insidansının azaldığı bulunmuştur (6).

Hormonal Etkenler ve Menopoz

Kadınlarda ilerleyen yaşlarda OA'in daha fazla görülmesi araştırmacıların hastalığın hormonlarla ilişkili olabileceğini düşünmelerine sebep olmaktadır. Yapılan çalışmaların sonucunda tam bir bağlantı sağlanamasa da bazı bilim insanları menopoz dönemiyle birlikte değişen hormon durumunun el OA'i için hastalık riskini artırdığını bildirmektedir (60).

Randomize olarak yapılan bir klinik çalışmada, postmenopozal dönemde olan kadınlar üzerinde hormon replasman tedavisi uygulanmıştır ve OA sıklığında herhangi bir değişim gözlenmemiştir. İstatistiklerden elde edilen veriler, östrojen replasman tedavisi gören kadınların görmeyenlere göre diz ve kalça artroplastisine ihtiyacının daha az olduğunu göstermiş olsa da tüm veriler değerlendirildiğinde endojen ve ekzojen östrojenin OA üzerine doğrudan etkisi olduğu söylenememektedir (6).

Meslek

Sporcular gibi yaptığı meslek gereğince yıllarca eklemlerini tekrarlayıcı hareketlere maruz bırakan kişilerde de OA gelişme riski oldukça fazla olmaktadır. Çiftçiler gibi çömelerek çalışan kişilerde diz OA'i, elleriyle kavrama ve kaldırma kuvvetini sıklıkla uygulayan kişilerde ise distal interfalangeal eklem bozukluğu olduğu gözlenmektedir (61).

2.1.4. Osteoartrite Tanı Yöntemleri

OA hastalarında en yaygın görülen semptom ağrıdır. Bunun dışında hastaların eklemlerinde tutukluk, kitlenme, eklem yerlerinde şişme ve sertlik

gözlenmektedir. Birçok OA'li hasta, sabah sertliği denilen, ortalama 30 dakika süren, eklemlerin sertleşip kilitlenmesi ile oluşan hareket kısıtlanmasını yaşamaktadır. Hastalar ağrıdan ve hareket kısıtlanmasından dolayı hayat kalitesinin düşmesinden muzdariptirler. Hatta bu durumdan kaynaklı depresyon hastası olan ve uykusuzluk problemi çeken hastalar olduğu bildirilmiştir. Semptomların şiddeti, fiziksel hareketle ve hava koşullarına göre artabilmektedir (62).

OA tanısı için öncelikle hasta dinlenmekte, fizik muayenesi yapılmakta ve radyolojik yöntemlere başvurulmaktadır. Tam teşhis için laboratuvar incelenmesine gerek olmadığı gibi OA'li hastaların eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif proteini (CRP) gibi kandaki enflamasyon göstergeleri normal seviyelerde olmaktadır (63).

Tanının konmasında radyolojik ölçümler önemlidir. Bunun için genellikle tomografi ve manyetik rezonans cihazları kullanılmaktadır. Hastaların röntgen sonuçlarında sıklıkla eklem boşlukları, subkondral skleroz, kemik kistleri, osteofitöz ve hiperosteogeni gözlenmektedir. Radyolojik incelemeler için 1957 yılında Kellgren ve Lawrence tarafından tanımlanan kriterler kullanılmaktadır. Kellgren-Lawrence Sınıflamasına göre hastalığın şiddeti, belirtilerine göre 5 ayrı sınıfa ayrılmaktadır (64, 65).

Tablo 2.2. Kellgren-Lawrence evrelemesi.

Kellgren-Lawrence Evrelemesi	
Evre 0	Normal, eklem aralığı normal.
Evre 1	Osteofit ihtimali, şüpheli eklem arası boşlukları.
Evre 2	Eklem aralığında şüpheli daralma, belirgin osteofit.
Evre 3	Orta derecede osteofit, eklem aralığında orta derecede daralma, hafif skleroz.
Evre 4	Büyük osteofitler, eklem aralığında ileri derecede daralma, belirgin skleroz, belirgin kemik kaybı ve deformitesi.

2.1.5. Osteoartritte Tedavi Yöntemleri

OA teşhisi, hasta şikayetlerinin dinlenmesi, fizik muayenesi ve radyolojik sonuçlara göre belirlenmektedir. Hastada görülen fizyolojik değişimlere göre OA'in şiddeti tespit edilmektedir. Hasta uyuncuna göre, OA'in tedavisinde birçok yöntem kullanılabilir. Bu tedavi yöntemleri içeriklerine göre aşağıdaki gibi sınıflandırılmaktadır:

1. Farmakolojik Tedaviler

- Parasetamol ve Non-Steroidale Antienflamatuar İlaçlar
- Opioid Analjezikler
- Kannabinoidler
- Topikal Ajanlar
- İntraartiküler ilaçlar
- Diğer İlaçlar

2. Farmakolojik Olmayan Tedaviler

3. Cerrahi Tedaviler

4. Araştırma Aşamasındaki Tedaviler

1. Farmakolojik Tedaviler

- **Parasetamol ve Non-Steroidale Antienflamatuar İlaçlar**

OA'te ilk gözlenen ve en yaygın şikayet olan ağrının giderilmesi için öncelikli olarak parasetamol (asetaminofen) tedavisi önerilmektedir. Parasetamolun yetersiz geldiği durumlarda tedaviye diğer non-steroidal antienflamatuar ilaçlarla (NSAİİ) devam edilmektedir. Farmakolojik tedavide sıklıkla kullanılan bu ilaçların etkileri, COX-2 enzimini inhibe ederek ağrının giderilmesi şeklinde olmaktadır. NSAİİ'lerde en yaygın görülen yan etkiler, gastrointestinal ve hepatik yan etkilerdir. Hasta şikayetine göre tedaviye proton pompası inhibitörleri eklenmektedir veya tedavi şekli yeniden değerlendirilmektedir (66).

Selekoksib ve rofekoksib gibi selektif COX-2 inhibitörleri, OA'in ağrı tedavisinde kullanılmaktadır. Selektif COX-2 inhibitörlerinin geleneksel NSAİİ'lerden farklı olarak trombosit agregasyonu, kanama zamanı ve gastrointestinal sistem üzerinde önemli bir yan etkisinin olmaması, bu grup ilaçların farmakolojik etkileşme yaratma ihtimalini düşürmektedir. Fakat selektif COX-2 inhibitörlerinin kardiyovasküler yan etkiler gösterme olasılığı mevcuttur (67).

Tablo 2.3. Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların sınıflandırılması.

Sınıf	Etken Madde
Salisilatlar	Asetil salisilik asit Metil salisilat Sodyum salisilat Diflunisal Sulfasalazin
Asetik Asit Türevleri	Diklofenak Etodolak İndometazin Sulindak Tolmetin Ketorolak Nabumeton
Propiyonik Asit Türevleri	İbuprofen Flurbiprofen Ketoprofen Naproksen Tiaprofenik asit
Fenamik Asit Türevleri (N-Ariltranilik Asitler)	Mefenamik asit Flufenamik asit Meklofenamik asit
Enolik Asit Türevleri	<u>Oksikamlar</u> Meloksikam Tenoksikam Piroksikam Lornoksikam <u>Pirazolonlar</u> Fenilbutazon Propifenazon Oksifenbutazon Metamizol
COX-2 İnhibitörleri	Selokoksib Rofekoksib
Sülfonanilidler	Nimesulid

- **Opioid Analjzikleri**

Opioid analjzikleri, çeşitli ağrıların giderilmesinde kullanıldığı gibi osteoartritteki ağrı tedavisinde de kullanılmaktadır. Birçok kılavuza göre diğer analjziklerin kontrendike olduğu durumlarda opioidlerin kullanımı uygun görülmektedir (68). Son yapılan çalışmalarda opioidlerin kondroprotektif etkisinin olmadığı kanıtlanırsa da K-opioid reseptör sinyalinin, TNF aracılı kırkırdak degredasyonunu inhibe ettiği gözlenmiştir (69).

- **Kannabinoidler**

Çeşitli durumlardaki ağrının tedavisi için kannabinoidler kullanılmaktadır ve klinik başarı sağlanmaktadır. Osteoartritteki ağrının hem nosiseptif hem de nöropatik cinste oluşu, kannabinoidlerin bu alanda da kullanılabileceğini akıllara getirmektedir. Yapılan çalışmalar bu konuda umut vericidir (70).

- **Topikal Ajanlar**

Osteoartritin tedavisinde tek başına veya kombine olarak topikal ilaçlar kullanılmaktadır. Yayınlanan uluslararası kılavuzlara göre osteoartritte 3 farklı grup topikal ajan kullanılmaktadır. Bunlar: Topikal salisilatlar, topikal NSAİİ'ler ve topikal kapsaisindir (71).

Topikal salisilatlardan metil salisilat içeren kremlerle yapılan 7 günlük tedavide ağrının %50 oranında azaldığı bildirilmiştir.

Topikal NSAİİ'ler içerisinde en sık kullanılanlar etken maddeler; ibuprofen, ketoprofen ve diklofenaktır. Bu grup ajanlar, salisilatlarla ve kapsaisine göre daha az yan etkiye sahip oldukları için daha güvenilir kabul edilmekte ve tedavide ilk sırayı almaktadırlar (72).

Kapsaisin ise *Capsicum* L. cinslerinden elde edilen bir kapsaisinoidtir (73). Yapılan çalışmalarda, nosiseptif nöronlar üzerindeki sıcaklığa duyarlı Geçici Reseptör Potansiyeli (TRP) kanallarının kapsaisin etkisinde aktive olduğu anlaşılmıştır. Tahriş

edici ve ısıtıcı kapsaisin bileşiminin topikal formları ilgili bölgeye uygulandığında TRP kanalları, ağrı modülasyonunu sağlayarak ağrıyı sonlandırmaktadır. Yan etki olarak ciltte kızarıklık ve tahriş gözlelenebilmektedir (74).

- **İntraartiküler İlaçlar**

Osteoartrit her ne kadar enflamatuar bir hastalık olarak kabul edilmese de patogenezinde enflamatuar olgular taşınmasından dolayı kortikosteroid kullanımı tedavide yer almaktadır. Yapılan çalışmalarda, ilgili bölgeye uygulanan intraartiküler kortikosteroidin hastanın şikayetlerini sonlandırdığı tespit edilmiştir. Fakat intraartiküler kortikosteroidlerin kıkırdak proteoglikan sentezini baskılayarak kıkırdak lezyonunu daha kötü hale getirdiği de anlaşılmıştır (75).

Aynı zamanda diz OA'inde, eklemler arası kayganlığı sağlayabilmek adına intraartiküler hyaluronik asit uygulaması da bulunmaktadır. İntraartiküler kortikosteroid ve hyaluronik asit tedavilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, kortikosteroid enjeksiyonu yapılan hastalardaki iyileşmenin daha fazla olduğu bulunmuştur (76).

- **Diğer İlaçlar**

OA'te gözlenen kıkırdak kaybını yeniden şekillendirecek bir molekül henüz bulunmuş olmasa da bifosfonatlarla ilgili yapılan çalışmalar, tedavi için umut verici düzeydedir. Risedronat, zoledronik asit ve diğer bifosfonatlarla yapılan çalışmalar, bu maddelerin OA'e bağlı ağrı ve fonksiyon kaybında iyileştirici etkileri olduğunu göstermiştir. Bifosfonatların hem oral hem de intraartiküler uygulamalarının başarılı oluşu, bu grup ilaçların tedavideki yetkinliğini artırmıştır (77).

Glukozamin ve kondroitin, kondroprotektif olarak kullanılmaktadır. Bu iki bileşik, kısmen emilerek kıkırdak yapısındaki kaybı azaltarak ağrıyı kesmektedir. Ancak son yapılan çalışmalarda glukozamin ve kondroitinin tek başına veya kombine kullanımının, plaseboya karşı etkinliği kanıtlanamamıştır (78-80).

2. Farmakolojik Olmayan Tedaviler

İlaçla tedavinin yetersiz kaldığı, farmakolojik etkileşimlerden veya yan etkilerden dolayı hasta uyuncunun sağlanamadığı durumlarda farmakolojik olmayan yöntemlere başvurulmaktadır. Bu yöntemler; fizik tedavi ve rehabilitasyon yöntemleri, düzenli egzersiz uygulamaları, yürüme yardımcıları, tabanlık kullanımı, ısı ve kriyoterapi yöntemleri şeklinde sıralanmaktadır (81).

Bu yöntemlerin içerisinde en çok tercih edilen uygulamalardan bir tanesi fizik tedavi ve rehabilitasyondur. Bu yöntem birçok ısı, akım, lazer uygulamaları ile masaj ve egzersiz hareketlerinin bir bütünü şeklindedir. Hastalar öncelikle eklem korumasına yönelik günlük hayatlarında neler yapabileceklerine dair bir eğitime tabi tutulmaktadır. Günlük olarak evde bile yapılabilecek basit egzersizlerle fizik tedavinin sürdürülebilirliğine dair bilgi sahibi olmaktadır.

OA'lı hastalar için genellikle sıcak ve soğuk ısı yöntemleri uygulanmaktadır. Bu şekilde metabolik sistemin ve dolaşım sisteminin aktivitesi hızlandırılarak sinir sisteminde rahatlatıcı etkiler sağlanabilmektedir (82).

3. Cerrahi Tedaviler

OA tedavisinde kullanılan çoğu ilacın uzun dönem kullanımları, birçok yan etkiye sebep olmaktadır. Özellikle NSAİİ ve analjeziklerin yarattığı gastrointestinal sistem rahatsızlıkları, kardiyovasküler yan etkiler, renal ve hepatik toksisiteler, hastalar için birer risk kaynağı olmaktadır. Ayrıca hastaların ilaç tedavisini uzun dönem sürdürmek zorunda olmaları, onları cerrahi yöntemlere yöneltmektedir. OA için ameliyat ilk seçenek olmasa bile farmakolojik tedaviye cevap veremeyen ve yüksek riskli gruba dahil olan hastalar için artroplasti ön plana çıkmaktadır.

OA için iki temel cerrahi anlayışı bulunmaktadır:

1. Hasarlı kıkırdağın bırakıldığı konservatif tedavi
2. Yapay kıkırdak konularak gerçekleştirilen radikal tedavi

OA, eklem üzerine binen yükün yarattığı hasar ile ilişkili olduğundan konservatif tedavilerde, eklem yüzeyi genişletilerek yüzey alana düşen basıncın azaltılması amaçlanmaktadır. Konservatif tedaviler genç hastalar için yeterli olsa da birçok hasta için yeterli olmamaktadır. Bunun dışında, bazen tek başına bazen de konservatif tedavilere ek olarak eklem replasman tedavisi (artroplasti) önerilmektedir. Gelişen teknolojiyle daha fonksiyonel protezlerin yapılması ve iyileşme sürecinin kısaltılmasıyla artroplasti, son dönemlerde sıklıkla tercih edilen bir yöntem haline gelmiştir (83, 84).

4. Araştırma Aşamasındaki Tedaviler

OA'in oluşum mekanizmasından yola çıkan araştırmacılar, birçok bileşik üzerinde çalışmalar yürütmüştür ve tedavi protokollerine kullanılması olası etken maddeler ve yöntemler kazandırmışlardır. Yapılan araştırmalarda lutikizumabın IL-1'i domine edici etkisinden dolayı OA'te kullanılabileceği öne sürülmüştür. El ve diz OA'i olan hastalarda yapılan bir çalışmada 50 hafta boyunca 25-200 mg arası verilen lutikizumabın tedavide anlamlı bir etki yaratmadığı anlaşılmıştır (85). Yine enflamatuar yolu engelleyebilecek bir seçenek olarak etanerceptinin TNF blokajı özelliğinden yararlanılarak OA tedavisinde kullanılabileceği düşünülmektedir (86). Kalsitonin gen ilişkili peptiti (CRGP) inhibe eden ve migren tedavisinde de kullanılan galcanezumabın OA'in yarattığı ağrıda kullanılması öngörülmüştür ve selekoksible yapılan karşılaştırma çalışmalarında yeterli bulguya rastlanmamıştır (87).

Günümüzde oldukça popüler olan ve birçok rahatsızlığın tedavisinde kullanılabilen plateletten zengin plazma (PRP) uygulaması, hali hazırda OA tedavisinde kullanılan bir yöntemdir. Buna rağmen araştırmacılar, trombosit açısından zengin plazma hazırlama yöntemlerinde belirli bir standart olmaması, enjeksiyon sıklığının ve miktarının farklılık göstermesi ve verilerin heterojen olması sebebiyle PRP uygulamasını, OA tedavisinde birincil olarak tavsiye etmemektedirler. Aynı zamanda PRP uygulamasının ağrı, yaşam kalitesi ve eklem fonksiyonları gibi hastaların en çok şikayetçi olduğu durumların giderilmesine etki edemediği bildirilmiştir (88).

Son yapılan çalışmalarda mezenkimal kök hücre tedavisinin OA'te tercih edilebileceğine yönelik görüşler olsa da araştırmacılar, etkinlik ve güvenilirlik konularında hala şüphe duymaktadırlar (89).

Farmakolojik olmayan bir tedavi olan düşük doz radyasyon tedavisi bazı yerlerde tercih edilse de hala güvenilirliği tartışılan bir yöntemdir. Yapılan çalışmalarda da radyoterapi yönteminin OA tedavisi için başarılı bir yöntem olmadığı kanıtlanmıştır (90).

Osteoartrit tedavisinin geliştirilmesi için çeşitli kuruluşlar tarafında bazı kılavuzlar yayınlanmaktadır. Bunlarda en çok öne çıkanı Avrupa Romatizma Birliği (EULAR) tarafından yayınlanan kılavuzlardır. EULAR tarafından 2003 yılında diz OA'ı, 2005 yılında kalça OA'ı ve 2007 yılında el OA'ı için tedavi önerileri yayınlanmıştır. Aşağıdaki tabloda diz OA'ine yönelik EULAR tarafından önerilen tedavi yöntemler gösterilmiştir:

Tablo 2.4. Diz osteoartritine yönelik EULAR önerileri.

Öneri 1	Non-farmakolojik ve farmakolojik tedavilerin kombinasyonu uygulanır
Öneri 2	Çeşitli faktörlere göre tedavi programı düzenlenir
Öneri 3	Non-farmakolojik tedavi eğitim, egzersiz ve kilo vermeyi içerir
Öneri 4	Parasetamol ilk tercih edilecek oral analjeziktir; eğer başarılı olursa uzun süreli kullanımı tercih edilir
Öneri 5	Topikal uygulamalar klinik olarak etkin ve güvenilirdir
Öneri 6	Parasetamole yanıt vermeyenlerde NSAİİ'lar kullanılabilir
Öneri 7	NSAİİ'lara yanıt vermeyenlerde opioid analjezikler kullanılır
Öneri 8	Yavaş etkili bazı ilaçların semptomatik etkileri vardır; yapıyı modifiye edebilirler
Öneri 9	Diz ağrısı alevlenmesinde uzun etkili intraartiküler kortikosteroidler endikedir
Öneri 10	Dirençli ağrı ve özürülük olanlarda eklem replasmanı yapılır

2.2. Matriks Metalloproteinaz Enzimi

Matriks metalloproteinaz enzimleri (MMP), Zn⁺⁺ ve Ca⁺⁺ bağımlı özelliğe sahip endopeptitazlar olup 24 ayrı üyesi bulunan bir enzim ailesidir. Matrisin olarak da adlandırılan MMP'lar, proteolitik etkileri sebebiyle ekstraselüler matrikste

bozunmalar yaratmaktadırlar. Aslında bu bozunmalar, ekstraselüler matriksin yeniden modellenmesi için gerekli olan yıkım-yapım döngüsüne dahildir. MMP'ların yaşlanma, artrit, enflamasyon, kanser ve anjiyogenez gibi çeşitli fizyopatolojik olaylarla ilişkili olduğu bilinmektedir (91).

MMP'ların sadece insanlarda ve omurgalı hayvanlarda bulunduğu keşfedilmiştir. Memelilerde 24 tane MMP'a rastlanırken insanlarda sadece 23 tane MMP bulunmaktadır. İlk keşfedilen MMP enzimi, kolajenazdır. Kolajenazdan itibaren her enzim için bir numara verilerek adlandırma yapılmaktadır. Buna rağmen literatürlerde MMP'ların MMP-1'den başlayıp MMP-28'de bittiği görülmektedir. Bunun sebebi, MMP-4, MMP-5, MMP-6 ve MMP-22 enzimlerinin tek bir enzim olmasına rağmen farklı araştırma grupları tarafından keşfedilmiş olmasından dolayı birden fazla isimle anılmasıdır (92). MMP'ler hedef yeri ve kimyasal yapısına göre sınıflandırılmaktadır (93):

Tablo 2.5. Matriks metalloproteinaz enzimlerinin sınıflandırılması.

MMP Grubu	MMP Adı	Alternatif Adı
Kolajenazlar	<ul style="list-style-type: none"> MMP-1 MMP-8 MMP-13 MMP-18 	<ul style="list-style-type: none"> İnterstisyel kolajenaz, tip1 kolajenaz Nötrofil kolajenaz Kolajenaz-3 Kolajenaz-4
Jelatinazlar	<ul style="list-style-type: none"> MMP-2 MMP-9 	<ul style="list-style-type: none"> Jelatinaz A, 72 kDa tip 4 kolajenaz Jelatinaz B, 92 kDa tip 4 kolajenaz
Stromelizinler	<ul style="list-style-type: none"> MMP-3 MMP-10 MMP-11 	<ul style="list-style-type: none"> Stromelizin-1, proteoglikanaz,transin-1 Stromelizin-2, transin-2 Stromelizin-3
Matrilizinler	<ul style="list-style-type: none"> MMP-7 MMP-26 	<ul style="list-style-type: none"> Matrilizin-1 Matrilizin-2, endometaz
Membran tiptekiler	<ul style="list-style-type: none"> MMP-14 MMP-15 MMP-16 MMP-17 MMP-24 MMP-25 	<ul style="list-style-type: none"> MT1-MMP MT2-MMP MT3-MMP MT4-MMP MT5-MMP MT6-MMP

Tablo 2.5. Matriks metalloproteinaz enzimlerinin sınıflandırılması.

Diğerleri	<ul style="list-style-type: none"> • MMP-12 • MMP-19 • MMP-20 • MMP-21 • MMP-22 • MMP-23 • MMP-27 • MMP-28 	<ul style="list-style-type: none"> Metalloelastaz RASI-1 Enamelizin X-MMP - CA-MMP CMMP Epilizin
-----------	--	--

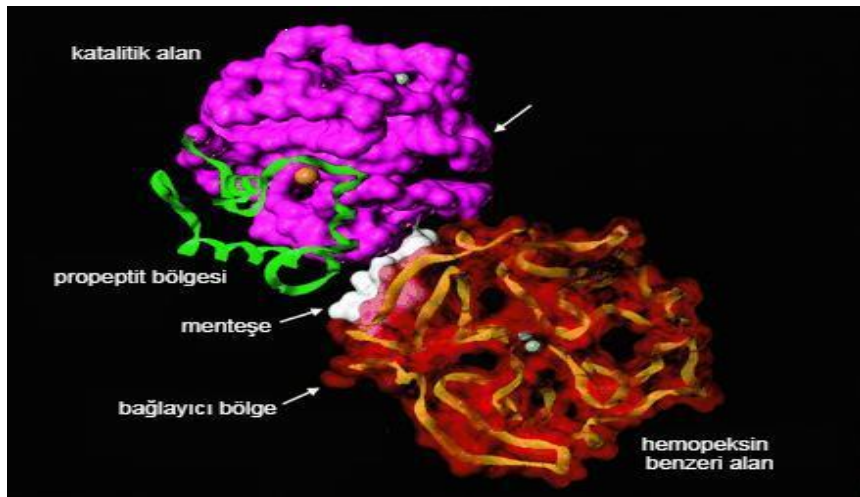
Yapılan araştırmalar sonucu MMP'ların ortak yapısal özellikleri olduğu bulunmuştur. Buna göre MMP'ların yapısı:

1-N terminal zimojenik propeptit alan

2-Metal bağımlı katalitik alan

3-Bağlayıcı bölge

4-C terminal hemopeksin benzeri alan

**Resim 2.1.** Matriks metalloproteinaz enzimlerinin genel yapısı.

MMP'lar, pre-enzim formundadırlar ve birçoğu pro-MMP olarak inaktif halde salgılanmaktadır. Enzimin bu özelliğini sağlayan yapısı propeptit alanıdır. N terminaldeki pre-domain kısmı, enzimin öncü dizilimini sağlamaktadır. Bu şekilde

enzimin salgılanması için işaret verilmekte ve öncü dizilim kaybolmaktadır. Pro-domain kısmı ise enzimin kalıcı formda olmasını sağlayarak herhangi bir etkileşim sonrasında kaybolmaktadır (94).

Propetit alanı yaklaşık 80 amino asitten oluşan bir yapıdır. İçerisinde bulunan sistein anahtarı, katalitik alandaki çinkoyu bağlamaktadır (95, 96).

Katalitik alan yaklaşık 170 amino asitten oluşmaktadır. İçerisinde çinko bağımlı bir alan ile korunmuş bir metiyonin bulunmaktadır. MMP'larda katalitik alanın varlığı enzimin stabilitesi ve ekspresyonu için önemlidir. Bu etkileri, yapısındaki çinko ile 2 veya 3 değerli kalsiyum sayesinde gerçekleştirmektedirler. MMP-2 ve MMP-9, üç kez tekrarlanan fibronektin Tip II alanına sahip oldukları için kolajenler ve jelatinlerle etkileşime girebilmektedirler (95).

C terminal hemopeksin benzeri alan ise yaklaşık 210 amino asitten oluşmaktadır. Bu alanın sarmal şeklinde oluşu, üçlü sarmal yapıdaki kolajeni parçalamak için gereklidir.

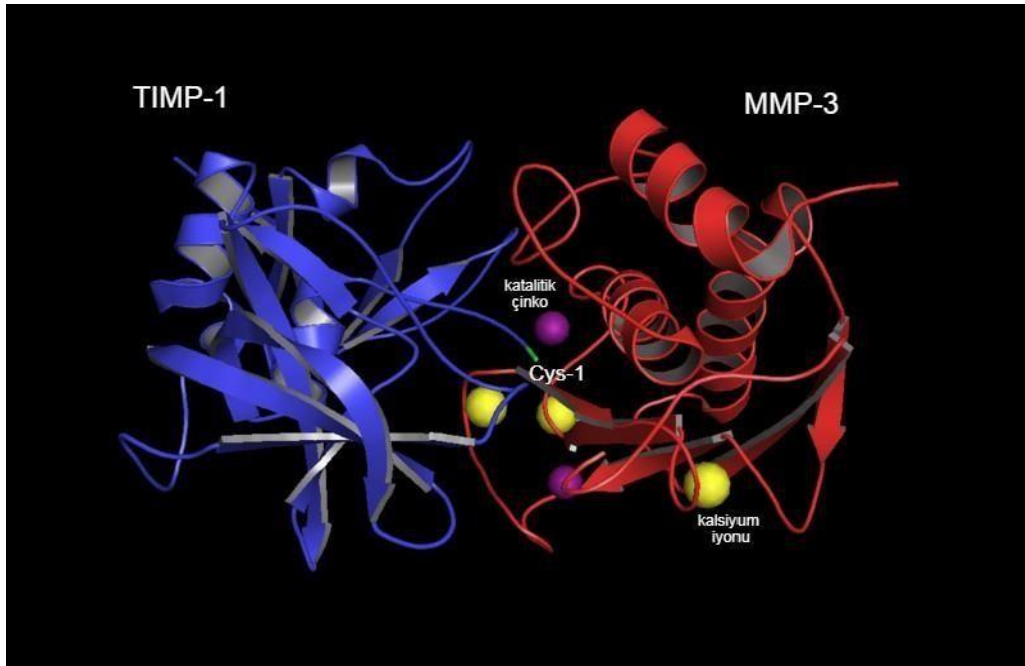
Katalitik alan ile hemopeksin benzeri alanı bağlayan, pirolin yapısındaki bağlayıcı bölgenin tam olarak işlevi bilinmemektedir (95).

MMP enzimi üretimini dengede tutmak için bu enzimleri inhibe eden matriks metalloproteinaz doku inhibitörleri (TIMP) bulunmaktadır. 4 farklı türü bulunan (TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3 ve TIMP-4) bu inhibitör enzimler, MMP'ların zimojen formlarıyla etkileşime girmektedirler. İnhibitörün enzimle olan bağı, kovalent olmayan bir şekilde ve geri dönüşümsüz olarak gerçekleşmektedir. TIMP'ler, MMP enziminin Zn^{++} içeren aktif bölgesine bağlanarak yapısal değişikliğe sebep olmaktadır ve enzimin aktivitesini sonlandırmaktadırlar (97).

TIMP'ler, MMP'nin türüne göre çeşitlilik göstermektedirler. Örneğin; MMP-2'nin baskılanması için TIMP-2 salgılanırken, MMP-9'un baskılanması için TIMP-1 salgılanmaktadır. Son yapılan çalışmalarda, dışarıdan verilen MMP inhibitörlerinin kanser, artrit ve kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılabileceği öngörülmektedir (97).

2.2.1. Matriks Metalloproteinaz Enzimi-3 (MMP-3)

Stromelisin grubuna dahil olan ve stromelisin-1, proteoglikanaz veya transin-1 isimleriyle bilinen matriks metalloproteinaz-3 enzimi (MMP-3), insanlarda 11q22.3'e lokalize olan MMP gen kümesine ait MMP-3 geni tarafından kodlanmaktadır. Sinoviyal fibroblastlar ve kondrositler tarafından salgılanan MMP-3 enzimi, diğer MMP üyeleri gibi embriyonik gelişmeden, olağan fizyolojik durumların sürdürülmesinden, artrit ve tümör metastazı gibi durumların remodeling safhalarında ekstraselüler matriksin agrekan, fibronektin, laminin ve TNF- α gibi bileşenlerine ayrılmasından sorumlu olmaktadır. Bunların dışında MMP-3 enzimi Tip II, Tip III, Tip IV, Tip IX ve Tip X kolajenlerinin ve elastinin yapısını bozarken MMP-1, MMP-7 ve MMP-9 enzimlerinin aktivasyonunu da artırmaktadır. Hücre içerisindeki optimum MMP-3 miktarı, TIMP-1 tarafından düzenlenmektedir (10, 98).



Resim 2.2. TIMP ile MMP-3 enzimi arasındaki etkileşim.

MMP-3 enzimi de diğer MMP'lar gibi propeptit alan, katalitik alan, hemopeksin benzeri alan ve bağlayıcı bölgeden oluşmaktadır. Yukarıda anlatıldığı gibi MMP-3 enziminin katalitik alanındaki çinko, propeptit alanındaki sistein kalıntısıyla etkileşime girmektedir. Propeptitin proteolitik yolla uzaklaştırılmasını

takiben zimojen aktivasyonu gerçekleşmektedir. MMP-3 enziminin katalitik alanı TIMP-1 tarafından inhibe edilmektedir. TIMP-1'in n-terminal alanının, peptit substratının bağlanacağı aktif alana oturmasıyla TIMP-1'e ait sistein-1 (Cys-1) kalıntısı, MMP-3'ün katalitik çinko iyonu ile kenetlenmekte ve katalitik glutamatın karboksilat iyonuna ait oksijen atomlarından biriyle hidrojen bağı oluşturmaktadır (Glu202). Bu reaksiyonlar sonucunda çinko bağımlı su molekülü, enzim tarafından ayrılmaktadır. Aktif bölgenin TIMP-1 tarafından tutulması ve su molekülünün kaybiyle birlikte MMP-3 enzim inhibisyonu gerçekleşmektedir (99, 100).

2.3. Botanik ve Fitokimyasal Bilgiler

Teze konu olan Lamiaceae familyasına ait *Ajuga chamaepitys* (L.) Schreber, *Lamium purpureum* L., *Phlomis pungens* Willd., *Salvia cryptantha* Montbret & Aucher Ex Benth, *Scutellaria orientalis* L., *Sideritis montana* L., *Stachys annua* (L.) L., *Teucrium chamaedrys* L. ve *Thymus longicaulis* C. Presl. bitkilerine ait botanik bilgiler ve yapılarındaki etkidenden sorumlu bileşiklere ait bilgiler bu başlık altında toplanmıştır.

2.3.1. Lamiaceae Familyası

Alem: Plantae

Bölüm: Magnoliophyta

Sınıf: Magnoliopsida

Takım: Lamiales

Familya: Lamiaceae (Ballıbabagiller)

Lamiaceae familyası (Ballıbabagiller), başta Akdeniz Bölgesi olmak üzere dünyanın birçok bölgesinde türleri olan geniş bir familyadır. Kutup bölgeleri hariç tüm karasal bölgelerde bulunan Lamiaceae üyelerine ılıman iklimin hakim olduğu Güney Amerika, Güney-Batı Asya gibi bölgelerde daha çok rastlanmaktadır. 224 cins

ve yaklaşık 5600 tür ile temsil edilen familyanın 45 cinsi, 565 türü ve 735 taksonu Türkiye’de bulunmaktadır (101).

Lamiaceae familyası, ilk olarak Labiatae olarak isimlendirilmiştir. Labiatae familyasından ilk olarak Genera Plantarum’da (1789) bahsedilmiştir. Familya üyelerinin ortak bir özelliği olan iki dudaklı zigomorf çiçek durumundan esinlenilerek Labiatae ismini alan familya, 1836 yılında botanikçi John Lindley tarafından Lamiaceae adıyla anılmaya başlamıştır. 1935 yılında ise Lamiaceae ismi botanik nomenklatüre geçmiştir (102).

Otsu veya çalı formunda olan bu bitkiler, kendilerine özgü bir salgı tüyü taşımaktadırlar. Bu da Lamiaceae bitkilerini uçucu yağlar bakımından zenginleştirmektedir. Lamiaceae familyası bitkilerinde gövde dört köşeli, yapraklar genellikle basit, çiçek durumu her nodusta vertisillastrum, zigamorf ve bilabiattır. Sapı tek, başı sekiz hücreli Labiatae tipi salgı tüyü taşımaktadır. Hermafrodit çiçeklerde kaliks beş loplu kalıcı, korolla bilabiattır. Stamen dört tanedir, genellikle didinamdir. Ovaryum iki karpelden oluşmaktadır; dört gözlü ve üst durumludur. Her gözde bir ovül bulunmaktadır. Stilus ginobaziktir. Meyve dört nukslu ve şizokarptır (103).

a) *Ajuga* L. Cinsi (Mayasilotu)

Lamiaceae familyasında 50 tür ve 300 takson ile temsil edilen *Ajuga* L. türleri, Asya, Avrupa ve Afrika’da yayılış göstermektedir. Otsu formda olan bu bitkilerin boyları ortalama olarak 5-50 cm arasındadır (104). Tek veya çok yıllıktır. Gövde dört köşeli, yapraklar düz, dişli veya üç parçalıdır. Vertisillastrumları 2-6 çiçeklidir. Kaliks aktinomorf, halkalı korolla tüpü ise kısa veya uzun olabilmektedir; üst dudak kısa, alt dudak çok daha uzundur. Dört stamenlidir; stamenler korolla tüpünden sarkabilirler. Nutletler küçük çukurlu veya enine çizgili, buruşuktur. Meyveler bazen bakkadır (103).

Ajuga L. cinsinin ülkemizde 23 taksonu (12 tür, 9 alttür, 2 varyete) bulunmaktadır.

Tablo 2.6. Türkiye’de yetişen *Ajuga* L. türleri (105).

Takson Adı	İsmlendirme	Fitocoğrafik Alan	Endemizm
<i>Ajuga bombycina</i> Boiss.	Geyikmayasılı	Akdeniz Elementi	Endemik
<i>Ajuga chamaepitys</i> (L.) Schreb.	Acıgıcı, Mayasilotu	Bilinmiyor	-
• <i>Ajuga chamaepitys</i> subsp. <i>chia</i> (Schreb.) Arcang.	Acıgıcı	Bilinmiyor	-
• <i>Ajuga chamaepitys</i> subsp. <i>cuneatifolia</i> (Stapf) P.H.Davis	Kayamayasılı	Bilinmiyor	-
• <i>Ajuga chamaepitys</i> subsp. <i>cyprica</i> P.H.Davis	Kıbrısmayasılı	Doğu Akdeniz Elementi	-
• <i>Ajuga chamaepitys</i> subsp. <i>euphratica</i> P.H.Davis	Fıratmayasılı	İran-Turan Elementi	Endemik
• <i>Ajuga chamaepitys</i> subsp. <i>glareosa</i> P.H.Davis	Çakılmayasılı	Bilinmiyor	-
• <i>Ajuga chamaepitys</i> subsp. <i>laevigata</i> (Banks & Sol.) P.H.Davis	Kelmayasılı	İran-Turan Elementi	-
• <i>Ajuga chamaepitys</i> subsp. <i>mardinensis</i> P.H.Davis	Mardinmayasılı	İran-Turan Elementi	-
• <i>Ajuga chamaepitys</i> subsp. <i>mesogitana</i> (Boiss.) Bornm.	Bayırmayasılı	Doğu Akdeniz (Dağ) Elementi	-
• <i>Ajuga chamaepitys</i> subsp. <i>palaestina</i> (Boiss.) Bornm.	Dallımayasılı	Doğu Akdeniz Elementi	-
• <i>Ajuga chamaepitys</i> subsp. <i>rechingeri</i> (Bilik) P.H.Davis	Yünmayasılı	İran-Turan Elementi	-
<i>Ajuga davisiana</i> Kit Tan & Yıldız	Sivasmayasılı	İran-Turan Elementi	Endemik
<i>Ajuga genevensis</i> L.	Çayırmayasılı	Avrupa-Sibirya Elementi	-
<i>Ajuga iva</i> (L.) Schreb.	Anberboy	Akdeniz Elementi	-
<i>Ajuga laxmannii</i> (Murray) Benth.	Bozmayasılı	Avrupa-Sibirya Elementi	-
<i>Ajuga orientalis</i> L.	Dağmayasılı	Bilinmiyor	-

Tablo 2.6. Türkiye’de yetişen *Ajuga* L. türleri. (devam)

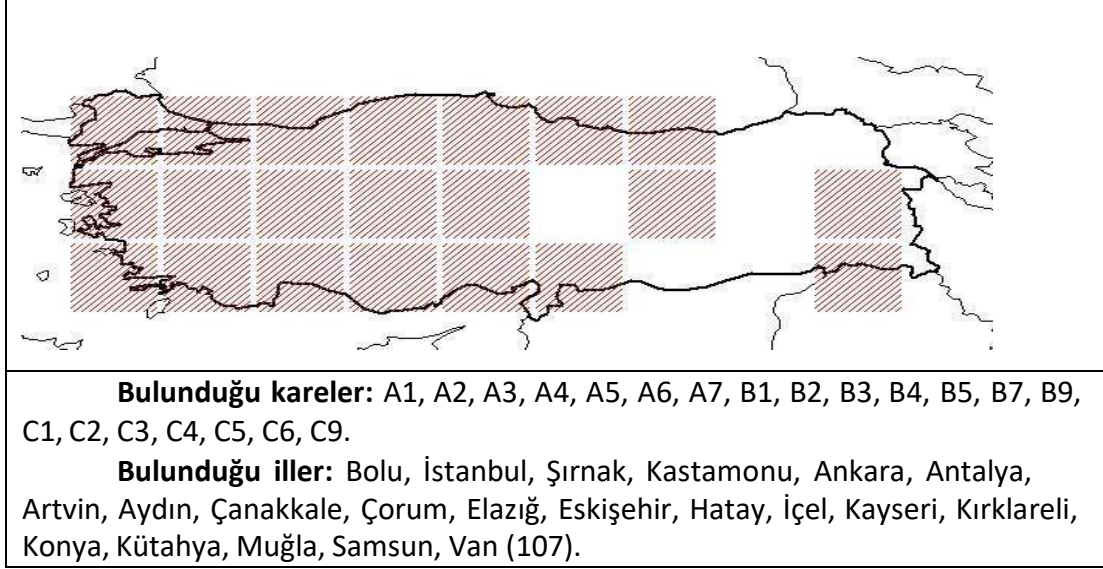
<i>Ajuga postii</i> Briq.	Gavurmayasılı	Akdeniz Elementi	Endemik
<i>Ajuga relictata</i> P.H.Davis	Eskimayasıl	Akdeniz Elementi	Endemik
<i>Ajuga reptans</i> L.	Meryemsaçı	Avrupa-Sibirya Elementi	-
<i>Ajuga salicifolia</i> (L.) Schreb.	Sivrimayasıl	İran-Turan Elementi	-
<i>Ajuga vestita</i> Boiss.	Özmayasıl	İran-Turan Elementi	Endemik
<i>Ajuga xylorrhiza</i> Kit Tan	Kabamayasıl	İran-Turan Elementi	Endemik

***Ajuga chamaepitys* (L.) Schreb. (Acıgıcı, Mayasılotu)**

Ülkemizde acıgıcı ve mayasıl otu olarak bilinen *Ajuga chamaepitys* (L.) Schreb. bitkisi, Akdeniz ikliminin hakim olduğu bölgelerde gözlenmektedir. Genel olarak 4-30 cm boyunda, grimsi yeşil gövdeli, yapraklar opposit dizilişli, çiçekleri genellikle sarı renklidir. Meyve dört nuksludur. Bitki kesildiğinde ortama çam kokusu yayılmaktadır (106).

Ajuga chamaepitys (L.) Schreb. bitkisi, Türkiye’nin Kuzey, Batı ve Güney bölgelerinde görümele birlikte doğu bölgelerinde de nadiren bulunmaktadır (107).

**Resim 2.3.** *Ajuga chamaepitys* (L.) Schreb. (Acıgıcı, Mayasılotu) (108).

Tablo 2.7. *Ajuga chamaepitys* (L.) Schreb. türünün Türkiye'deki dağılımı.

***Ajuga* L. Türlerinin (Mayasilotu) Biyolojik Aktiviteleri**

Ajuga L. türleri, geleneksel olarak ağrı, enflamasyon, diyabet, hipertansiyon ve gastrointestinal sistem bozukluklarında kullanılmaktadır. Bu bitkilerin antiinflamatuvar, antioksidan, sitotoksik, analjezik ve antibakteriyel etkili olduğu kanıtlanmıştır (109). *Ajuga chamaepitys* (L.) Schreb., ise halk arasında yara iyileştirici, idrar söktürücü ve terletici olarak kullanılmaktadır. Bitkinin aynı zamanda yılan ve akrep sokmalarında, gut, artrit gibi eklem rahatsızlıklarında kullanılışı bulunmaktadır (106, 110).

***Ajuga chamaepitys* (L.) Schreb. Ekstresi Üzerine Yapılmış Fitokimyasal Çalışmalar**

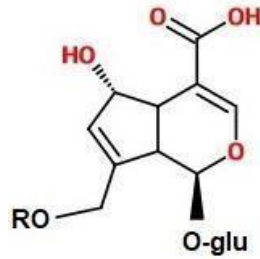
İridioitler

Ajuga chamaepitys (L.) Schreb. bitkisinden elde edilen iridoit türevi bileşikler şunlardır:



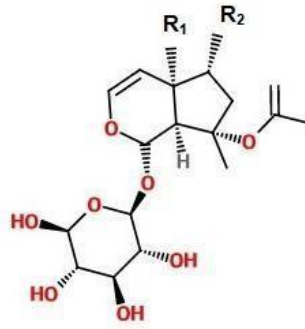
Tablo 2.8. *Ajuga chamaepitys* (L.) Schreb. bitkisinden elde edilen iridoit türevi bileşikler.

Bileşik	R	R ₁	Kaynak
8-O-asetilharpagit	COCH ₃	H	(106)
Harpagit	H	H	(106)
5-O-β-D-glukopiranosil-harpagit	H	Glukoz	(106)
5-O-β-D-glukopiranosil-8-O-asetilharpagit	COCH ₃	Glukoz	(106)



Tablo 2.9. *Ajuga chamaepitys* (L.) Schreb. bitkisinden elde edilen iridoit türevi bileşikler.

Bileşik	R	Kaynak
Asperulosidik asit	CH ₃ CO	(106)
Deasetil asperulozidik asit	H	(106)



Tablo 2.10. *Ajuga chamaepitys* (L.) Schreb. bitkisinden elde edilen iridoit türevi bileşikler.

Bileşik	R ₁	R ₂	Kaynak
Ajugozit	H	OH	(106)
Reptozit	OH	H	(106)

Ajuga chamaepitys (L.) Schreb. Uçucu Yağı Üzerine Yapılmış Fitokimyasal Çalışmalar

Terpenik Bileşikler

Ajuga chamaepitys (L.) Schreb. bitkisinden elde edilen uçucu yağda başlıca şu bileşiklere rastlanmıştır:

Tablo 2.11. *Ajuga chamaepitys* (L.) Schreb. uçucu yağından elde edilen terpenik bileşikler.

Bileşik	Kimyasal Yapısı	Kaynak
Germakren D		(106)
Kauren		(106)
Fitol		(106)

Tablo 2.11. *Ajuga chamaepitys* (L.) Schreb. uçucu yağından elde edilen terpenik bileşikler.

β -pinen		(106)
----------------	---	-------

b) *Lamium* L. Cinsi (Ballıbaba)

Lamiaceae familyasındaki önemli cinslerden birisi olan *Lamium* cinsi, genellikle otsu formda ve çok yıllıktır. Ilıman ve subtropikal bölgelerde bulunan bu cinsin 40 üyesine Asya ve Avrupa'da rastlanmaktadır. *Lamium* L. cinsi bitkileri genellikle kordat veya reniform tipi yapraklara sahiptir; kaliksi kampanulat veya tübüler, korollası bilabiata, koyu mor, sarımsı yeşil veya beyaz renkte olabilmektedir. Bu cinsin bazı üyelerine halk arasında ölü ısırgan denilmektedir. Yaprakları görüntü olarak ısırgan cinsine benzese de ısırganda bulunan trikomalr *Lamium* cinsinde bulunmamaktadır (103, 111).

Lamium L. cinsi ülkemizde 34 takson ile temsil edilmektedir.

Tablo 2.12. Türkiye'de yetişen *Lamium* L. türleri (105, 107).

Takson Adı	İsmlendirme	Fitocoğrafik Alan	Endemizm
<i>Lamium moschatum</i> Miller	Lünlünotu	Doğu Akdeniz Elementi	-
• <i>Lamium moschatum</i> subsp. <i>micranthum</i> (Boiss.) Mennema	Misbalıcak	Doğu Akdeniz Elementi	-
• <i>Lamium moschatum</i> subsp. <i>moschatum</i> Miller	Lünlünotu	Doğu Akdeniz Elementi	-
<i>Lamium purpureum</i> L. • <i>Lamium purpureum</i> var. <i>purpureum</i> L.	Ballıbaba	Avrupa-Sibirya Elementi	-

Tablo 2.12. Türkiye’de yetişen *Lamium* L. türleri. (devam)

• <i>Lamium purpureum</i> var. <i>aznavourii</i> Gand. ex Aznav.		Karadeniz Elementi	Endemik
<i>Lamium tomentosum</i> Willd.	Bozbalıcağ	İran-Turan Elementi	-
<i>Lamium tschorochense</i> A.P.Khokhr.	Çoruhballıbabası	Avrupa-Sibirya Elementi	Endemik
<i>Lamium vreemanii</i> A.P.Khokhr.	Hasballıbaba	Avrupa-Sibirya Elementi	Endemik
<i>Lamium album</i> L.	Balıcağ	Avrupa-Sibirya Elementi	-
• <i>Lamium album</i> subsp. <i>album</i> L.	Balıcağ	Bilinmiyor	-
• <i>Lamium album</i> subsp. <i>crinitum</i> (Montbret & Aucher ex Benth.) Mennema	Kovanlık	Bilinmiyor	-
<i>Lamium eriocephalum</i> Benth.	Albalıcağ	Doğu Akdeniz Elementi	Endemik
<i>Lamium galactophyllum</i> Boiss. & Reuter	Sütbalıcağ	İran-Turan Elementi	Endemik
<i>Lamium garganicum</i> L.	Bolbalıcağ	Bilinmiyor	-
<i>Lamium macrodon</i> Boiss. & Huet	Balbaşı	İran-Turan Elementi	-
<i>Lamium maculatum</i> L.	Benlibalıcağ	Avrupa-Sibirya Elementi	-

***Lamium purpureum* L. (Ballıbaba)**

Lamium purpureum L. bitkisi, Türkiye’nin birçok yerinde bulunan ve ballıbaba veya mor ısırgan otu adıyla bilinen bir bitkidir (105). İstilacı bir bitki olan *Lamium purpureum* L. bitkisi, tarlalarda ve bahçelerde agresif bir şekilde büyüyebilmektedir. Bu da yakınındaki bitkilerin gelişimini etkilemektedir (112).

Lamium purpureum L. bitkisi, genellikle tek yıllıktır. Meşe ve çam ormanlarının içerisinde, eğimli arazilerde ve nehir kıyılarında bu bitkiye

rastlanmaktadır. Yapraklar ovat veya suborbikular, brakte yapraklara benzemektedir. Korollası morumsu-pembe renkte, bazen de beyaz renkte olabilmektedir (103, 107)

Lamium purpureum L. türüne Avrasya'nın sıcak bölgelerinde rastlanmaktadır Ülkemizde ise Kuzey ve Orta Anadolu'da bulunmaktadır (107).



Resim 2.4. *Lamium purpureum* L. (Ballıbaba) (113).

Tablo 2.13. *Lamium pupureum* L. türünün Türkiye'deki dağılımı.

<p>Bulunduğu kareler: A1, A2, A3, A4, A5, A6, A8, B3.</p> <p>Bulunduğu iller: Bolu, İstanbul, Zonguldak, Amasya, Ankara, Çanakkale, Edirne, Eskişehir, Kırklareli, Sakarya, Samsun, Tokat, Trabzon (107).</p>

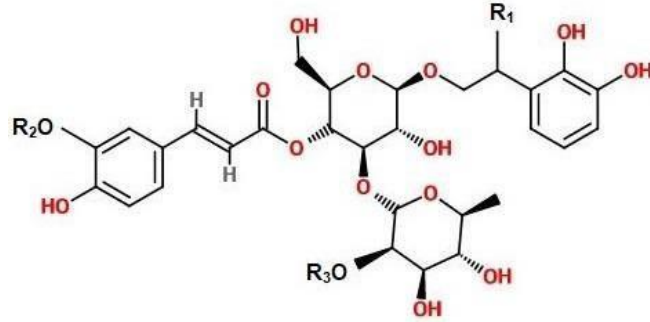
***Lamium purpureum* L. (Ballıbaba) Türlerinin Biyolojik Aktiviteleri**

Lamium purpureum L. bitkisinin geleneksel olarak konstipasyon ve artrit gibi şikayetlerde halk ilacı olarak tercih edildiği kayıtlıdır. Yapılan araştırmalarda bitkinin antioksidan ve serbest radikal süpürücü, antienflamatuar, antinosiseptif ve antimikrobiyal etkili olduğu kanıtlanmıştır (114).

***Lamium purpureum* L. Ekstresi Üzerinde Yapılmış Fitokimyasal Çalışmalar**

Feniletanoit Glikozitleri

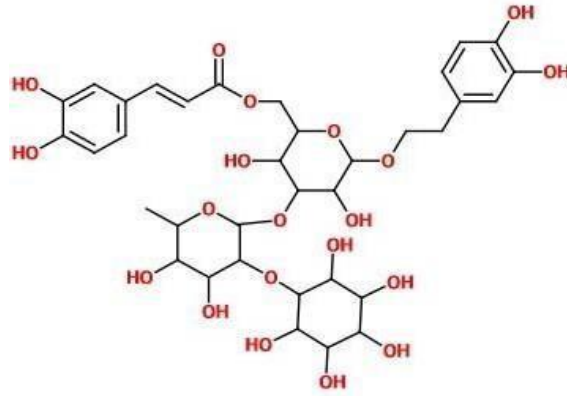
Lamium purpureum L. bitkisine ait feniletanoit glikozitleri şunlardır:



Tablo 2.14. *Lamium purpureum* L. bitkisinden elde edilen feniletanoit glikozitleri.

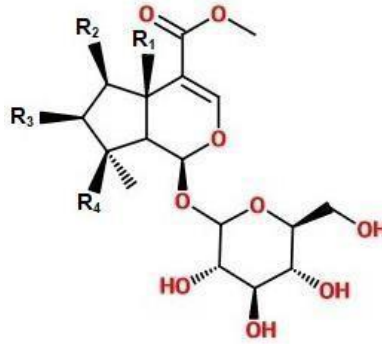
Bileşik	R ₁	R ₂	R ₃	Kaynak
Verbaskozit (akteozit)	H	H	H	(114, 115)
Lökosseptozit A	H	H	CH ₃	(115)
Lamiuzit A	H	H	β -galaktopiranosil	(114, 115)
Lamiuzit B	H	CH ₃	β -galaktopiranosil	(114, 115)
Lamiuzit D	OCH ₃	H	β -galaktopiranosil	(114, 115)

Lamiuzit C bileşiği, lamiuzit A, B ve D'den farklı olarak feniletanoit ana yapısına ait karboksilli hidroksil, CH₃ ile bağ yaparak galaktopiranoz halkasının bağlanır. Diğer lamiuzit bileşiklerinde hidroksil yapısı, CH₃'e bağlanmadan galaktopiranoz halkasına bağlanmaktadır (115).



Şekil 2.1. Lamiuzit C

İridoit Glikozitleri



Tablo 2.15. *Lamium purpureum* L. bitkisine ait iridoit glikozitleri.

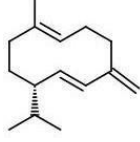
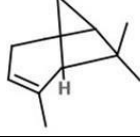
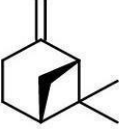
Bileşik	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Kaynak
Lamalbit	H	OH	OH	OH	(115)
Karyoptozit	H	H	OH	OH	(115)
Şanzhizit Metil Ester	H	OH	H	OH	(115)

Lamium purpureum L. Uçucu Yağı Üzerinde Yapılmış Fitokimyasal Çalışmalar

Terpenik bileşikler

Lamium purpureum L. bitkisinin uçucu yağında seskiterpen yapısındaki germakren D ve monoterpen yapısındaki α -pinen ve β -pinen gözlenmiştir (112).

Tablo 2.16. *Lamium purpureum* L. uçucu yağında bulunan terpenik bileşikler.

Bileşik	Kimyasal Yapısı	Kaynak
Germakren D		(112)
α -pinen		(112)
β -pinen		(112)

c) *Phlomis* L. Cinsi (Çalba)

Phlomis L. cinsi, 100'den fazla türü ile Lamiaceae familyasında temsil edilen geniş bir gruptur. Bu bitkiler Asya, Avrupa ve Kuzey Afrika'da görülmekle birlikte Türkiye'de 56 taksona sahiptir.

Phlomis L. türlerinin yaprakları genel olarak opozit veya dekkusattır. Bitkinin tüm bölgeleri genellikle tüylüdür. Çiçeklerin rengi sarı, pembe, mor veya beyaz olabilir. Kaliks, tübüler veya kampanulattır (116).

Ülkemiz, *Phlomis* L. cinsine ait birçok türe ev sahipliği yapmaktadır. Aşağıda Türkiye'de gözlenen bazı *Phlomis* L. türleri gösterilmiştir.

Tablo 2.16. Türkiye'de yetişen *Phlomis* L. türleri (105, 107).

Takson Adı	İsimlendirme	Fitocoğrafik Bölge	Endemizm
<i>Phlomis amanica</i> (Boiss.) Vierh.	Arsuzçalbası	Doğu Akdeniz Elementi	Endemik
<i>Phlomis angustissima</i> Hub.-Mor.	İnceçalba	Doğu Akdeniz Elementi	Endemik

Tablo 2.16. Türkiye’de yetişen *Phlomis* L. türleri. (devam)

<i>Phlomis armeniaca</i> Willd.	Bozşavlak	İran-Turan Elementi	-
<i>Phlomis bourgaei</i> Boiss.	Çobançirası	Doğu Akdeniz Elementi	-
<i>Phlomis bruguieri</i> Desf.	Kabaçalba	İran-Turan Elementi	-
<i>Phlomis brunneogaleata</i> Hub.-Mor.	Morçalba	İran-Turan Elementi	Endemik
<i>Phlomis capitata</i> Boiss.	Çölçayı	İran-Turan Elementi	Endemik
<i>Phlomis carica</i> Rech.f.	Makiçalbası	İran-Turan Elementi	Endemik
<i>Phlomis chimerae</i> Boissieu	Türkmençirası	Doğu Akdeniz Elementi	Endemik
<i>Phlomis fruticosa</i> L.	Parşamba	Akdeniz Elementi	-
<i>Phlomis grandiflora</i> H.S.Thompson	Bahargülü	Doğu Akdeniz Elementi	Endemik
<i>Phlomis integrifolia</i> Hub.- Mor.	Özgeçalba	İran-Turan Elementi	Endemik
<i>Phlomis kotschyana</i> (Boiss. & Kotschy) Hub.-Mor.	Kayaçalbası	Doğu Akdeniz Elementi	-
<i>Phlomis kurdica</i> Rech.f.	Gubel	İran-Turan Elementi	-
<i>Phlomis leucophracta</i> P.H.Davis & Hub.-Mor.	Çalba	Doğu Akdeniz Elementi	Endemik
<i>Phlomis linearis</i> Boiss. & Balansa	Yaylaotu	İran-Turan Elementi	-
<i>Phlomis monocephala</i> P.H.Davis	Topuzçalba	Doğu Akdeniz Elementi	Endemik
<i>Phlomis nissolii</i> L.	Öbekçalba	İran-Turan Elementi	Endemik
<i>Phlomis oppositiflora</i> Boiss. & Hausskn.	Hasçalba	İran-Turan Elementi	Endemik
<i>Phlomis pungens</i> Willd.	Silvanok	Bilinmiyor	-
• <i>Phlomis pungens</i> <i>var. hirta</i> Velen.		Bilinmiyor	-
• <i>Phlomis pungens</i> <i>var. hispida</i> Hub.- Mor.		Bilinmiyor	-

Tablo 2.16. Türkiye’de yetişen *Phlomis* L. türleri. (devam)

• <i>Phlomis pungens</i> <i>var. laxiflora</i> Velen.		Bilinmiyor	
• <i>Phlomis pungens</i> <i>var. pungens</i> Willd		Bilinmiyor	-
• <i>Phlomis pungens</i> <i>var. seticalycina</i> (Nab.) Hub.-Mor.		Bilinmiyor	-
<i>Phlomis russeliana</i> (Sims.) Lag. ex Benth.	Akbaşlıçalba	Karadeniz (Dağ) Elementi	Endemik
<i>Phlomis sieheana</i> Rech.f.	Kuduzadaçayı	İran-Turan Elementi	Endemik
<i>Phlomis sintenisii</i> Rech.f.	Yanıkçalba	İran-Turan Elementi	Endemik

***Phlomis pungens* Willd. (Silvanok)**

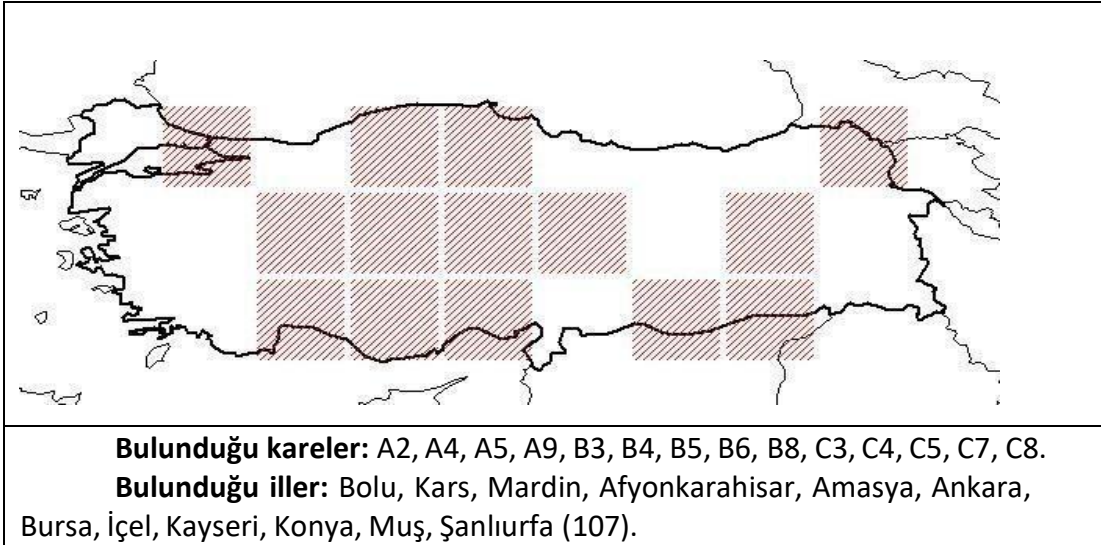
Halk arasında çalba, şalba, ballık otu, ayıkulağı ve silvanok olarak bilen *Phlomis pungens* Willd. bitkisine genellikle yol kenarlarında, taşlık yamaçlarda ve meralarda rastlanmaktadır. Ortalama 70 cm uzunluğunda olan *Phlomis pungens* Willd., çok yıllık ve otsu bir bitkidir. Çiçekleri mor veya pembe olabilmektedir (117).

Phlomis pungens Willd. türünün dünyadaki genel yayılımı tam olarak bilinmemektedir. Ülkemizde İç Anadolu ve Doğu Anadolu Bölgesi’nde yayılış göstermektedir (107).



Resim 2.5. *Phlomis pungens* Willd. (Silvanok) (118).

Tablo 2.17. *Phlomis pungens* Willd. türünün Türkiye'deki dağılımı.



***Phlomis* L. (Çalba) Türlerinin Biyolojik Aktiviteleri**

Phlomis L. türleri, halk arasında çay ve yemek olarak tüketilmektedir. Bu bitkiler, gastrointestinal sistem rahatsızlıklarında, ateş ve soğuk algınlığında, yanık ve cilt rahatsızlıklarında geleneksel kullanıma sahiptirler (116).

Yapılan araştırmalarda *Phlomis* L. türlerinin antienflamatuar, antinosiseptif, sitotoksik ve sitostatik, antidiyabetik, antiülserojenik, antioksidan, antiprotozoal, antimutojenik, antimikrobiyal ve antifungal aktiviteye sahip oldukları kanıtlanmıştır (119).

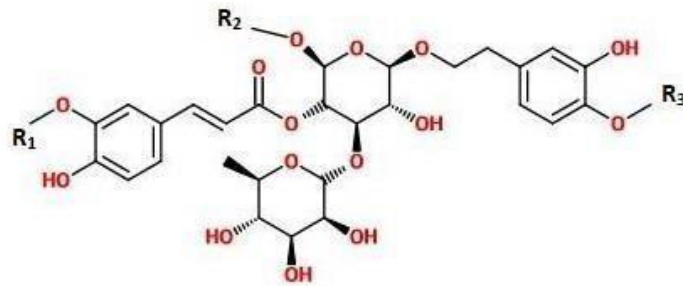
***Phlomis pungens* Willd. (Silvanok) Bitkisinin Biyolojik Aktiviteleri**

Yapılan çalışmalarda *Phlomis pungens* Willd. bitkisinin başlıca antioksidan etkisi olduğu anlaşılmıştır (120). Bazı araştırmalarda bitkinin fenilpropanoit glikozitleri nedeniyle antimikrobiyal etkiye sahip olduğu düşünülse de araştırmalar, bitkinin bakteriler üzerinde çok düşük bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir (121).

***Phlomis pungens* Willd. Ekstresi Üzerinde Yapılmış Fitokimyasal Çalışmalar**

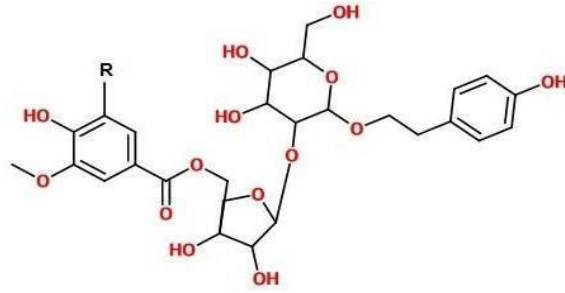
Fenilpropanoit Glikozitleri

Phlomis pungens Willd. bitkisine ait fenilpropanoit bileşikleri tabloda belirtilmiştir.



Tablo 2.18. *Phlomis pungens* Willd. bitkisine ait fenilpropanoit bileşikleri.

Bileşik	R ₁	R ₂	R ₃	Kaynak
Forsitozit B	H	Apioz	H	(120, 122)
Alissonozit	CH ₃	Apioz	H	(120, 122)
Lökoseptozit	CH ₃	Apioz	CH ₃	(122)

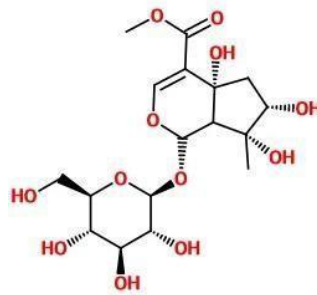


Tablo 2.19. *Phlomis pungens* Willd. bitkisine ait fenilpropanoit bileşikleri.

Bileşik	R	Kaynak
Hattuşozit	OCH ₃	(119, 122)
Filomisetanozit	H	(119)

İridoit Glikozitleri

Yapılan araştırmalar sonucunda *Phlomis pungens* Willd. bitkisinde iridoit yapısındaki lamiit bileşiğine rastlanmıştır (120, 122).

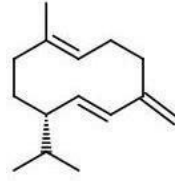


Şekil 2.2. Lamiit

Phlomis pungens Willd. Uçucu Yağı Üzerinde Yapılmış Fitokimyasal Çalışmalar

Seskiterpenler

Phlomis pungens Willd. bitkisiyle yapılan çalışmalarda bitkiye ait uçucu yağda seskiterpen yapısındaki germakren D bileşiği bulunmuştur



Şekil 2.3. Germakren D

d) *Salvia* L. Cinsi (Adaçayı)

Salvia L. cinsi, Lamiaceae familyasında yaygın görülen bir cinistir. 900 türe sahip olan bu cins, genellikle Akdeniz iklimine sahip yerlerde gözlenmektedir. Birçok *Salvia* L. türünün tıbbi kullanımının yanı sıra gıda ve kozmetik sektöründe de önemli bir yere sahip oluşu, bu bitkilerin tüm dünyada kültürünün yapılmasını sağlamıştır.

Salvia L. türleri, 2 stamene sahip olup kaliks ve korollası bilabiattır. Stamenleri kendine özgüdür. Biri verimli diğeri verimsiz 2 tekaya sahip olan *Salvia* L. bitkilerinde verimsiz tekaya konan böceklerin üzerine verimli tekadan polen taşınımı olmaktadır (103).

Eski çağlardan beri kullanımı olan *Salvia* L. bitkileri, halk arasında çeşitli enfeksiyonlarda, sıtma hastalığında ve yüzey dezenfeksiyonlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Yapılan araştırmalarda *Salvia* L. türlerinin genel olarak antibakteriyel, antimikrobiyal, antienflamatuar, antioksidan, antitümör, antidiyabetik ve anksiyolitik etkilere sahip olduğu bulunmuştur (123, 124).

Salvia L. cinsi, ülkemizde 99 takson ile temsil edilmektedir ve bunların 50'den fazlası endemiktir. Türkiye'de gözlenen bazı *Salvia* L. türleri aşağıda listelenmiştir.

Tablo 2.20. Türkiye'de yetişen *Salvia* L. türleri (105, 107).

Takson Adı	İsimlendirme	Fitocoğrafik Bölge	Endemizm
<i>Salvia anatolica</i> Hamzaoğlu & A.Duran	Ana şalba	İran-Turan Elementi	Endemik
<i>Salvia bracteata</i> Banks & Sol	Çoban şalbası	İran-Turan Elementi	-

Tablo 2.20. Türkiye’de yetişen *Salvia* L. türleri. (devam)

<i>Salvia cryptantha</i> Montbret & Aucher Ex Benth	Kara şalba	İran-Turan Elementi	-
<i>Salvia cedronella</i> Boiss.	Sarı şalba	Akdeniz Elementi	Endemik
<i>Salvia dichroantha</i> Stapf	Kutnu	İran-Turan Elementi	Endemik
<i>Salvia ekimiana</i> Celep & Doğan	Bey şalbası	İran-Turan Elementi	Endemik
<i>Salvia freyniana</i> Bornm. ex Freyn	Göl şalba	İran-Turan Elementi	Endemik
<i>Salvia hedgeana</i> Dönmez	Bodur şalba	İran-Turan Elementi	Endemik
<i>Salvia kronenburgii</i> Rech.f.	Van şalbası	İran-Turan Elementi	Endemik
<i>Salvia longipedicellata</i> Hedge	Duvaklı şalba	İran-Turan Elementi	Endemik
<i>Salvia marashica</i> İlçim, Celep & Doğan	Maraş adaçayı	Akdeniz Elementi	Endemik
<i>Salvia nydeggeri</i> Hub.-Mor.	Sarı elmacık	Akdeniz Elementi	Endemik
<i>Salvia odontochalmys</i> Hedge	Kulaklı şalba	İran-Turan Elementi	Endemik
<i>Salvia pilifera</i> Montbret & Aucher ex Benth.	Etekli şalba	İran-Turan Elementi	Endemik
<i>Salvia pisidica</i> Boiss. & Heldr. ex Benth	Benli şalba	Akdeniz Elementi	Endemik
<i>Salvia potentillifolia</i> Boiss. & Heldr. ex Benth.	Sarı poruk	Akdeniz Elementi	Endemik
<i>Salvia pseudeuphratica</i> Rech.f.	Keban adaçayı	İran-Turan Elementi	Endemik
<i>Salvia quezelii</i> Hedge & Afzal-Rafii	Limon adaçayı	Akdeniz Elementi	Endemik
<i>Salvia recognita</i> Fisch. & C.A.Mey.	Puslu şalba	İran-Turan Elementi	Endemik
<i>Salvia reeseana</i> Hedge & Hub.-Mor.	Kır şalbası	İran-Turan Elementi	Endemik
<i>Salvia rosifolia</i> Sm.	Gül meryemiye	İran-Turan Elementi	Endemik
<i>Salvia russellii</i> Benth.	Kurdeşik	İran-Turan Elementi	-
<i>Salvia siirtica</i> Kahraman, Celep & Doğan	Siirt adaçayı	İran-Turan Elementi	Endemik

Tablo 2.20. Türkiye’de yetişen *Salvia* L. türleri. (devam)

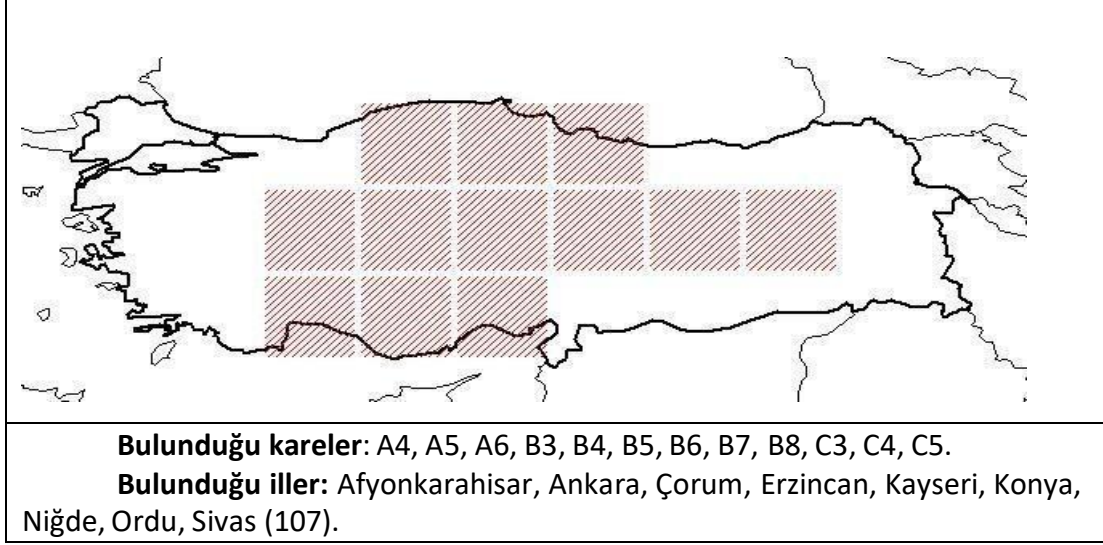
<i>Salvia vermifolia</i> Hedge & Hub.-Mor.	İnce şalba	İran-Turan Elementi	Endemik
<i>Salvia wiedemannii</i> Boiss.	Sultantacı	İran-Turan Elementi	Endemik
<i>Salvia yosgadensis</i> Freyn & Bornm.	Bozok şalbası	İran-Turan Elementi	Endemik

***Salvia cryptantha* Montbret & Aucher Ex Bentham (Kara Şalba)**

Ülkemizde kara şalba olarak bilinen *Salvia cryptantha* Montbret & Aucher Ex Bentham, çok yıllık ve endemik bir bitkidir (107).

Çalı formundaki *Salvia cryptantha* Montbret & Aucher Ex Bentham bitkisi genellikle kayalık bölgelerde ve kireçli tepelerde görülmektedir. Çiçeklenme dönemi Mayıs-Ağustos ayları arasındadır (125).

**Resim 2.6.** *Salvia cryptantha* Montbret & Aucher Ex Bentham (Kara Şalba) (126)

Tablo 2.21. *Salvia cryptantha* Montbret & Aucher Ex Bentham Türkiye'deki dağılımı.

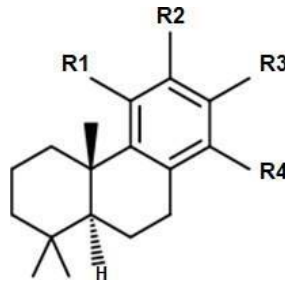
***Salvia cryptantha* Montbret & Aucher Ex Bentham Bitkisinin Biyolojik Aktiviteleri**

Salvia cryptantha Montbret & Aucher Ex Bentham ile yapılan çalışmalar sonucunda bitkinin antitümör, antimikrobiyal ve antioksidan etkili olduğu bulunmuştur. Bitkinin topraküstü kısımları mide rahatsızlıklarında ve yara iyileştirici olarak kullanılmaktadır (125, 127).

***Salvia cryptantha* Montbret & Aucher Ex Bentham Ekstresi Üzerinde Yapılmış Fitokimyasal Çalışmalar**

Diterpenler

Salvia bracteata Banks & Sel bitkisi ile yapılan çalışmalarda elde edilen diterpenik yapıdaki bileşikler aşağıda listelenmiştir:

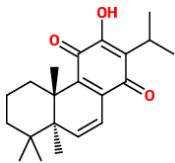
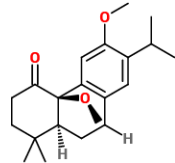


Tablo 2.22. *Salvia bracteata* Banks & Sel bitkisinde bulunan diterpenik bileşikler.

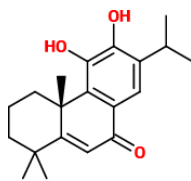
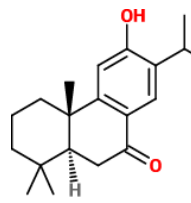
Bileşik	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Kaynak
12-metilferruginol	H	OCH ₃	CHCH ₃ CH ₃	H	(128)
Braktealin	O	OH	CHCH ₂ CH ₃	O	(128)
Ferruginol	H	OH	CHCH ₃ CH ₃	H	(128)
Horminon	O	OH	CHCH ₃ CH ₃	O	(128)

Salvia bracteata Banks & Sel bitkisinde keşfedilen bazı diterpenik bileşikler, yukarıda gösterilen ana halkadan farklı yerlerde çifte bağ taşımaktadırlar. . Salvinolon, 5. ve 6. konumda çifte bağ taşırken 6,7-dehidrooleanonda 6. ve 7. konumda çifte bağ bulunmaktadır.

Tablo 2.23. *Salvia bracteata* Banks & Sel bitkisinde bulunan diterpenik bileşikler.

Bileşik	Kimyasal Formülü	Kaynak
6,7-dehidrooleanon		(128)
Salvibrakteon		(128)

Tablo 2.23. *Salvia bracteata* Banks & Sel bitkisinde bulunan diterpenik bileşikler. (devam)

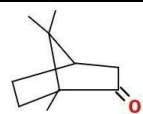
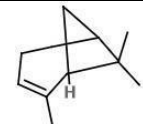
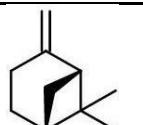
Salvinolon		(128)
Sugiol		(128)

***Salvia cryptantha* Montbret & Aucher Ex Bentham Uçucu Yağı Üzerinde Yapılmış Fitokimyasal Çalışmalar**

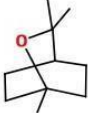
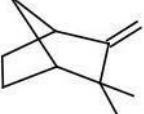
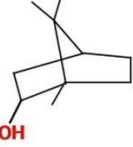
Monoterpenler

Salvia cryptantha Montbret & Aucher Ex Bentham bitkisinden elde edilen uçucu yağ üzerinde yapılan çalışmalarda monoterpen yapısında birçok bileşik bulunmuştur. Bunlardan miktar olarak en çok bulunanları aşağıda gösterilmiştir:

Tablo 2.24. *Salvia cryptantha* Montbret & Aucher Ex Bentham bitkisinde bulunan monoterpenik bileşikler.

Bileşik	Kimyasal Formülü	Kaynak
Kafur		(125)
α -pinen		(125)
β -pinen		(125)

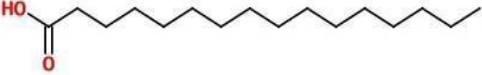
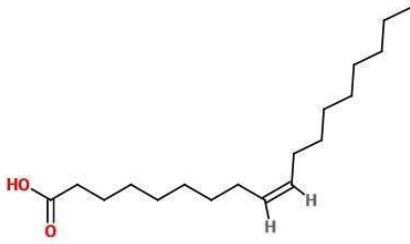
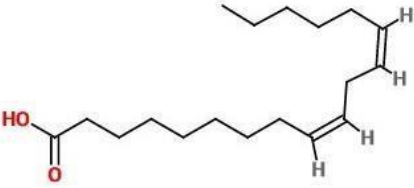
Tablo 2.24. *Salvia cryptantha* Montbret & Aucher Ex Bentham bitkisinde bulunan monoterpenik bileşikler. (devam)

Okaliptol (1,8-sineol)		(125)
Kamfen		(125)
Borneol		(125)

Yağ asitleri

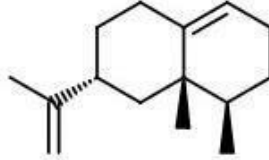
Salvia bracteata Banks & Sel bitkisinde gözlenen yağ asitleri aşağıdaki gibidir:

Tablo 2.25. *Salvia bracteata* Banks & Sel bitkisinde bulunan yağ asitleri.

Bileşik	Kimyasal Formülü	Kaynak
Palmitik asit (Hekzadekanoik asit)		(129)
Oleik asit (9- oktadekanoik asit)		(129)
Linoleik asit (9,12- oktadekadienoik asit)		(129)

Seskiterpenler

Salvia cryptantha Montbret & Aucher Ex Bentham topraküstü kısımları ve çiçeklerinden elde edilen uçucu yağda seskiterpen yapısındaki valensen bulunmuştur (125).



Şekil 2.4. Valensen

e) *Scutellaria* L. Cinsi (Kaside)

Lamiaceae familyasında yaklaşık 400 cins ile temsil edilen *Scutellaria* L. bitkileri, Kuzey Amerika, Avrupa ve Asya'nın tropikal bölgelerinde bulunmaktadır.

Bir yıllık veya çok yıllık olabilen *Scutellaria* L. cinsi bitkilerin boyu 5 cm ile 1 m arasında değişmektedir. Yapraklar opposit, sapları ise dört köşelidir. Bitkinin çiçekleri alt ve üst dudaklara sahiptirler. *Scutellaria* L. bitkilerinin karakteristik özelliği, kalikslerinin üzerinde tipik bir kalkan bulundurmalarıdır (130, 131).

Scutellaria L. cinsi, ülkemizde 25 takson ile temsil edilmektedir. Bunlardan 16 tanesi endemiktir. Ülkemizde gözlenen *Scutellaria* L. bitkileri aşağıda listelenmiştir:

Tablo 2.26. Türkiye'de yetişen *Scutellaria* L. türleri (105, 107).

Takson Adı	İsmlendirme	Fitocoğrafik Bölge	Endemizm
<i>Scutellaria albida</i> L.	Akkaside	Doğu Akdeniz Elementi	-
<i>Scutellaria altissima</i> L.	Uzun kaside	Avrupa-Sibirya Elementi	-
<i>Scutellaria anatolica</i> Çiçek & Ketenoglu	Ana kaside	İran-Turan Elementi	Endemik
<i>Scutellaria brevibracteata</i> Stapf	Yağlı kaside	Bilinmiyor	-

Tablo 2.26. Türkiye’de yetişen *Scutellaria* L. türleri. (devam)

<i>Scutellaria diffusa</i> Benth.	Solgun kaside	Akdeniz Elementi	-
<i>Scutellaria galericulata</i> L.	Su kasidesi	Bilinmiyor	-
<i>Scutellaria glaphyrostachys</i> Rech.f.	Hoş kaside	Akdeniz Elementi	Endemik
<i>Scutellaria hastifolia</i> L.	Mızraklı kaside	Avrupa-Sibirya Elementi	-
<i>Scutellaria heterophylla</i> Montbret & Aucher ex Benth.	Çelebi kasidesi	Akdeniz Elementi	-
<i>Scutellaria megalaspis</i> Rech.f.	Koca kaside	İran-Turan Elementi	-
<i>Scutellaria orientalis</i> L.	Sarı kaside	İran-Turan Elementi	-
• <i>Scutellaria orientalis</i> subsp. <i>alpina</i> (Boiss.) O.Schwarz	Dağ kasidesi	Bilinmiyor	-
- <i>Scutellaria orientalis</i> subsp. <i>alpina</i> var. <i>alpina</i>		Bilinmiyor	-
- <i>Scutellaria orientalis</i> subsp. <i>alpina</i> var. <i>glandulosissima</i>		Bilinmiyor	Endemik
• <i>Scutellaria orientalis</i> subsp. <i>bicolor</i> (Hochst.) J.R.Edm.	Alaca kaside	İran-Turan Elementi	Endemik
• <i>Scutellaria orientalis</i> subsp. <i>bornmuelleri</i> (Hauskn. ex Bornm.) J.R.Edm.	Bayır kasidesi	İran-Turan Elementi	-
• <i>Scutellaria orientalis</i> subsp. <i>carica</i> J.R.Edm.	Sağır kaside	Doğu Akdeniz Elementi	Endemik
• <i>Scutellaria orientalis</i> subsp. <i>cretacea</i> (Boiss. & Hausskn.) J.R.Edm.	Kulaklı kaside	İran-Turan Elementi	-
• <i>Scutellaria orientalis</i> subsp. <i>haussknechtii</i> (Boiss.) J.R.Edm.	Saçaklı kaside	İran-Turan Elementi	Endemik
• <i>Scutellaria orientalis</i> subsp. <i>macrostegia</i> (Hauskn. ex Bornm.) J.R.Edm.	Takkeli kaside	İran-Turan Elementi	Endemik

Tablo 2.26. Türkiye’de yetişen *Scutellaria* L. türleri. (devam)

• <i>Scutellaria orientalis</i> subsp. <i>orientalis</i>	Sarı kaside	İran-Turan Elementi	-
• <i>Scutellaria orientalis</i> subsp. <i>pectinata</i> (Montbret & Aucher ex Benth.) J.R.Edm.	Taraklı kaside	İran-Turan Elementi	Endemik
• <i>Scutellaria orientalis</i> subsp. <i>pichleri</i> (Stapf) J.R.Edm.	Diri kaside	İran-Turan Elementi	-
• <i>Scutellaria orientalis</i> subsp. <i>pinnatifida</i> J.R.Edm.	Kırbaç sırımı	Bilinmiyor	-
• <i>Scutellaria orientalis</i> subsp. <i>porphyrostegia</i> J.R.Edm.	Kınalı kaside	İran-Turan Elementi	Endemik
• <i>Scutellaria orientalis</i> subsp. <i>santolinoides</i> (Hauskn. ex Bornm.) J.R.Edm.	Fırat kasidesi	İran-Turan Elementi	Endemik
• <i>Scutellaria orientalis</i> subsp. <i>sintensisii</i> (Hauskn. ex Bornm.) J.R.Edm.	Eğın kasidesi	İran-Turan Elementi	Endemik
• <i>Scutellaria orientalis</i> subsp. <i>sosnowskyi</i> (Takht.) Fed.	Erkek kaside	İran-Turan Elementi	-
• <i>Scutellaria orientalis</i> subsp. <i>virens</i> (Boiss. & Kotschy) J.R.Edm.	Yeşil kaside	İran-Turan Elementi	-
<i>Scutellaria pontica</i> K.Koch	Hanım kaside	Karadeniz (Dağ) Elementi	-
<i>Scutellaria</i> <i>porphyrantha</i> Rech.f.	Al kaside	İran-Turan Elementi	-
<i>Scutellaria salviifolia</i> Benth.	Has kaside		Endemik
<i>Scutellaria tomentosa</i> Bertol.	Boz kaside	İran-Turan Elementi	-
<i>Scutellaria tortumensis</i> (Kit Tan & Sorger) A.P.Khokhr.	Tortum kasidesi	İran-Turan Elementi	Endemik

***Scutellaria orientalis* L. (Sarı kaside)**

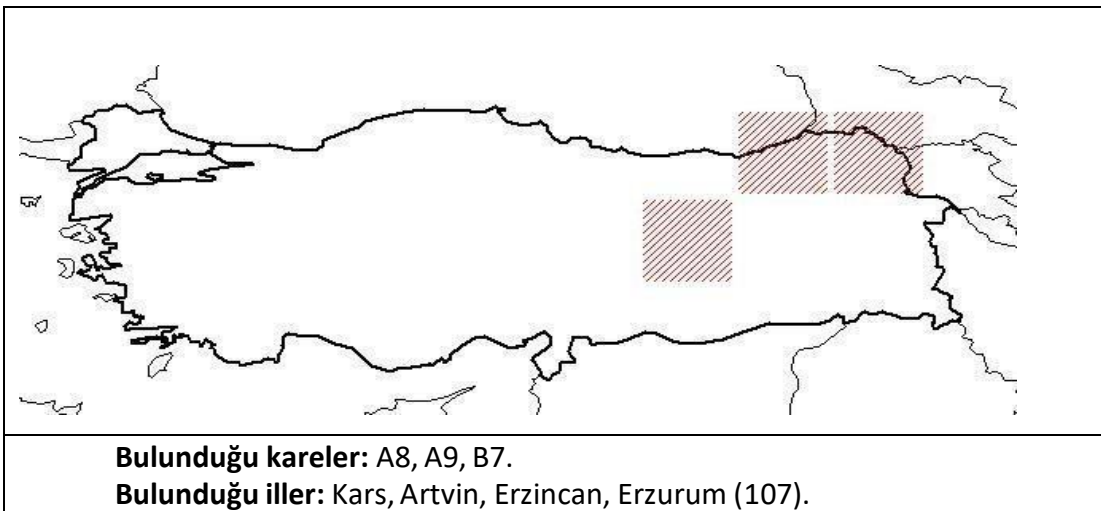
Sarı kaside adıyla da bilinen *Scutellaria orientalis* L., Türkiye’de uzun yıllardır kullanılan bir bitkidir. Topraküstü kısımları çay olarak tüketilen bitkinin astrenjan etkisi bulunmaktadır.

Scutellaria orientalis L. türü, dünya üzerinde Kırım, Ermenistan ve Gürcistan’da bulunurken ülkemizde Kuzey Doğu Anadolu’da görülmektedir (107).



Resim 2.7. *Scutellaria orientalis* L. (Sarı kaside) (132).

Tablo 2.27. *Scutellaria orientalis* L. türünün Türkiye’deki dağılımı.



***Scutellaria* L. Türlerinin Biyolojik Aktiviteleri**

Eski çağlardan beri kullanımı bulunan bitkiler antienlamatuar, sedatif, antialerjik, antioksidan, antitrombotik ve sitotoksik etkileriyle bilinmektedir.

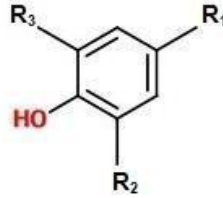
Yapılan araştırmalarda *Scutellaria orientalis* L. bitkisinin antioksidan, metal şelatör ve alfa-glukozidaz enzim inhibisyonu aktivitesine sahip olduğu bulunmuştur (133).

***Scutellaria orientalis* L. Ekstresi Üzerine Yapılmış Fitokimyasal Çalışmalar**

Scutellaria L. cinsine ait bitkilerde yaygın olarak flavonoidler, feniletanoit glikozitleri, diterpenler, triterpenler ve iridoit glikozitleri bulunmaktadır. Bazı bitkilerde az sayıda da olsa alkaloidlere rastlanmaktadır.

Fenolik Asitler

Scutellaria orientalis L. ile yapılan çalışmalarda bitkide fenolik asit yapısındaki bileşiklere rastlanmıştır.

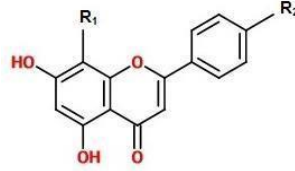


Tablo 2.28. *Scutellaria orientalis* L. bitkisinde bulunan fenolik asitler.

Bileşik	R ₁	R ₂	R ₃	Kaynak
Ferulik asit	CH ₂ COOH	H	OCH ₃	(133)
Kafeik asit	CH ₂ COOH	H	OH	(133)
Vanillik asit	COOH	OCH ₃	H	(133)

Flavonoitler

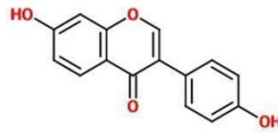
Scutellaria orientalis L. bitkisinde tespit edilen flavonoitler aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.



Tablo 2.29. *Scutellaria orientalis* L. bitkisinde bulunan flavonoitler.

Bileşik	R ₁	R ₂	Kaynak
Apigenin	H	OH	(133)
Krisin	H	H	(133)
Vogonin	OCH ₃	H	(133)

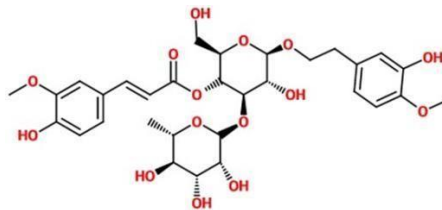
Scutellaria orientalis L. bitkisinde gözlenen flavonoit yapısındaki daidzein bileşiğinde, B halkası, C halkasına 3. konumdan bağlanmaktadır.



Şekil 2.5. Daidzein

Fenilpropanoitler

Scutellaria orientalis L. bitkisinde fenilpropanoit yapısındaki martinozid bulunmuştur (133).



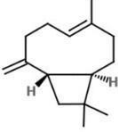
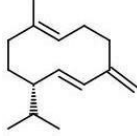
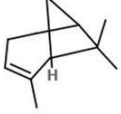
Şekil 2.6. Martinozid

Scutellaria orientalis L. Uçucu Yağı Üzerine Yapılmış Fitokimyasal Çalışmalar

Terpenik Bileşikler

Scutellaria orientalis L. ile yapılan çalışmalarda bitkinin uçucu yağında seskiterpen yapısındaki β -karyofilen ve germakren D ile monoterpen yapısındaki α -pinen tespit edilmiştir (134).

Tablo 2.30. *Scutellaria orientalis* L. uçucu yağında bulunan terpenik bileşikler.

Bileşik	Kimyasal Yapısı	Kaynak
β -karyofilen		(134)
Germakren D		(134)
α -pinen		(134)

f) *Sideritis* L. Cinsi (Dağçayı)

Sideritis L. bitkileri, Akdeniz Bölgesine özgü bitki türleridir. Halk arasında dağ çayı olarak da bilinir. *Sideritis* L. bitkileri otsu ve çalı formundadır. Bir yıllık veya çok yıllık olabilen bu bitkilerin yaprakları karşılıklı dizilmiştir ve dekkusattır. Yaprak kenarları düz veya dentattır. Gövdesi dört köşelidir. Çiçeklenme durumu vertisillastrumdur. Korollası sarı, mor ve beyaz renkte olabilmektedir (103).

Ülkemizde *Sideritis* L. cinsi 60 takson ile temsil edilmektedir. Bu bitkilerin 40 tanesi endemiktir. Aşağıda, Türkiye’de görülen *Sideritis* L. bitkilerinin bazıları gösterilmiştir.

Tablo 2.31. Türkiye’de yetişen *Sideritis* L. türleri (105, 107).

Takson Adı	İsmlendirme	Fitocoğrafik Bölge	Endemizm
<i>Sideritis amasiaca</i> Bornm.	Bodurçay	İran-Turan Elementi	Endemik
<i>Sideritis brevibracteata</i> P.H.Davis	Hacımemetli çayı	Akdeniz Elementi	Endemik
<i>Sideritis condensata</i> Boiss. & Heldr.	Kozaklı Kekik	Akdeniz Elementi	Endemik
<i>Sideritis galatica</i> Bornm.	Kırçayı	İran-Turan Elementi	Endemik
<i>Sideritis huber-morathii</i> Greuter & Burdet	Şenköy çayı	Akdeniz Elementi	Endemik
<i>Sideritis lanata</i> L.	İpekçayı	Akdeniz Elementi	-
<i>Sideritis leptoclada</i> O.Schwarz & P.H.Davis	Kızlançayı	Akdeniz Elementi	Endemik
<i>Sideritis libanotica</i> Labill.	Gevreğen		-
<i>Sideritis lycia</i> Boiss. & Heldr.	Kemer çayı	Akdeniz Elementi	-
<i>Sideritis montana</i> L.	Karaçay	Akdeniz Elementi	-
• <i>Sideritis montana</i> subsp. <i>montana</i>	Karaçay	Akdeniz Elementi	-
• <i>Sideritis montana</i> subsp. <i>remota</i> (d Urv.) P.W.Ball	Mor karaçay	Akdeniz Elementi	-

***Sideritis montana* L. (Karaçay)**

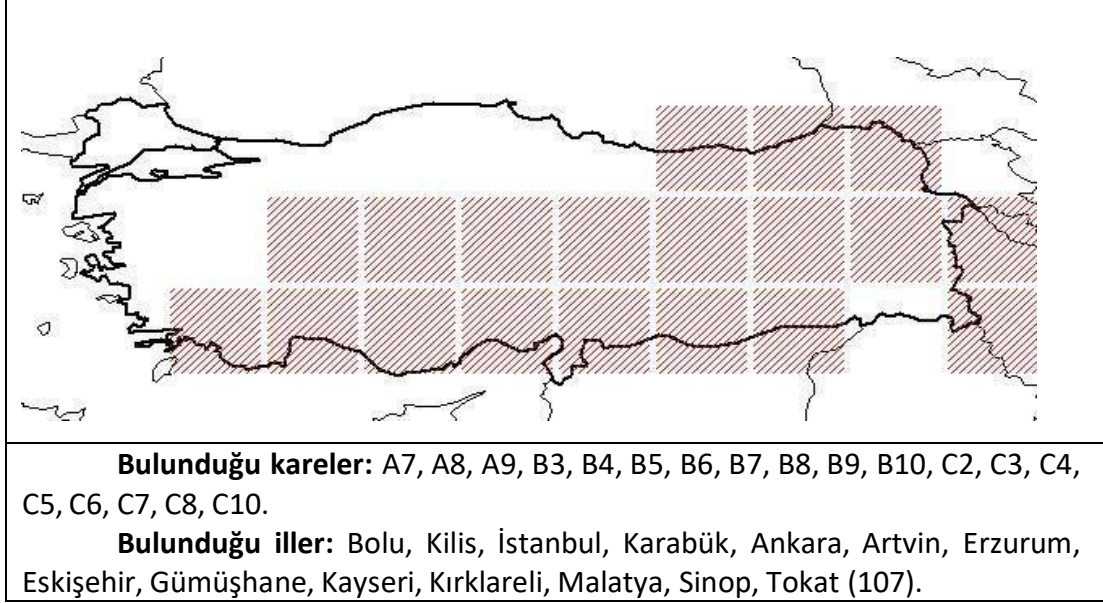
Sideritis montana L., 35 cm'ye kadar yetişebilen, bir yıllık veya çok yıllık olabilen bir bitkidir. Yaprak şekli basit olup çiçekleri sarı renklidir (135).

Avrupa ve Asya'nın ılıman bölgeleri ile Afrika'da bulunan bir bitkidir. Bitkinin yetiştirme koşulları Akdeniz iklimi ile ilişkilendirilse de Amerika'da ve Avrupa'nın bazı soğuk bölgelerinde yabancı olarak çıktığı gözlenmektedir. Türkiye'nin güney ve kuzey doğu bölgelerinde bu bitkiye rastlanmaktadır (107, 136).



Resim 2.8. *Sideritis montana* L. (Karaçay) (137).

Tablo 2.32. *Sideritis montana* L. türünün Türkiye'deki dağılımı.



***Sideritis* L. Türlerinin Biyolojik Aktiviteleri**

Bu bitkiler hoş kokuları sebebiyle sıklıkla çay olarak kullanılmaktadırlar. *Sideritis* L. cinsine ait bitkilerin karminatif, antieflamatuar, antimikrobiyal, astrenjan ve sitostatik etkileri bulunmaktadır (138).

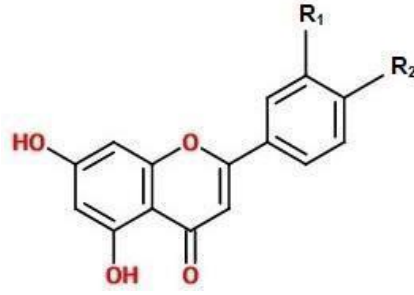
Bitki, geleneksel olarak antispazmodik ve antimikrobiyal etkisi sebebiyle kullanılmaktadır. Yapılan araştırmalar, bitkinin bilinen etkilerini doğruladığı gibi yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğunu da göstermiştir (138, 139).

***Sideritis montana* L. Ekstresi Üzerine Yapılmış Fitokimyasal Çalışmalar**

Bu etkileri, yapılarındaki terpenik bileşikler, flavonoidler, fenilpropanoit glikozitleri ve feniletanoit glikozitleri sayesinde gerçekleştirmektedirler.

Flavonoidler

Sideritis montana L. bitkisinde bulunan flavonoid yapısındaki bileşikler aşağıdaki gibidir:



Tablo 2.33. *Sideritis montana* L. bitkisinde bulunan flavonoidler.

Bileşik	R ₁	R ₂	Kaynak
Diosgetin	OH	OCH ₃	(140)
Luteolin	OH	OH	(140)
Kemferol	H	OH	(140)

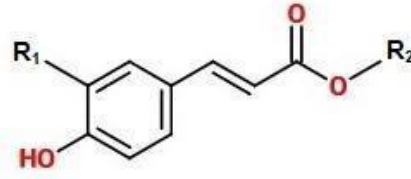
Pomiferin bileşiminde A halkasına kondanse olarak piran halkası yer alırken flavonoidlerin ortak yapısında bulunan 2. ve 3. konumdaki çifte bağ, 6-metoksisakuranetininde yoktur.

Tablo 2.34. *Sideritis montana* L. bitkisinde bulunan flavonoidler.

Bileşik	Kimyasal Formülü	Kaynak
Pomiferin		(141)
6-metoksisakuranetin		(141)

Fenolik Asitler

Sideritis montana L. ile yapılan çalışmalarda bulunan fenolik asitler aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

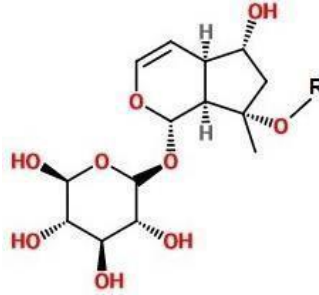


Tablo 2.35. *Sideritis montana* L. bitkisinde bulunan fenolik asitler.

Bileşik	R ₁	R ₂	Kaynak
Kafeik Asit	OH	H	(140)
Ferulik Asit	OCH ₃	H	(140)
Rosmarinik Asit	OH	Kafeik asit	(140)

İridoit Glikozitleri

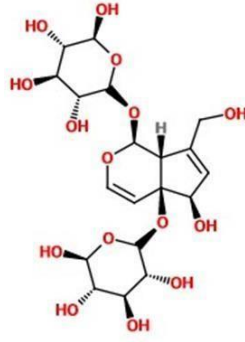
Sideritis montana L. bitkisinde bulunan iridoit glikozitleri tabloda gösterilmiştir.



Tablo 2.36. *Sideritis montana* L. bitkisinde bulunan iridoit glikozitleri.

Bileşik	R	Kaynak
Ajugol	H	(141)
Ajugozit	COCH ₃	(141)

Sideritis montana L. bitkisindeki iridoit yapısında olan melittozit bileşiği, diğerlerinden farklı olarak 6. ve 7. konum arasında çifte bağ barındırmaktadır.



Şekil 2.7. Melittosid

Diterpenoitler

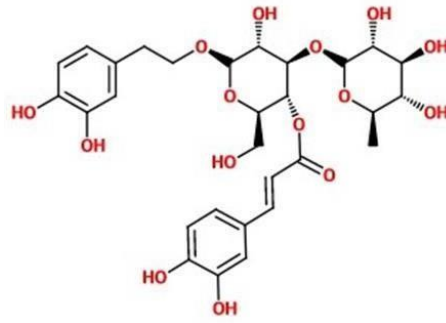
Sideritis montana L. bitkisinden izole edilen abietan diterpenoit yapısındaki bileşikler tablodaki gibidir:

Tablo 2.37. *Sideritis montana* L. bitkisinde bulunan diterpenoitler.

Bileşik	Kimyasal Formülü	Kaynak
Sideritins A		(141)
Sideritin B		(141)

Feniletanoitler

Sideritis montana L. ile yapılan çalışmalarda, bitkide feniletanoit yapısında olan verbaskozit bileşiğine rastlanmıştır (141).



Şekil 2.8. Verbaskozit

Triterpenoitler

Sideritis montana L. bitkisinde bulunan triterpenoit yapısındaki bileşikler aşağıdaki gibidir:

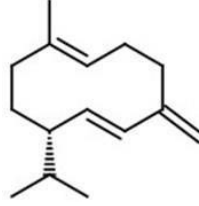
Tablo 2.38. *Sideritis montana* L. bitkisinde bulunan triterpenoitler.

Bileşik	Kimyasal Formülü	Kaynak
Ergosterol		(141)
Stigmasterol		(141)
β -Sitosterol		(141)

Sideritis montana L. Uçucu Yağı Üzerine Yapılmış Fitokimyasal Çalışmalar

Seskiterpenoitler

Sideritis montana L. bitkisinden elde edilen yağda yüksek oranda germakren D bileşiğine rastlanmıştır (141).



Şekil 2.9. Germakren D

g) *Stachys* L. Cinsi (Deliçay)

Stachys L. cinsi, 370 türü ile Lamiaceae familyasının en geniş üyelerinden bir tanesidir. Ilıman bölgelerde görülen bu cinsin bitkilerine Akdeniz’de, Güneybatı Asya’da, Amerika’da ve Kuzey Afrika’da rastlanmaktadır (142).

Tek veya çok yıllık olabilen *Stachys* L. cinsi bitkiler genellikle çalı formundadır. Gövdesi dört köşeli olup basit yapraklara sahiptirler. Çiçek durumu vertisillastrumdur. Ovaryum üst durumludur (143).

Türkiye’de *Stachys* L. cinsine ait 126 takson bulunmaktadır. Bu taksonların neredeyse yarısı endemiktir. Ülkemizde gözlenen bazı *Stachys* L. bitkileri aşağıda gösterilmiştir:

Tablo 2.39. Türkiye’de yetişen *Stachys* L. türleri (105, 107).

Takson Adı	İsimlendirme	Fitocoğrafik Bölge	Endemizm
<i>Stachys anamurensis</i> Sümbül	Sümbülçayı	Akdeniz Elementi	Endemik
<i>Stachys angustifolia</i> M.Bieb.	Dar deliçay	Avrupa Sibirya (Sarmasya) Elementi	-
<i>Stachys annua</i> (L.) L.	Haciosmanotu	Bilinmiyor	-

Tablo 2.39. Türkiye’de yetişen *Stachys* L. türleri. (devam)

• <i>Stachys annua</i> subsp. <i>ammophila</i> (Boiss. & Blanche) Sam.	Kum çayçesi	Doğu Akdeniz Elementi	-
• <i>Stachys annua</i> subsp. <i>annua</i>	Haciosmanotu	Bilinmiyor	-
- <i>Stachys annua</i> subsp. <i>annua</i> var. <i>annua</i>		Bilinmiyor	-
- <i>Stachys annua</i> subsp. <i>annua</i> var. <i>lycaonica</i>		İran-Turan Elementi	-
• <i>Stachys annua</i> subsp. <i>cilicica</i> (Boiss.) R.Bhattacharjee	Dağ çayçesi	Doğu Akdeniz Elementi	Endemik
<i>Stachys antalyensis</i> Ayaşlıgil & P.H.Davis	Kaya çayçesi	Akdeniz Elementi	Endemik
<i>Stachys arabica</i> Hornem.	Arap deliçayı	Akdeniz Elementi	-
<i>Stachys araxina</i> Kopell.	Aras deliçayı	İran-Turan Elementi	-
<i>Stachys balansae</i> Boiss. & Kotschy	Boz çayçe	Bilinmiyor	Endemik
<i>Stachys bayburtensis</i> R.Bhattacharjee & Hub.-Mor.	Çarsak çayı	İran-Turan Elementi	Endemik
<i>Stachys byzantina</i> K.Koch	Boz karabaş	Avrupa-Sibirya Elementi	-
<i>Stachys cataonica</i> R.Bhattacharjee & Hub.-Mor	Bodur karabaş	İran-Turan Elementi	Endemik
<i>Stachys chamosericea</i> Ayaşlıgil & P.H.Davis	Gevrek ısırgan	Akdeniz Elementi	Endemik
<i>Stachys choruhensis</i> Kit Tan & Sorger	Çoruh çayçesi	Karadeniz Elementi	Endemik
<i>Stachys diversifolia</i> Boiss.	Çam deliçayı	Akdeniz Elementi	-
<i>Stachys euadenia</i> P.H.Davis	Kaya delisi	Akdeniz Elementi	Endemik

Tablo 2.39. Türkiye’de yetişen *Stachys* L. türleri. (devam)

<i>Stachys huber-morathii</i> R.Bhattacharjee	Kıllı deliçay	Bilinmiyor	Endemik
<i>Stachys iberica</i> M.Bieb.	Tok deliçay	İran-Turan Elementi	-
<i>Stachys lavandulifolia</i> Vahl	Tüylü çay	İran-Turan Elementi	-
<i>Stachys macrantha</i> (K.Koch) Stearn	Koca soğulcan	Karadeniz Elementi	-
<i>Stachys macrostachys</i> (Wender.) Briq.	Soğulcan	Karadeniz Elementi	-
<i>Stachys munzurdagensis</i> R.Bhattacharjee	Munzur çayçesi	İran-Turan Elementi	Endemik
<i>Stachys mardinensis</i> (Post) R.R.Mill	Kaya pingu	İran-Turan Elementi	-
<i>Stachys petrokosmos</i> Rech.f.	Etekli karabaş	Akdeniz Elementi	Endemik
<i>Stachys spinulosa</i> Sm.	Kıl karabaş	Akdeniz Elementi	-
<i>Stachys namazdagensis</i> Yıld.	Şırnak deliçayı	İran-Turan Elementi	Endemik
<i>Stachys sivasica</i> Kit Tan & Yıldız	Aşık deliçay	İran-Turan Elementi	Endemik
<i>Stachys marashica</i> İlçim, Çenet & Dadandi	Küçük karabaş	Akdeniz Elementi	Endemik
<i>Stachys tmolea</i> Boiss.	Sürmeli çayçe	Akdeniz Elementi	Endemik
<i>Stachys viscosa</i> Montbret & Aucher ex Benth.	Yağlı karabaş	İran-Turan Elementi	-
<i>Stachys willemsei</i> Kit Tan & Hedge	Uzun karabaş	İran-Turan Elementi	Endemik

***Stachys annua* (L.) L. (Haciosmanotu)**

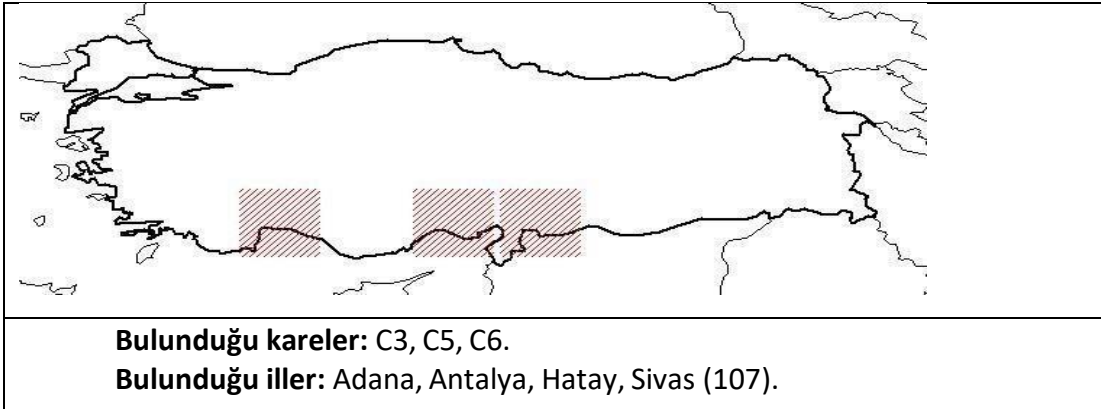
Ülkemizde Haciosmanotu olarak bilinen *Stachys annua* (L.) L. bitkisi bir yıllık veya çok yıllık, boyu 10-30 cm arasında olan kokulu bir bitkidir. Bu bitkinin halk arasında gribe karşı ve ateş düşürücü olarak kullanımı mevcuttur (144, 145).

Batı, Orta ve Güney Avrupa ile Orta ve Güney Batı Asya'da görülen *Stachys annua* (L.) L. bitkisi ülkemizde Doğu Akdeniz Bölgesi'nde ve Sivas'ta bulunmaktadır (107).



Resim 2.9. *Stachys annua* (L.) L. (Haciosmanotu) (146).

Tablo 2.40. *Stachys annua* (L.) L. türünün Türkiye'deki dağılımı.



Stachys L. Türlerinin Biyolojik Aktiviteleri

Stachys L. cinsine ait bitkilerin halk arasında karın ağrısı, regl ağrısı, ateş, gut ve ateşli hastalıklar ile öksürük şikayetlerinde kullanıldığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda ise bu bitkinin antimikrobiyal, antifungal, antikanser ve antioksidan aktiviteye sahip olduğu belirtilmiştir.

Stachys annua (L.) L. bitkisiyle yapılan çalışmalar bu bitkinin insanlarda gözlenen bakterilere karşı antibakteriyel etkisi olmadığını söylerken bazı çalışmalar bitkinin balık patojenlerine karşı güçlü antibakteriyel etki gösterdiğini rapor etmektedir (121).

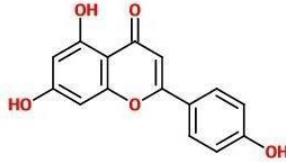
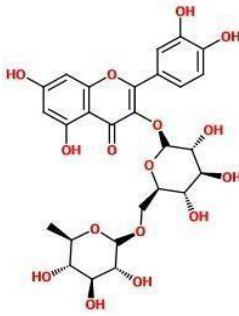
Bitkiye ait uçucu yağ ile yapılan çalışmalarda ise *Stachys annua (L.) L.* bitkisinin anlamlı olmayan bir antioksidan aktiviteye ve konsantrasyona bağlı değişen sitotoksik aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (144).

Stachys annua (L.) L. Ekstresi Üzerine Yapılmış Fitokimyasal Çalışmalar

Flavonoitler

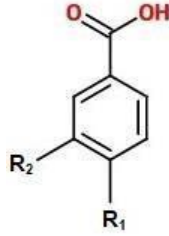
Stachys annua (L.) L. bitkisinden bulunan flavonoit yapısındaki bileşikler aşağıdaki gibidir:

Tablo 2.41. *Stachys annua (L.) L.* bitkisinden bulunan flavonoitler.

Bileşik	Kimyasal Formülü	Kaynak
Apigenin		(147)
Rutin		(147)

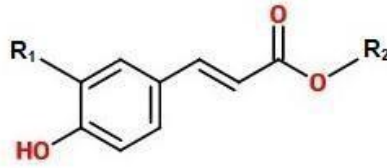
Fenolik Asitler

Stachys annua (L.) L. bitkisinde birçok fenolik asit bulunmuştur. Bunlar aşağıdaki gibidir:



Tablo 2.42. *Stachys annua* (L.) L. bitkisinde bulunan fenolik asitler.

Bileşik	R ₁	R ₂	Kaynak
Protokatekuik asit	OH	OH	(147)
<i>p</i> -hidroksi benzoik asit	OH	H	(147)
Benzoik asit	H	H	(147)

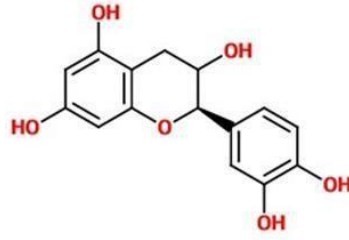


Tablo 2.43. *Stachys annua* (L.) L. bitkisinde bulunan fenolik asitler.

Bileşik	R ₁	R ₂	Kaynak
Kafeik Asit	OH	H	(147)
Ferulik Asit	OCH ₃	H	(147)
Rosmarinik Asit	OH	Kafeik asit	(147)

Tanenler

Stachys annua (L.) L. bitkisinde tanen yapısındaki kateşin bileşiği bulunmaktadır (147).



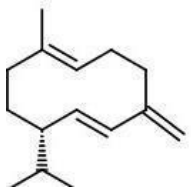
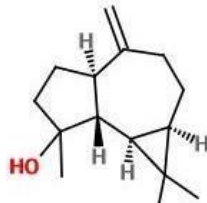

Şekil 2.10. (+)-Kateşin

Stachys annua (L.) L. Ekstresi Üzerine Yapılmış Fitokimyasal Çalışmalar

Terpenik Bileşikler

Stachys annua (L.) L. bitkisine ait uçucu yağda en çok gözlenen terpenik bileşikler aşağıda gösterilmiştir.

Tablo 2.44. *Stachys annua* (L.) L. bitkisinde bulunan terpenik bileşikler.

Bileşik	Kimyasal Formülü	Kaynak
Germakren D		(144)
Spathulenol		(144)
Fitol		(144)

h) *Teucrium* L. Cinsi (Kısamahmut)

Lamiaceae familyasında 100 üyesiyle temsil edilen *Teucrium* L. cinsi, dünya üzerinde ılıman ve subtropikal iklime sahip yerlerde bulunmaktadır (148). *Teucrium* L. bitkileri, Akdeniz Bölgesi ile ilişkilendirilse de Türkiye'nin birçok bölgesinde

gözlenmektedir. Bu bitkiler, otsu veya çalı formunda olup tek veya çok yıllık olabilmektedirler (149).

Ülkemizde *Teucrium* L. cinsi, 54 takson ile temsil edilmektedir. Bunlardan bazıları endemik olup Türkiye’de gözlenen bazı *Teucrium* L. cinsine ait bitkiler aşağıda gösterilmiştir:

Tablo 2.45. Türkiye’de yetişen *Teucrium* L. türleri (105, 107).

Takson Adı	İsmlendirme	Fitocoğrafik Bölge	Endemizm
<i>Teucrium alyssifolium</i> Stapf	Gülmahmut	Akdeniz Elementi	Endemik
<i>Teucrium andrusi</i> Post	Çölilacı	İran-Turan Elementi	Endemik
<i>Teucrium antitauricum</i> T. Ekim	Yayla yavşanı	Akdeniz Elementi	Endemik
<i>Teucrium brevifolium</i> Schreber	Ververik	Akdeniz Elementi	-
<i>Teucrium cavernarum</i> P.H.Davis	Biber yavşanı	Akdeniz Elementi	Endemik
<i>Teucrium chamaedrys</i> L.	Kısamahmut	Avrupa-Sibirya Elementi	-
• <i>Teucrium chamaedrys</i> subsp. <i>chamaedrys</i>	Kısamahmut	Avrupa-Sibirya Elementi	-
• <i>Teucrium chamaedrys</i> subsp. <i>lydium</i> O. Schwarz	Bodurmahmut	Doğu Akdeniz Elementi	-
• <i>Teucrium chamaedrys</i> subsp. <i>tauricolom</i> Rech.f.	Çobansargısı	Doğu Akdeniz Elementi	-
• <i>Teucrium chamaedrys</i> subsp. <i>trapezunticum</i> Rech.f.	Dalakotu	Karadeniz Elementi	-
<i>Teucrium divaricatum</i> Sieber	Mürcüotu	Doğu Akdeniz Elementi	-
<i>Teucrium ekimii</i> H.Duman	Erkurtaran	Akdeniz Elementi	Endemik
<i>Teucrium haradjanii</i> Briq. ex Rech.f	Kelmahmut	Akdeniz Elementi	Endemik
<i>Teucrium kotschyanum</i> Poech	Zırnikotu	Akdeniz Elementi	-

Tablo 2.45. Türkiye’de yetişen *Teucrium* L. türleri. (devam)

<i>Teucrium lamiifolium</i> d Urv.	Kumacıotu	Bilinmiyor	-
<i>Teucrium leucophyllum</i> Montbret & Aucher ex Benth.	Buldumcuk	İran-Turan Elementi	Endemik
<i>Teucrium melissoides</i> Boiss. & Hausskn. ex Boiss.	Tetre	İran-Turan Elementi	-
<i>Teucrium montanum</i> L.	Dağdalak	Bilinmiyor	-
<i>Teucrium orientale</i> L.	Kirveotu	İran-Turan Elementi	-
<i>Teucrium odontites</i> Boiss. & Balansa	Hamesi	Akdeniz Elementi	Endemik
<i>Teucrium ozturkii</i> A.P.Khokhr.	Mevlen	İran-Turan Elementi	Endemik
<i>Teucrium paederotoides</i> Boiss. & Hausskn	Yermeşesi	Akdeniz Elementi	Endemik
<i>Teucrium parviflorum</i> Schreber	Koyunotu	İran-Turan Elementi	-
<i>Teucrium pestalozzae</i> Boiss.	Oğlanotu	Akdeniz Elementi	Endemik
<i>Teucrium polium</i> L.	Acıyavşan	Bilinmiyor	-
<i>Teucrium pseudoroaniam</i> Parolly, Erdağ & Nordt.	Tepeotu	Akdeniz Elementi	Endemik
<i>Teucrium sandrasicum</i> O.	Ülper	Akdeniz Elementi	Endemik
<i>Teucrium scordium</i> L.	Susarımsağı	Avrupa-Sibirya Elementi	-

***Teucrium chamaedrys* L. (Kısamahmut)**

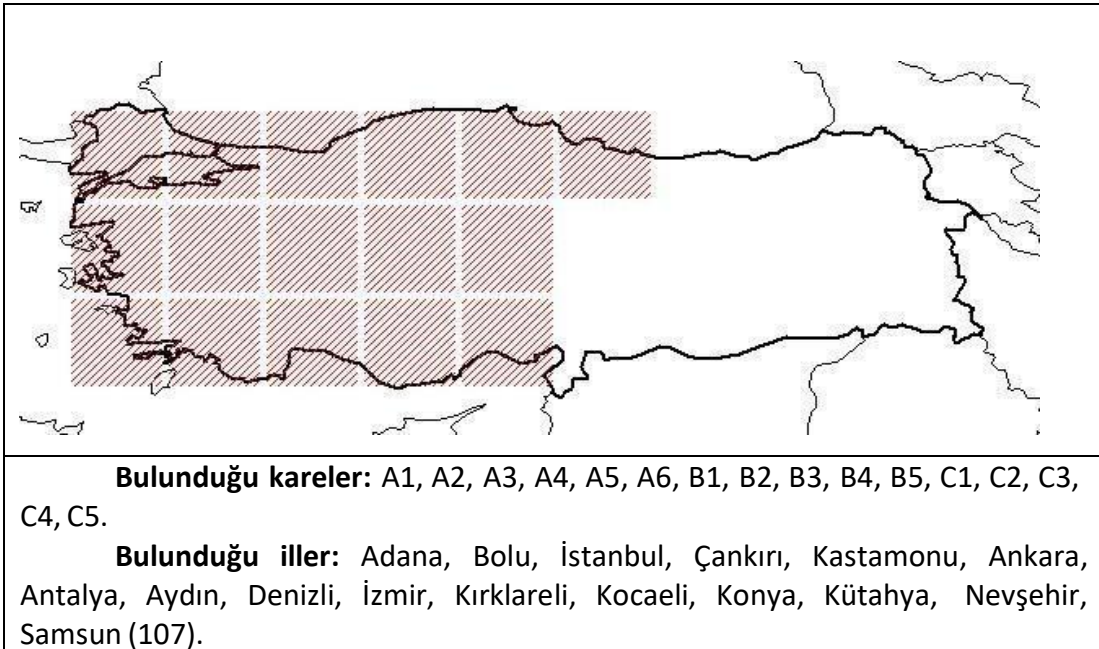
Ülkemizde kısamahmut ismiyle bilinen *Teucrium chamaedrys* L., otsu veya odunsu yapıda olup çok yıllık bir bitkidir. 30 cm yüksekliğe kadar ulaşabilen bu bitkinin üst kısımları çiçeklidir. *Teucrium chamaedrys* L., kayalık alanlarda, çayırlarda ve ormanlık alanlarda yetişmektedir. Dünya üzerinde Orta Asya’da, Batı Avrupa’da

ve Akdeniz ülkelerinde rastlanan bu bitkiye Türkiye'nin güneyinde ve doğusunda rastlanmaktadır (150).



Resim 2.10. *Teucrium chamaedrys* L. (Kısamahmut) (151).

Tablo 2.46. *Teucrium chamaedrys* L. türünün Türkiye'deki dağılımı.



***Teucrium* L. Türlerinin Biyolojik Aktiviteleri**

Teucrium L. cinsine ait bitkiler, zengin içerikleri sayesinde çok uzun yıllardır halk arasında kullanılmaktadırlar. Bu bitkiler diüretik, diaforetik, tonik, antispazmodik ve kolagog etkileri sebebiyle tercih edilmektedirler. Bunun yanı sıra *Teucrium* L. cinsi bitkiler, son yıllarda antikanser etkileri sayesinde dikkat çekmektedirler. Yapılan çalışmalarda, *Teucrium* L.'nin bazı türlerinin tek başına antikanser etkisi göstermesinin yanı sıra başka kanser ilaçlarının da etkilerini artırdıkları bulunmuştur (148).

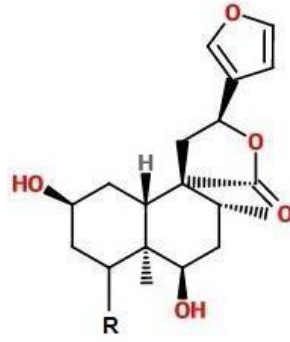
Teucrium chamaedrys L., uzun yıllar boyunca halk arasında antienflamatuar, astrenjan, antispazmodik, antimikrobiyal ve öksürük kesici olarak kullanılmıştır. Yapılan araştırmalarda bu bitkinin geleneksel kullanımına uygun olarak antimikrobiyal, antiviral, antioksidan, antienflamatuar ve spazmolitik etkiye sahip olduğu bulunmuştur (152).

Fitokimyasal yapısıyla dikkat çeken *Teucrium chamaedrys* L. bitkisiyle yapılan araştırmalarda bitkinin etkiden sorumlu temel bileşiğinin feniletanoit glikozitleri olduğu ve bu bileşiklerin güçlü radikal temizleme etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Bunların yanı sıra bitkide bulunan neo klerodan diterpenoitlerinin hepatotoksik olduğu keşfedilmiştir (148, 153, 154).

***Teucrium chamaedrys* L. Ekstresi Üzerine Yapılmış Fitokimyasal Çalışmalar**

Diterpenoitler

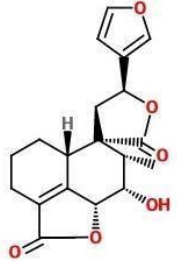
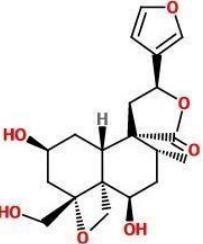
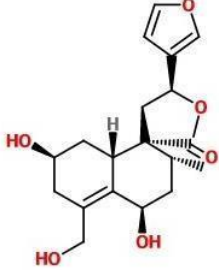
Teucrium chamaedrys L. bitkisiyle yapılan çalışmalarda aşağıdaki diterpenoit yapısındaki bileşikler bulunmuştur:



Tablo 2.47. *Teucrium chamaedrys* L. bitkisinde bulunan diterpenoitler.

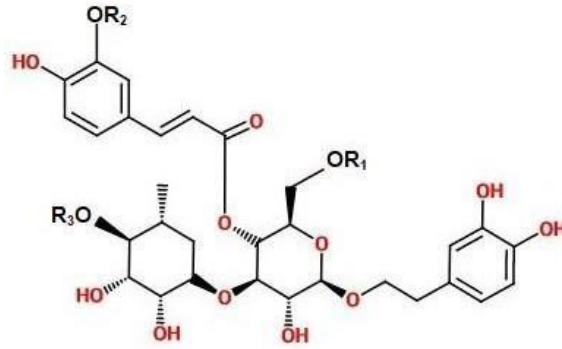
Bileşik	R	Kaynak
Dihidroteugin	COOCH ₃	(155)
Teukamaedrin	HOCOCH ₃	(155)

Tablo 2.48. *Teucrium chamaedrys* L. bitkisinde bulunan diğer diterpenoitler.

Bileşik	Kimyasal Formülü	Kaynak
Teukrin A		(155)
Teukroksit		(155)
Sispirensin A		(155)

Feniletanoit Glikozitleri

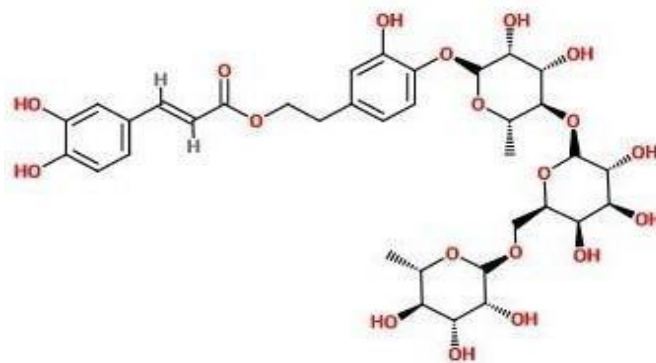
Teucrium chamaedrys L. bitkisinde feniletanoit yapısında birçok bileşiğe rastlanmıştır.



Tablo 2.49. *Teucrium chamaedrys* L. bitkisinde bulunan feniletanoit glikozitleri.

Bileşik	R ₁	R ₂	R ₃	Kaynak
Verbaskozit	H	H	H	(156)
Forsithozit B	β -D-Apioz	H	H	(156)
Allisonozit	D-Apioz	CH ₃	H	(156)
Samiozit	H	H	D-Apioz	(156)

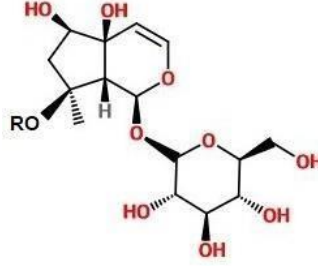
Ayrıca bitkide feniletanoit yapısında teukrozit bileşiğine rastlanmıştır (157).



Şekil 2.11. Teukrozit

İridoitler

Teucrium chamaedrys L. bitkisinde bulunan iridoit yapısındaki bileşikler aşağıdaki gibidir:

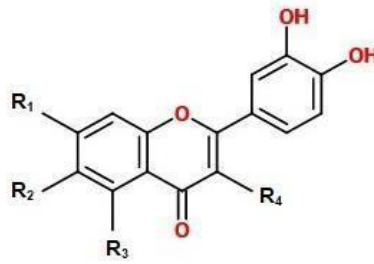


Tablo 2.50. *Teucrium chamaedrys* L. bitkisinde bulunan iridoitler.

Bileşik	R	Kaynak
Harpagit	H	(156)
8-O-asetil-harpagit	COCH ₃	(156)

Flavonoitler

Yapılan yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) çalışmalarına göre *Teucrium chamaedrys* L.'nin yapısında birçok flavonoit bileşiğine rastlanmıştır.

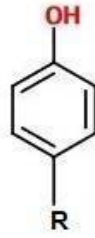


Tablo 2.51. *Teucrium chamaedrys* L. bitkisinde bulunan flavonoitler.

Bileşik	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Kaynak
İzokersetin	OH	H	OH	Glukoz	(152, 156)
Rutin	OH	H	OH	Rutin	(152, 156)
Kersitrin	OH	H	OH	Ramnoz	(152, 156)
Luteolin	OH	H	OH	H	(152, 156)
Sirsiliol	COCH ₃	COCH ₃	OH	H	(152, 156)

Diğer fenolik bileşikler

Feniletanoit glikozitleri ve flavonoit yapısındaki bileşiklerin dışında *Teucrium chamaedrys* L. bitkisinde fenolik yapıdaki *p*-kumarik asit ve β -arbutin bileşikleri bulunmaktadır.



Tablo 2.52. *Teucrium chamaedrys* L. bitkisinde bulunan fenolik bileşikler.

Bileşik	R	Kaynak
<i>p</i> -kumarik asit	Akrilik asit	(152, 156)
β -Arbutin	<i>O</i> -glukoz	(152, 156)

Teucrium chamaedrys L. Uçucu Yağı Üzerine Yapılmış Fitokimyasal Çalışmalar

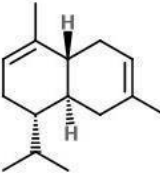
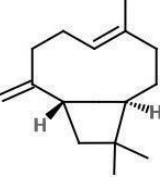
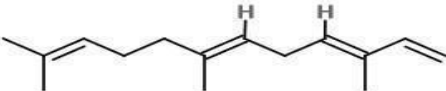
Seskiterpenler

Teucrium chamaedrys L. bitkisine ait uçucu yağ üzerine yapılan araştırmalarda, aşağıdaki seskiterpen yapısındaki bileşikler elde edilmiştir:

Tablo 2.53. *Teucrium chamaedrys* L. bitkisinde bulunan seskiterpenler.

Bileşik	Kimyasal Formülü	Kaynak
Germakren D		(155)

Tablo 2.53. *Teucrium chamaedrys* L. bitkisinde bulunan seskiterpenler.

β -Kadinen		(155)
Karyofillen		(155)
Farnesen		(155)

i) *Thymus* L. Cinsi (Kekik)

Lamiaceae familyasının bilinen cinslerinden birisi olan *Thymus* L., dünya üzerinde 350 tür ile temsil edilmektedir. Her kıtada görülebilen *Thymus* L. cinsi bitkilere daha çok Akdeniz Bölgesi'nde rastlanmaktadır (158).

Thymus L. türlerinin hem kaliksi hem de korollası bilabiattır. Stamenleri 4 tanedir. Filamentler ise uzundur ve birbirinden uzaklaşmıştır (103).

Thymus L. cinsi bitkiler çok yıllık ve otsu olup boyları 10-30 cm arasında olmaktadır. Basit yapraklara sahip olan bu bitkilerin çiçekleri beyaz ve mor renkte olmaktadır (158).

Thymus L. bitkileri halk arasında yemeklere aroma vermek, kan şekerini düzenlemek, parazit düşürmek, bağırsak sorunlarını gidermek, nefes açmak ve iştah artırmak için kullanılmaktadır. Bunların yanı sıra *Thymus* L. türleriyle yapılan araştırmalarda bu bitkilerin antimikrobiyal, antieflamatuar, antioksidan, kardiyoprotektif, nöroprotektif, antikanser etkileriyle birlikte hipoglisemik aktivite de sağladığı bulunmuştur (158-160).

Thymus L. cinsini oluşturan bitkilerde genel olarak terpenler, terpen alkoller, fenolik bileşikler, aldehitler, ketonlar, eterler ve esterler bulunmaktadır. Bu bileşikler içerisinde terpenler, bitkilerin biyolojik aktivitesi için önemlidir. Aynı zamanda bitki içerisinde timol, karvakrol, linalol, geraniol, borneol gibi terpenlere göre *Thymus* L. bitkileri kemotiplere ayrılmaktadır (161).

Ülkemizde 46 takson ile temsil edilen ve bir kısmı endemik olan *Thymus* L. bitkilerinden bazıları aşağıda gösterilmiştir:

Tablo 2.54. Türkiye’de yetişen *Thymus* L. türleri (105, 107).

Takson Adı	İsmlendirme	Fitocoğrafik Bölge	Endemizm
<i>Thymus argaeus</i> (Fisch. & C.A.Mey.) Boiss. & Balansa	Erciyes kekiği	İran-Turan Elementi	Endemik
<i>Thymus atticus</i> Celak.	Ergene kekiği	Akdeniz Elementi	-
<i>Thymus aznavourii</i> Velen.	Zarif kekik	Akdeniz Elementi	Endemik
<i>Thymus bornmuelleri</i> Velen.	Ulu kekik	Avrupa-Sibirya Elementi	Endemik
<i>Thymus brachychilus</i> Jalas	Mor kekik	İran-Turan Elementi	Endemik
<i>Thymus canoviridis</i> Jalas	Dadaş kekiği	İran-Turan Elementi	Endemik
<i>Thymus cappadocicus</i> Boiss.	Taş kekiği	İran-Turan Elementi	Endemik
<i>Thymus cariensis</i> Hub.-Mor. & Jalas	Çam kekiği	Doğu Akdeniz Elementi	Endemik
<i>Thymus cherlerioides</i> Vis.	Kaz kekiği	Akdeniz Elementi	-
<i>Thymus cilicicus</i> Boiss. & Balansa	Kılçık kekiği	Doğu Akdeniz Elementi	-
<i>Thymus comptus</i> Friv.	Boğumlu kekik	Bilinmiyor	-
<i>Thymus convolutus</i> Klokov	Eğın kekiği	İran-Turan Elementi	Endemik
<i>Thymus eigii</i> (M.Zohary & P.H.Davis) Jalas	Çalı kekik	Akdeniz Elementi	-
<i>Thymus eriocalyx</i> (Ronniger) Jalas, Rech.f.	Gül kekiği	İran-Turan Elementi	-
<i>Thymus fallax</i> Fisch. & C.A.Mey.	Catri	İran-Turan Elementi	-
<i>Thymus fedtschenkoi</i> Ronniger	Cüce kekik	İran-Turan Elementi	-

Tablo 2.54. Türkiye’de yetişen *Thymus* L. türleri. (devam)

<i>Thymus haussknechtii</i> Velen.	Fırat kekiği	İran-Turan Elementi	Endemik
<i>Thymus kotschyanus</i> Boiss. & Hohen	Kekik	Bilinmiyor	-
<i>Thymus leucostomus</i> Hausskn. & Velen.	Ana kekik	İran-Turan Elementi	Endemik
<i>Thymus longicaulis</i> C.Presl	Dağ kekiği	Bilinmiyor	-
• <i>Thymus longicaulis</i> subsp. <i>longicaulis</i> C.Presl		Bilinmiyor	-
- <i>Thymus longicaulis</i> subsp. <i>longicaulis</i> var. <i>longicaulis</i> C.Presl		Bilinmiyor	-
- <i>Thymus longicaulis</i> subsp. <i>longicaulis</i> var. <i>subisophyllus</i> (Borbás) Jalas		Bilinmiyor	-
• <i>Thymus longicaulis</i> subsp. <i>chaubardii</i> (Boiss. Et Heldr. Ex Reichb. Fil.) Jalas			-
<i>Thymus migricus</i> Klokov & Des.-Shost			-
<i>Thymus nummularius</i> M.Bieb.	Limon kekiği	Karadeniz Elementi	-
<i>Thymus pallasicus</i> Hayek & Velen.	Boz kekik	İran-Turan Elementi	Endemik
<i>Thymus pectinatus</i> Fisch. & C.A.Mey.	Sivas kekiği	İran-Turan Elementi	Endemik
<i>Thymus praecox</i> Opiz	Yayla kekiği		-
<i>Thymus pubescens</i> Boiss. & Kotschy ex Celak.	Tüylü kekik	İran-Turan Elementi	-
<i>Thymus pulvinatus</i> Celak.	Yer kekiği	Akdeniz (Dağ) Elementi	Endemik
<i>Thymus revolutus</i> Celak.	Kum kekiği	Akdeniz Elementi	Endemik
<i>Thymus roegneri</i> K.Koch	Koyun kekiği	Avrupa-Sibirya Elementi	-
<i>Thymus sibthorpii</i> Benth.	Top kekik	Avrupa-Sibirya Elementi	-
<i>Thymus sipyleus</i> Boiss.	Sipil kekiği		-

Tablo 2.54. Türkiye’de yetişen *Thymus* L. türleri. (devam)

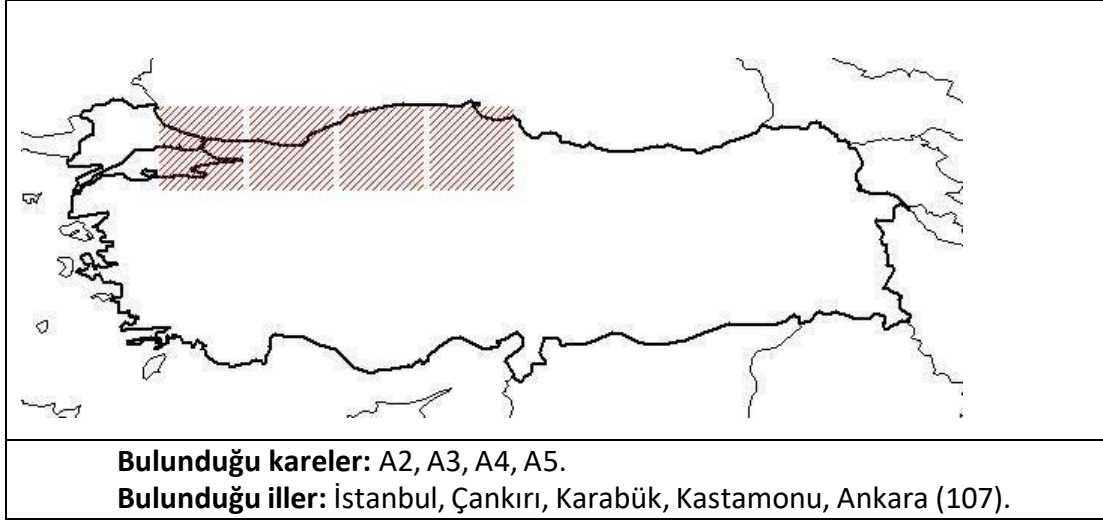
<i>Thymus spathulifolius</i> Hauskn. & Velen.	Kaşık kekiği	İran-Turan Elementi	Endemik
<i>Thymus striatus</i> Vahl	Çizgili kekik	Bilinmiyor	-
<i>Thymus subcollinus</i> Klokov	Yitik kekik	İran-Turan Elementi	Endemik
<i>Thymus syriacus</i> Boiss.	Harran kekiği	İran-Turan Elementi	-
<i>Thymus transcaucasicus</i> Ronniger	Kır kekiği	Bilinmiyor	-

***Thymus longicaulis* C. Presl. (Dağ Kekiği)**

Ülkemizde dağ kekiği olarak bilinen *Thymus longicaulis* C. Presl., Akdeniz florasına özgü, çok yıllık bir bitkidir (162). Gövdesi tabanda otsu olup yukarı doğru dallanmalar göstermektedir. Dallar dört köşeli olup tüylüdür. Bitkinin salgısı renksiz olabildiği gibi kırmızı renkli de olabilir. Bitki genellikle ginodioiktir (103).

Fransa ve Sicilya’nın doğusu ile Güney Avrupa’da gözlenen *Thymus longicaulis* C. Presl. bitkisi Türkiye’de Trakya’da, Orta ve Kuzey Anadolu’da yetişmektedir.

**Resim 2.11.** *Thymus longicaulis* C. Presl. (Dağ Kekiği) (163).

Tablo 2.55. *Thymus longicaulis* C. Presl. türünün Türkiye'deki dağılımı.

***Thymus* L. Türlerinin Biyolojik Aktiviteleri**

Yunanca *thyo* (güzel koku,esans) kelimesinden türediği düşünülen *Thymus* L. cinsine ait bitkiler, aromatik yapıları ve tıbbi etkinlikleri sayesinde eskiden beri tercih edilmektedirler. Bu cinsin bitkileri gıda, kozmetik, parfümeri ve ilaç sektöründe yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (164).

Thymus L. cinsinin en önemli bitkilerinden bir tanesi *Thymus vulgaris* L. (bahçe kekiği)'dir. Taze veya kurutulmuş kekiğin toprak küstü kısımları, çay, baharat veya tıbbi amaçlarla kullanılmaktadır. Küresel tüketimi yoğun olan *Thymus vulgaris* L. bitkisi bu sebeple ticari öneme sahiptir (164).

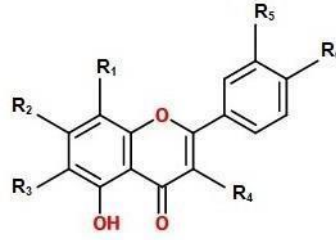
Geleneksel olarak grip, soğuk algınlığı, öksürük, karın ağrısı, nefrit gibi problemlerde kullanılan *Thymus longicaulis* C. Presl. bitkisi ülkemizde de yukarıda belirtilen şikayetlerin giderilmesi için çay olarak ve yemeklerde baharat olarak kullanılmaktadır (162, 165)

Yapılan araştırmalarda *Thymus longicaulis* C. Presl. bitkisinin antioksidan, antienflamatuar, antimikrobiyal ve sitotoksik etkilere sahip olduğu bulunmuştur. Fakat bu etkilerin şiddeti, bitkinin toplandığı mevsime göre değişmektedir (162, 166, 167).

Thymus longicaulis C. Presl. Ekstresi Üzerine Yapılmış Fitokimyasal Çalışmalar

Flavonoit

Yapılan çalışmalarda *Thymus longicaulis* C. Presl. bitkisinde antioksidan aktiviteden sorumlu flavonoit yapısındaki bileşiklere rastlanmıştır.



Tablo 2.56. *Thymus longicaulis* C. Presl. bitkisinde bulunan flavonoitler.

Bileşik	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Kaynak
6.8-Di-C- heksosilapigenin	Riboz	OH	Riboz	H	H	H	(162, 166)
Kersetin-O- heksositol	H	OH	H	O- glukoz	H	H	(162, 166)
Luteolin-O- heksuronit	H	O- galakturonik asit	H	H	H	H	(162, 166)

Fenolik Asitler



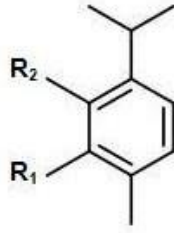
Tablo 2.57. *Thymus longicaulis* C. Presl. bitkisinde bulunan fenolik asitler.

Bileşik	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Kaynak
Rosmarinik asit	H	OH	OH	H	(162)
Salvianolik asit A	OH	H	3,4-dihidroksi fenil etil	OH	(162)

Thymus longicaulis C. Presl. Uçucu Yağı Üzerine Yapılmış Fitokimyasal Çalışmalar

Monoterpenler

Thymus longicaulis C. Presl. bitkisine ait yağ ile yapılan araştırmalarda aşağıdaki monoterpen yapısındaki bileşiklere rastlanmıştır:



Tablo 2.58. *Thymus longicaulis* C. Presl. bitkisinde bulunan monoterpenler.

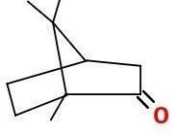
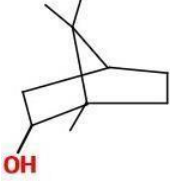
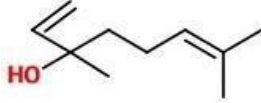
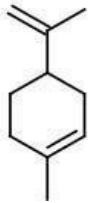
Bileşik	R ₁	R ₂	Kaynak
<i>p</i> -simen	H	H	(168)
Timol	H	OH	(168)
Karvakrol	OH	H	(168)

Yukarıda gösterilen benzen halkasından türeyen monoterpenik bileşiklerin dışında *Thymus longicaulis* C. Presl. bitkisinde aşağıdaki bileşikler de bulunmaktadır.

Tablo 2.59. *Thymus longicaulis* C. Presl. bitkisinde bulunan monoterpenler.

Bileşik	Kimyasal Formülü	Kaynak
α -pinen		(168)
γ -terpinen		(168)

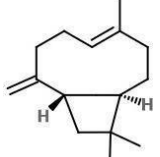
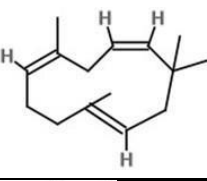
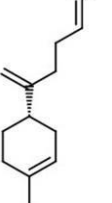
Tablo 2.59. *Thymus longicaulis* C. Presl. bitkisinde bulunan monoterpenler. (devam)

Kafur		(168)
Borneol		(168)
Linalol		(168)
Limonen		(168)

Seskiterpenler

Thymus longicaulis C. Presl. bitkisinin yapraklarından elde edilen uçucu yağ ile yapılan araştırmalarda aşağıdaki seskiterpen yapısındaki bileşiklere rastlanmıştır:

Tablo 2.60. *Thymus longicaulis* C. Presl. bitkisinde bulunan seskiterpenler.

Bileşik	Kimyasal Formülü	Kaynak
β -karyofillen		(168)
α -humulen		(168)
β -bisabolen		(168)

j) *Abelmoschus esculentus* L. (Bamya)

Bamya olarak da bilinen *Abelmoschus esculentus* L., Malvaceae familyasına ait bir bitkidir. Bitkinin meyveleri amino asit, lif, karbonhidrat, lipit ve vitamin içeriği sebebiyle besin olarak tüketilmektedir.

Abelmoschus esculentus bitkisi geleneksel olarak idrar söktürücü ve spazm çözücü etkileri sebebiyle tercih edilmektedir. Çalışmalar sonucunda bamya tohumlarının antioksidan, antihiperlipidemik, antimikrobiyal, antienflamatuar, hepaprotektif ve nöroprotektif etkili olduğu kanıtlanmıştır. Bitkinin fitokimyasal yapısı incelendiğinde flavonoidler ön plana çıkmaktadır. Bunlar; kersetin, izokersetin, rutin ve hiperin bileşikleridir (169, 170).

Bamya tohumlarının eklemlerdeki antienflamatuar etkisini araştıran bir çalışmada, lektin proteinin TNF- α ve IL-1 β aktivitesinde azalmaya sebep olarak enflamasyon oluşumunu azalttığı gözlenmiştir. Aynı deneyde bamya tohumlarının antinosiseptif etki gösterdiği de bildirilmiştir (15).

2.3.2. Uçucu Yağlar

Teze konu olan *Eucalyptus radiata* (Okaliptus), *Thymus vulgaris* (Kekik), *Melaleuca viridiflora* (Niaouli), *Citrus limon* (Limon), *Cupressus sempervirens* (Servi), *Boswellia carterii* (Akgünlük), *Zingiber officinale* (Zencefil), *Origanum majorana* (Mercanköşk), *Juniperus communis* (Ardıç) ve *Chamaemelum nobile* (Romen papatyası) uçucu yağları bu başlık altında toplanmıştır.

a. *Eucalyptus radiata* Sieber ex DC. (Okaliptus) Uçucu Yağı

Myrtaceae familyasına ait *Eucalyptus* L. türleri, Avustralya ve kuzeyindeki adalara özgü bir bitki olduğu gibi Amerika, Orta Doğu ve Yakın Doğu bölgelerinde de gözlenmektedir. *Eucalyptus radiata* Sieber ex DC. yapraklarından buhar distilasyonu ile elde edilen okaliptüs uçucu yağı, birçok terpenik bileşiğe sahiptir. Bu bileşiklerden miktar ve etki bakımından ön plana çıkan bileşik monoterpen yapısındaki 1,8-sineoldur. Bunun dışında yapısında limonen, *p*-simen, γ - terpinen ve

α -pinen bulunmaktadır (171). Okaliptüs uçucu yağının aborjinler tarafından mantar rahatsızlığında kullanıldığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalarla okaliptüs uçucu yağının antimikrobiyal, antienflamatuar, antioksidan ve analjezik etkili olduğu bulunmuştur (172). Sırt, eklem ve kas ağrılarında, ağrıyı yatıştırmak için kullanılan krem ve merhemlerin bileşiminde yer alır. Ağrıyan bölgeye masaj yapılarak sürülür.

b. *Thymus vulgaris* L. (Kekik) Uçucu Yağı

Lamiaceae familyasına ait olan *Thymus* L. bitkileri, Güney Amerika, Asya, Avrupa ve Kuzey Afrika'da bulunmaktadırlar. En yaygın bulunan türler *T. vulgaris* L. ve *T. zygis* s Loefl. ex L.'dir. *T. vulgaris* L. yapraklarının su buharı distilasyonu ile elde edilen kekik uçucu yağında geraniol, α -terpineol, linalol, karvakrol ve timol bileşikleri bulunmaktadır. *T. vulgaris* L.'in ana bileşeninin 1,8-sineol olduğu bir kemotipi de mevcuttur. Çalışmalar sonucunda kekik uçucu yağının antibakteriyel, antifungal ve antioksidan etkili olduğu gözlenmiştir. Kas ve romatizma ağrılarını hafifletmek için kullanılır. Hoş kokulu olmaları sebebiyle kekik uçucu yağı, gıda katkı maddesi olarak gıda endüstrisinde ve parfümeride kullanılmaktadır (173).

c. *Melaleuca viridiflora* Sol. ex Gaertn (Niaouli) Uçucu Yağı

Myrtaceae familyasına ait *Melaleuca quinquenervia* (Cav.) S. T. Blake (Sinonim: *Melaleuca viridiflora* Sol. ex Gaertn) bitkisinin yapraklarından buhar distilasyonu ile elde edilen niaouli uçucu yağı, monoterpen ve seskiterpen yapısında bileşikler içermektedir (174, 175). Niaouli uçucu yağının fitokimyasal yapısının temel bileşimini 1,8-sineol oluşturmaktadır. Bunların dışında yağın bileşiminde α -pinen, α -terpineol ve limonen bulunmaktadır. Antibakteriyel ve antiviral etkilere sahip olan Niaouli uçucu yağı eklem, kas ve sinir ağrılarında, kireçlenme ve romatizmada kullanılmaktadır (174).

d. *Citrus limon* (L.) Burm.f. (Limon) Uçucu Yağı

Limon uçucu yağı, Rutaceae familyasının en önemli cinslerin birisi olan *Citrus* L. cinsine ait *Citrus limon* (L.) Burm.f. bitkisinin meyve kabuklarının soğuk hidrolik

preslerde sıkılmasıyla elde edilmektedir. *Citrus limon* (L.) Burm.f. çiçeklerinden elde edilen yağda limonen başta olmak üzere β -pinen, linalol ve α -terpineol bulunmuştur. Yapılan araştırmalarla limon uçucu yağının antimikrobiyal ve antioksidan etkili olduğu kanıtlanmıştır. Aromatik bileşenleri sebebiyle limon uçucu yağı aroma vermek amacıyla gıda endüstrisinde ve parfümeride kullanılmaktadır (176).

e. *Cupressus sempervirens* L. (Servi) Uçucu Yağı

Servi uçucu yağı Cupressaceae familyasına ait *Cupressus sempervirens* L. bitkisinin yapraklarının buhar distilasyonu ile elde edilmektedir. Akdeniz Bölgesi için önemli bir bitki olan *Cupressus sempervirens* L. ve servi uçucu yağı, geleneksel olarak idrar söktürücü ve antiseptik olarak kullanılmaktadır. Uçucu yağın bileşiminde yüksek oranda α -pinen bulunmaktadır. Bunun yanı sıra *epi*-sedrol, α -terpenil asetat ve germakren D tespit edilmiştir (177). Servi uçucu yağının antimikrobiyal etkisi yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. Aromatik kokusu ve güzel tadı sayesinde gıda endüstrisinde ve parfümeride kullanımı bulunan servi uçucu yağının aynı zamanda ürünlerin raf ömrünün korunmasında kullanılabilecek doğal bir ajan olabileceği düşünülmektedir (178).

f. *Boswellia carterii* Roxb. ex Colebr. (Akgünlük) Uçucu Yağı

Akgünlük uçucu yağı, Burseraceae familyasının *Boswellia carterii* Roxb. ex Colebr. cinsine ait ağaçlardan elde edilmektedir. Ağaçların gövdesine atılan kesikler sayesinde kahverengi-turuncu renkli reçine oluşmaktadır. Bu reçinelerden buhar distilasyonu yolu ile akgünlük uçucu yağı elde edilmektedir. Afrika ve Arap Yarımadası'nda sıklıkla görülen *Boswellia* türlerinden elde edilen reçineler Antik Mısır'da dini ritüellerde kullanıldığı gibi yara iyileştirici ve böcek öldürücü olarak da kullanılmıştır. Birçok ülkede *Boswellia carterii* Birdw. ve *Boswellia serrata* L. reçine ekstrelerinin romatoid artrit, Crohn hastalığı ve bunlara benzer diğer enflamatuar hastalıklarda geleneksel kullanımı olduğu bilinmektedir. Kas ve kemik hastalıklarında (kireçlenme, romatizma, kas yorgunluğu ve katılığı) masaj yoluyla uygulanmaktadır.

Boswellia carterii Birdw.'e ait ekstresiyle yapılan çalışmada bitkinin boswellik asitlerce zengin olduğu, ayrıca diterpen ve triterpen yapsında bileşikler bulunduğu gözlenmiştir. Boswellik asitlerden 11-keto- β -boswellik asitin güçlü antienflamatuar etkiye sahip olduğu ve 5-lipoksigenaz enzimini inhibe ederek lökotrien biyosentezini inhibe ettiği keşfedilmiştir. Ayrıca boswellik asitlerin çeşitli kanser türlerinde etkili olabileceği bulunmuştur (179).

g. *Zingiber officinale* Rosc. (Zencefil) Uçucu Yağı

Zencefil uçucu yağı, Zingiberaceae familyasının *Zingiber officinale* Rosc. bitkisinin rizomlarının su buharı distilasyonu ile elde edilmektedir. *Zingiber officinale* rizomlarının ve bunlardan elde edilen uçucu yağın baharat olarak kullanımı olduğu gibi tıbbi kullanımı da mevcuttur. Zencefil ekstresi, Geleneksel Çin Tıbbi'nda soğuk algınlığı şikayetlerinde, kusmayı önlemede ve balgam söktürücü olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalar sonucu zencefilin geleneksel kullanımına uygun olarak tedaviye yardımcı olarak tercih edilebileceği kanıtlanmıştır. Zencefilin ayrıca antienflamatuar, antioksidan, antimikrobiyal ve antioksidan etkili olduğu bulunmuştur (180). Zencefil uçucu yağı, eklem iltihabında uygun bir taşıyıcı yağ içinde seyreltilerek masaj yoluyla uygulanır. Zencefil uçucu yağında başlıca seskiterpen yapısındaki zingiberen ve α -kurkumen bulunduğu gibi birbirinin izomeri olan neral ve geranial bileşikleri de uçucu yağda birlikte bulunmaktadır. Zencefil ekstresinde bulunan gingerol bileşiği ve zencefil uçucu yağı ile yapılan bir deneyde, gingerolun tek başına romatoid artritini yarattığı şikayetleri istenilen oranda gidermediği fakat gingerol ve zencefil uçucu yağının birlikte bulunduğu ürünlerin başarılı sonuç verdiği gözlenmiştir (181).

h. *Origanum majorana* L. (Mercanköşk) Uçucu Yağı

Akdeniz Bölgesi'ne özgü, Lamiaceae familyasına ait *Origanum majorana* L. bitkisinin yaprak ve çiçekli dallarının buhar distilasyonu ile elde edilen mercanköşk uçucu yağının antioksidan, antimikrobiyal, antienflamatuar, antikanser, hepatoprotektif etkili olduğu bulunmuştur. Kas ve eklem ağrılarını hafifletici etkisi

bulunmaktadır. Kaşıntı, akne, sivilce, egzama, sedef gibi cilt rahatsızlıklarında, hafif cilt yaralarında ve mantar enfeksiyonlarında yararlıdır. Mercanköşk bitkisinden elde edilen uçucu yağın bileşiminde monoterpen yapısındaki α -pinen, β -pinen, γ -terpinen, 1,8-sineol, geraniol gibi bileşikler tespit edilmiştir. Bunun dışında α -kubeben, longisiklen, β -karyofilen, α -kurkumen gibi seskiterpenler içermektedir (25).

i. *Juniperus communis* L. (Ardıç) Uçucu Yağı

Ardıç uçucu yağı, Cupressaceae familyasına ait *Juniperus communis* L. bitkisinin meyvelerinin buhar distilasyonu ile elde edilmektedir. Yapılan araştırmalar sonucu ardıç uçucu yağının antioksidan ve antimikrobiyal etkili olduğu tespit edilmiştir. Kas ve eklem ağrıları ile idrar yolları enfeksiyonu sonucu oluşan ağrının hafifletilmesi için kullanılır. *Juniperus communis* L.'den elde edilen uçucu yağın bileşiminde başlıca α -pinen, β -pinen, mirsen, sabinen ve limonen bulunmaktadır. Ardıç uçucu yağının tıbbi kullanımı dışında gıdaları tatlandırmak amacıyla da kullanılmaktadır (182).

j. *Chamaemelum nobile* (L.) All. (Romen papatyası) Uçucu Yağı

Chamaemelum nobile (L.) All. bitkisi Asteraceae familyasına ait bir bitkidir. Tıbbi etkileri dışında kozmetik ve parfümeri sektöründe de sıklıkla kullanılan bir bitkidir. Romen papatyası, halk arasında yara iyileştirici, sakinleştirici, sindirim sistemi üzerine rahatlatıcı etkileri sebebiyle tercih edilmektedir. Ayrıca gut gibi eklem hastalıklarında da kullanıldığı bildirilmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda Romen papatyasının antienflamatuvar, antiseptik ve antispazmodik etkili olduğu bulunmuştur. *Chamaemelum nobile* (L.) All. çiçeklerinin buhar distilasyonu ile elde edilen uçucu yağ, az miktarda kamazulen, anjelic asit, tiglik asit, farnesen, α -pinen ve nobilin içermektedir. Romen papatyasının uçucu yağı anti mikrobiyal, antioksidan ve insektisit etkilidir; akne ve egzama gibi cilt rahatsızlıklarında kullanılışı bulunmaktadır (183, 184).

2.4. Osteoartritte Kullanılan Hazır Preparatlar İçinde Yer Alan Kimyasal Bileşikler

Tez çalışmasına konu olan ve osteoartritte kullanılan hazır preparatlar bu başlık altında toplanmıştır.

2.4.1. Glukozamin

Glukozamin, suda çözünür bir amino monosakkarittir. Glukozamin bileşiği insan kıkırdağında yüksek miktarda bulunmaktadır (185). Glikozaminoglikan biyosentezi ve kıkırdak proteoglikanlarının üretimi için substrat görevi gören glukozamin, agreganların kıkırdağa kayganlık vermesinde rol oynamaktadır. Deneyler sonucunda glukozaminin OA'li kıkırdakta gen ekspresyonunu inhibe etmekte, bunu da MMP-3 mRNA'sının yukarı regülasyonunu azaltarak gerçekleştirmektedir. Glukozamin sülfatın glukozamin HCl'ye göre daha güçlü bir gen ekspresyonu inhibitörü olduğu keşfedilmiştir (79).

Birçok çalışma, glukozaminin çeşitli OA rahatsızlıklarında etkili olabileceğini söylerken bazı araştırmalar glukozaminin tek başına plasebo karşısında etkinliği olmadığını bildirmektedir (185).

2.4.2. Hyaluronik Asit

Hyaluronik asit, β -glikozidik bağlarla bağlı *D*-glukuronik asit ve *N*-asetil-*D*-glukozaminden meydana gelen bir glikozaminoglikandır. Temel yapısının defalarca tekrarlanması, hyaluronik asitin büyük molekül ağırlığına sahip bir polimer olarak tanımlanmasını sağlar. Hyaluronik asit, uzun hyaluronan zincirleri sayesinde yüksek miktarlardaki suyu tutabilme özelliğine sahiptir (186).

Hyaluronik asit tüm canlıların ekstraselüler matriksinde bulunan bir bileşiktir. Yapılan deneyler sonucunda OA'lı hastaların eklemlerinde hyaluronik asit konsantrasyonunun azaldığı gözlenmiştir. OA tedavisinde hyaluronik asit, hem yerine koyma amacıyla hem de eklemler arası kayganlığı artırmak için

kullanılmaktadır. Oral yoldan absorpsiyonu düşük olduğu için genellikle intraartiküler yolla hastaya verilmektedir (187).

2.4.3. Kondroitin

Kondroitin, N-asetilgalaktozamin ile glukuronik asitin birleşmesiyle oluşur (188). Kondroitin, bağ dokularındaki hücre dışı proteazları inhibe eder, sinoviyal sıvının viskozitesini artırır ve kemiklerdeki onarım sürecini hızlandırır. Yapılan çalışmalarda kondroitin sülfatın proteoglikan üretimini artırabileceği ve sitokin üretimini azaltabileceği bulunmuştur. Tüm bu etkiler kondroitin sülfatın OA tedavisinde yer alabileceğini göstermektedir (189).

2.4.4. Metilsülfonilmetan (MSM)

Doğal bir organosülfür bileşiği olan metilsülfonilmetan, dimetil sülfon, organik sülfür, kristalin dimetil sülfoksit gibi farklı isimlerle de bilinmektedir. MSM'nin doğal sentezi deniz mikroorganizmaları tarafından başlatılır ve kükürt döngüsü içerisinde devam etmektedir. Yapılan çalışmalarda MSM'nin antiinflamatuvar ve antioksidan etkili olduğu gözlenmiştir. MSM'nin sitokin ekspresyonunda bir azalma yaratarak antiinflamatuvar etki sağladığı bulunmuştur. Romatoid artritli sıçanlar üzerinde yapılan bir deneyde MSM'nin C-reaktif proteinini etkili bir şekilde azalttığı gözlenmiştir (190).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Deney Materyalleri

3.1.1. Bitkisel Materyal

Deneyde kullanılan Lamiaceae familyasına ait bitkiler Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu'nda kayıt altına alınmıştır. Bitkilerin toplandığı yer, toplanma tarihi ve herbaryum kayıt numaraları aşağıdaki tablodaki gibidir:

Tablo 3.1. Deneyde kullanılan Lamiaceae familyasına ait bitkilerin toplandığı yer, toplanma tarihi ve herbaryum numaraları.

Bitki Adı	Toplandığı Yer	Toplama Tarihi	Herbaryum Numarası
<i>Ajuga chamaepitys</i> (L.) Schreber	Hacettepe Üniversitesi Beytepe Yerleşkesi	07/06/2019	HUEF20029
<i>Lamium purpureum</i> L.	Hacettepe Üniversitesi Beytepe Yerleşkesi	15/05/2019	HUEF20026
<i>Phlomis pungens</i> Willd.	Hacettepe Üniversitesi Beytepe Yerleşkesi	24/05/2019	HUEF20034
<i>Salvia cryptantha</i> Montbret & Aucher Ex Benth	Hacettepe Üniversitesi Beytepe Yerleşkesi	16/05/2019	HUEF20028
<i>Scutellaria orientalis</i> L.	Hacettepe Üniversitesi Beytepe Yerleşkesi	28/09/2020	HUEF20016
<i>Sideritis montana</i> L.	Hacettepe Üniversitesi Beytepe Yerleşkesi	07/06/2019	HUEF20031
<i>Stachys annua</i> (L.) L.	Hacettepe Üniversitesi Beytepe Yerleşkesi	16/05/2019	HUEF20037
<i>Teucrium chamaedrys</i> L.	Hacettepe Üniversitesi Beytepe Yerleşkesi	06/06/2019	HUEF20033
<i>Thymus longicaulis</i> C. Presl.	Hacettepe Üniversitesi Beytepe Yerleşkesi	07/06/2019	HUEF20032

Abelmoschus esculentus L. (Bamya) tohumları satın alınmıştır.

3.1.2. Uçucu Yağlar

Aşağıdaki tabloda adları ve elde edildikleri bitkiler verilen uçucu yağlar Phytoil® firmasından temin edilmiştir.

Tablo 3.2. Deneyde kullanılan uçucu yağlar ve elde edildiği bitkiler.

Uçucu Yağlar	Elde Edildiği Bitki
Okaliptus uçucu yağı	<i>Eucalyptus radiata</i> Sieber ex DC.
Kekik uçucu yağı	<i>Thymus vulgaris</i> L.
Niaouli uçucu yağı	<i>Melaleuca viridiflora</i> Sol. ex Gaertn
Limon uçucu yağı	<i>Citrus limon</i> (L.) Burm.f.
Servi uçucu yağı	<i>Cupressus sempervirens</i> L.
Akgünlük uçucu yağı	<i>Boswellia carterii</i> Birdw.
Zencefil uçucu yağı	<i>Zingiber officinale</i> Rosc.
Mercanköşk uçucu yağı	<i>Origanum majorana</i> L.
Ardıç uçucu yağı	<i>Juniperus communis</i> L.
Romen papatyası uçucu yağı	<i>Chamaemelum nobile</i> (L.) All.

3.1.3. Farmasötik Formdaki Ürünler

Osteobi-flex® ve Glukorax® ürünleri Ankara'da bir eczaneden temin edilmiştir.

3.2. Kimyasal Maddeler

3.2.1. Solvanlar

Distile su, metil alkol (İsolab), etilasetat (İsolab), kloroform (İsolab), n-hekzan (İsolab).

3.2.2. MMP-3 Enzimi

MMP-3 enzimi (Abcam-ab139439), MMP substratı (Abcam- ab139439), MMP-3 inhibitörü (Abcam- ab139439), kolorimetrik deney tamponu (Abcam-ab139439).

3.2.3. Revelatör

Vanilin/H₂SO₄: Vanilinin derişik sülfürik asitteki %1'lik çözeltisi.

3.3. Alet ve Gereçler

Hassas Terazı: Sartorius TE2141S

Mono Distile Saf Su Cihazı: Gesellschaft Für Labortechnik (GFL) 2004

Rotavapor: BÜCHI Rotavapor R-200 (Vakum pompası V-700, V-500, Vakum kontrol sistemi V-800, Geri çeviren soğutucu F-105, Isıtıcı banyo B-490

Ultrasonik Su Banyosu: Transsonic 570

Liyofilizatör: Martin Christ Alpha 1-2 LDplus

İTK Plağı: Merck Silika Gel 60 F254 Aluminium Sheets 20x20 cm

Kromatografi Tankı: Camag (cam küvet, 22x23x8 cm)

Isıtıcı Tabla: Camag TLC Plate Heater

UV Lamba: Camag

-80°C Derin dondurucu: Nuve DF290

Etüv: Elektro Mag M 5040

UV Spektrofotometre ve Mikroplaka Okuyucu: BIO-TEK, µQuant (MXQ 200)

3.4. Bitkilerin MMP-3 Enzim İnhibitörü Aktivite Deneyleri İçin Hazırlanması

Kirliliklerden arındırma: Öncelikle toplanan bitkilerin toprak üstü kısımları ayrılmış ve toz, toprak, farklı bitki kalıntısı gibi kontaminasyonlardan arındırılmıştır.

Öğütme: Gölgede kurutulan ve kirliliklerinden arındırılan 9 Lamiaceae türü, ekstraksiyon verimini artırmak için elektrikli bir öğütücü yardımıyla ince toz haline

getirilmiştir. Toz edilmiş materyal, deney boyunca bozunmaya maruz kalmadan saklanması için ağzı sıkı kapalı kaplarda, serin bir ortamda muhafaza edilmiştir.

Abelmoschus esculentus tohumlarını ekstraksiyona hazırlamak için tohumlar, elektrikli değirmen yardımıyla küçük partiküllere ayrılmıştır.

3.5. MMP-3 Enzim İnhibitörü Aktivite Deneylei İçin Bitki Ekstrelerinin Hazırlanması

Ajuga chamaepitys, *Lamium purpureum*, *Phlomis pungens*, *Salvia cryptantha*, *Scutellaria orientalis*, *Sideritis montana*, *Stachys annua*, *Teucrium chamaedrys* ve *Thymus longicaulis* bitkilerinin toz edilmiş toprak üstü kısımları ve *Abelmoschus esculentus* tohumları toz edildikten sonra her biri 10 gram olacak şekilde tartılmıştır. Toz droglar 50'şer mL metanol ile 40°C'lık su banyosunda 6 kere ekstre edilmiştir. Rotavapor yardımıyla çözücüsü uzaklaştırılan ekstrere liyofilizatörde kuru toz haline getirilmiştir.

3.6. Farmasötik Formdaki Ürünlerin MMP-3 Enzim İnhibitörü Aktivite Deneylei İçin Hazırlanması

Toz etme: Alınan ürünlerden birer tablet alınıp tartıldıktan sonra tabletler cam havan yardımıyla toz edilmiştir.

3.7. MMP-3 Enzim İnhibitörü Aktivite Deneylei İçin Uçucu Yağların Hazırlanması

Denyde kullanılan *Eucalyptus radiata*, *Thymus vulgaris*, *Melaleuca viridiflora*, *Citrus limon*, *Cupressus sempervirens*, *Boswellia carterii*, *Zingiber officinale*, *Origanum majorana*, *Juniperus communis* ve *Chamaemelum nobile* uçucu yağları için herhangi bir ön çalışma yapılmamıştır; uçucu yağlar doğrudan, 100 µg/mL, 200 µg/mL, 400 µg/mL ve 800 µg/mL'lik konsantrasyonlarda metanol ile dilüe edilerek hazırlanmıştır.

3.8. Matriks Metalloproteinaz-3 Enzim İnhibitör Aktivite Çalışması

Örneklerin enzim aktivitesini tayin etmek amacıyla kolorimetrik deney kiti kullanılmıştır. Kit bileşenleri aşağıdaki gibidir:

- Mikroplaka (96'lık)

- MMP-3 enzimi

-MMP inhibitörü (Dimetil sülfoksitte çözünmüş N-izobütil-N-(4-metoksifenilsülfonil)-glisil hidroksamik)

- MMP substratı (Dimetil sülfoksitte çözünmüş (Ac-PLG-[2-merkapt-4-metil-pentanoil]-LG-OEt)

- Kolorimetrik deney tamponu

-80°C saklanan kit bileşenleri, çalışmaya başlamadan önce oda sıcaklığına getirilmiştir. Öncelikle MMP-3 inhibitörü, deney tamponuyla 1/200 oranında dilüe edilmiş ve reaksiyon sıcaklığı olan 37°C 'ye getirilmiştir. MMP-3 substratı da deney tamponuyla 1/25 oranında dilüe edilmiş ve 37°C getirilmiştir. MMP-3 enzimi ise 1/100 oranında deney tamponuyla dilüe edilmiştir. Her kuyucuk için 20 µL gereklidir. Hazırlanan çözelti deneyden kısa bir süre önce reaksiyon sıcaklığına (37°C) getirilmiştir. Çözeltiler deneye uygun bir şekilde hazırlandıktan sonra kuyucukların bulunduğu plaka, 37°C'ye ısıtılmış ve aşağıdaki tabloya göre kuyucuklara pipetleme yapılmıştır.

Tablo 3.3. MMP-3 kitinde pipetleme yapılacak kuyucuklar için hazırlanan şablon.

	Tampon	MMP-3 Enzimi	İnhibitör	Substrat	Toplam Hacim
Kör	90 µL	0 µL	0 µL	10 µL	100 µL
Kontrol	70 µL	20 µL	0 µL	10 µL	100 µL
MMP İnhibitör	50 µL	20 µL	20 µL	10 µL	100 µL
Test İnhibitör	X µL	20 µL	Y µL	10 µL	100 µL

Kontrole, MMP-3 inhibitörüne ve test inhibitörüne 20 µL MMP-3 enzimi eklenmiştir. Köre ait kuyucuğa enzim eklenmemiştir. Sadece MMP-3 inhibitör kuyucuğuna 20 µL MMP-3 inhibitörü eklenmiştir. Geri kalan kuyucuklara etkisini araştırdığımız ve tampon çözeltisiyle dilüe edilmiş olan 50 µg/mL, 100 µg/mL, 200 µg/mL, 400 µg/mL ve 800 µg/mL'lik konsantrasyonlardaki bitki ekstraları yani test inhibitörleri konulmuştur. Pipetlemesi tamamlanan plaka, enzim-inhibitör etkileşmesini sağlamak için 37°C'de 30-60 dakika boyunca inkübe edilmiştir. Son olarak kuyucuklara 10 µL MMP-3 substratı eklenerek reaksiyon başlatılmıştır. Birer dakika aralıklarla, 412 nm'de mikropilaka okuyucusu yardımıyla analiz edilmiştir. Elde edilen absorbans değerlerine göre her bitki için % inhibisyon değeri, aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır.

$$\% \text{ İnhibisyon} = ((\text{Abs}_{\text{kontrol}} - \text{Abs}_{\text{numune}}) / \text{Abs}_{\text{kontrol}}) \times 100$$

3.8.1. Kullanılan Programlar

Mikropilaka okuyucudan alınan absorbans değerleri K Junior yardımıyla bilgisayar ortamına aktarılmıştır.

3.9. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) Çalışmaları

Ajuga chamaepitys, *Lamium purpureum*, *Phlomis pungens*, *Salvia cryptantha*, *Scutellaria orientalis*, *Sideritis montana*, *Stachys annua*, *Teucrium chamaedrys* ve *Thymus longicaulis* bitkilerine ait ekstraların içerik kontrollerini sağlamak adına bu bitkiler için ince tabaka kromatografisi (İTK) yapılmıştır. İTK sisteminde sabit faz olarak normal faz silika jel kaplı alüminyum hazır plaklar kullanılmıştır. Start alanında, aralıkları eşit 9 nokta belirlenmiştir. Bu noktalara plağın alt ucundan 1 cm yukarıda olacak şekilde bahsi geçen 9 bitki ekstresinin tatbiki yapılmıştır. Pastör pipeti yardımıyla yapılan işaretlemelerin ardından plak, 3 farklı solvan sistemine konulmuştur. Bunlar: 100: 17: 13 (etilasetat: metanol: su), 80: 20: 2 (kloroform: metanol: su) ve 61: 32: 7 (kloroform: metanol: su)'dir.

Yaklaşık 10 cm'ye yakın sürüklenen lekelerin belirlenmesi için vanilin/H₂SO₄ çözeltilisinin %1'lik derişimi, plaklara püskürtülmüştür ve 110°C 'lik tablada birkaç dakika ısıtılmıştır. Renkleri belli olan lekeler, 254 nm ve 366 nm şiddetindeki ultraviyole lambası altında incelenmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Matriks Metalloproteinaz-3 Enzim İnhibitör Aktivite Çalışmasına Ait Bulgular

Araştırmamızın konusu olan Lamiaceae familyasına ait olan *Ajuga chamaepitys*, *Lamium purpureum*, *Phlomis pungens*, *Salvia cryptantha*, *Scutellaria orientalis*, *Sideritis montana*, *Stachys annua*, *Teucrium chamaedrys* ve *Thymus longicaulis* bitkilerinin topraküstü kısımlarından hazırlanan metanollü ekstralarının osteoartrit karşı etkilerini tespit etmek amacıyla MMP-3 inhibitör aktiviteleri nicel olarak ölçülmüştür. Bu 9 bitkinin yanı sıra halk arasında OA tedavisinde kullanıldığı bilinen *Abelmoschus esculentus* (Bamya) bitkisinin tohumlarının metanollü ve n-hekzanlı ekstralarının MMP-3 inhibitör aktivite çalışması da yapılmıştır. Yine OA tedavisinde kullanılan *Eucalyptus radiata* (Okaliptus), *Thymus vulgaris* (Kekik), *Melaleuca viridiflora* (Niaouli), *Citrus limon* (Limon), *Cupressus sempervirens* (Servi), *Boswellia carterii* (Akgünlük), *Zingiber officinale* (Zencefil), *Origanum majorana* (Mercanköşk), *Juniperus communis* (Ardıç) ve *Chamaemelum nobile* (L.) All. (Romen papatyası) bitkilerine ait uçucu yağların metanollü çözeltilerinin MMP-3 inhibitör aktiviteleri tayin edilmiştir. Bitkisel ürünlerin dışında OA tedavisinde kullanılan iki adet ticari ürünün (Osteobi-flex® ve Glukorax®) MMP-3 inhibitör aktiviteleri ölçülerek çalışmanın ana konusu olan bitki ekstraları ve uçucu yağlarla mukayesesi sağlanmıştır.

4.1.1. Lamiaceae Familyasına Ait Bitkilerin MMP-3 İnhibitör Aktivite Tayini

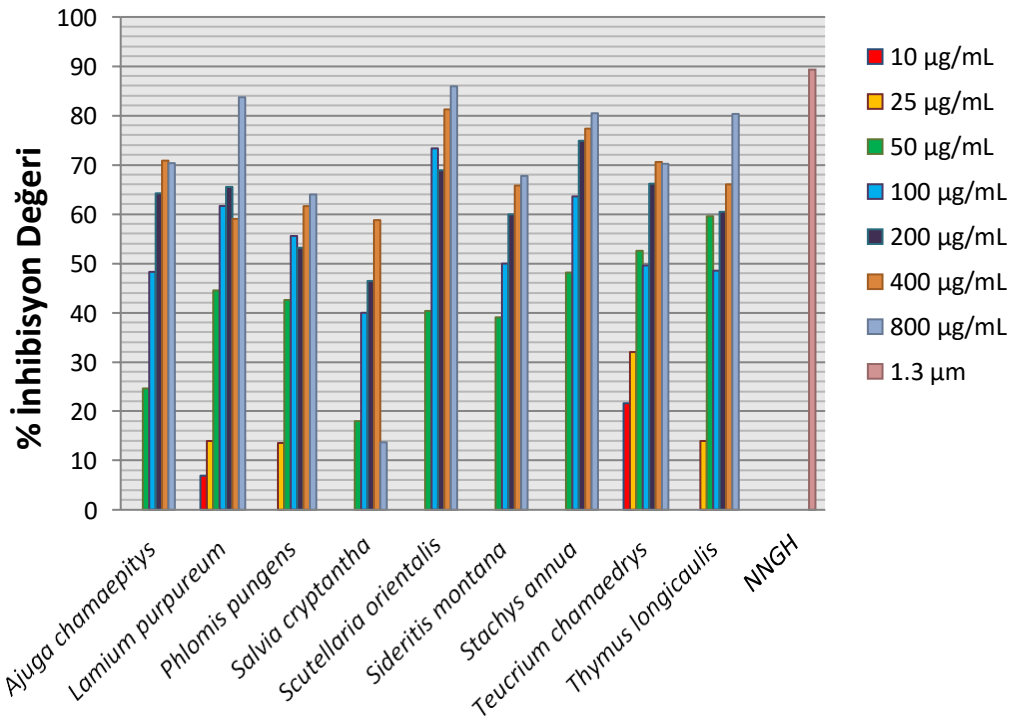
Ajuga chamaepitys, *Lamium purpureum*, *Phlomis pungens*, *Salvia cryptantha*, *Sideritis montana*, *Stachys annua*, *Teucrium chamaedrys* ve *Thymus longicaulis* bitkilerinin topraküstü kısımlarının metanollü ekstralarından hareketle 50 µg/mL, 100 µg/mL, 200 µg/mL, 400 µg/mL ve 800 µg/mL'lik 5 farklı konsantrasyon hazırlanmıştır. Her bir konsantrasyon için MMP-3 inhibitör etki ölçümü yapılmıştır ve kitin kendi inhibitörü olan N-izobütil-N-(4-metoksifenilsülfonil)-glisil hidroksamik asit (NNGH) ile kıyaslanmıştır. En az % 50'nin

üzerinde inhibisyon gösterenlerin IC₅₀ değerlerini hesaplayabilmek için 10 µg/mL ve 25 µg/mL konsantrasyonlardaki inhibisyon değerleri de tespit edilmiştir.

Tablo 4.1. Lamiaceae bitkilerinin topraküstü kısımlarının metanollü ekstrelerine ait MMP-3 enzim inhibisyonu yüzdeleri ve standart sapma değerleri.

Bitkiler	% İnhibisyon							
	10 µg/mL	25 µg/mL	50 µg/mL	100 µg/mL	200 µg/mL	400 µg/mL	800 µg/mL	1.3 µM
<i>Ajuga chamaepitys</i>			24.6 ±0.42	48.2 ±0.05	64.2 ±0.04	70.9 ±0.05	70.3 ±0.03	
<i>Lamium purpureum</i>	7±0.01	14±0.05	44.5 ±0.03	61.6 ±0.01	65.5 ±0.05	59 ±0.03	83.7 ±0.02	
<i>Phlomis pungens</i>		13.6 ±0.00	42.6 ±0.04	55.5 ±0.01	53.2 ±0.01	61.6 ±0.003	64 ±0.05	
<i>Salvia cryptantha</i>			18 ±0.09	39.9 ±0.10	46.4 ±0.01	58.8 ±0.03	13.7 ±0.08	
<i>Scutellaria orientalis</i>			40.3 ±0.53	73.3 ±0.02	68.9 ±0.04	81.3 ±0.03	85.9 ±0.003	
<i>Sideritis montana</i>			39 ±0.01	49.9 ±0.004	59.9 ±0.02	65.8 ±0.02	67.8 ±0.01	
<i>Stachys annua</i>			48.1 ±0.05	63.6 ±0.06	74.9 ±0.03	77.4 ±0.001	80.5 ±0.06	
<i>Teucrium chamaedrys</i>	21.6 ±0.002	32 ±0.01	52.5 ±0.406	49.6 ±0.03	66.2 ±0.03	70.6 ±0.01	70.2 ±0.01	
<i>Thymus longicaulis</i>		14±0.02	59.6 ±0.14	48.5 ±0.001	60.5 ±0.04	66.0 ±0.01	80.4 ±0.003	
NNGH								89.3

Yapılan araştırmalar sonucunda *Lamium purpureum*, *Phlomis pungens*, *Teucrium chamaedrys* ve *Thymus longicaulis* bitki ekstrelerinin seçilen en düşük konsantrasyonda dahi (50 µg/mL) MMP-3 inhibitör etkilerinin %50'den daha yüksek olması nedeniyle IC₅₀ değerini hesaplayabilmek amacıyla, bu ekstreler için 10 µg/mL ve 25 µg/mL gibi daha düşük konsantrasyonlar da denenmiştir.



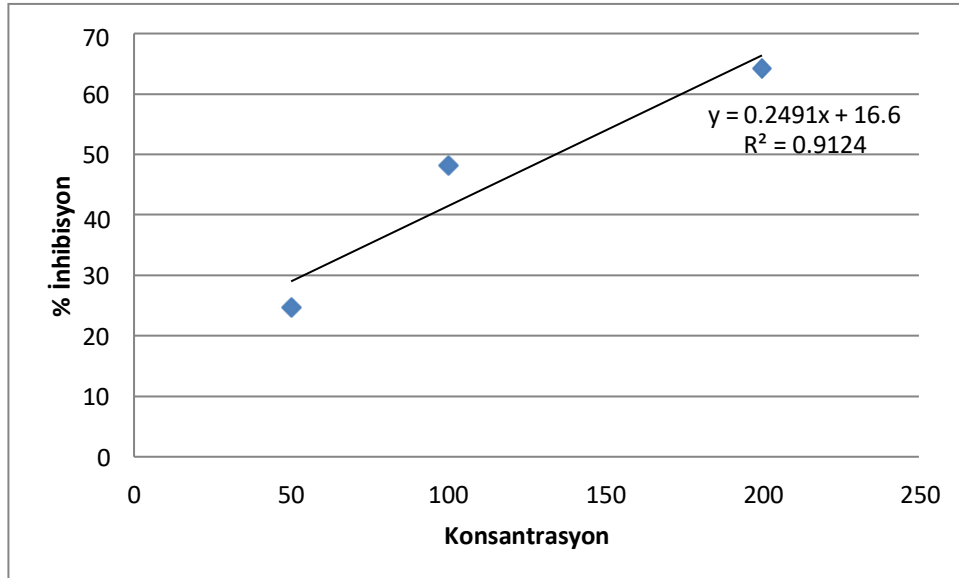
Grafik 4.1. Lamiaceae bitkilerinin topraküstü kısımlarının metanollü ekstralarının MMP-3 enzim inhibisyonu yüzdelerine ait grafik.

Ajuga chamaepitys, *Lamium purpureum*, *Phlomis pungens*, *Salvia cryptantha*, *Scutellaria orientalis*, *Sideritis montana*, *Stachys annua*, *Teucrium chamaedrys* ve *Thymus longicaulis* bitkileri için enzimin %50'sini inhibe eden konsantrasyon değeri olan IC₅₀ değerleri hesaplanmıştır.

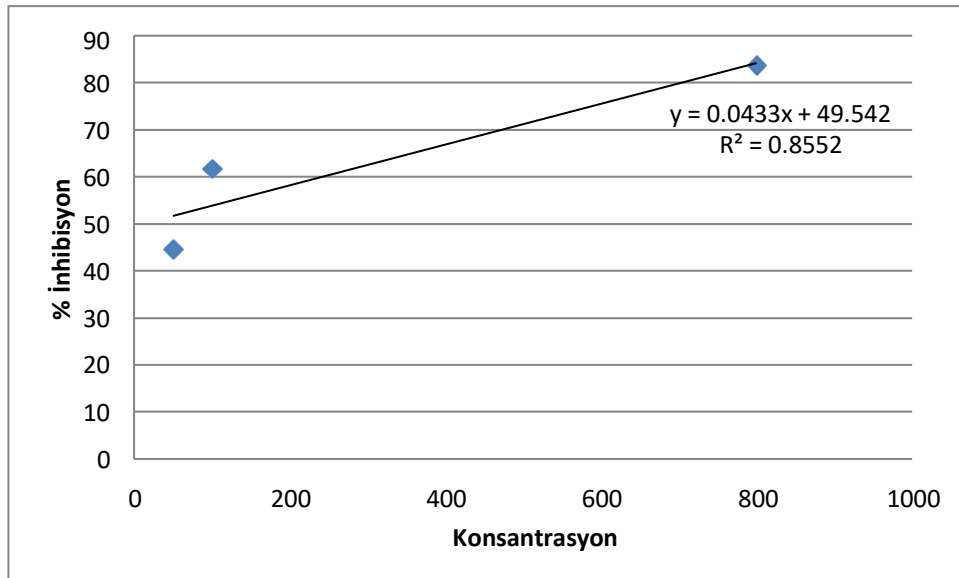
Tablo 4.2. Lamiaceae bitkilerinin topraküstü kısımlarının metanollü ekstralarına ait IC₅₀ değerleri.

Bitkiler	IC ₅₀ Değeri (µg/mL)
<i>Ajuga chamaepitys</i>	134,08 µg/mL
<i>Lamium purpureum</i>	10,58 µg/mL
<i>Phlomis pungens</i>	170,37 µg/mL
<i>Salvia cryptantha</i>	259,14 µg/mL
<i>Scutellaria orientalis</i>	3,11 µg/mL
<i>Sideritis montana</i>	135,06 µg/mL
<i>Stachys annua</i>	37,48 µg/mL
<i>Teucrium chamaedrys</i>	47,16 µg/mL
<i>Thymus longicaulis</i>	40,22 µg/mL

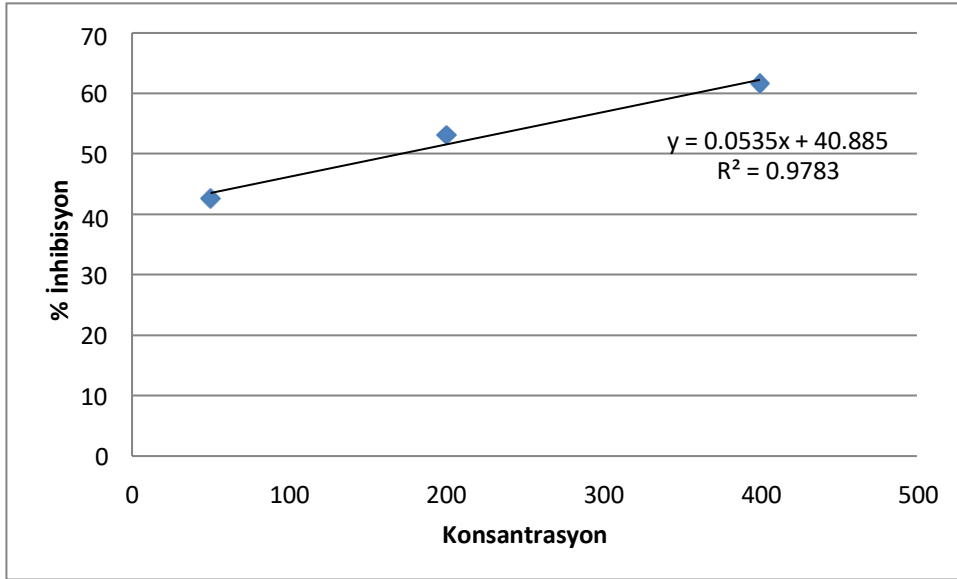
IC₅₀ değerlerinin hesaplandığı kalibrasyon eğrileri aşağıdaki gibidir:



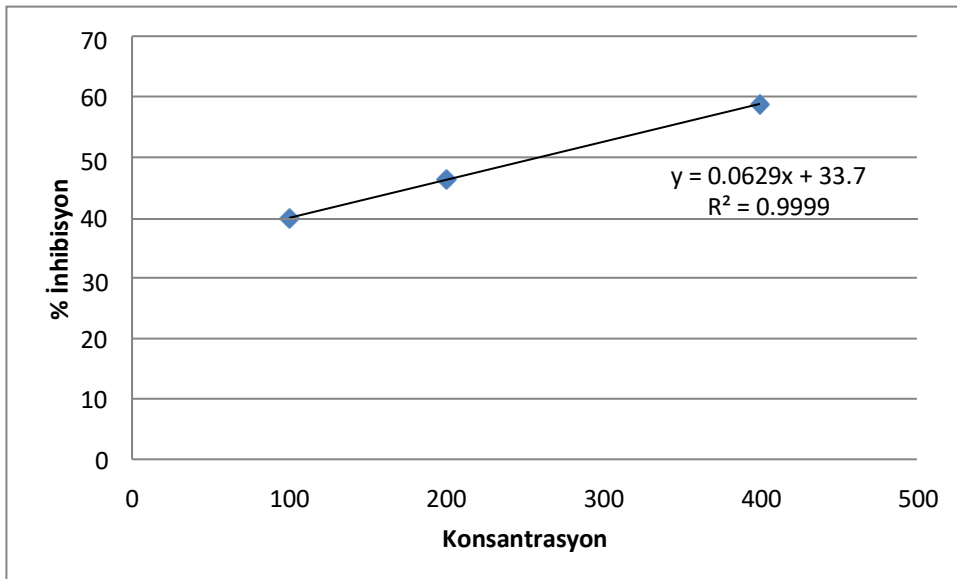
Grafik 4.2. *Ajuga chamaepitys*'in topraküstü kısımlarının metanollü ekstresine ait kalibrasyon eğrisi.



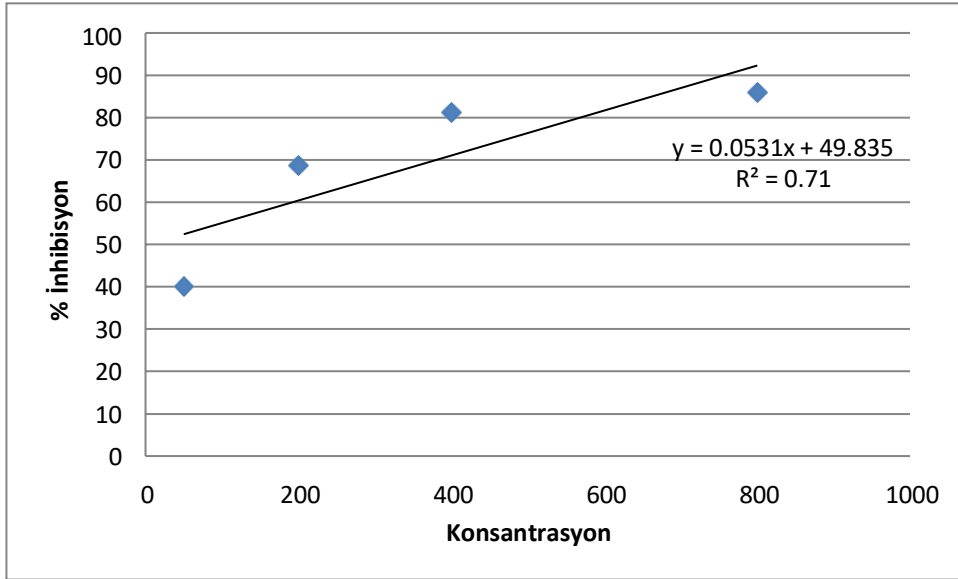
Grafik 4.3. *Lamium purpureum*'un topraküstü kısımlarının metanollü ekstresine ait kalibrasyon eğrisi.



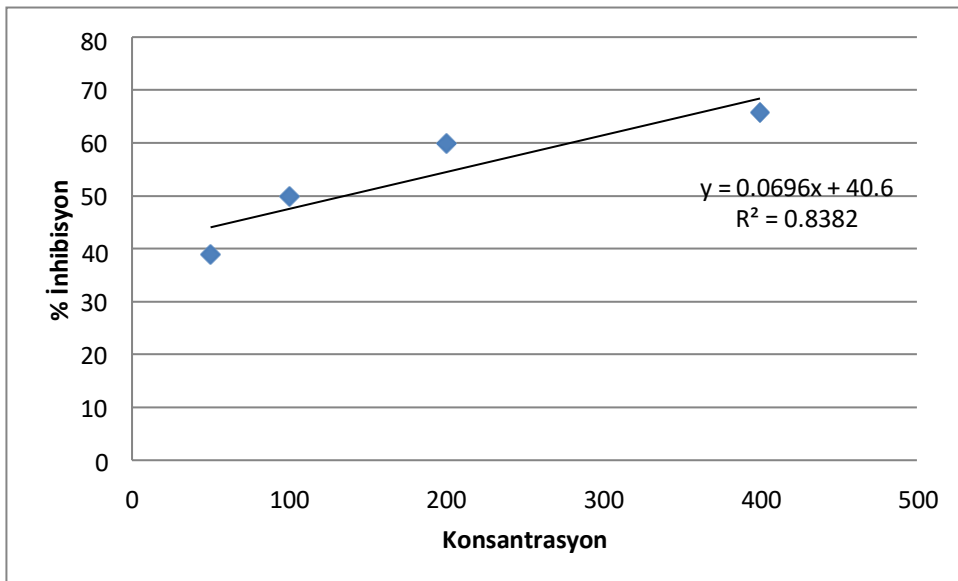
Grafik 4.4. *Phlomis pungens*'in topraküstü kısımlarının metanollü ekstresine ait kalibrasyon eğrisi.



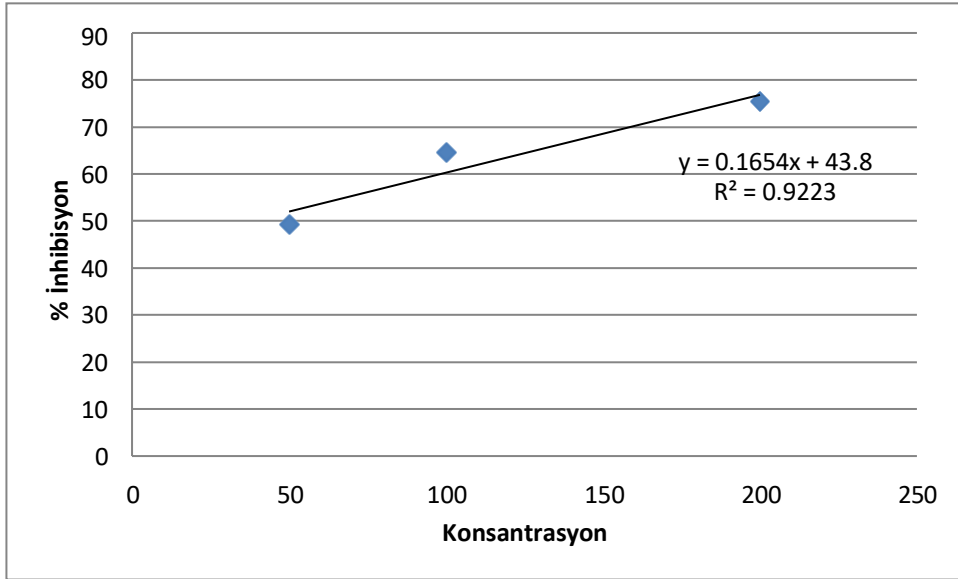
Grafik 4.5. *Salvia cryptantha*'nın topraküstü kısımlarının metanollü ekstresine ait kalibrasyon eğrisi.



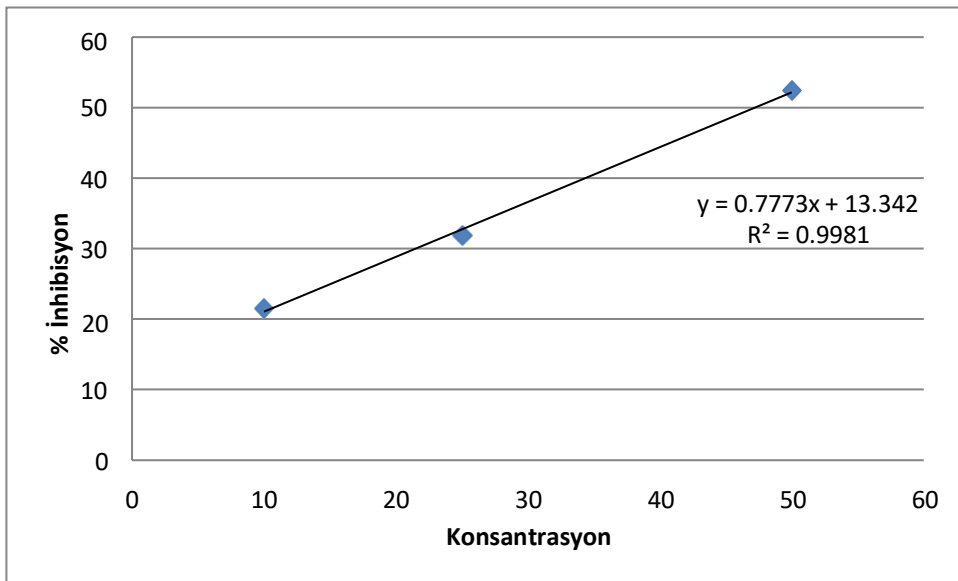
Grafik 4.6. *Scutellaria orientalis*'in topraküstü kısımlarının metanollü ekstresine ait kalibrasyon eğrisi.



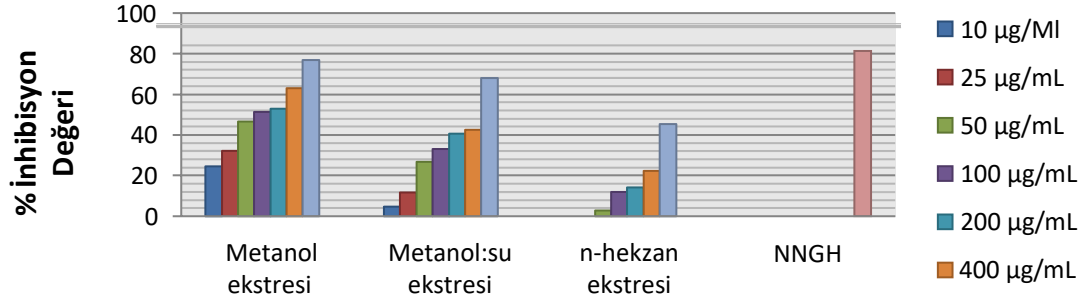
Grafik 4.7. *Sideritis montana*'nın topraküstü kısımlarının metanollü ekstresine ait kalibrasyon eğrisi.



Grafik 4.8. *Stachys annua*'nın topraküstü kısımlarının metanollü ekstresine ait kalibrasyon eğrisi.



Grafik 4.9. *Teucrium chamaedrys*'in topraküstü kısımlarının metanollü ekstresine ait kalibrasyon eğrisi.



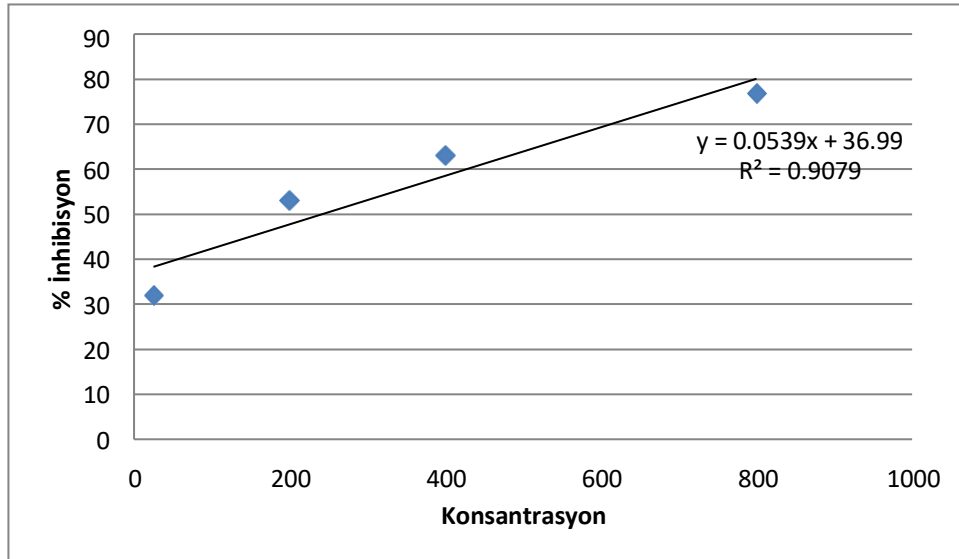
Grafik 4.11. *Abelsonmoschus esculentus* tohum ekstralarının MMP-3 enzim inhibisyonu yüzdelerine ait grafik.

Abelsonmoschus esculentus tohumlarına ait ekstralarla yapılan inhibisyon çalışmalarından yola çıkılarak 3 farklı solvanda hazırlanan ekstralar için IC₅₀ değerleri hesaplanmıştır.

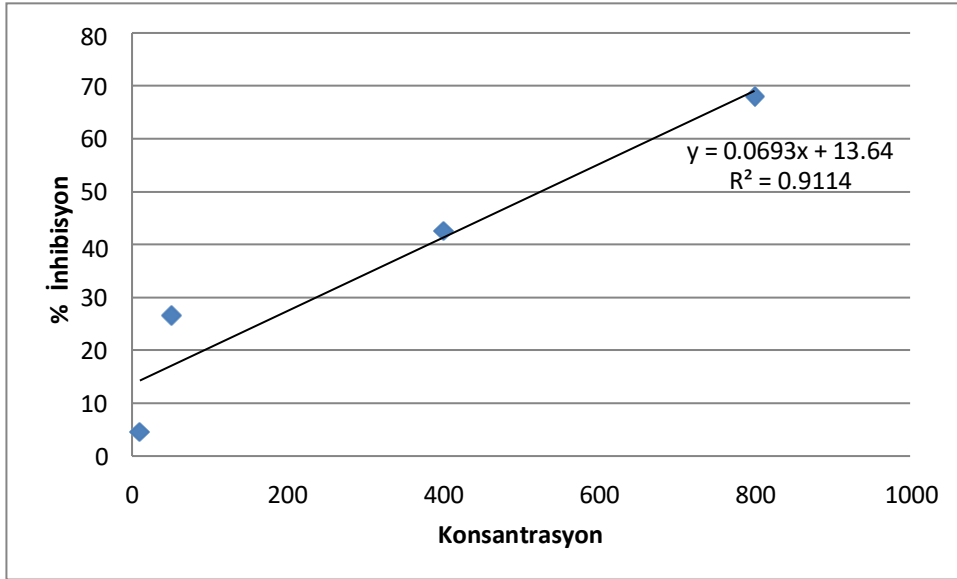
Tablo 4.4. *Abelsonmoschus esculentus* tohum ekstralarına ait IC₅₀ değerleri.

Ekstre Türü	IC ₅₀ Değeri (µg/mL)
Metanol ekstresi	241,37 µg/mL
Metanol:su ekstresi (70:30)	524,67 µg/mL
n-hekzan ekstresi	897,99 µg/mL

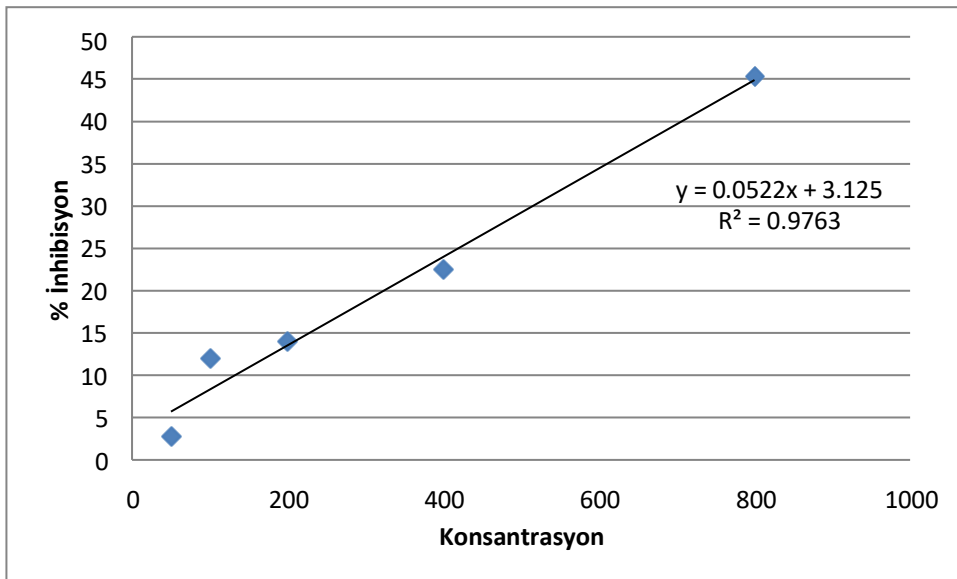
IC₅₀ değerlerinin hesaplandığı kalibrasyon eğrileri aşağıdaki gibidir:



Grafik 4.12. *Abelsonmoschus esculentus* tohumlarının metanollü ekstrasına ait kalibrasyon eğrisi.



Grafik 4.13. *Abelmoschus esculentus* tohumlarının metanol:su (70:30) ekstresine ait kalibrasyon eğrisi.



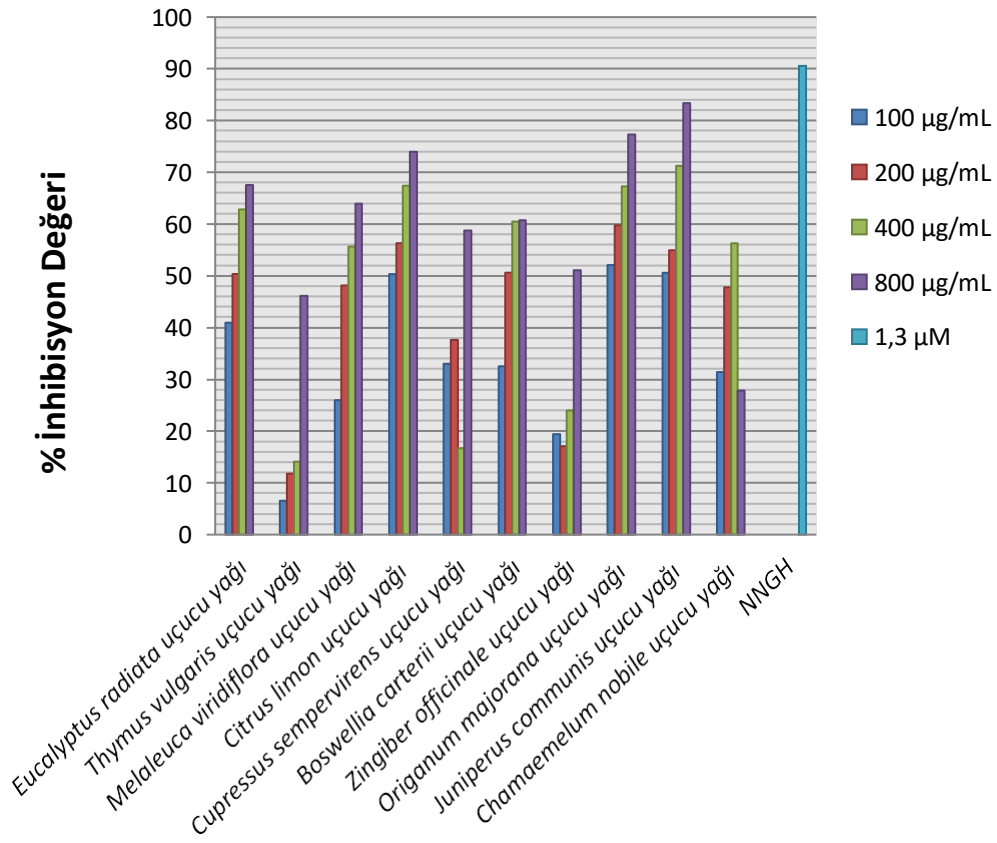
Grafik 4.14. *Abelmoschus esculentus* tohumlarının n-hekzan ekstresine ait kalibrasyon eğrisi.

4.1.3. Bazı Uçucu Yağların MMP-3 Enzim İnhibitör Aktivite Tayini

OA tedavisinde kullanılan *Eucalyptus radiata* (Okalıptus), *Thymus vulgaris* (Kekik), *Melaleuca viridiflora* (Niaouli), *Citrus limon* (Limon), *Cupressus sempervirens* (Servi), *Boswellia carterii* (Akgünlük), *Zingiber officinale* (Zencefil), *Origanum majorana* (Mercanköşk), *Juniperus communis* (Ardıç) ve *Chamaemelum nobile* (Romen papatyası) uçucu yağlarından 100 µg/mL, 200 µg/mL, 400 µg/mL ve 800 µg/mL'lik 4 farklı konsantrasyonda, metanol ile dilüsyonları hazırlanmıştır. Her bir konsantrasyon için MMP-3 inhibisyon yüzdesi hesaplanmış olup kitin kendi inhibitörü olan NNGH ile karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.5. Uçucu yağlara ait MMP-3 enzim inhibisyon yüzdeleri ve standart sapma değerleri.

Uçucu yağlar	% İnhibisyon				
	100 µg/mL	200 µg/mL	400 µg/mL	800 µg/mL	1.3 µM
<i>Eucalyptus radiata</i> uçucu yağı	40.9 ±0.01	50.3 ±0.01	62.8 ±0.03	67.6 ±0.01	
<i>Thymus vulgaris</i> uçucu yağı	6.5 ±0.003	11.7 ±0.01	14.1 ±0.02	46.1 ±0.04	
<i>Melaleuca viridiflora</i> uçucu yağı	26 ±0.12	48.1 ±0.03	55.7 ±0.01	64 ±0.12	
<i>Citrus limon</i> uçucu yağı	50.3 ±0.05	56.3 ±0.01	67.4 ±0.06	74 ±0.05	
<i>Cupressus sempervirens</i> uçucu yağı	33 ±0.02	37.6 ±0.15	16.7 ±0.17	58.8 ±0.10	
<i>Boswellia carterii</i> uçucu yağı	32.5 ±0.04	50.6 ±0.003	60.5 ±0.02	60.7 ±0.03	
<i>Zingiber officinale</i> uçucu yağı	19.4 ±0.01	17.1 ±0.02	24 ±0.08	51.1 ±0.05	
<i>Origanum majorana</i> uçucu yağı	52.1 ±0.03	59.7 ±0.01	67.3 ±0.01	77.3 ±0.01	
<i>Juniperus communis</i> uçucu yağı	50.6 ±0.02	54.9 ±0.02	71.2 ±0.01	83.4 ±0.01	
<i>Chamaemelum nobile</i> uçucu yağı	31.4 ±0.13	47.7 ±0.01	56.3 ±0.01	27.8 ±0.15	
NNGH					90.6



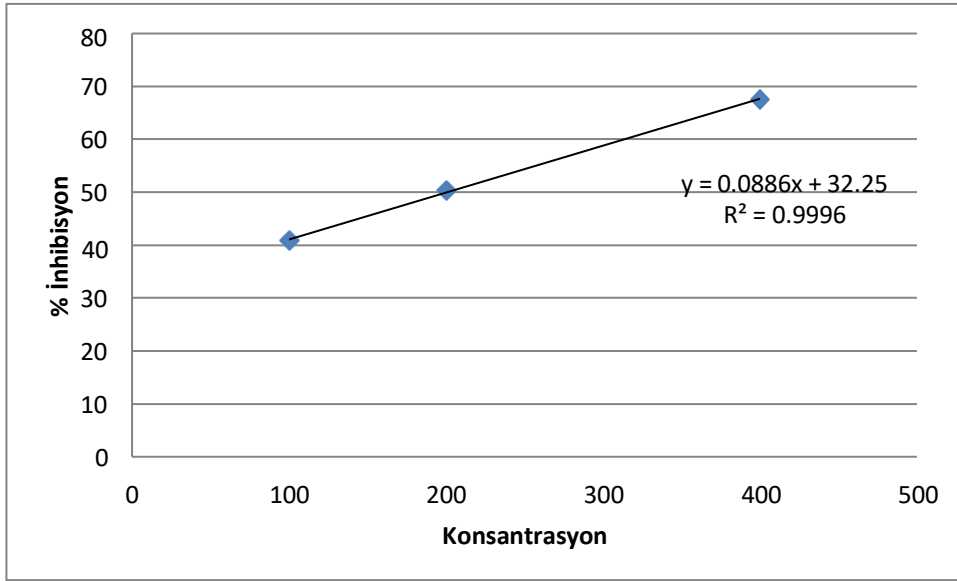
Grafik 4.15. Uçucu yağların MMP-3 enzim inhibisyonu yüzdelerine ait grafik.

Uçucu yağların yüzde inhibisyon değerlerinden hareketle her bir yağ için IC₅₀ değerleri hesaplanmıştır. Bu değerler aşağıdaki gibidir:

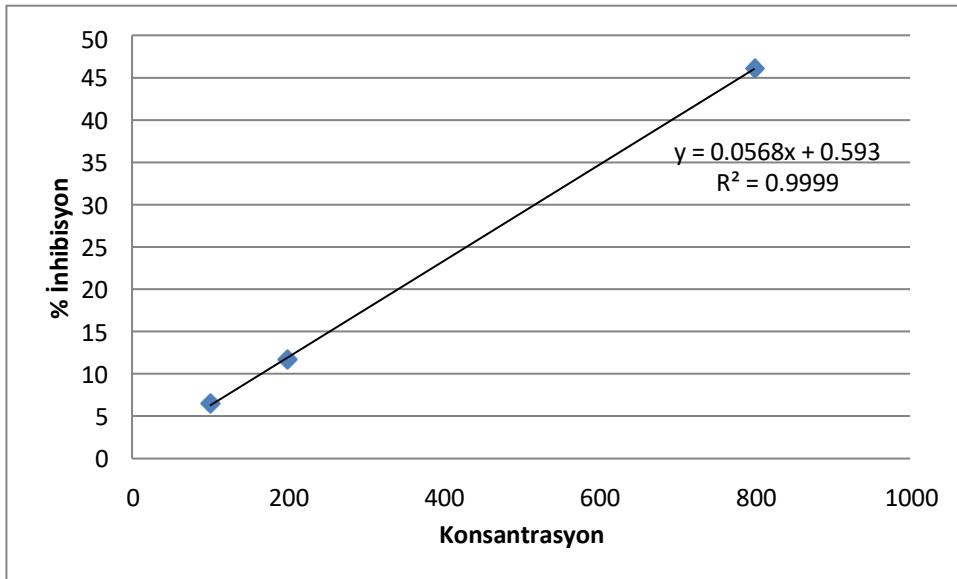
Tablo 4.6. Uçucu yağlara ait IC₅₀ değerleri.

Uçucu Yağlar	IC ₅₀ Değeri (µg/mL)
<i>Eucalyptus radiata</i> uçucu yağı	200,3 µg/mL
<i>Thymus vulgaris</i> uçucu yağı	869,8 µg/mL
<i>Melaleuca viridiflora</i> uçucu yağı	235,4 µg/mL
<i>Citrus limon</i> uçucu yağı	92,4 µg/mL
<i>Cupressus sempervirens</i> uçucu yağı	556,1 µg/mL
<i>Boswellia carterii</i> uçucu yağı	257,7 µg/mL
<i>Zingiber officinale</i> uçucu yağı	796,7 µg/mL
<i>Origanum majorana</i> uçucu yağı	37,8 µg/mL
<i>Juniperus communis</i> uçucu yağı	26,6 µg/mL
<i>Chamaemelum nobile</i> uçucu yağı	296,2 µg/mL

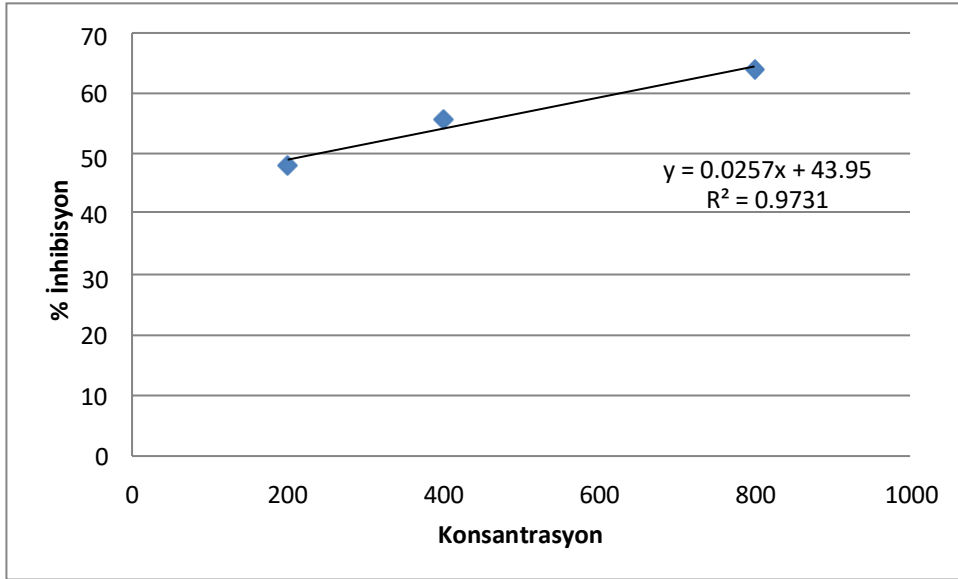
IC₅₀ değerlerinin hesaplandığı kalibrasyon eğrileri aşağıdaki gibidir:



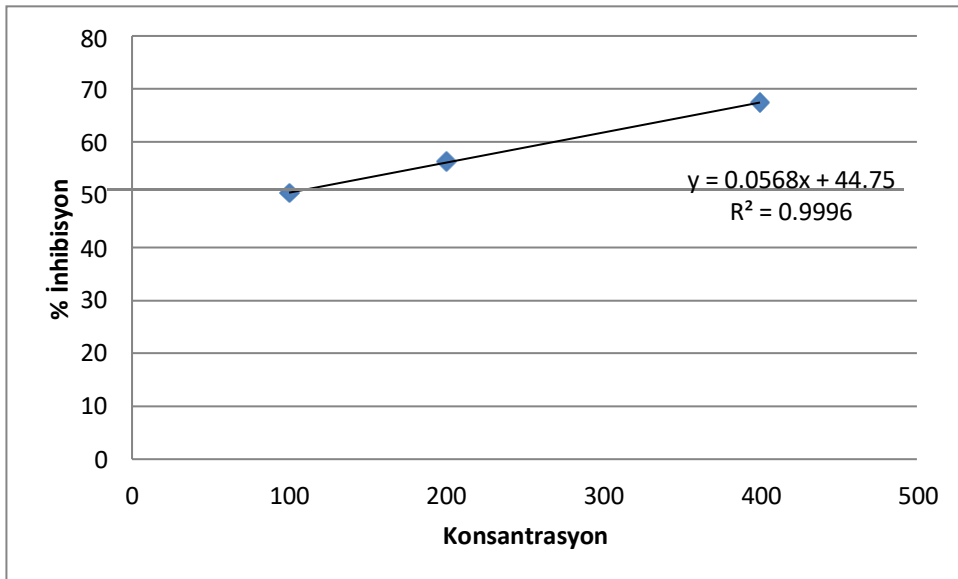
Grafik 4.16. *Eucalyptus radiata* uçucu yağına ait kalibrasyon eğrisi.



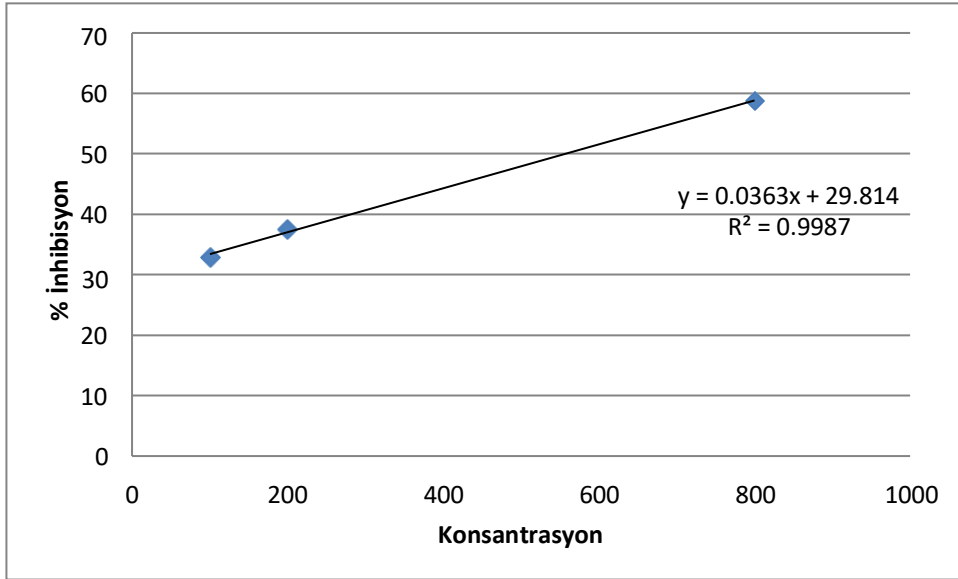
Grafik 4.17. *Thymus vulgaris* uçucu yağına ait kalibrasyon eğrisi.



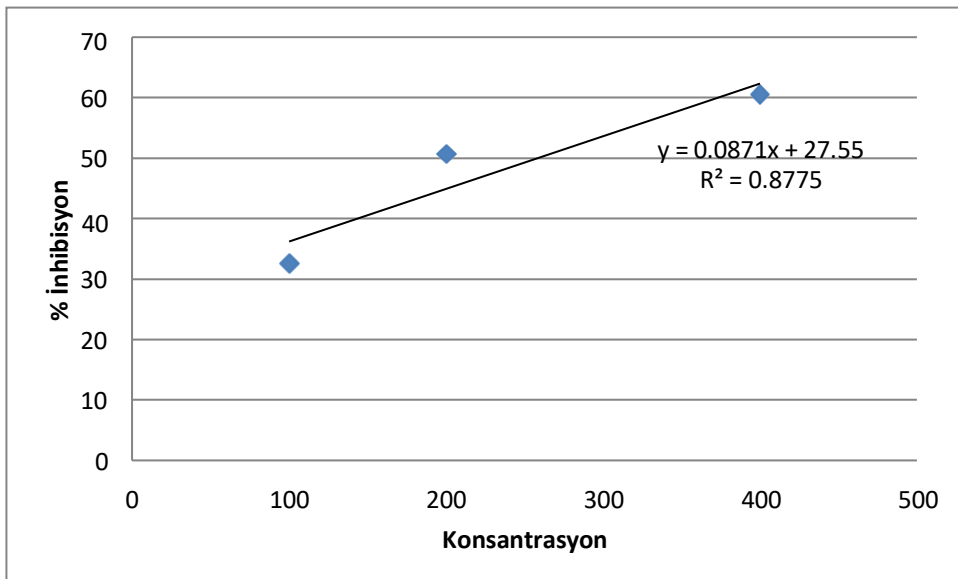
Grafik 4.18. *Melaleuca viridiflora* uçucu yağına ait kalibrasyon eğrisi.



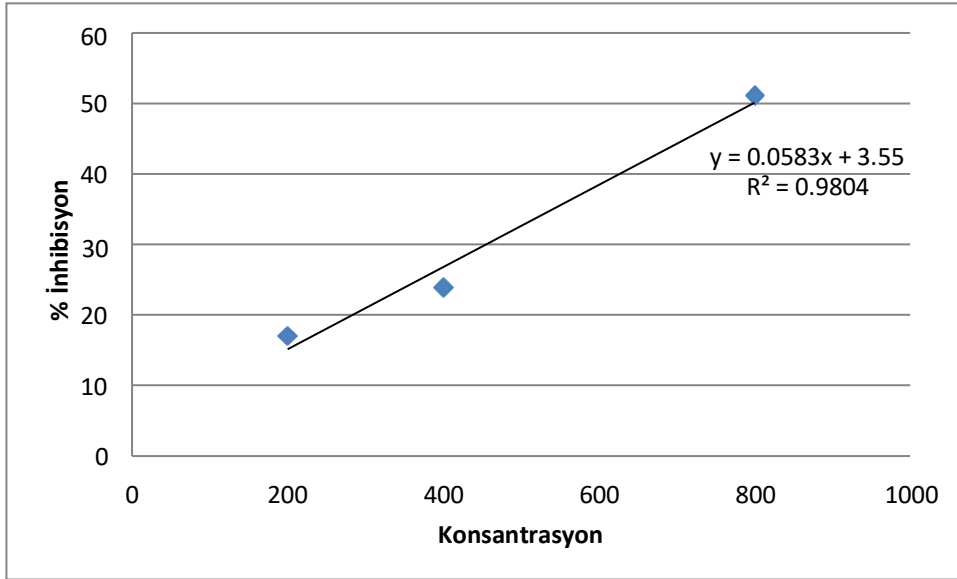
Grafik 4.19. *Citrus limon* uçucu yağına ait kalibrasyon eğrisi.



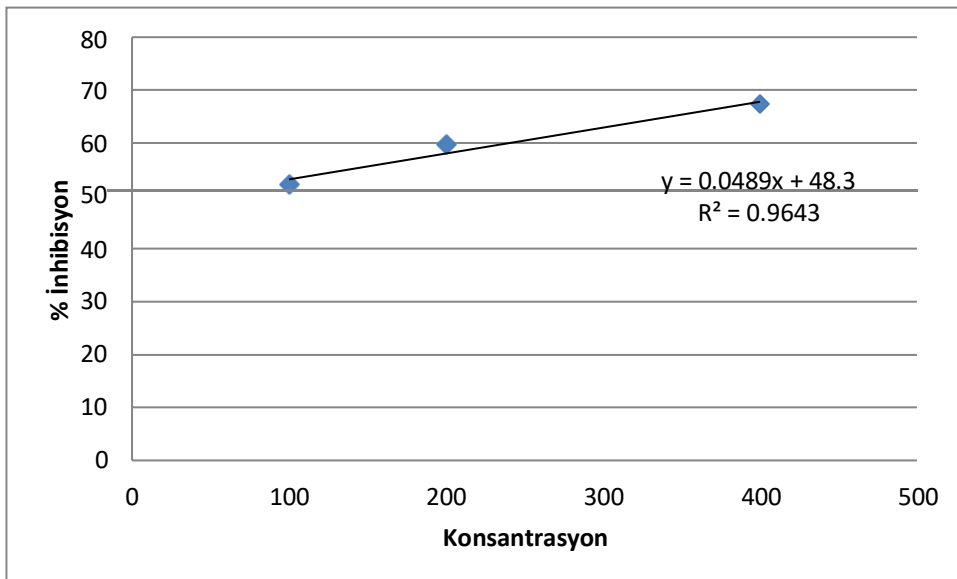
Grafik 4.20. *Cupressus sempervirens* uçucu yağına ait kalibrasyon eğrisi.



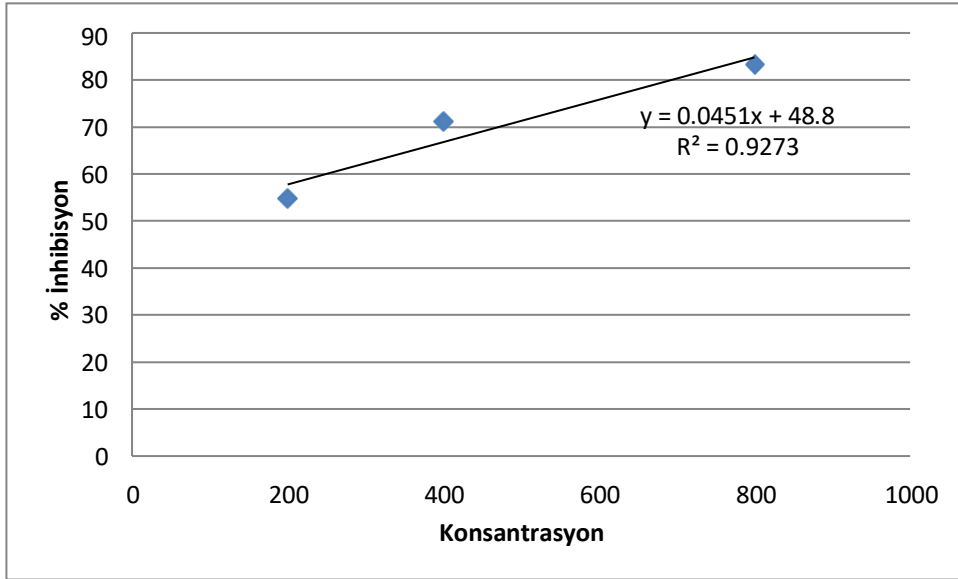
Grafik 4.21. *Boswellia carterii* uçucu yağına ait kalibrasyon eğrisi.



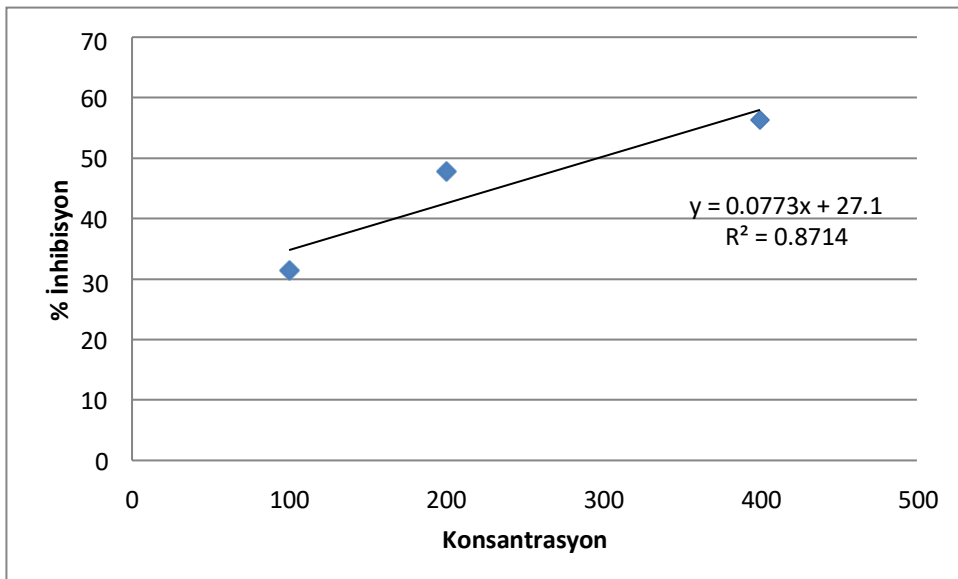
Grafik 4.22. *Zingiber officinale* uçucu yağına ait kalibrasyon eğrisi.



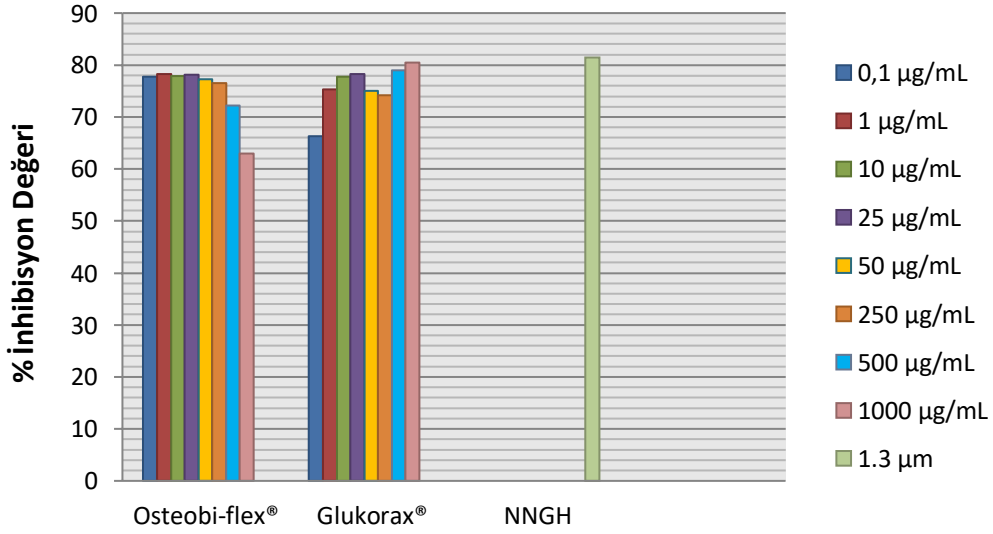
Grafik 4.23. *Origanum majorana* uçucu yağına ait kalibrasyon eğrisi.



Grafik 4.24. *Juniperus communis* uçucu yağına ait kalibrasyon eğrisi.



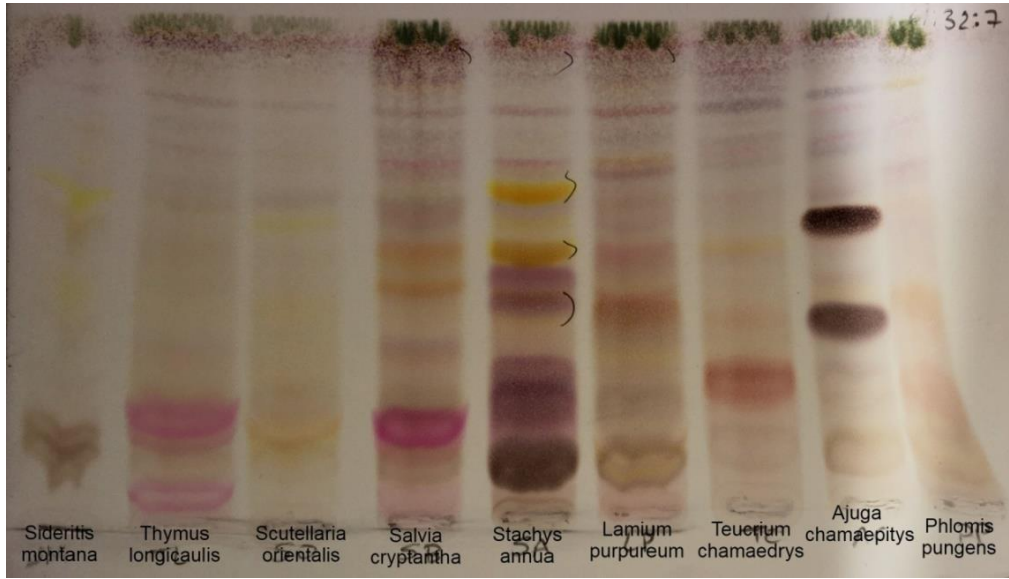
Grafik 4.25. *Chamaemelum nobile* uçucu yağına ait kalibrasyon eğrisi.



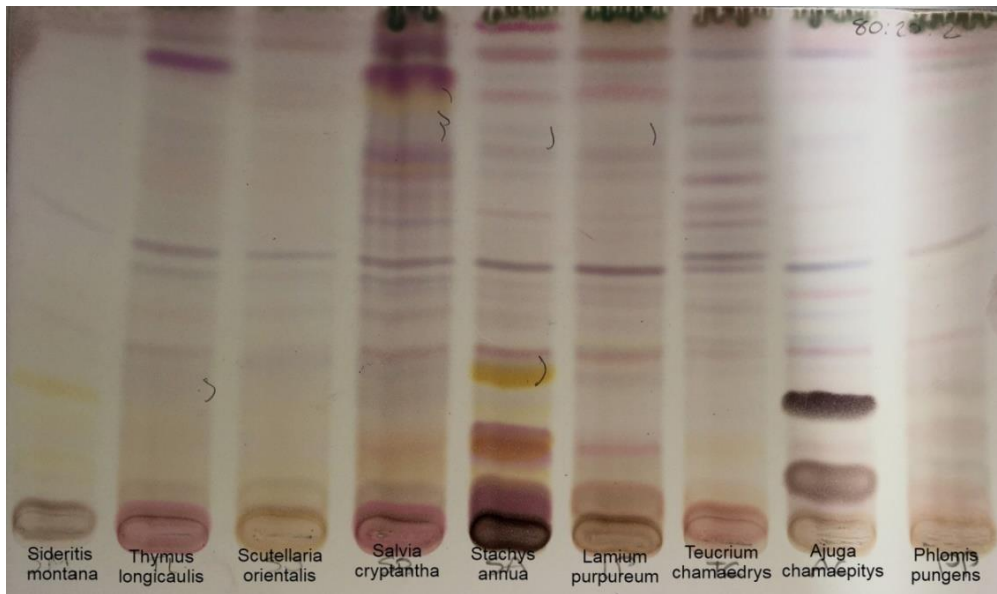
Grafik 4.26. Müstahzarların MMP-3 enzim inhibisyonu yüzdelerine ait grafik.

4.2. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) Çalışmasına Ait Bulgular

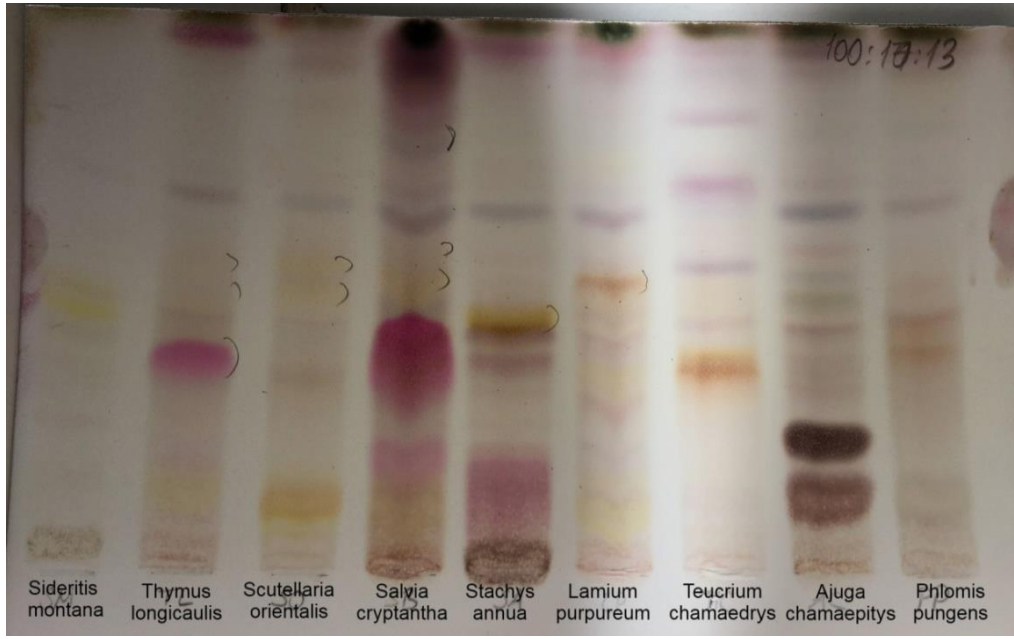
Ajuga chamaepitys, *Lamium purpureum*, *Phlomis pungens*, *Salvia cryptantha*, *Scutellaria orientalis*, *Sideritis montana*, *Stachys annua*, *Teucrium chamaedrys* ve *Thymus longicaulis* bitkilerine ait ekstratlar, normal faz silikajel kaplı plakalara tatbik edilerek 100: 17: 13 (etil asetat: metanol: su), 80: 20: 2 (kloroform: metanol: su) ve 61: 32: 7 (kloroform: metanol: su) solvan sistemlerinde yürütülmüştür. Silikajelin polarlığı göz önünde alındığında 3 solvan sisteminde de fronta en yakın çıkan yeşil bantların yağ asitleri, mavi ve pembe bantların terpenik bileşiklere, sarı bantların ise flavonoidlere ait olduğu düşünülmüştür. Her 3 plağın UV lamba altında incelenmesi sonucunda 9 bitkinin de sarı floresan veren bantlara sahip oluşu, bitkilerin flavonoid içeriğini doğrulamıştır.



Resim 4.1. 61: 32: 7 (kloroform: metanol: su) solvan sisteminde yürütülen plak.



Resim 4.2. 80: 20: 2 (kloroform: metanol: su) solvan sisteminde yürütülen plak.



Resim 4.3. 100: 17: 13 (etil asetat: metanol: su) solvan sisteminde yürütülen plak.

5. TARTIŞMA

Doğadaki tüm canlılar birbirleriyle etkileşim halindedirler. Bu etkileşim, dengeyi de beraberinde getirmektedir. Bu dengede yer alan her unsur, diğerinin yararına bir etki göstermektedir ve dönüşümü sağlamaktadır. Unsurlardan birisi olan bitkiler de dengenin sağlanması için varlıklarını sürdürmektedirler.

İlkçağlardan itibaren insanlar, bitkileri besin kaynağı olarak ve hastalıkları tedavi etmek için kullanabileceklerini deneme-yanılma yoluyla bulmuşlardır. Tarihe ışık tutan Şanidar Mağarası'nda keşfedilen bir mezar üzerinde Mayıs-Haziran aylarında çiçek açan ve günümüzde hala tıbbi kullanılışı olan 9 tıbbi bitkinin kurutulmuş bir şekilde bulunması, neandertallerin yaşadığı dönemde bile bitkilerin tedavide kullanımının yaygın olduğunu ve bitkilerin önemli bir yere sahip olduğunu göstermiştir. İlerleyen çağlara bakılacak olursa eski Mısır papirüslerinde bitkisel karışımlara ait reçetelerin olması, Dioscorides'in ünlü eseri *Materia Medica*'da 500 tıbbi bitkinin içeriklerinin ve kullanımlarının bulunması gibi tarihi keşifler, bitkilerin tedavideki yerini bir kez daha vurgulamaktadır.

Bitkilerin gıda, kozmetik ve ilaç yapımında kullanımının yaygınlaşmasıyla birlikte ülkeler arasında bitki ve baharat ticareti gelişmiştir. Asya ile Avrupa arasında bir köprü olan Türkiye, merkezi limanları sayesinde Osmanlı Dönemi'nden itibaren drog ticaretinin önemli bir merkezi haline gelmiştir. Yine aynı dönemde bitki ve baharatların ticareti için çeşitli yollar ve kervansaraylar yaptırılmıştır.

Takvimler 1900'lü yılların başlarını gösterirken, sanayi ve teknolojinin hızlı bir şekilde gelişmesi sentetik ilaçları ön plana çıkarmıştır. Özellikle 2. Dünya Savaşı'ndan sonra kimya sektöründe yaşanan gelişmeler tüm dünyada sentetik ilaçların kullanımını ciddi bir şekilde artırmıştır. 20. yüzyılın başlarında bitkisel kökenli tedavi, tüm tedavilerin %40'nı oluştururken 1970'in başlarında bu rakam %5'lere gerilemiştir. Sadece tıbbi tedavilerde değil birçok sektörde sentetik ürünlerin kullanımının insan sağlığına olan negatif etkileri, 1990'lı yıllara gelindiğinde hem bilim insanları hem de toplumlar tarafından kabul edilmeye başlanmıştır. 2000'li

yılların gelmesiyle sağlıklı yaşam parolasını hayata geçirenlerin sayısındaki büyük artış, doğal ürünlerin kullanımını yaygınlaştırmıştır. Bu akımla birlikte bitkilerin kullanımı hem dünyada hem de ülkemizde yeniden önem kazanmaya başlamıştır. Diğer taraftan doğadan ilaç adayı moleküllerin elde edilmesi yeni ilaç keşfi için önemlidir. 1980 ve 2002 yılları arasında onaylanan ilaçların yaklaşık %70'i doğal kaynaklardan elde edilen moleküllerdir.

Turhan Baytop'un 1999 yılında kaleme aldığı Türkiye'de Bitkilerle Tedavi, Geçmişte ve Bugün kitabındaki verilere göre Türkiye'de 9000'e yakın bitki olduğu ve bunların sadece 500 kadarının tıbbi amaçlarla kullanıldığı, çok az kısmının kültüre alınabildiği belirtilmiştir. Bunun dışında piyasada satılan bitki sayısının 300 civarı olduğu, bunlardan 100'e yakın bitkinin ihracatının yapıldığı tespit edilmiştir. Anadolu'nun zengin florasını hali hazırda değerlendiriyor olsak bile eldeki veriler, bu değerin üzerinde daha fazla çalışmamız gerektiğini göstermektedir (191).

Lamiaceae familyası, dünya üzerinde en çok yayılım gösteren familyalardan birisidir. Bu familyaya ait bitkiler, içerisindeki uçucu yağlar ve çeşitli fenolik bileşikler sayesinde ilaç ve kozmetik endüstrisinde, gıda ve baharatçılıkta, uçucu yağları özellikle parfümeride güçlü bir yere sahiptirler. Bunların dışında süs bitkisi olarak kullanımı da yaygındır. Tüm bu kullanım alanları, Lamiaceae bitkilerini ekonomik olarak önemli kılmaktadır.

Akdeniz Bölgesi için gen merkezi olduğu bilinen Lamiaceae familyası, ülkemiz için de oldukça değerlidir. İklim çeşitliliği ve toprak kalitesi sayesinde birçok fitocoğrafik alanın kesişim yeri olan ve bu sayede dünyanın en zengin florası arasında sayılan Türkiye'de Lamiaceae familyasının endemizm oranı %44'tür (192). Ayrıca milli bir değer olarak kabul edilen endemik bitkilerin insan sağlığı için kullanımı hem tıbben hem de ekonomik yönden önemlidir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün yaptığı bir çalışmada dünya nüfusunun neredeyse %80'inin tedavilerinde bitkisel ürünleri tercih ettiğini ortaya çıkarmıştır. Ülkemizde de durum bundan farklı değildir. Türkiye'deki bir hastanede yapılan araştırma, 10 anneden dördünün çocukları için bitkisel ilaçları tercih ettiğini göstermiştir (193).

Lamiaceae familyası bitkilerinin çoğunun antienflamatuar etkili olması ve osteoartrit tedavisi için potansiyel adaylar oldukları düşüncesinden hareketle tez çalışmasında bu familyaya ait 9 bitkinin metanollü ekstresinin MMP-3 enzimini inhibe edici etkileri araştırılmıştır. MMP-3 enziminin artışı, ekstraselüler matriks (ESM) içerisine gömülü kondrositlerden oluşan kıkırdak yapısını yıkıma uğratmaktadır. Bu da çeşitli artrit hastalıklarına sebep olmaktadır.

Ajuga chamaepitys, *Lamium purpureum*, *Phlomis pungens*, *Salvia cryptantha*, *Scutellaria orientalis*, *Sideritis montana*, *Stachys annua*, *Teucrium chamaedrys* ve *Thymus longicaulis* bitkilerinin topraküstü kısımlarından elde edilen metanollü ekstrelerin MMP-3 enzim inhibitör aktiviteleri ilk kez bu çalışmayla tayin edilmiştir. Çalışılan bitkilerin 50 µg/mL, 100 µg/mL, 200 µg/mL, 400 µg/mL ve 800 µg/mL'lik konsantrasyonlarda hazırlanan metanollü ekstrelerinin MMP-3 enzim inhibitör etkileri ölçülmüştür. Bu bitkilerden *Lamium purpureum*, *Phlomis pungens*, *Teucrium chamaedrys* ve *Thymus longicaulis* bitkilerinin topraküstü kısımlarından elde edilen metanollü ekstrelerinin, en düşük konsantrasyon olan 50 µg/mL'lik konsantrasyonda dahi %50'nin üzerinde MMP-3'ü inhibe edebilme gücüne sahip oldukları tespit edilmiştir. IC₅₀ değerlerini hesaplayabilmek için bu dört bitkinin 10 µg/mL ve 25 µg/mL'lik konsantrasyonları hazırlanarak yeniden ölçüm yapılmıştır. Lamiaceae familyasına ait bitkilerle yapılan çalışmada, bazı bitkilerin % inhibisyon değerinin kitin kendi inhibitörü olan NNGH'in % inhibisyon değerine (%89,3) çok yakın olduğu gözlenmiştir.

Salvia cryptantha hariç tüm ekstrelerde en yüksek inhibisyon 800 µg/mL konsantrasyonda gözlenmiştir. 9 bitki ekstresi arasında MMP-3 enzimini *Scutellaria orientalis*'in 800 µg/mL konsantrasyondaki metanollü ekstresi, %85,9 ile en yüksek oranda inhibe etmiştir. Bu bitki ekstresinin 100, 200 ve 400 µg/mL konsantrasyonlardaki MMP-3 inhibitör etki oranları birbirine yakın ve %70 in üzerinde bulunmuştur. Bu bitkiye ait ekstrenin farklı konsantrasyonlarının osteoartrit için potansiyel etkili olabileceği düşünülmüştür. *Scutellaria orientalis*'in hemen arkasından %83,7 ile *Lamium purpureum*, %80,5 ile *Stachys annua*, %80,4 ile *Thymus longicaulis* gelmektedir. Bu değerler de 800 µg/mL konsantrasyondaki

metanollü ekstrelelere ait sonuçlardır. 400 µg/mL konsantrasyonda *Ajuga chamaepitys*, *Scutellaria orientalis*, *Stachys annua* ve *Teucrium chamaedrys* MMP-3 enzimini %70 in üzerinde inhibe etmişlerdir. *Phlomis pungens* ve *Sideritis montana* % 64 ve % 67.8 inhibitör etki ile orta derecede aktivite göstermişlerdir. Test edilen bitkiler içerisinde sadece *Salvia cryptantha* yeterince etkili bulunmamıştır.

Stachys annua'nın % inhibisyon değerleri her konsantrasyonda artarak birbirini izlediği için IC₅₀ değeri de anlamlı bir sonuç vermiştir.

Lamium purpureum ve *Phlomis pungens*'in test edilen 2 konsantrasyonunun (25 ve 50 µg/mL) sonuçları arasında radikal farklar olması IC₅₀ sonucuna da yansımıştır.

Çalışılan bitki ekstraları içinde en düşük etki *Salvia cryptantha*'ya aittir. Sırasıyla 100, 200 ve 400 µg/mL konsantrasyonlarda %39,9 ile %58,8 arasında olup diğer ekstrelelere göre daha düşük bir MMP-3 enzim inhibisyonu gözlenmiştir. 800 µg/mL konsantrasyonda ani bir düşüş gözlenmiş ve %13,7 gibi bir sonuç elde edilmiştir.

Sonuç olarak en etkili bitki ekstraları *Scutellaria orientalis* (IC₅₀= 3,11 µg/mL) ve *Lamium purpureum* (IC₅₀= 10,58 µg/mL) olarak belirlenmiştir. Bu bitkilerle daha ileri çalışmalar yapılması planlanmıştır.

Lamiaceae bitki ekstralarına ait İnce Tabaka Kromatografisi plağı incelendiğinde bitki ekstralarının birbirlerinden farklı profillere sahip oldukları açık ve net bir biçimde görülmektedir. Ortak bileşiğin iridoit olduğu gözlenmektedir. En etkili bulunan *Scutellaria orientalis* bitkisinin kromatogramında fenolik/flavonoit yapıda maddelerin daha baskın olduğu göze çarpmaktadır. Fenolik bileşikler, enflamasyona yol açan spesifik enzimleri engellemektedir. Ayrıca prostaglandin reaksiyon zincirini değiştirerek trombositlerin kümeleşmesini önlerler. Proinflamatuvar maddeleri ortadan kaldırmada önemli bir potansiyele sahip oldukları bilinmektedir. Bu da *Scutellaria orientalis*'in çalışılan bitkiler arasında neden en etkili bitki olduğunu doğrulanmaktadır.

Halk arasında kireçlenme (osteoartrit) ve diğer eklem rahatsızlıklarında suya atılarak kullanılan *Abelmoschus esculentus* (Bamya) tohumlarından elde edilen

metanol, metanol:su (70:30) ve n-hekzan ekstreleri içerisinde MMP-3 enzimini en yüksek oranda metanollü ekstre inhibe etmiştir. Ayrıca inhibisyon oranı konsantrasyonla doğru orantılı olarak artmaktadır. En etkin ekstre olan metanollü ekstrenin 800 µg/mL'lik konsantrasyondaki çözeltisinin % inhibitör değeri (%76.8), kitin kendi inhibisyon derecesine çok yakın bir değerde (%81.4) bulunmuştur. *Abelmoschus esculentus* tohumu için IC₅₀ değerleri hesaplanmış olup en düşük IC₅₀ konsantrasyonu 241,37 µg/mL'lik değer ile metanollü ekstreyle aittir. Bu da *Abelmoschus esculentus* tohumunun metanollü ekstresinin en yüksek inhibitör aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir, n-hekzan ekstresi için etkiden söz etmek mümkün değildir.

Abelmoschus esculentus tohumlarının MMP-3 inhibitör etkisi (%76,8), test edilen Lamiaceae bitki ekstreleri ile karşılaştırıldığında *Scutellaria orientalis* (%85,9) *Lamium purpureum* (%83,7), *Stachys annua* (%80,5) ve *Thymus longicaulis*'e (%80,4) göre daha düşük bulunmuştur.

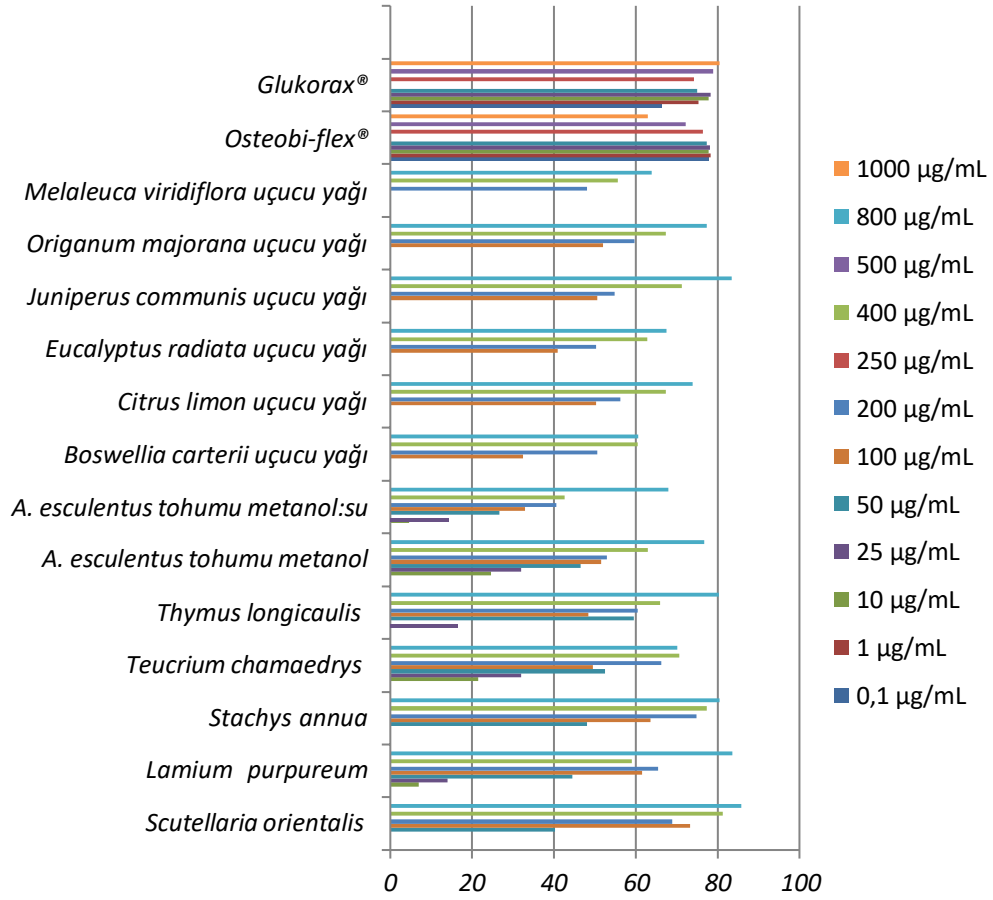
Osteoartritte kullanıldığı belirtilen *Eucalyptus radiata* (Okaliptus), *Thymus vulgaris* (Kekik), *Melaleuca viridiflora* (Niaouli), *Citrus limon* (Limon), *Cupressus sempervirens* (Servi), *Boswellia carterii* (Akgünlük), *Zingiber officinale* (Zencefil), *Origanum majorana* (Mercanköşk), *Juniperus communis* (Ardıç) ve *Chamaemelum nobile* (Romen papatyası) bitkilerinden elde edilen uçucu yağların MMP-3 enzim inhibitör aktiviteleri bu çalışma dahilinde test edilmiştir.

Test edilen uçucu yağların hepsinde, Lamiaceae bitkilerinde olduğu gibi en yüksek inhibisyon 800 µg/mL konsantrasyonda gözlenmiştir. 10 uçucu yağ arasında MMP-3 enzimini *Juniperus communis* uçucu yağı, 800 µg/mL konsantrasyonda, %83,4 ile en yüksek oranda inhibe etmiştir. *Juniperus communis* uçucu yağını *Origanum majorana* uçucu yağı (%77,3) ve *Citrus limon* uçucu yağı (%74) takip etmektedir. 800 µg/mL konsantrasyonda etkili bulunan *Juniperus communis*, *Citrus limon* ve *Origanum majorana* uçucu yağları test edilen tüm konsantrasyonlarda MMP-3 enzimini %50 nin üzerinde inhibe etmişlerdir. 2. grup orta etkili uçucu yağlar ise *Eucalyptus radiata* (%67,6), *Melaleuca viridiflora* (%64) ve *Boswellia carterii* (%60,7) uçucu yağlarıdır. *Cupressus sempervirens* ve *Zingiber officinale* uçucu yağları

ise %50 civarında inhibisyon göstermiştir. En düşük etkili uçucu yağlar ise *Chamaemelum nobile* ve *Thymus vulgaris* uçucu yağları olarak bulunmuştur. *Chamaemelum nobile* uçucu yağı MMP-3 enzimini 200 ve 400 µg/mL konsantrasyonlarda sırasıyla %47,7 ve % 56,3 inhibe ederken 100 µg/mL konsantrasyonda %31,4, 800 µg/mL konsantrasyonda %27,8 inhibitör etki gözlenmiştir. 100, 200 ve 400 µg/mL konsantrasyonlarda linear bir yükseliş gözlenmiştir.

Sonuç olarak en etkili uçucu yağlar *Juniperus communis*, *Origanum majorana* ve *Citrus limon* uçucu yağları olarak bulunmuştur. Uçucu yağların MMP-3 inhibitör etkileri uçucu yağ taşıyan Lamiaceae bitki ekstrelerinin sonuçları ile karşılaştırıldığında *Scutellaria orientalis*'ten elde edilen metanollü ekstre, 800 µg/mL konsantrasyonda %85,9 ile test edilen tüm uçucu yağlardan daha yüksek etkili bulunmuştur ancak *Juniperus communis* uçucu yağı da 800 µg/mL konsantrasyonda %83,4 ile oldukça yakın bir inhibisyon göstermiştir.

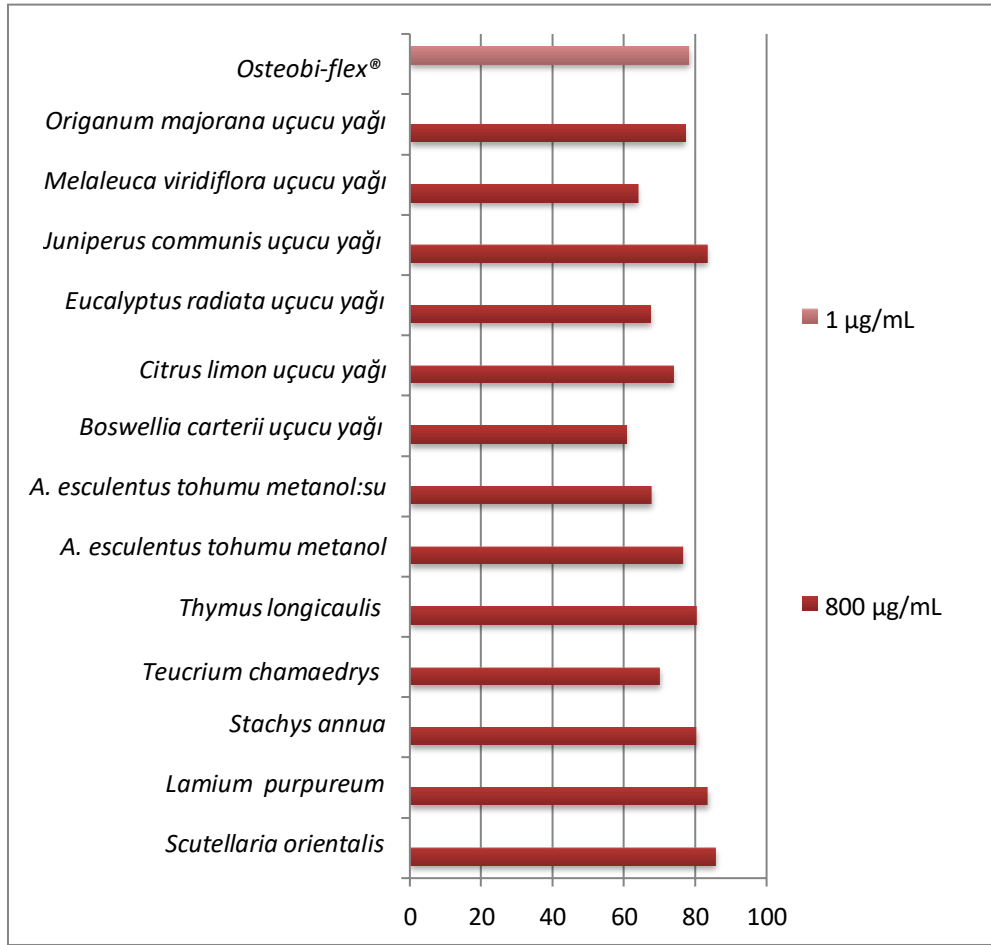
Bitmiş ürün olarak çalışmamıza dahil ettiğimiz Osteobi-flex® ve Glukorax®, osteoartrit tedavisinde kullanılmaktadır. Birden fazla bileşik içeren bu kompleks ilaçların MMP-3 enzim inhibitör aktiviteleri test edilmiştir. Her iki ürünün de en düşük konsantrasyonlarda dahi yüksek seviyede MMP-3 enzim inhibisyonu yaptığı gözlenmiştir. Osteobi-flex® 0,1 µg/mL konsantrasyonda MMP-3 enzimini %77,8 oranında inhibe ederken 25 µg/mL konsantrasyondan sonra inhibitör etkinlik azalmaktadır. 1000 µg/mL konsantrasyonda %63 inhibisyon gerçekleştirmektedir. Diğer taraftan Glukorax®, 1000 µg/mL'lik konsantrasyonda MMP-3 enzimini %80,5 oranında inhibe etmiştir, 0,1 µg/mL konsantrasyonda ise 66,3 oranında inhibisyon gerçekleşmiştir. Her iki müstahzarın sonuçları, çalışmamız dahilinde yer alan Lamiaceae bitkileri, uçucu yağlar ve *Abelmoschus esculentus* tohumu ile karşılaştırıldığında en önemli farkın müstahzarların çok düşük dozlarda dahi belirgin etkiye sahip olmalarıdır. Yüksek dozlarda ise *Scutellaria orientalis*'in metanollü ekstresi, *Juniperus communis* uçucu yağı ve *Abelmoschus esculentus* tohumunun MMP-3 enzimini yüksek oranda inhibe ettiği görülmektedir.



Grafik 5.1. Yüksek etkili olduğu gözlenen bitkilerin, uçucu yağların ve müstahzarların % inhibisyonunun karşılaştırılması.

Osteoartritin tedavisine yardımcı olarak sunulan ve glukozamin içeren Osteobi-flex® ve Glukorax® ürünleri, her konsantrasyonda yüksek etki göstermektedir ve diğer örneklerden etkili olduğu gözlenmektedir. Yine ticari ürünlerden *Abelmoschus esculentus* tohumlarının metanollü ekstresi de Osteobi-flex® ve Glukorax® gibi MMP-3 enzimini % 80'e yakın bir oranda inhibe etmiştir. Araştırdığımız uçucu yağlardan *Juniperus communis* uçucu yağının 800 µg/mL'lik konsantrasyonda gösterdiği inhibitör etkinin Osteobi-flex® ve Glukorax®'ın yapabildiği en yüksek inhibisyonundan daha fazla olması dikkat çekicidir. *Melaleuca viridiflora*, *Eucalyptus radiata*, *Citrus limon* ve *Boswellia carterii* uçucu yağları ise MMP-3 enzimini %70 civarında inhibe etmiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde test ettiğimiz 4 uçucu yağın OA tedavisinde önemli bir potansiyele sahip oldukları gözlenmiştir. Yüksek etkili müstahzarlar Osteobi-flex® ve Glukorax®'ın içeriğinde

Boswellia carterii (Akgünlük) bitkisi bulunmaktadır. Buradan akgünlüğün OA için önemli olduğu anlaşılmaktadır.



Grafik 5.2. Yüksek etkili olduğu gözlenen bitki ekstralarının, uçucu yağların ve müstahzarların etkili olduğu konsantrasyonlardaki % inhibisyonunun karşılaştırılması.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tezde, tez başlığında yer alan “Bazı Lamiaceae familyası bitkilerinin osteoartrite karşı etkilerinin matriks metalloproteinaz-3 (MMP-3) inhibitör etki tayini ile tespiti” hedeflerinin hepsi gerçekleştirilmiştir.

- Osteoartrite neden olan MMP-3 enzimlerinin; *Ajuga chamaepitys* (L.) Schreber, *Lamium purpureum* L., *Phlomis pungens* Willd., *Salvia cryptantha* Montbret & Aucher Ex Benth, *Scutellaria orientalis* L., *Sideritis montana* L., *Stachys annua* (L.) L., *Teucrium chamaedrys* L. ve *Thymus longicaulis* C. Presl. bitkilerinin topraküstü kısımlarından farklı konsantrasyonlarda hazırlanan metanollü ekstreler tarafından inhibe edilme oranlarının tespit edilmesi, bu tez ile ilk kez gerçekleştirilmiştir
- *Abelmoschus esculentus* (Bamya) tohumlarının MMP-3 enzim inhibitörü etkileri bu çalışma ile ilk kez tespit edilmiştir.
- *Eucalyptus radiata* (Okaliptus), *Thymus vulgaris* (Kekik), *Melaleuca viridiflora* (Niaouli), *Citrus limon* (Limon), *Cupressus sempervirens* (Servi), *Boswellia carterii* (Akgünlük), *Zingiber officinale* (Zencefil), *Origanum majorana* (Mercanköşk), *Juniperus communis* (Ardıç) ve *Chamaemelum nobile* (Romen papatyası) uçucu yağlarının farklı konsantrasyonlarının osteoartrite neden olan MMP-3 enzimlerini inhibe etme oranlarının tespit edilmesi, bu tez ile ilk kez gerçekleştirilmiştir.
- Osteoartrit tedavisinde sıklıkla kullanılan bitmiş ürünler olan Osteobi-flex® ve Glukorax® çalışmamızda karşılaştırmak amacıyla referans ürünler olarak kullanılmıştır. Ayrıca bu iki ürünün MMP-3 enzim inhibitörü etkileri de ilk kez bu tez çalışmasında gerçekleştirilmiştir.

Tüm bu araştırma ve değerlendirme sonucunda yüksek etkili bulunan *Lamium purpureum* (% 82,6), *Scutellaria orientalis* (% 85,4), *Stachys annua* (% 80,5), *Thymus longicaulis* (% 80,3) bitkilerinden elde edilen metanollü ekstreler üzerinde

daha ileri araştırmalar yapılmak suretiyle osteoartrit tedavisi için değerlendirilmeye alınarak, uygun farmasötik formlarda tek veya kombine fitofarmasötik ürünler geliştirilerek hastalara sunulabilir.

Geliştirilen formülasyonların, etkinlikleri farklı deneylerle valide edildikten sonra patent alma potansiyeline sahip olabilir.

Çalışılan uçucu yağlardan *Juniperus communis* (Ardıç), *Origanum majorana* (Mercanköşk) ve *Citrus limon* (Limon) uçucu yağlarının yüksek MMP-3 inhibitör etkiye sahip oldukları tespit edilmiştir. Doğru metotlarla elde edilmiş uçucu yağların haricen kullanılmasının osteoartrit tedavisine yardımcı olacağı tespit edilmiştir.

Osteobi-flex® ve Glukorax® gibi preparatlarının osteoartrite karşı etkilerinin doğruluğu bu çalışma ile kanıtlanmış olup, bu amaçla kullanılmasının uygun olduğu tespit edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Dişli M, Yeşilada E. Herbal Medicinal Products in Turkey (Standardization, Production and Adulteration of Herbal Products in Turkey). *J Biotechnol and Strategic Health Res* 2019;3:13-21.
2. Oskay D, Oskay M. Bitki Sekonder Metabolitlerinin Biyoteknolojik Önemi. *New World Sciences Academy* 2009;4(2):31-41.
3. Güven S, Özdemir O, Dinçer F. The Relationship Between Osteoarthritis and Obesity. *FTR Bil Der* 2016;19:76-84.
4. WHO Priority Diseases and Reasons for Inclusion [İnternet]. 2013 [Erişim Tarihi 20 Nisan 2020]. Erişim adresi: https://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/Ch6_12Osteo.pdf?ua=1.
5. Sims EL, Carland JM, Keefe FJ, Kraus VB, Guilak F, Schmitt D. Sex differences in biomechanics associated with knee osteoarthritis. *J Women Aging*. 2009;21(3):159-70.
6. Zhang Y, Jordan JM. Epidemiology of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2008;34(3):515-29.
7. Hinton R, Moody R, Davis A, Thomas S. Osteoarthritis: Diagnosis and Therapeutic Considerations. *Am Fam Physician*. 2002;65(5):841-8.
8. Goldring MB, Otero M. Inflammation in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(5):471-8.
9. Wells JM, Gaggari A, Blalock JE. MMP generated matrikines. *Matrix Biol*. 2015;44-46:122-9.
10. Lerner A, Neidhofer S, Reuter S, Matthias T. MMP3 is a reliable marker for disease activity, radiological monitoring, disease outcome predictability, and therapeutic response in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(4):550-62.
11. Ülger T, Ayhan N. Bitki Sekonder Metabolitlerinin Sağlık Üzerine Fonksiyonel Etkileri. *ACU Sağlık Bil Derg*. 2020;11(3):384-90.
12. Koyuncu O, Yaylacı Ö, Öztürk D, Potoğlu Erkara İ, Savaroğlu F, Akçoşkun Ö, et al. Risk categories and ethnobotanical features of the Lamiaceae taxa growing naturally in Osmaneli (Bilecik/Turkey) and environs. *Biological Diversity and Conservation*. 2010;3(3):31-45.
13. Wu DT, Nie XR, Shen DD, Li HY, Zhao L, Zhang Q, et al. Phenolic Compounds, Antioxidant Activities, and Inhibitory Effects on Digestive Enzymes of Different Cultivars of Okra (*Abelmoschus esculentus*). *Molecules*. 2020;25(6).
14. de Sousa Ferreira Soares G, Assreuy AM, de Almeida Gadelha CA, de Moraes Gomes V, Delatorre P, da Conceicao Simoes R, et al. Purification and biological activities of *Abelmoschus esculentus* seed lectin. *Protein J*. 2012;31(8):674-80.

15. Freitas RS, do Val DR, Fernandes ME, Gomes FI, de Lacerda JT, SantiGadelha T, et al. Lectin from *Abelmoschus esculentus* reduces zymosan-induced temporomandibular joint inflammatory hypernociception in rats via heme oxygenase-1 pathway integrity and tnf-alpha and il-1beta suppression. *Int Immunopharmacol*. 2016;38:313-23.
16. Ali B, Al-Wabel NA, Shams S, Ahamad A, Khan SA, Anwar F. Essential oils used in aromatherapy: A systemic review. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 2015;5(8):601-11.
17. Shao J, Yin Z, Wang Y, Yang Y, Tang Q, Zhang M, et al. Effects of Different Doses of Eucalyptus Oil From *Eucalyptus globulus* Labill on Respiratory Tract Immunity and Immune Function in Healthy Rats. *Front Pharmacol*. 2020;11:1287.
18. Perna S, Spadaccini D, Botteri L, Girometta C, Riva A, Allegrini P, et al. Efficacy of bergamot: From anti-inflammatory and anti-oxidative mechanisms to clinical applications as preventive agent for cardiovascular morbidity, skin diseases, and mood alterations. *Food Sci Nutr*. 2019;7(2):369-84.
19. Liu B, Kou J, Li F, Huo D, Xu J, Zhou X, et al. Lemon essential oil ameliorates age-associated cognitive dysfunction via modulating hippocampal synaptic density and inhibiting acetylcholinesterase. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(9):8622-39.
20. Miguel MG. Antioxidant and anti-inflammatory activities of essential oils: a short review. *Molecules*. 2010;15(12):9252-87.
21. Carson CF, Hammer KA, Riley TV. *Melaleuca alternifolia* (Tea Tree) oil: a review of antimicrobial and other medicinal properties. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(1):50-62.
22. Al-Dhubiab BE, Patel SS, Morsy MA, Duvva H, Nair AB, Deb PK, et al. The Beneficial Effect of Boswellic Acid on Bone Metabolism and Possible Mechanisms of Action in Experimental Osteoporosis. *Nutrients*. 2020;12(10).
23. Tumen I, Suntar I, Keles H, Kupeli Akkol E. A therapeutic approach for wound healing by using essential oils of cupressus and juniperus species growing in Turkey. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012;2012:728281.
24. Al-Nahain A, Jahan R, Rahmatullah M. *Zingiber officinale*: A Potential Plant against Rheumatoid Arthritis. *Arthritis*. 2014;2014:159089.
25. Bina F, Rahimi R. Sweet Marjoram: A Review of Ethnopharmacology, Phytochemistry, and Biological Activities. *J Evid Based Complementary Altern Med*. 2017;22(1):175-85.
26. Singh O, Khanam Z, Misra N, Srivastava MK. Chamomile (*Matricaria chamomilla* L.): An overview. *Pharmacogn Rev*. 2011;5(9):82-95.
27. Sun Y, Wang C, Gong C. Repairing effects of glucosamine sulfate in combination with etoricoxib on articular cartilages of patients with knee osteoarthritis. *J Orthop Surg Res*. 2020;15(1):150.

28. Pohlig F, Ulrich J, Lenze U, Muhlhofer HM, Harrasser N, Suren C, et al. Glucosamine sulfate suppresses the expression of matrix metalloproteinase-3 in osteosarcoma cells in vitro. *BMC Complement Altern Med.* 2016;16(1):313.
29. Iida J, Wilhelmson KL, Ng J, Lee P, Morrison C, Tam E, et al. Cell surface chondroitin sulfate glycosaminoglycan in melanoma: role in the activation of pro-MMP-2 (pro-gelatinase A). *Biochem J.* 2007;403(3):553-63.
30. Brien S, Prescott P, Bashir N, Lewith H, Lewith G. Systematic review of the nutritional supplements dimethyl sulfoxide (DMSO) and methylsulfonylmethane (MSM) in the treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008;16(11):1277-88.
31. Wei Z, Dong C, Guan L, Wang Y, Huang J, Wen X. A metabolic exploration of the protective effect of *Ligusticum wallichii* on IL-1beta-injured mouse chondrocytes. *Chin Med.* 2020;15:12.
32. Riegger J, Brenner RE. Pathomechanisms of Posttraumatic Osteoarthritis: Chondrocyte Behavior and Fate in a Precarious Environment. *Int J Mol Sci.* 2020;21(5).
33. Arslan Ş. Osteoartrit'te Tanı ve İzlem. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi.* 2000;9(9).
34. Priority Medicines for Europe and the World "A Public Health Approach to Innovation" [Internet]. 2013 [Erişim Tarihi 3 Mart 2020]. Erişim adresi: https://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/BP6_10malaria.pdf
35. Karataş M. Osteoartrit Varyantları ve Sekonder Osteoartrit. *Türk Geriatri Dergisi* 2011;14:19-30.
36. Salva JE, Merrill AE. Signaling networks in joint development. *Dev Dyn.* 2017;246(4):262-74.
37. Lagarto JL, Nickdel MB, Kelly DJ, Price A, Nanchahal J, Dunsby C, et al. Autofluorescence Lifetime Reports Cartilage Damage in Osteoarthritis. *Sci Rep.* 2020;10(1):2154.
38. Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, Goldring MB. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum.* 2012;64(6):1697-707.
39. Clements KM, Price JS, Chambers MG, Visco DM, Poole AR, Mason RM. Gene deletion of either interleukin-1beta, interleukin-1beta-converting enzyme, inducible nitric oxide synthase, or stromelysin 1 accelerates the development of knee osteoarthritis in mice after surgical transection of the medial collateral ligament and partial medial meniscectomy. *Arthritis Rheum.* 2003;48(12):3452-63.
40. Taskiran D, Stefanovicracic M, Georgescu H, Evans C. Nitric-Oxide Mediates Suppression of Cartilage Proteoglycan Synthesis by Interleukin-1. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 1994;200(1):142-8.
41. Li X, Wu D, Hu Z, Xuan J, Ding X, Zheng G, et al. The Protective Effect of Ligustilide in Osteoarthritis: An in Vitro and in Vivo Study. *Cell Physiol Biochem.* 2018;48(6):2583-95.

42. Dean D, Martel-Pelletier J, Pelletier J, Howell D, Woessner J. Evidence for metalloproteinase and metalloproteinase inhibitor imbalance in human osteoarthritic cartilage. *J Clin Invest*. 1989;84(2):678-85.
43. Morgan MP, Whelan LC, Sallis JD, McCarthy CJ, Fitzgerald DJ, McCarthy GM. Basic calcium phosphate crystal-induced prostaglandin E2 production in human fibroblasts: role of cyclooxygenase 1, cyclooxygenase 2, and interleukin-1beta. *Arthritis Rheum*. 2004;50(5):1642-9.
44. Rego-Perez I, Duran-Sotuela A, Ramos-Louro P, Blanco FJ. Mitochondrial Genetics and Epigenetics in Osteoarthritis. *Front Genet*. 2019;10:1335.
45. Türkiye Kas Ve İskelet Sistemi Hastalıkları Önleme Ve Kontrol Programı 2015-2020 [İnternet]. 2015 [Erişim Tarihi 9 Nisan 2020]. Erişim adresi: <https://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/Yayin/546>.
46. Kacar C, Gilgil E, Urhan S, Arikan V, Dundar U, Oksuz MC, et al. The prevalence of symptomatic knee and distal interphalangeal joint osteoarthritis in the urban population of Antalya, Turkey. *Rheumatol Int*. 2005;25(3):201-4.
47. Hochberg M. Mortality in osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(51):120-4.
48. Kerkhof HJ, Lories RJ, Meulenbelt I, Jonsdottir I, Valdes AM, Arp P, et al. A genome-wide association study identifies an osteoarthritis susceptibility locus on chromosome 7q22. *Arthritis Rheum*. 2010;62(2):499-510.
49. Cimmino MA, Parodi M. Risk factors for osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;34(6 Suppl 2):29-34.
50. Jordan JM. Impact of Race/Ethnicity in OA Treatment. *HSS J*. 2012;8(1):39-41.
51. Inoue K, Hukuda S, Fardellon P, Yang Z, Nakai M, Katayama K, et al. Prevalence of large-joint osteoarthritis in Asian and Caucasian skeletal populations. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40(1):70-3.
52. Schlee S, Bollheimer LC, Bertsch T, Sieber CC, Harle P. Crystal arthritides - gout and calcium pyrophosphate arthritis : Part 1: Epidemiology and pathophysiology. *Z Gerontol Geriatr*. 2018;51(4):453-60.
53. Shane Anderson A, Loeser RF. Why is osteoarthritis an age-related disease? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24(1):15-26.
54. Sebastian A, Murugesh DK, Mendez ME, Hum NR, Rios-Arce ND, McCool JL, et al. Global Gene Expression Analysis Identifies Age-Related Differences in Knee Joint Transcriptome during the Development of Post-Traumatic Osteoarthritis in Mice. *Int J Mol Sci*. 2020;21(1).
55. Chen L, Yao F, Wang T, Li G, Chen P, Bulsara M, et al. Horizontal fissuring at the osteochondral interface: a novel and unique pathological feature in patients with obesity-related osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):811-8.

56. Bilge A, Ulusoy RG, Üstebay S, Öztürk Ö. Osteoarthritis. *Kafkas Journal of Medical Sciences*. 2018;8(50):133-42.
57. Vina ER, Kwok CK. Epidemiology of osteoarthritis: literature update. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(2):160-7.
58. Plotnikoff R, Karunamuni N, Lytvyak E, Penfold C, Schopflocher D, Imayama I, et al. Osteoarthritis prevalence and modifiable factors: a population study. *BMC Public Health*. 2015;15:1195.
59. Mermerci Baskan B, Yurdakul FG, Aydın E, Sivas F, Bodur H. Effect of vitamin D levels on radiographic knee osteoarthritis and functional status. *Turk J Phys Med Rehabil*. 2018;64(1):1-7.
60. Prieto-Alhambra D, Judge A, Javaid MK, Cooper C, Diez-Perez A, Arden NK. Incidence and risk factors for clinically diagnosed knee, hip and hand osteoarthritis: influences of age, gender and osteoarthritis affecting other joints. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(9):1659-64.
61. Bodur H. Dünyada Ve Türkiye’de Osteoartrite Güncel Bakış; Epidemiyoloji Ve Sosyoekonomik Boyut. *Türk Geriatri Dergisi*. 2011;14:7-14.
62. Bağan S. Diz Osteoartrisinde Terapotik Ultrason Tedavisinin Etkinliğinin Değerlendirilmesi [Tıpta Uzmanlık Tezi]. Eskişehir: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi. 2014.
63. Atar E, Aşkın A. Diz osteoartrit hastalarında nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı ve ortalama trombosit hacminin değerlendirilmesi. *Cukurova Medical Journal (Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi)*. 2017:353-.
64. Roemer FW, Demehri S, Omoumi P, Link TM, Kijowski R, Saarakkala S, et al. State of the Art: Imaging of Osteoarthritis-Revisited 2020. *Radiology*. 2020;296(1):5-21.
65. Buckland-Wright C. Radiographic assessment of osteoarthritis: comparison between existing methodologies. *Osteoarthritis and Cartilage*. 1999;7:430-3.
66. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S, Altman RD, Arden NK, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2010;18(4):476-99.
67. Puljak L, Marin A, Vrdoljak D, Markotic F, Utrobicic A, Tugwell P. Celecoxib for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5:CD009865.
68. Fuggle N, Curtis E, Shaw S, Spooner L, Bruyere O, Ntani G, et al. Safety of Opioids in Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging*. 2019;36(Suppl 1):129-43.
69. Wu L, Zhang S, Shkhyan R, Lee S, Gullo F, Eliasberg CD, et al. Kappa opioid receptor signaling protects cartilage tissue against posttraumatic degeneration. *JCI Insight*. 2017;2(1):e88553.

70. O'Brien M, McDougall JJ. Cannabis and joints: scientific evidence for the alleviation of osteoarthritis pain by cannabinoids. *Curr Opin Pharmacol.* 2018;40:104-9.
71. Altman R, Barkin RL. Topical therapy for osteoarthritis: clinical and pharmacologic perspectives. *Postgrad Med.* 2009;121(2):139-47.
72. Meng Z, Huang R. Topical Treatment of Degenerative Knee Osteoarthritis. *Am J Med Sci.* 2018;355(1):6-12.
73. Braga Ferreira LG, Faria JV, Dos Santos JPS, Faria RX. Capsaicin: TRPV1-independent mechanisms and novel therapeutic possibilities. *Eur J Pharmacol.* 2020;887:173356.
74. Anand P, Bley K. Topical capsaicin for pain management: therapeutic potential and mechanisms of action of the new high-concentration capsaicin 8% patch. *Br J Anaesth.* 2011;107(4):490-502.
75. Uthman I, Raynauld J, Haraoui B. Intra-articular therapy in osteoarthritis. *Postgrad Med J* 2003;79:449–53.
76. Jones IA, Togashi R, Wilson ML, Heckmann N, Vangsness CT, Jr. Intra-articular treatment options for knee osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(2):77-90.
77. Xing RL, Zhao LR, Wang PM. Bisphosphonates therapy for osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Springerplus.* 2016;5(1):1704.
78. Hungerford MW, Valaik D. Chondroprotective agents: glucosamine and chondroitin. *Foot and Ankle Clinics.* 2003;8(2):201-19.
79. Reginster JY, Neuprez A, Lecart MP, Sarlet N, Bruyere O. Role of glucosamine in the treatment for osteoarthritis. *Rheumatol Int.* 2012;32(10):2959-67.
80. Fransen M, Agaliotis M, Nairn L, Votrubec M, Bridgett L, Su S, et al. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(5):851-8.
81. Güler Uysal F, Başaran S. Diz Osteoartriti. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg.* 2009;55(1):1-7.
82. Uğraş A, Öneş K, Çetinus E. Osteoartritin cerrahi dışı tedavi seçenekleri. *TOTBİD Dergisi* 2010;9(4):195-202.
83. de l'Escalopier N, Anract P, Biau D. Surgical treatments for osteoarthritis. *Ann Phys Rehabil Med.* 2016;59(3):227-33.
84. Zachwieja EC, Perez J, Schneiderbauer M. Hip and Knee Arthroplasty in Osteoarthritis. *Current Treatment Options in Rheumatology.* 2017;3(2):75-87.
85. Fleischmann RM, Bliddal H, Blanco FJ, Schnitzer TJ, Peterfy C, Chen S, et al. A Phase II Trial of Lutikizumab, an Anti-Interleukin-1alpha/beta Dual Variable Domain

Immunoglobulin, in Knee Osteoarthritis Patients With Synovitis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(7):1056-69.

86. Kloppenburg M, Ramonda R, Bobacz K, Kwok WY, Elewaut D, Huizinga TWJ, et al. Etanercept in patients with inflammatory hand osteoarthritis (EHOA): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(12):1757-64.

87. Jin Y, Smith C, Monteith D, Brown R, Camporeale A, McNearney TA, et al. CGRP blockade by galcanezumab was not associated with reductions in signs and symptoms of knee osteoarthritis in a randomized clinical trial. *Osteoarthritis Cartilage.* 2018;26(12):1609-18.

88. Gato-Calvo L, Magalhaes J, Ruiz-Romero C, Blanco FJ, Burguera EF. Platelet-rich plasma in osteoarthritis treatment: review of current evidence. *Ther Adv Chronic Dis.* 2019;10:2040622319825567.

89. Diekman BO, Guilak F. Stem cell-based therapies for osteoarthritis: challenges and opportunities. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25(1):119-26.

90. Kloppenburg M, Berenbaum F. Osteoarthritis year in review 2019: epidemiology and therapy. *Osteoarthritis Cartilage.* 2020;28(3):242-8.

91. Eguchi T, Kubota S, Kawata K, Mukudai Y, Uehara J, Ohgawara T, et al. Novel transcription-factor-like function of human matrix metalloproteinase 3 regulating the CTGF/CCN2 gene. *Mol Cell Biol.* 2008;28(7):2391-413.

92. Scheau C, Badarau I, Costache R, Caruntu C, Mihai G, Didilescu A, et al. The Role of Matrix Metalloproteinases in the Epithelial-Mesenchymal Transition of Hepatocellular Carcinoma. *Analytical Cellular Pathology* 2019;4:1-10.

93. Pittayapruek P, Meephansan J, Prapapan O, Komine M, Ohtsuki M. Role of Matrix Metalloproteinases in Photoaging and Photocarcinogenesis. *Int J Mol Sci.* 2016;17(6).

94. Zhao H, Bernardo MM, Osenkowski P, Sohail A, Pei D, Nagase H, et al. Differential inhibition of membrane type 3 (MT3)-matrix metalloproteinase (MMP) and MT1-MMP by tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP)-2 and TIMP-3 regulates pro-MMP-2 activation. *J Biol Chem.* 2004;279(10):8592-601.

95. Nagase H, Woessner J. Matrix Metalloproteinases. *The Journal Of Biological Chemistry.* 1999;274(31):21491-4.

96. Yamamoto K, Murphy G, Troeberg L. Extracellular regulation of metalloproteinases. *Matrix Biol.* 2015;44-46:255-63.

97. Jackson HW, Defamie V, Waterhouse P, Khokha R. TIMPs: versatile extracellular regulators in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2017;17(1):38-53.

98. Lech AM, Wiera G, Mozrzymas JW. Matrix metalloproteinase-3 in brain physiology and neurodegeneration. *Adv Clin Exp Med.* 2019;28(12):1717-22.

99. Gomis-Ruth F, Maskos K, Betz M, Bergner A, Huber R, Suzuki K, et al. Mechanism of inhibition of the human matrix metalloproteinase stromelysin-1 by TIMP-1. *Nature*. 1997;389:77-81.
100. Pelmenchikov V, Siegbahn P. Catalytic Mechanism of Matrix Metalloproteinases: Two-Layered ONIOM Study. *Inorganic Chemistry*. 2002;41(22):5659-66.
101. Dinç M, İçeli M, Doğu S. Endemik *Stachys pumila* Banks & Sol. ve *Stachys citrina* Boiss. & Heldr. (Lamiaceae) Türleri Üzerine Karşılaştırmalı Anatomik ve Mikromorfolojik Bir Çalışma. *SÜ Fen Fakültesi Fen Dergisi* 2019;45(2):163-78.
102. Sönmez E. *Ajuga reptans* Briq. ve *Ajuga reptans* P.H.Davis (Lamiaceae) Türleri Üzerine Farmasötik Botanik Yönünden Araştırmalar [Yüksek Lisans Tezi]. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi 2016.
103. Davis PH. *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*. Edinburgh University Press 1965-1985;1-10.
104. Toiu A, Mocan A, Vlase L, Parvu AE, Vodnar DC, Gheldiu AM, et al. Comparative Phytochemical Profile, Antioxidant, Antimicrobial and In Vivo Anti-Inflammatory Activity of Different Extracts of Traditionally Used Romanian *Ajuga reptans* L. and *A. reptans* L. (Lamiaceae). *Molecules*. 2019;24(8).
105. Bizim Bitkiler [İnternet]. 2013 [Erişim Tarihi 3 Eylül 2019]. Erişim adresi: <https://bizimbitkiler.org.tr/>.
106. Venditti A, Frezza C, Maggi F, Lupidi G, Bramucci M, Quassinti L, et al. Phytochemistry, micromorphology and bioactivities of *Ajuga chamaepitys* (L.) Schreb. (Lamiaceae, Ajugoideae): Two new harpagide derivatives and an unusual iridoid glycosides pattern. *Fitoterapia*. 2016;113:35-43.
107. TÜBİVES-Türkiye Bitkileri Veri Servisi [İnternet]. 2003 [Erişim Tarihi 3 Eylül 2019]. Erişim adresi: <http://194.27.225.161/yasin/tubives/index.php>.
108. *Ajuga* [İnternet]. 2017 [Erişim Tarihi 8 Kasım 2020]. Erişim adresi: <http://www.plantsoftheworldonline.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:444546-1>.
109. Rauca VF, Vlase L, Casian T, Sesarman A, Gheldiu AM, Mocan A, et al. Biologically Active *Ajuga* Species Extracts Modulate Supportive Processes for Cancer Cell Development. *Front Pharmacol*. 2019;10:334.
110. Ulukanli Z, Ulukanli S, Ozbay H, Ilcim A, Tuzcu M. Antimicrobial Activities of Some Plants from the Eastern Anatolia Region of Turkey. *Pharm Biol*. 2005;43(4):334-9.
111. Salehi B, Armstrong L, Rescigno A, Yeskalyeva B, Seitimova G, Beyatli A, et al. *Lamium* Plants-A Comprehensive Review on Health Benefits and Biological Activities. *Molecules*. 2019;24(10).
112. Jones CD, Woods KE, Setzer WN. A chemical ecological investigation of the allelopathic potential of *Lamium amplexicaule* and *Lamium purpureum*. *Open Journal of Ecology*. 2012;02(04):167-77.

113. Lamium [İnternet]. 2017 [Erişim Tarihi 8 Kasım 2020]. Erişim adresi: <http://www.plantsoftheworldonline.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:448939-1>.
114. Yalçın F, Kaya D. Ethnobotany, Pharmacology and Phytochemistry of the Genus Lamium (Lamiaceae). FABAD J Pharm Sci. 2006;31:43-52.
115. Ito N, Nihei T, Kakuda R, Yaoita Y, Kikuchi M. Five New Phenylethanoid Glycosides from the Whole Plants of *Lamium purpureum* L. Chem Pharm Bull. 2006;54(12):1705-8.
116. Limem-Ben Amor I, Boubaker J, Ben Sgaier M, Skandrani I, Bhourri W, Neffati A, et al. Phytochemistry and biological activities of Phlomis species. J Ethnopharmacol. 2009;125(2):183-202.
117. *Phlomis pungens* Botanik Özellikleri [İnternet]. 2017 [Erişim Tarihi 22 Haziran 2020]. Erişim adresi: <http://ibuflora.ibu.edu.tr/tur/phlomis-pungens>.
118. Phlomis [İnternet]. 2016 [Erişim Tarihi 8 Kasım 2020]. Erişim adresi: <http://yabanicicekler.com/flower/phlomis-pungens-var-pungens-142>.
119. Li M, Shang X, Jia Z, Zhang R. Phytochemical and Biological Studies of Plants from the Genus Phlomis. Chemistry&Biodiversity. 2010;7:283-301.
120. Ismailoglu U, Saracoglu I, Harput U, Sahin-Erdemli I. Effects of phenylpropanoid and iridoid glycosides on free radical-induced impairment of endothelium-dependent relaxation in rat aortic rings. Journal of Ethnopharmacology. 2002;79:193-7.
121. Yildirim AB, Karakas FP, Turker AU. In vitro antibacterial and antitumor activities of some medicinal plant extracts, growing in Turkey. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine. 2013;6(8):616-24.
122. Saracoglu İ, Kojima K, Harput U, Ogihara Y. A New Phenylethanoid Glycoside from *Phlomis pungens* WILLD. var. *pungens* Chem Pharm Bull 1998;46(4):726-7.
123. Cardile V, Russo A, Formisano C, Rigano D, Senatore F, Arnold NA, et al. Essential oils of *Salvia bracteata* and *Salvia rubifolia* from Lebanon: Chemical composition, antimicrobial activity and inhibitory effect on human melanoma cells. J Ethnopharmacol. 2009;126(2):265-72.
124. Poullos E, Giaginis C, Vasios GK. Current State of the Art on the Antioxidant Activity of Sage (*Salvia* spp.) and Its Bioactive Components. Planta Med. 2020;86(4):224-38.
125. Doğan G, Hayta Ş, Demirpolat A, Bağcı E. Composition of the Essential Oil of Endemic *Salvia cryptantha* (Lamiaceae) Montbret Aucher Ex Benth from Hacettepe Journal of Biology and Chemistry. 2017;3(45):315-20.
126. *Salvia* [İnternet]. 2008 [Erişim Tarihi 8 Kasım 2020]. Erişim adresi: <https://www.pavelkaalpines.cz/Photos/Turkey2010/salviacryptanthaformbolkardagturkey.html>.
127. Suntar I, Akkol EK, Senol FS, Keles H, Orhan IE. Investigating wound healing, tyrosinase inhibitory and antioxidant activities of the ethanol extracts of *Salvia*

cryptantha and *Salvia cyanescens* using in vivo and in vitro experimental models. *J Ethnopharmacol.* 2011;135(1):71-7.

128. Ulubelen U, Öksüz S, Kolak U, Tan N, Bozok-Johansson C, Çelik C, et al. Diterpenoids from the roots of *Salvia bracteata*. *Phytochemistry.* 1999;52:1455-9.

129. Kilic T, Dirmenci T, Satil F, Bilsel G, Kocagoz T, Altun M, et al. Fatty Acid Compositions of Seed Oils of Three Turkish *Salvia* Species and Biological Activities Chemistry of Natural Compounds. 2005;41(3):276-9.

130. EghbaliFeriz S, Taleghani A, Tayarani-Najaran Z. Scutellaria: Debates on the anticancer property. *Biomed Pharmacother.* 2018;105:1299-310.

131. EghbaliFeriz S, Taleghani A, Tayarani-Najaran Z. Central nervous system diseases and Scutellaria: a review of current mechanism studies. *Biomed Pharmacother.* 2018;102:185-95.

132. Scutellaria [Internet]. 2016 [Erişim Tarihi 8 Kasım 2020]. Erişim adresi: <http://yabanicicekler.com/flower/scutellaria-orientalis-31>.

133. Zengin G, Llorent-Martinez EJ, Molina-Garcia L, Fernandez-de Cordova ML, Aktumsek A, Uysal S, et al. Chemical profile, antioxidant, and enzyme inhibitory properties of two Scutellaria species: *S. orientalis* L. and *S. salviifolia* Benth. *J Pharm Pharmacol.* 2019;71(2):270-80.

134. Yılmaz G, Çiçek M, Demirci B, Başer KHC. Composition of the essential oils of five subspecies of *Scutellaria orientalis* from Turkey. *Journal of Essential Oil Research.* 2020;32(5):429-35.

135. Solomou A, Skoufogianni E, Mylonas C, Germani R, Danalatos N. Cultivation and utilization of "Greek mountain tea" (*Sideritis* spp.): current knowledge and future challenges. *Asian J Agric & Biol* 2019;7(2):289-99.

136. Weed Risk Assessment for *Sideritis montana* L. (Lamiaceae) – Mountain ironwort [Internet]. 2012 [Erişim Tarihi 2 Mayıs 2020]. Erişim adresi: https://www.aphis.usda.gov/plant_health/plant_pest_info/weeds/downloads/wra/Sideritis_montana_WRA.pdf.

137. *Sideritis* [Internet]. 2012 [Erişim Tarihi 8 Kasım 2020]. Erişim adresi https://it.wikipedia.org/wiki/Sideritis_montana#/media/File:Sideritis_montana.JPG.

138. Venditti A, Bianco A, Frezza C, Serafini M, Giacomello G, Giuliani C, et al. Secondary Metabolites, Glandular Trichomes and Biological Activity of *Sideritis montana* L. subsp. *montana* from Central Italy. *Chem Biodivers.* 2016;13(10):1380-90.

139. Radojević I, Stanković M, Stefanović O, Čomić L. Antioxidative and antimicrobial properties of different extracts from *Sideritis montana* L. *Romanian Biotechnological Letters.* 2012;17(2):7014-22.

140. Bilgin M, Elhussein EAA, Ozyurek M, Guclu K, Sahin S. Optimizing the extraction of polyphenols from *Sideritis montana* L. using response surface methodology. *J Pharm Biomed Anal.* 2018;158:137-43.

141. Toth B, Kusz N, Forgo P, Bozsity N, Zupko I, Pinke G, et al. Abietane diterpenoids from *Sideritis montana* L. and their antiproliferative activity. *Fitoterapia*. 2017;122:90-4.
142. Açar M, Satıl F. *Distantes R. Bhattacharjee (Stachys L. /Lamiaceae) Altseksiyonu Taksonları Üzerinde Karşılaştırmalı Anatomik ve Mikromorfolojik Çalışmalar*. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tarım ve Doğa Dergisi. 2020;22(2):282-95.
143. Dinç M, Doğu S. *Stachys gaziantepensis (Lamiaceae), a New Species from South Anatolia, Turkey*. Proceedings of the National Academy of Sciences, India Section B: Biological Sciences. 2015;86(3):631-5.
144. Venditti A, Bianco A, Quassinti L, Bramucci M, Lupidi G, Damiano S, et al. Phytochemical Analysis, Biological Activity, and Secretory Structures of *Stachys annua* (L.) L. subsp. *annua* (Lamiaceae) from Central Italy. *Chemistry & Biodiversity*. 2015;12:1172-83.
145. Cüce M, Bekircan T, Laghari A, Sökmen M, Sökmen A, Uçar E, et al. Antioxidant phenolic constituents, antimicrobial and cytotoxic properties of *Stachys annua* L. from both natural resources and micropropagated plantlets. *Indian Journal of Traditional Knowledge*. 2017;16(3):407-16.
146. *Stachys* [İnternet]. 2016 [Erişim Tarihi 8 Kasım 2020]. Erişim adresi: <https://kocaelibitkileri.com/stachys-annua/>.
147. Kocak MS, Uren MC, Calapoglu M, Tepe AS, Mocan A, Rengasamy KRR, et al. Phenolic profile, antioxidant and enzyme inhibitory activities of *Stachys annua* subsp. *annua* var. *annua*. *South African Journal of Botany*. 2017;113:128-32.
148. Antognoni F, Iannello C, Mandrone M, Scognamiglio M, Fiorentino A, Giovannini PP, et al. Elicited *Teucrium chamaedrys* cell cultures produce high amounts of teucrioside, but not the hepatotoxic neo-clerodane diterpenoids. *Phytochemistry*. 2012;81:50-9.
149. Tunçtürk R, Tunçtürk M, Eryiğit T. Van Florasında Yayılış Gösteren *Teucrium* Cinsine Ait Bazı Türlerin Kimyasal İçerikleri. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tarım ve Doğa Dergisi. 2019.
150. Milosevic-Djordjevic O, Stosic I, Stankovic M, Grujicic D. Comparative study of genotoxicity and antimutagenicity of methanolic extracts from *Teucrium chamaedrys* and *Teucrium montanum* in human lymphocytes using micronucleus assay. *Cytotechnology*. 2013;65(5):863-9.
151. *Teucrium* [İnternet]. 2016 [Erişim Tarihi 8 Kasım 2020]. Erişim adresi: <https://kocaelibitkileri.com/teucrium-chamaedrys/>
152. Vlase L, Benedec D, Hanganu D, Damian G, Csillag I, Sevastre B, et al. Evaluation of antioxidant and antimicrobial activities and phenolic profile for *Hyssopus officinalis*, *Ocimum basilicum* and *Teucrium chamaedrys*. *Molecules*. 2014;19(5):5490-507.

153. Gursoy N, Tepe B. Determination of the antimicrobial and antioxidative properties and total phenolics of two "endemic" Lamiaceae species from Turkey: *Ballota rotundifolia* L. and *Teucrium chamaedrys* C. Koch. *Plant Foods Hum Nutr.* 2009;64(2):135-40.
154. Bosisio E, Giavarini F, Dell'Agli M, Galli G, Galli CL. Analysis by high-performance liquid chromatography of teucrin A in beverages flavoured with an extract of *Teucrium chamaedrys* L. *Food Addit Contam.* 2004;21(5):407-14.
155. Elmastas M, Erenler R, Isnac B, Aksit H, Sen O, Genc N, et al. Isolation and identification of a new neo-clerodane diterpenoid from *Teucrium chamaedrys* L. *Nat Prod Res.* 2016;30(3):299-304.
156. Frezza C, Venditti A, Matrone G, Serafini I, Foddai S, Bianco A, et al. Iridoid glycosides and polyphenolic compounds from *Teucrium chamaedrys* L. *Nat Prod Res.* 2018;32(13):1583-9.
157. Lin LZ, Harnly JM, Upton R. Comparison of the phenolic component profiles of skullcap (*Scutellaria lateriflora*) and germander (*Teucrium canadense* and *T. chamaedrys*), a potentially hepatotoxic adulterant. *Phytochem Anal.* 2009;20(4):298-306.
158. Afonso AF, Pereira OR, Cardoso SM. Health-Promoting Effects of Thymus Phenolic-Rich Extracts: Antioxidant, Anti-Inflammatory and Antitumoral Properties. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(9).
159. Cosentino S, Tuberoso C, Pisano B, Satta M, Mascia V, Arzedi E, et al. In-vitro antimicrobial activity and chemical composition of Sardinian Thymus essential oils *Letters in Applied Microbiology.* 1999;29:130-5.
160. Alamgeer K, Mushtaq M, Rashid M, Malik M, Ahmad T, Khan A, et al. Evaluation of Hypoglycemic activity of *Thymus serpyllum* Linn in glucose treated mice. *International Journal of Basic Medical Sciences and Pharmacy.* 2013;3(2):33-6.
161. Nabavi SM, Marchese A, Izadi M, Curti V, Daglia M, Nabavi SF. Plants belonging to the genus *Thymus* as antibacterial agents: from farm to pharmacy. *Food Chem.* 2015;173:339-47.
162. Galasso S, Pacifico S, Kretschmer N, Pan SP, Marciano S, Piccolella S, et al. Influence of seasonal variation on *Thymus longicaulis* C. Presl chemical composition and its antioxidant and anti-inflammatory properties. *Phytochemistry.* 2014;107:80-90.
163. *Thymus* [Internet]. 2000 [Erişim Tarihi 8 Kasım 2020]. Erişim adresi: <http://www.freenatureimages.eu/plants/Flora%20S-Z/Thymus%20longicaulis/Thymus%20longicaulis%20%2C%20Saxifraga-Jan%20van%20der%20Straaten.jpg>.
164. Li X, He T, Wang X, Shen M, Yan X, Fan S, et al. Traditional Uses, Chemical Constituents and Biological Activities of Plants from the Genus *Thymus*. *Chem Biodivers.* 2019;16(9):e1900254.


165. Sarikurkcu C, Sabih Ozer M, Eskici M, Tepe B, Can S, Mete E. Essential oil composition and antioxidant activity of *Thymus longicaulis* C. Presl subsp. *longicaulis* var. *longicaulis*. *Food Chem Toxicol.* 2010;48(7):1801-5.
166. Kindl M, Blazekovic B, Bucar F, Vladimir-Knezevic S. Antioxidant and Anticholinesterase Potential of Six *Thymus* Species. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015;2015:403950.
167. Hickl J, Argyropoulou A, Sakavitsi ME, Halabalaki M, Al-Ahmad A, Hellwig E, et al. Mediterranean herb extracts inhibit microbial growth of representative oral microorganisms and biofilm formation of *Streptococcus mutans*. *PLoS One.* 2018;13(12):e0207574.
168. De Martino L, Bruno M, Formisano C, De Feo V, Napolitano F, Rosselli S, et al. Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oils from two species of *Thymus* growing wild in southern Italy. *Molecules.* 2009;14(11):4614-24.
169. Ortac D, Cemek M, Karaca T, Buyukokuroglu ME, Ozdemir ZO, Kocaman AT, et al. In vivo anti-ulcerogenic effect of okra (*Abelmoschus esculentus*) on ethanol-induced acute gastric mucosal lesions. *Pharm Biol.* 2018;56(1):165-75.
170. Doreddula SK, Bonam SR, Gaddam DP, Desu BS, Ramarao N, Pandey V. Phytochemical analysis, antioxidant, antistress, and nootropic activities of aqueous and methanolic seed extracts of ladies finger (*Abelmoschus esculentus* L.) in mice. *ScientificWorldJournal.* 2014;2014:519848.
171. Kim KY, Seo HJ, Min SS, Park M, Seol GH. The effect of 1,8-cineole inhalation on preoperative anxiety: a randomized clinical trial. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014;2014:820126.
172. Aldoghaim FS, Flematti GR, Hammer KA. Antimicrobial Activity of Several Cineole-Rich Western Australian *Eucalyptus* Essential Oils. *Microorganisms.* 2018;6(4).
173. Sakkas H, Papadopoulou C. Antimicrobial Activity of Basil, Oregano, and Thyme Essential Oils. *J Microbiol Biotechnol.* 2017;27(3):429-38.
174. Nam SY, Chang MH, Do JS, Seo HJ, Oh HK. Essential oil of niaouli preferentially potentiates antigen-specific cellular immunity and cytokine production by macrophages. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2008;30(3):459-74.
175. *Melaleuca viridiflora* Sol. ex Gaertn. [Internet]. 1997 [Erişim Tarihi 2 Mart 2021]. Erişim adresi <https://www.gbif.org/species/5416109>.
176. Ben Hsouna A, Ben Halima N, Smaoui S, Hamdi N. Citrus lemon essential oil: chemical composition, antioxidant and antimicrobial activities with its preservative effect against *Listeria monocytogenes* inoculated in minced beef meat. *Lipids Health Dis.* 2017;16(1):146.
177. Fadel H, Benayache F, Chalchat JC, Figueredo G, Chalard P, Hazmoune H, et al. Essential oil constituents of *Juniperus oxycedrus* L. and *Cupressus sempervirens* L. (Cupressaceae) growing in Aures region of Algeria. *Nat Prod Res.* 2019:1-5.

178. Selim A, Adam M, Hassan S, Albalawi A. Chemical composition, antimicrobial and antibiofilm activity of the essential oil and methanol extract of the Mediterranean cypress (*Cupressus sempervirens* L.). *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2014;14(179):1-8.
179. Frank MB, Yang Q, Osban J, Azzarello JT, Saban MR, Saban R, et al. Frankincense oil derived from *Boswellia carteri* induces tumor cell specific cytotoxicity. *BMC Complement Altern Med*. 2009;9:6.
180. Liu Y, Liu J, Zhang Y. Research Progress on Chemical Constituents of *Zingiber officinale* Roscoe. *BioMed Research International*. 2019;5370823:1-21.
181. Funk JL, Frye JB, Oyarzo JN, Chen J, Zhang H, Timmermann BN. Anti-Inflammatory Effects of the Essential Oils of Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) in Experimental Rheumatoid Arthritis. *PharmaNutrition*. 2016;4(3):123-31.
182. Hoferl M, Stoilova I, Schmidt E, Wanner J, Jirovetz L, Trifonova D, et al. Chemical Composition and Antioxidant Properties of Juniper Berry (*Juniperus communis* L.) Essential Oil. Action of the Essential Oil on the Antioxidant Protection of *Saccharomyces cerevisiae* Model Organism. *Antioxidants (Basel)*. 2014;3(1):81-98.
183. EMA *Chamaemelum nobile* (L.) All. [Internet]. 2011 [Erişim Tarihi 5 Mart 2021]. Erişim adresi https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-chamaemelum-nobile-l-all-flos_en.pdf.
184. Srivastava JK, Shankar E, Gupta S. Chamomile: A herbal medicine of the past with bright future. *Mol Med Rep*. 2010;3(6):895-901.
185. Zhu X, Sang L, Wu D, Rong J, Jiang L. Effectiveness and safety of glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res*. 2018;13(1):170.
186. Litwiniuk M, Krejner A, Grzela T. Hyaluronic Acid in Inflammation and Tissue Regeneration. *Wounds*. 2016;28(3):78-88.
187. Dıraçoğlu D. Osteoartritte İntraartiküler Hyalüronik Asit Tedavisi. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg*. 2007;53:154-9.
188. Silbert J, Sugumaran G. Biosynthesis of Chondroitin/Dermatan Sulfate. *IUBMB Life*. 2002;54:177-86.
189. Volpi N. Chondroitin Sulfate Safety and Quality. *Molecules*. 2019;24(8).
190. Butawan M, Benjamin RL, Bloomer RJ. Methylsulfonylmethane: Applications and Safety of a Novel Dietary Supplement. *Nutrients*. 2017;9(3).
191. Faydaoğlu E. S, MS. Geçmişten Günümüze Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin Kullanılması ve Ekonomik Önemi. *Kastamonu Üni, Orman Fakültesi Dergisi*. 2011;11(1):52-67.
192. Celep F, Dirmenci T. Systematic and Biogeographic overview of Lamiaceae in Turkey. *Nat Volatiles & Essent Oils*. 2017;4(4):14-27.

193. Bitkisel Ürünler ve Sağlık Bilimsel Çerçeve ve Etik Açısından Yaklaşım [İnternet]. 2012 [Erişim Tarihi 13 Temmuz 2020]. Erişim adresi: <https://www.ttb.org.tr/kutuphane/bitkisel.pdf>.

EKLER

EK: Tez Çalışması Orijinallik Raporu




Digital Receipt

This receipt acknowledges that Turnitin received your paper. Below you will find the receipt information regarding your submission.

The first page of your submissions is displayed below.

Submission author:	Liğna Tahraviğ
Assignment title:	BAZI LAMIACEAE FAMILYASI BITKİLERİNİN OSTEOARTRİTE KA...
Submission title:	BAZI LAMIACEAE FAMILYASI BITKİLERİNİN OSTEOARTRİTE KA...
File name:	TEZ_TURN_T_N_N.docx
File size:	5.34M
Page count:	157
Word count:	21,685
Character count:	153,503
Submission date:	26-Jul-2021 01:19PM (UTC+0300)
Submission ID:	1624241197



Copyright 2021 Turnitin. All rights reserved.

TEZ ADI: BAZI LAMIACEAE FAMILYASI BİTKİLERİNİN OSTEOARTRİTE KARŞI ETKİLERİNİN
MATRIKS METALLOPROTEİNAZ-3 (MMP-3)İN HİBİTÖR ETKİ TAYİNİ İLE TESPİTİ

ÖĞRENCİ ADI-SOYADI: LİNA TAHRAVİ

DOSYANIN TOPLAM SAYFASI: 157 SAYFA

ORJİNALLİK RAPORU

%7	%6	%3	%2
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	KURŞAT, Murat and KARATAŞ, Mizbah. "Kambos Dağı florası (Bitlis)", xxxxxx, 2017. Yayın	<% 1
2	geriatri.dergisi.org İnternet Kaynağı	<% 1
3	fr.wikipedia.org İnternet Kaynağı	<% 1
4	openaccess.inonu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
5	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
6	paperzz.com İnternet Kaynağı	<% 1
7	scholarworks.iupui.edu İnternet Kaynağı	<% 1
8	herbarium.kspi.kz İnternet Kaynağı	<% 1

ÖZGEÇMİŞ