

**T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**



**DEPRESYON TEDAVİSİNİN HEDEF ENZİMLERİNDEN
MAO-A'NIN BAZI BİTKİLERLE İNHİBİSYONU**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

NURTEN GÜNGÖR

BALIKESİR, NİSAN - 2014

**T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**



**DEPRESYON TEDAVİSİNİN HEDEF ENZİMLERİNDEN
MAO-A'NIN BAZI BİTKİLERLE İNHİBİSYONU**

YÜKSEK LISANS TEZİ

NURTEN GÜNGÖR

BALIKESİR, NİSAN - 2014

KABUL VE ONAY SAYFASI

Nurten GÜNGÖR tarafından hazırlanan “**DEPRESYON TEDAVİSİNİN HEDEF ENZİMLERİNDEN MAO-A’NIN BAZI BİTKİLERLE İNHİBİSYONU**” adlı tez çalışmasının savunma sınavı 09.04.2014 tarihinde yapılmış olup aşağıda verilen jüri tarafından oy birliği / oy çokluğu ile Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

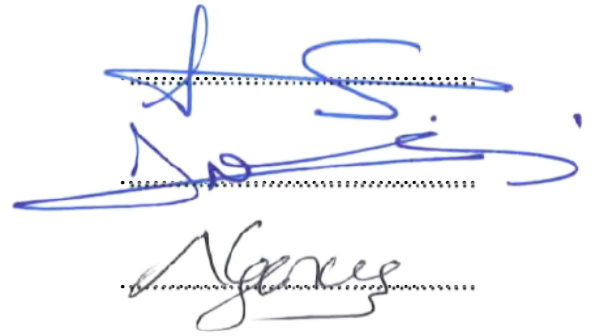
Jüri Üyeleri

İmza

Danışman
Prof. Dr. Serap DOĞAN

Üye
Prof. Dr. Fatih SATIL

Üye
Doç. Dr. Nahit GENÇER



Jüri üyeleri tarafından kabul edilmiş olan bu tez BAÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunca onanmıştır.

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Prof. Dr. Cihan ÖZGÜR

.....

**Bu tez çalışması Balıkesir Üniversitesi Bilimsel Araştırma
Projeleri Birimi (BAP) tarafından 13/02-10 nolu proje ile desteklenmiştir.**

ÖZET

**DEPRESYON TEDAVİSİNİN HEDEF ENZİMLERİNDEN MAO-A’NIN
BAZI BİTKİLERLE İNHİBİSYONU
YÜKSEK LİSANS TEZİ
NURTEN GÜNGÖR
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

(TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. SERAP DOĞAN)

BALIKESİR, NİSAN - 2014

Bu çalışmada, *Hypericum perforatum* L., *Ginkgo biloba* L., *Lavandula angustifolia* Miller subsp. *angustifolia* Miller, *Zingiber officinale* Roscoe, *Tilia argentea* DESF. EX DC., *Cinnamomum aromaticum* J. Graham, *Menthae x piperita* L., *Thymus sipyleus* Boiss. subsp. *sipyleus* var. *sipyleus*, *Portulaca oleracea* L., *Trachystemon orientalis* (L.) G. Don, *Allium sativum* L., *Petroselinum crispum* (Miller) A.W. Hill ve *Spinacia oleracea* L.’nin rat karaciğer MAO-A enzim aktivitesi üzerine inhibisyon etkileri araştırılmıştır. MAO-A için en iyi inhibitör bitki ekstraktının I₅₀ değeri 0.071 mg/mL olan ve % 70.15 inhibisyon oranına sahip *H. perforatum* etanol ekstraktı olduğu tespit edilmiştir. *H. perforatum*’dan sonra sırasıyla I₅₀ değeri 0.074 mg/mL olan *S. oleracea* etanol, I₅₀ değeri 0.075 mg/mL olan *G. biloba* etanol, I₅₀ değeri 0.080 mg/mL olan *A. sativum* etanol, ve I₅₀ değeri 0.081 mg/mL olan *H. perforatum* saf su ekstraktlarında en iyi inhibitör etki tespit edilmiştir. Ayrıca rat karaciğer homojenatına ait protein miktarı belirlenmiştir. Rat karaciğer homojenatına ait protein miktarı 0.21 mg/mL olarak hesaplanmıştır.

ANAHTAR KELİMELELER: Monoamin oksidaz-A (MAO-A), MAO-A inhibitörü bitkiler, depresyon, I₅₀.

ABSTRACT

THE INHIBITION OF TARGET ENZYME MAO-A WITH SOME PLANTS IN THE TREATMENT OF DEPRESSION

MSC THESIS

NURTEN GÜNGÖR

BALIKESİR UNIVERSITY INSTITUTE OF SCIENCE

BIOLOGY

(SUPERVISOR: PROF. DR. SERAP DOĞAN)

BALIKESİR, APRIL 2014

In this study; it was investigated inhibition effects of *Hypericum perforatum* L., *Ginkgo biloba* L., *Lavandula angustifolia* Miller subsp. *angustifolia* Miller, *Zingiber officinale* Roscoe, *Tilia argentea* DESF. EX DC., *Cinnamomum aromaticum* J. Graham, *Menthae x piperita* L., *Thymus sipyleus* Boiss. subsp. *sipyleus* var. *sipyleus*, *Portulaca oleracea* L., *Trachystemon orientalis* (L.) G. Don, *Allium sativum* L., *Petroselinum crispum* (Miller) A.W. Hill and *Spinacia oleracea* L. on activity of rat liver MAO-A. It was determined that the best inhibitor plant extract for MAO-A which has value of I_{50} was 0.071 mg/mL and with ratio of inhibition 70.15 % ethanol extract of *H. perforatum*. Following ethanol extract of *H. perforatum*, the best inhibition effects were determined that 0.074 mg/mL of I_{50} value in ethanol extract of *S. oleracea*, 0.075 mg/mL of I_{50} value in ethanol extract of *G. biloba*, 0.080 mg/mL of I_{50} value in ethanol extract of *A. sativum* and 0.081 mg/mL of I_{50} values in distilled water extract of *H. perforatum*, respectively. In addition, protein amount of the rat liver homogenate is determined. The protein amount of the rat liver homogenate was calculated as 0.21 mg/mL.

KEYWORDS: Monoamine oxidase-A (MAO-A), inhibitor plants for MAO-A, depression, I_{50} .

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET.....	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLO LİSTESİ.....	xi
SEMBOL LİSTESİ.....	xii
ÖNSÖZ.....	xiii
1. GİRİŞ.....	1
1.1 Depresyon	2
1.1.1 Psikososyal Etmenler.....	2
1.1.2 Genetik Etmenler.....	3
1.1.1 Biyolojik etmenler.....	3
1.2 Depresyon ile İlişkili Biyolojik Aminler	4
1.2.1 Serotonin.....	4
1.2.1.1 Serotonin Biyosentezi	5
1.2.1.2 Serotonin Salınımı ve Depolanması	6
1.2.1.3 Serotonin Reseptörleri.....	6
1.2.1.4 Serotoninin Fizyolojik Etkileri	7
1.2.1.5 Serotonin Metabolizması	9
1.2.2 Katekolaminler	9
1.2.2.1 Katekolaminlerin Biyosentezi	12
1.2.2.2 Katekolaminlerin Depolanması ve Salınımı	13
1.2.2.3 Katekolaminlerin Etki Mekanizması	13
1.2.2.4 Katekolaminlerin Yıkımı/Metabolizması.....	14
1.3 Monoamin Oksidaz.....	15
1.3.1 MAO'nun Amin Oksitleme Mekanizması.....	18
1.4 Monoamin Oksidaz İnhibitörleri	19
1.5 Çalışmada MAO-A İnhibitörü Olarak Kullanılan Bazı Bitkiler	21
1.5.1 Sarı Kantaron (<i>Hypericum perforatum</i> L.)	21
1.5.2 Mabet Ağacı (<i>Ginkgo biloba</i> L.; Ginkgo)	21
1.5.3 Lavanta (<i>Lavandula angustifolia</i> Miller subsp. <i>angustifolia</i> Miller)....	21

1.5.4	Zencefil (<i>Zingiber officinale</i> Roscoe)	22
1.5.5	Ihlamur (<i>Tilia argentea</i> DESF. EX DC.).....	22
1.5.6	Tarçın (<i>Cinnamomum aromaticum</i> J.Graham)	22
1.5.7	Nane (<i>Mentha x piperita</i> L.)	23
1.5.8	Kekik (<i>Thymus sipyleus</i> Boiss. subsp. <i>sipyleus</i> var. <i>sipyleus</i>).....	23
1.5.9	Semizotu (<i>Portulaca oleracea</i> L.).....	24
1.5.10	Ispit (<i>Trachystemon orientalis</i> (L.) G. Don).....	24
1.5.11	Sarımsak (<i>Allium sativum</i> L.)	24
1.5.12	Maydanoz (<i>Petroselinum crispum</i> (Miller) A.W. Hill).....	25
1.5.13	Ispanak (<i>Spinacia oleracea</i> L.)	25
1.6	Literatür Özeti	27
1.7	Amaç ve Kapsam.....	31
2.	MATERYAL VE METOT	32
2.1	Çalışmada Kullanılan Cihazlar	32
2.2	Çalışmada Kullanılan Kimyasal ve Çözeltiler	32
2.2.1	Çalışmada kullanılan kimyasallar	32
2.2.2	Çalışmada kullanılan çözeltiler	33
2.3	Bitki Materyalleri	34
2.3.1	Bitki Ekstraktlarının Hazırlanması ve Seyreltilmesi	35
2.4	Deney Hayvanları	35
2.4.1	Rat Karaciğer Homojenatının Hazırlanması.....	35
2.5	Monoamin Oksidaz Enzimi Üzerine İnhibitör Etkisinin Ölçülmesi	36
2.6	Sıçan Karaciğer Homejenatının Protein İçeriği.....	37
3.	BULGULAR	38
3.1	<i>In vitro</i> Şartlarda Wistar Rat Karaciğer Monoamin Oksidaz-A Enzim Aktivitesi Üzerine Bitki Ekstraktlarının Etkisi	38
3.1.1	<i>In vitro</i> Şartlarda Wistar Rat Karaciğer Monoamin Oksidaz-A Enzim Aktivitesi Üzerine Sarı Kantaron (<i>Hypericum perforatum</i> L.) Ekstraktlarının Etkisi	39
3.1.2	<i>In vitro</i> Şartlarda Wistar Rat Karaciğer Monoamin Oksidaz-A Enzim Aktivitesi Üzerine Mabet Ağacı (<i>Ginkgo biloba</i> L., Ginko) Ekstraktlarının Etkisi	43

3.1.3	<i>In vitro</i> Şartlarda Wistar Rat Karaciğer Monoamin Oksidaz-A Enzim Aktivitesi Üzerine Lavanta (<i>Lavandula angustifolia</i> Miller subsp. <i>angustifolia</i> Miller) Ekstraktlarının Etkisi	47
3.1.4	<i>In vitro</i> Şartlarda Wistar Rat Karaciğer Monoamin Oksidaz-A Enzim Aktivitesi Üzerine Zencefil (<i>Zingiber officinale</i> Roscoe) Ekstraktlarının Etkisi.....	51
3.1.5	<i>In vitro</i> Şartlarda Wistar Rat Karaciğer Monoamin Oksidaz-A Enzim Aktivitesi Üzerine Ihlamur (<i>Tilia argentea</i> DESF. EX DC.) Ekstraktlarının Etkisi.....	55
3.1.6	<i>In vitro</i> Şartlarda Wistar Rat Karaciğer Monoamin Oksidaz-A Enzim Aktivitesi Üzerine Tarçın (<i>Cinnamomum aromaticum</i> J. Graham) Ekstraktlarının Etkisi	59
3.1.7	<i>In vitro</i> Şartlarda Wistar Rat Karaciğer Monoamin Oksidaz-A Enzim Aktivitesi Üzerine Nane (<i>Menthae x piperita</i> L.) Ekstraktlarının Etkisi.....	63
3.1.8	<i>In vitro</i> Şartlarda Wistar Rat Karaciğer Monoamin Oksidaz-A Enzim Aktivitesi Üzerine Kekik (<i>Thymus sipyleus</i> Boiss. Subsp. <i>sipyleus</i> var. <i>sipyleus</i>) Ekstraktlarının Etkisi.....	67
3.1.9	<i>In vitro</i> Şartlarda Wistar Rat Karaciğer Monoamin Oksidaz-A Enzim Aktivitesi Üzerine Semizotu (<i>Portulaca oleracea</i> L.) Ekstraktlarının Etkisi	71
3.1.10	<i>In vitro</i> Şartlarda Wistar Rat Karaciğer Monoamin Oksidaz-A Enzim Aktivitesi Üzerine Ispit (<i>Trachystemon orientalis</i> (L.) G. Don) Ekstraktlarının Etkisi	75
3.1.11	<i>In vitro</i> Şartlarda Wistar Rat Karaciğer Monoamin Oksidaz-A Enzim Aktivitesi Üzerine Sarımsak (<i>Allium sativum</i> L.) Ekstraktlarının Etkisi	79
3.1.12	<i>In vitro</i> Şartlarda Wistar Rat Karaciğer Monoamin Oksidaz-A Enzim Aktivitesi Üzerine Maydanoz (<i>Petroselinum crispum</i> (Miller) A.W. Hill) Ekstraktlarının Etkisi	83
3.1.13	<i>In vitro</i> Şartlarda Wistar Rat Karaciğer Monoamin Oksidaz-A Enzim Aktivitesi Üzerine Ispanak (<i>Spinacia oleracea</i> L.) Ekstraktlarının Etkisi ...	87
3.2	<i>In vitro</i> Şartlarda Wistar Rat Karaciğer Monoamin Oksidaz-A Enzim Aktivitesi Üzerine Bitki Ekstraktlarının Etkisine Ait I ₅₀ Değerleri.....	91
3.3	<i>In vitro</i> Şartlarda Wistar Rat Karaciğer Homojenatına Ait Protein Tayini	93

4. SONUÇ VE TARTIŞMA	94
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	104
6. KAYNAKLAR	107

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1. 1: Serotoninin molekül yapısı	5
Şekil 1. 2: Serotonin biyosentezi.....	6
Şekil 1. 3: Serotonin metabolizması	9
Şekil 1. 4: Dopaminin molekül yapısı.	10
Şekil 1. 5: Nörepinefrinin molekül yapısı.....	11
Şekil 1. 6: Epinefrinin molekül yapısı.....	11
Şekil 1. 7: Katekolamin biyosentezi.....	12
Şekil 1. 8: MAO'ın aktif bölgesindeki FAD.....	15
Şekil 1. 9: MAO-A enziminin üç boyutlu yapısı.	16
Şekil 1. 10: MAO-B enziminin üç boyutlu yapısı.....	17
Şekil 1. 11: MAO aromatik kafesinde tirozin amino asitlerin (a) flavine göre, (b) birbirlerine göre duruşları.	17
Şekil 1. 12: Çalışmada kullanılan bitkiler; a) Sarı kantaron b) Mabet ağacı c) Lavanta d) Zencefil e) Ihlamur f) Tarçın g) Nane h)Kekik ı) Semizotu l) Ispit j) Sarımsak k) Maydanoz l) Ispanak	26
Şekil 2. 1: Monoamin oksidaza ait deneysel şema.....	36
Şekil 3. 1: MAO-A aktivitesi üzerine sarı kantaron saf su ekstraktının etkisi..	41
Şekil 3. 2: MAO-A aktivitesi üzerine sarı kantaron etanol ekstraktının etkisi .	41
Şekil 3. 3: MAO-A aktivitesi üzerine sarı kantaron etil asetat ekstraktının etkisi	42
Şekil 3. 4: MAO-A aktivitesi üzerine sarı kantaron petrolyum eter ekstraktının etkisi	42
Şekil 3. 5: MAO-A aktivitesi üzerine sarı kantaron karışım ekstraktının etkisi.....	43
Şekil 3. 6: MAO-A aktivitesi üzerine ginko saf su ekstraktının etkisi.....	45
Şekil 3. 7: MAO-A aktivitesi üzerine ginko etanol ekstraktının etkisi	45
Şekil 3. 8: MAO-A aktivitesi üzerine ginko etil asetat ekstraktının etkisi	46
Şekil 3. 9: MAO-A aktivitesi üzerine ginko petrolyum eter ekstraktının etkisi	46
Şekil 3. 10: MAO-A aktivitesi üzerine ginko karışım ekstraktının etkisi	47

Şekil 3. 11: MAO-A aktivitesi üzerine lavanta saf su ekstraktının etkisi.....	49
Şekil 3. 12: MAO-A aktivitesi üzerine lavanta etanol ekstraktının etkisi	49
Şekil 3. 13: MAO-A aktivitesi üzerine lavanta etil asetat ekstraktının etkisi...	50
Şekil 3. 14: MAO-A aktivitesi üzerine lavanta petrolyum eter ekstraktının etkisi	50
Şekil 3. 15: MAO-A aktivitesi üzerine lavanta karışım ekstraktının etkisi	51
Şekil 3. 16: MAO-A aktivitesi üzerine zencefil saf su ekstraktının etkisi.....	53
Şekil 3. 17: MAO-A aktivitesi üzerine zencefil etanol ekstraktının etkisi	53
Şekil 3. 18: MAO-A aktivitesi üzerine zencefil etil asetat ekstraktının etkisi	54
Şekil 3. 19: MAO-A aktivitesi üzerine zencefil petrolyum eter ekstraktının etkisi	54
Şekil 3. 20: MAO-A aktivitesi üzerine zencefil karışım ekstraktının etkisi	55
Şekil 3. 21: MAO-A aktivitesi üzerine ıhlamur saf su ekstraktının etkisi.....	57
Şekil 3. 22: MAO-A aktivitesi üzerine ıhlamur etanol ekstraktının etkisi	57
Şekil 3. 23: MAO-A aktivitesi üzerine ıhlamur etil asetat ekstraktının etkisi ..	58
Şekil 3. 24: MAO-A aktivitesi üzerine ıhlamur petrolyum eter ekstraktının etkisi	58
Şekil 3. 25: MAO-A aktivitesi üzerine ıhlamur karışım ekstraktının etkisi	59
Şekil 3. 26: MAO-A aktivitesi üzerine tarçın saf su ekstraktının etkisi	61
Şekil 3. 27: MAO-A aktivitesi üzerine tarçın etanol ekstraktının etkisi	61
Şekil 3. 28: MAO-A aktivitesi üzerine tarçın etil asetat ekstraktının etkisi	62
Şekil 3. 29: MAO-A aktivitesi üzerine tarçın petrolyum eter ekstraktının etkisi	62
Şekil 3. 30: MAO-A aktivitesi üzerine tarçın karışım ekstraktının etkisi	63
Şekil 3. 31: MAO-A aktivitesi üzerine nane saf su ekstraktının etkisi	65
Şekil 3. 32: MAO-A aktivitesi üzerine nane etanol ekstraktının etkisi	65
Şekil 3. 33: MAO-A aktivitesi üzerine nane etil asetat ekstraktının etkisi.....	66
Şekil 3. 34: MAO-A aktivitesi üzerine nane petrolyum eter ekstraktının etkisi	66
Şekil 3. 35: MAO-A aktivitesi üzerine nane karışım ekstraktının etkisi	67
Şekil 3. 36: MAO-A aktivitesi üzerine kekik saf su ekstraktının etkisi	69
Şekil 3. 37: MAO-A aktivitesi üzerine kekik etanol ekstraktının etkisi.....	69
Şekil 3. 38: MAO-A aktivitesi üzerine kekik etil asetat ekstraktının etkisi	70

Şekil 3. 39: MAO-A aktivitesi üzerine kekik petrolyum eter ekstraktının etkisi	70
Şekil 3. 40: MAO-A aktivitesi üzerine kekik karışım ekstraktının etkisi	71
Şekil 3. 41: MAO-A aktivitesi üzerine semizotu saf su ekstraktının etkisi	73
Şekil 3. 42: MAO-A aktivitesi üzerine semizotu etanol ekstraktının etkisi	73
Şekil 3. 43: MAO-A aktivitesi üzerine semizotu etil asetat ekstraktının etkisi	74
Şekil 3. 44: MAO-A aktivitesi üzerine semizotu petrolyum eter ekstraktının etkisi	74
Şekil 3. 45: MAO-A aktivitesi üzerine semizotu karışım ekstraktının etkisi ...	75
Şekil 3. 46: MAO-A aktivitesi üzerine ıspıt saf su ekstraktının etkisi	77
Şekil 3. 47: MAO-A aktivitesi üzerine ıspıt etanol ekstraktının etkisi	77
Şekil 3. 48: MAO-A aktivitesi üzerine ıspıt etil asetat ekstraktının etkisi	78
Şekil 3. 49: MAO-A aktivitesi üzerine ıspıt petrolyum eter ekstraktının etkisi	78
Şekil 3. 50: MAO-A aktivitesi üzerine ıspıt karışım ekstraktının etkisi	79
Şekil 3. 51: MAO-A aktivitesi üzerine sarımsak saf su ekstraktının etkisi	81
Şekil 3. 52: MAO-A aktivitesi üzerine sarımsak etanol ekstraktının etkisi	81
Şekil 3. 53: MAO-A aktivitesi üzerine sarımsak etil asetat ekstraktının etkisi	82
Şekil 3. 54: MAO-A aktivitesi üzerine sarımsak petrolyum eter ekstraktının etkisi	82
Şekil 3. 55: MAO-A aktivitesi üzerine sarımsak karışım ekstraktının etkisi ...	83
Şekil 3. 56: MAO-A aktivitesi üzerine maydanoz saf su ekstraktının etkisi	85
Şekil 3. 57: MAO-A aktivitesi üzerine maydanoz etanol ekstraktının etkisi ...	85
Şekil 3. 58: MAO-A aktivitesi üzerine maydanoz etil asetat ekstraktının etkisi	86
Şekil 3. 59: MAO-A aktivitesi üzerine maydanoz petrolyum eter ekstraktının etkisi	86
Şekil 3. 60: MAO-A aktivitesi üzerine maydanoz karışım ekstraktının etkisi	87
Şekil 3. 61: MAO-A aktivitesi üzerine ıspanak saf su ekstraktının etkisi	89
Şekil 3. 62: MAO-A aktivitesi üzerine ıspanak etanol ekstraktının etkisi	89
Şekil 3. 63: MAO-A aktivitesi üzerine ıspanak etil asetat ekstraktının etkisi ..	90

Şekil 3. 64: MAO-A aktivitesi üzerine ıspanak petrolyum eter ekstraktının etkisi	90
Şekil 3. 65: MAO-A aktivitesi üzerine ıspanak karışım ekstraktının etkisi	91
Şekil 3. 66: Protein tayininde kullanılan kalibrasyon eğrisi	93

Tablo 1. 1: Serotonin reseptörleri ve işlevleri.	7
Tablo 1. 2: MAOİ ilaçların sınıflandırılması.	20
Tablo 2. 1: Çalışmada kullanılan bitki materyallerinin Türkçe ve Latince isimleri	34
Tablo 3. 1: MAO-A aktivitesi üzerine sarı kantaron ekstraktlarının etkisine ait veriler	40
Tablo 3. 2: MAO-A aktivitesi üzerine ginko ekstraktlarının etkisine ait veriler	44
Tablo 3. 3: MAO-A aktivitesi üzerine lavanta ekstraktlarının etkisine ait veriler	48
Tablo 3. 4: MAO-A aktivitesi üzerine zencefil ekstraktlarının etkisine ait veriler	52
Tablo 3. 5: MAO-A aktivitesi üzerine ıhlamur ekstraktlarının etkisine ait veriler	56
Tablo 3. 6: MAO-A aktivitesi üzerine tarçın ekstraktlarının etkisine ait veriler	60
Tablo 3. 7: MAO-A aktivitesi üzerine nane ekstraktlarının etkisine ait veriler..	64
Tablo 3. 8: MAO-A aktivitesi üzerine kekik ekstraktlarının etkisine ait veriler	68
Tablo 3. 9: MAO-A aktivitesi üzerine semizotu ekstraktlarının etkisine ait veriler	72
Tablo 3. 10 : MAO-A aktivitesi üzerine ıspıt ekstraktlarının etkisine ait veriler	76
Tablo 3. 11: MAO-A aktivitesi üzerine sarımsak ekstraktlarının etkisine ait veriler	80
Tablo 3. 12: MAO-A aktivitesi üzerine maydanoz ekstraktlarının etkisine ait veriler	84
Tablo 3. 13: MAO-A aktivitesi üzerine ıspanak ekstraktlarının etkisine ait veriler	87
Tablo 3. 14: MAO aktivitesi üzerine bitki ekstraktlarının etkisine ait I ₅₀ değerleri.....	92

SEMBOL LİSTESİ

E.C :	Enzim kod numarası
MAO:	Monoamin oksidaz
MAO-A :	Monoamin oksidaz A formu
MAO-B	Monoamin oksidaz B formu
MAOİ:	Monoamin oksidaz inhibitörü
H₂O₂:	Hidrojen peroksit
FAD:	Flavin Adenin Dinükleotid
COMT:	Katekol- <i>O</i> -metil transferaz
5-HT:	Serotonin
5-HİAA:	5-hidroksiindolasetik asit
DOPA:	Dihidroksifenilalanin
DA:	Dopamine, 3-4 dihidroksifenil etanol amin
NE:	Nörepinefrin, noradrenalin
E:	Epinefrin, adrenalin
I₅₀:	% 50 inhibisyona sebep olan inhibitör konsantrasyonu

ÖNSÖZ

Yüksek lisans eğitimim süresince çalışmalarımı yönlendiren, başladığım ilk günden bu yana akademik tecrübeleri ve hayata pozitif bakışı ile beni cesaretlendiren değerli danışman hocam Prof. Dr. Serap DOĞAN'a,

Çalışmalarım boyunca her konuda yardımlarını esirgemeyen ve hep yanımda olan hocalarım Dr. Ümran ALAN ve Mehmet Emin DİKEN'e, laboratuvar çalışmalarım esnasında yardım eden tüm ekip arkadaşlarıma,

Tezimi 13/02-10 numaralı proje ile maddi olarak destekleyen Balıkesir Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi Başkanlığı'na,

Çalışmama 2013-05/06 nolu kararıyla etik onayı veren Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu'na ve Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneyleer Hayvanları Yetiştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne,

Yüksek lisans boyunca mutluluk ve üzüntülerimi paylaştığım canım arkadaşlarım Kadriye ZENGİN, Ceylan TOPRAK, Mihrap KAYA, Merve KARAMAN, Fatih Sultan KAZDAL, İbrahim EMECİ ve Gökhan KIZILYÜCE'ye,

Her daim sevgi ve destekleriyle yanımda olan canım AİLEM'e

Teşekkür ederim.

Nurten GÜNGÖR

Balıkesir, 2014

1. GİRİŞ

Günümüzde ruhsal sorunların varlığı büyük ölçüde artmış olup, ruhsal hastalıklar hem bireysel, hem de toplumsal boyutta önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir [1, 2]. Ruhsal hastalıklar temel anlamda, bipolar bozukluk olarak bilinen, mani, hipomani, majör depresyon veya karışık-duygu durumlarını kapsayan sorunlardır [3, 4]. Türkçe'de çökkünlük kelimesiyle tanımlanabilen depresyon, etiyolojik olarak heterojen; bilişsel, psikomotor ve duygusal işlevlerde değişiklikler ortaya çıkaran, geniş bir semptomlar kümesi ile karakterize beyin bozuklukları grubunu oluşturan, ciddi morbidite ve mortaliteye sahip sendromal bir bozukluktur [5]. Depresyon; insanın işlevselliğini, mutluluğunu, doyumunu engelleyerek yaşam kalitesinde düşmeye ve işgücünde kayıplara yol açmaktadır [1]. Depresyona bağlı işgücü kayıpları, verimlilikteki düşüşler ekonomik kayıplara da sebep olmaktadır. Ayrıca depresyon nedeniyle alkol ve madde kullanımı da özellikle gençler arasında hızla yaygınlaşmaktadır. Tedavi edilmemiş depresyonun bir diğer önemli komplikasyonu da intiharlardır [6]. Toplumda görülen bu sorunların tedavi edilerek insanların yaşam kalitelerinin yükseltilmesi oldukça önemlidir. Bu amaçla ilk olarak ilaç tedavisine başvurulmaktadır. Ancak kullanılan ilaçlar tedavide % 70'e yakın bir başarı sağlamaktadır ve bu ilaçların antikolinerjik, kardiyotoksik, hepatoksik yan etkileri bulunmaktadır. Bu nedenlerle daha etkili ve yan etkisi az ilaç araştırmaları sürmekte olup, antidepressan ilaç gruplarına devamlı yenileri eklenmektedir [7]. Tedavi sürecinde daha az yan etkili ilaçların kullanımıyla bireylerin sağlıklı, yaşam kalitesi bozulmadan ve iş gücü kaybına uğramadan bir hayat sürmeleri hedeflenmektedir. Tedavinin yanısıra zaman zaman doğru biçimde uygulanacak destekleyici ve yardımcı bitkisel materyallerle birçok hastalığın önlenmesi mümkündür. Ruhsal bozuklukların tedavisinde bitkiler yan etkisinin az olması nedeniyle son derece önem taşımaktadır [8]. Bu nedenle uzun yıllardır alternatif bitkisel çalışmalar devam etmektedir.

1.1 Depresyon

Depresyon, bilişsel, psikomotor ve duygusal işlevlerde değişiklikler ortaya çıkaran sendromal bir bozukluktur [5, 9]. Bu sendromal bozukluk, bedensel ve bilişsel belirtilerden oluşur. Bilişsel belirtiler hayattan zevk almama, ilgi azalması, konsantrasyon bozukluğu, dikkatte azalma ve buna bağlı unutkanlık, kararsızlık, değersizlik hissi, suçluluk hissetme, intihar düşünceleri, karamsarlık olarak kendini gösterir. Ayrıca bu bozuklukta yalnızlık, paylaşımsızlık ve anlaşılabilirlik gibi duygular da hakim olmaktadır [10, 8]. Bedensel (vejetatif) belirtiler uykuda (bu durum daha çok uykuya dalmakta güçlük ve her zamanki uyanma saatinden 1-2 saat erken uyanma ile kendini gösterir) ve iştahta azalma ya da artma, enerji azlığı, yorgunluk ve psikomotor retardasyon olarak adlandırılan hareketlerde yavaşlama (bazen artış gösterebilir) olarak kendini gösterir [10]. Bilişsel ve bedensel bozuklukların görülmesine rağmen halk tarafından hastalık olarak bile adlandırılmayan bu yüzden tedavi olmaktan ve hekime gitmekten çekinilen depresyon insanlık var olduğu sürece devamlılık gösterecektir [8].

Depresyonun ortaya çıkma nedenlerini 3 ana başlık altında toplamak mümkündür; Psikososyal, genetik ve biyolojik etkenler [11].

1.1.1 Psikososyal Etmenler

Depresyonda psikososyal etkenler göz ardı edilmemelidir. Bu ruhsal sorunu ortaya çıkartan genellikle bir yaşam olayıdır. Ancak bu yaşam olaylarının çoğu her kişide ruhsal bozukluklarının oluşumunu tetiklememektedir. Biyolojik ve ruhsal yatkınlığı bulunan bireylerde bu olaylar depresyon gelişimine zemin hazırlar [12]. Yapılan çalışmalarda cinsiyet, ileri yaş, günlük yaşam uğraşlarında başkalarına bağımlı olma, yalnız yaşama, boşanma ve ölüm sonucu medeni durumda meydana gelen değişimler, emeklilik, toplum desteğinin azalması, aile ilişkilerinde ortaya çıkan bozulmalar, düşük gelir ve eğitim düzeyi, bilişsel bozukluklar, hastalıklar, stresli yaşam vb. depresyon için önemli etmenlerdir [11, 12].

1.1.2 Genetik Etmenler

Yapılan araştırmalar, duygudurum bozukluklarının gelişiminde genetik faktörlerin önemli bir etken olduğunu göstermektedir [11, 13]. Depresyonun genetiği ile ilgili veriler aile, evlatlık ve ikiz çalışmalarına dayanmaktadır :

Aile Çalışmaları: Depresyonlu bireylerin birinci derece akrabalarında depresyon görölme riski normal populusyona göre 2-3 kez fazladır. Bu oran akrabalık derecesi yakınlaştıka artmaktadır.

Evlatlık Çalışmaları: Biyolojik ebeveynlerinde mizaç bozukluğu olan çocuklarda onları evlatlık alan ebeveynlerde bir mizaç bozukluğu olmaması durumunda dahi depresyon geliştirme riski normal populusyona göre daha fazla bulunmuştur [11].

İkiz Çalışmaları: Monozigot ikizlerde depresyon konkordansı (eř hastalanma riski) % 50 civarında iken dizigot ikizlerde bu oran % 10-25 civarındadır [11, 14]. Yukarıda açıklananlardan da görüldüğu gibi depresyonda ailesel bir öykü olduğu kabul edilmektedir. Genetik etkenlerin geçişinin nasıl olduğu tam olarak bilinmemesine rağmen X'e bağlı otozomal dominant bir geçişin olabileceği öne sürülmektedir [14]. Örneğin 17. kromozomda lokalize olan serotonin taşıyıcı genin polimorfizmi ile depresyon arasında ilişki olduğu belirtilmiştir. Yine depresif hastalarda serotonin taşıyıcı gen L aleline ve 5-HT_{2A} reseptörünün C aleline sahip olanlarda intihar oranı daha yüksek bulunmuştur [15, 16]. Çalışmalar depresyonlu hastalarda dopamin beta hidroksilaz geni ile psikotik semptom düzeyleri arasında ilişki olduğunu da göstermiştir [17].

1.1.1 Biyolojik etmenler

Yapılan araştırmalarda beyin hücrelerinde mevcut olan biyojenik aminlerin (katekolaminler, homovalinik asit, 5-OH indol asetik asit, vb.) depresyon hastalarının kan, idrar ve beyin sıvılarında bulunan miktarlarının normal değerlerin dışında olduğu görülmüştür. Özellikle norepinefrin ve serotonin olarak adlandırılan nörotransmitterlerin üretim, salınım, geri alım vb. metabolizmalarında bozukluk ile depresyon ve diğer duygulanım bozukluklarının ortaya çıktığı düşünölmektedir [18]. Depresyon gibi duygudurum bozuklukları belirlenen bireylerin beyin omurilik

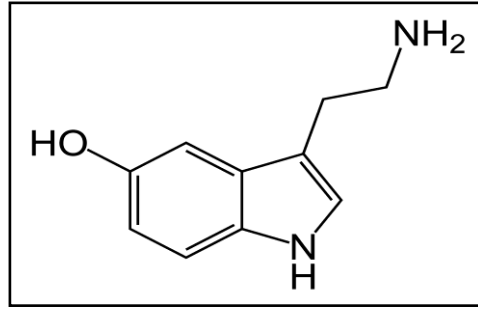
sıvısında (BOS) serotoninin (5-HT) temel metaboliti olan 5-hidroksiindolasetik asit (5-HIAA) ve nörepinefrin (NE) düzeyi, idrarda ise NE' nin metaboliti MHPG (3-metoksi 4-hidroksi feniletillikol) düzeyinin düşük olduğu belirlenmiştir [11]. Bu maddelerden başka vücutta değişik organlardan salınan hormonlar da depresyon oluşumunda rol oynamaktadır [18]. Örneğin, depresyonda Corticotropin Releasing Hormon (CRH)'nun normal miktarına göre daha fazla salgılandığı tespit edilmiştir. Buna bağlı olarak da kortisolün günlük salınım ritminin bozulduğu ortaya konmuştur. Kortisol hormonunun azlığı ya da fazlalığının ruh sağlığımız üzerindeki etkileri davranış bozukluğu, depresyon ve uykusuzluktur. Bu hormonların kana salınımları sabah ve akşamlara göre değişim göstermektedir. Sabahları daha yüksek akşamları ise daha az salgılandıkları (5/1) bilinmektedir [8, 11]. Depresyon ve manide seviyeleri değişen biyolojik aminler şunlardır:

1.2 Depresyon ile İlişkili Biyolojik Aminler

1.2.1 Serotonin

Serotonin (5-HT ya da 5-hidroksitriptamin); mutluluk, acı, endişe, panik, uyku gibi aktiviteleri düzenleyen santral ve periferik sinir sisteminde önemli bir indol amindir. Kimyasal formülü $C_{10}H_{12}N_2O$ 'dur [19]. İlk kez 1937 yılında Erspamer ve Vialli tarafından enteramin olarak tanımlanmıştır. 1953 yılında ise Twarong ve Page serotoninini beyinden izole etmiştir [20]. Serotonin nörotransmitter, hormon, büyüme faktörü, vazoaktif amin (enflamasyon bölgelerinde) ve immünmodülatör (sinir sistemi ve immün sistemde) olarak işlev göstermektedir [21, 22, 23]. Organizmadaki serotoninin büyük kısmı gastrointestinal kanaldaki enterokromafin hücrelerde, geri kalan kısmı da trombositlerde ve santral sinir sisteminde bulunmaktadır [19, 24]. Serotonin tabiatta, bitkilerde, hayvanlarda ve insanlarda yaygın olarak bulunmaktadır. Örneğin ısırgan gibi yakıcı bazı yabancı otlarda, muz, ananas gibi bazı meyvelerde ve akrep zehirinde fazla miktarda bulunmaktadır [25]. 5-HT'in; anksiyete, depresyon ve şizofreni gibi psikiyatrik bozuklukların yanı sıra inmeler, hipertansiyon, vasküler bozukluklar, migren ve bulantı gibi bozuklukların oluşumunda da rol oynadığı düşünülmektedir [26, 27]. Ayrıca serotoninin inflamasyonda, kardiyovasküler sistemde, adrenal kortekste ve seksüel

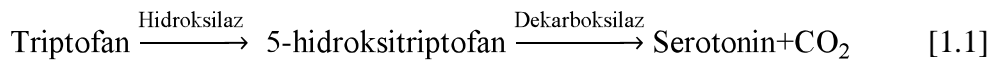
fonksiyonlarda önemli rol oynadığı belirtilmektedir [21, 23, 28]. Yapılan çalışmalar depresyonun etiolojisinde serotonin başta olmak üzere nörotransmitterlerin önemli rol oynadıklarını göstermektedir [29, 30]. Baldwin ve Rudge tarafından 1960'lı yıllarda depresif bozuklukların beyinde serotonin düzeyinin azalması sonucu geliştiği rapor edilmiştir [31]. Günümüzde artık serotonin düzeyinde azalma ile depresyon arasında bir ilişki bulunduğu kabul edilmektedir. Özellikle selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) depresyon tedavisinde etkin bir biçimde kullanılıyor olması serotoninin depresyondaki rolünü destekler niteliktedir [32].

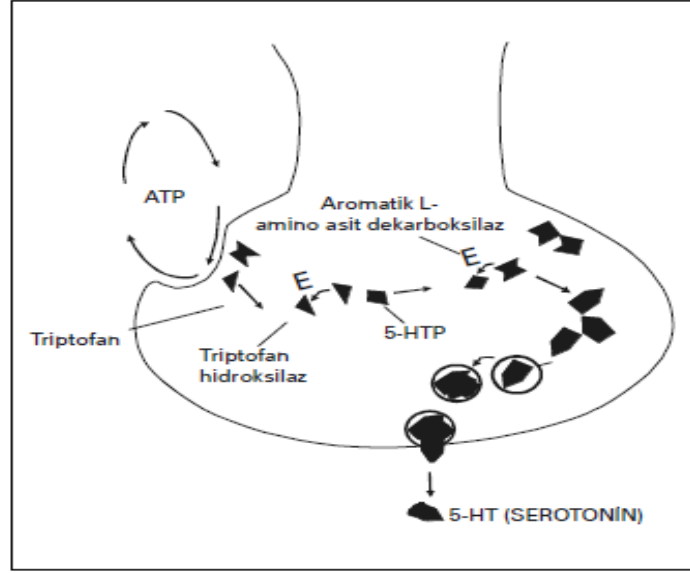


Şekil 1. 1: Serotoninin molekül yapısı [33]

1.2.1.1 Serotonin Biyosentezi

Serotoninin üretilmesi için bir öncül maddeye ihtiyaç vardır. Bu öncül madde esansiyel bir aminoasit olan triptofandır. Bu aminoasit diyetle alınan proteinlerin yıkımı sonucu sağlanmaktadır [29]. Serotonin, hücrelerde triptofandan iki basamakta sentezlenmektedir. İlk olay serotonin sentezinde hız kısıtlayıcı basamağı oluşturur ve "triptofan hidroksilaz enzimi" tarafından katalize edilmektedir. İkinci basamak, vücutta yaygın olarak bulunan aromatik "L-amino asit dekarboksilaz enzimi" tarafından katalize edilmektedir [23].





Şekil 1. 2: Serotonin biyosentezi [23]

1.2.1.2 Serotonin Salınımı ve Depolanması

Sentezlenen serotonin enterokromafin hücrelerden ve merkezi sinir sistemindeki (MSS) serotonerjik sinir uçlarından ekzositoz yoluyla salınmaktadır. Serotoninin trombositlerden salıverilmesi ise bu hücrelerin parçalanması sonucu trombin vasıtasıyla olmaktadır [34, 35, 36]. Serotonin, kana salındıktan sonra dolaşan trombositler tarafından aktif olarak alınmakta ve solid granüllerde depo edilmektedir. Serotonin baskın olarak trombositler (hareketli serotonin depo hücreleri) ve mast hücrelerinde (sabit serotonin depo hücreleri) depo edilmektedir [23, 37].

1.2.1.3 Serotonin Reseptörleri

Reseptörler, genellikle protein veya glikoprotein yapıda olan, özgül aktif endojen madde veya etken molekülleri seçici bir şekilde yüksek afinite göstererek bağlayan ve etkinin başlamasına aracılık eden noktalar olarak tanımlanabilmektedir [20, 38]. Serotonin, etkisini presinaptik ve postsinaptik hücre membranlarında bulunan farklı tipteki reseptörler (5HT1-5HT7) üzerinden göstermektedir [39]. Bu reseptörlerin çoğu merkezi sinir sisteminde yerleşmiş olmakla birlikte kalp kapakçıklarında, ince bağırsakta, koroner arterlerde, uterusu, plateletlerde ve

K^+/Ca^{2+} iyon kanallarında da bulunmaktadır. Bulunduğu bölge ve reseptöre göre serotoninin işlevi değişiklik gösterebilmektedir (Tablo 1.1) [34, 39].

Tablo 1. 1: Serotonin reseptörleri ve işlevleri [20]

5-HT1	5-HT1A	Santral sinir sisteminde bulunur. Depresyonla ilişkilidir.
	5-HT1B	Otoreseptör olarak görev yapar. Nörotransmitter salınımını inhibe eder.
	5-HT1C	Choroid pleksusta yoğun olarak mevcuttur. BOS (Beyin omurilik sıvısı) yapımının regülasyonunda rol oynar.
	5-HT1D	Santral sinir sisteminde otoreseptör olarak görev yapar.
5-HT2	Vasküler düz kasların kasılması, trombositlerin agregasyonu, migren ve hipertansiyon ile ilgili olduğu düşünülmektedir.	
5-HT3	Periferik sinirlerin depolarizasyonu, ağrı, bulantı refleksi ile ilgilidir.	
5-HT4	Santral sinir sisteminde, kalpte ve gastrointestinal sistemde mevcuttur.	
5-HT5	Otoreseptör olarak görev yaptığı düşünülmektedir.	
5-HT6 ve 5-HT7	Santral sinir sisteminde bulunurlar ve dopaminerjik nöronların serotonin ile modülasyonuna kısmen aracılık ederler.	

1.2.1.4 Serotoninin Fizyolojik Etkileri

Serotoninin çok farklı fizyolojik etkilerinin olduğu bilinmektedir. Çeşitli organlardaki etkileri şöyle özetlenebilir:

a) Kardiyovasküler Etkileri; Serotoninin kardiyovasküler sistemde çeşitli etkileri bulunmaktadır. Bunlar arasında kalp hızında ve kan basıncında azalma, PR (sinoatriyal düğümünden çıkan uyarının ventriküllere ulaşması için geçen süre) ve QT (ventriküllerin depolarize ve repolarize olma süresi) aralıklarında uzama ve çeşitli

derecelerde atriyoventrikuler (AV) blok sayılabilir. Ayrıca, miyokardiyal iskemi ve arterlerde tıkanmalara neden olabilecekleri ileri sürülmüştür [40].

b) Gastrointestinal Sistemi Üzerindeki Etkileri; Serotonin düz kasta bulunan 5-HT₂ reseptörlerini uyararak düz kasların kasılmasına yol açmaktadır. Peristaltizmi kolaylaştırmakta, gastrointestinal sistem tonusunu ve hareketliliğini arttırmaktadır. Bu etkisi direk olarak 5-HT₂ reseptörleriyle ve enterik sinir sistemine yerleşik gangliyon hücreleri üzerine stimulan etkisiyle oluşmaktadır. Ayrıca gastrointestinal sistemindeki 5-HT₄ reseptörleri üzerinden asetilkolin salınımını artırarak gastrointestinal hareketliliği de arttırmaktadır. Serotonin gastrointestinal sistem sekresyonlarını zayıf olarak inhibe etmektedir [20, 41, 42].

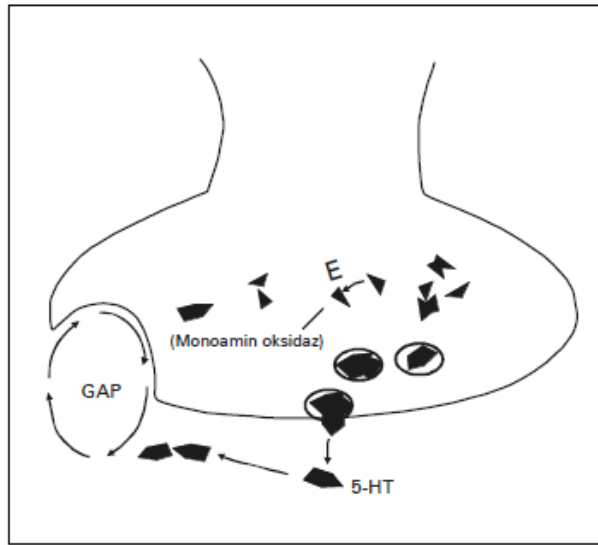
c) Solunum Sistemi Üzerindeki Etkileri; Serotoninin bronşial düz kaslarda az miktarda daraltıcı etkisi bulunmaktadır. Ayrıca serotonin gerekenden daha hızlı ve/veya daha derin nefes alma durumunu oluşturabilmektedir. Örneğin bu sebepten dolayı karsinoid sendromda bronş lümenin daralma atakları görülmektedir. Serotonin, serotonerjik nöronlar aracılığıyla akciğerlere hava giriş çıkışına ve üst solunum yolundaki dilatör kasları üzerine uyarıcı etki yaptığı bilinmektedir. Artmış endojen serotonin miktarı, akciğerlere hava alınımı kapasitesini baskılar ve şiddetli horlama oluşmasına yol açar [20, 43, 44].

d) Sinir Sistemi Üzerine Olan Etkileri; Vazokonstrüktör olan serotonin hem santral sinir sisteminde hem de periferik sinir sisteminde bulunmaktadır. Santral sinir sisteminde bulunan serotonerjik nöronların uyku, ruhsal durum, iştah, öğrenme, bellek, vücut ısısının düzenlenmesi, nöroendokrin kontrol gibi birçok olay ile bağlantısı olduğu gösterilmiştir. Değişik yoğunluklarda olmak üzere santral sinir sisteminin birçok bölgesini uyaran myelinsiz sinir liflerinde de serotonin bulunmaktadır. Serotoninin, santral sinir sisteminin çoğu bölgesinde güçlü inhibitör etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Serotoninin inhibitör etkisi, potasyum iletiminin neden olduğu membran hiperpolarizasyonu sonucu oluşmaktadır. Depresyon ve şizofreni gibi bazı önemli hastalıkların santral sinir sisteminde görülen serotonin metabolizmasıyla ilişkili olabileceği bildirilmektedir [20, 45, 46, 47].

Ayrıca serotoninin uyku bozukluğu ve pıhtılaşma reaksiyonu üzerinde de etkileri olduğu bilinmektedir.

1.2.1.5 Serotonin Metabolizması

Plazma serotoninin önemli bir bölümünü temizleme kapasitesi karaciğerdedir. Serotonin, karaciğer hücrelerinde bulunan mitokondriyal monoamin oksidaz (MAO) A ve B tarafından serotoninin oksidatif deaminasyonu ile 5-HİAA (5-Hidroksiindol asetik asit)'e dönüştürülmektedir [20, 23]. 5-HİAA sırasıyla beyin sıvısına, kan ve idrara geçerek vücuttan atılmaktadır. Ancak serotoninin tamamı bir defada metabolize edilememektedir. Metabolize olmayan serotonin ise sonraki uyarıya kadar tekrar kullanılmak üzere veziküllerde depolanmaktadır [29].



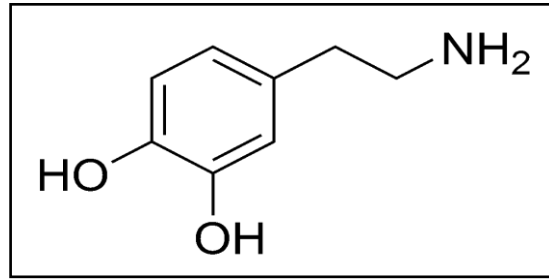
Şekil 1. 3: Serotonin metabolizması [29]

1.2.2 Katekolaminler

Katekolamin terimi yapısında bir katekol çekirdeği ve buna bağlı bir amin ihtiva eden organik bileşikler için kullanılır. Katekol çekirdeği iki hidroksil grubu ihtiva eden bir benzen halkasıdır [48]. Katekolaminler, çeşitli nörolojik, psikolojik, endokrinolojik ve kardiyovasküler bozuklukların yanı sıra fizyolojik durumların düzenlenmesinde de önemli rol oynayan dopamin, nörepinefrin (NE) ve epinefrin (E) bileşiklerini kapsamaktadır [49]. Bu bileşikler adrenal medullada ve sempatik sinir uçlarında sentezlenmektedirler. Adrenal medullada katekolaminleri sentezleyen hücreler “kromaffin hücreler” diye adlandırılmaktadır. Bu hücreler adrenal medulla dışında kalp, karaciğer, böbrek, gonadlar, postganglionik sempatik sistemin

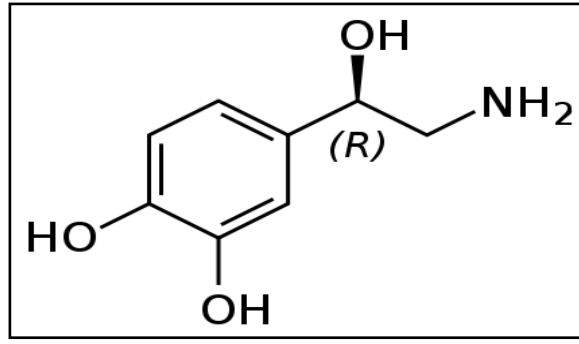
adrenerjik nöronlarında ve merkezi sinir sisteminde de sentezlenmektedirler [50]. Bu bileşiklerden olan:

Dopamin; sadece yüksek omurgalılarda değil yumuşakçalar gibi ilkel hayvanlarda dahi bulunan nörotransmitter olarak hizmet veren gerçekten olağanüstü doğal bir üründür. Merkezi sinir sisteminde dopaminin algı ve davranışların kontrolünde etki gösterdiği tespit edilmiştir. Periferik dokular olan böbrek, pankreas ve immün sistemde dopaminin önemli düzenleyici işlevlerinin olduğu düşünülmektedir. Dopamin sistemindeki bozukluklar nedeniyle bağımlılık, Parkinson ve şizofreni gibi rahatsızlıkların görülme oranının arttığı rapor edilmiştir [51, 52, 53]. Ayrıca sempatik sinir sistemindeki etkileri dolayısıyla ilaç olarak; kalp atışlarını hızlandırmak ve kan basıncını yükseltmek için kullanılmaktadır. Dopamin kan-beyin omurilik sıvısı bariyerini geçemediği için merkezi sinir sistemini doğrudan etkileyememektedir [54].



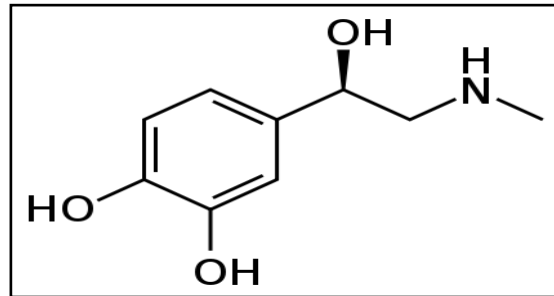
Şekil 1. 4: Dopaminin molekül yapısı [55]

Nörepinefrin (Noradrenalin); böbreküstü bezlerinin medulla kısmından sentezlendikten sonra kana hormon olarak salınmaktadır. Ayrıca noradrenerjik nöronlardan salındığında merkezi sinir sistemi ve sempatik sinir sisteminde bir nörotransmitter olarak görev yapmaktadır [56]. Merkezi sinir sistemi içinde özellikle hipotalamus, limbik sistem (amigdala ve hipokampus) ve ponsdaki lokus seruleusda yüksek konsantrasyonlarda olduğu tespit edilmiştir [57]. Nörepinefrin, beynin dikkat ve çevreye yanıt verme ile ilgili bölümlerini etkilemektedir. Epinefrin ile birlikte nörepinefrin, kalp atım hızını, depolardan glikoz salınımını ve iskelet kaslarına giden kan akımını artırarak "kaç ya da savaş" (flight or fight) yanıtının temelini oluşturmaktadır [58].



Şekil 1. 5: Nörepinefrinin molekül yapısı [59]

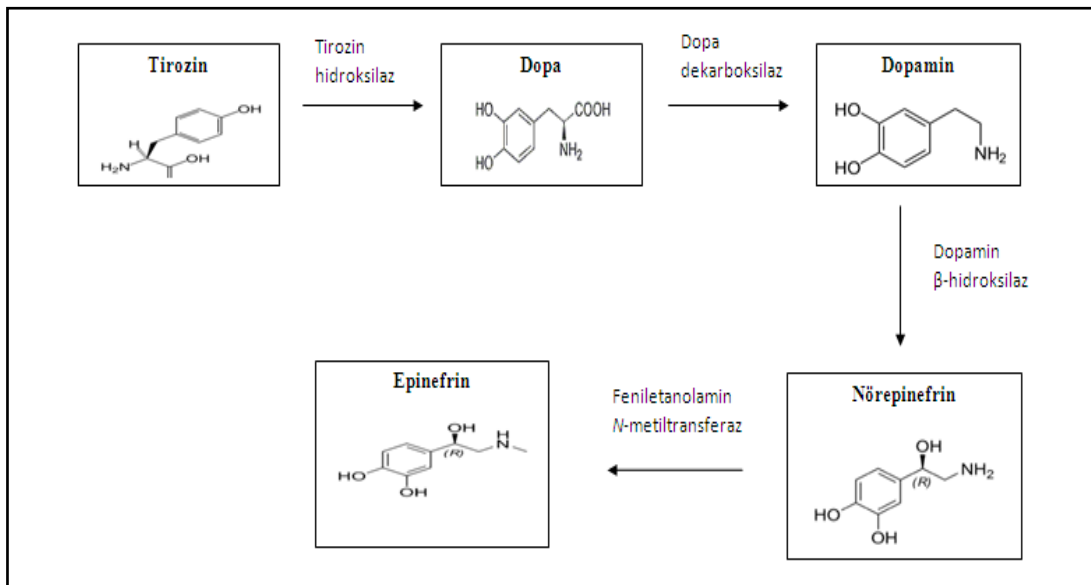
Epinefrin (Adrenalin): böbreküstü bezlerinin öz bölgesinden salgılanan bir hormondur. Bu hormonun görevi, acil durumlarda organizmayı harekete hazırlamaktır. Epinefrin, nabızda atışa, kanın iç organlar ve deriden kaslara taşınmasını sağlamaktadır. Heyecan ve korku durumunda adrenalin salgılanması sonucu kan damarları genişlemekte, acı hissi azalmakta, göz bebeklerinin büyümesiyle göze alınan ışık artmaktadır [60]. Diğer taraftan epinefrin kas, adipoz doku ve karaciğer üzerine de etki göstermektedir. Epinefrin, cAMP-bağımlı enzimler olan glikojen fosforilazı aktifleştirirken glikojen sentazı inaktifleştirmektedir. Böylece aneorobik kas işlevi için yakıt sağlamak üzere karaciğer glikojeninin kan glukozuna çevrilmesini stimüle etmektedir. Epinefrin aynı zamanda iskelet kası glikojeninin fermantasyonla laktata anaerobik yıkımını tetikleyerek ATP üretimini de stimüle etmektedir. Fosfofruktokinaz-1'in allosterik aktivatörü olan fruktoz-2,6-bifosfatın derişimini de arttıran epinefrin glikolizin devamını sağlamaktadır. Bunlara ek olarak epinefrin triaçilgliserol lipazı aktifleştirme yoluyla adipoz dokudan yağ mobilizasyonunu da kontrol etmektedir [61].



Şekil 1. 6: Epinefrinin molekül yapısı [66]

1.2.2.1 Katekolaminlerin Biyosentezi

Canlıların homeostazisini sürdürebilmesi ve organizmayı acil durumlara hazırlamak için, hayati önem taşıyan katekolaminlerin sentezlendiği öncül bileşik, tirozin amino asididir [49, 63]. Katekoaminlerin sentez mekanizması sentezi yapabilen bütün hücrelerde aynıdır. Sentezin ilk ve başlıca kontrol enzimi olan tirozin hidroksilaz, tirozinin DOPA'ya (dihidroksifenilalanin) hidroksilasyonunu katalizlemektedir [50, 64]. Bu enzim; merkezi sinir sistemi (MSS)'nde, sempatik gangliyonlarda ve adrenal medullada bulunmaktadır. Hidroksilasyon tepkimesinde, elektron verici koenzim olarak tetrahidrobiopterin kullanılmaktadır [49, 65]. Dopa, sitoplazmik bir enzim olan dopa-dekarboksilaz tarafından dopamine (DA; 3-4 dihidroksifenil etanol amin) dekarboksile edilmektedir. DA'nin hormon ya da nörotransmitter olarak kullanıldığı hücrelerde katekolaminlerin sentezi burada tamamlandıktan sonra depo veziküllerinde depolanmaktadır. Adrenal medulla sinaptik sinir uçlarında ise dopamin; E ve NE sentezi için gerekli olan bir ara üründür. Dopamin bu veziküllerden (salgı granülleri), depo veziküllerine alınmaktadır. Bu veziküllerdeki maddeler, hücre zarlarında bulunan, bakır ve askorbik asit bağımlı enzim olan dopamin- β -hidroksilaz tarafından NE'ne hidroksillenmektedir. Noradrenerjik nöronlarda sentezlenen başlıca katekolamin NE'dir. Noradrenerjik nöronlarda sentezlenen ve sempatik sinir uçlarının postganglionik nörotransmiteri olan NE, salınımdan hemen sonra etkisini salındığı bölgede lokal olarak göstermektedir [49, 50].



Şekil 1. 7: Katekolamin biyosentezi [66]

1.2.2.2 Katekolaminlerin Depolanması ve Salınımı

Adrenal medullanın kromaffin granülleri katekolaminlerin sentezini, veziküle alınmasını, depolanmasını, salgılanmasını sağlayabilen organellerdir ve sitoplazmadan bir membran ile ayrılmışlardır. Bu granüllerin içinde katekolaminler Mg, ATP, Ca, dopamin- β -hidroksilaz ve kromogranin A proteini ile birlikte depolanmaktadırlar. Katekolaminler granüllere aktif transport ile taşınarak bir adet katekolamine 4 adet ATP gelecek şekilde depolanmaktadırlar. Adrenal medullanın sinirsel uyarımı sonucu, depo granülleri hücre zarı ile füzyona girerek, içeriği olan E, NE ve diğer bileşikler kalsiyum bağımlı ekzositoz vasıtasıyla hücre dışına boşaltılmaktadır. Katekolaminlerin salınımı kolinerjik ve β -adrenerjik etkenlerle uyarılmaktadır. α -adrenerjik uyarı ise salınımı inhibe etmektedir. Adrenal medulladan salınan katekolaminler dolaşım ile hedef dokulara (karaciğer, kas gibi) gitmekte ve hızla metabolize edilmektedirler. Adrenal medulladan salınmayan katekolaminler ise nöronlara geri alınmaktadırlar. Burada katekolaminlerin nöronlara geri alınımına uptake₁ hedef dokulara alınımına ise uptake₂ denilmiştir ve her iki olayda da enzim substrat ilişkisinin bütün özellikleri görülmektedir [48, 50].

1.2.2.3 Katekolaminlerin Etki Mekanizması

Katekolaminler, etki edecekleri hücrelerin yüzeylerindeki reseptörlere bağlanarak etkilerini göstermektedirler. Dopaminerjik, α -adrenerjik ve β -adrenerjik olmak üzere 3 tip katekolamin reseptörü bulunmaktadır. Bu reseptörler; hormon affinitesi, dokulardaki dağılımı, hücre içi etki mekanizması ve çeşitli agonist/antagonistlere verdikleri cevaplar yönünden çeşitli alt gruplara ayrılmaktadırlar. Katekolaminler vücudun fiziksel strese adaptasyonunu sağlayarak, “fight or flight” (savaş ya da kaç) cevabı için vücudu hazırlamaktadırlar [49, 50, 67].
Ana etkileri;

a) Kardiyovasküler sisteme olan etkileri: Katekolaminler kalbin kontraksiyonunu, hızını ve gücünü arttırarak kardiyak çıkışı (output) hızlandırmaktadırlar (β 1 etki). Deride, gastrointestinal sistem ve böbrekte kan akımını azaltan (α 2-bağımlı arteriyol kasılması sonucu) katekolaminler; iskelet kasında, kalp damarlarında ve beyin damarlarında kan akımını hızlandırmaktadırlar (β 2-bağımlı vazodilatasyon). Bunun

sonucu gözlenen net etki, kan basıncı ve periferal kan damarlarında direncin artmasıdır. Beynin dışındaki tüm kan damarlarında NE, düz kasların kasılmasına ve vazokonstriksiyona sebep olmaktadır. E; deri kan damarlarını daraltırken, iskelet kası damarlarında gevşemeye yol açmaktadır. NE; sistemik kan basıncını arttırarak, damar düz kaslarının kasılmasına sebep olur ve buna bağlı olarak hem sistolik, hem de diyastolik kan basıncı artmaktadır. E ise sistolik kan basıncını arttırmaktadır [49, 50, 67].

b) Solunum sistemine etkileri: Katekolaminler, bronş düz kaslarının gevşemesine (β_2 etki) yol açarak hava yollarının direncini azaltmaktadırlar. Kardiyak çıkışın uyarılması ve pulmoner düz kasların gevşemesi sonucu akciğerlerdeki kan akımı hızlanarak kanın oksijenasyonu artmaktadır [49, 50].

c) Metabolik etkileri: Katekolaminler, enerji oluşturan substratların kana geçişini hızlandırmaktadırlar. β_2 etki ile uyarılan glukoneogenez ve glikojenolizis sonucu karaciğerden kana glukoz salınmaktadır. İskelet kasında β_2 -etki ile glikojen yıkımı hızlanmaktadır ve kana salınan laktik asit, glukoneogenez için karaciğere taşınmaktadır. Yağ dokusunda ise β_1 etki ile lipolizis artmakta ve dolaşıma yağ asidi salınımı hızlanmaktadır. Katekolaminler glukagon salınımını arttırırken (β_2 etki), insülin salınımını azaltmaktadırlar (α_2 etki). Böbrek arteriyollerinin kasılması ile (α_1 etki) idrar oluşumu azaltılarak, enerji kaynağı bileşiklerin idrarla atılımı yavaşlatılmaktadır [49, 50, 67].

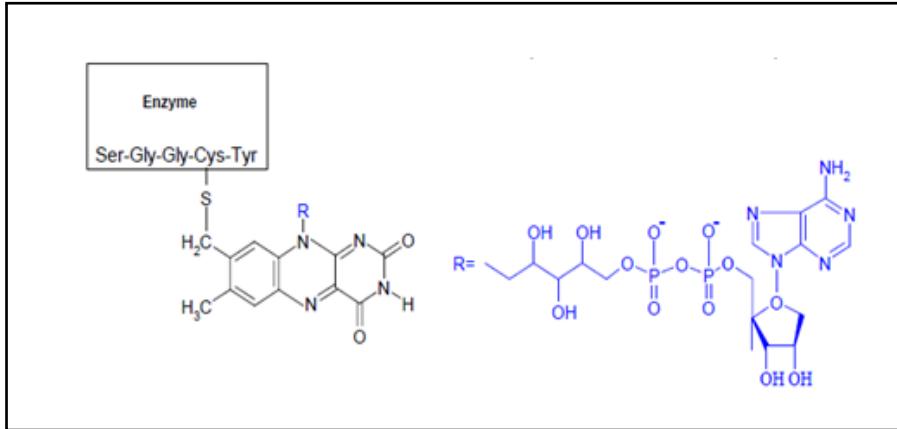
1.2.2.4 Katekolaminlerin Yıkımı/Metabolizması

Katekolaminlerin aktif formlarının biyolojik yarı ömürleri çok kısa olup, 10-30 sn içerisinde inaktive edilmektedirler. Katekolaminlerin inaktivasyonu Katekol-O-metil transferaz (COMT) ve Monoamin oksidaz (MAO) enzimleri tarafından hem ekstraselüler sıvıda hem de akson uçlarında gerçekleşmektedir [50, 68]. COMT enzimi sitoplazmik olup, S-adenozil-metiyoninden metil grubunun benzen halkasının meta-pozisyonundaki hidroksil grubuna transferini katalizlemektedir [50, 64]. MAO enzimi ise katekolaminlerin ve diğer monoaminlerin deaminasyonunu katalizleyerek inaktive etmektedir. Bu enzim karaciğer, mide, böbrek ve barsaklarda yüksek derişimde bulunmaktadır. MAO enzimi, E ve NE'i dihidroksimandelik aside; DA'i ise dehidroksifenilasetik asite

çevirmektedir. Katekolaminlerin son ürünleri, ara ürünleri, hatta katekolaminlerin kendileri sülfat veya glukuronik asitle konjuge edilebilmektedirler. Konjuge edilmiş bu ürünler ve daha az miktarda da serbest formdaki ürünler idrarla vücuttan atılmaktadır. İdrarda E ve NE'in ana metaboliti vanilmandelik asit (VMA), DA'in ana metaboliti ise homovanilik asittir [50].

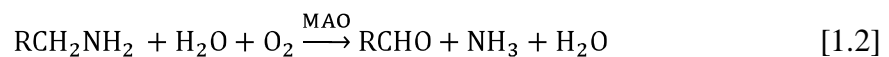
1.3 Monoamin Oksidaz

Monoamin oksidaz (MAO, EC, 1.4.3.4.); dopamin, norepinefrin, epinefrin, serotonin gibi nörotransmitter aminlerin metabolizma ve regülasyonundan sorumlu olup aynı zamanda ksenobiotik aminlerin oksidatif deaminasyonunu da katalizleyen flavo enzimdir [69, 70, 71]. Monoamin oksidaz nöral ya da nöral olmayan hücrelerin dış mitokondri membranlarında ve nörotransmitter aminlerin salındığı sinir uçlarında bulunmaktadır [72]. MAO'nun aktif bölgesinde kofaktör olarak FAD (Flavin Adenin Dinükleotid) bulunmaktadır. MAO aktif bölgesindeki FAD kofaktörü 8α pozisyonundan bir sistein amino asit kalıntısına kovalent olarak bağlıdır [73, 86].



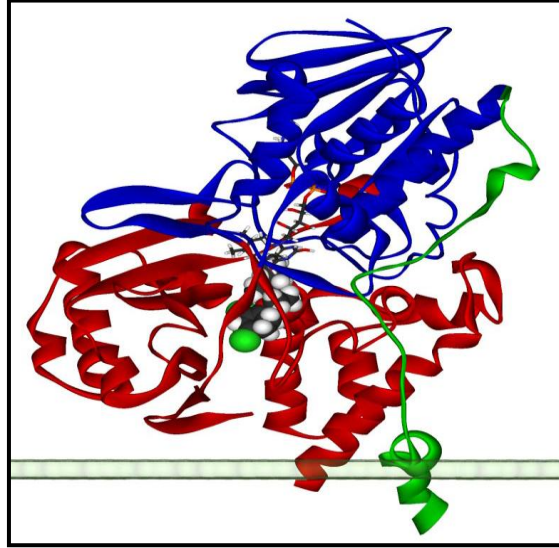
Şekil 1. 8: MAO'nun aktif bölgesindeki FAD [86]

MAO'nun katalizlediği oksidatif deaminasyon reaksiyonu aşağıda verilmektedir.

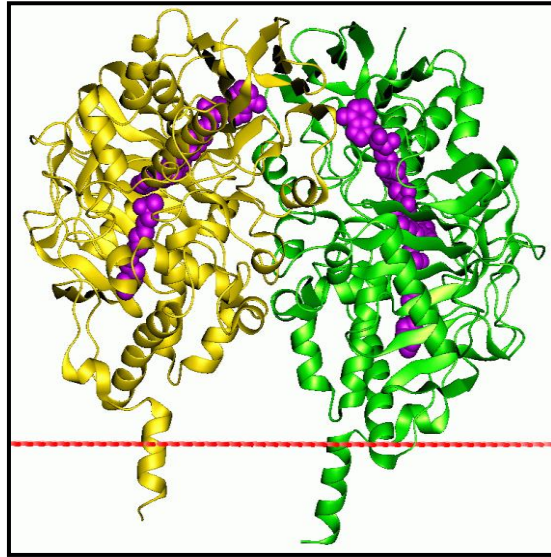


Bu reaksiyon sonucu dopamin, norepinefrin, epinefrin ve serotonin gibi biyolojik aminlerin vücut içerisindeki konsantrasyonları düzenlenmektedir [74, 75]. Bu enzim, 1928 yılında Mary Bernheim tarafından ilk olarak karaciğer hücrelerinde tespit

edilmiş ve "tyramine oxidase" olarak isimlendirilmiştir [76, 77, 78]. 1968 yılında ise MAO'nun iki farklı izomerik biçiminin var olduğu bulunmuş ve bu izomerlere MAO-A ve MAO-B isimleri verilmiştir [71, 79, 80, 81]. MAO'nun A ve B izomerleri sırasıyla 59700 ve 58800 g/mol moleküler ağırlığa sahiptirler. MAO-A 527 amino asit, MAO-B 520 amino asit içermektedir. Bu dizilerin % 70'i bilinmektedir. A ve B izomerleri farklı genlerden sentezlenmelerine rağmen % 70 oranında aynı yapıya sahip oldukları görülmüştür [75]. Her iki izomer de memeli hücrelerinde mitokondri dış zarına bağlı olarak bulunmaktadır. İnsan beyindeki MAO'nun % 80'i MAO-B, karaciğer ve bağırsak çeperlerindeki MAO'nun ise daha çok MAO-A olduğu tespit edilmiştir [71, 79, 82]. Aynı zamanda sinir sisteminde MAO-A genellikle katekolaminerjik nöronlarda bulunurken MAO-B serotonerjik nöronlarda ve glialarda bulunur [84].

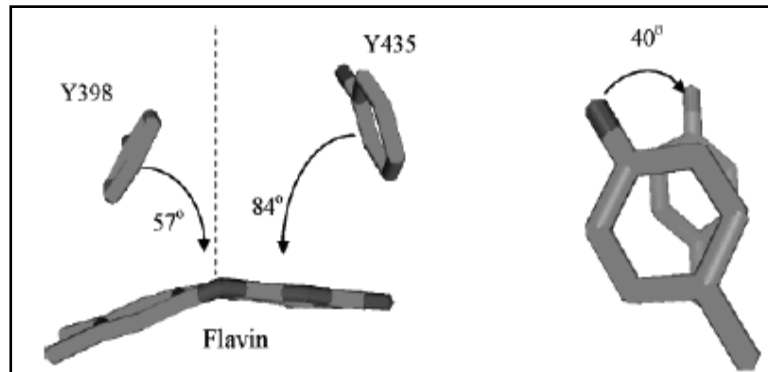


Şekil 1. 9: MAO-A enziminin üç boyutlu yapısı [85]



Şekil 1. 10: MAO-B enziminin üç boyutlu yapısı [85]

Her iki izomerde de flavin halkasının *re*-yüzünde ve flavine yaklaşık olarak dik konumda aromatik tirozin amino asitleri (MAO A’da Tyr407 ve Tyr444, MAO B’de Tyr398 ve Tyr435) olduğu D. E. Edmondson tarafından farkedilmiş ve “aromatik kafes” olarak adlandırılmıştır [75, 82]. Yapılan deneysel çalışmalar sonucu, bu aromatik kafesin MAO’daki amin substratının nükleofilliğini arttırabileceği ve bağlanmada sterik bir role sahip olabileceği rapor edilmiştir [75, 83].



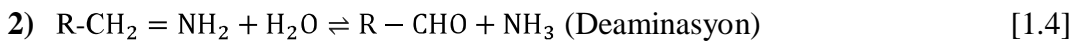
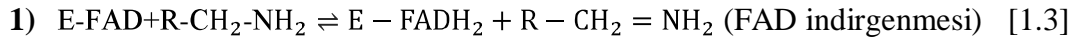
Şekil 1. 11: MAO aromatik kafesinde tirozin amino asitlerin (a) flavine göre, (b) birbirlerine göre duruşları [75]

Seçici olarak epinefrin ve serotonin oksitleyen MAO-A'nın yaygın olarak kullanılan inhibitörü klorjilindir. MAO-A'nın inhibe edilmesi beyindeki noradrenalin ve serotonin miktarını arttırmaktadır [71, 79, 80, 81]. MAO-A'nın aktivitesinin

yüksek olduğu depresyon durumunda serotonin, norepinefrin (noradrenalin) gibi aminlerin beyindeki miktarlarının önemli ölçüde düşük olduğu gözlenmiştir. MAO-B'nin ise seçici substratı dopamin ve inhibitörü ise (R)-deprenildir. MAO-B'nin inhibe edilmesi dopamin deaminasyonunu azaltmaktadır. Beyindeki dopamin miktarının azalması sonucunda ise Parkinson hastalığı ortaya çıkmaktadır [74, 86]. MAO-A ve MAO-B'nin substrat ve inhibitör tercihlerinde farklılık bulunmaktadır. Bu farklılık, her iki izomerin aktif bölgelerinde taşıdıkları değişik amino asit çiftlerinden kaynaklanmaktadır. MAO-A'nın aktif bölgesinde Phe208-Ile335 amino asit çifti bulunurken MAO-B'de ise Ile199-Tyr326 amino asit çifti bulunmaktadır [71]. Ayrıca tiramin ve triptaminin hem MAO-A hem de MAO-B için substrat olduğu bilinmektedir [74, 86]. Yukarıda da görüldüğü gibi bu MAO-A ve MAO-B inhibitör ve substrat seçiciliği göstermelerine rağmen MAO-A ve B'nin amin oksitleme mekanizmalarının aynı olduğu düşünülmektedir [75].

1.3.1 MAO'nun Amin Oksitleme Mekanizması

Bilindiği gibi MAO nörotransmitter aminleri oksidatif deaminasyonla iminlere dönüştüren bir enzimdir. Oluşan iminler daha sonra hidrolizlerek aldehitlere dönüşmektedirler. Bu reaksiyon basamakları aşağıdaki gibidir:



Enzimatik reaksiyonda oluşan imin su vasıtasıyla aldehite, indirgenmiş FAD ise moleküler oksijenle yükseltgenerek (katalizörlerde olduğu gibi), reaksiyona girmeden önceki haline gelmektedir. Bu esnada özel koşullarda beyinde hidroksil radikale dönüşerek lokal hücre ölümlerine sebep olan H₂O₂ de oluşmaktadır [70, 84, 87]. MAO'nun inhibe olması bu doğal substratların beyinde birikmesine sebep olur ve sonuçta katekolaminerjik sistem uyarılır [74].

1.4 Monoamin Oksidaz İnhibitörleri

Enzim inhibisyonu, enzimin katalitik ya da düzenleyici merkezleri olarak tanımlanan aktif bölgelerine spesifik olarak bağlanan inhibitörler ile enzim aktivitesinin azaltılması olarak tanımlanabilir. Pek çok madde substratın bağlanmasını ve/veya turnover sayısını etkileyen bir yolla enzime bağlanarak enzimin aktivitesini değiştirmektedir. Bu yolla enzimin aktivitesini azaltan maddeler inhibitörler olarak bilinmektedir [88]. Depresyon, mani, şizofreni, Alzheimer gibi sinir bozukluklarının tedavisi süresince MAO aktivitesinin belirli seviyede tutulması gerekmektedir. Bu nedenle MAO inhibisyonunu sağlayan MAO inhibitörlerine gereksinim duyulmaktadır [89, 90].

Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) yaklaşık 50 yıldan beri kullanılmakta olan, ancak güvenilirlikleri tartışılan önemli antidepresanlardır. MAO inhibitörlerinin etkili antidepresanlar olduğu 1950'li yılların sonlarında bulunmuştur. İki çalışmada tüberküloz için iproniazid ile tedavi edilen hastalarda mizaç yükselmesi gözlenmiştir. Bunu izleyen çalışmalarda iproniazidin gerçekten antidepresan etkisinin olduğu görülmüştür. Kısa bir süre sonra antidepresan etkinliğin santral sinir sisteminde MAO enzim inhibisyonu ile olduğu gösterilmiştir [91]. MAO'nun inhibisyonunda MAOI'leri FAD bağımlı bir ürün oluşturarak enzimi inhibe etmektedirler. Başlangıçta inhibitör ile enzim dönüşümlü bağımlı olmayan bir kompleks oluşturmaktadır. İnhibitör ve MAO'nun etkileşimi sonuna enzime bağlı FAD'da redüksiyon ve inhibitörde oksidasyon gelişmektedir. Okside inhibitör daha sonra kovalent bir şekilde FAD'a N-5 pozisyonunda bağlanmaktadır. Sonrasında bu kompleks içinde enzim tarafından dehidrojenasyona uğratılmakta ve inhibitör enzimin aktif bölgesine bağlanarak inhibisyonu gerçekleştirmektedir [92].

Monoamin oksidaz MAO-A ve MAO-B olmak üzere iki izoforma sahiptir. Her iki izoformun farklı inhibitor tercihleri olduğu göz önüne alındığında inhibisyon mekanizmalarında farklı inhibitörlerin kullanılacağı görülmektedir [81]. Yapılan çalışmalar ile birlikte MAO-A'nın inhibisyonun genelde depresyon ve şizofreni gibi ruhsal bozukluklarda önemli olduğu bildirilmiştir. MAO-B'nin inhibisyonun ise Parkinson ve Alzheimer hastalarının tedavisinde önemli olduğu tespit edilmiştir [70]. MAO-A ve MAO-B'nin inhibisyonları monoamin yapısındaki serotonin, dopamin, norepinefrin ve epinefrinin depolanmalarında ve sinir uçlarından salınmalarında

artışa neden olarak monoaminerjik aktivitenin yükselmesini sağlamaktadırlar. 5-Hidroksitriptofan (5-HTF) ve L-DOPA gibi monoamin öncülleri, dışarıdan verildiklerinde, beyinde öncülleri oldukları monoaminlerin (5-HTF'den oluşan serotonin ile L-DOPA' dan oluşan dopamin ve noradrenalin'in) düzeyini normal durumda pek yükseltmedikleri halde, MAOİ ile birlikte verildiklerinde beyinde amin düzeyini fazla arttırmaktadırlar [71]. MAOİ kullanımları, inhibitörle birlikte alınan fermente yiyeceklerin (örneğin peynir) MAOİ ile etkileşip “cheese effect” adı verilen hipertansiyon krizine yol açması sonucu kısıtlıdır. Bu kısıtlamanın ortadan kaldırılması ve yan etkilerin azaltılması amacı doğrultusunda yeni MAOİ'leri geliştirilmektedir. Sayıları artan MAOİ'leri genellikle MAO izoformlarına olan özgüllükleri ve etkilerinin dönüşümlü/dönüşümsüz oluşu ile değerlendirilmektedirler (Tablo 1.2) [93].

Tablo 1. 2: MAOİ ilaçların sınıflandırılması [92]

	Nonselektif	MAO-A selektif	MAO-B selektif
Dönüşümlü	İzokarboksazid Fenelzin Tranilsipramin	Klorjilin	Deprenil Parjilin
Dönüşümsüz		Brofaromin Simokzaton Moklobemid Toloksaton	

MAOİ'nin farmasötik potansiyeli yeni aktif bileşenlerin araştırılmasına yol açmıştır. MAO inhibitör aktivitesi gösteren birçok bitkisel ilaç araştırma çalışmaları yapılmaya başlanmıştır [70].

1.5 Çalışmada MAO-A İnhibitörü Olarak Kullanılan Bazı Bitkiler

1.5.1 Sarı Kantaron (*Hypericum perforatum* L.)

H. perforatum, Hypericaceae familyasının bir üyesidir. Bitkinin çiçekli dalları kullanılmaktadır. *Hypericum* türleri dünyanın birçok bölgesinde halk ilacı olarak kullanılmaktadır. Yaygın olarak antidepresan, relaksan, mental depresyona karşı tonik ve stimulan olarak kullanılmaktadır. Ekstrelerin önemli komponentleri arasında hiperisin, hiperforin ve psödohiperisin bulunmaktadır. Antidepresan aktiviteden bu komponentlerin sorumlu olduğuna dair araştırmalar bulunmaktadır [94, 95].

1.5.2 Mabet Ağacı (*Ginkgo biloba* L.; Ginkgo)

G. biloba, Ginkgoaceae familyasının bir üyesidir ve yeryüzündeki en yaşlı bitki türüdür [96]. Avrupa'da en çok reçetelenen bitkisel ilaçtır ve Amerika'da en çok satılan gıda takviyelerinde ilk 10 içerisinde yer almaktadır. Klinik çalışmalarla desteklenen araştırmalar sonucunda; *G. biloba* ekstreleri alzheimer hastalığı, kulak çınlaması ve vertigo gibi rahatsızlıklarda kullanılmaktadır. Kurutulmuş yapraklarının ekstraksiyonuyla ginkgo flavon glikozitleri (kuersetin flavonu, kamferol, isohamnetin) ve terpen laktonları (ginkgolidler ve bilobalide) elde edilen aktif bileşenlerinden ticari prepatlar hazırlanmıştır [94].

1.5.3 Lavanta (*Lavandula angustifolia* Miller subsp. *angustifolia* Miller)

L. angustifolia, Lamiaceae familyasına ait çok yıllık otsu bir bitkidir. Yüksek oranda ve kalitede uçucu yağ içermesi nedeniyle bütün dünyada kültürü yapılmaktadır. Ayrıca sahip olduğu uçucu yağlar nedeniyle kozmetik ve ilaç sanayinde önemli bir bitki olarak kabul görmektedir. Lavantanın etken maddeleri linalool ve linalil asetat olarak tespit edilmiştir. Lavanta dünyanın farklı bölgelerinde gastrointestinal, ruhsal sorunlar ve romatizmal hastalıkların tedavisinde geleneksel ilaç olarak kullanılmaktadır [97, 98, 99].

1.5.4 Zencefil (*Zingiber officinale* Roscoe)

Z. officinale çok yıllık, otsu bir bitki olup boyu 1,5 metreye kadar ulaşabilmektedir. Tropikal alanlarda yetişen yumru köklü sarımtırak bir bitkidir ve soğuk algınlığı, sinirsel rahatsızlıklar, karaciğer rahatsızlıkları gibi birçok hastalığın tedavisinde kullanılan tıbbi bir bitkidir. Zencefil içeriğinde oleorezin, seskiterpenler, gingeroller, shogaoller, diarilheptanonlar, diterpenlaktonlar, 6-gingesülfonik asit ve monoaçıldigalaktozil gliseroller ile nişasta ve müsilaj bulunmaktadır. Bu maddeler zencefilin antienflamatuvar, antioksidan, antimikrobiyal, antiserotoninerjik aktivite kazanmasını sağlamaktadırlar [100].

1.5.5 Ihlamur (*Tilia argentea* DESF. EX DC.)

Ihlamur, Tiliaceae familyasından *Tilia* cinsini oluşturan ağaç türüdür. Ihlamur ağaçlarının yaklaşık boyu 20-30 m'ye kadar ulaşabilmektedir. Sarkık çiçek demetleri sarımsı bir renge ve karakteristik bir kokuya sahiptir. Ihlamur grip gibi çeşitli enfeksiyonlara karşı immün sistemi kuvvetlendirici, sakinleştirici, idrar söktürücü etkilerinin yanı sıra sinirsel yüksek tansiyon, migren, çeşitli cilt hastalıkları, sinir bozuklukları, karaciğer ve safra kesesi rahatsızlıklarının iyileştirilmesinde önemli rol oynamaktadır. Ayrıca antioksidan bileşikler yönünden de zengin olduğu bilinmektedir. Etken bileşikleri; flavonlar, kamferol, kuersetin türevleri, tanen, lökoantosyanidin, uçucu yağlardır. Ihlamurun içerdiği uçucu yağın bileşiminde eikozan, trikozan gibi hidrokarbürlerin yanında eser miktarda linalol, geraniol gibi monoterpenik bileşikler ile fenil etil alkol ve esterleri yer almaktadır. [101, 102]

1.5.6 Tarçın (*Cinnamomum aromaticum* J.Graham)

Tarçın Doğu ve Güney Asya ülkelerinde özellikle tropikal ılıman mevsimi olan bölgelerde doğal olarak yetişen, sürekli yeşil kalan bir ağaçtır. Tarçının kabuk ve yaprak kısımları baharat ya da uçucu yağ üretiminde kullanılmaktadır. Tarçının bileşiminde uçucu yağlar, diterpenler, tanenler, oligomerik proantosyanidinler ve müsilajların olduğu bildirilmiştir [103]. Tarçının çeşitli kısımlarından elde edilen

esansiyel yağlardaki ana maddenin ise sinnamaldehit olduğu belirlenmiştir. Tarçının başta hipoglisemik etki olmak üzere, antibakteriyel, antifungal, antioksidan ve mide bağırsak koruyucu etki gösterdiği bildirilmiştir. Tarçın, GLUT proteinlerinin sayısını arttırarak glukozun hücrelere alımını, glikojen sentezini arttırıcı ve plazma glukoz değerlerini düşürücü etki göstermektedir. Ayrıca tarçın Alzheimer hastalığını tetikleyen faktörlerin etkinliğini azaltmakta ve kanser hücre proliferasyonu ile ilişkili angiogenezisi (kılcal damarların oluşup gelişmesi) kontrol etmekte olduğu belirtilmektedir [104].

1.5.7 Nane (*Mentha x piperita* L.)

Lamiaceae familyasına ait olan *M. piperita*; su nanesi ve kıvırcık naneden melezlenen bir bitkidir. Bitkinin etken bileşikleri; flavonlar, rozmarinik asit, kafeik asit, klorojenik asit ve triterpenik maddelerdir. Uçucu yağı, mentol, mentil asetat, mentil izovalerat, menton, mentofuran ökaliptol, (-)limonen ve (-)karyofillen içermektedir. Bu uçucu yağlar içerdiği mentol bileşeni nedeniyle antibakteriyel ve spazmolitik etkilere sahiptirler. Ayrıca nanenin antioksidan aktivite göstermesi nedeniyle de serbest radikalleri nötralleştirme yeteneği de bulunmaktadır. Bu bitki mide spazmlarında, mide bulantısının engellenmesinde, sinirlerin yatıştırılmasında ve soğuk algınlığında üst solunum yolları antiseptiği olarak kullanılır [101, 102].

1.5.8 Kekik (*Thymus sipyleus* Boiss. subsp. *sipyleus* var. *sipyleus*)

Kekik, dağ bozkırları ve kayalık yamaçlarda yetişen, 400-2700 m rakımda yayılışı olan, doğal ortamında 1-7 cm boyunda olan serbestçe dallı çok yıllık bir bitkidir [150]. Kekiğin etken bileşikleri arasında uçucu yağlar, fenolik maddeler, flavonoid bileşikler, ursolik, oleanolik asit ve Labiatae tanenleri bulunmaktadır. Kekik sinirleri yatıştırıcı, iştah açıcı, hazmı kolaylaştırıcı etkilere sahiptir. Solunum yolları enfeksiyonlarında, soğuk algınlığında, kuru ve balgamlı öksürüklerde kekiğin çay veya ekstrelerinden hazırlanmış bitkisel ilaçlardan da yararlanılmaktadır [105].

1.5.9 Semizotu (*Portulaca oleracea* L.)

Semizotu, Portulacaceae familyasına ait tek yıllık bir bitkidir. Semizotu gövdesi üzerinde dallanır ve 20-30 cm'ye kadar boylanır. Semizotu dünyanın birçok ülkesinde gerek sebze gerekse tıbbi bitki olarak kullanılmaktadır. Semizotunda α -linolenik asit, tokoferol, askorbik asit, karoten, glutatyon, A, B1, B2, E ve C vitaminleri, niasinamid, β -karoten, omega-3 yağ asitleri, glutamik asit ve aspartik asit bulunduğu bildirmektedir. Semizotunun başlıca biyoaktif bileşenlerinin katekolaminler ve flavonoidler olduğunu tespit etmişlerdir. Katekolaminler ruhsal bozuklukların tedavisinde önemli bileşiklerdir. Flavonoidlerin antioksidan, antibakteriyel, antivirüs, anti ülserojenik, ateş düşürücü, öksürüğü azaltıp balgam söktürücü fonksiyonlarının olduğu da belirtilmiştir. Ayrıca semizotu kanlı dizanteri, egzama, böcek sokmaları, şişlikler, apseler ve yanmalarda tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Antibakteriyel, antiviral, antidemans ve antiarterozik etkiler gösterdiği gibi bağışıklık sistemini de güçlendirmektedir [106].

1.5.10 Ispıt (*Trachystemon orientalis* (L.) G. Don)

Ispıt (Boraginaceae) türü 30-40 cm yükseklikte olan, Kuzey Anadolu'da yetişen, rizomları yumruya benzeyen, kırmızımsı-mavi çiçekli, yaprakları sert tüylü, çok yıllık bir orman altı bitkisidir. *T. orientalis*'in çiçekleri, sapları, yaprakları ve rizomları besin maddesi olarak kullanılmaktadır. Ispıt yapısında tanen, uçucu yağ, nitrat tuzları, müsilaj, saponin ve rezin taşımaktadır. İdrar arttırıcı, yumuşatıcı ve ateş düşürücü etkilere sahiptir. Halk arasında kan temizleyici olarak bilinmektedir. Ispıt ekstrelerinin antimikrobiyal ve antioksidan aktiviteye sahip olduğu da saptanmıştır [107].

1.5.11 Sarımsak (*Allium sativum* L.)

Sarımsak, Liliaceae familyasından *A. sativum* bitkisinin soğanlarıdır. En etkili içeriği allisin olan *A. sativum*'un antiseptik, antienflematuar ve gaz giderici etkileri bulunmaktadır. Sarımsak kalp rahatsızlıklarına, yüksek kolestrole ve kan basıncına

karşı etkilidir. Ayrıca bağışılık sistemini güçlendirmekte ve kansere karşı korumaktadır [94, 108].

1.5.12 Maydanoz (*Petroselinum crispum* (Miller) A.W. Hill)

P. crispum, maydanozgiller familyasından olup iki veya çok yıllık bir bitkidir. Maydanoz, C vitamini, E vitamini, B grubu vitaminlerden folik asit, A vitamininin öncüsü karotenoidlerden, demir, potasyum, magnezyum ve kalsiyum gibi mineraller açısından oldukça zengindir. Potasyum, magnezyum ve kalsiyum tansiyonun düzenlenmesin de yardımcı olan minerallerdir. Kök ve yaprakları özellikle ödeme, kan dolaşım bozukluklarına, sinir sistemi rahatsızlıklarına, sindirim güçlüklerine, solunum zorluklarına, deri hastalıklarına karşı etkilidir. Maydanoz, böbrekleri çalıştırarak idrar söktürücü etki göstermektedir. Kan şekerini normal seviyede tutmasının yanısıra kansere karşı koruyucudur. İçerdiği β -karoten nedeniyle göz sağlığına, kılcal damar sistemine, adrenal bezine ve tiroid bezine iyi geldiği rapor edilmiştir. Maydanoz suyundaki yüksek klorofil kan miktarını arttırıp oksijeni metabolize ederek böbreklerin, karaciğerin, idrar yollarının temizlenmesine ve toksinlerin atılmasına yardımcı olmaktadır [109].

1.5.13 Ispanak (*Spinacia oleracea* L.)

Amaranthaceae familyasının bir üyesi olan ıspanak güçlü bir kök yapısına sahiptir. Ispanak vitamin ve mineral maddeler yönünden zengin sebzelerden birisi olup yağ, lif, P, Ca, Fe, Na, K, A vitamini, B1 vitamini, B2 vitamini, B3 vitamini, folik asit, C ve E vitaminlerini bulundurmaktadır. Bu özellikler, ıspanağın insan sağlığı ve beslenmesindeki önemini arttırmaktadır. Anemi hastalarının beslenmesinde akla gelen ilk bitkidir. Ayrıca göğüs, şeker, sinir hastalıklarında, ağız ve boğaz ağrılarında, şişmanlık ve kabıza karşı halk arasında yaygın olarak kullanılmaktadır. İçerdiği folik asit, A ve C vitaminleri nedeniyle de kansızlık tedavisinde iyi bir destek olduğu belirtilmiştir. Ayrıca kalbi koruyucu etki gösterdiği belirlenmiştir [110].



Şekil 1. 12: Çalışmada kullanılan bitkiler; a) Sarı kantaron [111] b) Mabet ağacı [112] c) Lavanta [113] d) Zencefil [114], e) Ihlamur [115], f) Tarçın [116], g) Nane [117], h) Kekik [118], i) Semizotu [119], l) Ispit [120], j) Sarımsak [121], k) Maydanoz [122], l) Ispanak [123].

1.6 Literatür Özeti

Stafford ve arkadaşları, Güney Afrika'da yetişen ve şifalı bitkiler olarak bilinen 20 adet bitki türünü petrolyum eter, etil asetat, etanol ve su kullanarak ekstrakte etmişlerdir. Bu ekstarktların rat karaciğerinden elde edilen MAO-B enzimi üzerinde inhibitör etkilerini araştırmışlardır. Elde ettikleri IC₅₀ sonuçlarına göre en iyi MAO inhibitör aktivitesini ve spesifik MAO-B inhibisyonunu *Ruta graveolens* (Sedef otu) göstermiştir. Elde ettikleri sonuçlara dayanılarak MAO inhibitörleri için şifalı bitkilerin kullanılabilceğini belirtmişlerdir [70]. Uzer, sentezlediği Q (N-amino-3,4-dihidro-1H-kinolin-2-on), QB (1-(Benzilidenamino)-3,4-dihidro-1H-kinolin-2-on), PCN (2-(3-Siyano-2-okso-4-fenil-2H-kinolin-1-il)-N-sikloheksil-2-(4'-klorofenil) asetat) ve MG (tert-Butil-N-[sikloheksilkarbamoyl-(3-hidroksifenil)metil]-N-fenilkarbamoyl) bileşiklerinin MAO inhibitör etkilerinin olup olmadığını sıçan karaciğerinden elde ettiği MAO enzimi üzerinde yaptığı çalışmalarla değerlendirerek, IC₅₀ değerlerini hesaplamıştır. Sentezlediği bu bileşiklerin seçici MAO-B inhibitörü; MBK bileşiğinin ise non-selektif MAO inhibitörü olduğunu belirlemiştir. Elde edilen bileşiklerin hiçbirinin seçici MAO-A inhibitör etkiye sahip olmadığı tespit edilmiştir [71]. Boz, monoamin oksidaz inhibisyonunda kullanılan ilaçların çok sayıda yan etkilerinin görülmesinden dolayı daha az yan etkili olabilecek ilaçların tasarlanmasında kullanılacak maddeleri araştırmıştır. Çalışmada önerilen kovalent araürünleri temsil etmek üzere sekiz heterosiklik metiltiyamin türevi seçmiştir. Bunların β-eliminasyonlarının aktivasyon enerjilerini hesaplamış ve α karbona daha yakın kuvvetli elektron çekici atomlara sahip ara ürün modellerinin daha yüksek aktivasyon enerjilerine sahip oldukları, yani daha kararlı olduklarını gözlemlemiştir. Bu sonuçlar göz önüne alınarak, geri dönüşümlü MAO inhibitörü olabilecek potansiyel amin bileşikleri tasarlanırken, α karbonun ikinci veya üçüncü konumuna, elektronegativiteleri oksijen ve azota benzeyen atomların yerleştirilmesini önermiştir [87]. Lin ve arkadaşları, etnobotanik araştırmalardan seçilen Çin'de yetişen 27 şifalı bitki türünün sıçan beyin homojenatı üzerindeki MAO-B inhibitör etkisini araştırmışlardır. 0.29, 0.03, 0.40, 0.44 mg/ml derişimlerinde hazırladıkları bitki ekstraktlarını sıçan beyin dokusundan izole ettikleri MAO-B enzimi için kinetik ve inhibisyon çalışmaları yapmışlardır. Elde

ettikleri sonuçlardan Lineweaver-Burk grafiğini çizerek MAO-B'ye ait IC₅₀ ve K_i değerleri tespit edilmiştir. Ayrıca her bitki türü için MAO-B'nin inhibisyon türü tespit edilmiştir [90]. Mıdık, çalışmasında "Parkinson, Alzheimer ve Depresyon" gibi hastalıkların meydana gelmesinde önemli rol oynayan MAO enziminin iki izomeri olan MAO-A ve MAO-B izoenzimleri hedef olarak seçmiştir. MAO izoenzimlerinin inhibisyonuna yönelik 105'i R-stereo izomeri, 105'i S-stereo izomeri olmak üzere toplam 210 tane ligant bileşiği oluşturmuştur. Bilgisayar destekli yapıya dayalı ilaç tasarımı, enzimlerin aktif bölgesi ile ligantlar arasındaki en düşük enerji konformasyonlarında bağlanma durumlarını ölçmeyi hedeflemektedir. Mıdık, çalışmasıyla oluşturduğu ligantların MAO enzimleri için inhibitör adayları olduklarını göstermektedir [84]. Youdim ve Weinstock yaptıkları çalışmada Alzheimer tedavisi için kolinesteraz içeren ve MAO-B aktivitesine sahip rasajilin ile selejilinden bir seri ilaç geliştirmişlerdir. Selejilin ve rasajilin kolinesteraz için bir karbamat kısım ve birde MAO inhibisyonu için proparjil gruba sahip olan ilaçlardır. Bu ilaçlardan yola çıkarak Youdim ve Weinstock çalışmalarıyla proparjilaminler tarafından gerçekleşen MAO inhibisyonunun sinir koruma için ön-gereksinim olmadığını belirlemişlerdir [124]. Samoylenko ve arkadaşları, *Banisteriopsis caapi*'nin sulu ekstraktlarının niteliğini ve bileşenlerini, monoamin oksidaz inhibitör ve antioksidan aktiviteleri yönünden araştırmışlardır. MAO inhibitörlerinin ve antioksidan aktivite içeren yapıların parkinsonu da kapsayan sinirsel rahatsızlıkları önlemekte bağlantılı olacağını tespit etmişlerdir. Samoylenko ve arkadaşları *B. caapi*'nin sulu ekstraktlarının MAO inhibitör ve antioksidan aktiviteleri yönünden yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Çalışma sonucunda Parkinson tedavisi için *Banisteriopsis caapi*'nin var olduğu iddaa edilen olumlu etkisi kanıtlanmıştır [125]. Machado ve arkadaşları, *Rosmarinus officinalis*'in kök ve yapraklarının hidroalkolik ekstraktlarının fareler üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda Machado ve arkadaşları *R. officinalis* ekstraktının antidepresan reaksiyonunun monoaminerjik sistemle etkileşime aracılık ettiğini ve *R. officinalis*'in depresyon tedavisi için alternatif bir iyileştirici olarak araştırılması gerektiğini rapor etmişlerdir [126]. Herraiz ve arkadaşları, şifalı bir bitki *Peganum harmala*'nın β-karbolin alkaloidlerinin ve insan monoamin oksidazı üzerine gösterdiği inhibisyon etkisini araştırmışlardır. Harmalin, harmin, harmalol ve tetrahidroharmin *P. harmala*'nın β-karbolin alkaloidleri olarak tanımlanmıştır. *P. harmala* tohumunda % 5,6 harmalin,

%4,3 harmin, % 0,6 harmalol ve % 0,1 tetrahydroharmin (w/w) olduğu tespit edilmiştir. *P. harmala* kökünde ise % 2 harmin ve % 1,4 harmalol (w/w) olduğu belirlenmiştir. Tohum ekstraktları insan monoamin oksidazı için dönüşümlü ve yarışmalı inhibisyon gösterirken, özellikle MAO-A'yı IC₅₀ 27 µg/mL olacak şekilde inhibe etmektedir. *P. harmala* ekstraktının MAO-A üzerine güçlü inhibisyonu psikofarmakolojik ve toksikolojik etkiler sergileyerek antidepresan etki göstermiştir [127]. Herraiz ve Chaparro, çalışmalarında sigaranın β-karbolin alkaloidleri nedeniyle MAO-A ve MAO-B için güçlü inhibitör etki gösterdiğini tespit etmişlerdir. β-karbolin alkaloidler olarak seçtikleri norharman MAO-A (K_i= 1.2±0.18 µM) ve MAO-B (K_i= 1.12±0.19 µM), harman MAO-A (K_i= 55.54±5.3µM) için inhibitör etki göstermiştir. Herraiz ve Chaparro, β-karbolin alkaloidlerinin sigara vasıtasıyla nörofarmakolojik etkilerini olduğunu belirtmişlerdir [81]. Sarris ve arkadaşları, depresyon, uyku bozuklukları, kaygı ve bipolar bozukluk gibi rahatsızlıklara karşı bitkisel tedavide kullanılacak bitkileri araştırmışlardır. *Hypericum perforatum*'un depresyona, *Piper methysticum*'un ise kaygı bozukluklarına iyi geldiğini tespit etmişlerdir. Ayrıca *Echium amoenum*, *Crocus sativus* ve *Rhodiola rosea*'nın antidepresan etkiye, *Matricaria recutita*, *Ginkgo biloba*, *Passiflora incanata* ve *Scutellaria lateriflora*'nın ise yatıştırıcı etkiye sahip olduklarını belirlemişlerdir [128]. Şimşek, çalışmasında ikisi 3-(2-furil/tiyenil)-2-tiyokarbamoil-2,3,4,5,6,7-hekzahidro-1*H*-indazol ve sekizi 3-(2-furil/tiyenil)-2-(*N*-substitüe tiyokarbamoil)-3,3a,4,5,6,7-hekzahidro-2*H*-indazol yapısında on bileşiğin sentezini yapmış (*Bileşik 1a-2e*) ve monoamin oksidaz (MAO) üzerine inhibitör etkilerinin olup olmadığını incelemiştir. Bileşiklerin, sıçan karaciğerinden elde edilen MAO izoformları üzerine olan etkisi araştırılarak tiyokarbamoil ve *N*-metiltiyokarbamoil grubu taşıyan *bileşik 1a, 1b, 2a ve 2b*'nin (*1c* hariç) MAO-B için selektif; *N*-allil ve *N*-fenil taşıyan *bileşik 1d, 1e, 2d ve 2e*'nin ise MAO-A için selektif inhibitör etki gösterdiği rapor edilmiştir [129]. Nag ve Nandi, yaptıkları çalışmada MAO üzerine 0.002 M imipramin ve klorjilin, 0.01 M kloropromazin ve tranilsipromin, 0.02 M deprenil ve amfetamin etkisini araştırarak 0.002 M imipramin ve klorjilin sırasıyla % 82 ve % 71 oranında, 0.01 M kloropromazin ve tranilsipromin % 25 oranında, 0.02 M deprenil ve amfetamin sırasıyla % 12 ve % 18 inhibisyon etki gösterdiği tespit edilmiştir. Diğer taraftan incelenen lityum kloritin ise % 5 en az inhibisyon etki gösterdiği bildirilmiştir [130]. Olsen ve arkadaşları, *Mentha aquatica* L.'den MAO inhibitör

aktivitesinden sorumlu olan bileşiklerini izole etmeye çalışmışlardır. Çalışmanın sonucunda fare karaciğeri MAO'sının naringenin tarafından $IC_{50}=342 \pm 33 \mu M$ oranında, MAO-A için $955 \pm 129 \mu M$ ve MAO-B için $288 \pm 18 \mu M$ oranında inhibe olduğunu rapor etmişlerdir. Bu sonuçlardan yola çıkarak depresyon için *M. aquatica* L'nin ilaçlarda kullanılabileceğini belirlenmiştir [131]. White ve arkadaşları, rat beyin monoamin oksidazının *Ginkgo biloba* yaprak ekstraktlarıyla inhibisyonunu araştırmışlardır. *G. biloba* yaprak ekstraktları rat beyin monoamin oksidazını dönüşümlü olarak inhibe etmiştir. White ve arkadaşları *G. biloba* vasıtasıyla MAO inhibisyonunun anti-stres ve kaygı giderici aktiviteler için önemli bir mekanizma olabileceğini rapor etmişlerdir [89]. Kara; çalışmasında aldoz redüktaz, α -amilaz, monoamin oksidaz ve ksantin oksidaz enzimlerinin inhibisyonunu araştırmıştır. Monoamin oksidaz inhibisyonu için bakla, havuç, lavanta, fesleğen, oğul otu, nane, sarımsak, papatya, soğan, yeşilçay, anason bitkilerinden hazırlanan sulu bitki ekstrelerle ve papatya, soğan, yeşilçay, anason, havuç, nane, oğul otu bitkilerinden hazırlanan etil alkollü bitki ekstreleriyle çalışmıştır. Kara çalışmasının sonucunda monoamin oksidaz üzerine sulu bitki ekstrelerinde sarımsağın % 60.79 değeri ile etil alkollü bitki ekstrelerinde ise nanenin % 47.44 değeri ile en yüksek inhibisyon oranlarına sahip olduklarını tespit etmiştir [85].

1.7 Amaç ve Kapsam

Depresyon, günümüzde sık rastlanılan psikiyatrik bir rahatsızlıktır. Depresyonda psikososyal etkenler kadar biyolojik etkenlerin de önemi büyüktür. Biyolojik etkenler arasında enzimler yer almaktadır. Depresyon tedavisinde uzun süredir kullanılan monoamin oksidaz inhibitörlerinin (MAOI) 1950'lerin sonlarında antidepresan olarak tedaviye sokulmalarını takiben gözlenen hepatotoksisite, tiramin içeren yiyeceklerle ve başka tip ilaçlarla birlikte alındıklarında meydana gelen hipertansif krizler ve kümülatif etkiler gibi yan etkilerinden dolayı kullanımlarında azalma olmuş, ancak son yıllarda bu ilaçlara ilgi yeniden artmıştır. Bunun en önemli nedeni, MAO enziminin yapısı ve fonksiyonu hakkındaki bilgilerin artması, MAO'nun MAO-A ve MAO-B olarak adlandırılan ve yapısal farklılıklar gösteren en az iki izoziminin olduğunun anlaşılmış olmasıdır. Böylelikle nonselektif ve geri dönüşümsüz birinci nesil MAOI'nin yerine tiramin içeren yiyeceklerle etkileşme sonucu hipertansif etki meydana getirmeyen seçici, geri dönüşümlü bileşiklerin geliştirilmesi yönündeki çalışmalar yoğunlaşmış ve bu grup ilaçlar yeniden güncelleştirilmiştir. Araştırmalar sırasında, MAO-A'ya seçici inhibitörler depresyon, MAO-B inhibitörleri Parkinson ve Alzheimer hastalıklarında umut verici ilaçlar olarak tedaviye girmişlerdir.

Çalışmamızın amacı, bazı şifalı bitkilerin MAO-A enzimi üzerine inhibisyon etkisini araştırmak ve depresyon tedavisine katkıda bulunabilecek bitkisel kaynaklı yan etkisi daha az alternatif çözümler üretebilmektir.

2. MATERYAL VE METOT

2.1 Çalışmada Kullanılan Cihazlar

1. Mikroplate spektrofotometre :Thermo Scientific
2. pH-metre : Hanna Instruments
3. Soğutmalı santrifüj : Sigma (3K30)
4. Manyetik karıştırıcı : Heildolph
5. Etüv : Memmert
6. Hassas Terazî : Danver Instrument (S1-234)
7. Otomatik pipetler : Eppendorf
8. Vorteks : Nüve NM 100
9. -80 Buzdolabı : Nuare Glacier
10. Paslanmaz çelik blender : Warning
11. Vakumlu etüv : P-Selecta

2.2 Çalışmada Kullanılan Kimyasal ve Çözeltiler

2.2.1 Çalışmada kullanılan kimyasallar

1. Tiramin
2. 4-aminoantiprin
3. Vanillik asid
4. Horseradish peroksidaz
5. Petrolyum eter
6. Etil asetat
7. Etanol
8. Sükroz
9. Potasyum fosfat
10. DMSO

11. Coomasie brillant blue G-250
12. R-(-)- Deprenil hidroklorid
13. Bovine serum albumin

2.2.2 Çalışmada kullanılan çözeltiler

1. Sükroz Çözeltisi:

- a) 0.3 M sükroz çözeltisi hazırlamak için 20 g sükroz tartılmış ve 200 mL saf suda çözülmüştür.
- b) 1.2 M sükroz çözeltisi hazırlamak için 20.5 g sükroz tartılmış ve 50 mL saf suda çözülmüştür.

2. Amino Substratı:

2.5 mM tiramin çözeltisi hazırlamak için 0.005 g tiramin tartılmış ve bir miktar potasyum fosfat tamponunda çözülerek son hacim 15 mL'ye tamamlanmıştır.

3. Kromojenik Çözelti:

0.0003 g (≈ 0.0003 g) peroksidaz (4 U/mL), 0.002 g vanillik asit (1mM), 0.001g 4-aminoantipirin (0.5 mM) ayrı ayrı tartılarak hepsi bir miktar potasyum fosfat tamponunda çözülmüş ve son hacim 10 mL'ye tamamlanmıştır.

4. Deprenil Çözeltisi:

0.03 g deprenil (500 μ M) tartılmış ve bir miktar suda çözüldükten sonra hacmi 25mL'ye tamamlanmıştır.

5. Coomassie Brilliant-Bule G-250 Reaktifi:

100 mg Coomassie Brilliant-Bule G-250 tartıldı ve 50 mL etanol içinde iyice çözülür. Üzerine 100 mL fosforik asit eklendikten sonra iyice karıştırılarak üzeri saf su ile 1 L'ye tamamlanmıştır.

6. Bovin Serum Albumin (Protein Tayini İçin):

100 mg albumin tartılıp 100 mL saf su içerisinde çözülmüştür.

2.3 Bitki Materyalleri

Çalışmamızda monoamin oksidaz inhibitör etkisi tayinlerinde sarı kantaron, mabet ağacı, lavanta, zencefil, ıhlamur, tarçın, nane, kekik, sarımsak, maydanoz, semizotu, ıspanak ve ıspıt bitkileri kullanılmıştır. Aktarlardan alınan sarı kantaron, mabet ağacı, lavanta, zencefil, ıhlamur, tarçın ve nane bitkileri teşhis edilerek yıkanmış ve distile sudan geçirilerek kurutulmuştur. Bu bitkiler dışında kekik bitkisi Kazdağı'ndan toplanmış ve aynı şekilde kurutulmuştur. Kurutulan bitkiler kahve öğütücüsü ile toz haline getirilmiştir. Pazarlardan alınan sarımsak, maydanoz, semizotu, ıspanak ve ıspıt ise kurutulmadan taze olarak kullanılmıştır. Çalışmada kullanılan bitki materyallerinin Türkçe ve Latince adları Tablo 2.1' de verilmiştir.

Tablo 2. 1: Çalışmada kullanılan bitki materyallerinin Türkçe ve Latince isimleri

Türkçe Adı	Latince Adı
Sarı kantaron	<i>Hypericum perforatum</i> L.
Mabet ağacı, Ginko	<i>Ginkgo biloba</i> L.
Lavanta	<i>Lavandula angustifolia</i> Miller subsp. <i>angustifolia</i> Miller
Zencefil	<i>Zingiber officinale</i> Roscoe
Ihlamur	<i>Tilia argentea</i> DESF. EX DC.
Tarçın	<i>Cinnamomum aromaticum</i> J. Graham
Nane	<i>Menthae x piperita</i> L.
Kekik	<i>Thymus sipyleus</i> Boiss. subsp. <i>sipyleus</i> var. <i>sipyleus</i>
Semizotu	<i>Portulaca oleracea</i> L.
Ispıt	<i>Trachystemon orientalis</i> (L.) G.Don
Sarımsak	<i>Allium sativum</i> L.
Maydanoz	<i>Petroselinum crispum</i> (Miller) A.W. Hill
İspanak	<i>Spinacia oleracea</i> L.

2.3.1 Bitki Ekstraktlarının Hazırlanması ve Seyreltilmesi

Toz halindeki bitki örneklerinden 2 gr tartılarak üzerlerine ayrı ayrı 20'şer mL %70 etanol, etil asetat, petrolyum eter ve saf su ilave edilmiştir. Diğer taraftan daha önce belirtilen yaş örneklerden 2 gr tartılıp üzerlerine ayrı ayrı 20'şer mL %70 etanol, etil asetat, petrolyum eter ve saf su ilave edildikten sonra blender yardımıyla bir miktar homojenize edilmiştir. Örneklerin tümü (toz ve yaş) 60 dakikalık aralıklarla süzülerek 3 saat boyunca ultrasonik banyoda ekstrakte edilmiştir. Watman filtre kağıdından süzülen ekstraktlar birleştirildikten sonra 40 °C'de azaltılmış basınç altında (vakumlu etüvde) kurutulmuştur. Kurutulan örneklerden 36 mg alınarak DMSO içerisinde çözülmüştür. Elde edilen bu çözelti stok çözelti olarak kullanılmıştır. Potasyum fosfat tamponu (0,2 M, pH=7,6) kullanılarak stok çözülden 1mg/mL , 0,5 mg/mL , 0,25 mg/mL , 0,1 mg/mL , 0,01 mg/mL, 0,001 mg/mL, 0,0001 mg/mL konsantrasyonlarına sahip seyreltilmiş inhibitör çözeltileri elde edilmiştir [70].

2.4 Deney Hayvanları

Çalışmamız Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 2013-05/06 verilen onay sonucunda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yetiştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilen Wistar ratlar kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Ratlar servikal dislokasyon ile ötenazi edildikten sonra karaciğerleri çıkartılmıştır. Rat karaciğerleri MAO enzim eldesi için homojenat işleminde kullanılmıştır.

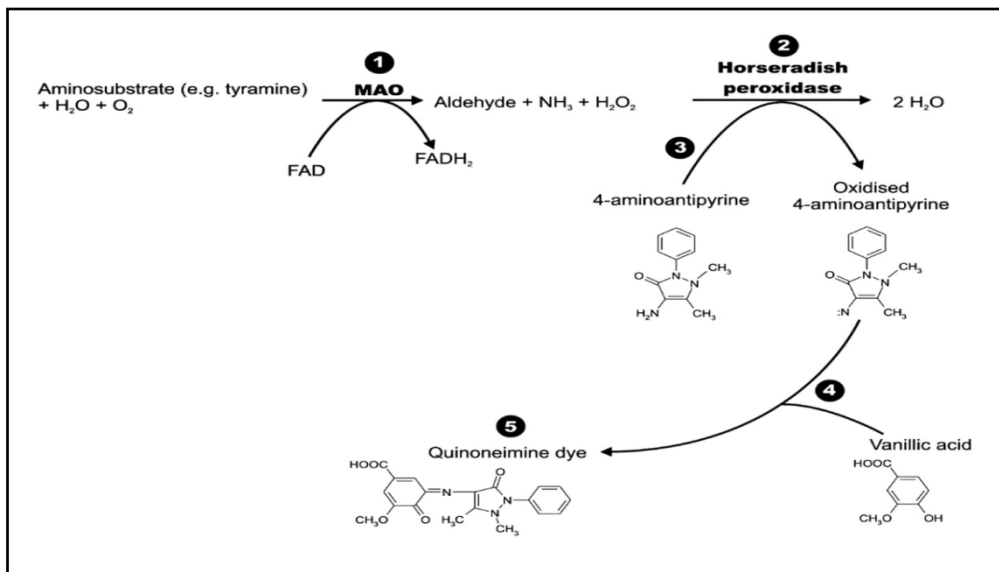
2.4.1 Rat Karaciğer Homojenatının Hazırlanması

Rat karaciğer dokuları 1:40 (w/v) oranında 0,3 M süktroz çözeltisi içerisinde paslanmaz çelik blander yardımı ile homojenize edilmiştir. Elde edilen homojenat santrifüj tüplerine alınarak 10 dk boyunca 1000 g'de santrifüj edilmiştir. Santrifüj tüplerinin üst kısmında kalan sıvı alınarak yeniden 10000 g'de 30 dk boyunca santrifüj edilmiştir. İkinci santrifüj işleminden sonra süpernatant atılmıştır. Tüpler

içerisinde çöken pellet 0,3 M 4 mL sükröz içerisinde çözülmüştür ve üzerine 1,2 M 40 mL sükröz çözeltisi eklenerek mitokondriyal MAO'nun çökmesi için 53000 g'de 2 saat süre ile santrifüj edilmiştir. Elde edilen pellet potasyum fosfat tamponuyla çözülmüştür ve enzim inhibisyonu çalışmalarında kullanılabilece kadar -80 °C'de muhafaza edilmiştir [70].

2.5 Monoamin Oksidaz Enzimi Üzerine İnhibitör Etkisinin Ölçülmesi

Monoamin oksidaz (MAO-A izoformu) enzimi üzerine inhibitör etkisi Stafford ve arkadaşlarının metodu (2007) bir miktar modifiye edilerek tayin edilmiştir. Ölçüm işlemi Well plate kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla kontrol kuyucuğuna 40 µL tampon ve 120 µL amino substrat, 40 µL enzim yüklenirken diğer kuyucuklara da şu bileşenler yüklenmiştir. Her test kuyucuğuna 120 µL amino substratı, 40 µL kromojenik solüsyon, 40 µL enzim ve 40 µL bitki ekstraktı koyulmuştur. Well plate spesifik MAO-A aktivitesini tespit etmek için kuyucuklara MAO-B aktivitesinin bloklayan deprenil eklenmiş ve 37 C'de 30 dk süreyle inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyonun ardından 490 nm'de her 5 dk bir olacak şekilde 40 dk süreyle 8 defa spektrofotometre kullanılarak absorbans ölçümü gerçekleştirilmiştir. Okunan değerler yardımıyla enzim aktivitesi ve enzim inhibisyonunun derecesi belirlenmiştir [70].



Şekil 2. 1: Monoamin oksidaza ait deneysel şema [70]

Çalışmada kullanılan bitki ekstralarının monoamin oksidaz enzimi üzerine inhibisyon etkileri aşağıdaki formüller yardımıyla hesaplanmıştır: [85].

$$\% \text{ Aktivite} = [(B/A) \times 100]$$

$$\% \text{ İnhibisyon} = [1-(B/A)] \times 100$$

A : Ekstre konulmadan önce okunan absorbans değeri;

B : Ekstre konulduktan sonra okunan absorbans değeri.

2.6 Sıçan Karaciğer Homejenatının Protein İçeriği

Wistar Rat karaciğerinin protein içeriği Bradford yöntemi ile belirlenmiştir [132]. Bradford yöntemi, fosforik asitli ortamda proteinlerin Coomassie Brilliant-Blue G-250 reaktifiyle kompleks oluşturmaları şeklinde gerçekleşmektedir. Bu yöntemin hassasiyeti 1-100 µg arasındadır. 1 mL’inde 1 mg protein içeren standart sığır albumin çözeltisinden deney tüplerine sırasıyla 0, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 µL otomatik pipet yardımıyla konulmuştur. Albumin çözeltisi bulunan tüplerin hacimleri 5 mM pH’sı 6.5 olan fosfat tamponuyla 0.1 mL’ye tamamlanmıştır. 5 mL Coomassie Brilliant-Bule G-250 reaktifi bütün tüplere eklendikten sonra tüpler bir vorteks yardımıyla 1 dakika süresince karıştırılmıştır. 30 dakika karanlık ortamda beklemeye bırakılan çözeltinin absorbansı 595 nm’de belirlenmiştir. Kör olarak hazırlanan tüp 0.1 mL fosfat tamponu ve 5 mL Coomassie Brilliant-Bule G-250 reaktifini içermektedir. Hazırlanan enzim homejenatından 3 ayrı tüpe 0.1’er mL alınarak üzerine 5’er mL Coomassie Brilliant-Blue G-250 reaktifi eklenip vortekste karıştırılarak 30 dk karanlık ortamda bekletilmiştir. 595 nm’de absorbans değerleri üç defa ölçülerek ortalamaları alındıktan sonra absorbans değerlerine karşılık gelen protein miktarı standart grafik yardımıyla hesaplanmıştır [88].

3. BULGULAR

Araştırmamızda Wistar ratlarına ait karaciğer monoamin oksidaz enzim aktivitesi üzerine monoamin oksidaz inhibitörü olarak kullanılabilecek bazı bitki türlerinin farklı çözücülerle hazırlanmış ekstraktlarının MAO-A üzerine etkisi incelenmiş ve Wistar rat karaciğerinden elde edilen homojenatın protein miktar tayini yapılmıştır.

3.1 *In vitro* Şartlarda Wistar Rat Karaciğer Monoamin Oksidaz-A Enzim Aktivitesi Üzerine Bitki Ekstraktlarının Etkisi

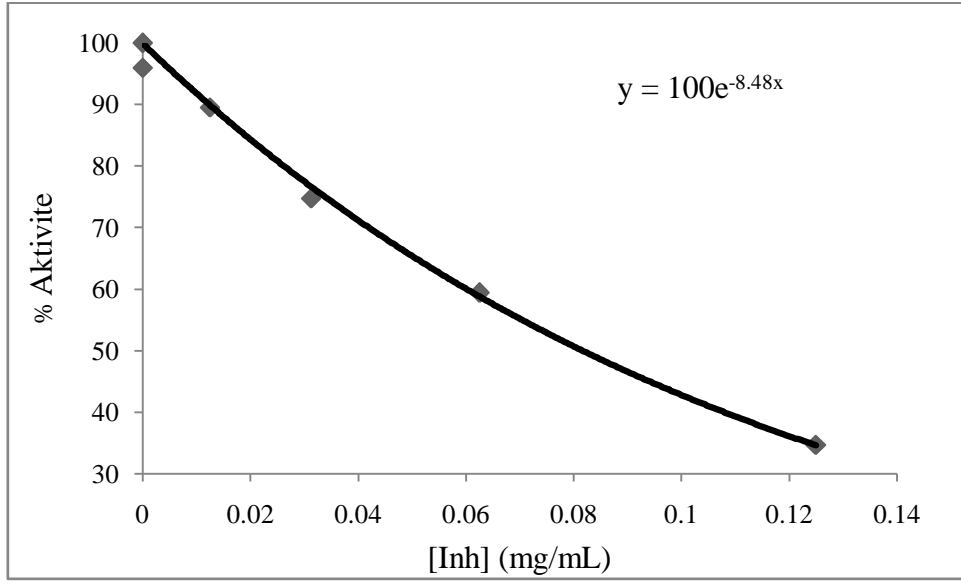
Çalışmamızda Wistar ratlarına ait karaciğer monoamin oksidaz-A enzim aktivitesi üzerine monoamin oksidaz inhibitörü olarak kullanılabilecek kullanılan sarı kantaron (*Hypericum perforatum* L.), mabet ağacı (*Ginkgo biloba* L.), lavanta (*Lavandula angustifolia* Miller subsp. *angustifolia* Miller), zencefil (*Zingiber officinale* Roscoe), ıhlamur (*Tilia argentea* DESF. EX DC.), tarçın (*Cinnamomum aromaticum* J. Graham), nane (*Menthae x piperita* L.), kekik (*Thymus sipyleus* Boiss. subsp. *sipyleus* var. *sipyleus*), semizotu (*Portulaca oleracea* L.), ıspıt (*Trachystemon orientalis* (L.) G.Don), sarımsak (*Allium sativum* L.), maydanoz (*Petroselinum crispum* (Miller) A.W. Hill) ve ıspanağın (*Spinacia oleracea* L.) saf su, etanol, etil asetat, petrolyum eter ve karışım çözücülerıyla hazırlanmış ekstraktlarından elde edilen bitki materyallerinin farklı derişimlerdeki etkileri incelenmiştir. Deneylere ait veriler Tablo 3.1-Tablo 3.14 ve Şekil 3.1-Şekil 3.65' te verilmektedir.

3.1.1 *In vitro* Şartlarda Wistar Rat Karaciğer Monoamin Oksidaz-A Enzim Aktivitesi Üzerine Sarı Kantaron (*Hypericum perforatum* L.) Ekstraktlarının Etkisi

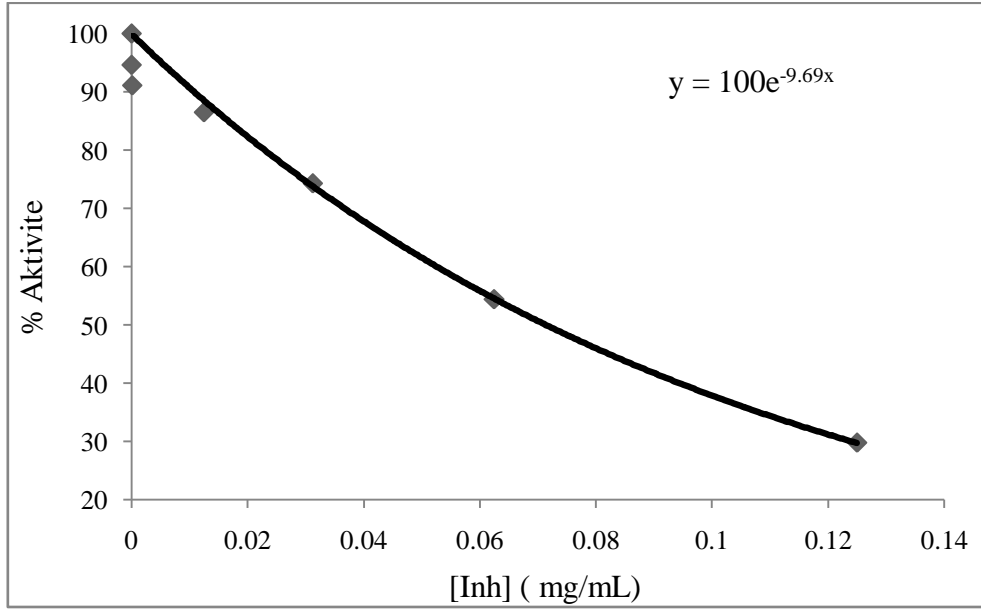
Çalışmada kullanılan saf su, etanol, etil asetat, petrolyum eter ve karışım çözücüleriyle hazırlanan sarı kantaron ekstraktlarının rat karaciğer MAO-A enzim aktivitesi üzerine etki düzeyleri araştırılmıştır. Bu ekstraktlardan elde edilen bitki materyallerinin farklı derişimli çözeltileri hazırlanmış ve bu çözeltilerin MAO-A aktivitesi üzerine inhibisyon etkisi incelenmiştir. Araştırmada kullanılan farklı konsantrasyonlu sarı kantaron çözeltilerinin MAO-A aktivitesi üzerine etkileri Tablo 3.1 ve Şekil 3.1-Şekil 3.5 arasında verilmektedir.

Tablo 3. 1: MAO-A aktivitesi üzerine sarı kantaron ekstraktlarının etkisine ait veriler

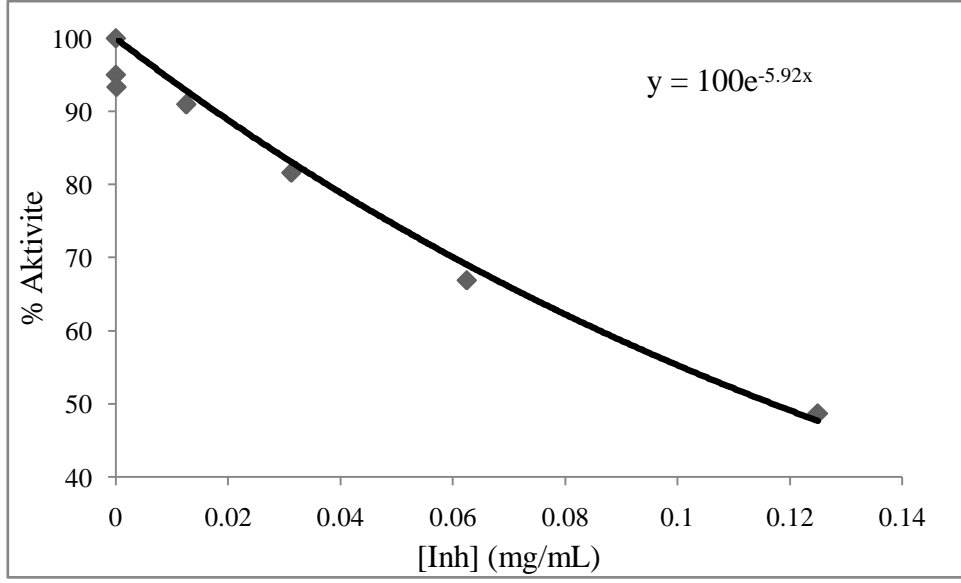
Çözücü	İnhibitör mg/mL	Ortalama Absorbans	% Aktivite	%İnhibisyon
Saf su	0	1.051±0.009	100	0
	0,0001	1.009±0.011	96.01	3.99
	0,001	0.996±0.008	94.81	5.19
	0,01	0.976±0.007	92.87	7.13
	0,1	0.941±0.01	89.51	10.49
	0,25	0.768±0.007	74.75	25.25
	0,5	0.624±0.011	59.41	40.59
	1	0.365±0.006	34.70	65.30
Etanol	0	1.092±0.007	100	0
	0,0001	1.033±0.011	94.61	5.39
	0,001	0.995±0.006	91.11	8.89
	0,01	0.986±0.009	90.30	9.70
	0,1	0.944±0.007	86.46	13.54
	0,25	0.812±0.008	74.33	25.67
	0,5	0.594±0.007	54.41	45.59
	1	0.326±0.004	29.85	70.15
Etil asetat	0	1.096±0.006	100	0
	0,0001	1.042±0.007	95.07	4.93
	0,001	1.023±0.014	93.34	6.66
	0,01	1.005±0.008	91.70	8.30
	0,1	0.997±0.013	90.97	9.03
	0,25	0.895±0.008	81.66	18.34
	0,5	0.734±0.009	66.93	33.07
	1	0.544±0.011	48.72	51.28
Petrolyum eter	0	0.697±0.009	100	0
	0,0001	0.676±0.013	96.94	3.06
	0,001	0.665±0.008	95.36	4.64
	0,01	0.657±0.009	94.21	5.79
	0,1	0.650±0.006	93.21	6.79
	0,25	0.605±0.01	86.75	13.25
	0,5	0.527±0.006	75.60	24.40
	1	0.416±0.011	59.67	40.33
Karışım	0	1.170±0.007	100	0
	0,0001	1.145±0.01	97.85	2.15
	0,001	1.110±0.014	94.83	5.17
	0,01	1.097±0.013	93.74	6.26
	0,1	1.090±0.007	93.13	6.87
	0,25	1.005±0.008	85.87	14.13
	0,5	0.873±0.01	74.61	25.39
	1	0.718±0.009	57.87	42.13



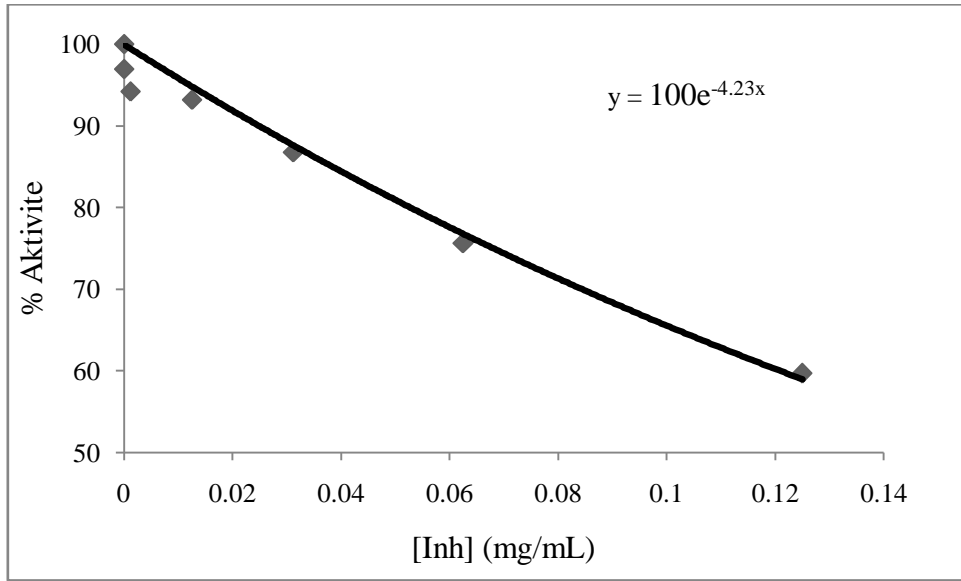
Şekil 3. 1: MAO-A aktivitesi üzerine sarı kantaron saf su ekstraktının etkisi



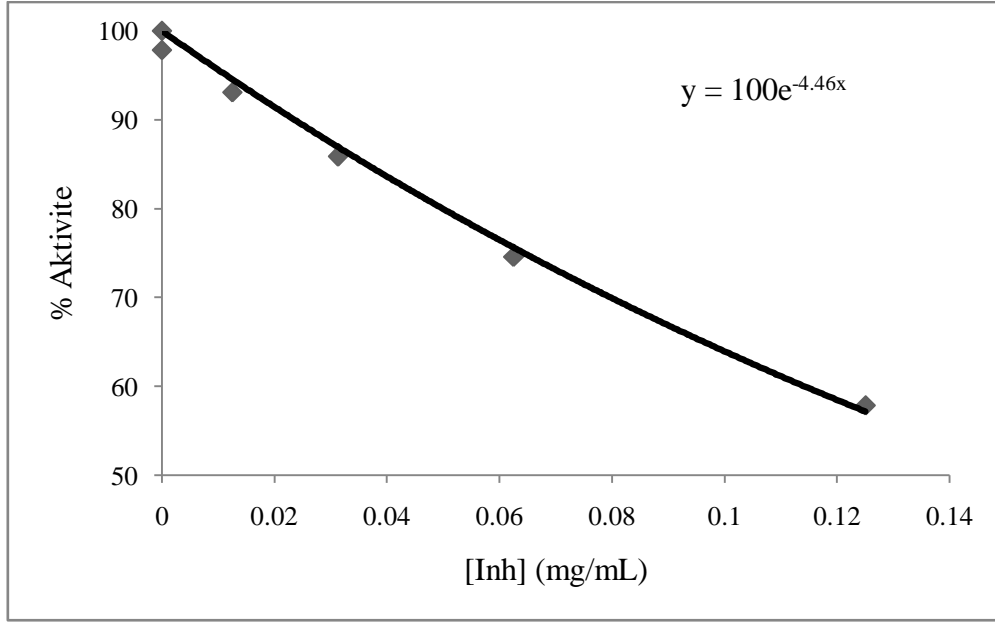
Şekil 3. 2: MAO-A aktivitesi üzerine sarı kantaron etanol ekstraktının etkisi



Şekil 3. 3: MAO-A aktivitesi üzerine sarı kantaron etil asetat ekstraktının etkisi



Şekil 3. 4: MAO-A aktivitesi üzerine sarı kantaron petrolyum eter ekstraktının etkisi



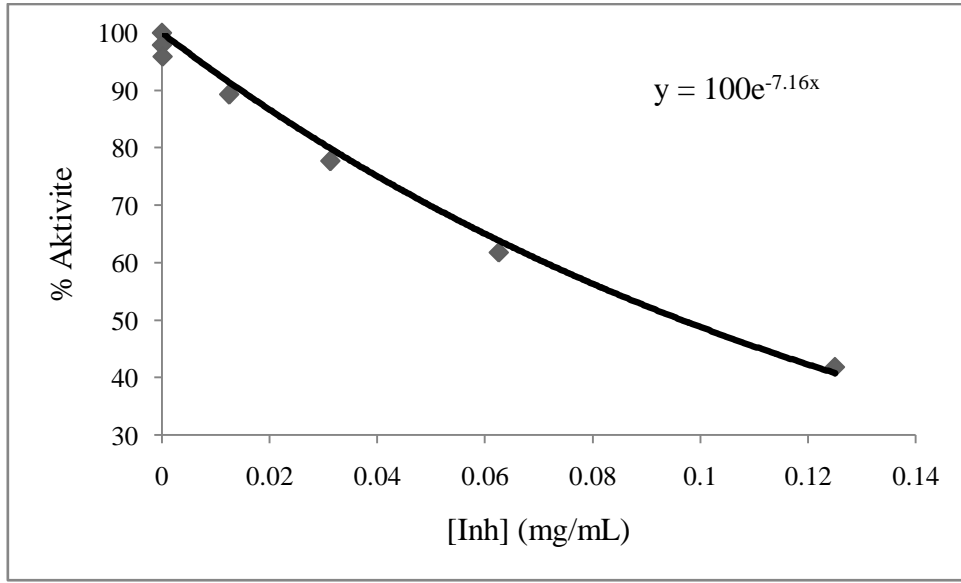
Şekil 3. 5: MAO-A aktivitesi üzerine sarı kantaron karışım ekstraktının etkisi

3.1.2 *In vitro* Şartlarda Wistar Rat Karaciğer Monoamin Oksidaz-A Enzim Aktivitesi Üzerine Mabet Ağacı (*Ginkgo biloba* L., Ginko) Ekstraktlarının Etkisi

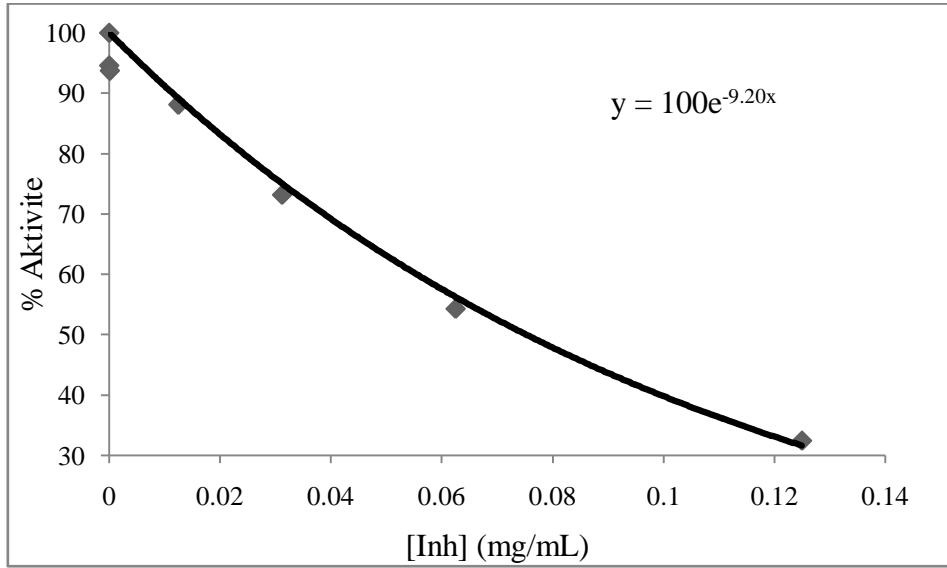
Araştırmada, saf su, etanol, etil asetat, petrolyum eter ve karışım çözücüleriyle hazırlanan ginkgo ekstraktlarının rat karaciğer MAO-A enzim aktivitesi üzerine etkileri belirlenmeye çalışılmıştır. Ekstraktlardan elde edilen *G. biloba* L.'nin farklı derişimli çözeltileri hazırlanmış ve bu çözeltilerin MAO-A aktivitesi üzerine inhibisyon etkisinin olup olmadığı incelenmiştir. Farklı konsantrasyonlu *G. biloba* L. çözeltilerinin MAO-A aktivitesi üzerine etkileri Tablo 3.2 ve Şekil 3.6-Şekil 3.10 arasında verilmektedir.

Tablo 3. 2: MAO-A aktivitesi üzerine ginko ekstraktlarının etkisine ait veriler

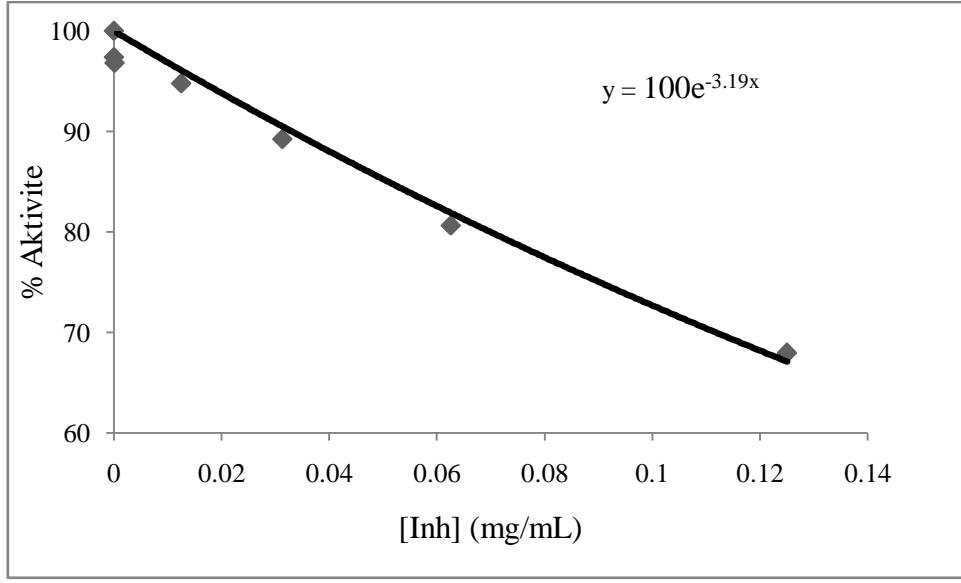
Çözücü	İnhibitör mg/mL	Ortalama Absorbans	% Aktivite	%İnhibisyon
Saf su	0	1.224±0.006	100	0
	0,0001	1.198±0.011	97.89	2.11
	0,001	1.174±0.009	95.92	4.08
	0,01	1.096±0.011	89.54	10.46
	0,1	1.091±0.008	89.30	10.70
	0,25	0.951±0.015	77.70	22.30
	0,5	0.757±0.012	61.85	38.15
	1	0.513±0.011	41.91	58.09
Etanol	0	1.062±0.010	100	0
	0,0001	1.005±0.014	94.59	5.41
	0,001	0.995±0.014	93.67	6.33
	0,01	0.985±0.010	92.72	7.28
	0,1	0.935±0.010	88.06	11.94
	0,25	0.777±0.011	73.15	26.85
	0,5	0.576±0.012	54.25	45.75
	1	0.345±0.011	32.45	67.55
Etil asetat	0	1.049±0.005	100	0
	0,0001	1.022±0.011	97.42	2.58
	0,001	1.016±0.014	96.83	3.17
	0,01	1.004±0.006	95.71	4.29
	0,1	0.994±0.005	94.78	5.22
	0,25	0.936±0.008	89.26	10.74
	0,5	0.846±0.011	80.66	19.34
	1	0.712±0.009	67.92	32.08
Petrolyum eter	0	0.952±0.009	100	0
	0,0001	0.936±0.011	98.33	1.67
	0,001	0.926±0.010	97.29	2.71
	0,01	0.916±0.007	96.19	3.81
	0,1	0.911±0.01	95.70	4.30
	0,25	0.866±0.004	90.98	9.02
	0,5	0.804±0.011	84.41	15.59
	1	0.696±0.006	73.11	26.89
Karışım	0	0.997±0.011	100	0
	0,0001	0.976±0.006	97.94	2.06
	0,001	0.961±0.007	96.43	3.57
	0,01	0.957±0.009	96.04	3.96
	0,1	0.956±0.012	95.92	4.08
	0,25	0.908±0.010	91.12	8.88
	0,5	0.844±0.006	84.71	15.29
	1	0.714±0.012	71.67	28.33



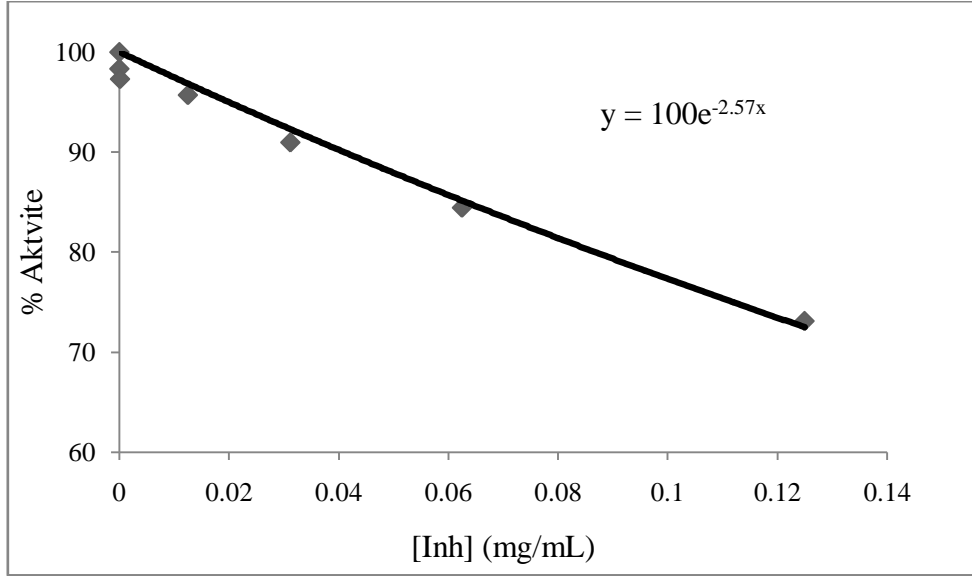
Şekil 3. 6: MAO-A aktivitesi üzerine ginko saf su ekstraktının etkisi



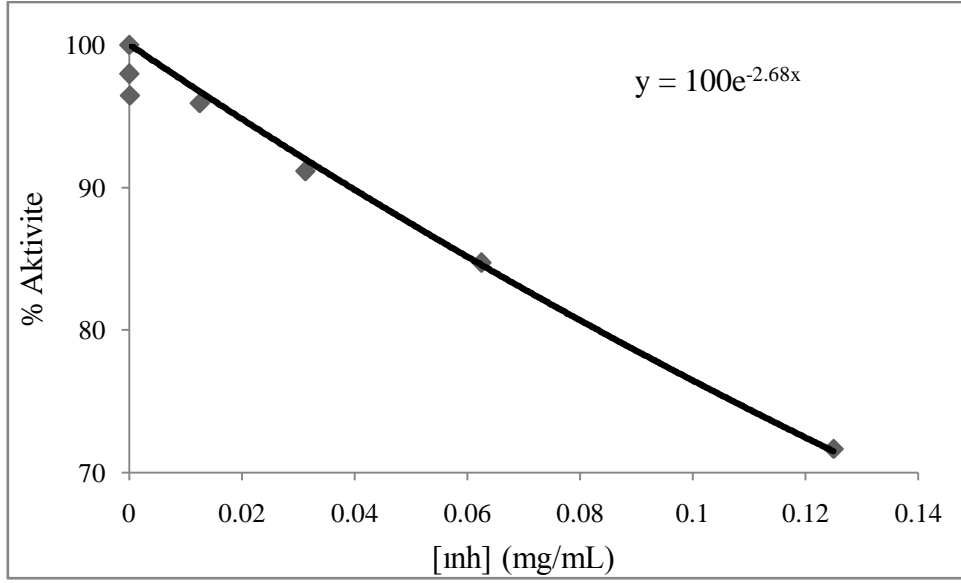
Şekil 3. 7: MAO-A aktivitesi üzerine ginko etanol ekstraktının etkisi



Şekil 3. 8: MAO-A aktivitesi üzerine ginko etil asetat ekstraktının etkisi



Şekil 3. 9: MAO-A aktivitesi üzerine ginko petrolyum eter ekstraktının etkisi



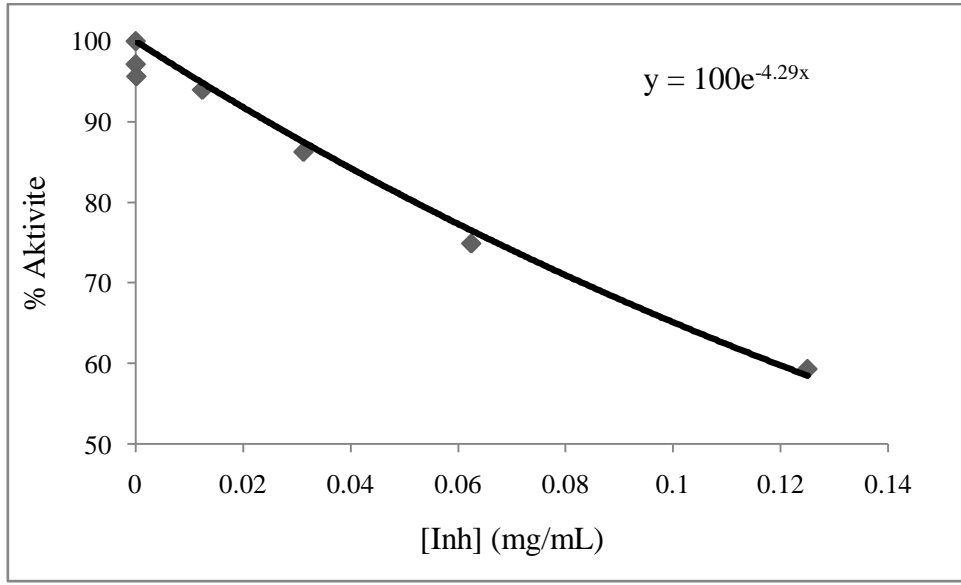
Şekil 3. 10: MAO-A aktivitesi üzerine ginko karışım ekstraktının etkisi

3.1.3 *In vitro* Şartlarda Wistar Rat Karaciğer Monoamin Oksidaz-A Enzim Aktivitesi Üzerine Lavanta (*Lavandula angustifolia* Miller subsp. *angustifolia* Miller) Ekstraktlarının Etkisi

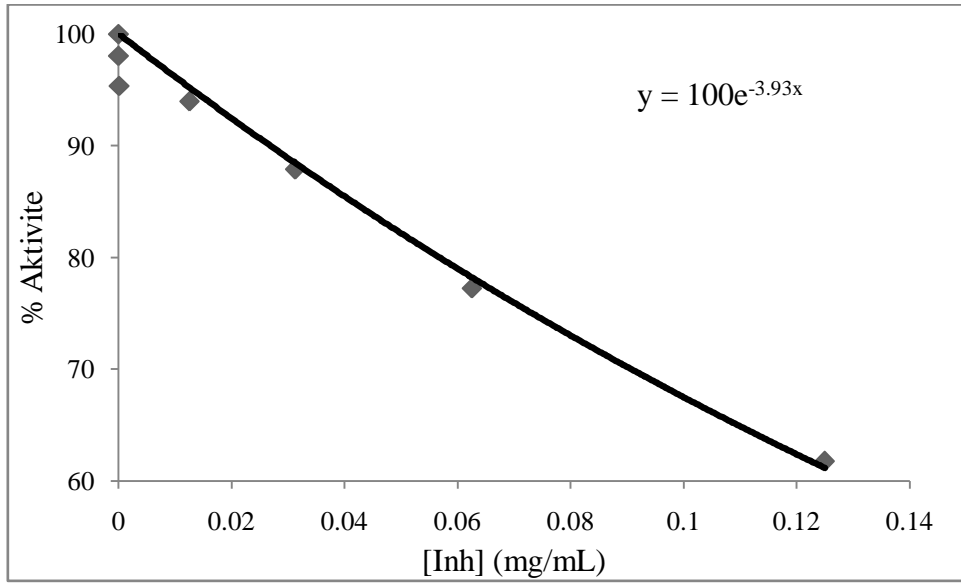
Çalışmamızda saf su, etanol, etil asetat, petrolyum eter ve karışım çözücülerile hazırlanan ekstraktlarının rat karaciğer MAO-A enzim aktivitesi üzerine etkileri belirlenmeye çalışılmıştır. Ekstraktlardan elde edilen lavantanın farklı derişimli çözeltileri hazırlanmış ve bu çözeltilerin MAO-A aktivitesi üzerine inhibisyon etkisinin olup olmadığı incelenmiştir. Farklı derişimli lavanta çözeltilerinin MAO-A aktivitesi üzerine etkileri Tablo 3.3 ve Şekil 3.11-Şekil 3.15 arasında verilmektedir.

Tablo 3. 3: MAO-A aktivitesi üzerine lavanta ekstraktlarının etkisine ait veriler

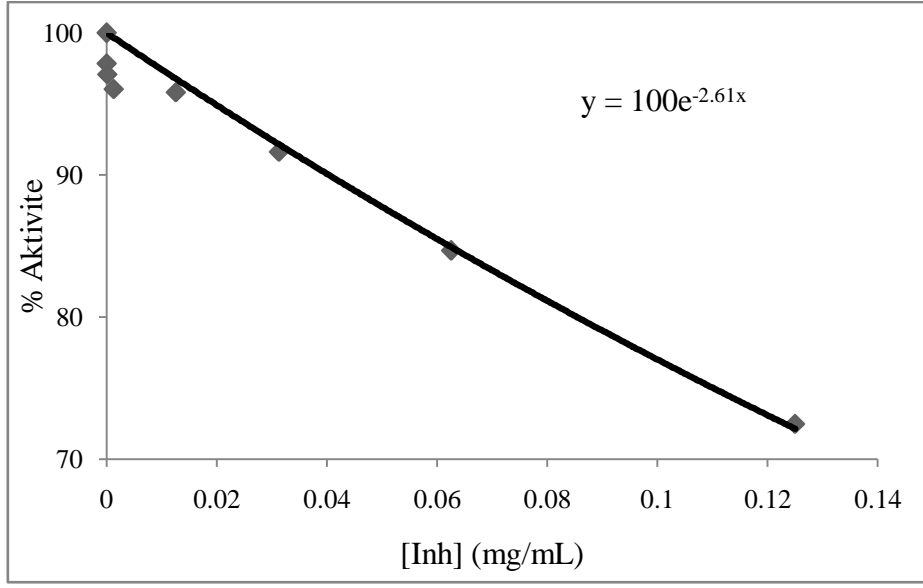
Çözücü	İnhibitör mg/mL	Ortalama Absorbans	% Aktivite	% İnhibisyon
Saf su	0	0.829±0.009	100	0
	0,0001	0.805±0.006	97.10	2.90
	0,001	0.793±0.009	95.66	4.34
	0,01	0.783±0.013	94.45	5.55
	0,1	0.779±0.008	93.97	6.03
	0,25	0.715±0.008	86.25	13.75
	0,5	0.621±0.005	74.91	25.09
	1	0.492±0.01	59.35	40.65
Etanol	0	1.014±0.004	100	0
	0,0001	0.994±0.01	98.03	1.97
	0,001	0.967±0.004	95.36	4.64
	0,01	0.961±0.008	94.77	5.23
	0,1	0.953±0.009	93.98	6.02
	0,25	0.891±0.01	87.87	12.13
	0,5	0.783±0.009	77.22	22.78
	1	0.626±0.01	61.74	38.26
Etil asetat	0	0.968±0.009	100	0
	0,0001	0.948±0.009	97.87	2.13
	0,001	0.940±0.007	97.09	2.91
	0,01	0.930±0.009	96.05	3.95
	0,1	0.928±0.004	95.82	4.18
	0,25	0.887±0.003	91.62	8.38
	0,5	0.820±0.009	84.66	15.34
	1	0.702±0.008	72.46	27.54
Petrolyum eter	0	0.956±0.007	100	0
	0,0001	0.940±0.006	98.34	1.66
	0,001	0.934±0.011	97.71	2.29
	0,01	0.928±0.007	97.10	2.90
	0,1	0.920±0.003	96.26	3.74
	0,25	0.892±0.012	93.36	6.64
	0,5	0.841±0.008	88.04	11.96
	1	0.751±0.005	78.59	21.41
Karışım	0	0.961±0.008	100	0
	0,0001	0.942±0.0011	97.99	2.01
	0,001	0.937±0.007	97.46	2.54
	0,01	0.931±0.014	96.88	3.12
	0,1	0.926±0.006	96.36	3.64
	0,25	0.894±0.01	92.99	7.01
	0,5	0.836±0.007	87.03	12.97
	1	0.758±0.012	76.75	23.25



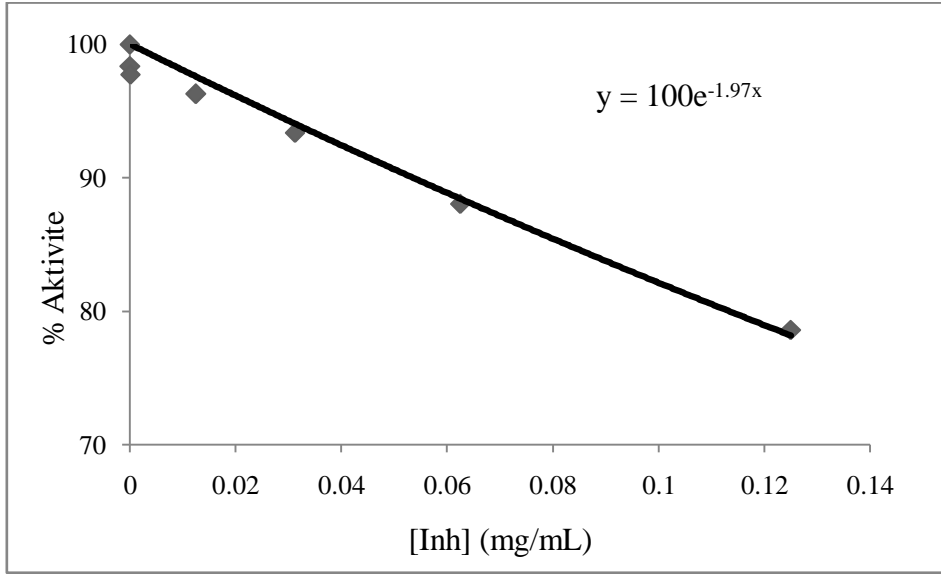
Şekil 3. 11: MAO-A aktivitesi üzerine lavanta saf su ekstraktının etkisi



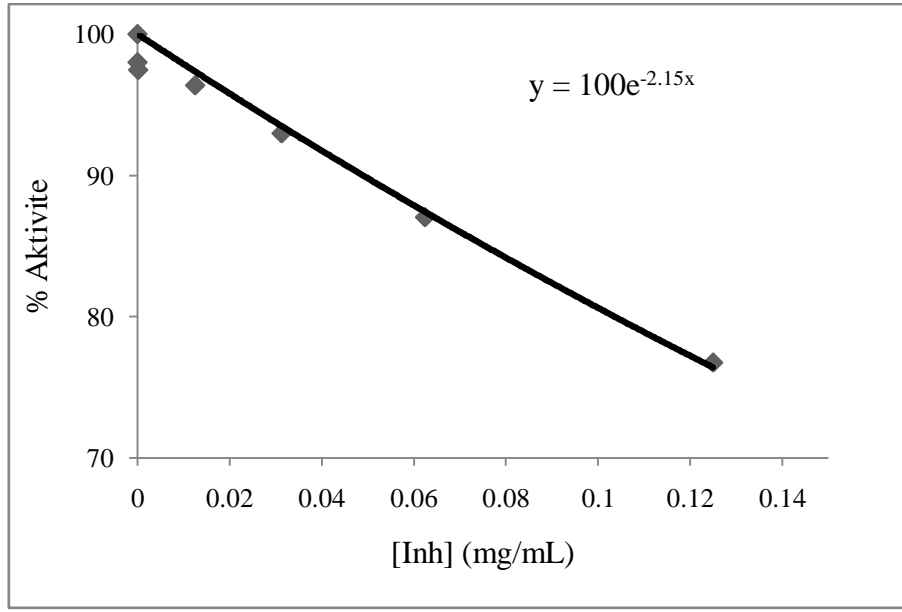
Şekil 3. 12: MAO-A aktivitesi üzerine lavanta etanol ekstraktının etkisi



Şekil 3. 13: MAO-A aktivitesi üzerine lavanta etil asetat ekstraktının etkisi



Şekil 3. 14: MAO-A aktivitesi üzerine lavanta petrolyum eter ekstraktının etkisi



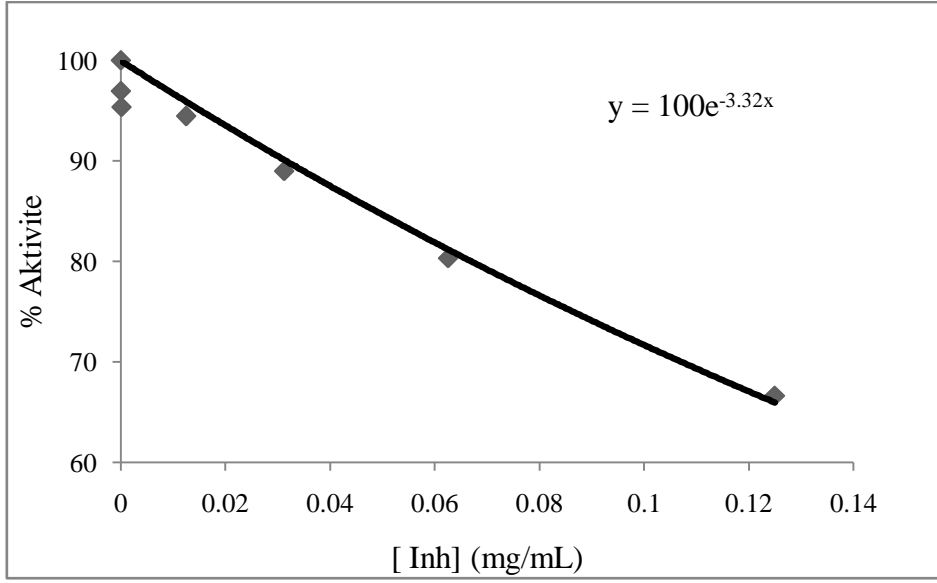
Şekil 3. 15: MAO-A aktivitesi üzerine lavanta karışım ekstraktının etkisi

3.1.4 *In vitro* Şartlarda Wistar Rat Karaciğer Monoamin Oksidaz-A Enzim Aktivitesi Üzerine Zencefil (*Zingiber officinale* Roscoe) Ekstraktlarının Etkisi

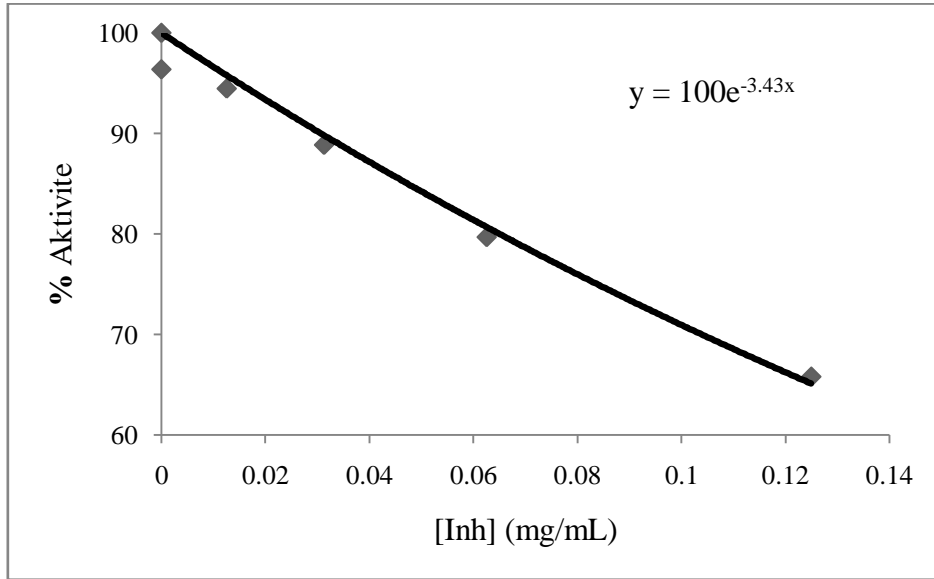
Araştırmamızda saf su, etanol, etil asetat, petrolyum eter ve karışım çözücülerıyla hazırlanan zencefil ekstraktlarının rat karaciğer MAO-A enzim aktivitesi üzerine etkileri çalışılmıştır. Ekstraktlardan elde edilen zencefilin farklı derişimli çözeltileri hazırlanmış ve bu çözeltilerin MAO-A aktivitesi üzerine inhibisyon etkisinin olup olmadığı incelenmiştir. Farklı derişimli zencefil çözeltilerinin MAO-A aktivitesi üzerine etkileri Tablo 3.4 ve Şekil 3.16-Şekil 3.20 arasında verilmektedir.

Tablo 3. 4: MAO-A aktivitesi üzerine zencefil ekstraktlarının etkisine ait veriler

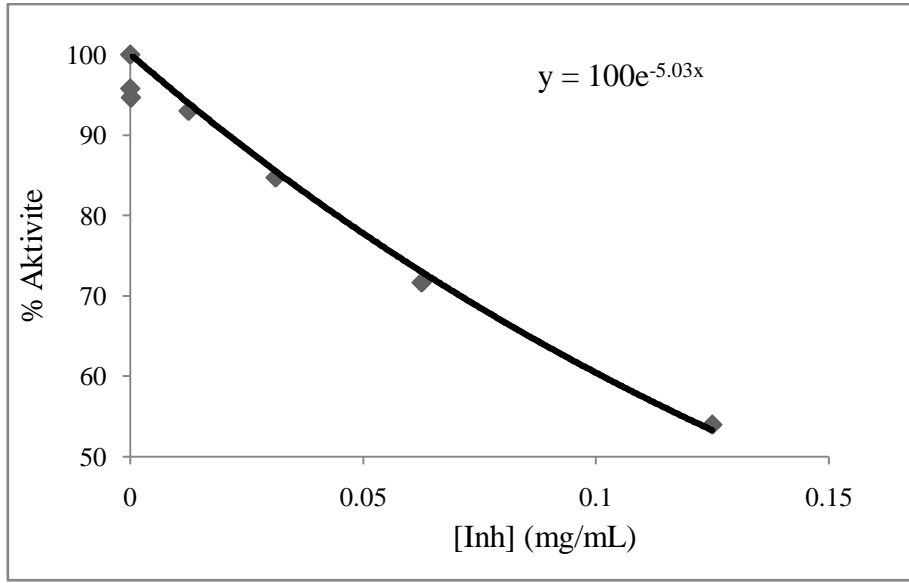
Çözücü	İnhibitör mg/mL	Ortalama Absorbans	% Aktivite	% İnhibisyon
Saf su	0	1.030±0.002	100	0
	0,0001	0.999±0.01	96.95	3.05
	0,001	0.982±0.008	95.35	4.65
	0,01	0.977±0.006	94.84	5.16
	0,1	0.973±0.011	94.45	5.55
	0,25	0.917±0.006	89.01	10.99
	0,5	0.828±0.006	80.32	19.68
	1	0.687±0.008	66.64	33.36
Etanol	0	0.982±0.009	100	0
	0,0001	0.947±0.012	96.39	3.61
	0,001	0.936±0.009	95.31	4.69
	0,01	0.930±0.007	94.69	5.31
	0,1	0.926±0.009	94.26	5.74
	0,25	0.873±0.011	88.88	11.12
	0,5	0.780±0.009	79.45	20.55
	1	0.676±0.002	65.80	34.20
Etil asetat	0	0.903±0.006	100	0
	0,0001	0.864±0.01	95.74	4.26
	0,001	0.854±0.008	94.61	5.39
	0,01	0.848±0.010	93.89	6.11
	0,1	0.839±0.01	92.97	7.03
	0,25	0.764±0.009	84.67	15.33
	0,5	0.647±0.011	71.64	28.36
	1	0.487±0.003	53.97	46.03
Petrolyum eter	0	0.865±0.003	100	0
	0,0001	0.844±0.012	97.56	2.44
	0,001	0.838±0.009	96.82	3.18
	0,01	0.826±0.008	95.51	4.49
	0,1	0.820±0.003	94.77	5.23
	0,25	0.777±0.007	89.85	10.15
	0,5	0.693±0.009	80.06	19.94
	1	0.565±0.007	65.34	34.66
Karışım	0	0.981±0.006	100	0
	0,0001	0.950±0.007	96.86	3.14
	0,001	0.941±0.007	95.94	4.06
	0,01	0.930±0.009	94.82	4.67
	0,1	0.929±0.011	94.69	4.98
	0,25	0.883±0.009	90.03	9.97
	0,5	0.802±0.009	81.77	18.23
	1	0.686±0.007	69.98	30.02



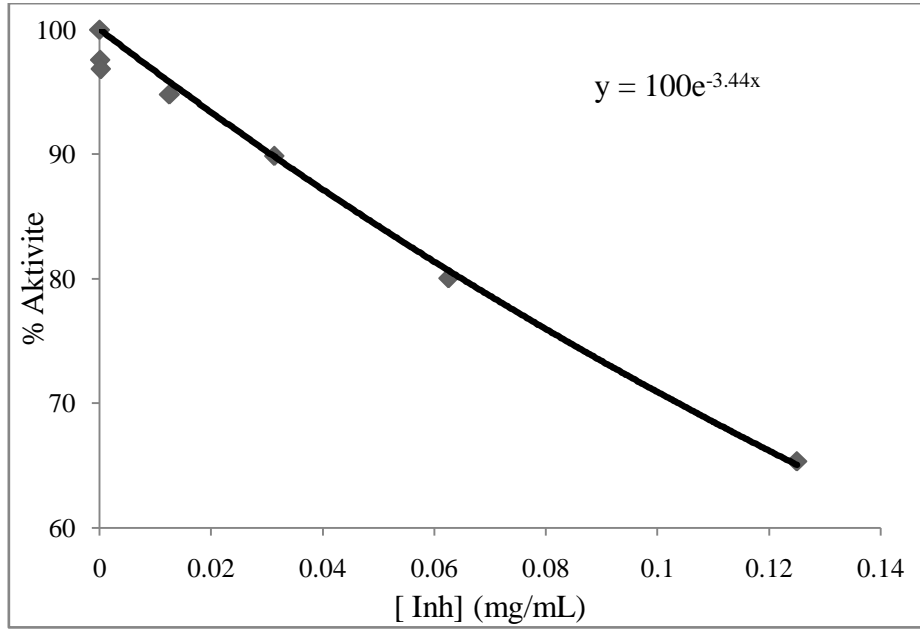
Şekil 3. 16: MAO-A aktivitesi üzerine zencefil saf su ekstraktının etkisi



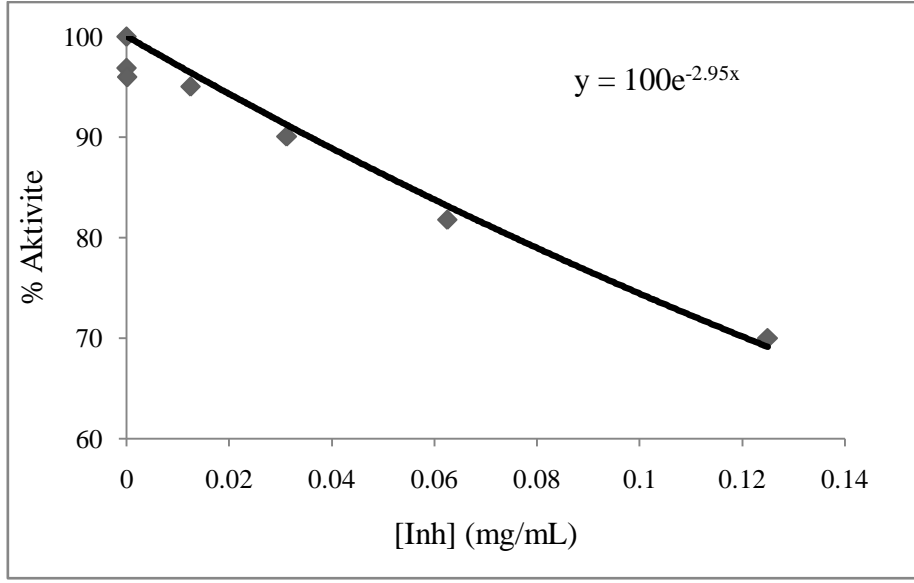
Şekil 3. 17: MAO-A aktivitesi üzerine zencefil etanol ekstraktının etkisi



Şekil 3. 18: MAO-A aktivitesi üzerine zencefil etil asetat ekstraktının etkisi



Şekil 3. 19: MAO-A aktivitesi üzerine zencefil petrolyum eter ekstraktının etkisi



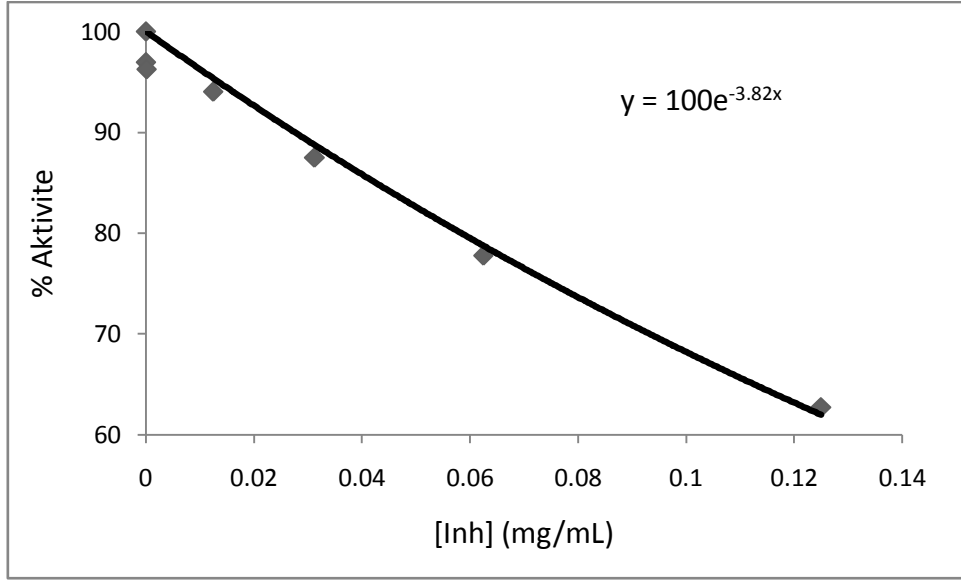
Şekil 3. 20: MAO-A aktivitesi üzerine zencefil karışım ekstraktının etkisi

3.1.5 *In vitro* Şartlarda Wistar Rat Karaciğer Monoamin Oksidaz-A Enzim Aktivitesi Üzerine Ihlamur (*Tilia argentea* DESF. EX DC.) Ekstraktlarının Etkisi

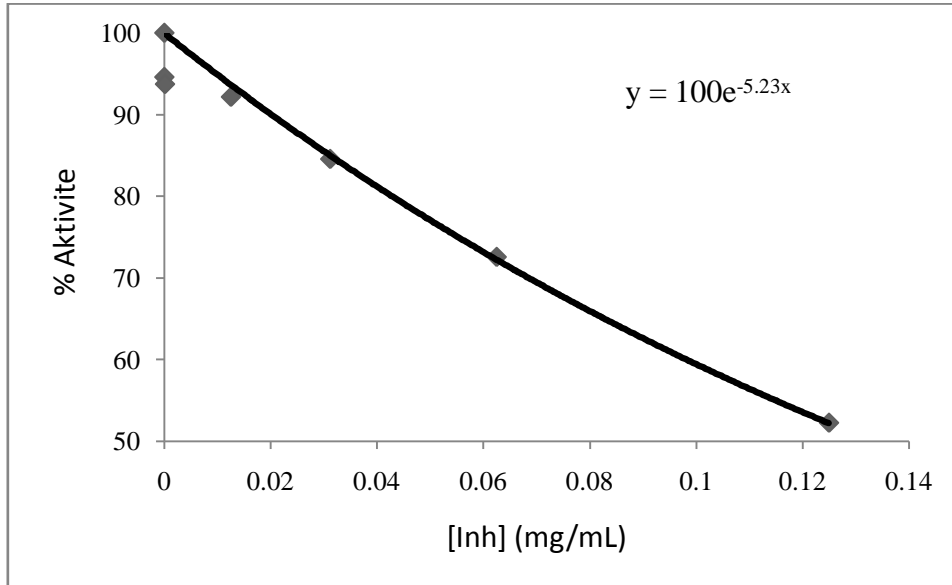
Çalışmada saf su, etanol, etil asetat, petrolyum eter ve karışım çözücüleriyle hazırlanan ihlamur ekstraktlarının rat karaciğer MAO-A enzim aktivitesi üzerine etkilerine bakılmıştır. Ekstraktlardan elde edilen ihlamurun farklı derişimli çözeltileri hazırlanmış ve bu çözeltilerin MAO-A aktivitesi üzerine inhibisyon etkisinin olup olmadığı incelenmiştir. Farklı konsantrasyonlu ihlamur çözeltilerinin MAO-A aktivitesi üzerine etkileri Tablo 3.5 ve Şekil 3.21-Şekil 3.25 arasında verilmektedir.

Tablo 3. 5: MAO-A aktivitesi üzerine ıhlamur ekstraktlarının etkisine ait veriler

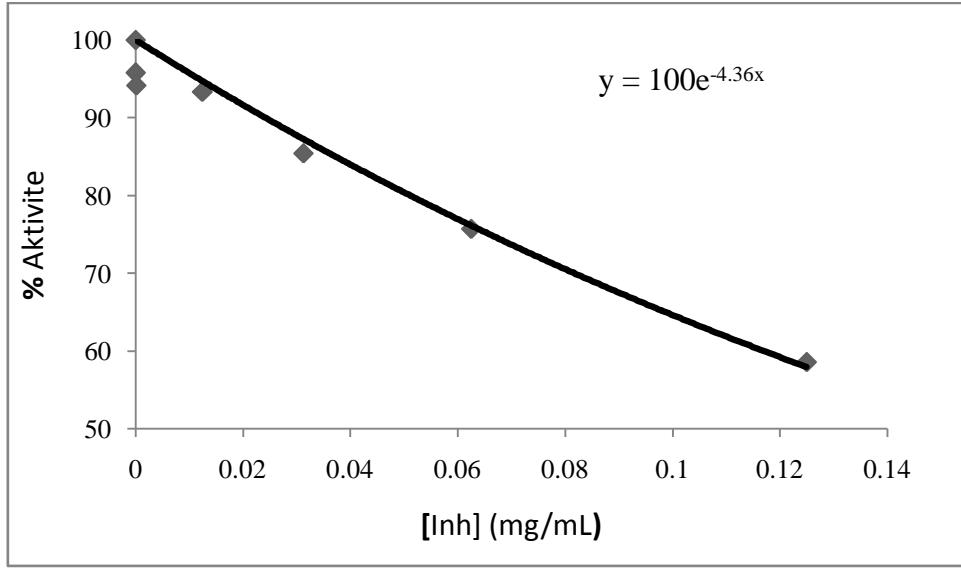
Çözücü	İnhibitör mg/mL	Ortalama Absorbans	% Aktivite	% İnhibisyon
Saf su	0	0.837±0.015	100	0
	0,0001	0.812±0.007	96.97	3.03
	0,001	0.806±0.01	96.23	3.77
	0,01	0.795±0.011	94.97	5.03
	0,1	0.787±0.009	94.02	5.98
	0,25	0.732±0.013	87.48	12.52
	0,5	0.651±0.01	77.77	22.23
	1	0.525±0.007	62.71	37.29
Etanol	0	1.052±0.011	100	0
	0,0001	0.995±0.008	94.59	5.41
	0,001	0.986±0.005	93.74	6.26
	0,01	0.979±0.013	93.07	6.93
	0,1	0.970±0.009	92.22	7.78
	0,25	0.890±0.008	84.57	15.43
	0,5	0.763±0.005	72.54	27.46
	1	0.549±0.001	52.22	47.78
Etil asetat	0	1.016±0.007	100	0
	0,0001	0.973±0.011	95.75	4.25
	0,001	0.957±0.011	94.14	5.86
	0,01	0.949±0.011	93.41	6.59
	0,1	0.944±0.006	92.91	7.09
	0,25	0.868±0.008	85.43	14.57
	0,5	0.769±0.009	75.71	24.29
	1	0.595±0.009	58.56	41.44
Petrolyum eter	0	0.959±0.009	100	0
	0,0001	0.937±0.011	97.67	2.33
	0,001	0.919±0.01	95.78	4.22
	0,01	0.914±0.007	95.30	4.70
	0,1	0.909±0.008	94.79	5.21
	0,25	0.859±0.012	89.57	10.43
	0,5	0.787±0.009	82.01	17.99
	1	0.655±0.008	68.27	31.73
Karışım	0	1.196±0.002	100	0
	0,0001	1.180±0.002	98.65	1.35
	0,001	1.170±0.002	97.84	2.16
	0,01	1.164±0.002	97.34	2.66
	0,1	1.157±0.003	96.76	3.24
	0,25	1.095±0.003	91.59	8.41
	0,5	1.024±0.001	85.63	14.37
	1	0.881±0.007	73.64	26.36



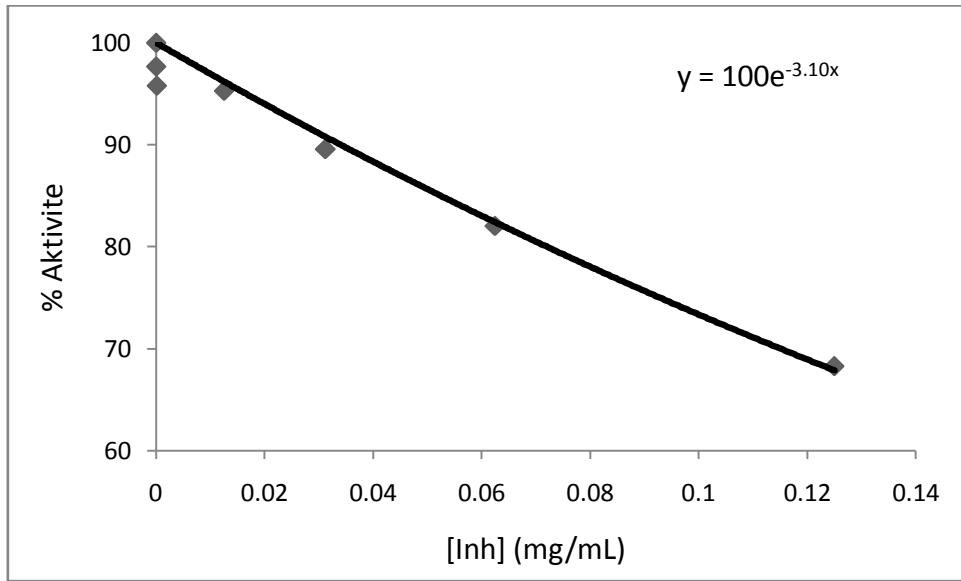
Şekil 3. 21: MAO-A aktivitesi üzerine ıhlamur saf su ekstraktının etkisi



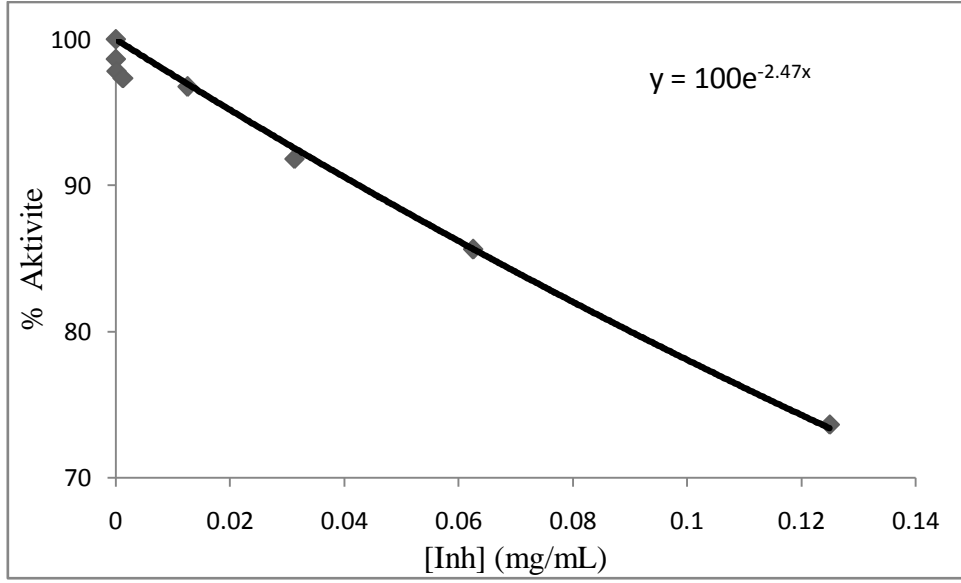
Şekil 3. 22: MAO-A aktivitesi üzerine ıhlamur etanol ekstraktının etkisi



Şekil 3. 23: MAO-A aktivitesi üzerine 1-aminopropan etil asetat ekstraktının etkisi



Şekil 3. 24: MAO-A aktivitesi üzerine 1-aminopropan petrolüym eter ekstraktının etkisi



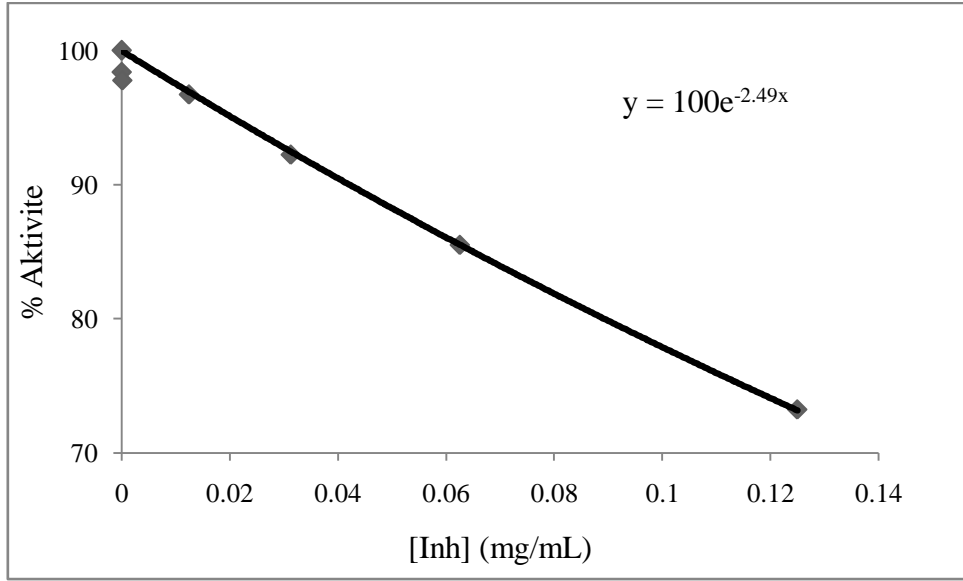
Şekil 3. 25: MAO-A aktivitesi üzerine 1-hlamur karışım ekstraktının etkisi

3.1.6 *In vitro* Şartlarda Wistar Rat Karaciğer Monoamin Oksidaz-A Enzim Aktivitesi Üzerine Tarçın (*Cinnamomum aromaticum* J. Graham) Ekstraktlarının Etkisi

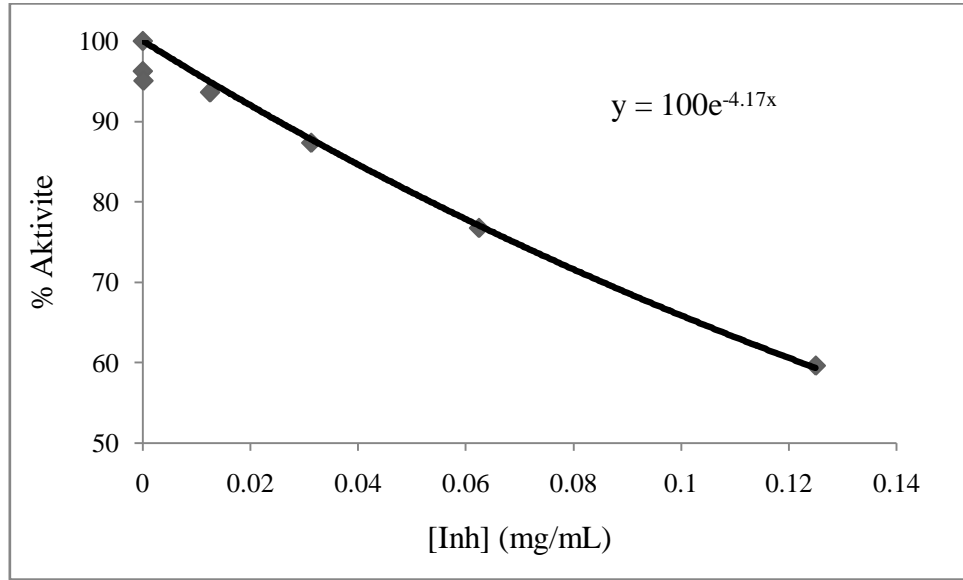
Araştırmada saf su, etanol, etil asetat, petrolyum eter ve karışım çözücülerıyla hazırlanan tarçın ekstraktlarının rat karaciğer MAO-A enzim aktivitesi üzerine etkileri tespit edilmeye çalışılmıştır. Ekstraktlardan elde edilen tarçının farklı konsantrasyonlu inhibitor çözeltileri hazırlanmış ve bu çözeltilerin MAO-A aktivitesi üzerine inhibisyon etkisinin olup olmadığı araştırılmıştır. Farklı derişimli tarçın çözeltilerinin MAO-A aktivitesi üzerine etkileri Tablo 3.6 ve Şekil 3.26-Şekil 3.30 arasında verilmektedir.

Tablo 3. 6: MAO-A aktivitesi üzerine tarçın ekstraktlarının etkisine ait veriler

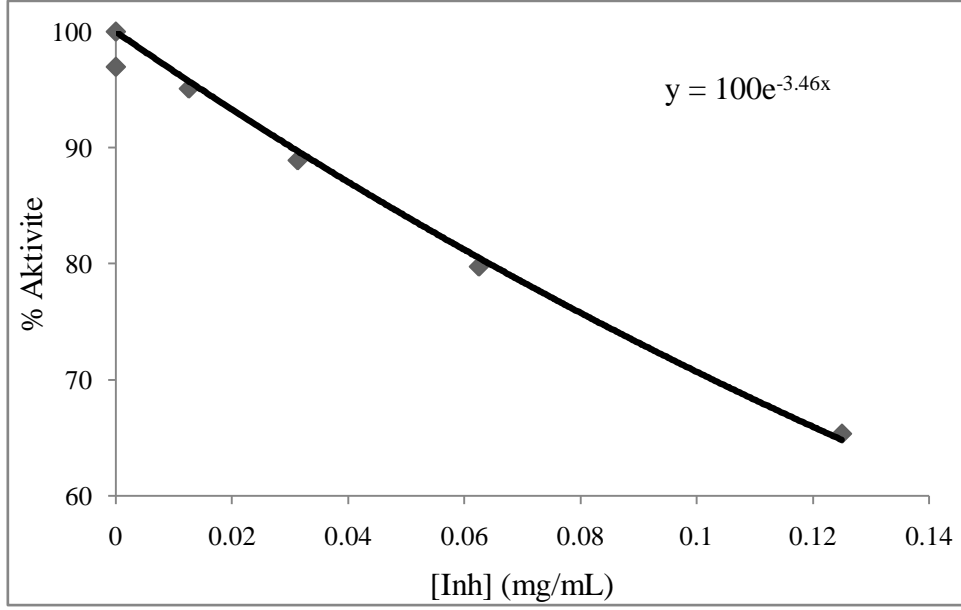
Çözücü	İnhibitör mg/mL	Ortalama Absorbans	% Aktivite	% İnhibisyon
Saf su	0	1.204±0.002	100	0
	0,0001	1.194±0.008	98.41	1.59
	0,001	1.177±0.011	97.77	2.23
	0,01	1.173±0.006	97.43	2.57
	0,1	1.165±0.009	96.74	3.26
	0,25	1.11±0.01	92.26	7.74
	0,5	1.030±0.002	85.50	14.50
	1	0.882±0.005	73.24	26.76
Etanol	0	1.245±0.003	100	0
	0,0001	1.198±0.004	96.24	3.76
	0,001	1.183±0.000	95.04	4.96
	0,01	1.172±0.004	94.15	5.85
	0,1	1.165±0.004	93.59	6.41
	0,25	1.087±0.011	87.33	12.67
	0,5	0.955±0.004	76.75	23.25
	1	0.742±0.000	59.63	40.37
Etil asetat	0	1.234±0.002	100	0
	0,0001	1.197±0.003	96.96	3.04
	0,001	1.189±0.004	96.33	3.67
	0,01	1.180±0.006	95.62	4.38
	0,1	1.174±0.013	95.11	4.89
	0,25	1.097±0.01	88.91	11.09
	0,5	0.984±0.003	79.77	20.23
	1	0.807±0.001	65.37	34.63
Petrolyum eter	0	1.215±0.001	100	0
	0,0001	1.181±0.005	97.22	2.78
	0,001	1.175±0.001	96.73	3.27
	0,01	1.160±0.00	95.46	4.54
	0,1	1.152±0.006	94.85	5.15
	0,25	1.080±0.003	88.91	11.09
	0,5	0.983±0.008	80.92	19.08
	1	0.802±0.003	66.04	33.96
Karışım	0	1.241±0.007	100	0
	0,0001	1.215±0.004	97.90	2.10
	0,001	1.206±0.001	97.18	2.82
	0,01	1.197±0.006	96.45	3.55
	0,1	1.193±0.009	96.13	3.87
	0,25	1.141±0.004	91.94	8.06
	0,5	1.059±0.007	85.33	14.67
	1	0.927±0.007	74.70	25.30



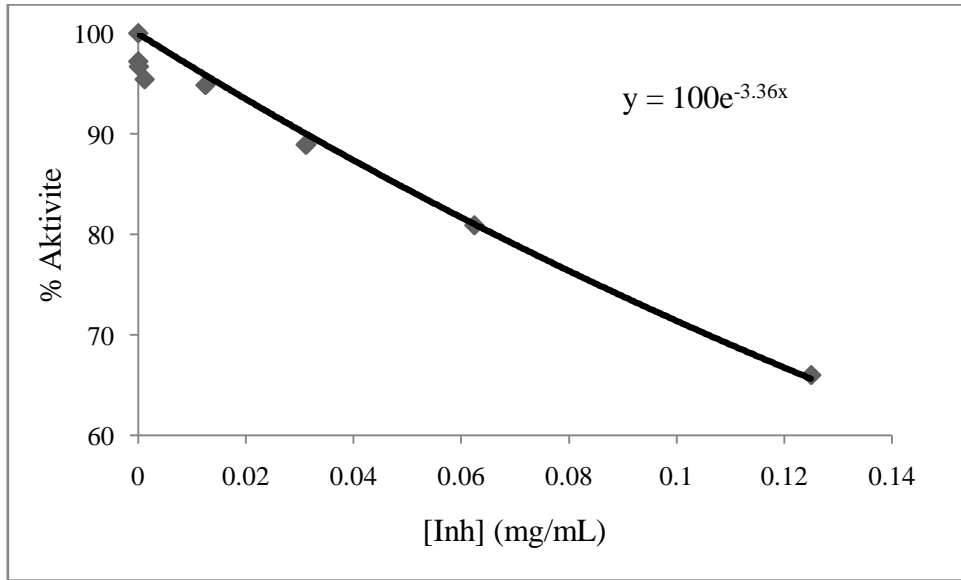
Şekil 3. 26: MAO-A aktivitesi üzerine tarçın saf su ekstraktının etkisi



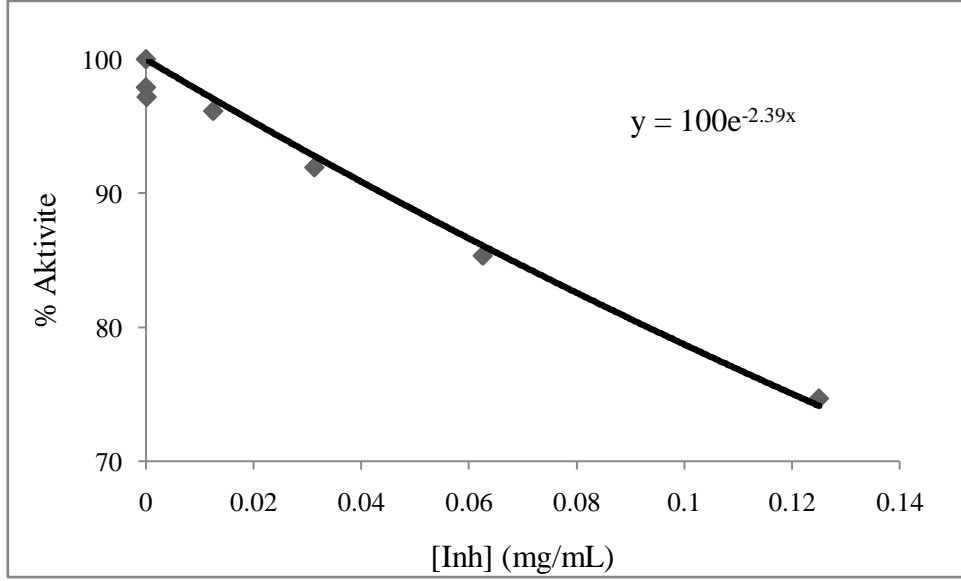
Şekil 3. 27: MAO-A aktivitesi üzerine tarçın etanol ekstraktının etkisi



Şekil 3. 28: MAO-A aktivitesi üzerine tarçın etil asetat ekstraktının etkisi



Şekil 3. 29: MAO-A aktivitesi üzerine tarçın petrolyum eter ekstraktının etkisi



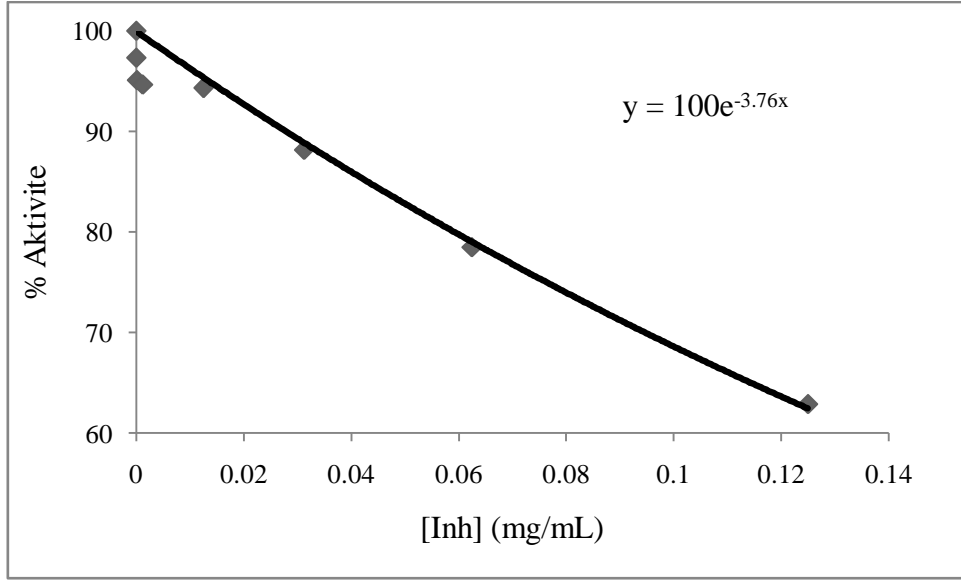
Şekil 3. 30: MAO-A aktivitesi üzerine tarçın karışım ekstraktının etkisi

3.1.7 *In vitro* Şartlarda Wistar Rat Karaciğer Monoamin Oksidaz-A Enzim Aktivitesi Üzerine Nane (*Menthae x piperita* L.) Ekstraktlarının Etkisi

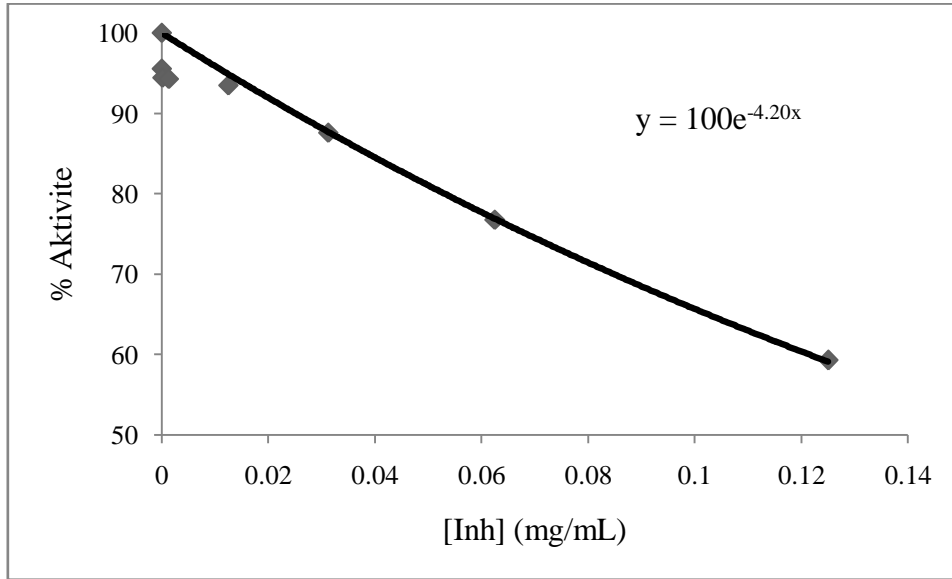
Çalışmada saf su, etanol, etil asetat, petrolyum eter ve karışım çözücülerıyla hazırlanan nane ekstraktlarının rat karaciğer MAO-A enzim aktivitesi üzerine etkileri araştırılmıştır. Ekstraktlardan elde edilen nanenin farklı konsantrasyonlu inhibitor çözeltileri hazırlanmış ve bu çözeltilerin MAO-A aktivitesi üzerine inhibisyon etkisinin olup olmadığı araştırılmıştır. Farklı konsantrasyona sahip nane çözeltilerinin MAO-A aktivitesi üzerine etkileri Tablo 3.7 ve Şekil 3.31-Şekil 3.35 arasında verilmektedir.

Tablo 3. 7: MAO-A aktivitesi üzerine nane ekstraktlarının etkisine ait veriler

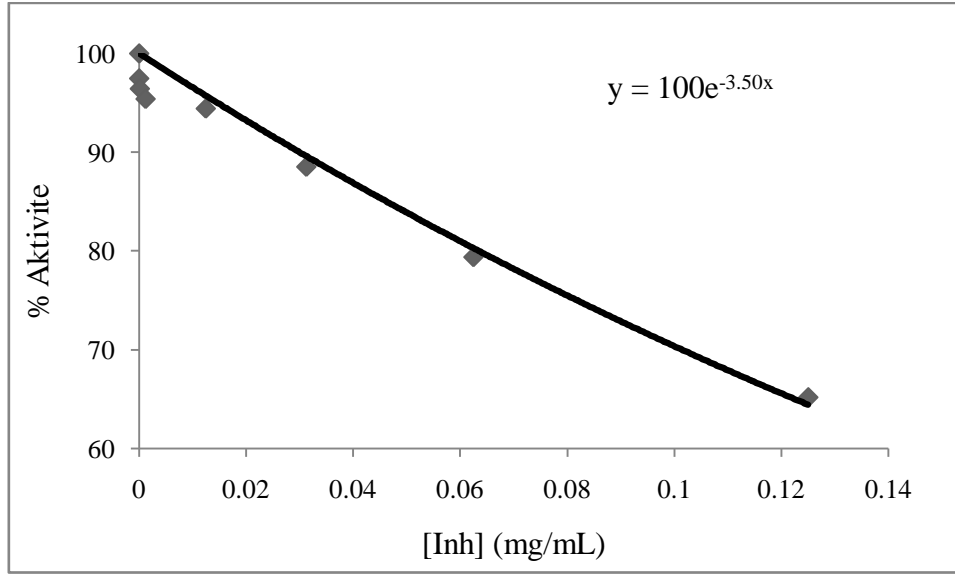
Çözücü	İnhibitör mg/mL	Ortalama Absorbans	% Aktivite	% İnhibisyon
Saf su	0	1.092±0.006	100	0
	0,0001	1.063±0.010	97.35	2.65
	0,001	1.039±0.008	95.15	4.85
	0,01	1.034±0.006	94.69	5.31
	0,1	1.030±0.006	94.32	5.68
	0,25	0.963±0.011	88.19	11.81
	0,5	0.857±0.013	78.48	21.52
	1	0.687±0.005	62.91	37.09
Etanol	0	1.123±0.008	100	0
	0,0001	1.074±0.011	95.60	4.40
	0,001	1.061±0.01	94.48	5.52
	0,01	1.059±0.009	94.31	5.69
	0,1	1.050±0.009	93.50	6.50
	0,25	0.984±0.007	87.60	12.40
	0,5	0.862±0.003	76.78	23.22
	1	0.666±0.004	59.31	40.69
Etil asetat	0	1.060±0.004	100	0
	0,0001	1.033±0.007	97.45	2.55
	0,001	1.022±0.007	96.42	3.58
	0,01	1.011±0.01	95.38	4.62
	0,1	1.01±0.009	94.43	5.57
	0,25	0.939±0.007	88.54	11.46
	0,5	0.841±0.012	79.37	20.63
	1	0.691±0.009	65.19	34.81
Petrolyum eter	0	1.037±0.003	100	0
	0,0001	1.017±0.012	98.10	1.90
	0,001	1.010±0.009	97.43	2.57
	0,01	0.994±0.006	95.92	4.08
	0,1	0.988±0.004	95.31	4.69
	0,25	0.954±0.003	91.99	8.01
	0,5	0.876±0.009	84.49	15.51
	1	0.737±0.008	71.11	28.89
Karışım	0	1.002±0.005	100	0
	0,0001	0.982±0.010	97.98	2.02
	0,001	0.977±0.007	97.53	2.47
	0,01	0.971±0.013	96.90	3.10
	0,1	0.967±0.012	96.51	3.49
	0,25	0.931±0.014	92.95	7.05
	0,5	0.873±0.012	87.17	12.83
	1	0.771±0.006	76.98	23.02



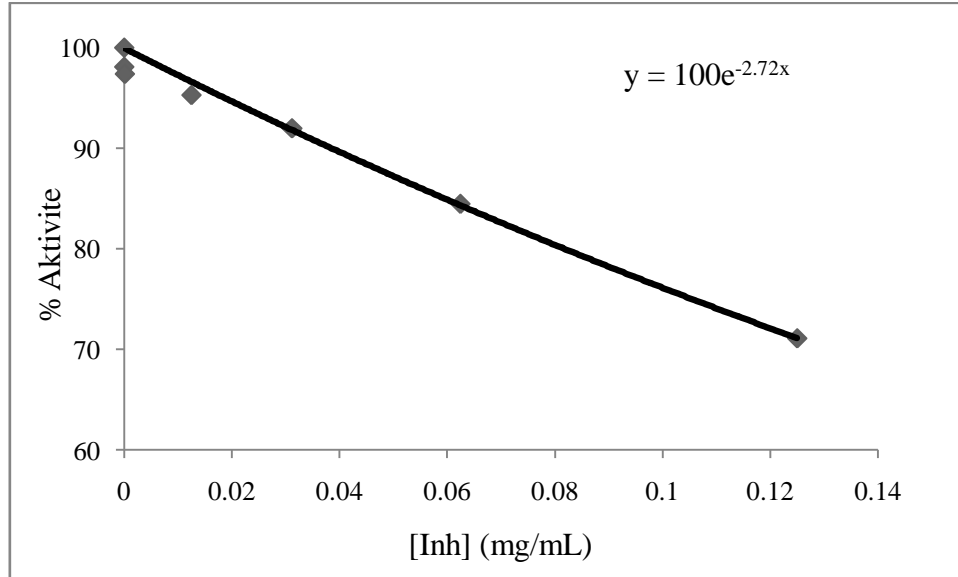
Şekil 3. 31: MAO-A aktivitesi üzerine nane saf su ekstraktının etkisi



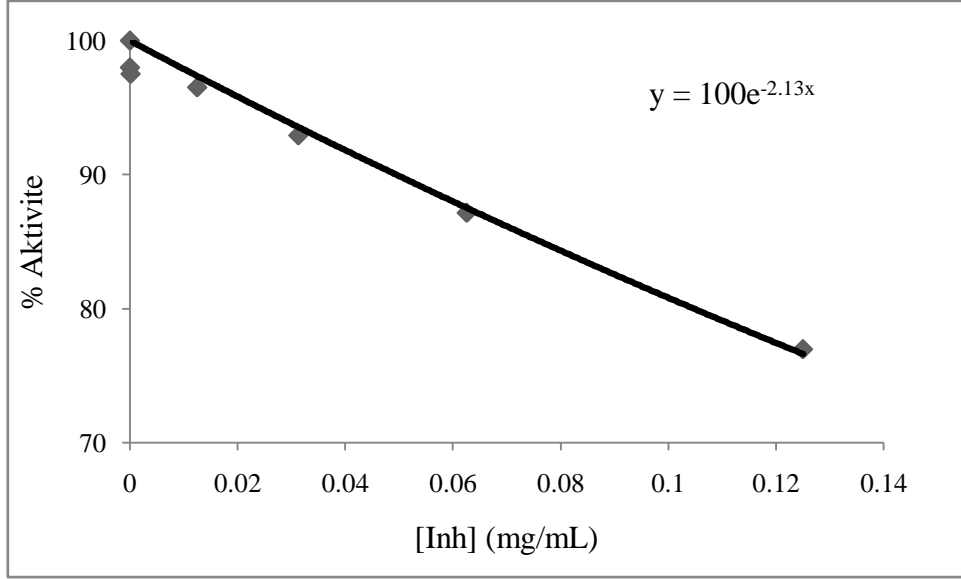
Şekil 3. 32: MAO-A aktivitesi üzerine nane etanol ekstraktının etkisi



Şekil 3. 33: MAO-A aktivitesi üzerine nane etil asetat ekstraktının etkisi



Şekil 3. 34: MAO-A aktivitesi üzerine nane petrolyum eter ekstraktının etkisi



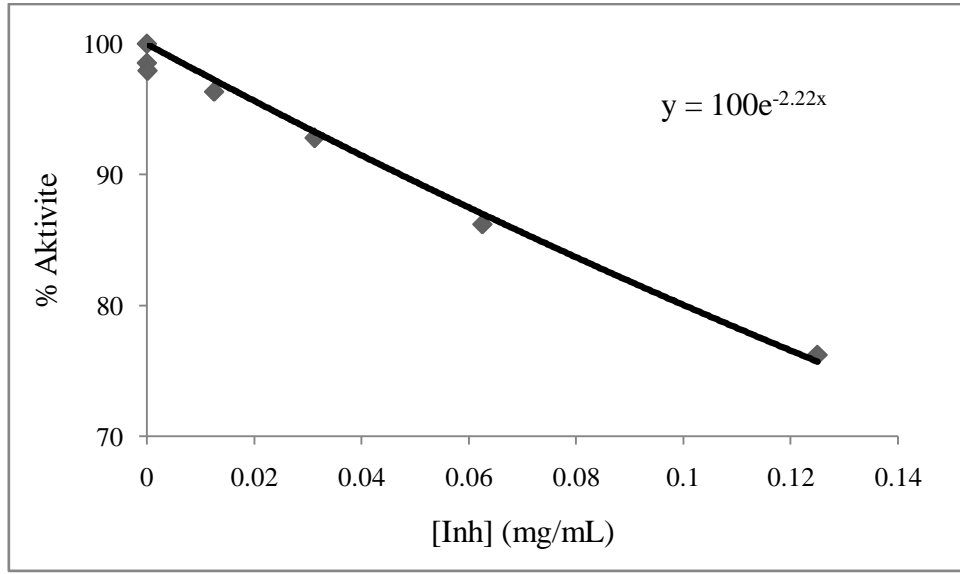
Şekil 3. 35: MAO-A aktivitesi üzerine nane karışım ekstraktının etkisi

3.1.8 *In vitro* Şartlarda Wistar Rat Karaciğer Monoamin Oksidaz-A Enzim Aktivitesi Üzerine Kekik (*Thymus sipyleus* Boiss. Subsp. *sipyleus* var. *sipyleus*) Ekstraktlarının Etkisi

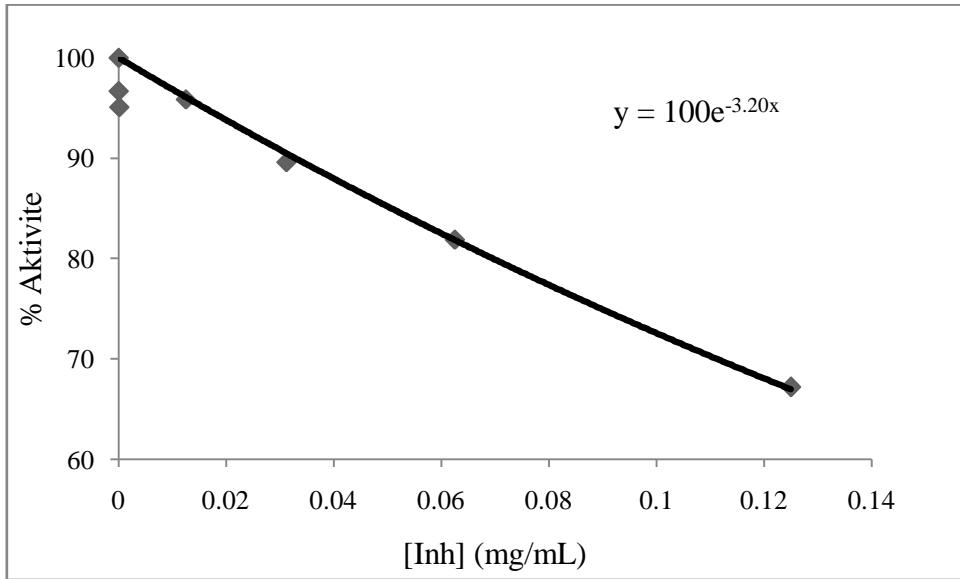
Araştırmamızda saf su, etanol, etil asetat, petrolyum eter ve karışım çözücülerıyla hazırlanan kekik ekstraktlarının rat karaciğer MAO-A enzim aktivitesi üzerine etkileri çalışılmıştır. Ekstraktlardan elde edilen kekiğin farklı konsantrasyonlu inhibitor çözeltileri hazırlanmış ve bu çözeltilerin MAO-A aktivitesi üzerine inhibisyon etkisinin olup olmadığı araştırılmıştır. Farklı konsantrasyona sahip kekik çözeltilerinin MAO-A aktivitesi üzerine etkileri Tablo 3.8 ve Şekil 3.36-Şekil 3.40 arasında verilmektedir.

Tablo 3. 8: MAO-A aktivitesi üzerine kekik ekstraktlarının etkisine ait veriler

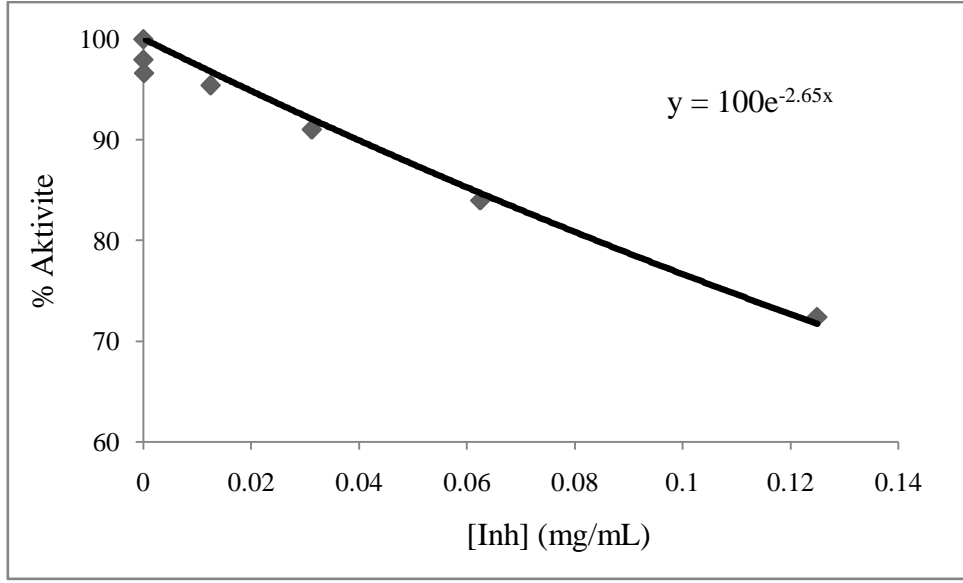
Çözücü	İnhibitör mg/mL	Ortalama Absorbans	% Aktivite	% İnhibisyon
Saf su	0	1.190±0.002	100	0
	0,0001	1.172±0.002	98.55	1.45
	0,001	1.165±0.008	97.92	2.08
	0,01	1.152±0.009	96.86	3.14
	0,1	1.146±0.004	96.33	3.67
	0,25	1.104±0.007	92.79	7.21
	0,5	1.025±0.001	86.20	13.80
	1	0.907±0.004	76.24	23.76
Etanol	0	1.267±0.005	100	0
	0,0001	1.225±0.013	96.69	3.31
	0,001	1.205±0.01	95.07	4.93
	0,01	1.197±0.006	94.48	5.52
	0,1	1.174±0.01	95.83	7.34
	0,25	1.135±0.006	89.58	10.42
	0,5	1.037±0.007	81.88	18.12
	1	0.851±0.009	67.17	32.83
Etil asetat	0	1.278±0.009	100	0
	0,0001	1.252±0.009	97.97	2.03
	0,001	1.235±0.009	96.64	3.36
	0,01	1.228±0.009	96.09	3.91
	0,1	1.219±0.009	95.38	4.62
	0,25	1.163±0.009	91.00	9.00
	0,5	1.073±0.009	83.96	16.04
	1	0.925±0.004	72.38	27.62
Petrolyum eter	0	1.205±0.013	100	0
	0,0001	1.189±0.01	98.63	1.37
	0,001	1.175±0.008	97.44	2.56
	0,01	1.155±0.012	95.82	4.18
	0,1	1.151±0.009	95.49	4.51
	0,25	1.093±0.005	90.68	9.32
	0,5	1.003±0.007	83.21	16.79
	1	0.872±0.011	72.34	27.66
Karışım	0	1.407±0.008	100	0
	0,0001	1.362±0.009	96.80	3.20
	0,001	1.316±0.008	93.53	6.47
	0,01	1.301±0.011	92.47	7.53
	0,1	1.297±0.01	92.18	7.82
	0,25	1.181±0.011	83.94	16.06
	0,5	1.009±0.003	71.71	28.29
	1	0.760±0.004	54.02	45.98



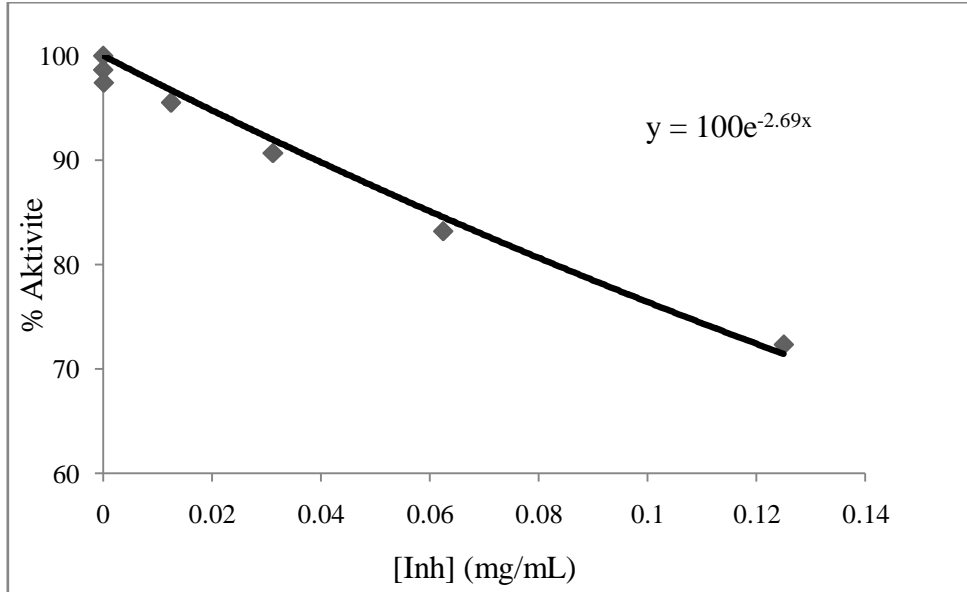
Şekil 3. 36: MAO-A aktivitesi üzerine kekik saf su ekstraktının etkisi



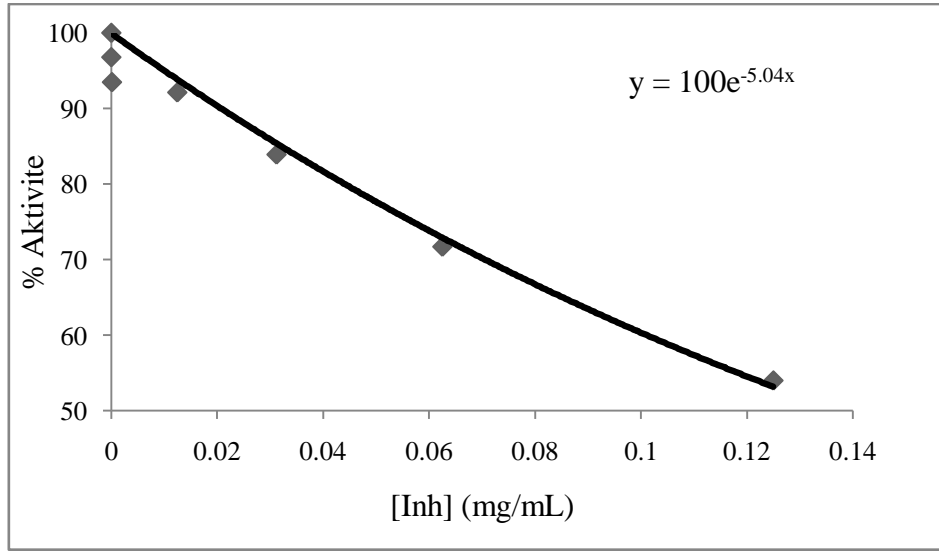
Şekil 3. 37: MAO-A aktivitesi üzerine kekik etanol ekstraktının etkisi



Şekil 3. 38: MAO-A aktivitesi üzerine kekik etil asetat ekstraktının etkisi



Şekil 3. 39: MAO-A aktivitesi üzerine kekik petrolyum eter ekstraktının etkisi



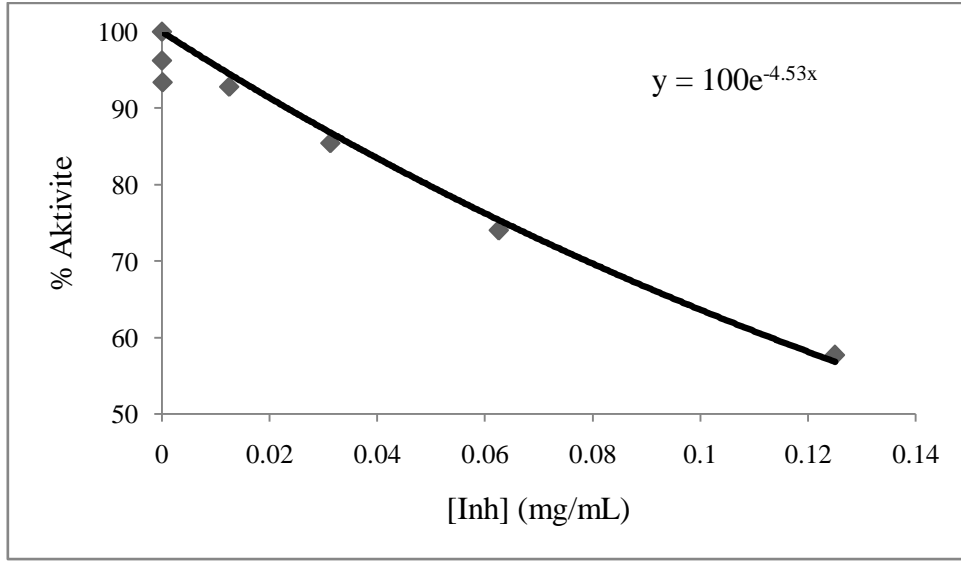
Şekil 3. 40: MAO-A aktivitesi üzerine kekik karışım ekstraktının etkisi

3.1.9 *In vitro* Şartlarda Wistar Rat Karaciğer Monoamin Oksidaz-A Enzim Aktivitesi Üzerine Semizotu (*Portulaca oleracea* L.) Ekstraktlarının Etkisi

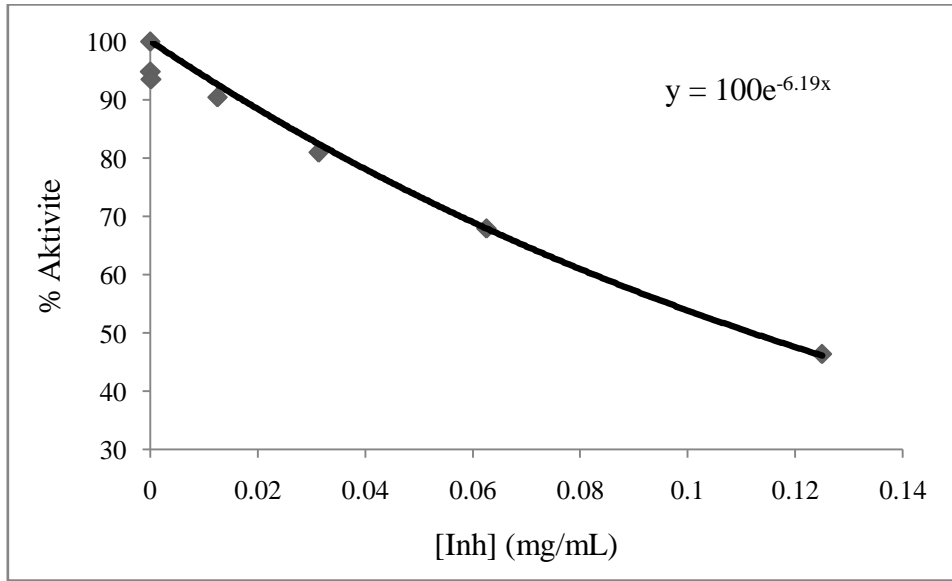
Araştırmamızda saf su, etanol, etil asetat, petrolyum eter ve karışım çözücülerile hazırlanan semizotu ekstraktlarının rat karaciğer MAO-A enzim aktivitesi üzerine etkilerine bakılmıştır. Ekstraktlardan elde edilen semizotunun farklı oranlarda seyreltilen inhibitör çözeltileri hazırlanmış ve bu çözeltilerin MAO-A aktivitesi üzerine inhibisyon etkisinin olup olmadığına bakılmıştır. Farklı derişime sahip semizotu çözeltilerinin MAO-A aktivitesi üzerine etkileri Tablo 3.9 ve Şekil 3.40-Şekil 3.45 arasında verilmektedir.

Tablo 3. 9: MAO-A aktivitesi üzerine semizotu ekstraktlarının etkisine ait veriler

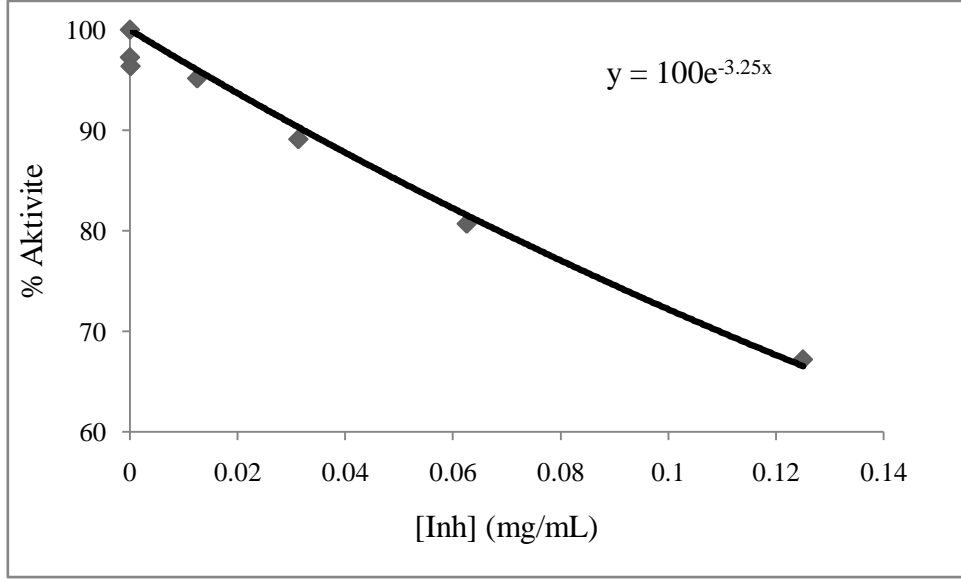
Çözücü	İnhibitör mg/mL	Ortalama Absorbans	% Aktivite	% İnhibisyon
Saf su	0	1.177±0.01	100	0
	0,0001	1.133±0.008	96.26	3.74
	0,001	1.100±0.006	93.45	6.55
	0,01	1.095±0.008	93.03	6.97
	0,1	1.087±0.009	92.35	7.65
	0,25	0.998±0.006	84.75	15.25
	0,5	0.871±0.002	74.02	25.98
	1	0.679±0.005	57.68	42.32
Etanol	0	1.167±0.005	100	0
	0,0001	1.107±0.009	94.83	5.17
	0,001	1.092±0.01	93.54	6.46
	0,01	1.063±0.007	91.06	8.94
	0,1	1.052±0.01	90.11	9.89
	0,25	0.945±0.014	80.94	19.06
	0,5	0.7933±0.006	67.96	32.04
	1	0.542±0.009	46.40	53.60
Etil asetat	0	0.972±0.008	100	0
	0,0001	0.946±0.01	97.28	2.72
	0,001	0.937±0.01	96.40	3.60
	0,01	0.929±0.007	95.58	4.42
	0,1	0.920±0.01	94.65	5.35
	0,25	0.867±0.01	89.16	10.84
	0,5	0.785±0.013	80.72	19.28
	1	0.653±0.012	67.20	32.80
Petrolyum eter	0	0.951±0.009	100	0
	0,0001	0.927±0.01	97.51	2.49
	0,001	0.915±0.006	96.15	3.85
	0,01	0.884±0.004	92.93	7.07
	0,1	0.891±0.011	93.68	6.32
	0,25	0.830±0.013	87.23	12.77
	0,5	0.738±0.011	77.60	22.40
	1	0.599±0.005	63.02	36.98
Karışım	0	1.021±0.008	100	0
	0,0001	0.984±0.009	96.40	3.60
	0,001	0.975±0.005	95.49	4.51
	0,01	0.969±0.01	94.91	5.09
	0,1	0.964±0.01	94.42	5.58
	0,25	0.913±0.006	89.37	10.63
	0,5	0.827±0.011	81.02	18.98
	1	0.677±0.008	66.31	33.69



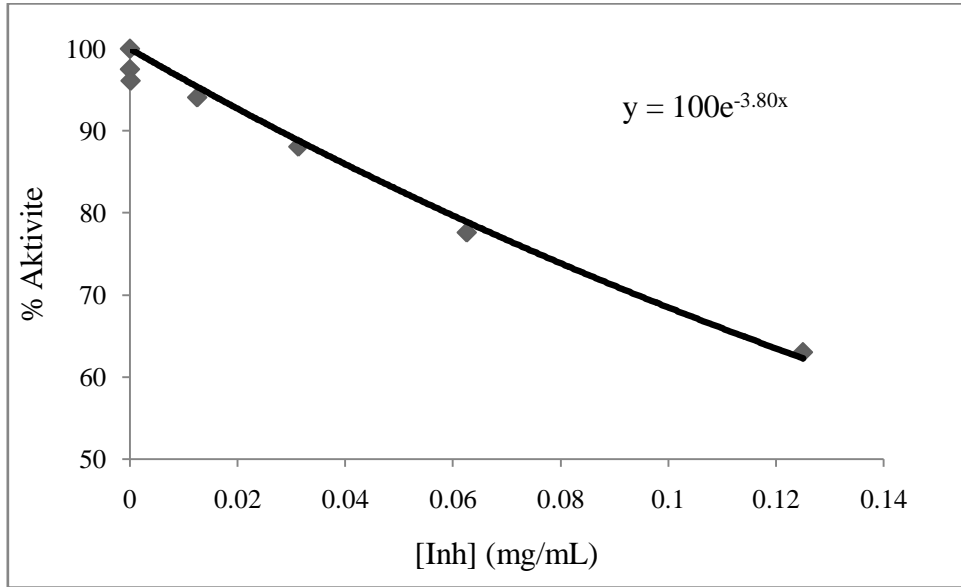
Şekil 3. 41: MAO-A aktivitesi üzerine semizotu saf su ekstraktının etkisi



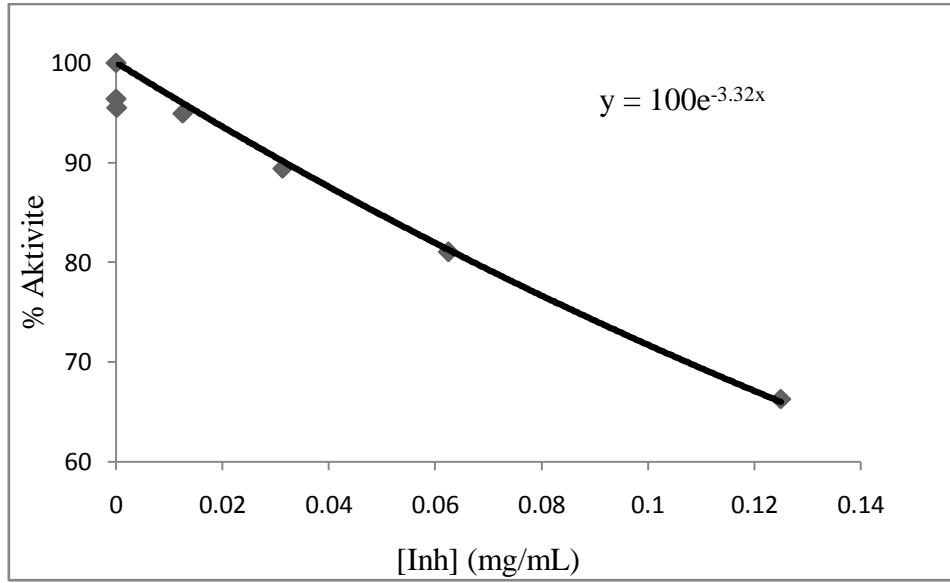
Şekil 3. 42: MAO-A aktivitesi üzerine semizotu etanol ekstraktının etkisi



Şekil 3. 43: MAO-A aktivitesi üzerine semizotu etil asetat ekstraktının etkisi



Şekil 3. 44: MAO-A aktivitesi üzerine semizotu petrolyum eter ekstraktının etkisi



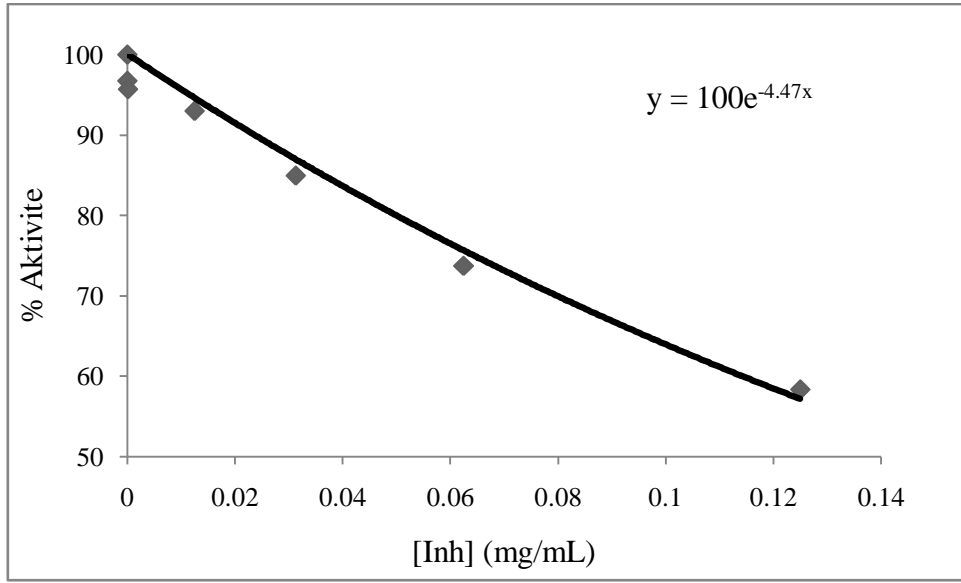
Şekil 3. 45: MAO-A aktivitesi üzerine semizotu karışım ekstraktının etkisi

3.1.10 *In vitro* Şartlarda Wistar Rat Karaciğer Monoamin Oksidaz-A Enzim Aktivitesi Üzerine Ispıt (*Trachystemon orientalis* (L.) G. Don) Ekstraktlarının Etkisi

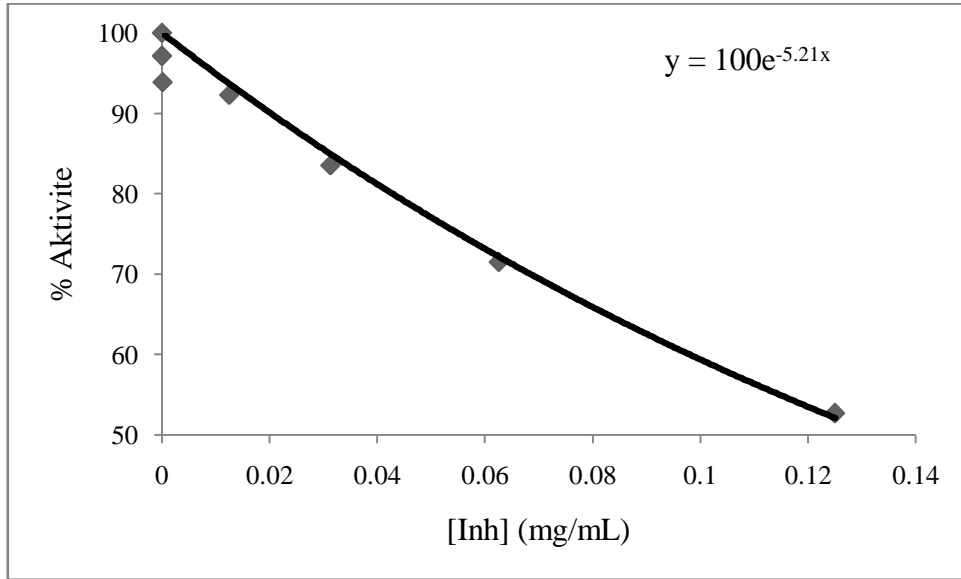
Çalışmada saf su, etanol, etil asetat, petrolyum eter ve karışım çözücülerıyla hazırlanan ıspıt ekstraktlarının rat karaciğer MAO-A enzim aktivitesine etkileri araştırılmıştır. Ekstraktlardan elde edilen ıspıtın farklı derişimli inhibitor çözeltileri hazırlanmış ve bu çözeltilerin MAO-A aktivitesi üzerine inhibisyon etkisinin olup olmadığı belirlenmiştir. Farklı konsantrasyonlu ıspıt çözeltilerinin MAO-A aktivitesi üzerine etkileri Tablo 3.10 ve Şekil 3.46-Şekil 3.50 arasında verilmektedir.

Tablo 3. 10 : MAO-A aktivitesi üzerine ıspıt ekstraktlarının etkisine ait veriler

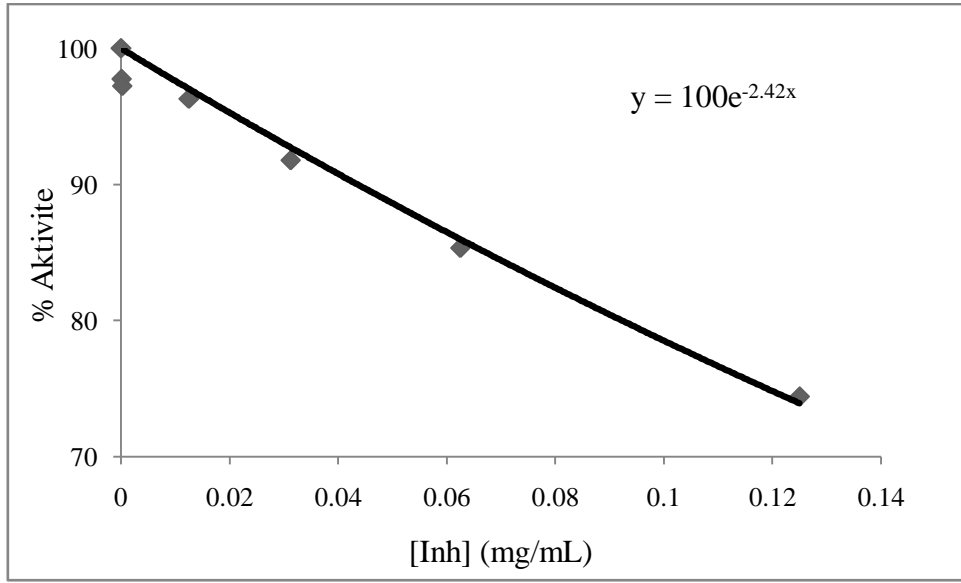
Çözücü	İnhibitör mg/mL	Ortalama Absorbans	% Aktivite	% İnhibisyon
Saf su	0	1.142±0.009	100	0
	0,0001	1.104±0.01	96.70	3.30
	0,001	1.093±0.001	95.71	4.29
	0,01	1.074±0.001	94.05	5.95
	0,1	1.062±0.003	92.99	7.01
	0,25	0.970±0.009	84.94	15.06
	0,5	0.842±0.004	73.74	26.26
	1	0.666±0.013	58.32	41.68
Etanol	0	1.053±0.004	100	0
	0,0001	1.023±0.003	97.12	2.88
	0,001	0.989±0.011	93.93	6.07
	0,01	0.976±0.010	92.69	7.31
	0,1	0.968±0.001	91.93	8.07
	0,25	0.876±0.004	83.19	16.81
	0,5	0.753±0.009	71.51	28.49
	1	0.555±0.008	52.71	47.29
Etil asetat	0	1.161±0.003	100	0
	0,0001	1.135±0.006	97.75	2.25
	0,001	1.129±0.005	97.24	2.76
	0,01	1.120±0.002	96.47	3.53
	0,1	1.113±0.002	95.87	4.13
	0,25	1.065±0.001	91.77	8.23
	0,5	0.991±0.004	85.36	14.64
	1	0.864±0.008	74.42	25.58
Petrolyum eter	0	1.169±0.012	100	0
	0,0001	1.136±0.014	97.16	2.84
	0,001	1.128±0.011	96.49	3.51
	0,01	1.119±0.005	95.72	4.28
	0,1	1.110±0.011	94.95	5.05
	0,25	1.054±0.012	90.16	9.84
	0,5	0.958±0.007	81.91	18.09
	1	0.814±0.012	69.64	30.36
Karışım	0	1.044±0.008	100	0
	0,0001	1.026±0.004	98.28	1.72
	0,001	1.011±0.006	96.84	3.16
	0,01	0.999±0.013	95.69	4.31
	0,1	0.993±0.011	95.11	4.89
	0,25	0.947±0.01	90.71	9.29
	0,5	0.851±0.004	81.53	18.47
	1	0.696±0.009	66.67	33.33



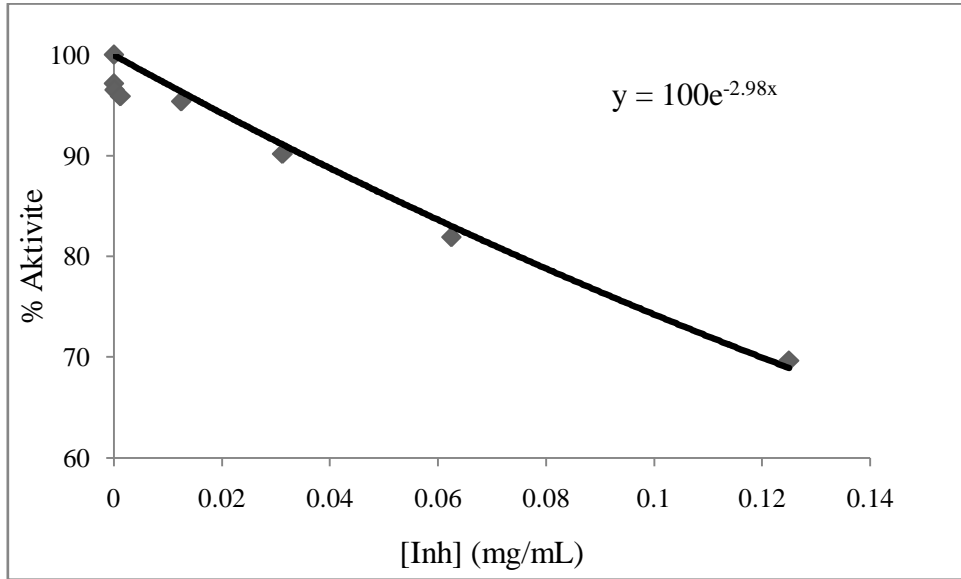
Şekil 3. 46: MAO-A aktivitesi üzerine ıspit saf su ekstraktının etkisi



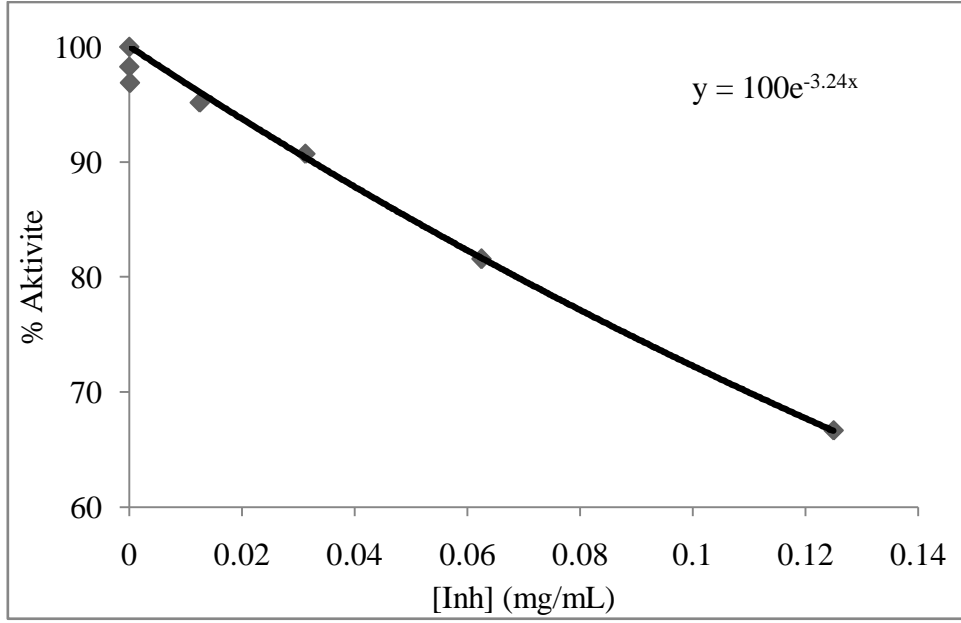
Şekil 3. 47: MAO-A aktivitesi üzerine ıspit etanol ekstraktının etkisi



Şekil 3. 48: MAO-A aktivitesi üzerine 100% etil asetat ekstraktının etkisi



Şekil 3. 49: MAO-A aktivitesi üzerine 100% petrolyum eter ekstraktının etkisi



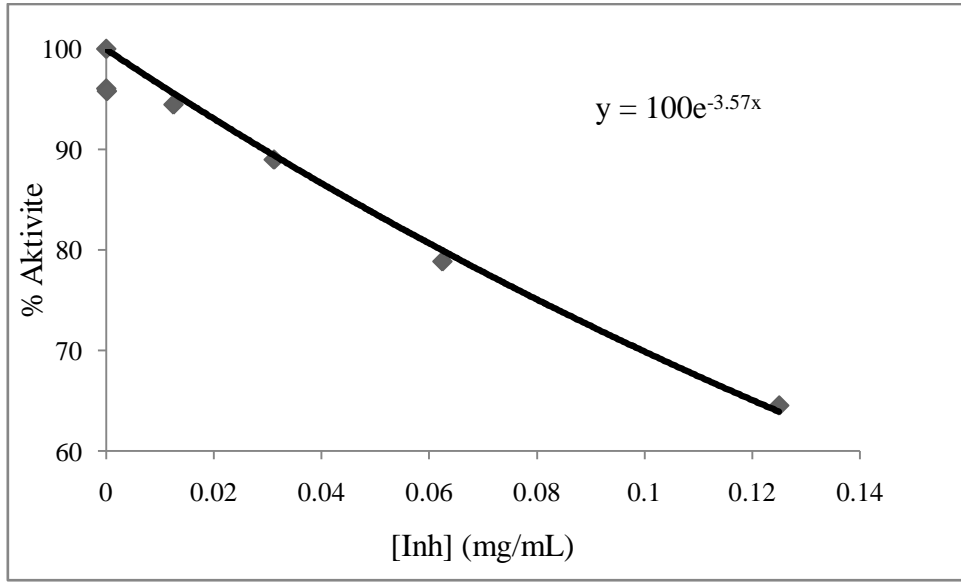
Şekil 3. 50: MAO-A aktivitesi üzerine ıspıt karışım ekstraktının etkisi

3.1.11 *In vitro* Şartlarda Wistar Rat Karaciğer Monoamin Oksidaz-A Enzim Aktivitesi Üzerine Sarımsak (*Allium sativum* L.) Ekstraktlarının Etkisi

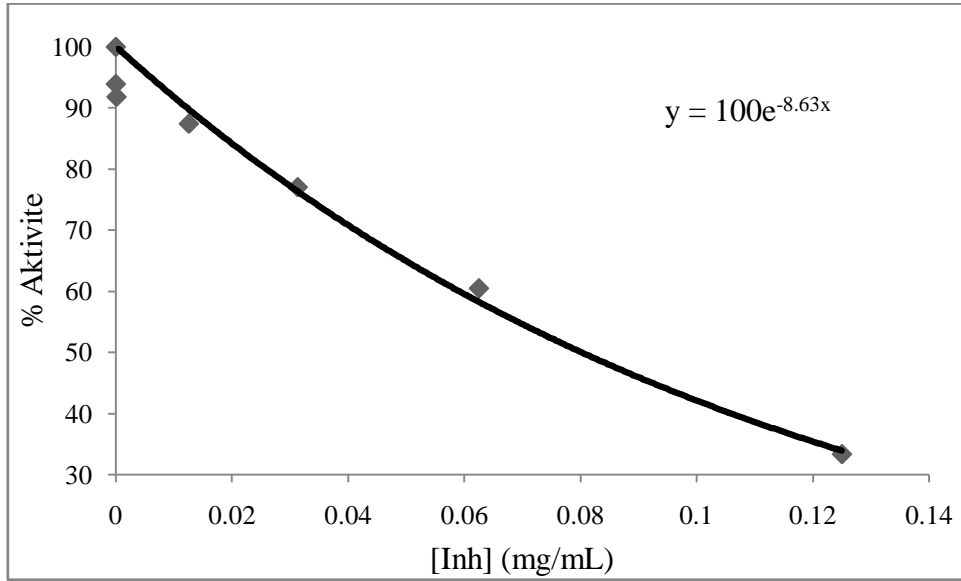
In vitro şartlarda yapılan bu çalışmada saf su, etanol, etil asetat, petrolyum eter ve karışım çözücülerıyla hazırlanan sarımsak ekstraktlarının rat karaciğer MAO-A enzim aktivitesine etkileri araştırılmıştır. Ekstraktlardan elde edilen sarımsağın farklı oranlarda seyreltilen inhibitor çözeltileri hazırlanarak çözeltilerin MAO-A aktivitesi üzerine inhibisyon etkisinin olup olmadığı belirlenmiştir. Farklı konsantrasyonlu sarımsak çözeltilerinin MAO-A aktivitesi üzerine etkileri Tablo 3.11 ve Şekil 3.51-Şekil 3.55 arasında verilmektedir.

Tablo 3. 11: MAO-A aktivitesi üzerine sarımsak ekstraktlarının etkisine ait veriler

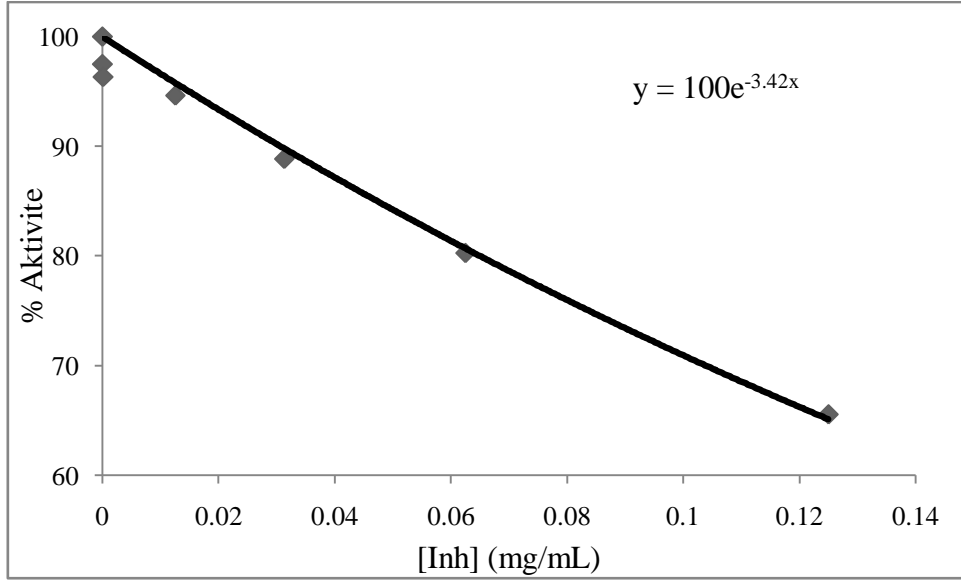
Çözücü	İnhibitör mg/mL	Ortalama Absorbans	% Aktivite	% İnhibisyon
Saf su	0	1.148±0.006	100	0
	0,0001	1.103±0.005	96.10	3.90
	0,001	1.100±0.008	95.81	4.19
	0,01	1.098±0.004	95.71	4.29
	0,1	1.084±0.005	94.47	5.53
	0,25	1.022±0.007	89.03	10.97
	0,5	0.905±0.004	78.87	21.13
	1	0.741±0.01	64.57	35.43
Etanol	0	1.164±0.008	100	0
	0,0001	1.093±0.002	93.87	6.13
	0,001	1.069±0.005	91.78	8.22
	0,01	1.039±0.006	89.25	10.75
	0,1	1.018±0.006	87.40	12.60
	0,25	0.897±0.000	77.04	22.96
	0,5	0.704±0.002	60.50	39.50
	1	0.389±0.004	33.37	66.63
Etil asetat	0	1.146±0.006	100	0
	0,0001	1.118±0.002	97.49	2.51
	0,001	1.104±0.007	96.31	3.69
	0,01	1.096±0.003	95.39	4.61
	0,1	1.083±0.007	94.49	5.51
	0,25	1.012±0.006	88.85	11.15
	0,5	0.920±0.014	80.27	19.73
	1	0.751±0.005	65.58	34.42
Petrolyum eter	0	0.804±0.006	100	0
	0,0001	0.786±0.01	97.71	2.29
	0,001	0.775±0.007	96.38	3.62
	0,01	0.766±0.007	95.34	4.66
	0,1	0.756±0.013	94.02	5.98
	0,25	0.711±0.011	88.44	11.56
	0,5	0.628±0.006	78.06	21.94
	1	0.501±0.009	62.37	37.63
Karışım	0	1.072±0.007	100	0
	0,0001	1.006±0.01	93.83	6.17
	0,001	0.987±0.01	92.11	7.89
	0,01	0.979±0.011	91.32	8.68
	0,1	0.972±0.01	90.67	9.33
	0,25	0.878±0.01	81.90	18.10
	0,5	0.736±0.007	68.68	31.32
	1	0.501±0.002	46.74	53.26



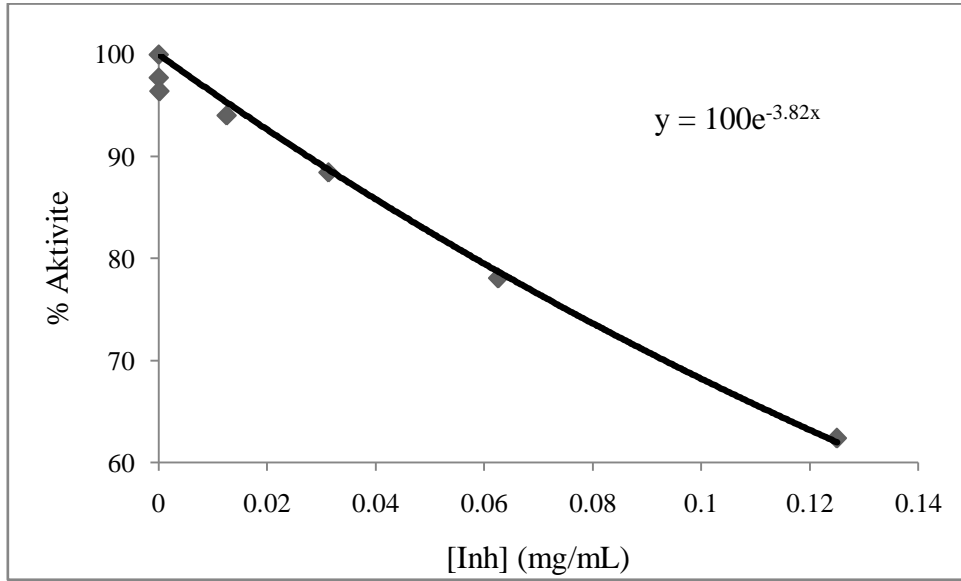
Şekil 3. 51: MAO-A aktivitesi üzerine sarımsak saf su ekstraktının etkisi



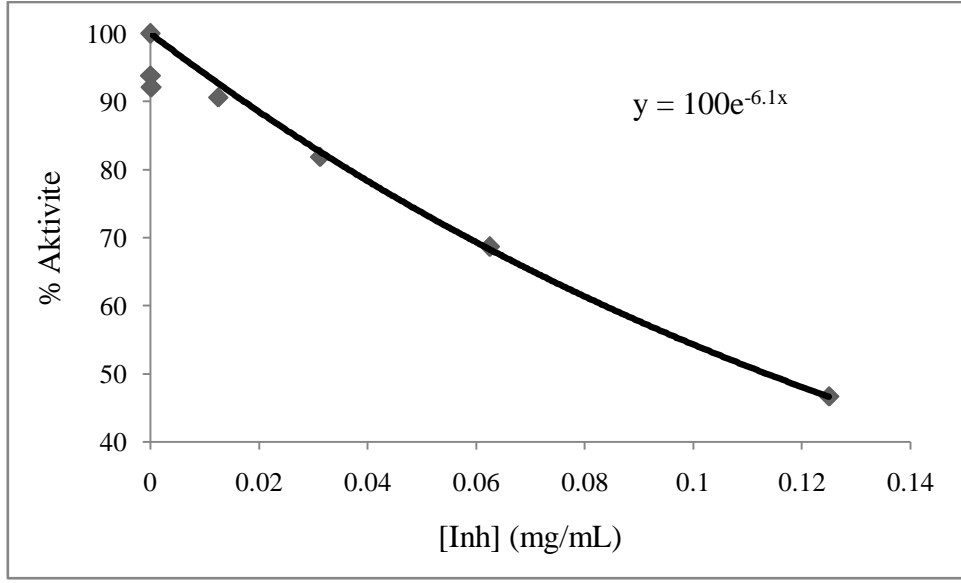
Şekil 3. 52: MAO-A aktivitesi üzerine sarımsak etanol ekstraktının etkisi



Şekil 3. 53: MAO-A aktivitesi üzerine sarımsak etil asetat ekstraktının etkisi



Şekil 3. 54: MAO-A aktivitesi üzerine sarımsak petrolyum eter ekstraktının etkisi



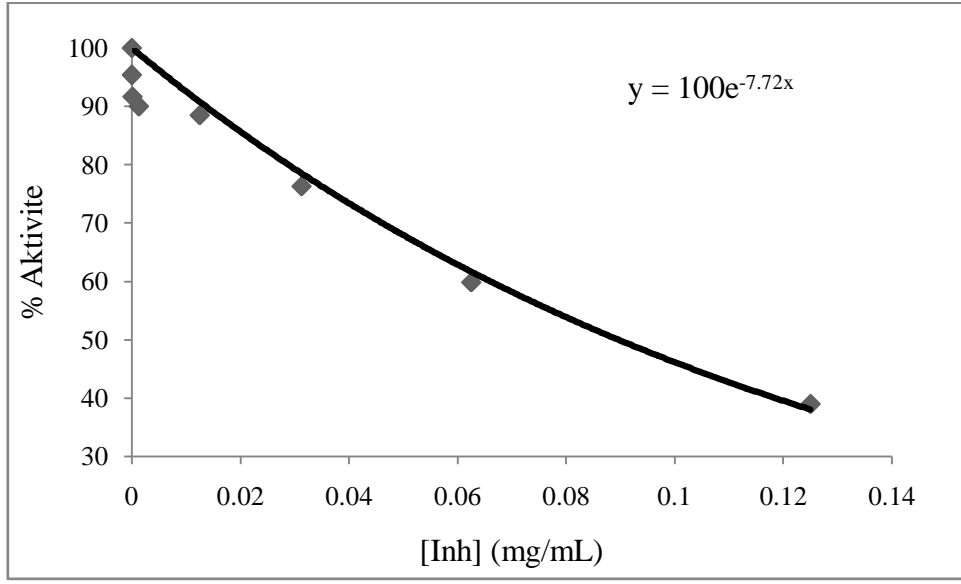
Şekil 3. 55: MAO-A aktivitesi üzerine sarımsak karışım ekstraktının etkisi

3.1.12 *In vitro* Şartlarda Wistar Rat Karaciğer Monoamin Oksidaz-A Enzim Aktivitesi Üzerine Maydanoz (*Petroselinum crispum* (Miller) A.W. Hill) Ekstraktlarının Etkisi

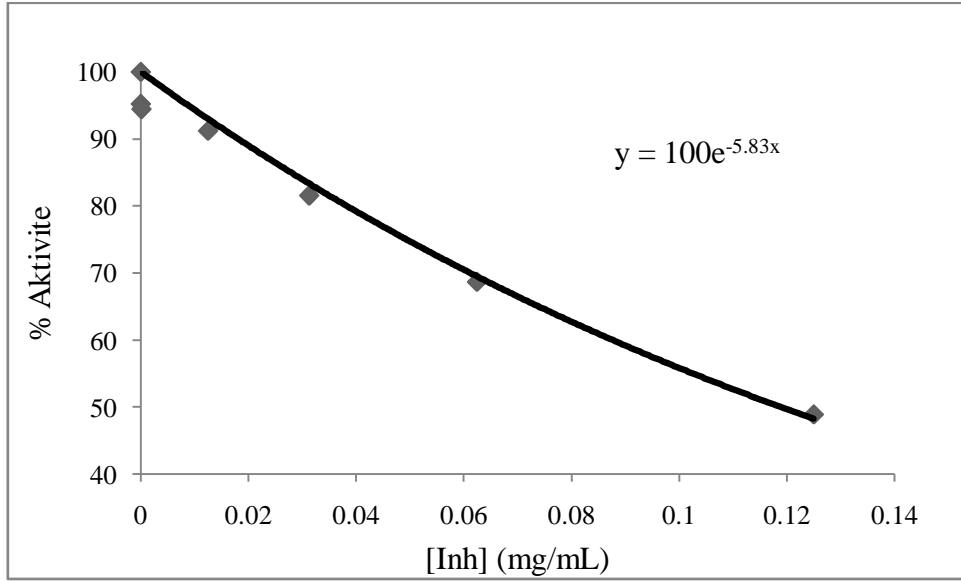
In vitro şartlarda yapılan bu araştırmada saf su, etanol, etil asetat, petrolyum eter ve karışım çözücülerıyla hazırlanan maydanoz ekstraktlarının rat karaciğer MAO-A enzim aktivitesine etkileri çalışılmıştır. Ekstraktlardan elde edilen maydanozun farklı derişimli inhibitor çözeltileri hazırlanarak çözeltilerin MAO-A aktivitesi üzerine inhibisyon etkisinin olup olmadığı belirlenmiştir. Farklı derişimli maydanoz çözeltilerinin MAO-A aktivitesi üzerine etkileri Tablo 3.12 ve Şekil 3.56-Şekil 3.60 arasında verilmektedir.

Tablo 3. 12: MAO-A aktivitesi üzerine maydanoz ekstraktlarının etkisine ait veriler

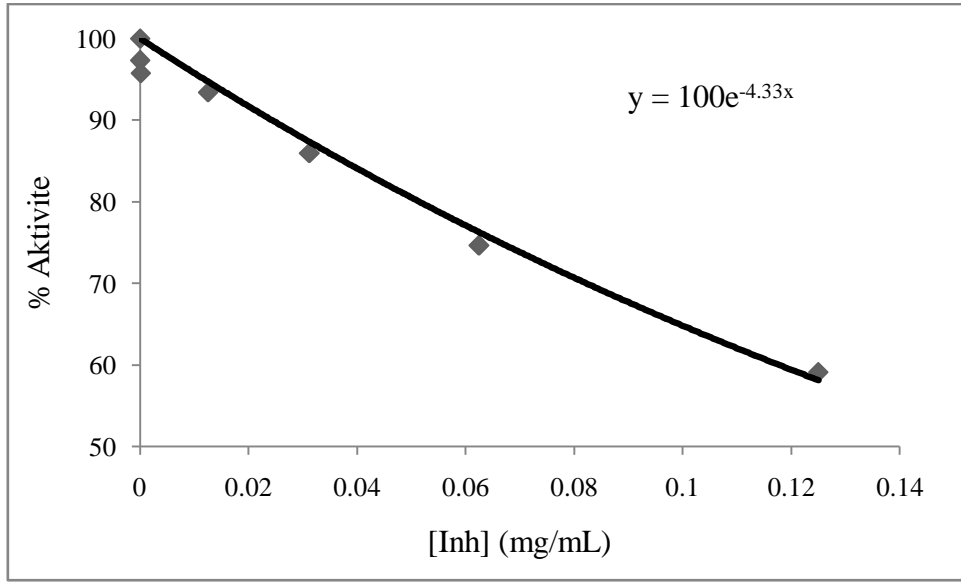
Çözücü	İnhibitör mg/mL	Ortalama Absorbans	% Aktivite	% İnhibisyon
Saf su	0	0.962±0.004	100	0
	0,0001	0.918±0.005	95.39	4.61
	0,001	0.882±0.003	91.69	8.31
	0,01	0.866±0.001	90.01	9.99
	0,1	0.851±0.003	88.49	11.51
	0,25	0.734±0.003	76.34	23.66
	0,5	0.576±0.001	59.88	40.12
	1	0.376±0.012	39.04	60.96
Etanol	0	0.973±0.004	100	0
	0,0001	0.926±0.005	95.21	4.79
	0,001	0.918±0.002	94.40	5.60
	0,01	0.893±0.005	91.76	8.24
	0,1	0.887±0.005	91.17	8.83
	0,25	0.793±0.002	81.51	18.49
	0,5	0.668±0.001	68.66	31.34
	1	0.476±0.001	48.91	51.09
Etil asetat	0	0.953±0.006	100	0
	0,0001	0.927±0.006	97.28	2.72
	0,001	0.913±0.003	95.76	4.24
	0,01	0.899±0.006	94.33	5.67
	0,1	0.888±0.002	93.18	6.82
	0,25	0.817±0.004	85.73	14.27
	0,5	0.711±0.009	74.61	25.39
	1	0.564±0.003	59.14	40.86
Petrolyum eter	0	0.960±0.005	100	0
	0,0001	0.949±0.008	98.81	1.19
	0,001	0.930±0.007	96.85	3.15
	0,01	0.924±0.01	96.23	3.77
	0,1	0.921±0.006	95.94	4.06
	0,25	0.881±0.004	91.77	8.23
	0,5	0.817±0.001	85.10	14.90
	1	0.711±0.01	74.06	25.94
Karışım	0	1.115±0.006	100	0
	0,0001	1.087±0.007	97.50	2.50
	0,001	1.069±0.011	95.83	4.17
	0,01	1.059±0.01	94.98	5.02
	0,1	1.050±0.008	94.17	5.83
	0,25	0.993±0.004	89.03	10.97
	0,5	0.887±0.015	79.55	20.45
	1	0.704±0.006	63.09	36.91



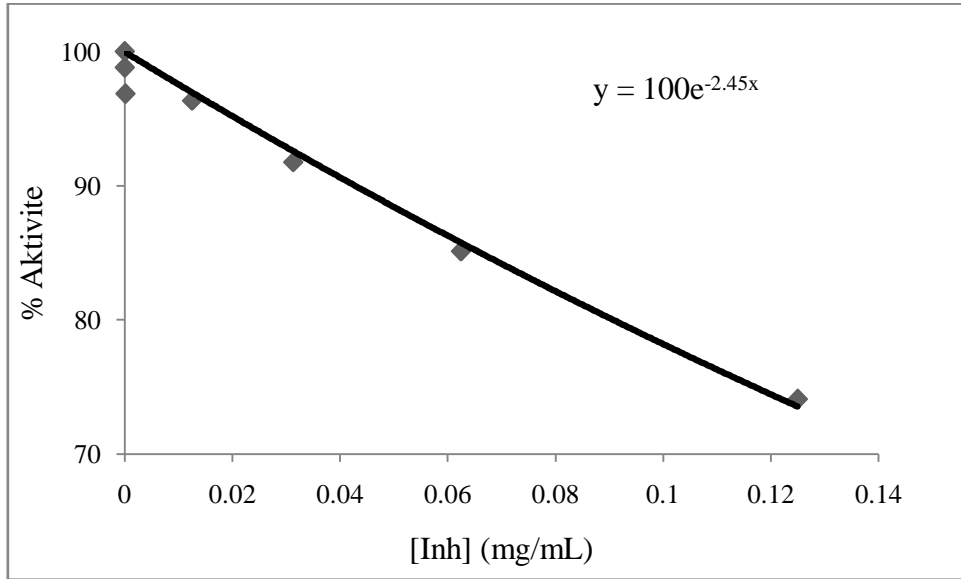
Şekil 3. 56: MAO-A aktivitesi üzerine maydanoz saf su ekstraktının etkisi



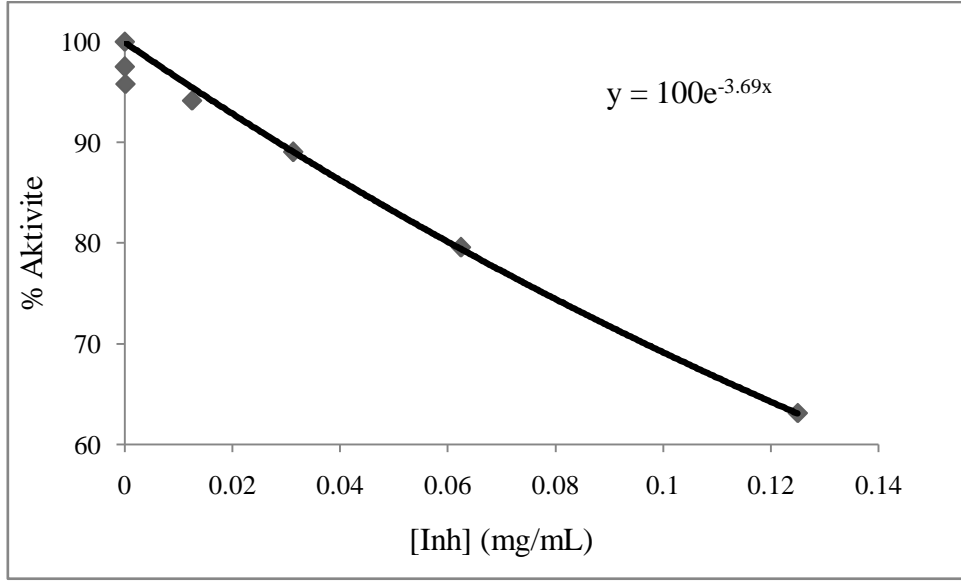
Şekil 3. 57: MAO-A aktivitesi üzerine maydanoz etanol ekstraktının etkisi



Şekil 3. 58: MAO-A aktivitesi üzerine maydanoz etil asetat ekstraktının etkisi



Şekil 3. 59: MAO-A aktivitesi üzerine maydanoz petrolyum eter ekstraktının etkisi



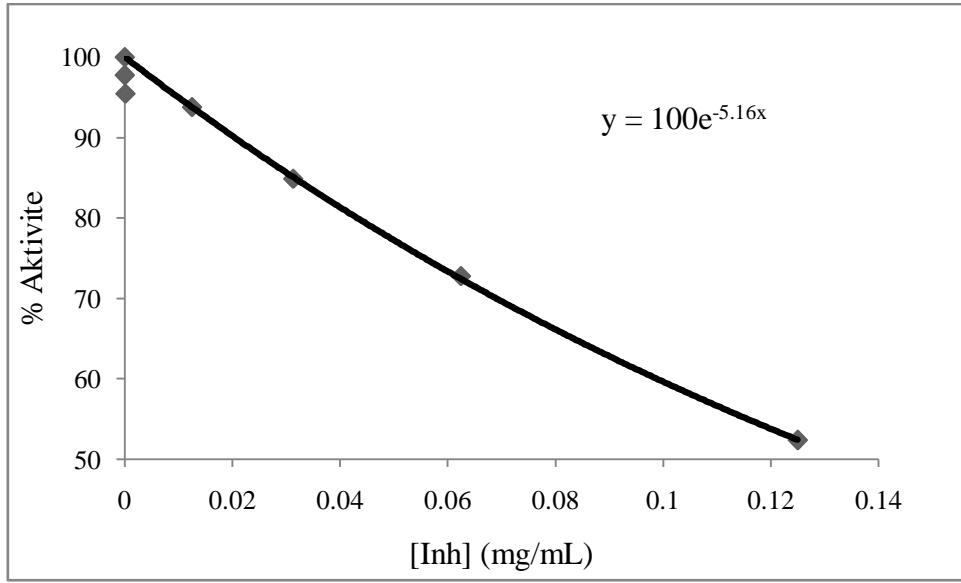
Şekil 3. 60: MAO-A aktivitesi üzerine maydanoz karışım ekstraktının etkisi

3.1.13 In vitro Şartlarda Wistar Rat Karaciğer Monoamin Oksidaz-A Enzim Aktivitesi Üzerine Ispanak (*Spinacia oleracea* L.) Ekstraktlarının Etkisi

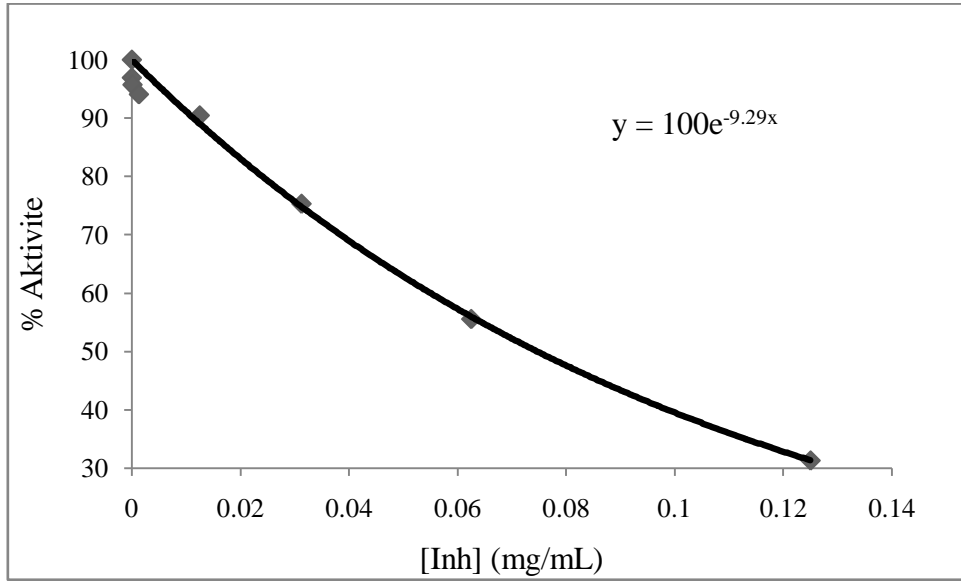
Araştırmada saf su, etanol, etil asetat, petrolyum eter ve karışım çözücülerıyla hazırlanan ıspanak ekstraktlarının rat karaciğer MAO-A enzim aktivitesine etkileri çalışılmıştır. Ekstraktlardan elde edilen ıspanağın farklı konsantrasyonlu inhibitor çözeltileri hazırlanarak çözeltilerin MAO-A aktivitesi üzerine inhibisyon etkisinin olup olmadığı belirlenmiştir. Farklı konsantrasyonlu ıspanak çözeltilerinin MAO-A aktivitesi üzerine etkileri Tablo 3.13 ve Şekil 3.61-Şekil 3.65 arasında verilmektedir.

Tablo 3. 13: MAO-A aktivitesi üzerine ıspanak ekstraktlarının etkisine ait veriler

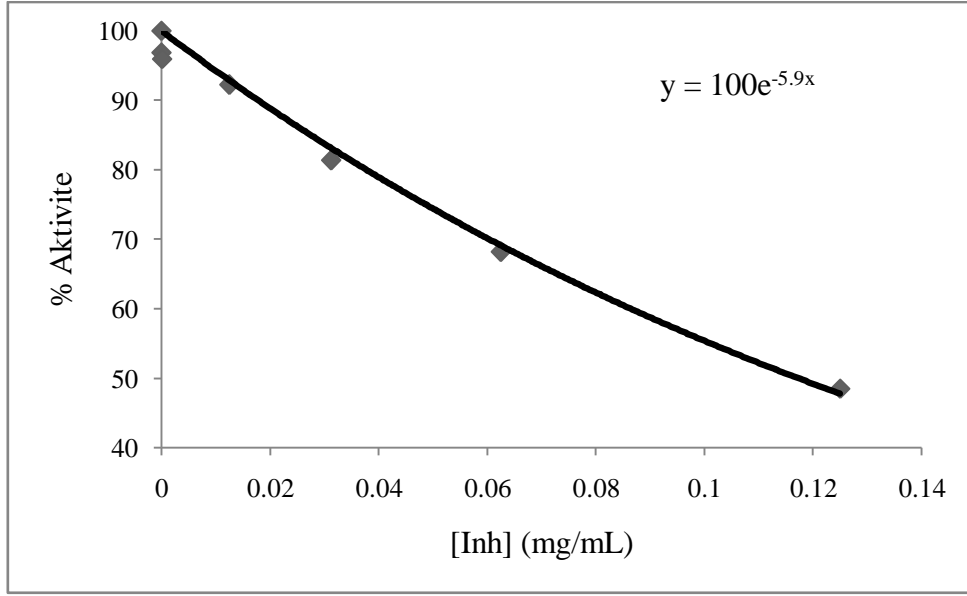
Çözücü	İnhibitör mg/mL	Ortalama Absorbans	% Aktivite	% İnhibisyon
Saf su	0	1.009±0.005	100	0
	0,0001	0.986±0.007	97.72	2.28
	0,001	0.963±0.01	95.44	4.56
	0,01	0.951±0.011	94.25	5.75
	0,1	0.946±0.006	93.76	6.24
	0,25	0.856±0.012	84.84	15.16
	0,5	0.734±0.01	72.74	27.26
	1	0.528±0.009	52.34	47.66
Etanol	0	1.020±0.006	100	0
	0,0001	0.989±0.006	96.98	3.02
	0,001	0.976±0.012	95.67	4.33
	0,01	0.959±0.006	94.05	5.95
	0,1	0.935±0.011	91.62	9.51
	0,25	0.769±0.004	75.34	24.66
	0,5	0.567±0.008	55.58	44.42
	1	0.320±0.004	31.32	68.68
Etil asetat	0	1.018±0.006	100	0
	0,0001	0.987±0.007	96.94	3.06
	0,001	0.977±0.007	95.95	4.05
	0,01	0.969±0.007	95.14	4.86
	0,1	0.939±0.011	92.25	7.75
	0,25	0.828±0.006	81.38	18.62
	0,5	0.694±0.008	68.18	31.82
	1	0.493±0.006	48.47	51.53
Petrolyum eter	0	0.963±0.008	100	0
	0,0001	0.948±0.009	98.44	1.56
	0,001	0.926±0.007	96.16	3.84
	0,01	0.916±0.012	95.12	4.88
	0,1	0.900±0.009	93.46	6.54
	0,25	0.834±0.011	86.60	13.40
	0,5	0.726±0.007	75.39	24.61
	1	0.576±0.013	59.81	40.19
Karışım	0	0.956±0.007	100	0
	0,0001	0.936±0.012	97.88	2.12
	0,001	0.923±0.010	96.58	3.42
	0,01	0.914±0.006	95.61	4.39
	0,1	0.900±0.007	94.11	5.89
	0,25	0.839±0.008	87.77	12.23
	0,5	0.755±0.007	79.01	20.99
	1	0.615±0.006	64.32	35.68



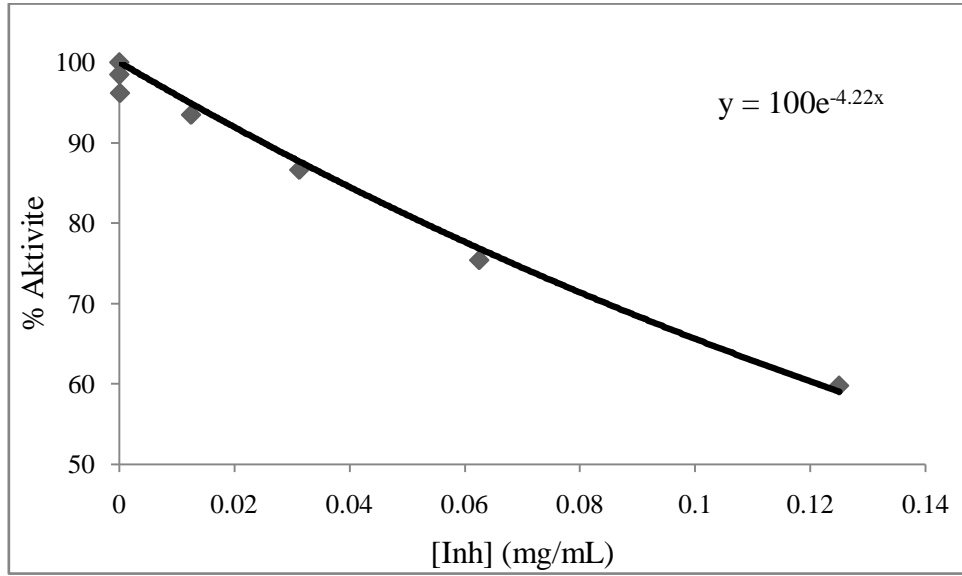
Şekil 3. 61: MAO-A aktivitesi üzerine ıspanak saf su ekstraktının etkisi



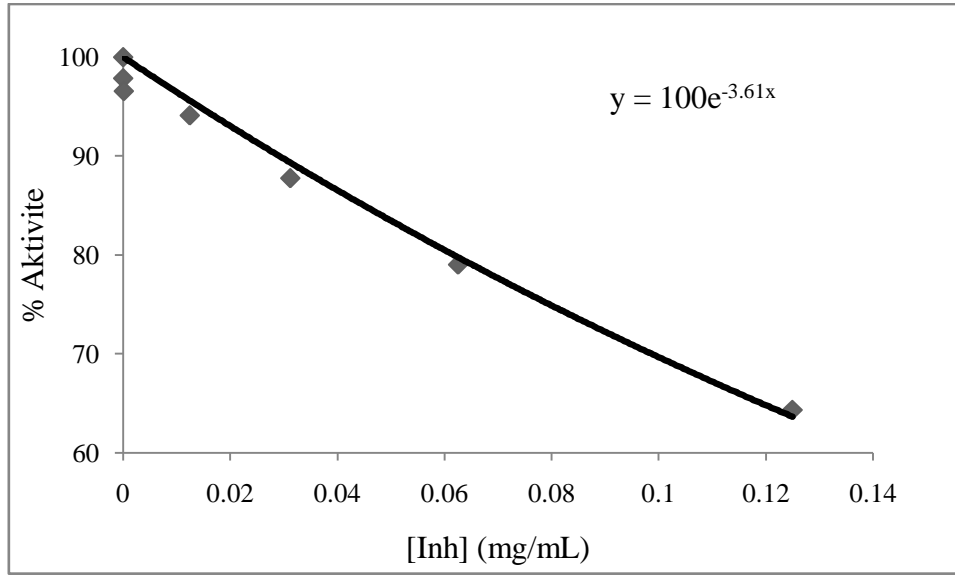
Şekil 3. 62: MAO-A aktivitesi üzerine ıspanak etanol ekstraktının etkisi



Şekil 3. 63: MAO-A aktivitesi üzerine ıspanak etil asetat ekstraktının etkisi



Şekil 3. 64: MAO-A aktivitesi üzerine ıspanak petrolyum eter ekstraktının etkisi



Şekil 3. 65: MAO-A aktivitesi üzerine ıspanak karışım ekstraktının etkisi

3.2 *In vitro* Şartlarda Wistar Rat Karaciğer Monoamin Oksidaz-A Enzim Aktivitesi Üzerine Bitki Ekstraktlarının Etkisine Ait I₅₀ Değerleri

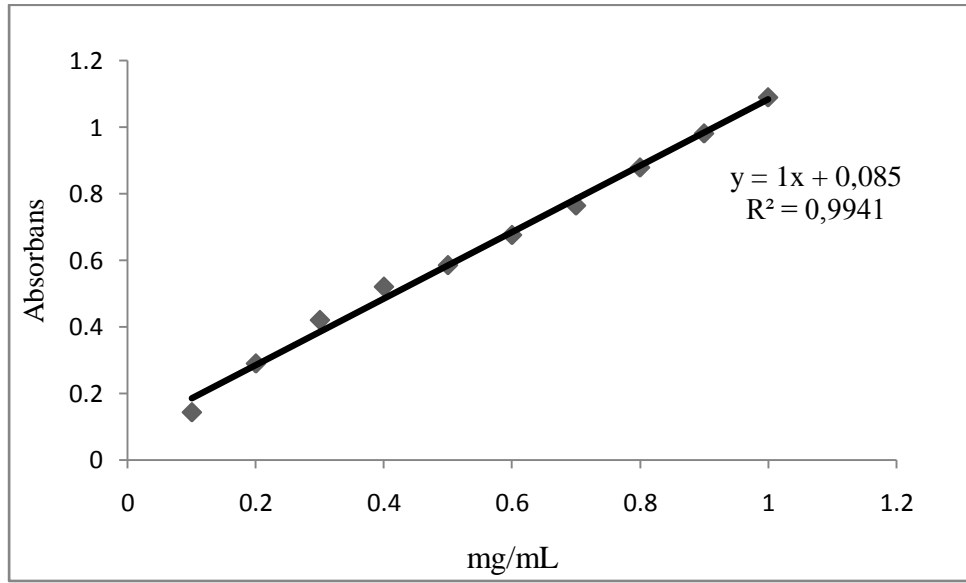
Çalışmamızda karaciğer MAO-A enzim aktivitesi üzerine monoamin oksidaz inhibitörü olarak kullanılan sarı kantaron (*Hypericum perforatum* L.), mabet ağacı (*Ginkgo biloba* L.), lavanta (*Lavandula angustifolia* Miller subsp. *angustifolia* Miller), zencefil (*Zingiber officinale* Roscoe), ıhlamur (*Tilia argentea* DESF. EX DC.), tarçın (*Cinnamomum aromaticum* J. Graham), nane (*Menthae x piperita* L.), kekik (*Thymus sipyleus* Boiss. subsp. *sipyleus* var. *sipyleus*), semizotu (*Portulaca oleracea* L.), ıspıt (*Trachystemon orientalis* (L.) G.Don), sarımsak (*Allium sativum* L.), maydanoz (*Petroselinum crispum* (Miller) A.W. Hill) ve ıspanağın (*Spinacia oleracea* L.) saf su, etanol, etil asetat, petrolyum eter ve karışım çözücülerıyla hazırlanmış ekstraktlarından elde edilen bitki materyallerinin farklı derişimlerdeki inhibisyon etkileri incelenmiştir. Bu etkilerin gösterildiği inhibisyon grafiklerinden elde edilen denklem kullanılarak I₅₀ değerleri hesaplanmış ve Tablo 3.14'te verilmiştir.

Tablo 3. 14: MAO aktivitesi üzerine bitki ekstraktlarının etkisine ait I₅₀ değerleri

Bitki Adı	Saf su (mg/mL)	Etanol (mg/mL)	Etil asetat (mg/mL)	Petrolyum eter (mg/mL)	Karışım (mg/mL)
Sarı kantaron	0.081	0.071	0.117	0.163	0.155
Mabet ağacı	0.096	0.075	0.216	—	—
Lavanta	0.161	0.176	—	—	—
Zencefil	0.208	0.201	0.137	0.201	0.233
Ihlamur	0.181	0.132	0.159	0.223	—
Tarçın	—	0.209	0.199	0.165	—
Nane	0.183	0.164	0.197	—	—
Kekik	—	0.215	—	—	0.137
Semizotu	0.152	0.111	0.212	0.182	0.208
Ispıt	0.154	0.132	—	0.232	0.213
Sarımsak	0.193	0.080	0.201	0.181	0.113
Maydanoz	0.089	0.118	0.159	—	0.287
Ispanak	0.134	0.074	0.117	0.164	0.191

3.3 *In vitro* Şartlarda Wistar Rat Karaciğer Homojenatına Ait Protein Tayini

Protein tayini için rat karaciğerinden elde edilen homojenat kullanılarak 595 nm’de absorbans değerleri okunmuştur. Bovin serum albumin ile oluşturulan standart eğriye ait doğru denklemi kullanılarak protein miktarı hesaplanmış ve rat karaciğerinde 0.21 mg/mL protein olduğu belirlenmiştir. Protein içeriğinin belirlenmesinde kullanılan kalibrasyon eğrisi Şekil 3.66’da gösterilmiştir.



Şekil 3. 66: Protein tayininde kullanılan kalibrasyon eğrisi

4. SONUÇ VE TARTIŞMA

Duygudurum bozukluğu olan depresyon, bireylerin içsel yaşantılarında, davranışlarında, dünyayı algılamalarında bir takım değişiklikler meydana getiren bir süreçtir [133]. Depresyon; insanın işlevselliğini, yaratıcılığını, mutluluğunu, doyumunu engelleyerek yaşam kalitesinde düşmeye ve işgücünde kayıplara yol açmaktadır [1]. Depresyona psikososyal, genetik ve biyolojik etmenlerin sebep olduğu bildirilmiştir [11]. Yapılan araştırmalarda beyin hücrelerinde bulunan biyolojik amin ve metabolitlerinin depresyon hastalığı görülen bireylerin kan, idrar ve beyin sıvılarında normal değerlerinden farklı olduğu görülmüştür. Özellikle nörepinefrin ve serotonin olarak adlandırılan nörotransmitterlerin üretim, salınım, geri alım vb. metabolizmalarında bozukluk ile depresyon ve diğer duygudurum bozukluklarının ortaya çıktığı düşünülmektedir [18]. Biyolojik aminlerin metabolizmasında anahtar rol oynayan monoamin oksidaz (MAO) enzim aktivitesi, depresyon, mani, alzheimer, parkinson ve şizofreni gibi hastalık süreçlerinde oldukça önemlidir. Bu hastalıkların tedavi süreçlerinde MAO aktivitesi ve MAO inhibitörlerine olan ilgi her geçen gün daha fazla artmaktadır. Bahsi geçen hastalıkların tedavilerinde MAO inhibitörleri biyolojik aminlerin (katekolaminler ve serotonin) seviyelerini arttırarak yarar sağlamaktadır [134]. MAO inhibitörü olarak kullanılan ilaçlar, hastalar üzerinde birçok yan etki ortaya çıkartmaktadır. En ciddi yan etkiler, hepatit, uykusuzluk, ajitasyon, hipomanik davranış, yorgunluk, kesiklik, ağız kuruluğu ve görme bulanıklığı olarak sayılabilir [90]. Bu etkilerin fazlalığı nedeniyle son yıllarda yan etkilerinin az olduğu düşünülen bitkisel kökenli MAO inhibitörleri araştırılmaya başlanmıştır.

Çalışmamızda *in vitro* şartlarda, sağlıklı Wistar rat karaciğer dokularından elde edilen MAO-A enzimi üzerine sarı kantaron (*Hypericum perforatum* L.), mabet ağacı (*Ginkgo biloba* L.), lavanta (*Lavandula angustifolia* Miller subsp. *angustifolia* Miller), zencefil (*Zingiber officinale* Roscoe), ıhlamur (*Tilia argentea* DESF. EX DC.), tarçın (*Cinnamomum aromaticum* J. Graham), nane (*Menthae x piperita* L.), kekik (*Thymus sipyleus* Boiss. subsp. *sipyleus* var. *sipyleus*), semizotu (*Portulaca oleracea* L.), ıspıt (*Trachystemon orientalis* (L.) G.Don), sarımsak (*Allium sativum*

L.), maydanoz (*Petroselinum crispum* (Miller) A.W. Hill) ve ıspanağın (*Spinacia oleracea* L.) etkileri incelenmiştir.

Eskiden beri yaraları iyi edici olarak bilinen sarı kantaron son zamanlarda klinik deneyler sonucunda antidepresan aktivitesi kanıtlanan ve dünyada kullanımı yaygın hale gelen tıbbi bir bitkidir. Kanser, şeker hastalığı, kronik romatizma, mide ülseri, mide bağırsak hastalıkları, diüretik yatıştırıcı, karaciğer-safra rahatsızlıkları, sarılık, bronşit, diyare ve dizanterinin yanı sıra boğaz enfeksiyonları, soğuk algınlıkları, kurt düşürücü, antiseptik yara iyileştirici olarak da kullanılmaktadır [135]. Çalışmada wistar rat karaciğer dokusundan elde edilen MAO-A enzimi üzerine sarı kantaron bitkisinin saf su, etanol, etil asetat, petrolyum eter ve karışım ekstraktlarıyla hazırlanan farklı konsantrasyonlu inhibitör çözeltilerinin etkileri belirlenmeye çalışılmıştır. Çalışmamız sonucunda saf su, etanol, etil asetat, petrolyum eter ve karışım için sırasıyla yüzde inhibisyon değerleri % 65.30, % 70.15, % 51.28, % 40.33, % 42.13 (Tablo 3.1 ve Şekil 3.1-3.5) ve I₅₀ değerleri 0.081, 0.071, 0.117, 0.163, 0.155 mg/mL (Tablo 3.14) olarak tespit edilmiştir. Bu değerlerden de görüldüğü üzere sarı kantaron bitkisinin etanol ve saf su ekstraktlarıyla hazırlanan inhibitör örnekleri MAO için güçlü inhibitör özellik göstermektedirler. Sarı kantaronun antidepresan etkisinin olabileceğine dair ilk çalışma Suziki ve arkadaşları tarafından 1984 yılında yapılmış ve sarı kantaronun MAO aktivitesi üzerinde dönüşümlü inhibitör etki gösterdiği belirlenmiştir [136]. Bladt ve Wagner, MAO üzerine *Hypericum* ekstraktından izole ettikleri etken maddelerin etkisini *in vitro* şartlarda rat beyin homojenatı üzerine ve *in vivo* olarak da albino ratlar üzerinde araştırmışlardır. 10⁻⁴ mol/L'lık bir flavonoid konsantrasyonunda beyin MAO enzimi üzerine % 39'luk bir inhibisyon tespit etmişlerdir. *In vivo* şartlarda saf hiperisin verdikleri albino ratlarda ise inhibisyon etkisinin görülmediğini bildirmişlerdir [137]. Ayrıca, 1993 yılında Sparenberg ve arkadaşları sarı kantaron flavonoidlerinin yanısıra kuersetin ve kuersetrin moleküllerinin de MAO-A inhibitörü olduğunu rapor etmişlerdir [138]. Muller ve arkadaşları sarı kantaronun MAO-A ya da MAO-B için inhibitör olduğunu ve I₅₀ değerinin 100 µg/mL'i aştığını bildirmişlerdir [139]. European Commission Health & Consumer Protection Directorate-General, depresyon tedavisinde *Hypericum* ekstrelerinin (1.78-4.01) standart antidepresanlardan (0.78-2.94) daha üstün olduğunu rapor etmiştir. Buna ek olarak antidepresan verilen hastalarda yan etkilerin % 80'i (% 52.8) görülürken hiperisin

verilen hastalarda yan etkilerin % 50'sinin (% 19.8) görüldüğü vurgulanmıştır [140]. Bu değerlerle bizim sonuçlarımız kıyaslandığında *Hypericum*'un daha yüksek inhibisyon etkisinin olduğu görülmektedir.

Ginkgo biloba L. yapraklarının ve meyvelerinin tıbbi kullanımı oldukça yaygındır. *G. biloba* meyveleri geleneksel olarak akciğer hastalıkları (astım, bronşit, öksürük), alkol bağımlılığı, idrar yolu enfeksiyonları tedavisinde kullanılmaktadır. *G. biloba* L. yaprakları zihinsel hastalıklar, periferik arteriyel tıkanıklık, kulak çınlaması ve astımın tedavisinde kullanılmaktadır [96]. Araştırmamızda rat karaciğer dokusundan elde edilen MAO-A üzerine mabet ağacı yapraklarının saf su, etanol, etil asetat, petrolyum eter ve karışım ekstraktlarıyla hazırlanan farklı konsantrasyonlu inhibitör çözeltilerinin etkileri araştırılmıştır. Çalışma sonucunda saf su, etanol, etil asetat, petrolyum eter ve karışım için sırasıyla yüzde inhibisyon değerleri % 58.09, % 67.55, % 32.08, % 26.89, % 28.33 (Tablo 3.2 ve Şekil 3.6-3.10) ve I₅₀ değerleri ise saf su, etanol ve etil asetat için sırasıyla 0.096, 0.075 ve 0.216 mg/mL (Tablo 3.14) olarak tespit edilmiştir. Petrolyum eter ve karışım ekstraktları için I₅₀ değerleri inhibisyon oranlarının düşük olması nedeniyle hesaplanamamıştır. Bu değerlerde görüldüğü üzere mabet ağacı yapraklarının saf su ve etanol ile hazırlanan inhibitör çözeltilerinin en iyi inhibitör aktivite gösterdikleri belirlenmiştir. White ve arkadaşları, *G. biloba* yapraklarından elde ettikleri saf su ve etanol ekstraktlarının yüzde inhibisyon oranlarını sırasıyla % 54.6 ve 69.1 olarak tespit etmişlerdir [89]. Wu ve Zhu, *G. biloba* ekstraktı olan EGb 761'in MAO üzerine inhibisyon etkisine ait I₅₀ değerini 36.45 µg/mL olarak belirlemişlerdir [141]. Bu değerlerle kıyasladığımızda bizim çalışmamızın sonuçları literatür ile uygunluk göstermektedir.

Lavanta (*Lavandula angustifolia* subsp. *angustifolia*), yatıştırıcı etkinliği ve merkezi sinir sistemi ile üst solunum yollarında gösterdiği olumlu etkilerden dolayı halk arasında sıklıkla kullanılan bir bitkidir [142]. Araştırmada rat karaciğer dokusundan elde edilen MAO-A üzerine lavantanın saf su, etanol, etil asetat, petrolyum eter ve karışım ekstraktlarıyla hazırlanan farklı konsantrasyonlu inhibitör çözeltilerine ait etkileri incelenmiştir. Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde saf su, etanol, etil asetat, petrolyum eter ve karışım için sırasıyla yüzde inhibisyon değerleri % 40.63, % 38.26, % 27.54, % 21.41, % 23.25 (Tablo 3.3 ve Şekil 3.11-3.15) olarak hesaplanmıştır. I₅₀ değerleri ise saf su ve etanol için sırasıyla 0.161 ve

0.176 mg/mL (Tablo 3.14) olarak hesaplanmıştır. Etil asetat, petrolyum eter ve karışım için I_{50} değerleri yüzde inhibisyon oranlarının düşük olması nedeniyle hesaplanamamıştır. Kara ve Yanardağ çalışmalarında MAO üzerine 10 µg/mL derişimli lavanta saf su ekstraktının etkisini incelemiştirlerdir. Araştırmalarının sonucunda lavantanın sulu ekstraktının MAO için inhibitör etki gösterdiğini belirtmişlerdir ve % 21.97±13.21 oranında yüzde inhibisyon gözlemlemişlerdir [85]. Bizim çalışmamızda ise lavantanın 1 mg/mL (0.001 µg/mL) saf su ile hazırlanan ekstraktı etkisiyle MAO aktivitesinde % 39.87 oranında yüzde inhibisyon gözlemlenmiştir. Çalışmamızla kıyaslandığında Kara ve Yanardağın çalışmalarında bizim çalışmamıza oranla 10 µg/mL derişimli saf su ekstraktının daha fazla inhibisyon etkisinin olduğu görülmüştür. Kullanılan bitki miktarının fazla olması inhibisyon yüzdesinde artışa neden olmuştur.

Zencefil (*Z. officinale*) antioksidan bir bitkidir. Zencefil kanın temiz kalmasını, kalp ritminin düzene girmesini, kandaki kolesterolün düşmesini, baş ağrılarının geçmesini, hazımsızlığın giderilmesini sağlamakta ve vücutta terleme meydana getirmektedir [143]. Zencefilin fenolik bileşikleri nöro-koruyucu özelliğe sahiptir. Bu özelliğe sahip olması monoamin oksidazı ve ksantin oksidazı inhibisyonu sonucu ortaya çıkmıştır [144]. Çalışmamızda rat karaciğer homojenatından elde edilen MAO-A üzerine zencefil köklerinin saf su, etanol, etil asetat, petrolyum eter ve karışım ekstraktlarıyla hazırlanan farklı derişimli inhibitör çözeltilerine ait etkileri belirlenmiştir. Çalışma sonucunda saf su, etanol, etil asetat, petrolyum eter ve karışım için sırasıyla yüzde inhibisyon değerleri % 33.36, % 34.20, % 46.03, % 34.66, % 30.02 (Tablo 3.4 ve Şekil 3.16-3.20) olarak bulunmuştur. I_{50} değerleri ise etanol, etil asetat, petrolyum eter ve karışım için sırasıyla 0.208, 0.201, 0.137, 0.201 ve 0.233 mg/mL (Tablo 3.14) olarak bulunmuştur. Peng ve arkadaşları zencefil fenolik bileşiklerinin MAO üzerine inhibitör etkilerini incelemiştirlerdir. Çalışmalarında selejilin ve kurkumini kontrol inhibitörü olarak kullanmışlar ve zencefil fenoliklerinin inhibisyon güçleri bu maddelere göre değerlendirilmiştir. Ölçümlerde fenolik bileşikler ve kurkumin 125 µM derişimde kullanılırken selejilin 60 µM derişimde kullanılmıştır. Selejiline ait I_{50} değeri 1.8±0.5 µM ve yüzde inhibisyon oranı yaklaşık % 80 olarak bulunmuştur. Kurkumine ait yüzde inhibisyon oranı yaklaşık % 40 olarak tespit edilmiştir. Selejilin ile karşılaştırılan zencefil fenolik bileşiklerinin monoamin oksidazı inhibe ettiği fakat bu inhibisyonun selejilin

ve kurkumin inhibisyonlarından daha az olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde fenolik bileşiklerin yüzde inhibisyon oranlarının yaklaşık olarak % 40'ın altında olduğu bulunmuştur [144]. Peng ve arkadaşlarına ait sonuçlar ve bizim sonuçlarımız ile kıyaslandığında değerlerin yakın olduğu görülmektedir.

Ihlamur (*T. argentea*) sedatif, diüretik, diaforetik etkilerinden dolayı halk arasında yaygın olarak kullanılmaktadır [107]. Çalışmada rat karaciğer dokusundan elde edilen mitondriyal MAO-A üzerine ihlamur bitkisinin saf su, etanol, etil asetat, petrolyum eter ve karışım ekstraktlarıyla hazırlanan farklı konsantrasyonlu inhibitör çözeltilerine ait etkileri araştırılmıştır. Çalışma sonucunda saf su, etanol, etil asetat, petrolyum eter ve karışım için sırasıyla yüzde inhibisyon değerleri % 37.29, % 47.78, % 41.24, % 31.73, % 26.36 (Tablo 3.5 ve Şekil 3.21-3.25) ve I_{50} değerleri 0.181, 0.132, 0.159, 0.223 mg/mL (Tablo 3.14) olarak belirlenmiştir. Karışım ekstraktına ait I_{50} değeri inhibisyon oranının düşük olması nedeniyle hesaplanamamıştır Belirlenen bu sonuçlar ihlamur bitkisi için etanol ekstraktının MAO üzerine en iyi inhibitör aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir. Jager ve arkadaşları, küçük yapraklı ihlamur türüne ait su ve etanol ekstraktlarının MAO-A üzerine inhibitör etkisini araştırmışlardır. Çalışmalarının sonucunda bu ihlamur türüne ait su ve etanol ekstraktlarının yüzde inhibisyon oranlarını sırasıyla % 72 ve % 86 bulmuşlardır [145]. Jager ve arkadaşlarının bizim çalışmamızdan farklı olarak izlediği deneysel yöntem Jager ve arkadaşlarına ait sonuçlar ile çalışmamızın sonuçlarının farklı olmasına neden olmuştur.

Tarçın (*C. aromaticum*) hazımsızlık, gastrit, kan dolaşımı sorunlarına iyi gelen geleneksel bir ilaç ve baharattır. Ayrıca tarçın antimikrobiyal, anti-diyabetik, anti-tümör ve anti-nöroenflamatuar aktiviteye sahip bir bitkidir [146]. Araştırmada rat karaciğer dokusundan elde edilen MAO-A üzerine tarçının saf su, etanol, etil asetat, petrolyum eter ve karışım ekstraktlarıyla hazırlanan farklı konsantrasyonlu inhibitör çözeltilerine ait etkileri çalışılmıştır. Sonuçlar değerlendirildiğinde saf su, etanol, etil asetat, petrolyum eter ve karışım için sırasıyla yüzde inhibisyon değerleri % 25.30, % 33.96, % 34.63, % 40.37, % 26.76 (Tablo 3.6 ve Şekil 3.26-3.30) olarak tespit edilmiştir. I_{50} değerleri ise etanol etil asetat ve petrolyum eter için 0.205, 0.199 ve 0.165 mg/mL (Tablo 3.14) olarak tespit edilmiştir. Saf su ve karışım ekstraktlarına ait I_{50} değerleri inhibisyon oranlarının düşük olması nedeniyle hesaplanamamıştır.

Bulunan bu değerlerden görüldüğü gibi tarçın için petrolyum ekstraktı en iyi inhibitör aktiviteye sahip ekstraktır.

Nane (*Menthae x piperita*) baharat olarak kullanılmasının yanı sıra antimikrobiyal aktiviteye ve serbest radikalleri nötralleştirme yeteneğine sahip tıbbi bir bitkidir [97]. Bunlara ek olarak nanede bulunan naringenin adı verilen flavonoidin bir monoamin oksidaz enzim inhibitörü olduğu literatürde bildirilmiştir [131]. Çalışmamızda rat karaciğer homojenatından elde edilen MAO-A üzerine nanenin saf su, etanol, etil asetat, petrolyum eter ve karışım ekstraktlarıyla hazırlanan farklı derişimli inhibitör çözeltilerine ait etkileri incelenmiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde saf su, etanol, etil asetat, petrolyum eter ve karışım için sırasıyla yüzde inhibisyon değerleri % 37.09, % 40.69, % 34.81, % 28.89 ve % 23.02 (Tablo 3.7 ve Şekil 3.31-3.35) hesaplanmıştır. I_{50} değerleri ise saf su, etanol, etil asetat ve petrolyum eter için 0.183, 0.164 ve 0.197 mg/mL (Tablo 3.14) olarak hesaplanmıştır. Ancak yüzde inhibisyon oranının düşük olması nedeniyle petrolyum eter ve karışım ekstraktları için I_{50} değeri hesaplanamamıştır. Stafford ve arkadaşları *Mentha aquatica*'nın su ve etanol ile hazırladıkları ekstraktlarının rat karaciğer MAO'ı üzerine olan etkisini çalışmışlardır. Araştırma sonucunda sulu ekstratı için I_{50} değerini 23 ± 5 μ g/mL ve etanol ekstraktı için ise I_{50} değerini 24 ± 36 μ g/mL olarak hesaplamışlardır [70]. Kara ve Yanardağ çalışmalarında MAO üzerine 10 μ g/mL derişimli nane saf su ve etanol ekstraktlarının etkisini incelemişlerdir. Araştırmalarının sonunda nanenin sulu ve etanollü ekstraktlarının MAO için sırasıyla % 59.80 ± 4.94 ve % 47.44 ± 04.74 inhibisyon oranlarına sahip olduklarını rapor etmişlerdir [85]. Olsen ve arkadaşları MAO'nın nane flavonoidi olan naringenin tarafından inhibisyonunu araştırmışlar ve MAO'a ait I_{50} değerini 342 ± 33 μ M olarak hesaplamışlardır. Ayrıca MAO-A ve MAO-B izoenzimleri için I_{50} değerlerini sırasıyla 955 ± 129 ve 288 ± 18 olarak tespit etmişlerdir [131]. Lin ve arkadaşları *Mentha arvensis*' in rat beyin doku homojenatından elde edilen MAO-A ve MAO-B üzerine olan etkisini incelemişlerdir. *Mentha arvensis*' in % 50'lik etanolle hazırlanan ekstraktı etkisiyle MAO-A ve MAO-B inhibe olmuştur. Çalışmalarının sonunda MAO-A için inhibisyon oranını % 22.1 olarak bulmuşlardır. Ayrıca I_{50} değerlerinin MAO-A için 0.29 mg/mL olduğunu ve MAO-B için 50 mg/mL'nin üzerinde olduğunu tespit etmişlerdir [90]. Literatürde görülen değerlerin

çalışmamızda belirttiğimiz *Mentha x piperita*'ya ait değerler ile yakın olduğu görülmektedir. Çalışmamızın sonuçları literatüre uygunluk göstermektedir.

Kekiğin (*T. sipyleus* subsp. *Sipyleus* var. *sipyleus*) etken bileşikleri arasında uçucu yağlar, fenolik maddeler, flavonoid bileşikler, ursolik, oleanolik asit ve Labiatae tanenleri bulunmaktadır. Kekik sinirleri yatıştırıcı, iştah açıcı, hazmı kolaylaştırıcı etkilere sahiptir [105]. Araştırmamızda rat karaciğer homojenatından elde edilen mitokondriyal bir enzim olan MAO-A üzerine kekiğin saf su, etanol, etil asetat, petrolyum eter ve karışım ekstraktlarıyla hazırlanan farklı derişimli inhibitör çözeltilerine ait etkileri çalışılmıştır. Sonuçlar değerlendirildiğinde saf su, etanol, etil asetat, petrolyum eter ve karışım için sırasıyla yüzde inhibisyon değerleri % 23.76, % 32.83, % 27.66, % 27.62, % 45.98 (Tablo 3.8 ve Şekil 3.36-3.40) olarak belirlenmiştir. I₅₀ değerleri ise etanol ve karışım için sırasıyla 0.215 ve 0.137 mg/mL (Tablo 3.14) olarak tespit edilmiştir. Kekiğin saf su, etil asetat ve petrolyum eter ekstraktlarına ait I₅₀ değerleri inhibisyon oranlarının düşük olması sebebiyle hesaplanamamıştır. Jager ve arkadaşları, *Thymus vulgaris*'in su ve etanol ekstraktlarının MAO-A üzerine inhibitör etkilerini araştırmışlardır. Çalışmalarının sonucunda bu kekik türüne ait su ve etanol ekstraktlarının inhibisyon oranlarını sırasıyla % 72 ve % 82 olarak tespit etmişlerdir [145]. Jager ve arkadaşlarına ait sonuçları bizim çalışmamızın sonuçları ile karşılaştırdığımızda inhibisyon oranlarının bizim çalışmamızda daha az olduğu görülmektedir. Bu durum Jager ve arkadaşlarının kullandığı metot ile bizim metodumuzun farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Semizotunun (*P. oleracea*) başlıca biyoaktif bileşenlerinin katekolaminler ve flavonoidler olduğu rapor edilmiştir. Katekolaminler ruhsal bozuklukların tedavisinde önemli bileşiklerdir. Flavonoidlerin antioksidan, antibakteriyal, antivirüs, anti ülserojenik, ateş düşürücü, öksürüğü azaltıp balgam söktürücü fonksiyonlarının olduğu da belirtilmiştir [106]. Çalışmada rat karaciğer dokusundan elde edilen MAO-A üzerine semizotu yapraklarının saf su, etanol, etil asetat, petrolyum eter ve karışım ekstraktlarıyla hazırlanan farklı derişimli inhibitör çözeltilerine ait etkileri incelenmiştir. Sonuçlar hesaplandığında saf su, etanol, etil asetat, petrolyum eter ve karışım için sırasıyla yüzde inhibisyon değerleri % 42.32, % 53.60, % 32.80, %

36.98, % 33.69 (Tablo 3.9 ve Şekil 3.41-3.45) ve I₅₀ değerleri ise sırasıyla 0.152, 0.111, 0.212, 0.182 ve 0.208 mg/mL (Tablo 3.14) olarak bulunmuştur.

Ispit (*T. orientalis*) yapısında tanen, uçucu yağ, nitrat tuzları, müsilaj, saponin ve rezin taşımaktadır. İdrar arttırıcı, yumuşatıcı ve ateş düşürücü etkilere sahiptir. Halk arasında kan temizleyici olarak bilinmektedir. Ispit ekstrelerinin antimikrobiyal ve antioksidan aktiviteye sahip olduğu da saptanmıştır [107]. Çalışmamızda karaciğer dokusundan elde edilen mitokondriyal MAO-A üzerine ıspit bitkisinin saf su, etanol, etil asetat, petrolyum eter ve karışım ekstraktlarıyla hazırlanan farklı konsantrasyonlu inhibitör çözeltilerine ait etkileri araştırılmıştır. Sonuçlar hesaplandığında saf su, etanol, etil asetat, petrolyum eter ve karışım için sırasıyla yüzde inhibisyon değerleri % 41.68, % 47.29, % 25.28, % 30.36 ve % 33.33 (Tablo 3.10 ve Şekil 3.46-3.50) olarak bulunmuştur. I₅₀ değerleri ise saf su, etanol, petrolyum eter ve karışım ekstraktları için sırasıyla 0.154, 0.132, 0.232 ve 0.213 mg/mL (Tablo 3.14) olarak tespit edilmiştir. Etil asetat ekstraktı için I₅₀ değeri yüzde inhibisyon oranı düşük olduğu için hesaplanamamıştır.

Sarımsağın (*A. sativum*) antiseptik, antiinflamatuvar ve gaz giderici etkileri bulunmaktadır. Sarımsak kalp rahatsızlıklarına, yüksek kolestrole ve kan basıncına karşı etkilidir. Ayrıca bağışıklık sistemini güçlendirmekte ve kansere karşı korumaktadır [94, 108]. Sarımsakta bulunan alilsisteinin antioksidan ve anti-parkinson etkilerinin bulunduğu bildirilmiştir [147]. Araştırmamızda rat karaciğer homojenatından elde edilen MAO-A üzerine sarımsağın saf su, etanol, etil asetat, petrolyum eter ve karışım ekstraktlarıyla hazırlanan farklı konsantrasyonlu inhibitör çözeltilerine ait etkileri incelenmiştir. Sonuçlar hesaplandığında saf su, etanol, etil asetat, petrolyum eter ve karışım için sırasıyla yüzde inhibisyon değerleri % 35.43, % 66.63, % 34.42, % 37.63, % 53.26 (Tablo 3.11 ve Şekil 3.51-3.55) ve I₅₀ değerleri 0.193, 0.080, 0.201, 0.181, 0.113 mg/mL (Tablo 3.14) olarak belirlenmiştir. Kara ve Yanardağ çalışmalarında MAO üzerine 10 µg/mL derişimli sarımsak saf su ekstraktının etkisini araştırmışlardır. Araştırmanın sonucunda sarımsağın sulu ekstraktının MAO için yüzde inhibisyonu % 60.79±1.18 oranında gözlemlenmiştir [85]. Bizim çalışmamızda ise saf su ile hazırlanan ekstraktın yüzde inhibisyon değeri % 32.16 olarak bulunmuştur. Ancak çalışmamızda etanollü ekstraktın yüzde inhibisyon değeri % 66.63 olarak bulunmuştur.

Maydanoz (*P. crispum*) baharat olarak kullanılan bir bitkidir. Maydanoz antioksidan, antikanser, antimikrobiyal, antiinflamatuvar ve sinirleri yatıştırıcı etkilerinden dolayı sağlık açısından önemlidir [148]. Çalışmada rat karaciğer dokusundan elde edilen mitokondriyal MAO-A üzerine maydanoz bitkisinin saf su, etanol, etil asetat, petrolyum eter ve karışım ekstraktlarıyla hazırlanan farklı konsantrasyonlu inhibitör çözeltilerine ait etkileri araştırılmıştır. Sonuçlar hesaplandığında saf su, etanol, etil asetat, petrolyum eter ve karışım için sırasıyla yüzde inhibisyon değerleri % 60.96, % 51.09, % 40.86, % 25.94 ve % 36.91 (Tablo 3.12 ve Şekil 3.56-3.60) tespit edilmiştir. I₅₀ değerleri ise saf su, etanol, etil asetat ve karışım için sırasıyla 0.089, 0.118, 0.159 ve 0.187 mg/mL (Tablo 3.14) olarak hesaplanmıştır. İnhibisyon oranı düşük olan petrolyum eter ekstraktının I₅₀ değeri hesaplanamamıştır.

Ispanak (*S. oleracea*) zengin karotenoid içeriğe (β -karoten, lutein, ksantin), askorbik asite, flavonoidlere ve kumarik asite sahip antioksidan bir bitkidir. Ayrıca radyasyon ve oksidatif strese karşı koruyucudur [149]. Araştırmamızda rat karaciğer homojenatından elde edilen mitokondriyal MAO-A üzerine ıspanak yapraklarının saf su, etanol, etil asetat, petrolyum eter ve karışım ekstraktlarıyla hazırlanan farklı konsantrasyonlu inhibitör çözeltilerine ait etkileri çalışılmıştır. Sonuçlar hesaplandığında saf su, etanol, etil asetat, petrolyum eter ve karışım için sırasıyla yüzde inhibisyon değerleri % 47.66, % 68.68, % 51.53, % 40.19, % 35.68 (Tablo 3.13 ve Şekil 3.61-3.65) ve I₅₀ değerleri 0.134, 0.074, 0.117, 0.164, 0.191 mg/mL (Tablo 3.14) olarak hesaplanmıştır.

Yapılan literatür araştırması sonucunda, tarçın (*C. aromaticum*), semizotu (*P. oleracea*), ıspıt (*T. orientalis*), maydanoz (*P. crispum*) ve ıspanak (*S. oleracea*) bitkilerinin MAO-A inhibitörü olarak kullanıldığına dair herhangi bir çalışmanın bulunmadığı görülmüştür. Bu sebeple araştırmamız literatürde bu bitkiler ile monoamin oksidazın inhibisyonuna ait ilk verileri ortaya koymaktadır.

Wistar rat karaciğer homojenatının toplam protein içeriği asidik bir boya olan Coomassie-Brillant Blue (CBB) G-250 solüsyonu kullanılıp Bradford metoduna göre spektrofotometrik olarak yapılmıştır. Wistar rat karaciğer homojenatının protein içeriği 0.21 mg/mL olarak tespit edilmiştir. Stafford ve arkadaşları, rat karaciğerinden elde edilen monoamin oksidazın şifalı Güney Afrika bitkileriyle

inhibisyonunu ve monoamin oksidaz enzim kaynağı olarak kullandıkları rat karaciğer homojenatının protein içeriği incelemişlerdir. alışmalarının sonucunda rat karaciğer homojenatının protein içeriğinin 0.2 mg/mL olduğunu bildirmişlerdir [70]. Değerlerden görüldüğü üzere çalışmamızın sonucu literatür ile uygunluk göstermektedir.

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

In vitro şartlarda gerçekleştirilen bu çalışmada, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yetiştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden alınan sağlıklı Wistar rat karaciğer dokularından elde edilen MAO-A enzimi üzerine sarı kantaron (*Hypericum perforatum* L.), mabet ağacı (*Ginkgo biloba* L.), lavanta (*Lavandula angustifolia* Miller subsp. *angustifolia* Miller), zencefil (*Zingiber officinale* Roscoe), ihlamur (*Tilia argentea* DESF. EX DC.), tarçın (*Cinnamomum aromaticum* J. Graham), nane (*Menthae x piperita* L.), kekik (*Thymus sipyleus* Boiss. subsp. *sipyleus* var. *sipyleus*), semizotu (*Portulaca oleracea* L.), ispit (*Trachystemon orientalis* (L.) G.Don), sarımsak (*Allium sativum* L.), maydanoz (*Petroselinum crispum* (Miller) A.W. Hill) ve ıspanağın (*Spinacia oleracea* L.) etkileri incelenmiştir. MAOI olarak kullanılabilecek bu bitkilerin farklı çözücülerle hazırlanmış ekstraktlarından elde edilen bitki mataryellerinin MAO-A üzerine inhibisyon etkileri karşılaştırılmış ve bu bitkilerin birbirlerine göre inhibisyon güçleri de değerlendirilmiştir. Ayrıca Wistar rat karaciğer dokusundan elde edilen homojenatın protein içeriği belirlenmiştir. Buna göre;

1) Çalışmada kullanılan bitkiler MAO-A enzimi üzerinde inhibitör etki göstermiştir.

2) MAO-A'nın inhibisyonunda kullanılan bitkilere ait I₅₀ değerleri sarı kantaron (*H. perforatum*) saf su ekstraktı için 0.081 mg/mL, etanol ekstraktı için 0.071 mg/mL, etil asetat ekstraktı için 0.117 mg/mL, petrolyum eter ekstraktı için 0.163 mg/mL, karışım ekstraktı için 0.155 mg/mL, mabet ağacı (*G. biloba*) saf su ekstraktı için 0.096 mg/mL, etanol ekstraktı için 0.075 mg/mL, etil asetat ekstraktı için 0.216 mg/mL, lavanta (*L. angustifolia* subsp. *angustifolia*) saf su ekstraktı için 0.161 mg/mL, etanol ekstraktı için 0.176 mg/mL, zencefil (*Z. officinale*) saf su ekstraktı için 0.208 mg/mL, etanol ekstraktı için 0.201 mg/mL, etil asetat ekstraktı için 0.137 mg/mL, petrolyum eter ekstraktı için 0.201 mg/mL, karışım ekstraktı için 0.233 mg/mL, ihlamur (*T. argentea*) saf su ekstraktı için 0.181 mg/mL, etanol ekstraktı için 0.132 mg/mL, etil asetat ekstraktı için 0.159 mg/mL, petrolyum eter ekstraktı için

0.223 mg/mL, tarçın (*C. aromaticum*) etanol ekstraktı için 0.205 mg/mL, etil asetat ekstraktı için 0.199 mg/mL, petrolyum eter ekstraktı için 0.165 mg/mL, nane (*M. x piperita*) saf su ekstraktı için 0.183 mg/mL, etanol ekstraktı için 0.164 mg/mL, etil asetat ekstraktı için 0.197 mg/mL, kekik (*T. sipyleus* subsp. *sipyleus* var. *sipyleus*.) etanol ekstraktı için 0.215 mg/mL, karışım ekstraktı için 0.137 mg/mL, semizotu (*P. oleracea*) saf su ekstraktı için 0.152 mg/mL, etanol ekstraktı için 0.111 mg/mL, etil asetat ekstraktı için 0.212, petrolyum eter ekstraktı için 0.182 mg/mL, karışım ekstraktı için 0.208 mg/mL, ıspıt (*T. orientalis*) saf su ekstraktı için 0.154 mg/mL, etanol ekstraktı için 0.132 mg/mL, petrolyum eter ekstraktı için 0.232 mg/mL, karışım ekstraktı için 0.213 mg/mL, sarımsak (*A. sativum*) saf su ekstraktı için 0.193 mg/mL, etanol ekstraktı için 0.080 mg/mL, etil asetat ekstraktı için 0.201 mg/mL, petrolyum eter ekstraktı için 0.181 mg/mL, karışım ekstraktı için 0.113 mg/mL, maydanoz (*P. crispum*) saf su ekstraktı için 0.089 mg/mL, etanol ekstraktı için 0.118 mg/mL, etil asetat ekstraktı için 0.159 mg/mL, karışım ekstraktı için 0.187 mg/mL, ıspanak (*S. oleracea*) saf su ekstraktı için 0.134 mg/mL, etanol ekstraktı için 0.074 mg/mL, etil asetat ekstraktı için 0.117 mg/mL, petrolyum eter ekstraktı için 0.164 mg/mL ve karışım ekstraktı için 0.191 mg/mL olarak bulunmuştur.

3) Çalışmada MAOI olarak kullanılabilen bitkilerin inhibisyon güçleri karşılaştırılmış ve MAO-A için en iyi inhibitör bitki ekstraktının I_{50} değeri 0.071 mg/mL olan sarı kantaron (*H. perforatum*) etanol ekstraktı olduğu tespit edilmiştir.

4) Araştırmada, bitki ekstraktlarında çözücülerin etkisinin bulunduğu ve genel olarak en iyi çözücülerin etanol ve saf su olduğu tespit edilmiştir. Bunu sırasıyla etil asetat, karışım ve petrolyum eter çözücüleri takip etmiştir.

5) Çalışma, tarçın (*C. aromaticum*), semizotu (*P. oleracea*), ıspıt (*T. orientalis*) maydanoz (*P. crispum*) ve ıspanak (*S. oleracea*) bitkilerinin MAO-A inhibitörü olarak kullanıldığına dair ilk verileri ortaya koymaktadır.

6) Wistar rat karaciğer dokusundan elde edilen homojenatın protein içeriği 0.21 mg/mL olarak hesaplanmıştır.

Depresyon tedavisinde uzun süredir kullanılan monoamin oksidaz inhibitörlerinin (MAOI) 1950'lerin sonlarında antidepresan olarak tedaviye

sokulmalarını takiben gözlenen hepatotoksisite, tiramin içeren yiyeceklerle ve başka tip ilaçlarla birlikte alındıklarında meydana gelen hipertansif krizler ve kümülatif etkiler gibi yan etkilerinden dolayı kullanımlarında azalma olmuştur. Ancak son yıllarda bu ilaçlara ilgi yeniden artmıştır. Depresyon gibi ruhsal bozuklukların tedavi sürecinde kullanılan bu ilaçların yan etkilerinin bulunması farklı tedavi yöntemlerinin arayışını zorunlu hale getirmektedir. Bu amaçla alternatif bir tedavi seçeneği olarak bitkisel inhibitörlerin tercih edilmesinin ortaya çıkabilecek yan etkiler yönünden daha avantajlı hale gelebileceği düşünülmektedir. Depresyonun tedavi sürecinde doktor kontrolünde uygulanılabilecek bu alternatif bitkisel destek hastaların yan etki maruziyetini azaltacaktır. Ayrıca daha sonraki çalışmalarda bu bitkilerin MAOI olarak tasarlanacak yan etkisi az olan ilaçlar için alternatif ilaç hammaddesi olabileceği düşünülmektedir.

6. KAYNAKLAR

- [1] Yılmaz, E.A., "Ankara'da bir eğitim ve araştırma hastanesi kadın hastalıkları ve doğum polikliniği'ne başvuran gebelerde "Edinburgh doğum sonrası depresyon ölçeği" ile depresyon sıklığı ve ilişkili etmenler", Yüksek Lisans Tezi, *Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Ankara, (2013).
- [2] World Health Organization 2001, <http://www.who.int/whr/2001/en/> (Kasım, 2013).
- [3] Baldessarini, R. J., Salvatore , P., Khalsa, H.K. and Tohen, M., "Dissimilar morbidity following initial mania versus mixed-states in type-I bipolar disorder" ,*Journal of Affective Disorders*, 126, 299–302, (2010).
- [4] Gonzalez-Pinto, A., Ballesteros, J., Aldama, A., Perez de Heredia, J.L., Gutierrez, M., Mosquera, F. and Gonzalez-Pinto, A., "Principal components of mania", *Journal of Affective Disorders*, 76, 95–102, (2003).
- [5] Gürkan, H., "Major depresyon olgularında norepinefrin transfer geni polimorfizmleri sıklığı", Yüksek Lisans Tezi, *Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Edirne, (2006).
- [6] Ayyıldız, H., "Major depresyon ve panik bozuklukta serum S100B seviyeleri", Uzmanlık Tezi, *Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Ve Klinik Biyokimya Bölümü*, İstanbul, (2008).
- [7] Kaya, N., "Moklobemidin depresif bozukluklarda etkinliği", Uzmanlık Tezi, *Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı*, Konya, (1993).
- [8] Saraçoğlu, İ. A., *Tıbbi bitkiler ve bitkisel sağlık rehberi*, İstanbul Gün ofset, 31, (2010)
- [9] Lesch, K.P., "Gene environment interaction and the genetics of depression", *J Psychiatry Neurosci*, 29(3), 174-184, (2004).
- [10] http://tr.wikipedia.org/wiki/Maj%C3%B6r_depresif_bozukluk , (Kasım 2013)
- [11] Yemez, B., Alptekin K., "Depresyon etiyojisi", *Psikiyatri Dünyası*, 1, 21-25, (1998).
- [12] Göktaş, K. ve Özkan, İ., "Yaşlılarda depresyon", *Türkiye'de Psikiyatri*, 8 (1), 30-37 (2006).

- [13] Ersan, E. ve Abay, E., “Depresyonun genetik nedenleri”, *Duygudurum Dizisi*, 6, 277-282, (2001).
- [14] Balcioğlu, İ., “Depresyonun etyopatogenezi”, *İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri*, İstanbul, 19-28, (1999).
- [15] Herken, H., “Depresyonun etiyolojisinde genetik kanıtlar “, *Klinik Psikiyatri*, 4, 5-10, (2002).
- [16] Ogilvie, A.D., Battersby, S., Bubb, V.J., et al., “Polymorphism in serotonin transporter gene associated with susceptibility to major depression”, *Lancet*, 347, 731-733, (1996).
- [17] Wood, J. G., Joyce, P.R., Miller, A.L., et al., “A polymorphism in the dopamine beta-hydroxylase gene is associated with 'paranoid ideation'in patients with major depression,” *Biol Psychiatry*, 5, 347-348, (2002).
- [18] <http://www.populermedikal.com/psikiyatri/depresyonnedan.asp>, (Kasım 2013)
- [19] Neşetoğlu, R., “Antidepresanların noradrenalin ve serotonin geri alım seçiciliklerine göre izole sıçan aortasında noradrenalin ve serotonin kasılma yanıtlarına etkisi”, Yüksek Lisans Tezi, *İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, (2011).
- [20] Koçu, L., “Uyku bozukluğu olan hastalarda serum serotonin düzeyleri”, Tıpta Uzmanlık Tezi, *Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi*, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, (2009).
- [21] Slomonski, A., Wortsman, J. and Tobin, D. J., “The cutaneous serotonergic /melatoninerjik system: Securing a place under the sun”, *FASEB*, 19, 176-94, (2005).
- [22] Kubera, M., Kenis, G., Bosmans, E., Scharpé, S. and Maes, M., “Effects of serotonin and serotonergic agonists and antagonists on the production of interferon- γ and interleukin-10”, *Neuropsychopharmacology*, 23, 89-98, (2000).
- [23] Ayalp, S., “Aurasız migren hastalarında trombosit serotonin düzeylerinin değerlendirilmesi”, Uzmanlık Tezi, *Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi*, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, (2010).

[24] Salkım, D., “Fluoksetin ve metaboliti norfluoksetinin gaz kromatografisi-kütle spektroskopisi (Gc-Ms) yöntemi ile biyolojik materyalden (idrar) tayini”, Yüksek Lisans Tezi, *İstanbul Üniversitesi Adli Tıp Enstitüsü*, Fen Bilimleri Anabilim Dalı, İstanbul, (2008).

[25] Gacar, H., “Serotonin’in farmakolojik etkileri”, *EAJM*, 7, 321-325, (1975).

[26] Kırılı, S., *Depresyonun Biyolojik Oluşumu ve Farmakolojik Tedavisi*, Bursa: Roche Yayınları, (2000).

[27] Oldham, J. M. and Riba, M. B. (Eds), *Mood disorders Review of Psychiatry*, Vol 13, Washington: American Psychiatric Press, 171-186, (1994).

[28] Kawano, H., Tsuji, H., Nishimura, H., et al., “Serotonin iduces the expression of tissue factor and plasminogen activator inhibitor-1 in cultured rat aortic endothelial cells”, *Blood*, 97, 1697-702, (2001).

[29] Tamam, L. ve Zeren, T., “Depresyonda serotonerjik düzenekler”, *Klinik Psikiyatri*, 4, 11-18, (2002).

[30] Ceylan, M. E. ve Oral, E. T., “*Duygudurum bozuklukları, Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri Kitabı*”, 4. Cilt, Birinci Baskı, İstanbul, 72-135, (2001).

[31] Baldwin, D. and Rudge, S., “The role of serotonin in depression and anxiety”, *Int. Clin. Psychopharmacol*, 9, 41-45, (1995).

[32] Mann, J. J., “Role of the serotonergic sysem in the pathogenesis of major depression and suicidal behaviour”, *Neuropsychopharmacology*, 21, 99-105, (1999).

[33] <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/d/dd/Serotonin-skeletal.png>, (Şubat 2014)

[34] Lam, D. D., Garfield, A. S., Marston, O. J., Shaw, J. and Heisler, L. K., “Brain serotonin system in the coordination of food intake and body weight”, *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 97, 84-91, (2010).

[35] Matsunaga, M., Murakami, H., Yamakawa, K., et al., “Genetic variations in the serotonin transporter gene linked polymorphic region influence attraction for a

favorite person and the associated interactions between the central nervous and immune systems”, *Neurosci Lett*, 14, 211-5, (2010).

[36] Yıllar, O, (Eds), *Temel ve klinik farmakoloji*, Cilt I, İstanbul, Melisa Matbaacılık, 351-56, (1995).

[37] Shapiro, J., Tan, J., Ho, V., Abbott, F. and Tron, V., ” Treatment of chronic severe alopecia areata with topical diphenylcyclopropenone and %5 minoxidil: A clinical and immunopathologic evaluation”, *J Am Acad Dermatol*, 29, 729-35, (1993).

[38] Aune, T. M., Golden, H. W. and McGrath, K. M., “Inhibitors of serotonin synthesis and antagonists of serotonin 1A receptors inhibit T lymphocyte function in vitro and cellmediated immunity in vivo”, *J.Immunol*, 153, 489-498, (1994).

[39] Pytliak, M., Vargová, V., Mechírová, V., et al., “Serotonin Receptors – From Molecular Biology to Clinical Applications”, *Physiol. Res.*, 60, 15-25, (2011).

[40] Demir, M., “Sertralinin P dalga dispersiyonuna etkisi”, *Dirim Tıp Gazetesi*, 4, 111-114, (2009).

[41] Brunton, L.L., Lazo, J.S. and Parker, K.L. (Eds.), (Çev: Ö. Süzer) "*Tedavinin Farmakolojik Temeli*", Nobel Yayınları, İstanbul, 967-982, (2009).

[42] Süzer, Ö., "*Farmakoloji Ders Kitabı*" İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 40. yılda 40 Kitap serisi, İstanbul, 543- 558, (2008).

[43] Lee, S. L., Wang, W. W., Lanzillo, J. J. and Fanburg, B.L., "Serotonin produces both hyperplasia and hypertrophy of bovine pulmonary artery smooth muscle cells in culture", *Am. J. Physiol.*, 266, 46-52, (1994).

[44] Morin, D., Monteau, R. and Hilaire, G., "Compared effects of serotonin on cervical and hypoglossal inspiratory activities: an in vitro study in the newborn rat", *J Physiol*, 451, 605-629, (1992).

[45] Kaumann A.J., Sanders L., Brown, A.M., Murray, K.J. and Brown, M.J., "A 5HT₄ like receptor in human right atrium", *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 344, 150-9, (1991).

- [46] Stuyker-Boudier, H. A. J., le Noble, J. L. M. L., le Noble, F. A. C. and Messing, M. W. J., "Hypertension, the microcirculation and serotonin", *Clin. Physiol. Biochem.*, 8, 28-39, (1990).
- [47] Zeiher, A. M., Schachinger, V., Weitzel, S. H., Wollslager, H. and Just, H., "Intracoronary thrombus formation causes focal vasoconstriction of epicardial coronary artery disease", *Circulation*, 83, 1519-1525, (1991).
- [48] Ulus, İ. H., "6-Dihidroksidopamin'in fare beyin katekolaminlerine etkisi", Uzmanlık Tezi, *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi*, Farmakoloji Kürsüsü, Ankara, (1972).
- [49] Göğebakan, A., "Nitrik oksit sentaz inhibisyonu oluşturulan sıçanlarda kan basıncı, tirozin hidroksilaz aktivitesi ile birlikte bazı biyokimyasal ve hematolojik parametreler üzerine propolisin etkileri", *Niğde Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Biyoloji Anabilim Dalı, Niğde, (2010).
- [50] Kılınç K., *Katekolaminler ve Metabolizmaları*, Ankara, Hacettepe Tıp Fakültesi Yayınları, (2004).
- [51] Ahern, D. G., Seguin, R. J. and Filer, C. N., "Dopamine: Approaches to its side chain labeling with tritium", *Applied Radiation and Isotopes*, 84, 19-21, (2014).
- [52] Beaulieu, J. M., Gainetdinov, R. R., "The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors", *Pharmacol. Rev.*, 63, 182-217, (2011).
- [53] Moreno-Smith, M., Lee, S. J., Lu, C., Nagaraja, A. S., He, G., et al, "Biologic effects of dopamine on tumor vasculature in ovarian carcinoma", *Neoplasia*, 15, 502-510, (2013).
- [54] <http://tr.wikipedia.org/wiki/Dopamin>, (Ocak 2014).
- [55] <http://en.wikipedia.org/wiki/File:Dopamine2.svg> (Ocak 2014).
- [56] <http://tr.wikipedia.org/wiki/Noradrenalin> (Ocak 2014).
- [57] Uğuz, Ş. ve Yurdağül, E., "Noradrenerjik sistem ve depresyon", *Klinik Psikiyatri*, 4, 19-23, (2002).

- [58] <http://tr.wikipedia.org/wiki/Noradrenalin>, (Ocak 2014).
- [59] http://en.wikipedia.org/wiki/File:Norepinephrine_structure_with_descriptor.svg, (Ocak 2014).
- [60] Voet, D. and Voet, J., *Biochemistry*, 3, USA: Wiley, (2004).
- [61] Nelson, D. L. and Cox, M. M., (Çev: N. Kılıç), “*Lehninger Biyokimyanın İlkeleri*”, Palme Yayıncılık, 3, 878-879, (2004).
- [62] http://en.wikipedia.org/wiki/File:Epinephrine_structure.svg, (Ocak 2014).
- [63] Axelrod, J., Mueller, R.A., Henry, J.P. and Stephens, R.M., “Changes in enzymes involved in the biosynthesis and metabolism of noradrenaline and adrenaline after psychosocial stimulation”, *Nature*, 225, 1059-1060, (1970).
- [64] Grouzmann, E. and Lamine, F., “Determination of catecholamines in plasma and urine”, *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 27, 713–723, (2013).
- [65] Rubio, M.O., Montes, S., Severiano, F.P., Aguilera, P., Floriano, E.S., Monroy, A.N., Rubio, C. and Rı́os, C., “Copper reduces striatal protein nitration and tyrosine hydroxylase inactivation induced by MPP+ in rats”, *Neurochemistry International*, 54, 447–451, (2009).
- [66] <http://tre.docdat.com/docs/461/index-46641.html> , (Ocak 2014)
- [67] Robert, J. and Tümer, N., “Age related changes in autonomic function of catecholamines”, *Review of Biological in Aging*, 3, 27-298, (1987).
- [68] Cıkcıkoğlu, N., “Bazı sıçan dokularında fizyolojik stres koşullarının adrenomedullin düzeyleri ve tirozin hidroksilaz enzim aktivitesi üzerine etkilerinin araştırılması”, Yüksek Lisans Tezi, *İnönü Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Biyoloji Anabilim Dalı, Malatya, (2003).
- [69] Özgönül, A. M., “Bir Monoamin oksidaz inhibitörü olan deprenilin yaşlanmada sıçan karaciğer ve böbrek dokularına etkileri”, Doktora Tezi, *Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Biyokimya Programı, İzmir, (1996).

- [70] Stafford, G. I., Pedersen, P.D., Jäger, A.K., Van Staden, J., “Monoamine oxidase inhibition by southern african traditional medicinal plants”, *South African Journal of Botany*, 73, 384–390, (2007).
- [71] Uzer, S.G., “Bazı yeni 3, 4-Dihidrokinolin *-(1H)-2-On* türevleri üzerinde çalışmalar”, (Yüksek lisans tezi), *Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Ankara, (2005).
- [72] Erdal, N., Erdal, M. E., Çamdeviren, H, Özkaya, M., Gökdoğan, T. ve Herken, H., “Sağlıklı bireylerde Monoamin Oksidaz-A Gen Polimorfizmi”, *Yeni Symposium*, 41, 185-189, (2003).
- [73] Çiğit, A., “Monoamin oksidaz inhibisyonu ile ilişkili model amin bileşiklerinin konformasyonel analizi”, Yüksek Lisans Tezi, *Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, İstanbul, (2005).
- [74] Baysal, İ., “Selektif Mao-B inhibitörü selejilin yüklü PLGA-B-PEG nanopartiküllerin hazırlanması ve Beta-amiloid fibrillerle etkileşiminin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, *Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Ankara, (2012).
- [75] Akyüz, M. A., “Monoamin oksidaz substratlarının enzimin aktif bölgesi içinde Qm/Mm yöntemi ile modellenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, *Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Kimya Anabilim Dalı, İstanbul, (2007).
- [76] http://tr.wikipedia.org/wiki/Monoamin_oksidadaz , (Aralık 2013).
- [77] http://en.wikipedia.org/wiki/Monoamine_oxidase, (Aralık 2013).
- [78] Hare, M. L., "Tyramine oxidase: A new enzyme system in liver", *Biochem. J.*, 22, 968-79, (1928).
- [79] Büyükmenekşe, B., “Monoamin oksidaz enzimi için önerilen biradikal mekanizma ile ilgili yapı-aktiflik incelemeleri”, Yüksek Lisans Tezi, *Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Kimya Anabilim Dalı, İstanbul, (2009).
- [80] Fowler, C. J., Tipton, K. F., ” On the substrate specification of the two forms of monoamine oxidase”, *J. Pharm. Pharmacol.*, 30, 111-115, (1984).

- [81] Herraiz, T. and Chaparro, C., “Human monoamine oxidase is inhibited by tobacco smoke: *b*-carboline alkaloids act as potent and reversible inhibitors”, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 326, 378-386, (2005).
- [82] Binda, C., Newton-Vinson, P., Hubalek, F., Li, M., Edmondson, D.E. and Mattevi, A., “Structure of human Monoamine oxidase B, a drug target for the treatment of neurological disorders”, *Nat.Struct.Biol.*, 9, 22-26, (2002).
- [83] Thase, M.E., Trivedi, M.H. and Rush, A.J., “MAOIs in the contemporary treatment of depression”, *Neuropsychopharmacology*, 12(3), 185-219, (1995).
- [84] Mıdık, Ç., “*In Silico* inhibitor design for Monoamine oxidase A and B isozymes”, Yüksek Lisans Tezi, *Kadir Has Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, İstanbul, (2012).
- [85] Kara, B., “Aldoz Redüktaz, α - Amilaz, Monoamin oksidaz ve Ksantin oksidaz enzimlerinin inhibisyonu”, Yüksek Lisans Tezi, *İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Kimya Anabilim Dalı, İstanbul, (2009).
- [86] Can, O., “Para-Süstitüe benzilaminlerin Monoamin oksidaz ile tepkimelerinde yapı-aktiflik ilişkisinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, *Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Kimya Anabilim Dalı, İstanbul, (2007).
- [87] Boz, Ü., “Monoamin oksidaz enziminin oksazolidinon ve benzeri heterosiklik bileşikler ile inaktivasyonunun kimyasal olarak modellenmesi”, (Yüksek Lisans Tezi), *Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, İstanbul, (2006).
- [88] Salman, Ü., “*Lactuca sativa* L.’den elde edilen polifenoloksidazın kısmi karakterizasyonu”, Yüksek Lisans Tezi, *Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Biyoloji Anabilim Dalı, Balıkesir, (2006).
- [89] White, H. L., Scates, P. W. and Cooper, B. R., “Extracts of *Ginkgo biloba* leaves inhibit monoamine oxidase”, *Life Sciences*, 58, 1315-1321, (1996).
- [90] Lin, R. D., Hou, W. C., Yen, K.Y. and Lee M. H., “Inhibition of monoamine oxidase B (MAO-B) by Chinese herbal medicines”, *Phytomedicine*, 10, 650–656, (2003).

- [91] Tural, Ü. ve Önder, E., “Geri dönüşümlü Monoamin oksidaz-A inhibitörleri (RIMA) farmakolojisi”, *Klinik Psikiyatri*, 4, 5-11, (2001).
- [92] Girgin (Külahçioğlu), F., “ Yaşlanmada Monoamin oksidaz inhibitörlerinin sıçan kalp dokusunda oksidan stres ve antioksidan sistemlere etkileri”, Doktora Tezi, *Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Biyokimya Programı, İzmir, (1996).
- [93] Nagatsu, T., “Progress in Monoamine oxidase (MAO) research in relation to genetic engineering”, *NeuroToxicology*, 25, 11-20, (2004).
- [94] Malçok, S., “Bitkisel ürünlerde mikrobiyolojik analiz”, Yüksek Lisans Tezi, *Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Farmasötik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, (2009).
- [95] Filippini, R., Piovan, A., Borsarini, A. and Caniato, R., “Study of dynamic accumulation of secondary metabolites in three subspecies of *Hypericum perforatum*”, *Fitoterapia*, 81, 115–119, (2010).
- [96] Büyükkaya, A., “*Ginkgo biloba* L. ekstresi içeren bitkisel ilaçlar ve bitkisel ürünler üzerinde karşılaştırılmalı fitoedeğerlik çalışmaları”, Yüksek Lisans Tezi, *Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Farmakognozi Programı, Ankara, (2009).
- [97] Diken, M. E., “Bazı şifalı bitkilerin antioksidan içerikleri”, Yüksek Lisans Tezi, *Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Biyoloji Anabilim Dalı, Balıkesir, (2009).
- [98] Kara, N., “Uçucu yağ üretimine uygun lavanta (*Lavandula* sp.) çeşitlerinin belirlenmesi ve mikroçoğaltım olanaklarının araştırılması”, Doktora Tezi, *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Tarla Bitkileri Anabilim Dalı, Isparta, (2011).
- [99] Akhondzadeh, S., Kashani, L., et.al., “Comparison of *Lavandula angustifolia* Mill. tincture and imipramine in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized trial”, *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 27, 123-127, (2003).

- [100] Altuğ, E., “Zencefil ekstresinin safra yolları bağlanarak oluşturulan karaciğer hasarında koruyucu etkileri”, Uzmanlık Tezi, *Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı*, Ankara, (2010).
- [101] Yıldız, L., “Bazı bitki örneklerinde antioksidan kapasitenin spektrofotometrik ve kromatografik tayini”, Yüksek Lisans Tezi, *İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Kimya Anabilim Dalı, İstanbul, (2007).
- [102] Yaylacı, Y., “Deneysel olarak etil alkol ile oksidatif stres oluşturulan sıçanlarda ıhlamur (*Tilia platyphyllos*) infüzyonunun karaciğer koruyucu ve antioksidan rolünün belirlenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Biyoloji Anabilim Dalı, Van, (2013).
- [103] Önenç (Soycan), S. ve Açıkgöz, Z., “Tarçın uçucu yağının rumen fermantasyonu üzerine etkileri”, *Hayvansal Üretim*, 52, 63-68, (2011).
- [104] Gültekin, H., “Türkiye’de alternatif tedavi yaklaşımında kullanılan bitkisel ürünlerin toksikolojik açıdan değerlendirilmesi”, Yüksek Lisans Tezi, *Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Farmasötik Toksikoloji Programı, Ankara, (2012).
- [105] Altunel (Açıkgöz), T., “Odun dışı orman ürünlerinin dünyada ve Türkiye’de sosyoekonomik boyutu”, Doktora Tezi, *İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Orman Mühendisliği Anabilim Dalı, İstanbul, (2011).
- [106] Akdeniz (Zık), P., “Semizotunda (*Portulaca oleracea* L.) farklı saklama koşullarının kalite ve besin içeriği üzerine etkileri”, Yüksek Lisans Tezi, *Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Bahçe Bitkileri Anabilim Dalı, İzmir, (2007).
- [107] Döğer, M. M., “İspit’in (*Trachystemon orientalis* (L.) G. Don) antioksidan aktivitesi”, Doktora Tezi, *İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Kimya Anabilim Dalı, İstanbul, (2010).
- [108] Karuppiyah, P. and Rajaram, S., “Antibacterial effect of *Allium sativum* cloves and *Zingiber officinale* rhizomes against multiple-drug resistant clinical pathogens”, *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 597-601, (2012).

- [109] Tahan, M., “Çörek otu (*Nigella sativa*) ve maydonozun (*Petroselinum crispum*) yumurtacı bildircin rasyonlarında kullanılmasının yumurta verimi, iç kalitesi ile kuluçka sonuçları üzerine etkisi”, Yüksek Lisans Tezi, *Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Hayvan Besleme Ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, (2009).
- [110] Uzun, E., “Farklı ortamlarda yetiştirilen ispanağın (*Spinacia oleracea* L.) bazı gelişme dönemlerindeki makro-mikro besin elementleri ile fenolik madde içeriklerinin belirlenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, *Namık Kemal Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Bahçe Bitkileri Anabilim Dalı, Tekirdağ, (2010).
- [111] http://farm4.static.flickr.com/3421/3713128121_09d2811285_m.jpg , (Şubat 2014).
- [112] <http://www.ucmp.berkeley.edu/seedplants/ginkgoales/notchedleaves.jpg> , (Şubat 2014).
- [113] http://pixabay.com/static/uploads/photo/2012/02/28/15/37/lavender-18316_640.jpg, (Şubat 2014).
- [114] <http://www.bitkiblog.com/wp-content/uploads/2013/02/zencefil.jpg> , (Şubat 2014).
- [115] <http://gayrikabil.files.wordpress.com/2012/12/koy-haziran-2012-022.jpg?w=640> , (Şubat 2014).
- [116] <http://listelist.com/wp-content/uploads/2013/07/sahurda-yenmesi-gerekenler-tarcin.jpg> , (Şubat 2014).
- [117] http://image.cdn.haber7.com/haber/haber7/photos/sifasi_tescilli_bitki_nane13732825450_h1046863.jpg , (Şubat 2014).
- [118] <http://durmaplay.com.tr/wp-content/uploads/2013/11/kekik-resmi-fotografi.jpg> , (Şubat 2014).
- [119] <http://www.lezzetvadisi.com/files/semizotu-faydalari.jpg> , (Şubat 2014).
- [120] http://www.otekiyuz.com/wp-content/uploads/2013/11/galdirik-trachystemon_orientalis1.jpg , (Şubat 2014).
- [121] <http://www.bitlistarim.gov.tr/tarim/images/sarimsak.jpg> , (Şubat 2014).
- [122] http://www.eniyimoda.net/wp-content/uploads/2013/10/maydonoz-kuru_1.jpg , (Şubat 2014).

- [123] http://www.mutlumutfaklar.com/images/galeri_resim/icerik_galeri_1323857522.jpg, (Şubat 2014).
- [124] Youdim, M.B.H., Weinstock, M., “Novel neuroprotective anti-alzheimer drugs with anti-depressant activity derived from the anti-parkinson drug, Rasagiline”, *Mechanisms of Ageing and Development*, 123, 1081-1086, (2002).
- [125] Samoylenko, V., Rahman, Md. M., Tekwani, B.L., Tripathia, L.M., Wang, Y., Khan, S.I., Khan, I. A., Miller, L. S., Joshi, V.C., Muhammad, I., “*Banisteriopsis caapi*, a unique combination of MAO inhibitory and Antioxidative constituents for the activities relevant to neurodegenerative disorders and Parkinson’s disease”, *Journal of Ethnopharmacology*, 127, 357–367, (2010).
- [126] Machado, D.G., Bettio, L. E.B., Cunha, M. P., Capra, J.C., Dalmarco, J.B., Pizzolatti, M. G., Rodrigues, A. L. S., “Antidepressant-like effect of the extract of *Rosmarinus officinalis* in mice: involvement of the monoaminergic system”, *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 33, 642–650, (2009).
- [127] Herraiz, T., González, D., Ancín-Azpilicueta, C., Arán, V.J., Guillén H., “ β -carboline alkaloids in *Peganum harmala* and inhibition of human Monoamine oxidase (MAO)”, *Food and Chemical Toxicology*, 48, 839–845, (2010).
- [128] Sarris, J., Panossian, A., Schweitzer, I., Stough, C., Scholey A., “Herbal medicine for depression, anxiety and insomnia: A review of psychopharmacology and clinical evidence”, *European Neuropsychopharmacology*, 21, 841–860, (2011).
- [129] Şimşek, Ö.Ö., “Hekzahidroindazol türevleri üzerinde çalışmalar”, Yüksek Lisans Tezi, *Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Ankara, (2009).
- [130] Nag, M. and Nandi, N., “Antidepressants and brain respiration”, *Bioscience Reports*, 11, No.1, 11-14, (1991).
- [131] Olsen, H.T., Stafford, G.I., Staden, J.V., Christensen, S.B., Jager, A.K., “Isolation of the MAO-inhibitor naringenin from *Mentha aquatica* L.”, *Journal of Ethnopharmacology*, 117, 500–502, (2008).
- [132] Bradford, M. A., “Rapid and sensitive method for the quantification of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding” *Anal. Biochem.*, 72, 248-254, (1976).
- [133] Karamustafalıoğlu, O. ve Yumrukçal, H., “Depresyon ve anksiyete bozuklukları”, *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni*, 45, 2, (2011).

- [134] Gülder, C., Girgin, F., Alper, G., Özgönül, M., Menteş, G. ve Ersöz, B., “Interaction of the prefrontal cortex biogenic amines and mao inhibitors during the physiological aging process”, *Turkish Journal of Geriatrics*, 2, 149-155, (1999).
- [135] Ekren, S., Sönmez, Ç. ve Bayram, B., “Sarı kantaron (*Hypericum perforatum* L.) klonlarında bazı tarımsal ve kalite özelliklerinin belirlenmesi”, *Journal of Agricultural Sciences*, 16, 225-234, (2010).
- [136] Nathan, P.J., “*Hypericum perforatum* (St John’s Wort): a non-selective reuptake inhibitor? A review of the recent advances in its pharmacology”, *Journal of Psychopharmacology*, 15 (1), 47–54, (2001).
- [137] Bladt, S. and Wagner, H., “Inhibition of MAO by fractions and constituents of *Hypericum* extract”, *J Geriatr Psychiatry Neurol.*, 1, 57-59, (1994).
- [138] Sparenberg, B. L., Demisch, J. and Holzl, J., “Untersuchungen uber die antidepressiven Wirkstoffe von Johanniskraut”, *Pharm Ztg Wiss*, 138, 239-254, (1993).
- [139] Muller, W. E., Rolli, M., Schafer, C., “Effects of hypericum extract LI 160 in biochemical models of antidepressant activity”, *Pharmacopsychiatry*, 30, 102–107, (1997).
- [140] European Commission Health & Consumer Protection Directorate-General, Opinion of the Scientific Committee on Food on the presence of hypericin and extracts of *Hypericum sp.* in flavourings and other food ingredients with flavouring properties, (2001).
- [141] Wu, W. and Zhu, X., “Involvement of monoamine oxidase inhibition in neuroprotective and neurorestorative effects of *Ginkgo biloba* extract against Mptp-induced nigrostriatal dopaminergic toxicity In C57 mice”, *Life Sciences*, 65, 157-164, (1999).
- [142] Azırak, S., “Thymol ve carvacrol’un in vivo genotoksik etkilerinin araştırılması”, Doktora Tezi, *Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Biyoloji Anabilim Dalı, Adana, (2007).

- [143] Aydın, H., “Bazı baharatların farklı ekstraktlarının antioksidan özelliklerinin belirlenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, *Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Kimya Anabilim Dalı, Edirne, (2011).
- [144] Peng, F., Tao, Q., et al., “Cytotoxic, cytoprotective and antioxidant effects of isolated phenolic compounds from fresh ginger”, *Fitoterapia*, 83, 568–585, (2012).
- [145] Jager, A. K., Gauguin, B., et al., “Screening of plants used in Danish folk medicine to treat depression and anxiety for affinity to the serotonin transporter and inhibition of MAO-A”, *Journal of Ethnopharmacology*, 145, 822–825, (2013).
- [146] Ho, S., Chang, K. ve Chang, P., “Inhibition of neuroinflammation by cinnamon and its main components”, *Food Chemistry*, 138, 2275-2282, (2013).
- [147] Song, J., Sze, S. C., et al., "Anti-Parkinsonian drug discovery from herbal medicines: What have we got from neurotoxic models?", *Journal of Ethnopharmacology*, 139, 698-711, (2012).
- [148] Boldizsára, I., Füzfaib, Z. and Molnár-Perl, I., “Characterization of the endogenous enzymatic hydrolyses of *Petroselinum crispum* glycosides: Determined by chromatography upon their sugar and flavonoid product”, *Journal of Chromatography A*, 1293, 100–106, (2013).
- [149] Bhatia, A.L. and Jain, M., “*Spinacia oleracea* L. protects against gamma radiations: a study on glutathione and lipid peroxidation in mouse liver”, *Phytomedicine*, 11, 607–615, (2004).
- [150] http://tubives.com/index.php?sayfa=1&tax_id=7990, (Nisan 2014).