

Anadoluda Yetişen Dört *Centaurea* L. Türünün Antiaging Ve Antidiyabet Etkilerinin Belirlenmesi

Mehmet ÇAVUŞOĞLU¹, Mehmet AKDENİZ², İsmail YENER^{3*}, Hüseyin ALKAN⁴, Abduselam ERTAŞ³

¹Mardin Artuklu Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, 47100, Mardin, Türkiye

²Adli Tıp Kurumu, Diyarbakır Grup Başkanlığı, 21100, Diyarbakır, Türkiye,

³Dicle University, Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya ABD, 21280, Diyarbakır, Türkiye

⁴Dicle University, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya ABD, 21280, Diyarbakır, Türkiye

email: ismail.yener@dicle.edu.tr

DOI: 10.57244/dfbd.1391283

Geliş tarihi/Received:15/11/2023

Kabul tarihi/Accepted:05/06/2024

Özet

Centaurea L., Dünya çapında, özellikle Batı Asya ve Akdeniz bölgelerinde dağılım gösteren 600'den fazla türüyle Asteraceae familyasının dördüncü en büyük cinsi olup Türkiye'de 109'u endemik olmak üzere 179 türü bulunmaktadır. Bu çalışmada, Anadolu'dan dört *Centaurea* türünün antiaging ve antidiyabetik etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca *Centaurea lycopifolia*, *C. spectabilis*, *C. depressa*, ve *C. iberica* türlerinin GC-MS ile bazı triterpen içerikleri miktersal olarak belirlenmiştir. *C. lycopifolia* türünün aseton ekstresinde (4271.54±1.07 µg/g ekstre), *C. spectabilis* türünün aseton ekstresinde (2872.28±0.72 µg/g ekstre) ve etanol ekstresinde (3564.05±0.89 µg/g ekstre) α-amirin tespit edilmiştir. Antiaging açısından elastaz ve kollajenaz enzim inhibisyon yöntemlerinde *C. lycopifolia* aseton ekstresinin elastaz enzimine karşı iyi derecede (27.83±1.31, oleanolik asit: 43.80±0.76) inhibe edici aktivite göstermiştir. Antidiyabetik açısından değerlendirdiğimizde ise *C. depressa* türünün aseton ekstresinin 12.5, 50 ve 200 µg/mL konsantrasyonlarda α-glukozidazı çok yüksek seviyede (sırasıyla, % inhibisyon: 29.03±0.49, 45.87±1.06, 84.81±1.22, akarboz: 6.32±0.12, 18.20±0.13, 67.74±0.53) inhibisyon aktivitesi gösterdiği belirlenmiştir. *C. spectabilis* türünün etanol ekstresinin ise 400 µg/mL konsantrasyonda α-amilaz enzimine karşı yüksek seviyede (65.43±1.40, akarboz: 87.15±1.14) inhibisyon aktivitesi gösterdiği tespit edilmiştir. Sonuç olarak *C. lycopifolia* türünün antiaging potansiyeli nedeniyle kozmetik endüstrisinde, *C. depressa*, *C. iberica*, *C. lycopifolia* ve *C. spectabilis* türlerinin antidiyabetik potansiyelleri nedeniyle farmasötik alanda kullanılabilmesi için daha detaylı *in vitro* ve *in vivo* çalışmalara konu olması gerektiği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: *Centaurea*, GC-MS, α-amirin, enzim aktivite, antiaging, antidiyabetik

Determination of Antiaging and Antidiabetes Effects of Four *Centaurea* L. Species Growing in Anatolia

Abstract

Centaurea L. is the fourth largest genus of the Asteraceae family, with more than 600 species distributed worldwide, especially in Western Asia and the Mediterranean regions, and there are 179 species in Turkey, 109 of which are endemic. This study aims to determine the antiaging and antidiabetes effects of four *Centaurea* species from Anatolia. Additionally, some triterpene contents of *Centaurea lycopifolia*, *C. spectabilis*, *C. depressa*, and *C. iberica* species were determined by GC-MS. α-amyrin was detected in the acetone extract of *C. lycopifolia* species (4271.54±1.07 µg/g extract), in the acetone extract of *C. spectabilis* species (2872.28±0.72 µg/g extract) and in the ethanol extract (3564.05±0.89 µg/g extract). In terms of antiaging, elastase and collagenase methods; *C. lycopifolia* acetone extract exhibited good (27.83±1.31, oleanolic acid: 43.80±0.76) inhibitory activity against the elastase enzyme. When we evaluate it from an antidiabetic perspective, the acetone extract of the *C. depressa* has very high

levels of α -glucosidase at concentrations of 12.5, 50 and 200 $\mu\text{g/mL}$ (respectively, inhibition %, 29.03 \pm 0.49, 45.87 \pm 1.06, 84.81 \pm 1.22, acarbose: 6.32 \pm 0.12, 18.20 \pm 0.13, 67.74 \pm 0.53) was determined to show inhibition activity. It was determined that the ethanol extract of *C. spectabilis* species showed high level (65.43 \pm 1.40, acarbose: 87.15 \pm 1.14) inhibition activity against the α -amylase enzyme at a concentration of 400 $\mu\text{g/mL}$. As a result, in the cosmetic industry due to the antiaging potential of *C. lycopifolia* species, it is thought that *C. depressa*, *C. iberica*, *C. lycopifolia* and *C. spectabilis* species should be subject to more detailed *in vitro* and *in vivo* studies in order to be used in the pharmaceutical field due to their antidiabetic potential.

Keywords: *Centaurea*, GC-MS, α -amyrin, enzyme activity, antiaging, antidiabetic

Giriş

Tıbbi ve aromatik bitkiler, çok eski zamanlardan günümüze kadar insanlar tarafından hastalıkları tedavi edici olarak kullanılmalarından dolayı önemli bir rol oynamaktadırlar (Inoue ve ark. 2017). Tarihi açıdan incelendiğinde eski çağlardan (M.Ö 50000-7000) günümüze kadar bitkilerden çok çeşitli amaçlarla faydalandığı görülebilmektedir. Tıbbi ve aromatik bitkiler gıda, ilaç ve ticari olarak kullanıldığı bilinmektedir. Bundan dolayı insan ve bitki arasında güçlü bir bağ olduğu görülmektedir (Koçyiğit, 2005). Tıbbi ve aromatik bitkilerin kullanımı çok eski yıllara dayanmakla beraber Asurlular, Babiller, Eski Mısır ve Yunan uygarlıkları dönemlerinde insanoğlu tarafından ilaç, gıda, baharat, çay, meşrubat, boya, kozmetik ve reçine gibi çok çeşitli alanlarda kullandıkları görülmektedir (Oğan ve Cömert 2017).

Asteraceae, yaklaşık 1600 cins ve 23.000'den fazla türden oluşan en büyük çiçekli bitki ailelerinden biridir (Bohm ve Stuessy 2001). Asteraceae familyası ayçiçeği ailesi olarak da bilinmektedir. Asteraceae familyasına ait bitki türleri genellikle tedavi edici etkisinin olduğu rapor edilmiştir ve bu özelliğinden dolayı geleneksel tıpta uzun bir geçmişe sahiptir. Familyanın bazı türlerinin yenilenebilir olması ve tıbbi etkisinden dolayı 3000 yıldan beridir yetiştiriciliği yapılmaktadır. Asteraceae familyası, Antartika hariç, Dünya çapında çeşitli ekolojik habitatlarda yaygın olarak bulunmakla beraber, orman habitatlarında, yüksek rakımlı otlaklarda ve hatta kentsel yeşil alanlarda yetişebilmektedir. Ancak tropikal bölgelerde çok daha az yaygındırlar. Asteraceae familyasının birçok türü, antiinflamatuvar, antimikrobiyal, antioksidan ve hepatoprotektif gibi aktiviteler göstermektedir (Rolnik ve Olas 2021).

Centaurea L. Dünya çapında, özellikle Batı Asya ve Akdeniz bölgelerinde dağılım gösteren 600'den fazla türüyle Asteraceae familyasının dördüncü en büyük cinsi olup Türkiye'de 109'u endemik olmak üzere 179 yerli türü bulunmaktadır (Reda ve ark. 2021; Yaylı ve ark. 2005). *Centaurea* cinsinin Türkçe isimlendirmesine bakıldığında, peygamber çiçeği, zerdali diken, çoban kaldıran, timur diken gibi isimlerle bilinmektedir. *Centaurea* cinsine ait olan bazı türler *Centaurea lycopifolia* Boiss. & Kotschy, *Centaurea spectabilis* (Fisch. & C.A.Mey.) Sch.Bip (synm: *Stizolophus balsamita*), *C. depressa* Bieb. (Synm: *Cyanus depressus*) ve *C. iberica* Trevir. & Spreng. olarak sıralanabilir (Boğa ve ark. 2016; Bona, 2013).

Dünya'da çeşitli *Centaurea* türleri geleneksel halk tıbbında çok değişik alanlarda kullanılmaktadır Bu alanlar, antidiyabetik, antidiyaretik, antiromatizmal, antiinflamatuvar, kolagog, koleretik, sindirim, mide, idrar söktürücü, menstrüel, hipotansif, ateş düşürücü, sitotoksik ve antibakteriyel özellikler olarak sıralanabilir (Arif ve ark. 2014; Yaglioglu ve ark. 2014; Khammar ve Djeddi 2012; Gürkan ve ark. 1998; Orallo ve ark. 1998; Farrag ve ark. 1993). Mısır'ın halk hekimliğinde *Centaurea* türleri ishal önleyici, enerji verici ve göğüs sıkışmasının rahatlatılması gibi hastalıkların

tedavisinde kullanılmış ayrıca ateş düşürücü, kabızlığı tedavi edici, balgam söktürücü ve antipiretik ajan olarak kullanılmıştır (Arif ve ark. 2014). Mısır'da, *C. alexandrina*, türünün çiçekli dal ekstrelerinin, anti hiperglisemi (Senosy ve ark. 2018), antibakteriyel ve antidiyabetik ajan olarak kullanıldığı bildirilmiştir (Soumyanath, 2005). *C. calcitrapa* türünün Kuzey Afrika'da halk tıbbında yaygın olarak kullanıldığı; özellikle iştah açıcı, ateş düşürücü, aralıklı ateş düşürücü ve göz hastalıklarının tedavisinde kullanıldığı, Ayrıca türün kök ve meyvelerinin idrar söktürücü özelliğe sahip olduğu ve tohumlarının böbrek taşlarının tedavisinde kullanıldığı rapor edilmiştir (Boulos ve Gohary, 1983). Suriye'de türün tohum ve köklerinin iştah açıcı özelliği ve ishal önleyici etkisi nedeniyle kullanılmaktadır (Alachkar ve ark. 2018). Türkiye'de bu bitki türünün infüzyonu ateş düşürücü etkisinden dolayı ateş oluşması durumlarında tedavi amacıyla kullanılmaktadır (Zater ve ark. 2016). *C. calcitrapa* L. türünün infüzyonu, ateş düşürücü olarak kullanılmasının yanı sıra müshil ve iştah açıcı etkisinin olduğu bildirilmiştir (Reda ve ark. 2021; Baytop, 1999). *Centaurea* türlerinde yapılan incelemeler sonucunda seskiterpenler (Khammar ve Djeddi 2012; Karamenderes ve ark. 2006), gibi sekonder metabolitlerin yanı sıra lignanlar (Shoeb ve ark. 2006; Middleton ve ark. 2003) ve flavonoidler (Khammar ve Djeddi 2012) bulunmaktadır. Ayrıca bunların glikozitleri, indol alkaloidleri (Sarker ve ark. 2001), monoterpenler (Karamenderes ve ark. 2008), triterpenler (Öksüz ve Serin 1997), ditiyofenler (Tesevic ve ark. 2003), steroidal glikozitler (Sarker ve ark. 1998) ve antosiyanin bileşenler (Takeda ve ark. 2005) içerdikleri bildirilmiştir (Tan ve ark. 2008). *Centaurea* türlerinin özellikle flavonoidler (Shoeb ve ark. 2006; Flamini ve ark. 2001) ve seskiterpen laktonlar bakımından zengin oldukları bilinmektedir (Yaylı ve ark. 2005).

Literatür çalışmalarında ursolik ve oleanolik asitlerin tıbbi açıdan birçok alanda etkisinin olduğu tespit edilmiştir. Bu alanlar; anti-enflamatuvar, anti-tümöral, anti-hiperlipidemik, antioksidan, antimikrobiyal, antidiyabetik, anti-ülser, hipoglisemik ve anti-aging şeklinde sıralanabilir (Souto ve ark. 2020; Katashima ve ark. 2017; Liu, 1995). Çalışmalar oleanolik ve ursolik asidin, cildin yapısında bulunan elastaz enzimini inhibe ederek cildin elastik yapısının bozulmasını ve cildin yaşlanmasını geciktirdiğini göstermişlerdir (Silva ve ark. 2019). Ursolik ve oleanolik asitler, anti-aging etki göstermesi nedeniyle özellikle farmasötik alanda kozmetik ürünlerin hazırlanmasında kullanılan triterpenoidlerdir (Souto ve ark. 2020). Ayrıca bu iki bileşiğin antidiyabetik özelliğe sahip oldukları ve yara iyileşmesi üzerinde etkili oldukları bilinmektedir (Çavuşoğlu ve ark. 2023; Pordanjani ve ark. 2023; Alam ve ark. 2021). Bu anlamda bu iki triterpenoid bileşik ile ilgili literatürde farklı cinslerdeki türlerle ilgili kimyasal içerik ve biyolojik aktivite anlamında çok sayıda çalışma bulunmaktadır (Yigitkan ve ark. 2022a; Yigitkan ve ark. 2022b; Karatas ve ark. 2022; Kandemir ve ark. 2022; Ullah ve ark. 2022; Akdeniz ve ark. 2022; Ertas ve ark. 2021a; Yaris ve ark. 2021; Ertas ve ark. 2021b; Yener ve ark. 2020; Ertas ve Yener 2020; Ertas ve ark. 2018). Literatürde *Centaurea* türlerinin antidiyabetik etkileri olduğu ile ilgili çalışmalar mevcuttur. (Fattaheian-Dehkordi ve ark., 2021). Sonuç olarak *Centaurea* cinsine ait birçok türün antidiyabetik ve dolaylı olarak yara iyileştirme etki potansiyellerinin olduğu rapor edilmiştir (Fattaheian-Dehkordi ve ark., 2021).

Centaurea cinsine ait *Centaurea lycopifolia*, *C. spectabilis*, *C. depressa* ve *C. iberica* türlerinin antiaging ve dolaylı olarak antiaging etki ile ilişkili (yara iyileştirme) olduğu bilinen antidiyabetik etkilerinin belirlenmesi için literatür taramasında çalışma olmaması bu çalışmayı yapmaya yöneltmiştir. Bundan dolayı bu çalışmada kullanılan *Centaurea* türlerinin GC-MS ile triterpenoid olan ursolik ve oleanolik asitlerin miktarsal tayinleri yapılmıştır. Ayrıca antiaging etkilerini belirlemek için bu türlerin elastaz ve

kollajenaz enzim inhibisyon aktiviteleri, antidiyabetik etkilerini belirlemek için ise α -glukozidaz ve α -amilaz enzim inhibisyon aktiviteleri belirlenmiştir.

Materyal ve Metot

Bitkisel Materyal

Centaurea lycopifolia, *C. spectabilis* (*C. balsamita*), *C. depressa* ve *C. iberica* türleri Türkiye'nin Güneydoğu'sundan (Sırasıyla, Kahramanmaraş, Diyarbakır, Malatya ve Diyarbakır) Temmuz 2012 yılında çiçeklenme döneminde Dr. Abduselam Ertaş tarafından toplanmış ve Dr. Y. Yeşil tarafından teşhis edilmiştir. Teşhis edilen türlerin herbaryum kayıtları İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumuna (*C. lycopifolia* ISTE 97138, *C. spectabilis* (*C. balsamita*) ISTE 97140, *C. depressa* ISTE 97664, *C. iberica* ISTE 98061) kayıt altına alınmıştır.

Ekstraksiyon yöntemi

Çalışılan türlerin ekstraksiyon işlemi yapılmadan önce laboratuvara getirilip gölgede kurutulmuştur. Kuruyan türler homojen hale getirmek için öğütülmüş ve 10 g tartılmıştır. Daha sonra aseton (50 mL) ve etanol (50 mL) çözücülerini kullanılarak maserasyon tekniği ile türlerin ekstraktları hazırlanmıştır. Hazırlanan ekstraktlar analiz zamanına kadar +4 °C'de dolapta muhafaza edilmiştir. Türlerin hazırlanan aseton ve etanol ekstraktlarından 4000 µg/mL konsantrasyonunda stok çözeltiler hazırlanarak enzim inhibisyon aktiviteleri ve triterpenoid bileşiklerin içeriklerinin belirlenmesinde gerekli seyreltmeler yapılarak kullanılmıştır (Akdeniz ve ark. 2021).

GC-MS ile triterpenoid içerik analizi

Türlerin hem aseton hem de etanol ekstraktlarının uçucu olmayan bu terpenoid (α -amirin, moronik, oleanonik, oleanolik, betulinik, ursolik ve ursonik asitler) bileşiklerin uçucu hale getirmek için %1 trimetilklorosilan içeren N,O-bis (trimetilsilil) trifloroasetamid (BSTFA) ile türevlendirme işlemi gerçekleştirilmiş ve daha sonra bu bileşiklerin miktarsal tayinleri için Agilent marka 7890A model GC-FID ile 5977B model kütle spektrometresi (MS) tekniği kullanılarak yapılmıştır. Örnek ve standart maddeler aynı şekilde çalışılmıştır. Öncelikle cam şişeye 100 µL numune/standart solüsyon alınmış ve çözücü kuruyuncaya kadar azot gazı altında buharlaştırılmıştır. Daha sonra çözücüsü uçurulan numunelere 100 µL BSTFA+TMCS (99: 1) eklenmiştir. Türevlendirme işlemi optimize etmek için numuneler farklı sıcaklıklar (25°C, 40°C, 50°C, 60°C, 70°C, 80°C, 90°C, 100°C ve 110°C) ve farklı zaman dilimlerinde (5 dk, 10 dk, 15 dk, 20 dk, 30 dk, 45 dk, 60 dk, 90 dk, 120 dk, 180 dk ve 24 saat) hazırlanmıştır. En uygun sıcaklık (70°C) ve zaman aralığı (120 dk) olarak belirlenmiştir. Kromatografik ayırım apolar HP-5MS kolonu (30m x 0,25mm x 0.25 µm film kalınlığı) ile yapılmıştır. En iyi kromatografik ayırım için; GC fırın sıcaklığı 200°C'den başlanarak, 300°C'ye 10°C/dk. hızla çıkarılmış ve bu sıcaklıkta (300°C) 15 dk. sabit tutulmuştur. Daha sonra 5°C/dk. hızla sıcaklık 310°C'ye çıkarılmış ve bu sıcaklıkta da 2 dk. sabit tutulmuştur. Taşıyıcı gaz olarak sabit akışta helyum gazı (0.8mL/dk.) kullanılmıştır. Enjeksiyon bloğu ve transfer line sıcaklıkları 300°C'ye ayarlanmıştır. Enjeksiyonlar splitless modunda yapılmış ve enjeksiyon hacmi 2,0 µL alınmıştır. Kütle spektrometresi (EI/MS) 70eV iyonizasyon enerjisine ayarlanmıştır. İyon kaynağının sıcaklığı 230°C'ye ayarlanmıştır. Kütle spektrometresi (MS) verileri tam tarama modunda ve tarama aralığı m/z 50-650 atomik kütle birimine (amu) ayarlanarak elde edilmiştir (Akdeniz ve ark. 2024; Çavuşoğlu ve ark. 2023; Yigitkan ve ark. 2022b;

Bakir ve ark. 2020). Numunelerdeki bileşiklerin tanımlanması, bunların alıkonma süreleri ve kütle spektrumları, kütüphanedeki bileşiklerin alıkonma süreleri ve kütle spektrumları ile karşılaştırılarak yapılmıştır. Kantitatif analiz için iki veya üç yüksek yoğunluklu fragman iyonu kullanılmıştır (Akdeniz ve ark. 2024).

Triterpenoid içeriklere ait miktarsal sonuçlar Akdeniz ve ark. 2024 tarafından yayınlanan makalede valide edilen metod ile çalışılmış ve yine aynı makalede, kullanılan standartlara (moronik, α -amirin, oleanonik, oleanolik, betulinik, ursolik ve ursonik asit) ait detaylı bilgiler verilmiştir. İlgili makale yayınımıza referans olarak eklenmiştir. Çalışmada GC-FID ile kromatografik ayırım gerçekleştirildikten sonra numuneler MS dedektörde analiz edilmiştir. Aynı zamanda referans olarak saf standart maddeler kullanılmış ve bu standartların kalibrasyon grafikleri ile karşılaştırma yapılarak analizler yapılmıştır. Numuneler ve standartlar eş zamanlı çalışılmıştır.

Enzim Aktiviteleri

Antiaging ve antidiyabetik aktiviteleri

Çalışılan türlerinin antiaging etkilerini belirlemek için elastaz (Kraunsoe ve ark. 1996), kollajenaz (Thiring ve ark. 2009), antiadiyabetik etkilerini belirlemek için ise α -glukozidaz ve α -amilaz (Lazarova ve ark. 2015) enzim inhibisyon aktivite yöntemleri ile belirlenmiştir (Çavuşoğlu ve ark. 2023; Yigitkan ve ark. 2021).

Bulgular

GC-MS ile triterpenoid içeriği

Centaurea türlerin tritepen içerikleri Dicle Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde Agilent 5977B model kütle spektrometrisi (MS) cihazı ile kombine edilen Agilent marka 7890A Model GC-MS/FID gaz kromatografisi ile belirlenmiştir. Özellikle doğal ürünlerde yaygın olarak görülen α -amirin, moronik, oleanonik, oleanolik, betulinik, ursolik ve ursonik asit triterpenoid bileşiklerinin kantitatif analizi için türlerin ekstraları GC-MS ile içerik analizleri yapılmıştır (Çizelge 1).

Çizelge 1. *Centaurea* türlerin GC-MS ile triterpenoid bileşik içerikleri

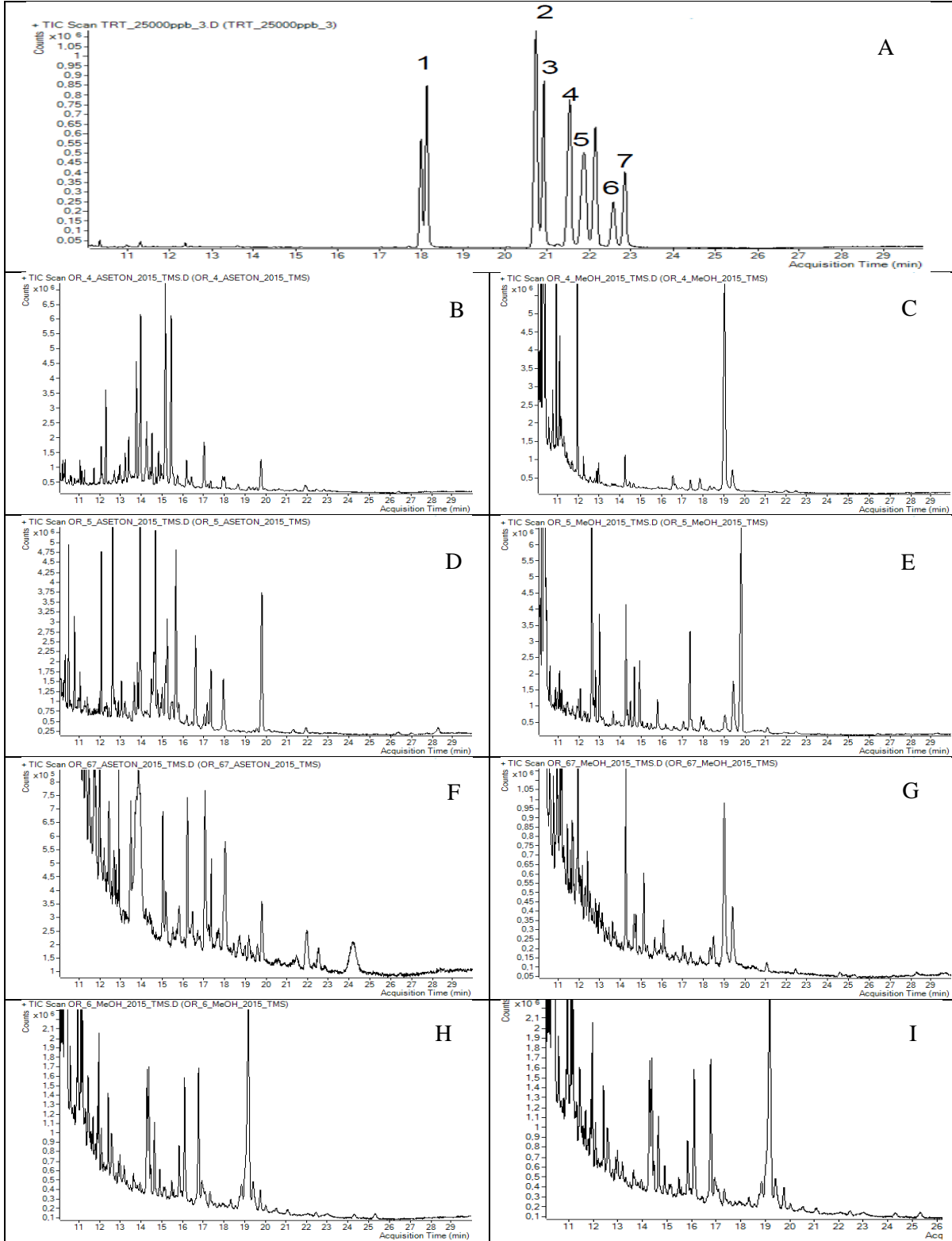
Bileşikler	RT ^a	Ana iyon- <i>m/z</i> (%yoğunluk) ^b	%RSD ^c	<i>C. lycopifolia</i> ($\mu\text{g/g}$ ekstre)		<i>C. spectabilis</i> ($\mu\text{g/g}$ ekstre)	
				Aseton	Etanol	Aseton	Etanol
α -Amirin	17.99	498 (2.5)	0.025	4271.54 \pm 1.07	ND	2872.28 \pm 0.72	3564.05 \pm 0.89
Moronik Asit	20.71	527 (21.1)	0.029	ND	ND	ND	ND
Oleanonik Asit	20.96	527 (12.3)	0.023	ND	ND	ND	ND
Oleanolik Asit	21.55	601 (2.3)	0.026	ND	ND	ND	ND
Betulinik Asit	21.90	601 (4.9)	0.019	ND	ND	ND	ND
Ursolik Asit	22.55	601 (2.3)	0.015	ND	ND	ND	ND
Ursonik Asit	22.91	527 (9.5)	0.028	ND	ND	ND	ND

^aRT: Alıkonma zamanı

^bAna iyon (*m/z*): Standart bileşiklerin moleküler iyonları (*m/z*)

^cRSD: Bağlı standart sapma, ND: Tespit edilemedi

C. depressa ve *C. ibricea* türlerinin hem aseton hem de etanol ekstralarında bu terpenoid bileşikler tayin sınırının altında kaldığından miktarsal tayini yapılamamıştır.



Şekil 1. GC-MS kromatogramları, A: GC-MS metodundaki standartlara ait TIC kromatogram, 1: α -amirin, 2: Moronik asit 3: Oleanonik asit 4: Oleanolik asit, 5: Betulinik asit, 6: Ursolik asit, 7: Ursonik asit, B ve C: *Centaurea lycopifolia* aseton ve etanol ekstralarının GC-MS kromatogramı D ve E: *C. spectabilis* aseton ve etanol ekstralarının GC-MS kromatogramı F ve G: *C. depressa* aseton ve etanol ekstralarının GC-MS kromatogramı H ve I: *C. iberica* aseton ve etanol ekstralarının GC-MS kromatogramı

Çalışılan *C. lycopifolia* türünün aseton ekstresi ile *C. spectabilis* türünün hem aseton hem de etanol ekstraları içinde sadece α -amirin (sırasıyla; 4271.54 ± 1.07 ,

2872.28±0.72, 3564.05±0.89 µg/g ekstre) tespit edilmiştir. Çalışılan türlerin hem aseton hemde etanol ekstralarında diğer terpenoid bileşenlerin tayin sınırının altında kaldığından tespit edilememiştir. Çalışılan türlerin aseton ve etanol ekstralarına ait GC-MS toplam iyon kromatogramları şekil 1’de verilmiştir. Literatürde *Centaurea* türlerinin triterpene içeriği ile ilgili miktarsal bir çalışma bulunmamaktadır. Fakat farklı türlerin triterpene içeriği ile ilgili çalışmalar mevcuttur (Akdeniz ve ark. 2024; Yiğitkan ve ark. 2022b; Yiğitkan ve ark. 2021). Bu çalışmalardan bir tanesi Yiğitkan ve ark. (2022b) tarafından yapılmış ve çalışmada *Thymus pubescens* (Boiss. & Kotschy ex Celak) türünün köklerini ve toprak üstü kısımlarını GC-MS ile triterpen bileşik içerikleri açısından incelemişlerdir. Çalışılan türün kök kısmında α -amirin, oleanolik, betulinik ve ursolik asitin (sırasıyla, 419.56; 14735.70; 1509.79 ve 12085.24 µg/g ekstre) bulunduğu, türün toprak üstü kısmının etanol ekstresinde oleanolik ve ursolik asit (92785.96 ve 63373.32 µg/g ekstre) tespit edildiği rapor edilmiştir. Akdeniz ve ark. (2024) tarafından yapılan çalışmada *Thymus brachychilus* (Jalas) türünün kök ve toprak üstü kısımlarının etanol ekstralarında moronik, α -amirin, oleanolik, oleanolik, betulinik, ursolik ve ursonik asit bileşikleri miktarsal tayinleri yapmışlardır. Sonuçlara göre türün kök ve toprak üstü kısımlarından sırasıyla oleanolik asit (7089.57; 52715.27 µg/g ekstre), betulinik asit (4277.44; 1081.60 µg/g ekstre) ve ursolik asit (17858.25; 152374.35 µg/g ekstre) olarak tespit etmişlerdir.

Enzim inhibisyon aktiviteleri

Antiaging test sonuçlarına bakıldığında; *C. lycopifolia* aseton ekstresinin elastaz enzim inhibisyonuna karşı iyi seviyede (% inhibisyon: 27.83±1.31, oleanolik asit: 43.80±0.76) aktivite gösterdiği fakat *C. spectabilis* türünün hem aseton hem etanol ekstralarının, *C. depressa* türünün aseton ekstresi ve *C. iberica* türünün etanol ekstresinin elastaz enzim inhibisyonuna karşı orta seviyede (sırasıyla; % inhibisyon: 8.47±0.13, 7.13±0.07, 14.09±0.31, 16.33±0.51) aktivite sergiledikleri belirlenmiştir. Diğer türlerin elastaz enzim inhibisyonuna karşı aktivite göstermediği tespit edilmiştir. *C. lycopifolia* türünün etanol ekstresi, *C. spectabilis* ve *C. depressa* türlerinin hem aseton hem de etanol ekstraları ile *C. iberica* türünün etanol ekstresinin kollajenaz enzim inhibisyonuna karşı düşük seviyede (sırasıyla, % inhibisyon: 10.55±0.21, 6.48±0.16, 14.55±0.14, 8.90±0.16, 2.02±0.03 ve 17.63±0.18, epikateşin gallat: 84.08±0.49) aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Çizelge 2).

Çizelge 2. *Centaurea* türlerin antiaging enzim inhibisyon aktiviteleri^a

Tür isimleri	Çözücü	Elastaz 100 µg/mL (% inhibisyon)	Kollajenaz 100 µg/mL (% inhibisyon)
<i>C. lycopifolia</i>	Aseton	27.83±1.31	AD
	Etanol	AD	10.55±0.21
<i>C. spectabilis</i>	Aseton	8.47±0.13	6.48±0.16
	Etanol	7.13±0.07	14.55±0.14
<i>C. depressa</i>	Aseton	14.09±0.31	8.90±0.16
	Etanol	AD	2.02±0.03
<i>C. iberica</i>	Aseton	AD	AD
	Etanol	16.33±0.51	17.63±0.18
Oleanolik asit ^b		43.80±0.76	-
Epikateşin gallat ^b		-	84.08±0.49

^aDeğerler, 3 paralel ölçümün ortalamaları ve standart sapmaları olarak verilmiştir;

^bStandart maddeler; AD: Akif değil, Örnekler ve standartlar aynı konsantrasyonda denenmiştir.

Antidiyabetik enzim inhibisyon sonuçları değerlendirildiğinde ise *C. depressa* türünün aseton ekstresinin 12.5, 50 ve 200 µg/mL konsantrasyonlarda α-glukozidaz enzim inhibisyonuna karşı yüksek seviyede (sırasıyla, % inhibisyon: 29.03±0.49; 45.87±1.06; 84.81±1.22, akarboz: 6.32±0.12; 18.20±0.13; 67.74±0.53) aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. *C. depressa* türünün etanol ekstresi ile *C. spectabilis* türünün aseton ekstresinin 50 µg/mL konsantrasyonlarda, *C. lycopifolia* türünün aseton ekstresinin 12.5 ve 50 µg/mL konsantrasyonlarda α-glukozidaz enzim inhibisyonuna karşı yüksek düzeyde, *C. lycopifolia* türünün aseton ekstresinin 200 µg/mL konsantrasyonda ve *C. iberica* türünün etanol ekstresinin 200 µg/mL konsantrasyonda ise orta düzeyde inhibisyon aktivitesi sergilediği tespit edilmiştir. *C. spectabilis* türünün etanol ekstresinin 400 µg/mL konsantrasyonda α-amilaz enzimine karşı yüksek düzeyde (% inhibisyon: 65.43±1.40, akarboz: 87.15±1.14) inhibisyon aktivitesi gösterdiği, diğer türlerin hem etanol hem de aseton ekstrelerinin 400 µg/mL konsantrasyonda α-amilaz enzim inhibisyonu aktivitesinde aktif oldukları fakat orta ve düşük düzeyde inhibisyon aktivitesi gösterdikleri belirlenmiştir (Çizelge 3).

Çizelge 3. *Centaurea* türlerin antidiyabetik enzim inhibisyon aktiviteleri^a

Tür isimleri	Çözücü	α-Glukozidaz (% inhibisyon)		
		12,5 µg/mL	50 µg/mL	200 µg/mL
<i>C. lycopifolia</i>	Aseton	14.55±0.14	21.73±0.19	28.76±0.23
	Etanol	AD	AD	AD
<i>C. spectabilis</i>	Aseton	AD	22.49±0.42	33.33±0.15
	Etanol	7.47±0.40	9.72±0.27	11.49±0.54
<i>C. depressa</i>	Aseton	29.03±0.49	45.87±1.06	84.81±1.22
	Etanol	AD	24.01±0.56	24.72±0.67
<i>C. iberica</i>	Aseton	AD	4.23±0.02	7.24±0.03
	Etanol	AD	2.16±0.51	14.16±0.75
Akarboz ^b		6.32±0.12	18.20±0.13	67.74±0.53
Tür isimleri	Çözücü türü	α-Amilaz (% inhibisyon)		
		25 µg/mL	100 µg/mL	400 µg/mL
<i>C. lycopifolia</i>	Aseton	1.42±0.09	1.61±0.17	14.55±0.14
	Etanol	1.35±0.01	3.75±0.27	4.80±0.68
<i>C. spectabilis</i>	Aseton	AD	AD	12.97±0.85
	Etanol	3.95±0.17	4.07±0.34	65.43±1.40
<i>C. depressa</i>	Aseton	3.85±0.36	7.87±1.05	13.51±0.71
	Etanol	AD	0.34±0.09	12.86±0.43
<i>C. iberica</i>	Aseton	AD	2.45±0.01	6.23±0.03
	Etanol	1.62±0.04	4.17±0.21	15.13±0.25
Akarboz ^b		6.26±0.13	27.86±0.64	87.15±1.14

^aDeğerler, 3 paralel ölçümün ortalamaları ve standart sapmaları olarak verilmiştir;

^bStandart maddeler; AD: Akif değil, Örnekler ve standartlar aynı konsantrasyonda denlenmiştir.

Zengin ve ark. (2016) tarafından yapılan çalışmada sekiz *Centaurea* türünün iki farklı ekstresinin (kloroform ve etil asetat) α-amilaz ve α-glukozidaz enzim inhibisyon potansiyelleri belirlenmiştir. *C. depressa* α-amilaz ve α-glukozidaz enzim inhibisyonları (% inhibisyon: 43.97±0.92; 53.45±1.98) olarak tespit etmişlerdir. Fattaheian-Dehkordi ve ark. (2021) tarafından yapılan bir çalışmada birçok *Centaurea* cinsine ait türlerin α-

amilaz ve α -glukozidaz enzim inhibisyon aktiviteleri ile ilgili çalışmalar yapmışlardır. Bu literatürdeki çalışmalara bakıldığında bu çalışmaya paralel olarak *Centaurea* cinsine ait birçok türün antidiyabetik etkiye sahip olduğu rapor edilmiştir.

Sonuçlar

GC-MS tekniği ile yapılan triterpenoid bileşiklerinin miktersal sonuçlarına bakıldığında; *C. lycopifolia* türünün aseton ekstresi ile *C. spectabilis* türünün hem aseton hem de etanol ekstrelerinde sadece α -amirin (sırasıyla; 4271.54 ± 1.07 , 2872.28 ± 0.72 , 3564.05 ± 0.89 $\mu\text{g/g}$ ekstre) olarak tespit edilmiştir. Diğer bileşenlerin ise türlerin hem aseton hem de etanol ekstrelerinde tespit edilmediği veya tayin sınırının altında kaldığından tespit edilememiştir. Bu yüzden türlerin tespit edilen biyolojik aktivitelerinin triterpenlerden çok içerdikleri diğer diterpen ve fenolik bileşikler gibi sınıflardan kaynaklandığı söylenebilir.

Bu çalışmada, *C. lycopifolia*, *C. spectabilis*, *C. depressa* ve *C. iberica*, türlerinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan aseton ve etanol ekstrelerinin antiaging (elastaz ve kollajenaz enzim inhibisyon aktiviteleri) ve antidiyabetik (α -glukozidaz ve α -amilaz enzim inhibisyon aktiviteleri) etkileri *in vitro* olarak belirlenmiştir. Sonuçlar antiaging açısından değerlendirildiğinde elastaz ve kollajenaz enzim inhibisyonlarında; *C. lycopifolia* türünün aseton ekstresinin diğer ekstrele göre daha yüksek elastaz enzim (% inhibisyon: 27.83 ± 1.31) inhibisyonu gösterdiği, *C. iberica* türünün etanol ekstresinin diğer ekstrele göre daha iyi kollajenaz enzim (% inhibisyon: 17.63 ± 0.18) inhibisyon etkisi gösterdiği tespit edilmiştir. Sonuçlar antidiyabetik yönden değerlendirildiğinde α -glukozidaz ve α -amilaz enzim inhibisyonunda; *C. lycopifolia* türünün etanol ekstresi dışındaki tüm ekstrelerin α -glukozidaz enzim inhibisyon testinde aktif olduğu, çalışılan tüm ekstrelerin α -amilaz enzim inhibisyon testinde aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir. *C. depressa* türünün aseton ekstresinin 12,5 $\mu\text{g/mL}$, 50 $\mu\text{g/mL}$ ve 200 $\mu\text{g/mL}$ farklı konsantrasyonlarda türün daha iyi seviyede (% inhibisyon: 29.03 ± 0.49 , 45.87 ± 1.06 ve 84.81 ± 1.22) α -glukozidaz enzim inhibisyon aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. *C. spectabilis* türünün etanol ekstresinin 400 $\mu\text{g/mL}$ konsantrasyonunda diğer ekstrelerden daha iyi (% inhibisyon 65.43 ± 1.40) α -amilaz enzim inhibisyon aktivitesi gösterdiği belirlenmiştir.

Genel olarak çalışılan enzim inhibisyon sonuçlarına bakıldığında; *C. lycopifolia* aseton ekstresinin elastaz enzim inhibisyonuna karşı yüksek seviyede aktivite sergilediği tespit edilmiştir. Antidiyabetik test yönünden ise üç farklı konsantrasyonda çalışılan *Centaurea* türlerinin hem aseton hemde etanol ekstrelerinin antidiyabetik potansiyellerinin olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç olarak *C. lycopifolia* türünün antiaging potansiyeli nedeniyle kozmetik endüstrisinde, *C. depressa*, *C. iberica*, *C. lycopifolia* ve *C. spectabilis* türlerinin antidiyabetik potansiyelleri nedeniyle farmasötik alanda kullanılabilmesi için daha detaylı *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarla desteklenmesi gerektiği düşünülmektedir.

Teşekkür

Yazarlar bu çalışmada örnek materyallerini teşhis eden Dr.Yeter Yeşil'e (İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farnasötik Botanik ABD) ve Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi Koordinatörlüğü'ne (Proje Numarası: ECZACILIK.22.001, 2022) teşekkür etmektedirler.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, bu makale içeriğinde herhangi bir çıkar çatışması olmadığını bildirmektedirler.

Etik Beyanı

Bu çalışmada, yazarlar “Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi” kapsamındaki tüm kurallara uyduklarını, ilgili yönergenin “Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiğine Aykırı Eylemler” olarak belirtilen başlık altındaki eylemlerden hiçbirini gerçekleştirmediklerini taahhüt ederler.

Yazarların Katkıları

Yazar 1 ve 3: Ekstraksiyon, enzim aktiviteleri ve yayın yazım çalışmaları, **Yazar 2:** GC-MS ile içerik analizleri, **Yazar 4 ve 5:** Kavramsallaştırma ve düzenleme, metodolojinin geliştirilmesi veya tasarlanması, denetim, veri yorumlama.

Kaynaklar

- Akdeniz, M., Yener, İ., Dincel, D., Fırat, M., Karataş Değirmenci, D., Ertaş, A. (2022). Determination of fingerprints contents of different extracts and parts of six endemic *Salvia* taxa by GC–MS: Source species for valuable compounds with drug or drug potential. *Biomedical Chromatography*, 36, e5263. doi.org/10.1002/bmc.5263
- Akdeniz, M., Yener, İ., Yılmaz, M.A., Kandemir, S.İ., Tekin, F., Ertaş, A. (2021). A potential species for cosmetic and pharmaceutical industries: Insight to chemical and biological investigation of naturally grown and cultivated *Salvia multicaulis* Vahl. *Industrial Crops and Products*, 168, 113566. [doi: 10.1016/j.indcrop.2021.113566](https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2021.113566)
- Akdeniz, M., Yigitkan, S., Yılmaz, M.A., Yener, İ., Varhan-Oral, E., Fırat, M., Orhan, I.E., Kolak, U., Ertaş, A. (2024). A Comprehensive study on chemical and biological investigation of *Thymus brachyphilus* Jalas: A Rich source of ursolic and oleanolic acids. *Analytical Letters*, [doi: 10.1080/00032719.2023.2300737](https://doi.org/10.1080/00032719.2023.2300737)
- Alachkar, A., Jaddouh, A., Elsheikh, M.S., Bilia, A.R., Vincieri, F.F. (2018). Traditional medicine in Syria: Folk medicine in Aleppo Governorate. *Natural Product Communications*, 6, 79-84. [doi: 10.1177/1934578X1100600119](https://doi.org/10.1177/1934578X1100600119)
- Alam, M., Ali, S., Ahmed, S., Elsbali, A.M., Adnan, M., Islam, A., Hassan, M.I., Yadav, D.K. (2021). Therapeutic potential of ursolic acid in cancer and diabetic neuropathy diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 22, 12162. [doi: 10.3390/ijms222212162](https://doi.org/10.3390/ijms222212162)
- Arif, R., Küpeli, E., Ergun, F. (2004). The biological activity of *Centaurea* L. species. *Gazi University Journal of Science*, 17, 149-164.
- Bakir, D., Akdeniz, M., Ertaş, A., Yılmaz, M.A., Yener, İ., Fırat, M., Kolak, U. (2020). A GC-MS method validation for quantitative investigation of some chemical markers in *Salvia hypargeia* Fisch. & C.A. Mey. of Turkey: enzyme inhibitory potential of ferruginol. *Journal of Food Biochemistry*, 44, e13350. [doi: 10.1111/jfbc.13350](https://doi.org/10.1111/jfbc.13350)
- Baytop, T. (1999). Therapy with medicinal plants in Turkey (Past and Present). 2nd ed.; *Istanbul University Press: Istanbul, Turkey*, 316.
- Boğa, M., Alkan, H., Ertaş, A., Oral, E.V., Yılmaz, M. A., Yeşil, Y., Gören, A.C., Temel, H., & Kolak, U. (2016). Phytochemical profile and some biological

- activities of three *Centaurea* species from Turkey. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 15, 1865-1875. doi:10.4314/tjpr.v15i9.8
- Bohm, B.A., Stuessy, T.F. (2001). Flavonoids of the sunflower family (Asteraceae). *Springer Science and Business Media*, Austria.
- Bona, M. (2013). An overview to *Centaurea* s.l. (Asteraceae) based on herbarium specimens of iste. *Journal of Faculty of Pharmacy of Istanbul University*, 43, 121-137.
- Boulos, L., Gohary, M. (1983). Medicinal plants of North Africa. *Algonac, Michigan, Reference Publications*, USA.
- Çavuşoğlu, M., Alkan, H., Yener, İ., Akdeniz, M., Ertas, A. (2023). Determination of antiaging and antidiabetes effects of *Astragalus leporinus* Boiss. Var. *hirsutus* (Post) Chamberlain, *A. distinctissimus* Eig and *A. Schizopterus* Boiss. three endemic species growing in Anatolia. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 3, 36-44. doi.org/10.25135/rfac.19.2311.2951
- Ertas, A., Çakırca, H., Yener, İ., Akdeniz, M., Firat, M., Topçu, G., Kolak, U. (2021b). Bioguided isolation of secondary metabolites from *Salvia cerino-pruinosa* Rech. f. var. *cerino-pruinosa*. *Records of Natural Products*, 15, 568–584. doi: 10.25135/rnp.248.21.01.1933
- Ertas, A., Firat, M., Yener, İ., Akdeniz, M., Yigitkan, S., Bakir, D., Çakır, C., Yılmaz, M.A., Öztürk, M., Kolak, U. (2021a). Phytochemical fingerprints and bioactivities of ripe disseminules (fruit-seeds) of seventeen *Gundelia* (Kenger-Kereng Dikeni) species from Anatolia with chemometric approach. *Chemistry Biodiversity*, 18, e2100207. doi: 10.1002/cbdv.202100207
- Ertas, A., Gören, A. C., Boğa, M., Demirci, S., Kolak, U. (2014). Chemical composition of the essential oils of three *Centaurea* species growing wild in Anatolia and their anticholinesterase activities. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 17, 922-926. doi.org/10.1080/0972060X.2014.886164
- Ertas, A., Topçu, G., İrtegin-Kandemir, S., Kolak, U., Temel, H., Yılmaz, M.A., Yener, İ. (2018). Screening of some *Salvia* (sage) species by HPLC–IT–TOF–MS, purification of secondary metabolites and determination of anticancer properties. TUBITAK KBAG project (project number: 114Z801).
- Ertas, A., Yener, İ. (2020). A comprehensive study on chemical and biological profiles of three herbal teas in Anatolia; rosmarinic and chlorogenic acids. *South African Journal of Botany*, 130, 274-281. doi: 10.1016/j.sajb.2020.01.008
- Farrag, N., Abd El Aziz, E., El-Domiaty, M., El Shafea, A. (1993). Phytochemical investigation of *Centaurea araneosa* growing in Egypt. *Zagazig Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2, 29-45, doi: 10.21608/ZJPS.1993.188986
- Fattaheian-Dehkordi, S., Hojjatifard, R., Saeedi, M., Khanavi, M. (2021). A review on antidiabetic activity of *Centaurea* spp.: A new approach for developing herbal remedies. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021, 5587938. doi.org/10.1155/2021/5587938
- Flamini, G., Antognoli, E., and Morelli, İ. (2001). Two flavonoids and other compounds from the aerial parts of *Centaurea bracteata* from Italy. *Phytochemistry*, 57, 559-564. doi: 10.1016/S0031-9422(01)00066-8
- Gürkan, E., Sarioğlu, I., Öksüz, S. (1998). Cytotoxicity assay of some plants from Asteraceae. *Fitoterapia*, 69, 81-82.
- İnoue, M., Hayashi, S., Craker, L. (2017). Culture, history, and applications of medicinal and aromatic plants in Japan. *Aromatic and Medicinal Plants-Back to Nature*, 95-110. doi: 10.5772/63696

- Kandemir, S.İ., Saruhan Fidan, H., Yener, İ., Mete, N., Ertaş, A., Topçu, G., Kolak, U. (2022). Investigation of cytotoxic and apoptotic effects of 63 compounds obtained from *Salvia* species: Promising anticancer agents. *Journal of Food Biochemistry*, 46, e14226. doi: [10.1111/jfbc.14226](https://doi.org/10.1111/jfbc.14226)
- Karamenderes, C., Bedir, E., Pawar, R., Baykan, S., Khan, I.A. (2007). Elemanolide sesquiterpenes and eudesmane sesquiterpene glycosides from *Centaurea hierapolitana*. *Phytochemistry*, 68, 609-615. doi: [10.1016/j.phytochem.2006.10.013](https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2006.10.013)
- Karamenderes, C., Demirci, B., Başer, K.H.C. (2008). Composition of essential oils of ten *Centaurea* L. taxa from Turkey. *Journal of Essential Oil Research*, 20, 342-349. doi: [10.1080/10412905.2008.9700027](https://doi.org/10.1080/10412905.2008.9700027)
- Karataş, D.D., Öz, V., Yener, İ., Akdeniz, M., Erek, F., Aydın, İ., Yigitkan, S., Yılmaz, M.A., Ertaş, A. (2022). Phytochemical contents of different parts of the seeded raisins from the south-east Anatolia: Enzyme inhibitory potential of pulp extracts. *Chemistry Biodiversity*, 19, e202100844. doi: [10.1002/cbdv.202100844](https://doi.org/10.1002/cbdv.202100844)
- Katashima, C.K., Silva, V.R., Gomes, T.L., Pichard, C., Pimentel, G.D. (2017). Ursolic acid and mechanisms of actions on adipose and muscle tissue: A systematic review. *Obesity Reviews*, 18, 700-711. doi: [10.1111/obr.12523](https://doi.org/10.1111/obr.12523)
- Khammar, A., Djeddi, S. (2012). Pharmacological and biological properties of some *Centaurea* species. *European Journal of Scientific Research*, 84, 398-416.
- Koçyiğit, M. (2005). Yalova ilinde etnobotanik bir araştırma. *İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, İstanbul, Türkiye, 82.
- Kraunsoe, J.A.E., Claridge, T.D.W., Lowe, G. (1996). Inhibition of human leukocyte and porcine pancreatic elastase by homologues of bovine pancreatic trypsin inhibitor. *Biochemistry*, 35, 9090-9096. doi: [10.1021/bi953013b](https://doi.org/10.1021/bi953013b)
- Lazarova, İ., Zengin, G., Bender, O., Zheleva-Dimitrova, D., Uysal, S., Ceylan, R., Gevrenova, R., Aktumsek, A., Acar, M., Gündüz, M. (2015). A comparative study of Bulgarian and Turkish *Asphodeline lutea* root extracts: HPLC-UV profiles, enzyme inhibitory potentials and anti-proliferative activities against MCF-7 and MCF-10A cell lines. *Journal of Functional Foods*, 15, 254-263. doi: [10.1016/j.jff.2015.03.032](https://doi.org/10.1016/j.jff.2015.03.032)
- Liu, J. (1995). Pharmacology of oleanolic acid and ursolic acid. *Journal of Ethnopharmacology*, 49, 57-68. doi: [10.1016/0378-8741\(95\)90032-2](https://doi.org/10.1016/0378-8741(95)90032-2)
- Middleton, M., Cox, P.J., Jaspars, M., Kumarasamy, Y., Nahar, L., Reid, R., Sarker, S.D. (2003). Dibenzylbutyrolactone lignans and indole alkaloids from the seeds of *Centaurea nigra* (Asteraceae). *Biochemical Systematics and Ecology*, 31, 653-656. doi: [10.1016/S0305-1978\(02\)00227-2](https://doi.org/10.1016/S0305-1978(02)00227-2)
- Oğan, Y., Cömert, M. (2022). Artvin yöre gastronomisinde tıbbi ve aromatik bitkiler. *Aydın Gastronomy*, 6, 29-38. doi: [10.17932/iau.gastronomy.2017.016/gastronomy_v06i1003](https://doi.org/10.17932/iau.gastronomy.2017.016/gastronomy_v06i1003)
- Orallo, F., Lamela, M., Camina, M., Uriatre, E., Calleja, M. (1998) Preliminary study of the potential vasodilator effects on Rat Aorta of centaurein and centaureidin, two flavonoids from *Centaurea corcubionensis*. *Planta Medica*, 64, 116-119. doi: [10.1055/s-2006-957386](https://doi.org/10.1055/s-2006-957386)
- Öksüz, S., Serin, S. (1997). Triterpenes of *Centaurea ptosimopappoides*. *Phytochemistry*, 46, 545-548. doi: [10.1016/S0031-9422\(97\)00309-9](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(97)00309-9)
- Pordanjani, M.K., Banitalebi, E., Roghani, M., Hemmati, R. (2023). Ursolic acid enhances the effect of exercise training on vascular aging by reducing oxidative

- stress in aged type 2 diabetic rats. *Food Science and Nutrition*, 11, 696-708. doi: [10.1002/fsn3.3105](https://doi.org/10.1002/fsn3.3105)
- Reda, E.H., Shakour, Z.T.A., El-Halawany, A.M., El-Kashoury, A.E-K., Shams, K.A., Mohamed, T.A., Saleh, I., Elshamy, A.I., Atia, M.A.M., El-Beih, A.A., Azim, N.S.A., Seedi, H.R.E., Hegazy, E.F. (2021). Comparative study on the essential oils from five wild Egyptian *Centaurea* species: Effective extraction techniques, antimicrobial activity and *in-silico* analyses. *Antibiotics*, 10, 252. doi: [10.3390/antibiotics10030252](https://doi.org/10.3390/antibiotics10030252)
- Rolnik, A., Olas, B. (2021). The plants of the Asteraceae family as agents in the protection of human health. *International Journal of Molecular Sciences*, 22, 3009. doi: [10.3390/ijms22063009](https://doi.org/10.3390/ijms22063009)
- Sarker, S.D., Dinan, L., Sik, V., Rees, H.H. (1998). Moschatine: An unusual steroidal glycoside from *Centaurea moschata*. *Phytochemistry*, 48, 1039-1043. doi: [10.1016/S0031-9422\(97\)01038-8](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(97)01038-8)
- Sarker, S.D., Laird, A., Nahar, L., Kumarasamy, Y., Jaspars, M. (2001). Indole alkaloids from the seeds of *Centaurea cyanus* (Asteraceae). *Phytochemistry*, 57, 1273–1276. doi: [10.1016/S0031-9422\(01\)00084-X](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(01)00084-X)
- Senosy, W., Kamal, A., El-Toumy, S., Gendy, E.H.E. (2018). Phenolic compounds and hepatoprotective activity of *Centaurea aegyptiaca* L. on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats. *Journal of Advanced Pharmacy Research*, 2, 123–132. doi: [10.21608/aprh.2018.5890](https://doi.org/10.21608/aprh.2018.5890)
- Shoeb, M., Macmanus, S.M., Kumarasamy, Y., Jaspars, M., Nahar, L., Thoo-Lin, P.K., Nazemiyeh, H., Sarker, S.D. (2006). Americanin, a bioactive dibenzylbutyrolactone lignan, from the seeds of *Centaurea americana*. *Phytochemistry*, 67, 2370-2375. doi: [10.1016/j.phytochem.2006.08.012](https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2006.08.012)
- Silva, A.M., Alvarado, H.L., Abrego, G., Martins-Gomes, C., Garduno-Ramirez, M.L., Garcia, M.L., Souto, E.B. (2019). *In vitro* cytotoxicity of oleanolic/ursolic acids-loaded in PLGA nanoparticles in different cell lines. *Pharmaceutics*, 11, 362. doi: [10.3390/pharmaceutics11080362](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11080362)
- Soumyanath, A. (2005). Traditional medicines for modern times. *CRC Press, Boca Raton, FL, USA*.
- Souto, E.B., Fernandes, A.R., Martins-Gomes, C., Coutinho, T.E., Durazzo, A. Lucarini, M., Santini, A. (2020). Nanomaterials for skin delivery of cosmeceuticals and pharmaceuticals. *Applied Sciences*, 10, 1594. doi: [10.3390/app10051594](https://doi.org/10.3390/app10051594)
- Takeda, K., Osakabe, A., Saito, S., Furuyama, D., Tomita, A., Kojima, Y., Yamadera, M., Sakuta, M. (2005). Components of protocyanin, a blue pigment from the blue flowers of *Centaurea cyanus*. *Phytochemistry*, 66, 1607-1613. doi: [10.1016/j.phytochem.2005.04.002](https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2005.04.002)
- Tan, G., Erel, S.B., Demir, S., Akgün, I., Bedir, E., Karaalp, C. (2008). Secondary metabolites of *Centaurea Cyanus* L. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 37, 285-294. doi: [10.1501/eczfak_0000000508](https://doi.org/10.1501/eczfak_0000000508)
- Tesevic, V., Milosavljevic, S., Vajs, V., Janackovic, P., Popsavin, M. (2003). Ditiophenes and other constituents of roots of *Centaurea nicolai*. *Biochemical Systematics and Ecology*, 31, 89-90.
- Thiring, T.S.A., Hili, P., Naughton, D.P. (2009). Anti-collagenase, anti-elastase and anti-oxidant activities of extracts from 21 plants. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 9, 27, doi: [10.1186/1472-6882-9-27](https://doi.org/10.1186/1472-6882-9-27)

- Ullah, Z., Öztürk, M., Ertaş, A., Wahab, A.T., Mansour, R.B., Choudhary, M.I. (2022). Insight into isolation and elucidation of cytotoxic ergostanoids from the mushroom: *Sarcosphaera crassa* (Santi) Pouzar: An edible mushroom. *Steroids*, 181, 108990. doi: [10.1016/j.steroids.2022.108990](https://doi.org/10.1016/j.steroids.2022.108990)
- Yaglioglu, A.S., Demirtaş, İ., Gören, N. Bioactivity-guided isolation of antiproliferative compounds from *Centaurea carduiformis* DC. *Phytochemistry Letters*, 8, 213-219. doi: [10.1016/j.phytol.2014.01.003](https://doi.org/10.1016/j.phytol.2014.01.003)
- Yaris, E., Balur Adsız, L., Yener, İ., Tuncay, E., Yılmaz, M.A., Akdeniz, M., Kaplaner, E., Firat, M., Ertaş, A., Kolak, U. (2021). Isolation of secondary metabolites of two endemic species: *Salvia rosifolia* Sm. and *Salvia cerino-pruinosa* Rech. f. var. *elazigensis* (Lamiaceae). *Journal of Food Measurement and Characterization*, 15, 4929-4938. doi: [10.1007/s11694-021-01065-8](https://doi.org/10.1007/s11694-021-01065-8)
- Yaylı, N., Yaşar, A., Güleç, C., Usta, A., Kolaylı, S., Coşkunçelebi, K., Karaoğlu, S. (2005). Composition and antimicrobial activity of essential oils from *Centaurea sessilis* and *Centaurea armena*. *Phytochemistry*, 66, 1741-1745. doi: [10.1016/j.phytochem.2005.04.006](https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2005.04.006)
- Yener, İ., Özhan Kocakaya, S., Ertaş, A., Erhan, B., Kaplaner, E. Varhan Oral, E., Yılmaz-Özden, T., Yılmaz, M.A., Öztürk, M., Kolak, U. (2020). Selective *in vitro* and *in silico* enzymes inhibitory activities of phenolic acids and flavonoids of food plants: relations with oxidative stress. *Food Chemistry*, 327, 127045. doi: [10.1016/j.foodchem.2020.127045](https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.127045)
- Yiğitkan, S., Akdeniz, M., Yener, İ., Firat, M., Şentürk, K., Alkan, H., Yılmaz, M.A., Öztürk, M., Ertaş, A. (2021). Chemical composition and biological activity of *Ixiolirion tataricum* (Pall.) Schult. & Schult. f. var. *tataricum*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 1, 27-34. doi: [10.25135/rfac.5.2112.2301](https://doi.org/10.25135/rfac.5.2112.2301)
- Yiğitkan, S., Akdeniz, M., Yener, İ., Seker, Z., Yılmaz, M.A., Firat, M., Kavak, D.E., Koseoğlu, P.Y., Ertaş, A., Kolak, U., Orhan, İ.E. (2022b). Comprehensive study of chemical composition and biological activity of *Thymus pubescens* Boiss. et Kotschy ex Celak. *South African Journal of Botany*, 149, 425-434. doi: [10.1016/j.sajb.2022.06.037](https://doi.org/10.1016/j.sajb.2022.06.037)
- Yiğitkan, S., Ertaş, A., Salmas, R.E., Firat, M., Orhan, İ.E. (2022a). 7-Acetoxyhorminone from *Salvia multicaulis* Vahl. as promising inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase. *Pharmaceuticals*, 15, 198. doi: [10.3390/ph15020198](https://doi.org/10.3390/ph15020198)
- Zater, H., Huet, J., Fontaine, V., Benayache, S., Stevigny, C., Duez, P., Benayache, F. (2016). Chemical constituents, cytotoxic, antifungal and antimicrobial properties of *Centaurea diluta* Ait. subsp. *algeriensis* (Coss. & Dur.) Maire. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 9, 554–561. doi: [10.1016/j.apjtm.2016.04.016](https://doi.org/10.1016/j.apjtm.2016.04.016)
- Zengin, G., Locatelli, M., Carradori, S., Mocan, A. M., Aktümsek, A. (2016). Total phenolics, flavonoids, condensed tannins content of eight *Centaurea* species and their broad inhibitory activities against cholinesterase, tyrosinase, α -amylase and α -glucosidase. *Notulae Botanicae Horti Agrobotanici Cluj-Napoca*, 44, 195-200. doi: [10.15835/nbha44110259](https://doi.org/10.15835/nbha44110259)