

## Dağ Çayı'nın (*Sideritis trojana*) Periferik İnsan Lenfositlerinde *in vitro* Antigenotoksik Etkisi

Ahmet Ali BERBER<sup>1</sup>, Hüseyin AKSOY<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu

<sup>2</sup> Sakarya Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü

Correspondance Author: Ahmet Ali BERBER

E-mail : aberber@comu.edu.tr

Received : 08.02.2021

Accepted: 15.03.2021

### ÖZET

Bu araştırmada halk arasında çay olarak tüketilen dağ çayı türlerinden endemik *Sideritis trojana* bitkisinin metanol ekstraktının (ST) insan periferik lenfositlerinde mitomisin (MMC) ile indüklenen klastojenik/anojenik etkiye karşı antigenotoksik etkileri Mikronükleus (MN) test sistemiyle *in vitro* olarak değerlendirilmiştir. Bu amaçla uygulama, sigara içmeyen 20-25 yaş arası sağlıklı bir erkek ve bir bayandan alınan periferik venöz kanda ST'nin 0,1, 1, 10, 100 ve 500 µg/mL'lik konsantrasyonlarının etkisi gözlemlenmiştir. Ayrıca, pozitif, negatif ve çözücü kontrol grupları da çalışmaya dahil edilmiştir. MMC ile maruziyeti sonucu %9,15 mikronükleus frekansı tespit edilmiştir. Uygulama konsantrasyonlarının (ST+MMC) doza bağlı olarak mikronükleus frekanslarında azalmaya neden oldukları ve bu azalmanın da istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Elde edilen bu sonuçlara göre ST'nin potansiyel antigenotoksik bir etkiye sahip olduğu belirlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Antigenotoksisite, Mikronükleus, DNA, *Sideritis trojana*

### The *in vitro* Antigenotoxic Effect of Mountain Tea (*Sideritis trojana*) on Peripheral Human Lymphocytes

### ABSTRACT

In this study, the antigenotoxic effects of methanol extract (ST) of the endemic *Sideritis trojana*, which is consumed as tea among the public, against the clastogenic / anogenic effect induced by mitomycin (MMC) on human peripheral lymphocytes were evaluated *in vitro* with the Micronucleus (MN)

test system. For this purpose, the effect of 0.1, 1, 10, 100 and 500 µg / mL concentrations of ST was observed in peripheral venous blood taken from a non-smoking healthy male and a woman aged 20-25 years. In addition, positive, negative, and solvent control groups were included in the study. As a result of exposure with MMC, a micronucleus frequency of 9.15% was determined. It was determined that application concentrations (ST + MMC) caused a decrease in micronucleus frequencies depending on the concentrations and these decreases were statistically significant. According to these results, it was determined that ST has a potential antigenotoxic effect.

**Keywords:** Antigenotoxicity, Micronucleus, DNA, *Sideritis trojana*

### 1. GİRİŞ

Tıbbi olarak önemli olan ve biyolojik aktivite gösteren bitkiler eski zamanlardan bu yana halk tarafından çeşitli hastalıklar için kullanılmaktadır. 224 cins içeren zengin Labiatae familyasına ait bitkilerin çoğu eski çağlardan bu yana halk ilacı olarak çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmalarının yanı sıra, tıpta, gıda endüstrisinde, kozmetik ve parfümeri sektörlerinde yer tutan bitkilerdir. Ayrıca günümüzde fitoterapide kullanılan pek çok yöntemde da bu familya bitkilerinin yer aldığı görülmektedir [1].

Son 30-40 yılda bitkisel ilaçların yerini sentetik ilaçlar almaya başlamıştır. Ancak bu sentetik ilaçların birçok yan etkisinin ortaya çıkması ve çoğunun fiyatlarının yüksek olması nedeniyle insanlar yeniden bitkisel ilaçlarla tedavi yolunu tercih etmeye yönelmiştir [2].

Tüm dünya ülkelerinde olduğu gibi, Türkiye'de de tıbbi açıdan önemli görülen bitkiler yüzyıllardır halk arasında çay, merhem, baharat vb. şekillerde hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Günümüzde mikroorganizmaların sentetik ilaçlara karşı daha fazla direnç oluşturmaları nedeniyle doğal bitkisel ilaçlara ilgi yeniden artmıştır [3]. Dünya genelinde 15'den fazla türü bulunan *Sideritis*, Türkiye'de 46 tür 12 alt tür ve 2 varyete ile temsil edilmektedir [4-6]. *Sideritis* bitkisi halk arasında dağ

çayı, yayla çayı, sarıkız çayı, kuyruk çayı, adaçayı gibi birçok isim taşımaktadır. Ayrıca birçok insan tarafından sinir sistemi uyarıcısı, antiinflamatuvar, antispazmodik, karminatif, analjezik, sedatif, antitussif, stomaşık ve antikonvulsan etkilerinden dolayı ve soğuk algınlıklarında öksürük kesici ve gastrointestinal hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır.

Sideritis türleri ile ilgili olarak yapılan çalışmalara bakıldığında bu cinse ait türlerden elde edilen ekstraktların antistres [7], analjezik [8], antioksidan [9], antibakteriyel ve antiinflamatuvar [10, 11] etkileri rapor edilmiştir. Bunun yanında bu türlere ait birçok diterpen bileşikleri ve uçucu yağlar ile ilgili araştırmalar da mevcuttur.

Yaptığımız çalışmada ülkemizde endemik olarak bulunan *Sideritis trojana* türünden elde edilen ekstraktların insan lenfositlerinde Mikronükleus analiz yöntemiyle DNA üzerindeki antigenotoksik profilinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## 2. MATERYAL ve METOD

### 2.1. Çalışmalarda kullanılan kimyasal maddeler

Metanol (CH<sub>3</sub>OH), Cat No: 67-56-1. Giemsa boyası; HS Kodu: 3204 19 00. KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>; Cat No: 7778-77-0. Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>; Cat No: 7558-79-4. Fosfat tamponu (PBS); Cat No: L1825. Sodyum klorür (NaCl); Cat no: 7647-14-5. DMSO (Dimetil sülfoksit); Cat No: 67-68-5. Chromosome Medium B; Cat No: F 5023, Mitomisin C; Cat No: 50-07-7, Cytochalasin-B; Cas No: 14930-96-2, KCl; Cat No: 7447-40-7, Asetik asit; Cas No: 64-19-7, Entellan; HS kodu: 3208 20 10.

### 2.2. Ekstraksiyon

Sideritis trojana bitkileri Çanakkale İli, Bayramiç İlçesi'nden toplanmıştır. Yapraklar ve dal kısımları ayrı ayrı temizlenerek bitki kurutulmuştur. Kuruyan dal ve yapraklar birbirinden ayrılarak bitkinin yaprak ve çiçek kısımları havanda dövülerek toz haline getirilmiştir. Toz haline gelen bitkinin uçucu yağlarını uzaklaştırmak için 115 °C'de 6-7 saat bekletilmiştir. Uçucu yağları uzaklaştırıldıktan sonra

metanol ekstraksiyonu yapılmıştır. Etken madde elde edilene kadar (3-5 saat) ekstraksiyona devam edilmiştir. Elde edilen ekstraktlar 15 saat +4°C'de bekletilmiştir. Metanolün uzaklaştırılmasında evaporatör kullanılmıştır.

### 2.3. Konsantrasyon Belirlenmesi

Çalışmamızda uygulama konsantrasyonları literatüre göre belirlenmiştir. Buna göre antimikrobiyal, antiinsektidal, antibakteriyel ve antioksidan özelliklerin rapor edildiği çalışmalar değerlendirilerek konsantrasyonlar geniş ölçüde ele alınarak 0,1, 1,10, 100 ve 500 µg/mL'lik konsantrasyonlar seçilmiştir.

### 2.4. Kan Alınması

Çalışmada sigara içmeyen, alkol kullanmayan, kronik hastalığı olmayan, son 1 hafta içinde herhangi bir ilaç almayan, son 6 ay içerisinde teşhis ya da tedavi amacı ile herhangi bir ışına maruz kalmamış, 20-25 yaşları arasında sağlıklı iki erkek iki bayan donörden alınan periferik kanlar kullanılmıştır.

### 2.5. Mikronükleus Test Metodu

Besi yerleri (Chromosome Medium B) steril tüplere 2,5 mL olacak şekilde dağıtılmıştır. testte 5 uygulama dozu (0,1; 1; 10; 100; 500 µg/mL) mutajenik etkisi bilinen MMC ile kombine edilerek uygulanmıştır. Ayrıca; çözücü, pozitif ve negatif kontroller de kullanılmıştır.

Test için donörlerden alınan kan önceden hazırlanmış olan 2,5 mL'lik besi yeri üzerine 0,2 mL olacak şekilde aktarılmıştır. Tüpler 37 °C'de 72 saat süreyle kültüre alınmıştır. Kültürün başlangıcından itibaren 24. saatte madde uygulamaları yapılmıştır. Kültürün 44. saatinde sitokinez inhibitörü olan Cytochalasin-B 5,2 µg/mL olacak şekilde eklenmiştir. Kültür süresi bitiminde 1000 rpm'de 10 dakika boyunca santrifüj edilmiştir. Santrifüj işleminden sonra süpernatant atılarak tüplere 5 mL 0,075 M KCl ilave edilmiştir. Ardından tüpler +4 °C'de 5 dakika bekletilmiştir. Süre sonunda tüpler tekrar 1000 rpm'de santrifüj edilmiş ve santrifüjden sonra süpernatant atılmıştır ve fiksatif çözeltisinden (3 metanol : 1 asetik asit) 5'er mL eklenmiştir. Bu

işlemden sonra tüpler 15 dakika buzdolabında bekletilmiş ve bu işlem 2 kere daha tekrarlanmıştır. Sadece son fiksatif %1'lik formaldehit içermektedir.

Elde edilen lamalar üzerine damlatılmıştır. Kuruyan preparatlar %5'lik giemsa boyası ile 13-15 dakika boyanmıştır ve entellan ile kapatılmıştır.

## 2.6. Mikronükleus ve redüksiyon frekansı

Daimi hale getirilmiş preparatlarda her bir doz için her bir bireyde 1500 binükleat hücre incelenerek (her bir doz için toplamda 6000 binükleat hücre) mikronükleus frekansları belirlenmiştir. Redüksiyon yüzdesi ise Waters ve ark. [12]'den yararlanılarak şu formül ile tespit edilmiştir;

$$R = \frac{A - B}{A - C} \times 100$$

Bu formülde A, MMC (pozitif kontrol) uygulaması ile elde edilen hasar frekanslarını, B; ST + MMC maruziyeti ile elde edilen hasar frekanslarını, C isenegatif kontrolde elde edilen sonuçları ifade etmektedir.

## 2.7. İstatistiksel değerlendirme

Deney gruplarındaki mikronükleus frekanslarının kontrol grupları ile farklılık gösterip göstermediğinin belirlenmesinde z dağılım testi kullanılmıştır. Mikronükleus frekansı doz-etki ilişkilerini ortaya koymak için SPSS yazılımı kullanılmıştır.

## 3. SONUÇLAR ve TARTIŞMA

*Sideritis trojana* ekstraktından 0,1, 1, 10, 100 ve 500 µg/ml olarak hazırlanan beş farklı konsantrasyonun, MMC'nin meydana getirdiği genetik hasara karşı insan lenfositlerinde koruyucu etkisi MN yöntemiyle değerlendirilmiştir. Elde edilen veriler Tablo 1'de sunulmuştur. Yapılan bu testte her konsantrasyon için her bir bireyden 1500 toplamda ise bir doz için 6000 (4 birey) binükleat hücre incelenmiştir.

*Sideritis trojana*'dan ekstrakte edilen toplam antosiyanınin olası anti-klastojenik ve/veya anojenik

etkilerini değerlendirmek için ST+MMC ile muameleden sonra, binükleat (BN) hücreler sayılmıştır. Mikronükleus frekansı, BN hücrelerindeki mikronükleus sayısı, standart sapma ve redüksiyon yüzdesi sonuçları Tablo 1'de sunulmuştur. Sonuçlara göre ST, tüm konsantrasyonlarda mikronükleuslu lenfositlerin frekansını önemli ölçüde azaltmıştır. Ayrıca redüksiyon indeksi incelendiğinde pozitif kontrol olan MMC'ye kıyasla % 36,12 ile %60 oranında azalma olduğu belirlenmiştir. Doz ve hasar frekansı ilişkisi değerlendirildiğinde Şekil 1'de gösterildiği gibi ST'nin doza bağlı olarak güçlü bir korelasyona sahip olduğu tespit edilmiştir ( $r = -0,86$ ).

Sideritis türleri kullanılarak yapılan bilimsel çalışmalarda, bu cinse ait pek çok türün kanser hücreleri üzerine sitotoksik etkilerinin olduğu birçok çalışmada rapor edilmiştir. Gelinci [13], Sideritis ozturkii türünün yaprak ve çiçeklerinden elde edilen metanol ekstraktlarının DLD-1 (insan kolon kanseri) hücre hattı üzerine sitotoksik etkilerini MTT yöntemi ile araştırmış ve çalışma sonucunda Sideritis ozturkii'den elde edilen yaprak ve çiçek ekstraktlarının, doza ve zamana bağlı olarak DLD-1 hücreleri üzerinde sitotoksik etki gösterdiğini rapor etmiştir.

Karadeniz ve Şen [14], *Sideritis scardia* bitkisinde baskın etken madde olarak bulunan flavonoidlerin lösemik kanser hücrelerinde yüzde 57 oranında sitotoksik etkisi olduğunu belirlemişlerdir. Erkan [15], Türkiye'de dağ çayı olarak bilinen ve yabancı bitki türlerinden olan *Sideritis arguta* ve *Dorystoechas hastata*'nın kanser hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri ve lipid peroksidasyonunu engelleme kapasiteleri araştırılmıştır. Bu bitkilerin ekstraktlarında yer alan karnosik asit ve karnozol'un güçlü antioksidan ve kanser önleyici etkileri olduğu tespit edilmiştir.

Her iki bitkinin ekstraktları da 56- 69 mg/ml dozda indükleyici potansiyel aktiviteyi iki katına çıkarmıştır ancak bu oranlar değerlendirildiğinde sitotoksik etkilerinin düşük olduğu tespit edilmiştir. Fakat her iki bitkinin ekstraktlarında tespit edilen asetonun ise yüksek oranda lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği tespit edilmiştir. Yukarıda bahsi geçen çalışmalardan da anlaşılacağı üzere Sideritis türlerinin

kanser hücre hatlarındaki sitotoksik etkisinin varlığı aşıkardır. Bizim çalışmamızda ise sağlıklı bireylerden sağlıklı hücreler ile çalışıldığı için ve bu hücrelerde hücrelere koruyucu bir etki yaptığı için burada iki farklı değerlendirme yapılabilir. Bunlardan ilki ST MMC'nin etkisini önlemiş olabilir, bir diğeri de DNA onarım aktivitesini artırmış olabilir. Bu mekanizmanın açıklanması başka bir çalışma konusudur.

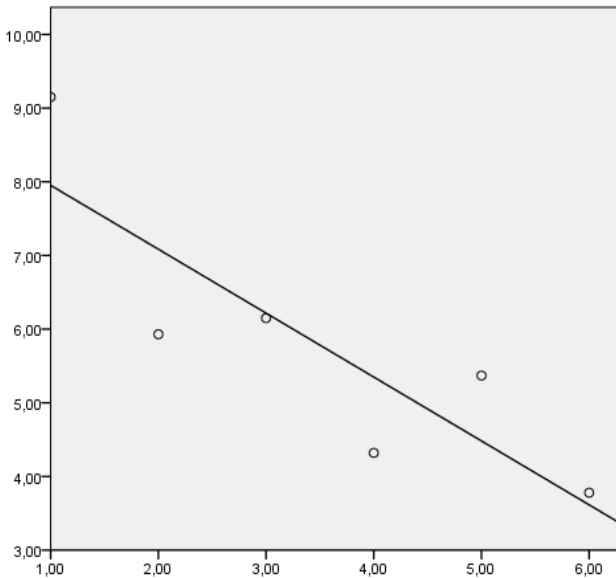
sahip olduğunu bildirmiştir. Ancak uçucu yağların, aynı tür bitkilerden elde edilmemiş olmasına rağmen, bitkilerin genotipik özelliklerinin, yetiştikleri coğrafi bölgelerin, bu bölgelere ait iklimsel özelliklerin ve toplanma tarihlerinin farklı olması nedeniyle farklı antimikrobiyal etki göstermesinin doğal olduğu bildirilmiştir [18]. Çalışmamızda toplanan *Sideritis trojana* Kazdağları'ndan toplanan endemik bir tür olup Çanakkale İli'nden toplanmıştır. Farklı coğrafik

**Tablo 1.** Farklı ST + MMC konsantrasyonlarının insan periferik lenfositlerinde mikronükleus frekansı ve azalma yüzdesi

Test Maddeleri	Period (saat)	Konsantrasyonlar (µg/mL)	İncelenen BN hücre sayısı	BN hücreler içerisinde MN frekansı			MN/Hücre (%)± SH	Redüksiyon (%)
				1	2	3+		
Kontrol	48	0	6000	8	1	2	0,27±0,07	-
Çözücü kontrol	48	% 10 (v/v)	6000	19	2	-	0,35±0,08	-
MMC	48	0,2	6000	315	96	14	9,15±0,37	-
ST+MMC	48	0,1+0,2	6000	301	20	5	5,93±0,30	36,21
		1+0,2	6000	257	24	4	6,15±0,31	33,77
		10+0,2	6000	203	19	6	4,32±0,26	54,41
		100+0,2	6000	300	5	4	5,37±0,29	42,59
		500+0,2	6000	196	8	5	3,78±0,25	60,41

\* Kontrole göre anlamlı fark vardır  $p < 0,05$

**Şekil 1.** Uygulama dozlarına bağlı olarak hasar frekansının



regresyon grafiği ( $r = -0,86$ )

*Sideritis* türlerinin antimikrobiyal aktiviteleri genellikle sahip oldukları flavonoidler, diterpenoidler gibi fenolik bileşimlerine göre karakterize edilebilmektedir [16]. Ayrıca, Rodriguez- Linde ve ark. [17], *Sideritis* uçucu yağlarının değişik derecelerde antibakteriyel ve antifungal aktivitelere

bölgelerden şu an için toplanma ihtimali olmayan bu bitkinin antigenotoksik etkisinin coğrafik farklılık gösterip göstermeyeceği şu an için mümkün değildir.

Köker, [19], *Sideritis libanotica* ekstraktının 0,16; 0,32; 0,65 ve 1,30 µg/ml konsantrasyonları ile insan periferik lenfositlerinde yapılan kardeş kromatid değişimi (KKD) testinde 24 saatlik muamele süresinde kontrole istatistiksel olarak anlamlı bir artışın olmadığını rapor etmiştir. Aynı konsantrasyonlarla 48 saat muamele edilen insan periferik lenfositlerinde tüm dozlarda KKD değerinin kontrol grubuna istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı saptanmıştır. Benzer şekilde insan periferik lenfositlerinin, *S. libanotica* ekstraktı ile 24 ve 48 saat muamelesi sonucunda kromozomal anormallik oranı ve anormal hücre yüzdesi yönünden kontrol grubuna göre önemli bir farklılık gözlenmemiştir. Araştırmacılar mikronükleus frekansında ve mikronükleuslu hücre oranında gözlenen farklılıkların istatistiksel olarak önemli düzeyde olmadığını belirtmişlerdir. Buradan sonuçla *Sideritis* türlerinin düşük konsantrasyonlarda sitotoksik ve genotoksik etkisinin olmadığı tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise elde edilen

sonuçlara göre *Sideritis trojana* ekstraktlarının MMC'ye karşı koruyucu etkisi açıkça görülmektedir.

Sağır [20], Türkiye'de yetişen türler arasında en yüksek endemizm oranına sahip olan *Sideritis* türlerinden, *Sideritis phrygia*, *S. pisidica*, *S. brevibracteata* türlerinin hekzan, aseton ve metanol ekstraktlarının antioksidan aktivitelerini incelemiş ve bu türlere ait genel olarak antioksidan özelliğinin olduğunu rapor etmiştir. Benzer şekilde *Sideritis akmanii* bitkisinin metanol ve aseton ekstraktlarının içerdiği fenolik maddeler dolayısıyla antioksidatif etkili olabileceği Güzey [21] tarafından rapor edilmiştir. Ayrıca Erdoğan ve ark. [22] ve Özkan [23] tarafından yayınlanan çalışmalarda da *Sideritis* türlerinin antioksidan özelliklerinin rapor edildiği belirlenmiştir. Bu çalışmalara ilave olarak *Sideritis* cinsine ait bitkilerin antioksidan özelliklerinin rapor edildiği birçok çalışma mevcuttur.

Gıdaların antioksidan içerikleri ve yararlılığı, gıda maddesinin cinsine, hasat zamanı, hasat yöntemlerine, iklime, depolama ve muhafaza ortamının ıslısına, nemine, ışığına, gıdanın hazırlanması, ayrıca kişi ve toplumların tüketim alışkanlıklarına göre bile değişebilmektedir. Doğal antioksidanların kullanımı, kanseri önleme ve pek çok hastalığa yakalanma riskini azaltması bakımından önem teşkil etse de fazla kullanımı toksik etki yapabilir [24]. İyi bir antioksidan, serbest oksijen radikallerini belirli bir şekilde ortadan kaldırır, redoks metallerini tutar, antioksidan ağı içerisinde diğer antioksidanları tetikler, gen ekspresyonunda pozitif bir etkiye sahiptir. Çalışmamızda %9,15'lik mikronükleus frekansına sebep olan MMC uygulamasının, ST ile kombine edildikten sonra istatistiksel olarak azalmasının nedeni yukarıda da bahsi geçen *Sideritis* türlerinin antioksidan özelliğinden kaynaklanabilir. Ayrıca çalışmamızda gösterilen MMC'nin anojenik ve/veya klastojenik etkisine karşı elde edilen anlamlı genoprotektif etki, ST'nin DNA onarım aktivitesini indükleyebileceğini de akla getirmektedir.

Bununla birlikte, memeli hücrelerinde ve hayvan deneylerinde *Sideritis trojana*'nın *in vitro* ve *in vivo* farklı test sistemleri ile de antigenotoksik aktivitelerini tam olarak araştırılması gerekmektedir.

## ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI

Yazarlar tarafından herhangi bir potansiyel çıkar çatışması bildirilmemiştir.

## ARAŞTIRMA VE YAYIN ETİĞİ BEYANI

Bu çalışmanın yazım sürecinde uluslararası bilimsel, etik ve atıf kurallarına uyulmuş ve toplanan veriler üzerinde herhangi bir tahrifat yapılmamıştır. Environmental Toxicology and Ecology Dergisi ve derginin editörleri etik ihlallerden sorumlu değildir. Tüm sorumluluk sorumlu yazara aittir ve bu çalışma ETOXEC dışında herhangi bir akademik yayın ortamında değerlendirilmemiştir.

## KAYNAKLAR

- [1] R.M.S. Harley, A.L. Atkins, P.D. Budansteve, B.J. Cantino, R. Conn, M.M. Grayer, Harley, et al "The families and genera of vascular plants, Flowering plants, dicotyledons", In K. Kubitzki [ed.], Springer Verlag, Berlin, Germany.6, 167–275, (2004).
- [2] E. Yücel, "Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin Yetiştiriciliği", Anadolu Üniversitesi Yayını, 2101. ISBN: 12345678297443, 2010.
- [3] M. Nakipoğlu, H. Otan, "Tıbbi bitkilerin flavonitleri", Anadolu Ege Tarımsal Araştırma Enstitüsü Dergisi, 4 (1), 70-93, 1992.
- [4] A. Huber-Morath, "Sideritis L." Flora of Turkey and East Aegean Islands, University of Edinburgh Press, Edinburgh, Vol.7, pp. 178, 1982.
- [5] P.H. Davis, R.R. Mill, K. Tan, "Flora of Turkey and the East Aegean Islands", University Press, Edinburgh, Vol. 10, 178-179, 1988.
- [6] H. Duman, A. Güner, N. Özhatay, E. Ekim, K.H.C. Baser, "Sideritis L. Flora of Turkey and East Aegean Islands (Supplement II)" University Press, Edinburgh, 11, 5-201, 2000.

- [7] Y. Öztürk, Y., A. Süleyman, N. Öztürk, K.H.C. Başer, "Effects of extracts from certain *Sideritis* species on swimming performance in Mice" *Phytotherapy Research*, 10 (1), 70-73, 1996.
- [8] S. Aydın, Ö. Yücel, R. Beis, K.H.C. Başer, "Investigation of *Origanum onites*, *Sideritis congesta* and *Satureja cuneifolia* essential oils for analgesic activity" *Phytotherapy Research*, 10 (4), 342-344, 1996.
- [9] Z. Tunalier, M. Kosar, N. Ozturk, N., K.H.C Baser, H. Duman, N. Kirimer, "Antioxidant properties and phenolic composition of *Sideritis* species", *Chemistry of Natural Compounds*, 40 (3), 206-210, 2004.
- [10] N. Ezer, G. Usluer, I. Güneş, K. Erol, "Antibacterial activity of some *Sideritis* species", *Fitoterapia*, 6, 549-551, 1994.
- [11] N. Ezer, R. Vila, S. Canigüeral, T. Adzet, "Essential oil composition of four Turkish species of *Sideritis*". *Phytochemistry*, 41, 203-205, 1996.
- [12] M.D. Waters, A.L. Brady, H.F. Stack, H.E. Brockman, "Antimutagenicity profiles for some model compounds," *Mutat Res-Rev Genet.*, vol. 238, pp. 57-85, 1990.
- [13] E. Gelinci, "Sideritis ozturkii Aytaç&Aksoy Türünün Sitotoksik Etkisinin Belirlenmesi", Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 2018.
- [14] A. Karadeniz, S. Şen, "Türkiye Bitkilerinin Etkin Maddeleri ve İn-vitro Sitotoksiklerinin Değerlendirilmesi", *Ulusal Biyoloji Kongresi*, 23-27 Haziran, Trabzon, Türkiye, 397-398. 2008.
- [15] N. Erkan, I. Cınbılgel, A. Özmen, M. Şahin, "Quinone Reductase Inducing and Cytotoxic Effects of Extracts From *Dorystaechas hastata* and *Sideritis Arguta* Against From Induced Oxidative Stress : Lipid peroxidation Inhibiting Capacities", *Journal of International Society of Antioxidants in Nutrition & Health*, 1 (1), 2015.
- [16] A. Navarro, B. De las Heras, A. Villar, "Anti-inflammatory and Immunomodulatory properties of a steroid fraction from *Sideritis fotoens*", *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 24(5): 470-473, 2001.
- [17] M.E. Rodriguez-Linde, R.M. Diaz, A. Garcia - Grandos, "Antimicrobial activity of natural and semisynthetic diterpenoids from *Sideritis L.*", *Microbios*, 77 (310): 7-13, 1994.
- [18] G. İşcan, N. Kırimer, M. Kurkcuoğlu, K.H.C. Baser, "Composition and Antimicrobial Activity of the Essential Oil of Two Endemic Species from Turkey: *Sideritis cilicica* and *Sideritis bilgerana*. *Chemistry of Natural Compounds* 41(6), 679-682, 2005.
- [19] E. Köker, "Sideritis libanotica Bitkisinin Genotoksik Etkisinin Değerlendirilmesi", Yüksek Lisans Tezi. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 2014.
- [20] Z. Özer Sağır, "Türkiye' De Yetişen Endemik *Sideritis L.* Türlerinin (*Sideritis Pısıdıca Boiss. et Heldr. Apud Benth*, *S. phrygia Bornm.*, *S. brevibracteata P.H.Davis* ) Fitokimyasal Analizleri", Doktora Tezi, Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 2016.
- [21] İ. Güzey, "Afyon Endemiği *Sideritis akmanii* türünün serbest Radikal Giderici, Toplam Fenolik Madde Miktarı, Total Antioksidan Ve Oksidan Statüsü İle Mineral Madde İçeriğinin İncelenmesi", Yüksek Lisans Tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 2017
- [22] I. Erdogan-Orhan, E. Baki, R. Şenol, G. Yılmaz, "Sage-called plant species sold in Turkey and their antioxidant activities", *Journal of the Serbian Chemical Society*, 75: 1491-1501, 2010.
- [23] G. Ozkan, "Comparison of antioxidant phenolics of ethanolic extracts and aqueous infusions from *Sideritis* species", *Asian Journal of Chemistry*, 21: 1024-8, 2009.
- [24] U. Cornelli, "Antioxidant use in nutraceuticals", *Clinics in Dermatology*, 27; 175-94, 2009