

In Vitro Tyrosinase and Collagenase Inhibitory Potential of *Consolida orientalis* from Türkiye

Eda SÖNMEZ GÜRER^{1,*}, Melek DEMİREL², Rengin BAYDAR³, Ayşe Esra KARADAĞ³

¹Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Sivas Cumhuriyet University, 58140, Sivas/Türkiye

²Department of Horticulture, Faculty of Agriculture, Kocaeli University, 41380, Kocaeli/Türkiye

³Department of Pharmacognosy, School of Pharmacy, Istanbul Medipol University, 34810, Istanbul/Türkiye

Abstract

The cosmetics sector is showing significant growth especially on skin aging. For this reason, it is known that studies on natural products that prevent aging and pigmentation are popular research areas. Antioxidants protect our skin from free radicals and help us prevent signs of aging and skin tone inequalities. High tyrosinase inhibition has a whitening effect on the skin, while collagenase inhibition has an anti-sagging effect on the skin. Antioxidant activity and tyrosinase/collagenase enzyme inhibition capacities support each other. This study aimed to determine the tyrosinase and collagenase enzyme inhibition potentials of ethanol extracts of *Consolida orientalis* flowers, whose antioxidant activity has been proven in the literature. In the study; kojic acid was used as the standard substance for anti-tyrosinase activity, and quercetin was used as the standard substance for anti-collagenase activity. According to the enzyme inhibitory capacity results measured with both analyses; anti-tyrosinase activity was determined as 13.0% and anti-collagenase activity as 23.2%. These results have shown us that the flowers of *C. orientalis* have the potential to inhibit tyrosinase and collagenase enzymes, although not at a high level. *C. orientalis* deserves further study and can be considered as a new candidate for the development of plant-based products for the management of hyperpigmentation and skin aging.

Key Words: Collagenase, *Consolida orientalis*, Tyrosinase, Natural cosmetics

Türkiye'den *Consolida orientalis*'in İn Vitro Tirozinaz ve Kollajenaz İnhibitör Potansiyeli

Özet

Kozmetik sektörü özellikle cilt yaşlanması üzerine ciddi bir büyüme göstermekte. Bu nedenle yaşlanma ve pigmentasyonu önleyen doğal kaynaklı ürünler üzerine yapılan çalışmaların popüler araştırma alanlarından olduğu bilinmektedir. Antioksidanlar cildimizi serbest radikallerden koruyarak yaşlılık belirtilerinin, cilt tonu eşitsizliklerinin önüne geçmemizde fayda sağlar. Yüksek tirozinaz inhibisyonu ciltte beyazlatma etkisi, kollajenaz inhibisyonu ise ciltte sarkma karşıtı etki göstermektedir. Antioksidan aktivite ve tirozinaz/kollajenaz enzim inhibisyon kapasiteleri birbirini destekleyen etkiler göstermektedir. Bu çalışma ile; antioksidan etkinliği literatürde kanıtlanmış olan *Consolida orientalis* çiçeklerinin etanol ekstraktlarının tirozinaz ve kollajenaz enzim inhibisyon potansiyellerini belirlemek amaçlanmıştır. Çalışmada; anti-tirozinaz aktivite için standart madde olarak kojik asit, anti-kollajenaz aktivite için standart madde olarak ise kersetin kullanılmıştır. Her iki analizle de ölçülen enzim inhibitör kapasite sonuçlarına göre; anti-tirozinaz aktivite %13.0, anti-kollajenaz aktivite %23.2 şeklinde belirlenmiştir. Bu sonuçlar bize; *C. orientalis* bitkisine ait çiçeklerin tirozinaz ve kollajenaz enzimini inhibe etme potansiyellerinin yüksek seviyede olmasa da varolduğunu göstermiştir. *C. orientalis* daha fazla çalışmayı hak eden, hiperpigmentasyon ve cilt yaşlanması yönetimine yönelik bitki kaynaklı ürün geliştirilmesi için yeni bir aday olarak değerlendirilebilir.

Anahtar kelimeler: Kollajenaz, *Consolida orientalis*, Tirozinaz, Doğal kozmetikler

Giriş

Consolida cinsi, Ranunculaceae familyasına ait, Batı Avrupa, Akdeniz ve Asya gibi dünyanın birçok yerinde doğal olarak yetişen yaklaşık 52 türden oluşan bir cinstir. *Consolida* cinsinin birçok üyesi, fenolikler ve alkaloidler gibi önemli fitokimyasallar içerir (Abbas Ali Dehpour, 2016; Rocchetti et al., 2020). Türkiye florası Ranunculaceae familyasından *Consolida* cinsine ait türler bakımından oldukça zengindir. 14 ü endemik olmak üzere 29 ayrı türün bulunduğu bilinmektedir (Ertuğrul, Arslan, & Tugay, 2010; Liu et al., 2018). *Consolida orientalis* orta-uzun boylu, yapışkan-tüylü tek yıllık bir bitki olup, 20-74 cm uzunluğunda basit veya dallı gövdeleri ve çok sayıda şeritsi-kılıç yaprakları bulunmaktadır. Çiçekler mor renkte ve yoğun salkım şeklindedir. Kurutulmuş ve taze kesme çiçek



bitkileri olarak kesme çiçek ticaretinde ve kuru bitki tasarımlarında sıkça tercih edilir (Mansuroglu, Karaguzel, & Ortacesme, 2009).

Consolida orientalis'in sahip olduğu biyolojik aktiviteden başlıca flavonoidler olmak üzere, fenolik asitler, tirozol türevleri, diterpen alkaloidler, lignanlar ve stilbenler sorumludur (Abbas Ali Dehpour, 2016; Rocchetti et al., 2020). Daha önce yapılan *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar; antiparaziter, antifungal, antiviral, antikanser, antioksidan ve böcek öldürücü etkiler de dahil olmak üzere bir dizi biyolojik aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir (A.A. Dehpour, Ebrahimzadeh, Roudgar, Nabavi, & Nabavi, 2011; Abbas Ali Dehpour, 2016; Nemati, Dehpouri, Eslami, Mahdavi, & Mirzanejad, 2013).

Hastalıkların meydana gelişi ve yaşlanma sürecini etkileyen en önemli olaylardan birinin oksidatif stres olduğu ile ilgili teoriler oldukça güçlüdür ve üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Yaşam süresince oksidan ve antioksidan sistemler arasında denge durumunun bozulması oksidatif strese neden olur. Bu dengenin bozulması sonucunda da oksidatif hasar meydana gelir ve yaşlanmanın ana mekanizması incelendiğinde zamana bağlı oksidatif hasar birincil sebep olarak önemlidir. Organizmanın kendi mekanizmasında ürettiği doğal antioksidanlar yaş ile birlikte azalır. Bu sebeple bitkisel kaynaklı doğal antioksidanların dışardan alımı sistemdeki dengenin düzenlenmesine olanak sağlar (İlgün, Yıldırım, Karagül, & Şeker Karatoprak, 2024).

Bu şekilde enzimler ve enzim inhibitörleri özellikle tıp, gıda ve kozmetik endüstrisi, pestisit üretimi ve tarım endüstrisi olmak üzere birçok alanda kullanılmaktadır (Yan, Y. Jing, Zhixiang, & Suying, 2010). Tirozinaz enzimi, monofenollerin oksidasyonunu katalize eden bakır içeren bir enzimdir ve aynı zamanda melanin biyosentezinde rol oynar. Melanin pigmentini doğada birçok canlıda (hayvanlar, bitkiler, mantarlar, bakteriler) özellikle hayvanlarda bulmak mümkündür (Bilgin Sökmen & Yılmazoğlu, 2018). İnsanlarda melanin, hem serbest radikalleri absorbe etmede hem de organizmayı zararlı UV ışınlarından korumada çok önemli bir rol oynar (Zengin et al., 2019). Kalıtsal ve çevresel faktörlerin cilt rengi sorunlarının başlıca nedenleri arasında olduğu bilinmektedir. Bu dermatolojik olaylar arasında melazma, solar melanosis, ephelides, senil lentigolar ve akne izleri yer almaktadır (Trivedi, Yang, & Cho, 2017). Tirozinaz inhibitörleri cilt bakım sektöründe, özellikle lekeli ciltler için açıcı olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Sentetik tirozinaz inhibitörleri içeren cilt ürünleri kızarıklık, kaşıntı ve gelecekte cilt kanseri gibi olumsuz etkilere sahiptir (Pillaiyar, Manickam, & Namasivayam, 2017). Tirozinaz inhibitörleri güçlü antioksidan aktiviteye sahiptir. Çünkü yüksek miktarda güneş ışığı alan bitkiler kendilerini güneşin zararlı ışınlarından korumak için oksijen radikallerini aktive eder. Bu nedenle bitkilerin kendilerini hasardan korumak için güçlü antioksidan etkilere sahip olması gerekir (Masuda, Yamashita, Takeda, & Yonemori, 2005). Sentetik moleküllerle ilgili sağlık endişeleri nedeniyle, hiperpigmentasyonun tedavisi için yeni bileşiklerin geliştirilmesinde doğal ürünlere olan ilgi yeniden canlanmıştır. Benzer biyolojik etkilere, enzim inaktivasyonuna ve antioksidan aktiviteye sahip yeni fitokimyasal bileşiklerin keşfi arzu edilir (Zengin et al., 2019).

Kolajenazlar, organ gelişimi ve doku rejenerasyonunun fizyolojik süreçlerinden sorumlu olan ve cilt yaşlanmasında doğrudan rol oynayan, ekstraselüler matris yeniden şekillenmesi ve bozulmasında yer alan proteolitik enzimlerdir. Kolajenazlar ayrıca hücre büyümesini ve sağ kalımını kontrol edebilen büyüme faktörleri gibi birçok matris ve matris dışı proteinin bozulmasında da yer alır (Freitas-Rodríguez, Folgueras, & López-Otín, 2017; Silva et al., 2024). Cilt yaşlanması, insan vücudunda kaçınılmaz bir biyolojik süreçtir ve yalnızca artan yaşın değil, aynı zamanda hem kronolojik hem de foto-yaşlanmadan da kaynaklanır. Foto-yaşlanma örnekleri arasında ultraviyole ışınlarına, kirliliğe veya nikotine maruz kalma yer alır. Bu yaşlanma sürecinde epidermis inceler ve kan damarları azalır. Bu hasarın elastik liflerin, kolajen liflerinin ve hyaluronik asidin bozulması ve üst dermal bağ dokusunda önemli dejeneratif değişiklikler sonucu meydana geldiği bilinmektedir. Bunun fibroblastlarda ve çeşitli inflamatuvar hücrelerde üretilen elastaz, kolajenaz ve hyaluronidazın artan ekspresyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir (Farage, Miller, Elsner, & Maibach, 2013; Lee, Cho, Park, & Choi, 2001).

Son yıllarda, bu bitkinin kozmetik ve farmasötik alanlarda potansiyel kullanımını değerlendirmek amacıyla yapılan *in vitro* çalışmalar artmıştır. Özellikle tirozinaz ve kollajenaz enzim inhibitör aktiviteleri, cilt hiperpigmentasyonu ve yaşlanma karşıtı tedavilerde önemli hedeflerdir. Çalışmamızın amacı, Türkiye'de yetişen *Consolida orientalis* bitkisine ait çiçeklerle hazırlanmış etanol ekstraktlarının tirozinaz ve kollajenaz enzim inhibisyon potansiyellerini belirlemektir.

Materyal ve Metod

Bitki Materyali

Çalışmada kullanılan *Consolida orientalis* bitkisi Haziran-Temmuz 2023 tarihleri arasında Sivas İmarat Köyü sınırları içerisinde, 1400 m yükseklikte, 39°41'40"K, 37°02'25"D koordinatlarındaki alandan toplanmıştır. Toplanan örneklerin taksonomik tanımlaması Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. Yavuz Bülent KÖSE tarafından yapılmıştır. Toplanan bitkiye ait bir örneğe herbaryum numarası ESSE:16195 verilerek etiketlenmiş ve Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu'nda kayıt altına alınarak saklanmıştır.



Ekstraksiyon Hazırlanması

Çalışmamızda *Consolida orientalis*'in çiçek kısımlarından hazırlanan bitki özütleri kullanıldı. Örnekler önce musluk suyuyla, daha sonra olası kontaminasyonu önlemek için saf suyla yıkandı, daha sonra kurutma kağıtlarında kurutuldu, öğütücüde öğütüldü ve 100 gram alınarak üzerine 1000 ml etanol eklendi. 150 rpm'de bir çalkalayıcıda oda sıcaklığında 24 saat bekletildi. Ekstraksiyon işleminin sonunda özüt filtre kağıdından süzüldü ve daha sonra çözücü 40 °C'de döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Elde edilen özütler koyu renkli cam şişeye konularak deneysel işlemlerde kullanılmak üzere -20 °C'de saklandı (Mata et al., 2007).

Anti-tirozinaz Aktivite

C. orientalis etanol ekstresinin (20 µg/mL) *in vitro* anti-tirozinaz aktivitesi, Hearing ve Jimenez'in (Hearing & Jiménez, 1987) tasarladığı metoda göre gerçekleştirilmiştir. İlk olarak, bileşiklerin difenolaz fonksiyonunu inhibe etme yeteneği değerlendirilmiştir ve substrat olarak L-DOPA kullanılmıştır. Mantar kaynaklı tirozinaz (E.C. 1.14.18.1) (30 U, 28 nM) Na-fosfat tamponunda (pH = 6.8, 50 nM) çözölmüş ve bileşikler çözeltinin içine eklenerek oda sıcaklığında on dakika boyunca ön inkübasyona bırakılmıştır. Enzimatik reaksiyonu başlatmak için, karışıma 0.5 mM L-DOPA eklenmiştir ve 37 °C'de 475 nm'de absorbans değişimi ölçülmüştür. Pozitif kontrol olarak kojik asit kullanılmıştır (Şahin et al., 2023).

Anti-kolajenaz Aktivite

C. orientalis etanol ekstresi (20 µg/mL) başlangıçta etanol ile çözöldü. Enzim inhibisyon deneyi, "Kollajenaz Aktivite Deney Kiti (Kolorimetrik, Abcam 196999)" üreticinin talimatlarına uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Maddelerin enzim inhibisyonu kinetik modda 37°C'de çok modlu mikropilok okuyucu (SpectraMax i3) ile 345 nm'de ölçölmüştür. Ekstrenin enzim inhibisyonu, kitte bulunan standartlarla karşılaştırılarak hesaplanmıştır. Numuneler için ortalama değer olarak % inhibisyon değeri hesaplanmıştır. Çalışmalar üç tekrarlı olarak yapılmıştır (Şahin et al., 2023).

Bulgular ve Tartışma

Anti-tirozinaz ve Anti-kollajenaz Aktivite

C. orientalis etanol ekstraktlarının tirozinaz ve kolajenaz enzim inhibisyon kapasiteleri araştırıldı. Elde edilen sonuçlara göre, *C. orientalis* etanol ekstraktı tirozinaz enziminde %13, kolajenaz enziminde ise %23,2 oranında inhibisyon gösterdi. Kojik asit ve kersetin sırasıyla anti-tirozinaz aktivitesi ve anti-kolajenaz aktivitesi için pozitif standartlar olarak kullanıldı. Tablo 1'de *C. orientalis* etanol ekstresinin anti-tirozinaz ve anti-kollajenaz aktivitesi sonuçları yer almaktadır.

Tablo 1. *C. orientalis* etanol ekstresinin anti-tirozinaz ve anti-kollajenaz aktivitesi.

	<i>C. orientalis</i> etanol ekstresi	Pozitif kontrol
	% inhibisyon	
Anti-tirozinaz aktivite	13,0	98,9 (Kojik asit)
Anti-kollajenaz aktivite	23,2	91,4 (Kersetin)

C. orientalis etanol ekstresinin anti-tirozinaz aktivitesi incelendiğinde; düşük-orta seviyede tirozinaz enzimini inhibe ettiği sonucuna varılmıştır. *C. orientalis* etanol ekstresinin anti-kollajenaz aktivitesi, mevcut çalışmada ilk kez araştırılmıştır. Sonuçlar incelendiğinde ekstrenin düşük-orta seviyede kollajenaz enzimini inhibe ettiği görölmektedir.

Cilt yaşlanması kaçınılmaz süreci nedeniyle hepimizin en çok endişe duyduğu konulardan biridir. Günlük yaşamda, cildin güneşe maruz kalması, fotoyaşlanma adı verilen erken cilt yaşlanması görünümlünü hızlandıran en önemli faktör olarak kabul edilir. Fotoyaşlanma, hücrelerdeki reaktif oksijen türleri (ROS) sentezinin dışsal mekanizmasını tetikleyebilir ve ROS'un aşırı üretimi, DNA'ya zararlı olan lipid peroksidasyonuna, ardından hücre hasarına ve hücre ölümüne neden olabilir (Jiratchayamaethasakul et al., 2020). Normalde vücutta bir denge vardır: ROS üretimi ile antioksidan savunma sistemi arasında. Bu denge bozulduğunda oksidatif stres ortaya çıkar. Bitkilerden elde edilen doğal antioksidanlar bu dengeyi yeniden kurmaya yardımcı olabilir. *Consolida orientalis* çiçek ekstraktlarının antioksidan aktivite açısından DPPH ve ABTS radikal temizleme testleri incelenmiş. Tüm ekstraktların temizleme aktivitesi gösterdiği böylelikle bitkinin antioksidan aktivitesinin olduğu sonucuna varılmıştır (Sönmez Gürer, Karadağ, Baydar, & Demirel, 2024).

2019 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada, *Consolida orientalis*'in metanol, etil asetat ve su ekstraktlarının tirozinaz inhibitör aktiviteleri değerlendirilmiştir. Sonuçlar, metanolik ekstraktın yüksek fenolik ve flavonoid içerikleriyle önemli derecede tirozinaz inhibitör aktivite gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu etkinlik, epidermal hiperpigmentasyonun yönetiminde potansiyel bir tedavi seçeneği sunmaktadır (Zengin et al., 2019).

Consolida orientalis'in kollajenaz inhibitör aktivitesi üzerine doğrudan bir çalışma bulunmamakla birlikte, benzer bitkiler üzerinde yapılan araştırmalar, bu tür aktivitelerin varlığını göstermektedir. Örneğin, 2020 yılında yapılan bir çalışmada, çeşitli halofit bitkilerin elastaz, kollajenaz, hiyaluronidaz ve tirozinaz inhibitör aktiviteleri



incelenmiştir. Bu tür enzim inhibitör aktiviteleri, yaşlanma karşıtı ve cilt bakım ürünlerinin geliştirilmesinde önemli hedeflerdir (Jiratchayamaethasakul et al., 2020).

Tartışma ve Sonuç

Consolida orientalis bitkisi, özellikle metanolik ekstraktlarıyla tirozinaz inhibitör aktivite göstererek epidermal hiperpigmentasyonun yönetiminde potansiyel bir kaynak olarak değerlendirilebilir. Kollajenaz inhibitör aktiviteleri üzerine daha fazla araştırma yapılması, bu bitkinin yaşlanma karşıtı ve cilt bakım ürünlerinde kullanımını daha da destekleyecektir. Bu bağlamda, *Consolida orientalis*'in kozmetik ve farmasötik alanlarda kullanım potansiyelini değerlendiren daha kapsamlı in vitro ve in vivo çalışmalar önerilmektedir.

Kozmetik sektörü özellikle cilt yaşlanmasında önemli büyüme göstermektedir. Bu nedenle yaşlanmayı ve pigmentasyonu önleyen doğal ürünlerle ilgili çalışmaların popüler araştırma alanları olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda; ciltte melanin pigmentinin farklılaşmasıyla oluşan dermatolojik hastalıklarda, nörolojik hastalıklarda ve anti-tirozinaz aktivite testi ile gıda/kozmetik sektöründe kullanılıp kullanılmayacağının tanımlanması; anti-kollajenaz aktivite testi ile kırışıklık ve cilt yaşlanması karşıtı hazırlanan topikal formülasyonların içeriğinde kullanılıp kullanılmayacağının belirlenmesi hedeflenmiştir. Sonuçlara göre *Consolida orientalis*'in düşük-orta seviyede anti-kollajenaz ve anti-tirozinaz aktivitesine sahip olduğu bulunmuştur. *C. orientalis*'in, hiperpigmentasyon ve cilt yaşlanmasının yönetimi için bitki kaynaklı ürünlerin geliştirilmesinde aday olarak kabul edilebilir ve bu konuda daha fazla çalışma yapılması gerekir. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma, *C. orientalis*'in anti-kollajenaz inhibitör etkilerini araştıran Türkiye'den ilk rapor olarak kabul edilebilir.

Bu sonuçlar bize; *C. orientalis* bitkisine ait çiçeklerin tirozinaz ve kollajenaz enzimini inhibe etme potansiyellerinin yüksek seviyede olmasa da varolduğunu göstermiştir. *C. orientalis* daha fazla çalışmayı hak eden, hiperpigmentasyon ve cilt yaşlanması yönetimine yönelik bitki kaynaklı ürün geliştirilmesi için yeni bir aday olarak değerlendirilebilir.

Teşekkür

Bitkinin teşhisini yapan Prof. Dr. Yavuz Bülent KÖSE'ye teşekkür ederiz.

Kaynaklar

- Bilgin Sökmen, B., & Yılmazoğlu, B. (2018). Tirozinaz Enziminin Giresun Yöresinde Yetişen Yenilebilir Kanlıca Mantarından (*Lactarius salmonicolor*) Safılaştırılması ve Karakterizasyonu. *Karadeniz Fen Bilimleri Dergisi*, 8(2), 10–23. <https://doi.org/10.31466/kfbd.412186>
- Dehpour, A.A., Ebrahimzadeh, M., Roudgar, A., Nabavi, S. F., & Nabavi, S. M. (2011). Antioxidant and antibacterial activity of *Consolida orientalis*. *World Academy of Science, Engineering and Technology*, 73, 162–166.
- Dehpour, Abbas Ali. (2016). Antioxidant Activity and Isolation of β -Sitosterol from Ethyl Acetate Extract of Aerial Parts of *Consolida orientalis*. *Preprints*. <https://doi.org/10.20944/preprints201609.0037.v1>
- Ertuğrul, K., Arslan, E., & Tugay, O. (2010). Characterization of *Consolida* SF Gray (*Ranunculaceae*) taxa in Turkey by seed storage protein electrophoresis. *Turkish Journal of Biochemistry*, 35, 99–104.
- Farage, M. A., Miller, K. W., Elsner, P., & Maibach, H. I. (2013). Characteristics of the Aging Skin. *Advances in Wound Care*, 2(1), 5–10. <https://doi.org/10.1089/wound.2011.0356>
- Freitas-Rodríguez, S., Folgueras, A. R., & López-Otín, C. (2017). The role of matrix metalloproteinases in aging: Tissue remodeling and beyond. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 1864(11), 2015–2025. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2017.05.007>
- Hearing, V. J., & Jiménez, M. (1987). Mammalian tyrosinase—The critical regulatory control point in melanocyte pigmentation. *International Journal of Biochemistry*, 19(12), 1141–1147. [https://doi.org/10.1016/0020-711X\(87\)90095-4](https://doi.org/10.1016/0020-711X(87)90095-4)
- İlgün, S., Yıldırım, S., Karagül, K., & Şeker Karatoprak, G. (2024). Piyasadan Temin Edilen Bazı Yağların Antioksidan Aktivitesinin Çeşitli Yöntemlerle Değerlendirilmesi. *Düzce Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 12(1), 296–306. <https://doi.org/10.29130/dubited.1169407>
- Jiratchayamaethasakul, C., Ding, Y., Hwang, O., Im, S. T., Jang, Y., Myung, S. W., ... Lee, S. H. (2020). In vitro screening of elastase, collagenase, hyaluronidase, and tyrosinase inhibitory and antioxidant activities of 22 halophyte plant extracts for novel cosmeceuticals. *Fisheries and Aquatic Sciences*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/s41240-020-00149-8>
- Lee, K. -K., Cho, J. -J., Park, E. -J., & Choi, J. -D. (2001). Anti-elastase and anti-hyaluronidase of phenolic substance from *Areca catechu* as a new anti-ageing agent. *International Journal of Cosmetic Science*, 23(6), 341–346. <https://doi.org/10.1046/j.0412-5463.2001.00102.x>



- Liu, Y., Tikunov, Y., Schouten, R. E., Marcelis, L. F. M., Visser, R. G. F., & Bovy, A. (2018). Anthocyanin Biosynthesis and Degradation Mechanisms in Solanaceous Vegetables: A Review. *Frontiers in Chemistry*, 6. <https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00052>
- Mansuroglu, S., Karaguzel, O., & Ortacesme, V. (2009). *Effect of paclobutrazol on flowering, leaf and flower colour of Consolida orientalis*. Retrieved from <https://www.researchgate.net/publication/288136098>
- Masuda, T., Yamashita, D., Takeda, Y., & Yonemori, S. (2005). Screening for Tyrosinase Inhibitors among Extracts of Seashore Plants and Identification of Potent Inhibitors from *Garcinia subelliptica*. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 69(1), 197–201. <https://doi.org/10.1271/bbb.69.197>
- Mata, A. T., Proença, C., Ferreira, A. R., Serralheiro, M. L. M., Nogueira, J. M. F., & Araújo, M. E. M. (2007). Antioxidant and antiacetylcholinesterase activities of five plants used as Portuguese food spices. *Food Chemistry*, 103(3), 778–786. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2006.09.017>
- Nemati, F., Dehpouri, A. A., Eslami, B., Mahdavi, V., & Mirzanejad, S. (2013). Cytotoxic Properties of Some Medicinal Plant Extracts from Mazandaran, Iran. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 15(11). <https://doi.org/10.5812/ircmj.8871>
- Pillaiyar, T., Manickam, M., & Namasivayam, V. (2017). Skin whitening agents: medicinal chemistry perspective of tyrosinase inhibitors. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 32(1), 403–425. <https://doi.org/10.1080/14756366.2016.1256882>
- Rocchetti, G., Zengin, G., Cakmak, Y. S., Mahomoodally, M. F., Kaya, M. F., Alsheikh, S. M., ... Lucini, L. (2020). A UHPLC-QTOF-MS screening provides new insights into the phytochemical composition and biological properties of six *Consolida* species from Turkey. *Industrial Crops and Products*, 158, 112966. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2020.112966>
- Şahin, D., Çağlar, E. Ş., Boran, T., Karadağ, A. E., Özhan, G., & Üstündağ Okur, N. (2023). Development, characterization of naringenin-loaded promising microemulsion formulations, and demonstration of anti-aging efficacy by in vitro enzyme activity and gene expression. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 84, 104422. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.104422>
- Silva, R. M. G. da, Alves, C. P., Barbosa, F. C., Santos, H. H., Adão, K. M., Granero, F. O., ... Silva, L. P. (2024). Antioxidant, antitumoral, antimetastatic effect and inhibition of collagenase enzyme activity of *Eleutherine bulbosa* (Dayak onion) extract: In vitro, in vivo and in silico approaches. *Journal of Ethnopharmacology*, 318, 117005. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.117005>
- Sönmez Güner, E., Karadağ, A. E., Baydar, R., & Demirel, M. (2024). Investigation of the chemical composition, antioxidant and anticholinesterase activities of *Consolida orientalis*. *Journal of Health Sciences and Medicine*, 7(6), 691–695. <https://doi.org/10.32322/jhsm.1536913>
- Trivedi, M. K., Yang, F. C., & Cho, B. K. (2017). A review of laser and light therapy in melasma. *International Journal of Women's Dermatology*, 3(1), 11–20. <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2017.01.004>
- Yan, W., Y. Jing, L., Zhixiang, W. S., & Suying, T. (2010). Comparative Study of Anti-inflammatory Effect of *Rosa Laevigata* Root and Stem. *Modern Chinese Medicine*, 3(010).
- Zengin, G., Mahomoodally, M. F., Picot-Allain, C. M. N., Cakmak, Y. S., Uysal, S., & Aktumsek, A. (2019). In vitro tyrosinase inhibitory and antioxidant potential of *Consolida orientalis*, *Onosma isauricum* and *Spartium junceum* from Turkey. *South African Journal of Botany*, 120, 119–123. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2018.01.010>

