

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

ENDEMİK *CENTAUREA FENZLII* REICHARDT TÜRÜNÜN
ANTİMİKROBİYAL VE ANTİOKSİDAN AKTİVİTESİ

Kemal Mert ÖZDİL

HAZİRAN 2018

Biyoloji Anabilim Dalında Kemal Mert ÖZDİL tarafından hazırlanan ENDEMİK *CENTAUREA FENZLII* REICHARDT TÜRÜNÜN ANTİMİKROBİYAL VE ANTİOKSİDAN AKTİVİTESİ adlı Yüksek Lisans tezinin Anabilim Dalı standartlarına uygun olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. İlhami TÜZÜN

Biyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Bu tezi okuduğumu ve tezin **Yüksek Lisans Tezi** olarak bütün gereklilikleri yerine getirdiğini onaylarım.

Prof. Dr. Aysun ERGENE

Danışman

Jüri Üyeleri

Başkan : Prof. Dr. Beril Salman AKIN

Üye (Danışman) : Prof. Dr. Aysun ERGENE

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Ümit YIRTICI

...../...../.....

Bu tez ile Kırıkkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu Yüksek Lisans derecesini onaylamıştır.

Prof. Dr. Mustafa YİĞİTOĞLU

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ÖZET

ENDEMİK *CENTAUREA FENZLII* REICHARDT TÜRÜNÜN ANTİMİKROBİYAL VE ANTİOKSİDAN AKTİVİTESİ

ÖZDİL, Kemal Mert

Kırıkkale Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Biyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Prof. Dr. Aysun ERGENE

Haziran 2018, 54 sayfa

Asteraceae (*Compositae*) familyasından olan *Centaurea* L. cinsinin Türkiye’de 168 türü bulunmaktadır. Çoğu endemik olan *Centaurea* türleri kullanılarak çok sayıda biyoktivite çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmada da, *Centaurea fenzlii* Reichardt türünün antimikrobiyal ve antioksidan aktivitesinin incelenmesi hedeflenmiştir. Bu amaçla çiçeklenme döneminde toplanan bitkinin toprak üstü kısımlarından farklı polaritelerdeki çözücüler ile ekstreler hazırlanmıştır. Elde edilen ekstrelerin patojenik bakterilere karşı gösterdiği antibakteriyal etkilerini belirlemek amacıyla, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Klebsiella pneumonia* ATCC 700603 kullanılmıştır. Bitki ekstrelerinin antifungal etkileri belirlemek amacıyla *Candida crusei* ATCC 6258 kullanılmıştır.

Antioksidan kapasite, bitkilerin metanol ve diklorometan ekstreleri kullanılarak DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) yöntemiyle test edilmiştir. Sonuçlara göre *Centaurea fenzlii* Reichardt bitkisinin metanolik ekstresinin EC₅₀ (µg/mL) değeri **61.682** olarak saptanmıştır. Ayrıca *Centaurea fenzlii* Reichardt bitkisinin metanol ekstresinin total Folin-ciocalteu yöntemiyle toplam fenol içeriği de belirlenmiştir. Toplam fenolik

içerik belirlemede standart olarak Gallik asit kullanılmıştır. Bitki ekstrelerinden elde edilen en yüksek fenolik madde miktarı **16.72** GAE/mg ile metanol ekstresindedir.

Antimikrobiyal aktivite tayini çalışmalarında, metanol ve diklorometan ekstrelerin Gram (+) bakterilere karşı, Gram (-) suşlara göre daha etkili oldukları gözlenmiştir. Sonuçlara göre, metanol ekstresi özellikle *C. crusei*'ye karşı yüksek antifungal etki göstermektedir. Literatürde *Centaurea fenzlii* Reichardt ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Endemik, *Centaurea Fenzlii* Reichardt, antimikrobiyal etki, toplam fenol, antioksidan etki

ABSTRACT

ANTIMICROBIAL AND ANTIOXIDANT ACTIVITIES OF ENDEMIC *CENTAUREA FENZLII* REICHARDT

ÖZDİL, Kemal Mert

Kırıkkale University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Biology, M.Sc. Thesis

Supervisor: Prof. Dr. Aysun ERGENE

June 2018, 54 pages

There are 168 types of the genus *Centaurea* L. *Asteraceae* (*Compositae*) in Turkey. Most bioactivity studies have been done using the endemic species *Centaurea*. In this study it was aimed to examine the antimicrobial and antioxidant activity of *Centaurea Fenzlii* Reichardt. For this purpose, the extracts were prepared with plants which was collected during flowering time by different polarities solvents. The antibacterial effect of extract investigated against to *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603 was used. *Candida crusei* ATCC 6258 to determine antifungal effects of plant extracts was used.

Antioxidant capacity of plants was tested by DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) method using methanol and dichloromethane extracts. According to the results, EC₅₀ (mg / mL) value was determined **61,682** for methanol extract of the *Centaurea Fenzlii* Reichardt. Also, the total phenol content was determined by Folin-Ciocalteu method for methanol extract of the *Centaurea Fenzlii* Reichardt. Gallic acid was used as a standard to determine the total phenolic content. The highest amount of phenolic compounds from plant extracts were obtained as **16.72** GAE / mg from methanol

extracted. Antimicrobial activity assay studies were observed that the methanol and dichloromethane extracts were more effective against to Gram (+) bacteria than Gram (-) bacteria. According to these results, methanol extract is particularly showed a high antifungal effect against to *C. crusei*. There is no study about the *Centaurea Fenzlii* Reichardt in the literature.

Key Words: Endemic, *Centaurea Fenzlii* Reichardt, antimicrobial effect, total phenolic compounds, antioxidant effect



TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım süresince tecrübesiyle ve bilgisiyle bana yol gösteren ve bana her zaman destek ve emek veren tez danışmanım Sayın. Prof. Dr. Aysun ERGENE' ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Laboratuvar çalışmalarında tecrübelerini esirgemeyerek bana yol gösteren sayın Dr. Öğretim Üyesi Ümit YIRTICI 'ya içten teşekkürlerimi sunarım.

Tezle ilgili laboratuvar çalışmalarına imkân sunan Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi (KÜBTUAM) çalışanları ile Karcan IŞIK ve Fatma Şeyma DUMAN' a teşekkür ederim.

Maddi ve manevi hep yanımda olan ve her zaman ellerini üzerimde hissettiğim yol göstericim, büyüğüm Evren Ufuk AYTAÇ ağabeyime bu süreçte bana gösterdiği destek için çok teşekkür ederim.

Her zaman yakın dostluğunu hissettiğim, bana her konuda destek olan can arkadaşım Yunus Emre YILMAZ' a çok teşekkür ederim.

Bana her alanda katkı sağlayan, özellikle tezimi tamamlama sürecinde desteğini esirgemeyen biricik arkadaşım Gülcan Aysu PEKTAŞ' a sonsuz ve en içten dileklerle teşekkür ederim.

Ayrıca Yüksek Lisans tezimi tamamlama sürecinde maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, çalışmalarım ve hayatım boyunca her an yanımda olan ve beni sonsuz sevgileriyle kucaklayan bütün aile fertlerime başta canım babam Hacı Ali ÖZDİL' e, canım annem Menşure ÖZDİL' e, biricik ablam Meltem ÖZDİL ORAL ve eniştem Engin ORAL' a, biricik ağabeyim Fazlı ÖZDİL ve biricik yeğenim Gizem ÖZDİL' e en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

ÖZET	i
ABSTRACT	iii
TEŞEKKÜR	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
ÇİZELGELER DİZİNİ	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. <i>Centaurea L.</i> Türlerinin Genel Özellikleri	2
1.2. Antioksidanlar	8
1.3. Serbest Radikallerin Etkileri	10
1.3.1. Serbest Radikallerin Lipitlere Etkileri	10
1.3.2. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri	11
1.3.3. Serbest Radikallerin Karbonhidratlara Etkileri.....	12
1.4. Antimikrobiyal Maddeler ve Özellikleri	12
1.5. Disk Difüzyon Yöntemi	14
1.6. Mikroorganizmaların Genel Özellikleri	15
1.6.1. <i>Escherichia coli</i>	15
1.6.2. <i>Klebsiella pneumoniae</i>	15
1.6.3. <i>Staphylococcus aureus</i>	16
1.6.4. <i>Enterococcus faecalis</i>	16
1.6.5. <i>Candida crusei</i>	17
2. MATERYAL VE YÖNTEM	18
2.1. Materyal.....	18
2.1.1. Bitki Örneği	18

2.1.2. <i>Centaurea Fenzlii</i> Reichardt.....	18
2.1.3. Çözeltilerin ve Besiyerinin Hazırlanması	20
2.1.4. Antibakteriyel Aktivite Tayininde Kullanılan Besiyeri ve Çözeltiler	21
2.2. Yöntem	21
2.2.1. Bitki Örneklerinin Toplanması, Öğütülmesi ve Ekstrelerin Elde Edilmesi... ..	21
2.2.2. Antioksidan Aktivitenin Belirlenmesi	22
2.2.3. Antibakteriyel Aktivite Tayin Yöntemi.....	23
3. SONUÇLAR VE TARTIŞMA	25
3.1. <i>Centaurea Fenzlii</i> Reichardt Ekstrelerinin Verimi.....	25
3.2. <i>Centaurea Fenzlii</i> Reichardt Ekstrelerinin Toplam Fenolik İçerikleri.....	25
3.3. DPPH Serbest Radikal Giderme Etkisi	27
3.4. <i>Centaurea Fenzlii</i> Reichardt Ekstrelerinin Antibakteriyel Aktivitesi	27
KAYNAKÇA	30

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL

Sayfa

- 2.1. *Centaurea Fenzlii* Reichardt 19
- 3.1. Gallik Asit Standart Eğri Grafiği, Ekstrelerin Toplam Fenolik Madde Miktarları .. 26



ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>ÇİZELGE</u>	<u>Sayfa</u>
1.1. Türkiye’de Yetişen Bazı <i>Centaurea</i> Türleri	4
2.1. Kullanılan Bakteriler ve Kodları	19
3.1. Ekstrelerin Bitkideki Yüzde Verimleri	25
3.2. <i>Centaurea Fenzlii</i> Reichardt Ekstrelerinin Toplam Fenolik Madde İçerikleri ...	26
3.3. <i>Centaurea Fenzlii</i> Reichardt Ekstrelerinin EC ₅₀ Değerleri	27
3.4. <i>Centaurea Fenzlii</i> Reichardt Ekstrelerinin İnhibisyon Çapı ve Minimum İnhibitör Konsantrasyonu (MİK)	28

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

DD	Disk Difüzyon Testi
DMSO	Dimetil Sülfoksit
MHA	Mueller Hinton Agar
MİK	Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu
TPC	Toplam Fenolik Madde Tayini
DPPH	2,2-difenil-1-pikrilhidrazil

1. GİRİŞ

Dünya üzerinde 750.000-1.000.000 arasında bitki türünün bulunduğu tahmin edilmektedir. Bunların 500.000 kadarı tanımlanıp isimlendirilmiştir (Baytop, 1999). Bu bitkiler dünya nüfusunun çoğunluğu için en seçkin ilaç kaynaklarıdır. Büyük farmasötik firmalar, yeni lider yapılar için bir kaynak olarak bitkilere ilgi göstermektedir. Sentetik bileşiklerin yan etkilerinin daha fazla olması, var olan ilaçlara karşı kazanılmış dirençler, bitki türevli ilaçların maliyetinin düşük ve elde edilmesinin daha kolay olması gibi nedenler bu ilgede önemli paya sahiptir. Özellikle halk arasında çeşitli hastalıkların tedavi edilmesi amacı ile uzun yıllardan beri kullanılan bitkiler, yeni ilaç keşfi için başlıca kaynakları oluşturur. Yapılan bir araştırmada 122 bitki kökenli ilacın %80'inin geleneksel olarak kullanılan bitkilerden elde edildiği tespit edilmiştir (Balandrin, Klocke, Wurtele, & Bollinger, 1985; Fabricant & Farnsworth, 2001).

Tüm dünya ülkelerinde olduğu gibi, Türkiye'de de yüzyıllardır birçok bitki türü tedavi amacıyla halk arasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Ülkemiz bitki çeşitliliği açısından zengin bir ülkedir. Toplam bitki türü sayısı 9000'den fazladır. Bu sayı alt tür ve varyetelerle 10.000'i geçmektedir. Türkiye, 3000 endemik türe sahip olup, endemizm oranı yaklaşık %32 kadardır. Ülkemiz birçok bitki türünün gen merkezi durumundadır. Tıbbi ve aromatik bitkilerin çoğu ülkemizde doğal olarak yetişmekte ve bazılarının tarımı yapılmaktadır. Yaklaşık 500 bitki türü tıbbi amaçla kullanılmaktadır (Balandrin et al., 1985; Başaran, 2003; Baytop, 1984, 1999; Fabricant & Farnsworth, 2001). Son yıllardaki çalışmalar, bitkilerden elde edilen ekstrelerin biyolojik aktiviteleri üzerinde yoğunlaşmıştır (Çakıroğlu & Erdoğan, 2002; Uğuz, Nacar, & İlçim, 2002). Bir araştırmadan elde edilen bulgulara göre, dünyada var olan 250.000 karasal bitki türünün sadece %2'sinin biyoaktiviteleri incelenmiştir (Farnsworth & Soejarto, 1985; Kintzios, 2007; Pezzuto, 1997). Bitkilerden elde edilen ve biyoaktif pek çok bileşik genellikle alkaloid, fenilpropanoid, terpenoid, lignan, glikozit, lipid gibi yapılardan oluşur (Çelik et al., 2005; Çelik et al., 2006; Delazar et al., 2005; Erdemgil et al., 2006; Ozkan, Gokturk, Unal, & Celik, 2006; Shoeb,

MacManus, Jaspars, Kong-Thoo-Lin, et al., 2007; Shoeb, MacManus, Jaspars, Nahar, et al., 2007).

1.1. *Centaurea L.* Türlerinin Genel Özellikleri

Compositae familyasının Türkiye'deki en büyük cinsi *Centaurea L.*'dir. Bu cins Türkiye Florası Ek I ve II (hariç olan bölümler *Aetheopappus*, *Amblyopogon*, *Centaurea*, *Hyalinella*, *Odontolophoideae*, *Psephelloideae*, *Psephellus*, *Sosnovskya* and *Xanthopsis*) adlı eserde 151 tür, 6 eksik ve 6 şüpheli türle temsil edilmektedir. Daha sonra Türkiye'den 16 yeni tür ve 2 yeni kayıt keşfedilmiştir. Türkiye florasında yeni tür olarak tanımlanmıştır. Nihayet *Centaurea* toplam sayısı 169 türe ve 199 taksona yükselmiştir. Son olarak endemik takson sayısı 129 ve endemizm oranı % 65'e yükselmiştir (Aslan, Vural, Sahin, Celik, & Karaveliogullari, 2010). Endemizm oranının bu kadar yüksek olması bu cinsin gen merkezinin Türkiye olduğu görüşünü sağlamlaştırmaktadır.

Çin'de *C. uniflora* ateş düşürücü olarak, zehirlenmelere karşı ve antiaterosklerotik olarak kullanılırken (Wei et al., 1997). İspanya'nın bazı bölgelerinde *C. aspera*, *C. melitensis* gibi pek çok *Centaurea* türü halk arasında hipoglisemik ajan olarak, ayrıca sindirimi kolaylaştırıcı ve diüretik amaçlarla kullanılmaktadır (Chucla, Lamela, Gato, & Cadavid, 1988). İspanya'nın Barros bölgesinde *C. ornata* antiromatizmal olarak, bu bitkinin toprak üstü kısımları Portekiz'de hipoglisemik ajan olarak, toprak altı kısımlarından hazırlanan ekstreler ise antispazmodik amaçla kullanılmaktadır (Bastos, Kijjoa, & Pinto, 1994; Vázquez, Suarez, & Pérez, 1997). *C. pallescens* Mısır'da sindirimi kolaylaştırıcı ve diüretik olarak kullanılmaktadır (Ali, Omar, Sarg, & Slatkin, 1987). Diğer bir *Centaurea* türü olan *C. Sinaica*; sitostatik, diüretik, antipiretik, fitotoksik, antineoplastik olarak bilinmektedir (Al-Easa, Kamel, & Rizk, 1992; Arif, Küpeli, & Ergun, 2004).

C. malacitana, *C. melitensis*, *C. aspera subsp. aspera*, *C. aspera subsp. scorpiurifolia*, *C. aspera subsp. stenophylla* türlerinden izole edilen 9 seskiterpen laktonun sitotoksik etkileri P-388 (fare lösemi hücre dizisi), A-549 (insan akciğer kanseri hücre dizisi) ve

HT-29 (insan kolon kanseri hücre dizisi) gibi kanser hücrelerine karşı incelenmiş ve 3 seskiterpen laktonun (hücrelerin %50' sinin ölmesine veya üremesinin durmasına neden olan konsantrasyon (IC₅₀) değerleri) 10 ile 0.2 µg/mL arasında değişen bir sitotoksik etkiye sahip olduğu bulunmuştur (A. Barrero et al., 1995). Aynı araştırmacıların 1997 yılında yaptıkları bir başka çalışmada, *C. malacitana* toprak üstü kısımlarından izole ettikleri iki bileşiğin sitotoksik etkileri lösemi, kolon kanseri gibi hücre dizilerinde incelenmiştir. Araştırma sonucu elde edilen bir bileşiğin oldukça yüksek (IC₅₀ ≤ 5 µg/mL) bir sitotoksik etkiye sahip olduğu görülmüştür (A. F. Barrero et al., 1997). *C. behen* türünün toprak üstü kısımlarından izole edilen örneklerde yapılan bir çalışmada yüksek sitotoksik aktivite tespit edilmiştir (Gurkan, Sarioglu, & Oksoz, 1998). Lonergan ve arkadaşları (Lonergan et al., 1992) *C. sonchifolia* toprak üstü kısımlarından izole ettikleri onopordopikrin'in, insan deri kanseri hücreleri kullanarak in vitro sitotoksik etkisini incelemiştir. Elde edilen etkin doz 50 (ED50) sonuçları (0.85 µg/mL) onopordopikrin'in de diğer seskiterpen laktonlar gibi yüksek sitotoksik etkiye sahip olduğunu göstermektedir. *C. zuccariniana*, *C. achaia*, *C. deusta* ve *C. thessala* subsp. *drakiensis*'den izole edilen bileşiklerle DLD1 (kolon), MCF7 (meme), H460 (kolon) hücre dizileri üzerinde yapılan bir araştırmada *C. zuccariniana*'dan elde edilen bir bileşiğin de sitotoksik aktivitesi olduğu bildirilmiştir (Koukoulitsa, Skaltsa, Karioti, Demetzos, & Dimas, 2002). *C. schischkinii* ve *C. montana* türlerinden izole edilen iki yeni alkaloid schischkinnin ve montamine insan kolon kanseri hücrelerine karşı anlamlı bir sitotoksik aktivite göstermiştir (Shoeb, 2008; Shoeb et al., 2005; M. Shoeb et al., 2006).

Bitki peygamber çiçeği, zerdali diken, çoban kaldıran, Timur diken gibi Türkçe isimlerle bilinmektedir. *Centaurea* cinsinin birçok türü diyabet, diyare, romatizma, hipertansiyon gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde geleneksel olarak kullanılmaktadır (Arif et al., 2004; Kaij-a-Kamb, Amoros, & Girre, 1992; S. D. Sarker, Dinan, Sik, Underwood, & Waterman, 1998; S.D. Sarker, Savchenko, Whiting, Šik, & Dinan, 1997; M. J. Shoeb et al., 2006).

Batı ve Güneybatı Anadolu'da yaygın olan *C. cyanus* türünün kurutulmuş çiçekleri halk arasında % 5'lik infüzyonları halinde ishal kesici, kuvvet verici, iştah açıcı ve göğüs yumuşatıcı olarak kullanılmaktadır. Doğu Anadolu'da yetişen *C. behen* Ak

behem ve Zerdali dikenini olarak bilinmekte ve çiçekleri mideyi ve adet getirici olarak kullanılmaktadır. Kuzeybatı Anadolu'da yetişen ve çoban kaldıran, Timur dikenini olarak bilinen *C. calcitrapa*'nın % 2-6'lık infüzyonları dahilen ateş düşürücü olarak, çayır peygamberi ismiyle bilinen ve Kuzeydoğu Anadolu'da yaygın olarak yetişen *C. jacea* ateş düşürücü, adet getirici, kabız yapıcı ve iştah açıcı olarak kullanılmaktadır (Baytop, 1999).

Isparta Eğirdir yöresinde geleneksel halk ilacı olarak kullanılan bitkilerin saptanmasına yönelik yapılan bir araştırmada, *C. iberica*'nın mide ağrılarına ve böcek ve yılan sokmalarına karşı kullanıldığı saptanmıştır (Erol, 1997). *Centaurea* türleri halk tababetinde tek başına veya diğer bitkilerle birlikte antidiyabetik, antidiyareik, antiromatizmal, antiinflamatuvar, kolagog, koleretik, dijestif, stomaşik, diüretik, adet söktürücü, astrenjan, hipotansif, antipiretik, sitotoksik, antibakteriyel amaçla kullanılmaktadır (A. F. Barrero et al., 1997; Farrag, Abd El Aziz, El-Domiaty, & El Shafea, 1993; Gurkan et al., 1998; Kaij-a-Kamb et al., 1992; Orallo, Lamela, Camina, Uriate, & Calleja, 1998). *C. chilensis* bitkisinin sulu ekstreü halk arasında antipiretik ve antiromatizmal olarak kullanılmaktadır (R. Negrete, Backhouse, Avendano, & San Martin, 1984; R. E. Negrete et al., 1993; Sepúlveda, Delhvi, Koch, Zilliken, & Cassels, 1994). Çizelge 1.1' de Türkiye'de yetişen bazı *Centaurea* türlerinin halk arasında kullanım amaçları verilmiştir.

Çizelge 1.1. Türkiye'de Yetişen Bazı *Centaurea* Türleri

Tür	Yöresel İsim	Kullanılışı	Uygulama Şekli	Kaynaklar
<i>C. balsamita</i>	Kılıç otu (Kars)	Çıban patlatıcı	-	(Baytop, 1999; Sezik et al., 1997)

Çizelge 1.1. (devamı) Türkiye'de Yetişen Bazı *Centaurea* Türleri

<i>C. virgata</i>	Şaladir (Van)	Mide ağrısına karşı Yara iyi edici	Dahilen dekoksyonu Haricen, külleri tereyağı ile karıştırılarak merhem halinde	(Honda & Sezik, 1988; Tabata et al., 1994)
<i>C. diffusa</i>	Zerdali diken	-	-	(Baytop, 1994)
<i>C. pulchella</i>	Boğa diken (Niğde) Gümüş süpürge (Aksaray)	Çıban patlatıcı	Haricen, toz halde	(Ertuğ, 1999; Sezik et al., 2001)
<i>C. jacea</i>	Çayır, peygamber diken, peygamber çiçeği	Ateş düşürücü, adet söktürücü, kabız ve iştah açıcı	-	(Baytop, 1994, 1999)
<i>C. lycopifolia</i>	Kumacı otu (Kahramanmaraş)	Öksürük kesici Kan dindirici	Dahilen, taze halde dövülerek çıkan özsuyu alınır ve şekerle karıştırılıp içilir. Haricen, toz halde kullanılır.	(Yeşilada et al., 1995)

Çizelge 1.1. (devamı) Türkiye’de Yetişen Bazı *Centaurea* Türleri

<i>C. drabifolia</i>	Basur otu (Afyon)	Hemoroid tedavisinde	Dahilen infüzyon, çay veya sigara şeklinde	(Honda et al., 1996)
<i>C. macrocephala</i>	Sarıbaş	-	-	(Baytop, 1994)
<i>C. glastifolia</i>	Kotankıran	İştah açıcı	-	(Baytop, 1994)
<i>C. pterocaula</i>	Çoruşbozan (Erzurum)	Yara iyi edici	Haricen, toz halde	(Sezik et al., 1997)
<i>C. behen</i>	Ak behmen Zerdali diken	Midevi, adet söktürücü	-	(Baytop, 1994, 1999)
<i>C. solstitialis</i> <i>subsp. solstitialis</i>	Güllüdüken, zerdali diken, sıtmaotu, çakırdiken (Afyon) Çakırdiken, oğlak diken, sarıdüken, eşek diken (Bartın) Çakırdiken (Çankırı) Oğlak diken, sarıdüken (Konya)	Çocuklarda dudaklardaki uçuklara karşı Sıtma tedavisi Peptik ülser semptomlarında Soğuk algınlığı ve sıtma tedavisi	Haricen, kavrulup toz edilerek Dahilen hap gibi yutularak veya sigara gibi içilerek Taze iken hap şeklinde Dekoksiyon veya infüzyonu 2-3 kez içilir	(Fujita et al., 1995; Honda et al., 1996) (Sadıkoğlu & Alpınar, 2001; Yesilada et al., 1993) (Gürbüz, 2002; Yeşilada et al., 1995)

Çizelge 1.1. (devamı) Türkiye’de Yetişen Bazı *Centaurea* Türleri

<i>C. iberica</i>	Çakırdikeni (Erzincan) Çakırdikeni (İsparta) Alabaş (Kastamonu) Deligöz dikeni Çobankaldıran, Timurdikeni (Kastamonu)	Ateş düşürücü Yara iyi edici Mide ağrısına karşı Yılan ve akrep sokmasına karşı	Dahilen, %2-6 lık infüzyon Haricen toz halde Dahilen, infüzyon Ezilerak sürme	(Baytop, 1994; Ekim, 1994; Sayar, Güvensen, Özdemir, & Öztürk, 1990; Sezik et al., 1997; Tuzlacı & Erol, 1999)
<i>C. calcitarapa</i>	Çobankaldıran, Timur dikeni	Ateş düşürücü	Dahilen % 2-6 lık infüzyon	(Baytop, 1994)
<i>C. urvillei subsp. armata</i>	Kötürüm (Sivas)	-	-	(Baytop, 1994)
<i>C. urvillei subsp. stepposa</i>	Çoban dikeni (Konya)	-	-	(Baytop, 1994)
<i>C. pichleri</i>	Peygamber çiçeği (Eskişehir)	-	-	(Baytop, 1994)
<i>C. depressa</i>	Acımık (Isparta)	-	-	(Baytop, 1994)
<i>C. cyanus</i>	Peygamber çiçeği, gökbaş (Muğla)	İshal kesici, kuvvet verici, iştah açıcı, göğüs yumuşatıcı Saç kepeklenmesine karşı	Dahilen % 5 lık infüzyon Haricen, infüzyonu ile baş yıkanır	(Baytop, 1994, 1999; Sayar et al., 1990)
<i>C. tchihatcheffi</i>	Yanar döner, gelin düğmesi, kırmızı peygamber çiçeği, türbe çiçeği (Ankara)	-	-	(Ekim, 1994)

--	--	--	--	--

1.2. Antioksidanlar

Yağlar ve lipit kaynaklı gıdalar ısıtma ve uzun süreli depolama koşullarında çeşitli yıkım reaksiyonları tarafından bozulmaya uğramaktadır. Başlıca bozulma aşaması oksidasyon reaksiyonu ve gıdanın besin değerini ve duyu kalitesini düşüren oksidasyon ürünlerinin yıkımıdır (Sarıkurku et al., 2018). Oksidasyon; oksijen girişinin engellenmesi, düşük sıcaklık derecelerinin kullanımı, oksidasyonu katalize eden enzimin inaktivasyonu, oksijen basıncının azaltılması ve uygun paketlemenin kullanımı gibi çeşitli yöntemlerle engellenebilmektedir. Gıdayı oksidasyona karşı korumanın diğer bir yöntemi ise oksidasyonu engelleyen spesifik katkıların kullanımıdır. Günümüzde bu oksidasyon inhibitörlerine antioksidanlar denilmektedir (Pokorny, Yanishlieva, & Gordon, 2001). Antioksidanlar sağlık üzerindeki pozitif rollerinin yanı sıra, gıdanın; hava, ışık ve sıcaklık gibi çevresel faktörlere maruz kalması süresince oluşan serbest radikallerle başlayan oksidasyonu önlemek ve geciktirmek amacıyla gıdalara eklenmektedir (Albayrak, Aksoy, Sagdic, & Hamzaoglu, 2010; Hraš, Hadolin, Knez, & Bauman, 2000). Antioksidanlar lipit peroksidasyon sürecini geciktirerek gıdaların raf ömrünü uzaklaştırmaktadır (Albayrak et al., 2010). Antioksidanların başlıca özellikleri serbest radikalleri tutma yeteneğidir. Çeşitli biyolojik sistemde yüksek reaktif özelliğe sahip serbest radikaller ve oksijen türevleri mevcuttur. Bu serbest radikaller nükleik asitler, proteinler, lipitler veya DNA'yı okside edebilmekte ve dejeneratif hastalıkları başlatmaktadır. Fenolik asit, polifenol ve flavonoidler gibi antioksidanlar peroksid, hidroperoksid veya lipit peroksid gibi serbest radikalleri etkisiz hale getirerek dejeneratif hastalıklara yol açan oksidatif mekanizmayı engellemektedir

("http://dtp.nci.nih.gov/branches/btb/handlingprep.html (Erişim tarihi:21.06.2012)").

Gıda güvenliğinin sağlanması açısından gıda koruyucu olarak alternatif doğal ürünlerin araştırılmasına yönelik çalışmalarda artışlar gözlenmektedir (Wang et al., 2002). Bitkiler potansiyel bir doğal antioksidan kaynağıdır. Doğal antioksidanlar veya fitokimyasal antioksidanlar bitkilerin ikincil metabolitleridir (Walton & Brown, 1999).

Karotenoidler, flavonoidler, sinnamik asit, benzoik asit, folik asit, askorbik asit, tokoferol, tokoflavonoid, sinnamik asit, benzoik asit, folik asit, askorbik asit, tokoferol ve tokotrienoller bitkiler tarafından üretilen antioksidanlar arasında yer almaktadır. Beta-karoten, askorbik asit ve alfa tokoferoller yaygın şekilde kullanılan antioksidanlar arasında yer alır (Ghasemzadeh, Jaafar, & Rahmat, 2010). Polifenollerin antioksidan aktivitesi, serbest radikalleri tutması ve nötralize etmesi, oksijeni bağlaması veya peroksitleri yıkımlaması bakımından önemli rol oynayabilen redoks özelliklerinden kaynaklanır (Karou, Dicko, Simporé, & Traore, 2005). Antioksidanların aktivitesi; lipit kompozisyonu, antioksidan konsantrasyonu, sıcaklık, oksijen basıncı, diğer antioksidanların, protein ve su gibi gıda bileşenlerinin varlığı gibi birçok faktöre bağlıdır (Pokorny et al., 2001).

Oksidasyon birçok canlı organizmadaki biyolojik sürecin gerçekleşmesi için gereken enerjinin üretiminde temel bir gereksinimdir (B. Halliwell & Gutteridge, 1984). Vücudumuzdaki ve besinlerdeki lipitler, proteinler, karbonhidratlar, nükleik asitler oksidasyona uğrayabilmekte ve böylece canlı organizma için zararlı olabilecek oksidasyon ürünleri oluşabilmektedir. Bu durum “oksidatif stres” şeklinde ifade edilmektedir (Ozturk & Ercisli, 2007).

Oksidatif stres; oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengenin değişimi olarak da tanımlanabilmektedir. En önemli oksidanlar direk ya da indirek olarak O_2 ' den elde edilir (Bancirova, 2010). Serbest radikaller ve oksidatif stresin oluşumundan sorumlu olan reaktif oksijen (ROS) ve reaktif azot türleri (RNS) normal hücre metabolizması yan ürünleridir ve düşük konsantrasyonlarda patojenlere karşı savunmada hücrel sinyal iletiminde çeşitli fizyolojik rollere sahiptir (Ozturk & Ercisli, 2007). Bir atom veya molekül dış orbitallerinde bir veya daha fazla ortaklanmamış (eşleşmemiş) elektron bulunduruyorsa “serbest radikal (SR)” olarak tanımlanır. Bu tip moleküller, ortaklanmamış elektronlarından dolayı oldukça reaktiftirler (Akkuş, 1995). Reaktif oksijen ve azot türleri radikalik ve radikalik olmayan türleri içermektedir. Radikalik oksijen türlerine, süperoksit anyon ($O^{\cdot-2}$), hidroksil ($OH\cdot$), peroksit ($HOO\cdot$) ve alkoksi radikalleri ($RO\cdot$); azot türlerine, azot monoksit ($NO\cdot$) radikalleri örnek verilebilir. Radikalik olmayan oksijen türlerine ise, hidrojen peroksit (H_2O_2), ozon (O^3) ve singlet oksijen ($1O_2$); azot türlerine ise, nitroz asit (HNO_2), nitrozil katyonu (NO^+) ve nitroksi

anyonu (NO^-) örnek olarak verilebilir. Ayrıca bu radikallerin yanı sıra tiyol radikalleri (RS^-) ve karbon merkezli radikaller de mevcuttur (Boğa, 2007).

Bu radikallerin kaynaklarını endojen (iç faktörler) ve eksojen (dış, çevre faktörleri) kaynaklar olarak iki grupta toplayabiliriz.

1. Endojen kaynaklar:

- Mitokondrial elektron transport zinciri
- Otoksidasyon reaksiyonları
- Enzim reaksiyonları
- Fagositik hücreler (monosit ve makrofajlar, nötrofil, eozinofil) ve endotelial hücreler gibi hücrelerdeki oksidatif reaksiyonlar

2. Eksojen Kaynaklar:

- Diyet faktörleri
- İlaçlar
- Sigara dumanı
- İyonize radyasyon ve UV ışık
- Kimyasal karsinojenler (Temür, 2006).

1.3. Serbest Radikallerin Etkileri

1.3.1. Serbest Radikallerin Lipitlere Etkileri

Serbest radikaller tüm biyomoleküllerde tahribat yaratır, fakat serbest radikallerden en çok etkilenen biyomoleküller lipitlerdir. Hücre membalarındaki ve gıdalardaki kolesterol ve yağ asitleri serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyon ürünleri oluştururlar. Çoklu doymamış yağ asitlerinin serbest radikaller etkisi ile oksidatif yıkımı “nonenzimatik lipit peroksidasyonu” olarak bilinir ve zincir reaksiyonu şeklinde ilerler. Bu reaksiyonunun gerçekleştirdiği hasarın geri dönüşümü yoktur.

Bir hidrojenini kaybeden yağ asidi, lipit radikali (L·) niteliği kazanır. Lipit radikali kararsızdır ve bir dizi değişikliğe uğrar. Molekül kendi içinde bir düzenleme gerçekleştirir ve konjuge dienler oluşur. Konjuge dienlerde oksijenle reaksiyona girerek lipit peroksit radikalini oluştururlar. Bu radikaller membran yapısındaki çoklu doymamış yağ asitleriyle etkileşime girerek, yeni lipit radikallerinin oluşumuna yol açar, bu sırada kendisi de açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipit peroksitlerine dönüşür. Reaksiyon bu şekilde kendini katalizleyerek devam eder (Barry Halliwell & Gutteridge, 1990).

Lipid peroksidasyonu lipid peroksidlerinin aldehit ve diğer karbonil bileşiklerine yıkılması ile sona erer (sonlanma basamağı). Yıkıldıklarında, çoğu biyolojik olarak aktif olan aldehitler oluşur. Bu bileşikler ya hücre düzeyinde metabolize edilir veya ilk atak bölgesinden hücreye difüze olup hücrenin diğer bölümlerine hasarı yayarlar (İşbilir, 2008).

Lipit peroksidasyonu çok zararlı reaksiyondur. Direkt olarak membran yapısına, reaktif aldehitler üreterek de diğer hücrelere zarar verebilir. Birçok hastalığa ve doku hasarına neden olur. Hücre membranının geçirgenliği ve mikrovizitesi ciddi bir şekilde etkilenir (Sözmen, Emerk, & Onat, 2002).

1.3.2. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri

Proteinler serbest radikallere karşı poliansatüre yağ asitlerinden daha az hassastırlar. Proteinlerin serbest radikal harabiyetinden etkilenme derecesi amino asit kompozisyonlarına bağlıdır. Doymamış bağ ve kükürt içeren triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metiyonin, sistein gibi amino asitlere sahip proteinler serbest radikallerden kolaylıkla etkilenirler. Bu etki sonucunda özellikle sülfür radikalleri ve karbon merkezli organik radikaller oluşur. Serbest radikallerin etkileri sonunda, yapılarında fazla sayıda disülfid bağı bulunan immünoglobülin G (IgG) ve albümin gibi proteinlerin tersiyer yapıları bozulur, normal fonksiyonlarını yerine getiremezler. Prolin ve lizin reaktif oksijen türleri (ROS) üreten reaksiyonlara maruz kaldıklarında

nonenzimatik hidroksilasyona uğrayabilirler. Hemoglobin gibi hem proteinleri de serbest radikallerden önemli oranda zarar görürler. Özellikle oksihemoglobinin süperoksit radikali (O_2^-) veya hidrojen peroksitle (H_2O_2) reaksiyonu methemoglobin oluşumuna neden olur (Uğuzlar, 2009).

1.3.3. Serbest Radikallerin Karbonhidratlara Etkileri

Serbest radikallerin karbonhidratlara etkisiyle çeşitli ürünler meydana gelir ve bunlar, çeşitli patolojik süreçlerde önemli rol oynarlar. Diyabet ve diyabet komplikasyonlarının gelişimi, koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, psöriyazis, romatoid artrit, Behçet hastalığı, çeşitli deri ve göz hastalıkları, kanser gibi birçok hastalıkta ve yaşlılıkta serbest radikal üretiminin arttığı, antioksidan savunma mekanizmalarının yetersiz olduğu gösterilmiştir. Ancak bu hallerde serbest radikal artışının sebep mi yoksa sonuç mu olduğu tam olarak bilinmemektedir.

Özetle serbest radikallerin hücre ve dokularda neden olduğu zararlar;

- DNA tahribatı,
- Nükleotid yapılı koenzimlerin yıkımı,
- Protein tahribatı,
- Enzim aktiviteleri ve lipid metabolizmasındaki değişiklikler (Kil et al., 2009),
- Hücre ortamının tiyol/disülfid oranının değişmesi,
- Mukopolisakkaritlerin yıkımı,
- Zar proteinlerinin tahribatı ve taşıma sisteminin bozulması, steroid ve yaş pigment denilen bazı maddelerin birikimi,
- Kollajen ve elastin gibi uzun ömürlü bileşiklerde oksidasyon-redüksiyon olaylarının bozulmasıdır (Sözmen et al., 2002).

1.4. Antimikrobiyal Maddeler ve Özellikleri

20. yüzyılın başlarına kadar insan organizmasına zarar vermeden mikroorganizmaları etkilemenin imkansız olduğu düşünülüyordu. M.Ö 2500 yıllarında bilinçsiz olarak antimikrobik tedavi yöntemleri uygulanmış ve bu devirde enfeksiyon hastalıkları

tedavisinde bitki kökleri, şarap ve küf gibi maddeler kullanılmıştır. 1600'lü yıllarda Güney Amerika'da, insanlar *cinchora* bitkisinin kabuğunu yiyerek sıtmadan korunmuşlar, ipeka bitkisinin kök ekstresini kullanarak amipli dizanteri hastalığını tedavi etmişlerdir. *Cinchora* bitkisinin kabuğunda kinin, ipeka bitkisinin köklerinde ise emetin bulunduğu belirlenmiştir. 20. Yüzyıldan itibaren patojen mikroorganizmalar hakkında bilgiler arttıkça enfeksiyon hastalıkları ile savaş da bilinçli olarak sürdürülmüştür (Akyüz, 2007).

Antimikrobiyal ajanlar (bileşikler), mikroorganizmaları inhibe eden doğal, yarı sentetik veya sentetik olarak bulunan maddedir (Şen, 2011). Bitki orijinli antimikrobiyal bileşenler bitkinin kök, gövde, yaprak, tohum, çiçek ve meyvesinden elde edilebilir (Borchardt et al., 2008) ve bitkilerin antimikrobiyal aktivitesi üzerine yapılan eski çalışmalar çoğunlukla yaprak, kök, gövde ve rizom ekstraktlarıyla gerçekleştirilmiştir (Barbour et al., 2004).

Ham maddelerin depolanması, işlenmesi ve hatta son ürünlerin depolanması sırasında oluşan lipid oksidasyonu, gıdalarda bayatlama ve ekşimeye neden olan temel sebeptir. İnsan vücudunda lipid oksidasyonunun istenmeyen etkilerinden dolayı gıdaların bozulmasında etken oksidasyon ürünlerini azaltmanın önemi her geçen gün artmaktadır (Tepe, Daferera, Sokmen, Sokmen, & Polissiou, 2005).

Katkı maddeleri; ürün kalitesini arttırmak, gıdayı korumak ve raf ömrünü uzatmak amacıyla ürün içeriğine eklenen kimyasal bileşiklerdir. Katkı maddesi içermeyen, daha az tuz içeren, daha az işlem görmüş gıdalarda koruyucu faktörlerin azalması ile ürün mikrobiyal gelişim ve bozunma reaksiyonları açısından riskli hale gelmekte, ayrıca ürünün raf ömrü sınırlanmaktadır. Tüketicilerde eğilim sentetik katkı maddelerinden farklı olarak hayvansal, bitkisel ve mikrobiyal kaynaklardan elde edilen doğal antimikrobiyallerin kullanımı yönünde olmaktadır (Lemay et al., 2002; Oliveira et al., 2008).

Doğal antimikrobiyallerin bir kısmı gıda muhafazasında kullanılmakta olup, bir kısmı da hala araştırma aşamasındadır. Bitkilerde bulunan antimikrobiyal maddeler kimyasal yapılarına göre; fenolikler, terpenoidler ve esansiyel yağlar, alkaloidler, lektinler ve

polipeptitler, poliasetilenler şeklinde gruplandırılabilir. Fenolikler de kendi içinde; basit fenoller, fenolik asitler, kinonlar, flavonoidler, flavonlar, flavonoller, taninler ve kumarinler olarak ayrılır (Cowan, 1999). Yumurtadaki lizozim, ovotransferrin ve avidin, sütteki laktoperoksidaz ve laktoferrin, kan serumundaki transferrinler hayvansal kaynaklı doğal antimikrobiyallere örnek oluştururken, fitoaleksinler, baharat ve şifalı bitkilerden elde edilen düşük molekül ağırlığına sahip “carvacrol”, “eugenol”, “thymol”, “cinnamic aldehyde”, “allicin” gibi fenolik bileşenler, esansiyel yağlar, ekstraktlar başlıca doğal bitkisel antimikrobiyaller arasındadır. Mikroorganizmalardan elde edilen doğal antimikrobiyaller arasında ise nisin ve pediosin gibi bakteriyosinler yer almaktadır (Lemay et al., 2002). Bu bileşenler mikroorganizmaların maksimum büyüme aralığı olan log fazında bakteriyosidal ve bakteriyostatik etki gösterir (Borchardt et al., 2008).

Son yıllarda enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılan ticari antimikrobiyal ilaçların gelişigüzel kullanılması patojenik mikroorganizmaların birçok ilaca karşı direnç geliştirmesine neden olmuştur. Bu durum bilim insanlarının çeşitli kaynaklardan yeni antimikrobiyal madde bulmalarını zorunlu kılmıştır (Karaman et al., 2003). Bugün enfekte hastalıklarla savaşta önemli bir kaynak olmaya devam eden antimikrobiyal aktiviteye sahip bitkiler hastalıklarının tedavisinde modern ilaçlara bile meydan okuyabilecek özelliktedir (Yi et al., 2007).

1.5. Disk Difüzyon Yöntemi

Bu yöntemde, test materyalinin agarda difüze olması ve difüze olduğu mesafe kadar test mikroorganizmalarını inhibe etme esasına dayanır. Bu yöntemin birbirinin yerine geçebilir tarzda kullanılan, disk difüzyon (Kirby-Bauer) ve çukur agar difüzyon yöntemleri olarak adlandırılan iki alt grubu vardır. Çalışma prensipleri arasında belirgin fark olmayan bu iki yöntemde sadece test edilecek olan materyallerin agar üzerine yerleştirilmeleri farklıdır. Çukur agar testinde değerlendirilecek olan madde agar üzerinde açılan standart çukurlara yerleştirilirken, disk difüzyon testinde emdirildikleri kağıt diskle birlikte agar yüzeyine yerleştirilir (Çakır & Yıldırım, 2008). Disk difüzyon yönteminde, belirli bir miktar antimikrobiyal ajan içeren kağıt diskler,

test mikroorganizmasından hazırlanan standart süspansiyonun yayıldığı agar plakların yüzeyine yerleştirilir. Böylece, diskteki antimikrobiyal madde besiyeri içerisine yayılır ve bakteriye etkili olduğu düzeylerde üremeyi engeller. Bunun sonucunda, disk çevresinde bakterilerin üremediği dairesel bir inhibisyon alanı (zon) oluşur. İnhibisyon zonunun çapı, bakterinin duyarlılığı ile direkt olarak ilişkilidir. Bu alanın çapı ölçülerek her antimikrobiyal madde için farklı olabilen duyarlılık sınırı değerleriyle karşılaştırılır. İnhibisyon alanının büyüklüğüne göre duyarlı, orta veya dirençli şeklinde duyarlılık kategorisi belirlenir (Şen, 2011). Dilüsyon yönteminden farklı antimikrobiyal maddelerin bir tek konsantrasyonunun etkinliği denir.

1.6. Mikroorganizmaların Genel Özellikleri

1.6.1. *Escherichia coli*

E.coli basil şeklinde 2-6 µm boy ve 1-1.5 µm ende düz bakterilerdir. Gram negatif, bazen hareketli, 1-2 mm çapında S tipi koloniler yapan bakterilerdir. Spor oluşturmazlar (Şen, 2011). Fakültatif anaerob olup optimal pH 7 -7.2, optimal üreme ısı 37°C' dir. Isıya fazla dayanıklı değildir. 55°C'ye 1 saat, 60°C'ye 20 dakika dayanıklıdır (Ereçevit, 2007). Dezenfektanlara, bazı boya (Malaşit yeşili, Füksin vb.) maddelerine, safra ve safra tuzlarına ve % 7 NaCl'e karşı duyarlı, fakat ısı ve soğuğa dirençlidir. Normal bağırsak bakterisi olarak memeliler ve kuşlarda bulunur. Bağırsak içinde kokuşma, mayalaşma ve beslenme ile ilgili işlemlerde yardımcı olan ve diğer bağırsak bakterileri ile dengeli olarak bulunan flora bakterisidir. Fakat canlılığının savunma gücünün azaldığı durumlarda doku ve kana yayılarak enfeksiyon etkeni özelliği taşır. Bunlar; üriner sistem, safra ve safra yolları enfeksiyonları, menenjit, peritonit, hemolitik üremik sendrom, trombotik trombositopenik purpura, apse, sinüzit, otit ve yara enfeksiyonlarıdır (Şen, 2011).

1.6.2. *Klebsiella pneumoniae*

Bu bakteriler hareketsiz, sporsuz, kısa ve uçları yuvarlak 1,2 µm boyunda ve 0.5-0.8 µm eninde basillerdir. Gram (-), polisakkarit yapısında kapsüllü, aerob ve fakültatif anaerob özellik gösterebilen, 37°C ve pH 7'de iyi üreyen bakterilerdir. Doğada yaygın olarak bulunan bu bakteri; kuruluğa dirençli, sıcaklığa dayanıksızdır. *K.pneumoniae* bakterileri, oda sıcaklığında haftalarca ve 4°C de aylarca canlı kalabilirler. Memelilerde üst solunum yolu ve dışkı florasında bulunan bir bakteri olduğu için patojenliği, uygunsuz koşullarda fırsatçı patojen olarak açığa çıkar. *Klebsiella* özellikle 2 yaş altı ve 40 yaş üstü kişilerde vücut direncinin kırılması, virütik üst solunum yolu enfeksiyonları sırasında pnömonilere neden olur (Ereçevit, 2007).

1.6.3. *Staphylococcus aureus*

Yuvarlak şekilde olup gram (+) ve hareketsizdirler. Spor oluşturmazlar. Yaklaşık 1 µm çapında fakültatif anaerob bakterilerdir. Fakat aerob şartlarda daha bol ürerler. *S. aureus* için optimum üreme ısısı 30 -37 °C dir. Optimal pH 7 -7,5'tir. Bazı suşları kapsül oluşturur. Katı besiyerinde üredikleri zaman birbirine dik iki yüzeyde bölünmeleri sonucu üzüm salkımına benzer kümeler yaparlar. Sıvı besiyerinde ürediklerinde ise kısa zincirler ve diplokoklar oluştururlar. Birçok bakteri 60°C'de ve 30 dakikada aktivitesini kaybederken, *S. aureus* bakterileri ısıya dirençli nükleazları oluşturdukları için dayanıklıdırlar. Kültürleri 4°C'de ve oda ısısında tutulduklarında aylarca canlılıklarını korurlar. Bu yüzden; tozda, toprakta, eşya üzerinde insan ve hayvanın deri, ağız ve nazofarinks florasında yaygın şekilde bulunurlar. *Staphylococcus*'lara bağlı deri enfeksiyonları insanlarda karşılaşılan *Staphylococcus* hastalıklarının en sık görülenleridir (Ereçevit, 2007).

1.6.4. *Enterococcus faecalis*

Bu bakteriler gram (+), hareketsiz koklardır. Tek tek, çift ya da kısa zincirler halinde mikroskopta gözlenebilirler. Fakültatif anaerobtur. İnsan kalın bağırsağında bu bakteriye çok sık rastlanmaktadır. Sık sık *S. pneumonia* ile karıştırılmaktadır ancak *E.faecalis* testlerle tanımlanabilecek birçok karakteristik özelliğe sahiptir. Hastaneyle ilgili enfeksiyonlara neden olan bakteriler içinde ön sıralarda yer almaktadır. Karın

ameliyatlarından sonra bu bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlara sık rastlanmaktadır. *E.faecalis* antibiyotiklerin çoğuna direnç gösteren bakteri olarak bilinmektedir (Şen, 2011).

1.6.5. *Candida crusei*

Candida'lar maya formunda mantarlardır. 5 -7 µm büyüklüğünde oval veya 4-6 x 6-10 µm büyüklüğünde uzun maya hücreleri şeklinde görülürler. Mısır unu agarında; *micelyum*, *pseudomicelyum*, *blastospor* ve *chlamydospor* olmak üzere dört farklı form oluşturmaları. 8-12 mm büyüklüğünde, yuvarlak ve kalın duvarlı *chlamydosporu* oluşturmaları *C. albicans*'ın en önemli özelliğidir. Hacminin büyük oluşu besin maddelerini depolamasına, kalın duvarlı oluşu ise uygun olmayan çevre şartlarından korunmasına yardım eder. Bu kalın duvar iki tabakadan oluşur. Dışta polisakkarit içte protein tabaka yer alır. *C. albicans* normal bireylerin deri ve mukoz zarlarının normal florasında yer almasına rağmen organizmanın doğal direnci zayıfladığında enfeksiyonlar oluşturmaktadırlar. *Candida*'ların patojen duruma geçmesine yaş, genel enfeksiyonlar, aşırı zayıflama ve şişmanlık, şeker hastalığı, fazla terleme, vitamin eksikliği gibi endojen faktörler ve travma, nem artışı, mantarların virulansı ve patojenitesi gibi ekzojen faktörler sebep olmaktadır. Ayrıca yüksek dozda geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı vücut florasında maya mantarları üzerindeki baskının ortadan kalkmasına neden olur ve bunlar üremeye başlar. *Candida*'ların sebep olduğu lezyonların tedavisindeki en iyi yöntem nedenin ortadan kaldırılmasıdır. Bu mayalar ağız, deri, tırnak, vajina, bronş ve akciğerlerde lezyonlar oluşturmaları (Ereçevit, 2007).

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Materyal

2.1.1. Bitki Örneği

Centaurea fenzlii Reichardt, Doğu Anadolu Bölgesi'nde 1270 m yükseklikten Muş-Elazığ karayolundan 7. km uzaklıkta toplanmıştır.

Kırıkkale Üniversitesi Herbariumunda (ADO 3) muhafaza edilmiş ve analiz için oda sıcaklığında kurutulmuştur.

C. fenzlii Reichardt'ın toprak üstü kısımları öğütüldükten sonra maserasyon ile 3×24 saat süreyle hekzan, diklorometan ve metanol ile ekstre edilmiştir.

2.1.2. *Centaurea Fenzlii* Reichardt

Bitkinin anatomik özellikleri aşağıdaki gibidir;

İki yıllık. Gövde dik, üst kısmında birkaç dallanmış 40-130 cm yapraklar sert skabroze, parçalanmamış, 15-16 x 9-11 cm taban yapraklar ovat-roundat, tabanı kordat, peduncul, alt yapraklar tabandakilere benzer, orta ve üst elliptik den lineara, sapsız ve dekurent. Kapitula 4-15 rasemdedir; globos, 30-40 x 30-50 mm; fillariler imbirikat, tüysüz, dik; dış fillariler orbikular, 4-6 x 3-5 mm., apendeyç 2-2.5 x 2 mm; orta fillariler orbikular, 9-11 x 8-10 mm, apendeyç 2-2.5 x 1-2 mm; iç fillariler orbikular, 15-18 x 14-16 mm, apendeyç 1-1.5 x 0.5-1.5 mm saman rengi; fillarilerin tabanını tamamen örter, dekurent değil, 9-15 silialı, silialar 1-3 mm uzunluğunda. Çiçekcikler sarı, radiant değil; korolla tüpü tüysüz, 10-15 mm uzunluğunda, loblar 5-6 mm, linear; filamentler 4-5 mm uzunluğunda, puberulent; anterler 6-8 x 0.5-1 mm; sitilus 12-15 mm uzunluğunda, sitilus sapı 10-12 mm uzunluğunda, sitilus dallanması 1.5-2 mm uzunluğunda, tabanda tüylü. Akenler ovat, 4-7 x 4-5 mm, beyazımsı, tüysüz; pappus

ikiserili, iç seri 1-1.5 mm uzunluğunda, dış seri 6-10 mm uzunluğunda, skabroz, beyaz (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. *Centaurea Fenzlii* Reichardt

Bu araştırmada 5 standart mikroorganizma suşu kullanılmıştır. Kullanılan test mikroorganizmaları Kırıkkale Üniversitesi KÜBTAL Biyoteknoloji Laboratuvarı kültür koleksiyonundan temin edilmiştir. Kullanılan bakteriler ve kodları Çizelge 2.1’ de verilmiştir. Test edilen her bir bakteri türünün hassasiyetini belirlemek ve kullanılan yöntemin kontrolü için Ampificilin ve Oflaxacin standart antibiyotik diskleri kullanılmıştır.

Çizelge 2.1. Kullanılan Bakteriler ve Kodları

BAKTERİ	KODU
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 25923
<i>Enterococcus faecalis</i>	ATCC 29212
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 25922
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC 700603

2.1.3. Çözeltilerin ve Besiyerinin Hazırlanması

2.1.3.1. Antioksidan Aktivite Tayininde Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanması

2.1.3.1.1. Folin-Ciocalteu Reaktifi

Ticari olarak satın alındığı şekilde kullanılmıştır.

2.1.3.1.2. 1 mM DPPH Çözeltisi

0.0986 g DPPH tartılarak metanolde çözülmüş ve 250 mL'ye tamamlanmıştır.

2.1.3.1.3. 0.1 mM DPPH Çözeltisi

1 mM DPPH çözeltisinden 10 mL alınarak etanolle 100 mL'ye tamamlanmıştır.

2.1.3.1.4. % 10'luk TCA Çözeltisi

10 g TCA tartılarak distile suda çözülmüştür ve 100 mL'ye tamamlanmıştır.

2.1.3.1.5. 0.04 M Fosfat Tamponu (pH 7.0)

NaH_2PO_4 (5.44 g/L) ve $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (7.12 g/L) çözeltilerinin pH 7.0 olacak şekilde karıştırılması ile hazırlanmıştır.

2.1.3.1.6. Gallik Asit Çözeltisi (GAE)

0.029 g gallik asit tartılarak distile suda çözülmüştür ve 29 mL'ye tamamlanmıştır.

2.1.4. Antibakteriyel Aktivite Tayininde Kullanılan Besiyeri ve Çözeltiler

2.1.4.1. Besiyerinin Hazırlanması

Bakterileri üretmek için 38 g Mueller Hinton Agar tartılmıştır ve 1000 mL distile su ilave edilmiştir ve benmari yöntemiyle eritilerek hazırlanmıştır.

Maya üretmek için 5 g Sabouraud Dekstroz agar tartılmıştır ve 250 mL distile su ilave edilmiştir ve benmari yöntemiyle eritilerek hazırlanmıştır. Bu besiyerlerinin bulunduğu erlenler 121 °C'da 15 dk steril edildikten sonra besiyerleri daha önceden pastör fırınında steril edilen cam petrilere dökülmüştür.

2.1.4.2. 0,5 McFarland Standart Çözeltisinin Hazırlanması

%1'lik 99.5 mL H₂SO₄ ile %1,18'lik 0.5 mL BaCl₂ karıştırılarak hazırlanmıştır.

2.2. Yöntem

2.2.1. Bitki Örneklerinin Toplanması, Öğütülmesi ve Ekstrelerin Elde Edilmesi

Bitki örnekleri, Doğu Anadolu Bölgesi'nde 1270 m yükseklikten Muş-Elazığ karayolundan 7. km uzaklıkta toplanmıştır. Toplanan bitki örneklerinin toprak üstü kısımları doğrudan güneş ışığının olmadığı oda sıcaklığında 2 hafta süre ile uygun koşullarda kurutularak, bitki öğütme değirmeni ile mekanik olarak parçalanarak toz haline getirilmiştir. 250 g öğütülmüş bitki örneği maserasyon yöntemiyle 3×24 saat süreyle sırasıyla polar olmayan n-hekzan, orta düzeyde polariteye sahip diklorometan ve polar bir bileşik olan metanol ile ekstre edilmiştir.

2.2.2. Antioksidan Aktivitenin Belirlenmesi

2.2.2.1. Toplam Fenolik Madde Tayini (TPC)

Bitki ekstralarının toplam fenolik içerikleri 96 kuyucuklu mikropkada Folin Ciocalteau metodu ile spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. Her bir kuyucuğa 75 µL distile su, 25 µL bitki ekstresi (500-1000 µg/mL), 25 µL Folin Ciocalteau reaktifi eklenip karıştırılmıştır. 6 dakika sonra 100 µL %20' lik Na₂CO₃ uygulanan örnekler 90 dakika karanlıkta oda sıcaklığında bekletilip 760 nm' de okunmuştur. Standart olarak gallik asit (10-500 µg/mL) kullanılmıştır. Ekstrelerin fenolik içerikleri g kuru örnek başına düşen mg gallik asit (mg GAE/g) şeklinde ifade edilmiştir (Herald, Gadgil, & Tilley, 2012).

2.2.2.2. DPPH Radikal Giderme Aktivitesi Tayini

Serbest radikal yakalama etkinliği deneyi 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) radikali kullanılarak Blois' in metoduna göre çalışılmıştır (Blois, 1958). Metot ekstralarının bir proton veya elektron verebilme yeteneğinin, mor renkli DPPH çözeltisinin rengini açması esasına dayanır. Reaksiyon karışımındaki absorbansın düşmesi yüksek serbest radikal giderme aktivitesinin göstergesidir.

Ekstrelerin ve standart olarak kullanılan doğal antioksidan maddeler olan BHA (Butillendirilmiş hidroksianisol) ve BHT (Butillendirilmiş hidroksitoluen)' nin radikal giderme aktivitelerini tayin etmek için DPPH mikropkaya yöntemi kullanılmıştır (Zou, Chang, Gu, & Qian, 2011). Ekstreler ve standartlar %80' lik metanolde çözülerek stok çözeltileri hazırlanmıştır. Stok çözeltilerden 96 kuyucuklu plakanın ilk kuyucuklarına üç tekrar olacak şekilde 100' er µL ilave edilerek seri dilüsyon (5-500 µg/mL) yapılmıştır. Negatif kontrol olarak %80 lik metanol kullanılmıştır. Her bir kuyucuğa önceden hazırlanmış DPPH çözeltisinden kuyucuk başına 0.1 mM olacak şekilde eklenmiştir. 30 dakika bekledikten sonra örneklerin absorbansı mikropkaya okuyucu kullanılarak 517 nm dalga boyunda okunmuştur. Her bir örnek (ekstreler ve

standartlar) için EC₅₀ değeri hesaplanmadan önce % DPPH radikali giderme aktivitesi aşağıda verilen formül ile hesaplanmıştır:

Çözeltideki DPPH radikallerinin % 50'sini gidermek için gerekli olan ekstre ve standart madde konsantrasyonu EC₅₀ olarak tanımlanır. Düşük EC₅₀ değeri yüksek radikal giderme aktivitesinin göstergesidir. Bu değer çalışılan konsantrasyonlara karşı % serbest radikal giderme aktivite değerlerinin yerleştirilmesi ile elde edilen elde edilen değerler GraphPad Prism 7.01 programı ile EC₅₀ = µg/mL olarak tespit edilmiştir.

$$\% \text{ DPPH Radikali Giderme Aktivitesi} = \frac{\text{Kontrolün Absorbansı} - \text{Örnek Absorbansı}}{\text{Kontrol Absorbansı}} \times 100$$

2.2.3. Antibakteriyal Aktivite Tayin Yöntemi

2.2.3.1. Bakteri Kültürlerinin Hazırlanması

Bakteri kültürleri için besiyeri olarak Mueller Hinton Agar ve maya için Sabourad Dextrose agar kullanılmıştır. Steril edilen besiyerleri 90 mm çaplı steril petri kaplarına 20 mL olacak şekilde dökülmüştür. Bakteri kültürleri üremesi için 37 °C' de, maya kültürleri için ise 30 °C etüvde 20-24 saat inkübasyona bırakılmıştır.

2.2.3.2. Disk Difüzyon Yöntemi

Centaurea Fenzlii Reichardt ekstrelerinin antimikrobiyal aktivitelerini belirlemek için disk difüzyon yöntemi kullanılmıştır. Hazırlanmış olan bitki ekstrelerinin son konsantrasyonu 250 mg/mL olacak şekilde DMSO içerisinde çözülmüştür. Mikroorganizmaların katı besiyerlerinde üretilmiş 18-24 saatlik taze kültürlerinden öze ile alınan koloniler serum fizyolojik içinde süspanse edildi ve 0.5 McFarland bulanıklık tüpüyle kıyaslanarak 10⁸ CFU/mL dilüsyon hazırlanmıştır. İnokulum olarak

da bu sulandırma kullanılmıştır. Mueller Hinton Agar içeren petrilerin yüzeyine eküvyon çubuğu kullanılarak bakteri dilüsyonundan steril pipet yardımıyla 100 µL ekildi. Çözeltilerin 25 µL' lik miktarları 6 mm çaplı boş steril diskler (Whatmann No:1) emdirilmiştir. Daha sonra diskler petrilere uygun şekilde yerleştirilmiştir. Bakteriler 37°C' da, mayalar 30°C' da 18-24 saat süreyle etüvde inkübasyona bırakılmıştır. Pozitif kontrol olarak Ampificilin, Oflaxacin ve Nystatin standart antibiyotik diskleri kullanılmıştır. Negatif kontrol olarak da sadece DMSO' nun emdirildiği diskler kullanılmıştır. İnkübasyon sonunda oluşan inhibisyon zonlarının çapları milimetrik cetvelle ölçülmüştür.

2.2.3.3. Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK) Testi

Bir antimikrobiyal ajanın minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK), çoğalmanın görsel olarak inhibe edildiği en düşük etken madde konsantrasyonudur. Ekstrelelere ait MİK değerleri, seyreltme yapılmış ekstreler içinde mikroorganizmaların inkübe edilmesiyle belirlenmiştir (Klançnik, Piskernik, Jersek, & Mozina, 2010). Minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK), 96' lık mikrolakada bir seri seyreltme tekniği ile gerçekleştirilmiştir. *Centaurea fenlzii* Reichardt ekstreleri, 8 dilüsyon konsantrasyonu elde etmek için 96' lık mikrolakada 1 mg/mL' den 0,0032 mg/mL' ye seyreltilmiştir. Aynı bir 96' lık mikrolakada, her bir seyreltinin 100 µL' si kuyucuklara üç kopya halinde sırayla eklenmiştir. 20 µL bakteri ve maya kültürleri (1×10^6 cfu/mL), 180 µL besiyeri kuyucuklara ayrı ayrı ilave edilmiş ve toplam 300 µL hacim elde edilmiştir. 100 µL hücre kültürü içeren besiyeri pozitif kontrol olarak kullanılmış; ayrıca, ekstrakt içermeyen besiyeri ve sadece ekstrakt içeren ortamlar negatif kontrol olarak kullanılmıştır. Başlangıç absorbans değerleri mikrolaka okuyucusundan okunmuştur (Biotek, PowerWave XS2). Daha sonra mikrolakalar 24 saat 37°C' de inkübe edilmiş; inkübasyon süresi sonunda absorbans değerleri okunup ve kaydedilmiştir. İnkübasyon sonrası MİK değerleri, mikroorganizmanın görsel çoğalmasını tamamen inhibe eden ekstraktın en düşük konsantrasyonu olarak tanımlanmıştır. Deneyle üç tekrar halinde gerçekleştirilmiştir.

3. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

3.1. *Centaurea Fenzl  Reichardt* Ekstrelerinin Verimi

Elde edilen ekstrelerin bitkideki yüzde verimleri  izelge 3.1.' de verilmiştir.

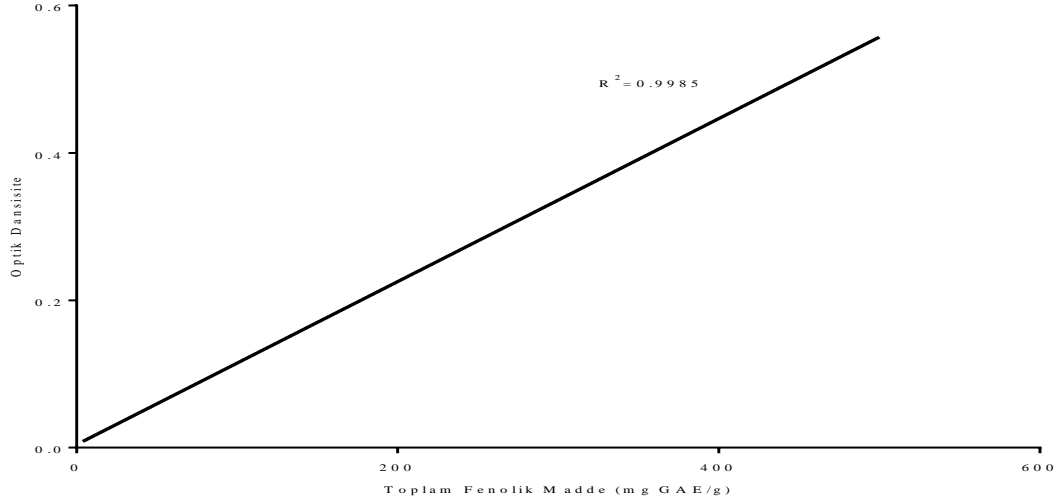
Çizelge 3.1. Ekstrelerin Bitkideki Yüzde Verimleri

	Diklorometan	Metanol	Hekzan
Verim (%)	1.02	7.02	1.40

En yüksek verim %7.02 ile metanol ekstresinden elde edilmiştir ( izelge 3.1). Toplam ekstre verimi %9,44 bulunmuştur. Bitkiden elde edilen  c farklı ekstre içerisinde en yüksek verim %7.02 ile metanol ekstresinden elde edilmiştir. Karamenderes ve arkadaşlarının (Karamenderes, Konyalioglu, Khan, & Khan, 2007) yaptığı çalışmada, *C. calolepis*, *C. cariensis subsp. maculiceps*, *C. cariensis subsp. microlepis*, *C. hierapolitana*, *C. cadmea*, *C. ensiformis*, *C. Depressa* ve *C. urvillei subsp. urvillei* bitkilerinden n-hekzan, kloroform, metanol ekstreleri elde edilmiş ve en yüksek verimler metanol ekstrelerinden elde edilmiştir.

3.2. *Centaurea Fenzl  Reichardt* Ekstrelerinin Toplam Fenolik  erikleri

Metanol, diklorometan ve hekzan ekstrelerinin toplam fenolik içerikleri Şekil 3.1' de verilen Gallik asit standart eğri grafiğine göre hesaplanmıştır.



Şekil 3.1. Gallik Asit Standart Eğri Grafiği, Ekstrelerin Toplam Fenolik Madde Miktarları

Buna göre her bir ekstre için toplam fenolik madde (mg GAE/g) içeriği Çizelge 3.2.'de verilmiştir.

Çizelge 3.2. *Centaurea Fenzlii* Reichardt Ekstrelerinin Toplam Fenolik Madde İçerikleri

Ekstre	Toplam fenolik madde içeriği (mg GAE/g)
Metanol	16.72
Diklorometan	13.63

Centaurea ekstrelerinin antioksidan özellikleri çoğunlukla içerdikleri fenolik ve flavonoid maddelerle ilişkilidir (Karamenderes et al., 2007; Shahrbandy & Hosseinzadeh, 2007). Bitki ekstrelerinden elde edilen en yüksek fenolik madde miktarı 16.72 GAE/mg ile metanol ekstresindedir.

3.3. DPPH Serbest Radikal Giderme Etkisi

Centaurea Fenzlii Reichardt ekstrelerinin ve standartlar için EC₅₀ değerleri hesaplanmış ve Çizelge 3.3' te verilmiştir.

Çizelge 3.3. *Centaurea Fenzlii* Reichardt Ekstrelerinin EC₅₀ Değerleri

	Ekstreler		Standartlar	
	Metanol	Diklorometan	BHT	BHA
EC ₅₀ (µg/mL)	61.682	14.80	14.10	1,06

Düşük EC₅₀ değeri yüksek antioksidan aktivite olarak değerlendirilir. Bitki ekstrelerinin standartlar ile karşılaştırıldığında daha düşük antioksidan kapasiteye sahip oldukları görülmüştür (p<0,05). Çizelge 3.3' e göre radikal giderme aktivitesi açısından en etkili ekstrenin diklorometan ekstresi olduğu tespit edilmiştir.

Metanol ekstresinin diğer *Centaurea* türlerinden elde edilen ekstreler ile ilgili yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında antioksidan kapasitesinin bu türlerle eşdeğer olduğu söylenebilir (Aktumsek, Zengin, Guler, Cakmak, & Duran, 2013; Sen, Bitis, Birteksoz Tan, & Bulut, 2013; Shahrbandy & Hosseinzadeh, 2007; Zengin, Guler, Cakmak, & Aktumsek, 2011).

3.4. *Centaurea Fenzlii* Reichardt Ekstrelerinin Antibakteriyel Aktivitesi

Centaurea Fenzlii Reichardt ekstrelerinin, maya, Gram (+) ve Gram (-) bakteri suşlarına karşı antimikrobiyal aktivite sonuçları; disk difüzyon ve MİK (Minimum inhibitör konsantrasyonu) olarak ifade edilerek Çizelge 3.4.' te verilmektedir.

Çizelge 3.4. *Centaurea Fenzlii* Reichardt Ekstrelerinin İnhibisyon Çapı ve Minimum İnhibitör Konsantrasyonu (MİK)

Mikroorganizma	G+/G-/ Maya	Ekstre/Pozitif Kontrol	İnhibisyon Çapı (mm)	MİK (µg/mL)
<i>S. aureus</i> (ATCC 25923)	G+	Metanol	14	≤500
		Diklorometan	13	≤500
		Oflaxacin	20	≤125
<i>E. faecalis</i> (ATCC 29212)	G+	Metanol	12	≤500
		Diklorometan	11	≤500
		Oflaxacin	18	≤125
<i>E. coli</i> (ATCC 25922)	G-	Metanol	9	≥500
		Diklorometan	8	≥500
		Ampicillin	12	128
<i>K. pneumoniae</i> (ATCC 700603)	G-	Metanol	8	≥500
		Diklorometan	10	≥500
		Ampicillin	15	≤128
<i>C. crusei</i> (ATCC 6258)	Maya	Metanol	15	≤500
		Diklorometan	12	≤500
		Nystatin	16	≥160

Metanol ve diklorometan ekstrelerin Gram (+) bakterilere karşı, Gram (-) suşlara göre daha etkili oldukları gözlenmiştir. Sonuçlara göre, metanol ekstresi özellikle *C. crusei*'ye karşı yüksek antifungal etki göstermektedir. *Centaurea L.* cinsinin diğer türleri ile ilgili benzer bulgular elde edilmiştir. Antimikrobiyal etkisinin serbest radikal kovucu özellikleri ile ilişkili olacağı birçok kez ifade edilmiştir.



KAYNAKÇA

- Akkuş, İ. (1995). *Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri*. Konya: Mimoza Yayınları.
- Aktumsek, A., Zengin, G., Guler, G. O., Cakmak, Y. S., & Duran, A. (2013). Assessment of the antioxidant potential and fatty acid composition of four *Centaurea L. taxa* from Turkey. *Food Chem*, *141*(1), 91-97. doi:10.1016/j.foodchem.2013.02.092
- Akyüz, E. (2007). *Polygonum bistorta ssp. carneum bitki ekstraktlarının kromatografik yöntemlerle kimyasal bileşiminin belirlenmesi ve antioksidan ve antimikrobiyal aktiviteleri* (Yüksek Lisans Tezi), Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Trabzon.
- Al-Easa, H. S., Kamel, A., & Rizk, A.-F. M. (1992). Flavonoids from *Centaurea sinaica*. *Fitoterapia*, *66*(3), 468-469.
- Albayrak, S., Aksoy, A., Sagdic, O., & Hamzaoglu, E. (2010). Compositions, antioxidant and antimicrobial activities of *Helichrysum* (Asteraceae) species collected from Turkey. *Food chemistry*, *119*(1), 114-122. doi:10.1016/j.foodchem.2009.06.003
- Ali, Y. E., Omar, A. A., Sarg, T. M., & Slatkin, D. J. (1987). Chemical-Constituents of *Centaurea-Pallescens*. *Planta Medica* (5), 503-504.
- Arif, R., Küpeli, E., & Ergun, F. (2004). The biological activity of *Centaurea L.* species. *GU Journal of Science*, *17*(4), 149-164.
- Aslan, S., Vural, M., Sahin, B., Celik, S., & Karaveliogullari, F. (2010). Presence of *Centaurea regia* Boiss. subsp. *regia*(Subgen. *Cynaroides*(Boiss. ex Walp.) Dostal, Compositae) in Turkey. *Biological Diversity and Conservation*, *3*(2), 185-191.

- Balandrin, M. F., Klocke, J. A., Wurtele, E. S., & Bollinger, W. H. (1985). Natural plant chemicals: sources of industrial and medicinal materials. *Science*, 228(4704), 1154-1160.
- Bancirova, M. (2010). Comparison of the antioxidant capacity and the antimicrobial activity of black and green tea. *Food Research International*, 43(5), 1379-1382. doi:<https://doi.org/10.1016/j.foodres.2010.04.020>
- Barbour, E. K., Al Sharif, M., Sagherian, V. K., Habre, A. N., Talhouk, R. S., & Talhouk, S. N. (2004). Screening of selected indigenous plants of Lebanon for antimicrobial activity. *J Ethnopharmacol*, 93(1), 1-7. doi:10.1016/j.jep.2004.02.027
- Barrero, A., Oltra, J., Rodriguez, I., Barragan, A., Gravalos, D., & Ruiz, P. (1995). Lactones from species from *Centaurea*. Cytotoxic and antimicrobial activities. *Fitoterapia*, 66(3), 227-230.
- Barrero, A. F., Herrador, M. M., Arteaga, P., Cabrera, E., Rodriguez-Garcia, I., Garcia-Moreno, M., & Gravalos, D. G. (1997). Cytotoxic activity of flavonoids from *Carthamus arborescens*, *Ononis natrix* ssp. *ramosissima* and *Centaurea malacitana*. *Fitoterapia*, 68(3), 281-283.
- Bastos, M. M. S. M., Kijjoa, A., & Pinto, M. M. M. (1994). Constituents of *Centaurea ornata* ssp. *ornata*. *Fitoterapia*, 65(2), 191.
- Başaran, S. (2003). Elmalı yöresinde doğal olarak yetişen bazı bitkilerin etnobotanik özellikleri. *Batı Akdeniz Ormancılık Araştırma Müdürlüğü Dergisi*, 5, Antalya.
- Baytop, T. (1984). *Türkiye’de bitkiler ile tedavi (Geçmişte ve bugün)*. İ.Ü. Yayın no: 3255, Eczacılık Fak.Yayın no:40. 520 s., 1984.
- Baytop, T. (1994). Türkçe bitki adları sözlüğü. *Türkçe bitki adları sözlüğü, Türk Dil Kurumu Yayınları, No: 578, Türk Tarih Kurumu Basımevi, Ankara.*

- Baytop, T. (1999). *Türkiye' de Bitkilerle Tedavi, 2. Baskı*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri.
- Blois, M. S. (1958). Antioxidant Determinations by the Use of a Stable Free Radical. *Nature*, 181(4617), 1199-1200.
- Boğa, M. (2007). *Türkiye' de yetişen Vinca türlerinin antioksidan aktivitelerinin tayini*. (Yüksek Lisans Tezi), İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Borchardt, J. R., Wyse, D. L., Sheaffer, C. C., Kauppi, K. L., Ehlke, R. G. F. N. J., Biesboer, D. D., & Bey, R. F. (2008). Antimicrobial activity of native and naturalized plants of Minnesota and Wisconsin. *Journal of Medicinal Plants Research*, 2(5), 098-110.
- Chucla, M. T., Lamela, M., Gato, A., & Cadavid, I. (1988). Centaurea-Corubionensis - a Study of Its Hypoglycemic Activity in Rats. *Planta Medica*(2), 107-109.
- Cowan, M. M. (1999). Plant Products as Antimicrobial Agents. *Clinical Microbiology Reviews*, 12(4), 564-582.
- Çakır, A., & Yıldırım, S. (2008). Dentin bağlayıcı sistemlerin antibakteriyel özelliklerinin değerlendirilmesi için kullanılan in vitro yöntemler. *Selçuk Üniversitesi Dişhek. Fak. Der*, 17, 141-145.
- Çakıroğlu, E., & Erdoğan, T. Ö. (2002). Tıbbi ve ticari amaçlı kullanılan bazı bitki ekstraktlarının antimikrobiyal etkileri. *Ot Sistematik Botanik Dergisi*, 9(1), 111-116.
- Çelik, S., Rosselli, S., Maggio, A. M., Raccuglia, R. A., Uysal, I., Kisiel, W., & Bruno, M. (2005). Sesquiterpene lactones from Anthemis wiedemanniana. *Biochemical Systematics and Ecology*, 33(9), 952-956. doi:10.1016/j.bse.2005.02.005

- Çelik, S., Rosselli, S., Maggio, A. M., Raccuglia, R. A., Uysal, I., Kisiel, W., . . . Bruno, M. (2006). Guaianolides and lignans from the aerial parts of *Centaurea ptoisimopappa*. *Biochemical Systematics and Ecology*, 34(4), 349-352. doi:10.1016/j.bse.2005.10.007
- Delazar, A., Celik, S., Gokturk, R. S., Unal, O., Nahar, L., & Sarker, S. D. (2005). Two acylated flavonoid glycosides from *Stachys bombycina*, and their free radical scavenging activity. *Pharmazie*, 60(11), 878-880.
- Ekim, T. (1994). *Centaurea tchihatcheffii* Fisch. & Mey. *The Karaca Arboretum Magazine*, 2(3), 137.
- Erdemgil, Z., Rosselli, S., Maggio, A. M., Raccuglia, R. A., Celik, S., Michalska, K., . . . Bruno, M. (2006). An unusual pregnane derivative and dibenzylbutyrolactone lignans from *Centaurea sclerolepis*. *Polish Journal of Chemistry*, 80(4), 647-650.
- Erecevit, P. (2007). *Tıbbi amaçlar için kullanılan bazı bitki türlerinin antimikrobiyal aktivitelerinin araştırılması*. (Yüksek Lisans Tezi), Fırat Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Bölümü, Elazığ.
- Erol, M. K. (1997). Eğirdir (Isparta) yöresinin geleneksel halk ilacı olarak kullanılan bitkileri. *XI.Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı Bildiri Kitabı*, Ed. Coşkun, M, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları No:75, Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara Üniversitesi Basımevi, 466-475.
- Ertuğ, F. (1999). Plant used in domestic handicrafts in Central Turkey. *Ot Sistematik Botanik Dergisi*, 6(2), 57-68.
- Fabricant, D. S., & Farnsworth, N. R. (2001). The Value of Plants Used in Traditional Medicine for Drug Discovery. *Environmental Health Perspectives*, 109, 69. doi:10.2307/3434847

- Farnsworth, N. R., & Soejarto, D. D. (1985). Potential consequence of plant extinction in the United States on the current and future availability of prescription drugs. *Economic botany*, 39(3), 231-240. doi:10.1007/bf02858792
- Farrag, N. M., Abd El Aziz, E. M., El-Domiaty, M. M., & El Shafea, A. M. (1993). Phytochemical investigation of *Centaurea araneosa* growing in egypt. *Zag. J. Pharm. Sci.*, 2(1), 29-45.
- Fujita, T., Sezik, E., Tabata, M., Yesilada, E., Honda, G., Takeda, Y., . . . Takaishi, Y. (1995). Traditional medicine in Turkey VII. Folk medicine in middle and west Black Sea regions. *Economic botany*, 49(4), 406-422.
- Ghasemzadeh, A., Jaafar, H. Z., & Rahmat, A. (2010). Antioxidant activities, total phenolics and flavonoids content in two varieties of Malaysia young ginger (*Zingiber officinale* Roscoe). *Molecules*, 15(6), 4324-4333. doi:10.3390/molecules15064324
- Gurkan, E., Sarioglu, I., & Oksoz, S. (1998). Cytotoxicity assay of some plants from asteraceae. *Fitoterapia*, 69(1), 81-82.
- Gürbüz, İ. (2002). *Centaurea solstitialis* L. ssp. *solstitialis* Bitkisinin Antiülserojenik Aktivitesi Üzerine Çalışmalar, Doktora Tezi. *Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.*
- Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. (1984). Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochemical Journal*, 219(1), 1-14.
- Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. C. (1990). [1] Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: An overview. In *Methods in Enzymology* (Vol. 186, pp. 1-85): Academic Press.
- Herald, T. J., Gadgil, P., & Tilley, A. (2012). High-throughput micro plate assays for screening flavonoid content and DPPH-scavenging activity in sorghum bran

and flour. *Journal of the science of food and agriculture*, 92(11), 2326-2331.
doi:10.1002/jsfa.5633

Honda, G., & Sezik, E. (1988). A report on Traditional Medicine and Medicinal Plants in Turkey (1986). *Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University*.

Honda, G., Yeşilada, E., Tabata, M., Sezik, E., Fujita, T., Takeda, Y., . . . Tanaka, T. (1996). Traditional medicine in Turkey VI. Folk medicine in West Anatolia: Afyon, Kütahya, Denizli, Muğla, Aydın provinces. *Journal of Ethnopharmacology*, 53(2), 75-87.

Hraš, A. R., Hadolin, M., Knez, Ž., & Bauman, D. (2000). Comparison of antioxidative and synergistic effects of rosemary extract with α -tocopherol, ascorbyl palmitate and citric acid in sunflower oil. *Food chemistry*, 71(2), 229-233.
doi:10.1016/S0308-8146(00)00161-8

İşbilir, Ş. S. (2008). *Yaprakları salata-baharat olarak tüketilen bazı bitkilerin antioksidan aktivitelerinin incelenmesi* (Doktora Tezi), Trakya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Bölümü, Kimya Anabilim Dalı, Edirne.

Kaij-a-Kamb, M., Amoros, M., & Girre, L. (1992). Chemical and biological activity of the genus *Centaurea*. *Pharm. Acta Helv.*, 67(7), 178-188.

Karaman, İ., Şahin, F., Güllüce, M., Öğütçü, H., Şengül, M., & Adıgüzel, A. (2003). Antimicrobial activity of aqueous and methanol extracts of *Juniperus oxycedrus* L. *Journal of Ethnopharmacology*, 85(2), 231-235.
doi:[https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(03\)00006-0](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(03)00006-0)

Karamenderes, C., Konyalioglu, S., Khan, S., & Khan, I. A. (2007). Total phenolic contents, free radical scavenging activities and inhibitory effects on the activation of NF-kappa B of eight *Centaurea* L. species. *Phytother Res*, 21(5), 488-491. doi:10.1002/ptr.2097

- Karou, D., Dicko, M. H., Simpore, J., & Traore, A. S. (2005). Antioxidant and antibacterial activities of polyphenols from ethnomedicinal plants of Burkina Faso. *African Journal of Biotechnology*, 4(8), 823-828.
- Kil, H. Y., Seong, E. S., Ghimire, B. K., Chung, I.-M., Kwon, S. S., Goh, E. J., Yu, C. Y. (2009). Antioxidant and antimicrobial activities of crude sorghum extract. *Food chemistry*, 115(4), 1234-1239. doi:<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2009.01.032>
- Kintzios, S. E. (2007). Terrestrial Plant-Derived Anticancer Agents and Plant Species Used in Anticancer Research. *Critical Reviews in Plant Sciences*, 25(2), 79-113. doi:10.1080/07352680500348824
- Klancnik, A., Piskernik, S., Jersek, B., & Mozina, S. S. (2010). Evaluation of diffusion and dilution methods to determine the antibacterial activity of plant extracts. *J Microbiol Methods*, 81(2), 121-126. doi:10.1016/j.mimet.2010.02.004
- Koukoulitsa, E., Skaltsa, H., Karioti, A., Demetzos, C., & Dimas, K. (2002). Bioactive sesquiterpene lactones from *Centaurea* species and their cytotoxic/cytostatic activity against human cell lines in vitro. *Planta Medica*, 68(7), 649-652. doi:Doi 10.1055/S-2002-32893
- Lemay, M.-J., Choquette, J., Delaquis, P. J., Gariépy, C., Rodrigue, N., & Saucier, L. (2002). Antimicrobial effect of natural preservatives in a cooked and acidified chicken meat model. *International Journal of Food Microbiology*, 78(3), 217-226. doi:[https://doi.org/10.1016/S0168-1605\(02\)00014-4](https://doi.org/10.1016/S0168-1605(02)00014-4)
- Lonergan, G., Routsis, E., Georgiadis, T., Agelis, G., Hondrelis, J., Matsoukas, J., . . . Caplan, F. R. (1992). Isolation, NMR studies, and biological activities of onopordopicrin from *Centaurea sonchifolia*. *Journal of natural products*, 55(2), 225-228.

- Negrete, R., Backhouse, N., Avendano, S., & San Martin, A. (1984). Dehydrocostus lactone and 8 β - hydroxydehydrocostus lactone in *Centaurea chilensis* Hook and Arn. *Planta Med.*, 18(3), 226-232.
- Negrete, R. E., Backhouse, N., Cajigal, I., Delporte, C., Cassels, B. K., Breitmaier, E., & Eckhardt, G. (1993). Two new antiinflammatory elemanolides from *Centaurea chilensis*. *Journal of Ethnopharmacology*, 40(3), 149-153.
- Oliveira, I., Sousa, A., Ferreira, I. C. F. R., Bento, A., Estevinho, L., & Pereira, J. A. (2008). Total phenols, antioxidant potential and antimicrobial activity of walnut (*Juglans regia* L.) green husks. *Food and Chemical Toxicology*, 46(7), 2326-2331. doi:<https://doi.org/10.1016/j.fct.2008.03.017>
- Orallo, F., Lamela, M., Camina, M., Uriate, E., & Calleja, J. (1998). Preliminary study of the potential vasodilator effects on rat aorta of centaurein and centaureidin, two flavonoids from *Centaurea corcubionensis*. *Planta Medica-Natural Products and Medicinal Plant Research*, 64(2), 116-119.
- Ozkan, G., Gokturk, R. S., Unal, O., & Celik, S. (2006). Determination of the volatile constituents and total phenolic contents of some endemic *Stachys* taxa from Turkey. *Chemistry of Natural Compounds*, 42(2), 172-174. doi:10.1007/s10600-006-0070-1
- Ozturk, S., & Ercisli, S. (2007). Antibacterial Activity of Aqueous and Methanol Extracts of *Althaea officinalis*. and *Althaea cannabina*. from Turkey. *Pharmaceutical biology*, 45(3), 235-240. doi:10.1080/13880200701213179
- Pezzuto, J. M. (1997). Plant-derived anticancer agents. *Biochem Pharmacol*, 53(2), 121-133.
- Pokorny, J., Yanishlieva, N., & Gordon, M. H. (2001). *Antioxidants in food: practical applications*: CRC press.

- Sadıkoğlu, N., & Alpnar, K. (2001). Etnobotanik Açıdan Bartın, XIII. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı Bildiri Kitabı. *Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, İstanbul*.
- Sarikurkcu, C., Kirkan, B., Ozer, M. S., Ceylan, O., Atilgan, N., Cengiz, M., & Tepe, B. (2018). Chemical characterization and biological activity of *Onosma gigantea* extracts. *Industrial Crops and Products*, 115, 323-329. doi:<https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.02.040>
- Sarker, S. D., Dinan, L., Sik, V., Underwood, E., & Waterman, P. G. (1998). Moschamide: An unusual alkaloid from the seeds of *Centaurea moschata*. *Tetrahedron letters*, 39(11), 1421-1424. doi:Doi 10.1016/S0040-4039(97)10818-8
- Sarker, S. D., Savchenko, T., Whiting, P., Šik, V., & Dinan, L. N. (1997). Moschamine, cis-moschamine, moschamindole and moschamindolol: four novel indole alkaloids from *Centaurea moschata*. *Natural Product Letters*, 9(3), 189-199.
- Sayar, A., Güvensen, A., Ozdemir, F., & Öztürk, M. (1990). Muğla (Türkiye) ilindeki bazı türlerin etnobotanik özellikleri. *Ot Sistematik Botanik Dergisi*, 2(1), 151-160.
- Sen, A., Bitis, L., Birteksoz Tan, S., & Bulut, G. (2013). In vitro evaluation of antioxidant and antimicrobial activities of some *Centaurea L.* species.
- Sepúlveda, S., Delhvi, S., Koch, B., Zilliken, F., & Cassels, B. K. (1994). Isolated in the laboratory of SSB from the aerial parts of *Centaurea chilensis*; for published work on the flavonoids of this plant. *Fitoterapia*, 65(1), 88-89.
- Sezik, E., Yeşilada, E., Honda, G., Takaishi, Y., Takeda, Y., & Tanaka, T. (2001). Traditional medicine in Turkey X. Folk medicine in central Anatolia. *Journal of Ethnopharmacology*, 75(2), 95-115.

- Sezik, E., Yeşilada, E., Tabata, M., Honda, G., Takaishi, Y., Fujita, T., . . . Takeda, Y. (1997). Traditional medicine in Turkey VIII. Folk medicine in east anatolia; Erzurum, Erzincan, Ağrı, Kars, Iğdir provinces. *Economic botany*, 51(3), 195-211.
- Shahrbandy, K., & Hosseinzadeh, R. (2007). In vitro Antioxidant Activity of Polygonium hyrcanicum, Centaurea depressa, Sambucus ebutus, Mentha spicata and Phytolacca americana. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 10(4), 637-640.
- Shoeb, M. (2008). Anticancer agents from medicinal plants. *Bangladesh Journal of Pharmacology*, 1(2), 35-41.
- Shoeb, M., Celik, S., Jaspars, M., Kumarasamy, Y., MacManus, S. M., Nahar, L., . . . Sarker, S. D. (2005). Isolation, structure elucidation and bioactivity of schischkiniin, a unique indole alkaloid from the seeds of Centaurea schischkini. *Tetrahedron*, 61(38), 9001-9006. doi:10.1016/j.tet.2005.07.047
- Shoeb, M., MacManus, S. M., Jaspars, M., Kong-Thoo-Lin, P., Nahar, L., Celik, S., & Sarker, S. D. (2007). Bioactivity of two Turkish endemic Centaurea species, and their major constituents. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, 17(2), 155-159.
- Shoeb, M., MacManus, S. M., Jaspars, M., Nahar, L., Kong-Thoo-Lin, P., Celik, S., & Sarker, S. D. (2007). Lignans and flavonoids from the seeds of Centaurea bornmuelleri Hausskn. ex. Bornm. and Centaurea huber-morathii Wagenitz. *Polish Journal of Chemistry*, 81(1), 39-44.
- Shoeb, M., MacManus, S. M., Jaspars, M., Trevidu, J., Nahar, L., Kong-Thoo-Lin, P., & Sarker, S. D. (2006). Montamine, a unique dimeric indole alkaloid, from the seeds of Centaurea montana (Asteraceae), and its in vitro cytotoxic activity against the CaCo2 colon cancer cells. *Tetrahedron*, 62(48), 11172-11177.

- Shoeb, M. J., Jaspars, M., Macmanus, S. M., Thoo-Lin, P. K., Celik, S., & Sarker, S. D. (2006). Bioactivity of the extracts and the isolation of lignans from the seeds of *Centaurea dealbata*. *Ars Pharm*, 47(4), 417-424.
- Sözmen, E. Y., Emerk, K., & Onat, T. (2002). *İnsan Biyokimyası*. Ankara: Palme Yayıncılık.
- Şen, C. (2011). *Hibiscus sabdariffa L. bitkisinin antimikrobiyal ve antioksidan aktivitesinin araştırılması*. (Yüksek Lisans Tezi), Trakya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Bölümü, Edirne.
- Tabata, M., Sezik, E., Honda, G., Yesilada, E., Fukui, H., Goto, K., & Ikeshiro, Y. (1994). Traditional Medicine in Turkey III. Folk Medicine in East Anatolia, Van and Bitlis Provinces. *Pharmaceutical biology*, 32(1), 3-12. doi:10.3109/13880209409082966
- Temür, N. (2006). *Çam,, kavak, söğüt ve armut ağaçları üzerinde yetişen ökse otu (Viscum album l.) bitkilerinin antioksidan aktivitelerinin incelenmesi*. (Yüksek Lisans Tezi), Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Tokat.
- Tepe, B., Daferera, D., Sokmen, A., Sokmen, M., & Polissiou, M. (2005). Antimicrobial and antioxidant activities of the essential oil and various extracts of *Salvia tomentosa* Miller (Lamiaceae). *Food chemistry*, 90(3), 333-340. doi:<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2003.09.013>
- Tuzlacı, E., & Erol, M. (1999). Turkish folk medicinal plants. Part II: Eğirdir (Isparta). *Fitoterapia*, 70(6), 593-610.
- Uğuz, T. M., Nacar, Ş., & İlçim, A. (2002). *Salvia tomentosa*, *Micromeria fruticosa* subsp. *brachycalyx* ve *Rhus coriaria* türlerinin antimikrobiyal aktiviteleri. *Ot Sistematik Botanik Dergisi*, 8(2), 121.

- Uğuzlar, H. (2009). *Antalya'da yetişen Areceae arum dioscorides tohumlarının antioksidan aktivitesi ve toplam fenolik madde tayini*. (Yüksek Lisans Tezi), Selçuk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Bölümü, Konya.
- Vázquez, F. M., Suarez, M. A., & Pérez, A. (1997). Medicinal plants used in the Barros Area, Badajoz Province (Spain). *Journal of Ethnopharmacology*, 55(2), 81-85. doi:10.1016/s0378-8741(96)01491-2
- Walton, N. J., & Brown, D. E. (1999). *Chemicals from plants: perspectives on plant secondary products*: World Scientific.
- Wang, M. Y., West, B. J., Jensen, C. J., Nowicki, D., Su, C., Palu, A. K., & Anderson, G. (2002). *Morinda citrifolia* (Noni): a literature review and recent advances in Noni research. *Acta Pharmacol Sin*, 23(12), 1127-1141.
- Wei, H. X., Gao, W. Y., Tian, Y. K., Guan, Y. K., Huang, M. H., & D.L., C. (1997). New eudesmane sesquiterpene and thiophene derivatives from the roots of *haponticum uniflorum*. *Pharmazie*, 52(3), 245-247.
- Yesilada, E., Honda, G., Sezik, E., Tabata, M., Goto, K., & Ikeshiro, Y. (1993). Traditional medicine in Turkey IV. Folk medicine in the Mediterranean subdivision. *Journal of Ethnopharmacology*, 39(1), 31-38.
- Yeşilada, E., Honda, G., Sezik, E., Tabata, M., Fujita, T., Tanaka, T., . . . Takaishi, Y. (1995). Traditional medicine in Turkey. V. Folk medicine in the inner Taurus Mountains. *Journal of Ethnopharmacology*, 46(3), 133-152.
- Yi, O., Jovel, E. M., Towers, G. H. N., Wahbe, T. R., & Cho, D. (2007). Antioxidant and antimicrobial activities of native *Rosa* sp. from British Columbia, Canada. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 58(3), 178-189. doi:10.1080/09637480601121318

Zengin, G., Guler, G. O., Cakmak, Y. S., & Aktumsek, A. (2011). Antioxidant capacity and fatty acid profile of *Centaurea kotschy* (Boiss. & Heldr.) Hayek var. *persica* (Boiss.) Wagenitz from Turkey. *Grasas y aceites*, 62(1), 90-95.

Zou, Y., Chang, S. K., Gu, Y., & Qian, S. Y. (2011). Antioxidant activity and phenolic compositions of lentil (*Lens culinaris* var. Morton) extract and its fractions. *J Agric Food Chem*, 59(6), 2268-2276. doi:10.1021/jf104640k

