T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BAZI ENDEMİK *CENTAUREA* L. (ASTERAECEAE) TÜRLERİNİN FİTOKİMYASAL ÖZELLİKLERİNİN BELİRLENMESİ VE İLAÇ SANAYİNDE KULLANILABİLİRLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

CEM CANLI

YÜKSEK LİSANS TEZİ
MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM DALI
MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK PROGRAMI

DANIŞMAN
PROF. DR. SEZGİN ÇELİK

İSTANBUL, 2018

T.C.

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BAZI ENDEMİK *CENTAUREA* L. (ASTERAECEAE) TÜRLERİNİN FİTOKİMYASAL ÖZELLİKLERİNİN BELİRLENMESİ VE İLAÇ SANAYİNDE KULLANILABİLİRLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Cem CANLI tarafından hazırlanan tez çalışması 23.03.2018 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Sezgin ÇELİK

Yıldız Teknik Üniversitesi

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Sezgin ÇELİK

Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Doç. Dr. Banu MANSUROĞLU

Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Doç. Dr. Ömer Faruk ÖZTÜRK

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi _____

Bu çalışma, Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü' nün 2015-01-07-KAP05 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Bu tez çalışmasında Türkiye'deki *Centaurea* türlerine ait 3 cinsin uçucu yağ ve yağ asidi analizleri yapılmış olup elde edilen uçucu yağ ve yağ asitleri ile antimikrobiyal ve antioksidan aktivite çalışmaları yapılmıştır.

Bitki materyallerinin toplanması, araştırmaya destek ve sunumu konusunda yardımcı olan sayın hocam Prof. Dr. Sezgin Çelik'e, antimikrobiyal aktivite çalışmalarını yapma konusunda bana yardımcı olan sayın hocam Doç Dr. Tülin Arasoğlu'na, antioksidan aktivite çalışmalarındaki yardımlarından dolayı sayın hocam Doç. Dr. Banu Mansuroğlu'na, tez çalışmalarım konusunda gerek bilgi edinme, gerek yapılan deneylerdeki yardımlarından ve çalışma boyunca beni doğru bir şekilde yönlendiren sayın Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Servi'ye ve son olarak yüksek lisansım boyunca benim her türlü yanımda olan ve yardımcı olan arkadaşlarım Buse Bahar, Güneriye Özen, Büşra Yirmibeş, Araş. Gör. Tuğçe Nur Eralp ve Araş. Gör. Betül Eren Keskin'e teşekkürlerimi borç bilir sevgi ve saygılarımı sunarım.

Mart, 2018

Cem CANLI

İÇİNDEKİLER

Sayfa

SİMGE LİSTESİ vii

KISALTMA LİSTESİ viii

ŞEKİL LİSTESİ ix

ÇİZELGE LİSTESİ x

ÖZET xi

ABSTRACT xiii

BÖLÜM 1

GİRİŞ 1

1.1 Literatür Özeti 1
1.2 Tezin Amacı 8
1.3 Hipotez 8

BÖLÜM 2

CENTAUREA L. (ASTERACEAE) FAMİLYASI 10

2.1 *Centaurea* L. Türlerinin Genel Özellikleri 10
2.1.1 *Centaurea sivasica* Wagenitz 11
2.1.2 *Centaurea tomentella* Hand.-Mazz 12
2.1.3 Centaurea haussknechtii Boiss 13

BÖLÜM 3

UÇUCU YAĞLAR VE YAĞ ASİTLERİ 15

3.1 Uçucu Yağlar 15
3.2 Uçucu Yağların Ve Uçucu Yağ Taşıyan Drogların (Organların) Kullanımı 15
3.3 Uçucu Yağların Etki Şekilleri 16
3.4 Uçucu Yağları Elde Etme Yöntemleri 16
3.4.1 Su Destilasyonu 16
3.4.2 Buhar Destilasyonu 16

3.4.3 Vakum Destilasyonu 17
3.4.5 Ekstraksiyon Yöntemi 17
3.4.6 Çözücü Ekstraksiyonu 17
3.5 Yağ Asitleri 18
3.5.1 Yağ Asitlerinin Genel Yapısı 20
3.5.2 Bitkisel Yağlarda Asit Türleri 20
3.5.3 Yağ Asitlerinin Sınıflandırılması 21
3.5.4 Düz Zincirli Yağ Asitleri 22
3.5.5 Doymuş (n) Yağ Asitleri 22
3.5.6 Doymamış Yağ Asitleri 23
3.5.7 *Cis* Yapısındaki Yağ Asitleri 23
3.5.8 *Trans* Yapısındaki Yağ Asitleri 24
3.6 Yağ Asitlerinin İsimlendirilmesi 24

BÖLÜM 4

MATERYAL METHOD 25

4.1 Uçucu Yağların Eldesi 25
4.2 Uçucu Yağların GC-MS Analizi 25
4.3 Yağ Asitlerinin Eldesi 26
4.4 Yağ Asitlerinin GC-MS Analizi 26
4.5 Uçucu yağ ve Yağ asitlerinin stok çözeltisinin hesaplanması 26
4.6 Bakteriyel süspansiyonun hazırlanması 27
4.7 Broth Mikrodilüsyon Yöntemi ile Antibakteriyel Aktivitenin Değerlendirilmesi 27
4.8 Agar Kuyucuk Yöntemi ile Antibakteriyel Aktivitenin Değerlendirilmesi 28
4.9 Disk difüzyon yöntemiyle antibakteriyel aktivitenin değerlendirilmesi 29
4.10 DPPH Çözeltisinin Hazırlanışı 29
4.11 DPPH Metodu ile İndirekt Yöntemle Antioksidan Etkinlik Tayini 30

BÖLÜM 5

BULGULAR 31

5.1 Uçucu Yağ ve Yağ Asidi Bileşenleri 31
5.2 Antimikrobiyal Aktivite 39
5.3 Antioksidan Aktivite 41

BÖLÜM 6

SONUÇLAR VE ÖNERİLER 43

KAYNAKLAR 46

ÖZGEÇMİŞ 52

SİMGE LİSTESİ

α	Alfa
β	Beta
γ	Gamma
δ	Delta
°	Derece
±	Eksiği veya Fazlası
µ	Mikro (Ölçü Birimi)
-	Negatif
+	Pozitif
%	Yüzde

KISALTMA LİSTESİ

Ark.	Arkadaşları
B.	*Bacillus*
C	Santigrat
C.	*Centaurea*
CLSI	Clinical & Labratory Standarts Institute
DPPH	2,2-Diphenyl-l-picrylhydrazyl
E.	*Escherichia*
GC-MS	Gas Chromatography – Mass Spectrometry
Lit.	Literatür
M	Molar
mg	Miligram
MHA	Mueller Hinton Agar
MHB	Mueller Hinton Broth
MİK	Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu
ml	Mililitre
mm	Milimetre
MRSA	Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*
nm	Nanometre
PVX	Potato Virus X
TBSV	Tomato Bushy Stunt Virus
TMV	Tobacco Mosaic Virus
S.	*Staphylococcus*
WHO	World Health Organization
XO	Ksantin Oksidaz

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1 *Centaurea sivasica* Yayılış Bölgeleri 12
Şekil 2.2 *Centaurea sivasica* Görünüm 12
Şekil 2.3 *Centaurea tomentella* Yayılış Bölgeleri 13
Şekil 2.4 *Centaurea tomentella* Görünüm 13
Şekil 2.5 *Centaurea haussknechtii* Yayılış Bölgeleri 14
Şekil 2.6 *Centaurea haussknechtii* Görünüm 14
Şekil 3.1 Gliserol ve Triaçil Gliserol 18
Şekil 3.2 Yağlardan Yağ asitlerinin oluşum reaksiyonu 19
Şekil 3.3 Yağ Asitleri Genel İskelet Yapısı 20
Şekil 5.1 *E. coli* bakterisi için agar kuyucuk yöntemi ile elde edilen antimikrobiyal sonuçlar.....40
Şekil 5.2 *S. aureus* bakterisi için agar kuyucuk yöntemi ile elde edilen antimikrobiyal sonuçlar.....40
Şekil 5.3 *E. coli* bakterisi için disk diffüzyon yöntemi ile elde edilen antimikrobiyal sonuçlar.....41
Şekil 5.4 *S. aureus* bakterisi için disk diffüzyon yöntemi ile elde edilen antimikrobiyal sonuçlar.....41

ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 1.1 Türkiye'de Önceden Araştırılmış *Centaurea* Uçucu Yağ Ana Bileşenleri.. 6
Çizelge 5.1 Uçucu Yağ Bileşenleri……..32
Çizelge 5.2 *Centaurea sivasica* Wagenitz Yağ Asitleri ……37
Çizelge 5.3 *Centaurea tomentella* Hand.-Mazz Yağ Asitleri..... 37
Çizelge 5.4 *Centaura haussknechtii* Boiss Yağ Asitleri……..…38
Çizelge 5.5 Broth Mikrodilüsyon Değerleri…… ……..…39
Çizelge 5.6 Ham ekstre ve yağ asitlerinin absorbans değerleri……41

ÖZET

BAZI ENDEMİK *CENTAUREA* L. (ASTERAECEAE) TÜRLERİNİN FİTOKİMYASAL ÖZELLİKLERİNİN BELİRLENMESİ VE İLAÇ SANAYİNDE KULLANILABİLİRLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Cem CANLI

Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Sezgin ÇELİK

Bilindiği kadarıyla bu çalışma *Centaurea sivasica* Wagenitz*, Centaurea haussknechtii* Boiss ve *Centaurea tomentella* Hand.-Mazz'nın uçucu yağ bileşimi ve yağ asidi profili üzerine ilk rapordur. *C. sivasica* Wagenitz*, C. haussknechtii* Boiss ve *C. tomentella* Hand.-Mazz'nın uçucu yağ ve yağ asidi bileşimi gaz kromatografisi-kütle spektrometresi (GC-MS) ile analiz edildi. *C. sivasica* Wagenitz uçucu yağlarının ana bileşenleri hekzadekanoik asit (%12.707), heptakosan (%3.288), karyofilen oksit (%2.800), dodekanoik asit (%2.792), diisobütil ftalat (%2.671), nor-kopaanon (%2.036) ve spathulenol (%2.00) olarak belirlendi. *C. sivasica* Wagenitz yağ asidinin ana bileşenleri (*Z,Z*)-9,12 oktadekadienoik asit metil ester (%18.287), (*Z,Z,Z*)-9,12,15- oktadekatrienoik asit metil ester (%16.715) ve hekzadekanoik asit metil ester (%15.337) olarak bulundu. *C. haussknechtii* Boiss'nin uçucu yağının ana bileşenleri hekzadekanoik asit (%19.418), heptakosan (%3.744), karyofilen oksit (%3.323), tetradekanoik asit (%3.293), dodekanoik asit (%2.947), fitol (%2.181) ve nonaik asit (%2.00) olarak bulundu. *C. haussknechtii* Boiss yağ asidinin ana bileşenleri *(Z)*-9- oktadekanoik asit metil ester (%45.682), *(Z,Z)*-9,12- oktadekanoik asit metil ester (%37.85) ve hekzadekanoik asit metil ester (%15.802) olarak bulundu. *C. tomentella* Hand.-Mazz uçucu yağının ana bileşenleri hekzadekanoik asit (%21.586), heptakosan (%4.993), dodekanoik asit (%3.415), karyofilen oksit (%3.00), fitol (%2.624) ve tetradekanoik asit (%2.390), (%2.947) olarak bulundu. *C. tomentella* Hand.-Mazz yağ asidinin ana bileşenleri (*Z*)-9-oktadekanoik asit metil ester (%28.402), hekzadekanoik asit metil ester (%19.450) ve (*Z,Z*)-9,12- oktadekanoik asit metil ester (%14.809) olarak bulundu. Yapılan DPPH testi

sonucunda üç bitkinin hem ham ekstresi için hem de yağ asitleri için antioksidan aktivite gözlemlenmemiştir. Antimikrobiyal aktivite için yapılan MİK testi sonucunda *C. hausknechtii* yağ asidi ve *C. tomentella* Hand.-Mazz uçucu yağı antimikrobiyal etki göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: *Centaurea* L, Yağ Asitleri, Uçucu Yağlar, Antimikrobiyal, Antioksidan

ABSTRACT

DETERMINATION OF THE PHYTOCHEMICAL PROPERTIES OF SOME *CENTAUREA* L. (ASTERAECEAE) SPECIES AND USE IN DRUG INDUSTRY

Cem CANLI

Department of Molecular Biology and Genetics
MSc. Thesis

Adviser: Prof. Dr. Sezgin ÇELİK

To the best of our knowledge this is the first report on the essential oil composition and fatty Asit profile of *Centaurea sivasica* Wagenitz*, Centaurea haussknechtii* Boiss and *Centaurea tomentella* Hand.-Mazz. Essential oil and fatty Asit composition of *C. sivasica* Wagenitz, , *C. haussknechtii* Boiss. and *C. tomentella* Hand.-Mazz. were analyzed by means of gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS). The major components of the essential oil of *C. sivasica* Wagenitz were hexadecanoic acid (12.707 %), heptacosane (3.288 %), cayophllene oxide (2.800 %), dodecanoic acid (2.792 %), diisobutyl phthalate (2.671 %), nor-copaanone (2.036 %) and spathulenol (2.00 %). The major components of the fatty Asit of *C. sivasica* Wagenitz were (Z,Z)-9,12- octadecadienoic acid methyl ester (18.287 %), (*Z,Z,Z*)-9,12,15- octadecatrienoic acid methyl ester (16.715 %) and hexadecanoic acid methyl ester (15.337 %). The major components of the essential oil of *C. haussknechtii* Boiss were hexadecanoic acid (19.418 %), heptacosane (3.744 %), cayophllene oxide (3.323 %), tetradecanoic acid (3.293 %), dodecanoic acid (2.947 %), phytol (2.181 %) and nonaic acid (2.00 %). The major components of the fatty Asit of *C. haussknechtii* Boiss were (*Z*)-9- octadecanoic acid methyl ester (45.682 %), (*Z,Z*)-9,12- octadecanoic acid methyl ester (37.85 %) and hexadecanoic acid methyl ester (15.802 %). The major components of the essential oil of *C. tomentella* Hand.-Mazz were hexadecanoic acid (21.586 %), heptacosane (4.993 %), dodekanoik asit (3.415 %), karyofilen oksit (3.00 %), fitol (2.624 %) and tetradecanoic acid (2.390 %), (2.947 %). The major components of the fatty Asit of *C. tomentella* Hand.-Mazz were (*Z*)-9- octadecanoic acid methyl ester (28.402 %), hexadecanoic acid methyl ester (19.450 %) and (*Z,Z*)-9,12- octadecanoic acid methyl ester (14.809 %). As a result of the DPPH test, no antioxidant activity was observed for

both the raw extract and the fatty Asits of the three plants. As a result of the MIC test for antimicrobial activity, *C. haussknechtii* Boiss fatty Asit and *C. tomentella* Hand.-Mazz essential oil showed antimicrobial effect.

Keywords: *Centaurea* L.*,* Fatty Acids, Essential Oils, Antimicrobial, Antioxidant

BÖLÜM 1

GİRİŞ

1.1 Literatür Özeti

Dünya üzerinde 350.000 cins çiçekli ya da tohumlu bitkinin olduğu bilinmektedir. Ancak bu sayının 750.000'lere çıkabileceği yönünde tahminler yapılmaktadır. Türkiye coğrafi pozisyonundan dolayı zengin bir bitki örtüsüne sahiptir. Avrupa, Akdeniz, Asya gibi 3 farklı coğrafik alanda ve önemli iklimsel kuşağın ortasında yer alması, ülkemizi bitki çeşitliliği ve endemik bitkiler bakımından zengin bir ülke haline getirmiştir. Türkiye florasında yaklaşık olarak 9.000 tür kayıtlıdır[1,2]. Bunlardan ortalama 1.000 tanesi baharat ve ilaçların hammaddeleridir ve halk arasında özellikle çeşni veya çay olarak kullanılmaktadır. Türkiye florasında bulunan türlerin %30'u aromatik bitkilerdir. Güneydoğu Anadolu ve batı bölgeleri uçucu yağ içeren bitkilerce bakımından oldukça zengindir. 1948 ve 1974 Türk kodekslerinde 140 kadar tıbbi bitki kayıtlıdır ancak günümüzde yaklaşık 500 bitki tıbbi amaçlar için kullanılmaktadır. Günümüzde de dünyanın gelişmiş ülkeleri saf, sentetik veya yarı sentetik hammaddeler ile üretilmiş ilaçların istemeyen yan etkilere sahip olmasından dolayı hastalıkların tedavisinde bitkisel kaynaklara yönelmişlerdir. Tedavide kullanılan ilaçların önemli bir bölümünü doğal kaynaklı ilaçlar meydana getirmektedir. Tedavi için kullanılan ve bilinen tıbbi bitki miktarının 20.000'e ulaştığı tahmin edilmektedir. 1980'lerin başında yapılan Dünya Sağlık Örgütü (WHO) araştırmasında, dünya nüfusunun %80'inin temel sağlık gereksinimleri için bitkisel ilaçlardan yararlandıkları ortaya çıkarılmıştır. Dünya yaşam standartı ve tüketim doğru orantılı artmaktadır. Bu artış aromatik ve tıbbi bitkiler için de geçerlidir. Bu bitkilerin kullanım alanı oldukça geniştir. En çok kullanılan alanları ise parfüm, kozmetik, ilaç, sabun, diş macunu, şekerleme sanayi olup ayrıca baharat ve çay

olarak da tüketilmektedirler[3]. Asteraceae familyasının *Centaurea* cinsi dayanıklı, otsu, tek, iki veya çok yıllık yaklaşık 500 tür içerir ve Avrupa, Asya ve Kuzey Amerika'nın birçok kısmında dağılım gösterir[4]. *Centaurea* L. Türleri sitotoksik/antikanser seskiterpen laktonlar ve flavonoidler bakımından çok zengindir. Buna karşın *Centaurea* L. türleri üzerinde ülkemizde yapılan çalışmalar sınırlıdır, özellikle fitokimyasal çalışmalar çok azdır. Dünyadaki *Centaurea* L. türlerinden bugüne değin elde edilen ana bileşik grupları farklı türlerde seskiterpenler[5-10], flavonoitler[11-13], lignanlar[14-16] ve diğer fenolikler ile alkaloidler içermektedir. Bunlardan özellikle seskiterpen laktonların bitkinin sitoksik/antitümör ve antienflamatuar aktivitesinin baş sorumlusu olan bileşikler olduğu açıktır. Bununla birlikte indol alkoloitleri[17], monoterpenler[18,19], ditiyofenler[20], triterpenler[21], antosiyaninler[22] ve steroidal glikozitler[23] de izole edilmiştir. Seskiterpenler, bugüne kadar yayınlanan pekçok makale ile *Centaurea* türlerinin karakteristik bileşik grupları olarak ortaya çıkmaktadır[5-7]. Bu çalışmaların bir kısmı, Türkiye'de yayılış gösteren *Centaurea* türleri üzerinde gerçekleşmiştir[24-26, 10]. Flavonoitler, *Centaurea* türlerinden izole edilen sekonder bileşiklerin önemli bir kısmını oluşturmaktadırlar. Bugüne kadar 80'in üzerinde *Centaurea* türü flavonoitleri bakımından araştırılmıştır[27]. Flavonoitlerin maya, mantar, bakteri ve benzeri mikroorganizmalara karşı büyük ölçüde antimikrobiyal etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda flavonoitlerin antiviral tesirlerinin yanı sıra antifitoviral tesirlere de sahip olduğu ortaya konulmuştur[28]. Çoğunlukla yaprak ve çiçeklerden, bazı çalışmalarda ise köklerinden, flavon ve flavonoller ile bunların metil sübstitüe türevleri ile O ve C-glikozitleri elde edilmiştir[14]. Ülkemizde yayılış gösteren *Centaurea* cinsine ait birçok taksonun, geleneksel olarak çeşitli rahatsızlıkların tedavisinde kullanıldığı kayıtlıdır. Batı ve Güneybatı Anadolu'da yaygın olarak bulunan *C. cyanus*'un kurutulmuş çiçek kısımları halk arasında %5'lik çözelti halinde kuvvet verici, iştah açıcı, ishal kesici ve göğüs yumuşatıcı olarak, haricen ise oküler enflamasyonlarda göz banyosu olarak kullanılmaktadır. Doğu Anadolu'da sıkça yetişen *C. behen* "ak behmen" ve "zerdali dikeni" olarak bilinmekte ve çiçekleri mide hastalıklarında ve adet söktürücü olarak kullanılmaktadır. Kuzeybatı Anadolu'da yetişen ve "çobankaldıran", "timur dikeni" olarak bilinen *C. calcitrapa*'nın ve Anadolu'da yaygın olan *C. iberica*'nın %2-6'lık

çözeltileri, dahilen ateş düşürücü olarak, Kuzeydoğu Anadolu'da yayılış gösteren ve "çayır peygamberi" ismiyle bilinen *C. jacea* ise ateş düşürücü, adet söktürücü, iştah açıcı ve kabız yapıcı olarak kullanılmaktadır. *Centaurea* üzerine yapılan etnobotanik araştırmalar sonucu Batı Anadolu'da, Afyonkarahisar yöresinde yayılış gösteren *C. drabifolia*'nın (basurotu) yaprak ve çiçeklerinin, hemoroit tedavisinde kurutulup sigara şeklinde sarılarak içildiği veya çay olarak tüketildiği belirtilmiştir. Yine aynı yörede "sıtma otu", "güllüdiken", "zerdali dikeni" olarak bilinen *C. solstitialis* subsp. *soltitialis* çiçekleri, sıtmada ve soğuk algınlığında çay olarak tüketilmektedir. Aynı bitki Kütahya yöresinde "çakırdikeni" ismi ile bilinmekte ve yine sıtma hastalığında kullanılmaktadır[29]. Bir başka çalışmada yine *C. solstitialis* subsp. *soltitialis*'in Samsun, Vezirköprü, Karaköy'de çocukların uçuk yaralarının tedavisi için kullanıldığı belirtilmiştir[30]. Kars yöresinde *C. balsamita* (kılıçotu) yapraklarının haricen abse tedavisinde, Erzurum ve Erzincan yörelerinde is *C. iberica* (çakırdikeni) ve *C. pterocaula* (çoruşbozan) yapraklarının havanda dövülerek haricen yara tedavisinde kullanıldığı saptanmıştır[31]. *C. pulchella* Niğde'de boğadikeni olarak bilinmekte ve abse tedavisinde kullanılmaktadır[32]. *Centaurea* türleri dünyada halk arasında yıllardır tek başına veya diğer bitkilerle kombinasyon halinde antidiyabetik, antiromatizmal, antiinflamatuar, kolalog, koleretik, stomaşik, diüretik, adet söktürücü, astrenjan, hipotansif, antipiretik ve antibakteriyel amaçlarla kullanılmaktadır[33].

İnsan vücudunda, ikisi hariç, gereken tüm yağ asitleri kendiliğinden oluşturulabilir. Bu iki tanesi, alfa-linolenik asit ve linoleik asit, bitkilerde ve balık yağlarında bolca bulunurlar. Vücutta üretilemediğinden ve besinler ile alınmaları gerektiğinden "gerekli yağ asitleri" olarak adlandırılırlar[34].

Alfa-linoleik ve linoleik asit türevleri beyinde de bulunur. Batı tipi diyet sonucunda vücutta bu yağ asitlerinin seviye ve oranlarının değişmesiyle depresyon ve davranış bozuklukları arasında bağlantı kurulmuştur. Beslenmelerdeki dengesizlikleri düzeltmek amacıyla ek besinler almak veya daha doğal olan bir diyete geçmenin şidde içeren davranışları azalttığı ve odaklanmayı arttırdığı hem de hapishanelerde hem okullarda yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur[34].

Ülkemizde en çok üretimi yapılan uçucu yağlar, defne esansı, gül esansı, kekik esansı, lavandin esansı, adaçayı esansı, pırasa esansı, sarımsak esansı, soğan esansı, biberiye esansı, kimyon esansı, hayıt esansı olarak sıralanmıştır[35].

Aromaterapi uçucu yağlar ve aroma kimyasallarının tedavide kullanıldığı geniş bir alandır. En yaygın kullanım yöntemleri uçucu yağların alttan mumla ısıtılan bir kap içerisinden buharlaştırılması, sıcak suya damlatılan uçucu yağların inhalasyonu, küvetteki sıcak suya uçucu yağ eklendikten sonra banyo yapılması, uygun bir yağda çözünmüş uçucu yağ ile masaj yapılmasıdır[35].

Birçok uçucu yağ türünün güçlü antimikrobiyal özelliğe sahip olduğu ve mikroorganizmalar için potansiyel bir öldürücü kaynak olduğu bilimsel çalışmalarla kanıtlanmıştır. Ayrıca uçucu yağların mikroorganizmaları öldürdükten sonra ortamdan uzaklaşmaları geride atık madde kalma riskini de ortadan kaldırmış olur[35].

d-Limonene gibi monoterpen bakımından zengin yiyecekleri tüketen kişilerde barsak, meme, karaciğer, prostat ve akciğer kanseri riskinin azaldığı gösterilmiştir[36].

Centaurea türleri çoğunlukla seskiterpen laktonlar, flavonoidler ve alkaloidler için çalışılmıştır[37,38]. Ancak *Centaurea* L. türlerinin uçucu yağ ve yağ asitlerinin analizi için literatürde çok az çalışma vardır. Önceki çalışmlarda Türkiye'den *C. sericeae* Wagenitz ve *C. ensiformis* P.H.Davis'in uçucu yağları incelenmiştir. *C. sericeae*'nin uçucu yağının ana bileşenleri, karyofilen oksit (10.6 %), Nonakosan (8.6 %) and hekzadekanoik asit (7.0 %) olarak belirlenmiştir. *C. ensiformis*'in uçucu yağının ana bileşenleri β-eudesmol (% 29.8), hekzadekanoik asit (8.0 %) ve karyofilen oksit (7.6 %) olarak bulunmuştur[39]. Ayrıca mikrodistillasyon yöntemi ile *C. huber-morathii* Wagenitz'in tohumlarından izole edilen uçucu yağların bileşimleri de araştırılmıştır. Uçucu yağın ana bileşenleri Oktanol (%17.8), hekzadekanoik asit (%8.0), p-Simene (%4.9) and karyofilen oksit (%3.3) olarak bulunmuştur[40]. Ek olarak Türkiye'de endemik olan *C. tchihatcheffii* Fisch. and Mey.'in uçucu yağ bileşimleri bildirilmiştir. Uçucu yağların ana bileşenleri karyofilen oksit (%15.1), Karvakrol (%14.7), acetophenone (%6.2) ve spathulenol (%5.3) olarak bulunmuştur[41].

Yapılan bir çalışmada, *C. rupestris* yaprak ve çiçek ekstrelerinin yanı sıra bu ekstrelerden izole edilen kersetagenin-3'-metileter'in antifitoviral etkileri Tomato Bushy Stunt Virus (TBSV)'u ile enfekte edilmiş iki *Nicotiana* türü üzerinde incelenmiştir.

Elde edilen sonuçlarda flavonoitlerin, antifitoviral etkiyi, virus enfeksiyonunun başlamasını engelleyerek gösterebileceklerine işaret etmektedir[42].

Yapılan başka bir çalışmada *C. diluta* Ait. subsp. *algeriensis* ham özütünün, beta-laktam antibiyotiklerinin metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) üzerindeki etkisini güçlendirerek, minimum inhibisyon konsantrasyonlarını (MİK) 2-32 misli azalttığı belirlenmiştir[43].

Yapılan in vivo ve in vitro çalışmalar sonucunda, çeşitli *Centaurea* türlerinin antimikrobiyal[44-47], antioksidan[45,48,49], antiinflamatuar[50-52], antiülserojenik[53], sitotoksik[54-56] ve antiprotozoal[45] aktivite gösterdiği saptanmıştır.

Yapılan bir çalışmada *C. persica, C. polyclada* ve *C. consanguinea*'nın etil asetat, aseton, kloroform ve etanol ekstraktlarının, test edilen birçok mikroorganizmaya karşı önemli antimikrobiyal aktivite gösterdiği saptanmıştır[52].

Aktümsek ve ark. 2013'te dört adet *Centaurea* türünün (*C. pseudoscabiosa, C. pulcherrima, C. salicifolia, C. babylonica*) yağ asitleriyle yaptığı bir çalışmada *Centaurea* türlerinin gıda endüstrisi, kozmetik ve farmasötik alanında yeni doğal antioksidanların ve doymamış yağ asitlerinin potansiyel bir kaynağı olarak kullanılabileceğini ortaya koymuştur[57].

Ayaz ve ark. 2017'de Kuzeydoğu Anadolu bölgesinde bulunan *Centaurea* taksonuyla yaptığı bir çalışmayla fenolik ve antioksidanlar bakımından zengin bu türlerin tüketiminin oksidatif stres kaynaklı hastalıklardan korunmada faydalı etkileri olabileceğini ortaya koymuştur[58].

Yapılan kaynak taramalarında ülkemizin doğal tıbbi bitkilerinden biri olan *C. tomantella* Hand-Mazz., *C. hausknechtii* Boiss ve *C. sivasica* Wagenitz türleri için yapılmış herhangi uçucu yağ çalışmasına rastlanmamıştır. Bu nedenle Sivas, Malatya, Elazığ, Van ve Adıyaman yöresinden toplanan taksonların, toprak üstü kısımlarından clevenger aparatı kullanılarak su distilasyonu yöntemi ile uçucu yağları elde edilmesi; toz haline getirilmiş toprak üstü kısımların heksan ile üç kez maserasyonu sonrasında heksan ekstrelerinin türevlendirilmesiyle yağ asitlerini elde edilmesi, elde edilen uçucu yağ ve yağ asitlerinin bileşimlerinin tespiti, antimikrobiyal ve antioksidan özelliklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çizelge 1.1 Türkiye'de daha önce araştırılmış *Centaurea* Uçucu Yağ Ana Bileşenleri[59]

Bitki Adı	**Uçucu Yağın Ana Bileşeni**	**Miktar %**
C. babylonica	Germakren D	43.0
	β-Karyofilen	9.9
	Heptanol asetat	7.1
	p-Simene	6.1
C. balsamita	Germakren D	40.2
	Bisiklogermakren	7.1
C. cadmea	Karvakrol	14.7 - 16.6
	Dodekanoik asit	4.4 - 5.3
	Fitol	41.0 - 6.0
	Hekzadekanoik asit	23.1 - 19.5
C. calolepis	Karvakrol	18.9
	Hekzadekanoik asit	27.3
C. dichroa	Karyofilen oksit	9.8
	Spathulenol	5.8
	Hekzadekanoik asit	11.8
C. ensiformis	Karvakrol	17.4
	Fitol	6.0
	Hekzadekanoik asit	13.2
C. ensiformis	β-Eudesmol	29.8
	Hekzadekanoik asit	8.0
	Karyofilen oksit	7.6
C. hadimensis	β-Karyofilen	9.8
	Germakren D	44.3

Çizelge 1.1 Türkiye'de daha önce araştırılmış *Centaurea* Uçucu Yağ Ana Bileşenleri (Devamı)

	Bisiklogermakren	7.9
C. helenioides	Germakren D	7.3
	Karyofilen oksit	18.2
	cis-Fitol	6.2
C. hierapolitana	Karvakrol	13.3
	Hekzadekanoik asit	33.4
C. iconiensis	1-Undesen	84.3
C. kotschyi var. *decumbens*	β-Karyofilen	11.2
	β-Sedren	7.1
	Germakren D	29.4
C. ptosimopappa	p-Simen-8-ol	7.6
	p-Metoksiyasetophenon	6.8
	β-Eudesmol	8.2
	Hekzadekanoik asit	13.6
	(*Z,Z*)-9,12 Oktadekanoik asit	6.1
C. reuterana	Karyofilen oksit	6.2
	Karvakrol	14.9
	Hekzadekanoik asit	23.8
C. saligna	Fitol	8.2
	Heptakosan	5.2
	Hekzadekanoik asit	41.9
C. sericea	Karyofilen oksit	10.6

Çizelge 1.1 Türkiye'de daha önce araştırılmış *Centaurea* Uçucu Yağ Ana Bileşenleri (Devamı)

	Nonakosan	8.6
	Hekzadekanoik asit	7.0
C. sessilis	Karyofilen oksit	10.0
	β-Eudesmol	12.4
	cis-Fitol	6.4
C. tchihatcheffii	Karyofilen oksit	15.1
	Karvakrol	14.7

1.2 Tezin Amacı

Toplanmış olan ve ülkemize özgü (endemik), çalışılmamış, fitokimyasal özellikleri ortaya konmamış doğal zenginliğimizi bilim dünyasının hizmetine sunmak, analizler sonucunda türlerin antimikrobiyal ve antioksidan aktivitelerini incelemektir. Günümüzde doğal biyoaktif maddeler, ilaç ve gıda sanayinde büyük önem taşımaktadır. Her geçen gün sentetik ilaç ve etkin maddelerin yerine, doğal kaynaklardan elde edilen biyolojik aktiviteye sahip maddelere ilgi giderek artmaktadır. Ülkemizin önemli doğal zenginliklerinden sayılan *Centaurea* cinsine ait endemik *C. tomentella* Hand.-Mazz*, C. haussknechtii, C. sivasica* Wagenitz türlerinin de bu bağlamda antimikrobiyal ve antioksidan aktivite açısından araştırılması amaçlanmıştır.

1.3 Hipotez

Bitkisel öz yağlar çok yoğun, aromatik kokulu, aktif ve kimyasal yapısı çok zengin uçucu bileşiklerdir. Bitkisel yağlar elde edildikleri bitki gruplarına bağlı olarak antiseptik, antiviral etkilere sahiptir. *Centaurea* türleri üzerinde yapılan fitokimyasal çalışmalar sonucunda, elde edilen anabileşik grupları farklı türlerde seskiterpenler, lignan bileşikleri, flavonoitler ve bunların glikozitleridir. Bununla birlikte indol alkaloitleri, monoterpenler, ditiyofenler, triterpenler, antosiyaninler ve steroidal glikozitlerde izole

edilmiştir. *Centaurea*'lar ile yapılan literatür çalışmalarında yağ asitlerinin; antibakteriyel, antioksidan, sitotoksik aktivitelerinin yüksek olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada literatür bilgilerine dayanılarak üç adet endemik türün yağ asitleri yapıları ve uçucu yağ özelliklerinin belirlenmesine çalışılacak, antimikrobiyal ve antioksidan aktivite gösterip göstermedikleri ortaya konulacaktır.

BÖLÜM 2

CENTAUREA L. (ASTERACEAE) FAMİLYASI

Asteraceae (Compositae) familyası, yaklaşık 1500 cins ve 20.000 türle, dünya üzerinde en fazla türü bulunan familyadır. Compositae familyası, Türkiye'de Asteroideae (Tubuliflorae) ve Cichorioidae (Liguliflorae) olmak üzere iki alt familya olarak ayrılır. *C. sivasica* Wagenitz*, C. tomentella* Hand.-Mazz*, C. haussknechtii* cinsi Asteroideae alt familyasına aittir.

Türkiye florası için önemli ve nispeten büyük bir cins olan *Centaurea* L.'nin Avrasya'da, özellikle İran-Turan ve Akdeniz Bölgelerinde dağılmış yaklaşık 250 türü bulunmaktadır. *Centaurea*, Türkiye'de endemik olan en yüksek cinsten biridir. Cins şu anda mevcut 194 takson ile temsil edilmektedir ve 105'i endemiktir, bu nedenle endemizm oranı% 54 civarındadır[60].

Anadolu'da ve dünyada geniş yayılım gösteren Asteraceae familyasına dahil olan birçok türün farmakolojik aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Bu familyaya ait bitkiler, flavanoidler ve diterpenlerin yanı sıra ağırlıklı olarak; antibakteriyel, antifungal, antienflamatuar, antihelmintik, antitümör, insektisit gibi pek çok biyolojik aktiviteye sahip seskiterpen lakton iskelet yapısına sahip sekonder metabolitlerini içerdikleri gibi antibakteriyel, insektisit etkilere sahip yağ asidi türevlerini de içermektedirler[61].

2.1 *Centaurea* L. Türlerinin Genel Özellikleri

Centaurea, Asteraceae familyasına ait yaklaşık 600 çeşit otsu devedikeni benzeri çiçekli bitki örneğidir. Orta doğu ve çevreleyen bölgeler türce oldukça zengindir. Bu cins için

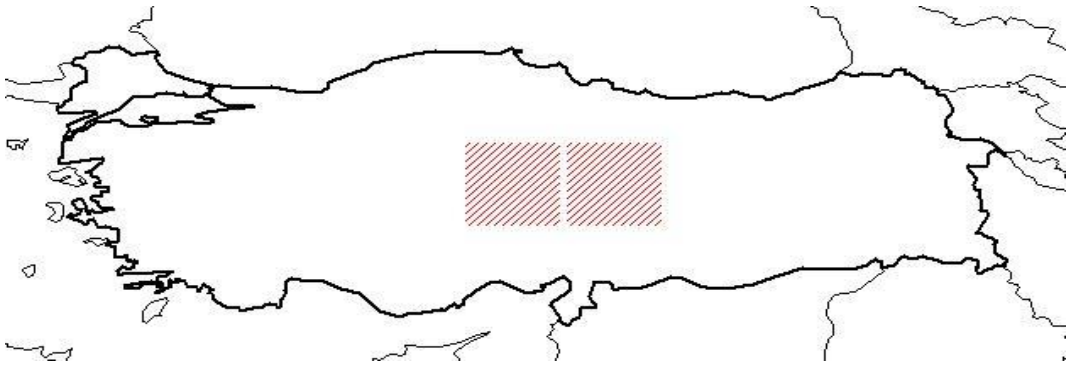
yaygın olarak kantaron, yıldız dikenler, peygamber çiçeği gibi isimler kullanılır. Peygamber çiçeği sağlam çiçekli bitkidir. Bazı türlerde dikenli yaprakları, en azından bitkilerin alt kısmında, uzatılmış loblara derinden ayrılır ve tepeye doğru tamamlanır. Çiçekler, yoğun mavi, kırmızı, sarı ve bunların beyaz ile karışımından beyaza doğru açık renk tonlarına kadar değişen renktedir. Genellikle disk çiçekleri morfolojide farklı olan ve steril olan ışın çiçeklerinden daha koyu veya daha açıktır. Birçok *Centaurea* türü, iyi koşullar altında ekosistemlere hâkim olma alışkanlıklarına sahip olduklarından, yerli olmayan bölgelerde istilacı yabani otlar haline gelebilir. *Centaurea*'nın diğer türleri (çoğunlukla İtalya ve Kafkaslar arasında bulunan) tek bir adanın veya vadinin endemik bitkileridir ve bunların bazıları nesli tükenmek üzeredir[62].

C. imperialis'de bulunan Arctiin, laboratuvar çalışmalarında anti kanser aktivitesi göstermiştir. Hatay ili çevresinde endemik olan *C. foliosa*'nın kökleri halk tıbbında kullanılmaktadır ve diğer türler de muhtemelen de geçerlidir. Farmakognozi ve Fitoterapi Merkezi'ndeki Michael Heinrich grubunun yaptığı çalışmaya göre hem DPPH hem de lipid peroksidasyon inhibisyonu deneylerinde, *C. calcitrapa* genç yapraklarının antioksidan aktivitesi bu türlerin çok ilgi çekici olduğunu ve fitokimyasal ve biyokimyasal olarak araştırılması gerektiğini öne sürmüştür. *C. calcitrapa*'dan elde edilen ekstraktların ayrıca önemli ksantin oksidaz (XO) inhibe edici aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur[62].

2.1.1 *Centaurea sivasica* Wagenitz

Çok yıllık bitkilerdir. Gövde uzunluğu 15-25 cm olup taban yakınlarında dallanma fazladır. Şekil olarak neredeyse küremsidir. Yapraklar scabrous, glabrous veya tomentose olabilir. Alt kısmı pinnatisect ile yaklaşık 5 çift lanceolate-ovate segmentli olup uç kısımları hemen hemen büyüktür. Orta yapraklar pinnatipartite veya pinnatifid ile 3-4 çift linear-lanceolate segmentleri 0,5-2,5mm genişliğindedir. Yapraklar bölmesizdir. Kapitula kısmı basit ve kalıcıdır. Involukrum 9-11 x 2,5 mm olup neredeyse silindiriktir. Uzantılar darımsı triangular, dik, saman rengindedir. Çiçekler kırmız-morumsu kırmızı renktedir. Kenarları radiant değildir. Hermafrodit çiçekleri 5-6 adettir. Akenler yaklaşık 3,5mm'dir ve papus yoktur. Çiçeklenme zamanı 7-8. Aylarda gerçekleşir. Steplerde, arazilerde, 1250-1500 metre yükseklerde yayılış gösterir.

Toplandığı konum; Sivas, Şarkışla, Şarkışla - Ortaköy Arası, Boğaz Mevkii, Jipsli Step, 20.07.2016, Celik 3874.



Şekil 2.1 *C. sivasica* Wagenitz Yayılış Bölgeleri (Kayseri, Sivas)

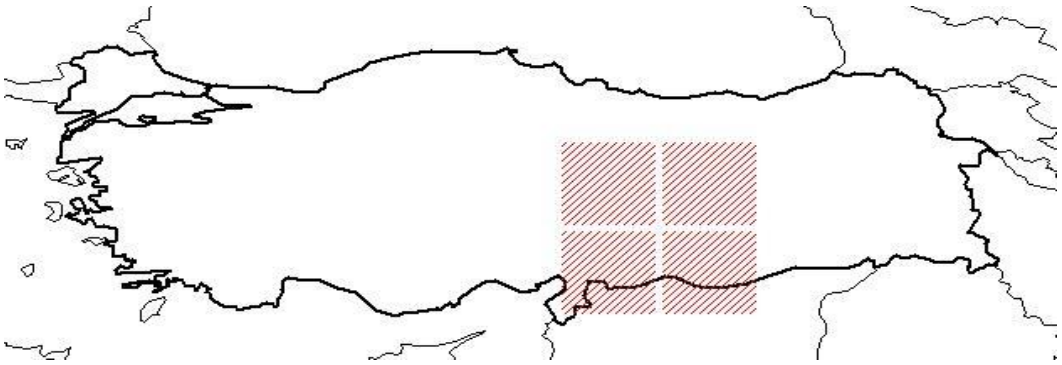


Şekil 2.2 *C. sivasica* Wagenitz Görünüm

2.1.2 *Centaurea tomentella* Hand.-Mazz

Çok yıllıktır. Gövdesi dik ve 25-80 cm uzunluğundadır. Yapraklar sert yapıda, alt kısımlar seyrek olarak tüylüdür. Tabanı oblong-cordate şeklindedir. Kapitula spika veya raceme dizilidir. Involukrum ovoid'den subglobose'ye kadar 30 x 25-30 mm'dir. Uzantılar çok sert, saman renginde, darımsı tringular (4-5mm genişliğinde silsiz), 6-10 silin herbiri yan tarafta dikenle son bulur. Çiçekleri mor renktedir. Papus yaklaşık 8mm'dir. Çiçeklenme zamanı 7. aydır. Kuru bayırlarda, aşağı arazilerde, 650-950 metrede yayılış gösterir.

Toplandığı konum; Malatya - Darende yolu, 57. km, kalker kayalıklar, 1700 m, 16.07.2016 Celik 3838.



Şekil 2.3 *C. tomentella* Hand.-Mazz Yayılış Bölgeleri (Adıyaman, Malatya, Kahramanmaraş)

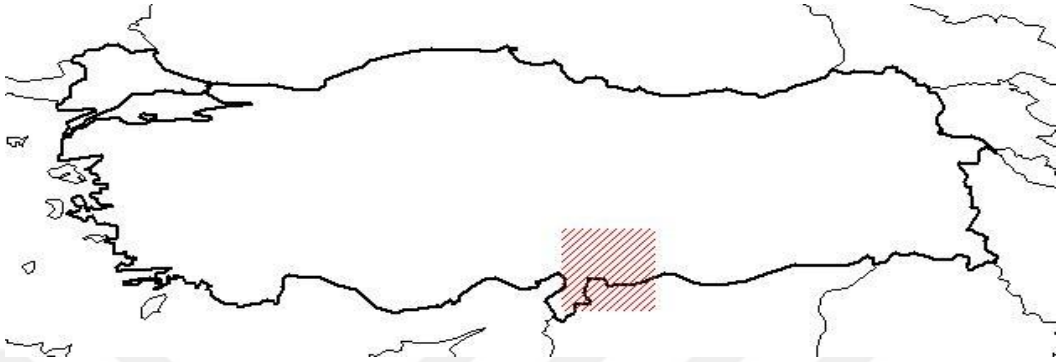


Şekil 2.4 *C. tomentella* Hand.-Mazz Görünüm

2.1.3 Centaurea haussknechtii Boiss

Oblon terminal segmentli ve 1-2 çift aşağı yönelik lateral segmentli, orta kısmı sapsız veya çok kısa decurrenttir. Uzantılar lanceolate ile 7-9 silin herbiri yan tarafta 15-17

mm uç dikenlidir. Çiçekler kırmızı-mor rektedir. Çiçeklenme zamanı 6-7. aylardır. Kireç taşlı otluk arazilerde, yaklaşık 1070 metrede yayılış gösterir. Toplandığı konum; Adıyaman, Kahta, Nemrut dağına 15 km kala, yol kenarı, 900, 18.07.2016, Celik 3850.



Şekil 2.5 *C. haussknechtii* Boiss Yayılış Bölgeleri (Gaziantep).



Şekil 2.6 *C. haussknechtii* Boiss Görünüm

BÖLÜM 3

UÇUCU YAĞLAR VE YAĞ ASİTLERİ

3.1 Uçucu Yağlar

Genellikle sıvı halde olurlar. Kuvvetli koku ve uçucu madde içerirler. Suda çözünmezler. Su buharı distilasyonu ile elde edilirler. Çiçek, yaprak, meyve kabukları, kısmen de bitki, ağaç kabuğu ve köklerinden elde edilirler. Gıda, kozmetik, ilaç ve kimya gibi pek çok sanayi dalında kullanılırlar. Koku ve tatların kıymetli ve en vazgeçilmez hammaddeleridir. Uçucu yağlar, açıkta bırakıldığında oda sıcaklığıyla birlikte buharlaşma gösterirler. Ciltte kolayca emilim sağlayan ve sabit yağlarla birlikte belli oranlarda karıştırılarak haricen kullanılabilirler. Ağız yoluyla mutlaka doktor kontrolünde alınması gereklidir[63].

3.2 Uçucu Yağların Ve Uçucu Yağ Taşıyan Drogların (Organların) Kullanımı

Uçucu yağların eski zamanlardan buyana aromaterapide kullanıldığı bilinir. Günümüzde ise kullanım alanı artmıştır ve gelecekte daha da artacaktır. Uçucu yağlar günümüzde kozmetik sanayisi ve parfümerinin en önemli hammaddeleridir. Deterjan, sabun, diş macunu ve şeker sanayisinde çokça kullanılmaktadır. Uçucu yağların kokuları ve tadı güzel olduğundan ilaç üretiminde katkı maddesi olarak da kullanılmaktadır. Drog halinde ise genelde çay şeklinde kullanıldığı gibi bugün tüm dünyada çay halinde tüketimi oldukça sık görülür. Gıda sanayisinde koku ve tat verici olarak baharat halinde eskiden beri tüketilir[64].

3.3 Uçucu Yağların Etki Şekilleri

Uçucu yağların kullanımında çok dikkatli olunmalıdır çünkü ciltde kaşıntı, kızarıklık gibi alerjik durumlara sebep olabilir. Yağın türü ve dozuna bağlı olarak sakinleştirici, ağrı dindirici, uyarıcı ve cinsiyeti uyarıcı gibi çeşitli etki şekilleri vardır. Örneğin; nane ve kekik gibi uçucu yağların antibakteriyal etkisi, oğul otu ve okaliptüs gibi uçucu yağların antiviral etkisi, papatya ve misk adaçayı gibi uçucu yağların kramp giderici ve sedatif etkisi, biberiye ve yasemin gibi uçucu yağların kas gevşetici etkisi daha kuvvetlidir[64].

3.4 Uçucu Yağları Elde Etme Yöntemleri

Uçucu yağların elde edilmesinde kullanılan bazı temel yöntemler şunlardır:

3.4.1 Su Destilasyonu

Uçucu bileşiklerin eldesinde sıklıkla kullanılan geleneksel bir yöntemdir. Küçük çaplı üretimlerde Clevenger tipi bir aparat ile yapılan destilasyon işlemi endüstriyel uygulamalarda büyük ölçekli kazanlarda (imbik) gerçekleştirilmektedir. Yöntemin temeli; soğutucu ile irtibatlandırılan bir cam balon içinde bitki materyali ve suyun 2-8 saat arası süre ile kaynatılarak, suyun buharı ile hareket eden yağ moleküllerinin soğutucuda yoğunlaştırılıp sudan ayrıştırılmasına dayanmaktadır. Elde edilen uçucu yağın miktarı hacimsel olarak ifade edilir. Su destilasyonu yöntemi en verimli olarak toz halindeki materyallerde sonuç vermektedir. Elde edilen yağın miktarının çok olmasıyla birlikte suyun kaynaması sırasında uygulanan yüksek sıcaklık, termal bazı reaksiyonlara sebep olmaktadır. Bunun sonucunda isomerizasyon, artifak oluşumu ve hidroliz olayları meydana gelmektedir. Uçucu yağların bileşimi pH seviyesine bağlı olarak değişse de su destilasyonu yönteminde genellikle sıvının pH değeri kontrol edilmemektedir[65].

3.4.2 Buhar Destilasyonu

Buhar destilasyonu methodunda cam kap içine konulan taze bitki materyaline basınç ile uygulanan buhar, yağ damlacıklarını beraberinde taşıyarak toplama kabına getirir ve yağ burada yoğunlaştırılarak sudan ayrıştırılır[65].

3.4.3 Vakum Destilasyonu

Bazı bileşiklerin kaynama noktaları çok yüksektir. Bu bileşikleri elde etmek için sıcaklığın arttırılması yerine basıncın düşürülmesi daha etkilidir. Basınç bileşiğin buhar basıncının altına düşürülürse, kaynama ve destilasyon işlemi başlamaktadır[65].

3.4.5 Ekstraksiyon Yöntemi

Bir diğer ayrıştırma yöntemi de ekstraksiyon yöntemidir. Ekstraksiyon yöntemi geleneksel ve yeni methodlar olmak üzere iki gruba ayrılır. Sokselet ekstraksiyonu ve maserasyon işlemi geleneksel yöntemler arasında bulunur, işlem süresi uzundur ve yüksek miktarlarda çevreyi kirletici çözücüler kullanılmaktadır. Mikrodalga ekstraksiyonu, süperkritik sıvı ekstraksiyonu ise son yıllarda geliştirilen modern, etkin ve hızlı yöntemler arasında yer alır. Etkili bir ekstraksiyon için sıcaklık en önemli faktörlerden biridir. Uçucu ve yarı uçucu bileşiklerin oluştuğu sıcaklık değerleri sırası ile 40-60°C ve 80-100°C arasındadır. Sıcaklığın yükselmesi artifak oluşumlarına sebep olmaktadır[65].

3.4.6 Çözücü Ekstraksiyonu

Geleneksel bir ekstraksiyon yöntemidir. Bitki materyali, direkt olarak oda sıcaklığındaki çözücünün içerisine konulabileceği gibi bir sokselet içinde organik çözücü ile kaynatılmaktadır. Endüstriyel çalışmalarda organik çözücü olarak etanol ve hekzan; analitik laboratuar çalışmalarında ise pentan-diklormetan ve eter (2:1) kullanılmaktadır. Ekstraksiyonun sonunda, organik çözücü destilasyon ile ortamdan uzaklaştırılır ve geri kazanılır. Kalan yağsı kısımda ise uçucu bileşikler bulunmaktadır.

Bu yöntemin buhar destilasyonuna göre avantajı, ekstraksiyon esnasında daha düşük sıcaklık kullanılmasıdır. Genelde sıcaklık, sokselet cihazında 600° C'den azdır ve daldırma yönteminde ise 5-25° C arasındadır. Düşük sıcaklık, elde edilen uçucu yağın buhar destilasyonuna oranla daha doğal bir içerik oluşturmasını sağlar.

Çözücü ekstraksiyonunun iki adet dezavantajı bulunur. Bunlardan birincisi ekstraksiyondan sonra yoğunlaştırma işlemi esnasında molekül ağırlığı düşük olan

uçucu bileşiklerin kaybı ve artifakların oluşumu ikincisi ise ekstraksiyondan sonra geri kalan çözücüdür. Bu sorun hem ekonomik olarak hem de çevre kirliliği (toksit özellikleri) açısından önemlidir. Kaliteli ve saf çözücüler pahalı ve büyük miktarlarda kullanıldığında maddi bir yük getirir[65].

3.5 Yağ Asitleri

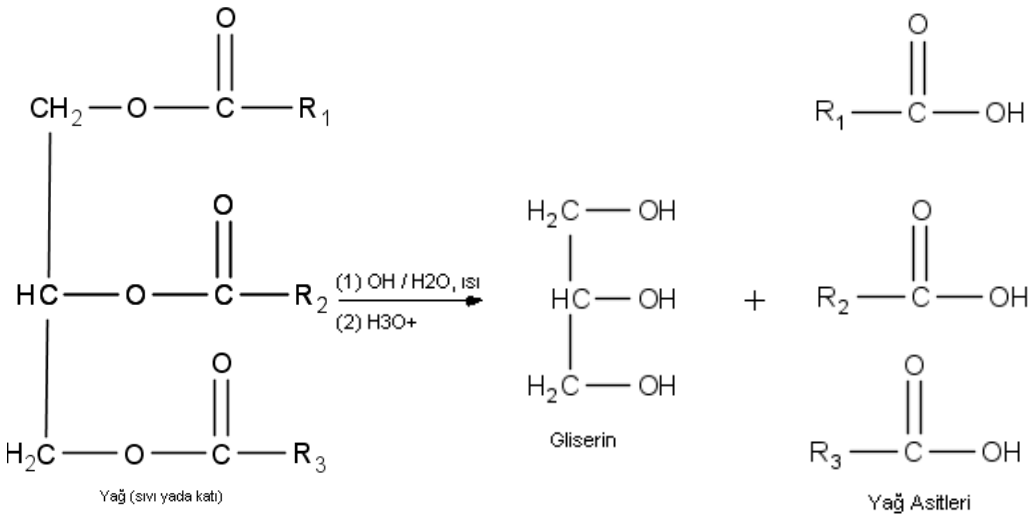
Yağ asitleri lipid sınıfında bulunurlar, biyomoleküllerin hidrofobik ailesini oluştururlar. Polar olmayan çözücüler ile yapılan ekstraksiyonlardan elde edilen toplam yapının sadece küçük bir kısmı uzun zincirli asitlerden oluşmaktadır. Biyolojik kökenleri karboksilik asitler ve triaçilgliserol olarak adlandırılan gliserol esterleridir[60].



Gliserol Triaçilgliserol

Şekil 3.1 Gliserol ve Triaçilgliserol

Triaçilgliseroller bitkisel ya da hayvansal kaynaklı yağlardır. Bunların hidrolizi sonucu molekülden gliserin çıkması ile oluşan yapılar yağ asitleridir.

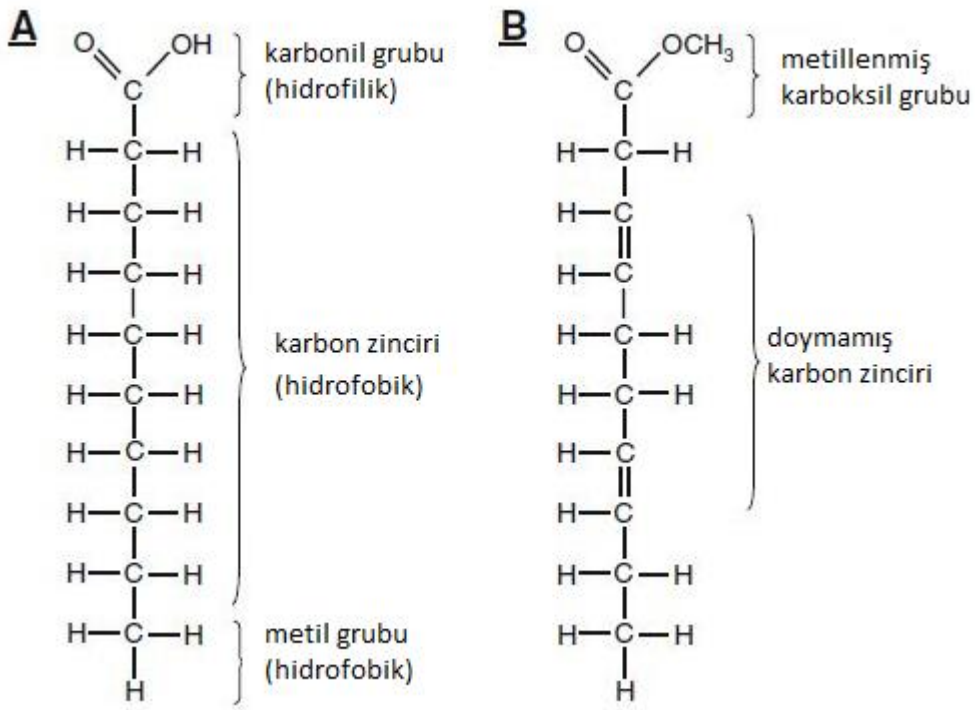


Şekil 3.2 Yağlardan Yağ asitlerinin oluşum reaksiyonu

Doğal halde bulunan yağ asitlerinin birçoğu dallanmamış zincirlere sahiptir. Bu yağ asitleri ikili karbon birimlerinden sentezlendiklerinden karbon atomlarının sayısı her zaman çifttir. Doğal olarak bulunan doymamış yağ asitlerinin çoğunda ilk çift bağ dokuzuncu ile onuncu karbonlar arasında bulunurken, geri kalan çift bağlar ise genellikle onikinci ile oniçincü karbon arasında ve/veya onbeşinci ve onaltıncı karbonlar arasında bulunurlar. İkili bağlar bundan dolayı konjuge değildir. Üçlü bağlar ise yağ asitlerinde nadiren bulunurlar.

Doymuş yağ asitlerindeki karbon zincirleri birçok konformasyona sahip olabilir. Ancak zincir genellikle komşu metilen gruplarındaki sterik etki en aza inecek şekilde düzenlenmiştir. Doymuş yağ asitleri iyi bir şekilde kristallenirler ve Van der Waals etkileşimelerinin büyük olmasından dolayı bağıl olarak yüksek erime noktalarına sahiptirler. Doymamış yağ asitlerinin çift bağlarının *cis*-konfigurasyonunda olduğundan karbon zincirindeki eğilme, kristalleşmeyi doğrudan etkiler ve moleküller arasındaki Van der Waals etkileşmesini zayıflatır. Bundan dolayı doymamış yağ asitleri doymuş yağ asitlerine nazaran daha düşük erime noktasına sahiptirler[61].

3.5.1 Yağ Asitlerinin Genel Yapısı



Şekil 3.3 Yağ Asitleri Genel İskelet Yapısı A: Doymuş yağ asidi B: Doymamış yağ asidi

3.5.2 Bitkisel Yağlarda Asit Türleri

Yağ asitleri genel olarak çift sayıda karbon atomu içeren, düz zincirli ve farklı zincir uzunluğuna sahip tek bazlı organik asitler şeklinde tanımlanabilirler. Doğada bulunan ve yapıları bakımından bu güne kadar açıklanmış yağ asitlerinin sayısı ortalama 200 den fazladır. Ancak bu doğal yağ asitlerinin yanında, bunların değişik kimyasal tepkimelere uğramaları sonucunda yapıları ile kimyasal ve fiziksel özellikleri değişen farklı yağ asitleri de, yağların yapısında oluşabilmektedir. Ayrıca doğada bulunan tüm yağ asitlerinin sayısı ve yapıları hakkında kesin bir bilgiye sahip olunduğuna dair bir söylemde bulunulamaz. Özellikle de yeni keşfedilen bazı yağ hammaddelerine bağlı olarak, üzerinde yeni çalışılmaya başlanan yağlarda, yapısal farklılıklar gösteren yeni yağ asitlerine rastlanmaktadır[66].

Şimdye kadar yapıları belirlenmiş yağ asitleri en az 2 ve en çok 26 karbon atomu içerirler. Ancak bu yağ asitleri zinciri oluşturan karbon atomları arasındaki bağ sayısı ile birden fazla olan bağların yer ve sayısına bağlı olarak farklı seviyelerde doymamışlık gösterirler. Ayrıca bu yağ asitleri, aynı zincir uzunluğundaki doymuş yağ asitlerine nazaran kimyasal ve fiziksel özellikler bakımından büyük farklılıklar gösterirler. Nitekim doymuş ve doymamış yağ asitleri, eşit sayıda karbon atomu içermeleri halinde bile, kaynama ve erime noktaları ile optik özellikleri, özellikle de radikal yapısına (R-) bağlı olarak verebilecekleri değişik tepkimeler açısından, büyük farklılıklar gösterirler. Bunun yanı sıra sistematik bir sınıflandırma altında bakıldığında, doğada bulunan canlıların lipid dokularında, halka içeren yağ asitleri ile substitüe olmuş yağ asitlerine rastlandığı gibi, zincir yapısında dallanma gösteren izo yağ asitleri ile yapısında tek sayıda karbon atomu içeren yağ asitlerinin varlığı da saptanmıştır.

Genel olarak yağ asitlerinin kimyasal ve fiziksel özelliklerinin değişimi ile molekül ağırlıkları, dolayısıyla da zincir uzunlukları arasında yakından bir ilişki söz konusudur. Tüm yağ asitleri zayıf asitler olup sudaki erimeleri zincir uzunluğu ile ters orantılı olarak azalan tuzları oluştururlar. Yüksek moleküllü yağ asitlerinin alkali tuzları yüzey aktif maddelerdir ve sulu ortamda da hidrolize olurlar. Özellikle yağlı tohumlarda olgunluk döneminin ilerlemesi ile karbonhidrat miktarının azalıp, yağ miktarının yükselmesi bu görüşü doğrulamaktadır. Bu oluşumdaki tüm basamaklar bilinmemekle birlikte karbonhidratların glikoz, aktive olmuş asetik asit ve yağ asitleri şeklinde bir tepkime zinciri izlediği düşünülmektedir[66].

3.5.3 Yağ Asitlerinin Sınıflandırılması

Doğadaki yağ asitlerinin farklı yapılarına göre değil de, belirli gruplar halinde incelendiğinde, kendi aralarında homolog seriler oluşturdukları görülür. Ayrıca genel bir kural olarak, zincir yapısı dallanma göstermeyen veya düz zincirli yağ asitleri biçiminde adlandırılan yağ asitleri, yapılarında çift sayıda karbon atomu içerirlerken, zincir yapısı dallanma gösteren izo-yağ asitlerinin içerdiği karbon sayısı, çift ya da tek olabilmektedir. Ancak yağ asitlerinin zincir yapısındaki farklılıklar, sadece düz veya dallanmış yapıda olmaları ile sınırlı değildir. Bunun yanında doymuş, doymamış, substitüe veya halkalı yapıda olup olmamalarına göre de, bu farklılıklar ortaya

çıkabilmektedir. Molekül yapılarında belirlenen bu farklılıklar, yağ asitlerinin kimyasal, fiziksel ve fizyolojik özelliklerinde de değişikliklere neden olduğundan, sistematik bir yaklaşım içinde sınıflandırılarak incelenmelerini zorunlu hale getirmiştir[66].

3.5.4 Düz Zincirli Yağ Asitleri

Yağ asitlerinin bileşen olarak yer aldığı canlıların yapısındaki tüm yağ ve yağ benzeri maddeler, genelde zincir yapısı dallanma göstermeyen doymuş ve doymamış yağ asitlerini ester biçiminde içerirler. Yağ asitlerinin bu bileşikler içinde serbest veya buna yakın bir formda bulunabilmeleri, herhangi bir bozulma reaksiyonu oluşmadıkça, nadiren rastlanan bir durumdur.

Bu grupta yer alan yağ asitleri bulundurdukları karbon atomu sayısı veya molekül ağırlıklarına bağlı olarak homolog bir seri oluştururlar. Bu sebeple de gösterdikleri kimyasal ve fiziksel özellikler, serideki yerlerine bağlı olarak değişmektedir. Ancak serideki yerine göre ortaya çıkan bu düzenli değişim, eşit sayıda karbon atomu içermelerine rağmen, doymuş ya da doymamışlık gibi bir farklılık ortaya çıkması halinde anında bozulur. Bu sebeple düz zincirli yağ asitlerinin homolog seri oluşturmaları, her şeyden önce, seri üyelerinin tümünün doymuş yapıda olmaları veya aynı derecede doymamış yapı göstermeleri ile sınırlıdır. Çünkü özellikle karboksil (-COOH) grubu haricinde, alkil (R-) grubuna bağlı olarak oluşan reaksiyonlar, doymuş ve doymamış yapıdaki yağ asitlerinde büyük farklılıklar gösterir. Örneğin doymamış yapıdaki yağ asitlerinin kolaylıkla katılma reaksiyonları verebilmelerine rağmen, doymuş yağ asitlerinin doymamış yağ asitlerine dönüştürülmeleri, oldukça zor gerçekleştirilebilen bir reaksiyondur[66].

3.5.5 Doymuş (n) Yağ Asitleri

Doymuş yağ asitlerinin zincirlerinde çift bağlar ya da diğer fonksiyonel gruplar bulunmaz. "Doymuş" terimi hidrojene bağlı olarak kullanılır, karboksilik asit [-COOH] grubundaki karbon dışındaki diğer karbonların olabildiğince çok hidrojen ile bağ kurmuş olduğu anlamına gelir. Diğer deyişle, omega (ω) ucundaki karbonun 3 hidrojeni vardır (CH_3-), zincirdeki karbonların her birine ait iki hidrojeni vardır(-CH_2-). Doymuş yağ asitleri düz zincirler oluşturdukları için bitişik bir biçimde istiflenebilirler ve

canlıların kimyasal enerjiyi yoğun bir biçimde depo etmelerini sağlarlar. Hayvanlardaki yağ dokuları yüksek miktarlarda uzun zincirli doymuş yağ asitleri içerir. IUPAC adlandırma sistemindeki yağ asitlerinin adları "-oik asit" ekiyle biter. Sıkça kullanılan adlandırma sisteminde kullanılan ek ise "-ik asit"tir[67].

3.5.6 Doymamış Yağ Asitleri

Yapılarında çift karbon (C) atom bağı bulunduran neredeyse tamamı sıvı halde bulunan yağ asitlerine doymamış yağ asiti denilmektedir. Doymamış yağ asitlerinin sık olarak karşımıza çıkan çeşitleri linoleik asit ve oleik asit'tir. Doymamış yağ asitleri çift karbon bağlarının konumuna göre '*cis*' veya '*trans*' şeklinde isimlendirilirler. Doymamış yağ asitleri canlı vücudunun en son ihtiyaç duyduğu yağ asitidir diyebiliriz. Doymuş yağlara hayvansal yağlar denildiği gibi doymamış yağlara ise bitkisel yağlar denilmektedir. Doymamış yağlar oda sıcaklığında sıvı halde karşımıza çıkar. Doymamış yağların bulunduğu besinler zeytin konala yağları, fınfık fıstık gibi kabuklu yiyecekler, badem yağı gibi kabuklu yemiş yağlarıda tekli doymamış yağ asitlerini içermektedir[68].

3.5.7 *Cis* Yapısındaki Yağ Asitleri

Cis pozisyonundaki iki komşu hidrojen, çift bağın aynı kısmındadırlar. Çift bağ ile birbirine bağlanmış atomlar bu bağın ekseni etrafında dönemedikleri için, *cis* izomeri durumunda yağ asidinin zinciri bu noktada bükülmüş olur ve zincirin hareket serbestliği azalır. Bir zincirde ne kadar fazla *cis* pozisyonlu çift bağ olursa zincirin esnekliği o kadar azalır. Fazla sayıda *cis* bağı olan yağ asitlerinin uygun bir ortamda oldukça daha eğri bir biçime sahip olurlar.

Örneğin, bir adet çift bağlı oleik asitte bir "köşe" bulunur; linolenik asit, iki çift bağıyla, belirgin bir eğime sahiptir.

Hareket serbestliği olmayan ortamlarda, örneğin; yağ asitleri lipid zarında fosfolipidlerin veya yağ damlacıklarındaki trigliseritlerin parçasıyken, *cis* bağları yağ asitlerinin sıkı istiflenmelerine mani olur, bu da lipid zarının veya yağ damlasının erime sıcaklığının değişmesine sebep olabilir[61].

3.5.8 *Trans* Yapısındaki Yağ Asitleri

Trans pozisyonda çift bağlı karbonlara komşu iki hidrojen, çift bağın diğer taraflarında yer alırlar. Bu sebeple zincir fazla bükülmez ve bu tür yağ asitlerinin biçimri doymuş yağ asitlerine benzerler. Doğada bulunan birçok doymamış yağ asidinde herbir çift bağın ardından 3n' sayıda karbon atomu vardır ve bu çift bağlar *cis* pozisyonludur. *Trans* poziszyonlu yağ asitlerinin hemen hepsi yapaydır.

Doymuş ve doymamış yağlar arasındaki ve doymamış yağların kendi aralarındaki biçimsel farklılıkları, biyolojik süreçlerin ve biyolojik yapıların (hücre zarları gibi) özelliklerini tanımlamada önemli rol oynar[61].

3.6 Yağ Asitlerinin İsimlendirilmesi

Sistematik adlandırmada, yağ asidiyle eşit sayıda karbon atomundan oluşan hidrokarbonun karbon sayısının Latince ifadesinden türetilen sistematik adı esas alınır ve bu adın sonundaki -an eki kaldırılıp, yerine alkan yağ asitleride -anoik asit, alken yağ asitlerinde -enoik asit ve alkin yağ asitlerinde -inoik asit takısının eklenmesiyle adlandırma tamamlanmış olur. Ancak yapıdaki karbon atomu sayısı esas alınarak yapılan bu adlandırmada zincirdeki karbon atomları karboksil gurubundan başlanarak numaralandırılır. Bu, özellikle yağ asidinin yapıda doymamış bağ, yandal, halka bulundurması veya substitüe yapıda bulunması halinde önemlidir. Çünkü sistematik adlandırmada asidin molekül yapısının açıklanması, temel düşünce olarak kabullenildiğinden, yukarıda bahsedilen özelliklerin karbon numarası ve kaç tane olduğu belirtilerek adlandırılmalıdır. Bu açıklamalar doğrultusunda örneğin oleik asidin sistematik olarak adı 9-oktatekenoik asit şeklinde ifade edilirken, linoleik asidin sistematik adı, 9,12-oktatekadienoik ve Linolenik asidin sistematik adı ise, 9,12,15-oktadekatrienoik asit biçiminde ifade edilir. [66].

BÖLÜM 4

MATERYAL METHOD

4.1 Uçucu Yağların Eldesi

Uçucu yağların eldesi için toplanmış olan üç bitki *C. hausknetchii, C. tomantella* ve *C. sivasica* Wagenitz'nın toprak üstü kısımları küçük parçalara ayrıldı. Küçük parçalara ayrılan bitkiler bir balona konulup üzerine 1000 ml distile su eklendi. Balon mantolu ısıtıcıya yerleştirilerek ısı maksimum dereceye getirildi. Clevenger aparatı balonun üzerine yerleştirildi ve su hortumları su girişi alttan, çıkışı üstten olacak şekilde giriş çıkışlara bağlandı. 3 saatin sonunda clevengerin cam yüzeyine yapışan uçucu yağlar toplandı.

4.2 Uçucu Yağların GC-MS Analizi

Gc-Ms analizi Agilent 5975C Inert XL EI/CI MSD cihazı ile yapıldı. Uçucu yağ örnekleri n-hekzan ile 1/10 oranında dilüe edildi. Enjektör ve MS transfer hattının ısıları 250°C'ye ayarlandı. 3 bitkinin GC-MS analizi için de Innowax FSC kolonu (60 m x 0.25 mm, 0.25 µm) ve taşıyıcı gaz olarak da helyum kullanıldı. Fırın sıcaklığı 10 dakika için 60°C'ye ayarlandı ve 4°C/dk olmak üzere 220°C'ye yükseltildi. Sıcaklık 10 dakika 220°C'de tutuldu ve 1°C/dk oranla 240°C'ye yükseltildi. Kütle spektrumu 70eV'da kütle aralığı ise 35-450 m/z olacak şekilde kaydedildi. Elde edilen sonuçlar Çizelge 1.'deki gibidir.

4.3 Yağ Asitlerinin Eldesi

Toplanmış olan *Centaurea* L. cinsine ait *C. tomantella*, *C. hausknetchii* ve *C. sivasica* Wagenitz türlerinin toprak üstü kısımları kesilerek ayrı ayrı kurutuldu ve öğütücüde toz haline getirildi. Sabit yağ tesipiti için bitkilerin toz halleri ayrı ayrı üçer gün hekzan içerisinde masere edildi. Maserasyon sonrası sıvı süzgeç kağıdından süzülerek hekzan rotary-evaporatörde yoğunlaştırıldı ve her üç bitkiden ham ekstreler elde edildi. Türevlendirme için 1000 mg hekzan ekstresi 5 ml hekzanda tamamen çözünene kadar ultrasonik banyoda oda sıcaklığında bekletildi. Metil ester formuna çevirmek için stok çözelti hazırlandı. 56.1 gr KOH tartılarak 35 ml saf su ile ultrasonik banyoda çözünene kadar bekletildi. Daha sonra 220 ml metanol (GC-MS Grade) ve yağ asidi ekstresi karıştırılarak ayırma hunisinde ekstrakte edildi. Ayırma hunisinde oluşan ikili fazdan üstte kalan hekzan fazının berrak kısmından bir miktar alındı ve analiz için kullanıldı.

4.4 Yağ Asitlerinin GC-MS Analizi

Heksan ekstraktlarının yağ asidi bileşenleri, Gaz Kromatografisi-Kütle Spektroskopisi (GC-MS) sistemiyle belirlenmiştir. Analiz için Agilent 5975 GC-MSD sistemi ile Innowax FSC (30m x 0,25mm, 25µm) polar kolonu kullanıldı. İnlet sıcaklığı 250 ºC'ye ayarlandı. Taşıyıcı gaz olarak helyum kullanıldı, akış hızı 1ml./dk. olarak belirlendi. Split oranı 50:1'e ayarlandı. Fırın sıcaklığı 40° C ila 210° C arasında 5° C/dk hızında programlandı ve 210° C'de 10 dakika sabit tutuldu. EI / MS 70 eV iyonizasyon enerjisinde alındı. Kütle aralığı m/z 35-450 amu (atomik kütle birimi) olarak belirlendi. Pik noktalarının yüzde miktarları, tepe noktalarının MS kromatogramlarında bir araya getirilmesiyle hesaplandı. Kütle spektrumu karşılaştırması, Wiley 8 Ed./NIST 05 Mass Spectra kütüphanesi, Adams Essential Oil Kütle Spektral Kütüphanesi ve Pallisade 600K Complete Mass Spectra kütüphanesi kullanılarak bilgisayarla eşleştirme ile gerçekleştirildi. Analiz 50 dakika içinde tamamlandı. Analiz üç kez tekrarlandı ve sonuçlar ± standart sapma olarak verildi.

4.5 Uçucu yağ ve Yağ asitlerinin stok çözeltisinin hesaplanması

Antimikrobiyal çalışmalarda kullanılacak bitki ekstraktlarının stok çözeltileri aşağıda tanımlandığı şekilde hazırlandı ve 1'den 6'ya kadar sırası ile numaralandırıldı.

1. *C. tomentella* Hand.-Mazz'dan elde edilen 0.3mg uçucu yağ; 500µl %20'lik DMSO çözelisi içerisinde çözdürülerek stok çözelti hazırlandı.
2. *C. tomentella* Hand.-Mazz'dan elde edilen yağ asidi eser miktarda olduğundan tamamı 500µl %20'lik DMSO çözelisi içerisinde çözdürülerek stok çözelti hazırlandı.
3. *C. hausknecthii*'den elde edilen uçucu yağ eser miktarda olduğundan tamamı 500µl %20'lik DMSO çözelisi içerisinde çözdürülerek stok çözelti hazırlandı.
4. *C. hausknecthii*'den elde edilen yağ asidi miktarı 0.7ml olarak hesaplandı ve 1000 µl %20'lik DMSO çözelisi içerisinde çözdürülerek stok çözelti hazırlandı.
5. *C. sivasica* Wagenitz'dan elde edilen uçucu yağ eser miktarda olduğundan tamamı 500µl %20'lik DMSO çözelisi içerisinde çözdürülerek stok çözelti hazırlandı.
6. *C. sivasica* Wagenitz'dan elde edilen yağ asidi eser miktarda olduğundan tamamı 500µl %20'lik DMSO çözelisi içerisinde çözdürülerek stok çözelti hazırlandı.

4.6 Bakteriyel süspansiyonun hazırlanması

Antimikrobiyal aktivite çalışmalarında bitki ekstraktlarından elde edilen uçucu yağ ve yağ asit miktarları çok az olduğundan sadece iki bakteri ile çalışmalar gerçekleştirildi. Bu amaçla model organizma olarak *E.coli ATCC 25922 (Gram -)* ve *S.aureus ATCC 25923 (Gram +)* seçildi. Mueller Hilton Agar (MHA) besiyerinde üretilmiş olan bakterilerden 3-5 koloni alınarak Mueller Hilton Broth (MHB) içeren tüplere inoküle edildi. Bu tüpler, bir gece boyunca 37 °C ve 200 rpm'de çalkalamalı inkübatörde bekletildi. İnkübasyon sonunda bakteri süspansiyonlarından spektro ölçümü yapılarak OD 600 nm de 0.1-0.2 aralığında olacak şekilde konsantrasyon ayarlandı ve tüm antimikrobiyal çalışmalarda çalışma kültürü olarak kullanıldı. Bu spektro ölçüm değeri 1.0–2.0 × 10^8 CFU ml^{-1} bakteriyel inokulum değerine karşılık gelmektedir[69].

4.7 Broth Mikrodilüsyon Yöntemi ile Antibakteriyel Aktivitenin Değerlendirilmesi

Broth mikrodilüsyon yöntemi için antibakteriyel aktivite testleri CLSI (ISSN 1558-6502; January 2012, 'Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard') standardına uygun şekilde yapılmıştır[56]. Bu

yöntemin kullanım amacı araziden toplanılan *C. sivasica* Wagenitz*, C. tomentella* Hand.-Mazz*, C. haussknechtii* Boiss. türlerinin toprak üstü kısımlarından elde edilen edilen yağ asitleri ve uçucu yağların bir mikroorganizmanın gelişmesini en az düzeyde inhibe eden konsantraston olan MİK (Minimum İnhibitor Konsantrasyon) değerlerini belirlemektir. Başlık 4.1'de kullanılan yöntem ile elde edilen uçucu yağlardan ve başlık 4.3'te kullanılan yöntem ile elde edilen yağ asitlerinden *C. tomentella* Hand.-Mazz'nın yağ asidi ve *C. haussknechtii* Boiss'in uçucu yağı örnekleri (diğerleinden yeterli miktarda madde eldilemediği için) broth mikrodilüsyon yöntemi ile değerlendirilmiştir. Çalışmada *C. tomentella* Hand.-Mazz *ve C. haussknechtii* Boiss. uçucu yağlarından sırasıyla içerisinde 0.6 M 500 µl ve 0.7 M 1000 µl stok çözeltilerinden *C. tomentella* Hand.-Mazz için 6.67, 3.33, 1.67, 0.83 µg/ml ve *C. haussknechtii* Boiss. için 76.7, 38.3, 19.2, 9.6 µg/ml bir seri dilüsyon hazırlayarak her bir kuyucuğunda 100 µl MHB bulunan 96 kuyucuklu mikroplağın ilk 6 kuyucuğuna sırasıyla 100 µl ilave edilmiştir. Sonrasında her bir kuyucuğa $1.0–2.0\times10^{6}$ CFU ml^{-1} bakteri süspansiyondan 100 µl ilave edilerek toplam hacim 300 µl tamamlanmıştır. Çalışmada pozitif kontrol grubu oluşturmak için 7. kuyucuğa ampisilin solüsyonu 100 µl ilave edilmiştir. 8. Kuyucuğa ise sadece 200 µl steril broth çözeltisi ilave edilerek negatif kontrol grubu oluşturulmuştur. İnkübasyon sonunda bakteri büyümesi; turbidite yöntemiyle görsel olarak, spektrofotometrik yöntemle OD 570 nm okuma ve standart petri sayım yöntemi ile canlı bakteri sayısı belirlenerek değerlendirilmiştir[70].

4.8 Agar Kuyucuk Yöntemi ile Antibakteriyel Aktivitenin Değerlendirilmesi

Escherichia coli ve S*taphylococcus aureus* bakterilerinden başlık 4.6'da hazırlanan çalışma kültürlerinden 0.1 ml alınarak steril MHA besiyerlerine swap ile tüm yüzeye yayılacak şekilde ekim yapılmıştır. Daha sonra petrilerin yüzeyinde 6 mm çapında 6 adet kuyucuk açılmıştır. Bu kuyucuklara sırasıyla;

1. Kuyucuk; *C. tomentella* Hand.-Mazz uçucu yağ 0.6M 500µl %20 DMSO çözeltisinden 100 µl,

2. Kuyucuk; *C. tomentella* Hand.-Mazz yağ asidi (eser miktar) 500µl %20 DMSO çözeltisinden 100 µl,

3. Kuyucuk; *C. haussknechtii* Boiss. (eser miktar) uçucu yağ 500µl %20 DMSO çözeltisinden 100 µl,

4. Kuyucuk; *C. haussknechtii* Boiss. yağ asidi 0.7M 1000µl %20 DMSO çözeltisinden 100 µl,

5. Kuyucuk; *C. sivasica* Wagenitz uçucu yağ (eser miktar) 500µl %20 DMSO çözeltisinden 100 µl,

6. Kuyucuk; *C. sivasica* Wagenitz yağ asidi (eser miktar) 500µl %20 DMSO çözeltisinden 100 µl eklenmiştir.

Daha sonra besiyerleri 18-24 saat boyunca 35°C'de inkübe edildikten sonra oluşan kuyucuk etrafında oluşan inhibisyon zonları ölçülmüştür. Çalışmada pozitif kontrol olarak; gentamisin (10 µg/disk), oflaksosin (5 µg/ disk) ve ampisilin (5 µg/10 disk) antibiyotik diskleri kullanılmıştır[69].

4.9 Disk difüzyon yöntemiyle antibakteriyel aktivitenin değerlendirilmesi

Escherichia coli ve *Staphylococcus aureus* bakterilerinden başlık 4.6'da hazırlanan çalışma kültürlerinden 0.1 ml alınarak steril MHA besiyerlerine swap ile tüm yüzeye yayılacak şekilde ekim yapılmıştır. Diskler 10 µl test numuneleri ile emdirilerek agar plakaların yüzeyine yerleştirildi. Petriler 2 saat boyunca oda sıcaklığında tutulduktan sonra, aerobic olarak 37 ° C'de inkübe edildi. Yaklaşık 48 saatlik bir inkübasyon sürecinden sonra petriler üzerindeki inhibisyon zonu oluşup oluşmadığı gözlemlendi. Diskleri çevreleyen inhibisyon zonunun ortalama çapı inhibisyonu (mm) belirlemek için ölçüldü[69].

4.10 DPPH Çözeltisinin Hazırlanışı

4 mg DPPH molekülü tartıldı. Manyetik karıştırıcı yardımıyla 100 ml saf etil alkol içerisinde tamamen çözünene kadar karıştırıldı. Solüsyon her işlem için taze olarak hazırlandı. Antioksidan aktivite tayini deneyi yapılana kadar ışık geçirmez cam şişede +4 derecede muhafaza edildi.

4.11 DPPH Metodu ile İndirekt Yöntemle Antioksidan Etkinlik Tayini

Test örneklerinin ham ekstrelerinin ve yağ asitlerinin antiradikal aktivitesi 2,2-Diphenyl-l-picrylhydrazyl (DPPH) serbest radikali kullanılarak tayin edilmiştir. DPPH serbest radikalinin antiradikal bileşeni indirgeyici etkisi UV-spektroskopik yöntemiyle 515 nm dalga boyunda görünen absorbsiyon bandı ile tayin edilmektedir. Madde miktarı tayini için öncelikle etanol ile 0,1 mM DPPH çözeltisi hazırlandı. Bu çözeltiden 2 ml, 0.5 ml'lik üç ham ekstre ve üç yağ asidi çözeltileri üzerine eklendi. 0.5ml etanol ve 2ml DPPH çözeltisi ile de kontrol numunesi hazırlandı. Hazırlanan karışım homojen bir çözelti elde etmek için çalkalandı ve karanlık bir ortamda, oda sıcaklığında 30 dakika bekletildi. Daha sonra spektrofotometre (UV-VIS 1800 Shimadzu) kullanılarak absorbans değerleri 515 nm'de ölçüldü[71].

DPPH indirgeyici etkisinin yüzdesi aşağıdaki eşitlik kullanılarak hesaplandı.

İnhibisyon yüzdesi = $\frac{A0-A1}{A0} x100$

A_0; kontrol reaksiyonun absorbans değeri

A_1; Örnek absorbans değeri

BÖLÜM 5

BULGULAR

5.1 Uçucu Yağ ve Yağ Asidi Bileşenleri

C. sivasica Wagenitz*, C. tomentella* Hand.-Mazz*, C. haussknechtii* Boiss bitkilerinin uçucu yağ ve yağ asidi bileşenleri GC-MS ile üçer tekrarlı analiz edildi. Elde edilen üç tekrar analizlerinin ortalaması alınarak sonuçlar literatürdekiler[19,72-78] ile karşılaştırılarak çizelge 2-3-4'deki gibi verildi.

C. sivasica Wagenitz'nın uçucu yağları düşük verimde bulundu. %53,32'lik kısmını oluşturacak şekilde 74 adet bileşen tanımlandı. Ana bileşenler hekzadekanoik asit (%12.7), heptakosan (%3,3), karyofilen oksit (%2,9) ve dodekanoik asit (%2,8) olarak tespit edildi. (Çizelge 2.)

C. tomentella Hand.-Mazz'nın uçucu yağları düşük verimde bulundu. %64,17'lik kısmı oluşturacak şekilde 48 bileşen tanımlandı. Ana bileşenler hekzadekanoik asit (%22.8), heptakosan (%5.4), fitol (%3) ve tetradekanoik asit (miristik asit %2.58) olarak tespit edildi. (Çizelge 2.)

C. haussknechtii Boiss'nin uçucu yağları düşük verimde bulundu. %60.62'lik kısmı oluşturacak şekilde 51 bileşen tanımlandı. Ana bileşenler hekzadekanoik asit (%21,57), heptakosan (%4,3), tetradekanoik asit (miristik asit %3,7), karyofilen oksit (%3,6), dodekanoik asit (%3,22), fitol (%2,41) olarak tespit edildi. (Çizelge 2.)

C. sivasica Wagenitz yağ asitlerinin %92'lik kısmı oluşturacak şekilde 9 bileşenden 7'si tanımlandı. Yağ asitlerinden üç tanesi doymuş yağ asidi (%25) ve dört tanesi doymamış

yağ asidi (%51.5) olarak belirlendi. Yağ asitlerinin ana bileşenleri (*Z,Z*) 9,12 oktadekanoik asit metil ester (linoleic Asit %20.9), (*Z,Z,Z*) 9,12,15 oktadekatrienoik asit metil ester (%19.1), heksadekanoik asit metil ester (%17.9) olarak tespit edildi.(Çizelge 3.)

C. tomentella Hand.-Mazz yağ asitlerinin %97'lik kısmını oluşturacak şekilde 20 bileşenin 10'u tanımlandı. Tanımlananlardan 4 tanesi doymuş yağ asidi (%6), 6 tanesi doymamış yağ asidi (%54.9) olarak belirlendi. Yağ asitlerinin ana bileşenleri hekzadekanoik asit metil ester (%15.24) ve (*Z,Z*) 9,12 oktadekanoik asit metil ester (%11.3) olarak tespit edildi.(Çizelge 4.)

C. haussknechtii Boiss yağ asitlerinin %99'luk kısmını oluşturacak şekilde 3 doymamış yağ asidi tanımlandı. Yağ asitlerinin ana bileşenleri *(E-9)* oktadekanoik asit metil ester (%45.9), (*Z,Z*) 9,12 oktadekanoik asit metil ester (%38.1), hekzadekanoik asit metil ester (%15.9) olarak tespit edildi.(Çizelge 5.)

Üç türün de uçucu yağ sonuçları karşılaştırıldığında ana bileşenlerin aynı olduğu görülmektedir. Üç türde de hekzadekanoik asit birincil en yüksek, heptakosan ikincil en yüksek bileşen olarak tespit edilmiştir.

Çizelge 5.1 Uçucu Yağların Bileşenleri

			C. sivasica Wagenitz	***C. tomentella*** Hand.-Mazz	***C. haussknechtii*** Boiss
RRI[1]	**RRI[Lit*2]**	**Compound[3]**	**Toplamın %'si[4]**	**Toplamın %'si[4]**	**Toplamın %'si[4]**
1020	**1032**	α-Pinen	-	-	0,24
1084	**1093**	Heksanal	0,18	-	-
1184	**1194**	2-Heptanal	0,03	-	-
1188	**1194**	Heptanal	0,04	-	-
1201	**1200**	Dodekan	0,11	-	-
1222	**1225**	2-Heksanal	0,06	-	-
1236	**1244**	2-Pentil Furan	0,42	0,20	-

Çizelge 5.1 Uçucu Yağ Bileşenleri (Devamı)

1293	**1296**	Oktanal	0,09	-	-
1329	**1335**	(*E*)-2 Heptanal	0,37	-	-
1343	**1348**	6-Metil 5-Hepten 2-one	0,24	-	-
1398	**1400**	Nonanal	0,46	0,61	0,48
1401	**1400**	Tetradekan	0,17	0,06	0,18
1436	**1441**	2-Oktenal	0,17	-	-
1473	**1479**	(*E,E*) 2,4 Heptadienal	0,16	-	-
1489	**1492**	Siklosativen	0,42	0,5	0,67
1498	**1497**	Kopaen	-	-	0,19
1501	**1500**	Pentadekan	-	-	0,17
1505	**1506**	Dekanal	0,45	0,43	0,57
1511	**1516**	Teaspiren A/B	0,45	-	-
1527	**1520**	3,5 Oktadien 2-one	0,99	-	-
1530	**1535**	Dihidro Edulan-1	0,51	-	-
1536	**1541**	Benzaldehid	0,08	-	-
1544	**1548**	(*E*)-2 Nonenal	0,25	0,10	-
1549	**1553**	β-Linalool	-	0,37	0,24
1550	**1553**	Teaspiren B-A	0,67	-	-
1595	**1597**	(*E,Z*) 2,6 Nonadienal	0,12	-	-
1598	**1600**	β-Elemene	-	-	0,03
1602	**1600**	Heksadekan	0,24	-	0,17
1609	**1612**	β-Karyofilen	0,25	1,0	0,54

Çizelge 5.1 Uçucu Yağ bileşenleri (Devamı)

1633	**1634**	β-Siklositral	0,31	0,2	-
1643	**1648**	Mirtenal	0,11	-	-
1653	**1655**	2-Dekanal	0,34	0,2	0,24
1659	**1663**	Fenilasetaldehid	0,44	-	-
1661	**1662**	1-Nonanol	-	0,03	0,05
1665	**1661**	*Trans*-Pinokarveol	0,13	-	-
1672	**1668**	(*Z*)-β-Farnesen	0,21	0,11	-
1684	**1687**	α-Humulon	-	0,16	-
1686	**1683**	Verbenol	0,4	-	-
1703	**1706**	α-Terpineol	0,3	0,31	0,11
1713	**1715**	(*E,E*) 2,4 Nonadienal	0,2	-	-
1719	**1722**	Dodekanal	0,4	-	-
1722	**1726**	Verbenon	0,0	-	-
1724	**1726**	Germakren-D	0,3	1,63	0,55
1736	**1740**	α-Muurolen	-	0,46	0,29
1770	**1773**	δ-Kadinen	-	0,19	0,15
1775	**1779**	(*E-Z*) 2,4 Dekadienal	0,5	-	0,19
1794	**1798**	Salisiklik Asit Metil Ester	-	-	0,22
1802	**1804**	Mirtenol	0,13	-	-
1805	**1800**	Oktadekan	0,20	-	-
1823	**1827**	(*E-E*) 2,4 Dekadienal	1,52	0,28	0,39
1827	**1830**	Tridekanal	0,62	-	-
1835	**1838**	β-Demassenon	0,44	0,48	1,03

Çizelge 5.1 Uçucu Yağ Bileşenleri (Devamı)

1850	**1853**	Kalamenen	1,04	-	-
1864	**1868**	*Trans*-Geranil Aseton	0,91	0,39	0,41
1878	**1877**	Italisen	-	-	0,29
1932	**1933**	Tetradekanal	0,30	0,50	0,22
1936	**1941**	α-kalakoren	0,26	0,20	-
1941	**1945**	1,5-Epoksisalvial-4(14)-ene	0,88	0,36	0,43
1954	**1958**	β-İonon	0,82	0,86	1,01
1969	**1973**	1-Dodekanol	-	0,19	-
2009	**2008**	Karyofilen Oksit	2,88	3,17	3,61
2033	**2037**	Salvial-4(14)-en-1-one	0,65	0,31	0,35
2045	**2050**	Nerolidol	-	0,56	0,22
2136	**2131**	Heksahidrofarnesil Aseton	1,67	1,14	1,44
2142	**2144**	Spathulenol	-	1,08	1,93
2177	**2179**	1-Tetradesen	-	0,23	-
2204	**2209**	Tau-Muurolol	-	-	0,61
2214	**2218**	Vinylguaiakol	-	0,90	0,46
2219	**2217**	α-Sedran	0,27	-	0,25
2243	**2243**	Isospathulenol	-	-	0,42
2251	**2250**	β-Eudesmol	0,61	-	-
2283	**2289**	Okso-α-Ylangen	1,45	0,46	0,6

Çizelge 5.1 Uçucu Yağ Bileşenleri (Devamı)

2306	**2300**	Trikosan	0,84	1,00	
2312	**2300**	Trikosan	-	1,25	0,72
2317	**2316**	Karyofilla-4(12),8,(13)-Dien-β-ol	1,59	1,15	0,81
2353	**2392**	Karyofilla-3,8(13)-Dien-5-β-ol	0,76	-	-
2408	**2400**	Tetrakosan	0,49	0,50	0,58
2491	**2503**	Dodekanoik asit	2,79	3,61	3,22
2509	**2500**	Pentakosane	1,77	2,03	1,53
2595	**2617**	Tridekanoik Asit	0,18	0,12	-
2619	**2622**	Fitol	1,42	2,97	2,42
2704	**2724**	Tetradekanoik asit (Miristik asit)	0,81	2,58	3,70
2716	**2700**	Heptakosan	3,29	5,40	4,30
2807	**2822**	Pentadekonoik Asit	0,59	1,97	1,90
2811	**2800**	Oktakosan	0,42	0,48	0,43
2840	**2831**	14-Pentadekanoik Asit	-	-	0,12
2842	**2850**	γ-Palmito Lakton	-	-	0,32
2924	**2931**	Hekzadekanoik asit	12,72	22,80	21,57
2945	**2931**	Hekzadekanoik asit	0,18	0,35	-
2953	**2931**	Hekzadekanoik asit	0,20	0,37	-
			53,32	64,17	60,62

[1]RRI: Relative retention indices (Bağıl Alıkonma İndisi)

[2]RRI Lit.: Literatürlerdeki indis değerleri

[3]Uçucu yağların bileşenleri

[4]Uçucu yağ bileşenlerinin yüzdelik oranı

Çizelge 5.2. *C. sivasica* Wagenitz Yağ Asitleri

Etken Madde	R.T. Min.	Toplamın %'si
Dodekanoik asit Metil Ester	26.563	1,5
Hekzadekanoik asit Metil Ester	35.247	17,93
(*Z,Z*) 9,12 Oktadekanoik asit Metil Ester (Linoleik Asit)	38.419	20,92
(*Z,Z,Z*) 9,12,15 Oktadekatrienoik asit Metil Ester (Linolenik Asit)	38.539	19,10
-	38.749	12,48
Oktadekanoik asit Metil Ester	38.985	3,38
-	41.789	3,43
Eikosanoik Asit Metil Ester	42.617	8,27
Dokasonoik Asit Metil Ester	48.210	5,50
		92,51

Çizelge 5.3. *C. tomentella* Hand.-Mazz Yağ Asitleri

Etken Madde	R.T Min.	Toplamın %'si
Dodekanoik asit Metil Ester (Lauric Asit)	26.538	0,76
Tetradekanoik asit Metil Ester	31.071	1,22
-	33.536	0,92
(*Z*)-9-Hekzadekanoik asit Metil Ester	34.748	0,75
Hekzadekanoik asit Metil Ester	35.224	15,24
-	38.035	0,42
(*Z,Z*) 9,12 Oktadekanoik asit Metil Ester	38.375	11,36

Çizelge 5.3 *C. tomentella* Hand.-Mazz Yağ Asitleri (Devamı)

(*E*)-8/9/10/13 Oktadekanoik asit Metil Ester	38.521	21,76
-	38.717	10,65
Oktadekanoik asit Metil Ester	38.953	3,48
-	41.270	2,32
-	41.728	6,62
-	41.981	4,08
Eicosanoic Asit Metil Ester	42.560	2,51
Tetradekanoik asit Metil Ester	43.733	2,31
-	44.156	1,27
-	44.478	4,31
-	46.687	3,9
-	46.993	1,9
Dokosanoik Asit Metil Ester	48.040	1,73
		97,51

Çizelge 5.4. *C. haussknechtii* Boiss Yağ Asitleri

Etken Madde	**R.T Min.**	**Toplamın %'si**
Hekzadekanoik asit Metil Ester	35.228	16
(*Z,Z*) 9,12 Oktadekanoik asit Metil Ester	38.394	38,11
(*E*)-9 Oktadekanoik asit Metil Ester	38.514	45,87
		99,98

5.2 Antimikrobiyal Aktivite

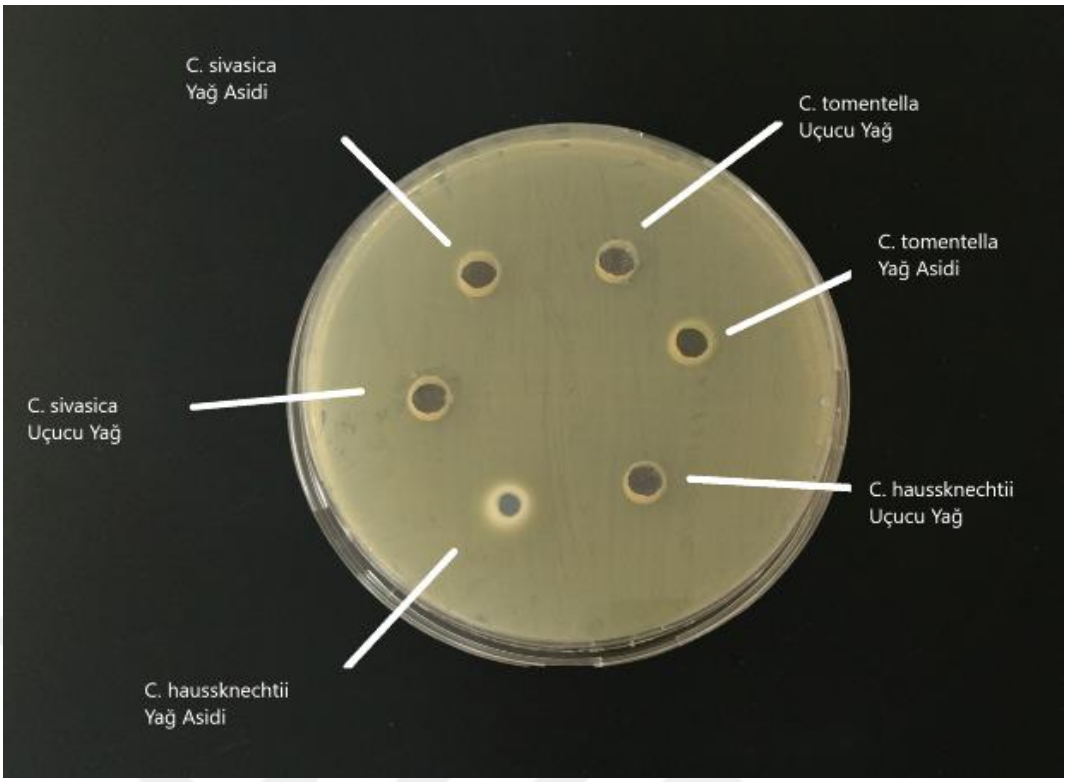
İki test örneği ile yapılan Broth mikrodilüsyon yönteminden elde edilen sonuçlara göre *C. hausskenchtii* uçucu yağının her iki bakteri suşunu da *E. coli* için MİK 19.2 µg/mL*, S. aureus* için 38.3 µg/mL konsantrasyonunda inhibe ettiği tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra *C. tomentella* Hand.-Mazz yağ asidinin sadece *E. coli* suşunu MİK 3.33 µg/mL konsantrasyonunda inhibe ettiği*, S. aureus* suşu üzerinde uygulanılan konsatrasyonlarda etkili olmadığı tespit edilmiştir. (Çizelge 6.)

MİK Değerleri

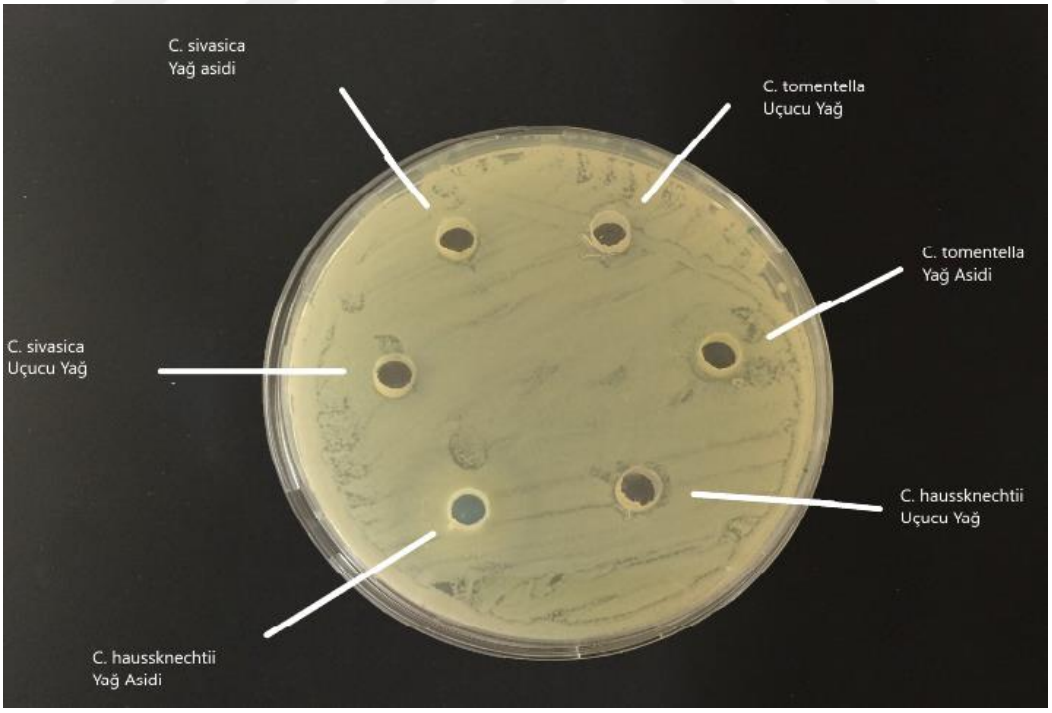
Test Edilen Bakteri	***C. haussknechtii* Yağ Asidi**	***C. tomentella* Uçucu Yağ**
E. Coli	19.2 µg/mL	3.33 µg/mL
S. Aureus	38.3 µg/mL	>6.67 µg/mL

Çizelge 5.5 Broth Mikrodilüsyon Değerleri

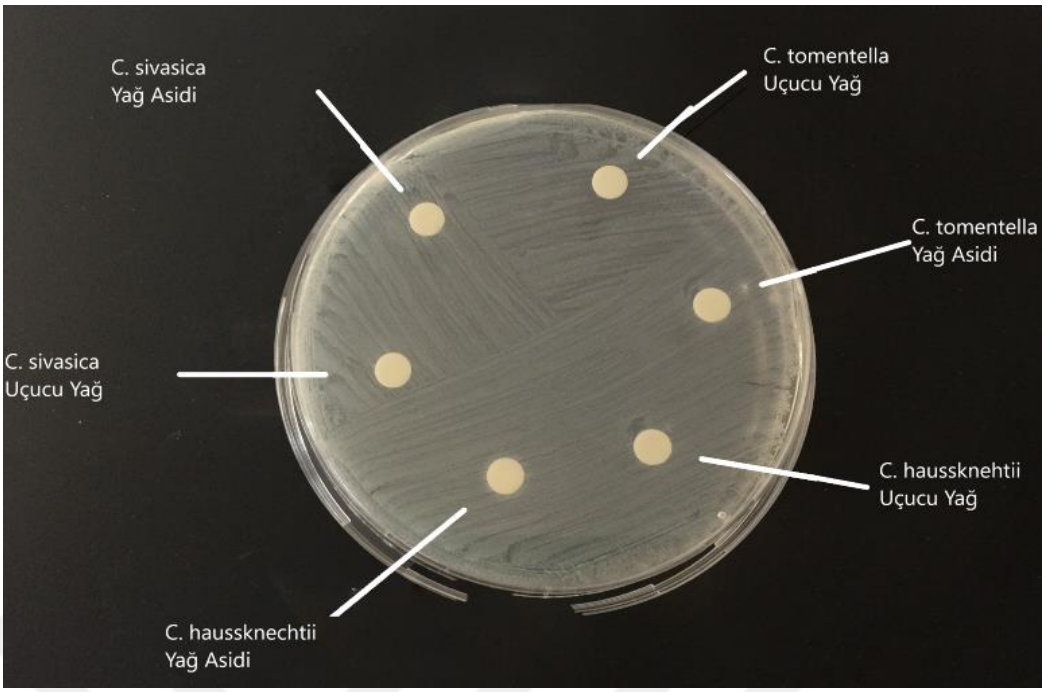
Çalışmada değerlendirilen test örneklerinin agar kuyucuk ve disk diffüzyon yöntem sonuçları da; Şekil 10-11-12-13'da gösterilmiştir. Uygulanılan her iki yöntemde de her iki strain için amtimikrobiyal aktivite gözlenmemiştir.



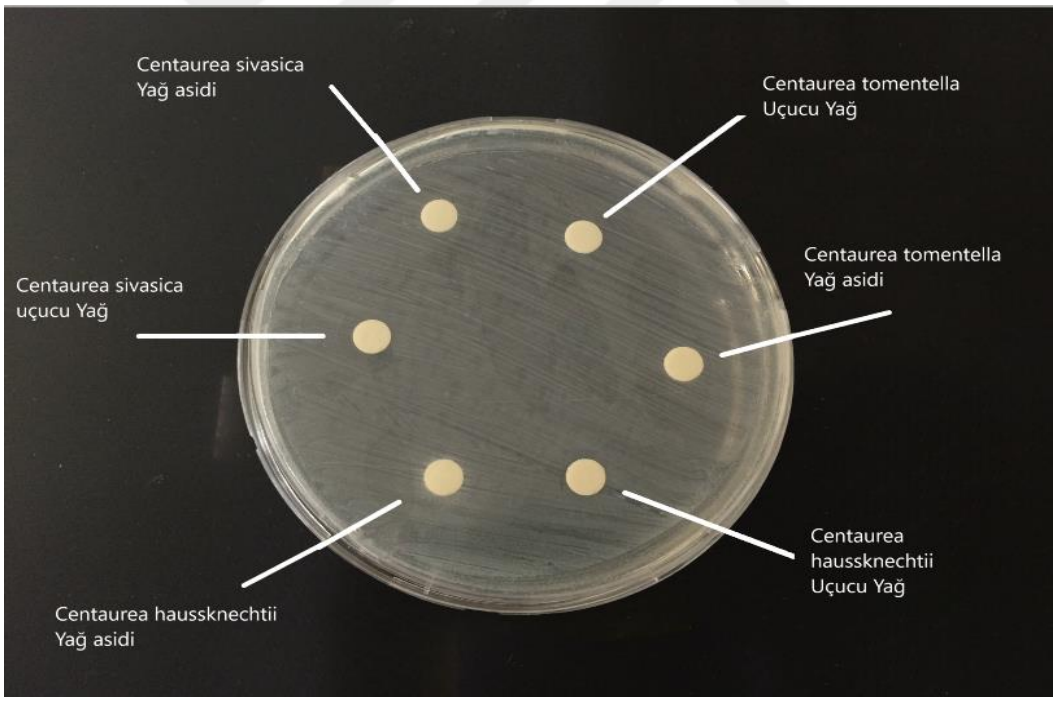
Şekil 5.1 *E. coli* bakterisi için agar kuyucuk yöntemi ile elde edilen antimikrobiyal sonuçlar



Şekil 5.2 *S. aureus* bakterisi için agar kuyucuk yöntemi ile elde edilen antimikrobiyal sonuçlar



Şekil 5.3 *E. coli* bakterisi için disk diffüzyon yöntemi ile elde edilen antimikrobiyal sonuçlar



Şekil 5.4 *S. aureus* bakterisi için disk diffüzyon yöntemi ile elde edilen antimikrobiyal sonuçlar

5.3 Antioksidan Aktivite

Yapılan ölçümler sonucunda *C. tomentella* Hand.-Mazz*, C. haussknechtii* Boiss*, C. sivasica* Wagenitz yağ asitlerinin ve *C. tomentella* Hand.-Mazz*, C. sivasica* Wagenitz

ham ekstrelerinin antioksidan aktivite göstermediği; *C. haussknechtii* Boiss ham ekstresinin ise %9.6'lık bir inhibisyon gösterdiği tespit edilmiştir. (Çizelge 7.)

İnhibisyon yüzdesi(*C. haussknechtii* Boiss ham ekstre) = $\frac{0.239-0.216}{0.239}\ x100$ = %9.6

	C. haussknechtii	Kontrol
Ham Ekstre	0.216	0.239
Yağ Asidi	0.310	

Çizelge 5.6 Ham ekstre ve yağ asitlerinin absorbans değerleri

BÖLÜM 6

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Türkiye'de önemli bir yere sahip olan *Centaurea* cinsinin değişik kısımlarının hem halk arasında kullanılışı hem de yapılan literatür taramalarında belirtilen birçok biyoaktivite çalışmalarının yapılmış olması göz önünde alındığında, bu bitkilerden tıp ve eczacılık alanlarında birçok amaca hizmet edebileceği ve bundan dolayı üzerinde daha fazla çalışma yapılmasına değer olduğu anlaşılmaktadır[79].

Yapılan bir çalışmada glioma, kolon kanseri, mide kanseri, insan karaciğer tümörü, pulmoner tümörler, göğüs kanseri, lösemi ve diğerleri de dahil olmak üzere bir dizi insan kanseri hücre dizisinde test edildiğinde uçucu yağlar ve bunların aroma bileşenleri, kanser baskılayıcı aktivite göstermiştir[80].

Mohadjerani ve ark. 2013'de yaptıkları bir çalışmada *Adonis wolgensis'*in yağ asidi ekstrelerinin Gram-negatif *Salmonella enteritidis* (48±1.56 *µ*g/ml), *Escherichia coli* (50±1.94 *µ*g/ml), ve Gram-pozitif *Staphylococcus aureus* (50±1.83 *µ*g/ml)' u inhibe ettiği, ayrıca hidro-metanolik ekstraktın yüksek antioksidan etkiye sahip olduğunu ortaya koymuştur[81].

Nyiligira ve ark. 2004 yılındaki bir çalışmasında Güney Afrika *Vitex* türlerinin uçucu yağlarının *S. aureus* ve *B. cereus* suşları üzerinde 4mg/ml – 32 mg/ml aralığında etki ettiği, ayrıca çalışılan türlerin uçucu yağlarının hepsinin 5-lipoxygenase enzimini inhibe ederek antiinflamatuar etki gösterdiği ortaya koyulmuştur[82].

Demirci ve ark. 2007'deki çalışmalarında *Chaerophyllum libanoticum'*un uçucu yağlarının gram pozitif ve gram negatif bakteriler üzerinde antimikrobiyal etkiye (MİK 0.25mg/ml – 0.5mg/ml) sahip olduğunu göstermiştir[83].
Demirci ve ark. 2008 yılındaki bir başka çalışmada *Phlomis*'den elde ettikleri uçucu yağların yiyecek patojenlerine karşı etkili olduklarını ortaya koymuştur[84].

Araştırmamızda incelenen bitkilere ait uçucu yağ ve yağ asitlerinin patojen mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiği gözlemlenmiştir. Çalışmamızda *C. haussknechtii* Boiss yağ asitlerinin *E. coli* ve *S. aureus* suşlarına karşı; *C. tomentella* Hand.-Mazz uçucu yağlarının *E. coli* suşlarına karşı etkili olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlara dayanarak çalışmamızda kullanınlan bitkilerin infeksiyon hastalıklarının tedavisi için üretilen ilaçların antimikrobiyal ajanları olarak kullanılabilirler.

Farmasötik etkilerin kuvvetli olması bitkinin genetik yapısına, yetiştiği bölgeye, ne zaman toplandığına ve depolanma süresinin uzunluğu gibi birçok faktöre bağlı olabilir. Bitkisel kaynaklı ürünlerin aktivitesi iklimsel değişikliklere bağlı olarak yıldan yıla farklılık gösterir. Ek olarak bitki kimyasal veya mikrobiyal kontaminantlarla kirletilmemiş olmalıdır. Ayrıca ekstraksiyon süreci de bitkisel ürünlerin etkilerinin anlaşılmasında önemli yer tutar, çünkü aşırı fraksiyon ve izolasyon aktivitenin azalmasına sebep olabilir[85].

Bakterilerdeki antibiyotik direncinin artmasına karşılık olarak antimikrobiyal özellik gösteren bitkilere ve bitkisel ürünlere karşı direnç kazandığı gözlemlenmemiştir. Ayrıca günümüzde tedavi amacıyla kullanılan ilaçların bazı yan etkilerinin ortaya çıkması bitkiler ile gerçekleştirilen tedavilere olan ilginin artmasına neden olmuştur. Bu tarz bitkilerin geleneksel olarak kullanımlarının bilimsel olarak açıklanmasının ardından, bitkilerin hangi amaçla nasıl kullanılmaları gerektiğiyle ilgili çalışmalar her geçen gün artmaktadır[79].

Sentetik olarak üretilen ilaçlar, bitkilerdeki aktif maddelerin izole edilmesi ile üretilmektedir. Bunun sonucunda hastalığa sebep olan patojenler sade bir yapısı olan sentetik ilaçlara karşı direnç oluşturarak ilaçları etkisiz hale getirebilmektedirler. Buna karşılık; bitkilerdeki aktif maddeler diğer maddelerle birlikte karışık bir yapı

oluşturduklarından patojenlerin bu karışık yapılara karşı direnç kazanması daha zor olmaktadır[86].

Bu nedenle antibiyotiklere alternatif bir seçenek olarak bitkilerin ve bitkisel kökenli ürünlerin geleneksel antimikrobiyaller olarak kullanılmaları önerilmektedir. Aynı zamanda sentetik kökenli maddelerin yan etkilerinin çok fazla olmasından dolayı bitki ve bitkisel kökenli ürünlerin kullanılması daha avantajlıdır[85].

Yapılan bu çalışmada üç bitkiden de elde edilen uçucu yağ ve yağ asidi miktarının düşük olduğu gözlemlendi. Bu sebeple yapılan antimikrobiyal ve antioksidan çalışmalar kısıtlı olarak gerçekleştirildi. Elde edilen madde miktarının düşük olması sebebiyle sadece iki model organizma üzerinde antimikrobiyal testler yapıldı. Düşük madde miktarına rağmen elde edilen MİK sonuçları en azından iki bitki türünün antimikrobiyal etkiye sahip olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmanın ışığında ileride yapılacak olan çalışmalarda daha fazla bitki toplanıp yüksek madde miktarları elde edilerek daha fazla çalışma yapılması planlamaktır.

Sonuç olarak, yapılan çalışmada *C. sivasica* Wagenitz*, C. tomentella* Hand.-Mazz*, C. haussknechtii* Boiss türlerinden üçü de antioksidan etki göstermemiş, *C. tomentella* Hand.-Mazz uçucu yağı ve *C. haussknechtii* Boiss yağ asidi MİK testinde antimikrobiyal etki göstermiştir. MİK testinin başarılı sonuç vermesi ilerde yapılacak olan antimikrobiyal çalışmalara ışık tutacak ve ilaç sanayinde kullanılabilmesi bakımından daha kapsamlı araştırılacaktır.

KAYNAKLAR

[1] Baser, K.H.C., (1999). "Industrial utilization of medicinal and aromatic plants, Acta Horticulturae", 503, 177-192

[2] Baser, K.H.C., (1995a). "Essential oils from aromatic plants which are used as herbal tea in Turkey", Proceedings of the 13st International Congress of Flavours, Fragrances and Essential Oils. In: K.H.C. Baser (Eds.), 15-19 Ekim, 67-69

[3] Baytop T., (1999). Türkiye'de Bitkilerle Tedavi (Geçmişte ve Bugün), Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2.baskı, s:316

[4] Clapham, A. R., Tutin, T. G. ve Warburg E. F., (1952). "Rora of the British Isles". United Kingdom, Cambridge University Press.pp.1591.

[5] Bruno, M., Maggio, A., Paternostro, M.P., Rosselli, S., Arnold, N.A. ve Herz, W., (2001). "Sesquiterpene lactones and other constituents of three Carduae from Cyprus", Biochem Syst Ecol, 29(4): 433-435.

[6] Bruno, M., Maggio, A., Rosselli, S., Gedris, T.E. ve Herz, W. (2002). "Sesquiterpene lactones and other constituents of *C. paniculata* subsp. *castellana*", Biochem Sys Ecol, 30(4): 379-381.

[7] Bruno, M., Rosselli, S., Maggio, A., Raccuglia, R.A. ve Arnold, N.A. (2005). "Guaianolides from *Centaurea babylonica"*, Biochem Syst Ecol, 33(8): 817-825.

[8] Cardona, M.L., Fernandez, I., Pedro, J.R. ve Beatriz, P. (1991). "Sesquiterpene lactones and flavonoids from *C. aspera"*, Phytochemistry, 30(7): 2331-2333.

[9] Karamenderes, C., Bedir, E., Abou-Gazar, H. ve Khan, I.A. (2007). "Chemical constituents of *C. cadmea"*, Chem Nat Comp, 43(6): 694-695.

[10] Karamenderes, C., Bedir, E., Pawar, R., Baykan, S. ve Khan, I.A. (2007). "Elemanolide sesquiterpenes and eudesmane sesquiterpene glycosides from *C. hierapolitana"*, Phytochemistry, 68: 609-615.

[11] Middleton, M., Cox, P.J., Jaspars, M., Kumarasamy, Y., Nahar, L., Reid, R. ve Sarker, S.D. (2003). "Dibenzylbutyrolactone lignans and indole alkaloids from the seeds of *C. nigra* (Asteraceae)", Biochem Syst Ecol, 31(6): 653-656.

[12] Shoeb, M., Jaspars, M., MacManus, S.M., Mjinda, R.R.T. ve Sarker, S.D. (2004). "Epoxylignans from the seeds of *C. cyanus* (Asteraceae)", Biochem Syst Ecol, 32: 1201-1204.

[13] Shoeb, M., Macmanus, S.M., Kumarasamy, Y., Jaspars, M., Nahar, L., Thoo-Lin, PK., Nazemiyeh, H. ve Sarker, S.D. (2006). "Americanin, a bioactive

dibenzylbutyrolactone lignan, from the seeds of *C. americana"*, Phytochemistry, 67(21): 2370-2375.

[14] Akkal, S., Benayache, F., Bentamene, A., Medjroubi, K., Seguin, E. ve Tillequin, F., (2003). "Flavonoid aglycones from *C. napifolia*" Chem Nat Comp, 39(2): 219-220.

[15] Gonnet, J.F. (1993). "Flavonoid glycoside variation in wild specimens of *C. triumfetti* (Compositae) and comments on its relationships with *C. montana* based on flavonoid fingerprints", Bio Syst Ecol, 21(3): 389-396.

[16] Kaij-a Kamb, M., Amaros, M. ve Gire, L. (1992). "Chemistry and biological activity of the genus *Centaurea"*, Pharm Acta Helv, 67(7): 178-188. (Form No: FR-096; Revizyon Tarihi: 01.11.2013; Revizyon No:01)

[17] Sarker, S.D., Laird, A., Nahar, L., Kumarasamy, Y. ve Jaspars, M. (2001). "Indole alkaloids from the seeds of *C. cyanus* (Asteraceae)", Phytochemistry, 57: 1273–1276.

[18] Esmaeili, A., Rustaiyan, A. ve Nadimi, M. (2005). "Volatile constituents of *C. depressa* M.B. and Carduus pynocephalus L. Two Compositae herbs growing wild in Iran". J. Essent. Oil Res, 17: 539-541.

[19] Karamenderes, C., Demirci, B. ve Baser, K.H.C. (2008). "Composition of essential oils of ten *Centaurea* L. taxa from Turkey", J Ess Oil Res, 20(4): 342-349.

[20] Tesevic, V., Milosavljevic, S., Vajs, V., Janackovic, P. ve Popsavin, M. (2003). "Ditiophenes and other constituents of roots of *C. nicolai"*, Biochem Syst Ecol, 31(1): 89-90

[21] Öksüz, S. ve Serin, S. (1997). "Triterpenes of *C. ptosimopappoides"*, Phytochemistry, 46(3): 545-548.

[22] Takeda,, K., Osakabe, A., Saito, S., Furuyama, D., Tomita, A., Kojima, Y., Yamadera, M. ve Sakuta, M. (2005). "Components of protocyanin, a blue pigment from the blue flowers of *C. cyanus"*, Phytochemistry, 66(13): 1607-1613.

[23] Sarker, S.D., Dinan, L., Sık, V. ve Rees, H.H. (1998). "Moschatine: An unusual steroidal glycoside from *C. moschata"*, Phytochemistry, 48(6): 1039-1043.

[24] Aslan, Ü. ve Öksüz, S. (1998). "Chemical constituents of *C. cuneifolia"*, Turk J Chem, 23: 15-20.

[25] Çelik, S., Rosselli, S., Maggio, A.M., Raccuglia, R.A., Uysal, I., Kisiel, W., Michalska, K. ve Bruno, M. (2006). "Guaianolides and lignans from the aerial parts of *C. ptosimopappa"*, Biochem Syst Ecol, 34(4): 349-352.

[26] Karamenderes, C., Bedir, E., Abou-Gazar, H. ve Khan, I.A. (2007). "Chemical constituents of *C. cadmea"*, Chem Nat Comp, 43(6): 694-695.

[27] Akkal, S., Benayache, F., Bentamene, A., Medjroubi, K., Seguin, E. ve Tillequin, F., (2003). "Flavonoid aglycones from *C. napifolia"*, Chem Nat Comp, 39(2): 219-220.

[28] Uzunçar Ş., (2016). *C. Kotschyı* (Boıss. & Heldr.) Hayek Var. *Decumbens* Wagenıtz'in *In Vıtro* Anti-Hsv-1 Aktivitesinin Değerlendirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya.

[29] Honda, G., Yesilada, E., Tabata, M., Sezik, E., Fujita, T., Takeda, Y., Takaishi, Y. ve Tanaka, T. (1996). "Traditional medicine in Turkey VI. Folk medicine in West

Anatolia: Afyon", Kütahya, Denizli, Muğla, Aydin provinces, J Ethnopharmacol, 68: 235-241.

[30] Fujita, T., Sezik, E., Tabata, M., Yesılada, E., Honda, G., Takeda, Y., Tanaka, T. ve Takaıshi, Y. (1995). "Traditional medicine in Turkey. VII. Folk medicine in Middle and West Black Sea Regions", Eco Bot, 49(4): 406-422.

[31] Sezik, E., Yesilada, E., Tabata, M., Honda, G., Takaishi, Y., Fujita, T., Tanaka, T. ve Takeda, Y. (1997). "Traditional medicine in Turkey VIII. Folk medicine in East Anatolia; Erzurum, Erzincan, Ağrı, Kars, Iğdır provinces", Econ Bot, 51(3): 195-211

[32] Sezik, E., Yesilada, E., Honda, G., Takaishi, Y., Takeda, Y. ve Tanaka, T. (2001). "Traditional medicine in Turkey X. Folk medicine in Central Anatolia" J Ethnopharmacol, 75: 95-115

[33] Arif, R., Küpeli, E. ve Ergun, F. (2004). "The biological activity of *Centaurea* L. species", G.U. J Science, 17(4): 149-164.

[34] Wikipedia, YağAsidi, https://tr.wikipedia.org/wiki/Yağ_asidi#Yağ_Asitlerin_İnsan_Vücudu_için_Önemi, 10.09.2017

[35] Başer K.H.C., (2009). "Uçucu Yağlar ve Aromaterapi", Fitomed 08-25

[36] Reddy, B.S., Wang, C.X., Samaha, H., Luber, R., Steele, V.E., Kelloff, G.J. and Rao, C.V. (1997). "Chemoprevention of Colon Carcinogenesis by Dietary Perillyl Alcohol", Cancer Research, 57, 420-425.

[37] Massiot, G., Morfaux, A.M. ve Men-Olivier, L.L. (1985). Phytochemistry, 25, 258-261,

[38] Öksüz, S., Serin, S. ve Topçu, G., (1994). Phytochemistry, 35, 435-438,

[39] Köse, Y. B., Altıntaş, A., Tugay, O., Uysal, T., Demirci, B., Ertuğrul, K. ve Başer, K.H.C., (2010). Asian Journal of Chemistry, 22(9), 7159-7163,

[40] Başer, K., Özek, G., Özek, T. ve Duran, A., (2006). Flavour and fragrance journal, 21(3), 568-570,

[41] Altıntaş, A., Koca, U., Demirci, B., ve Başer, K.H.C., (2010). Asian Journal of Chemistry, 22(6), 4711-4716,

[42] Rusak G., Krajacic M. ve Plese N., (1997). "Inhibition Of Tomato Bushy Stunt Virus İnfection Using A Quercetagetin Flavonoid İsolated From *C. rupestris* L.", Department Of Biology, Faculty Of Science, Uni6ersity Of Zagreb, Marulic´E6 Trg 20 :II, 10000 Zagreb, Croatia, Antiviral Research 36 (1997) 125–129

[43] Zater H., Huet J., Fontaine V., Benayache S., Stevigny C., Duez P. ve Benayache F., (2016). "Chemical constituents, cytotoxic, antifungal and antimicrobial properties of *C.* diluta Ait. subsp. *algeriensis* (Coss. & Dur.)" Maire, Asian Pacific Journal of Tropical Medicine, 9(6): 554–561

[44] Buruk, K., Sökmen, A., Aydın, F. ve Ertürk, M. (2006). "Antimicrobial activity of some endemic plants growing in the Eastern Black Sea Region Turkey", Fitoterapia, 77: 388-391.

[45] Karamenderes, C., Khan, S., Tekwani, B.L., Jacob, M.R. ve Khan, I.A. (2006). "Antiprotozoal and antimicrobial activities of *Centaurea* species growing in Turkey", Pharm Bio, 44(7): 534-539.

[46] Özçelik, B., Gürbüz, İ., Karaoğlu, T. ve Yeşilada, E. (2009). "Antiviral and antimicrobial activities of three sesquiterpene lactones from *C.* solstitialis L. subsp. *solstitialis"*, Microbiological Res, 164(5): 545-552 .

[47] Uysal, İ., Çelik, S. ve Oldaçay, M. (2005) "Antibacterial activity of *Centaurea* species having ethnobotanical features", Pakistan J Bio Sci, 8(12): 1812-1813.

[48] Tekeli Y. ve Sezgin M., (2007). "*C. carduiformis* (Peygamber çiçeği)'nin antioksidan aktivitesinin belirlenmesi", SDÜ Fen Edebiyat Dergisi, Fen Dergisi, 2(2): 204-209.

[49] Tekeli, Y., Sezgin, M. ve Aktümsek, A. (2008). "Antioxidant property of *C. solstitialis* L. from Konya, Turkey", Asian J Chem, 20(6): 4831-4835.

[50] Garbacki, N., Gloaguen, V., Damas, J., Bodart, P., Tits, M. ve Angeno, L. (1999). "Anti-inflamatory and immunological effects of *C. cyanus* flower-heads", J Ethnopharmacol, 68: 235-241.

[51] Karamenderes, C., Konyalıoğlu, S., Khan, S. ve Khan, I.A. (2007). "Total phenolic contents, free radical scavening activities and inhibitory effects on the activation of NF-kappa B of eight *Centaurea* L. species", Phytother Res, 21: 488-491.

[52] Negrete, R.E., Backhouse, N., Cajigal, I., Delporte, C., Cassels, B.K., Breitmaier, B. ve Eckhardt, G. (1993). "New antiinflammatory elemanolides from *C. chilensis"*, J Ethnopharmacol, 40: 149-153 (Form No: FR-096; Revizyon Tarihi: 01.11.2013; Revizyon No:01)

[53] Yeşilada E., Sezik E., Fujita T., Tanaka S. ve Tabata, M. (1993). "Screening of some Turkish medicinal plants for their anti-ulserogenic activities", Phytother Res, 7: 263-265.

[54] Koukoulitsa, E., Skaltsa, H., Karioti, A., Demetzos, C. ve Dimas, K. (2002). "Bioactive sequiterpene lactones from *Centaurea* species and their cytotoxic/cytostatic activity against human cell lines in vitro", Planta Med, 68(7): 649-652.

[55] Medjroubi, K., Benayache, F. ve Bermejo, J. (2005). "Sesquiterpene lactones from *C. musimomum*: Antiplasmodial and cytotoxic activities", Fitoterapia, 76: 744-766.

[56] Shoeb, M., Çelik, S., Nahar, L., MacManus, S.M., Kong-Thu- Lin, P., Jaspar,s M. ve Sarker, S.D. (2007). "Two salonitenolide derivatives from the aerial parts of *C. gigantea* inhibit the growth of colorectal cancer cells in vitro", Nat Prod Com, 2(2): 121-125.

[57] Aktümsek A., Zengin G., Güler G.O., Çakmak Y.S. ve Duran A., (2013). "Assessment of The Antioxidant Potential and Fatty Asit Composition of Four *Centaurea* L. Taxa From Turkey", Department of Biology, Science Faculty, Selcuk University, Konya, Turkey, Food Chemistry 141 (2013) 91–97

[58] Ayaz F.A., Özcan M., Kurt A., Karayiğit B., Özoğul Y., Glew R. ve Özoğul F., (2017). "Fatty Asit Composition and Antioxidant Capacity Of Cypselas in *Centaurea* S.L. Taxa (Asteraceae, Cardueae) From NE Anatolia", South African Journal of Botany 112 (2017) 474–482

[59] Polatoğlu K., Şen A., Bulut G., Bitis L. ve Gören N., (2015). "Essential Oil Composition of *C. stenolepis* Kerner. From Turkey", TEOP 17 (6) 2014 pp 1268 - 1278

[60] Uysal T., Dural H. ve Tugay O., (2015). "*C. sakariyaensis* (Asteraceae), a new species from Turkey", http:/dx.doi.org/10.1080/11263504.2015.1108940

[61] Çağlar F.P., (2011). *Tanacetum zahlbruckneri* (Náb.) Grierson Bitkisi Üzerinde Yağ Asitleri Tayini Ve Biyoaktivite Çalışmaları, Yüksek Lisans Tezi, YTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

[62] Wikipedia,*Centaurea*, www.en.wikipedia.org/wiki/Centaurea#Systematics_and_taxonomy, 6.12.2017

[63] Bilgi Fenerim, Uçucu yağ nedir?, http://bilgifenerim.com/sabit-ve-ucucu-yag-nedirozellikleri-nelerdir/ , 10.09.2017

[64] Erdoğan B., (2011). Uçucu Yağlar, http://www.bahcebitkileri.org/ucucu-yaglar.html, 10.09.2017

[65] Çiftçizade, Uçucu Yağ Elde Etme Yöntemleri, https://www.ciftcizade.com/ucucu-yag-elde-etme-yontemleri/ , 10.09.2017

[66] Çiftçizade, Bitkisel Yağlarda Asit Türleri, https://www.ciftcizade.com/bitkisel-yaglarda-asit-turleri/, 10.09.2017

[67] Wikizero, Yağ Asitleri, https://www.wikizero.com/tr/Ya%C4%9F_asitleri , 10.09.2017

[68] Yeni Biyoloji, Doymamış Yağlar Nedir Özellikleri Nelerdir, http://www.yenibiyoloji.com/doymamis-yaglar-nedir-ozellikleri-nelerdir-269/ , 10.09.2017

[69] Arasoğlu T., Derman S. ve Mansuroğlu B., (2015). "Comparative evaluation of antibacterial activity of caffeic Asit phenethyl ester and PLGA nanoparticle formulation by different methods", Yıldız Technical University, Faculty of Science and Letters, Molecular Biology and Genetics Department, 34220, Esenler-Istanbul, Turkey, Nanotechnology 27 (2016) 025103 (12pp)

[70] Kaya M., (2016). Juglon Yüklü Nanopartiküllerin Antibakteriyel Aktivitelerinin Belirlenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü

[71] Kedare, S.B. ve Singh, R., (2011). "Genesis And Development of DPPH Method of Antioxidant Assay", Journal of Food Science and Technology, 48: 412-422

[72] Viljoen A.M., Kamatou G.P.P., Coovadia Z.H., Özek T. ve Başer K.H.C., (2009). "Rare sesquiterpenes from South African Pteronia species", South African Journal of Botany 76 (2010) 146–152

[73] Kaya A., Demirci B. ve Başer K.H.C., (2003). "Glandular trichomes and essential oils of *Salvia glutinosa* L.", South African Journal of Botany 2003, 69(3): 422–427

[74] Viljoen A.M., Klepser M.E., Ernst E.J., Keele D., Roling E., van Vuuren S., Demirci B., Başer K.H.C. ve van Wyk B-E., (2002). "The composition and antimicrobial activity of the essential oil of the resurrection plant *Myrothamnus flabellifolius", South African Journal of Botany 2002, 68: 100–105*

[75] Özek G., Özek T., İşcan G., Başer K.H.C., Hamzaoğlu E. ve Duran A., (2007). "Comparison of hydrodistillation and microdistillation methods for the

analysis of fruit volatiles of Prangos pabularia Lindl., and evaluation of its antimicrobial activity", South African Journal of Botany 73 (2007) 563–569

[76] Kamatou G.P.P., Viljoen A.M., Gono-Bwalya A.B., van Zyl R.L., van Vuuren S.F., Lourens A.C.U., Başer K.H.C., Demirci B., Lindsey K.L., van Staden J. ve Steenkamp P., (2005). "The in vitro pharmacological activities and a chemical investigation of three South African *Salvia* species", Journal of Ethnopharmacology 102 (2005) 382–390

[77] Lourens A.C.U., Reddy D., Başer K.H.C., Viljoen A.M. ve van Vuuren S.F., (2004). "In vitro biological activity and essential oil composition of four indigenous South African *Helichrysum* species", Journal of Ethnopharmacology 95 (2004) 253–258

[78] Polatoğlu K., Servi H., Özçınar Ö., Nalbantsoy A. ve Gücel S., (2017). "Essential Oil Composition of Endemic Arabis purpurea Sm. & Arabis cypria Holmboe (Brassicaceae) from Cyprus", J. Oleo Sci. 66, (1) 65-70 (2017)

[79] Yıldırım N., (2008). *C. Balsamita* Lam. ve *C. Coronopifolia* Lam. Türlerinin Antimikrobiyal Etkilerinin Belirlenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Ensititüsü, Konya

[80] Edris A. E., (2007). "Pharmaceutical and Therapeutic Potentials of Essential Oils and Their Individual Volatile Constituents". A Review, Published online in Wiley InterScience, DOI: 10.1002/ptr.2072

[81] Mohadjerani M., Tavakoli R. ve Hosseinzadeh R., (2013). "Fatty Asit Composition, Antioxidant and Antibacterial Activities of Adonis Wolgensis L. Extract", Department of Molecular and Cell Biology, Faculty of Basic Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, I. R. Iran, Avicenna J Phytomed, 2014; 4 (1): 24-30

[82] Nyiligria E., Viljoen A.M., Başer K.H.C., Özek T. ve Van Vuuren S.F., (2004). "Essential Oil Composition And in Vitro Antimicrobial and Anti-İnflammatory Activity of South African Vitex Species", South African Journal of Botany 2004, 70(4): 611–617

[83] Demirci B., Koşar M., Demirci F., Dinç M. ve Başer K.H.C., (2007) "Antimicrobial And Antioxidant Activities of The Essential Oil of Chaerophyllum Libanoticum Boiss. Et Kotschy", Food Chemistry 105 (2007) 1512–1517

[84] Demirci F., Güven K., Demirci B., Dadandı M.Y. ve Başer K.H.C., (2008). "Antibacterial Activity of Two Phlomis Essential Oils Against Food Pathogens", Food Control 19 (2008) 1159–1164

[85] Akkurt A., (2011). Bazı *Centaurea* L. Türlerinin Uçucu Yağlarının Kimyasal Bileşimleri ve Antimikrobiyal Aktivitelerinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Kırıkkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.

[86] Özer, Z., Tursun, N. ve Önen, H. (2001). "Yabancı Otlarla Sağlıklı Yaşam". Gıda ve Tedavi. Sf.133, 4Renk Yayınları, Ankara.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı	: Cem CANLI
Doğum Tarihi ve Yeri	: 03.09.1993 İstanbul
Yabancı Dili	: İngilizce
E-posta	: canli.cem.13@gmail.com

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	**Alan**	**Okul/Üniversite**	**Mezuniyet Yılı**
Y. Lisans	Moleküler Biyoloji ve Genetik	Yıldız Teknik Üniversitesi	2018
Lisans	Moleküler Biyoloji ve Genetik	Yeni Yüzyıl Üniversitesi	2015
Lise	Fen Bölümü	Ahmet Buhan Lisesi	2011

İŞ TECRÜBESİ

Yıl	**Firma/Kurum**	**Görevi**
2014	Şişli Florance Nightingale Hastanesi	Stajyer

YAYINLARI

Makale

1. Alterations of growth rate and gene expression levels of UPEC by antibiotics at sub-MIC. (2018)

2. Chemical Composition of the Essential Oil of *Centaurea tomentella* Hand.-Mazz and *Centaurea haussknechtii* Boiss. (Asteraeceae) Collected Wild in Turkey and Its Activity on Microorganisms Affecting Historical Art Craft (2018)

3. Antimicrobial and Antioxidant Activities of Essential Oils and Fatty Asits of *Centaurea sivasica* Wagenitz from Turkey. (2018)

Proje

1. TÜBİTAK 2209A Kodlu Antibiyotiklerin Üropatojen *Escherichia Coli (E. Coli)* Suşunda Virulans Genlerinin Anlatımı (Ekspresyonu) Üzerine Etkisi

2. BAP 2015-01-07-KAP05 No'lu Bazı Endemik *Centaurea* L. (Asteraeceae) Türlerinin Fitokimyasal Özelliklerinin Belirlenmesi ve İlaç Sanayinde Kullanılabilirliğinin Araştırılması