



T.C.

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Pistacia terebinthus L. subsp. *terebinthus* TAKSONUNUN BAZI
BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

NAZMİYE ERDEN

Tez Danışmanı

PROF. DR. NURCİHAN HACIOĞLU DOĞRU

ÇANAKKALE – 2022



T.C.

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Pistacia terebinthus L. subsp. *terebinthus* TAKSONUNUN BAZI BİYOLOJİK
AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

NAZMİYE ERDEN

Tez Danışmanı

PROF. DR. NURCİHAN HACIOĞLU DOĞRU

ÇANAKKALE – 2022

ETİK BEYAN

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kuralları'na uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada; tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı, bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu, bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi taahhüt ve beyan ederim.

(İmza)

Nazmiye ERDEN

24/01/2022

TEŞEKKÜR

Tez çalıőmamın tım aőamalarında, desteğini ve yol gőstericilięini her zaman hissettiren, tecrübesi ve ilgisi ile her zaman yanımda olan değerli danışman hocam sayın Prof. Dr. Nurcihan HACIOğLU DOğRU'ya, çalıőmalarımnda bitki örneklerinin toplanması teşhisi ve saklanmasında titizlikle yardımcı olan Doç. Dr. Ersin KARABACAK'a, her zaman bana cesaret ve destek olan canım aileme sonsuz kere teőekkürlerimi sunmaktan kıvanç duyarım.

Nazmiye ERDEN
anakkale, Ocak 2022



ÖZET

Pistacia terebinthus L. subsp. *terebinthus* TAKSONUN BAZI BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Nazmiye ERDEN

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Biyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Prof. Dr. Nurcihan HACIOĞLU DOĞRU

24/01/2022, 71

Bu araştırmada *Pistacia terebinthus* L. subsp. *terebinthus* bitki türüne ait dört farklı ekstraktın antimikrobiyal, antibiyofilm ve antioksidan aktivitelerinin ortaya konmasına çalışılmıştır. *P. terebinthus* L. subsp. *terebinthus* bitkisi, *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606 ve *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 bakterilerine karşı mukayese antibiyotiği penisilinden daha yüksek antibakteriyel aktivite göstermiştir. Antibiyotik kombinasyonu sonucunda ekstraktlar ile ampisilin ve polimiksin B arasında antagonistik ilişki saptanırken; zamana bağlı öldürme testinde, 24 saat sonunda mikrobisidal etki elde edilmiştir. En yüksek antibiyofilm aktivite aseton ekstresinde *A. baumannii* ATCC 19606'a karşı saptanmıştır. Ayrıca en yüksek antioksidan aktivite ekstraktın etil asetat ve aseton olduğu belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: *Pistacia terebinthus* L. subsp. *terebinthus*, Antimikrobiyal, Antibiyofilm, Antioksidan Aktivite

ABSTRACT

INVESTIGATION OF SOME BIOLOGICAL ACTIVITIES OF *Pistacia terebinthus* L.
subsp. *Terebinthus*

Nazmiye ERDEN

Çanakkale Onsekiz Mart University

School of Graduate Studies

Master of Science Thesis in Biological Science

Advisor: Prof. Dr. Nurcihan HACIOĞLU DOĞRU

24/01/2022, 71

In this research antimicrobial, antibiofilm and antioxidant activities of four different extracts belonging to *Pistacia terebinthus* L. subsp. *terebinthus* were tried to be revealed. *P. terebinthus* L. subsp. *terebinthus* plant showed a higher antibacterial activity than the comparative antibiotic penicillin against *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606 and *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 bacteria. As a result of the antibiotic combination, antagonistic relationship between extracts and ampicillin and polymyxin B was detected; in the time-dependent killing test, microbicidal effect was obtained after 24 hours. The highest antibiofilm activity was obtained from the acetone extract against *A. baumannii* ATCC 19606. In addition, the highest antioxidant activity extract was determined to be ethyl acetate and acetone.

Keywords: *Pistacia terebinthus* L. subsp. *terebinthus*, Antimicrobial, Antibiofilm, Antioxidant activity

İÇİNDEKİLER

JÜRİ ONAY SAYFASI.....	i
ETİK BEYAN.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	Viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	1

BİRİNCİ BÖLÜM

GİRİŞ

İKİNCİ BÖLÜM

KURAMSAL ÇERÇEVE/ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

2.1. Antimikrobiyal Aktivite ve Önemi	6
2.2. Biyofilmler, Antibiyofilm Aktivite ve Önemi.....	7
2.3 Antioksidanlar	11
2.3.1 Serbest Radikaller	11
2.3.2. Antioksidanlar ve Etki Mekanizması.....	13
2.3.3. Antioksidanların Sınıflandırılması.....	15
2.4. <i>P. terebinthus</i> L. subsp. <i>terebinthus</i> Türünün Genel Özellikleri.....	18
2.4.1. <i>P. terebinthus</i> L. subsp. <i>terebinthus</i> Türünün Taksonomisi.....	19
2.4.2. <i>P. terebinthus</i> L. subsp. <i>terebinthus</i> 'un Gal Yapısı	21
2.4.3. <i>P. terebinthus</i> L. subsp. <i>terebinthus</i> Türünün Tarihçesi ve Etnobotanik Kullanımı	22
2.4.4. <i>P. terebinthus</i> L. subsp. <i>terebinthus</i> Türünün Biyolojik Aktivite Özellikleri	24

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Bitki Örneklerinin Toplanması ve Teşhisi.....	30
3.2. Yöntem	30
3.2.1. Ekstraktların Elde Edilmesi	30
3.2.2. Kullanılacak Mikroorganizma Kültürleri Ortamları	31
3.3. Antimikrobiyal Etkilerin Belirlenmesi.....	31
3.3.1. Disk Difüzyon Metodu	31
3.3.2. Broth Mikrodilüsyon Yöntemi.....	32
3.3.3. Zamana Bağlı Kinetik Öldürme Testi (Time Killer)	33
3.3.4. Fraksiyonel İnhibisyon Katsayısı (FİK) Yöntemi	34
3.4. Antibiyofilm Kapasitenin Belirlenmesi.....	35
3.5. Antioksidan Kapasitenin Belirlenmesi.....	36
3.5.1. Veri Analizi.....	37

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Bitki Ekstraktlarının Antimikrobiyal Aktivite Bulguları	37
4.1.1. Disk Difüzyon, MİK ve MBK Bulguları	37
4.1.2. Bitki Ekstraktlarının FİK Bulguları.....	42
4.1.3. Zamana Bağlı Kinetik Öldürme Testi Bulguları	42
4.2. Biyofilm Oluşumunu Giderme Yüzdesi (Antibiyofilm) Aktivite Tayini Bulguları	48
4.3. <i>P. terebinthus</i> subsp. <i>terebinthus</i> Bitkisinin Antioksidan Aktivite Bulguları	52

BEŞİNCİ BÖLÜM SONUÇ VE ÖNERİLER

SONUÇ VE ÖNERİLER.....	55
KAYNAKÇA	57

ÖZGEÇMİŞ i



SİMGELER VE KISALTMALAR

BHA	Salisilik Asit
BSE	Basınçlı Solvent Ekstraksiyonu
°C	Santigrad Derece
CDC	Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri
CFU	Koloni Oluşturan Birim
Cm	Santimetre
Cu	Bakır
CuCl ₂	Bakır (II) Klorür
CUPRAC	Bakır İndirgeyici Antioksidan Kapasite
DMSO	Dimetil Sülfoksit
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DPPH	2,2-difenil-1-pikrilhidrazil
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EDTA	Etilendiamin Tetraasetik Asit
Fe	Demir
FİK	Fraksiyonel İnhibisyon Katsayısı
H	Hidrojen
H ₂ O ₂	Hidrojen Peroksit
HO	Hidroksil
ICP-AES	İndüksiyonla Birleşmiş Plazma Atomik Emisyon Spektroskopisi
K	Potasyum
L	Litre
L.	Linnaeus
M	Molar
M	Metre
MBK	Minimum Bakterisid Konsantrasyon
MFK	Minimum Fungisidal Konsantrasyon
Mg	Magnezyum
MHA	Mueller Hinton Agar
MHB	Mueller Hinton Broth vii
MİK	Minimum İnhibisyon Konsantrasyon
ml	Mililitre

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Tablo Adı	Sayfa No
Tablo 1	<i>P. terebinthus</i> L. subsp. <i>terebinthus</i> 'un taksonomik bilgileri.	19
Tablo 2	Çalışmada kullanılan bitki örnekleri.	29
Tablo 3	<i>P. terebinthus</i> L. subsp. <i>terebinthus</i> yaprak ekstraktlarının antimikrobiyal aktivitesi .	40
Tablo 4	Bitki ekstraktlarının FİK bulguları.	42
Tablo 5	Ekstraktların antibiyofilm (% inhibisyon) aktivitesi.	48

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Şekil Adı	Sayfa No
Şekil 1	Biyofilmlerde antibiyotik direnç mekanizması ile alakalı üçhipotez.	9
Şekil 2	İnsanlarda oksidatif stresle ortaya çıkabilen hastalıklar.	13
Şekil 3	Antioksidanların sınıflandırılması.	15
Şekil 4	<i>P. terebinthus</i> subsp. <i>terebinthus</i> ağacının genel görünümü.	20
Şekil 5	Bitki ekstraktlarının <i>S. aureus</i> ATCC 6538P test bakterisine karşı disk difüzyon bulguları.	36
Şekil 6	Bitki ekstraktlarının <i>P. vulgaris</i> ATCC 13315 test bakterisine karşı disk difüzyon bulguları.	37
Şekil 7	Test mikroorganizmalarına karşı etanol ekstraktının MİK bulguları.	38
Şekil 8	Bitki ekstraktlarının metanol ekstraktının <i>A. baumannii</i> ATCC19606 bakterisine karşı MBK bulguları.	39
Şekil 9	<i>E. coli</i> NRRLB 3704 ve <i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853 bakterilerine karşı ekstraktların zamana bağlı kinetik öldürme testi grafiği.	43
Şekil 10	<i>P. vulgaris</i> ATCC 13315 ve <i>B. subtilis</i> ATCC 6633 bakterilerine karşı ekstraktların zamana bağlı kinetik öldürme testi grafiği.	44
Şekil 11	<i>S. haemolyticus</i> ATCC 43252 ve <i>A. baumannii</i> ATCC 19606 bakterilerine karşı ekstraktların zamana bağlı kinetik öldürme testi grafiği.	45
Şekil 12	<i>S. aureus</i> ATCC 6538P ve <i>C. albicans</i> ATCC 10231 test kültürlerine karşı ekstraktların zamana bağlı kinetik öldürme testi grafiği.	46
Şekil 13	<i>P. terebinthus</i> subsp. <i>terebinthus</i> yapraklarına ait dört farklı ekstraktın DPPH yöntemi ile serbest radikal giderme aktivitesi.	52
Şekil 14	<i>P. terebinthus</i> subsp. <i>terebinthus</i> 'a ait CUPRAC kapasitesi.	53

BİRİNCİ BÖLÜM

GİRİŞ

Dünya üzerinde insanların ilk varoluşundan günümüze, bitkilerle yaşamının her safhasında bir bağ kurulduğu bilinmektedir. Bu durum, bugün etnobotanik bilimin doğuşunun en önemli sebebidir. Etnobotanik “deneme yanılma” ile insanların bitkileri kullanarak elde ettikleri bilgileri içermektedir. Bu bilgiler kuşaktan kuşağa aktararak daha sonra gerçekleştirilecek araştırmalara temel oluşturmuştur (Farnsworth, vd., 1985).

Yapılan arkeolojik çalışmalar ilk çağlardan bu yana sağlık sorunları ve beslenme için öncelikli olarak bitkilerden yararlandığını göstermektedir (Akyüz, 2005). Tarih öncesinden bu yana bitkilerin birçok mitos ve efsanede sıklıkla kullanıldığı ve kullanım alanlarının taşıdıkları niteliklerle günümüze kadar uzandığı görülmektedir (Tarhan, vd., 2016). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından, dünya genelinde tıbbi bitkilerin yaklaşık 20.000 kadar olduğu ve bunların ticari olarak kullanımında 500 kadarından yararlandığını bildirmiştir. Türkiye’de ise yaklaşık 9000 bitki türü yetişmekte olup, bu türlerin büyük bir kısmının tıbbi özellikleri bilinmesine rağmen, bu amaçla kullanımının oldukça az olduğu bilinmektedir (İlçim, vd., 1998; Kırbağ ve Zengin, 2006).

Tıbbi amaçla bitkilerin çeşitli kısımları (kök, meyve, yaprak, tohum çiçek) veya ürettiği sekonder metabolitler (sakız, balsam, süt terementi vb.) kullanılmaktadır (Baytop, 1999; Tuzlacı, 2006). Günümüzde geliştirilen ilaçlara bakıldığında, bitkisel kaynakların temel veya tamamlayıcı etken maddelerinin yaklaşık ¼’ünü oluşturduğu görülmektedir. Bu ise bitkilerle tedavinin bilimsel düzeyde ele alındığını kanıtlamaktadır (Güneş, 2007). Bitkilerden ekstrakte edilen etken maddelerle bitkisel ilaçların imalatına başlanması ve ilaç enstitülerinin açılması 19. yüzyıldan itibaren gerçekleşmiştir (Baytop, 1999).

Dünya genelinde bulunan bitkilerin hangi etken maddeleri içerdiğini belirlemek ve bu maddelerin patojen mikroorganizmalar üstündeki etkisini ortaya koymak son derece güncel bir konudur. Bakteri, mantar gibi mikroorganizmaların ilaçlara karşı direnç geliştirmesi yeni ilaç etken maddelerini araştırma ihtiyacı doğurmuştur.

Mikroorganizmaların çoğalmasını önlemek ya da onları sınırlandırmak için kullanılan maddelere antimikrobiyal madde adı verilmektedir (Süpüren, vd., 2006). Antibiyotik ise sentetik olarak hazırlanan ya da bazı mikroorganizmalar tarafından (bakteri, mantar ve aktinobakteriler) sentezlenen oldukça düşük konsantrasyonlarda dahi bakterileri öldüren ya da gelişimlerini durduran maddeleri ifade etmektedir. İlk antibiyotik olan Penisilin keşfinden ve kullanımından sonra günümüze değin, artarak devam eden bir antibiyotik direnci olduğu tespit edilmiştir (Wright, 2007). İlaçlara karşı oluşan bu direnç halk sağlığı için büyük bir tehdit oluşturmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi (CDC), raporu; dünya çapında gözlenen antibiyotik direncinin, sağlık hizmetleri, gıda üretimi ve sonuçta yaşam beklentisi konusunda insanlığın gelişimini, ilerlemesini tehdit eder hale geldiğini işaret etmiştir (CDC, 2021).

Son yıllarda yapılan çalışmalar antibiyotik direncinde de önemli bir role sahip biyofilm tabakasının mikrobiyal gelişimin önemli bir basamağı olduğunu ortaya koymaktadır. Bakterilerin oluşturduğu biyofilmler, ürettikleri hücre dışı polimerik yapının matrisinde gömük haldeki hücrelerle birbirlerine, bir arayüze ya da bir substrata geri dönüşüm olmayacak şekilde tutunmasından oluşmaktadır (Donlan ve Costerton, 2002). Bir başka deyişle biyofilmin, ürettiği ekzopolisakkarit içinde gömülü halde bulunan bakteri topluluğu olarak tanımlanabilir. Bu yapı, mikroorganizmaya konağın savunmasından kaçma ve kullanılan antibiyotiklere direnç sağlama yönünden avantaj sağlamaktadır. Bununla birlikte endüstriyel su soğutma kuleleri ve su arıtma tesisleri gibi ortamlarda da oluşan biyofilm, bakteriye birçok dezenfektan, kuraklık ve pH değişimine karşı da dayanıklılık sağlamaktadır (Marcinkiewicz, vd., 2013). Biyofilmler, aynı zamanda çeşitli kronik enfeksiyonların ana nedenlerinden biri olup (Hoiby, vd., 2011); diş plakları, intervenöz kateterler, implantlar, kontakt lensler ve kalp kapakçıkları gibi çeşitli tıbbi biyomateryal ve araçlar üstünde oluşması sonucu meydana gelen enfeksiyonlar, hastalarda

önemli tedavi sorunlarına sebebiyet vermektedir (Lindsay ve von Holy, 2006). Bu durum, biyofilmler ile mücadele yöntemlerinin geliştirilmesini kaçınılmaz kılmıştır.

Hayatımız boyunca vücudumuzda fizyolojik ve çevresel bir takım etkiler (UV ışınları, besinlerdeki kimyasal katkı maddeleri, hareketsiz yaşam vb.), serbest radikal adı verilen maddeler oluşmasına neden olur. Bu zararlı etkilerle kopan oksijen atomları canlı vücudunda serbestçe dolaşmakta olup; hidrojen atomlarını kopararak, tüm vücutta doku tahribine sebep olmaktadır. Bağışıklık sistemine ve hücrelere zarar veren serbest radikallerin etkilerini en aza indiren ve birçok hastalık ve erken yaşlılığa yol açabilecek zincirleme tepkimeleri engelleyen moleküllere antioksidan madde denir (Alaca ve Arabacı, 2005). Serbest radikallerin biyomoleküllerde yaptığı hasar insanda ateroskleroz, kanser, diyabet, inflamasyon gibi birtakım hastalıkların oluşumuna da neden olduğu ispatlanmıştır (Halliwell, 1994; Maxwell vd., 1997). Bu hastalıkların önlenmesinde ve tedavi sürecinde bitkilerde bulunan bazı (flavonoid, alkaloid ve fenolik bileşikler) maddeler, araştırılarak elde edilebilen antioksidanlar son yıllarda oldukça dikkat çekmektedir (Maxwell vd.,1997). Buna ek olarak özellikle bakteriyel enfeksiyonlara karşı üretilen ilaçlara karşı direnç sorunu ve üretilen sentetik ürünlerin yan etkileri ile maliyeti de göz önünde alındığında, bu sorunlara alternatif çözüm sağlayabilecek tıbbi bitki kaynaklarına yönelik çalışmaların artmış olduğu görülmektedir.

Pistacia cinsi, halk arasında geçmişten günümüze tonik, antihelmintik, analjezik, balgam söktürücü, antiseptik, antidiyabetik, antihipertansif, antispazmodik, kan temizleyici etkileri sebebiyle kullanılan yüksek çeşitliliğe sahip bir bitkidir (Taştekin, vd., 2014; Bibi, vd., 2015; Piras, vd., 2017).

Ortadoğu ve Güney Avrupa da geniş yetiştirme alanına sahip ve birçok biyolojik aktivitesi bulunan *Pistacia* cinsinin önemli bir türü olan *Pistacia terebinthus* L. ise antioksidan, antienflamatuar, sitotoksik ve antimikrobiyal potansiyelleri bakımından bilim insanlarının dikkatini çekmektedir (Yılmaz, 2010). Özellikle Akdeniz havzasını kendisine geniş yayılım alanı olarak seçen *P. terebinthus* L. (Menengiçler), ülkemizde birçok ilde doğal olarak bulunan, çeşitli kısımlarından faydalanılan odun dışı orman ürünüdür. Geçmişten günümüze halk arasında gıda, tıbbi ve aromatik bitki olarak kullanımı

mevcuttur. Antep fıstığına anaç olarak kullanımı bakımından da ekonomik öneme sahiptir (Çapar, 2019).

Bu çalışmada *P. terebinthus* L. subsp. *terebinthus* ağacının yaprak yapısının antimikrobiyal ve antibiyofilm etkisi patojen mikroorganizmalardan yedi bakteri türü ve bir maya ile araştırılmıştır. Bu amaçla Disk Difüzyon, Minimal İnhibisyon Konsantrasyonu, Minimum Bakterisidal Konsantrasyon, Zamana Bağlı Öldürme Kapasitesi ve Fraksiyonel İnhibisyon metotları kullanılmıştır. Ayrıca mikroorganizmalarda biyofilm yapısını giderme potansiyelini incelemek için ekstraktların antibiyofilm aktiviteleri de araştırılmıştır. Bununla birlikte DPPH ve CUPRAC metotlarıyla antioksidan aktiviteleri belirlenmiştir.

P. terebinthus subsp. *terebinthus* ağacının yapraklarının biyolojik aktiviteleri incelenerek test mikroorganizmaları üzerinde antimikrobiyal, antibiyofilm özellikleri ile içerdikleri sekonder metabolitler sebebiyle antioksidan özelliklerinin araştırılması, bu konularda özgün yaklaşımlar oluşturulması açısından önem arz etmektedir. Elde edilecek veriler ışığında, mikrobiyal ajanlarla yeni mücadelede etkin stratejiler geliştirilmesine, yeni doğal ilaç kaynaklarının ve antioksidan maddelerin ülkemiz doğal bitki kaynaklarından elde edilmesine katkı sağlanması hedeflenmektedir.

İKİNCİ BÖLÜM

ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

2.1. Antimikrobiyal Aktivite ve Önemi

Enfeksiyon etkeni olan mikroorganizmaların insanlardan önce var oldukları düşünüldüğünde, bu hastalıklarla mücadelenin insanoğlunun var oluşundan bu yana sürdüğü görülmektedir (Akyüz, 2007; Öztürk, 2011). Enfeksiyona neden olan etmenlerinin gideriminde kullanılan kimyasal ajanlar antimikrobiyal maddeler ve dezenfektanlar olarak sınıflandırılabilirler (Hacıoğlu, 2010).

Antimikrobiyaller, mikroorganizmalar sebebiyle ortaya çıkan hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Mikroorganizmalarda direnç gelişimi oluşturmaları ve çeşitli yan etkilerinin varlığı ile dezavantaj oluşturabilmektedir. Bu sebeple gerekli olduğunda konak ve etkenle ilgili etmenler göz önünde kullanılarak seçilmeli ve şartlara uygun kullanılmalıdır. Etki mekanizmaları açısından antimikrobiyaller 5'e ayrılmaktadır;

1. Nükleik asit sentez inhibitörleri
2. Protein sentez inhibitörleri
3. Hücre duvarı sentez inhibitörleri
4. Antimetabolitler
5. Membran bütünlüğünü bozanlar (Saran ve Karahan, 2010) .

Bazı mikroorganizmalar üstünde engelleyici etki yapabilen, bitki, bakteri ve küfler tarafından üretilen doğal, sentetik yarı sentetik ve enfeksiyon etkenlerinden korunma da yararlanan kimyasal maddeler antibiyotik olarak tanımlanmaktadır (Aarestrup ve Jenser, 2007). Antibakteriyel özellikteki antibiyotik grupları, bakterilerde bulunan hedef yapılara bağlanıp metabolik olayları önleyerek bakterinin yaşamını sona erdirmektedir.

Kullandığımız antibiyotiklerde genel ilke, hasta hücrelerine zarar vermeden, bakterilerin hücre yapısını bozmaktır (Benlioğlu ve Özyılmaz, 2017).

Antibiyotiklerin yaygın bir şekilde kullanımından dolayı oluşan seçici baskılama, antibiyotiklere karşı oluşan direnç ile dirençli bakteri sayısının artmasına neden olmuştur (Pruden, vd., 2006; Wright, 2010). Uygun olmayan antibiyotik kullanımı sonucunda tüm dünya için tehdit oluşturan mikrobiyal direnç, oluşan enfeksiyon, ilaç yan etkileri, mali kayıplar olarak karşımıza çıkmaktadır (Öztürk, vd., 2008). Birçok bilimsel çalışma antibiyotik kullanım modellerinin, gelişen dirençli organizma sayısını büyük ölçüde etkilediğini göstermiştir. Direnişe katkıda bulunan diğer faktörler arasında yanlış tanı, gereksiz reçeteler, hastalar tarafından yanlış antibiyotik kullanımı ve büyümenin teşviki için hayvansal gıda katkı maddesi olarak antibiyotik kullanımı sayılabilir. Tek tür bileşenlerden meydana gelen antibiyotiklere karşı mikroorganizmalar hızlı bir biçimde direnç geliştirmektedirler. Buna rağmen bileşenler birden fazla olduğunda hızla direnç geliştirmeleri kolay olmayacaktır. Bu sebeple bitkilerde ne kadar çok antimikrobiyal bileşen varsa, direnç oluşturma açısından o kadar önemli bir alternatif oluşturacağı söylenebilir. Günümüzde tüm dünya için tehdit durumunda olan antimikrobiyal direnç ile ilgili yaşanan olumsuzlukların iyileştirilmesinde bitkilerin etken maddeleri önemli yer tutmaktadır. Bu amaçla doğal bitkilerin etken maddeleri ile ilgili çalışmalar artarak devam etmesi dünyadaki tüm canlılık için büyük önem arz etmektedir (Güneş, 2007).

2.2. Biyofilmler, Antibiyofilm Aktivite ve Önemi

Mikroorganizmaların kendi ürettikleri dış polimerik yapılara gömülerek birbirlerine, bir substrat ya da arayüze geri dönüşümü olmayacak şekilde tutunmasıyla biyofilm denilen yapılar oluşmaktadır (Donlan ve Costeron, 2002). Bakterilerin oluşturduğu biyofilmler karmaşık bir biyolojik yapıdır ve genellikle art arda oluşan saflardan sonra gerçekleşen bir durumdur (Dheilly, vd., 2010). Mikrobiyal yaşam formu olarak adlandırılan biyofilmler, doğal çevrede sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Mikroorganizma türlerinin çevresel olumsuzluklardan korunmak ve yaşamları açısından

daha elverişli ortamda kalabilmek için meydana getirdikleri bir mikro-ekosistem olarak tanımlanabilirler (Marcinkiewicz, vd., 2013).

Biyofilm oluşturan bakterilerde mikrobiyal direnç, serbest yaşayan bakterilere göre daha yüksek olmaktadır (Carson, vd., 2009). Bakteriye enfeksiyonların kronik olarak seyretmesinde %80'inden fazlası biyofilmler ile bağlantılı olurken nozokomiyal enfeksiyonların %65'inden sorumlu bulunduğu bilimsel çalışmalarla ortaya çıkarılmıştır (Costerton, vd., 1999). Bunların dışında biyofilmler, sadece klinik açıdan değil, endüstriyel ve çevresel ortamlar açısından da sorunlara neden olabilen yapılardır (Temel ve Eraç, 2018).

Bakterilerin biyofilm oluşturmaları ve antibiyotiklere karşı oluşan direnç yeni biyofilm kontrol stratejilerinin ortaya çıkmasına yol açmıştır (Simões, vd., 2010). İdeal bir tedavi stratejisinde kullanılan antimikrobiyal ajanlar, biyofilmin oluşturduğu matriks maddelerinden minimum seviyede etkilenmeli, hızlı bakterisid etki yapmalı ve biyofilm hücrelerinin büyüme hızından etkilenmemelidir (Donlan, 2008). Biyofilm oluşturan patojen bakteriler ve antibiyotik dirençlilik bu patojen mikrobiyallerin neden olduğu hastalıkların tedavisinde önemli bir engel teşkil ettiği görülmektedir (Roger, vd., 2010). Bakteriye biyofilmler kronik ve dirençli enfeksiyonlara neden olmaktadır. Enfeksiyöz bakteriler kateterler, yapay eklem gibi tıbbi cihazlarda biyofilm oluşumuna neden olmalarıyla "Biyofilm enfeksiyonları" olarak isimlendirilmektedir. Ağız içi yumuşak doku ya da diş üzerinde oluşan biyofilmler, çürük periodontitis ve mukozal yüzeylerde oluşan birçok hastalıkların başlıca nedenlerindedir (Maezono, vd., 2011). Ayrıca biyofilmler özellikle süt, taze ürünler, kümes hayvanları ve kırmızı et işletmeleri gibi gıda sanayi sektöründe de problemler oluşturmaktadır (Jessen ve Lammert, 2003; Chen, vd., 2007).

Biyofilmlerin meydana getirdiği zararlı etkileri ortadan kaldırmak ya da onlardan korunmak için oluşumlarını engellemek en iyi çözümdür. Bu nedenle kuruluşların kendilerine özgü bazı metotları kullanarak belli sürelerde temizlik yapması gerekmektedir. Bu şekilde ortamların dezenfeksiyonu sağlanabilmekte ve organik maddeler uzaklaştırıldığı için mikroorganizmalar tutunacak ortam bulamamaktadır (Gün ve Ekinci, 2009).

Biyofilm meydana gelmesini önlemek için günümüzde birden fazla metot bulunmaktadır. Bunlar arasında yüksek basınçlı temizleme sistemleri, biyokütle çıkarımının desteklenmesi, deterjanlar, enzimler, ultrason ve elektriksel alanlar bulunmaktadır. Bunlar biyofilm oluşturan bakteri türüne, uygulama şekline ya da uygulanacak yüzeye bağlı olarak seçilmekte ve uygulanmaktadır (Gün ve Ekinci, 2009; Ceyhan ve Ekmekcioğlu, 2016).

Antimikrobiyal ajanlar ve mekanik temizleme biyofilmlerle mücadelede en çok kullanılan yöntemlerdendir (Ceyhan, 2008). Alet kullanımı ve büyük bir iş gücü gerektirdiği için mekanik temizleme maliyetli olabilmektedir. Bu yöntem kirlenmiş olan bölgeye ulaşamadığı durumlarda durumlarda kullanılmamaktadır. Dezenfektan ve antimikrobiyal maddelerin kullanılması ise biyofilmdeki mikroorganizmaların antimikrobiyal ajanlara direnç geliştirmesi halinde etkisiz kalabilir (Stewart, vd., 2000; Thormann, vd., 2005; Ceyhan, 2008). Genelde planktonik formda ve tek olarak bulunan bakteriler, kendi aralarındaki sinyaller ve çevresel stresin ortaya çıkardığı yönlendirmeler ile oluşan adaptasyonun sonucu biyofilm oluşmaktadır. Bu adaptif özellik sonucunda antimikrobiyal maddelere direnç gelişimi oluşarak, biyofilmin neden olduğu hastalıkların tedavisindeki zorluk artmıştır (de la Fuente-Nu-ez, vd., 2013).

Antibiyotiğin biyofilm içindeki düşük oranda nüfuz etmesi, biyofilmdeki bakterilerin fenotipik ve metabolik değişimleri, biyofilmi oluşturan mikro çevredeki değişiklikler, biyofilm direncinin nedenleri üzerindeki farklı tezler olup, Şekil 1'de sunulmaktadır (Stewart ve Costerton, 2001).



Şekil 1. Biyofilmlerde antibiyotik direnç mekanizması ile alakalı üç hipotez (Stewart ve Costerton, 2001)

Biyofilmin oluşturduğu yapıyı bozan terapötik yöntemler antibiyotiklerin etkinliğinin tekrar gelişmesini sağlayabilmektedir. Bu nedenler yeni potansiyel biyofilmlerle mücadele terapilerinde, ancak biyofilm oluşumuna odaklanılan stratejilerin geliştirilmesi etkili olabilecektir (Stewart ve Costerton, 2001). Bitkisel maddelerin önemli antibiyofilm aktivitesi olduğu yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (Ceylan, vd., 2012; Bazargani ve Rohloff, 2016). Elde edilen ve kullanılan bitkisel kaynaklı maddeler, geleneksel tıpta uzun bir geçmişlerinin olması, enfeksiyon ve hastalık tedavisinde kullanılmaları ve güvenilir olmaları gibi sebeplerle alternatif antibiyofilm ajan araştırmalarında yaygın şekilde kullanılmaktadır (Musthafa, vd., 2010; Packiavathy, vd., 2012).

Günümüzde yapılan araştırmalarda; kullanılan antibiyotiklerin yan etkileri, antibiyotik direnç, biyofilmlerin oluşturduğu bakteriyel virulans gibi sebeplerle geleneksel antimikrobiyal tedavi yaklaşımlarına odaklanmaktadır. Bu açıdan alternatif terapötik ürün çalışmaları devam etmekte ve geleneksel ilaçlarda bulunan bitkilerden izole edilmiş fitokimyasallar alternatif olarak düşünülmektedir (Sağdıç, vd., 2006).

2.3 Antioksidanlar

2.3.1 Serbest Radikaller

Antioksidan maddelerin öyküsü serbest radikallerle başlamaktadır. Reaktif karakterli maddeler ve serbest radikaller ile bu maddeleri üreten tüm etmenler “peroksidan” veya “oksidan” olarak ele alınmaktadır (Özyurt, 2005). Günümüzde radyasyon, çevre kirliliği, herbisit ve pestisitler, hücrelerde ağır metallerin birikimi ve buna ek olarak canlıda kaçınılmaz olarak oluşan oksijen metabolizması gibi etkenler insan vücudunda serbest radikallerin oluşmasına neden olmaktadır (Kaur ve Kapoor, 2001).

Atomlar çekirdek ve çekirdeğin etrafında gezen elektron çiftlerine sahiptir. Herhangi bir atom veya moleküldeki serbest radikal, bir veya birden fazla eşlenmemiş elektron bulunması durumudur. Bu durum atom ve ya molekülün kimyasal reaktifliğini değiştirir ve onu daha reaktif hale geçirir. 1 elektron 1 proton barındıran H[•] radikali en basit serbest radikaldir. Serbest radikal tepkimeleri çoğu zaman diğer moleküllerden H sökülmesiyle başlanır. (H[•]) işareti serbest radikali göstermek için kullanılır (Halliwell, 1994).

Serbest radikaller nitrojen ya da oksijen kaynaklı olarak iki şekilde ele alınabilmektedir. Reaktif oksijen türleri (ROS) oksijen kaynaklı olanlar arasında yer alırken, reaktif nitrojen türleri (RNS) ve reaktif klorür türleri (RCS) ve azot veya nitrojen kaynaklı olanlar kapsamında yer almaktadır (Halliwell, 2001). Serbest radikaller, eşlenmemiş elektronları sebebiyle aktif hale geçerek ortamdaki diğer biyomoleküllere saldırıp yapılarını bozulmasına neden olurlar. Deoksiribonükleik Asit (DNA), lipitlerin yapısı olduğu gibi proteinin yapısını da hedefleyebilir ve canlının metabolizmasında olumsuz etkiler bırakabilir (Fantel, 1996; Stadtman, 2002). Küçük boyutlu olması sebebiyle hücre zarlarından kolayca geçebilirler (Jensen, 2003).

Günlük yaşamda çevreden hem doğal (radon ve kozmik ışımaya), hem de yapay kaynaklardan radyasyona maruz kalmaktayız. Düşük dalga boylu elektromanyetik radyasyon (örneğin; gamma ışınları), bedendeki su moleküllerini bölerek OH radikalini oluşturmaktadır. Bu korkunç düzeyde reaktif radikal bir kez ortaya çıktığında ortamdaki her şeye saldırmaktadır. Ömrü kısa olmasına rağmen ortamdaki zincirleme tepkimelerinin tetiklenmesine neden olur. İnsan bedeni diğer bir serbest radikal olan süper oksidi oluşturur. Bazı süper oksitler “kimya kazaları” denilen birçok molekülün tepkimeye girmesiyle oluşur. Örneğin oksijenli solunum sırasında mitokondriyal tepkimeler sonucu süper oksitler oluşabilir ve bu oluşumlar kaçınılmazdır. Bazı süper oksitler ise aktifleşmiş fagositler tarafından kronik iltihaplanmalar sırasında vücudun koruma mekanizması sonucu oluşabilirler (Halliwell, 1994).

En önemli serbest oksijen radikalleri 1. HO (Hidroksil Radikali) 2. Süper oksit radikali (O_2^-), 3. Hidrojen Peroksit (H_2O_2) 4. Singlet Oksijen ($O_2^{\uparrow\downarrow}$) radikali olarak gösterilebilir (Ercan, 2008).

Serbest radikaller (RNS/ROS) ile antioksidan sistemleri arasındaki dengesizlik oluşabilir. Serbest radikaller oldukça reaktif davranırlar başta lipidler, proteinler ve nükleik asitler olmak üzere üç önemli biyolojik molekülde hasar oluşturabilirler (Droge, 2002).

Serbest radikaller canlılarda endojen ve eksojen kaynaktan da üretilebilir. Bu serbest radikallerin birçok zararının yanı sıra yararları da bulunmaktadır. Düşük yoğunluktaki serbest radikaller vücuttaki enfeksiyonlara karşı savunma, kanser hücrelerinin yok edilmesi, organizmaya yabancı kimyasal yapıların uzaklaştırılmasını sağlarlar. Bunlara ek olarak intrasellüler depolardan kalsiyum salınımı ve büyüme faktörü sinyallerinin aktivasyonu gibi hücrel sinyallerin aktif hale geçişinde rol almaktadır. Serbest radikaller endojen kaynaklı durumlarda canlının metabolik olayları; immün sistem hücrelerinin patojenlere karşı savunması sırasında, mitokondriyal faaliyetler, zihinsel stres vücut yorgunluğu gibi durumlarda üretilebilir. Eksojen kaynaklı serbest radikallere ise UV ışınları, mikrodalga ışınları, gamma ışınları, volkanik faaliyetler, orman yangınları, yanlış pişirmede organik maddelerin yakılması, hava kirletici maddeler ve kimyasal temizlik

ürünleri, tutkal, boya, sigara ve egzoz dumanı, böcek ilaçları örnek verilebilir (Karabulut ve Gülay, 2016).

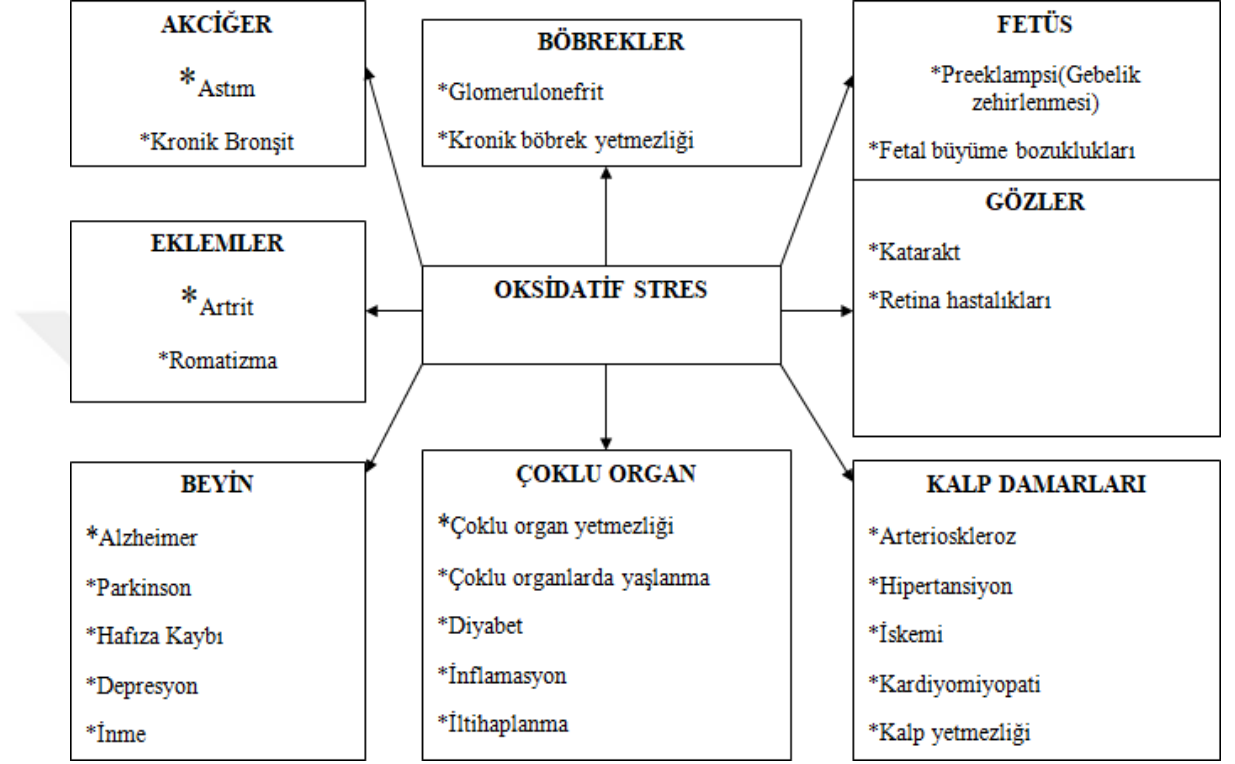
2.3.2. Antioksidanlar ve Etki Mekanizması

Antioksidanlar, hücrelere zarar veren oksidasyon reaksiyonlarından ve serbest radikal ara ürünlerinden kaynaklanan hasarları geciktirici ya da bu reaksiyon sistemlerini inhibe ederek toksik olmayan ürünlere çevirici özellik gösteren maddelerdir (Mandal, vd., 2009; Santos-Sánchez, vd., 2016). Serbest radikallerin zararlarını uzaklaştırılmasında rol oynayan maddeler olması bakımından önemli görev üstlenen antioksidanlar, organizmada dengenin oluşmasını sağlarlar (Gutteridge, 1995; Evelson, vd.,1997).

Canlı organizmasında serbest radikallerin oluşumu ve antioksidanlarca uzaklaştırılması sırasında bir denge meydana gelmektedir. Buna “oksidatif denge” adı verilmektedir. Bu denge bozulmadığı sürece canlı, serbest radikallerin oluşturduğu olumsuzluklardan hasarsız çıkmaktadır. Serbest radikal düzeyinin artışı ve antioksidan maddelerin azalması sonucu, denge bozularak serbest radikaller lehine döner ve oksidatif stres durumu oluşur (Hermes-Lima ve Zentero-Savin, 2002; Serafini ve Del Rio, 2004).

İnsanlarda çeşitli hastalıkların oluşumunda serbest radikallerin oluşturduğu oksidatif stres rol oynamaktadır. Bu hastalıkların görüldüğü insanların doğal antioksidan savunmalarında kusur olduğu tespit edilmiştir. Birçok araştırmacı antioksidan ve oksidatif stres arasındaki dengesizlikten dolayı oluşan hastalıkların doğal antioksidan tedavileri ile düzeltililebilir olduğunu belirtmişlerdir. Böylece hastalığı önlemek veya ilerlemesini geciktirmek mümkün olabilir. Potansiyel antioksidan tedaviler arasında doğal antioksidan enzimler, vitaminler ve sentetik madde aktiviteleri sayılabilir. Antioksidan tedavinin faydalı olacağı hastalıklar reperfüzyon hasarı, iltihabi durumlar sayılabilir. Antioksidanlarla kronik engelleyici tedavi örneği damar sertliği, karsinogen ve diyabetik vasküler hastalıklar olarak ayrılabilir (Maxwell, vd.,1997).

Canlı organizmasında oksidatif stres sürecinde; otoimmün bozukluklar, kanser romatoid artrit, katarakt, kardiyovasküler hastalıklar, yaşlanma, nörodejeneratif hastalıklar gibi kronik ve dejeneratif hastalıkların oluşumuna neden olur (Şekil 2).



Şekil 2. İnsanlarda oksidatif stresle ortaya çıkabilen hastalıklar

İnsan vücudu, doğal olarak ürettiği veya harici olarak gıdalar veya takviye ilaçlar yoluyla sağlanan antioksidanlar üretilip, oksidatif strese karşı koymak için bir takım mekanizmalar oluşturmaktadır (Pham-Huy, vd., 2008).

Antioksidanlar etkilerini iki şekilde göstermektedirler;

1. Başlıca reaktif türevleri uzaklaştırıcı etki,
 - a. Katalitik metal iyonlarını ortamdaki uzaklaştırıcı etki
 - b. Ortamdaki derişimini azaltıcı ya da oksijen uzaklaştırıcı etki
2. Oluşan serbest radikallerin etkisiz hale getirilmesi

a. Süpürücü etki (Scavenging etki): Reaktif oksijen türlerini etkileyerek onları tutma ya da daha reaktif molekül haline dönüştürme durumudur. Bu etki enzimatik antioksidanlara aittir.

b. Bastırıcı etki (Quencer etki): Reaktif oksijen türleri ile etkileşime girerek onlara bir elektron aktarımı gerçekleştirilmesiyle inaktif hale getiren ya da aktivitelerini azaltan etki şeklindedir. Vitaminler, trimetazidin ve flavonoidler bu etkiyi yapan antioksidan moleküllere örnektir.

c. Onarıcı etki (Repair etki): Protein, lipit ve DNA gibi biyolojik moleküllerin hasarını tamir eden antioksidan etki gösteren moleküllerdir. Örneğin DNA hasar tamir enzimleri ve metiyonin sülfoksit redüktaz molekülleri örnek verilebilir.

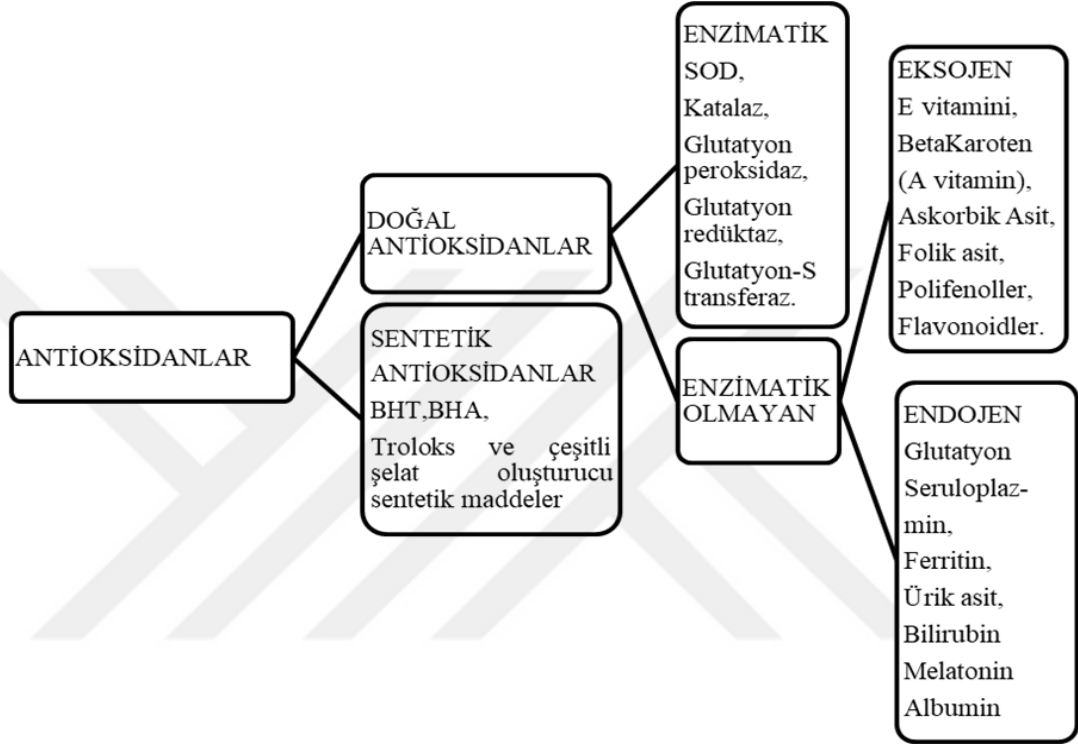
d. Zincir kırıcı etki (Chain breaking etki): Oluşan serbest radikalleri kendilerine bağlayıp zincirlerini kırarak işlevlerini engelleyici etkiyi ifade etmektedir. Hemoglobin, seruloplazmin ve mineraller bu şekilde etki göstermektedir (Vinson, vd., 1995; Özyurt, 2005; Pinchuk ve Lichtenberg, 2002).

2.3.3. Antioksidanların Sınıflandırılması

Antioksidanlar çeşitli şekillerde sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflandırma çeşitlerine örnek olarak endojen ve eksojen kaynaklı antioksidanlar (Karabulut ve Gülay, 2016) olarak sınıflandırıldığı gibi, enzim yapısında olan enzim olmayan antioksidanlar (Seven ve Candan, 1996) olarak da sınıflandırılmaktadır. Antioksidanlar ayrıca; doğal ve yapay antioksidanlar olarak ve kimyasal yapılarına göre sınıflandırma, etki mekanizmalarına göre de sınıflandırılabilir (Öztürk, 2012).

Doğal ve sentetik olarak başlıca iki gruba ayrılan antioksidan maddelerin en önemli kaynağı bitkilerdir. Bitkisel bazı gıdalardan alınan antioksidanlar genel olarak fitokimyasal

olarak adlandırılır. Antioksidan özelliğe sahip olan fitokimyasallarda polifenolik bileşikler bitkilerden gelen en önemli bileşenler olarak karşımıza çıkmaktadır (Kähkönen, vd., 1999; Dillard ve German, 2000; Heim, vd.,2002). Antioksidanlar aşağıdaki gibi sınıflandırılabilirler (Şekil 3) (Yavaşer, 2011; Öztürk, 2012; Karabulut ve Gülay, 2016).



Şekil 3. Antioksidanların sınıflandırılması

Bitkisel doğal antioksidan maddeler endojen metabolitler ile flavonoidler, karotenoid, glutasyon ve vitaminler içerir. Bu antioksidanlar bitkinin her bölümünde bulunabilirler. Bitkisel kaynaklı antioksidanlar peroksidleri parçalayıcı, enzimleri inhibitör olarak durdurucu ve oluşan serbest radikalleri bertaraf edici olarak kullanıldığı gibi enzimlerle sinerjik etki yaparak çalışması mümkündür (Larson, 1998).

Doğal antioksidanlar organizmada oluşan oksidasyonu bertaraf edebileceği gibi romatoid artrit, ateroskleroz, malarya, şeker hastalığı gibi hastalıklarda tedavi edici olarak kullanılabilir. Ayrıca antibakteriyel, antiviral, yaşlanma karşıtı, antiülser, antitümoral, antikarsinogenik, antitrombotik, antihipertansif, antimetastatik, antifungal

etkilerinin bulunduğu yapılan laboratuvar çalışmaları sonucunda ispatlanmıştır (Yılmaz, 2010).

Doğada birçok ürünün serbest radikallerin yıkıcı etkisine karşı geliştirdiği bir antioksidan özellik bulunmaktadır. Özellikle bitkisel ürünlerde antioksidan etki flavonoidler, kumarin, sinnamik asit türevleri gibi fenolik bileşik den kaynaklandığı tespit edilmiştir (Kolaç, vd., 2017). Doğal antioksidan bileşik olan Polifenoller ana grupları, flavonoid olmayan bileşikler, flavonoidler, fenolik asitler olarak ayrılmaktadır (Yavaşer, 2011).

Doğal antioksidanlar anti oksidatif, antimikrobiyal etkisi ve enzim inhibisyonuna sebep olmaları gibi etkilerden dolayı birçok konuda önem taşımaktadırlar (Häkkinen ve Törrönen, 2000). Doğal olarak bitkilerde yaprak, kök ve çiçek kısımlarında 5000'den fazla flavonoid bulunduğu tespit edilmiştir. Bu bileşiklerin antioksidan özellikleri yanı sıra anti kanser, antiinflamatuvar, antialerjik, antikarsinojenik ve mide koruyucu gibi özelliklerinin de olduğu araştırmacılar tarafından bildirilmektedir (Dykes ve Rooney, 2007).

Doğal antioksidanlar endojen (canlı metabolizmasınca sentezlenebilen) veya eksojen (dışarıdan diyetle alınan) yapılardır. Yaş ilerledikçe sentezlenen antioksidan azalmaktadır. Uzmanlar oluşan bu açığın kapatılması için bitkisel antioksidanların iyi bir alternatif olabileceğini belirtmektedirler (Taner, 2005).

Sentetik antioksidanlar, doğal antioksidanların yalnızca bir tipini (analog) meydana getirirler ve bu molekülü taklit edecek şekilde geliştirilebilirler. Örnek verilirse E vitaminin dört analogu bulunmaktadır (Yavaşer, 2011). Sentetik antioksidanlar, gıdalardaki lipid oksidasyonu önleyerek, koku oluşumunu tat bozulmalarını önleme veya geciktirme için kullanılabileceği gibi raf ömrünü uzatma gibi sorunları önlemek amacıyla kullanılmaktadır. Son yıllarda yapılan genotoksikolojik testler sonucunda bu sentetik antioksidanların kullanımı canlı organizması üzerinde kanserojen ve toksik etkiler yaparak çeşitli sağlık riskleri ortaya çıkardığı tespit edilmiştir. Bu çalışmalar ise sentetik antioksidanların,

gıdalarda kullanımı ve miktarı konusunda ciddi sınırlamalar getirilmesi sonucunu doğurmuştur (Haigh, 1986).

Günümüzde insanlar, kimyasal sentezle elde edilen bazı sentetik bileşiklerin neden olduğu olumsuz etkiler nedeniyle doğal kaynaklardan elde edilen bileşenleri tercih etmektedirler. Bundan dolayı tükettikleri gıdalarda bulunan bileşenlerin daha farkındadırlar. Bitkilerde bulunan polifenolik bileşenler ve karatenoidler gibi biyoaktif bileşenlerin faydaları yapılan çalışmalarla ortaya çıkarılmıştır. Temel olarak oksidatif stres oranını yavaşlatan yüksek antioksidan kapasiteleri ile kanser kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılması ve koruyucu etkileri ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, antioksidan bakımından zengin diyetler, fizyolojik antioksidan savunma sistemini güçlendirmek ve kronik hastalıkların insidansını azaltmak için umut verici bir yaklaşım gibi görünmektedir (Gil-Chavez, vd., 2013).

Son yıllarda tüketime hazır gıdaların çok sayıda olması, kentsel yaşam şartları, çevre kirliliği ve sentetik antioksidanların toksisitesi gibi sebeplerle doğal gıdalara ve doğal antioksidanlara olan ilgi iyice artmıştır. Yapılan son bilimsel çalışmalar, bitkilerdeki fenolik bileşikler ile antioksidan etkili maddelerin sağlıklı bir hayat üzerine etkisine odaklanmış durumdadır (Gürbüz, vd., 2005). Bu nedenlerden dolayı sentetik antioksidanlar yerine doğal antioksidanların kullanımına yönelik ilgi artmış buna bağlı olarak çalışmaların da bu yönde odaklanmasına neden olmuştur.

2.4. *P. terebinthus* L. subsp. *terebinthus* Türünün Genel Özellikleri

2.4.1. *P. terebinthus* L. subsp. *terebinthus* Türünün Taksonomisi

P. terebinthus (menengiç veya çitlembik olarak da bilinmektedir) Anacardiaceae familyasının üyesi olan ve Asya ile Akdeniz'e özgü olup Türkiye'nin güneyinde yetişen küçük boylu bir bitki türüdür. Geniş, gür ve yaprak döken, dallarının uzaması yavaş olan ve 25-30 fit yüksekliğe kadar uzayabilen, parlak yapraklı ve ağır bir reçine kokusu

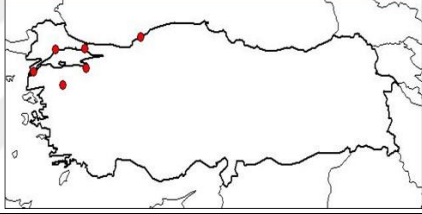
barındıran bir yapıya sahiptir. Mart ve nisan aylarında açan çiçekleri, kırmızı-mor renkli olup önceki yılın filizlerinden tomurcuklanır. Meyveleri, olgunlaştıkça kahverengine dönen küçük, küresel fıstıkçıklardır. Badem ağacına kıyasla aynı soğuk direncine sahip olsa da ilkbaharın geç haftalarında tomurcuklanır. Yuvarlak solucan ve toprak mantarlarına karşı güçlü ve dirençli olduğu için, *P. terebinthus*, *P. vera* (Antep fıstığı) bitkisine anaç olarak kullanılmaktadır. Türkiye’de bu türün, çam ormanlarının tepeliklerindeki kuru ve kayalık yamaçlarında, özellikle de Toros dağlarının rakımı 1600 metre olan kısımlarında yetiştiği gözlemlenmiştir (Davis, 1967).

Sistematik alanında *Pistacia* cinsi üzerine en güncel çalışmayı Al-Saghir ve Porter (2012) yapmıştır. Buna göre cins toplamda 13 takson içermekte, 10 türe ait 5 alt tür ve iki seksiyondan oluşmaktadır (Al-Saghir ve Porter, 2012). *Pistacia* aralarında en fazla bilimsel çalışma yapılan türleri sırasıyla *P. vera*, *P. terebinthus*, *P. atlantica*, *P. lentiscus* ve *P. khinjuk* gibi popüler türler içermektedir. Anacardiaceae familyasına ait ülkemizde doğal yetişen *Cotinus*, *Pistacia* ve *Rhus* adında üç cins vardır. Bu familya, Davis (1967)’de tanı anahtarlarına göre cinslerine ayırmıştır. Yaprakçıkları tam kenarlı, çiçeklerinde taç yaprak olmaması özellikleri ile *Pistacia* diğer cinslerden ayrılmaktadır.

Pistacia türlerinde meyve şekli ve büyüklüğü, yaprak ucu şekli, tepe yaprakçığının varlığı ya da yokluğu, yaprakçık çifti sayısı, yaprakçık şekli ve büyüklüğü, yaprak ana damar bağlantıları taksonomik sınıflandırmada kullanılan öncelikli karakterleri oluşturmaktadır (Kafkas ve Perl-Treves, 2002). Ülkemizde *Pistacia* cinsinin 6 türü yetişmektedir. Bu türlerin ve alt türlerinin morfolojik özelliklerine göre ayırım anahtarı (Yaltırık, 1967) yaparak; *Pistacia lentiscus*, *Pistacia atlantica*, *Pistacia eurycarpa*, *P. vera*, *Pistacia khinjuk*, *P. terebinthus* türleri olarak belirtmiştir.

Tablo 1

P. terebinthus L. subsp. *terebinthus*'un taksonomik bilgileri

Takson Hiyerarşisi		Takson Bilgileri	
Alem	: Plantae	Yapı	: Ağaç/kısa boylu
Alt alem	: Trachebionta	Çiçeklenme Dönemi	: Mart, Nisan, Mayıs
Şube	: Magnoliophyta	Habitat	: Kayalık yamaç, deniz seviyesine yakın maki, <i>Pinus brutia</i> ormanı
Sınıf	: Magnoliopsida	Yükseklik	: 300-500 m
Alt sınıf	: Rosidae	Fitocoğrafik elementi	: Akdeniz
Takım	: Spindales	Endemizm	: Endemik olmayan
Familiya	: <i>Anacardiaceae</i>	Dünyadaki yayılışı	: Kuzeybatı Afrika, Güney Avrupa
Cins	: <i>Pistacia</i>	Türkiye'de yayılış gösterdiği iller	: İstanbul, Balıkesir, Çanakkale, Bursa, Tekirdağ, Zonguldak
Tür	: <i>P. terebinthus</i> L.	Türkiye'de yayılış (harita)	: 
Kaynak	Davis 1965-1988; Yaltırık, 1967; Brummit ve Powell, 1992; Güner, 2000; IPNI, 2019; The Plant List, 2019; TÜBİVES, 2020; IUCN, 2020		

P. terebinthus L. subsp. *terebinthus* (Menengiç) çalımı 2-3 m'ye kadar ya da 6'm ye kadar boylanabilen, genellikle mazı içeren küçük ağaççıklardır. Yapraklar kışın dökülür, imparpinnat ve ya paripinnat olabilir. Yaprakçıklar üstü koyu yeşil altı daha soluk, terminal yaprakçıklar eğer varsa yanal yapraklardan daha geniş değildir. Yaprakçıklar (1-)2-4(-6)-çift ovat oblong veya oblong-lanseolat, 3-7(-8)×1-8(-4) cm ölçülerinde, obtuz, akut ya da akuminat, her zaman mukronat tüysüzdür. Meyveler panikulat, globoz ya da genişçe obovat, 5-6×4-6 mm'dir

P. terebinthus L. subsp. *terebinthus*, yaprak orta damarı kanatsız ve tüysüz olması terminalde tek yaprakçıklı olması ve terminal yaprakçığın diğerleri ile genellikle aynı boyutta olması bakımından farklılık gösterir. Ayrıca yan yaprakçıklar yumurtamsı-dikdörtgenimsi, küt uçludur (Şekil 4) (Yaltırık, 1967).



Şekil 4. *P. terebinthus* subsp. *terebinthus* ağacının genel görünümü

2.4.2. *P. terebinthus* L. subsp. *terebinthus*'un Gal Yapısı

Bitkilerde görülen “gal” yapısı; başka bir organizmanın parazitik aktivitesi sonucu oluşan, bitkinin dokularındaki anormal büyümedir (Redfern ve Shirley, 2002). Bitkiler üzerinde beslenen böcekler parazitik olmayan herbivorlardır. Sadece bitki kaynaklarını tüketmezler, aynı zamanda fizyolojik olarak bitkiyi uyarır ve bitki dokusundaki morfolojik değişikliklere neden olurlar. Hem gal başlatıcının uyarıcıları ve hem de bu uyarıcıların bitki ile reaksiyonları bitkilerdeki büyüme değişimlerin bir sonucu olarak kabul edilir (Tschardtke, 1989). *Baizongia pistaciae* (Linnaeus, 1767). türü gal oluşturan yaprak biti ilk kez Fahringer (1922) tarafından kayıt altına alınmıştır. *P. terebinthus* L. bitkisinin tomurcuk ucunda *B. pistaciae* muza benzeyen bir uzantı meydana getirmekte olduğu belirtilmektedir.

2.4.3. *P. terebinthus* L. subsp. *terebinthus* Türünün Tarihçesi ve Etnobotanik Kullanımı

Anacardiaceae familyası mensubu olan *Pistacia* L. cinsi için Türkiye büyük bir gen merkezi durumundadır (Kuru ve Özşabuncuoğlu, 1990; Onay, 1996). Ülkemiz Antep fıstığı ağacının anavatanı durumundadır ve Melengiçler (*P. terebinthus* L.) antepfıstığı anacı olarak değerlendirilebilmektedir. Yabani Antep fıstığı olarak isimlendirilen diğer *Pistacia* türleri ülkemizin birçok bölgesinde bulunmaktadır. Yabani Antep fıstığı anacı ağaçlar, ülkemiz çeşitli bölgelerinde yöresel isimler almakta olup; bunlar arasında melengiç, sakız, çitlembik, çedene, teftere, kızban, buttum, şengel ve çıtlak gibi isimler sayılabilir (Atlı, vd., 2001).

P. terebinthus L. ağacının meyveleri özel bir köy ekmeği çeşidinin mayalanmasında kullanılmaktadır. Tannik asit ve reçineli bileşikler bakımından zengindir ve aromatik ve tıbbi özellikleriyle antik zamanlardan beri bilinmektedir. Dünyanın çeşitli bölgelerinde bu ağacın çeşitli organları farklı amaçlarla kullanılmıştır. Türkiye'deki arkeolojik bulgular bu ağacın fıstıklarının milattan önce 7000 yılından beri beslenme için kullanıldığını gösteriyor. Genç filizleri ve meyveleri yenirken birkaç bin yıldır gübre olarak kullanılmıştır. Halk tıbbında, yapraklarının kaynatılmasıyla mide ilacı olarak kullanılmakla birlikte meyveleri de karın ağrısı, romatizma ve öksürük tedavisinde; uyarıcı, diüretik ve soğuk algınlığı ilacı olarak kullanılmıştır. Terebentin ağacı olarak da adlandırılan Terebinth (*P. terebinthus*), arkeolojik kazılarda yerleşim yerlerinde bulunması bu ağacın tarih öncesi zamanlarda da kullanıldığını göstermektedir. Bunun yanı sıra kutsal kitaplarda ve tarihi yazıtlarda isminin geçtiği görülmektedir (Baytop, 1984; Duke, 1989).

Aslan (2012), Adana Ceyhan Tatarlı Höyükte 2009-2010 yıllarında yapmış olduğu çalışmada, Helenistik dönem arkeolojik kazılardan elde edilen kalıntılardan *P. terebinthus* tohumlarına rastlamıştır.

Nesbitt (1996), 1978-1988 Yılları arasında Burdur, Kuruçay Höyük'te yapılan kazıda Kalkolitik Çağa ait olan 50 arkeobotanik örnekleri incelendiğinde, yabani

yiyecekler arasında *P. terebinthus* olduğunu kaydetmiştir. Neef (2003), Şanlıurfa Göbeklitepe'de 1997-2003 yılları arasındaki kazılarda Erken Neolitik devirde, çoğunlukla *Pistacia* ve Badem ağaçlarının kalıntılarına rastlamıştır. Bu bölgenin *Pistacia* ve Badem ağaçları hâkimiyetinde orman bozkır olduğuna işaret etmektedir.

Clark ve diğerleri (2013), yaptıkları çalışmada Mısır Firavunlarının mezarlarındaki gıda mumyalarında inceleme yapmışlardır. Etlere korunması amacıyla yapılan mumyalarda gerçekleştirdikleri araştırmada koruyucu madde olarak bir sığır kaburgasında *Pistacia* reçinesi kullanıldığı belirlemişlerdir. Bu reçinenin *P. lentiscus* veya *P. terebinthus*'a ait olma ihtimalinin çok yüksek olduğunu belirtmişlerdir.

Antik Yunanistan'da Miken uygarlığının yazdığı Linear B tabletlerinde terebentin ağacının ki-ta-no olarak yazılan bitki olduğuna dikkat çeken Jhon Chadwick (1976), bu bitkinin o dönemde de bilindiğine dikkat çekmektedir.

Pistacia genusu üyesi özellikle beş türün (*P. lentiscus*, *P. khinjuk*, *P. terebinthus*, *P. Atlantica* ve *P. vera*) farklı kısımları geleneksel tıpta tonik, afrodisyak, antiseptik, antihipertansif ve diş, gastrointestinal, karaciğer, idrar yolu ve solunum yolu bozukluklarının yönetimi gibi çeşitli amaçlarla kullanılmıştır (Bozorgi, vd., 2013).

Pistacia cinsine ait türlerin kabuk, gövde ve yaprak gibi farklı kısımları değişik tıbbi uygulamalarda halk ilacı olarak başta Hindistan, Çin ve İran olmak üzere birçok ülkede kullanılmaktadır. Bu tıbbi uygulamalar arasında antimikrobiyal, antioksidan, antidiyabetik, analjezik, antiseptik, antihelmintik, antihipertansif, antidiyabetik, afrodisyak, balgam söktürücü ve kan temizleyici olma gibi kullanım alanları sayılabilir (Taştekin, vd., 2014; Piras, vd., 2017). *Pistacia* türlerinden elde edilen reçine geleneksel olarak çiğneme sakızı olarak kullanılmaktadır. *Pistacia lentiscus*'dan elde edilen sakız (mastik), 3000 yıldan beri Yunanlılar tarafından yemeklerde, kozmetik ve mide hastalıklarında kullanılmaktadır (Shmueli, vd., 2016).

Tuzlacı (2006), yaptığı çalışmada *P. terebinthus* L. subsp. *terebinthus* ağacının Türkiye’de geleneksel olarak halk arasında, yapraklarının taze veya kaynatılarak zeytinyağı ile karıştırılıp kansere ilaç yapıldığını belirtmiştir. Meyveleri ise Anadolu’da kavrulup sonra öğütülerek kahve şeklinde içilmektedir (Baytop, 1994). Son yıllarda sabunuda ticari ürün olarak satılmaktadır.

Karadağ (2007), yaptığı çalışmada *P. terebinthus* L.’nin Bursa’da yapılan kumaşların iplik boyamasında, Anadolu’da ipeğin ve Yörüklerin Toroslar’da dokuduğu kilim ve halıların sarı renge boyanmasında kullanıldığını belirtmiştir.

Bu uygulamalar yanı sıra bitkinin çeşitli bölümlerinden hem uçucu yağ hem de sabit yağ eldesi bu türe ayrı bir önem kazandırmaktadır. Bu özelliklerinden dolayı başta ilaç, parfümeri ve kozmetik gibi sektörlerde katkı sağlayacak ve araştırmaya değer bir bitki türü olarak görülmektedir (Gülsoy, vd., 2013).

2.4.4. *P. terebinthus* L. subsp. *terebinthus* Türünün Biyolojik Aktivite Özellikleri

Bitkilerin biyolojik aktiviteleri incelenirken kimyasal yapılarının bilinmesi biyolojik aktiviteler için önem arz etmektedir. *P. terebinthus* meyveleri önemli bir fitokimyasal kaynağı olup; doymamış yağ asitleri, tokoferoller, polifenoller ve karotenoidler bakımından zengin %40 oranında yağ içermektedir (Durmaz ve Gökmen, 2011). *P. terebinthus*’un bitki kısımlarında izole edilen kimyasal bileşikler; Meyve ve yapraklarda; α -pinen, reçine; olgunlaşmamış yaprak ve meyvelerinde Limonene, Terpinen-4-ol ve α -ocimene tespit edilmiştir. Gemacrene-D çiçeklerde, reçinede; Masticadienolic asit, Moralic asit, Oleanolik asit, Tirucalol, Dammaradienone, α -Amyrin, Lupeol bulunmaktadır. Meyvede ise Hydroxyhypolaetin ve 3-Methyleter bulunmaktadır (Larza, vd.,2002).

Özcan (2004), *P. terebinthus* meyvelerinin mineral içeriğini ICP-AES ile tespit etmiş ve mineral konsantrasyonunu: K, Mg ve Zn içerikleri daha az Na ve P içeriklerinin

ise daha yüksek olarak bildirmiştir. Ayrıca meyvelerin K, P, Ca ve Fe konsantrasyonları da muz ve zeytin gibi bazı meyvelere göre yüksek bulunmuştur. Özcan (2004)'a göre; çitlembik yağı oleik ve linoleik asitin yüksek bir içeriğine sahiptir ve bu nedenle beslenme için sağlıklı bir kompozisyondur. Bu bulgular, bu bitkiden elde edilen meyvelerin diyet için faydalı olabileceğini, dolayısıyla yüksek protein ve yağ içeriği, hoş kokusu ve tadı ile gıda endüstrisinde kullanılabilmesini ortaya koymuştur.

P. terebinthus'un yaprağından elde edilen ekstraktın, BHA ve askorbik asitten yaklaşık 12 kat daha yüksek antioksidan kapasiteye sahip olduğu tespit edilmiştir (Kavak, vd., 2010).

Orhan, vd. (2012), yaptıkları çalışmada *P. terebinthus* meyvelerinin, EDTA'ya kıyasla fark edilir metal şelasyon özellikleri ile standartlara benzer yüksek radikal süpürme aktivitesi gösterdiğini ve meyvelerin antioksidan aktivitesinin kavurma işlemi ile artırılabilir olduğunu belirtmişlerdir.

Türkoğlu, vd. (2017), ekstraktların antioksidan ve antiradikal aktivitelerini belirlemek için toplam antioksidan aktivite, DPPH, FRAP testi ve metal şelatlama aktivitelerini inceledikleri çalışmalarında; *P. terebinthus* türünün yaprak, çiçek ve meyve ekstratlarının daha yüksek temizleme aktivitesine sahip olduğunu ve en yüksek DPPH aktivitesinin ise *P. terebinthus*'un çiçek ve yaprak kısımlarının etanol ekstratlarında bulunduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca ekstraktlarda toplam fenolik bileşikler pirokatekol ve kuersetin miktarı olarak belirlenmiştir.

Topçu, vd. (2007), *P. terebinthus* L. subsp. *terebinthus* meyvelerinin metanol ve aseton ekstraktlarının doğal antioksidan kaynağı olarak kullanılabilmesini ve özellikle kuersetin ve α tokoferol gibi fenolik ve flavonoidler bileşenlerinin içerdiklerini tespit etmişlerdir (Topçu, vd., 2007).

Larza, vd. (2002), *P. terebinthus* gal yapısından elde ettikleri triterpenleri, farelerin akut ve kronik inflamasyonun farklı in vivo modellerinde kullanarak anti inflamatuvar

aktivite gösterdiğini tespit etmişlerdir. *P. terebinthus* galinden izole edilen üç triterpen olan; mastikadienonik asit, mastikadienolik asit ve morolik asit 12 tekrarlı uygulamalar yaparak fare kulak iltihabı üzerine kronik ve akut eflamasyona karşı etkili olduğu kanıtlamıştır.

Kaçar (2008), *P. terebinthus*'un da aralarında olduğu 42 bitkinin etanol ekstraktlarının disk difüzyon yöntemiyle antibakteriyel aktivitesini araştırdığı çalışmada; *P. terebinthus*'un antibakteriyel aktiviteye sahip en umut verici bitkilerden biri olduğunu tespit etmiştir. Yaptığı çalışmada test mikroorganizmalarından *Bacillus subtilis*'e karşı zon çapının 8.37 olduğunu ortaya koyarken *Escherichia coli*'de herhangi zon çapının oluşmadığını, *Enterococcus faecium*'da ise 7.75 mm zon çapı oluştuğunu belirtmiştir.

Kordalı, vd. (2002), *P. terebinthus*'un yaprak ekstraktlarının *Phythium ultimum*, *Rhizoctania solani* ve *Fusarium sambacum* küf türleri üzerinde antifungal aktivitesini araştırdığı çalışmada, *P. ultimum* ve *R. solani*'nin büyümesinin önemli ölçüde inhibe edildiğini, *F. sambacum*'a karşı ise herhangi bir aktivite göstermediğini bildirmiştir.

Sinaplı (2010), yaptığı çalışmada; *E. coli* ATCC 3509, *Micrococcus luteus*, *Streptococcus mutans* RSKK 676, *Pseudomonas aeruginosa* RSKK 96108, *Klebsiella pneumoniae* ACTT 27736, *Listeria monocytogenes* ATCC 7644, *Staphylococcus aureus* ATCC 2913 ve *Trichophyton rubrum* RSKK468 küfü kullanılarak disk difüzyon yöntemi ile antimikrobiyal etkisi test etmiştir. Çalışılan test mikroorganizmalarından sadece *M. luteus* (13 mm) ve *P. aeruginosa* (10 mm)'ya karşı zon oluşturduğu belirlenmiştir.

Diğer bir çalışmada; Bizerte (Tunus) ve Baunei'de (İtalya) toplanan *P. terebinthus*'un yapraklarından elde edilen uçucu yağların antifungal aktiviteleri incelenmiştir. *Cryptococcus neoformans* ve dermatofit strainlerinin çoğu, *Candida* strainleri, özellikle *T. rubrum*, *Microsporum canis* ve *Epidermophyton floccosum* ile karşılaştırıldığında Tunus yağına daha fazla duyarlılık göstermiştir. MİK ve MLK değerleri

(0.16-0.32) µL/mL aralığındadır. Elde edilen sonuçlar, Tunus'tan elde edilen yağın dermatofitoz tedavisinde kullanılmasını desteklemektedir (Piras, vd., 2017).

P. terebinthus meyvesinin etanol ekstraktının *Streptococcus agalactia* ATCC 7077, *S. aureus* (Cowan I straini), *S. enteritidis* ATCC 13076, *S. gallinarum* ATCC 9184, *E. coli* ATCC 25922, *K. pneumoniae* ATCC 13883 ve *P. aeruginosa* ATCC 9027 bakteri strainlerine karşı antibakteriyel aktivitesinin disk difüzyon ve dilüsyon teknikleri ile araştırıldığı bir çalışmada ise *S. gallinarum*'a karşı 10 mm, *S. aureus*'a karşı 10 mm ve *S. enteritidis*'e karşı 8 mm inhibisyon zonu ölçülürken diğer bakterilere karşı herhangi bir inhibisyon zonu ölçülemedi. Ayrıca *S. gallinarum* ve *S. aureus*'a karşı elde edilen 2 mg/mL MİK değerine karşı diğer bakterilerde herhangi bir inhibisyon oluşmadığı da bildirilmiştir (Keleş, vd., 2001).

Pulaj, vd. (2019), *P. terebinthus* türüne ait esansiyel yağların kimyasal bileşimini inceleyerek antibakteriyel etkinliğini test ettiklerinde araştırmalarında üç farklı *S. aureus* strainine (NRS385, LAC ve UAMS-1) karşı antagonistik etkinin çok yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Ereçevit ve Kırbağ (2017), *P. terebinthus* L. *palaestina* türünde yaptıkları çalışmada, test mikroorganizması olarak *S. aureus* COWAN 1, *C. glabrata* ATCC 6922, *C. albicans* FMC 17, *E. coli* ATCC 25922, *C. tropicalis* ATCC 13803, *K. pneumoniae* FMC 5, *B. megaterium* DSM 32, *Trichophyton* sp. ve *Epidermophyton* sp. türlerini kullanmışlardır. Elde edilen sonuçlara göre, *P. terebinthus palaestina* bitkisinin testte kullanılan tüm mikroorganizmaların büyümelerini farklı oranlarda inhibe ettiği ortaya konmuştur. Maksimum aktivite *C. tropicalis* (24mm)'e gösterirken *K. pneumoniae* FMC 5, *B. megaterium* DSM 32, *S. aureus* COWAN 1, *E. coli* ATCC 25922, *C. albicans* ve *C. glabrata* (22-10 mm) arasında değişen oranlarda zon çapı oluşturduğunu belirtmişlerdir.

Durak ve Uçak (2015) yaptıkları çalışmada, *P. terebinthus* L. meyvesinin yağ asidi bileşimi, antimikrobiyal, antioksidan aktivite ve toplam fenolik içeriklerinin ölçümünü yapmışlardır. *P. terebinthus* metanol ve aseton ekstraktları, gram pozitif (*S. aureus* ATCC

25923 ve *L. monocytogenes* ATCC 19118) ve gram negatif bakteriler (*E. coli* O157:H7 ATCC 33150 ve *S. enterica* subsp. *enterica* serovar *typhimurium* ATCC 14028) karşı test edilmiş ve en duyarlı bakterinin *S. typhimurium*, en dirençli bakterinin ise *E. coli* O157:H7 olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada ayrıca Anti radikal aktivite, DPPH yöntemi ile yapılmıştır. Sonuç olarak bu çalışma ile terebinth meyvelerinin güçlü biyoaktif ve antimikrobiyal özelliklerinin olduğu doğrulanmıştır.

Bahçecioğlu, vd. (2015), *P. terebinthus* meyvelerinden elde edilen kahvenin test sıçanlarındaki karaciğer hasarı üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. *P. terebinthus*'un doymamış yağ asitleri, tokoferoller, polifenoller ve karatenoidler içerdiğini belirterek antienflamatuar ve potansiyel antioksidan aktivitesinin olduğuna dikkat çekmişlerdir. Sonuç olarak test hayvanlarında *P. terebinthus* kahvesinin tiyoasetamid (TAA) kaynaklı karaciğer hasarına karşı yararlı etkiler sağladığı tespit edilmiştir.

Benhammou, vd. (2008), *P. lentiscus* L. ve *P. atlantica* Desf.'in bitkilerinin antimikrobiyal ve antioksidan özelliklerini araştırmışlar ve güçlü antifungal ve zayıf bir antibakteriyel aktivite ile antioksidan kapasite olarakta süper oksit anyonlarını azaltıcı etki gösterdiklerini bildirmişlerdir.

Duru, vd. (2003), *Pistacia* cinsine ait üç türün *P. vera*, *P. terebinthus*, *P. lentiscus* yaprak esansiyel yağları ve *P. lentiscus* reçinesi kullanılarak üç tarımsal patojene (*P. ultimum*, *R. solani* ve *F. sambucinum*) karşı etkileri incelenmiştir Yağlar, inhibisyon etkisini yalnızca *R. solani*'nin büyümesinde göstermiş ve genel olarak inhibisyon yüzdeleri düşük (%40'dan az) olduğu görülmüştür. İstatistiksel olarak yağlardan hiç biri *P. ultimum* ve *F. sambucinum*'a karşı antifungal etkinlik göstermese de yağların tamamı *F. sambucinum*'a karşı pro-fungal etkinlik göstermiştir. *P. lencitus* reçine örneği *F. sambucinum*'un büyümesini gözle görülür ölçüde artırdığı tespit edilmiştir.

P. terebinthus bitkisinin *Slavum aff. mortvilkoii* afidi tarafından uyarılarak oluşan gallerinin aseton, etanol, petrol eteri ve su ekstraktlarının antimikrobiyal ve antioksidan etkilerinin incelendiği araştırmada; en duyarlı mikroorganizma *S. aureus* olurken, *S. pyogenes* ve *C. albicans*'a karşı düşük aktivite bildirilmiştir. Antioksidan aktivitelerinin ise

yüksek olduğu belirlenmiş olup, fenolik içerik korelasyonunu destekleyen bulgulara ulaşılmıştır (Algan, 2019).

P. terebinthus özütlerinin yemlere eklenmesiyle gökkuşuğu balığı olarak da adlandırılan *Oncorhynchus mykiss*'de büyüme performansı, hematolojik parametrelerin durumu, spesifik olmayan bağışıklık parametreleri, antioksidan enzim aktivitesi ve sindirim aktivitesindeki değişikliklere bakılmıştır. Yapılan çalışmada diyetle eklenen menengiç ile birlikte balıklarda büyüme performansı parametreleri, spesifik olmayan bağışıklık tepkileri, antioksidan enzim aktiviteleri ve enzim salgılanmasının arttığı tespit edilmiştir. Bu sonuçlardan dolayı *P. terebinthus* özütlerinin *O. mykiss* diyetine eklenmesinin faydalı olduğunu gösterilmiştir (Mohamed, 2019).

Altunova (2016), *P. terebinthus* meyve özütlerini, Vankomisine dirençli *Enterococcus* (VRE)'ye ve Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA)'a karşı antibakteriyel etkinliğini test etmiştir. Bu amaçla hazırlanan olgun ve ham Menengiçler sırasıyla hekzan, etanol ve su ekstraktları, maserasyon ve basınçlı solvent ekstraksiyonu (BSE) yöntemleri ile ekstrakte edilmişlerdir. 14 adet klinik MRSA strainlerine karşı elde edilen ham Menengiç hekzan özütü 8-16 mm, etanol özütü 11-18 ve su özütü 10-35 mm inhibisyon zonu oluşturmuştur. Beş adet klinik VRE strainlerine karşı ise, ham Menengiç hekzan özütü, 11-14 mm inhibisyon zonu oluşturduğu tespit edilmiştir. Ham ve olgun özütlerin antibakteriyel etkinliği karşılaştırıldığında ham Menengiç ekstraktlarının daha fazla antagonistik etki gösterdikleri ortaya konmuştur.

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Bitki Örneklerinin Toplanması ve Teşhisi

Materyal olarak Balıkesir ilinden toplanmış *P. terebinthus* L. subsp. *terebinthus* bitkisinin yaprakları kullanılmıştır. Toplanan bitki örnekleri Türkiye Florası'ndan (Boissier, 1869, Davis, 1965-1988; Yaltrık, 1967) ve diğer kaynaklardan (Zohary, 1952; Mill ve Tan, 1988; Brummit ve Powell, 1992; Güner, vd., 2000; IPNI, 2019; The Plant List, 2019; TÜBİTES, 2020; IUCN, 2020) yararlanılarak Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü Öğretim Üyesi Doç. Dr. Ersin KARABACAK tarafından teşhis edilmiştir. Bitkilerin örnekleri Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Herbaryumunda saklanmaktadır. Çalışma örnekleri ilgili bilgiler Tablo 2'de sunulmaktadır.

Tablo 2

Çalışmada kullanılan bitki örnekleri

Tür	Toplandığı alan	Toplayıcı
<i>P. terebinthus</i> L. subsp. <i>terebinthus</i>	Balıkesir Altınoluk Köyü 39°57'42.68"K26°74'94.75	E. Karabacak

3.2. Yöntem

3.2.1. Ekstraktların Elde Edilmesi

Bitki materyalleri oda sıcaklığında yapılan kurutmanın ardından aseptik şartlarda mekanik parçalayıcı yardımıyla toz haline getirilmiştir. 15 g olarak tartılan bitki materyali 150 mL'lik etanol, aseton, metanol ve etil asetat (%96) çözümleri içinde Soksilet cihazında 12 saat süre ile ekstraksiyona tabi tutulmuşlardır.

İşlemler bittikten sonra, evaporatör (Spektral, Heidolph, Laborota 4001) ile çözümleri uçurulup elde edilen ham ekstraktlar buzdolabında (0-4 °C) deney basamağına kadar saklanmıştır. Deneyler için dimetil sülfoksit (DMSO)'da çözülerek farklı konsantrasyonlarda hazır edilen ekstraktlar, membran filtre (0,2 µm) ile steril edilmiş ve çalışılmaya hazır hale getirilmişlerdir (Kaur, vd., 2002; Baubaker, vd., 2010).

3.2.2. Kullanılan Mikroorganizma Kültürleri Ortamları

Antimikrobiyal ve antibiyofilm aktivite çalışmalarında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Temel ve Endüstriyel Mikrobiyoloji Laboratuvarı Kültür Koleksiyonu'ndan temin edilmiş olan *Escherichia coli* NRRL B-3704, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Proteus vulgaris* ATCC 13315, *Staphylococcus haemolyticus* ATCC 43252, *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606 bakterileri ile *Candida albicans* ATCC 10231 maya kültürü olmak üzere toplam 8 adet mikroorganizma kullanılmıştır.

3.3. Antimikrobiyal Etkilerin Belirlenmesi

Ekstraktların antimikrobiyal aktivitesi; disk difüzyon, broth mikrodilüsyon, Zamana Bağlı Kinetik Öldürme Testi ve Fraksiyonel inhibisyon katsayısı (FİK) metotları kullanılarak tespit edilmiştir.

3.3.1. Disk Difüzyon Metodu

Çalışmada kullanılan bitki ekstraktlarının antimikrobiyal aktivitesinin belirlenmesinde disk difüzyon metodu kullanılmıştır. Yöntem gereğince kağıt diskler 6 mm çapında hazırlanmış ve ekstreden 50 µL emdirilmiştir. Besiyeri olarak çalışmada maya ve bakterilerin antimikrobiyal aktivitesinin belirlenmesinde Mueller Hinton Agar (MHA)

kullanılmıştır. Mikroorganizmaların canlandırılmasında Maya kültürü için Malt Extract Broth (MEB) ve bakteri için Brain Heart Infusion Broth (BHI) besiyerleri kullanılmıştır. Stok kültürlerden alınan bakteri strainleri 4-5 mL olan broth besiyerinde ayrı ayrı süspansiyon edilmiş ve etüvde 2-5 saat inkübasyon edilmiştir. İnkübasyon sonrasında McFarland standart tüpüne bakteri steril serum fizyolojik ile ayar yapıldıktan sonra ekim gerçekleştirilmiştir. Steril eküvyon bakteri süspansiyonuna daldırılarak karıştırılmış ve plağa sık aralıklarla eküvyon taranarak 3 farklı yönde inokulasyon yapılmıştır. Maya straini 24 saatlik broth besiyerindeki kültürü ile %1 miktarında aşılansak iyice çalkalandıktan sonra steril pipetlerde MHA bulunan steril petri kaplarına 15'er mL şeklinde dağıtılmış ve petri kutusu içinde besiyerinin homojen dağılması sağlanmıştır. 5-15 dk süre ile bütün petri plakları oda ısısında kurutulmuştur. Petrilerin içerisine aseptik olarak ekstre emdirilmiş diskler süre sonunda yerleştirilmiştir. İnokule edilen plaklardaki bakteriler 37±0.1 °C'de 24 s, maya kültürü ise 27±0.1 °C'de 24 s inkübe edilmiştir. Süre sonunda disklerin çevresinde oluşan inhibisyon zonlarının çapları ölçülmüştür. Buna ilaveten, negatif kontrol olarak sadece çözünen emdirilmiş diskler, pozitif kontrol için ise standart antibiyotik diskleri [Penisilin (P10), Nistatin (NYS 100), Streptomisin (S10), Bioanalyse, Türkiye] kullanılmıştır (CLSI, 2006).

3.3.2. Broth Mikrodilüsyon Yöntemi

Bitki örneklerinden elde edilen ekstraktların çalışmada kullanılan test bakterilerine karşı minimum inhibisyon konsantrasyon (MİK) değerleri broth mikrodilüsyon metoduna göre tespit edilmiştir (Wikler, 2006). Ekstraktın seri dilüsyonları düz tabanlı 96 kuyulu steril hücre kültürü mikropalakaları kullanılarak gerçekleştirilmiş olup, test besiyeri olarak Mueller Hinton Broth (MHB) kullanılmıştır. Her test bakterisi için $5 * 10^5$ CFU/mL konsantrasyonda bakteri ve maya süspansiyonları hazırlanmıştır. İlk sırada sadece besiyeri, ikinci sırada besiyeri+bakteri, üçüncü sırada besiyeri+bakteri+çözgen olmak üzere diğer sıralarda elde edilen ekstraktların final konsantrasyonlarını (20, 15, 10, 5, 2.5, 1.25 mg/mL) içeren besiyeri+bakteri süspansiyonları kuyucuklara eklenmiştir. Mikropalak kuyucuklara 50 µL ekstrakt, 50 µL MHB, 50 µL bakteri ve maya kültürü konmuştur.

Bakteri kültürleri 37 ± 0.1 'de, 24 s, *C. albicans* ise 30 ± 0.1 de 24 s inkübe edilmiş ve bulanıklığın olmadığı ilk kuyu MİK olarak belirlenmiştir. Ölçümler üç tekrarlı olarak yapılmıştır. MİK ölçümleri Mikroplaka Okuyucu cihazında 550 nm dalga boyunda gerçekleştirilmiştir.

MİK değerleri saptandıktan sonra farklı derişimlerde ekstrakt içeren kuyulardan örnek alınarak bir seri sulandırma yapılmış (10-kat) ve bu sulandırma- lardan sonra MHA besiyerlerine damla plak yöntemiyle 10 µL inokülasyon yapılmıştır. Bakteri kültürleri 37 ± 0.1 °C'de, maya kültürü ise 30 ± 0.1 °C'de 24 s inkübasyona tabi tutulmuştur. İnoküle edilen petrilere daha sonrasında koloni sayımı yapılmış ve bakteriyel koloni sayıları hesaplanarak ve pozitif kontrol örneklerinin sayım sonuçları ile kıyaslanarak logaritmik yüzde azalmalar saptanmıştır. Gözle görünür üremenin olmadığı bu kuyucuklarda Log-3 (% 99.9) azalma saptanan derişim değerleri, “minimum bakterisidal derişim değeri (MBK)” olarak belirlenmiştir. Maya kültürü içinde “Minimum Fungisidal Konsantrasyon” (MFK) kabul edilmiştir.

3.3.3. Zamana Bağlı Kinetik Öldürme Testi (Time Killer)

Elde edilen bitki ekstraktlarının test mikroorganizmalarına karşı etkisi zamana bağlı öldürme testi ile test edilmiştir. Test mikroorganizmaları MHB besiyerinde inkübe edilirken 2, 4, 6 ve 24 saat aralıklarla tüplerdeki numunelerden seyreltmeler yapılarak MHA besiyerine ekimler yapılmıştır. Koloni sayımı inkübasyon süresi sonunda sayılmış ve koloniler kob/mL olarak tespit edilmiştir. Bakterisidal etkinin zaman ve konsantrasyona bağlı değişimi, \log_{10} değeri olarak alınmış ve bu değişimin incelenmesi sağlamıştır. Bakterilerin sayılarındaki $3\text{-}\log_{10}$ oranında azalması bakterisidal etki olarak değerlendirmeye alınmıştır (Isenberg ,2004).

3.3.4. Fraksiyonel İnhibisyon Katsayısı (FİK) Yöntemi

Bitki ekstraktlarının bakteriler üzerine etkisinin değerlendirilmesi için FİK indeksi kullanılmıştır. Antimikrobiyal ilaç kombinasyonu ve bitki ekstraktlarının etkileşiminin ortaya çıkarılması amacıyla “Dama Tahtası (Checkerboard)” metodu kullanılmıştır. Bitki ekstraktları ve kullanılacak olan polimiksin ve ampisilin antibiyotiklerinin MİK değerleri belirlenerek çift katlı seri dilüsyonları hazırlanmış ve metoda uygun şekilde MİK değerleri ölçülmüştür. Bu ölçümlere bağlı kalınarak alınan FİK (Σ FİK) toplamı hesaplanmasında (a) bitki ekstrakt örneği ve geleneksel antimikrobiyal numune örneği (b) temsil edilerek FİK değeri hesaplanmıştır (Van Vuuren ve Viliojen, 2011).

FİK A=B’ nin olması durumunda A’nın sayısal MİK değeri / A’nın tek başına sayısal MİK değeri.

FİK B=A’nın olması durumunda B’nin MİK sayısal değeri / Tek başına B’nin sayısal MİK değeri.

$$\Sigma \text{FİK indeksi} = \text{FİK A} + \text{FİK B}$$

Kombinasyonların etkinlik durumu Σ FİK 0,5 olduğunda sinerji, $0,5 < \Sigma \text{FİK} > 1$ olursa kısmi sinerji, $\Sigma \text{FİK} = 1$ ise aditif, $1 < \Sigma \text{FİK} > 4$ olması durumunda etkisiz olma, $\Sigma \text{FİK} \geq 4$ olma durumunda ise antagonistik olarak değerlendirilmiştir (Isenberg, 2004).

3.4. Antibiyofilm Kapasitenin Belirlenmesi

Bitki örneklerinden elde edilen ekstraktların MİK ve MİK altı konsantrasyonlarda test mikroorganizmalarının biyofilm oluşturma yetenekleri üzerindeki inhibisyon etkisi mikropılaka biyofilm metodu (Merritt, vd., 2011) ile tespit edilmiştir. Bakteriyel kültürler %5 glikoz içeren 5 mL Triptik Soy Broth (TSB) besiyerinde geliştirilmiş olup bu kültürler 1:100 oranında TSB kullanılarak dilüe edilmiş ve her dilüsyondan steril mikropılakada 4 kuyucuğa pipetlenmiştir. 37 °C’de 48s inkübasyon sonrasında tüm kuyucuklardan planktonik bakteriler uzaklaştırılmış ve kuyucuklar distile su ile iki kez yıkanmıştır. Distile su ile yıkamadan sonra her kuyucuğa % 0.1’lik kristal viyole solüsyonundan 200 µL eklenmiş ve 20 dk beklenmiştir. Boyanmış ekstraktlar dökülerek boya çıkana kadar yıkama

yapılmıştır. Mikroplaka tablaları ters yüz edilerek içinde kalan sıvı boşaltılarak oda ısısında kurutulmuştur. Bakterilerle yapılan bir seri işlemde sonra, kuyulardan alınan boyalı solventler temiz bir mikroplakaya alınmış ve son optik densiteleri mikroplaka okuyucu ile 550 nm’de okunmuştur. Çalışma 3 kontrol grubu kullanılarak yapılmıştır. 1. grup negatif kontrol grubu olup sadece besiyeri ortamı kullanılmıştır. 2. grup pozitif kontrol olup besiyeri ortamına bakteriler İnoküle edilmiştir. 3. grupta ise bakteri inoküle edilecek olan besiyeri ortamına bitkilerden elde edilen ekstrakt son konsantrasyon 20, 15, 10, 5, 2.5. 1.25 mg/mL olacak şekilde ilave edilmiştir. Ölçümler üç tekrarlı olarak yapılmış olup, ekstraktın antibiyofilm etkisinin ölçülmesi yüzde indirgeme formülasyonu ile yapılmıştır.

$$\% \text{ İnhibisyon} = (A_{\text{kontrol}} - A_{\text{örnek}} / A_{\text{kontrol}}) \times 100$$

A_{kontrol} : Kontrol reaksiyonunun absorbansı

$A_{\text{örnek}}$: Test bileşiklerinin absorbansı.

3.5. Antioksidan Kapasitenin Belirlenmesi

Antioksidan kapasitenin belirlenmesi amacıyla Cu(II) İyonu İndirgeyici Antioksidan Kapasite Belirleme Tayini (CUPRAC) (Apak, vd., 2005) ve Serbest Radikal Giderme Aktivitesi (DPPH) (Blois, 1958) yöntemleri kullanılmıştır. CUPRAC ve DPPH ölçümü için sırasıyla 470 nm ve 517 nm ve dalga boyunda spektrofotometrede ölçümler yapılmıştır. Hazırlanan örneklerin oda sıcaklığında karanlıkta 30 dakika inkübasyondan sonra 517 nm’de absorbansları ölçülmüştür. Elde edilen absorbans değerlerinden inkübasyon değerleri absorbans değerleri (A): % inhibisyon=(A kontrol-A örnek)/ A kontrol x 100 göre hesaplanmıştır. Standart olarak BHT kullanılmıştır. Tüm denemeler üç tekrarlı gerçekleştirilmiş olup; DPPH sonuçlarının hesaplanmasında aşağıdaki formülden yararlanılmıştır.

$$\% \text{ inhibisyon} = (A_{\text{kontrol}} - A_{\text{örnek}}) / A_{\text{kontrol}} \times 100$$

3.5.1. Veri Analizi

P. terebinthus subsp. *terebinthus* yaprak ekstraktları ile yapılan tüm biyolojik aktivite denemeleri üç tekrarlı yapılarak elde edilen sonuçlar Microsoft Excel programı kullanılması ile ortalama ve standart sapma değerleri alınmıştır



DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

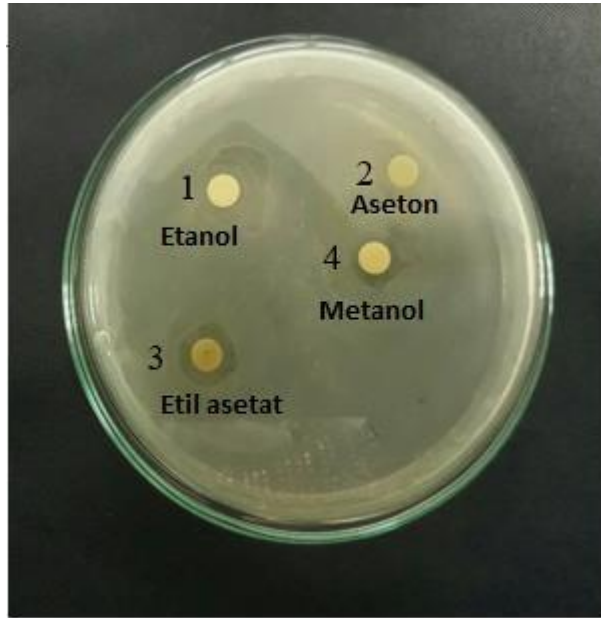
ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Bitki Ekstraktlarının Antimikrobiyal Aktivite Bulguları

4.1.1. Disk Difüzyon, MİK ve MBK Bulguları

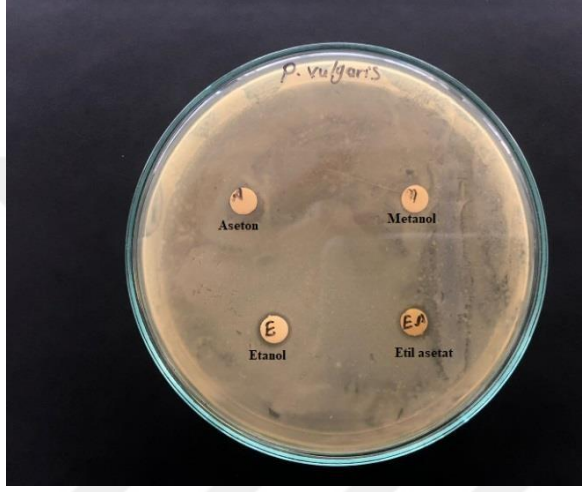
P. terebinthus subsp. *terebinthus*'un yapraklarından elde edilen ekstraktların test mikroorganizmaları üzerine antimikrobiyal aktivite bulguları Tablo 3'de belirtilmiştir.

Disk difüzyon metodu verileri incelendiğinde; *P. terebinthus* subsp. *terebinthus* bitkisinin etanol, metanol ve aseton ekstraktları, *S. aureus* ATCC 6538P'e karşı mukayese antibiyotiği P10'a kıyasla daha düşük zon çapı gösterirken, etil asetat ekstraktının P10'a göre daha yüksek oranda zon çapı oluşturduğu tespit edilmiştir (Şekil 5).



Şekil 5. Bitki ekstraktlarının *S. aureus* ATCC 6538P test bakterisine karşı disk difüzyon bulguları

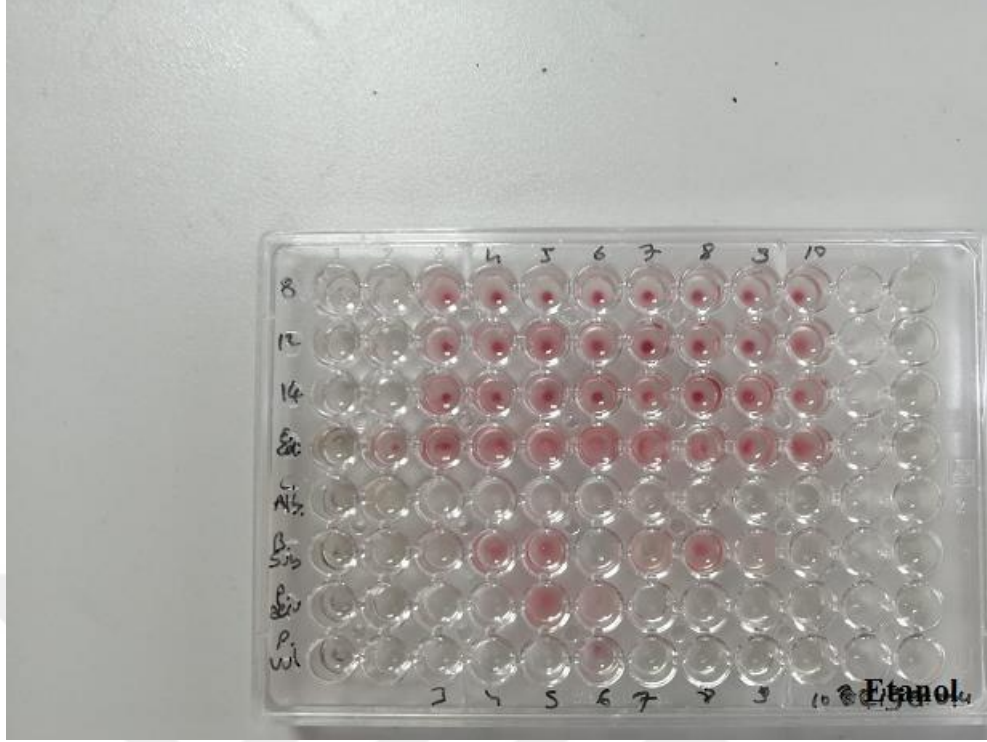
Benzer durum *A.baumannii* ATCC 19606 bakterisine karşı aseton ekstraktında elde edilmiştir. Ayrıca dört ekstraktında, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *P. vulgaris* ATCC 13315 (Şekil 6), *B. subtilis* ATCC 6633 ve *C. albicans* ATCC 10231 test kültürlerine karşı herhangi bir antagonistik etkisi tespit edilemezken; *E. coli* NRRLB 3704 (aseton hariç) ve *S. haemolyticus* ATCC 43252 (etil asetat hariç) test bakterilerine karşı mukayese antibiyotiği P10'e göre düşük olmakla birlikte antibakteriyal aktiviteleri saptanmıştır.



Şekil 6. Bitki ekstraktlarının *P. vulgaris* ATCC 13315 test bakterisine karşı disk difüzyon bulguları

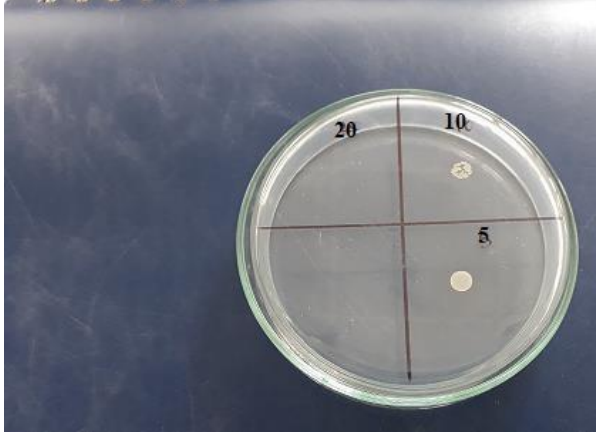
Kontrol olarak sadece etanol, metanol, aseton ve etil asetat emdirilen disklerde zon çapı 0-1 mm olarak ölçülmüştür.

MİK bulguları incelendiğinde tüm ekstraktların 1.25 - 40.0 µg/mL aralığında değerler verdiği tespit edilmiştir (Tablo 3; Şekil 7). Disk difüzyon verilerine benzer şekilde *P. aeruginosa* ATCC 27853, *P. vulgaris* ATCC 13315, *B. subtilis* ATCC 6633 bakteri ve *C. albicans* ATCC 10231 mayalarına karşı MİK değeri elde edilememiştir. Bununla birlikte *E. coli* NRRLB 3704 (aseton hariç), *S. haemolyticus* ATCC 43252, *A. baumannii* ATCC 19606 (etanol ve etil asetat hariç) ve *S. aureus* ATCC 6538P metanol ve etil asetat ekstraktlarından mukayese antibiyotiği P10'a göre daha düşük MİK değerleri tespit edilmiştir.



Şekil 7. Test mikroorganizmalarına karşı etanol ekstraktının MİK bulguları

MBK değerleri ise 1.25-40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ aralığında olup; en düşük MBK değerinin 1.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ile *E.coli* NRRLB 3704 (aseton hariç), *S. haemolyticus* ATCC 43252, *A. baumannii* ATCC 19606 (metanol ve asetonda) (Şekil 8) ve *S. aureus* ATCC 6538P (sadece etil asetat) bakterilerine karşı saptandığı gözlenmiştir (Tablo 3).



Şekil 8. Bitki ekstraktlarının metanol ekstraktının *A. baumannii* ATCC 19606 bakterisine karşı MBK bulguları

Tablo 3

*P.terebinthus*L.subsp.*terebinthus* yaprak ekstraktlarının antimikrobiyal aktivitesi

Test Mikroorganizmaları	Antimikrobiyal Test Yöntemleri																			
	*Disk Difüzyon ^a						MİK						MBK (MFK)				MBK (MFK)/MİK			
	Bitki Ekstraktları (mm)				Kontrol (mm)		Bitki Ekstraktları (µg/mL)				Kontrol		Bitki Ekstraktları (µg/mL)				Bitki Ekstraktları			
	E1	E2	E3	E4	P10	NY100	E1	E2	E3	E4	S10	NY100	E1	E2	E3	E4	E1	E2	E3	E4
<i>E. coli</i> NRRB 3704	10.0	12.0	—	14.0	16.00	D	1.25	1.25	—	1.25	4.0	D	1.25	1.25	—	1.25	1.0	1.0	—	1.0
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	—	—	—	—	8.0	D	—	—	—	—	1.0	D	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>P. vulgaris</i> ATCC 13315	—	—	—	—	13.0	D	—	—	—	—	4.0	D	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	—	—	—	—	14.0	D	—	—	—	—	2.0	D	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>S. haemolyticus</i> ATCC 43252	11.0	9.0	12.0	—	14.0	D	1.25	1.25	1.25	1.25	4.0	D	1.25	1.25	1.25	1.25	1.0	1.0	1.0	1.0
<i>A. baumannii</i> ATCC 19606	—	14.0	24.0	—	12.0	D	—	1.25	0.625	—	4.0	D	—	2.5	1.25	—	—	2.0	2.0	—
<i>S. aureus</i> ATCC 6538P	7.0	11.0	7.0	24.0	15.0	D	40.0	2.5	40.0	0.625	5.0	D	40.0	2.5	40.0	1.25	1.0	1.0	1.0	2.0
<i>C. albicans</i> ATCC 10231	—	—	—	—	D	16,0	—	—	—	—	D	2.5	—	—	—	—	—	—	—	—

E1: Etanol ekstraktı, E2: Metanol ekstraktı, E3: Aseton ekstraktı, E4: Etil asetat ekstraktı; (*): Rakamlar inhibisyon zonlarının çaplarını göstermektedir. P10 = Penisilin (10 µg/disc); NY100: Nistatin (100 µg/disc); S10: Streptomisin (10 µg/disc); D: Denenmedi

4.1.2. Bitki Ekstraktlarının FİK Bulguları

P. terebinthus subsp. *terebinthus*'un bitkisinin test mikroorganizmalarına karşı kültürlerine karşı polimiksin B ve ampisilin ticari antibiyotikleriyle kombinasyonlarının dama tahtası metoduna göre FİK bulguları Tablo 4'de verilmiştir. Tüm test kültürlerine karşı tüm kombinasyonlarda antagonistik etki tespit edilmiştir.

4.1.3. Zamana Bağlı Kinetik Öldürme Testi Bulguları

P. terebinthus subsp. *terebinthus* ekstraktlarının zamana bağlı kinetik öldürme testi bulguları Şekil 9, 10, 11 ve 12 'de verilmiştir. Tüm kültürler için saate bağlı periyodik bir azalma tespit edilmiş olup, tüm kültürler için kayda değer mikrobisidal etkinin 24 saat sonunda elde edildiği saptanmıştır.

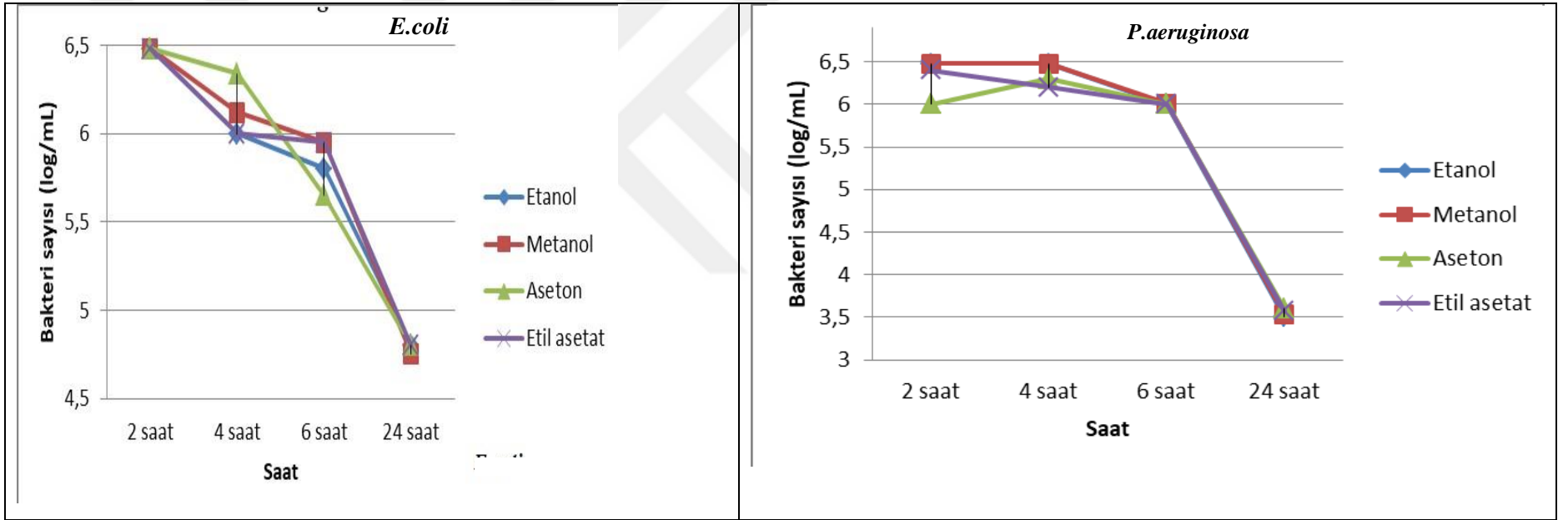
Tablo 4

Bitki ekstraktlarının FİK bulguları

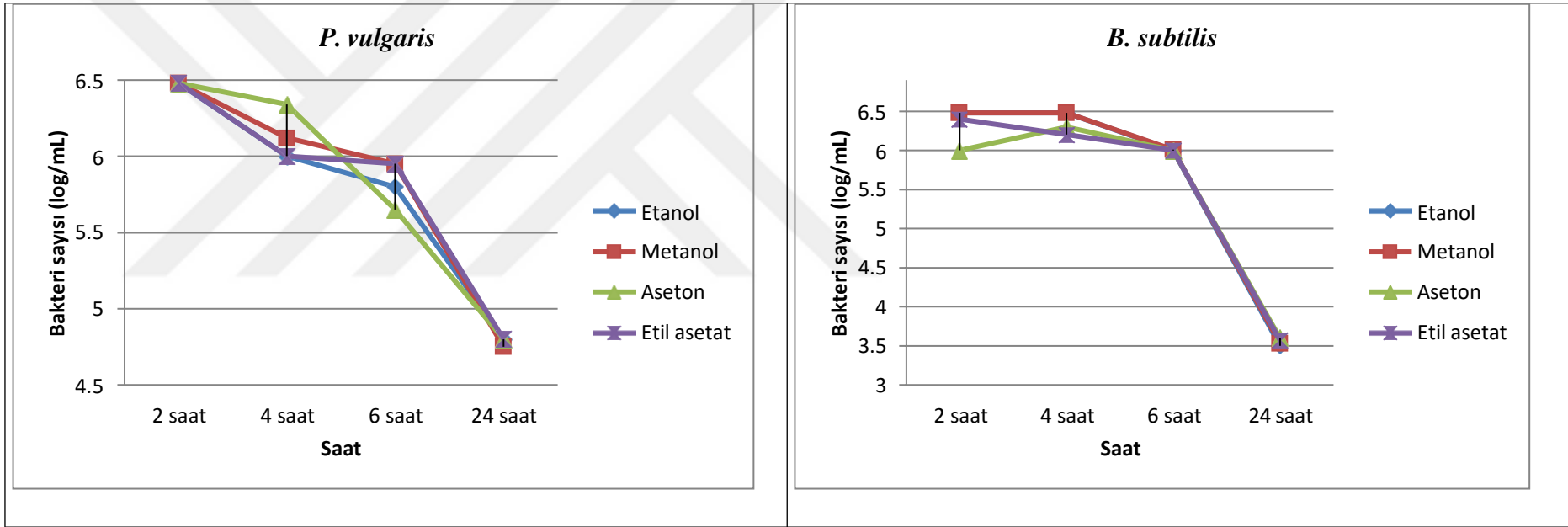
Test Kültürleri	ΣFİK indeksi							
	Kombinasyonlar							
	E1P	E2P	E3P	E4P	E1A	E2A	E3A	E4A
<i>E. coli</i> NRRLB 3704	6 (Antagonist)	24 (Antagonist)	12 (Antagonist)	6 (Antagonist)	6 (Antagonist)	12 (Antagonist)	12 (Antagonist)	6 (Antagonist)
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	6 (Antagonist)	6 (Antagonist)	12 (Antagonist)	6 (Antagonist)	6 (Antagonist)	12 (Antagonist)	12 (Antagonist)	6 (Antagonist)
<i>P. vulgaris</i> ATCC 13315	12 (Antagonist)	6 (Antagonist)	12 (Antagonist)	6 (Antagonist)	6 (Antagonist)	6 (Antagonist)	12 (Antagonist)	6 (Antagonist)
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	6 (Antagonist)	6 (Antagonist)	6 (Antagonist)	6 (Antagonist)	6 (Antagonist)	6 (Antagonist)	6 (Antagonist)	6 (Antagonist)
<i>S. haemolyticus</i> ATCC 43252	6 (Antagonist)	6 (Antagonist)	6 (Antagonist)	6 (Antagonist)	6 (Antagonist)	6 (Antagonist)	6 (Antagonist)	6 (Antagonist)
<i>A. baumannii</i> ATCC 19606	6 (Antagonist)	6 (Antagonist)	12 (Antagonist)	12 (Antagonist)	12 (Antagonist)	12 (Antagonist)	6 (Antagonist)	6 (Antagonist)
<i>S. aureus</i> ATCC 6538P	6 (Antagonist)	12 (Antagonist)	12 (Antagonist)	12 (Antagonist)	12 (Antagonist)	12 (Antagonist)	6 (Antagonist)	12 (Antagonist)
<i>C. albicans</i> ATCC 10231	6 (Antagonist)	12 (Antagonist)	12 (Antagonist)	12 (Antagonist)	12 (Antagonist)	12 (Antagonist)	6 (Antagonist)	12 (Antagonist)

E1P: Etanol+Polimiksin B; E2P: Metanol+Polimiksin B; E3P: Aseton+Polimiksin B; E4P: Etil asetat+Polimiksin B; E1A:Etanol+ Ampisilin;

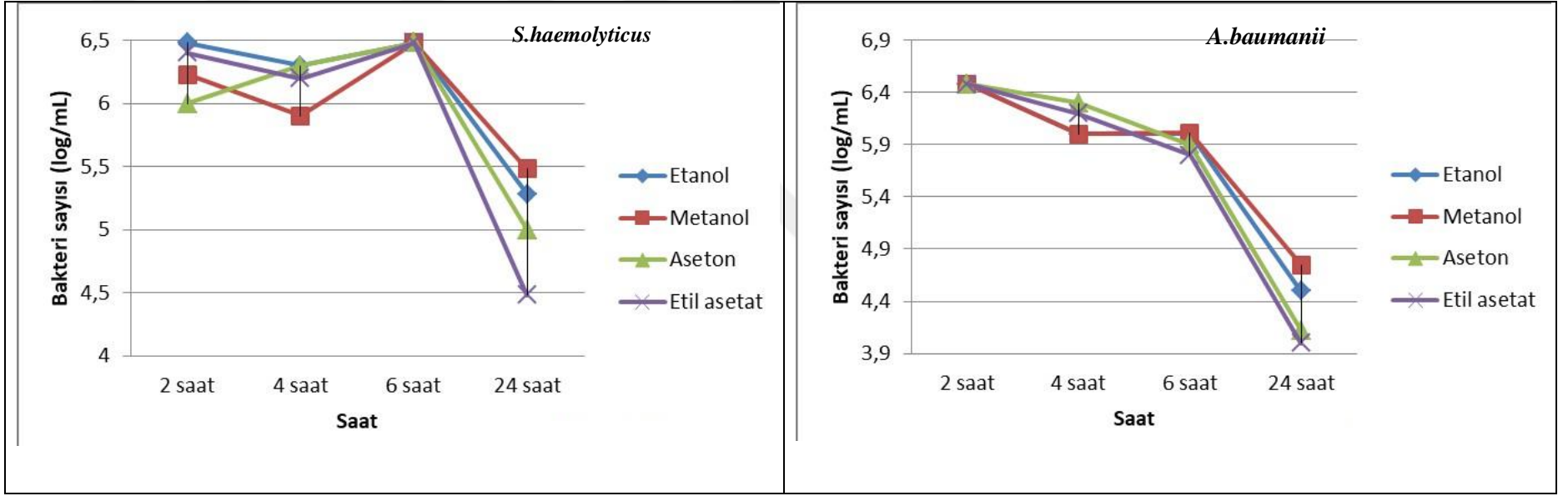
E2A:Metanol+Ampisilin; E3A: Aseton+Ampisilin; E4A: Etil asetat+Ampisilin



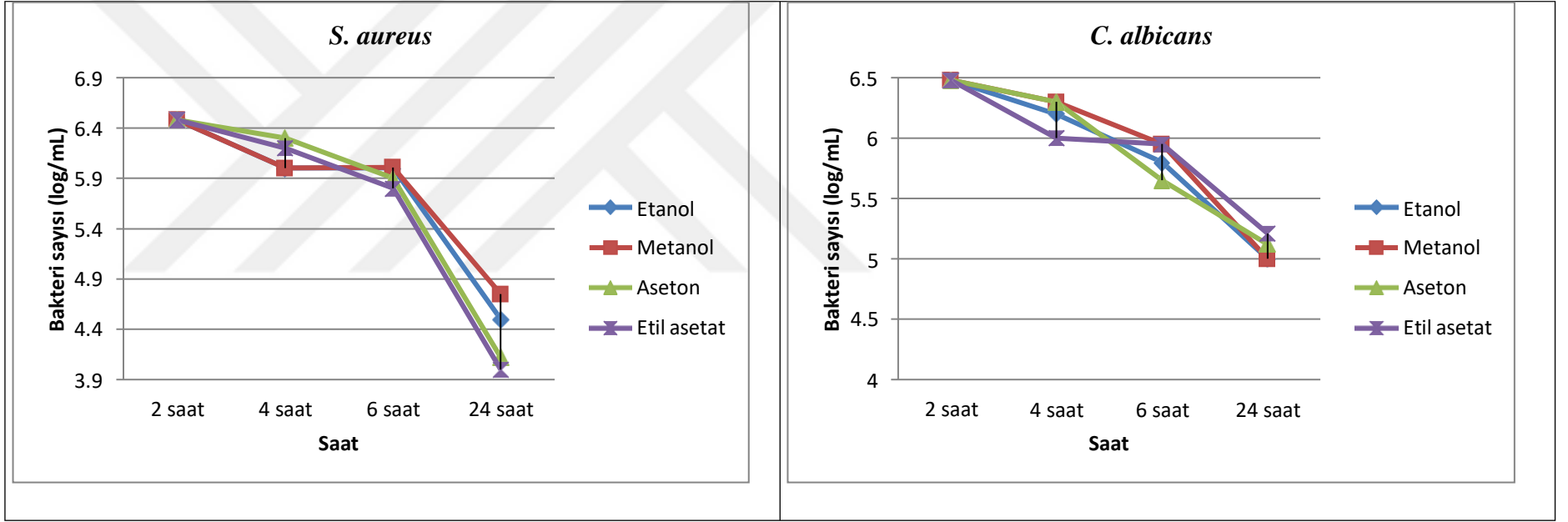
Şekil 9. *E. coli* NRRLB 3704 ve *P. aeruginosa* ATCC 27853 bakterilerine karşı ekstraktların zamana bağlı kinetik öldürme testi grafiği



Şekil 10. *P. vulgaris* ATCC 13315 ve *B. subtilis* ATCC 6633 bakterilerine karşı ekstraktların zamana bağlı kinetik öldürme testi grafiği



Şekil 11. *S. haemolyticus* ATCC 43252 ve *A. baumannii* ATCC 19606 bakterilerine karşı ekstraktların zamana bağlı kinetik öldürme testi grafiği



Şekil 12. *S. aureus* ATCC 6538P ve *C. albicans* ATCC 10231 test kültürlerine karşı ekstraktların zamana bağlı kinetik öldürme testi grafiği

4.2. Biyofilm Oluşumunu Giderme Yüzdesi (Antibiyofilm) Aktivite Tayini Bulguları

Dört farklı bitki ekstraktının MİK ve MİK altı değerlerde biyofilm giderim yüzdesi bulguları Tablo 5’de verilmiştir. En yüksek antibiyofilm aktivite yüzdesi aseton (MİK) ekstresinden % 95.72 ± 0.12 oranla *A. baumannii* ATCC 19606 bakterisine karşı, en düşük giderim yüzdesi ise % 2.65 ± 0.25 oranla *E.coli* NRRLB 3704 bakterisine karşı etil asetat (MİK/2) ekstresinden elde edilmiştir.

Bununla birlikte antimikrobiyal aktivite test sonuçlarına benzer şekilde *P. aeruginosa* ATCC 27853, *P. vulgaris* ATCC 13315, *B. subtilis* ATCC 6633 bakteri ve *C. albicans* ATCC 10231 maya kültürüne karşı antibiyofilm aktivite verisi elde edilememiştir.

Tablo 5

Ekstraktların antibiyofilm (% inhibisyon) aktivitesi

Ekstraktlar	Test Mikroorganizmaları								
	Konsantrasyon (µg/mL)	<i>E. coli</i> NRRLB 3704	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>P. vulgaris</i> ATCC 13315	<i>A. baumannii</i> ATCC 19606	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	<i>S. aureus</i> ATCC 6538P	<i>S. haemolyticus</i> ATCC 43252	<i>C. albicans</i> ATCC 10231
E1	MİK	32.75±0.22	-	-	-	-	20.34±0.60	61.12±0.22	-
	MİK/2	-	-	-	-	-	-	-	-
	MİK/4	-	-	-	-	-	-	-	-
E2	MİK	28.45±0.2	-	-	77.12±0.24	-	57.12±0.15	59.15±0.07	-
	MİK/2	3.67±0.5	-	-	-	-	-	41.06±0.45	-
	MİK/4	-	-	-	-	-	-	-	-
E3	MİK	-	-	-	95.72±0.12	-	12.08±0.6	68.41±0.12	-
	MİK/2	-	-	-	65.12±0.1	-	-	-	-
	MİK/4	-	-	-	-	-	-	-	-
E4	MİK	31.01±0.23	-	-	-	-	75.05±0.56	62.57±2.10	-
	MİK/2	2.65±0.25	-	-	-	-	40.18±1.20	18.93±0.62	-
	MİK/4	-	-	-	-	-	-	-	-

E1: Etanol, E2: Metanol, E3: Aseton, E4: Etil asetat

Pistacia genusuna ait bir çok üyenin çeşitli bitki kısımları ve sekonder metabolitleri üzerine yapılmış pek çok çalışma mevcuttur (Morena, vd., 2001; Alma, vd., 2004; Dabos, vd., 2010; Bibi, vd., 2011; Mharti, vd., 2011). Bu grubun yüksek oranda içerdiği özellikle terpenoidler, monoteren, flavonoid, alkaloidler, saponinler, yağ asidi ve steroller bakımından zenginliği bu genusun farmasötik olarak büyük ilgi görmesine neden olmuştur. Etnomedikal olarak uzun yıllar deneme yanılmalarla etkisi halk arasında ispatlanmasının yanı sıra, bilimsel olarak klinik çalışmalarda antimikrobiyal ve antiinflamatuvar olarak kullanılabileceği yönünde çok sayıda veri bulunmaktadır (Rauf, vd., 2017).

P. terebinthus subsp. *terebinthus* türü ile ilgili literatür incelendiğinde, bu türün yapraklarından elde edilen dört farklı ekstraktının antimikrobiyal etkilerinin disk difüzyon, MİK, MBK, FİK ve time killer metodlarının tümünün birlikte kullanılarak incelendiği ve aynı zamanda antibiyofilm aktivitesinin de ortaya konduğu bu kapsamda bir çalışma saptanamamıştır.

P. terebinthus bitkisinin yaprakları ile yapılan antimikrobiyal çalışmalar incelendiğinde; Kaçar (2008) etanol ekstraktının *B. subtilis*'e karşı disk difüzyon yöntemiyle en yüksek zon çapını 8.37 mm olarak tespit etmiştir. Kordalı, vd. (2002), eter ekstraktlarının *P. ultimum* ve *R. solani* küf türlerinin büyümelerini önemli ölçüde inhibe ettiğini bildirmişlerdir. Sinaplı (2010) ise yaptığı çalışmada, *P. terebinthus* yaprak sulu ekstraktının *E. coli*, *S. aureus*, *S. mutans*, *K. pneumoniae*, *L. monocytogenes* ve *T. rubrum*'un üremesini inhibe etmezken; *P. aeruginosa* ve *M. luteus* bakterilerine karşı antagonistik etkisini tespit etmiştir. Pulaj, vd. (2016), yaptıkları çalışmada yaprak esansiyel yağlarının *S. aureus*'un üç farklı strainine karşı yüksek MİK değerini elde etmiştir. Kavak, vd. (2010), *P. terebinthus* yaprak ham özütlerinin *S. aureus*'a karşı MİK değerini 1.56 mg/mL olarak tespit ederken *E.coli*'ye karşı herhangi bir antibakteriyel etki göstermediğini bildirmişlerdir. Keleş, vd.,(2001), *P. terebinthus* meyve etanol ekstraktlarının *S. gallinarum* ve *S. aureus*'a karşı 10'ar mm, *S. enteriditis*'e karşı 8 mm inhibisyon zon çapı elde

etmiştir. Durak ve Uçak (2015), *P. terebinthus* meyve ekstralarının metanol ve aseton ekstraktlarının disk difüzyon ile araştırıldığı çalışmada *S.typhimurium*'u en duyarlı bakteri, *E. coli*'yi ise en dirençli bakteri olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda etil asetat ekstresinin *S. aureus*'a karşı yüksek antagonistik etki verisi ile *E. coli* test bakterisi için elde ettiğimiz düşük zon çapları yukarıdaki verilerle benzerlikler göstermektedir. Ayrıca *A. baumannii* ATCC 19606 test organizmasına karşı aseton ekstresinden elde edilen yüksek antibakteriyal aktivite de literatür açısından ilk veri olma özelliği taşımaktadır.

P. terebinthus bitki türü ile yapılan antibiyotik kombinasyon çalışmalarının oldukça sınırlı olduğu görülmektedir. Çalışmamızda polimiksin ve ampicilin antibiyotikleriyle kombinasyon sonucunda elde ettiğimiz antagonistik etkinin aksine Sinaplı (2010), Sefriakson ve Nistatin antibiyotikleriyle kombinasyonda *E. coli*, *S. aureus*, *S. mutans*, *K. pneumoniae*, *L. monocytogenes* bakterilerine karşı additif etki gösterdiğini tespit etmiştir. Bundan sonra yapılacak kombinasyon çalışmaların da *P. terebinthus* bitkisi ile farklı ticari preparatların kombinasyonunun incelenmesi sinerjistik etki tespit edilmesi açısından önem arz etmektedir.

Literatürde zamana bağlı kinetik öldürme testinin *P. terebinthus* bitki türünde çalışıldığı herhangi bir çalışmaya rastlanılamamıştır. Bu alanda elde ettiğimiz veriler ilk olma niteliği taşımaktadır.

Ayrıca antibiyofilm aktivite çalışmasının sonucunda *A. baumannii* ATCC 19606 test bakterisine karşı elde edilen yüksek biyofilm giderim yüzdesi literatür açısından ilk veri olma niteliğindedir.

4.3. *P. terebinthus* subsp. *terebinthus* Bitkisinin Antioksidan Aktivite Bulguları

4.3.1. Ekstraktların Serbest Radikal Giderme Aktivitesi (DPPH) Bulguları

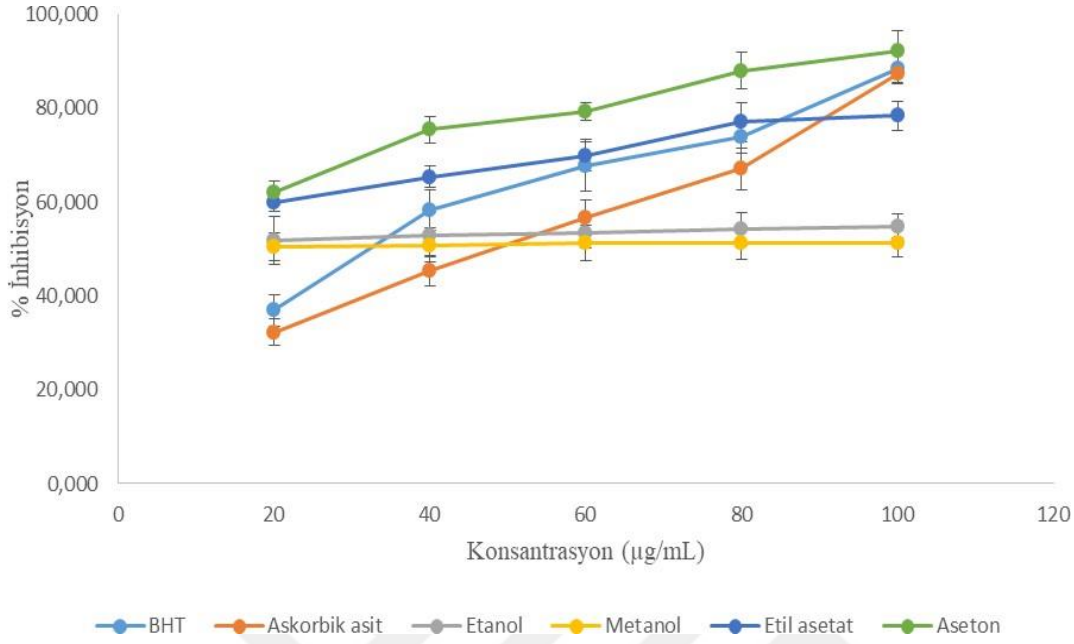
Bitki yaprak ekstraktlarının 5 farklı konsantrasyonda (20, 40, 60, 80, 100 µg/mL) antioksidan aktiviteleri DPPH yöntemi ile 517 nm’de absorbands değerleri saptanmış olup; pozitif kontrol olarak Bütil hidroksi toluen (BHT) ve Askorbik asid kullanılmıştır.

Çalışmada kullanılan etil asetat ve aseton ekstraktlarının özellikle Askorbik asit ve BHT pozitif kontrollerine göre oldukça yüksek oranda antioksidan özellik gösterdiği tespit edilmiştir (Tablo 6; Şekil 13).

Tablo 6

P. terebinthus subsp. *terebinthus* yaprak ekstraktlarının DPPH yöntemi ile serbest radikal giderme aktivitesi.

Ekstraktların Konsantrasyonları (µg/mL)	% İnhibisyon Değerleri					
	BHT	Askorbik Asit	Etanol	Metanol	Etil Asetat	Aseton
20	36.935±3.4	32.252±2.8	51.791±5.1	50.522±2.9	59.851±1.9	61.940±2.6
40	58.238±4.2	45.405±3.2	52.910±4.7	50.821±3.6	65.373±2.2	75.373±2.8
60	67.586±5.2	56.667±3.8	53.433±3.2	51.194±3.8	69.925±3.3	79.254±1.9
80	73.870±3.4	67.027±4.5	54.179±3.5	51.269±3.4	77.015±4.2	87.985±3.9
100	88.429±3.2	87.207±1.9	54.851±2.6	51.269±2.9	78.358±3.1	92.164±4.2



Şekil 13. *P. terebinthus* subsp. *terebinthus* yapraklarına ait dört farklı ekstraktın DPPH yöntemi ile serbest radikal giderme aktivitesi

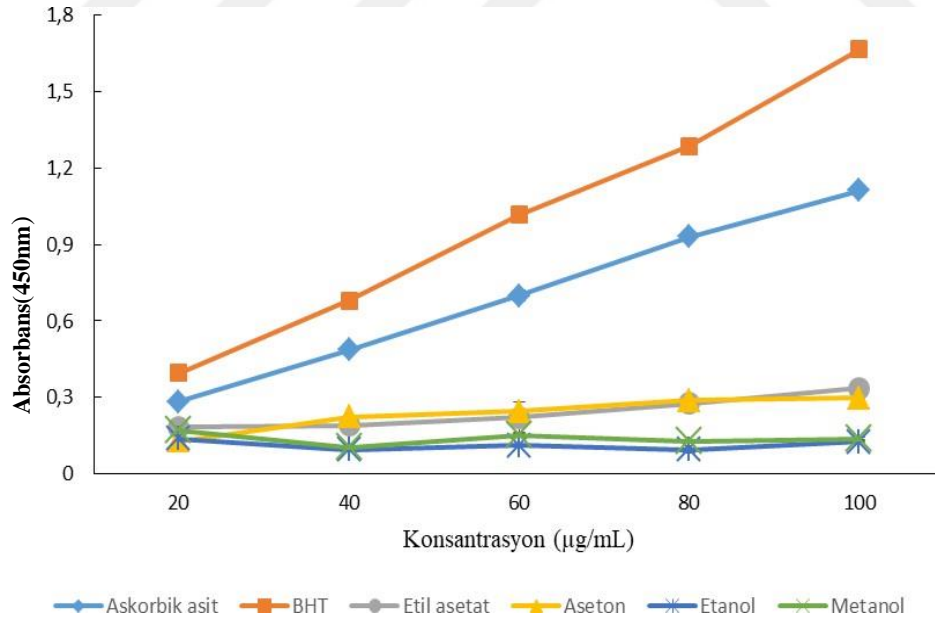
4.3.2. Bitki ekstraktlarının CU(II) İyonu İndirgeyici Antioksidan Kapasite (CUPRAC) Belirleme Tayini Bulguları

P. terebinthus subsp. *terebinthus* bitkisinin aseton ekstraktının diğer ekstraktlardan daha yüksek oranda Cu(II) iyonu indirgeyici antioksidan etkisi tespit edilmiştir. Tüm ekstraktların konsantrasyon artışına bağlı olarak özellikle 80 µg/mL'den sonra antioksidan aktivitelerinin yükseldiği tespit edilmiştir (Tablo 7; Şekil 14).

Tablo 7

P. terebinthus subsp. *terebinthus* bitki ekstraktlarının CUPRAC kapasitesi

Ekstraktların Konsantrasyonları ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbans Değerleri					
	BHT	Askorbik Asit	Etil Asetat	Aseton	Etanol	Metanol
20	0.398 \pm 0.003	0.284 \pm 0.003	0.182 \pm 0.001	0.128 \pm 0.004	0.134 \pm 0.004	0.167 \pm 0.005
40	0.680 \pm 0.004	0.481 \pm 0.006	0.191 \pm 0.02	0.225 \pm 0.005	0.107 \pm 0.010	0.112 \pm 0.009
60	1.019 \pm 0.005	0.701 \pm 0.020	0.188 \pm 0.059	0.245 \pm 0.002	0.117 \pm 0.005	0.147 \pm 0.005
80	1.282 \pm 0.005	0.931 \pm 0.011	0.280 \pm 0.005	0.293 \pm 0.005	0.110 \pm 0.013	0.128 \pm 0.004
100	1.658 \pm 0.010	1.114 \pm 0.002	0.340 \pm 0.008	0.300 \pm 0.003	0.129 \pm 0.003	0.137 \pm 0.005



Şekil 14. *P. terebinthus* subsp. *terebinthus* 'a ait CUPRAC kapasitesi

P. terebinthus subsp. *terebinthus* bitkisinin farklı çözenlerle elde edilen ekstraktlarının DPPH ve CUPRAC gibi iki farklı metod kullanılarak antioksidan aktiviteleri ortaya çıkarılmaya çalışılmıştır. Pozitif kontrollere göre aseton ve etil asetat ekstraktlarının oldukça yüksek DPPH serbest radikal giderme etkisi bulunurken, diğer çözenlerinde 20µg/mL'den sonra sabit denilebilecek oranlarda antioksidan etki gösterdiği görülmektedir. CUPRAC yöntemi ile antioksidan belirleme kapasitesinde ise, aseton ekstraktının konsantrasyona bağlı olarak kontrol gruplarından yüksek oranda antioksidan kapasite göstermesi dikkat çekmektedir. Bununla beraber iki metotta da özellikle aseton ekstraktlarının, antioksidan özellik gösteren etken maddeleri ön plana çıkardığı düşünülmektedir.

Kavak, vd. (2010), *P. terebinthus* yapraklarından elde edilen ham ekstraktın TEAC yöntemi ile antioksidan kapasitelerini ölçmüşler ve BHA ve Askorbik asit kontrol gruplarına kıyasla yaklaşık 12 kat daha yüksek antioksidan kapasitesi olduğunu bildirmişlerdir. Özütlerin ayrıca kateşin doğal antioksidanına göre 10 kat daha fazla antioksidan özellik gösterdiğini de belirtmişlerdir. Orhan, vd. (2012), *P. terebinthus* meyvelerinin EDTA'ya kıyasla fark edilir metal şelasyon özellikleri ile standartlara benzer yüksek radikal süpürme aktivitesi gösterdiğini ve meyvelerin kavurma işlemi ile antioksidan aktivitesinin artırılabilir olduğunu belirtmişlerdir. Türkoğlu, vd. (2017), *P. terebinthus* yaprak çiçek ve meyve ekstraktlarının antioksidan özelliklerini araştırdıkları çalışmada, en yüksek radikal temizleme aktivitesi DPPH yöntemi ile çiçek ve yaprak etanol ekstraktlarında bulunduğunu belirtmişlerdir. *P. terebinthus* gallerinin DPPH yöntemi ile antioksidan aktivitelerinin araştırıldığı diğer bir çalışmada ise antioksidan özelliğinin yüksek olduğu belirlenmiş olup, fenolik içerik korelasyonunu destekleyen bulgulara ulaşılmıştır (Algan, 2019). Topçu, vd. (2007), yaptıkları çalışmada *P. terebinthus* subsp. *terebinthus* meyvelerinin metanol ve aseton ekstraktlarının antioksidan aktivitelerini, β-karoten ağartma ve DPPH yöntemleri ile araştırılmışlardır. Her iki ekstraktın da yüksek antioksidan özellik gösterdiğini ve serbest radikal süpürme etkisinin bitkide bulunan flavonlardan kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir. Bu çalışmadaki meyve aseton ekstraktlarının

yüksek antioksidan özellik göstermesi, çalışmamızdaki aseton ekstraktların yüksek antioksidan özelliği ile örtüşmektedir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

P. terebinthus subsp. *terebinthus*, Anacardiaceae familyasının üyesidir ve Dünyanın birçok bölgesinde, farklı kısımları, farklı amaçlar için geleneksel ilaç olarak kullanılmıştır. Bitkilerin, halk tebabetinde deneme yanılma ile yüzlerce yıl sınınanarak kullanılması, günümüzde bilimsel açıdan bu bitkilere dikkat çekilmesi ve araştırmaların bu alanda yoğunlaşmasına neden olmuştur.

Çalışmamızda *P. terebinthus* subsp. *terebinthus* bitki yapraklarının dört farklı ekstraktının anti mikrobiyal, antibiyofilm ve antioksidan özelliklerinin araştırılması ile bu bitki türünün doğal bir ilaç kaynağı olması yolunda bilimsel açıdan önem arz etmektedir. Dünyada büyük bir tehlike olarak antibiyotiklere direnç geliştiren bazı mikroorganizmalara karşı, doğal ilaçların eldesine katkı sağlamaya çalışan bu çalışmada test mikroorganizmalarından *E. coli* NRRLB-3704, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *S. aureus* 6538P, *S. haemolyticus* ATCC 43252, *B. subtilis* ATCC 6633, *P. vulgaris* ATCC13315, *A. baumannii* ATCC19606 bakterileri ile *C. albicans* ATCC 10231 maya kültürü kullanılmıştır. Bu bitki genusunun türleri ve bu türün değişik kısımları ile yapılan çalışmalar incelendiğinde *S.aureus*'a karşı yüksek oranda anti mikrobiyal etki bu çalışmamızla da onaylanmıştır. *S aureus*'a karşı antimikrobiyal etkiverilerinde diğer çalışmalardan farklı olarak, etanol ve aseton ekstraktlarından daha yüksek antimikrobiyal değerler elde edilmesi dikkat çekmektedir. *A. baumannii* bakterisinin metanol ekstraktının yüksek oranda antagonistik değer göstermesi ile de farklılık arz etmektedir. Diğer bilimsel çalışmalarda *Pistacia* türlerinin *E.coli* bakterisine karşı elde edilen düşük antimikrobiyal aktivite verileri de çalışmamızla örtüşmektedir.

Bitkinin meyveleri ile daha önce yapılan antioksidan testler mevcut olup yüksek antioksidan değerler içerdiği görülmektedir. Bu türün yaprakları ile ilgili

mevcut çalışmamızda DPPH ve CUPRAC yöntemi ile antioksidan özelliği ortaya çıkarılmaya çalışılmıştır. Bu genusun yapraklarında bulunan yüksek oranda antioksidan özellikli maddelerin flavonlar ve terpenler olabileceği yapılan birçok fitokimyasal çalışma ile desteklenmiştir. Çalışmamızla *P. terebinthus*'un tek alt türü olan bu bitkinin, antioksidan değerleri hakkında kayda değer bulgular elde edilmiştir.

Elde edilen bu veriler, *P. terebinthus*'un muhtemel biyolojik aktivite bakımından yüksek katma değeri olabilecek yüksek sekonder metabolit kaynağı olduğunu ortaya koymakta olup bu bitki türüyle yapılacak daha kapsamlı çalışmaları gerekli kılmaktadır.

1- *P. terebinthus* bitkisinin kök, gövde, yaprak, meyve ve gal yapılarına ait detaylı fitokimyasal analizler yapılmalıdır.

2- Elde edilecek sekonder metabolitlerin ilaç hammaddesi olma potansiyelleri detaylı biyolojik aktivite çalışmalarıyla analiz edilmelidir.

3- Farklı antibiyotik kombinasyonlarıyla sinerjizm testleri tekrarlanmalıdır.

4- Mikrobiyal biyofilmlere etkilerinin daha detaylı tespiti için anti-quorum sensing çalışmalarında *P. terebinthus* bitki ekstraktları çalışılmalıdır.

5- Doğal antioksidan kaynağı olma potansiyeli yapılacak detaylı çalışmalarla irdelenmelidir.

KAYNAKÇA

- Aarestrup, F. M., & Jenser, L. B. (2007). Use of antimicrobials in food animal production. In *Foodborne diseases* (pp. 405-417). Humana Press.
- Akyüz E. (2007). *Polygonum bistorta* ssp. *carneum* Bitki Ekstraktlarının Kromatografik Yöntemlerle Kimyasal Bileşiminin Belirlenmesi ve Antioksidan ve Antimikrobiyal Aktiviteleri. Yüksek Lisans Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
- Akyüz, G. (2005). *Tüm Yönleriyle Süryaniler*. Mardin Anadolu Ofset: Mardin.
- Alaca G., F., Arabacı, O. (2005). Bazı tıbbi bitkilerdeki doğal antioksidanlar ve önemi. Türkiye VI. Tarla Bitkileri Kongresi, (Derleme Sunusu Cilt I, Sayfa 465-470), 5-9 Eylül 2005, Antalya.
- Algan, M. (2019). *Pistacia terebinthus* galinin bazı biyolojik aktivitelerinin belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Batman Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Bölümü, Batman.
- Allison, D. G. (2003). "The biofilm matrix". *Biofouling*, 19(2), 139-150.
- Alma, M.H., Nitz, H., Kollmannsberger, M., Digrak, F.T, Yılmaz, N. (2004). Chemical composition and microbial activity of the essential oils from the gum of Pistachio (*Pistacia vera* L.). *J. Agric.Food Chem.*16;52(12).3911-4. Doi: <http://dx.doi.org/10.1021/jf044001e>.
- AL-Saghir, M. G., & Porter, D. M. (2012). "Random amplified polymorphic DNA (RAPD) study of Pistacia species (Anacardiaceae)". *American Journal of Plant Sciences*, 3(1),12-32.
- Altunova, H. (2016). Menengiç (*Pistacia terebinthus* L.) meyve ekstresinin metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve vankomisine dirençli *Enterococcus* (VRE)'a karşı antibakteriyel aktivitesi. Yüksek Lisans Tezi, Gaziantep Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Bölümü, Gaziantep.
- Apak, R, Güçlü, K, Özyürek, M, Karademir, S.E.N., & Altun, M. (2005). Total antioxidant capacity assay of human serum using copper (II)-neocuproine as

chromogenic oxidant: the CUPRAC method. *Free Radical Research*, 39(9), 949-961.

Aslan, F. (2012). Tatarlı Höyük (Ceyhan/Adana) kazısı helenistik dönem tabakaları ve çöp çukurlarından elde edilen bitkisel kalıntıların arkeobotaniksel yönden değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Adana.

Atlı, H.S., Arpacı, S., Kaşka, N., Ayanoglu, H. (2001). Willd *Pistacia* Species in Turkey, *Pistacia* towards a comprehensive documentation of distribution and use its genetic diversity in Central & West Asia, North Africa and mediterranean Europe, Report of The IPGRI Workshop (Editors, S. Padulosi and A. Hadj- Hassan), 14-17 December 1998, Irbid, Jordan.

Bahcecioglu, I. H., İspiroğlu, M., Tuzcu, M., Orhan, C., Ulas, M., Demirel, U., Şahin, K. (2015). “*Pistacia terebinthus* coffee protects against thioacetamide-induced liver injury in rats”. *Acta Medica*, 58(2), 56-61.

Baubaker, J., Skandrani, I., Bouhlel, I., Bensghaier, M., Neffati, A., Ghedira, K., & Ghedira, L.C. (2010). “Mutagenic, antimutagenic and antioxidant potency of leaf extracts from *Nitria retusa*”. *Food and Chemical Toxicology*. 48(8-9), 2283-2290. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2010.05.061>.

Baytop T. (1999). *Türkiye’de Bitkiler ile Tedavi Geçmişte ve Bugün*. Nobel Tıp Kitabevleri: İstanbul.

Baytop, T. (1984). *Treatment with plants in Turkey*. İstanbul University Press: İstanbul.

Baytop, T. (1994). *Türkçe bitki adları sözlüğü (Vol. 578)*. Turk Dil Kurumu: Ankara.

Bazargani, M. M., & Rohloff, J. (2016). “Antibiofilm activity of essential oils and plant extracts against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* biofilms”. *Food Control*, 61, 156-164.

- Benhammou, N., Bekkara, F. A., & Panovska, T. K. (2008). "Antioxidant and antimicrobial activities of the *Pistacia lentiscus* and *Pistacia atlantica* extracts". *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2(2), 022-028.
- Benlioğlu, K. Ve Özyılmaz, Ü. (2017). Mikrobiyoloji Ders Notları Kitabı. Erişim: 10 Eylül 2021, <https://uozyilmaz.com/files/mikro.pdf>.
- Bibi, Y., Zia, M., & Qayyum, A. (2015). "An overview of *Pistacia integerrima*, a medicinal plant species: Ethnobotany, biological activities and phytochemistry". *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 28(3), 1009-1013.
- Bibi, Y., Nisa, S., Chaudhary, F.M., Zia, M. (2011). "Antibacterial activity of some selected medicinal plants of Pakistan",. *BMC Complement. Alternative Meicine*, 11.52. Doi: <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6882-11-52>.
- Blois, M.S.(1958). "Antioxidant determinations by the use of a free radical" *Nature*, (181), 1199-1200.
- Boissier, G. (1869). *Cicero und seine Freunde: eine Studie über die römische Gesellschaft zu Cäsar's Zeit*. Teubner.
- Bozorgi, M., Memariani, Z., Mobli, M., Salehi Surmaghi, M. H., Shams-Ardekani, M. R., & Rahimi, R. (2013). "Five *Pistacia* species (*P. vera*, *P. atlantica*, *P. terebinthus*, *P. khinjuk* and *P. lentiscus*): a review of their traditional uses, phytochemistry, and pharmacology". *The Scientific World Journal*, 2013.
- Brummitt, R. K., Powell, C. E. (1992). *Authors of Plant Names*. Royal Botanic Gardens, Kew.
- Carson, L., Chau, P. K., Earle, M. J., Gilea, M. A., Gilmore, B. F., Gorman, S. P., Seddon, K. R. (2009). "Antibiofilm activities of 1-alkyl-3-methylimidazolium chloride ionic liquids". *Green Chemistry*, 11(4), 492-497.
- CDC (2021). Erişim: 10 Eylül 2021, <https://www.cdc.gov/features/antibiotic-resistance.html>).

- Ceyhan, N. (2008) “Klinikte biyofilmlerin önlenmesi için antibiyofilm stratejileri”, *İnfek derg*, 22, 227-240.
- Ceyhan, N., Ekmekçioğlu, S. (2016). “Biyofilm kontrolünde biositler ve etki tarzları.” *Elektronik Mikrobiyoloji Dergisi*, 14(1), 1-19.
- Ceylan, Ö., Uğur, A., Saraç, N., Özcan, F. ve Baygar, T. (2012). Rosmarinus officinalis uçucu yağının antimikrobiyal ve antibiyofilm aktivitesinin belirlenmesi. 21. Ulusal Biyoloji Kongresi, 03–07 Eylül, Ege Üniversitesi, İzmir, Türkiye.
- Chadwick, J. (1976). *The Mycenaean World*. Cambridge University Press.
- Chen, Z., Luo, J., & Sun, Y. (2007). “Biocidal efficacy, biofilm-controlling function, and controlled release effect of chloromelamine-based bioresponsive fibrous materials”. *Biomaterials*, 28(9), 1597-1609.
- Clark, K. A., Ikram, S., & Evershed, R. P. (2013). “Organic chemistry of balms used in the preparation of pharaonic meat mummies”. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(51), 20392-20395.
- CLSI (2006). Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard- Seventh Edition. M07- A7.
- Costerton, J. W., Stewart, P. S., & Greenberg, E. P. (1999). “Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections”. *Science*, 284(5418), 1318-1322.
- Çapar, S. Ö. (2019). *Pistacia terebinthus* L. yapraklarının kimyasal içeriği ve farklı ekstrelerinin biyolojik aktivitelerinin belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Kilis 7 Aralık Üniversitesi. Fen Bilimleri Enstitüsü, Kilis.
- Çulcu, M., & Mart, C. (2015). “Gaziantep ve Şanlıurfa illerinde *Pistacia* spp. yapraklarında gal oluşturan Yaprak biti türleri, yayılış alanları ve doğal düşmanları”. *Bitki Koruma Bülteni*, 55(3).

- Dabos, K.J., Sfika, E., Vlatta, L.J., & Giannikopoulos, G. (2010). "The effect of mastic gum on *Helicobacter pylori* :a randomized pilot study". *Phytomedicine*, 17(3-4):296-9.
- Davis, P. H., Mill, R. R. & Tan, K. (1988). Flora of Turkey and the East Aegean Islands, volume 10 (Suppl.): 169-170. Edinburgh University Press: Edinburgh.
- Davis, P.H. (1965–1988). Flora of Turkey and the East Aegean Islands. 9 vols. + Supplement, Edinburgh: University Press.
- De la Fuente-Nú-éz, C., Reffuveille, F., Fernández, L., Hancock, R. (2013). "Bacterial biofilm development as a multicellular adaptation: Antibiotic resistance and new therapeutic strategies". *Curr Opin Microbiol*, 16(5), 5809.
- Dheilly, A., Soum-Soutéra, E., Klein, G. L., Bazire, A., Compère, C., Haras, D., & Dufour, A. (2010). "Antibiofilm activity of the marine bacterium *Pseudoalteromonas* sp. strain 3J6". *Applied and Environmental Microbiology*, 76(11), 3452-3461.
- Dillard, C. J., & German, J. B. (2000). "Phytochemicals: nutraceuticals and human health". *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 80(12), 1744-1756.
- Donlan, R. M. (2008). "Biofilms on central venous catheters: is eradication possible?". *Bacterial Biofilms*, 133-161.
- Donlan, R. M., & Costerton, J. W. (2002). "Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms". *Clinical Microbiology Reviews*, 15(2), 167-193.
- Droge, W. (2002). "Free radicals in the physiological control of cell function". *Physiological reviews*, 82(1), 47-95.
- Duke J. A. (1989). *CRC Handbook of Nuts*. Boca Ratan: CRC Press.

- Durak, M. Z., & Uçak, G. (2015). "Solvent optimization and characterization of fatty acid profile and antimicrobial and antioxidant activities of Turkish *Pistacia terebinthus* L. extracts". *Turkish Journal of Agriculture and Forestry*, 39(1), 10-19.
- Durmaz, G., & Gökmen, V. (2011). "Changes in oxidative stability, antioxidant capacity and phytochemical composition of *Pistacia terebinthus* oil with roasting". *Food Chemistry*, 128(2), 410-414.
- Duru, M. E., Cakir, A., Kordali, S., Zengin, H., Harmandar, M., Izumi, S., & Hirata, T. (2003). "Chemical composition and antifungal properties of essential oils of three *Pistacia* species". *Fitoterapia*, 74(1), 170-176.
- Dykes, L., & Rooney, L. W. (2007). "Phenolic compounds in cereal grains and their health benefits". *Cereal Foods World*, 52(3), 105-111.
- Ercan, S. (2008). Doğumsal kalp hastalığı olan çocuklarda total oksidan ve antioksidan ile oksidatif stres indeks düzeyleri. Uzmanlık tezi, Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Şanlıurfa.
- Erecevit, P., & Kirbağ, S. (2017). "Antimicrobial activity of some plant species used for the medical purpose in Turkey". *The Journal of Phytopharmacology*, 6(2), 93-97.
- Evelson, P., Ordonez, C. P., Llesuy, S ve Boveris, A. (1997). Oxidative stress and in vivo chemiluminescence in mouse skin exposed to UVA radiation. *J. Photochem Photobiol. B*, 38(2-3), 215-219.
- Fahringer, J. (1922). "Hymenopterologische Ergebnisse einer wissenschaftlichen Studienreise nach der Türkei und Kleinasien (mit Ausschluß des Amanusgebirges)". *Archiv für Naturgeschichte*, 9, 149.
- Fantel, A. G. (1996). "Reactive oxygen species in developmental toxicity: review and hypothesis". *Teratology*, 53(3), 196-217.
- Farnsworth, N. R., Akerele, O., Bingel, A. S., Soejarto, D. D., & Guo, Z. (1985). "Medicinal plants in therapy". *Bulletin of the World Health Organization*, 63(6), 965.

- Gil-Chávez, G., Villa, J. A., Fernando Ayala-Zavala, J., Basilio Heredia, J., Sepulveda, D., Yahia, E. M., & González-Aguilar, G. A. (2013). “Technologies for extraction and production of bioactive compounds to be used as nutraceuticals and food ingredients: an overview”. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 12(1), 5-23-6.
- Gutteridge, J.M.C.(1995).Lipid Peroxidation and Antioxidants as Biomarkers of Tissue Damage European Beckman Conference. *Clinical Chemistry*, Vol.41,No.12,1819-1828.
- Gülsoy, S., Özkan, G., Özkan, K., & Genç, M. (2013). “Menengiç (*Pistacia terebinthus* L. subsp. *palaestina* (Boiss.) Engler) meyvelerinin bazı fiziksel ve fizikokimyasal özellikleri üzerine ekolojik faktörlerin etkisi.” *SDÜ Orman Fakültesi Dergisi*, 14, 15-23.
- Gün, İ., & Ekinci, F. Y. (2009). “Biofilms: microbial life on surfaces.” *GIDA-Journal of Food*, 34(3), 165-173.
- Güner, A., Özhatay, N., Ekim, T., & Başer, K. H. C. (2000). Flora of Turkey and the east Aegean Islands. Supplement, 2, 28.
- Güneş, Ü. Y. (2007). “Kronik Yaraların Değerlendirilmesi”. *Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 11(3).
- Gürbüz, I., Özkan, A. M., Yesilada, E., & Kutsal, O. (2005). “Anti-ulcerogenic activity of some plants used in folk medicine of Pinarbasi (Kayseri, Turkey).” *Journal of Ethnopharmacology*, 101(1-3), 313-318.
- Hacıoğlu, A. (2010). Gama ışınlanmanın karides (*Parapenaeus longirostris*) ve midyelerin (*Mytilus galloprovincialis*) raf ömrü ve kaliteleri üzerine etkileri. Doktora Tezi, Namık Kemal Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Tekirdağ.
- Haigh, R. (1986). “Safety and necessity of antioxidants: EEC approach”. *Food and Chemical Toxicology*, 24(10-11), 1031-1034.
- Häkkinen, S. H., & Törrönen, A. R. (2000). “Content of flavonols and selected phenolic acids in strawberries and *Vaccinium* species: influence of cultivar,

- cultivation site and technique.” *Food Research International*, 33(6), 517-524.
- Heim, K.E., Tagliaferro, A.R., & Bobilya, D.J. (2002). “Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and Structure-activity relationships”. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 13:572-584.
- Halliwell, B. (1994). “Free radicals and antioxidants: a personal view”. *Nutrition Reviews*, 52(8), 253-265.
- Halliwell, B. (2001). “Role of free radicals in the neurodegenerative diseases”. *Drugs & Aging*, 18(9), 685-716.
- Hermes-Lima, M., & Zenteno-Savin, T. (2002). “Animal response to drastic changes in oxygen availability and physiological oxidative stress”. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 133-537-556.
- Hille Ris Lambers, D. (1950). “On mounting aphids and other soft-skinned insects”. *Entomologische Berichten*, 13(298), 55-58.
- Hoiby, N., Ciofu, O., Johansen, H. K., Song, Z. J., Moser, C., Jensen, P. Ø., Bjarnsholt, T. (2011). “The clinical impact of bacterial biofilms”. *International Journal Of Oral Science*, 3(2), 55-65.
- IPNI. (2019). Erişim: 10 Eylül 2021, <http://www.ipni.org/>
- IUCN (2020). Erişim: 10 Eylül 2021, <https://www.iucnredlist.org/>
- Isenberg, H.D. (2004). “Antimicrobial Susceptibility Testing” *Clinical Procedures Handbook*, 2:5.0.1, Washington.
- İlçim, A., Dıġrak, M., & Baġcı, E. (1998). “Bazı bitki ekstraktlarının antimikrobiyal etkilerinin araştırılması.” *Turkish Journal of Biology*, 22(1), 119-125.
- Jensen, S. J. K. (2003). “Oxidative stress and free radicals”. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 666, 387-392.
- Jessen, B., & Lammert, L. (2003). “Biofilm and disinfection in meat processing plants”. *International Biodeterioration & Biodegradation*, 51(4), 265-269.

- Kaçar, D. (2008). Screening of some plant species for their total antioxidant and antimicrobial activities. Yüksek Lisans Tezi, İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü Mühendislik ve Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoteknoloji Ana Bilim Dalı, İzmir.
- Kafkas, S & Perl-Treves,R.(2002).Interspecific relationships in Pistacia based on RAPD fingerprinting,Hortscience,37(1):168-171.
- Kähkönen, M. P., Hopia, A. I., Vuorela, H. J., Rauha, J. P., Pihlaja, K., Kujala, T. S., & Heinonen, M. (1999). “Antioxidant activity of plant extracts containing phenolic compounds”. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 47(10), 3954-3962.
- Karabulut, H., & Gülay, M. Ş. (2016). “Antioksidanlar”. *Veterinary Journal of Mehmet Akif Ersoy University*, 1(1), 65-76.
- Karadağ, R. (2007). Doğal Boyamacılık. T.CKültür ve Turizm Bakanlığı Geleneksel El Sanatları ve Mağazalar İşletme Müdürlüğü (DÖSİM),Ankara.
- Kaur, C.,& Kapoor, H. C. (2001). “Antioxidants in fruits and vegetables–the millennium’s health”. *International Journal of Food Science & Technology*, 36(7), 703-725.
- Kavak, D. D., Altıok, E., Bayraktar, O., & Ülkü, S. (2010). “*Pistacia terebinthus* extract: As a potential antioxidant, antimicrobial and possible β -glucuronidase inhibitor.” *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, 64(3-4), 167-171.
- Keleş, O., Ak, S., Bakirel, T., & Alpınar, K. (2001). “Screening of some Turkish plants for antibacterial activity”. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 25(4), 559-565.
- Kırbağ, S., Zengin, F. (2006). “Elazığ yöresindeki bazı tıbbi bitkilerin antimikrobiyal aktiviteleri”. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Tarım Bilimleri Dergisi*, 16(2), 77-80.

- Kolaç, T., Gürbüz, P., & Yetiş, G. (2017). "Doğal ürünlerin fenolik içeriği ve antioksidan özellikleri". *İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Dergisi*, 5(1), 26-42.
- Kordalı, S., Çakır, A., Zengin, H., & Duru, M.E. (2002). "Antifungal activities of the leaves of three Pistacia species grown in Turkey" *Fitoterapia* 74. 164-167.
- Kuru, C., Özşabuncuoğlu, I. H. (1990). Yabancı *Pistacia* türlerinin aşılmasında sorunlar ve çözüm yolları. Türkiye I. Antepfıstığı Sempozyumu, Gaziantep 51-57.
- Larson, R. A. (1998). "The antioxidants of higher plants", *Phytochemistry*, 27, 969-978
- Larza, E. M., Máñez, S., Giner, R. M., Recio, M. C., Prieto, J. M., Cerdá-Nicolás, M., & Ríos, J. (2002). "Anti-inflammatory triterpenes from *Pistacia terebinthus* galls". *Planta Medica*, 68(04), 311-315.
- Lindsay, D., & Von Holy, A. (2006). "Bacterial biofilms within the clinical setting: what healthcare professionals should know". *Journal of Hospital Infection*, 64(4), 313-325.
- Maezono, H., Noiri, Y., Asahi, Y., Yamaguchi, M., Yamamoto, R., Izutani, N., Ebisu, S. (2011). "Antibiofilm effects of azithromycin and erythromycin on *Porphyromonas gingivalis*". *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55(12), 5887-5892.
- Mandal, S., Yadav, S., Yadav, S., Nema, R. K. (2009). "Antioxidants: A Review". *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 1(1), 102-104.
- Marcinkiewicz, J., Strus, M., & Pasich, E. (2013). "Antibiotic resistance: a "dark side" of biofilm-associated chronic infections." *Polish Archives of Internal Medicine*, 123(6).
- Maxwell, S. R. J., Thomason, H., Sandler, D., Leguen, C., Baxter, M. A., Thorpe, G. H. G., & Barnett, A. H. (1997). "Antioxidant status in patients with uncomplicated insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus". *European Journal of Clinical Investigation*, 27(6), 484-490.

- Merritt, J. H., Kadouri, D. E., & O'Toole, G. A. (2011). "Growing and analyzing static biofilms". *Current Protocols in Microbiology*, 22(1), 1B-1.
- Mill,R.,&Tan,K.(1988).Flora of Turkey and theAegean Islands(Supplement) IO.-Edinburg.
- Mharti,Z.F., Lyoussi,B.,&Abdellaoui,A.(2011). "Antibacterial Activity of the Essential Oils of *Pistacia lencitus* Used in Morocan Folkloric Medicine".*Natural Product Communications*,6(10),1505-1506.
- Mohamed, A.I.(2019). "Menengiç (*Pistacia terebinthus*) Sulu Methanolik Özütünün Gökkuşığı Alabalığı (*Oncorhynchus mykiss*)Sindirim Sistemi ve Antioksidan Enzim Aktivitesi Üzerine Etkileri". Doktora Tezi, Kastamonu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Bölümü, Kastamonu.
- Moreno,P.,Bono,L.,Leone,E.,Bona,S.,Carretto,E.,&Perversi,L.(2001).“Bacterial activity of *Pistacia lencitus* mastic gum against *Helicobacter pylori*”
J.Chemother 13,611-614.Doi:<http://dx.doi.org/10.1179/joc.2001.13.6.611>.
- Mustafa,K.S.,Ravi,A.V.,Annapoorani,A.,Packiavathy,I.S.V.,&Pandian,S.K(2010). “Evulation of anti-quorum-sensing activity of edible plants and fruits through inhibition of the N-acyl-homoserine lactone system in *Chromobacterium violaceum* and *Pseudomonas aeruginosa*”.
Chemotherapy,56(4),333-339.
- Nesbitt, K. (1996). “*Theorizing a New Agenda for Architecture:: An Anthology of Architectural Theory “1965-1995*. Princeton Architectural Press.
- Onay, A. (1996). In Vitro organogenesis and embryogenesis of pistachio, *Pistacia vera*. Doctoral dissertation, University of Edinburgh, Edinburgh.
- Orhan, I. E., Senol, F. S., Gulpinar, A. R., Sekeroglu, N., Kartal, M., & Sener, B. (2012). “Neuroprotective potential of some terebinth coffee brands and the unprocessed fruits of *Pistacia terebinthus* L. and their fatty and essential oil analyses”. *Food Chemistry*, 130(4), 882-888.

- Özcan, M. (2004). "Characteristics of fruit and oil of terebinth (*Pistacia terebinthus* L.) growing wild in Turkey". *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 84(6), 517-520.
- Öztürk, İ., Avcı, İ. Y., Coşkun, Ö., Gül, H. C., & Eyigün, C. P. (2008). "Birinci basamak sağlık kuruluşunda görev yapan hekimlerin sık görülen toplum kaynaklı enfeksiyonlardaki antibiyotik seçimleri ve bunu etkileyen faktörler". *Fırat Tıp Dergisi*, 13(4), 255-260.
- Öztürk, M. (2012). "Anticholinesterase and antioxidant activities of Savoury (*Satureja thymbra* L.) with identified major terpenes of the essential oil". *Food Chemistry*, 134(1), 48-54.
- Öztürk, R. (2011). "Türkiye’de enfeksiyon kontrolü ile ilgili son gelişmeler." *Ankem Dergi*, 25, 9-16.
- Özyurt, D. (2005). Toplam flavonoid miktarının geliştirilen spektrofotometrik yöntem ile tayini. Doktora Tezi, İstanbul teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim dalı, İstanbul.
- Packiavathy, I. A. S. V., Agilandeswari, P., Musthafa, K. S., Pandian, S. K., & Ravi, A. V. (2012). "Antibiofilm and quorum sensing inhibitory potential of *Cuminum cyminum* and its secondary metabolite methyl eugenol against Gram negative bacterial pathogens". *Food Research International*, 45(1), 85-92.
- Paraschos, S., Magiatis, P., Gousia, P., Economou, V., Sakkas, H., Papadopoulou, C., & Skaltsounis, A. L. (2011). "Chemical investigation and antimicrobial properties of mastic water and its major constituents". *Food Chemistry*, 129(3), 907-911.
- Pham-Huy, L. A., He, H., & Pham-Huy, C. (2008). "Free radicals, antioxidants in disease and health". *International Journal of Biomedical Science: IJBS*, 4(2), 89.

- Pinchuk, I., & Lichtenberg, D. (2002). "The mechanism of action of antioxidants against lipoprotein peroxidation, evaluation based on kinetic experiments". *Progress in Lipid Research*, 41(4), 279-314.
- Piras, A., Marzouki, H., Maxia, A., Marengo, A., Porcedda, S., Falconieri, D., Salgueiro, L. (2017). "Chemical characterisation and biological activity of leaf essential oils obtained from *Pistacia terebinthus* growing wild in Tunisia and Sardinia Island." *Natural Product Research*, 31(22), 2684-2689.
- Pruden, A., Pei, R., Storteboom, H., & Carlson, K. H. (2006). "Antibiotic resistance genes as emerging contaminants: studies in northern Colorado". *Environmental Science & Technology*, 40(23), 7445-7450.
- Pulaj, B., Mustafa, B., Nelson, K., Quave, C. L., & Hajdari, A. (2016). "Chemical composition and in vitro antibacterial activity of *Pistacia terebinthus* essential oils derived from wild populations in Kosovo". *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 16(1), 1-9.
- Remezani, M., Khaje-Karamoddin, M., Karimi Fard, V. (2004). "Chemical Composition and anti-*Helicobacter pylori* activity of the essential oil of *Pistacia vera*" *Pharmaceutical Biology*, 42(7), 488-490.
- Rauf, A., Petel, S., Uddin, G., Siddiqui, B. S., Ahmad, B., Muhammad, N., & Hadda, B. T. (2017). "Phytochemical, ethnomedicinal uses and pharmacological profile of genus *Pistacia*". *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 86, 393-404.
- Redfern, M., & Shirley, P. (2002). "British plant galls: identification of galls on plants and fungi", *Field Studies*, 10:207-531.
- Rogers, S. A., Huigens III, R. W., Cavanagh, J., & Melander, C. (2010). "Synergistic effects between conventional antibiotics and 2-aminoimidazole-derived antibiofilm agents". *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54(5), 2112-2118.

- Sağdıç, O., Aksoy, A., & Ozkan, G. (2006). "Evaluation of the antibacterial and antioxidant potentials of cranberry (gilaburu, *Viburnum opulus* L.) fruit extract". *Acta Alimentaria*, 35(4), 487-492.
- Santos-Sánchez, E., Morales, C.R., Castillo, S., Leos-Rivas, C., Garcia-Becerra, L., Martinez, D.M.O.(2016). "Antibacterial and antibiofilm activity of methanolic plant extracts against nosocomial microorganisms". *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 1-8.
- Saran, B., & Karahan, Z. C. (2010). "Antimikrobiyal ajanlara genel bakış". *Turk Urol Sem*, 1, 216-20.
- Serafini, M.,&Del Rio,D.(2004).“Understanding he association between dietary antioxidants,redox status and disease:is the Total Antioxidant Capacity the right tool?”. *Redox Report*,9:3,145-152.
- Seven, A., & Candan, G. (1996). "Antioksidan savunma sistemleri". *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 27(1), 41-50.
- Shmueli, H., Domniz, N., & Yahav, J. (2016). "Non-pharmacological treatment of *Helicobacter pylori*". *World journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*, 7(2), 171.
- Simões, M., Simões, L. C., & Vieira, M. J. (2010). "A review of current and emergent biofilm control strategies". *LWT-Food Science and Technology*, 43(4), 573-583.
- Sinaplı, Ö. (2010). *Myrtus communis*, *Pistacia terebinthus*, *Conyza bonariensis* bitkilerinin antigenotoksik ve antimikrobiyal aktivitelerinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Kırıkkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale.
- Stadtman, E. R. (2002). "Importance of individuality in oxidative stress and aging." *Free Radical Biology and Medicine*, 33(5), 597-604.
- Stewart, P. S., & Costerton, J. W. (2001). "Antibiotic resistance of bacteria in biofilms." *The Lancet*, 358(9276), 135-138.

- Stewart, P. S., McFeters, G. A., Huang, C. T. (2000). *Biofilms II: Process analysis and applications*. Wiley: New York.
- Süprüren, G., Çay, A., Kanat, E. ve Tarakçiođlu, I. (2006). “Antimikrobiyal lifler.” *Tekstil ve Konfeksiyon*, 16(2), 80-89.
- Taner, G. (2005). “Serbest radikallere karşı antioksidan savunma”. *Bilim Teknik*, Ağustos, 113, 453.
- Tarhan, N., Arslan, M., şar, S. (2016). “Bazı tıbbi bitkiler ve onlara ait mitoslar.” *Lokman Hekim Dergisi*, 6(1), 1-9.
- Tastekin, D., Tambas, M., Kilic, K., Erturk, K., & Arslan, D. (2014). “The efficacy of Pistacia Terebinthus soap in the treatment of cetuximab-induced skin toxicity”. *Investigational New Drugs*, 32(6), 1295-1300.
- Temel, A., & Erac, B. (2018). “Bacterial biofilms: detection methods and role in antibiotic resistance”. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 48(1), 1-13.
- The Plant List (2019). Erişim: 10 Eylül 2021, <http://www.theplantlist.org/>
- Thormann, K. M., Saville, R. M., Shukla, S., & Spormann, A. M. (2005). “Induction of rapid detachment in *Shewanella oneidensis* MR-1 biofilms.” *Journal of Bacteriology*, 187(3), 1014-1021.
- Topçu, G., Ay, M., Bilici, A., Sarıkürkcü, C., Öztürk, M., & Ulubelen, A. (2007). “A new flavone from antioxidant extracts of *Pistacia terebinthus*”. *Food Chemistry*, 103(3), 816-822.
- Tscharntke, T. (1989). “Attack by a stem-boring moth increases susceptibility of *Phragmites australis* to gall-making by a midge: mechanisms and effects on midge population dynamics”. *Oikos*, 93-100.
- Tuzlacı, E. (2006). *şifa Niyetine, Türkiye'nin Bitkisel Halk İlaçları*. Alfa Basım Yayım Dağıtım: İstanbul.
- TÜBİVES (2020). Erişim: 10 Eylül 2021, <https://www.tubives.com/>

- Türkoğlu, S., Celik, S., Keser, S., Türkoğlu, İ., & Yılmaz, Ö. (2017). “The effect of Pistacia terebinthus extract on lipid peroxidation, glutathione, protein, and some enzyme activities in tissues of rats undergoing oxidative stress”. *Turkish Journal of Zoology*, 41(1), 82-88.
- Vuuren, V.S., & Alvaro, V. (2012). “Plant-based antimicrobial studies—methods and approaches to study the interaction between products” *Planta Med.* 78(3):302. Doi: <https://10.1055/s-0030-1250736>.
- Vinson, J. A., Dabbagh, Y. A., Serry, M. M., & Jang, J. (1995). “Plant flavonoids, especially tea flavonols, are powerful antioxidants using an in vitro oxidation model for heart disease”. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 43(11), 2800-2802.
- Wikler, M. A. (2006). Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for bacteria That Grow Aerobically, Clin Lab Stand Ins.
- Wright, G. D. (2007). “The antibiotic resistome: the nexus of chemical and genetic diversity”. *Nature Reviews Microbiology*, 5(3), 175-186.
- Wright, G. D. (2010). “Antibiotic resistance in the environment: a link to the clinic.” *Current Opinion in Microbiology*, 13(5), 589-594.
- Yaltırık, F. (1967). “Contributions to the taxonomy of woody plants in Turkey.” *Notes from the Royal Botanic Garden Edinburgh*, 28(1), 9-10.
- Yavaşer, R. (2011). Doğal ve sentetik antioksidan bileşiklerin antioksidan kapasitelerinin karşılaştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Aydın.
- Yılmaz, İ. (2010). “Antioksidan içeren bazı gıdalar ve oksidatif stres”. *Journal of Inonu University Medical Faculty*, 17(2), 143-153.
- Zohary, M. (1952). “A monographical study of the genus *Pistacia*.” *Palestine Journal of Botany (Jerusalem Series)*, 5(4), 187-228.