



ENDEMİK ASTRAGALUS TOKATENSIS FISCHER VE VERBASCUM

MYRIANTHUM BOISS.' UN BAZI FARMASOTİK

ÖZELLİKLERİNİN BELİRLENMESİ

NAHİDE KÜBRA ZANBAK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

Dr. Öğr. Üyesi Bedrettin SELVİ

Haziran - 2019

Her hakkı saklıdır

**T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**ENDEMİK ASTRAGALUS TOKATENSIS FISCHERVE VERBASCUM
MYRIANTHUM BOISS.'UN BAZI FARMASOTİK
ÖZELLİKLERİNİN BELİRLENMESİ**

NAHİDE KÜBRA ZANBAK

**TOKAT
Haziran - 2019**

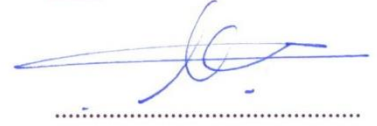
Her hakkı saklıdır

NAHİDE KÜBRA ZANBAK tarafından hazırlanan “Endemik *Astragalus tokatensis* Fischer ve *Verbascum myrianthum* Boiss. Bazı Farmasötik Özelliklerinin Belirlenmesi” adlı tez çalışmasının savunma sınavı 21 Haziran 2019 tarihinde yapılmış olup aşağıda verilen Jüri tarafından Oy Birliği ile Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI** nda **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

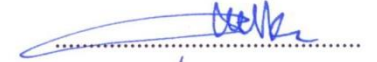
Jüri Üyeleri

İmza

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Bedrettin SELVİ



Üye
Doç. Dr. Necibe Canan USTA
Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi



Üye
Dr. Öğr. Üyesi Sibel BAYIL OĞUZKAN
Gaziantep Üniversitesi



TEZ BEYANI

Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu tezin yazılmasında bilimsel ahlak kurallarına uyulduğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezin içerdiği yenilik ve sonuçların başka bir yerden alınmadığını, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, tezin herhangi bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitedeki başka bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

NAHİDE KÜBRA ZANBAK

21 Haziran 2019

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

ENDEMİK ASTRAGALUS TOKATENSIS FISCHER' İN VE VERBASCUM MYRIANTHUM BOISS' UN BAZI FARMASOTİK ÖZELLİKLERİNİN BELİRLENMESİ

Nahide Kübra ZANBAK

GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

(Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Bedrettin SELVİ)

Bu çalışmada 2 farklı endemik türün (*Astragalus tokatensis* Fischer ve *Verbascum myrianthum* Boiss.) antioksidan, antimikrobiyal ve DNA koruyucu aktivitesi araştırılmıştır. Yapılan literatür taramasında bu iki bitki ile ilgili biyoaktif bileşiklere yönelik çalışma mevcut değildir. Bundan dolayı bu iki bitkinin çiçek ve yaprak kısımlarının su, metanol, hekzan ve diklormetan özütleri elde edilerek biyolojik aktivitelerine bakılmıştır. Farklı özütlerin farklı antioksidan aktivite gösterdiği belirlenmiş olup özellikle *Astragalus tokatensis* Fischer' de yaprak kısmının yalnızca su özütü iken *Verbascum myrianthum* Boiss.' de hem çiçek hem de yaprak kısımlarının su özütlerinde antioksidan aktivite gösterdiği saptanmıştır. Yine antibakteriyal aktivite açısından *Stenotrophomonas maltophilia* bakterisine karşı *Astragalus tokatensis* Fischer'in çiçek kısmının su özütü ile yaprak kısmının metanol özütü iken *Verbascum myrianthum* Boiss. 'da çiçek kısmının sadece metanol özütünde etkili olduğu gözlemlenmiştir. DNA koruyucu aktivite açısından en fazla koruyucu aktivite gösteren, *Astragalus tokatensis* Fischer' de çiçek kısmının tüm özütleri ile yaprak kısmının hekzan ve diklormetan özütü ile *Verbascum myrianthum* Boiss. 'da da çiçek kısmının su, hekzan ve diklormetan özütleriyle yaprak kısmının hekzan ve diklormetan özütlerinin olduğu belirlenmiştir. Sonuç olarak *Astragalus tokatensis* Fischer ve *Verbascum myrianthum* Boiss. bitkilerinin ikisinin de antioksidan, antibakteriyal ve DNA koruyucu özellikte aktif bileşiklere sahip olduğu ortaya konulmuştur.

2019, 67 Sayfa

ANAHTAR KELİMELER: *Astragalus tokatensis* Fischer, *Verbascum myrianthum* Boiss., DNA, Antioksidan, Antimikrobiyal, *Stenotrophomonas maltophilia*

ABSTRACT

Master Thesis

DETERMINATION OF SOME OF THE PHARMASOTICAL PROPERTIES OF ENDEMIC ASTRAGALUS TOKATENSIS FISCHER AND VERBASCUM MYRIANTHUM BOISS.

Nahide Kübra ZANBAK

GAZIOSMANPAŞA UNIVERSITY GRADUATE SCHOOL OF SCIENCE AND
TECHNOLOGY

BIOLOGY DEPARTMENT

(Thesis Advisor: Assistant Prof. Dr. Bedrettin SELVİ)

In this study, antioxidant, antimicrobial and DNA protective activities of two different endemic species (*Astragalus tokatensis* Fischer and *Verbascum myrianthum* Boiss.) have been investigated. There has been no study yet on bioactive compound of these two plants in the literature review. Therefore, water, methanol, hexane and dichlormetane extracts of flowers and leaves of these two plants were obtained and their biological activities were investigated. Different extracts showed different antioxidant activity, especially in the *Astragalus tokatensis* Fischer ony water extract of the leaf part while in *Verbascum myrianthum* Boiss. both flower and leaf parts were found to be active in water extract. Again in terms of antibacterial activity, the flower extract of *Astragalus tokatensis* Fischer against *Stenotrophomonas maltophilia* bacterium was extracted from water extract and leaf extract from methanol extract while *Verbascum myrianthum* Boiss. was effective only on methanol extract. In *Astragalus tokatensis* Fischer, which showed the most protective activity in terms of DNA protective activity, all extracts of flower part hexane and dichlormetane extract of leaf part and *Verbascum myrianthum* Boiss extract of water, hexane and dichlormetane extract of leaf part and hexane dicholormetane extracts were determined. As a result, it has been demonstrated that both of the plants of *Astragalus tokatensis* Fischer and *Verbascum myrianthum* Boiss. have active compounds with antioxidant, antibacterial and DNA protective properties.

2019, 67 Page

KEY WORDS: *Astragalus tokatensis* Fischer, *Verbascum myrianthum* Boiss., DNA, Antioxidant, Antimicrobial, *Stenotrophomonas maltophilia*

ÖNSÖZ

Yüksek lisans eğitimim boyunca tüm bilgi, tecrübe, sabır ve desteğinin benden esirgemeyen, tezimde büyük emeği olan ve kendisiyle çalışmaktan gurur ve mutluluk duyduğum değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Bedrettin SELVİ'ye,

Tez çalışmam sürecinde yol gösteren, deneyim ve bilgisini paylaşan değerli hocam Sayın Doç. Dr. İbrahim Halil KILIÇ'a,

Gönüllü olarak yardım eden Sami Serhat TONUS ve Bekir Sıddık KURT'a,

Yüksek Lisans dönemim boyunca destek olan ve her daim yanımda olan Ailem'e teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

NAHİDE KÜBRA ZANBAK

İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFA</u>
ÖZET	i
ABSTRACT.....	ii
ÖNSÖZ	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGE VE KISALTMALAR	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
TABLolar LİSTESİ	x
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Fabaceae Familyasının Genel Özellikleri	5
2.1.1. <i>Astragalus tokatensis</i> Fischer Genel Özellikleri.....	6
2.2. Scrophulariaceae Familyasının Genel Özellikleri	7
2.2.1. <i>Verbascum myrianthum</i> Boiss Genel Özellikleri.....	8
2.3. Serbest Radikaller	10
2.3.1. Serbest Radikallerin Etkileri	12
2.3.1.1. Serbest Radikallerin Lipitlere Etkileri	14
2.3.1.2. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri	14
2.3.1.3. Serbest Radikallerin Karbonhidratlara Etkileri.....	15
2.3.1.4. Serbest Radikallerin Enzimlere Etkileri	15
2.3.1.5. Serbest Radikallerin Nükleik Asit ve DNA'ya Etkileri.....	15
2.3.2. Hücrede Serbest Radikallerin Oluşum Yerleri	16
2.3.3. Reaktif Oksijen Türleri	16
2.3.4. Serbest Radikallerin Biyolojik Hedefleri.....	17
2.4. Antioksidanlar.....	17
2.4.1. Antioksidanların Etki Mekanizması	18

2.4.2. Antioksidanların Savunma Sistemi.....	19
2.4.2.1. Antioksidan Vitaminler.....	20
2.4.2.2. Diğer Antioksidanlar.....	21
2.4.2.3. Enzimatik Antioksidanlar	21
2.4.3. Antioksidanların Sınıflandırılması.....	22
2.5. Antimikrobiyal Aktivite.....	22
2.5.1. Antimikrobiyal Maddelerin Etki Mekanizması	23
2.5.2. Antimikrobiyal İlaçlar ve Direnç	23
2.5.3. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ' nın Genel Özellikleri	24
2.5.4. Antimikrobiyal Duyarlılığın Belirlenmesi.....	25
2.5.5. Disk Difüzyon Testi.....	25
2.6. DNA Koruyucu Aktivite.....	26
3. MATERYAL ve METOD	27
3.1. <i>Astragalus tokatensis</i> Fischer ve <i>Verbascum myrianthum</i> Boiss. Toplanması ve Teşhisi	27
3.2. <i>Astragalus tokatensis</i> Fischer ile <i>Verbascum myrianthum</i> Boiss. Bitkilerinin Özütlerinin Elde Edilmesi.....	27
3.2.1. Kullanılan Materyaller.....	27
3.2.2. Metod	28
3.3. <i>Astragalus tokatensis</i> Fischer ve <i>Verbascum myrianthum</i> Boiss. Özütlerinin Antioksidan Aktivitesinin Belirlenmesinde Kullanılan Parametreler ve Metod.....	30
3.3.1. Total Antioksidan Seviye (TAS) ile Antioksidan Aktive Belirlenmesi	30
3.3.2. Total Oksidan Seviye (TOS) ile Antioksidan Aktive Belirlenmesi..	31
3.4. <i>Astragalus tokatensis</i> Fischer ile <i>Verbascum myrianthum</i> Boiss. Bitkilerinin Özütlerinin Antimikrobiyal Aktivitesinin Belirlenmesinde Kullanılan Parametreler ve Metod	33
3.5. <i>Astragalus tokatensis</i> Fischer ile <i>Verbascum myrianthum</i> Boiss. Bitkilerinin Özütlerinin DNA koruyucu Aktivitesinin Belirlenmesinde Kullanılan Parametreler ve Metod	33
3.5.1. Kontrol ve <i>Astragalus tokatensis</i> Fischer ile <i>Verbascum myrianthum</i> Boiss. Özütlerinin Hazırlanması	34
4. BULGULAR.....	37

4.1. Özüt Verimi	37
4.2. <i>Astragalus tokatensis</i> Fischer ve <i>Verbascum myrianthum</i> Boiss. Bitki Özütlerinin TAS, TOS ve OSI Aktivite Bulguları	37
4.3. <i>Astragalus tokatensis</i> Fischer ve <i>Verbascum myrianthum</i> Boiss. Bitkilerinin Antimikrobiyal Aktivite Potansiyelinin Belirlenmesi	42
4.4. <i>Astragalus tokatensis</i> Fischer ve <i>Verbascum myrianthum</i> Boiss. Bitkilerinin DNA Koruyucu Aktivitesinin Belirlenmesi	44
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	46
6. KAYNAKÇA	49
7. ÖZGEÇMİŞ	56

KISALTMALAR**AÇIKLAMA**

AIDS	Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu
<i>A. tokatensis</i>	<i>Astragalus tokatensis</i>
DMSO	Dimetil sülfoksit
DNA	Deoksiribonükleik asit
EUCAST	Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi
GSSG	Okside glutatyon
GSH	Glutatyon
GSH-Px	Glutatyon peroksidaz
HIV	İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü
H ₂ O ₂	Hidrojen peroksit
LDL	Düşük dansiteli Lipoprotein
Mg	Miligram
MHA	Mueller-Hilton Agar
ml	Mililitre
Mm	Milimetre
Mn	Mangan
µl	Mikro litre
OSI	Oksidatif Stres İndeksi
RER	Granüllü Endoplazmik Retikulum
RNA	Ribonükleik asit
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SER	Granülsüz Endoplazmik Retikulum

SOD	Süperoksit dis mutaz
SSSS	Stok Stabilize Standart Solüsyon
<i>S. maltophilia</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
TAS	Total Antioksidan Seviye
TOS	Total Oksidan Seviye
UV	Ultraviyole ışın
VIS	Görünür ışın
<i>V. myrianthum</i>	<i>Verbascum myrianthum</i>
<i>V. sinuatum</i>	<i>Verbascum sinuatum</i>

ŞEKİL LİSTESİ

<u>ŞEKİL</u>	<u>SAYFA</u>
Şekil 2.1. <i>Astragalus tokatensis</i> Fischer Türkiye haritası üzerindeki dağılışı	6
Şekil 2.2. <i>Astragalus tokatensis</i> Fischer bitki yapısı.....	7
Şekil 2.3. <i>Verbascum myrianthum</i> Boiss. Türkiye haritası üzerindeki dağılışı	9
Şekil 2.4. <i>Verbascum myrianthum</i> Boiss. ‘un bitki yapısı	9
Şekil 2.5. Oksidatif stresin insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri	11
Şekil 2.6. Serbest radikallerin hücresel hedefleri	13
Şekil 2.7. Serbest radikallerin hasar oluşturma mekanizmaları	13
Şekil 3.8. Özütleme işlemi için kullanılan basınçlı ekstraksiyon cihazı	30
Şekil 4.9. <i>Astragalus tokatensis</i> Fischer çiçek özütlerinin TAS sonuçları.....	38
Şekil 4.10. <i>Astragalus tokatensis</i> Fischer yaprak özütlerinin TAS sonuçları	38
Şekil 4.11. <i>Verbascum myrianthum</i> Boiss. çiçek özütlerinin TAS sonuçları	39
Şekil 4.12. <i>Verbascum myrianthum</i> Boiss. yaprak özütlerinin TAS sonuçları	39
Şekil 4.13. <i>Astragalus tokatensis</i> Fischer çiçek özütlerinin TOS sonuçları.....	39
Şekil 4.14. <i>Astragalus tokatensis</i> Fischer yaprak özütlerinin TOS sonuçları	40
Şekil 4.15. <i>Verbascum myrianthum</i> Boiss. çiçek özütlerinin TOS sonuçları	40
Şekil 4.16. <i>Verbascum myrianthum</i> Boiss. yaprak özütlerinin TOS sonuçları	41
Şekil 4.17. <i>Astragalus tokatensis</i> Fischer bitkisinin çiçek özütünün disk difüzyon sonucu....	43
Şekil 4.18. <i>Astragalus tokatensis</i> Fischer bitkisinin yaprak özütünün disk difüzyon sonucu .	43
Şekil 4.19. <i>Verbascum myrianthum</i> Boiss. bitkisinin çiçek özütünün disk difüzyon sonucu..	44
Şekil 4.20. <i>Verbascum myrianthum</i> Boiss. bitkisinin yaprak özütünün disk difüzyon sonucu	44
Şekil 4.21. Bitki özütlerinin jel görüntüsü	45

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1. <i>Astragalus tokatensis</i> Fischer bitkisinin sistematikteki yeri	6
Tablo 2.2. <i>Verbascum myrianthum</i> Boiss. bitkisinin sistematikteki yeri	8
Tablo 2.3. Organizmadaki serbest radikallerin oluşma yolları	12
Tablo 2.4. Oksidanların kaynakları	18
Tablo 2.5. Oksidanların etkileri.....	19
Tablo 2.6. Önemli Antioksidanlar ve doku lokalizasyonları	19
Tablo 4.7. Özüt verim hesaplanması.....	37
Tablo 4.8. <i>Astragalus tokatensis</i> Fischer özütlerinin antioksidan, oksidan ve OSI değerleri..	37
Tablo 4.9. <i>Verbascum myrianthum</i> Boiss. özütlerinin antioksidan, oksidan ve OSI değerleri	38
Tablo 4.10. Rell Assay Diagnostic Kit Referans değerleri	41
Tablo 4.11. <i>A. tokatensis</i> Fischer ve <i>V. myrianthum</i> Boiss. bitki özütlerinin <i>S. maltophilia</i> suşu üzerinde diskler etrafında oluşan zon çaplarının değerlendirilmesi	42

1. GİRİŞ

Günümüzde dünya nüfusunun çoğunluğu için bitkisel metabolik ürünler ilaç yapımında hammadde olarak kullanılmaktadır. Daha çok gelişmekte olan ülke nüfusunun sağlık sektöründeki gereksinimlerinin tıbbi bitkilerden karşılama oranı %80'dir. Dünya üzerinde ise gelişmekte olan ülkelerde yaşayan insanların oranı %80'dir, yani dünyada nüfusunun %64'ünde bitkiler tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Gelişmiş ülkelerde ise reçeteli satışı sunulan ilaçların neredeyse %25'i bitkisel kökenli kimyasallardır (Richard, 2011).

Bitkilerin tedavi amacıyla kullanılması ilk insanlık tarihine dayanır. Günümüze gelindiğinde yapılan birçok bilim temelli araştırmalarda bitkilerin insanların hastalıklarına bilinenden daha çok tedavi edici ve yarar sağlayıcı olduğu görülmüştür. (Ceylan, 1995; Baytop, 1999; Kathe, Hannef ve Heym, 2003).

Bazı sebze ve meyveler yüksek oranda antioksidan özelliğe sahiptir. C vitamini, E vitamini ve karotenoidlerden başka antioksidanların çoğu gıda bileşiği olarak bulunur (Wang ve ark. , 1996).

Asya ülkelerinde içecek olarak bolca tüketilen çay (*Camellia sinensis* L.)'ın tansiyon düşürücü, antioksidatif, damar tıkanmasını önleyici, kanser önleyici etkilere sahip olduğunu göstermiştir. Yeşil çay yaprakları değişik oranlarda (-)-epikateşin, (-)-epikateşin galat, (-)-epigallokateşin ve (-)-epigallokateşingallat içerir. Kateşinler metal iyonlarını bağlayıcı ve oksijen radikalini tutuklayan etkili antioksidanlar olarak tanınırlar (Chen ve ark. , 1990).

Canlının yaşamını devam ettirdiği çevrede bulunan çeşitli fiziksel etkenler ile fizyolojik ya da patolojik reaksiyonlar nedeniyle devamlı bir radikal yapımı söz konusudur. Hücresel boyutta da yüksek oranda ve farklı farklı radikaller üretilmekte olup eşleşmemiş elektronunun kazandırdığı bu reaktiflik lipid, protein, DNA ve nükleotid gibi biyolojik materyale de zarar verebilmektedir (Diplock, 1998; Gilbert, 2000).

Serbest radikaller, vücutta normal metabolik reaksiyonlar sonucunda meydana gelen kararsız bileşiklerdir. Bu bileşikler vücutta süperoksit dismutaz (SOD) vb. enzimler aracılığı ile ortadan kaldırılabilir (Nicholls ve ark. , 2000). Ancak bazı durumlarda söz konusu enzimde meydana gelen kalıtsal hasarlar ya da serbest radikallerin, yaşlanmaya bağlı olarak hücrelerde aşırı birikim göstermesi, yaşlanmanın hızlanmasına, hücrelerin ölümüne veya kontrolsüz çoğalmalarına neden olmaktadır (Sun ve ark. , 1988).

Bitkilerdeki antioksidan etkisinden sorumlu faktörlerin başında flavonoidler gelmektedir. Flavonoidler iki fenil halkasını propan zinciri ile birleşmesinden oluşan difenil propan (C6-C3-C6) yapısındaki fenolik bileşikleridir. Kaempferol, quercetin, luteolin, myricetin kuvvetli antioksidanlardır. Doğal antioksidanların birçoğu özellikle flavonoidler birçok farklı biyolojik etki gösterirler. Meyve ve sebzelerin tüketilmesiyle, kalp-damar ve kanser hastalıkları arasındaki zıt ilişki, meyve ile sebzelerde bolca bulunan flavonoidlerle ilgilidir (Hertog ve ark. , 1993).

İnsanların ilk tarihinden bu yana insanlar ve hastalık ve enfeksiyonlara sebebiyet veren mikroorganizmalarla devamlı bir savaş halindedir. Tüberküloz, veba, malarya gibi ve son yıllarda HIV/AIDS pandemisi birçok insan topluluğunu etkilemiş ve azımsanmayacak oranda ölüme sebebiyet vermiştir. 20. yüzyılın ortalarına gelindiğinde antibakteriyal ilaçlarda gelişim yaşanmıştır ve enfeksiyon hastalıklarının kontrolüne yardımcı olacak bazı araçların katkısıyla bu savaşta insanların lehine dönmüştür. 1940 yılında penisilinin keşfi bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde durumu dramatik olarak düzeltmiştir. Ancak bu olumlu gelişme çok uzun sürmemiştir. Antibakteriyal ilaçların kullanımının artmasıyla mikroorganizmalar ilaçlara direnç göstermeye başlayarak yanıt vermiştir. Antimikrobiyaller kullanıldıkça bakteriyel patojenler ortaya komplike bir direnç koymasıyla bu savaş daha karmaşık bir hal almıştır. (Kuyucu, 2007).

Bilinçsiz kullanılan antibiyotikler ile kemoterapötikler ve Antimikrobiyal ajanlara karşı dirençli hale gelen patojen organizmaların işleyişini anlamak ve engellemek için yeni ve daha etkili çözümlerin araştırılması zorunlu hale gelmiştir. (Balkar ve ark., 2010).

Günümüze bakıldığında kemoterapötik ajanlara karşı direnç oluşturmuş bakterilerin sayısındaki artış ve özellikle penisiline karşı dirençli hale gelmiş suşlara sıkça rastlanması bu bileşiklerin kullanımının yetersiz hale gelmesine sebep olmaktadır. Antimikrobiyal özellikteki bitkiler, hali hazırda kullanılan antibiyotiklerden farklı mekanizmalar ile bakterileri inhibe edebildiğinden dirençli bakteri türlerini kontrol altına alabilme kabiliyetine sahiptirler. Dolayısıyla bitkiler hem tedavi edici özelliğe sahiptirler hem de antibakteriyal ilaçların geliştirilmesinde model olarak kullanılabilirler. Bu amaçla bitkisel maddeler, mikrobiyolojik, farmakolojik ve bitki savunma mekanizması bakımından çok yönlü olarak araştırılmaktadır (Şahin, 2007).

İnsanlık tarihi boyunca tıbbi ve aromatik bitkiler sağlık için çok önemli bir yer teşkil etmiştir (Schippmann, Leaman ve Cunningham, 2002). Son yıllarda kanser gibi morbidite ve

mortaliteye sebep olan birçok hastalıktan dolayı gıda endüstrisinde yaygın olarak kullanılmakta olan sentetik materyaller organik ve doğal gıdalara olan talepte artış oluşturmuştur (Akbulut ve Bayramoğlu, 2013). Dünya genelinde 50.000-75.000 arasında bitki türü geleneksel modern tıpta kullanılmaktadır (Schippmann ve ark., 2006).

Genel tıp giderek bitkilerden elde edilen antimikrobiyaller ve onların türevlerini kabul etmektedir (Cowan, 1999). 20. yy.' ın ikinci yarısından itibaren sentetik ilaçların, zamanla hastalıkların yeni ırklarına karşı etki göstermediği, birçok yan ve toksik özelliğe sahip olduğu görülmüş ve tekrardan bitkisel ilaçlara olan ilgi günden güne daha çok artış göstermektedir(Baydar, 2005).

Bitkisel ilaca ilginin yeniden canlanmasının başlıca nedenleri; modern ilaçların her hastalığı tedavi etme yeteneğine sahip olmamaları, çok pahalı oluşları ve birçok yan etkilerinin bulunmasıdır. Öyle ki bazı sentetik ilaçların yan etkilerini önleyebilmek için bazı ilaçlarla birlikte kullanılma ihtiyacı göstermektedirler. Bunların yanı sıra bitkisel droglardan elde edilen bazı ilaç etken maddelerinin sentetik olanlardan daha ucuza ve kolaylıkla elde edilebilir olması, bitkisel drogların birkaç etkiye birden sahip olmaları sayılabilir (Çelen, 2006).

Ülkemizde coğrafi konumu, jeolojik yapısı, toprak gruplarına sahip oluşu, değişik iklim tiplerinin etkisinde olması ve üç farklı bitki coğrafyası bölgesinin birleştiği yerde olması nedeniyle zengin bir flora ve çok farklı vejetasyon tiplerine sahiptir. Türkiye, bitki türleri açısından on bini aşkın tür ve tür altı takson sayısı ile ekvator ve subtropikal kuşaklardan sonra dünyanın zengin bölgeleri arasında yer almaktadır (Atalay, 1994; Çiriğ ve Seçmen, 1990). Ülkemizin bitki florası yönünden böyle bir potansiyele sahip olması ve özellikle de endemik türlerin çokluğu alternatif tıbbaya yönelik bu tür çalışmalarını teşvik etmektedir (Tekeli, 2008).

Bazı bitkilerden elde edilen özütler, antimikrobiyal aktiviteleri nedeniyle deri, gastrointestinal, idrar yolları ve solunum enfeksiyonlarında etkin olarak kullanılmaktadır (Rios ve Recio, 2005).

Hastalıkları tedavi etmek için kullanılabilen yeni etken maddeler aramak için bilim insanları; bitkilerde antimikrobiyal, antitümoral, gibi tıbbi kullanım alanları araştırmaktadırlar. Bu amaçla yapılan çalışmalardan biri de antimikrobiyal aktivite araştırmasıdır ve birçok kullanım alanı vardır. Bitkilerden elde edilmiş antimikrobiyal

ilaçların kullanıldığı alanlar hammadde veya işlenmiş gıdaların korunması, ilaç hammaddesi olarak kullanılması; alternatif tıptan, doğal terapiler gibi. Bunun yanında tarımdaki zararlılara karşı kullanılan pestisitlere alternatif bir yöntem olarak da düşünülmektedir. (Altuner ve ark., 2001; Bahar, 2012; Lis-Balchin ve Deans, 1997).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Fabaceae Familyasının Genel Özellikleri

Fabaceae ailesi *Leguminosae*, ‘fasulye’ veya ‘bakla’ olarak da adlandırılır. Az da olsa çalı ve ağaçlar da bu familyaya dahil sayılabilir. Yapraklar genellikle pinnat veya trifoliat, nadiren ise basit, stipüllüdür. Köklerde nodül adındaki çıkıntılarda azot birikiminde rol alan *Rhizobium* cinsine ait bakterilerle birlikte ortak yaşam formunda yaşarlar. Bakteriler, havadan azotu alarak, albuminoite çevirir, bitki bunu soğurur, soğurma sonucunda ise bakterinin glisit ihtiyacı karşılanır. Çiçekler genelde papilion (kelebek) zigomorf durumundayken aktinomorfik duruma doğru geçiş gösterir. Çiçek hipogin ya da bazı taksonlarda perigin şeklindedir. Çiçekleri genelde hermafrodit yapıda olup, başak, çiçek durumu rasem, şemsiye şeklinde veya tek çiçeğe sahiptir. Sepaller(4-) 5, petaller (1-) 5, tomurcukta korolla lobları birbirine temas halindedir veya kiremitvari, nadiren kısmi olarak birbirlerine yakın veya serbest haldedir. Üst petal kısım genelde büyükçedir. Veksillum (bayrakçık) bayrak şeklindedir. Yandaki 2 petal kanat şeklindedir (ala). Alttaki 2 petal ise birleşmiş olup, karina (kayakçık) adını alır. Çiçeğin tomurcuk halinde alalar karinayı örtmüş vaziyette, veksillum ise alaları örtmüş vaziyettedir. Stamenler 4- çok sayıda, genellikle 10, hepsi bir tüp teşkil edecek şekilde bitişik (monodelf), en üstteki stamen serbest (diadelf) veya stamenlerin hepsi serbesttir. Ovaryum üst durumlu ve tek karpellidir. Marjinal plasentalaşmaya sahiptir (Seçmen ve ark., 2008). Legüm meyvenin karın (ventral) açılma hattı karpelin birleşme hattıdır. Meyvenin sırt (dorsal) açılma hattı karpelin birleşme hattı değildir. Bazı taksonlarda meyvenin acıdığı gözlenmez, bazı taksonlar da ise meyvenin birer tohumlu kısımları lomentum şeklinde enine bölünme gösterir. Tohumları bir veya daha fazla sayıdadır.

Çiçekli bitkilerin en büyük familyalarından biri olan *Fabaceae* 350 cins ve yaklaşık 10.000 tür içerir. Ülkemizde 61 cins ve 900’den fazla türü bulunur (Seçmen ve ark., 2008).

Tablo 2.1. *Astragalus tokatensis* Fischer bitkisinin sistematikteki yeri

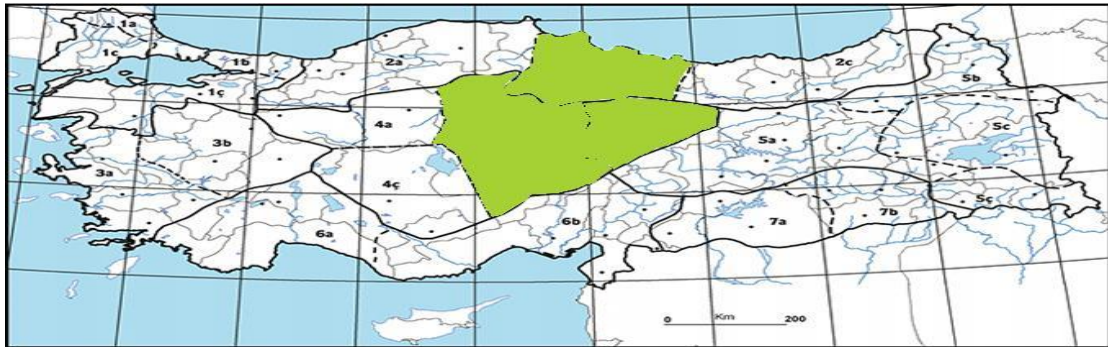
Alem	Plantae
Bölüm	Magnoliophyta
Sınıf	Magnoliopsida
Takım	Fabales
Aile	<i>Fabaceae</i>
Cins	<i>Astragalus</i>
Tür	<i>Astragalus tokatensis</i> Fischer

2.1.1. *Astragalus tokatensis* Fischer Genel Özellikleri

Cüce (bodur) yastık oluşturan çalı, c.10cm. Yaprak tüy sapı dikenli. 4-6 cm, eğilmiş, tabana doğru yassılaştırılmış. Yaprakçıklar 10-14 mm, oval, mucronate, basit beyaz tomentellous, 5-6 parçalı. Yaprak sapı dibindeki yaprakçıklar (stipulalar) c.8mm yumurta şeklinde enli, gençken seyrek tüylü, sonra tüysüzleşiyor. Çiçekler yaprak axiller başına 3-5 sapsız. Çiçeklenme oval, c. 3.5 cm çap. , c.50 çiçekli. Brakte (pulsu yapraklar) c.9 mm., lanceolate (mızrak şeklinde), navicular (kayık şeklinde), tepeye doğru tüylü. Brakteler 6-7 mm, tepeye doğru kıllı, aşağı tüysüz. Kaliks (çanak) 10-13 mm, yoğun tüylü, loblar tabanda aşağı yukarı bölünmüştür. Korolla rengi bilinmiyor; standart 18-20 mm. Fl. 7. Bozkır, c.1300 m.

Tip: [Türkiye A6 Tokat] Natalia, Tokat, Wiedemann (iso. G!) C. Anatolia, nadir. B6 Sivas: Şarkışla'dan Kayseri'ye 11 km, 1300m, Hub.-Mor. 11928

Endemic: İr.-Tur. Bölgesi. A. Pycnocepholus ile ilgili (?) (Davis, 1978).



Şekil 2.1: *Astragalus tokatensis* Fischer Türkiye haritası üzerindeki dağılışı.



Şekil 2.2. *Astragalus tokatensis* Fischer bitki yapısı

2.2. Scrophulariaceae Familyasının Genel Özellikleri

Verbascum, cinsi *Scrophulariaceae* familyasının bir üyesidir, dünya üzerinde 360 tür ile temsiliyet göstermektedir ve bu cinsteki türlerin habitatu genel olarak kuzey yarım kürenin ılıman iklimleri olup kuru, kayalık ve açıktır (Heywood, 1979; Juan ve ark., 1997). Ülkemizde ise *Verbascum* “sığırkuyruğu, kral şamdanı” olarak bilinir ve 233 türün 185’i endemiktir (Davis, 1978; Davis ve ark., 1988; Güner ve ark., 2000).

Scrophulariaceae familyasındaki bitkiler bir veya daha fazla yıllık, çalı, otsu veya nadiren ağaç formunda bitkiler olarak gözlemlenip ototrof veya yarı parazit, internal floeme sahip değildir (Davis, 1978; Seçmen ve ark., 1998)

Yapraklarda stipula bulunmaz, oppozit, alternat veya dairesel dizilişte, basit veya parçalı haldedir. Çiçekler hermofrodit, yaprak koltuklarında tek, rasemoz, spika veya panikuladır. Kaliksi 4-5 parçalıdan bilabiata veya bilobata doğru yönelmektedir. Korolla petalleri bitişik, genellikle zigomorf ve bilabiata bazen mahmuzlu veya tabanda keseli, bazen hemen hemen aktinomorf, korolla lobları daima tomurcukta imbrikat. Stamenler korolla ile yapışmış halde, 4 didinam veya 2, nadiren 5; anterler uzunluğuna açılan veya tepede birleşmiştir ve devamlı olarak yarılmış halde açılır: verimsiz stamenleri mevcut (1-3) veya değildir. Ovaryum üst kısımda, ucunda bir stillus ile sıklıkla yatay septumlu iki göze sahip; ovulleri çok fazla veya genellikle şişkin placentula koltuğunda az sayıda, ovaryumu nadiren bir göze sahip 2 çepersel bifid placentaldır. Meyvesi genelde kapsüldür, bazen ise açılmayan kapsüldür. Tohumu fazladır. Çiçek formülü z. $K_{(4-5)}C_{(4-5)}A_{(4,2)}\bar{G}_{(2)}$ ‘dir (Davis, 1978; Seçmen ve ark., 1998).

Verbascum türleri yetiştikleri yörelerde geleneksel tıpta uzun yıllar kullanılmış ve halen kullanılmakta olan bitkilerdir. *Scrophulariaceae* familyasına ait olan *Verbascum* türleri yüzyıllar boyunca çeşitli dahili ve harici enfeksiyonların tedavisinde kullanılmıştır. Avrupa, Asya, Afrika ve Kuzey Amerika'daki toplulukların çoğu da *Verbascum* türlerini çeşitli aktif bileşen maddeler içeren yaprak ve çiçeklerinin çeşitli amaçlar doğrultusunda kullandığı rapor edilmiştir (Meurer-Grimes ve ark., 1999).

Yapılan araştırmalara göre *Verbascum* türleri çiçeği, uçucu yağ müsilaaj, hesperidozit ve verbaskozit gibi flavon glikozitleri, yaprağı ise saponin, müsilaaj, rezin ve acı maddeler gösterdiği gözlemlenmiştir (Tanker, 1998; Tanker, 2003; Baytop, 1999). Ayrıca *Verbascum* türlerinin çok geniş oranda aucubin, ajugal ve harpegozit gibi iridoid glikozitleri ile verbaskozit gibi feniletonoid glikozitleri içerdikleri bildirilmiştir. Avrupa kökenli *Verbascum* türlerinin ise iridoid, lignan, saponin, flavonoit ve sterol içerdikleri de belirtilmiştir (Akdemir ve ark., 2004).

Bazı Sığırkuyruğu türlerinin (Türkiye'de yaygın olan *V.sinuatum* L. türü gibi) tohumları taşıdıkları saponozitlerden dolayı, balıklar için zehirlidir. Kuzey doğu Anadolu bölgesinde "balık otu" adıyla tanınan *Verbascum* türleri, meyveli dalları göl ve dere sularına atılarak balıkların öldürülüp yakalanmasında kullanılmaktadır (Baytop, 1999).

Tablo 2.2. *Verbascum myrianthum* Boiss. bitkisinin sistematikteki yeri

Alem	Plantae
Bölüm	Magnoliophyta
Sınıf	Magnoliopsida
Takım	Polemoniales
Aile	<i>Scrophulariaceae</i>
Cins	<i>Verbascum</i>
Tür	<i>Verbascum myrianthum</i> Boiss.

2.2.1. *Verbascum myrianthum* Boiss. Genel Özellikleri

İki yıllık veya çok yıllık, 60-100 cm, sıkışık grimsi tüylü karşı beyaz tüylü, erken bitmiş, yukarıda olgunlukta tüysüz. Sap geniş köşeli, genellikle tabandan dallanmış. Bazal yapraklar dikdörtgen köşeli mızrak şeklinde, 15-20 x 4-6 cm, kabaca ve küt çentikli veya daha çok orta oyulmuş loblu, oyulmuş loblu ile birlikte kenarı çentikli veya aşağıda sığ loblu parçalar, yaprak sapı 3-5 cm; üstteki sap kısa, subentire. Çiçeklerin duruşu çok dallanmış, (1)-

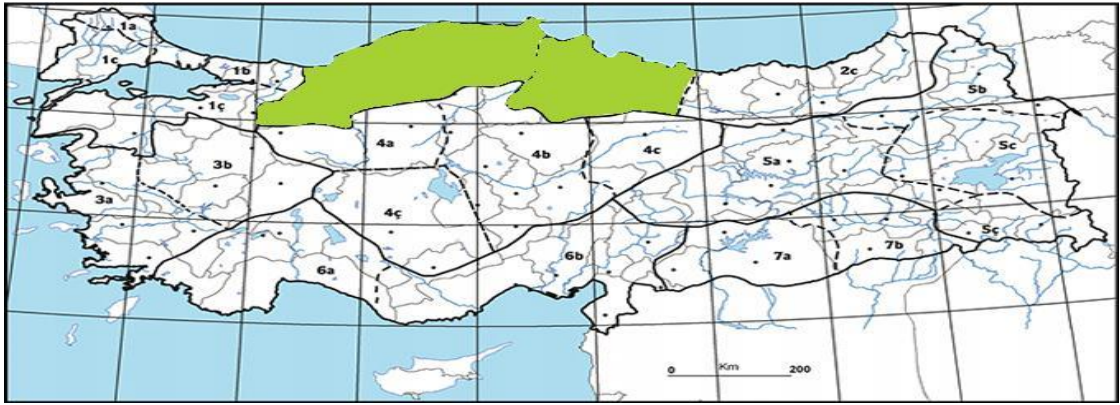
2-4 gevşek çiçek kümeleri ile geniş panikül şeklinde. Brakte (çiçek yaprağı) şeritsi acutish. Çiçek sapı 7 mm, brakteler şeritsi, ufak. Kaliks 3-6mm, loblar şeritsi yada şeritli dikdörtgen, ± küt uçlu. Korolla sarı, çapı 12-16 mm, saydam bezelerle birlikte, dıştan tüylü. Stamenler 5, başçıklar böbreksi, flamenler beyazımsı sarı tüy ile 2 başçık kılsız yukarıda. Kapsül eliptik yumurtamsı, 4-5 x 3-4 mm tüylü.

Fl. 7-8. Sık ve steppicslopes, 400-650m.

Tip: Anatolia kuzey Paphlagonia et Golotia dolaylarında [Türkiye A6 Tokat] Tokat, Wiedemann 257 (G!)

C.& bitişik N. Anatolia. A5 Amasya: Amasia, nr. Boğazhan, 400-600 m, Bornm. 1889: 1249 (type of *V. Amasianum*)! A6 Tokat: Turchal (Turhal), 650 m, Krause 3805.

Endemik: Av.-Sib. Bölgesi, *V. Leucophyllum* ile ilgili Griseb. Avrupadan.



Şekil 2.3: *V. myrianthum* Boiss.'un Türkiye üzerindeki dağılımı



Şekil 2.4: *V. myrianthum* Boiss.'un bitki yapısı

2.3. Serbest Radikaller

Oksijen vücutta çifti olmayan iki farklı atoma ayrılır. Elektronlar ise çiftler halinde bulunma eğilimine sahiptir. Bu nedenle serbest radikaller olarak adlandırılan elektronlarını çiftleyecek atom bulma isteğiyle vücuda zarar verir. Bu zararlar hücresel boyutta DNA ve proteine yöneliktir. (Çavdar ve ark., 1997).

Serbest radikaller, vücutta normal metabolik reaksiyonlar sonucunda meydana gelen kararsız bileşiklerdir. Bu bileşikler vücutta süperoksit dis mutaz (SOD) vb. enzimler aracılığı ile ortadan kaldırılabilmektedir (Nicholls ve ark., 2000). Ancak bazı durumlarda söz konusu enzimde meydana gelen kalıtsal hasarlar ya da serbest radikallerin, yaşlanmaya bağlı olarak hücrelerde aşırı birikim göstermesi, yaşlanmanın hızlanmasına, hücrelerin ölümüne veya kontrolsüz çoğalmalarına neden olmaktadır (Sun ve ark., 1988).

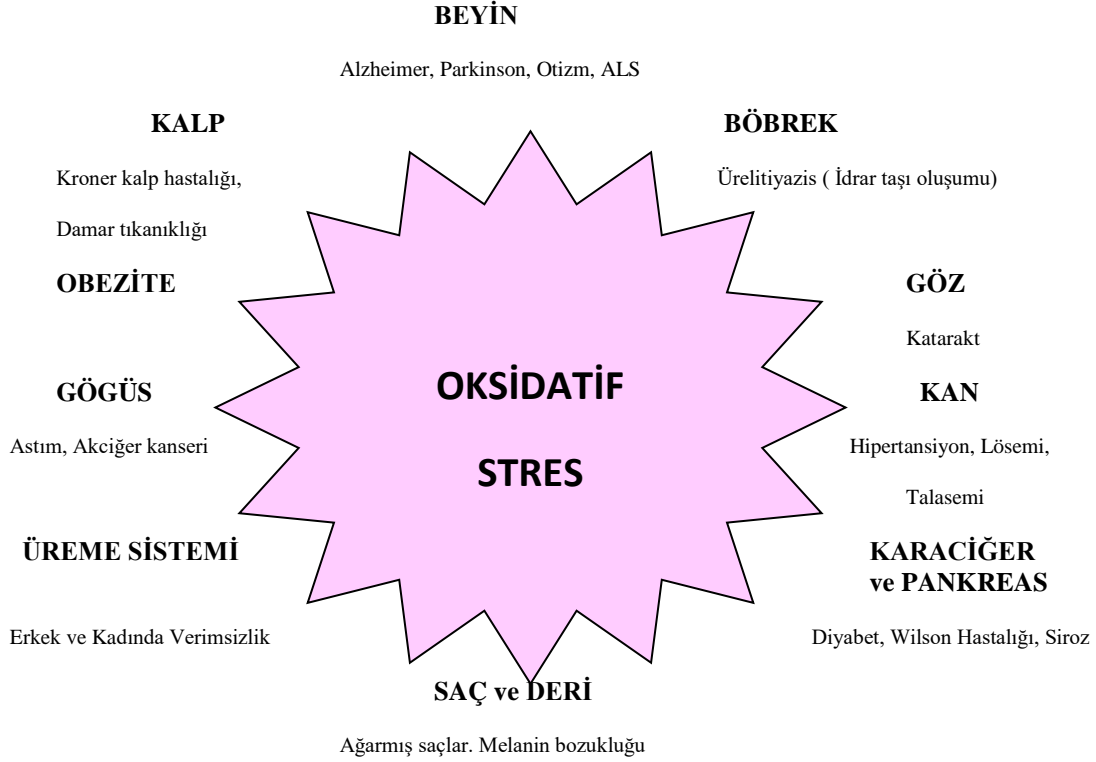
Çevre kirliliği, radyasyon, kimyasallar, toksinler, yağda kızartılmış yiyecekler, psikolojik stres ve daha pek çok nedenden dolayı oluşan serbest radikaller, bağışıklık sistemi antioksidanlarının tükenmesine, gen ifadesinde değişmelere ve mutasyonların oluşumuna neden olur (Pourmorad ve ark., 2006).

Potansiyel olarak biyolojik hasarlar oluşturan serbest radikallerin zarar verici etkilerine ‘‘oksidatif stres’’ denir. Dokular bu hasardan etkilenmemesi için serbest radikaller etkisiz duruma getirilmelidir. Reaktif oksijen türlerinin zarar verici yönleri enzimatik veya enzimatik olmayan antioksidan etkiye sahip maddelerle dengelenebilmektedir. (Kopani ve ark., 2006).

Günümüzde serbest radikallerin birçok organizma türünde genetik mutasyonlara ve moleküler düzeyde transformasyonlara yol açtığı bilinmektedir. Bu bileşiklerin yol açtığı oksidatif stres, birçok hastalığın temelidir (Switata ve Loewen, 2002). Antioksidan maddeler, metabolik zincir reaksiyonları içerisinde okside olabilme potansiyeline sahip substratların oksidasyonunu önleyebilme veya geciktirebilme yeteneğine sahiptirler. Bu nedenle birçok hastalığın tedavisinde önemli bileşikler olarak görülmektedirler (Halliwell ve ark., 2003).

Sağlıklı biyolojik sistemlerde antioksidasyon ile oksidasyon arasındaki denge kritik bir öneme sahiptir. Ancak serbest radikallerin artışı vücutta bu dengeyi bozar. Bu dengesizlikler, Diyabet, Kanser, Felç, Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıkların oluşmasına sebep olabilir (Letelier ve ark., 2008).

İnsanlarda çeşitli rahatsızlıklara ve yaşlanmaya neden olduğu bilinen oksidatif stres; oksidanlar ile antioksidanlar arasındaki dengenin hastalıklara sebep olan oksidanlar lehine bozulması olarak tanımlanabilir. Dengenin oksidasyon yönüne doğru kayması çok kolaydır (Katalinic ve ark., 2006).



Şekil 2.5. Oksidatif stresin insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri

Oksijenden üretilen radikaller, canlı sistemlerde meydana gelen radikallerin en önemli sınıfını temsil eder (Valko ve ark., 2007). ROS sentetik antioksidanlar veya gıdalarla alınan antioksidanlar tarafından süpürülmektedir. Bu nedenle, antioksidanların radikal süpürme aktivitelerinin ölçümü büyük önem taşımaktadır (Bektaşoğlu, 2007).

ROS, radikalik ve radikalik olmayan oksijen türleri içerir. Örneğin, H₂O₂(Hidrojen peroksit) bir serbest radikal değildir; fakat ROS olarak kabul edilir. Geçiş metal iyonlarının (Demir (Fe), Bakır (Cu), Çinko (Zn), Nikel (Ni), Mangan (Mn), Kobalt (Co), Kurşun (Pb) vb.) varlığında en reaktif ve hasar verici radikal olan hidroksil radikali (OH) üretilir. Bu reaksiyon “Feton reaksiyonu” olarak bilinir (Cross ve ark., 1987).

2.3.1. Serbest Radikallerin Etkileri

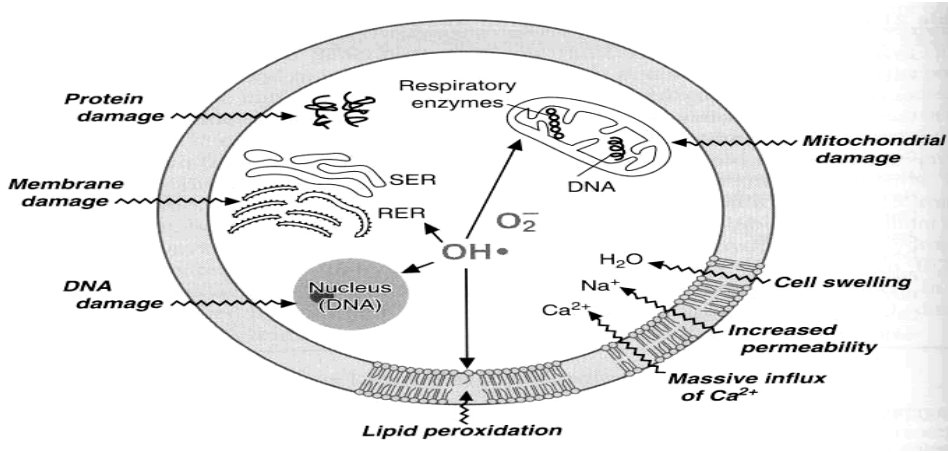
Serbest radikal kaynakları endojen ve eksojen olmak üzere iki başlık altında incelenebilir. Canlı fizyolojisinde doğal yollarla birçok oksidan oluşumu hücrel aktiviteyle oluşabilmektedir. Canlı organizmanın yaşamının tüm sahaları boyunca dışarıdan alınan veya maruz kalınan kaynaklarla eksojen kaynaklar oluşabilmektedir. Hava kirliliği, tütün tüketimi, iyonizan radyasyon, pestisit kullanımı, ilaçlar eksojen kaynaklara örnek olarak verilebilir (Delibaş ve Özçankaya, 1995).

Oksidatif strese neden olan radikal yapımı eksojen ve endojen faktörleri içeren çeşitli mekanizmalarla gerçekleşir. Çoklu doymamış yağ asitleriyle beslenme, alkol alımı, aşırı demir ve bakır alınması, antioksidan içeren gıdalarca fakir ve hayvansal proteinlerce zengin beslenme, sigara dumanı, hava kirliliği (O₃, NO₂, SO₂), diğer kirlleticiler (asbest, pestisit) ve radyasyona maruz kalma eksojen faktörler arasındadır. Bilinçsiz yapılan veya yetersiz fiziksel egzersiz, stres, yaşlılık, doku hasarı ve kronik hastalıklar, enzim reaksiyonları, otooksidasyon tepkimeleri endojen faktörlere örnek verilebilir (Antmen, 2005).

Tablo 2.3. Organizmada serbest radikallerin oluşma yolları

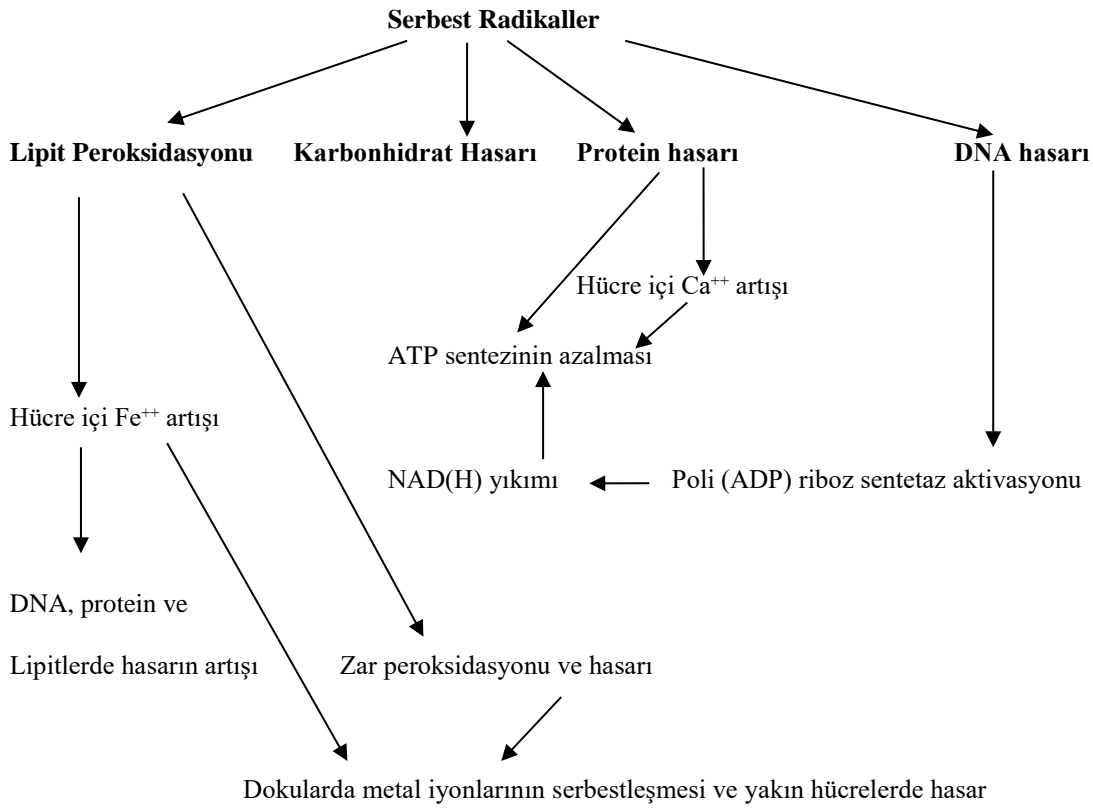
A. Eksojen Faktörler:	B. Endojen Faktörler
1. Diyetsetel	1. Fiziksel egzersiz/sedanter yaşam
a. Çok doymamış yağ asitlerince zengin beslenme	2. Stres
b. Alkol alımı	3. Yaşlılık
c. Fazla kalorili beslenme (Obesite)	4. Doku hasarı ve kronik hastalıklar (aterioskleroz, kanser, kronik inflamasyon, vs.)
d. Hayvansal proteinlerce zengin beslenme	5. Diyetsetel antioksidanların sağlanmasını etkileyen koşullar (iştahsızlık, kolestaz, malabsorbsiyon, vs.)
e. Aşırı demir, bakır alınması	
f. Yiyeceklerin uygun olmayan koşullarda hazırlanması	
g. Yemek pişirme yöntemlerindeki hatalar	
2. Çevresel	
a. Sigara dumanı	
b. Hava kirliliği (O ₂ , NO ₂ , SO ₂ , hidrokarbonlar)	
c. Diğer kirleticiler (asbest, pestisitler vs.)	
d. Radyasyon	
3. İlaçlar	
a. Anti kanser ilaçlar (adriamisin, vs.)	
b. Glutatyon tüketen ilaçlar (asetaminofen, kokain, vs.)	

Eksojen ve endojen olarak oluşan serbest radikaller aşağıdaki şekilde de gösterildiği gibi hücrede DNA, protein, lipid, karbonhidrat ve enzim gibi ana bileşenler üzerinde etki göstererek oluşmaktadır. (Akkuş, 1995).



Şekil 2.6. Serbest radikallerin hücresel hedefleri (Onat ve ark, 2002).

RER: Granüllü Endoplazmik Retikulum, SER: Granülsüz Endoplazmik Retikulum, DNA: Deoksiribo nükleik asit, O_2^- : Süperoksit radikali, OH^\bullet : Hidroksil radikali, Na: Sodyum, Ca: Kalsiyum, H_2O : Su.



Şekil 2.7. Serbest radikallerin hasar oluşturma mekanizmaları

Yukarıdaki şekilde serbest radikallerin lipit peroksidasyonu ve diğer yollarla hasar oluşturma mekanizmaları görülmektedir (Cross ve ark., 1987).

2.3.1.1. Serbest Radikallerin Lipitlere Etkileri

Serbest radikaller vücuttaki hücelere zarar verici etkilere sahiptir. İlk tahribatta ilk olarak yeni bir serbest radikal oluşturur ve kontrol altına alınamayan zincirleme bir dizi reaksiyon başlatırlar. Biyolojik olarak verilen hasarla karakterize radikal tabanlı reaksiyonlar arasında en spesifik olanı lipit peroksidasyonudur. Serbest radikaller, hücre yapısında zar içeriğindeki yağlara saldırdığında yağ molekülünde değişim meydana gelir. Yağlarda meydana gelen bu değişim sonucunda; hücre zarının yapısı ve fonksiyonları zarara uğrayabilmektedir. Hücre zarı gıdaların, oksijenin ve suyun uzun süren transferini yapamaz, harcanan ürünlerin atılmasını düzenleyemez. Serbest radikal tahribatının devamı; hücre zarının içeriğinde bulunan yağların parçalanmasına, hücre zarının tahrip olmasına ve hücre bileşenlerinin bozulmasına neden olur. Hücre içeriğinde bulunan bileşenlerin hücre dışına çıkması hücre etrafındaki dokularında tahrip olmasına neden olabilir. Serbest radikal saldırısı ve hücre zarının tahribatı yağların oksidasyonu veya oksidatif hasar olarak isimlendirilmektedir. Serbest radikallerin dokularda oluşturduğu hasar, arteoskleroz ve kalp hastalıklarının başlıca nedeni olarak düşünülmektedir. Oksidatif zararlar tahrip olmuş trombositlerin arter duvarlarına tutunması ve kolesterolün yükselmesi damarlarda bozulmalara yol açar. Bu oluşumların tamamı aterosklerozun ilerlemesine neden olabilmektedir. Daha ileri aşamalarda ise; kardiyovasküler hastalıklar, kalbe ve beyine giden kan ve oksijenin azalmasıdır (Flayd, 1990; Mccord, 1985).

2.3.1.2. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri

Proteinler de serbest radikallerin hedefleridirler. Proteinlerin serbest radikallerden etkilenme dereceleri aminoasit kompozisyonlarına bağlıdır. Doymamış bağ ve -SH grubu ihtiva eden proteinler kolayca okside olabilirler (Triptofan, tirozin, fenil alanin, histidin, metionin, sistein). Oksijen radikalleri proteinlerin primer, sekonder ve tersiyer yapılarını etkileyebilir. Primer yapının oksidatif modifikasyonu sekonder ve tersiyer yapı değişmelerine neden olur. Proteolitik hassasiyette artışı beraberinde getiren bu olaylar sonucunda membran proteinlerinin yapı ve fonksiyonlarında değişmeler olabilir. Sitoplazma ve membran

proteinleri okside olduklarında, çapraz bağlanarak dimerleşir ve daha büyük agregatlara dönüşürler. Hem proteinleri önemli derecede hasar görürler. Hidrojen peroksit ve süperoksit radikalleri, oksihemoglobinin methemoglobine dönüşmesine sebep olurlar. Proteinlerdeki in vivo oksidatif hasar, transport proteinlerini, enzimleri, reseptör fonksiyonunu ve belki de immün sistemi etkileyebilir. Açığa çıkan oksidatif protein hasarı ürünleri diğer biyomoleküller üzerinde sekonder hasarlara yol açarlar (DNA enzimlerinin inaktivasyonu vs.) (Aruoma, 1998; Kazzaz ve ark., 1996; Kelvin ve ark., 1987)

2.3.1.3. Serbest Radikallerin Karbonhidratlara Etkileri

Monosakkaritlerin otooksidasyonu neticesinde peroksitler, hidrojen peroksit, glioksal ve okzo aldehitler gibi yan ürünler meydana gelmektedir. Okzo aldehitler DNA, RNA ve proteinlerle bağ yaparak antimitotik etki gösterirler. Bu nedenle kanser ve yaşlanma gibi olaylarda büyük rol oynarlar. Aynı şekilde bağ dokusunun önemli mukopolisakkariti olan hiyalüronik asit, hidrojen peroksit ve süperoksit radikalının etkisi altında bozulmaya yol açar. Bu durumda hiyalüronik asidin çok olduğu yerlerde patolojik durumlar meydana gelebilmektedir (Akkuş, 1995; Halliwell, 1991).

2.3.1.4. Serbest Radikallerin Enzimlere Etkileri

Serbest radikaller proteolitik ve katabolik enzimleri artırır. Proteaz, fosfolipaz, elastaz, siklooksijenaz, ksantin oksidaz, triptofan dioksijenaz ve galaktoz oksidaz gibi enzimleri aktifleştirir. α -1-antitripsini inaktive ederler (Akkuş, 1995; Halliwell, 1991).

2.3.1.5. Serbest Radikallerin Nükleik Asit ve DNA'ya Etkileri

İyonize halde bulunan radyasyonun neden olduğu serbest radikaller DNA'yı etkisi altına alarak hücrede mutasyona ve hücrenin ölümüne sebebiyet vermektedir. Deoksiriboz ve bazlarla çok kolay bir şekilde reaksiyona giren OH[·] radikali ve H₂O₂, DNA tahribatına hatta hücre ölümlerine sebep olabilmektedirler (Willcox ve ark. , 2004).

2.3.2. Hücrede Serbest Radikallerin Oluşum Yerleri

Serbest radikaller hücrenin tüm fraksiyonlarında oluşabilme özelliğindedirler. Bunlar;

- a. Mitokondrideki elektron transport zincir reaksiyonları,
- b. Endoplazmik retikulumdaki karma fonksiyonlu oksidaz sistemi,
- c. Ksantinoksidaz, dopamin, β -hidrolaz, urat oksidaz, D-amino oksidaz gibi enzimlerin etkinliği,
- d. Hücre zarına bağlı NADPH oksidaz, prostagladinsentetaz ve lipoksijenazların faaliyeti,
- e. Peroksizomlarda ve lizozomlardaki metabolik olaylardır (Girotti, 1998; Bottje ve ark., 1995; Halliwell, 1994; Çelik, 2001).

2.3.3. Reaktif Oksijen Türleri

Canlılarda bulunan en önemli serbest radikaller O_2 tarafından meydana gelmektedirler. Oksijen; C, H, N ve S ile bir arada, organik moleküllerin esas yapısal ortamlarını oluşturulduğu ve aerobik canlılarda da enerji metabolizmasına dahil olduğu için, bütün canlılar için vazgeçilmez ortak bir elementtir (Diplock, 1998). Oksijen eşleştirilmiş iki elektron bulundurduğu için diradikal olarak isimlendirilir ve bu nedenle başka serbest radikallerle kolaylıkla reaksiyona girmektedirler. Oksijen çeşitli faktörlerin etkisiyle veya yüksek yoğunlukta bulunduğu bölgelerde toksik olan reaktif oksijen türevleri (ROS) olarak adlandırılan serbest radikal kaynaklarını (süperoksit(O_2^-) radikali, hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil (OH^\cdot) radikali, hipokloröz asit ($HOCl$), singlet oksijen (O_2)) oluşturabilmekte ve bu organizma için tehlikeli olabilmektedir (Mandal ve ark., 2009).

1- Radikaller:

- ✓ Süperoksit radikali (O_2^-)
- ✓ Alkoksil radikal (LO^\cdot)
- ✓ Peroksil radikal (LOO^\cdot)

2- Radikal olmayanlar:

- ✓ Hidrojen peroksit (H_2O_2)
- ✓ Lipithidroperoksit ($LOOH$)
- ✓ Hipoklorik asit ($HOCl$)

3- Singlet oksijen şeklinde sınıflandırılır (Çavdar ve ark., 1997).

2.3.4. Serbest Radikallerin Biyolojik Hedefleri

Serbest radikaller hücre ve dokulara pek çok hasar vermektedir. Bu hasarlar şöyle sıralanabilir:

- ✓ DNA'nın yapısının bozulması,
- ✓ Nükleotit yapılı koenzimlerin parçalanması,
- ✓ Lipit peroksidasyonu zar yapısı ve özelliklerinin bozulması,
- ✓ Enzim aktivitelerinde ve lipit metabolizmasındaki bozulmalar,
- ✓ Protein ve lipitlerle bağlantılar yapması,
- ✓ Zar proteinlerinin bozulması,
- ✓ Seroid ve yaş pigmenti denilen bazı maddelerin birikmesi,
- ✓ Proteinlerin hasara uğraması ve protein döngüsünde artış,
- ✓ Tiollere bağımlı enzimlerin yapı ve özelliklerinin bozulması, hücre ortamının tiol/disülfid oranının değişmesi,
- ✓ Kollajen ve elastin gibi uzun ömürlü proteinlerdeki oksido-redüksiyon olaylarının hasara uğrayarak kapillerde aterofibrotik değişikliklerin oluşması,
- ✓ Mukopolisakkaritlerin yıkımı şeklinde özetlenebilir (Zhang ve ark. , 2005).

2.4. Antioksidanlar

Serbest radikalleri metabolize eden, serbest radikal oluşumunu engelleyen veya serbest radikallerin giderilmesini sağlayan bu maddelere antioksidan maddeler adı verilmektedir. Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu baskılayarak ya da reaktif oksijen türlerini bir araya getirerek lipit peroksidasyonunu baskılamaktadırlar. Aerobik hücrelerde pek çok antioksidan sistem bulunmaktadır (Çelik, 2009).

Antioksidanlar gıda ürünlerinde veya vücutta düşük konsantrasyonlarda bulunduğu bir hedef molekülün oksidatif hasarını geciktiren, engelleyen veya tamamen ortadan kaldıran maddeler olarak adlandırılmaktadır. (Benzie ve ark., 1996; Singleton ve ark., 1999).

Antioksidanlar endojen ve eksojen kökenli olabilirler. Endojen kökenli antioksidanlar enzimatik ve non-enzimatik olmak üzere iki sınıfa ayrılır. Eksojen kökenli antioksidanlar ise vitaminler ve ilaç antioksidanlar olarak sınıflandırılabilirler (Aydemir ve ark., 2009).

Tablo 2.4. Oksidanların kaynakları (Özdemir, 1993).

I. Normal Biyolojik İşlemler
• Oksijenli solunum
• Katabolik ve anabolik işlemler
II. Oksidatif Stres Yapısı Durumlar
1. İskemi, hemoraji, travma, entoksikasyonlar, radyoaktivite veya alerjik durumlar
2. Ksenobiyotik maddelerin etkisi
• İnhal edilenler
• Alışkanlık yapan maddeler
• İlaçlar
3. Stres ile artan katekolaminlerin oksidasyonu
4. Fagositik inflamasyon hücrelerinden salgılanma
5. Uzun süreli metabolik hastalık
6. Diğer nedenler: sıcak şoku, güneş ışını
III. Yaşlanma süreci.

2.4.1. Antioksidanların Etki Mekanizması

Önal, (2009), Şengül (2010), Ercan (2008)'a göre antioksidanların etki mekanizması şu şekildedir;

- 1. Temizleyici etki:** Serbest oksijen radikallerini tutma ya da çok daha zayıf yeni bir moleküle dönüştürme işlemine '*toplayıcı etki*' adı verilmektedir. Bilirubin, antioksidan enzimler, trakeobronşial mukus ve küçük moleküller bu çeşit bir etki göstermektedirler.
- 2. Baskılayıcı etki:** Serbest oksijen radikalleriyle etkileşime girip onlara bir hidrojen aktarımı yaparak aktivitelerini indirgeyen ya da inaktif biçime dönüştüren etki '*bastırıcı etki*' olarak isimlendirilmektedir. Vitaminler ve flavonoidler bu özelliktedir. Bilirubin de bu tarz antioksidan etkisi vardır.
- 3. Zincir kırıcı etki:** Serbest oksijen radikallerine tutunarak zincirini bozup özelliklerini engelleyici etkiye 'zincir kırıcı etki' denir. Bilirubin, hemoglobin, seruloplazmin ve mineraller zincir kırıcı etki gösterirler.
- 4. Onarıcı etki:** Serbest radikallerin meydana getirdiği tahribatı onarıcı etkiye sahiptirler.
- 5. Hücresel kinaz kayıplarını önleme:** Oksidasyon reaksiyonlarını durdururlar.
- 6. Tamamlayıcı etki:** SOD gibi antioksidan enzimler ile enzimatik olmayan antioksidanların sentezini arttırarak veya sinerjik olarak etkilerini gösterirler.

Tablo 2.5. Oksidanların etkileri (Özdemir, 1993).

➤ Hücre organelleri ve membranlarındaki lipit ve protein yapısını bozarlar.
➤ Hücre içi yararlı enzimleri etkisizleştirirler.
➤ DNA'yı tahrip ederler.
➤ Mitokondrilerdeki aerobik solunumu bozarlar.
➤ Litik enzimleri aktive ederler.(Elastaz, proteaz, fosfolipaz, liposigenaz, siklooksigenaz, ksantin oksidaz vs...)
➤ Hücrenin K kaybını arttırlar.
➤ Dokulara fagosit toplanmasını arttırır.
➤ Hücre dışındaki kollejen doku komponentlerini, savunma enzimlerini(antiproteaz vs...) ve transmitterleri yıkarlar.
➤ Kapiller permeabiliteyi bozarlar.

2.4.2. Antioksidanların Savunma Sistemi

Antioksidanlar aşağıdaki tabloda da görüldüğü gibi; ya enzimatik bir şekilde reaktif bileşiklerin dengeli indirgenmesini sağlayarak, peroksidasyon zincir reaksiyonunu inhibe ederek ve reaktif oksijen türlerini toplayıp, metal iyonlarını inaktive ederek lipit peroksidasyonunu özel olarak enzim aktivitesiyle ya da radikal ve toksinlerle direkt reaksiyona girerek non-enzimatik şekilde inhibe ederler (Akkuş, 1995; Girotti, 1998; Halliwell, 1991; Croteau and Bohr, 1997; Henle and Linn, 1997; Kazaz ve ark., 1996; Tan ve ark., 1998)

Tablo 2.6. Önemli antioksidanlar ve doku lokalizasyonları (Mates ve ark., 1999; Tan ve ark., 1998).

I- ENZİMATİK	DOKU LOKALİZASYONU
-SOD	Mitokondri ve sitozol
-GSH redoks sistemi GSH-peroksidaz GSH-redüktaz	Sitozol ve mitokondri Sitozol ve mitokondri
-Katalaz	Peroksisomlar
II- NON-ENZİMATİK	
a. Yağda Çözünenler	
-E Vitamini	Membranlar ve ekstraselüler sıvı
-A vitamini	Membranlar
-Ubiquinol	Mitokondri
b. Suda Çözünenler	
-C Vitamini	İntraselüler ve ekstraselüler sıvıda yaygın
-Glutatyon	İntraselüler
-Ürik asit	Genel dağılımlı
-Abümine bağlı bilirubin	Plazma
c. Demir ve Bakır Bağlayan Protein	
-Albümin	Plazma
-Transferrin	Plazma
-Serüloplazmin	Plazma

2.4.2.1. Antioksidan Vitaminler

2.4.2.1.1. Vitamin C (Askorbik Asit)

Güçlü bir antioksidandır. Süperoksit radikali, Hidroksil radikali ve Singlet O₂ ile kolayca reaksiyona girerek onları etkisizleştirir. Sıvı fazda bulunmasına karşın lipit peroksidasyonunu başlatıcı radikalleri temizleyerek zarları oksidan hasara karşı korur (Erenel ve ark., 1992; Seven ve Candaş, 1996; Sies ve ark., 1992; Tanakol, 1998; Yalçın, 1998). E vitaminini (α -tokoferol) rejenere ederek tokoferoksil radikalının α -tokoferole indirgenmesini sağlar. Böylece E vitamini ile beraber etkin bir şekilde antioksidan etki gösterir. Ayrıca antiproteazların antioksidan maddelerle inaktive olmasını engeller (Britton ve Brown; 1995; Sokol ve Hoffenberg, 1996; Tanakol, 1998; Ünal, 1999; Yalçın, 1998).

2.4.2.1.2. Vitamin A

Büyüme, görme, üreme, epitelyum farklılaşması ve immün sistemde önemli görevleri olan A vitamini, serbest oksijen radikallerini temizleme özelliği nedeniyle etkili bir antioksidandır. Lipit fazda olup zincir kırıcı olarak etki gösterir (Bast ve ark., 1996; Blomhoff, 1987; Blomhoff ve ark., 1990; Seven ve Candan, 1996).

Hücreleri oksidan strese karşı üç farklı şekilde korur (Sokol, 1996; Yalçın, 1998):

- 1- Flavinler ve porfirinler gibi triplet uyarıcıların zararlı etkilerini baskılama
- 2- Singlet O₂ ' i baskılama
- 3- Peroksil radikallerin temizlenmesi

Antioksidan özelliği; antikanser, immün sistem uyarıcı görevlerinde ve koroner kalp hastalığı riskini azaltma gibi etkilerinde önemli yer tutar. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonunu engellemede E vitamininden iki kat daha güçlüdür (Bast ve ark., 1996; Rocchi ve ark., 1991; Seven ve Candan, 1996).

2.4.2.1.3. Vitamin E

E vitamini plazmada ve tüm hücre zarlarında bulunur. Lipit fazda, serbest radikal temizleyicisi gibi davranan önemli bir antioksidandır (Burton ve Ingold, 1989; McCay, 1985; Seven ve Candan, 1996; Sies ve ark., 1992; Sokol ve Hoffenberg, 1996; Van Herbay ve ark., 1994). Dolaşımdaki lipoproteinlerin korunmasında ve hücre zarlarının görevini doğru yapmasında çok önemi görevleri vardır. Başlıca rolü, radikalleri daha az aktif şekillere

dönüştürerek zarları lipit peroksidasyonundan korumaktır. Peroksidasyon zincirini kırarak ilk savunma hattını oluşturur (Yalçın, 1998; Yamazaki ve ark., 1993).

2.4.2.2. Diğer Antioksidanlar

2.4.2.2.1. Seruloplazmin, Ferritin, Transferrin:

Demir (Fe) ve bakır (Cu) iyonları serbest radikal reaksiyonlarına katılarak reaktivitesi az olan radikallerin daha reaktif şekillere dönüşmesini hızlandırırlar (Feton ve Haber Weiss reaksiyonları) (Erenel ve ark., 1992; Halliwell ve Chirico, 1993; Yalçın, 1998). Bu etkilerini sadece serbest halde iken gösterebilirler. Çeşitli moleküllere özellikle de proteinlere bağlı iken radikal reaksiyonlarında yer almazlar. Bu nedenle Fe ve Cu depolanmasında ve taşınmasında rol alan proteinlerin (seruloplazmin, ferritin, transferrin) antioksidan savunmaya önemli katkıları vardır (Tanakol, 1998; Yalçın, 1998).

2.4.2.3. Enzimatik antioksidanlar

- a. Süperoksit dismutaz (SOD): Süperoksit radikaline karşı ilk aşama savunmadan sorumludur. Süperoksit radikalının hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü sağlayarak ortadan kalmasını sağlar (Seven ve Candaş, 1996; Yalçın, 1998).
- b. Sitokrom C Oksidaz: Mitokondride solunum zincirinin son basamağında yer alan ve süperoksit radikalini suya dönüştüren bir enzimdir (Seven ve Candaş, 1996; Yalçın, 1998).
- c. Katalaz: Hidrojen peroksiti moleküler oksijen ve suya indirger (Seven ve Candaş, 1996; Yalçın, 1998).
- d. Glutatyon peroksidaz (GSH-P_x): En önemli antioksidan enzimdir. Hidrojen peroksiti, indirgenmiş glutatyonu (GSH) oksitlenmiş glutatyon (GSSG) çevirmede kullanılmak üzere ortadan kaldırır (Seven ve Candaş, 1996; Ünal, 1999; Yalçın, 1998).

2.4.3. Antioksidanların Sınıflandırılması

4 farklı gruba ayrılırlar. Bunlar:

1. Yapılarına göre:
 - a. Enzimatik antioksidanlar
 - b. Enzim dışı antioksidanlar

2. Kaynaklarına göre:
 - a. Endojen antioksidanlar
 - b. Eksojen antioksidanlar
3. Çözünürlüklerine göre:
 - a. Sıvı faz (non-membranöz)
 - b. Lipit faz (membranöz)
4. Yerleşimlerine göre:
 - a. Hücre içinde bulunanlar
 - b. Plazma ve diğer hücre dışı sıvılarda bulunanlar (Yalçın; 1998).

2.5. Antimikrobiyal Aktivite

Bitkilerin insan sağlığı açısından önemli olan özellikleri 1900'lü yıllardan itibaren araştırılmaya başlamıştır. İlaç kullanımına alternatif olarak antimikrobiyal özelliğe sahip bitkilerin kullanılabildiğini araştırmacılar belirtmişlerdir. Buna ek olarak ilaç dirençliliğini indirgeyebilmek için de antibiyotiklerle bitkilerin birlikte kullanılması gerektiğine dikkat çekmişlerdir.

Bilinen bütün antibiyotiklere direnç geliştirmekte olan bakteri gruplarında, ilaç dirençliliği artış göstermektedir ve yayılmaktadır. Bundan dolayı ilaçlara alternatif olarak tıbbi bitkilerin kullanılması önerilmekte ve yöresel bitkiler antimikrobiyal olarak kullanılmaktadır. Antibakteriyal etkiye sahip olan bitkiler, halihazırda kullanılmakta olan antibiyotiklerden farklı mekanizmalar ile bakterileri inhibe edebildiğinden direnç geliştiren bakteri türlerini kontrol altına alabilme yeteneğine sahiptirler (Keleş, 2000; Abascal ve Yarnell, 2002; Onbaşılı ve ark., 2011; Toroğlu ve Çenet, 2006).

Antibiyotikler, bazı bakteri ve mantarlarca üretilen ve diğer bakterilerin üremesini engelleyen (bakteriyostatik) veya onları öldüren (bakterisidal) doğal maddelerdir. Penisilin, sefalosporinler ve makrolidler antibiyotiklere örnektir. Antibiyotiklerle benzer etkiyi gösteren, ancak yapay olarak sentezlenen kimyasal bileşikler ise kemoterapötik ajanlar olarak isimlendirilmektedir. Sülfonamidler, kinonlar, imidazoller bunlara örnektir. Bazı antibiyotikler veya türevleri kimyasal manüplasyonlarla sentezlenebilmektedir (semi-sentetik antibiyotikler). Bundan dolayı, bu terimler arasındaki sınır her zaman net olarak

çizilemeyebilir. Antimikrobiyal terimi ise antibiyotik ve kemoterapötik terimlerinin ikisini de kapsar (Saran ve Karahan, 2010).

Antimikrobiyalleri diğer ilaçlardan farklı kılan önemli özelliklerden birisi de, etkilerinin verildikleri konağa değil, patojen mikroorganizmalara yönelik olmasıdır (Köksal, 2010). Konağa herhangi bir zarar vermeden mikroorganizmaların üremelerinin inhibe edilmesi olarak tanımlanan seçici toksisite, mikroorganizma ile insan arasında yapı ve metabolizma farklılıklarının ortaya çıkarılması ile elde edilir. Örneğin penisilinler ve sefalosporinler, peptidoglikan sentezini inhibe etmesi sebebiyle bakteri üremesini inhibe edip insan hücrelerinin üremesini etkilemediklerinden etkin antibakteriyal ajanlardır (Lewinson, 2008).

2.5.1. Antimikrobiyal Maddelerin Etki Mekanizması

Antimikrobiyaller, etki mekanizmasına göre beş sınıfta toplanırlar (Saran ve Karahan, 2010);

- a. Hücre duvarı sentez inhibitörleri
- b. Protein sentez inhibitörleri
- c. Nükleik asit sentez inhibitörleri
- d. Antimetabolitler (Bakterilerde ara metabolizmayı bozanlar)
- e. Membran bütünlüğünü bozanlar olmak üzere 5 grupta incelenir.

2.5.2. Antimikrobiyal İlaçlar ve Direnç

Direnç, bir bakterinin antimikrobiyal bir ajanın bakteriyosit veya bakteriyostatik etkisine karşı gelebilme yeteneğidir. Direnç oluşumu ve yayılımı genel olarak gereksiz ve bilinçsiz antibiyotik kullanımına bağlanmakla birlikte 1940'lı yıllarda dayanıklılık ya da direnç, bir bakterinin antimikrobiyal bir ajanın öldürücü veya üremeyi durdurucu etkisine direnebilme yeteneğidir. Dayanıklılığın farklılaşması ve yayılımı ekseriyetle gereksiz ve uygunsuz antibiyotik kullanımına bağlı olmakla birlikte 1940'lı yıllarda antibiyotiklerin kullanılmadığı bir takım adalar da toprak ve dışkı örneklerinde tetrasiklin ve streptomisine karşı dayanıklı bakteriler olduğunu belirtmektedir. Antibiyotiğe karşı dayanıklılığın bir tek yaygın antibiyotik kullanımı sonucu değil, bakterilerin uygun olmayan çevre şartlarında yaşamını devam ettirmek için kullanıldığı savunma sürecinin bir parçası olduğu da belirtmektedir (Yüce, 2001).

Bakteriler ilaca doğal olarak dayanıklı da olabilir. Bu türden bir dayanıklılık bakterinin temel özelliğidir ve ilaç kullanımı ile de bir bağlantısı yoktur. Doğal direnç, bu mikroorganizmaların tür özelliği bakımından ilacın hedefi olan bir yapıyı taşımamalarının veya ilacın yapısal bir özellikten ötürü hedefine ulaşamamasının bir sonucudur. Örneğin ilacın dış membrandan dolayı Gram negatif bakteriler vankomisine doğal dirençliken aynı şekilde metabolik olarak inaktif olan bakteri sporları doğal dirençlidir (Yüce,2001).

Belirli bir ilaca bağlı dayanıklı olan bazı mikroorganizmaların, benzer ya da aynı mekanizma ile etki eden başka ilaçlara karşıda dayanıklılık göstermesi çapraz direnç olarak tanımlanır. Çoğunlukla neomisin-kanamisin gibi yapıları benzerlik gösteren ilaçlarda gözlemlenen bu durum, linkomisin, eritromisin gibi ilgisiz ilaçlarda da görülür (Yüce, 2001).

2.5.3. *Stenotrophomonas maltophilia*' nın Genel Özellikleri

Gram-negatif, non-fermantatif ve aerobik bir basil olmakla birlikte fırsatçı bir patojen bakteridir. *Stenotrophomonas maltophilia* diğer bakteri türlerine nazaran oldukça küçüktür. Boyut oranına bakıldığı zaman 0.7-1.8 x 0.4-0.7 µm civarındadır. Doğa da oldukça çok bulunmakla birlikte *S. maltophilia* oksidaz negatif katalaz pozitif özellik göstermektedir. Hareketli polar kamçıları bulunur. Mac-Conkey agar üzerinde renkli pigmentli, birleşmiş topluluklar biçiminde çoğalırlar. Bu bakteri çoğunlukla yetişkinlerin orofarinksleri ile balgamlarından izole edilebileceği gibi içinde bulunduğumuz ortamlardan da yalıtılabilir (Dülger ve Berktaş, 2007). Çevresel ortamlarda yaygın olmakla birlikte kanalizasyon, toprak, su, bitkilerden ve hayvansal kaynaklardan izole edilebilir. Hastane ortamlarında da yaygın olarak bulunur (Senol, 2004). Ayrıca bu bakterinin musluk suyu, pişmemiş süt, donmuş balık, kanalizasyon atıkları, hayvan ve insan dışkısında da ürediği gösterilmiştir (Pages ve ark., 2008). Bu bakteri yara iltihaplarına ve üriner sistem enfeksiyonlarına neden olur (Dülger ve Berktaş, 2007).

Bu bakterinin iltihaplarının en sık klinik tablosu pnömoni şeklindedir. Bunu da kan dolaşım iltihapları ile birlikte daha az sıklıkla idrar yolu ve yara yeri iltihapları takip eder (Denton ve Kerr, 1998).

2.5.4. Antimikrobiyal Duyarlılığın Belirlenmesi

In vitro antimikrobiyal duyarlılığın belirlenmesinde; broth makrodilüsyon, broth mikrodilüsyon, agar dilüsyon, E-testi, disk difüzyon gibi yöntemler kullanılmaktadır

(Yıldırım, 2010). Bu yöntemleri temel olarak iki grupta toplayabiliriz. Bunlar dilusyon (Seyreltme) yöntemleri ve difüzyon (Yayılım) yöntemleridir.

Dilusyon yöntemlerinde kural sıvı veya katı besiyerleri içinde antimikrobiklerin belirli seyreltmeleri yapılarak mikroorganizmalarla karşılaştırılması yapılmasıdır (Bilgehan, 2004).

Difüzyon yöntemleri katı besiyerine uygulanır. Temel kural plak besiyerine ekilen mikroorganizmaların, besiyerine konulmuş olan disklerdeki, besiyerlerine açılmış çukurlardaki ya da cam veya porselen silindirlerdeki, etrafına yayılmakta olan antimikrobiyal maddelerle birlikte çoğalmaları şeklinde özetlenebilir. Antimikrobiyal maddenin mikroorganizmaya olan etkisinin derecesi oluşan üreme önlenim zonlarının ölçülmesiyle anlaşılır (Bilgehan, 2004).

2.5.5. Disk Difüzyon Testi

Bu yöntem Antimikrobiyal aktivite belirlenmesinde kullanılan en yaygın yöntemdir. Disk difüzyon yönteminde, denenilen mikroorganizma ile mikroorganizma ilave inokule edilmiş katı besiyerinde bulunan disk veya kuyucuğa antimikrobiyal madde eklenir. Daha sonra besiyerde antimikrobiyal maddenin antimikrobiyal etkisini belirlemek için bu maddenin oluşturduğu aktiviteye bağlı oluşan inhibisyon zon çapları hesaplanarak ekstratın antimikrobiyal etkisi belirlenmektedir. Bu yöntem de, standart bir biçimde hastalık oluşturan mikroorganizmalarda antibiyotik hassasiyetinin araştırılması için kullanılmaktadır (Şahin, 2006; Madigan ve Martinko, 2010).

2.6. DNA Koruyucu Aktivite

Güneş ışınları dünyamıza atmosferin korucu tabakasından geçerek ulaşır. Ancak Stratosfer tabakasının tahrip olması sonucu güneş ışınlarından gelen UV ışınları canlılar üzerinde pek çok olumsuz etkileri olduğu bilim dünyası tarafından kabul görmüştür. UV ışınları insan sağlığı bakımından, deri kanseri ve deri yaşlanmaları gibi önemli hastalıklara sebep olduğu ifade edilmiştir. Aslında insan derisi genetik materyalindeki organizasyonu sayesinde, UV ışınları ile VIS ışınlarının zararlı etkisini düşürecek özelleşmiş bir seri mekanizmayı bulundurur. Fakat ultra viyole ışınlar aşırı miktarda maruz kaldığından, hücrel antioksidanların sayısında azalmaya bağlı olarak ve bunun sonucunda da ROS'nin sebep olduğu ultra viyole kaynaklı oksidatif DNA tahribatına neden olmaktadır. UV ışınları haricinde serbest radikaller de DNA tahribatına neden olmaktadır. Serbest radikal türlerinden biri olan H₂O₂, guanini, 8 hidroksi guanine dönüştürmesi sonucu DNA üzerinde bir takım

hasarlara sebep olmaktadır (Gutteridge, 1984). Bu yüzden DNA hasarını kontrol edebilmek için bitki ve bitki türevlerinden yararlanılmaktadır. Ayrıca yeni bileşikler araştırılarak tıbbi ve aromatik bitkilerden elde edilmiş özütlerden daha detaylı çalışmaların olduğu bildirilmiştir (Feig ve ark., 1994). Ayrıca antioksidanların, ultraviyole ışınlarının bu olumsuz etkilerine karşı koruma sağladığı bildirilmiştir. Buna ek olarak, enzimatikle enzimatik olmayan antioksidanların bölgesel olarak (deri üzerinde) uygulanmasının cilt üzerinde UV ışınlarının olumsuz etkilerinin korunmasına karşı etkili olduğu bildirilmiştir (Tepe ve ark., 2011).

3. MATERYAL ve METOD

3.1. *Astragalus tokatensis* Fischer'in ve *Verbascum myrianthum* Boiss.'un Toplanması ve Teşhisi

Çalışma için kullanılan *Astragalus tokatensis* Fischer bitkisi, Tokat İli Turhal-Zile arası Ayranpınarı mevkisinden, çiçeklenme dönemi olan Temmuz ayında, yaşadığı habitattan kök, gövde, yaprak ve çiçek kısımları toplanarak toplanan örnekler herbaryum tekniklerine uygun olarak preslenip kurutulmuştur (Seçmen ve ark., 1988). Gazi Osmanpaşa Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü öğretim üyelerinden Dr. Öğr. Üyesi Bedrettin SELVİ tarafından teşhis edilmiştir (GOPU herbaryum numarası,7932). Teşhisi yapıldıktan sonra sağlıklı ve taze görülen yaprak ve çiçek kısımları çalışma için seçilerek kullanılmadan önce distile su ile yıkanarak kurutulmuştur.

A6 TOKAT: Zile, Ayranpınarı civarı, 650-750 m, 13.07.2017, Bedrettin Selvi, N. Kübra Zanbak, 6621.

Çalışma için kullanılan *Verbascum myrianthum* Boiss. bitkisi Tokat İli, Almus, Mescit yaylası civarından, çiçeklenme dönemi olan Ağustos ayında, yaşadığı habitattan kök, gövde, yaprak ve çiçek kısımları toplanarak, toplanan örnekler herbaryum tekniklerine uygun olarak preslenip kurutulmuştur (Seçmen ve ark., 1988). Gazi Osmanpaşa Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü öğretim üyelerinden Dr. Öğr. Üyesi Bedrettin SELVİ tarafından teşhis edilmiştir (GOPU herbaryum numarası,7933). Teşhisi yapıldıktan sonra sağlıklı ve taze görülen yaprak ve çiçek kısımları çalışma için seçilerek bu kısımlar kullanılmadan önce distile su ile yıkanarak kurutulmuştur.

A6 TOKAT: Almus, Mescit yaylası civarı, 1650-1750 m, 18.08.2017, Bedrettin Selvi, N.Kübra Zanbak, 6800.

3.2. *Astragalus tokatensis* Fischer ile *Verbascum myrianthum* Boiss. Bitkilerinin Özütlerinin Elde Edilmesi

3.2.1. Kullanılan Materyaller

- ✓ Distile su
- ✓ Metanol
- ✓ Hekzan
- ✓ Diklorometan

- ✓ Filtre kağıdı
- ✓ Hassas terazi
- ✓ Blender
- ✓ Soxhlet Cihazı - Gerhardt EV 14
- ✓ Evaporatör - Heildolp Heizhad HB Digit

3.2.2. Metod

Astragalus tokatensis Fischer ve *Verbascum myrianthum* Boiss. bitkilerinin özütlerinin eldesi için bitkilerin kullanılacak kısımları öğütücü ile toz haline getirildi. Özüt çıkarma işlemi için çözücü ile birlikte basınç uygulandı. Özüt çıkarma işleminde kullanılan çözücüler su, metanol, hekzan ve diklormetan olarak belirlenerek özütleme işlemi bu solventler ile gerçekleştirildi. Elde edilen özütler deney başlayıncaya kadar +4 °C' de saklanmıştır (Gülaçtı ve ark., 2007).

Basınçlı solvent ekstraksiyon yöntemi kullanılarak gerçekleştirilen işlemde *Astragalus tokatensis* Fischer ve *Verbascum myrianthum* Boiss. bitkilerinin öğütülen yaprak ve çiçek kısımları hassas terazide 5 gr olarak tartıldı. Tartılan kısımlar yağlı kağıda konularak Soxthern cihazının tüplerinin içine yerleştirildi, 5.1 bar basınçta, 2 saat boyunca 5 grama 150 ml distile su eklenerek özütleme yapıldı. Diğer solventler içinde aynı miktarlar kullanılarak özütleme işlemi her solvent için uygun sıcaklık ve süre belirlenerek yapılmıştır. Her birinde süresi doldukça içindeki sıvı kısmı petri kaplarına konularak sıvı kısmının uçması beklendi. Bunu sebebi ise, içindeki maddenin daha kolay uçarak özütlerin daha kısa sürede elde edilmesini sağlamaktır.

Bu çalışmada antioksidan aktivite belirlenmesinde çalışılacak bitkiler *Astragalus tokatensis* Fischer ile *Verbascum myrianthum* Boiss. bitkileridir. Bu bitkilerin yaprak ve çiçek kısımlarının 4 farklı çözücü (distile su, metanol, hekzan ve diklormetan) ile özütleri elde edilmiş bitkilerin özüt mektarları sırası ile;

- ✓ Geven bitkisinin yaprak kısımlarından elde edilen özütler sırasıyla;

Distile su: 35.0 mg/ 700 µl

Metanol: 25.7 mg/ 500 µl

Hekzan: 30.5 mg/ 600 µl

Diklormetan: 10.0 mg/ 200 µl özütler elde edilerek belirtilen miktarlarda su ile dilüye edilmiştir.

✓ Geven bitkisinin çiçek kısmından elde edilen özütler sırasıyla;

Distile su: 25.5 mg/ 500 µl

Metanol: 20.4 mg/ 400 µl

Hekzan: 2.0 mg/ 120 µl

Diklormetan: 2.0 mg/ 120 µl özütler elde edilerek belirtilen miktarlarda su ile dilüye edilmiştir.

✓ Sığırkuyruğu bitkisinin yaprak kısmından elde edilen özütler sırasıyla;

Distile su: 30.0 mg/ 600 µl

Metanol: 50.0 mg/ 1000 µl

Hekzan: 5.0 mg/ 400 µl

Diklormetan: 2.0 mg/ 200 µl özütler elde edilerek belirtilen miktarlarda su ile dilüye edilmiştir.

✓ Sığırkuyruğu bitkisinin çiçek kısmından elde edilen özütler sırasıyla;

Distile su: 50.0 mg/ 1000 µl

Metanol: 50.0 mg/ 1000 µl

Hekzan: 15.0 mg/ 500 µl

Diklormetan: 27.0 mg/ 500 µl özütler elde edilerek belirtilen miktarlarda su ile dilüye edilmiştir.



Şekil 3.8. Özütleme işlemi için kullanılan basınçlı ekstraksiyon cihazı

3.3. Astragalus tokatensis Fischer ve Verbascum myrianthum Boiss. Özütlerinin Antioksidan Aktivitesinin Belirlenmesinde Kullanılan Parametreler ve Metod

3.3.1. TAS (Total Antioksidan Seviye) ile Antioksidan Aktive Belirlenmesi

Reaktif oksijen türleri fizyolojik ve metabolik süreçler sonucunda oluşur. Zararlı oksidatif reaksiyonlar, enzimatik ya da enzimatik olmayan aktivitelerle organizmadan uzaklaştırılır. Belirli şartlar altında, oksidanların artması ya da antioksidanlardaki azalmanın önüne geçilemez. Bu durumda, 100' den fazla hastalık ortaya çıkabilir. Antioksidan moleküller bu zararlı reaksiyonları ya bastırır ya da engeller.

Astragalus tokatensis Fischer ve *Verbascum myrianthum* Boiss. bitkilerinin yaprak ve çiçek özütleri, ticari olarak satılan kitlerle antioksidan kapasitesinin belirlenmesini sağlamak için kullanılmaktadır. Örnekteki antioksidanlar, koyu mavi-yeşil renkli ABTS'yi renksiz indirgenmiş ABTS formuna dönüştürerek 660 nm absorbanstaki değişim örneğin total antioksidan seviyesini belirtir. Ticari olarak trolox olarak adlandırılan bu test E vitamini benzeri ile kalibre edilir. Örneğin, kan serumu, plazma, üre, doku homojenatı hücre lizati, meyve suları, bitki özütleri ve yağlar kullanılabilir. Çalışmamızda da Rel Assay Diagnostics-TAS Assay Kit kullanılmıştır.

TAS ile antioksidan aktive belirlenmesinde; TAS assay kit, *Astragalus tokatensis* Fischer ile *Verbascum myrianthum* Boiss. bitkilerinin yaprak ve çiçek özütleri, Spektrofotometre, Eliza plate kullanılmıştır.

TAS ile antioksidan aktive belirlenmesi için aşağıda belirtilen metod kullanılmıştır.

Kit içerisinde;

Reagent 1 (Buffer)

Reagent 2 (Renkli ABTS Radikal Solüsyon)

Standart 1 (0,0 mmol Troleks Equiv./L)

Standart 2 (1.00 mmol Troleks Equiv./L)

Reaktif 1' den 200 µl alınarak kuyucuğa eklenir. Üzerine 12 µl bitki örneği konularak başlangıç absorbansı 660 nm spektrofotometrik olarak ölçülür. Üzerine 30 µl Reaktif 2 ilave edilerek 5 dakika 37°C' de inkübasyon yapılarak, inkübasyon sonrası 660 nm'de ikinci absorbansı alınır. TAS değeri aşağıda belirtilen formül kullanılarak hesaplanmıştır.

Δ Abs std 1: std 1' in ikinci absorbansı- std 1 'in birinci absorbansı

Δ Abs std 2: std 2' in ikinci absorbansı- std 2' in birinci absorbansı

Δ Örnek abs: örneğin ikinci absorbansı- örneğin birinci absorbansı

SONUÇ: $[\Delta$ Abs std1- Δ Abs örnek] / [Δ Abs std1- Δ Abs std2]

3.3.2. Total Oksidan Seviye (TOS) ile Antioksidan Aktive Belirlenmesi

Metabolik ve fizyolojik süreçlerde, nitrojen türleri ile reaktif oksijen üretilir. Bunlar enzimatik ya da non-enzimatik süreçler ile uzaklaştırılır. Belirli şartlar altında, oksidanlardaki artma ya da antioksidanlardaki azalma, önlenemez bu durumlarda, 100' den fazla hastalık ortaya çıkabilir. Antioksidan moleküller bu zararlı reaksiyonları ya bastırır ya da engeller. Burada kullanılmış olan metodun amacı, incelenilmek istenen örneklerin oksidan potansiyelini belirlemektir. Örnekte bulunan oksidanlar, demir iyonu şelat kompleksini demir iyonuna oksitler. Oksitlenme reaksiyonu, ortamda bulunan arttırıcı moleküllerle uzatılır. Demir iyonu, asidik bir ortamdaki pigment ile renkli bir kompleks oluşturur. Elde edilen rengin şiddeti, spektrofotometrik olarak ölçülebilmekte ve örnekte bulunan oksidan molekül miktarıyla ilişkilidir. Yapılan bu test, H₂O₂ ile kalibre edilir. Absorbans değeri ise örnekteki

oksidan değerini göstermektedir. Elde edilen sonuçlar ise $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv./L}$ ile kıyaslanarak total oksidan seviye değeri saptanır (Tarpey MM. ve ark., 2004).

rnek olarak, plazma, kan serumu, hücre lizatı, üre, doku homojenatı meyve suları, bitki özütleri ve yağlar kullanılabilir. Yapılan alışmamızda Rel Assay Diagnostics- TOS Assay Kit kullanıldı.

TOS ile antioksidan aktive belirlenmesinde, TOS assay kit, *Astragalus tokatensis* Fischer ile *Verbascum myrianthum* Boiss. bitkilerinin yaprak ve iek ztleri, Spektrofotometre, Eliza plate kullanılmıştır.

TOS ile antioksidan aktive belirlenmesi için aşağıda belirtilen metod kullanılmıştır.

Kit içerisinde;

Reagent 1 (Assay buffer)

Reagent 2 (Prokromojen solüsyon)

Standart 1 (Kr solüsyon: distile su)

Standart 2 (Stok Stabilize Standart Solüsyon (SSSS): 800mM H_2O_2 Equiv./L)

Standart alışma çözeltisinin hazırlanmasında SSSS distile su ile kırk kez seyreltilir. Seyrelttiğimiz standart 2' den 5 μl ependorfa alınarak üzerine 1 ml distile su eklenerek vortekslendi. Devamında vortekslediğimiz çözeltiden 5 μl alınarak ikinci kez 1 ml distile su ilave edilerek vortekslenir. Sonuç olarak 20 $\mu\text{molar H}_2\text{O}_2$ hazırlanmış olur. Eliza plate alınarak kuyucuğa ilk olarak 200 μl Reagent 1 eklenerek devamında üzerine 30 μl örnek eklenir. Başlangıç absorbansı spektrofotometrik olarak 530 nm' de okunur. lm yaptıktan sonra üzerine 10 μl Reagent 2 ilave edilerek 10 dk oda sıcaklığında inkübasyona bırakılarak ikinci defa 530 nm' de okunur. Aynı işlemleri standart 2 için de sırayla tekrarlanır. TOS değeri aşağıda belirtilen formül kullanılarak hesaplanacaktır.

$$\text{TOS } (\mu\text{mol/L}) = (\text{Abs.rnek} / \text{Abs.standart 2}) \times 20 \text{ (standart2 değeri)}$$

Hesaplama da kullanılacak veriler:

$$\text{Abs.rnek} = (\text{örneğin ikinci abs.} - \text{örneğin birinci abs.})$$

$$\text{Abs.standart 2} = (\text{Std.2' nin ikinci Abs.} - \text{Std 2' nin birinci Abs.})$$

Standart 2 Değeri = 20 µmol H₂O₂ Equiv./L

3.4. Astragalus tokatensis Fischer ile Verbascum myrianthum Boiss. Bitkilerinin Özütlерinin Antimikrobiyal Aktivitesinin Belirlenmesinde Kullanılan Parametreler ve Metod

Astragalus tokatensis Fischer ile *Verbascum myrianthum* Boiss. bitkilerinin özütlerinin antimikrobiyal aktivitesinin belirlenmesinde, Mueller-Hilton Agar (MHA), Distile su, McFarland Cihazı, McFarland tüpleri, Eküvyon, Blank Diskler, Bitki özütleri, Bakteri suşu, Petri kapları, Otoklav, Hassas terazi, Mikropipetler, Cetvel, Dimetil sülfoksit (DMSO), İnkübatör, Biyolojik Güvenlik Kabini kullanılmıştır.

Astragalus tokatensis Fischer ile *Verbascum myrianthum* Boiss. bitkilerinin özütlerinin antimikrobiyal aktivitesinin belirlenmesinde aşağıda belirtilen yöntem uygulanmıştır.

Astragalus tokatensis Fischer ve *Verbascum myrianthum* Boiss. bitki özütlerinin *S.maltophilia* üzerindeki antimikrobiyal aktivitelerinin değerlendirilmesi için EUCAST tarafından önerilen disk difüzyon yöntemi kullanılmıştır. *S. maltophilia* MHA bulunan besi ortamında 37° C' de bir gece inkübasyona bırakılarak üremesi sağlanmıştır. Antimikrobiyal aktivite tespiti için 0.1 mg özüt tartılarak 1000 µl DMSO' da çözülmüştür. Daha sonra elde edilen *A. tokatensis* Fischer ve *V. myrianthum* Boiss. bitkilerinin özütlerinin antibakteriyal aktiviteleri mikrodilüsyon yöntemine göre tespit edilmiştir. Mikrodilüsyon yöntemine göre, standart bakteri suşunun olduğu besiyerinden (MHA) McFarland değerine eşit olacak şekilde hazırlanmıştır. Bulanıklığı ayarlanmış inokulum süspansiyonundan 50 µ alınarak MHA bulunan besiyerine ekimi yapılmıştır. Test için özütler tartılarak distile suda çözülerek kör disklere emdirilmiştir. Diskler, daha önce bakteri ekim yapılmış MHA besi ortamına yerleştirilmiştir. Bakterilerin üremesi için disklerin etrafında oluşan zonlar cetvel ile ölçülmüş ve daha sonra değerlendirmek için kayda alınmıştır.

3.5. Astragalus tokatensis Fischer ile Verbascum myrianthum Boiss. Bitkilerinin Özütlерinin DNA Koruyucu Aktivitesinin Belirlenmesinde Kullanılan Parametreler ve Metod

Astragalus tokatensis Fischer ile *Verbascum myrianthum* Boiss. bitkilerinin özütlerinin dna koruyucu aktivitesinin belirlenmesinde, H₂O₂, % 1.5'lik agaroz jel, Pbr322 DNA (vivantis), UV traslüminatör (DNR-IS), jel dökümantasyon sistemi (DNR-IS, MİNİBIS Pro), distile su kullanılmıştır.

Astragalus tokatensis Fischer ile *Verbascum myrianthum* Boiss. bitkilerinin özütlerinin dna koruyucu aktivitesinin belirlenmesinde aşağıda belirtilen yöntem uygulanmıştır.

DNA koruyucu aktivite testi için *A. tokatensis* Fischer ile *V. myrianthum* Boiss. bitkilerinin yaprak ve çiçek özütlerinden % 0.1' lik stok derişimi sağlamak için 0.1 mg tartılıp üzerine de 100 µl DMSO eklenerek çözülmesi sağlanmıştır. Özütlerin, tamamen çözünmesi sağlandıktan sonra seyreltme işlemi yapılmıştır. %0.1' lik *A. tokatensis* Fischer ile *V. myrianthum* Boiss. bitkilerinin yaprak ve çiçek özütü çözeltilerinden 1/10 oranında derişimini azaltma işlemi yapılmıştır. Bunun için 5 µl özütün üzerine 4 µl distile su eklenmiştir. Çalışmada da bu oran kullanılmıştır.

3.5.1. Kontrol ve *Astragalus tokatensis* Fischer ile *Verbascum myrianthum* Boiss. Özütlerinin Hazırlanması

K1: Kontrol: Plazmit DNA (3µl) + dH₂O (6µl)

K2: Kontrol: Plazmit DNA (3µl) + dH₂O (6µl) + UV-C

G_YS: Plazmit DNA (3µl) + *Astragalus tokatensis* Fisher. yaprak su özütü (5 µl) + UV-C + H₂O₂ (1µl)

G_YM: Plazmit DNA (3µl) + *Astragalus tokatensis* Fisher. yaprak metanol özütü (5 µl) + UV-C + H₂O₂ (1µl)

G_YH: Plazmit DNA (3µl) + *Astragalus tokatensis* Fisher. yaprak hekzan özütü (5 µl) + UV-C + H₂O₂ (1µl)

G_YD: Plazmit DNA (3µl) + *Astragalus tokatensis* Fisher. yaprak diklorometan özütü (5 µl) + UV-C + H₂O₂ (1µl)

S_YS: Plazmit DNA (3µl) + *Verbascum myrianthum* Boiss. yaprak su özütü (5 µl) + UV-C + H₂O₂ (1µl)

S_YM: Plazmit DNA (3µl) + *Verbascum myrianthum* Boiss. yaprak metanol özütü (5 µl) + UV-C + H₂O₂ (1µl)

S_YH: Plazmit DNA (3µl) + *Verbascum myrianthum* Boiss. yaprak hekzan özütü (5 µl) + UV + H₂O₂ (1µl)

S_YD: Plazmit DNA (3µl) + *Verbascum myrianthum* Boiss. yaprak diklorometan özütü (5 µl) + UV + H₂O₂ (1µl)

G_ÇS: Plazmit DNA (3µl) + *Astragalus tokatensis* Fisher çiçek su özütü (5 µl) + UV + H₂O₂ (1µl)

G_ÇM: Plazmit DNA (3µl) + *Astragalus tokatensis* Fisher çiçek metanol özütü (5 µl) + UV + H₂O₂ (1µl)

G_ÇH: Plazmit DNA (3µl) + *Astragalus tokatensis* Fisher çiçek hekzan özütü (5 µl) + UV + H₂O₂ (1µl)

G_ÇD: Plazmit DNA (3µl) + *Astragalus tokatensis* Fisher çiçek diklorometan özütü (5 µl) + UV + H₂O₂ (1µl)

S_ÇS: Plazmit DNA (3µl) + *Verbascum myrianthum* Boiss. çiçek su özütü (5 µl) + UV + H₂O₂ (1µl)

S_ÇM: Plazmit DNA (3µl) + *Verbascum myrianthum* Boiss. çiçek metanol özütü (5 µl) + UV + H₂O₂ (1µl)

S_ÇH: Plazmit DNA (3µl) + *Verbascum myrianthum* Boiss. çiçek hekzan özütü (5 µl) + UV + H₂O₂ (1µl)

S_ÇD: Plazmit DNA (3µl) + *Verbascum myrianthum* Boiss. çiçek diklorometan özütü (5 µl) + UV + H₂O₂ (1µl)

Kontroller haricindeki tüplere *A. tokatensis* Fischer ile *V. myrianthum* Boiss. yaprak ve çiçek özütlerinden 5.0 µl konularak tüplerin içerisine 1.0 µl %30'luk H₂O₂ ve 3.0 µl pBR322 plazmid DNA'sı (172 ng.µl) konulmuştur. Özütlerin olduğu tüpler, 1'inci ve 4'üncü tüpler ile birlikte 5 dk boyunca ultra viyole ışınlarına maruz bıraktıktan sonra 2.0 µl yükleme tamponu eklenerek % 1.5'lik agaroz jele yüklenmiştir. Işık kaynağı olarak da oda sıcaklığında 302 nm dalga boyunda ve 8000 µW/cm yoğunlukta ışık üreten UV translüminatör (DNR-IS) cihazı kullanılmıştır. 110 dakika, 100 Voltluk % 1.5'lik agaroz jel elektroforezi uygulamasından sonra jel dökümantasyon sisteminde (DNR-IS, MiniBIS Pro) görüntülenmiştir ve böylece fotoğrafları elde edilmiştir. Bu araştırmada kontrol olarak, UV ve H₂O₂ uygulaması yapılmamış pBR322 plazmid DNA'sı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Özüt Verimi

Astragalus tokatensis Fischer bitkisi ile *Verbascum myrianthum* Boiss. bitkisinin yaprak ve çiçek kısımlarının su, metanol, hekzan ve diklormetan özütleri Soxhlet cihazı ile elde edilerek özüt verimleri ise sırasıyla % 43, % 50, % 47 ve % 39 olarak belirlenmiştir.

Tablo 4.7. Özüt verim hesaplaması

Özüt verimi aşağıdaki eşitlik yardımıyla ile hesaplanır
$\% \text{ Verim} = \frac{m2}{m1} \times 100$
m1: Özüt edilecek katı madde miktarı
m2: Özüt sonucunda elde edilen özüt miktarı

4.2. *Astragalus tokatensis* Fischer ve *Verbascum myrianthum* Boiss. Bitki Özütlerinin TAS, TOS ve OSI Aktivite Bulguları

OSI (Oksidatif Stres İndeksi) oksidatif stres seviyesini gösteren bir indikatördür. TAS ve TOS değerlerinin hesaplanması yapıldıktan sonra OSI hesaplaması yapılır. Formülü ise aşağıda belirtildiği şekilde hesaplanmaktadır.

OSI= (TOS, $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equivalent/L)/(TAS, $\mu\text{mol Trolox equivalent/L}$) (Ulas ve ark., 2013).

Tablo 4.10. Rell Assay Diagnostic Kit Referans Değerleri

TAS REFERANS DEĞERLER		
(mmol Trolox Equiv./L)		
>2.0		Çok İyi
1.45	2	Normal
1.2	1.45	Normal Kabul Edilebilir
1	1.2	Düşük Antioksidan Seviyesi
<1.20		Çok Düşük Antioksidan Seviyesi

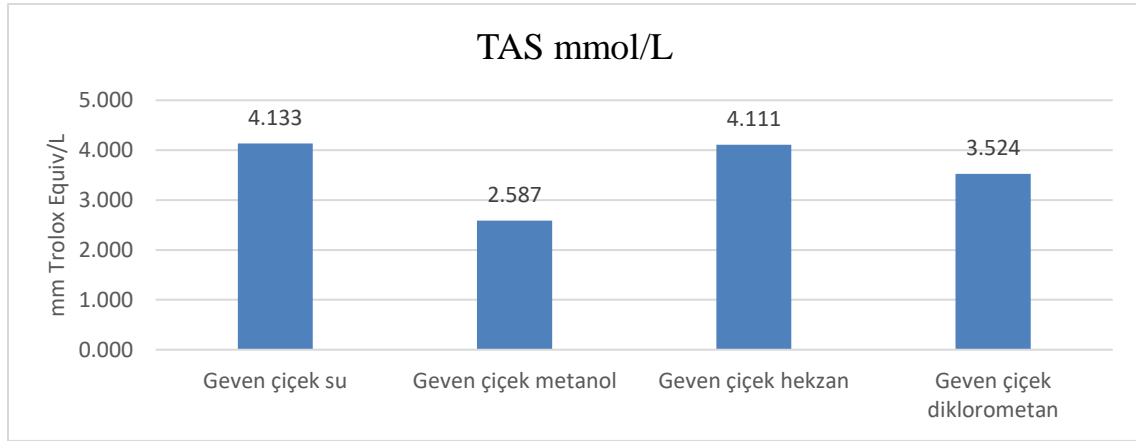
TOS REFERANS DEĞERLER		
($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L)		
<5.00		Çok İyi
8	5	Normal Değer
12	8	Yüksek Oksidan Seviyesi
>12.00		Çok Yüksek Oksidan Seviyesi

Tablo 4.8. *Astragalus tokatensis* Fischer özütlerinin oksidan antioksidan ve OSI değerleri.

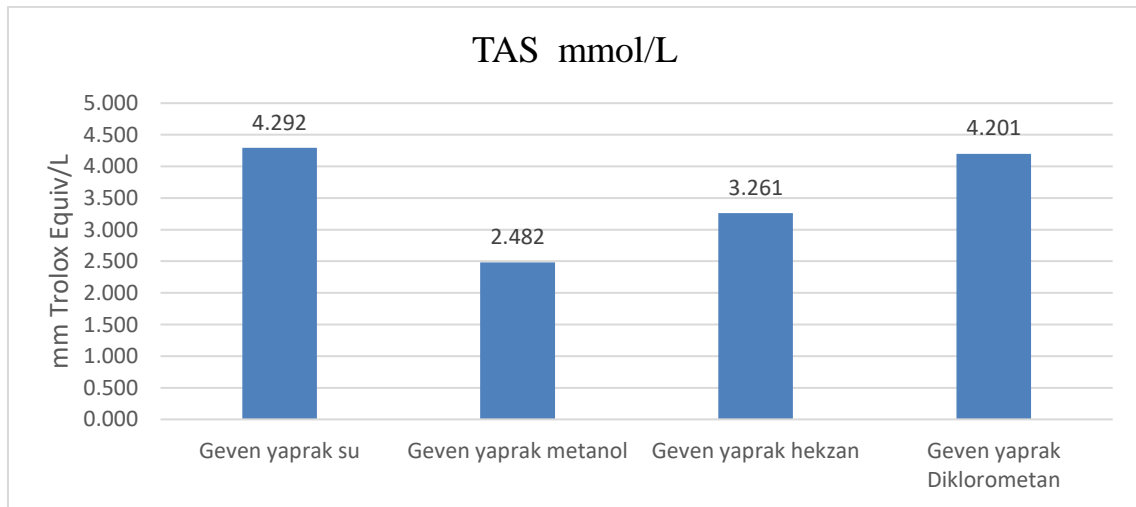
ÖZÜT	TAS (mmol Trolox Equiv./L)	TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L)	OSI (AU)
Çiçek Su	4.133	74.874	18.116
Çiçek Metanol	2.587	23.550	9.103
Çiçek Hekzan	4.111	46.544	11.321
Çiçek Diklormetan	3.524	74.963	21.272
Yaprak Su	4.292	4.799	1.118
Yaprak Metanol	2.482	15.141	6.100
Yaprak Hekzan	3.261	32.167	9.864
Yaprak Diklormetan	4.201	38.066	9.061

Tablo 4.9. *Verbascum myrianthum* Boiss. özütlerinin oksidan antioksidan ve OSI değerleri.

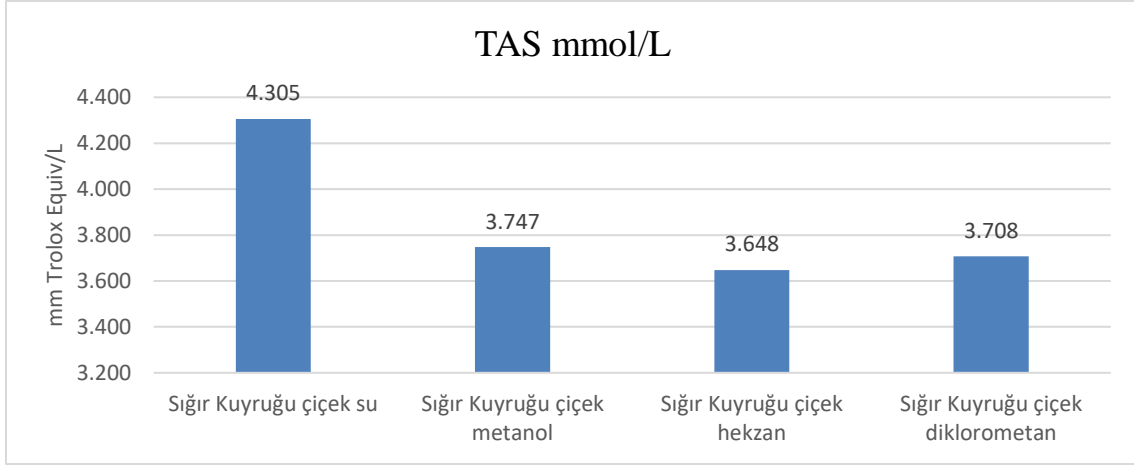
ÖZÜT	TAS (mmol Trolox Equiv./L)	TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L)	OSI (AU)
Çiçek Su	4.305	2.043	0.474
Çiçek Metanol	3.747	27.873	7.438
Çiçek Hekzan	3.648	17.005	4.661
Çiçek Diklormetan	3.708	24.046	6.484
Yaprak Su	4.137	1.001	0.241
Yaprak Metanol	3.890	8.389	2.156
Yaprak Hekzan	3.437	10.610	3.086
Yaprak Diklormetan	4.107	11.453	2.788



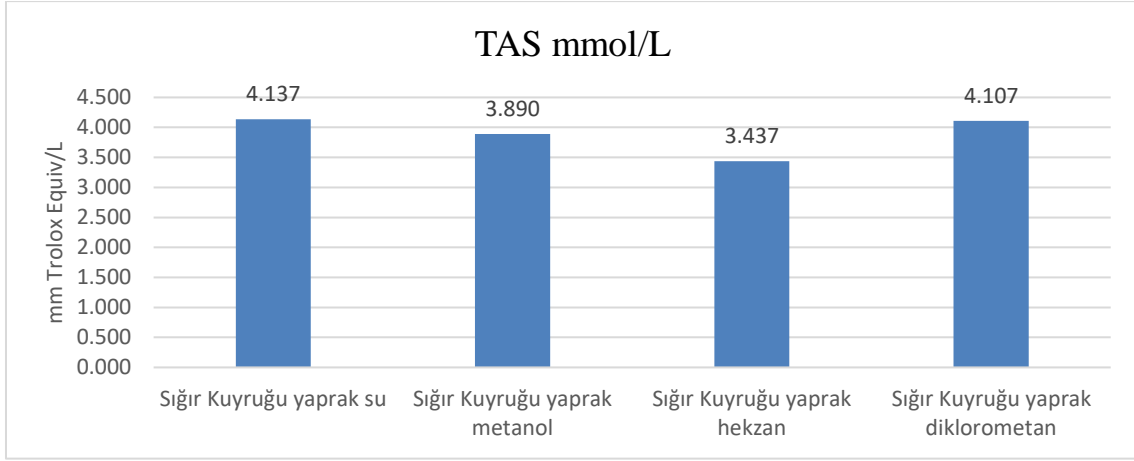
Şekil 4.9. *Astragalus tokatensis* Fischer çiçek özütlerinin TAS sonuçları



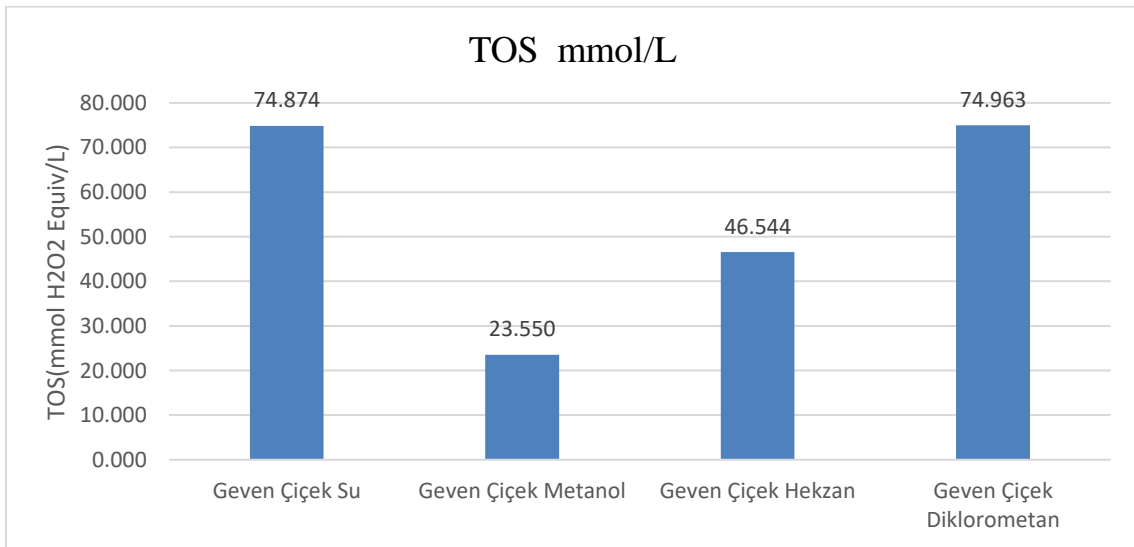
Şekil 4.10. *Astragalus tokatensis* Fischer yaprak özütlerinin TAS sonuçları



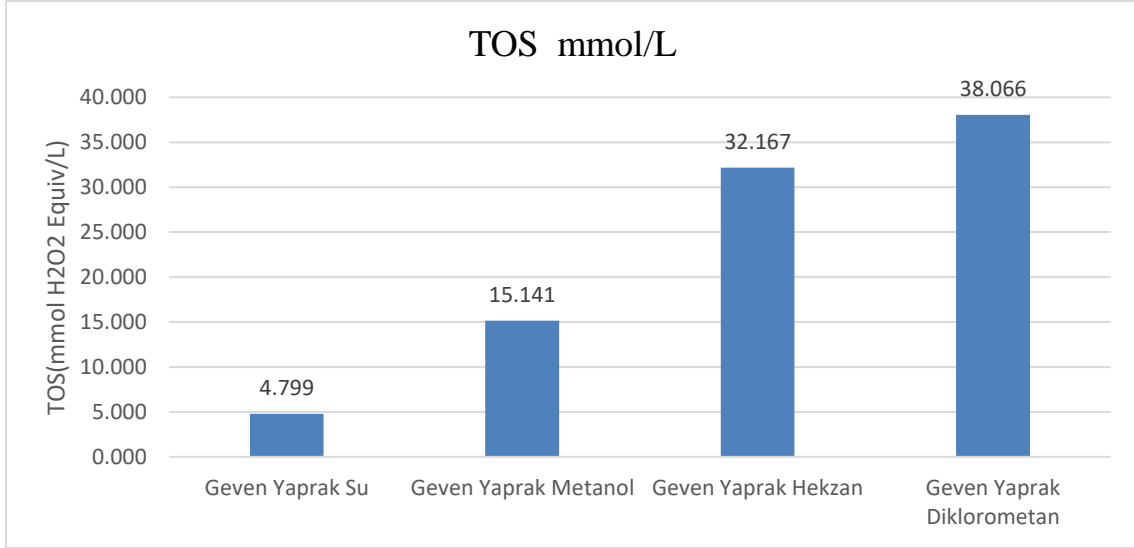
Şekil 4.11. *Verbascum myrianthum* Boiss. çiçek özütlerinin TAS sonuçları



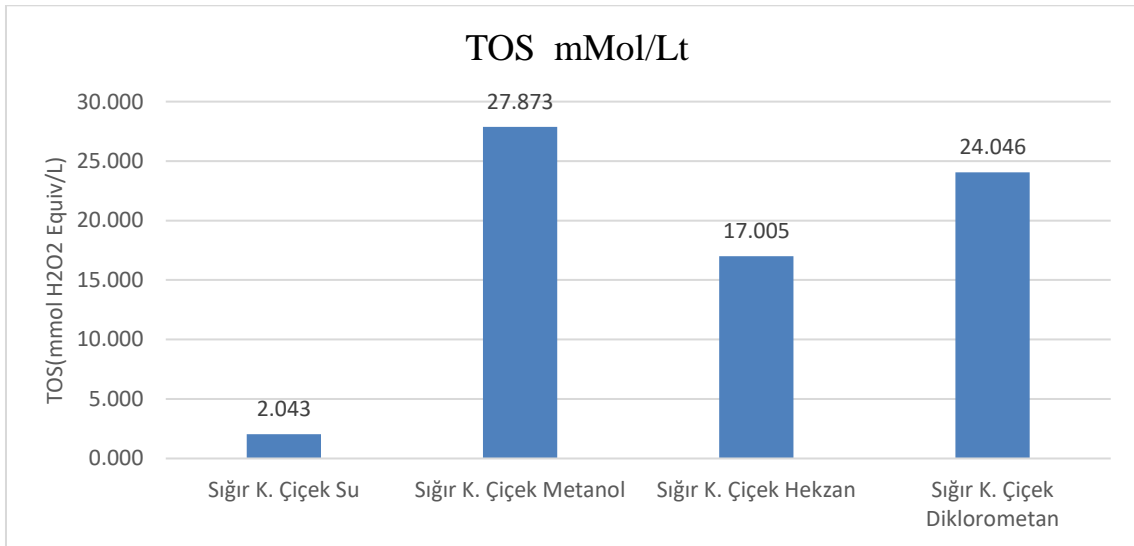
Şekil 4.12. *Verbascum myrianthum* Boiss. yaprak özütlerinin TAS sonuçları



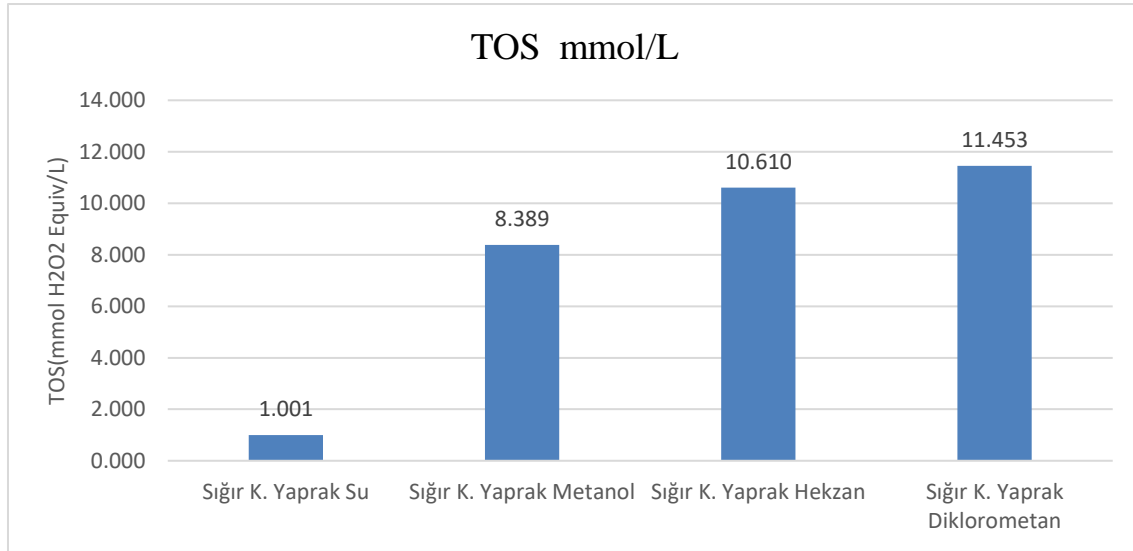
Şekil 4.13. *Astragalus tokatensis* Fischer çiçek özütlerinin TOS sonuçları



Şekil 4.14. *Astragalus tokatensis* Fischer yaprak özütlerinin TOS sonuçları



Şekil 4.15. *Verbascum myianthum* Boiss. çiçek özütlerinin TOS sonuçları



Şekil 4.16. *Verbascum myrianthum* Boiss. yaprak özütlerinin TOS sonuçları

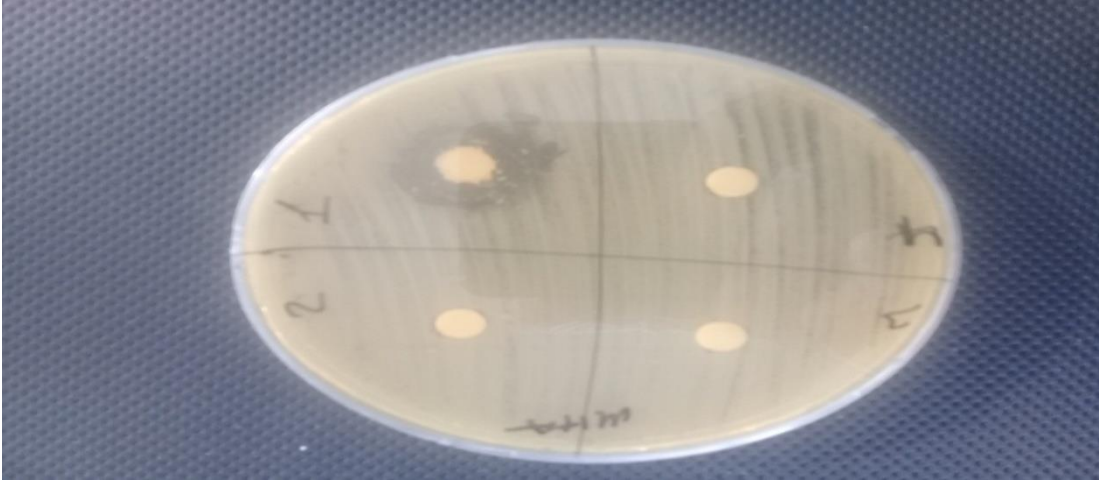
4.3. *Astragalus tokatensis* Fischer ve *Verbascum myrianthum* Boiss. Bitkilerinin Antimikrobiyal Aktivite Potansiyelinin Belirlenmesi

Astragalus tokatensis Fischer ve *Verbascum myrianthum* Boiss. özütlerinin *Stenotrophomonas maltophilia* suşları üzerinde disk difüzyon test sonuçları, disklerin etrafında oluşan zonlar üzerinden değerlendirilmiştir. Plaklar, çıplak gözle gözden 30 cm uzakta olacak şekilde tutularak, zon sınırları üremenin tam olarak inhibe olduğu nokta olarak belirlenerek, MHA plakları yansıyan ışıkla birlikte koyu renkli bir zeminde gözlemlenerek diskin etrafındaki zon çapları cetvel ile (mm) ölçüldü. Ölçülen zon çapları aşağıdaki tabloda verilmiştir.

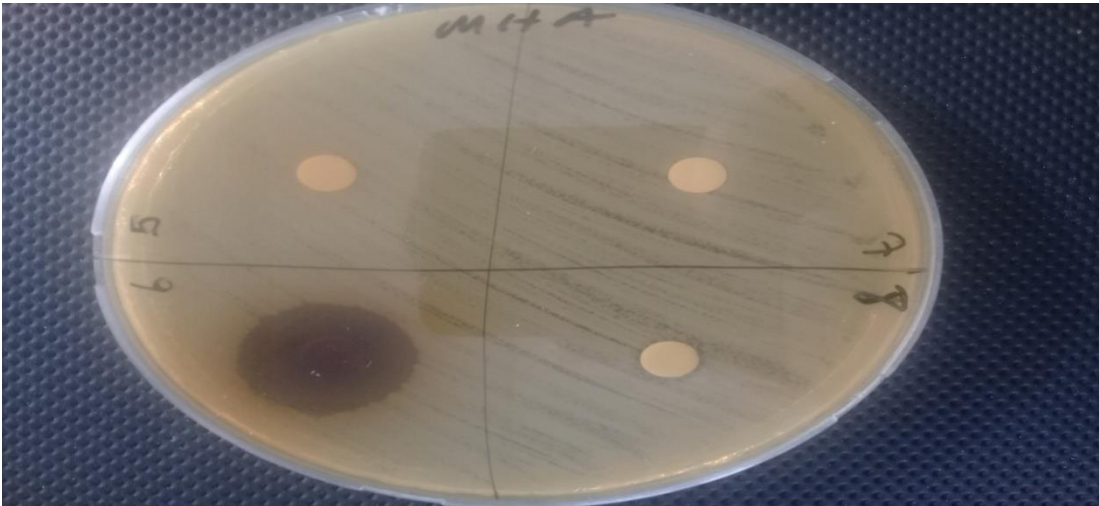
Tablo 4.11. *A. tokatensis* Fischer ve *V. myrianthum* Boiss. bitki özütlerinin *S. maltophilia* suşu üzerinde diskler etrafında oluşan zon çaplarının değerlendirilmesi

	SU	METANOL	HEKZAN	DİKLORMETAN
<i>A.tokatensis</i> Fischer çiçek	18mm	Zon yok	Zon yok	Zon yok
<i>A.tokatensis</i> Fischer yaprak	Zon yok	19 mm	Zon yok	Zon yok
<i>V. myrianthum</i> Boiss. çiçek	Zon yok	17 mm	Zon yok	Zon yok
<i>V. myrianthum</i> Boiss. yaprak	Zon yok	Zon yok	Zon yok	Zon yok

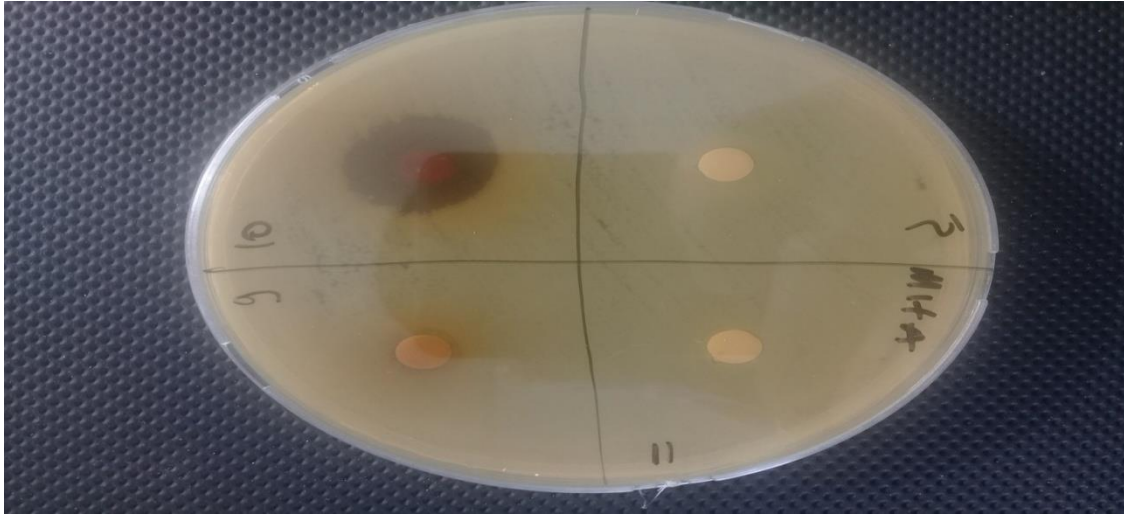
Tabloda gösterildiği üzere disk difüzyon testi sonucunda kullanılan bakteriye en çok etki metanol çözücüsü ile elde edilen *A. tokatensis* Fischer bitkisinin yaprak özütünün emdirildiği diskte çıkmıştır. Aynı şekilde su çözücüsü ile elde edilen *A. tokatensis* Fischer bitkisinin çiçek özütü ile metanol çözücüsü ile elde edilen *V. myrianthum* Boiss. bitkisinin çiçek özütlerinden ölçülen zon miktarları da etkili olduğu yönünde yorumlanmıştır. Fakat su çözücüsü ile elde edilen *A. tokatensis* Fischer bitkisinin yaprak özütü ve *V. myrianthum* Boiss. bitkisinin çiçek ve yaprak özütlerinde emdirildiği disk çevresinde zon görülmemiştir. Metanol çözücüsü ile elde edilen *A. tokatensis* Fischer bitkisinin çiçek ve *V. myrianthum* Boiss. bitkisinin yaprak özütlerinin emdirildiği disk çevresinde zon görülmemiştir. Aynı şekilde hekzan ve diklormetan çözücüsü ile elde edilen *A. tokatensis* Fischer bitkisi *V. myrianthum* Boiss. bitkisinin çiçek ve yaprak özütlerinin emdirildiği disklerde zon ölçümü yapılamamıştır.



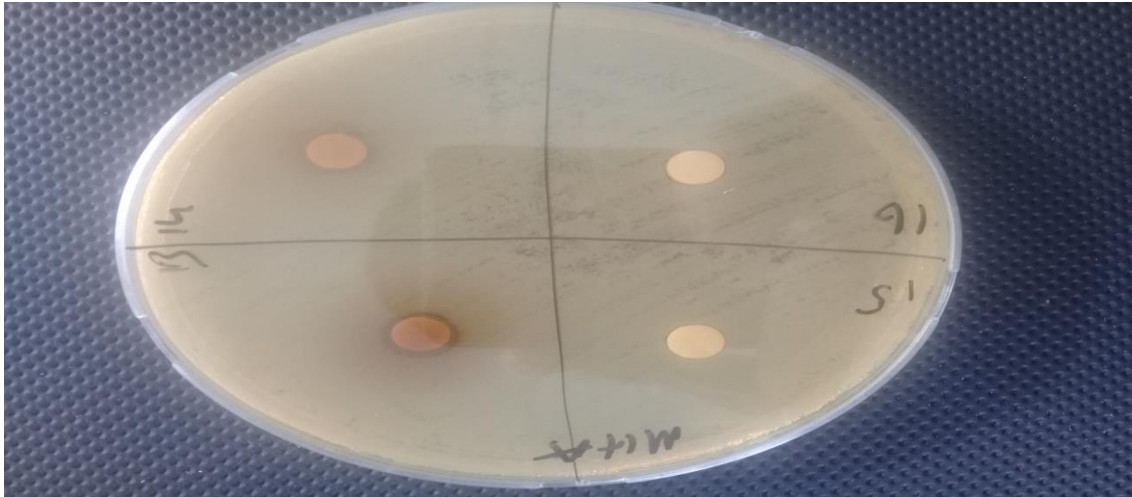
Şekil 4.17. *A. tokatensis* Fischer bitkisinin çiçek özütünün disk difüzyon sonucu



Şekil 4.18. *A. tokatensis* Fischer bitkisinin yaprak özütünün disk difüzyon sonucu



Şekil 4.19. *V. myrianthum* Boiss. bitkisinin çiçek özütünün disk difüzyon sonucu



Şekil 4.20. *V. myrianthum* Boiss. bitkisinin yaprak özütünün disk difüzyon sonucu

4.4. *Astaragalus tokatensis* Fischer ve *Verbescum myrianthum* Boiss. Bitkilerinin DNA Koruyucu Aktivitesinin Belirlenmesi

Bitki özütlerinin DNA koruyucu aktivitesi, pBR322 plazmit DNA'sı kullanılarak araştırılmıştır. Bu araştırmaya göre, DNA üzerinde tahribata yol açan H₂O₂ ve UV ışınlarının bulunduğu ortamda özütlerin DNA tahribatına engel olma yeteneği değerlendirilmiştir. Her iki bitkinin de yaprak ve çiçeklerinden elde edilen özütlerin tümünün jel dökümantasyon sistemine yüklenmesi sonucunda DNA'yı ultra viyole ve H₂O₂'in DNA üzerindeki tahribatına sebep olan etkilerine karşı koruculuğu aşağıdaki şekilde görünen bantlar gibidir.



Şekil 4.21. Bitki özütlerinin jel görüntüsü. 1. bitki grubu *A. tokatensis* Fischer bitkisinin çiçek özütleri (A1: Su, A2: Metanol, A3: Hekzan, A4: Diklormetan). 2. bitki grubu *A. tokatensis* Fischer bitkisinin yaprak özütleri (B1: Su, B2: Metanol, B3: Hekzan B4: Diklormetan). 3. bitki grubu *V. myrianthum* Boiss. bitkisinin çiçek özütleri (C1: Su, C2: Metanol, C3: Hekzan, C4: Diklormetan). 4. bitki grubu *V. myrianthum* Boiss. bitkisinin yaprak özütleri (D1: Su, D2: Metanol, D3: Hekzan, D4: Diklormetan).

Jel görüntüsü üzerinde de görüldüğü gibi *V. myrianthum* Boiss. bitkisinin metanol çözücününün yaprak özütü hariç diğer kısımlarının kontroller ile kıyaslandığında DNA koruyucu aktiviteye sahip olduğu söylenebilir. Görüntü üzerindeki bantlar yorumlanacak olursa kendi aralarında yapılacak kıyasa göre en fazla DNA koruyucu aktiviteye 1. bitki grubunun tamamı ile 4. bitki grubunun hekzan ile diklormetan kullanılarak çıkarılan özütlerde diğerlerine göre daha çok etki gösterdiği saptanmıştır. Şekil üzerinde görüldüğü gibi 4. Bitki grubunun metanol kullanılarak çıkarılan özütünde DNA koruyucu aktivite bulunmamaktadır.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada kullanılan *Astragalus tokatensis* Fischer ile *Verbascum myrianthum* Boiss. bitkilerinin çiçek ve yaprak kısımlarının su, metanol, hekzan ve diklormetan özütlerinin antioksidan, antimikrobiyal ve DNA koruyucu aktiviteleri araştırılmıştır. Yapılan bu çalışmada kullanılan endemik olan *Astragalus tokatensis* Fischer ile *Verbascum myrianthum* Boiss. bitkilerinin antioksidan, antimikrobiyal ve DNA koruyucu aktivitesi ile ilgili yapılan araştırmalar sonucunda literatür de bu iki bitkiye dair herhangi bir bulguya rastlanmamıştır.

Kahraman (2009)'ın *Verbascum mucronatum* Lam. üzerinde yapmış olduğu fitokimyasal çalışmalar sonucunda doza bağımlı aktivite gösteren etkili verbaskozit bileşiğine ulaşılarak ilaç etken maddesi elde etme yolunda aşama kaydedildiği düşünülmektedir. Aynı zamanda fitokimyasal çalışmalar sonucunda elde edilen iridoit, feniletanoid ve saponin glikozitleri, diğer *Verbascum* türleri ile benzerlik gösterdiğini belirtmek ile birlikte ileri çalışmalarda diğer bileşiklerin de yapılarının aydınlatılması gerektiğini belirtmiştir.

Kurtoğlu (2011)'nin yapmış olduğu çalışmada *Verbascum caesareum* Boiss. türünün toprak üstü kısımlarından hazırladığı kloroform ve asetil asetat ekstralarının üzerinde yapmış olduğu izolasyon çalışmaları sonucunda flavon türevi bileşiklerden, luteolin ve nepetin, flavon glikoziti bileşiklerden luteolin 7-glikozit, apigenin 7-glikozit, kesretin 7-glikozit ve 6-hidroksi luteolin 7-glikozit ve asit türev olan klorojenik asit elde etmiştir. Bu bileşiklerden nepetin *Verbascum* cinsinde ilk defa elde edilmiştir.

Güzel (2006)'ın *Verbascum inulifolium* Hub.-Mor. bitkisi üzerinde yapmış olduğu çalışmada antioksidan aktivite açısından değer taşıdığını belirtmişlerdir. Bitkide özellikle metanol ekstresinin bu aktiviteyi göstermesi nedeniyle kimyasal açıdan detaylı olarak incelenerek aktivitelerle ilişkilendirilmesinin uygun olacağını önermiştir.

Özbilgin (2006)'ın *Verbascum obtusifolium* Hub.-Mor. bitkisi üzerinde yürüttüğü çalışma sonucunda bitkinin antioksidan etki açısından değer taşıdığını belirterek toprak üstü ve kaliks metanol ekstresinin yüksek etkili olduğunu belirtmiştir.

Civelek (2018)'in *Verbascum pyrimidatum* Bieb. bitkisi üzerinde yürüttüğü çalışma sonucunda 3 iridoit ve 2 feniletanoit bileşiği izole edilmiş olup, fitokimyasal içerik yönünden birçok *Verbascum* türü ile benzerlik gösterdiği tespit ettiğini belirtmiştir.

Parlak (2015)' in yürüttüğü çalışmada *Astragalus isauricus* Hub.-Mor.& Matthews bitkisini kullanmış ve yürüttüğü çalışmada bu bitki türünün toprak altı kısımlarının sulu ekstresi üzerinde yapılan kromatografik çalışmalar sonucunda, bir aminoasit ve üç sikloartantriterpen bileşikleri elde ettiğini belirterek, daha öncesinde *Astragalus* türlerinden triptofan türevi bileşiklerin elde edildiği, ancak Triptofan amino asiti serbest olarak ilk defa bu çalışmada elde ettiğini kaydetmiştir.

Yapılan araştırmalar sonucunda *Astragalus* ve *Verbascum* cinsleri ile ilgili yapılan çalışmalar da baz alınarak bu iki cins üzerinden giderek daha önceden hiç çalışma yapılmamış *A. tokatensis* Fischer ve *V. myrianthum* Boiss türleri seçilerek antioksidan, antimikrobiyal ve DNA koruyucu etkisi incelenildi.

Çalışma kapsamında *Astragalus tokatensis* Fischer ile *Verbascum myrianthum* Boiss. bitkilerinin yaprak ve çiçek kısımlarından elde edilen su, metanol, hekzan, diklormetan özütlerinin TAS (Total Antioksidan Seviye) ve TOS (Total Oksidan Seviye) aktiviteleri “Rell Assay Diagnostic” kitleri ile belirlenmiştir.

Çalışmamızda *Astragalus tokatensis* Fischer bitkisinin TAS değerlerine bakıldığında, çiçek kısmının su, metanol, hekzan ve diklormetan özütleri çok yüksek antioksidan etki göstermiştir. Aynı zamanda yaprak kısmının da su, metanol, hekzan ve diklormetan özütleri de çok yüksek antioksidan etkiye sahip olduğunu göstermiştir.

Verbascum myrianthum Boiss. bitkisinin TAS değerlerine bakıldığında çiçek kısmının su, metanol, hekzan ve diklormetan özütlerinde yüksek antioksidan etki elde edilirken yaprak kısımlarında da aynı şekilde su, metanol, hekzan ve diklormetan özütlerinde yüksek antioksidan etki göstermiştir. Bu iki bitkinin çiçek kısımlarını özütleri karşılaştırıldığında *Verbascum myrianthum* Boiss.'un çiçek kısmının su, metanol, diklormetan özütlerinin (4.305, 3.747, 3.708, mMol/L) *Astragalus tokatensis* Fischer' in su, metanol ve diklormetan özütlerine (4.111, 2.587, 3.524 mMol/L) kıyasla daha yüksek antioksidan etki gösterdiği söylenebilir.

Astragalus tokatensis Fischer bitisinin TOS değerlerine bakıldığında yaprak kısmının su özütünün TOS değerinin <5.00 µmol/L arasında olması (4.799 µmol/L) oksidan seviye bakımından çok iyi etkide olduğunu ve kabul edilebilir olduğunu göstermektedir. Diğer çiçek ve yaprak kısımlarının ise TOS değerlerine bakıldığında >12µmol/L den fazla olması (çiçek sırasıyla: 74.874, 23.550, 46.544, 74.963; yaprak sırasıyla: 15.141, 32.167, 38.066 µmol/L) bu

özütlerin çok yüksek oksidan aktivite gösterdiğini ve kabul edilebilir bir TOS değerinin bulunmadığını göstermektedir.

Verbascum myrianthum Boiss. bitkisinin TOS değerlerine bakıldığında ise, çiçek kısmının su özütünün TOS değeri $<5.00 \mu\text{mol/L}$ altında olması ($2.043 \mu\text{mol/L}$) oksidan aktive bakımından çok iyi derecede kabul edilebilir olduğunu göstermiştir. Aynı zamanda yaprak kısımlarının su özütünün TOS değeri $<5.00 \mu\text{mol/L}$ arasında olması ($1.001 \mu\text{mol/L}$) bu özütün oksidatif aktive bakımından çok iyi derecede kabul edilebilir olduğunu göstermektedir. Çiçek kısımlarının metanol, hekzan ve diklormetan özütlerinin TOS değeri $>12.00 \mu\text{mol/L}$ üzerinde olması (sırasıyla: 27.873, 17.005, 24.046) bu özütlerin oksidatif seviye bakımından çok yüksek oksidan seviye gösterdiğinin ve kabul edilebilir bir TOS değerinin bulunmadığını göstermektedir. Bunun yanında yaprak özütlerinin TOS değerlerine bakıldığında ise metanol, hekzan ve diklormetan özütlerinin TOS değeri $12-8 \mu\text{mol/L}$ arasında olması (sırasıyla: 8.389, 10.610, 11.453 $\mu\text{mol/L}$) bu özütlerin oksidatif aktive bakımından yüksek oksidan seviye gösterdiğinin ve kabul edilebilir bir TOS değerinin bulunmadığını göstermektedir.

OSI değerlerin *Astragalus tokatensis* Fischer bitkisinde bütün özütlerin 0 düzeyinden yüksek olması bu bitkinin oksidan aktivitesinin oldukça yüksek olduğunu göstermektedir. *Verbascum myriaanthum* Boiss. bitkisinin çiçek kısmının su özütü ile yaprak kısmının su özütünün 0 düzeylerinde olması bu bitkinin oksidan aktivitesinin oldukça düşük olduğu, diğer özütlerinde 0 düzeyinden yüksek olması bu bitkinin diğer kısımlarının özütlerinin oksidan aktivitesinin oldukça yüksek olduğunu göstermektedir.

TAS ve TOS değerlerine bakıldığında en etkili antioksidan değer *Verbascum myrianthum* Boiss. 'da çiçek kısmının su özütü ile yaprak kısmının su özütü; *Astragalus tokatensis* Fischer' de ise yaprak kısmının su özütleri olduğu söylenebilir.

Astragalus tokatensis Fischer ile *Verbascum myrianthum* Boiss. bitkilerinin çiçek ve yapraklarından su, metanol, hekzan ve diklormetan ekstraksiyonlarının antimikrobiyal etkisi belirlenmiştir. Bu çalışmada disk difüzyon yöntemi kullanılarak *Stenotrophomonas maltophilia* bakterisine karşı inhibisyon etkisini olup olmadığını araştırdık. Bu iki endemik bitkinin bu bakteriye karşı kullanılabilir yeni bir etken madde veya ilaç potansiyelinin ölçümü de araştırılmıştır. Yapılan araştırmalar sonucunda bu bakteriye karşı en etkili özütün zon çapı 19 mm çıkan *Astragalus tokatensis* Fischer bitkisinin yaprak kısmının metanol özütünün olduğu tespit edilmiştir. Bir diğer anlamlı olarak değerlendirilen ölçüm ise 18 mm zon çapına sahip *Astragalus tokatensis* Fischer bitkisinin çiçek kısmının su özütü olduğu

tespit edilmiştir. Bir sonraki anlamlı olarak değerlendirilen ölçüm ise 17 mm zon çapına sahip *Verbascum myrianthum* Boiss. bitkisinin çiçek kısmının metanol özütü olduğu tespit edilmiştir. Geride kalan her iki bitkininde diğer özütlerinde herhangi bir zon ölçümü yapılamamıştır. Antimikrobiyal etkiye sahip olan bu özütlerin ilgili bakterinin sebep olduğu hastalıkların tedavisinde ilaç olarak kullanılabilmeleri için daha ileri düzeyde farmakolojik araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Özütlerin etken bileşiklerinin tanımlanması ve bununla birlikte drog ya da ilaç olarak kullanılması amacıyla çalışmamızın antimikrobiyal sonuçları bir ön çalışma niteliği taşımaktadır.

Diğer bir parametre olarak çalışılan kullanılan iki bitkinin özütlerinin DNA koruyucu aktivitesi gözlemlenmiştir. Bulgular bölümünde verilen DNA koruyucu aktivite sonuçlarına bakıldığı zaman *Astragalus tokatensis* Fischer bitkisinin çiçek kısmının tüm özütleri, *Astragalus tokatensis* Fischer bitkisinin yaprak kısmının hekzan ve diklormetan özütleri, *Verbascum myrianthum* Boiss. bitkisinin çiçek kısmının su, hekzan ve diklormetan özütleriyle birlikte *Verbascum myrianthum* Boiss. bitkisinin yaprak kısmının hekzan ve diklormetan özütlerinde oksidatif nedenli hasarlardan DNA'yı koruduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak DNA koruyucu potansiyeline sahip olan bu bitkiler daha kapsamlı çalışmalarla kozmetik sektöründe güneş kremi olarak kullanılması için daha ileri düzeyde farmakolojik araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Özütlerin etken bileşiklerinin tanımlanması ve bu bileşiklerin kozmetik sektöründe kullanılması için çalışmamızın DNA koruyucu aktivite sonuçları bir ön çalışma niteliği taşımaktadır.

6. KAYNAKÇA

- Abascal, K. Ve Yamell, E., “Herbs and Drug Resistance, Potential of Botanical in Drug Resistant Microbes”. *Alternative & Complementary Therapies* 1, 237-241, 2002.
- Akbulut, S. & Bayramoğlu, M.M., 2013. Reflections of Socio-Economic and Demographic Structure of Urban and Rural on the Use of Medicinal and Aromatic Plants: The Sample of Trabzon, *Studies on Etno-Medicine*.
- Akdemir, Z.S., Tatlı, I.I., Bedir, E., Khan, I.A., 2004. Neolignan and Phenylethanoid Glycosides from *Verbascum salviifolium* Boiss. *Turk J Chem*, 28:621-628.
- Akkuş, İ., 1995. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri, Mimoza Basım, Yayım ve Dağıtım A:Ş., Konya.
- Altuner, E.M., Çetin, B., Çökmüş, C., 2001. “*Tortella tortulosa* (Hedw.) Limpr. Özütlерinin Antimikrobiyal Aktivitesi”, *Kastamonu Üniversitesi Orman Fakültesi Dergisi*, 10(2), 111-116 s.
- Antmen, Ş.E., 2005. Beta talasemide oksidatif stres. Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Adana.
- Aruoma, O.I. 1998. Free radicals, oxi dative stress, and antioxidants in human health and disease. *Journal American Oil Chemists’ Society* 75(2):199–212.
- Atalay, I., 1994. Türkiye Vejetasyon Coğrafyası. Ege Üniversitesi Basımevi. Bornova, İzmir.
- Aydemir, B., Sarı, K., Aradağ, E., 2009. Antioksidanlar ve büyüme faktörleri ile ilişkisi. *Kocatepe Vet J.* 2: 56-60 s.
- Bahar, G., 2012. Bitkilerin Antimikrobiyal Etkileri. Bitirme Tezi, K.S.Ü. Fen Edebiyat Fakültesi, Kahramanmaraş.
- Balkar, N., Korcan, S., E. Ve Konuk. M., 2010. Afyonkarahisar ilinden izole edilen Antinomycet İzolatlarının Antimikrobiyal Aktivitelerinin Belirlenmesi. *Bio Teknoloji Elektronik Dergisi*, (1): 21-26.
- Bast, A., Van der Plas, R.M., Van der Berg, H., Haenen, G.R.M.M., 1987. Beta carotene as antioxidant. *Eur J Clin Nutr* 50 (suppl J): 54-56 s.

- Baydar, H., 2005. Tıbbi, Aromatic ve Keyif Bitkileri Bilimi ve Teknolojisi, Süleyman Demirel Üniversitesi Yayın No:51, 126 s.
- Baytop, T., 1999. Türkiye’de Bitkiler ile Tedavi, Nobel Tıp Kitapevleri, 480, Ankara.
- Bektaşoğlu, B., 2007. Hidroksil radikal süpürülmesine dayalı antioksidan aktivite ölçümünde yeni bir yöntem geliştirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Benzie, I.F.F., Strain, J.J., 1996. Ferric Reducing Ability of Plasma (FRAP) as a measure of “Antioxidant Power”; the FRAP Assay, Analytical Biochemistry, 239, 70-76.
- Bilgehan, H., 2004. Klinik Mikrobiyoloji Tanı.Bariş Yayınları Fakülteler Kitapevi 4. Baskı, 145-153 s, İzmir.
- Blomhoff, R., 1987. Hepatic retinol metabolism: Role of various cell types. Nutr Rew 45(9), 257-263 s.
- Blomhoff, R., Green, M.H., Berg, T., Norum, K.R., 1990. Transport and storage of vitamin A, Science 250: 399-403 s.
- Bottje, W., Enkvetchakul, B. And Wideman, R.F., 1995. Antioxidant, hypoxia and Lipid Peroxidation involent in pulmonary hypertension syndron (Ascites), Nutrition Update, August: 35-45 s.
- Britton,R.S., Brown, K.E., 1995. Genetic hemochromatosis and Wilson’s disease: role for oxidant stres? Hepatology 21(+): 1196-1197 s.
- Burton, G.W., Ingold. K., 1989. Vitamin E asin vitro and in vivo antioxidant. Ann NY Acad Sci., 570: 7-22 s.
- Ceylan, A., 1995. Tıbbi Bitkiler I, Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi Yayınları, III. Basım No:312, 140 s., İzmir.
- Chen, Y., Zheng, R., Zhangjian, J., Yong, J., 1990. Flavonoids as superoxides scavengers and antioxidants. Free Radicals Biol. Med., 9:19-21 s.
- Civelek, E.D., 2018. *Verbascum pyramidatum* Bieb. Üzerinde Farmakognozik Araştırmalar. Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Cowan, M.M., 1999. Plants Products as Antimicrobial Agents. Clinical Microbiology Reviews, 12(4): 564-582 s.
- Cross, C.E., Halliwell, B., Borish, E.T., Pryor, W.A., Ames, B.N., Saul, R.L., McCard, J.M., Harman, D., 1987. Oxygen radicals and human disease, Ann. Int. Med., 107, 526-545 s.
- Croteau, D.L. and Bohr, V.A., 1997. Repair of oxidative damage to nuclear and mitochondrial DNA in mammalian cells, American Society for Biochemistry and Molecular Biology, 272(41): 25409-25412 s.
- Çavdar, C., Sifil, A., Çamsarı, T., 1997. Reaktif oksijen partikülleri ve Antioksidan savunma, Türk Nefroloji ve Transplantasyon Dergisi, 3-4, 92-95.

- Çelen, S., 2006. Türkiye’de Yayılış Gösteren Dört *Thymus* Türünün Uçucu Yağ Bileşimleri, Antibakteriyal ve Antifungal Aktivite Özelliklerinin Belirlenmesi. Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Balıkesir.
- Çelik, S., 2001. APS ile opere edilen tavşanların kan ve karaciğer dokularındaki serbest oksijen radikalleri ve antioksidan enzim düzeylerinin tayini, Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi.
- Çelik, Ç., 2009. Benign Over Tümörlerinde Total Antioksidan Kapasite, Total Oksidan Seviye ve Oksidatif Stres İndeksi Arasındaki İlişkinin Araştırılması, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, 13-20 s.
- Çiriğ, N., Seçmen, Ö., 1990. *Salvia kronenburgii* Rec. Fil Tür Üzerinde Morfolojik Taksonomik ve Ekolojik Çalışmalar X. Ulusal Biyoloji Kongresi, 18-20 s, Temmuz, Erzurum.
- Davis, P.H., 1978. *V. antiochium* Boiss. Flora of Turkey and East Aegean Island. Edinburgh: Edinburg University Press, Vol 6: 558-559.
- Davis, P.H., 1978. Scrophulariaceae. Flora of Turkey and The East Aegean Island. Edinburgh: Edinburg University Press, Vol 6: 458-603.
- Davis, P.H., Mill, R.R., Tan, K., 1988. Flora of Turkey and The East Aegean Island, Edinburgh: Edinburg University Press, Vol10:191-193.
- Delibaş, N., Özçankaya, R., 1995. Serbest radikaller, Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dergisi, 2(3), 11-17.
- Denton, M., Kerr, K.G., 1998. Microbiological and Clinical Aspects of Infection Associated with *Stenotrophomonas maltophilia*. Clinical Microbiology Reviews, 57-80.
- Diplock, A., 1998. Healthy life styles nutrition and physical activity: Antioxidant nutrients. ILSI Europe Concise monograph Series, 59.
- Dülger, D., Berketaş, M., 2007. *Stenotrophomonas maltophilia* şuşlarının klinik önemi. Van Tıp Dergisi, 14(3), 90-5.
- Ercan, S., 2008. Doğumsal Kalp Hastalığı Olan Çocuklarda Total Oksidan (TOS) ve Antioksidan Seviye (TAS) ile Oksidatif Stres İndeksi (OSI) Düzeyleri, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Şanlıurfa, 26-40.
- Erenel, G., Erbaş, D., Arıcıoğlu, A., 1992. Serbest radikaller ve antioksidan sistemler. Gazi Tıp Dergisi, 3:243-250.
- Feig, D.I., Reid, T.M., Loeb, L.A., 1994. Reactive oxygen species in tumorigenesis. Cancer Res 54: S 1890-4.
- Flayd, R. Role of oxygen free radicals in carcinogenesis and brain is chemia. FASEB J 1990; 4:2, 587-2597.
- Gilbert, D.L. Fifty years of radical ideas. Annals New York Academy of Sciences 2000, 899, 1-14.

- Girotti, A.W., 1998. Lipid hydroperoxide generation turnover and effector action in biological systems, *Journal of Lipid Research*, 39:1529-1542 s.
- Gutteridge, J.M.C., 1984. Lipid peroxidation initiated by superoxide dependent hydroxyl radicals using complexed iron and hydrogen peroxide. *FEBS Lett* 172:245-9.
- Gülaçtı, T., Ay, M., Bilici, A., Sarıkürkü, C., Öztürk, M., Uluben, A., 2007. A new flavone From antioxidant extract of *Pistacia terebinthus* L. *Food Chemistry*, 103: 816-822.
- Güner, A., Özhatay, N., Tuna, E., Başar, K.H.C., 2000. *Scrophulariaceae*. Flora of Turkey and Aegean Islands. (Suplement 2) Edinburg: Edinburg University Press, Vol 11: 193.
- Güzel, S., 2006. *Verbascum inulifolium* Hub.-Mor. (*Scrophulariaceae*) Bitkisi Üzerinde Farmakognozik Araştırmalar. Yüksek Lisans Tezi, Mersin Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mersin.
- Halliwell, B., 1991. Reative oxygen species in living systems; source bichemistry and role in human, *The Amercian Journal of Medicine*, 91:14-22 s.
- Halliwell, B., Chirico, S., 1993. Lipid peroxidation, Its mechanism, measurement and significance. *Ann J Clin Nutr* 57 (suppl):715-725.
- Halliwell, B., 1994. Free radicals antioxidants and human disease: couse or consequence, *The Lancet*, 344:721-724 s.
- Halliwell, B. and Gutteridge, J.M.C., 2003. Oxford University Press. *Free Radical in Biology and Medicine*, 3 rd ed.
- Henle, E.S. and Linn, S., 1997. Formation, prevention and repair of DNA damage by iron/hydrogen peroxide, *American Society for Biochemistry and Molecular Biology*, 272(31): 19095-19098 s.
- Hertog, M.G.L., Feskens, E.J.M., Holman, P.C.H., Katon, M.B., Kromhout, D., 1993. Dietary antioxidant flavonoids and the risk of coronary heart disease: the zutphen elderly study. *Lancet*, 342:1007-1011.
- Heywood, V.H., 1979. *Flowering Plants of the word*. Oxford: Oxford University.
- Juan, R., Fernandez, I., Pastor, J., 1997. Systematic cansideration of microcharacters of fruit and seeds in the genus *Verbascum* (*Scrophulariaceae*). *Annals of Botany*, 80:591-598.
- Kahraman, Ç., 2009. *Verbascum mucronatum* Lam. Üzerinde Farmakognozik Araştırmalar. Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstütüsü, Ankara.
- Katalinic, U., Milas, M., Kulisic, T., Jukic, M., 2006. Screening of 70 medicinal plant extracts for antioxidant capacity and total phenals. *Food Chemistry*. 94:550-557.
- Kathe, W., Hannef, S. & Heym, A., 2003. *Medicinal and Aromatic Plants in Albania, Bosnia-Herzegonvina, Bulgaria, Croatia and Romania-Federal Age ncy for Nature Conservation*, Bonn, BFN-Skripten No.91.
- Kazzaz, J.A., Xu, J., Palaia, T., Fein, M. And Horowitz, S., 1996. Cellular oxygen toxicity, *American Society for Biochemistry and Molecular Biology*, 271(25): 15182-15186 s.

- Kelvin, J.A., Delsignare, M.E. and Lin, S.W., 1987. Protein damage and degradation by oxygen radicals, *The Journal of Biological Chemistry*, 262(20):9902-9907 s.
- Kopani, M., Celec, P., Danisovic, L., Michalka, P., Bşro, C., 2006. Oxidative stresses and electron spin resonance, *Clinica Chimica Acta*, 364:61-66.
- Kurtoğlu, S., 2011. Hatay Yöresinde Yetişen Bazı *Verbascum* Türleri Üzerine Farmakognozik Araştırmalar. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Kuyucu, N., 2007. Antibiyotik Direnci. *Çocuk Enf. Derg.*, 24(Ek '): 59-161.
- Letelier, M.E., Molina-Berrios, A., Cortes-Troncasa, J., Jara-Sandoval, J., Halost, M., Palma, K., Mantoya, M., Miranda, D., Gonzales-Lira, V., 2008. DPPH and oxygen free radicals as pro-oxidant of biomolecules. *Toxicology in Vitro*, 22:279-286 s.
- Lewinson, W., 2008. Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji (Çeviri editörü: Tuncay Özgünen) Güneş Tıp Kitap Evleri, 69-85.
- Madigon, T.M. and Martinko, M.J., 2010. Mikroorganizmaların biyolojisi. 11th ed, Cumhuriyet Çökmüş, Palme Yayıncılık, Ankara.
- Mandal, S., Yadov, S., Nema, R.K., 2009. Antioxidants: A review. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 1(1):102-104 s.
- Mates, J.M., Gomez, C. and De Castro, I.N., 1999. Antioxidant enzymes and human diseases. *Clinical Biochemistry*, 32(8): 595-603 s.
- Meurer-Grimes, B., McBeth, D.L., Hallihan, B., Delph, S., 1999. Antimicrobial Activity In Medicinal Plants Of The Scrophulariaceae And Acanthaceae, *International Journal of Pharmacognasy*, 4:243-248 s.
- McCay, P.B., 1985. Vitamin E: Interactions with free radicals and ascorbate. *Ann Rev Nutr* 4:323-340.
- McCord, J., 1985. Oxygen derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Eng J. Med*, 312:159-163 s.
- Nichalls, P., Fito, I., Loewen, P.C., 2000. Enzymology and Structure of Catalases. *Advances in Inorganic Chemistry*, 51:51-106 s.
- Onat, T., Emerk, K., Sözman, E.Y., 2002. İnsan Biyokimyası, Palme Yayıncılık, Ankara.
- Onbaşılı, D., Altuner, E.M ve Çelik, G.Y., 2011. “*Mnium marginatum* özütlerinin antimikrobiyal aktivitesi”, *Kastamonu Üniversitesi Orman Fakültesi Dergisi* 11(2): 205-208.
- Önal, H., 2009. Obezite-Osmatik Fragilite-Oksidatif Stres İlişkisi, Yan Dal Uzmanlık tezi, İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Arabilim Dalı, İstanbul:10-15.
- Özbilgin, B., 2006. *Verbascum obtusifolium* Hub.- Mor. (*Scrophulariaceae*) Bitkisi Üzerinde Farmakognozik Araştırmalar. Yüksek Lisans Tezi, Mersin Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mersin.

- Özdemir, G., 1993. Reaktif Oksijen Partikülleri (Oksidan moleküller, Serbest radikaller). Roche bilimsel Eserler Serisi.
- Pages, D., Rose, J., Conrod, S., Cuine, S., Carrier, P., Heulin, T., Achouak, W., 2008. Heavy metal tolerance in *Stenotrophomonas maltophilia*. PLoS ONE. 3(2), 15-39 s.
- Parlak, N.D., 2015. *Astragalus isauricus* Hub.-Mor. & Matthews Üzerinde Farmakognozik Araştırmalar. Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Pourmorad, F., Haseinimehr, S.J., Shahabimajol, N., 2006. Antioxidant activity, phenol and flavonoid contents of some selected Iranian medicinal plants. African Journal of Biotechnology 5: 1142-1145 s.
- Richard, A.D., 2011. Plant biotechnology shapes up for the 21st century. Plant Biology Division, Samuel Roberts Noble Foundation, Aranhore, OK, USA (1): 3-6 s.
- Rios, J.L., Resio, M.C., 2005. Medicinal plants and antimicrobial activity. Journal of Ethnopharmacology, 100:80-84.
- Rocchi, E., Athos, B., Paollilo, F., Pradelli, M., Casalgrandi, G., 1991. Carotenoids and liposuble vitamins in liver cirrhosis J Lab Clin Med 118(2): 176-185 s.
- Saran, B., Karahan, Z.C., 2010. Antimikrobiyal Ajanlara Genel Bakış. Turk Ural Sem, 1:216-20.
- Schipmann, U., Leaman, J.D. & Cunning, A.B., 2002. Impact of Cultivation and Gathering of Medicinal Plants of Biodiversity: Global Trends and Issues. Inter-Departmental Working Group on Biological Diversity for Food and Agriculture, Rome.
- Schipmann, U., Leaman, J.D. & Cunning, A.B., 2006. A Comparison of Cultivation and Wild Collection of Medicinal and Aromatic Plants Under Sustainability Aspects. In: R J Bogers(Ed.) UR Frantis Series No. 17:75-95 s.
- Seçmen, Ö., Gemici, Y., Görk, G., Bekat, L., Leblebici, E., 1998. Tohumlu Bitkiler Sistematigi. 5.Baskı, İzmir:Ege Üniversitesi Basımevi, 283-884 s.
- Seçmen, Ö., Gemici, Y., Görk, G., Bekat, L., Leblebici, E., 2008. Tohumlu Bitkiler Sistematigi, Ege Üniversitesi Basımevi, İzmir, 267-269.
- Senol, E., 2004. *Stenotrophomonas maltophilia* : the significance and role as a nosocomial pathogen. Journal of Hospital Infections. 57(1): 1-7 s.
- Seven, A., Candan, G., 1996. Antioksidan Savunma sistemleri. Cerrahpaşa J. Med 27:41-50 s.
- Sies, H., Stahl, W., Sundquist, A.R., 1992. Antioxidants functions of vitamins E and C, Beta-carotene and other carotenoids. Ann NY Acad Sci. 30:669:7-20 s.
- Singleton, V.L., Orthofer, R., Lomvela-Raventos, R.M., 1999. Analysis of Total Phenols and Other Oxidation Substrates and Antioxidant by Means of Folin-Ciocalteu Reagent, Methods in Enzymology, 299: 152-175 s.
- Sokol, R.J., Hoffenberg, E.J., 1996. Antioxidants in pediatric gastrointestinal disease. Ped Gastr 43(2): 471-486 s.

- Sun, Y., Oberley, L.W., Li, Y., 1988. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. Clin Chem., 34:497-500 s.
- Switala, J., Loewen, P.C., 2002. Diversity of Properties Among Catalases. Archives of Biochemistry and Biophysics, 401(2): 145-154 s.
- Şahin, E., 2006. Bitkisel kaynaklı antimikrobiyallerin gıda kaynaklı bazı patojen mikroorganizmalar üzerinde etkileri. Yüksek Lisans Tezi, İ.T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 4-5 s.
- Şahin, G., 2007. Türkiye’de toplanan bazı *Paeonia* türlerini antibakteriyal etkisi. Yüksek Lisans Tezi, A.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2 s.
- Şengül Arıkan, C. 2010. Obez Olgularda İnsülin Dirençci, Metabolik Sendrom ile Total Oksidan ve Antioksidan Düzeyleri İlişkisi, Uzmanlık Tezi, Gaziantep Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gaziantep, 15-24.
- Tan, S., Sagara, Y., Liu, Y., Maher, P. And Schubert, D., 1998. The regulation of reactive oxygen species production during program med cell death, J. Cell. Biol., 141(6): 1423-1432 s.
- Tanakol, R., 1998. Antioksidan vitaminler: Hastalıkta ve Sağlıkta Önemleri. Klinik Gelişim 11:347-357.
- Tanker, M., Tanker, N., 1998. Farmokognazi Cilt 2. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları No: 65. 433 s. Ankara.
- Tanker, M., Tanker, N., 2003. Farmakognazi Cilt 1. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fak. Yayınları No: 66, 347 s. Ankara.
- Tekeli, Y., 2008. Konya Bölgesindeki Bazı *Centaurea* türlerinin Bazı Kimyasal ve Biyolojik Özelliklerinin Belirlenmesi, Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi, 3 s. Konya.
- Tepe, B., Değerli, S., Arslan, S., Malatyali, E., Sarikurkcu, C., 2011. Determination of chemical profile, antioxidant, DNA damage protection and antimicrobial activities of *Teucrium polium* and *Stachy iberica*. Fitoterapia, 82(2): 237-246.
- Toroğlu, S. ve Çenet, M., 2006. “Tedavi amaçlı kullanılan bazı bitkilerin kullanım alanları ve antimikrobiyal aktivitelerinin belirlenmesi için kullanılan yöntemler, KSÜ Fen ve Mühendislik Dergisi, 9(2): 12-19.
- Ulas, T., Büyükhatipoğlu, H., Kirhan, I., Dal, M. S., Ulas, S., Demir, M. E., Eren, M. A., Ucar, M., Hazar, A., Kürkcüoğlu, İ. C., Aksoy, N., 2013. Evaluation of oxidative stress parameters and metabolic activities of nurses working day and night shifts. Rev Esc Enferm USP, Vol. 47(2), 471-6.
- Ünal, D., 1999. Serbest radikaller. Sendrom 2(4): 68-80.
- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cranin, M.T.D., Maur, M., Telser, J., 2007. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 39:44-84.

- Van Herbay, A., Groot, H., Hegi, U., Stremmel, W., Strohmayer, G., 1994. Sies HiLow vitamin E content in plasma of patients with alcoholic liver disease, hemochromatosis and Wilson's disease. *J Hepatology* 20:41-46.
- Wang, H., Cao,G., Prior, R.L., 1996. Total antioxidant capacity of Fruits, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 44: 701-705 s.
- Willcox, J.K., Ash, S.L., Catignani, G.L., 2004. Antioxidant and prevention of cronic disease. *Review Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 44: 275-295 s.
- Yalçın, S., 1998. Antioksidanlar. *Kliinik Gelişim*. 11:342-346.
- Yamazaki, K., Ohyama, H., Kurata, K., Wakabayaski, T., 1993. Effects of vitamin E an clinical course and plasma glutamic oxaloacetic transaminase and glutamic pyruvic transaminase activites in hereditary hepatitis of LEC rats. *Lab. Anim. Sci.* 43(1): 61-67 s.
- Yüce, A., 2001. Antimikrobik İlaçlara Direnç Kazanma Mekanizmaları. *Klinik Dergisi*. 14(2): 41-46 s.
- Zhang, Y., Chen, Z., Girwin, M., Wong, T., 2005. Remifentanil mimics cardioprotective activation in open chest of rats. *Acta Pharmacology*, 200: 446-500 s.

7. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı :Nahide Kübra ZANBAK
Doğum Tarihi ve Yeri :18.07.1992 / SİLİVRİ
Medeni Hali :Bekar
Yabancı Dil :İngilizce
e-mail :nahidekubra60@gmail.com

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Yüksek Lisans	Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Bölümü	2015-2019
Lisans	Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü	2010-2014
Lise	Mecidiyeköy Anadolu Lisesi	2006-2010