



T.C.

BATMAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**MARDİN/DERİK ORJİNLİ *Ecballium elaterium* ÖZÜNÜN ANTİMİKROBİYAL
VE ANTİOKSİDAN ETKİLERİNİN VE FENOLİK İÇERİĞİNİN
ARAŞTIRILMASI**

İsa İMREN

Kasım-2024
BATMAN

T.C.
BATMAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

MARDİN/DERİK ORJİNLİ *Ecballium elaterium* ÖZÜNÜN ANTİMİKROBİYAL
VE ANTIOKSİDAN ETKİLERİNİN VE FENOLİK İÇERİĞİNİN
ARAŞTIRILMASI

İsa İMREN

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan ÖZDEMİR

Diğer Jüri Üyeleri

Doç. Dr. Mustafa Oğuzhan KAYA

Dr. Öğr. Üyesi Gökhan YÜRÜMEZ

Kasım-2024
BATMAN

TEZ KABUL VE ONAYI

İsa İMREN tarafından hazırlanan “Mardin/ Derik orjinli *Ecballium elaterium* özünün antimikrobiyal ve antioksidan etkilerinin ve Fenolik içeriğinin araştırılması” adlı tez çalışması 21/11/2024 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Batman Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

İmza

Başkan

Doç. Dr. Mustafa Oğuzhan KAYA

.....

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan ÖZDEMİR

.....

Üye

Dr. Öğr. Üyesi Gökhan YÜRÜMEZ

.....

Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Dr. Öğr. Üyesi Ömer Murat ÖTER
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYANI

Bu tezdeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını beyan eder, aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sorumluluğu kabullendiğimi bildiririm.

ETHICAL DECLARATION

I declare that all the information in this thesis has been obtained within the framework of ethical behavior and academic rules, and that the source of any statements and information that do not belong to me in this study prepared in accordance with the thesis writing rules has been fully cited, and I declare that I accept all kinds of legal responsibility in case of any contrary situation.

İsa İMREN

Tarih: 21 Kasım 2024

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

MARDİN/DERİK ORJİNLİ *Ecballium elaterium* ÖZÜNÜN ANTİMİKROBİYAL VE ANTIOKSİDAN ETKİLERİNİN VE FENOLİK İÇERİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

İsa İMREN

Batman Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan ÖZDEMİR

2024, 66 Sayfa

Günümüzde birçok hastalığın tedavisinde bilinçsiz bir şekilde kullanılan antibiyotikler genellikle bakterilerin direnç kazanmasına sebep olmuştur. Bunun sonucunda bu tür hastalıkların tedavileri imkânsız olmaya başlamaktadır. Bundan dolayı bilim insanları tıbbi bitkileri antimikrobiyal ajanların hastalık tedavisinde zengin bir kaynak olarak gösterilmektedir. Birçok bitki, içerdikleri sekonder metabolitler ile antimikrobiyal özelliğe sahip olduğu için alternatif tıpta kullanılmaya başlanmıştır. Son yıllarda gıda, ilaç ve kozmetikler sanayinde doğal kaynak olarak tıbbi ve aromatik bitkiler üzerine yoğunlaşmıştır. Fitokimyasallar antimikrobiyal, antiviral, antioksidan ve antikanser gibi birçok biyolojik aktivite göstermektedir. Bu çalışmada, Mardin/ Derik orjinli *Ecballium elaterium* bitki özünün gram negatif bakteriler (*Escherichia coli*, *Salmonella paratyphi*, *Salmonella Poona* ve *Campliobacter jejuni*), gram pozitif (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*) patojen mikroorganizmalar ve laktik asit bakterileri (*Lactobacillus reuteri* ve *Lactobacillus plantarum*) üzerinde antimikrobiyal aktivitesi, minimum inhibisyon konsantrasyonu (MIC) ve antioksidan kapasite seviyeleri belirlenmiştir.

1:1 v/v metanol kloroform karışımı öğütülmüş bitki örneğine 1/5 oranında uygulanmış ve daha sonra üç gün boyunca desikatörde saklanmıştır. 35 °C'de buharlaştırmanın ardından elde edilen ekstraktı hazırlamak için 10 ppm damıtılmış su kullanılmıştır. Hazırlanan örnekler 1/5 agar kuyucuk difüzyon testi MIC testi, DPPH yöntemi, FRAP yöntemi ile demir iyonlarını şelatlama aktivitesi tayini yöntemlerinde kullanılmıştır.

Elde edilen sonuçlara göre, Agar kuyu testinde *Ecballium elaterium* ekstraktının en çok *Salmonella paratyphi* A'de antimikrobiyal etki göstermiştir (23 mm zon çapı). Daha sonra ikinci en etkili olduğu bakteri MRSA (12 mm zon çapı) olmuştur. Ayrıca, *E. coli* k-2 (11 mm zon çapı), *E.coli* RSSK (10 mm zon çapı), *S. aureus* ve *Salmonella poona* (9 mm zon çapı), *B. Sublitis* (6 mm zon çapı) ve *Lactobacillus plantarum* (4 mm zon çapı) üzerine antimikrobiyal etkisi olduğu tespit edilmiştir. Ancak *Campliobacter jejuni* ve *Lactobacillus reuteri*

bakterilerine karşı antimikrobiyal etki göstermemiştir. İlaveten, yapılan antioksidan kapasite testleri ile ekstraktın standartlara kıyasla oldukça güçlü antioksidatif etki gösterdiği tespit edilmiştir.

Yapılan araştırma sonucunda, zengin antimikrobiyal ve antioksidatif özellikleri tespit edilen *E. elaterium* ekstraktının, mevcut gram pozitif ve negatif bakterilere karşı antimikrobiyal etki gösterdiği tespit edildi. Sonuç olarak mevcut bitkinin potansiyelinin daha fazla keşfedilmesi için birçok *in vitro* / *in vivo* çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Antimikrobiyal aktivite, Demir Şelatlama, DPPH, *Ecballium elaterium*, Fenolik madde, FRAP

ABSTRACT

MS THESIS

INVESTIGATION OF ANTIMICROBIAL AND ANTIOXIDANT EFFECTS AND PHENOLIC CONTENT OF ECBALLIUM ELATERIUM EXTRACT FROM MARDİN/DERİK

İsa İMREN

THE GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCE OF
BATMAN UNIVERSITY
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE
IN BIOLOGY

Advisor: Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan ÖZDEMİR

2024, 66 Pages

Nowadays, antibiotics, which are used unconsciously in the treatment of many diseases, have often caused bacteria to gain resistance. As a result, the treatment of such diseases is becoming impossible. Therefore, scientists have shown that medicinal plants are a rich source of antimicrobial agents in disease treatment. Many plants have started to be used in alternative medicine because they have antimicrobial properties with the secondary metabolites they contain. In recent years, the food, pharmaceutical and cosmetics industries have focused on medicinal and aromatic plants as natural resources. Phytochemicals show many biological activities such as antimicrobial, antiviral, antioxidant and anticancer. In this study, *Ecballium elaterium* plant extract from Mardin/Derik was tested against gram negative bacteria (*Escherichia coli*, *Salmonella parathypi*, *Salmonella Poona* and *Campliobacter jejuni*), gram positive bacteria (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*) pathogenic microorganisms and lactic acid bacteria (*Lactobacillus reuteri* and *Lactobacillus plantarum*), minimum inhibition concentration (MIC) and antioxidant capacity levels were determined.

1:1 v/v mixture of methanol and chloroform was applied 1/5 to the ground plant sample and then stored in a desiccator for three days. After evaporation at 35 °C, 10 ppm distilled water was used to prepare the extract. The prepared samples were used in 1/5 agar well diffusion test, MIC test, DPPH method, FRAP method and determination of iron ion chelating activity.

According to the results obtained, *Ecballium elaterium* extract showed the highest antimicrobial effect on *Salmonella parathypi* A in agar well test (23 mm zone diameter). The second most effective bacterium was MRSA (12 mm zone diameter). It also showed antimicrobial effect on *E. coli* k-2 (11 mm zone diameter), *E. coli* RSSK (10 mm zone diameter), *Staph aureus* and *Salmonella poona* (9 mm zone diameter), *Bacillus subtilis* (6 mm zone diameter) and *Lactobacillus plantarum* (4 mm zone diameter). However, it did not show antimicrobial effect against *Campliobacter jejuni* and *Lactobacillus reuteri* bacteria. In addition, antioxidant capacity tests showed that the extract showed a very strong antioxidative effect compared to the standards.

As a result of the research, it was determined that *E. elaterium* extract, which was found to have rich antimicrobial and antioxidative properties, showed antimicrobial effect against existing gram positive and negative bacteria. In conclusion, many *in vitro/in vivo* studies are needed to further explore the potential of the plant.

Keywords: Antimicrobial activity, DPPH, *Ecballium elaterium*, FRAP, Iron Chelating, Phenolic matter

ÖNSÖZ

Tez çalışmamda desteğini ve yardımını hiçbir zaman eksik etmeyen, bilgi ve tecrübelerinden her daim faydalanabildiğim çok değerli danışman hocam, sayın Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan ÖZDEMİR'e teşekkürü bir borç bilirim. Aynı zamanda tez örneklerimin toplanmasında yardımcı olan Batman Üniversitesi Dr. Öğr. Üyesi Gökhan YÜRÜMEZ'e teşekkür ederim. Çukurova Üniversitesi'nde laboratuvar çalışmaları kısmında emeği geçen değerli Öğr. Gör. Dr. Nurten YILMAZ'a teşekkür ederim. Antimikrobiyal analizlerin yürütüldüğü Adana Çukurova Üniversitesi Zootekni Laboratuvar birimi çalışanlarına teşekkür ederim. Ayrıca numune hazırlık, ön işlemler ve analiz hesaplamalarında faydalandığım Batman Üniversitesi Merkezi Laboratuvar Uygulama ve Araştırma Merkezi (BÜMER) birimi çalışanlarına teşekkür ederim. Tez yazım sürecinde yardımını ve desteğini esirgemen her zaman yanımda olan çok değerli Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Veterinerlik Bölümü Öğr. Üyesi Doç. Dr. Serkan SUGEÇTİ' ye teşekkür ederim. Tez yazımında fikirlerinden faydalandığım, yardımlarını esirgemeyen arkadaşım doktora öğrencisi Hatice Kübra BEKİROĞLU'na teşekkürü borç bilirim. Eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen değerli babam Mehmet İMREN ve çok sevdiğim annem Döndügül İMREN'e teşekkürlerimi sunuyorum.

İsa İMREN
BATMAN-2024

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|-----------|
| TEZ KABUL VE ONAY..... | v |
| TEZ BİLDİRİMİ..... | vi |
| ÖZET | iv |
| ABSTRACT..... | vi |
| ÖNSÖZ..... | viii |
| İÇİNDEKİLER..... | ix |
| ÇİZELGE LİSTESİ..... | xi |
| ŞEKİLLER LİSTESİ..... | xii |
| SİMGELER VE KISALTMALAR..... | xiii |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 1.1. <i>Ecballium elaterium</i> | 3 |
| 1.1.1. Antioksidanlar..... | 5 |
| 1.1.2. Antimikrobiyal Aktivite..... | 7 |
| 1.1.3. Polifenoller..... | 8 |
| 1.1.4. Fenolik Bileşikler..... | 9 |
| 1.1.5. Flavonoidler..... | 11 |
| 1.1.6. Reaktif Oksijen Türleri (ROS)..... | 12 |
| 1.2. PATOJEN BAKTERİLER..... | 13 |
| 1.3. LAKTİK ASİT BAKTERİLERİ..... | 14 |
| 1.3.1. <i>Lactobacillus plantarum</i> | 15 |
| 1.3.2. <i>Lactobacillus reuteri</i> | 16 |
| 1.4. GRAM NEGATİF - GRAM POZİTİF BAKTERİLER..... | 17 |
| 1.4.1. <i>Staphylococcus aureus</i> | 17 |
| 1.4.2. <i>Escherichia coli</i> | 18 |
| 1.4.3. <i>Campliobacter jejuni</i> | 19 |
| 1.4.4. <i>Bacillus subtilis</i> | 20 |
| 1.4.5. <i>Salmonella spp</i> | 21 |
| 2. KAYNAK ARAŞTIRMASI..... | 22 |
| 3. MATERYAL VE YÖNTEM..... | 25 |
| 3.1. Mikrobiyolojik Analizler | 26 |

| | |
|---|-----------|
| 3.1.1. Agar Kuyu Difüzyon Testi | 26 |
| 3.1.2. MIC (Minimum inhibisyon konsantrasyonu) Metodu..... | 27 |
| 3.2. Biyokimyasal Analizler..... | 27 |
| 3.2.1. Kullanılan Kimyasallar..... | 27 |
| 3.2.2. Antioksidan Kapasite Ölçümleri..... | 27 |
| 3.2.2.1. DPPH Yöntemi ile Antioksidan Aktivite Tayini..... | 27 |
| 3.2.2.2. FRAP Yöntemi ile Antioksidan Aktivite Tayini..... | 28 |
| 3.2.2.3. Demir İyonlarının Şelatlama Aktivitesi(Fe^{+2})..... | 28 |
| 3.2.3. Fenolik Madde Miktarı Hesaplanması..... | 29 |
| 3.2.4. Flavonoid Madde Miktarı Hesaplanması | 30 |
| 4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA..... | 31 |
| 4.1. Agar Kuyu Difüzyon Testi Sonuçları..... | 31 |
| 4.2. Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MIC) Sonuçları..... | 32 |
| 4.3. Antioksidan Kapasite Seviyeleri..... | 34 |
| 4.4. Toplam Fenolik ve Flavonoid Miktarları..... | 36 |
| 5. SONUÇ..... | 42 |
| KAYNAKLAR..... | 43 |

ÇİZELGE LİSTESİ

| | |
|--|----|
| Çizelge 6.1. Mikroorganizmalar ve hazırlandığı besi yerleri | 26 |
| Çizelge 6.2. <i>E.elaterium</i> DPPH pipetleme prosedürü | 28 |
| Çizelge 6.3. FRAP metodu Pipetleme Prosedürü..... | 28 |
| Çizelge 6.4. Demir Şelatlama Aktivitesi için pipetleme prosedürü | 29 |
| Çizelge 6.5. Fenolik içeriği ölçümü için uygulanan pipetleme prosedürü | 29 |
| Çizelge 6.6. Flavonoid içeriği ölçümü için uygulanan pipetleme prosedürü | 30 |
| Çizelge 6.7. <i>E. elaterium</i> bitki ekstraktının agar kuyu difüzyon yöntemi ile elde edilmiş zon çaplarızolatlarında MIC ve MBC değerleri | 31 |
| Çizelge 6.8 . <i>E.elaterium</i> 'un gram-negatif ve gram-pozitif bakteriler üzerinde MIC değerlerii..... | 33 |

ŞEKİLLER LİSTESİ

| | |
|---|----|
| Şekil 1.1. <i>Ecballium elaterium</i> | 4 |
| Şekil 1.2. <i>Ecballium elaterium</i> | 25 |
| Şekil 2. <i>E. elaterium</i> 'un DPPH, Demir İyonu Şelatlama ve FRAP antioksidan kapasitesi | 35 |

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

| | |
|----|-----------------|
| % | : Yüzde işareti |
| µL | : mikrolitre |
| °C | : Derece |
| mg | : miligram |
| ml | : mililitre |
| mm | : milimetre |
| nm | : nanometre |
| µM | :mikromolar |
| µg | : mikrogram |

Kısaltmalar

| | |
|-------------------------------|--|
| AgNP | : Gümüş nanopartikülleri |
| AGS | : Mide adenokarsinomu |
| AlCl ₃ | :Alüminyum klorit |
| ALP | : Alkalinfosfataz |
| ALT | : Alenintransferaz |
| AST | : Aspartat transferaz |
| BHT | : Bütilendirilmiş hidroksi tolüen |
| CAT | : Katalaz |
| CAT | : Katalaz |
| CFS | : Hüresiz süpernant |
| CuCl ₂ | : Bakır klorür |
| DPPH | : 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil |
| EHEC | : Enterohemorajik <i>E. coli</i> |
| FeCl ₃ | : Demir klorür |
| Fg | : Fibrinojen |
| Fn | : Fibronektin |
| G-GT | : Gama- Glutamil transpeptidaz |
| GPX | : Glutasyon peroksidaz |
| GR | : Glutasyon redüktaz |
| GR | : Glutasyon redüktaz |
| GST | : Glutasyon-S- transferaz |
| H ₂ O ₂ | : Hidrojen peroksit |
| HCl | : Hidroklorik asit |
| HCT116 | : K olon kanser hücre hattı |
| HDF | : Normal hücre hattı |
| HELA | : Servikal kanser hücre hattı |
| HEPG2 | : Karaciğer kanser hattı |
| HT1080 | : Fibrosarkom |
| HT29 | : İnsan kolon adenokarsinomu |
| JAK | : Janus kinaz |
| KYSE30 | : İnsan özofagusyassı epitel hücreli karsinomu |
| LAB | : Laktik asit bakterileri |
| LPS | : Lipopolisakkarit |

| | |
|---------------------------------|--|
| M | : Metanol |
| MAPK | : Mitojenle aktivelejen protein kinaz |
| MBC | : Minimum bakterid konsantrasyonu |
| MCF7 | : Meme kanseri hücre hattı |
| MDA | : Malondialdehit |
| MRS | : De-Man-Rogosa-Sharpe agarı |
| MRSA | : Metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i> |
| MTT | : 3-4, 5-dimetil-tiyazolil-2,5-difeniltetrazolyum bromid |
| N30 | : Neomisin |
| Na ₂ CO ₃ | : Sodyum karbonat |
| NaNO ₂ | : Sodyum nitrat |
| NaOH | : Sodyum hidroksit |
| NCFS | : Nötralize hüresiz süpernant |
| NDGA | : Nordihidroguairatik asit |
| ROS | : Reaktif Oksijen türleri |
| SAE | : Septisemi ilişkili ensefalopati |
| SOD | : Süperoksit dismutaz |
| STAT | : Transkripsiyon sinyal yolu |
| TBHQ | : Tersiyer bütil hidroksan |
| TE30 | : Tetrasiklin |
| TPTZ | : 2,4,6-tripiridil-s-triazin |
| TSB | : Tryptic Soy Broth |
| U.V | : Ultra viyole |
| U87 | : Beyin kanser hücre hattı |

1. GİRİŞ

Patojen bakterilerde oluşan antibiyotik direnç, tedavi edilmesi zor hatta tedavi edilemeyen enfeksiyonlara neden olmaktadır. Antibiyotik direncine karşı yeni yöntemlerin bulunması toplum sağlığı için önemli küresel sorundur (Frieri ve Kumar, 2017). Bu nedenle son yıllarda klinik öneme sahip patojenlerin tedavisinde yeni yöntemlerin geliştirilmesi oldukça önemlidir. Son yıllarda düşük toksisiteye sahip yeni kimyasallar ve bitki özütleri patojenlerin tedavisinde kullanılmaktadır (Beksravi, 2020). Günümüzde fitokimyasallara olan ilgi daha güvenli ve daha etkili bir kemopreventasyon ajanı ihtiyacına bağlı olarak artmıştır (Ganapathy ve Ezekiel, 2019).

Enfeksiyona neden olan *Escherichia coli*, *Salmonella paratyphi*, *Salmonella poona* ve *Campliobacter jejuni* gibi gram negatif bakteriler ile *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* gibi gram pozitif patojen bakteriler dünya genelinde yoksul ülkelerde mortalitenin ve tedavi sürelerinin artmasına, hastane yatış sürelerinin uzamasına bağlı ekonomik kayıplara neden olmaktadır. *S. aureus*, hastane ve toplum kaynaklı enfeksiyonlara neden olan, kendisine karşı kullanılan birçok antibiyotiklere direnç gösterdiği için antibiyotik direnci açısından en önemli patojenlerden birisidir (Kakoullis ve ark., 2021). Birçok ciddi hastalıklara sebep olan ve dünyada antimikrobiyal direnç gösteren *E. coli* hem hayvanlarda hem de insanlarda en büyük zorluklardan birisi ve gerçek halk sağlığı olarak görülmektedir (Poirel ve ark., 2018). Bakteriyel ishale neden olan *C. jejuni* 2017 yılında ABD de gıda kaynaklı bakteriyel ishalin nedeni olarak salmonella türlerini geçtiğini bildirmiştir (Burnham ve Hendrixson, 2018). Bacillaceae familyasından *Bacillus subtilis* ekmek, meyve, sebze ve sütlü içeceklerin bozulmasına sebep olan gıda patojenidir (Bayrak, 2015). *Salmonella spp.* mikroorganizmaları gıda kaynaklı enfeksiyonların en sık görülme nedenlerinden birisidir. Kirlenmiş gıda ve farklı kaynakların sebep olduğu salgınlar düzenli olarak görülen bir sorun olmaya devam etmektedir (Gharpure ve ark., 2021). Antibiyotikler birçok enfeksiyonların başarılı tedavi yöntemlerinden biridir. Fakat antibiyotiklerin etkisi giderek sayıları artan antibiyotik dirençli patojen bakterilerce tehlike altındadır. Antibiyotik direnci, artan tedavi maliyetleriyle ve mortalite oranları ile halk sağlığı için tehlike oluşturmaktadır (Lin ve ark., 2015). Birçok bakteri, bulaşıcı hastalıkları önlemede ve tedavide

antibiyotiklere karşı direnç gösterme yeteneğine sahiptir. *E. coli* ve hastane kaynaklı metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) antibiyotiğe direnç gösteren en önemli bakterilerdendir. Antibiyotik direnç bakterinin daha önceki genomundaki mutasyonlar ya da yapısına aldığı DNA alınmasından kaynaklanabilir (Marasini ve ark., 2015; Larsson ve Flach, 2022).

Aşırı ve yanlış antibiyotik kullanımı antibiyotiklere dirençli bakterilerin yayılmasındaki artış, mevcut antibakteriyel ilaçlara karşı dirençli patojenik mikroorganizmalara yönelik etkili yeni alternatif bileşiklerin araştırılması gerekmektedir. Bitkisel ilaçlar hastalıkları tedavi etmek için geleneksel çözüm olarak kullanılmıştır. Bitkiler, alkaloidler, terpenoidler, flavonoidler, steroidler, glikozitler, saponinler, fenolik bileşikler ve kükürt bileşikleri gibi çeşitli ikincil metabolitler ürettiklerinden yeni antibiyotiklerin iyi bir rezervuarını oluşturmaktadır. Bununla birlikte, geleneksel tıbbın kullanımının bilimsel bir argümanı olmadığı ve dünyadaki birçok bitkiden sadece birkaçının araştırılmış olduğu fikrine rağmen, tıbbi bitkilerden gelen yeni bileşiklerin araştırılması, bulaşıcı hastalıkların tedavisinde yeni ilaçların keşfi için bir umut olmaya devam etmektedir (Benzekri ve ark., 2016).

Bitkiler klasik terapi yöntemlerinde kullanılan en önemli doğal ilaç kaynaklarından biridir. Bitkilerde bulunan biyoaktif madde oldukça etkili ve fazla miktarda içerdiği için bitkisel ilaç tedavisinde kullanılması son zamanlarda hızla artmaktadır (Beksravi, 2020). Bitkiler, diyetimizde önemli temel besinler olarak görülen polifenoller üretirler. Polifenoller kimyasal bileşenlerine göre lignanlar, stilbenler, flavonoidler ve fenolik asitler olarak sınıflandırılır. Polifenoller, indirgenmiş glutatyon, bazı vitaminler ve diğer bileşiklerle hücrel antioksidan savunmasında önemli faktör olan antioksidanların üyeleridir ve organizmaların dış ortamdan gelen uyarılardan korunmasında önemli işleve sahiptir (Kurt ve ark., 2022). Gelişmekte olan ülkelerde nüfusun çoğunluğu birincil sağlık hizmetleri için bitkisel tedavi yöntemlerine bağımlıdır. 19. yüzyılın ortalarından itibaren farklı biyoaktif bileşikler karakterize edilmektedir. Bu bileşiklerin birçoğu mevcut ilaçların aktif bileşeni veya yeni ilaçlar için hammadde olarak kullanılmaktadır. Bu bitkisel ilaçlar bol miktarda alkaloid, flavonoid, fenolik bileşik ve tanen içerdiğinden bu ilaçlar çeşitli dejeneratif bozuklukların tedavi edilmesinde kullanılabilir (Abdul Qadir ve ark., 2017). Son yıllarda kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılan önlemler nedeniyle antimikrobiyal ve antioksidan özellikleri yönünden zengin doğal bileşiklerin keşfedilmesi için birçok çalışma yapılmaktadır. Birçok çalışma

da çoğu hastalığın konfigürasyonu ve prooksidanların nötralizasyonundaki tutarsızlığın oksidatif stres nedeni ile olduğu düşünülmektedir. Serbest radikaller, insanlarda doğal olarak üretilir (Banothu ve ark., 2017). Oksidatif stres hücrelerdeki serbest radikallerin kararlı bir şekilde artması sonucu meydana gelir. Bu durum protein moleküllerini, kan damarlarını, DNA'yı ve lipitleri oksitleyerek çeşitli hastalıklara ve kanserli hücelere yol açabilir. Yapılan çalışmalarda bu zararlı etkilerin antioksidan özellik içeren tıbbi bitkilerin düzenli tüketilmesi ile azaltılabileceği bildirilmiştir. Yapılan birçok çalışmada bu bitkilerin farklı organizmalara karşı antimikrobiyal aktivite ve antioksidan güç gösterdiği bildirilmiştir (Farahmandfar ve ark., 2019). Mikrobiyal kontaminasyonu ve gıda oksidasyonunu önlemek amacıyla antioksidanlar ve antimikrobiyal ajanlar daha sık kullanılmaya başlanmıştır. Antimikrobiyal ajanlar ve sentetik antioksidanlar kanserojen, zehirleyici ve mutajeniktir. Bu nedenle antioksidanlar ve antimikrobiyal ajanlar geliştirilmelidir (Farahmandfar ve ark., 2019).

1.1. Ecballium elaterium

Ecballium elaterium (L.) A.Rich, yarı sulu, tüylü yaprakları ve gövdesi olan halk arasında acı kavun, acı dülek, cırtatan, eşek hıyarı, yabancı kavun ve şeytan keleşği olarak da bilinen cucurbitaceae ailesine ait çok yıllık yabancı bir bitkidir. Tunus halk hekimliğinde çok yaygın kullanılmıştır ve birçok rahatsızlıklara karşı terapötik etkilere sahiptir. Olgunlaşmış tohumlar meyvenin yağ depolayan kısmıdır ve meyve içerisindeki meyve suyu 'elaterium' denilen kuvvetli bir ilaç üretir. Ayrıca lipitler, proteinler, kukurbitasinler (B, D, E, I ve L), glikozit kukurbitasinler ve triterpenoid glikozitler gibi kukurbitasin türevlerini içermektedir (Touihri ve ark., 2019; Beksravi, 2020). Yatık gövdeli bir bitki olup, yaprak ve gövde üzerinde sert tüylerle kaplıdır. Olgunlaşmamış hali koyu yeşil ve olgunlaşınca açık sarı renk, aşağıya doğru sarkık duran meyveye sahiptir (Seyfi, 2018) (Şekil 1.1).



Şekil 1.1. Ecballium elaterium

E. elaterium yüksek miktarda oksijenlenmiş tetrasiklik triterpenlerden oluşan, cucurbitacinler üreten yabani bir bitki türüdür. Cucurbitacinler Janus kinaz, transkripsiyon sinyal dönüştürücüleri ve aktivatörleri (JAK, STAT) yolu inhibisyonu, MAP kinaz (MAPK) yolu düzenlemesi ve sitoskeleton bozulmasında, kanser tedavisinde çok etkili oldukları gösterilmiştir (Jafargholizadeh ve ark., 2018). Cucurbitacinler, Cucurbitaceae ailesinden olan bitkilerden üretilen, bu sebeple *E. elaterium*'dan elde edilen tetrasiklik triterpen sınıfına aittir. Genellikle bitkide glikozit olarak bulunur ve α -elaterin adlı ilk cucurbitacinin 1831 yılında izole edilen bir biyomoleküldür. İkincil metabolitlerin temel görevi kuvvetli acı tatlarından dolayı bitkiyi otçul hayvanların saldırılarından korumaktır. *E. elaterium* kısımlarındaki cucurbitacin ve çeşitli polifenollerin içerikleri yapılan birçok çalışmada çeşitli hastalıklara karşı antiinflamatuvar aktiviteleri araştırılmış, inflamasyona karşı koruyucu etki gösterdiği öne sürülmüştür (Anzano ve ark., 2024). *E. elaterium* topikal antiinflamatuvar etkileri geleneksel Anadolu tıbbında rinosinüzit tedavisinde, ayrıca ateş, sinüzit, kanser, kabızlık, sarılık ve hipertansiyon gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. Aynı zamanda *E. elaterium* meyvesinin suyunun antipiretik ve analjezik etkisinin olduğu bilinmektedir. *E. elaterium* meyvesinin metanol ekstraktının fitokimyasal içeriği araştırılmış ve antibakteriyel, antioksidan ve antiinflamatuvar ajanlar olarak ilaç endüstrisinde ve gıda uygulamalarında kullanılma potansiyeli olduğu kanısına varılmıştır. *E. elaterium*'un kan zehirlenmesi sırasında antiinflamatuvar etkilerine önemli katkı sağlayacağı ve proinflamatuvar sitokinlerinin birikmesini azaltarak, kısmen kan zehirlenmesiyle ilişkili ensefalopatiye karşı koruyan bazı bileşiklere rastlandığı görülmüştür (Aydoğmuş ve Öztürk, 2021). Cucurbitacinler ve

glikosile edilmiş türevleri, *E. elaterium*'un çeşitli kanser hücreleri üzerindeki antiproliferatif aktivite gibi birçok biyolojik aktivitesinden sorumlu olmuştur. Fakat *E. elaterium*'un en ilginç potansiyel aktivitesi antiviral olabilir. Diğer yandan, *Candida albicans* ve *S. aureus*'a karşı yapılan *E. elaterium* meyvesi ekstraktlarının *in vitro* antimikrobiyal aktivitesine ilişkin çalışma yapılmış ve yapılmış bir araştırmada, *C. albicans*'ta *E. elaterium* ve penisilin kombinasyonunun tek başına penisilinden, *E. elaterium*'un ise bifonazolden daha fazla etkili olabileceğini gösterilmiştir (Farahani ve ark., 2016).

1.1.1. Antioksidanlar

Antioksidanlar serbest radikallerin ortaya çıkmasını engelleyerek ya da var olan radikallerle savaşarak, meydana gelecek doku ve hücre hasarını engelleyen maddelerdir. Antioksidanlar bu korumayı radikallerle çok hızlı şekilde tesir ederek ve peroksidasyonun ya da otooksidasyonun ilerlemesini önleyerek yapar (Kurt ve ark., 2022). Antioksidanlar, oksidanların ve serbest radikallerin etkisini azaltan, geciktiren, engelleyen ya da tamamen temizleyen ve vücudu oksidatif zararlardan koruyan moleküllerdir (Karakaya, 2021). Bu sebeple antioksidan özelliğe sahip bileşikler çeşitli hastalıkların tedavisinde yararlı olabilir. Doğal antioksidanlar oksidasyonun radikal zincir reaksiyonları önlemek amacıyla gıdalara eklenerek reaksiyonların yayılmasına ve başlamasına engel olarak oksidasyon sürecinin gecikmesine ve reaksiyonun sonlanmasına neden olur. Reaktif oksijen türleri (ROS), enzimleri inaktive edip hücrel bileşenlere zarar vererek hasara yol açar (Banothu ve ark., 2017). Antioksidanlar, ROS oluşumundan kaynaklanan hasarı önlemek için geliştirilen vücut savunma mekanizmalarıdır. Antioksidanlar, vücuttaki yapısal ve işlevsel moleküllerin, özellikle protein, lipit, karbonhidratlar ve DNA'nın bozulmasını önleyen ve düşük konsantrasyonlarda dahi serbest radikallere karşı etkili olan maddelerdir (Gıdık, 2021). Antioksidanlar, vücuttaki bütün hücreleri etkileyerek pulmoner sistem ve kardiyovasküler hastalıkları, kanser, yaşlanma, katarakt gibi hastalıklarda etkili olduğu bilinen serbest radikallerin zararlı etkilerini azaltmaktadır. Bu etkiler; serbest radikallerin tepkilerini durdurmak, metalleri ve oksijeni bağlayıp oksidasyonun neden olduğu zararlı etkileri engellemektir. Bitkisel ürünlerin antioksidan tesirleri özellikle flavonoidler ilk sırada olmak üzere kumarinler ve sinamik asit türevleri gibi fenolik

bileşiklerden kaynaklanmaktadır (Kolac ve ark. 2017). Canlı metabolizmaların toksik bileşenlerle mücadele etmek için ürettiği antioksidanlar; glutatyon peroksidaz, katalaz, askorbat peroksidaz ve SOD (superoksit dismutaz) gibi enzimlerdir. Antioksidanların birçok çeşidi vardır. Bunlardan en önemli antioksidan E vitamini (alfa tokoferol)'dür. Alfa tokoferol içerisinde beta, alfa, gama ve delta tokoferolleri içerir. Diğer antioksidanlar ise askorbik asit (C vitamini), beta karoten ve flavonoidlerdir (Bilge, 2023). Antioksidan özelliğe sahip çok sayıda farklı maddelerin bulunduğu tespit edilmiştir. Bunların bir kısmı özellikle bitkilerden alınırken bir kısmı vücutta metabolik reaksiyonlar gerçekleşirken serbest radikalleri engellemek için savunma mekanizması olarak üretilir. Canlıların serbest radikalleri engellemek için ürettiği antioksidan enzimler; glutatyon, katalaz, peroksidaz ve SOD'dır. Doğal antioksidanların birisi E vitamini (Alfa tokoferol)dir. Pirinç, mısır, buğday gibi tahıllar, ayçiçeği, mısır yağı, pamuk tohumu gibi yağlarda, yer fıstığı, ceviz ve yeşil sebzeler E vitamini bakımından zengindir. Askorbik asit (C vitamini), domates, turunçgiller, meyveler (şeftali, kayısı vb.) ve yeşil yapraklı (ıspanak, brokoli gibi) sebzelerde bol miktarda bulunmaktadır. Meyveye kırmızı renk veren likopen, lutein ve beta-karoten ile aynı familyanın bir üyesi olan maddedir. Kalp ve damar hastalıkları ile kansere karşı etkileri ve bağışıklık sisteminde olumlu etkisi olduğu bilinen ve yüksek miktarda antioksidan özelliği olduğu belirlenmiştir. Kolon ve prostat kanseri risklerini önemli ölçüde azalttığı laboratuvar çalışmasıyla kanıtlanmıştır (Bilge,2023). Doğal antioksidanlar; tokoferoller, askorbik asit ve tuzlar, askorbil palmitat ve stearatlar, glukoz oksidaz ve sülfidlerdir. Yapay antioksidanlar ise; sodyum eritorbat ve eritorbik asit, gallatlar, BHT (bütillendirilmiş hidroksitoluen), TBHQ (tersiyer bütül hidroksid) ve NDGA (nordihidroguairatik asit)dir (Bilge, 2023).

Antioksidanlar canlılarda geçiş metal iyonlarını, oksijeni ortamdan uzaklaştırarak, ROS'lar başlamış zincir reaksiyonunu kırarak ya da inhibe ederek etkili olurlar. Katalaz (CAT), Glutatyon redüktaz (GR), Süperoksit Dismutaz (SOD), Glutatyon-S-transferaz (GST) gibi enzimatik oksidanlar gibi A-C-E vitamini, flavonoidler, albümin, melatonin gibi enzimatik olmayan antioksidanlar da ROS'un toksikolojik etkilerini ortadan kaldıracaktır (Sugeçti, 2020).

1.1.2. Antimikrobiyal Aktivite

Antimikrobiyal maddeler doğal ya da yapay yollarla elde edilen kimyasal bileşenlerdir. Antimikrobiyal ajanların hayvancılıkta korunma, büyüme ve tedavi yöntemi olarak fazla kullanılmasının, antibiyotiklere karşı dirençli bakteriler taşıyan ve bunların yayılmasına sebep olan hayvan kaynakları oluşturacağı ifade edilmektedir (Külahcı, 2020). Antimikrobiyal peptitler mikroorganizmaların kendi ortamlarında çoğalmasını önüne geçmek ve zararlı etkinliklerini engelleyen önemli yapılardan biridir. Antimikrobiyal peptitlerin çoğu hem gram negatif hem de gram pozitif bakterilere karşı etki göstermektedir. Aynı zamanda virüslere, mantarlara, bakterilere, parazitlere, mayalara ve kanser hücrelerine karşı geniş spektrumlu aktivite gösterirler. Antimikrobiyal peptitler basit yapıları olmalarına rağmen etki mekanizmaları bakımından oldukça karmaşık yapıları moleküllerdir (Cebeci, 2024). Antibiyotiklerin aşırı ve yanlış kullanımı, bakteriyel direnç dünyada bir sorun haline gelmiştir. Bulaşıcı hastalıkların tedavisinde sorun olmaktadır. Yeni antimikrobiyallere duyulan ihtiyaç sebebiyle çok çeşitli mikropların büyümesini engelleyen ve öldüren ajanlar, nanoteknolojinin kullanımı antimikrobiyallerin gelişmesinde umut verici alternatif bir yöntemdir (Salayová ve ark.,2021).

Antimikrobiyal ajanlar, insan vücudundaki enfeksiyonları kontrol altına almak için antibiyotik ilaçlar olarak kullanılır, fakat özellikle insan vücudundaki ROS çoğaltarak birçok yan etkiye sebep olabilirler. Antibiyotikler bakteri hücrelerini parçalamak için çeşitli antimikrobiyal mekanizmalar göstermektedir. Tıbbi bitki olarak kullanılan bitkisel materyallerin birçoğu antikanser, antioksidan, antimikrobiyal, antiinflamatuvar ve antiviral aktiviteler gibi tıbbi aktiviteler göstermektedir. Bu materyaller, kardiyovasküler hastalık, kanser, sinir hastalığı tedavisi ve cilt yenilenmesi gibi çeşitli biyolojik uygulamalarda oldukça önemlidir. Bitkisel ilaçlar Avrupa, Afrika, Amerika ve özellikle Asya'daki eski kültürlerde birincil tıbbi tedavi olarak kullanılmıştır. Bazı gelişmekte olan ülkelerde enfeksiyon tedavisinde birincil olarak kullanılan ilaçlardır. Bazı çalışmalar, farklı bitkisel ilaçların, çoğu insan vücudunu patojenlere ve hücrel oksidasyon reaksiyonlarına karşı antimikrobiyal özellik gösteren ve savunabilen radikal temizleyici moleküllerin kaynakları olduğunu göstermiştir. Bu malzemeler antiviral, antimikrobiyal ve antioksidan potansiyelleri sebebiyle farklı tipte bitkisel ilaçların sentezlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Bu farklı moleküller, hücreler için düşük toksisiteye sahip patojenleri kontrol altına alabilir ve inhibe

edebildiğinden antimikrobiyal ilaç araştırmaları için kullanılabilirler (Parham ve ark., 2020).

Antimikrobiyal direnç, mantar ve bakterilerin kendilerini öldürmeyi amaçlayan ilaçları reddetme teknikleri geliştirdiğ ve bunun sonucunda öldürülmeyen mikropların eskisinden daha güçlü bir şekilde, hatta daha da fazla çoğalmaya devam ettiğ zor bir durumdur. Son zamanlarda, antibiyotik direnci insan sağlığı için ciddi risklerden biri olarak kabul edilmiştir ve Dünya Sağlık Örgütü bunu 2019 için dokuzuncu en ciddi tehdit olarak listelemiştir. İnsan tıbbında, hayvancılıkta, sanitasyonda ve gıda sektöründe antibiyotiklerin bilinçsiz kullanımı gibi birçok etken antimikrobiyal direncin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Birçok antimikrobiyal kimyasallar içeren ve olumsuz hiçbir etkileri bulunmayan aromatik ve tıbbi bitkiler çeşitli antimikrobiyal hastalıkları tedavi etmenin en temel yoludur. Ayrıca, az gelişmiş ülkelerde bitkisel ilaçlar ciddi hastalıkların tedavisi için önemli bir yöntem olmaya devam etmektedir ve dünya nüfusunun %60-80'i yaygın rahatsızlıkların tedavisinde hala geleneksel ilaçları kullanmaktadır (Hmamou ve ark., 2022).

1.1.3. Polifenoller

Polifenoller bitkilerin kök, sap, meyve, yaprak ve çiçek gibi kısımlarında bulunan sekonder metabolitlerdir (Alkan-Rakıcıoğlu, 2021). Polifenoller patojen organizmaların varoluğu, olumsuz iklim şartları, U.V ışınlarına maruz kalma gibi durumlarda bitkilerce sentezlenen savunma mekanizmasında işlev gören biyoaktif bileşenlerdir. Bugüne kadar 8000'den fazla fenolik bileşik tanımlanmıştır. Doğal polifenoller meyve, sebze tahıllar, baklagiller, yenilebilen tohumların bitki kısmında, kakao ve kırmızı şarap gibi besinlerde bol bulunmaktadır. Yapılan çeşitli epidemiyolojik çalışmalar ve deneyler sonucunda birçok biyolojik aktivite etkileri, polifenollerin alımındaki artış bazı kronik rahatsızlıkların oluşma riskinde azalma gerçekteştiğini kanıtlanmıştır. Ayrıca, sportif performanslarda faydalı olabilecek etkilerinden dolayı son zamanlarda sporcular tarafından antioksidan bakımından zengin gıdaların tüketiminde büyük ölçüde artış görölmektedir (Tuşat-Parlak, 2023).

Yapılan birçok çalışma, polifenolik bileşiklerin antioksidan, antiviral, antiinflamatuvar, antialerjik antihiperlipidemik, antitrombojenik, diyabet, astım, antikanser gibi farklı etkilerinin olduğunu göstermektedir. Doğal ürünlerinden izole edilen polifenoller antikanser aktivitesine, kanserin başlamasına, gelişmesine ve

ilerlemesine müdahale etmek, apoptozu indüklemek ve anjiyogenezi inhibe etmek gibi işlevlere sahip güçlü biyoaktif moleküllerdir (Abbaszadeh ve ark.,2019).

Polifenoller çok sayıda fenol grubu içerdiği için gram pozitif ve gram negatif bakterilerde olmak üzere birçok bakteriye ve mantarlara karşı antimikrobiyal özellik göstermektedir. Mikroorganizmalarda morfolojik değişikliklere sebep olabilir, biyofilm oluşumunu etkileyebilir ve bakteri hücre duvarına zarar verebilirler. Ayrıca polifenoller protein biyosentezini etkiler, ATP ve DNA sentezini engeller ve bakteri hücrelerindeki metabolik faaliyetleri değiştirir (Efenberger-Szmechtyk ve ark., 2021; Manso ve ark., 2021). Ayrıca polifenoller yararlı bakterilerin gelişimini teşvik ederler (Çimen ve ark., 2020). Polifenol bakımından zengin olan meyve, sebze gibi bitkisel besinlerin kanser insidansını azalttığı bildirilmiştir. Polifenollerin; inflamasyonu, metastazı ve oksidasyonu engellediği, apoptozu indüklediği, bağışıklık sistemi fonksiyonlarını iyileştirdiği ve karsinogenezin ilerlemesini etkilediği gösterilmiştir (Alkan-Rakıcıoğlu, 2021). Polifenoller nörodejeneratif hastalıklar, kardiyovasküler ve metabolik bozuklukların başlamasına neden olan serbest radikalleri temizleme yeteneği olduğu için insanların beslenmesinde vazgeçilmezdir. Son yıllarda sentetik antioksidanların yan etkilerinden dolayı artık doğal antioksidanlara ilgi artmaktadır. Ayrıca antibiyotiklere karşı artan direnç nedeniyle yeni antimikrobiyal ajanların araştırılması ihtiyaç gözetmektedir (Unuofin ve ark., 2017).

Polifenollerin sayısız uygulamaları arasında doğal koruyucu olarak kullanımı son yıllarda giderek artan bir ilgi alanı olmuştur. Doğal bitki kaynaklı bileşiklerin antimikrobiyal aktivitesiyle ilgili bu zamana kadar çok sayıda çalışma yapılmıştır. Fakat antibiyotik dirençli bakterilerde sadece birkaç çalışma yürütülmüştür. Fenolik bileşiklerin bakterilere karşı yüksek bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Bunun nedeni bakteri hücre membranında yapısal veya işlevsel hasara sebep olmalarıdır (Silva ve ark., 2018).

1.1.4. Fenolik Bileşikler

Bir veya birden çok sayıda hidroksil grubunun bağlandığı benzen halkası içeren bileşiklerdir. Bu halkada çok sayıda hidroksil sübstitüentine ve en az bir aromatik halkaya sahip bileşiklere fenolik bileşikler denir (Bilge, 2023). Fenolik bileşikler, ROS temizleyen, yeni radikallerin madde döngüsünü ortadan kaldıran iyi antioksidandır. Radikal temizleyen antioksidanlar, hastalık anında meydana gelen proteinlerin,

DNA'nın ve yağların serbest radikal oksidasyonuna engel olur. Bu bileşikler radikal üretiminde var olan çeşitli enzimleri inhibe eden antioksidan görevini alır (Gulçin ve ark., 2018). Fenolik bileşikler ve türevleri otooksidasyonun engellenmesinde etkilidir. Fenolik bileşiklerin; antiinflamatuvar, antialerjik, antipatojenik, antidiyabetik, antimikrobiyal, antitrombotik, antiviral özelliklerini ve kanser, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, osteoporoz ve nörodejeneratif gibi hastalıklarda koruyucu etkileri görülmektedir. Fenolik maddeler tat, koku, renk oluşumu ve değişimine katılmaları, antioksidatif, antimikrobiyal ve enzim inhibisyonuna sebep olmaları gibi etkilerden dolayı insan sağlığı açısından oldukça önemlidir (Kolac ve ark., 2017). Fenolik bileşikler bitkilerde flavonoidler ve fenolik asitler formunda yaygın olan ikincil metabolitlerdir. Birçok fitokimyasalların en bol olanıdır ve sağlık yararları sebebiyle büyük ilgi görmektedir. Bu sağlık yararları antiinflamatuvar, antikanser, antioksidan ve antimikrobiyal özellikleriyle ilişkilendirilmiştir. Fenolik bileşiklerin kullanımlarından elde edilen avantajlar ve artan araştırma ilgisi, biyolojik faaliyetlerin büyük oranda tehlikeye atmadan çıkarılmalarına izin verebilecek farklı gelişmiş teknolojilerin geliştirilmesine neden olmuştur (Dzah ve ark., 2020). Fenolik bileşikler sebze, meyve ve tahıllara renk ve tat veren ikincil metabolitlerdir. Fenolik bileşiklerin hidroksil gruplarının konumu ve sayısı antioksidan aktivitelerine tesir eden önemli özelliklerdir. Bu bileşikler sadece antioksidan aktivitelerine değil bununla birlikte oksidatif stres tepkisini düzenleyen mitojenle etkin hale gelen protein kinaz aşamaları içinde olmak üzere hücre sinyal yollarının modülasyonuna da atıfta bulunulmuştur (Özaslan, 2022). Fenolik asitler antibakteriyel özellikleri sebebiyle gıda koruyucuları olarak da kullanılır. Antimikrobiyal özelliğe sahip fenolik bileşikler zayıf asit karakterlerinden dolayı bakterilerin içinden geçebilir. Membran ve sitoplazmayı asitleştirerek hücre ölümüne yol açar (Alibi ve ark., 2021). Antimikrobiyal fenolikler, bozulabilen gıda ürünlerinin formülasyonuna doğrudan eklenebilir veya bozulabilir gıdaların yakınında gıdayla temas eden malzemelere katılabilir. Bu nedenle yenilebilir kaplamalar veya aktif gıda ambalaj malzemeleri, bitki biyoaktif bileşiklerinin taşıyıcıları olarak kullanılabilir (Chibane ve ark., 2018).

1.1.5. Flavonoidler

Flavonoidler insan sağlığı için önemli etkiye sahip olan natürel bitki kaynaklı bir biyoaktif bileşiklerdir (Özaslan, 2022). Önemli antioksidan maddeler olan, beyaz-sarı pigment içeren flavonoidler pek çok sebze ve meyvede yüksek miktarda bulunur. Birçok bitkide bulunan flavonoidler, antioksidan içeren C ve E vitaminlerinden çok yüksek miktarlarda bulunduğu için, sebze ve meyvelerde ağır bir diyetle vücudumuza bol miktarda alınabilir. Elma, çilek, üzüm ve çay gibi meyveler belirli oranlarda flavonoid içerir (Bilge, 2023). Flavonoidler 4000'den fazla polifenol içeren önemli doğal organik maddelerdir. Bitkilerde yaygın olarak bulunmaktadır. Flavonoidlere bazı geleneksel Çin ilaçlarında da rastlanmaktadır. Flavonoidlerin çeşitli biyokimyasal yetenekleri bulunmaktadır. En iyi bilinen özelliği hücreleri oksidatif strese karşı koruma yeteneğidir (Awad attwan al-sammarrarie, 2022). Flavonoidler anti-inflamatuvar, antialerjik, antioksidan, antikanser özellikleriOne sahiptir. Aynı zamanda flavonoidlerin antibakteriyel, antiviral, antifungal özelliği olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu özellikler beslenme, sağlık ve gıda güvenliği alanlarında kullanılmaktadır (Salmanlı, 2020). Flavonoidler fitoaleksiner ya da antioksidanlar olarak ROS temizleme, bitkileri UV dahil biyotik ve abiyotik streslerden kaynaklanan hasarlara karşı koruma yeteneğine sahiptir (Liu ve ark., 2021). Flavonoidler sağlık ve ilaç endüstrilerinde de büyük ilgi görmektedir. Özellikle, bitkiler mikrobiyal enfeksiyonlara karşı yanıt olarak flavonoid sentezler ve *in vitro* çalışmalarda bu bileşiklerin çeşitli patojenik bakterilere karşı kuvvetli bir antimikrobiyal ajan olduğu gösterilmiştir. Flavonoidlerin antimikrobiyal etkisi ilk önce çok spesifik olmayan farklı biyolojik aktivitelerinden kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte sadece bakteri hücrelerini hedeflemek ile kalmayıp aynı zamanda biyofilm oluşumu ve virülans faktörleri gibi mikrobiyal tehdit şekillerini de engelleyebilen umut verici antibakteriyel flavonoidler vardır. Ayrıca bazı flavonoidlerin antibiyotik direnci tersine çevirdiği ve antibiyotik ilaçların etkisini artırdığı görülmektedir. Bu sebeple flavonoid ilaçların geliştirilmesi ve uygulanması antibiyotik dirençli enfeksiyonlar için umut verici bir yaklaşımdır (Górniak ve ark.,2019).

1.1.6. Reaktif Oksijen Türleri (ROS)

ROS, hücre büyümesinde, fagositoz ve enerji üretiminde, doğal fizyolojik işlevlerinde oksijenin indirgenmesinden meydana gelen reaktif bileşiklerdir. Vücutta fazla miktarda bulunması lipid peroksidasyonu, dejeneratif rahatsızlıklar, proteinler, karbonhidratlar, enzimler ve DNA'daki hasara sebep olabilir. Vücuttaki ROS miktarını azaltmaya yönelik bir çözüm, radikal bileşiklerin stabilizasyon yoluyla oksidatif bozulma tepkimelerini önleme yeteneği olan antioksidanların alınmasıdır (Moreno ve ark., 2022). ROS, normal fizyolojik durumlarda insan vücudundaki konsantrasyonlarına bağlı olarak önemli bir fizyolojik işlev ya da toksik etki gösterebilir. ROS, apoptozu kontrol etmek veya transkripsiyon yönlerini aktive etmek için konsantrasyonlarda üretilir ve hücreler arası sinyal iletiminde haberci olarak hareket eder. Yüksek oranda ROS birikmesi, proinflamatuvar sitokinleri kodlayan gen ifadesinin aktivasyonu yoluyla patolojik ve toksik hale gelir. Özellikle DNA mutasyonları tarafından oluşturulan kanser gibi çeşitli patolojilerde rol oynayan oksidatif strese yol açar. Hücredeki yüksek ROS üretimi hücre yaşlanmayı, apoptozu tetikler ve diyabet, kanser, romatoid artrit, nörodejeneratif hastalıklar ve ateroskleroz gibi çeşitli hastalıklara neden olur. Antioksidanlar, serbest radikalleri nötralize ederek onları radikal olmayan ürünlere dönüştürebilen bir grup bileşiktir. Bu sebeple, bu tür bileşikler insan vücudunda serbest radikallerin neden olduğu zararlı etkileri engelleyerek üretilen serbest radikaller ile antioksidanlar arasındaki dengeyi korumaya katkıda bulunmak için kullanılabilir (El-Mansouri ve ark., 2022). ROS'lar ekzojen ve endojen kaynakların etkileriyle hücre hasarına sebep olmaktadır. Canlılarda serbest radikallerin meydana gelmesinin en önemli ögesi olan ksenobiyotikler, biyolojik ve kimyasal ajanlardır. Çevremizdeki birçok faktör serbest radikal oluşturarak oksidatif hasarlara yol açabilir. Antioksidan savunma mekanizmasıyla serbest radikaller organizmalarda ortadan kaldırılır. Canlılarda antioksidanlar ile serbest radikaller denge halindedir. Eğer bu denge bozulursa oksidatif stres meydana gelmektedir. Canlılarda dışarıdan vücuda alınan pestisitler ve ağır metaller gibi kimyasal ajanlar, bakteri, parazit ve mantar gibi biyolojik ajanlar, radyasyon ve sıcaklık gibi fiziksel ajanlar ve su kirliliği, mevsimsel değişimler gibi çevresel stres faktörleri oksidatif stresi tetiklemektedir. Bunun sonucunda hücrelerde DNA, protein, karbonhidrat, lipid ve enzimler hasar görebilir (Sugeçti, 2020).

1.2. Patojen Bakteriler

Patojen bakteriler, insanlarda, hayvanlarda ve bitkilerde hastalığa neden olan bakterilerdir. Bir bakterinin patojen sayılmasındaki temel sebep enfeksiyon dozunun minimum olmasıdır. Bir bakteri hastalık oluşturuyorsa patojen olarak isimlendirilir. Organizmalardan bazıları ileri düzeyde patojen olup hastalığa sebep olurken bazıları nadiren hastalık oluşturur (Siber ve ark., 2024). Patojenik bakteriler toksinlere bağlı rahatsızlıklar insan vücudu için önemli bir tehdittir. Özellikle patojenik bakteriler salgın hastalıkların ana kaynağıdır ve bulaşıcıdır. *Streptococcus pneumoniae*, *Vibrio cholera*, *Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori*, *Salmonella typhi* ve *Escherichia coli* ölüme neden olan patojen bakterilerden bazılarıdır (Sai-Anand ve ark., 2018). Patojen bakteriler salgın hastalıkların ana kaynağıdır. Yiyecek, su ve diğer gıdalarda görünmeleri sebebiyle insanlara bulaşmaktadır. Son yıllarda gelişmiş nano malzemelere dayalı algılama, bir ya da birden fazla patojenik bakterinin seçici, hızlı, nitel ve nicel tespiti için etkili bir yöntem olarak kabul edilmiştir. Bu amaçla farklı yeni nanomalzemeler patojenik bakterilerin tanınması için tasarlanmış ve geliştirilmiştir. Patojenik bakteriyel enfeksiyonu kontrol altına almak için dikkat edilmesi gereken iki önemli husus vardır. Birincisi, Enterohemorajik *E. coli* (EHEC) gibi bakteriye patojenler toksin üretebilir. İkincisi, az sayıda patojenik bakteri vücutta enfeksiyon başlatmak için yeteri ve konakçı sisteme zarar verebilir. Çeşitli patojen türleri için tespit stratejilerin geliştirilmesi güvenlik ve sağlığın önemli bir yönüdür (Sai-Anand ve ark., 2018).

Patojenik bakteriler her yıl çok sayıda bulaşıcı hastalığa ve ölüme neden olmaktadır. Bakteriyel hastalıkların çoğu *E. coli*, *Listeria monocytogenes*, *Salmonella typhimurium*, *S. aureus*, *Streptokok* bakterileri, *Mycobacterium tuberculosis*, *Bacillus cereus* ve *Clostridium perfringens* ile zehirlenme ya da enfeksiyondan kaynaklanmaktadır. İlaça dirençli bakteriler, antibiyotiklerin yanlış kullanımı sebebiyle halk sağlığı için büyük tehdit oluşturduğundan bunu önlemek için alternatif antibakteriyel ilaçların geliştirilmesi gerekmektedir (Cui ve ark., 2019).

Sağlık hizmetlerinde ve gıda sektöründe yaygın olarak tespit edilen enfeksiyonlar *E. coli* ve *S. aureus* dur. *E. coli* gram negatif örneği iken *S. aureus* gram pozitif bakteri örneğidir (Darweesh, 2023).

Aşırı antibiyotik kullanımı ve antimikrobiyal direncin ortaya çıkması, mevcut antibakteriyel ilaçlara karşı dirençli patojenik mikroorganizmalara yönelik etkili yeni

alternatif bileşiklerin araştırılmasını gerektirmektedir. Bitkisel ilaçlar insan hastalıkları için geleneksel çözüm olarak kullanılmıştır. Alkaloidler, terpenoidler, flavonoidler, steroidler, glikozitler, saponinler, fenolik bileşikler ve kükürt bileşikleri gibi çeşitli ikincil metabolitler ürettikleri için doğal ürünler yeni antibiyotiklerin iyi bir rezervuarını oluşturur. Bununla birlikte, geleneksel tıbbın kullanımının bilimsel bir kanıtı olmadığı ve dünya'daki birçok bitkiden sadece birkaçının araştırılmış olduğu fikrine rağmen, tıbbi bitkilerden gelen yeni bileşiklerin araştırılması, bulaşıcı hastalıkların tedavisinde yeni ilaçların keşfi için bir umut olmaya devam etmektedir (Benzekri ve ark., 2016).

1.3. Laktik Asit Bakterileri

Laktik asit bakterileri (LAB), fermente besinlerdeki önemli probiyotik organizma grubundadır. LAB biyokimyasal döngüyü ve toprak organik maddesini düzenler, tehlikeli kimyasalları detoksifiye eder. Çürüyen bitkilerde, insan gastrointestinal ve fermente süt ürünlerinde bulunur (Raman ve ark., 2022).

LAB, önemli heterojen bir bakteri grubudur. Farklı fermantasyon süreçlerinde rol oynarlar. Besinlerdeki karbonhidratları fermente ederler ve ana ürün olarak laktik asit üretirler. Ayrıca doku, lezzet ve beslenmeye katkıda bulunurlar. Bakteriyosin ve antifungal bileşiklerin üretimi, bazı gıdalarda biyo-koruyucu kültürlerin uygulanmasına neden olur (Bintsis ve ark., 2018).

LAB yüzyıllardır gıda ve yem fermantasyonu için kullanılmıştır. Şarabın ve sosislerin dokusunu ve lezzetini iyileştirir. Gıdaların bakteri kaynaklı bozulmasını baskılar, raf ömürlerini uzatırlar. Bazı mikrobiyal LAB türü insanların ağız ve bağırsaklarından kalın bağırsağa kadar yerleşip potansiyel aşı görevi üstlenirler (Behera ve ark., 2018). LAB probiyotik mikroorganizmaları oluşturan en büyük gruptur. Genellikle spor oluşturmeyen ve gram pozitif bakterilerdir. Çoğunlukla oksidaz negatif ve katalaz, anaerob, asit toleranslı, genellikle çubuk şeklinde, hareketsizdir. Karbon kaynağı olarak karbonhidrat fermantasyonunun son ürünü olarak laktik asit üretirler. Laktik asit bakterileri genellikle mezofilik mikroorganizmalarda ve çoğu en uygun 37 °C de büyürler. İlaç ve gıda endüstrisinde fermente gıda ürünlerinde (yoğurt, ayran, kefir, boza, turşu, tarhana, şarap vb.) ve probiyotik takviyelerde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. LAB hastalık yapıcı mikroorganizmalara karşı antagonistik etki gösterir. Patojenlerle baş etmede dört ana mekanizma kullanılmaktadır. Birincisi *Lactobacillus spp.* tarafından hidrojen peroksit (H₂O₂) üretilmesidir. Patojenlerin

büyümesinde spesifik olmayacak şekilde engellemesine yardımcı olur. İkinci mekanizma, karbonhidratların fermantasyonu sonucu asetik asit ve laktik asit üretimi, ortamın pH'ın düşmesidir. Gıdalardaki birçok mikroorganizmalar düşük pH'a ve bu organik asitlere karşı duyarlıdır, birçok patojen bu koşulları tolere edemez ve büyümeler engellenir. Üçüncü mekanizma Lactobacilli ve Bifidobacteria indüksiyonu yoluyla bazı proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-6, IL-10, IL-12, IFN- γ) ekspresyonunun uyarılmasıyla immünomodülasyondur. Dördüncü mekanizma, patojenik bakterilerin büyümesini engellemek için antimikrobiyal bakterilerin üretilmesidir (Yiğit, 2023).

LAB antik çağlardan bu yana ilaç ve gıda olarak kullanılmış olup gıdalarda en çok kullanılan probiyotiklerdir. Fermantasyon sürecinde farklı organik asitleri ve diğer metabolitleri sentezler. Aynı zamanda yem ve gıda substratlarının fermantasyonunda birincil asitleşme mikrop popülasyonlarının bozulmasını önler. Bu sebeple LAB gıda bozulmasını önlemek için umut verici bir adaydır. LAB den elde edilen metabolitler hayvan ve insan sağlığı için faydalıdır ve ilaç, gıda takviyeleri ve kozmetik ürünler olarak kullanılır. Pıhtılaşma ve asitleştirme, düşük tamponlama kapasitesi, şeker tükenmesi fermantasyon anında ana sınırlayıcı faktörlerdir. Yapılan bazı çalışmalar LAB probiyotiklerinin insanlarda solunum yolu ve idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde tamamlayıcı olduğu belirtilmiştir. Aynı zamanda bitki patojenik mantarlara ve bakterilere karşı zayıf inhibe edici aktivite gösterdiği belirtilmiştir. LAB gram pozitif bakterilere çeşitli antagonistik etkiler göstermiştir. Gram negatif bakterilerde ise minimal etki göstermiştir (Raman ve ark., 2022). LAB'ın bilinen antifungal aktivitesi, başta asetik ve laktik asit olmak üzere, formik, bütirik, fenillaktik, propiyonik, hidrosifenillaktik ve indol-3-laktik asit gibi organik asitlerin üretimiyle ilişkilidir. Bunların üretimi pH'ı düşürerek insan bağırsak mikroflorası ve gıda ürünlerinde potansiyel olarak patojenik bakterilerin büyümesi için elverişsiz ortam yaratır (Guimarães ve ark., 2018).

1.3.1. Lactobacillus plantarum

Lactobacillus plantarum, fakültatif heterofermentatif laktik asit bakterisidir. Sadece çeşitli yiyecek ve içeceklerin üretimi için değil aynı zamanda bakteriyosin, probiyotik, vitamin üretimi antifungal ve potansiyel çürük önleyici ajanlar içinde önemli bir özelliğe sahiptir (Evanovich ve ark., 2019). Süt ve süt ürünleri, balık, fermente edilmiş et gibi gıdalarda, sebzelerde ve insan gastrointestinal sistem gibi farklı

ortamlarda yaygın olarak bulunan mikroorganizmalardır. Aynı zamanda *L. plantarum* suşlarının hidrojen peroksit, bakteriyosin, organik asit, diasetil, antimikrobiyal peptitler gibi antimikrobiyal özelliğe sahip çeşitli metabolitler ürettiği görülmüştür. *Lactobacillus* suşları gıda kaynaklı patojen bakterilere ve bozulmalara karşı antimikrobiyal aktivite gösterir (Yazgan, 2020). *L. plantarum* çok sık kullanılan fermentatif laktik asit bakteridir ve substrat kullanımındaki çok yönlülüğü ile bilinmektedir. *L. plantarum*, karbon kaynaklarına ve kültür koşullarına bağlı olarak sadece laktik asit ya da etanol ve asetat gibi diğer yan ürünler ile üretilen fakültatif heterofermentatif laktobasildir. Heterofermentatif laktobasiller fosfoketolaz yoluyla pentozları kullanabilir ve bundan dolayı *L. plantarum* farklı hammaddelerle laktik asit üretimini iyileştirmek amacıyla genetik mühendisliğinde yaygın kullanılmıştır (Chen ve ark., 2020).

1.3.2. *Lactobacillus reuteri*

Lactobacillus reuteri, gliserolü geniş spektrumlu antimikrobiyal maddeye dönüştürebilen probiyotiktir. Protozoalara, mantarlara, gram negatif ve gram pozitif bakterilere, mayalara karşı etkili antimikrobiyal özelliğe sahip önemli bir *Lactobacillus* türüdür (Yazgan, 2020). *L. reuteri* çeşitli rahatsızlıkların önlenmesi ve iyileştirilmesi gibi insan sağlığında yararlı etkiye sahiptir. Fazla sayıda memeliyi kolonize edebilen çalışılmış bir probiyotik bakteridir. İnsanlarda idrar yolu, gastrointestinal sistem, cilt ve anne sütü gibi vücudun çeşitli bölgelerinde bulunur. Organik asitler, reuterin ve etanol gibi antimikrobiyal moleküller üretebilir. Antimikrobiyal aktivitesi sebebiyle patojenik bakterilerin kolonizasyonunu inhibe edebilir, konakçıdaki komensal mikrobiyota bileşimini yeniden şekillendirebilir. Düzenleyici T hücresi işlevini ve gelişimini teşvik ederken proinflamatuvar sitokinlerin üretimini de azaltabilir. Aynı zamanda bağırsak lümeninden dokulara mikrobiyal translokasyonu azaltabilir (Mu ve ark., 2018). Besin değeri yüksek gıda ürünlerine talebin artmasıyla balık ve deniz ürünlerinin tüketimi de artmıştır. Fakat depolama ya da işlem sırasında kimyasal ve mikrobiyolojik bozulmalara karşı oldukça hassastırlar. Patojen ve bozulmaya sebep olan bakterilerin tür ve miktarlarının kontrol edileceği önemli bir sorundur. Bu ürünlerin kalite ve güvenliğini sağlamak, raf ömrünü uzatmak için uygun koruma şekillerine ihtiyaç vardır. Bu sebeple *L. plantarum* ve *L. reuteri* den elde edilen hücresiz süpernantın (CFS) uygulanması, bu tür ürünlerin korunması için alternatif yeterli yöntem olabilir. CFS ve nötralize hücresiz (NCFS), agar kuyusu difüzyon tahlili ile laktik asit bakterileri, gıdayı bozan

mikroorganizmalara ve gıda kaynaklı patojenlere karşı test edildiğinde bir inhibisyon bölgesi gösterdiği bilgisine ulaşılmıştır (Yazgan, 2020).

1.4. Gram Negatif – Gram Pozitif Bakteriler

Gram boyama sonucu gram negatif bakteriler pembe- kırmızı, gram pozitif bakteriler ise mavi-mor renkte görünürler. Tepkimeye girmedi gözlenen bu farklılığın nedeni gram negatif ve gram pozitif bakterilerin hücre duvarındaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Gram negatif bakteriler hücre duvarındaki peptidoglikan tabakasının gram pozitif bakterilerdekinden daha ince olmasıdır. Aynı zamanda gram negatif bakterilerde teikoik asitin bulunmamasıdır. Gram negatif bakteriler ise hücre duvarında yüksek oranda lipit içeren lipopolisakarit (LPS) tabakasından oluşmuştur. LPS nin en önemli görevi gram negatif hücrelerin dayanıklılığını sağlar (Kahraman Lağap, 2022).

Hem toplum hem hastane ortamlarında antimikrobiyal tedavilere dirençli gram negatif ve gram pozitif bakteriyel patojenlerin hızla yayılması olası ciddi bir dünyada sağlık sorunlarının başlangıcına işaret etmektedir. Gram pozitif ve gram negatif bakteriler dünya çapındaki hastane kaynaklı enfeksiyonlara neden olmaktadır ve her yıl ilaç direnci görülme sıklığını artırmaktadır (Domalaon ve ark., 2018).

1.4.1. Staphylococcus aureus

Patojenik bir bakteri olan *S. aureus* burun, cilt, boğaz ve diğer vücut boşluklarının mukoza membranında kolonize olurlar. Yaygın ve oldukça bulaşıcıdır. İnsan ve hayvanlarda çeşitli enfeksiyonlara sebep olur (Darweesh, 2023). Gram pozitif, oksidaz negatif, sporsuz, fakültatif anaerob, hareketsiz bir bakteridir. Mezofilik bir organizmadır. Üreme sıcaklığı en uygun 35-37°C olmakla beraber gıdalarda 6.7-45.6 °C sıcaklık aralığında üreyen bir bakteridir (Değirmenci, 2017). *S. aureus*, kendisine karşı kullanılan birçok antibiyotiklere direnç gösterdiği için antibiyotik direnci açısından en önemli patojenlerden birisidir (Kakoullis ve ark., 2021). Hastane ve toplum kaynaklı enfeksiyonlara neden olmaktadır. Hastane enfeksiyonlarının birincil kaynağı olduğu görülmektedir. Alt solunum hastalıkları kan dolaşım bozuklukları kemik ve eklem enfeksiyonları endokardit, cilt ve yumuşak dokularda hasar bağlı olarak gelişen komplikasyonların temel sebebidir (Cebeci, 2024). Dünyada çok sık görülen gıdaların

neden olduğu gıda zehirlenmelerine neden olan önemli stafilokok türüdür. Yumuşak doku ve deri enfeksiyonlarına, kemik ve eklem enfeksiyonlarına, cerrahi alan enfeksiyonlarına sebep olur.

Hastane kaynaklı bakterilerin önemli yayılma sebebidir ve solunum yolu enfeksiyonları ile bağlantılıdır. Aynı zamanda stafilokok ile ilişkili sığırlar kaynaklı mastitis enfeksiyonu olan pastörizesiz süt ve süt ürünleri ile bulaşan önemli gıda patojenidir. Genellikle fenoller ve türevlerine, karbanilitler ve halojenler (klor ve iyot) ve türevleri, salisilanilitler gibi antibakteriyellere karşı duyarlıdır (Külahcı, 2020).

Gram pozitif bakteri olan *S. aureus*, nüfusun yaklaşık üçte birini hasta eden bakteri olarak kabul edilir. İnsan sağlığı için tehdit haline gelmiştir. Mikroorganizma antibiyotik direncinin artmasına sebep olmaktadır. *S. aureus* enfeksiyonlarını temizlemede önemli bağışıklık hücresi olan nötrofilleri hedef alırlar. Nötrofiller kandaki en önemli lökositlerdir, lökosit popülasyonunun %60'ını oluşturur. *S. aureus* enfeksiyonu ile mücadele etmede önemli rol oynar. Hem gram pozitif hem de gram negatif bakterileri yok etmek için özel çeşitli granüllerle donatılmıştır. Nötrofiller kemik iliğinde meydana gelir, olgunlaşır ve kan dolaşımına salınırlar. Orada son aşama hücreleri bakterileri ve konak hücreleri tarafından üretilen kemotaktik sinyaller tarafından enfeksiyon bölgesine doğru göç etmeye teşvik edilir. Enfeksiyon bölgesine ulaştıklarında nötrofil tamamlayıcı sistem ya da antikorlar tarafından etiketlenen mikroorganizmalar yok edilir. Tamamlayıcı sistem, stafilokok enfeksiyonlarını yok etmede önemlidir. Antikorlar stafilokok enfeksiyonlarıyla mücadelede önemli rolleri vardır. Bakterilerin opsonozasyonu daha sonra fagositoya ve mikropların öldürülmesine yol açarlar çünkü nötrofiller antimikrobiyal granüllerini serbest bırakırlar ve ROS üretir (De Jong ve ark., 2019).

1.4.2. Escherichia coli

Escherichia coli, Enterobacteriaceae ailesinden çubuk şeklinde, gram negatif, oksidaz negatif, katalaz pozitif, fakültatif anaerob, kısa çubuk şeklinde, genellikle hareketli, hareketsiz suşları da bulunan bakteri türüdür (Değirmenci, 2017). Genellikle insan ve hayvan bağırsaklarında toprak, su kaynaklarında ve bitkilerde yaşayan gram negatif bir basildir. Yüzlerce tanımlanmış *E. coli* suşu bulunmaktadır. İnsanlarda, bazı *E. coli* türleri birçok ciddi hastalıklara sebep olmaktadır. *E. coli* dolaşım sistemi bozuklukları, zatürre, idrar yolu enfeksiyonları ve ishale sebep olan patojen bakteriler

arasında yer almaktadır. *E. coli* bağırsak dışı ve bağırsak içi enfeksiyonlara sebep olabilir. Ülkemizde ve dünyada üriner sistem enfeksiyonlarının görülmesinin en sık nedeni *E. coli* dir. Bağırsak dışında; sistit, kolesistit, piyelonefrit, peritonit, septisemiler ve hastane kaynaklı pnömonilere, yumuşak doku enfeksiyonlarına, yeni doğanda menenjit ve abselere neden olabilirler (Demirelli, 2024). İnsanlarda olmak üzere sıcakkanlı hayvanların bağırsak sisteminde yaşarlar ve atık su efluantları ve dışkı yoluyla çevreye atılır. Çevresel sularda bu bakterinin son zamanlardaki fekal kirlilik göstergesi olarak görülmektedir. Fakat yapılan çalışmalar bazı *E. coli* suşlarının bağırsak dışında uzun süre hayatta kalabildiğini ve üreyebildiğini göstermiştir (Jang ve ark., 2017). İntestinal ya da ekstraintestinal enfeksiyonlara sebep olan çok sayıda patojenik varyantın olduğu tanımlanmıştır. Ekstraintestinal suşlar, genellikle ileriki yaşlarda ve bağışıklık sistemi zayıf kişilerde beyin omurilik sıvısı, kan dolaşımı veya idrar yolu enfeksiyonlarına neden olmaktadır. Aynı zamanda katater ile bağlantılı idrar yolu enfeksiyonlarında çok sık izole edilen faktördür (Özkan, 2023). *E. coli*, hayvanlarda ve insanlarda enfeksiyonlara sebep olabildiği için dünyada özel bir yere sahiptir. Aynı zamanda farklı konakların otokton mikrobiyotasının önemli bölümünü teşkil eder. Klinik olarak yaklaşık tüm antimikrobiyal ajanlara karşı doğal olarak duyarlıdır, fakat *E. coli* çoğunlukla yatay gen transferi yöntemiyle direnç genleri biriktirmede büyük bir kapasiteye sahip bakteri türüdür. Genellikle *E. coli*'deki antimikrobiyal direnç dünyada hem hayvanlarda hem de insanlarda görülen en büyük zorluklardan birisi olarak görülen ve gerçek halk sağlığı sorunları olarak görülmektedir (Poirel ve ark., 2018).

1.4.3. *Campliobacter jejuni*

Oksijene duyarlı, mikroaerofilik, gram negatif ve spor oluşturmeyen bir bakteri türüdür. İnsanlarda gastroenteritin yaygın görülme sebeplerindedir. Bu türün genomu 2005 yılında tam olarak dizilenmiştir. *C. jejuni* patojenin yüzeyini bir polisakkarit kapsül ile sarma yeteneğine sahiptir. İnsanlara çiğ ya da az pişmiş kümes hayvan eti, pastörize edilmemiş süt veya su ile bulaşmaktadır ve insanlarda çeşitli hastalıklara neden olabilmektedir (Finsterer, 2022). *C. jejuni*, dünya genelinde bakteriyel ishal hastalığının nedenlerinden biridir. İnsanlarda sporadik hastalıkların yüksek insidansı, çoğunlukla hem doğada hem tarımda hayvanlarda zoonotik ajan olmasından dolayıdır. Birçok enterik bakteriyel patojenlerle kıyaslandığında *C. jejuni* katı beslenme ve

büyümeye sahip bakteriyel patojenler konakçıları enfekte etmek için birçok virülans ve kolonizasyon belirleyicisinden mahrumdur. Bunun yerine birçok hayvan konakçılarda komensalizm oluşturmak ve insanlarda ishali teşvik etmek için enterik patojenlerde farklı bir faktöre sahiptir. Hastalığın yayılması genellikle kontamine su ya da çiğ süt tüketimine bağlıdır. *C. jejuni* birçok Avrupa ülkesinde bakteriyel ishal rahatsızlığının önde gelen nedeni olmasına rağmen hastalık kontrol ve önleme merkezleri bu bakterinin 2017 yılında ABD’de gıda kaynaklı bakteriyel ishalin nedeni olarak Salmonella türlerini geçtiğini bildirmiştir. *C. jejuni* birçok enterik bakteriyel patojenlerce üretilen lipopolisakkaritin kesilmiş bir formu olan lipooligosakkarit üretir (Burnham ve Hendrixson, 2018).

1.4.4. **Bacillus subtilis**

Bacillaceae ailesine ait gram pozitif, endospor oluşturan, oksidaz pozitif, aerob, katalaz pozitif, çubuk şeklinde bir bakteridir. Su, toprak ve çeşitli gıdalarda bulunmaktadır. Ekmek, meyve, sebze ve sütü içeceklerin bozulmasına sebep olan gıda patojenidir (Bayrak, 2015). Büyümeyi teşvik eden rizobakterilerdir. Büyümenin yanı sıra bitki patojenlerini kontrol altına alma, fitohormon homeostazisinin değişmesini, antimikrobiyal üretimi sağlar (Blake ve ark., 2021). *B. subtilis* strese dayanıklı sporlar oluşturma, uzun ömürlü, patojen enfeksiyonu önleyen ve bitki büyümesini uyaran metabolitler salgılayan bakteridir. Ayrıca biyotik strese karşı toleransı düzenlemede önemli rolü vardır (Hashem ve ark., 2019). *B. subtilis*, nükleotidler ve B2 vitamini gibi enzimlerin endüstriyel üretimi için oldukça önemli bir bakteridir. Bunun sebebi endüstriyel ölçekli fermantasyonlarda uygun büyüme, hücre dışında protein ve kimyasallar üretme ve salgılama gibi özelliklere sahip olmasıdır. Ayrıca genetik, biyokimya ve moleküler biyolojideki araştırmalar için model olan organizmadır (Hohmann ve ark., 2017).

B. subtilis en sık çalışılan organizmalardandır. Sporülasyonun gelişim programı, genetik yeterlilik ve genetik yönetimin kolaylığı, tarım ve biyoteknoloji deki geniş uygulamaları, *S. aureus* ve *Clostridioides difficile* gibi önemli patojen bakteriye yakın akraba olması sebebiyle fazla ilgi görmüştür (Pedreira ve ark., 2022).

1.4.5. *Salmonella* spp.

Enterobacteriaceae familyası arasında yer alan salmonella türleri kısa, küçük spor oluşturmeyen, çubuk formda, kapsülsüz, gram negatif bakterilerdir. Günümüzde gıda kaynaklı enfeksiyonlara neden olan önemli patojen bakterilerdendir. İshal, paratifo, tifo gibi hastalıklara sebep olmaktadır. Salmonella kaynaklı hastalıklar genel olarak hafif ve orta derece atlatılırken yaşlı ve bağışıklık sistemi zayıf kişilerde ölümle sonuçlanabilmektedir (Altın-Gaser, 2024). Salmonella türleri 5,5°C – 45°C sıcaklıkta büyüebilir, su aktivitesi 0,94'ten yüksek, pH'ı 3,8 – 9,2 arasındaki gıdalarda gelişebilir. Salmonella türleri ısıya dayanıklı olması farklı faktörlerden etkilenmektedir. Bu tür bakterilerin farklı sıcaklıklara maruz kalma, ısıya karşı dayanıklılığı ve inaktivasyonu, büyüme aşamaları bakteriyel büyüme şartları, kültür yaşı gibi çeşitli faktörleri içerir (Maćkiw ve ark., 2024). Salmonella, genetik kompozisyonlarda, patojenik potansiyelde ve serolojik reaktivliklerde önemli farklılıklar gösteren bakteri türüdür. *Salmonella typhimurium* ve *Salmonella paratyphi* dünyada yaklaşık 150.000'den fazla ölümle hayatı tehdit eden paratifo ve tifo ateşine neden olmaktadır (Sang ve ark., 2024).

Salmonella, dünyada gıda kaynaklı hastalıklardan sorumlu patojenik bakteri olarak kabul edilmektedir. Bulaşması su ve gıda kontaminasyonu ve bakteri bulaşmış insan ve hayvanlarla temas yoluyla gerçekleşebilir. Bu bakterinin genetik çeşitliliği farklı ortamlarda, bağışıklık sisteminde ve konaklarda yayılmasını kolaylaştırır (Morasi ve ark., 2022). Salmonella, uzun zaman kurak ve zorlu ortamlara dayanabilen bir bakteridir. Uygun şartlarda suda günlerce ve hatta toprakta yıllarca varlığını sürdürebilir. Kümes hayvanları ve sığırlar gibi gıda hayvanları, köpek, kedi ve kuş gibi evcil hayvanlar, böcekler ve eklembacaklılar gibi farklı kaynaklardan elde edilmiştir (Hu ve ark.,2024). Salmonella mikroorganizmaları gıda kaynaklı enfeksiyonların en sık görülme nedenlerinden biridir. Kirlenmiş gıda ve farklı kaynakların sebep olduğu salgınlar düzenli olarak görülen bir sorun olmaya devam etmektedir (Gharpure ve ark., 2021).

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

Gaballa ve ark. (2017), *E. elaterium*'un farklı yoğunluklardaki antioksidan aktivitesi ergin *Aphis craccivora* nın ölümüne sebep olduğunu, yüksek yoğunlukta bütün ekstraktlar *Phthorimaea operculella*'nın penetrasyonunu düşürdüğünü göstermiştir.

Yapılan başka bir çalışmada kullanılan fenolik bileşiklerinin GST (Glutatyon S-transferaz) enzim aktivitesine yönelik *in vitro* inhibisyon çalışmasında enzim aktivitesinin büyük ölçüde azaldığı görülmüştür. GST enzimin radikal tesirinin fenolik bileşiklerin antikanser ve ilaç üretiminde önemli olduğunu bildirmiştir (Özaslan, 2022).

Yılmaz (2016), yılında çalışmasında ülkemizde sık görülen meme kanserinin tedavisinde yeni yöntemlerin araştırılması sebebiyle meme kanseri hücrelerinde *E. elaterium* ekstraktının belli dozlarının kanserli hücrelerin ölüme neden olduğunu bildirmiştir.

Farahani ve ark. (2016), *E. elaterium*'un etanolik ekstraktlarının *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus* ve *Escherichia coli* ye karşı güçlü antibakteriyel ve antifungal aktivite gösterdiğini bildirmiştir.

Yapılan başka bir çalışmada, *E. elaterium* yaprak ve meyve etanolik ekstraktlarının genotoksik tesirlerini araştırmak amacıyla *E. coli* suşlarının protein ve DNA profillerinde bir farklılık olduğunu göstermiştir (Abu-Hijleh ve ark., 2018).

Touihri ve ark. (2019), yaptığı çalışmalarında *E. elaterium* ekstraktının fibrosarkom ve insan kolon adenokarsinomu hücrelere yaptığı etkilerini araştırmışlar. Çalışmalarda tohum yağının iki tümör hücre hattı için güçlü antiproliferatif etki gösterdiğini bildirmiştir.

Abbasi ve ark. (2014), *E. elaterium* bitkilerindeki fenolik içerikleri ve bunların gıda kaynaklı patojenlere karşı bitkilerin toplam polifenol içeriği ve antimikrobiyal aktiviteleri karşılaştırılmış, meyvelerin ve yaprakların kökten yaklaşık olarak 6 kat daha fazla fenol içeriği olduğunu göstermiştir.

Jafargholizadeh ve ark. (2016), *E. elaterium* meyvelerinden temizlenmiş ana kimyasalların antikanser tesirlerini test etmişlerdir. Kukulbitasinler D, E ve I yalıtılmış ve AGS (mide adenokarsinomu) hücre hattındaki sitotoksik etkileri MTT (3-4, 5-dimetil-tiyazolil-2,5-difeniltetrazolyum bromid) ile test edilmiştir. Yapılan çalışmanın sonucunda AGS hücrelerinin inkübasyonundan 24 saat sonra, IC50 değerleri en çok

sırasıyla kukurbitasin I (0,5 µg/ml), kukurbitasin D (0,3 µg/ml) ve kukurbitasin E (0.1 µg/ml) olarak ölçülmüştür. *E. elaterium* un mide kanseri hücrelerinde bazı sitotoksik etkiler görüldüğü gözlemlenmiştir.

Bourebaba ve ark. (2020)'ın çalışmalarında çiçek ve yaprak ekstraktları iki radikale karşı meyve ekstraktından daha etkili olduğu belirlenmiştir. Touihri ve ark. (2019), *Ecballium elaterium* bitkisinin insan kolon adenokarsinomu (HT29) ve fibrosarkom (HT1080) hücre dizilerinin üzerine etkilerini araştırmışlar. Çalışma bulgularında tohum yağının her iki tümör hücre hattı üzerinde güçlü antiproliferatif etkiye sahip olduğunu belirlemişlerdir. Yapılan başka bir çalışmada, *E. elaterium* tohumunun yağı beyin kanseri hücre hattının (U87) migrasyonu, adezyonu ve proliferasyonu üzerindeki etkileri üzerine çalışmışlardır. U87 hücre hattının tohum yağı müdahale edilmesi, fibrinojen (Fg), fibronektine (Fn) tutunmalarının kuvvetli bir şekilde inhibasyonu ile sonuçlanmıştır. Aynı zamanda sitotoksik olmadan göç ve proliferasyonlarını kullanılan doz miktarına bağlı olarak azaltmıştır. Ayrıca, MatrigelTM analiz yöntemi kullanılarak, yağ anjiyogenezi büyük oranda inhibe etmiştir (Touihri-Barakati ve ark., 2016). Hamidi ve ark. (2020), çalışmasında İran'da *E. elaterium* bitkisinin yaprak ve meyvelerinden metanol ekstraktının sitotoksik aktivitesini gözlemlemişlerdir. Sitotoksikite, (MCF-7, MDA-MB-468 ve MKN-45) üç kanser hattı ve normal hücre hattına (HDF) göre test edilmiştir. Her iki ekstrakt da MDA-MB-468 hücrelerinde sitotoksikite olduğu gözlemlenmiştir. Bohlooli ve ark. (2012), *E. elaterium* un sulu meyve ekstraktının, AGS (mide kanseri hücreleri) ve KYSE30 (insan özofagus yassı epitel hücreli karsinomu) sitotoksik etkisi araştırılmış ve sonuçları hücre ölümü nedeniyle mide ve özofagus kanseri hücre çizgilerinde sitotoksik bir etki göstermiştir. Bu çalışmada AGS oldukça fazla hassasiyet göstermiştir. Yapılan başka bir çalışmada Arslan ve ark. (2017), *E. elaterium*'un beyindeki antioksidan ve antiinflamatuvar etkilerini araştırıp septisemi ilişkili ensefalopatinin (SAE) hayvan modelinde terapötik potansiyellerini araştırmışlardır. Yapılan çalışmada *E. elaterium* ile sıçanlarda beyin dokusunda istatistiksel olarak azalma görülmüştür. Çalışmanın sonucuna göre *E. elaterium*'un proenflamatuvar sitokin birikimini azaltarak SAE ye karşı koruyucu etki gösteren bazı bileşenlere sahip olduğu ve septisemi sırasında antiinflamatuvar etkilerine önemli katkı sağladığı düşünülmektedir. Muftah ve ark. (2013), *E. elaterium*'un meyve suyunun antibakteriyel ve antioksidan etkileri araştırmışlardır. Yaptıkları çalışma sonucuna göre *E. elaterium* suyunun antioksidan aktivitesinin 100 µl'de % 37 ila 500 µl'de % 89 değerleri arasında olduğu gösterilmiştir.

Antibakteriyel aktivite için *E. coli* ve *S. aureus* ekstraktları kullanılmış ve bunlara karşı *E. elaterium*'un inhibisyon ürettiği görülmüştür.

E. elaterium dünyada geniş yayılım gösteren kozmopolit bir bitkidir. Bu nedenle birçok analiz yapılmış ve hakkında çok fazla fikir olan önemli bir tıbbi bitkidir. Hakkında birçok antioksidan antimikrobiyal analiz yapılmış olsa da, Mardin/Derik bölgesinde yetişen bitki ile ilgili literatür taramasında herhangi bir bilgiye rastlanmamıştır. Bilindiği üzere bitkiler yetiştirildiği bölgenin nem, yükseklik, basınç, sıcaklık değişimi gibi önemli değişkenlerden etkilenirler. Bu değişkenler bitkide sekonder metabolitlerin artmasına, savunma mekanizmalarının aktifleşmesine yol açmaktadır. Yapılan tez çalışmasında söz konusu bölgesel farklılık kaynaklı olası etkilerin araştırılması hedeflenmiştir. Yukarıda geçen veriler göz önüne alındığında; Mardin/Derik orjinli *E. elaterium* özünün antimikrobiyal ve antioksidan etkilerinin, total fenolik ve flavonoid miktarının araştırılması amaçlanmıştır.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

Çalışmamızda *E. elaterium* bitki ekstraktı ile çalışıldı. Kontrol grubu olarak metanol ve 2 çeşit antibiyotik (tetrasiklin ve neomisin) kullanıldı. *E. elaterium* (acı kavun), Mardin / Derik / Tepebağ Köyü 37°21'30.2"N 40°17'39.4"E koordinatlarında Derik Xap şelalesi kenarlarında toplanıp çalışma gününe kadar, numuneler -80 °C derin dondurucuda saklandı (Şekil 1.2.). Toplanan *E. elaterium* örnekleri Özdemir (2023) metodu modifiye edilerek ekstrakte edildi. *E. elaterium* örnekleri distile su ile yıkanarak artıklardan temizlendi. Daha sonra 150 gram bitkinin gövdesi tartılıp, 60 °C'de etüvde 24 saat bekletildi. Ardından, IKA (A10) mekanik öğütücü yardımıyla değirmende öğütüldü. Öğütülen örnekten 100 gram alınıp üzerine 500 mL kloroform/metanol eklenerek 3 gün desikatörde bekletildi. 3. gün sonunda bitki özü Whatman No. 2 filtre kâğıdı ile süzüldü ve 35 °C'de evapore edildi. Böylece çözücünün tamamı uzaklaştırılarak ekstrakt elde edildi. Sonuç olarak bu ekstrakttan saf su ile final derişimi 10 ppm olacak şekilde hazırlandı (Özdemir ve ark., 2023).

Bu çalışmada *S. aureus*, *E. coli*, *B. Sublitis*, *S. parathypi*, *C. jejuni*, *S. poona* ve MRSA Tryptic Soy Broth (TSB) sıvı besi yerinde 37 °C 'de 24 saat, *L. reuteri* 37 °C ve *L. plantarum* 30 °C'de De-Man-Rogosa-Sharpe agar (MRS)'da 24 saat bekletilmiştir.



Şekil 1.2. Ecballium elaterium

3.1. Mikrobiyolojik Analizler

3.1.1. Agar Kuyu Difüzyon Testi

Agar kuyu difüzyon testi bitkilerin ya da mikrobiyal ekstraktlarının antimikrobiyal aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılan bir yöntemdir. Agar difüzyon testi duyarlılıkla daha hızlı tanımlamaya olanak sağlayarak güvenilir sonuçlar veren ve test edilen bir mikroorganizmaya uygulanan ve büyüme inhibisyonunun ölçümünü sağlayan yöntemdir (Chavez-Esquivel ve ark. 2021). 0,5 macfarland yoğunlukta taze kültür intikadör bakteriler dökme yöntemi ile Muller Hinton agarla petrilere döküldü. Donması beklenen agarlarda kuyucuklar açıldı. Her bir örnekten kuyucuklara 100 µL eklendi bir gece difüze olması için +4 °C de bekletildi. Sonra da tüm petrilere, optimum şartlarda inkübasyona bırakıldı. 24 saat inkübasyon sonunda kuyucuklar etrafında oluşan zonlar tespit edildi.

Çizelge 6.1. Mikroorganizmalar ve hazırlandığı besi yerleri

| Mikroorganizma | Sıcaklık | Süre | Besiyeri |
|---|----------|---------|----------|
| <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538, | 30°C | 24 saat | TSB |
| <i>E.coli</i> k-2 | 37°C | 24 saat | TSB |
| <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213, | 37°C | 24 saat | TSB |
| <i>Bacillus subtilis</i> B 354, | 37°C | 24 saat | TSB |
| <i>Salmonella paratyphi</i> A NCTC13 | 37°C | 24 saat | TSB |
| <i>Campliobacter jejuni</i> ATCC33560 | 37°C | 24 saat | TSB |
| <i>E.coli</i> RSSK 09036 | 37°C | 24 saat | TSB |
| <i>Salmonella poona</i> RM 2350 | 37°C | 24 saat | TSB |
| <i>Lb. reuteri</i> | 37°C | 24 saat | MRS |
| <i>Lb. Plantarum</i> | 30°C | 24 saat | MRS |
| <i>MRSA Metisiline dirençli Staph. aureus</i>) | 37°C | 24 saat | TSB |

3.1.2. MIC (Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu) Metodu

0,5 macfarland yoğunlukta taze kültür intikadör bakteriler, 2 ml Muller Hinton Broth ve 2 ml her bir örnek solüsyon eklenmiş tüpler %50 seyreltme ile 12 tüp boyunca dilüsyonu hazırlanan tüplere ekimleri yapıldı. 24 saat sonunda şeffaf kalan yani üreme gözükmeyen tüplerin Muller Hinton agarlı petrilere ekimi yapıldı. 24 saat bekletilen petrilere üreme görünmeyen örnek konsantrasyonları o örneğin ilgili indikatör bakteriye MBC (minumun bakterisid konsantrasyonu) tespiti yapıldı.

3.2. Biyokimyasal Analizler

3.2.1. Kullanılan Kimyasallar

Alüminyum Klorit ($AlCl_3$), Amonyum asetat, $CuCl_2$, etanolik neokuprin, DPPH, Etanol, $FeCl_3$, Folin-Ciocalteu Reagent, Gallik asit, Rutin, Troloks, HCl, TPTZ, Metanol, Sodyum asetat, Sodyum hidroksit (NaOH), Sodyum karbonat (Na_2CO_3), Sodyum nitrit ($NaNO_2$), TPTZ. Biyokimyasal deneylerde, tüm kimyasallar Sigma Aldrich (USA) marka kullanılmıştır.

3.2.2. Antioksidan Kapasite Ölçümleri

3.2.2.1. DPPH Yöntemi ile Antioksidan Aktivite Tayini

Bu yöntem antioksidanların serbest radikal olan DPPH (1,1- difenil-2-pikrilhidrazil) radikalindeki yok edici etkilerinin ölçülmesine dayanır. Bu radikal hidrojen ile etkileşime girdiği zaman hidrazine indirgenir. Etanol ve metanoldeki DPPH çözeltilisine antioksidan ilave edilmesiyle absorbansta azalma olur ve radikallerin rengi antioksidanların etkisi ile kırmızıdan sarıya dönüşür (Bilge, 2023).

DPPH yöntemi kararlı bir azot merkezli radikaldir. Birçok örneklerin serbest radikal temizleme aktivitesini tahmin etmek için kullanılan bir yöntemdir (El-Haskoury ve ark. 2018). DPPH yöntemi ile antioksidan aktivite tayininde, DPPH radikalinin inhibasyonu sonucunda reaksiyon renginde oluşan azalmaların 517 nm dalga boyunda ölçülmesine dayanır. Sonuçlar Askorbik asit ($0.2 \mu g/ \mu L$ konsantrasyonda) standart grafiği denkleminde yararlanılarak askorbik asit eşdeğeri olarak hesaplandı.

Çizelge 6.2. *E. elaterium* DPPH pipetleme prosedürü

| Örnek | Konsantrasyon | su (µL) | DPPH (µL) | Son Hacim (µL) |
|---------------------|---------------|---------|-----------|----------------|
| Kör | 0 | 750 | 250 | 1000 |
| Standart | 25 | 725 | 250 | 1000 |
| <i>E. elaterium</i> | 25 | 725 | 250 | 1000 |

Konsantrasyon miktarı örnek 0.2 µg/ mL olarak alınmıştır.

3.2.2.2. FRAP Yöntemi ile Antioksidan Aktivite Tayini

Benzie ve Strain tarafından çalışılmış bu yöntem de oksidan olarak Fe³⁺ kullanılmıştır. Bu yöntemle Fe³⁺-tripridiltriazin (Fe₃₊-TPTZ) kompleksi, bir asidik pH ortamında (pH=3.6) indirgeyici özelliği olan bir antioksidan madde ile Fe³⁺-tripriditriazin kompleksine indirgenir. Bu kompleks güçlü bir mavi renk verir ve oluşan bu kompleksin absorbanı 593 nm'de ölçülür. Orijinal FRAP yönteminde fark absorbanı (ΔA = A4dakika-A0dakika) 4 dk içerisinde ölçülür. Frap yöntemi antioksidanların renkli bir bileşik oluşturmak için indirgenme kabiliyetini ölçer (Bilge, 2023).

FRAP yönteminde ferrik iyonlarını (Fe³⁺) ferröz iyonlarına (Fe²⁺) indirgeme kuvveti ilkesine dayanarak antioksidan aktivite belirlenir. Protokole göre hazırlanan örnekler, vorteks ile karıştırılarak 10 dk inkübasyon sonunda kuyulara 300 µL aktarılarak 593 nm dalga boyunda absorbanlar ölçüldü.

Çizelge 6.3. FRAP metodu Pipetleme Prosedürü

| Örnek | Konsantrasyon | Tampon | FeCl ₃ | FRAP | Vorteks + inkübasyon | Final Hacim |
|---------------------|---------------|--------|-------------------|------|-------------------------|----------------|
| Kör | 0 | 250 | 1125 | 1125 | (10 dk) | 2500 |
| Standart | 25 | 225 | 1125 | 1125 | | 2500 |
| <i>E. elaterium</i> | 25 | 225 | 1125 | 1125 | | 2500 |

*FeCl₃ 20 mM'lık hazırlanmıştır. Hacimler mikrolitre cinsinden hazırlanmıştır.

3.2.2.3. Demir İyonlarının Şelatlama Aktivitesi (Fe²⁺)

Demir iyonlarının *E. elaterium* ekstraktı ile şelatlanması, reaksiyon sulu bir ortamda gerçekleştirildi. 0,2 mL FeCl₂ (2 mM) içeren bir çözeltiye 0,4 mL *E. elaterium* özü (10 µg/mL) eklendi. Reaksiyon, 0,4 mL ferrozin (5 mM) ilave edilerek başlatıldı ve toplam hacim, etanol ile 4 mL'ye ayarlandı. Daha sonra karışım kuvvetlice çalkalandı ve

10 dakika oda sıcaklığında bırakıldı. Standartlar (BHT ve Trolox) (10 µg/mL) ve *E. elaterium* ekstraktı, körün (FeCl₂ ve ferrozin içerir) 562 nm'de absorpsiyonuna göre karşılaştırıldı.

Çizelge 6.4. Demir Şelatlama Aktivitesi için pipetleme prosedürü

| Örnek | Konsantrasyon | Su | FeCl ₂ | Ferrozin | Final Hacim |
|---------------------------|---------------|------|-------------------|----------|-------------|
| Kör | 0 | 1640 | 160 | 200 | 2000 |
| Standart | 100 | 1540 | 160 | 200 | 2000 |
| <i>E.elaterium</i> | 100 | 1540 | 160 | 200 | 2000 |

Hacimler mikrolitre cinsinden hazırlanmıştır.

3.2.3. Fenolik Madde Miktarı Hesaplanması

Folin-Ciocalteu reaktifinin indirgenmesiyle ortaya çıkan mavi rengin absorpsiyonu toplam fenolik içeriğin hesaplanmasında kullanılır (Slinkard ve Singleton, 1977). Fenolik bileşiklerin konsantrasyonu renk yoğunluğu ile doğrudan ilişkilidir. Sonuç olarak, analiz edilen numunedeki toplam fenolik bileşik sayısı belirlenir. Bu yaklaşım, 0,5 N Folin-Ciocalteu reaktifi ve % 10 Na₂CO₃ konsantrasyonunun hazırlanmasını içerir. Çizelge 6.5.'de belirtildiği gibi, pipetleme üç kopya halinde gerçekleştirildi. Pipetlemeden otuz dakika sonra absorpsiyon 760 nm'de ölçüldü. Standart grafik, fenolik bir kimyasal olan gallik asit kullanılarak hazırlandı (Özdemir, 2024). Metanol ile üretilen çeşitli gallik asit konsantrasyonlarının (1-0.5-0.25-0.125-0.125-0.0625-0.03125 mg/mL) absorpsiyonları ölçüldü. Gallik asit eşdeğeri, grafiğe dayalı olarak numunelerin toplam fenolik içeriğini hesaplamak için kullanıldı.

Çizelge 6.5. Fenolik içeriği ölçümü için uygulanan pipetleme prosedürü

| Bileşenler | Kör | <i>E. elaterium</i> ekstresi | Gallik asit (Standart) |
|---|----------|------------------------------|------------------------|
| Distile su | 466.6 µL | 446.6 µL | 446.6 µL |
| Numune | - | 20 µL | 20 µL |
| 0,5 N Folin-Ciocalteu | 266.6 µL | 266.6 µL | 266.6 µL |
| Na₂CO₃ (%10) | 266.6 µL | 266.6 µL | 266.6 µL |

*Hazırlanan örneklerin iyice karışması için vortekslenir. 30 dk sonra 760 nm'de köre karşı absorpsiyon okunur.

3.2.4. Flavonoid Madde Miktarı Hesaplanması

Toplam flavonoid miktarı belirlenirken, pembe bir rengin oluşması mevcut flavonoid miktarı ile doğru orantılıdır. Sonuç olarak, incelenen numunenin toplam flavonoid içeriği belirlenir. Bu prosedürü kullanarak, %10 konsantre $AlCl_3$ hazırlamak için bir çeker ocak kullanıldı. 1 N NaOH ve %5 konsantre $NaNO_2$ yapılır. Çizelge 6.6.'da belirtildiği gibi üç kez pipetleme yapıldı. Pipetlemeyi takiben 510 nm'de absorban ölçüldü.

Standart olarak rutin kullanıldı. Çeşitli konsantrasyonlarda (1-0,8-0,6-0,4-0,2-0,1-0,05 mg/mL) rutin standardı metanol ile üretildikten sonra absorban ölçülür. Konsantrasyona karşı absorban grafiği çizildi. Rutin cinsinden sonuçlar verildi (Park ve ark., 2008).

Çizelge 6.6. Flavonoid içeriği ölçümü için uygulanan pipetleme prosedürü

| Bileşenler | Kör | <i>E.elaterium</i> ekstresi | Rutin (Standart) |
|------------------------|-------------------|-----------------------------|------------------|
| Numune/Standart | 50 μ L çözücü | 50 μ L | 50 μ L |
| Distile su | 250 μ L | 250 μ L | 250 μ L |
| $NaNO_2$ | 15 μ L | 15 μ L | 15 μ L |
| 6 dk inkübasyon | | | |
| $AlCl_3$ | 30 μ L | 30 μ L | 30 μ L |
| 5 dk inkübasyon | | | |
| NaOH | 250 μ L | 250 μ L | 250 μ L |

Tüm bileşenler biraya gelince tüpler vortekslendi.510 nm'de köre karşı absorban okuması yapıldı.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

4.1. Agar Kuyu Difüzyon Testi Sonuçları

Sonuçlar, agar kuyu testinde 23 mm zon çapı ile *Ecballium elaterium* ekstraktının *Salmonella parathypi* A'ya karşı en fazla antibakteriyel aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. MRSA (12 mm zon çapı) ikinci en etkili bakteri olmuştur. Ayrıca, *Salmonella poona* ve *S. aureus* (9 mm zon çapı), *Lactobacillus plantarum* (4 mm zon çapı), *B. subtilis* (6 mm zon çapı), *E. coli* k-2 (11 mm zon çapı) ve *E. coli* RSSK'ya (10 mm zon çapı) karşı antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Ancak, *Lactobacillus reuteri* ve *Camplio bacter jejuni* mikroorganizmalarına karşı antibakteriyel aktivite göstermemiştir.

Çizelge 6.7. *E. elaterium* bitki ekstraktının agar kuyu difüzyon yöntemi ile elde edilmiş zon çapları*

| Mikroorganizma | Antimikrobiyal etki (zon çapı mm) | | | |
|---|-----------------------------------|-----|-------|------|
| | <i>E.elaterium</i> | M/C | TE 30 | N 30 |
| <i>E.coli</i> k-2 | 11 | 0 | 14 | - |
| <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213, | 9 | 0 | 22 | 12 |
| <i>Bacillus subtilis</i> B 354, | 6 | 0 | 20 | - |
| <i>Salmonella parathypi</i> A NCTC13 | 23 | 0 | - | - |
| <i>Camplio bacter jejuni</i> ATCC33560 | 0 | 0 | 21 | - |
| <i>E.coli</i> RSSK 09036 | 10 | 0 | - | - |
| <i>Salmonella poona</i> RM 2350 | 9 | 0 | 12 | 22 |
| <i>Lb. reuteri</i> | 0 | 0 | 20 | - |
| <i>Lb. Plantarum</i> | 4 | 0 | 18 | - |
| MRSA (<i>Metisiline dirençli Staph. aureus</i>) | 12 | 0 | - | - |

**E.elaterium*: *Ecballium elaterium*, TE: Tetrasiklin kontrol, N 30:Nisin kontrol antibiyotik testleri yapılmıştır. M/C: Metanol/kloroform dışlanma etkisi tamamen buharlaştırıldığı için hepsinde 0 olarak verilmiştir.

4.2. Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MIC) Sonuçları

E. elaterium ekstraktının MIC değerleri çizelge 6.8. 'de verildi. *E. elaterium* ekstraktı *L. plantarum* bakterisi üzerinde 0.48-1.43 değerleri arasında minimum inhibisyon etkisi belirlenmiştir. *B. subtilis* bakterisi üzerinde 0.98-1.73 değerleri arasında MIC etkisi göstermiştir. *P. aeruginosa* (0.99-1.54), *P. putida* (1.06-1.83), *S. poona* (0.39-0.51), *C. jejuni* (0.42-0.99), MRSA (1.25-1.74), *K. pneumonia* (1.01-1.59), *S. agalactiace* (0.68-1.61), *S. aureus* (0.75-1.54), *S. paratyphi A* (0.87-1.53), *A. baumannii* (1.02-1.43), *C. albicans* (1.09-1.68), *E. coli* RSSK (0.88-1.73), *L. reuteri* (1.03-1.51) ve *E. faecalis* (0.59-1.17) değerleri arasında minimum inhibisyon konsantrasyonu değerleri göstermiştir. Yapılan analizlerde kullanılan bakterilerin tamamına minimum inhibisyon konsantrasyonu değerleri ile anlamlı etki gösterdi. En çok MIC etkilerini *S. poona* ve *S. aureus* suşlarında göstermiştir. Sonuç olarak *E. elaterium* ekstresinin seyreltildiği zamanda patojen bakterilere karşı oldukça etkili olduğu tespit edilmiştir.

Çizelge 6.8. *E.elaterium* 'un gram-negatif ve gram-pozitif bakteriler üzerinde MIC değerleri

| Konsantrasyon | <i>Lactobacillus plantarum</i> | <i>Bacillus subtilis</i> | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | <i>Pseudomonas putida</i> |
|----------------|--------------------------------|--------------------------|-------------------------------|---------------------------|
| Kontrol | 0,69 | 1,73 | 1,50 | 1,83 |
| 0,5 | 0,49 | 1,39 | 1,54 | 1,80 |
| 0,25 | 0,48 | 1,32 | 1,48 | 1,60 |
| 0,125 | 1,43 | 1,19 | 1,39 | 1,51 |
| 0,0625 | 1,30 | 1,38 | 1,21 | 1,48 |
| 0,03125 | 1,09 | 0,98 | 0,99 | 1,06 |

| Konsantrasyon | <i>Salmonella poona</i> | <i>Camplio bacter jejuni</i> | MRSA | <i>Klebsiella pneumonia</i> |
|----------------|-------------------------|------------------------------|------|-----------------------------|
| Kontrol | 0,45 | 0,99 | 1,74 | 1,59 |
| 0,5 | 0,49 | 0,78 | 1,60 | 1,51 |
| 0,25 | 0,39 | 0,52 | 1,39 | 1,36 |
| 0,125 | 0,51 | 0,42 | 1,27 | 1,23 |
| 0,0625 | 0,48 | 0,46 | 1,25 | 1,50 |
| 0,03125 | 0,49 | 0,98 | 1,11 | 1,01 |

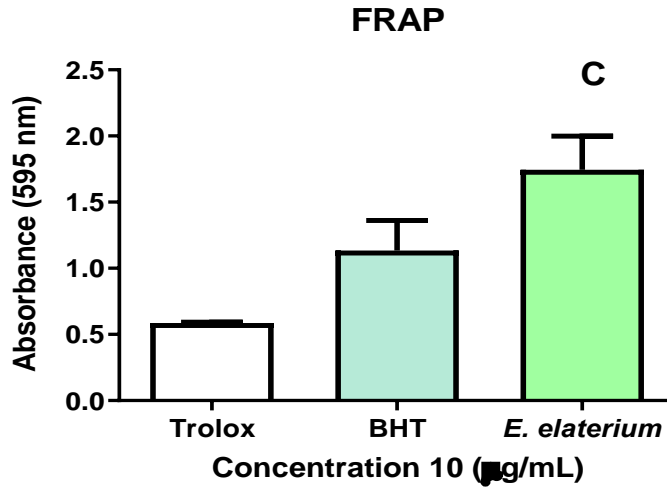
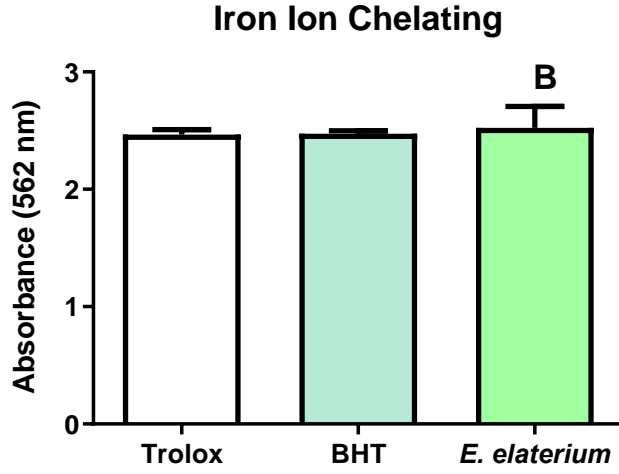
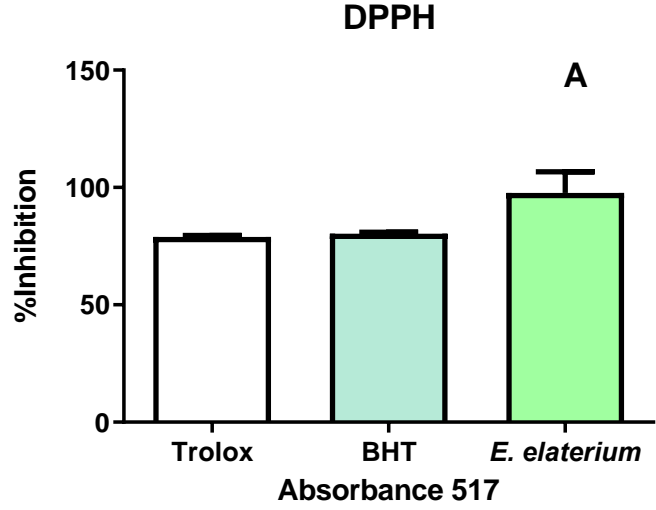
| Konsantrasyon | <i>Streptococcus agalactiae</i> | <i>Staphylococcus aureus</i> | <i>Salmonella paratyphi A</i> | <i>Acinetobacter baumannii</i> |
|----------------|---------------------------------|------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| Kontrol | 1,50 | 1,54 | 1,49 | 1,40 |
| 0,5 | 1,45 | 1,30 | 1,30 | 1,28 |
| 0,25 | 1,54 | 1,42 | 1,53 | 1,33 |
| 0,125 | 1,61 | 1,34 | 1,17 | 1,43 |
| 0,0625 | 1,40 | 1,37 | 1,20 | 1,28 |
| 0,03125 | 0,68 | 0,75 | 0,87 | 1,02 |

| Konsantrasyon | <i>Candida albicans</i> | <i>E.coli</i> RSSK | <i>Lactobacillus reuteri</i> | <i>Enterococcus faecalis</i> |
|----------------|-------------------------|--------------------|------------------------------|------------------------------|
| Kontrol | 1,51 | 1,73 | 1,51 | 1,16 |
| 0,5 | 1,68 | 1,57 | 1,19 | 1,17 |
| 0,25 | 1,53 | 1,47 | 1,28 | 0,68 |
| 0,125 | 1,51 | 1,37 | 1,22 | 0,59 |
| 0,0625 | 1,33 | 1,56 | 1,44 | 0,60 |
| 0,03125 | 1,09 | 0,88 | 1,03 | 0,76 |

Not:0,5-0,03125 arası konsantrasyon seyreltilme katsayısını göstermektedir. Hatalı olan sonuçlar tekrar çalışıldı. Sonuçlar 3 tekrarlı ortalama değerlerdir. Çizelgede gösterilen dört bölüm farklı grup bakterileri temsil etmektedir.

4.3. Antioksidan Kapasite Seviyeleri

E.elaterium'un antioksidan sonuçları şekil 2'de verilmiştir. *E.elaterium* DPPH analizlerine göre % 97.72 inhibisyon sonucu ortaya çıkmıştır. Elde edilen verilere göre kullanılan standartlar ile kıyaslandığında Trolox'a göre % 23.76, BHT'ye göre % 21.74 daha yüksek inhibisyon etkisi göstermiştir (Şekil 2 A). Demir iyonu şelatlama kapasitesi sonuçları analizlerine göre *E.elaterium* 2.52 absorbans göstermiştir. Analizde kullanılan standartlar ile kıyaslandığında Trolox'a göre % 2.40, BHT'ye göre % 2.05 daha fazla aktivite göstermiştir (Şekil 2 B). FRAP analizlerine göre durum değerlendirildiğinde ise, *E.elaterium* 1.74 absorbans değerini göstermiştir. Yapılan standart karşılaştırmalarında, Trolox'a göre % 197.85, BHT'ye göre ise % 53.89 oranında daha etkili olmuştur (Şekil 2 C). Farklı antioksidan metotları ile yapılan analizler birbirleri ile kıyaslandığında tutarlı sonuçlar ve *E.elaterium*'un antioksidan kapasitesinin oldukça yüksek olduğu kanısına varılmıştır.



Şekil-2 *E. elaterium*'un DPPH (PANEL A), Demir İyonu Şelatlama (PANEL B) ve FRAP (PANEL C) antioksidan kapasitesi ($\mu\text{g mL}^{-1}$) (Absorbans). DPPH, FRAP ve Demir İyonu Şelatlama testleri için BHT ve Trolox standart olarak kullanılmıştır.

4.4. Toplam Fenolik ve Flavonoid Miktarları

Uygulanan prosedürler ile elde edilen verilere göre, *E. elaterium* ekstraktında fenolik madde miktarı 79 ± 3 mg GAE/g olarak bulunmuştur. Total flavonoid içerik miktarı 8.2 ± 1 mg RE/g olduğu belirlendi. Mardin/Derik konum itibariyle sıcak bölge olduğundan bitkide sekonder metabolitler, fenolik ve flavonoidlerin miktarlarının bir savunma mekanizması olarak artırdığı düşünülebilir.

Geleneksel antibiyotiklere karşı patojen bakteriler direnç kazanmıştır. Bu nedenle dirençli patojenlere karşı yeni stratejilerin geliştirilmesi oldukça önemlidir. Özellikle son yıllarda bitki ekstraktları, esansiyel yağları memelilere karşı düşük toksitideye sahip yeni kimyasallar araştırılmaktadır. Bu çalışmada *E. elaterium*'un klinik patojen *E. coli*, *S. paratyphi*, *C. jejuni* gibi gram negatif ile *S. aureus*, *B. subtilis*, *L. reuteri* ve *L. plantarum* gibi gram pozitiflerin patojenlere karşı antimikrobiyel etkisi belirlenmiştir. Ayrıca *E. elaterium*'un antioksidan seviyeleri belirlendi. Bu çalışmada *E. elaterium* ekstraksiyonunun patojenlere karşı güçlü bir antibakteriyel etki gösterdiği belirlendi. Yaptığımız bu çalışmada en çok *B. subtilis* ve MRSA üzerine (sırasıyla 24 ile 22mm zon çapı) antibakteriyel etkisi olduğu tespit edilmiştir.

Oskay ve ark. (2007), Türkiye (Manisa)'nin birçok tıbbi bitkilerin antimikrobiyal özelliklerini araştırmışlar. Seçtikleri bitkilerden *E. elaterium* etanolik yaprak ve meyve ekstraktlarının *S. aureus*, *E. coli*, *Micrococcus luteus*, *Bacillus cereus*, *B. subtilis*, *Salmonella typhimurium*, *Proteus vulgaris*, *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes* ve *Candida albicans* mikroorganizmalarına karşı etkisini araştırmışlar. Sonuçlarına göre *E. elaterium* etanolik yaprak ve meyve ekstraktlarının geçen bakterilere karşı bir etkisi olduğunu belirtmiştir. Benzer şekilde yaptığımız çalışmada da *E. elaterium* dan elde edilen bitki ekstraktlarının antimikrobiyal etki yaptığı göstermiştir. Yapılan başka bir çalışmada *Artemisia absinthium*, *Humulus lupulus* ve *Thymus vulgaris* bitki özleri kullanılarak elde edilmiş gümüş nanopartiküllerinin antibakteriyel (AgNP) etkileri araştırılmıştır. *A. absinthium*, *H. lupulus* ve *T. vulgaris* dan elde edilen gümüş nanopartiküllerinin *S. aureus*' a karşı sırayla 13.3 ± 0.6 , 25.6 ± 0.3 ve 18.3 ± 0.4 inhibisyon zonu oluşturduğu belirtilmiştir (Balciunaitiene ve ark. 2020). Benzer şekilde yapılan başka bir çalışmada tarçın, karabiber, biberiye, portakal, limon ve zencefilden elde edilen uçucu yağların *S. aureus*, *E. coli* ve *Salmonella enterica* üzerinde yüksek antibakteriyel etki olduğu belirlenmiştir (Ferreira ve ark. 2019). Yaptığımız çalışmada *E. elaterium* patojen bakterilerin hücre

membranının fizyolojik yapısını bozarak antibakteriyel etki yapmış olabilir. *Hibiscus sabdariffa*, *Rosmarinus officinalis*, *Syzygium aromaticum* ve *T. vulgaris* ekstraktlarının Gram-pozitif bakteriler *Bacillus cereus*, *S. aureus*, Gram- negatif bakteriler *E. coli*, *Salmonella enteritidis*, *Vibrio parahaemolyticus*, and *Pseudomonas aeruginosa* hücre membranının fizyolojik yapısını bozduğu bildirilmiştir (Gonelimali ve ark. 2018).

Yapılan başka bir çalışmada zencefil esansiyel yağının *S. aureus* ve *E. coli*'ye karşı antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmış çalışmanın sonuçlarına göre zencefil esansiyel yağının *S. aureus*a karşı inhibisyon zon çapı 17.1 mm, minimum bakterisit konsantrasyonu 2.0 mg/ml, minimum inhibisyon konsantrasyonu 1.0 mg/ml olarak belirlenirken, *E. coli*'ye karşı inhibisyon zon çapı 12.3 mm, minimum bakterisit konsantrasyonu 4.0 mg/ml, minimum inhibisyon konsantrasyonu 2.0 mg/ml olarak belirlenmiştir. Çalışmanın sonucunda bakteri süspansiyonunun nükleik asit içeriği büyük ölçüde arttığını ve bakterilerin metabolik aktivitesi önemli oranda azaldığı bildirilmiştir (Wang ve ark. 2020). Başka bir çalışmada ise *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi* A, B, C nin klinik izolatların *Mangifera indica* ve *Azadirachta indica* yapraklarının etanolik ekstraktlarının antibakteriyel aktiviteleri araştırılmış en yüksek sulu ekstraktlarında 80 mg/ml de, *S. typhi* sırasıyla $29,4 \pm 0,1$ mm ve $30,0 \pm 0,01$ mm'lik inhibisyon zon çapı, *S. paratyphi* A, B ve C sırasıyla $14,4 \pm 0,2$, $21,2 \pm 0,4$, $13,4 \pm 0,1$ mm ve $18,0 \pm 0,03$, $20,0 \pm 0,04$, $21,0 \pm 0,04$ mm'lik inhibisyon zon çapı göstermiştir. Bu çalışmanın sonucunda test edilen organizmalara karşı antibakteriyel etki gösterdiği bildirilmiştir (Stanislaus ve ark. 2022). Tebyanian ve ark. (2017), yaptığı çalışmada dört farklı *Lactobacillus* türü, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum* ve *Lactobacillus Fermentum*' un 4 farklı bakteriyel enterik patojene, *E. coli*, *S. aureus*, *Shigella dysenteriae* ve *Salmonella paratyphi* ye karşı antibakteriyel aktivitesi araştırılmıştır. Tüm *Lactobacillus*'ların varlığında enteropatojen büyümesinin durduğunu ve inhibisyon zon çapının 12 ile 32 mm arasında ölçüldüğü görülmüştür. Bu dört *Lactobacillus* suşunun insan enterik patojenlerine karşı potansiyel antimikrobiyal bileşiklere sahip olduğu kanısına varılmıştır. Yapılan başka bir çalışmada *Acanthus sennii*'nin patojenik bakterilere karşı antibakteriyel aktivitesi araştırılmış. Sonuçlar ise yaprak etanol ekstraktlarının 25 mg/ml'de 14 ± 0.6 mm ve 50 mg/ml'de 17 ± 0.7 mm inhibisyon zon çapı *S. aureus*'un standart suşlarına yüksek oranda antibakteriyel aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Tomurcuk etanol ekstraktları 100 mg/ml'de 25.7 ± 0.7 mm inhibisyon zon çapı *S. aureus*'un standart suşlarına 50 mg/ml'de 16 mm ve ayrıca 100 mg/ml'de 23.7 mm inhibisyon zon çapı *E. coli* 'nin

standart suşlarına yüksek antibakteriyel aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Yaprak etanol ekstraktında *E. coli* suşlarına ve *S. aureus*'un 5.2 ± 1.8 ve 2.6 ± 0.5 mg/ml'lik ortalama minimum inhibitör konsantrasyonları gözlemlenmiştir (Geta ve Kibret, 2020). Oskay ve Sarı (2007) ' de yaptığı çalışmada bazı tıbbi bitkilerin antimikrobiyal aktivitesini araştırmış ve araştırma sonucunda agar difüzyon yöntemiyle *E. coli* ve *S. aureus* gibi dirençli bakterilerde inhibisyon zon çaplarını 4 -34 mm arasında ölçmüşlerdir. *E. elaterium* bitkisinin *E. coli* üzerinde etanol ekstraktının inhibisyon zonunu 22 mm, *S. aureus* bakterisinde 20 mm olarak belirlemişlerdir. Yapılan çalışmalar bu çalışmadan elde edilen sonuçları desteklemektedir.

Aktioksidanlar; canlılarda ROS türevlerinin neden olduğu oksidatif ve hücre sel hasarın bertaraf edilmesinde kilit rol oynar (Sugeçti ve ark. 2023, Liang ve ark., 2023). Bu nedenle besin kaynaklarındaki total antioksidan miktarlarının belirlenmesi önemlidir. Bu çalışmada *E. elaterium*'un total antioksidan miktarları belirlendi. Yaptığımız çalışmamızda *E. elaterium* ekstraktının yüksek antioksidan etki gösterdiği belirlenmiştir. Muftah ve ark. (2013), yaptığı çalışmada *E. elaterium* un meyve suyunun antibakteriyel ve antioksidan aktivitelerini araştırmışlar, çalışmanın sonucunda *E. elaterium* suyunun antioksidan aktivitesinin 100 µl'de % 37 ila 500 µl'de % 89 değerleri arasında olduğu gösterilmiştir. Antibakteriyel aktivite için *E. coli* ve *S. aureus* ekstraktları kullanılmış ve bu bakterilere karşı *E. elaterium* un inhibisyon ürettiği görülmüştür. Yapılan başka bir çalışmada *Thymus algeriensis* bitkisinin *in vivo* antioksidan ve antimikrobiyal aktiviteleri isviçre albino fareleri üzerinde uygulanarak araştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda plazma antioksidan aktivitesinin glutatyon ve katalaz seviyelerinin arttığı, malondialdehitin azaldığı gözlemlenmiştir. *In vitro* deneyler, bitki özütünün DPPH (7 µg/mL), şelatlı (EC₅₀: 512 µg/mL) ve demir iyonlarını (5,3 mm FeSO₄) temizlediğini ve β-karoten beyazlamasını engellediği (2 mg/mL'de %90) gösterilmiştir. *Salmonella typhimurium* ve *Proteus mirabilis*'e karşı antibakteriyel aktivite gözlemlenmiştir. *T. algeriensis* hem *in vivo* hem de *in vitro* antioksidan ve antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (Righi ve ark. 2020, Al-Abd ve ark. (2015), çalışmalarında *Melaleuca cajuputi* çiçeği ve yaprağının *S. aureus*, *E. coli*, *B. cereus*, *Staphylococcus epidermidis* gibi bazı patojenlere karşı antioksidan, antibakteriyel aktivitesi ve fitokimyasal bileşenlerini araştırmış ve *M. cajuputi* bitkisinin her iki ekstraktın da önemli antioksidan ve serbest radikal giderici aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Her iki özüt de *S. aureus*, *S. epidermidis* ve *B. cereus*'a karşı antibakteriyel aktivite göstermiştir. Yapılan başka bir çalışmada,

Sambucus nigra, *E. elaterium*, *Phragmites australis* ve *Arctium lapa* bitkilerinin farklı kısımlarının etanol ekstraktlarının antioksidan aktiviteleri araştırılmış. bu araştırmanın sonucunda *Sambucus nigra* bitkisinin meyve etanol ekstraktının en büyük değer (DPPH için, %95.404, Demir şelatlama için %56.72, İndirgenme kapasitesi için %3.65 mg/mL) ölçülmüştür. Aynı şekilde *Sambucus nigra* yaprak ekstraktlarının en yüksek değer (DPPH için %72.12, Demir şelatlama için %46.72, indirgeme kapasitesi için % 3.65 mg/mL) olarak ölçülmüştür. En düşük kapasite ise *Phragmites australis* bitki ekstraktları vermiştir (DPPH için %65.84, Demir şelatlama için %19.48, İndirgenme kapasitesi için %3.42). Bu çalışmada en yüksek antioksidan aktiviteyi *S. nigra* gösterirken en düşük antioksidan aktiviteyi *P. australis* göstermiştir (Bilge, 2023).

Arslan ve ark. (2017) nın yaptığı çalışmada *E. elaterium*'un beyindeki antioksidan ve antiinflamatuvar etkilerini ve septisemi ilişkili ensefalopatinin (SAE) hayvan modelinde terapötik potansiyellerini araştırmışlardır. Yapılan çalışmada *E. elaterium* ile sıçanlarda beyin dokusunda istatistiksel olarak azalma görülmüştür. Çalışmanın sonucuna göre *E. elaterium* un proenflamatuvar sitokin birikimini azaltarak SAE ye karşı koruyucu etki gösteren bazı bileşenlere sahip olduğu ve septisemi sırasında antiinflamatuvar etkilerine önemli katkı sağladığı düşünülmektedir.

Elmhdwi ve ark. (2014), yaptıkları çalışmada erkek albino sıçanlarda parasetamol un neden olduğu hepatotoksisiteye karşı *E. elaterium* meyve suyu özütünün antioksidan ve hepatoprotektif aktivitesi araştırmış ve çalışma sonucunda karaciğer enzimleri ALT, AST, ALP, G-GT ve toplam bilirubin ve MDA düzeylerinin önemli ölçüde arttığını ve antioksidan enzimleri, GR, GPX, CAT, SOD düzeylerinin azaldığı görülmüştür.

Yapılan başka bir çalışmada *E. elaterium* bitkisinin yaprak ve meyvelerinin antioksidan, sitotik ve antibakteriyel aktiviteleri araştırılmış çalışmanın sonucunda *E. elaterium* meyve özütünün *Pseudomonas aeruginosa* 'ya önemli antibakteriyel aktivite gösterirken yaprak özütü en fazla aktiviteyi *S. aureus* ve *P. aeruginosa* ya karşı göstermiştir. Her iki ekstrakt da MDA-MB-468 hücre hattında önemli sitotik aktivite ve hemen hemen aynı antioksidan aktivite göstermiştir. Test edilen bitki ekstraktlarının antioksidan, sitotik ve antibakteriyel aktiviteleri fenolik bileşik ve flavanoidler gibi çok sayıda ikincil metabolitten kaynaklandığı düşünülmektedir (Hamidi ve ark. 2020).

Hamidi ve ark. (2020), yaptığı çalışmasında İran'da *E. elaterium* bitkisinin yaprak ve meyvelerinden metanol ekstraktının sitotoksik aktivitesini gözlemlemişlerdir. Sitotoksisite, (MCF-7, MDA-MB-468 ve MKN-45) üç kanser hattı ve normal hücre

hattına (HDF) göre test edilmiştir. Her iki ekstrakt da MDA-MB-468 hücrelerinde sitotoksikite olduğu gözlemlenmiştir.

Gaballa ve ark. (2017), *E. elaterium* özlerinin *Aphis craccivora* ve *Phthorimaea operculella* ya karşı antioksidan ve böcek öldürücü etkisini araştırmışlar ve yaptıkları çalışmada *E. elaterium* özlerinin farklı konsantrasyonlardaki antioksidan aktivitesi 72 saat sonra *A. craccivora* erginlerinin ölümüne neden olduğunu, ayrıca tüm ekstraktlar yüksek konsantrasyonda *P. operculella*'nın larva penetrasyonunu azalttığını göstermiştir. Yapılan çalışmalardaki sonuçlar bizim çalışmamızı desteklemektedir.

Yapılan çalışmalarda ayrıca *E. elaterium*'un antibakteriyel, antioksidan ve sitotik aktivitelerinin yanı sıra antitümör ve antikanser etkileride bulunmaktadır. Saker ve ark. (2012) yılında yaptığı çalışmalarda *E. elaterium*'un kukurbitasin E ve kukurbitasin I üretimi için maksimizasyon şartı ve bunların antimikrobiyal ve antitümör ajan olarak biyolojik aktivitelerini incelemiştir. Farklı hücre serilerinde antitümör aktiviteleri HEPG2, MCF7, HELA ve HCT116 kullanılarak araştırma yapmışlardır. Çalışmanın sonucuna göre en kuvvetli inhibisyon HELA hücre hattında gözlemlenmiştir. Yapılan başka bir çalışmada *E. elaterium* un tohumu, meyve suyu ve kabuğunun etanol özütlerinin kukurbitasin içeriği, antioksidan ve antikanser aktivitesi araştırılmış, en yüksek kukurbitasin içeriği *E. elaterium* un kabuğunda (%3.73) bulunmuştur. *E. elaterium* meyve suyu, kabuğu ve çekirdek ekstraktlarının DPPH aktivitesi sırasıyla %29,39, %54,12 ve %79,45 olarak ölçülmüştür ve karaciğer kanseri hücrelerinin azaldığı görülmüştür. *E. elaterium* bitkisinin suyu, kabuğu ve çekirdek ekstraktlarının doğal antikanser ajanlar olarak umut verici potansiyel olduğu gösterilmiştir (Öztürk Küp ve ark. 2024).

Jafargholizadeh ve ark. (2016), yaptıkları çalışmada *E. elaterium* bitkisinin meyve sulu özütlerinden temizlenmiş kimyasalların antikanser etkilerini araştırmışlardır. Çalışmalarında Kukurbitasin D, E ve I izole edilmiş ve AGT hücre hattındaki sitotoksik etkileri değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda 24 saat inkübasyon sürecinden sonra AGS hücreleri ile kukurbitasin D, E ve I'nın IC50 değerlerinin sırasıyla 0.3, 0.1 ve 0.5 µg/ml olduğu ölçülmüştür. Bundan dolayı *E. elaterium* meyvesinin mide kanseri hücrelerine bazı sitotoksik etkilere sahip olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, kukurbitasin E, kukurbitasin D ve I ya göre daha fazla etki göstermiştir. Aydoğmuş-Öztürk (2020), yaptığı çalışmada *E. elaterium* yaprak ve meyve ekstraktlarının meme kanseri, melanoma ve akciğer kanseri hücrelerinin proliferasyonlarını inhibe ettiği gösterilmiştir. Aynı zamanda sitotoksik etkiye sahip

olan *E. elaterium* ekstraktlarının farklı hücre hatlarına sitotik etkileri karşılaştırılmış *E. elaterium* un kanser tedavisi için önemli bir ajan olabileceği üzerine çalışılmış ve *E. elaterium*'un kansere karşı etken maddelerin optimizasyon ve izolasyonlarının yapılması gerektiğini göstermiştir.

Aynı zamanda *E. elaterium* bitkisinin kronik sinüzit tedavisinde kullanılmaktadır. Cingi ve ark.'nın yaptığı çalışmada, *E. elaterium* meyvelerinden elde edilen sıvının, kronik sinüzit vakalarına burun damlası olarak uygulandığı hastalarda % 50, Sezik ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise % 71 oranında iyileşme saptanmıştır. Ekici ve ark.'larının yaptığı çalışmada ise % 62 oranında iyileşme olduğu belirlenmiştir.

5. SONUÇ

Sonuç olarak *E. elaterium*'un klinik patojen bakterilere karşı geleneksel olarak kullanılan antibiyotiklere alternatif biyolojik bir ajan olabileceği gösterilmiştir. Bu çalışma patojenlerde gelişen antibiyotik direncine karşı yeni stratejilerin geliştirilmesi açısından oldukça önemlidir. Ayrıca *E. elaterium*'un sahip olduğu yüksek antioksidan içeriği, kanser, hücre ölümü gibi ROS türevlerine sebep olduğu birçok oksidatif stresi önleyebilir. *E. elaterium* ekstraktının hem gram negatif hem de gram pozitif patojen mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal etki göstermesi endüstriyel ve geleneksel olarak kimyasal koruyuculara alternatif bir yöntem olabileceği ön görülmektedir.

KAYNAKLAR

- Abbaszadeh, H., Keikhaei, B. ve Mottaghi, S. (2019). Doğal polifenolik bileşiklerin antikanser ve antianjiyojenik etkilerine dahil olan moleküler mekanizmaların bir incelemesi. *Fitoterapi Araştırması*, 33 (8), 2002-2014.
- Abdul Qadir, M., Shahzadi, S. K., Bashir, A., Munir, A., & Shahzad, S. (2017). Evaluation of phenolic compounds and antioxidant and antimicrobial activities of some common herbs. *International journal of analytical chemistry*, 2017(1), 3475738.
- Adamczak, A., Ożarowski, M., ve Karpiński, TM (2019). Bitkilerde yaygın olarak bulunan bazı flavonoidlerin ve organik asitlerin antibakteriyel aktivitesi. *Klinik tıp dergisi*, 9 (1), 109.
- Al-Abd, N. M., Mohamed Nor, Z., Mansor, M., Azhar, F., Hasan, M. S., ve Kassim, M. (2015). Antioxidant, antibacterial activity, and phytochemical characterization of *Melaleuca cajuputi* extract. *BMC complementary and alternative medicine*, 15, 1-13.
- Alibi, S., Crespo, D. ve Navas, J. (2021). Antibakteriyel aktiviteye sahip bitki türevi küçük moleküller. *Antibiyotikler*, 10 (3), 231.
- Alkan, Ş. B., ve Rakıcıoğlu, N. (2021). Kanserin Önlenmesi ve Tedavisinde Polifenollerin Rolü. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 8(2), 372-379.
- Al-Sammarrae, M.A.A. (2022). Evaluate The Protective Role of Flavonoid and Glycosidic Flavonoids Isolated From *Origanum Vulgare* Against Poisoning Renal and Hepatic Gentamicin-induced in Rabbits, A Thesis Submitted to the Graduate School of Natural and Applied Sciences of Çankırı Karatekin University, In Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of Master of Science in Chemistry, Çankırı
- Anzano, A., Falco, B. D., Grauso, L., ve Lanzotti, V. (2024). Squirting Cucumber, *Ecballium elaterium* (L.) A. Ritch: An Update of Its Chemical and Pharmacological Profile. *Molecules*, 29(18), 4377.
- Aydoğmuş-Öztürk, F. (2021). *Ecballium elaterium*'un Farklı Kanser Hücre Hatlarına Karşı Sitotoksik Aktivitesi. *Journal of the Institute of Science and Technology*, 11(1), 645-653.
- Balciunaitiene, A., Viskelis, P., Viskelis, J., Streimikyte, P., Liaudanskas, M., Bartkiene, E., ... ve Lele, V. (2021). Green synthesis of silver nanoparticles using extract of *Artemisia absinthium* L., *Humulus lupulus* L. and *Thymus vulgaris* L., *physico-chemical characterization, antimicrobial and antioxidant activity*. *Processes*, 9(8), 1304.

- Banothu, V., Neelagiri, C., Adepally, U., Lingam, J., ve Bommareddy, K. (2017). Phytochemical screening and evaluation of *in vitro* antioxidant and antimicrobial activities of the indigenous medicinal plant *Albizia odoratissima*. *Pharmaceutical biology*, 55(1), 1155-1161.
- Bartkiene, E., Lele, V., Ruzauskas, M., Domig, K. J., Starkute, V., Zavistanaviciute, P., ve Rocha, J. M. (2019). Lactic acid bacteria isolation from spontaneous sourdough and their characterization including antimicrobial and antifungal properties evaluation. *Microorganisms*, 8(1), 64.
- Bayrak, D. (2015). Gıda bozan mikroorganizmalara karşı bazı tıbbi bitkilerin antimikrobiyal, antioksidan ve antimutajenik aktiviteleri (Doctoral dissertation, Yüksek Lisans Tezi, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü/, Muğla).
- Behera, SS, Ray, RC ve Zdolec, N. (2018). İşlevsel özelliklere sahip *Lactobacillus plantarum*: Fermente gıdaların güvenliğini ve raf ömrünü artırmaya yönelik bir yaklaşım. *BioMed araştırma uluslararası*, 2018 (1), 9361614.
- Beksravi, U. (2020). *Ecballium Elaterium* (L.) A. Rich Bitki Ekstraktının Fitokimyasal Karakterizasyonu ve Biyolojik Aktivitesinin Belirlenmesi, Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi: Kayseri
- Benzekri, R., Bouslama, L., Papetti, A., Snoussi, M., Benslimene, I., Hamami, M., ve Limam, F. (2016). Isolation and identification of an antibacterial compound from *Diplotaxis harra* (Forssk.) Boiss. *Industrial Crops and Products*, 80, 228-234.
- Bilge, D. E. (2023). *Farklı bitkilerin antioksidan aktivitelerinin belirlenmesi= Determination of antioxidant activities of different plants* (Master's thesis, Sakarya Üniversitesi).
- Bintsis, T. J. J. B. M. (2018). Lactic acid bacteria: their applications in foods. *J. Bacteriol. Mycol*, 6(2), 89-94.
- Burnham, P. M., ve Hendrixson, D. R. (2018). *Campylobacter jejuni*: collective components promoting a successful enteric lifestyle. *Nature Reviews Microbiology*, 16(9), 551-565.
- Cebeci, S. (2024). Role Of Innovative Peptide Antibiotics with Known Antimicrobial Activity and Toxicity in Immune, Acibadem Mehmet Ali Aydınlar University Institute of Health Sciences, Department of Medical Biotechnology, Yüksek Lisans Tezi: İstanbul
- Chavez-Esquivel, G., Cervantes-Cuevas, H., Ybieta-Olvera, L. F., Briones, M. C., Acosta, D., ve Cabello, J. (2021). Antimicrobial activity of graphite oxide doped with silver against *Bacillus subtilis*, *Candida albicans*, *Escherichia coli*, and *Staphylococcus aureus* by agar well diffusion test: *Synthesis and characterization*. *Materials Science and Engineering: C*, 123, 111934.

- Chen, P. T., Hong, Z. S., Cheng, C. L., Ng, I. S., Lo, Y. C., Nagarajan, D., ve Chang, J. S. (2020). Exploring fermentation strategies for enhanced lactic acid production with polyvinyl alcohol-immobilized *Lactobacillus plantarum* 23 using microalgae as feedstock. *Bioresource technology*, 308, 123266.
- Cui, F., Ye, Y., Ping, J., ve Sun, X. (2020). Carbon dots: Current advances in pathogenic bacteria monitoring and prospect applications. *Biosensors and Bioelectronics*, 156, 112085.
- Çimen, F., Polat, H. ve Ekici, L. (2020). Polifenollerin Bağırsak Mikrobiyota Kompozisyonunu Düzenleyici ve Nöroprotektif Etkileri. *Akademik Gıda*, 18(2), 190-208.
- Darweesh, S.H.D. (2023). Irak Kerkük Şehir Hastanesinde Bulunan Patojenik Bakteriler Üzerinde Bazı Deterjan ve Dezenfektanların Antibakteriyel Aktivitesinin Belirlenmesi, Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi: Çankırı
- De Jong, NW, Van Kessel, KP ve Van Strijp, JA (2019). *Staphylococcus aureus*'un bağışıklıktan kaçınması. *Mikrobiyoloji spektrumu*, 7 (2), 10-1128.
- Değirmenci, İ. (2017). Turunç, Nar Erik Ve Sumak Ekşilerinin Bazı Gıda Patojenleri (*Salmonella*, *E. coli*, *E. coli* O157:H7, *Listeria spp.*, *S.aureus*) Üzerine Antimikrobiyal Etkisi, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi: Adana
- Demirelli, Ş. (2024). Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Erişkin Yoğun Bakım Ünitelerinde Yatmakta Olan Hastaların Kan Kültürlerinden İzole Edilen Gram Negatif Bakteriler Ve Antimikrobiyal Direnç Profilleri, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi: Erzurum
- Domalaon, R., Idowu, T., Zhanel, G. G., ve Schweizer, F. (2018). Antibiotic hybrids: the next generation of agents and adjuvants against Gram-negative pathogens?. *Clinical microbiology reviews*, 31(2), 10-1128.
- Dzah, C. S., Duan, Y., Zhang, H., Wen, C., Zhang, J., Chen, G., ve Ma, H. (2020). The effects of ultrasound assisted extraction on yield, antioxidant, anticancer and antimicrobial activity of polyphenol extracts: A review. *Food bioscience*, 35, 100547.
- Efenberger-Szmechtyk, M., Nowak, A., ve Czyzowska, A. (2021). Plant extracts rich in polyphenols: Antibacterial agents and natural preservatives for meat and meat products. *Critical reviews in food science and nutrition*, 61(1), 149-178.
- El-Haskoury, R., Kriaa, W., Lyoussi, B., Makni, M. 2017, *Ceratonia siliqua* honeys from Morocco: Physicochemical properties, mineral contents, and antioxidant activities, *Journal Of Food And Drug Analysis*, 26 (2018), 67-73.

- El-Mansouri, F., Esteves Silva, JCG., Cacciola, F., Asraoui, F., Tayeq, T., Ben Amar, YM., Lovillo, MP., Chouaibi, N., Brigui, J., 2022, Evaluation of Different Extraction Methods on the Phenolic Profile and the Antioxidant Potential of *Ceratonia siliqua* L. Pods Extracts, *Molecules*, 27 (6163), 2-12.
- Elmhdwi, M. F., Muftah, S. M., ve Elslimani, F. A. Z. (2014). Hepatoprotective effect of *Ecballium Elaterium* fruit juice against paracetamol induced hepatotoxicity in male albino rats. *International Current Pharmaceutical Journal*, 3(5), 270-274.
- Evanovich, E., de Souza Mendonça Mattos, PJ, ve Guerreiro, JF (2019). Lactobacillus plantarum'un karşılaştırmalı genomik analizi: genel bir bakış. *Uluslararası genomik dergisi*, 2019 (1), 4973214.
- Farahani, Y. F., Amin, G., Sardari, S., ve Ostad, N. (2016). Effect of *Ecballium elaterium* fruit on *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus* and *Escherchia coli*. *Int J Biol Res*, 4, 44-45.
- Farahmandfar, R., Esmaeilzadeh Kenari, R., Asnaashari, M., Shahrapour, D., ve Bakhshandeh, T. (2019). Bioactive compounds, antioxidant and antimicrobial activities of *Arum maculatum* leaves extracts as affected by various solvents and extraction methods. *Food science & nutrition*, 7(2), 465-475.
- Ferreira, L.R.; Rosário, D.K.A.; Silva, P.I.; Carneiro, J.C.S.; Pimentel Filho, N.J.; Bernardes, P.C. Cinnamon essential oil reduces adhesion of food pathogens to polystyrene. *Int. Food Res. J.* 2019, 26, 1103–1110.
- Finsterer, J. Triggers of Guillain–Barré Syndrome: *Campylobacter jejuni* Predominates. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 14222. <https://doi.org/10.3390/ijms232214222>.
- Frieri, M., Kumar, K., ve Boutin, A. (2017). Antibiotic resistance. *Journal of infection and public health*, 10(4), 369-378.
- Ganapathy, A ve Ezekiel U, 2019, Phytochemical Modulation of MiRNAs in Colorectal Cancer, *medicines*, 6; 1–18.
- Gaser, B.A. (2024). Kanatlı Etlerinde Salmonella Typhimurium Ve Salmonella Enteritidis Varlığı Ve Antibiyotik Dirençliliğinin Araştırılması, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Besin Hijyeni Ve Teknolojisi (Veteriner) Doktora Programı, Doktora Tezi: Aydın.
- Geta, K., ve Kibret, M. (2020). Antibacterial activity of *Acanthus sennii* extracts against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* pathogens. *Ethiopian Journal of Science and Technology*, 13(2), 99-113.
- Gharpure, R., Healy, JM, Lauer, AC ve Tauxe, RV (2021). Salmonella enfeksiyonları. *Gıda kaynaklı enfeksiyonlar ve zehirlenmelerde* (s. 65-88). *Akademik Basın*.
- Gıdık, B. (2021). Antioxidant, antimicrobial activities and fatty acid compositions of wild *Berberis* spp. by different techniques combined with chemometrics (PCA and HCA). *Molecules*, 26(24), 7448.

- Gonelimali, F. D., Lin, J., Miao, W., Xuan, J., Charles, F., Chen, M., ve Hatab, S. R. (2018). Antimicrobial properties and mechanism of action of some plant extracts against food pathogens and spoilage microorganisms. *Frontiers in microbiology*, 9, 1639.
- Górniak, I., Bartoszewski, R., ve Króliczewski, J. (2019). Comprehensive review of antimicrobial activities of plant flavonoids. *Phytochemistry reviews*, 18, 241-272.
- Guimarães, A., Santiago, A., Teixeira, JA, Venâncio, A., ve Abrunhosa, L. (2018). Lactobacillus plantarum tarafından üretilen organik asitlerin anti-aflatoksijenik etkisi. *Uluslararası gıda mikrobiyolojisi dergisi*, 264, 31-38.
- Gulçin İ, Taslimi P, Aygün, A, Sadeghian N, Bastem E, Kufrevioglu OI, Şen F, 2018. Antidiabetic and antiparasitic potentials: Inhibition effects of some natural antioxidant compounds on α -glycosidase, α -amylase and human glutathione S-transferase enzymes. *International Journal of Biological Macromolecules*, 119: 741-746.
- Güllü, İ. B., ve Öcal, N. (2016). Tıbbi bir bitki olarak *Ecballium elaterium* (L.)'un tedavi alanlarının araştırılması. *Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 18(1), 49-57.
- Hashem, A., Tabassum, B., ve Abd_Allah, E. F. (2019). *Bacillus subtilis*: A plant-growth promoting rhizobacterium that also impacts biotic stress. *Saudi journal of biological sciences*, 26(6), 1291-1297.
- Hmamou, A., Eloutassi, N., Alshawwa, S. Z., Al Kamaly, O., Kara, M., Bendaoud, A., ve Lahkimi, A. (2022). Total phenolic content and antioxidant and antimicrobial activities of Papaver rhoeas L. organ extracts growing in Taounate region, Morocco. *Molecules*, 27(3), 854.
- Hohmann, H. P., van Dijn, J. M., Krishnappa, L., ve Prágai, Z. (2017). Host organisms: *Bacillus subtilis*. *Industrial Biotechnology: Microorganisms*, 1, 221-297.
- Hu, L., ve Zhang, G. (2024). Effect of selective enrichment storage temperature and duration time on the detection of Salmonella in food. *Journal of AOAC International*, 107(3), 471-478.
- Jafargholizadeh N, Zargar SJ, Aftabi Y. The cucurbitacins D, E, and I from *Ecballium elaterium* (L.) upregulate the LC3 gene and induce cell-cycle arrest in human gastric cancer cell line AGS. *Iran J Basic Med Sci*. 2018 Mar;21(3):253-259.
- Jafargholizadeh, N., Zargar, S., Yassa, N., Tavakoli, S. 2016. Purification of Cucurbitacins D, E, and I from *Ecballium elaterium* (L.) A. Rich fruits and study of their cytotoxic effects on the AGS cell line. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 17 (10), 4631-4635.

- Jang, J., Hur, H. G., Sadowsky, M. J., Byappanahalli, M. N., Yan, T., ve Ishii, S. (2017). Environmental *Escherichia coli*: ecology and public health implications— a review. *Journal of applied microbiology*, 123(3), 570-581.
- Kahraman Lağap, G. (2022). Hastane Enfeksiyonlarına Neden Olan Gram Negatif Bakterilerde Antibiyotik Direnci, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi: Adana.
- Kakoullis, L., Papachristodoulou, E., Chra, P., ve Panos, G. (2021). Mechanisms of antibiotic resistance in important gram-positive and gram-negative pathogens and novel antibiotic solutions. *Antibiotics*, 10(4), 415.
- Karakaya, R.E. (2021). Tip 2 Diyabetes Mellituslu Bireylerin Diyetle Antioksidan Alımları, Antioksidan Kapasiteleri ve Beslenme Durumları Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi, Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı Beslenme ve Diyetetik Doktora Programı, Doktora Tezi: Ankara.
- Kolac, U. K., Ustuner, M. C., Tekin, N., Ustuner, D., Colak, E., ve Entok, E. (2017). The anti-inflammatory and antioxidant effects of *Salvia officinalis* on lipopolysaccharide-induced inflammation in rats. *Journal of medicinal food*, 20(12), 1193-1200.
- Kurt AH, Kara Öztabağ C, Kaymaz A. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Yeni Tedavi Yaklaşımlarında Polifenoller. *SABD*. 2022;12(3):573-7.
- Külahcı, M.B. (2020) Gıdalardan İzole Edilen Gram Pozitif Bakterilerde Biyosit Ve Antibiyotik Direnç Profilinin Araştırılması, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Ana Bilim Dalı, Doktora Tezi: Ankara.
- Larsson, D. G., ve Flach, C. F. (2022). Antibiotic resistance in the environment. *Nature Reviews Microbiology*, 20(5), 257-269.
- Liang, J., Gao, Y., Feng, Z., Zhang, B., Na, Z., ve Li, D. (2023). Reactive oxygen species and ovarian diseases: *Antioxidant strategies*. *Redox Biology*, 62, 102659.
- Lin, J., Nishino, K., Roberts, M. C., Tolmasky, M., Aminov, R. I., ve Zhang, L. (2015). Mechanisms of antibiotic resistance. *Frontiers in microbiology*, 6, 34.
- Liu, W.; Feng, Y.; Yu, S.; Fan, Z.; Li, X.; Li, J.; Yin, H. Bitkilerde Flavonoid Biyosentez Ağı. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22 , 12824.
- Maćkiw, E., Kowalska, J., Korsak, D., Stasiak, M., Antoszevska, A., Ławrynowicz-Paciorek, M., ve Postupolski, J. (2024). Thermal resistance of selected strains of *Salmonella* spp. isolated from eggs and sesame seeds. *LWT*, 198, 115907.
- Manso, T., Lores, M., ve de Miguel, T. (2021). Antimicrobial activity of polyphenols and natural polyphenolic extracts on clinical isolates. *Antibiotics*, 11(1), 46.

- Morasi, R. M., Rall, V. L. M., Dantas, S. T. A., Alonso, V. P. P., ve Silva, N. C. C. (2022). Salmonella spp. in low water activity food: Occurrence, survival mechanisms, and thermoresistance. *Journal of Food Science*, 87(6), 2310-2323.
- Moreno, EKG., Macedo, IY., Batista, EA., Machado, F., Santos, G., Andrade, D., Rocha, M., Lima, N., Vaz, B., Gil, E., 2022, Evaluation of Antioxidant Potential of Commercial Cinnamon Samples and Its Vasculature Effects, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 13.
- Mu, Q., Tavella, V. J., ve Luo, X. M. (2018). Role of Lactobacillus reuteri in human health and diseases. *Frontiers in microbiology*, 9, 757.
- Oskay, M., Sarı, D., 2007. Antimicrobial screening of some Turkish medicinal plants, *Pharmaceutical Biology*, 45:3, 176-181.
- Özaslan, Yüksek Lisans (2022). Bazı Fenolik Bileşiklerin Glutasyon S-Transferaz Enzim İnhibitörleri Olarak Değerlendirilmesi. *Bilim ve Teknoloji Enstitüsü Dergisi*, 12(2), 882-889.
- Özdemir, O., Kaya, M. O., Gök, M., Yılmaz, N. ve Tuzcu, Z. (2023). Chloroform-Methanol Extraction Antimicrobial Potential of Rheum ribes Originating From Elazığ/Arıcak Province. *Journal of the Institute of Science and Technology*, 13(2), 830-838.
- Özdemir, O. (2024). Vinegar postbiotic solutions obtained from five red fruits processed using traditional methods exhibit different biochemical properties and antimicrobial and antioxidant effects. *Food Science & Nutrition*, 00, 1–12. <https://doi.org/10.1002/fsn3.4459>.
- Özkan, D. (2023). 2018-2021 Yılları Arasında Hastanemiz Yoğun Bakım Ünitelerinden Gönderilen Kan Kültürü Ve Alt Solunum Yolu Örneklerinden İzole Edilen Gram Negatif Bakterilerin Antibiyotik Duyarlılık Verileri Ve Direnç Profiline Covid-19 Pandemisinin Etkisi, Ankara Etlik Şehir Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, Tıpta Uzmanlık Tezi: Ankara.
- Öztürk Küp, F., Güler, N, Güllü, M., ve Bahar, D. (2024). Studies on antioxidant, anticancer, DNA cleavage activity and GC-MS analysis of the ethanol extracts of *Ecballium elaterium* (L.) A. Rich., plant parts. *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 40(2).
- Parham, S., Kharazi, A. Z., Bakhsheshi-Rad, H. R., Nur, H., Ismail, A. F., Sharif, S., ve Berto, F. (2020). Antioxidant, antimicrobial and antiviral properties of herbal materials. *Antioxidants*, 9(12), 1309.
- Park Y-S, Jung S-T, Kang S-G, Heo BK, Arancibia-Avila P, Toledo F, Drzewiecki J, Namiesnik J, Gorinstein S: Antioxidants and proteins in ethylene-treated kiwifruits. *Food Chem*, 107:640–648.
- Pedreira, T., Elfmann, C., ve Stülke, J. (2022). The current state of Subti Wiki, the database for the model organism *Bacillus 2008subtilis*. *Nucleic Acids Research*, 50(D1), D875-D882.

- Poirel, L., Madec, J. Y., Lupo, A., Schink, A. K., Kieffer, N., Nordmann, P., ve Schwarz, S. (2018). Antimicrobial resistance in *Escherichia coli*. *Microbiology spectrum*, 6(4), 10-1128.
- Raman, J., Kim, J. S., Choi, K. R., Eun, H., Yang, D., Ko, Y. J., ve Kim, S. J. (2022). Application of lactic acid bacteria (LAB) in sustainable agriculture: advantages and limitations. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(14), 7784.
- Righi, N., Boumerfeg, S., Fernandes, P. A., Deghima, A., Baali, F., Coelho, E., ve Baghiani, A. (2020). Thymus algeriensis Bioss & Reut: Relationship of phenolic compounds composition with *in vitro/in vivo* antioxidant and antibacterial activity. *Food Research International*, 136, 109500.
- Sai-Anand, G., Sivanesan, A., Benzigar, M. R., Singh, G., Gopalan, A. I., Baskar, A. V., ve Vinu, A. (2019). Recent progress on the sensing of pathogenic bacteria using advanced nanostructures. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 92(1), 216-244.
- Salayová, A., Bedlovičová, Z., Daneu, N., Baláž, M., Lukáčová Bujňáková, Z., Balážová, L., ve Tkáčiková, L. (2021). Green synthesis of silver nanoparticles with antibacterial activity using various medicinal plant extracts: *Morphology and antibacterial efficacy*. *Nanomaterials*, 11(4), 1005.
- Salmanlı, M. (2020). Farklı Antimikrobiyal Ajanların Streptococcus Mutans Sortaz A Enzimi Üzerindeki Etkinliklerinin Moleküler Modelleme Yöntemi İle İncelenmesi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi: Trabzon.
- Sang, Y., Ren, J., ve Yao, YF (2024). Salmonella typhi ve Salmonella paratyphi. *Moleküler Tıbbi Mikrobiyolojide* (s. 1173-1205). *Akademik Basın*.
- Seyfi, E. (2018). Acı Kavun (*Ecballium Elaterium* L.1758)'un Sazan (Cyprinus Carpio L.1758) Balıkları Üzerindeki Mikronükleus Ve Kan Hücre Morfolojilerine Etkileri, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi: Kırşehir
- Siber, B. C., Seyyar, O., ve Seyyar, F. (2024). Galeodes araneoides (Pallas, 1772) (Arachnida: Solifugae) türünün Keliserlerindeki Patojenik Bakteriler Üzerine Bir Çalışma. *Neşehir Bilim Ve Teknoloji Dergisi*, 13(1), 16-23.
- Silva, V., Igrejas, G., Falco, V., Santos, T. P., Torres, C., Oliveira, A. M., ve Poeta, P. (2018). Chemical composition, antioxidant and antimicrobial activity of phenolic compounds extracted from wine industry by-products. *Food control*, 92, 516-522.
- Slinkard, K. ve Singleton, V. L., 1977. Total Phenol Analysis: Automation and Comparison with Manual Methods, *American Journal of Enology and Viticulture*, 28: 49-55.

- Stanislaus, O. O., Etsuyankpa, M. B., ve Tanko, O. O. (2022). Antibacterial Activities of selected Medicinal Plants Against Salmonella typhi, Salmonella paratyphi A, B and C, Clinical Isolates in North Central, Nigeria. *African Journal of Biotechnology*, 21(11), 528-538.
- Sugeçti, S., Akbayrak, S., Büyükgüzel, E., ve Büyükgüzel, K. (2023). Ecotoxicological Effects of Titanium Aluminum Carbide Composites on Biochemical and Metabolic Parameters of Galleria mellonella. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 111(4), 52.
- Tan, J. B. L., ve Lim, Y. Y. (2015). Critical analysis of current methods for assessing the *in vitro* antioxidant and antibacterial activity of plant extracts. *Food chemistry*, 172, 814-822.
- Tebyanian, H., Bakhtiari, A., Karami, A., ve Kariminik, A. (2017). Antimicrobial activity of some Lactobacillus species against intestinal pathogenic bacteria. *International Letters of Natural Sciences*, 65, 10-15.
- Touihri, I., Kallech-Ziri, O., Boulila, A., Fatnassi, S., Marrakchi, N., Luis, J., ve Hanchi, B. (2019). *Ecballium elaterium* (L.) A. Rich. seed oil: Chemical composition and antiproliferative effect on human colonic adenocarcinoma and fibrosarcoma cancer cell lines. *Arabian Journal of Chemistry*, 12(8), 2347-2355.
- Tuşat, E., ve Parlak, E. (2024). Polyphenols and their effects on sportive performance. *Toros University Journal of Food Nutrition and Gastronomy*, 2(2), 225-243.
- Unuofin, J. O., Otunola, G. A., ve Afolayan, A. J. (2017). Phytochemical screening and *in vitro* evaluation of antioxidant and antimicrobial activities of *Kedrostis africana* (L.) Cogn. *Asian Pacific journal of tropical biomedicine*, 7(10), 901-908.
- Wang, X., Shen, Y., Thakur, K., Han, J., Zhang, J. G., Hu, F., ve Wei, Z. J. (2020). Antibacterial activity and mechanism of ginger essential oil against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *Molecules*, 25(17), 3955.
- Yazgan, H. (2020). Effects of Cell Free Supernatants of Lactobacillus reuteri ATCC55730 and Lactobacillus plantarum FI8595 Against Selected Food-Borne Pathogens and Fish Spoilage Microorganisms. *Avrupa Bilim Ve Teknoloji Dergisi* (20), 485-489.
- Yiğit, M.B. (2023). Determination of Probiotic Properties of Lactic Acid Bacteria Isolated from Traditional Food Products, A Thesis Submitted to the Department of Bioengineering and the Graduate School of Engineering and Science of Abdullah Gül University in Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of Master of Science, Kayseri