



# TÜRKİYE'DE YETİŞEN BAZI *CENTAURIUM HILL* TAKSONLARININ ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTESİ

*ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF SOME CENTAURIUM HILL TAXA GROWING IN  
TURKEY*

Gülderen YILMAZ<sup>1,\*</sup>, Duygu ŞİMŞEK<sup>2</sup>, Gülnur EKŞİ<sup>1</sup>, Nurten ALTANLAR<sup>2</sup>, Mehmet  
ÇİÇEK<sup>3</sup>, A. Emre YAPRAK<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik Anabilim Dalı, Ankara

<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

<sup>3</sup>Pamukkale Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Denizli

<sup>4</sup>Ankara Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Ankara

## ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada, Türkiye'de yetişen beş *Centaurium* türünün (*Centaurium erythraea* subsp. *rhodense*, *C. erythraea* subsp. *turcicum*, *C. maritimum*, *C. spicatum* ve *C. tenuiflorum* subsp. *acutiflorum*) toprak üstü kısımlarından elde edilen etil asetat ve metanol ekstratlarının seçilen Gram pozitif ve Gram negatif bakteriler ve *Candida albicans* mayasına karşı *in vitro* antimikrobiyal etkinliğinin test edilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Ege (Muğla, Denizli, İzmir) ve Akdeniz (Antalya) bölgelerinden toplanan bitki örneklerinin toprak üstü kısımları kullanılarak elde edilen metanol ve etil asetat ekstratlarının, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 bakterileri ve *Candida albicans* ATCC 10231 mayasına karşı *in vitro* antimikrobiyal aktivitesi sıvı mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak araştırılmıştır.

**Sonuç ve Tartışma:** Üzerinde çalışılan *Centaurium* türlerinin metanol ekstratlarının *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* bakterileri ve *C. albicans* mayasına karşı orta düzeyde antimikrobiyal aktivite gösterdiği, etil asetat ile hazırlanan ekstratların ise etkinliğinin olmadığı tespit edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Antimikrobiyal aktivite, *Centaurium erythraea* subsp. *rhodense*, *C. erythraea* subsp. *turcicum*, *C. maritimum*, *C. spicatum*, *C. tenuiflorum* subsp. *acutiflorum*.

## ABSTRACT

**Objective:** In this study, *in vitro* antimicrobial activity of ethyl acetate and methanol extracts of the aerial parts of five *Centaurium* species (*Centaurium erythraea* subsp. *rhodense*, *C. erythraea* subsp. *turcicum*, *C. maritimum*, *C. spicatum*, and *C. tenuiflorum* subsp. *acutiflorum*), which are naturally grown in Turkey were

\* Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Gülderen Yılmaz  
e-posta / e-mail: gulderenyilmaz@yahoo.com

intended to be tested against selected Gram positive and Gram negative bacteria; and a yeast *Candida albicans* by using broth microdilution method.

**Material and Method:** Methanol and ethyl acetate extracts of aerial parts were obtained from each of the *Centaurium* plants collected from Ege (Muğla, Denizli, İzmir) and Akdeniz (Antalya) Regions in Turkey tested on *S. aureus* ATCC 29213, *E. faecalis* ATCC 29212, *E. coli* ATCC 25922, *K. pneumoniae* ATCC 13883, *P. aeruginosa* ATCC 27853 as bacteria and *C. albicans* ATCC10231 as yeast by using broth microdilution method.

**Result and Discussion:** The methanol extracts of all *Centaurium* species have indicated moderate antimicrobial activities against *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* and *C. albicans*, but ethyl acetate extract have no activity.

**Keywords:** Antimicrobial activity, *Centaurium erythraea* subsp. *rhodense*, *C. erythraea* subsp. *turcicum*, *C. maritimum*, *C. spicatum* *C. tenuiflorum* subsp. *acutiflorum*.

## GİRİŞ

Geleneksel bitkisel tedavi uygulamalarındaki ilerleme insanlık tarihinin gelişimi ile paralellik gösterir (1,2). Modern tıpla birlikte bitkilerden çok sayıda aktif bileşen izole edilmiş ve aktiviteleri aydınlatılmıştır. Tüm dünyada hızla artan, tıbbi bitki ve kullanımlarını içeren literatürün derlenmesiyle Dünya Sağlık Örgütü, Avrupa Farmakopesi ve Avrupa İlaç Ajansı monografaları gibi bitkilerin terapötik etkilerinin ortaya konduğu eserler sistematik olarak güncellenmektedir. Tıbbi bitkiler, özellikle kırsal bölgelerde hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde yerel halk tarafından yaygın olarak kullanılmaktadır (3). Bitkiler ilaç sanayisinde son derece önemli potansiyel antimikrobiyal ajanlar olarak kabul edilmektedirler. Yüzlerce bitki türü antimikrobiyal etkinlikleri bakımından test edilmiş olmasına rağmen, dünya üzerinde halen bitkilerin büyük bir çoğunluğu üzerinde yeterince çalışma yapılmadığı görülmektedir (4). Günümüzde, antibiyotik direncinin hızla artması, araştırmacıları alternatif çözüm yolları aramaya yönlendirmektedir. Bunlardan biri de doğal ürünlerden elde edilen yeni aktif bileşiklerin tespittir. Bu nedenle bitki ekstraktları ve uçucu yağları ile antimikrobiyal aktivite çalışmalarını güncelliğini yitirmeyecek bir konudur.

Bitkilerin içerdiği sekonder metabolitler (fenolik bileşikler, alkaloidler, glikozitler, terpenoidler ve uçucu yağlar) ve biyolojik aktiviteleri üzerine çok sayıda bilimsel çalışma mevcuttur. Bunlardan alkaloidler, flavonoidler, fenoller, kinonlar, tanenler, terpenler ve steroidler antimikrobiyal aktivitesi bilinen gruplardır (5,6).

Gentianaceae familyasında yer alan *Centaurium* Hill cinsinin Türkiye’de 7 tür ve 6 alt tür olmak üzere toplamda 11 taksonu doğal olarak yetişmektedir (7,8). Ülkemizde halk arasında “kırmızı kantaron, kızılkantaron, küçük kantaron, sıtma otu, tukul otu” adlarıyla bilinen *Centaurium* türleri taşıdığı acı maddeler nedeniyle halk arasında hazım kolaylaştırıcı ve iştah açıcı olarak kullanılmaktadır (9). Geleneksel tıpta, eski zamanlardan beri yiyecek ve içeceklerle acı tat vermek için yaygın kullanımının yanında tonik, sakinleştirici, ateş düşürücü ve sindirimi düzenleyici olarak kullanıldığı da bilinmektedir (10). Özellikle Balkan halk tıbbında ateşte, diyabette, hepatitte, gutta (11, 12) iltihapta, hazımsızlıkta, gastritte (13) ve ateş düşürücü olarak kullanılmıştır (14).

*C. erythraea* türünün bitkisel çay olarak dâhili ve harici kullanımları bulunmaktadır. Dekoksiyon halinde ateş düşürücü (14), infüzyon halinde ise ateş düşürmede, diyabette, hepatit ve gut tedavisinde (11,12) iltihap giderici, sindirim problemlerinde, gastritte, diyabette ve uyarıcı olarak kullanılmaktadır (10,15). İltihaplanmalarda, yara tedavisinde (16,17) yılan sokmalarında ve egzama benzeri gibi durumlarda harici olarak kullanımları bulunmaktadır (18). Almanya'da *Centauri* ekstreleri gastrointestinal ve ürolojik rahatsızlıklarda kullanılan ilaçların bileşiminde yer almaktadır (19,20).

Son yıllarda ülkemizde yapılan çeşitli etnobotanik çalışmalarda Türkiye'de yetişen *Centaurium* türlerinin halk arasında sıtma, anoreksi, hemoroit, mide ülseri, guatr ve egzama, mide ağrısı, bel ağrısı ve bağırsak iltihabı gibi hastalıkların tedavisinde kullanıldığı tespit edilmiştir (21,22). Orhan ve ark. (2017) bazı *Centaurium* türlerinin asetilkolin esteraz enzim inhibisyonu aktivitesini araştırmışlar ve *C. erythraea* subsp. *rhodense* türünün AChE'yi %50'den fazla inhibe ettiğini belirtmişlerdir (23).

*C. erythraea* bitkisi üzerinde çok sayıda *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar bulunmaktadır. *In vivo* olarak antienflamatuar, antipiretik, antidiyabetik, diüretik, hepatoprotektif aktive çalışmaları, *in vitro* olarak gastroprotektif, antidiyabetik, antioksidan, antibakteriyel, sitotoksik, antimutajenik, sindirim sistemi üzerine ve insektisit aktivite çalışmaları yapılmış ve etkili bulunmuştur (24).

Bu çalışmada Türkiye'de yetişen bazı *Centaurium* (*Centaurium erythraea* Rafn. subsp. *rhodense* (Boiss. & Reuter) Melderis, *C. erythraea* subsp. *turcicum* (Velen.) Melderis, *C. maritimum* (L.) Fritsch, *C. spicatum* (L.) Fritsch ve *C. tenuiflorum* (Hoffm. & Link) Fritsch subsp. *acutiflorum* (Schott) Zeltner) türlerinin toprak üstü kısmından elde edilen etilasetat ve metanol ekstrelerinin antimikrobiyal aktivitesinin bazı Gram pozitif ve Gram negatif bakteriler ile *Candida albicans* mayasına karşı *in vitro* olarak test edilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada kullanılan bitkisel materyaller (*Centaurium erythraea* subsp. *rhodense*, *C. erythraea* subsp. *turcicum*, *C. maritimum*, *C. Spicatum*, *C. tenuiflorum* subsp. *acutiflorum*) Türkiye'nin çeşitli yerlerinden toplanmıştır. Bitkilerin toprak üstü kısımlarından örnekler alınmış, herbaryum örnekleri hazırlanmıştır. Herbaryum örnekleri Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu'na (AEF) kayıt edilip, dolaplara yerleştirilmiştir. Çalışmada kullanılan türler Tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1.** Çalışma materyallerinin Toplandığı yerler, tarihler ve Herbaryum numaraları

| Tür adı   | Toplandığı Yer   | Toplandığı Tarih | Herbaryum Numarası |
|---|--|------------------|--------------------|
| <i>C. erythraea</i> subsp. <i>rhodense</i>      | Muğla: Marmaris, Hisarönü, 10 m  | 30.05.2010       | AEF 26014          |
| <i>C. erythraea</i> subsp. <i>turcicum</i>      | Denizli: Acıpayam, Kelekçi, Olukbaşı üstü, Bozdağ, Geyran Yaylası, 1380-1400 m | 22.07.2010       | AEF 26015          |
| <i>C. maritimum</i>                             | İzmir: Çeşme'nin 15 km doğusu, 80 m.   | 04.05.2011       | AEF 26016          |
| <i>C. spicatum</i>                              | Muğla: Dalyan İztuzu arası, 7 m.   | 31.05.2010       | AEF 26017          |
| <i>C. tenuiflorum</i> subsp. <i>acutiflorum</i> | Antalya: Demre, Demre Kuşçenneti, deniz seviyesi                               | 04.06.2010       | AEF 26018          |

**Bitkisel materyallerinin ekstraksiyonu:** Bitki numuneleri gölgede kurutulduktan sonra toz haline getirilmiştir. İlk olarak 10 gr bitki toz edilip 150 ml etil asetat içerisinde 3 gün (150 x 3=450 ml etil asetat), daha sonra ise her seferinde 150 ml metanolde (150 x 3=450 ml metanol), 3 gün olmak üzere maserasyon yolu ile ekstre edilmiştir. Ekstreler süzöldükten sonra kuruyana kadar vakum altında buharlaştırılmıştır. Antimikrobiyal çalışma için her numune 40 mg/10 ml olarak kendi çözücüsünde çözülerek kullanılmıştır.

#### **Antimikrobiyal aktivite çalışmaları**

**Mikroorganizma süspansiyonlarının hazırlanması:** Deneyde kullanılan mikroorganizmalar, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı kültür koleksiyonunda yer alan Gram pozitif bakteriler *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212; Gram negatif bakteriler *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 ve maya olarak *Candida albicans* ATCC 10231'dir.

Antimikrobiyal aktivite çalışmaları, maya için bazı modifikasyonlar yapılarak sıvı mikrodilüsyon metodu ile CLSI kılavuzuna uygun olarak gerçekleştirilmiştir (25,26). Bakteriler Mueller-Hinton Broth (MHA, Merck) ve maya Sabouraud Dextrose Broth (SDA, Oxoid) besiyerine ekilmiş ve 35 ± 2°C'de 20 saat inkübasyona bırakılmıştır. Bir gecelik kültürden izole edilen

kolonilerden, % 0.85 NaCl çözeltisinde 0.5 McFarland standardında süspansiyon hazırlanmıştır. Bu oran daha sonra bakteriler için MHB besiyeri ile  $2,5 \times 10^5$  cfu / ml nihai konsantrasyonu, maya için SDB besiyeri ile  $2.5 \times 10^3$  cfu / ml nihai konsantrasyonu verecek şekilde seyreltilmiştir.

### Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemi

*Centaurium* türlerinin metanol ve etil asetat ekstralarının antimikrobiyal aktivitesi sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile test edilmiştir. İlk olarak, bakteri için 100 µl MHB besiyeri ve maya için 100 µl SDB besiyeri, mikroplakların her kuyucuğuna ilave edilmiştir. Her bir örnek için, ilk kuyucuğa 100 µl ekstre eklenmiş ve iki katlı 8 seri dilüsyon yapılmıştır. Seri seyreltmeden sonra, kuyucuklara 100'er µl bakteri süspansiyonları ilave edilmiş ve mikroplaklar  $35 \pm 2$  ° C'de 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. Standart antibiyotik olarak siprofloksasin, antifungal olarak mikonazol kullanılmıştır. Üreme ve sterilit kontrol kuyucukları eklenmiştir. İnkübasyon süresinin sonunda, mikroorganizma üremesi olmayan son kuyucuktaki konsantrasyon Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (µg/ml) olarak değerlendirilmiştir. Tüm deneyler kontrol amacıyla iki paralel olarak yürütülmüştür.

## SONUÇ VE TARTIŞMA

### Antimikrobiyal aktivite

Bu çalışmada Gram pozitif *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212; Gram negatif *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 bakteri ve *Candida albicans* ATCC 10231 maya standart suşları kullanılmıştır.

Tüm metanol ekstralarının Gram pozitif bakterilerden *S. aureus* (250-500 µg/ml) ve *E. faecalis*'e (250-500 µg/ml), Gram negatiflerden *E. coli* (250-500 µg/ml), *K. pneumoniae* (500 µg/ml) ve *P.aeruginosa*'ya (125µg/ml ) ve maya *C. albicans*'a (125-250 µg/ml) karşı etkileri Morales ve ark. (27) tarafından belirtilen ekstre aktivite konsantrasyon aralığı değerlerine göre orta düzeyde olup, standart antibiyotik siprofloksasine ve antifungal mikonazole kıyasla çok düşük bulunmuştur. Etil asetat ekstralarının aktivitesinin olmadığı gözlenmiştir. *C. tenuiflorum* subsp. *acutiflorum* test edilen *Centaurium* ekstraları arasındaki tüm mikroorganizmalara karşı en etkili takson olduğu; *C. erythraea* subsp. *turcicum*'un ise en az etkili takson olduğu görülmüştür. Bütün ekstralarda *Pseudomonas aeruginosa* 'ya karşı etkinin diğer Gram negatiflere göre daha iyi olduğu tespit edilmiştir. Yine bütün ekstralarda Gram negatifler arasında *E. coli* 'ye karşı etki *K. pneumoniae*'ye karşı etkiden daha iyi olarak belirlenmiştir. Bu çalışma sonucunda elde ettiğimiz *in vitro* antimikrobiyal aktivite sonuçları Tablo 2' de verilmiştir.

Sonuç olarak, bu çalışma *Centaurium* türlerinin metanol ekstralarının değişken antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir. Kırbağ ve ark. (2009) çeşitli bitki ekstraları ile yaptıkları çalışmada disk difüzyon yöntemini kullanmış ve *C. erythraea* ekstresinin antimikrobiyal aktivitesini *P. aeruginosa*, *E. coli*, *S. aureus*, *C. albicans*, *Candida glabrata* ve *Candida tropicalis*’ e karşı etkisiz; *Bacillus megaterium* (13 mm), *K. pneumoniae* (8 mm) ve *Proteus vulgaris* (7 mm)’e karşı çok düşük olarak belirtmişlerdir (28). Siler ve ark. (2014) sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle yürüttükleri çalışmada *C. erythraea*, *C. tenuiflorum*, *C. littorale* ve *C. pulchellum* türlerinden elde ettikleri metanol ekstralarının antibakteriyel etkisini *Bacillus cereus* (0.05-0.20 mg/ml), *Micrococcus flavus* (0.10-0.25 mg/ml), *S. aureus* (0.10-0.20 mg/ml), *Listeria monocytogenes* (0.10-0.25 mg/ml), *E. coli* (0.05-0.20 mg/ml), *Enterobacter cloacae* (0.10-0.25 mg/ml), *P. aeruginosa* (0.10-0.25 mg/ml), *Salmonella typhimurium* (0.05-0.25 mg/ml) üzerinde; antifungal etkisini *Penicillium funiculosum* (0.10-0.20 mg/ml), *Penicillium ochrochloron* (0.20-0.40 mg/ml), *Trichoderma viride* (0.20-0.40 mg/ml), *Aspergillus fumigatus* (0.20-0.40 mg/ml), *Aspergillus niger* (0.20-0.40 mg/ml), *Aspergillus flavus* (0.20-0.40 mg/ml), *Aspergillus versicolor* (0.10 mg/ml) ve *C. albicans* (0.10-0.40 mg/ml) üzerinde çalışmış ve sonuçlarını standart antimikrobiyallerle karşılaştırdıklarında çok iyi olarak rapor etmişlerdir (29). Bouyahya ve ark. (2019) *C. erythraea* uçucu yağının antibakteriyel etki değerini sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle araştırmış; Gram pozitif bakteriler üzerindeki etkinin [*S. aureus* CECT 994 (0.125-0.25 µg/ml), *L. monocytogenes* serovar 4b CECT 4032 (0.25 µg/ml), *B. subtilis* 6633 DSM (0.25-1 µg/ml)] Gram negatif bakteriler üzerindeki etkinden [*E. coli* K12 (1 µg/ml), *Proteus mirabilis* CECT (0.25-0.5 µg/ml), *P. aeruginosa* IH (1-2 µg/ml)] daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (30).

Çalışmamızdan elde ettiğimiz verilere göre *Centaurium* subsp. ekstraları orta düzeyde aktiviteye sahip olup, literatür verileri ile uyumlu bulunmuştur. İleri çalışmalar ile gıdalarda koruyucu veya tatlandırıcı olarak kullanımında mikroorganizmaların üremesini önleyen bitki türleri arasında değerlendirilebileceği ve antimikrobiyal aktiviteye neden olan bileşenleri tespit edilip, yeni ilaç tasarım modellerinde kullanılabilmesi düşünülmektedir.

**Tablo 2.** *Centaurium* türlerinin metanollü ekstrelerinin antimikrobiyal aktivite sonuçları

| Bitki türleri                          | Minimum İnhibisyon Konsantrasyonları (µg/ml) |                                     |                                 |                                       |                                       |                                     |
|--|--|-------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|
|  | <i>S. aureus</i><br>ATCC<br>29213            | <i>E. faecalis</i><br>ATCC<br>29212 | <i>E. coli</i><br>ATCC<br>25922 | <i>K. pneumoniae</i><br>ATCC<br>13883 | <i>P. aeruginosa</i><br>ATCC<br>27853 | <i>C. albicans</i><br>ATCC<br>10231 |
| <i>C. maritimum</i>                    | 500  | 500                                 | 250                             | 500                                   | 125                                   | 250                                 |
| <i>C. erythraea ssp. rhodense</i>      | 500  | 500                                 | 250                             | 500                                   | 125                                   | 125                                 |
| <i>C. tenuiflorum ssp. acutiflorum</i> | 250  | 250                                 | 250                             | 500                                   | 125                                   | 250                                 |
| <i>C. spicatum</i>                     | 500  | 500                                 | 500                             | 500                                   | 125                                   | 250                                 |
| Siprofloksasin                         | 0,312  | 0,312                               | 0,0097                          | 0,039                                 | 0,625                                 | -                                   |
| Mikonazol                              | -  | -                                   | -                               | -                                     | -                                     | 1,56                                |

## ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu yazı için gerçek, potansiyel veya algılanan çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

## KAYNAKLAR

1. Carmona F., Pereira A.M.S. (2013). Herbal medicines: old and new concepts, truths and misunderstandings, *Braz J Pharmacogn*, 23(2): 379-385.
2. Shakya A.K. (2016). Medicinal plants: Future source of new drugs, *International Journal of Herbal Medicine*, 4(4): 59-64.
3. Srivastava J., Lambert J., Vietmeyer N. (1996). Medicinal plants: An expanding role in development. World Bank Technical Paper Number 320.
4. Mahesh B., Satish S. (2008). Antimicrobial Activity of Some Important Medicinal Plant Against Plant and Human Pathogens. *World J. Agric. Sci*, 4 (S): 839-843.
5. Compean K.L., Ynalvez R.A. (2014), Antimicrobial Activity of Plant Secondary Metabolites: A Review. *Research Journal of Medicinal Plants*, 8: 204-213.
6. Gokhale M., Wadhvani M. (2015). Antimicrobial Activity of Secondary Metabolites from Plants - A Review. *International Journal of Pharmacognosy*, 2(2): 60-65.
7. Davis P.H. (1978). Flora of Turkey and the East Aegean Islands, Edinburgh University Press, vol. 6. Edinburgh, 178-180.
8. Güner A. (2012). Türkiye Bitkileri Listesi (Damarlı Bitkiler) Nezhat Gökyiğit Botanik Bahçesi Yayınları Flora Dizisi, İstanbul, 512.
9. Baytop T. (1999). Türkiye’de Bitkiler ile Tedavi (Geçmişte ve Bugün), İlaveli 2. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul: 243.

10. Newall C.A., Anderson L.A. (1994). Herbal Medicines-Guide for Healthcare Professionals. London: Pharmaceutical Press, 6.
11. Iordanov D. (1970). Fitoterapiià: Lechenie Lekarstvennymi Travami, Meditsina iFizkul'tura, Sofia,
12. Tucakov J. (1990). Healing with plants. Beograd: Rad, 24-37.
13. Zlatković B.K., Bogosavljević S.S., Radivojević A.R., Pavlović M.A. (2014). Traditional use of the native medicinal plant resource of Mt. Rtanj (Eastern Serbia): Ethnobotanical evaluation and comparison. *J Ethnopharmacol*, 151(1), 704-713.
14. Pieroni A., Quave C.L., Santoro R.F. (2004), Folk Pharmaceutical Knowledge in the Territory of the Dolomiti Lucane, *Inland Southern Italy*, 95, 373–384.
15. Bojan K. Zlatkovi, Bogosavljevi Stefan S., Radivojevi Aleksandar R., Pavlovi Mila A. (2014). Traditional use of the native medicinal plant resource of Mt. Rtanj (Eastern Serbia): Ethnobotanical evaluation and comparison, *Journal of Ethnopharmacology*, 151, 704-713.
16. Hansel R., Keller K., Rimpler H., Schneider G. (Hrsg.). (1994). Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, 5. Aufl., Bde 4-6 (Drogen), Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York.
17. Berkan T., Üstünes L., Lermioglu F., Özer A. (1991). Antiinflammatory, analgesic and antipyretic effects of an aqueous extract of *Erythraea centaurium*. *Planta Med.* 57, 34–3.
18. Dweck A.C. (1997). Research Director, Peter Black Medicare Ltd., Trowbridge, Wilts., Ethnobotanical Use Of Plants Part 4, *The American Continent* .
19. Bisset N.G., Max Wichtl's (1994).Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals, A handbook for practice on a scientific basis, Scientific Publisher, Stuttgart, 134-136.
20. Walther H.J. (2004) Tausendguldenkraut-Heilpflanze des Jahres, Pharmaceutische Zeitung, 15(30).
21. Polat R., Satı F., (2012). An ethnobotanical survey of medicinal plants in Edremit Gulf (Balıkesir– Turkey) *Journal of Ethnopharmacology*, 139, 629-641,
22. Tuzlacı E. (2006). Şifa Niyetine, Türkiye'nin Bitkisel Halk İlaçları, Alfa Yayınları, İstanbul, 68.
23. Orhan I.E., Senol F.S., Haznedaroglu MZ, Koyu H, Erdem SA, Yılmaz G., Çicek M., Yaprak A.E., Arı E., Küçükboyacı N., Toker G. (2017). Neurobiological evaluation of thirty-one medicinal plant extracts using microtiter enzyme assays. *Clinical Phytoscience*, 2(1), 9.
24. Yılmaz, G. (2017). Centaurium erythraea, In.Demirezer,L.Ö.,(Eds). FFD MonografılarıBitkiler ve Etkileri, Akademisyen Kitabevi, Ankara, 235-242.
25. NCCLS. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; (2002). Approved Standard—Second Edition. NCCLS document M27-A2 [ISBN 1-56238-469-4]. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA,
26. CLSI. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically (2012). Approved Standard—Ninth Edition. CLSI document M07-A9. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.



27. Morales G, Paredes A, Sierra P, Loyola LA, (2008). Antimicrobial Activity of Three Baccharis Species Used in the Traditional Medicine of Northern Chile. *Molecules*, 13, 790-794.
28. Kırbağ S., Zengin F., Kurşat M. (2009). Antimicrobial activities of extracts of some plants. *Pakistan Journal of Botany*, 41(4): 2067-2070.
29. Šiler B., Z'ivkovic S., Banjanac T., Cvetkovic' J., ' Z'ivkovic' J.N., C' Iric A., Sokovic' M., Mišic D. (2014). *Centauries* as underestimated food additives: Antioxidant and antimicrobial potential. *Food Chemistry*, 147, 367-376.
30. Bouyahya A., Belmehdi O., El Jemli M., Marmouzi I., Bourais I., Abrini J., Faouzi My El A., Dakka N., Bakri Y. (2019). Chemical variability of *Centaurium erythraea* essential oils at three developmental stages and investigation of their in vitro antioxidant, antidiabetic, dermatoprotective and antibacterial activities. *Industrial Crops & Products*, 132, 111–117.