Ankara Ecz. Fak. Derg. / J. Fac. Pharm. Ankara, 45(3): 586-597, 2021
Doi: 10.33483/jfpau.840362

DERLEME MAKALE / REVIEW ARTICLE

ANTEP FISTIĞI (*PISTACIA VERA* L.) MEYVE KABUĞU: BİYOAKTİF BİLEŞİKLER İÇİN POTANSİYEL KAYNAK

PISTACHIO (PISTACIA VERA L.) FRUIT HULL: POTENTIAL SOURCE FOR BIOACTIVE COMPOUNDS

Muhammed Mesud HÜRKUL*

Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik Anabilim Dalı, 06560, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: *Bu derleme çalışması, ekonomik öneme sahip olan Antep fıstığı (Pistacia vera L.) meyvesinin ticari bakımdan değersiz bir atık ürünü olan meyve kabuklarının eczacılık açısından değerlendirilmesi ve ekonomiye katkı sağlayacak şekilde farklı ürünlere dönüştürülebilme potansiyeli araştırılmıştır. Bu amaçla, şimdiye kadar yapılan fitokimyasal ve biyolojik aktivite çalışmaları derlenmiştir.*

Sonuç ve Tartışma: *Yapılan fitokimyasal çalışmalar bitkinin meyve kabuklarının gallik asit ve türevleri, flavonoitler ve anakardik asitler içerdiğini göstemiştir. Ayrıca yapılan biyoaktivite çalışmaları Antep fıstığı meyve kabuklarının antioksidan, antimikrobiyal, antienflamatuvar, anti-tirozinaz, anti-kanser ve yara iyi edici aktivitelerinin olduğunu göstermiştir. Bu derleme çalışması tarımsal gıda atığı olan Antep fıstığı meyve kabuklarından elde edilecek biyoaktif moleküllerin eczacılık alanında değerlendirilebilme potansiyelinin olduğunu göstermiştir.*

Anahtar Kelimeler: *Biyolojik aktivite, derleme, kimyasal içerik, meyve kabuğu, Pistacia vera, yan ürün*

ABSTRACT

Objective: *In this review, the evaluation of the pistachio (Pistacia vera L.) fruit hull, which is an economically worthless by-product, in terms of pharmacy and the potential to be transformed into different products to contribute to the economy was investigated. For this purpose, the results of phytochemical and biological activity studies were evaluated.*

Result and Discussion: *Phytochemical studies have shown that the fruit hull of the plant contain gallic acid and its derivatives, flavonoids and anacardic acids. In addition, bioactivity studies have shown that pistachio fruit hulls have antioxidant, antimicrobial, anti-inflammatory, anti-tyrosinase, anti-cancer and wound healing activities. This review study has shown that bioactive molecules obtained from pistachio fruit hulls, which are agricultural food waste, have the potential to be utilized in the field of pharmacy.*

Keywords: *Biological activity, review, chemical content, fruit hull, Pistacia vera, by-product*

* **Sorumlu Yazar / Corresponding Author:** Muhammed Mesud Hürkul
e-posta / e-mail: mhurkul@ankara.edu.tr

Gönderilme / Submitted: 14.12.2020 **Kabul / Accepted:** 06.04.2021

GİRİŞ

Anacardiaceae familyasında yer alan *Pistacia* L. cinsi tropik Asya, Avrupa, Afrika, Güney Amerika, Kuzey Amerika ve Asya'nın ılıman bölgelerinde doğal olarak yetişir. Bu cins dünya genelinde 11 tür ile temsil edilir. Merkez Asya'dan Afganistan'a kadar uzanan alanda (Afganistan, Kazakistan, Kırgızistan, Tacikistan, Türkmenistan, Özbekistan) doğal olarak yetişen *Pistacia vera* L. (Antep fıstığı)'nın, Türkiye, Fransa, Yunanistan, İran, İtalya, Libya, Fas ve İspanya'da kültürü yapılmaktadır. 10 m.'ye kadar boylanabilen antepfıstığı ağacı tek tohumlu bir meyveye sahiptir. Tohum, ince bir testa ile sarılı, etlenmiş iki kotiledondan oluşur, bunu kemiksi, sert yapıya sahip endokarp sarar, epikarp ve mezokarp ise meyvenin kabuk kısmını oluşturur. Türkiye'de bitkinin "Uzun", "Kırmızı", "Halebi" ve "Siirt" olmak üzere 4 kültür varyetesinin ekimi yapılmaktadır, bu varyeteler meyve dış kabuk renginden sırasıyla "morumsu pembe", "kırmızımsı mor", "kiraz pembesi" ve "ateş rengi" olarak ayırt edilebilmektedir [1-4].

Antep fıstığı gıda olarak kullanılan büyük ekonomik öneme sahip bir tarım ürünüdür. Dünya genelinde, 2018 yılında İran (551.307 ton) ve Amerika Birleşik Devletleri (447.700 ton)'nden sonra Türkiye 240.000 ton ile antepfıstığı üretiminde üçüncü sırada gelmektedir [5]. Türkiye'de 2019 yılında ise toplam 52.061 tane meyve veren antep fıstığı ağacından toplamda 85.000 ton ürün elde edilmiştir [6].

Antep fıstığı meyvesinden elde edilen tohum dünya genelinde çerez şeklinde gıda olarak kullanılmakta ve ticareti yapılmaktadır. Bunun dışında antep fıstığı tohumları işlenerek hamur işi, dondurma, çikolata, şekerleme gibi ticari ürünlerin üretiminde kullanılmaktadır. Bu işleme sırasında meyve kabuğu, antep fıstığının en büyük atık ürünü olarak (meyvenin yaklaşık %35-45 kısmı) ortaya çıkar. Bu durumda üreticiye ek masraf çıkaran ve ticari değeri olmayan büyük miktarda atık oluşur. Ortaya çıkan bu yan ürünün değerlendirilmesi ve ekonomiye katkı sağlayacak şekilde farklı ürünlere dönüştürülmesi ekonomik bir kazanım olarak düşünülebilir [7-8]. Gıda ve Tarım Örgütü (FAO), her yıl dünyada insan tüketimi için üretilen tüm gıdanın yaklaşık üçte birinin kaybolduğunu veya israf edildiğini tahmin ediyor [9]. Bu tarımsal gıda yan ürünleri üzerine yapılan araştırmalar, nutrasötiklerin, fonksiyonel gıdaların ve gıda katkı maddelerinin üretimi için mükemmel bir molekül havuzu sağlayan geniş bir yapı ve işlevsellik çeşitliliği de dahil olmak üzere çok çeşitli doğal biyoaktif bileşikleri ortaya çıkarmıştır. Tarımsal gıda atıklarından değerli biyomoleküllerin (vitaminler, mineraller, proteinler, alkaloitler, antioksidan polifenoller, lipitler, şekerler, pektin, diyet lifleri ve uçucu bileşikler gibi) çıkarılması ve bu biyomoleküllerin eczacılık alanında değerlendirilmesi bitkisel kaynaklı ilaç hammaddeleri için hem bir kaynak, hem de yeni moleküllerin bulunup değerlendirilmesi için büyük bir şans olarak görülmektedir [10].

Antep Fıstığı Meyve Kabuğunun Kimyasal İçeriği

P. vera meyve kabuklarından hazırlanan metanol ekstresi ile yapılan HPLC analizinde, ekstrenin rutin (1.6 μg/g), eriyodiktiyol (10.2 μg/g), kersetin (14.9 μg/g), luteolin (10.0 μg/g), naringenin (1.2 μg/g) ve apigenin (0.2 μg/g) fenolik bileşiklerini içerdiği tespit edilmiştir [11]. Bitkinin meyve kabuklarından hazırlanan %80'lik metanol ekstresinin, kloroform fraksiyonundan 3-Epimastikadiyenolik asit izole edilmiş ve kimyasal yapısı spektrometrik yöntemlerle aydınlatılmıştır [12]. 7 farklı etanol-su karışımı [100:0, 90:10, 80:20, 70:30, 60:40, 50:50, 40:60, 30:70, 20:80, 10:90, 0:100 (v:v)] ile hazırlanan antep fıstığı meyve kabuğu ekstrelerinin toplam fenolik madde içeriğine Folin-*Ciocalteu* yöntemi kullanılarak bakılmış ve ekstrelerin toplam fenolik madde içerikleri gallik asit eşdeğeri olarak 21.07-39.03 mg/g ekstre aralığında bulunmuştur. Sonuçlar, %40'lık etanolün fenolik bileşikleri elde etmek için en iyi çözücü karışımı olduğunu ortaya koymuştur. En düşük fenolik içerik ise %100 etanol ile elde edilmiştir [13].

P. vera meyve kabuğunun, 110 ve 190 °C aralığında 6.9 MPa basınçta ve 4 ml/dakika akış hızında süperkritik su ekstraksiyonu (SCW) ve ultrasonik banyo ile metanol/su/formik asit (80/19/1, v/v/v) ekstresi hazırlanmıştır. HPLC-DAD-ESI/MS^n ile ekstreler analiz edilmiştir. Toplam flavonol ve toplam gallotannen verimleri SCW ekstrelerinde su-metanol ekstresinden önemli ölçüde daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Toplamda 49 bileşik tanımlanmıştır. Bunlar gallik asit ve türevleri, flavonoitler ve anakardik asitler olarak gruplandırılmıştır. SCW ekstrelerinde toplam 24 farklı gallik asit türevi belirlenmiştir. SCW ekstrelerinin ana fenolik bileşen olarak gallik asit içerdiği (6.31-22.2 g/kg meyve kabuğu kuru ağırlığı), su-metanol ekstresinde ise *β*-glukogallin (4.39 g/kg meyve kabuğu kuru ağırlığı) ile galloil kinik asit (1.76 g/kg meyve kabuğu kuru ağırlığı) miktarının gallik asitten (1.68 g/kg meyve kabuğu kuru ağırlığı) yüksek olduğu rapor edilmiştir [14]. Asidik ekstraksiyon verimi ve esterleşme derecesi, pH (0.5-2.5), sıcaklık (50-90 °C), ekstraksiyon süresi (30-150 dakika) ve sıvı/katı oranı (10-50 v/w) şartlarında optimize edilerek incelenen antep fıstığı meyve kabuğu araştırmasında, pektin veriminin %7.31-19.02 ve esterleşme derecesinin %26-53.01 arasında değiştiği rapor edilmiştir. Pektin ekstraksiyon koşulunun optimizasyonunda optimal koşulun pH 0.5; 90 °C sıcaklık; 30 dakika; sıvı/katı oranı 50 v/w olduğu belirtilmiştir. Deneysel verim %22.1 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca, optimal ekstraksiyon koşulu altında, pektinin galakturonik asit içeriği yaklaşık %65 olarak hesaplanmıştır [15]. 20 tane farklı genotipte (G1-G20) İran'da kültürü yapılan *P. vera* meyve kabuklarının toplam fenolik madde içeriğine hazırlanan metanol ekstresi ile bakılmıştır. 20 farklı genotipin toplam fenolik madde içeriğinin 5.34-35.69 mg/g (kuru numunenin gramı başına mg gallik asit eşdeğeri) arasında değiştiği rapor edilmiştir [16].

Diklorometan ve metanol ekstrelerinin fitokimyasal analizi yapılan antep fıstığı meyve kabuklarının, diklorometan ekstresinin GC–MS ile analizinde 100 g kuru meyve kabuklarının yağ asitlerinden miristik asit (6.54 mg), palmitik asit (144.43 mg), margarik asit (2.85 mg), stearik asit (39.06

mg), elaidik asit (22.88 mg), oleik asit (535.38 mg) ve linoleik asit (748.97 mg) yanında, anakardik asitler (3197.70 mg), fitosteroller (192.22 mg), karotenoitler (4.93 mg) ve tokoferoller (8.83 mg) de içerdiği belirtilmiştir. Metanol ekstresinin HPLC-ESI-IT-TOF-MS ile analizinde, ana fenolik maddelerin kersetin 3-*O*-glukozit, kersetin 3-*O*-galloilglukozit, kersetin 3-*O*-glukuronit, mirsetin 3-*O*-glukozit olduğu belirtilmiştir. Ayrıca 100 g kuru meyve kabuklarının içerdiği toplam fenolik madde (gallik asite eşdeğer) ve toplam flavonoit (kersetine eşdeğer) miktarları da sırasıyla, 4343.41 mg ve 345.34 mg olarak hesaplanmıştır [17]. *P. vera* meyvelerinin kabuklarından elde edilen uçucu yağ GC ve GC/MS ile incelenmiştir. α-pinen (%54.40) ana bileşen olmak üzere 54 bileşik tanımlanmıştır [18].

P. vera "Uzun" varyetesinin kuru yeşil ve kırmızı meyve kabuklarından hazırlanan metanol (%80) ekstrelerinin karşılaştırmalı HPLC-DAD-ESI-MS^n ve HPLC-ESI-HR-MS analizinde toplamda 66 tane fenolik bileşik tespit edilmiştir. Bu maddeler gallotanenler, flavonoitler ve anakardik asitler olarak gruplandırılmıştır. Kırmızı meyve kabuklarının kuru yeşil meyve kabuklarından farklı olarak antosiyaninleri barındırdığı rapor edilmiştir [7]. *P. vera* "Uzun" ve "Ohadi" olmak üzere iki varyetesinin meyve kabuğunda fenolik bileşikler, toplam fenol içeriği ve uçucu bileşikler ölçülmüştür. Fenolik bileşik analizi için hazırlanan %75'lik metanol ekstreleri LC-ESI-MS/MS ile analiz edilmiştir, ana fenolik bileşiğin gallik asit olduğu örneklerde 11 bileşik (gallik asit, protokateşik asit, kateşin, epikateşin, rutin, eriyodiktiyol 7-*O*-glukozit, naringin, luteolin, eriyodiktiyol, kersetin, naringenin) tanımlanmış ve miktarı saptanmıştır. "Uzun" ve "Ohadi" varyetelerinde sırasıyla, gallik asit (5505.33 ± 236.72 µg/kg; 4994.41 ± 214.75 µg/kg), protokateşik asit (207.07 ± 4.76 µg/kg; 206.68 ± 4.75 µg/kg), kateşin (1920.65 ± 32.65 µg/kg; 1892.46 ± 32.17µg/kg), epikateşin (22.59 ± 0.67 µg/kg; 16.42 ± 0.49 µg/kg), rutin (428.87 ± 17.58 µg/kg; 424.85 ± 17.41 µg/kg), eriyodiktiyol 7-*O*-glukozit (1341.23 ± 57.67 µg/kg; 1326.23 ± 57.02 µg/kg), naringin (254.19 ± 5.84 µg/kg; 236.19 ± 5.43 µg/kg), luteolin (3.98 ± 0.06 µg/kg; 2.71 ± 0.04 µg/kg), eriyodiktiyol (149.99 ± 4.49 µg/kg; 96.95 ± 2.9 µg/kg), kersetin (169.44 ± 6.94 µg/kg; 169.34 ± 6.94 µg/kg), naringenin (119.15 ± 3.57 µg/kg; 115.86 ± 3.47 µg/kg) miktarlarında saptanmıştır. Toplam fenolik madde içeriği için Folin-*Ciocalteu* yöntemi kullanılmıştır, "Uzun" ve "Ohadi" varyetelerinde gallik asite eşdeğer olarak sırasıyla, 33.27 ± 0.03 mg/kg ve 31.43 ± 0.02 mg/kg olarak hesaplanmıştır. Meyve kabuğunun aromatik bileşimi diklorometan ile elde edilmiş ve GC-MS ile analiz edilmiştir. Terpenler, asitler, alkoller, fenoller ve benzenler dahil olmak üzere aromatik bileşikleri, her iki varyetede tanımlanmıştır. Uçucu bileşiklerin toplam konsantrasyonu "Uzun" varyetesinde 13.7978 µg/kg, "Ohadi" varyetesinde ise 10.0216 µg/kg olarak hesaplanmıştır. "Uzun" varyetesinde toplam 11 terpen, "Ohadi"de ise 10 terpen tanımlanmış ve miktarı belirlenmiştir. α-pinen, kamfen, γ-terpinen, α-terpinen ve limonen, her iki varyetenin ana bileşenleri olarak tespit edilmiştir. α-pinen ("Uzun": 91.021 µg/kg; "Ohadi": 54.002 µg/kg) her iki varyetenin ana bileşiği olarak belirlenmiştir [19]. "Uzun" (yeşil ve kırmızı), "Siirt" ve "Ohadi" varyetelerinden elde edilen ekstreler ile yapılan fitokimyasal çalışmada, metanol/su/formik asit (80/19/1, v/v/v) ile hazırlanan ekstrelerin

toplam fenolik içeriklerinin 61.2 ± 0.45 ile 100 ± 0.48 g/kg kuru bitki arasında değişiklik gösterdiği belirtilmiştir. Fenolik bileşikler arasında, anakardik asitler (toplam fenolik maddelerin %64.6-80.4'ü) baskın olup, ardından *β*-glukogallin, gallik asit ve penta-*O*-galloyil-*β*-D-glukoz ve flavonol glikozitleri (%5.7-16.3) gibi gallotanenlerin (%13.4-21.2) bulunduğu bildirilmiştir [20]. Farklı sanayi işleme yöntemleri uygulanarak hazırlanan *P. vera* "Ohadi" ve "Uzun" varyetelerinin meyve kabuklarından hazırlanan metanol ekstresinin LC-DAD-ESI-MS/MS analizinde 10 tanesi flavonoit ve ikisi fenolik asit olmak üzere toplam 12 fenolik bileşik tanımlanmıştır. Gallik asit, kateşin, eriyodiktiyol 7-*O*-glukozit ve eriyodiktiyol tüm ekstrelerin ana fenolik bileşikleri olarak tespit edilmiştir. Sonuçlar "Uzun" varyetesinin gallik asite eşdeğer olarak, toplam fenolik bileşik miktarının (11.46 mg/kg) "Ohadi" varyetesinden (10.55 mg/kg) daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ayrıca kavurma işlemi uygulanan ekstrelerin toplam fenolik madde içeriğinin kavurma işlemi görmemiş meyve kabuklarına oranla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir [21].

P. vera "Bronte" varyetesinin taze kurutulmamış meyve kabuklarından hazırlanan metanol/su (2/1) ekstresinin, toplam flavonoit, toplam flavonol, toplam antosiyanin ve proantosiyanidin içeriği araştırılmıştır. Toplam flavonoit içeriği, kateşin eşdeğeri olarak g taze bitkide 70.27 mg, toplam flavonol içeriği, kersetin eşdeğeri olarak g taze bitkide 0.99 mg, toplam antosiyanin içeriği, siyanidin 3-*O*-glukozit eşdeğeri olarak g taze bitkide 4.86 mg, toplam proantosiyanidin içeriği, siyanidin klorit eşdeğeri olarak g taze bitkide 27.56 mg olarak hesaplanmıştır. Toplam fenolik madde içeriği ise Folin-*Ciocalteau* yöntemi kullanılarak g taze bitkide gallik asit eşdeğeri olarak 116.32 mg olarak hesaplanmıştır. Ekstrenin HPLC analizinde gallik asit (1453.31 µg/g), siyanidin 3-*O*-galaktozit (5865.12 µg/g), siyanidin 3-*O*-glukozit (32.56 µg/g), kateşin (377.45 µg/g), epikateşin (104.8 µg/g), eriyodiktiyol (63.17 µg/g), naringenin (11.44 µg/g), eriyodiktiyol 7-*O*-glukozit (365.68 µg/g), naringenin 7-*O*-neohesperidozit (118.82 µg/g), kersetin (17.75 µg/g), kemferol (0.95 µg/g), kersetin 3-*O*-rutinozit (5.05 µg/g), luteolin (18.97 µg/g) tespit edilmiştir [22]. Aynı varyetenin meyve kabuklarından hazırlanan metanol/su (2/1) ekstresinin HPLC analizinde ise gallik asit (5703.22 µg/g), siyanidin 3-*O*-galaktozit (16,439.32 µg/g), siyanidin 3-*O*-glukozit (167.32 µg/g), kateşin (1390.40 µg/g), epikateşin (542.02 µg/g), eriyodiktiyol (244.51 µg/g), naringenin (57.99 µg/g), eriyodiktiyol 7-*O*-glukozit (1120.66 µg/g), naringenin 7-*O*-neohesperidozit (328.68 µg/g), kersetin (71.15 µg/g), kemferol (6.04 µg/g), kersetin 3-*O*-rutinozit (28.53 µg/g), luteolin (85.14 µg/g) tespit edilmiştir, ayrıca Folin-*Ciocalteau* yöntemi ile yapılan toplam fenolik madde içeriği çalışmasında ise g ekstrede, gallik asite eşdeğer olarak 320.42 mmol olarak hesaplanmıştır [23]. Aynı varyete ile yapılan bir başka çalışmada metanol ekstresinin toplam fenolik madde içeriği (gallik aside eşdeğer), toplam flavonoit içeriği (kersetine eşdeğer) ve proantosiyanidin içeriği (siyanidin klorite eşdeğer), sırasıyla 11.7 ± 0.48 µM, 0.688 ± 0.0197 mg/g, 0.177 ± 0.004 mg/g olarak, etanol ekstresinin ise, sırasıyla 6.74 ± 0.42 µM, 0.341 ± 0.0062 mg/g, 0.088 ± 0.001 mg/g olarak hesaplanmıştır [8]. Metanol/su/asetik asit (70/29.5/0.5, v/v/v)

ile hazırlanan "Bronte" varyetesine ait meyve kabuğu ekstresinin RP-HPLC-DAD analizinde siyanidin 3-*O*-galaktozit ve siyanidin 3-*O*-glukozit miktarları 100 g kuru bitki materyalinde, sırasıyla 2.55 mg ve 0.02 mg olarak hesaplanmıştır [24]. *P. vera* "Bronte" varyetesinin meyve kabuklarından elde edilen uçucu yağın analizi GC-MS ile yapılmış ve ana bileşenler 4-karen (%31.743), α-pinen (%23.584), d-limonen (%8.002) ve 3-karen (%7.731) olarak tespit edilmiştir [25].

P. vera'nın "Ahmad Aghaei" varyetesinin meyve kabuklarından hazırlanan sulu ekstresinin RP-HPLC-DAD ile analizinde ana bileşikler floroglukinol (26.20 ± 0.80 g/kg), gallik asit (9.40 ± 0.05 g/kg), naringin (1.40 ± 0.07 g/kg), vanilik asit (1.28 ± 0.08 g/kg), kateşin (1.20 ± 0.02 g/kg) ve protokateşik asit (0.30 ± 0,05 g/kg) olarak tespit edilmiştir [26].

P. vera "Fandoghi" meyve kabuğundan hazırlanan etil asetat, metanol ve su ekstrelerinden toplam fenolik madde içeriği tannik asite eşdeğer olarak kuru ağırlıkta en yüksek su ekstresi (34.7 mg/g) olarak tespit edilmiştir [27].

Antep Fıstığı Meyve Kabuğunun Biyolojik Aktivitesi

Antioksidan Aktivite

P. vera meyve kabuklarının 7 farklı etanol-su karışımı [100:0, 90:10, 80:20, 70:30, 60:40, 50:50, 40:60, 30:70, 20:80, 10:90, 0:100 (v:v)] ile hazırlanan ekstrelerin antioksidan kapasiteleri DPPH, ORAC ve *β*-karoten ağartma testleri ile araştırılmıştır. DPPH testinde askorbik asite kıyasla, etanol konsantrasyonunun %40'a kadar yükselmesi ile ekstrelerin IC_{50} değerleri azalmıştır. Etanol konsantrasyonunda %70'den %100'e artış, ekstrelerin radikal süpürme aktivitesini önemli ölçüde düşürmüştür. Sonuçlar, %40 etanol ekstresinin en düşük IC_{50} değeriyle (0.70 ± 0.04 mg/ml) en iyi antioksidan aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. DPPH testi kullanılarak, en yüksek IC_{50} değerine (2,73 ± 0,07 mg/ml) sahip %100 etanol için en az antioksidan aktivite elde edilmiştir. ORAC testinde %50 etanol ile elde edilen ekstrenin en yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğu (Trolox'a kıyasla) tespit edilmiştir (260.86 ± 6.01 µmol TE/g ekstre). En düşük ORAC değeri %100 etanolden elde edilmiştir (51.80 ± 3.16 µmol TE/g ekstre). *β*-karoten ağartma testinde etanol konsantrasyonunun %40'a kadar yükselmesi ile ekstrelerin antioksidan aktivitesi artmıştır. 5000 mg/l'de (%96.88 ± 1.74) %40 etanol ekstresinin aktivitesi, 1250 mg/l'deki Tert-butilhidrokinon'a neredeyse eşdeğer olarak hesaplanmıştır [13]. İran'da kültürü yapılan 20 tane farklı genotipte (G1-G20) *P. vera* meyve kabuklarının antioksidan aktivitesi DPPH testi ile araştırılmıştır. 20 farklı genotipin meyve kabuklarından hazırlanan metanol ekstresinin radikal süpürücü potansiyelinin α-tokoferol'a kıyasla %68.5-90.87 arasında değiştiği hesap edilmiştir [16]. 110 ve 190 °C aralığında 6.9 MPa basınçta ve 4 ml/dakika akış hızında süperkritik su ekstraksiyonu (SCW) ve ultrasonik banyo ile metanol/su/formik asit (80/19/1, v/v/v) ekstresi hazırlanan antep fıstığı meyve kabuğu antioksidan kapasite çalışmasında ABTS, DPPH ve FRAP testleri uygulanmış, meyve kabuğu kuru ağırlığı Trolox'a oranla 0.68 ila 1.2 mmol/g arasındaki değerlerde kapasiteye sahip olduğu belirtilmiştir. Su-metanol ekstresi, SCW

ekstreleri için elde edilen değerlere kıyasla (P<0.05) en düşük antioksidan kapasite (0.47-0.51 mmol/g) göstermiştir [14].

P. vera "Uzun" ve "Ohadi" varyetelerinin meyve kabuğundan hazırlanan %75'lik metanol ekstreleri DPPH ve ABTS testleri kullanılarak antioksidan kapasiteleri test edilmiştir. "Uzun" ve "Ohadi" varyeteleri için DPPH testi sırasıyla 55.77 ± 0.02 mM Trolox/kg ve 52.35 ± 0.05 mM Trolox/kg olarak, ABTS testi için ise sırasıyla 52.65 ± 0.04 mM Trolox/kg ve 48.16 ± 0.03 mM Trolox/kg olarak hesaplanmıştır [19]. Aynı varyetelerin metanol ekstresi ile ABTS ve DPPH testleri kullanılarak yapılan antioksidan kapasite çalışmasında, Trolox'a oranla "Uzun" varyetesinin ekstrelerinin (ABTS: 28.28 mM/kg; DPPH: 13.58 mM/kg) "Ohadi" varyetesine (ABTS: 5.95 mM/kg; DPPH: 5.56 mM/kg) göre daha çok etkiye sahip olduğu, ayrıca kavurma işlemi gerçekleştirilen meyve kabuklarının ekstrelerinin kavurma işlemine tabi tutulmayan ekstrelerden daha fazla etkiye sahip olduğu belirtilmiştir [21].

P. vera, "Bronte" varyetesinin taze kurutulmamış meyve kabuklarından hazırlanan metanol/su (2/1) ekstresinin, antioksidan aktivitesi DPPH, trolox eşdeğeri antioksidan kapasite testi ve süperoksit dismutaz aktivite testi ile araştırılmıştır. DPPH testinde SE_{50}: 0.019 ± 0.001 mg, trolox eşdeğeri antioksidan kapasite testinde 2.19 ± 0.14 mmol (Trolox/g yaş meyve kabuğu) ve süperoksit dismutaz aktivite testinde ise IC_{50}: 0.25 ± 0.02 mg olarak hesaplanmıştır [22]. Aynı varyetenin meyve kabuklarından hazırlanan metanol/su (2/1) ekstresi demir (III) iyonu indirgeyici antioksidan gücü testi, *β*-karoten ağartma testi ve lipozomal membranlarda UV kaynaklı peroksidasyon testinde antioksidan kapasitesi araştırılmıştır. Demir (III) iyonu indirgeyici antioksidan gücü testinde g ekstrede, askorbik asite eşdeğer olarak aktivitesi 2.69 ± 0.18 mmol, *β*-karoten ağartma testinde IC_{50} değeri 0.26 ± 0.02 mg/ml, lipozomal membranlarda UV kaynaklı peroksidasyon testinde ise IC_{50} değeri 2.49 ± 0.18 mg/ml olarak hesaplanmıştır [23].

Antimikrobiyal Aktivite

P. vera kurutulmamış ve kurutulmuş meyve kabuklarından soxhlet ekstraksiyonu ile hazırlanan *n*-hekzan ekstresinin antibakteriyel, antifungal ve antiviral aktivitesi test edilmiştir. Antibakteriyel aktivite *Escherichia coli* (ATCC 35218), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 10145), *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212), *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Candida albicans* (ATCC 10231) ve *C. parapsilosis* (ATCC 22019)'in hem standart hem de izole suşlarına karşı mikrodilüsyon yöntemi ile taranmıştır. Vero hücre hattı kullanılarak ekstrelerin antiviral aktivitesinin belirlenmesi için hem *Herpes simplex* (DNA) hem de *Parainfluenza* virüsleri (RNA) kullanılmıştır. Kontrol ajanı olarak ampisilin, ofloksosin, ketokonazol, flukonazol, asiklovir ve oseltamivir seçilmiştir. Ekstreler, 128-256 µg/ml konsantrasyonları arasında çok az antibakteriyel aktivite gösterirken, aynı konsantrasyonlarda belirgin antifungal aktivite göstermiştir. Bunun yanında ekstreler antiviral aktivite göstermemiştir [28].

P. vera "Bronte" varyetesinin meyve kabuklarından elde edilen uçucu yağın *Staphylococcus aureus* ATCC6538, *Escherichia coli* ATCC10536, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC9027, *S. aureus*

MRSA ATCC43,300, *S. Aureus* 74CCH, *S. aureus* 7786, *S. aureus* 815 mikroorganizmaları üzerinde antimikrobiyal aktivitesi çalışılmış ve *P. aeruginosa* ATCC9027 dışında uçucu yağın 7.11 mg/ml konsantrasyonda etkili olduğu belirlenmiştir [25].

Antienflamatuvar Aktivite

P. vera meyve kabuklarından hazırlanan diklorometan ekstresi-NP (2 g) ve bu ekstreden hekzan-etil asetat (1:1) ile elde edilen 10 alt fraksiyonun [NP1 (0.26 g), NP2 (0.57 g), NP3 (0.12 g), NP4 (0.10 g), NP5 (0.10 g), NP6 (0.05 g), NP7 (0.11 g), NP8 (0.02 g), NP9 (0.04 g), NP10 (0.02 g)] makrofaj hücreleri kullanılarak yapılan aktivite çalışmasında, ekstrenin lipopolisakkarit ile uyarılan RAW 264.7 makrofaj hücrelerinde nitrik oksit (NO) ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) salınımını güçlü bir şekilde inhibe ettiği görülmüştür. Antienflamatuvar sitokin COX-2'nin mRNA ekspresyon seviyeleri, NP2-NP5 fraksiyonları tarafından önemli ölçüde inhibe edilirken, IL-6 sadece NP3 fraksiyonu tarafından inhibe edildiği bildirilmiştir. Ayrıca ekstre, makrofajlarda iltihaplanma tepkisi ile ilişkili mitokondriyal olmayan oksidatif tepkiyi önemli ölçüde azaltmıştır [17].

Anti-tirozinaz Aktivite

P. vera'nın "Ahmad Aghaei" varyetesinin meyve kabuklarından hazırlanan sulu ekstrenin anti-tirozinaz aktivitesi test edilmiş ve tirozinaz inhibitörü olarak bilinen askorbik asit ile karşılaştırılmıştır. Ekstrenin farklı konsantrasyonlarının (%0.05-0.80) ve askorbik asitin tirozinaz aktivitesi üzerindeki inhibe edici etkilerine bakılmıştır. Ekstre askorbik asite (IC_{50}: 0.3 g/L) oranla anti-tirozinaz (IC_{50}: 0.7 g/L) aktivite göstermiştir [26].

Antiprotozoal Aktivite

P. vera kurutulmamış ve kurutulmuş meyve kabuklarından soxhlet ekstraksiyonu ile hazırlanan *n*-hekzan ekstresinin 0.8 ve 4.8 µg/ml derişimlerde *Trypanosoma brucei rhodesiense*, *Leishmania donovani*, *Plasmodium falciparum*'a karşı, 9.7 ve 1.6 µg/ml derişimlerde ise *Trypanosoma cruzi*'ye karşı aktivitesi melarsoprol, benznidazol, miltefosin, artemisinin ve klorokin standartları kullanılarak test edilmiştir Kullanılan derişimlerde ekstrelerin antiprotozoal aktivitesine raslanmamıştır [29].

Anti-kanser Aktivite

P. vera meyve kabuklarından elde edilen hekzan, etil asetat, metanol ve su ekstrelerinin insan kolon kanseri (HT-29 ve HCT-116), meme adenokarsinomu (MCF-7), akciğer adenokarsinomu (H23), karaciğer hepatoselüler karsinomu (HepG2), servikal kanser (Ca Ski) ve normal fibroblast (BJ-5ta) hücreleri üzerine sitotoksik etkileri MTT hücre canlılık deneyi kullanılarak değerlendirilmiştir. Etil asetat ekstresi, 72 saat sonra MCF-7, HT-29 ve HCT-116'ya karşı sırasıyla 21.20±1.35, 23.00±1.2 ve 25.15±1.85 µg/ml'lik bir IC_{50} değeriyle baskılayıcı bir etki göstermiştir. Morfolojik değerlendirme ve akış sitometrisi analizi, etil asetat ekstresinin apoptozu indükleme potansiyeli olduğunu ve en yüksek konsantrasyondaki etil asetat ekstresi, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anjiyogenezin önemli ölçüde

inhibe edildiğini göstermiştir. Ayrıca Bax ekspresyonu artmış ve Bcl-2 ekspresyonu uygulamanın yapıldığı MCF-7 hücrelerinde azalmıştır [30].

Yara İyi Edici Aktivite

P. vera kabuklarının ham ekstresinin (MeOH %80), NIH/3T3 murin fibroblast hücreleri üzerinde çizme deneyi ile yara iyileştirme aktivitesini değerlendirmek için gerçekleştirilen çalışmada, fraksiyonlar/alt fraksiyonlar ve saf bileşik elde etmek için sıvı-sıvı partisyon, kolon kromatografisi, preperatif ince tabaka kromatografisi ve kristalleştirme kombinasyonu kullanılmıştır. İzole edilen bileşiğin yara iyileştirme potansiyeli, sırasıyla çizme deneyi ve CFSC seyreltme deneyi kullanılarak fibroblast göçü ve proliferasyonu ile incelenmiştir. Ek olarak, Real Time PCR kullanarak iyileşme sürecine dahil olan bazı inflamatuvar belirteçlerin gen ekspresyonunu değerlendirilmiştir. Aktif bileşiğin kimyasal yapısı spektrometrik yöntemlerle aydınlatılmıştır. $CHCl_3$ fraksiyonunun daha yüksek yara iyileştirme aktivitesi nedeniyle, aktif bileşiği vermek için ardışık kromatografik tekniklerle fraksiyonlara ayrılmış ve 3-Epimastikadiyenolik asit izole edilmiştir. Bu aktif bileşik (200 μg/ml), fibroblast proliferasyonunu ve göçünü önemli ölçüde artırarak çizik alanının yaklaşık %45 oranında azalmasına neden olmuştur. IL-6 ve TNF-α'nın gen ekspresyonu üzerinde güçlü bir inhibitör etki ve aynı dozda NF-κB gen ekspresyonu üzerinde bir stimülasyon etki göstermiştir [12].

SONUÇ VE TARTIŞMA

Gıda olarak kullanılan ve büyük ekonomik öneme sahip olan Antep fıstığının (*Pistacia vera* L.) bir yan ürünü olan meyve kabukları çoğunlukla atık olarak kullanılmaktadır. Bu yan ürünün biyoaktif bileşiklerinin değerlendirilip ekonomiye katkı sağlayacak şekilde farklı ürünlere dönüştürülebilmesi büyük bir kazanım olarak görülmektedir. Yapılan fitokimyasal çalışmalar bitkinin meyve kabuklarının gallik asit ve türevleri, flavonoitler ve anakardik asitler içerdiğini göstemiştir. Ayrıca yapılan biyoaktivite çalışmaları Antep fıstığı meyve kabuklarının antioksidan, antimikrobiyal, antienflamatuvar, anti-tirozinaz, anti-kanser ve yara iyi edici aktivitelerinin olduğunu göstermiştir. Bu derleme çalışması tarımsal gıda atığı olan Antep fıstığı meyve kabuklarından elde edilecek biyoaktif moleküllerin eczacılık alanında değerlendirilebilme potansiyelinin olduğunu göstermiştir.

YAZAR KATKILARI

Kavram: *M.M.H.*; Tasarım: *M.M.H.*; Denetim: *M.M.H.*; Kaynaklar: *M.M.H.*; Literatür taraması: *M.M.H.*; Makalenin yazılması: *M.M.H.*; Kritik inceleme: *M.M.H.*; Diğer: -

ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI

Yazar bu yazı için gerçek, potansiyel veya algılanan çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

KAYNAKLAR

1. POWO. (2020). *POWO*. Plants of the World Online. Facilitated by the Royal Botanic Gardens, Kew. http://www.plantsoftheworldonline.org/ Erişim tarihi: 10.12.2020.

2. Yaltırık, F. (1967). *Pistacia* L. In P. H. Davis (Ed.), *Flora of Turkey and the East Aegean Islands Vol.2* (p. 546). Edinburgh University Press.

3. Tahtacı, S. A., Arpacı, S., Gözel, H., Bilim, C., Atlı, H. S., Tekin, H. (2007). Antepfıstığında çeşit seçimi. T.C. Tarım ve Köyişleri Bakanlığı, Tarımsal Araştırmalar Genel Müdürlüğü, Antepfıstığı Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü.

4. Barone, E., Padulosi, S., Van Mele, P. (1997). Descriptors for Pistachio (*Pistacia vera* L.). International Plant Genetic Resources Institute.

5. FAO. (2018). *The Food and Agriculture Organization*. http://www.fao.org/faostat/en/#data/QC Erişim tarihi: 10.12.2020.

6. TÜİK. (2019). *Türkiye İstatistik Kurumu*. https://data.tuik.gov.tr/Kategori/GetKategori?p=Tarim-111 Erişim tarihi: 10.12.2020.

7. Erşan, S., Güçlü Üstündağ, Ö., Carle, R., Schweiggert, R. M. (2016). Identification of phenolic compounds in red and green pistachio (*Pistacia vera* L.) hulls (exo- and mesocarp) by HPLC-DAD-ESI-(HR)-MS^n. *Journal of Agricultural and Food Chemistry, 64*(26), 5334-5344. [CrossRef]

8. Barreca, D., Laganà, G., Leuzzi, U., Smeriglio, A., Trombetta, D., Bellocco, E. (2016). Evaluation of the nutraceutical, antioxidant and cytoprotective properties of ripe pistachio (*Pistacia vera* L., variety Bronte) hulls. *Food Chemistry, 196*, 493-502. [CrossRef]

9. FAO. (2013). *The Food and Agricultural Organization*. http://www.fao.org/3/i3347e/i3347e.pdf Erişim tarihi: 10.12.2020.

10. Carciochi, R. A., D'Alessandro, L. G., Vauchel, P., Rodriguez, M. M., Nolasco, S. M., Dimitrov, K. (2017). Valorization of Agrifood By-Products by Extracting Valuable Bioactive Compounds Using Green Processes, Academic Press, p. 191-228.

11. Seeram, N. P., Zhang, Y., Henning, S. M., Lee, R., Niu, Y., Lin, G., Heber, D. (2006). Pistachio skin phenolics are destroyed by bleaching resulting in reduced antioxidative capacities. *Journal of Agricultural and Food Chemistry, 54*(19), 7036-7040. [CrossRef]

12. Sarkhail, P., Navidpour, L., Rahimifard, M., Hosseini, N. M., Souri, E. (2020). Bioassay-guided fractionation and identification of wound healing active compound from *Pistacia vera* L. hull extract. *Journal of Ethnopharmacology, 248*, 112335. [CrossRef]

13. Özbek, H. N., Halahlih, F., Göğüş, F., Koçak Yanık, D., Azaizeh, H. (2020). Pistachio (*Pistacia*

vera L.) Hull as a Potential Source of Phenolic Compounds: Evaluation of Ethanol–Water Binary Solvent Extraction on Antioxidant Activity and Phenolic Content of Pistachio Hull Extracts. *Waste and Biomass Valorization, 11*(5), 2101-2110. [CrossRef]

14. Erşan, S., Güçlü Üstündağ, Ö., Carle, R., Schweiggert, R. M. (2018). Subcritical water extraction of phenolic and antioxidant constituents from pistachio (*Pistacia vera* L.) hulls. *Food Chemistry, 253,* 46-54. [CrossRef]

15. Chaharbaghi, E., Khodaiyan, F., Hosseini, S. S. (2017). Optimization of pectin extraction from pistachio green hull as a new source. *Carbohydrate Polymers, 173,* 107-113. [CrossRef]

16. Aliakbarkhani, S. T., Farajpour, M., Asadian, A. H., Aalifar, M., Ahmadi, S., Akbari, M. (2017). Variation of nutrients and antioxidant activity in seed and exocarp layer of some Persian pistachio genotypes. *Annals of Agricultural Sciences, 62*(1), 39-44. [CrossRef]

17. Grace, M. H., Esposito, D., Timmers, M. A., Xiong, J., Yousef, G., Komarnytsky, S., Lila, M. A. (2016). Chemical composition, antioxidant and anti-inflammatory properties of pistachio hull extracts. *Food Chemistry, 210,* 85-95. [CrossRef]

18. Küsmenoglu, S., Baser, K. H. C., Özek, T. (1995). Constituents of the essential oil from the hulls of *Pistacia vera* L. *Journal of Essential Oil Research, 7*(4), 441-442. [CrossRef]

19. Sonmezdag, A. S., Kelebek, H., Selli, S. (2017). Characterization and comparative evaluation of volatile, phenolic and antioxidant properties of pistachio (*Pistacia vera* L.) hull. *Journal of Essential Oil Research, 29*(3), 262-270. [CrossRef]

20. Erşan, S., Güçlü Üstündağ, Ö., Carle, R., Schweiggert, R. M. (2017). Determination of pistachio (*Pistacia vera* L.) hull (exo- and mesocarp) phenolics by HPLC-DAD-ESI/MS^n and UHPLC-DAD-ELSD after ultrasound-assisted extraction. *Journal of Food Composition and Analysis, 62,* 103-114. [CrossRef]

21. Sonmezdag, A. S., Kelebek, H., Selli, S. (2019). Effect of hulling methods and roasting treatment on phenolic compounds and physicochemical properties of cultivars ‘Ohadi’ and ‘Uzun’ pistachios (*Pistacia vera* L.). *Food Chemistry, 272,* 418-426. [CrossRef]

22. Tomaino, A., Martorana, M., Arcoraci, T., Monteleone, D., Giovinazzo, C., Saija, A. (2010). Antioxidant activity and phenolic profile of pistachio (*Pistacia vera* L., variety Bronte) seeds and skins. *Biochimie, 92*(9), 1115-1122. [CrossRef]

23. Martorana, M., Arcoraci, T., Rizza, L., Cristani, M., Bonina, F. P., Saija, A., Trombetta, D., Tomaino, A. (2013). In vitro antioxidant and in vivo photoprotective effect of pistachio (*Pistacia vera* L., variety Bronte) seed and skin extracts. *Fitoterapia, 85,* 41-48. [CrossRef]

24. Bellocco, E., Barreca, D., Laganà, G., Calderaro, A., El Lekhlifi, Z., Chebaibi, S., Smeriglio, A., Trombetta, D. (2016). Cyanidin-3-*O*-galactoside in ripe pistachio (*Pistachia vera* L. variety Bronte) hulls: Identification and evaluation of its antioxidant and cytoprotective activities. *Journal of Functional Foods, 27,* 376-385. [CrossRef]

25. Smeriglio, A., Denaro, M., Barreca, D., Calderaro, A., Bisignano, C., Ginestra, G., Bellocco, E., Trombetta, D. (2017). In vitro evaluation of the antioxidant, cytoprotective, and antimicrobial properties of essential oil from *Pistacia vera* L. Variety Bronte Hull. *International Journal of Molecular Sciences, 18*(6), 1212. [CrossRef]

26. Fattahifar, E., Barzegar, M., Ahmadi Gavlighi, H., Sahari, M. A. (2018). Evaluation of the inhibitory effect of pistachio (*Pistacia vera* L.) green hull aqueous extract on mushroom tyrosinase activity and its application as a button mushroom postharvest anti-browning agent. *Postharvest Biology and Technology*, *145*, 157-165. [CrossRef]

27. Goli, A. H., Barzegar, M., Sahari, M. A. (2005). Antioxidant activity and total phenolic compounds of pistachio (*Pistachia vera*) hull extracts. *Food Chemistry*, *92*(3), 521-525. [CrossRef]

28. Özçelik, B., Aslan, M., Orhan, I., Karaoglu, T. (2005). Antibacterial, antifungal, and antiviral activities of the lipophylic extracts of *Pistacia vera*. *Microbiological Research*, *160*(2), 159-164. [CrossRef]

29. Orhan, I., Aslan, M., Sener, B., Kaiser, M., Tasdemir, D. (2006). In vitro antiprotozoal activity of the lipophilic extracts of different parts of Turkish *Pistacia vera* L. *Phytomedicine*, *13*(9-10), 735-739. [CrossRef]

30. Seifaddinipour, M., Farghadani, R., Namvar, F., Mohamad, J., Kadir, H. A. (2018). Cytotoxic effects and anti-angiogenesis potential of pistachio (*Pistacia vera* L.) hulls against MCF-7 human breast cancer cells. *Molecules*, *23*(1), 110. [CrossRef]