
**DENİZLİ VE ÇEVRESİNDE YAYILIŞ GÖSTEREN ERYNGIUM
CİNSİNE AİT (*ERYNGIUM CAMPESTRE* L., *E. CRETICUM* LAM., *E.
THORIFOLIUM* BOISS.) SAF EKSTRAKTLARININ
ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTESİ**

Nilüfer KÜREK

**Temmuz 2007
DENİZLİ**

**DENİZLİ VE ÇEVRESİNDE YAYILIŞ GÖSTEREN *ERYNGIUM*
CİNSİNE AİT (*ERYNGIUM CAMPESTRE* L., *E. CRETICUM* LAM., *E.*
THORIFOLIUM BOISS.) SAF EKSTRAKTLARININ
ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTESİ**

**Pamukkale Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Yüksek Lisans Tezi
Biyoloji Anabilim Dalı**

Nilüfer KÜREK

Danışman: Doç. Dr. Ali ÇELİK

**Temmuz, 2007
DENİZLİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ ONAY FORMU

Nilüfer KÜREK tarafından Doç. Dr. Ali ÇELİK yönetiminde hazırlanan “Denizli ve Çevresinde Yayılış Gösteren *Eryngium* Cinsine Ait (*Eryngium campestre* L., *E. creticum* Lam., *E. thorifolium* Boiss.) Saf Ekstraktlarının Antimikrobiyal Aktivitesi” başlıklı tez tarafımızdan okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.



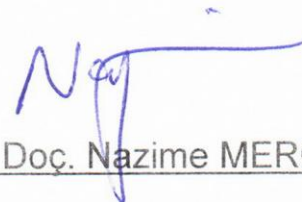
Doç. Dr. Ali ÇELİK

Jüri Başkanı (Danışman)



Doç. Dr. Aykut GÜVENSEN

Jüri Üyesi



Yrd. Doç. Nazime MERCAN

Jüri Üyesi

Pamukkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun
...../...../..... tarih ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Mehmet Ali SARIGÖL
Müdür

Bu tezin tasarımı, hazırlanması, yürütülmesi, araştırmalarının yapılması ve bulgularının analizlerinde bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle riayet edildiğini; bu çalışmanın doğrudan birincil ürünü olmayan bulguların, verilerin ve materyallerin bilimsel etiğe uygun olarak kaynak gösterildiğini ve alıntı yapılan çalışmalara atfedildiğini beyan ederim.

İmza :
Öğrenci Adı Soyadı : Nilüfer KÜREK

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında, deneyimleri ve önerileriyle bana yol gösteren, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Sayın Hocam Doç. Dr. Ali ÇELİK'e,

Çalışmalarım esnasında mikrobiyoloji alanındaki bilgilerinden yararlandığım Sayın Hocam Yrd. Doç. Dr. Nazime MERCAN'a,

Bitki örneklerimin kimyasal analizini yapan Sayın Hocam Doç. Dr. M. Zafer ÖZEL'e

Ekstraksiyon çalışmalarımda bana yardımcı olan ve bilgilerini benimle paylaşan Sayın Hocam Yrd. Doç. Dr. Hasalettin DELİGÖZ'e

Laboratuar çalışmalarımda bana yardımcı olan arkadaşım Gülümser ACAR'a

Beni motive edip çalışma hırısı veren Sayın Hocam Yrd. Doç. Dr. Fevziye ÇELEBİ TOPRAK'a

Benim bugünlere geldiğimi görmeyi çok isteyen, kaybettiğim Canım Babam Bekir Ali KÜREK'e

Maddi ve manevi desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen eşim Uğur AYDINLIK'a ve Aileme,

Öğrencilik hayatım boyunca manevi desteklerini her zaman gördüğüm DEMİRHAN ailesine,

Adını saymadığım hocalarıma ve arkadaşlarıma,

Çok teşekkür ederim.

ÖZET

**DENİZLİ VE ÇEVRESİNDE YAYILIŞ GÖSTEREN *ERYNGIUM*
CİNSİNE AİT (*ERYNGIUM CAMPESTRE* L., *E. CRETICUM* Lam.,
E. THORIFOLIUM Boiss.) SAF EKSTRAKTLARININ
ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTESİ**

KÜREK, Nilüfer

Yüksek Lisans Tezi, Biyoloji ABD
Tez Yöneticisi: Doç. Dr. Ali ÇELİK

Temmuz 2007, 59 sayfa

Çalışmada bitki materyali olarak *E. campestre* L., *E. creticum* Lam., *E. thorifolium* Boiss. bitki türleri kullanılmıştır. Bu bitkilerin etil-asetat ekstraktlarının antimikrobiyal aktiviteleri "Disk difüzyon" yöntemi ile belirlenmiştir.

Antimikrobiyal aktiviteyi tespit etmek amacıyla *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 suşu, 1 adet *Staphylococcus aureus* hastane izolatu ve 8 farklı hastadan alınan MRSA hastane izolatları kullanılmıştır. Standart antibiyotik disk olarak, penisilin, oksasilin, sefalotin, siprofloksasin, trimetopirim+sülfametoksozol, gentamisin, klindamisin, vankomisin ve teikoplanin kullanılmıştır.

Bitki türleri içinde *E. thorifolium* Boiss., test mikroorganizmalarına karşı belirgin bir antimikrobiyal aktivite göstermiştir. *E. thorifolium*'un MRSA hastane izolatları üzerinde 14-19 mm çapında inhibisyon zonları oluşturmuştur. Kontrol olarak kullanılan standart antibiyotik disklerden teikopilin (≥ 14 mm duyarlı) ve vankomisinin (≥ 15 mm duyarlı) inhibisyon çaplarına yakın değerler gözlenmiştir. Diğer iki tür bitkide ise az da olsa zon çapı oluştuğu belirlendiği için antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu tahmin edilmektedir.

Anahtar Kelimeler: *Eryngium thorifolium*, *E. creticum*, *E. campestre*, Antimikrobiyal aktivite, Bitki ekstraktları.

Doç. Dr. Ali ÇELİK
Doç. Dr. Aykut GÜVENSEN
Yrd. Doç. Dr. Nazime MERCAN

ABSTRACT**DETERMINATION OF THE ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF THE CRUDE EXTRACTS OF *ERYNGIUM* GENUS (*ERYNGIUM CAMPESTRE* L., *E. CRETICUM* Lam., *E. THORIFOLIUM* Boiss.) IN THE DENIZLI PROVINCE AND ITS VICINITY**

KÜREK, Nilüfer

M. Sc. Thesis in Biology ABD

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Ali ÇELİK

Temmuz 2007, 59 sayfa

In this work, *E. campestre* L., *E. creticum* Lam., *E. thorifolium* Boiss species are used for plant materials. Antimicrobial activity of ethyl acetate extracts in these plants is determined by disk diffusion method.

To determine antimicrobial activity *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 strain, one *Staphylococcus aureus* hospital insulator, and MRSA hospital insulators which are taken from eight different patients for standart antibiotic disk, penicillin, oxacillin, cephalothin, ciprofloxacin, trimethoprim+sulphamethoxazole, gentamicin, clindamycin, vancomycin, teicoplanin are used.

In plant species, *E. thorifolium* Boiss have antimicrobial activity against microorganisms. *E. thorifolium* made 14-19 mm radius inhibition zones on MRSA hospital insulators. Teicoplanin (≥ 14 mm sensitive), that is used for control of standart antibiotic disk, and vancomycin (≥ 15 mm sensitive) are observed to have close inhibition radius numbers. On the other plant species, there were little zone radius seen, so have antimicrobial activity was determined.

Anahtar Kelimeler: *Eryngium thorifolium*, *E. creticum*, *E. campestre*, Antimicrobial activity, Plant extracts.

Assoc. Prof. Dr. Ali ÇELİK

Assoc. Prof. Dr. Aykut GÜVENSEN

Asst. Prof. Dr. Nazime MERCAN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Yüksek Lisans Tez Onay Formu.....	i
Bilimsel Etik Sayfası.....	ii
Teşekkür.....	iii
Özet.....	iv
Abstract.....	v
İçindekiler.....	vi
Şekiller Dizini.....	vii
Tablolar Dizini.....	viii
Simge ve Kısaltmalar Dizini.....	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. BİTKİLERLE TEDAVİ.....	4
3. KEMOTERAPÖTİK MADDELER VE MİKROORGANİZMALAR.....	9
3.1. Kemoterapötik Maddeler.....	9
3.2. Kemoterapötiklerin Başlıca Etki Mekanizmaları.....	9
3.2.1. DNA Oluşmasını ve DNA'da Transkripsiyonu Engelleyerek Etki.....	9
3.2.2. Hücre Çeperi (Duvarı) Sentezini Önleme Etkisi.....	10
3.2.3. Hücre Zarına Etki.....	10
3.2.4. Protein Sentezine Etki.....	10
3.3. Antimikrobiyal İlaçlara Karşı Direnç.....	11
3.3.1. Direnç Mekanizmaları.....	11
3.4. Direncin Kaynağı.....	12
3.4.1. Doğal (İntrensek) Direnç.....	12
3.4.2. Kazanılmış Direnç.....	13
3.4.3. Çapraz Direnç.....	15
3.4.4. Antibiyotiklere Karşı Direncin Kontrolü ve Önlenmesi.....	15
4. BAZI BİTKİ TÜRLERİNİN ANTIMİKROBİYAL AKTİVİTELERİ İLE İLGİLİ ÇALIŞMALAR.....	17
5. TÜRKİYE FLORASI.....	23
5.1. Çalışmada Kullanılan Bitkiler.....	23
5.1.1. Apiaceae Familyasının Genel Özellikleri.....	23
5.1.2. <i>Eryngium</i> Cinsi.....	24
5.1.3. Çalışmada Kullanılan Bitki Türleri.....	26
6. MATERYAL METOT.....	33
6.1. Materyaller.....	33
6.1.1. Kullanılan Bitki Materyalleri.....	33
6.1.2. Kullanılan Mikroorganizmalar.....	33
6.2. Yöntemler.....	34
6.2.1. Bitki Ekstraksiyonlarının Elde Edilmesi.....	34
6.2.2. DTD (Direct Thermal Disorption) Metodu.....	34
6.2.3. Mikroorganizma Kültürlerinin Hazırlanması.....	35
6.2.4. Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları.....	35
7. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	37
7.1. DTD Tekniği Kullanılarak Elde Edilmiş Sonuçlar.....	37
7.2. Özüt Verimleri.....	40
7.3. İnhibisyon Zon Değerleri.....	41
8. SONUÇ.....	50
Kaynaklar.....	50
Özgeçmiş.....	59

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 5.1. Bitki materyali <i>E. campestre</i> L.'nin genel görünüşü	26
Şekil 5.2. Bitki materyali <i>E. campestre</i> L.'nin doğadaki görünüşü	27
Şekil 5.3. Bitki materyali <i>E. creticum</i> Lam.'un çiçeğinin görünüşü	27
Şekil 5.4. Bitki materyali <i>E. Lam.</i> 'un doğadaki görünüşü.....	28
Şekil 5.5. Bitki materyali <i>E. thoriifolium</i> Boiss.'un çiçekleri.....	28
Şekil 5.6. Türkiye (Ege)'ye endemik <i>E. thoriifolium</i> Boiss.'un yaprakları.....	29
Şekil 5.7. <i>E. thoriifolium</i> Boiss.'in Türkiye'de Yayılışı.....	30
Şekil 5.8. <i>E. creticum</i> Lam.'um Türkiye'de Yayılışı	31
Şekil 5.9. <i>E. campestre</i> L.'nin Türkiye'de Yayılışı.....	32
Şekil 7.1. <i>E. thoriifolium</i> Boiss. bitkisinin etil asetat ekstraktının <i>S. aureus</i> ATCC 25923 üzerine etkisi.....	42
Şekil 7.2. <i>E. campestre</i> L. bitkisinin etil asetat ekstraktının Metisiline Dirençli <i>S. aureus</i> üzerine etkisi.....	42
Şekil 7.3. <i>E. creticum</i> Lam. bitkisinin etil asetat ekstraktının Metisiline Dirençli <i>S. aureus</i> üzerine etkisi	44

TABLOLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 5.1. <i>Eryngium</i> cinsinin sistematik yeri.....	26
Tablo 5.2. Fitocoğrafik açıdan <i>E. thoriifolium</i> Boiss.	29
Tablo 5.3. Fitocoğrafik açıdan <i>E.creticum</i> Lam.....	30
Tablo 5.4. Fitocoğrafik açıdan <i>E. campestre</i> L.....	31
Tablo 7.1. DTD tekniği kullanılarak izole edilen <i>E.creticum</i> Lam.'un gövde, yaprak ve çiçeklerinin kolonlardaki yüzdeleri	37
Tablo 7.2. DTD tekniği kullanılarak izole edilen <i>E. thoriifolium</i> Boiss.'un gövde, yaprak ve çiçeklerinin kolonlardaki yüzdeleri	38
Tablo 7.3. DTD tekniği kullanılarak izole edilen <i>E. campestre</i> L.'nin gövde, yaprak ve çiçeklerinin kolonlardaki yüzdeleri	39
Tablo 7.4. <i>Eryngium</i> bitkilerinin özüt verimleri	40
Tablo 7.5. <i>Eryngium</i> cinsine ait türlerin ekstraktlarının antimikrobiyal aktiviteleri.....	40
Tablo 7.6. Bazı antibiyotiklerin çalışmada kullanılan suş ve hastane izolatları üzerindeki inhibisyon değerleri	41

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
PABA	Para Amino Benzoik Asit
R	Rezistans
PBP	Penisilin Bağlayan Protein
PHB	Poli-hidroksibütirat
ÖBA	Özel Bitki Alanları
LR CD	Nadir Tehlike Altına Girebilir
MRSA	Metisiline Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
GC	Gaz Kromatografisi
DTD	Doğrudan Isısal Disorpsiyon
DMSO	Dimetilsülfoksit

1. GİRİŞ

Dünya ve yurdumuzun hemen her köşesinde yaşayan insanların, bitkilerin kullanımıyla ilgili yıllar boyu birçok tecrübeden sonra elde ettiği köklü gelenekleri bulunmaktadır. Bunlar bazen geleneksel el sanatlarında boya maddeleri, bazen de gıda katkı maddesi ve bitkilerden ilaç yapımı olarak karşımıza çıkmaktadır.

Dünyada olduğu gibi, ülkemizde de pek çok araştırmacı halk ilaçlarını değişik açıdan inceleyen araştırmalar yapmış ve bu ilaçların içerdiği çeşitli kimyasal maddeleri incelemiştir (Arıkan 1992, Bağcı ve Dığrak 1994, Dülger vd 1999).

Günümüzde bu alanda yapılan çeşitli bitkisel preparatlar, koruma ve tedavi amaçlı olarak kullanılmaktadır. Gıda endüstrisinde, yiyeceklerin dayanıklılığını artırmak için kimyasal maddelerin kullanımı oldukça yaygındır (Çete 2005). Bu yaygın kullanımın sebebi; kimyasal maddelerin organizma dışındaki ortamda mikroorganizmaların üzerine olan öldürücü veya üremelerini durdurucu etkilerine dayanmaktadır. Bu maddelerden yararlanma fikri oldukça eskiye dayanmaktadır. 17. yüzyıldan beri sıtma ve amipli dizanteriye karşı kullanılan kinin ve emetin gibi maddeler, ilk kimyasal sağaltım maddeleri arasında sayılmaktadırlar. Ancak kimyasal maddelerle sağaltımın yani kemoterapinin temelleri, 20. yüzyılın başında Afrika uyku hastalığına karşı sağaltım çareleri arayan Paul Ehrlich tarafından ortaya atılmıştır. Bu çalışmaların başlangıcı, mikroplara karşı etkili fakat organizma için az zararlı arsenik ve antimon bileşiklerinin bulunmasına kadar uzanmaktadır. Paul Ehrlich'in de, daha o yıllarda belirtmiş olduğu gibi mikrobik hastalıkları sağaltabilen bir kimyasal maddenin yani kemoterapotik maddenin, antimikrobik etkisinin düşük konsantrasyonlarda bile fazla olması ve buna karşı düşük konsantrasyonda organizmada oluşturduğu toksik etkinin çok az olması yada hiç bulunmaması gerekmektedir.

Kemoterapide Paul Ehrlich tarafından ortaya atılan bu ilk adımlardan sonra, esaslı ilerlemeler 1935'de, Domagk'ın ilk sülfonamidleri sağaltıma sokmasından sonra görülmüştür. 1929 yılında Fleming tarafından bulunan ve toksik etkileri nedeniyle

kemoterapiye sokulamayan ancak laboratuvar çalışmalarında kullanılmış olan penicillinin 1940 yılında Chain ve Florey'in çalışmaları ile kemoterapi alanına girebilmesi, kimyasal maddelerle sağaltımda yeni ufukların açılmasına neden olmuş ve antibiyotiklerin ortaya çıkmasını sağlamıştır (Bilgehan 1999).

Bunu takip eden yıllarda, yeni doğal antibiyotikler keşfedilmiş ve bunun yanında sentetik antibiyotikler de üretilmeye başlanmıştır. Birbirini tamamlayan buluşlar sayesinde oldukça fazla sayıda, iyi etkili ve kullanışlı kemoterapötik ve antibiyotik bulunmuştur (Acar 2006).

Bazı bakteri veya mantar türü mikroorganizmalar tarafından üreme ortamlarında oluşturulan ve terapötik dozlarda, başka mikroplar için üreme durdurucu ve öldürücü etki gösteren antibiyotikler, enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde en çok kullanılan kemoterapötiklerdir. Antimikrobiyal ilaçlar, hastanın normal hücrelerine zarar vermeden, enfeksiyona neden olan mikroorganizmaları öldürebilme yeteneği nedeniyle enfeksiyonların tedavisinde oldukça etkilidir (Bilgehan 1999).

Enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde elde edilen başarıların üzerine antibiyotikler, mucize ilaç olarak kabul edilmiş ve bir çok hastalığın tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (Acar 2006). İlk zamanlarda birçok antibiyotik grubu, enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde oldukça etkin bir şekilde kullanılmıştır. Fakat ileriki yıllarda direnç gelişimi görülmeye başlanmıştır. Direnç gelişimi ve yayılımı genellikle gereksiz ve uygunsuz antibiyotik kullanımına bağlanmakla birlikte, 1940'lı yıllarda antibiyotiklerin kullanılmadığı bazı adalardaki toprak ve dışkı örneklerinde tetrasiklin ve streptomisine dirençli bakterilerin bulunduğu; antibiyotik direncinin yalnızca yaygın antibiyotik kullanımı sonucu değil, bakterilerin negatif çevre koşullarında yaşamını sürdürmek için kullandığı savunma sürecinin bir parçası olduğu da belirtilmektedir. Ancak antibiyotiklerin yoğun bir şekilde kullanıma girmesi ile birlikte yıllar içinde çoğul dirençli mikroorganizmalar ortaya çıkmış ve bunlarla oluşan enfeksiyonların sağaltımında büyük sorunlar yaşanmaya başlanmıştır. Günümüzde tüm dünyada bir yandan hızla yeni ilaçlar geliştirilmekte iken, öte yandan bu ilaçlara süratle direnç kazanan mikroorganizmalarla oluşan enfeksiyonlar bildirilmekte ve sorunun boyutları giderek büyümektedir (Cohen 1992, Gold ve Moellering 1996, Tenover ve Hugles 1996, Yüce 2001).

Her ne sebeple olursa olsun sonuç olarak mikroorganizmaların antibiyotiklere karşı geliştirdiği hızlı direnç nedeniyle, insanlığın geleceği açısından alternatif tedavilerin bulunması zorunlu hale gelmiştir. Bitkiler ve bitkisel ürünler, alternatif tedavi arayışları içerisinde bilim adamlarının ilgisini en çok çeken tedavi yöntemi olmuştur (Acar 2006). Bunun sebebi; sentetik ilaçların pek çok yan etkilerinin bulunmasıdır. Halbuki bitkisel kaynaklı ilaçlar, bitki hücrelerinde sentezlenmektedir. Bitki ile insan arasında bazı farklar bulunsa da konu hücre olduğu için, bitki ve insan hücreleri arasında pek çok benzerlik bulunduğundan bitki hücresine ait biyosentez ürünün, insan hücresine herhangi bir yan etkisi söz konusu olmamaktadır (Koç 2002).

Ayrıca bitkilerdeki antimikrobiyal etkinin birden fazla bileşenden kaynaklanması, alternatif tedavi yöntemleri arasında bitkilerle tedavi yönteminin öne çıkmasını sağlamaktadır.

2. BİTKİLERLE TEDAVİ

İnsanların, çevresindeki bitkilerden yararlanması, insanlık tarihi kadar eskiye dayanmaktadır. İnsanoğlu, yaşamın başlangıcından itibaren bitkileri, gıda, yakacak, silah ve mesken yapımında kullanmıştır. Ancak, bitkilerin hastalıklara karşı kullanılması daha ileriki yıllarda başlamıştır (Koç 2002).

Hastalık amillerinin insanlık tarihi kadar eski olmasına karşın bitkisel droglardan bahseden ilk yazılı metin, M.Ö. 3700 yıllarında Çin Hükümdarı Shin-nong'a aittir. Fakat M.Ö. 3000-5000 yıllarında varlığını sürdürmüş Sümer Medeniyeti'ne, hatta İbrani Medeniyeti'ne kadar uzandığı sanılmaktadır. Zaman içerisinde Mısır, Hitit, İran, Yunan, Roma ve İslam medeniyetlerinde; Hippocrates'ten Plinus'a, Mithidates'ten Dioscorides'e, Dineveri'den Biruni'ye, İbn-i Sina'dan İbn-i Baytar'a, Emir Çelebi'den Davudi'ye ve nihayet günümüzde sayıları azımsanmayacak durumda bulunan ve halka hizmet veren hekimlere kadar gelmiş-geçmiş her bilge hekim, kendinden önceki hekimlerin deneyimlerine kendi deneyimlerini de ilave etmiş ve oluşturulan bu birikim, asırlar boyunca nesilden nesile aktararak günümüze kadar intikal eden büyük bir kültür mirasını oluşturmuştur (Koç 2002).

Bitkilerle tedavi, insanlık tarihi kadar eski olmakla beraber, modern tıbbın ve sentetik ilaçların gelişmesine paralel olarak bir gerileme süreci göstermiştir. Ancak bu süreç uzun sürmemiştir. Son yıllarda modern tıbbın, sentetik ilaçlar yerine doğal kaynakların kullanılmasındaki faydaları kabullenmesiyle birlikte, tedavi amaçlı kullanılan bitki sayısında ve tüketilen bitkisel materyal miktarında yıldan yıla bir artış gözlenmektedir. Öyle ki, bazı Avrupa ülkelerinde, bitkisel tedaviye ödenen bedeller, sağlık giderleri olarak tahsil edilebilmekte ve genel sağlık giderleri içerisindeki payı da, yıldan yıla hızlı bir artış trendi göstermektedir (Koç 2002).

Amerika'da yetişkinlerin 1/3'ü, alternatif tedavi yöntemlerini kullanmaktadır. Hollanda ve Belçika'da halkın % 60'ı, İngiltere'de % 74'ü Ulusal Sağlık Servisi'nin çatısı altında bulunan tamamlayıcı tedaviden yana görüş bildirmiştir. 1991'de Avrupa

Birliği'ne üye devletler arasında yapılan bir incelemede; Avrupa Ekonomik Topluluğu ülkelerinde kullanılan yaklaşık 1400 bitkisel ilaç belirlenmiştir. Çin ve Hindistan'da nüfusun yaklaşık % 80'i geleneksel tıbbi kullanmaktadır (Arslan 2006, Tan 1992).

Geleneksel tıp, Çin, Hindistan, Japonya ve Pakistan gibi Asya ülkelerinin birçoğunda popülaritesini sürdürmektedir. Örneğin Çin'de geleneksel tıp için harcanan pay (bitkisel preparasyonlar) toplam tıbbi tüketimin %30-%50'sini oluşturmaktadır. 1993'te Amerika'da sadece diyetel katkı maddelerine yıllık 5,5 milyon dolar harcandığı tahmin edilmektedir. Buna rağmen bitkisel tedavilere harcanan toplam miktar 2,5 milyon dolar civarında olduğu bilinmektedir (Arslan 2006, Tan 1992).

Japonya'da ise 1974'ten 1989'a kadar sadece farmasötik ürün satışının 2,6 kat artışıyla birlikte Kampoh (Bir Çin Metodu) tıbbi preparasyonları da 15 kat artmıştır. Dünyada kişi başına düşen bitkisel tedavi tüketimin, en fazla Japonya'da olduğu ortaya çıkarılmıştır (Arslan 2006, Tan 1992).

Tıbbi bitkiler, tüm dünya ülkelerinde olduğu gibi, Türkiye'de de yüzyıllardan beri halk arasında hastalıkların tedavisi amacıyla kullanılmaktadır. Bitkiler, Anadolu halkı tarafından yaklaşık 50.000 yıldan beri tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Şanidar Mağarası'nda (Hakkari'nin güneyinde) bulunan yontma taş dönemi mezarlarda saptanan bitki türleri bu olgunun sağlam bir kanıtıdır. Bir diğer kanıt ise, son yıllarda Ebla (Halep'in güneyinde) yakınında bulunan kraliyet arşivindeki tabletlerdir. Çivi yazısıyla yazılmış bu tabletlere göre; bitkiler en az 5.000 yıldan beri tedavi alanında kullanılmaktadır (Arslan 2006, Tan 1992).

Dünya üzerinde bulunan bitkilerin yaklaşık 20.000 türünün, tıbbi amaçlar için kullanıldığı bilinmektedir. Ülkemiz ise oldukça zengin bir flora kompozisyonuna sahip olup yaklaşık 10.500 bitki taksonu bulundurmaktadır. Bunlardan 500'ü tıbbi bitki olmasına rağmen binlerce yıllık halk hekimliğimizin mirası olan bu bitkilerin çok az bir kısmından günümüzde yararlanabilmektedir. Genellikle de bu bitkilerin meyveleri, gıda olarak kullanılmaktadır (Koç 2002).

Bitkilerin baharat ve ilaç olarak kullanılmasının önemi, bünyelerinde buldukları bazı kimyasal bileşiklerinden ileri gelmektedir (Koç 2002).

Bitkisel droglar, selüloz, nişasta, pektin, protein, şeker gibi tedavi yönünden etkisiz maddelerin yanında, çok az miktarda farmokolojik etkilere sahip bileşik de içermektedir. Bu bileşiklere “etkili madde” denilmektedir. Bitkilerde bulunan antimikrobiyal maddeler kimyasal yapılarına göre; fenolikler, terpenoidler ve esansiyel yağlar, alkaloidler, lektinler ve polipeptitler, poliasetlenler şeklinde gruplandırılabilir (Cowan 1999). Fenolikler de kendi arasında; basit fenoller, fenolik asitler, kinonlar, flavonoidler, flavonlar, flavonoller, taninler ve kumarinler olarak ayrılmaktadır (Acar 2006).

Uçucu yağlar, sudan hafif olup suda erimekte veya çok az eridiğinden (1/200 oranda) su ile karışmakta, suyun üstünde tabaka halinde toplanmaktadır. Uçucu yağlar, ancak kloroform, benzol, etanol ve eterde erimekte. Fakat, açıktaysa oda sıcaklığında bile buharlaşabilmektedir. Sıvı olmayan uçucu yağlar (gül yağı, anason yağı gibi), buharlaştıktan sonra leke bırakmamaktadır. Kozmetik, parfümeri ve ilaç sanayinde kullanılabildikleri gibi baharat olarak da kullanılabilmektedir. Hatta günden güne artan yeni kullanım alanları keşfedilmektedir (Koç 2002).

Uçucu yağların bitkiler tarafından böcekleri kovucu, öldürücü yada böcekleri çekme görevi için oluşturulduğu sanılmaktadır. Böcekleri kaçırmaya sahip uçucu yağlar bitkilerin özellikle yaprak ve çiçeklerinin korunmasına yardım etmektedir. Böcekleri çekici etkiye sahip olanları ise tozlaşmaya yardımcı olmaktadır. Uçucu yağlar bitkide ısıyı ayarlayıcı etki yaparak su kaybını önlemektedir. Hızla buharlaşarak uçucu hale geçme özelliklerinden dolayı bitkiden ısı çekmekte ve böylece bitkinin, doğal su dengesini korumasına yardım etmektedir. Uçucu yağların hemen hemen hepsinin, küf bakterilerine karşı doğal korunma mekanizması olabileceği ileri sürülmektedir (Koç 2002). Örneğin bir terpenoid olan kapsaisin, *Helicobacter pylori*'ye karşı bakterisidal aktiviteye sahiptir (Arslan 2006, Jones vd 1997).

Tanenler; bitkilerde bulunan, azotsuz polifenolik bir yapıda olan, su, etanol ve asetonda eriyen, eter ve kloroformda az eriyen, buruk lezzette ve deri ile birleşerek onu sertleştiren maddelerdir. Maserasyon, infüzyon veya dekoksasyon şeklinde su ile tüketilebilmektedir. Tanenler, bir çok bitkide kompleks halde bulunmaktadır. Tanen bakımından zengin bitkileri ihtiva eden başlıca familyalar şunlardır; Leguminosae,

Polygonaceae, Rosaceae, Rubiaceae. Ayrıca Gymnospermae üyelerinde de bulunmaktadır (Koç 2002).

Tanen, bitkinin bütün organlarında bulunabilmektedir. Özellikle korteks, kök ve rizomlarda bol miktarda tanen bulunmaktadır. Ayrıca, yapraklar, çiçekler, meyveler (ceviz perikarpı, nar kabuğu), tohumlar ve bazı patolojik organlarda (gal gibi) da tanen bulunabilmektedir. Tanenlere hücre vakuolünde ve genellikle alkaloit, protein gibi diğer bazı maddelerle birleşmiş olarak rastlanmaktadır. Tanenlerin bitkideki rolü pek iyi bilinmemekle beraber, meyveler olgunlaştıkça bitkideki tanen miktarının azalışı, bitkinin bu maddeyi kullanarak harcadığını göstermektedir. Bazı tanenler, bakteri, mantar ve bazı virüslerin çoğalmasını engellemektedir. Bu bakımdan tanen drogları, akciğer hastalıklarında antiseptik olarak kullanılmaktadır (Koç 2002).

Tanenler haricen astrenjan, dahilen antidiyareiktir. Deri ve mukozayı tabaklamakta ve deri yüzeyini daha az permeabl-(geçirimsiz) duruma getirmektedir. İnce damarlarda, damar daraltıcı etki yapmaktadır. Yüzeysel yaralarda ve hemoroitlerde kullanılmaktadır. Tanen ekstreleri, yanıklarda antienflamatuvar olarak da etkili göstermektedir (Koç 2002).

Alkaloitler; yapılarında azot bulunan bazik karakterli bileşiklerdir. Katı ve genellikle renksiz maddelerdir. Kompleks bir yapıya sahiptir. Suda az, organik çözücülerde ise fazla çözünmektedir. Alkaloit testi henüz çok az sayıda bitkide yapılmış olmasına rağmen bilinen alkaloit sayısı 3000'den fazladır. Bitkilerde alkaloit oranları % 0.01-% 10.00 arasında değişmektedir (Koç 2002, Arslan 2006).

Alkaloitlerin çoğu acı lezzette ve renksiz olmakla beraber bazıları renklidir. Alkaloit içeren bitkiler zehirli olduğundan, hayvanlar tarafından yenmemektedir. Bu bakımdan alkaloitler, bitkiyi koruyucu özelliğe sahiptir. Ancak alkaloit dozunun ayarlanması halinde bu bitkiler, tıp alanında tedavide kullanılabilir (Koç 2002).

Alkaloitin tıbbi olarak ilk kullanımı morfindir. 1805'de *Papaver somniferum*'dan izole edilmiştir (Fernandes de Caley vd 1972). Birçok alkaloit, halen tedavi alanında (morfin, kodein, kafein, atropin, kokain vs) kullanılmaktadır (Baytop 1999). Alkaloitler, düşük dozlarda kuvvetli etkiler gösterebilmektedir (Asımgil 1993, Baytop 1999).

Kumarinler; bitişik benzen ve α -pinon halkalarından oluşan fenolik maddelerdir. Bir grup kumarinin, enfeksiyonlar üzerinde dolaylı olarak negatif etkiye sahip makrofajları stimüle ettikleri bulunmuştur (Cowan 1999). Bunun yanında 1954'te Boston Hastanesi'nde çalışan R.D. Thornes, kumarinin in vitro *Candida albicans*'ı tedavi ettiğini bulmuştur (Cowan 1999). Ancak kumarinlerin, kemirgenlerde yüksek toksite gösterdikleri bilinmektedir (U. S. Department of Health and Human Services 1992). Bu yüzden tıbbi kullanımında dikkatli olunması gerekmektedir (Arslan 2006).

Kinonlar, nükleofilik amino asitlerle dönüşümsüz kompleks oluşturabilmektedir. Böylece proteinlerin inaktivasyonuna neden olup fonksiyonlarına zarar vermektedir. Bu yüzden kinonların potansiyel antimikrobiyal etkileri çok fazladır (Arslan 2006).

Ayrıca lipofilik özelliği daha fazla olan flavonoidler, mikrobiyal hücre membranını parçalayarak bakteriye zarar verebilirler (Koç 2002).

Bitkiler içerdikleri etkili maddeler sayesinde tedavi amaçlı olarak kullanılmaktadır. Bunun yanında gıda, baharat, içecek yapımında, boyar maddesi olarak, dekoratif-süs bitkisi olarak, mobilya-süs eşyası yapımında, selüloz sanayinde, parfümeri-kozmetik sanayinde kullanılmaktadır (Koç 2002).

Bitkilerin bu geniş kullanım alanlarına rağmen sınırlayıcı bazı yönleri de bulunmaktadır. Özellikle ilaç bitkilerinin bazıları, belirli bir miktardan daha fazla kullanılması halinde zehirlenmelere sebep olabilmektedir (Koç 2002).

Bu çalışmada *Eryngium thoriifolium*, *E. creticum* ve *E. campestre* türlerinin antimikrobiyal aktivitesi çalışılmıştır. Bu bitkilerden *E. thoriifolium* Türkiye'ye endemik bir tür olması itibarıyla dikkat çekmektedir. Yapılan literatür çalışmalarında, *E. creticum* ve *E. campestre* türlerinin kimyasal bileşimleri üzerinde birçok çalışma olmasına rağmen antimikrobiyal aktiviteleri üzerinde pek fazla bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu sebepler, tez konumuzun bu bitki üzerinde yoğunlaşmasında etkin bir rol oynamıştır.

3. KEMOTERAPÖTİK MADDELER VE MİKROORGANİZMALAR

3.1. Kemoterapötik Maddeler

Kemoterapötikler; çok küçük miktarlarda iken mikroorganizmaların üzerinde zarar verici etkileri (parazitotrop etki) fazla, buna karşılık organizma üzerindeki etkileri (organotrop etki) çok az olan yada hiç olmayan ve enfeksiyon hastalıklarının sağaltımı amacı ile kullanılan kimyasal maddelerdir. Kemoterapötikleri antiseptik maddelerden ayıran başlıca özellik; normal hücrelere zarar vermeden mikroorganizmaları etkilemesi anlamına gelen seçici toksik etkidir. Antibiyotikler ise genellikle canlı mikroorganizmaların bazı özel türleri tarafından sentezlenen kemoterapötik maddelerdir (Arda 1997, Bilgehan 1999).

Kemoterapötik maddelerin mikroplar üzerine iki türlü etkisi vardır. Birincisi üremelerini durdurucu (mikrobiyostatik), ikincisi de öldürücü (jermisid = mikrobisit) etkidir. Genel olarak her kemoterapötik madde, konsantrasyonuna bağlı olarak başlangıçta mikrobiyostatik ve daha yüksek yoğunluklarda mikrobisit etki göstermektedir. Önemli olan organizmaya zarar vermeyen terapötik dozlarındaki etkidir. Buna göre kemoterapötikler, sağaltım dozlarının etkinliğine göre mikrobiyostatik ve mikrobisit olarak iki grupta toplanırlar (Bilgehan 1999).

3.2. Kemoterapötiklerin Başlıca Etki Mekanizmaları

3.2.1. DNA Oluşmasını ve DNA'da Transkripsiyonu Engelleyerek Etki

Sülfonamidler, bu etkilerini folik asit sentezini engelleyip pürin ve timidin oluşmasını engelleyerek göstermektedir. Folik aside geçirmeyen pek çok bakteri, PABA (Para Amino Benzoik Asit), pteridin ve glutamattan folat sentezlemektedir. İnsanlar ise folik asit sentezleyemediklerinden folatı diyetle vitamin olarak dışarıdan almak zorunda kalmaktadır. Sülfonamidler, yapısal olarak PABA'ya benzediklerinden folik asidin dihidropteroat sentetaz enzimi için PABA ile yarışa girmektedir. Bu sayede

bakterilerin folik asit sentezini ve folik asidin tek karbon taşıyıcısı kofaktörlerine dönüşmesini engellemektedir. Böylece bakteri hücresi için yaşamsal önemi olan pürin, pirimidin ve amino asit sentezi engellenmiş olmaktadır (Bilgehan 1999).

3.2.2. Hücre Çeperi (Duvarı) Sentezini Önleme Etkisi

Bakteri hücresinin çeper temel maddesi olan peptidoglikanın oluşumunda rol oynayan transpeptidaz ve karboksipeptidaz enzimlerinin işlevleri, penicilin ve sefalosporinler tarafından bloke edilmektedir. Bu etki sonunda hücre çeperinin oluşumu da durmaktadır. Hatta litik bir enzimatik etkinin ortaya çıkması ile çeper erimektedir. Bakteriler de eriyerek harap olmaktadır. Basitrasin, vankomisin, teikoplanin, ristosetin ve novobiosin gibi antibiyotikler de bakteri hücresinin çeper oluşumunu erken dönemde engellemekte ve bu arada oluşan hücre zarından da geçerek etki mekanizmaları başka yönlerde daha geniş çapta olmaktadır (Bilgehan 1999).

3.2.3. Hücre Zarına Etki

Kemoterapötikler, sitoplazmik zar üzerine ya zarı eritici yada seçici geçirgenliğini bozucu etki yapmaktadır. Sitoplazmik zar, hücre çeperi bozulmaksızın erimekte ve bakteri ölmektedir. Sitoplazmik zara etki için bakterilerin aktif üreme döneminde bulunması gerekli değildir. Polymyxsinler (A, B, C, D, E) bakteriler üzerine ve polyenler de bazı mantarlar üzerine bu şekilde etki etmektedir (Bilgehan 1999).

3.2.4. Protein Sentezine Etki

Tetrasiklinler, aminoglikozidler, makrolidler, kloramfenikol ve klindomisin gibi protein sentezini inhibe eden antibiyotikler, antimikrobiyal etkisini bakteri ribozomlarını etkileyerek göstermektedir. Bakteri ribozomları, yapısal olarak memelilerin sitoplazmik ribozomlarından farklılıklar göstermektedir. Bakteri ribozomu, memeli ribozomundan (80S), küçük olmakta (70S) ve 60S ile 40S üniteleri yerine 50S ve 30S ünitelerinden oluşmaktadır. Ancak memelilerin mitokondriyal ribozomu, bakteriyel ribozoma daha fazla benzemektedir. Bu nedenle genellikle hastaya zarar vermeden bakteri hücreleri üzerinde etkili olsa da, kloramfenikol veya tetrasiklinler gibi ilaçların yüksek dozları mitokondriyal ribozomları etkilediği için toksik etkilere neden olabilmektedir (Bilgehan 1999).

Örneğin tetrasiklinler, bakteri ribozomonunun 30S ünitesine bağlanmaktadır. Bu sayede amino asit-tRNA'nın, mRNA-ribozom kompleksine akseptör bölgesinden bağlanmasını engelleyerek bakterinin protein sentezini inhibe etmektedir (Bilgehan 1999).

3.3. Antimikrobiyal İlaçlara Karşı Direnç

İlaç direnci; mikroorganizmaların doğal olarak etki spektrumları içinde buldukları kemoterapötiklerin, terapötik dozlarına karşı direnç kazanmasıdır. İlaç konsantrasyonu yükseltilecek olursa mikroorganizmalar etkilenebilmektedir (Bilgehan 1999).

3.3.1. Direnç Mekanizmaları

Mikroorganizmaların antimikrobik maddelere karşı oluşturdukları dirençte başlıca 4 biyokimyasal mekanizma bilinmektedir:

1. Hedefi ortadan kaldırmak: Mikroorganizmalar, kendi yapılarında bulunan ve ilacın etkisi için hedef teşkil eden yapı birimlerinde değişiklik yaparak direnç kazanabilmektedir. Bu bağlamda streptomycine karşı ribozomların değiştirilmesi, erythromycinin bağlantısını engellemek için ribozomal RNA'nın metilasyonu ve betalaktamların bağlandığı penisilin bağlayıcı proteinlerin (POP) yapısının değiştirilmesi gibi mekanizmalar bulunmaktadır. Örneğin PBP'lerdeki mutasyonlar ile *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* ve *Enterococcus faecium* suşlarında penisilin direnci görülebilmektedir (Ayliffe 1997, Leclercq 1997, Oppenheim 1997, Spratt 1994, Tomasz 1997, Yüce 2001).
2. İlacın Enzimatik İnaktivasyonu: Gerek Gram pozitif, gerekse Gram negatif bakterilerin çoğu, antibiyotiği parçalayan birçok enzim sentezlemektedir. Bu yol antibiyotik direncinde en önemli mekanizmalardan birini oluşturmaktadır. Bu gruptaki enzimler arasında β -laktam antibiyotikleri parçalayan ve sayıları her gün artan β -laktamazlar, aminoglikozidlerin yapısını modifiye eden asetilaz, adenilaz ve fosforilaz enzimleri, kloramfenikölü parçalayan kloromfenikol asetil transferaz ve eritromisini inaktive eden eritromisin esteraz enzimleri sayılabilmektedir (Davies 1994, Mayer vd 1995, Nikaido 1994, Yüce 2001).

3. Bakteriyal Membran Değişiklikleri: Gram negatif bakterilerde bulunan dış membran, lipidden zengin bir tabaka olup antibiyotiklerin hücreye girmesini engelleyen bir bariyer görevi yapar ki, bu tabaka Gram pozitif bakterilerde bulunmamaktadır. Gram negatif bakterilerde ilaçların hücre içine girmesi, dış membrandaki porinler aracılığı ile olmaktadır. Ancak bakteriler, bazı koşullarda bulunduğu ortamın ozmolaritesine göre farklı porinler yapma yeteneğinde olabilmektedir. Mutasyonlar ile membran porin proteinlerindeki değişim sonucu geçirgenlik azalarak dirençli suşlar ortaya çıkabilmektedir. Örneğin *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında OprD (Operon D) diye bilinen özel bir porindeki değişim karbapenem direncine yol açabilmektedir.

İç membran (stoplazmik zar) permeabilitesindeki değişikliklerle kazanılan dirence örnek olarak aminoglikozidler verilebilir. Gerek Gram pozitif gerekse negatif bakterilerde aminoglikozidlerin ribozomlara ulaşabilmesi için sitoplazmik zarı geçmesi gerekmektedir. Bu nedenle anaerop mikroorganizmalar, aminoglikozidlere doğal olarak dirençli olmaktadır. Direnç, kromozomal mutasyonlar sonucu membran yapısında oluşan değişikliklerle de gelişebilmektedir. *Escherichia coli*, *S. aureus*, *Salmonella spp.*'de elektron transport sistemleri, defektif dirençli mutantlar olabilmektedir (Mayer vd 1995, Nikaido 1994, Yüce 2001).

4. Alternatif Bir Metabolik Yolun Kullanılması:

Bazı bakteriler, hedef değişimlerinden farklı olarak ilaca duyarlı hedefe gereksinimi ortadan kaldıracak yeni bir metabolik yol geliştirebilmektedir. Bu durum, sülfonamid ve trimetoprim direncinde söz konusu olmaktadır. Bakteriler, folatı sentez etmek yerine ortamdaki hazır folatı kullanma özelliği kazanabilmektedir (Yüce 2001).

3.4. Direncin Kaynağı

3.4.1. Doğal (İntrensek) Direnç

Bakteriler, antibiyotiklere doğal olarak dirençli olabilmektedir. Bu tür direnç bakterinin temel özelliği olmakta ve ilaç kullanımı ile ilişkisi bulunmamaktadır, ancak kalıtsal değildir. Doğal direnç, bu mikroorganizmaların tür özelliği olarak ilacın hedefi

olan yapıyı taşınamamasının veya ilacın yapısal bir özellikten dolayı hedefine ulaşamamasının bir sonucunda oluşmaktadır. Örneğin ilacın dış membrandan geçememesi nedeniyle Gram negatif bakteriler, vankomisine doğal olarak dirençlidir veya bakterilerin L formları ve *Mycoplasma*'lar gibi çepersiz mikroorganizmalar, penisilin gibi hücre duvar sentezi inhibitörlerine doğal dirençlidir. Aynı şekilde metabolik olarak inaktif olan bakteri sporları doğal dirençlidir. Çünkü birçok ilacın etkili olabilmesi için bakterinin aktif üreme döneminde olması gerekmektedir (Eliopoulos 1992, Jawetz vd 1995, Mayer vd 1995, Willett vd 1992, Yüce 2001).

3.4.2. Kazanılmış Direnç

Bir bakteri, genetik özelliklerindeki değişimlere bağlı olarak daha önce duyarlı olduğu bir antibakteriyel ajandan etkilenmeyebilmektedir. Bu durumda o bakteri, direnç kazanmış olmaktadır. Genetik kaynaklı bu direnç, kromozomal veya kromozom dışı elemanlara bağlı olabilmektedir (Jawetz 1995, Yüce 2001).

Kromozomal direnç; bakteri kromozomunda kendiliğinden oluşan mutasyonlar sonucu ortaya çıkmaktadır. Spontan mutasyonlar, bazı fiziksel ve kimyasal faktörlerle oluşabilmekte ve sonuçta bakteri hücresinde yapısal değişimler oluşmaktadır. Böylece hücrenin ilaca karşı permeabilitesi azalabilmekte veya hücre içinde ilacın hedefinde değişiklikler olabilmektedir. Streptomisin, aminoglikozid, eritromisin, linkomisine karşı bu tür direnç görülebilmektedir. Spontan kromozomal mutasyon oranı, 10⁻⁷-10⁻¹²'dir. O nedenle klinikte bu tip direnç azdır ve nadiren sorun oluşturmaktadır. Ancak rifampisin ile tedavide, spontan mutasyon olasılığı 10⁻⁵ civarında olup tek başına kullanıldığında rifampisine dirençli mutantların ortaya çıkması nedeni ile yüksek başarısızlık görülmektedir (Jawetz 1995, Yüce 2001).

Ekstrakromozomal direnç; çeşitli yollarla aktarılan plazmid, transpozon ve integron adı verilen genetik elemanlara bağlı olmaktadır.

Plazmidler; bakterilerde antibiyotik uygulamasından önce de var olan ve kromozomdan bağımsız olarak replike olabilen ekstrakromozomal DNA parçacıklarıdır. rezistans (R) faktörleri, bir yada birkaç antimikrobiyal ilaca ve ağır metallerle karşı direnç genlerini taşıyan plazmidlerdir. Plazmid genleri, genellikle ilaçları parçalayan

enzimlerin üretilmesinden sorumludur (Eliopoulos 1992, Jawetz 1995, Mayer 1995, Willett 1992, Yüce 2001).

Transpozonlar; bakteri kromozomunun değişik yerlerine yerleşebilen veya kromozomdan plazmide, plazmidden plazmide, plazmidden DNA veya bakteriyofaja aktarılabilen; kendi kendilerine replike olamayan, o nedenle kromozom, plazmid veya bakteriyofaj gibi bir replikon üzerinde bulunan DNA dizileridir. Direnç genlerini taşıyan genetik materyal ve plazmidler, bir bakteriden diğerine transdüksiyon, transformasyon, konjugasyon ve transpozisyon gibi mekanizmalarla aktarılabilmektedir. Kromozom veya plazmid üzerindeki direnç genleri, bakterinin bölünmesi ile yavru hücrelere aktarılmaktadır (vertikal geçiş). Bu yeni hücrelerin de çoğalmasıyla dirençli süşun ve direnç genlerinin yayılımı gerçekleşmektedir (klonal yayılım). Plazmidler konjugasyon ile de yatay olarak aktarılabilmektedir (Eliopoulos 1992, Jawetz 1995, Mayer 1995, Willett 1992, Yüce 2001).

Konjugasyon; iki bakteri hücresinin teması sonucunda genetik eleman aktarımıdır ve türler arası plazmid aktarımının in vivo koşullarda da oluşabilmesi önem taşımaktadır. Ayrıca direnç plazmidleri Gram pozitif ve negatif bakteri türleri arasında da aktarılabilmektedir. Direnç genlerinin yeni konaklara aktarımında tek mekanizma, plazmid transferi değildir. Transpozisyon ile transpozon veya transpozabl elementler diye bilinen kısa DNA sekansları aktarılabilmektedir. Özellikle Gram pozitif bakterilerde bulunan konjugatif transpozonlar, plazmid olmaksızın gen aktarımını sağlayabilmektedir. Son yıllarda, direnç genlerinin özellikle transpozonlar tarafından taşındıkları anlaşılmıştır. Bir diğer önemli nokta ise bu tip aktarım olaylarının düşük yoğunluklu antibiyotik varlığında hızlanmasıdır (Eliopoulos 1992, Jawetz 1995, Mayer 1995, Willett 1992, Yüce 2001).

Transformasyon; ortamda serbest bulunan DNA'nın bakteri hücresi içine alınması şeklinde olup direnç genleri de aktarılabilmektedir. *Neisseria* türlerinde ve streptokoklarda patojen ve nonpatojen türler arasında gen aktarımı sonucu, penisilin bağlayan protein (PBP) değişimlerinin transformasyon ile gerçekleştiği düşünülmektedir. Transdüksiyon ise direnç genlerinin bakteriyofaj aracılığı ile transferi olup, sıklıkla laboratuvar koşullarında direnç aktarımı için uygulanmaktadır. Bu

aktarımın klinik direnç açısından önemi henüz bilinmemektedir (Eliopoulos 1992, Jawetz 1995, Mayer 1995, Willett 1992, Yüce 2001).

Kromozom veya plazmid üzerindeki antibiyotik direnç genlerinin birbirleri ile bağlantılı olduğu ve başlangıç bölgesinin yakınında özel integrasyon birimleri bulunduğu gözlenmiştir. Bunlara integron adı verilmektedir. İntegronlar, rekombinasyonun çok sık görüldüğü sıcak noktaları oluşturmaktadır (Yüce 2001).

3.4.3. Çapraz Direnç

Belli bir ilaca karşı dirençli olan bazı mikroorganizmaların, aynı veya benzer mekanizma ile etki eden diğer ilaçlara karşı da dirençli olması halidir. Bu durum genellikle eritromisinoleandomisin, neomisin-kanamisin gibi yapıları benzer ilaçlar arasında gözlenmektedir. Ancak bazen tümüyle ilgisiz ilaçlar arasında da görülebilmektedir. Eritromisin-linkomisin arasındaki çapraz direnç, bu duruma örnek olarak verilebilir. Çapraz direnç, kromozomal veya ekstrakromozomal orijinli olabilmektedir (Eliopoulos 1992, Jawetz 1995, Mayer 1995, Willett 1992, Yüce 2001).

3.4.4. Antibiyotiklere Karşı Direncin Kontrolü ve Önlenmesi

Antibiyotiklerin uygunsuz ve gelişigüzel kullanımı ile gerek toplum kökenli gerekse hastane kökenli olarak direnç kazanan mikroorganizmalar tarafından oluşturulan enfeksiyonlarda, ciddi sağaltım sorunları yaşanmaktadır. Bir antibiyotiğe dirençli olan etken, kısa sürede birden çok ilaca karşı da direnç kazanmakta ve bu çoğul dirençli mikroorganizmalar, hızla ortama yayılmaktadır. Bugün tüm dünya, çoğul dirençli *Mycobacterium tuberculosis*, *Salmonella* ve diğer bakterilerle olan enfeksiyonlarla savaşmaktadır (Cohn vd 1997, Levin vd 1997, Rowe vd 1994, Yüce 2001).

Yeni ilaçların keşfi ve kullanıma girmesi ise çok zaman ve para gerektirmektedir. Bu nedenle, her kurumun süratle birtakım önlemler alması zorunlu hale gelmektedir. Örneğin, hastalıkların tanısının yeterince hızlı yapılması; antibiyotik gerekli ise uygun ilacın, yeterli doz ve sürede uygun yoldan verilmesi; tek başına verildiğinde yüksek direnç riski taşıyan ilaçların kullanılmaması, gerekli

kombinasyonların tercih edilmesi; hastane ortamı ve hayvan yemlerinde gereksiz antibiyotiklerin kullanılmaması ve özellikle değerli ilaçların kullanımının kısıtlanması; koruyucu hekimlik hizmetlerinin geliştirilmesi ve uygulanması; hastanelerde aktif enfeksiyon kontrolü yapılması ve toplumda hijyen ve sanitasyon önlemleri alınması, tüm insanlığı tehdit eden bu çok önemli soruna bir ölçüde çözüm getirecek önlemler arasında yer almaktadır (Bates vd 1994, Cohen 1992, Gold ve Moellering 1996, Mayer 1995, Tenover ve Hugles 1996, Yüce 2001).

Antibiyotiklerin kullanımıyla ilgili problemlerin ortaya çıkmasının bir sonucu olarak, antimikrobiyal özelliklere sahip bitkilere olan ilgi yeniden canlanmaktadır (Acar 2006, Emor ve Gaynes 1993, Pannuti ve Grinbaum 1995). Bilim adamları, son yıllarda bitki türlerinden izole edilen ve patojenik mikroorganizmaları yok etme özelliğine sahip, biyolojik yönden aktif bileşenlerle ilgilenmektedirler. Tıbbi bitkilerin antimikrobiyal özellikleri ile ilgili dünyanın değişik yerlerinden gelen araştırma raporlarının sayısı gittikçe artmaktadır (Acar 2006, Djipa vd 2000, Loy vd 2001, Medeiros vd 2003, Pacheco vd 1993, Ratnakar ve Murthy 1995, Saxena ve Sharma 1999).

Antimikrobiyallere karşı direnç kazanan bazı mikroorganizma türleri şunlardır: *E. coli*, *Proteus spp.*, *P. aeruginosa*, *Shigella dysenteriae*, *S. enteritidis*, *S. typhi*, *S. aureus*, *S. faecalis* ve *C. albicans* (Acar 2006, Barbour vd 2004).

4. BAZI BİTKİ TÜRLERİNİN ANTIMİKROBİYAL AKTİVİTELERİ İLE İLGİLİ ÇALIŞMALAR

Asphodelus aestivus Brot. ile yapılan bir çalışmada bitkinin çiçek, meyve ve tüm bitki karışımının % 96'lık etil alkol ve n-bütanol ile elde edilen ham özütlerinin gram pozitif, gram negatif bakteriler ile mayalara karşı antimikrobiyal aktivitesi incelenmiştir. Bulgulara göre; bitkinin çiçek, meyve ve bitki kısımlarından elde edilen özütlerinin test edilen organizmalara (*Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacillus cereus*, *E. coli*, *Proteus vulgaris* gibi) karşı etkili olduğu, bu etkinin ortalama olarak 2-15 mm inhibisyon değerleri arasında değiştiği belirlenmiştir (Oskay vd 2005, Oskay vd 2007).

Endemik bir tür olan *Ziziphora taurica* subsp. *cleonioides* (Boiss.) P. H. Davis'den elde edilen ve bileşimi belirlenmiş pulegonca zengin uçucu yağın antimikrobiyal etkisinin ortaya konmasını amaçlayan bir çalışmada, distilasyon sonucunda bitkinin % 1,6 oranında uçucu yağ içerdiği tespit edilmiştir. Terpenik bileşikler bakımından zengin bu uçucu yağın, antimikrobiyal çalışma sonucunda *C. albicans* fungusu dışında tüm bakterilere (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *Enterobacter cloacae* gibi) karşı etkili olduğu standart antibiyotiklerle karşılaştırılarak saptanmış ve bu etkinin uçucu yağ bileşimindeki yüksek konsantrasyonda pulegon varlığından ileri gelebileceği düşünülmüştür (Meral vd 2004).

Aloe vera ve *Nerium oleander*'in bazı mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal aktivitelerinin araştırılmıştır. Bu çalışmada, *Aloe vera*'nın su fazı ürünlerinde sadece *Micrococcus luteus*, *Aeromonas hydrophila* ve *S. aureus* bakterilerine karşı antimikrobiyal aktivite görülmüştür. Buna karşın, alkol fazı ürünlerinin çalışılan 8 hastalık yapıcı bakteriye (*B. cereus*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* gibi) karşı antimikrobiyal etki gösterdiği gözlenmiştir. Kloroform fazı ürünlerinin, bu bakterilere karşı antimikrobiyal aktivitesinin olmadığı görülmüştür. Su, alkol ve kloroform fazlarından elde edilen ürünlerin, kullanılan maya hücrelerine karşı hiçbir antimikrobiyal etki göstermediği gözlenmiştir. *Nerium oleander* alkol fazı ürünleri, sadece *B. cereus* ve *P.*

aeruginosa bakterilerine karşı antimikrobiyal aktivite gösterirken, su ve kloroform fazı ürünlerinde çalışılan bakteri ve mayalara karşı antimikrobiyal aktiviteye rastlanmamıştır (Çete vd 2005).

Yapılan bir çalışmada, *Synechocystis sp.*'nin 6 farklı suşunun PHB üretim yeteneği ve antimikrobiyal aktivitesi incelenmiştir. Suşların PHB üretimlerinin belirlenmesinde 119 farklı besi ortamı kullanılmıştır (BG11, Ashbey's ve Beggiatoa). Suşların PHB üretimleri spektrofotometrik yöntemle belirlenmiş ve PHB üretim miktarları hücre kuru ağırlığına göre BG11 besi ortamında % 13,6-38,8, Ashbey's besi ortamında % 0,7-50,6 ve Beggiatoa besiyerinde % 3,8-77,5 olarak bulunmuştur. Suşların antimikrobiyal aktiviteleri 16 farklı test bakterisi (*S. aureus*, *B. cereus*, *Yersinia enterocolotica*, *P. fluorescens* gibi) üzerinde denenmiştir. Antimikrobiyal aktivite tespitinde agar diffüzyon metodu kullanılmıştır. Yalnız *Synechocystis sp.* B6 suşunda, *Micrococcus flavus* (0,36 mm zon çapı) ve *P. vulgaris* (0,35 mm zon çapı)'e karşı antimikrobiyal etki tespit edilmiştir. Diğer suşların test edilen bakterilere karşı antimikrobiyal etkisinin olmadığı saptanmıştır (Yoldaş vd 2003).

Vitex agnus-castus L. (Hayıt)'un antimikrobiyal aktivitesinin incelendiği bir çalışmada, bitkiden hazırlanan etil asetat, aseton, kloroform ve etanol ekstralarının antimikrobiyal aktiviteleri disk difüzyon metoduna göre bazı Gram pozitif bakteriler (*Listeria monocytogenes*, *B. cereus*, *B. subtilis*, *B. brevis*, *B. sphaericus*, *B. megaterium*, *Sarcina lutea*, *Micrococcus luteus*, *M. flavus*, *M. roseus*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, ve *Corynebacterium glutamicum*, *C. xerosis*), bazı Gram negatif bakteriler (*Aeromonas hydrophila*, *P. vulgaris*, *Serratia marcescens*, *Alcaligenes faecalis*, *A. eutrophus*, *S. paratyphi*, *S. thyphi*, *S. thyphimurium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter freundii*, *Bordatella bronchiseptica*, *Erwinia amylovora*, *P. fluorescens*, *P. aeruginosa*, *P. extorquens*, *P. putida* ve *Xanthomonas campestris*), asit-faz özellik gösteren *Mycobacterium smegmatis* ve bazı maya kültürleri (*Kluyveromyces fragilis*, *C. albicans*, *C. utilis*, *Hansenula sp.*, *Rhodotorula rubra*, *Debaryomyces sp.*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Schizosaccharomyces sp.*, *Torulopsis sp.* ve *Torula sp.*) üzerinde denenmiştir. Bulgulara göre *Vitex agnus-castus* L. ekstralarının, araştırmada kullanılan Gram pozitif bakterilere karşı antimikrobiyal aktivite göstermesine rağmen, Gram negatif bakteriler ve maya kültürleri üzerine antimikrobiyal aktiviteye sahip olmadığı saptanmıştır (Dülger vd 2002).

Lactobacillus lactis'in ürettiği nisin maddesi üzerine yapılan çalışmalarda nisinin gram pozitif bakteriler arasında *Staphylococcus sp.*, *Erysipelothrix sp.*, *Clostridium sp.*, *Bacillus sp.*, *Listeria sp.* ve çeşitli laktik asit bakteri türleri üzerinde etkili olduğu saptanmıştır. 1990 yılından sonra Blackburn ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda nisinin bazı gram negatif bakterilere karşı da etkili olduğu belirlenmiştir (Ariyapitipun vd 1999, Bayoumi 1991, Daeschel vd 1991, Henning vd 1986, Kanatani vd 1992, Kışla ve Ünlütürk 2003, Magdoub vd 1984, Ogden 1986, Ogden vd 1988, Scott ve Taylor 1981, Splittstoesser ve Stoyla 1989, Zezza vd 1993).

Diğer bir çalışmada değişik kimyasal çözücüler (hekzan, diklorometan ve etilalkol) kullanılarak hazırlanmış adaçayı (*Salvia fruticosa* MILLER., *S. cedronella* BOISS., ve *S. chrysophylla* STAPF.) ekstraktlarının antistafilokokkal aktivite gösterdiği belirlenmiştir. En düşük aktivite *S. cedronella*' da tespit edilmiştir. *C. liyofili* suşu *S. aureus*'a göre daha yüksek değerdeki konsantrasyonda inhibe olmuştur. Çalışılan türler arasında *S. chrysophylla*, her üç çözücü için de en yüksek aktiviteyi gösteren tür olmuştur (Arslan 2006).

Finlandiya'dan toplanan *Thymus vulgaris*'in antimikrobiyal etkisi, *E. coli*, *S. aureus*, *Aspergillus niger* ve *C. albicans* üzerinde çalışılmıştır. *T. vulgaris* ekstraktının *S. aureus* üzerinde zayıf, *E. coli* üzerinde belirgin bir etkisi görülmüştür. Aynı ekstraktın *A. niger* ve *C. albicans* üzerinde herhangi bir etkisi belirlenmemiştir (Acar 2006, Rauha vd 2000).

Nostro ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, *Helichrysum italicum* türünün dietil eter ekstraktının *S. aureus* (ATCC 6538P, MRSA ve MSSA izolatları)'un büyümesini ve bazı enzimlerini (koagülaz, DNaz, termonükleaz ve lipaz) inhibe ettiğini ortaya koymuştur (Acar 2006, Nostro vd 2001).

Delgado ve arkadaşları tarafından bitkilerden izole edilen timol ve cymene'nin iki *Bacillus cereus* suşu üzerindeki bakterisidal etkisi çalışılmıştır. Bu çalışmaya göre büyük konsantrasyonlarda timol (0.2-1.0 mmol l⁻¹) veya cymene (0.2-2.0 mmol l⁻¹) eksponansiyel gelişme fazındaki *B. cereus* hücreleri üzerinde yüksek bakterisidal etki göstermiştir (Acar 2006, Delgado vd 2004).

Sivas'tan toplanan *Salvia cryptantha* ve *Salvia multicaulis*'in esansiyel yağının antimikrobiyal ve antioksidatif aktivitesi Gram pozitif ve Gram negatif bakteriler ve *Candida* cinsi mayalar üzerinde çalışılmıştır. *S. cryptantha*'dan elde edilen esansiyel yağ *C. albicans* ve *C. krusei* üzerinde, *S. multicaulis* esansiyel yağı *S. pneumoniae* üzerinde yüksek antimikrobiyal ve antioksidatif etki göstermiştir (Tepe vd 2004).

Deans ve Ritchie (1987)'nin birlikte yaptığı bir çalışmada, 50 bitki türünün uçucu yağlarının 25 farklı bakteri üzerindeki etkileri incelenmiştir. Çalışma sonucuna göre inhibisyon zonları en fazla kekik, tarçın, defne, karanfil, acıbadem, yenibahar, mercanköşk, melekotu ve küçük hindistan cevizinden elde edilen ekstraktlarda bulunmuştur.

Kekik, nane, defne yapralarının alkol ekstraktlarının gıda zehirlenmesine yol açan bakterilerden *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus* ve *Vibrio parahaemolyticus*'un etkileri araştırılmıştır (Aktuğ ve Karapınar 1988). Öğütülmüş defne yaprağı ise *S. aureus*'un gelişimini ancak % 0,5 konsantrasyonda etkileyebilmiştir. En fazla inhibisyon etkisi kekikte görülmüştür. Bu bitkilerden elde edilen ekstraktlara karşı en fazla dirençli olan bakteri *Vibrio parahaemolyticus*'dur (Aran 1988, Ehrich vd 1995, Koidis vd 1996, Üner vd 1998).

Farag vd (1989), adaçayı, biberiye, çörekotu, kimyon karanfil ve kekiğin Gram negatif bakteriler üzerindeki antimikrobiyal etkisinin Gram pozitif bakterilere göre çok daha fazla olduğu orataya konulmuştur. Araştırmada en etkili yağların kekik ve kimyon yağları olduğu bulunmuştur (Üner vd 1998).

Kimyon, zencefil, kişniş, fesleğen ve karanfilin antimikrobiyal aktivitesinin test edildiği bir çalışmada *Lactobacillus acidophilus*, *B. cereus*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Mycoderma sp.* ve *Aspergillus niger* test mikroorganizmalar olarak kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre, hardal yağı en yüksek antimikrobiyal etkiyi göstermiştir. Test edilen mikroorganizmalar içinde dayanıklılığın, *B. cereus*, *L. acidophilus*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Aspergillus niger* ve *Mycoderma sp.* sırasına göre azaldığı tespit edilmiştir (Meena ve Vijay 1994, Üner vd 1998, Pradhan vd 1999).

İspanya'da yapılan bir çalışmada, İspanyol salamlarının üretiminde kullanılan yabani mercanköşk, tatlı, yarı tatlı ve acı kırmızı biber, karabiber ve akbiber ile baharat

karişımının *Staphylococcus* gelişimi ile termonükleaz ve enterotoksin sentezi üzerine etkisi bakılmıştır. Sarımsak, yabani mercanköşk ve biberin laktobasiller ve pediokoklar üzerinde inhibitör etkisi olduğu görülmüştür. Bu çalışmada baharatların stafilokok gelişimini önlemede çok etkili olmadığı, ancak termonükleaz ve enterotoksin sentezi üzerine bazı etkilerinin olduğu belirlenmiştir. (Gonzales vd 1996, Üner vd 1998).

El-Khateib vd (1989), sarımsak, soğan, karanfil ve tarçın ekstraktlarının gıda zehirlenmesine ve bozulmasına neden olan bakterilere karşı maksimum antimikrobiyal etkiyi gösterdiğini belirtmişlerdir. Bu 4 baharat ekstraktının kombine kullanılması ise oda sıcaklığında et ürününün raf ömrünün artmasına sinerjistik etki yapmıştır (Üner vd 1998).

Yapılan bir çalışmada, Umbelliferae familyasına ait *Angelica archangelica*, *Coriandrum sativum*, *Cuminum cyminum*, *Foeniculum vulgare*, *Heracleum persicum*, *Petroselinum sativum*, *Pimpinella anisum*'a ait uçucu yağların antimikrobiyal etkileri agar difüzyon tekniği kullanılarak, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *B. subtilis* ve *S. aureus* bakterilerine karşı denenmiş, bunlardan *C. sativum* uçucu yağı bu bakterilere karşı sırasıyla 10.0, 9.0, 7.3 ve 11.3 mm'lik inhibisyon zonları oluşturarak etki göstermiştir. *F. vulgare* bitkisine ait uçucu yağın ise 10.3 mm inhibisyon zonuyla *S. aureus*a karşı etki gösterdiği, *B. cereus*'a karşı ise göstermediği bildirilmiştir (İşcan vd 2004, Jansenn vd 1986).

Benzer bir çalışmada ise bu sonuçlara paralel olarak *F. vulgare* uçucu yağı *S. aureus*'a karşı 500 µg/ml'lik konsantrasyonda etki gösterirken *B. cereus*'a karşı ise 2000 p.g/ml gibi yüksek bir değerde etki göstermiştir (Hammer vd 1999, İşcan 2004).

Hammer ve arkadaşlarının çeşitli familyalara ait bitkilerin uçucu yağlarıyla yaptıkları bir çalışmada, Umbelliferae familyasına ait *Coriandrum sativum*, *Foeniculum vulgare* ve *Pimpinella anisum* bitkilerinin uçucu yağlarının *Acinetobacter baumanu*, *Aeromonas sobria*, *Enterococcus faecalis*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. typhimurium*, *Serratia marcescens* ve *S. aureus*'a karşı olan antimikrobiyal etkilerini MIK değerleriyle birlikte belirlemişlerdir. Buna göre *Coriandrum sativum* uçucu yağının 0.25, 0.5, 2.0, 1.0 ve 0.25'lik (%v/v) konsantrasyonları sırasıyla *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. typhimurium* ve *S. aureus* bakterilerinin çoğalmalarını inhibe ederken, *Foeniculum vulgare* uçucu yağının ise aynı mikroorganizmaların üremelerini, sırasıyla 0.5, 2.0, 2.0, 1.0 ve 0.25 (%v/v) konsantrasyonlarda inhibe ettiği bildirilmiştir (Hammer vd 1999, İşcan 2004).

Yapılan bir çalışmada *Laser trilobum* uçucu yağının % 0.1 oranında *B. cereus* ve *S. typhimurium*'u tamamen inhibe ettiği, mayalar ve küfler üzerine ise daha az etkili olduğu bildirilmiştir (Zgoda ve Porter 2001, Işcan 2004).

5. TÜRKİYE FLORASI

5.1. Çalışmada Kullanılan Bitkiler

5.1.1. Apiaceae Familyasının Genel Özellikleri

Apiaceae familyası, ülkemizde içerdiği tür sayısı bakımından büyük familyalardandır (İşcan 2004). Özel Bitki Alanları ile ilgili yapılan bir çalışmada 136 endemik tür belirlenmiştir. Familyaya üyeleri genellikle Akdeniz ve Doğu Anadolu Bölgesi'nde yayılış göstermektedir (İşcan 2004).

Bu familyaya ait türler dünyanın çeşitli bölgelerinde, sitoloji ve bitki kimyası alanlarında yoğun bir şekilde çalışılmaktadır. Bu familya, sekonder metabolitler bakımından oldukça zengindir. Familyanın birçok cinsinden, kumarin, flavanoit, asetilenik bileşikler, seskiterpenik laktonlar ve uçucu yağlar elde edilmekte ve bu bileşiklerden tıbbi ve ekonomik açıdan geniş ölçüde yararlanılmaktadır (Davis 1978, Güner 2000, İşcan 2004). Dünyada bugüne kadar yapılmış araştırmalar sonucunda, Apiaceae familyasına ait uçucu yağlarda 760 adet farklı bileşiğin mevcut olduğu bildirilmiştir. Bu bileşikler; monoterpenler, seskiterpenler, terpen aldehit esterleri, fenilpropan türevleri, non-terpenik alifatik bileşikler, asetilenik bileşenler, fitaldehitler ve türevleri, kükürtlü bileşikler, azot içeren bileşikler olarak gruplandırılmıştır (İşcan 2004, Kubeckza 1982).

Apiaceae familyasına ait birçok bitki türünün başta gastrointestinal sistem olmak üzere solunum, dolaşım ve ürogenital sistemler üzerinde de tıbbi etkilerinin olduğu bildirilmiştir (Akalm 1999, Baytop 1991, Deans 1991, Evans 1996, French 1971, Guenther 1972, İşcan 2004, Kubeckza 1982, Lawrence 1995). Bunun yanında uyarıcı, sedatif, antispazmodik, afrodisyak etkilere sahip olduğu birçoğunun da yaralar için topikal uygulamalarda, haşlanma, yanma, böcek sokmaları, ısırıklar ve deri döküntülerinde kullanıldıkları nadiren de kellik, hıçkırık ve siğillere iyi geldiği, bazen de akıl hastaları ve alkol bağımlıları üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir. Apiaceae familyası bitkilerinin boya

ayrıca ve mürekkep sanayi ile mobilyacılık ve tütsü imalatında da kullanıldığı bildirilmiştir (İşcan 2004, French 1971).

Apiaceae familyasına ait bazı bitkilerin halk arasında ilaç olarak veya diğer amaçlarla kullanıldığı görülmüştür. *Angelica* türleri salatalarda gıda tatlandırıcısı ve katkı maddesi ve sebze olarak kullanılmakta, tıbbi açıdan ise doğum kolaylaştırıcı olarak, baş dönmesine karşı, soğuk algınlığında, romatizma rahatsızlıklarında, kan basıncını düzenlemede, öksürük tedavisinde kullanılırken, antispazmodik, düretik, midevi, uyarıcı diaforetik özelliklere sahiptir. Halk arasında iyi bilinen kişnişin meyve ve yağları, gıdalarda tatlandırıcı olarak kullanılmakta, ilaç olarak ise meyvelerinin midevi düretik ve afrodisyak özelliklere sahip olduğu bilinmektedir. Nadir de olsa bazı sinir hastalıklarının tedavisinde kullanıldığı bildirilmiştir. Özellikle Ege ve Akdeniz yörelerinde yetiştirilen rezene, gıda, içki tatlandırıcısı ve sebze olarak kullanılmaktadır. Bunun yanında parfümeri, çeşnicilik, likör, sabun ve ekmek sanayiinde kullanımları mevcuttur. İlaç olarak; uyarıcı, midevi, öksürük kesici özelliklere sahiptir. İran'da yemeklerde baharat, katkı maddesi ve hayvan yemi olarak kullanılan *Heracleum persicum* bitkisinin tıbbi kullanımı hakkında bir bilgi bulunmamaktadır. *Laser trilobum*'un özellikle veteriner hekimliğinde karminatif olarak kullanıldığı, *Laserpitium* cinslerinin de deri hastalıklarında kullanıldığı kaydedilmiştir. Tıbbi kullanımı olan *Seseli* türleri düretik, midevi, karminatif ve diaforetik özelliklere sahipken, bazı türleri de hayvan zehirlenmelerinde antidot olarak kullanılmaktadır (İşcan 2004, French 1971, Hammer vd 1999). *Ferulago trachycarpa* baharat şeklinde, tat ve koku verici, tazesini salatalarda sebze olarak kullanılmaktadır. Tıbbi bakımdan, yatıştırıcı, hazmı kolaylaştırıcı, gaz söktürücü, kurt düşürücü ve afrodisyak olarak kullanıldığı bildirilmiştir (Kubeckza 1982, İşcan 2004, French 1971).

Bilindiği gibi uçucu yağların, uçuculuk, hidrofobiklik ve solunum sisteminde etki gösteren özel kokulara sahip olma gibi özellikleri vardır. Bu son özellik, biyolojik olarak aktif olabileceklerini ortaya koymaktadır. En çok rapor edilen özellikleri ise antimikrobiyal olmalarıdır (İşcan 2001).

5.1.2. *Eryngium* Cinsi

Latince adı *Eryngium* olan bitkinin adı Yunanca "eruggarein" sözcüğünden gelmektedir. Türkçede ise "geğirtmek, kusturmak" anlamına gelmektedir. Yurdumuzda ise devedikeni, çalı dikenini, deveelması, guga dikenini, göz dikenini ve hölemez adlarıyla

bilinmektedir. Bu cinse ait türler, çok yıllıktır. Maydanozgiller ailesine (Apiaceae) üye bir bitkidir. Yaklaşık 50-60 cm boylarında, yeşilimsi boz gövdeli, dip yaprakları üç parçalı, çok dikenli ve kısa saplıdır. Hazirandan eylüle kadar çiçek açmaktadır, çiçekler beyazımsı, mavimsi veya yeşil renklindedir. Kalın ve kahverengi kökleri bir hayli derine inmektedir. Anadolu'da kıyı kesimler başta olmak üzere, kireçsiz topraklarda, güneşli yerlerde, yol kenarlarında ve tarlalarda yetişmektedir. En yaygın olan türleri *Eryngium campestre*, ve *E. maritimum*'dur. *E. maritimum*, denize yakın kumluklarda bulunmakta ve mavi rengiyle diğer türlerden kolayca ayırt edilebilmektedir.

Eryngium cinsi, dünyada 317 takson ile, ülkemizde ise 23 tür ile temsil edilmektedir.. Avrupa'nın birçok ülkesinde sebze olarak kullanılmak üzere tarımı yapılan boğadikenini, yurdumuzda Doğu Anadolu dışında pek fazla bilinmemektedir. Yurtdışında taze sürgünleri haşlanarak kuşkonmaz (*Asparagus sp.*) bitkisinin yerine tüketilmektedir. Kabukları soyulduktan sonra kızartılan kökleri, oldukça lezzetlidir. Kökleri çiğnediği takdirde ağızda kestaneye benzer tatlımsı tat bırakmaktadır.

Eryngium, eski çağlarda olduğu gibi bugün de tedavide kullanılmaktadır. Öksürük kesici, idrar söktürücü, idrar yolu iltihaplarında, böbrek ve karaciğer rahatsızlıklarında, kas tutulmalarında ve kramplarda, kramp çözücü olarak kullanılmaktadır. Afrodisyak ve iştah arttırıcı özellikleri bulunmaktadır.

Avrupalı herbalistler, karaciğerin fonksiyonunu yeniden kazanması amacıyla *Eryngium*'u kullanmaktadır. Bu bitki siroz, hepatit ve karaciğer yağlanması destekleyici etkiye sahiptir.

Eryngium, hasarlı karaciğer dokusunun iyileşme sürecini hızlandıran ilacın yapımında kullanılabilir bir bitki olduğuna karar verilmiştir. Antioksidanlar ve biyoflavonoidler bakımından zengin olan boğa dikeninin, kronik karaciğer hastalarının kanındaki çeşitli enzimlerin düzeyini düşürdüğü gözlenmiştir. Bu da, karaciğeri koruyan bir etkisinin olduğunu düşündürmektedir. Bazı klinik doktorları, ("Alternatif Tıp Tam Rehberi" kitabının yazarlarından Dr. W. Lee Cowden da dahil olmak üzere) boğa dikeninin, her zaman, dilaltı L-glütasyon (bitki ve hayvan dokularında oksijen taşıyan bileşik cisim) ile birlikte verilmesi gerektiğini düşünmektedir. Çünkü boğa dikenini, karaciğerde belirli bir enzim (sitokrom P 450) aksiyonunu başlatabilmektedir. Bu enzimin aksiyonu ise bazen, aşırı okside olmuş serbest

radikal yan ürünleri üretmekte ve bunlar da vücutta mevcut olan L-glütasyon miktarlarını azaltmaktadır.

Tablo 5.1. *Eryngium* cinsinin sistematik yeri

* Kingdom : <u>Plantae</u>
* Subkingdom : <u>Tracheobionta</u>
* Division : <u>Magnoliophyta</u> Cronquist, Takht. & Zimmerm. ex Reveal
* Class : <u>Magnoliopsida</u> Brongn.
* Subclass : <u>Rosidae</u> Takht.
* Order : <u>Apiales</u> Nakai
* Family : <u>Apiaceae</u> Lindl.
* Genus: <i>Eryngium</i> L.

5.1.3. Çalışmada Kullanılan Bitki Türleri



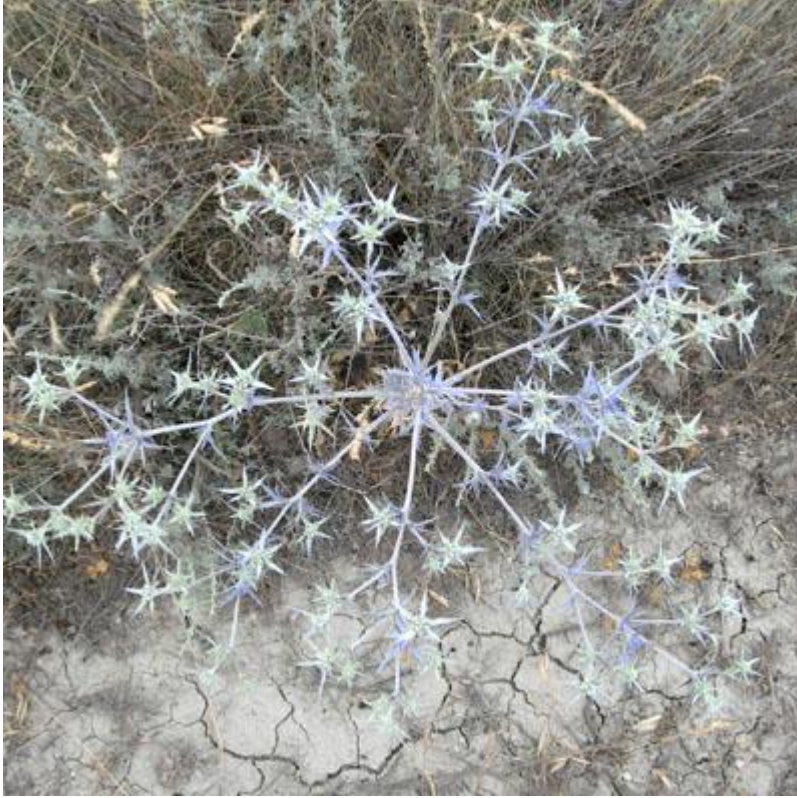
Şekil 5.1. *E. campestre* L.'nin genel görünüşü



Şekil 5.2. *E. campestre* L.'nin genel görünüşü



Şekil 5.3. *E. creticum* Lam.'un çiçeği



Şekil 5.4. *E. creticum* Lam.'un genel görünüşü



Şekil 5.5. *E. thorifolium* Boiss.'un çiçekleri



Şekil 5.6. *E. thoriifolium* Boiss.'un yaprakları

Tablo 5.2. Fitocoğrafik açıdan *E. thoriifolium* Boiss.

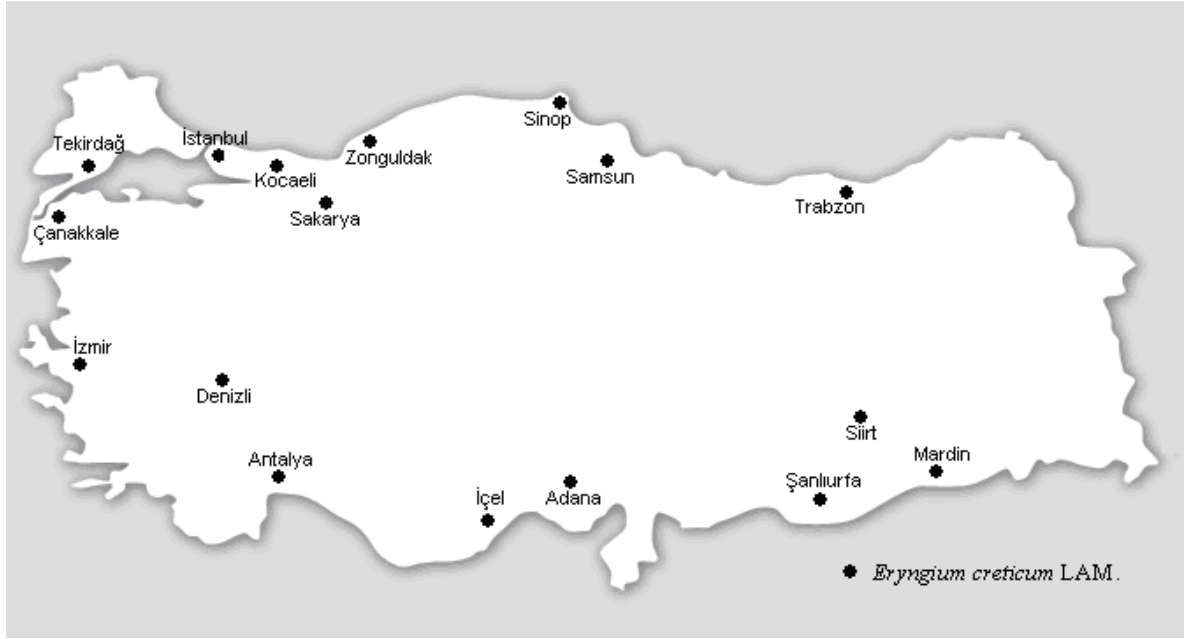
Apiaceae	
<i>Eryngium</i> L.	
<i>Eryngium thoriifolium</i> Boiss.	
Ömür	Çok Yıllık
Yapı	Otsu
İlk çiçeklenme zamanı	Haziran
Son çiçeklenme zamanı	Ağustos
Habitat	Kayalık yamaçlar ve açık çam ormanlarında sık bulunur
Minimum Yükseklik	50 m
Maksimum Yükseklik	1950 m
Endemik	Yakın akrabaları hariç serpentin endemik
Element	Doğu Akdeniz
Türkiye Dağılımı	Güneybatı Anadolu
Genel Dağılımı	Türkiye
Bulunduğu İller	Muğla, Antalya
Bulunduğu Kareler	C1, C2, C3



Şekil 5.7. *E. thorifolium* Boiss.'in Türkiye'de Yayılışı

Tablo 5.3. Fitocoğrafik açıdan *E. creticum* Lam.

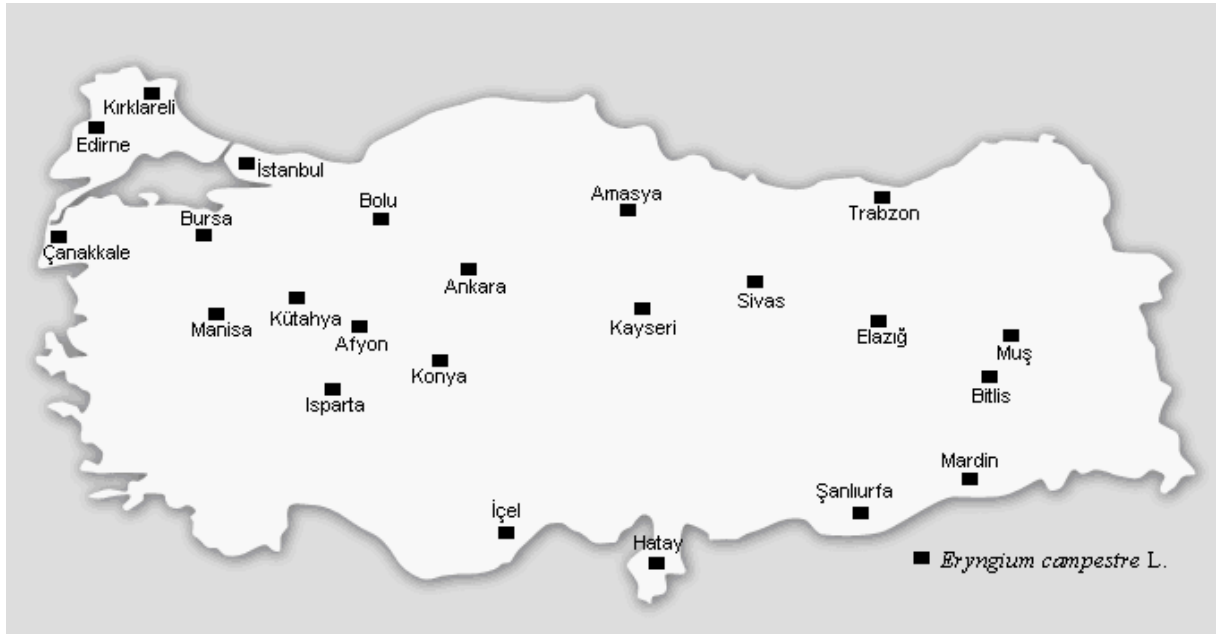
Apiaceae	
<i>Eryngium</i> L.	
<i>Eryngium creticum</i> Lam.	
Ömür	Çok Yıllık
Yapı	Otsu
İlk çiçeklenme zamanı	Mayıs
Son çiçeklenme zamanı	Ağustos
Habitat	Düz çalılık, frigana, boş tarlalar ve çorak yerler
Minimum Yükseklik	0 m
Maksimum Yükseklik	750 m
Endemik	-
Element	Doğu Akdeniz
Türkiye Dağılımı	Trakya, Anadolunun deniz kıyısı kesimleri, Doğu Anadolu sınırları, Adalar (Lesvos, Samos, Kos, Rodos)
Genel Dağılımı	Balkanlar, Batı Suriye Çölü, Kuzey Irak, Kıbrıs, Kuzey Mısır
Bulunduğu İller	Tekirdağ, Çanakkale, İstanbul, Kocaeli, Sakarya, Zonguldak, Sinop, Samsun, Trabzon, İzmir, Siirt, Denizli, Antalya, İçel, Adana, Şanlıurfa, Mardin
Bulunduğu Kareler	A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, B1, B8, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9



Şekil 5.8. *E. creticum* Lam.'un Türkiye'de Yayılışı

Tablo 5.4. Fitocoğrafik açıdan *E. campestre* L.

Apiaceae	
<i>Eryngium</i> L.	
<i>Eryngium campestre</i> L.	
Ömür	Çok Yıllık
Yapı	Otsu
İlk çiçeklenme zamanı	Temmuz
Son çiçeklenme zamanı	Ağustos
Habitat	Açık ormanlık alanlar, Kayalık yamaçlar, Dağlık stepler, Boş tarlalar, Kumluk alanlar
Minimum Yükseklik	0 m
Maksimum Yükseklik	1800 m
Endemik	-
Element	-
Türkiye Dağılımı	Kuzeybatı ve Batı Türkiye
Genel Dağılımı	Almanya, İtalya, Fransa, İspanya, Bohemya, Güney Rusya, Kırım, Kuzey Afrika, Afganistan'a kadar Güney Batı Asya
Bulunduğu İller	Edirne, Kırklareli, Çanakkale, İstanbul, Bursa, Bolu, Amasya, Trabzon, Kütahya, Manisa, Ankara, Kayseri, Sivas, Elazığ, Muş, Bitlis, Afyon, Isparta, Konya, İçel, Hatay, Şanlıurfa, Mardin
Bulunduğu Kareler	A1, A1(E), A2(E), A2(A), A3, A5, A7, B1, B2, B4, B5, B6, B7, B8, B9, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8



Şekil 5.9. *E. campestre* L.'nin Türkiye'de Yayılışı

6. MATERYAL METOT

6.1. Materyaller

6.1.1. Kullanılan Bitki Materyalleri

Araştırmada, Denizli İli çevresinde yayılış gösteren *E. thorifolium* Boiss., *E. creticum* Lam., *E. campestre* L. olmak üzere *Eryngium* cinsine ait toplam 3 tür kullanılmıştır. Bu türlerden *E. thorifolium* endemik olup tehlike kategorisi L.R (CD)'dir. Bitki örnekleri, Temmuz-Ağustos aylarında araziden toplanıp Pamukkale Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Herbaryumu'nda örneklerek botanik tanımlama ve adlandırılması Türkiye Florası'na (Davis 1978) göre Doç. Dr. Ali ÇELİK tarafından yapılmıştır. Toplanan bitkilerin gövde yaprak ve çiçekleri, doğrudan güneş ışığı almayan hafif hava akımının olduğu bir ortamda kurutuldu. Kuruyan bitki örnekleri, ilk olarak bağ makası ile küçük parçalar haline daha sonra blender yardımıyla toz haline getirildi. Analiz çalışmalarının yapılmasına kadar buzdolabında +4°C'de saklanmıştır.

6.1.2. Kullanılan Mikroorganizmalar

Çalışmada kullanılan test mikroorganizmaları Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilimdalı ve Denizli Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'ndan temin edilmiştir. Bu çalışmada; *S. aureus* ATCC 25923 ve MRSA (Metisiline Dirençli *S. aureus*)'nın 8 farklı klinik izolatu kullanılmıştır.

6.2. Yöntemler

6.2.1. Bitki Ekstraksiyonlarının Elde Edilmesi

Bitkilerin kurutularak toz haline getirilmiş olan gövde, yaprak ve çiçekleri, Sökmen'in artan polariteye göre özütleme yöntemine göre renk açılıncaya kadar 6-8 saat takip eden ekstraksiyona tabi tutulmuştur. Çalışmada çözücü olarak % 30'luk DMSO (Dimetilsülfoksit) kullanılmıştır.

Çalışmada her bir örnek için, 120 gr bitki ve 1700 ml çözücü kullanılmıştır. Ekstraksiyonlar sonucu elde edilen özütler, vakum altında rotary evaporatörde (Heidolph Laborota 4010, Germany) buharlaştırılmıştır. Bitkilerin verim durumuna göre farklı miktarlarda elde edilen kuru ekstraktlar, final konsantrasyon %30 olacak şekilde DMSO (Merck) ile çözülmüştür. Bitki ekstraktları deneyler yapılincaya kadar +4°C'de buzdolabında muhafaza edilmiştir.

6.2.2. DTD (Direct Thermal Disorption) Metodu

Direk Termal Ayrıştırma metodu, çok düşük sıcaklıklarda yapılan bir ayrıştırma tekniğidir. Bu teknik, çok az veya hiç numune hazırlığı olmadan buhar bileşimlerinin nitel analizinin yapılmasını sağlamaktadır (Özel vd 2005).

Kapsamlı iki boyutlu gaz kromatografisi (GCxGC), azalan analiz zamanı ile yüksek ayrıştırma gücüne sahip çok boyutlu gaz kromatografisi (GC) tekniğidir. GCxGC deneyinin sonucu elde edilen yüksek ayrıştırma hızlı ikinci sütun kromatogramlarıdır. Bunlar yanyana yerleştirilerek iki boyutlu bir kromatogram oluşturur. Bir boyut ilk sütundaki bekleme zamanını ve diğeri de ikinci sütundaki bekleme zamanını gösterir. Bu yöntem Frysinger tarafından petrol ürünlerinde ve Dimandja ile Marriot tarafından yağlarda kullanıldı. Bu analizlerde spektrometre kullanmak özellikle de kütle spektrometresi kullanmak, GCxGC sırasında bulunan sayısız ayrılmış bileşimlerin tanınmasında etkili olduğu için tercih edilir. Shellie ve Marriott, GCxGC yöntemini kullanarak yağların analizini ve havada kalma zamanlı kütle spektrometresiyle gaz kromatografisi arasında bağlantı kurmanın sonuçları

üzerinde araştırmalar yapmıştır. Dalluge de bu bağlantıyla ilgili optimum değerleri bulma ve tanımlama yönünde raporlar sunmuştur. Tüm bu bilim adamları karmaşık numunelerin otomasyon halindeki analizlerinde bu iki yöntemin güvenilir bir dayanak olduğunu belirttiler (Özel vd 2005).

GC enjeksiyon cam tüp astarı enjeksiyon astarından ayrıştırıldı ve 10 ± 1 mg kurutulmuş yaprakların kirlenmesini önlemek için cımbızlar kullanılarak düzeneğin içine yerleştirildi. Cam yünü ile numunenin yerinde sabit tutulması sağlandı. GC ağzı 40°C derecede tutuldu ve içinde numunenin bulunduğu astar dikkatli bir şekilde ağızdan içeri sokuldu. GC astarı helyum kullanılarak 2 dakika boyunca çevre sıcaklığında içindeki su buharı ve oksijen artıldı. Taşıyıcı gazın normal operasyondan çıkıp numunenin içinden geçmesi için denge durumuna ulaşmak gerekiydi. Sıvı nitrojen kullanarak ana sütunun baş kısmı dondurularak soğutuldu. Sonradan GC ağzının sıcaklığı hızlı bir şekilde 150°C 'ye çıkartıldı ve bu sıcaklıkta 10 dakika daha tutuldu. Bu işlem buhar ve yarı buhar halindeki organik maddelerin maksimum düzeyde ayrıştırılmasından emin olmak için yapıldı. 10 dakikalık ayrıştırmadan sonra sıvı nitrojen kesilerek fırın işlemine geçildi. Cam yünü her denemeden sonra değiştirildi (Özel vd 2006).

6.2.3. Mikroorganizma Kültürlerinin Hazırlanması

Tüm mikroorganizmalar, $37\pm 0,1^{\circ}\text{C}$ 'de 24 saat müller hinton sıvı besiyerinde inkübe edilmiş ve böylece aktifleştirilmiştir. Bulanık hale gelen bu sıvı besiyerlerinden %1 oranlarında örnekler alınarak ikinci aktifleştirme işlemi gerçekleştirilmiştir. Müller-hinton sıvı besiyeri, bakterilerin aktifleştirilmesi ve gösterdikleri optimum sıcaklık, pH ve tuz konsantrasyonunun belirlenmesi için kullanılmıştır. Sıvı besiyeri; pepton, kaseinin asit hidrolazı, beef ekstrakt ve starch içermektedir.

6.2.4. Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları

Buzdolabında bekletilen bitki ekstraktlarının antimikrobiyal aktivitesi disk difüzyon metodu (Bradshaw 1992, Collins ve Lyne 1989, Dağcı ve Dığrak, 2005, Özçelik 1992) kullanılarak belirlenmiştir. 10×100 mm çapındaki steril petri kutularına, mikropipet yardımıyla önceden aktifleştirilmiş kültürlerden $100\mu\text{l}$ ve Erlenmayer kaplarında sterilize edilen Müller-Hinton Agardan 20 ml ilave edilmiştir. Böylece

bakteri ve besiyeri, homojen olarak karıştırılmış ve oda sıcaklığında donmaya bırakılmıştır. Ekimi yapılan bakteri kültürleri üzerine steril boş diskler hafifçe bastırılarak yerleştirilmiştir. Bu şekilde hazırlanan boş disklere mikropipet yardımıyla 75'er µl bitki ekstraktı emdirilmiştir. Kültürler, 24 saat süreyle optimum sıcaklıkta inkübe edilmiştir. Süre sonunda besiyeri üzerinde oluşan inhibisyon zonları mm olarak değerlendirilmiştir. Kontrol olarak *S. aureus* ATCC 25923 için penisilin (10U), oksasilin (1µg), sefalotin (30 µm), siprofloksasin (30 µg), trimetopirim+sülfametoksozol (1,25 µg/ 23,75 µg), gentamisin (10 µg), klindamisin (2 µg) ve MRSA için vankomisin (30 µg) ve taykopilin (30 µg) kullanılmıştır.

Ayrıca kontrol grubu olarak boş antibiyotik disklere 75µl DMSO emdirildi. Önceden petri kabına ekimi yapılmış bakteri (*S. aureus* ve MRSA) kültürleri üzerine, bu antibiyotik diskler yerleştirildi. Etüvde 37,5 °C'de 24 saat süreyle bekletildi. Süre sonunda gözlem yapıldığında zon çapının oluşmadığı belirlendi. Bu durumda zon çapı oluşmaması, bitki özütü ve DMSO ile yapılan deneyler sonucunda oluşan zon çapının, DMSO kaynaklı olmadığını göstermiştir.

7. BULGULAR VE TARTIŞMA

7.1. DTD Tekniği Kullanılarak Elde Edilmiş Yağ Analizi Sonuçları

Tablo 7.1. DTD tekniği kullanılarak izole edilen *E. creticum* Lam.'un gövde, yaprak ve çiçeklerinin kolonlardaki yüzdeleri

Adı	Alan %	1st D (s)	2nd D (s)
Pentanal	0,97	618	3,18
Hexane, 3-methyl	0,89	696	2,08
1-Pentanol	0,54	744	5,2
1-Octene, 3,7-dimethyl	0,51	774	3,9
Hexane, 2,4-dimethyl	0,14	798	1,18
Hexane, 3-ethyl	0,43	798	0,66
1-Hexene, 3,4-dimethyl	2,90	810	2,84
Octane	8,95	810	2,32
Hexanal	52,90	816	2,7
6-Methyl-3,5-heptadiene-2-one	2,13	936	2,74
2-Hexenal, (E)-	1,02	942	3,2
Acetic acid	3,57	996	2,36
3-Heptanone	1,78	1050	3,24
1-Nonene	0,27	1080	2,72
2-Heptanone	2,01	1080	3,42
2-n-Butyl furan	2,79	1086	3,16
2-Hexanone, 5-methyl	0,50	1104	3,44
Nonane	0,56	1104	2,7
Heptanal	13,90	1140	3,82
Carbon dioxide	0,09	1146	1,94
Pentanoic acid	0,90	1266	3,1
1R-à-Pinene	2,51	1530	3,58

Tablo 7.2. DTD tekniği kullanılarak izole edilen *E. thorifolium* Boiss.'un gövde, yaprak ve çiçeklerinin kolonlardaki yüzdeleri

Adı	Alan %	1st D (s)	2nd D (s)
Hexanoic acid	1,13	318	5,74
Limonene	3,14	318	5,14
1-Hexanol, 2-ethyl	0,04	336	5,2
Eucalyptol	1,43	342	5,48
1,3-Hexadiene, 3-ethyl-2-methyl	0,15	348	1,08
3-Octen-2-one, (E)	0,06	432	5,38
2(5H)-Furanone, 5-ethyl	0,03	492	1,66
2-Octenal, (E)	3,04	546	4,68
1,3-Cyclohexadiene	1,42	600	2,14
Acetophenone	0,02	624	5,96
Benzaldehyde, 3-methyl	0,11	624	5,8
Acetic acid	1,97	666	0,88
1-Octanol	2,35	696	3,52
2,3-Octanedione	0,12	696	5,64
Tropilidene	0,22	756	1,6
Octane	0,14	786	2,26
Hexanal	0,64	792	2,52
Terpinolene	0,32	822	4,22
2-Nonanone	0,27	894	4,62
Heptanoic acid	0,20	918	4,62
Furan, 2-hexyl	1,99	924	4,44
1-Hexanol	0,18	930	2,94
p-Xylene	0,49	972	2,86
2-Heptanone	0,04	1002	3,04
m-Cymene	1,10	1002	2,68
Nonane	0,70	1026	2,54
Heptanal	1,04	1044	3,16
Carbon dioxide	0,14	1068	1,96
2-Carene	0,52	1086	2,76
Nonanal	1,53	1128	0,22
o-Cymene	0,32	1218	3,5
Ethanol	0,24	1248	1,96
Bicyclo[4.2.0]oct-1-ene, 7-exo-ethenyl-	10,65	1272	3,62
1R-à-Pinene	58,65	1278	3,52
1S-à-Pinene	1,63	1380	3,54
(+)-Camphene	0,35	1446	3,8
Camphene	3,63	1476	3,84

Tablo 7.3. DTD tekniği kullanılarak izole edilen *E. campestre* L.'nin gövde, yaprak ve çiçeklerinin kolonlardaki yüzdeleri

Adı	Alan %	1st D (s)	2nd D (s)
2-Nonanone	0,07	684	3,38
Nonanal	0,53	762	3,7
Acetic acid	0,92	774	2,44
m-Cymene	0,48	780	3,86
Heptanal	0,12	882	2,54
Octanoic Acid	0,68	894	4,08
Decanal	1,45	930	3,98
Tricyclene	0,08	930	2,44
1R- α -Pinene	5,01	948	2,5
Camphene	0,19	978	2,54
L- α -pinene	0,95	1032	2,56
Hexanoic acid	0,26	1038	2,7
Octanal	0,41	1056	2,68
(-)- α -Camphor	0,22	1074	3,9
o-Cymene	0,59	1110	2,72
Limonene	0,32	1116	2,66
Benzaldehyde, 3,5-dimethyl	0,12	1134	4,04
2(3H)-Furanone, 5-butyldihydro	0,01	1218	4,42
2-Decenal, (E)	0,77	1218	3,54
Undecane	0,22	1224	2,52
2-Nonen-1-ol	0,13	1236	2,78
Carveol acetate	1,00	1236	3,2
Hexanoic acid, 2-ethyl	0,38	1272	2,82
Nonanoic acid	0,19	1296	3,32
2,4-Dodecadienal, (E,E)	0,16	1332	3,52
Camphenol, 6	0,88	1350	3,12
(S)-cis-Verbenol	8,52	1380	3,34
2,4-Decadienal, (E,E)	0,33	1404	3,5
2,4-Decadienal	0,21	1422	3,46
Carveol	0,64	1440	3,2
Carvacrol	0,13	1452	3,52
(E)-3(10)-Caren-2-ol	0,69	1500	3,28
Verbenol	2,76	1506	3
γ Dodecalactone	0,10	1560	3,8
δ -Elemene	3,09	1572	3
2-Undecenal	1,75	1590	3,16
Copaene	0,26	1656	3,02
Isolatedene	14,89	1758	3,2
Farnesol	1,92	1800	3,02
α -Farnesene	0,49	1806	3,02
α -Guaiene	1,87	1818	3,4
Caryophyllene	7,25	1830	3,04
D-longifolene	0,12	1836	3,48
(Z)- α -Farnesene	2,98	1842	3
Curcumene	1,53	1866	3,2
Ylangene	1,85	1878	3
α -Cubebene	1,50	1884	3,3
γ -Muurolene	4,71	1890	3,24
Elixene	2,93	1908	2,72
α -Gurjunene	7,68	1914	3,18
α -Bisabolene	4,69	1938	3,08
γ -Gurjunene	5,57	1938	3,36
γ -Elemene	1,48	1962	2,88
Nonadecane	0,06	2016	2,9
Hexadecane	0,05	2028	2,88

7.2. Özüt Verimleri

Bitki türlerinden Etil-Asetat ile elde edilen özüt verimleri, Tablo 7.4.'te verilmiştir.

Tablo 7.4. *Eryngium* bitkilerinin özüt verimleri

Bitki Örneği	Ekstraksiyon ile Elde Edilen Özüt Türü	Verim (%)
<i>E. campestre</i> L.	Etil-Asetat	1,67
<i>E. creticum</i> Lam.	Etil-Asetat	1,69
<i>E. thoriifolium</i> Boiss.	Etil-Asetat	2,50

7.3. İnhibisyon Zon Değerleri

E. campestre, *E. creticum* ve *E. thoriifolium*'un örneklerinden elde edilen Etil-Asetat ekstraktlarının mikroorganizmalar üzerindeki inhibisyon etkileri Tablo 7.5.'de verilmiştir.

Tablo 7.5. *Eryngium* cinsine ait türlerin ekstraktlarının antimikrobiyal aktiviteleri

Mikroorganizmalar	İnhibisyon Zon Çapı (mm)		
	<i>E. campestre</i>	<i>E. creticum</i>	<i>E. thoriifolium</i>
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	6±1	8±1	15±0
<i>S. aureus</i> Hastane İzolatu	8±1	9±0	16±1
MRSA H1	-	5±1	19±0
MRSA H2	10±1	-	13±1
MRSA H3	8±0	7±1	16±0
MRSA H4	6±1	9±0	16±1
MRSA H5	5±1	-	17±0
MRSA H6	7±1	11±1	14±1
MRSA H7	-	6±1	14±1
MRSA H8	-	5±1	13±1

H: Hastane İzolatu
(-): Zon yok

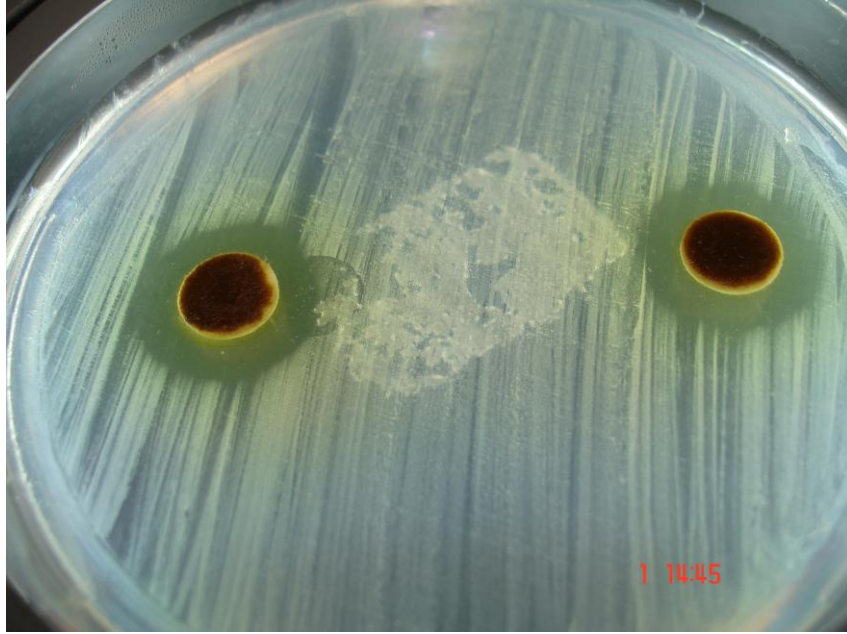
Kontrol amacıyla kullanılan bazı antibiyotiklerin çalışmada kullanılan suş ve hastane izolatları üzerindeki inhibisyon etkileri Tablo 7.6.'de verilmiştir.

Tablo 7.6. Bazı antibiyotiklerin çalışmada kullanılan suş ve hastane izolatları üzerindeki inhibisyon değerleri

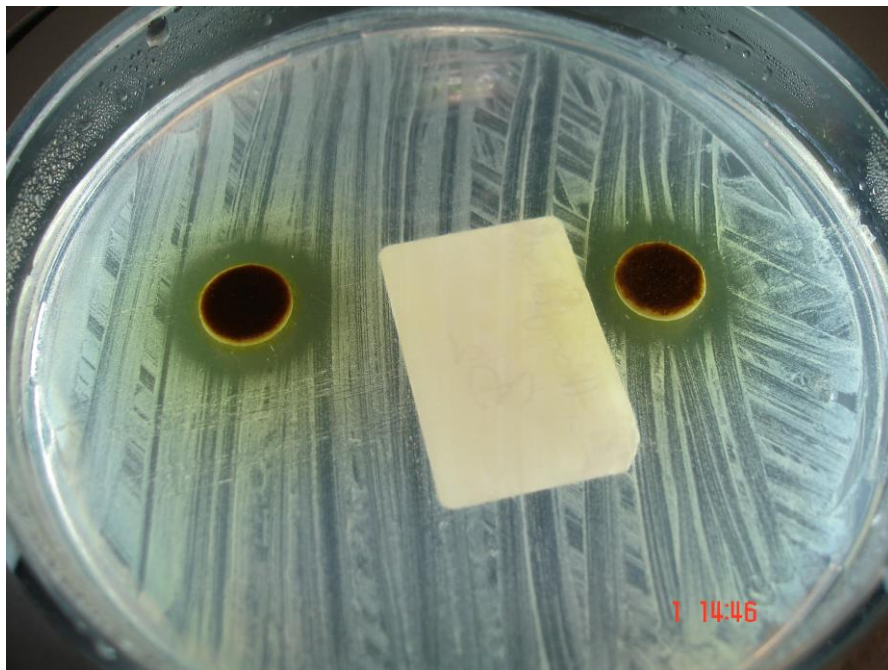
Mikroorganizmalar	Antibiyotikler								
	P	OX	KF	CIP	SXT	VA	CN	TEC	DA
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	13	0	24	24	17	D	14	14	20
<i>S. aureus</i> Hastane İzolatu	13	0	23	22	15	D	14	14	20
MRSA H1	D	D	D	D	D	16	D	16	D
MRSA H2	D	D	D	D	D	16	D	15	D
MRSA H3	D	D	D	D	D	15	D	14	D
MRSA H4	D	D	D	D	D	16	D	14	D
MRSA H5	D	D	D	D	D	16	D	16	D
MRSA H6	D	D	D	D	D	15	D	14	D
MRSA H7	D	D	D	D	D	14	D	14	D
MRSA H8	D	D	D	D	D	16	D	0	D

P, Penisilin (10U); OX, oksasilin (1µg); KF, sefalotin (30 µm); CIP, siprofloksasin (30 µg); SXT, trimetopirim + sülfametoksozol (1,25 µg/ 23,75 µg); CN, gentamisin (10 µg); DA, klindamisin (2 µg); VA, vankomisin (30 µg); taykopilin (30 µg) ve TEC, D, denenmedi; (-), zon yok.

E. thoriifolium Boiss. bitkisinin etil asetat ekstraktının *S. aureus* ATCC 25923 üzerine etkisi Şekil 7.1.'de MRSA üzerine etkisi Şekil 7.2. ve Şekil 7.3.'te verilmiştir.



Şekil 7.1. *E. thorifolium* Boiss. bitkisinin etil asetat ekstraktının *S. aureus* ATCC 25923 üzerine etkisi



Şekil 7.2. *E. campestre* L. bitkisinin etil asetat ekstraktının MRSA üzerine etkisi



Şekil 7.3. *E. creticum* Lam. bitkisinin etil asetat ekstraktının MRSA üzerine etkisi

Eski çağlarda tıp, günümüzdeki kadar gelişmiş olmadığı için insanlar hastalandığında genelde bu konuda bilgisi olan kişilere tedavi olmak için gidiyorlardı. Eski dünyanın Mezopotamya medeniyetlerinden Hint ve Çin medeniyetlerine, yeni dünyanın İnka ve Aztek medeniyetlerine kadar tarihte kalmış bütün medeniyetlerini inceleyenlerin bilgi birikimine bakılırsa tıp her zaman popüler ve insanlığın hizmetinde olmuş bir bilim dalıdır. Anadoludaki tıbbi bitkileri ile ilgili bilgilerin kökenleri Hititler dönemine kadar dayanmaktadır. Bu dönemde Anadolu'da bazı tıbbi bitkilerin yetiştiğini ve bazı drogların (Haşhaş başı, Mazı ve Safran gibi) ihracatının yapıldığı belirtilmektedir. Günümüzde bitkiler ve bitkisel ilaç hammaddeleri güncel tedavide kullanılan ilaçların büyük bir bölümünü oluşturmaktadır. Son yıllarda hastalıklardaki artışa karşı sentetik kökenli ilaçların ve terapötik maddelerin yetersiz kalması ve yan etkilerinin saptanması doğal ürünlerin kullanımını artırmıştır (Koç 2002).

Tıptaki gelişmeler sonucu, bir taraftan insanoğlunun yaşam kalitesi artıyor, yaşam süresi uzuyorken, diğer taraftan tanı ve tedavi amacıyla uygulanan girişimler, yoğun antibiyotik kullanımı gibi faktörlerin faturası karşımıza “hastane enfeksiyonları” ve “antibiyotiklere dirençli bakteriler” olarak çıkmaktadır. İnsanoğlunun penisilinin keşfiyle başlattığı savaşta, stafilokoklar da enzimleriyle saflarını korumaya devam etmektedirler (Diekema vd 2001, Fluit vd 2001).

Stafilokoklar, tüm dünyada insanlarda ciddi enfeksiyonlara neden olan önemli bir patojendir. Hafif cilt enfeksiyonundan, yara enfeksiyonuna ve bakteriyemiye kadar değişen bir genişlikte, klinik tabloya neden olabildiği uzun yıllardan beri bilinmektedir (Kılıç vd 2005). Özellikle stafilokoksik enfeksiyonlar, hastanede yatan hastalarda sık görülmekte ve antibiyotiklere karşı dirençli olmaları sebebiyle tedavileri, sorun oluşturmaktadır. *S. aureus* taşıyıcılığı burun enfeksiyonların yayılmasında ve patogeneğinde önemli rol oynamaktadır (Gündüz vd 2005). İnsan deri ve mukozaları başta olmak üzere birçok vücut bölgesinde normal flora üyesi olarak bulunabilen *S. aureus*, günümüzde hastane ve toplum kaynaklı enfeksiyonların en sık rastlanan etkenlerinden birini oluşturmaktadır. Hastane ortamında ve doğal çevrede de bulunabilen bakteriler, fırsatçı patojen olarak çeşitli enfeksiyonlara yol açabilmektedir (Hızel vd 2005, Kluytmans vd 1999). *S. aureus* taşıyıcılığının özellikle hastane kaynaklı enfeksiyonların patogenezi ve epidemiyolojisinde anahtar rol oynadığı bilinmektedir. Aynı zamanda hastane personelindeki taşıyıcılığın da esas olarak hasta bakımı sırasında elde edildiği bildirilmektedir (Hızel vd 2005, Cespedes vd 2002). *S. aureus*, vücudun çeşitli bölgelerinde bulunabilmekle birlikte ekolojik yerleşim yeri burnun ön bölgesidir (Hızel vd 2005, Coello vd 1994). Sağlıklı erişkinlerde nazal *S. aureus* taşıyıcılık oranı % 10-20 iken, hastane personelinde bu oran % 20.3 - 43.6'e kadar çıkmaktadır (Hızel vd 2005, Cespedes vd 2002, Yorgancıgil vd 1999, Bal vd 1997). *S. aureus* taşıyıcılığı damar içi ilaç kullanımı, Diabetes Mellitus ve hemodialize girme gibi birçok faktörden etkilenmektedir (Hızel vd 2005, Kluytmans vd 1999). Hastanedeki ciddi stafilokok enfeksiyonları için en yüksek riske sahip olan bölümler ise yeni doğan servisleri, yoğun bakım üniteleri, ameliyathaneler ve kanser kemoterapi birimleridir (Hızel vd 2005).

Antibiyotiklerin 50 yılı aşkın süredir kullanımı ile birlikte bu mikroorganizma, önemli direnç mekanizmaları geliştirmiştir. Gelişen direnç mekanizmaları nedeni ile kullanılmaya başlanan yarı sentetik tedavi ajanlarından biri olan metisilin, 1959'da

linik kullanıma girmiş ve ilk metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) olgusu da, bir yıl sonra bildirilmiştir (Hardy vd 2004, Kılıç vd 2005). Daha sonraki on yıllık dönemde Avrupa'da MRSA'ya bağlı, artan sıklıkta salgınlar bildirilmiştir. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, 1970'lerin başında Avrupa'da MRSA sıklığında azalma gerçekleşmiştir. Bu durumun infeksiyon kontrolünde ve akılcı antibiyotik kullanımındaki gelişmelerin bir sonucu olabileceği değerlendirilmektedir (Hardy vd 2004, Kılıç vd 2005). MRSA sıklığındaki ikinci dalgalanma, 1970'lerin sonunda gerçekleşmiş ve bu durum ilk olarak Avustralya, İrlanda Cumhuriyeti ve Amerika Birleşik Devletleri'nde gerçekleşmiştir. Daha sonraki yıllarda Hollanda, Danimarka, Almanya, İsviçre gibi birkaç ülke dışında MRSA hızları giderek artmıştır (Diekema vd 2001, Fluit vd 2001, Kılıç vd 2005, Voss vd 1994). Tayvan'daki bir üniversite hastanesinde 1986'da %26.6 olarak bulunan MRSA sıklığı, 2001 yılında %77.1'e yükselmiştir (Hsueh vd 2004, Kılıç vd 2005).

Metisilin Dirençli *S. aureus* (MRSA), ise adından da kolayca anlaşılacağı gibi *S. aureus*'un bir suşudur. Metisilin, stafilokoklara etkili ancak ısı ve benzeri fiziksel etkenlere oldukça duyarlı bir antibiyotiktir. Örneğin antibiyotik duyarlılık testi sırasında test ortamında 2°C'lik bir ısı değişimi olması, test sonuçlarının yanlış değerlendirilmesine (duyarlı ↔ dirençli gibi) sebep olabilmektedir. Bu nedenle, mikrobiyoloji laboratuvarlarında metisilin yerine, aynı amacı karşılayan ve daha stabil bir antibiyotik olan oksasilin kullanılmaktadır. Uygun laboratuvar koşullarında test edildiğinde oksasilin direnci; bir *S. aureus* suşunun metisilin dirençli (MRSA) olduğunu gösterir. MRSA infeksiyonlarının, ölümcül infeksiyonlara neden olmasının dışında diğer bir ürkütücü yanı da; penisilinaz enzimine dirençli tüm penisilinlere (metisilin, oksasilin, nafsilin, kloksasilin ve dikoloksasilin), sefalosporinlere, ayrıca klindamisin, eritromisin, tetrasiklin ve aminoglikozidler gibi daha birçok antibiyotiğe dirençli olmasıdır. Başka bir anlatımla; MRSA infeksiyonlarında tedavi seçeneği olarak çok sınırlı sayıda antibiyotik bulunmaktadır. Günümüzde MRSA ile infekte olguların tedavisi, ancak nadiren etkili olan birkaç antibiyotik dışında, glikopeptid grubu olarak adlandırılan ve sadece damar içi yoldan uygulanabilen vankomisin ve teikoplanin adlı iki antibiyotikle mümkün olabilmektedir. Diğer önemli bir husus ise, uygun dozda kullanılsa bile vankomisinin, hastada mevcut MRSA kolonizasyonunu ortadan tamamen kaldıramamasıdır; yani MRSA infeksiyonu olduğu için etkin olarak tedavi edilen bir hastanın tedavi bitiminden sonra da bu bakteri ile kolonize olma olasılığı

bulunmaktadır. Diğer taraftan, kontrol edilemeyen, örneğin açık akıntılı yara gibi, bir MRSA infeksiyonu olan ya da kötü hijyenik alışkanlıkları nedeniyle bir hastanın izolasyona alınması zorunluluğu; hasta kadar yakınlarını da rahatsız eden ve sıkıntıya sokan önemli bir sosyal problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle de hangi hastaların izole edilmesi gerektiği iyi bilinmeli, daha doğrusu bir protokolle belirlenmelidir (Kılıç vd 2005).

Bu amaçla bitki kimyasalları, mikrobiyolojik ve farmakolojik yönlerden hatta biyolojik savaşın gündemde olduğu son yıllarda bitki savunma mekanizması bakımından da çok yönlü araştırılmaktadır. Çeşitli bitki ekstraktları ve uçucu yağların bazı bakteri ve mantar türleri üzerine antimikrobiyal özellikleri olduğu uzun yıllardan beri bilinmektedir. Son yıllarda pek çok bitki ekstraktı ve uçucu yağlarının antimikrobiyal etkileri üzerine araştırmalar yapılmıştır (Asımgil 1993, Senatore vd 2004).

Apiaceae familyası ile yapılan çalışmalarda genel olarak birkaç önemli tür haricinde genelde çok kuvvetli antimikrobiyal aktiviteye sahip olmadıkları görülmektedir (Asımgil 1993).

Yapılan bir çalışmada *Prangos platychlaena* ve *P. uechtrizii* meyvelerinin esansiyel yağlarının mikrodilüsyon dilüsyon yöntemiyle ölçümü yapıldığında antimikrobiyal aktivite gözlenmiştir. Fakat mikrobiyal duyarlılıkta farklılıklar belirlenmiştir. Genelde *P. uechtrizii*'nin esansiyel yağı, test mikroorganizmalarına karşı *P. platychlaena*'dan daha aktiftir. *P. uechtrizii*'nin esansiyel yağı *E. coli* (9 mg/mL)'ye karşı, *P. platychlaena*'nın esansiyel yağı ise *Bacillus subtilis* (36 mg/mL)'e karşı en yüksek aktiviteye sahip oldukları belirlenmiştir. *Enterococcus faecalis*, en dirençli bakteri olarak belirlenmiş ve *P. platychlaena* ve *P. uechtrizii* yağının MIC değeri sırasıyla 144 mg/mL ve 72 mg/mL'dir. *P. platychlaena* ve *P. uechtrizii*'nin esansiyel yağlarının *Candida* türlerine karşı antifungal aktiviteleri arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Ancak *C. tropicalis*'in, 144 mg/mL MIC değeri ile *P. platychlaena*'a karşı en dirençli maya olduğu görülmüştür (Uzel vd 2006).

Dikkat çekici derecede biyolojik aktiviteye sahip olmamaları, bu familyaya ait bitkilerin alkaloidler bakımından çok zengin olmamasından kaynaklandığı

sanılmaktadır. Bu durum, familya üyelerinin halk arasında ilaç olarak kullanılmasının da diğer familyalara göre çok yaygın olmamasını açıklamaktadır (İşcan 2004).

Alkaloidler yaygın olarak Ranunculaceae familyası bitkilerinden izole edilmektedir (Rahman ve Choudhary 1995). Bu familyadan izole edilen alkaloidlerin başında kodein ve heroin gelmektedir. Bu bitkilerin de genellikle antimikrobiyal etkilere sahip oldukları bulunmuştur (Omulokoli vd 1997). Ayrıca *Solanum khasianum*'dan izole edilen bir gliko alkaloid olan solamarjin, AIDS kadar etkin bağırsak enfeksiyonlarına karşı yararlı olabilmektedir (McDevitt vd 1996, McMahon vd 1995, Sethi 1979). Alkaloidlerin mikrobiosidal etkilere sahip olduğu bulunduğu halde ince bağırsaktaki geçiş süresini etkilemeleri sebebiyle önemli antidiyare etkisine sahip olmaları da mümkündür.

Berberin de, alkaloid grubunun önemli bir temsilcisidir. Trypanosomlar ve plasmodia'ya karşı potansiyel bir etkidir (Omulokoli vd 1997, Freiburghaus vd 1996). Berberin ve harman gibi yüksek aromatik alkaloidlerin etki mekanizması DNA ile interşelat özelliklerine dayanır (Hopp vd 1976, Phillipson ve O'Neill 1987).

Antimikrobiyal aktivite çalışmalarında genel olarak sonuçların birbiriyle karşılaştırılması ve tam bir uyumun elde edilmesi oldukça zordur. Bunun en önemli nedeni antimikrobiyal aktivitenin araştırılmasında kullanılan tekniklerin tam bir standardizasyona oturtulmayıp araştırmacıdan araştırmacıya değişmesi olarak bildirilmiştir.

Dünyada bugüne dek yapılmış araştırmalar sonucunda Apiaceae familyasına ait uçucu yağlarda 760 adet farklı bileşiğin mevcut olduğu bildirilmiştir. Bu bileşikler; monoterpenler, seskiterpenler, terpen aldehit esterleri, fenilpropan türevleri, non-terpenik alifatik bileşikler, asetilenik bileşenler, fitaldehitler ve türevleri, kükürtlü bileşikler, azot içeren bileşikler olmak üzere gruplandırılmıştır (İşcan 2004).

Bilindiği gibi uçucu yağların, uçuculuk, hidrofobiklik ve solunum sisteminde etki gösteren özel kokulara sahip olma gibi özellikleri vardır. Bu son özellikleri, biyolojik olarak aktif olabileceklerini ortaya koymaktadır. En çok rapor edilen özellikleri antimikrobiyal olmalarıdır ve bu özelliklerin ortaya çıkarıldığı testler belli bir

standardizasyona bağlı değildir ve gelişgüzel her laboratuarda yapılabilir (İşcan 2004).

Yaptığımız bu çalışmada *E. campestre*, *E. creticum* ve *E. thoriolium*'un bazı gram pozitif bakteriler üzerindeki antimikrobiyal etkisini ortaya koymaya çalıştık. Endemik bir tür olan *E. thoriolium* ile ilgili bir üzerine yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır. Daha çok bitkilerin içerdiği kimyasal maddeler incelenmiştir. Çalışmamızda ise bitki türlerinin DTD tekniği kullanılarak belirlenen kimyasal içerikleri Tablo 7.1., Tablo 7.2. ve Tablo 7.3.'te verilmiştir.

Tablolar incelendiğinde her üç bitki türünde de Asetik asit, heptanal ve 1R--Pinene maddelerinin bulunduğu görülmektedir. *E. thoriolium*'da diğer iki türün bileşiminden farklı olarak 1-Hexanol, 2-ethyl, Eucalyptol, 1,3-Hexadiene, 3-ethyl-2-methyl, 3-Octen-2-one, (E), 2(5H)-Furanone, 5-ethyl, 2-Octenal, (E), Tropilidene, Terpinolene, Furan, 2-hexyl, p-Xylene, Bicyclo[4.2.0]oct-1-ene, 7-exo-ethenyl bulunmaktadır. Diğer bitki türlerine göre *E. thoriolium*'da en fazla zon çapı görülmesi bu maddelerden kaynaklanabilir. Ancak her üç bitkide de bulunan 1R--Pinene'nin *E. thoriolium*'un alandaki yüzdesi (58,65) oldukça yüksek miktarda bulunması da dikkate değer durumdur.

Aynı familyadan başka cins bir bitki olan Prangos'un antimikrobiyal aktivitesi üzerine yapılan bir çalışmada α -Pinene, Camphene, β -Pinene, *p*-Cymene ve Terpinolene bulunmuştur. Bu maddelerin bizim bitki türlerimizde de bulunduğu göz önüne alınırsa antimikrobiyal aktivitenin bu maddelerden kaynaklandığı düşünülebilir (Uzel vd 2006).

8. SONUÇ

Çalışmada kullandığımız bitki türleri içerisinde *E. thoriifolium*, test mikroorganizmalarına karşı en belirgin antimikrobiyal aktiviteyi göstermiştir. Bu bitkiden elde edilen ekstraktlar, MRSA hastane izolatları üzerinde 14-19 mm çapında inhibisyon zonlarının oluşumuna neden olmuştur. Kontrol olarak kullanılan standart antibiyotik disklerden teikopilin (≥ 14 mm duyarlı) ve vankomisin (≥ 15 mm duyarlı) inhibisyon çaplarına yakın değerler gözlenmiştir. *S. aureus* ATCC 25923 suşu (≥ 16 mm orta derecede duyarlı) ve *S. aureus* hastane izolatlarının (≥ 15 mm orta derecede duyarlı) ise çok güçlü olmayan bir antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu gözlemlenmiştir. Diğer iki tür bitkide ise az da olsa zon çapı oluştuğu belirlendiği için antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu tahmin edilmektedir.

Zon çaplarına bakılarak yapılan bu değerlendirmeler sonucunda, *E. campestre*, *E. creticum* ve *E. thoriifolium*'un kimyasal içeriğinin analiz edilmesi ve gösterdiği antimikrobiyal aktivitenin sorumlusu olan etken maddelerin belirlenmesi konusunda daha ayrıntılı çalışmalar yapılabilir.

KAYNAKLAR

- Acar, G.(2006) *Crocus* cinsine Ait (*Crocus biflorus* Miller, *Crocus baytopiorum* Mathew, *Crocus flavus* Weston subp. *dissectus* T. Baytop&Mathew) Saf Ekstraktlarının Antimikrobiyal Etkisi, **Pamukkale Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü**, Denizli, 8-40.
- Akalın, E. (1999) Türkiye'nin Batısında Yetişen Ferulago Türleri Üzerinde Farmasötik Botanik Araştırmalar, Doktora Tezi, **İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü**, İstanbul.
- Aktuğ, S.E. ve Karapınar, M. (1988) Sensitivity of some common food poisoning bacteria to thyme, mint and bay leaves. **Int. J. Food Microbiol.**, 3 (6), 349-354.
- Aran, N. (1988) Baharatın antimikrobiyal etkileri. **20. Diyabet ve Beslenme Günleri, 16-18 Haziran, 5. Diyabet Yıllığı**, İstanbul, 383-387.
- Arda, M. (1997) Mikrobiyal Üremenin Kontrolü. Temel Mikrobiyoloji. **Medisan Yayınevi**, Ankara, 80-102.
- Arıkan, S. (1992) Bazı Tohumlu Bitki Ekstrelerinin Çeşitli Mikroorganizmalar Üzerindeki Antimikrobiyal Etkileri. **Kükem Dergisi**, Cilt 15: 2, 39-47.
- Ariyapitipun, T., Mustapha, A. and Clarke, A. D. (1999) Microbial shelf-life determination of vacuum-packaged fresh beef treated with polylactic acid, lactic acid and nisin solutions. **Journal of Food Protection**, 62(8), 913-920.
- Arslan, İ., (2006) Denizli ve Çevresinde Yayılış Gösteren Bazı Adaçayı Bitki Türlerinin (*Salvia fructora* Miller., *S. cedronella* Boiss. ve *S. chrysophylla* STAPF.) Antistafilokokkal Etkilerinin Araştırılması, **Pamukkale Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü**, Denizli, 1-2.
- Asımgil, A. (1993) Şifalı Bitkiler. **Timaş Yayınları**, 176 Aile Serisi:7, İstanbul, 336.
- Atta-ur-Rahman and Choudhary, M. I. (1995) Diterpenoid and steroidal alkaloids. **Nat. Prod. Rep.** 12:361-379.
- Ayliffe, G. A. (1997) The progressive intercontinental spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Clin Infect Dis**, 24 (Suppl 1), 74-9.
- Bağcı, E., Dığrak, M. (1994) *Abies nordmanniana* subsp. *nordmanniana* ve *Abies nordmanniana* subsp. *equi-trojani* "Uçucu Yağlarının Antimikrobiyal Aktiviteleri. XII. Ulusal Biyoloji Kongresi (6-8 Temmuz 1994) Bildirileri", Edirne, 227-229.

- Bal Ç., Aydın M. D. ve Anđ Ö. (1997) Tıp personelinde nazal stafilokok kolonizasyonu. *Enfeksiyon Dergisi*, 11, 237-242.
- Barbour, E. K., Sharif, M. A., Sagherian, V. K., Harbe, A. N. And Talhouk, R. S. (2004) Screening of Selected Indigenous Pşants of Lebanon for Antimicrobial Activity. *J. Of Ethnopharmacol.*, 93: 1-7.
- Bates, J., Jordans, J. Z., Qrifirm, D.T. (1994) Farm animals as a putative reservoir for vancomycin-resistant enterococcal infection in man. *J Antimicrob Chemother*, 34, 507-14.
- Bayoumi, S. (1991) Nisin and yoghurt manufacture. *Chem. Mikrobiol. Technol. Lebensm*, 13, 65-69.
- Baytop, A. (1991) Farmasötik Botanik Ders Kitabı. *İ.Ü. Basımevi*, İstanbul, Türkiye, 45-56.
- Baytop, T. (1999) Türkiye’de Bitkilerle Tedavi Geçmişte ve Bugün, **Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.**, İstanbul, 480.
- Bilgehan, H. (1999) Kemoterapötik Maddeler ve Mikroorganizmalar, Temel Mikrobiyoloji ve Bağışıklık Bilimi, *Barış Yayınları*, İzmir, 227-252.
- Bradshaw, L. J. (1992) Laboratory Microbiology. Fourth Edition. *Printed in U.S.A.* 435.
- Cespedes C., Miller M. and Quagliarello B. (2002) Differences between *Staphylococcus aureus* Isolates from Medical and Nonmedical Hospital personel. *J. Clin. Microbiol.*, 40, 2594-2597.
- Coello R., Jimenez J. and Garcia M. (1994) Prospective Study of İnfection, Colonization and Carriage of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in an Outbreak Affecting 990 Patients. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect.* Dis January; 74-81.
- Cohen, M. L.(1992) Epidemiology of drug resistance: implications for a post-antimicrobial era. *Science*, 257:1050-5.
- Cohn D. L., Bustreo F., Raviglione M. C. (1997) Drug-resistant tuberculosis: review of the worldwide situation and the WHO/IUATLD global surveillance project. *Clin Infect Dis*; 24 (Suppl 1), 121-30.
- Collins, C. H., Lyne, P. M. And Grange J.M. (1989) Microbiological Methods. *Butterworths & Co. (Publishers) Ltd*, London, 410.
- Cowan., M. M. (1999) Plant Products as Antimicrobial Agents. *Clin. Microbiol. Rev*, 564-582.
- Çete, S., Arslan, F., Yaşar, A. (2005) *Aloe Vera* ve *Nerium oleander*’in Bazı Mikroorganizmalara Karşı Antimikrobiyal Aktivitelerinin Araştırılması ve Bu Bitkilerin Siklosporinli Karaciğer Dokusundaki Ksantin Oksidaz Enzim Aktivitesine Etkilerinin İncelenmesi. *Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 18: 3, 375-380.

- Daeschel, M. A., Jung, D. and Watson, B. T. (1991) Controlling wine malolactic fermentation with nisin and nisin-resistant strains of *Leu. oenos*. *Applied and Environmental Microbiology*, 57(2), 601-603.
- Dağcı, E. K. ve Dığrak M.(2005) Bazı Meyve Ekstraktlarının Antibakteriyal ve Antifungal Aktiviteleri. *KSÜ. Fen ve Mühendislik Dergisi*, 8, 2 -2005.
- Davies, J. (1994) Inactivation of antibiotics and the dissemination of resistance genes. *Science*, 264, 375-82.
- Davis, P. H., (1978) 1965-1985 Flora of Turkey and the East Aegean Islands. *Universty Press*, Edinburgh, vol. 1-9.
- Deans, S.G. (1991) Essential Oils and Waxes, (Eds. Linskens, H.F., Jackson, J.F.), 12, 310-331.
- Deans, S.G. and Ritchie, G. (1987) Antibacterial properties of plant essential oils. *Int. J. Food Microbiol.*, 5(2), 165-180.
- Delgado, B., Fernandez, P. S., Palop, A., Periago and P. M. (2004) Effect of Thymol and Cymene on *B. cereus* Vegetativ Cells Evaluated Through the Use of Frequency Distiributions. *Food Microbiol.*, 21, 327-334.
- Diekema D. J., Pfaller M. A., Schmitz F. J., et al. (2001) Survey of infections due to Staphylococcus species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific Region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clin. Infect. Dis.*, 32 (Suppl 2), 114-132.
- Djipa, C. D., Delmee, M. and Leclercq, J. O. (2000) Antimicrobial Activity of Bark Extracts of *Syzygium jambos* (L.) Alston. *J. Of Ethnopharmacol.*, 71, 307-313.
- Duke, A. J. (1985) Handbook of Medicinal Herbs, *CRC Press*, Florida, USA.
- Dülger, B., Uğurlu, E. ve Gücin, F. (2002) *Vitex agnus-castus* L. (Hayıt)'un Antimikrobiyal Aktivitesi. *Ekoloji-Çevre Dergisi*, 11 (45), 1-5.
- Dülger, B., Yılmaz, F., Gücin, F. (1999) *Tricholoma terreum* (Frç) Kummer "Cincile" Makrofungusunun Antimikrobiyal Aktivitesi. *Ekoloji-Çevre Dergisi*, 8, 30, 13-17.
- Ehrich, J., Bauermann, U. and Thomann, R. (1995), Antimicrobial effect of CO₂ spice extracts from summer savory to cinnamon. *Lebensmitteltechnik*, 27(11), 51-53.
- Eliopoulos, G.M., (1992) Mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial drugs. In: Gorbach, S. L., Bartlett, J. G., Blacklow, N., eds. Infectious Diseases. *Philadelphia: WB Saunders Co*, 280-6.

- El-Khateib, T., Ahmed, S. H. and Makboul, M. A. (1989) Trials for increasing keeping quality of Egyptian minced meat “koefte” and “kaebap” by spice extracts. *Proceedings International Congress of Meat Science and Technology*, 35(II), 486-497.
- Emor, T. G. and Gaynes, R. P. (1993) An Overview of Nosocomial Infections, Including the Role of the Microbiol. Laboratory. *Clin. Microbiol. Rev.* 6, 428-442.
- Evans, W. C. (1996) Trease and Evans Pharmacognosy, 14th edition, University of Nottingham, *WB. Sanders Company*, Nottingham, UK.
- Farag, R. S., Daw, Z.Y., Hewedi, F. M. and EL-Baroty, G. S. A. (1989) Antimicrobial activity of some Egyptian spice essential oils. *J.Food Protect.*, 52 (9), 665-667.
- Fernandes da Caleyá, R., Gonzalez-Pascual. B., Garcia-Olmedo, F., and Carbonero, P. (1972) Susceptibility of Phytopathogenic Bacteria to Wheat Purothionins *in vitro*. *Appl. Microbiol.*, 23, 998-1000.
- Fluit A. C., Wielders C. L. C., Verhoef J., Schmitz F. J. (2001) Epidemiology and susceptibility of 3,051 *Staphylococcus aureus* isolates from 25 university hospitals participating in the European SENTRY study. *J. Clin. Microbiol.*, 39, 3727-3732.
- Freiburghaus, F., Kaminsky, R., Nkunya, M. H. H. and Brun, R. (1996) Evaluation of African medicinal plants for their *in vitro* trypanocidal activity. *J. Ethnopharmacol.* 55:1–11.
- French, D.H. (1971) Ethnobotany of the Umbelliferae, (Ed: Heywood V.H.), *Academic Press.*, London, England, 385-402.
- Gold, H. S., Moellering R. C. Jr. (1996) Antimicrobial drug resistance. *N Engl J Med*, 335, 1445-53.
- Gonzales, F. E., Sierra, M. L., Garcia-Lopez, M. L., Otero, A. ve Sanz, J. (1996) Effect of the major herbs and spices in Spanish fermented sausages on *Staphylococcus aureus* and lactic acid bacteria. *Archiv für Lebensmittelhygiene*, 47(2), 43-47.
- Guenther, E. (1972) The Essential Oils, Vol.1, *Robert E. Kriger Publishing Company*, Florida, USA.
- Gündüz T., Akgül S. ve Yılmaz S. (2005) Hemodiyaliz Hastalarında ve Çalışanlarında Nazal *Staphylococcus aureus* Taşıyıcılığı. *Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Dergisi*, 6, 13-16.
- Güner. A., Özhatay, N., Ekim, T., Başer, K. H. C. (2000) Flora of Turkey and the East Aegean Islands, *Edinburgh Univ. Press*, Edinburgh, 11, 578-582.
- Hammer, K.A., Carson, C.F. ve Riley, T.V. (1999) *J. Appl. Microbiol.* 85, 985-990.
- Henning, S., Metz, R. and Hammes, W. P. (1986) Studies on the mode of action of nisin. *International Journal of Food Microbiology*, 3, 121-134.

- Hızel S., Şanlı C., Kaygusuz S. ve Tunç A. (2005) Kırıkkale Üniversitesi Hastane Personeli İle Hasta Ziyaretçilerinde Nazal *Staphylococcus aureus* Taşıyıcılığı. ***Van Tıp Dergisi***, 12 (2), 140-144.
- Hopp, K. H., Cunningham, L. V., Bromel, M. C., Schermeister, L. J. and Wahba Khalil, S. K. (1976) In vitro antitrypanosomal activity of certain alkaloids against Trypanosoma lewisi. ***Lloydia*** 39:375–377.
- İşcan, G., Demirci, F., Kırimer, N., Kürkçüoğlu, M., Başer, K. H. C., Kıvanç, M. (2004) Bazı Umbelliferae Türlerinden Elde Edilen Uçucu Yağların Antimikrobiyal Etkileri. “14. ***Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı, Bildiriler, 29-31 Mayıs 2002***”, Eskişehir, 355-366.
- Janssen, A. M., Chin, N. L. J., Scheffer, J. J. C., Baerheim, S. A. (1986) ***Pharm Weekbl.*** 8, 289-292.
- Jawetz, E., Melnick, J. L., Adelberg, E. A. (1995) Medical Microbiology. **East Norwalk, CT: Appleton & Lange**, 137-67.
- Jones, N. L., Shabib, S., and Sherman, P. M. (1997) Capsaicin as an Inhibitor of the Growth of the Gastric Pathogen *Helicobacter pylori*. ***FEMS Microbiol. Lett.***, 146, 223-227.
- Kanatani, K., Tahara, T., Yoshida, K., Yamada, K., Miura, H., Sakamoto, M. and Oshimura, M. (1992) Inhibition of hiochi-bacteria by nisin. ***J. of Fermentation and Bioengineering***, 74(3), 194-195.
- Kılıç S., Beşirbellioğlu B., Kılıç A. ve Pahsa A. (2005) Bir eğitim hastanesinde 2003-2004 yıllarında saptanan metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* infeksiyonları. ***Gülhane Tıp Dergisi***, 47, 195-198.
- Kışla, D., Ünlütürk, A., (2003) Nisinin Antimikrobiyal Etkisi, Taze ve İşlenmiş Balıklarda Kullanımı. ***E.Ü. Su Ürünleri Dergisi***, 20 , 3-4, 543-550.
- Kluytmans J., Belkum A., Verburg H. (1999) Nasal Carriage of *Staphylococcus aureus*: Epidemiology, Underlying Mechanisms, and Associated Risks. ***J. Clin. Microbiol. Reviews***, 10, 505-520.
- Koç, H., (2002) Lokman Hekimden Günümüze Bitkilerle Sağlıklı Yaşama, ***Başbakanlık Basımevi***, Ankara, 38-69.
- Koidis, P., Grigoriadis, S. and Batzios, C. (1996) Behaviour of *Campylobacter jejuni* in broth stored at 4 °C with different concentration of spices (garlic, onion, black pepper, oregano). ***Archiv für Lebensmittelhygiene***, 47(4), 93-95.
- Kubeczka, K. H. (1982) Aromatic Plants: Basic and Applied Aspects, (eds: Margaris, N., Koedam, N., Vokou, D.), ***Martinus Nijhoff Publishers***, Netherland, 165-167.
- Lawrence, M. B. (1995) A Manual On The Essential Oil Industry, ***Anadolu Üniversitesi Basımevi***, Eskişehir, Türkiye.

- Levin B. R., Lipsitch M., Perrot V., et al. (1997) The population genetics of antibiotic resistance. *Clin Infect Dis*; 24 (Suppl 1), 9-16.
- Loy, G., Cottiglia, F., Garau, D., Deidda, D., Pompei, R., and Bonsignore, L. (2001) Chemical Composition and Cytotoxic and Antimicrobial Activity of *Calycotome villosa* (Poiret) Link leaves. *II Farmaco.*, 56, 433-436.
- Magdoub, M. N. I., Shehata, A. E., El-Samragy, Y. A. and Hassan, A. A. (1984) Interaction of heat shock, manganese, L-alanine, B-alanine and nisin in spore germination of some psychrotrophic *B. strains* in milk. *Milchwissenschaft*, 39(3), 159-162.
- Mayer, K. H., Opal, S. M., Medeiros, A. A., (1995) Mechanisms of antibiotic resistance. In: Mandell, G. L., Bennett, J. E., Dolin, R., eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. *Fourth ed.* New York: Churchill Livingstone, 212-25.
- McDevitt, J. T., Schneider, D. M., Katiyar, S. K., and Edlind, T. D. (1996) Berberine: a candidate for the treatment of diarrhea in AIDS patients, abstr. 175. *In Program and Abstracts of the 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* American Society for Microbiology, Washington, D.C.
- McMahon, J. B., Currens, M. J., Gulakowski, R. J., Buckheit, R. W. J., Lackman-Smith, C., Hallock, Y. F. and Boyd, M. R. (1995) Michellamine B, a novel plant alkaloid, inhibits human immunodeficiency virus-induced cell killing by at least two distinct mechanisms. *Antimicrob. Agents Chemother.* 39:484-488.
- Medeiros, J. R., Campos, L. B., Mendonça, S. C., Davin, L. B. and Lewis, N. G. (2003) Composition and Antimicrobial Activity of the Essential Oils From Invasive Species of the Azores, *Hedychium gardnerianum* and *Pittosporum undulatum*. *Phytochem.*, 64: 561-565.
- Meena, M. R. ve Vijay, S. (1994) Antimicrobial activity of essential oils from spice. *J. Food Sci. Technol.*, 31(1), 68-70.
- Meral, G. E., Karabay, N. Ü., Öztürk, B. (2004) *Endemik Ziziphora taurica subsp. cleonioides*'den Elde Edilen Uçucu Yağın Antimikrobiyal Etkisi. "*Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı Bildirileri*", Eskişehir, 367-369.
- Nikaido, H. (1994) Prevention of drug access to bacterial targets: permeability barriers and active efflux. *Science*, 264, 382-8.
- Nostro, A., Bisignano, G., Cannatelli, M. A., Crisefi, G., Germano, M. P. And Alonzo, V. (2001) Effects of *Helicrysum italicum* Extract on Growth and Enzymetic Activity of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents*, 17, 517-520.
- Ogden, K. (1986) Nisin: a bacteriocin with a potential use in brewing. *J. Inst. Brew.*, 92, 379-383.
- Ogden, K., Waites, M. J. and Hammond, J. R. M. (1988) Nisin and brewing. *J. Inst. Brew.* 94, 233-238.

- Omulokoli, E., Khan, B., and Chhabra, S. C. (1997) Antiplasmodial activity of four Kenyan medicinal plants. *J. Ethnopharmacol.* 56:133–137.
- Oppenheim, B. A. (1997) Antibiotic resistance in *Neisseria meningitidis*. *Clin Infect Dis*, 24 (Suppl 1), 98-101.
- Oskay, M., Tamer A. U., Ay, G., Sarı D., Aktaş, K. (2005) Antimicrobial Activity of the Leaves of *Lippia triphylla* (L'Her) O. Kuntze (Verbenaceae) Against on Bacteria and Yeasts. *Journal of Biological Sciences*, 5, 620-622.
- Oskay, M., Aktaş, K., Sarı, D., Azeri, C. (2007) *Asphodelus aestivus* (Liliaceae)'nun Antimikrobiyal Etkisinin Çukur ve Disk Diffüzyon Yöntemiyle Karşılaştırmalı Olarak Belirlenmesi. *Ekoloji-Çevre Dergisi*, 16:62, 62-67.
- Özçelik, S. (1992) Gıda Mikrobiyolojisi Laboratuar Kılavuzu. *F.Ü. Fen-Edebiyat Fakültesi Yayınları*, Yayın No: 1, Elazığ, 135.
- Özel, M. Z., Göğüs, F., Hamilton, J. F.ve Lewis A. C. (2005) Analysis of volatile components from *Ziziphora taurica subsp. taurica* by steam distillation, superheated-water extraction, and direct thermal desorption with GCxGC–TOFMS. *Anal. Bioanal. Chem.*, 382, 115-119.
- Özel, M. Z., Göğüs, F.ve Lewis A. C. (2006) Determination of Teucrium chamaedrys volatiles by using direct thermal desorption–comprehensive two-dimensional gas chromatography–time-of-flight mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1114 164-169.
- Pacheco, P., Sierra, J., Schmedahirshmann, G., Potter, C. W., Jones, B. M., Moshref and M. (1993) Antiviral Activity of Chilean Medicinal Plant-extracts. *Phytother. Res.*, 7(6): 415-418.
- Pannuti, C. S. and Grinbaum, R. S. (1995) An Overview of Nosocomial Infection Control in Brazil. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 16, 170-174.
- Phillipson, J. D., and O'Neill, M. J. (1987) New leads to the treatment of protozoal infections based on natural product molecules. *Acta Pharm. Nord.* 1:131–144.
- Pradhan, K. J., Variyar, P. S., Bandekar, J. R. (1999), Antimicrobial activity of novel phenolic compounds from green pepper (*Piper nigrum* L.). *Lebensm.Wiss.-und Technol.*, 32(2),121-123.
- Ratnakar, P., and Murthy, P. S. (1995) Purification and Mechanisms of action of Antitubercular Principle From Garlic (*Allium sativum*) Active Against Isoniazid Suceptible and Resistant *Mycobacterium tuberculosis* H37RV. *Indian J. Of Clin. Biochem.*, 10, 14-18.
- Rauha, J. P., Remes, S., Heinonen. M., Hopia, A., Kahkönen, M., Kujala, T., Pihlaja, K., and Vuorela, H. P. (2000) Antimicrobial Effects of Finnish Plant Extracts Containing Flavonoids and Other Fenolic Compounds. *Inter. J. Of Food Microbiol.*, 56: 3-12.

- Rowe, B., Ward L. R., Threlfall E. J. (1994) Multidrug-resistant *Salmonella typhi*: a worldwide epidemic. *Clin. Infect. Dis.*, 24 (Suppl1), 106-9.
- Saxena, V. K., and Sharma, R. N. (1999) Antimicrobial Activity of Essential Oil of *Lankana aculeata*. *Fitoterapia*, 70 (1), 59-60.
- Scott, V. N. and Taylor, S. L. (1981) Effects of nisin on the outgrowth of *Clostridium botulinum* spores. *J. Food Sci.*, 46, 117-120, 126.
- Senatore, F., Arnold, N. A., and Piozzi, F. (2004) Chemical Composition of the Essential Oil of *Salvia multicaulis* Vahl. var. *simlicifolia* Boiss. Growing Wild in Lebanon, *J. Of Chromatogr. A*, 1052, 237-240.
- Sethi, M. L. (1979) Inhibition of reverse transcriptase activity by benzophenanthridine alkaloids. *J. Nat. Prod.* 42:187-196.
- Spittstoesser, D. F. and Stoyla, B. O. (1989) Effects of various inhibitors on the growth of lactic acid bacteria in a model grape juice system. *Journal of Food Protection*, 52(4), 240-243.
- Spratt, B. G. (1994) Resistance to antibiotics mediated by target alterations. *Science*, 264, 388-93.
- Tan, A. (1992) Türkiye’de Bitkisel Çeşitlilik ve Bitki Genetik Kaynakları. *J of AARI*, 2, 50-64.
- Tenover, F. C., Hugles, J. M. (1996) The challenges of emerging infectious diseases development and spread of multiply resistant bacterial pathogens. *JAMA*, 275, 300-4.
- Tepe, B., Dönmez, E., Ünlü, M., Candan, F., Daferera, D., Vardar-Ünlü, G., Polissiou, M., and Somken, A. (2004) Antimicrobial and Antioxidative Activities of the Essential Oils and Methanol Extracts of *Salvia cryptantha* (Montbret et Aucher ex Benth.) and *Salvia multicaulis* (Vahl.). *Food Chem.*, 84, 519-523.
- Tomasz, A. (1997) Antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis*, 24 (Suppl 1), 85-89.
- U.S. Department of Health and Human Services (1992) National Toxicology Program technical report on the toxicology and carcinogenesis of coumarin in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). *NIH Publication* U.S. Department of Health and Human Services, Washington, D.C. 92-3153.
- Uzel, A., Dirmenci, T., Celik, A., and Arabaci, T. (2006) Composition and Antimicrobial Activity of *Prangos platychaena* ve *P. uechtrizii*. *Chemistry of Natural Compounds*, Vol. 42, No.2.
- Üner, Y., Aksu, H., Ergün, Ö. (1998) Baharatın Çeşitli Mikroorganizmalar Üzerine Etkileri. İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İstanbul, 1-8.

- Voss, A., Milatovic, D., Wallrauch-Schwarz, C., Rosdahl, V. T., Braveny, I. (1994) Methicillinresistant *Staphylococcus aureus* in Europe. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 13, 50-55.
- Willett, H. P. (1992) Antimicrobial agents. In: Joklik, W. K., Willett, H. P., Amos, D. B., Wilfert, C. M., eds. *Zinsser Microbiology. 20th ed. East Norwalk, CT: Appleton & Lange*, 153-87.
- Yoldaş, A. A., Katircioğlu, H., Beyatlı, Y. (2003) Bazı Mavi-Yeşil Alglerin (Cyanophyta-Cyanobacteria) Poli- β -hidroksibütirat (PHB) Üretimi ve Antimikrobiyal Aktivitelerinin İncelenmesi. *Ege Üniversitesi Su Ürünleri Dergisi*, 20, 3-4, 467-471.
- Yorgancıgil, B. and Demirci, M. (1999) Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastane Personelinde *Staphylococcus aureus* Burun Taşıyıcılığı. *Enfeksiyon Dergisi*; 13 (2), 195-198.
- Yüce, A. (2001) Antimikrobik İlaçlara Direnç Kazanma Mekanizmaları. *Klinik Dergisi*, 14, 2, 41-46.
- Zeza, N., Pasini, G., Lombardi, A., Merceiner, A., Spettoli, P., Zamorani, A. and Nuti, M. P. (1993) Protection of a bacteriocin active on lactate-fermenting Clostridia by *L. lactis subsp. lactis* immobilized in coated alginate beads. *Journal of Dairy Research*, 60, 581-591.
- Zgoda, J. R., Porter, J. R. (2001) *Pharm. Microbiol.* 39, 221-225.

ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı : Nilüfer KÜREK
Baba Adı : Bekir Ali
Doğum Yeri ve Tarihi : Söke/AYDIN – 1981
Lisans Öğrenimi : Pamukkale Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü
Yabancı Dili : İngilizce

Lisans eğitimini 2003'te tamamlayan Nilüfer KÜREK, 2004'te Tezsiz Yüksek Lisans öğrenimini bitirmiştir. 2005 Ocak ayından itibaren Denizli Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda Biyolog olarak çalışmaktadır.