

**T.C.  
NEVŞEHİR HACI BEKTAŞ VELİ ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**İDRAR YOLU ENFEKSİYONLARINA NEDEN OLAN  
*Pseudomonas aeruginosa* ve *Klebsiella pneumoniae*  
İZOLATLARINA KARŞI BAZI BİTKİ  
EKSTRAKTLARININ ANTİBAKTERİYEL  
AKTİVİTELERİ**

**Tezi Hazırlayan  
Yılmaz AKGÜL**

**Tez Danışmanı  
Doç. Dr. Şahlan ÖZTÜRK**

**Biyoloji Anabilim Dalı  
Yüksek Lisans Tezi**

**Ocak 2014  
NEVŞEHİR**



**T.C.**  
**NEVŞEHİR HACI BEKTAŞ VELİ ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**İDRAR YOLU ENFEKSİYONLARINA NEDEN OLAN**  
*Pseudomonas aeruginosa* ve *Klebsiella pneumoniae*  
**İZOLATLARINA KARŞI BAZI BİTKİ**  
**EKSTRAKTLARININ ANTİBAKTERİYEL**  
**AKTİVİTELERİ**

**Tezi Hazırlayan**  
**Yılmaz AKGÜL**

**Tez Danışmanı**  
**Doç. Dr. Şahlan ÖZTÜRK**

**Biyoloji Anabilim Dalı**  
**Yüksek Lisans Tezi**

**Ocak 2014**  
**NEVŞEHİR**

Doç. Dr. Şahlan ÖZTÜRK danışmanlığında **Yılmaz AKGÜL** tarafından hazırlanan **”İdrar Yolu Enfeksiyonlarına Neden Olan *Pseudomonas aeruginosa* ve *Klebsiella pneumoniae* İzolatlarına Karşı Bazı Bitki Ekstraktlarının Antibakteriyel Aktiviteleri”** başlıklı bu çalışma, jürimiz tarafından Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalında **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

16.01/2014

**JÜRİ**

Başkan : Doç. Dr. Erdoğan ÇİÇEK

Üye : Doç. Dr. Şahlan ÖZTÜRK

Üye : Yrd. Doç. Dr. Gençay AKGÜL

**ONAY:**

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun 22.01.2014 tarih ve 2014.0209 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

22.01.2014

Doç. Dr. Şahlan ÖZTÜRK

Enstitü Müdürü



## TEZ BİLDİRİM SAYFASI

Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada yer alan bütün bilgilerin bilimsel ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu ve bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Yılmaz AKGÜL



## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans öğrenimim ve tez çalışmam süresince tüm bilgilerimi benimle paylaşmaktan kaçınmayan, her türlü konuda desteğini benden esirgemeyen, tez çalışmalarım boyunca çalışma ile ilgili her türlü konuda bana yol gösteren, tezimde büyük emeği olan, aynı zamanda kişilik olarak da bana çok şey katan Sayın Hocam Doç. Dr. Şahlan ÖZTÜRK'e,

Deney izolatlarının temininde, bilgi ve görüşlerinden her zaman yararlandığım ve desteklerini benden esirgemeyen değerli hocam, İntaniye ve Mikrobiyoloji Uzmanı Dr. Engin TUNÇKANAT'a, çalışmama teknik ve idari yardımlarından dolayı Prof. Dr. Belma ASLIM'a, yüksek lisansım boyunca bana desteklerinden dolayı hastane çalışma arkadaşlarıma, teknik ve idari yardımlarından dolayı Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi Rektörlüğü'ne, Fen Bilimleri Enstitüsü'ne, Fen Edebiyat Fakültesi Dekanlığı'na, Biyoloji Bölüm Başkanlığı'na ve BAP Birimi'ne teşekkür ederim.

**İDRAR YOLU ENFEKSİYONLARINA NEDEN OLAN *Pseudomonas aeruginosa*  
ve *Klebsiella pneumoniae* İZOLATLARINA KARŞI BAZI BİTKİ  
EKSTRAKTLARININ ANTİBAKTERİYEL AKTİVİTELERİ  
(Yüksek Lisans Tezi)**

**Yılmaz AKGÜL**

**NEVŞEHİR HACI BEKTAŞ VELİ ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**Ocak 2014**

**ÖZET**

Bu çalışmada, idrar yolu enfeksiyonlarına neden olan, hastanelerde kullanılan antibiyotiklere karşı direnç geliştiren ve ESBL üretme yeteneğindeki *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarına karşı kullanılan kimyasal antibiyotiklere alternatif olabilecek yeni doğal maddelerin araştırılması amaçlanmıştır. 2010-2011 yılları arasında Nevşehir ilinde bulunan devlet hastanesi ve özel hastanelere müracaat eden idrar yolu enfeksiyonlu hastalardan alınan 18 *P. aeruginosa* ve 19 *K. pneumoniae* izolatları arasından kullanılan antibiyotiklere karşı en dirençli olan 3'er izolat seçilmiştir. Seçilen bu izolatlar üzerine ülkemizde doğal olarak yetişen *Lavandula stoechas*, *Centaurea depressa*, *Cyclotrichium origanifolium*, *Cotinus coggygria* ve *Origanum minutiflorum* bitkilerine ait ekstraktlardan 1, 1,5, 2 ve 2,5 mg/ml konsantrasyonlar hazırlanarak Agar Kuyucuk Difüzyon Yöntemi ile inhibisyon zonları ve Mikrodilüsyon Broth Tekniği ile MİK ve LC<sub>50</sub> değerleri tespit edilerek bu ekstraktların antibakteriyel etkileri incelenmiştir. Bulgulara göre *Cotinus coggygria* bitkisine ait ekstraktların *P. aeruginosa* P10 ve P15, *K. pneumoniae* K5, K6 ve K17 izolatlarına karşı yüksek antibakteriyel etki gösterdiği tespit edilmiştir. *Lavandula stoechas* bitkisine ait ekstraktın ise *P. aeruginosa* P6 üzerine yüksek antibakteriyel etki gösterdiği tespit edilmiştir. Sonuç olarak bu bitkilerin yeni antibiyotik üretimine öncülük edeceği ortaya konulmuştur.

*Anahtar kelimeler: Antibakteriyel aktivite, İdrar Yolu Enfeksiyonu, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa.*

**Tez Danışman: Doç. Dr. Şahlan ÖZTÜRK**

**Sayfa Adedi: 75**



**ANTIBACTERIAL ACTIVITIES OF SOME PLANT EXTRACTS  
AGAINST *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae* ISOLATES  
CAUSING URINARY TRACT INFECTION  
(M. Sc. Thesis)**

**Yılmaz AKGÜL**

**NEVŞEHİR HACI BEKTAŞ VELİ UNIVERSITY  
GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES**

**January 2014**

**ABSTRACT**

In this study, it is aimed to research new natural agents which may be an alternative for the antibiotics and effective on *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates causing urinary tract infection, having high resistance against antibiotics used in hospitals and having ESBL breeding function. Three isolates per antibiotics, the most resistant ones, were chosen for the antibiotics used in 18 *P. aeruginosa* and 19 *K. pneumoniae* isolates received from the patients with urinary tract infection who applied to state hospitals and private hospitals in Nevşehir between years 2010-2011. Antibacterial effects of these extracts on the chosen isolates were examined by determining MIC and LC<sub>50</sub> values with Microdilution Broth Technique and Agar Well Diffusion Method and preparing 1, 1,5, 2 and 2,5 mg/ml concentration with plant extracts such as *Lavandula stoechas*, *Centaurea depressa*, *Cyclotrichium organifolium*, *Cotinus coggygria* and *Origanum minutiflorum* which naturally grow in Turkey. According to the results, extracts of *Cotinus coggygria* plant show high antibacterial effects against *P. aeruginosa* P10 and P15, *K. pneumoniae* K5, K6 and K17 isolates. Also it is understood that the extracts of *Lavandula stoechas* plant shows high antibacterial effect on *P. aeruginosa* P6. Finally, it is suggested that these plant would lead the new antibiotic production.

**Keywords:** *Antibacterial activity, Urinary Tract Infection, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa*

**Thesis Supervisor:** Assoc. Prof. Dr. Şahlan ÖZTÜRK

**Page Number:** 75

## İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI .....	i
TEZ BİLDİRİM SAYFASI .....	ii
TEŞEKKÜR .....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	vi
İÇİNDEKİLER .....	vii
TABLOLAR LİSTESİ .....	x
RESİMLER LİSTESİ .....	xi
HARİTALAR LİSTESİ .....	xii
SİMGE VE KISALTMALAR LİSTESİ .....	xiii
1. BÖLÜM	
GİRİŞ .....	1
2. BÖLÜM	
GENEL BİLGİLER .....	4
2.1. İdrar Yolu Enfeksiyonları (İYE) .....	4
2.1.1. İdrar yolu enfeksiyonlarında ampirik tedavide sık kullanılan antimikrobiyaller .....	6
2.1.1.1. Beta-laktam grubu antimikrobiyaller .....	6
2.1.1.2. Beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları .....	6
2.1.1.3. Penisilinler (doğal penisilinler, penisilinaza dirençli penisilinler).....	6
2.1.1.4. Aminoglikozidler .....	7
2.1.1.5. Hücre duvar biyosentez inhibitörleri (fosfomisin) .....	7
2.1.1.6. Sefalosporin grubu antimikrobiyaller .....	7
2.1.2. İdrar yolu enfeksiyonlarında kullanılan ve çalışma kapsamında değerlendirilmiş olan antimikrobiyallerin etki ve direnç geliştirme mekanizmaları .....	7
2.1.2.1. Penisilinler.....	8
2.2. Enterobacteriaceae Familyasının Genel Özellikleri.....	10
2.2.1. Morfoloji ve boyanma özellikleri.....	10
2.2.2. Biyokimyasal özellikleri .....	10
2.2.3. Yaptığı hastalıklar .....	10

2.3.	<i>Klebsiella</i> spp. 'nin Genel Özellikleri .....	11	
2.3.1.	Morfoloji ve boyanma özellikleri.....	11	
2.3.2.	Biyokimyasal özellikleri .....	12	
2.3.3.	Antijenik yapısı .....	12	
2.3.4.	Virulans faktörleri .....	12	
2.3.5.	Yaptığı hastalıklar .....	12	
2.4.	<i>Pseudomonas</i> spp. 'nin Genel Özellikleri .....	13	
2.4.1.	Morfoloji ve boyanma özellikleri.....	13	
2.4.2.	Biyokimyasal özellikleri .....	14	
2.4.3.	Antijenik yapısı .....	14	
2.4.4.	Virulans faktörleri .....	15	
2.4.5.	Yaptığı hastalıklar .....	15	
2.5.	Kullanılan Bitki Ekstraktları .....	16	
2.5.1.	Lamiaceae familyası genel özellikleri.....	16	
2.5.2.	<i>Origanum minutiflorum</i> .....	16	
2.5.3.	<i>Lavandula stoechas</i> .....	17	
2.5.4.	<i>Cotinus coggygia</i> .....	18	
2.5.5.	<i>Centaurea depressa</i> .....	19	
2.5.6.	<i>Cyclotrichium origanifolium</i> .....	20	
<b>3. BÖLÜM</b>			
<b>MATERYAL VE YÖNTEMLER .....</b>			<b>22</b>
3.1.	Materyal .....	22	
3.1.1.	Çalışma grubu .....	22	
3.1.2.	Çalışmada kullanılan mikroorganizmalar .....	22	
3.1.3.	Çalışmada kullanılan bitki ekstraktları.....	22	
3.1.4.	Çalışmada kullanılan çözücüler .....	22	
3.1.5.	Kültür ortamları.....	23	
3.1.6.	İzolatların identifikasyonu / VITEK 2 ile identifikasyon .....	24	
3.1.7.	Kullanılan antibiyotik diskleri.....	24	
3.2.	Yöntem .....	25	
3.2.1.	Kültür ve bakteri tanımlaması.....	25	
3.2.2.	Gram boyama yöntemi .....	25	

3.2.3.	Biyokimyasal Testler .....	26	
3.2.3.1.	Sitrat Testi .....	26	
3.2.4.	İzolatların Api 10s ile tanımlanması .....	27	
3.2.5.	Antibiyotik duyarlılık testleri .....	27	
3.2.6.	İzolatların VITEK 2 ile tanımlanması .....	29	
3.2.7.	Bitki ekstraktlarının hazırlanması .....	30	
3.2.8.	Agar kuyucuk difüzyon yöntemi ile antibakteriyal etkinin belirlenmesi .....	30	
3.2.9.	Mikrodilüsyon broth tekniğinin uygulanması .....	31	
3.2.10.	LC <sub>50</sub> Tayin Metodu .....	31	
<b>4. BÖLÜM</b>			
<b>BULGULAR.....</b>			<b>32</b>
4.1.	Mikroorganizmaların İzolasyon ve Tanımlanması .....	32	
4.2.	Mikroorganizmaların Antibiyotik Duyarlılık Testleri.....	33	
4.3.	VITEK 2 ile İdentifikasyon.....	40	
4.4.	Bitki ekstraktlarının antibakteriyel etkileri .....	40	
<b>5. BÖLÜM</b>			
<b>TARTIŞMA, SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>			<b>53</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>			<b>64</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>			<b>75</b>

## TABLULAR LİSTESİ

Tablo 3.1.1.	Antimikrobiyal disklerin içerikleri ve zon çapları.....	24
Tablo 4.1.1.	<i>Pseudomonas</i> spp. örneklerinin gram boyama ve tanımlama sonuçları. .....	32
Tablo 4.1.2.	<i>Klebsiella</i> spp. örneklerinin gram boyama ve tanımlama sonuçları .....	33
Tablo 4.2.1.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> izolatlarının antibiyogram sonuçları .....	34
Tablo 4.2.2.	<i>Klebsiella pneumoniae</i> izolatlarının antibiyogram sonuçları.....	37
Tablo 4.4.1.	Bitki ekstraktlarının <i>Pseudomonas aeruginosa</i> P6'ya karşı antibakteriyel etkileri. ....	42
Tablo 4.4.2.	Bitki ekstraktlarının <i>Pseudomonas aeruginosa</i> P10'a karşı antibakteriyel etkileri. ....	42
Tablo 4.4.3.	Bitki ekstraktlarının <i>Pseudomonas aeruginosa</i> P15'e karşı antibakteriyel etkileri. ....	43
Tablo 4.4.4.	Bitki ekstraktlarının <i>Klebsiella pneumoniae</i> K5'e karşı antibakteriyel etkileri. ....	43
Tablo 4.4.5.	Bitki ekstraktlarının <i>Klebsiella pneumoniae</i> K6'ya karşı antibakteriyel etkileri . ....	44
Tablo 4.4.6.	Bitki ekstraktlarının <i>Klebsiella pneumoniae</i> K17'ye karşı antibakteriyel etkileri. ....	44
Tablo 4.4.7.	Bitkilerin <i>Pseudomonas aeruginosa</i> P6 için LC <sub>50</sub> ve MİK değerleri. . .....	47
Tablo 4.4.8.	Bitkilerin <i>Pseudomonas aeruginosa</i> P10 için LC <sub>50</sub> ve MİK değerleri . .....	48
Tablo 4.4.9.	Bitkilerin <i>Pseudomonas aeruginosa</i> P15 için LC <sub>50</sub> ve MİK değerleri. .....	49
Tablo 4.4.10.	Bitkilerin <i>Klebsiella pneumoniae</i> K5 için LC <sub>50</sub> ve MİK değerleri. . . . .....	50
Tablo 4.4.11.	Bitkilerin <i>Klebsiella pneumoniae</i> K6 için LC <sub>50</sub> ve MİK değerleri. . . . .....	51
Tablo 4.4.12.	Bitkilerin <i>Klebsiella pneumoniae</i> K17 için LC <sub>50</sub> ve MİK değerleri. . . .....	52

## RESİMLER LİSTESİ

Resim 2.3.1. EMB agarda <i>Klebsiella</i> spp .....	11
Resim 2.4.1. İdrar yolu enfeksiyonuna neden olan <i>Pseudomonas</i> spp .....	14
Resim 2.5.1. <i>Origanum minutiflorum</i> .....	17
Resim 2.5.2. <i>Lavandula stoechas</i> .....	18
Resim 2.5.3. <i>Cotinus coggygia</i> .....	19
Resim 2.5.4. <i>Centaurea depressa</i> .....	20
Resim 2.5.5. <i>Cyclotrichium origanifolium</i> .....	21
Resim 3.2.1. Simon sitrat agarda <i>Klebsiella</i> spp. ....	27
Resim 3.2.2. McFarland ölçüm cihazı .....	29
Resim 3.2.3. VITEK 2 identifikasyon cihazı .....	30
Resim 4.4.1. Bitki ekstraktlarının <i>P. aeruginosa</i> P6 izolatına karşı antibakteriyel etkilerinin Mikrodilüsyon Broth tekniği ile belirlenmesi .....	41
Resim 4.4.2. <i>Cotinus coggygia</i> bitkisinin agar kuyucuk yöntemde <i>P. aeruginosa</i> P15 izolatına karşı farklı konsantrasyonlardaki antibakteriyel etkileri .....	41
Resim 4.4.3. <i>Cyclotrichium origanifolium</i> bitkisinin <i>P. aeruginosa</i> P6 izolatı üzerine etkisinin spot yöntemle belirlenmesi .....	45

## HARİTALAR LİSTESİ

Harita 1.1.	Türkiye'deki endemik bitkilerin yoğunluk haritası.....	3
-------------	--	---

## SİMGE VE KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AK-30	: Amikacin
AMC-30	: Amoxicillin-Clavulomic acid
AX-25	: Amoxicillin
Bakterisid	: Bakteri öldüren
Bakterisidal	: Bakterilerde büyüme veya üremelerini yavaşlatan
Bakteriüri	: İdrarda bakteri görülmesi
C-30	: Chloramphenicol
CAZ-30	: Ceftazidime
CEP-75	: Cefoperazone
CES-105	: Cefoperazone-Sulbactam
CFM-5	: Cefixime
CIP-5	: Ciprofloaxine
CLSI	: Clinical and Laboratory Standards Institute
CN-120	: Gentamicin
CRO-30	: Ceftriaxone
CTX-30	: Cefotaxim
CXM-30	: Cefuroxime
CZ-30	: Cefazolin
EMB	: Eosin Methylene Blue
F/N-300	: Nitrofurantion
GSBL	: Geniş Spektrumlu Beta Laktamaz
H <sub>2</sub> S	: Hidrojen Sülfür
İYE	: İdrar Yolu Enfeksiyonu
IPM-10	: Imipenem
K antijenleri	: Kapsül antijenleri
KNS	: Koagülaz negatif stafilokok
LC <sub>50</sub>	: Belli bir zaman dilimi içerisinde, bir toksik madde içeren bir ortamda bulunan canlıların % 50'sini öldüren madde
MBP	: Major Basic Protein
MEM-10	: Meropenem



O antijeni	: Bazı gram negatif bakterilerin hücre duvarlarında bulunan polisakkarit
OFX-5	: Ofloxacin
PBP	: Penisilin Bağlayan Protein
SHV	: Sülfidril hiper variabl
TPZ-100/10	: Piperacillin-Tazobaktam
TSI	: Triple Sugar Iron
µm	: Mikrometre
β-laktam	: Beta laktam

# 1. BÖLÜM

## GİRİŞ

İnsanoğlu bitkileri geçmişten günümüze kadar yaşamlarının çeşitli alanlarında kullanılmışlardır. Asırlar öncesinde insanlar çeşitli yaralanmalarda ve ağrılarda bitkileri o zamanki farklı metotlarla gerek ezerek merhem haline dönüştürmüş, gerekse su ile kaynatarak çayını elde etmişlerdir. Ayrıca bitkilerin yaraları iyileştirdiğini ve ağrılarını azalttığının farkına varmışlardır.

İnsanlar ilk çağlardan bu yana bitkileri deneme yanılma yoluyla hangilerinin yenilebileceğini, hangilerinin zehirli veya yararlı olduğunu öğrenmişler ve bu bitkileri hem temel besin kaynağı hem de kendilerini tedavi etmek amacıyla ilaç olarak kullanmışlardır [1-2].

Yeryüzünde yaklaşık 750.000 ile 1.000.000 arasında bitki türünün olduğu düşünülmektedir [2]. Bu türlerinin yaklaşık %1-10 kadarının insanlar ve diğer canlılar tarafından yiyecek olarak kullanılmıştır. Yiyecek olarak kullanılan orandan daha fazlası ise tedavi amaçlı kullanılmıştır [3]. Günümüzde de birçok gelişmiş ülkede çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılan maddelerin %80'inin bitkisel kökenli olduğu dikkat çekmektedir [2-4].

Bitkiler çeşitli endüstri alanlarında, kozmetik ve ilaç sanayiinde, parfüm üretiminde, baharat, meşrubat, diş macunu yapımında, sabun, esans, şekerleme, aroma, şifalı çaylar, çiklet vb. birçok alanda kullanılmaktadır. Özellikle de tıbbi bitkilerin kullanımı eski çağlardan günümüze kadar sürekli artmıştır [5].

Bilim insanları hastalıkların tedavisinde kullanılabilecek yeni etken maddeleri bitkiler üzerinde keşfetmek amacıyla bitkilerin antimikrobiyal, antitümoral gibi tıbbi kullanım alanlarını sürekli araştırmaktadır [6].

Bitkilerin içerdiği antimikrobiyal etkili uçucu yağlar ya da bazı diğer kimyasalların tespit edilmesi ilaç geliştirme çalışmalarına yönelik olarak yapılan çalışmaları artırmıştır [7]. Daha sonra yapılan çalışmalarda kullanılabilir nitelikte olduğu belirlenen kimyasalların yapay yollarla sentezlenerek, antimikrobiyal ajan olarak kullanılabilirlikleri araştırılmaktadır [8].

Son zamanlarda tıbbi kökenli bitkilerden elde edilen zengin bio-moleküller, hali hazırda kullanılmakta olup sağlık açısından tehlikeli olan kimyasal antimikrobiyallere alternatif olabileceği bildirilmektedir [9].

Birkaç yıl içinde, doğal materyaller antimikrobiyal ajanların kaynağı olarak incelenmiştir. Bitkilerin farklı bölgeleri geleneksel olarak çeşitli hastalıkların tedavisinde, yılan ısırması ve akrep sokmaları gibi, antidot olarak kullanılmıştır [10].

Birçok bitki ve bunların hazırlanması tıbbi özellikleri eski Hint literatüründe belgelenmiş ve çok sayıda hastalığın tedavisinde etkili olduğu tespit edilmiştir [11].

Her yıl mikroorganizma kaynaklı iki ya da üç antibiyotik etkisiz hale gelmektedir. Son on yıl içerisinde antibiyotiklerin etkinlik süresinin sınırlı olduğunun fark edilmesiyle yeni antibiyotik kaynakları, özellikle bitkisel kaynaklı antibiyotiklere yönelmiştir. Ayrıca kullanılan antibiyotiklerin reçetesiz alınması ve yanlış kullanıma bağlı olarak ortaya çıkan tedavi problemleri insanlar tarafından fark edilmiştir. Bu sebeple, bitkisel katkılar ve doğal yiyecek kaynakları açısından çoklu bitki karışımları geçerli hale gelmekte ve bunlarla tedavi yaygınlaşmaktadır [12].

İlaçlara bağlı antibiyotik direnci gelişimi, *E. coli* ve diğer idrar yolu enfeksiyonlarına neden olan bakterilerde de belirgin olmuştur. Çoklu ilaç direncinin artması, yeni antimikrobiyal bileşikler belirlenmesi için yeni kaynakların araştırılması gereklidir [13].

Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün 91 ülkede yaptığı araştırmaya göre, tedavi amaçlı kullanılan tıbbi bitkilerin toplam miktarı 20.000 civarında olduğu, bunlardan 500



## 2. BÖLÜM GENEL BİLGİLER

### 2.1. İdrar Yolu Enfeksiyonları (İYE)

İdrar yolu enfeksiyonları (İYE), insanlarda görülen en yaygın bakteriyel enfeksiyonlardan biridir [18]. İdrar yolu enfeksiyonu idrar yolunu meydana getiren bir veya birden fazla bileşenin enfeksiyonudur. İdrar yolu iki böbrek, iki üreter, bir mesane ve bir dış idrar yolundan ibarettir.

İdrar normalde mikroorganizma içermez ancak tıkanıklık olduğunda vücuttan atılamaz ve bakterilerin çoğalması için iyi bir ortam sağlar. İYE çoğu üretra ağzına giren bakterilerle ilişkilidir. Bakteriler üretra duvarlarına yapışarak çoğalır ve üretradan yukarıya mesaneye doğru hareket eder. İYE'nin çoğu alt idrar yolunu (üretra ve mesane) etkilemekte, acil idrar yapma hissi, idrar yaparken yanma, yan ağrıları, bulantı kusma ve titreme ile yükselen ateş gibi yakınmalara neden olmaktadır.

Bu enfeksiyonların çoğunun komplike olmadığı, kolayca tedavi edildiği düşünülür. Ancak sorun ele alınmazsa enfeksiyon üreterler yoluyla böbrekler içine yayılabilir. Böbrek enfeksiyonu daha tehlikeli olup kalıcı böbrek hasarına yol açabilmektedir. Bazı olgularda İYE kan dolaşımında enfeksiyona (*sepsis*, *sepsisemi*) yol açabildiği gibi yaşamı tehdit edici olabilmektedir. Nadiren kan dolaşımındaki enfeksiyon böbrekleri enfekte etmektedir.

İYE kadınlarda hayat boyu devam etmekte ve erkeklerden daha sık görülmektedir. Kadınların yaklaşık yarısının yaşamlarını herhangi bir döneminde en az bir kez İYE geçirdiği bilinmekte ve bunların %25'inde bu enfeksiyonlar tekrarlanmakta veya kronik hale gelmektedir [19-20].

İYE, her yıl milyonlarca insanı etkileyen önemli bir sağlık problemidir. İYE genellikle mesane enfeksiyonu olarak başlar, çoğu kez yükselerek böbrekleri etkiler ve sonunda

bakteriyemi, böbrek yetmezliği, ağır sepsis ve hatta ölümlere neden olabilmektedir [21-22].

Yapılan araştırmalara göre dünya genelinde yıllık yaklaşık 150 milyon İYE vakası gelişmekte olup bunun tedavi maliyetinin 150 milyar dolar olduğu tahmin edilmektedir [23].

Amerika Birleşik Devletleri National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) kurumunun verilerine göre hastane kökenli enfeksiyonların yaklaşık olarak %35-40'ını İYE'yi oluşturmaktadır [24]. İYE, hastane kökenli enfeksiyonlar arasında en sık görülen enfeksiyon olup tüm nozokomial enfeksiyonların %40'ını oluşturmaktadır [25]. Ülkemizde yapılan bir çalışmada İYE belirlenen hastalarda %12'ye varan ölüm oranı tespit edilmiştir [26].

İYE, çocuklarda görülen enfeksiyonlar arasında üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonra en sık görülen enfeksiyonlardan biridir. Çocuklarda ateş odağı belli olmayan hastaların %4,1-7,5'inde İYE tespit edilmiştir [27-28].

İki yaşından küçük bebeklerde ise İYE'de ateş, kusma, ishal, huzursuzluk, iştahsızlık gibi belirtiler görülmektedir. İYE tedavisinde, antimikrobiyal ajanlar, yeterli ve bol sıvı alımı ve düzenli bir şekilde mesane boşaltımının büyük etkisi vardır [29].

İYE'ye sebep olan mikroorganizmanın türleri çok iyi bilinmesi gerekmekte olup bunların %75-90'ından Enterobacteriaceae ailesinden olan bakteriler sorumludur [30-32]. *E. coli* ise bu patojen bakteriler içinde birçok ülkede en sık izole edilen ajan olup, toplum kökenli İYE'nin %80-90'ından sorumludur [30-33]. Daha az oranda ve özellikle komplike enfeksiyonlarda görülen organizmalar ise *Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp., *Serratia* spp. ve *Pseudomonas aeruginosa*'dır [34].

Enfeksiyonların tedavisinde antibiyotiklerin kullanılmaya başlanmasıyla birlikte bakterilerde antibiyotiklere karşı direnç mekanizması gelişimi problem olmaya

başlamıştır. Kullanılan antibiyotiklere karşı gelişen direnç mekanizmaları tedavi sürecinde zorluklara neden olmakta ve tedaviyi uzatmaktadır [35].

İYE'nin etiyolojisi ve antimikrobiyal duyarlılık değerleri yıllar içinde değişiklik göstermektedir. Bu değişimde yaygın ve uygunsuz olarak düzensiz dozlarda antibiyotik kullanımının, üriner, kateter uygulamalarındaki artışın ve hasta populasyonundaki değişikliklerin rolü vardır [36].

Antibiyotiklerin enfeksiyon tedavisinde kullanılmaya başlanmasıyla birlikte antibiyotiklere karşı direnç gelişimi sorun olmaya başlamıştır. Kullanılan antibiyotiklere karşı gelişen direnç mekanizmaları tedavide zorluklara neden olmaktadır.

### **2.1.1. İdrar yolu enfeksiyonlarında ampirik tedavide sık kullanılan antimikrobiyaller**

#### **2.1.1.1. Beta-laktam grubu antimikrobiyaller**

Penisilinler

Sefalosporinler

Monobaktamlar

Karbapenemler

#### **2.1.1.2. Beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları**

Ampisilin-sulbaktam

Amoxicillin

Sefoperazon-sulbaktam

Piperasilin-tazobaktam

Tikarsilin-klavulanik asit

#### **2.1.1.3. Penisilinler (doğal penisilinler, penisilinaza dirençli penisilinler)**

Aminopenisilinler,

Antipsödomonal penisilinler

Üreidopenisilinler

Kinolonlar

#### **2.1.1.4. Aminoglikozidler**

Gentamicin(CN)

#### **2.1.1.5. Hücre duvar biyosentez inhibitörleri (fosfomisin)**

TMP-SMX ve üriner sistem antiseptikleridir (F/N).

#### **2.1.1.6. Sefalosporin grubu antimikrobisaller**

Penisilinler gibi bakterisid olan antimikrobisallerdir. Sefem ve okzasefem türevi  $\beta$ -laktam kemoterapötiklerdir. Bakteri hücre duvarının sentezini bozarak ve bakterideki otolitik enzimleri aktive ederek bakterisid etki oluşturmaktadırlar ve dört kuşağa ayrılırlar.

1. Kuşak (sefalotin, sefapirin, sefazolin, sefaleksim, sefradin, sefadroksil)
2. Kuşak (sefamandol, sefanosid, sefmetazol, sefotetan, sefoksitin, sefaklor, sefprozil, orakarbef, sefuroksim aksetil)
3. Kuşak (seftazidim, sefotaksim, sefaperazon, seftizoksım, CRO, moksolaktem, seftibuten, sefpodoksım proksetil, sefiksim, sefdinir, sefditiron pivoil)
4. Kuşak (sefepim, sefpirom) sefalosporinler sayılabilir [32].

#### **2.1.2. İdrar yolu enfeksiyonlarında kullanılan ve çalışma kapsamında değerlendirilmiş olan antimikrobisallerin etki ve direnç geliştirme mekanizmaları**



### 2.1.2.1. Penisilinler

Bakterisidal etki gösteren antimikrobiyallerdir. Hücre duvarı sentezini etkilerler. Sefalosporinler, hücre duvar sentezini bozarak etki eder. Kinolonlar ve aminoglikozidler bakterisidal etki gösterir. Üriner antiseptikler bakteriyel ribozomlara tutunarak protein sentezini inhibe eder. Sulfonamidler, bakteriostatik etkiye sahiptirler [32].

Penisilinlere, sefalosporinlere ve diğer  $\beta$ -laktam antimikrobiyallere karşı bakteriyel direnç dört mekanizma ile gelişir [32].

1. Antimikrobiyallerin  $\beta$ -laktamaz enzimi tarafından yıkılması
2. Antimikrobiyallerin, gram negatiflerin hücre zarını geçip hedefteki penisilin bağlayıcı proteinlere (PBP)'lere ulaşmasının engellenmesi
3. Antimikrobiyallerin, gram negatiflerin hücre zarındaki aktif dışarı pompalama sistemi ile dışarı atılmaları
4. Antimikrobiyallerin hedef penisilin bağlayan proteinler (PBP)'lere düşük bağlanma afinitesi olarak bilinmektedir [32].

Gram negatif mikroorganizmalarda  $\beta$ -laktam antimikrobiyallere karşı oluşan direncin en önemli mekanizması  $\beta$ -laktamaz üretimidir [37-38].  $\beta$ -laktamazlar,  $\beta$ -laktam halkası içeren antimikrobiyalleri parçalayarak inaktif hale getirirler [38-39]. Ancak sefotaksim, seftazidim ve aztreonam gibi geniş spektrumlu betalaktamaz antimikrobiyallere karşı  $\beta$ -laktamazlar aynı etkiyi göstermezler [40].

Geniş spektrumlu sefalosporinlerin kullanıma girmesinden sonra ise, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz-1 (SHV-1) kodlayan genlerde tek mutasyon ile oluşan, geniş spektrumlu sefalosporinleri ve penisilinleri parçalayan bir betalaktamaz olan SHV-1 ve diğer bir türevi olan beta-laktamazların üretimi ile bakteriyel direnç gelişim oranları daha hızlı artmaktadır [41-42].

Geniş spektrumlu betalaktamaz (GSBL) yolu ile gelişen antimikrobiyal direnci ilk kez 1980'de Avrupa'da sonra da ABD'de 3. Kuşak sefalosporinlerin kullanılmaya başlanmasıyla bildirilmiştir [39].

GSBL olarak tanımlanan beta-laktamazların temel özelliği, dar ve geniş spektrumlu sefalosporinleri, penisilinleri, monobaktamları (aztreonam) ve karbapenemleri hidroliz yolu ile inaktive etmeleridir [41-42].

GSBL üreten mikroorganizmalar klonal yayılımı veya konjugatif plazmid transferi ile diğer mikroorganizmalara direnç aktarabilmektedir [41-42]. Bu direnç aktarımı, dirençli kökenlerle oluşan salgınlara en önemli nedenidir [43].

GSBL üreten bakterilerin sık görüldüğü enfeksiyonlar arasında İYE'de vardır [46]. Oluşan mutasyonlar sonucunda aminoasit modifikasyonları ile yeni GSBL üreten izolatlar gelişmektedir. Bir izolatta aynı anda birden çok GSBL bulunabilmektedir [41-42]. *E. coli* ve *Klebsiella* spp. izolatlarında GSBL üretimi yaygındır [44].

GSBL üreten mikroorganizmaların *invitro* deneylerde  $\beta$ -laktam antimikrobiyallere karşı duyarlı oldukları saptanmaktadır en çok klinikte GSBL üreten mikroorganizmalar ile oluşan enfeksiyonlar  $\beta$ -laktam antimikrobiyallerle tedavi edilememektedir. Bu nedenle GSBL üreten izolatların tüm geniş spektrumlu penisilinlere (amoksisilin, karbenisilin, tikarsilin, piperasilin, azlosilin, mezlosilin) sefalosporinlere ve monobaktamlara dirençli olarak rapor edilmeleri gerektiği bildirilmektedir [45].

GSBL üretimine neden olan izolatların tespitinde çift disk sinerji testi (E test), kullanılmaktadır [38,46]. Kinolonlara direnç tek basamaklı spontan mutasyonla olmaktadır. Birincisi kinolonların hedef enzimleri olan DNA giraz ve topoizomeras 4'ün alt birimlerinde değişiklik ve ikincisi membran geçirgenliğinde bozulma olmak üzere iki şekilde kendini gösterir [32].

## **2.2. Enterobacteriaceae Familyasının Genel Özellikleri**

Bu familyaya ait üyeler insanların ve hayvanların sindirim sisteminde bulunan bakterilerdir. Bu familya hareketli ve hareketsiz türler içermektedir. Çoğu türlerde mukozaya tutunmak için kirpik benzeri yapılar bulundurulur. Yapılarındaki cinsel pilluslar vasıtası ile genetik materyallerini alıcı hücreye aktarırlar. Familya üyelerinde, çoğu bakteriler gibi “bacteriocin” antimikrobiyalini üretirler [47].

### **2.2.1. Morfoloji ve boyanma özellikleri**

*Enterobacter* türleri, seçmeli fakültatif, spor oluşturmeyen anaerobik gram negatif basillerdir. Çoğu bütün hücre yüzeyine yayılmış flagellaya sahip olmaları sonucu hareketlidirler. Birkaç cins ise hareketsizdir. Bazı suşlarında ise ince bir kapsül bulunur [48].

### **2.2.2. Biyokimyasal özellikleri**

Glikozu gaz oluşturarak parçalarlar. Ayrıca nişastayı en geç dört gün içinde parçalayıp gaz oluşturmasıyla diğer enterik bakterilerden ayrılmaktadırlar. Metil kırmızısı negatif, Voges Proskauer ve sitrat pozitifdir. Triptofandan indol ve Triple Sugar Iron (TSI) besiyerinde Hidrojen Sülfür gazı (H<sub>2</sub>S) oluşturmamaktadırlar. EMB ve MacConkey agarda morumsu koloniler oluşturmaktadırlar [49].

### **2.2.3. Yaptığı hastalıklar**

*Enterobacter* türleri fırsatçı patojenler olup genelde sekonder enfeksiyon etkeni olduğu düşünülmektedir. Bunlar;

- İdrar yolu enfeksiyonları
- Üst solunum yolu enfeksiyonu,
- Yara ve yanık enfeksiyonu,
- Sepsis ve

- Menejittir.

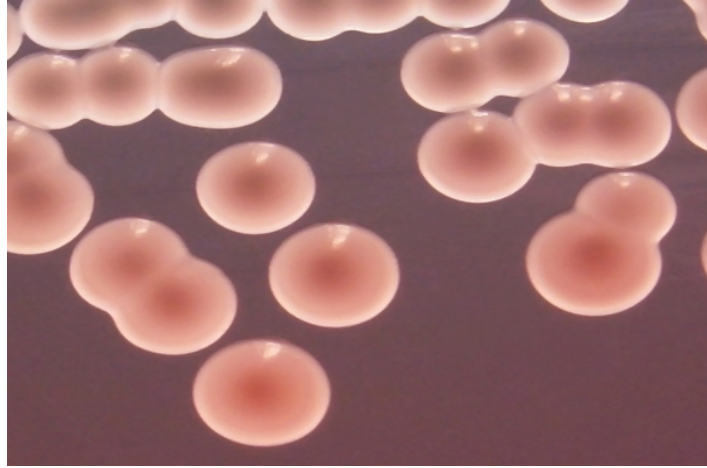
İYE'nin oluşmasında % 75-90'ını Enterobacteriaceae familyasına ait bakteriler sorumludur. Bu aile içindeki enterik patojenler, *Salmonella*, *Shigella*, *E. coli*, *Yersinia*'dır [50]. Diğer patojenler ise *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia* ve *Pseudomonas*'dır [50-51-52].

### 2.3. *Klebsiella* spp.'nin Genel Özellikleri

*Klebsiella* cinsi bakteriler hareketsiz, sporsuz, genellikle kapsüllü, gram negatif ve Enterobacteriaceae familyasının genel özelliklerini gösteren çomak şekilli bakterilerdir [53].

#### 2.3.1. Morfoloji ve boyanma özellikleri

1-2 µm boyunda ve 0,5-0,8 µm eninde etrafında polisakkarit yapıda geniş bir kapsül bulundurlar. Gram negatif olup bakteriyolojik boyalarla iyi boyanırlar. Polisakkarit kapsüllerinden dolayı gram boyamada geniş görünürler [48].



Resim 2.3.1. EMB Agar'da *Klebsiella* spp. [54]

### 2.3.2. Biyokimyasal özellikleri

Karbonhidratları asit ve gaz oluşturarak parçalar. Ayrıca nişastayı en geç dört gün içinde parçalayıp gaz oluşturmasıyla diğer enterik bakterilerden ayrılmaktadırlar. Metil kırmızısı negatif, Voges Proskauer ve sitrat pozitif olup, bazı türleri triptofandan indol oluşturmaktadır. TSI besiyerinde H<sub>2</sub>S oluşturmamaktadırlar. EMB agarda morumsu, mukoid koloniler, MacConkey agarda pembe koloniler oluşturmaktadırlar [49].

### 2.3.3. Antijenik yapısı

70'den fazla kapsül (K) antijenleri, *Klebsiella*'ların serotiplendirmesinde yararlı olup, özellikle epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmaktadır. Beş farklı O antijeni (Bazı gram negatif bakterilerin hücre duvarlarında bulunan polisakkarit antijen) tipi vardır ancak K antijenleri O anti serumları ile aglütinasyonu önlediği için serotiplendirmede kullanılmaz.

### 2.3.4. Virulans faktörleri

*Klebsiella*'larda kapsül ve lipopolisakkaritlerde bulunan endotoksin dışında, moleküler düzeyde herhangi bir virülans faktörü bulunmamıştır [48].

### 2.3.5. Yaptığı hastalıklar

*Klebsiella* spp. insan sağlığı açısından çok önemli olan hastane enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları, üst solunum yolu enfeksiyonları, sepsis gibi enfeksiyonlara neden olan önemli bir fırsatçı patojendir [55]. Bunlar;

- Pnömoni,
- Menenjit,
- Rinit ve
- Yara enfeksiyonlarıdır.

*Klebsiella* spp. insan kalın barsağında ve %5-10 oranında da üst solunum yolları mikroflorasında bulunmaktadır. *Klebsiella* spp. bakteriyemilerin %2'sinde, pnömonilerin %12'sinde ve cerrahi yaraların %3'ünde etken olarak bulunan bakterilerdir [56].

*Klebsiella* spp. üst solunum yolu ve dışkı florasında bulunabilen ve buldukları yerde uygun koşullar oluşması halinde veya yerleri değiştirerek diğer organ ve sistemlere yerleşebilir ve birçok hastalığa sebep olabilirler [57].

*Klebsiella* spp, İYE ve nazokomiyal enfeksiyonlara yaygın olarak sebep olan bakteriler sıralamasında *E. coli*'den sonra ikinci sırada yer alır [58-59-60].

İYE'de %40 görülme sıklığı ile en sık görülen nazokomiyal enfeksiyonlardır [61]. *Klebsiella* spp. piyelit, piyelonefrit ve sistit şeklinde ortaya çıkan enfeksiyonların, antibiyotiklerle yapılan tedavilerinde oldukça dirençli oldukları görülmüştür [62-63].

#### **2.4. *Pseudomonas* spp.'nin Genel Özellikleri**

Pseudomonadaceae familyasına bağlı *Pseudomonas* cinsi bakteriler gram negatif katalaz pozitif, aerobik, polar flagellası ile hareket edebilen çubuk şekilli bakterilerdir. *Pseudomonas* spp. çevreye çok yönlü uyum sağlar; toprak, su, bitki ve hayvan dokusu gibi birçok ekolojik nişlerde büyür. Olağanüstü yetenekleri ile besinlerin sınırlı olduğu ekolojik nişlerde kolonize olma yeteneği ile organik bileşikleri besin kaynağı olarak kullanırlar. Bu organizma sıralı büyük bakteriyel genomlara sahiptir. Diğer pek çok bakteri ile karşılaştırıldığında 6,3-MBP'lik genomu karmaşık yapıya sahiptir [64].

##### **2.4.1. Morfoloji ve boyanma özellikleri**

*Pseudomonas* türleri, gram negatif, çoğu doğada, toprak ve sulara yaygın, düz veya hafif eğri yapıda, uçları yuvarlak, yaklaşık 0,5-1,5 µm boyutlarında, uçlarındaki birkaç kirpikten ötürü çok hareketli, sporsuz, aerop, katalaz ve genellikle oksidaz pozitif çoğu şekerleri oksidasyon yoluyla parçalarlar.

Bağırsak bakterilerinin aksine hiçbiri fermentatif değildir. Bu özellikleri nedeniyle non-fermentatif gram negatif basiller grubunda değerlendirilmektedirler.

#### 2.4.2. Biyokimyasal özellikleri

Bütün *P. aeruginosa* suşları glikozu okside eden, polar flagella ile hareketli, oksidaz pozitif ve 42°C'de üreyebilen bakterilerdir. Gram negatif basil ya da kokobasil morfolojisinde, sporsuzdur, genellikle 0,5-0,8 µm eninde ve 1,5-3 µm boyundadırlar [65].

#### 2.4.3. Antijenik yapısı

*Pseudomonas* spp.'de enterobakterilerin antijenlerine benzeyen lipolisakkarit yapısında O antijen faktörleri bulunmaktadır. Elde edilen antiserumlarla yapılan presipitasyon ve aglütinasyon reaksiyonları ile tiplendirmeler yapılmıştır.

*Pseudomonas*'larda ayrıca H antijenleri, başka ısıya duyarlı antijenler, pilus antijenleri de saptanmıştır. *Pseudomonas*'larda çok sayıda plazmidler bulunmaktadır. Bunlar bir yandan metabolizma ile ilgili olaylarda rol alarak bakterileri bu yönden güçlü kılmakta, bir yandan da direnç plazmidleri kemoterapötiklere karşı direnç kazanmalarını sağlamaktadır.



Resim 2.4.1. İdrar yolu enfeksiyonuna neden olan *Pseudomonas* spp. [66]

#### 2.4.4. Virulans faktörleri

Fırsatçı patojendir, pilusları ve non-pilus adezinleri vardır. Epitelere tutunmadan sorumlu yapıları vardır. Bazı koşullara göre polisakkarid kapsül (glikokaliks) yaparlar. Sitotoksinleri vardır.

#### 2.4.5. Yaptığı hastalıklar

Bazı türleri insan, hayvan ve bitki patojenidir. *Pseudomonas* türlerini gıdalar için önemli kılan pek çok özelliğe sahiptirler. Bazı türleri proteolitik ve lipolitik aktivite göstermektedir. Aerobik olmaları nedeniyle gıdaların yüzeyinde hızla gelişebilmeleri için gerekli gelişme faktörleri ve vitaminleri sentezleme yeteneğindedirler.

*Pseudomonas* spp. hastane kökenli enfeksiyonlara sebep olan bakteriler arasında en önemlilerinden biridir. *Pseudomonas* spp. suşları doğal direnç mekanizmaları ile birçok antibiyotiğe karşı dirençli olduğu ve çoğu zaman çoklu ilaç direnci gösterdikleri bilinmektedir. Dirençli suşların meydana getirdiği enfeksiyonların hastanede yatarak tedavinin uzamasına, mortalitenin ve maliyetin artmasına sebep olmaktadır. Buna ek olarak, *Pseudomonas* spp. suşların yeni antibiyotiklere karşı direnç mekanizmaları giderek artmaktadır [67-68].

Doğru ve etkili antibiyotik kullanımı direnç gelişiminin önlenmesinde önemli bir basamaktır. *Pseudomonas* spp. suşlarının oluşturduğu hastane kökenli enfeksiyonlardaki direnç durumunun bilinmesi tedavide yol gösterici olmaktadır [69]. Bunlar;

Yara enfeksiyonları,  
Meningit,  
İdrar yolu enfeksiyonları,  
Dış kulak yolu enfeksiyonları,  
Pnömoni,  
Göz enfeksiyonları ve  
Bronşit ve bronkopnömonidir.



Bakterilerin giderek direnç mekanizmalarını geliştirme yeteneğinden dolayı mevcut antibiyotiklere daha da dirençli hale gelmişlerdir. Mevcut antibiyotiklere alternatif olarak bitki ekstraktları kullanılmaya başlanmıştır.

## **2.5. Kullanılan Bitki Ekstraktları**

### **2.5.1. Lamiaceae familyası genel özellikleri**

Lamiaceae (Ballıbabagiller) familyası, dünyada yaklaşık 250 cins ve 7000 türü, ülkemizde ise 200 kadar cins ve 3000'in üzerinde türü içeren bir familyadır. Bu familya üyeleri, ılıman kuşakta yer alan akdeniz ülkeleri başta olmak üzere Avustralya, Güney Batı Asya ve Güney Amerika'da yoğun yayılış gösteren ve kültürü yapılan bir familyadır. Türkiye Lamiaceae familyasının önemli gen merkezlerinden biridir. Bu familyası ülkemizde 45 cinste yaklaşık 574 tür temsil edilir. Bu familyanın ülkemizdeki endemizm oranı yaklaşık % 44,5 olup, içerdiği takson sayısı bakımından Türkiye'nin en zengin üçüncü familyasıdır [70].

Lamiaceae familyası üyelerine ait cinsler özellikle terpenik bileşikleri (mono-, di-, triterpenler) flavonoid, fenolik asitleri içermesi nedeniyle önemli fizyolojik aktivitelere (antioksidan ve antimikrobiyel) sahip bitkileri içermekte, çoğu uçucu yağlar, aromatik yağlar ve benzeri sekonder metabolitler bakımından zengin olması sebebiyle; tıp, eczacılık, gıda, kozmetik ve parfümeri gibi alanlarda oldukça büyük öneme sahiptirler [71].

### **2.5.2. *Origanum minutiflorum* O. Schwarz et P. H. Davis (Tota kekiği)**

*O. minutiflorum*, Lamiaceae familyasına ait olup dünya kekik pazarında "Sütçüler kekiği" ve "Tota kekiği" olarak da bilinir. *O. minutiflorum* yayla kekiği ülkemizde sadece Isparta ilinin Sütçüler yöresinde yayılış gösteren endemik bir türdür. Yabani olarak yoğun bir şekilde toplanarak ihraç edilmektedir [72].



Resim 2.5.1. *Origanum minutiflorum* [73]

*Origanum* türleri ağrı kesici (analjezik), antioksidan, antiseptik, antispazmatik, antiviral, antibakteriyel, gaz giderici özelliklerinin yanı sıra kalbi uyarıcı, terletici, sindirimi kolaylaştırıcı, idrar arttırıcı, adet söktürücü, fungusidal, balgam söktürücü, müshil, sakinleştirici, tonik, mide rahatsızlıklarını ve yaraları iyileştirici etkilere de sahiptir [74].

*Origanum* türüne ait bitkiler, günlük hayatımızda da kullanılan önemli baharatlardan biridir. Özel tadından dolayı birçok yiyeceklerde kullanılmaktadır. Tüm dünyada bu bitki, baharat olarak kullanılması yanı sıra bu bitkiden elde edilen uçucu yağlar antimikrobial, sitotoksik ve antioksidant olarak kullanılmaktadır. Bu özelliklerinden dolayı bu bitkiler ekonomik öneme de sahiptirler. Bunun dışında *Origanum*'lardan elde edilen kekik suyu da astım ve kronik bronşit gibi hastalıklarda, zayıflamada, yüksek tansiyonda, şeker hastalığında, parazit dökmede ve kan dolaşımını uyarmada kullanılmaktadır [72].

### 2.5.3. *Lavandula stoechas* L. (Karabaşotu)

Ülkemizde doğal olarak yetişen ve halk arasında karabaş otu, gargan otu ya da keşiş otu olarak bilinen *L. stoechas*, Lamiaceae familyasına ait aromatik bir bitkidir. Yüzyıllardır Anadolu halk hekimliğinde antiseptik ve yara iyi edici gibi etkileri başta olmak üzere

farklı rahatsızlıkların tedavisinde kullanılmaktadır [72]. Eski yazarlar tarafından çok önem verilen bir bitkisel ilaçtır.



Resim 2.5.2. *Lavandula stoechas* [75]

Ağrı kesici, antiseptik, yara iyi edici, yatıştırıcı (sara ve astımda), balgam söktürücü, idrar yolları iltihaplarını giderici, egzama yaralarını iyi edici, sinir ve kalp kuvvetlendirici gibi etkileri nedeniyle kullanılmaktadır. Karabaş uçucu yağı (*Oleum, Lavandulae romanae*), karabaş otu bitkisinin toprak üstü kısımlarından su buharı distilasyonu ile elde edilen bir uçucu yağdır. Kafur, fenkon, borneol, terpinol, sineol gibi bileşikler taşımaktadır. Haricen ve dahilen antiseptik ve yara iyi edici olarak kullanılmaktadır [76]. Ayrıca insan beslenmesinden hayvan beslenmesine kadar hatta organik tarımda organik preparat (böcek kaçırmacı, allelopatik etkisi, vb.) olarakta kullanılmaya olanakları olan bir bitkidir [77].

#### **2.5.4. *Cotinus coggygia* Scop. (Boyacı sumacı)**

Ülkemizde duman ağacı, peluke çalısı, boyacı sumacı gibi isimler verilen bitkidir. Balkanlarda yöresel olarak “rujevina” veya ”ruj” olarak da bilinmektedir. Kışın yaprağını döken 2-3 m kadar boylanabilen sık dallı, yuvarlakça tepeli bir çalıdır. Genç sürgünler tüsüz, parlak ve zeytuni esmer renklidir. Yapraklar dairemsi, tam kenarlı ve kısa saplıdır.

Salkım şeklindeki çiçekler sarımsı yeşil ve terminal durumludur. Mart-Nisan aylarında çiçeklidirler. Yapraklar tanen ve flavon türevleri taşımaktadır.

Yapraklar çay olarak içildiğinde antiseptik, kabız, kan kesici ve ateş düşürücü etkilere sahiptir. İlaç olarak, kanamalarda kanı durdurucu, ishal kesici antiseptik, ateş düşürücü, diş eti ve boğaz iltihaplarında iltihabı dağıtıcı etkisi vardır. Odunu sarı renk verdiği için kumaş ve derileri boyamada kullanılmaktadır. Ayrıca sonbaharda yapraklar güzel kırmızı bir renk aldığından peyzaj amaçlı kullanım için önerilmektedir. Güney Avrupa'dan Çin'e kadar geniş bir coğrafi yayılımı bulunmaktadır. Ülkemizde maki içerisinde yayılımını göstermekte ve tehlike kategorisinde konulmamaktadır [78].



Resim 2.5.3 *Cotinus coggygria* [79]

#### 2.5.5. *Centaurea depressa* Bieb. (Acımık)

*C. depressa*, işlenmiş tarla ve yol kenarlarında yabani bitki olarak geniş yayılım gösteren bir taksondur. Çeşitli *Centaurea* türlerinin geleneksel halk tıbbında farklı amaçlarla kullanım bulunduğu kayıtlıdır [80].

Yapılan çeşitli araştırmalarla *Centaurea* türlerinin antimikrobiyal, sitotoksik ve antiinflamatuvar aktivitelere sahip olduğu saptanmıştır [81].

*Centaurea* türlerinin içermiş olduğu sekonder bileşikler genelde seskiterpen laktonlar [81] flavonoidler ve lignan bileşikleridir [82]. *C. depressa* üzerinde yapılan sınırlı sayıda fitokimyasal çalışmalarda metanol ekstraktının antioksidan aktivite gösterdiği ve *n*-hekzan ekstresinin de *Candida krusei* üzerinde antifungal etkiye sahip olduğu belirlenmiştir [81].



Resim 2.5.4 *Centaurea depressa* [83]

#### **2.5.6. *Cyclotrichium origanifolium* (Labill.) Manden. et Scheng. (Nane ruhu)**

*C. origanifolium*, lamiaceae familyasının bir üyesi olup Türkiye için endemiktir. Türkiye florasında bu familyanın beş cinsinden ikisi endemik olup Doğu Anadolu'da yetişmektedir [84]. Ülkemizde kız otu olarak da isimlendirilen endemik *Cyclotrichium origanifolium* çorba ve salatalarda kullanılmaktadır [85]. *C. origanifolium*'dan elde edilen uçucu yağlar *in vitro* olarak antimikrobiyal ve antioksidant aktiviteleri rapor edilmiştir [86].



Resim 2.5.5. *Cyclotrichium organifolium* [87]

## **3. BÖLÜM**

### **MATERYAL VE YÖNTEMLER**

#### **3.1. Materyal**

##### **3.1.1. Çalışma grubu**

Bu araştırmada kullanılan bakteri izolatlarının denemeye alınması için Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'ndan gerekli onay alınmıştır (Karar no: 2013/118).

##### **3.1.2. Çalışmada kullanılan mikroorganizmalar**

Bu araştırmada, 2011- 2012 yılları arasında Nevşehir ilinde bulunan devlet ve özel hastanelerin Mikrobiyoloji Laboratuvarlarına gelen 15 yaşından büyük hastalardan elde edilmiş idrar örneklerinden izole edilen 18 tane *Pseudomonas* spp. ve 19 tane *Klebsiella* spp. izolatları kullanılmıştır.

##### **3.1.3. Çalışmada kullanılan bitki ekstraktları**

Çalışmada materyal olarak kullanılan bitki ekstraktları Gazi Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Biyoteknoloji Laboratuvarı'ndan temin edilmiştir. Bu ekstraktlar;

*Lavandula stoechas*, *Centaurea depressa*, *Cyclotrichium organifolium*, *Cotinus coggygria* ve *Origanum minutiflorum* bitkilerine aittir.

##### **3.1.4. Çalışmada kullanılan çözücüler**

Etanol, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH formülüne sahip olan bir organik bileşiktir. Etanol glikozun mayalanmasından oluşur [95]. Besin ve ezacılıktaki kullanımlarının yanı sıra tıpta kullanılan araçların sterilize edilmesinde kullanıldığı gibi organik bileşikler için iyi bir çözücü olmasından dolayı bu çalışmada etanol (Merck) kullanılmıştır [96].

### 3.1.5. Kültür ortamları

Koyun kanlı agar, klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarının temel besiyerlerindedir, çünkü klinik önemi olan bakterilerin çoğu bu besiyerinde ürer. Pepton, sodyumklorid, et özeti, agar içerir ve genellikle koyun kanı olmak üzere %5 oranında kan ilave edilir (OR-BAK). *Pseudomonas* spp. izolatları kuvvetli bir hemolizin ürettiğinden, kanlı agarda hemoliz yaparlar [97].

#### Eosin Methylene Blue (EMB) Agar

EMB agar (Merck), gram negatif enterik basillerin izolasyonu ve kültüre edilmesi için kullanılan seçici ve ayırt edici bir besiyeridir. Besiyeri içindeki eosin-metilen blue birleşimi gram pozitif bakterilerin büyümesini baskılamakta, laktoz pozitif ve laktoz negatif enterik bakterilerin ayırt edilmesini sağlamaktadır. Laktoz, sükroz ve ayıraç olarak EMB vardır. Laktoza etkisiz olan mikroorganizmalar renksiz koloniler oluşturur. *Klebsiella* spp. izolatları pembe-mor, büyük ve mukoid koloniler oluşturur [98].

#### Simmons citrate agar

Bu besiyerindeki tek karbon kaynağı olarak sitrat bulunur. Buna bağlı olarak sitratın karbon kaynağı olarak kullanılması halinde besilerinin pH'sı yükselir ve bu durum pH indikatörü aracılığı ile belirlenir. Genellikle 37°C'de 48 saat süren inkübasyondan sonra besiyerinin orijinal rengi olan koyu mavi rengin korunmuş olması sitratın kullanılmadığını gösterir. *E. coli*, *Shigella*, *Salmonella typhi* ve *Salmonella paratyphi A* tipik sitrat negatif bakterilerdir. İnkübasyon sonunda besiyeri renginin yeşile dönüşmesi ise sitratın kullandığının göstergesidir ve *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Salmonella paratyphi B*, *Klebsiella*, *Arizona* ve *Serratia* tipik sitrat pozitif bakterilerdir [98].

#### Mueller hinton agar

Uluslararası standardizasyon komitelerince önerilen antibiyotik duyarlılık testi besiyeridir (Merck) [97].



### 3.1.6. İzolatların identifikasyonu / VITEK 2 ile identifikasyon

Klasik yöntemlerle *Pseudomonas* spp. ve *Klebsiella* spp. olduğu tespit edilen izolatlar API 10s (bioMérieux, Fransa) ile doğrulanmıştır. İzolatlar arasında antibiyotik dirençliliği en yüksek olan 3'er *Pseudomonas* spp. ve *Klebsiella* spp. izolatları ise VITEK 2 (bioMerieux, Marcy L'Etoile, Fransa) ticari identifikasyon sistemleri kullanılarak 3.2.6'da belirtildiği şekilde biyokimyasal olarak tanısı yapılmıştır.

### 3.1.7. Kullanılan antibiyotik diskleri

Kullanılan antibiyotik diskleri CLSI kriterlerine göre seçilmiştir [99].

Tablo 3.1.1. Antimikrobiyal disklerin içerikleri ve zon çapları (Bioalyse, Türkiye)

Kod	Antimikrobia	Disk içeriği	Yorumlama Standartları (mm)		
			Dirençli	Az duyarlı	Duyarlı
AK-30	Amikacin	30 µg	≤ 14	15-16	≥17
AMC-30	Amoxicillin-Clavulomic acid	20/10 µg	≤ 13	14-17	≥19
AX-25	Amoxicillin	25 µg	≤ 14	-	≥21
C-30	Chloramphenicol	30 µg	≤ 12	13-17	≥18
CAZ-30	Ceftazidime	30 µg	≤ 14	15-17	≥18
CEP-75	Cefoperazone	75 µg	≤ 15	16-20	≥21
CES-105	Cefoperazone-Sulbactam	75/30 µg	≤ 14	15-19	≥20
CFM-5	Cefixime	5 µg	≤ 15	16-18	≥19
CIP-5	Ciprofloaxine	5 µg	≤ 15	16-20	≥21
CN-120	Gentamicin	120 µg	≤ 12	13-14	≥15
CRO-30	Ceftriaxone	30 µg	≤ 13	14-20	≥21
CTX-30	Cefotaxim	30 µg	≤ 14	15-22	≥23
CXM-30	Cefuroxime	30 µg	≤ 14	15-17	≥18
CZ-30	Cefazolin	30 µg	≤ 14	15-17	≥18
F-300	Nitrofurantion	300 µg	≤ 14	15-16	≥17
IPM-10	Imipenem	10 µg	≤ 13	14-15	≥16
MEM-10	Meropenem	10 µg	≤ 13	14-15	≥16
OFX-5	Ofloxacin	5 µg	≤ 12	13-15	≥16
TPZ-100/10	Piperacillin-Tazobaktam	100/10 µg	≤ 17	-	≥18

## 3.2. Yöntem

### 3.2.1. Kültür ve bakteri tanımlaması

İdrar yolu enfeksiyonlarının tanısında en etkili standart klinik belirtilerin varlığında, kültürde patojenin saptanmasıdır. Kültür üreme sonucunda bakteriüri düzeyinde tespit edilebilmektedir.

İdrar kültür örneği, orta akım idrarından alınarak bekletilmeden ölçülü öze (10 µl) ile % 5 koyun kanlı agar (Or-bak, Türkiye), EMB agar (Merck, Almanya) ve Müller-Hinton Agar (Merck, Almanya) besiyerlerine kantitatif olarak ekilmiştir [92]. 37°C'de etüvde 24 saat inkübasyondan sonra, morfolojik olarak *Pseudomonas* spp. izolatları Müller Hinton Agar'da yeşil renkli pigmentleri, *Klebsiella* spp. izolatları ise Emb Agar'da büyük mukoid koloniler halinde gözlenmiştir. Daha sonra bu izolatlar gram boyamalarının ardından gram negatif basil veya kokobasil morfolojisinde ve oksidaz negatif olan *Pseudomonas* spp. ve *Klebsiella* spp. izolatlarının tanımlamaları biyokimyasal özelliklerine, sitrat kullanımı göre Api 10s ve gerektiğinde VITEK 2 Compact tanımlama kiti kullanılarak yapılmıştır [100].

### 3.2.2. Gram boyama yöntemi

Çalışmada kullanılan izolatlar Gram boyama yöntemiyle boyanmıştır. İzolatlar, üretilen plaklardan, öze ile lam üzerine alınarak, 1 damla serum fizyolojik içerisinde süspansiyon edilmiştir. Lamlar kuruduktan sonra alev ile fikse edilmiş ve üzerleri kristal viyole solüsyonu ile kaplanmıştır ve 1 dakika beklendikten sonra su ile yıkanmıştır. Lamlar lugol ile kaplanarak 1 dakika bekletilmiş ve su ile yıkanmıştır. Renk giderme işlemi için alkol-aseton karışımı (1:1) kullanılmıştır ve 30 saniye sonra su ile yıkanmıştır. Lamlar, son olarak safranin ile kaplanmış ve 30 saniye beklendikten sonra su ile yıkanmıştır. Kuruması beklenen preparatlar, daha sonra üzerlerine 1 damla immersiyon yağı damlatılarak mikroskopun 100X objektifinde incelenmiştir. Gram negatif çomak olduğu tespit edilen izolatlara bazı biyokimyasal testler uygulanmıştır.

### 3.2.3. Biyokimyasal testler

#### 3.2.3.1. Sitrat testi

Bu test mikroorganizmaların, besiyerlerine eklenen sitratı karbon kaynağı ve amonyum tuzlarını da nitrojen kaynağı olarak kullanabilme yeteneğini saptamada kullanılır. Bu amaçla Simmon's sitratlı besiyeri kullanılır. Simmon's sitratlı besiyerinde, uygun bir inkübasyon süresi sonunda hiçbir üremenin olmaması ve ortamın orjinal yeşil rengini koruması negatif reaksiyon ve üreme ile birlikte koyu mavi rengin meydana gelmesi de pozitif reaksiyon olarak değerlendirilir. *Klebsiella* spp. sitrat testi pozitifdir [89-90]. Çalışmada, *Klebsiella* spp. olarak değerlendirilen izolatlar, sitratlı agar besiyerine pasajlanmış ve 37°C'de 24 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası renk değişimi değerlendirilmiştir.

Bazı organizmalar, amonyum dihidrojen fosfat ve sodyum sitratı nitrojen ve karbon kaynağı olarak kullanabilmektedir. Besiyerinin çalışma prensibi de buna dayanmaktadır. Renk indikatörü olarak besiyerinde, brom timol mavisi bulunmaktadır. Sitrat karbon kaynağı olarak kullanıldığında alkalın bir reaksiyon oluşur ve indikatör aracılığıyla ortamın rengi yeşilden maviye dönüşür [93]. Simon sitrat agarda üreme özellikleri incelenmiş büyüme özelliklerine bakılmıştır. Buna göre ortam renginin yeşilden maviye dönüşümü pozitif olarak değerlendirilmiştir. (Şekil 3.2.1)



Resim 3.2.1. Simon sitrat agarda *Klebsiella* spp.

#### **3.2.4. İzolatların Api 10s ile tanımlanması**

Çalışmaya alınan izolatların gram boyamalarının ardından gram negatif basil veya kokobasil olarak tespit edilen izolatlar Api 10s (bioMerieux, Fransa) identifikasyon kartları ile tanımlanmıştır.

#### **3.2.5. Antibiyotik duyarlılık testleri**

İdrar kültüründe 100.000 cfu/ml ve üzerinde üreme olan örnekler yanında daha düşük sayıda koloni üreyen ancak mikroskopik olarak piyüri ve bakteriüri görülen örneklerle de antibiyogram yapılmıştır.

Besiyerinde üreyen izolatların gram boyamaları ve ardından Api 10s ile tanımlanması yapıldıktan sonra antibiyotik dirençlilik testi için antibiyograma alınmıştır. İn vitro antimikrobiyal duyarlılık testleri Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)

önerileri doğrultusunda, Müeller Hinton Agar besiyerinde Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile uygulanmıştır [102].

İzolatlar EMB agarda 1 gün inkübasyonu yapıldıktan sonra plaklardan aynı kolonilerden alınarak içerisinde 3 ml SF bulunan steril tüplere, steril öze ile alınarak McFarland 0,50 standart bulanıklığına ayaralanmıştır. Daha sonra bu bakteri süspansiyonundan Müller Hinton Agar'a steril eküvyon çubuğu yardımıyla homojen bir şekilde bakterilerin plağa ekimi yapılmıştır.

Antimikrobiyal diskleri olarak, AK-30, AMC-30, AX-25, C-30, CAZ-30, CEP-75, CES-105, CFM-5, CIP-5, CN-120, CRO-30, CTX-30, CXM-30, CZ-30, F-300, IPM-10, MEM-10, OFX-5, TPZ-100/10 (Bioanalyse, Türkiye) kullanılmıştır.

Diskler steril penset yardımı ile merkezden merkeze 24 mm olacak şekilde eklendikten sonra, 37°C'de etüvde 24 saat bekletilmiştir. Süre sonunda antimikrobiyal disk zon çapları ölçülerek duyarlı ve dirençli olarak ayrılmıştır [90].

Kalite kontrol için *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 ve *Klebsiella pneumoniae* subsp. *pneumoniae* ATCC 700603 standart suşları kullanılmıştır.

Antibiyoqram sonucunda kullanılan antibiyotik disklerine karşı en çok dirençlilik gösteren 3'er tane *Pseudomonas* spp. ve *Klebsiella* spp. izolatları seçilmiştir.

Seçilen bu izolatların bitki ekstraktlarına karşı antibakteriyel aktiviteleri incelenmeden önce VITEK 2 (bioMerieux, Marcy L'Etoile, Fransa) identifikasyon cihazında GN (Gram Negatif) kartlar ile izolatların identifikasyonu yapılmıştır.

### 3.2.6. İzolatların VITEK 2 ile tanımlanması

İzolatların gram boyamaları ve sonrasında Api 10s ile identifikasyonu yapıldıktan sonra çalışmaya alınacak olan izolatlar arasında en dirençli seçilen 3 *Pseudomona* spp. ve 3 *Klebsiella* spp. izolatları doğrulama için VITEK 2 identifikasyon cihazında gram negatif (GN) kartlarla tanımlanması yapılmıştır.

Koyun kanlı agara pasaj yapılan izolatlardan steril öze ile alınarak sodyum klorid (SF) ile süspansiyon edilir ve daha sonra vortexlenerek McFarland 0,45-0,55 (ortalama 0,50) bulanıklığına ayarlanmıştır.



Resim 3.2.2. McFarland ölçüm cihazı

Tüpler içerisine mikroorganizmaya uygun olan gram negatif kart konulmuştur. Kaset, kart ve izolat bilgileri bilgisayara girilir ve bu işlemden sonra kaset cihazın dolun kapısına yüklenerek çalıştırılmıştır.



Resim 3.2.3. VITEK 2 identifikasyon cihazı

### 3.2.7. Bitki ekstraktlarının hazırlanması

Çalışmada materyal olarak kullanılan bitki ekstraktları Gazi Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Biyoteknoloji Laboratuvarı'ndan temin edilmiştir.

Ekstraktlar etanol içerisinde son konsantrasyonu 100 mg/ml olacak şekilde çözülmüştür ve koyu renkli şişelere alınmış ve antimikrobiyal aktivite deneyleri yapılmaya kadar +4°C'de muhafaza edilmiştir.

### 3.2.8. Agar kuyucuk difüzyon yöntemi ile antibakteriyel etkinin belirlenmesi

Tanımlamaları yapılan izolatlar Nutrient Broth'da 24 saat inkübasyona tabi tutulmuştur. Nutrient Broth'daki tüm test bakterileri seri dilüsyon metoduyla  $10^6$ - $10^7$  cfu/ml konsantrasyona ayarlanmıştır. Aktif kültürlerden 100 µl alınarak Nutrient Agar'a ekim yapılmıştır. % 1'lik test izolatıyla aşılınmış olan Nutrient Broth'ların bulunduğu petrilere 5 mm çapında kuyular açılmıştır ve bu kuyucuklara 1, 1,5, 2, 2,5 mg/ml konsantrasyonlarındaki bitki ekstraktlardan 100 µl aktarılmıştır. 37°C'de 24 saat inkübasyonu takiben antimikrobiyal aktivite test organizmalara karşı meydana gelen

inhibisyon alanları ölçülerek kaydedilmiştir. Testler çift paralel çalışılmış ve sonuçlar inhibisyon alanının çapı cinsinden ifade edilmiştir.

### **3.2.9. Mikrodilüsyon broth tekniğinin uygulanması**

Deney için 24 tane “U” tipi kuyucukları olan mikrotitrasyon kuyucukları (Brand) kullanılmıştır. Stok bitki ekstraktlarından 1. kuyucuğa 1,0 mg/ml, 2. kuyucuğa 1,5 mg/ml, 3. kuyucuğa, 2 mg/ml, 4. kuyucuğa 2,5 mg/ml, 5. kuyucuğa 5 mg/ml ve 6. kuyucuğa 7,5 mg/ml konsantrasyonlarında olacak şekilde ayarlanmış ve her bir kuyucuğa bulanıklıkları 0,5 Mc Farland’a göre ayarlanmış olan bakteri kültürlerinden 10<sup>7</sup> ar µl ilave edilerek toplam hacim 1000 µl’ye tamamlanmıştır. Pozitif kontrol olarak sadece izolatlar, negatif kontrol olarak besi ortamı ve ekstrakt kullanılmıştır. Mikrotitrasyon plakları 24 saat, 37°C’de etüvde inkübasyona bırakılmıştır. Testler çift pareler çalışılmıştır. 24 saat sonra plaklar ELİSA plaka okuyucu ile (Optic Ivymen System, Spain) 600 nm’de okunarak bakteri yoğunlukları belirlenmiştir.

### **3.2.10. LC<sub>50</sub> tayin metodu**

Bu metod ile belli bir zaman dilimi içerisinde, bir toksik madde içeren bir ortamda bulunan canlıların % 50’sini öldüren madde miktarı hesaplanır [89]. Genellikle 24, 48 veya 96 saatlik bir süre içinde görülen ölüm oranlarından bakılarak LC<sub>50</sub> değeri hesaplanır. Toksik madde konsantrasyonu arttıkça ölüm oranı da artar ve belirli bir konsantrasyondan sonra canlıların tümü ölür. [99].

Bu çalışmada Mikrodilüsyon Broth Tekniği ile bitki ekstraktlarının 1-7,5 mg/ml’de hazırlanan konsantrasyonlarının izolatlarına karşı gösterdiği antibakteriyel etkisi sonucu bakterilerin % ölüm sonuçları IBM SPSS Statistics v 20 probit analiz programı kullanılarak LC<sub>50</sub> değerleri hesaplanmış, sonuçlar p < 0,05 değeri anlamlı kabul edilmiştir.



## 4. BÖLÜM BULGULAR

### 4.1. Mikroorganizmaların İzolasyon ve Tanımlanması

İdrar kültür örneklerinden izole edilen izolatların gram boyamaları ve ardından Api 10s ile identifikasyonu yapılmıştır (Tablo 4.1.1 ve Tablo 4.1.2). Daha sonra bu izolatlar antibiyotik dirençliliklerinin belirlenmesi için antibiyograma alınmıştır.

Tablo 4.1.1. *Pseudomonas* spp. örneklerinin gram boyama ve tanımlama sonuçları

İzolatlar	Örnek	Cinsiyet	Gram boyama	Api 10s tanımlaması	
<i>Pseudomonas</i> spp.	P2	İdrar	E	Gram Negatif	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	P3	İdrar	E	Gram Negatif	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	P4	İdrar	E	Gram Negatif	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	P5	İdrar	K	Gram Negatif	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	P6	İdrar	E	Gram Negatif	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	P7	İdrar	E	Gram Negatif	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	P8	İdrar	E	Gram Negatif	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	P10	İdrar	E	Gram Negatif	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	P14	İdrar	E	Gram Negatif	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	P15	İdrar	K	Gram Negatif	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	P16	İdrar	K	Gram Negatif	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	P18	İdrar	E	Gram Negatif	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	P21	İdrar	E	Gram Negatif	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	P24	İdrar	K	Gram Negatif	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	P25	İdrar	E	Gram Negatif	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	P27	İdrar	K	Gram Negatif	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
P28	İdrar	E	Gram Negatif	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
P29	İdrar	E	Gram Negatif	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	

Tablo 4.1.2. *Klebsiella* spp. örneklerinin gram boyama ve tanımlama sonuçları

İzolatlar	Örnek	Cinsiyet	Gram boyoma	Api 10s tanımlaması	
<i>Klebsiella</i> spp.	K1	İdrar	K	Gram Negatif	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
	K2	İdrar	K	Gram Negatif	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
	K3	İdrar	E	Gram Negatif	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
	K4	İdrar	K	Gram Negatif	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
	K5	İdrar	E	Gram Negatif	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
	K6	İdrar	K	Gram Negatif	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
	K8	İdrar	K	Gram Negatif	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
	K9	İdrar	E	Gram Negatif	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
	K10	İdrar	E	Gram Negatif	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
	K11	İdrar	K	Gram Negatif	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
	K12	İdrar	K	Gram Negatif	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
	K13	İdrar	E	Gram Negatif	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
	K14	İdrar	K	Gram Negatif	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
	K15	İdrar	E	Gram Negatif	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
	K16	İdrar	K	Gram Negatif	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
	K17	İdrar	K	Gram Negatif	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
	K18	İdrar	K	Gram Negatif	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
	K19	İdrar	K	Gram Negatif	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
	K20	İdrar	K	Gram Negatif	<i>Klebsiella pneumoniae</i>

#### 4.2. Mikroorganizmaların Antibiyotik Duyarlılık Testleri

*Invitro* antimikrobiyal duyarlılık testleri CLSI önerileri doğrultusunda, Müeller Hinton Agar besiyerinde Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile uygulanmış [86] ve Tablo 4.2.1’de *Pseudomonas* spp. izolatlarının, Tablo 4.2.2’de ise *Klebsiella* spp. izolatlarının antibiyogram sonuçları verilmiştir. Antibiyotik disklerinin etkisi R: dirençli, S: hassas olarak verilmiştir. Orta duyarlı sonuçlar ise duyarlı olarak kabul edilmiştir.

*Pseudomonas aeruginosa* P6, P10 ve P15 izolatları kullanılan antibiyotiklere karşı en çok direnç gösteren izolatlardır (Tablo 4.2.1).

*P. aeruginosa* P6 izolatı, yapılan deneylerde kullanılan 16 antibiyotik disklerinden 11 tanesine (% 68) dirençlilik göstermiştir. *P. aeruginosa* P6 izolatına karşı kullanılan antibiyotik disklerinden 9 tanesi ise hiçbir antibakteriyel etki göstermemiştir (Tablo 4.2.1).

*P. aeruginosa* P10 izolatı, yapılan deneylerde kullanılan 16 antibiyotik disklerinden 12 (% 75) tanesine dirençlilik göstermiştir. *P. aeruginosa* P10 izolatına karşı kullanılan antibiyotik disklerinden 11 tanesi ise hiçbir antibakteriyel etki göstermemiştir (Tablo 4.2.1).

*P. aeruginosa* P15 izolatı, yapılan deneylerde kullanılan 16 antibiyotik disklerinden 11 (% 68) tanesine dirençlilik göstermiştir. *P. aeruginosa* P15 izolatına karşı kullanılan antibiyotik disklerinden 7 tanesi ise hiçbir antibakteriyel etki göstermemiştir (Tablo 4.2.1).

Tablo 4.2.1. *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının antibiyogram sonuçları

İzolatlar	P 2		P 3		P 4		P 5	
	Zon Çapı (mm)	Etkisi	Zon Çapı (mm)	Etkisi	Zon Çapı (mm)	Etkisi	Zon Çapı (mm)	Etkisi
AK-30	20	S	23	S	20	S	20	S
AMC-30	10	R	5	R	6	R	10	R
AX-25	11	R	6	R	6	R	6	R
C-30	8	R	10	R	8	R	10	R
CAZ-30	0	R	16	S	18	S	16	S
CEP-75	16	S	26	S	28	S	14	R
CES-105	18	S	30	S	30	S	18	S
CIP-5	30	S	30	S	30	S	30	S
CN-120	10	R	20	S	20	S	18	S
CRO-30	25	S	5	R	6	R	12	R
CTX-30	8	R	5	R	9	R	18	S
F-300	0	R	0	R	0	R	0	R
IPM-10	10	R	30	S	30	S	24	S
MEM-10	30	S	30	S	23	S	24	S
OFX-5	20	S	25	S	20	S	25	S
TPZ-100/10	30	S	30	S	30	S	26	S

Tablo 4.2.1.. devamı

İzolatlarda	P 6		P 7		P 8		P 10	
Antibiyotikler	Zon apı (mm)	Etkisi	Zon apı (mm)	Etkisi	Zon apı (mm)	Etkisi	Zon apı (mm)	Etkisi
AK-30	18	S	20	S	20	S	15	S
AMC-30	0	R	0	R	0	R	0	R
AX-25	0	R	0	R	0	R	0	R
C-30	10	R	8	R	10	R	7	R
CAZ-30	0	R	20	S	15	S	0	R
CEP-75	0	R	28	S	15	S	0	R
CES-105	0	R	30	S	15	S	20	S
CIP-5	20	S	30	S	25	S	0	R
CN-120	12	R	14	S	10	R	0	R
CRO-30	0	R	14	S	20	S	0	R
CTX-30	0	R	10	R	0	R	0	R
F-300	0	R	0	R	0	R	0	R
IPM-10	15	S	26	S	28	S	16	S
MEM-10	20	S	30	S	30	S	0	R
OFX-5	25	S	22	S	20	S	0	R
TPZ-100/10	0	R	30	S	20	S	20	S
İzolatlarda	P 14		P 15		P 16		P 18	
Antibiyotikler	Zon apı (mm)	Etkisi	Zon apı (mm)	Etkisi	Zon apı (mm)	Etkisi	Zon apı (mm)	Etkisi
AK-30	20	S	19	S	22	S	22	S
AMC-30	0	R	0	R	0	R	0	R
AX-25	0	R	0	R	0	R	0	R
C-30	8	R	8	R	0	R	20	S
CAZ-30	20	S	6	R	7	R	19	S
CEP-75	20	S	15	S	20	S	13	R
CES-105	14	S	17	S	20	S	19	S
CIP-5	0	R	0	R	24	S	25	S
CN-120	0	R	0	R	14	S	13	R
CRO-30	0	R	0	R	0	R	0	R
CTX-30	7	R	7	R	0	R	14	R
F-300	0	R	0	R	0	R	20	S
IPM-10	14	S	14	S	25	S	28	S
MEM-10	0	R	10	R	25	S	20	S
OFX-5	0	R	0	R	22	S	18	S
TPZ-100/10	23	S	20	S	24	S	16	R

Tablo 4.2.1. devamı

İzolatlar	P 21		P 24		P 25		P 27	
Antibiyotikler	Zon Çapı (mm)	Etkisi	Zon Çapı (mm)	Etkisi	Zon Çapı (mm)	Etkisi	Zon Çapı (mm)	Etkisi
AK-30	18	S	20	S	24	S	20	S
AMC-30	0	R	0	R	0	R	0	R
AX-25	0	R	0	R	0	R	0	R
C-30	17	S	0	R	0	R	8	R
CAZ-30	10	R	13	R	0	R	10	R
CEP-75	20	S	21	S	11	R	10	R
CES-105	9	R	23	S	20	S	10	R
CIP-5	0	R	30	S	27	S	20	S
CN-120	22	S	20	S	18	S	13	R
CRO-30	18	S	14	S	0	R	0	R
CTX-30	24	S	18	S	14	S	0	R
F-300	0	R	0	R	0	R	0	R
IPM-10	26	S	26	S	25	S	25	S
MEM-10	24	S	30	S	25	S	20	S
OFX-5	24	S	22	S	19	S	20	S
TPZ-100/10	25	S	23	S	18	S	20	S
İzolatlar	P 28		P 29					
Antibiyotikler	Zon Çapı (mm)	Etkisi	Zon Çapı (mm)	Etkisi				
AK-30	19	S	20	S				
AMC-30	0	R	0	R				
AX-25	0	R	0	R				
C-30	16	S	15	S				
CAZ-30	0	R	0	R				
CEP-75	16	S	18	S				
CES-105	20	S	17	S				
CIP-5	20	S	30	S				
CN-120	18	S	16	S				
CRO-30	0	R	0	R				
CTX-30	0	R	18	S				
F-300	0	R	0	R				
IPM-10	26	S	22	S				
MEM-10	26	S	24	S				
OFX-5	18	S	16	S				
TPZ-100/10	16	S	18	S				

R: Dirençli, S: Duyarlı

*Klebsiella pneumoniae* K5, K6 ve K17 izolatları kullanılan antibiyotik karşı en çok direnç gösteren izolatlardır (Tablo: 4.2.2).

*K. pneumoniae* K5 izolatı, yapılan deneylerde kullanılan 16 antibiyotik disklerinden 12 tanesine (%75) dirençlilik göstermiştir. Ayrıca bu izolatın ESBL ürettiği tespit edilmiştir.

Bu izolata karşı kullanılan antibiyotik disklerinden 9 tanesi ise hiçbir antibakteriyel etki göstermemiştir (Tablo: 4.2.2).

*K. pneumoniae* K6 izolatu, yapılan deneylerde kullanılan 16 antibiyotik disklerinden 8 (% 50) tanesine dirençlilik göstermiştir *K. pneumoniae* K6 izolatına karşı kullanılan antibiyotik disklerinden 4 tanesi ise hiçbir antibakteriyel etki göstermemiştir (Tablo: 4.2.2).

*K. pneumoniae* K17 izolatu, yapılan deneylerde kullanılan 16 antibiyotik disklerinden 9 (% 56) tanesine dirençlilik göstermiştir. Ayrıca bu izolatın ESBL ürettiği tespit edilmiştir. Bu izolata karşı kullanılan antibiyotik disklerinden 5 tanesi ise hiçbir antibakteriyel etki göstermemiştir. (Tablo: 4.2.2)

Tablo 4.2. 2. *Klebsiella pneumoniae* izolatlarının antibiyogram sonuçları

İzolatlar	K 1		K 2		K 3		K 4	
	Zon Çapı (mm)	Etkisi	Zon Çapı (mm)	Etkisi	Zon Çapı (mm)	Etkisi	Zon Çapı (mm)	Etkisi
AK-30	25	S	28	S	20	S	20	S
AMC-30	20	S	10	R	0	R	0	R
AX-25	15	R	0	R	0	R	0	R
C-30	30	S	30	S	20	S	30	S
CAZ-30	20	S	30	S	30	S	30	S
CEP-75	15	R	30	S	30	S	30	S
CES-105	20	S	15	S	15	S	18	S
CIP-5	30	S	30	S	20	S	30	S
CN-120	30	S	30	S	22	S	30	S
CRO-30	30	S	30	S	30	S	30	S
CTX-30	0	R	30	S	24	S	30	S
F-300	10	R	15	S	20	S	20	S
IPM-10	30	S	30	S	30	S	30	S
MEM-10	20	S	20	S	23	S	25	S
OFX-5	30	S	30	S	28	S	0	R
TPZ-100/10	22	S	30	S	28	S	30	S

Tablo 4.2.2. devam 1

İzolatlar	K 5		K 6		K 8		K 9	
Antibiyotikler	Zon Çapı (mm)	Etkisi	Zon Çapı (mm)	Etkisi	Zon Çapı (mm)	Etkisi	Zon Çapı (mm)	Etkisi
AK-30	20	S	16	S	20	S	18	S
AMC-30	0	R	0	R	21	S	20	S
AX-25	0	R	0	R	0	R	0	R
C-30	20	S	14	R	20	S	19	S
CAZ-30	0	R	20	S	22	S	20	S
CEP-75	0	R	0	R	25	S	20	S
CES-105	8	R	6	R	18	S	12	R
CIP-5	0	R	25	S	30	S	24	S
CN-120	8	R	20	S	30	S	20	S
CRO-30	0	R	20	S	24	S	20	S
CTX-30	0	R	16	S	18	S	18	S
F-300	12	R	20	S	21	S	11	R
IPM-10	30	S	27	S	21	S	21	S
MEM-10	0	R	10	R	30	S	27	S
OFX-5	0	R	0	R	30	S	22	S
TPZ-100/10	30	S	15	R	20	S	18	S
İzolatlar	K 10		K 11		K 12		K 13	
Antibiyotikler	Zon Çapı (mm)	Etkisi	Zon Çapı (mm)	Etkisi	Zon Çapı (mm)	Etkisi	Zon Çapı (mm)	Etkisi
AK-30	10	R	25	S	20	S	30	S
AMC-30	0	R	7	R	15	R	0	R
AX-25	0	R	0	R	0	R	0	R
C-30	20	S	15	S	22	S	25	S
CAZ-30	20	S	22	S	24	S	16	S
CEP-75	30	S	25	S	30	S	25	S
CES-105	14	S	17	S	16	S	15	S
CIP-5	26	S	23	S	24	S	28	S
CN-120	20	S	25	S	25	S	20	S
CRO-30	20	S	25	S	25	S	28	S
CTX-30	18	S	18	S	18	S	26	S
F-300	10	R	12	R	14	R	13	R
IPM-10	27	S	24	S	24	S	20	S
MEM-10	23	S	7	R	20	S	24	S
OFX-5	22	S	18	S	18	S	23	S
TPZ-100/10	20	S	12	R	18	S	20	S

Tablo 4.2.2. devam 1

İzolatlar	K 14		K 15		K 16		K 17	
Antibiyotikler	Zon Çapı (mm)	Etkisi	Zon Çapı (mm)	Etkisi	Zon Çapı (mm)	Etkisi	Zon Çapı (mm)	Etkisi
AK-30	20	S	20	S	18	S	20	S
AMC-30	10	R	0	R	15	R	14	R
AX-25	0	R	0	R	6	R	0	R
C-30	23	S	20	S	21	S	15	R
CAZ-30	24	S	22	S	20	S	0	R
CEP-75	25	S	24	S	25	S	25	S
CES-105	16	S	15	S	15	S	0	R
CIP-5	24	S	22	S	20	S	18	S
CN-120	28	S	20	S	20	S	7	R
CRO-30	28	S	20	S	20	S	0	R
CTX-30	16	S	22	S	20	S	0	R
F-300	18	S	13	R	15	S	22	S
IPM-10	25	S	20	S	20	S	25	S
MEM-10	18	S	20	S	25	S	22	S
OFX-5	26	S	0	R	22	S	24	S
TPZ-100/10	20	S	16	R	20	S	15	R
İzolatlar	K 18		K 19		K 20			
Antibiyotikler	Zon Çapı (mm)	Etkisi	Zon Çapı (mm)	Etkisi	Zon Çapı (mm)	Etkisi		
AK-30	20	S	20	S	24	S		
AMC-30	10	R	0	R	0	R		
AX-25	0	R	0	R	0	R		
C-30	22	S	24	S	23	S		
CAZ-30	20	S	6	R	20	S		
CEP-75	20	S	22	S	18	S		
CES-105	17	S	21	S	0	R		
CIP-5	23	S	6	R	30	S		
CN-120	30	S	26	S	30	S		
CRO-30	30	S	9	R	30	S		
CTX-30	24	S	0	R	26	S		
F-300	18	S	18	S	20	S		
IPM-10	24	S	24	S	24	S		
MEM-10	28	S	7	R	0	R		
OFX-5	22	S	0	R	0	R		
TPZ-100/10	26	S	20	S	13	R		

R: Dirençli, S: Duyarlı



### 4.3. VITEK 2 ile İdentifikasyon

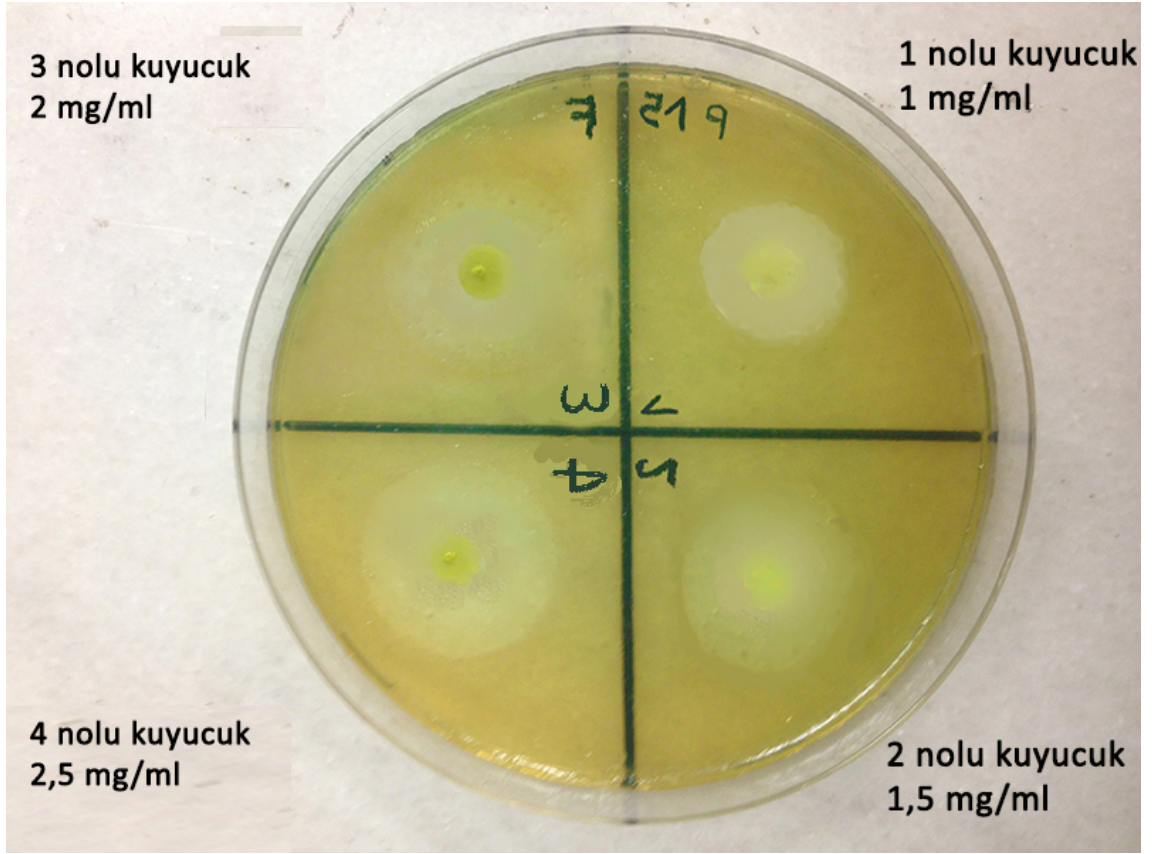
Antibiyotik duyarlılık testleri yapılan *Pseudomonas* spp. ve *Klebsiella* spp. izolatları arasında antibiyotik disklerine karşı en çok dirençlilik gösteren *Pseudomonas* spp. izolatlarından; P6, P10 ve P15, *Klebsiella* spp. izolatlarından K5, K6 ve K17 kodlu örnekler VITEK 2 Compact (bioMerieux, Marcy L'Etoile, Fransa) identifikasyon cihazında biyokimyasal olarak tanımlamaları yapılmıştır.

Seçilen izolatlar T.C. Sağlık Bakanlığı Nevşehir İli Halk Sağlığı Laboratuvarında 24 saatlik inkübasyon sonucunda koyun kanlı agar plaklarında saf üreyen *Pseudomonas* spp. ve *Klebsiella* spp. kolonilerinden 2-3 koloni seçilerek McFarland 0,5'e ayarlanarak VITEK GN (Gram Negatif) kart ile çalışılmıştır. Cihazdaki inkübasyon süresi sonucunda P6 ve P15 izolatları % 99,0 *Pseudomonas aeruginosa*, P10 izolatı % 98,0 *Pseudomonas aeruginosa*, K5 ve K17 izolatları % 99,0 *Klebsiella pneumoniae*, K6 izolatı ise % 98,0 *Klebsiella pneumoniae* olarak tanımlanan örnekler deney çalışmalarına alınmıştır.

### 4.4. Bitki Ekstraktlarının Antibakteriyel Etkileri

Bu çalışmada, kullanılan antibiyotiklere karşı yüksek direnç gösteren *Pseudomonas aeruginosa* P6, P10, P15 ve *Klebsiella pneumoniae* K5, K6, K17 izolatlarına karşı *Lavandula stoechas*, *Centaurea depressa*, *Cyclotrichium organifolium*, *Cotinus coggygia* ve *Origanum minutiflorum* bitkilerinin ekstraktlarından 1 mg/ml, 1,5 mg/ml, 2 mg/ml ve 2,5 mg/ml konsantrasyonlarda alınarak antibakteriyel aktivitesini belirlemek amacıyla yapılan çalışmanın bulguları Tablo 4.4.1'de verilmiştir.

Çalışmada çözücü olarak kullanılan etanol'ün eklendiği kuyularda 0–1 mm çapında zonların oluştuğu görülmüştür. Ekstraktların gerçek zon değerleri bitki ekstraktı-etanol çözeltisinin oluşturduğu zondan etanolün etkisi çıkarılarak verilmiştir (Resim 4.4.1).



Resim 4.4.1. *Cotinus coggygia* bitkisinin agar kuyucuk yönteminde *Pseudomonas aeruginosa* P15 izolatına karşı farklı konsantrasyonlardaki antibakteriyel etkileri

*L. stoechas*, *C. depressa*, *C. origanifolium*, *C. coggygia* ve *O. minutiflorum* bitkilerinin ekstraktları her üç izolata karşı antibakteriyel etkileri denenmiş ve *C. origanifolium*'un *P. aeruginosa* P6, P10 ve P15 izolatlarına karşı antimikrobiyal etkilerinin diğerlerine nazaran daha düşük olduğu görülmüştür. Buna karşın *C. coggygia* bitkisine ait ekstrakt *P. aeruginosa* P10 (Tablo 4.4.2) ve P15 (Tablo 4.4.3) izolatlarına karşı, *L. stoechas* bitkisine ait ekstrakt ise *P. aeruginosa* P6 izolatına karşı en yüksek antibakteriyel etki göstermiştir (Tablo 4.4.1).

Tablo 4.4.1. Bitki ekstraktlarının *Pseudomonas aeruginosa* P6'ya karşı antibakteriyel etkileri

Bitki ekstraktları	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> P6			
	Konsantrasyonların oluşturduğu zon çapları (mm)*			
	1 mg/ml	1,5 mg/ml	2 mg/ml	2,5 mg/ml
<i>Lavandula stoechas</i>	20,4±0,4	21,2±0,3	23,5±0,3	24,6±0,2
<i>Centaurea depressa</i>	14,2±0,1	15,0±0,1	16,4±0,3	17,6±0,2
<i>Cyclotrichium origanifolium</i>	10±0	12,0±0	13,2±0,2	15,4±0,3
<i>Cotinus coggygria</i>	13,1±0,4	15,7±0,2	16,5±0,6	18,4±,05
<i>Origanum minutiflorum</i>	17,5±0,1	18,5±0,3	20,3±0,5	23,4±0,2

\* Zon çapları mm cinsinden verilmiştir

Tablo 4.4.2. Bitki ekstraktlarının *Pseudomonas aeruginosa* P10'a karşı antibakteriyel etkileri

Bitki ekstraktları	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> P10			
	Konsantrasyonların oluşturduğu zon çapları (mm)*			
	1 mg/ml	1,5 mg/ml	2 mg/ml	2,5 mg/ml
<i>Lavandula stoechas</i>	15,8±0,1	17,5±0,4	18,4±0,2	21,0±0,5
<i>Centaurea depressa</i>	15,2±0,2	17,8±0,6	20,6±0,2	23,3±0,3
<i>Cyclotrichium origanifolium</i>	12,3±0,0	13,3±0,0	15,2±0,2	16,3±0,1
<i>Cotinus coggygria</i>	17,1±0,2	18,5±0,4	20,0±0,4	23,7±0,6
<i>Origanum minutiflorum</i>	17,5±0,0	18,2±0,0	21,2±0,2	23,3±0,4

\* Zon çapları mm cinsinden verilmiştir

Tablo 4.4.3. Bitki ekstraktlarının *Pseudomonas aeruginosa* P15'e karşı antibakteriyel etkileri

Bitki ekstraktları	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> P15			
	Konsantrasyonların oluşturduğu zon çapları (mm)*			
	1 mg/ml	1,5 mg/ml	2 mg/ml	2,5 mg/ml
<i>Lavandula stoechas</i>	17,5±0,3	18,6±0,5	18,9±0,2	20,4±0,4
<i>Centaurea depressa</i>	10±0,0	11,7±0,0	14,4±0,2	16,4±0,4
<i>Cyclotrichium origanifolium</i>	10±0,0	12,1±0,2	14,4±0,2	16,3±0,1
<i>Cotinus coggygria</i>	17,4±0,4	18,8±0,5	21,6±0,8	25,7±0,7
<i>Origanum minutiflorum</i>	17,1±0,7	21,5±0,2	22,1±0,2	22,6±0,1

\* Zon çapları mm cinsinden verilmiştir

*L. stoechas*, *C. depressa*, *C. origanifolium*, *C. coggygria* ve *O. minutiflorum* bitkilerinin ekstraktları *K. pneumoniae* K5, K6 ve K17 izolatlarına karşı antibakteriyel etkileri denenmiş ve *C. origanifolium*'un her üç izolata karşı antimikrobiyal etkilerinin diğerlerine nazaran daha düşük olduğu görülmüştür. Buna karşın *C. coggygria* bitkisine ait ekstrakt *K. pneumoniae* K5 (Tablo 4.4.4), K6 (Tablo 4.4.5) ve K17 (Tablo 4.4.6) izolatlarına karşı en yüksek antibakteriyel etki göstermiştir.

Tablo 4.4.4. Bitki ekstraktlarının *Klebsiella pneumoniae* K5'e karşı antibakteriyel etkileri

Bitki ekstraktları	<i>Klebsiella pneumoniae</i> K5			
	Konsantrasyonların oluşturduğu zon çapları (mm)			
	1 mg/ml	1,5 mg/ml	2 mg/ml	2,5 mg/ml
<i>Lavandula stoechas</i>	10±0,0	14,5±0,4	15,2±0,2	15,3±0,1
<i>Centaurea depressa</i>	10,5±0,	12,3±0,3	13,4±0,2	14,2±0,1
<i>Cyclotrichium origanifolium</i>	10±0,0	10±0,0	12,6±0,6	14,0±0,4
<i>Cotinus coggygria</i>	10±0,0	12,4±0,5	16,6±0,2	18,4±0,2
<i>Origanum minutiflorum</i>	11,2±0,0	12,2±0,0	14,9±0,4	16,5±0,7

\* Zon çapları mm cinsinden verilmiştir

Tablo 4.4.5. Bitki ekstraktlarının *Klebsiella pneumoniae* K6'ya karşı antibakteriyel etkileri

Bitki ekstraktları	<i>Klebsiella pneumoniae</i> K6			
	Konsantrasyonların oluşturduğu zon çapları (mm)*			
	1 mg/ml	1,5 mg/ml	2 mg/ml	2,5 mg/ml
<i>Lavandula stoechas</i>	10±0,0	10±0,0	12,5±0,1	13,6±0,1
<i>Centaurea depressa</i>	12,5±0,0	15,5±0,0	16,8±0,3	17,4±0,2
<i>Cyclotrichium origanifolium</i>	10±0,0	10±0,0	10±0,0	11,0±0,0
<i>Cotinus coggygria</i>	16,9±0,4	18,2±0,4	19,1±0,2	21,5±0,0
<i>Origanum minutiflorum</i>	14,3±0,6	15,2±0,3	16,4±0,0	20,6±0,2

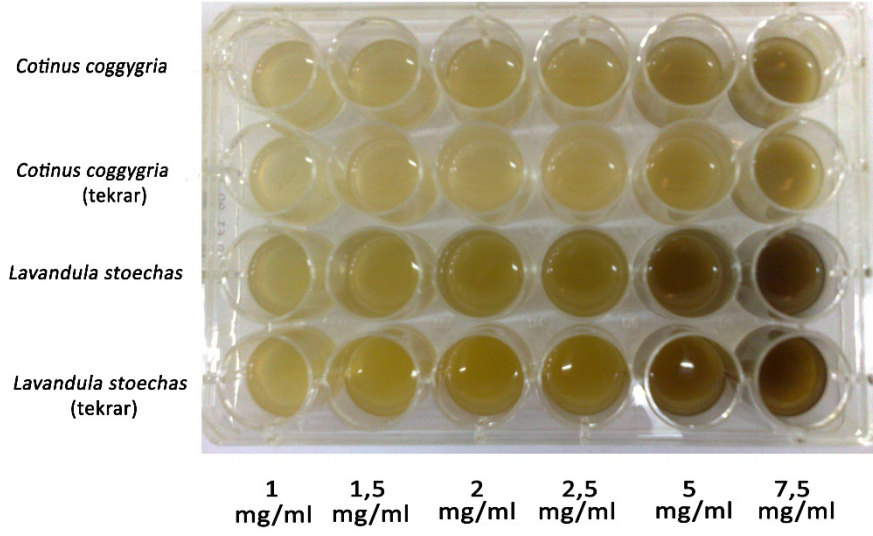
\* Zon çapları mm cinsinden verilmiştir

Tablo 4.4.6. Bitki ekstraktlarının *Klebsiella pneumoniae* K17'ye karşı antibakteriyel etkileri

Bitki ekstraktları	<i>Klebsiella pneumoniae</i> K17			
	Konsantrasyonların oluşturduğu zon çapları (mm)*			
	1 mg/ml	1,5 mg/ml	2 mg/ml	2,5 mg/ml
<i>Lavandula stoechas</i>	11,6±0,0	12,4±0,5	12,8±0,1	13,9±0,2
<i>Centaurea depressa</i>	11,0±0,0	11,2±0,0	12,4±0,1	13,9±0,0
<i>Cyclotrichium origanifolium</i>	11,3±0,0	13,1±0,1	13,8±0,1	13,2±0,0
<i>Cotinus coggygria</i>	14,0±0,2	17,1±0,2	18,4±0,4	18,6±0,1
<i>Origanum minutiflorum</i>	13,3±0,6	15,4±0,7	16,5±0,5	17,4±0,5

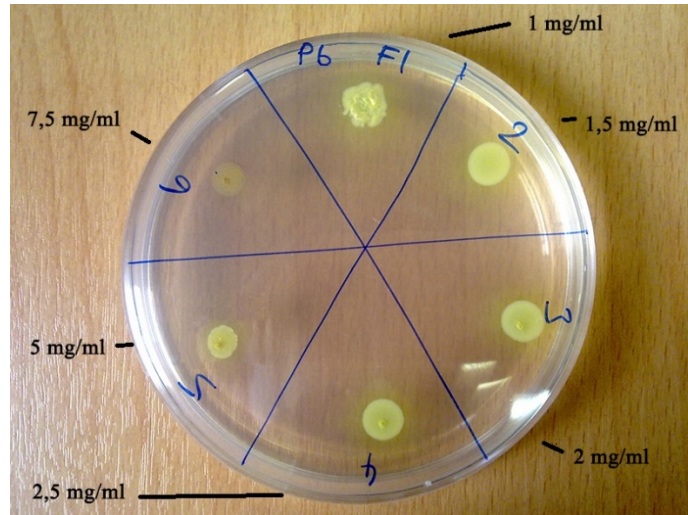
\* Zon çapları mm cinsinden verilmiştir

Mikrodilüsyon Broth Tekniği ile bitki ekstraktlarının 1-7,5 mg/ml'de hazırlanan konsantrasyonlarının izolatlarına karşı gösterdiği antibakteriyel etkisi incelenmiştir (Şekil 4.4.2). ELİSA plaka okuyucu ile (Optic Ivymen System, Spain) 600 nm'de okunarak bakteri yoğunlukları belirlenerek % ölüm ve MİK değerleri hesaplanmıştır.



Resim 4.4.2. Bitki ekstraktlarının *Pseudomonas aeruginosa* P6 izolatına karşı antibakteriyel etkilerinin Mikrodilüsyon Broth tekniği ile belirlenmesi

24 saatlik inkübasyona bırakılan Mikrodilüsyon Broth kuyucuklarından inkübasyon sonrasında kontrol amaçlı spot yöntem için kuyucuklardan 10'ar µl alınarak Müller Hintor Agar'a ekilerek 37°C'de 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonucunda bakterilerin üreme durumları Mikrodilüsyon Metodu ile mukayese edilmiştir.



Resim 4.4.3. *Cyclotrichium origanifolium* bitkisinin *Pseudomonas aeruginosa* P6 izolatı üzerine etkisinin spot yöntemle belirlenmesi

Bitki ekstraktlarının 1-7,5 mg/ml'de hairlanan konsantrasyonlarının *P. aeruginosa* P6, P10, P15 ve *K. pneumoniae* K5, K6, K17 izolatlarına karşı gösterdiği antibakteriyel etkileri LC<sub>50</sub> değerleri IBM SPSS Statistics 20 probit analiz programında hesaplanmıştır.

Bitkilerin *P. aeruginosa* P6 izolatına karşı gösterdiği % ölüm, LC<sub>50</sub> ve MİK değerleri Tablo 4.4.9’da verilmiştir. *P. aeruginosa* P6 izolatı için LC<sub>50</sub> değerleri 0,115-1,193 mg/ml olarak tespit edilmiştir. MİK değerleri ise 1,5-5 mg/ml olarak bulunmuştur. MİK değerinin en düşük olduğu *L. stoechas* bitkisine ait ekstraktın LC<sub>50</sub> değeri ise en küçük değer olduğu tespit edilmiş ve bu da *L. stoechas* bitkisine ait ekstraktların *P. aeruginosa* P6 izolatına karşı en etkili ekstrakt olduğunu doğrulamaktadır.

Tablo 4.4.7. Bitkilerin *Pseudomonas aeruginosa* P6 için LC<sub>50</sub> ve MİK değerleri

<i>Pseudomonas aeruginosa</i> P6				
Bitkiler	Konsantrasyon (mg/ml)	% ölüm	LC <sub>50</sub> değeri (mg/ml)	MİK değerleri (mg/ml)
<i>Lavandula stoechas</i>	1	74	0,115	1,5
	1,5	84		
	2	100		
	2,5	100		
	5	100		
	7,5	100		
<i>Centaurea depressa</i>	1	50	0,984	2
	1,5	87		
	2	88		
	2,5	100		
	5	100		
	7,5	100		
<i>Cyclotrichium origanifolium</i>	1	46	1,193	5
	1,5	57		
	2	73		
	2,5	90		
	5	93		
	7,5	100		
<i>Cotinus coggygria</i>	1	59	0,582	2,5
	1,5	65		
	2	76		
	2,5	86		
	5	100		
	7,5	100		
<i>Origanum minutiflorum</i>	1	70	0,305	1,5
	1,5	88		
	2	100		
	2,5	100		
	5	100		
	7,5	100		



Bitkilerin *P. aeruginosa* P10 izolatına karşı gösterdiği % ölüm, LC<sub>50</sub> ve MİK değerleri Tablo 4.4.10'da verilmiştir. *P. aeruginosa* P10 izolatı için LC<sub>50</sub> değerleri 0,142-1,546 mg/ml olarak tespit edilmiştir. MİK değerleri ise 1,5-5 mg/ml olarak bulunmuştur. MİK değerinin en düşük olduğu *C. coggyria* bitkisine ait ekstraktın LC<sub>50</sub> değeri ise en küçük değer olduğu tespit edilmiş ve bu da *C. coggyria* bitkisine ait ekstraktların *P. aeruginosa* P10 izolatına karşı en etkili ekstrakt olduğunu doğrulamaktadır.

Tablo 4.4.8. Bitkilerin *P. aeruginosa* P10 için LC<sub>50</sub> ve MİK değerleri

<i>Pseudomonas aeruginosa</i> P10				
Bitkiler	Konsantrasyon (mg/ml)	% ölüm	LC <sub>50</sub> değeri (mg/ml)	MİK değerleri (mg/ml)
<i>Lavandula stoechas</i>	1	6	1,546	2,5
	1,5	39		
	2	93		
	2,5	97		
	5	100		
	7,5	100		
<i>Centaurea depressa</i>	1	66	0,259	2,5
	1,5	77		
	2	91		
	2,5	98		
	5	100		
	7,5	100		
<i>Cyclotrichium origanifolium</i>	1	30	1,317	5
	1,5	48		
	2	61		
	2,5	83		
	5	96		
	7,5	100		
<i>Cotinus coggyria</i>	1	73	0,142	1,5
	1,5	87		
	2	100		
	2,5	100		
	5	100		
	7,5	100		
<i>Origanum minutiflorum</i>	1	70	0,168	2
	1,5	85		
	2	95		
	2,5	100		
	5	100		
	7,5	100		

Bitkilerin *P. aeruginosa* P15 izolatına karşı gösterdiği % ölüm, LC<sub>50</sub> ve MİK değerleri Tablo 4.4.11’de verilmiştir. *P. aeruginosa* P15 izolatı için LC<sub>50</sub> değerleri 0,064-1,789 mg/ml olarak tespit edilmiştir. MİK değerleri ise 1,5-2,5 mg/ml olarak bulunmuştur. MİK değerinin en düşük olduğu *C. coggyria* bitkisine ait ekstraktın LC<sub>50</sub> değeri ise en küçük değer olduğu tespit edilmiş ve bu da *C. coggyria* bitkisine ait ekstraktların *P. aeruginosa* P15 izolatına karşı en etkili ekstrakt olduğunu doğrulamaktadır.

Tablo 4.4.9. Bitkilerin *Pseudomonas aeruginosa* P15 için LC<sub>50</sub> ve MİK değerleri

<i>Pseudomonas aeruginosa</i> P15				
Bitkiler	Konsantrasyon (mg/ml)	% ölüm	LC <sub>50</sub> değeri (mg/ml)	MİK değerleri (mg/ml)
<i>Lavandula stoechas</i>	1	43	1,152	2
	1,5	66		
	2	87		
	2,5	100		
	5	100		
	7,5	100		
<i>Centaurea depressa</i>	1	43	1,185	2,5
	1,5	63		
	2	75		
	2,5	96		
	5	100		
	7,5	100		
<i>Cyclotrichium origanifolium</i>	1	12	1,789	2,5
	1,5	30		
	2	64		
	2,5	86		
	5	100		
	7,5	100		
<i>Cotinus coggyria</i>	1	74	0,064	1,5
	1,5	88		
	2	100		
	2,5	100		
	5	100		
	7,5	100		
<i>Origanum minutiflorum</i>	1	61	0,793	1,5
	1,5	74		
	2	100		
	2,5	100		
	5	100		
	7,5	100		

Bitkilerin *K. pneumoniae* K5 izolatına karşı gösterdiği % ölüm, LC<sub>50</sub> ve MİK değerleri Tablo 4.4.12’de verilmiştir. *K. pneumoniae* K5 izolatı için LC<sub>50</sub> değerleri 0,743-4,060 mg/ml olarak hesaplanmıştır. MİK değerleri ise 2,5-5 mg/ml olarak bulunmuştur. MİK değerinin en düşük olduğu *C. coggyria* bitkisine ait ekstraktın LC<sub>50</sub> değeri ise en küçük değer olduğu tespit edilmiş ve bu da *C. coggyria* bitkisine ait ekstraktların *K. pneumoniae* K5 izolatına karşı en etkili ekstrakt olduğunu doğrulamaktadır.

Tablo 4.4.10. Bitkilerin *Klebsiella pneumoniae* K5 için LC<sub>50</sub> ve MİK değerleri

<i>Klebsiella pneumoniae</i> K5				
Bitkiler	Konsantrasyon (mg/ml)	% ölüm	LC <sub>50</sub> değeri (mg/ml)	MİK değerleri (mg/ml)
<i>Lavandula stoechas</i>	1	34	1,544	5
	1,5	46		
	2	65		
	2,5	82		
	5	88		
	7,5	100		
<i>Centaurea depressa</i>	1	5	2,210	5
	1,5	40		
	2	43		
	2,5	54		
	5	83		
	7,5	100		
<i>Cyclotrichium origanifolium</i>	1	3	4,060	5
	1,5	11		
	2	30		
	2,5	34		
	5	73		
	7,5	100		
<i>Cotinus coggyria</i>	1	56	0,743	2,5
	1,5	64		
	2	77		
	2,5	86		
	5	100		
	7,5	100		
<i>Origanum minutiflorum</i>	1	49	0,990	2,5
	1,5	65		
	2	82		
	2,5	91		
	5	100		
	7,5	100		

Bitkilerin *K. pneumoniae* K6 izolatına karşı gösterdiği % ölüm, LC<sub>50</sub> ve MİK değerleri Tablo 4.4.13’de verilmiştir. *K. pneumoniae* K6 izolatı için LC<sub>50</sub> değerleri 0,696-1,925 mg/ml olarak hesaplanmıştır. MİK değerleri ise 2,5-7,5 mg/ml olarak bulunmuştur. MİK değerinin en düşük olduğu *C. coggyria* bitkisine ait ekstraktın LC<sub>50</sub> değeri ise en küçük değer olduğu tespit edilmiş ve bu da *C. coggyria* bitkisine ait ekstraktların *K. pneumoniae* K6 izolatına karşı en etkili ekstrakt olduğunu doğrulamaktadır.

Tablo 4.4.11. Bitkilerin *Klebsiella pneumoniae* K6 için LC<sub>50</sub> ve MİK değerleri

<i>Klebsiella pneumoniae</i> K6				
Bitkiler	Konsantrasyon (mg/ml)	% ölüm	LC <sub>50</sub> değeri (mg/ml)	MİK değerleri (mg/ml)
<i>Lavandula stoechas</i>	1	4	1,925	5
	1,5	26		
	2	53		
	2,5	84		
	5	88		
	7,5	100		
<i>Centaurea depressa</i>	1	54	0,847	2
	1,5	65		
	2	78		
	2,5	100		
	5	100		
	7,5	100		
<i>Cyclotrichium origanifolium</i>	1	30	1,558	7,5
	1,5	47		
	2	66		
	2,5	85		
	5	90		
	7,5	100		
<i>Cotinus coggyria</i>	1	55	0,696	2,5
	1,5	68		
	2	77		
	2,5	86		
	5	100		
	7,5	100		
<i>Origanum minutiflorum</i>	1	64	0,350	2
	1,5	79		
	2	87		
	2,5	100		
	5	100		
	7,5	100		

Bitkilerin *K. pneumoniae* K17 izolatına karşı gösterdiği % ölüm, LC<sub>50</sub> ve MİK değerleri Tablo 4.4.14'de verilmiştir. *K. pneumoniae* K17 izolatı için LC<sub>50</sub> değerleri 0,119-3,055 mg/ml olarak hesaplanmıştır. MİK değerleri ise 2-5 mg/ml olarak bulunmuştur. MİK değerinin en düşük değer olduğu tespit edilmiş ve bu da *C. coggyria* bitkisine ait ekstraktların *K. pneumoniae* K17 izolatına karşı en etkili ekstrakt olduğunu doğrulamaktadır.

Tablo 4.4.12. Bitkilerin *Klebsiella pneumoniae* K17 için LC<sub>50</sub> ve MİK değerleri

<i>Klebsiella pneumoniae</i> K17				
Bitkiler	Konsantrasyon (mg/ml)	% ölüm	LC <sub>50</sub> değeri (mg/ml)	MİK değerleri (mg/ml)
<i>Lavandula stoechas</i>	1	11	1,735	5
	1,5	26		
	2	38		
	2,5	57		
	5	78		
	7,5	100		
<i>Centaurea depressa</i>	1	9	3,055	5
	1,5	18		
	2	32		
	2,5	53		
	5	88		
	7,5	100		
<i>Cyclotrichium origanifolium</i>	1	10	2,592	5
	1,5	21		
	2	35		
	2,5	48		
	5	87		
	7,5	100		
<i>Cotinus coggyria</i>	1	72	0,119	2
	1,5	79		
	2	90		
	2,5	100		
	5	100		
	7,5	100		
<i>Origanum minutiflorum</i>	1	39	1,210	2,5
	1,5	64		
	2	85		
	2,5	98		
	5	100		
	7,5	100		

## 5. BÖLÜM

### TARTIŞMA, SONUÇLAR VE ÖNERİLER

İYE dünya genelinde her yıl giderek artan bir problem haline gelmekte ve hem ülke ekonomisi açısından maddi külfete neden olmakta hem de İYE'li hastaların tedavi süreci gün geçtikçe uzamaktadır.

Yapılan çok merkezli bir çalışma sonucuna göre üroloji servislerinde saptanan hastane kaynaklı İYE sıklığını, Macaristan'da % 21, Asya'da % 19, Türkiye'de % 16, Rusya'da % 15, Almanya'da % 7 olarak bildirmişlerdir [100].

Sağlıklı, genç ya da orta yaşlı erkeklerde İYE, çok nadir görülmekle birlikte, ürolojik anormalliklerin ortaya çıkması sonucu yaşlı erkeklerde bakteriüri ve enfeksiyon artmaktadır [101]. Al-Hasan ve ark. ABD'de yaptıkları 10 yıllık bir çalışmada İYE'ye en sık 80 yaş ve üzerindeki, ikinci sıklıkta ise 60-80 yaş arasındaki hastalarda tespit etmişlerdir [102],

İYE, kadınlarda erkeklerden daha sık görülmekte ve kadınların yaklaşık yarısının yaşamlarının herhangi bir döneminde en az bir kez İYE geçirdikleri bildirilmektedir. Martinez ve ark. [103] çalışmalarında, İYE saptadıkları hastaların % 66,8'ini, Al-Hasan ve ark. [104] % 65,1'ini, Güneysel ve ark. % 74'ünü kadın hastaların oluşturduğunu bildirmişlerdir [105].

İYE, yenidoğan döneminde erkek çocuklarda daha fazla görülmesine karşın 2. ay itibariyle İYE görülme sıklığının kız çocuklarında arttığı gözlenmektedir [106]. Tekrarlayan İYE'nin ise kadınlarda erkeklere nazaran daha fazla oranda görüldüğü ve yapılan çalışmalarda tekrarlayan İYE oranı kadınlarda % 68,2, erkeklerde % 57,4 olarak tespit edilmiştir [107]. Bu da İYE'nin kadınlarda, üretranın erkeklerden kısa olması nedeniyle daha sık görüldüğü düşünülmektedir.

Bu çalışmada elde edilen *P. aeruginosa* izolatlarından 13'ü (% 72,2) erkek, 5'i (% 27,8) kadın, *K. pneumoniae* izolatlarından ise 13'ü (% 68,4) kadın, 6'sı (% 31,6) erkek hastalara ait olduğu tespit edilmiştir. *P. aeruginosa* izolatlarında erkeklerde daha fazla görülmesinin tekralayan İYE'de çok olağan bir durum olduğu bildirilmektedir [107].

İYE'ye neden olan etmenler içinde Enterobacteriaceae familyası üyelerinin payı %70'in üzerindedir. Hastane dışı idrar yolu enfeksiyonlarına sıklıkla *E. coli* ve *K. pneumoniae* türleri ve diğer enterik bakteriler neden olurken, hastane kaynaklı İYE'ye *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, Stafilokoklar, diğer enterik bakteriler, *Pseudomonas aeruginosa* ve enterekoklar neden olmaktadır [108].

2011 yılında AĞCA H.'nin yaptığı bir çalışmada hastanede yatan hastalardan alınan kültürlerde %37 *E. coli*, %16 *Pseudomonas aeruginosa*, %9 *Enterococcus* spp., %7 *Acinetobacter baumannii* ve %4 oranında *S. aureus* izole edilmiş, poliklinik hastalarında ise %69 *E. coli*; %6 *Pseudomonas aeruginosa*, %5 *Klebsiella* spp., %5 *Enterococcus* spp. ve %4 oranında *S. aureus* tespit etmiştir [109]. 2010 yılında yapılan bir çalışmaya göre İYE'ye neden olan bakteriler üreme sıklığına göre *E.coli* %54,8, *Klebsiella* spp. %7,28, *Proteus* spp. %2,9, *Pseudomonas* spp. %1,94, Koagülaz negatif stafilokok (KNS) %22,81, *S. aureus* %8,25, *Streptococcus* spp. %1,94 oranında tespit edilmiştir [110].

Bu çalışmada İYE'li olan hastalara ait idrar örneklerinden izole edilen bakteriler Api 10s ile tanımlanmış ve 18 *P. aeruginosa* ve 19 *K. pneumoniae* izolatlarına antibiyogram testi uygulanmıştır.

İYE'nin rutin tedavisinde en çok kullanılan antibiyotikler, beta-laktam grubu antibiyotikler (penisilinler, sefalosporinler, monobaktamlar, karbapenemler), beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları (ampicillin-sulbactam, amoxicillin-clavulomic asid, cefoperazone-sulbactam, piperacillin-tazobactam ve ticarcillin-clavulanic acid), penisilinler (doğal penisilinler, penisilinaza dirençli penisilinler, aminopenisilinler, antipsödomonal penisilinler, üreidopenisilinler), kinolonlar

(ciprofloaxine), aminoglikozidler (gentamicin), hücre duvar biyosentez inhibitörleri (fosfomicin), trimethoprim/sulfamethoxazole ve nitrofurantoin'dir [48].

Bu antibiyotiklerin bakteriler üzerine etkisi ise, Kinolonlar DNA sentezinin, penisilinler, sefalosporinler ve imipenem peptidoglukan sentezinde transpeptidasyonun, trimethoprim/sulfamethoxazole nükleotid sentezinin inhibisyonu şeklinde göstermektedirler [48].

Antibiyotiklerin bu etkilerine karşın bakteriler de sürekli mekanizmalarını geliştirmekte ve bu antibiyotiklere karşı direnç kazanmaktadırlar. *P. aeruginosa*'da birçok antibiyotiğe karşı direnç kazanmasını sağlayan en önemli mekanizma antibiyotiğe karşı bakteriyel dış membranda geçirgenlik azalması ve aktif pompa sistemi ile antibiyotiğin dışarı atılmasıdır. *P. aeruginosa* induklenebilir kromozomal AmpC tipi beta laktamaza sahiptir. Bu beta laktamazlar penisilin ve sefalosporinlere karşı dirençte önemli rol oynamaktadır.

MexEF-OprM aktif pompa sisteminin aktivasyonu; florokinolonlar, penisilinler, sefalosporinler ve meropenem, MexCD-Oprj ve MexEF-OprN aktif pompa sisteminin aktivasyonu florokinolonlara ve bazı beta laktamlara, MexXY-OprM aktivasyonu ise aminoglikozidlere karşı direnç gelişimine neden olmaktadır. Florokinolon ve beta laktamlara direnç gelişiminde permeabilite mutasyonları ise permeabilitede azalma, karbapenemlere direnç gelişimine neden olmaktadır. Burada OprD porin kaybı karbapenemleri içine alan fakat diğer beta laktamları içine almayan bir özelliğe sahiptir. OprD kaybı imipenem direncine ve meropenemde duyarlılık azalmasına yol açar. Florokinolonlar OprD porin kaybına neden olurlar. *P. aeruginosa*'da bir çok kazanılmış beta laktamaz ve aminoglikozid modifiye edici enzim tanımlanmıştır [111].

*K. pneumoniae*'de ise iki tür çoğul direnç geliştirebilen effluks pompa sistemi mevcuttur. Bunlar Acr AB ve QacE'dir [109]. Diğer en önemli direnç mekanizmalarından birisi ise GSBL üretmeleridir. GSBL, kromozomlar veya plazmidler ya da transpozon adı verilen transfer edilebilir genetik kodlar aracılığı ile sentez edilirler. Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz enzimi, penisilin, sefalosporin ve monobaktamlardan aztroenam gibi birçok



betalaktam antibiyotikleri parçalayan enzimlerdir. *K. pneumoniae*'de GSBL üretimi enfeksiyon hastalıkları alanında en hızlı büyüyen sorun haline gelmiş, etkili seviyede betalaktamaz üretmeleri sebebiyle bu bakteriler sefamisinler (sefoksitin, sefotetan) ve karbapenemler hariç tüm beta-laktam antibiyotiklere dirençlidirler. Buna ilave olarak sıklıkla aminoglikozidler ve florokinolonlar dahil birçok antibiyotik sınıfına karşı da dirençlidirler. *Klebsiella* spp.'lerde sık olarak bulunan SHV-1 betalaktamazından mutasyonla oluşan SHV-2 enzimi üçüncü kuşak sefalosporinleri de parçalayan betalaktamazlar bulunmuştur [112].

Çoklu antibiyotiğe dirençli gram negatif bakteriler dünya çapında gün geçtikçe hızla yayılmaktadır. Hastane kaynaklı enfeksiyonlar kadar, toplum kaynaklı enfeksiyonlarda da karşılaşılmakta ve toplum açısından önemli bir sağlık sorunu haline gelmektedir [105-106]. Ülkemizde yakın zamanda yapılan çok merkezli HITIT-2 sürveyans çalışması sonuçlarına göre GSBL üretim oranı *K. pneumoniae* için %41,4 olarak tespit edilmiştir [112].

Günümüzde *P. aeruginosa* suşları birçok antibiyotiğe karşı direnç göstermekle birlikte hatta bazı durumlarda tedavi sırasında bile duyarlılık durumu değişebilmektedir Bu yüzden pek çok hastanenin en önemli sorunlarından birisi de *P. aeruginosa* suşlarının giderek artan direnç oranlarından dolayı tedavi sürecinin uzamasıdır [116].

Dünyada *Pseudomonas* spp. direnç oranları Amikacin % 5-93, Cefotaxim % 50, Ceftazidime % 9-84, Ciprofloaxine % 11-73, Gentamicin % 12-70, İmipenem % 5-44, Meropenem % 10-37, Piperacilin/tazobaktam % 5-86 olarak rapor edilmiştir. Ülkemizde ise *Pseudomonas* spp. direnç oranları Amikacin % 2-34, Ceftazidime % 15-62, Ciprofloaxine % 7-57, Gentamicin % 14-65, İmipenem % 3-65, Meropenem % 3-69, Piperacilin/ tazobaktam % 11-74 olarak rapor edilmiştir [117,119-124]. Bu çalışmada ise *P. aeruginosa* izolatları direnç oranları Amikacin % 0, Cefotaxim % 72, Ceftazidime % 61, Ciprofloaxine % 22, Gentamicin % 44, İmipenem % 1, Meropenem % 16, Piperacilin/ tazobaktam % 11 olarak tespit edilmiştir [115].

Ulutürk ve ark. idrar yolu enfeksiyonlu hastalardan izole ettikleri *K. pneumoniae* suşlarının hemen hemen tümünün Ampicillin'e direnç gösterdiğini tespit etmişlerdir [116].

2004 yılında yapılan bir çalışmaya göre *K. pneumoniae* için en yüksek direnç % 43 oranı ile TMP-SMX'e görülmüş ve bunu sırasıyla Ciprofloaxine % 39, Levofloksasin % 38, Amoxicicilin-clavulanic acid % 11, Gentamicin % 10, Cefuroxime % 8 direnç oranları tespit edilmiştir [109]. Bu çalışmada ise *K. pneumoniae* izolatlarının hepsi Amoxicillin'e karşı direnç göstermiş, bunu takiben Amoxicillin-Clavulomic acid'e % 84, Ciprofloaxine'e % 10, Gentamicin'e ise % 10 olarak tespit edilmiştir.

Bu çalışmada *P. aeruginosa* izolatları içerisinde kullanılan antibiyotiklere karşı en çok dirençlilik gösteren P6, P10 ve P15, *K. pneumoniae* izolatlarından ise en çok dirençlilik gösteren K5, K6 ve K17 kodlu izolatlar seçilerek bitki ekstraktlarının bu izolatlara karşı gösterdikleri antibakteriyel etkileri denenmiştir.

Hastane kaynaklı enfeksiyonlara neden olan mikroorganizmalar, hastane dışı toplum kaynaklı enfeksiyona neden mikroorganizmalara göre daha dirençli olduğundan daha pahalı antibiyotikler kullanılmak zorunda kalındığı ve buna bağlı olarak da antibiyotik maliyetlerinin artmasına neden olduğu bilinmektedir.

Bakterilerin gün geçtikçe antibiyotiklere karşı direnç geliştirmeleri ve ayrıca GSBL üretmeleri tedavi için kullanılacak antibiyotikleri kısıtlamaktadır. GSBL üreten bakterilere karşı kullanılacak hali hazırdaki antibiyotikler kısıtlı olmakla beraber kullanılacak antibiyotiğin hasta için yan etki oluşturması, hastanın sağlık durumunun (kalp, karaciğer, böbrek yetmezliği gibi) bu antibiyotiği kullanıma elverişsiz olması ve maddi açıdan külfetli olması alternatif olarak doğal antibiyotiklere yönelmektedir.

Bitkilerin ilk çağlardan itibaren çeşitli yaralanmalarda tedavi amaçlı kullanılması, yapılarında bulunan tıbbi açıdan önemli bileşikleri ihtiva etmesi ve de alternatif tıp da kullanılması bu bitkilerin mevcut kullanılan antibiyotiklerin yerini alabileceklerini

göstermektedir. Bitkiler sekonder metabolizmaları ile yaşamsal değer taşımayan ve bitkinin büyüme, gelişiminde doğrudan görev almayan organik maddeler üretirler. Sekonder metabolitler kimyasal olarak 3 farklı grupta toplanırlar. Bunlar terpenler, fenolikler ve alkaloidlerdir.

Aromatik ve tıbbi bitkilerden çeşitli yöntemlerle elde edilen ekstraktların bakterilere karşı *in vitro* ortamda yapılmış olan pek çok çalışmada antibakteriyel etkilere sahip oldukları tespit edilmiştir [101].

Bu çalışmada *L. stoechas*, *C. depressa*, *C. origanifolium*, *C. coggyria* ve *O. minutiflorum* bitkilerinin ekstraktları kullanılmış ve çözücünün çalışmada kullanılan *P. aeruginosa* ve *K. pneumoniae* izolatlarına karşı gözle görülür bir etkisinin olmadığı tespit edilmiştir.

Yapılan agar kuyucuk metoduna göre *P. aeruginosa* izolatlarından P10, P15 ve *K. pneumoniae* izolatlarından K5, K6 ve K17 üzerine en etkili antibakteriyel etkiyi *C. coggyria* bitkisine ait ekstraktlar göstermiştir. Bunu takiben *P. aeruginosa* P6 izolatu üzerine ise en yüksek antibakteriyel etkiyi *L. stoechas* bitkisine ait ekstrakt göstermiştir.

*C. coggyria* bitkisine ait ekstraktlardan 1 ve 1,5 mg/ml'lik konsantrasyonları *P. aeruginosa* P10 izolatına karşı oluşturduğu inhibisyon zonları, bu izolatın duyarlı olduğu Amikacin ve Imipenem antibiyotik disklerinden daha büyük inhibisyon zonu oluşturduğu tespit edilmiştir. Yine aynı şekilde *C. coggyria* bitkisine ait ekstraktlardan 2 mg/ml'lik konsantrasyonu ise bu izolatın duyarlı olduğu Cefoperazone-Sulbactam ve Piperacillin-Tazobaktam'a ile aynı etkiyi gösterdiği tespit edilmiştir. *C. coggyria* bitkisine ait ekstraktlardan 2,5 mg/ml konsantrasyonu ise bu izolatın duyarlı olduğu bütün antibiyotik disklerinden daha büyük inhibisyon zonu oluşturduğu tespit edilmiştir.

*C. coggyria* bitkisine ait ekstraktlardan 1 ve 1,5 mg/ml'lik konsantrasyonları *P. aeruginosa* P15 izolatına karşı oluşturduğu inhibisyon zonları, bu izolatın duyarlı olduğu Cefoperazone ve Imipenem antibiyotik disklerinden daha büyük inhibisyon zonu oluşturduğu tespit edilmiştir. Yine bu bitkiye ait ekstraktlardan 2 ve 2,5 mg/ml

konsantrasyonları ise bu izolatın duyarlı olduğu bütün antibiyotik disklerinden daha büyük inhibisyon zonu oluşturduğu tespit edilmiştir.

*C. coggyria* bitkisine ait ekstraktın 2,5 mg/ml'lik konsantrasyonunun *K. pneumoniae* K5 izolatına karşı oluşturduğu inhibisyon zonu, bu izolatın duyarlı olduğu Amikacin ve Chloramphenicol antibiyotik disklerine yakın inhibisyon zonu oluşturduğu tespit edilmiştir.

*K. pneumoniae* K6 izolatına karşı oluşturduğu inhibisyon zonları, bu izolatın duyarlı olduğu Amikacin ve Cefotaxim antibiyotik disklerinden daha etkili olduğu tespit edilmiştir. Yine bu bitkinin 2,5 mg/ml'lik konsantrasyonunun *K. pneumoniae* K6 izolatına karşı oluşturduğu inhibisyon zonları, bu izolatın duyarlı olduğu Amikacin, Ceftazidime, Gentamicin, Ceftriaxone, Cefotaxim ve Nitrofurantion'den daha etkili olduğu tespit edilmiştir.

*C. coggyria* bitkisine ait ekstraktlardan 1,5 mg/ml'lik konsantrasyonları *K. pneumoniae* K17 izolatına karşı oluşturduğu inhibisyon zonları, bu izolatın duyarlı olduğu Chloramphenicol antibiyotik diskinden daha etkili olduğu tespit edilmiştir. Yine bu bitkinin 2 ve 2,5 mg/ml'lik konsantrasyonlarının *K. pneumoniae* K17 izolatına karşı oluşturduğu inhibisyon zonları, bu izolatın duyarlı olduğu Ciprofloaxine antibiyotik diskine yakın etki gsterdiği tespit edilmiştir.

Kenan T. ve ark. yaptđı bir çalışmada ise *C. coggyria* bitkisine ait ekstraktların ozücü olarak etanolün kullanıldığı 27 mg/ml ozeltide *P. aeruginosa* ATCC 2097 standart suşuna karşı 7 mm inhibisyon zonu, 53 mg/ml'de ise 8 mm inhibisyon zonu oluşturduğunu tespit etmişlerdir [118]. Bu çalışmada ise 1 mg/ml konsantrasyonda dahi daha yüksek inhibisyon zonu oluşmuştur (17 mm).

2011 yılında yapılan çalışmada *C. coggyria* bitkisine ait 0,5 mg ekstraktın *K. pneumoniae* üzerine  $10 \pm 0,5$  mm inhibisyon zonu oluşturduğu tespit edilmiştir [119]. Bu

çalışmada ise *C. coggygia* bitkisine ait ekstraktın 1 mg/ml konsantrasyonunun *K. pneumoniae* üzerine 16,9±0,4 mm inhibisyon zonu oluşturduğu tespit edilmiştir.

Daha önceki yapılan çalışmalarda *C. coggygia*'nın içerdiği esansiyel yağ bileşenlerini ve bu bileşenlerin antioksidan ve antimikrobiyel aktivitelerinin incelendiği ayrıca bu bitkinin antosiyanin özelliği ile ilgili araştırmaların yapıldığı görülmüştür. Ayrıca 2000 yılında yapılan bir çalışmada *C. coggygia* bitkisinin esansiyel yağ içeriği NMR ve kütle spektrofotometresi ile ayrıştırıldığında fenolik madde içeriğinin yüksek olduğunu tespit edilmiştir. Bitkinin yapısında disulfuretin, sulfuretin, sulfurein, gallik asit, metil gallat, pentagalloyl glukoz gibi antioksidan bileşikler bulunmuştur *C. coggygia* bitkisinin sahip olduğu bu kimyasal bileşiklerden dolayı antibakteriyel özelliğe sahip olduğu rapor edilmiştir [120-122].

2007 yılında yapılan bir çalışmada ise *C. coggygia* bitkisinin antimikrobiyal aktivitesini belirlemek amacı ile bitki özütlerinin bazı gram pozitif ve gram negatif bakteriler ve bazı mantarlara (*Aspergillus sp.*) karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiği saptanmıştır. *C. coggygia* bitkisinin esansiyel yağları ile yapılan bir çalışmada bitki ekstraktının pozitif kontrol amaçlı kullanılan Streptomycin antibiyotiğinden daha yüksek inhibisyon zonu oluşturduğu, hatta *S. aureus* bakterisi ile *Micrococcus* bakterilerine karşı çok iyi inhibisyon zonu oluşturduğu ve antimikrobiyal aktivitesinin yüksek olduğu tespit edilmiştir [123].

Bu çalışmada *L. stoechas* bitkisine ait ekstraktlardan 1 mg/ml'lik konsantrasyonları *P. aeruginosa* P6 izolatına karşı oluşturduğu inhibisyon zonları, bu izolatın duyarlı olduğu Amikacin ve Imipenem antibiyotik disklerinden daha büyük inhibisyon zonu oluşturduğu, Ciprofloaxine ve Meropenem ile aynı etkiyi gösterdiği tespit edilmiştir. Yine bu bitkiye ait ekstraktlardan 1,5, 2 ve 2,5 mg/ml'lik konsantrasyonu ise bu izoaltın duyarlı olduğu Ofloxacin hariç bütün antibiyotik disklerinden daha fazla etki gösterdiği tespit edilmiştir.

Ahmet C. ve ark. yaptığı çalışmada ise *L. stoechas* ssp. *stoechas* bitkisine ait uçucu yağın 0,232 mg/ml konsantrasyonda *P. aeruginosa* ATCC 9027 standart suşuna karşı 24 mm inhibisyon zonu oluşturduğunu tespit etmişlerdir [124]. Bu çalışmada ise *L. stoechas* bitkisine ait ekstraktın 1 mg/ml konsantrasyonunda 20,4±0,4 mm olarak tespit edilmiştir. Bu farkın, bitkinin yetiştiği ortam, iklim durumu, ekstraksiyon yöntemleri ve ekstraktların çözündüğü kimyasallardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca aynı bitkiye ait uçucu yağın antimikrobiyal etkisinin ekstraktlardan daha yüksek olduğu bilinmektedir.

2002 yılında yapılan bir çalışmaya göre *L. stoechas* bitkisinden Clavenger cihazı kullanımı ile HD yöntemi elde ettikleri uçucu yağın bileşenlerini GC-MS ile analiz etmişler ve 42 bileşen olduğu tespit edilmişlerdir. Temel bileşenler olarak % 40,4 göreceli bolluk miktarı ile pulegone, % 18,1 göreceli bolluk miktarı ile menthol ve % 12,6 göreceli bolluk miktarı ile de menthone olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca *L. stoechas* bitkisine ait uçucu yağın antimikrobiyal aktivitesini sekiz tane standart bakterilere karşı yapmışlar ve beş tanesi için antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğunu tespit etmişlerdir [125].

Bu çalışmada, *C. coggyria* bitkisine ait ekstraktın *P. aeruginosa* P10 izolatına karşı MİK değerinin 1,5 mg/ml olduğu, 2 mg/ml de konsantrasyonda bakterilerin %100'ünü öldürdüğü ve LC<sub>50</sub> değerinin 0,142 mg/ml olduğu, P15 izolatlarına karşı gösterdiği antibakteriyel etkisi ise, MİK değerinin 1,5 mg/ml olduğu, 2 mg/ml de konsantrasyonda bakterilerin %100'ünü öldürdüğü ve LC<sub>50</sub> değerinin 0,064 mg/ml olduğu tespit edilmiştir.

*C. coggyria* bitkisine ait ekstraktların *K. pneumoniae* K5 izolatına karşı MİK değerinin 2,5 mg/ml olduğu, 5 mg/ml de konsantrasyonda bakterilerin %100'ünü öldürdüğü ve LC<sub>50</sub> değerini 0,743 mg/ml olduğu, *K. pneumoniae* K6 izolatına karşı MİK değerinin 2,5 mg/ml olduğu, 5 mg/ml de konsantrasyonda bakterilerin %100'ünü öldürdüğü ve LC<sub>50</sub> değerini 0,696 mg/ml olduğu ve *K. pneumoniae* K17 izolatına karşı MİK değerinin 2,0 mg/ml olduğu, 2,5 mg/ml de konsantrasyonda bakterilerin %100'ünü öldürdüğü ve LC<sub>50</sub> değerini 0,119 mg/ml olduğu tespit edilmiştir.

*L. stoechas* bitkisine ait ekstraktın *P. aeruginosa* P6 izolatına karşı MİK değerinin 1,5 mg/ml olduğu, 2 mg/ml de konsantrasyonda bakterilerin %100'ünü öldürdüğü ve LC<sub>50</sub> değerini 0,115 mg/ml olduğu tespit edilmiştir.

2011 yılında Sanja M. ve ark. yaptığı çalışmada, çözücü olarak metanolün kullanıldığı *C. coggyria* bitkisine ait ekstraktın *K. pneumoniae*'ye karşı MİK değerini 0,25 mg/ml olarak tespit etmişlerdir [119]. Bu çalışmada ise *K. pneumoniae* izolatları için 2,0 mg/ml olarak belirlenmiştir. 2012 yılında yapılan bir çalışmada ise *L. stoechas* Subsp. *luisieri* bitkisine ait ekstraktının metanol çözücüsünde, *P. aeruginosa* CIP 9027 standart suşuna karşı MİK değeri  $\geq 0,125$  mg/ml olarak tespit edilmiştir [126]. Bu çalışmada ise *P. aeruginosa* izolatları için 1,5 mg/ml olarak belirlenmiştir. Bu farkın, bitkinin yetiştiği ortam, iklim durumu, ekstraksiyon yöntemleri ve ekstraktların çözüldüğü kimyasallardan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Elde edilen sonuçlara göre bu çalışmada agar kuyucuk yönteminde oluşan inhibisyon zon çapları, Mikrodilüsyon Broth Tekniği'yle elde edilen MİK ve LC<sub>50</sub> değerleri paralellik göstermiştir. Bu durum çalışmanın kendi içinde tutarlılığını göstermektedir.

Yine bitki ekstraktlarının antibiyotiklerle aynı oranda inhibisyon zonları meydana getirmesi, yapılarında antimikrobiyal maddelerin bulunduğunu göstermektedir. Bitkilerdeki antimikrobiyal maddelere karşı çeşitli test mikroorganizmalarının farklı ölçülerde etkilendikleri birçok araştırmacı tarafından doğrulanmaktadır.

İYE, toplumda sık karşılaşılan ve tedavi edilmediğinde önemli komplikasyonları görülebilen enfeksiyonlardan biridir. Bilinçsiz, gereksiz yere ve kontrolsüz antibiyotik kullanımı bakterilerin her geçen gün daha da dirençli hale gelmesini sağlayacak ve bu da tedavide ciddi sorunlara yol açacaktır.

Günümüzde biyolojik kaynaklardan elde edilen ve şu an hali hazırda kullanılan kimyasallara dayalı tedavilerde yukarıda belirtilen geniş spektrumlu direnç kazanmış mikroorganizmalara karşı zaman zaman yetersiz kaldıkları bildirilmektedir. Hem üretimi

doğal olan hem de kimyasal antibiyotiklerin aksine daha az yan etkileri bulunan ve de aynı zamanda antibiyotik özelliğiyle birlikte birçok faydası bulunan bu bitkilerin mevcut antibiyotiklere alternatif olabileceğini göstermiştir.

Sonuç olarak bu çalışmada *C. coggyria* bitkisine ait ekstraktların *P. aeruginosa*'ya karşı göstermiş olduğu antibakteriyel etki kullanılan antibiyotiklerden daha etkili olduğu, ayrıca çoklu antibiyotiğe dirençli GSBL üreten *K. pneumoniae* türlerine karşı kullanılabilir kısıtlı antibiyotiklere alternatif olarak kullanılabilirliği tespit edilmiştir. Daha sonra yapılacak çalışmalarla *C. coggyria* bitkisine ait ekstraktın etken maddeleri çıkarılıp antimikrobiyal içeriği incelenerek *in vivo* destekli yeni bir antibiyotik üretimi sağlanabilir.



## KAYNAKLAR

- 1 Baydar, H.,“Tıbbi, Aromatik ve Keyf Bitkileri” (Bilimi ve Teknolojisi), *SDÜ yayınları*, Isparta, s. 1-21, 2005.
- 2 Baytop, T., “Türkiye’de Bitkiler ile Tedavi”, *İstanbul Üniv. Yay., Eczacılık Fakültesi*, 240-376, 1984.
- 3 Cowan T., “Plants products as antimicrobial agents”, *Clin. Microbiol. Rev.* 12, 564-582, 1999.
- 4 Keleş O., Ak, S., Bakirel, T., Alpınar, K., “Türkiye’de yetişen bazı bitkilerin antibakteriyel etkisinin incelenmesi”. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 25, 559-565, 2001.
- 5 Bayramoğlu, M. M., Toksoy, D., Şen, G.. “Türkiye’de tıbbi bitki ticareti. II”. *Ormancılıkta Sosyo-Ekonomik Sorunlar Kongresi*, s. 89-98, Trabzon, 2009.
- 6 Rajakaruna, N., Harris, CS., Towers, GHN., “Antimicrobial Activity of Plants Collected from Serpentine Outcrops in Sri Lanka”, *Pharmaceutical Biology*, 40:3, 235-244, 2002.
- 7 Bağcı, E., ve Dığrak, M., “Antimicrobial Activity of Essential Oils of Some *Abies* (Fir) Species From Turkey”. *J. Flavour Fragrance*, 11, 251-256, 1996.
- 8 Yıldız, M.T., “Yeni sentezlenmiş bazı benzazol türevlerinin antimikrobiyal aktivite ve toksisitelerinin belirlenmesi”, *Osmangazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*, Eskişehir, 2003.
- 9 Pandey, R., Mishra, A., “Antibacterial activities of crude extract of *Aloe barbadensis* to clinically isolated bacterial pathogens”, *Applied Biochem. Biotechnol.*, 160, 1356-1361, 2010.
- 10 Uma Devi, P., “Radioprotective, anticarcinogenic and antioxidant properties of the Indian holy basil, *Ocimum sanctum* (Tulasi)”. *Indian J. Exp. Bioi.*, 39, 185-190, 2001.
- 11 Sampathkumar, P., Dheeba, B. Vidhyasagar, V., T., Arulprakash, Vinothkannan R., “Potential antimicrobial activity of various extracts of *Bacopa monnieri* (Linn.)”, *Int. J. Pharmacol.*, 4, 230-232, 2008.

- 12 Bonj ar, G.H.S., Nik., A.K., “Antibacterial activity of some medicinal plants of Iran against *Pseudomonas aeruginosa* and *P. fluorescens*”, *Asian J. Plant Sci.*, 3, 61-64, 2004.
- 13 İlhan, S., Savaroğlu, F, ve İşçen, C.F., “Eskişehir yöresinde yetişen bazı karayosunu (Bryophyta)türlerinin antimikrobiyal etkilerinin belirlenmesi”, *Eskişehir Osmangazi Üniversitesi bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı*, 2007.
- 14 Kırbağ, S., “Hypericum perforatum L.’un Değişik Ekstraktlarının Antimikrobiyal Etkileri”, *Journal of Qafqaz University*, 2(1), 102-108, 1999.
- 15 Tan, A., “Türkiye’de Bitkisel Çeşitlilik ve Bitki Genetik kaynakları”, *Anadolu J. Of AARI* 2, 50-64 MARA, İzmir, 1992.
- 16 Dağcı, E. K., İzmirli, M., Dığrak, M., “Kahramanmaraş İlinde Yetişen Bazı Ağaç Türlerinin Antimikrobiyal Aktivitelerinin Araştırılması”. *KSU Fen ve Mühendislik Dergisi* 5(1), 38-46, Kahramanmaraş, 2002.
- 17 <http://www.dogadernegi.org/turkiyenin-dogasi.aspx>
- 18 Bergsten, G. B., Wullt, and C. Svanborg., “*Escherichia coli*, fimbriae, bacterial persistence and host response induction in the human urinary tract”, *Int. J. Med. Microbiol*, 295, 487–502, 2005.
- 19 Dhakal, B. K., Kulesus, R, R, and Mulvey, A. M., “Mechanisms and consequences of bladder cell invasion by uropathogenic *Escherichia coli*”, *Eur. J. Clin. Invest Reviews*, 38 (S2), 2-11, 2008.
- 20 Snyder, A. J., Haugen, J. B., Lockatell, C. V. and Maroncycle, N., “Coordinate expression of fimbriae in uropathogenic *E.coli*”, *Infection and Immunity*, 73 (11), 7588-7596, 2005.
- 21 Foxman, B, Zhang, L, Tallman, P, Palin, K, Rode, C, Bloch, C, Gillespie, B, Marrs, CF, “Virulence characteristics of *Escherichia coli* causing first urinary tract infection predict risk of second infection”, *J Infect Dis.* 172, 1536–41, 1995.
- 22 Russo TA., Stapleton, A., Wenderoth, S., Hooton, TM., Stamm, WE. “Chromosomal restriction fragment length polymorphism analysis of *Escherichia coli* strains causing recurrent urinary tract infections in young women”, *J Infect Dis*, 172, 440–5, 1995.

- 23 Stamm, W.E. Norrby, R.S. “Urinary tract infections: Disease panorama and challenges”. *J Infect Dis*, 183, 1-4, 2001.
- 24 Bronsema, D.A. Adams, J.R., Pallares, R., VVenzel, R.P., “Secular trends in rates and etiology of nosocomial urinary tract infections at a university hospital”, *J Urol*. 150, 414-416, 1993.
- 25 Horan TC, White JW, Jarvis WR, at all “Nosocomial infection surveillance, 1984, MMWR, 35, 17SS, 1986.
- 26 Timurkaynak, F. İnci, E.K., Arslan, H. “Toplum kökenli ve nosokomiyal üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen etkenlerin dağılımı ve antibiyotik duyarlılığı”, *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 54 (4), 287-292, 2001.
- 27 Herr, SM, Wald, ER, Pitetti, RD, Choi, SS., “Enhanced urinalysis improves identification of febrile infants ages 60 days and younger at low risk for serious bacterial illness. Pediatrics” 108, 866-71, 2001.
- 28 Crain, EF, Gershel, JC., “Urinary tract infections in febrile infants younger than 8 weeks of age. Pediatrics”, 86, 363-7, 1990.
- 29 Degener J., “Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among important bacteria in the Netherlands Amsterdam” *Swab. Nethmap*, 2009.
- 30 Ronald, A., “The etiology of urinary tract infection”, *Traditional and emerging pathogens. Dis Mon*, 49, 71-82, 2003.
- 31 Dyer, IE, Sankary, TM, Dawson, J. “Antibiotic resistance in bacterial urinary tract infections 1991 to 1997”, *West J Med* 169, 265-68, 1998.
- 32 Willke, Topçu A., “Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi”, 1. Cilt, 3. Basım, s. 266-1489, *Nobel Tıp Kitabevi*, İstanbul, 2008
- 33 Chomarat, M., “Resistance of bacteria in urinary tract infection”, *International Journal of Antimicrobial Agents*, 16(4), 483-7, 2000.
- 34 Türkmen, L. “İdrar örneklerinden izole edilen gran negative bakterilerin değişik antibiyotiklere duyarlılığı”, *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 9 (3), 185-189, 2002.
- 35 Çetin, H., Öktem, F., Örmeci, A.R., Yorgancıgil, B., Yaylı, G., “Çocukluk çağı idrar yolu infeksiyonlarında *Escherichia coli* ve antibiyotik direnci”. *S.D.Ü.Tıp Fak. Derg.* 13(2), 12-16, 2006.

- 36 McGovvan, “Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relation to antibiotic use”, *Rev Infect Dis*. 5(6), 1033-1048, 1983.
- 37 Bert, F, Juvin, M, Ould-Hocine, Z., “Evaluation and updating of the Osiris expertsystem for identification of *Escherichia coli* beta-lactam resistance phenotypes”, *J Clin Microbiol* 43(4), 1846-50, 2005.
- 38 Mehli, M, Zer, Y, Gayyurhan, E., “Çeşitli klinik örneklerden izole edilen Enterobacteriaceae suşlarında GSBL oluşturmının ÇDST ve Vitek2 yöntemleri ile araştırılması”, *Ankem Derg*, 21(2), 71-5, 2007.
- 39 Färber, J, Moder, KA, Layer, F., “Extended-spectrum beta-lactamase detection with different panels for automated susceptibility testing and with a chromogenic medium”, *J Clin Microbiol*, 46(11), 3721-7, 2008.
- 40 Işık, F, Arslan, U., Tuncer, İ., “Kan kültürlerinden izole edilen *Klebsiella pneumoniae* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamazların belirlenmesinde üç yöntemin karşılaştırılması”, *Ankem Dergi*, 21(3), 165-70, 2008.
- 41 Lautenbach, E., Patel, JB., Bilker, WB., Edelstein, PH., Fishman, NO., “Extendedspectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes”, *Clin Infect Dis* 32(8), 1162-71, 2001.
- 42 Perez, F., Endimiani, A., Hujer, KM., Bonomo, RA., “The continiuing challenge of ESBL”, *Curr Opin Pharmacol*, 7(5), 459-69, 2007.
- 43 Bush, K, Jacoby, GA., Medeiros, AA. “A functional classification scheme for betalactamases and its correlation with molecular structure. Antimicrob Agents” *Chemother*, 9(6), 1211-33, 1995.
- 44 Gavin, PJ., Suseno, MT., Thomson, RB Jr., “Clinical correlation of the CLSI susceptibility breakpoint for piperacillin-tazobactam against extended-spectrum-betalactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species. Antimicrob Agents” *Chemother*, 50(6), 2244-7, 2006.
- 45 Clinical and Laboratory Standards Institute (Çev. Editörü: Gür D) “Antibiyotik Duyarlılık Testleri için Uygulama Standartları”. Onyedinci Bilgi Eki, m.100, s.17, *Bilimsel Tıp Yayınevi*, Ankara, 2007.

- 46 Harada, S., Ishii, Y., Yamaguchi, K., “Extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical laboratory and therapy”, *Korean J Lab Med* 28(6), 401-12, 2008.
- 47 Dülger, B., “Bakteriyoloji Ders Notları”. *Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Çanakkale*, s. 20-30, 2007.
- 48 Erdem, B., Ustaçelebi, Ş., Mutlu, G., İmir, T.,(eds), “Temel ve Klinik Mikrobiyoloji kitabı”, s. 471-515, *Güneş Kitabevi*, Ankara, 1999.
- 49 Bilgehan, H., “Klinik Mikrobiyolojik Tanı” 4. basım, *Fakülteler Kitabevi*, s. 325–54, İzmir, 2004.
- 50 Schmiemann, G., Kniehl, E., Gebhardt, K., Matejczyk, M. M., Hummers-Pradier, E., “The Diagnosis of Urinary Tract Infection”, *Dtsch Arztebl Int*, 107(21), 361-7, 2010.
- 51 Sancak, B., Cumhuri, M., “Fonksiyonel Anatomi”, 1. Baskı, *METU Press.*; s. 290-302, Ankara, 1999.
- 52 Khasriyaa, R., Khana, S., Lunawata, R (eds)., “The Inadequacy of Urinary Dipstick and Microscopy as Surrogate Markers of Urinary Tract Infection in Urological Outpatients With Lower Urinary Tract Symptoms Without Acute Frequency and Dysuria”, 183 (5), 1843-7, 2010.
- 53 Bilgehan, H., “Klinik Mikrobiyolojik Tanı”, *Bariş Yayınları Fakülteler Kitabevi*, s: 182-184, İzmir, 2004.
- 54 <http://www.microbiologyinpictures.com>
- 55 Shen, D., Winohur, P., Jones, R.N., “Characterization of Extended Spectrum B-Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae* from Beijing China”, *Intern. J. Antimicrob. Ag*, 18, 185-188, 2001.
- 56 Akova, M., Sungur, C., Uzun, Ö., Hayran, M., Gür, D., Akalın, H., “Hastane İnfeksiyonu Etkeni Opportunist Gram Negatif Çomaklar”, *I. Türk Hastane İnfeksiyon Kongresi, Kongre kitabı*, 32, 1992.
- 57 Khamaneh, A.M., “Genişlemiş Spektrumlu Beta-laktamaz (ESBL) Üreten ve Üretmeyen *Klebsiella pneumoniae* Kökenlerinde Plazmid Profillerinin Saptanması ve Antibiyotik Duyarlılık Sonuçları ile İlişkinin Araştırılması”, *Marmara Ün. Sağlık Bil. Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*, İstanbul, 2001.

- 58 Pais, P., Khurana, R. ve George, J. “Urinary Tract İnfections: A Retrospective Survey of Causative Organisms and Antibiotics Prescribed in A Tertiary Care Setting”, *Indian J. Pharm*, 34, 278-280, 2002.
- 59 Shehabi, A.A., Mahafzah, A., Baadran, I., Qadar, F.A. Dajani, N., “High İncidence of *Klebsiella pneumoniae* Clinical Isolates to Extended-Spectrum  $\beta$ -lactam Drugs in Intensive Care Units”, *Diagn. Microbiol. and Infect. Dis.*, 36, 53-56, 2000.
- 60 Duggan, J.M., Oldfield, G.S., Ghost, H.K., “Septicemia as A Hospital Hazard”, *J. Hosp. İnfect.*, 6, 406-412, 1985.
- 61 Köksal, İ., “Nazokomiyal Üriner Sistem İnfeksiyonlarının Tedavisi”, *Klinik Derg.*, 13, 21-22, 2000.
- 62 Bilgehan, H., “Klinik Mikrobiyolojik Tanı”. *Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi*, s: 182-184, İzmir, 2004.
- 63 Akan, E., “Tıbbi Mikrobiyoloji”, *Saray Tıp Kitapevleri*, s. 80-82, İzmir, 1993.
- 64 Stover, C. K., X. Q., Pham, A. L., Erwin, S. D., Mizoguchi, P., Warrenner, M. J., Hickey, F. S. L. Brinkman, W. O. Hufnagle, D. J. Kowalik, M. Lagrou, R. L. Garber, L. Goltry, E. Tolentino, S. Westbrook-Wadman, Y. Yuan, L. L. Brody, S. N. Coulter, K. R. Folger, A. Kas, K. Larbig, R. Lim, K. Smith, D. Spencer, G. K. S. Wong, Z. Wu, I. T. Paulsen, J. Reizer, M. H. Saier, R. E. W. Hancock, S. Lory and M. V. Olson, “Complete genome sequence of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1, an opportunistic pathogen”. *Nature*, 406, 959-964, 2000.
- 65 Erdem, B., “*Pseudomonaslar*”, *Temel Ve Klinik Mikrobiyoloji, Güneş Kitabevi*; s. 551-559, Ankara, 1999.
- 66 <http://www.sciencelearn.org.nz>
- 67 Gül, M., 5ensoy, A., Çetin B., Korkırmaz F., Seber E., “Hastane infeksiyonu etkeni *P. aeruginosa* suslannda seftazidime duyarlılığın e-test ve disk diffüzyon yöntemleri ile araştırılması”, *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 34, 33-36, 2004,
- 68 Aydın, K., Qaylan, R., Köksal, i., Volkan, S., Öksüz. R., “*P. aeruginosa* suslarının yıllara göre antibiyotik duyarlılığı”, *Hast infek Derg.*, 4, 92-96, 2000.
- 69 Pullukçu, H., Aydemir, S., Turhan, A., et al. “Normalde steril örneklerden soyutlanan *P. aeruginosa* kökenlerinin çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları: beş yıllık sonuçların değerlendirilmesi”, *İnfeksiyon Derg*, 20, 111-116, 2006.

- 70 Koyuncu O., Yaylacı Ö. K., Öztürk D., Potoğlu Erkaya İ., Savaroğlu F., Akçoşkun Ö., Ardiç M., “Risk categories and ethnobotanical features of the Lamiaceae taxa growing naturally in Osmaneli (Bilecik/Turkey) and environs”, *Biological Diversity and Conservation*, 3/3, 32, 2010.
- 71 Emir, Çoban, Ö., Patır, B., “Antioksidan Etkili Bazı Bitki ve Baharatların Gıdalarda Kullanımı”, *Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi* Cilt 5, No: 2, 7-19, 8, 2010.
- 72 Baydar, H., “Yayla kekiği (*Origanum minutiflorum* O. Schwarz et P.H. Davis)'nde farklı toplama zamanlarının uçucu yağ içeriği ve uçucu yağ bileşenleri üzerine etkisi”, *Akdeniz Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 18(2), 175-178, 2005.
- 73 [http://www.ssgozler.com.tr/Ozel\\_Sayfalar.aspx?id=25](http://www.ssgozler.com.tr/Ozel_Sayfalar.aspx?id=25)
- 74 Sarı, O., Oğuz, B., Fırat, A.E., Açıkgoz, N., Aydın, A.. “Kekik”, *Tarım ve Köyişleri Bakanlığı Ege Tarımsal Araştırma Enstitüsü*, Yayın No: 108, 82, İzmir, 2002.
- 75 <http://garova.blogspot.com/2012/04/karabas-otu-yabani-lavanta-karan-cals.html>
- 76 Öztürk, B., Konyalıoğlu, S., Kantarcı, G., Çetinkol, D. “İzmir yöresindeki yabani *Lavandula stoechas* L. subsp. *stoechas* taksonundan elde edilen uçucu yağın bileşimi, antibakteriyel, antifungal ve antioksidan kapasitesi”, *Anadolu Ege Tarımsal Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 2005.
- 77 Baytop, T. “Türkçe bitki adları sözlüğü (A dictionary of vernacular names of wild plants of Turkey)”, *Ankara. Publication of the Turk Dil Kurumu (The Turkish Language Society)*, s. 578, 1997.
- 78 Ayanoğlu, F., Mert, A., Kaya, A., “Hatay florasında yetişen karabaş lavantanın (*Lavandula stoechas* subsp. *stoechas* L.) çelikle köklendirilmesi üzerine farklı lokasyonların ve hormon dozlarının etkisi”, *Turk J Agric For*, 24, 607-610, 2000.
- 79 [http://dbiodbs.univ.trieste.it/carso/chiavi\\_pub26?spez=3430](http://dbiodbs.univ.trieste.it/carso/chiavi_pub26?spez=3430)
- 80 Arif, R., Küpeli, E., Ergun, F., “The biological activity of *Centaurea* L. Species”. *G.U. J Science*, 17(4), 149-164, 2004.
- 81 Karamenderes, C., Bedir, E., Abou-Gazar, H., Khan I.A. “Chemical constituents of *Centaurea cadmea*”. *Chem Nat Comp*. 43(6), 694-695, 2007.
- 82 Gousiadou, C., Skaltsa, H., “Secondary metabolites from *Centaurea orphanidea*”, *Biochem Sys Ecol*. 31, 389-396. 2003.
- 83 <http://www.agaclar.net/galeri/showimage.php?i=19519&c=693>

- 84 Tepe, B., Sokmen, M., Sokmen, A., Daferera, D., Polissiou, M., “Antioxidative activity of the essential oils of *Thymus sipyleus* subsp. *sipyleus* var. *sipyleus* and *Thymus sipyleus* subsp. *sipyleus* var. *rosulans*”, *J Food Eng*, 66, 447–454, 2005.
- 85 Baytop T, “Turkce Bitki Adlari Sozlugu [A Dictionary of Vernacular Names of Wild Plants of Turkey]. Turk Dil Kurumu (The Turkish Language Society)”, Ankara, 1997.
- 86 Sherwood, L., Kell, R., and Ward, C., “Human Physiology: From Cells to Systems. Cengage Learning”. ISBN 978-0-495-39184-5, 2010.
- 87 Uyar, T., “Organik Kimya”, *Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü*, s. 483-484, 1992.
- 88 [http://turkherb.ibu.edu.tr/index.php?sayfa=1&tax\\_id=7946](http://turkherb.ibu.edu.tr/index.php?sayfa=1&tax_id=7946)
- 89 Ustaçelebi, Ş., “Temel ve Klinik Mikrobiyoloji”, s.554-475, *Güneş Kitabevi*, Ankara, 1999.
- 90 Van, K., Westerdahl, E., N.A.C., a. Willers, J.M.N., “New, simple medium for selective recovery of *Klebsiella pneumoniae* and *Klebsiella oxytoca* from human feces”, *J. Clin. Microbiol*, 20, 936-941, 1984.
- 91 Gür, D., “Antimikrobik Duyarlılık Testleri İçin Uygulama Standartları”, Onsekizinci Bilgi Eki, *Bilimsel Tıp Yayınevi*, Ankara. 2008.
- 92 Uyanık, MH., Hancı, H., Yazgı, H., “Üriner sistem infeksiyonlarından soyutlanan toplum kökenli *Escherichia coli* suşlarına fosfomisin trometamolün ve bazıantibiyotiklerin in-vitro etkinliği”, *Ankem Derg.*, 23(4), 172-176, 2009.
- 93 Murray, PR., “Manual of Clinical Microbiology”, Vol. 1, 8thed. *ASM Press Washington DC*, 2003.
- 94 Arda M., “Temel Mikrobiyoloji”. 2. Baskı, *Medisan Yayın*, s. 24-28 Ankara, 2000.
- 95 “Gıda Mikrobiyolojisi ve Uygulamaları”, *Ankara Üniversitesi Ziraat Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü yayını, Sim Matbaası*, Ankara, 2000.
- 96 Ertuğrul, MB., Çolak, N., “İdrardan izole edilen toplum kökenli *Escherichia coli* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları”, *Ankem Derg.*, 18(3) 161-165, 2004.
- 97 Gönüllü, N, Canberk, MB., Filiz, Ö., Altinkum, S., Küçükbasmacı, Ö., Aygün, G., Altaş, K., “Çeşitli kilink örneklerden üretilen *Escherichia coli* kökenlerinde



- antibiyotik duyarlılıkları ve beta-laktam direnç fenotipleri”, *Ankem Derg*, 22(2), 64-68, 2008.
- 98 Karaca, Y., Coplu, N., Gözalan, A., Öncül, Ö., Cital, BE., Esen, B., “Co-trimoxazole and quinolone resistance in *Escherichia coli* isolated from urinary tract infections over the last 10 years”, *International Journal of Antimicrobial Agents* 26, 75–77, 2005.
- 99 Düzgünes, Z., ve Düzgünes, O., “Entomolojide istatistiksel Metodlar”, *A.Ü. Ziraat Fak. Yayını*, No:140, Ankara, 1958.
- 100 Johansen, TEB, Cek, M., Naber, K., Stratchounski, L., Svendsen, M. V., Tenke, P., “Prevalence of Hospital-Acquired Urinary Tract Infections in Urology Departments”, *European Urology*, 51, 1100-12, 2007.
- 101 Ulleryd, P., “Febrile urinary tract infection in men”, *International Journal of Antimicrobial Agents*, 22, 89-93, 2003.
- 102 Martinez, M. A., Inglada, L., Ochoa, C., Villagrasa, J. R., “Assessment of antibiotic prescription in acute urinary tract infections in adults”, *Journal of Infection* 54, 235-44, 2007.
- 103 Çalışkan, E., “Üriner sistem infeksiyonlarının tanısında kullanılan mikrobiyolojik yöntemlerin karşılaştırılması”, *Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim dalı*, Tıpta uzmanlık tezi, 42, Düzce, 2011.
- 104 Al-Hasan M N, Eckel-Passow J E, Baddour L M: “Bacteremia complicating gram-negative urinary tract infections”, *A population-based study*, *Journal of Infection* 60: 278-85, 2010.
- 105 Güneysel, Ö., Onur, Ö., Erdede, M., Denizbaşı, A., “Trimethoprim/sulfamethoxazole resistance in urinary tract infections”, *The Journal of Emergency Medicine*, 36 (4), 338–41, 2009.
- 106 Neyzi, O., Ertuğrul, T., *Pediatric (3. baskı) Nobel Tıp Kitabevi*, 18, s. 1203–1221, İstanbul, 2002.
- 107 Akçay, T., Taşkın, N., Akçay, A. S., Keleş, E., Kıyak, A., Alde, R. A., Arslan, M., Yüksel, A., “Üriner Sistem İnfeksiyonlarına Tanısal Yaklaşım”, *İstanbul Tıp Dergisi*; 1, 27–30, 2004.

- 108 Ay S., İşeri L. A., Duman B., “İdrar Örneklerinden İzole Edilen Gram Olumsuz Mikroorganizmaların Antibiyotik Duyarlılıkları” *İnönü Ün. Tıp Fak. Derg.*, 10(2), 59-62 2003.
- 109 AĞCA, H., “İdrar Örneklerinden İzole Edilen Bakteriler ve Antibiyotiklere Duyarlılıkları” *Kocatepe Tıp Dergisi, Afyon Kocatepe Üniversitesi* 12, 95-100, Mayıs, 2011.
- 110 GÜLŞEN S., ERHAN M., “Kadın Hastaların İdrar Kültürlerinden İzole Edilen Mikroorganizmalar ve Antibiyotiklere Duyarlılık Değişimleri”, *GÜ. Gazi Eğitim Fakültesi Dergisi*, Cilt 30, Sayı 2, 603-614, 2010.
- 111 Topçu, A., “Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi”. 1. Cilt, 3. Basım, s. 266-1489, *Nobel Tıp Kitabevi*, İstanbul, 2008.
- 112 Gur, D, Hascelik, G., Aydın, N., Telli, M., Gultekin., M., Ogulnc, D., Arikan, OA., Uysal, S., Yaman, A., Kibar, F *et al*, “Antimicrobial resistance in gram-negative hospital isolates: results of the Turkish HITIT-2 Surveillance Study of 2007”, *J Chemother* 21(4), 383-389, 2009.
- 113 Falagas, ME., Karageorgopoulos, DE., “Extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms”, *J Hosp Infect*, 73(4), 345-354. 2009.
- 114 Prabhash, K., Medhekar, A., Ghadyalpatil, N., et al, “Bloodstream infections in cancer patients: A single center experience of isolates and sensitivity pattern.” *Indian J Cancer*; 47, 184-188, 2010.
- 115 Güney, M., Bedir, O., Kılıç, A., Başustaoğlu, A.C., “GATA Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında hemokültür örneklerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik direnç durumları”, *Gülhane Tıp Derg.*, 53, 119-122, Haziran, 2011.
- 116 Ulutürk, R., Soysal, H.F., Boztaş, Z., Ünlüer, E., Toktaş, G., Gürbüz, C., “Multirezistan *Klebsiella pneumoniae* Suşunun Neden Olduğu Hastane Enfeksiyonu”, *Klimik Derg.*, 13(3), 91-93, 2000.
- 117 Taşbakan, I. M., Pullukçu, H., Yamazhan, T. ve Arda, B., “Toplum kökenli üriner system infeksiyonlarından soyutlanan *E.coli* suşlarında fosfomisininin *in vitro* etkinliğinin diğer antibiyotiklerle karşılaştırılması”, *Ankem dergisi*, 18(4), 216-219, 2004.

- 118 Kenan T., Ayşegül, H., Bilgen, G., “Investigation of Antibacterial Properties of *Cotinus coggygia* from Turkey”. *Pol. J. Environ Stud.* Vol. 22, No. 5 1559-1561, 2013.
- 119 Matic, S., Snezana, S., Solujic, S., Milosevic, T., Niciforovic, N., “Biological properties of the *Cotinus coggygia* methanol extract”, *Periodicum biologorum*, UDC 57,61 VOL, 113, No 1, 87–92, 2011.
- 120 Demirci, B., Demirci, F., Başer, K.H.C., “Composition of the Essential Oil of *Cotinus coggyria* Scop. from Turkey”, *Flavour Fragr. J.* 18 (1), 43-44, 2003.
- 121 Westenburg, HE, Lee, KJ., Lee, SK., et al, *J. Nat. Prod.* 63, 1696–1698, 2000.
- 122 Demirci, F., Iscan, G., Güven, K., Kirimer, N., Demirci, B., Başer, KHC, Z. *Naturforsch. C.* 55, 886–889, 2000.
- 123 Novakovic, M., Vuckovic, I., Janackovic, P., Sokovic, M., Filipovic, A., Tesevic V., Milosavijevic, S., “Chemical composition, antibacterial and antifungal activity of the essential oil of *Cotinus coggygia* from Serbia”, *J. Serb. Chem Soc.*, 72, (11), 1045, 2007.
- 124 Ahmet, C. G., Gülaçtı, T., Gökhan, B., Mine, B., Zeynep, A., John, M.P., “The Chemical Constituents and Biological Activity of Essential Oil of *Lavandula stoechas* ssp. *stoechas*”, *Z. Naturforsch. 57c*, 797D800, 2002.
- 125 Gören, C.A., Topçu, G., “The Chemical Constituents and Biological Activity of Essential Oils of *Lavandula stoechas* ssp. *stoechas*”, *Z. Naturfor sch 57c*, 797-800, 2002.
- 126 G. Teixeira, A.I., Correia, T., Vasconcelos, A., Duarte, N., Oliveira, A.M. Madureira “*Lavandula stoechas* subsp. *luisieri* and *L. pedunculata*: comparative antibacterial activity”, *Journal of Phytotherapy and Pharmacology* (2012)-6, VOL-1(4), 11-15, 2012.

## ÖZGEÇMİŞ

Yılmaz AKGÜL 1985 yılında Nevşehir’de doğdu. İlk ve orta öğrenimini Nevşehir’de tamamladı. 2003’de kazandığı Gazi Üniversitesi Kırşehir Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünden 2008 yılında mezun oldu. 2010 yılında Nevşehir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Ana Bilim Dalında Yüksek Lisansa başladı. 2013 yılında yüksek lisansını tamamladı. Bekar olup halen Nevşehir Özel Kapadokya Hastanesi’nde biyolog olarak görevine devam etmektedir.

Adres: Nevşehir Özel Kapadokya Hastanesi  
50100 - Nevşehir  
Telefon: 0 532 342 54 36  
e-posta : yakgul@msn.com