

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

**İDRAR YOLU ENFEKSİYONLARINA NEDEN OLAN  
*Escherichia coli* İZOLATLARINA KARŞI BAZI BİTKİ  
EKSTRAKTLARININ ANTİBAKTERİYEL  
AKTİVİTELERİ**

**Tezi Hazırlayan  
Mahbup YALÇIN**

**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  
*Escherichia coli* İZOLATLARINA KARŞI BAZI BİTKİ  
EKSTRAKTLARININ ANTİBAKTERİYEL  
AKTİVİTELERİ**

**Tezi Hazırlayan  
Mahbup YALÇIN**

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

**Biyoloji Anabilim Dalı  
Yüksek Lisans Tezi**

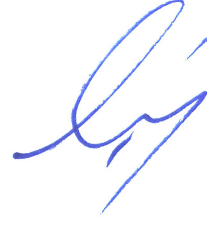
**Ocak 2014  
NEVŞEHİR**

Doç. Dr. Şahlan ÖZTÜRK danışmanlığında Mahbup YALÇIN tarafından hazırlanan "**İdrar Yolu Enfeksiyonlarına Neden Olan *Escherichia coli* 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.

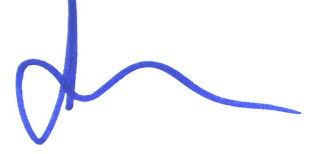
1601/2014

### 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 **2014/02-10** sayılı kararı ile onaylanmıştır.

22/01/2014

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.

  
Mahbup YALÇIN

## TEŞEKKÜR

"İdrar Yolu Enfeksiyonlarına Neden Olan *Escherichia coli* İzolatlarına Karşı Bazı Bitki Ekstraktlarının Antibakteriyel Aktiviteleri" konulu tez çalışmamın seçiminde, yürütülmesinde ve sonuçlandırılmasında, maddi manevi yardım ve katkılarını, anlayışını, sabrını, desteğini benden esirgemeyen çok değerli danışmanım ve hocam Sayın Doç. Dr. Şahlan ÖZTÜRK'e,

Tez çalışmam için gerekli deneysel çalışmalarda yardımlarını esirgemeyen, yüksek lisans dersleri için Ankara'dan Nevşehir'e gelerek bizi onurlandıran, bilgi, deneyimleri, hoşgörü ve anlayışıyla bana yol gösteren çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. Belma ASLIM'a, Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi Biyoloji bölümündeki tüm hocalarıma, Çalışmama destek veren Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine (Proje No: 2011-11),

Bilimsel yardımlarından dolayı Doç. Dr. Hüseyin Aşkın AKPULAT ve Yrd. Doç. Dr. Muhittin ASRLANYOLU'na,

Tez çalışmalarım sırasında yardımlarını gördüğüm Yılmaz AKGÜL ve Selim ÇAKAR'a, Üniversiteye gitmem gerekiyor diye sorularını ertelediğim halde beni anlayışla karşılayan biricik öğrencilerime, okul müdürüm ve öğretmen arkadaşlarıma,

Arkadaşı olmaktan onur ve mutluluk duyduğum, desteğini ve özlemini her zaman hissettiğim sevgili arkadaşım Şirin ALBAYRAK ve tüm dostlarıma,

Hayatımın tüm aşamalarında desteklerini esirgemeyen başımın tacı olan canım anneme, şu anda aramızda olmasa da özlemini ve sevgisini her zaman hissettiğim canım babama, bana hayatım boyunca cesaret veren destek olan canım kardeşlerime, kıymetli eşlerine, varlıklarıyla mutluluk veren yeğenlerime,

Her zaman içtenlikle beni destekleyen, çalışmalarım da bana moral ve güç veren, sevgisi ve sıcacık kalbiyle eşi olmaktan büyük onur ve mutluluk duyduğum eşim Bülent YALÇIN'a,

Hayatımı daha güzel, renkli, anlamlı ve yaşanılır hale getiren meleklerim, sevgi çiçeklerim, prenseslerim Ceren Elif YALÇIN ve Tuğçe YALÇIN'a,

Sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım...

**İDRAR YOLU ENFEKSİYONLARINA NEDEN OLAN *Escherichia coli*  
İZOLATLARINA KARŞI BAZI BİTKİ EKSTRAKTLARININ  
ANTİBAKTERİYEL AKTİVİTELERİ**

**(Yüksek Lisans Tezi)**

**Mahbup YALÇIN**

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

**Ocak 2014**

**ÖZET**

İdrar yolu enfeksiyonlarında en çok izole edilen patojenin *Escherichia coli* olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada, idrar yolu enfeksiyonlarına yol açan, oldukça etkin direnç mekanizmalarına sahip olan ve kimyasal antibiyotiklere karşı sürekli direnç kazanma yeteneğindeki *Escherichia coli* bakterisi üzerine etkili olabilecek yeni doğal alternatif maddelerin araştırılması amaçlanmaktadır. İdrar yolu enfeksiyonu olan hastalardan alınan idrar örneklerinden 62 adet izolat elde edilerek API 10S ile tanımlanmıştır. *Escherichia coli* izolatlarının amoxicillin-clavulanicacid, ampicillin, ceftriaxone, cefixime, cefuroxime, trimethoprim-sulfamethoxazole, gentamicin, nitrofurantoin ve ciprofloxacın antibiyotiklerine dirençlilik durumları disk difüzyon metodu ile belirlenmiştir. Antibiyotiklere en çok direnç gösteren *Escherichia coli* M5, M12, M35 izolatları seçilerek, piperacillin-tazobaktam, cefoperazone-sulbactam, amikacin, imipenem, meropenem, antibiyotikleri ile ek-duyarlılık testleri yapılmıştır. Dirençli üç izolat VITEK 2 ile tanımlanarak *Escherichia coli* oldukları doğrulanmıştır. Bu izolatlar üzerine, ülkemizde doğal olarak yetişen *Lavandula stoechas*, *Centaurea depressa*, *Cyclotrichium origonifolium*, *Cotinus coggygia*, *Origanum minutiflorum* bitki ekstraktlarının antibakteriyel etkileri incelenmiştir. Yapılan denemeler sonunda dirençli izolatlara karşı yüksek antibakteriyel etki gösteren ekstraktın *Cotinus coggygia* bitkisine ait olduğu tespit edilmiştir. *Escherichia coli* M5, M12, M35 izolatlarının tamamını öldüren *Cotinus coggygia* konsantrasyon miktarları sırasıyla 2, 2,5, 2,5 mg/ml'dir. *Cotinus coggygia* ekstraktının *Escherichia coli* M5, M12, M35 izolatları için LC<sub>50</sub> değerleri sırasıyla 0,066,

0,055, 0,088 mg/ml olarak bulunmuştur. Bu çalışmada elde edilen bulgulara göre *Cotinus coggygia* bitki ekstraktı dirençli izolatlar karşı, deneylerde kullanılan antibiyotikler kadar etkili olduğu ve yeni antibiyotik üretimine öncülük edeceği ortaya konulmuştur.

**Anahtar kelimeler:** *İdrar Yolu Enfeksiyonları, Escherichia coli, Antibakteriyel aktivite*  
**Tez Danışmanı:** Doç. Dr. Şahlan ÖZTÜRK  
**Sayfa Adeti:** 90



**ANTIBACTERIAL ACTIVITIES OF SOME PLANT EXTRACTS  
AGAINST *Escherichia coli* ISOLATES  
CAUSING URINARY TRACT INFECTION**

**(M. Sc. Thesis)**

**Mahbup YALÇIN**

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

**January 2014**

**ABSTRACT**

It is known that the *Escherichia coli* is a pathogen mostly isolated in urinary tract infection. In this study, it is aimed to research new natural alternative agents which may be effective on *Escherichia coli* causing urinary tract infection, having high resistance and continuously gaining resistance against antibiotics. 62 isolates were obtained from the urine samples given by the patients with urinary tract infection and they were identified with API 10S. Resistance of *Escherichia coli* isolates against the antibiotics of amoxicillin–clavulanic acid, ampicillin, ceftriaxone, cefixime, cefuroxime, trimethoprim-sulfamethoxazole, gentamicin, nitrofurantoin and ciprofloxacin were determined by disc diffusion method. *Escherichia coli* M5, M12, M35 isolates, the most resistant ones, were chosen and additional sensibility tests were performed by using antibiotics such as piperacillin-tazobactam, cefoperazone-sulbactam, amikacin, imipenem, meropenem. Three resistant isolates were also identified with VITEK 2 and it was confirmed they were *Escherichia coli*. The antibacterial effect of plants' extracts which naturally grow in our country such as *Lavandula stoechas*, *Centaurea depressa*, *Cyclotrichium origonifolium*, *Cotinus coggygia*, *Origanum minutiflorum* on the *Escherichia coli* isolates were examined. It is determined that extract of *Cotinus coggygia* showed highest antibacterial effects on *Escherichia coli* M5, M12, M35. %100 death amount of *Escherichia coli* M5, M12, M35 isolates occurred at 2, 2,5, 2,5 mg/ml *Cotinus coggygia* concentrations, respectively. LC<sub>50</sub> values of *Cotinus coggygia* extract against *Escherichia coli* M5, M12, M35 isolates were found 0,066, 0,055, 0,088 mg/ml respectively. According to the results

obtained from this study, it is understood that *Cotinus coggygia* plant extract is as effective as antibiotics used in the tests against resistant isolates and it leads the new antibiotic production in the future.

***Keywords: Urinary Tract Infection, Escherichia coli, Antibacterial activity***

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

**Page Number: 90**

## İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI .....	i
TEZ BİLDİRİM SAYFASI .....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT .....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
TABLolar LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	xiii
RESİMLER LİSTESİ .....	xiv
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ .....	xv
1. BÖLÜM .....	1
GİRİŞ .....	1
2. BÖLÜM .....	4
GENEL BİLGİLER .....	4
2.1. İdrar Yolu Enfeksiyonları .....	4
2.1.1. İdrar yolu enfeksiyonlarında sınıflandırma.....	5
2.1.2. Epidemiyoloji ve etiyoloji.....	7
2.1.3. Patogenez .....	8
2.2. Çalışmada Kullanılan Bakteri .....	9
2.2.1. <i>Escherichia coli</i> .....	9
2.3. Antimikrobiyal Maddeler.....	11
2.3.1. Antimikrobiyal maddelerin genel özellikleri .....	13
2.3.2. Antimikrobiyal ilaçların önemli özellikleri.....	14
2.3.3. Antibiyotiklerin etki şekillerine göre sınıflandırılması .....	14
2.3.4. Antimikrobiyal kemoterapötiklerin etki mekanizmaları.....	15
2.3.4.1. Bakteri hücre duvarının sentezini inhibe ve litik enzimleri aktive etme yoluyla etki mekanizması.....	15
2.3.4.2. Sitoplazma zarının geçirgenliğini artırma yoluyla etki.....	16
2.3.4.3. Bakteri ribozomlarında protein sentezinin inhibe edilmesi yoluyla etki ....	16
2.3.4.4. Genetik materyal içinde DNA sentezinin veya DNA kontrolü altında yapılan m-RNA sentezinin bozulmasıyla oluşan etki .....	18

2.3.4.5.	İntermediyer metabolizmayı bozma yoluyla etki.....	18
2.3.5.	Antibiyotiklere duyarlılık deneyleri.....	18
2.3.5.1.	Dilüsyon yöntemi.....	19
2.3.5.2.	Difüzyon yöntemi.....	20
2.4.	İdrar Yolu Enfeksiyonlarının Tedavisi ve <i>Escherichia coli</i> ' de Antibiyotik Direnci.....	21
2.5.	Bitkiler.....	21
2.5.1.	Çalışmada kullanılan bitkiler.....	23
2.5.1.1.	Ballıbabagiller familyasına ait olanlar (Lamiaceae).....	23
2.5.1.1.1.	<i>Origanum minutiflorum</i> O. Schwarz . P & H. Davis (toka kekiği).....	23
2.5.1.1.2.	<i>Lavandula stoechas</i> L. (karabaş otu).....	24
2.5.1.1.3.	<i>Cyclotrichium origanofolium</i> (Labill.) Maden & Scheng (dağnanesi).....	26
2.5.1.2.	Bileşikgiller familyasına ait olanlar (Asteraceae).....	26
2.5.1.2.1.	<i>Centaurea depressa</i> Bieb. (bodur peygamber çiçeği).....	27
2.5.1.3.	Menengiçgiller familyasına ait olanlar (Anacardiaceae).....	28
2.5.1.3.1.	<i>Cotinus coggygria</i> Scop. (boyacı sumacı).....	29
3. BÖLÜM	.....	31
MATERYAL VE YÖNTEM	.....	31
3.1.	Materyal.....	31
3.1.1.	Bakteri üretimi ve antibakteriyel aktivite deneylerinde kullanılan besiyerleri ve kimyasallar.....	31
3.1.2.	Kullanılan antibiyotik diskleri.....	33
3.1.3.	Çalışmada kullanılan bitki ekstraktları.....	33
3.1.4.	Çalışmada kullanılan mikroorganizmalar.....	34
3.2.	Yöntem.....	34
3.2.1.	Çalışma düzeni.....	34
3.2.2.	Colombia agar ve EMB agardan <i>Escherichia coli</i> izolasyonu.....	34
3.2.3.	Gram boyama.....	35
3.2.4.	API 10S ile tanımlama.....	35
3.2.5.	Antibiyotik duyarlılık testleri.....	36
3.2.6.	VITEK 2 ile tanımlama.....	36
3.2.7.	Antibakteriyel etki.....	38

3.2.7.1.	Agar kuyucuk difüzyon yöntemi ile antibakteriyel etkinin belirlenmesi....	38
3.2.7.2.	Mikrodilüsyon Broth tekniğinin uygulanması .....	39
3.2.7.2.1.	LC <sub>50</sub> tayin yöntemi .....	40
3.2.8.	İstatistiksel analiz .....	40
4.	BÖLÜM .....	41
	BULGULAR .....	41
4.1.	Bakteri Tanımlamaları .....	41
4.1.1.	Colombia agar ve EMB agardan <i>Escherichia coli</i> izolasyonu .....	41
4.2.	İzolatların Tanımlamaları .....	42
4.2.1.	Gram boyama ve API 10S ile tanımlama .....	42
4.3.	Antibiyotik Duyarlılık Testleri .....	45
4.4.	Dirençli İzolatların VİTEK 2 ile Tanımlamaları .....	54
4.5.	Bitki Ekstraktlarının Antibakteriyel Etkileri .....	54
4.6.	Ölüm Oranı, MİK ve LC <sub>50</sub> Değerleri .....	56
5.	BÖLÜM .....	68
	TARTIŞMA, SONUÇ VE ÖNERİLER .....	68
	KAYNAKLAR .....	78
	ÖZGEÇMİŞ .....	90

## TABLolar LİSTESİ

Tablo 3.1.1.	Çalışmada kullanılan antibiyotik disklerinin özellikleri ve yorumlama standartları.....	33
Tablo 3.2.1.	Gram boyama değerlendirme çizelgesi.....	35
Tablo 4.2.1.	İzolatların Gram boyama ve API 10S ile tanımlama sonuçları.....	43
Tablo 4.3.1.	İdrar kültüründen elde edilen <i>Escherichia coli</i> izolatlarının disk difüzyon yöntemiyle yapılan antibiyogram sonuçları.....	46
Tablo 4.3.2.	<i>Escherichia coli</i> izolatlarının antibiyotiklere karşı direnç duyarlılık ve orta duyarlılık yüzdeleri.....	50
Tablo 4.3.3.	Antibiyogramı yapılan antibiyotiklerin cinsiyete göre etkilerin dağılımı.....	52
Tablo 4.3.4.	Antibiyogramı yapılan antibiyotiklerin izolatlar üzerinde oluşturduğu zon çapı değerlerinin cinsiyete göre ortalamaları.....	53
Tablo 4.3.5.	İdrar kültüründen elde edilen <i>Escherichia coli</i> M5, M12 ve M35 izolatlarının disk difüzyon yöntemiyle yapılan ek-duyarlılık sonuçları.....	54
Tablo 4.5.1.	Çalışmada kullanılan bitki Ekstraktlarının <i>Escherichia coli</i> M5 üzerine antibakteriyel etkileri.....	55
Tablo 4.5.2.	Çalışmada kullanılan bitki ekstraktlarının <i>Escherichia coli</i> M12 üzerine antibakteriyel etkileri.....	55
Tablo 4.5.3.	Çalışmada kullanılan bitki ekstraktlarının <i>Escherichia coli</i> M35 üzerine antibakteriyel etkileri.....	56
Tablo 4.6.1.	<i>Escherichia coli</i> M5 izolatı üzerinde denenen bitki ekstraktlarının ölüm oranları, LC <sub>50</sub> ve MİK (mg/ml) değerleri.....	58
Tablo 4.6.2.	<i>Escherichia coli</i> M12 izolatı üzerinde denenen bitki ekstraktlarının ölüm oranları, LC <sub>50</sub> ve MİK (mg/ml) değerleri.....	61

Tablo 4.6.3. <i>Escherichia coli</i> M35 izolatı üzerinde denenen bitki ekstraktlarının ölüm oranları, LC <sub>50</sub> ve MİK (mg/ml) değerleri.....	64
Tablo 4.6.4. İzolat ayrımı yapmadan ölüm oranının bitki türüne göre ortalamaları.....	66

## ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 4.6.1. Bitki ekstraktlarının farklı konsantrasyonlarının *Escherichia coli* M5 izolatu üzerine ölüm oranları.....60
- Şekil 4.6.2. Bitki ekstraktlarının farklı konsantrasyonlarının *Escherichia coli* M12 izolatu üzerine ölüm oranları..... 63
- Şekil 4.6.3. Bitki ekstraktlarının farklı konsantrasyonlarının *Escherichia coli* M35 izolatu üzerine ölüm oranları..... 66



## RESİMLER LİSTESİ

Resim 2.2.1. <i>Escherichia coli</i> .....	11
Resim 2.5.1. <i>Origanum minutiflorum</i> O. Schwarz . P & H. Davis.....	24
Resim 2.5.2. <i>Lavandula stoechas</i> L.....	25
Resim 2.5.3. <i>Cyclotrichium origanifolium</i> (Labill.) Maden & Scheng.....	26
Resim 2.5.4. <i>Centaurea depressa</i> Bieb.....	28
Resim 2.5.5. <i>Cotinus coggygia</i> Scop.....	30
Resim 3.2.1. Çalışmada kullanılan McFarland ölçer.....	37
Resim 3.2.2. Çalışmada kullanılan VİTEK 2 Compact ( <i>bioMérieux, France</i> ) tam otomatik identifikasyon ve duyarlılık sistemi.....	38
Resim 3.2.3. <i>Escherichia coli</i> M5 izolatının Mikrodilasyon Broth tekniğinin denemelerinde uygulanış şekli.....	39
Resim 4.1.1. <i>Escherichia coli</i> M35 izolatının (A) Colombia agar, (B) EMB agar ortamındaki görüntüsü.....	42
Resim 4.6.1. (A) <i>Centaurea depressa</i> ve (B) <i>Cyclotrichium origanifolium</i> ekstraktlarının <i>Escherichia coli</i> M5 izolatı üzerine etkisinin spot yöntemiyle belirlenmesi.....	67

## SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

AK	Amikacin
AMC	Amoxilin-Clavulanic Acid
AMP	Ampicillin
API	Application Programming Interface
CDC	Centers for Diseases Control
CES	Cefoperazone-Sulbactam
CFM	Cefixem
CFU/ml	100.000 ml'de Koloni oluşturan ünit
CIP	Ciprofloxacın
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
CN	Gentamicin
CRO	Ceftriaxone
CXM	Cefuroxime
EMB	Eozin-Metilen Blue Agar
IMP	İmipenem
İYE	İdrar yolu enfeksiyonu
MEM	Meropenem
MİK	Minimal İnhibisyon Konsantrasyonu
MHA	Mueller Hinton Agar
MHB	Muller Hinton Broth
N/F	Nitrofurantoin
TMP-SMX	Trimethoprim-Sulphamethoxazole
TPZ	Piperacillin-Tazobaktam
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
C°	Santigrad derece
µl	mikrolitre
I	Orta duyarlı
R	Dirençli
S	Duyarlı

## 1. BÖLÜM

### GİRİŞ

Günümüzde biyolojik kaynaklardan elde edilen ve kullanımda olan doğal kimyasallara dayalı tedavilerin, direnç kazanmış mikroorganizmalara karşı bazen yetersiz kaldıkları yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur. Böylece doğal bileşiklerden türevendirilmiş yeni bileşiklerin sentezlenerek biyolojik etki testlerinden geçirilip insanlar üzerinde uygulanabilirliğini araştırma yaklaşımı ortaya çıkmıştır [1]. İdrar yolu enfeksiyonları (İYE) da ülkemizde ve dünyada önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. İYE'ye yol açan, oldukça etkin direnç mekanizmalarına sahip olan ve kimyasal antibiyotiklere sürekli direnç kazanma yeteneğindeki *Escherichia coli* bakterisine karşı bitki ekstraktlarının etkileri incelenerek ihtiyaç duyulan, etken maddesi daha güçlü olabilecek yeni doğal alternatif maddelerin araştırılması amaçlanmaktadır.

İnsanlığın varoluşu ile birlikte, hastalık etmenlerinin yeryüzünde bulunduğu bilinmektedir. Bu düşünce, çok eski çağlara ait bazı kemik ve fosil gibi kanıtlarla da desteklenmektedir. İlk insandan itibaren hastalık yapıcı etmenlere karşı korunmak amacıyla insanlar, bir takım arayışlar içinde bulunmuştur. Bu korunma önceleri içgüdüsel olarak yapılsa da aradan geçen uzun zaman içinde bilinçli bir çabaya dönüşmüş ve insanlar çevrelerinde bulunan hem abiyotik faktörleri hem de mikroorganizmalar, bitkiler, hayvanlar gibi biyotik faktörleri tedavi amaçlı kullanmaya başlamışlardır [2].

Hastanelerde enfeksiyon hastalıklarına karşı, yoğun antibiyotik kullanımı sebebiyle seçilime uğrayarak direnç kazanan, patojen mikroorganizmaların miktarı, günümüzde önemli oranlarda artış göstermektedir. İlaçlara karşı oluşan direnç hastalar için ciddi problemler oluşturmaktadır. Gereksiz ve uygun olmayan antibiyotik kullanımının insan sağlığını tehdit etmesi nedeniyle, tüm dünyada bu konu üzerinde önemli çalışmalar yapılmaktadır [3]. En uygun etken maddenin ortaya çıkarılmasıyla yeni antibiyotiklerin üretimine öncülük etmek yapılan çalışmaların asıl hedefini meydana getirmektedir.

Antibiyotiklerin istenmeyen yan etkileri ve ciddi enfeksiyon vakalarının ortaya çıkması bilim adamlarını tıbbi bitkiler gibi antibiyotiklere kaynak olacak yeni antimikrobiyal madde arayışlarına yöneltmiştir. Baharat, ilaç, sanayi, meşrubat, parfüm, sabun,

şekerleme, kozmetik, diş macunu, çiklet, şifalı ve dinlendirici çay imalatı, esans, aroma vb. gibi birçok alanda kullanılan tıbbi bitkilerin keşfi oldukça eskiye dayanmakta ve kullanılan tıbbi bitkilerin miktarı, antik çağlardan günümüze devamlı bir artış göstermektedir [4].

Mikroorganizmaların canlılığı üzerinde negatif etki yapan maddeler genel olarak antimikrobiyal olarak adlandırılmaktadır. Bu etkiye sahip antimikrobiyal maddeler, "hastalık ajanları olan mikroorganizmaların çoğalmalarını sınırlandıran, durduran daha çok öldürülmesini sağlayan kimyasal ya da biyolojik maddelerdir" şeklinde tanımlanmaktadır [5].

Günümüzde artan hastalıklara karşı sentetik yapılı ilaçların yetersiz kalması ve yan etkilerinin saptanması doğal ürünlerin kullanılması zorunluluğunu artırmıştır. Bu amaçla birçok bitki mikrobiyolojik ve farmakolojik yönlerden hatta biyolojik savaşın gündemde olduğu son yıllarda bitkilerin savunma mekanizmasında oynadığı roller bakımından da çok yönlü araştırılmaktadır. Bitkilerin mikroorganizmaları öldürücü ve insan sağlığı için önemli olabilecek özellikleri 1926 yılından itibaren laboratuvarlarda araştırılmaya başlanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün araştırmalarına göre tedavi amaçlı kullanılan tıbbi bitkilerin sayısı 20.000 civarındadır [6].

Son zamanlarda bitki ekstraktlarının antioksidan ve antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmaktadır. Birçok bitkinin antimikrobiyal ve antioksidan aktiviteye sahip olduğu saptanmış olup kullanımı önerilmektedir [6-8]. Doğada yetişen yenebilen tıbbi ve baharat bitkileri antimikrobiyal etkiye sahip olmakla birlikte yiyeceklerdeki mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal ajan kaynağı olarak da görülmektedir [8].

Bu çalışmada, Nevşehir Devlet Hastanesinde Mikrobiyoloji Laboratuvarına klinik bulgularla İYE teşhisi konularak gelen hastalara ait idrar örneklerinin antibiyogramı sonucunda, antibiyotiklere karşı en fazla direnç gösteren izolatlar seçilerek bu izolatlar üzerine *L. stoechas*, *C. depressa*, *C. origonifolium*, *C. coggygria*, *O. minutiflorum* bitki ekstraktlarının antibakteriyel etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Antibakteriyel etkinin değerlendirilmesinde kullanılan bitki ekstraktları, direnç gelişimi devam ettiği sürece daha da kısıtlanan antibiyotik seçeneklerine alternatif olabilecek özellikteki maddeler olduğu düşünülmektedir.

Araştırma sonucunda elde edilecek bulgular ile denenen bitki ekstraktları, sentetik maddelere alternatif doğal antimikrobiyal kaynaklar olarak kullanılabilir. Bu bitkilerin gerek sağlık, gerekse endüstriyel alanlara katkı sağlayacak tıbbi bitkiler arasında yer alabilecek olması açısından çalışmamız önem taşımaktadır.

## 2. BÖLÜM

### GENEL BİLGİLER

#### 2.1. İdrar Yolu Enfeksiyonları

Tanımlamalar:

Üriner sistem enfeksiyonu: Ürotelyumun bakteriyel saldırıya karşı vermiş olduğu, genellikle bakteriüri ve piyürinin eşlik ettiği, enflamatuvar yanıt olarak adlandırılmaktadır [9].

Bakteriüri: Normalde bakteri bulunmayan idrarda bakterinin bulunması şeklinde tanımlanmaktadır [9].

Anlamli bakteriüri: Steril olarak kontamine edilmeden alınan orta akım idrarda 100.000 ml'de koloni oluşturan ünit (cfu/ml) ya da üzerinde bakteri bulunması anlamli bakteriüri olarak tanımlanmaktadır [10].

Semptomatik İYE: İdrar örneğinde bakteriüri saptanan hastada sık sık ağrılı idrara çıkma, ateş, karın ağrısı gibi şikâyetlerin bulunmasını ifade etmektedir [10].

Piyüri: İdrarda beyaz kan hücrelerinin bulunmasıdır ve bakteriyel istilaya karşı meydana gelmiş olan ürotelyumun inflamatuvar cevabının göstergesi şeklinde ifade edilmektedir [9].

Akut piyelonefrit: Lokal ağrı, ateş-titrete, ateş ve yan ağrısına, bakteriüri ve piyürinin eşlik ettiği bir sendromu içermektedir [9].

Kronik piyelonefrit: Morfolojik ve radyolojik olarak tespit edilmiş, küçülmüş ve skatrize (iyileşmiş iz olmuş) bir böbreği ya da postenfeksiyözde (enfeksiyon sonrası) olabilecek bir renal hastalığı ifade etmektedir [9].

Komplike olmamış İYE: Yapısal ve fonksiyonel olarak normal idrar yoluna sahip bir hastadaki enfeksiyonu tarif etmek için kullanılmaktadır [9].

Komplike İYE: Genel durumu bozuk ve/veya idrar yolunda enfeksiyon ihtimalini arttıran ya da tedavinin etkinliğini azaltan yapısal ya da fonksiyonel olarak, normal dışı bir idrar yoluna sahip hastadaki enfeksiyonu tanımlamaktadır [9].

Tekrarlayan İYE: Reenfeksiyona ya da bakterinin sebat (bakteriyel persistans) etmesine bağlıdır. Reenfeksiyon idrar yolu dışından köken alan, farklı bakterilerle meydana gelen tekrar eden enfeksiyonu tanımlamaktadır. Her enfeksiyon yeni bir olaydır ve sonrasında kültürde üreme olmaması gerekmektedir. Bakteriyel persistans: Enfeksiyon taşı ya da prostat gibi idrar yolu içindeki bir kaynaktan köken alan ve aynı bakterinin yol açtığı tekrarlayan enfeksiyonu ifade etmektedir [9].

Sistit: Mesane enfeksiyonudur. Bu terim histolojik, bakteriyolojik ya da sistoskopik bir deyim olarak kullanılabilmesi gibi ani başlayan dizürinin eşlik ettiği, sık idrara çıkma aniden idrara sıkışma ve karnın altında ağrının birlikte olduğu bir klinik sendromu ifade etmektedir [9].

Üretrit: Üretranın enfeksiyonu için kullanılan terimdir [9].

İYE terimi semptomatik olmayan bakteriüri, semptomatik bulguları kapsayan sepsis ve akut piyelonefrit gibi farklı klinik durumları içermektedir [11].

İYE, enfeksiyon hastalıkları içerisinde en fazla görülen enfeksiyonlardır [12-13]. Tahmini rakamlara göre, yılda 150 milyon hastaya idrar yolu enfeksiyonu tanısı konulmakta ve bu durum sonucunda yaklaşık olarak 6 milyar dolarlık ekonomik kayıp ortaya çıkmaktadır [14].

### **2.1.1. İdrar yolu enfeksiyonlarında sınıflandırma**

Centers for Diseases Control (CDC)'ye göre İYE, asemptomatik bakteriüri, semptomatik üriner sistem enfeksiyonları ve üriner sistemin diğer enfeksiyonları olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Asemptomatik bakteriüri tanısının konulmasında, idrar kültürü alınmadan yedi gün öncesine kadar üriner kateter bulunan bir hastada ateş ( $38^{\circ}\text{C}$ 'nin üstünde), pollaküri, dizüri veya suprapubik hassasiyet olmaması ve idrar kültüründe  $\geq 10^5$  koloni/ml üreme olması gibi kriterlerin bulunması gerekmektedir. Semptomatik İYE tanısının konulması için ise ateş, pollaküri, dizüri veya karnın altında hassasiyet bulgularından biri

ile idrar kültüründe  $\geq 10^5$  cfu/ml üreme olması veya ateş, pollaküri, dizüri ve suprapubik hassasiyet bulgularından ikisiyle birlikte piyürinin olması ( $\geq 10$  lökosit/ml), miksiyon yoluyla alınmamış (mesane kateterizasyonu veya suprapubik aspirasyonu ile alınan) iki idrar kültüründe  $>100$  koloni/ml aynı üropatojenin (Gram-negatif bakteriler) üremesi, uygun antibiyotik alan bir hastada üropatojen bir mikroorganizmanın  $\leq 10^5$  cfu/ml saf olarak üremesi gibi kriterlerin birinin olması şeklinde açıklanmaktadır [15].

İYE; patogenezi göre, lokalizasyona göre (örn: uretrit, sistit) veya tedaviye göre (örn: ilk enfeksiyon, reenfeksiyon, relaps, rekürrent enfeksiyon) sınıflandırılabilirdiği gibi genel olarak üst ve alt İYE olarak tanımlanabilir. Ayrıca İYE, semptomatik ve asemptomatik veya basit ve komplike (altta yatan anatomik veya fonksiyonel anomalinin bulunması) olarak da sınıflandırılabilir [16].

Yapılan son yayınlarda ise çocuklarda İYE, ilk enfeksiyon ve tekrarlayan enfeksiyonlar şeklinde sınıflandırılmıştır [17]. İlk üriner sistem enfeksiyonları, neonatal (yeni doğan) ve infantil (bebeklik) dönemde %0,1-1 arasındadır. Ateşli durumda iken bu oran %5,3-14'e yükselmekte olduğu görülmektedir. Asemptomatik olan rastgele seçilmiş bebeklerde %0,3-0,4 oranında bakteriüriye rastlanmıştır. Üriner sistemdeki anomaliler, konak savunma sisteminin yetersiz olması ve çoğunlukla bakteriyeminin de eşlik etmesi durumunda yeni doğan ve bebeklik dönemde geçirilmiş olan İYE'ler komplike olmaya eğilim göstermektedir [17-18]. Tekrarlayan İYE; düzelmeyen bakteriüri, bakteriyel persistans ve reenfeksiyon olarak üç başlık altında toplanmaktadır [17]. Düzelmeyen bakteriüride alınan tüm kültürlerde aynı mikroorganizmanın ürettiği saptanmıştır. Çoğunlukla yetersiz antimikrobiyal tedavi yapılmış İYE sonucunda bu durumun ortaya çıktığı görülmektedir. Tedaviye uyumsuzluk, emilim bozukluğu, idealin altında ilaç metabolizması ve önerilen tedaviye direnç gösteren üropatojenler İYE'nin iyi tedavi edilememesinin nedenleri arasında yer almaktadır. Bu tür hastalarda kültür antibiyogramı sonuçlarına göre tedavi gerçekleştirildiği takdirde klinik cevap alınmaktadır. Bakteriyel persistans ve reenfeksiyon, saptanan idrar yolu enfeksiyonuna yönelik tedavi yapıldıktan ve idrar sterilize olduktan sonra olan üremeler için kullanılan tanımlamaları içermektedir. Bakteriyel persistansta üriner sistemde hastalık etkenini yok edilememekte ve tedavi sonrası kültürde üreme olmasa bile tekrarlanan kültürlerde aynı mikroorganizma üremektedir. Enfekte üriner sistem taşları, steril olmayan kalıcı üriner kateterler veya



stentler ve cerrahi müdahale oluşturabilecek anatomik bozukluklar bakteriyel persistans odağı olabilmektedir [17, 19]. Reenfeksiyonda ise her yeni enfeksiyonda, sıklıkla periüretral kolonizasyonla ve fekal-perineal-üretral yolla ya da azda olsa fistüller sebebiyle üriner sisteme ulaşan farklı patojenler üremektedir. Bu durumda, *E. coli*'nin farklı serotipleriyle oluşan enfeksiyonlarda antimikrobiyal duyarlılığının özenli yapıлып reenfeksiyon mu yoksa bakteriyel persistans mı olduğuna karar vermek önemli olmaktadır [17, 20].

### **2.1.2. Epidemiyoloji ve etiyoloji**

İYE geçirme ihtimali her yaştaki bireyde görülmesine rağmen yenidoğanlar, yaşlılar hamile kadınlar, spinal kord yaralanmalı ve kateter bulunduran hastalar, diabet hastaları, ms hastaları, aids hastaları ve ürolojik anomalilere sahip olan hastalar daha çok risk gruplarını oluşturmaktadır. Anatomik farklılıklar sebebiyle kız çocukları erkek çocuklarına oranla İYE'ye daha çok hassasiyet göstermektedir. Çocuklarda; doğumu takip eden ilk yıllarda erkeklerde, diğer yaş gruplarında ise kızlarda İYE daha fazla görülmektedir [21].

Bir yaşına kadar olan çocuklarda İYE insidansı kızlarda %0,7, erkeklerde %2,7 olarak tespit edilmiştir. Doğumu takip den ilk 6 ayda sünnetsiz erkek çocuklarında İYE geçirme riski 10-12 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir. 1 yaşından 5 yaşına kadar olan dönemde yıllık insidans kızlarda %0,9-1,4, erkeklerde %0,1-0,2 olup, 6-16 yaşları arasında tespit edilen yıllık insidans kızlarda %0,7-2,3 erkeklerde %0,04-0,2'dir [18]. Ülkemizde ise eldeki veriler ve gözlemlere dayanarak İYE'nin çocukluk çağında sık görülen enfeksiyonlar arasında yer aldığı ve genel olarak erkek çocuklarının %1, kız çocuklarında % 3-5'inde İYE'ye rastlandığı belirtilmektedir [22].

Yılda yaklaşık olarak akut sistit tanısı konulan 7 milyon genç kadın bulunmaktadır. Büyük bir olasılıkla bu değer, tedavi olan hastaların oranını yansıttığı için, tedavi olmak amacıyla sağlık kuruluşlarına başvuruda bulunmayanlarda dikkate alınırsa gerçek değer bu rakamdan daha da yüksek olduğu düşünülmektedir. Kuzey Amerika Projesi'nde yer alan ürolojik hastalıklardan elde edilen veriler ışığında, her 100.000 erkekte 14.000'i,

her 100.000 kadında ise 53.000'i yaşamları boyunca en az bir kez İYE geçirdiği tespit edilmiştir [14].

Amerika Birleşik Devletleri'nde ve yurt dışındaki toplumsal olarak kazanılan komplike olmayan enfeksiyonların çoğunun etkeni %80 *E. coli*, %10-15 *Staphylococcus saprophyticus*'tur. Klebsiella, Enterobacter ve Proteus türleri ve enterokoklar çok az da olsa komplike olmayan sistit ve piyelonefrite neden olmaktadır. Anaerobik mikroorganizmalar ise İYE'ye çok daha düşük oranlarda sebep olmaktadır. Fungal patojenler ve özellikle *Candida albicans* veya diğer *Candida* türleri de %10'luk bir oranda İYE'ye neden olabilmektedir [23].

Hastane kaynaklı İYE'nin en önemli patojenlerinden biri ise *Corynebacterium urealyticum*'dur. Bu bakteri, özellikle bağışıklığı baskılanmış hastalarda etken olarak görülebilmekte ve çoğu türünde geniş spektrumda antibiyotik dirençliliği gözlenmektedir. İYE'ye neden olabilen viral etkenlerden en çok adenovirüsler çocuk hastalarda, genellikle erkek çocuklarda ve allojenik (bir başkasından kendisine) kemik iliği alıcılarında kanamalı sistite sebep olmaktadır. *Ureaplasma urealyticum*, *Gardnerella vaginalis* ve *Mycoplasma hominis*'in tam kanıtlanmamasına rağmen üriner enfeksiyonlara neden olabilecekleri yönünde bulgular bulunmaktadır [11, 23].

Ülkemizde yapılan çalışmalarda da toplum kökenli enfeksiyonlarda en sık izole edilen bakterinin *E. coli* olduğu diğer etkenlerin daha az oranda saptandığı göze çarpmaktadır [11, 24-27].

### **2.1.3. Patogenez**

İYE'de bakteriyel girişin konuk duyarlılık faktörlerinin ve bakteriyel patojenik faktörlerin anlaşılması uygun tedavi için son derece önemlidir [14]. Bakterilerin üriner sisteme ulaşması genellikle asendan, hematojen ve lenfatik olmak üzere üç yolla gerçekleşmektedir. Bunlar arasında en yaygın olarak görüleni asendan yoldur [28]. Asendan yolla enfeksiyonun başlaması, için organizma tarafından periüretal bölgenin kolonize olması gerekmektedir. Bu kolonizasyondan sonra organizmanın spesifik virülens faktörleri ile mesaneye ve üreterden geçerek böbreklere gelmesi ve o bölgelerde enfeksiyon oluşturması, semptomatik ve bölgesel rahatsızlıklara neden olmaktadır.

Bakteri virülens faktörlerinin yanısıra konuğun durumu, konuk savunma faktörleri ve virülens faktörler arasındaki ilişki de İYE'ye neden olabilmektedir. Çeşitli konuk faktörleri, organizmanın idrar yoluna girişini kolaylaştırmakta ve mesane duvarına adezyon ve invazyon sürecini başlatmaktadır. Bununla birlikte idrar akışının durması, bakteriye, konuk direncinin üstesinden gelmesi için zaman kazandırmaktadır [11, 14].

Kadınlara idrar yolu enfeksiyonundan korunmak amacıyla yaban mersini suyunun içilmesinin önerilmesinden yola çıkılarak yapılan bazı araştırmalarda, yaban mersininde bulunan fruktozun *E. coli*'nin üriner sistem epitellerine bağlanmasını kompetitif olarak inhibe ettiği ortaya konulmuştur [29].

## **2.2. Çalışmada Kullanılan Bakteri**

### **2.2.1. *Escherichia coli***

*E. coli*, enterobacteriaceae familyasında yer alan bir koliform olup gıda maddelerinde fekal kontaminasyonun göstergesi olarak bilinmektedir. Çok farklı serotipleri bulunan *E. coli*'nin doğal habitatı sıcakkanlı hayvanların bağırsaklarıdır. Önemli fırsatçı patojenlerdendir [30].

Önceden zararsız gibi görünen *E. coli*'nin sadece bazı enteropatojenik suşlarından söz edilmektedir. Daha sonra bu bakterinin hem patojenik hem de enterotoksijenik özellikler gösterdiği ve çok çeşitli virülens faktörler içerdiği ortaya konmuştur. *E. coli* suşları; gram negatif, sporsuz, hareketli, çubuk şeklinde bakterilerdir. Optimum üreme ısıları 37°C'dir. Minimum sıcaklık istekleri 4°C, maksimum 46°C'dir [30]. Fakültatif anaerob olup optimal pH 7-7,2'de gelişim göstermektedir. Isıya fazla dayanıklı olmayıp 55°C'ye 1 saat, 60°C'ye 20 dakika dayanabilmektedir [31].

*E. coli* klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında en sık izole edilen bakterilerindendir. Doğumdan 1-2 saat sonra ya da gün içinde insan ve sıcakkanlı hayvanlarda, su ve gıdalarla alınarak ince bağırsakların son kısmı ile kalın bağırsak mukozasına tutunmaktadır. Yerleştikten sonra aylar hatta yıllarca normal florada kalarak zararlı mikroorganizmaların kolonizasyonunu engellemekle birlikte, enterik enfeksiyonlar ve antibiyotik kullanımı sonucunda kolaylıkla ortamdan uzaklaşmaktadır. Normal floranın

temel elemanı olan *E. coli* bazen, bazı suşları ile intestinal (bağırsak) patojen olarak karşımıza çıkabileceği gibi ekstraintestinal enfeksiyonların başta gelen nedenleri arasında yer almaktadır. Fimbrial adhesinleri, enterotoksin yapımı ve kapsül yapısı intestinal enfeksiyonlarda rol oynayan başlıca faktörlerdir. Ayrıca kolisin ve hemolizinin de etkisi bulunmaktadır. *E. coli* genellikle hareketli, glikozdan gaz oluşturan, laktozu fermente eden, indol pozitif, sitrat negatif olan bakterilerdir. IMVIC reaksiyonu (++-- ) dir. EMB (Eozin Metilen Blue) besiyerinde; küçük koyu renkli ve metalik renk vermektedirler. SS (Salmonella- Shigella) besiyerinde ise pembe renkli koloniler oluşturmaktadır. Buyyonda, peptonlu suda bolca üreyerek homojen bir bulanıklık meydana getirip, dipte hafif bir çökelti oluşturarak, tüp çalkalanınca kolayca dağılmaktadır. Saf agarda, hafif kabarık, 2-3 mm çapında, yuvarlak, kenarları düzgün, gri-beyaz koloniler oluşturmaktadır. Kanlı agarda hafif nemli görümlü, 1-2 mm çapına sahip gri koloniler meydana getirmektedir. Mac Conkey agarda ise, kuru, pembe-kırmızı, koloni oluşturma özelliği göstermektedir [32-34].

*E. coli*; serolojik veya virulans faktör varlığına bağlı olarak alt bölümlere ayrılmaktadır. Serotiplendirmede somatik (O), kapsüller (K), ve flagella (H) antijeni bulundurmaktadır. *E. coli* tipik olmayarak, laktoz (-), hareketsiz, anaerogeniktir yani karbonhidratları fermente ederken gaz oluşturmeyen bakterilerdir. Farklı kombinasyonları ile çok sayıda değişik serotip ortaya çıkabilmesine rağmen bunların sadece sınırlı sayıdaki kısmı klinik önem göstermektedir [32-34].



Resim 2.2.1. *Escherichia coli* [35]

### 2.3. Antimikrobiyal Maddeler

Yüzlerce yıldır bitkiler, dünya genelinde gıdaların tat, aroma ve lezzetinin artırılmasında besinlerde istenmeyen kokuların azaltılmasında ya da giderilmesinde ve en önemlisi de tedavi amaçlı olarak kullanılmış olup, günümüzde de kullanılmaya devam edilmektedir [36]. Bitkiler ve bitkisel ilaç hammaddeleri günümüzde tedavi amaçlı kullanılan ilaç hammaddelerinin büyük bir bölümünü meydana getirmektedir [37]. Aromatik ya da tıbbi bitkilerin bir takım yöntemlerle elde edilen özütlerinin antibakteriyel etkilere sahip oldukları bilinmektedir. M.Ö. 2500 yıllarında bilinçli olmadan antimikrobik tedavi yöntemleri kullanılmıştır. O zamanlarda enfeksiyon hastalıkları tedavisinde kullanılan çeşitli bitkilerin kökleri, küf ve şarap gibi bir takım maddeler olumlu sonuçlar ortaya çıkarmıştır. Güney Amerika'da 1600 yıllarında, cinchora bitkisinin kabuğunun yenmesiyle insanlar sıtma hastalığından korunmuşlar, amipli dizanteri hastalığını tedavisinde ise ipeka bitkisinin kök ekstraktını kullanmışlardır [38]. Bakterilerde ortaya çıkan antibiyotik dirençliliğinin önlenmesi için ilaçlara alternatif olarak bitkilerin ve bitkisel ürünlerin, antimikrobiyal olarak kullanılmaları önerilmektedir [36]. Antimikrobiyal ilaçlara özellikle de antibiyotiklere karşı enfeksiyöz hastalıklara neden olan mikroorganizmaların direnç kazanması klinik bir problem haline gelmiş, insanlar

yeniden doğal antimikrobiyallere yönelmişler ve bu konudaki çalışmalar hız kazanmıştır [39].

Bitkisel kökenli antimikrobiyal bileşenler bitkilerin kök, gövde, yaprak, tohum, çiçek ve meyvesinden elde edilebilmektedir [40]. Bitkilerin antimikrobiyal aktivitesi belirlemek üzere yapılan önceki çalışmalarda genellikle yaprak, kök, gövde ve rizom ekstraktlarının kullanıldığı bilinmektedir [41].

Antimikrobiyal aktivite göstermelerinin yanı sıra bitkiler sitotoksik etki de gösterebilmektedir. *Ceratonia ciliqua* bitkisinden elde edilen metanol ve su özütlerinin hem antimikrobiyal hem de sitotoksik aktivite gösterdiği ortaya konulmuştur [42]. Türkiye’de yetişen bazı tıbbi bitkilerin doku kültürlerinden elde edilen özütlerle yapılan bir çalışmada ise hücre kültüründen elde edilen *Ecbalium elaterium* bitkisinin özütünün sitotoksik aktiviteye sahip olduğu belirtilmiştir [31].

Almanya’da kimya endüstrisi alanında çalışmalar yapan Gerhard Domagk ve ekibi, 1927 yıllarında birtakım boyaların patojen bakterilere olan etkilerini ve hayvanlar üzerindeki toksik etkisinin araştırmasını yapmışlardır. Yaptıkları çalışmada, derilerin boyanmasında kullanılan prontosil kırmızısı adlı boyanın hayvanlar üzerinde toksik olmadığını, stafilokok ve streptokoklara karşı etkili olduğu belirtilmiştir. 1935 yılında bu bulguların yayınlanmasından bir yıl sonra prontosil kırmızısı adlı boyanın vücutta sülfanilamide dönüştüğü ve bu maddenin antibakteriyel aktivite gösterdiği tespit edilmiştir [38].

S. Alexander Fleming tarafından 1929 yılında bulunan ve bu yıllarda bir takım toksik etkiler göstermesi nedeniyle kullanılmayan penisilin, 1940 yılında Ernest Chain ve Howard Florey tarafından kullanılabilir duruma getirilmiştir. II. Dünya Savaşı’nda penisilin, yara enfeksiyonu olan birçok askerin tedavisinde hayat kurtarıcı etkisini göstermiştir. Son zamanlarda antibakteriyel etki alanı daha da artmış ve toksik etkisi az olan birçok kemoterapötik madde ve antibiyotik üretilmiştir [38].

Günümüzde enfekte hastalıklarla mücadelede önemli bir kaynak haline gelen antimikrobiyal aktiviteye sahip olan bitkiler, hastalıkların tedavi edilmesinde üretilen modern ilaçlara meydan okuyabilecek özellikler içermektedir [43].

### 2.3.1. Antimikrobiyal maddelerin genel özellikleri

Seçici toksisite antimikrobiyal maddelerde bulunması gereken en önemli özelliktir. Antimikrobiyal madde düşük konsantrasyonlarda dahi etkili olup çok az toksik etkiye sahip olmalıdır. Düşük konsantrasyonlarda bu etkinin ortaya çıkabilmesi amacıyla antimikrobiyal maddenin hedefi olabilecek mikroorganizmalar seçilmelidir. Prokaryot hücrelere özgü, ancak ökaryot hücrede bulunmayan bir molekülü hedef alan antimikrobiyal maddeler (örneğin; sefalosporinler, sülfonamidler) yüksek oranda seçici toksik etkiye sahip olmaktadır. Konak hücreye entegre olmaları nedeniyle virüsler, konağa zarar vermeden virüse etki etmek imkânsızdır. Bu durum nedeniyle virüslere etki eden ilaçların seçici toksisitesinden söz edilememektedir. Mantarlarda ökaryot hücre yapısında olmaları nedeniyle memeli hücrelerine benzer ve antimikrobiyal maddeler için seçici toksisite mantarlar için de geçerli bulunmamaktadır [38].

Etki ettikleri mikroorganizmaların cins sayısının az ya da çokluğuna göre, antimikrobiyal maddeler, dar ya da geniş spektrumlu olarak ifade edilirler. En dar spekturumlu antimikrobiyal maddeler, enfeksiyon etkeni olan mikroorganizma üzerinde etkili ve tedavide de en uygun antimikrobiyal maddeler olarak kabul edilmektedir. Geniş spektrumlu olan antimikrobiyal maddeler ise, konağın doğal bağışıklığında ve ekolojik dengeyi sağlamada önemli etkiye sahip normal mikroorganizma florasına zarar vermektedir. Buna rağmen birçok patojenin birlikte etken olduğu enfeksiyonlarda ya da mikrobiyoloji laboratuvar sonuçlarının beklenemediği acil durumlarda karbapenemler, kinolonlar gibi geniş spektrumlu antimikrobiyal maddeler kullanılmaktadır [38, 44].

Antibiyotiklerle benzer özelliklere sahip olan, tümüyle sentetik yani kimyasal yolla sentezlenen maddelere de kemoterapötik adı verilmektedir [38]. Az miktarlarda dahi mikroorganizmalar üzerinde zarar verici etkileri (parazitotrop etki) fazla olan buna karşılık konakçı organizma üzerindeki etkileri (organotrop etki) çok az olan ya da hiç bulunmayan enfeksiyon hastalıklarının tedavi etmek amacıyla kullanılan maddelerdir. Temel prensip olarak kemoterapide seçici toksik etki oluşturmak amaçlanmaktadır [45].

Enfeksiyon hastalıklarının sistematik tedavisinde kullanılacak maddenin etkili olabilmesi için; parazitler için zararlı, konakçı hücreleri için ise nispeten zararsız olması

gerekmektedir. Bu durum antibiyotikleri dezenfektan ve antiseptiklerden ayıran en önemli özellik olduğu ortaya çıkmaktadır [45].

### **2.3.2. Antimikrobiyal ilaçların önemli özellikleri**

Çeşitli mikroorganizma türleri (bakteriler, mantarlar, aktinomiçesler) tarafından sentezlenen ve diğer mikroorganizmaların gelişmesini engelleyen, mikrobiyostatik madde olarak üremesini durduran veya onları öldürerek mikrobisidal etki gösteren doğal maddelere antibiyotik denilmektedir. Bir antibiyotiğin etkili olduğu mikroorganizma grubunu tanımlanması antibakteriyel spektrum olarak ifade edilmektedir. Geniş spektrumlu antibiyotikler birçok gram pozitif ve gram negatif mikroorganizma üzerinde etkili olmaktadır [28].

### **2.3.3. Antibiyotiklerin etki şekillerine göre sınıflandırılması**

Antibiyotikler etki mekanizmalarına göre beş gruba ayrılmaktadır.

#### **I. Hücre duvarı sentezinin inhibisyonu**

##### **A. Beta-laktamalar**

1. Pensilinler (Sulbactam) Cephaperozon
2. Sefalosporinler
3. Monobaktamlar
4. Karbapenemler (İmipenem, Meropenem)

##### **B. Glikopeptitler**

##### **C. Fosfomisin**

##### **D. Ethionamid, Basitrasin, İzoniazid**

#### **II. Hücre membranı permeabilitesini bozanlar**

#### **III. Protein sentezi inhibisyonu**

1. Aminoglikozidler
2. Makroidler (Azitromisin)
3. Ketolidler
4. Tetrasiklinler
5. Kloramfenikol
6. Streptograminler



7. Oksazolidinonlar

8. Fusidik asit

#### IV. Nükleik asitlere etki

1. Rifampin

2. Kinolonlar

#### V. Antimetabolitler

1. Sülfamidler

2. Trimethoprim

3. Sülfonar

### **2.3.4. Antimikrobiyal kemoterapötiklerin etki mekanizmaları**

#### **2.3.4.1. Bakteri hücre duvarının sentezini inhibe ve litik enzimleri aktive etme yoluyla etki mekanizması**

Bakteri hücresinde lipit yapıdaki sitoplâzma zarına ilave olarak, membranın dış yüzünü çevreleyen hücre duvarı bulunmaktadır. Bakteriler dış ortamdan aktif taşıma sistemiyle, suda çözülmüş birçok maddeyi alarak hücre içi osmotik basınçlarını yükseltmektedirler. Hücre duvarının görevi, bakteri sitoplazmasının içindeki yaklaşık 25 atmosfer kadar olan yüksek osmotik basınca direnerek, hücrenin bütünlüğünü korumaktır. Eğer hücre duvarı herhangi bir nedenle zayıflayacak olursa ya da oluşmazsa, hücre şişer ve basınca dayanamayıp parçalanabilmektedir [46].

Bazı antibiyotikler bakteri hücre duvarının senteziyle ilgili biyokimyasal reaksiyonları bozması sonucunda, hücre duvarı oluşamayacağı için bakteri hücresi ölmektedir. Bu antibiyotikler, gelişmesini tamamlamış bakteriler üzerinde etkili değildir çünkü bu bakterilerde hücre duvarının oluşumu zaten tamamlanmamıştır. Bu ilaçlar özellikle gelişmekte ve üremekte olan bakteriler üzerinde bakterisidal etki göstermektedir. Hücre duvarının ana maddesi olan murein, polimer bir bileşiktir. Murein, bir mukopolisakkarid olan lineer peptidoglikan zincirlerinin yan dallarla birbirine bağlanmasıyla oluşmaktadır. Murein, gram-pozitif bakterilerde duvar kalınlığının yaklaşık %50'sini meydana getirmekte ve hücre duvarın mekanik dayanıklılığını sağlamaktadır. Penisilinler ve sefalosporinler, transpeptidaz enzimlerini geri dönüşümsüz olarak inhibe ederek

peptidoglikanlardan murein oluşumu engellemektedir. Murein sentezi bozulunca ortamda polimerize olamayan nükleotidlerin birikmesi sonucunda hücreler parçalanmaktadır [47].

Penisilinlerin ve sefalosporinlerin etkisi, hücre çeperindeki temel madde olan peptidoglikan oluşumunda rol oynayan transpeptidaz ve karboksipeptidaz enzimlerinin işlevlerinin bloke edilmesine dayanmaktadır [45].

#### **2.3.4.2. Sitoplâzma zarının geçirgenliğini arttırma yoluyla etki**

Hücre zarı birçok metabolitin hücreye giriş çıkışını kontrol eden seçici geçirgen yapıya sahiptir [46, 48]. Hücrenin fonksiyonel bütünlüğü bozulacak olursa, pürin, primidin nükleotidleri ve proteinler hücreden dışarı çıkarak hücre zarının osmotik bariyer olma görevi kaybolmaktadır. Birçok biyosentez reaksiyonları da bozulmaktadır. Bu durum bakterinin ölümüne sebep olmaktadır [45].

Deterjan özelliğindeki antibiyotikler ve bazı antiseptikler sitoplâzma membranının geçirgenliğini arttırarak sitoplâzma içindeki fonksiyonel önemi olan aminoasitler, nükleotidler ve potasyum gibi bileşiklerin hücreden dışarı sızmalarına neden olarak bakterisidal etki meydana getirmektedir. Hücre zarına etki eden antibiyotiklerin etkisi, hücre duvarının sentezini bozan antibiyotiklerin aksine, bakterinin gelişme ve üreme döneminde olup olmaması ile ilişkili olmayıp; gelişmesini tamamlamış bakteriler üzerinde de öldürücü etkiye sahip olmasından kaynaklanmaktadır. Polimiksinler, gramisidin, amfoterisin-B, nistatin ve diğer bazı antifungal ilaçlar ile siklosporin-A gibi antibiyotikler bu gruptaki antibiyotiklere örnek oluşturmaktadır [47].

Polimiksinler peptid yapıdadırlar ve bir uçlarındaki molekülleri yağlarda, diğer uçtaki molekülleri ise suda erimektedir. Hücre zarına girdikleri zaman suda eriyen kısmı membranın iç tarafında kalmaktadır. Böylece polimiksinler, hücre zarının tabakalarının yapısını bozarak etki göstermektedir [45].

#### **2.3.4.3. Bakteri ribozomlarında protein sentezinin inhibe edilmesi yoluyla etki**

Protein sentezini inhibe ederek etki gösteren kemoterapötikler, çoğunlukla geniş spektrumludur ve bakteriyostatik etki göstererek hem gram-negatif hem de gram-pozitif mikroorganizmaların gelişmesini inhibe etmektedir. Bu şekilde etkinlik gösteren

antibiyotiklerin bir kısmı bakterilerin ribozomları ile kombine olarak m-RNA tarafından yönetilen protein sentezini engellemektedir. Birçok ilaç, insan hücrelerindeki protein sentezini bozmadan bakterilerdeki protein sentezini inhibe ederek etki göstermektedir. Bu tür seçicilik bakteri ve insan ribozomal proteinleri, RNA'lar ve bunlarla ilişkili enzimler arasındaki farklılıklara bağlı olarak gerçekleşmektedir. Bakteriler 50S ve 30S alt birimlerine sahip 70S ribozomlar içerirken, insan hücreleri 60S ve 40S alt birimlerinde oluşan 80S ribozom bulundurmaktadır. 70S bakteri ribozomu, ökaryot hücrelerin 80S ribozomuna göre antibiyotiklere daha fazla duyarlılığa sahip olmaktadır. Memelilerin mitokondrilerinde bulunan ribozomlar; antibiyotiklere duyarlılık bakımından bakteri ribozomlarına benzerlik göstermektedir [49].

Kloramfenikol, tetrasiklin, eritromisin, streptomisin, linkomisin ve aminoglikozitler bakterilerde protein sentezini inhibe edebilmektedir. Bu maddelerin çoğunun etki mekanizmasının ribozomlarla yakın ilişkisinin olduğu bilinmektedir. Bakterilerin 70S, memeli hücrelerin 80S ribozomlarına sahip olmaları, kimyasal yapılarının farklılık göstermesi, kemoterapötiklerin etki mekanizmalarının seçici toksik sonuç vermesini açıklamaktadır [46, 48].

Kemoterapötikler, protein sentezi ile ilgili çeşitli basamakları bozarak bakteri hücresi için gerekli proteinlerin, dolayısıyla enzimlerin sentezini engellemektedir. Bu ilaçlar ribozomlarda aşağıda verilen etkilere sahiptirler [47].

- Tetrasiklinlerin, protein sentezini inhibe etmedeki etkilerini t-RNA'nın ribozomlara bağlanmasını engelleyerek göstermektedir.
- Aminoglikozidler, m-RNA'nın ribozomlara bağlanmasını önleyerek protein sentezini inhibe edebilmektedir.
- Kloramfenikol, eritromisin, klindamisin ve fusidin ise m-RNA'nın okunmasını bozarak protein sentezini inhibe ederek etkilerini göstermektedir.

#### **2.3.4.4. Genetik materyal içinde DNA sentezinin veya DNA kontrolü altında yapılan m-RNA sentezinin bozulmasıyla oluşan etki**

Bu grupta yer alan ilaçların büyük bir kısmı, memeli hücrelerinin çekirdeğini de etkilediğinden sitotoksik etki gösteren ilaçları içermektedir. Bu ilaçların antibakteriyal etkileri olmasına rağmen çoğu bu amaçla kullanılmamaktadır. Bir kısmı antineoplastik (antikanser) ilaç olarak, malin tümörlerini tedavi edilmesinde kullanılmaktadır (mitomisinler, aktinomisinler, daunorubisin ve doksorubisin gibi). Memeli hücresi üzerinde fazla toksik olmayan rifamisinler ve kinolonlar antibakteriyal ilaç olarak kullanılmaktadır. DNA'yı etkileyerek antibakteriyal etkinlik oluşturan ilaçlar; aktinomisinler, rifamisinler, kinolonlar, mitomisinler ve benzerlerini içermektedir [47].

Actinomycin gibi ilaçlar deoksiguanozinlere bağlanarak DNA ile bileşikler oluşturmaktadırlar. Böylece DNA'ya bağlı olan RNA polimerazı inhibe ederek, mRNA'nın sentezini engellemektedir [45].

#### **2.3.4.5. İntermediyer metabolizmayı bozma yoluyla etki**

Bu gruptaki antibiyotikler daha çok bakteriostatik etki göstermektedir. Bu şekilde antibakteriyal etki yapan ilaçlara; sulfonamidler, sulfonlar, trimetoprin, paminosalisilik asit ve izoniazid örnek olarak verilebilmektedir. Bakterinin metabolizması için gerekli olan bazı maddelerin sentezini engelleyerek etkilerini ortaya koymaktadır. Bakteriler için antimetabolit özelliğinde olan maddelerdir [47].

#### **2.3.5. Antibiyotiklere duyarlılık deneyleri**

Fleming tarafından 1929 yılında antibiyotik duyarlılık deneylerini uygulamak üzere ilk yöntem geliştirilmiştir. Fleming, bu yöntemde petri kutusundaki katı besiyerini, ortadan kenara çok daha yakın bir yerden, dik keserek şerit şeklinde dışarı çıkarmıştır. Açılan boşluğa küf özütü içeren besiyerini yerleştirmiş, boşluğa dik bir açıda paralel olacak şekilde, farklı bakteri kültürlerini (*Staphylococcus*, *E. coli*, *Streptococcus*, *Pneumococcus* vb. gibi) yayma yöntemiyle ekmiştir. İnokulasyon sonrasında kültürlerin üreme ve inhibasyon zonlarını inceleyerek kültürlerin duyarlılığını değerlendirmiştir [50].

1960'lı yıllara kadar antibiyotik duyarlılık testleri için birçok yöntem (difüzyon ve titrasyon yöntemleri) bildirilmiştir. Her yöntemin kendine özgü, bazı avantajları ve kullanım sınırlılığı gibi dezavantajları bulunmaktadır. Sonuçların üst düzeyde verimlilikle yorumlanabilmesi için yöntemin tüm özelliklerinin iyi kavranılması ve yöntemlerin sürekli yenilenebilir sonuçlar vermesi gereği göz önünde bulundurulduğunda, bir standardizasyonun belirlenmesi ihtiyacı ortaya çıkmıştır. 1970'li yıllarda WHO öncülüğünde, Anderson ve Bauer-Kirby'nin yöntemlerindeki standart aşamalar dikkate alınarak, Uluslararası İşbirliği Çalışma Kurulunca belirli bir standardizasyona gidilmiştir [50-51].

Enfeksiyon hastalıkları etkeni olan mikroorganizmanın, yapılan antibiyotiklere duyarlılık deneyi sonuçlarına göre enfeksiyon etkeni mikroorganizmanın duyarlı bulunduğu en uygun antimikrobiyal madde ile tedavisi gerçekleştirilmektedir. Mikroorganizmaların antibiyotiklere duyarlılığını belirleyen temel olarak iki farklı yöntem bulunur, bu yöntemler dilüsyon ve difüzyon yöntemleridir [38, 52].

Günümüzde kullanılan antibiyotik duyarlılık testleri;

- Difüzyon Yöntemleri
- Kirby-Bauer Yöntemi
- Epsilometer Testi
- Titrasyon Yöntemleri
- Agar Dilüsyon Testi
- Makrodilüsyon Broth Testi
- Mikrodilüsyon Broth Test

### **2.3.5.1. Dilüsyon yöntemi**

Sıvı veya katı (agarda dilüsyon) besiyerlerinde antibiyotiklerin seri halinde seyreltilmesiyle her bir seyreltme ortamına, duyarlılığı belirlenecek olan bakterinin belirli sayıda hücre içeren süspansiyonundan eşit miktarda ilave edilmesi dilüsyon yöntemini oluşturmaktadır. İncelenecek örnekler 35-37°C'deki sıcaklıkta ve bakterinin üremesi için gerekli olan uygun sürede (16-20 saat) inkübe edilerek incelenmesi sonucunda bakterinin üremesini durduran minimum inhibisyon konsantrasyon (MİK) değeri belirlenmektedir

[38, 44]. İnhibitör konsantrasyonuna göre antimikrobiyal madde konsantrasyonun düşük olduğu tüplerde süspansiyon bulanıklık oluşmaktadır. Antimikrobiyal madde konsantrasyonun inhibitör düzeye eşit veya daha yüksek olduğu tüplerde ise berrak bir görünüm bulunmaktadır. Makrodilüsyon, sıvı besiyerinde sulandırma yöntemlerinin tüpte uygulanmasına, mikrotitrasyon plakları üzerinde uygulanmasına ise mikrodilüsyon adı verilmektedir [2].

### **2.3.5.2. Difüzyon yöntemi**

Difüzyon yönteminin prensibi ise test materyalinin agarda difüze olmasıyla, difüze olduğu alan kadar test mikroorganizmalarını inhibe etmesi temeline dayanmaktadır. Difüzyon yönteminin, disk difüzyon (Kirby-Bauer) ve çukur agar difüzyon yöntemleri olarak adlandırılan iki alt grubu bulunur, bu gruplar birbirinin yerine geçebilecek şekilde kullanılabilir [53].

Bu iki yöntemin çalışma prensipleri benzerdir, sadece test edilecek olan materyallerin agar üzerine yerleştirilmeleri farklı şekilde olmaktadır. Disk difüzyon testinde emdirildikleri kağıt diskle birlikte agar yüzeyine yerleştirilirken, çukur agar testinde ise değerlendirilecek olan madde agarda açılan çukurlara yerleştirilmektedir. Yeterli sürede optimum sıcaklıkta inkübe edildikten sonra zon oluşup oluşmadığına bakılmaktadır [53-54].

Belirli bir miktar antimikrobiyal ajan içeren kağıt diskler, disk difüzyon yönteminde test mikroorganizmasından hazırlanan standart süspansiyonun yayıldığı agar plakların yüzeyine yerleştirilerek diskteki antimikrobiyal maddenin besiyeri içerisine yayılması sağlanmaktadır. Bu şekilde bakteriye etkili olduğu seviyede üreme engellenmiş olmaktadır. Disk çevresinde bakterilerin üremediği dairesel bir inhibisyon alanı (zonu) meydana gelmektedir. İnhibisyon zonu, bakterinin duyarlılığı ile doğrudan ilişkilidir. Zon çapı ölçülerek her antimikrobiyal madde için farklı olabilen duyarlılık sınırı değerleriyle kıyaslanmaktadır. İnhibisyon alanının büyüklüğüne göre duyarlı, orta derecede duyarlı veya dirençli şeklinde duyarlılık kategorisi belirlenmektedir [55].

Minimum inhibitör konsantrasyonunun belirlenmesini sağlayan E-testi (Dereceli antibiyotik şerit yöntemi) disk difüzyon yöntemine benzeyen, kantitatif olarak kullanılan yöntemi ifade etmektedir [38].

#### **2.4. İdrar Yolu Enfeksiyonlarının Tedavisi ve *Escherichia coli*'de Antibiyotik Direnci**

İYE antibiyotiklerle tedavi edilmektedir [28, 56]. *E. coli* suşları, Beta-laktam bazlı antibiyotiklerden doğal penisilinlere karşı dirençlidir. *E. coli* suşları, diğer penisilin bazlı antibiyotiklere karşı duyarlı olmalarına karşı, son yıllarda bu organizmalarda ortaya çıkan direnç ve beta-laktamaz üretimi sebebiyle penisilinlerin terapötik değeri azalmaktadır. Beta-laktam beta laktamaz inhibitör kombinasyonlarına *E. coli* suşları genel olarak duyarlılık göstermektedir. Beta-laktam bazlı antibiyotiklerden olan sefalosporinler, etkinlik derecelerine göre 1., 2., 3. ve 4. kuşak olarak sınıflandırılmaktadır. *E. coli* gibi gram negatif bakterilere genellikle 3.kuşak sefolosporinler, 1. kuşağa oranla daha fazla etkinlik göstermektedir [28]. Beta laktamaz üretimi ile ilgili olarak, sefalosporinlere karşı da direnç giderek artmaktadır. Geniş spektrumlu beta-laktam bazlı antibiyotiklerin çoğuna etkili beta-laktamazlar, genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) olarak isimlendirilmektedir [56]. Bu nedenle, GSBL üreten *E. coli* suşları için, penisilinler, sefolosporinler, veya aztreonama *in vitro* olarak duyarlı olsalar bile klinik olarak bu ilaçlara karşı dirençli olabileceğinden kullanılması önerilmemektedir [57].

Genellikle trimethoprim-sulphamethoxazole (TMP-SMX) veya florikinolonlar idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır. Birçok çalışmada da bu antibiyotiklere karşı direncin arttığı gösterilmiştir [13, 27, 58-60]. Gittikçe artan antibiyotik direncine karşı alternatif arayışlar içinde olan bilim insanları, çözüm için bitkilerle çalışmalar yapmış ve bu çalışmalarına devam etmektedir.

#### **2.5. Bitkiler**

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de çeşitli bitkiler yıllardan beri halk arasında çay, baharat ve tedavi amaçlı olarak kullanılmaktadır. Türkiye üç fitocoğrafik bölgenin bulunduğu bir alanda yer alması nedeniyle bitki türü bakımından oldukça önemli bir zenginliğe sahiptir [36]. En son yapılan araştırmalara göre Türkiye'de bitki türü sayısının

11.707 olduğu ve bunların 3.647'sinin ise endemik türleri içerdđi bildirilmektedir [61]. Bitki örtüsü bakımından üç flora bölgesine ayrılmaktadır: 1. Kuzey Anadolu 2. Batı ve Güney Anadolu 3. Orta ve Doğu Anadolu Bölgesi. Türkiye florası konusunda gerek ulusal gerekse uluslararası çalışmalar bulunup önemli bilgiler aktarılmıştır. Anadolu birçok cins için gen orijin ve farklılaşım merkezi konumunda olup, Türkiye'nin biyolojik çeşitlilik yönünden önemi yadsınamaz düzeyde bulunmaktadır. Bu önem sadece tür zenginliği olarak değil, aynı zamanda biyolojik çeşitlilik olarak da kendini göstermektedir [62-63].

Batı ülkelerinde bitkiler ilaç yapımında önemli role sahiptir [29]. İlaç sanayisinin genişlemesiyle birlikte birçok ülkede bitkisel ilaçların kullanımı artmıştır. WHO, dünya popülasyonunun %80'inin geleneksel halk ilaçlarından yararlandığını belirtmiştir [64].

Bitkilerin iyileştirici özelliklerinden yararlanılması çok eski tarihlere dayanmaktadır. Hatmi çiçeği gibi bitkilerin 60.000 yıl önce tedavi amaçlı kullanıldığına dair kanıtlar bulunmaktadır. Birçok ilacın bitki kökenli olduğu ve bitkilerin etnik tıpta yaygın olarak barınak, giyecek, yiyecek, baharat, parfüm ve ilaç amaçlı kullanıldığı bilinmektedir. Antibiyotiklerin 1950'lerde keşfedilmesiyle antimikrobiyal amaçlı bitki türlerinin kullanılması giderek azalmıştır. Son yıllarda antibiyotiklerin etki sürelerinin sınırlı olduğunun anlaşılması bitkisel kaynaklara yönelmeye sebep olmuştur. Antibiyotiklerin reçetesiz yanlış kullanımının sonuçları karşısında insanlar daha da bilinçlenmiştir. Böylece bitkilerle yapılan tedavi giderek yaygınlaşmaktadır. Bitkiler bunların yanında sahip oldukları kompleks kimyasal özellikleri nedeniyle geleneksel tedavinin temelini de oluşturmaktadır [54, 65].

Tıbbi amaçlı kullanılan bitkilerin antimikrobiyal etkilerini incelenmesi üzerine birçok çalışma yapılmıştır [37, 66-67]. İlaç geliştirme çalışmalarına yönelik olarak yapılan girişimlerden biri, bitkilerin içerdđi antimikrobiyal etkili uçucu yağlar ya da bazı diğer kimyasalların tespit edilmesi ve belirlenen kimyasalların yapay yollarla sentezlenerek, antimikrobiyal ajan olarak kullanılabilir olmalarının araştırılmasıyla ilgili birçok çalışma bulunmaktadır [68].



### **2.5.1. Çalışmada kullanılan bitkiler**

Çalışmada İYE'ye direnç gösteren *E. coli* izolatlarına karşı beş bitki türünün antibakteriyel etkisi araştırılmıştır.

#### **2.5.1.1. Ballıbabagiller familyasına ait olanlar (Lamiaceae)**

Otsu veya çalı formları bulunan Akdeniz havzasında yaygın olarak yer alan familyadır. Yeryüzünde 200 kadar cins 3.200 kadar türü bulunmaktadır [69]. Yurdumuzda ise 45 cins ve 513 kadar türü yetişmektedir [70]. Bu türlerden birçoğundan eczacılık ve parfümeri alanlarında yararlanılmaktadır. Genellikle otsu veya ağaççık ender olarakta ağaç ya da sarılıcı olurlar. Salgı bezleri bulunan aromatik bitkilerdir [69-70].

##### **2.5.1.1.1. *Origanum minutiflorum* O. Schwarz . P & H. Davis (toka kekiği)**

Dünya kekik pazarında 'Sütçüler kekiği' ve 'Toka kekiği' adlarıyla da bilinen yayla kekiği *Origanum minutiflorum* ülkemizde Isparta ilinin Sütçüler bölgesinde yayılış gösteren, yabani olarak toplanıp ihraç edilen endemik türlerdendir [71-72]. *Origanum*'lar ağrı kesici (analjezik), antioksidan, antiseptik, antispazmatik, antiviral, antibakteriyel, gaz giderici, kalbi uyarıcı, terletici, sindirimi kolaylaştırıcı, idrar arttırıcı, adet söktürücü, fungisidal, balgam söktürücü, müshil, sakinleştirici, tonik, mide rahatsızlıklarını ve yaraları iyileştirici olma gibi çok etkiye sahiptir [73]. Günlük hayatta *Origanum*'lar kendine has tadı nedeniyle birçok yiyeceklerde, lezzet artırıcı olarak kullanılmaktadır. Baharat olarak kullanılmasının yanında *Origanum*'lardan elde edilen uçucu yağlar, antimikrobial, sitotoksik ve antioksidan olarakta kullanılabilir. Bu özellikleri nedeniyle, bu bitkiler ekonomik açıdan önemlidirler. Bu kullanım alanları dışında da *Origanum*'lardan elde edilen kekik suyu da astım ve kronik bronşit gibi hastalıklarda, zayıflamada, yüksek tansiyonda, şeker hastalığında, parazit dökmede ve kan dolaşımını hızlandırmada da kullanıldığı bilinmektedir.



Resim 2.5.1. *Origanum minutiflorum* O. Schwarz . P & H. Davis [74]

#### 2.5.1.1.2. *Lavandula stoechas* L. (karabaş otu)

*Lavandula stoechas* karabaş otu olarak adlandırılmaktadır [71]. Keşiş otu, gargan (Muğla), yalancı lavanta çiçeği gibi yaygın adları da bulunan *Lavandula stoechas*, Lamiaceae (Ballıbabagiller) familyasına ait aromatik bir bitkidir. Yüzyıllardır Anadolu'da antiseptik ve yara iyileştirici gibi etkileri başta olmak üzere farklı rahatsızlıkların tedavisinde kullanılmaktadır [75]. Karabaş lavanta çiçeği (*Flos Lavandula romanae*), *L. stoechas*'ın kurutulmuş çiçek durumlarıdır. Eski yazarlar tarafından çok önem verilen bir ilaç hammaddesidir. Ağrı kesici, antiseptik, yara iyi edici, sara ve astımda yatıştırıcı, balgam söktürücü, idrar yolları iltihaplarını giderici, egzama yaralarını iyi edici, sinir ve kalp kuvvetlendirici gibi etkileri nedeniyle geniş bir kullanım alanı bulmuştur. 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 dâhilen antiseptik ve yara iyileştirici olarak kullanılmaktadır [76]. İnsan beslenmesinden hayvan beslenmesine kadar hatta organik tarımda organik preparat (böcek kovucu, allelopatik vb.) olarak da kullanım alanları olan bir bitkidir [77].

Erzurum yöresinden toplanan *L. stoechas*'ın sulu ekstraktının güçlü antioksidan etkisine sahip olduğu ortaya konulmuştur [68].

Dökmeci ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada (1994), *L. stoechas*'ın elektro konvülsif şok konvülsiyonunu (elektrik şokuyla veya ilaçla genelleştirilmiş nöbet yaratmaya dayalı bir tür psikiyatrik tedavi) diğer modellere göre daha fazla inhibe edebilmesi nedeniyle grand mal epilepsi (tipik özellikleri bilinç kaybı, düşme, bağırsak veya mesane hareketlerinin kontrol edilememesi ve ritmik kasılmalar olan en yaygın epilepsi atağıdır) nöbetlerinde etkili olabileceği belirtilmiştir [78].

Günümüzde lavanta esansiyel yağları yaygın olarak aroma terapide ve masajlarda sakinleştirici olarak kullanılmaktadır [72, 76, 79]. Birçok lavanta türünden elde edilen esansiyel yağda bulunan linalol ve linalil asetat masajdan sonra hızla emilerek plazmada belli konsantrasyonlara ulaşmaktadır. Linalolün sedatif etkisi bulunmaktadır. Lavanta türlerinin sakinleştirici etkileri geleneksel tıpta yer almıştır. Rahat bir uyku için kurutulmuş lavanta türlerinden yapılan yastıklar kullanılmıştır [79].



Resim 2.5.2. *Lavandula stoechas* L. [80]

### 2.5.1.1.3. *Cyclotrichium origanofolium* (Labill.) Maden & Scheng (dağnanesi)

Bu tür dağnanesi olarakta isimlendirilmektedir. Lamiaceae familyasının bir üyesi olup Türkiye için endemiktir. Türkiye florasında bu familyanın 5 cinsi bulunmaktadır ve bu cinslerden ikisinin endemik olduğu ve Doğu Anadolu’da yetiştiği bilinmektedir [71,81]. Ülkemizde kızotu ismiyle de adlandırılmaktadır. *Cyclotrichium origanofolium* çorba ve salatalarda besin olarak tüketilmektedir [82].



Resim 2.5.3. *Cyclotrichium origanofolium* (Labill.) Maden & Scheng [83]

### 2.5.1.2. Bileşikgiller familyasına ait olanlar (Asteraceae)

Çiçekli bitkilerin en zengin familyası olarak bilinmekle birlikte 1.000’e yakın cins 20.000 kadar türü bulunmaktadır. Ülkemizde 130 cins 1.130 kadar da türü yetişmektedir [70]. Centaurea cinsinin 209 taksonu bulunmaktadır [84]. Genellikle otsu formlara sahip olup çalı ve ağaç formlarına daha az oranlarda rastlanmaktadır. Uçucu yağ, inülin ve lateks bu familyada en sık rastlanan bileşiklerdendir. Seskiterpen laktonlar, alkoloitler, esterler; saponozitler, kumarinler ve flavonollerde, Anacardiaceae familyasında saptanan bileşikler arasında yer almaktadır. İçerdikleri bileşiklerden dolayı eczacılıkta, gıda

endüstrisinde ve diğer sanayi alanlarında kullanılmaktadır. Yapılan araştırmalarda aralarında antitümör ve antibakteriyel aktiviteye sahip bitkilerin bulunduğu saptanmıştır [69].

#### **2.5.1.2.1. *Centaurea depressa* Bieb. (bodur peygamber çiçeği)**

*Centaurea depressa* bodur peygamber çiçeği olarak adlandırılmaktadır [85]. Yol kenarlarında ve işlenmiş tarlalarda yabani bir bitki olarak geniş yayılış gösteren bir taksondur. Çeşitli *Centaurea* türlerinin geleneksel halk tıbbında farklı amaçlarla kullanım alanlarına sahip olduğu kayıtlarda yer almaktadır [86]. Yapılan bir takım araştırmalarda *Centaurea* türlerinin antimikrobiyal, sitotoksik ve antiinflamatuvar aktivitelere sahip olduğu gösterilmiştir [87-89]. *Centaurea* türlerinin içermiş olduğu sekonder bileşikler genelde seskiterpen laktonlar, flavonoidler ve lignan bileşikleridir [90-92]. *C. depressa* üzerinde yapılan az sayıda fitokimyasal çalışmalarda metanol ekstraktının antioksidan aktivite gösterdiği bildirilmiştir [93]. Ayrıca bu bitkinin n-hekzan ekstraktının da *Candida krusei* üzerinde antifungal etkiye sahip olduğu saptanmıştır [87].





Resim 2.5.4. *Centaurea depressa* Bieb. [94].

### 2.5.1.3. Menengiçgiller familyasına ait olanlar (Anacardiaceae)

Genellikle reçineli ve pennat yapraklı ağaççık şeklinde, ağaç ve bazen yan kök ve dalları bulunan bitkilerin yer aldığı familyadır [69-70]. Küçük ve hermafrodit çiçeklere sahiptir [69]. Menengiçgiller familyası dünya üzerinde 75 cins ve 600 kadar tür içermektedir. Türkiye’de ise 3 cins ve 8 tür bulunmaktadır. Floemde bulunan şizogen kanalları oleorezin içermektedir (birçok cinsten protein kristali). Şizogen kanalları gövde korteksinde kök, yaprak ve özde de bulunmaktadır. Ayrıca floemde tanen kanalları görülmekte kabukta tanenli idioplatlar da bulunmaktadır [70].

### 2.5.1.3.1. *Cotinus coggygia* Scop. (boyacı sumacı)

Türkiye’de *Cotinus coggygia* bitkisine boyacı sumacı, peruk ağacı, duman ağacı, peruke çalısı gibi isimler verilirken Balkanlarda yöresel olarak "rujevina" veya "ruj" diye de isimlendirilmektedir. Sonbaharda yapraklarının kırmızı rengini almasından ötürü böyle adlandırılmaktadır [61, 70, 95].

Kışın yaprağını döken 5m kadar boylanabilen sık dallı, yuvarlakça tepeli ağaç ya da çalıdır. Genç sürgünler tüysüz, parlak ve zeytuni esmer renklidir. Yapraklar mavimsi yeşil, tam kenarlı ve kısa saplıdır. Sürgüne almaşlı dizilmişlerdir. Sonbaharda turuncu-kırmızı bir renklenme göstermektedir. Salkım şeklindeki çiçekler sarımsı yeşil ve terminal durumdadır. Mart-nisan aylarında çiçeklenmektedir. Yapraklarında başta tanen olmak üzere, uçucu yağ ve glikozit bulunmaktadır. Odunundan ve köklerinden elde edilen sarı-portakal renkli boya kumaş boyamada kullanılmaktadır [96]. 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 bulunmaktadır. Ayrıca sonbaharda yapraklar güzel kırmızı bir renk aldığından peyzaj amaçlı kullanım için önerilmektedir. Türkiye’de Akdeniz, Karadeniz ve İç Anadolu Bölgelerinde yayılış göstermektedir [96]. Ülkemizde makilik alanlarda kızılçam ormanlarında yaygın bir şekilde bulunmaktadır [70]. Güney Avrupa’dan Çin’e kadar geniş bir coğrafi yayılış alanına sahiptir. Tehlike kategorisine alınmış türler içerisinde yer almamaktadır.



Resim 2.5.5. *Cotinus coggygia* Scop. [97]



### 3. BÖLÜM

#### MATERYAL VE YÖNTEM

##### 3.1. Materyal

##### 3.1.1. Bakteri üretimi ve antibakteriyel aktivite deneylerinde kullanılan besiyerleri ve kimyasallar

İdrardan izole edilen İzolatların tanımlanması, antibiyogram, antibakteriyel etkinin değerlendirilmesi ve spot yöntemi için besiyerleri ve standartlar belirtilen oranlarda hazırlanarak kullanılmıştır.

##### McFarland No: 0.5 Bulanıklık Standardı

BaCl<sub>2</sub> (% 1,175).....0,5 ml

H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,36N).....99,5 ml

BaCl<sub>2</sub> ve H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> verilen ölçülerde karıştırılarak 10 ml'lik kapaklı tüpe doldurulmuş ve kapağı parafilm ile sıkı bir şekilde kapatılarak, karanlık ortamda oda sıcaklığında saklanmıştır.

##### Nutrient Agar (Merck)

Nutrient Agar.....20 gr

Distile Su.....1000 ml

Ticari olarak elde edilen bu besi yerinin 20 g'ı 1000 ml. distile suda çözülmüş 121 °C'de 15 dakika otoklavlanarak steril edilip, 20'şer ml 120 mm çapındaki steril petri kaplarına dökülmüştür.

##### Nutrient Broth (Merck)

Nutrient Broth.....8 gr

Distile Su.....1000 ml

Ticari olarak elde edilen bu besiyerinin 8 g'ı 1000 ml. distile suda çözülmüş, 121 °C'de 15 dakika otoklavlanarak steril edilip, 10'ar ml steril tüplere dağıtılmıştır.

### Kanlı Agar Besiyeri (Blood Agar, Merck)

Blood Agar.....40 gr

Distile su.....1000 ml

Ticari olarak alınan besiyerinin 40 g'ı 1000 ml distile suda çözülerek 121°C'de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edilmiştir. 50 °C'ye kadar soğutulduktan sonra % 5 fibrini alınmış steril koyun kanı ilave edilip, kabarcık oluşmasını engellemek için karıştırılarak petrilere dökülmüştür.

### Mueller Hinton Broth (MHB) (Merck)

Et ekstresi.....2,0 g

Kazein hidrolizatı..... 17,5 g

Nişasta.....1,5 g

Distile su..... 1000 ml

Ticari olarak satın alınan besiyeri önerilen şekilde hazırlanıp, içeriği suda çözdürüldükten sonra 10'ar ml deney tüplerine dağıtılmıştır. 121°C'de 15 dakika otoklavlanarak steril edilmiştir. Bakteri izolatlarının aktifleştirilmesinde kullanılmıştır.

### Mueller Hinton Agar (MHA) (Merck)

Müller Hinton Agar.....21gr

Distile su.....1000 ml

Besiyeri, ticari olarak satın alınmış, önerilen şekilde hazırlanmıştır. 21 g 1000 ml distile suda 121°C'de 15 dakika otoklavlanarak steril edilmiş ve 15'er ml 90 mm çapındaki steril petri kaplarına dökülmüştür. Düz bir zeminde katılaşması sağlanmıştır. Disk difüzyon yöntemi ile antibiyogram ve agar kuyucuk difüzyon yöntemi ile antibakteriyel etkinin belirlenmesinde kullanılmıştır.

### Eozin - Metilen Blue Agar (EMB) (Merck)

EMB Agar..... 36gr

Distile su.....1000 ml

Ticari olarak alınan besiyerinin 36 g'ı 1000 ml'de çözülerek 121°C de 15 dakika strelize edilmiştir. 45-50°C'ye kadar soğutulduktan sonra petrilere dökülerek *E. coli* izolasyonu için kullanılmıştır.

### 3.1.2. Kullanılan antibiyotik diskleri

Kullanılan antibiyotikler Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterlerine göre seçilmiştir [57]. Çalışmamızda "Oxoid" marka antibiyogram diskleri kullanılmıştır (Tablo 3.1.1.)

Tablo 3.1.1. Çalışmada kullanılan antibiyotik disklerinin özellikleri ve yorumlama standartları

Kullanılan antibiyotikler diskleri	Yorumlama Standartları (mm)			
	Disk İçeriği µg	Dirençli	Orta Duyarlı	Duyarlı
AMP: Ampicillin	10	≤13	14- 16	≥ 17
AMC: Amoxilin+Clavulanic Acid	20/10	≤13	14- 17	≥ 18
CFM: Cefixem	5	≤15	16- 18	≥ 19
CRO: Ceftriaxone	30	≤13	14- 20	≥ 21
TMP-SMX: Trimethoprim+Sulphamethoxazole	1,25/23,75	≤10	11- 15	≥ 16
CN: Gentamicin	10	≤12	13- 14	≥ 15
N/F: Nitrofurantoin	300	≤14	14- 16	≥ 17
CXM: Cefuroxime	30	≤14	15- 17	≥ 18
CIP: Ciprofloxacin	5	≤15	16- 20	≥ 21
TPZ: Piperacillin-Tazobaktam	100/10	≤17	18- 20	≥21
CES: Cefoperazone-Sulbactam	75/10	≤15	15- 17	≥21
IMP: İmipenem	10	≤13	14- 15	≥16
AK: Amikacin	30	≤14	15- 16	≥17
MEM: Meropenem	10	≤13	14- 15	≥16

### 3.1.3. Çalışmada kullanılan bitki ekstraktları

Çalışmada kullanılan bitki ekstraktları Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Biyoteknoloji Laboratuvarından temin edilmiştir.

Ekstraktlar etanol içerisinde son konsantrasyonu 100 mg/ml olacak şekilde çözülerek, koyu renkli şişelerde antibakteriyel aktivite deneylerde kullanılıncaya kadar +4°C'de saklanmıştır. Bitki özütlerinden 1g tartılmış ve %96 saf etanolde çözdürülerek 100 mg/ml'lik stok özütler hazırlanmıştır.

### **3.1.4. Çalışmada kullanılan mikroorganizmalar**

*E. coli* izolatları Nevşehir Devlet Hastanesinden Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilmiş, 15 yaş üstü İYE olan hastalara ait idrar örneklerinden izole edilmiştir.

## **3.2. Yöntem**

### **3.2.1. Çalışma düzeni**

Bu çalışmanın yapılabilmesi için Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'nun 2013/117 sayılı karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

Nevşehir Devlet Hastanesinden Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilmiş olan ve 15 yaşından büyük hastalardan elde edilmiş idrar örneklerinden *E. coli* izolatları alınarak antibiyotiklere karşı dirençli olanlar seçilmiş ve bu izolatlara karşı; *O. minutiflorum*, *L. stoechas*, *C. depressa*, *C. origanofolium*, *C. Coggygria* bitki ekstraktlarının etkileri incelenmiştir.

### **3.2.2. Colombia agar ve EMB agardan *Escherichia coli* izolasyonu**

İdrar kültür örneği, orta akım idrardan alınarak bekletilmeden ölçülü öze (0,01 ml) ile Colombia agar ve EMB agar besiyerine kantitatif olarak ekimi gerçekleştirilmiştir [98]. Ayrıca bakteri izolatları MHA besiyerine tek koloni düşecek şekilde ekim yapıldıktan sonra, bakteriler 1 atmosfer basınç altında bir gece 37°C'de inkübe edilmiştir. Üremiş kültür plaklarından tek koloni alınarak 3 ml MHB besiyerine ekim yapılmış ve sıvı kültürlerde bakterinin üremesi sonucunda oluşan bulanıklık Mc Farland'ın 0,5 no'lu bulanıklık tüpüne (yaklaşık  $1,5 \times 10^6$  bakteri/ml) eşit hale gelinceye kadar 37°C'de inkübasyona tabi tutulmuştur. 37°C'de 24 saat inkübasyondan sonra, idrardan izole edilen 62 izolatin gram boyamaları aşağıdaki yöntemle yapılmıştır.

### 3.2.3. Gram boyama

İzolatların bakteri hücre duvarının fiziksel ve kimyasal özelliklerine göre, Gram pozitif ve Gram negatif olarak ayırmak için aşağıdaki yöntem uygun olarak Gram boyamaları gerçekleştirilmiştir (Tablo 3.2.1.).

1. Hazırlanan preparat ateşte fiske edildikten sonra ilk boya olan kristal vyolet uygulanıp 1 dakika bekletildikten sonra sudan geçirilmiştir.
2. İyotlu eriyik (lügol eriyiği) uygulanıp 1 dakika bekletildikten sonra tekrar sudan geçirilmiştir.
3. %96'lık etil alkol ile renksizleştirme işlemi yapılmıştır.
4. Bir zıt boya olan sulu fuksin uygulanarak 30 saniye bekletildikten sonra preparatlar yıkanmıştır. Boyaması tamamlanan preparatlar mikroskopta incelenmek üzere kurumaya bırakılmıştır.

Tablo 3.2.1. Gram boyama değerlendirme çizelgesi

İşlem	Yöntem	Sonuç	
		Gram (+)	Gram (-)
İlk boya	Kristal viole ile 1-2 dk	Mor renk	Mor renk
Lugol	Lugol ile 1 dk	Mor renk	Mor renk
Renk giderme	%95'lik alkol ile 20-30 sn	Mor renk	Renksiz
Zıt boyama	Sulu fuksin ile 20-30 sn	Mor renk	Pembe renk

Mikroskobik inceleme yapılarak izolatların, boyandıkları renk tespit edilmiştir.

### 3.2.4. API 10S ile tanımlama

İzolatların gram boyamaları yapılmış, gram negatif basil veya kokobasil morfolojisinde bakterilerin biyokimyasal özelliklerine göre API 10S (*bioMérieux, France*) ile tanımlamaları yapılmıştır [99]. Ticari olarak satın alınan API 10S şeritleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Üremiş kültür plaklarından tek koloni alınarak MHB besiyerine ekimi yapılmış ve sıvı kültürlerde bakterinin üremesi sonucunda oluşan bulanıklık Mc

Farland''ın 0,5 no'lu bulanıklık tüpüne (yaklaşık  $1,5 \times 10^6$  bakteri/ml) eşit hale gelinceye kadar  $37^\circ\text{C}$ 'de inkübasyona tabi tutulmuştur. şeritler belli bir açıyla tutularak, steril pipetlerle her bir kuyuya bakteriler aşılanmıştır.  $37^\circ\text{C}$ 'de 24 saatlik inkübasyon sonrası uygun reaktifler (ayıraçlar) eklenerek renk değişimlerine göre talimatlar doğrultusunda okuma yapılmıştır.

### 3.2.5. Antibiyotik duyarlılık testleri

*In vitro* antimikrobiyal duyarlılık testleri CLSI  nerileri doğrultusunda, Nutrient Agar (NA) besiyerinde Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile gerçekleştirilmiştir [100]. *E. coli* izolatlarına karşı Tablo 3.1.1.'de verilen, amoxicillin–clavulanic acid (AMC, 20/10  $\mu\text{g}$ ), ampicillin (AMP, 10  $\mu\text{g}$ ), ceftriaxone (CRO, 30  $\mu\text{g}$ ), cefixime (CFM, 5  $\mu\text{g}$ ), cefuroxime (CXM, 30  $\mu\text{g}$ ), trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX, 1,25/23, 75  $\mu\text{g}$ ), gentamicin (CN, 10  $\mu\text{g}$ ) nitrofurantoin (N/F, 300  $\mu\text{g}$ ) ve ciprofloxacin (CIP, 5  $\mu\text{g}$ ) antibiyotiklerini içeren diskler besiyerine yerleştirilmiştir. Antibiyotik disklerinin yerleştirilip 18-24 saat ve  $37^\circ\text{C}$  inkübasyonu takiben izolatlar, oluşan zon çaplarına göre duyarlı, orta duyarlı ve dirençli olarak sınıflandırılmıştır [101]. Kontrol olarak *E.coli* ATCC 25922 suşu kullanılmıştır [102]. Antibiyotik ek-duyarlılık testleri için de; piperacillin-tazobactam (TPZ 100/10  $\mu\text{g}$ ), cefoperazone-sulbactam (CES 75/10  $\mu\text{g}$ ), amikacin (AK 30  $\mu\text{g}$ ), imipenem (IMP 10  $\mu\text{g}$ ), meropenem (MEM 10  $\mu\text{g}$ ), antibiyotikleri kullanılmıştır.

### 3.2.6. VITEK 2 ile tanımlama

VITEK 2 (*bioM rieux, France*) otomasyonu, başlangıç inokulum dilüsyonu, dansite değişimi kart doldurma ve kart belirleme işlemlerinden meydana gelmektedir. VITEK 2 kartları 64 kuyucuktan oluşmaktadır. Kartlar barkodlama sistemi ile seviyelendirilmiştir. Cihaza girmeden önce kartları alıp tanımlayan "smart taşıyıcılı" bilgisayar çipi kullanılmaktadır [103].

Antibiyotiklere en çok direnç gösteren *E. coli* izolatları seçilerek Columbia agar besiyerlerine ekimi yapılmıştır. 24 saatlik inkübasyon sonucunda besiyerlerinde üremiş aynı cins koloniler seçilmiştir. 10'luk raklara (kasete) boş tüpler yerleştirilmiştir. Tanımlamalar için ayarlanmış boş tüplere dispenser ile 3 ml % 0,45' lik tuz içeren

solüsyon konulmuştur. Pasaj yapılan bakterilerden steril öze ile alınıp, tuzlu su içeren tanımlama tüpleri içerisinde süspansiyon edilmiş ve homojen hale getirilmiştir. Tüpler Resim 3.2.1.'de yer alan McFarland ölçere yerleştirilip McFarland 0,45-0,55'e ayarlanmıştır. Tüpler içerisine mikroorganizmaya uygun kartlar (GP, GN, ya da YST) konulmuştur. Bakterilerin gram boyamaları ve API 10S ile tanımlamaları yapıldığı için Gram negatif kartla tanımlama gerçekleştirilmiştir. Bilgiler bilgisayara girildikten sonra kaset cihazın dolum kapısına yüklenerek çalıştırılmıştır. Negatif basınçla kasete cihaz tarafından özel bir solüsyon doldurulmuştur. Uygun inkübasyon süresi sonunda biyokimyasal reaksiyonlar sonucu oluşan renk değişikliğine göre tanımlama cihaz tarafından yapılmıştır. Nevşehir Halk Sağlığı Laboratuvarında Resim 3.2.2.'de kullanılan VİTEK 2 Compact (*bioMérieux, France*) tam otomatik identifikasyon ve duyarlılık sistemi ile 24 saatlik inkübasyon sonucunda Columbia agar plaklarda M5, M12 ve M35 izolatlarından 3'er koloni seçilerek, VITEK GN kart ile çalışılmıştır.



Resim 3.2.1. Çalışmada kullanılan McFarland ölçer



Resim 3.2.2. Çalışmada kullanılan VİTEK 2 Compact (*bioMèrieux, France*) tam otomatik identifikasyon ve duyarlılık sistemi

### **3.2.7. Antibakteriyel etki**

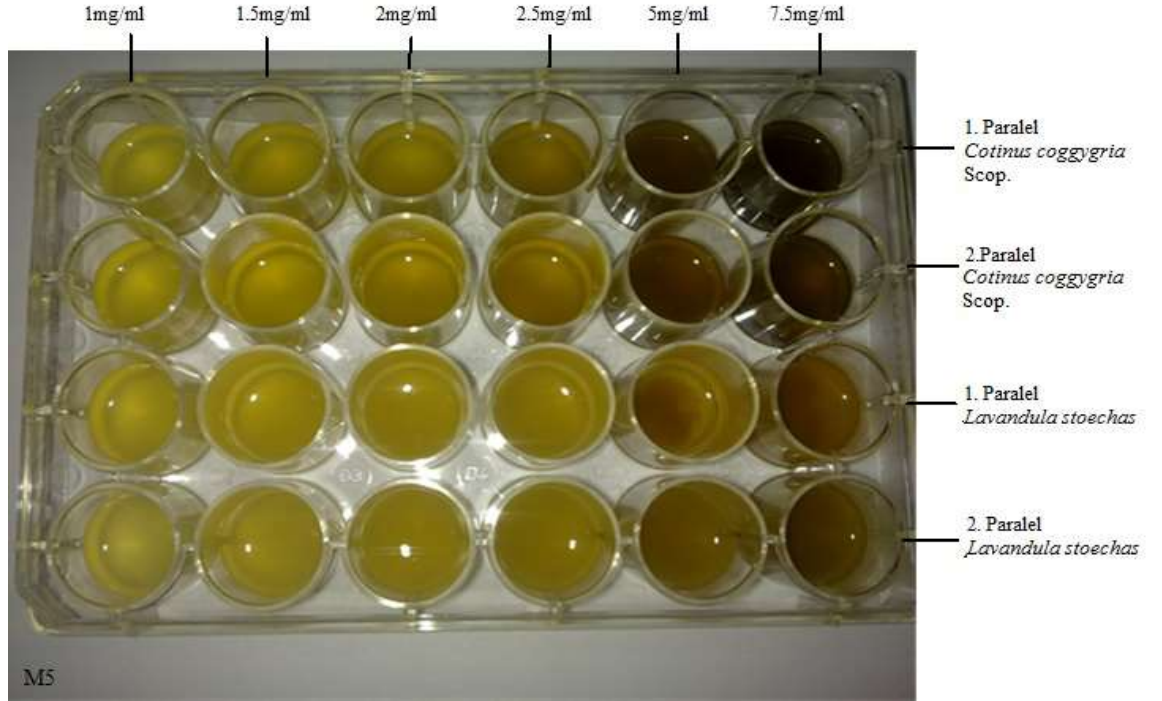
#### **3.2.7.1. Agar kuyucuk difüzyon yöntemi ile antibakteriyel etkinin belirlenmesi**

VİTEK 2 ile tanımlanan izolatlar Nutrient Broth (NB) besiyerinde 24 saat inkübasyona tabi tutulmuştur. NB besiyerindeki izolatların yoğunlukları  $10^6$  cfu/ml'ye (Mc Farland 0,5) ayarlanmıştır. Agar kuyucuk yönteminde 0,5 Mc Farland standardına göre ayarlanan bakteri süspansiyonlarından 100 µl alınarak petrilerdeki NA besiyerine dirigaski özesiyle yayılmıştır. % 1'lik izolat eklenmiş olan NA'ların bulunduğu petrilerde 5 mm çapında kuyular açılmış ve bu kuyucuklara 1, 1,5, 2, 2,5 mg/ml konsantrasyonlarındaki ekstraktlardan 100 µl aktarılmıştır. Negatif kontrol olarak bitki ekstraktlarının çözünmesini sağlayan etanol kullanılmıştır. 37 °C'de 24 saatlik inkübasyon sonucunda, test organizmalarına karşı meydana gelen antibakteriyel aktivitenin inhibisyon zon çapları ölçülmüştür. Testler iki tekrar, üç paralel çalışılmış olup, sonuçlar inhibisyon alanının çapı cinsinden ifade edilerek, elde edilen bulgular değerlendirilmiştir.



### 3.2.7.2. Mikrodilüsyon Broth tekniğinin uygulanması

Deney için 24 "U" tipi çukurları olan mikrotitrasyon petripleri (Brand) kullanılmıştır. Stok özütten 1. kuyucuğa 10 µl ilave edilmiştir. Birinci kuyucuktan başlamak üzere seyreltme işlemi yapılmıştır [2]. Böylece 1-7,5 mg/ml aralığında madde konsantrasyonları elde edildikten sonra, her bir kuyucuğa bulanıklıkları 0,5 Mc Farland'a göre ayarlanmış olan bakteriyel inokulumdan 10'ar µl ilave edilmiştir. Pozitif kontrol olarak test organizmaları, negatif kontrol olarak etanol kullanılmıştır. Mikrotitrasyon plakları 24 saat, 37°C'de etüvde inkübasyona bırakılmıştır. 24 saat sonra plaklar ELİSA plaka okuyucu ile (Optic Ivymen System, Spain) 600 nm'de okunarak bakteri yoğunlukları belirlenmiştir. Bakterilerin üremesini durduran en az antimikrobiyal madde miktarı yani MİK değerleri saptanmıştır [38, 44, 50].



Resim 3.2.3. *Escherichia coli* M5 izolatının Mikrodilüsyon Broth tekniğinin denemelerinde uygulanış şekli

### **3.2.7.2.1. LC<sub>50</sub> tayin yöntemi**

Altı (1-7,5 mg/ml) farklı konsantrasyonda hazırlanan bitki ekstraktlarının M5, M12 ve M35 izolatlarına karşı gösterdiği LC<sub>50</sub> değerlerinin tespiti, Probit Analiz Programı kullanılarak yapılmıştır. Yöntemde ana deney sonucu saptanan konsantrasyonların probitlerle eşlenmesi ile oluşturulan probit regresyon hattından LC<sub>50</sub> değerleri hesaplanmıştır [104-105].

Canlılık spot yöntemiyle doğrulanmıştır. Yirmi dört saat boyunca bitki ekstraktlarının 1-7,5 mg/ml'lik konsantrasyonlarına maruz kalan İzolatlardan 10'ar µl alınarak agar plaklara ekimi yapılmış 37°C'de 24 saat inkübasyon sonrası canlılıkları değerlendirilmiştir.

### **3.2.8. İstatistiksel analiz**

Araştırmada elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 21.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Veriler değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotları (sayı, yüzde, ortalama) kullanılmıştır. Niteliksel gruplu değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi uygulanmıştır. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında iki grup arasındaki farkı Mann Whitney-U, ikiden fazla grup durumunda parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis H-Testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Mann Whitney U-Testi kullanılmıştır. Elde edilen bulgular %95 güven aralığında, %5 anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir. Sonuçlar değerlendirilip ve  $p < 0,05$  değeri anlamlı kabul edilmiştir.

## 4. BÖLÜM

### BULGULAR

Bu çalışmada çağın hastalığı olan idrar yolu enfeksiyonuna neden olan *E. coli* izolatlarına karşı ülkemizde doğal olarak yetişen *L. stoechas*, *C. depressa*, *C. origonifolium*, *C. coggygria*, *O. minutiflorum* bitki ekstraktlarının etkisi incelenmiştir.

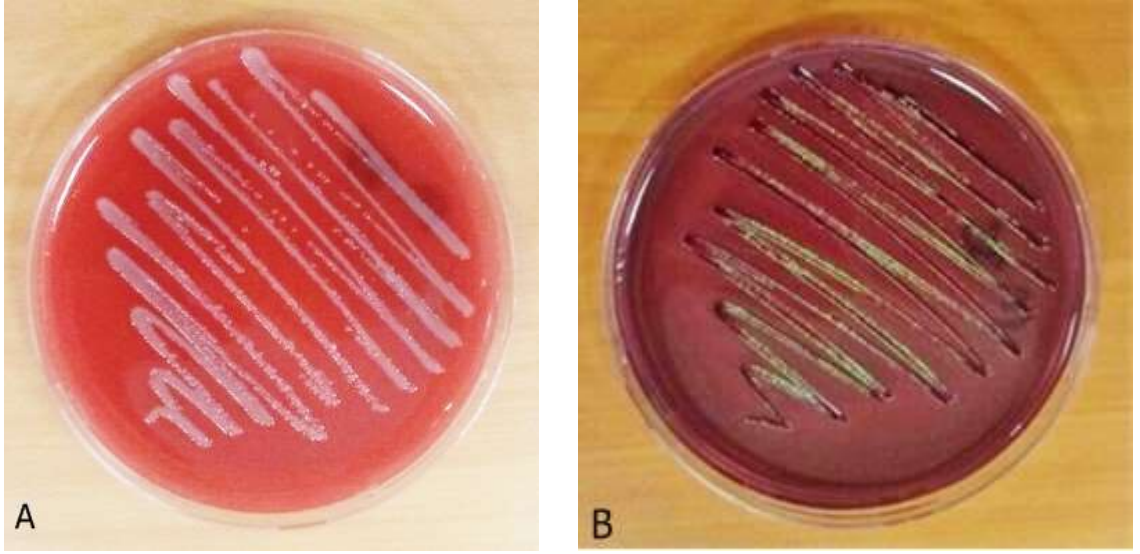
Nevşehir Devlet Hastanesinde Mikrobiyoloji laboratuvarına klinik bulgularla İYE teşhisi konularak gelen, ayakta ve yatarak tedavi edilmekte olan hastalara ait idrar örnekleri EMB agar ve Kanlı agar besiyerine ekilerek 62 adet izolat elde edilmiştir. İzolatların gram boyamaları ve tanımlamaları yapılmıştır.

#### 4.1. Bakteri Tanımlamaları

##### 4.1.1. Colombia agar ve EMB agardan *Escherichia coli* izolasyonu

İdrar kültür örneği orta akım idrardan alınarak bekletilmeden ölçülü öze (0.01 ml) ve de EMB agar ve Colombia agar (Kanlı agar) besiyerine kantitatif olarak ekilmiştir. Çalışılan idrar örnekleri 24 saat 37°C’de inkübasyonun ardından değerlendirmeye alınmıştır. Kanlı agarda gri, pürüzsüz, yuvarlak ve orta büyüklükte morfoloji sergilemişlerdir.

*E. coli* için EMB agarda tipik olan koloniler merkezi, koyu yeşilimsi, parlak metalik renkte kolonilerdir. EMB agarda gri-yeşil, metalik röfle veren izolatlar *E.coli* olarak değerlendirilmiştir. Resim 4.1.1.’ de Kanlı agardaki ve EMB agardaki koloni morfolojileri gözlenmektedir.



Resim 4.1.1. *Escherichia coli* M35 izolatının (A) Colombia agar, (B) EMB agar ortamındaki görüntüsü

## 4.2. İzolatların Tanımlamaları

EMB agar ve Kanlı agar besiyerlerinin her ikisinde de üreyen koloniler izole edilerek önce Gram boyamaları sonra da API 10S ile tanımlamaları yapılmıştır.

### 4.2.1. Gram boyama ve API 10S ile tanımlama

EMB agarda ve Kanlı agarda 37°C’de 24 saat inkübasyondan sonra gram negatif basil veya kokobasil morfolojisinde ve oksidaz negatif olan izolatların tanımlamaları için Gram boyamaları yapılmış, biyokimyasal özelliklerine göre API 10S (*bioMérieux, France*) tanımlama kiti ile yorumlanmıştır.

Altmış iki izolatın da Gram boyamalarına göre pembe renkte görüntü oluşturarak Gram (-) olduğu, API 10S ile tanımlamalarına göre de *E. coli* olduğu sonucu ortaya çıkmıştır (Tablo 4.2.1.). Ayrıca 62 izolattan 9’unun erkek hastaların, 53’ünün ise kadın hastaların idrar örneklerine ait olduğu Tablo 4.2.1.’de görülmektedir.

Tablo 4.2.1. İzolatların Gram boyama ve API 10S ile tanımlama sonuçları

İzolatlar	Cinsiyet	Örnekler	Gram boyama	API 10S tanımlaması
M1	Erkek	İdrar	Gram (-)	<i>Escherichia coli</i>
M2	Kadın	İdrar	Gram (-)	<i>Escherichia coli</i>
M3	Kadın	İdrar	Gram (-)	<i>Escherichia coli</i>
M4	Kadın	İdrar	Gram (-)	<i>Escherichia coli</i>
M5	Kadın	İdrar	Gram (-)	<i>Escherichia coli</i>
M6	Kadın	İdrar	Gram (-)	<i>Escherichia coli</i>
M7	Kadın	İdrar	Gram (-)	<i>Escherichia coli</i>
M8	Kadın	İdrar	Gram (-)	<i>Escherichia coli</i>
M9	Kadın	İdrar	Gram (-)	<i>Escherichia coli</i>
M10	Kadın	İdrar	Gram (-)	<i>Escherichia coli</i>
M11	Kadın	İdrar	Gram (-)	<i>Escherichia coli</i>
M12	Erkek	İdrar	Gram (-)	<i>Escherichia coli</i>
M13	Kadın	İdrar	Gram (-)	<i>Escherichia coli</i>
M14	Kadın	İdrar	Gram (-)	<i>Escherichia coli</i>
M15	Kadın	İdrar	Gram (-)	<i>Escherichia coli</i>
M16	Kadın	İdrar	Gram (-)	<i>Escherichia coli</i>
M17	Kadın	İdrar	Gram (-)	<i>Escherichia. coli</i>
M18	Kadın	İdrar	Gram (-)	<i>Escherichia coli</i>
M19	Kadın	İdrar	Gram (-)	<i>Escherichia coli</i>
M20	Kadın	İdrar	Gram (-)	<i>Escherichia coli</i>
M21	Kadın	İdrar	Gram (-)	<i>Escherichia coli</i>
M22	Kadın	İdrar	Gram (-)	<i>Escherichia coli</i>
M23	Kadın	İdrar	Gram (-)	<i>Escherichia coli</i>
M24	Erkek	İdrar	Gram (-)	<i>Escherichia coli</i>
M25	Kadın	İdrar	Gram (-)	<i>Escherichia coli</i>
M26	Kadın	İdrar	Gram (-)	<i>Escherichia coli</i>
M27	Kadın	İdrar	Gram (-)	<i>Escherichia coli</i>
M28	Kadın	İdrar	Gram (-)	<i>Escherichia coli</i>
M29	Kadın	İdrar	Gram (-)	<i>Escherichia coli</i>
M30	Kadın	İdrar	Gram (-)	<i>Escherichia coli</i>
M31	Kadın	İdrar	Gram (-)	<i>Escherichia coli</i>

Tablo 4.2.1. (devam) İzolatların Gram boyama ve API 10S ile tanımlama sonuçları

İzolatlar	Cinsiyet	Örnekler	Gram boyama	API 10S tanımlaması
M32	Kadın	İdrar	Gram (-)	<i>Escherichia coli</i>
M33	Kadın	İdrar	Gram (-)	<i>Escherichia coli</i>
M34	Kadın	İdrar	Gram (-)	<i>Escherichia coli</i>
M35	Kadın	İdrar	Gram (-)	<i>Escherichia coli</i>
M36	Kadın	İdrar	Gram (-)	<i>Escherichia coli</i>
M37	Kadın	İdrar	Gram (-)	<i>Escherichia coli</i>
M38	Erkek	İdrar	Gram (-)	<i>Escherichia coli</i>
M39	Erkek	İdrar	Gram (-)	<i>Escherichia coli</i>
M40	Kadın	İdrar	Gram (-)	<i>Escherichia coli</i>
M41	Kadın	İdrar	Gram (-)	<i>Escherichia coli</i>
M42	Erkek	İdrar	Gram (-)	<i>Escherichia coli</i>
M43	Kadın	İdrar	Gram (-)	<i>Escherichia coli</i>
M44	Kadın	İdrar	Gram (-)	<i>Escherichia coli</i>
M45	Kadın	İdrar	Gram (-)	<i>Escherichia coli</i>
M46	Kadın	İdrar	Gram (-)	<i>Escherichia coli</i>
M47	Kadın	İdrar	Gram (-)	<i>Escherichia coli</i>
M48	Kadın	İdrar	Gram (-)	<i>Escherichia coli</i>
M49	Kadın	İdrar	Gram (-)	<i>Escherichia coli</i>
M50	Erkek	İdrar	Gram (-)	<i>Escherichia coli</i>
M51	Kadın	İdrar	Gram (-)	<i>Escherichia coli</i>
M52	Kadın	İdrar	Gram (-)	<i>Escherichia coli</i>
M53	Kadın	İdrar	Gram (-)	<i>Escherichia coli</i>
M54	Erkek	İdrar	Gram (-)	<i>Escherichia coli</i>
M55	Kadın	İdrar	Gram (-)	<i>Escherichia coli</i>
M56	Kadın	İdrar	Gram (-)	<i>Escherichia coli</i>
M57	Kadın	İdrar	Gram (-)	<i>Escherichia coli</i>
M58	Kadın	İdrar	Gram (-)	<i>Escherichia coli</i>
M59	Erkek	İdrar	Gram (-)	<i>Escherichia coli</i>
M60	Kadın	İdrar	Gram (-)	<i>Escherichia coli</i>
M61	Kadın	İdrar	Gram (-)	<i>Escherichia coli</i>
M62	Kadın	İdrar	Gram (-)	<i>Escherichia coli</i>

### 4.3. Antibiyotik Duyarlılık Testleri

*E. coli* izolatlarının amoxicillin–clavulanic acid (AMC, 30 µg), ampicillin (AMP, 10 µg), ceftriaxone (CRO, 30 µg), cefixime (CFM, 5 µg), cefuroxime (CXM, 30 µg), trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX, 300 µg), gentamicin (CN, 10 µg) nitrofurantoin (N/F, 300 µg) ve ciprofloxacin (CIP, 5 µg) antibiyotiklerine dirençleri disk difüzyon metodu ile belirlenmiş ve sonuçlar Tablo 4.3.1.'de sunulmuştur.

Tablo 4.3.1. İdrar kültüründen elde edilen *Escherichia coli* izolatlarının disk difüzyon yöntemiyle yapılan antibiyogram sonuçları

İzolatlar	AMC		AMP		CRO		CFM		CXM	
	Zon Çapı (mm)	Etkisi*	Zon Çapı (mm)	Etkisi	Zon Çapı (mm)	Etkisi	Zon Çapı (mm)	Etkisi	Zon Çapı (mm)	Etkisi
M1	0	R	0	R	30	S	23	S	20	S
M2	22	S	10	R	32	S	26	S	24	S
M3	16	I	8	R	25	S	21	S	17	I
M4	0	R	0	R	0	R	0	R	0	R
M5	0	R	0	R	0	R	0	R	0	R
M6	0	R	0	R	0	R	0	R	0	R
M7	0	R	0	R	22	S	19	S	15	I
M8	6	R	0	R	21	S	23	S	17	I
M9	18	S	7	R	27	S	26	S	7	R
M10	0	R	6	R	7	R	19	S	11	R
M11	19	S	7	R	27	S	22	S	24	S
M12	0	R	0	R	0	R	0	R	0	R
M13	12	R	5	R	20	I	17	I	14	R
M14	11	R	7	R	25	S	21	S	17	I
M15	18	S	12	R	25	S	22	S	18	S
M16	14	I	0	R	25	S	15	R	15	I
M17	0	R	0	R	25	S	19	S	16	I
M18	7	R	0	R	30	S	28	S	19	S
M19	13	R	6	R	20	I	22	S	21	S
M20	0	R	0	R	18	I	17	I	0	R
M21	8	R	0	R	6	R	24	S	14	R
M22	13	I	6	R	20	I	20	S	18	R
M23	10	R	0	R	30	S	26	S	0	R
M24	0	R	0	R	5	R	0	R	0	R
M25	14	I	6	R	26	S	20	S	16	I
M26	0	R	0	R	30	S	24	S	20	S
M27	14	I	0	R	14	I	18	I	14	R
M28	6	R	0	R	32	S	24	S	18	S
M29	6	R	0	R	28	S	22	S	18	S
M30	7	R	0	R	25	S	17	I	14	R
M31	0	R	12	R	27	S	21	S	17	I

\*R: Dirençli S: Duyarlı I: Orta duyarlı



Tablo 4.3.1. (devam) İdrar kültüründen elde edilen *Escherichia coli* izolatlarının disk difüzyon yöntemiyle yapılan antibiyogram sonuçları

İzolatlar	SXT		CN		N/F		CIP	
	Zon Çapı (mm)	Etkisi*	Zon Çapı (mm)	Etkisi	ZON ÇAPI (mm)	Etkisi	Zon Çapı (mm)	Etkisi
M1	0	R	14	I	18	S	0	R
M2	28	S	20	S	18	S	18	S
M3	24	S	16	S	22	S	20	S
M4	0	R	14	I	20	S	0	R
M5	0	R	0	R	20	S	28	S
M6	27	S	18	S	24	S	30	S
M7	0	R	17	S	19	S	22	S
M8	6	R	10	R	21	S	24	S
M9	17	S	16	S	24	S	18	S
M10	7	R	18	S	20	S	22	S
M11	19	S	21	S	18	S	18	S
M12	0	R	7	R	18	S	0	R
M13	22	S	14	I	20	S	30	S
M14	19	S	18	S	19	S	28	S
M15	22	S	17	S	19	S	25	S
M16	19	S	15	S	16	I	33	S
M17	0	R	15	S	18	S	22	S
M18	23	S	16	S	22	S	32	S
M19	16	S	10	R	18	S	20	S
M20	14	I	0	R	16	S	25	S
M21	17	S	8	R	8	R	30	S
M22	0	R	14	I	12	R	26	S
M23	0	R	8	R	22	S	22	S
M24	13	I	10	R	8	R	24	S
M25	6	R	0	R	20	S	32	S
M26	28	S	16	S	20	S	22	S
M27	0	R	16	S	10	R	30	S
M28	0	R	8	R	24	S	28	S
M29	24	S	22	S	20	S	30	S
M30	12	I	10	R	18	S	21	S
M31	0	R	16	S	22	S	21	S

\*R: Dirençli S: Duyarlı I: Orta duyarlı

Tablo 4.3.1. (devam) İdrar kültüründen elde edilen *Escherichia coli* izolatlarının disk difüzyon yöntemiyle yapılan antibiyogram sonuçları

İzolatlar	AMC		AMP		CRO		CFM		CXM	
	Zon Çapı (mm)	Etkisi*	Zon Çapı (mm)	Etkisi	Zon Çapı (mm)	Etkisi	Zon Çapı (mm)	Etkisi	Zon Çapı (mm)	Etkisi
M32	17	I	0	R	20	I	18	I	16	I
M33	0	R	0	R	0	R	6	R	7	R
M34	0	R	0	R	0	R	0	R	5	R
M35	16	I	0	R	6	R	6	R	0	R
M36	28	S	25	S	36	S	30	S	30	S
M37	17	I	0	R	27	S	15	R	25	S
M38	25	S	7	R	30	S	30	S	30	S
M39	14	I	0	R	25	S	15	R	15	I
M40	0	R	0	R	31	S	26	S	22	S
M41	22	S	21	S	30	S	24	S	16	I
M42	0	R	0	R	0	R	0	R	0	R
M43	0	R	0	R	22	S	20	S	16	I
M44	19	S	0	R	11	R	0	R	0	R
M45	18	S	0	R	22	S	20	S	15	I
M46	11	R	0	R	30	S	22	S	20	S
M47	22	S	21	S	30	S	20	S	17	I
M48	20	S	0	R	24	S	22	S	20	S
M49	15	I	0	R	0	R	0	R	0	R
M50	16	I	0	R	0	R	0	R	0	R
M51	22	S	25	S	24	S	17	I	15	I
M52	21	S	0	R	26	S	22	S	16	I
M53	17	I	0	R	0	R	0	R	0	R
M54	19	S	0	R	0	R	0	R	0	R
M55	32	S	20	S	30	S	30	S	16	I
M56	21	S	0	R	22	S	18	I	17	I
M57	16	I	0	R	0	R	0	R	0	R
M58	17	I	0	R	22	S	18	I	18	S
M59	24	S	20	S	30	S	23	S	22	S
M60	26	S	28	S	30	S	20	S	14	R
M61	30	S	32	S	25	S	19	S	17	I
M62	18	S	22	S	26	S	25	S	20	S

\*R: Dirençli S: Duyarlı I: Orta duyarlı

Tablo 4.3.1. (devam) İdrar kültüründen elde edilen *Escherichia coli* izolatlarının disk difüzyon yöntemiyle yapılan antibiyogram sonuçları

İzolatlar	SXT		CN		N/F		CIP	
	Zon Çapı (mm)	Etkisi*	Zon Çapı (mm)	Etkisi	ZON ÇAPI (mm)	Etkisi	Zon Çapı (mm)	Etkisi
M32	21	S	15	S	17	S	22	S
M33	10	R	9	R	18	S	12	R
M34	0	R	0	R	0	R	6	R
M35	0	R	0	R	18	S	0	R
M36	30	S	18	S	21	S	20	S
M37	0	R	7	R	22	S	24	S
M38	5	R	20	S	18	S	26	S
M39	19	S	15	S	16	I	33	S
M40	0	R	0	R	22	S	30	S
M41	0	R	18	S	18	S	22	S
M42	26	S	16	S	22	S	0	R
M43	0	R	17	S	22	S	30	S
M44	0	R	17	S	17	S	36	S
M45	0	R	17	S	17	S	32	S
M46	25	S	16	S	21	S	28	S
M47	26	S	16	S	21	S	22	S
M48	0	R	19	S	19	S	13	R
M49	14	I	0	R	20	S	22	S
M50	22	S	0	R	15	I	0	R
M51	0	R	0	R	15	I	0	R
M52	0	R	9	R	22	S	11	R
M53	0	R	21	S	20	S	23	S
M54	21	S	0	R	17	S	0	R
M55	30	S	21	S	22	S	20	S
M56	27	S	16	S	20	S	18	S
M57	0	R	0	R	20	S	22	S
M58	22	S	21	S	20	S	26	S
M59	26	S	17	S	23	S	28	S
M60	0	R	18	S	22	S	24	S
M61	0	R	17	S	20	S	30	S
M62	30	S	17	S	23	S	32	S

\*R: Dirençli S: Duyarlı I: Orta duyarlı

Altmış iki *E. coli* izolatı üzerinde denenen AMC, AMP, CRO, CFM, CXM, TMP-SMX, CN, N/F ve CIP antibiyotiklerine karşı direnç, duyarlılık ve orta duyarlılık yüzdeleri Tablo 4.3.2.'de verilmiştir.

Antibiogram sonuçlarına göre 62 izolatın büyük bir kısmı (%85,49) AMP'ye karşı direnç göstermiştir. Dirençlilik ve orta duyarlılık yüzdelere baktığımızda AMP, TMP-SMX, AMC, CXM antibiyotiklerinin *E. coli* izolatlarına etkisinin az olduğu; N/F antibiyotığının etkisinin ise çok olduğu görülmektedir (Tablo 4.3.2.).

İzolatlar; AMP antibiyotigine %85,49 oranında en yüksek direnci, N/F antibiyotigine %8,06'lık oranla en az direnci gösterdiği tesit edilmiştir. En yüksek duyarlılığı ise %83,87'lik oranla N/F, ikinci sırada da %80,64'lük oranla CIP antibiyotigine karşı göstermiştir (Tablo 4.3.2.).

Tablo 4.3.2. *Escherichia coli* izolatlarının antibiyotiklere karşı direnç duyarlılık ve orta duyarlılık yüzdeleri

Antibiyotikler	Dirençli (R)		Orta duyarlı (I)		Duyarlı (S)	
	n	%	n	%	n	%
AMC	29	46,77	19	30,64	14	22,58
AMP	53	85,49	0	0,00	9	14,51
CRO	17	27,42	6	9,68	39	62,90
CFM	17	27,42	5	8,06	38	61,29
CXM	24	38,70	19	30,60	19	30,60
TMP-SMX	32	51,61	3	4,83	27	43,55
CN	22	35,48	4	6,45	36	58,06
N/F	5	8,06	4	6,45	53	83,87
CIP	12	19,35	0	0,00	50	80,64

*E. coli* izolatları üzerinde antibiyogramı yapılan antibiyotiklerin cinsiyete göre etkilerin dağılımı Tablo 4.3.3.'te verilmiştir. Niteliksel gruplu değişkenlerin karşılaştırılmasında kare analizi uygulanmıştır. Elde edilen bulgular %95 güven aralığında, %5 anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

AMC antibiyotığının etkisi ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $X^2=0,006$ ;  $p=0,997>0,05$ ). Cinsiyeti erkek olanların 2'si (%22,2) I, 4'ünün (%44,4) R, 3'ünün (%33,3) S; kadın olanların 12'si (%22,6) I, 24'ünün (%45,3) R, 17'si (%32,1) S olduğu görülmektedir (Tablo 4.3.3.).

AMP antibiyotiğinin etkisi ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $X^2=0,098$ ;  $p=0,612>0,05$ ). Cinsiyeti erkek olanların 8'i (%88,9) R, 1'i (%11,1) S; kadın olanların 45'i (%84,9) R, 8'i (%15,1) S olduğu görülmektedir (Tablo 4.3.3.).

CRO antibiyotiğinin etkisi ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $X^2=4,629$ ;  $p=0,099>0,05$ ). Cinsiyeti erkek olanların 5'i (%55,6) R, 4'ünün (%44,4) S; kadın olanların 6'sının (%11,3) I, 12'si (%22,6) R, 35'i (%66,0) S olduğu görülmektedir (Tablo 4.3.3.).

CFM antibiyotiğinin etkisi ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ( $X^2=7,604$ ;  $p=0,022<0,05$ ). Cinsiyeti erkek olanların 6'sının (%66,7) R, 3'ünün (%33,3) S; kadın olanların 8'i (%15,1) I, 12'si (%22,6) R, 33'ünün (%62,3) S olduğu görülmektedir (Tablo 4.3.3.).

CXM antibiyotiğinin etkisi ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $X^2=1,984$ ;  $p=0,371>0,05$ ). Cinsiyeti erkek olanların 1'i (%11,1) I, 5'i (%55,6) R, 3'ünün (%33,3) S; kadın olanların 18'i (%34,0) I, 20'si (%37,7) R, 15'i (%28,3) S olduğu görülmektedir (Tablo 4.3.3.).

TMP-SMX antibiyotiğinin etkisi ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $X^2=1,288$ ;  $p=0,525>0,05$ ). Cinsiyeti erkek olanların 1'i (%11,1) I, 3'ünün (%33,3) R, 5'i (%55,6) S; kadın olanların 3'ünün (%5,7) I, 28'i (%52,8) R, 22'si (%41,5) S olduğu görülmektedir (Tablo 4.3.3.).

CN antibiyotiğinin etkisi ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $X^2=0,929$ ;  $p=0,628>0,05$ ). Cinsiyeti erkek olanların 1'i (%11,1) I, 4'ünün (%44,4) R, 4'ünün (%44,4) S; kadın olanların 3'ünün (%5,7) I, 18'i (%34,0) R, 32'si (%60,4) S olduğu görülmektedir (Tablo 4.3.3.).

N/F antibiyotiğinin etkisi ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $X^2=4,616$ ;  $p=0,099>0,05$ ). Cinsiyeti erkek olanların 2'si (%22,2) I, 1'i (%11,1) R, 6'sının (%66,7) S; kadın olanların 2'si (%3,8) I, 4'ünün (%7,5) R, 47'si (%88,7) S olduğu görülmektedir (Tablo 4.3.3.).

CIP antibiyotığının etkisi ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ( $X^2=8,839$ ;  $p=0,010<0,05$ ). Cinsiyet erkek olanların 5'i (%55,6) R, 4'ünün (%44,4) S; kadın olanların 7'si (%13,2) R, 46'sının (%86,8) S olduğu görülmektedir.

Tablo 4.3.3. Antibiyogramı yapılan antibiyotiklerin cinsiyete göre etkilerin dağılımı

Antibiyotik	Etkisi*	Erkek		Kadın		p
		n	%	n	%	
AMC	I	2	%22,2	12	%22,6	$X^2=0,006$ $p=0,997$
	R	4	%44,4	24	%45,3	
	S	3	%33,3	17	%32,1	
AMP	R	8	%88,9	45	%84,9	$X^2=0,098$ $p=0,612$
	S	1	%11,1	8	%15,1	
CRO	I	0	%0,0	6	%11,3	$X^2=4,629$ $p=0,099$
	R	5	%55,6	12	%22,6	
	S	4	%44,4	35	%66,0	
CFM	I	0	%0,0	8	%15,1	$X^2=7,604$ $p=0,022$
	R	6	%66,7	12	%22,6	
	S	3	%33,3	33	%62,3	
CXM	I	1	%11,1	18	%34,0	$X^2=1,984$ $p=0,371$
	R	5	%55,6	20	%37,7	
	S	3	%33,3	15	%28,3	
TMP-SMX	I	1	%11,1	3	%5,7	$X^2=1,288$ $p=0,525$
	R	3	%33,3	28	%52,8	
	S	5	%55,6	22	%41,5	
CN	I	1	%11,1	3	%5,7	$X^2=0,929$ $p=0,628$
	R	4	%44,4	18	%34,0	
	S	4	%44,4	32	%60,4	
N/F	I	2	%22,2	2	%3,8	$X^2=4,616$ $p=0,099$
	R	1	%11,1	4	%7,5	
	S	6	%66,7	47	%88,7	
CIP	R	5	%55,6	7	%13,2	$X^2=8,839$ $p=0,010$
	S	4	%44,4	46	%86,8	

\*R: Dirençli S: Duyarlı I: Orta duyarlı

*E. coli* izolatları üzerinde antibiyogramı yapılan antibiyotiklerin oluşturduğu zon çapı değerleri ortalamalarının cinsiyet değişkenine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan Mann Whitney-U testi sonucunda grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan değerlendirilerek Tablo 4.3.4.'te sunulmuştur.

*E. coli* izolatları üzerinde antibiyogramı yapılan AMC, AMP, CRO, CFM, CXM, TMP-SMX, CN, N/F ve CIP antibiyotiklerinin oluşturduğu zon çapı değerleri ortalamalarının cinsiyet değişkenine göre anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.3.4.).

Tablo 4.3.4. Antibiyogramı yapılan antibiyotiklerin izolatlar üzerinde oluşturduğu zon çapı değerlerinin cinsiyete göre ortalamaları

Antibiyotik zon	Grup	N	Ort	MW	p
AMC	Erkek	9	10,890	222,000	0,739
	Kadın	53	12,430		
AMP	Erkek	9	3,000	200,500	0,374
	Kadın	53	5,400		
CRO	Erkek	9	13,330	188,500	0,314
	Kadın	53	20,400		
CFM	Erkek	9	10,110	164,000	0,134
	Kadın	53	17,570		
CXM	Erkek	9	9,670	192,000	0,348
	Kadın	53	13,700		
TMP-SMX	Erkek	9	14,670	196,500	0,383
	Kadın	53	11,040		
CN	Erkek	9	11,000	189,500	0,324
	Kadın	53	12,870		
N/F	Erkek	9	17,220	156,000	0,096
	Kadın	53	19,000		
CIP	Erkek	9	12,330	159,500	0,113
	Kadın	53	22,680		

Bu çalışmada, kullanılan antibiyotiklere karşı M5, M12 ve M35 izolatları yüksek oranda direnç göstermişlerdir. Bu izolatlara karşı TPZ, CES, AK, IMP, MEM, antibiyotikleri kullanılarak ek-duyarlılık testleri yapılmıştır.

Ek-duyarlılık sonuçlarına göre üç izolattan M35 izolatu TPZ, CES, AK antibiyotiklerine karşı dirençli, IMP ve MEM antibiyotiklerine de duyarlı; M12 izolatu, TPZ, CES, AK antibiyotiklerine orta duyarlı, IMP ve MEM antibiyotiklerine de duyarlı; M5 izolatının ise tüm ek-duyarlılık yapılan antibiyotiklere karşı duyarlı olduğu sonucu ortaya çıkmıştır (Tablo 4.3.5.). Tüm antibiyotiklere karşı en fazla direnç gösteren M35, ikinci sırada ise M12 izolatu olduğu yapılan antibiyogram ve ek-duyarlılık sonuçlarına göre tespit edilmiştir.

Tablo 4.3.5. İdrar kültüründen elde edilen *Escherichia coli* M5, M12 ve M35 izolatlarının disk difüzyon yöntemiyle yapılan ek-duyarlılık sonuçları

İzolatlar	TPZ		CES		IMP		AK		MEM	
	Çapı (mm)	Etkisi	Çapı (mm)	Etkisi	Çapı (mm)	Etkisi	Çapı (mm)	Etkisi	Çapı (mm)	Etkisi
M5	21	S	21	S	24	S	17	S	25	S
M12	18	I	16	I	26	S	15	I	28	S
M35	13	R	12	R	22	S	12	R	22	S

R: Dirençli S: Duyarlı I: Orta duyarlı

#### 4.4. Dirençli İzolatların VİTEK 2 ile Tanımlamaları

Antibiyoqram sonucu antibiyotiklere en çok direnç gösteren 3 izolatın da tür düzeyinde tanımlamaları VİTEK 2 ile yapılmış; M5 ve M35 izolatları %99 olasılıkla, M12 izolatı ise %95 olasılıkla *E. coli* olduğu tespit edilmiştir.

#### 4.5. Bitki Ekstraktlarının Antibakteriyel Etkileri

Bu çalışmada, kullanılan antibiyotiklere en çok direnç gösteren *E. coli* M5, M12 ve M35 izolatlarına karşı *L. stoechas*, *C. depressa*, *C. origonifolium*, *C. coggyria*, *O. minutiflorum* bitkilerine ait ekstraktların antibakteriyel etkileri incelenmiş ve oluşan zon çapları milimetrik cetvel yardımıyla ölçülmüştür.

Çalışmada çözücü olarak kullanılan etanolün eklendiği kuyularda 0–1 mm çapında zonların oluştuğu görülmüştür. Ekstraktların gerçek zon değerleri etanolün etkisi çıkarılarak verilmiştir.

Antibakteriyel deneyleri sonucuna göre; *E. coli* M5 izolatına 2,5 mg/ml konsantrasyonda en çok etki eden bitki ekstraktının *C. coggyria* (28,0±0,8), en az etki eden bitki ekstraktlarının ise *C. depressa* (15,8±0,3) ve *C. origonifolium* (10±0,0) olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.5.1.).



Tablo 4.5.1. Çalışmada kullanılan bitki ekstraktlarının *Escherichia coli* M5 üzerine antibakteriyel etkileri

Bitki ekstraktları	<i>Escherichia coli</i> M5			
	Konsantrasyonların oluşturduğu zon çapları*			
	1 mg/ml	1,5 mg/ml	2 mg/ml	2,5 mg/ml
<i>Lavandula stoechas</i>	10±0,0	11,4±0,0	13,0±0,2	16,5±0,4
<i>Centaurea depressa</i>	11,8±0,0	13,4±0,1	14,4±0,1	15,8±0,3
<i>Cyclotrichium origonifolium</i>	10±0,0	10±0,0	10±0,0	10±0,0
<i>Cotinus coggygia</i>	19,3±0,2	20,1±0,0	21,7±0,4	28,0±0,8
<i>Origanum minutiflorum</i>	10,0±0,0	12,5±0,0	16,2±0,1	17,4±0,0

\*Zon çapları mm cinsinden verilmiştir

*E. coli* M12 izolatına; 2,5 mg/ml konsantrasyonda en çok etki eden bitki ekstraktının *C. coggygia* (21,5±0,7), en az etki eden bitki ekstraktının ise *C. origonifolium* (10±0,0) olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.5.2.).

Tablo 4.5.2. Çalışmada kullanılan bitki ekstraktlarının *Escherichia coli* M12 üzerine antibakteriyel etkileri

Bitki ekstraktları	<i>Escherichia coli</i> M12			
	Konsantrasyonların oluşturduğu zon çapları*			
	1 mg/ml	1,5 mg/ml	2 mg/ml	2,5 mg/ml
<i>Lavandula stoechas</i>	16,3±0,2	18,1±0,4	18,4±0,0	20,4±0,5
<i>Centaurea depressa</i>	10±0,0	10±0,0	16,9±0,7	19,7±0,5
<i>Cyclotrichium origonifolium</i>	10±0,0	10±0,0	10±0,0	10±0,0
<i>Cotinus coggygia</i>	11,9±0,0	14,5±0,4	16,6±0,5	21,5±0,7
<i>Origanum minutiflorum</i>	14,6±0,5	17,6±0,5	18,8±0,2	20,2±0,1

\*Zon çapları mm cinsinden verilmiştir.

*E. coli* M35 izolatına 2,5 mg/ml konsantrasyonda en çok etki eden bitki ekstraktının *C. coggygia* (20,4±0,4), en az etki eden bitki ekstraktının ise *C. origonifolium* (13,3±0,1) olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.5.3.).

Tablo 4.5.3. Çalışmada kullanılan bitki ekstraktlarının *Escherichia coli* M35 üzerine antibakteriyel etkileri

Bitki ekstraktları	<i>Escherichia coli</i> M35			
	Konsantrasyonların oluşturduğu zon çapları*			
	1 mg/ml	1,5 mg/ml	2 mg/ml	2,5 mg/ml
<i>Lavandula stoechas</i>	10±0,0	11,0±0,0	15,5±0,3	17,2±0,3
<i>Centaurea depressa</i>	14,4±0,2	14,8±0,0	14,9±0,2	16,6±0,5
<i>Cyclotrichium origonifolium</i>	10±0,0	10±0,0	11,0±0,0	13,3±0,1
<i>Cotinus coggygia</i>	11,1±0,0	12,7±0,2	18,5±0,4	20,4±0,4
<i>Origanum minutiflorum</i>	10±0,0	11,7±0,0	12,3±0,0	13,5±0,0

\*Zon çapları mm cinsinden verilmiştir.

Çalışmada elde edilen bulgulara göre *C. origonifolium*'un M5 ve M12 izolatlarına karşı antibakteriyel etkisinin bulunmadığı görülmüştür. Diğer taraftan *C. coggygia* bitkisine ait olan ekstrakt çalışmada kullanılan üç izolata karşı da en yüksek antibakteriyel etkiyi göstermiştir.

#### 4.6. Ölüm Oranı, MİK ve LC<sub>50</sub> Değerleri

*E. coli* M5, M12 ve M35 izolatlarına karşı denenen bitki ekstraktlarının 1-7,5 mg/ml aralığında yer alan konsantrasyonlarında ölüm oranları hesaplanmıştır.

Mikroorganizmaların mikrodilüsyon plaklarında inkübasyonları sonucunda, plaklar ELİSA plaka okuyucu ile okunarak bakterilerin üremesini durduran en az antimikrobiyal madde miktarı yani MİK değerleri saptanmıştır.

Altı (1-7,5 mg/ml) farklı konsantrasyonda hazırlanan bitki ekstraktlarının *E. coli* M5, M12 ve M35 izolatlarına karşı gösterdiği LC<sub>50</sub> değerleri Probit Analiz Programı kullanılarak oluşturulan probit regresyon hattından hesaplanmıştır.

Altı (1-7,5 mg/ml) farklı konsantrasyonda hazırlanan bitki ekstraktlarının izolatların *E. coli* M5 İzolatı üzerine ölüm oranı, LC<sub>50</sub> ve MİK değerleri Tablo 4.6.1.'de verilmiştir.

*E. coli* M5 izolatına karşı denenen bitki ekstraktlarının 2-7,5 mg/ml aralığında yer alan konsantrasyonlarında ölüm oranlarının %100 olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.6.1.).

*E. coli* M5 izolatı için *L. stoechas*, *C. depressa*, *C. origonifolium*, *C. coggyria*, *O. minutiflorum* bitki ekstraktlarının MİK değerleri sırasıyla 2, 5, 2,5, 1,5 ve 1,5 mg/ml olarak tespit edilmiştir ( Tablo 4.6.1.). *E. coli* M5 izolatı için *C. depressa* bitki ekstraktı 5 mg/ml ile en yüksek, *C. coggyria* ve *O. minutiflorum* bitki ekstraktları ise 1,5 mg/ml ile en düşük MİK değerini verdiği Tablo 4.6.1.'de görülmektedir.

*L. stoechas*, *C. depressa*, *C. origonifolium*, *C. coggyria*, *O. minutiflorum* bitki ekstraktlarının, LC<sub>50</sub> değerlerinin *E. coli* M5 izolatı için 0,066-1,369 mg/ml aralığında olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.6.1.).

MİK değerleri düşük olan *C. coggyria* bitki ekstraktının LC<sub>50</sub> değerlerinin de düşük olduğu Tablo 4.6.1.'de görülmektedir.

Tablo 4.6.1. *Escherichia coli* M5 izolatı üzerinde denenen bitki ekstraktlarının ölüm oranları, LC<sub>50</sub> ve MİK (mg/ml) değerleri

<i>Escherichia coli</i> M5				
Bitkiler	Konsantrasyon mg/ml	Ölüm oranı %	LC <sub>50</sub> değeri mg/ml	MİK değerleri mg/ml
<i>Lavandula stoechas</i>	1	70	0,481	2
	1,5	74		
	2	99		
	2,5	100		
	5	100		
	7,5	100		
<i>Centaurea depressa</i>	1	41	0,333	5
	1,5	52		
	2	67		
	2,5	83		
	5	87		
	7,5	100		
<i>Cyclotrichium origonifolium</i>	1	62	1,369	2,5
	1,5	71		
	2	80		
	2,5	96		
	5	100		
	7,5	100		
<i>Cotinus coggygia</i>	1	90	0,066	1,5
	1,5	98		
	2	100		
	2,5	100		
	5	100		
	7,5	100		
<i>Origanum minutiflorum</i>	1	68	0,406	1,5
	1,5	87		
	2	100		
	2,5	100		
	5	100		
	7,5	100		

*E. coli* M5 izolatı üzerine bitki ekstraktlarının farklı konsantrasyonlarının gösterdiği ölüm oranı değerleri Şekil 4.6.1.'de verilmiştir.

*L. stoechas* bitki ekstraktının 2,5, 5 ve 7,5 mg/ml'lik konsantrasyonlarında *E. coli* M5 izolatının %100'ün öldüğü tespit edilmiştir. Uygulanan 6 konsantrasyonun 3'ünde %100'lük değere ulaşılması çok önemlidir. Ayrıca 2 mg/ml'lik konsantrasyonda %99 yani %100'e yakın bir değere ulaşmıştır. 1, 1,5 mg/ml'lik konsantrasyonlarda ise ölüm

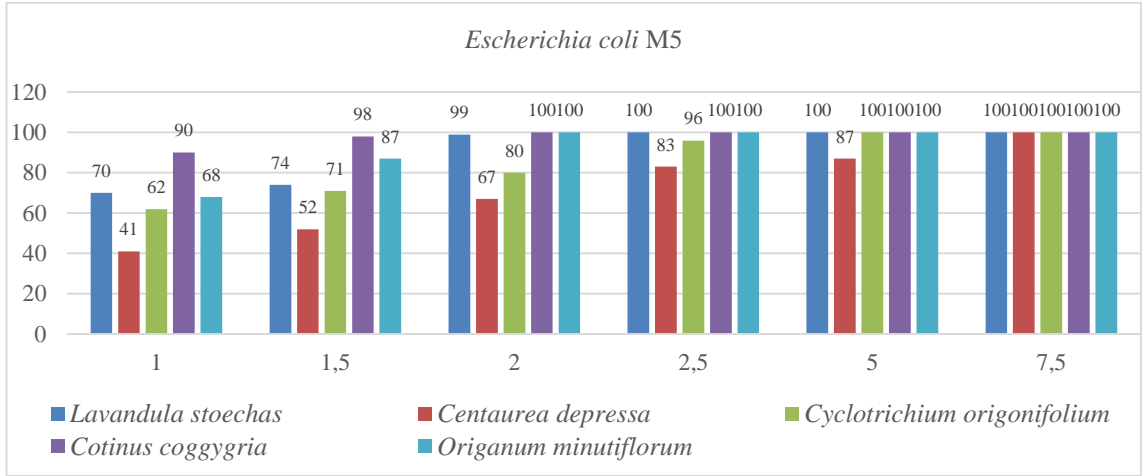
oranlarında doğru orantılı bir artış gözlenmiştir. En düşük ölüm oranı 1 mg/ml ile %70 olduğu görülmektedir (Şekil 4.6.1.).

*C. depressa* bitki ekstraktının 7,5 mg/ml'lik konsantrasyonunda *E. coli* M5 izolatının %100'ün öldüğü tespit edilmiştir. 1,5, 2, 2,5, 5 mg/ml'lik konsantrasyonlarda ise ölüm oranlarında doğru orantılı bir artış gözlenmiştir. En düşük ölüm oranı ise 1 mg/ml'lik konsantrasyonda %41 oranı ile gözlenmiştir (Şekil 4.6.1.).

*C. origonifolium* bitki ekstraktının 5 ve 7,5 mg/ml'lik konsantrasyonlarında *E. coli* M5 izolatının %100'ün öldüğü tespit edilmiştir. 1 mg/ml'likte ölüm oranı %62 ile en az değere ulaşmıştır. 1,5, 2, 2,5 mg/ml'lik konsantrasyonlarda ise ölüm oranlarında doğru orantılı bir artış olduğu görülmektedir (Şekil 4.6.1.).

*C. coggyria* bitki ekstraktının 2, 2,5, 5 ve 7,5 mg/ml'lik konsantrasyonlarında *E. coli* M5 izolatının %100'ün öldüğü tespit edilmiştir. Uygulanan 6 konsantrasyonun 4'ünde %100'lük değere ulaşılması çok önemlidir. 1 ve 1,5 mg/ml konsantrasyonlarda ise ölüm oranlarında %90 ve %98'lik yüksek değerlere ulaşılmıştır. *C. coggyria* bitki ekstraktının M5 izolatı üzerindeki ölüm oranlarının hemen hemen en yüksek değerlere ulaştığı tespit edilmiştir (Şekil 4.6.1.).

*O. minutiflorum* bitki ekstraktının 2, 2,5, 5 ve 7,5 mg/ml'lik konsantrasyonlarında *E. coli* M5 izolatının %100'ün öldüğü tespit edilmiştir. Uygulanan 6 konsantrasyonun 4'ünde %100'lük değere ulaşılması çok önemlidir. 1 ve 1,5 mg/ml'lik konsantrasyonlarda ise ölüm oranlarında %68 ve %87'lik yüksek değerlere ulaşmıştır. Diğer bitki ekstraktları arasında *O. minutiflorum* ekstraktının M5 izolatı üzerine ölüm oranlarının en yüksek ikinci değerlere ulaştığı görülmektedir (Şekil 4.6.1.).



Şekil 4.6.1. Bitki ekstraktlarının farklı konsantrasyonlarının *Escherichia coli* M5 izolatı üzerine ölüm oranları

*E. coli* M12 izolatı üzerinde denenen bitki ekstraktlarının ölüm oranları, LC<sub>50</sub> ve MİK değerleri Tablo 4.6.2.'de verilmiştir.

*E. coli* M12 izolatına karşı denenen *C. depressa* bitki ekstraktı hariç, diğer bitki ekstraktlarının 2,5-5 mg/ml aralığında yer alan konsantrasyonlarında ölüm oranlarının %100, *C. depressa* bitki ekstraktının 7,5 mg/ml'lik konsantrasyonunda ise %87 olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.6.2.).

*E. coli* M12 izolatı için *L. stoechas*, *C. depressa*, *C. origonifolium*, *C. coggygria*, *O. minutiflorum* bitki ekstraktlarının MİK değerleri sırasıyla 2,5, 7,5, 2,5, 2 ve 2,5 mg/ml olarak tespit edilmiştir (Tablo 4.6.2.). *E. coli* M12 izolatı için *C. depressa* bitki ekstraktı 7,5 mg/ml ile en yüksek, *C. coggygria* bitki ekstraktı ise 2 mg/ml ile en düşük MİK değerini verdiği Tablo 4.6.2.'de görülmektedir.

*L. stoechas*, *C. depressa*, *C. origonifolium*, *C. coggygria*, *O. minutiflorum* bitki ekstraktlarının, *E. coli* M12 izolatı için LC<sub>50</sub> değerlerinin 0,055-1,384 mg/ml arasında olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.6.2.).

M12 izolatı için MİK değerleri düşük olan *C. coggygria* bitki ekstraktının LC<sub>50</sub> değerlerinin de düşük olduğu Tablo 4.6.2.'de görülmektedir.

Tablo 4.6.2. *Escherichia coli* M12 izolatı üzerinde denenen bitki ekstraktlarının ölüm oranları, LC<sub>50</sub> ve MİK değerleri

<i>Escherichia coli</i> M12				
Bitkiler	Konsantrasyon mg/ml	Ölüm oranı %	LC <sub>50</sub> değeri mg/ml	MİK değerleri mg/ml
<i>Lavandula stoechas</i>	1	54	0,350	2,5
	1,5	71		
	2	88		
	2,5	93		
	5	100		
	7,5	100		
<i>Centaurea depressa</i>	1	36	0,193	7,5
	1,5	50		
	2	59		
	2,5	65		
	5	72		
	7,5	87		
<i>Cyclotrichium orionifolium</i>	1	64	1,384	2,5
	1,5	69		
	2	75		
	2,5	90		
	5	100		
	7,5	100		
<i>Cotinus coggygia</i>	1	68	0,055	2
	1,5	81		
	2	88		
	2,5	100		
	5	100		
	7,5	100		
<i>Origanum minutiflorum</i>	1	70	0,167	2,5
	1,5	85		
	2	95		
	2,5	98		
	5	100		
	7,5	100		

*E. coli* M12 izolatı üzerine bitki ekstraktlarının farklı konsantrasyonlarının gösterdiği ölüm oranları Şekil 4.6.2.'de verilmiştir.

*L. stoechas* bitki ekstraktının, 5 ve 7,5 mg/ml'lik konsantrasyonlarında *E. coli* M12 izolatının %100'ün öldüğü tespit edilmiştir. 1 mg/ml'lik konsantrasyonda ölüm oranı %54 ile en az değere ulaşmıştır. *L. stoechas* bitki ekstraktının 1,5, 2, 2,5 mg/ml'lik konsantrasyonlarında ise ölüm oranlarında doğru orantılı bir artış görülmektedir (Şekil 4.6.2.).

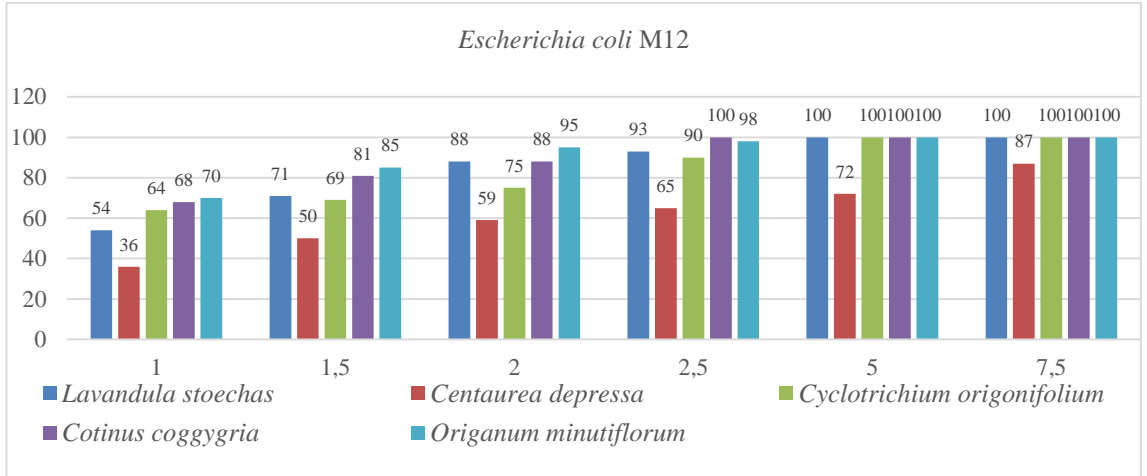
*E. coli* M12 izolatı üzerine *C. depressa* bitki ekstraktı için hiçbir konsantrasyonda % 100'lük değere ulaşılmamıştır. 1 mg/ml'lik konsantrasyonunda ölüm oranı %36 ile en az değere ulaşmıştır. 1,5, 2, 2,5, 5, 7,5 mg/ml'lik konsantrasyonlarda ise ölüm oranlarında doğru orantılı bir artış gözlenmiştir. En fazla 7,5 mg/ml'lik konsantrasyonda ölüm oranı %87 olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.6.2.).

*C. origonifolium* bitki ekstraktının 5 ve 7,5 mg/ml'lik konsantrasyonlarda *E. coli* M12 izolatının %100'ün öldüğü tespit edilmiştir. 1 mg/ml'lik konsantrasyonda ölüm oranı %64 ile en az değere ulaşmıştır. 1,5, 2, 2,5 mg/ml'lik konsantrasyonlarda ise ölüm oranlarında doğru orantılı bir artış görülmektedir (Şekil 4.6.2.).

*C. coggyria* bitki ekstraktının, 2,5, 5 ve 7,5 mg/ml'lik konsantrasyonlarında *E. coli* M12 izolatının %100'ün öldüğü tespit edilmiştir. Uygulanan altı konsantrasyonun üçünde %100'lük değere ulaşılması çok önemlidir. *C. coggyria* bitki ekstraktının 1, 1,5 ve 2 mg/ml'lik konsantrasyonlarında ise ölüm oranlarında doğru orantılı bir artış olduğu görülmektedir (Şekil 4.6.2.).

*O. minutiflorum* bitki ekstraktının 5 ve 7,5 mg/ml'lik konsantrasyonlarında *E. coli* M12 izolatının %100'ünün öldüğü tespit edilmiştir. 1 mg/ml'lik konsantrasyonda ölüm oranı %70 ile en az değere ulaşmıştır. *O. minutiflorum* bitki ekstraktının 1,5, 2, 2,5 mg/ml'lik konsantrasyonlarında ise ölüm oranlarında doğru orantılı bir artış görülmektedir (Şekil 4.6.2.).





Şekil 4.6.2. Bitki ekstraktlarının farklı konsantrasyonlarının *Escherichia coli* M12 izolatı üzerine ölüm oranları

*E. coli* M35 İzolatı üzerinde denenen bitki ekstraktlarının ölüm oranları, LC<sub>50</sub> ve MİK değerleri Tablo 4.6.3.'te verilmiştir.

*E. coli* M35 izolatına karşı denenen bitki ekstraktlarının 2,5-7,5 mg/ml aralığında yer alan konsantrasyonlarında %100 ölüm gerçekleştiği tespit edilmiştir (Tablo 4.6.3.).

*E. coli* M35 izolatı için *L. stoechas*, *C. depressa*, *C. origonifolium*, *C. coggygria*, *O. minutiflorum* bitki ekstraktlarının MİK değerleri sırasıyla 2, 5, 2,5, 2 ve 5 mg/ml olarak tespit edilmiştir (Tablo 4.6.3.). Ayrıca Tablo 4.6.3.'te M35 izolatı üzerine *C. depressa* ve *O. minutiflorum* bitki ekstraktları 5 mg/ml ile en yüksek, *C. coggygria* ve *L. stoechas* bitki ekstraktları ise 2 mg/ml ile en düşük MİK değerine sahip olduğu görülmektedir.

*L. stoechas*, *C. depressa*, *C. origonifolium*, *C. coggygria*, *O. minutiflorum* bitki ekstraktlarının LC<sub>50</sub> değerlerinin *E. coli* M35 izolatı için 0,088-1,221 mg/ml aralığında olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.6.3.).

*E. coli* M35 için MİK değerleri küçük olan *C. coggygria* bitki ekstraktının LC<sub>50</sub> değerlerinin de küçük olduğu Tablo 4.6.3.'te görülmektedir.

Tablo 4.6.3. *Escherichia coli* M35 izolatu üzerinde denenen bitki ekstraktlarının ölüm oranları, LC<sub>50</sub> ve MİK değerleri

<i>Escherichia coli</i> M 35				
Bitkiler	Konsantrasyon mg/ml	Ölüm oranı %	LC <sub>50</sub> değeri mg/ml	MİK değerleri mg/ml
<i>Lavandula stoechas</i>	1	57	0,461	2
	1,5	79		
	2	91		
	2,5	100		
	5	100		
	7,5	100		
<i>Centaurea depressa</i>	1	45	0,571	5
	1,5	52		
	2	68		
	2,5	82		
	5	93		
	7,5	100		
<i>Cyclotrichium origonifolium</i>	1	50	1,221	2,5
	1,5	69		
	2	78		
	2,5	92		
	5	100		
	7,5	100		
<i>Cotinus coggygia</i>	1	68	0,088	2
	1,5	81		
	2	88		
	2,5	100		
	5	100		
	7,5	100		
<i>Origanum minutiflorum</i>	1	77	1,030	5
	1,5	83		
	2	96		
	2,5	97		
	5	98		
	7,5	100		

*E. coli* M35 izolatu üzerine bitki ekstraktlarının farklı konsantrasyonlarının gösterdiği ölüm oranları Şekil 4.6.3.'te verilmiştir.

*L. stoechas* bitki ekstraktının 2,5, 5 ve 7,5 mg/ml konsantrasyonlarında *E. coli* M35 izolatının %100'ünün öldüğü tespit edilmiştir. Uygulanan altı konsantrasyonun üçünde %100'lük değere ulaşılması çok önemlidir. 1, 1,5 ve 2 mg/ml'lik konsantrasyonlarda ise ölüm oranlarında doğru orantılı bir artış gözlenmiştir. En düşük ölüm oranının *L. stoechas*

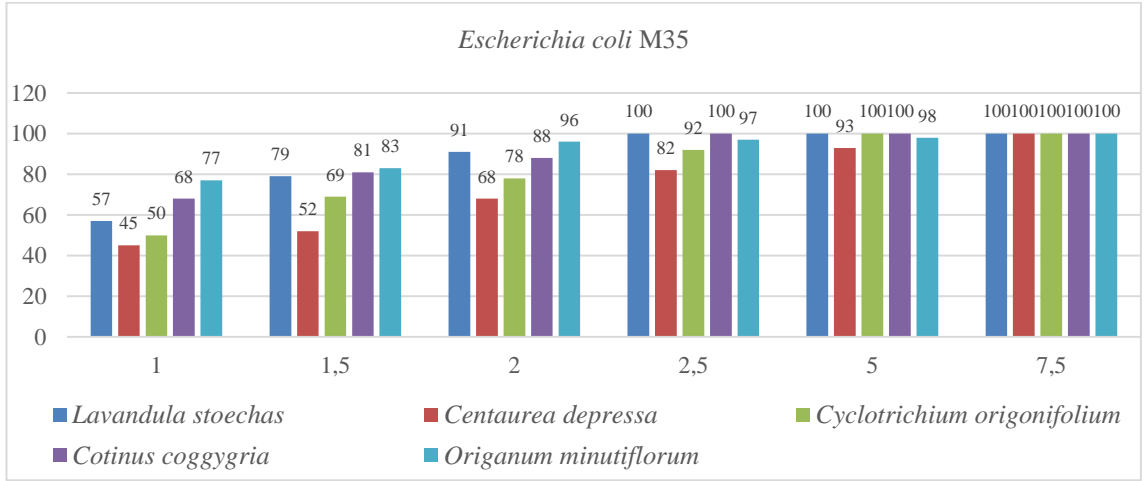
bitki ekstraktının 1mg/ml'lik konsantrasyonunda %57 olduğu görülmektedir (Şekil 4.6.3.).

*C. depressa* bitki ekstraktının 7,5 mg/ml'lik konsantrasyonunda *E. coli* M35 izolatının %100'ünün öldüğü tespit edilmiştir. 1 mg/ml'likte ölüm oranı %45 ile en az değere ulaşmıştır. 1,5, 2, 2,5, 5 mg/ml'lik konsantrasyonlarda ise ölüm oranlarında doğru orantılı bir artış gözlenmiştir. En düşük ölüm oranının *C. depressa* bitki ekstraktının 1mg/ml'lik konsantrasyonunda %45 olduğu görülmektedir (Şekil 4.6.3.).

*C. origonifolium* bitki ekstraktının 5 ve 7,5 mg/ml'lik konsantrasyonlarında *E. coli* M35 izolatının %100'ünün öldüğü, 1 mg/ml'lik konsantrasyonunda ise ölüm oranının %50 ile en az değere ulaştığı tespit edilmiştir. *C. origonifolium* bitki ekstraktının 1,5, 2, 2,5 mg/ml'lik konsantrasyonlarında ise ölüm oranlarında doğru orantılı bir artış görülmektedir (Şekil 4.6.3.).

*C. coggyria* bitki ekstraktının 2,5, 5 ve 7,5 mg/ml'lik konsantrasyonlarında *E. coli* M35 izolatının %100'ünün öldüğü tespit edilmiştir. Uygulanan 6 konsantrasyonun 3'ünde %100'lük değere ulaşılması çok önemlidir (Şekil 4.6.3.).

*O. minutiflorum* bitki ekstraktının 7,5 mg/ml'lik konsantrasyonunda *E. coli* M35 izolatının %100'ünün öldüğü tespit edilmiştir. 1 mg/ml'lik konsantrasyonda ölüm oranı %77 ile en az değere ulaşmıştır. *O. minutiflorum* bitki ekstraktının, 1,5, 2, 2,5 ve 5 mg/ml'lik konsantrasyonlarında ise ölüm oranlarında doğru orantılı bir artış görülmektedir (Şekil 4.6.3.).



Şekil 4.6.3. Bitki ekstraktlarının farklı konsantrasyonlarının *Escherichia coli* M35 izolatı üzerine ölüm oranları

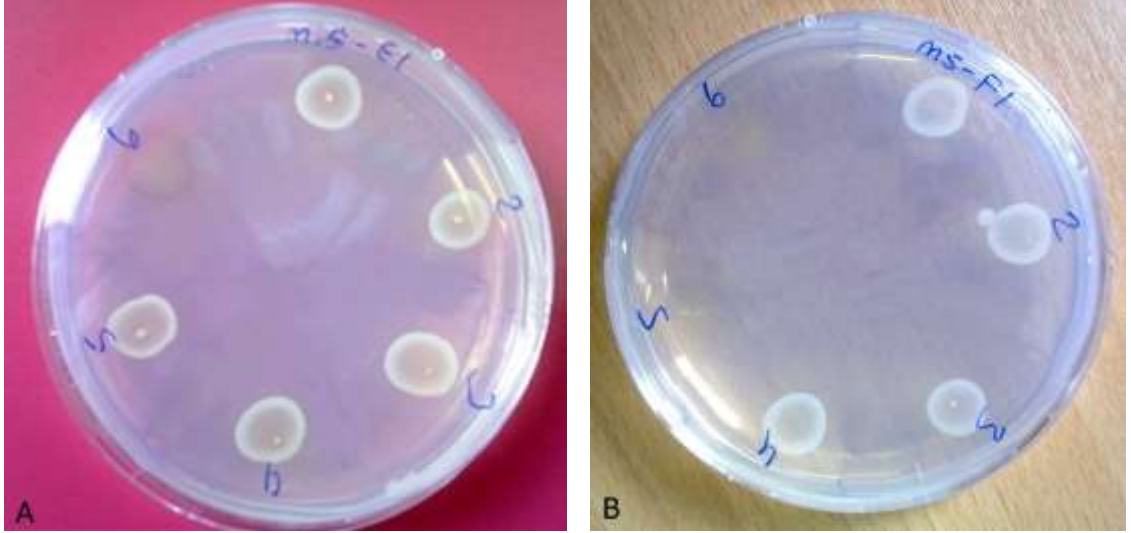
Çalışmada kullanılan *E. coli* M5, M12 ve M35 izolatlarının ölüm oranı değerleri ortalamalarının bitki türü değişkeni açısından anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan Kruskal Wallis H-Testi sonuçlarına göre grup ortalamaları arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (KW=18,000; p=0,001<0,05). Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek üzere Mann Whitney U-Testi uygulanmıştır. Buna göre *L. Stoechas* (87,560), *C. origonifolium* (83,110), *C. coggygria* (92,330), *O. minutiflorum* (91,890) bitki ekstraktlarının izolatlar üzerindeki ölüm oranı değerleri; *C. depressa* bitki ekstraktının ölüm oranı değerinden (68,830) yüksek bulunmuştur (Tablo 4.6.4.).

Tablo 4.6.4. İzolat ayırımı yapmadan ölüm oranının bitki türüne göre ortalamaları

	Grup	N	Ort	KW	p	Fark
Ölüm oranı	<i>Lavandula stoechas</i>	18	87,560	18,000	0,001	1 > 2
	<i>Centaurea depressa</i>	18	68,830			3 > 2
	<i>Cyclotrichium origonifolium</i>	18	83,110			4 > 2
	<i>Cotinus coggygria</i>	18	92,330			5 > 2
	<i>Origanum minutiflorum</i>	18	91,890			

Ayrıca bu çalışmada uygulanan spot yönteminde, yirmi dört saat boyunca bitki ekstraktlarının 1-7,5 mg/ml'lik konsantrasyonlarına maruz kalan İzolatların 37°C'de 24 saat inkübasyon sonrası üreme durumları mikrodilüsyon sonuçları ile karşılaştırılarak

canlılıkları değerlendirilmiştir. Spot yönteminin de tüm oranları doğruladığı tespit edilmiştir (Resim 4.6.1.).



Resim 4.6.1. (A) *Centaurea depressa* ve (B) *Cyclotrichium origonifolium* ekstraktlarının *Escherichia coli* M5 izolatu üzerine etkisinin spot yöntemiyle belirlenmesi

## 5. BÖLÜM

### TARTIŞMA, SONUÇ VE ÖNERİLER

Türkiye bitki çeşitliliği yönünden oldukça dikkate değer ve zengin bir floraya sahiptir. Ülkemizin mevcut bitki potansiyelinin ve bu bitkilerin farklı alanlarda kullanımı, dünyada yapılan çalışmalar da göz önüne alındığında çok önemli olabileceği ortadadır. Bitkiler primer metabolitlerin yanısıra besin ve enerji sağlama gibi yaşamsal değer taşımayan ve bitki büyümesine, gelişimine doğrudan katkısı olmayan organik maddeler üretmektedir. Bu maddeler sekonder metabolitler olarak adlandırılarak sekonder metabolizma süreci sonucunda meydana getirilmektedir. Bitki hücresinin yapısında bulunan ve devamlılığın sağlanmasında temel göreve sahip olan karbonhidrat, lipid, protein ve nükleik asit gibi birincil metabolizma ürünlerinden farklılık göstermektedir. Kimyasal olarak sekonder metabolitler; terpenler, fenolikler ve alkaloidler olmak üzere 3 farklı grupta toplanmaktadır. Sekonder metabolitlerin mikroorganizmaların üremeleri üzerine olan etkileri birçok çalışmada araştırılmıştır.

Birçok enfeksiyon hastalıklarının tedavisi için kimyasal ilaçlar yerine yan etkisi en az olabilecek doğal ilaçların ham maddelerinin üretimine yönelik çalışmalar yapılmaktadır. İYE ülkemizde ve dünyada önemli bir sağlık sorunu haline gelen enfeksiyonlardandır. Bu çalışmada İYE'ye yol açan kimyasal antibiyotiklere sürekli direnç kazanma yeteneğindeki *E. coli* bakterisine karşı bitki ekstraktlarının etkileri incelenerek yeni doğal alternatif maddeler araştırılmıştır.

Hastane ve toplum kaynaklı İYE'de en sık rastlanan etken Enterobacteriaceae familyasına ait organizmalar, en çok izole edilen patojenin ise *E. coli* (%80-95) olduğu birçok çalışmada saptanmıştır [106-108].

Yenidoğan tarafından yapılan çalışmada; 2006-2010 yılları arasında Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesinde, Yetişkin Acil ve Aile Hekimliği polikliniklerinden gelen toplum kökenli İYE olan hastalara ait idrar örneklerinden elde edilmiş izolatlardan, en sık izole edilen bakteri türünün *E. coli* (n=327, %76,2) olduğu bildirilmiştir [108]. Sağlam ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada da

mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen hastaların idrar örneklerinden izole edilen 301 bakteriden 255'inin *E. coli* (%84,7) olduğu tespit edilmiştir [109]. Bu çalışmada idrardan izole edilen izolatların gram boyamaları yapılmıştır. Gram negatif olan 62 bakteri izolatu API 10S ile tanımlanarak tamamının *E. coli* olduğu tespit edilmiştir.

İYE tüm yaş grubu kadın ve erkeklerde görülebildiği yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur [110]. Doğumu takip eden ilk üç ayda erkeklerde daha fazla oranlarda görülürken, sonrasında tüm yaş gruplarında kadınlarda daha fazla görülmektedir. Bunun nedeninin kadınlarda üretranın daha kısa ve anüse daha yakın olması, gebelik ve menapoz gibi hormonal değişikliklere bağlı olduğu bilinmektedir [111]. Bu çalışmada da 62 izolattan 53'ünün kadın (%85,48), 9'unun erkek (%14,52) hastalara ait olduğu tespit edilmiş daha önce yapılan çalışmaları doğruladığı görülmüştür.

Bu çalışmada antibiyogram için beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları AMC, TPZ, CES; penisilinlerden AMP; sefalosporinlerden CFM, CRO, CXM; aminoglikozitlerden CN, AK; kinolonlardan CIP; karbapenemlerden IMP, MEM ayrıca TMP/SMX ve N/F antibiyotikleri kullanılmıştır.

Toplum kökenli İYE olan hastalardan izole edilen *E. coli* izolatlarında AMP direncinin %70,00 oranlarında olduğu bildirilmektedir [100]. Yenidoğan tarafından 2006-2010 yılları arasında yapılan çalışmada tüm *E. coli* izolatları incelendiğinde, AMP direncinin %53,00-%73,00 arasında değiştiği bildirilmiştir [108]. Özşahin ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da AMP direnci %70,30 olarak bulunmuştur [112]. Bu çalışmada ise kullanılan antibiyotikler arasında AMP'nin direnç oranı %85,49 olarak bulunmuş en yüksek direnç oranını gösterdiği tespit edilmiştir. AMP penisilin türevi antibiyotiklerden olup bu antibiyotiklere karşı direncin oluşmasında en önemli etkenin beta-laktamaz üretimi olduğu bilinmektedir [108, 113]. Beta laktamaz üretiminin yayılımı plazmidler aracılığıyla olabildiğinden enfeksiyonların kontrol edilmesinde uygun antibiyotiklerin kullanılması önemli olup amprik tedavide AMP antibiyotiğinin kullanılmasının uygun olmayacağı görülmektedir.

TMP/SMX'e karşı gelişen direnç dünya genelinde farklılıklar göstermektedir. İngiltere'de %17,10-%40,00, Kore'de %26,10-%36,90, ABD'de %14,00-%21,30 ve

İtalya'da %29,90 olarak bildirilmektedir [109]. Ülkemizde ise %12,00- %59,00 arasında direnç oranları bildirilmiştir [109, 114-116]. Sağlam ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TMP-SMX direnci %32,80 olarak bulunmuştur [109]. 2006-2010 yılları arasında Yenidoğan tarafından yapılan bir çalışmada ise TMP-SMX direnci yıllar içinde %32,00 ile %46,00 arasında değişkenlik gösterdiği belirtilmiştir [108]. Bu çalışmada TMP-SMX direncinin %51,61 olduğu tespit edilmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmaların oranlarıyla uyumlu olduğu görülmektedir. TMP-SMX'e karşı direnç mekanizması kromozom ya da plazmid kontrolünde gelişebildiği, plazmid veya transpozonlarda bulunan genler tarafından trimetoprime dirençli yeni bir dihidrofolat redüktaz (DHFR) enzimi sentezlenmesinden kaynaklandığı bildirilmektedir [117]. TMP/SMX antibiyotığının de amprik tedavide kullanılmasının uygun olmayacağı görülmektedir.

Sağlam ve arkadaşlarına göre AMC antibiyotığı için; Kore'de yapılan bir çalışmada %55,00, İngiltere'de %12,00 gibi direnç oranları verilmiştir [109]. Türkiye'de, AMC direnci için ise %22,00 ile %49,60 arasında değişen oranlar bildirilmiştir [115,118]. Yenidoğan tarafından yapılan çalışmada, tüm *E. coli* izolatlarının AMC direnç oranının 2008'de en yüksek olduğu (%56,70), 2010 yılında ise %40,00'a gerilediği tespit edilmiştir [108]. Sesli Çetin ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada AMC direnci %57,00 olarak bulunmuştur [119]. Bu çalışmada AMC direnç oranı %46,77 bulunmuş olup Türkiye'deki AMC direnç oranlarıyla uyumlu olduğu görülmektedir. AMC beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonlarından olup bu antibiyotiklere karşı direncin; antimikrobiallerin beta-laktamaz enzimi tarafından yıkılması, Gram negatiflerin hücre zarını geçip hedefteki penisilin bağlayıcı proteinlere (PBP) antimikrobiallerin ulaşmasının engellenmesi, antimikrobiallerin Gram negatiflerin hücre zarından aktif taşımayla dışarı atılmaları, antimikrobiallerin hedef PBP'lere bağlanma afinitesinin düşük olması şeklinde 4 mekanizma ile geliştiği bilinmektedir [108]. AMC antibiyotığının de amprik tedavide kullanılmasının uygun olmayacağı görülmektedir.

İtalya'da CXM direncinin %10,0 gibi düşük bir oranda olduğu bildirilmiştir [120]. Önceki yıllarda ülkemizde yapılan çalışmalarda *E. coli* izolatlarının CXM direncinin %8,0- %30,0 arasında olduğu bildirilmektedir [121-122]. Yapılan literatür taramalarında CXM antibiyotığına karşı gelişen direnç; Sağlam ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada



%25,9, Savaş ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada %19,0 oranında bulunmuştur [109, 114]. Yenidoğan tarafından yapılan çalışmada CXM'e karşı direnç oranının 2007 yılından itibaren %30,0'u geçtiği belirtilmiştir [108]. Bu çalışmada CXM direncinin %38,7 olarak diğer çalışmalardan daha yüksek bir oranda olduğu tespit edilmiştir. Antibiyotiklere karşı oluşan direnç oranının yöresel olarak da değiştiği görülmektedir.

Sağlam ve arkadaşlarına göre; CN direnci konusunda İngiltere'de %4,60, Kore'de ise %19,50 direnç oranları tespit edilmiştir [109]. Türkiye'de CN direncini; Yenidoğan %29,00, Sağlam ve arkadaşları %19,30, Savaş ve arkadaşları %17,00, Çetin ve arkadaşları %51,00, Eroğlu ve arkadaşları %10,90, Sesli Çetin ve arkadaşları %45,00, Bozkurt ve arkadaşları da %20,00 olarak bildirmiştir [108-109, 114-116, 119, 123]. Bu çalışmada ise %35,48 olarak tespit edilmiştir. Literatür taramasına göre ülkemizde bu oranın birçok çalışmadan daha yüksek olduğu görülmektedir.

Sağlam ve arkadaşları CRO direnç oranını %32,00, Sesli Çetin ve arkadaşları %38,00 olarak bildirmişlerdir [109, 119]. Bu çalışmada CRO direnç oranının %27,42 olduğu görülmektedir. Ayrıca CFM direnç oranı da bu çalışmada %27,42 olarak tespit edilmiştir.

CIP direncinin; İngiltere'de %9,30, İtalya'da %17,00, Kore'de %23,40 oranında olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmektedir [109]. Türkiye'de yapılan çalışmalarda ise CIP direncini; Sağlam ve arkadaşları %32,80, Savaş ve arkadaşları %25,00, Çetin ve arkadaşları %23,00, Eroğlu ve arkadaşları %17,00, Yuluğkural ve arkadaşları %29,00 ve Sesli Çetin ve arkadaşları da %33,00 olarak bildirmiştir [109, 114-116, 118-119]. Bu çalışmada ise CIP direncinin %19,35 oranında olduğu tespit edilmiştir. Bu orana bakılacak olursa CIP antibiyotiğinin İYE için kullanılacak antibiyotikler arasında olduğu görülmektedir.

Bu çalışmada N/F antibiyotiği %8,00'lik oranla en düşük direnci, %83,87 oranı ile de en yüksek duyarlılığı göstermiştir. Akkoyun S. ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, *E. coli* izolatlarının N/F antibiyotiğine %100 duyarlı olduğu tespit edilmiştir [124]. Meier S. ve arkadaşlarının çalışmalarında toplum kaynaklı *E. coli* izolatlarında N/F antibiyotiğine karşı duyarlılığın %74,60 ve hastane kaynaklı *E. coli* izolatlarında ise N/F duyarlılığının %66,60 olduğu, N/F antibiyotiğinin en duyarlı antibiyotikler arasında yer aldığı

bildirilmiştir [125]. Yenidoğan tarafından yapılan çalışmada *E. coli* izolatları için 2006 yılında ampirik tedavi seçeneği olarak 4 ajandan (CXM, CRO, CN, ve N/F) bahsedilebildiğini 2010 yılına gelindiğinde ise N/F haricindeki antibiyotiklere karşı direnç oranlarının %20,00'nin çok üzerine çıktığı belirtilmiştir [108]. Literatür taramalarına ve bu çalışmanın sonuçlarına göre N/F antibiyotiğinin İYE için kullanılabilir antibiyotikler arasında yer aldığı görülmektedir.

*E. coli* izolatları üzerinde antibiyogramı yapılan AMC, AMP, CRO, CXM, TMP-SMX, CN, N/F antibiyotiklerinin etkisi ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. CIP ( $X^2=8,839$ ;  $p=0,010<0,05$ ) ve CFM ( $X^2=7,604$ ;  $p=0,022<0,05$ ) antibiyotiklerinin etkisi ile cinsiyet arasında ise anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu antibiyotiklerin kullanımında daha ayrıntılı araştırmalar yapılarak cinsiyet faktörünün etkisinin de dikkate alınabileceği düşünülmektedir.

*E. coli* izolatları üzerinde antibiyogramı yapılan AMC, AMP, CRO, CFM, CXM, TMP-SMX, CN, N/F ve CIP antibiyotiklerinin oluşturduğu zon çapı değerlerinin ortalamalarının cinsiyet değişkenine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan Mann Whitney U-Testi sonucunda grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır.

Ek-duyarlılık testleri dirençli üç *E. coli* (M5, M12 ve M35) izolatı üzerinde denenmiştir. Bu testlerde IMP, MEM, AK, TMP/SMX, CES antibiyotikleri kullanılmıştır. Akkoyun S. ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada *E. coli* izolatlarına karşı oluşan direncin IMP için %100, AK için %97,7 olduğu bildirilmiştir [124]. Meier S. ve arkadaşlarının çalışmalarında toplum kaynaklı *E. coli*'de IMP % 97,3, AK %91,2; hastane kaynaklı *E. coli*'de IMP %100, AK % 97,3 oranları ile en duyarlı antibiyotikler olduğu belirtilmiştir [125]. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalında cerrahi alan enfeksiyonlarında mikroorganizma profili ve antibiyotik duyarlılık durumunu araştırmak için Sesli Çetin ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, cerrahi alan enfeksiyonlarından izole edilen *E. coli* izolatlarına karşı direnç oranlarının IMP için %2,0, AK için %17,0 olduğu belirtilmiştir [119]. Sağlam ve arkadaşlarının çalışmalarında *E. coli* izolatlarına karşı direncin IMP için %0,0, MEM için

%0,0, AK için %0,3, TMP/SMX için %0,4, CES için %13,4 gibi düşük oranlar ile yüksek duyarlılık gösterdiği bildirilmiştir [109].

Ek-duyarlılık testlerinin sonuçlarına göre üç *E. coli* izolatından M35 izolatının TPZ, CES, AK antibiyotiklerine karşı dirençli, IMP ve MEM antiyotiklerine de duyarlı olduğu tespit edilmiştir. M12 izolatının TPZ, CES, AK antibiyotiklerine orta duyarlı; IMP ve MEM antiyotiklerine de duyarlı olduğu bulunmuştur. *E. coli* M5 izolatının ise tüm ek-duyarlılık yapılan antibiyotiklere karşı duyarlı olduğu sonucu ortaya çıkmıştır. Bu çalışmada ek-duyarlılık testlerinde kullanılan antibiyotiklerin üç *E. coli* izolatı için diğer antibiyotiklere oranla daha fazla duyarlılık gösterdiği, literatürle uyumlu olduğu ve İYE enfeksiyonlarında kullanılabilir antibiyotikler arasında yer aldığı görülmüştür. Ek duyarlılık antibiyotikleri tedavide doktorlar tarafından ilk tercih olarak önerilmeyip, yapılan antibiyogram sonucu diğer antibiyotiklere direnç gelişmesi durumlarında tercih edilmektedir.

Antibiyogram ve ek-duyarlılık sonuçlarına göre; antibiyotiklere karşı en fazla direnç gösteren M35, ikinci sırada ise *E. coli* M12 izolatı olduğu tespit edilmiştir. Bir antibiyotiğe karşı %20'yi aşan direnç saptanması halinde o ilacın ampirik tedavide kullanılmaması gerektiği çeşitli yayınlarda bildirilmektedir [108-109]. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlara göre birçok oral antibiyotik, direnç için kritik sınır olan %20 düzeyinin üstündedir. Bu nedenle direnci kritik sınır olan %20 düzeyinin üzerindeki antibiyotiklerin İYE'nin ampirik tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılmasının uygun olmayacağı düşünülmektedir.

Patojen olan *E. coli* izolatlarının en önemli özelliklerinden biri antimikrobiyal ajanlara karşı hızla direnç kazanabilmesidir. Bu durumda başta *E. coli* olmak üzere patojenlerle mücadelede yakın gelecekte savunmasız kalma ihtimali her geçen gün önemini artırmaktadır. Direncin gelişimi ve yayılması engellenemediği sürece yeni antimikrobiyal ajanların sentezlenmesine yönelik çalışmalar değer kazanmaktadır. Bu çalışmada da İYE'ye etken olan dirençli *E. coli* izolatları üzerine etkili olacak alternatif, doğal antimikrobiyal kaynaklar denenmiştir.

Altmış iki *E. coli* izolatu ile yapılan antibiyogram sonuçlarına göre en fazla direnç gösteren 3 izolat (M5, M12 ve M35) seçilerek, *L. stoechas*, *C. depressa*, *C. origonifolium*, *C. coggyria*, *O. minutiflorum* bitkilerine ait ekstraktların bu izolatlara karşı antibakteriyel etkileri üzerinde çalışılmıştır. Agar kuyucuk yöntemiyle yapılan antibakteriyel etkinin incelenmesi ile dirençli izolatlara karşı en etkili bitki ekstraktı tespit edilmiştir.

*C. coggyria* bitki ekstraktının 2,5 mg/ml'lik konsantrasyonunda; *E. coli* M5 izolatu üzerinde 28,0±0,8 mm'lik, *E. coli* M12 izolatu üzerinde 21,5±0,7 mm'lik, *E. coli* M35 izolatu üzerinde de 20,4±0,4 mm'lik zon çapları oluşturarak diğer bitki ekstraktlarından daha yüksek etkiyi gösterdiği tespit edilmiştir.

*E. coli* M5 izolatına karşı denenen bitki ekstraktlarının 2 mg/ml konsantrasyonlar ile 7,5 mg/ml konsantrasyonlarında %100 ölüm gerçekleşmiş ve en etkin ekstraktın *C. coggyria* ve *O. minutiflorum* olduğu tespit edilmiştir. *E. coli* M12 izolatına karşı denenen *C. coggyria* bitki ekstraktının 2,5 mg/ml konsantrasyonlarında %100 ölüm gerçekleştiği, en etkin ekstraktın *C. coggyria* olduğu tespit edilmiştir. *E. coli* M35 izolatına karşı denenen bitki ekstraktlarının 2,5 mg/ml konsantrasyonlar ile 7,5 mg/ml konsantrasyonlarında %100 ölüm olduğu, en etkin ekstraktın *C. coggyria* ve *L. stoechas* olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmada kullanılan *E. coli* M5, M12 ve M35 izolatlarının ölüm oranı değerleri ortalamalarının bitki türü değişkeni açısından anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan Kruskal Wallis H-Testi sonuçlarına göre grup ortalamaları arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (KW=18,000; p=0,001<0,05). *C. coggyria* (92,330) bitki ekstraktının izolatlar üzerindeki ölüm oranı değerlerinin diğer bitki ekstraktlarından yüksek olduğu görülmüştür. *C. depressa* (68,830) bitki ekstraktının ise diğer bitki ekstraktlarının ölüm oranı değerlerinden düşük olduğu bulunmuştur. Bu duruma göre de en yüksek etkiyi *C. coggyria*, en düşük etkiyi ise *C. depressa* ekstraktının gösterdiği tespit edilmiştir.

*E. coli* M5 izolatu için; *C. depressa* bitki ekstraktı 5 mg/ml ile en yüksek, *C. coggyria* ve *O. minutiflorum* bitki ekstraktlarının da 1,5 mg/ml ile en düşük MİK değerlerine sahip

olduğu tespit edilmiştir. *E. coli* M12 izolatu için; *C. depressa* bitki ekstraktı 7,5 mg/ml ile en yüksek, *C. coggygia* bitki ekstraktı ise 2 mg/ml ile en düşük MİK değerine sahip olduğu sonucu tespit edilmiştir. *E. coli* M35 izolatu zerine *C. depressa* ve *O. minutiflorum* bitki ekstraktları 5 mg/ml ile en yüksek, *C. coggygia* bitki ekstraktı ise 2 mg/ml ile en düşük MİK değerini vermiştir. En düşük MİK değerlerine sahip olan bitki ekstraktı *C. coggygia* aynı zamanda en yüksek zon çaplarına da sahiptir. MİK değerlerinin zon çaplarını doğruladığı görülmektedir.

LC<sub>50</sub> değerlerinin *E. coli* M5 izolatu için 0,066-1,369 mg/ml aralığında, M12 izolatu için 0,055-1,384 mg/ml aralığında, M35 izolatu için de 0,088-1,221 mg/ml aralığında değerler göstermektedir. *E. coli* M5, M12 ve M35 izolatlarının her biri için en etkili bitki ekstraktı *C. coggygia* olup LC<sub>50</sub> değerlerinin; *E. coli* M5 için 0,066 mg/ml, *E. coli* M12 için 0,055 mg/ml, *E. coli* M35 için 0,088 mg/ml olduğu tespit edilmiştir.

Bu alışmada *C. coggygia* bitki ekstraktının LC<sub>50</sub> değerlerinin zon çaplarını doğruladığı tespit edilmiştir. *C. coggygia* bitki ekstraktının  bakteri izolatu için bulunan hem LC<sub>50</sub> hem de MİK değerlerinin küçük olması çalışmanın kendi içinde tutarlı olduğunu göstermektedir. LC<sub>50</sub> ve MİK (mg/ml) değerleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (P<0,05). Antimikrobiyal aktivitelere ölüm oranı ile LC<sub>50</sub>, ölüm oranı ile MİK (mg/ml) değerleri arasında ise negatif korelasyon bulunduğu çalışma sonucunda tespit edilmiştir (P<0,05).

şahin ve arkadaşlarının lkemizin Doğu Anadolu Bölgesinde yetişen *Origanum vulgare* ssp. vulgare'den elde edilen esansiyel yağların biyolojik aktivitelerini gösteren çalışmalarında bu yağın 15 kf, 10 bakteri ve maya cinsleri üzerinde yüksek antimikrobiyal etkisinin olduğunu ayrıca yüksek antioksidan aktivite gösterdiklerini ve bu nedenle gıda ürünlerinde koruyucu madde olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir [126]. Baydar ve arkadaşlarının Türkiye'de *Origanum*, *Thymbra* ve *Satureja* cinsi ticari öneme sahip bitkilerden elde ettikleri esansiyel yağların antibakteriyel etkileri ilgili yaptıkları çalışmada %0.01 (h/h) esansiyel yağ konsantrasyonlarının incelenen bakteri türlerinin tümünün gelişimini inhibe ettiği ortaya konulmuştur [127]. Bu çalışmada da *O. minutiflorum* ve *C. coggygia* bitki ekstraktları *E. coli* M5 üzerinde yüksek oranda antibakteriyel aktivite gösterdiği tespit edilmiştir.

Moon ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada Lavandula cinsine ait beş türün çeşitli mikroorganizma suşlarına karşı etkinliği incelenmiş, bu bitkilere ait esansiyel yağların aralarında *E. coli*'nin de yer aldığı bakterilere karşı antibakteriyel aktivite gösterdiği ancak bunların hidrosol ve su ekstraktlarının test edilen suşlar karşısında aynı derecede etkinlik göstermediği belirtilmiştir [128]. Bu çalışmada da *L. stoechas* bitki ekstraktı *C. coggyria* bitki ekstraktı ile birlikte *E. coli* M35 üzerinde yüksek antibakteriyel aktivite göstermiştir.

Bektaş tarafından 2011 yılında yapılan tez çalışmasında Balkanlarda alternatif tıp uygulamalarında sık kullanılan *C. coggyria*'nın antioksidan ve antimikrobiyal özellikleri araştırılmış, *S. aureus* ve *E. coli* gibi patojen mikroorganizmalara karşı oluşturduğu inhibisyon zonu ampisilin antibiyotiği ile aynı oranda olduğu tespit edilmiştir. *C. coggyria* bitkisi ekstraktları antibakteriyel aktivitenin yanı sıra antifungal aktivite de gösterdiği yapılan çalışmada belirtilmiştir. Halk arasında şifalı bitki olarak kullanılan *C. coggyria* bitkisinin yapraklarından elde edilen ekstraktların herhangi bir ayrıştırma işlemine tabi tutulmaksızın hem antioksidan hem de antimikrobiyal aktivite gösterdiği belirlenmiştir [129]. Bu çalışma da *C. coggyria* bitki ekstraktının yüksek olan antibakteriyel etkisini doğrulamaktadır.

Stanić ve arkadaşları 2009 yılında yayınladıkları çalışmalarında, *C. coggyria* bitkisinin metanol ekstraktında toplam fenolik madde içeriğinin  $62,50 \pm 2,55$  mg/gr olduğunu bildirmiştir [130]. Westenburg ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada *C. coggyria* bitkisinin esansiyel yağ içeriği NMR ve kütle spektrofotometresi ile ayrıştırıldığında fenolik madde içeriğinin yüksek olduğu; içerisinde sulfuretin, sulfurein, disulfuretin, gallik asit, metil gallat, pentagalloyl glukoz gibi antioksidan bileşiklerin varlığı tespit edilmiştir [131]. Cantürk'e göre fenolik maddelerin, antimutajen, antikanserojen ve antimikrobiyal özelliklere sahip olduğu da yapılan pek çok çalışmada rapor edilmiştir [132]. *C. coggyria* bitkisinin antibakteriyel aktivitesinde fenolik madde içeriklerinin de etkisi olduğu düşünülmektedir.

Bitki ekstraktlarının izolatlara karşı antibakteriyel aktiviteleri hem Agar kuyucuk difüzyon yöntemiyle hem de MİK yöntemiyle incelenmiş, genelinde tüm izolatlar üzerinde *C. coggyria* bitki ekstraktının etkili olduğu tespit edilmiştir.

Yapılan literatür taramalarında *C. coggyria*'nın, İYE'ye etkisinden bahseden bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu açıdan *C. coggyria*'nın İYE'ye neden olan izolatlara karşı yüksek etki göstermesi ilk defa bu çalışma ile rapor edilmiş olması, bu konuda yapılacak diğer çalışmalara öncülük edecektir.

Sonuç olarak; bu çalışmada İYE'de en sık rastlanan etkenin *E. coli* olduğu, İYE'nin en fazla kadınlarda görüldüğü, antibiyotikler arasında ampicilline en yüksek direncin nitrofurantoina ise en yüksek duyarlılığın bulunduğu, denenen bitki ekstraktları arasında *C. coggyria*'nın her üç izolat içinde en etkili ekstrakt olduğu, bu ekstraktın antibiyotiklerle kıyaslandığında günümüzde kullanılan ticari antibiyotikler kadar etki gösterdiği tespit edilmiştir.

Antibiyotiklere giderek artan mikroorganizma direnci ve antibiyotiklerin olumsuz yan etkilerinden dolayı *C. coggyria* türlerinden elde edilecek aktif etken maddenin izolasyonu ve preparat haline getirilmesi ile İYE'ye karşı verilen mücadelede bir adım daha öne geçilebilecektir. Bu gibi benzer çalışmalarda, ülkemizde doğal olarak yetişen milli servetimiz durumundaki bitkilerin antimikrobiyal aktivitelerinin saptanması ile patojenlere karşı tedavide yeni atılımlar sağlanabileceği gibi bakteriyel enfeksiyonlarda tedavi edici ajan olarak da kullanılabilmesi düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Turan-Zitouni, G., Özdemir, A., Güven, K., “Synthesis of some 1- [(N,N-disubstituted thiocarbamoylthio) acetyl]-3-(2-thienyl)-5-aryl-2- pyrazoline derivatives and investigation of their antibacterial and antifungal activities”, *Archiv der Pharmazie-Pharmaceutical and Medicinal Chemistry*, 338(2-3), 96-104, 2005.
2. Hacıoğlu, Ö., “Achillea (Anthemideae) cinsi Filipendulinae ve Santolinoidea sekiyonunlarına ait yedi türün uçucu yağ kompozisyonları ve antimikrobiyal aktivite özellikleri”, *Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*, Balıkesir, s. 80, 2005.
3. Ergenç, N., Gürsoy, A., Ateş, O., “Farmasötik kimya ders kitabı”, *İ.Ü. Basımevi ve Film Merkezi*, s. 43- 275, 1998.
4. Bayramoğlu, M., Toksoy, D., Şen, G., “Türkiye’de tıbbi bitki ticareti”, *II. Ormancılıkta Sosyo-Ekonomik Sorunlar Kongresi*, s.89-98, Trabzon, 2009.
5. Karaşin, N., “Diyarbakır ve çevresinde yetişen *Cynara syriaca* metanol ekstraktının antimikrobiyal antioksidan ve mutajenik aktivitesinin belirlenmesi”, *Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*, Diyarbakır, 2011.
6. Akyüz, E., “Bazı *Anthemis* türlerinin antimikrobiyal ve antioksidan aktivitelerinin belirlenmesi”, *Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*, Ankara, 2010.
7. Kalaycıoğlu, A., Öner, C., "Bazı bitki ekstraksiyonlarının antimutajenik etkilerinin Amest –Salmonella test sistemi ile araştırılması ", *Tr. J. Botany*, 18, 117-122, 1994.
8. Del Campo, P. J., Amiot, M.J., Nguyen, C., “Antimicrobial effect of rosemary extracts”, *Journal of Food Protection*, 63, 1359-1368, 2000.
9. Walsh, P.C., Retik A. B., Voughan E.D., Vein A.J.,( edt.), “Campbell üroloji 1st ed”, Anafarta M.K., Yaman M. Ö., *Öncü Basımevi*, s. 516-517, 2005.
10. Kher, K K, Makker, S P., “Clinical pediatric nephrology”, Urinary tract infection 2nd ed., *Mc Graw Hill*, s. 277- 323, Singapore, 1992.



11. Mamıkoğlu, L., İnan, D., İdrar Yolu Enfeksiyonları, “Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M(eds): enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi sistemlere göre enfeksiyonlar 1” Üçüncü baskı, *Nobel tıp kitabevi*, İstanbul, s.1487-99, 2008.
12. Taşbakan, I. M., Pullukçu, H., Yamazhan, T., Arda, B., “Toplum kökenli üriner system infeksiyonlarından soyutlanan *E. coli* suşlarında fosfomisin in vitro etkinliğinin diğer antibiyotiklerle karşılaştırılması”, *ANKEM Dergisi*, 18(4), 216-219, 2004.
13. Küçükbayrak, A., Behçet, M., Güler, S. ve Özdemir, D., “Üriner semptomu olan poliklinik hastalarının idrarında üreyen *E. coli* suşlarının antibiyotik duyarlılığı”, *Tıp Araştırmaları Dergisi*, 4 (1), 18-21, 2006.
14. Nguyen, T. H.. “Bacterial Infectious of the genitourinary tract”, General urology, 17th edition, Tanagho, A. E., McAninch, W.J, Smith, s. 193-197, 2008.
15. Orak, F. F., “Hastane enfeksiyonuna neden olan gram-negatif bakterilerde direnç paterni ve genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz tayini”, *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Uzmanlık Tezi*, Adana, s. 87, 2005.
16. Arslan, İ. A., “İdrar yolu enfeksiyonu etkeni *E. coli* ’lerin adezinleri ile antibiyotik direnci arasındaki ilişkinin klasik ve moleküler yöntemler ile araştırılması”, *Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Doktora Tezi*, Ankara, s. 134, 2010.
17. Steven, L., Chang, MD., Linda, D., “Pediatric urinary tract infections”, *Pediatr Clin N Am.*, 53(3), 376-400, 2006.
18. Long, SS., Klein, JO., “Bacterial infections of urinary tract”, Infectious diseases of fetus and newborn infants, 6th edn, JS, Klein JO., WB Saunders., Philadelphia, s. 335-46, 2006.
19. Conrad, S., Busch, R., Huland, H., “Complicated urinary tract infections”, *Eur Urol* 19 (Suppl 1), s.16-22, 1991.
20. Schlager, TA., Hendler, JO., Bell, AL., “ Clonal diversity of *Escherichia coli* colonizing stools and urinary tracts of young girls”, *Infect Immun*, 70(3), 1225-9, 2002.
21. Foxman, B., “Epidemiyology of urinary tract infections: incidence”, *Morbidity and Economic Costs*, 49(2), 53-70, 2003.

22. Akil, İ., Egemen, A., “Çocuklukta idrar yolu enfeksiyonları”, *Sted*, 11(5), 186-8, 2002.
23. Ronald, A., “The etiology of urinary tract infection”, *Traditional and Emerging Pathogens, Dis.*, 49, 71-82, 2003.
24. Kılıç, A., Yapar, M., Saraçlı, M. A., Baysallar, M., “Spinal cord yaralanmalı hastalardan izole edilen *E.coli* suşlarının random amplifiye polimorfik DNA- PCR (RAPD) yöntemi ile genetik analizi”, *Gülhane Tıp Dergisi*, 45(2), 143-146, 2003.
25. İnan, N. U., Gürler, N., “İdrar yolu enfeksiyonu olan çocuklardan izole edilen *E.coli* suşlarından antibiyotik direnci ve çeşitli virulans faktörlerinin araştırılması”, *ANKEM Dergisi*, 18(2), 89-96, 2004.
26. Fidan, I., Yüksel, S., Sipahi, B. A., Özkan, S., “Üriner system enfeksiyonlarından izole edilen *E. coli* hemaglutinasyon ve hemolizin üretimi”, *ANKEM Dergisi*, 20(1), 22-25, 2006.
27. Taşbakan, I., Pullukçu, M., Yamazhan, T., Arda, B., “Toplum kökenli üriner system enfeksiyonlarından soyutlanan *E.coli* suşlarında fosfomisin in vitro etkinliğinin diğer antibiyotiklerle karşılaştırılması”, *ANKEM Dergisi*, 18(4), 216-219, 2004
28. Tünger, A., Çavuşoğlu, C., Korkmaz, M., “Enterobacteriaceae, asya mikrobiyoloji”, *Asya Tıp Kitabevi*, s. 137, İzmir, 2005.
29. Cowan, M.M., “Plant products and antimicrobial acent’s”, *Clinical Microbiology Reviews*, 12, 564-582, 1999.
30. Levinson, W., Jawetz, E., “Tıbbi mikrobiyoloji ve immunoloji”, Dündar, I.H., Erken, E., Kılıç, B., Memişoğlu, H.R., Özcan, K., Özgünen, T., Yarkın, F., *Barış Kitabevi*, İstanbul, 1997.
31. Erecevit, P., “Tıbbi amaçlı kullanılan bazı bitki türlerinin antimikrobiyal aktivitelerinin araştırılması”, *Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*, Elazığ, 2007.
32. Kılıçturgay, K., Gökırmak, F., Türe, O., Gedikoğlu, S., Göral, G., Balcı, S., “Klinik mikrobiyoloji”, 2. baskı. *Güneş ve Nobel Kitap evleri*, Bursa, 1994.
33. Holt, J. G., Krieg, N. R., “Bergey’ s manual of systematic bacteriology”, *William & Wilkins, Usa*, V:1, s. 1131, 1984.

34. Cengiz Tevfik, A., “Bakteriyoloji, mikoloji, temel ve klinik mikrobiyoloji”, *Öncü Basımevi*, s. 399-1087, Ankara, 1999.
35. <http://www.ksrealitybites.com/2012/01/ecoli-triggers-urinary-infections.html>
36. Toroğlu, S., Dığrak, M., Çenet M., “Baharat olarak tüketilen *Laurus nobilis* Linn ve *Zingiber officinale* Roscoe bitki uçucu yağlarının antimikrobiyal aktiviteleri ve antibiyotiklere *in-vitro* etkilerinin belirlenmesi”, *KSÜ Fen Müh. Dergisi*, 9(1), 20-26, 2006.
37. Dağcı, E.K., Dığrak, M., “Bazı meyve ekstraktlarının antibakteriyal ve antifungal aktiviteleri”, *KSÜ. Fen ve Mühendislik Dergisi*, 8(2), 1-7, 2006.
38. Akyüz, E., “*Polygonum bistorta* ssp. Carneum bitki ekstraktlarının kromatografik yöntemlerle kimyasal bileşiminin belirlenmesi ve antioksidan ve antimikrobiyal aktiviteleri”, *Yüksek Lisans Tezi*, Trabzon, 2007.
39. Oskay, M., Tamer, A.U., Ay, G., Sarı, D., Aktaş, K., “Antimicrobial activity of the leaves of *Lippia triphylla* (L'Her) O. Kuntze (Verbenaceae) against on bacteria and yeasts”, *Journal of Biological Sciences*, 5, 620–622, 2005.
40. Borchardt, J.R., Wyse, D.L., Sheaffer, C.C., Kauppi, K.L., Fulcher, R.G., Ehlike, N.J., Biesboer, D.D., Bey, R.F., “Antimicrobial activity of nativeand naturalized plants of minnesota and wisconsin”, *Journal of Med. Plants Res.*, 2, 98-110, 2008.
41. Barbour, E. K., Sharif, M. A., Sagherian, V. K., Harbe, A.N., Talhouk, S.N., “Screening of selected indigenous plants of Lebanon for antimicrobial activity.”, *Journal of Ethnopharmacology*, 93, 1–7, 2004.
42. Kıvçak, B., Mert, T., Öztürk, H.T., "Antimicrobial and cytotoxic activities of *Ceratonia siliqua* L. extracts ", *Türk. J. of Biol.*, 26, 197-200, 2002.
43. Yı O., Jovel, E. M., Towers, G.H., Wahbe, T.R., Cho, D., “Antioxidant and antimicrobial activities of native Rosa sp.from British Columbia, Canada” *Int. Jour. of Food Sciences and Nut*, 58, 178-189, 2007.
44. Burnaz, N. A., “ *Viburnum opulus* ve *V. orientale* bitki ekstraktlarının kimyasal bileşimi ve biyolojik aktiviteleri”, *Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bil. Enst.,Yüksek Lisans Tezi*, s. 105, Trabzon, 2007.
45. Çalışkan, S., “Bazı makrofungus türlerinin antimikrobiyal etkisi üzerine araştırmalar”, *Pamukkale Üniv. Fen Bilimleri Enstitüsü*, Denizli, 2001.

46. Kılıçturgay, K., Gökırmak, F., Töre, O., Göral, G., Helvacı, S., “Temel Mikrobiyoloji ve Parazitoloji”, *Onur Yayıncılık*, s. 20- 27, 1992.
47. Kayaalp, S.O., “Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji”, *Hacettepe-taş Kitapçılık Ltd.Şti.*, Ankara, s. 175-199, 2000.
48. Bilgehan, H., “Klinik Mikrobiyolojik Tanı”, *Fakülteler Kitabevi*, s. 325-54, İzmir, 2004.
49. Levinson, W., Jawetz, E., “Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmunoloji”, Dündar, I.H., Erken, E., Kılıç, B., Memişoğlu, H.R., Özcan, K., Özgünen, T., Yarkın, F., *Barış Kitabevi*, İstanbul, 1997.
50. Beşe, M., “Mikrobiyolojide Kullanılan Antibiyotik Duyarlılık ve Deneme Yöntemleri”, s. 45-47, 1989.
51. Foster, W.J. ve Woodruff, H.B., “Microbiological aspects of penicillin: 1. methods of assay”. *J Bacteriol.*, 46, 187–202, 1943.
52. Murray, R. P., Baron, J. E., Jorgensen, J. H., Landry, L. M., Pfaller, A. M., “Klinik Mikrobiyoloji”, Başustaoğlu, A., Kubar, A., Yıldırım, Ş. T., Tanyüksel, M., *Atlas Kitapçılık*, s. 455-737, 2009.
53. Çakır, A., Yıldırım, S., “dentin bağlayıcı sistemlerin antibakteriyel özelliklerinin değerlendirilmesi için kullanılan in vitro yöntemler”, *SÜ Dişhek Fak. Der.*, 17, 141-145, 2008.
54. İlhan, S., Savaroglu, F., Çolak, F., İşcen C., Erdemgil, F., “Antimicrobial activity of *Palustriella commutata* Ochyra Extraxts”, *Turk. J. Biol.*, 30, 149-152, 2006.
55. Öztürk, H., “*Jurinea consanguinea* ‘nın antioksidan ve antibakteriyel aktivitesinin belirlenmesi”, *Yüksek Lisans Tezi*, Edirne, 2009.
56. Murray, R. P., Rosenthal, S. K., Kobayashi, S. G., Pfaller, A. M., “Antibacterial Agents, Medical Microbiology”, *Mosby*, 3th edition, s. 160-168, 1998.
57. Gür, D., “Antimikrobik Duyarlılık Testleri İçin Uygulama Standartları”, Onsekizinci Bilgi Eki, *Bilimsel Tıp Yayınevi*, Ankara, 2008.
58. Otağ, F., Yıldız, Ç. ve Delialioğlu, N., “İdrardan soyutlanan *Escherichia coli* suşlarında antibiyotik direnci”, *ANKEM Dergisi*, 17 (4), 384-387, 2003.

59. Akram, M., Shahid, M. and Khan, U.A., "Etiology and antibiotic resistance patterns of community acquired urinary tract in JNMC Hospital Aligarh", *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 6, 4-7, India, 2007.
60. Türkmen, L., "İdrar örneklerinden izole edilen gran negative bakterilerin değişik antibiyotiklere duyarlılığı", *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 9 (3), 185-189, 2002.
61. Güner, A., Aslan, S., Ekim, T., Vural, M., Babaç, M.T., (edlr.), "Türkiye Bitkileri Listesi (Damarlı Bitkiler)", *Nezahat Gökyiğit Botanik Bahçesi ve Flora Araştırmaları Derneği Yayını*, İstanbul, 2012.
62. Tan, A., "Türkiye' de Bitkisel Çeşitlilik ve Genetik Kaynakları", *Anadolu J. Of AARI.*, s. 50-64, 1992.
63. Abay, E., "Bazı bitki ekstraktlarının antibakteriyal etkilerinin disk difüzyon yöntemiyle araştırılması", *Fen Bil. Enst., Yüksek Lisans Tezi*, Kars, 2006.
64. Akerele, O., "WHO Guidelines for assessment of herbal medicines", *Fitotereapia*, LXIII, 99-110, 1992.
65. Türkoğlu A., Duru M. E., Mercan N., Kıvrak İ., Gezer K., "Antioxidant and antimicrobial activities Of *Laetiporus sulphureus* (Bull.) Murrill", *Food Chemistry*, 101, 267-273, 2007.
66. Kırbağ, S., Zengin F., "Elazığ yöresindeki bazı tıbbi bitkilerin antimikrobiyal aktiviteleri", *Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Tarım Bilimleri Dergisi*, 16(2), 77-80, 2006.
67. İlçim, A., Dığrak, M., Bağcı, E., "Bazı bitki ekstraktlarının antimikrobiyal etkilerinin araştırılması", *Tr. J. of Biology*, 22, 119-125, 1998.
68. Gülçin, İ., Şat, Gİ., Beydemir, Ş., Elmastaş, M., Küfrevioğlu, Öİ., "Comparison of antioxidant activity of clove (*Eugenia caryophyllata* Thunb) buds and lavender (*Lavandula stoechas* L.)", *Food Chemistry*, 87, 393-400, 2004.
69. Tanker, N., Koyuncu, M., Çoşkun M., "Farmasötik Botanik", *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları*, Ankara, 1998.
70. Akman, Y., Ketenoğlu, O., Kurt L., Hamzaoğlu E., Güney K., Tuğ N., "Angiospermae (Kapalı Tohumlular)", *Palme Yayıncılık*, Ankara, 2007.
71. Davis, P.H., ( ve diğer.), "Flora of Turkey and the Aegean Islands", Vol. VII, *Edinburg Üniv. Press.*, Edinburg, 1982.

72. Baydar, H., “Tıbbi, Aromatik ve Keyf Bitkileri (Bilimi ve Teknolojisi)”, *Süleyman Demirel Üniversitesi Yayınları*, Isparta, s. 1-21, 2005.
73. Sarı, O., Oğuz, B., Fırat, A.E., Açıkgöz, N., Aydın, A., “Kekik”, *Tarım ve Köyişleri Bakanlığı Ege Tarımsal Araştırma Enstitüsü*, Yayın No:108, s. 82, İzmir, 2002.
74. <http://www.canadaplants.ca/display.php?id=3978>
75. 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.
76. Baytop, T., “Türkiye’de bitkiler ile tedavi”, *Nobel Tıp Kitapevi*, İstanbul, 1999.
77. 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.
78. Dökmeci, D., Al-Khatib, İ., Karadağ, ÇH., Ulugöl, A., “Türkiye’de yetişen karabaş (*Lavandula stoechas*) bitkisinin çeşitli konvülsiyon modelleri üzerine etkisi”, *Trakya Üni. Tıp Fak. Dergisi*, 11(1, 2, 3), 53-61, 1994.
79. Cavabagh, HMA., Wilkinson, JM., “Biological activities of lavender essential oil”, *Phytotherapy Research*, 16, 301-308, 2002.
80. <http://www.treknature.com/gallery/photo243857.htm>
81. Tepe, B., Somken, M., Somken, A., Daferera, D., Polissiou, M., “Antimicrobial and antioxidant activities of the essential oil and various extracts of *Cyclotrichium organifolium* (Labill.)”, Manden. and Scheng. *J. Food Eng.*, 69, 335-342, 2005.
82. Baytop, T., “Türkçe bitki adları sözlüğü”, *Publication of the Turk Dil Kurumu*, s. 578, Ankara, 1997.
83. [http://www.turkiyebitkileri.com/tur-detay.aspx?ID=2474#.UvlgQ\\_1\\_uuo](http://www.turkiyebitkileri.com/tur-detay.aspx?ID=2474#.UvlgQ_1_uuo)
84. <http://tubives.com/index.php?sayfa=dizin&cins=Centaurea>
85. <http://www.agaclar.org/agac.asp?id=591>
86. Arif, R., Küpeli, E., Ergun, F.. “The biological activity of *Centaurea L.* Species”, *G.U. J Science*, 17(4), 149-164, 2004.

87. Karamenderes, C., Khan, S., Tekwani, B.L., Jacob, M.R., Khan, I.A., “Antiprotozoal and antimicrobial activities of *Centaurea* species growing in Turkey”, *Pharm Bio.*, 44(7), 534–539, 2006.
88. Koukoulitsa, E., Skaltsa, H., Karioti, A., Demetzos, C., Dimas, K., “Bioactive sesquiterpene lactones from *Centaurea* species and their cytotoxic/cytostatic activity against human cell lines in vitro”, *Planta Med.*, 68(7), 649-652, 2002.
89. Karamenderes, C., Bedir, E., Abou-Gazar, H., Khan I.A., “Chemical constituents of *Centaurea cadmea*”, *Chem Nat Comp*, 43(6), 694-695, 2007.
90. Karamenderes, C., Bedir, E., Pawar, R., Baykan, S., Khan, I.A., “Elemanolide sesquiterpenes and eudesmane sesquiterpene glycosides from *Centaurea hierapolitana*”, *Phytochemistry*, 68, 609-615, 2007.
91. Akkal, S., Benayache, F., Medjroubi, K., Tillequin, F., Seguin, E., “Flavonoids from *Centaurea furfuracea* (Asteraceae)”, *Biochem Syst Ecol*, 31, 641-643, 2003.
92. Gousiadou, C., Skaltsa, H., “Secondary metabolites from *Centaurea orphanidea*”, *Biochem Sys Ecol*, 31, 389-396, 2003.
93. Karamenderes, C., Konyalioglu, S., Khan, S., Khan, I.A., “Total phenolic contents, free radical scavenging activities and inhibitory effects on the activation of NF-kappa B of eight *Centaurea* L. Species”, *Phytother Res.*, 21, 488-491, 2007.
94. <http://www.treknature.com/gallery/photo168549.htm>
95. Novaković, M., Vučković I., Janačković P., Soković M., Filipović., Tešević V., Milosavljević S., “Chemical composition, antibacterial and antifungal activity of the essential oils of *Cotinus coggygria* from Serbia”, *Journal of the Serbian Chemical Society*, 72(11), 1045-1051, 2007.
96. <http://www.agaclar.net/forum/calilar/711.htm>
97. <http://plants.ces.ncsu.edu/plants/all/cotinus-coggygria/>
98. Uyanık, M.H., Hancı, H., Yazgı, H., “Üriner sistem infeksiyonlarından soyutlanan toplum kökenli *Escherichia coli* suşlarına fosfomisin trometamolün ve bazı antibiyotiklerin in-vitro etkinliği ”, *ANKEM Dergisi*, 23(4), 172-176, 2009.
99. Arenas, A.S., Vicente, S., Luque, S., J.C. Gomez- Villamandos, J.C., Astorga, R., Maldonado, A., Tarradas, J., “Outbreak of Septicaemic Colibacillosis in Japanese Quail (*Coturnix coturnix japonica*)”, *Journal of Veterinary Medicine, Series B* 46(6), 399-405, 1999.

100. Gönüllü, N., Canberk, M.B., 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 Dergisi*, 22(2), 64-68, 2008.
101. Karaca, Y., Coplu, N., Gözalan, A., Öncül, Ö., Cıtil, B., 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.
102. Dündar D, Willke A, Sonmez G., “İdrar yolu enfeksiyonu etkenleri ve antimikrobiyal duyarlılıkları”, *Klinik Derg.*, 21(1), 7-11, 2008.
103. Murray, P.R., Baron, B.J., Pfaller, M.A., Jorgensen, J.H., “Manual of Clinical Microbiolog,8<sup>th</sup>”, *ASM Press*, Washington, s.209-210, 2003.
104. Choudhary, I.M. ve Thomsen, W.J., “Bioassay Techniques For Drug Development”, *Harwood Academic Publishers*, s.8-10, 2001.
105. Finney, D. J., “Probit Analysis”, *Cambridge University Press*, New York, 1971.
106. Blázquez, R., Kaya, D., Rad ,AY., Özon, A., Cesur, S., “Geniş spektrumlu  $\beta$ -laktamaz üreten *Escherichia coli*'ye karşı dört farklı antibiyotiğin in vitro etkinliği”, *Türk Hij Den Biyol Derg.*, 69(2), 67-74, 2012.
107. Ronald, A., “The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens”, *Dis Mon*, 49, 71-82, 2003.
108. Yenidoğan, E., “Toplum kökenli idrar yolu enfeksiyonlarından elde edilen *Escherichia coli* izolatlarının antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi”, *Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi*, Zonguldak, 2011.
109. Sağlam, H.S., Öğütlü, A., Demiray, V., Karabay, O., “Üriner enfeksiyonlarda toplum kökenli *Escherichia coli*'nin yeri ve gelişen antibiyotik direnci”, *Nobel Medicus*, 8(1), 67-71, 2012.
110. Akata, F., “Üriner sistem enfeksiyonlarında uygun antibiyotik kullanımı”, *Klinik Dergisi*, 14 (3), 114-123, 2001.
111. Nicolle, L.E., “Urinary tract infection: traditional pharmacologic therapies”, *The American Journal of Medicine*, 113 (1A), 35-44, 2002.



112. Özşahin, D., Dığrak, M., Kıran, Ö., “*Escherichia coli*’nin Beta-Laktam grubu antibiyotiklere karşı direnç kazanmasının araştırılması”, *KSÜ. Fen ve Mühendislik Dergisi*, 8(2), 2005.
113. Bert, F., Juvin, M., Ould-Hocine, Z., et al., “Evaluation and updating of the osiris expert system for identification of *Escherichia coli* beta-lactam resistance phenotypes”, *J Clin Microbiol* 43(4), 1846-50, 2005.
114. Savaş, L., Güvel, S., Turunç, T., Savaş, N., Arslan, H., “Toplum kökenli ve nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonu etkenleri ve antibiyotik duyarlılıklarının karşılaştırılması”, *Turk Urol Derg.*, 29, 95-100, 2003.
115. Çetin, M., Uçar, E., Güven, O., Ocak, S., “Community-acquired urinary tract infections in Southern Turkey: etiology and antimicrobial resistance”, *Clinical Nephrology*, 71, 30-35, 2009.
116. Eroğlu, M., Koçoğlu, E., Karabay, O., Semerciöz, A., “Toplum kaynaklı erişkin üriner sistem enfeksiyonlarında izole edilen enterobaktericea türlerinin bazı antibiyotiklere duyarlılıkları: geriye dönük çalışma”, *Turk Urol Derg.*, 33, 100-103, 2007.
117. Topcuoğlu, N., “Toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonlarında direnç paterni ve çok ilaca dirençli bakteriler için risk faktörleri”, *Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi*, Ankara, 2012.
118. Yuluğkural, Z., Mutlu, B., “İdrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarının sık kullanılan antibakteriyellere karşı duyarlılıkları”, *Balkan Med J*; 24, 6-11, 2007.
119. Sesli Çetin, E., Kaya, S., Taş, T., Cicioğlu Arıdoğan, B., Demirci M., “Cerrahi alan enfeksiyonlarında mikroorganizma profili ve antibiyotik duyarlılık durumu”, *ANKEM Derg*, 20, 89-93, 2006.
120. Fadda G, Nicoletti G, Schito GC, Tempera G.. “Antimicrobial susceptibility patterns of contemporary pathogens from uncomplicated urinary tract infections isolated in a multicenter Italian survey: possible impact on guidelines”, *J Chemother*, 17, 251-257, 2005.

121. Pires MC, Frota S, Martins O. "Prevalence and bacterial susceptibility of community acquired urinary tract infection in University Hospital of Brasilia, 2001 to 2005", *Rev Soc Bras Med Trop*, 40(6), 643-647, 2007.
122. Kurutepe, S., Surucuoğlu, S., Sezgin, C., Gazi, H., Gülay, M., Özbakkaloğlu, M., "Increasing antimicrobial resistance in *Escherichia coli* isolates from communityacquired urinary tract infections during 1998-2003 in Manisa, Turkey", *Jpn J Infect Dis.*, 58, 159-161, 2005.
123. Bozkurt, H., Güdücüoğlu, H., Gülmez, S., et al. "Erişkin yaş grubu idrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarının antimikrobilyallere duyarlılıkları", *Van Tıp Derg.*, 12, 232-235, 2005.
124. Akkoyun, S., Kuloğlu, F., Tokuç, B., "Nosokomiyal idrar yolu enfeksiyonlarında etyolojik ajanlar ve risk faktörleri", *Mikrobiyol Bul.*, 42(2), 245-254, 2008.
125. Meier S., Weber, R., Zbinden, R., Ruef, C., Hasse, B., "Extended-spectrum beta-lactamase-producing Gram-negative pathogens in community-acquired urinary tract infections an increasing challenge for antimicrobial therapy", *Infection*, 39(4), 333-340, 2011.
126. Şahin, F., Güllüce, M., Daferera, D., Sökmen, A., Sökmen, M., Polissiou, M., Açar, G., Özer, H., "Biological activities of the essential oils and methanol extract of *Origanum vulgare* ssp. *vulgare* in the Eastern Anatolia region of Turkey", *Food Control.*, Vol. 15, s. 549-557, 2004.
127. Baydar, H., Sagdıç, O., Ozkan, G., Karadogan, T., "Antibacterial activity and composition of essential oils from *Origanum*, *Thymbra* and *Satureja* species with commercial importance in Turkey", *Food Control.*, 2003.
128. Moon, T., Wilkonson, J.M., Cavanagh, H.M.A., "Antibacterial activity of essential oils, hydrosols and plant extracts from Australian grown *Lavandula* spp.", *Int J Aromather*, 16, 9- 14, 2006.
129. Bektaş, E., "*Cotinus coggygia* (Scop.) bitkisinin antioksidan ve antimikrobiyal aktivitesinin belirlenmesi", *Trakya Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi*, Edirne, 2011.
130. Stanić S., Matić, S., Solujić, S., Milošević, T., "Genotoxicity testing of the methanol extract of the plant *Cotinus coggygia* and gallic acid on *Drosophila melanogaster*", *Arch. Biol. Sci.*, Belgrade, 61 (2), 261-266, 2009.

131. Westenburg, H.E., Lee, K.J, Lee, S.K., et al, “Activity-guided isolation of antioxidative constituents of *C. coggygia*”, *j. Nat. Prod*, 63, 1696-1698, 2000.
132. Cantürk, S., “Gülüzümü’nün (*V.vinifera* L.) sofralık kalite özellikleri üzerinde araştırmalar”, *Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*, Ankara, 2011.

## ÖZGEÇMİŞ

Mahbup YALÇIN Gümüşhane'nin Torul ilçesinde doğdu. Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümünü derece ile bitirdi. 1995 yılında Nevşehir Alacaşar İlköğretim Okuluna sınıf öğretmeni olarak atandı. 1997 yılında Ersular İlköğretim Okulunda 3 yıl süre ile Fen bilgisi öğretmenliği yaptıktan sonra Nevşehir Hüseyin Avni İncekara Fen Lisesine Biyoloji öğretmeni olarak tayin oldu. Evli ve 2 çocuk annesi olup halen aynı okulda görev yapmaktadır.

Adres: Nevşehir Hüseyin Avni İncekara Fen Lisesi  
- Nevşehir  
Telefon: 0 384 213 78 48  
e-posta : mahbupfen@hotmail.com

