T.C
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Sideritis öztürkii Aytaç&Aksoy TÜRÜNÜN ANTİMİKROBİYAL ETKİSİ

Emine GELİNCİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Doç. Dr. Hatice TÜRK DAĞI

KONYA – 2018

T.C
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Sideritis öztürkii Aytaç&Aksoy TÜRÜNÜN ANTİMİKROBİYAL ETKİSİ

Emine GELİNCİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Doç. Dr. Hatice TÜRK DAĞI

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 16202038 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA – 2018

ÖNSÖZ

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim dalına bağlı mikrobiyoloji laboratuvarında yaptığım "*Sideritis öztürkii* Aytaç&Aksoy Türünün Antimikrobiyal Etkisi" konulu tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve görüşleriyle yardımlarını benden esirgemeyen değerli hocam ve danışmanım Sayın Doç. Dr. Hatice TÜRK DAĞI'na, çalışmama göstermiş oldukları ilgi ve desteklerinden dolayı değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Duygu FINDIK, Sayın Prof. Dr. Emine İnci TUNCER, Prof. Dr. Uğur ARSLAN, Yrd. Doç. Dr. Hakkı DEMİRELMA'ya, çalışmama başladığım ilk günden beri destek ve görüşlerini benden esirgemeyen Arş. Gör. Ela Nur ŞİMŞEK SEZER'e, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı çalışanlarına, yüksek lisansa başladığım ilk günden beri benden desteklerini esirgemeyen ilgili herkese teşekkür ederim.

Ayrıca beni bu yola sevkeden ve destekleyen rahmetli babam Aziz GELİNCİ 'ye, bugünlere ulaşıncaya kadar her zaman yanımda olan, sevgi ve desteklerini bir an olsun esirgemeyen bana vermiş oldukları güven ve destekten dolayı varlıklarını her zaman hissettiğim canım annem Seher GELİNCİ ve ablam Sema GELİNCİ'ye, manevi destekleri ve sevgileri ile her zaman yanımda olan Dr. Tuğba YILMAZ, Hilal ÖNATEŞ, Nazlıcan HOŞGİT, Sema SAYAN ve Tuğba ÖZARFAT'a, bana inanan ve destekleyen tüm akrabalarıma, hocalarıma ve arkadaşlarıma sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Emine GELİNCİ

Konya/2018

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR ……v

ÇİZELGE VE ŞEKİLLER …….....vii

ÖZET……...……....viii

SUMMARY ……..ix

1.GİRİŞ ……...……..1

1.1. Kaynak Araştırması …….2

1.1.1. Tıbbi Bitkiler …….....2

1.1.2. Endemik Bitkiler ……...10

1.1.3. *Lamiaceae* Familyasının Genel Özellikleri……..…….11

1.1.4. *Sideritis* (L) Cinsinin Genel Özellikleri ……..……..12

1.1.5. *Sideritis öztürkii* Aytaç & Aksoy Türü ……..……...13

1.2. Antimikrobiyal Aktivite …….15

1.3. Antibiyotik Duyarlılık Test Yöntemleri ……..…...16

1.3.1. Disk Diffüzyon Testi ……...……..16

1.3.2. Minimum İnhibitör Konsantrasyon Saptama Yöntemleri ……..…...17

1.3.3. Makrodilüsyon Yöntemi ……...17

1.3.4. Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemi ……....17

1.3.5. Agar Dilüsyon Yöntemi …….…...18

1.3.6. Antibiyotik Gradiyent Testi…….....19

2. GEREÇ VE YÖNTEM…….....21

2.1. Bitkisel Gereçler ……..……...21

2.2. Kullanılan Araçlar …….....21

2.3. Kullanılan Kimyasallar Ve Besiyerleri …….....21

2.4. Bitkinin Toplanması Ve Kurutulması.……..……..23

2.5. Bitki Ekstraktlarının Hazırlanması ……..…...23

2.6. Test Edilen Mikroorganizma Suşları …….……..….. 25

2.7. Ekstraktların Antimikrobiyal Etkilerinin Belirlenmesi ……..…….....…....25

3. BULGULAR ……..…27

4. TARTIŞMA…….……..31

5. SONUÇ VE ÖNERİLER…….....35

6. KAYNAKLAR..…….37

7.ÖZGEÇMİŞ …….....41

SİMGELER VE KISALTMALAR

APHA : American Public Health Association

ADTS : Antibiyotik Duyarlılık Test Standartları

ATTC : American Type Culture Collection

BAM : Bacteriological Analytical Manual

CCM : The Canadian College of Microbiologists

CFU : Colony Forming Unit

CLSI : Clinical and Laboratory Standards Institute

CNCTC : Czech National Collection of Type Cultures

DIN : Deutsches Institut für Normung

DMSO : Dimetil Sülfoksit

EMB : Eozin Metilen Blue Agar

EUCAST : European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

gr : Gram

g/L : Gram/litre

G-test : Gradiyent Testi

I : Intermediate/Orta

IUCN : International Union for Conservation of Nature and Natural Resources

km : Kilometre

m : Metre

mg/g : Miligram/Gram

mg : Miligram

mg/L : Miligram/Litre

MHA : Mueller Hinton Agar

MHB : Mueller Hinton Broth

MİK : Minimal İnhibitör Konsantrasyonu

ml : Mililitre

mm : Milimetre

MRSA : Methicillin- resistant *Staphylococcus aureus*

MSSA : Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*

MU : The mate-killer

NaCl : Sodyum Klorür

NCTC : The National Collection of Type Cultures

NRRL **:** The ARS Culture Collection

pH : Power of Hydrogen

R : Resistant/Dirençli

RSSK : Refik Saydam National Type Culture Collection

RUT : The Rapid Urease Test

S : Sensitive/Duyarlı

WHO : World Health Organization

°C : Santigrat Derece

µl : Mikrolitre

% : Yüzde

≥ : Büyük Eşit

ÇİZELGE VE ŞEKİLLER

Çizelge 3.1. *Sideritis öztürkii* Aytaç & Aksoy Yaprak Ve Çiçek Ekstraktlarının Standart Suşlara Karşı MİK Değerleri …….…….. 27

Çizelge 3.2. *S.aureus* Örneklerinin Kliniklere Göre Dağılımı ……...28

Çizelge 3.3. *S.aureus* Örnekleri Üzerine Antibiyotiklerin Duyarlılık Ve Direnç Oranları ……..……...….....29

Şekil 1.1.1. *Sideritis öztürkii* Aytaç & Aksoy Ve *Sideritis Rubriflora* Hub.-Mor., Türlerinin Dağılım Haritası …….….14

Şekil 1.1.2. *Sideritis öztürkii* Aytaç & Aksoy Türü …….....14

Şekil 2.1. Soxhlet Cihazı İle Ekstraksiyon İşlemi…… ..25

Şekil 3.1. *S.aureus* Suşu Üzerine *Sideritis öztürkii* Aytaç & Aksoy Türünün Yaprak Ekstraktının MİK Değerleri …… ..30

ÖZET

T.C

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

***Sideritis öztürkii* Aytaç & Aksoy Türünün Antimikrobiyal Etkisi**

Emine GELİNCİ

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ/ KONYA, 2018

Günümüzde çoklu antibiyotik direncine sahip mikroorganizmaların artması nedeniyle bu mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların tedavisi giderek daha da zorlaşmıştır. Bilinen bütün antibiyotiklere karşı direnç geliştirmekte olan bakterilerde, ilaç dirençliliği artmakta ve yayılmaktadır. Bu yüzden antibiyotiklere alternatif olarak tıbbi bitkilerden yararlanılma yoluna gidilmiştir ve bazı tıbbi bitkiler günümüzde antimikrobiyal ajan olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada Konya ili çevresinde endemik olan *Sideritis öztürkii* Aytaç & Aksoy türünün ekstraktının çıkarılması ve sıvı mikrodilüsyon metodu ile antimikrobiyal etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Konya ili çevresinde endemik olan *Sideritis öztürkii* Aytaç & Aksoy türünün yaprak ve çiçek kısımlarından elde edilen methanol ekstraktları *Escherichia coli* ATCC 25922, *Escherichia coli* ATCC 35218, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 ve *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 olmak üzere 6 adet standart bakteri suşu üzerine antimikrobiyal etkilerinin belirlenmesi için sıvı mikrodilüsyon methodu ile araştırılmıştır. *Sideritis öztürkii* Aytaç & Aksoy türünden elde edilen ekstraktların standart suşlar üzerine yaprak ekstraktının çiçek ekstraktından daha etkili olduğu, en yüksek antimikrobiyal etkinin ise *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 suşu üzerine olduğu tespit edilmiştir. *Sideritis öztürkii* Aytaç & Aksoy türünün yaprak ekstraktının *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 suşu üzerine antimikrobiyal etkisinin belirlenmesi için 111 klinik izolat üzerine sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile çalışılmıştır.

Çalışma sonucunda; *Sideritis öztürkii* Aytaç & Aksoy türünün yaprak ekstraktının uygulandığı *S.aureus*'un 111 klinik izolatının 46'sının MİK değerinin 1,56 mg/ml, 43'ünün ise 3,125 mg/ml olduğu ve güçlü antimikrobiyal aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. *Sideritis öztürkii* Aytaç & Aksoy gibi endemik bitki türlerinden farklı antimikrobiyal etkenler elde edilebileceği düşünülmektedir. Elde edilebilecek bu yeni etkenlerin mücadelede daha etkili, doğal, çevre dostu, ekonomik ve sağlık açısından herhangi bir risk taşımayan, antimikrobiyal ajan olarak kullanımı önerilebilir.

Anahtar Kelimeler: Antimikrobiyal etki, *S.aureus*, *Sideritis öztürkii* Aytaç & Aksoy, Sıvı mikrodilüsyon

SUMMARY

REPUBLIC of TURKEY

SELCUK UNIVERSITY

HEALTH SCIENCES INSTITUTE

Antimicrobial Effects of *Sideritis öztürkii* Aytaç & Aksoy

Emine GELİNCİ

Deparment of Medical Microbiology

MASTER THESIS/KONYA-2018

Nowadays because of the increasing number of microorganisms with multiple antibiotic resistance, the treatment of infections caused by these microorganisms has become more difficult. The bacteria that are developing resistance is increasing and spreading. So as an alternative to antibiotics medical plants have been utilized and some plants are being used as antimicrobial agents. It is aimed in this study to extract the kind *Sideritis öztürkii* Aytaç & Aksoy which is endemic to Konya Province, and to determine antimicrobial effects of the kind by use of liquid microdilution technique.

To determine the antimicrobial effects, methanol extracts obtained from the leaf and flower parts of *Sideris öztürkii* Aytaç&Aksoy kind are implemented on the 6 pieces standard bacteria strain, such as; *Escherichia coli* ATCC 25922, *Escherichia coli* ATCC 35218, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 and *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, with the liquid microdilution technique. As a result, *Sideritis öztürkii* Aytaç&Aksoy extracts show the highest antimicrobial effect on the *S.aureus* ATCC 29213. The leaf extract of *Sideritis öztürkii* Aytaç&Aksoy kind is researched with 111 clinical isolate to find out the antimicrobial effects of the extract on the *S.aureus* ATCC 29213.

As asserted in the results of the study, the extracts obtained from *Sideritis öztürkii* Aytaç&Aksoy kind are implemented on the standard strain and that shows leaf essence has more antimicrobial effect than flower essence. It is believed that there can be different antimicrobial effects from endemic plant kinds especially *Sideritis öztürkii* Aytac&Aksoy. The new determinants to be obtained can be suggested as an antimicrobial agent which is more effective, natural, eco-friendly and carries no risk for the health side. *Sideritis öztürkii* Aytac&Aksoy and further study on this subject must be done detailed and in-depth.

Keywords: Antimicrobial effects, *S.aureus*, *Sideritis öztürkii* Aytaç & Aksoy, Liquid microdilution

1. GİRİŞ

Birçok arkeolojik bulguda insanların binlerce yıldır bitkileri tedavi ve beslenme amacı ile kullandığı görülmektedir. (Koçyiğit 2005). Bitkilerin hastalıkları tedavi etme gücüne olan inanç neredeyse insanlık tarihi kadar eskidir. İnsanlık tarihi boyunca birçok farklı formu ile bitkiler hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. Dünyadaki bütün kıtalarda bitkilerin tedavi amacıyla kullanıldığına dair pek çok tarihi kanıt bulunmaktadır. Bitkilerin tıbbi amaçlı kullanımını ifade eden etnobotanik alanı hakkındaki ilk yazılı bilgiler M.Ö 3000'li yıllara yani Mısır, Hitit, Grek ve Roma dönemlerine kadar dayanmaktadır (Dağcı ve ark 2002)

M.Ö 5. yüzyılın sonlarında Hipokrates'in farklı 300-400 tıbbi bitkiden bahsettiği kitabı ve M.S 1. yüzyılda Dioskrodidas'ın 'De Mataria Medica' eseri modern farmakolojinin de temelini oluşturan yapıtlar olarak gösterilmektedir. Günümüzde hala bu eserlerde yer alan bitkiler ve bu bitkilerin yeni bulunan türleri geleneksel tedavide kullanılmaya devam etmektedir (Cowan 1999).

Son yıllarda özellikle 1980'lerden sonra kimya sanayindeki hızla ilerlemeler sonucunda bitkisel ilaçların yerini sentetik (kimyasal) ilaçlar almaya başlamıştır. Ancak bu sentetik ilaçların birçok yan etkisinin ortaya çıkması ve çoğunun fiyatlarının yüksek olması nedeniyle insanlar yeniden bitkisel ilaçlarla tedavi yolunu tercih etmeye yönelmiştir (Yücel 2010).

Anadolu'da ise tıbbi bitkilerin kullanımı ile ilgili bilgilerin kaynağı Hititler dönemine kadar dayanırken, bitkilerin tıbbi alanda şifahanelerde kullanılması Selçuklu dönemine kadar uzanmaktadır (Özbek 2005).

Tüm dünya ülkelerinde olduğu gibi, Türkiye'de de tıbbi açıdan önemli görülen bitkiler yüzyıllardır halk arasında çay, merhem, baharat vb. şekillerde hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Günümüzde mikroorganizmaların sentetik ilaçlara karşı daha fazla direnç oluşturmaları nedeniyle doğal bitkisel ilaçlara ilgi yeniden artmıştır (Nakipoğlu ve Otan 1992).

Bu bilgiler ışığında bu çalışmada Türkiye'de endemik olarak bulunan *Sideritis (L.)* cinsinin Konya ili çevresinde endemik olan *Sideritis öztürkii* Aytaç&Aksoy türünden elde edilen ekstraktların bazı standart bakteri suşları üzerine antimikrobiyal etkilerinin belirlenmesi araştırılmıştır.

1.1. Kaynak Araştırması

1.1.1. Tıbbi Bitkiler

Tıbbi bitkiler hastalıkları önlemede ve hastalıkların iyileştirilmesinde ilaç olarak kullanılan bitkilerdir. Tıbbi bitkiler beslenme, kozmetik, ilaç, tütsü, vücut bakımı ve dini törenler gibi çeşitli amaçlar için kullanılmaktadır (Altınok 2008).

Bitkisel ilaçları Avrupa ülkeleri 'Tamamlayıcı Tıp' olarak görürken, Amerika Birleşik Devletleri bitkisel ilaçlara 'Alternatif Tıp' olarak bakmakta, Asya ülkeleri ise bitkisel ilaçları 'Geleneksel Tıp' olarak değerlendirmektedir (Kan 2005).

Tıbbi bitkilerin etken maddeleri ve kullanım alanları çok fazladır. Bu nedenle günümüzde hala standart hale gelmiş bir tıbbi bitkiler sınıflandırma ya da gruplandırma yöntemi bulunmamaktadır. Genellikle tıbbi bitkiler, türlerine, içerdikleri etken maddelere, kullanım alanlarına, tüketim şekillerine, yararlanılan kısımlarına ve farmakolojik etkilerine bakılarak gruplandırılabilmektedir (Faydaoğlu ve Sürücüoğlu 2013).

Özellikle 1990'lı yıllardan sonra, tıbbi bitkilerin birçok yeni kullanım alanlarının bulunması ve doğal ürünlere olan talebin artması kullanım hacmini de her geçen gün arttırmaktadır (Kumar 2000).

Tarih öncesi çağlardan beri geleneksel tıp uygulamalarında şifalı otlar olarak da bilinen tıbbi bitkiler kullanılmaktadır. Bitkiler böceklere, mantarlara, hastalıklara ve otçul memelilere karşı savunmada dahil olmak üzere bir çok etkide yüzlerce kimyasal bileşik sentezlerler. Tıbbi bitkilerin içerisinde potansiyel veya biyolojik aktiviteye sahip birçok fitokimyasal maddeler tespit edilmiştir.

Bununla birlikte tek bir bitki bile çok çeşitli fitokimyasal maddeler içerdiği için bütün bir bitkinin ilaç olarak kullanılmasının etkileri belirsizdir. Tıbbi potansiyele sahip olduğu düşünülen bitkilerin fitokimyasal içerikleri, farmakolojik

etkileri ve güvenilirlikleri titiz biyolojik araştırmalar ile tespit edilmelidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1999-2012 döneminde yeni ilaç statüsüne yönelik yüzlerce başvuru olmasına rağmen sadece iki bitkisel ilaç adayı Gıda ve ilaç idaresi tarafından tıbbi değere sahip olduğunu gösteren yeterli kanıtları olduğu için onaylanmıştır (Ahn 2017).

Tıbbi bitkilere ait en eski tarihsel kayıtlarda afyon maddesinin elde edildiği haşhaş bitkiside dahil olmak üzere kil tabletler de yüzlerce tıbbi bitkinin bilgilerinin yer aldığı Sümer Uygarlığın da bulunmuştur. Ayrıca Eski Mısır'dan günümüze kalan Ebers Papirüslerinde anlatılan 850 tıbbi bitkilerden üretilen ilaç tarifleri, Discorides'in De Materia Medica kitabında anlattığı 600'den fazla tıbbi bitki kullanılarak hazırlanan 1000'den fazla ilaç tarifinin 1500 yılı aşkın bir süredir farmakolojinin temelini oluşturduğu gözlenmektedir. İlaç araştırmaları yapılırken doğada yer alan bitkilerdeki farmakolojik olarak aktif madde içeren bitkiler aranırlen etnobotanik biliminden yararlanılır bu sayede yüzlerce faydalı tıbbi bitki ve bileşik keşfedilmiştir. Bunlar arasında aspirin, kinin ve afyon da yer almaktadır. Bitkilerde birçok bileşik bulunur ancak en önemli bileşikler alkoloidler, glikozitler, polifenoller ve terpenler olmak üzere dört ana biyokimyasal sınıfa ayrılmaktadır (Stepp 2004).

Tıbbi bitkiler genellikle sanayileşmemiş ve gelişmemiş toplumlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Çünkü modern ilaçlardan daha ucuzdurlar ve kolaylıkla temin edilebilmektedirler. 2012 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde şüpheli tıbbi özelliklere sahip 50.000 - 70.000 arası tıbbi bitki üretildiği ve bunların yıllık küresel ihracat değerinin 2,2 milyar dolar olduğu tahmin edilmektedir. 2017 yılında ise bitkisel ilaçların ve ürünlerin küresel pazar payının neredeyse birkaç yüz milyar doları bulduğu tahmin edilmektedir. Birçok ülkede geleneksel tıbbi bitkilerin kullanımı ile ilgili çok az düzenleme yer almaktadır. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü bu tıbbi bitkilerden üretilen ilaçların ve ürünlerin güvenli ve doğru kullanımı teşvik etmek amacıyla bir bilgilendirme ve denetleme ağı kurma çalışmalarına başlamışlardır (Zhang 2003).

Birçok şifalı ot ve baharat olarak kullanılan bitkiler tarih öncesi çağlardan beri mutlaka etkileri görülmese bile ilaç olarak kullanılmştır. Özellikle baharatlar sıcak iklim koşullarında gıda bozulmalarını engellemek için bakterilere karşı kullanılmışlardır (Collins 2000).

Çiçekli bitkiler ise bitkisel ilaçların bir çoğunun ana kaynağını oluşturmaktaydı (Tapsell ve ark 2006). İnsanların yerleşim bölgelerinin etrafında karahindiba ve ısırgan otu gibi günümüzde de önemli olan tıbbi bitkiler ile çevriliydi (Stepp 2004). Tarih öncesi mezar yerlerindeki bitki örnekleri yontma taş çağında yaşayan halkların bitkisel ilaçlar konusunda bilgi sahibi olduklarını kanıtlamaktadır. Örneğin Kuzey Irak'taki 60.000 yıllık Neandartellerin mezar bölgesi olan Shanidar IV'de bulunan sekiz bitki türünün büyük miktarlarda polen ürettiği bunlardan yedi tanesinin ise günümüzde bitkisel ilaç yapımında kullanıldığı açıklanmıştır (Sumner 2000).

Erken orta çağ döneminde ise Avrupa'daki Benedik Manastırları tıbbi bitkiler ile ilgili bilgilerin muhafazası, tercümeleri, metinlerin kopyalanması ve tıbbi bitkilerin üretildiği bahçelerin bakımı ile ilgilenmektedirler. İslamın altın çağını yaşadığı bu dönemde bilim adamları Dioscarides'de dahil olmak üzere bir çok tıbbi bitkilerin anlatıldığı kitapların Arapça tercümesini yapmışlardır. İslam dünyasında özellikle Bağdat ve El- Andalus tıbbi bitkiler ve herbalizm konularında çok gelişmişti. Bu yıllarda (936-1013) Abulcasis Cordoba " The Book of Simples" adlı eserinde ve İbn Al- Baitar (1197-1248) " Corpus of Simples" adlı eserinde yüzlerce tıbbi bitkinin tarifini vermiştir (Castleman 2001).

19. yüzyılda ise kimyasal analiz uygulamalarının başlaması ile tıbbi bitkilerin önemi büyük ölçüde artmıştır. Kimya çalışmaları ilerledikçe bitkilerden farmakolojik olarak aktif etken maddeler keşfedilmeye başlanmıştır. Örneğin 1806 yılında haşhaş bitkisinden morfin, kınakına ağacından ise kinin olarak bilinen alkoloidler keşfedilmiştir. Tıbbi bitkilerden morfin'de dahil olmak üzere saflaştırılmış alkoloidlerin ticari ekstraksiyonlarının üretimine ise 1826 yılında Merck firmasında başlanmıştır. Bitkilerden ilaç keşfi Porsuk ağacından ve pervane çiçeğinden anti kanser ilaçlarının üretilmesi ile 20 ve 21. yüzyılda da önemi devam etmektedir (Atanasov ve ark 2015).

Tıbbi bitkiler hastalıkların tedavisi için hem modern hem de geleneksel tıpta kullanılan bitkilerdir (Smith-Hall ve ark 2012). Gıda ve Tarım Örgütü 2002 yılında Dünya'da 50.000'in üzerinde tıbbi bitki kullanıldığını açıklamıştır (Schippmann ve ark 2002). Kraliyet Botanik Bahçesi Kew ise 2016 yılında her türlü

kullanımlarının belgelendiği 30.000 bitkinin 17.810 tanesinin tıbbi kullanıma sahip olduğunu açıklamıştır (Kew 2016).

Modern tıpta hastalara verilen ilaçların yaklaşık dörtte biri tıbbi bitkilerden üretilmekte ve titizlikle test edilmektedirler (Smith-Hall ve ark 2012). Geleneksel tedavi yöntemlerinde ise tıbbi bitkiler genellikle illegal olarak kullanılmakta ve çoğu bilimsel olarak test edilmemektedir (Tilburt ve Kaptchuk 2008).

Dünya Sağlık Örgütü Dünya nüfusunun yaklaşık yüzde 80'inin geleneksel tıbbı kullandığını hatta yaklaşık 2 milyar insanın tıbbi bitkileri büyük oranda tedavi amaçlı kullandığını tahmin etmektedir (Smith-Hall ve ark 2012).

Gelişmiş ülkelerde de günümüzde bitkisel kökenli doğal sağlık ürünlerinin ve bitkisel ilaçların sağlığa faydalı olduğu inancı kimyasal kökenli ilaçların yan etkileri ve maliyetleri nedeniyle artmıştır. Ancak insanların bitkisel ilaçlara olan bu güvenlerine rağmen toksisite ve yan etkilerinin tam olarak tespit edilmemesi nedeniyle önemli riskleride beraberinde getirmektedir (Ekor 2014).

Bitkisel kökenli tıbbi ilaçlar modern tıbbın varolmasından çok daha uzun yıllar önce kullanılmaktaydı ancak bu ilaçların farmakolojik olarak temelleri tam olarak bilinmemekteydi ve güvenilirlikleri hakkında çok az bilgi vardı ya da hiç yoktu bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü 1991 yılında geleneksel tıbbin ve tıbbi bitkilerin kullanımına dair bir politika geliştirdi ve o tarihten bu yana yaygın olarak kullanılan bitkisel ilaçlar ile ilgili bir monograf ile birlikte onların doğru ve güvenli kullanımı için bir rehber hazırladı (Singh 2016).

Tıbbi bitkiler; ilaç olarak kullanılarak insan sağlığına yarar, hasatını ve satışını yapanlara finansal yarar ve iş imkânları, vergilendirme gelirleri, daha sağlıklı bir iş gücü gibi topluma yönelik yararlar gibi üç ana fayda sağlamaktadırlar. Bununla birlikte tıbbi bitkiler veya onlardan elde edilen ekstraktlardan ilaç geliştirilmesi, zayıf bilimsel kanıtlar, ilaç geliştirme sürecindeki hatalı uygulamalar ve yetersiz finansman gibi nedenler ile körelmektedir (Smith-Hall ve ark 2012).

Tıbbi bitkilerin üretilmesi ve kontrolü dikkatli bir idare gerektirmektedir. Farklı cins ve türdeki tıbbi bitkilerin her biri kendine özgü yetişme şartlarına ihtiyaç

duyar. Tıbbi bitkilerin yetiştirilmesinde geleneksel yöntemler kullanılabileceği gibi toprakta organik maddeler bulundurmak ve su tasarrufu yapmak amacıyla koruma tarım yöntemini de kullanılabilir (Zhang 2003).

Birçok tıbbi bitkide etkin madde oranları ve özellikleri bitkinin yetiştiği toprağın türüne ve toplanma yöntemlerine bağlı olarak farklılık gösterebilir. Bu nedenle istenilen randımanın elde edilmesi için dikkatli ve özenli bir çalışma yapmak gereklidir (Carrubba ve Scalenghe 2012).

Bitkisel kökenli ilaçlar Dünya'da yaygın olarak kullanılmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerin çoğunda özellikle kırsal alanlarda herbalizm de dâhil olmak üzere geleneksel tıp neredeyse sağlık hizmetlerinin tamamını oluşturmaktadır. 2015 yılı itibariyle tıbbi bitkilerden üretilen çoğu ürünün güvenilirlikleri ve etkinlikleri tam olarak test edilmemiştir. Ayrıca gelişmiş ekonomiye sahip ülkelerde pazarlanan bu tür ilaçların ve gelişmemiş ülkelerdeki şifacılar tarafından hazırlanan geleneksel tıbbi bitkisel ilaçların birçoğunda uygun olmayan kalitede tehlikeli kirleticiler olduğu tespit edilmiştir (Chan 2014).

Geleneksel Çin tıbbında ise çok değişik teknikler ve yüzlerce bitkiden yararlanılan ilaçlar kullanılır. Kew Gardens'tan araştırmacılar ise Orta Amerika'da sadece diyabet tedavisinde kullanılan 104 bitki türünün bulunduğunu, yapılan üç ayrı araştırmada ise bu bitkilerden 7 tanesinin kullanıldığını bildirmişlerdir (Giovannini ve ark 2016).

Ayrıca araştırmacılar Amazonun balta girmemiş ormanlarında yaşayan Yanomami kabilesinde geleneksel ilaç yapımında kullanılan 101 bitki türü olduğunu açıklamışlardır (Frausin ve ark 2015).

Afyon, kokain ve esrar da dahil olmak üzere bitkilerden elde edilen ilaçlar ise hem tıbbi hem de rekreasyonel amaçlı kulanıma sahip olabilmektedirler. Çeşitli ülkelerde farklı dönemlerde ilaçların yasadışı kullanımı ve psikoaktif ilaçların kullanım riskleri üzerine çalışmalar yürütülmektedir (Nutt ve ark 2010).

Tıbbi bitkilerden üretilen ilaçların sistematik olarak test edilmediği ancak gayrı resmi olarak yüzyıllardır kullanıldıkları bilinmektedir. 2007 yılına kadar klinik çalışmalarda bitkisel kökenli ilaçların yaklaşık yüzde 16'sında potansiyel

olarak yararlı etki gösterdikleri tespit edilmiştir. Ancak bitkisel ilaçların yaklaşık yarısı için sınırlı in vitro ve in vivo kanıtlar mevcuttur. Bu bitkisel ilaçların %20'sinin fitokimyasal analizleri yapılmış ve sadece % 0,5'inin alerjenik ve de toksik etkilerinin olduğu kanıtlanmıştır. Bunun yanında % 12'sinin ise üzerinde hiçbir bilimsel çalışma yapılmadığı tespit edilmiştir (Cravotto ve ark 2010).

"Birleşmiş Krallıklar Kanser Araştırmaları Derneği" şu anda bitkisel ilaçların kanseri tedavi edebildiğini veya önleyebildiğini gösteren çalışmalarda henüz istenilen oranda etkili bir kanıt elde edilemediğini açıklamışlardır (Basu ve ark 2017).

Dünya Sağlık Örgütü tıbbi bitkiler için "Uluslararası Düzenleyici İşbirliği" adlı bir ağ koordine etmiştir ve bu ağda tıbbi bitkilerden elde edilen tıbbi ürünlerin kalitesini, kullanımını, güvenilirliklerini ve bunlara yönelik talepleri iyileştirmeye yarayan çalışmalar yapmaktadırlar (Bruno ve ark 2018).

2015 yılında ülkelerin yaklaşık olarak sadece yüzde 20'sinde bitkisel ilaçların denetimini yapan iyi çalışan düzenleyici kurumlar yer almaktaydı. Yüzde 30'unda ise böyle kurumlar yoktu hatta düzenleyici firmaya sahip olan ülkelerin yarısı ise düzenleyici kapasitelerinin sınırlı olduğunu belirtmiştir (Chan 2014).

Ayurveda'nın (bitkiler kullanılarak yapılan tıbbi tedavi yöntemleri) yüzyıllar boyu uygulandığı ve eğitiminin verildiği Hindistan'da bitkisel ilaçlar Sağlık ve Aile Refah bakanlığı bünyesindeki bir hükümet departmanı olan AYUSH tarafından denetlenmektedir (Kala ve Sajwan 2007).

Dünya Sağlık Örgütü ise bitkisel ilaçlar için dört ana hedefi olan bir strateji belirlemiştir. Bu ana hedefler; bitkisel ilaçları ulusal sağlık sistemleri içine entegre etmek, güvenilirlikleri, etkinlikleri ve kaliteleri hakkında bilgi vermek ve rehberlik sağlamak, kullanılabilirliklerini ve karşılanabilirliklerini artırmak ve rasyonel ve de terapötik olarak sağlıklı kullanımları için teşvik etmektir. Ancak Dünya Sağlık Örgütü birçok ülkenin bu tür bir uygulamanın açığa çıkardığı yedi tür zorlukla karşılaştığını açıklamıştır. Bu zorluklar; politikanın geliştirilmesi ve uygulanması, entegrasyonda özellikle ürünlerin ve uygulayıcıların niteliklerinin değerlendirilmesinde, güvenlik, kalite ve reklam kontrolünde, araştırma ve geliştirme aşamasında, eğitim, öğretim ve bilgi paylaşımı konusundadır (Who 2013).

Bitkisel kökenli tıbbi ilaç endüstrisinin kökenleri 1800'lü yıllarda müşterilere morfin, kinin ve sitrisin gibi bitkisel ekstraktlardan elde edilen geleneksel ilaçların temin edildiği Avrupa'daki eczacılara dayanmaktadır. Örneğin Çin geleneksel tıbbında kullanılan ve *Camptotheca akuminata* türünden elde edilen kamptotesin, Pasifikler'de yetişen *Taxus brevifolia* türünden elde edilen taksol gibi terapötik kullanımı olan ilaçlar tıbbi bitkilerden üretilmiştir (Atanasov ve ark 2015). Anti kanser ilacı olarak kullanılan Vinca alkoloidleri vinkristin ve vinblastin ise 1950'lerde Madagaskar'da yetişen *Catharanthus roseus* türünden elde edilmiştir (Moudi ve ark 2013).

Yerli halk tarafından tedavi amacı ile kullanılan bitkilerin etnobotanik bilimi sayesinde içerdikleri yüzlerce yeni bileşik keşfedilmiştir. İlaç endüstrisinde yeni ilaç araştırmalarında günümüzde de tıbbi bitkilerin geleneksel kullanımları araştırılmaya devam edilmektedir. 1981'den 2010 yılına kadar onaylanan 1073 küçük moleküllü ilacın yarısından fazlası ya doğrudan tıbbi bitkilerden türetilmiştir ya da esinlenilmiştir (Newman ve Cragg 2012).

Bitkisel ilaçların etken maddelerinin yan etkileri, tiraj, kontaminasyon, aşırı doz kullanımı veya uygunsuz reçetelenme sonucu olumsuz etkilere ve hatta ölümlere neden olabilmektedir. Bazı yan etkileri bilinse de bilimsel olarak birçok bitkinin hala araştırılmaları devam etmektedir. Bir ürünün doğadan gelmiş olması onun güvenli ve etkili olduğu anlamına gelmemektedir. Atropin ve nikotin gibi güçlü doğal zehirli etken maddeler içeren bitkilerin varlığı bu düşünlerin yanlış olduğunu kanıtlamaktadır. Ayrıca konvensiyonel ilaçlara uygulanan yüksek standartlar çoğu zaman bitkisel ilaçlara uygulanmamaktadır ve ilaçların etkin dozları yan etkileri büyüme koşullarına bağlı olarak geniş çapta değişebilir örneğin yaşlı bitkilerin toksisitesi genç bitkilerden daha yoğun olabilmektedir (Vickers 2007). Ayrıca hamilelik esnasında da bitkisel ilaçlar tehlikeli olabilmektedir. Bitkiler bünyelerinde birçok farklı madde ve bileşik içerdiklerinden bitki ekstraktlarının insan vücudu üzerinde karmaşık etkileri olabilmektedir (Nekvindova ve Anzenbacher 2007).

İlaç ve besin takviyesi olarak satılan bitkisel ürünlerin içeriğini, güvenilirliğini ve etkinliğini kanıtlayacak yeterli standartlar olmadığı için kullanımları eleştirilmektedir (Lutoti ve ark 2013). 2013 yılında yapılan bir araştırma da satılmakta olan bu bitkisel ürünlerin 3/1'inin etiketleri üzerinde listelenen etken

maddeleri içermediği ve bir çoğunun içerisine yabancı maddeler karıştırıldığı tespit edilmiştir (O'Connor 2013).

Türkiye coğrafi konumu, iklimi ve bitki çeşitliliği, tarımsal potansiyeli ve geniş yüz ölçümü sayesinde tıbbi bitkilerin yetişme ve bunların ticaretinde önde gelen ülkelerin başında gelmektedir. Türkiye'nin bu önemi; ilaç, kozmetik, parfümeri gibi sanayi sektörlerine pek çok ürün veren bitkilerin ülkemizin oldukça zengin florasın da yetişmesinden kaynaklanmaktadır. Ülkemizde yaklaşık 9000 bitki türü doğal olarak yetişmekte ve doğal ortamlarından toplanarak satışa sunulmaktadır. Tıbbi bitkiler ülkemizde çoğunlukla Akdeniz, Marmara, Ege, Güneydoğu Anadolu ve Doğu Karadeniz'den toplanmaktadır (Bayram ve ark 2010).

Ancak özellikle çiçekli bitkilerin sadece %15'nin kimyasal ve farmakolojik araştırmaları tam olarak yapılmıştır (Akin ve ark 2010). Bu oran yeryüzündeki bütün çiçekli bitki türleri düşünüldüğünde son derece düşük bir orandır. Bu da bize hala üzerinde tıbbi açıdan araştırma yapılacak çok fazla bitki olduğunu ve bu bitkilerin yeni ilaçların keşfedilmesinde çok büyük bir kaynak oluşturduklarını göstermektedir. Bu bilgiler ışığında ülkemizin tıbbi bitkiler konusunda önemli bir çalışma potansiyeli olduğu görülmektedir. (Kendir ve Güvenç 2010).

Bitkilerin büyük çoğunluğu türlerine, konsantrasyonlarına ve bileşenlerine bağlı olarak bakteriler, mantarlar ve virüsler üzerinde antimikrobiyal etkiye sahiptir. Bu nedenle mikroorganizma temelli hastalıkların tedavisinde bitkisel kaynaklı ilaçların büyük bir önemi vardır (Erdoğan ve Everest 2013).

20. yüzyılda kayıt altına alınan ilaçların %40'ından fazlası bitkisel kökenliyken, bu oran 1970'lerin ortalarına gelindiğinde %5'in altına düşmüştür. 1990'lı yılların sonu ve 2000'li yılların başında ise ticaretin daha küresel hale gelmesi ve bitkilerin genetik olarak çeşitliliklerinin korunması hakkındaki kaygılar bu bitkilerin kültürlerinin yapılmasını olumsuz bir şekilde etkilemiştir. Bitki örneklerinin kalite standartları, ürünlerin işlenmesi ve alıcıların fiziksel ve de kimyasal kalıntı içermeyen saflıkta, güvenilir ve aynı oranda etken madde miktarına sahip süreklilik arz eden, kökeni ve de tarihçesi bilinen sertifikalı bitkisel ürün talepleri artmıştır. 1980'li ve 1990'lı yıllarda tıbbi bitkiler üzerine yapılmaya başlanan araştırmalar, bu bitkilerin üretimindeki gelişmelere, biyoaktif bileşenlerin

ekstraksiyonuna ve tıbbi uygulamaların doğrulanmasına öncülük etmiştir (Avula ve ark 2009).

Günümüzde insanlar gıda, sağlık, beslenme ve hijyen konularında daha fazla bilgiye sahip oldukları için geleneksel tıp, pestisit ile bulaşmış gıdalar, antibakteriyel ürünler ve benzer konular hakkındaki tartışmalar ve endişelerden daha fazla haberdar olabilmektedir. Bu nedenle bilinçli tüketiciler organik ve doğal ürünlere daha fazla yönelmektedir ve alternatif tedavileri tercih etmektedirler. Bu yüzden son yıllarda tıbbi bitkilerin kullanım oranı yeniden artmıştır (Gardner ve ark 2009).

Dünya geneline bakıldığında ise özellikle tropikal ülkelerde ölümlerin neredeyse yarısı enfeksiyon kaynaklı hastalıklar sonucu olmaktadır. Bu durum enfeksiyon hastalıklarının önlenmesinde ve tedavisinde yeni yöntemler geliştirmeyi zorunlu hale getirmiştir. Bu yüzden farmakologlar ve özellikle mikrobiyologlar yeni antimikrobiyal ajan arayışında daha fazla tıbbi bitkilere başvurmaya başlamışlardır (Erdoğan ve Everest 2013).

Zaman içerisinde mikroorganizmalar ilaçlara karşı direnç kazanmakta ve bunları yeni üyelerine de aktarmaktadırlar. Bunun sonucunda ise antibiyotiklerin kullanım alanları sınırlanmaktadır. Bu sayede tıbbi bitkiler, yeni antimikrobiyal ajan arayışında mikrobiyologlar için önemli bir kaynak oluşturmaktadır. Ayrıca tarih boyunca bitkilerin tedavi amaçlı kullanılmış olması avantajlarından yola çıkılarak, araştırılan bitki içeriği ve kullanımı ile ilgili edinilmiş bilgiler laboratuvarda bilimsel olarak araştırılmış olur. Sonuçta bu bitkilerin mikroorganizmalar üzerine etkilerinin ortaya çıkarılması da halkın yanlış kullanımının önüne geçebilir (Erdoğan ve Everest 2013).

1.1.2. Endemik Bitkiler

Dünyada belli bir bölgede yaşayan bitki türlerine endemik bitkiler denilmektedir ve buna da endemizm denilir. Endemik bitkiler yalnızca kendi ihtiyaçlarını karşılayabilecek belli bölgelerde yayılış gösteren ve bu bölgeler harici yerlerde uyum sağlayamayan, yaşadıkları ve üredikleri doğal alanlarının dışında yaşamaya uyum sağlayamayan bitkilerdir. Bir alanın endemikliği genellikle o

bölgenin izole olma oranına, jeolojik yaşına ve topoğrafik özelliklerine bağlıdır. (Avci 2005).

Türkiye florası çok sayıda endemik bitki içermektedir. Avrupa ülkelerinde endemik taksonların toplamı 2750 iken, Türkiye'de bitkilerin taksonomisinde yer alan türlerin 3925' i endemiktir ve Türkiye'de endemizim oranı yaklaşık %34 oranındadır (Erik ve Tarıkahya 2004).

Endemik bitki türlerin yer aldığı bölgeler biyolojik çeşitliliğin korunması ve sürdürülmesinde önemlidir. Endemik türlerin bulunduğu bölgelerin tahrip edilmesi ender görülen bu bitkilerin neslinin tükenmesine ve geri döndürülemez şekilde yok olmalarına neden olmaktadır. Özellikle Akdeniz Bölgesi endemik bitki yönünden en zengin bölgedir (Atik ve ark 2010).

1.1.3. *Lamiaceae* Familyasının Genel Özellikleri

Labiatae yani Ballıbabagiller diye de adlandırılan *Lamiaceae* familyası özelikle Akdeniz havzasında yaygın olarak bulunan yaklaşık olarak 150-300 cins ve 3500 türü olduğu bilinen bir, iki veya çok yıllık, gövdeleri dört köşeli, basit, parçalı, sitipulasız; karşılıklı ve dekussat dizilişde yaprakları bulunan, damarlanmaları pinnat şeklinde olan genellikle otsu, bazen çalımsı nadiren de ağaç şeklinde veya tırmanıcı olan bitkilerdir. Bu familya ülkemizin en geniş üçüncü familyasıdır bu nedenle ülkemiz bu familya için önemli bir gen merkezi olarak görülmektedir. Ülkemizde bu familyada yer alan 47 cins, 582 tür, 752 taksonun yer aldığı ve endemizm oranının % 42,2 olduğu bilinmektedir (Erbaş ve Fakir 2012).

Çiçekleri brakte'siz ve sık kümeler halindedir. Çiçekler erdişi ve zigomorftur. Kaliksleri beş lopdan oluşmaktadır, çana benzer yada tüpsü şekillidirler. Korolla ise alt kısmı tüpsüdür ve iki dudaklıdır. Üstte yer alan dudağın iki, altta yer alanın ise üç lobu vardır. Dört tane stamenleri vardır. Bunlardan ikisi bazen körelmiş olabilmektedir ancak ikisi hala verimli haldedir. Stamenlerin flamentlerinin ikisi uzun ikisi ise kısa olmaktadır. Ovaryumları ise üst durumludur. Stigmaları ise iki parçalıdır ve sitiluslarıda ginobaziktir. Meyveleri ise dört kuru nuks'a ayrılmış bir şizokarptır (Davis 2005).

Lamiaceae Familyasının Sistematiği

Alem : *Plantae* Alt Sınıf : *Sympetalae*

Bölüm : *Magnoliophyta* Takım : *Lamiales*

Alt Bölüm : *Angiospermae* Aile : *Lamiaceae*

Sınıf : *Magnoliopsida*

1.1.4. *Sideritis* (L) Cinsinin Genel Özellikleri

*Sideriti*s (L.) türleri *Lamiaceace* familyasında yer alırlar ve dünya üzerinde 160 den fazla türleri olduğu bilinmektedir. Bahamalardan, batı Çin'e Almanya'dan Fas'a kadar olan bir çok alanda yayılabilmektedir. Ama asıl yayılış merkezleri Akdeniz havzasıdır. Yeni belirlenen yedi tür ile birlikte *Sideritis* türlerinin Türkiye florasındaki sayısı 10 alt tür ve iki varyete ile 46 olmuştur ve 53 taksonu bulunan tür genel olarak İç Anadolu'da yaygındır. Bunların 34 türü, 4 alttürü ve 2 varyetesi ise endemiktir. Türkiye florasında yetişen bitkiler arasında % 77-78'lik endemizim oranı ile en yüksek endemizme sahip cinslerdendir (Güvenç ve Duman 2010).

Sideritis (L.) cinsi demir anlamına gelen Yunanca kökenli bir kelime olan Siderosdan adını almaktadır. Bitki yaraları iyileştirme özelliğinden dolayı bu ismi almıştır. *Sideritis* türleri aromalarından dolayı Türkiye'de yaygın şekilde bitki çayı olarak kullanılır (Kirimer ve ark 2003). Ayrıca hem Avrupa hem de Türkiye'de toprak üstü kısımları halk arasında ilaç olarak kullanılmaktadır. Yerel olarak dağ çayı ya da yayla çayı diye de adlandırılan bu türlerden yapılan çaylar özellikle sindirim sistemini düzenlemede, soğuk algınlığı tedavisinde ve öksürüğün durdurulmasında kullanılmaktadır (Aytaç ve Aksoy 2000).

Sideritis türleri; tek ya da çok yıllık otsu veya çalımsı yapıda, gövdeleri dik, dört köşeli, pilos veya tementos tüyleri olan nadiren tüysüz, salgı bezli ya da salgı bezsiz, yaprakları basit parçalı, kenarları tam veya krenat-dentat, saplı ya da sapsız cinslerdir. Vertasillastrum (4-)6(-10) çiçekli, seyrek ya da yoğun dizilişli, brakteoller

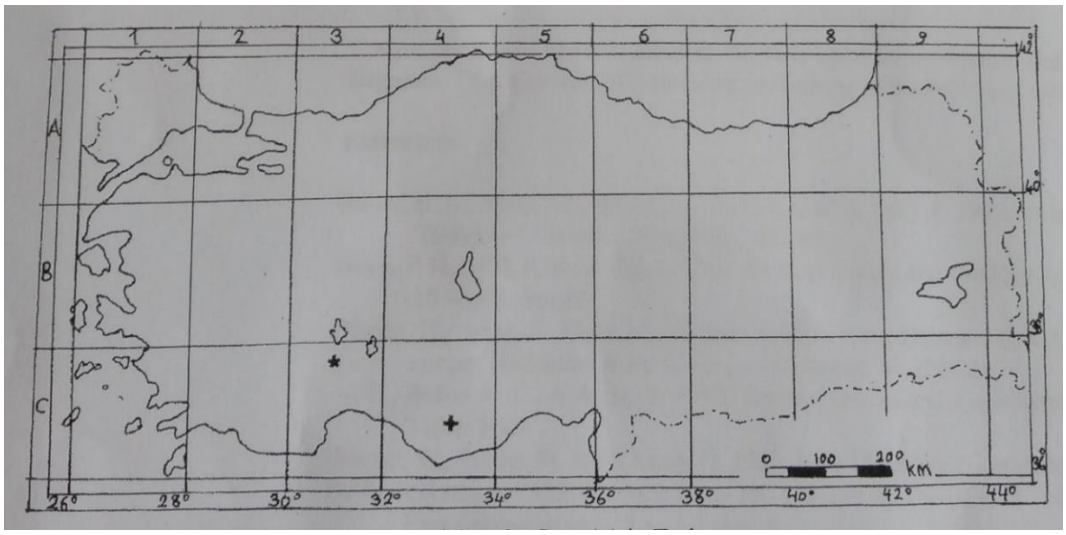
eksik, brakteler yaprağa benzer, geniş kaliks tüpünü saklayıcı, kaliks tüpleri çan şekilli bazen bilabiat, 5-10 damarlı, beş dikensi dişli, korolla genelde sarı, bazen beyaz ya da kırmızıdır. Korolla tüpü kaliks içinde, bilabiat (iki dudaklı), stamenler dört didinam (ikisi uzun, ikisi kısa), alt stamenler üstten uzun. Anterler iki gözlü ve genelde şekli bazik, situlus korolla tüpü içerisinde silindirik, ginobazik, bifit, üst lop uçta küt, alt lop geniş ve üst lobu sarar şekilde. Ovaryum üst durumlu ve dört gözlü nuks, ovat tepede küt, yuvarlak ve tüysüzdür (Şahin ve ark 2008).

1.1.5. *Sideritis öztürkii* Aytaç & Aksoy Türü

Sideritis öztürkii Aytaç & Aksoy türü Konya'nın Çamlık ilçesinin üç kilometre kuzeyinde yer alan Derebucak, Kızıldağ'ın 1450-1700 metre yüksekliğindeki *Pinus nigra* C.F.Arnold ormanlarının engebeli kayalık bölgelerinde görülür. 40-90 cm boyutlarında gövdesi dik, basit veya hafif dallanmış, bazen tüylerle kaplı, morumsu beyaz çiçekli olan ve genellikle Temmuz-Ağustos aylarında çiçeklenen *Sideritis* (L) türüdür. (Aytaç ve Aksoy 2000)

Bu tür Mersin ilinde yayılış gösteren *Sideritis rubriflora* Hub.Mor.,'a benzer, aynı renk benzer çiçeklere sahip olmaları dışında orta yapraklarının şekli bakımından farklılık gösterirler. *Sideritis öztürkii* Aytaç & Aksoy türünün orta yaprakları obtuse değil akutishtir, brakteleri daha büyüktür ve aküminat değildir. Korollaları uzun basit tüylü saçımsı tüylerle kaplıdır, glabrous veya papillous değildir. *Sideritis öztürkii* Aytaç & Aksoy türünün görüntüsü **Şekil 1.1.3**'de verilmiştir.

Dağılış ve ekoloji; *Sideritis öztürkii* Aytaç & Aksoy Kuzey Anadolu'da yer alan Konya iline endemiktir. Kızıldağ'ın 1450-1700 metre rakımında yer alır (Doğu Akdeniz dağ elemanıdır). Dolambaçlı ve engebeli kayalık alanlarda *Pinus nigra* C.F Arnold ormanları içerisinde yer alır. *Sideritis öztürkii* Aytaç & Aksoy türü özellikle endemik olarak yetiştiği Çamlık ilçesinde halk tarafından çay olarak tüketilir. Yerel halk tarafından 'Ada Çayı' olarak adlandırılır. Etimoloji; Türe adı Ege Üniversitesinde üst düzey bir botanikçi olan Prof. Dr. Münir Öztürk onuruna verilmiştir (Aytaç ve Aksoy 2000). *Sideritis öztürkii* Aytaç & Aksoy türünün dağılım haritası **Şekil 1.1.2**'de verilmiştir.



Şekil 1.1.2. *Sideritis öztürkii* Aytaç & Aksoy ve *Sideritis rubriflora* Hub.-Mor., türlerinin dağılım haritası (Baser ve ark 1995).

Sideritis öztürkii Aytaç & Aksoy bitkisi yerel halkın çay olarak çok fazla tüketmesi ve aşırı otlatma yüzünden IUCN tarafından CR (kritik olarak nesli tükenmekte olan türler) kategorisine konmuştur (List 2010).



Şekil 1.1.3. *Sideritis öztürkii* Aytaç & Aksoy türü

1.2. Antimikrobiyal Aktivite

Mikroorganizma tanımı genelde mikro boyutlu canlılar için kullanılmaktadır. Aslında % 99' u sağlık açısından zararsız veya çevreye faydası bulunan yararlı canlılardır. Bu mikroorganizmaların sadece %1'i insan, hayvan ve bitkilerde hastalık etkeni olabilmektedir (Van Overwalle 2007).

Antimikrobiyal madde; mikroorganizmaları öldüren ya da üremelerini durduran doğal ya da sentetik kimyasal maddelerdir. Antimikrobiyal ilaçlar kullanılacakları mikroorganizmaya göre gruplandırılır. Örneğin, bakterilere karşı antibiyotikler kullanılırken, mantarlara karşı ise mantar karşıtı ilaçlar kullanılır. Ayrıca antimikrobiyal ilaçlar işlevlerine göre de sınıflandırılabilirler. Mikropları öldüren ajanlara mikrobisidal denirken, bakterileri öldürenlere bakteriyosidal, mantarları öldürenlere ise fungusidal denilmektedir. Ancak sadece üremelerini ve büyümelerini engelleyen maddelere ise mikrobiyostatik maddeler denir. Enfeksiyonu tedavi etmek için antimikrobiyal ilaçların kullanımı antimikrobiyal kemoterapi olarak bilinirken, enfeksiyonun oluşmasını durdurmak için antimikrobiyal ilaçların kullanımı antimikrobiyal profilaksi olarak bilinir (Madigan ve ark 2017).

Birçok hastalığın tedavisinde günümüzde kullanılmakta olan ilaçların doğal kaynağı olan tıbbi açıdan önemli bitkiler insanlar için önemli biyolojik etkileri olan pek çok kimyasal madde içermektedirler. Bitkilerin tedavi edici bu yönleri ve antimikrobiyal aktiviteleri genellikle sahip oldukları bu kimyasal madde bileşimlerinin sonucudur. Üretilen ilaçların % 25'e yakınının etken maddesi de bitkilerden sağlanmaktadır. Doğa da yetişen bitkilerin birçoğunun çeşitli kısımlarında mikroorganizmaların üremesini azaltan ve öldüren pek çok madde bulunmuştur (Bayram ve ark 2010).

Bu çalışmada *Lamiaceae* familyasına bağlı *Sideritis (L.)* cinsinin Konya ili çevresinde endemik olan *Sideritis öztürkii* Aytaç & Aksoy türünün yaprak ve çiçek ekstraktlarının antimikrobiyal etkisi sıvı mikrodilüsyon testi ile araştırılmıştır.

1.3. Antibiyotik Duyarlılık Test Yöntemleri

Antibiyotik duyarlılık testleri bir antimikrobiyal ajanın belli bir bakteri türüne karşı in vitro etkinliğini saptamak için kullanılan testlerdir. Bu testler katı besiyerinde difüzyon, sıvı besiyerinde dilüsyon ve gradiyent test olarak üç şekilde yapılmaktadır.

1.3.1. Disk Difüzyon Testi

Mikrobiyoloji laboratuvarında antibiyotik duyarlılığın tespit edilmesinde en sık kullanılan yöntemdir. A.E.Bauer ve W.M.Kirby tarafından 1960'ların ikinci yarısında standardize edilmiştir (Bauer ve ark 1966).

Bu yöntemde prensip, test edilen mikroorganizmanın ekimi yapılmış uygun besiyerine uygun şekilde eklenen disklerdeki antibiyotiklerin besiyerine yayılması ve yayıldığı bölgede mikroorganizmanın üremesini önleyip önlemediğinin belirlenmesidir. (EUCAST 2017)

Benzer morfoloji gösteren kolonilerden steril öze ile birkaç koloni alınır, steril tuzlu su (%0,85 NaCl) içerisinde süspanse edilir. Süspansiyon yoğunluğu Mc farland 0,5 standardı ile karşılaştırılarak yapılır. Süspansiyonlar hazırlandıktan sonra 15 dakika içerisinde kullanılmalıdır. Steril pamuklu eküvyon çubuğu inokülüm süspansiyonu içine daldırılır, çubuğun pamuklu kısmı tüp içerisinde kenara bastırılarak fazlası atılır. Pamukdaki inokülüm agar yüzeyine eşit dağılacak şekilde yayılır. Antibiyotik diskleri 15 dakika içerisinde agar yüzeyine yerleştirilir. Antibiyotik diskleri yerleştirilen plaklar 15 dakika içerisinde ters çevrilerek bakteri türlerine göre 16-24 veya 40-48 saat boyunca inkübe edilir. Bu süre sonunda disklerin etrafındaki zon çapları disk difüzyon sınır değer tablolarına bakılarak değerlendirilir (EUCAST 2017).

1.3.2. Minimum İnhibitör Konsantrasyon Saptama Yöntemleri

Dilüsyon testlerinde mikroorganizmaların antibiyotiğin seri sulandırılmalarını içermekte olan agar plağında veya sıvı besiyerinde gözle görülür üreme oluşturmaları test edilir. Dilüsyon testleri bir antimikrobiyal ajanın minimum inhibe edici konsantrasyonu (MİK) ya da minimum bakterisidal konsantrasyonu (MBK) belirlemek için kullanılır. MİK spesifik inkübasyon koşullarında hedef bakterilerin çoğalmasını in vitro olarak inhibe eden en düşük antibakteriyel konsantrasyondur. MİK belirlenen test şartlarında ilacın etkisini yansıtır. Klinikte tedavi amacı ile yorumlama yapılırken ise bakteriyel direnç şekilleri ve ilaçların farmakolojisi dikkate alınır. Dilüsyon testleri makro dilüsyon, sıvı mikrodilüsyon ve agar dilüsyon olmak üzere üç şekilde uygulanmaktadır (EUCAST 2016).

1.3.3. Makrodilüsyon Yöntemi

Bu yöntemde 13x100 mm'lik steril tüpler kullanılır. Test edilecek her bakteri türü için antibiyotik içermeyen sıvı besiyerli kontrol tüpleri kullanılır. Antibiyotiklerin sulandırma işlemleri bu sıvı besiyerlerinde yapılır. Bu sulandırma işleminin son hacminin en az bir ml olması gerekir. Çözücülerin herbirinin ölçümü yapılırken ve stok antibiyotik çözeltileri ilk tüpe aktarılırken tek pipet kullanılır ayrıca o sırada bulunan bütün sulandırma işlemlerinde ayrı ayrı pipetler kullanılmalıdır. Hazırlanan tüpler hemen kullanılmalı veya -20 °C'de muhafaza edilmelidir.

İnokülasyon işlemi bittiğinde çalışılan tüplerin herbirinde $5x10^5$ cfu/ml olacak şekilde sıvı yerinde sulandırılır. Bu işlem ise 0.5 Mc farland süspansiyonu 1:100 sulandırılarak yapılır ve bu tüpte ise $1x10^6$ cfu/ml bulunur. Üçüncü basamaktaki 1:2 sulandırımla ise son inokülüm $5x10^5$ cfu/ ml olur. Standart mikroorganizmalar 15 dakika içinde bir ml antibiyotik içeren tüplerin hepsine bir ml olacak şekilde eklenir ve karıştırılır. Böylece antibiyotik konsantrasyonlarının hepsi 1:2 oranında sulandırılmış olur. Mikroorganizma süspansiyonundan bir parça alınır ve seçici olmayan bir agara eklenerek inkübasyon için etüve yerleştirilir. Son olarak da inkübasyondan çıkan test örnekleri bakteri üremesini gösteren bulanıklık açısından incelenir (EUCAST 2016).

1.3.4. Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemi

Bu yönteme besiyerlerinin küçük hacimlerde 'u' tabanlı kuyucukları olan steril plastik mikrodilüsyon plaklarına dağıtılmasından dolayı mikrodilüsyon denilmektedir ve plağın her bir kuyucuğunda 0.1 mL sıvı olmalıdır. Hazırlanan sulandırımlar 96 kuyucuklu steril mikroplaklardaki kuyuların herbirine 0.1 ± 0.02 değerinde dağıtılmak amacıyla kullanılır. Plakların herbirinde biri sterilite biri üreme olmak üzere iki kontrol kuyucuğu olmalıdır. Hazırlanan mikroorganizma süspansiyonlarının ise en fazla 15 dakika içinde inoküle edilmesi gerekmektedir. Yapılan inokülasyon işlemi sonucunda her bir kuyucukta $5x10^5$ cfu/ml olacak şekilde sıvı besiyerinde, serum fizyolojik veya su içerisinde sulandırma işlemi yapılmalıdır. Hazırlanan sulandırma inokülüm yer almayan kuyucuklara aktarılmalıdır. Ancak bu değerler kullanılan yönteme ve test edilen bakterilere göre değişmektedir. Bu nedenle her işlemden önce tekrar hesaplama yapılması ve mikroplaktaki kuyucuklar içerisine konulacak inokülümünde kesin hacminin bilinmesi gerekmektedir. Yani kuyucuklara konulan besiyerlerinin hacmi 0.1 ml, inokülüm hacmi de 0.01 µl ise Mc Farland süspansiyonu 1:20 oranında sulandırılarak $5x10^6$ cfu/ml olmalıdır (EUCAST 2016).

1.3.5. Agar Dilüsyon Yöntemi

Yöntemin prensipleri tüp dilüsyon ile aynıdır. Tek fark antibiyotik sulandırımlarının agar içerisine konulması ve petri plaklarına dökülmesidir. Bu işlem sonunda her plakta antibiyotiğin farklı konsantrasyonları bulunur. İnokülum doğrudan ya da bakteriler 0.5 Mc Farland bulanıklığa ulaşılana kadar üretilerek hazırlanır. İnokülüm süspansiyonu 0.5 Mc Farland standardına göre ayarlanmış kültürler $1.2x10^8$ cfu/ml bakteri içermektedir ve istenilen son inokülüm miktarı 5-8 mm çapında bir alanda her damlatma için 10^4 cfu olmalıdır. 0.5 Mc Farland bulanıklığına eş değer süspansiyonu ise serum fizyolojik ya da steril buyyon içerisinde oranı 1:10 olacak şekilde sulandırılması yapılmalıdır ve hazırlanan bu süspansiyonların ise en fazla 15 dakika içinde kullanılması gerekmektedir. İnokülasyon işleminde sulandırmaları yapılan bakteri süspansiyonlarının konulduğu tüpler spora sırasıyla yerleştirilir ve bu süspansiyonların herbirinden alınan örnek replikatörün inokülüm parçasında denk gelen kuyucuklara yerleştirilir. Agar plaklara ise inokülüm noktalarının yönünü gösterecek biçimde işaretleme yapılır ve replikatör ya da öze ile hazırlanan inokülümden bir parça alınır ve agarın yüzeyine aktarılır.

Ardından ilk olarak üreme kontrol plağı sonra ise en düşük konsantrasyonlu olandan başlanacak şekilde içerisinde antibiyotik konsantrasyonları bulunan plakların inokülasyonu yapılır. Her hangi bir kontaminasyonun olup olmadığının belirlenmesi ve önemli miktarda antibiyotiğin taşınıp taşınmadığının kontrolünü yapmak için ikinci bir kontrol plağı inoküle edilir. Hazırlanan bu plaklar inokülüm noktaları agar tarafından tamamen emilene kadar oda sıcaklığında tutulur ve plaklar ters çevrilerek 16-20 saat arasında 35 ± 2°C' de inkübe edilir. Üremeyi inhibe eden en düşük antibiyotik konsantrasoyunu ise MİK olarak kabul edilir (EUCAST 2017).

1.3.6. Gradiyent Test

Gradiyent test dilüsyon ve disk difüzyon yöntemlerinin belli özelliklerini taşıyan duyarlılık testleridir. Bu testler de doğrudan koloni süspansiyon yöntemi ile inokülüm hazırlanmaktadır ve en fazla 15 dakika içinde besiyerine inoküle edilirler işlemin ardından yine 15 dakika içinde de test şeritleri plaklara yerleştirilir. Bu şeritlerin ise birbirlerine eşit mesafede ışınsal bir şekilde merkezden dışa doğru dizilmeleri gerekir. Bu işlemin ardından ise hazırlanan plaklar 15 dakika içerisinde ters çevrilerek 16-18 saat arasında 35±2°C'de inkübe edilir. İnkübasyon işlemi sonrasında ise bu plaklar aydınlık bir ortamda koyu renkli bir zemin üzerinde göz ile değerlendirilir. Oluşan zon test şeridinin alt noktasına kadar uzanıyorsa MİK değerinin en düşük konsantrasyonun altında olduğu ancak hiçbir zon oluşumu gözlenmediyse de MİK değerinin en yüksek konsantrasyonun bile üstünde olduğu kaydedilir. Eğer test yapılırken koyun kanlı besiyerleri kullanılmaktaysa hemolizin değilde üremenin görüldüğü zonlar değerlendirmeye alınır. Ayrıca inhibisyon zonunun şeride temas ettiği noktalarda eğer her iki kısımda birbirinde farklı ve bu farkda iki kat dilüsyonun yarısını aşmıyorsa o zaman yüksek olan sonuç hangisi ise o değerlendirmeye alınır fakat bu fark denilen oranı aşıyorsa da testler tekrar edilmelidir. İnhibisyon zonlarının şeride değdiği kısımlar inokülümün yoğun olduğu durumlarda belirgin olmayabilir ya da çift zon oluşturabilirler bu durumda da testin sonucu geçersiz sayılıp test tekrar yapılmalıdır. Ayrıca bazı antibiyotiklerin çift ucu olan inhibisyon zonu yaptıkları görülebilmektedir o zaman değerlendirme yapılırken üstte bulunan zon dikkate alınır. Beta-laktam antibiyotikler test edilirken ise inhibisyon zonlarının şeride değdiği noktalarda iri koloniler görülmesi direncin varlığını gösterebilmektedir. Ancak unutulmamalıdır ki gradiyent testinde kullanılan

besiyerlerinin kalınlığı ve pH'ının uygun olmaması, inkübasyon koşullarının uygunsuz olması ve gradiyent test şeritlerinin uygun ortamda saklanmaması gibi nedenler test sonuçlarını olumsuz etkileyebilir (EUCAST 2017).

Antibiyotik duyarlılık test sonuçları değerlendirilirken ölçülen zon çapları veya MİK değerleri CLSI veya EUCAST'daki sınır değer tablolarında yer alan değerler göz önüne alınarak dirençli, duyarlı ya da orta olarak raporlanır.

Dirençli (R): Yüksek olasılık ile tedavide başarı gösteremeyecek olan antibiyotik konsantrasyonuyla üremesi engellenen bakteri suşlarıdır.

Duyarlı (S): Yüksek olasılık ile tedavi de başarı sağlayacak olan antibiyotik konsantrasoyunu ile üremesi engellenen bakteri suşlarıdır.

Orta (I) : Tedavi de etkileri tam olarak belirlenemeyen antibiyotik konsantrasyonuyla üremeleri engellenen bakteri suşlarıdır. Tespit edilemeyen küçük hataların yorumlanmasında daha büyük hatalara yol açılmasını engelleyen bir tampon zonu oluşturmaktadırlar ve kullanılmakta olan izolatlara göre değişim gösterse de genellikle testte kullanılan antibiyotiğin yüksek dozunun enfeksiyonu tedavi edebileceği düşünülür (EUCAST 2016).

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Bitkisel Gereç

Çalışma da kullanılan endemik *Sideritis öztürkii* Aytaç & Aksoy türü 2016 yılı Temmuz ayında Konya'nın Çamlık ilçesinin üç kilometre kuzeyinde yer alan Derebucak, Kızıldağ'ın 1450-1700 m yüksekliğindeki dağlık bölgeden çiçeklenme döneminde toplandı.

Bitki örneklerinin tür tanımı Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Botanik Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Hakkı Demirelma tarafından yapıldı. Toplanan bitkiler fazla ışık almayan bir oda da kurutularak saklandı.

2.2. Kullanılan Araçlar

- Mekanik öğütücü
- Ekstrasyon Cihazı
- Rotary Evaporatör
- Pastör Fırını
- Hassas Terazi
- Cam tüpler
- Beherler
- Öze
- Steril pipet uçları (200 ve 1000 µL)
- 0,22 mµ enjektör ucu filtre
- Etüv
- Vorteks
- Dansitometre
- 96 kuyucuklu steril mikroplate
- Steril falkon tüpü
- Mikropipet

2.3. Kullanılan Kimyasallar ve Besiyerleri

- Metanol
- Dimetil Sulfoksid (DMSO)
- Mueller-Hinton Broth (MHB)
- Koyun Kanlı Agar
- Eosin Metilen Blue (EMB) Agar
- Distile Su

Metanol ; Formülü CH3OH olan en basit yapılı alkoldür. Bir atmosfer basınçta 64,6 °C'de kaynayan akışkan bir sıvıdır ve parlak olmayan mavimsi bir alev ile yanar. Organik çözücülerin tamamında çözünür (DiScenza ve Levine 2016). Bu çalışma da *Sideritis öztürkii* Aytaç & Aksoy türünün ekstraktlarının çıkarılması esnasında çözücü olarak metanol kullanılmıştır.

Dimetil Sulfoksid (DMSO) ; Formülü (CH3) 2SO olan organo kükürt bileşiğidir. Renksiz ve sıvı bir bileşik olan DMSO önemli bir polar çözücüdür. Üstün çözme yeteneği nedeni ile kimyasal reaksiyonlarda çözücü olarak kullanılır. 1963 yılından buyana ilaç olarak da kullanılmaktadır. Ağırlıklı olarak lokal ağrı kesici, anti-enflamatuar ve antioksidan olarak kullanılır (Geiss 2001).

Eosin Metilen Blue (EMB) Agar; In-vitro yapılan standart mikrobiyolojik analizlerde katı besiyeri olarak kullanılır. Peptone 10,0 g/L; K2HPO4 2,0 g/L; Lactose 5,0 g/L; Sucrose 5,0 g/L; Eosin yellowish 0,4 g/L; Metilen Blue 0,07 g/L; Agar 13,5 g/L bileşiminden oluşur (Murray ve ark 2015).

Muller-Hinton Broth; In-vitro yapılan standart mikrobiyolojik analizlerde klinik olarak önemli patojenlerin, antibiyotik ve sülfonamitlere karşı duyarlılığını ve MİK değerlerini belirlemede kullanılan sıvı besiyeridir. Meat infusion 2,0 g/L; Casein hidrolysate 17,5 g/L; Nişasta 1,5 g/L bileşiminden oluşur (Jorgensen ve Turnidge 2015).

Koyun Kanlı Agar; Standart mikrobiyolojik analizlerde, özellikle zor üreyen mikro organizmaların üretilmesi ve hemoliz reaksiyonlarının belirlenmesi amacıyla kullanılan katı besiyeridir. Kalp ekstraktı ve pepton 20,0 g/L; NaCl 5,0 g/L; Agar 15,0 g/L bileşiminden oluşur (Madigan ve ark 2017).

2.4. Bitkinin Toplanması ve Kurutulması

Çalışmada kullanılan *Sideritis öztürkii* Aytaç& Aksoy türü Konya'nın Çamlık ilçesinin üç km kuzeyinde yer alan Derebucak; Kızıldağ'ın 1450-1700 m yüksekliğindeki dağlık bölgeden 2016 yılının Temmuz ayı içerisinde çiçeklenme döneminde toplanmıştır. Toplanan bitki güneş almayan bir odada kurumaya bırakılmıştır. İki ay sonunda tamamen kuruyan bitkinin çiçek ve yaprak kısımları birbirinden ayrılmıştır. Bitkinin ayrılan kısımları mekanik öğütücüde ayrı ayrı toz haline getirilmiş ve elendikten sonra ekstraksiyon işlemine geçilmiştir.

2.5. Bitki Ekstraktlarının Hazırlanması

Ekstraksiyon

Bir karışım içindeki bileşenlerden istenen bir tanesini uygun bir çözücü içinde çözündürerek bulunduğu ortamdan ayırma işlemidir. Bu bir saflaştırma değil ayırma yöntemidir. Sıvı-sıvı ve katı-sıvı ekstraksiyon olmak üzere ikiye ayrılır.

Sıvı-Sıvı Ekstraksiyon: Bu yöntemde ayırma hunisi kullanılmaktadır. İşlem iki sıvının yoğunluk farkından yararlanılarak uygulanır. Ayırma hunisine konan maddelerden yoğunluğu küçük olan üstte, büyük olan altta toplanır. Yoğunluğu yakın olan maddelerin ayırma işlemi ise maddelerden birinin su fazını NaCl ile doyurup yoğunluğunu artırarak veya ayırma hunisi çalkalanarak sağlanır (Sasidharan ve ark 2011).

Katı-Sıvı Ekstraksiyon: Genellikle doğal ve biyolojik örneklerin olduğu uygulamalarda kullanılır. Katı maddenin içerdiği maddelerden biri ya da bir kısmının uygun çözücü ile ekstrakte edilerek uygulanır. Katı örnekler toz haline getirilerek ekstrakte edilir. Bu sayede çözücü ile madde birbirine daha fazla temas eder. Bu işlem için Soxhlet ekstraksiyon cihazı kulanılmaktadır (Sasidharan ve ark 2011).

Soxhlet Ekstraksiyon Cihazı: Narin bitkilerden yüksek miktarda ancak en basit ve ucuz şekilde madde elde etmek için kullanılan alettir. Bu cihazda ekstraksiyon yapabilmek için kurutulan bitki örnekleri mekanik öğütücülerde toz haline getirilir ve bu toz haline getirilen örneklerden belirlenen miktar hassas terazide tartılarak selülozdan yapılan ekstraksiyon kartuşuna konur. Bu kartuş ise soxhlet cihazının ekstraksiyon kolunun içerisine yerleştirilir ve ısıtıcı yardımı ile bu maddenin

buharlaşması sağlanır. Buharlaşan çözgen ekstraksiyon kolundan geçerek soğutucu koluna gelir. Soğutucu kolunda yoğunlaşan çözgen tekrar ekstraksiyon koluna gelerek kartuşun içinde bulunan maddeyi çözer ve cam balon kısmına geri döner. Bu işlem birkaç kez tamamlanır ve ekstraksiyon gerçekleşmiş olur (Sasidharan ve ark 2011).

Bu çalışmada Soxhlet cihazı ile ekstraksiyon işlemi uygulanmıştır. İşlem de sırası ile şu basamaklar uygulanmıştır. Uygulanan ekstraksiyon işleminin görüntüsü **(Şekil 2.1)**'de verilmiştir.

- Bitkinin toz haline getirilen yaprak ve çiçek kısımları 110 °C'de beş saat pastör fırınında tutularak uçucu yağları uzaklaştırılmıştır.
- Uçucu yağları uzaklaştırılan bitkinin yaprak ve çiçek kısımlarından her seferinde ayrı ayrı 30 gr tartılarak soxhlet cihazının ekstraksiyon koluna yerleştirilmiştir.
- Cihazın cam balon kısmına ise çözücü olarak 200 ml metanol eklenmiştir.
- 6-8 saat boyunca etken madde elde edilene kadar ekstraksiyon işlemine devam edilmiştir.
- İşlem sonunda elde edilen ekstraklar bir gece +4°C'de buzdolabında bir gece bekletilmiştir.
- Çözücü madde olan metanolün uzaklaştırılması için ekstraktlar Rotary Evaporatör cihazında 40°C'de buharlaştırılmıştır.
- Elde edilen ham ekstraktlar kullanılıncaya kadar herhangi bir aktivite kaybını önlemek için -20 °C'de saklanmıştır



Şekil 2.1. Soxhlet cihazı ile ekstraksiyon işlemi

2.6. Test Edilen Mikroorganizmalar

Sideritis öztürkii Aytaç&Aksoy türünden elde edilen ekstraktların antibakteriyel etkilerinin araştırılması için standart bakteri suşları *Esherichia coli* ATCC 25922, *Esherichia coli* ATCC 35218, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 ve Staphylococcus *aureus* ATCC 29213 kullanılmıştır.

2.7. Ekstraktların Antimikrobiyal Etkilerinin Belirlenmesi

Bu çalışma da *Sideritis öztürkii* Aytaç&Aksoy türünden elde edilen ekstraktların ilk stok çözeltisi 25 mg/ml belirlenmiştir ve seri dilüsyon uygulanmıştır. Seri dilüsyon sonucu mikroplate kuyucuklarında yer alan etken madde konsantrasyonları; Birinci kuyucuk 6,25 mg/ml, ikinci kuyucuk 3,125 mg/ml, üçüncü kuyucuk 1,56 mg/ml, dördüncü kuyucuk 0,78 mg/ml, beşinci kuyucuk 0,39 mg/ml, altıncı kuyucuk 0,19 mg/ml, yedinci kuyucuk 0,097 mg/ml, sekizinci kuyucuk 0,048 mg/ml, dokuzuncu kuyucuk 0,024 mg/ml ve 10. kuyucuk 0,012 mg/ml olarak belirlenmiştir.

Ekstraktların standart suşlar üzerine antimikrobiyal etkisi sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle araştırılmıştır. İşlem de sırası ile şu basamaklar uygulanmıştır;

- Standart bakteri suşları koyun kanlı agara pasajlanmış ve 24 saat boyunca 37 ºC'de inkübe edilmiştir.
- *Sideritis öztürkii* Aytaç&Aksoy türünün ilk stoğu 25 mg/ml olarak belirlenen yaprak ekstraktı kullanılmak üzere buzdolabından çıkarılarak 0,22 µm'lik enjektör ucu filtreden geçirilmiştir.
- 111 örnek için 14 adet 69 kuyucuklu steril mikrodilüsyon plağındaki bütün kuyucuklara 100 µl Mueller Hinton sıvı besiyeri dağıtılmıştır.
- Filtreden geçirilip vorteks cihazında karıştırılan yaprak ekstraktı plakların yukarıdan aşağı ilk sırasına 100 µl eklenmiştir.
- Plağın 11. kuyucuğu sterilite kontrol 12. kuyucuğu üreme kontrol olarak belirlenmiştir.
- Plağın ilk sırasına eklenen ekstraktlar mikropipet ile 100 µl alınarak soldan sağa doğru üreme kuyucuğu hariç dilüe edilmiştir
- Pasajlanan bakteri suşlarının 0,5 Mc Farland yoğunluğundaki bakteri süspansiyonları hazırlanmıştır ve 1/150 oranında dilüe edilmiştir.
- Dilüe edilen bakteri süspansiyonlarından 100 µl alınarak plaktaki kendi sırasına soldan sağa doğru sterilite kontrol kuyucuğu hariç eklenmiştir.
- Hazırlanan plaklar kapakları kapatılarak 24 saat boyunca 37 ºC' de aerobik olarak inkübe edilmiştir.
- İnkübasyon sonucun da MİK değerinin belirlenmesi için plaklar koyu renkli bir zemin üzerine konularak gözle üreme kontrolleri yapılmıştır.
- Bu işlem sonucunda gözle görülebilir üremenin olmadığı ilk kuyucuk MİK değeri olarak kabul edilmiştir.

Sideritis öztürkii Aytaç&Aksoy türünün yaprak ekstraktının çiçek ekstraktından daha yüksek antimikrobiyal etki gösterdiği tespit edilmiştir. Yaprak ekstraktı ise en yüksek antimikrobiyal etkiyi *S.aureus* ATCC 29213 suşuna karşı gösterdiği için 111 *S.aureus* klinik izolatı üzerine ekstraktın antimikrobiyal etkisi sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile yukarıda anlatıldığı gibi aynı şekilde yapılmıştır.

3.BULGULAR

Sideritis öztürkii Aytaç & Aksoy türünün yaprak ve çiçek kısımlarından elde edilen ekstraktların standart bakteri suşları üzerine sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile uygulanması sonucu elde edilen MİK değerleri **Çizelge 3.1.**' de gösterilmiştir.

Çizelge 3.1. *S.öztürkii* yaprak ve çiçek ekstraktlarının standart bakteri suşlarına karşı MİK değerleri

Mikroorganizmalar	Yaprak ekstraktı	Çiçek ekstraktı
***E.coli* ATCC 25922**	6,25 mg/ml	6,25 mg/ml
***E.coli* ATCC 35218**	6,25 mg/ml	6,25 mg/ml
***P.aeruginosa* ATCC 27853**	3,125 mg/ml	6,25 mg/ml
***E.faecalis* ATCC 29212**	3,125 mg/ml	6,25 mg/ml
***K.pneumoniae* ATCC 700603**	3,125 mg/ml	6,25 mg/ml
***S.aureus* ATCC 29213**	0,39 mg/ml	3,125 mg/ml

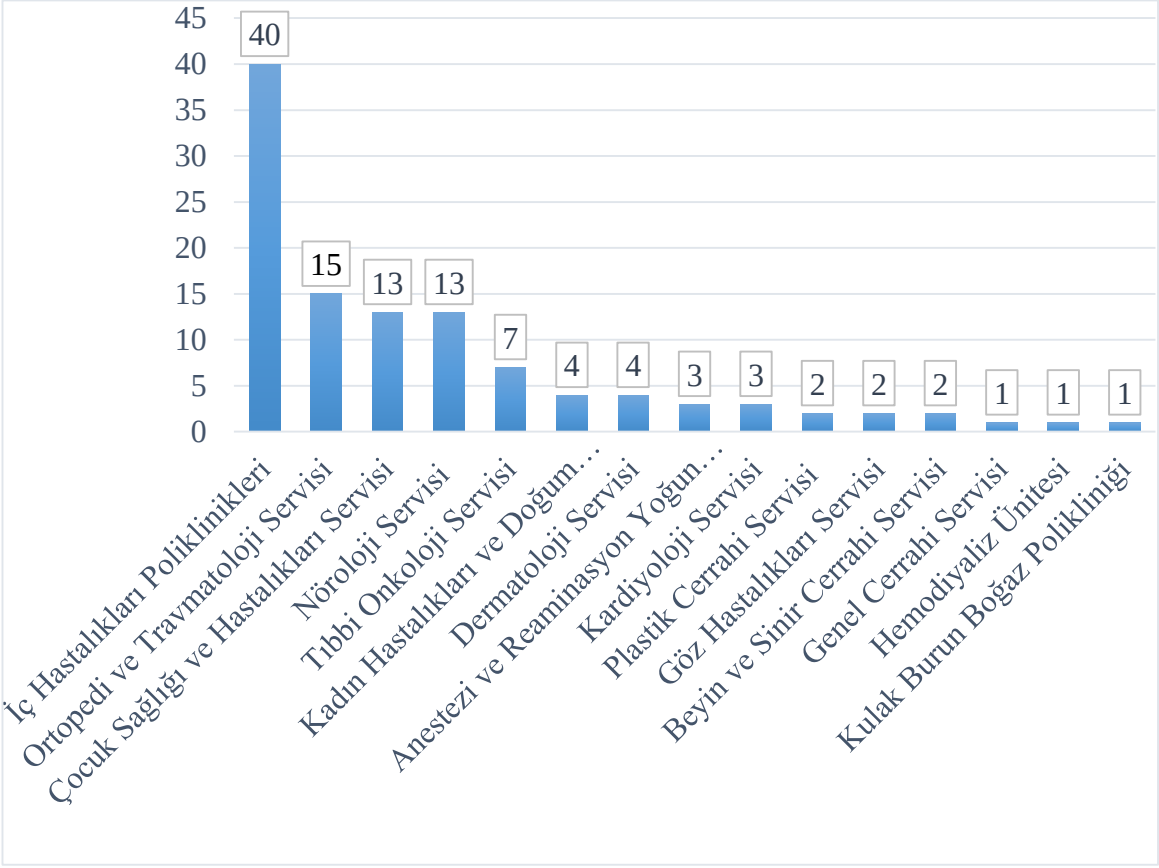
Elde edilen bulgulara göre *Sideritis öztürkii* Aytaç&Aksoy türünün *S.aureus* ATCC 29213 standart suşuna karşı yaprak ekstraktının 0,39 mg/ml konsantrasyonda, çiçek ekstraktının ise 3,125 mg/ml konsantrasyonda antimikrobiyal etki gösterdiği ancak kullanılan diğer standart bakteri suşlarına karşı antimikrobiyal etki göstermediği belirlenmiştir. *S.öztürkii*'nin yaprak özütünün *S. aureus* ATCC 29213 standart suşu üzerine diğer standart bakteri suşlarına oranla daha yüksek antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu görülmüştür.

Bu sonuçlar doğrultusunda *Sideritis öztürkii* Aytaç&Aksoy türünün yaprak ekstraktının *S.aureus* klinik izolatları üzerine antimikrobiyal etkisinin belirlenmesi için Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı Laboratuvarındaki çeşitli kliniklerden gelen 111 *S.aureus* izolatı sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile çalışılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen 111 klinik *S.aureus* izolatının 24'ü kan, 13'ü balgam, 13'ü drenaj sıvısı, 12'si yara, altısı abse, dördü idrar, dördü BOS, ikisi doku biyopsisi, ikisi boğaz kültürü, biri cilt sürüntüsü, biri periton sıvısı, biri vajinal akıntı, biri trakeostomi kültürü, biri solunum yolu sekresyonu kantitatif kültüründen izole edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen *S.aureus*'un izole edildiği klinik örnekler en fazla iç hastalıkları polikilinikleri, ortopedi ve travmatoloji servisi, çocuk sağlığı ve hastalıkları servisi ve nöroloji servisinden gelmiştir. Çalışmada kullanılan örneklerin geldikleri kliniklerin dağılımı **Çizelge 3.2.** de gösterilmiştir.

Çizelge 3.2. *S. aureus* örneklerinin kliniklere göre dağılımı

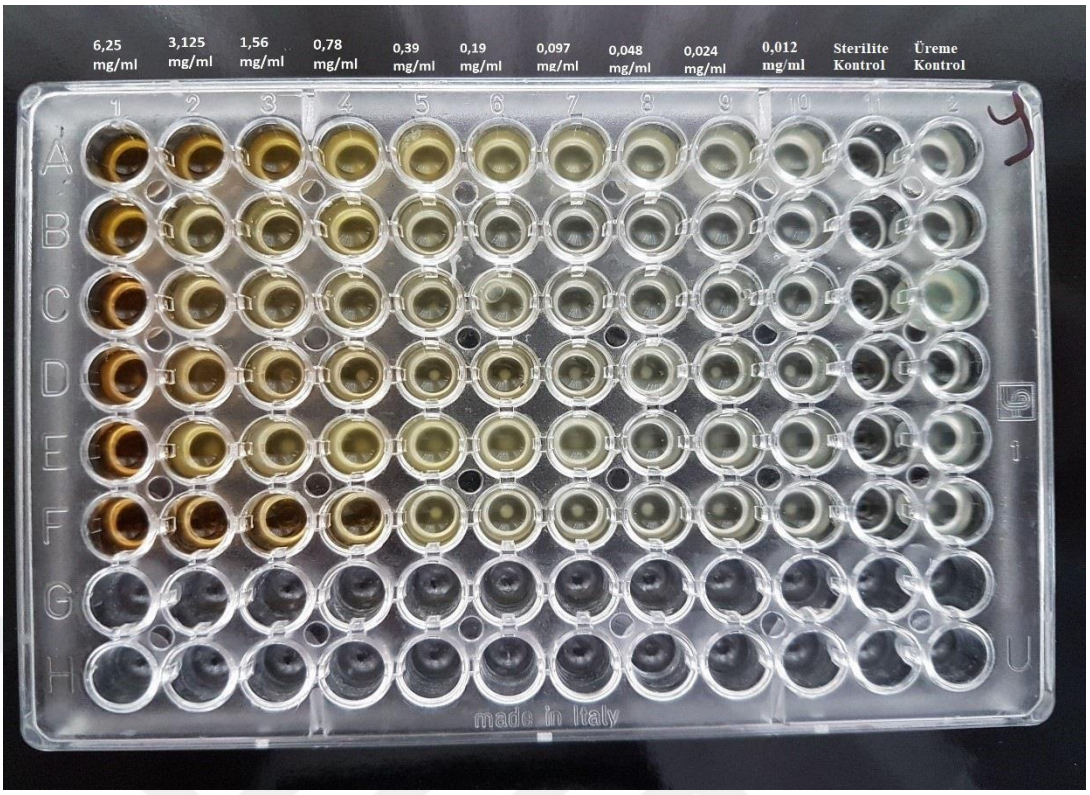


S.aureus klinik izolatlarının antibiyotik duyarlılık testlerinde en yüksek duyarlılığı sırası ile vankomisin, teikoplanin, tigesiklin, linezolid, daptomisin ve mupirosine, en yüksek direncin ise sırası ile penisilin, tetrasiklin ve oksasiline karşı olduğu tespit edilmiştir. *S.aureus* klinik izolatlarının antibiyotiklere disk difüzyon yöntemi ile belirlenen duyarlılık ve direnç oranları **Çizelge 3.3.** de gösterilmiştir.

Çizelge 3.3. *S.aureus* klinik izolatları üzerine antibiyotiklerin duyarlılık ve direnç oranları

Antibiyotikler	**S**	**I**	**R**	**Duyarlılık (%)**	**Direnç (%)**
Eritromisin	85	1	25	76,6	23,4
Klindamisin	105	-	6	94,6	5,4
Fusidik Asit	96	4	3	93,2	6,8
Gentamisin	100	-	11	90,1	9,9
Levofloksasin	92	5	14	82,9	17,1
Linezolid	110	-	1	99,1	0,9
Moksifloksasin	96	-	7	93,2	6,8
Mupirosin	98	-	1	98,10	1,9
Oksasilin	75	-	36	67,6	32,4
Penisilin	10	-	101	9,00	91
Sefoksitin	75	-	36	67,6	32,4
Tetrasiklin	72	1	38	64,9	35,1
Trimetoprim sulfametaksazol	105	-	5	94,6	5,4
Vankomisin	111	-	-	100	-
Teikoplanin	111	-	-	100	-
Tigesiklin	111	-	-	100	-

S.öztürkii ekstraktının MİK değerleri *S.aureus* klinik izolatlarının 46'sında 1,56 mg/ml, 43'ünde 3,125 mg/ml, 12'sinde 0,78 mg/ml, beşinde 0,39 mg/ml ve beşinde 6,25 mg/ml'nin üzerinde olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular sonucunda *S.aureus* suşu üzerine *Sideritis öztürkii* Aytaç&Aksoy türünün yaprak ekstraktının en düşük MİK değerinin 0,39 mg/ml ve en yüksek MİK değerinin ise 6,25 mg/ml olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızdan örnek bir plak görüntüsü **Şekil 3.1.** 'de verilmiştir.



Şekil 3.1. *Sideritis öztürkii* Aytaç&Aksoy türünün yaprak ekstraktının *S.aureus* suşları ile yapılan (çalışmamızdan) bir görüntü.

4.TARTIŞMA

Antibiyotikler mikroorganizmalara bağlı olarak gelişen hastalıklar ile mücadele de çok önemli bir yere sahiptir. Ancak antibiyotiklerin bilinçsiz ve fazla kullanımı sekonder enfeksiyonların oluşmasına yol açabilmekte, mikroorganizmaların antibiyotiklere karşı direnç geliştirmesine ve tedavide çok önemli sorunlara neden olmaktadır. Bu nedenle bakterilerin direnç sorunlarını engellemek, kullanılan antibiyotiklerin yan etkilerini ve yüksek maliyetlerini azaltmak için yeni antimikrobiyal maddelerin araştırılması gerekmektedir (Hussain ve ark 2011). Ancak sentetik kökenli ilaçların kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan sorunlar ve yan etkiler nedeni ile özellikle bitkisel kökenli tıbbi ilaçlara ilgi yeniden artmaktadır (Emori ve Gaynes 2013).

Yapılan birçok araştırma da bitkilerde bulunan antimikrobiyal bileşenlerin, günümüzde kullanılmakta olan sentetik antimikrobiyal ajanlardan farklı olarak bakteri gelişimini engellediği ve dirençli bakteri suşlarına karşı daha başarılı sonuçlar verdiği görülmüştür. Bu nedenle yeni antimikrobiyal ajan arayışında şifalı bitkilerin içerdikleri etken maddeler ile aktif bileşenler üzerindeki çalışmalar yeniden gündeme gelmiştir (Petrosyan ve ark 2015).

Bu bilgiler doğrultusunda bu çalışma da maliyeti düşük ve de yan etkileri az yeni bir antimikrobiyal ajan bulmak amacı ile Konya iline endemik olan *Sideritis öztürkii* Aytaç & Aksoy türünün yaprak ve çiçek kısımlarının polar çözücü olan metanol ile ekstraktları çıkartılmış ve sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile standart bakteri suşları üzerine antimikrobiyal etkileri incelenmiştir.

Çopuroğlu (2013) Niğde yöresinde endemik olarak yetişen *Sideritis phlomoides* bitkisinin yaprak ve çiçeklerinin antimikrobiyal etkisini disk difüzyon ve mikrodilüsyon yöntemleriyle incelemiş ve elde edilen ekstraktların benzer antimikrobiyal etki gösterdiğini belirlemiştir. Çalışmada kullandığı *Sideritis phlomoides* bitkisinin çiçek kısmının etanol ile 5 saatte elde edilen ekstraktının ise 9,23 mm zon çapı gösterdiği ve en yüksek antimikrobiyal etkiyi *P.mirabilis* 235 suşuna karşı gösterdiğini tespit etmişdir. Çalışma sonucunda, etanol ile 2, 3 ve 4 saatte elde edilen ekstraktların sırasıyla *P.aeruginosa* ATCC 27853, *E.coli* ATCC 25922 ve *S.aureus* ATCC 25923 suşları üzerinde 7,7 mm, 6,7 mm, 7,13 mm inhibisyon zonu oluşturduğunu tespit etmiştir (Çopuruğlu 2013).

Ayaz (2008) yaptığı çalışmada ise; Disk difüzyon yöntemini kullanarak sekiz adet gram pozitif *B. cereus* ATCC 14579, *B. subtilis* B RSHMB, *L. monocytogenes* tip 2 NCTC 5348, *M. luteus* LA 2971, *S. aureus* ATCC 29740, *S. mutans* NCTC 10449, *Streptococcus pneumoniae* ATCC 6305 ve *Streptococcus pyogenes* ATCC 19615 ve altı adette gram negatif *E. coli* ATCC 35218, *K. pneumoniae* ATCC 10031, *P. mirabilis* ATCC 15146, *P. vulgaris* ATCC 7829, *P. aeruginosa* ATCC 15442 ve *S. enteritidis* RSHMB standart bakteri suşu üzerine endemik olarak Türkiye'de bulunmakta olan *Sideritis libanotica* Labill. subsp. *violascens* (P.H.Davis) P.H.Davis ve *Sideritis hololeuca* Boiss. & Heldr. Apud Bentham türlerinin aseton, etanol vede kloroform özütlerinin antimikrobiyal aktivitelerini araştırmıştır. Çalışmanın sonucunda ise yapılan hazırlanan özütlerin hiçbirinin *Bacillus cereus, Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa* ve *Salmonella enteritidis*' e karşı antimikrobiyal aktivite göstermedikleri ancak her iki *Sideritis L.* türüne ait en az bir özütün ise, araştırmada kullanılan diğer bakteri suşlarına karşı 7–8 mm inhibisyon zonu oluşturduğu ve önemsiz denilebilecek kadar zayıf antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir (Ayaz 2008).

Dulger ve ark (2005) yaptıkları çalışma da ise endemik olarak Türkiye'de bulunan *Sideritis* (L.) türlerinden *S. albiflora, S. brevibracteata* ve *S.pisidica'nın E. coli* ATCC 11230, *S. aureus* ATCC 6538P, *K. pneumoniae* UC57, *M. luteus* La 2971, *Micrococcus flavus* ATCC 14452, *P. vulgaris* ATCC 8427, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *Corynebacterium xerosis* CCM 7064, *M. smegmatis* CCM 2067, *B. subtilis* ATCC 6633, *B. cereus* ATCC 9730, *Kluyveromyces fragilis* NRRL 24115 ve *Rhodotorula rubra* CCY üzerindeki antimikrobiyal etkileri disk difüzyon ve mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılmış, *S. pisidica'*nın metanol ekstraktının 10-20 mm aralığındaki üreme inhibisyon alanı çapları ve 0.03-0.38 gr / ml arasındaki MİK değerleri ile *Micrococcus flavus* ATCC 14452, *Proteus vulgaris* ATCC 8427, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Corynebacterium xerosis* CCM 7064, *Mycobacterium smegmatis* CCM 2067, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Bacillus cereus* ATCC 9730, *Kluyveromyces fragilis* NRRL 2415 ve *Rhodotorula rubra* CCY bakteri ve mayalarına karşı yüksek antimikrobiyal etki gösterdikleri tespit edilmiştir (Dulger ve ark 2005)

Sagdic ve ark (2008) ise çalışmamız da kullandığımız endemik bitkiyi de içeren Türkiye'de endemik iki Sideritis türünün ekstraktlarının biyolojik aktivitelerini incelemişlerdir. Çalışmalarında *Sideritis öztürkii* Aytaç & Aksoy ve *Sideritis caesarea* Duman, Aytaç et Baser endemik türlerinin metanol ekstraktlarının toplam fenolik, flavanol ve flavonol bileşikleri ve bunların antimikrobiyal ve antioksidan aktiviteleri belirlendiği. *Sideritis caesarea* Duman, Aytaç et Baser ekstraktlarının toplam fenolik ve flavonol bileşiklerinin *Sideritis öztürkii* Aytac&Aksoy ekstraktlarınınkinden daha yüksek olduğu bulunmuş. Antimikrobiyal aktiviteleri ise 15 mikroorganizmaya (*Aeromonas hydrophila* ATCC 7965, *Bacillus brevis* FMC 3, *B. cereus* FMC 19, *B. subtilis* ATCC 6630, *B. subtilis* var. *niger* ATCC 10, *E. coli* ATCC 25922, *K. pneumoniae* FMC 5, *Morgenella morganii*, *M. smegmatis* RUT, *P. mirabilis* BC 3624, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *S. aureus* ATCC 29213, *Y. enterocolitica* ATCC 1501, *C. albicans* ATCC 1223 ve *S. cerevisiae* BC 5461) karşı agar difüzyon yöntemi ile değerlendirilmiş. Sonuç olarak ise *çalışmada Sideritis öztürkii* Aytac & Aksoy ve *Sideritis caesarea* Duman, Aytaç et Baser ekstraktlarının gıdaların korunmasında ve insan sağlığı için doğal antimikrobiyal ve antioksidan madde olarak kullanılabileceği tespit edilmiştir (Sagdic ve ark 2008).

Literatür çalışması sonunda çalışmamız da kullandığımız *Sideritis öztürkii* Aytaç&Aksoy türü ile ilgili antimikrobiyal aktivite çalışmalarına rastlanmamıştır. Ancak *Sideritis* cinsinin benzer türleri üzerine yapılan çalışmalarda benzer antimikrobiyal etkilere sahip oldukları görülmüştür.

Bizim yaptığımız çalışmada ise endemik *Sideritis öztürkii* Aytaç & Aksoy türünün yaprak ve çiçeklerinden elde edilen metanol ekstraktlarının *Escherichia coli* ATCC 25922, *Escherichia coli* ATCC 35218, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 ve *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 gibi standart suşlar üzerine etkisi sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle araştırılmıştır. Çalışma sonucunda çiçek ekstraktının *S.aureus* ATCC 29213 suşu üzerine zayıf antimikrobiyal etkisi olduğu diğer suşlar üzerine ise antimikrobiyal etkisi olmadığı tespit edilmiştir. Yaprak ekstraktının ise *S.aureus* ATCC 29213 suşu üzerine antibakteriyel etkileri olduğu diğer bakteri suşları üzerine antimikrobiyal etkileri olmadığı tespit edilmiştir.

Bu sonuç doğrultusunda *Sideritis öztürkii* Aytaç&Aksoy yaprak ekstraktının antimikrobiyal etkisinin en yüksek olduğu *S.aureus* suşunun çeşitli kliniklerden toplanan 111 örnek izolatı üzerine de antimikrobiyal etkisi sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile çalışılmıştır. Bu çalışma sonucunda da *Sideritis öztürkii* Aytaç&Aksoy türünün yaprak ekstraktının uygulandığı *S.aureus'*un 111 klinik izolatının 46'sının MİK değerinin 1,56 mg/ml, 43'ünün ise 3,125 mg/ml olduğu ve antimikrobiyal aktivite gösterdiği tespit edilmiştir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Türkiye'nin Konya iline endemik bulunan *Sideritis öztürkii* Aytaç&Aksoy türünün yaprak ve çiçek kısımlarından elde edilen metanol ekstraktlarının sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile standart suşlar üzerine antimikrobiyal etkileri araştırılmıştır. Elde edilen ekstraktların çalışma da kullanılan standart suşlar *Escherichia coli* ATCC 25922, *Escherichia coli* ATCC 35218, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 ve *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 üzerine uygulanması sonucu yaprak ekstraktının çiçek ekstraktından daha etkili antimikrobiyal etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir. Özellikle yaprak ekstraktının en yüksek antimikrobiyal etkiyi *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 suşu üzerinde gösterdiği tespit edilmiştir ve *S. aureus* suşunun 111 klinik izolatı üzerine *Sideritis öztürkii* Aytaç&Aksoy türünün yaprak ekstraktı antimikrobiyal etkinin daha ayrıntılı şekilde incelenmesi için sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile uygulanmıştır. Bu uygulama sonucunda da klinik *S.aureus* izolatları üzerine *S.öztürkii* yaprak ekstraktının antimikrobiyal açıdan etkili olduğu tespit edilmiştir.

Türkiye özellikle endemik türler açısından oldukça zengindir. Ayrıca tedavi amacı ile kullanılan pekçok tıbbi bitki türünü de topraklarında barındırmaktadır ve bu bitkilerin antimikrobiyal etkinlikleri yurtdışında ve ülkemizde birçok çalışmada tespit edilmiştir. İşte bu nedenle ülkemizin sahip olduğu bu verimli ve zengin bitki çeşitliliğini en verimli oranda değerlendirmenin gerek ekonomik gerek bilimsel yönden özellikle doğal güzellikleri ve ekolojik dengeyi sağlamak amacıyla hem ülkemizde hemde dünyada önemli faydaları olacağı kanaatindeyiz.

Çalışmamız da kullandığımız *Sideritis* (L.) türünün yerel halk tarafından çay olarak soğuk algınlığı ve sindirim sistemi rahatsızlıklarında kullanıldığı ve Türkiye florası için nesli tükenmekte olan önemli bir endemik tür olduğu bilinmektedir. Bu nedenle nadir olarak bulunan bu endemik türün en verimli biçimde kullanılabilmesi ve koruma altına alınması ile ilgili gerekli hassasiyetin gösterilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Yapılan araştırmalar antimikrobiyal aktivite gösteren bitkilerin sentetik antibiyotiklere alternatif olabileceğini ifade etmektedir. Günümüzde mikroorganizma türlerinin mutasyona uğrayarak mevcut antimikrobiyal maddelere direnç kazanması nedeniyle ülkemizde doğada yetişen bu tür bitkilerin ilaç endüstrisine katkı sağlamak amacıyla tespit edilmesi, üretilmesi ve araştırılması faydalı olacaktır.

Bu nedenle çalışmamızda kullandığımız *S. öztürkii* Aytaç&Aksoy türü ile bu konu üzerine daha fazla çalışma yapılarak antimikrobiyal etkinin daha ayrıntılı ve derinlemesine araştırılması ve türün fenolik madde, sitotoksik etki, antimutajenik etki yönlerinden incelenmesi gerekmektedir. Ayrıca *S. öztürkii* Aytaç&Aksoy gibi endemik olan bitki türlerinden farklı antimikrobiyal ajanlar elde edilebileceği düşünülmektedir. Bu nedenle elde edilebilecek bu yeni etkenlerin özellikle dirençli suşlara karşı daha etkili, daha doğal, ekonomik, çevre dostu ve sağlık açısından herhangi bir risk taşımayan, yan etkileri daha düşük oranda antimikrobiyal ajan olarak kullanımı önerilebilir.

6. KAYNAKLAR

Ahn K, 2017. The worldwide trend of using botanical drugs and strategies for developing global drugs. BMB reports, 50, 3, 111.

Akin M, Demirci B, Bagci Y, Baser KHC, 2010. Antibacterial activity and composition of the essential oils of two endemic Salvia sp. from Turkey. African Journal of Biotechnology, 9, 15, 2322-7.

Altınok UB, 2008. Tekstil yüzeylerinin antibakteriyel özelliklerinin araştırılması, SDÜ Fen Bilimleri Enstitüsü,Yüksek Lisans Tezi.

Atanasov AG, Waltenberger B, Pferschy-Wenzig E-M, Linder T, Wawrosch C, Uhrin P, Temml V, Wang L, Schwaiger S, Heiss EH, 2015. Discovery and resupply of pharmacologically active plant-derived natural products: a review. Biotechnology advances, 33, 8, 1582-614.

Atik AD, Öztekin M, Erkoç F, 2010. Biyoçeşitlilik ve Türkiye'deki Endemik Bitkilere Örnekler. Gazi University Journal of Gazi Educational Faculty (GUJGEF), 30, 1.

Avci M, 2005. Diversity and endemism in Turkey's vegetation. İstanbul Üniversitesi Edebiyat Fakültesi Coğrafya Bölümü Coğrafya Dergisi, 13, 27-55.

Avula B, Wang Y, Smillie T, Khan I, 2009. Extraction and analysis of alkaloids from roots of goldenseal and dietary supplements by using UPLC-UV-MS methods. Planta medica, 75, 04, P-69.

Ayaz A, 2008. Sideritis hololeuca Boiss. and Heldr. apud bentham ve Sideritis libanotica Labill. subsp. violascens ekstraktlarının antibakteriyel aktivitelerinin belirlenmesi, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi.

Aytaç Z, Aksoy A, 2000. A new Sideritis species (Labiatae) from Turkey. Flora Medit, 10, 181-4.

Baser K, Vural M, Tumen G, Akyalcin H, Satil F, 1995. Two new records for the Flora of Turkey. Turk. J. Bot, 19, 489-90.

Basu T, Mallik A, Mandal N, 2017. Evolving importance of anticancer research using herbal medicine: a scientometric analysis. Scientometrics, 110, 3, 1375-96.

Bauer A, Kirby W, Sherris JC, Turck M, 1966. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. American journal of clinical pathology, 45, 4, 493.

Bayram E, Kırıcı S, Tansı S, Yılmaz G, 2010. Tibbi ve aromatik bitkiler üretiminin arttirilmasi olanaklari. TMMOB Ziraat Mühendisleri Odasi, Ziraat Mühendisligi VII. Teknik Kongresi (2010), 11-5.

Bayram E, Kırıcı S, Tansı S, Yılmaz GK, Olcay Arabacı S, 2010. Tibbi ve aromatik bitkiler üretiminin arttirilmasi olanaklari. TMMOB Ziraat Mühendisleri Odasi, Ziraat Mühendisligi VII. Teknik Kongresi (2010), 11-5.

Bruno LO, Simoes RS, Jesus Simoes M, Girão MJBC, Grundmann O, 2018. Pregnancy and herbal medicines: An unnecessary risk for women's health—A narrative review. Phytotherapy Research.

Carrubba A, Scalenghe R, 2012. The scent of Mare Nostrum: medicinal and aromatic plants in Mediterranean soils. Journal of the science of food and agriculture, 92, 6, 1150-70.

Castleman M, 2001. The New Healing Herbs: The Classic Guide to Nature's Best Medicines Featuring the Top 100 Time-Tested Herbs, Rodale, p.

Chan M, 2014. Supporting the integration and modernization of traditional medicine. Science, 346, 6216, S2.

Collins M, 2000. Medieval herbals: the illustrative traditions, University of Toronto Press, p.

Cowan M, 1999. Plant products as antimicrobial agents Clinical Microbiology Reviews, vol. 12. No. 4: 564, 582.

Cravotto G, Boffa L, Genzini L, Garella D, 2010. Phytotherapeutics: an evaluation of the potential of 1000 plants. Journal of clinical pharmacy and therapeutics, 35, 1, 11-48.
Çopuroğlu Ö, 2013. Niğde Yöresindeki Bazı Endemik Bitki Türlerinin Antimikrobiyal Aktiviteleri, Niğde Üniversitesi.
Dağcı E, İzmirli M, Dığrak M, 2002. Kahramanmaraş ilinde yetişen bazı ağaç türlerinin antimikrobiyal aktivitelerinin araştırılması. KSU Fen ve Mühendislik Dergisi, 5, 1, 38-46.
Davis P, (2005). PH 1965–1988. Flora of Turkey and the East Aegean Islands, Vols. 1–10, Edinburgh University Press, Edinburgh.
DiScenza DJ, Levine M, 2016. Sensitive and selective detection of alcohols via fluorescence modulation. Supramolecular Chemistry, 28, 11-12, 881-91.
Dulger B, Gonuz A, Bican T, 2005. Antimicrobial studies on three endemic species of Sideritis from Turkey. Acta Biologica Cracoviensia Series Botanica, 47, 2, 153-6.
Ekor M, 2014. The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. Frontiers in pharmacology, 4, 177.
Erbaş S, Fakir H, 2012. Determination of contents and components of essential oils of Sideritis libanotica Labill. subsp. linearis (Bentham) Bornm. and Origanum sipyleum L. grown wild in Western Mediterranean Region of Turkey. Turkish Journal of Forestry, 13, 2, 119-22.
Erdoğan E, Everest A, 2013. Antimikrobiyal ajan olarak bitki bileşenleri. Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi, 6, 2, 27-32.
Erik S, Tarıkahya B, 2004. Türkiye florası üzerine. Kebikeç, 17, 1, 139-63.
EUCAST, (2016). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 6.0. EUCAST; 2016.
EUCAST, (2017). EUCAST Reading guide, Version.
Faydaoğlu E, Sürücüoğlu MS, 2013. Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin Antimikrobiyal, Antioksidan Aktiviteleri ve Kullanım Olanakları. Erzincan University Journal of Science and Technology, 6, 2, 233-65.
Frausin G, de Freitas Hidalgo A, Lima RBS, Kinupp VF, Ming LC, Pohlit AM, Milliken W, 2015. An ethnobotanical study of anti-malarial plants among indigenous people on the upper Negro River in the Brazilian Amazon. Journal of ethnopharmacology, 174, 238-52.
Gardner Z, Baek JJP, Donia A, Craker L, 2009. Effects of Nitrogen on the Yield and Quality of Selected Chinese Medicinal Plants of the Lamiaceae Family. Planta medica, 75, 04, P-1.
Geiss J, (2001). The century of space science, Kluwer Academic.
Giovannini P, Howes M-JR, Edwards SE, 2016. Medicinal plants used in the traditional management of diabetes and its sequelae in Central America: A review. Journal of ethnopharmacology, 184, 58-71.
Güvenç A, Duman H, 2010. Morphological and anatomical studies of annual taxa of Sideritis L.(Lamiaceae), with notes on chorology in Turkey. Turkish Journal of Botany, 34, 2, 83-104.
Hussain T, Arshad M, Khan S, Sattar H, Qureshi MS, 2011. In vitro screening of methanol plant extracts for their antibacterial activity. Pak J Bot, 43, 1, 531-8.
Jorgensen JH, Turnidge JD, 2015. Susceptibility test methods: dilution and disk diffusion methods. In: Manual of Clinical Microbiology, Eleventh Edition. Eds: American Society of Microbiology, p. 1253-73.
Kala CP, Sajwan BS, 2007. Revitalizing Indian systems of herbal medicine by the National Medicinal Plants Board through institutional networking and capacity building. Current science, 797-806.
Kan Y, 2005. Türkiye'de tıbbi ve aromatik bitkilerin üretim ve tüketim potansiyelleri. Farmakognozi ve Fitoterapi Sempozyumu, 2, 27-8.

Kendir G, Güvenç A, 2010. Etnobotanik ve Türkiye'de yapılmış etnobotanik çalışmalara genel bir bakış. Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi, 30, 1, 49-80.

Kew RBG, 2016. The state of the world's plants report–2016. Royal Botanic Gardens, Kew.

Kirimer N, Tabanca N, Özek T, Baser K, Tümen G, Duman H, 2003. Composition of essential oils from five endemic Sideritis species. Journal of Essential Oil Research, 15, 4, 221-5.

Koçyiğit M, 2005. Yalova ilinde etnobotanik bir araştırma. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

Kumar S, 2000. Plants based medicines in India. Features, Press Information Bureau, Government of India.

List IR, 2010. The IUCN red list of threatened species. Recuperado el, 10.

Lutoti S, Iberet J, Kwiringira W, Kazibwe G, 2013. Toxicological review of herbal medicinal products on the Ugandan market. African Journal of Pharmaceutical Sciences and Pharmacy, 4, 1.

Madigan MT, Martinko JM, Parker J, 2017. Brock biology of microorganisms, Pearson, p.

Moudi M, Go R, Yien CYS, Nazre M, 2013. Vinca alkaloids. International journal of preventive medicine, 4, 11, 1231.

Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA, 2015. Medical microbiology, Elsevier Health Sciences, p.

Nakipoğlu M, Otan H, 1992. Tıbbi bitkilerin flavonitleri. Anadolu, J. of AARI, 4, 1, 70-93.

Nekvindova J, Anzenbacher P, 2007. Interactions of food and dietary supplements with drug metabolising cytochrome P450 enzymes. Ceska a Slovenska Farmacie, 56, 4, 165.

Newman DJ, Cragg GM, 2012. Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010. Journal of natural products, 75, 3, 311-35.

Nutt DJ, King LA, Phillips LD, 2010. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. The Lancet, 376, 9752, 1558-65.

O'Connor A, 2013. Herbal supplements are often not what they seem. The New York Times.

Özbek H, 2005. Cinsel ve jinekolojik sorunların tedavisinde bitkilerin kullanımı. Van Tıp Dergisi, 12, 2, 170-4.

Petrosyan M, Shcherbakova Y, Sahakyan N, Vardanyan Z, Poladyan A, Popov Y, Trchounian A, 2015. Alkanna orientalis (L.) Boiss. plant isolated cultures and antimicrobial activity of their extracts: phenomenon, dependence on different factors and effects on some membrane-associated properties of bacteria. Plant Cell, Tissue and Organ Culture (PCTOC), 122, 3, 727-38.

Sagdic O, Aksoy A, Ozkan G, Ekici L, Albayrak S, 2008. Biological activities of the extracts of two endemic Sideritis species in Turkey. Innovative food science & emerging technologies, 9, 1, 80-4.

Sasidharan S, Chen Y, Saravanan D, Sundram K, Latha LY, 2011. Extraction, isolation and characterization of bioactive compounds from plants' extracts. African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines, 8, 1.

Schippmann U, Leaman DJ, Cunningham A, 2002. Impact of cultivation and gathering of medicinal plants on biodiversity: global trends and issues. Biodiversity and the ecosystem approach in agriculture, forestry and fisheries.

Singh A, 2016. Compendia of world's medicinal flora, CRC Press, p.

Smith-Hall C, Larsen HO, Pouliot M, 2012. People, plants and health: a conceptual framework for assessing changes in medicinal plant consumption. Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine, 8, 1, 43.

Stepp JR, 2004. The role of weeds as sources of pharmaceuticals. Journal of ethnopharmacology, 92, 2-3, 163-6.

Sumner J, 2000. The natural history of medicinal plants, Timber press, p.

Şahin FP, Duman H, Ezer N, 2008. Comparatıve Morphologıcal Investıgatıon Of Sıderıtıs Specıes Iı: S. Cılıcıca Boıss. &Bal. &S. Nıveotomentosa Hub.-Mor. Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences, 5, 35.

Tapsell LC, Hemphill I, Cobiac L, Sullivan DR, Fenech M, Patch CS, Roodenrys S, Keogh JB, Clifton PM, Williams PG, 2006. Health benefits of herbs and spices: the past, the present, the future.

Tilburt JC, Kaptchuk TJ, 2008. Herbal medicine research and global health: an ethical analysis. Bulletin of the World Health Organization, 86, 8, 594-9.

Van Overwalle G, (2007). Medicinal and Aromatic Plants, Chapter.

Vickers AJ, 2007. Which botanicals or other unconventional anticancer agents should we take to clinical trial? Journal of the Society for Integrative Oncology, 5, 3, 125.

Who W, 2013. WHO Traditional Medicine Strategy 2014–2023. World Health Organization.

Yücel E, 2010. Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin Yetiştiriciliği. Anadolu Üniversitesi Yayını, 2101.

Zhang F, 2003. WHO guidelines on good agricultural and collecting practices for medicinal plants. World Health Organization, Geneva.

7. ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı :	Emine GELİNCİ
Uyruğu :	T.C
Doğum Yeri ve Tarihi :	Adana/20.08.1987
Telefon :	05072062584
E-mail :	gelinciemona87@hotmail.com

EĞİTİM

Derece	**Adı, İl**	**Bitirme Yılı**
İlkokul	Sıtkı Kulak İ.Ö.O	2001
Lise	Emine-Nabi Menemencioğlu YDA Lisesi	2005
Üniversite	Anadolu Üniversitesi/İşletme	2010
	Selçuk Üniversitesi/Biyoloji	2014
Yüksek Lisans	Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü	-
	Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü	-
Formasyon	Necmettin Erbakan Üniversitesi	2016