

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

151066

MARRUBIUM SPP. VE *BERBERIS CRATAEGINA* DC. TÜRLERİNİN
ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTESİ

Meral TUĞLU

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

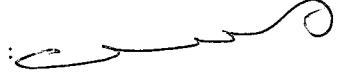
ANKARA

2004

Her hakkı saklıdır

Prof. Dr. Cevat AYVALI danışmanlığında, Meral TUĞLU tarafından hazırlanan bu çalışma 21/09/2004 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Biyoloji Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Cevat AYVALI



Üye : Prof. Dr. Gülnur TOKER



Üye : Prof. Dr. Cumhur ÇÖKMÜŞ



Yukarıdaki sonucu onaylarım



Prof. Dr. Metin OLGUN

Enstitü Müdürü

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

MARRUBIUM SPP. VE *BERBERIS CRATAEGINA* DC. TÜRLERİNİN ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTESİ

Meral TUĞLU

Ankara Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Cevat AYVALI

Marrubium spp. ve *Berberis crataegina* DC. bitkilerinin etanol ekstraktlarının, antimikrobiyal aktivitesi, Gram pozitif bakterilerden; *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Streptococcus salivarius* Pasteur Ens. 65126, *Streptococcus mutans* RSKK 676, *Enterococcus faecalis* LMG 2708, Gram negatif bakterilerden; *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Pseudomonas fluorescens* P1 LMG 3020 ve *Candida albicans* ATCC 10231'e karşı "Disk Diffüzyon Yöntemi" ile araştırılmıştır.

Araştırma sonucunda, *B. crataegina*'nın Gram pozitif bakterilere ve *Candida albicans* üzerine etkili olurken, *Marrubium* türlerinin ise Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerden bazılarına karşı etkili ancak *Candida albicans* mantarına karşı etkili olmadığı belirlenmiştir.

2004, 55 sayfa

ANAHTAR KELİMELELER: *Marrubium* spp., *Berberis crataegina* DC.,
Antimikrobiyal aktivite

ABSTRACT

Master Thesis

ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF *MARRUBIUM* SPP. AND *BERBERIS CRATAEGINA* DC.

Meral TUĞLU

Ankara University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Biology

Supervisor: Prof. Dr. Cevat AYVALI

In this study, the antimicrobial activities of ethanolic extracts of *Marrubium* spp. and *Berberis crataegina* DC. were investigated against gram-positive (*Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Streptococcus salivarius* Pasteur Ins. 65126, *Streptococcus mutans* RSKK 676, *Enterococcus faecalis* LMG 2708) and gram-negative (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Pseudomonas fluorescens* P1 LMG 3020) bacteria as well as yeast like fungi (*Candida albicans* 10231) by the disc diffusion method.

As a result of this study, it was found that the extracts of *B. crataegina* revealed antimicrobial activity against Gram positive bacteria and yeast like fungi *Candida albicans*. Meanwhile, it was determined that the antimicrobial activity of *Marrubium* spp. was effective against some of Gram positive and Gram negative bacteria but not *Candida albicans*.

2004, 55 pages

Key Words: *Marrubium* spp., *Berberis crataegina* DC., Antimicrobial activity

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca bana her türlü desteği sağlayan, çalışmamın her aşamasında yakın ilgisini esirgemeyen, önerileri ile beni her konuda yönlendiren danışman hocam, Sayın Prof. Dr. Cevat AYVALI'ya (Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi), teknik önerileri ile yol gösteren ve yardımcı olan Prof. Dr. Cumhuri ÇÖKMÜŞ'e (Ankara Üniversitesi Biyoloji Bölüm Başkanı), bitki materyali ekstraksiyon tekniklerinde ve çalışma sonuçlarımın fotoğraflanmasında yardımlarını ve desteklerini gördüğüm Prof. Dr. Gülnür TOKER (Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı) ve Prof. Dr. Cihat TOKER'e (Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi); bitki örneklerinin temin edilmesinde ve bu bitkiler hakkında bilgilerini paylaşan Araş. Gör. Gençay AKGÜL ve Araş. Gör. Esra KÜPELİ'ye, laboratuvar çalışmaları sırasında yardımcı olan Araş. Gör. Hakkı TAŞTAN, Araş. Gör. Demet SULUDERE ve Araş. Gör. Nur KILIÇ'a, Yüksek Lisansım süresince her konuda sonsuz yardımını ve desteğini gördüğüm Uzman Biyolog Zeynep Gözde TOKAT'a, çalışmamın her aşamasında yardımları olan Kezban AŞICI, Emre DOĞAN ve Uzman Biyolog Murat GÖLPINAR'a;

Her zaman desteğini ve yardımlarını aldığım abime ve sevgili aileme sonsuz teşekkürler.

Meral TUĞLU

Ankara, Eylül 2004

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
SİMGELER DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ	1
2. KURAMSAL TEMELLER	6
2.1. Berberidaceae Familyası	6
2.1.1. <i>Berberis</i> L. cinsinin özellikleri	6
2.1.1.1. <i>Berberis crataegina</i> DC	7
2.2. Lamiaceae (Labiatae) Familyası	11
2.2.1. <i>Marrubium</i> L. Cinsi	11
2.2.1.1. <i>Marrubium bourgaei</i> Boiss	13
2.2.1.2. <i>Marrubium depauperatum</i> Boiss. & Bal	14
2.2.1.3. <i>Marrubium rotundifolium</i> Boiss	15
2.2.1.4. <i>Marrubium trachyticum</i> Boiss	16
2.3. Bakteriler	19
2.3.1. Gram pozitif bakteriler	19
2.3.1.1. <i>Staphylococcus</i>	19
2.3.1.2. <i>Streptococcus</i>	21
2.3.1.3. <i>Bacillus</i>	23
2.3.2. Gram negatif bakteriler	24
2.3.2.1. Enterobakteriler	25
2.3.2.2. <i>Pseudomonas</i>	27
2.4. Mantarlar	29
2.4.1. <i>Candida</i> türleri	29
2.4.1.1. <i>Candida albicans</i>	29

3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	31
3.1. Bitki Materyali	31
3.2. Bitki Örneklerinin Hazırlanışı	31
3.3. Test Edilecek Mikroorganizmalar	32
3.4. Antimikrobiyal Aktivite	33
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	34
4.1. Bitki Materyali	34
4.2. Antimikrobiyal Aktivite	35
5. TARTIŞMA	42
KAYNAKLAR.....	47
ÖZGEÇMİŞ.....	55

SİMGELER DİZİNİ

ATCC	American Type Culture Collection
C	Kloramfenikol
CB	Karbenisillin
CR	Critically endangered (çok tehlikede)
EPEC	Enteropatojen <i>Escherichia coli</i>
ETEC	Enterotoksik <i>Escherichia coli</i>
EIEC	Enteroinvazif <i>Escherichia coli</i>
EHEC	Enterohemorajik <i>Escherichia coli</i>
GM	Gentamisin
LC	Least concern (en az endişe verici)
LMG	Laboratory of Microbial Gene Technology
NCTC	National Collection of Type Cultures and Pathogenic Fungi
RSKK	Refik Saydam Kültür Koleksiyonu
VU	Vulnerable (zarar görebilir)
WHO	World Health Organization

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. <i>Berberis crataegina</i> DC	8
Şekil 2.2. <i>Berberis crataegina</i> DC. türünün Türkiye’deki yayılışı	10
Şekil 2.3. <i>Marrubium bourgaei</i> ssp. <i>caricum</i> , <i>Marrubium depauperatum</i> , <i>Marrubium rotundifolium</i> , <i>Marrubium tarchyticum</i>	17
Şekil 2.4. <i>Marrubium</i> spp. türleri Türkiye’deki yayılışı	18
Şekil 4.1. Bitki ekstreleri antibakteriyel inhibisyon zonları	38
Şekil 4.2. Bitki ekstreleri antibakteriyel inhibisyon zonları	39
Şekil 4.3. Bitki ekstreleri antibakteriyel ve antikandidal inhibisyon zonları	40
Şekil 4.4. Kontrol örnekleri inhibisyon zonları	41

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1. <i>Marrubium</i> spp. ve <i>Berberis crataegina</i> 'nın toplanma alanları.....	31
Çizelge 4.1. Bitki örneklerinden elde edilen ekstre miktarları.....	34
Çizelge 4.2. Bitki ekstraktlarının antibakteriyel ve antikandidal aktivitesi.....	36
Çizelge 5.1. Bitki ekstraktlarının antimikrobiyal etki derecesi.....	45

1. GİRİŞ

Doğada yaşayan bütün canlı türlerinin doğal savunmasında önemli rol oynayan antimikrobiyal etkili bileşiklerin oldukça fazla sayıda tipi vardır (Rauha vd. 2000).

Bitkilerde tedavi edici güçler olduğu antik çağlardan beri bilinmektedir. Binlerce bitki tarih öncesinde tüm kıtalar üzerindeki insanlar tarafından çeşitli amaçlarla özellikle yara lapası olarak kullanılmış ve kaynatılıp suyu içilmiştir (Cowan 1999). Dünya sağlık örgütü (WHO)'nın 91 ülkenin ilaç indeksleri ve tıbbi bitkileri üzerine yapılmış yayınlarına dayalı bir araştırmasına göre tedavi amacı ile kullanılan tıbbi bitkiler toplam 20000 civarındadır. Ayrıca gelişmekte olan ülkelerde insanların %80'inin bu tedavi yöntemlerini kullandığını da ortaya koymuştur (Baytop 1999, Keleş vd 2001).

Türkiye coğrafik konumu, iklimi ve yaklaşık 10000 doğal bitki türü bulundurmasından önemli bir merkezdir. Tüm dünya ülkelerinde olduğu gibi, Türkiye'de de tıbbi açıdan önemli olan bitkiler yüzyıllardan beri Anadolu halkı tarafından hastalıkları tedavi etmek amacıyla kullanılmaktadır (İlçim vd. 1998, Ateş ve Erdoğan 2003).

Günümüzde klasik kemoterapötik bileşiklere karşı gelişen dirençli bakteriler ve dirençli patojenlerin artışı bu bileşiklerin kullanımını yetersiz hale getirmektedir (Stermitz vd. 2000, Keleş vd. 2001). Bu durumda bitkiler son derece yararlı ilaç ham maddesi ihtiva etmeleri, temel bileşenleri bulundurması ile daha etkin ve daha az toksik olmaları yanı sıra orijinal ilaç benzeri fizyolojik aktiviteye sahip ilaçlar için model olmaları açılarından da son derece önemlidir (Duke vd. 2002). Tabii kaynaklardan potansiyel olarak yararlı bitkilerin araştırılmasının fazlalaştırılmasına ve modern tıpta kullanımlarının belirlenmesine gerek duyulmaktadır (Li 2002).

Bitkilerden Lamiaceae familyasının tıbbi özelliklere sahip olduğu bilinmektedir (Dusan 2003). *Marrubium* L. cinsi Avrupa, Asya, Amerika ve Afrika'nın ılıman iklim bölgelerinde yetişen, 40 tür ile temsil edilen Lamiaceae familyasının bir üyesidir. Yurdumuzda ise *Marrubium* cinsinin 19 türü bulunmaktadır. Bu türlerden 10 tanesi endemiktir (Şener 1988, Çitoğlu ve Akşit 2000).

Marrubium cinsinde en yaygın tür olan *Marrubium vulgare* bitkisinin kullanımı 2000 yıl öncesine dayanır. Antik Mısırlılar zamanında genellikle öksürtük dindirici ve balgam söktürücü olarak kullanılmıştır. Ayrıca Antik Yunan tıbbında ise kuduz köpek ısırıklarını tedavi etmede kullanılmıştır. Günümüzde ise yine öksürtük dindirici, boğaz ağrısı ve solunum sistemi hastalıklarında tonik olarak kullanılabilir. Bitki bu etkilerinden dolayı çeşitli ilaçların bileşiminde (şurup, pastil ve değişik eriyikleri) yer almaktadır. Almanya'da dolgunluk hissi ve iştah kaybı gibi hazımsızlık şikâyetleri tedavisinde de kullanılmaktadır (Ghazanfar 1994, Craft 1999, American Health & Herbs Inc. 1999, Miller 1999, Blumenthal ve ark. 2000).

Marrubium vulgare, Anadolu'da boz ot, at sineği, kara derme, köpek otu, kukas otu, mayasıl otu adlarıyla anılmaktadır (Baytop 1994, Zeybek ve Zeybek 1994) Bu bitki kimyasal olarak terpenoidler, flavonoidler, fenil propanoidler, fitosteroller, azotlu maddeler, reçineler, mumlar ve mineraller içermektedir (Çitoğlu ve Akşit 2000). Hatta bu bitkiye özgü "Marrubiin" isimli bir madde de elde edilmiştir (Şener 1988).

Marrubium cinsine ait dünyada yaklaşık 40 civarında tür olmasına rağmen kimyasal olarak ancak birkaç tür üzerinde inceleme yapılabilmektedir. Türkiye'de ise bulunan 19 türden büyük bir kısmında biyokimyasal bir çalışmaya rastlanmamaktadır. Bunlardan, *M. trachyticum* türünün toprak üstü kısımlarında yapılan farmakolojik çalışmalar sonucu diterpenlerden marrubiin ve yağ asitlerinden β -sitosterol saptanmıştır (Şener 1988, Çitoğlu ve Akşit 2000). Ayrıca *M. trachyticum*'da antimikrobiyal maddeler saptanmış olup bu konuda herhangi bir antimikrobiyal çalışma yapılmamıştır. Diğer bir

endemik tür *Marrubium rotundifolium*, *M. depauperatum* ve *M. bourgaei* ssp. *caricum* türleri üzerinde kimyasal ve bu amaca yönelik herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Yeryüzünde çok yaygın olarak bulunan *Berberis* cinsi, 497 türü ile Berberidaceae familyasında en geniş yeri almaktadır. *Berberis* türleri içinde *Berberis vulgaris* L. ilgiyi çekenlerden biri olmakla beraber, içerdiği berberin'den dolayı tüm geleneksel tıp sistemlerinde kullanılmaktadır. Hindistan Ayurvedik tıbbı ve Çin tıbbında kullanılışı en az 3000 yıl öncesine dayanır. Berberin meyvaları 1908 Fransız Farmakopesine kayıtlı olup, 16. yüzyılda diyare, düşük ve boğaz ağrılarında kullanılmış; kök kabuğundan ise 17. ve 18. yüzyıllarda safra söktürücü ve sarılığa karşı yararlanılmıştır (Birdsall vd. 1997).

Birçok *Berberis* türü yetiştiği bölgede ekstreleri şeklinde halk hekimliğine yönelik tonik, ateş düşürücü, idrar arttırıcı, hipotansif, antimikrobiyal, yara iyileştirici, göz enfeksiyonlarında, epilepside, deri hastalıklarında, sindirim sistemi rahatsızlıklarında kullanılmaktadır. Ayrıca *Berberis* bitkisinde bulunan “Berberin” alkaloidinin bakteriler, fungi, protozoonlar, helmintler, klamidy ve virüslere karşı önemli antimikrobiyal aktivitesi olduğu gösterilmiştir (Ertürk ve Özkol 1994).

Pakistan'da *Berberis lycium*'ın toz edilmiş kökleri sütle birlikte ağız yoluyla alınarak romatizmal ve kas ağrıların tedavisinde kullanılmaktadır (Ikram vd. 1966). *B. asiatica* Roxb. ex DC. kök kabukları yüksek ateşe karşı ağızdan alınarak, göz enfeksiyonlarında ise sürülerek kullanılmaktadır. Bulgaristan'da ve Uzak Doğu geleneksel tıbbında diğer *Berberis* türleri de benzer amaçlar için kullanılmaktadır. Azerbaycan geleneksel tıbbında ve diğer Türk topluluklarında *B. vulgare* L. kabuklarının sulu ekstraktları romatizma ve yüksek ateş tedavisinde kullanılmaktadır (Bhattarai 1992, Yeşilada ve Küpeli 2002).

Türkiye’de dört *Berberis* türü bulunmaktadır. *Berberis crataegina* DC. ve bunun hibritleri yaygındır. Meyvaları balgam söktürücü ve diüretik olarak kullanılışının yanında yiyecek olarak da kullanılmaktadır. Türkiye’de geleneksel tıpta bu bitkinin kök ve kök kabukları iştah açıcı ve tonik olarak kullanılmakla birlikte ateş düşürücü, hemoroid, idrar güçlüğü ve sarılık gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Özellikle *B. crataegina* ve *B. vulgaris* L.’nin değişik kısımlarının kaynatılması ile elde edilen ekstrelerinin tonik, müshil, safra söktürücü, ateş düşürücü, antibakteriyel, deri hastalıklarında, üriner sistem taşlarına karşı olan etkilerinden dolayı halk arasında geniş ölçüde kullanıldığı bilinmektedir (Baytop 1963, Baytop 1999, Yeşilada ve Küpeli 2002).

B. crataegina (Karamuk), Anadolu yaylalarının dikenli ağaççığı, halkın yaşamına girmiş, hastalıklarında ilaç olmuş, mani ve türkülerini süslemiş, oyununa girerek yöre folkloründe önem taşımakta olan bir bitkidir. Karamuğun ekşi meyveleri ve yaprakları yenilmektedir. Ekşi lezzette olan yapraklarını keçiler yerlerse sütleri de ekşi olur diye bilinir. Ayrıca yaprakları bulgur pilavı ve çorba gibi yemeklerde lezzet vermek içinde kullanılmaktadır. Karamuk meyveleriden “Garaş” ya da “Kara aş” adıyla bilinen bir tatlıda yapılmaktadır (Üçer 1977).

B. crataegina kökü üzerine yapılan çalışmalarda çeşitli patojen bakterilerden ve mantarlardan bazılarına karşı etkisi saptanmıştır (Ertürk ve Özkol 1994). Buna karşılık bu bitkide *Pseudomonas fluorescens* ve *Streptococcus* spp. türlerinde buna benzer bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Yukarıdaki literatür özetinden de anlaşılacağı gibi çeşitli bitkilerin antimikrobiyal etkileri üzerinde yurdumuzda ve dünyada çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Buna karşın ülkemizde *M. trachyticum*, *M. rotundifolium*, *M. depauperatum* ve *M. bourgaei* ssp. *caricum* endemik türlerinin antimikrobiyal etkileri üzerinde çalışmaya rastlanmamıştır. Bu durumda bu bitkilerdeki antimikrobiyal etkilerin belirlenmesinin yararlı olacağı

düşünülmektedir. *B. crataegina*'nın etkisi daha çok bilinmekle beraber yapacağımız çalışmada eksikliklerin giderilmesinin yanı sıra endemik olan ve endemik olmayan iki türün farklı patojenlere olan etkilerinin incelenmesi de amaçlanmaktadır.

Bu etkilerin belirlenmesinin bundan sonra yapılacak çeşitli biyoteknolojik ve farmakolojik çalışmalara temel olması açısından önemli olacağı düşünülmektedir.

2. KURAMSAL TEMELLER

2.1. Berberidaceae Familyası

Kuzey yarıkürenin ılıman bölgelerinde yetişen, Mayıs-Haziran ayları arasında sarı renkli ve kokulu çiçekler açan çok yıllık otsu bitkiler çalı veya çalılarının bulunduğu bir familyadır. Yapraklar basit veya pennattır. Bu familyadaki bitkilerin çiçek yapısı monokotillere çok benzer, kaliks ve korolla kesin olarak farklılaşmış değildir ve çoğu kez trimerdir. Çiçekler kısa sürgünler üzerinde sarkık durumlar yapar; aktinomorf, rasemoz veya bileşik rasemoz şeklindedir. Periant altı parçalı petallerin tabanı nektaryumludur. Stamenler altı tanedir. Ovaryum bir-dört ovulludur. Meyva iki-üç tohumlu, uzunca oval şekilli, ateş kırmızısı, renkli ve ekşi lezzetli bakka ya da kapsüldür. Memleketimizde dört cinsi ve sekiz türü yetişir (Baytop 1963, Davis vd. 1965, Baytop 1983, Tanker vd.1998).

2.1.1. *Berberis* L. cinsinin özellikleri

Berberis (kadın tuzluğu, amberparis) familyaya adını veren genus olup, bu isim petallerinin deniz hayvanları kabuğuna benzemesinden dolayı, yunanca “Berberi” kelimesinden gelmektedir. Dikenli çalı tipinde, üçlü yaprakları ve üçlü vertisillat dikenleri kısa sürgünlerde bulunur. Kısa sürgünler basit yapraklı ve her yıl yeniden çıkar, uzun sürgünlerde eksende dikenleri bulunur. Çiçekler sarı salkım şeklinde ve stamenler altı tanedir. Meyvalar bakka şeklinde, kırmızı veya siyah renklidir Türkiye’de dört *Berberis* türü doğal olarak yetişir (Davis vd. 1965, Ertürk ve Özkol 1994).

Berberis crataegina DC.

Berberis cretica L.

Berberis integerrima B.

Berberis vulgaris L.

2.1.1.1. *Berberis crataegina* DC.

Batı ve orta Anadolu'da yaygın olan türdür. Çiçekler çok sayıda sarı renkli ve salkım durumundadır. Yaprak kenarları tam veya pek az dişli, meyva siyah renkli, iki metre kadar yükselebilen çalı görünüşünde bir bitkidir (Şekil 2.1). Genç sürgünler koyu erguvani-kahverengi renkte genellikle parlak, çoğunlukla derinlemesine oluklu, siyah lentisel yok. Bitkinin odun kısmı, berberin isimli alkaloitten dolayı sarı renklidir (Davis vd. 1965, Tanker vd. 1998).

Çiçeklenme zamanı	: Mayıs - Haziran
Yetiştirme yüksekliği	: 800 – 1500 m
Yetiştirme ortamı	: Kayalık, yamaç veya derelerde
Fitocoğrafik yayılımı ve	
Endemiklik durumu	: İran – Turan elementi, endemik değil

Berberis crataegina'ya verilen diğer isimler;

İngilizce : Barbary, pipperidge, berberry

Fransızca : Epinevitte, Vinettier

Arapça : Barbaris, Ksila, Amirbaris

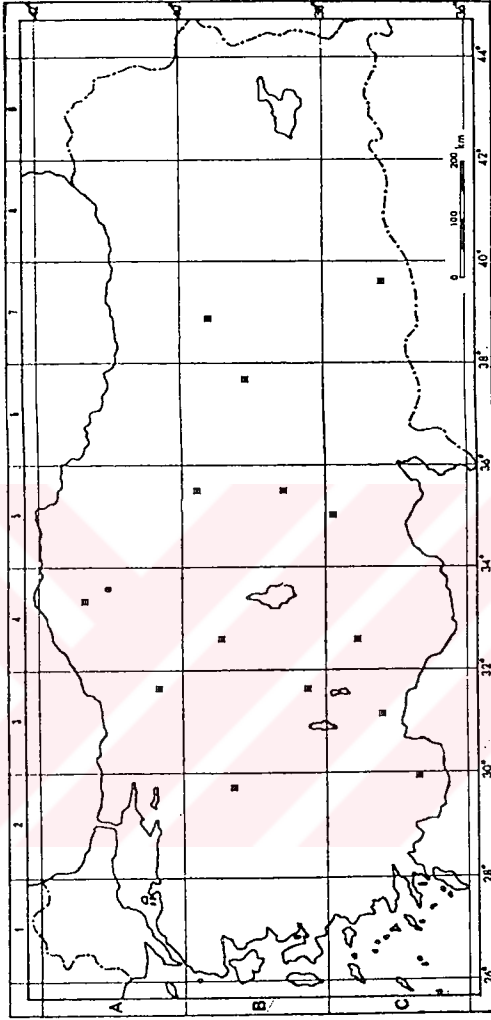
Türkçe : Karamuk dikenli, Karamuk, diken üzümü, sarı ağaç, sarı çalı, sarı odun olarak isimlendirilmektedir (Baytop 1963, Baytop 1983, Baytop 1994).



Şekil 2.1. *Berberis crataegina* DC.

Berberis crataegina'nın ülkemizdeki yayılışı "Flora of Turkey and East Aegean Islands" dikkate alınarak hazırlanan haritada gösterilmiştir. Ayrıca deney materyalinin toplandığı yerde belirtilmiştir (Şekil 2.2).

A3 Ankara: Nallıhan-Mudurnu arası 800 m; A4 Kastamonu: Kastamonu'nun güneyi 900 m; B2 Kütahya: Murat Dağı Gediz üstleri 1900 m; B3 Konya: Akşehir 1100 m; B4 Ankara: Hisar Dağı; B5 Yozgat: Akdağmadeni; B5 Kayseri: Kayseri 1050 m; B6 Malatya: Hekimhan'nın kuzeyi 1100 m; B7 Erzincan: Selepur doğusu 1300 m; C2 Antalya: Elmalı 1860 m; C3 Antalya: Kozlu deresi Gediz yakınları 1100-1200m; C4 Konya: Bozkır Vadini; C6 Niğde: Aladağ 1500-2000 m; C7 Urfa: Ceylanpınar yakını Viranşehir 340 m.



Şekil 2.2. *Berberis crataegina* DC. türünün Türkiye'deki yayılışı (■)
Deney materyalinin toplandığı yer (●)

2.2. Lamiaceae (Labiatae) Familyası

Lamiaceae familyasının gen merkezi Akdeniz bölgesi olmakla birlikte, dünyanın hemen her yerinde yayılan bir familyadır. 200 cins ve 3200 kadar türü vardır. Ülkemizde Lamiaceae familyası bitkileri yönünden zengin bir floraya sahip olup 45 cins ve 565 kadar tür yetişmektedir (Akman 1994).

Lamiaceae familya bitkileri çoğunlukla hoş kokulu, bir veya çok yıllık, otsu ya da çalı, nadiren ağaç şeklindedir. Familya için karakteristik özelliklerin başlıcaları, gövde dört köşeli, genellikle aromatik yağlara sahip, tüylü, yapraklar basit veya parçalı, karşılıklı ve dönüşümlü dizilişte, stipulasızdır. Çiçek durumları hayli değişik olmakla birlikte, en çok rastlanan, braktelerin koltuğundan çıkan tek veya çok adette veya her bir düğüm etrafında sıralanmış, gene çok adette çiçeklerin bir araya gelmesinden oluşurlar. Çiçek hermafrodit, zigomorf ve bilabiattır. Brakteler yaprak şeklindedir. Kaliks (çanak yaprak) kalıcı ve beş loblu, bazen korolla gibi iki dudaklı bir şekilde olabilir. Korolla belirgin olmayan beş loblu ve iki dudaklı (üç lob alt dudağı, iki lob üst dudağı oluşturur). Stamenler dört ve ekseriyetle didinam, bazen iki olup petallerle bitişiktir. Ovaryum üst durumlu, iki karpelli, dört gözlüdür. Tohumlar dört, didinam ikidir. Meyva, dört (nadiren daha az), kuru (çok ender etli) fındıktan meydana gelir; şizokarptır (Paksoy 1993, Akman 1994, Tanker vd. 1998).

2.2.1. *Marrubium* L. cinsi

Tek veya çok yıllık otsu bitkilerdir. Gövde dik genellikle tüylü ve dört köşelidir. Basit veya dallanmış olabilir. Yapraklar dişli genellikle sık tüylü nadiren tabanda kalp şeklindedir. Çiçekler hermafrodit ve zigomorfur. Vertisillastrum durumunda toplanmış olan çiçekler genellikle bir dış ve iki iç brakteol taşımaktadır. Çanak yapraklar ters konik, dar, 10-30 dişli olup, tüpün dışı ve ağzı yoğun tüylüdür. Taç yaprakları beyaz, sarımsı veya değişik mor tonlarında dış kısmı tüylü, iki dudaklı üst dudak düz iki

parçalı, alt dudak üç parçalıdır. Erkek organlar dört tane, taç yaprağı tüpü tüm stamenleri içine alır. Ovaryum üst durumludur. Fındıksı meyvelerin yüzeyi düz, tepesi kesiktir. Bitkinin çanak yaprakları dişlerinin sayısı ve şekli sınıflandırma için önemli bir özelliktir (Davis vd. 1982, Şener 1988, Paksoy 1993).

Marrubium L. cinsin Davis'e göre Türkiye'de yetişen türleri aşağıda belirtilmiştir. Ayrıca bu çalışmada kullanılan bitkiler siyah renkli olarak gösterilmiştir.

Marrubium anisodon C. Koch

* *Marrubium astracanicum* Jacq.

* *Marrubium bourgaei* Boiss.

Marrubium catarrifolium Desr.

* *Marrubium cepholanthum* Boiss & Noe

Marrubium cordatum Nab.

Marrubium cuneatum Russell

* *Marrubium depauperatum* Boiss & Bal.

* *Marrubium globosum* Montbret & Aucher.

* *Marrubium heterodon* Boiss & Bal.

* *Marrubium lutescens* Boiss.

Marrubium parviflorum Fish & Mey.

Marrubium peregrinum L.

Marrubium persicum C. A. Meyer.

* *Marrubium rotundifolium* Boiss.

* *Marrubium trachyticum* Boiss.

* *Marrubium vanense* Hub.- Mor.

* *Marrubium vulcanicum* Hub.- Mor.

Marrubium vulgare L.

* Endemik türler

2.2.1.1. *Marrubium bourgaei* Boiss.

Çok yıllık, gövde dik 11-45 cm kadar yükselebilen altın sarısı renkte, köşeleri belirgin, üst kısımları dalsız otsu bir bitkidir. Kök odunsu, ince ve kahve renklidir. Gövde baştan başa tüyle kaplıdır. Yapraklar ovattan obovata, uçta yuvarlaklıktan akute, tabanda belirgin kuneat, yapraklar üstte kına yeşili renkte ve yoğun tüylü, altta açık kına yeşili renkli ve yoğun tüylüdür. Gövde yaprakları oblong ve obovat nadiren spatulat, her iki yüzeyde tüylüdür. Yaprak sapları her iki yüzeyde yıldızsı pubesent tüylüdür. Vertisillasterlerde çiçek oldukça yoğun, brakteol genellikle kaliks tüpüne eşittir. Kaliks tüpü 2×3.5-5 mm silindirik sarımsı yeşil renkli yıldızsı pilos tüylüdür. Korolla sarımsı beyaz silindirik kaliks tüpünü aşmaz, dışta yoğun içte seyrek tüylüdür (Şekil 2.3). Fındıkçıklar dört, açık kahve renkli veya kırmızımsı renklidir (Davis vd. 1982, Akgül 2004).

Marrubium bourgaei subsp. *caricum* P.H. Davis

Çiçeklenme zamanı	: Temmuz
Yetiştirme yüksekliği	: 2100 – 2200 m
Yetiştirme ortamı	: Taşlık kayalık yamaçlar
Tehlike kategorisi	: VU
Fitocoğrafik yayılımı ve	
Endemiklik durumu	: Doğu Akdeniz Dağ elementi – Endemik

Marrubium bourgaei subsp. *caricum*'un ülkemizdeki yayılımı “Flora of Turkey and East Aegean Islands” dikkate alınarak hazırlanan haritada gösterilmiştir (Şekil 2.4).

C2 Denizli : Acıpayam, Bozdağ,

2.1.2 *Marrubium depauperatum* Boiss. & Bal.

Çok yıllık, gövde dik 40 cm, dallanmış, gri veya grimsi yeşil, ince stellat pilos tüylü olan otsu bir bitkidir. Kök açık kahve renklidir. Yapraklar oblong-kuneat, uçta yuvarlaktan hafif akut, tabanda kuneat, kenarları uca doğru serrat, her iki yüzeyde grimsi beyazımsı yeşil ve tüylüdür. Gövde yaprakları oblong-kuneat, her iki yüzeyde tüylüdür. Yaprak sapı oldukça kısadır. Vertisillasterler oldukça çok, her bir sapta genellikle bir çiçekli başaksı dizilmiştir. Brakteol oldukça kısadır. Kaliks tüpü silindirs, üç-dört mm yüzeyi yıldızsı pubesent tüylüdür. Korolla beyaz, silindirik, dışta yoğun, içte seyrek tüylüdür (Şekil 2.3). Fındıkçıklar dört, kahve renklidir (Davis vd. 1982, Akgül 2004).

Çiçeklenme zamanı	: Ağustos
Yüksekliği	: 1450 – 1500 m
Yetiştirme ortamı	: Kalker kayalık taşlık alan kenarları
Tehlike kategorisi	: CR
Fitocoğrafik yayılışı ve	
Endemik durumu	: İran – Turan endemik

Marrubium depauperatum Boiss. & Bal.'ın ülkemizdeki yayılışı “Flora of Turkey and East Aegean Islands” dikkate alınarak hazırlanan haritada gösterilmiştir. (Şekil 2.4).

B 5 Kayseri : 36 km Kayseri'nin güney doğusu, 1450 m.

2.2.1.3. *Marrubium rotundifolium* Boiss.

Çok yıllık, gövde 20-40 cm kadar yükselebilen üstte genellikle dallanmamış, nadiren kısa dallı otsu bir bitkidir. Gövde üstte genellikle dendroid pubesent ve tabanda lanat tüylü, tüyler grimsi beyaz renklidir. Kök tabanda odunlanmış kahve renklidir. Yapraklar genellikle az, yuvarlak, uçta yuvarlaktan akute doğru, tabanda kuneat, kenarlarda krenat, üst yüzeyde yeşil renkte ve tüylü, alt yüzeyde açık yeşil renkli ve tüylüdür. Gövde yaprakları oldukça kalın, rotundant veya yuvarlak, her iki yüzeyde tüylüdür. Yaprak sapı kalınlaşmış, her iki yüzeyde dendroit lanat tüylüdür. Vertisillasterler oldukça yoğun çiçeklidir. Çiçekler 30-40 tane. Brakteol genellikle kaliks tüpünden kısa, tabana doğru daha kalındır. Kaliks tüpü silindirik, tabana doğru daralmış, 2.5×5.5-6 mm sarımsı yeşil renkli yüzeyi dendroid pilos tüylü, altta bazen salgı tüylüdür. Korolla beyaz, sarımsı beyaz renkli, silindirik, dışta yoğun tüylü, içte tüsüzdür (Şekil 2.3). Fındıkçıklar dört, açık kahve renkli veya kırmızı renklidir (Davis vd. 1982, Akgül 2004).

Çiçeklenme zamanı	: Mayıs – Temmuz
Yetiştirme yüksekliği	: 700 – 2000 m
Yetiştirme ortamı	: Kalkerli yamaçlar, iğne yapraklı orman açıklıkları
Tehlike kategorisi	: LC
Fitocoğrafik yayılışı ve endemik durumu	: Doğu Akdeniz dağ elementi – Endemik

Marrubium rotundifolium'un ülkemizdeki yayılışı "Flora of Turkey and East Aegean Islands" dikkate alınarak hazırlanan haritada gösterilmiştir (Şekil 2.4).

B2 Manisa: Bozdağ, Alaşehir'in doğusu; B2 İzmir, Ödemiş Boz Dağ 1500-2000 m; C2: Denizli, Honaz Dağı.

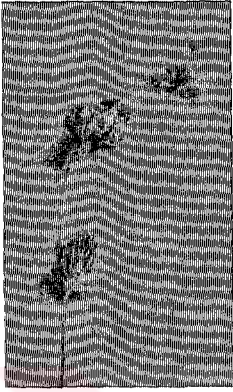
2.2.1.4. *Marrubium trachyticum* Boiss.

Çok yıllık, gövde dik 20-30 cm kadar yükselebilen otsu bir bitkidir. Gövde boydan boya kümemsi lanat tüylü, tüyler beyaz ve tabanda yoğun şekildedir. Kazık kök yoğun dallı, koyu kahverengi renklidir. Yapraklar ovat, uçta yuvarlak veya akut, tabanda belirgin kuneat, yapraklar üstte yeşil renkli ve yıldızsı beyaz tüylü, altta beyazımsı yeşil renkli yapraklar yıldızsı lanat tüylüdür. Gövde yaprakları oblong oblanseolat, yaprak sapı belirgin üstte yoğun tüylü. Yapraklar üstte grimsi yeşil yoğun tüylüdür. Vertisillasterler çok çiçekli, brakteoller genellikle kaliks tüpünden kısa ve yarısı kadardır. Kaliks tüpü 5-6 mm grimsi yıldızsı pilos tüylüdür. Kaliks tüyleri tam eşit olmayabilir. Korolla beyazımsı, dış kenarda yoğun stellat tüylü olup tüyler üst dudakta daha azdır (Şekil 2.3). Fındıkçıklar dört, koyu kahve renkli veya kırmızı renklidir (Davis vd. 1982, Akgül 2004).

Çiçeklenme zamanı	: Mayıs – Temmuz
Yüksekliği	: 900 – 1200 m
Yetiştirme ortamı	: Yamaçlıklar, bayır, tarla kenarları, degede olanlar
Tehlike kategorisi	: LC
Fitocoğrafik yayılımı ve	
Endemiklik durumu	: İran – Turan elementi- Endemik

Marrubium trachyticum Boiss.'in ülkemizdeki yayılışı “Flora of Turkey and East Aegean Islands” dikkate alınarak hazırlanan haritada gösterilmiştir (Şekil 2.4).

A4 Kastamonu; Ilgaz, Koçhisar 1000 m, A5 Kastamonu; Tosya, Sungurlu güneybatısı Çorum’a 15 km; B4 Ankara: Dikmen dağı, 900-1000 m; B4 Ankara: Hüseyingazi dağı, Ankara’nın üstü; B6 Sivas: Gökpınar, 1200 m.



A



B

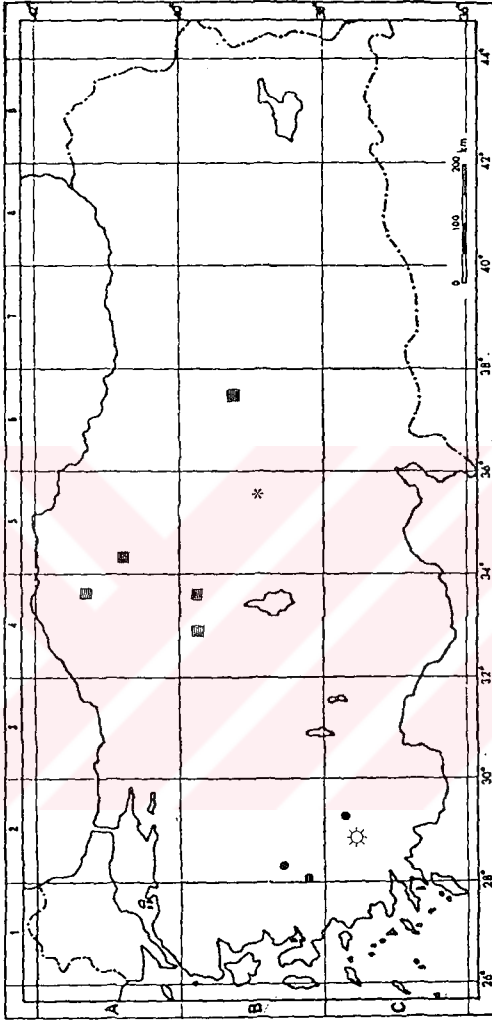


C



D

Şekil 2.3. A. *Marrubium bourgaei* ssp. *caricum*. B. *Marrubium depauperatum*,
C. *Marrubium rotundifolium*, D. *Marrubium trachyticum* (Akgül 2004)



Şekil 2.4. *Marrubium* türlerinin Türkiye'deki yayılışı,

Marrubium bourgaei ssp. *caricum* (☼), *Marrubium depauperatum* (*),

Marrubium rotundifolium (●), *Marrubium trachyticum* (■)

2.3. Bakteriler

Bergey's Manual of Systematic Bacteriology'nin dokuzuncu baskısı Prokaryotlar Alemi hücre duvarını esas alarak dört ana bölümde düzenlemektedir. Buna göre Gram negatif ve Gram pozitif hücre duvarına sahip bakteriler; hücre duvarı olmayan mikoplazmalar ve ilkel bakteriler (Arkeobakteriler) olarak ayrılmıştır (Holth vd. 1994).

2.3.1. Gram pozitif bakteriler

Hücre duvarı başlıca peptidoglikandan yapılmış, homojen 20-80 nm kalınlığında olabilmektedir. Hücre duvarlarında diğer polisakkaritler ve teikoik asitler bulunabilmektedir. Hücre şekilleri yuvarlak, çomak veya flaman şeklindedir. İkiye bölünerek ürerler ve çoğunlukla kemoorganoheterotrofik metabolizmaya sahiptirler. Çoğunluğu hareketsiz, hareketli olanlarda ise peritrik kirpikler vardır. Genellikle yardımcı grupları yoktur ve bazı gruplar endospor oluşturmaktadır (Ustaçelebi vd.1999, Bilgehan 2000).

2.3.1.1. *Staphylococcus*

Tıbbi yönden en önemli gruplardan olan stafilocoklar, ülkemizde ve tüm dünyada en yaygın hastane infeksiyonu etkenlerindendir. Epidemiyoloji yapma potansiyelleri de bulunan stafilocoklar, halk sağlığı yönünden de büyük önem taşımaktadır. Genel karakterleri olarak çoğu kez düzensiz kümeler, bazen tetrad, ikiye bölünmüş kok ya da tek tek koklar şeklinde görülen Gram pozitif bakterilerdir. Hareketsizdirler. Fakültatif anaerob olup daha çok aerob üremeyi tercih ederler. Stafilocoklar ısı ve çevre koşullarına dayanıklı bakterilerdir. Kuruluğa dirençlidirler. Yüksek tuz konsantrasyonlarında %10-15 üreme yeteneğindedirler (Ustaçelebi vd. 1999, Bilgehan 2000, Küçükler vd. 2002.).

Staphylococcus aureus

Doğada oldukça yaygın olan tozda, toprakta, eşya üzerinde, insan, hayvan deri, burun mukozası, ağız ve nazofarinks floralarında bulunan *S. aureus* bakterilerinin günümüz için en önemli yönleri, kullanılmakta olan kemoterapötik maddelerin bir çoğuna hızla dayanıklılık kazanmaları ve bu nedenle eskiye oranla enfeksiyonlarına daha sık rastlanmasıdır.

S. aureus antijenik yapıda üç temel eleman taşımaktadır. Kalın bir peptidoglikan tabaka olması, hücre duvarında ribitol teikoik asitleri ve özel bir antijen olan protein A olmasıdır. Bazı *S. aureus* türlerinde bulunan kapsül'de virülans'ta etkilidir. *S. aureus* pek çok hücre dışı madde (toksin niteliğinde ve enzim yapısında) oluşturur ve bu maddeler kısmen *S. aureus*'un oluşturduğu hastalıkların klinik tablosunu belirler. Toksin niteliğindeki maddeler : Lökosidin, Enterotoksin, Epidermolitik toksin, Toksik şok sendromu toksini (Tss-1) 1. Enzim yapısındaki maddeler : Plazma koagülaz, Hiyaluronidaz, Deoksiribonükleaz

S. aureus'un yaptığı hastalıklar üç grupta incelenirler.

- İnvazif enfeksiyonlar; submukoza ve subserozaya ulaşan etken, invazyon yerinde kalmaya eğilimlidir. Buna bağlı olarak *S. aureus* iltihap oluşumuyla seyreden lokal enfeksiyonlara neden olur. Örneğin: Furunkul, karbunkül, yara enfeksiyonları, sinüzit, orta kulak iltihabı gibi. Diğer invazif enfeksiyonlar ise Travmatik osteomyelit kalp ameliyatlarından sonra özellikle yapay kapakçık takılmasından sonra endokardit, grip sonrası pnömoni, bağışıklık sistemi yetmezliklerinde septisemi.

- Toksikozlar; gercek toksikozlar, enteretoksinle kontamine besinlerin yenmesiyle oluşan besin zehirlenmeleridir. Birkaç saat gibi kısa süren bir kuluçka döneminin ardından bulantı, kusma ve diyare ile seyreden hastalık tablosu ortaya çıkar.
- Karışık formlar; Ritter hastalığı (stafilokoksik haşlanmış deri sendromu) eksfoliatin üreten stafilocoklarca oluşturulur. Eksfoliatin deride yüzeyel kabarcıklara ve daha sonra epidermolize neden olur. Toksik şok sendromu, Toksik şok sendromu toksini 1 üreten *S. aureus* türleri tarafından oluşturulur. Mukoza’da yerleşebilir. Ateş, hipotansiyon ve kızıl benzeri ekzantemelerle seyreder. Parotit: *S. aureus* parotis bezi iltihapları yapabilir (Serter vd. 1992, Ustaçelebi vd. 1999, Bilgehan 2000, Küçüker vd. 2002).

2.3.1.2. *Streptococcus*

Streptokoklar doğada oldukça yaygın olup, insan vücudu normal florasında bulunabildikleri gibi saprofit olarak süt ve süt ürünleri gibi besin maddelerinde de rastlanırlar. Ayrıca patojen olanları insan ve hayvanlarda çeşitli enfeksiyonların etkenidirler. Streptokoklar yuvarlak veya oval şekilli, tek tek, ikişer ikişer bir arada bulunan veya kısa uzun zincir teşkil eden, Gram pozitif, katalaz negatif kok şeklinde mikroorganizmalardır. Sporsuz, hareketsiz ve kuruluğa dayanıklı bakterilerdir. Streptokokların çoğu aerop veya fakültatif anaerop iken bir kısmı zorunlu anaeroptur. Ağız, boğaz, burun, deri ile sindirim ve genital sistemin normal florasında bulunabilen streptokoklar insanlarda çok çeşitli hastalıklar meydana getirmektedirler. Streptokokal farenjit, impetigo, bakteriyel endokardit ve idrar yolu enfeksiyonları yanında akut romatik ateş, romatik kalp hastalığı ve akut glomerulonefrit gibi çok ciddi post enfeksiyoz sendromlara yol açmaktadır.

Bugün streptokoklar, kanlı agarda, hemoliz yapma özelliğine ve koloni morfolojisine; biyokimyasal özelliklerine; immünolojik özelliklerine; ekolojik davranışlarına göre sınıflandırılabilir.

Streptokokların bir sınıflandırılması da hemoliz yapıp yapmamalarına üreyebildikleri sıcaklık derecelerine, bazı biyokimyasal ve üreme özelliklerine ve antijen yapılarına bakılarak Sherman tarafından yapılmıştır. Buna göre, Piyojen streptokoklar; Viridans streptokoklar; Laktik streptokoklar; Enterokoklar diye dört grup oluşturmaktadırlar (Ustaçelebi vd. 1999, Bilgehan 2000, Küçüker vd. 2002).

Viridans streptokoklar (*Streptococcus mutans*, *Streptococcus salivarius*)

Lancefield sınıflandırımında yer almazlar. Alfa hemolitikler veya non hemolitikler. Daha çok fırsatçı patojen olarak görülmektedir. Viridans streptokokların hücre dışı ekzotoksinleri yoktur. Isıya dayanıklıdır. Bugünkü sınıflandırmada oral streptokoklar grubu içerisinde yer alan viridans streptokoklardan insanlarda enfeksiyon oluşturanları arasında *S. mutans* ve *S. salivarius* yer almaktadır. Oral streptokoklar insan normal ağız florasının %30-60'ını oluştururlar. Değişik oranlarda diş yüzeyi, diş eti aralıkları, diş kökü kanalı, damak, dil ve larinks mukozalarında bulunurlar. Yerlerini değiştirmeleri ve organizma direnci kırılmasıyla çeşitli hastalıklar oluşturmaları. Bunlardan başlıcaları daha çok diş köklerinden kaynaklanan fokal enfeksiyonlar, subakut bakteriyel endokarditler, daha az oranda akciğer enfeksiyonları, genito üriner enfeksiyonlar, selülit, menenjit, sinüzit, safra yolları ve karın içi enfeksiyonları yapmaktadırlar. *S. mutans* dental plakta yerleşen önemli bir mikroorganizmadır.

S. salivarius ise dilin yüzeyinde bulunur. Ağızda bulunan bakterilerin sağlığı tehdit edebilen potansiyel güçleri bulunmaktadır. Boğazlarda ve dişlerde sürekli olarak bulunduklarından, diş çekimi veya tonsillektomi gibi bir travma ile kan dolaşımına

geçerek yayılmakta, sistemik bir hastalık olan diyabeti aktive edebilmektedir. Romatik ateş veya kalp kapaklarında hassasiyeti olan kişilerde, kolaylıkla yerleşip endokardit meydana getirmektedir. Tükürük bezleri hastalığı nedeniyle, radyoterapi gören kişilerde de ağızda ciddi komplikasyonlar ortaya çıkar (Serter vd. 1992, Ustaçelebi vd. 1999, Bilgehan 2000, Küçüker vd. 2002).

Enterokoklar (*Enterococcus faecalis*)

Normal yaşam ortamları, insan ve hayvanların barsakları olan enterokoklar besinlerde de (peynir, salam, sos) bulunabilirler. Hareketsiz, katalaz negatif olup, D-grup antijenine sahiptirler. Görünümleri daha çok ikiyeşerli diplokoklar ya da kısa zincirler şeklindedir. Bunlar arasında alfa ve beta hemolitik olanlar bulunduğu gibi nonhemolitik olanlar da vardır.

Klasik bir fırsatçı patojen olarak, hastane enfeksiyonlarında sıklıkla izole edilirler. Enterokoklar içerisinde enfeksiyonlarına en çok rastlanılan *Enterococcus faecalis*'tir. Endokardit, idrar yolları enfeksiyonları intraabdominal abseler, yara ve dektübitus enfeksiyonları, kolesistit, nadiren menenjit, hastane kaynaklı pnömoni ve sepsis gibi enfeksiyonlar yapabilirler. Safra yolları enfeksiyonlarında *E.coli*'den sonra ikinci sırayı alırlar (Ustaçelebi vd. 1999, Bilgehan 2000, Küçüker vd. 2002).

2.3.1.3. *Bacillus*

Bacillus türleri çoğunlukla saprofitler, doğada yaygın olarak toprakta bulunur ve toz partikülleri ile sulara, bitki ve hayvan materyallerine bulaşır. Aerob, sporlu basiller ailesinde bulunurlar. Gram pozitif boyanırlar. Tek tek veya uzun zincirler şeklinde görülen basillerdir. Hareketlidirler. Çoğunluğunda katalaz testi pozitifdir. Endosporları

silindirik, oval, yuvarlak veya böbrek şeklinde olup, türlere göre santral, terminal ve subterminal konumda bulunurlar. *Bacillus* türleri *Clostridium*'lardan katalaz üretimi ve aerob endospor oluşturmaları ile ayrılmaktadırlar. Isıya, ışına, dezenfektan maddelere dirençli sporların ameliyathanelerde cerrahi malzemelere, kozmetik ürünlere ve yiyeceklerle bulaşması *Bacillus* türlerinin büyük sorun olmasına neden olmaktadır (Serter vd. 1992, Ustaçelebi vd. 1999, Anđ vd. 2001, Küçük vd. 2002).

Bacillus subtilis

Sporları doğada çok yaygın olup, toz, toprak, gübre, bitki ve hayvanlar ile süt ve sularda bulunan bu bakteri, tek tek, bazen zincirler yapan, çomakçık şeklinde bir bakteridir. Kirpikleri bulunduğundan hareketli olup sporları oval şekilde ve subterminaldir. Bakterinin kalınlığını aşmaz ve hücre şeklini bozmazlar. Kapsülü yoktur. Bazı kapsülleri hareketsiz ve uzun zincir yapan varyantları bulunabilir. Zorunlu aerobtur. Sporları çeşitli etkilere karşı dayanıklıdır.

Bakteri aslında saprofit olmakla beraber, doğrudan doğruya doku ve özellikle göz içerisine girmesi sonucunda panoftalmi, iridosiklit gibi göz yangıları meydana getirebilir. Bazı besin zehirlenmelerinden sorumludur. Nadiren de olsa bakteriyemi veya sepsisemi, endokardit, solunum yolu infeksiyonlarına neden olabilmektedir (Serter vd. 1992, Ustaçelebi vd. 1999, Bilgehan 2000, Küçük vd. 2002).

2.3.2. Gram negatif bakteriler

Hücre duvarı peptidoglikan tabakası 2-20 nm kalınlıkta olabilmektedir. En önemli yapısal eleman, içinde sayısız proteinleri ve tıbbi açıdan önemli lipopolisakariti barındıran dış membrandır (8-10 nm kalınlıkta). En dışta üçüncü bir protein tabakası

bulunabilir. Hücre şekilleri, yuvarlak, oval, düz veya kıvrık çomaklar, heliksler veya flamanlı şeklindedir, bazıları kılıf veya kapsül içerirler. Üremeleri ikiye bölünerek bazende tomurcuklanarak olmaktadır. Fototrofik, kemolitooototrofik veya kemoorganoheterotrofik bir metabolizmaya sahiptirler. Hareketli veya hareketsiz olabilirler. Çeşitli flagella yapıları (polar, lofotrik, peritrik) vardır. Hareketleri aksiyal flaman ile veya kayarak da olabilir. Endospor yapan grupları yoktur. Pilus ve fimbriya gibi birkaç tip yardımcı yapı oluşturabilirler (Ustaçelebi vd. 1999, Bilgehan 2000).

2.3.2.1. Enterobakteriler

Enterobacteriaceae ailesi yada kısaca Enterobakteriler geniş, karma Gram negatif basiller içinde tıbben en önemli olanlarıdır. Bu ailede önemli barsak patojenleri bulunur. Bu ailenin bazı üyeleri insan gastrointestinal yoluna normalde kolonize olurlar. Örneğin; *Escherichia*.

Enterobakteri ailesindeki bakterilerin genel ve ortak özellikleri şunlardır: Çoğu kirpiklerle hareketli, bazıları hareketsiz, düz çomakçıklar biçiminde bakterilerdir. Endospor oluşturmazlar. Fakültatif anaeropturlar. Tümü oksidaz negatiftir. Fermantatif metabolizmaları olup birçoğu gaz oluşturabilir. Bir, iki tür dışında enterobakteriler katalaz olumludur. Bir tür dışında tüm enterobakterilerde ortak enterobakteria antijeni bulunur.

Enterobakteriler bitki, böcek, hayvan ve insanlar olmak üzere çok geniş bir konak alanları vardır. Kuruluğa kısmen duyarlıdırlar. Fakat yeterli nem olduğunda çok uzun zaman canlı kalabilirler. *Escherichia coli* dışkıda en çok bulunan mikroorganizmadır. Birçok Enterobakteri tehlikeye açık kimselerde; besisiz, zayıf, diyabetli, immun yetmezlikli, immunosupressif ilaç kullanan, yanıklı, kanserli, yaşlı ve kataterli kimselerde fırsatçı patojen olarak birçok hastalıklara yol açmaktadır ve bu hastalık

örneklerinden başta *E.coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Providencia*, *Serratia*, *Salmonella*'lar olmaz üzere birçok bakteri soyutlanmaktadır. Ayrıca yine bunların birçoğunun hastane enfeksiyonu etkenleri olarak görüldükleri bilinmektedir. DNA analizlerine, biyokimyasal özelliklerine, serolojik reaksiyonlarına, bakteriyofaj ve antibiyotiklere duyarlılıklarına göre değişik sınıflamalar yapılmıştır (Serter vd. 1992, Ustaçelebi vd. 1999, Bilgehan 2000, Küçükler vd. 2002).

Escherichia coli

E. coli düz, uçları yuvarlak çomakçık şeklinde bakterilerdir. Kirpikleri aracılığıyla hareketli olup, hareketleri yavaştır. Kapsülleri bulunmakla beraber organizmada bağırsak dışındaki yerlerden soyutlanan kökenlerin çoğunda kapsül yada mikrokapsül bulunur. Triptofandan indol yaparlar.

E. coli oldukça dirençli bir bakteridir. Soğuğa dirençlidir. *E. coli* kökenlerinin çoğu bakteriden bakteriye kolayca geçebilen bulaşıcı direnç plazmitleri taşıdıklarından, dışkıdan izole edilen ve özellikle hastane ortamından ayrılan kökenlerin bir kısmı çeşitli antibiyotiklere direnç kazanmışlardır.

E. coli insan sindirim sistemi yerleşik florasının önemli bir üyesi olduğu gibi aynı zamanda idrar yolu enfeksiyonu ve gastroenteritlerin başlıca etkenidir. Ayrıca *E.coli* su ve besinlerdeki fekal kirlenmenin göstergesidir. İdrar yolu enfeksiyonlarında genç kadınlar ve yaşlılar en duyarlı kişilerdir. Hastalık basit üretritten ciddi piyelonefrite dönüşebilir. Dizüri, sık idrar yapma, piyüri ve bazen hematüri ile karakterizedir. *E. coli*'nin neden olduğu gastroenterit, basit ishalden, sıvı ve elektrolit kaybı ile seyreden çok ağır tablolara kadar değişen şekillerde olabilir. Besin yetersizliği olan bebeklerde ve yaşlı ve düşkün hastalarda çok ağır bazen de ölümcül seyredebilir. Ayrıca kolesistit, apandisit, peritonit, ameliyat sonrası yara enfeksiyonları ve sepsisler de en önemli *E.*

coli infeksiyonları arasında yer alırlar. *E. coli*'nin neden olduğu hastalıklar, bağırsaklarda oluşturdukları hastalıklar ve bağırsaklar dışındaki hastalıklar olarak iki grupta incelenebilmektedir. Patojen *E. coli*'lerin bağırsaklarda oluşturdukları hastalıklarla ilgili olarak en az dört mekanizma vardır. Bu etki mekanizmalara göre bağırsak patojeni olan *E. coli*'lere değişik isimler verilmektedir (ETEC, EIEC, EHEC, EPEC gibi). (Serter vd. 1992; Ustaçelebi vd. 1999, Bilgehan 2000, Küçükler vd. 2002).

2.3.2.2. *Pseudomonas*

Pseudomonaceae falmilyası içerisinde yer alan *Pseudomonas* cinsi bakterilerinin bir çoğu toprakta, yüzey sularında okyanuslarda, bir kısmı bitkilerde ve çok az sayıda olmak koşulu ile insan ve hayvanların barsaklarında bulunurlar. Doğada çok yaygın olan bu bakteriler, organik materyalin yeniden düzenlenmesinde önemli rol oynarlar. Çoğu türler bitki ve hayvanlar için patojendir. Fakat çoğu *Pseudomonaslar* insanları infekte etmekle birlikte, bazıları özellikle savunma sistemleri kırılmış bireyler için önemli bir fırsatçı patojendir. Konağın savunma sisteminin kırılmış olması ve bakterilerin sık kullanılan birçok antibiyotiğe dirençli oluşları nedeniyle infeksiyonları genellikle ağırdır ve tedavisi zordur. *Pseudomonaslar* Gram negatif, düz veya hafif eğri, uçları yuvarlak, çoğu uçlarındaki bir veya birkaç kirpikten ötürü çok hareketli, sporsuz, aerop, katalaz ve genellikle oksidaz pozitif bakterilerdir. Bağırsak bakterilerinin aksine hiçbirisi fermentatif değildir. Isıya dirençsizdirler. Nemli ortamları severler (Serter vd. 1992, Ustaçelebi vd. 1999, Bilgehan 2000, Küçükler vd. 2002)

Pseudomonas aeruginosa

Eskiden beri insanlar ve hayvanlar için hastalandırıcı özellikte oldukları bilinen *P. aeruginosa* bakterileri, birçok hastanede *S. aureus* ve *E. coli*'den sonra en sık hastane infeksiyonuna yol açan patojendir. Gram negatif, basil veya kokobasildir. Düz veya

hafif kıvrık olabilir. Bir uçta tek kirpikli hareketlidir. Hücre duvarının yapısında yer alan dış membran yapısal olarak pek çok antibiyotığe karşı direnci sağlar. Zorunlu aeroptur. Hastalık oluşturmada çeşitli yapıları ve hücre dışı enzimleri yardımcı olmaktadır. Vejetatif bakteriler içerisinde çevre koşullarına kendilerini en iyi uyurabilen bakterilerdendir. Nemli ortamı sever. Bu nedenle toprak ve su ile yakından ilişkilidir.

Solunum cihazları temizlik solüsyonları, ilaçlar, dezenfektanlar, küvetler, paspaslar gibi çok sayıda alandan izole edilebilirler. İnsan *Pseudomonas* hastalığı yüzme havuzu, jakuzi, sauna ve kontakt lens solüsyonları gibi hastane dışında su ile ilgili rezervuarlardan da kaynaklanabilir. Fırsatçı bir patojen olarak kabul edilen *P. aeruginosa* insanlarda birçok enfeksiyona neden olmaktadır. Bu enfeksiyonların son yıllarda hastane ortamında gittikçe arttığı, bakterilerin bu ortamda çok kolay barındığı ve dirençli suşların bir hayli arttığı gözlenmektedir. *P. aeruginosa*'nın yol açtığı önemli enfeksiyonlar; endokardit, solunum sistemi enfeksiyonları, bakteriyemi, merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, kulak enfeksiyonları, göz enfeksiyonları, kemik ve eklem enfeksiyonları, üriner, gastrointestinal, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, ameliyat sonrası yara enfeksiyonlarıdır (Serter vd. 1992, Ustaçelebi vd. 1999, Anğ vd. 2001, Küçük vd. 2002).

Pseudomonas flourescens

P. aeruginosa gibi virulans faktörlerine sahip olmadığından nadiren insanlarda enfeksiyon yaparlar. Hastane ortamında yerleşebilirler. Solusyonlar, ilaçlar, kan ürünleri ve kataterle buluşabilir. Özellikle bağışık yetmezliği olan hastalarda enfeksiyona neden olabilmektedir. Soğukta +4 °C'de üreyebilmektedir. Bir uçta birden fazla kirpiği ile hareketlidir. Çeşitli örneklerde fırsatçı patojen olarak üreyebilmektedir (Serter vd. 1992, Ustaçelebi vd. 1999).

2.4. Mantarlar

Mantarlar geniş bir alem oluşturlar, ancak insanlar için çok azı patojendir. Mantarlar ökaryotturlar, nükleusları ve kitinden yapılı bir hücre duvarları vardır. Mantar enfeksiyonlarına “mikoz” adı verilir. Mikozlar, subkılönöz mikozlar, yüzeyel mikozlar, sistemik mukozlar, fırsatçı mikozlar olarak gruplanmaktadır. Deri, mukozalar ve iç organları tutabilen fırsatçı mikozlar gerek mayalar gerekse küf mantarları tarafından oluşturulabilirler. Oluşumlarının ön koşulu konağın savunma mekanizmasının zayıflamasıdır. Aerop ortamlarda ürerler. Asidik ortamda da üreyebilmektedirler (Serter vd. 1992, Ustaçelebi vd. 1999, Anğ vd. 2001, Küçüker vd. 2002).

2.4.1. *Candida* türleri

Candida türleri normalde insan deri ve mukoza florasında bulunan organizmalardır. Ağız, barsak ve vajina mukozasıyla, deri parmak araları, aksillar bölge, göğüs altı gibi nemli yerlerde bulunurlar. Florada bulunmaları nedeniyle enfeksiyonlarının çoğu endojendir. Sistemik mukozlar arasında en çok görüleni kandidozdur. *Candida* türleri 3-6 µm büyüklüğünde oval ve yuvarlağımsı, tomurcuklanan hücreler olarak görülürler. Yalancı hif oluşturlar. En sık görülen kandidoz etkeni *Candida albicans*’tır (Serter ve ark 1992, Ustaçelebi vd. 1999, Bilgehan 2000, Anğ vd. 2001, Küçüker vd. 2002.).

2.4.1.1. *Candida albicans*

İnsanda *Candida* enfeksiyonlarının en az % 90’ı *C. albicans* tarafından meydana gelmektedir. Gram preparatlarda, Gram pozitif, tomurcuklanan 5 µm çapında oval mayalar olarak görülür. Yalancı hifleri vardır. *Candida* mikozları sıklıkla, direnci zayıflamış, özellikle hücresel bağışıklık sistemi tahrip olmuş hastalarda görülmektedir;

örneğin, lenfoma, lösemi. En sık olarak mukozalarda tutulur, nadiren deri ve iç organlarda da yerleşme olur. Diyabet, hamilelik, progesteron alma ve yoğun antibiyotik kullanımı kandidoza zemin hazırlamaktadır. *Candida* türleri temelde yatan bir hastalık durumunda, ikincil akciğer, böbrek ve başka organlara da yerleşebilmektedir. *Candida* endokarditi uyuşturucu bağımlılarında görülmektedir. Kronik mukotan kandidoz hücresel bağışıklık sisteminin bozulması durumunda ortaya çıkmaktadır (Serter ve ark 1992, Ustaçelebi vd. 1999, Küçüker vd. 2002).

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Bitki Materyali

Marrubium 'un üç farklı endemik türü Türkiye'nin farklı bölgelerinden Araş. Gör. Dr. Gençay Akgül tarafından toplanıp, tanımlanmıştır. Bitki materyalleri A.Ü. Fen Fakültesi Herbaryumunda (ANK) saklanmaktadır. *Berberis crataegina* DC. kökleri Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı'nda Araş. Gör. Esra Küpeli'den temin edilmiştir. Bu çalışmada kullanılan bitki örneklerinin toplandıkları yerler Çizelge 3.1.'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.1. *Marrubium* spp ve *Berberis crataegina*'nın toplanma alanları

<i>Marrubium bourgaei</i> ssp. <i>caricum</i>	Denizli, Acıpayam, Bozdağ, 2002 (Akgül 2534)
<i>Marrubium depauperatum</i>	Kayseri, Pınarbaşı, Elbaşı yakını, 2003 (Akgül 2683)
<i>Marrubium rotundifolium</i>	Manisa Bozdağ, Alaşehir'in doğusu, 2002 (Akgül 2536)
<i>Marrubium trachyticum</i>	Ankara, Sincan 2002 (Akgül 2445)
<i>Berberis crataegina</i>	Çankırı, Ilgaz 1999 (GUE 2190)

3.2. Bitki Örneklerinin Hazırlanışı

Toplandıktan sonra kurutulan *Marrubium* türleri toprak üstü kısımları ve *B. crataegina* kök kabukları toz haline getirildikten sonra, her bir bitkiden 5 gr tartılıp 150 ml %96'lık etanol'de çözülmüştür. Örnekler oda sıcaklığında iki gün maserasyona bırakılmıştır. Maserasyon sonunda örnekler daha önce tartımları yapılan balonlara, filitre kağıtları kullanılarak süzölmüştür. Elde edilen süzöntüler 40°C altında rotavapor'de yoğunlaştırılmıştır. Etanolla ikişer kere ekstre edildi. Yoğunlaştırılarak kurutulan

örnekler istenilen konsantrasyonlarda ayarlanarak kullanılmıştır (Coşar vd. 1983, Kıvçak 2002).

3.3. Test Edilecek Mikroorganizmalar

Antibakteriyel ve antifungal aktivitelerin belirlenmesinde Gram pozitif, Gram negatif ve maya benzeri mantarlar kullanılmıştır. Antibakteriyel etki belirlenmesi için kullanılan Gram pozitif bakteriler:

Bacillus subtilis ATCC 6633

Staphylococcus aureus ATCC 25923

Streptococcus salivarius Pasteur Ens. 65126

Enterococcus faecalis LMG 2708

Gram negatif bakteriler:

Escherichia coli ATCC 25922

Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853

Pseudomonas fluorescens P1 LMG 3020

Antifungal etki belirlenmesi için de *Candida albicans* ATCC 10231 suşu kullanılmıştır.

Bakteri ve mantar suşları, Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Genetik Araştırma Laboratuvarı, Kırıkkale Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilimdalı Araştırma Laboratuvarı, Ankara ve Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarları stoklarından ve Ankara Refik Saydam Hıfzısıhha Araştırma Enstitüsü'nden temin edilmiştir.

3.4. Antimikrobiyal Aktivite

Antimikrobiyal aktivitenin belirlenmesinde “Disk Diffüzyon Metodu” kullanılmıştır (NCCLS 1993, Gür 2002). Whatman No.1 filtre kağıdından 6 mm çaplı diskler hazırlanıp 121 °C’de 15 dakika otoklavda steril edilmiştir. Antimikrobiyal taramada, bakteriler için; Muller Hinton Broth, Muller Hinton Agar (Merck), [Streptokoklar için Muller Hinton Agar’a kan ilave edilerek, kanlı agar’da çalışılmıştır], mantarlar için; Sabouraud Dextrose Agar (Sigma) kullanılmıştır.

Bakteri suşları Muller Hinton Broth’a aşılanarak 24 saatlik inkübasyon ile Mc Farland 0.5 standartı denklğinde hazırlanmıştır. Mantar ise Sabouraud Dextrose Agar’da 48 saatlik kültüründen steril serum fizyolojik kullanılarak Mc Farland 0.5 standartı denklğinde hazırlanmıştır. Daha önce hazırlanmış olan bitki ekstraktları %96’lık etanolde 100 mg/ml olacak şekilde hazırlanıp 6 mm çaplı steril boş disklerle önce 20 µl emdirilmiş ve etüvde kurumaya bırakılmıştır. Çalışmada boş steril disklerle negatif kontrol olarak etanol, pozitif kontrol olarak karbenisillin, kloramfenikol, gentamisin emdirilmiştir. Hazırlanmış mikroorganizma kültürleri yüzeyine, daha önce ekstre emdirilip kurumaya bırakılan diskler steril pensle yerleştirilip 5-10 dakika bekletilmiş ve daha sonra etüve kaldırılmıştır. Bakteri aşılı plaklar 35±0.1 °C’de 24 saat, mantar aşılı plaklar 25 ±0.1 °C’de 48 saat inkübe edilmiştir. Süre sonunda besiyeri üzerinde oluşan inhibisyon zonları mm’lik cetvelle ölçülerek değerlendirilmiştir (Ilçım vd. 1998, Temiz 2000, Kıvçak vd. 2002, Orhan vd. 2002, Çitoğlu ve Altanlar 2003). Bu çalışma üç tekrarlı olarak yapılmıştır.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Bitki Materyali

Bitki örneklerinden 5 gr tartılarak %96'lık etanolde maserasyona bırakılmıştır. Bu çözeltiler iki gün bekletildikten sonra rotavapor'de yoğunlaştırılmıştır. Elde edilen kuru ağırlıklar Çizelge 4.1.'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.1. Bitki örneklerinden elde edilen ekstre miktarları

Bitki örnekleri	Net Ağırlık
<i>Marrubium trachyticum</i> (ilkbahar)	0.68 gr
<i>Marrubium trachyticum</i> (sonbahar)	0.35 gr
<i>Marrubium rotundifolium</i>	0.41 gr
<i>Marrubium bourgaei</i> ssp. <i>caricum</i>	0.59 gr
<i>Marrubium depauperatum</i>	0.43 gr
<i>Berberis crataegina</i> DC.	0.50 gr

Elde edilen her kuru bitki örneği %96'lık etanol'de 100mg/ml konsantrasyonda hazırlanarak kullanılmıştır.

4.2. Antimikrobiyal Aktivite

Marrubium ssp. ve *B. crataegina* türlerinin, bazı Gram pozitif ve Gram negatif bakteriler ile mantarlara karşı antimikrobiyal aktivitesi “Disk Diffüzyon Yöntemi” uygulanması ile belirlenmiştir. Bitki örneklerinden %96’lık etanolde 100 mg/ml olarak hazırlanan ekstreler 20 µl olarak uygulanmıştır. Bakterilere ve *C. albicans* mantarına karşı meydana gelen inhibisyon zon çapları mm’lik cetvelle ölçülerek değerlendirilmiştir. Bu çalışmada üç tekrarlı denemelerin ölçüm sonuçları ortalaması alınmış ve standart sapmaları hesaplanarak Çizelge 4.2.’de gösterilmiştir. Bu çizelgede ayrıca denemelere sonradan ilave edilerek çalışılan bitki türü ve mikroorganizmalar da belirtilmiştir.

Bu çalışmada kontrol denemelerinde, etanol negatif kontrol olarak, gentamisin, kloramfenikol ve karbenisillin antibiyotik diskleri pozitif kontrol olarak kullanılmıştır. Pozitif ve negatif kontrollerin bakterilere karşı meydana getirdiği inhibisyon zonları’da Çizelge 4.2’de gösterilmiştir.

Bitki ekstraktları antimikrobiyal aktivitelerinde en iyi sonucu *B. subtilis*’te göstermiştir. *B. subtilis* kültüründe, *B. crataegina*, en büyük inhibisyon zonunu 22.7 mm ile, *Marrubium* türlerinden *M. rotundifolium*’da 12.3 mm’lik bir inhibisyon zonu oluşturarak göstermiştir (Şekil 4.1.).

Çizelge 4.2. Bitki ekstraktlarının antibakteriyel ve antikandidal aktivitesi

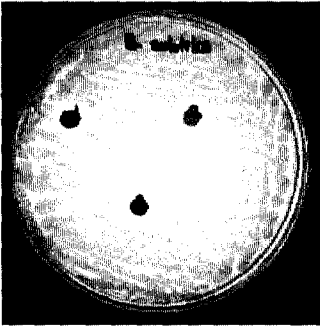
*Örnekler	*Bakteriler								*Mantar	
	Bs	Sa	Sm	Ss	Ef	Pa	Pf	Ec	Ca	
1	9.1±0.5	8.1±0.4	8.1±0.4	8.3±1.0	-	9.1±0.5	8.4±0.8	8.1±0.4	-	
2	9.1±0.5	8.3±0.5	8±0	9.4±0.3	-	8.3±1.0	9.3±0.8	8±0	-	
3	12.3±1.1	8.4±0.8	9.7±0.8	10.4±0.5	-	8.2±0.3	11.3±0.4	10.1±0.7	-	
4	9.1±2.3	8.2±0.3	8.3±0.5	8.4±0.8	-	8.1±0.4	8.2±0.3	8±0	-	
5	22.7±1.3	13.1±0.4	19.1±2.3	16.6±0.8	11±0	-	8±0	9.1±0.3	11±0	
6	8.3±0.5	-	8±0	8±0	-	-	7±0	7±0	-	
Kontrol										
GM	20	24	17	18	15	17	17	16	-	
C	33	29	17	24	17	18	16	24	-	
CB	25	30	26	24	20	31	29	22	-	
Etanol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

°Bitki örnekleri: 1. *M. trachyticum* (ilkbahar), 2. *M. trachyticum* (sonbahar), 3. *M. rotundifolium*, 4. *M. bourgaei ssp. caricum*, 5. *B. crataegina*, 6. *M. depauperatum* *Bakteriler: Bs; *B. subtilis*, Sa; *S. aureus*, Sm; *S. mutans*, Ss; *S. salivarius*, Ef; *E. faecalis*, Pa; *P. aeruginosa*, Pf; *P. fluorescens*, Ec; *E. coli* *Mantar: Ca: *Candida albicans* (* Sonradan ilave yapılan mikroorganizmalar ve bitki örneği)

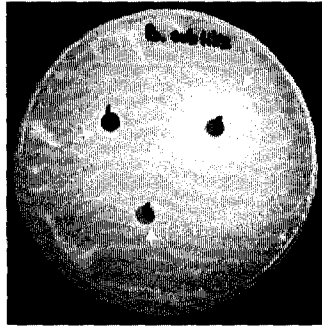
B. crataegina, *B. subtilis*'ten sonra en geniş inhibisyon zonlarını denemeye alınan *S. mutans*'ta 19.1 mm ve *S. salivarius*'ta 16.6 mm olarak gösterirken, diğer bakterilerden *S. aureus*'ta 13.1 mm ve *E. faecalis*'te 11 mm, *E. coli*'de 9.1 mm ve en az etkiyi *P. fluorescens*'de 8 mm olarak göstermiştir. Gram negatif *P. aeruginosa*'ya karşıda zon oluşturmamıştır. Ayrıca *C. albicans* mantarına karşı 11 mm'lik bir inhibisyon zonu oluşturmıştır (Şekil 4.2., 4.3.).

Marrubium türlerinden *M. rotundifolium* denemeye alınan diğer bakterilerden en geniş inhibisyon zonunu *P. fluorescens*'de 11.3 mm ve *S. salivarius* ve *E. coli*'de 10.4 mm oluşturarak göstermiştir (Şekil 4.1-3). *Marrubium*'un diğer türlerinin (*M. depauperatum* hariç) çeşitli bakterilerde oluşturduğu inhibisyon zonları birbirine yakın değerdedir. Genel olarak *M. trachyticum* (sonbahar ve ilkbahar) ve *M. bourgaei* ssp. *caricum* ekstreleri *B. subtilis*'te 9.1 mm, *S. aureus*, *S. mutans* ve *E. coli*'de 8 mm'lik bir zon oluşturmıştır (Şekil 4.1., 4.2.). *M. trachyticum* türü ilkbahar ve sonbahar örneklerinin oluşturduğu inhibisyon zonlarında farklılıklar gözlenmiştir. İlkbahar örneği *B. subtilis* ve *P. aeruginosa*'da 9.1 mm'lik zon oluştururken, diğer bakteri türlerinde (*E. faecalis* hariç) 8 mm'lik zon oluşturmıştır. Sonbahar örneği ise *S. salivarius* ve *P. fluorescens*'te de 9 mm'lik zon oluştururken, diğer bakteri türlerinde meydana getirdiği inhibisyon zonları ilkbahar örneği ile aynıdır (Şekil 4.1-3.). *Marrubium* türleri arasında bakteri türlerine karşı en az aktiviteyi *M. depauperatum* yalnızca *B. subtilis*, *S. mutans*, *S. salivarius*'a 8 mm, *E. coli* ve *P. fluorescens*'e karşıda 7 mm'lik inhibisyon zonu oluşturarak göstermiştir. *Marrubium* türleri ekstrelerinin Çizelge 4.2.'de görülebileceği gibi etki etmediği mikroorganizmalarda vardır. Örneğin; *E. faecalis*'te hiçbir etki göstermemiştir. Ayrıca *C. albicans* mantarına karşı da hiçbir etkisi bulunmamıştır (Şekil 4.3.).

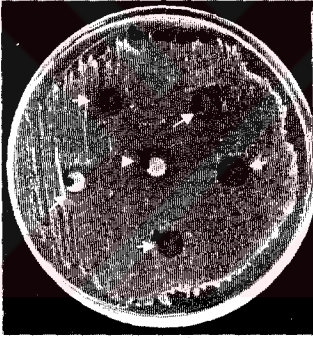
Bu çalışmanın, kontrol denemelerinde *B. subtilis*, *P. fluorescens* ve *P. aeruginosa* bakterilerine karşı pozitif kontrollerin meydana getirdiği inhibisyon zonlarında Şekil 4.4.'de gösterilmiştir.



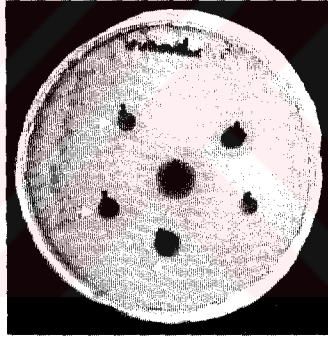
A



B

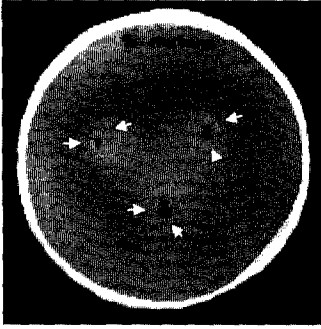


C

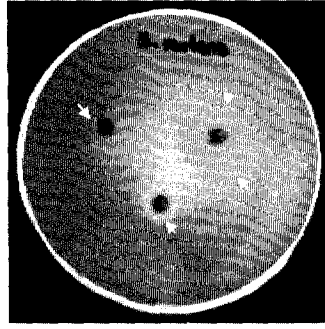


D

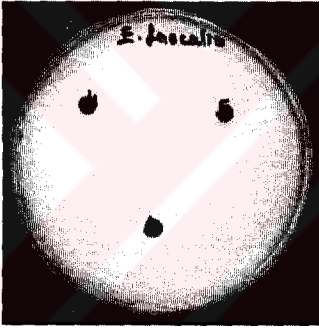
Şekil 4.1. Bitki ekstraktları antibakteriyel inhibisyon zonları, **A:** *B. subtilis*, **B:** *B. subtilis*, **C:** *S. aureus*, **D:** *S. salivarius* [1. *M. trachyticum* (ilkbahar), 2. *M. trachyticum* (sonbahar), 3. *M. rotundifolium*, 4. *M. bourgaei* ssp. *caricum*, 5. *B. crataegina* DC., 6. *M. depauperatum*]



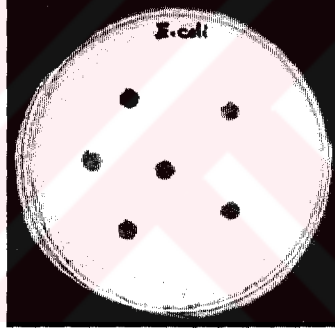
A



B

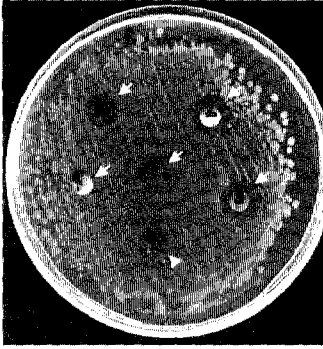


C

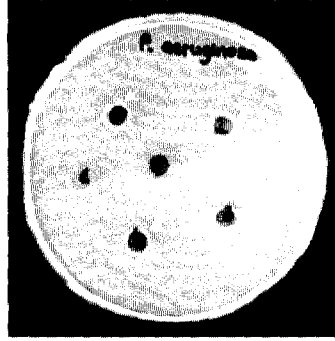


D

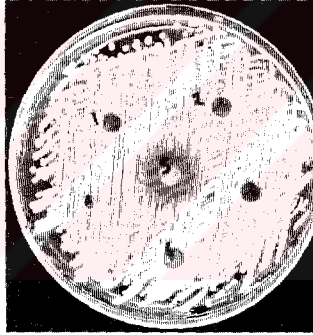
Şekil 4.2. Bitki ekstraktları antibakteriyel inhibisyon zonları, A: *S. mutans*, B: *S. mutans*, C: *E. faecalis*, D: *E. coli* [1. *M. trachyticum* (ilkbahar), 2. *M. trachyticum* (sonbahar), 3. *M. rotundifolium*, 4. *M. bourgaei* ssp. *caricum*, 5. *B. crataegina* DC., 6. *M. depauperatum*]



A

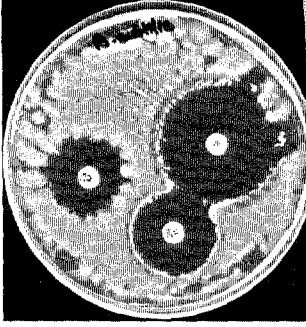


B

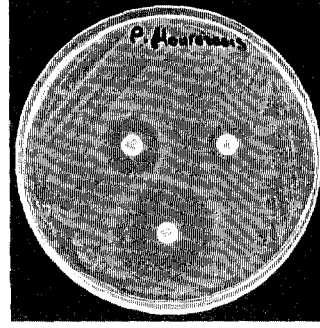


C

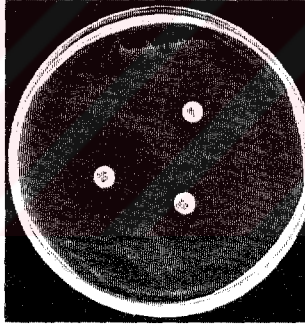
Şekil 4.3. Bitki ekstreleri antibakteriyel ve antikandidal inhibisyon zonları, A: *P. fluorescens*, B: *P. aeruginosa*, C: *C. albicans*; [1. *M. trachyticum* (ilkbahar), 2. *M. trachyticum* (sonbahar), 3. *M. rotundifolium*, 4. *M. bourgaei* ssp. *caricum*, 5. *B. crataegina* DC., 6. *M. depauperatum*]



A



B



C

Şekil 4.4. Kontrol örnekleri inhibisyon zonları; *B.subtilis* (GM 20mm, C 33mm, CB 25mm), *P.flourescens* (GM 17mm,C 16mm,CB 29mm), *P. aeroginosa* (GM 17mm, C 18mm, CB 31mm)

5. TARTIŞMA

Marrubium spp. ve *Berberis crataegina* DC. bitkilerinin etanolü ekstraktları, antimikrobiyal aktivitesi, Gram pozitif; *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Streptococcus salivarius* Pasteur Ens. 65126, *Streptococcus mutans* RSKK 676, *Enterococcus faecalis* LMG 2708, Gram negatif; *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Pseudomonas fluorescens* P1 LMG 3020 ve *Candida albicans* ATCC 10231'e karşı "Disk Diffüzyon Yöntemi" ile araştırılmıştır.

Bitkilerden Lamiaceae familyasının yararlı tıbbi özelliklere sahip olduğu bilinmektedir (Dusan 2003). *Marrubium* Lamiaceae familyasına ait bir cins olup, dünya genelinde yaygın bir tür olan *M. vulgare* çok eski zamanlardan beri, farklı kültürlerde çeşitli tıbbi amaçlar için kullanılmaktadır (Blumenthal vd. 2000, Duke vd. 2002). Bu çalışmada kullanılan *Marrubium* türleri girişte de belirttiğimiz gibi endemik olmaları ve bu türlerin antimikrobiyal etkilerinin bilinmemesi açısından tercih edilmiştir. Bu bitkilerdeki antimikrobiyal etkilerin belirlenmesinin, tıbbi amaçlarla kullanımlarında ön bilgiler sağlaması açısından önemli olacağı düşünülmektedir. Bu türlerle ilgili bir çalışmaya rastlanmadığı için üzerinde yeteri kadar tartışma imkanı olamamıştır. Bu çalışmada kullanılan *M. trachyticum*'un farmakognozik araştırılması yapılmıştır. Yapılan çalışmada *M. trachyticum* bitkisinde bazı bakteriler üzerine etkili olan maddelerin bulunduğundan bahsedilmiştir (Çitoğlu ve Akşit 2000). Çitoğlu ve Akşit, çalışmalarında *S. aureus*, *E. coli*, *B. subtilis*, *P. aeruginosa* ve *C. albicans*'a karşı, *M. trachyticum*'un etkili maddelerinin bulunduğunu ve bunun başka araştırmacılar tarafından doğrulandığını açıklamışlardır. Bu çalışmada kullanılan *M. trachyticum*'un antimikrobiyal aktivitesi *C. albicans* hariç uyum göstermiştir. *Marrubium parviflorum* subsp *oligodon* ile yapılan bir çalışmada ise bu bitkinin *Klebsiella pneumoniae* ve *S. aureus* 'a karşı etkili olduğu bulunmuştur (Keleş vd. 2001). Bu çalışmada kullanılan diğer *Marrubium* türlerinde herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

B. crataegina türünün içerdği berberin maddesinden dolayı antimikrobiyal etkili olduğu iyi bilinmektedir (Pepeljnajk ve Petricic 1992, Birdsdall vd. 1997, Bhandari vd. 2000, Musumeci vd. 2003). Türkiye’de yaygın bulunan bu türle ilgili antimikrobiyal çalışmalar vardır (Coşar vd. 1983, Ertürk ve Özkol 1994). Coşar ve arkadaşları yapmış olduğu çalışmada *B. crataegina*’nın, toprak altı kısımlarının, özellikle Gram pozitif bakterilere etkili iken Gram negatiflerden ise yalnızca *E. coli*’ye karşı zayıf etkili ve bazı mantar türlerine karşı etkili olduğunu göstermişlerdir. Ertürk ve Özkol ise yaptıkları çalışmada, *B. crataegina* kökü alkaloid fraksiyonunun, *S. aureus*, *Corynebacterium diphtheriae* ve bazı mantar türlerine etkili olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada kullanılan bakteri türlerinden *S. mutans* ve *S. salivarius*’a karşı antimikrobiyal aktivitesi üzerinde bir çalışmaya rastlanmamıştır. Özellikle *B. crataegina* bu çalışmada *S. mutans* ve *S. salivarius*’a karşı etkili dikkate değer bir antimikrobiyal aktivite göstermiştir. Bu çalışmada kullanılan mikroorganizmalara karşı elde edilen sonuçlar *B. crataegina* üzerine yapılan diğer çalışmalar ile uyum göstermiştir.

Bu çalışmada antimikrobiyal aktivite belirlenmesinde “Disk Diffüzyon Yöntemi” kullanılmıştır. Antimikrobiyal aktivite belirleme çalışmalarında “Tüp Dilüsyon Yöntemi” (Panizzi vd. 1993, Ergün vd. 1999, Campo vd. 2000), “Kuyu Diffüzyon Yöntemi” (Alade ve Irobi, 1993, Orhan vd. 2002, Şahin vd. 2003) ve “Disk Diffüzyon Yöntemi” (Ristic vd. 2000, Haznedaroğlu vd. 2001, Chamundeeswari vd. 2004)’leri kullanılmaktadır. “Disk Difüzyon Yöntemi” daha yaygın olarak kullanılmakla birlikte, aynı zamanda uygulaması çok kolay olduğu için bu çalışmada da tercih nedeni olmuştur.

Bitki ekstraksiyonları çeşitli yöntemlerle yapılmaktadır. Genellikle Soxhlet Cihazı (Dülger vd. 1999, Koning vd. 2004) ve evaporator (Kıvçak vd. 2002, Musumeci vd. 2003)’de kullanılmaktadır. Bitki örnekleri laboratuvar imkanları nedeniyle rotavapor kullanılarak ekstrakte edilmiştir.

Bu çalışmada bitkilerin ekstraksiyonu için etanol kullanılmıştır. Etanol kullanılması araştırmacılar tarafından halen tercih edilen bir yöntemdir (Cowan, 1999, Punopas vd. 2004). Ancak etanol yerine başka çözücülerde kullanılmaktadır. Örneğin Kloroform, metanol, aseton, etil asetat, n-hekzan, su (Dığrak vd. 2001, Ertürk vd. 2003, Freile vd. 2003, Thiem ve Goslinska 2004).

Bitki'nin çeşitli kısımlarının ekstraksiyonu veya tamamının ekstraksiyonu antimikrobiyal aktiviteyi etkilemektedir. Çünkü çeşitli kısımlardan elde edilen ekstraksiyon işlemi ve bu ekstraktların çeşitli bakteri kültürlerinde oluşturduğu inhibisyon zonlarının farklı olması beklenmektedir (Keleş vd. 2001). Bitki ekstraktları, *Marrubium* türlerinde gövde kısımları ve *B. crataegina*'nın kök kısımları kullanılarak elde edilmiştir (Coşar vd. 1983, Çitoğlu vd. 2003). Yapılan çalışmalarda; Lamiaceae familyası, *Ballota* türlerinde % 75 etanolde 133 mg/ml olarak (Çitoğlu vd. 2003), Peru'nun tıbbi bitkilerinde (Lamiaceae, Astreaceae familyası türleri) %95'lik etanolde 25 mg/ml olarak (Rojas vd. 2003), Lamiaceae familyası *Satureja hortensis* L.'de metanolde 30 mg/ml olarak (Şahin vd. 2003), *Berberis asiatica* kök kısımları ham ekstraktları 100 mg/ml (Bhandri vd. 2000) ve *Berberis aetnensis* C. Presl. ekstraktları 39-312 mg/ml (Musumeci vd. 2003) olarak kullanılmıştır. Kaynaklarda kullanılan konsantrasyonlara yakın değer olarak %96'lık etanolde 100 mg/ml olacak şekilde hazırlanan bitki ekstraktları kullanılmıştır

Bu çalışmada bitki ekstraktlarının antimikrobiyal aktivitesi, oluşturdukları inhibisyon zonları dikkate alınarak etki dereceleri Çizelge 5.1. de gösterilmiştir. Bitki ekstraktlarının oluşturduğu inhibisyon zon çapları 8mm altında olanlar etkisiz olarak değerlendirilmiştir (Branther vd. 1994).

Çizelge 5.1. Bitki ekstraktlarının antimikrobiyal etki derecesi

°Bitki Örnekleri	*Bakteriler								*Mantar
	Bs	Sa	Sm	Ss	Ef	Pa	Pf	Ec	Ca
1	+	+	+	+	-	+	+	+	-
2	+	+	+	+	-	+	+	+	-
3	++	+	+	+	-	+	++	+	-
4	+	+	+	+	-	+	+	+	-
5	+++	++	+++	+++	++	-	+	+	++
6	+	-	+	+	-	-	-	-	-

[- Etkisiz, + Az Etkili, ++Orta etkili,+++ Çok Etkili]

*Bitki örnekleri: 1. *M. trachyticum* (ilkbahar), 2. *M. trachyticum* (sonbahar), 3. *M. rotundifolium*, 4. *M. bourgaei* ssp. *caricum*, 5. *B. crataegina*, 6. *M. depauperatum*. *Bakteriler: Bs; *B. subtilis*, Sa; *S. aureus*, Sm; *S. mutans*, Ss; *S. salivarius*, Ef; *E. faecalis*, Pa; *P. aeruginosa*, Pf; *P. fluorescens*, Ec; *E. coli*. *Mantar: Ca: *Candida albicans*

Çalışılan bakteri türlerine karşı, *B. crataegina* en etkili aktiviteye sahiptir. *B. crataegina* *B. subtilis*, *S. mutans* ve *S. salivarius*'a oldukça etkili (+++), *S. aureus*, *E. faecalis*'e orta etkili (++), *P. fluorescens* ve *E. coli*'ye karşı az etkilidir (+). Ayrıca *C. albicans* mantarına orta etkilidir (++). *Marrubium* cinsi türlerinde bakterilere karşı en güçlü aktiviteyi *M. rotundifolium* gösterirken daha sonra *M. trachyticum* ve *M. bourgaei* ssp. *caricum* göstermiştir. *M. rotundifolium*, *B. subtilis* ve *P. fluorescens*'e karşı orta etkili (++) olmuştur. *Marrubium* türleri arasında en az aktiviteyi ise *M. depauperatum* *B. subtilis*, *S. mutans*, *S. salivarius*'a karşı (+) göstermiştir. *Marrubium* türleri *E. faecalis*'e ve *C. albicans* mantarına karşı hiçbir etki göstermemiştir. Bu çalışmada, *B. crataegina* ve *Marrubium* türlerinin kullanılan bakterilere karşı etki göstermesi, bu bitki türlerinin etanolü ekstraktlarında antibakteriyel bileşiklerin varlığını göstermektedir.

Araştırmada bitkilerin antimikrobiyal etkileri yönünden çıkan farklılıklar aynı familyaya ait bitki türleri arasında görüldüğü gibi aynı tür içinde de görülmektedir (Hammer 1999). *M. trachyticum* türünün antibakteriyel etkisinde ilkbahar ve sonbahar örnekleri arasında farklılık gözlenmiştir. *M. trachyticum*'un mevsimsel gelişimine göre

antimikrobiyal aktivitelerinde farklılıklar gözlenebildiğine göre bitkinin farklı yerlerde yetişmiş olması da bitkideki kimyasal içeriklerin değişimine neden olabileceğini düşündürmektedir. Bitkilerde farklı varyetelerden toplanan aynı tür örneklerinde bile farklılıkların ortaya çıkmasının, bitkilerin kimyasal içeriklerinin bireysel değişiminden kaynaklanmaktadır. Aynı şekilde toprağın yapısının da bitkinin kimyasal içeriğini etkilediği bilinmektedir. Mevsimsel değişimlerde, bitkinin fizyolojik gelişim dönemini etkilemektedir (Keleş vd. 2001).

Bu çalışmada *B. crataegina*'nın daha çok Gram pozitif bakteriler ve *C. albicans* mantarı üzerine etkili olduğu, Gram negatif bakterilerden de *E. coli* ve *P. fluorescens*'e az etki gösterirken, *P. aeruginosa*'ya karşı hiçbir etki göstermediği bulunmuştur. *Marrubium* cinsi türlerinin (*M. depauperatum* hariç) ise Gram pozitif bakterilerden özellikle *B. subtilis*, *S. mutans* ve *S. aureus*'a, Gram negatif bakterilerden ise *E. coli*, *P. fluorescens* ve *P. aeruginosa*'ya karşı etki gösterdiği, ancak *C. albicans* mantarına karşı etkili olmadığı belirlenmiştir. *Marrubium* türleri ve *B. crataegina*'nın antimikrobiyal aktivitelerinin belirlenmesi için yapılan bu çalışma ile *B. crataegina* türüne karşı en duyarlı bakterilerin, *B. subtilis*, *S. mutans* ve *S. salivarius* olduğu, *Marrubium* türlerin de ise *B. subtilis* olduğu bulunmuştur (Çizelge 5.1).

B. crataegina'nın etkili bir antimikrobiyal aktiviteye sahip olması, içerdiği "Berberin" maddesinden kaynaklanmaktadır (Birdsall 1997). *Marrubium* cinsine ait türlerde (*M. trachyticum* hariç) biyolojik olarak aktif komponentler hakkında bilgiye rastlanmamıştır. Bu çalışmada belirlenen sonuçlarla *Marrubium* türlerinin antimikrobiyal etki gösterebilen bileşenleri ihtiva ettiği ve bu bileşenlerin belirlenmesiyle tıp ve endüstride kullanılmasının yararlı olacağı kanaatindeyiz. Ayrıca Türkiye'de yetişen *Marrubium* türleri üzerinde yapılacak çalışmalar gelecekte bu bitkilerden gerektiğinde yararlanmamızı mümkün kılacaktır.

KAYNAKLAR

- Akgül, G. 2004. Türkiye *Marrubium L.* (Lamiaceae) Cinsinin Revizyonu, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Ankara.
- Akman, Y. 1994. Bitki Biyolojisine Giriş Botanik. Beşinci Baskı. Palme Kitabevi. Ankara.
- Alade, P.I. and Irobi, O.N. 1993. Antimicrobial activities of crude leaf extracts of *Acalypha wilkesiana*. Journal of Ethnopharmacology. 39. 171-174.
- American Health & Herbs Inc. 1999. Horehound
Erişim:[<http://healthherbs.com/sing136.html>]
- Anğ, Ö., Küçüker, M.A. ve Yenen, Ş. 2001. Tıp Mikrobiyolojisi Renkli Atlas. Birinci Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. İstanbul.
- Ateş, D.A. ve Erdoğan Ö.T. 2003. Antimicrobial Activities of Various Medicinal and Commercial Plant Extracts. Turk J Biol 27, 157-162
- Baytop, T. 1963. Türkiye'nin Tıbbi ve Zehirli Bitkileri. İsmail Akgün Matbaası. İstanbul.
- Baytop, A. 1983. Farmasötik Botanik. İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları İstanbul.
- Baytop, T. 1994. Türkçe Bitki Adları Sözlüğü. Türk Tarih Kurumu Basımevi, s.52, Ankara.
- Baytop, T. 1999. Geçmişte ve Bugün Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi. İkinci baskı. Nobel Tıp Kitabevi Ltd Şti. İstanbul.

- Bhandari, D.K., Nath, G., Ray, A.B. and Tewari, P.V. 2000. Antimicrobial Activity of Crude Extracts From *Berberis Asiatica* Stem Bark. *Pharmaceutical Biology* Vol.38, No.4, pp. 254-257.
- Bhattarai, N.K. 1992. Folk herbal remedies of Sindupalchock district. Central Nepal. *Fitoterapia* 63, pp. 145-155.
- Bilgehan, H.2000. Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları. 10. Baskı. Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi. İzmir.
- Birdsall, T.C., N.D. and Gregory S., Kelly, N.D. 1997. Berberine: Therapeutic Potential of an Alkaloid Found in Several Medicinal Plants. *Alt. Med. Rev.* 2 (2): 94-103.
- Blumenthal, M., Goldberg, A.ve Brinckmann, J. 2000. Herbal Medicine Expanded Commission Monographs. Integrative Medicine Communications. First Edition. Printed in USA.
- Branther, A., Pfeiffer, K. P. and Branther, H. 1994. Applicability of Diffusion Methods Required by the Pharmacopoeias for Testing Antibacterial Activity of Natural Compounds. *Pharmazie* 49, pp. 512-516.
- Campo, J.D., Amiot, J. and Nguyen-The, C. 2000. Antimicrobial Effect of Rosemary Extracts. *Journal of Food Protection*. Vol.63 No.10, pp. 1359-1368.
- Chamundeewari, D., Vasantha, J., Gopalakrishnan., S. and Sukumar, E. 2004. Antibacterial and Antifungal Activities of *Trewia polycarpa* roots. *Fitoterapia*, 75; 85-88.
- Craft, G. 1999. Horehound. Erişim:[<http://gaylor-web.com/herbs/info/horehound.html>]

Coşar, G., Bilgehan, H. ve Çubukçu, B. 1983. Antibacterial and Antifungal Activities in Berberidaceae. J. Fac. Pharm. İstanbul 19, 15-24.

Cowan, M.M. 1999. Plants Products as Antimicrobial Agents. Clin. Microbiol. Rev. Oct, p. 564-582

Çitoğlu, G. ve Akşit, F. 2000. *Marrubium trachyticum* Boiss. Üzerinde Farmakognozik Araştırmalar. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara.

Çitoğlu, G. S., Yılmaz B. S. ve Altanlar, N. 2003. Antimicrobial Activity of *Ballota* Species Growing in Turkey. J. Fac. Pharm, Ankara. 32 (2) 93-97.

Çitoğlu, G.S. ve Altanlar, N. 2003. Antimicrobial Activity of Some Plants Used In Folk Medicine. J. Fac. Pharm, Ankara 32 (3) 159-163

Davis, P.H., Cullen, J. and Coode, M.J.E. 1965. Flora of Turkey and the East Aegean Islands. Volume I, Great Britain. Edinburg: Edinburg Univ. Press.

Davis, P.H., Edmondson, J.R. Mill, R.R., Tan, K. (Cullen, J.). 1982. Flora of Turkey and the East Aegean Islands. 7. Edinburg: Edinburg Univ. Press.

Diğrak, M., Alma, M.H. ve İçlim, A. 2001. Antibacterial and Antifungal Activities of Turkish Medicinal Plants. Pharmaceutical Biology Vol.39, No. 5, pp. 346-350

Duke, J.A., Bogenschutz-Godwin, M.J., Doke, P.A. and Duccellier, J. 2002. Handbook of Medicinal Herbs. Second Edition. CRC pres LLC. Printed in USA:

Dusan, N. 2003. Antimicrobial Therapeutic Compositions and Methods of use
Erişim: [<http://appftl.uspto.gov/netacgi/nph-Parser?sect1=PTO2>]

- Dülger, B., Ceylan, M., Alitsaous, M. ve Uğurlu, E. 1999. *Artemisia absinthium* L. (Pelin)'un Antimikrobiyal Aktivitesi. Tr. J. of Biology. 23: 377-384.
- Ergun, F., Deliorman, D., Velioğlu, A., Şener, B. ve Johansson, B.C. 1999. Antimicrobial Activities of *Galium* Species. J. Fac. Pharm. Gazi 16 (1): 7-11.
- Ertürk, K. İ ve Özkol, N. 1994. *Berberis crataegina* DC. (Karamuk) Üzerinde Araştırmalar. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara.
- Ertürk, Ö., Katı, H., Yaylı, N. ve Demirbağ, Z. 2003. Antimicrobial Activity of *Viscum album* L. subsp. *abietis* (Wiesb). Turk J Biol 27, 255- 258.
- Freile, M. L., Giannini, F., Pucci, G., Sturniolo, A., Rodero, L., Pucci, O., Balzaret, V. and Enriz, R. D. 2003. Antimicrobial Activity of Aqueous Extracts and of Berberine Isolated from *Berberis heterophylla*. Fitoterapia, 74; 702-705.
- Ghazanfar, S.A. 1994. Handbook of Arabian Medicinal Plants. First Edition. CRC Pres. Inc. ISBN 0-8493-0539-X.
- Gür, D. 2002. 5. Antimikrobik Kemoterapi Günleri Klinik Laboratuvar Uygulamaları ve Yenilikler, Antimikrobik Duyarlılık Testlerinin Standardizasyonu (ADTS) Çalışma Grubu. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını No:41, Sistem Ofset Basım Yayın San. ve Tic. Ltd. Şti. Ankara.
- Hammer, K.A., Carson, C.F. and Riley, T.V. 1999. Antimicrobial activity of essential oils and other plant extracts. Journal of Applied Microbiology 86: 985-990.
- Haznedaroğlu, M.Z., Karabay, N.Ü. ve Zeybek, U. 2001. Antibacterial Activity of *Salvia tomentosa* Essential Oil. Fitoterapia. 72: 829-831

- Holth, J.G., Krig, N.R., Sneath P.H.A., Staley, J.T. and Williams, S.T. (eds). 1994. Bergey's Manual of Determinative Bacteriology Ninth Edition. Williams & Wilkins, Baltimore.
- Ikram, M., Ehsanul, M. and Warsi, S.A. 1966. Alkaloids of *Berberis lycium*. Royle-1. Pakistan J. Sci. Indust. Res. 9: 343-346.
- Ilçım, A., Dıǧrak, M. ve Baǧcı, E. 1998. Bazı Bitki Ekstraktlarının Antimikrobiyal Etkilerinin Araştırılması. Tr. J. of Biol. 22: 119-125.
- Keleş, O., Ak, S., Bakırel, T. ve Alpınar, K. 2001. Türkiye'de Yetişen Bazı Bitkilerin Antibakteriyel Etkisinin İncelenmesi. Turk J. Vet Anim. Sci. 25. 559-565
- Kıvçak, B., Tuba, M. ve Öztürk, H.T. 2002. Antimicrobial and Cytotoxic Activities of *Ceratonia siliqua* L. Extracts. Turk J Biol 26, 197-200.
- Kıvçak, B. 2002. Antimicrobial Activity and Cytotoxicity of *Arbutus andrachne* L. J. Fac. Pharm. Gazi 19 (2), 121-125.
- Kıvçak B., Akay S., Saǧlam H. ve Öztürk H.T. 2002. Antimicrobial Activity of *Imula viscosa* (L.) ait. J. Fac. Pharm. Gazi 19 (2). 101-104.
- Koning, G.H., Agyare, C. and Ennison, B. 2004. Antimicrobial Activity of some Medicinal Plants from Ghana. Fitoterapia 75, 65-67.
- Küçükler, M.A., Tümbay, E., Anđ, Ö. ve Erturan, Z. 2002. Tıbbi Mikrobiyoloji. Dokuzuncu Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Ŗti. İstanbul.
- Li, C. T. S. 2002. Medicinal plants Culture, Utilizational and Phytopharmacology, First Edition. CRC Pres. Printed in USA.

Miller, B. S. 1999. Horehound.

Erişim: [<http://www.mindspring.com/~millersrexall/herbs/83.html>]

Musumeci, R., Speciale, A., Costanzo, R., Annino, A., Ragusa, S., Rapisarda, A., Pappalardo, M.S. and Iauk, L. 2003. *Berberis aetnensis* C. Presl. Extracts: Antimicrobial Properties and Interaction with Ciprofloxacin. Intern. J. Antimicrob. Agents. 22: 48-53.

NCCLS, 1993. Performance Standarts for Antimicrobial Disc Suspectibility Tests. Approved Standart NCCLS Publication M₂-A₅, Villanova, PA, USA.

Orhan, D. D., Çırak, M. Y., K lah, C. ve Erg n F. 2002. Antimicrobial Activity Screening of Some Turkish Medicinal Plants. J. Fac. Pharm. Gazi. 19 (2): 105-111.

Paksoy, ř. 1993. *Marrubium vulgare* L. Bitkisinin Kimyasal Yapısının İncelenmesi. Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü. Doktora tezi. İstanbul.

Panizzi, L., Flamini, G., Cioni, P.L. and Morelli, I. 1993. Composition and antimicrobial properties of essential oils of four Mediterranean Lamiaceae. Juornal of Ethnopharmacology, 39. 167-170.

Pepeljnjak, S. and Petricic, J. 1992. The Antimicrobic Effect of Berberine and Tinctura berberidis. Pharmazie 47, 307-308.

Punopas, K., Eumkeb, G., Chitsomboon, B. and Nakkiew, P. 2004, The Study of Antibacterial Activity of Some Medicinal Plants in Lamiaceae Family. Suranaree J. Sci. Technol. 11: 52-59.

- Rauha, J., Remes, S., Heinonen, M., Hopia, A., Kahk nen, M., Kujala, T., Pihlaja, K., Vuorela, H. and Vuorela, P. 2000. Antimicrobial effects of Finnish plant extracts containing flaonoids and other phenolic compounds. Intern. J. Food Microbiol. 56: 3-12.
- Ristic, M.D., Lausevic, S.D., Vukcevic, J.K., Marin, P.D. Simic, D., Vukojevic, J., Janackovic, P. and Vajs, V. 2000. Antimicrobial Activitiy of Essential Oils and Ethanol Extract of *Phlomis fruticosa* L. (Lamiaceae). Phytotera. Res. 14: 267-271.
- Rojas, R., Bustamante, B., Bauer, J., Fernandez, I., Alban, J. and Lock, O. 2003. Antimicrobial Activity of Selected Peruvian Medicinal Plants. J. Ethnopharmacol. 88: 199-204.
- Serter, D., Ertem, E., Dererli, D. and T nger, A. 1992. Mikrobiyoloji. İkinci Baskı. Saray Tıp Kitabevleri. İzmir.
- Stremitz, F. R., Lorenz, P., Tawara, J. N., Zenewicz, L. A. and Lewis, K. 2000. Synergy in medicinal plant: Antimicrobial action of berberine potentiated by 5'-methoxyhydnocarpin, a multidrug pump inhibitor. Appl. Biol. Sci. 15, vol. 97 (4): 1433-1437.
- Şahin, F., Karaman, İ., Güll ce, M.,       , H., Şeng l, M., Adı  zel, A.,   zt rk, S. ve Kotan, R. 2003. Evaluation of Antimicrobiaal Activities of *Satureja hortensis* L. J. Ethnopharmacol.. 87: 61-65.
- Şener, B. 1988. *Marrubium anisodon* C. Koch  zerine Farmakognozik Araştırmalar. Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi A.B.D, Yüksek Lisans Tezi. Ankara.
- Thiem, B. and Goslinska, O. 2004. Antimicrobial activity of *Rubus chamaemorus* leaves. Fitoterapia 75, 93-95

Tanker, N., Koyuncu, M. ve Coşkun, M. 1998. Farmasötik Botanik. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, Ders kitapları No.78 Ankara

Temiz, A. 2000. Genel Mikrobiyoloji Uygulama Teknikleri. Üçüncü Baskı. Hatiboğlu Yayınevi. Ankara.

Ustaçelebi, Ş., Mutlu, G., İmir, T., Cengiz, T., Tumbay, E. ve Mete, Ö. 1999. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Birinci Baskı. Güneş Kitabevi Ltd. Şti. Ankara.

Üçer, M. 1977. Karamuk. Türk Folkloru Araştırmalar Yıllığı. Ankara Üniversitesi Basımevi. Ankara.

Yeşilada, E. ve Küpeli E., 2002. *Berberis crataegina* DC. Root Exhibits Potent Anti-Inflammatory, Analgesic and Febrifuge Effects in mice and rats. J. Ethnopharmacol. 79 (2): 237-248.

Zeybek, N. ve Zeybek, U. 1994. Farmasotik Botanik Kapalı Tohumlu Bitkiler (Angiospermae) Sistematığı ve Önemli Maddeleri. Ege Üniversitesi Basımevi, 2. Baskı, s.374, İzmir.

ÖZGEÇMİŞ

Balıkesir’de 1979 yılında doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Ankara’da tamamladı. 1996 yılında girdiği Ankara Üniversitesi Biyoloji Bölümü’nden 2000 yılında Biyolog ünvanı ile mezun oldu. Şubat 2001 yılında Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans öğrenimine başladı. Şubat 2001 – Kasım 2001 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik İmmünoloji Anabilimdalı’nda gönüllü çalıştı. Eylül 2003 yılında Gazi Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Ortaöğretim Biyoloji Alan Öğretmenliği Tezsiz Yüksek Lisans öğrenimine başladı. Halen öğrenimine devam etmektedir.