



## Antimikrobiyal Ajan Olarak Bitki Bileşenleri

A. Elif ERDOĞAN<sup>1</sup> Ayşe EVEREST<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Mersin Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü

\*Sorumlu Yazar:

E-posta: eliferdogan81@gmail.com

Geliş Tarihi : 24 Temmuz 2012

Kabul Tarihi : 05 Eylül 2012

### Özet

Dünyada, binlerce yıldır, sınırsız sayıda bitki ve ekstraktları hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Bitkilerin hastalıkları iyileştirme gücü ile ilgili bilgiler, kültürler arasında tarihler boyunca aktarılmıştır. Bitkiler, türüne, konsantrasyonuna ve bileşenlerine bağlı olarak, bakteriler, funguslar ve virüsler üzerine antimikrobiyal etkilere sahiptirler. Bitki kaynaklı ilaçlar mikroorganizma orjinli hastalıkların tedavisinde büyük umut kaynağı olmuştur. Araştırmacılar bitkilerin kimyasal bileşimlerini ortaya çıkarıp, antimikrobiyal mekanizmasını çözmeye çalışmaktadırlar. Burada tıbbi bitkilerin bazı bileşenlerinin antimikrobiyal özellikleri ve canlı hücrelerdeki mekanizması ile ilgili son yıllarda yapılan bazı araştırmalar incelenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Bitki bileşenleri, antimikrobiyal mekanizmalar, antimikrobiyal etkiler.

## The Component of Plant As Antimicrobial Agent

### Abstract

In the world, numerous plants and their extracts have used for thousands of years to treat health disorders. Especially, the knowledge of their healing properties has been transmitted throughout history among cultures. Depending on type, concentration and components, they exhibit antimicrobial effects on living cells. Medicines derived from plants have shown great promise in the treatment of healthies originating from microorganism. Researchers have aimed to describe the chemical composition of these plants antimicrobials and the mechanisms involved in microbial growth inhibition. Thus, in the present work, antimicrobial properties of some compounds of medicinal plants and their mechanisms on living cells was discussed.

**Keywords:** Plant components, antimicrobial mechanisms, antimicrobial effects.

## GİRİŞ

Bitkilerin hastalıkları iyileştirme gücüne olan inanç neredeyse insanın var olduğu döneme kadar uzanır. İnsanlık tarihi boyunca bitkilerin farklı formları, açık yaralara lapa haline getirilip sürülerek uygulanmış, kaynatılarak suyundan faydalanılmış veya direk gıda olarak tüketilmiştir. Dünyadaki tüm kıtalarda bitkilerin kullanıldığına dair sayısız tarihi kanıtlara rastlamaktayız. Hatta altmış bin yıl önce yaşamış olan neandertallerin, bugün Irak bölgesinde bulunan "hollyhock" bitkisini kullandıkları keşfedilmiştir [1]. Milattan önce 2600 tarihlerine ait çivi yazısı ile yazılmış kil tabletler geçmişin fantastik yolculuğunda karşımıza çıkan ilk yazılı kaynaklardır [2]. Milattan önce 5. yüzyılın sonlarında Hipokrates'in farklı 300-400 tıbbi bitkiden bahsettiği kitabı ve milattan sonra ise birinci yüzyılda Dioskorides'in *De Materia Medica* adlı eseri modern farmakolojinin temelini oluşturan eski yapıtlardandır [1]. Günümüze kadar ulaştığımızda halen bu bitkiler ve yeni türleri geleneksel tedavilerde kullanılmaktadır. Dünya üzerinde geleneksel tıpta tüm bitkilerin %10'unun kullanıldığı tahmin edilmektedir. Tüm dünyada geleneksel tedavilerde kullanılan bitkiler, ekstraktları, içeriğini oluşturan bileşenler ve etkilerine olan bilimsel merak *etnofarmakoloji* alanının da doğmasına neden olmuştur [4]. Milyonlarca

mucizevi kaynak artık yerini teknolojik veri bankalarına bırakmaya başlamıştır. Örneğin, etnomedikal değeri olan bitkiler ile ilgili bilimsel araştırmalara dayalı oluşturulan NAPALERT internet sitesi bunlardan biridir. İçeriği 300'den fazla hastalığa ve semptomla karşı bilinen 27,000'den fazla bitki çeşidinin bulunduğu bir katalog sunmaktadır [4].

Dünya geneline baktığımızda tropikal ülkelerde ölümlerin yaklaşık yarısı enfeksiyon kaynaklı ölümlerdir. Afrika'da her yıl 300.000 çocuk *E. coli*, *Shigella* ve *Salmonella* türlerine ilişkin mikroorganizmaların sebep olduğu enfeksiyonlardan ölmektedir. Belki bu durum ülkelerin sosyo-ekonomik durumuna bakıldığında şaşırtıcı değildir, ancak gelişmiş ülkelerde de enfeksiyona bağlı hastalıklar ve ölümler her geçen gün geçtikçe artmaktadır. Örneğin, Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan araştırmalara göre, 1981 yılında enfeksiyona bağlı ölümler 5. sırada iken, 1992 yılında %58 artışla 3. sıraya ulaşmıştır [2,5]. Bu durum enfeksiyon hastalıklarının önlenmesi ve tedavisinde yeni stratejiler geliştirmeyi zorunlu kılmıştır. Bu nedenle farmakologların ve özellikle mikrobiyologların antimikrobiyal ajan arayışında bitkilere başvurmaları oldukça doğaldır. Zamanla, mikroorganizmalar ilaçlara karşı direnç kazanmakta ve bunları yeni üyelerine aktarmaktadırlar. Bu durum ise ilaçların

kullanım ömrünü sınırlamakta ve antimikrobiyal ihtiyacını sürekli kılmaktadır. Böylece, bitkiler yeni antimikrobiyal arayışında her zaman, klinik mikrobiyologlar için kaçınılmaz alt yapıyı oluşturmaktadır. Ayrıca, tarih boyunca bitkilerin tecrübe edilmiş olması avantajından yola çıkılarak, araştırılan bitki içeriği ve kullanımı ile ilgili edinilmiş bilgiler, laboratuvarlarda bilimsel olarak araştırılmış da olur. Sonuçta kullanılan bitkilerin mikroorganizmalar üzerine etkilerinin ortaya çıkarılması halkın yanlış kullanımlarının da önüne geçebilecektir [1].

#### Antimikrobiyal Bileşikler ve Etki Mekanizmaları

Penisilin keşfi ile birlikte antimikrobiyal araştırmalar hız kazanmış ve mikroorganizmalardan streptomisin, aureomisin, kloromisetin gibi sayısız antibiyotikler keşfedilmiştir. Klinik olarak kullanılan mikroorganizma kaynaklı bu antibiyotikler genellikle toprak mikroorganizmalarından ve funguslardan üretilmektedir. Doğal antibiyotiklerin üretildiği mikroorganizmalar çoğunlukla *Actinomyces* (*Streptomyces* spp.) ve *Penicillium* türlerinden oluşmaktadır. Biyoaktif mikrobiyal ürünlerin araştırılması yıldanyıla süreklilik arz etmektedir ve bitki temelli antimikrobiyal bileşenler (fitokimyasallar), nicelik olarak gösterdikleri terapötik potansiyel ile zengin bir alternatif sunmaktadır [5,6].

Ampirik kanıta dayalı fitoterapotik yaklaşımlar geçen yüzyıldaki endüstrileşme ile birlikte yerini moleküler araştırmalara bırakmıştır. Bu dönem, bitkilerdeki aktif bileşenlerin ortaya çıkarılması, saf halde elde edilmesi, hatta muadillerinin üretilmesini de içine alan bir dönemdir. Tedavide kullanılan bitki kaynaklı ajanların moleküler dizilerinin açığa çıkarılması, kullanım dozlarının araştırılması ve formüle edilmesi, kullanım güvenilirliğinin, etkinliğinin belirlenmesi hatta farmakinetik profillerinin çıkarılması etnofarmakoloji alanının genişlemesine neden olmuştur [5].

Peki bu antimikrobiyal özellikteki bitki bileşenleri mikroorganizmalar ile nasıl etkileşim içerisindedir? Bu sorumuzun yanıtı ile ilgili birçok hipotez öne sürülmektedir. Araştırmacılara göre, doğal bileşikler hücrelerde doğrudan ya da dolaylı olarak hücrelerin biyokimyasal süreçlerini etkilemekte, fizikokimyasal bütünlüğünü bozmaktadır. Özellikle hidrofobik yapıda olan terpenler, hücre duvarı ile etkileşime geçerek hücre duvar bütünlüğünü hasara uğratmaktadır. Terpenlerin hidrofobik özelliği hücre duvarındaki lipidler ile interaksyonu lipidlerin bir arada toplanmasına ve zarın geçirgenliğinin artmasına neden olmaktadır. Doğal olarak fizikokimyasal yapının bozulması, hücrede proton hareketi ve elektron akışının ve dolayısıyla taşınımın aksaklıklarına ve hücre içeriğinin koagülasyonuna neden olacaktır. Herhangi bir doğal bileşenin hedef bölgeyi etkilemesiyle oluşabilecek zincirleme reaksiyonlar da hücrenin başka bir bölgesinde benzer hücre tahribatına neden olabilecektir. Antimikrobiyal bileşenlerin ayrıca hücre duvarında bulunan proteinleri de etkiledikleri bilinmektedir [7].

Bitkiler sınırsız sayıda aromatik bileşikler üretme yeteneğine sahiptirler. Bu bileşikler çoğunlukla fenolik ve onların oksijen bağlı türevlerinden oluşmaktadır. İkincil metabolitler olarak üretilen bu bileşiklerin şimdye kadar 12,000 tanesi izole edilmiştir ve bu sayı tüm aromatik bileşiklerin sadece %10'unu oluşturmaktadır. Bu bileşenlerin çoğunluğu bitki savunma sistemi için gerekli olup, koku ve pigment oluşumunda rol oynayan terpenler, kinonlar ve taninler antimikrobiyal araştırmalarda kullanılmaktadır [1,7]. Yüzyıllar boyunca antienfektif olarak kullanılan sayısız bitki drogları

mevcuttur. Özellikle etken maddesi ilk keşfedilenlerden birkaç örnek sıralayabiliriz: *Allium sativum* L.'daki allininin antibiyotik etkisi ve *Hydrastis canadensis* L.'deki berberinin antimikrobiyal etkisi gibi [5]. Benzer şekilde, *Cephaelis ipecacuanha* Rich.'in toprak kısımlarından izole edilen izokinolin alkaloid emetin, *Escherichia histolytica* enfeksiyonuyla yayılan apselerin tedavisinde ve amebesidal ilaç olarak yıllardır kullanılmaktadır [5].

Cowan (1999), antimikrobiyal fitokimyasalları fenolikler, terpenoidler-ucucu yağlar, alkaloidler, lektinler-poliipeptidler ve poliasetenler olmak üzere beş grupta toplamıştır (Tablo 1). Proteinlere ve poliamid polimerlere karşı oldukça reaktif olan hidroksillenmiş bileşenleri içeren fenoller, bitkisel antimikrobiyal ajanların en geniş grubunu oluşturmaktadır [2].

Günlük hayatımızda bolca tükettiğimiz çay, içeriği ve etkileri ortaya çıkarılmış bitkilerden biridir. Yakından baktığımızda bize fitokimyasallarla, özellikle fenollerle ilgili daha anlaşılır bilgiler sunar. *Camellia sinensis* (L.) Kuntze olarak isimlendirilen çay bitkisi, bol miktarda fenol ve kafeine sahip bir bitkidir. Özellikle, siyah çay hasadından sonraki işlemler süresince, yaprağın kurutulmasından, su içerisinde ekstrakte edilmesine kadar gerçekleşen tüm aşamalarda karmaşık bir kimyasal süreç mevcuttur. Siyah çayın %30'unu oluşturan polifenoller izoflavon yapıdaki bileşiklerdir. Bunlar içindeki en basit bileşik ise kateşindir. Daha büyük moleküller halinde bulunan yani, basit izoflavonoidlerin polimerizasyon ve oksidasyon ürünleri olan teafavin ve tearubiginler ise bitkinin yaklaşık %3-4'ünü oluşturan kafeinle kombine halde bulunmaktadırlar. Kuru ağırlığın, %5'ini oluşturan kateşinler, epikateşin, epikateşin gallate, epigallokateşin, epigallokateşin gallate olarak dört farklı formda bulunmaktadırlar. Epikateşinlerin bakteri büyümesini inhibe ettiği bilinmektedir. Ayrıca çay yaprağında az miktarda flavonoller bulunur. Bu maddeler kuersetin, kamferol ve mirisetin gibi bileşenlerdir. Çay tanini diğer bitkilerden yapısal olarak biraz farklılık gösterse de bitki polifenollerinden olan taninler, genellikle toksik maddeler olarak bilinirler ve proteinleri çöktürme yeteneklerine sahiptirler [8]. Fenolik bileşikler sadece bitkilerde değil bir organik birliktelik olan humusta da bolca bulunmaktadır. Toprakta bulunan fenolikler humusun ara ürünlerindedir. Topraktaki organik formdaki nitrojenin stabilizasyonundan sorumludurlar. Fenolik bileşenlerin yüksek konsantrasyonları hem bitkiler hem de mikroorganizmalar için toksik etkileycidir [9].

Kateşol ve pirogallol basit fenol yapısında olan allelokimyasallardır. Allelokimyasalların ise bitkinin savunma sisteminde patojenlere karşı sinyal moleküller olarak fonksiyon gösterdikleri bilinmektedir. Bunlar, *Pseudomonas putida*, *Pseudomonas pyocyanea*, *Corynebacterium xerosis*, *Fusarium oxysporium* ve *Penicillium italicum* fitopatogenleri olarak sıralanabilir [10]. *Erythrina variegata*'dan izole edilen bazı izoflavonoidlerin *Streptococcus mutans* hücreleri üzerinde potansiyel birer ajan oldukları belirtilmiştir [11]. Difenil propan (2-fenil benzopiron) temel yapısına sahip 15 karbon atomlu flavonoidler, polifenolik bileşikler olarak kabul edilirler ve iskelet yapılarındaki farklılıklar nedeniyle flavon, flavonol, flavonon, biflavonoid ve kalkan gibi türevleri mevcuttur. Flavonoidlerin antiviral etkisinin proteinlere yüksek oranda bağlanma yeteneği ile ilgili olduğu bilinmektedir. Örneğin yüksek bir antioksidan olan metil kuersetinin, poliovirusunun replikasyonunu ve hücresel protein sentezini bloke ettiği belirtilmiştir [12]. Polifenollerin antibakteriyel aktiviteleri de bilinmektedir [13].

Polimerik fenolik bileşiklerin başka bir grubunu oluşturan taninler otsu ve odunsu bitkilerde yaygın olarak bulunurlar. Taninler hidrolizlenebilenler ve hidrolize edilemeyenler olarak iki kategoride sınıflandırılırlar. Hidrolize edilebilir taninler fenolik asitlerin esterleridir ve fenolik asitler gallotaninlerde bulunan gallik asitlerdir, bazen de ellagitanin bileşenindeki heksahidroksidifenik asit yapısında bulunmaktadırlar. Taninlerin *Staphylococcus aureus* mikroorganizmasına karşı bakteriyostatik ya da bakterisidal etkisi uzun zamandır bilinmektedir. İnsanda birçok enfeksiyona neden olan *S. Aureus*, plazma proteinlerini koagüle edebilmekte ve yapısal olarak hücre zarını saran fibrince zengin bir biyofilm üretmektedir. Bu biyofilm ise immün sisteme karşı oldukça dirençlidir. Akiyama ve çalışma grubu, plazma proteinlerinin *S. aureus* tarafından koagülasyonun inhibe edildiği koşulları belirlemişler ve dört farklı tanin bileşiğinin 24 saatlik inkübasyon koşullarındaki antibakteriyel etkisini incelemişlerdir: Tannik asit (100mg/L), gallik asit (5000 mg/L), ellagik asit (5000 mg/L), epikateşin (1500 mg/L), epikatesin gallate (500 mg/L), epigallokatesin (200 mg/L) konsantrasyon değerlerinin altında koagülasyon oluşumunu engellemişlerdir. Bu çalışmada, taninlerin antimikrobiyal mekanizmaları ile bazı farklı hipotezler öne sürülmüştür. Bunlardan biri taninin hücre membranına yapacağı etkiden dolayı oluşan toksisitedir. Diğerleri ise şöyledir; bilindiği üzere, tanin ortamdaki substrat ya da enzimlerle kolayca kompleks oluşturabilmektedir. Astrenjanite olarak bilinen bu özelliğinden dolayı, bakteriyel kültürlerde bulunan enzimler böyle bir bağlanmadan kaynaklanan inhibisyon etkisi gösterebileceği gibi taninlerin yüksek iyon bağlama kapasitelerinden ötürü, metal iyonlarıyla oluşturduğu kompleks de tanin toksisitesine neden olabilecektir [14]. Taninlerin, hücre üzerindeki sitotoksik etkisi, içerisinde yüzlerce maddenin bulunduğu bitki ekstraktına kıyasla daha etkili olabilmektedir. Boulekbache –Makhlouf ve çalışma arkadaşlarının yapmış oldukları araştırmada, tanin ve gallik asit maddesi ile *Eucalyptus globulus* Labill. ham özütünün *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* ve *Klebsiella pneumoniae* mikroorganizmalarına karşı antimikrobiyal aktiviteleri karşılaştırılmıştır. Sonuçta, tanin aktivitesinin bitki ham özütü ve gallik asitten daha yüksek olduğu belirlenmiştir [15].

Bol miktarda flavonoidlerin, fenolik asitlerin temsil edildiği dutsu meyveler ile yapılan bir çalışmada, Gram negatif ve Gram pozitif bakterilerin, bu bileşenlere karşı dirençleri karşılaştırılmıştır. *Lactobacillus* gibi probiyotik bakterilerin ve *Salmonella* gibi intestinal patojenlerin de dahil olduğu çalışmada, mirisetin bileşeninin sindirim borusuna yerleşen laktik asit bakterilerinin büyümesini inhibe ettiği, fakat *Salmonella* suşunu etkilemediği bulunmuştur. *Rubus idaeus* var. Ottawa, *Fragaria ananassa* Senga Sangana ekstraktlarının güçlü antimikrobiyal etkileri gözlenirken, *Hippophae rhamnoides* L. bitkisinin ise Gram negatiflere karşı aktivitesi çok düşük bulunmuştur. Çok sayıda dutsu meyvenin ekstraktlarına karşı, farklı bakteriyel türler, fenoliklere karşı farklı hassasiyetler göstermişlerdir. Dut ekstraktları, Gram pozitiflere göre Gram negatif bakterileri daha fazla etkilemiştir. Bu durumun Gram negatif bakteriler ile Gram pozitif bakteriler arasındaki hücre duvar yapısındaki farklılıklardan oluştuğu ve Gram negatiflerin dış membranının hidrofobik bileşiklere karşı koruyucu bir bariyer geliştirmesinden kaynaklandığı saptanmıştır [16].

Gram pozitif bakterilerde stoplazmik membran ve peptidoglikan tabaka ardarda sıralanmıştır. Teikoik asitce

zengin bu peptidoglikan yapı, Gram pozitif bakteri hücre duvarında geniş bir alan kaplamaktadır. Bu hücre duvarına sahip bakteriler ozmotik lizize ve mekanik etkilere karşı dayanıklıdırlar.

Gram negatif bakteriler, Gram pozitiflerden farklı olarak ikincil bir dış membrana sahiptir. Gram negatiflerde, stoplazmik membran, ince bir peptidoglikan tabaka ve tekrar bir dış membran bulunmaktadır. Peptidoglikan tabaka Gram negatiflerde, Gram pozitiflere göre çok ince bir tabaka iken, esas farklılığı oluşturan en dış membran LPS (lipopolisakarit) tabakasıdır. LPS tabakası, bakterinin hidrofobitesini arttıran, ozmotik basınca karşı daha dayanıklı olmasını sağlayan ve bakterilerin patojenik etkisine neden olan bir tabakadır [17,18]. LPS, aşırı hidrofobik (lipofilik) moleküllerin hücreye girişini belirgin biçimde yavaşlatırken, porin kanal proteinlerindeki değişiklikler hidrofobik moleküllerin de girişinde bir engel oluşturmaktadır. Ancak son yıllarda, doğal dirençte etkili mekanizmanın stoplazmik membrana yerleşim gösteren aktif pompa proteinleri olduğu bulunmuştur ve Gram pozitiflerde de yaygın olarak saptanmıştır [19].

Uçucu yağlar bakterisidal, virusidal, fungusidal antiparasit, insektisidal, tıbbi ve kozmetik uygulamalarda, özellikle son yıllarda farmakolojide, tarımda ve gıda endüstrisinde yoğun biçimde kullanılmaktadır. Çoğunlukla distilasyonla elde edilen aromatik yapıdaki bu bileşenler, terpenler gibi uçucu moleküllerden, terpenoidlerden, fenol türevli bileşiklerden ve alifatik yapıdaki maddelerden oluşan kompleks bir yapı içermektedir. Uçucu yağların içeriğindeki sayısız bileşenden dolayı, direk olarak bir hedef bölgeye spesifik olduğu söylenemez. Uçucu yağların neden olduğu sitoplazma koagülasyonu ile lipit ve proteinlerin hasarı oluşmakta ve bunun sonucunda hücre duvarında ve membranda görülen hasar, makromoleküllerin akışına etki ederek lizize neden olmaktadır. *Saccharomyces cerevisiae* ile ilgili çalışmalar, uçucu yağların sitotoksitesinin uçucu yağın kimyasal bileşenine bağlı olmasının yanında, koloni oluşturma yeteneği ve mikroorganizmanın büyüme fazıyla da ilgili olduğunu göstermiştir. *S. cerevisiae* büyüme fazında *Origanum compactum* Benth. (0.45 µL/ml), *Coriandrum sativum* L. (1.6 µL/ml), *Cinnamomum camphora* L. (8 µL/ml), *Artemisia herba-alba* Asso. (8 µL/ml) ve *Helichrysum italicum* (8 µL/ml) uçucu yağlarının yüzde elli orandaki öldürücü etkisi ortaya çıkarılmıştır. Mikroorganizmaların büyüme fazında, uçucu yağlara karşı gösterdiği hassasiyetin, sitotoksik bileşenlerin hücre duvarına bu fazda daha verimli bir şekilde nüfuz etmesinden kaynaklandığı söylenebilir. Genel olarak, uçucu yağların sitotoksitesi yapısındaki fenollerden, aldehidlerden ve alkollerden kaynaklanmaktadır [20].

Lauraceae familyasına ait bazı bitkilerle yapılan çalışmada antifungal ajanlar araştırılmıştır. En etkili uçucu yağın sırasıyla, *Cinnamomum zeylanicum* L., *Aniba rosaedora* Ducken ve *Sassafras albidum* Nutt. ve *Laurus nobilis* L. olduğu belirtilen bu çalışmada, tarçın uçucu yağının yüksek aktivitesinin, içeriğinde bulunan yüksek trans-sinnamaldehyden kaynaklandığı ve antifungal aktiviteye de içeriğindeki oksijenlenmiş bileşiklerin neden olduğu saptanmıştır [21]. Birçok ilaca karşı yüksek direnç gösteren *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Pseudomonas* bakterilerine karşı *Ocimum basilicum* L. uçucu yağının aktif olduğu belirlenmiştir [22].

Bazı uçucu yağlarının ise çok düşük konsantrasyonlarda bile bakterilere oranla funguslarda daha etkili olduğunu gösteren çalışmalara rastlanmaktadır. Örneğin, α-bisabolol, hamazulene, farnesene gibi seskiterpenik bileşenlerce zengin

*Matricaria recutita* L. uçucu yağının 3gl<sup>-1</sup> konsantrasyonunda *Aspergillus* ve *Fusarium* türlerinin büyümesini %91 oranında inhibe ederken, *Helicobacter pylori* bakterisini ancak 125 gl<sup>-1</sup> konsantrasyonda ve %90 inhibe ettiği ortaya çıkarılmıştır [23].

*Capsicum* cinsi bitkilerin çoğunun ana maddesini oluşturan kapsaisin, özellikle *Bacillus subtilis* ve *Saccharomyces cerevisia* mikroorganizmalarına karşı olan yüksek antimikrobiyal etkiye sahiptir. Gıda katkı maddeleri dışında, geleneksel tedavide kullanılan kapsaisin ana maddeli bitkilerin, birincil sensor nöronlarla interaksiyon oluşturduğu ve eksitasyon, desensitizasyon ve nörotoksititeye neden olduğu belirtilmiştir. Kurita ve çalışma ekibinin, kapsaisin doğal bileşenin *Saccharomyces cerevisia* üzerindeki etkisini belirleyen DNA-mikroarray çalışması, mekanizma hakkında detaylı bilgiler sunmaktadır. Kırmızıbiber acımsı tadı veren bu maddenin mikroorganizmalar üzerindeki inhibitör etkisi, maya üzerinde bulunan 6,000 genen 39 genin etkilendiği sonucuna ulaştırmıştır. Bu genlerin ise, çoklu ilaç direnci ile ilgili genler, membran biyosentezinden sorumlu genler, stres proteinlerini kodlayan genler ve tespit edilemeyen diğer genler olduğu belirtilmiştir [24].

Bazı bitki uçucu yağlarının temel bileşenlerini oluşturan timol, karvakrol, ogenol, sinnamik asit ve diasetil bileşenleri nisin ile etkileşimleri araştırılmıştır. Nisin, *Lactococcus lactis* tarafından üretilen bir bakteriosindir ve gıda endüstrisinde kullanılan antimikrobiyal bir ajandır. Nisinin Gram pozitif bakterilerde sporulasyonu engellediği, Gram negatiflerde ise herhangi bir etki oluşturmadığı gösterilmiştir. Bunun nedeninin Gram pozitif bakterilerdeki dış membranın hidrofobik bileşiklere ve makromoleküllere karşı oluşturduğu özel bariyer sebebi olduğu bilinmektedir. *Escherichia coli* ve *Salmonella typhimurium* Gram negatif bakterilerine karşı nisin hiçbir etki göstermeyerek, mikroorganizmalar üzerindeki hücre membranı parçalayıcı özellikleri bilinen timol ve karvakrolün etkilerini değiştirmemiştir. Sadece, nisin ile diasetil kombinasyonu sonucu *Salmonella typhimurium* üzerinde diasetil aktivitesini etkilemiştir. Hücre duvarına nisinin etkisi nüfuz edememiş ancak antagonist etki oluşturmuştur [25].

Alkolooidler heterosiklik nitrojenli bileşiklerdir. 1805 yılında *Papaver somniferum* L.'dan izole edilen morfin, medikal anlamda ilk kullanılan alkolooiddir. Yapılan araştırmalar alkolooid ve türevlerinin antimikrobiyal etkilerini ortaya çıkarmıştır. Örneğin, *Solanum khasianum* L.'dan izole edilen solamargine glikoalkolooidinin HIV enfeksiyonuna karşı kullanılabileceği belirtilmiştir. Alkolooidlerin *Giardia* ve *Entamoeba* türlerine de karşı aktif olduğu bulunmuştur [1]. Son çalışma ise, *Boophone disticha* (L.f.) Herb. etanolik ekstraktından izole edilen buphanidrine ve distichamine alkolooidlerinin *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Bacillus subtilis* patojenlerine karşı geniş spektrumlu bir antimikrobiyal etkiye sahip oldukları belirlenmiştir [26]. Alkolooidlerin antimikrobiyal etki mekanizmaları ile yapılan çalışmalar nasıl etki ettiklerini ortaya çıkarmaktadır. Örneğin, berberine ve harmene alkolooidinin aktivitesinin, mikroorganizmanın DNA molekülüne interkalasyonu ile ilgili olduğu anlaşılmıştır [1].

Antimikrobiyal peptidlerin etki mekanizmaları ile ilgili çalışmalar ise, gün geçtikçe artmaktadır. Bu çalışmalar, peptidlerin membran yıkımında etkin rol oynadıklarını göstermektedir. Antimikrobiyal mekanizmanın, mikroorganizmaların dış membranında bulunan proteinleri ve iyon kanallarını etkileyerek aktivite gösterdiği belirtilmiştir.

Son yıllarda *Amaranthus* türlerinden izole edilen anti-HIV peptid mekanizması dikkat çekici çalışmalar arasına katılmıştır [1,27].

Mannoz-spesifik lektinler, mikrobiyal aktivite çalışmalarında yer alan bir diğer bitki bileşenleridir. *Gelanium multiflorum* Juss. orjinal lektinlerin anti-HIV etki mekanizmaları antimikrobiyal mekanizmanın anlaşılmasına katkıda bulunan önemli araştırmalardandır [1].

Tablo'1 de belirtilen fitokimyasallar dışında sayılamayan çok daha fazla fitokimyasal bulunmaktadır ve hatta birçoğunun antimikrobiyal özellikleri keşfedilmiş ve mekanizmaları da tahlil edilmeye çalışılmaktadır. Poliasetlenler bunlardan sadece birisi olup içeriğindeki 8s-heptadeca-2(Z),9(Z)-diene-4,9-diyne-1,8-diol molekülü, mayaları etkilemezken, *S. aureus* ve *B. subtilis* gibi Gram pozitif bakterilere karşı aktif olduğu bulunmuştur [1].

## SONUÇ

Bitkilerdeki uçucu yağların antibiyotik etkisi, yıllar içinde en yaygın bilinen ve tartışılan konu olmuştur. Uçucu yağlar, bakterilere, virüslere ve protozoalara karşı oldukça aktiftirler. Uçucu yağların antimikrobiyal etkisi bitkinin ekolojik koşullarına ve türüne bağlı olarak değişmektedir [28]. Temel yağların %60'ının fungus, %30'unun ise bakteri büyümesini inhibe ettiği bilinen bir gerçektir [1]. Tüm bu sebeplerden ötürü yüzyıllardır süregelen bitkisel tedaviler ve geleneksel tıptan orjinalen etnofarmakoloji alanı, bitkisel tedavilerin güvenilirliğinin ortaya koyulmasında veya yeni ilaç arayışlarında sınırsız bir potansiyeldir. Özellikle enfeksiyon hastalıklarının yayılımındaki hızlı artış ve buna paralel olarak mikroorganizmaların doğal evrimsel süreçlerinde her türlü kimyasal ajana karşı direnç oluşturabilme başarısı, antibiyotik arayışındaki sürekliliği her zaman canlı tutmaktadır. Fitokimyasalların antimikrobiyal etkileri yüzyıllardır bilirse de, günümüzde bu kimyasalların güvenilirliğinin araştırılması, terapötik yaklaşımda daha kesin bilgilere ulaşmamızı sağlayacaktır. Görünen odur ki, yukarıda bahsedilen bitki bileşenlerinin herbirinin canlı hücreyi inhibe ederken hangi mekanizmayı kullandığı da son yıllarda yoğun araştırmalara konu olmaya devam edecektir.

Cowan'ın beş alt basamakta topladığı bileşenlerin sahip olduğu kimyasal yapıya bağlı olarak hücrenin belirli hedef bölgelerini seçtiği anlaşılmaktadır. Tabi ki, hücre de belli bir hedef bölge etkilenmiş olsa da devamında oluşabilecek zincirleme biyokimyasal reaksiyonlar hücreyi genel bir tahribata götürmektedir. Fenoller ve başka moleküllerle oluşturduğu kombinasyonlar hücrede toksik etki oluşturmaktadır. Bu toksik etkinin ise antioksidan özellikten kaynaklandığı gösterilmiştir. Mesela, kuersetin, çok yüksek antimikrobiyal etkiye ve antioksidan özelliğe sahiptir.

Dutsu fenollere karşı farklı hassasiyetler gösteren Gram negatif ve Gram pozitif bakterilerin hücre duvarının farklılığından dolayı, fenolik bileşenlerinin etkisinin hücre duvarında etkin olduğu gösterilmiştir [12].

Toksik etkilerin daha geniş çaplı araştırılmasında ve önemli enfeksiyonların da dahil olduğu birçok hastalığa karşı bitkilerin veya bitki orjinali ilaçların kullanıldığını hepimiz bilmekteyiz. Bunlarla ilgili yapılan sayısız yayında karşılaştığımız her çalışma bize bitki içerikleri, etkileri ve antibiyotiklerindeki yeni fikirleri medikal anlamda ortaya koymaya çalışmaktadır.

**Tablo 1.** Antimikrobiyal aktiviteye sahip bazı bitki bileşenleri.

Sınıf	Alt sınıf	Örnekler	Mekanizma
Fenolikler	Basit fenoller	Katesol Epikatesin	Substrat kaybı. Membran tahribasyonu
	Fenolik asit	Sinnamik asit	?
	Kinonlar	Hiperisin	Adhesinlere bağlanma, Hücre duvarı kompleksi, Enzim inaktivasyonu.
	Flavonoidler	Krisin	Adhesinlere bağlanma.
	Flavonlar	- Abisinon	Hücre duvarı kompleksi. Enzim inaktivasyonu, HIV revers transkriptaz inhibisyonu.
	Flavonoller	Totanol	?
	Taninler	Ellagitanin	Proteinlere bağlanma, Adhesinlere bağlanma, Enzim inhibisyonu, Substrat kaybı, Hücre duvarı kompleksi, Membran tahribati, Metal-iyon kompleksi.
	Kumarinler	Varfarin	Ökaryotik DNA ile interaksiyon (Antiviral aktivite).
Terpenoidler Uçucu yağlar	-	Kapsaisin	Membran tahribati.
Alkaloidler	-	Berberin Piperin	Hücre duvarı ya da DNA ile interkalasyon.
Lektinler ve Polipeptidler	-	Mannoz-spesifik aglutinin	Viral füzyonunun bloke edilmesi ya da adsorpsiyon.
		Falksatin	Disulfid köprü formasyonu.
Poliasetilenler	-	8s-heptadeca-2(Z),9(Z)-diene-4,9- diyene-1,8-diol	?

## KAYNAKLAR

[1] Cowan MM, 1999. Plant Products as Antimicrobial Agent. Clin. Microbiol. Rev. 12(4):564.

[2] Karou D, Nadembega WMC, Ouattara L, Ilboudo DP, Canini A, Nikiema JB, Simpore J, Colizzi V, Traore AS. 2007. African Ethnopharmacology and New Drug Discovery. Medicinal and Aromatic Plant Science and Biotech. 1(1):x-y.

[3] Ghorbani A, Naghibi F, Mosaddegh M. 2006. Ethnobotany, Ethnopharmacology and Drug Discovery. Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2(2):109-118.

[4] Raza M. 2006. A Role for Physicians in Ethnopharmacology and Drug Discovery. Journal of Ethnopharmacology. 104:297-301.

[5] Iwu MM, Duncan AR, Okunji CO. 1999. New Antimicrobials of Plant Origin. J.Janick (ed.), ASHS Press, Alexandria, VA.:457-62.

[6] Shinji M. 1993. Research on Antibiotic Screening in Japan Over The Last Decade : A Producing Microorganism Approach. Actinomycetol. 7:100-106.

[7] Silva NCC, Fernandes JA. 2010. Biological Properties of Medicinal Plants: A Review of Their Antimicrobial Activity. The Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases. 16(3):402-413.

[8] Hamilton-Miller JMT. 1995. Antimicrobial Properties of Tea (*Camellia sinensis* L.). Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 39:2375-2377.

[9] Whitehead DC, Dıbb H, Hartley RD. 1982. Phenolic Compounds in Soil as Influenced by the Growth of Different Plant Species. Journal of Applied Ecology. 19:579-588.

[10] Kocaçalışkan İ, Talan İ, Terzi İ. 2006. Antimicrobial Activity Catechol and Pyrogallol as Allelochemicals. Z.Naturforsch. 61:639-642.

[11] Sato M, Tanaka H, Fujiwara S, Hirata M, Yamaguchi R, Etoh H, Tokuda C. 2002. Antibacterial Property of Isoflavonoids Isolated From *Erythrina Variegata* Against Cariogenic Oral Bacteria. Phytomedicine. 9:427-433.

[12] Kahraman A, Serteser M, Köken T. Flavonoidler. 2002. Kocatepe Tıp Dergisi. 3:01-08.

[13] Taguri T, Tanaka T, Kouno I. 2004. Antimicrobial Activity Of 10 Different Plant Polyphenols Against Bacteria Causing Food-Borne Disease. Biol.Pharm .Bull. 27(12):1965-1969.

[14] Akiyama H, Fujii K, Yamasaki O, Oono T, Iwatsuki K. 2001. Antibacterial Action of Several Tannins Against *Staphylococcus aureus*. Journal Of Antimicrobial Chemotherapy. 48:487-491.

[15] Boulekbache –Makhlouf L, Slimani S, Madani K. 2012. Total phenolic content, antioxidant and antibacterial

activities of fruits of *Eucalyptus globulus* cultivated in Algeria. *Industrial Crops and Products*. 41:85-89.

[16] Puupponen-Pimia R, Nohynek L, Meier C, Kahkonen M, Heinonen M, Hopia A, Oksman-Caldentey KM. 2001. Antimicrobial Properties of Phenolic Compounds From Berries. *Journal Of Applied Microbiology*. 90:494-507.

[17] Beveridge T. 1999. Structures of Gram-Negative Cell Walls and Their Derived Membrane Vesicles. *J.Bacteriol*. 181(16):4725.

[18] Navarre WW, Schneewind O. 1999. Surface Proteins of Gram-Positive Bacteria and Mechanisms of Their Targeting to the Cell Wall Envelope. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 63(1):174.

[19] Hasdemir U. 2007. Çoklu İlaç Direncinde Bakteri Hücre Duvarı Organizasyonu ve Aktif Pompa Sistemlerinin Rolü. *Mikrobiyol Bült*. 41:309-327.

[20] Bakkali F, Averbeck S, Averbeck D, Idaomar M. 2008. Biological effects of Essential Oils-A Review. *Food and Chemical Toxicology*. 46:446-475.

[21] Simic A, Sokovic MD, Ristic M, Grujic-Jovanovic S, Vukojevic J, Marin PD. 2004. The Chemical Composition of Some Lauraceae Essential Oils and Their Antifungal Activities. *Phytotherapy Research*. 18:713-717..

[22] Opalchenova G, Obreshkova D. 2003. Comparative Studies on the Activity of Basil-an Essential Oil From *Ocimum Basilicum* L.-against Multidrug Resistant Clinical Isolates of the Genera *Staphylococcus*, *Enterococcus* and *Pseudomonas* by Using Different Test Methods. *Journal Of Microbiological Methods*. 54:105-110.

[23] Petronilho S, Maraschin M, Coimbra MA, Rocha SM. 2012. *In vitro* and *in vivo* studies of natural products: A challenge for their valuation. The case study of chamomile (*Matricaria recutita* L.). *Industrial Crops and Products*. 40:1-12.

[24] Kurita S, Kitagawa E, Kim CH, Momose Y, Iwahashi H. 2002. Studies on the Antimicrobial Mechanisms Of Capsaicin Using Yeast DNA Microarray. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*. 66:532-536.

[25] Olasupo NA, Fitzgerald DJ, Gasson MJ, Narbad A. 2003. Activity of Natural Antimicrobial Compounds Against *Escherichia Coli* and *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium*. *Letters in Applied Microbiology*. 36:448-451.

[26] Cheesman L, Nair JJ, Van Staden J. 2012. Antibacterial activity of crinane alkaloids from *Boophone disticha* (Amaryllidaceae). *Journal of Ethnopharmacology*. 140(2):405-408.

[27] Chamorro C, Boerman MA, Arnusch CJ, Breukink E, Pieters RJ. 2012. Enhancing membrane disruption by targeting and multivalent presentation of antimicrobial peptides. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) Biomembranes*. 1818(9):2171-2174.

[28] Toroglu S M, DigrakM, Cenet M. 2006. Determination of Antimicrobial Activities of Essential Oils Of Consumed For Spice *Laurus nobilis*Linn and *Zingiber officinale* Roscoe And Theirs Effects On Antiniotics In-vitro. *KSU. J. Sci. Eng*. 9: 20-26.