SAĞLIK BİLİMLERİ DERGİSİ
JOURNAL OF HEALTH SCIENCES
Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yayın Organıdır

Araştırma Yazısı 2017; 26: 94-98

ARTEMISIA ABSINTHIUM L., *A. LUDOVICIANA* NUTT. VE *A. VULGARIS* L. (ASTERACEAE) EKSTRE VE UÇUCU YAĞLARININ KARBAPENEM DİRENÇLİ SUŞLARA KARŞI *IN VITRO* ANTİBAKTERİYEL AKTİVİTESİNİN ARAŞTIRILMASI*

INVESTIGATION OF *IN VITRO* ANTIBACTERIAL ACTIVITY AGAINST CARBAPENEM RESISTANT STRAINS OF *ARTEMISIA ABSINTHIUM* L., *A. LUDOVICIANA* NUTT. AND *A. VULGARIS* L. (ASTERACEAE) EXTRACT AND ESSENTIAL OILS

Ayşe BALDEMİR[1], Nilay ILDIZ[2], Ülkü KARAMAN[3], Ahmet Emre EKER[1], Ufuk İNCE[2]

[1]*Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik Anabilim Dalı, Kayseri*

[2]*Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri*

[3]*Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı, Ordu*

ÖZ

Genel Bilgi: Çoklu ilaç direncine sahip bakterilerin giderek artması antibiyotik etkinliğini ciddi olarak düşürmekte ve terapötik başarısızlık sıklığını artırmaktadır. Son yıllarda araştırmacılar yeni antibakteriyel ilaçların keşfi için doğal bitkisel kaynakları tercih etmektedirler. Dünyada, *Artemisia L.* cinsi Asteraceae familyasının tanınmış türlerini içermekte olup, karakteristik kokuları veya tatları nedeniyle botanik ve farmasötik bakımdan önem arz etmektedirler.

Amaç: *Artemisia absinthium* L., *A. ludoviciana* Nutt. ve *A. vulgaris* L. türlerinin karbapenem dirençli bakterilere karşı antibakteriyel etkinliklerini araştırmaktır.

Yöntem: Metanol ekstreleri ve uçucu yağlar sırasıyla 250, 500, 1000, 2000 µg/mL ve 15.625, 31.25, 62.5, 125 µg/mL konsantrasyonlarında hazırlandı. Sıvı mikrodilüsyon testi, bazı Gram negatif standart suşlar (*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 35218, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700630, *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606) ve klinik olarak karbapenem dirençli Gram negatif suşlara (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.) karşı örneklerin minimum inhibisyon konsantrasyonlarını (MIK) belirlemek için kullanıldı.

Bulgular: *A. absinthium* uçucu yağı standart suşlar ile karbapenem dirençli *P. aeruginosa* suşu dışında diğer klinik suşlarda (15,62-125 µg/mL) etkili bulunmuştur. Ayrıca *A. absinthium* uçucu yağı klinik *Acinetobacter* suşlarına karşı 31,25 µg/mL konsantrasyonda etkili olduğu belirlenmiştir. *A. ludoviciana* uçucu yağı sırasıyla 15,625 ve 125 µg/mL'de *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* suşlarına karşı etkili bulunmuştur.

Sonuç: *Artemisia* türlerinin karbapenem dirençli Gram negatif suşların önemli inhibitörleri olabileceği sonucuna ulaşılmıştır.

Anahtar kelimeler: Karbapenem direnci, *Artemisia*, uçucu yağ, metanol ekstre, antibakteriyel aktivite.

*Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: THD-2016-6590).

Makale Geliş Tarihi : 27.04.2017
Makale Kabul Tarihi: 21.07.2017

ABSTRACT

Background: The continuous emergence of multi drug resistant bacteria severely reduces the efficacy of antibiotic increases the frequency of therapeutic failure. In recent years, researchers often prefer natural herbal resources for the discovery of new antibacterial drugs. In the world, *Artemisia* L. genus, are the well-known species of the family Asteraceae, have botanical and pharmaceutical attention due to their characteristic smells or flavors.

Objective: The present study researches the antibacterial activities against carbapenem resistant bacteria of *Artemisia absinthium* L., *A. ludoviciana* Nutt. and *A. vulgaris* L.

Method: Methanol extracts and essential oils were prepared at concentrations of 250, 500, 1000, 2000 µg/mL; 15.625, 31.25, 62.5, 125 µg/mL respectively. Broth microdilution assay was used to determine minimum inhibitory concentrations (MICs) of samples against some Gram negative standard strains (*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 35218, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700630, *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606) and clinically carbapenem resistant Gram negative bacteria strains (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.).

Results: *A. absinthium* essential oil had antibacterial effect on standards and clinical strains (15.625-125µg/mL) except carbapenem resistant *P. aeruginosa* strain. In addition, *A. absinthium* essential oil was detected antibacterial effect against clinical *Acinetobacter* spp. at very low (31.25 µg/mL) concentration. *A. ludoviciana* essential oil was effective against *P. aeruginosa* and *A. baumannii* strains at 15.625 and 125 µg/mL respectively.

Conclusion: *Artemisia* species may be significant inhibitors of carbapenem resistant Gram negative strains.

Keywords: Carbapenem resistance, *Artemisia*, essential oil, methanol extract, antibacterial activity.

Corresponding Author: Yrd.Doç.Dr. Ayşe BALDEMİR,Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik Anabilim Dalı, 38039 Melikgazi, Kayseri.
E-mail: aysebaldemir@gmail.com
Tel.: +90 352 207 66 66 (28350)
Fax: +90 352 437 91 69

GİRİŞ

Mikroorganizmaların sahip oldukları direnç mekanizmalarındaki farklılıklarla birlikte artan toplumsal ve nozokomiyal direnç tedavide ciddi sorunlara yol açmaktadır (1). Bakterilerin antibiyotiklere direncini etkileyen birçok fiziksel ve kimyasal neden bulunmaktadır. Dirençten esas sorumlu etken ise antibiyotik kullanımıdır. Bununla birlikte ülkelerin antibiyotik kullanım politikaları ile ilişkili olarak bölgesel, kentsel hatta aynı hastanede klinikler arasında dahi direnç profilinde değişiklikler ortaya çıkabilmektedir. Dirençli suşlar hastalarda morbidite, mortalite ile artan ekonomik kayba sebep olmaktadır (2,3). Antibiyotiklere karşı önemli direnç mekanizmalarından biri bakterilerin ürettiği enzimlerdir. Son yıllarda genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL) ve plazmidlerle taşınan AmpC betalaktamazlar ortaya çıkmış ve sayıları giderek artmıştır. Karbapenemler, beta-laktamazların hidrolizine karşı stabil olmaları sebebiyle dirençli Gram negatif bakterilerin yol açtığı enfeksiyonların tedavisinde iyi bir seçenek olmuştur. Ancak son yıllarda karbapenemlere karşı da, özellikle nonfermentatif Gram negatif basiller (*Pseudomonas* spp. ve *Acinetobacter* spp. vd.) arasında, artan bir direnç sorunu ortaya çıkmaya başlamıştır (4). İlk olarak Japonya' da 1991 yılında metallo betalaktamaz (MBL) üreten *Pseudomonas aeruginosa* suşunun bildirilmesinden sonra başta Japonya olmak üzere çeşitli Asya ve Avrupa ülkelerinden özellikle nonfermenter suşlarda yeni bildirimler olmuştur ve sayıları artarak dünya çapında yayılma göstermeye başlamıştır (5). Ülkemizde ise ilk olarak Aktaş ve arkadaşları (6) tarafından pediatrik kan kültüründen IMP-1 üreten imipeneme dirençli *Klebsiella pneumoniae* izole edilmiştir. İmipenem ve meropenem, nozokomiyal *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp*. ve genişlemiş spektrumlu beta laktamaz enzimi üreten diğer mikroorganizmalarla oluşan ciddi enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Karbapenemlerin yeni bir grubu olan ertapenemde, imipenem ve meropeneme benzer şekilde Gram pozitif ve negatif aerobik ve anaerobik bakterilere karşı etkili olmasına karşın, *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* türlerine karşı sınırlı etkiye sahiptir. Bununla birlikte GSBL ve/veya AmpC tipi beta-laktamaz üreten birçok Enterobacteriaceae üyesine karşı etkindirler (7). Enterobacteriaceae üyelerinde karbapenem direnci nadir olmasına rağmen son yıllarda karbapeneme dirençli veya karbapenemaz üreten Enterobacteriaceae ile gelişen enfeksiyonlar önem kazanmaya başlamıştır (8).

Dirençli suşlarla ortaya çıkan yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi gerekliliği bitkilerden elde edilen bitki ekstresi, uçucu yağ ve çeşitli aktif bileşenlerin antibakteriyel aktivitelerinin değerlendirilmesi ihtiyacını ortaya çıkarmıştır. Günümüzde bitkilerden elde edilen ilaçlar total ilaçların % 80'nin üzerinde iken çok azı antimikrobiyal madde olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalara göre birçok tıbbi bitki antimikrobiyal aktiviteye sahip aktif maddeler içermesine karşın kullanımda değildir (9). Bu bitkilerin "bitkisel ilaç" olarak değerlendirilmesi için öncelikle gerekli standardizasyon işlemlerinin yapılması gerekmektedir. Aromatik bitkilerden elde edilen uçucu yağlar antibakteriyel, antifungal ve insektisit aktivite gibi doğada zaten bilinen özellikleri için geniş ölçüde kullanılırlar. Günümüzde bilinen 3000 uçucu yağın yaklaşık 300'ü farmasötik, tarım, yiyecek, sağlık ve kozmetik endüstrileri için ticari önem taşımaktadır (10). Bu bağlamda, bitkilerdeki sekonder bileşiklerden uçucu yağlar ve bileşenlerinin kimyasal yapılarındaki çeşitlilik ve birbirleri arasındaki etkileşimlerin farmakolojik özellikleri yeni terapötik maddelerin keşfi için çözüm oluşturabilir (11). Astreaceae familyasının bir üyesi olan ve ülkemizde "Pelin", "Ak Pelin", "Büyük Pelin", "Şeyh Horasani", "Halep Horasani" ve "Doğu Horasani" adları ile bilinen *Artemisia* L. türleri tonik, antimalaryal, antihelmintik, antidiyabetik, antimikrobiyal, yara iyileştirici, bronşit ve tüberkülozda geleneksel olarak kullanılmaktadır. Ancak *Artemisia* L. uçucu yağlarının yüksek miktarlarda alındığında zehirlenmeye neden olabileceği de belirtilmiştir (12,13).

Bu çalışmada *A. absinthium* L., *A. ludoviciana* Nutt. ve *A.vulgaris* L. türlerinin uçucu yağ ve metanol ekstrelerinin standart ve karbapenem dirençli bazı Gram negatif bakterilere karşı duyarlılıklarının araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bitki materyali

Bu çalışmada, İstanbul Zeytinburnu Tıbbi Bitkiler Bahçesi doğal alanından ve organik tohumdan yetişmiş olan *A. absinthium, A. ludoviciana* ve *A. vulgaris* bitkilerinin çiçekli toprak üstü kısımları kullanılmıştır.

Bitki ekstrelerinin hazırlanması ve Uçucu yağların eldesi

Metanol ekstrelerinin hazırlanması işleminde örneklerden 100'er gram tartılarak değirmende toz edildi. 250 mL metanol ile 37 ^{o}C' de su banyosunda 3 gün boyunca ekstre edildi. Gün sonlarında ekstreler süzüldü ve tekrar metanol eklenerek ekstraksiyona devam edildi. Süzüntüler birleştirildi ve metanol rotavaporla uzaklaştırıldı. Tüm ekstreler liyofilize edildi ve deney anına kadar –20 ^{o}C 'de saklandı.

A. absinthium, *A. ludoviciana* ve *A. vulgaris* türlerinin çiçekli toprak üstü kısımlarında bulunan uçucu yağlar Avrupa Farmakope standartlarına uygun olarak Neo-Clenvenger tipi distilasyon düzeneği ile elde edildi (14). Yağların % verimleri hesaplandı.

Bakteri izolatları

Artemisia L. türlerinin metanol ekstre ve uçucu yağlarının antibakteriyel aktivitesi her mikroorganizmadan standart (*P. aeruginosa* ATCC 27853, *E. coli* ATCC 35218, *K. pneumoniae* ATCC 700630, *A. baumannii* ATCC 19606) ve klinik karbapenem dirençli Gram negatif bakteri suşları (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter spp*.) olmak üzere 8 suşa karşı değerlendirildi. Karbapenem direnci VITEK® 2: Healthcare | bioMérieux otomatize sistem, MBL Etest ve çift disk sinerji testleri ile belirlendi. Bakteri izolatları Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarından temin edildi.

Antibakteriyel aktivitenin belirlenmesi

Ekstreler ve uçucu yağların minimum inhibisyon konsantrasyonunu (MİK) belirlemek amacıyla sıvı mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak bakteri süspansiyonu, besiyeri ve ekstreler/uçucu yağlar Bazargani ve arkadaşlarının (2016) önerileri doğrultusunda 96 kuyucuklu mikroplateler kullanılarak çalışıldı (15). Müller Hinton sıvı besiyeri (MHB) içeren tüplere (10 mL) 5-7 koloni bakteri eklendi ve 8-12 saat 37˚C' de etüvde bekletildi. Bakteri süspansiyonları 10^6 cfu/mL

konsantrasyonda spektrofotometrik olarak hazırlandı. Ekstrelerin MHB' de 4 mg/mL stok solüsyonu elde edildi. Metanol ekstreleri 250-500-1000-2000 µg/mL; esansiyel yağlar ise 15,625-31,25-62,5-125 µg/mL ekstre konsantrasyonlarında hazırlandı. Tüm plate'ler pozitif kontrol olarak siprofloksasin (Bioanalyse, 1 mg/mL) ve negatif kontrol olarak Dimetil sülfoksit içermekteydi. Plateler parafilmle kapatılıp 37°C' de 24 saat etüvde bekletildi. İnkübasyon sonunda tüm kuyucuklara 40 µg/mL MTT [3-(4,5-dimetiltiazol-2-yl)-2,5-difeniltetrazolium bromür] eklendi ve 10-15 dakika oda sıcaklığında bekletildikten sonra mor renkten renksizleşmesi ile MİK değerleri tespit edildi.

BULGULAR

Bu çalışmada *A. absinthium*, *A. ludoviciana* ve *A. vulgaris* çiçekli toprak üstü kısımlarından metanol ekstreleri hazırlanmış ve su buharı distilasyonu yöntemi ile uçucu yağlar elde edilerek verimleri hesaplanmıştır (Tablo I). *Artemisia* türlerinin metanol ekstre ve uçucu yağlarının antibakteriyel aktiviteleri belirlenerek MİK değerleri sırasıyla Tablo II ve III'te verilmiştir.

Bitki ekstrelerinin MİK değerleri 1 mg/mL' den yüksek konsantrasyonlarda olduğunda, iyi bir antimikrobiyal aktiviteye sahip olmadığı düşünülür. Bu değer 100-625 µg/mL aralığında olduğunda orta derecede 100 µg/mL'nin altında ise yüksek etkili olarak kabul edilir (16). Bu çalışmada pelin otu uçucu yağlarının antibakteriyel etkisi metanol ekstrelerinden daha yüksek belirlendi. *A. absinthium* ve *A. ludoviciana* metanol ekstresi karbapenem dirençli *P. aeruginosa* suşu üzerinde sırasıyla 1000, 2000 µg/mL değerinde düşük antibakteriyel etkiye sahip olup belirtilen konsantrasyon aralığında (250-2000 µg/mL) diğer standart ve klinik suşlar üzerinde etkili bulunmamıştır. Bununla birlikte *A. absinthium* uçucu yağı karbapenem dirençli *P. aeruginosa* suşu hariç diğer tüm standart ve klinik suşlar üzerinde (15,62-125 µg/mL) etkili olmuştur. *A. absinthium* uçucu yağı *E. coli* ve *K. pneumoniae*' de 125 µg/mL konsantrasyonda orta düzeyde antibakteriyel etkiye sahipken nonfermenter suşlarda yüksek antibakteriyel etkiye sahip olduğu görülmektedir. Özellikle uçucu yağın *Acinetobacter* spp. karbapenem pozitif suş üzerinde 62,5 µg/mL de metanol ekstresinin ise yine 1000 µg/mL *P. aeruginosa* üzerinde antibakteriyel

Tablo I. *Artemisia* türlerine ait uçucu yağ ve metanol ekstrelerinin verimleri.

Numune Adı	Uçucu Yağ Verim (mL/kg)*	Uçucu Yağ Renkleri	Metanol Ekstreleri % verim
A. absinthium	3.8	Koyu yeşil	14.33
A. vulgaris	2.34	Açık sarı	15.23
A. ludoviciana	0.92	Açık sarı	17.47

*Avrupa Farmakopesi 6.0'a göre uçucu yağ verimi hesaplanmıştır (14).

Tablo II. Antibakteriyel aktivitesi belirlenen *Artemisia* türlerine ait metanol ekstrelerinin MİK değerleri (µg/mL).

Bakteri suşları	*A.absinthium*	*A.vulgaris*	*A.ludoviciana*
E. coli ATCC 35218	-	-	-
E. coli (+)	-	-	-
K. pneumoniae ATCC 700630	-	-	-
K. pneumoniae (+)	-	-	-
P. aeruginosa ATCC 27853	-	-	-
P. aeruginosa (+)	1000	-	2000
A. baumannii ATCC 19606	-	-	-
Acinetobacter spp. (+)	-	-	-

Tablo III. Antibakteriyel aktivitesi belirlenen *Artemisia* türlerine ait uçucu yağların MİK değerleri (µg/mL).

Bakteri suşları	*A. absinthium*	*A. vulgaris*	*A. ludoviciana*
E. coli ATCC 35218	125	-	-
E. coli (+)	125	-	-
K. pneumoniae ATCC 700630	125	-	-
K. pneumoniae (+)	125	-	-
P. aeruginosa ATCC 27853	15.62	-	15.625
P. aeruginosa (+)	-	-	-
A. baumannii ATCC 19606	62.5	-	125
Acinetobacter spp. (+)	62.5	31.25	-

etkiye sahip olması günümüzde neredeyse tüm klinik olarak kullanımdaki ilaçlara direnç geliştirmiş olan bu suş için önemli bir gelişmedir. *A. vulgaris* metanol ekstresi test edilen tüm mikroorganizmalarda etkiye sahip değilken, uçucu yağı klinik *Acinetobacter* spp. suşunda 31,25 µg/mL konsantrasyonda aktiviteye sahiptir.

TARTIŞMA

Karbapenem dirençli mikroorganizmalarda görülen artış ve ortaya çıkan terapötik problemler göz önüne alınarak bu tür dirençli mikroorganizmalara karşı biyolojik kaynaktan yeni etkili alternatiflere ihtiyaç vardır. Bu amaçla *A. absinthium, A. ludoviciana ve A. vulgaris* türlerinin uçucu yağ ve metanol ekstrelerinin karbapenem dirençli bazı klinik suşlara karşı etkileri ilk kez araştırılmıştır.

P. aeruginosa'da meropenem duyarlılığını azaltan, imipenem direncine yol açan OprD porin kaybı karbapenem direncinden sorumlu olabilmektedir. Diğer yandan MexABOprM pompa efluks sistemi, imipenem hariç meropenem dahil bir çok antibiyotiğin etkinliğini azaltmaktadır. Efluks sistemini düzenleyen genlerdeki mutasyonlar, kromozomal AmpC beta-laktamazların üretimi ile birlikte permeabiliteyi de azaltarak aditif etki gösterir ve böylece birden fazla mekanizmayla dirence sebep olur (17,19). Gram negatif basillerin karbapenem direncinden esas olarak azalmış dış membran geçirgenliği veya efluks pompa sistemi sorumlu tutulmakla beraber beta-laktamazlar da dirençde rol alabilmektedir. Karbapenemazlar; sınıf A penisilinazlar, sınıf D oksasilinazlar ve sınıf B metallo-beta-laktamazlardan oluşurlar (5). Belirtilen direnç mekanizmalarındaki farklılıklar *Artemisia* türleri uçucu yağ ve ekstrelerinin antibakteriyel etkinliğinin mikroorganizmalar arasındaki farklılığından sorumlu olabilir. İleriki çalışmalar pelin otunun bu bakteriler üzerindeki etkisinin aydınlatılması yönünde olabilir.

Antibakteriyel aktivite sonuçlarına göre *A. absinthium* uçucu yağının *P. aeruginosa* karbepenem dirençli suş dışında diğer klinik suşlara karşı yüksek aktivite gösterdiği ve metanol ekstresinin ise *P. aeruginosa*' ya karşı düşük antibakteriyel etkiye sahip olduğu görülmektedir. *Artemisia* cinsinin en önemli metabolitlerinden biri terpenoitlerdir. *A. absinthium* uçucu yağları üzerine yapılmış olan kimyasal içerik, antimikrobiyal aktivite çalışmaları literatürde mevcuttur. Bu çalışmalarda genel olarak uçucu yağ analizlerinde 4 ana bileşen olarak β-tuyon, cis- epoksisimen, trans-sabinilasetat ve krizantenil asetat farklı oranlarda tespit edilmiştir (18-20). Tıbbi adaçayının (*Salvia officinalis* L.) uçucu yağ ana bileşenlerinden α-tuyon ve β-tuyon, *P. aeruginosa* ve *K. pneumoniae*' ye karşı yüksek inhibisyon göstermekle birlikte *Staphylococcus aureus* ve *E. coli* suşlarının orta derecede inhibe ettiği belirtilmiştir (21). Buradaki bulgular elde ettiğimiz sonuçları destekler niteliktedir.

A. absinthium etanol ekstresi 15 hepatopati hastasına 2 mg/mL dozda uygulanmış ve gastrointestinal sekresyonlarda düzelmeler olduğu gözlenmiş tek doz % 80'lik metanol ekstresinin 4 g/kg uygulandığında farelerde herhangi bir davranış değişikliğine ve mortaliteye sebep olmadığı belirtilmiştir (22). Çalışmamızdaki sonuçlara göre *A. absinthium* metanol ekstresi karbapenem dirençli *P. aeruginosa* üzerinde 1 mg/mL dozda *in vitro* etkili olmuştur. Bu değer hepatopati hastalarına uygulanan *in vivo* dozdan düşüktür. *A. ludoviciana* metanol ekstresi ise belirtilen hastalara uygulanan dozla aynı değerde klinik *P. aeruginosa* üzerinde etkili bulunmuştur.

A. absinthium tentür ve etanol ekstresi (1:1, %30 etanol) Ames mutajenite testi ile herhangi bir mutajenik potansiyel göstermemiştir (19,23). Ayrıca uçucu yağın sıçanlarda akut oral LD_{50} 0.96 g/ kg tavşanlarda ise akut dermal LD_{50} değeri ise 5 g/ kg' ın üzerindedir. Bu ise genellikle uçucu yağda oldukça yüksek miktarlarda bulunan α-tuyon'un β-tuyon'dan daha toksik olduğunu göstermektedir. α-tuyon bir konvulzan olup farelerde intraperitonal LD_{50} değeri yaklaşık 45 mg/kg'dır. Topikal olarak % 2'lik vazelin içinde uygulanması insanda irritasyona ve hassasiyete neden olmamaktadır. Ancak dilüe edilmemiş uçucu yağ farelerde ve domuzlarda fototoksik etki meydana getirmiştir (19,22,24). Yetişkin insanlarda 15 g uçucu yağın alımından sonra konvülziyonlar, çene kaslarında kramp ve ağızda köpürme belirtileri ortaya çıktığı ve bu belirtilerin 48 saat içinde kaybolduğu bildirilmiştir. Çeşitli farmakopelerde kayıtlı *A. absinthium* türünün Avrupa'da kullanımda olan preparatları (Abdomilon N, Aristochol N, Digestivum-Hetterich N, Gallemolan, Hevert Magen-Gallen-Leber Tee, Pascopancreat, Stomachysat N Lsg) mevcut olup, Türkiye'de eczanelerde satılan preparatı bulunmamaktadır (19). Çalışma sonuçlarımız literatür ile kıyaslandığında, ilk aşamada topikal olarak çalışılan *Artemisia* türlerinin ekstre ve uçucu yağlarının karbapenem dirençli suşlar ile enfekte yaralarda kullanılabileceği yönünde pozitif olduğunu göstermektedir.

SONUÇ

Bu çalışmada *A. absinthium* ve *A. ludoviciana* uçucu yağlarının karbapenem dirençli suşlara karşı metanol ekstrelerinden daha aktif oldukları sonucuna ulaşılmıştır. Sonraki çalışmalar bu aktiviteden sorumlu aktif bileşik yada bileşiklerin tespit edilmesi olabilir. Bulgularımız, *Artemisia* türleri gibi ülkemizde doğal olarak yetişen bitkilerin karbapenem dirençli Gram negatif suşların belirgin inhibitörleri olabileceğini ve bu suşlar ile mücadelede bitkilere daha fazla önem ve öncelik verilmesi gerektiğini göstermektedir. Pelin otu bitki ekstresi/ etken maddelerinin standardizasyon işlemlerinden sonra bu amaçla kullanımları mümkün olabilecektir.

Teşekkür

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir (Proje kodu: THD-2016-6590). Yazarlar, bitki materyalini temin eden İstanbul Zeytinburnu Tıbbi Bitkiler Bahçesi'ne teşekkür ederler.

KAYNAKLAR

1. Yang S, Hemarajata P, Hindler J, et al. Investigation of a suspected nosocomial transmission of blaKPC3-mediated carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* by whole genome sequencing. Diagn Microbiol Infect Dis 2015; 84(4):337-342.
2. Paterson IK, Hoyle A, Ochoa G, et al. Optimising Antibiotic Usage to Treat Bacterial Infections. Scientific Reports 2016; doi:10.1038/srep37853.

3. Capone A, Giannella M, Fortini D, et al. High rate of colistin resistance among patients with carbapenem -resistant *Klebsiella pneumoniae* infection accounts for an excess of mortality. Clin Microbiol Infec 2013; 19(1):E23-E30.
4. Kohler T, Michea-Hamzehpour M, Epp SF, et al. Carbapenem activities against *Pseudomonas aeruginosa*: respective contributions of OprD and efflux systems. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43:424-427.
5. Nordmann P, Poirel L. Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes. Clin Microbiol Infec 2002; 8:321-333.
6. Aktas Z, Bal C, Midilli K, Poirel L, Nordmann P. First IMP-1- producing *Klebsiella pneumoniae* isolate in Turkey. Clin Microbiol Infec 2006; 12(7):695-696.
7. Shah PM, Isaacs RD. Ertapenem, the first of a new group of carbapenems. Antimicrob Agents Chemother 2003; 52(4):538-542.
8. Michalopoulos A, Virtzili S, Rafailidis P, et al. Intravenous fosfomycin for the treatment of nosocomial infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in critically ill patients: a prospective evaluation. Clin Microbiol Infec 2010; 16(2):184-186.
9. Do Amarante Melo GF, Vieira da Costa AC, et al. The sensitivity of bacterial foodborne pathogens to *Croton blanchetianus* Baill essential oil. Braz J Microbiol 2013; 44(4):1189-1194.
10. Bakkali F, Averbeck S, Averbeck D, Idaomar M. Biological effects of essential oils–a review. Food Chem Toxicol 2008; 46(2):446-475.
11. Sousa E, Silva N, Rodrigues, et al. Chemical composition and resistance modifying effect of the essential oil of *Lantana camara* Linn. Pharmacogn Mag 2010; 6(22):79-82.
12. Baytop T. Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi (Geçmişte ve Bugün) (ilaveli 2. Baskı). Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 1999; ss 313-315.
13. Erel ŞB, Reznicek G, Şenol SG, et al. Antimicrobial and antioxidant properties of *Artemisia* L. species from western Anatolia. Turk J Biol 2012; 36 (1):75-84.
14. European Pharmacopoeia 6.0 Published in accordance with the convetion on the elaboration of a European Pharmacopoeia (European Treaty series No. 50.) European Directorate for the quality of Medicines and Healt Care, Council of Europe, Vol. 2. Strasburg 2008.
15. Bazargani MM, Rohloff J. Antibiofilm activity of essential oils and plant extracts against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* biofilms. Food Control 2016; 61:156-164.
16. Rubio-Moraga A, Argandona J, Mota B, et al. Screening for polyphenols, antioxidant and antimicrobial activities of extracts from eleven *Helianthemum* taxa (Cistaceae) used in folk medicine in south-eastern Spain. J Etnopharmacol 2013; 148:287-296.
17. Pai H, Kim JW, Kim J, et al. Carbapenem resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45:480-484.
18. Kordali S, Kotan R, Mavi, et al. Determination of the chemical composition and antioxidant activity of the essential oil of *Artemisia dracunculus* and of the antifungal and antibacterial activities of Turkish *Artemisia absinthium*, *A. dracunculus*, *Artemisia santonicum*, and *Artemisia spicigera* essential oils. J Agric Food Chem 2005; 53(24):9452-9458.
19. Kaya GI. *Artemisia absinthium*, FFD Monografları Tedavide Kullanılan Bitkiler. Ed. Demirezer Ö. Medikal & Novel Tıp Kitapsarayı Ankara, 2011; ss 83-87.
20. Moslemi HR, Hoseinzadeh H, Badouei MR, et al. Antimicrobial Activity of *Artemisia absinthium* Against Surgical Wounds Infected by *Staphylococcus aureus* in a Rat Model. Indian J Med Microbiol 2012; 52:601-604.
21. Swamy MK, Akhtar MS, Sinniah UR. Antimicrobial Properties of Plant Essential Oils against Human Pathogens and Their Mode of Action: An Updated Review. J Evid Based Complement Altern Med 2016.
22. ESCOP Monographs. Absinthii Herba (2nd ed.) Thieme. New York NY 2003; pp 3-7.
23. Schimmer O, Krüger A, Paulini H, et al. An evaluation of 55 commercial plant extracts in the Ames mutagenicity test. Pharmazie 1994; 49:448-452.
24. Höld KM, Sirisoma NS, Ikeda T, et al. α-Thujone (the active component of absinthe): γ-aminobutyricacid type A receptor modulation and metabolic detoxification. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97:3826-3831.