

**T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DOĞAL ALKOL UZANTILI YENİ KURKUMİN
TÜREVLERİNİN ANTİBAKTERİYEL
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Hajir Abdassalam Mohammed ABOAZAMAZEM

Enstitü Anabilim Dalı: Tıbbi Mikrobiyoloji

Tez Danışmanı: Doç.Dr. İhsan Hakkı ÇİFTÇİ

MAYIS-2024

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOĞAL ALKOL UZANTILI YENİ KURKUMİN
TÜREVLERİNİN ANTİBAKTERİYEL
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Hajir Abdassalam Mohammed ABOAZAMAZEM

Enstitü Anabilim Dalı: Tıbbi Mikrobiyoloji

“Bu tez/...../2024 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Oy birliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.”

JÜRİ ÜYESİ	KANAATİ	İMZA

BEYAN

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Klinik Araştırmalar Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan 30/04/2024 tarihinde onay olarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Hajir Abdassalam Mohammed ABOAZAMAZEM

30/04 /2024

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimi sürecinde destek olan tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. İhsan Hakkı Çiftci'ye, Anabilim Dalı Başkanı sayın hocam Prof. Dr. Mehmet Köroğlu'na, deneyimlerini ve ciddi katkılarını sunan Asistan Dr. Sema Çetin' ye, Asistan Dr. Şeyma Arabacıgil Hıdır' ye ve tüm asistan ve çalışanlarına teşekkür ederim. Ayrıca, değerli annem Amal Alqejamia, kıymetli babam Abdassalam Aboazamazem, sevgili kocam Mohammed Ghawar, canım kardeşlerim Heba, Raghed, Rawan ve Mohammed teşekkür ederim. Sizlerin desteği olmadan bu çalışmayı başaramazdım. Her birinizin sabrı, teşvikleri ve sevgisi beni motive etti ve beni bu noktaya getirdi. Size minnettarım ve bu başarıyı sizinle paylaşmak benim için büyük bir onur. Katkı sunan herkese sonsuz teşekkür ederim.

Saygılarımla.

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMA VE SİMGELER.....	v
RESİMLER	vii
TABLolar	viii
ÖZET.....	ix
SUMMARY	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. KURKUMİNİN KİMYASAL YAPISI VE BİYOLOJİK AKTİVİTESİ... 5	
2.2. KURKUMİNİN ANTİBAKTERİYEL ETKİNLİĞİ..... 7	
2.2.1. Hücre Membranının Bozulması	8
2.2.2. Bakteriyel Quorum Algılama Sisteminin ve Biyofilm Oluşturmanın Engellenmesi	8
2.2.3. Hücre Bölünmesinin İnhibisyonu..... 9	
2.2.4. Oksidatif Stres ve Programlı Hücre Ölümünün İndüklenmesi..... 9	
2.2.5. Fototoksisite	11
2.3. KURKUMİNİN BİYOYARARLANIMI VE BİYOETKİNLİĞİ	11
2.4. KURKUMİNİN GÜVENLİĞİ	12
2.5. BAKTERİYEL STANDART SUŞLAR..... 13	
2.5.1. Staphylococcus Aureus	13
2.5.2. Escherichia Coli	14
2.5.3. Pseudomonas Aeruginosa	16
2.5.4. Klebsiella Pneumoniae	17
2.5.5. Enterococcus Faecalis	19
2.5.6. Acinetobacter Baumannii	20
3. MATERYAL VE YÖNTEMLER.....	22
3.1. BAKTERİ KÜLTÜRLERİ.....	22

3.1.1. Kanlı Agar Hazırlanması.....	22
3.1.2. Mueller Hinton Broth (MHB) Hazırlanması	22
3.1.3. Bakteriyel Ekim Hazırlığı	23
3.2. BAKTERİLERİN TANIMLANMASI.....	23
3.2.1. Morfolojik İnceleme.....	24
3.2.2. Gram Boyama	24
3.2.3. Biyokimyasal Testler.....	24
3.2.3.1. Katalaz.....	25
3.2.3.2. Oksidaz.....	25
3.2.3.3. Metil kırmızısı	25
3.2.4. Bakteri Süspansiyonlarının 0.5 McFarland Standartlarına Göre Hazırlanması.....	25
3.3. KİMYASALLAR VE STOK HAZIRLIĞI.....	25
3.4. MİKRODİLÜSYON YÖNTEMİ	26
3.5. ÜREME KONTROLÜ ÜZERİNDE YAPILAN ÇALIŞMALAR	27
4. BULGULAR	29
4.1. BAKTERİ SUŞLARINA KARŞI MİK BULGULARI	29
5. TARTIŞMA	31
KAYNAKLAR	40
ÖZGEÇMİŞ.....	54

KISALTMA VE SİMGELER

AIDS	: Acquired Immunodeficiency Syndrome
BDMC	: Bisdemetoksikurkumin
CA²⁺	: Kalsiyum İyonu
COVID19	: Coronavirus Disease 2019
CLSI	: Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü
CRKp	: Karbapenem Dirençli Klebsiella pneumoniae (Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae)
DALY	: Disability Adjusted Life Years
DNA	: Deoksiribonükleik Asit (Deoxyribonucleic Acid)
DMC	: Demetoksikurkumin
DMSO	: Dimetil sülfoksit
EAEC	: Enteroaggrigative E. coli
EPEC	: Enteropathogenic E. coli
GSBL	: Genişlemiş Spektrumlu β -Laktamaz (Extended-Spectrum β -Lactamase)
GTP	: Guanozin Trifosfat (Guanosine Triphosphate)
IYE	: İdrar Yolu Enfeksiyonu
LDH	: Laktat Dehidrogenaz (Lactate Dehydrogenase)
MBC	: Minimum Bakterisidal Konsantrasyon (Minimum Bactericidal Concentration)
MDR	: Multidrug-Resistant
MHB	: Mueller Hinton Broth
MİK	: Minimum İnhibisyon Konsantrasyon (Minimum Inhibitory Concentration)
MS	: Mekanosensitif (Mechanosensitive)
NP	: Nanopartiküller

PDI	: Fotodinamik İnaktivasyon (PhotodynaMİK Inactivation)
PGE2	: Prostaglandin E2
QS	: Quorum Sensing
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri (Reactive Oxygen Species)
SDI	: Sonodinamik İnaktivasyon (SonodynaMİK Inactivation)
SPDI	: Sonofotodinamik İnaktivasyon (SonodynaMİK Inactivation)
TMPD	: Tetrametil Para Fenilendiamin Dihidroklorür
UPEC	: Üropatojenik E. coli (Uropathogenic Escherichia coli)
UV	: Ultraviyole
VRE	: Vankomisine Dirençli Enterokokların (Vancomycin-Resistant Enterococci)
WHO	: World Health Organization

RESİMLER

Resim 1: Kurkuminoidlerin kimyasal yapılar	6
Resim 2: Kurkuminin moleküler yapısındaki fonksiyonel gruplar	6
Resim 3: Kurkuminin antibakteriyel mekanizması	7
Resim 4: Resim 4: Bakterilerde Kurkumin ile uyarılan apoptoz benzeri ölüm	10
Resim 5: <i>Staphylococcus aureus</i> gram boyama mikroskopik görünümü	13
Resim 6: <i>Staphylococcus aureus</i> katı besiyerindeki koloni görünümü	14
Resim 7: <i>Escherichia coli</i> gram boyama mikroskopik görünümü	15
Resim 8: <i>Escherichia coli</i> katı besiyerindeki koloni görünümü	15
Resim 9: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> gram boyama mikroskopik görünümü	16
Resim 10: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> kanlı besiyerindeki koloni görünümü	17
Resim 11: <i>Klebsiella pneumoniae</i> gram boyama mikroskopik görünümü	18
Resim 12: <i>Klebsiella pneumoniae</i> kanlı besiyerindeki koloni görünümü	18
Resim 13: <i>Enterococcus faecalis</i> gram boyama mikroskopik görünümü	19
Resim 14: <i>Enterococcus faecalis</i> kanlı besiyerindeki koloni görünümü	20
Resim 15: <i>Acinetobacter baumannii</i> gram boyama mikroskopik görünümü	21
Resim 16: <i>Acinetobacter baumannii</i> kanlı besiyerindeki koloni görünümü	21
Resim 17: Kullanılan kurkuminin kimyasal bileşimi	26
Resim 18: Standart bakteri suşları üreme kontrolü	28
Resim 19: Mikrodilüsyon yöntemi	28

TABLÖLAR

Tablo 1: Kurkuminin gram-pozitif ve gram-negatif bakteriler üzerindeki antibakteriyel etkisi	7
Tablo 2: Kurkuminin dağıtımını ve biyoyararlanımını arttırmak için kullanılan çeşitli Nano-formülasyonlar (Yallapu <i>et al.</i> , 2015).....	12
Tablo 3: Bakteri standart suşları	22
Tablo 4: Standart suşlara karşı Kurkumin MİK değerleri (µg/mL)	30



ÖZET

Doğal Alkol Uzantılı Yeni Kurkumin Türevlerinin Antibakteriyel Etkilerinin Araştırılması

GİRİŞ VE AMAÇ: Bu çalışmada, yeni sentezlenen doğal alkol uzantılı kurkumin türevlerinin antibakteriyel özellikleri araştırılmıştır. Bu türevler standart bakteri suşlarına (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii*) karşı değerlendirildi. Bu bileşiklerin minimum inhibitör konsantrasyonlarını (MİK'ler) belirlemek için mikrodilüsyon yöntemi kullanıldı. Çalışmanın amacı, bu kurkumin türevlerinin antimikrobiyal ajanlar olarak potansiyel kullanımı hakkında değerli bilgiler sağlamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışmada test edilen standart suşlar *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, ve *A. baumannii*, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı kültür koleksiyonundan alındı. Kimyasal ajanlar, Sakarya Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümünden Temin edildi. Hazırlanan on bileşiğin (Doğal alkol uzantılı kurkumin türevleri) seçilen bakterilere karşı etkisi mikrodilüsyon yöntemi ile araştırıldı.

BULGULAR: Bu çalışmada, bakteri suşlarına karşı yapılan kurkumin varyantlarının CUR 3-3, gram-pozitif bakteriler (*S. aureus* ve *E. faecalis*) karşı en düşük MİK değerini (3.750 µg/mL) gösterdi. Ancak, Gram-negatif bakterilere karşı etkinlik genellikle daha düşüktü ve çoğu varyant bu suşlar için 15.000 µg/mL'yi aşan MİK değerleri saptandı.

TARTIŞMA VE SONUÇ: Tez çalışmamızda incelenen kurkumin varyantlarına yönelik yapılan araştırmalar, özellikle CUR 3-3 varyantının gram-pozitif bakteriler (*S. aureus* ve *E. faecalis*) karşı diğerlerine kıyasla daha düşük MİK değerleri ve daha güçlü bir etki gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu karşılaştırmalar, literatürdeki genel eğilimleri ve bulguları tez çalışmamızın sonuçları ile karşılaştırarak daha kapsamlı bir bakış açısı sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotik, Antibiyotik Duyarlılık Testi, Doğal Alkol Uzantılı Kurkumin Deriveleri, MİK, Standart Bakteri Suşları

SUMMARY

Investigation Of Antibacterial Effects Of Novel Curcumin Derivatives With Natural Alcohol Extensions

INTRODUCTION AND AIM: In this study, the antibacterial properties of newly synthesized curcumin derivatives with natural alcohol extensions were investigated. These derivatives were evaluated against standard bacterial strains (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*). The microdilution method was used to determine the minimum inhibitory concentrations (MICs) of these compounds. The aim of the study is to provide valuable insights into the potential use of these curcumin derivatives as antimicrobial agents.

MATERIALS AND METHOD: The tested standard strains (*S. aureus*, *E. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, and *A. baumannii*) were obtained from culture collections of Sakarya University Training and Research Hospital Medical Microbiology Laboratory. Chemical agents (curcumin derivatives with natural alcohol extensions) were obtained from Sakarya University, Faculty of Arts and Sciences, Department of Chemistry. Effect of the prepared ten curcumin compounds were investigated by microdilution method.

RESULTS: In this study of curcumin variants against bacterial strains, CUR 3-3 demonstrated the lowest MIC value (3,750 µg/mL) against Gram-positive bacteria (*S. aureus* and *E. faecalis*). However, efficacy against Gram-negative bacteria was generally lower, with most variants showing MIC values exceeding 15,000 µg/mL.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Research on curcumin variants examined in our thesis revealed that, in particular, the CUR 3-3 variant against Gram-positive bacteria (*S. aureus* and *E. faecalis*) has lower MIC values and a stronger effect compared to others. These comparisons offer a more comprehensive perspective by comparing the general trends and findings in the literature with the results of our thesis.

Keywords: Antibiotic, Antibiotic Susceptibility Tests, Curcumin Derivatives With Natural Alcohol Extensions, MIC, Standard Bacterial Strains

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çoklu ilaca dirençli Gram-negatif bakterilerin (*P. aeruginosa*, *A. baumannii* ve *K. pneumoniae*) ve Gram-pozitif bakterilerin (*metisiline dirençli S. aureus*, *vankomisin dirençli Enterobacteriaceae*) sebep olduğu infeksiyonlarla mücadele etmek için yeni antibiyotiklere acil ihtiyaç vardır. Bu bakteriler neredeyse tüm mevcut antibakteriyel ilaçlara karşı direnç geliştirmiştir (Theuretzbacher *et al.*, 2020). COVID-19 pandemisi, antibiyotiklerin klinik kullanımını önemli ölçüde artırarak bakteriyel direncin yayılmasını hızlandırılmıştır. Bu durum, artan tıbbi ihtiyacın giderilmesi için yeni geliştirilen antibiyotiklere büyük bir gereksinim duyulduğunun altını çizmektedir (Lai *et al.*, 2021).

Doğal ürünler, antibiyotiklerin keşfinin en hızlı olduğu 1900'lü yılların başından beri infeksiyon etkenlerine karşı etkili tedavi ajanları olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, antibiyotiklere dirençli infeksiyonların görülme sıklığındaki artış, yeni antibiyotiklerin modern tıp için ne kadar önemli olduğunu ortaya koymaktadır. Geleneksel yöntemlerle etkili ilaçlar üretilmemesi ve artan antibiyotik direnci sorununa kısa dönemde verilecek en etkili yanıt verilebilmesi yolunun kanıtlanmış doğal yapılara dayanan yeni antibiyotiklerin geliştirilme çalışmaları olduğuna inanmaktayız (Rossiter, Fletcher and Wuest, 2017). Kurkumin, yüzyıllardır mutfak ve gıda renklendirme amaçlarının yanı sıra çeşitli tıbbi preparatlarda bir bileşen olarak kullanılmaktadır. Ayurveda ve Çin tıbbında zengin bir geçmişe sahiptir. Kurkumin ilk olarak 1815 yılında Alman araştırmacılar Vogel ve Pelletier tarafından izole edilmiş olmasına rağmen, antibakteriyel bir ajan olarak biyolojik aktivitesi 1949 yılına kadar incelenmemiştir. Kurkumin içeren ilk klinik çalışma 1937 yılında *Lancet* 'te yayınlanmıştır (Kunnumakkara *et al.*, 2017).

Kurkumin ((1E,6E)-1,7-bis-(4-hidroksi-3-metoksifenil))-hepta-1,6-dien -3,5-dion), genellikle güney ve güneybatı tropikal Asya'da üretilen ve zencefil ailesine ait bir bitki türü olan *Curcuma longa*'dan elde edilen turmerik özütünün ana aktif bileşenlerinden biridir (Kocaadam and Şanlier, 2017). Kurkuminin Gram-negatif ve Gram-pozitif bakterilere karşı geniş spektrumlu antibakteriyel aktivitelere sahip olduğu gösterilmiştir. Kurkumin ayrıca immünomodülatör etkiler sunarak, patojenler tarafından virülans faktörlerinin üretimine müdahale ederek ve makrofajlar, doğal

öldürücü hücreler ve T hücreleri gibi bağışıklık hücrelerinin aktivitesini teşvik ederek vücudun bakteriyel infeksiyonlara karşı bağışıklık yanıtını arttırmaktadır. Bakterileri tanıma ve öldürme yeteneklerini de kuvvetlendirir (Dai *et al.*, 2022a).

Kurkumin, bazı bilinen antibakteriyel ilaçlarla (kolistin, siprofloksasin, polimiksin B ve tetrasiklin gibi) ve doğal aktif maddelerle (berberin ve epigallokateşin gallat gibi) birlikte kullanıldığında, bakteri zarını permeabilize etmek için geniş spektrumlu bir antibakteriyel adjuvan olarak kullanılabilir (Azucena *et al.*, 2019; Sundaramoorthy, Sivasubramanian and Nagarajan, 2020).

Kurkuminin özellikleri arasında anti-enflamatuar, anti-HIV, antibakteriyel, antifungal, nematosidal, antiparazitik, antimutajenik, antidiyabetik, antifibrinojenik, radyoprotektif, yara iyileşmesi, lipid azaltma, antispazmodik, antioksidan, immünomodüle edici, antikarsinogenik ve Alzheimer hastalığı bulunmaktadır. Çok sayıda bilimsel ve tıbbi çevre, kurkumin'in kanıtlanmış etkileri nedeniyle onu bir kaynak olarak kabul etmektedir. Bunu, güçlü ancak seçici olmayan tedaviler gerektirdiği düşünülen kapsamlı hastalıklar için gelecekte çığır açacak tedavilerin kaynağı olarak görmektedirler. Kurkumin'in potansiyel faydaları için gösterilen bu şüphesiz ilgide, onun "olumsuz tarafı" sıklıkla göz ardı edilir. kimyasal kararsızlığı ve potansiyel toksikolojik etkileri de dahil olmak üzere bu doğal ürünün ek özelliklerini ele alması çok önemlidir (Nelson *et al.*, 2017).

Kurkumin formülasyonları, biyoyararlanımını ve etkinliğini artırmak için araştırılmaktadır. Bunlar arasında Cavacurmin® (γ -siklodekstrin), CurcuminPro® (peynir altı suyu proteini), CurcuFresh™ (pirinç unu, stearik asit, silika, magnezyum stearat), Meriva® (soya lesitini fosfatidilkolin ile mikrokristalin selüloz) bulunmaktadır. Bu yeni formülasyonlar, kurkuminin biyoyararlanım sınırlamalarının üstesinden gelmeyi ve onu potansiyel bir terapötik seçenek haline getirmeyi amaçlamaktadır (Stohs *et al.*, 2020).

Mikrodilüsyon yöntemi, antimikrobiyal ajanların bakterilere karşı minimum inhibitör konsantrasyonunu (MİK) belirlemek için kullanılan bir laboratuvar tekniğidir. MİK değeri, antimikrobiyal ajanın test edilen bakterilere karşı etkinliğini göstermektedir. Düşük MİK değerleri daha yüksek etki gücüne işaret etmektedir. Mikrodilüsyon prosedürünün avantajları arasında MİK'lerin oluşturulması, hazır panellere sahip

olunması, tekrarlanabilirlik ve reaktiflerin ekonomik olması yer almaktadır. MİK yaklaşımının ana dezavantajı, tipik ticari panellerde bulunan sınırlı ilaç seçenekleridir (Jorgensen and Ferraro, 2009). Kurkuminin etkisini belirlemek için kullanılan yöntemlerden biri mikrodüksiyon yöntemidir.

Antimikrobiyal ajanın (antibiyotikler, doğal bileşikler veya sentetik moleküller gibi) bir dizi dilüsyonu sıvı bir büyüme ortamında (genellikle Mueller Hinton Broth) hazırlanmaktadır. Her seyreltme antimikrobiyal ajanın azalan konsantrasyonlarını içermektedir. Bakteri kültürleri (standart suşlar veya klinik izolatlar) antimikrobiyal dilüsyonları içeren bir mikropłakanın her bir kuyusuna ekilmektedir. Bakteri süspansiyonu, tutarlı inokulum boyutunu sağlamak için belirli bir bulanıklığa (genellikle 0,5 McFarland standardı) standardize edilmektedir. Mikroplaka uygun bir sıcaklıkta (genellikle 35-37°C) belirli bir süre (genellikle 18-24 saat) inkübe edilir ve inkübasyondan sonra kuyucuklar görsel olarak incelenir. Görünür bakteri üremesini tamamen engelleyen (bulanıklık olmayan) en düşük antimikrobiyal madde konsantrasyonu minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) olarak kaydedilmektedir.

Bu çalışmada, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı kültür koleksiyonundan test edilen standart suşlar arasında *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* bulunmaktadır. Bu suşlar, araştırmanın temelini oluşturmuş ve kimyasal ajanların etkisini değerlendirmek için kullanılmıştır.

Kimyasal ajanlar, Sakarya Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nden temin edilmiştir. Bu ajanlar, doğal alkol uzantılı kurkumin türevleri olarak bilinmektedir. Araştırmacılar, bu bileşiklerin seçilen bakterilere karşı etkisini mikrodilüsyon yöntemi ile incelemişlerdir. Mikrodilüsyon yöntemi, farklı konsantrasyonlardaki bileşiklerin bakteri suşları üzerindeki minimum inhibitör konsantrasyonunu (MİK) belirlemek için kullanılan bir yöntemdir.

Kurkumin, doğal bir bileşik olarak bitkilerden elde edilen sarı renkli bir pigmenttir. Antimikrobiyal özellikleri nedeniyle ilgi çekmektedir ve bu çalışma, kurkumin türevlerinin bu özelliklerini daha ayrıntılı bir şekilde incelemeyi amaçlamaktadır.

Bu çalışma, yeni sentezlenen kurkumin türevlerinin antimikrobiyal potansiyelini araştırmayı amaçlamaktadır. Bu türevlerin çeşitli bakteri türlerine karşı etkinliklerini

değerlendirerek, potansiyel antimikrobiyal ajanlar olarak kullanılabilirliğini araştırmaktadır. Bu bilgiler, bakteriyel enfeksiyonlarla mücadelede yeni tedavi seçenekleri geliştirmek için önemli olabilir. Araştırmanın sonuçları, gelecekte potansiyel terapötik uygulamalar için yeni bileşiklerin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. KURKUMİNİN KİMYASAL YAPISI VE BİYOLOJİK AKTİVİTESİ

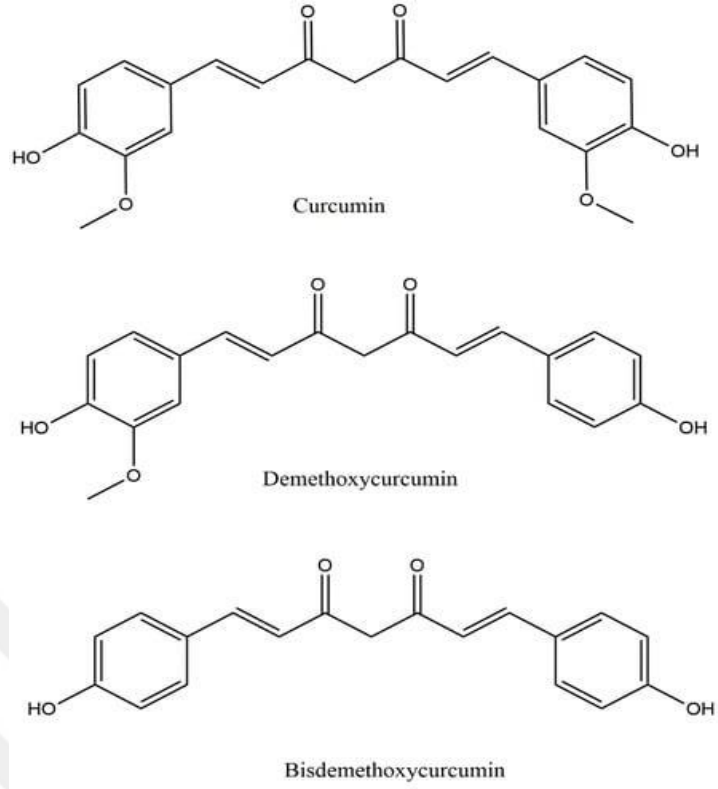
Kurkumin temel olarak üç hidrofobik kurkuminoidden oluşan bir kombinasyondur. 17: 3: 77 oranında kurkumin, bisdemetoksikurkumin (BDMC) ve demetoksikurkumin (DMC) (Ma *et al.*, 2019).

Kurkumin, 1,7-bis-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-hepta1,6-dien-3,5-dion kimyasal bileşiği olarak tanımlanmıştır; formülü $C_{21}H_{20}O_6$ 'dır ve Pka değeri 8,54'tür (Prasad *et al.*, 2014).

Kurkumin, DMC ve BDMC bileşikleri yapısal analizlerine göre ortometoksi fenolik OH gruplarına sahip iki aromatik feruloyl halkası içeren üç bileşiktir (Dai *et al.*, 2022b). Yedi karbonlu bir alifatik zincir ve iki α ,-doymamış karbonil grubu (β -diketon parçası gibi) oldukça polar aromatik halkaları simetrik olarak birbirine bağlar. Kurkuminin hidrofobik özelliği, yedi karbonlu alifatik zincir yapısına dayandırılır ve onu suda büyük ölçüde çözünmeyen hale getirir. Ancak etanol, dimetil sülfoksit (DMSO), metanol ve asetonda çözünürlüğü sağlanabilmektedir (Seidi Damyeh *et al.*, 2020).

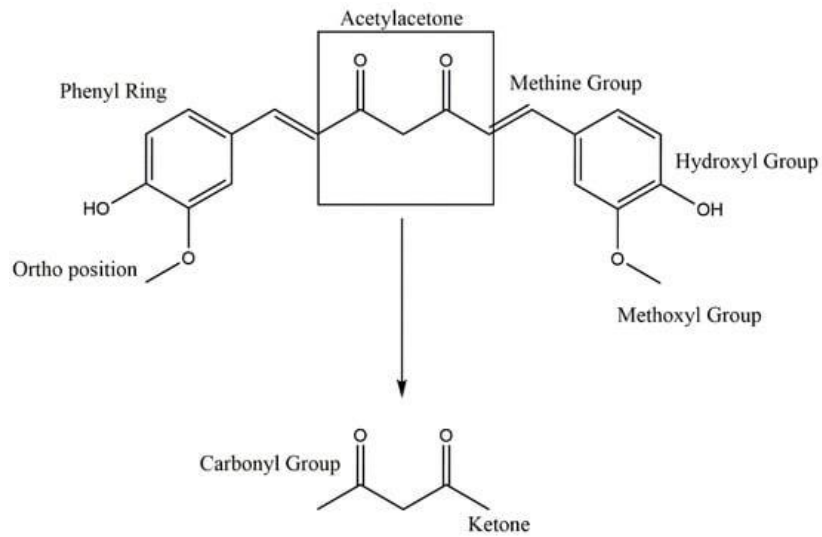
Kurkumin, metanol içinde 430 nm'de maksimum ultraviyole (UV)-absorpsiyonunu (λ_{max}) göstermektedir (Prasad *et al.*, 2014). Moleküler yapısı bis-keto ve enolat olarak bilinen tautomerik formlarda bulunabilir. Enol formu, enolik ve iki fenolik gruptan gelen üç iyonize protona sahiptir. Katı fazlarda asidik/nötral ortamlarda keto formu dominanttır ve kurkumin güçlü hidrojen atomu verici özellikler sergiler. Tersine, alkali koşullar altında, enol formu ortaya çıkmaktadır (Strimpakos and Sharma, 2008).

Turmerikteki en aktif bileşen olan kurkumin I, çok sayıda biyolojik ve tedavi edici faydası nedeniyle incelenmiştir (Tyagi *et al.*, 2015b).



Resim 1: Kurkuminoidlerin kimyasal yapılar

(https://www.mdpi.com/antioxidants/antioxidants-11-00459/article_deploy/html/images/antioxidants-11-00459-g001-550.jpg Erişim Tarihi: 15.04.2024)



Resim 2: Kurkuminin moleküler yapısındaki fonksiyonel gruplar

(https://www.mdpi.com/antioxidants/antioxidants-11-00459/article_deploy/html/images/antioxidants-11-00459-g002-550.jpg Erişim Tarihi: 15.04.2024)

2.2. KURKUMİNİN ANTİBAKTERİYEL ETKİNLİĞİ

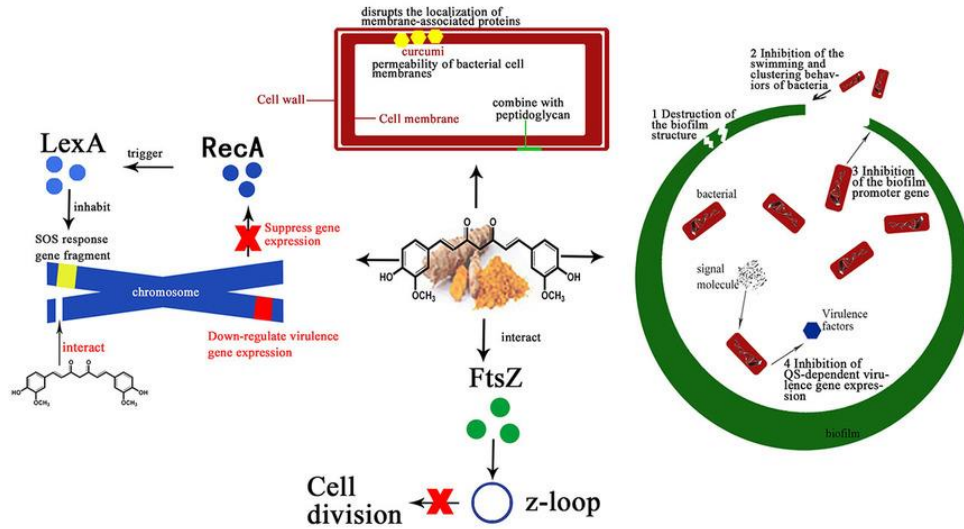
Kurkuminin antimikrobiyal özellikleri ilk olarak 1949 yılında *Nature* dergisinde yayınlanan bir makalede gösterilmiştir (Schraufstatter and Bernt, 1949).

Geçtiğimiz yetmiş yıl boyunca, çok sayıda çalışmada kurkuminin çeşitli Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı gösterdiği geniş kapsamlı inhibitör etki incelenmiştir (Dai *et al.*, 2022b).

Kurkuminin gram-pozitif ve gram-negatif bakteriler üzerindeki antibakteriyel etkisi (Adamczak, Ożarowski and Karpiński, 2020a; Zheng *et al.*, 2020a; Dai *et al.*, 2022c).

Tablo 1: Kurkuminin gram-pozitif ve gram-negatif bakteriler üzerindeki antibakteriyel etkisi

Gram-Pozitif Bakteriler	Antibakteriyel etkisi
<i>E. faecalis</i>	Etkili (62.5 µg/mL)
<i>S. aureus</i>	Etkili (250 µg/mL)
Gram-Negatif Bakteriler	Antibakteriyel etkisi
<i>K. pneumoniae</i>	Yüksek MİK (≥2000 µg/mL)
<i>A. baumannii</i>	Yüksek MİK (≥2000 µg/mL)
<i>E. coli</i>	Yüksek MİK (≥2000 µg/mL)
<i>P. aeruginosa</i>	Yüksek MİK (≥2000 µg/mL)



Resim 3: Kurkuminin antibakteriyel mekanizması

(<https://onlinelibrary.wiley.com/cms/asset/875e7639-499c-4489-bbd1-c68c7a524751/cbdv202000171-toc-0001-m.png> Erişim Tarihi: 15.04.2024)

2.2.1. Hücre Membranının Bozulması

Kurkumin ve benzerleri DMC ve BDMC'nin Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilerde bakteri hücre membranlarının geçerliliğine ve bütünlüğüne zarar verdiği gösterilmiştir (Morão *et al.*, 2019). Kurkuminin bir antibiyotik olarak en kapsamlı şekilde belgelenmiş etki mekanizmaları arasında membran depolarizasyonu ve permeabilizasyon yer almaktadır (Wray, Iscla and Blount, 2021).

Mekanosensitif (MS) kanallar bakterilerde bulunan biyolojik acil salınma valfleridir (Blount and Iscla, 2020). Bu kanallar, dış ozmotik ortam keskin ve hızlı bir şekilde düştüğünde membran geriliminin bir sonucu olarak açılır ve hücre lizisini önlemek için sitoplazmadan içeriğini salgılar. Bu kanallar iki farklı ve ilişkisiz aileye ayrılır. Çoğu bakteri türünde bulunan MscL kanalları yüksek oranda korunur ve 30Å boyutlu bir por açar. MscS kanalları ise daha çeşitlidir ve farklı amaçlara hizmet etmektedir (Maurer and Dougherty, 2001). Düzensiz geçit hücreler için zararlı olaması için, yeni çalışmalarda antibiyotiklerin ve küçük bileşiklerin MscL kanalını açarak antibiyotik gücünü artırabildiğini göstermektedir (Maurer and Dougherty, 2001; Iscla *et al.*, 2014; Wray *et al.*, 2016).

Kurkuminin membran permeabilizasyon özelliklerinin temelinde MscL kanalının aktivasyonu bulunmaktadır; buna bölünmenin engellenmesi de dahildir (Wray, Iscla and Blount, 2021).

2.2.2. Bakteriyel Quorum Algılama Sisteminin ve Biyofilm Oluşturmanın Engellenmesi

Quorum algılama, hücreler arası iletişimin (QS) bilinen bir yöntemidir. Böyle bir sistemin ilk örneği simbiyotik tür *Vibrio fischeri*'de bulunmuştur (Nealson' and Hastings², 1979). QS, bakteriler tarafından biyofilm oluşumu da dahil olmak üzere grup özelliklerini koordine etmek için kullanılan bir iletişim sistemidir. Bakteriler bu mekanizmayı, oto indükleyiciler olarak adlandırılan sinyal moleküllerinin konsantrasyonuna yanıt olarak gen ekspresyonunu düzenlemek için kullanırlar. Söz konusu bakterinin QS kapasitesi, hangi gen ekspresyonunu hücre popülasyonuna yanıt verdiğinin bir ölçüsü olarak düşünülebilir (S. Wang, Payne ve Bentley, 2020). Geçmiş çalışmalara göre, bakteriler QS'yi biyofilm oluşumunu ve stasyonere büyüme fazının geç dönemlerinde salgılanan bazı virülans faktörlerini kontrol etmek için

kullanmaktadır (Sırıken, Öz and Erol, 2021; Warriar, Satyamoorthy and Murali, 2021). Bakterilerin patojenik potansiyelinde QS rol oynamaktadır, dolayısıyla yeni antimikrobiyal ajanların geliştirilmesinde uygun bir hedef olarak kabul edilmektedir (Aruwa *et al.*, 2024).

Bakteriler için önemli bir sağkalım yöntemi, konak savunma sistemine karşı genellikle dirençli olan biyofilmler oluşturmaktır (Hamzah *et al.*, 2020; Lencova *et al.*, 2022). Kurkumin, *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. coli*, *Streptococcus mutans*, *Listeria monocytogenes*, *H. pylori*, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* dahil olmak üzere çeşitli türlerde bakteriyel QS sistemlerini ve biyofilm oluşumunu inhibe etmektedir (Dai *et al.*, 2022c).

2.2.3. Hücre Bölünmesinin İnhibisyonu

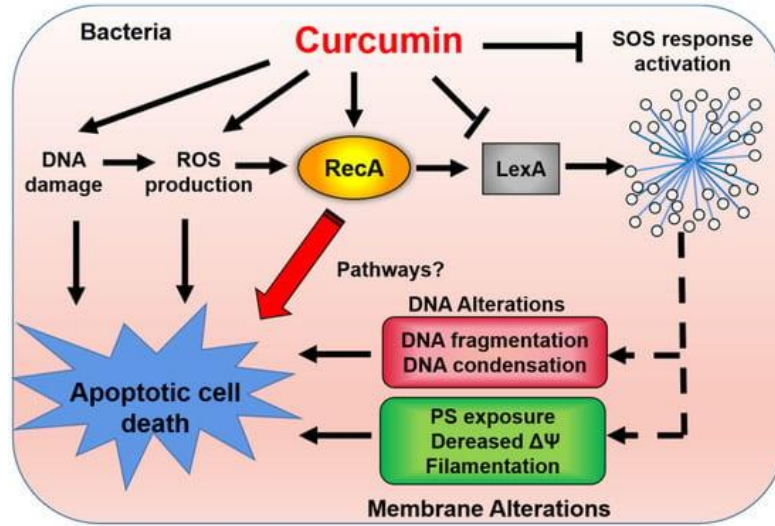
Hücre bölünmesinin önlenmesi antibakteriyel tedavide kullanılabilecek bir seçenek olarak görülmektedir (Chinemerem Nwobodo *et al.*, 2022). Bunun nedeni, hücrelerin stabil bir duruma ulaşamaması ve koloniler oluşturmamasıdır. Ayrıca, önceden var olan hücre bölünmesi DNA mutasyonu ile gerçekleşirse, bu sadece daha fazla DNA mutasyonuna yol açacaktır. Hücre bölünmesinin durdurulması, hücrelerin lizisine neden olmak yoluyla bakterileri etkili bir şekilde öldürebilir (Dai *et al.*, 2022c). FtsZ, tubulinin prokaryotik homologudur. FtsZ'nin aktivitesi, bölünme bölgesinde sitoplazmik membranın altında oluşan bir halka olan Z halkasının oluşumu için gereklidir. Z halkası FtsZ'nin sarmal bir polimeridir ve oluştuktan sonra septum adı verilen bir yapı oluşturana kadar gerilmeye devam eder. Septum, hücrenin iki ayrı hücreye bölündüğü yerdir (Huang *et al.*, 2020).

FtsZ'nin GTPaz aktivitesine sahip olduğu ve polimerizasyonunun GTP bağlanmasına bağlı olduğu bulunmuştur. Kurkuminin FtsZ'nin GTPazını ve FtsZ polimerizasyonunu inhibe ettiği bulunmuştur. Hücrede, kurkumin FtsZ'nin birikmesine ve hücre pollerinde Z halkası ve septum oluşumunun engellenmesine neden olmaktadır. Böylece hücre bölünmesinin engellenmesine ve filamentli hücre fenotipinin oluşmasına yol açmaktadır (Han *et al.*, 2021).

2.2.4. Oksidatif Stres ve Programlı Hücre Ölümünün İndüklenmesi

Programlı hücre ölümü (PCD), bir hücrenin ölümüne yol açan genetik olarak düzenlenmiş tahrip edici bir süreci tanımlamak için kullanılan genel bir terimdir.

Nekrozdan farklı olarak, PCD kontrollü ve düzenlenmiş bir şekilde gerçekleştirilir ve çok hücreli organizmalarda gelişim, homeostaz ve hastalık direncine katkıda bulunan önemli bir süreçtir (Wang and Kanneganti, 2021). Programlı hücre ölümü ökaryotlar için gerekli bir mekanizmadır. Bu mekanizma, bağışıklık ve stres cevapları, doku homeostazı ve embriyogenez de dahil olmak üzere çeşitli etkinliklere bağlıdır. Bakteriler, tek hücreler olmalarına rağmen, çok hücreli organizmalara benzer kooperatif davranışlar sergileyebilirler. Bu avantajlar arasında gelişmiş kaynak kullanımı, genetik çeşitlilik ve PCD kullanımı yer almaktadır. PCD, hücrelerin kalan hücrelerin kurtulması için koloninin bir kısmını yok ettiği bir sağkalım stratejisi olarak kullanılmaktadır (Allocati *et al.*, 2015). Kurkumin, MİK seviyelerinde, *E. coli* hücrelerinde ROS üretimini tetikleyerek, membran depolarizasyonu ve Ca^{2+} akışının artması dahil olmak üzere apoptoz benzeri bir yanıtla sonuçlanır. Genetik düzeyde, kurkumin, bakterilerde apoptotik benzeri ölüm olaylarına aracılık eden RecA protein ekspresyonunun artışı uyarmaktadır. Kurkumine dirençli *E. coli* suşları RecA proteininden (RecA knock-outs) eksiktir ve kurkumin direnci göstermektedir. Bu durum, *E. coli* 'de kurkumin ile uyarılan hücre ölümünün apoptotik yöntemlere dayandığı sonucunu güçlendirmektedir (Zheng *et al.*, 2020b).



Resim 4: Resim 4: Bakterilerde Kurkumin ile uyarılan apoptoz benzeri ölüm

(https://www.mdpi.com/antioxidants/antioxidants-11-00459/article_deploy/html/images/antioxidants-11-00459-g005-550.jpg Erişim Tarihi: 15.04.2024)

2.2.5. Fototoksisite

Kurkumin, ultraviyole (UV) veya görünebilen ışık tarafından aktive edildiğinde, moleküler oksijen ile reaksiyona girerek ROS oluşmasına neden olmaktadır (Yan *et al.*, 2022). Kurkumin, oksijen tansiyonuna bağlı olarak singlet oksijen, süperoksit veya hidroksil radikalleri üretmek için moleküler oksijeni aktive edebilmektedir. Bu hem çözeltide hem de hücrel sistemlerde gerçekleşmektedir (June *et al.*, 2022). Aerobik organizmalarda, bu reaktif oksijen türlerinin lipidler, proteinler ve nükleik asitler de dahil olmak üzere çok çeşitli biyomoleküllere zarar verebilmektedir. Bu etkiler arasında lipid peroksidasyonu ve amino asitlerin fonksiyonel gruplarına verilen zarar bulunmaktadır (Juan *et al.*, 2021). Son zamanlarda, Kurkuminin endotrakeal tüp yüzeyinde (ventilatörle ilişkili pnömoninin birincil nedeni olarak kabul edilen) bir koruyucu olarak kullanılabileceği bildirilmiştir. Kurkumin, mavi ışık aktivasyonu altında (450 nm'de) *E. coli*, *S. aureus* ve *P. aeruginosa*'ya karşı güçlü fotodinamik inaktivasyon oluşturabilmiştir (Zheng *et al.*, 2020c).

2.3. KURKUMİNİN BİYOYARARLANIMI VE BİYOETKİNLİĞİ

Kurkumin toksik olmayan bir terapötik ajandır ve çeşitli sağlık uygulamaları için potansiyele sahiptir (Sohn *et al.*, 2021). Ancak, düşük sistemik biyoyararlanımı nedeniyle kurkuminin klinik kullanımı sınırlı kalmaktadır (Abd El-Hack *et al.*, 2021).

Biyoyararlanımın sınırlı olmasının sebebi, inaktif metabolitlere hızlı bozunması ve suda çözünmemesidir (Stohs *et al.*, 2020). Kurkuminin suda çözünürlüğünün 11 ng/mL olduğu bildirilmiştir (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/curcumin> Erişim Tarihi: 15 Nisan, 2024). Dolayısıyla araştırmacılar, piperinin birlikte uygulanması, lipozomal formülasyonlar ve nano formülasyonlar da dahil olmak üzere biyoyararlanımı artırmaya yönelik yöntemler araştırmaktadır. Bu yöntemler, kurkuminin sistemik bulunabilirliğini ve absorpsiyonunu artırmayı amaçlamaktadır (Stohs *et al.*, 2020). Alkali ve eterde çözünbilmesine rağmen, kendiliğinden parçalanmaya oldukça eğilimlidir. Ancak, alkolde, glasiyal asetik asitte ve etanolde oldukça çözünbilir. Yoğun ilk pas metabolizması, düşük bağırsak absorpsiyonu ve hızlı sistemik eliminasyonun yanı sıra, kurkuminin sistemik dolaşımında az miktarda bulunmasının bir diğer nedeni de hızlı hidroliz ve konjugatif metabolizmaya geçme eğilimi göstermesidir (Tabanelli, Brogi and Calderone, 2021).

Kurkuminin absorpsiyonunu artırmaya çalışan ilk yaklaşımlardan biri, kurkumin efluksunu inhibe etmek için turmerik yağ (BCM-95®; BioCurcuma®; Curcugreen™) ve düşük miktarlarda piperin (Curcumin C3 Complex®) veya kurkumin absorpsiyonunda hafif bir artışa neden olan turmerik oleoresin (Curcugen™) eklenmesi olmuştur (Antony *et al.*, 2008; Vareed *et al.*, 2008; Stohs *et al.*, 2020).

Tablo 2: Kurkuminin dağıtımını ve biyoyararlanımını arttırmak için kullanılan çeşitli Nano-formülasyonlar (Yallapu *et al.*, 2015)

Nano formülasyon	Önemi ve Yorumları	Yayımlanmış makale sayısı
Nanopartiküller	Biyolojik olarak parçalanabilir nanopartiküller, biyolojik uyumluluğu ve biyolojik olarak parçalanabilirliği nedeniyle kurkumini etkili bir şekilde kapsüller.	425
Lipozomlar	Fosfolipid iki tabakalı lipozomlar, kurkuminin solubilize edilmesi ve kapsüllemesi için en yaygın kullanılan ikinci araçtır. Klinik olarak çeşitli ilaçlar için kullanılmaktadır.	139
Polimer	Polimerik taşıyıcılar kurkuminin çözünürlüğünü ve biyoyararlanımını artırır. Etkili kurkumin dağıtımı için kapsamlı olarak çalışılmaktadır.	563
Konjugatlar	Küçük moleküllere ve hidrofilik polimerlere konjuge edilen kurkumin, sulu çözünürlüğü artırmaktadır.	69
Lipit	Lipid çekirdek matrisli sferik lipid nanopartiküller kurkumini çözünür hale getirir. Sürfaktan molekülleri ile stabilize edilmektedir.	90

2.4. KURKUMİNİN GÜVENLİĞİ

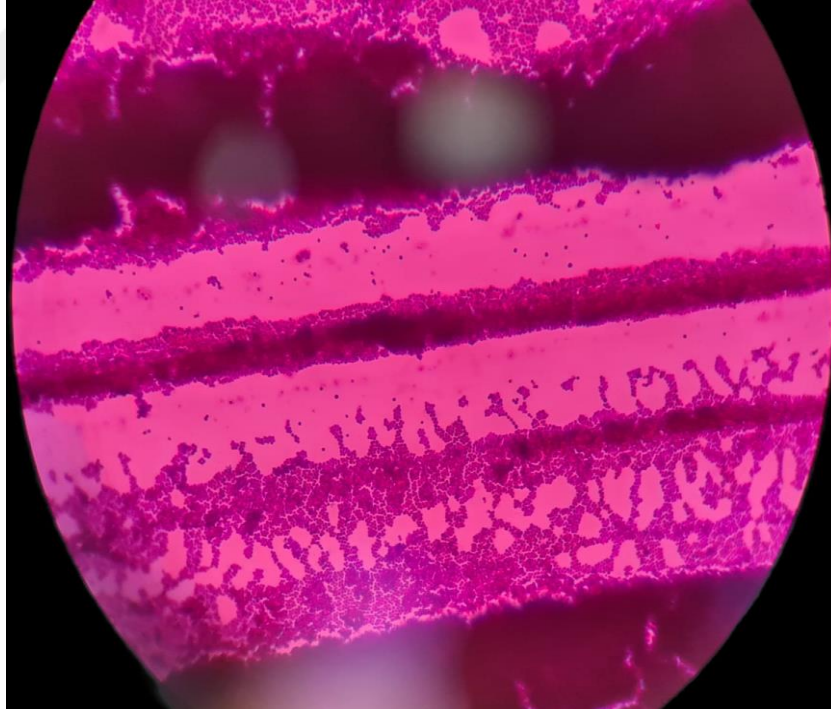
Yapılan çok sayıda hayvan deneylerinde ve klinik çalışmalarda kurkuminin hem güvenli hem de tolere edilebilir olduğu gösterilmiştir. Ağız yoluyla 50, 250, 480 ve 1300 mg/kg vücut ağırlığı dozlarında 13 hafta süreyle kurkumin verilen hayvanlarda akut toksisite gözlenmemiştir. Ancak, en yüksek dozaj grubundaki (2600 mg/kg vücut ağırlığı) hayvanlar, karaciğer ağırlığında artış, yüz ve saç renginde bozulma ve kolon ve çekumda mukozal epitelde hiperplazi dahil olmak üzere bazı anormal etkiler göstermiştir (Dai *et al.*, 2022c).

Sistematik derleme, 25 gönüllüden oluşan bir faz I insan çalışmasında kurkuminin 3 ay boyunca günde 8 grama kadar tüketildiğinde güvenli olduğunu bulmuştur (Teow *et al.*, 2016).

2.5. BAKTERİYEL STANDART SUŞLAR

2.5.1. Staphylococcus Aureus

S. aureus 'un neden olduğu hastalıklar küçük deri infeksiyonlarından sepsis ve endokardit gibi ölümcül hastalıklara kadar çeşitlilik gösterir, özellikle hastane ortamlarında bulaşıcı hastalıkların en önemli nedenlerinden biridir (Rasheed and Hussein, 2021). *Staphylococcus* cinsi, koagülaz reaksiyonlarına göre 11 gruba ayrılan en az 40 tür içermektedir (França *et al.*, 2021). Koagülaz testi *S. aureus* 'u diğer stafilokoklardan ayırır. Günümüzde *Staphylococcus* infeksiyonlarının çoğuna neden olduğu bilinen koagülaz-pozitif stafilokoklardır (Becker *et al.*, 2020). Kurkumin, farklı *S. aureus* suşlarının üremesini engellediği gösterilmiştir ve buna ek olarak biyofilm oluşumunun önlenmesinde de etkili olduğu tespit edilmiştir (Teowul *et al.*, 2010). Kurkuminin *S. aureus* 'un bakteriyel hücre üremesini önlemeye yönelik birincil stratejilerinin FtsZ'nin birleşme mekanizmasını engellemesi olduğu gösterilmiştir (Singh and Panda, 2010; Matsui *et al.*, 2012).



Resim 5: *Staphylococcus aureus* gram boyama mikroskopik görünümü



Resim 6: *Staphylococcus aureus* katı beşiyerindeki koloni görünümü

2.5.2. Escherichia Coli

E. coli, gastrointestinal sistemdeki fakültatif anaerobik bakterilerin en yaygın ve çeşitli türleri arasındadır (Lindstedt *et al.*, 2018). *Enterobacteriaceae* ailesinin bir üyesi, insanlarda ve hayvanlarda yaygın bir bağırsak flora üyesidir. Ancak bazı gruplar gıda kaynaklı patojenler olabilir ve ciddi ishal veya enfeksiyonlara neden olabilmektedir (Meng and Doyle, 2001). *E. coli* 'nin ana virülans faktörleri kategorileri bakteriyel hücre yüzeyi ve salgılanan virülans faktörlerini kapsamaktadır. Bakteriyel hücre yüzeyi virülans faktörleri fimbriyaları, özellikle de tip 1 ve P fimbriyaları içerir. Bu fimbriyalar biyofilm oluşumuna, sitokinlerin aktivasyonuna, konak hücre yüzeyine yapışmaya ve doku invazyonuna yardımcı olmaktadır (Shah *et al.*, 2019). Yakın zamanda tanımlanan AI-2 QS sistemi, *E. coli*'de tip 1 fimbriae ekspresyonunda düzenleyici bir rol oynamaktadır. Ayrı çalışmalarda, tip 1 fimbriyanın idrar yollarında biyofilm oluşumu ve *E. coli* 'nin abiyotik yüzeylere yapışması için önemli olduğu gösterilmiştir (Hauk *et al.*, 2020; Pacheco *et al.*, 2021; Mayer *et al.*, 2023). Kurkuminle tedavi edilen *E.coli*, MİK'de Ca^{2+} akışı, membran depolarizasyonu ve ROS birikimi dahil olmak üzere çoklu apoptotik belirtiler göstermiştir. Kurkumin, bakteriyel apoptoz ile ilgili bir reaksiyona neden olan RecA proteininin ekspresyonunu daha da artırmıştır (Yun and Lee, 2016).



Resim 7: *Escherichia coli* gram boyama mikroskopik görünümü



Resim 8: *Escherichia coli* katı beşiyerindeki koloni görünümü

2.5.3. Pseudomonas Aeruginosa

P. aeruginosa motil, Gram-negatif çubuk yapılı, fakültatif aerob bir bakteridir. Bir infeksiyon sırasında *P. aeruginosa*'yı tedavi etmek zor olabilir çünkü tipik olarak çeşitli antibiyotiklere karşı direnç gösterir. Sağlıklı bireyleri nadir olarak enfekte edebilmesi nedeniyle infeksiyon "fırsatçı" olarak adlandırılır. Klinik olarak en riskli popülasyon, AIDS, kanser, kistik fibroz, tıbbi cihaz kullanan hastalar, yanık ve göz yaralanmaları ve iyileşmeyen diyabetik yaralar dahil olmak üzere bağışıklık sistemi baskılanmış popülasyondur (Diggle ve Whiteley, 2020). *P. aeruginosa*, efektörleri ve toksinleri konağa aktaran salgı sistemleri, bakteriyel iletişim ve ilaç direnci sağlayan quorum algılama ve biyofilmin yanı sıra bakteriyel adhezyona ve konağa kolonizasyona yardımcı olan flagella, pilli ve LPS dahil olmak üzere çeşitli virülans faktörleri nedeniyle oldukça patojeniktir (Liao *et al.*, 2022).

Sonofotodinamik inaktivasyon (SPDI), bakteriyel öldürmeyi en yüksek seviyeye çıkarmak için kullanılan fotodinamik inaktivasyon (PDI) ve sonodinamik inaktivasyon (SDI) yaklaşımların bir kombinasyonudur. Biyofilmler içindeki *P. aeruginosa*'yı inaktive etmek için sensitizer olarak Kurkumin kullanılmaktadır. Kurkumin ile kombine edilen SPDI, *P. aeruginosa* biyofilm inaktivasyonu için uygun bir yöntem olarak kabul edilmiştir (Silva e Carvalho *et al.*, 2023).



Resim 9: *Pseudomonas aeruginosa* gram boyama mikroskopik görünümü

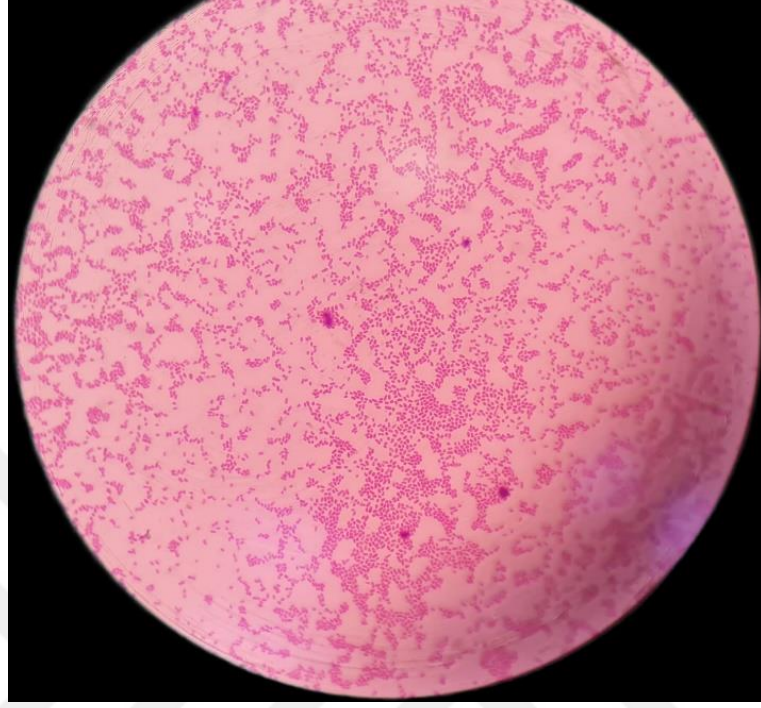


Resim 10: *Pseudomonas aeruginosa* kanlı besiyerindeki koloni görünümü

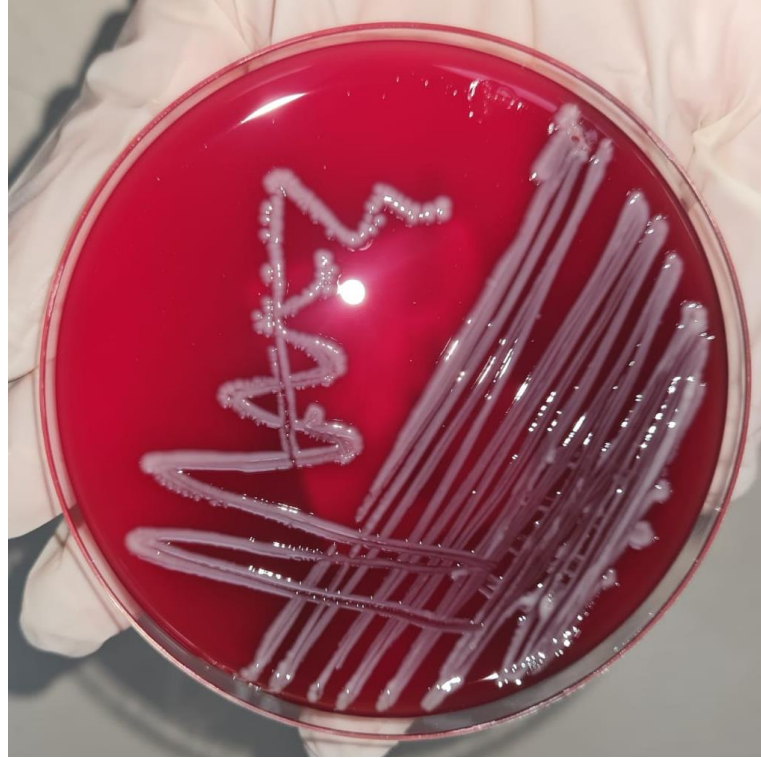
2.5.4. Klebsiella Pneumoniae

K. pneumoniae pnömoni, bakteriyemi, karaciğer apseleri ve idrar yolu infeksiyonları gibi çok sayıda bulaşıcı hastalıktan sorumlu önemli bir gram-negatif fırsatçı patojendir (Wang *et al.*, 2020). Hipervirülan yapısı ve karbapenemlere karşı direnci nedeniyle *K. pneumoniae* insan sağlığı için tehlike oluşturmaktadır (Karami-Zarandi, Ghale and Ranjbar, 2022). Üreten *K. pneumoniae*'yi (CRKp) halk sağlığı için ciddi bir tehdit olarak sınıflandırmıştır. Çoklu ilaca dirençli (MDR) bakteriyel infeksiyonlar, 90.000'den fazla hasDünya Sağlık Örgütü (WHO), karbapeneme dirençli ve genişlemiş spektrumlu β -laktamaz (GSBtalık, 7.000'den fazla ölüm ve yalnızca Avrupa'da bu suşlar nedeniyle kaybedilen Sakatlığa Ayarlanmış Yaşam Yılları-Disability Adjusted Life Years (DALY) %25'i ile ilişkilendirilmiştir (Wyres, Lam and Holt, 2020). Kurkumin ve meropenem, karbapeneme dirençli *K. pneumoniae* izolatlarına karşı %30.7 sinerjistik etki ve antagonistik aktivite göstermemiştir (Gülen, Şafak, Erdal ve Günaydın, 2021). Ayrıca, Kurkumin içeren nanoemülsiyonlar seftazidim ile sinerjik bir etkiye sahiptir, bu da kurkuminin seftazidim ile

kombinasyonunu *K. pneumoniae* nedenli hastalıklara karşı potansiyel bir strateji olarak öne çıkarmaktadır (Confessor *et al.*, 2024).



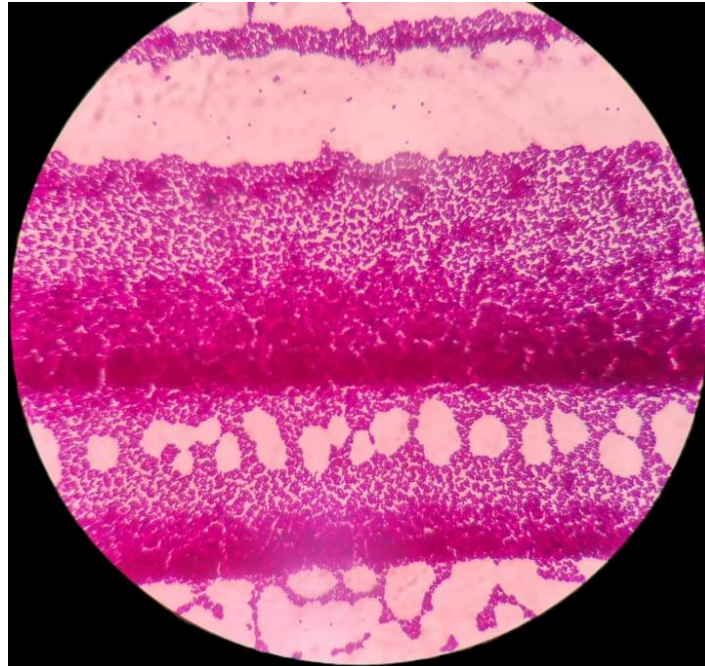
Resim 11: *Klebsiella pneumoniae* gram boyama mikroskopik görünümü



Resim 12: *Klebsiella pneumoniae* kanlı besiyerindeki koloni görünümü

2.5.5. Enterococcus Faecalis

Gram-pozitif fakültatif anaerob olan *E. faecalis*, insanlarda çok sayıda ölümcül ve dirençli infeksiyondan sorumludur. Düzenli olarak kullanılan birçok antibiyotik tedavisine karşı dirençli olduğu ve uzun süreli beslenme kaybı, oksijen yoksunluğu ve yüksek PH dahil olmak üzere çeşitli olumsuz ortamlarda hayatta kalabildiği tespit edilmiştir (Cui *et al.*, 2020). *Enterokokların* çeşitli türleri tanımlanmış olmasına rağmen, *E. faecalis* ve *E. faecium* insan bağırsaklarında en sık görülen türlerdir. *Enterokoklar*, endokardit, sepsis ve idrar yolu infeksiyonları da dahil olmak üzere insanlarda potansiyel olarak ölümcül infeksiyonlarla ilişkili fırsatçı bakterilerdir. Vankomisine Dirençli Enterokokların (VRE) ilk raporlarının ortaya çıktığı 1980'lerden itibaren, çok sayıda epidemiyolojik çalışma VRE ile ilişkili infeksiyonların ciddi sağlık ve ekonomik sonuçlarını göstermiştir (Ahmed and Baptiste, 2018). Bakteriyel sitokinez için gerekli olan FtsZ protofilamentlerinin stabilitesi ve düzenlenmesi antibakteriyel ilaçların potansiyel hedefleri arasında yer almaktadır. Kurkumin, filamentasyona yol açarak bakterilerin sitokinezini engellemektedir. Ek olarak, bakterilerde sitokinetik Z halkası gelişimini önemli ölçüde azaltırken, nükleoidlerin organizasyonu ve ayrışması üzerinde belirgin bir etkisi olmamıştır (Yadav *et al.*, 2018).



Resim 13: *Enterococcus faecalis* gram boyama mikroskopik görünümü



Resim 14: *Enterococcus faecalis* kanlı besiyerindeki koloni görünümü

2.5.6. *Acinetobacter Baumannii*

Acinetobacter türleri, hareketli olmayan, katalaz pozitif, oksidatif negatif ve glikoz fermente etmeyen aerobik Gram-negatif kokobasillerdir. *A. baumannii*, *Acinetobacter* türlerinin dünya çapında hastane kaynaklı infeksiyonlarla (HKİ) bağlantılı en önemli üyesidir (Lin and Lan, 2014). Eskiden düşük seviyeli bir patojen olarak kabul edilmesine rağmen, bu aerobik gram-negatif kokobasil deri, kan dolaşımı, idrar yolu ve diğer yumuşak dokularda fırsatçı infeksiyonlara neden olabilen oldukça güçlü bir patojendir (Peleg, Seifert and Paterson, 2008).

Yapılan çok sayıda çalışma, *A. baumannii*'nin antibiyotiklere karşı hızla direnç kazandığını göstermiştir ve birçok ilaca dirençli suşlar tanımlanmıştır (McConnell, Actis and Pachón, 2013).

BfmR/S iki komponentli sistemden yanıt düzenleyici (biyofilmler Yanıt düzenleyici) BfmR, *A. baumannii*'de biyofilm oluşturma ana düzenleyicisidir ve son dönemde terapötik bir hedef olduğu keşfedilmiştir (Draughn *et al.*, 2018).

Kurkumin, BfmR'yi inhibe ederek düşük konsantrasyonlarda biyofilm üretimini önleyebilir, *A. baumannii*'nin BfmR'yi inaktive etmesinin biyofilm, motilite ve pelikül oluşumunu engellediği gösterilmiştir (Raorane *et al.*, 2019a).



Resim 15: *Acinetobacter baumannii* gram boyama mikroskopik görünümü



Resim 16: *Acinetobacter baumannii* kanlı besiyerindeki koloni görünümü

3. MATERYAL VE YÖNTEMLER

3.1. BAKTERİ KÜLTÜRLERİ

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı koleksiyonunda bulunan standart suşlar (*S. aureus*, *E. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii*) kullanıldı. On çeşit farklı kurkumin çözeltilisinin standart suşlara karşı antimikrobiyal aktivitesi araştırıldı. İncelenen toplam suş sayısı, ikisi gram pozitif ve dördü gram negatif olmak üzere altı türden altıdır. Bakteriler kanlı agarda 35°C'de 24 saat süreyle üretildi.

Tablo 3: Bakteri standart suşları

Organizma	Kaynak
<i>E. coli</i>	ATCC 25922
<i>S. aureus</i>	ATCC 29213
<i>K. pneumoniae</i>	ATCC 13883
<i>A. baumannii</i>	ATCC 19606
<i>P. aeruginosa</i>	ATCC 27853
<i>E. faecalis</i>	ATCC 29212

3.1.1. Kanlı Agar Hazırlanması

İlk olarak, 28 gram nutrient agar tozu 1 litre distile su içinde çözüldü. Karışım daha sonra karıştırılarak ısıtıldı ve tüm bileşenlerin tamamen çözünmesi sağlandı. Ardından, çözünmüş karışım 121°C'de 15 dakika süreyle otoklavda sterilize edildi.

Nutrient agar otoklavdan çıktıktan sonra katılaşmadan sıvı halini koruyarak soğumaya bırakıldı. Optimum sıcaklık aralığı olan 45-50°C'de, önceden oda sıcaklığına kadar ısıtılmış %5 steril defibrine kan agara eklendi. Karıştırma sırasında hava kabarcıklarından kaçınmaya özen gösterildi. Son olarak, hazırlanan kanlı agar alev yanında steril plakalara dağıtıldı.

3.1.2. Mueller Hinton Broth (MHB) Hazırlanması

Müeller-Hinton Broth (MHB) klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında yaygın olarak kullanılan bir besiyeridir ve antimikrobiyal duyarlılık testi için standart bir besiyeridir. MHB, Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) tarafından belirlenen standartlara göre hazırlanmıştır.

MHB tozu (MHC20500) steril bir kaba tartıldı ve litrede 21 gram kullanıldı. 1 litre distile su ilave edildi ve tozun tamamen çözünmesi için iyice karıştırıldı.

Sterilizasyon için, karışım otoklavda 121°C'de 15 dakika süreyle sterilize edildi. Bu işlem bakterilerin ve diğer mikroorganizmaların öldürülmesini sağlamaktadır. Soğutma ve Depolama için, sterilize edilen MHB oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Hazırlanan MHB 2-8°C arasında saklandı ve kullanıma kadar bu koşullarda muhafaza edildi.

MHB, mikroorganizmaların üremesini desteklemek ve antimikrobiyal ajanların etkisini değerlendirmek için kullanılan bir besiyeridir. Antimikrobiyal duyarlılık testlerinde MHB, antibiyotiklerin farklı bakteri suşlarına karşı etkinliğini belirlemek için kullanılmaktadır.

3.1.3. Bakteriyel Ekim Hazırlığı

Standart bakteri suşları uzun süreli saklama için boncuklu besiyerinde saklanmıştır. Kültür için kullanılmaları gerektiğinde, ilk adım kanlı agar plakalarına inokülasyondur. Kanlı agar hem bakterilerin büyümesini destekleyen hem de bakterilerin metabolizmasını normalleştirmeye yardımcı olan bir besiyeridir. İnokülasyon steril teknikler kullanılarak gerçekleştirildi ve bakteri suşları kanlı agar plakalarına aktarıldı. Plakalar 35°C'de 18-24 saat boyunca inkübe edildi. Bakteri metabolizmasının normalizasyonu için ardışık üç pasaj yapıldı.

3.2. BAKTERİLERİN TANIMLANMASI

MALDI-TOF MS (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry), mikroorganizmaların tanımlanması ve sınıflandırılması için kullanılan bir analitik yöntemdir. Bu yöntem, bakteri, mantar ve diğer mikroorganizmaların hızlı ve doğru bir şekilde tanımlanmasına yardımcı olur. MALDI-TOF MS, örnek üzerine bir matris uygulandıktan sonra lazerle iyonlaştırılan moleküllerin kütle-yük oranını belirler. Bu yöntem, bakteri suşlarını hızlı bir şekilde ayırt etmek için kullanılır ve geleneksel yöntemlere göre daha hızlı sonuçlar verir.

Konvansiyonel yöntemler ise mikroorganizmaların tanımlanması için daha eski ve klasik yöntemlerdir. Bu yöntemler arasında mikroskopi, kültür tabanlı yöntemler, biyokimyasal testler ve antijen-antikor reaksiyonları gibi teknikler bulunur. Her iki

yöntem de laboratuvarlarda mikrobiyolojik tanı ve sınıflandırmada önemli bir rol oynar. MALDI-TOF MS, hızlı sonuçlar ve yüksek doğruluk sağladığı için günümüzde daha yaygın olarak tercih edilmektedir.

Bu çalışmada, üç sefer pasajlanma sonrası üretilen bakteri suşları kanlı agara eklenmiş ve 35°C'de 18-24 saat boyunca inkübe edilmiştir. Bu inkübasyon süreci, bakterilerin büyümesini desteklemek için yapılmıştır. Daha sonra, üreyen bakterilerin tür düzeyinde tanımlanması için iki farklı yöntem, MALDI-TOF MS sistemi ve konvansiyonel yöntemler kullanılmıştır.

3.2.1. Morfolojik İnceleme

Kanlı agar üzerinde üretilmiş suşları, koloni mikroskobu altında bakteri üremesi, boyut, koloni şekli, hemoliz, renk vb temel morfolojik ve fiziksel özellikler incelendi.

3.2.2. Gram Boyama

Hücre morfolojisi, hacmi, yapısı, organizasyonu ve boyaya reaktivitesi, sınıflandırma sürecindeki kritik ilk adımlardan biridir. Bu nedenle, araştırmaya dahil edilen tüm suşlar, taze kültürlerinden alınan örneklerle hazırlanan gram boyama preparatları kullanılarak ışık mikroskopunda (1000X büyütmeyle) detaylı bir şekilde incelendi. Gram boyama işlemi sırasında kristal viyole çözeltisi, Lugol iyot çözeltisi, aseton alkol karışımı ve safranin gibi adımlar uygulanarak bakteri hücreleri boyandı ve mikroskopik düzeyde incelendi.

Bu süreç, bakteri hücrelerinin duvar yapısını ve boyaya reaktivitesini belirlemek için önemlidir. Gram boyama, bakterileri iki ana gruba ayırmak için kullanılır: Gram pozitif ve Gram negatif. Gram pozitif bakteriler, kristal viyole boyası ile boyandığında mor renkte görünürken, Gram negatif bakteriler kırmızı-pembe renkte görünür. Bu farklılık, hücre duvarının kimyasal bileşimine dayanır. Bu adımlar uygulanarak bakteri hücrelerin boyanması ve mikroskopik düzeyde incelenmesi sağlandı..

3.2.3. Biyokimyasal Testler

Biyokimyasal özellikleri, bakterilerin cins ve türlerini ayırmada çok önemlidir. Bu testlerin sonuçları, türlerin belirlenmesinde kullanılır. Biyokimyasal testlerin ucuz olması, kısa zamanda sonuçlanması ve çabuk yapılması gibi avantajları vardır.

3.2.3.1. Katalaz

%15 standart solüsyondan %3 hidrojen peroksit ile hazırlandı. katalaz enzimi üretme kapasitesini belirlemek için kullanıldı. Enzin stoğu koyu renkli şişede karanlıkta saklandı.

3.2.3.2. Oksidaz

Tetrametil para fenilendiamin dihidroklorür (TMPD) 0.1g, 10 mL damıtılmış suda karanlık bir şişede taze olarak hazırlandı. Bu reaktif, sitokrom oksidaz enziminin tespiti için kullanıldı.

3.2.3.3. Metil kırmızısı

Metil kırmızısı boyası 0.1 g, 300 mL %90 etanolda eritilip, ardından damıtılmış su eklendi 500 mL hacme tamamlandı. Bu madde metil kırmızısı testi için indikatörü olarak kullanıldı.

3.2.4. Bakteri Süspansiyonlarının 0.5 McFarland Standartlarına Göre Hazırlanması

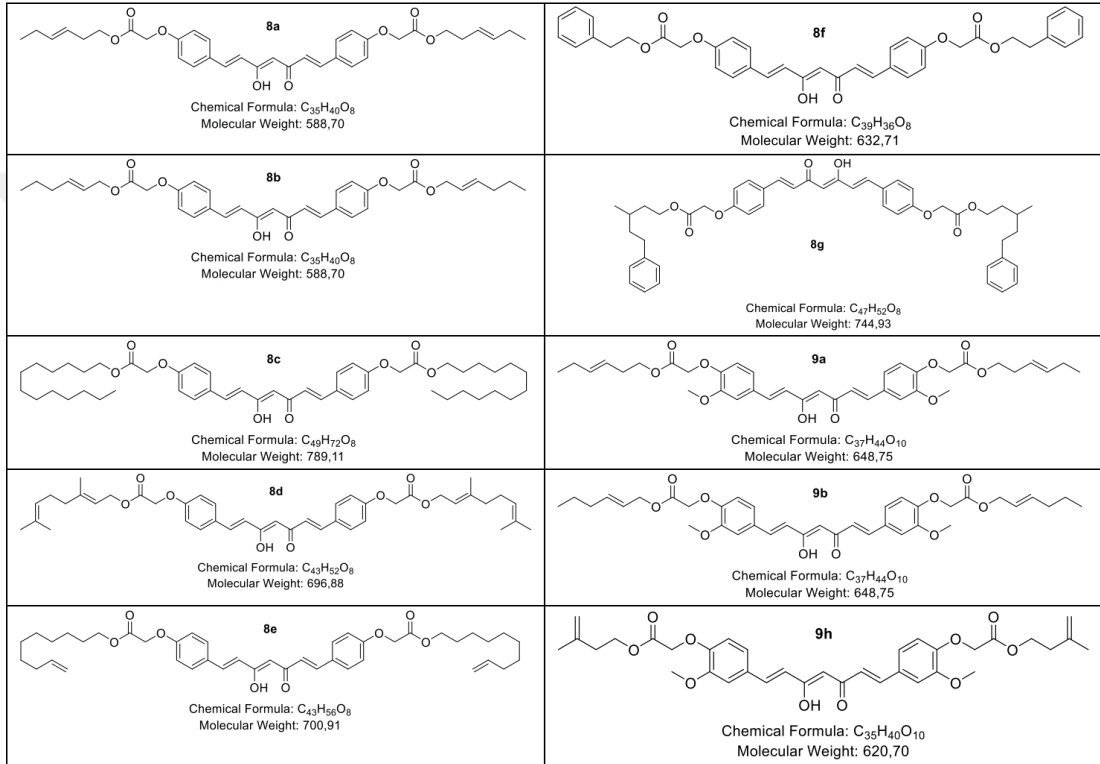
Bakteri suşları, 35-37°C sıcaklık aralığında yaklaşık 24 saat boyunca inkübe edildi. Bakteri süspansiyonları, kanlı agar kültüründen elde edilen bakterilerin %0.9'luk fizyolojik tuzlu su ile seyreltilmesi suretiyle hazırlandı. Bu seyreltme işlemi, bir fotometrik yöntem kullanılarak 0.5 McFarland standardına ulaşmak için gerçekleştirildi.

Öncelikle, kanlı agar kültüründen alınan bakteriler belirli bir yoğunluğa ulaşacak şekilde fizyolojik tuzlu suyla seyreltildi. Bu seyreltme işlemi, fotometrik ölçümler yapılarak 0.5 McFarland standartına uygun hale getirildi. Bu standart, belirli bir bakteri yoğunluğunu temsil eder ve deneylerde kullanılan bakteri süspansiyonlarının standartize edilmesinde önemli bir rol oynar.

3.3. KİMYASALLAR VE STOK HAZIRLIĞI

Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nden temin edilen on farklı kurkumin çözeltisi, DMSO ve/veya serum fizyolojik içinde %3 konsantrasyonda hazırlandı. Bu kimyasallar, çeşitli konsantrasyonlarda (15000, 7500, 3750, 1875, 937, 468, 234, 117 ve 60 µg/mL) seri dilüsyonlar oluşturmak için kullanıldı.

Her bir çözelti, belirtilen konsantrasyonlara göre özenle hazırlandı ve çözünürlükleri sağlandı. Daha sonra, bu çözeltiler seri dilüsyonlar oluşturmak için kullanıldı. Bu konsantrasyonlar, kurkuminin etkisini test etmek ve Minimum İnhibitör Konsantrasyonunu belirlemek amacıyla kullanıldı. Kurkumin çözeltilerinin farklı konsantrasyonları, bakteri suşları üzerindeki etkilerinin incelenmesinde önemli bir rol oynar. Bu çeşitlilik, kurkuminin antimikrobiyal etkilerinin kapsamlı bir şekilde araştırılmasına olanak tanır.



Resim 17: Kullanılan kurkuminin kimyasal bileşimi

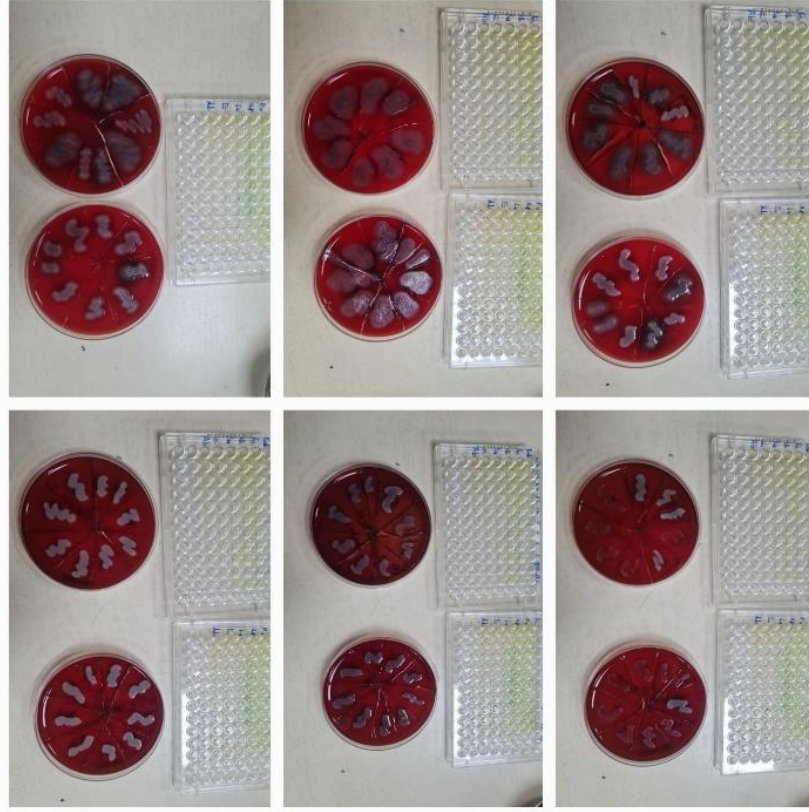
3.4. MİKRODİLÜSYON YÖNTEMİ

Bu çalışmada, kurkuminin seçilen bakterilere karşı Minimum İnhibitör Konsantrasyonunu (MİK) belirlemek için mikrodilüsyon yöntemi kullanılmıştır. Kurkuminin seçilen bakterilere karşı MİK belirlemek için mikrodilüsyon yöntemi uygulandı. Standart suşlar (*S. aureus*, *E. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* ve *A. baumannii*) için U tabanlı 96 kuyucuklu mikropalakalar kullanıldı. Her bir kuyucuğa 100 µL MHB eklendi. İlk kuyucukta homojenize edilen 100 µL kurkumin çözeltisi yer almakta idi. Ardından, bu karışımın 100 µL'si seri dilüsyonlar

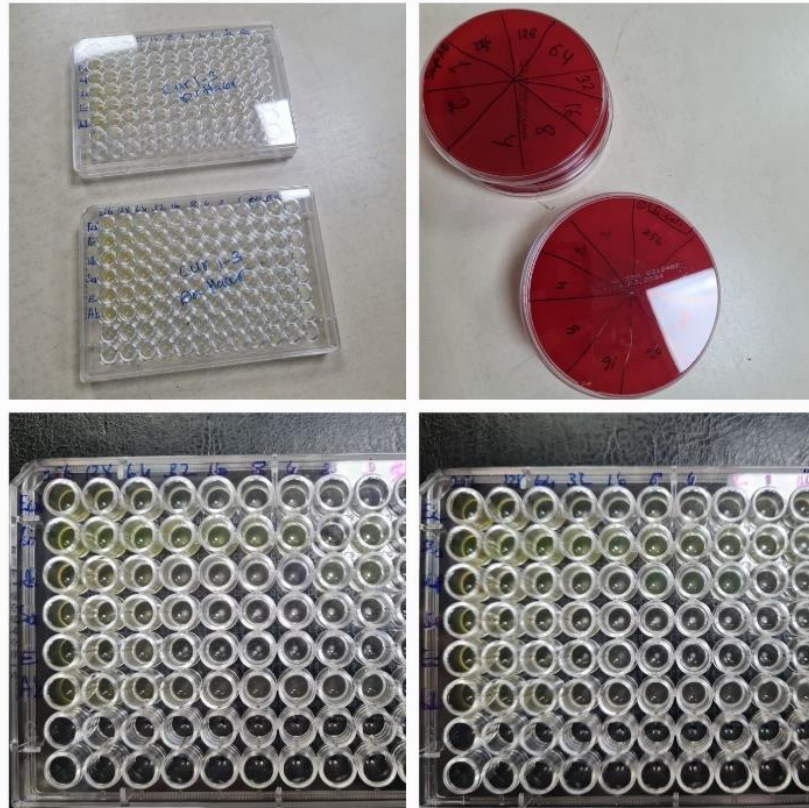
oluşturmak için bir sonraki kuyucuğa aktarıldı. Daha sonra, 0.5 McFarland bulanıklığında hazırlanan bakteri süspansiyonları, 5×10^5 CFU/mL son konsantrasyonu sağlamak üzere sulandırıldı ve her bir kuyucuğa 10 µL eklendi. Pozitif kontroller (MHB ve bakteriyel inokulum) ve negatif kontroller (MHB ve kurkumin) de hazırlandı. İşlem on kurkumin çözeltisi için de aynı şekilde tekrarlandı. Plakalar sonrasında 18-24 saat boyunca 37°C'de inkübe edildi ve her bir kuyucuktaki görsel bulanıklık gözlemlendi. Görülebilir bulanıklığın olmadığı en düşük konsantrasyon MİK olarak tespit edildi.

3.5. ÜREME KONTROLÜ ÜZERİNDE YAPILAN ÇALIŞMALAR

Bu çalışmada, kurkumin türevlerinin antimikrobiyal etkisini değerlendirmek amacıyla CUR 1-3 adlı bir varyant incelenmiştir. Bu varyantın farklı konsantrasyonları, mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak test edildi. Kurkumin Varyantı CUR 1-3 ve Konsantrasyonları: CUR 1-3, kurkuminin farklı bir bileşenidir ve antimikrobiyal etkisini incelemek için seçildi. Kalite kontrolü için mikrodilüsyon yöntemi iki kez uygulandı. Kullanılan konsantrasyonlar şunlardır: 2048, 1024, 512, 256, 128, 64, 32, 16, 8 ve 4 µg/mL. Sonuçlar: Tüm standart bakteri suşlarında, CUR 1-3 varyantının farklı konsantrasyonlarında bulanıklık gözlenmiştir. Onaylama için ekim işlemi kanlı agar üzerinde gerçekleştirilmiş ve CUR 1-3'ün tüm bakteri suşlarında tüm konsantrasyonlarda üremeyi desteklediği görülmüştür. Negatif ve pozitif kontrol grupları da her iki denemede de temiz sonuçlar vermiştir. Bu sonuçlar, CUR 1-3 varyantının antimikrobiyal etkisini değerlendirmek için önemlidir ve kullanılan kurkumin türevlerinin konsantrasyonlarını artırmaya yol açtır.



Resim 18: Standart bakteri suşları üreme kontrolü



Resim 19: Mikrodilüsyon yöntemi

4. BULGULAR

4.1. BAKTERİ SUŞLARINA KARŞI MİK BULGULARI

Çeşitli kurkumin varyantlarının standart bakteri suşlarına karşı Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK) değerlerinin araştırılması ilgi çekici bulgular elde edilmesini sağlamıştır. Tüm suşlarda 15.000 µg/mL'yi aşan en yüksek MİK seviyeleri CUR 2-3-4 HBA, CUR 1-3-VAN, CUR 8-3, CUR 8-3 VAN ve CUR 4-3 için gözlenmiş ve sınırlı etkinliklerini göstermiştir. Buna karşılık, CUR 3-3 test edilen tüm suşlara karşı 3.750 µg/mL ile en düşük MİK değerini göstererek üstün inhibitör özelliklerini ortaya koydu. Özellikle farklı bakteri türleri üzerindeki etkiye odaklanıldığında, kurkumin varyantları CUR 3-3 ve CUR 1-3, Gram-pozitif bakterilere (*S. aureus* ve *E. faecalis*) karşı 3.750 µg/mL'lik en düşük MİK değerlerini gösterirken, listelenen tüm varyantlar bu Gram-pozitif türlere karşı 7500 µg/mL'nin üzerinde MİK değerleri gösterdi. Bu durum, kurkumin varyantlarının Gram-pozitif bakterilere karşı Gram-negatif bakterilere kıyasla değişen etkinliğini vurgulamaktadır.

Kurkumin türlerine göre sınıflandırmaya odaklanıldığında, CUR 3-3 test edilen bakteri suşları spektrumunda daha düşük MİK değerleri ile en tutarlı şekilde güçlü varyant olarak ortaya konmaktadır. CUR 5-3, CUR-ROS-3 ve CUR 9-3 VAN gibi varyantlar orta düzeyde MİK değerleri sergilerken, diğer varyantlar çoğu bakteri suşuna karşı 15.000 µg/mL'yi aşan MİK değerleri sergiledi. Ayrıca, kurkumin varyantları Gram-pozitif bakteriler, özellikle (*S. aureus* ve *E. faecalis*) üzerinde daha belirgin bir etki gösterirken, CUR 3-3 ve CUR 1-3 gibi varyantlar için 3.750 µg/mL'lik sürekli düşük MİK değerleri ile daha güçlü bir etkinlik göstermektedir. Buna karşılık, Gram-negatif bakterilere (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii*) karşı etkinlik genellikle daha düşüktür, çünkü çoğu varyant bu suşlara karşı 15.000 µg/mL'yi aşan MİK değerleri göstermektedir.

Tablo 4: Standart suşlara karşı Kurkumin MİK değerleri (µg/mL)

Kurkumin çözeltilisi (µg/mL)	Kullanılan kurkumin kodları	<i>S. aureus</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>A. baumannii</i>
CUR-ROS-3	8e	15000	7500	7500	3500	7500	7500
CUR 5-3	8c	15000	7500	15000	15000	7500	7500
CUR 9-3-VAN	9h	15000	15000	15000	15000	15000	15000
CUR 2-3-4 HBA	8f	>15000	>15000	>15000	>15000	>15000	>15000
CUR 1-3-VAN	9a	>15000	>15000	>15000	>15000	>15000	>15000
CUR 8-3	8b	>15000	>15000	>15000	>15000	>15000	>15000
CUR 4-3	8g	>15000	>15000	>15000	>15000	>15000	>15000
CUR 8-3 VAN	9b	>15000	>15000	>15000	>15000	>15000	15000
CUR 3-3	8d	3750	3750	3750	3750	3750	3750
CUR 1-3	8a	7500	3750	3750	3750	3750	7500

5. TARTIŞMA

Antibiyotikler günümüzde halk sağlığının gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Önleyici bir yöntem olarak antibiyotikler insan, hayvan ve bitkilerdeki çeşitli bakteriyel infeksiyonları tedavi etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır (Serwecińska, 2020). Maalesef son yıllarda antibiyotiklerin etkinliği, bakteriyel direnç artış trendi nedeniyle önemli ölçüde azalmıştır. Antibiyotik direnci, bir antibiyotik bakteri üremesini kontrol etme veya öldürme yeteneğini kaybettiğinde ortaya çıkar; başka bir ifadeyle, bakteriler "dirençlidir" ve antibiyotiğin uygulanmasına rağmen çoğalmaya devam ederler. Buna karşılık, bakteriler infeksiyona neden olmaya ve antibiyotiğe dirençli yeni bakteri türleri üretmeye devam etmektedir (Mancuso *et al.*, 2021; Bassetti *et al.*, 2022). Bununla birlikte, yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi, giderek daha fazla bakterinin mevcut tedavilere dirençli hale gelmesiyle artan ihtiyaca yetişememiştir. Bu nedenlerle antibiyotik direnci, küresel sağlık ve tıbbi tedavinin seyri üzerinde potansiyel olarak ciddi etkileri olan büyüyen bir trenddir (Miethke *et al.*, 2021). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) gibi uluslararası kurumlar, antibiyotik direnci sorununu ele almak için koordineli bir uluslararası müdahalenin gerekli olduğunu bildirmiştir (Aslam *et al.*, 2021). Ancak, çok sayıda doktor antibiyotikleri aşırı reçete etmekte ve tarım endüstrisi gıda üretiminde büyük miktarda antibiyotiği yanlış kullanmaktadır. Bu faktörler antibiyotik direncinin gelişimini büyük ölçüde arttırmaktadır. Günümüzde insanlar tedavi edilemeyen infeksiyonlar yaşıyor ve bu başarısızlığın küresel ekonomiye maliyeti milyonlarca can kaybıyla ölçülüyor. Bu sorunla mücadele etmek için hiçbir şey yapılmaması halinde, dünya tıbbın karanlık çağlarına geri adım atacaktır (Blaser *et al.*, 2021).

Antibiyotik direnç mekanizmalarının dört ana tipi vardır. Enzimatik inaktivasyonda, antibiyotik bakteriyel enzimler tarafından hidrolize edilir ve böylece inaktive edilir. İlgili enzimler çoğunlukla plazmidlerde, transpozonlarda veya integronlarda bulunur, bu nedenle farklı bakteri türleri arasında kolayca aktarılabilir (Gasparrini *et al.*, 2020; Baaloudj *et al.*, 2021). Örnek olarak, asetillenmiş, fosforillenmiş ve daha sonra üç farklı enzim tarafından molekül içi yeniden düzenlemeye geçirilmiş olan kloramfenikolün inaktivasyonu sayılabilir. Beta-laktamazlar penisilin, sefalosporinler ve karbapenemlerin beta-laktam halkasını hidrolize eden ve böylece bu antibiyotikleri

inaktive eden enzimlerdir (Lima *et al.*, 2020). Diğer bir direnç mekanizması ise, antibiyotiğin hedef bölgesinin antibiyotiğin bağlanmasını engelleyecek şekilde değiştirilmesidir ve özellikle bakteriyel bileşenleri hedef alan antibiyotiklerle bakterilerde ortaya çıkmaktadır (Mancuso *et al.*, 2021). Hedef bölgeleri değiştirmenin daha etkili bir yolu, belirli bir antibiyotik sınıfına bağlanmayı tamamen ortadan kaldırmak ve böylece yüksek düzeyde direnç kazanmaktır. Bu, bakteriler tarafından penisilinlere ve diğer beta-laktam antibiyotiklere karşı yapılmaktadır (Uruén *et al.*, 2020). Dışa atım pompaları, bir bakteri hücresinin bir antibiyotiği aktif olarak dışarıya attığı mekanizmalardır. Direnç mekanizmalarının en az spesifik olanlarıdır, genellikle bir pompanın aktivitesi birden fazla, ilişkisiz antibiyotiğe direnç kazandırır. Efluks pompaları kromozomal olarak kodlanabilir veya plazmid kaynaklı olabilir. Plazmidlerin farklı bakteriler arasında kolaylıkla hareket edebilmesi nedeniyle klinik mikrobiyologlar için büyük endişe kaynağı olmaktadır (Lv *et al.*, 2020). Permeabilitenin azalması, transmembran kanalların ve porinlerin sayısındaki azalma ve Gram-pozitiflerde hücre duvarının genel olarak kalınlaşmasından kaynaklanabilir. Porinler, hidrofilik düşük molekül ağırlıklı nutrientlerin dış membran boyunca difüzyonuna izin veren spesifik olmayan su doldurulmuş kanallardır. Birçok hidrofilik antibiyotiğin difüzyonuna izin verdiklerinden, porin sayısında yapılacak azalma antibiyotik içeri akışının azalmasına neden olmaktadır (Bernardi *et al.*, 2023). Bu bulgular *P. aeruginosa*, *Neisseria spp.* ve *Enterobacteriaceae*'de β -laktamlar ile gösterilmiştir. Bu bakterilerde, porinleri kodlayan gendeki nokta mutasyonlarının, porin şeklini veya yükünü değiştirerek antibiyotik akışını azaltması ve böylece bazı antibiyotiklerin dışlanması da mümkündür (Vergalli *et al.*, 2020).

ESKAPE akronimi, hastane ile ilişkili infeksiyonların önde gelen nedenleri olan *E. faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* ve *Enterobacter* türleri gibi yaygın patojenleri ifade etmektedir. ESKAPE patojenleri, hastane ortamında yaşayabilmelerini ve bağışıklık sistemi baskılanmış konakçıda infeksiyona neden olmalarını kolaylaştıracak niteliklere sahiptir. Bu patojenler genellikle çoklu antibiyotiklere dirençlidir ve yüksek mortalite ile ilişkilidir (De Oliveira *et al.*, 2020). *A. baumannii*'nin antibiyotiklere karşı bilinen direnç mekanizmaları arasında hedef modifikasyonları, çoklu ilaç efluks pompaları, permeabilite özellikleri ve enzimatik ilaç degradasyonu yer almaktadır (Lee *et al.*, 2017). Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO)

göre *A. baumannii*, antibiyotiklerin etkilerinden kaçabilen en tehlikeli ESKAPE patojenleri arasındadır (Boucher et al., 2009).

Türlerinden biri olan üropatojenik *E. coli* (UPEC), idrar yolu infeksiyonlarının (İYE) ana nedenidir ve tüm İYE vakalarının %80'inden sorumludur (Klein ve Hultgren, 2020). Geniş spektrumlu antibiyotikler, toplum ve hastane kaynaklı İYE'ler için her zaman önerilen tedavi olmuştur, giderek daha iyi anlaşılmasını, bağırsak ve vajinal normal florayı etkilemeden İYE'leri etkili bir şekilde tedavi edebilecek ve tekrarlamasını önleyebilecek antibiyotik içermeyen ajanlara acil ihtiyaç duyulduğunu ortaya koymuştur (Klein and Hultgren, 2020). Antibiyotiklere dirençli suşlar, *S. aureus*'un neden olduğu infeksiyonların tedavisinde önemli bir endişe kaynağıdır. Bu durum daha yüksek konsantrasyonlarda antibiyotik kullanımıyla sonuçlanmış, bu da antibiyotik direnci gelişiminde daha fazla artışa yol açmıştır (Serwecińska, 2020b; Terreni, Tacconi and Pregnolato, 2021). *S. aureus* 'un antibiyotiklere karşı direncindeki artış, kurkumin gibi alternatif antibakteriyel ajanların araştırılmasını daha da önemli hale getirmiştir (Hussain ve diğerleri, 2022). *S. aureus*, sağlıklı bireylerin %30'unda farklı vücut bölgelerinde kolonize olan gram-pozitif ve kommensal bir bakteridir. Hem hastanelerde hem de toplumda basit infeksiyonlardan ölümcül infeksiyonlara kadar değişen infeksiyonlara neden olmada önemli bir rol oynamaktadır (Rasheed and Hussein, 2021).

Kurkumin, turmeric'in ana aktif bileşeni olan sarı bir pigment, anti-inflamatuar özellikleri nedeniyle yüzyıllardır tedavilerde kullanılmaktadır. Daha yakın zamanlarda, kurkumin aynı zamanda çoklu ilaç direncini tersine çevirebilen bir ajan olarak tanımlanmış ve etkili bir kemoterapi sensitizer olduğu gösterilmiştir. Kurkumin, antibakteriyel ve antifungal nitelikleri hakkında çok sayıda araştırmaya konu olmasına rağmen, kurkuminin çeşitli mikroorganizma türlerini, özellikle MDR suşları ve klinik izolatları nasıl etkilediği hakkında henüz yeterince bilgi bulunmamaktadır (Adamczak, Ożarowski and Karpiński, 2020b). Biyolojik etkileri arasında antimikrobiyal, antioksidan, anti-inflamatuar, nöroprotektif, antikanser ve immüno-modülatör özellikler bulunmaktadır (Prasad et al., 2014). Geniş kapsamlı biyolojik aktiviteleri, otoimmün, nörolojik, diyabetik, kardiyovasküler ve infeksiyöz hastalıklar gibi durumların tedavisinde geleneksel olarak kullanılmasına yol açmıştır (Kocaadam and Şanlıer, 2017; Dai et al., 2020)

Önceki çalışmalar, kurkuminin çeşitli farmakolojik etki alanları ile geniş spektrumlu antimikrobiyal özelliklerini göstermiştir (Sharifi *et al.*, 2020).

Kurkuminin bakteriyel DNA replikasyonunu inhibe edebildiği ve gen ekspresyonunu değiştirebildiği bulunmuştur. Ayrıca, bakteriyel hücre membranına zarar vermekte ve mikroorganizmaların hareketliliğini azaltmaktadır (Tyagi *et al.*, 2015a).

Kurkumin ROS oluşumu, birçok antibakteriyel ajanın yaygın bir etki mekanizmasıdır ve özellikle diğer sistemlerde UV ışığının verdiği hasarla bağlantılıdır (Ailioaie, Ailioaie and Litscher, 2021; Akasov *et al.*, 2022). Kurkuminin biyoyararlanımını değerlendirmek amacıyla radyo-işaretleli ¹⁴C-kurkumin uygulanan insan ve kemirgenlerde, büyük oranda dışkıda tespit edilmiştir ve metabolitlerin kümülatif safra atılımı sistemik geri alımın üzerine çıkmıştır (Scazzocchio, Minghetti and D'archivio, 2020). Yapılan bir çalışmaya göre, kurkuminin ağız yoluyla alınmasını takiben serumda kaybolması oldukça hızlı gerçekleşmiş ve doku seviyeleri son derece düşük bulunmuştur (Wahlström ve Blennow, 1978). İn vitro, in vivo ve pre-klinik aşamalarda kurkumin kullanımını yaygınlaştırmak için adjuvanlar, stabilizatörler, konjugatlar/polimer konjugatlar, lipid/liposomlar, hidro/mikro/nanogeller ve nanopartiküller (NP'ler) gibi çeşitli nanoformülasyon tabanlı stratejiler kullanılmıştır. Nanoteknoloji tabanlı etkili kurkumin dağıtımı çözünürlük, hızlı metabolizma, bozunma ve stabilite sorunlarını hallederek hedef dokulara istenen dağıtımı sağlarken çevredeki hücre ve dokulara toksisiteyi en düşük seviyeye indirmektedir (Yallapu *et al.*, 2015). Güvenlik açısından, kanser hastalarında yapılan 4 aylık faz I klinik çalışmanın sonuçlarına göre, 3.6 g/gün dozunda oral kurkumin, enflamatuar yanıtın bir biyolojik belirteci olan kan prostaglandin E2 (PGE2) sentezi seviyelerini önemli ölçüde azaltmıştır. Ayrıca, kurkumin ilacı alan kohortta herhangi bir yan etki görülmemiştir (Sharma *et al.*, 2004).

Litritaur'e göre, in-vitro çalışmalar, kurkuminin FtsZ protofilamentlerinin polimerizasyonunu inhibe ettiğini ve *B. subtilis*, *E. coli* ve *S. aureus*'un hücre iskeletindeki GTPaz aktivitesini etkilediğini göstermiştir. Bu mekanizma sayesinde, bakterilerin hücre bölünmesini ve çoğalmasını etkileyebilir (Kaur *et al.*, 2010; Teow *et al.*, 2016). Kurkuminin *E. faecalis*'e karşı güçlü antibakteriyel etkisi, Z halkasındaki

FtsZ birleşme dinamiklerinin engellenmesinin neden olduğu bakteriyel hücre üremesini engellemesiyle kanıtlanmıştır (Yadav *et al.*, 2018).

Ayrıca, *S. aureus* 'un kurkumin ile tedavisinin nitrik oksit, kinürenin ve toplam tiyol seviyelerini etkilediği bulunmuştur; bu da daha önce belirtilen metabolik yollardaki bozulmaların kurkuminin antibakteriyel mekanizmasının bir kısmı olduğunu düşündürmektedir (Adeyemi *et al.*, 2017).

Diğer araştırmalar kurkuminin *E. coli*'de apoptoz benzeri bir yanıtı uyardığını göstermiştir (Yun and Lee, 2016). Stres altında bulunan *E. coli* hücreleri apoptotik benzeri ölümün fizyolojik ve biyokimyasal özelliklerini göstermektedir. Bunlar arasında artan reaktif oksijen türleri (ROS), kromozomal kondansasyon, DNA parçalanması, membran potansiyelinin dağılması ve yapısal bütünlüğün bozulması yer almaktadır (Dwyer *et al.*, 2012) Kurkuminin *E. coli*'nin metabolik özellikleri üzerinde zararlı etkileri bulunmuştur. Büyüme inhibisyonu belirli zaman aralıklarında test edilmiş ve glukoz alımı üzerindeki etkisi (U-14C)-glukoz kullanılarak radyoaktif işaretleme ile belirlenmiştir. Ayrıca kurkuminin solunum üzerindeki inhibitör etkileri Warburg tekniği ve respirometresi kullanılarak gözlemlenmiştir. Kurkuminin *E. coli*'nin büyümesini inhibe ettiği ve daha yüksek konsantrasyonlarda birkaç saatlik inkübasyonda büyümenin tamamen durmasına neden olduğu bulunmuştur (Adeyemi *et al.*, 2017; Ray *et al.*, 2021). Kurkuminin antibiyofilm özellikleri, *A. baumannii*, *E. faecalis*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*, *S. marcescens* dahil olmak üzere çeşitli bakteri türleri için de bildirilmiştir (Neelakantan *et al.*, 2013; Packiavathy *et al.*, 2014; Raorane *et al.*, 2019b)

Curcuma longa rizomundan ekstrakte edilen sulu ekstraktın antibakteriyel özellikleri bir çalışmada araştırılmıştır. Sonuçlar, MİK 4 ila 16 g/L arasında değiştiğini, minimum bakterisidal konsantrasyonun (MBC) ise *S. epidermis* ATCC 12228, *S. aureus* ATCC 25923, *K. pneumoniae* ATCC 10031 ve *E. coli* ATCC 25922 dahil olmak üzere çeşitli bakteri suşlarına karşı 16 ila 32 g/L arasında değiştiğini göstermiştir (Barry *et al.*, 2009; Zorofchian Moghadamtousi *et al.*, 2014).

Kurkumin tedavisi, diare yapan *E. coli* (EAEC ya da EPEC) kökenlerinin üremesi üzerine etkisizdir. Yapılan bir çalışmaya göre, araştırmacılar DMSO ile muamele edilmiş veya edilmemiş kültürlerle kıyasla bakteri üremesinde önemli bir fark

bulamamışlardır. Bu bulgu, yüksek konsantrasyonlarda kurkuminin iki farklı *E. coli* suşunun üremesini etkilemediğini gösteren önceki çalışmalarla benzerlik göstermiştir (Sanchez-Villamil ve diğerleri, 2019).

Kurkumin I 100 µ/ml dozunda Gram-pozitif (*S. aureus* ve *E. faecalis*) ve Gram-negatif (*E. coli* ve *P. aeruginosa*) dahil olmak üzere incelenen tüm bakteri cinslerine karşı eşdeğer etkinlik göstermiştir. Ek olarak, öldürme derecesi artan doz ve inkübasyon süresi ile artmıştır (Tyagi *et al.*, 2015b).

Bu durumda bakterileri öldürmek için gereken yüksek dozların nedeni, kurkuminin sulu çözeltilerdeki sınırlı biyoyararlanımı ve düşük çözünürlüğüdür (Anand *et al.*, 2007). *A. lwoffii*, *S. pyogenes* ve *S. aureus* için MİK değerleri sırasıyla 5, 15-30 ve 20-40 µg/mL olduğu bildirilen bir çalışmada, kurkuminin çok güçlü antimikrobiyal aktivitesi, muhtemelen asetonun bir çözücü olarak kullanılmasından kaynaklanmaktadır (Lutomski, Kedzia and Debska, 1974). Çalışmalarda test edilen Gram-negatif bakteriler suşlarının çoğu kurkumine karşı düşük bir duyarlılık göstermiştir. *A. baumannii* türleri için de MİK >15000 µg/mL'ye ulaşmıştır. MDR klinik izolatları ve *A. baumannii* ATCC 19606 ile kurkuminin aktivitesinin araştırıldığı bir çalışmada çok düşük kurkumin konsantrasyonunun (MİK > 256 µg/mL) antibakteriyel etkisinden bahsedilmiştir (Betts and Wareham, 2014). Başka bir çalışmada kurkuminin *A. baumannii* ATCC BAA-1605 ve *A. baumannii* ATCC 17978 için MİK değerlerinin sırasıyla >64 µg/mL ve >500 µg/mL olduğu gösterilmiştir (Raorane *et al.*, 2019b; Srivastava *et al.*, 2019).

P. aeruginosa durumu, diğer bulgular açısından özellikle önemlidir. Patojenin minimum inhibitör dozları (MİK'ler) incelenen çeşitli suşlar için 2000 ila 5000 µg/mL arasında değişmektedir. Ancak patojenin yalnızca bir klinik izolatı kurkumine karşı son derece güçlü bir duyarlılık göstermiştir (MİK = 62,5 µg/mL) (Adamczak ve diğerleri, 2020b). Daha önceki çalışmalara göre kurkumin, 30 ila 500 µg/mL arasında değişen MİK değerleriyle *P. aeruginosa*'nın referans suşları üzerinde belirgin ila orta düzeyde bir etkiye gösterebilmektedir (Rudrappa and Bais, 2008; Pandey *et al.*, 2011; Sasidharan *et al.*, 2014). Yalnızca iki klinik izolatın kurkuminin orta dereceli duyarlı olduğu (MİK = 500 µg/mL), diğer suşların ise düşük duyarlılık gösterdiği (MİK = 1000-3000 µg/mL) gösterilmiştir. *K. pneumoniae* bu açıdan biraz farklılık

göstermiştir. Kurkumin, bu patojenin beş klinik izolatına karşı 2000 µg/mL konsantrasyon ve bir suşa karşı 3000 µg/mL konsantrasyonda etkinlik göstermiştir. Gram-pozitif bakteriler için ortalama MİK değeri *S. aureus* için 250 ve *E. faecalis* için 500 olmuştur. (Adamczak, Ożarowski and Karpiński, 2020b).

Bu tez çalışmasında, çeşitli kurkumin varyantlarının standart bakteri suşlarına karşı MİK değerlerinin incelenmesi sonucunda ilginç bulgular elde ettik. Standart bakteri suşları bilimsel araştırma, kalite kontrol ve tanı testlerinde çok önemli bir rol oynamaktadır. Bu iyi tanımlanmış suşlar çeşitli amaçlar için referans olarak kullanılmaktadır. Standart bakteri suşları mikrobiyolojinin gelişiminde kritik bir rol oynayarak temel araştırmalar ve inovasyon çalışmaları için model görevi görmektedir. Biyolojinin ilerlemesi için gereklidirler ve yeni genetik tekniklerin keşfedilmesi için çok değerli olmuşlardır (Patra et al., 2021).

CUR 2-34-HBA, CUR 1-3-VAN, CUR 8-3, CUR 8-3 VAN ve CUR 4-3 için tüm suşlarda 15.000 µg/mL'yi aşan en yüksek MİK seviyelerinin gözlenmesi, bu varyantların sınırlı etkinlik gösterdiğini gösterdi. Öte yandan, CUR 3-3'ün tüm test edilen suşlara karşı en düşük 3.750 µg/mL'lik MİK değerini göstermesi, üstün inhibitör özelliklerini ortaya koydu. Özellikle bakteri türlerine göre etki analizinde, CUR 3-3 ve CUR 1-3 gibi kurkumin varyantlarının, *S. aureus* ve *E. faecalis* gibi Gram-pozitif bakterilere karşı 3.750 µg/mL'lik en düşük MİK değerlerini gösterirken, listelenen diğer varyantların bu türlere karşı 15.000 µg/mL'nin üzerinde MİK değerleri sergilemesi dikkat çekicidir.

Çalışmamızda kurkumin türlerine göre sınıflandırmaya odaklandığımızda, CUR 3-3'ün, test edilen bakteri suşları arasında en tutarlı şekilde daha düşük MİK değerleri ile güçlü bir varyant olarak öne çıktığını gözlemledik. CUR 5-3, CUR-RO5-3 ve CUR 9-3 VAN gibi varyantlar orta düzeyde MİK değerleri gösterirken, diğer varyantlar genel olarak çoğu bakteri suşuna karşı 15.000 µg/mL'nin üzerinde MİK değerleri sergiledi. Ayrıca, Gram-pozitif bakteriler üzerindeki etkide kurkumin varyantları belirgin bir etki gösterirken, Gram-negatif bakterilere karşı etkinlik düşük kalabilmektedir. Özellikle CUR 3-3 ve CUR 1-3 gibi varyantlar, 3.750 µg/mL'lik sürekli düşük MİK değerleri ile Gram-pozitif bakterilere karşı daha etkili olduğunu göstermiştir.

Tez çalışmamızdaki bulgular, literatürdeki araştırmalarla karşılaştırıldığında önemli farklılıklar ve benzerlikler ortaya koymaktadır. Literatürdeki in-vitro çalışmalar, kurkuminin bakterilerin hücre bölünmesi ve çoğalmasını etkileyebileceğini ve FtsZ protofilamentlerinin polimerizasyonunu inhibe edebileceğini göstermektedir. Ayrıca, kurkuminin antibakteriyel özelliklerinin bir dizi bakteri türü üzerinde etkili olduğu ve apoptoz benzeri yanıtları tetikleyebildiği belirtilmektedir. Çalışmalar, kurkuminin antibiyofilm özellikleri ve sulu ekstraktının antibakteriyel etkilerini de değerlendirmiştir. Bu bulgular, kurkuminin bakterilere karşı çeşitli etkiler sergileyebileceğini ve özellikle belirli bakteri türlerine karşı güçlü bir etki gösterebileceğini göstermektedir.

Öte yandan, tez çalışmamızda incelenen kurkumin varyantlarına yönelik yapılan araştırmalar, özellikle CUR 3-3 varyantının diğerlerine kıyasla daha düşük MİK değerleri ve daha güçlü bir etki gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu sonuçlar, literatürde belirtilen kurkumin varyantlarının genel etkileri ile benzerlikler taşımaktadır. Ancak, bazı özel durumlar ve bakteri suşlarına göre farklılıklar gözlemlenmiştir. Bunlar arasında, belirli bakteri türlerine karşı MİK değerlerindeki çeşitlilik ve antibakteriyel etkinin yoğunluğunda değişiklikler yer almaktadır. Bu karşılaştırmalar, literatürdeki genel eğilimleri ve bulguları tez çalışmamızın sonuçları ile karşılaştırarak daha kapsamlı bir bakış açısı sunmaktadır.

Bu çalışmada, CUR 3-3 (8d) kodlu kurkumin bileşeninin antimikrobiyal etkisi incelenmiştir. Değerlendirilen oranlar açısından bu bileşiğin oldukça etkili olduğu gözlenmiştir. Ancak, bu etkinin kaynağı tam olarak anlaşılamamıştır.

Biyoinformatik analizler, bu bileşiğin bakterilerdeki bağlanma bölgelerini daha ayrıntılı bir şekilde incelemek için önemlidir. Bu analizler, kurkuminin hangi moleküler hedeflere bağlandığını ve antimikrobiyal etkisini nasıl gerçekleştirdiğini aydınlatmaya yardımcı olabilir. Bu nedenle, konuyla ilgili yapılacak ileri çalışmalar, hem kurkuminin etkisi hem de potansiyel terapötik uygulamaları açısından önemlidir.

Bu çalışmanın bulguları, gelecekte kurkumin türevlerinin daha spesifik ve etkili antimikrobiyal ajanlar olarak kullanılmasına yönelik araştırmalara ışık tutabilir. Bununla birlikte, bu çalışmanın sadece in vitro koşullar altında gerçekleştirildiği ve kesin yorumlara varabilmek için bu alanda in vivo deneyleri de

içeren daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmelidir. Bu tür çalışmalar, bulguların ve etkilerin daha kapsamlı bir şekilde anlaşılmasına ve değerlendirilmesine yardımcı olacaktır

Kurkumin türevlerinin antibakteriyel etkisini daha ayrıntılı bir şekilde incelemek ve gelecekte potansiyel terapötik uygulamalar için kullanılabilecek yeni bileşiklerin geliştirilmesine katkı sağlayabilir. Daha fazla araştırma ve klinik çalışmalar, bu doğal bileşiğin antimikrobiyal özelliklerini daha iyi anlamamıza yardımcı olacaktır.



KAYNAKLAR

- Abd El-Hack, M.E. *et al.* (2021) 'Curcumin, the active substance of turmeric: its effects on health and ways to improve its bioavailability', *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 101(14), pp. 5747–5762. Available at: <https://doi.org/10.1002/JSFA.11372>.
- Adamczak, A., Ożarowski, M. and Karpiński, T.M. (2020a) 'Curcumin, a Natural Antimicrobial Agent with Strain-Specific Activity', *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 13(7), pp. 1–12. Available at: <https://doi.org/10.3390/PH13070153>.
- Adamczak, A., Ożarowski, M. and Karpiński, T.M. (2020b) 'Curcumin, a Natural Antimicrobial Agent with Strain-Specific Activity', *Pharmaceuticals 2020*, Vol. 13, Page 153, 13(7), p. 153. Available at: <https://doi.org/10.3390/PH13070153>.
- Ahmed, M.O. and Baptiste, K.E. (2018) 'Vancomycin-Resistant Enterococci: A Review of Antimicrobial Resistance Mechanisms and Perspectives of Human and Animal Health', *Microbial Drug Resistance*, 24(5), pp. 590–606. Available at: <https://doi.org/10.1089/MDR.2017.0147/ASSET/IMAGES/MEDIUM/INLINE1.TIF.GIF>.
- Ailioaie, L.M., Ailioaie, C. and Litscher, G. (2021) 'Latest Innovations and Nanotechnologies with Curcumin as a Nature-Inspired Photosensitizer Applied in the Photodynamic Therapy of Cancer', *Pharmaceutics 2021*, Vol. 13, Page 1562, 13(10), p. 1562. Available at: <https://doi.org/10.3390/PHARMACEUTICS13101562>.
- Akasov, R. *et al.* (2022) 'Nanoparticle enhanced blue light therapy', *Advanced Drug Delivery Reviews*, 184, p. 114198. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.ADDR.2022.114198>.
- Allocati, N. *et al.* (2015) 'Die for the community: an overview of programmed cell death in bacteria', *Cell Death & Disease 2015* 6:1, 6(1), pp. e1609–e1609. Available at: <https://doi.org/10.1038/cddis.2014.570>.

- Anand, P. *et al.* (2007) 'Bioavailability of curcumin: problems and promises', *ACS Publications* P Anand, AB Kunnumakkara, RA Newman, BB Aggarwal *Molecular pharmaceutics*, 2007•*ACS Publications*, 4(6), pp. 807–818. Available at: <https://doi.org/10.1021/mp700113r>.
- Antony, B. *et al.* (2008) 'A Pilot Cross-Over Study to Evaluate Human Oral Bioavailability of BCM-95®CG (Biocurcumax™), A Novel Bioenhanced Preparation of Curcumin', *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 70(4), p. 445. Available at: <https://doi.org/10.4103/0250-474X.44591>.
- Aruwa, C.E. *et al.* (2024) 'ESKAPE pathogens and associated quorum sensing systems: New targets for novel antimicrobials development', *Health Sciences Review*, 11, p. 100155. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.HSR.2024.100155>.
- Aslam, B. *et al.* (2021) 'Antibiotic Resistance: One Health One World Outlook', *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11, p. 771510. Available at: <https://doi.org/10.3389/FCIMB.2021.771510/BIBTEX>.
- Azucena, R.C.I. *et al.* (2019) 'Drug susceptibility testing and synergistic antibacterial activity of curcumin with antibiotics against enterotoxigenic Escherichia coli', *Antibiotics*, 8(2). Available at: <https://doi.org/10.3390/ANTIBIOTICS8020043>.
- Baaloudj, O. *et al.* (2021) 'Simultaneous removal of antibiotics and inactivation of antibiotic-resistant bacteria by photocatalysis: A review', *Journal of Water Process Engineering*, 42, p. 102089. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.JWPE.2021.102089>.
- Barry, J. *et al.* (2009) 'Determining the Effects of Lipophilic Drugs on Membrane Structure by Solid-State NMR Spectroscopy– The Case of the Antioxidant Curcumin', *Journal of the American Chemical Society*, 131(12), p. 4490. Available at: <https://doi.org/10.1021/JA809217U>.
- Bassetti, S. *et al.* (2022) 'Optimizing antibiotic therapies to reduce the risk of bacterial resistance', *European Journal of Internal Medicine*, 99, pp. 7–12. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.EJIM.2022.01.029>.

- Becker, K. *et al.* (2020) 'Emergence of coagulase-negative staphylococci', *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 18(4), pp. 349–366. Available at: <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1730813>.
- Bernardi, P. *et al.* (2023) 'Identity, structure, and function of the mitochondrial permeability transition pore: controversies, consensus, recent advances, and future directions', *Cell Death & Differentiation* 2023 30:8, 30(8), pp. 1869–1885. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41418-023-01187-0>.
- Betts, J.W. and Wareham, D.W. (2014) 'In vitro activity of curcumin in combination with epigallocatechin gallate (EGCG) versus multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*', *BMC Microbiology*, 14(1). Available at: <https://doi.org/10.1186/1471-2180-14-172>.
- Blaser, M.J. *et al.* (2021) 'P R O B L E M S & P A R A D I G M S Prospects & Overviews Accounting for variation in and overuse of antibiotics among humans'. Available at: <https://doi.org/10.1002/bies.202000163>.
- Blount, P. and Iscla, I. (2020) 'Life with Bacterial Mechanosensitive Channels, from Discovery to Physiology to Pharmacological Target', *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 84(1). Available at: <https://doi.org/10.1128/MMBR.00055-19>.
- Chinemerem Nwobodo, D. *et al.* (2022) 'Antibiotic resistance: The challenges and some emerging strategies for tackling a global menace', *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 36(9). Available at: <https://doi.org/10.1002/JCLA.24655>.
- Confessor, M.V.A. *et al.* (2024) 'Olive oil nanoemulsion containing curcumin: antimicrobial agent against multidrug-resistant bacteria', *Applied microbiology and biotechnology*, 108(1). Available at: <https://doi.org/10.1007/S00253-024-13057-X>.
- Cui, J. *et al.* (2020) 'Establishment and characterization of silver-resistant *Enterococcus faecalis*', *Folia Microbiologica*, 65(4), pp. 721–733. Available at: <https://doi.org/10.1007/S12223-020-00778-5/TABLES/6>.

- Dai, C. *et al.* (2020) 'Curcumin Attenuates Colistin-Induced Peripheral Neurotoxicity in Mice', *ACS infectious diseases*, 6(4), pp. 715–724. Available at: <https://doi.org/10.1021/ACSINFECDIS.9B00341>.
- Dai, C. *et al.* (2022a) 'The Natural Product Curcumin as an Antibacterial Agent: Current Achievements and Problems', *Antioxidants* 2022, Vol. 11, Page 459, 11(3), p. 459. Available at: <https://doi.org/10.3390/ANTIOX11030459>.
- Dai, C. *et al.* (2022b) 'The Natural Product Curcumin as an Antibacterial Agent: Current Achievements and Problems', *Antioxidants*, 11(3). Available at: <https://doi.org/10.3390/ANTIOX11030459>.
- Dai, C. *et al.* (2022c) 'The Natural Product Curcumin as an Antibacterial Agent: Current Achievements and Problems', *Antioxidants* 2022, Vol. 11, Page 459, 11(3), p. 459. Available at: <https://doi.org/10.3390/ANTIOX11030459>.
- Draughn, G.L. *et al.* (2018) 'The structure of the biofilm-controlling response regulator BfmR from *Acinetobacter baumannii* reveals details of its DNA-binding mechanism', *Journal of molecular biology*, 430(6), p. 806. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.JMB.2018.02.002>.
- França, A. *et al.* (2021) 'Virulence Factors in Coagulase-Negative Staphylococci', *Pathogens* 2021, Vol. 10, Page 170, 10(2), p. 170. Available at: <https://doi.org/10.3390/PATHOGENS10020170>.
- Gasparrini, A.J. *et al.* (2020) 'Tetracycline-inactivating enzymes from environmental, human commensal, and pathogenic bacteria cause broad-spectrum tetracycline resistance', *Communications Biology* 2020 3:1, 3(1), pp. 1–12. Available at: <https://doi.org/10.1038/s42003-020-0966-5>.
- Hamzah, H. *et al.* (2020) 'The biofilm inhibition and eradication activity of curcumin againsts polymicrobial biofilm', *BIO Web of Conferences*, 28. Available at: <https://doi.org/10.1051/BIOCONF/20202804001>.
- Han, H. *et al.* (2021) 'Recent progress of bacterial FtsZ inhibitors with a focus on peptides', *The FEBS Journal*, 288(4), pp. 1091–1106. Available at: <https://doi.org/10.1111/FEBS.15489>.

- Hauk, P. *et al.* (2020) 'Homologous Quorum Sensing Regulatory Circuit: A Dual-Input Genetic Controller for Modulating Quorum Sensing-Mediated Protein Expression in *E. coli*', *ACS Synthetic Biology*, 9(10), pp. 2692–2702. Available at: https://doi.org/10.1021/ACSSYNBIO.0C00179/SUPPL_FILE/SB0C00179_SI_001.PDF.
- Huang, C. *et al.* (2020) 'Antibacterial Mechanism of Curcumin: A Review'. Available at: <https://doi.org/10.1002/cbdv.202000171>.
- Iscla, I. *et al.* (2014) 'Streptomycin potency is dependent on MscL channel expression', *Nature Communications*, 5. Available at: <https://doi.org/10.1038/NCOMMS5891>.
- Jorgensen, J.H. and Ferraro, M.J. (2009) 'Antimicrobial susceptibility testing: a review of general principles and contemporary practices', *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 49(11), pp. 1749–1755. Available at: <https://doi.org/10.1086/647952>.
- Juan, C.A. *et al.* (2021) 'The Chemistry of Reactive Oxygen Species (ROS) Revisited: Outlining Their Role in Biological Macromolecules (DNA, Lipids and Proteins) and Induced Pathologies', *International Journal of Molecular Sciences* 2021, Vol. 22, Page 4642, 22(9), p. 4642. Available at: <https://doi.org/10.3390/IJMS22094642>.
- June, P. *et al.* (2022) 'The Role of Singlet Oxygen in Photoreactivity and Phototoxicity of Curcumin'. Available at: <https://doi.org/10.1111/php.13666>.
- Karami-Zarandi, M., Ghale, H.E.G. and Ranjbar, R. (2022) 'Characterization of virulence factors and antibacterial activity of curcumin in hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*', <https://doi.org/10.2217/fmb-2021-0222>, 17(7), pp. 529–540. Available at: <https://doi.org/10.2217/FMB-2021-0222>.

- Kaur, S. *et al.* (2010) 'Probing the binding site of curcumin in Escherichia coli and Bacillus subtilis FtsZ - A structural insight to unveil antibacterial activity of curcumin', *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(9), pp. 4209–4214. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.06.015>.
- Kocaadam, B. and Şanlier, N. (2017) 'Curcumin, an active component of turmeric (Curcuma longa), and its effects on health', *Critical reviews in food science and nutrition*, 57(13), pp. 2889–2895. Available at: <https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1077195>.
- Kunnumakkara, A.B. *et al.* (2017) 'Curcumin, the golden nutraceutical: multitargeting for multiple chronic diseases', *British Journal of Pharmacology*, 174(11), pp. 1325–1348. Available at: <https://doi.org/10.1111/BPH.13621>.
- Lai, C.C. *et al.* (2021) 'Increased antimicrobial resistance during the COVID-19 pandemic', *International journal of antimicrobial agents*, 57(4). Available at: <https://doi.org/10.1016/J.IJANTIMICAG.2021.106324>.
- Lencova, S. *et al.* (2022) 'Short communication: Antibacterial and antibiofilm effect of natural substances and their mixtures over Listeria monocytogenes, Staphylococcus aureus and Escherichia coli', *LWT*, 154, p. 112777. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.LWT.2021.112777>.
- Liao, C. *et al.* (2022) 'Virulence Factors of Pseudomonas Aeruginosa and Antivirulence Strategies to Combat Its Drug Resistance', *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12, p. 926758. Available at: <https://doi.org/10.3389/FCIMB.2022.926758/BIBTEX>.
- Lima, L.M. *et al.* (2020) 'β-lactam antibiotics: An overview from a medicinal chemistry perspective', *European Journal of Medicinal Chemistry*, 208, p. 112829. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.EJMECH.2020.112829>.
- Lin, M.-F. and Lan, C.-Y. (2014) 'Antimicrobial resistance in Acinetobacter baumannii: From bench to bedside', <http://www.wjgnet.com/>, 2(12), pp. 787–814. Available at: <https://doi.org/10.12998/WJCC.V2.I12.787>.

- Lindstedt, B.A. *et al.* (2018) 'High frequency of hybrid *Escherichia coli* strains with combined Intestinal Pathogenic *Escherichia coli* (IPEC) and Extraintestinal Pathogenic *Escherichia coli* (ExPEC) virulence factors isolated from human faecal samples', *BMC Infectious Diseases*, 18(1). Available at: <https://doi.org/10.1186/S12879-018-3449-2>.
- Lutowski, J., Kedzia, B. and Debska, W. (1974) 'Effect of an alcoholic extract and active principles from *Curcuma longa* on bacteria and fungi (German)', *Planta Medica*, 26(1), pp. 9–19. Available at: <https://doi.org/10.1055/S-0028-1097963>.
- Lv, L. *et al.* (2020) 'Emergence of a Plasmid-Encoded Resistance-Nodulation-Division Efflux Pump Conferring Resistance to Multiple Drugs, Including Tigecycline, in *Klebsiella pneumoniae*'. Available at: <https://doi.org/10.1128/mBio.02930-19>.
- Ma, Z. *et al.* (2019) 'Pharmaceutical strategies of improving oral systemic bioavailability of curcumin for clinical application', *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*, 316, pp. 359–380. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.JCONREL.2019.10.053>.
- Mancuso, G. *et al.* (2021) 'Bacterial antibiotic resistance: the most critical pathogens', *Pathogens*, 10(10), p. 1310. Available at: <https://doi.org/10.3390/PATHOGENS10101310/S1>.
- Matsui, T. *et al.* (2012) 'Structural reorganization of the bacterial cell-division protein FtsZ from *Staphylococcus aureus*', *Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography*, 68(9), pp. 1175–1188. Available at: <https://doi.org/10.1107/S0907444912022640/MH5067SUP1.PDF>.
- Maurer, J.A. and Dougherty, D.A. (2001) 'A high-throughput screen for MscL channel activity and mutational phenotyping', *Biochimica et Biophysica Acta - Biomembranes*, 1514(2), pp. 165–169. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0005-2736\(01\)00390-X](https://doi.org/10.1016/S0005-2736(01)00390-X).

- Mayer, C. *et al.* (2023) 'Quorum sensing architecture network in Escherichia coli virulence and pathogenesis', *FEMS Microbiology Reviews*, 47, pp. 1–18. Available at: <https://doi.org/10.1093/femsre/fuad031>.
- McConnell, M.J., Actis, L. and Pachón, J. (2013) 'Acinetobacter baumannii: human infections, factors contributing to pathogenesis and animal models', *FEMS microbiology reviews*, 37(2), pp. 130–155. Available at: <https://doi.org/10.1111/J.1574-6976.2012.00344.X>.
- Meng, J. and Doyle, M. (2001) 'Pathogenic Escherichia coli'. Available at: <https://doi.org/10.2105/9780875531755ch35>.
- Miethke, M. *et al.* (2021) 'Towards the sustainable discovery and development of new antibiotics', *Nature Reviews Chemistry* 2021 5:10, 5(10), pp. 726–749. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41570-021-00313-1>.
- Morão, L.G. *et al.* (2019) 'A simplified curcumin targets the membrane of Bacillus subtilis', *MicrobiologyOpen*, 8(4). Available at: <https://doi.org/10.1002/MBO3.683>.
- Nealson, K.H. and Hastings, J.W. (1979) 'Bacterial bioluminescence: its control and ecological significance.', *Microbiological Reviews*, 43(4), p. 496. Available at: <https://doi.org/10.1128/MR.43.4.496-518.1979>.
- Neelakantan, P. *et al.* (2013) 'Effectiveness of curcumin against Enterococcus faecalis biofilm', *Taylor & Francis* P Neelakantan, C Subbarao, S Sharma, CV Subbarao, F Garcia-Godoy, JL Gutmann *Acta Odontologica Scandinavica*, 2013•Taylor & Francis, 71(6), pp. 1453–1457. Available at: <https://doi.org/10.3109/00016357.2013.769627>.
- Nelson, K.M. *et al.* (2017) 'The Essential Medicinal Chemistry of Curcumin', *Journal of Medicinal Chemistry*, 60(5), pp. 1620–1637. Available at: https://doi.org/10.1021/ACS.JMEDCHEM.6B00975/SUPPL_FILE/JM6B00975_SI_001.PDF.
- De Oliveira, D.M.P. *et al.* (2020) 'Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens', *Clinical Microbiology Reviews*, 33(3). Available at: <https://doi.org/10.1128/CMR.00181-19>.

- Pacheco, T. *et al.* (2021) 'SdiA, a Quorum-Sensing Regulator, Suppresses Fimbriae Expression, Biofilm Formation, and Quorum-Sensing Signaling Molecules Production in *Klebsiella pneumoniae*', *Frontiers in Microbiology*, 12, p. 597735. Available at: <https://doi.org/10.3389/FMICB.2021.597735/BIBTEX>.
- Packiavathy, I.A.S.V. *et al.* (2014) 'Inhibition of biofilm development of uropathogens by curcumin - An anti-quorum sensing agent from *Curcuma longa*', *Food Chemistry*, 148, pp. 453–460. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.FOODCHEM.2012.08.002>.
- Pandey, A. *et al.* (2011) 'Antibacterial activities of curcumin bioconjugates', *International Journal of Pharmacology*, 7(8), pp. 874–879. Available at: <https://doi.org/10.3923/IJP.2011.874.879>.
- Peleg, A.Y., Seifert, H. and Paterson, D.L. (2008) 'Acinetobacter baumannii: Emergence of a successful pathogen', *Clinical Microbiology Reviews*, 21(3), pp. 538–582. Available at: <https://doi.org/10.1128/CMR.00058-07>.
- Prasad, S. *et al.* (2014) 'Curcumin, a component of golden spice: From bedside to bench and back'. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2014.04.004>.
- Raorane, C.J. *et al.* (2019a) 'Antibiofilm and antivirulence efficacies of flavonoids and curcumin against acinetobacter baumannii', *Frontiers in Microbiology*, 10(MAY). Available at: <https://doi.org/10.3389/FMICB.2019.00990/FULL>.
- Raorane, C.J. *et al.* (2019b) 'Antibiofilm and antivirulence efficacies of flavonoids and curcumin against acinetobacter baumannii', *Frontiers in Microbiology*, 10(MAY). Available at: <https://doi.org/10.3389/FMICB.2019.00990/FULL>.

- Rasheed, N.A. and Hussein, N.R. (2021) 'Staphylococcus aureus: An Overview of Discovery, Characteristics, Epidemiology, Virulence Factors and Antimicrobial Sensitivity Short Title: Methicillin Resistant Staphylococcus aureus: An overview', 08(03), pp. 1160–1183. Available at: https://www.mendeley.com/catalogue/fd2d7e83-19c6-3145-bd36-bfd71151e938/?utm_source=desktop&utm_medium=1.19.5&utm_campaign=open_catalog&userDocumentId=%7B7ef6509d-15a1-381c-b404-219e82c34760%7D (Accessed: 2 May 2024).
- Rossiter, S.E., Fletcher, M.H. and Wuest, W.M. (2017) 'Natural Products as Platforms To Overcome Antibiotic Resistance', *Chemical reviews*, 117(19), pp. 12415–12474. Available at: <https://doi.org/10.1021/ACS.CHEMREV.7B00283>.
- Rudrappa, T. and Bais, H.P. (2008) 'Curcumin, a known phenolic from *Curcuma longa*, attenuates the virulence of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 in whole plant and animal pathogenicity models', *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56(6), pp. 1955–1962. Available at: <https://doi.org/10.1021/JF072591J>.
- Sasidharan, N.K. *et al.* (2014) 'In vitro synergistic effect of curcumin in combination with third generation cephalosporins against bacteria associated with infectious diarrhea', *BioMed Research International*, 2014. Available at: <https://doi.org/10.1155/2014/561456>.
- Schraufstatter, E. and Bernt, H. (1949) 'Antibacterial action of curcumin and related compounds [28]', *Nature*, 164(4167), pp. 456–457. Available at: <https://doi.org/10.1038/164456A0>.
- Seidi Damyeh, M. *et al.* (2020) 'An insight into curcumin-based photosensitization as a promising and green food preservation technology'. Available at: <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12583>.
- Serwecińska, L. (2020) 'Antimicrobials and Antibiotic-Resistant Bacteria: A Risk to the Environment and to Public Health', *Water* 2020, Vol. 12, Page 3313, 12(12), p. 3313. Available at: <https://doi.org/10.3390/W12123313>.

- Shah, C. *et al.* (2019) 'Virulence factors of uropathogenic Escherichia coli (UPEC) and correlation with antimicrobial resistance', *BMC Microbiology*, 19(1). Available at: <https://doi.org/10.1186/S12866-019-1587-3>.
- Sharifi, S. *et al.* (2020) 'Anti-microbial activity of curcumin nanoformulations: New trends and future perspectives', *Phytotherapy research: PTR*, 34(8), pp. 1926–1946. Available at: <https://doi.org/10.1002/PTR.6658>.
- Sharma, R.A. *et al.* (2004) 'Phase I clinical trial of oral curcumin: biomarkers of systemic activity and compliance', *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 10(20), pp. 6847–6854. Available at: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-0744>.
- Silva e Carvalho, I. *et al.* (2023) 'Sonophotodynamic inactivation of Pseudomonas aeruginosa biofilm mediated by curcumin', *Biofouling*, 39(6), pp. 606–616. Available at: <https://doi.org/10.1080/08927014.2023.2241385>.
- Singh, P. and Panda, D. (2010) 'FtsZ inhibition: a promising approach for antistaphylococcal therapy.', *Drug News & Perspectives*, 23(5), pp. 295–304. Available at: <https://doi.org/10.1358/DNP.2010.23.5.1429489>.
- Sırıken, B., Öz, V. and Erol, İ. (2021) 'Quorum sensing systems, related virulence factors, and biofilm formation in Pseudomonas aeruginosa isolated from fish', *Archives of Microbiology*, 203(4), pp. 1519–1528. Available at: <https://doi.org/10.1007/S00203-020-02159-5/TABLES/2>.
- Sohn, S.I. *et al.* (2021) 'Biomedical applications and bioavailability of curcumin—an updated overview', *Pharmaceutics*, 13(12), p. 2102. Available at: <https://doi.org/10.3390/PHARMACEUTICS13122102/S1>.
- Srivastava, P. *et al.* (2019) 'Rationally designed curcumin based ruthenium(ii) antimicrobials effective against drug-resistant: Staphylococcus aureus', *Dalton Transactions*, 48(31), pp. 11822–11828. Available at: <https://doi.org/10.1039/C9DT01650C>.

- Stohs, S.J. *et al.* (2020) 'Highly Bioavailable Forms of Curcumin and Promising Avenues for Curcumin-Based Research and Application: A Review', *Molecules* 2020, Vol. 25, Page 1397, 25(6), p. 1397. Available at: <https://doi.org/10.3390/MOLECULES25061397>.
- Strimpakos, A.S. and Sharma, R.A. (2008) 'Curcumin: Preventive and Therapeutic Properties in Laboratory Studies and Clinical Trials', <https://home.liebertpub.com/ars>, 10(3), pp. 511–545. Available at: <https://doi.org/10.1089/ARS.2007.1769>.
- Sundaramoorthy, N.S., Sivasubramanian, A. and Nagarajan, S. (2020) 'Simultaneous inhibition of MarR by salicylate and efflux pumps by curcumin sensitizes colistin resistant clinical isolates of Enterobacteriaceae', *Microbial Pathogenesis*, 148. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.MICPATH.2020.104445>.
- Tabanelli, R., Brogi, S. and Calderone, V. (2021) 'Improving Curcumin Bioavailability: Current Strategies and Future Perspectives', *Pharmaceutics* 2021, Vol. 13, Page 1715, 13(10), p. 1715. Available at: <https://doi.org/10.3390/PHARMACEUTICS13101715>.
- Teow, S.Y. *et al.* (2016) 'Antibacterial Action of Curcumin against Staphylococcus aureus: A Brief Review', *Journal of Tropical Medicine*, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1155/2016/2853045>.
- Theuretzbacher, U. *et al.* (2020) 'The global preclinical antibacterial pipeline', *Nature reviews. Microbiology*, 18(5), pp. 275–285. Available at: <https://doi.org/10.1038/S41579-019-0288-0>.
- Tyagi, P. *et al.* (2015a) 'Bactericidal activity of curcumin I is associated with damaging of bacterial membrane', *PloS one*, 10(3). Available at: <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0121313>.
- Tyagi, P. *et al.* (2015b) 'Bactericidal Activity of Curcumin I Is Associated with Damaging of Bacterial Membrane'. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121313>.

- Uruén, C. *et al.* (2020) 'Biofilms as Promoters of Bacterial Antibiotic Resistance and Tolerance', *Antibiotics* 2021, Vol. 10, Page 3, 10(1), p. 3. Available at: <https://doi.org/10.3390/ANTIBIOTICS10010003>.
- Vareed, S.K. *et al.* (2008) 'Pharmacokinetics of curcumin conjugate metabolites in healthy human subjects', *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 17(6), pp. 1411–1417. Available at: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-07-2693>.
- Vergalli, J. *et al.* (2020) 'Porins and small-molecule translocation across the outer membrane of Gram-negative bacteria', *Nature Reviews Microbiology*, 18(3), pp. 164–176. Available at: <https://doi.org/10.1038/S41579-019-0294-2>.
- Wang, G. *et al.* (2020) 'The Characteristic of Virulence, Biofilm and Antibiotic Resistance of *Klebsiella pneumoniae*', *International journal of environmental research and public health*, 17(17), pp. 1–17. Available at: <https://doi.org/10.3390/IJERPH17176278>.
- Wang, Y. and Kanneganti, T.D. (2021) 'From pyroptosis, apoptosis and necroptosis to PANoptosis: A mechanistic compendium of programmed cell death pathways', *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 19, pp. 4641–4657. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.CSBJ.2021.07.038>.
- Warrier, A., Satyamoorthy, K. and Murali, T.S. (2021) 'Quorum-sensing regulation of virulence factors in bacterial biofilm', <https://doi.org/10.2217/fmb-2020-0301>, 16(13), pp. 1003–1021. Available at: <https://doi.org/10.2217/FMB-2020-0301>.
- Wray, R. *et al.* (2016) 'Dihydrostreptomycin Directly Binds to, Modulates, and Passes through the MscL Channel Pore', *PLoS Biology*, 14(6). Available at: <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PBIO.1002473>.
- Wray, R., Iscla, I. and Blount, P. (2021) 'Curcumin activation of a bacterial mechanosensitive channel underlies its membrane permeability and adjuvant properties', *PLoS Pathogens*, 17(12). Available at: <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PPAT.1010198>.

- Wyres, K.L., Lam, M.M.C. and Holt, K.E. (2020) 'Population genomics of *Klebsiella pneumoniae*', *Nature Reviews Microbiology* 2020 18:6, 18(6), pp. 344–359. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0315-1>.
- Yadav, R.K. *et al.* (2018) 'A comparative evaluation of the antimicrobial efficacy of calcium hydroxide, chlorhexidine gel, and a curcumin-based formulation against *Enterococcus faecalis*', *National Journal of Maxillofacial Surgery*, 9(1), p. 52. Available at: https://doi.org/10.4103/NJMS.NJMS_47_17.
- Yallapu, M.M. *et al.* (2015) 'Therapeutic Applications of Curcumin Nanoformulations', *The AAPS Journal* 2015 17:6, 17(6), pp. 1341–1356. Available at: <https://doi.org/10.1208/S12248-015-9811-Z>.
- Yan, H. *et al.* (2022) 'Preparation of graphene oxide/polydopamine-curcumin composite nanomaterials and its antibacterial effect against *Staphylococcus aureus* induced by white light', *Biomaterials Advances*, 139, p. 213040. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.BIOADV.2022.213040>.
- Yun, D.G. and Lee, D.G. (2016) 'Antibacterial activity of curcumin via apoptosis-like response in *Escherichia coli*', *Applied Microbiology and Biotechnology*, 100(12), pp. 5505–5514. Available at: <https://doi.org/10.1007/S00253-016-7415-X/FIGURES/7>.
- Zheng, D. *et al.* (2020a) 'Antibacterial Mechanism of Curcumin: A Review', *Chemistry & biodiversity*, 17(8). Available at: <https://doi.org/10.1002/CBDV.202000171>.
- Zheng, D. *et al.* (2020b) 'Antibacterial Mechanism of Curcumin: A Review', *Chemistry & Biodiversity*, 17(8), p. e2000171. Available at: <https://doi.org/10.1002/CBDV.202000171>.
- Zheng, D. *et al.* (2020c) 'Antibacterial Mechanism of Curcumin: A Review', *Chemistry & biodiversity*, 17(8). Available at: <https://doi.org/10.1002/CBDV.202000171>.
- Zorofchian Moghadamtousi, S. *et al.* (2014) 'A review on antibacterial, antiviral, and antifungal activity of curcumin', *BioMed research international*, 2014. Available at: <https://doi.org/10.1155/2014/186864>.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Hajir Abdassalam Mohammed Aboazamazem
Uyruğu : Libyalı
Yabancı dili : İngilizce, Arapça, Türkçe

II- Eğitimi (Tarih Sırasına Göre Yeniden Eskiye Doğru)

2022-2024- Sakarya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü- Tıbbi Mikrobiyoloji (Yüksek lisans)
2010- 2018- Trablus Üniversitesi Tıp Fakültesi- Tıp (Lisans)

III- Unvanları (Tarih Sırasına Göre Eskiden Yeniye Doğru)

2019 Devam ediyor- Doktor

IV- Mesleki Deneyimi

Ulusal Hastalık Kontrol Merkezi (NCDC) – AIDS ve Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar Kontrol Bölümü 06/2020 – 06/2021 TRABLUS, LİBYA
Klinik Stajyer Sakarya Üniversitesi – Tıp Fakültesi Türkiye'de tıp derecesi denkliği için Klinik Eğitim 04/2023 – 12/2023 SAKARYA, TÜRKİYE

V- Bilimsel Etkinlikleri

Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler

Timing of surgery following SARS-CoV-2 infection: an international prospective cohort study Anaesthesia <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33690889/> 2021
Effects of pre-operative isolation on postoperative pulmonary complications after elective surgery: an international prospective cohort study Anaesthesia <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34371522/> 2022
SARS-CoV-2 infection and venous thromboembolism after surgery: an international prospective cohort study Anaesthesia <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34428858/> 2022
Global overview of the management of acute cholecystitis during the COVID-19 pandemic (CHOLECOVID study) BJS Open <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35511954/> 2022

5. ULUSLARARASI İSTANBUL GÜNCEL BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR KONGRESİ 1-3 Nisan 2024, İstanbul -Tam metin bildirir

Prevalence and molecular characterization of colistin resistance in clinical Escherichia coli isolates: systematic review