



T.C.
BATMAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

**SİYAH SARIMSAK İLE KEKİĞİN ZATÜRRE
PATOJEN BAKTERİLERİ ÜZERİNE
ANTİMİKROBİYAL VE ANTİOKSİDATİF
SİNERJİK ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ali BABAT

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan ÖZDEMİR

Haziran-2023
BATMAN
Her Hakkı Saklıdır

TEZ KABUL VE ONAYI

Ali BABAT tarafından hazırlanan “Siyah sarımsak ile kekiğin zatürre patojen bakterileri üzerine antimikrobiyal ve antioksidatif sinerjik etkilerinin araştırılması” adlı tez çalışması 21/06/2023 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Batman Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

İmza

Başkan

Doç. Dr. Mustafa Oğuzhan KAYA

.....

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan ÖZDEMİR

.....

Üye

Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Selçuk KURU

.....

Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Prof. Dr. Osman Pakma
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü Vekili

*Bu tez çalışması Batman Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından BTÜBAP-2022-YL-08 nolu proje ile desteklenmiştir.

TEZ BİLDİRİMİ

Bu tezdeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

DECLARATION PAGE

I hereby declare that all information in this document has been obtained and presented in accordance with academic rules and ethical conduct. I also declare that, as required by these rules and conduct, I have fully cited and referenced all material and results that are not original to this work.

Ali BABAT

21/06/2023

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

SİYAH SARIMSAK İLE KEKİĞİN ZATÜRRE PATOJEN BAKTERİLERİ ÜZERİNE ANTİMİKROBİYAL VE ANTİOKSİDATİF SİNERJİK ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Ali BABAT

Batman Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan ÖZDEMİR

2023, 126 Sayfa

Jüri

Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan ÖZDEMİR

Doç. Dr. Mustafa Oğuzhan KAYA

Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Selçuk KURU

Bu çalışmada, siyah sarımsak ile kekiğin zatürre patojen bakterileri üzerine antimikrobiyal ve antioksidatif sinerjik etkileri araştırılmıştır. Çalışmamızda su ve etil alkol ekstraktlarının antimikrobiyal aktivitelerini belirlemek için agar kuyu difüzyon, minimum inhibisyon konsantrasyonu (MIC) ve minimum bakterisidal konsantrasyonu (MBC) testleri yapılmıştır. Bu şekilde toplam fenolik, flavonoid, ve antioksidan kapasite (DPPH-2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl, CUPRAC-Cupric Reducing Antioxidant Capacity, FRAP-Fluorescence recovery after photobleaching) belirlenmiştir. Agar kuyu difüzyon testinde beyaz sarımsağın (BS) su ekstraktında (SE) en yüksek etki gösterdiği bakteri *Staphylococcus aureus* (34.64 mm zon çapı) iken, BS etil alkol (EE) ekstraktı uygulanan bakterilerde en yüksek *Pseudomonas aeruginosa* ve *Klebsiella pneumoniae* (30.48mm zon çapı) olduğu görülmüştür. Siyah sarımsak su ekstraktı (SS_{SE}) uygulanan bakterilerde sadece *Staphylococcus aureus* (9.44 mm zon çapı) üzerinde etkili olurken, siyah sarımsak etil alkol ekstraktının (SS_{EE}'nin) en etkili olduğu bakteri *Pseudomonas aeruginosa* (18.17mm zon çapı aralığı) olduğu belirlenmiştir. Kekiğin su ekstraktının (K_{SE}) en etkili olduğu bakteri *Klebsiella pneumoniae* (23.50mm zon çapı) iken, etil alkol ekstraktının (K_{EE}) en etkili olduğu bakteri ise *Pseudomonas aeruginosa* (20.62 mm zon çapı) olarak tespit edilmiştir. BS+K_{SE} en etkili olduğu bakteri *Klebsiella pneumoniae* (22.34mm zon çapı) iken, BS+K_{EE}'nin (23.79mm zon çapı) en etkili olduğu bakteri yine *Klebsiella pneumoniae* olduğu verisine ulaşılmıştır. SS+K_{SE}'nin sadece *Pseudomonas aeruginosa* bakterisine etkili (8.52 mm zon çapı) iken, SS+K_{EE}'nin en etkili olduğu bakteri *Acinetobacter baumannii* (38.50 mm zon çapı) olarak tespit edilmiştir.

MBC testi verilerine göre, BS_{SE} (0.012 mg/mL) tüm bakteri izolatlarında etkili iken, MIC testi için en etkili olduğu bakteri *Staphylococcus aureus* (0.094 mg/mL) olarak bulunmuştur. MBC testinin BS_{EE} (0.012 mg/mL) *Pseudomonas aeruginosa* hariç diğer tüm bakterilerde etki gösterirken, MIC BS_{EE}'nin (0.023 mg/mL) en etkili olduğu bakteri *Staphylococcus aureus* bilgisi elde edilmiştir. MBC testinin SS_{SE}'de (0,188 mg/mL) en etkili olduğu bakteri *Pseudomonas aeruginosa* iken, MIC SS_{SE}'de (0.750 mg/mL) sadece *Klebsiella pneumoniae* bakterisine etki etmiştir. MBC testinin SS_{EE} (0.012 mg/mL) tüm bakteri izolatlarında etkili iken, MIC SS_{EE}'nin (0.047 mg/mL) en etkili olduğu bakteri *Staphylococcus aureus* olarak bulunmuştur. MBC testinin K_{SE}'de (0.375 mg/mL) en etkili olduğu bakteriler *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* ve *Acinetobacter baumannii* iken, MIC K_{EE}'nin hiçbir bakteri izolatında etkili olmadığı görülmüştür. MBC testinin K_{EE}'de (0.375 mg/mL) tüm bakterilerde etkili iken, MIC K_{EE}'nin (0.023 mg/mL) en etkili olduğu bakteri *Staphylococcus aureus* olduğu verisine ulaşılmıştır. MBC testinin BS+K_{SE} (0.012 mg/mL) en etkili olduğu bakteriler *Klebsiella pneumoniae* ve *Staphylococcus aureus* iken, MIC BS+K_{SE} (0.375 mg/mL) en etkili olduğu bakteri *Staphylococcus aureus* tespiti yapılmıştır. MBC testinin BS+K_{EE} (0,012 mg/mL) en etkili olduğu bakteriler *Klebsiella pneumoniae* ve *Staphylococcus aureus* iken, MIC BS+K_{EE} (0.023 mg/mL) en etkili olduğu bakteriler *Staphylococcus aureus* ve

Acinetobacter baumannii olduğu bilgisine ulaşılmıştır. MBC testinin SS+K_{SE} (0.012 mg/mL) en etkili olduğu bakteri *Staphylococcus aureus* iken, MIC SS+K_{SE} (0.188 mg/mL) sadece *Staphylococcus aureus* bakterisinde etkili olmuştur. MBC testinin SS+K_{EE} (0.012 mg/mL) en etkili olduğu bakteriler *Staphylococcus aureus* ve *Acinetobacter baumannii* iken, MIC SS+K_{EE} (0.023 mg/mL) en etkili olduğu bakteriler *Pseudomonas aeruginosa* ve *Staphylococcus aureus* olduğu tespit edilmiştir.

Biyokimyasal testlerde araştırılan ekstraktlar arasında, en yüksek fenolik madde miktarı değerleri K_{SE} 1.184 mgGAE/mL, en yüksek flavonoid madde miktarı değerleri K_{SE} 0.129 mg rutin eşdeğeri/mL olduğu görülmüştür. Antioksidan testlerde ise, en yüksek DPPH radikal giderme aktivitesi değerleri BS+K_{EE} kombinasyonunda 0.198 mg Trolox eşdeğeri/mL, en yüksek CUPRAC aktivitesi değerleri K_{SE} 4.318 mg Trolox eşdeğeri/mL ve en yüksek FRAP aktivitesi değerleri K_{SE} 2.633 mg Trolox eşdeğeri/mL olarak tespit edilmiştir.

Yapılan araştırma sonucunda, zengin biyokimyasal ve antioksidatif özellikleri belirlenen tıbbi bitkilerin, yalnız ve birlikte kullanımının patojen pnömoni izolatlarına karşı antimikrobiyal özellikleri yorumlanmıştır. Bu tıbbi bitkilerin pnömoni kökenli hastalarda kullanılan ilaçları destekleyici olarak kullanılması faydalı olabileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Antimikrobiyal aktivite, antioksidan aktivite, kekik, siyah sarımsak, ventilatör ilişkili pnömoni

ABSTRACT

MS THESIS

INVESTIGATION OF ANTIMICROBIAL AND ANTIOXIDATIVE SYNERGISTIC EFFECTS OF BLACK GARLIC WITH THYME ON PNEUMONIA PATHOGENIC BACTERIA

Ali BABAT

INSTITUTE OF GRADUATE STUDIES OF BATMAN UNIVERSITY THE DEGREE
OF MASTER SCIENCE IN BIOLOGY

Advisor: Asst. Prof.Dr. Oğuzhan ÖZDEMİR

2023, 126 Pages

Jury

Advisor Asst. Prof.Dr. Oğuzhan ÖZDEMİR

Asst. Prof.Dr. İbrahim Selçuk KURU

Assoc. Prof. Dr. Mustafa Oğuzhan KAYA

In this study, antimicrobial and antioxidative synergistic effects of black garlic and thyme on pneumonia pathogenic bacteria were investigated. In our study, agar well diffusion, minimum inhibition concentration (MIC) and minimum bactericidal concentration (MBC) tests were performed to determine the antimicrobial activities of water and ethyl alcohol extracts. In this way, total phenolic, flavonoid, and antioxidant capacity (DPPH-2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl, CUPRAC (Cupric Reducing Antioxidant Capacity), FRAP-(Fluorescence recovery after photobleaching) were determined. *Staphylococcus aureus* (34.64 mm zone diameter) was the bacteria in which white garlic (WG) showed the highest effect in water extract (WE) in the agar well diffusion test, while *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae* (30.48 mm zone diameter) had the highest effect in bacteria applied WG ethyl alcohol extract (EE) has been found. While black garlic water extract (BG_{WE}) was effective only on *Staphylococcus aureus* (9.44 mm zone diameter) in bacteria applied, it was determined that black garlic ethyl alcohol extract (BG_{EE}) was the most effective bacteria *Pseudomonas aeruginosa* (18.17 mm zone diameter range). The most effective bacterium was *Klebsiella pneumoniae* (23.50 mm zone diameter), while water extract (T_{WE}) of thyme was most effective, while *Pseudomonas aeruginosa* (20.62 mm zone diameter) was determined to be the most effective bacterium by ethyl alcohol extract (T_{EE}). While the bacteria that WG+T_{WE} was most effective was *Klebsiella pneumoniae* (22.34mm zone diameter), the bacteria that WG+T_{EE} (23.79mm zone diameter) was most effective was again *Klebsiella pneumoniae*. While BG+T_{WE} was effective only against *Pseudomonas aeruginosa* bacteria (8.52 mm zone diameter), the bacteria that BG+T_{EE} was most effective was *Acinetobacter baumannii* (38.50 mm zone diameter).

According to MBC test data, WG_{WE} (0.012 mg/mL) was effective in all bacterial isolates, while *Staphylococcus aureus* (0.094 mg/mL) was found to be the most effective bacteria for MIC test. While MBC test was effective on all bacteria except WG_{EE} (0.012 mg/mL) *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* information was obtained for which MIC WG_{EE} (0.023 mg/mL) was the most effective. While *Pseudomonas aeruginosa* was the most effective bacteria in MBC test in BG_{WE} (0.188 mg/mL), it only affected *Klebsiella pneumoniae* bacteria in MIC BG_{WE} (0.750 mg/mL). While BG_{EE} (0.012 mg/mL) of the MBC test was effective in all bacterial isolates, the bacteria that MIC BG_{EE} (0.047 mg/mL) was most effective was found to be *Staphylococcus aureus*. While the bacteria that the MBC test was most effective in T_{WE} (0.375 mg/mL) were *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* and *Acinetobacter baumannii*, MIC T_{EE} was not found to be effective in any bacterial isolate. While the MBC test was effective in T_{EE} (0.375 mg/mL) in all bacteria, it was found that *Staphylococcus*

aureus was the most effective bacteria in MIC T_{EE} (0.023 mg/mL). While the bacteria *Klebsiella pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* were the most effective in MBC test with WG+T_{WE} (0.012 mg/mL), the bacteria *Staphylococcus aureus* was detected for which MIC WG+T_{WE} (0.375 mg/mL) was the most effective. While the bacteria that MBC test WG+T_{EE} (0.012 mg/mL) is the most effective are *Klebsiella pneumoniae* and *Staphylococcus aureus*, MIC WG+T_{EE} (0.023 mg/mL) is the most effective bacteria *Staphylococcus aureus* and *Acinetobacter baumannii*. *Staphylococcus aureus* was the most effective bacteria in MBC test BG+T_{WE} (0.012 mg/mL), while MIC BG+T_{WE} (0.188 mg/mL) was effective only on *Staphylococcus aureus* bacteria. *Staphylococcus aureus* and *Acinetobacter baumannii* were found to be the most effective bacteria in MBC test BG+T_{EE} (0.012 mg/mL), while *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* were found to be the most effective bacteria with MIC BG+T_{EE} (0.023 mg/mL).

Among the extracts investigated in biochemical tests, the highest phenolic content values were found to be T_{WE} 1.184 mg GAE/mL, and the highest flavonoid content values were T_{WE} 0.129 mg routine equivalent/mL. In antioxidant tests, the highest DPPH radical scavenging activity values were determined as 0.198 mg Trolox equivalent/mL in the WG+T_{EE} combination, the highest CUPRAC activity values were found to be 4.318 mg Trolox equivalent/mL for T_{WE} and the highest FRAP activity values for T_{WE} were 2.633 mg Trolox equivalent/mL.

As a result of the research, the antimicrobial properties of medicinal plants, whose rich biochemical and antioxidant properties were determined, against pathogen pneumonia isolates were interpreted when used alone or together. It has been concluded that the use of these medicinal plants as a supplement to the drugs used in patients with pneumonia may be beneficial.

Keywords: Antimicrobial activity, antioxidant activity, black garlic, thyme, ventilator-associated pneumonia

ÖNSÖZ

Ventilatör ilişkili pnömoni, en az 48 saat enfeksiyon başlangıcından önce trakeostomi veya endotrakeal entübasyon yoluyla invaziv mekanik ventilasyona maruz kalan ve pnömoni başlangıcında ventile edilen hastalarda ortaya çıkan hastane kökenli bir pnömonidir. Endotrakeal tüp varlığı VIP'in ana risk faktörü olduğu için endotrakeal tüp lümeninden bakteriyel biyofilmin akciğerlere aerosolizasyonuna ve trakeal mukus klirensinin bozulmasına neden olur.

Sarımsak, en etkili doğal antibiyotiklerden biri olan geniş virüs ve bakteri yelpazesine karşı olan aromatik bir bitkidir. Siyah sarımsağın yapısındaki indirgeyici şekerler, organik asitler ve biyoaktif bileşikler, özellikle S-allil-sistein ve kumarik asit taze sarımsaktan daha yüksektir. Geniş kimyasal ve morfolojik çeşitliliği olan kekik *Thymus* cinsinin farklı türlerinin uçucu yağları, son zamanlarda geleneksel kullanımları incelenmiştir ve potansiyel antibakteriyel, anti-inflamatuar, antifungal, yatıştırıcı, antioksidan, antiaflatoksinojenik ve antiviral, antidiyabetik, anti-kanser, böcek öldürücü ve anti-spazmodik aktiviteler dahil olmak üzere çeşitli biyolojik aktivitelere sahip olduğu görülmüştür. Bu çalışmada Ventilatör ilişkili pnömoniye neden olan çeşitli patojen bakterilere karşı antibakteriyel ve antioksidan etki gösteren beyaz sarımsak, siyah sarımsak, kekik ve bu bitki ekstraktlarının kombinasyonlarının sinerjik etkileri araştırılmıştır.

Yüksek lisans tez danışmanlığımı üstlenerek araştırmanın başlangıcından sonuna kadar hem bilgisini ve ilgisini hem de laboratuvarla ilgili çalışmalarım süresince, karşıma çıkan her türlü sorunun çözülmesinde yardımcı olan, her konuda desteğini aldığım, tecrübe ve bilgilerini esirgemeyen değerli danışman hocam sayın Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan ÖZDEMİR'e çok teşekkür ederim. Laboratuvar çalışmaları kısmında emeği geçen Öğr. Gör. Dr. Nurten YILMAZ'a teşekkür ederim.

Bu tezde, antioksidan analizlerinin yürütüldüğü Siirt Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne, antimikrobiyal analizlerin yürütüldüğü Adana Çukurova Üniversitesi Zootekni Laboratuvarı çalışanlarına teşekkür ederim. Ayrıca Yüksek lisans tezimi, BTÜBAP-2022-YL-08 no'lu proje ile destekleyen Batman Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne (BAP) teşekkür ederim.

Eğitim ve öğretim hayatım boyunca maddi, manevi desteklerini hiç esirgemeyen çok kıymetli annem Fatma BABAT ve birbirinden değerli kardeşlerime ve arkadaşlarıma en derin sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Ali BABAT
BATMAN-2023

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	iv
ABSTRACT	vi
ÖNSÖZ.....	viii
İÇİNDEKİLER.....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Ventilatör İlişkili Pnömoni.....	1
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI.....	6
2.1. Botanik Bilgiler	6
2.1.1. <i>Allium sativum</i> (sarımsak).....	6
2.1.1.1. Maillard Reaksiyonlarının Mekanizması.....	8
2.1.2. <i>Thymus vulgaris</i> (kekik).....	9
2.2. Antimikrobiyal Aktivite.....	11
2.3. Zatiire Etkeni Olan Bakteriler.....	14
2.3.1. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	14
2.3.2. <i>Klebsiella pneumoniae</i>	15
2.3.3. <i>Staphylococcus aureus</i>	16
2.3.4. <i>Acinetobacter baumannii</i>	18
2.4. Antioksidan Aktivite.....	20
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	28
3.1. Mikroorganizma ve Medya.....	28
3.2. Antimikrobiyal Aktivite için Ekstraktların Hazırlanması.....	29
3.2.1. Besiyeri hazırlama.....	31
3.2.1.1. Agar kuyu difüzyon testi.....	31
3.2.1.2. MIC (Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu) Testi.....	32
3.3. Antioksidan Kapasite Tayini.....	34
3.3.1. Kullanılan Kimyasal ve Sarf Malzemeler.....	34
3.3.2. Antioksidan Aktivite için Ekstraktların Hazırlanması.....	34
3.3.2.1. Toplam Fenolik Madde Miktarı.....	34
3.3.2.2. Toplam Flavonoid Miktarı.....	35
3.3.2.3. DPPH Yöntemi ile Antioksidan Aktivite Tayini.....	35
3.3.2.4. CUPRAC Yöntemi ile Antioksidan Aktivite Tayini.....	35
3.3.2.4. FRAP Yöntemi ile Antioksidan Aktivite Tayini.....	36
4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA.....	39
4.1. Antimikrobiyal Aktivite Bulguları.....	39
4.1.1. <i>Peudomonas aeruginosa</i> izolatları.....	39
4.1.2. <i>Klebsiella pneumoniae</i> izolatları.....	39

4.1.3. <i>Staphylococcus aureus</i> izolatları.....	40
4.1.4. <i>Acinetobacter baumannii</i> izolatları.....	41
4.2. Minimum İnhibisyon/Bakterisit Konsantrasyon Değerleri.....	42
4.2.1. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> izolatları.....	42
4.2.2. <i>Klebsiella pneumonia</i> izolatları.....	48
4.2.3. <i>Staphylococcus aureus</i> izolatları.....	55
4.2.4. <i>Acinetobacter baumannii</i> izolatları.....	62
4.3. Antioksidan aktivite bulguları.....	70
4.3.1. Bitki örneklerinin ve bitkisel karışımların antioksidan aktivitesi (Toplam Fenolik Madde Miktarı).....	70
4.3.2. Bitki örneklerinin ve bitkisel karışımların antioksidan aktivitesi (Toplam Flavonoid Miktarı).....	70
4.3.3. Bitki örneklerinin ve bitkisel karışımların antioksidan aktivitesi (DPPH radikal giderme).....	71
4.3.4. Bitki örneklerinin ve bitkisel karışımların antioksidan aktivitesi (CUPRAC).....	71
4.3.5. Bitki örneklerinin ve bitkisel karışımların antioksidan aktivitesi (FRAP).....	72
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	91
5.1 Sonuçlar.....	91
5.2 Öneriler.....	92
KAYNAKLAR.....	93
ÖZGEÇMİŞ.....	114

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

%	: Yüzde işareti
<	: Küçüktür
>	: Büyüktür
°C	: Derece
g	: Gram
Gbp	: Gigabaz
L	: Litre
M	: Molar
mg	: Miligram
mL	: Mililitre
mM	: Milimolar
nm	: Nanometre
µg	: Mikrogram
µL	: Mikrolitre
ppm	: Milyonda bir kısım
MT	: Milyon Ton

Kısaltmalar

AgNP	: Gümüş Nanopartiküller
AKH	: Akut Karaciğer Hasarı
AlCl ₃	: Alüminyum Klorit
ALP	: Alkalın Fosfataz
ALT	: Alanin Transaminaz
AMP	: Antimikrobiyal Peptitler
AST	: aspartat Aminotransferaz
BS	: Beyaz sarımsak
CCl ₄	: Karbon Tetraklorür
COVID-19	:2019 koronavirüs
CUPRAC	: Bakır(II) İndirgeme Esaslı Antioksidan Kapasite
ÇİD	: Çoklu İlaç Direnci
DADS	: dialil disülfid
DAS	: dialil sülfür
DATS	: dialil trisülfid
DPPH	: 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil
EE	: Etil alkol ekstraktı
FRAP	: Demir iyonu indirgeyen antioksidan gücü analizi
GSMSS	: γ-glutamil-S-metil-L-sistein Sülfoksit
HAP	: Hastane Kökenli Pnömoni
IN	: İndometazin
K	: kekik
KKH	: Koroner Kalp Hastalığı
KKY	: Kronik Kalp Yetmezliği
MBC	: Minimum bakterisidal konsantrasyon
MDA	: Malondialdehit

MIC	: Minimum inhibitör konsantrasyon
MV	: Mekanik Ventilasyon
Na₂CO₃	: Sodyum karbonat
NaNO	: Sodyum nitrit
NaOH	: Sodyum hidroksit
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SAMS	: S-allilmercapto-L-sistein
SAS	: S-allil-sistein
SE	: Su Ekstaktı
SS	: Siyah sarımsak
SSE	: Siyah Sarımsak Ekstaktı
STZ	: Streptozotosin
TSÖ	: Taze Sarımsak Özütü
UOB	: Uçucu organik bileşikler
UY	: Uçucu Yağlar
VİP	: Ventilatör İlişkili Pnömoni
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi
YSS	: Yaşlı Siyah Sarımsak
YSSE	: Yıllanmış Siyah Sarımsak Ekstaktı
YSSÖ	: Yaşlı Siyah Sarımsak Özütü

1. GİRİŞ

Geçmişten günümüze enfeksiyon hastalıkları, insan sağlığını tehdit eden en önemli unsurlardan biridir. Alt solunum yolu enfeksiyonları, gelişmekte olan ülkelerde yaygın bir ölüm nedenidir ve dünya çapında önemli bir morbidite kaynağını temsil etmektedir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde akut solunum yolu enfeksiyonlarının genel insidansı benzer olmasına rağmen, spesifik enfeksiyonlu hastaların oranlarında belirgin farklılıklar görülmektedir. Enfeksiyon hastalıklarının ilk sırasında ise latince tıbbi terim olarak “pnömoni” adı verilen zatürre hastalığı gelmektedir. Zatürre, virüs ve bakteri gibi mikroorganizmaların mikroskopik hava keselerini etkilemesi sonucu oluşan akciğerlerin iltihaplanması olarak tanımlanır (McCracken, 2000; Toğaçar ve ark., 2019). *Chlamydomphila pneumoniae* ve *Mycoplasma pneumoniae*, pnömokoklar gibi atipikler, *Staphylococcus aureus* ve belirli gram negatif basilluslar karşılaşılan olağan patojenlerdir (Mandell, 2015).

Hastane kökenli pnömoni (HAP), patojenlerin neden olduğu pulmoner parankim enfeksiyonudur (Torres ve ark. 2017). Avrupa Yoğun Bakım Tıbbi Derneği (ESICM), Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (ESCMID) ve Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT)’a göre HAP varlığı, hem hastaların tıbbi maliyetlerini artırmış olup, hem de hastanede daha uzun süre kalmalarına neden olmuştur (Lee ve ark., 2021). HAP ile ilgili epidemiyolojik veriler Asya’da az sayıda bulunmakla birlikte, HAP insidansının yüksek olduğu ve özellikle yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) solunum yolu enfeksiyonlarından kaynaklanan yatışların %9 ila %23 arasında değiştiği ön görülmektedir (Dongol ve ark., 2021).

1.1. Ventilatör İlişkili Pnömoni

Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) YBÜ enfeksiyonlarının %27’si kadardır ve her bölümün maliyeti tahmini 40.000 \$’dır. Ayrıca %90’ı mekanik ventilasyon uygulanan hastalardan meydana gelir (Guidry ve ark., 2014). VİP, daha uzun yoğun bakım ünitesinde kalma ve daha yüksek sağlık bakım maliyetleri ortaya çıkarmaktadır (Gu ve ark.,2012). Son yıllarda VİP’de azalma görülmesine rağmen, pnömoni hastane kaynaklı enfeksiyonların önde gelen nedenidir (Nair ve Niederman, 2017). VİP, en az 48 saat enfeksiyon başlangıcından önce trakeostomi veya endotrakeal entübasyon yoluyla invaziv mekanik ventilasyona maruz kalan ve pnömoni başlangıcında ventile edilen hastalarda ortaya çıkan hastane kökenli bir pnömonidir (Oliveira ve ark., 2014). Endotrakeal tüp varlığı VİP’in ana risk faktörü olduğu için endotrakeal tüp lümeninden bakteriyel biyofilmin akciğerlere aerosolizasyonuna ve trakeal mukus klirensinin bozulmasına neden olur (Rezoagli ve ark., 2017).

Hastane kökenli pnömoni vakalarının yarısına yakın bir oranının VİP kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Genellikle antibiyotiğe duyarlı patojenlerin nedeni 3-4 gün içinde oluşan erken başlangıçlı VİP'tir. Entübasyondan 4 günden daha uzun süre sonra oluşan ise geç başlangıçlı VİP'tir (Mehta ve Bhagat, 2016). VİP'in mikrobiyolojisi ve patofizyolojisine yönelik araştırmalara rağmen, neden olduğu mikroorganizmaların dirençli doğası ve içinde meydana geldiği kritik derecede konakçı özelliklerinden kaynaklı önemli bir klinik problem olmaya devam etmektedir (Guillamet ve Kollef, 2015). VİP patogeneğinde gastrointestinal sistem ve üst solunum yollarında kontamine sekresyonların ve bakteri kolonizasyonu alt solunum yollarına aspirasyonu görev yapar. Mikroorganizmalar, hematojen yayılım (nadir), kontamine aerosollerin solunması, orofaringeal sekresyonların aspirasyonu, ve gastrointestinal sistemden bakteriyel translokasyon yoluyla pnömoninin alt solunum yoluna ulaşmasına sebep olur (Akbiyık ve ark., 2021). VİP'in mekanik ventilasyon uygulanan tüm hastaların %9-27'sinde meydana geldiği tahmin edilmektedir. En yüksek risk hastaneye yatış sırasında erken evrede gerçekleşmektedir. Bununla birlikte, YBÜ'de hastanede en sık görülen ikinci enfeksiyondur ve ventile edilen hastalarda mekanik olarak en yaygın olanıdır (Kalanuria ve ark., 2014). VİP'in gelişmesi birçok faktörün artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Bunlara sırtüstü vücut pozisyonu, azalmış bilinç düzeyi, ventilatör devresi tipi ve nazogastrik, orogastrik veya endotrakeal tüplerin varlığı ve önceden var olan solunum yolu hastalığı gibi birçok etken neden olabilmektedir. Ayrıca yanlış el yıkama gibi personelle ilgili bazı hijyenik faktörler, endotrakeal entübasyonların sayısında artışa da neden olmaktadır (Pozuelo-Carrascosa, ve ark., 2018). VİP insidansı tanı kriterlerine, coğrafi kökene ve çalışma popülasyonunun özelliklerine göre değişir (Vallecoccia ve ark., 2020). Uluslararası verilere göre VİP insidansı %9 ile %28 arasında değişkenlik gösterir. Farklı ülkelerde VİP prevalansında varyasyonlar bildirilmiştir. Bu oran Brezilya'da % 23.2 ile % 36.01 arasındadır (Campos ve ark., 2021). Amerika Birleşik Devletleri'nde ve dünyanın farklı ülkelerinde en sık karşılaşılan hastane kaynaklı enfeksiyonlardan birisi olduğu görülmektedir (Roberts, ve ark., 2017). Latin Amerika ülkeleri olan Venezuela, Peru, Ekvador, Meksika, Kolombiya ve Bolivya gibi ülkelerin VİP insidansı %40 ile %63 arasındayken, Küba'da ise VİP ile olan mortalitesi %60'a kadar ve ventile edilen hastaların %70'e kadar olduğu bildirilmiştir. 1000 ventilatör günü başına 10 ila 13.6 vakalık bir insidans ve %70'lik bir mortalite Kolombiya da %60'lık bir vaka öngörülmektedir (Peña ve ark., 2021). Ayrıca, Kuzey Hindistan'da yapılan bir çalışmada VİP insidansının %17 ile %30 arasında olduğu bildirilmiştir (Vijay ve ark., 2018). Bir hastada VİP oluşması, YBÜ'nde hastanede kalış süresini, mekanik ventilasyon (MV) gerektiren gün sayısını, tedavi maliyetlerini ve ölüm oranlarını artırmaktadır. Kronik obstrüktif akciğer

hastalıkları, antiasit kullanımı, uzun süreli MV ihtiyacı, aşırı antibiyotik kullanımı, ekstübasyon sonrası tekrar entübasyon ihtiyacı, yaşlanma, hastanın pozisyonu (sırtüstü pozisyon), diğer organların enfeksiyonları, bilinç düşüklüğü, trakeostomi ihtiyacı gibi faktörler ve bronkoskopi bir hastada VİP oluşma şansını artırabilir (Rafiei, ve ark., 2020).

Türkiye'de VİP insidans başına tahmini 6500-8600\$ arasında bir maliyet göstermektedir (Canturan ve ark., 2021). Türkiye'de Sağlık Bakanlığı'nın 2014 yılı istatistiklerine göre pnömoni ölüm vakalarının %2.6'sını oluşturmaktadır (Çörtük ve ark., 2017). VİP Şüpheli hastaların yaklaşık %30-40'ına mikrobiyolojik olarak doğrulanmış bakteriyel VİP teşhisi konmuştur. Hastaların kalan %60-70'inde VİP'ten şüphelenilen enfeksiyonun nedeni bulunmaz. Virüsler, son yıllarda bağışıklık sistemi baskılanmış ciddiyeti yüksek olan hastalarda solunum yolu enfeksiyonlarının nedeni olarak öne sürülmüştür (Vanspauwen, ve ark., 2013). VİP'e gram pozitif ve negatif bakteriler ile bazı mantarlar gibi çeşitli patojenler neden olur. Azalan sıklık sırasına göre bunlar şu şekilde sıralanabilir: *Pseudomonas aeruginosa* (%24.4), *S. aureus* (%20.4), *Enterobacteriaceae* (% 14.1, *Klebsiella spp.*, *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.* ve *Citrobacter spp.*), *Streptococcus* türleri (% 12.1, ağırlıklı olarak *Streptococcus pneumoniae*), *Haemophilus* türleri (% 9.8, ağırlıklı olarak *Haemophilus influenzae*), *Acinetobacter* türleri (% 7.9, ağırlıklı olarak *Acinetobacter baumannii*), *Neisseria* türleri (% 2.6), *Stenotrophomonas maltophilia* (%1.7), koagülaz negatif stafilkokoklar (% 1.4) ve diğerleri (% 4.7, *Corynebacterium*, *Moraxella*, *Enterococcus* ve *Candida* gibi mantarlar) (Canturan ve ark., 2021).

Glukozu fermente etmeyen gram-negatif basillerden (GNB) *P.aeruginosa* ve *A. baumannii*'nin neden olduğu vakalar VİP enfeksiyonunun bir sonucu olarak meydana gelir ve daha yüksek bir ölüm oranının oluşmasına neden olur (Jung Jung ve ark., 2022). Şiddetli pnömoniye bağlı ölüm oranı, hızlı tanı testleri, yeni tedavi seçenekleri ve aşı stratejilerinde gerçekleşen gelişmelere rağmen, özellikle çocuklarda ve yaşlılarda hala önemli bir endişe kaynağıdır. YBÜ'e kabul edilenlerde pnömoniye bağlı mortalite yaklaşık %30'dur. Bu oran genellikle pnömoni için tanımlanmış olmasına rağmen, aralık 2019'da tüm dünyayı etkisi haline alıp pandemiye neden olan yeni koronavirüsün (COVID-19) en önemli semptomları arasında yer alan pnömoni kaynaklı invaziv mekanik ventilasyon gerektiren hastalarda mortalitenin %35-50 olduğunu göstermiştir (Nair ve ark., 2020). COVID-19 pandemisi, YBÜ'nde bulunan hastalarda, invaziv mekanik ventilasyon için benzeri görülmemiş bir gereksinimle ilişkilidir ve bu sebeple ikincil hastane pnömonisi olan VİP riskini önemli ölçüde artırır (Jain ve ark., 2021). COVID-19 pnömonisinin klinik özellikleri çoğunlukla

hiperlökositoz, yüksek ateş, şiddetli hipoksemi, bilateral radyolojik değişiklikler ve biyolojik inflamatuvar sendrom olarak kendisini gösterir. Kritik COVID-19 hastalarında VİP teşhisi, her ikisi de benzer belirtileri taşıdığından ve pulmoner görüntüleme ile fark edilmesi zor olabilir (Cortes ve ark., 2021). COVID-19'a yakalanan hastalarda VİP ile ilişkili şok ve kan dolaşımı enfeksiyonları riskinde artış görülür (Ryder ve Kalil, 2022).

VİP tanısı basit olmadığından, pulmoner enfarktüs, alveoler kanama, atelektazi, akut solunum sıkıntısı sendromu, kalp yetmezliği gibi birçok ayırt edici tanısı olup, bir hastada VİP şüphesi geliştiğinde, YBÜ'de bronkoskopi, bilgisayarlı akciğer tomografisi ve ardından mikrobiyolojik kültürler veya pulmoner biyopsi gerekebilir (Bellissimo-Rodrigues ve Bellissimo-Rodrigues, 2012). VİP tanısında yapılan çalışmalar doğrultusunda akciğer ultrasonunun göğüs röntgeninden(CXR) daha etkili olabileceği kanıtlanmıştır (Pradhan ve ark., 2020). Son zamanlarda, nefes gazları uygulaması yapılarak pnömoni enfeksiyonları teşhis edilmektedir. VİP ile enfekte hastaların önemli kokulara sahip olması pnömoninin hızlı tespiti için sağlık görevlileri için bir tanı belirleme yöntemi olmaktadır. Uçucu organik bileşikler (UOB)'in analizi ve kütle spektrometrisine(TD-GC-MS) bağlı gaz kromatografisi ile termal desorpsiyon UOB'den şüphelenilen hastalarda ekshale edilen nefeste UOB'leri ve sebep olan patojeni tanımlamak için kullanılabilir (Liao ve ark., 2019). Mikrodizi platformları ve otomatik gerçek zamanlı multipleks polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gibi genotipik testler, yeni ortaya çıkan tanı yöntemlerinin genotipik yöntem örnekleridir (Rodos ve ark., 2018).

Çeşitli kuruluşlar VİP'i önlemek amacıyla bakım paketlerini VİP'in önleyici etkisini iyileştirmek için önermiştir (Lee ve ark., 2021). VİP ehemmiyetli mortalite ve morbidite ile alakalı olduğundan, başlangıç ampirik tedavi seçiminde dirençli organizmaların sebep olduğu enfeksiyon riski dikkate alınmalıdır. Ayrıca, uygun antimikrobiyal tedavi reçetesi, ilacın dozu, uygulama şekli ve süresi de göz önünde bulundurulmalıdır (Souza-Oliveira ve ark., 2016). Dolayısıyla, hızlı moleküler tekniklerin kullanılması antibiyotik stratejilerini iyileştirebilir (Martin-Loeches ve Torres, 2022). VİP tedavisinde değerli yardımcı maddeler içeren aerosol haline getirilmiş antibiyotikler, yüksek alveoler konsantrasyonlara ulaşmasını sağlar (Gibson ve ark., 2018). MV uygulanan hastalarda VİP, yaygın bir şekilde görülmesine rağmen çoğunlukla önlenabilir bir enfeksiyondur. VİP'in hastaneye yatış maliyetinden tasarruf edilerek kontrolü başarılı bir şekilde sağlayabilir. (Lau ve ark., 2015). Ciddi haldeki hastanın mikrobiyomundaki dengesizliği önlemeye çalışmak için başka bir plan, sinbiyotiklerin veya probiyotiklerin kullanılmasıdır. Probiyotikler, ticari olarak elde edilebilen canlı mikrobiyal ajanlardır. Sinbiyotikler, yararlı etkileri olan konağın sağlığı üzerinde bulunan probiyotikler ve

prebiyotiklerin bir kombinasyonudur. Probiyotiklerin VİP'te önleyici etkisinin, bağışıklık fonksiyonunun hem lokal hem de sistematik olarak modülasyonu yoluyla elde edildiği ve aerodigestif mikrobiyal dengenin korunması öne sürülmüştür(Cheema ve ark., 2022).

Mevcut antimikrobiyaller (kolistinler, tigesiklin ve karbapenemler) ilaca dirençli suşların oluşması nedeniyle yetersiz aktiviteye sahiptir ve alternatif terapötik ilaçlara duyulan gereksinimi vurgulamaktadır (Kumar ve ark., 2021). VİP'in önlenmesinde ağızdaki mikrobiyal florayı azaltması, benzer yararları ve karşılaştırılabilir etkileri nedeniyle, klorheksidine pratik bir alternatif olarak bazı bitkisel ilaçlar kullanılabilir (Müctehidzade ve ark., 2021). Antibiyotik olmayan alternatif tedaviler arasında bakteriyosinler veya faj tedavisi de umut verici sonuçlar göstermiştir (Bassetti ve ark., 2018). İnsan yaşamının sürdürülebilirliği ile ilgili artan endişeler nedeniyle mikroorganizmaların zararlı etkilerinin kontrolü çok önemli hale gelmektedir. İnsan vücudu ve yaşam alanlarında biyolojik bir denge içinde çeşitli mikroorganizmalar bulunur. Ancak mikropların kontrolsüz ve hızlı bir şekilde üremesi bazı tehlikeli sorunlara yol açabilir. Antimikrobiyal ajanlar, insan vücudundaki enfeksiyonları kontrol altına almak için antibiyotik ilaçlar olarak kullanılmaktadır. Ancak insan vücudunda reaktif oksijen türlerinin (ROS) artması başta olmak üzere birçok yan etkiye neden olabilmektedirler. ROS insan sağlığı ve yaşam kalitesi için çok tehlikeli olmakla beraber kanser oluşumu dahil birçok hastalığın ortaya çıkmasında rol oynayıp, potansiyel sağlık risklerini artırabilir (Parham ve ark., 2020).

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. Botanik Bilgiler

Eski çağlardan beri şifalı bitkiler, baharatlar, geleneksel ilaçlar ve diğer gıda bileşenleri insan sağlığında tedavi amaçlı kullanılmıştır (Batiha ve ark., 2020).

2.1.1. *Allium sativum*(sarımsak)

Sarımsak Asya kökenli olup vahşi atası *Allium longicuspis* olarak kabul edilen, *Liliaceae* familyasının *Allium* cinsinin, soğanlı, çok yıllık bitkisi olarak yaygın bir şekilde bulunan, binlerce yıldır hastalıkları iyileştirmek için doğal bitki bazlı kimyasallar olarak kullanılan önemli bir tıbbi bitkidir (Şekil 2.1). Pırasa (*Allium ampeloprasum*), frenk soğanı (*Allium schoenoprasum*), soğan (*Allium cepa*) gibi yaklaşık 1000 türü kapsayan *Allium* cinsine aittir. Büyük bir diploid genoma sahip olan ($2n = 2x = 16$) sarımsak, yaklaşık 15.9 gigabaz çifti boyutundadır (Egea ve ark., 2017). Sarımsak üretimi 2018 yılında dünyada toplam 28.5 milyon ton (MT) olup, bunun 26.1 MT'si Asya'da, 0.86 MT'si Avrupa'da, 0.83 MT'si Amerika'da ve 0.73 MT'si Afrika'da üretilmiştir (Abdülrahman ve ark., 2021). Taze sarımsakta karbonhidrat (%36), yağ (%0.5) ve protein (%6) ana bileşenlerdir. Karbonhidratlar fruktan (23.2-27.8 g/100 g), sakaroz (0.6-0.7 g/100 g), fruktoz (0.1 g/100 g), glikoz (0.04-0.05 g/100 g) yapısında bulunur. Sarımsak yapısında başka bir araştırmaya göre %60 su, %28 karbonhidrat, %8.4 protein ve % 0.1 yağ bulunmaktadır (Ahmed ve Wang, 2021). Tıbbi ürün, sebze ve baharat olan sarımsak ekonomik açıdan önemli olan ve oldukça genişlemiş soğanlar ve eşsiz organosülfür (dialil sülfür (DAS), dialil tiyosülfonat (allisin), dialil trisülfid (DATS), dialil disülfid (DADS), S-allil-sistein (SAS) ve S-allil-sistein sülfoksit (alliin)) bileşikler üretilir (Sun ve ark., 2020; Abdülrahman ve ark., 2021).



Şekil 2.1. *Allium sativum* (URL-1,URL-2)

Sarımsak aktif maddelerin bir kombinasyonundan oluştuğundan (Majewski, 2014), sadece kendi yerli bölgesinde (Orta Asya ve kuzeydoğu İran) değil, tüm dünyada baharat olarak kullanılmaktadır. Sarımsak, allisin, alliin, S-allil sisteinler, tiacremonon, DADS, DAS ve diğerleri gibi fazla miktarda kimyasal bileşikler içerir (Dorrigiv ve ark., 2020). DADS ve DATS gibi birçok biyolojik aktif kükürt bileşiğine sahip olan nutrasötik değerlerinden sorumlu olan allisinn parçalanmasıyla salınırlar ve sarımsağın karakteristik kokusundan sorumludurlar (Hazzaa, ve ark., 2020). *Allium sativum* , 17 amino asit, vitaminler (A, B₁ , B₂ , B₃ dahil olmak üzere birçok kimyasal bileşen, B₆ , B₁₂ , C, D, E), 8 mineral (kalsiyum, potasyum, magnezyum, germanyum, selenyum, bakır, çinko ve demir) ve bazı enzimler (allinaz) içerir (Foroutan-Rad, ve ark., 2017). Sarımsak, en etkili doğal antibiyotiklerden biri olan geniş virüs ve bakteri yelpazesine karşı olan aromatik bir bitkidir (Khubber ve ark., 2020). Birçok gram pozitif ve gram negatif bakteri türünün büyümesini engelleyen yeraltı sarımsak soğanından elde edilen ekstrakt, özellikle onun bileşiği olan allisin (dialil-tiyosülfinat)'dır (Magrys ve ark., 2021). Çeşitli insan bozukluklarının başlangıcı üzerinde besinsel değişkenler önemli bir etkiye sahiptir (Tsfaye 2021; Gam, ve ark., 2021). Çok sayıda hastalığın gelişmesinde ve ilerlemesinde immün disfonksiyonun önemli bir rol oynadığı ve bu fonksiyonel gıdanın obezite, kardiyovasküler bozukluklar, ilaca bağlı karaciğer hasarı, alkolik karaciğer hasarı, fibrojenik karaciğer bozuklukları vb. karşı hepatoprotektif etkiler, mide ülseri, metabolik sendrom gibi patolojilerin önlenmesine ve tedavisine katkıda bulunabileceği bilinen bir gerçektir (Dönma ve Donma, 2020 ; Tsai ve ark., 2019). Bunun yanında çeşitli biyolojik aktiviteleri nedeniyle aynı zamanda antitrombotik, anti-kanserojen, antimikrobiyal, antifungal, antiinflamatuvar, antiaterosklerotik ve antioksidan etkilerinin yanında artrit ve alerjinin önlenmesi için etkiler dahil olmak üzere tıbbi bir bitki olarak kullanılmıştır (Capasso 2013; Tıgu ve ark., 2021 ; Medine, ve ark., 2019). Bileşimindeki biyoaktif kükürt bileşenlerinden bazıları, sarımsak hasar gördüğünde veya ezildiğinde, tüketicilerde hoş olmayan güçlü ve keskin bir koku oluşturur. Mevcut sarımsakta bulunan çeşitli biyolojik aktif bileşikler tüketici tercihleri nedeniyle sarımsak hazırlama süreçleri bir sarımsak takviyesi seçerken önemli faktörlerdir. Sarımsak yağı esansı, sarımsak yağı maseratı, kurutulmuş sarımsak tozu, ve yaş sarımsak özü gibi birkaç sarımsak ürünü mevcut olup piyasaya sunulmuştur (Choi ve ark., 2014). Çeşitli sarımsak işleme ürünleri arasında siyah sarımsak (SS), ticari olarak temin edilebilen, en hızlı büyüyen sağlık gıdası olarak bilinmektedir ve en çok çalışılan sarımsak türüdür. Siyah sarımsak ürününün eski zamanlardan beri kökeninin tam olarak bilinmemesiyle

birlikte, Kore, Japonya ve Tayland'da tüketildiğine inanılıyor. 2014'te SS, bir tahmini piyasa değeri yaklaşık 94 milyon \$'lık olduğunu bildirdi (Ahmed ve Wang, 2021). Siyah sarımsak, belirli bir süre Millard reaksiyonu ile fermente edilmiş kontrollü yüksek sıcaklık (60-90°C) ve kontrollü yüksek nem (%80-90) koşullarında kuluçka süresinin 35 gün olarak ve kuluçka süresinin 21. gününde antioksidan özelliklerinin optimum özelliklere ulaşarak taze sarımsaktan (*Allium sativum* L.) elde edilir (Kimura ve ark., 2017; Karnjanapratum ve ark., 2021). Maillard reaksiyonu ile fermente olması nedeniyle rengi karanfil siyaha döner (Şekil 2.2). Çiğ sarımsağın keskin tadı (esas olarak allisin nedeniyle) işlem sonucu ortadan kalkar ve şekerler ile serbest amino asitler arasındaki reaksiyonlar nedeniyle tatlı bir tat ile değişir. Siyah sarımsak bileşimi taze sarımsaktan elde edilse de içeriği oldukça farklıdır. Siyah sarımsağın yapısındaki indirgeyici şekerler, organik asitler ve biyoaktif bileşikler, özellikle S-allil-sistein (SAC) ve kumarik asit taze sarımsaktan daha yüksektir (Moreno-Ortega ve ark., 2020).



Şekil 2.2. Maillard reaksiyonu mekanizması ile elde edilen siyah sarımsak örnekleri (Nakagawa, ve ark., 2020)

2.1.1.1. Maillard Reaksiyonlarının Mekanizması

Fransız bilim adamı Louis Camille Maillard (1878–1936), karbonhidratların ve amino asitlerin reaksiyonları üzerine çalışmalar yapmış ve doktora tezinin bir parçası olarak alan kendi adını verdiği “Maillard Reaksiyonu” nu yayınlamıştır (Yıldız ve ark.,2010). Maillard reaksiyonu, çeşitli şekerlerin karbonil grupları ile amino asitlerin/proteinlerin amino grupları arasındaki reaksiyonlarla başlar. Daha sonra amino asitler ve proteinler ile reaksiyona giren ara bileşikler veya poli-karbonil bileşikler oluşturur (Murata 2021). Genel olarak üç basamaktan meydana gelen Maillard Reaksiyonlarının oldukça karmaşık olduğu bilinmektedir (Yıldız ve ark., 2010). Birinci basamakta, karbonil bileşikler, MR'de geri dönüşümlü bir işlem olan kararsız bir Schiff bazı oluşturmak için amino bileşikler ile reaksiyona girer. Daha sonra, Schiff bazının çift bağ göçü ve yeniden düzenleme süreçleri yoluyla nispeten kararlı aldozlar için Amadori düzenleme reaksiyonları ile ketozamine (1-amino-1- dezoksiketo) izomerize

olur. Ketoalar için ise Heyns yeniden düzenleme reaksiyonları sonucunda 2- amino-2-deoksialdoz olarak yeniden düzenlemelerinin oluşunu sırasında indirgeme verimliliği arttırılabilir. MR'nin ikinci basamağı renk değişiminin de başladığı basamaktır, ilk önce şekerin dehidrasyonu ve deaminasyonu, strecker bozunması, şeker parçalanması vb. olmak üzere Amadori  r nlerinin bozunmasını içerir. Bu işlemlerin tümü pH değeri ile ilgilidir. $pH > 7$ 'de indirgenmiş keton ürünleri esas olarak 2,3-enolizasyon reaksiyonu ile oluşacaktır. Amadori  r nleri esas olarak 1,2-enolasyon reaksiyon yolu yoluyla $pH \leq 7$ 'de furfural veya hidroksimetilfurfural (HMF)  retir.    nc  basamakta, düşük moleküler ağırlıklı ara ürünler, siklizasyon, dehidrasyon, yeniden düzenleme, post- asetal reaksiyon, izomerizasyon ve renkli bileşiklerle yüksek moleküler ağırlıklı polimerler üretmek için diğer reaksiyonlar, örneğin melanoidinler denilen heterosiklik yapıdaki koyu renkli bileşiklerin oluşmasıdır. Aromatik moleküllerin üretimi reaksiyon dizileri sonucunda oluşarak, bu diziler oldukça karmaşık olup furanlar, dihidrofuranlar, hidroksimetilfurfural, piruvaldehit veya dimetilpirazin gibi kimyasal türlere benzerler (Xiang ve ark., 2021; Yıldız ve ark., 2010). Yapılan araştırmalar siyah sarımsağın, taze üründe görülmeyen çeşitli sağlık yararları sağladığı gösterilmiştir (Park ve ark., 2019). Sarımsak, kolesterolü temizleyerek hiperlipidemiye ve ağırlığı ve kan lipidlerini azaltarak ateroskleroz gelişimini engelleyebilir. Bununla beraber, araştırmacılar siyah sarımsağın hem *in vivo* hem *de in vitro* güçlü bir antioksidan aktivite etkiye sahip olduğunu, yaşlanma karşıtı, hipoglisemik aktivite, antitümör, bağışıklık geliştirmeyi tespit ettiler (Lu ve ark., 2017; Qiu, ve ark., 2018). Ayrıca siyah sarımsak azino-bis (3-etilbenz-tiazolin-6-sülfonik asit, süper oksit dismutaz (SOD), 2,2'-) gibi başka indeksler kullanılarak antioksidan etkiler ve hidroksi radikal s p r c n n beraberinde Fe^{2+} -şelatlama faaliyetleri; (ii) birkaç insan kanser hücre hattının ( rneğin, A549, AGS akciğer, MCF-7 meme ve HepG2 karaciğer kanseri hücreleri) canlılığını düşüren yaşlı siyah sarımsak etanol  zleri içeren farklı kanserlerde *in vitro* ve *in vivo* lösemik ve kemopreventif etkiler) hücrelerde kaspaz bağımlı apoptozu indükleyen heksan  zleri; (iii) diğer etkilerin yanı sıra NF-KB'nin inaktivasyonu, heme oksijenaz-1'in yukarı regülasyonu ve COX-2 ve 5-lipooksijenaz aktivitelerinin inhibisyonu yoluyla anti-inflamatuar etkiler gösterildiği vurgulanmıştır (Medine ve ark., 2019).

2.1.2. *Thymus vulgaris* (kekik)

Kekik, *Lamiaceae* familyasının *Thymus* cinsinden olup, çok sayıda çeşidi, alt türü, alt çeşidi ve formu olan çok yıllık otsu bitkilerin aromatik, yaklaşık 400 türünü barındırır (Boruga ve ark., 2014). Kekik kumlu, kuru veya kayalık topraklarda en iyi şekilde yetişen, düşük büyüyen, mor veya pembe   ek kümeleri ile küçük ve oldukça aromatik gri-yeşil oval

yaprakları olan çok sayıda küçük bez içeren, 10-40 cm yüksekliğinde, odunsu bazlı, dikotiledonlu gür bir çalı formudur (Şekil 2.3). İyi drenaj gerektiren ve tam güneşi tercih eder, kuraklığa ve dona karşı dayanklıdır (Najar ve ark., 2021; Fani ve Kohanteb, 2017; Yaagoubi ve ark., 2021). Tıbbi ve aromatik bir bitki olan kekik yapılan araştırmalara göre Asya, Avrupa, Güney Amerika, Avustralya ve Kuzey Afrika'da *Thymus* cinsinin 928 türü tespit edilmiştir (Micucci ve ark., 2020).



Şekil 2.3. *Thymus vulgaris* (URL-3)

Yaygın olarak tıbbi, gıda ve kozmetik amaçlar için kullanılan kekik Akdeniz bölgesinden gelen özel bir bitki çeşididir (Kowalczyk ve ark., 2020). Kekik, dünya genelinde yemek pişirmek için geniş çapta kullanılan aromatik bir bitkidir (Soliman ve ark., 2021). Çeşitli *thymus* türleri, gıda endüstrilerinde düşük antibakteriyel aktiviteye sahip yeni ürünler, bitki çayı ve tatlandırıcı ajan dahil olmak üzere çeşitli amaçlarla kullanılmaktadır (Sarfaraz ve ark., 2021). Aynı zamanda kekik türleri tıbbi ve biyolojik faydalarından dolayı kozmetik ve ilaç endüstrilerinde birtakım potansiyel uygulamalara sahiptir. Farmasötik ürünler, Parfüm, ve tuvalet malzemelerinin üretiminde büyük oranda kullanılırlar (Afonso ve ark., 2017). Çeşitli kekik türlerinin yaprak yüzeylerindeki özel tüylerin karakteristik bir özelliği, olan glandüler trikomlarda lokalize olan uçucu yağın fazla olmasıdır (Rudolph ve ark., 2016). Geniş kimyasal ve morfolojik çeşitliliği olan kekik *Thymus* cinsinin farklı türlerinin uçucu yağları, son zamanlarda geleneksel kullanımları incelenmiştir ve potansiyel antibakteriyel, anti-inflamatuar, antifungal, yatıştırıcı, antioksidan, antiaflatoksinojenik ve antiviral, antidiyabetik, anti-kanser, böcek öldürücü ve anti-spazmodik aktiviteler dahil olmak üzere çeşitli biyolojik aktivitelere sahip olduğu görülmüştür (Aldosary ve ark., 2021; Adham ve ark., 2020). *T. vulgaris* L., ana kimyasal bileşenleri olarak oksijenli monoterpenler ve monoterpen hidrokarbonlar içeren ve uçucu yağ bakımından zengin olan bir bitkidir. Yapısında spesifik olarak, karvakrol, timol, linalool, geraniol, borneol, p -simen, cis -sabinen hidrat ve trans -karyofillen yüksek yoğunluklarda

mevcuttur (Kubatka ve ark., 2019; Csikós, ve ark., 2020). Uçucu yağların miktarlarını ve kimyasal bileşimlerini yapılan araştırmalarla, güçlü bir şekilde etkileyen en önemli faktörler; büyüme bölgeleri, çevresel parametreler, türler, bitki büyüme ve yetiştirme uygulamaları basamaklarıdır. *T. vulgaris*, *Thymus lancifolius* ve *Thymus daenensis* 'da timol, ana bileşen olarak belirlenirken, *Thymus pubescens* ve *Thymus persicus*'ta ise karvakrolün ana bileşen olduğu tanımlanmaktadır (Soorni ve ark., 2019). Solunum yollarının akut ve kronik hastalıklarında kekikte bulunan esansiyel yağ, tamamlayıcı tedavi amaçlı kullanılır (Horváth ve ark., 2021). Yapılan çeşitli araştırmalara göre *T. vulgaris*, lösemi, meme kanseri, prostat karsinomu, servikal epitelyal karsinom, ağız boşluğu skuamöz hücreli karsinom ve akciğer karsinomu gibi yoğunluğa bağlı bir durumda çeşitli tümör hücre hatlarının canlılığını engeller (Adham ve ark., 2020). Ayrıca kekiğin yaprak ve çiçeklerinde bulunan bileşenlerin üst solunum yolu tıkanıklığı, larenjit gastrit, soğuk algınlığı ile ilişkili üretken öksürük, boğmaca, ishal ve bronşit tedavisi için faydalı olduğu incelenmiştir. *T. vulgaris* yapraklarının özü ve yağı diş eti hastalıkları, romatizma, boğaz ağrısı, artrit ve bademcik iltihabı tedavisinde uygulanmıştır (Fani ve Kohanteb, 2017; Jurowski ve ark., 2022).

2.2. Antimikrobiyal Aktivite

Geleneksel ve modern tıpta terapötik ajanlar olarak kullanılan, çeşitli biyolojik aktif bileşikler bitkilerden, hayvanlardan ve mikroplardan elde edilir. Bir grup üretken antibiyotik üreticisi olan *Actinomycetes*'ten (*Actinobacteria*, *Actinomycetales*) türetilen doğal ürünlerin çoğunluğu mikrobiyal kökenlidir (Agamennone, 2018). Bulaşıcı bakterilere (Gram pozitif ve Gram negatif), mantarlara ve virüslere karşı geniş spektrumlu antimikrobiyal ve immün modülatör aktivitelere sahip olan antimikrobiyal peptitler (AMP'ler) düşük moleküler ağırlıklı proteinlerdir. (Boparai ve Sharma, 2020) Antimikrobiyal peptitler tarafından sağlanan kimyasal şablonlara dayalı olarak tasarlanan AMP'ler, vücudu istilacı patojenlerden koruyan doğuştan gelen bağışıklık sisteminin bir peptit sınıfıdır (Kamaruzzaman, 2019). AMP'lerin çoğunluğu, hedef organizmanın zar bütünlüğünü yıkararak ve/veya hücre içi hedeflere erişmek için mikrobiyal zar boyunca yer değiştirerek direkt bir mikrobisidal sonuç ortaya çıkarır. AMP'ler, elektrostatik kuvvetler yoluyla mikroorganizmalarla pozitif amino asit kalıntıları ve hücre yüzeylerinde maruz kalan negatif yükler arasında etkileşime girebilir (Riciluca, 2021). Daha ileri gelişmeler için umut verici adaylar olarak görülen katyonik bileşikler, direnç gelişimi için azaltılmış potansiyele sahip olan antimikrobiyal ajanlar olarak bilinir. Bu katyonik bileşikler kendi başlarına veya karmaşık formülasyonlarda antimikrobiyal ajanlar arasında katyonik yüzey aktif maddeler, peptitler, doğal veya sentetik polimerler ve lipidler yoğun bir şekilde

araştırılmıştır (Carmona-Ribeiro ve de Melo Carrasco, 2013). Son birkaç yılda hem ciddi vakaları olan hastalar hem de pnömoni olan veya olmayan orta dereceli COVID-19 vakaları olan hastalar dikkat çekici antimikrobiyal aktivitelere, çok çeşitli diğer terapötik aktivitelere sahip yeni bileşikler bulma ihtiyacına yönelmiş ve tedavileri çeşitli antibiyotiklerle gerçekleşmiştir (Marinescu, 2021). Bakteriyel direnç, karmaşık mekanizmalar yoluyla seleksiyon yoluyla ve normalde mutasyon veya diğer bakterilerden direnci kodlayan genetik bilginin edinilmesiyle ortaya çıkar (Abe, 2020). Antimikrobiyal direnç, küresel bir tehditi ortaya çıkaran ve bulaşıcı hastalıklara neden olan bakterilerin, mantarların, virüslerin ve parazitlerin önlenmesi ve tedavisi için olasılıkları azaltır. Çoklu ilaca dirençli olan *P. aeruginosa*, *S. aureus* ve *Mycobacterium tuberculosis* gibi suşların ortaya çıktığı rapor edilmiş ve çeşitli patojenik bakteriler için bu suşların enfeksiyonları giderek daha zor hale getirdiği için mevcut antibiyotiklerle tedavi edilmesi gerekir. Antimikrobiyal aktivite antiviral bileşikler, antibakteriyel bileşikler, antifungal aktivite ve antiprotozoal aktivite olmak üzere dört biyolojik aktiviteye ayrılır (Indraningrat, 2016). Günümüzde dirençli enfeksiyonlardan dolayı her yıl 700.000 kişi hayatını kaybetmektedir. 2050 yılına kadar yılda yaklaşık 10 milyon can ilaç direncindeki artışı azaltmak için proaktif çözümler alınmazsa ilaca dirençli enfeksiyonlardan dolayı risk altında olabilir (Abe, 2020). Günümüz dünyasının en büyük endişesi bu dirençli organizmaların, daha uzun tedavi süreleri ve oldukça pahalı ilaçlar nedeniyle tedavi edilmelerinin zor olmasıdır. Yeni direnç mekanizmaları çok yüksek bir oranda geliştiğinden, dirençli organizmaların neden olduğu enfeksiyonlar, hastalığın nüksetmesi, sakatlık veya ölüm gibi sonuçları ortaya çıkarabilir (Kabra, 2019). Mevcut kullanımdaki antibiyotiklerden farklı mekanizmalarla bakteri üremesini engelleyen, bitkilerden izole edilen antimikrobiyal bileşikler dirençli mikrobiyal suşların tedavisinde önemli bir klinik değere sahiptir (Abedini, 2014). Aşağıda Dirençli suşlara karşı kullanılan antimikrobiyallerin detayları Çizelge 2.1’de verilmiştir.

Çizelge 2.1. Dirençli suşlara karşı halihazırda kullanılan antimikrobiyal ajanların detayları ve olası etki mekanizmaları. (Kabra, 2019)

Antimikrobiyal ajan	Gerginlik	Olası mekanizma
Antibakteriyel		
Polimksin B	<i>K. pnömoni</i>	Bakteri dış zarının geçirgenliğini artırır
PAβN	<i>P. aeruginosa</i>	RND tipi akış pompasını engeller
Piridopirimidinler	<i>P. aeruginosa</i>	Akış pompalarını engeller
Kinolin türevleri	<i>E. aerogenes, K. Pneumoniae</i>	Akış pompalarını engeller
Arilpiperidinler, Arilpiperazinler	<i>E. coli, S. aureus, A. Baumannii</i>	Akış pompalarını engeller
Nisin(AMP)	MRSA, VRE	Hücre parçalanması
Mantar önleyici		
FK506		Kalsinörin yolunu inhibe eder
Propafenonlar		Cdr1p taşıyıcısını engeller
Terbinafin	Azole dayanıklı ekmek mayası, <i>C. Albicans</i>	Ergosterol biyosentezini bloke eder
GP382		Cdr1p taşıyıcısını engeller
AMP'ler(D-V13K, P18, indolisın, defensinler)	<i>C. albicans, T. beigeli, A. flavus ve F. oxysporum</i>	Çoğunlukla mantar hücre zarını hedef alır
Antiviral		
AMP'ler(defensin, laktoferrin)	HSV	Virüs – reseptör etkileşimlerini engeller
Parazit önleyici		
Artemisinin bazlı kombinatoryal terapiler	<i>Plazmodyum</i>	Biyomoleküllerin alkilasyonu, oksidatif stres, hücresel hasar
AMP'ler(dermaseptinler, cercopinler, melettin, katelisidin, magainin)	<i>C. elegans, P. caudatum, Leishmania</i>	Membran bütünlüğünü bozma, protein, DNA, RNA sentezini bozma vb.

2.3. Zatüre Etkeni Olan Bakteriler

2.3.1. *Pseudomonas aeruginosa*

P. aeruginosa, *Pseudomonadaceae* familyasından olan yaygın, Gram negatif bir çevresel basil olup hastane, akut ve kronik enfeksiyonlara neden olan başlıca fırsatçı patojen bir organizmadır. *P. aeruginosa* yaklaşık 0.5-1.0 µm genişliğinde ve 1-5 µm uzunluğunda olup aerobik (ayrıca anaerobik koşullarda denitrifikasyonla yaşamlarını sürdürür), hareketli, spor yapmayan ve geniş çevre aralığında hayatta kalabilme yeteneği olup genel olarak nehirler, göller ve yüzme havuzları gibi su ortamlarından, bitkilerden, meyvelerden ve topraktan izole edilir. Bu bakteri 37 °C'de iyi büyür, fakat 4-42 °C arasında değişen geniş sıcaklıklarda hayatını sürdürebilir. Bu bakteri, hayatta kalmak için suda, farklı yüzeylerde ve tıbbi cihazlarda pili, flagella ve biyofilm gibi etkili bağlayıcı faktörlerini kullanır (Mielko ve ark., 2019; Çegini ve ark., 2020; Sauvage ve Hardouin, 2020; Ito ve Sugai, 2021; Diggle ve Whiteley, 2020). *P. aeruginosa*'nın büyük oranda küresel nüfus arasındaki çeşitliliğin nedeni patojenitesindeki çeşitlilikten kaynaklanmaktadır. Genomu yalnızca büyük (genellikle >6 Mbp) olmakla kalmaz, ayrıca genom üzerindeki belli bölgelerde genomik plastisite (RGP) bölgeleri ile serpiştirilmiş bütün suşlar aracılığıyla taşınan iyi korunmuş genlerin bir çekirdek genomundan oluşur (Hilliam, ve ark., 2020). *P. aeruginosa*, fosfolipid iç yüzü olan asimetrik bir dış zara, simetrik bir fosfolipid çift tabakalı sitoplazmik zara ve geçirgenlik bariyeri oluşturan bir lipopolisakkarit dış tabakadan oluşur. Kanallar ve lipoproteinler dahil olmak üzere dış zarında çok sayıda protein bulunur (Chevalier ve ark., 2017). *P. aeruginosa*, yılda tahmini olarak 90.000 ölümden yükümlü olan ve her yıl 2 milyondan daha fazla hastayı etkileyen hastane enfeksiyonlarının önemli bir nedenidir. (Mulcahy ve ark., 2014). Bu bakteri aynı zamanda insanda fırsatçı bir patojen olarak bilinir ve solunum yollarında kistik fibroza, üretra, göz, kulak, deri, bakteriyemi, otit, yumuşak doku enfeksiyonu ve idrar yolu enfeksiyonları gibi enfeksiyonlara neden olur. Aynı zamanda bağışıklığı baskılanmış kişilerde de bulunur (Tashiro ve ark., 2013; de Lacerda Coriolano ve ark., 2021). Aynı zamanda *P. aeruginosa*, ventilatörle ilişkili pnömoni, sepsis ve meningoensefalit gibi hastane enfeksiyonlarına sebep olup, tıbbi cihazların (kateterler, nebulizatörler, nemlendiriciler) en sık kolonize edici patojenlerden biridir (Mielko ve ark., 2019). *P. aeruginosa* çok çeşitli antimikrobiyal ajanlara karşı oldukça dirençli olduğu için enfeksiyonların tedavisine çok zorluk oluşturur ve doğuştan gelen konak bağışıklığını önleyebilir (Sauvage ve Hardouin, 2020). Dünya Sağlık Örgütü tarafından yakın zamanda yeni antibiyotiklerin geliştirilmesini gerektiren, enfeksiyonun etkili tedavisi için acilen ilk üç öncelikli 1 patojenden biri olarak belirtilmiştir (Hilliam, ve ark., 2020). *P.*

aeruginosa, sağlık bakımıyla ilişkili enfeksiyonlardan özellikle yoğun bakım ünitelerinde sorun yaratan patojenlerin önemli bir nedenidir (Jurado-Martin ve ark., 2021). Hastane kaynaklı enfeksiyonların başlıca nedenlerinden biri olarak kabul edilen *P. aeruginosa*, kistik fibroz, kanser, kalıcı kateterler, yanıklar ve bağışıklığı baskılanmış bireylerde büyük endişe yaratır. *P. aeruginosa*, çeşitli çevresel koşullara uyum sağlama konusunda içsel bir yeteneğe sahip olduğundan, biyofilm oluşturma konusundaki yüksek kapasite oluşturur (Azuama ve ark., 2020). *P. aeruginosa* suşları çoklu ilaç direnci özelliklerine sahip küresel insidansı giderek artmakta ve çok sayıda geleneksel antibiyotiğe ve dezenfektana doğal olarak toleranslıdır. Günümüze kadar *P. aeruginosa*'ya karşı etkili olan bir aşı yoktur ve bu bakteriyi tedavi amaçlı kullanılan terapötik rejimler çoğunlukla etkisizdir (Michie ve ark., 2020). Bu bakteri dünyanın hemen hemen tüm kıtalarında halihazırda mevcuttur ve polimiksin, florokinolonlar, piperasilin/tazobaktam, seftazidim, karbapenemler ve aminoglikozitler gibi çeşitli antimikrobiyallere karşı giderek artan bir şekilde direnç kazanmaktadır (de Lacerda Coriolano ve ark., 2021). *P. aeruginosa* bakterisinin çekirdek algılama sistemleri ve pyoverdin, elastaz, fosfolipaz C ve eksotoksin A gibi farklı virülans faktörlerini ve metabolitleri sentezleme kabiliyeti ile patojenik başarısı yüksektir (Žiemytė ve ark., 2021).

2.3.2. *Klebsiella pneumoniae*

Enterobacteriaceae familyasına ait olan *K. pneumoniae* 1882'de pnömoniden ölen hastaların akciğerlerinden izole edilerek ilk olarak Carl Friedlander tarafından bir gram negatif bakteri sınıfı olarak tanımlanmıştır. Bitkiler, hayvanlar ve insanlar dahil olmak üzere doğada hemen hemen her yerde *Klebsiella* türleri bulunur. Hem lokalize hem de yayılmış enfeksiyonlara neden olan bu türler, idrar yolu enfeksiyonları, kan dolaşımı enfeksiyonları ve solunum yolu enfeksiyonları dahil olmak üzere insanlarda çeşitli enfeksiyon türlerine neden olmaktadır (Martin ve Bachman, 2018; Wang ve ark., 2020; Chew ve ark., 2017). *K. pneumoniae* fakültatif anaerobik, genellikle kapsüllü, hareketsiz olup su ve toprak gibi çeşitli çevresel kaynaklarda bulunan bir bakteri türüdür (Wareth ve Neubauer, 2021). *K. pneumoniae*, ESKAPE grubuna (*Enterococcus faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* ve *Enterobacter* türleri) ait olup birçok hastane enfeksiyonundan sorumludur (Asafiri ve ark., 2021). Fırsatçı, hipervirulent ve çoklu ilaca dirençli olmak üzere *K. pneumoniae* suşları üç tipe ayrılır (Wang ve ark., 2020). *K. pneumoniae* hastanede yatan hastalarda GI kolonizasyon oranlarının %20 ila 38 arasında olduğu tahmin edilmiştir (Chen ve ark., 2021). *K. pneumoniae* hastane personelinin cilt yüzeyinden taşınarak kan ürünleri ve tıbbi ekipman aracılığıyla hastaların bağırsaklarına bulaşabilir (Moradigaravand ve ark., 2017).

Bağıışıklığı baskılanmış kişileri ve gençleri etkileyen hastane ve toplum kaynaklı enfeksiyonlardan kaynaklanan pnömoni, karaciğer apsesi, menenjit, yumuşak doku enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonları ve bakteriyemiye neden olur. *K. pneumoniae*, penisilinler ve karboksi-penisilinler gibi antibiyotiklere doğal olarak dirençlidir (Follador ve ark., 2016; Bialek-Davenet ve ark., 2014). Bu bakteri türünün bilinen virölans faktörlerinin repertuarı diğer patojenlere oranla küçük kalır ve çoğunlukla hayvan modellerinde virölans için gerekli olan lipopolisakkarit, tip 1 ve tip 3 fimbria, siderofor demir edinme sistemleri ve bir polisakkarit kapsüle sahiptir (Walker ve ark., 2019). *K. Pneumoniae*, antibiyotik direncinin gelişmesi ve yayılımıyla ilgili kuşklara rağmen patojen topluluklarında, özellikle kolistin denilen polimiksin antibiyotikleri, karbapenem dirençli suşlarının neden olduğu hem enfeksiyonların tedavisinde hem de antimikrobiyal profilaksiste yaygın olarak kullanılmaktadır (Tan ve ark., 2019). *K. pneumoniae* tedavisinde üçüncü kuşak sefalosporinler ve karbapenemler alternatif olarak kullanılmaktadır. Ayrıca genişletilmiş spektrumlu karbapenemazları ve beta laktamazları kodlayan genleri taşıyan izolatların tespit edilmesiyle, birkaç alternatifle birlikte bütün bir antibiyotik sınıfının kullanımını bu son basamak tedavi seçeneklerini ortadan kaldırdığı ve etkin bir şekilde alarma neden olmuştur (Follador ve ark., 2016). Bu nedenle keşfedilen yeni antibiyotik gruplarının sayısı, bakterilerin antibiyotiklere karşı direnç kazanması sonucu faj tedavisi gibi antibiyotiklerin kullanıldığı tedavilere alternatif olması için çeşitli fajlar kullanılır. Bir hastayı *K. pneumoniae* İdrar Yolu Enfeksiyonu (İYE) inaktive edilmiş bir sülfametoksazol-trimetoprimli faj kokteyli (Kp152, Kp154, Kp155, Kp164, Kp6377 ve HD001) örnek olarak verilebilir(Asafiri ve ark., 2021).

2.3.3. *Staphylococcus aureus*

İlk olarak 1881'de Sir Alexander Ogston tarafından tanınlanan *Staphylococcaceae* familyasına ait *S. aureus* mezofilik, hareketli olmayan, fakültatif anaerob ve biyofilm oluşturan bir tür bakteridir (da Silva ve ark., 2020). Biyofilmler bir polisakkarit matrisi ile çevrili belirli yüzeylerle geri dönüşümsüz olarak birleşmesini sağlayan bir mikrobiyal hücre topluluğudur. Biyofilm oluşumu, insan bakteriyel hastalıklarının yaklaşık %65'inden sorumlu olan ve enfeksiyona dahil olan birçok bakteri türünün hayat döngüsünde çok önemli bir basamaktır (Kim ve ark., 2021). *S. aureus*, dünyada genel olarak her yıl tahmin edilmesi zor sayıda olası yüz binlerce ila milyonlarca daha şiddetli, invaziv enfeksiyona ve komplike olmayan deri enfeksiyonuna neden olan en kötü yaygın bakteriyel ve şöhretli patojen türlerindendir (Cheung ve ark., 2021). Bir patojen olarak her yerde bulunması ve normal floranın bir bileşeni olması sonucu, önemli derecede metabolik esnekliği olmasıyla birlikte,

bağışıklık klirensinden kurtulma yeteneğini yansıtır. Oluşan enfeksiyon, hem mikroorganizmada hem de konakçıda metabolik değişikliklerle bağlantılıdır: bakterilerde fagositik klirensten kurtulmak ve protein sentezi için ATP üretmek için gerekli gen ürünlerini üretmek ve hayatta kalma ve konakta ise bir bağışıklık tepkisini besleyerek enfeksiyon süresince, hem patojenin hem de konakçının metabolik faaliyetleri, kronik veya akut bir enfeksiyon için ihtiyaçları yansıtan dinamik bir şekilde hazırlanır (Prince ve Lung, 2020). Gram pozitif insan kommensali olan *S. aureus* sağlıklı yetişkin popülasyonun yaklaşık %60 kadarı ise aralıklı olarak kolonize olan, %20-25'inin ön burun deliklerini kalıcı olarak kolonize eder (Lister ve Horswill, 2014). Ek olarak bağırsak ve deriye yerleşerek enfeksiyona neden olur (Kawada-Matsuo ve ark., 2021). *S. aureus* kontamine gıdaların alınmasından 1 ila 6 saat içinde şiddetli gastroenterit, karın ağrısına, bulantı, kusma ve ishale neden olarak stafilokokal gıda zehirlenmesine yol açabilir (da Silva ve ark., 2020). Bölgeye göre *S.aureus*'un moleküler özellikleri değişkenlik gösterir. Asya ülkelerinde birçok ST239 tipi Tayland ve Çin dahil olmak üzere en yaygın olarak görülmüştür. Ancak ST8 (USA300) ve ST121 Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık gözlenenlerdir (Li ve ark., 2019). *S.aureus* enfeksiyonlarının artışı sonucu, sağlık hizmetleri kaynaklarına yüksek ve artan bir sorumluluk getirmektedir (Kumar, 2016). *S.aureus* , yaygın olarak kullanılan antimikrobiyal ajanlar ile tanımlanan Metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA), vankomisin-intermediate *S. aureus* (VISA) ve vankomisine dirençli *S. aureus* (VRSA) karşı direnç kazanma yeteneği ile ünlüdür (Kong ve ark., 2016). Özellikle Avrupa, Asya ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki birçok hastanede Metisiline dirençli *S.aureus* yaygın bir şekilde bulunur (Ahmad-Mansour ve ark., 2021). Çeşitli antimikrobiyal ilaçlara karşı *S.aureus* ikinci ve üçüncü basamak ilaçlar da kapsayacak şekilde direnç geliştirmiştir. MRSA'nın neden olduğu ciddi enfeksiyonların tedavisi için linezolid (bir oksazolidinon), daptomisin (bir lipopeptit) ve vankomisin (bir glikopeptid) gibi sadece birkaç ilaç onaylanmıştır (Kumar, 2016). En büyük kaygı, transpozonlar, fajlar, yerleştirme dizileri ve plazmitler gibi antibiyotik direncinin ve virülans faktörü kazanımının mobil genetik elemanlar (MGE'ler) yoluyla artmasıdır. Faj patojenitesi ile aktivite arasındaki ilişkiler araştırılmış olup günümüze kadar çok sayıda *S.aureus* profajı tanımlanarak ve bunların dizilerinin analizi, eksfoliyatif toksin A, Panton-Valentine lökositidin, ve enterotoksin S'yi içeren immün kaçınma kümesini kodlayan genleri bulmuştur (Ene ve ark., 2021). *S.aureus* ve diğer bakteriyel patojenler geleneksel olarak hem serbest yüzen planktonik hücreler hem de bir biyofilm olarak büyütülmüştür. Bu hücreler, antibiyotiklere karşı artan direnç göstererek salgılanan proteinler, polisakkaritler ve DNA'nın bazı kombinasyonlarından oluşan hücre dışı bir matrise gömülüdür (Crosby ve ark., 2016). Toksinler, nükleazlar, lipazlar, hemolizinler, proteazlar ve adezinler

dahil olmak üzere, *S. aureus*'un patojenik karmaşıklığına katkıda bulunarak bakterilerin konakçı dokulara yapışmasına, kolonize olmasına ve bağışıklık sisteminden kaçmasına izin veren bir dizi virülans değişkenin koordineli üretimidir (Gimza ve ark., 2021). *S.aureus* enfeksiyonları, önemli morbidite ve mortalite ile ilişkili yaşamı tehdit eden pnömoni, hafif cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarından, bakteriyemi, kronik osteomyelit ve endokardite kadar değişir (McGuinness ve ark., 2017). *S.aureus* enfeksiyonu başlatmak için, konakçı hücreleri istila etmesini ve vepatojenin konakçı dokuya bağlanmasını kolaylaştıran farklı yüzeye bağlı proteinler kullanır. *S.aureus*, özellikle toksinleri ile konakçı hücreleri yok eden birçok molekülü ve onlara zarar vererek ifade edebilir (Löffler ve Tuchscher, 2021). Bu organizma pnömoni, nekrotizan pnömoni, cilt enfeksiyonları, bakteriyemi, ateroskleroz impetigo, sepsis, kateter kaynaklı endokardit, apseler, osteomyelit ve septisemi gibi çeşitli hastalıklara neden olabilir (Zhou ve ark., 2018; Jenkins ve ark., 2015). Aynı zamanda *S.aureus*, değişen yüzeysel lezyonlardan daha hafif çıban ve sivilcelerden arpacık, karbonkül, apse gibi ciddi enfeksiyonlara kadar neden olur (Hemmadi ve Biswas, 2021). Ayrıca ısıya dayanıklı birkaç enterotoksin ürettiği için *S.aureus*, gıda zehirlenmesine de neden olur (Kawada-Matsuo ve ark., 2021).

2.3.4. *Acinetobacter baumannii*

Moraxellaceae familyası, *Gammaproteobacteria* sınıfı, ait olan *A. baumannii* genellikle bütün ortamlarda bulunan, “ESKAPE” altı patojenine ait, gram negatif, hareketsiz, aerobik kokobasil, virülansı ve çoklu ilaç direnci olan, fırsatçı, patojen bir bakteri türüdür (İbrahim ve ark., 2021; Ramirez ve ark., 2020). Ayrıca, farklı *Acinetobacter* türlerinin klinik öneminde büyük çeşitlilik bulunur. Bunlardan bazıları insan patojenleri olarak dominanttır ve diğerleri yalnız kolonize edicidir veya çevresel organizmalar olarak davranırlar (Hu ve ark., 2016). 1960'tan sonra ortaya çıktığı ve yayıldığı düşünülen *A. baumannii*'nin suşları, moleküler tipleme çalışmaları enfektif, CC2 ve CC1'in en kapsamlı şekilde karakterize edildiği sınırlı sayıda küresel olarak dağılmış klonal gruplara (CC'ler) mensuptur (Viale ve Evans, 2020). Dünya çapında büyük bir endişe kaynağı olan *A. baumannii* son yıllarda daha yüksek mortalite ile ilişkili hastane enfeksiyonlarının önde gelen ve daha uzun hastanede kalış süresi nedeni olarak ortaya çıkmış bir halk sağlığı sorunu görülmektedir (Caldart ve ark., 2019). *A.baumannii*, tüm sağlık bakımıyla ilişkili enfeksiyonların Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki % 2'sini oluşturur; fakat bu oranlar Orta Doğu ve Asya'da 4 kat daha yüksektir (Harding ve ark., 2018). *A.baumannii*'nin son zamanlarda halk sağlığı için tehlikeli bir sorun haline gelmesinde çoklu antibiyotik direncinin hızla gelişmesi

olmuştur. Foley kateteri, beyin omurilik sıvısı şantları veya vasküler kateterler gibi çeşitli abiyotik ve biyotik yüzeylere bağlı olarak biyofilm oluşturma yeteneğiyle hastane ortamında *Acinetobacter*'in rahat bir şekilde transferine ve hayatta kalmasına katkıda bulunur (Yang ve ark., 2019). Ayrıca ek olarak *A. baumannii*'nin çeşitli virülans faktörleri sitotoksin üretimi, hareketlilik, dış zar proteini A, çinko ve demir ve diğer mikro besinlerin alımı, ve doğuştan gelen bağışıklık tepkisinden kaçınma gibi faktörler de sayılabilir (Kim ve ark., 2021). Bu patojen ilaç direnci, tedavi zorluğu, virülans artışı ve enfeksiyon fırsatları nedeniyle insan sağlığına yönelik en önemli tehditlerden biri sayılabilir (Ramirez ve ark., 2020). Hücre zarı geçirgenliğinin değişmesi, genleri kodlayan topoizomerazlar, β -laktamaz ekspresyonu, DNA girazlarındaki mutasyonlar ve akış pompalarının ekspresyonunda artış gibi çeşitli mekanizmalar *A. baumannii* suşlarının direncine katkıda bulunur (Gheorghe, ve ark., 2021). *A.baumannii* idrar yolu enfeksiyonları, bakteriyemi, ventilatörle ilişkili pnömoni, kan dolaşımına, cerrahi yara enfeksiyonları ve menenjit gibi hastane kaynaklı enfeksiyonlara neden olduğu için hastalarda artan mortaliteye sebep olur. Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, koma, mekanik ventilasyon ve yoğun bakımda kalış süresi bu enfeksiyonlar için risk faktörleri arasında yer alır (Nie ve ark., 2020; Kim ve ark., 2021). Aynı zamanda solunum yollarında veya ciltte çatlakları olan kritik hastaları tipik olarak etkileyen yeni ortaya çıkan bir bakteriyel patojendir (Fiester ve Actis, 2013). Rutin olarak kullanılan geniş spektrumlu penisilin, kinolon aminoglikozit, sefalosporin ve karbapenem dahil olmak üzere *A. baumannii* enfeksiyonunu tedavi etmek için kullanılan antibiyotiklere karşı epey dirençe sahiptir. Nefrotoksisiteyi indükleyebilen ve kolistine dirençli *A. baumannii*'yi seçebilen kolistin de dahil olmak üzere son çare antibiyotikleri *A. baumannii* gibi yüksek dirençli patojenler için terapötik seçenekler çok sınırlı olduğu için doktorlar tarafından kullanmaya zorlanmıştır (Li ve ark., 2018). Direnç oranı her yıl artmakta olan *A. Baumannii*, enfeksiyon oranı sürekli olarak artarak klinikte karbapenem dirençli *A.baumannii* ile ilişkili zorluklar ortaya çıkmaktadır (Chen ve ark.,2020). Karbapenem dirençli *A.baumannii*'yi Dünya Sağlık Örgütü, en kritik patojen olarak listeleterek, yeni terapötik ajanların geliştirilmesini ve diğer hastalık yapıcı mikroorganizmalar gibi, *A.baumannii* de çeşitli biyolojik işlemler için konakçıdan magnezyum, demir, bakır, çinko, manganez ve nikel olacak şekilde besleyici metaller elde eder (Kim ve ark., 2021). Dünya Sağlık Örgütü, meydana gelen bu tehdite karşı *A. baumannii*'yi yeni antibiyotiklerin araştırılması ve geliştirilmesi için önem derecesi fazla olan öncelikli patojen olarak belirtmiştir (Dai ve ark., 2021). Hastane ortamında oluşan enfeksiyon, bakteri hücrelerini tıbbi cihazların yüzeyinden uzaklaştırmak *A.baumannii*'nin yayılmasını kontrol etmek ve önlemesini sağlar (Lin ve ark., 2021).

2.4. Antioksidan Aktivite

Doğal veya sentetik olan antioksidanlar, bir elektron vererek oksidanların (serbest radikaller, RNS, ROS, diğer kararsız moleküller) neden olduğu hücre hasarını önleyebilen veya geciktirebilen, biyomolekülleri oksitleyecek olan serbest radikalleri nötralize eden maddelerdir (Bedlovičová, 2012). Antioksidanlar zincir başlatan radikalleri temizleyen hidroksil, zincir kırıcılar, alkoksil veya peroksil gibi hidroperoksitleri ayrıştıran, prooksidatif metal iyonlarını şelatlayan ve singlet oksijeni söndürücü olarak görev yapabilir (Pisoschi, 2016). Antioksidan maddeler düşük konsantrasyonda aktif olması ile kabul edilir. Ancak fenolik antioksidanlar çoğunlukla yüksek yoğunlukta aktivitelerini yitirir ve prooksidan görevi görür. Ayrıca miktarının hedef molekülü aktive edecek düzeyde ve yeterli seviyede olması, reaksiyona girmesini gerekir. Reaksiyonun nihai ürünü, oksijen veya azot serbest radikalleri, çıkarılan radikalden daha az toksik olmalıdır (Bedlovičová, 2020). Vücuttaki nötralizasyon hızları arasında bir denge kurmasını ve organizmaların serbest radikallerinin üretimini sağladığı için antioksidan aktiviteye sahip bileşikler, günümüzde çok önemlidir. Doğal antioksidanlarla (flavonoidler, karotenoidler, vitaminler vb.) birlikte sentetik olanlar da büyük bir öneme sahiptir. Sentetik bileşikler arasında antioksidan aktiviteye sahip olan 1,2,4-triazoller ve bunların türevleri yer alır. Heterosiklik bileşikler olan 1,2,4-Triazoller, üç nitrojen atomludur. Uzun yıllardır bilim adamları geniş bir biyolojik aktivitesi nedeniyle, bu türevler ilgilerini çekmiştir. Tıbbi kimyanın önemli bir sorunu olan triazol grubunda antioksidan özelliklere sahip yeni sentetik bileşiklerin bulunmasıdır (Pachuta-Stec, 2022). Hücrenin savunma mekanizmalarının temel bölümünü doğal antioksidanlar oluştururlar. Doğal antioksidanlar *endojen* veya *eksojen* olabilirler. *Endojen* antioksidanlar ürik asit, glutatyon, koenzim Q, melatonin, alfa-lipoik asit, bilirubin, ferritin, l-karnitin, albümin, metallothionein ve antioksidan enzim kofaktörleri gibi enzimatik olmayan veya katalaz, süperoksit dismutaz, tioredoksinler, glutatyon peroksidazlar ve peroksiredoksinlerdir. D vitamini, karotenoidler, askorbik asit, fenolik asitler, tokoferoller veya flavonoidler ile temsil edilen eksojenler, diyet kaynaklı antioksidanlardır (Pisoschi, 2016). Doğal antioksidanların çoğu karasal bitkilerden türetilmiş olmasının yanında, gıda endüstrisi, nutrasötik, mikroalgler ve kozmetik endüstrileri tarafından doğal antioksidan bileşiklerin potansiyel bir kaynağı olarak kabul edilmektedir. Mikroalglerin antioksidan molekülleri Askorbik asit, glutatyon, tokoferoller, Fenolik Bileşikler ve karotenoidlerdir (Coulombier, 2021). Kemopreventif ajanlar olarak işlev gören antioksidanların etkisiyle kanseri önleyebilen, çeşitli güçlü doğal antioksidanlar tanımlanmış ve bu bileşikler ayrıca antioksidan aktivitelerinden kaynaklandığı düşünülen anti-kanserojenite,

anti-mutajenite ve anti-aging özellikleri de gösterebilir (Xia, 2018). Gıdaların korunmasında, insan beslenmesinde, yaşlanma karşıtı kozmetiklerde antioksidanlar önemli bir rol oynar (Druzian, 2020). Oksidatif strese bağlı durumların görülme sıklığının azalttığını yüksek antioksidan aktiviteye sahip bileşiklerden zengin sebze ve meyvelerin tüketilmesiyle kanıtlanmaktadır (Pisoschi, 2016). Aşağıda antioksidanların savunma seviyeleri ve etki mekanizmalarının detayları Çizelge 2.2’de verilmiştir.

Çizelge 2.2 Antioksidanların savunma seviyeleri ve etki mekanizmaları (Petruk, 2018)

İlk savunma hattı		İkinci savunma hattı		Üçüncü savunma hattı	
Antioksidan	Hareket mekanizması	Antioksidan	Hareket mekanizması	De nova enzimleri	hareket mekanizması
Süperoksit dismutaz	$O_2 \rightarrow H_2O_2$	Askorbik asit	Zincir kırma: serbest radikale bir elektron bağışlayın	Polimerazlar	DNA onarımı
Katalaz	$2H_2O_2 \rightarrow O_2 + H_2O$	Ürik asit		Glikozilazlar	
Glutatyon peroksidazı	$H_2O_2 + GSH \rightarrow GSSG + H_2O$	Glutatyon		Nükleazlar	
Transferrin	Metal şelatörler	a-tokoferol			
Seruloplazmin	veya tutucular	Ubikinol B-karoten Likopen	Serbest radikalın dahil edilmesi	Proteinazlar Proteazlar Peptidazlar	Protein proteoliz

Saryono ve arkadaşları (2021) siyah solo sarımsağın streptozotosin (STZ) ile indüklenen diyabetik sıçanlar üzerindeki immünomodülatör etkilerini araştırarak STZ indüksiyonunun normal gruba kıyasla IL-1 β , IL-6 ve TNF- α düzeylerini önemli ölçüde artırdığını gösterdi. 6.5 g/kg, 13.5 g/kg ve 26 g/kg vücut ağırlığı dozunda siyah solo sarımsak uygulaması, tedavi edilmeyen diyabetik sıçanlara kıyasla IL-1 β , IL-6 ve TNF- α düzeylerini önemli ölçüde azalttığını yaptıkları çalışmalar sonucunda göstermişlerdir.

Moreno-Ortega ve arkadaşları (2020) yapmış oldukları çalışmada yüksek çözünürlüklü kütle spektrometrisiyle birleştirilmiş ultra yüksek performanslı sıvı kromatografisi ile bu bileşiklerin bireysel profilini izleyerek in vitro gastrointestinal sindirimden sonra taze ve siyah sarımsaktaki biyoaktif bileşiklerin biyoerişilebilirliğini analiz etmeyi amaçlayarak in vitro gastrointestinal sindirimden sonra en yüksek biyoerişilebilirliğe sahip bileşiklerin vanilik asit

(%69), kafeik asit (%52), γ -glutamil-S-metil-L-sistein sülfoksit (GSMSS) (%77) ve taze sarımsakta S-allilmercapto-L-sistein (SAMS) (%329) olduğunu saptamıştır. Bununla birlikte, siyah sarımsaktaki biyolojik olarak erişilebilir ana bileşiklerin kafeik asit (%65), GSMSS (%89), metionin sülfoksit (%262), trans-S-(1-propenil)-L-sistein (%151) ve SAMS (%106) olduğunu görmüşlerdir. Siyah sarımsak elde etmek için yapılan işlemin (ısıtma+nem), OS bileşiklerinin biyoerişilebilirliği üzerinde olumlu bir etki yaptığını, bunların %55.3'ü siyah sarımsakta kaldığını, sadece %15'inin taze sarımsakta kaldığını gözlemlemişlerdir.

Tsai ve arkadaşları (2019) beş farklı siyah sarımsak ekstraktının karbon tetraklorür (CCl₄) kaynaklı akut karaciğer hasarına (AKH) karşı hepatoprotektif etkisini araştırarak çalışmada, kontrol, CCl₄, silimarin ve siyah sarımsak gruplarındaki farelere, AKH'yi indüklemek için CCl₄ intraperitoneal olarak enjekte edildikten sonra sırasıyla distile su, silimarin ve farklı siyah sarımsak fraksiyon özleri oral olarak uygulandı. Sonuç olarak, *n*-bütanol tabakası ekstresinin ve su tabakası ekstresinin, alanin aminotransferaz, alanin transaminaz (ALT), alkalın fosfataz (ALP) ve hepatik malondialdehit (MDA) seviyelerini azaltarak hepatoprotektif bir etki gösterdiğini tespit etmişlerdir. Siyah sarımsağın CCl₄ kaynaklı akut karaciğer hasarı üzerinde önemli koruyucu etkiler gösterdiği sonucuna varmışlardır.

Wu ve arkadaşları (2020) bir hayvan modelinde siyah sarımsak melanoidinlerinin (MLD) ve bağırsak mikrobiyota değişikliklerinin potansiyel anti-obezite etkilerini değerlendirmek için ve MLD'lerin oral yoldan verilmesinin etkilerinin bağırsak mikrobiyotasının modülasyonu yoluyla kısmen aracılık edilebileceğini varsayarak MLD'lerin oral yoldan verilmesinin, özellikle yüksek dozlarda, yüksek yağlı diyetle bağlı kilo alımını ve beyaz adipoz doku ağırlıklarını önemli ölçüde azalttığını ve glikoz toleransını tersine çevirdiğini göstermiştir. MLD'lerin glikoz toleransını iyileştirebilir olduğunu, SCFA'ların üretimini indükleyebildiğini ve büyük olasılıkla bağırsak mikrobiyotasını modüle ederek endotoksin LPS üretimini engelleyebildiğini görmüşlerdir. Bu nedenle, MLD'lerin anti-obezite etkileri sergilediği ve obeziteye karşı potansiyel ajanlar olarak kullanılabileceği yapmış oldukları çalışma sonucunda görülmektedir.

Medine ve arkadaşları (2019) üç sarımsak çeşidinin (İspanyol Roja, Çin Baharı ve Kaliforniya Beyazı) kullanılması sonucunda ortaya çıkan ürünlerdeki farklılıkları değerlendirmek ve mevcut yıl (2014) ve önceki yıl (2013) olmak üzere iki farklı tarım mevsiminde elde edilen sarımsak kullanılarak nihai ürünün kalitesinde depolama süresinin taze sarımsak üzerindeki etkisini kontrol etmeyi amaçlayarak kullanılan üç çeşit siyah sarımsağın üretimi sırasında analiz edilen parametrelerde ve hatta söz konusu hasata göre bazı farklılıklar

ortaya çıkardı. Ancak örneklerin başlangıç ve son değerleri karşılaştırıldığında, asitliklerinde, indirgen şekerlerinde, °Brix, pH, polifenol içeriği ve antioksidan kapasitelerinde çok benzer bir gelişme kaydedildiğini araştırma sonucunda gösterdiler.

Tran ve arkadaşları (2018) tek diş sarımsaktan işlenmiş bir ürün olan tek diş siyah sarımsak sulu ekstraktının, CCl_4 'ün kronik uygulanmasının neden olduğu dislipidemi ve hepatit üzerindeki iyileşmesini araştırarak tek diş siyah sarımsağın kronik CCl_4 zehirlenmesinin neden olduğu dislipidemiye ALT ve AST düzeylerinin yükselmesini iyileştirdiğini görmüşlerdir. Histolojik çalışmalar sonucu tek diş siyah sarımsağın mononükleer hücre infiltrasyonunu ve hepatosit nekrozunu önleyebileceğini ortaya koyduğunu yapmış oldukları çalışma sonucu gösterdiler.

Liu ve arkadaşları (2018) koroner kalp hastalığı (KKH) olan hastalarda siyah sarımsağın (SS) kronik kalp yetmezliği (KKY) üzerindeki klinik etkilerini araştırmayı amaçlayarak SS, KKH'li KKY hastalarında antioksidan düzeylerini artırarak QOL, Nt-proBNP ve LVEF'yi iyileştirdiğini yapmış oldukları çalışma sonucunda ortaya koydular.

Çanta ve arkadaşları (2015) seçilmiş bazı baharat ve otların [defne yaprağı, karabiber, kişniş (tohum ve yaprak), kimyon, sarımsak, zencefil, hardal, soğan] uçucu yağlarının antibakteriyel ve antioksidan etkinlikleri üzerindeki olası sinerjik etkileşimlerini değerlendirmek amacıyla bir çalışma yapmıştır. Gıda kaynaklı altı önemli bakteriye (*Bacillus cereus*, *Listeria monocytogenes*, *Micrococcus luteus*, *S. aureus*, *E. coli* ve *Salmonella typhimurium*) karşı antibakteriyel kombinasyon etkisi mikrobrot seyreletme, dama tahtası titrasyonu ve zaman öldürme yöntemleri kullanılarak değerlendirmişlerdir. Antioksidan kombinasyon etkisini, DPPH serbest radikal süpürme yöntemi ile değerlendirip, toplam fenolik içerik Folin-Ciocalteu yöntemi ile ölçmüşlerdir. Biyoaktif bileşiklerin izolasyonu için aktif uçucu yağların biyoaktivite kılavuzlu fraksiyonasyonu TLC-biyootografi testi kullanılarak yapmışlar ve biyoaktif bileşiklerin kimyasal karakterizasyonu (kalitatif ve kantitatif) DART-MS, HPLC analizleri kullanılarak yapılmıştır. Sitotoksik potansiyel, insan normal kolon hücre hattı kullanılarak MTT testinin yanı sıra tuzlu su karidesi öldürücülük testi ile değerlendirmişlerdir. Test edilen olası kombinasyonlar arasında sadece kişniş/kimyon tohumu yağı kombinasyonunun hem antibakteriyel (FICI:0.25-0.50) hem de antioksidan (CI:0.79) aktivitelerinde sinerjik etkileşimler gösterdiğini yapmış oldukları çalışma ile göstermişlerdir.

Nam ve arkadaşları (2017) yaşlı siyah sarımsak (YSS) ekstraktının lipid metabolizması üzerindeki etkisini ve olgun 3T3-L1 adipositlerinde ilgili proteinlerin ekspresyonunu

değerlendirdiğini incelemişlerdir. 0.625, 1.25 ve 2.5 ve 5 mg/mL'de YSS özütü tedavileri, adipositlerde hücre morfolojisi veya canlılığı üzerinde hiçbir etkiye sahip olmadığını gözlemlemişlerdir. YSS özütünün, kontrole kıyasla doza bağlı bir şekilde lipogenezi baskıladığını ve lipolizi indüklediğini tespit etmişlerdir. Ayrıca, 2.5 ve 5 mg/mL'de YSS özütünün, olgun 3T3-L1 adipositlerinde proliferatör aktive reseptör γ ve perilipinin protein ekspresyonunu önemli ölçüde azalttığını görmüşlerdir. Hormona duyarlı lipaz ve Ser⁵⁶³-pHSL seviyelerinin de 5 mg/mL YSS özütü ile tedavi edilerek önemli ölçüde azaldığını görmüşlerdir. Yapılan deneylerin sonuçlarında YSS ekstraktının olgun 3T3-L1 adipositlerinde anti-lipojenik ve lipolitik etkilere sahip olduğunu ve bu da anti-obezite tedavilerinde bir potansiyel olduğunu görmüşlerdir.

Wang ve arkadaşları (2012) yaşlı siyah sarımsak özütlerinin (YSSÖ) mide kanserine karşı potansiyel etkisini incelemek için yaptıkları çalışma ile SGC-7901 insan mide kanseri hücrelerinde hücre proliferasyonu, inhibisyonu ve apoptoz indüksiyonu üzerindeki etkisini değerlendirmişlerdir. Kunming farelerine murin foregastrik karsinom hücre dizisini aşilayarak bunları 2 hafta boyunca çeşitli dozlarda YSSÖ (0, 200, 400 ve 800mg/kg, intraperitoneal olarak) ile tedavi ederek bir in vivo çalışma gerçekleştirmişlerdir. YSSÖ ile tedavi edilen hücrelerde in vitro çalışmalarda doza bağlı apoptoz tespit edip, tümör taşıyan farelerde, YSSÖ'nün önemli antitümör etkileri gözlemlemişlerdir (Aşılanmış tümörlerin büyüme inhibisyonu gibi). Serum süperoksit dismutazları, glutatyon peroksidaz, interlökin-2 ile artan dalak ve timus indekslerinin daha fazla araştırılması gerektiğini, YSSÖ'nün antikanser etkisinin kısmen antioksidan ve immünomodülatif etkilerinden kaynaklanabileceğini yapmış oldukları çalışmayla göstermiştir.

Boruga ve arkadaşları (2014) Romanya'da yetiştirilen *T. vulgaris* ile yaptıkları çalışma ile uçucu yağ, bitkinin hava kısmından buhar damıtma yoluyla %1.25 verimle izole ettiler ve ardından GC-MS ile analizini yapmışlardır. Ana bileşenler p-simen (%8.41), γ -terpinen (%30.90) ve timol (%47.59) idi. Antimikrobiyal aktivite, disk difüzyon yöntemi kullanılarak 7 yaygın gıda ile ilgili bakteri ve mantar üzerinde değerlendirilmiştir. Yaptıkları çalışma sonucunda test edilen *T. vulgaris* esansiyel yağının güçlü antimikrobiyal özelliklere sahip olduğunu, gelecekte ilaç ve gıda endüstrisindeki uygulamalarla yeni bir doğal antiseptik kaynağı oluşturabileceğini göstermişlerdir.

Jafri ve Ahmad (2020) *T. vulgaris* esansiyel yağı ve ana aktif bileşiği olan timolün, *Candida spp.*'ye karşı tek başına ve antifungal ilaçlarla kombinasyon halinde biyofilmleri inhibe etme ve yok etme potansiyelleri açısından değerlendirmeyi amaçlayarak *T. vulgaris* (0.5

x MİC ve timol (0.5 x MİC) alt MİC'lerinin biyofilm oluşumu üzerindeki etkisi, biyofilmlerde önemli bir azalma ($p < 0.05$) göstermiştir. Işık mikroskobu ve SEM çalışmaları, timolün alt MİC'lerinde *C. albicans* biyofilm hücrelerinin parçalandığını ve deforme olduğunu ve *C. tropicalis* biyofilm hücrelerinde hif oluşumunun azaldığını ortaya çıkarmışlardır. *T. vulgaris* ve timolün önemli etkisi, hem *C. albicans* hem de *C. tropicalis*'in önceden oluşturulmuş biyofilmleri üzerinde de kaydedildiğini ve *T. vulgaris* ve thymol ayrıca *C. albicans* ve *C. tropicalis*'in hem planktonik hem de biyofilm büyüme modunda flukonazol ile sinerji gösterdiğini yapmış oldukları çalışmayla ortaya koymuşlardır.

de Oliveira ve arkadaşları (2021) yapmış oldukları çalışma ile *T. vulgaris* ve *Hyptis spicigera* uçucu yağlarının karyojenik mikroorganizmalar üzerindeki inhibitör ve antibiyofilm etkileri değerlendirilerek her iki uçucu yağ da karyojenik türler üzerinde engelleyici etkilere sahip olduğunu ve bakterilerin dış minesine yapışmayı azalttığını görmüşlerdir. Uçucu yağların, önceden oluşturulmuş mikrokozma biyofilmlerini bozabildiğini tespit etmişlerdir. *T. vulgaris* ve *Hyptis spicigera* uçucu yağları, karyojenik biyofilmlerin kontrolüne yönelik formülasyonların geliştirilmesinde kullanılma potansiyeline sahip olduğunu gözlemlemişlerdir.

Catella ve arkadaşları (2021) *T. vulgaris* uçucu yağlarının kedi enfeksiyöz peritoniti bir koronaviruse karşı antiviral etkinliği *in vitro* olarak değerlendirerek 27 $\mu\text{g/mL}$ 'deki *T. vulgaris* uçucu yağlarının, Doku Kültürü Enfeksiyöz Doz(TCID)'luk önemli bir azalma ile virüs replikasyonunu inhibe edebildiğini görmüşlerdir. Ayrıca *T. vulgaris* uçucu yağlarını kullanarak, sitotoksik eşiğin üzerinde 27 ve 270 $\mu\text{g/mL}$ 'de virüsidal aktivitenin test edip 1 saatlik temas süresine kadar 3.25 log₁₀ TCID₅₀/50 μl kadar yüksek viral titre azaldığını belirlemişlerdir. Elde edilen sonuçlar, kedi enfeksiyöz peritoniti koronavirüs enfeksiyonunun bir koronaviruse karşı antivirallerin incelenmesi için potansiyel bir model olabileceğini göz önünde bulundurarak, koronavirüsler için gelecekteki uygulamalar ve terapötik olanaklar açısından çeşitli perspektifler açtığını gösterdiler.

Pinto ve arkadaşları (2021) yapmış oldukları çalışmada kırmızı kekik yağının (*T. vulgaris* L.) portakalların soğuk depolama sırasında raf ömrü ve *Penicillium* çürümesi üzerindeki etkisini araştırmayı amaçlayarak kırmızı kekik yağı buharları, uygun geçirgenliği için seçilen bir polipropilen film içinde 7 °C'de 12 gün süreyle saklanan aşılınmış portakal meyvesinde enfekte yaraların yüzdesini, dış büyüme alanını ve spor üretimini önemli ölçüde azalttı ($p \leq 0.05$). Kırmızı kekik yağı bileşikleri arasında p-simen ve timol soğuk depolama sonunda paketlenmiş kutularda en bol bulunanlardır. Kırmızı kekik yağı buharları, portakalların ana kalite parametrelerini veya meyve suyunun tadı ve kokusunu etkilemediğini ve çalışmadan

ortaya çıkan sonuçlar, kırmızı kekik yağı buharlarını kullanan aktif bir ambalajın, narenciye endüstrisi tarafından, taze pazar kullanımı ve meyve suyu işleme için portakalların raf ömrünü uzatmak için kullanılabileceğini göstermiştir.

Abu El Ezz ve arkadaşları(2020) deneysel olarak enfekte olmuş tavşanlarda *Moringa oleifera* ve *T. vulgaris* yağlarının hepatik koksidiyoz üzerindeki terapötik etkisini saptamak için yapmış oldukları çalışmada enfeksiyondan sonraki hemen hemen tüm günlerde enfekte ve tedavi edilen iki tavşanda, tedavi edilmeyen enfekte tavşanlara göre ookist dökülmesinde ($P<0.001$ ve $P<0.05$) oldukça önemli bir azalma gösterdi. Kekik yağı etkisi daha güçlüydü ve 41 PI. günde moringa yağına kıyasla 34 PI. günde ookistlerin daha erken dökülmesini durdurdu. Mikroskopik olarak, tedavi edilen tavşanların döktüğü ookistlerde bir hasar vardı. Makroskopik olarak, kekik yağı ile tedavi edilen tavşanların karaciğerleri, koruma yüzdesi %55 olan moringa yağı ile tedavi edilenlere göre %75 koruma yüzdesi ile daha fazla gelişme gösterdi. En yüksek antikor titresi, moringa yağı ile tedavi edilen tavşanlarda tespit edildi. Hem moringa hem de kekik yağlarının kekik yağı üstünlüğü ile anti-koksidiyal etkiye sahip olduğu sonucuna varılmıştır. Bu nedenle kekik yağı, tavşan koksidiyozunun kontrolünde alternatif bir ürün olarak faydalı olabilir. En yüksek antikor titresi, moringa yağı ile tedavi edilen tavşanlarda tespit edildi. Hem moringa hem de kekik yağlarının kekik yağı üstünlüğü ile anti-koksidiyal etkiye sahip olduğu sonucuna varılmıştır. Bu nedenle kekik yağı, tavşan koksidiyozunun kontrolünde alternatif bir ürün olarak faydalı olabilir. En yüksek antikor titresi, moringa yağı ile tedavi edilen tavşanlarda tespit edildi. Hem moringa hem de kekik yağlarının kekik yağı üstünlüğü ile anti-koksidiyal etkiye sahip olduğu sonucuna varmışlardır.

Fani ve Kohanteb(2017) *T. vulgaris* yağının bazı oral patojenler üzerindeki antimikrobiyal aktivitesini belirleyerek *T. vulgaris* yağı hidrodistilasyon ile hazırlandı. İlgili oral enfeksiyonlardan agar disk difüzyon ve broth mikrodilüsyon yöntemleri kullanılarak hazırlanan *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus mutans*, *Candida albicans*, *Porphyromonas gingivalis* ve *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*'ın her birinin 30 klinik izolatına karşı test edildi. 16 ila 256 µg/mL konsantrasyonlarda *T. vulgaris* yağı, agar disk difüzyon yöntemiyle ölçüldüğü üzere 7.5 ila 42 mm'lik inhibisyon zonları üreten tüm klinik izolatlar üzerinde güçlü inhibitör aktivite sergilediğini yapmış oldukları araştırma sonucunda göstermiştir.

Akermi ve arkadaşları(2022) Yapmış oldukları çalışmada *T. vulgaris* uçucu yağının bir Gram negatif bakteri *Salmonella enterica Typhimurium* ATCC 10028 (*S. enterica Typhimurium* ATCC 10028) ve iki Gram pozitif bakteri *Staphylococcus*'a karşı

kimyasal profilini ve etki mekanizmalarını inceleyerek test edilen bileşiklerin çoklu biyolojik aktivitelere ve çeşitli enzimatik hedeflere sahip olabileceğini gösterdi. Çalışmalarının bulguları, tanımlanan *T. vulgaris* uçucu yağı bileşiklerinin sentetik ilaçlara güvenli ve etkili bir alternatif olabileceğini ve tehlikeli çoklu ilaca dirençli bakterilerle kolayca mücadele edebileceğini desteklendiğini göstermektedir.

Yukarıda bahsi geçen bilgilerin ışığında;

Ventilatör ilişkili pnömoni hastalarından alınmış patojen bakteri izolatlarında, beyaz/siyah sarımsak ve kekik su/etil alkol ekstraktlarında ayrı ve kombin olarak;

-Antimikrobiyal etkileri,

-Fenolik ve flavonoid içerikleri,

-Antioksidan kapasiteleri,

olası etkileri belirlenmesi hedeflenmiştir.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Mikroorganizma ve Medya

Bu çalışmada, trakeadan izole edilen çoklu ilaç direnci (ÇİD) GNB *A. baumannii* (5 izolat), *K. pneumonia* (5 izolat), *P. aeruginosa* (5 izolat), *S. aerus* (5 izolat) bakterilerinin büyüme hızı üzerine ekstraktların antimikrobiyal etkisi araştırılmıştır. VIP tanısı almış hastaların kültürleri incelenip, bu hastaların trakeal aspirasyon örneklerinden tüm patojenler elde edildi ve bakteri kültürü için Çukurova Üniversitesi Balcalı Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda 8 ay boyunca (Kasım 2016-Haziran 2017), tüm numuneler öncelikle gram boyama, motilite, katalaz, oksidasyon ve fermentasyon dahil olmak üzere morfolojik ve biyokimyasal özellikler için araştırıldı. 42°C'de büyütüldü, indol ve esculin testi, izole edilen suşlar, %15 gliserol eklendikten sonra triptik soya suyuna aktarıldı. 5 mL mikrotüp ve -80°C'de saklandı. Bakteriyel tür tanımlama ve antibiyotik duyarlılık testleri yapıldı. Konvansiyonel yöntemler ve VITEK 2 sistemi (bioMérieux SA, Fransa) kullanılarak, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri ve Avrupa Hastalık Önleme Kontrol Merkezi tanımına göre patojen bakteri suşlarının kazanılmış direnç profilleri ÇİD olarak belirlendi. Üç veya daha fazla antibakteriyel kategoride bir antibiyotiğe (en az) duyarlılık olmayan ÇİD olarak tanımlandı, ÇİD patojenleri bu çalışmaya dahil edildi.

In vitro antibakteriyel aktivite testleri, sırasıyla agar kuyu difüzyonu için Mueller Hinton agar ve Mueller Hinton broth ve MIC yöntemi kullanılarak belirlendi.

Patojen bakteri suşları, glikoz içermeyen %0,6 maya özü ile takviye edilmiş triptikaz soya suyunda kültürlendi ve 37 °C'de 24 saat inkübe edildi. Ardından deneyler için taze kültür olarak kullanıldı. Muller Hinton agar ve broth sırasıyla hem agar kuyu difüzyon testi hem de MIC testin de kullanıldı.

Çalışma Kasım 2016 ile Aralık 2017 tarihleri arasında Çukurova'nın 10 yataklı reanimasyon ünitesinde yapıldı. Üniversite Tıp Fakültesi Hastanesinde bu çalışma yerel etik kurul tarafından onaylandı (protokol no: 54) ve Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Anabilim Dalı Projesi (FBA-2017-4409) tarafından finanse edildi. VIP tanısı almış minimum invaziv ventilasyon gerektiren tüm kritik hastalar 48 saatlik çalışmaya dahil edildi. Göğüs röntgeninde ateş ($T > 38^{\circ}\text{C}$) veya hipotermi ($T < 35.5^{\circ}\text{C}$) dahil olmak üzere parametrelerden en az ikisi ile yeni veya ilerleyici infiltrasyon, lökositoz ($\text{WBC} > 12000$ hücre/mL) veya lökopeni a ($\text{WBC} < 4000$ hücre/mL) veya pozitif trakeal kültür, pnömoni teşhisi için kullanıldı (Kalil ve ark, 2016).

3.2. Antimikrobiyal Aktivite için Ekstraktların Hazırlanması

Kullanılan siyah ve beyaz sarımsaklar Edovital (tek diş mürdük) (Edotem Dış Tic. LTD. ŞTİ., Ürün Seri No: 2021010, Kastamonu, Türkiye) firmasından ticari olarak satın alındı. Kekik ise (çalışmada *Thymus vulgaris* türü kullanıldı) Bağdat Baharat (Gıda san TİC. LTD. ŞTİ., Gaziantep, Türkiye) ticari olarak temin edildi. Yapılan araştırmada kullanılan beyaz sarımsak (BS), siyah sarımsak (SS) ve kekik (K) bitkilerinin her birinden hassas terazide 50 g olacak şekilde tartıldı (Şekil 2.4). Bitkilerden kekik havanda dövülerek toz haline getirildi. BS ve SS havanda dövülerek ezildi.



Şekil 2.4. Beyaz sarımsak ve siyah sarımsağın hassas terazide tartılması

Daha sonra çalışmada su ekstraktı(SE) ve etil alkol ekstraktı(EE) aşağıdaki gibi gruplar oluşturuldu.

Su ekstraktları

- 1.grup:** 5 gr BS + 50 mL SE
- 2.grup:** 5 gr SS + 50 mL SE
- 3.grup:** 5 gr K + 50 mL SE
- 4.grup:** 2.5 gr BS + 2.5 gr K + 50 mL SE
- 5.grup:** 2.5 gr SS + 2.5 gr K + 50 mL SE

Etil alkol ekstraktları

- 1.grup:** 5 gr BS + 50 mL EE
- 2.grup:** 5 gr SS + 50 mL EE
- 3.grup:** 5 gr K + 50 mL EE
- 4.grup:** 2.5 gr BS + 2.5 gr K + 50 mL EE
- 5.grup:** 2.5 gr SS + 2.5 gr K + 50 mL EE

Hazırlanan su ve etil alkol ekstraktları şişelere alındı. Tüm gruplar 24 saat oda sıcaklığında bekletildi. 24 saat sonra gruplar kontrol edildi. Yapılan gözlem sonucu bitkisel ürünlerin ekstraktlarını bıraktığı, çözeltilerin yoğunlaştığı görüldü. Süzme işlemi için kullanılan huniler etanol ve distile sudan geçirilerek steril edildi. Falkonlara grup isimleri yazıldı. Huniler falkonlara yerleştirildi. Bitki ekstraktlarının hazırlanmasında su ve alkol ekstrelerinin sterilizasyonu için filtre kullanıldı (0. 45 µm; millipore) Süzülerek sterilize edildi, sonra hazırlanan stok ekstraktlar karanlıkta 20°C'de kullanılıncaya kadar saklandı(Şekil 2.5).



Şekil 2.5. Bitki ekstrelerinin (su-etil alkol) hazırlanması

Çalışmada *A. baumannii* (6,8,13,20,30 suşları), *S. aureus* (1,2,3,4,6), *K. pneumoniae* (2,3,16,19,21), *P. aeruginosa* (3,4,8,11,20) toplamda 20 adet 4 çeşit bakteri suşu ile analiz yapıldı.

3.2.1. Besiyeri hazırlama

A. baumannii (6,8,13,20,30 suşları), *S. aureus* (1,2,3,4,6), *K. pneumoniae* (2,3,16,19,21), *P. aeruginosa* (3,4,8,11,20) bakterilerinin antimikrobiyal duyarlılık testleri için Mueller– Hinton agar ve Mueller Hinton broth besiyerleri kullanıldı. Besiyerleri reçetelerinde bulunan prosedörlerine göre hazırlandı. Mueller Hinton agar dehidre besiyeri 400 mL distile su içinde 15.2gr tartılıp (38.0g/L) gerektiğinde ısıtılarak eritildi ve besiyerinin ağzı parafinle kapatılıp otoklavda 120 °C 'de 15 dakika sterilize edilip, 50 °C 'ye kadar soğutuldu. Mueller Hinton broth dehidre besiyeri 100 mL distile su içinde 2.1gr tartılıp (21.0g/L) ısıtılarak eritildi ve besiyerinin ağzı pamukla kapatıldı. Daha sonra hazırlanan katı ve sıvı besiyerleri otoklavda 120 °C 'de 15 dakika sterilize edilip, 50 °C 'ye kadar soğutuldu (Şekil 2.6).



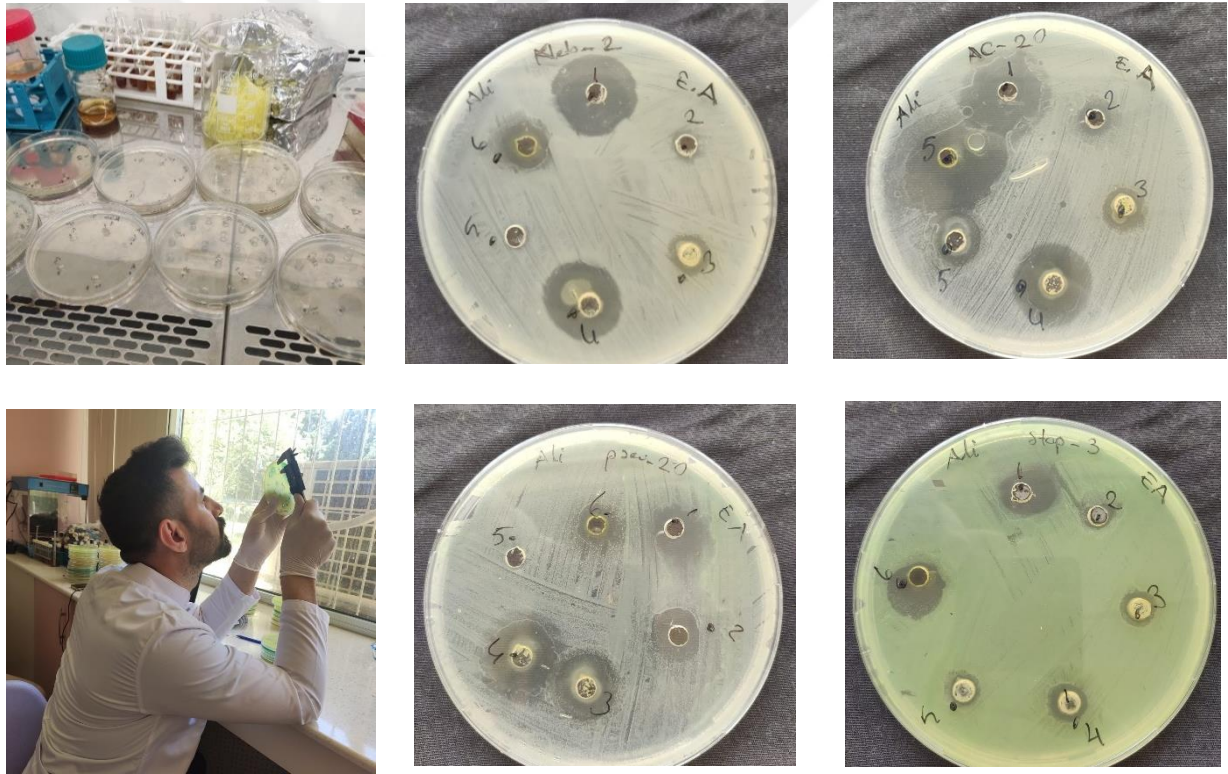
Şekil 2.6. Besiyerlerinin hazırlanması

3.2.1.1. Agar kuyu difüzyon testi

Çalışma için BS, SS, K ve bunların karışım formülasyonlarının BS(SE), SS(SE), K(SE), BS+K(SE), SS+K(SE), BS(E), SS(E), K(E), BS+K(E), SS+K(E) antimikrobiyal aktivitesinin tahmini için, agar kuyu difüzyon testi ile belirlendi (Perez ve diğerleri, 1990).

Agar kuyu difüzyon testi, disk difüzyon yönteminde kullanılan prosedüre benzer şekilde, BS, SS ve K'in antimikrobiyal aktivitesini değerlendirmek için kullanıldı. Öncelikle petri kaplarının kenar kısımlarına bakteri türlerinin suş isimleri yazıldı. Hem su hem de etil alkol ekstrasyonları için toplamda 40 petri kabı kullanıldı. Her bir petri kabında 5 kuyu için kalemle numaralandırma yapıldı. İndikatör bakteriler, 37°C'de triptik soya suyunda gece boyunca alt

kültürlendi, *A. baumannii* (6,8,13,20,30), *S. aureus* (1,2,3,4,6), *K. pneumoniae* (2,3,16,19,21), *P. aeruginosa* (3,4,8,11,20) tazeleme izolatlar Mueller Hinton agar plakaları (110 mm çap), test mikroorganizmasının standart bir aşısı (0.5 McFarland bulanıklık standardına karşılık gelir) ile aşılandı ve oda sıcaklığında 30 dakika kurumaya bırakıldı. Daha sonra, kurutulmuş plakada, 6 mm çapında steril sarı pipet ucu ile aseptik olarak delinip her kuyucuğa ekstraktlardan (SS, BS, KK) 50µl pipetlenerek belirlendi. Agar besiyerinde diffüze olan antimikrobiyal ajan, test edilen mikrobiyal suşun büyümesini engeller (Magaldi ve diğerleri, 2004; Valgas ve diğerleri, 2007). 18-24 saat inkübasyon oluşumundan sonra zonlar ölçüldü. İnhibitör zonların çapları dijital kumpas (Mitutoyo 500-18-30 Dijital Kumpas 0-150mm) ile milimetre olarak ölçüldü (Şekil 2.7), işlem Klinik ve Laboratuvar Standartları Kurumu (CLSI, eski NCCLS) bir fikir birliği standardı olarak (CLSI 2018a; EUCAST 2019b) belirlendi.



Şekil 2.7. Antimikrobiyal aktivite belirleme çalışmaları (Kuyu Difüzyon Yöntemi)

3.2.1.2. MIC (Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu) Testi

Gösterge mikroorganizmalara karşı ekstraktlar için spektrofotometrik mikrodilüsyon yöntemiyle elde edilen MIC'ler, 96 kuyulu bir plaka okuyucuda (Multiskan™ FC Microplate Photometer thermofisher.com) 600 nm'de ölçüldü. Önce platlara kalem ile bakteri suşlarının kodları yazıldı. Toplam 10 sıra ve 8 sütun olmak üzere 80 tane kuyucuk kullanıldı. İlk beş sıra

kuyucuğa su ekstratı (BS, SS, K, BS+K, SS+K) son beş sıra kuyucuğa ise etil alkol ekstratı (BS, SS, K, BS+K, SS+K) için kullanıldı. 150µL çift kuvvetli Mueller Hilton Broth ve 150µL çift kuvvetli ekstraktı kuyucuklara pipetlendi. Daha sonra her bir kuyucuğa 15 µL bakteri suşları pipetlendi (Şekil 2.8). Ekstraktın minimum inhibitör konsantrasyonu Mueller Hinton Broth'da iki kat seri seyreltme yöntemiyle bakteriler için test edildi. Mikroorganizmaları içeren ancak ekstrakt içermeyen bir kontrol kuyusu da hazırlandı. İyice karıştırıldıktan sonra, bakteri aşılınmış 96 kuyucuklu mikrotitrasyon plakaları 37°C'de 18 saat inkübe edildi. MIC, makroskopik değerlendirmeden sonra test edilen mikroorganizmada herhangi bir büyüme (>%90 inhibisyon) göstermeyen ekstraktın en düşük konsantrasyonu (<%50) olarak tanımlandı. Ekstraktların Minimum Bakterisit Konsantrasyonu (MBC), büyüme inhibisyonu ile her bir MIC test tüpünden 100 µl numunenin taze hazırlanmış Mueller Hinton agarına kaplanmasıyla belirlendi (bakteriler için). MBC, inkübasyon süresinden sonra agar plakası üzerinde görünür herhangi bir bakteri kolonisi büyümesine izin vermeyen ekstraktın en düşük konsantrasyonu olarak kaydedildi, MIC'ler mM olarak rapor edildi (CLSI, 2012). Ardından, numune yoğunluğu plaka okuyucu tarafından tespit edildiğinde, MIC, büyümeyi engelleyen en yüksek seyreltme olarak ifade edildi (kuyudaki maksimum bulanıklık düşüktür). Bu MIC dilüsyonları arasında, besiyerinde >%90 canlı olmayan hücrelerin pozitif tespiti olanlar MBC olarak kabul edildi (Lalitha, 2004).



Şekil 2.8. MIC testi (Bakteri İzolatlarının Kuyulara Pipetlenmesi)

3.3. Antioksidan Kapasite Tayini

3.3.1. Kullanılan Kimyasal ve Sarf Malzemeler

Folin-Ciocalteu Reagent, Sodyum karbonat (Na_2CO_3), Gallik asit, Rutin, Troloks, Sodyum nitrit (NaNO_2), Alüminyum Klorit (AlCl_3), Sodyum hidroksit (NaOH), CuCl_2 , Etanolik neokuprin, Amonyum asetat, TPTZ, Sodyum asetat, HCl , TPTZ, FeCl_3 , DPPH, Etanol, Metanol. Deneylerde kullanılan kimyasallar Sigma Aldrich (Massachusetts, USA) markadır.

3.3.2. Antioksidan Aktivite için Ekstraktların Hazırlanması

Analizlerde kullanılmak üzere kurutulmuş kekik, $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 'de donduruldu, beyaz sarımsak ve siyah sarımsak numuneleri eridikten sonra havan yardımıyla ezildi. Örnek çözücü oranı 1:10 (g:mL) olacak şekilde hazırlandı. Çözücü olarak su kullanılan ekstraktlar için 3g numune tartılıp üzerine 30 mL su ilave edildi. Çözücü olarak etanol kullanılan ekstraktlar için 3g numune tartılıp üzerine 30 mL etanol ilave edilerek karıştırıldı ve gece boyu oda sıcaklığında inkübe edildi. İnkübasyon sonunda karışımlar kaba filtre kağıdından süzdürülerek analizler için hazır hale getirildi. Kullanılıncaya kadar $+4\text{ }^\circ\text{C}$ 'de muhafaza edildi (Şekil 2.9.).

3.3.2.1. Toplam fenolik madde miktarı

Toplam fenolik madde miktarı tayini Folin-Ciocalteu ayracının indirgenmesiyle oluşan mavi rengin absorbansının ölçümüyle gerçekleştirilmektedir (Slinkard and Singleton, 1977). Oluşan renk şiddeti fenolik madde konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Böylece analizi yapılan örnekteki toplam fenolik madde miktarı hesaplanmaktadır. Bu yöntemde 0.5 N Folin-Ciocalteu reaktifi ve %10 konsantrasyonda Na_2CO_3 hazırlanır. Çizelge 3.1'de gösterildiği gibi pipetleme 3 tekrarlı olacak şekilde yapılır. Pipetleme işlemi yapıldıktan 30 dk sonra 760 nm'de absorbans okunur (Singleton and Rossi, 1965). Standart grafiğin hazırlanmasında fenolik bileşik olan gallik asit kullanılmaktadır. Gallik asitin metanol ile farklı konsantrasyonları (10, 0-8, 0-6, 0-4, 0-2, 0-1, 0-0, 5-0, 25 mg/mL) hazırlanıp absorbansları okunur. Konsantrasyona karşı absorbans grafiği çizilir. Çizelge 3.1'e göre, örneklerin toplam fenolik madde miktarı Gallik asit eşdeğeri olarak belirlenir.

Çizelge 3.1. Toplam fenolik madde miktarı için pipetleme miktarı

Bileşenle	Kör	Numune	Standart (Rutin)
Distile su	233.3 μL	223.3 μL	223.3 μL
Numune	-	10 μL	10 μL
0,5 N Folin-Ciocalteu	133.3 μL	133.3 μL	133.3 μL
%10 Na_2CO_3	133.3 μL	133.3 μL	133.3 μL
Tüpler vortekslenir.			
30 dk sonra 760 nm'de köre karşı absorbans okunur.			

3.3.2.2 Toplam flavonoid miktarı

Toplam flavonoid miktarı tayininde flavonoid miktarının konsantrasyonuyla doğru orantılı olarak pembe renk oluşumu görülmektedir. Böylece analizi yapılan örnekteki toplam flavonoid miktarı hesaplanmaktadır. Bu yöntemde %10 konsantrastonda $AlCl_3$ çeker ocakta hazırlanır. %5 konsantrastonda $NaNO_2$ ve 1N $NaOH$ hazırlanır. Çizelge 3.2’de gösterildiği gibi pipetleme 3 tekrarlı olarak yapılır. Pipetleme işlemi yapıldıktan sonra 510 nm’de absorbans okunur. Standart grafiğin hazırlanmasında rutin kullanılmaktadır. Rutin standardının metanol ile farklı konsantrasyonları (1-0, 8-0, 6-0, 4-0, 2-0, 1-0, 0.5 mg/mL) hazırlanıp absorbansları okunur. Konsantrasyona karşı absorbans grafiği çizilir. Çizilen grafiğe göre örneklerin toplam flavonoid miktarı rutin eşdeğeri olarak belirlenir (Park ve ark. 2008).

Çizelge 3.2. Toplam flavonoid miktarı için pipetleme miktarı

Bileşenler	Kör	Numune	Standart (Rutin)
Numune/Standart	25 μ L çözücü	25 μ L	25 μ L
Distile su	125 μ L	125 μ L	125 μ L
$NaNO_2$	7.5 μ L	7.5 μ L	7.5 μ L
		6 dk inkübasyon	
$AlCl_3$	15 μ L	15 μ L	15 μ L
5 dk inkübasyon			
$NaOH$	125 μ L	125 μ L	125 μ L
Tüpler vortekslenir.			
510 nm’de köre karşı absorbans okunur.			

3.3.2.3. DPPH Yöntemi ile Antioksidan Aktivite Tayini

DPPH Yöntemi ile antioksidan aktivite tayininde Benvenuti ve ark., (2004) tarafından önerilen yöntem kullanılmıştır. Yöntem, DPPH radikalinin inhibisyonu sonucunda renginde oluşan azalmaların 517 nm dalga boyunda ölçülmesine dayanmaktadır. 25 μ L örnek üzerine, 125 μ L etanol eklenip 50 μ L 1mM DPPH radikali ilave edilerek karanlık ortamda oda sıcaklığında 30 dakika inkübasyona bırakılmıştır. Örneklerin 517 nm dalga boyunda UV-Vis Spektrofotometrede absorbans değerleri kaydedilmiştir (Marangoz, 2016).

Standart olarak troloksun etanol ile farklı konsantrasyonları (9, 0-6, 0-4, 8-3, 0-1, 8-1, 4-0, 6 mg/mL) hazırlanıp absorbans değerleri kaydedilerek konsantrasyona karşı absorbans grafiği çizilir. Çizilen grafiğe göre örneklerin antioksidan aktivitesi troloks eşdeğeri cinsinden belirlenir.

3.3.2.4. CUPRAC yöntemi ile antioksidan aktivite tayini

CUPRAC yöntemi ile antioksidan aktivite tayini Cu^{+2} iyonlarını indirgeme ilkesine dayanmaktadır. Apak ve ark.,(2007) yöntemi esas alınıp pipetleme (Çizelge 3.3.) ve konsantrasyon miktarları modifiye edilmiştir. Yöntemde 0.015 M etanolik neokuprin etanolde çözündürüldü. 0.02 M CuCl_2 ve 2 M Amonyum asetat tamponu saf suda çözündürülüp tampon pH 6.5'e ayarlandı. Standart olarak troloksun etanol ile farklı konsantrasyonları (9, 0-6, 0-3, 0-1, 8-1, 4-1, 0-0, 6-0, 3 mg/mL) hazırlanıp absorbans değerleri kaydedilerek konsantrasyona karşı absorbans grafiği çizilir. Çizelge 3.3'e göre, örneklerin antioksidan aktivitesi troloks eşdeğeri cinsinden belirlenir.

Çizelge 3.3. CUPRAC tayini için pipetleme miktarı

Bileşenler	Tampon	CuCl_2	Etanolik Neokuprin	Saf su	Standart (0,2 mg/mL Troloks)	Örnek	Toplam
Standart	50 μL	50 μL	50 μL	53.5 μL	1,5 μL	-	205 μL
	50 μL	50 μL	50 μL	52 μL	3 μL	-	205 μL
	50 μL	50 μL	50 μL	50 μL	5 μL	-	205 μL
	50 μL	50 μL	50 μL	48 μL	7 μL	-	205 μL
	50 μL	50 μL	50 μL	46 μL	9 μL	-	205 μL
	50 μL	50 μL	50 μL	40 μL	15 μL	-	205 μL
	50 μL	50 μL	50 μL	25 μL	30 μL	-	205 μL
	50 μL	50 μL	50 μL	10 μL	45 μL	-	205 μL
Örnek	50 μL	50 μL	50 μL	45 μL	-	10 μL	205 μL
Kontrol	50 μL	50 μL	50 μL	55 μL	-	-	205 μL
Kör	205 μL	-	-	-	-	-	205 μL
Multiskan GO cihazında çalkalama 450 nm dalga boyunda absorbans ölçümü							

3.3.2.5. FRAP Yöntemi ile Antioksidan Aktivite Tayini

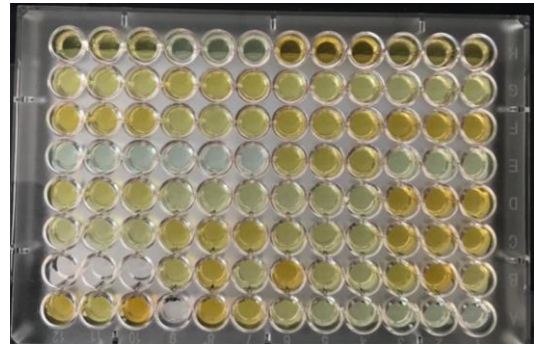
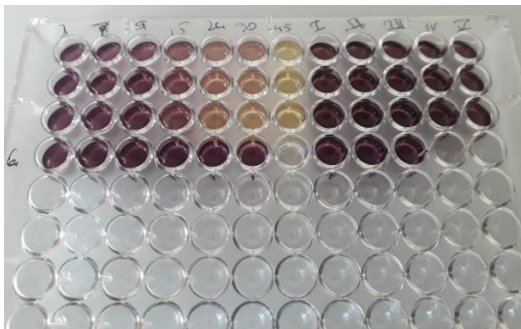
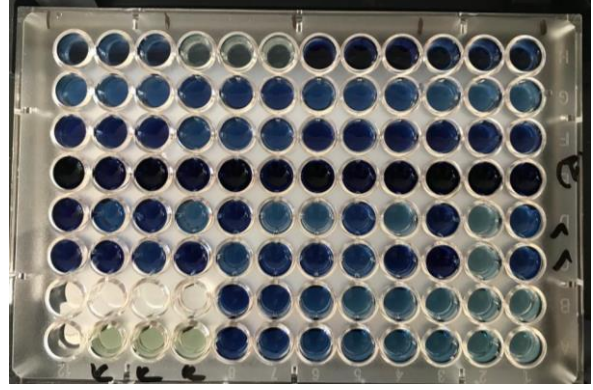
FRAP yönteminde ferrik iyonlarını (Fe^{+3}) ferröz iyonlarına (Fe^{+2}) indirgeme kuvveti ilkesine dayanarak antioksidan aktivite belirlenmektedir (Benzie ve ark., , 1996; Benzie ve Szeto 1999). 0.3 M'lik Na-Asetat tamponu (pH: 3.6) hazırlanır. 40 mM'lik HCl hazırlanır ve 100 mL'si TPTZ hazırlamada kullanılmıştır. 10 mM'lik TPTZ 40 mM'lik 100 mL HCl içinde çözündürülür. 20 mM'lik FeCl_3 hazırlanır.

FRAP Reaktifinin Hazırlanması: 10 hacim 0.3 M'lik Na-Asetat tamponu, 1 hacim 10mM'lik TPTZ ve 1 hacim 20 mM'lik $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ çözeltisinden oluşturulmaktadır. Çizelge 3.4'teki gibi pipetleme yapılır. Standart olarak troloksun etanol ile farklı konsantrasyonları (3.6-3.0-2.4-1.8-1.4-1.0-0.6-0.3, mg/mL) hazırlanıp absorbans değerleri kaydedilerek konsantrasyona karşı absorbans grafiği çizilir. Çizelge 3.4'e göre örneklerin antioksidan aktivitesi troloks eşdeğeri cinsinden belirlenir.

Çizelge 3.4. FRAP tayini için pipetleme miktarı

Bileşenler	Tampon	FeCl ₃	FRAP	Standart (0,2 mg/mL Troloks)	Örnek	Toplam
Standart	23.5 µL	112.5 µL	112.5 µL	1.5 µL	-	250 µL
	22 µL	112.5 µL	112.5 µL	3 µL	-	250 µL
	20 µL	112.5 µL	112.5 µL	5 µL	-	250 µL
	18 µL	112.5 µL	112.5 µL	7 µL	-	250 µL
	16 µL	112.5 µL	112.5 µL	9 µL	-	250 µL
	13 µL	112.5 µL	112.5 µL	12 µL	-	250 µL
	10 µL	112.5 µL	112.5 µL	15 µL	-	250 µL
	7 µL	112.5 µL	112.5 µL	18 µL	-	250 µL
Örnek	15 µL	112.5 µL	112.5 µL	-	10 µL	250 µL
Kontrol	5 µL	112.5 µL	112.5 µL	-	-	250 µL
Kör	250 µL	-	-	-	-	250 µL

Multiskan GO cihazında çalkalama ve 10 dk inkübasyon
593 nm dalga boyunda absorbans ölçümü



Şekil 2.9. Antioksidan aktivite belirleme çalışmaları

4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

4.1. Antimikrobiyal Aktivite Bulguları

4.1.1. *Peudomonas aeruginosa* izolatları

P. aeruginosa izolatları üzerine bitkisel ekstraktlarının antimikrobiyal etkileri Çizelge 4.1’de verilmiştir. BS (27.36-2.82 mm zon çapı aralığı) su ekstraktı *P. aeruginosa* izolatlarının %80’ine antimikrobiyal etki gösterirken, sırayla BS+K (21.83-10.09 mm zon çapı aralığı) ekstraktı %60’ına ve SS (9.44 mm zon çapı aralığı), K (8.22 mm zon çapı aralığı), SS+K (8.56 mm zon çapı aralığı) gruplarında ise sadece %20’si üzerine antimikrobiyal etki göstermiştir. Bitkilerin etil alkol ekstraktları genel olarak su ekstraktına göre *pseudomonas* izolatlarına daha fazla antimikrobiyal aktivite göstermiştir. Bitki ekstraktları sırasıyla BS (30.48–9.48 mm zon çapı aralığı), K (20.62–9.21 mm zon çapı aralığı), SS (18.17–8.28 mm zon çapı aralığı), BS+K (18.29–8.50 mm zon çapı aralığı) ve SS+K (13.16 ve 7.41 mm zon çapı aralığı) alkol ekstraktları en fazla antimikrobiyal aktiviteye sahip olmuştur.

İndikatör bakteri	İnhibisyon zon çapı (mm)									
<i>P. aeruginosa</i> izolatları	Su ekstraktı					Etil alkol ekstraktı				
	BS	SS	K	BS+K	SS+K	BS	SS	K	BS+K	SS+K
<i>P. aeruginosa</i> 3	12.07	0.00	0.00	10.09	0.00	9.48	13.49	12.91	0.00	7.41
<i>P. aeruginosa</i> 4	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	10.74	10.42	9.80	8.50	0.00
<i>P. aeruginosa</i> 20	26.94	0.00	8.22	21.83	8.56	13.70	18.17	20.62	18.29	0.00
<i>P. aeruginosa</i> 11	2.82	0.00	0.00	0.00	0.00	12.16	10.46	9.21	9.60	13.16
<i>P. aeruginosa</i> 8	27.36	9.44	0.00	19.46	0.00	30.48	8.28	10.80	11.70	0.00

Çizelge 4.1. Bitkilerin su ve etil alkol ekstraktlarının *P. aeruginosa* izolatları üzerine antimikrobiyal aktivite sonuçları

4.1.2. *Klebsiella pneumoniae* izolatları

K. pneumoniae izolatları üzerine bitkisel ekstraktların antimikrobiyal etkileri Çizelge 4.2’de verilmiştir. BS (33.57-22.70 mm zon çapı aralığı) su ekstraktı *K. pneumoniae* izolatlarının %100’üne antimikrobiyal etki gösterirken, BS+K (22.34-17.71 mm zon çapı aralığı) %80’si K (23.50 mm zon çapı aralığı) ise % 20’si üzerine antimikrobiyal etki

göstermiştir. Ancak SS ve SS+K bitki ekstraktları hiçbir *K. pneumoniae* izolatında antimikrobiyal aktivite göstermemiştir. Bitkilerin etil alkol ekstraktları genel olarak su ekstraktına göre *Klebsiella* izolatlarına daha fazla antimikrobiyal aktivite göstermiştir. Bitki ekstraktları sırasıyla BS (28.47-11.62 mm zon çapı aralığı), BS+K (23.79-8.01 mm zon çapı aralığı), SS (13.74-1.05 mm zon çapı aralığı), K (14.01-9.38 mm zon çapı aralığı) ve SS+K bitki ekstraktları hiçbir *K. pneumoniae* izolatında antimikrobiyal aktivite göstermemiştir.

İndikatör bakteri	İnhibisyon zon çapı (mm)									
	Su ekstraktı					Etil alkol ekstraktı				
<i>K.pneumoniae</i> İzolatları	BS	SS	K	BS+K	SS+K	BS	SS	K	BS+K	SS+K
<i>K. pneumoniae</i> 2	28.15	0.00	23.50	0.00	0.00	28.47	10.03	14.01	23.79	0.00
<i>K. pneumoniae</i> 3	26.22	0.00	0.00	22.34	0.00	19.94	0.00	0.00	11.19	0.00
<i>K. pneumoniae</i> 16	33.57	0.00	0.00	19.55	0.00	11.62	1.05	11.61	13.38	0.00
<i>K. pneumoniae</i> 19	22.70	0.00	0.00	17.71	0.00	20.82	12.86	0.00	15.77	0.00
<i>K. pneumoniae</i> 21	24.61	0.00	0.00	18.36	0.00	14.21	13.74	9.38	8.01	0.00

Çizelge 4.2. Bitkilerin su ve etil alkol ekstraktlarının *K. pneumoniae* izolatları üzerine antimikrobiyal aktivite sonuçları

4.1.3. *Staphylococcus aureus* izolatları

S. aureus izolatları üzerine bitkisel ekstraktlarının antimikrobiyal etkileri Çizelge 4.3'te verilmiştir. BS (34.64-12.47 mm zon çapı aralığı) su ekstraktı *S. aureus* izolatlarının %100'ünde antimikrobiyal etki gösterirken, BS+K (17.99-10.47 mm zon çapı aralığı) ise %80'i üzerine antimikrobiyal etki göstermiştir. Ancak SS, K ve SS+K bitki ekstraktları hiçbir *S. aureus* izolatında antimikrobiyal aktivite göstermemiştir. Bitkilerin etil alkol ekstraktları su ekstraktına göre tüm *S. aureus* izolatlarında antimikrobiyal aktivite göstermiştir. Bitki ekstraktları sırasıyla BS (17.35 ve 17.13 mm zon çapı aralığı), BS+K (16.70 ve 9.90 mm zon çapı aralığı), SS (10.60 mm zon çapı aralığı), SS+K (9.23 mm zon çapı aralığı) ve K (8.65 mm zon çapı aralığı) alkol ekstraktları en fazla antimikrobiyal aktiviteye sahip olmuştur.

İndikatör bakteri	İnhibisyon zon çapı (mm)									
<i>S.aureus</i> izolatları	Su ekstsraktı					Etil alkol ekstraktı				
	BS	SS	K	BS+K	SS+K	BS	SS	K	BS+K	SS+K
<i>S. aureus</i> 1	12.47	0.00	0.00	10.47	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
<i>S. aureus</i> 2	25.34	0.00	0.00	17.99	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
<i>S. aureus</i> 3	25.84	0.00	0.00	17.89	0.00	17.35	10.60	8.65	9.90	9.23
<i>S. aureus</i> 4	19.19	0.00	0.00	16.35	0.00	0.00	0.00	0.00	16.70	0.00
<i>S. aureus</i> 6	34.64	0.00	0.00	0.00	0.00	17.13	0.00	0.00	0.00	0.00

Çizelge 4.3. Bitkilerin su ve etil alkol ekstraktlarının *S. aureus* izolatları üzerine antimikrobiyal aktivite sonuçları

4.1.4. *Acinetobacter baumannii* izolatları

A. baumannii izolatları üzerine bitkisel ekstraktların antimikrobiyal etkileri Çizelge 4.4'te verilmiştir. BS (19.09 mm zon çapı aralığı) su ekstraktı *A. baumannii* izolatlarının %20'sinde antimikrobiyal etki gösterirken, SS, K, BS+K ve SS+K bitki ekstraktları hiçbir *A. baumannii* izolatında antimikrobiyal aktivite göstermemiştir. Bitkilerin etil alkol ekstraktları su ekstraktına göre tüm *A. baumannii* izolatlarında antimikrobiyal aktivite göstermiştir. SS, BS, BS+K, SS %100'ünde antimikrobiyal etki gösterirken, K % 60'ında antimikrobiyal aktivite göstermiştir. Bitki ekstraktları sırasıyla SS+K (38.50-8.93 mm zon çapı aralığı), BS (17.06-7.63 mm zon çapı aralığı), BS+K (16.30-10.68 mm zon çapı aralığı), SS (12.85-10.24 mm zon çapı aralığı) ve K (16.50-9.24 mm zon çapı aralığı) ve alkol ekstraktları en fazla antimikrobiyal aktiviteye sahip olmuştur.

İndikatör bakteri	İnhibisyon zon çapı (mm)									
<i>A.baumannii</i> izolatları	Su ekstraktı					Etil alkol ekstraktı				
	BS	SS	K	BS+K	SS+K	BS	SS	K	BS+K	SS+K
<i>A. baumannii</i> 20	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	17.06	10.68	11.79	16.30	17.94
<i>A. baumannii</i> 30	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	7.93	12.85	0.00	10.68	38.50
<i>A. baumannii</i> 6	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	12.94	12.83	0.00	14.46	11.02
<i>A. baumannii</i> 13	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	13.36	11.21	9.24	11.31	8.93
<i>A. baumannii</i> 8	19.09	0.00	0.00	0.00	0.00	16.88	10.24	16.50	16.07	11.15

Çizelge 4.4. Bitkilerin su ve etil alkol ekstraktlarının *A. baumannii* izolatları üzerine antimikrobiyal aktivite sonuçları

4.2. Minimum İnhibisyon/Bakterisit Konsantrasyon Değerleri

4.2.1. *Pseudomonas aeruginosa* izolatları

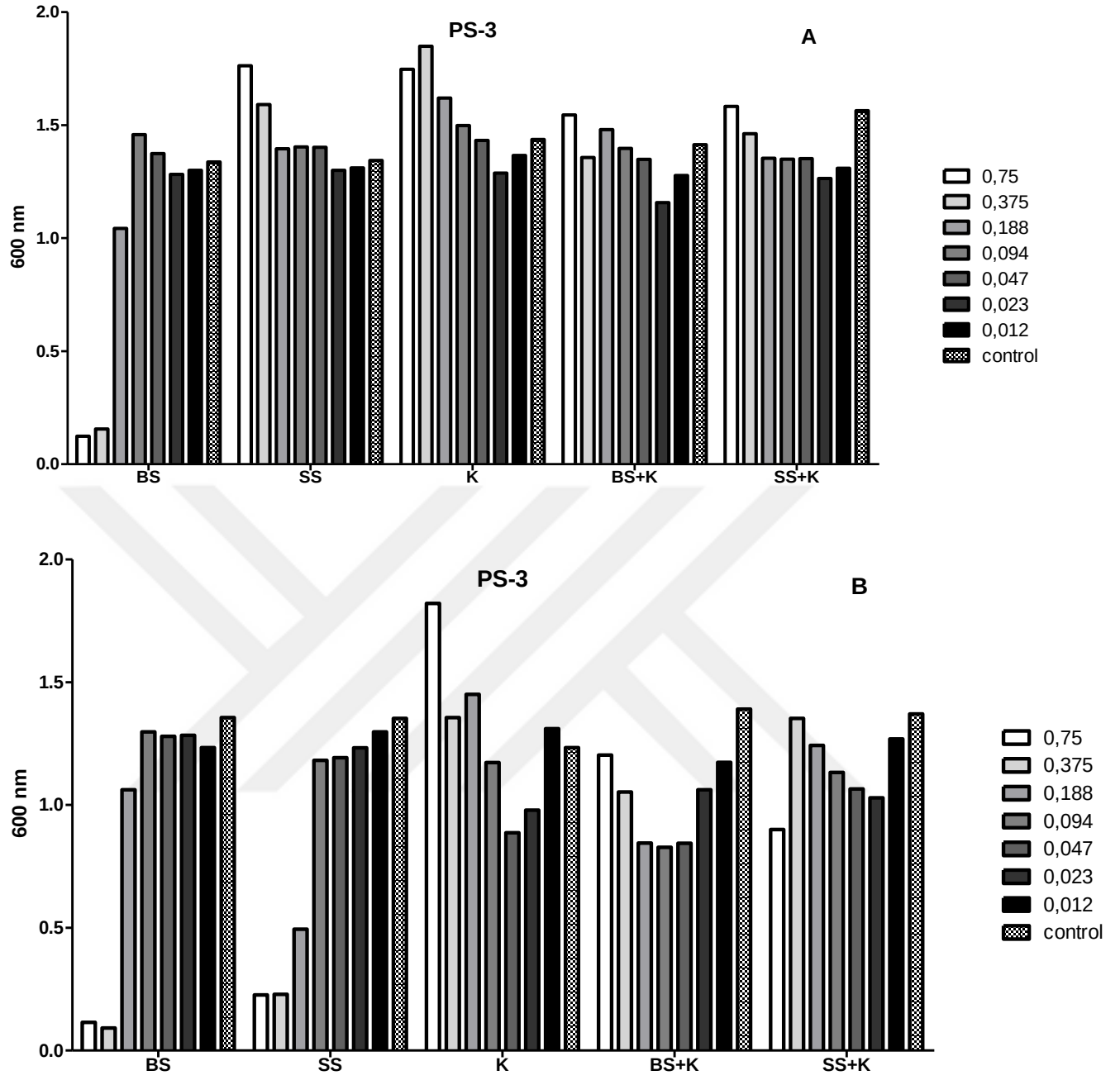
P. aeruginosa izolatları üzerine bitkisel ekstraktların minimum inhibisyon/bakterisit konsantrasyon değerleri Çizelge 4.5'te verilmiştir. BS su ekstraktı *P. aeruginosa*'nın 5 izolatında MBC 0.012 ile 0.188 mg/mL konsantrasyonları ile bakterisit etki gösterirken, 0.375 ile 0.750 mg/mL konsantrasyonlarında minimum inhibisyon etkisi belirlenmiştir. SS su ekstraktı *P. aeruginosa*'nın 5 izolatında MBC 0.188 ile 0.750 mg/mL konsantrasyonları ile bakterisit etki gösterirken, minimum inhibisyon konsantrasyonu belirlenememiştir. K su ekstraktı *P. aeruginosa*'nın 5 izolatında MBC 0.375 ile 0.750 mg/mL konsantrasyonları ile bakterisit etki gösterirken, minimum inhibisyon konsantrasyonu belirlenememiştir. BS+K grubunda ise su ekstraktı *P. aeruginosa*'nın 5 izolatında MBC 0.023 ile 0.750 mg/mL konsantrasyonları ile bakterisit etki gösterirken, minimum inhibisyon konsantrasyonu yalnızca bir izolatta 0.750 mg/mL olarak belirlenmiştir. SS+K su ekstraktı *P. aeruginosa*'nın 5 izolatında MBC 0.375 ile 0.750 mg/mL konsantrasyonları ile bakterisit etki gösterirken, minimum inhibisyon konsantrasyonu belirlenememiştir.

BS etil alkol ekstraktında *P. aeruginosa*'nın 5 izolatında MBC 0.023 ile 0.094 mg/mL konsantrasyonları ile bakterisit etki gösterirken, 0.188 ile 0.750 mg/mL konsantrasyonlarında minimum inhibisyon etkisi belirlenmiştir. SS etil alkol ekstraktı *P. aeruginosa*'nın 5 izolatında

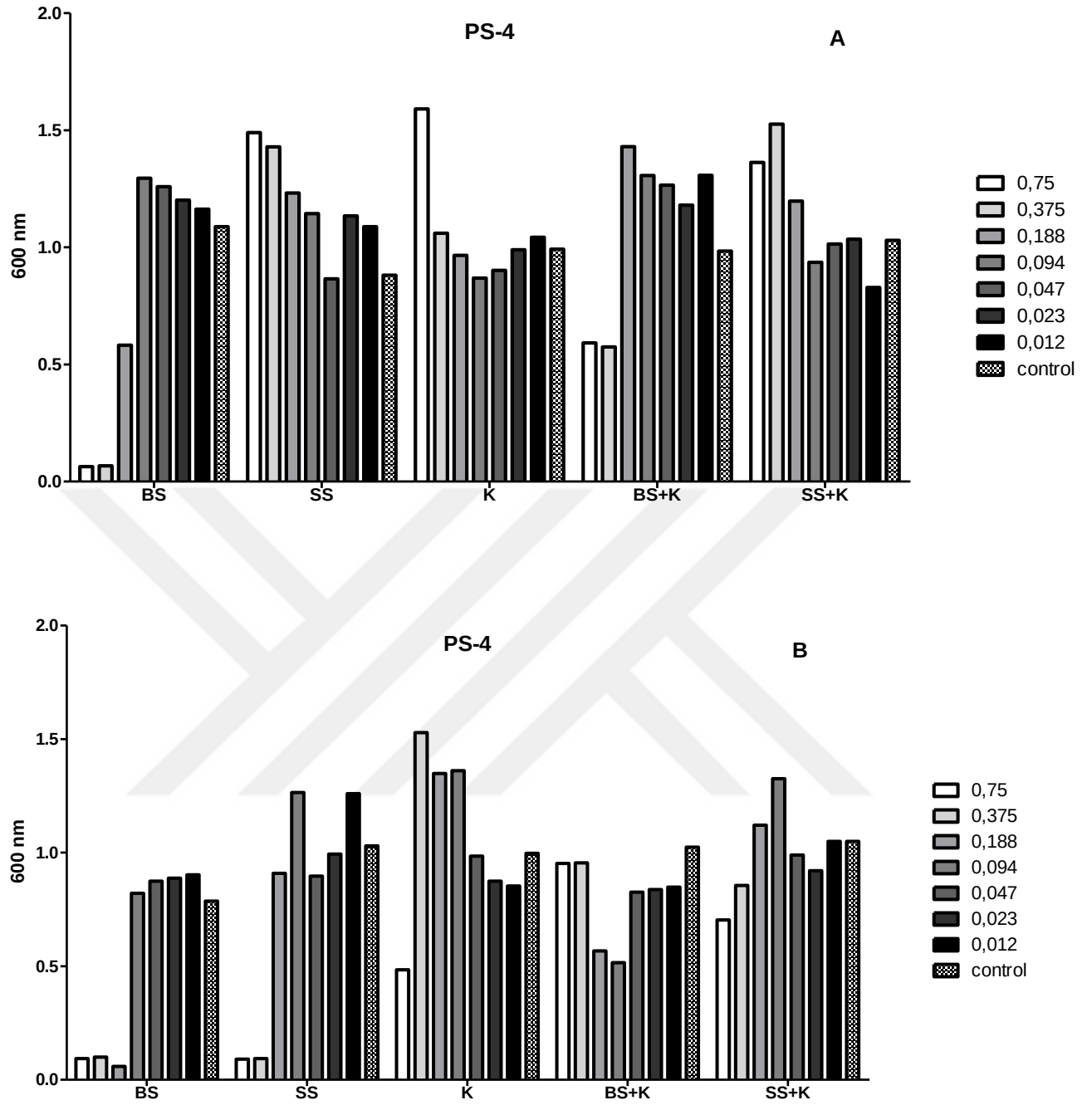
MBC 0.012 ile 0.094 mg/mL konsantrasyonları ile bakterisit etki gösterirken, 0.750 mg/mL konsantrasyonlarında minimum inhibisyon etkisi görülmüştür. K etil alkol ekstraktı *P. aeruginosa*'nın 5 izolatında MBC 0.375 ile 0.750 mg/mL konsantrasyonları ile bakterisit etki gösterirken, , minimum inhibisyon konsantrasyonu yalnızca iki izolatta 0.375 ile 0.750 mg/mL olarak belirlenmiştir. BS+K grubunda ise etil alkol ekstraktı *P. aeruginosa*'nın 3 izolatında MBC 0.375 mg/mL konsantrasyonları ile bakterisit etki gösterirken, minimum inhibisyon konsantrasyonu yalnızca iki izolatta 0.047 ile 0.094 mg/mL olarak belirlenmiştir. SS+K etil alkol ekstraktı *P. aeruginosa*'nın 5 izolatında MBC 0.023 ile 0.750 mg/mL konsantrasyonları ile bakterisit etki gösterirken, yalnızca bir izolatta minimum inhibisyon konsantrasyonu 0.047 mg/mL olarak belirlenmiştir.

Çizelge 4.5. *P. aeruginosa* izolatlarında MIC ve MBC değerleri

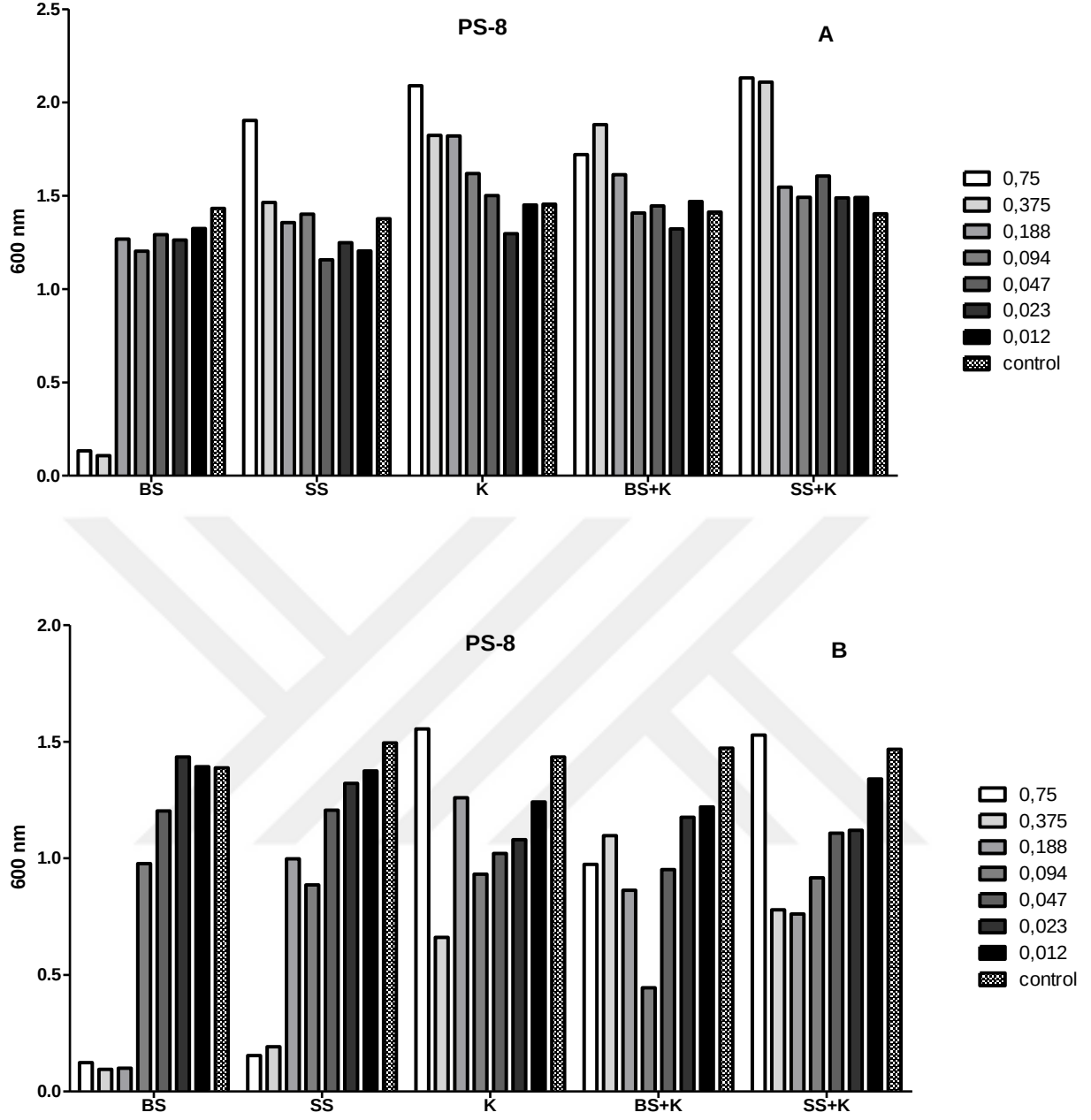
İndikatör Bakteri	Morbidite-Mortalite									
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Su ekstraktı									
	BS		SS		K		BS+K		SS+K	
	(MBC)) 90%	(MIC50) 50%	(MBC)) 90%	(MIC50) 50%	(MBC) 90%	(MIC50) 50%	(MBC)) 90%	(MIC50) 50%	(MBC)) 90%	(MIC50) 50%
<i>P. aeruginosa</i> 3	0.094	0.750	0.750	-	0.375	-	0.750	-	0.750	-
<i>P. aeruginosa</i> 4	0.094	0.750	0.750	-	0.750	-	0.188	-	0.375	-
<i>P. aeruginosa</i> 20	0.012	0.750	0.188	-	0.750	-	0.023	0.750	0.750	-
<i>P. aeruginosa</i> 11	0.188	0.750	0.375	-	0.750	-	0.375	-	0.750	-
<i>P. aeruginosa</i> 8	0.012	0.375	0.750	-	0.750	-	0.375	-	0.750	-
	Etil Alkol ekstraktı									
<i>P. aeruginosa</i> 3	0.094	0.375	0.012	0.750	0.750	-	-	-	0.375	-
<i>P. aeruginosa</i> 4	0.023	0.188	0.094	0.750	0.375	0.750	0.375	-	0.094	-
<i>P. aeruginosa</i> 20	0.023	0.375	0.023	0.750	0.750	-	0.375	0.047	0.023	0.047
<i>P. aeruginosa</i> 11	0.094	0.750	0.094	0.750	0.375	-	0.375	-	0.375	-
<i>P. aeruginosa</i> 8	0.023	0.375	0.012	0.750	0.750	0.375	-	0.094	0.750	-



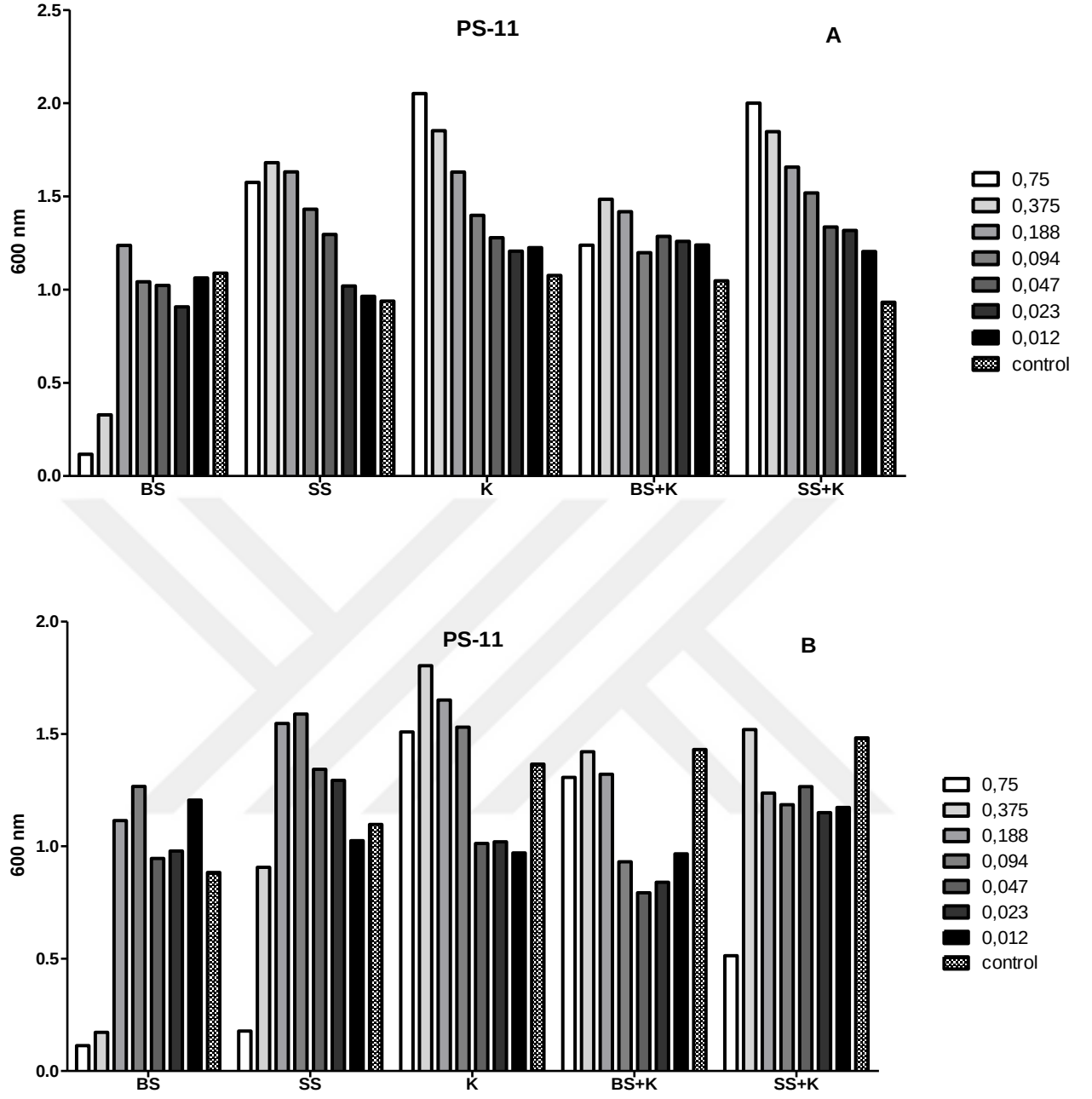
Şekil 4.1. A. *P. aeruginosa*-3 izolatın su ekstratı MIC grafiği B. *P. aeruginosa*-3 izolatın etil alkol ekstratı MIC grafiği



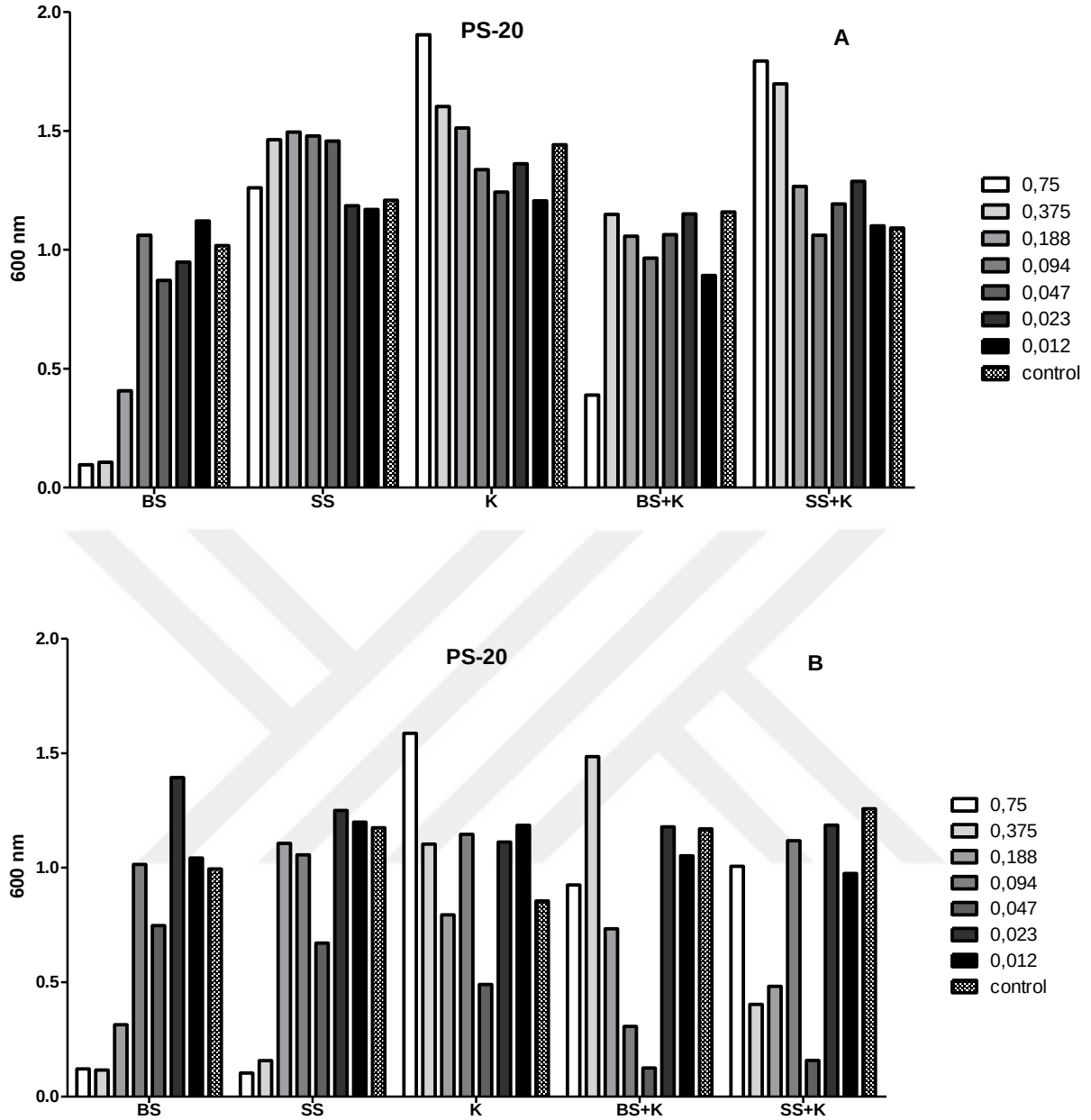
Şekil 4.2. A. *P. aeruginosa-4* izolatın su ekstratı MIC grafiği **B.** *P. aeruginosa-4* izolatın etil alkol ekstratı MIC grafiği



Şekil 4.3. A. *P. aeruginosa*-8 izolatın su ekstratı MIC grafiği B. *P. aeruginosa*-8 izolatın etil alkol ekstratı MIC grafiği



Şekil 4.4. A. *P. aeruginosa*-11 izolatın su ekstratı MIC grafiği B. *P. aeruginosa*-11 izolatın etil alkol ekstratı MIC grafiği



Şekil 4.5. A. *P. aeruginosa*-20 izolatın su ekstratı MIC grafiği B. *P. aeruginosa*-20 izolatın etil alkol ekstratı MIC grafiği

4.2.2. *Klebsiella pneumoniae* izolatları

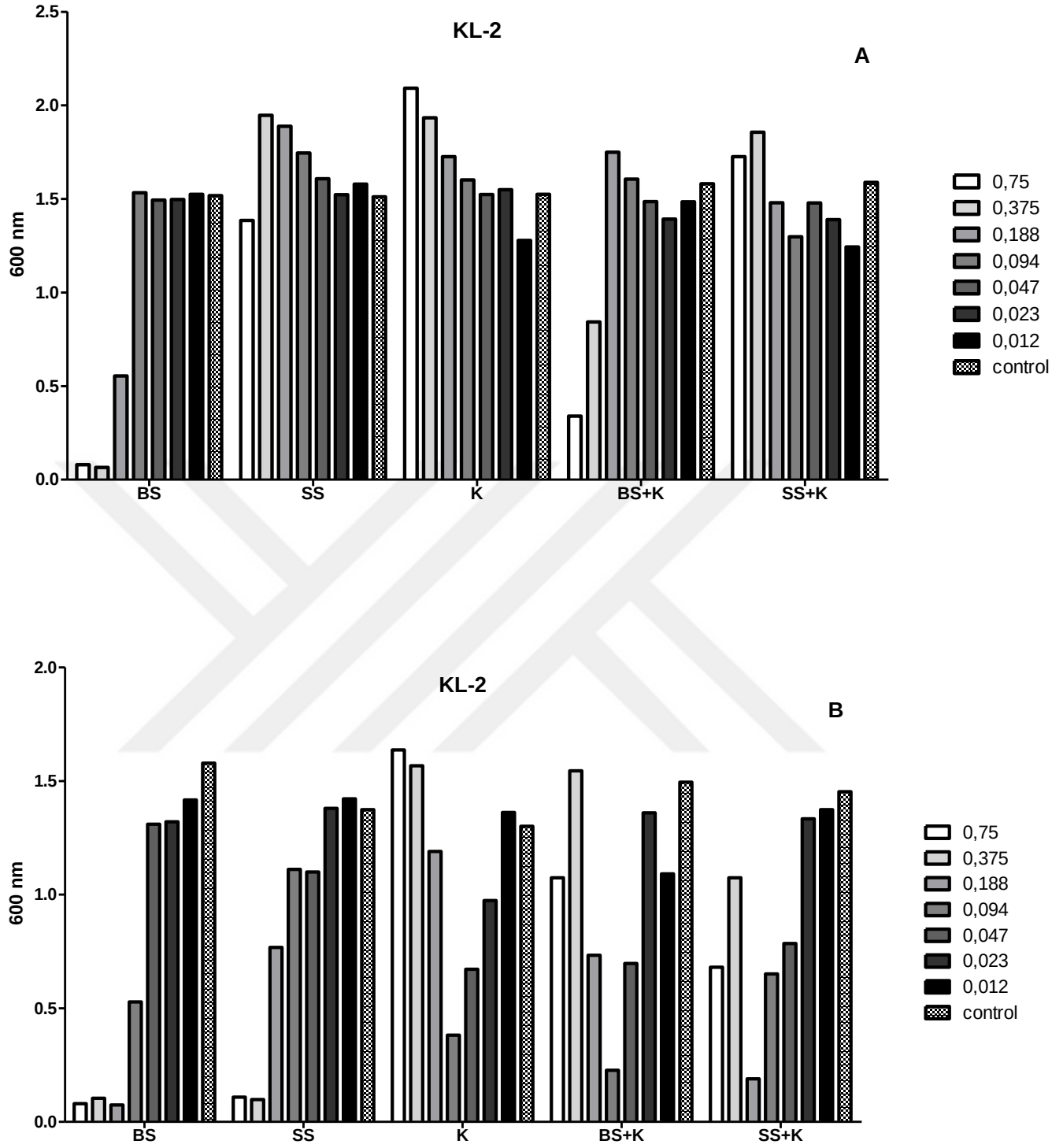
K. pneumoniae izolatları üzerine bitkisel ekstraktların minimum inhibisyon/bakterisit konsantrasyon değerleri Çizelge 4.6’da verilmiştir. BS su ekstraktı *K. pneumoniae*’nin 5 izolatında MBC 0.012 ile 0.094 mg/mL konsantrasyonları ile bakterisit etki gösterirken, 0.188 ile 0.750 mg/mL konsantrasyonlarında minimum inhibisyon etkisi belirlenmiştir. SS su ekstraktı *K. pneumoniae*’un yalnızca bir izolatta MBC 0.375 mg/mL konsantrasyonları ile bakterisit etki gösterirken, yalnızca bir izolatta minimum inhibisyon konsantrasyonu 0.750 mg/mL olarak belirlenmiştir. K su ekstraktı *K. pneumoniae*’nin 5 izolatında MBC 0.750 mg/mL

konsantrasyonları ile bakterisit etki gösterirken, minimum inhibisyon konsantrasyonu belirlenememiştir. BS+K grubunda ise su ekstraktı *K. pneumoniae*'un 5 izolatında MBC 0.012 ile 0.375 mg/mL konsantrasyonları ile bakterisit etki gösterirken, izolatında minimum inhibisyon konsantrasyonu 0.750 mg/mL olarak belirlenmiştir. SS+K su ekstraktı *K. pneumoniae*'nin 5 izolatında MBC 0.375 ile 0.750 mg/mL konsantrasyonları ile bakterisit etki gösterirken, minimum inhibisyon konsantrasyonu belirlenememiştir.

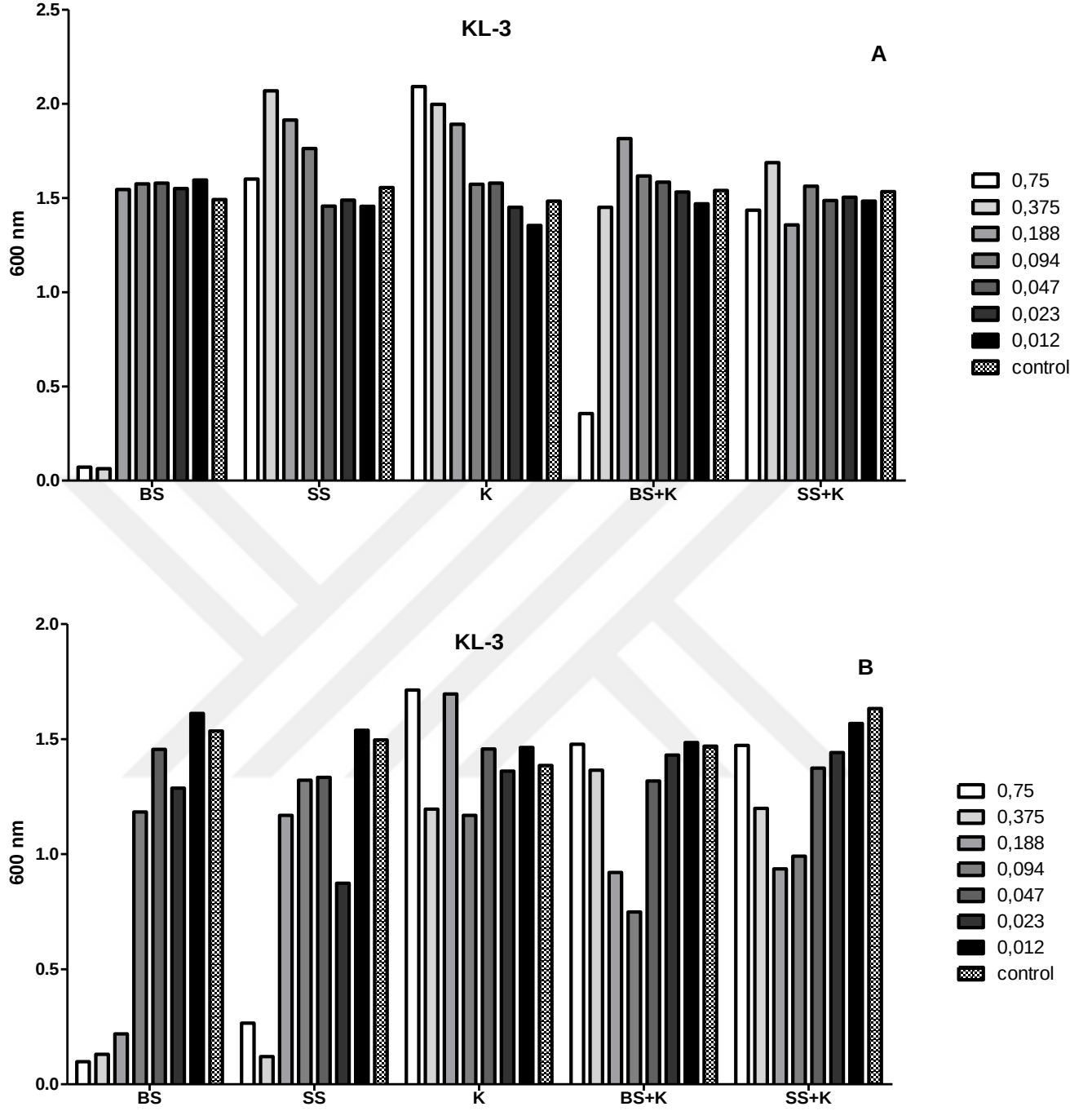
BS etil alkol ekstraktında *K. pneumoniae*'nin 3 izolatında MBC 0.012 ile 0.047 mg/mL konsantrasyonları ile bakterisit etki gösterirken, 5 izolatında 0.188 ile 0.750 mg/mL konsantrasyonlarında minimum inhibisyon etkisi belirlenmiştir. SS etil alkol ekstraktı *K. pneumoniae*'un 4 izolatında MBC 0.012 ile 0.047 mg/mL konsantrasyonları ile bakterisit etki gösterirken, 5 izolatında 0.188 ile 0.750 mg/mL konsantrasyonlarında minimum inhibisyon etkisi belirlenmiştir. K etil alkol ekstraktı *K. pneumoniae*'nin 5 izolatında MBC 0.375 ile 0.750 mg/mL konsantrasyonları ile bakterisit etki gösterirken, yalnızca bir izolatta minimum inhibisyon konsantrasyonu 0.094 mg/mL olarak belirlenmiştir. BS+K grubunda ise etil alkol ekstraktı *K. pneumoniae*'un 3 izolatında MBC 0.012 ile 0.375 mg/mL konsantrasyonları ile bakterisit etki gösterirken, yalnızca iki izolatta minimum inhibisyon konsantrasyonu 0.094 mg/mL olarak belirlenmiştir. SS+K etil alkol ekstraktı *K. pneumoniae*'nin 4 izolatında MBC 0.012 ile 0.750 mg/mL konsantrasyonları ile bakterisit etki gösterirken, 0.188 ile 0.375 mg/mL konsantrasyonlarında minimum inhibisyon etkisi görülmüştür.

Çizelge 4.6. *K. pneumoniae* izolatlarında MIC ve MBC değerleri

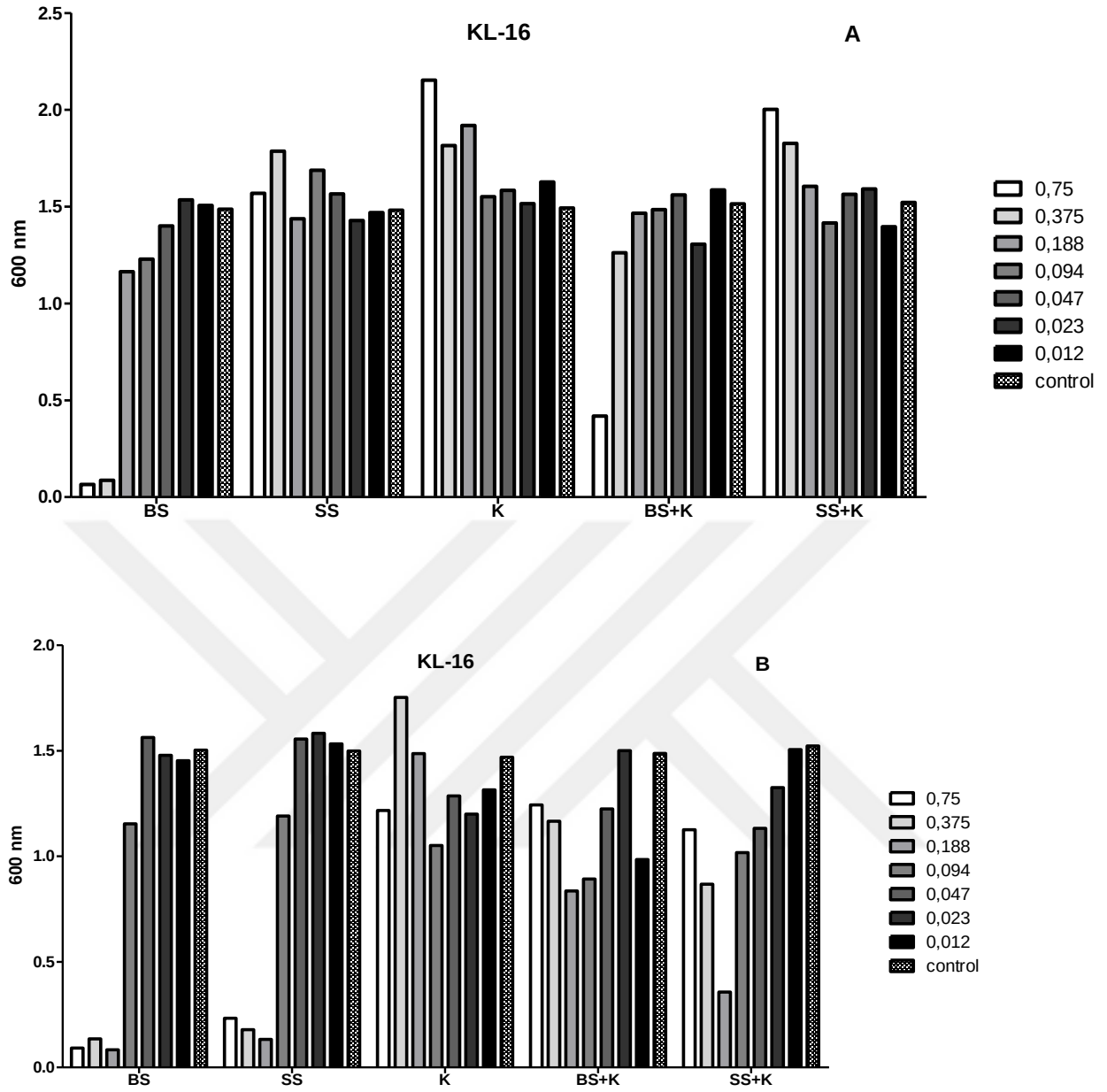
İndikatör Bakteri	Morbidite-Mortalite									
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Su ekstraktı									
	BS		SS		K		BS+K		SS+K	
	(MBC)) 90%	(MIC50) 50%	(MBC)) 90%	(MIC50) 50%	(MBC) 90%	(MIC50) 50%	(MBC)) 90%	(MIC50) 50%	(MBC)) 90%	(MIC50) 50%
<i>K. pneumoniae</i> 2	0.094	0.375	0.375	-	0.750	-	0.188	0.750	0.375	-
<i>K. pneumoniae</i> 3	0.012	0.375	0.375	-	0.750	-	0.188	0.750	0.375	-
<i>K. pneumoniae</i> 16	0.023	0.750	0.375	-	0.750	-	0.012	0.750	0.750	-
<i>K. pneumoniae</i> 19	0.012	0.750	0.375	-	0.750	-	0.375	0.750	0.750	-
<i>K. pneumoniae</i> 21	-	0.188	0.375	0.750	0.750	-	0.094	0.750	0.375	-
	Etil Alkol ekstraktı									
<i>K. pneumoniae</i> 2	-	0.188	0.012	0.375	0.750	0.094	0.375	0.094	0.012	0.188
<i>K. pneumoniae</i> 3	0.012	0.750	0.012	0.375	0.750	-	0.012	-	0.012	-
<i>K. pneumoniae</i> 16	0.047	0.188	0.023	0.188	0.375	-	0.023	-	0.012	-
<i>K. pneumoniae</i> 19	-	0.188	0.047	0.375	0.750	-	0.375	-	0.750	0.188
<i>K. pneumoniae</i> 21	0.047	0.188	-	0.750	0.750	-	0.375	0.094	-	0.375



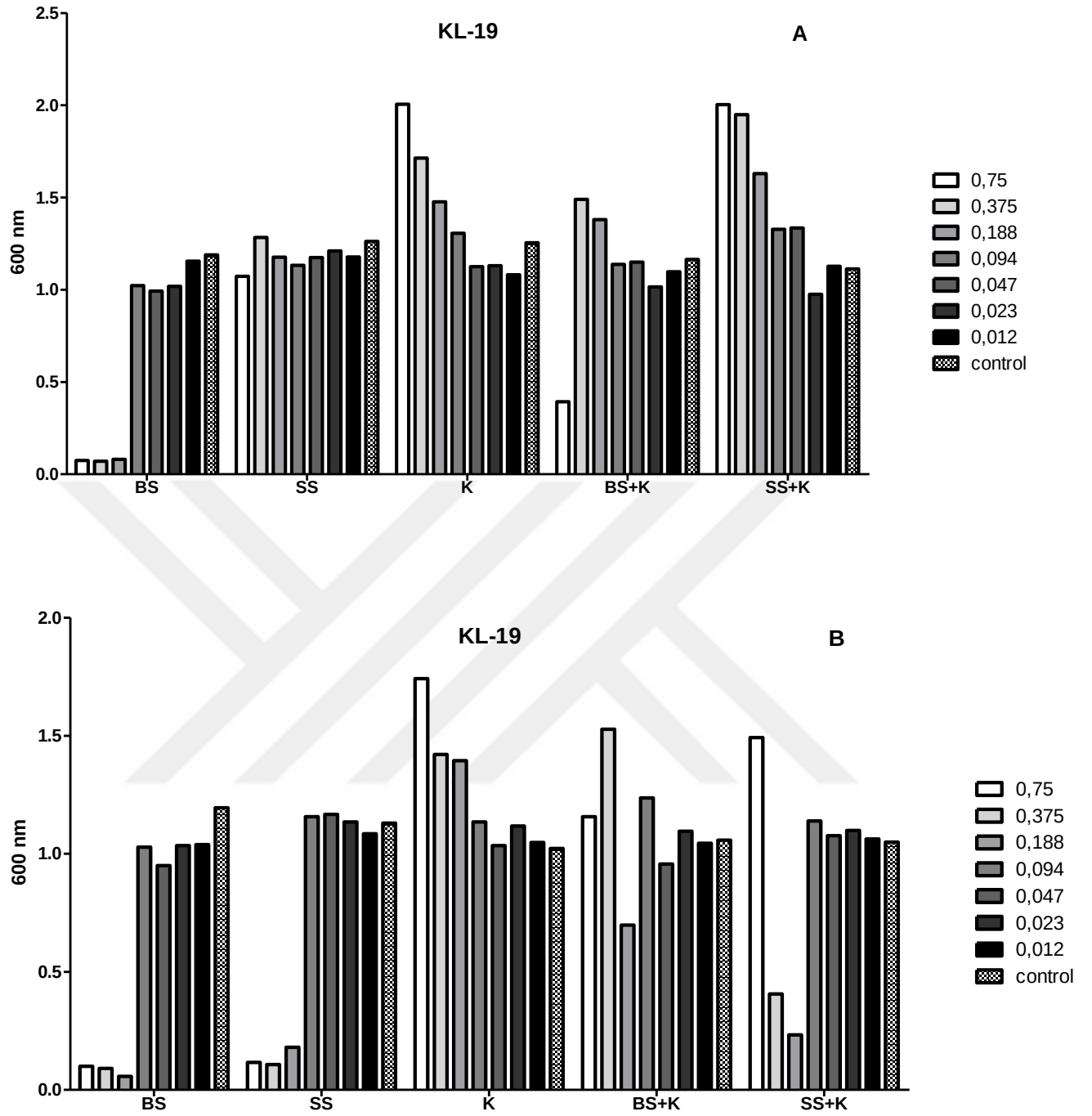
Şekil 4.7. A. *K. pneumoniae*-2 izolatın su ekstratı MIC grafiği B. *K. pneumoniae*-2 izolatın etil alkol ekstratı MIC grafiği



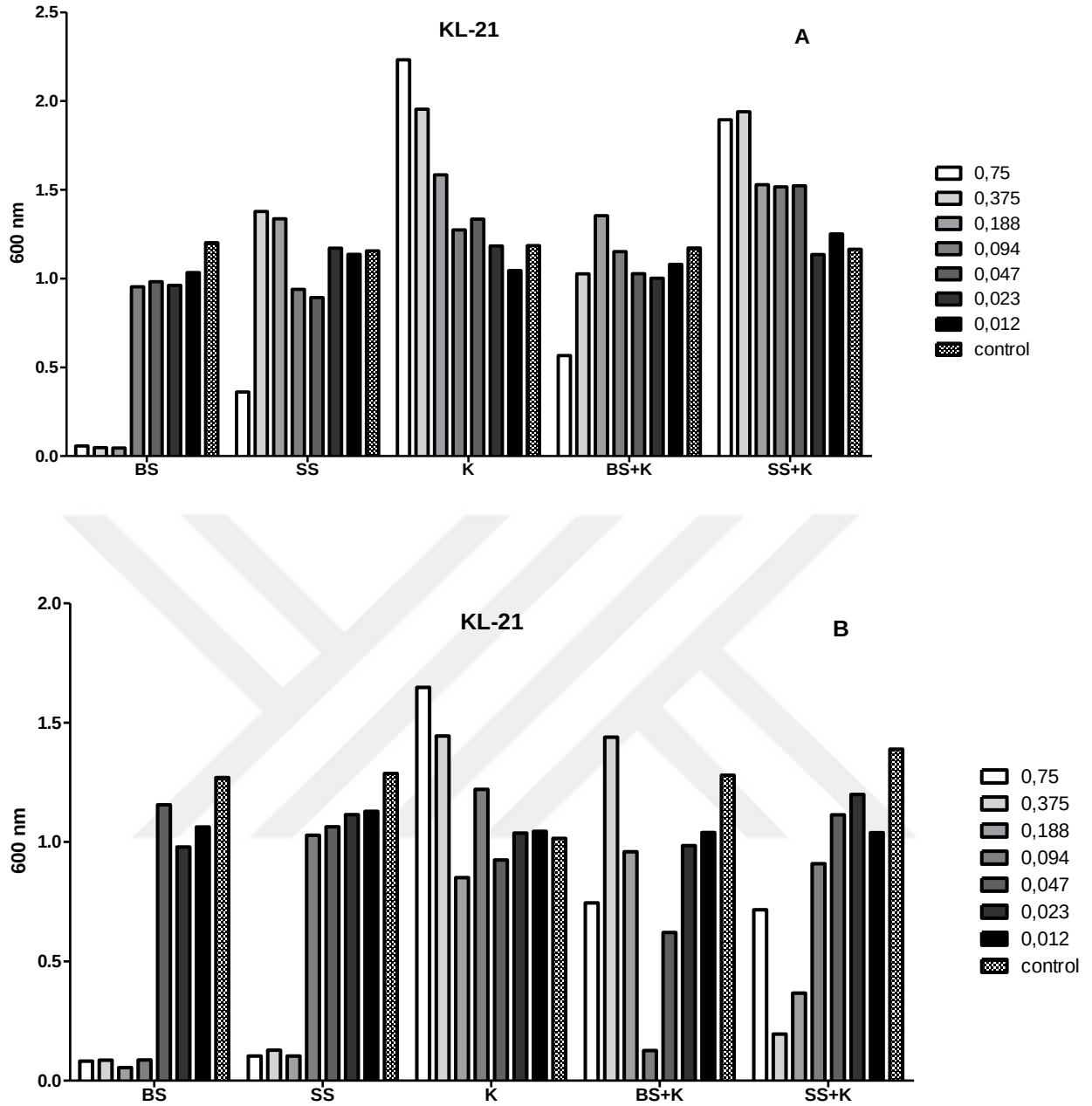
Şekil 4.8. A. *K. pneumoniae*-3 izolatın su ekstratı MIC grafiği **B.** *K. pneumoniae*-3 izolatın etil alkol ekstratı MIC grafiği



Şekil 4.9. A. *K. pneumoniae*-16 izolatın su ekstratı MIC grafiği B. *K. pneumoniae*-16 izolatın etil alkol ekstratı MIC grafiği



Şekil 4.10. A. *K. pneumoniae*-19 izolatın su ekstratı MIC grafiği B. *K. pneumoniae*-19 izolatın etil alkol ekstratı MIC grafiği



Şekil 4.11. A. *K. pneumoniae*-21 izolatın su ekstratı MIC grafiği B. *K. pneumoniae*-21 izolatın etil alkol ekstratı MIC grafiği

4.2.3. *Staphylococcus aureus* izolatları

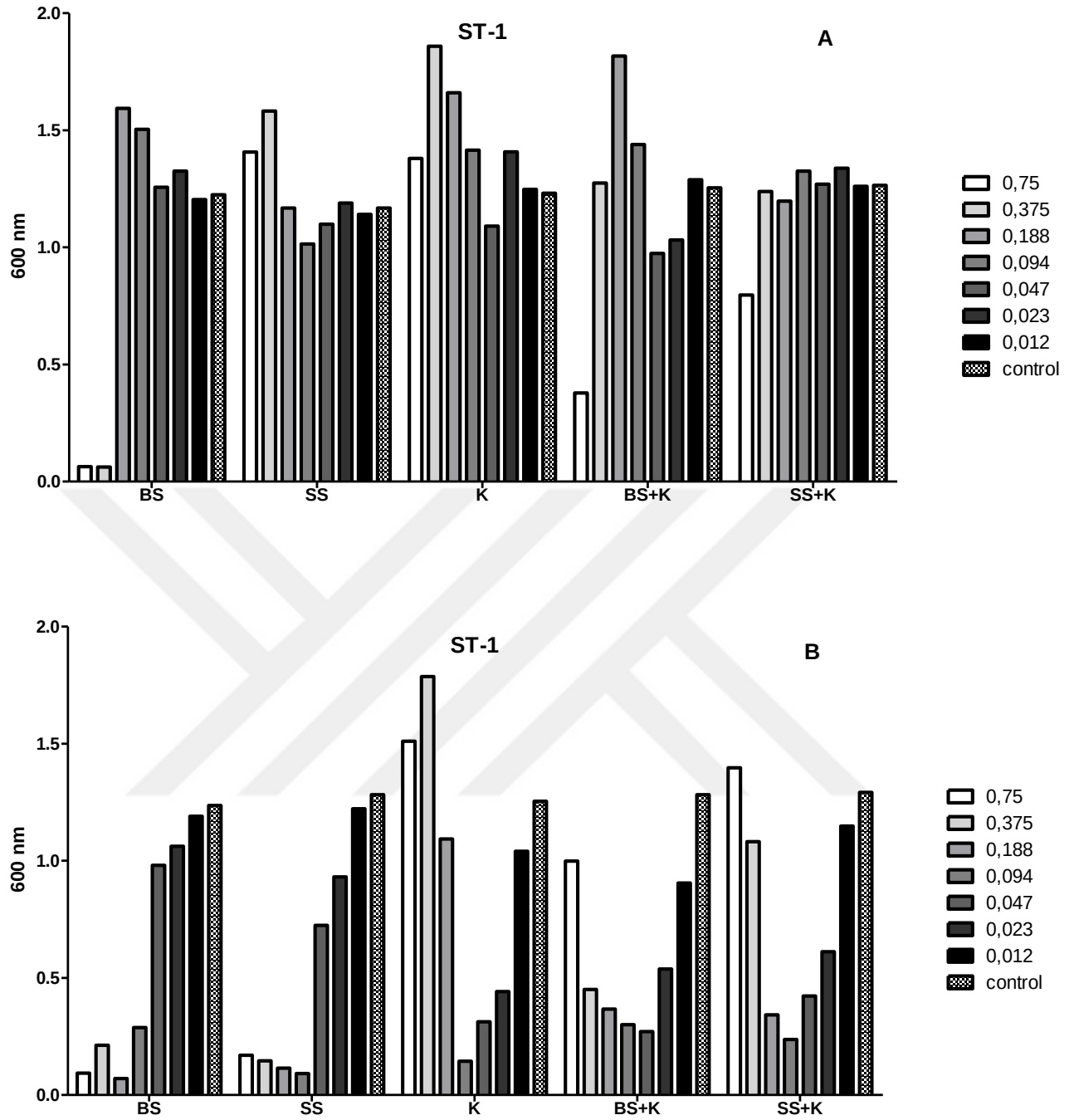
S. aureus izolatları üzerine bitkisel ekstraktların minimum inhibisyon/bakterisit konsantrasyon değerleri Çizelge 4.7’de verilmiştir. BS su ekstraktı *S. aureus* ’un 4 izolatında MBC 0.012 ile 0.188 mg/mL konsantrasyonları ile bakterisit etki gösterirken, 0.094 ile 0.375 mg/mL konsantrasyonlarında minimum inhibisyon etkisi belirlenmiştir. SS su ekstraktı *S. aureus* ’un 5 izolatında MBC 0.375 ile 0.750 mg/mL konsantrasyonları ile bakterisit etki gösterirken, minimum inhibisyon konsantrasyonu belirlenememiştir. K su ekstraktı *S. aureus* ’un 5 izolatında MBC 0.375 ile 0.750 mg/mL konsantrasyonları ile bakterisit etki

gösterirken, minimum inhibisyon konsantrasyonu belirlenememiştir. BS+K grubunda ise su ekstraktı *S. aureus* 'un 5 izolatında MBC 0.012 ile 0.188 mg/mL konsantrasyonları ile bakterisit etki gösterirken, 0.375 ile 0.750 mg/mL konsantrasyonlarında minimum inhibisyon etkisi belirlenmiştir. SS+K su ekstraktı *S. aureus* 'un 5 izolatında MBC 0.012 ile 0.750 mg/mL konsantrasyonları ile bakterisit etki gösterirken, yalnızca bir izolatta minimum inhibisyon konsantrasyonu 0.188 mg/mL olarak belirlenmiştir.

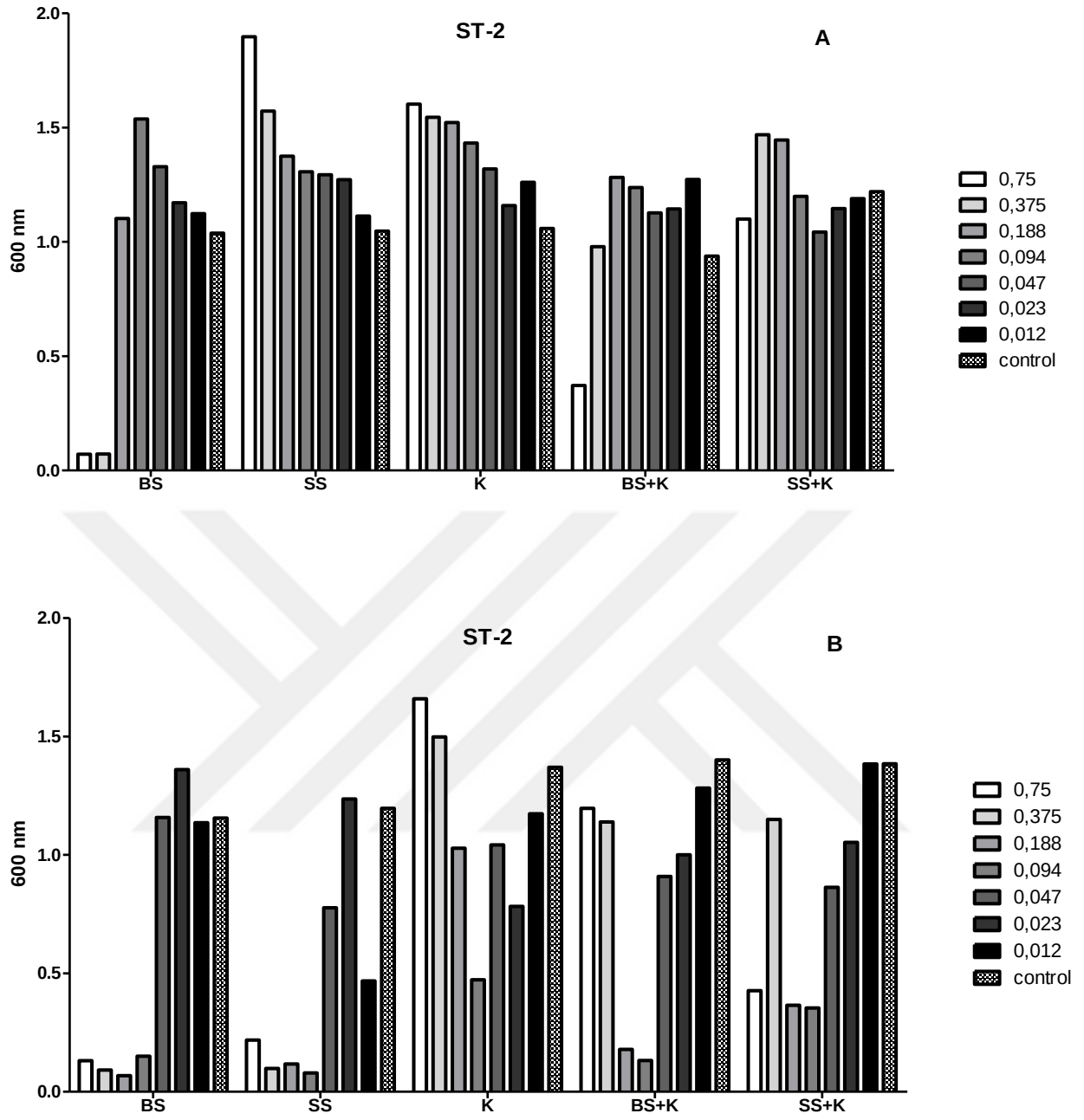
BS etil alkol ekstraktında *S. aureus* 'un 3 izolatında MBC 0.012 ile 0.023 mg/mL konsantrasyonları ile bakterisit etki gösterirken, 0.023 ile 0.750 mg/mL konsantrasyonlarında minimum inhibisyon etkisi belirlenmiştir. SS etil alkol ekstraktı *S. aureus* 'un 4 izolatında MBC 0.012 ile 0.023 mg/mL konsantrasyonları ile bakterisit etki gösterirken, 0.047 ile 0.188 mg/mL konsantrasyonlarında minimum inhibisyon etkisi belirlenmiştir. K etil alkol ekstraktı *S. aureus* 'un 4 izolatında MBC 0.375 ile 0.750 mg/mL konsantrasyonları ile bakterisit etki gösterirken, 0.023 ile 0.188 mg/mL konsantrasyonlarında minimum inhibisyon etkisi görülmüştür. BS+K grubunda ise etil alkol ekstraktı *S. aureus* 'un 2 izolatında MBC 0.012 ile 0.023 mg/mL konsantrasyonları ile bakterisit etki gösterirken, 0.023 ile 0.094 mg/mL konsantrasyonlarında minimum inhibisyon etkisi görülmüştür. SS+K etil alkol ekstraktı *S. aureus* 'un 3 izolatında MBC 0.012 ile 0.750 mg/mL konsantrasyonları ile bakterisit etki gösterirken, 0.047 ile 0.094 mg/mL konsantrasyonlarında minimum inhibisyon etkisi görülmüştür.

Çizelge 4.7. *S. aureus* izolatlarında MIC ve MBC değerleri

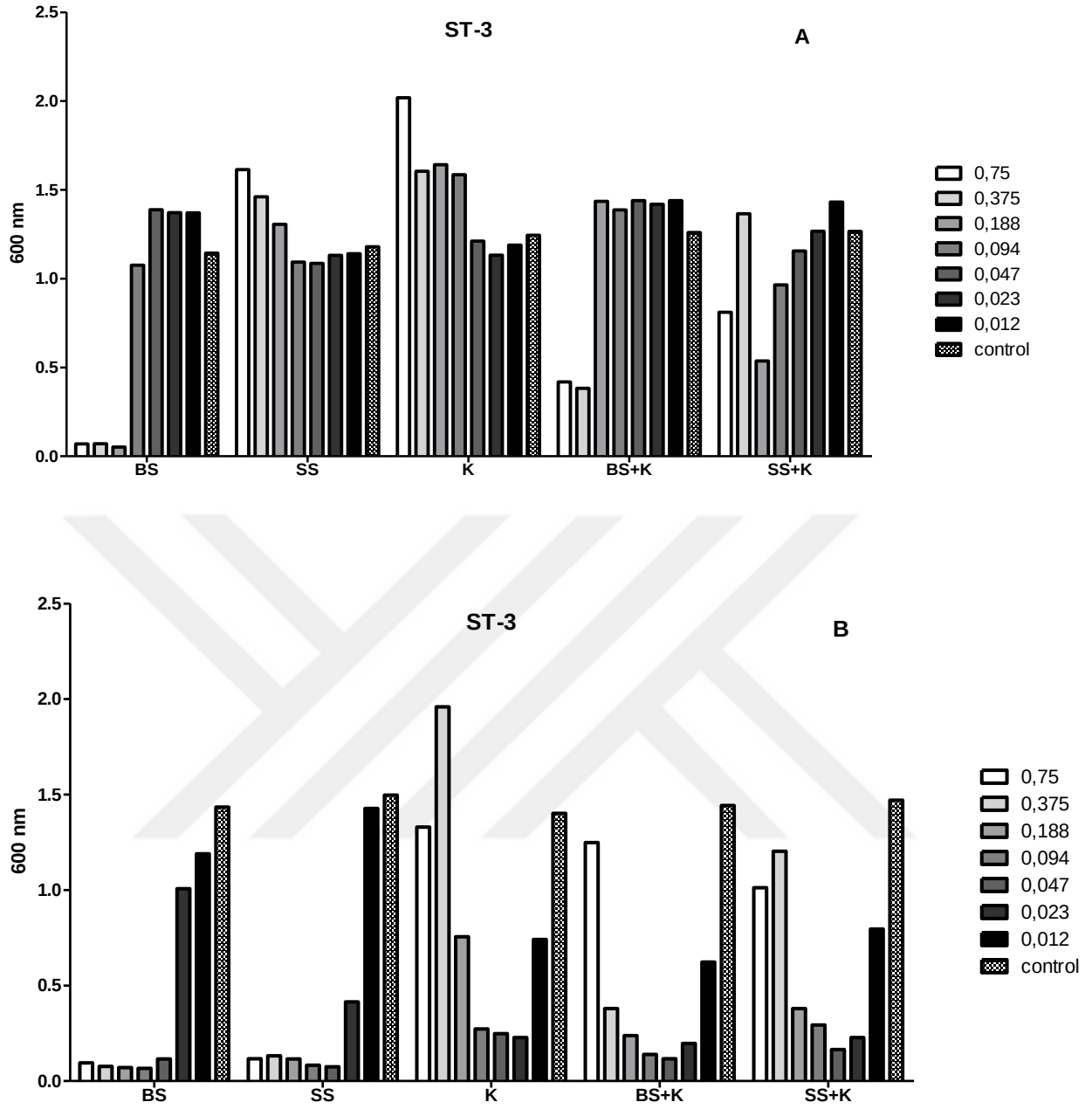
İndikatör Bakteri	Morbidite-Mortalite									
<i>Staphylococcus aureus</i>	Su ekstraktı									
	BS		SS		K		BS+K		SS+K	
	(MBC) 90%	(MIC50) 50%	(MBC) 90%	(MIC50) 50%	(MBC) 90%	(MIC50) 50%	(MBC) 90%	(MIC50) 50%	(MBC) 90%	(MIC50) 50%
<i>S. aureus</i> 1	0.188	0.375	0.375	-	0.375	-	0.188	0.750	0.023	-
<i>S. aureus</i> 2	0.094	0.375	0.750	-	0.750	-	0.188	0.750	0.375	-
<i>S. aureus</i> 3	0.047	0.188	0.750	-	0.750	-	0.012	0.375	0.012	0.188
<i>S. aureus</i> 4	0.012	0.375	0.750	-	0.750	-	0.094	0.750	0.750	-
<i>S. aureus</i> 6	-	0.094	0.750	-	0.750	-	0.188	0.375	0.750	-
	Etil Alkol ekstraktı									
<i>S. aureus</i> 1	0.012	0.188	0.012	0.094	0.375	0.094	-	0.047	0.750	0.094
<i>S. aureus</i> 2	0.023	0.188	0.023	0.094	0.750	0.094	0.012	0.094	0.012	0.094
<i>S. aureus</i> 3	-	0.094	0.012	0.047	0.375	0.023	-	0.047	-	0.047
<i>S. aureus</i> 4	0.023	0.750	0.023	0.188	0.750	0.094	0.023	0.094	0.023	0.094
<i>S. aureus</i> 6	-	0.023	-	0.188	-	0.188	-	0.023	-	0.094



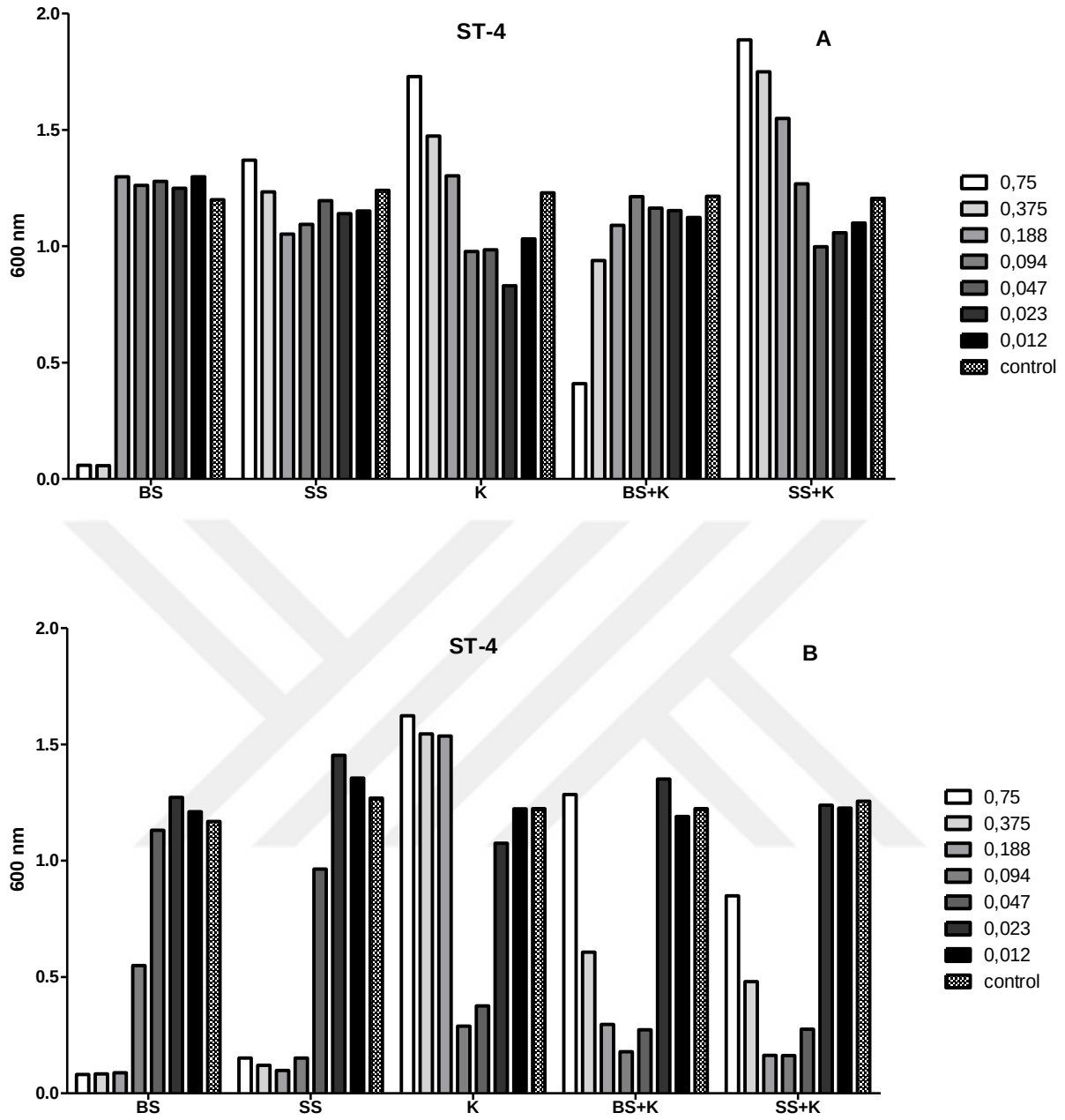
Şekil 4.12. A. *Staphylococcus aureus*-1 izolatın su ekstratı MIC grafiği B. *Staphylococcus aureus*-1 izolatın etil alkol ekstratı MIC grafiği



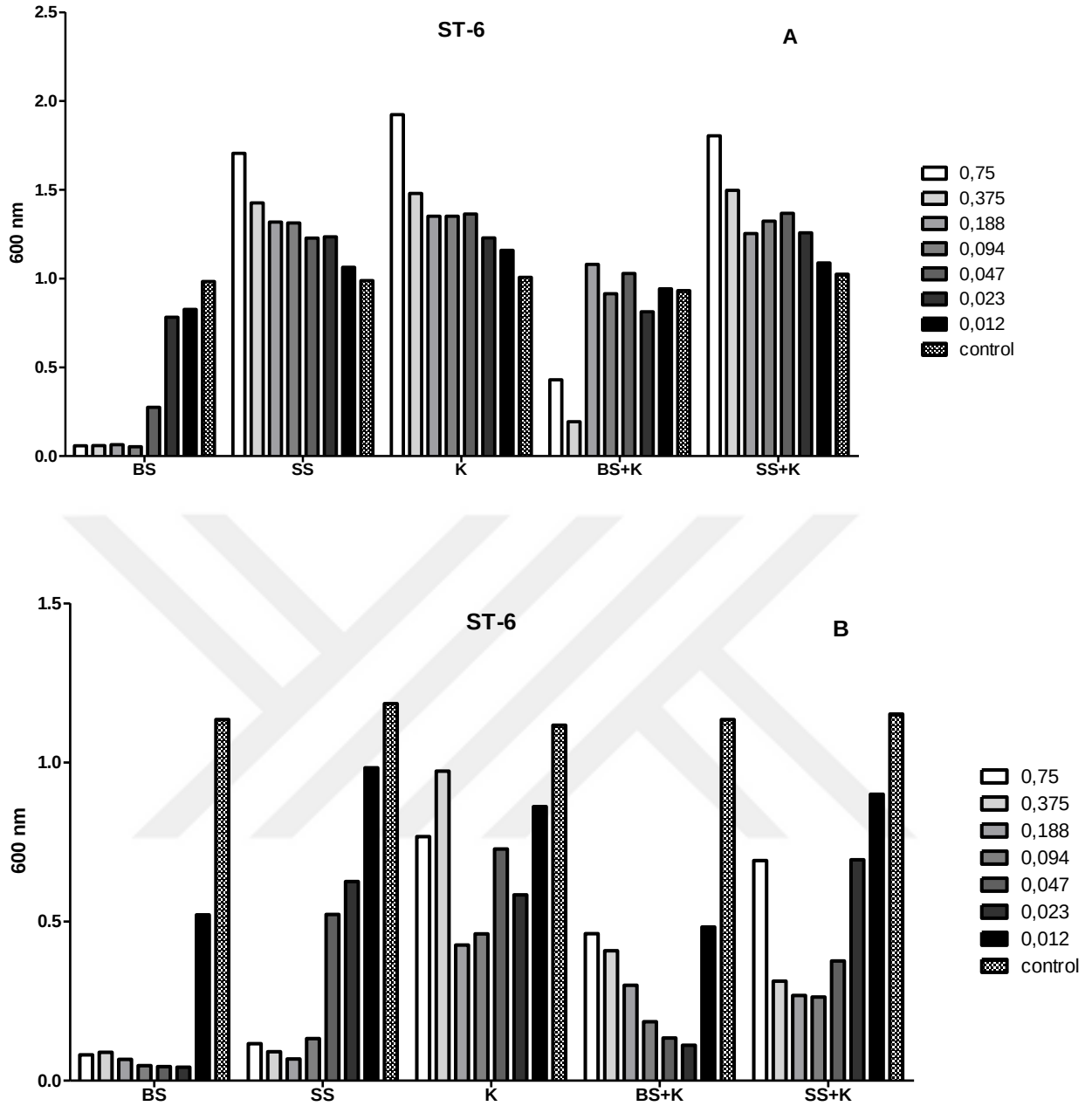
Şekil 4.13. A. *S. aureus*-2 izolatın su ekstratı MIC grafiği B. *S. aureus*-2 izolatın etil alkol ekstratı MIC grafiği



Şekil 4.14. A. *S. aureus*-3 izolatın su ekstratı MIC grafiği B. *S. aureus*-3 izolatın etil alkol ekstratı MIC grafiği



Şekil 4.15. A. *S. aureus*-4 izolatın su ekstratı MIC grafiği B. *S. aureus*-4 izolatın etil alkol ekstratı MIC grafiği



Şekil 4.16. A. *S. aureus*-6 izolatın su ekstratı MIC grafiği B. *S. aureus*-6 izolatın etil alkol ekstratı MIC grafiği

4.2.4. *Acinetobacter baumannii* izolatları

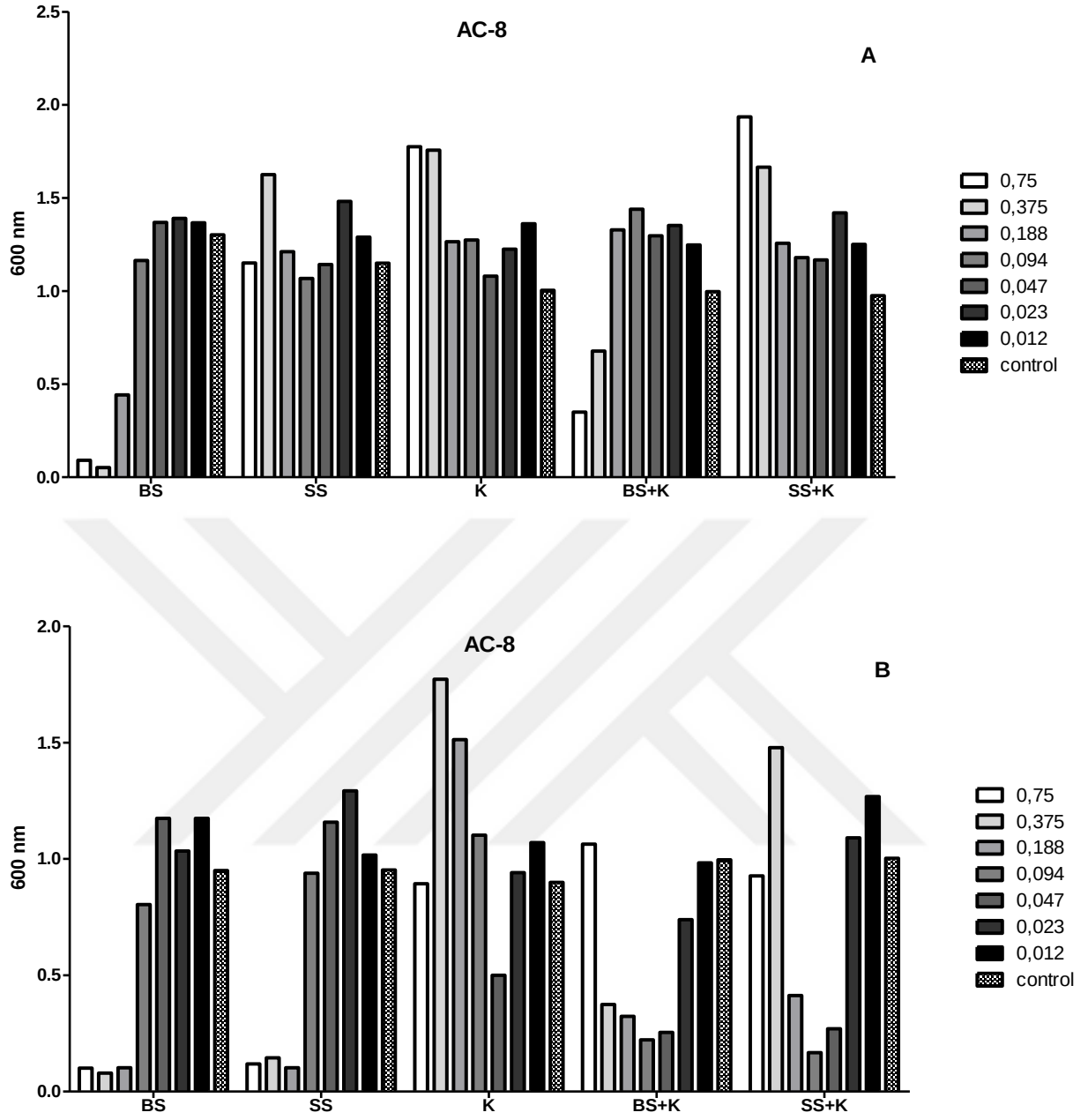
A. baumannii izolatları üzerine bitkisel ekstraktların minimum inhibisyon/bakterisit konsantrasyon değerleri Çizelge 4.8’de verilmiştir. BS su ekstraktı *A. Baumannii*’nin 5 izolatında MBC 0.012 ile 0.94 mg/mL konsantrasyonları ile bakterisit etki gösterirken, 0.375 ile 0.750 mg/mL konsantrasyonlarında minimum inhibisyon etkisi belirlenmiştir. SS su ekstraktı *A. baumannii*’nin 5 izolatında MBC 0.375 ile 0.750 mg/mL konsantrasyonları ile bakterisit etki gösterirken, minimum inhibisyon konsantrasyonu belirlenememiştir. K su ekstraktı *A. baumannii*’nin 5 izolatında MBC 0.375 ile 0.750 mg/mL konsantrasyonları ile

bakterisit etki gösterirken, minimum inhibisyon konsantrasyonu belirlenememiştir. BS+K grubunda ise su ekstraktı *A. baumannii*'nin 5 izolatında MBC 0.023 ile 0.375 mg/mL konsantrasyonları ile bakterisit etki gösterirken, 5 izolatta minimum inhibisyon konsantrasyonu 0.750 mg/mL olarak belirlenmiştir. SS+K su ekstraktı *A. baumannii*'nin 5 izolatında MBC 0.094 ile 0.750 mg/mL konsantrasyonları ile bakterisit etki gösterirken, minimum inhibisyon konsantrasyonu belirlenememiştir.

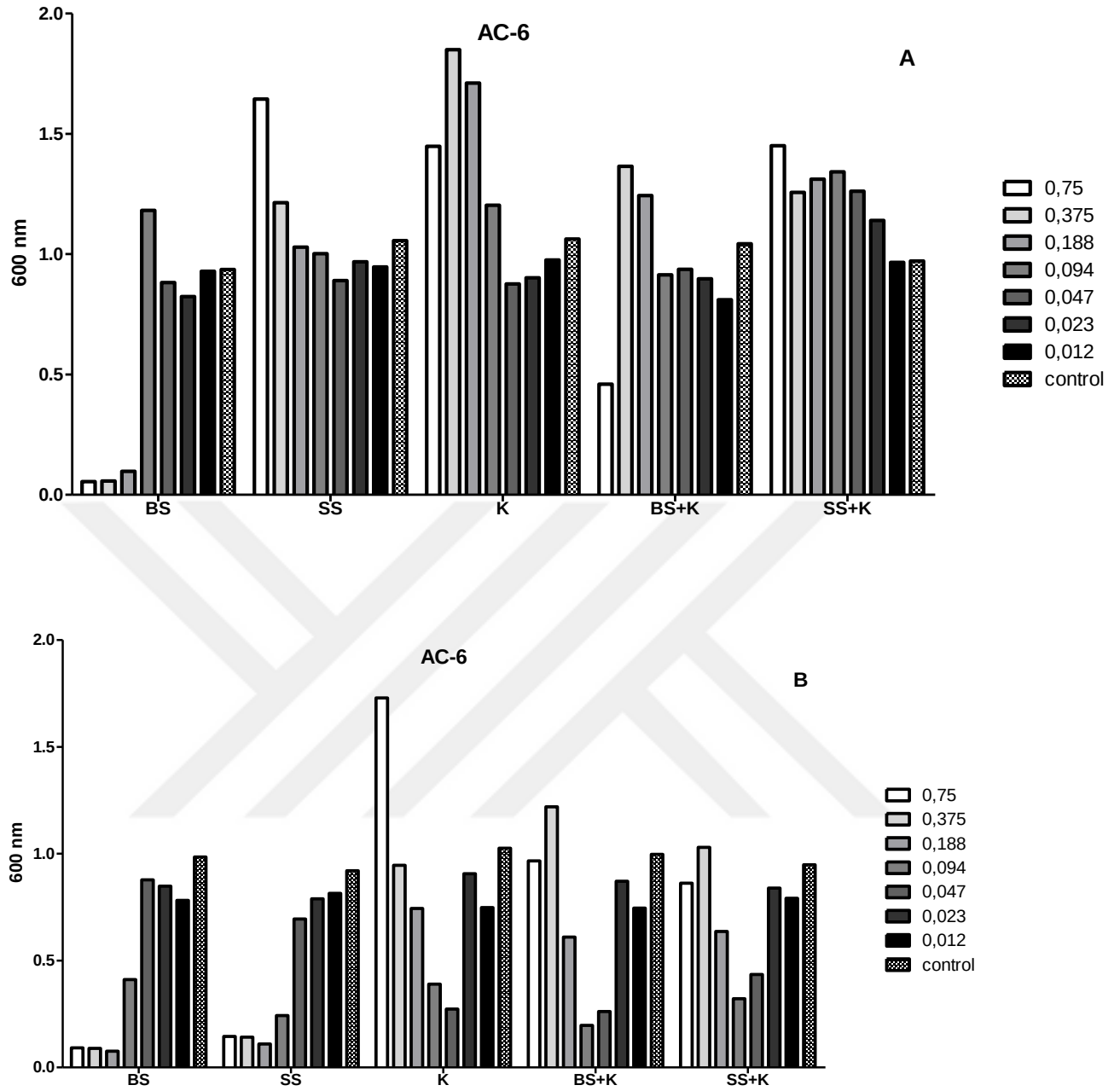
BS etil alkol ekstraktında *A. baumannii*'nin 3 izolatında MBC 0.012 ile 0.047 mg/mL konsantrasyonları ile bakterisit etki gösterirken, 0.094 ile 0.375 mg/mL konsantrasyonlarında minimum inhibisyon etkisi belirlenmiştir. SS etil alkol ekstraktı *A. baumannii*'nin 3 izolatında MBC 0.012 ile 0.023 mg/mL konsantrasyonları ile bakterisit etki gösterirken, 0.094 ile 0.750 mg/mL konsantrasyonlarında minimum inhibisyon etkisi belirlenmiştir. K etil alkol ekstraktı *A. baumannii*'nin 5 izolatında MBC 0.375 ile 0.750 mg/mL konsantrasyonları ile bakterisit etki gösterirken, 0.047 ile 0.094 mg/mL konsantrasyonlarında minimum inhibisyon etkisi görülmüştür. BS+K grubunda ise etil alkol ekstraktı *A. baumannii*'nin 5 izolatında MBC 0.375 ile 0.750 mg/mL konsantrasyonları ile bakterisit etki gösterirken, 0.023 ile 0.094 mg/mL konsantrasyonlarında minimum inhibisyon etkisi görülmüştür. SS+K etil alkol ekstraktı *A. baumannii*'nin 4 izolatında MBC 0.012 ile 0.750 mg/mL konsantrasyonları ile bakterisit etki gösterirken, 0.094 ile 0.188 mg/mL konsantrasyonlarında minimum inhibisyon etkisi görülmüştür.

Çizelge 4.8. *A. baumannii* izolatlarında MIC ve MBC değerleri

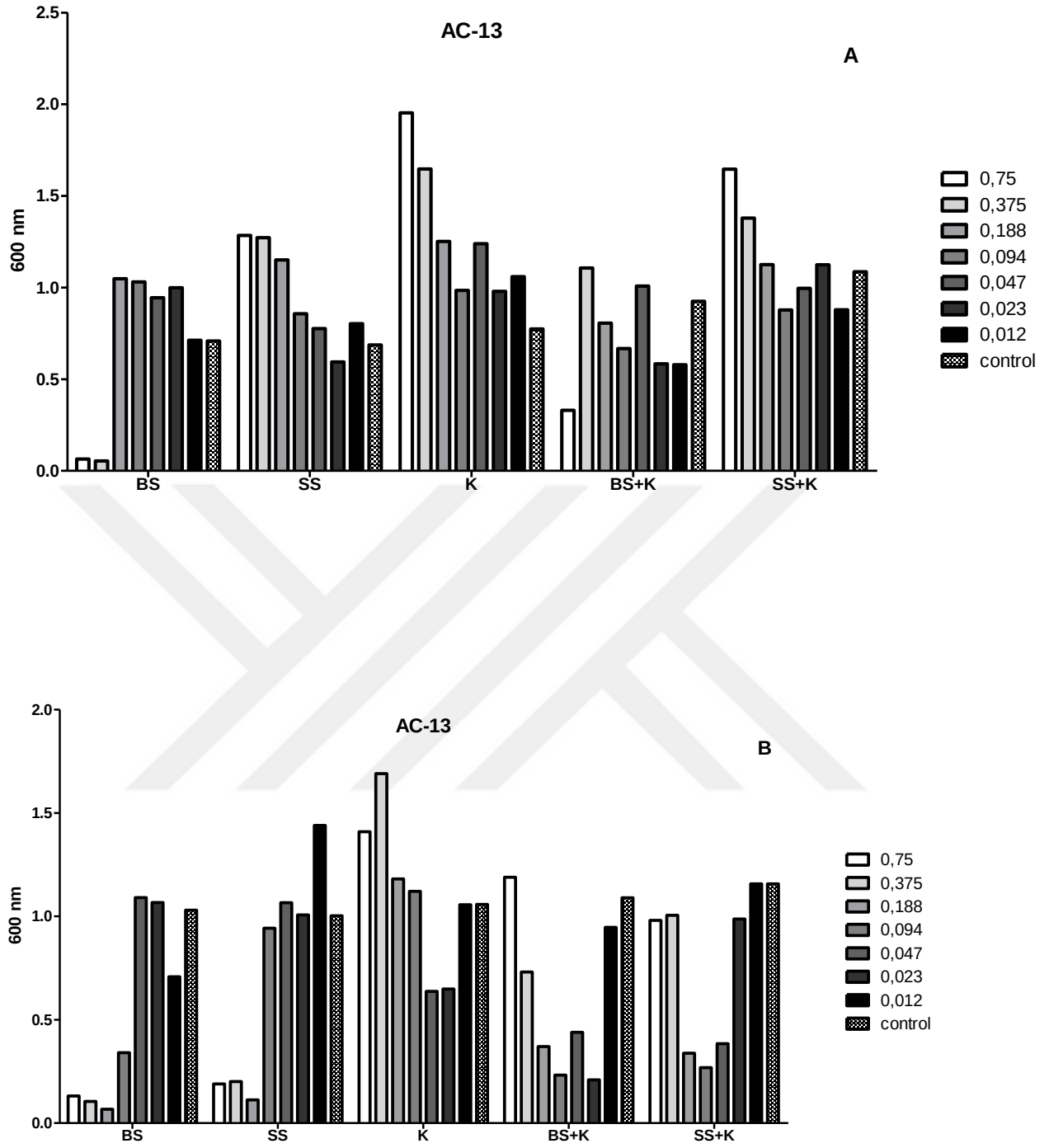
İndikatör Bakteri	Morbidite-Mortalite									
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Su ekstraktı									
	BS		SS		K		BS+K		SS+K	
	(MBC) 90%	(MIC50) 50%	(MBC) 90%	(MIC50) 50%	(MBC) 90%	(MIC50) 50%	(MBC) 90%	(MIC50) 50%	(MBC) 90%	(MIC50) 50%
<i>A. baumannii</i> 20	0.012	0.375	0.375	-	0.375	-	0.188	0.750	0.094	-
<i>A. baumannii</i> 30	0.012	0.375	0.375	-	0.750	-	0.023	0.750	0.750	-
<i>A. baumannii</i> 6	0.094	0.750	0.750	-	0.375	-	0.375	0.750	0.750	-
<i>A. baumannii</i> 13	0.188	0.375	0.750	-	0.750	-	0.375	0.750	0.750	-
<i>A. baumannii</i> 8	0.023	0.375	0.375	-	0.750	-	0.094	0.750	0.750	-
	Etil Alkol ekstraktı									
<i>A. baumannii</i> 20	0.012	0.094	-	0.094	0.750	0.047	0.750	0.094	0.750	0.094
<i>A. baumannii</i> 30	-	0.188	0.012	0.750	0.375	0.094	0.375	0.047	-	0.188
<i>A. baumannii</i> 6	-	0.188	-	-	0.750	0.047	0.375	0.094	0.375	0.094
<i>A. baumannii</i> 13	0.047	0.188	0.012	0.188	0.375	-	0.750	0.023	0.012	0.094
<i>A. baumannii</i> 8	0.012	0.375	0.023	0.188	0.375	-	0.750	0.094	0.375	0.094



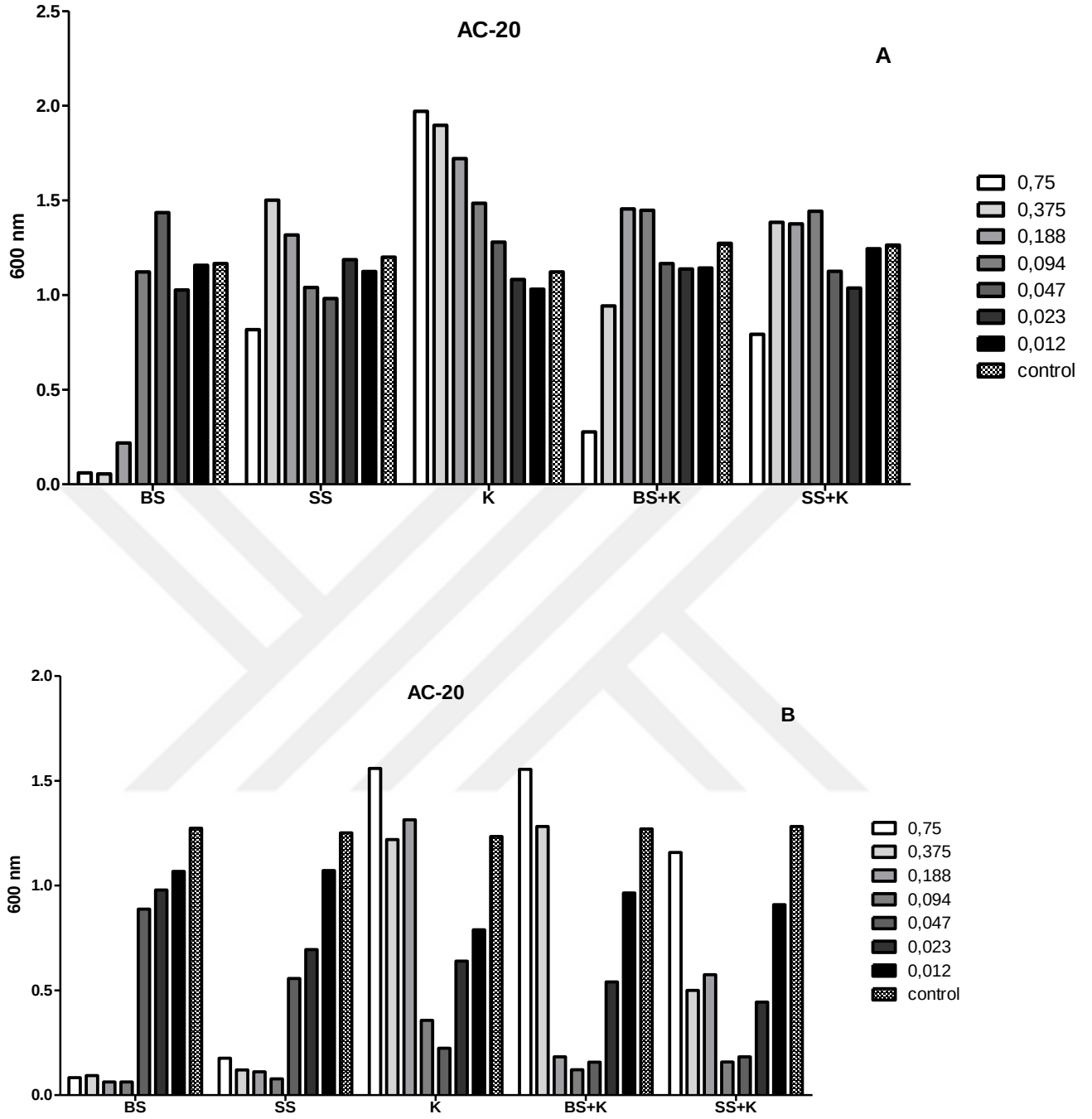
Şekil 4.17. A *Acinetobacter baumannii*-8 suşunun su ekstratı mic grafiği B. *Acinetobacter baumannii*-8 suşunun etil alkol ekstratı mic grafiği



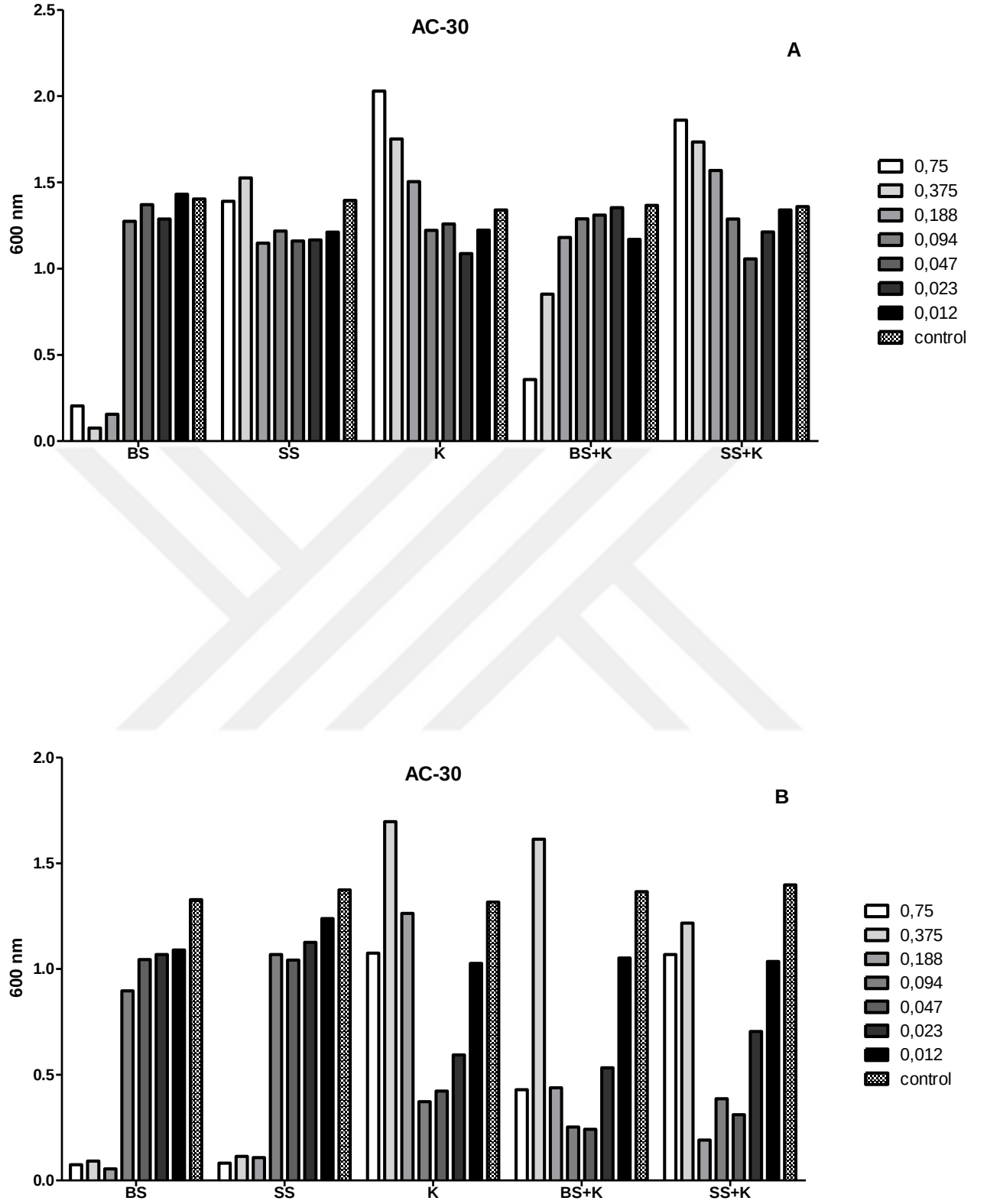
Şekil 4.18. A *A. baumannii*-6 izolatın su ekstratı MIC grafiği B. *A. baumannii*-6 izolatın etil alkol ekstratı MIC grafiği



Şekil 4.19. A. *A. baumannii*-13 izolatın su ekstratı MIC grafiği B. *A. baumannii*-13 izolatın etil alkol ekstratı MIC grafiği



Şekil 4.20. A. *A. baumannii*-20 izolatın su ekstratı MIC grafiği B. *A. baumannii*-20 izolatın etil alkol ekstratı MIC grafiği



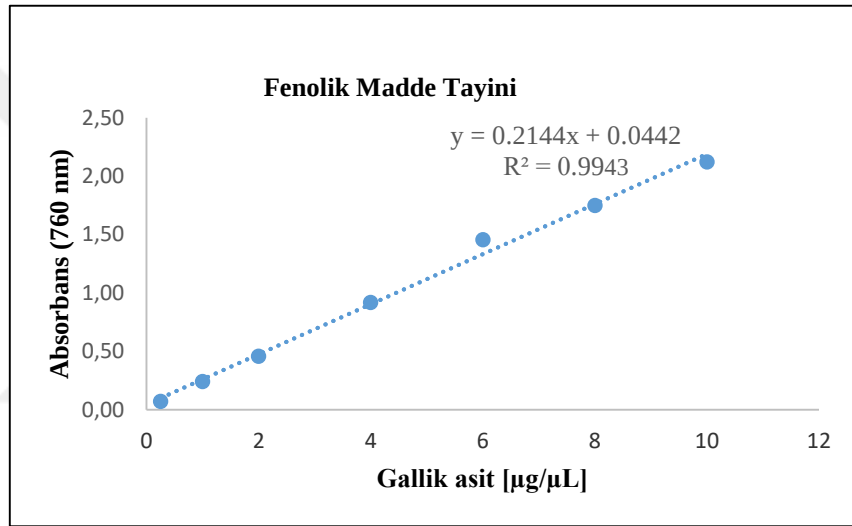
Şekil 4.21. A. *A. baumannii*-30 izolatın su ekstratı MIC grafiği B. *A. baumannii*-30 izolatın etil alkol ekstratı MIC grafiği

4.3. Antioksidan aktivite bulguları

Standart grafikler kullanılarak örneklerin toplam fenolik madde miktarı mg Gallik asit eşdeğeri/mL; toplam flavonoid miktarı mg rutin eşdeğeri/ mL; DPPH, CUPRAC ve FRAP aktiviteleri mg Troloks eşdeğeri/ mL olarak belirlenmiştir.

4.3.1. Bitki örneklerinin ve bitkisel karışımların antioksidan aktivitesi(Toplam Fenolik Madde Miktarı)

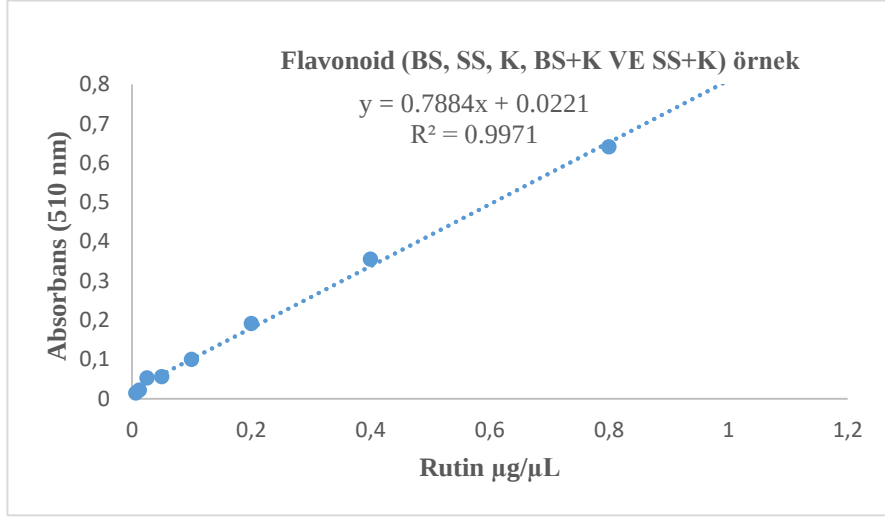
Gallik asit (0,1 µg/µL) kullanılarak oluşturulan standart grafik Şekil 4.22’de gösterildiği gibidir. Örneklerin toplam fenolik miktarı sonuçları şekil Çizelge 4.9’da gösterildiği gibi Gallik asit cinsinden belirlenmiştir.



Şekil 4.22. Örnekler için Gallik asit standart grafiği

4.3.2. Bitki örneklerinin ve bitkisel karışımların antioksidan aktivitesi(Toplam Flavonoid Miktarı)

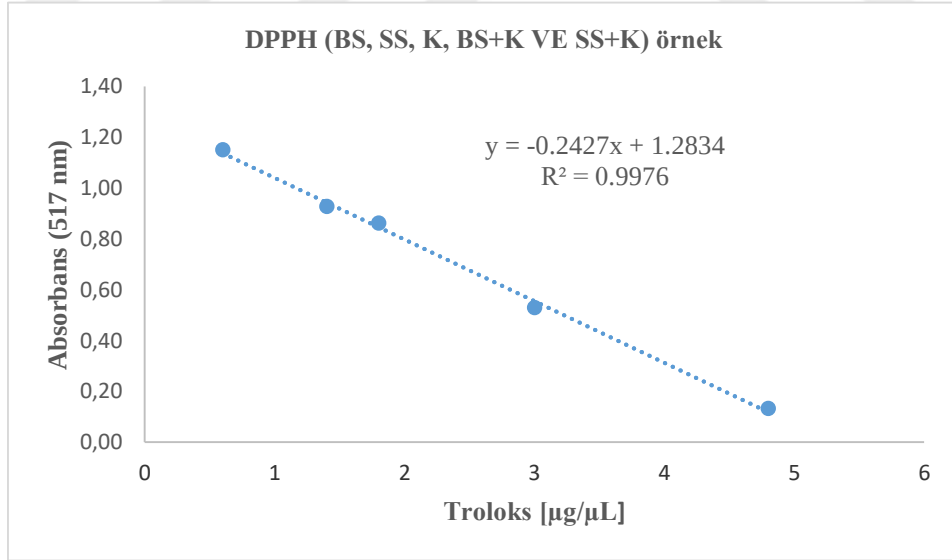
Rutin kullanılarak oluşturulan standart grafik Şekil 4.23’te gösterildiği gibidir. Örneklerin toplam flavonoid miktarı sonuçları Çizelge 4.10’da gösterildiği gibi Rutin cinsinden belirlenmiştir.



Şekil 4.23. Örnekler için Rutin standart grafiği

4.3.3. Bitki örneklerinin ve bitkisel karışımların antioksidan aktivitesi (DPPH radikal giderme)

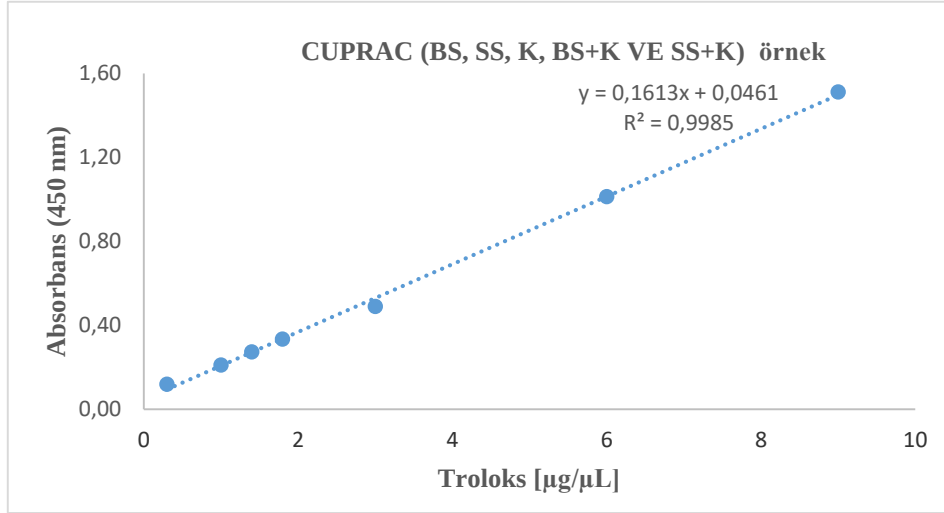
Troloks kullanılarak hazırlanan standart grafik Şekil 4.24'te gösterilmiştir. Örneklerin DPPH radikal giderme aktivitesi sonuçları Çizelge 4.11'de gösterildiği gibi Troloks cinsinden belirlenmiştir.



Şekil 4.24. Örnekler için Troloks standart grafiği

4.3.4. Bitki örneklerinin ve bitkisel karışımların antioksidan aktivitesi (CUPRAC)

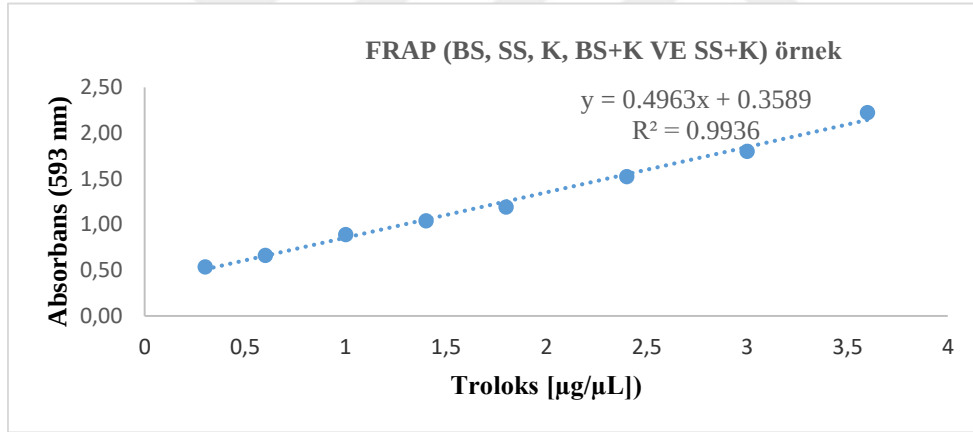
Troloks kullanılarak hazırlanan standart grafik Şekil 4.25'te gösterilmiştir. Örneklerin CUPRAC aktivitesi sonuçları Çizelge 4.12'de gösterildiği gibi Troloks cinsinden belirlenmiştir.



Şekil 4.25. Örnekler için Trolox standart grafiği

4.3.5. Bitki örneklerinin ve bitkisel karışımların antioksidan aktivitesi (FRAP)

Trolox kullanılarak hazırlanan standart grafik Şekil 4.26'da gösterilmiştir. Örneklerin FRAP aktivitesi sonuçları Çizelge 4.13'te gösterildiği gibi Trolox cinsinden belirlenmiştir.



Şekil 4.26. Örnekler için Trolox standart grafiği

Toplam fenolik madde miktarı Çizelge 4.9'da gallik asite eş değer olarak belirlenmiştir. Çalışılan ekstraktlar arasında, en yüksek fenolik madde miktarı değerleri K'te su ekstraktı 1.184 mgGAE/mL ve K etil alkol ekstraktı kombinasyonunda ise 0.732 mgGAE/mL olarak tespit edilmiştir.

Çizelge 4.9. Bitki ekstraktlarının (su ve etil alkol) toplam gallik asit cinsinden fenolik madde miktarı

Numune	Ortalama mgGAE/mL	Std sapma
BS(SE)	0.180	0.002775
BS(Ee)	0.033	0.002968
SS(SE)	0.439	0.005944
SS(Ee)	0.125	0.008051
K(SE)	1.184	0.044119
K(Ee)	0.732	0.042173
BS+K(SE)	0.815	0.024326
BS+K(Ee)	0.530	0.022856
SS+K(SE)	0.903	0.035227
SS+K(Ee)	0.459	0.041035

Toplam flavonoid madde miktarı Çizelge 4.10’da rutin eş değeri olarak belirlenmiştir. Çalışılan ekstratlar arasında, en yüksek flavonoid madde miktarı değeri K(SE) 0.129 mg rutin eşdeğeri/mL ve K(Ee) ise 0.090 mg rutin eşdeğeri/mL olarak tespit edilmiştir.

Çizelge 4.10. Bitki ekstraktlarının (su ve etil alkol) toplam rutin cinsinden flavonoid miktarı

Numune	Ortalama Rutin eşdeğeri/ML	Std sapma
BS(SE)	6.595	4.05885E-05
BS(Ee)	8.371	6.30408E-05
SS(SE)	0.006	6.84462E-05
SS(Ee)	0.001	0.000105966
K(SE)	0.129	0.005353518
K(Ee)	0.090	0.003609153
BS+K(SE)	0.061	0.000538133
BS+K(Ee)	0.059	0.004386953
SS+K(SE)	0.067	0.000267133
SS+K(Ee)	0.047	0.001325225

DPPH radikal giderme aktivitesi Çizelge 4.11’te Troloks eş değeri olarak belirlenmiştir. Çalışılan ekstraktlar arasında, en yüksek DPPH radikal giderme aktivitesi değerleri BS+K(Ee) kombinasyonunda 0.198 mg Troloks eşdeğeri/mL ve K(Se) kombinasyonunda ise 0.170 mg Troloks eşdeğeri/mL olarak tespit edilmiştir.

Çizelge 4.11. Bitki ekstraktlarının (su ve etil alkol) Troloks cinsinden DPPH radikal giderme aktivitesi

Numune	Ortalama mg Troloks eşdeğeri/ML	Std sapma
BS(Se)	0.00032	1.10951E-05
BS(Ee)	0.013	0.00402818
SS(Se)	0.061	0.016008528
SS(Ee)	0.060	0.010041978
K(Se)	0.170	0.001843888
K(Ee)	0.197	0.001388018
BS+K(Se)	0.045	0.015858534
BS+K(Ee)	0.198	0.000679584
SS+K(Se)	0.150	0.000948718
SS+K(Ee)	0.195	0.001818224

CUPRAC aktivitesi Çizelge 4.12’de Troloks eş değeri olarak belirlenmiştir. Çalışılan ekstraktlar arasında, en yüksek CUPRAC aktivitesi değerleri K(Se) 4.318 mg Troloks eşdeğeri/mL ve K(Ee) kombinasyonunda ise 2.320 mg Troloks eşdeğeri/mL olarak tespit edilmiştir.

Çizelge 4.12. Bitki ekstraktlarının (su ve etil alkol) Troloks cinsinden CUPRAC aktivitesi

Numune	Ortalama Troloks eşdeğeri/ML	Std sapma
BS(SE)	0.065	0.00359578
BS(Ee)	0.040	0.00241724
SS(SE)	0.544	0.0089636
SS(Ee)	0.188	0.00825216
K(SE)	4.318	0.15449587
K(Ee)	2.320	0.1229289
BS+K(SE)	2.323	0.01363918
BS+K(Ee)	1.730	0.05559579
SS+K(SE)	2.457	0.10188831
SS+K(Ee)	1.287	0.06304103

FRAP aktivitesi Çizelge 4.13'te Troloks eş değeri olarak belirlenmiştir. Çalışılan ekstraktlar arasında, en yüksek FRAP aktivitesi değerleri K(SE) 2.633 mg Troloks eşdeğeri/mL ve K(Ee) kombinasyonunda ise 1.12 mg Troloks eşdeğeri/mL olarak tespit edilmiştir.

Çizelge 4.13. Bitki ekstraktlarının (su ve etil alkol) troloks cinsinden FRAP aktivitesi

Numune	Ortalama mg Troloks eşdeğeri/ML	Std sapma
BS(SE)	0.098	0.001949
BS(Ee)	0.041	0.001064
SS(SE)	0.352	0.006067
SS(Ee)	0.095	0.006789
K(SE)	2.633	0.016203
K(Ee)	1.12	0.038888
BS+K(SE)	1.562	0.02693
BS+K(Ee)	1.014	0.041125
SS+K(SE)	1.411	0.012754
SS+K(Ee)	0.837	0.007255

Literatüre baktığımızda BS, SS ve K bitkilerinin üzerine antimikrobiyal ve antioksidan aktivite belirleme üzerine birçok çalışma görmek mümkündür. Ancak SS ve K bitkilerinin kombinasyonlarını oluşturarak yapılan sinerjit bir çalışmaya rastlanılmamaktadır.

Bağozina ve ark. (2009) yoğun bakım ünitesinde tedavi gören 51 hastada *P. aeruginosa*'ya bağlı VİP oluşumu, seyri ve sonucu prospektif olarak izlenerek *P. aeruginosa*'nın neden olduğu VİP'nin karakteristik özelliği, şiddetli seyri ve kötü prognozu olduğunu belirtmişlerdir. VİP'in sık görülen komplikasyonları Akciğer dokusu yıkımı ve ödemi olduğunu ve *P. aeruginosa*'nın neden olduğu VİP'de ölümün belirleyicileri yoğun bakım ünitesine kabul, septik şok ve enfeksiyonu olduğunu tespit etmişlerdir (Bağozina ve ark. 2009). Yapmış olduğumuz çalışmada da VİP'e neden olan bakteriler üzerine BS, SS, K ve bu bitkilerin kombinasyonlarının antimikrobiyal ve antioksidan aktivitelerini inceledik. Çalışmamızın sonuçları doğrultusunda etkili antimikrobiyal ve antioksidan aktivite gösterdiğini tespit ettik.

Yapılan *in vitro* bir araştırmada; allisin ve sulu sarımsak ekstraktlarının hem önceden parçalanmış hem de bozulmamış hücrelerde Pnömolizinin hemolitik aktivitesi üzerindeki etkisini araştırarak Pnömolizin hemolitik aktivitesini güçlü bir şekilde inhibe ettiğini belirtmişlerdir. Allisin, Pnömolizin konsantrasyona ve zamana bağlı bir şekilde nötralize eder. Pnömolizinin 0.61 µM/mL allisin konsantrasyonuyla yirmi beş dakikalık inkübasyonu, Pnömolizinin hemolitik aktivitesini tamamen inhibe ettiğini ve eski sarımsak ekstraktının inhibitör aktivitesi, saf allisin ile benzer olduğunu belirtmişlerdir. Buna karşılık taze sarımsak ekstraktı, Pnömolizin hemolitik aktivitesini daha düşük konsantrasyonlarda inhibe ettiğini ve bozulmamış hücrelerin allisine maruz bırakılması, bakteri hücrelerinin içindeki Pnömolizinin hemolitik aktivitesini tamamen inhibe ettiğini tespit etmişlerdir. Allisinin inhibe edici etkisi, 5 mM'de indirgeyici ajan Dithiothreitolinin eklenmesiyle allisininin, bağlanma sahasındaki sisteinil kalıntısına bağlanarak Pnömolizini inhibe ettiğini öne sürdüler (Arzanlou ve ark. 2011). Yapılan çalışma ile sarımsak kullanımının VİP neden olan bakteri izolatlarının antibakteriyel aktivitesini arttırdığını ve mevcut tezi destekler nitelikte olduğunu göstermektedir.

Dikasso ve ark. (2002) yaptıkları bir *in vitro* çalışmada; sarımsağın ham sulu ekstraktının antibakteriyel aktivitesi, bir agar seyreltme tekniği ile bazı pnömoniye neden olan bakterilere karşı araştırılması sonucu *S. pneumoniae* standart test organizmasının 7.8 mg/mL ortam tarafından tamamen inhibe edildiğini ve *K. pneumoniae*'nin klinik izolatının 24.38

mg/mL ortam tarafından tamamen inhibe edildiğini ortaya koydular (Dikasso ve ark.2002). Yapılan çalışma ile sarımsak kullanımının VIP'e neden olan bakteri izolatlarının antibakteriyel aktivitesini arttırdığını ve mevcut tezi destekler nitelikte olduğunu göstermektedir.

Bazı dirençli gram-pozitif/negatif bakteriler üzerinde yapılan bir araştırmada; ilaca duyarlı suşların siprofloksasin ve sarımsak özü kombinasyonu ile tedavisinin, *S. aureus* ve *P. aeruginosa* bakterileri üzerine antimikrobiyal sinerjistik olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamıza benzer şekilde, yapılan çalışma ile sarımsak kullanımının antibakteriyel aktivitesini arttırdığını göstermektedir (Magryś ve ark. 2021).

Parada ve ark. (2022) yapmış oldukları çalışmada sentezlenen $MnFe_2O_4/Ag-NC$, okaliptüs ve sarımsaktan elde edilen iki temel yağ kombinasyon halinde gelişen *Pseudomonas syringae*'nin büyümesini inhibe ettiğini gösterdiler. *P. syringae*'yi inhibe etmek için icap eden $MnFe_2O_4/Ag-NC$ miktarı okaliptüs ve sarımsak esansiyel yağları ile bir araya geldiğinde 8 kat azaltılmıştır. Okaliptüs yağı, $MnFe_2O_4/Ag-NC$ ile güçlü bir sinerjistik etkileşim sergilerken, sarımsak yağı ile etkileşim aditif olduğunu belirtmişlerdir. Elde edilen sonuçlara göre sarımsağın sinerjistik etki mekanizması çalışmamızda BS+K kombinasyonu ile paralellik göstermektedir (Parada ve ark. 2022).

Xu ve ark. (2019) Yapmış oldukları araştırmada sarımsakta bulunan allisin *rhl*'yi inhibe ederek elastaz, piyosiyenin, pioverdin ve rhamnolipidler gibi *P. aeruginosa* virülans ile ilişkili faktörlerin üretimini azalttığını gösterdi ve *pqs* çekirdek algılama sistemleri. Daha fazla analiz, allisin aracılı düzenleme sürecinde *rhl* ve *pqs* sistemlerinin farklı roller oynadığını ortaya çıkardı. Yapılan çalışma ile sarımsak kullanımının çeşitli bakteri izolatlarında antibakteriyel aktivitesini arttırdığını ve mevcut tezi destekler nitelikte olduğunu göstermektedir.

Yapılan *in vitro* bir araştırmada akciğer enfeksiyonlarıyla doğrudan soluma yoluyla mücadele etmenin fizibilitesini incelemek için akciğer hava geçiş yüzeylerinin allisin buharı ve etanolün bakteriyel büyümeyi önlemede sinerjistik bir etkisi gösterilmiştir (Reiter ve ark. 2020). Mevcut tez ile benzer sonuçlar olan çalışmada, BS+K kombinasyonu kullanımının antibakteriyel aktivitesini arttırdığını göstermektedir.

Yapılan *in vitro* bir araştırmada; Nrf2'nin kolon kanseri hücrelerinin sarımsak özütünde bulunan allisin kaynaklı apoptotik ölümüne aracılık ettiğini gösterdiğini ve siRNA'nın Nrf2'yi devirmesi, allisin'nin HCT-116 proliferasyonunu inhibe etme kapasitesini önemli ölçüde etkilediğini belirtmişlerdir. (Bat-Chen ve ark. 2010) Yapılan çalışma ile sarımsak kullanımının

VİP neden olan bakteri izolatlarının antibakteriyel aktivitesini arttırdığını ve mevcut tezi destekler nitelikte olduğunu göstermektedir.

Başka bir *in vitro* araştırmada sarımsak özlerinden elde edilen bir trisülfür bileşiği olan Dialil trisülfid (DATS)'in *C. jejuni*'ye karşı antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğunu gösterip, DATS'nin bakteri hücre zarını tahrip edebildiğini ve bakteri zarı taşıyıcı sisteminin aktivitesini azaltabildiğini belirtmişler(Tang ve ark. 2021). Çalışmamıza benzer şekilde, yapılan çalışma ile sarımsak kullanımının antibakteriyel aktivitesini arttırdığını göstermektedir.

Deney hayvanları üzerinde yapılan bir çalışmada, yıllanmış sarımsak özütünün erkek albino sıçanlarda indometazin (IN) kaynaklı mide iltihabı üzerindeki potansiyel anti-enflamatuar etkilerini araştırmak ve bunun sıçan mide dokusundaki antioksidan parametreler ve bir sitokin olan TNF- α seviyesi üzerindeki etkilerini değerlendirmek için tasarlanmış ve inflamasyonda önemli bir rol oynadığını IN'nin neden olduğu gastrik lezyonlarda doza bağlı bir şekilde önemli iyileşme etkisi gösterdiğini belirtmişlerdir (Badr ve AL-Mulhim , 2014). Çalışmamızda da sarımsağın özütünde bulunan kimyasalların VİP'e neden olan bakterileri inhibe ettiğini göstermektedir.

Somrani ve ark. (2020) yapmış oldukları araştırmada sarımsak, soğan ve tarçın esansiyel yağlarının *Listeria monocytogenes*'e karşı etkili bir antibiyofilm aktivitesi gösterdiğini ve antimikrobiyal etki gösterdiğini belirtmişlerdir. Çalışmamıza benzer şekilde, yapılan çalışma ile sarımsak özütünde bulunan kimyasal bileşenlerin kullanımının antibakteriyel aktivitesini arttırdığını göstermektedir. (Somrani ve ark. 2020)

Bazı dirençli gram-pozitif/negatif bakteriler üzerinde yapılan bir araştırmada gümüş nanopartiküllerin (AgNP) vajinal patojenlere, *S. pneumoniae*'ye karşı antibakteriyel etkisi ve *P. aeruginosa* etkisi *Allium cepa* ve *Allium sativa* özlerinden AgNP'lerin sentezi için hızlı, ekogüvenli ve uygun bir yöntem gösterdiğini tespit etmişlerdir (Bouqellah ve ark. 2019). Yapılan çalışma ile sarımsak kullanımının antibakteriyel aktivitesini arttırdığını ve mevcut tezi destekler nitelikte olduğunu göstermektedir.

Thomas ve ark. (2017) çocuklar üzerinde yapılan bir araştırmada tükürükteki *S. mutans*, *Lactobacilli* türleri ve *C. albicans* seviyesinde yeşil çay ve limonlu sarımsaklı ağız gargaralarının antimikrobiyal etkinliğini NaF ağız çalkalama suyuyla değerlendirmek ve karşılaştırmak için *S. mutans* ($p < 0.001$, $p < 0.001$) ve *Lactobacilli spp.*'de üç ağız durulaması ile koloni sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş bulunduğunu gösterdiğini belirtmişlerdir

(Thomas ve ark. 2017). Yaptığımız Çalışmamıza paralel olarak antibakteriyel etkisi olduğu görülmektedir.

Bazı dirençli gram-pozitif/negatif bakteriler üzerinde yapılan bir *in vitro* araştırmada test organizmalarının sarımsak ekstraktlarına duyarlılık sonuçları, *S. aureus*, *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarının difüzyon yöntemi kullanılarak agar ortamının 10 µl sarımsak konsantrasyonuna duyarlı olduğunu göstermiştir. Mevcut çalışma sonuçları, sarımsağın, çalışmada kullanılan halihazırda mevcut antibiyotiklere kıyasla geniş bir temiz bölge sergilediğini göstermektedir. Sarımsak, bu patojenik mikroorganizmalara karşı bir ilaç olarak hizmet edebilmesi için en iyi konsantrasyonlarda ve uygun dozlarda tabletler şeklinde formüle edilerek etkili bir antibakteriyel madde olarak kullanılabildiğini belirtmişlerdir. (Abidullah ve ark., 2021). Yapılan çalışma ile sarımsak kullanımının antibakteriyel aktivitesini arttırdığını ve mevcut tezi destekler nitelikte olduğunu göstermektedir.

Başka bir *in vitro* araştırmada, dört sarımsak türevinin (Allisin, s-alil sistein, dialil disülfid ve s-allil merkaptosisteinin) kulak enfeksiyonlarında yaygın olarak izole edilen mikroorganizmalar (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *S. aureus*, *Enterococcus faecium*, *C. albicans* ve *Candida tropicalis*) üzerindeki inhibitör etkisini araştırarak Hem allisin hem de s-alil sistein, düşük konsantrasyonlarda bile test edilen mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiğini tespit etmişlerdir (Uzun ve ark. 2019). Yapılan çalışma ile, sarımsak kullanımının antibakteriyel aktivitesini arttırdığını ve mevcut tezi destekler nitelikte olduğunu göstermektedir.

Roshan ve ark. (2017) çeşitli doğal ürünlerin (soğan suyu, sarımsak suyu, zencefil suyu, WA Manuka balı, sarımsak tozu) *Clostridium difficile*'ye karşı *in vitro* antimikrobiyal aktivitesini araştırarak, doğal ürünlerin *C. difficile*'ye karşı bir dizi antimikrobiyal aktivite gösterdiğini belirtmişlerdir. Elde edilen sonuçlara göre sarımsağın sinerjik etki mekanizması, çalışmamızla paralellik göstermektedir (Roshan ve ark., 2017).

Yapılan *in vitro* bir araştırmada; damıtılmış su, etanol veya kloroform ile ekstrakte edilen taze sarımsak ve yıllanmış sarımsak yan ürünlerinin *Almonella enteritidis*, *S. aureus*, *E. coli*, *Bacillus cereus* ve *Listeria monocytogenes* mikroorganizmaları üzerinde antioksidan ve antibakteriyel özellikler araştırılarak yıllanmış sarımsağın taze sarımsağa göre daha güçlü antioksidan ve antibakteriyel etki gösterdiğini belirtilmiştir (Jang ve ark.2018). Çalışmamızda su ve etil alkol ekstrakte edilen taze sarımsak ve siyah sarımsak benzer şekilde, yapılan çalışma ile sarımsak kullanımının antibakteriyel aktivite arttırdığını göstermektedir.

Li ve ark. (2015) yaptıkları *in vitro* bir çalışmada, taze sarımsak özütünün (TSÖ) *C. albicans* ve metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA)'a karşı inhibisyon özelliklerine sahip olduğunu ancak *P. aeruginosa*'ya karşı zayıf inhibisyon özelliklerine sahip olduğunu göstermektedir. *C. albicans* üzerinde flukonazol ve itrakonazolün TSÖ ile sinerjizmi, TSÖ'süz flukonazol ve itrakonazol ile karşılaştırıldığında daha büyük boyutlu inhibisyon bölgeleri vermiştir. Faktöriyel analiz, yoğun pozitif etkileşim etkilerini temsil eder. Sefotaksim ve seftriaksonun *P. aeruginosa* üzerinde TSÖ ile sinerjisi TSÖ'süz sefotaksim ve seftriaksondan daha büyük boyutlu inhibisyon bölgeleri vermiştir. Antibiyotiklerin antibiyotiğe dirençli patojenler üzerindeki etkisini iyileştirme potansiyeline sahip olduğunu gösterdiğini belirtmişlerdir (Li ve ark. 2015). Elde edilen sonuçlara göre sarımsağın sinerjik etki mekanizması, çalışmamızla paralellik göstermektedir.

Fareler üzerinde yapılan bir araştırmada Alzheimer hastalığı ile indüklenen sıçanların birkaç doz soğan ve sarımsak kökü ekstresi ile tedavisinin histopatolojik lezyonları, apoptotik genlerin ekspresyon seviyelerini ve DNA hasarı oranını azalttığını ve beyin dokularında hücre içi reaktif oksijen türleri oluşumunu inhibe ettiği tespit edilmiştir. Sonuçlar doğrultusunda soğan kökü ekstraktının koruyucu rolünün, antioksidan kapasitenin iyileştirilmesi ve gen ekspresyon paternlerinin düzenlenmesi yoluyla flavonoidler ve flavonoid bileşiklerin içeriğine atfedilebileceğini gösterdiğini belirtilmiştir (Hegazy ve ark. 2022). Çalışmamıza benzer şekilde yapılan çalışma ile sarımsak kullanımının antibakteriyel ve antioksidan aktivitesini arttırdığını göstermektedir.

Sallam ve ark. (2004) yapmış oldukları araştırmada taze sarımsak, sarımsak tozu ve sarımsak yağının, soğukta (3°C) muhafaza sırasında çiğ tavuk sosisine antioksidan ve antimikrobiyal faydalar sağladığı ve etkilerin konsantrasyona bağlı olduğu sonucuna varmışlardır. İncelenen sarımsak formları arasında, 50 g/kg sosis konsantrasyonundaki taze sarımsak en güçlü etkiyi gösterirken, ancak bu kadar yüksek bir konsantrasyon, güçlü tadı nedeniyle birçok kişi tarafından kabul edilmeyebilir. Bununla birlikte, 30 g/kg taze sarımsak veya 9 g/kg sarımsak tozu ilavesi, güçlü bir tada yol açmamış, aynı zamanda önemli antioksidan ve antimikrobiyal etkiler üretmiş ve ürünün raf ömrünü uzattığını belirtmişlerdir (Sallam ve ark. 2004). Çalışmamıza benzer şekilde, yapılan çalışma ile sarımsak kullanımının antibakteriyel ve antioksidan aktivitesini arttırdığını göstermektedir.

Yapılan *in vitro* bir araştırmada; bitki parçalarından ekstrakte edilen ticari olarak temin edilebilen 97 uçucu yağ (UY) arasında, sarımsak, tarçın kabuğu, dağ biberi, citronella, kekik timol, kekik, nane ve kekik linalool UY buharları nispeten güçlü antifungal aktiviteler

sergilemiştir. Tarçın kabuğu, ,citronella ve dağ biberi UY buharlarının yanı sıra tarçın kabuğu ve citronella UY buharlarının bir kombinasyonu, bir laboratuvar ortamında *P. corylophilum*'a karşı sinerjistik inhibitör aktiviteler gösterdiğini belirtmişlerdir. Tarçın kabuğu, citronella kombinasyonu, ve değişebilir UY buharları, sarsıntılı dana eti üzerinde *P. corylophilum* büyümesini önlemede sinerjistik aktiviteye sahip olduğunu tespit etmişlerdir (Ji ve ark. 2019). Elde edilen sonuçlara göre sarımsağın sinerjik etki mekanizması, çalışmamızla paralellik göstermektedir.

Ming ve ark. (2021) yaptıkları *in vitro* ve *in vivo* bir araştırmada; A549 hücrelerinin DATS ile hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası uygulanması, viral yüklerin azalmasına, anti-viral genlerin (RIG-I, IRF-3 ve interferon- β) ekspresyonunun artmasına ve enflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunun azalmasına neden olduğunu tespit etmişlerdir. Bu etkiler, DATS ile tedavi edilen H9N2 kuş gribi virüsünün ile enfekte olmuş farelerde de gözlemlendi. Bu tür bir tedavi ayrıca farelerde akciğer ödemi ve enflamasyonu azalttığını belirtmişlerdir (Ming ve ark. 2021). Çalışmamıza benzer şekilde, yapılan çalışma ile sarımsak kullanımının antibakteriyel aktivitesini arttırdığını göstermektedir.

Bazı dirençli gram-pozitif/negatif bakteriler üzerinde yapılan bir araştırmada; Yabani sarımsak ekstraktları, izole edilerek sıçan ileumunda spazmolitik aktivite, seçilmiş Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteri ve mantarlar üzerinde mikrodilüsyon yöntemi ile antimikrobiyal aktivite ve DPPH radikal yakalama testi ile antioksidan kapasitesinin olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamıza benzer şekilde, yapılan çalışma ile sarımsak kullanımının antibakteriyel aktivitesini arttırdığını göstermektedir (Pavloviç ve ark. 2017).

Madani ve ark. (2023) yaptıkları bir *in vitro* çalışmada; İran'a özgü *Allium sativum controversum* ekstraktlarının, saklama süresi boyunca sucuğun kalitesini artırmak için kullanılabileceğini göstererek ekstraktlarda antimikrobiyal ve antioksidan bileşikler gibi biyoaktif bileşenlerin varlığı, sucuk formülasyonunda büyük potansiyele işaret ettiğini tespit etmişlerdir. Kullanılan ekstrakt tipi ve solventin her ikisi de toplam fenol, flavonoid ve radikal süpürme aktivitesi üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu belirtmişlerdir. %1.0 ekstrakt içeren sosis örnekleri, diğer işlemlere kıyasla daha fazla radikal süpürme aktivitesi göstermiştir. 30 günlük depolamanın ardından sosislerde *S. aureus*, koliform, küf ve maya sayımının sonuçları , *Allium sativum controversum* ekstraktının antimikrobiyal etkisini de gösterdiğini belirtmişlerdir. Çalışmamıza benzer şekilde, yapılan çalışma ile sarımsak kullanımının antibakteriyel ve antioksidan aktivitesini arttırdığını göstermektedir (Madani ve ark. 2023).

Başka bir *in vitro* araştırmada, farklı ekstraktlarda(etanol, metanol, aseton ve su) soğan, sarımsak, nane, kekik, meşe, aloe vera ve zencefil güçlü bir antioksidan(fenolik, flavonoid) kaynağı olduğunu göstermektedir. Bu bitki özleri ayrıca patojenik mikroplara(*S. aureus*, *E. coli*, *Bacillus subtilis* ve *Pasteurella multocida*; *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Rhizopus solani* ve *Alternaria alternata*) karşı iyi antibakteriyel ve antifungal aktiviteler gösterdiğini belirtmişlerdir. Ayrıca tüm ekstraktlar, antifungal aktiviteye kıyasla daha iyi antibakteriyel aktivite gösterdiğini, etanolik ve metanolik bitki ekstraktlarının aseton ve sulu ekstraktlarla karşılaştırıldığında mikroplara karşı daha aktif olduğunu ortaya koyduğunu tespit etmişlerdir. Tüm bitki özlerinden zencefil ve sarımsak diğerlerinden daha iyi antibakteriyel ve antifungal aktivite gösterdiğini belirtmişlerdir (Abdul Qadir ve ark. 2017). Çalışmamıza benzer şekilde, yapılan çalışma ile sarımsak ve kekik kullanımının etil alkol ekstraktında su ekstraktına göre daha çok antibakteriyel ve antioksidan aktivitesini arttırdığını göstermektedir.

Sıçanlar üzerinde yapılan bir araştırmada; Çiğ ve Siyah Sarımsakta Fenolik Asit ve Flavonoid Tayininde hem siyah sarımsak ekstraktları hem de nanoemülsiyonlar, sıçanlarda bradikinin konsantrasyonundaki artış ve aldosteron ve anjiyotensin II konsantrasyonlarındaki azalmanın yanı sıra nitrik oksit üretimini artırma yoluyla Deoksi Kortikosteron Asetat-Tuzu ile indüklenen hipertansiyonu iyileştirebilirken, sıçanların öğrenme ve hafıza yeteneği iyileştirilebildiğini belirtmişlerdir (Chen ve ark. 2021b). Çalışmamıza benzer şekilde, yapılan çalışma ile sarımsak kullanımının antibakteriyel ve antioksidan aktivitesini arttırdığını göstermektedir.

Jiang ve ark. (2021) fareler üzerinde yapılan bir çalışmada; farelerde alkolsüz yağlı karaciğer hastalığının iyileştirilmesi için hem siyah ginseng özlerinin hem de yaşlı siyah sarımsak özlerinin yüksek yağlı diyet ile beslenen fare grubunda oral glikoz toleransını iyileştirdiğini ve glikolipid homeostazını iyileştirdiğini gösterdiğini belirtmişlerdir. Çalışmamıza benzer şekilde, yapılan çalışma ile sarımsak kullanımının antibakteriyel ve antioksidan aktivitesini arttırdığını göstermektedir (Jiang ve ark. 2021).

Yapılan başka bir araştırmada; siyah sarımsağın metanol ekstraktının metabolit profili, yüksek çözünürlüklü modda tandem kütle spektrometrisine bağlı yüksek performanslı sıvı kromatografisi ile belirlenerek siyah sarımsak ana bileşenlerinin kükürt türevleri, sakkaritler, peptitler, organik asitler, bir fenilpropanoid türevidir, saponinler ve gliserofosfolipid metabolizmasına özgü bileşikler olduğunu tespit etmişlerdir. Kanseri hücrelerinde siyah sarımsak etkisinin karakterizasyonu, antioksidan, metabolik ve hepatoprotektif etkilerin, akut miyeloid lösemi hücrelerinin olgunlaşmasının indüklenmesinin yanı sıra tedavi üzerine ortaya

çıkıldığını ortaya koyduğunu belirttiler. Yapılan çalışma ile sarımsak kullanımının antibakteriyel aktivitesini arttırdığını ve mevcut tezi destekler nitelikte olduğunu göstermektedir (Bontempo ve ark. 2021).

Başka bir *in vitro* araştırmada taze ve SS'tan elde edilen polisakkaritlerin kimyasal özellikleri ve immünomodülatör etkileri, moleküler ve farmakolojik farklılıklarını ortaya çıkarmak için ilk kez *in vitro* olarak araştırılmış ve taze sarımsak polisakkaritinin siyah sarımsaktan daha güçlü immünomodülatör aktiviteler sergilediğini gösterdiğini belirtmişlerdir. Ayrıca fruktanın sarımsakta biyoaktif bileşen olabileceği ortaya konmuş ve fermantasyon işlemi sırasında sarımsağın fruktan bileşenlerinin bozunduğu ve temel olarak siyah sarımsak polisakkaritlerinde immünomodülatör etkinin bulunmadığı belirtilmiştir. Bağışıklık ile ilgili birkaç sitokin (interlökin [IL]-6, IL-10, tümör nekroz faktörü alfa ve interferon gama dahil) ifadeleri birbirinden farklı olduğunu göstermişlerdir (Li ve ark. 2017). Çalışmamıza benzer şekilde, yapılan çalışma ile sarımsak kullanımının antibakteriyel ve antioksidan aktivitesini arttırdığını göstermektedir.

Lu ve ark. (2017) yapmış oldukları çalışmada SS ekstraktının yapılan bileşim analizinde Siyah sarımsak ekstraktlarının DPPH radikal süpürme aktiviteleri gösterdiği gösterilmiştir. Farklı oranlarda karıştırılan kloroform ve metanol ile ekstrakte edilen beş siyah sarımsak fraksiyonu arasında F3 ve F4, bir DPPH sisteminde en güçlü antioksidan aktiviteleri gösterdiğini belirtmişlerdir (Lu ve ark.2017). Çalışmamıza benzer şekilde, yapılan çalışma ile sarımsak kullanımının antioksidan aktivitesini arttırdığını göstermektedir.

Wang ve ark. (2012) yapmış oldukları *in vitro* ve *in vivo* bir araştırmada; yılanmış siyah sarımsak ekstraktları (YSSE)'nin mide kanserine karşı potansiyel etkisini incelemesi sonucu SGC-7901 insan mide kanseri hücrelerinde hücre çoğalmasının inhibisyonu ve apoptozun indüklenmesi üzerindeki etkisini değerlendirerek Kunming farelerinde murin foregastrik karsinom hücre hattını aşıl原因arak ve bunları 2 hafta boyunca çeşitli dozlarda YSSE'i ile tedavi ederek bir *in vivo* çalışma gerçekleştirmişlerdir. *In vitro* çalışmalarda YSSE ile tedavi edilen hücrelerde doza bağlı apoptoz tespit etmişlerdir. Tümör taşıyan farelerde, YSSE 'nin aşıl原因mış tümörlerin büyümesinin inhibisyonu önemli antitümör etkileri gözlemlendiğini belirtmişlerdir. Mevcut tez ile benzer sonuçlar olan çalışmada, sarımsak kullanımının antibakteriyel ve antioksidan aktivitesini arttırdığını göstermektedir (Wang ve ark. 2012).

Sıçanlar üzerinde yapılan bir araştırmada yaşlı siyah sarımsağın (YSS) hepatoprotektif etkilerini kemirgen karaciğer hasarı modellerinde araştırması sonucu YSS, Sprague Dawley

sıçanlarda hepatoselüler hasarın belirteçleri olan aspartat transaminaz (AST) ve alanin transaminazın (ALT) karbon tetraklorür kaynaklı artışıını inhibe ettiğini belirtmişlerdir. YSS'nin çeşitli karaciğer hasarı modellerinde hepatoprotektif etkiler gösterdiğini tespit etmişlerdir (Shin ve ark. 2014). Çalışmamızda da VİP'e neden olan patojenler üzerine SS etkili olup sağlığa faydalı etkileri görülmüştür.

Kim ve ark. (2012) yapmış oldukları bir çalışmada, Siyah sarımsak formülasyonunun 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH) ve 2,2-azino-bis-(3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit) (ABTS) radikal yakalama aktiviteleri önemli düzeyde ($p<0.05$) bulunduğunu belirtmişlerdir. Siyah sarımsak formülasyonu ile tedavi edilen fareler (119.63 $\mu\text{M/g}$), ultraviyole B kontrol farelerine (142.37 $\mu\text{M/g}$) kıyasla lipid peroksidasyonu ile tiyobarbitürik asit reaktif madde seviyelerinde anlamlı ($p<0.05$) düşüşler olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca, siyah sarımsak formülasyonu ile tedavi edilen farelerde (araç: 3.46 mM/g - siyah sarımsak: 5.60mM/g) glutatyonun indirgenmiş formunun tükenmesinin önemli ölçüde ($p<0.05$) önlendiğini gözlemlemişlerdir. %10 siyah sarımsak özü içeren formülasyon, fiziksel stabiliteyi korudu ve yüksek anti-radikal etkinliklerine sahip olduğunu tespit etmişlerdir (Kim ve ark. 2012). Çalışmamıza benzer şekilde, yapılan çalışma ile sarımsak kullanımının antioksidan aktivitesini arttırdığını göstermektedir.

Yapılan başka bir çalışmada sağlıklı postmenopozal kadınlarda sarımsak ekstraktının ve ham çörek otu tüketiminin kan oksidan/antioksidan seviyeleri üzerindeki antioksidan etkilerini araştırarak artan eritrosit glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutaz aktiviteleri ile önemli ölçüde bir düşüş gösterdiğini belirtmişlerdir (Mostafa ve ark. 2013). Çalışmamızda da VİP'e neden olan patojenler üzerine etkili olup sağlığa faydalı etkileri görülmüştür.

Amor ve ark. (2019) Sıçanlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada sıçanlarda yüksek yağ/sükroz diyetinin neden olduğu vasküler ve metabolik değişikliklerde YSS ekstraktının etkilerini analiz ederek YSS uygulaması, yağ dokusunda insülin duyarlılığı ve yağ metabolizması ile ilgili farklı belirteçlerin gen ekspresyonundaki modifikasyonlar ve hipotalamusta anoreksijenik nöropeptidlerin ekspresyonunun artması yoluyla diyetle bağlı obez sıçanlarda kalori alımını ve vücut ağırlığını azalttığını tespit etmişlerdir. Ayrıca YSS tedavisi, muhtemelen perivasküler adipoz dokunun proinflamatuvar profilini iyileştirerek vasküler işlevi iyileştirir. S-alil sistein ve melanoidinler ile tedavisi, yüksek yağlı/sükrozlu bir diyet ile beslenen sıçanlarda vücut ağırlığı artışıını önemli ölçüde azalttığından, bu hayvanların gelişmiş metabolik ve vasküler profilleri, vücut ağırlığındaki düşüşün sonucu olabildiğini belirtmişlerdir (Amor ve ark. 2019). Çalışmamıza benzer olarak SS'nin sağlığa faydalı etkileri görülmüştür.

Başka bir *in vitro* araştırmada *Spilanthus oleracea* ve *propolis* tentürlerinin, Çörek otu yağının ve siyah sarımsağın etanolik ekstraktının ağız hastalıklarına neden olan mikroorganizmalar üzerindeki *in vitro* antibakteriyel potansiyelini değerlendirmek için hem minimum inhibe edici konsantrasyon testi hem de minimum bakterisidal/fungisidal konsantrasyon testi kullanması sonucu toplam insan tükürük bakterisine karşı inhibisyon etkileri de belirlenerek test edilen tüm preparatların güçlü antimikrobiyal aktivitelere sahip olduğunu göstermektedir (Vlachojannis ve ark. 2018). Çalışmamıza benzer şekilde, yapılan çalışma ile sarımsak kullanımının antibakteriyel aktivitesini arttırdığını göstermektedir.

Lu ve ark.(2023) yapmış oldukları başka bir araştırmada; üç farklı işlenmiş sarımsaktan (yeşil sarımsak, Laba sarımsağı ve Laba sarımsağı) ve işlenmemiş sarımsaktan(Beyaz sarımsak) ekstraktların kurucu, antioksidan ve anti-proliferatif etkileri karşılaştırılarak işlenmiş yöntemlerin bileşimi önemli ölçüde etkilediğini ve toplam şeker, toplam protein, toplam fenolikler ve toplam flavonoid içeriklerinin işleme sonrasında farklı derecelerde arttığını gösterdiğini belirtmişlerdir. SS'taki bileşenlerin içerikleri, diğer üç sarımsakla karşılaştırıldığında en yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğunu ve yeşil sarımsak ve Laba sarımsağındaki organosülfür bileşiklerinin beyaz sarımsağa kıyasla arttığını tespit etmişlerdir (Lu ve ark. 2023). Mevcut tez ile benzer sonuçlar olan çalışmada, sarımsak kullanımının antioksidan aktivitesini arttırdığını göstermektedir.

Yapılan başka bir araştırmada; Siyah sarımsak ekstraktının (SSE) akciğer kanseri hücre dizisi Lewis hücreleri üzerindeki radyosensitizasyon etkisini araştırması sonucu SSE, akciğer kanseri Lewis hücrelerinin büyümesi üzerinde önemli inhibitör etkiye sahip olabildiğini belirtmişlerdir. SSE ve radyoterapinin (60Co gama ile) kombinasyonu, Lewis hücrelerinin G2/M evresindeki apoptozunu önemli ölçüde indükledi. Açıkça bcl-2 ekspresyonunu azalttı ve bax ekspresyonunu yukarı doğru düzenlediğini tespit etmişlerdir (Yang ve ark. 2013). Çalışmamızda da VİP'e neden olan patojenler üzerine etkili olup sağlığa faydalı etkileri görülmüştür.

Yapılan *in vitro* bir araştırmada; çeşitli esansiyel yağların bulunduğu kekik, karanfil, mazi, tarçın, limon otu, melaleuca, okaliptüs, lavanta ve adaçayı - daha önce deri hastalarından izole edilen ilaca dirençli mikroorganizmalara (*P. aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Citrobacter koseri* ve *K. pneumoniae*) ve iki ilaca dirençli maya (*C. albicans* ve *Candida parapsilosis*) karşı antimikrobiyal aktivitesini belirlerken kekik, tarçın, limon otu ve mazi, test edilen tüm suşlara karşı çok güçlü antibakteriyel ve antifungal aktivite gösterdiğini belirlemişlerdir

(Kozics ve ark. 2019). Yapılan çalışma ile K kullanımının antibakteriyel aktivitesini arttırdığını ve mevcut tezi destekler nitelikte olduğunu göstermektedir.

Fournomiti ve ark. (2015) yaptıkları bir *in vitro* çalışmada; Kekik (*Origanum vulgare*), adaçayı (*Salvia officinalis*) ve kekik (*T. vulgaris*)’ten elde edilen uçucu yağların antimikrobiyal aktiviteleri belirlenmesi sonucu geleneksel antibiyotiklerin patojen enfeksiyonlarına karşı artan direncine alternatif olarak kullanılabileceği ve Kekiğin uçucu yağları tüm mikroorganizmalara karşı güçlü antimikrobiyal aktivite gösterdiğini tespit etmişlerdir. Çalışmamıza benzer şekilde, yapılan çalışma ile K kullanımının antibakteriyel aktivitesini arttırdığını göstermektedir (Fournomiti ve ark. 2015).

Bazı dirençli gram-pozitif/negatif bakteriler üzerinde yapılan bir araştırmada; *Origanum vulgare*, *Satureja montana* ve *T. vulgaris*’ten elde edilen ticari esansiyel yağların ve ayrıca bu üç bileşenin bir karışımının Canine Otitis Externa’dan Sorumlu Klinik İzolatlara karşı *in vitro* antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini değerlendirmesi sonucu *O. vulgare*, *S. montana* ve *T. vulgaris* kaynaklı ticari EO’ların Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere ve *M. pachydermatis*’e karşı antimikrobiyal özelliklerini gösterdiğini belirlemişlerdir. Bununla birlikte, karışım *P. aeruginosa* suşu hariç tüm bakterilere karşı aktif olduğunu tespit etmişlerdir. Üç esansiyel yağın ve bunların karışımı, geleneksel antimikrobiyaller aktif olmadığında köpeklerde otitis eksterna tedavisi için ilginç bir alternatif gibi görüldüğünü belirtmişlerdir (Ebani ve ark. 2023). Çalışmamıza benzer şekilde, yapılan çalışma ile K kullanımının antibakteriyel aktivitesini arttırdığını göstermektedir.

Başka bir *in vitro* araştırmada İnceleme için seçilen kekik yağı, en belirgin antimikrobiyal aktiviteye sahip uçucu yağlara aittir. Kekik yağı ve tek aktif bileşenlerin (karvakrol, timol ve linalool) antibiyotik aktivitesi, altı farklı mikroorganizma suşuna karşı test edilmesi sonucu kısmi sinerjizm sadece *Klebsiella pneumoniae* varlığında gözlemlendiğini belirtmişlerdir. İki tek madde olan karvakrol+linalool ve timol+linalool kombinasyonunun yanı sıra karvakrol ve linalool kemotiplerinin iki esansiyel yağının kombinasyonu için aditif antimikrobiyal aktivite gözlemlendiğini ve Karvakrol yağ konsantrasyonunun MIC’in bir katından iki katına çıkarılması, öldürme oranının önemli ölçüde hızlanmasına neden olduğunu göstermişlerdir. Kekik yağının antimikrobiyal aktivitesi kısmen, özellikle antimikrobiyal etkinin hızını artırabilen ilave etkilere dayanmaktadır. Bitkisel ilaçlarda olduğu gibi yıldan yıla ve partiden partiye değişen birkaç aktif bileşen karışımı, sadece tek bir aktif bileşen içeren karışımlara göre antimikrobiyal aktivite açısından daha kararlı olabildiğini belirtmişlerdir (İten ve ark. 2009). Elde edilen sonuçlara göre K’nin sinerjik etki mekanizması, çalışmamızla paralellik göstermektedir.

Gholami ve ark. (2018) yaptıkları bir *in vitro* çalışmada; *Thymus kotschyanus* tarafından sentezlenen AgNP'lerin gram-pozitif bakterilerin (*S. aureus*, *Bacillus subtilise*, *K. pneumonia*) büyümesi üzerine antimikrobiyal aktivite olduğunu belirtmişlerdir. Mevcut tez ile benzer sonuçlar olan çalışmada, K kullanımının antibakteriyel aktivitesini arttırdığını göstermektedir (Gholami ve ark. 2018).

K özünün antibakteriyel ve sinerjik etkilerinin araştırıldığı prelinik bir çalışmada; *T. vulgaris* ve *Pimpinella anisum* tohumlarının toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağlar ve metanol özleri, dokuz Gram-pozitif ve Gram-negatif patojen bakteri (*S. aureus*, *Bacillus cereus*, *E. coli*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella typhi*, *Salmonella typhimurium*, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa*)'ye karşı tekli ve kombine antibakteriyel aktiviteleri açısından değerlendirilmesi sonucu kullanılarak çoğu patojene karşı umut verici antibakteriyel aktiviteler ortaya koyduklarını belirtmişlerdir. *T. vulgaris* ve *Pimpinella anisum* esansiyel yağları ve metanol ekstraktlarının *S. aureus*, *Bacillus cereus* ve *Proteus vulgaris*'e karşı maksimum aktivitesi gözlemlendiğini tespit etmişlerdir (Al-Bayati, 2008). Elde edilen sonuçlara göre K'nin sinerjik etki mekanizması, çalışmamızla paralellik göstermektedir.

Nafis ve ark. (2021) yaptıkları bir *in vitro* çalışmada; ilaca duyarlı suşların siprofloksasin, flukonazol ve sarımsak özü kombinasyonu ile tedavisinin *B. subtilis*, *Micrococcus luteus*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli* ve bir klinik izolat, *K. pnömonisi* bakterileri ve *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei* ve *C. Parapsilosis* mayaları üzerine antimikrobiyal sinerjistik olduğunu belirtmişlerdir. Mevcut tez ile benzer sonuçlar olan çalışmada, K kullanımının antibakteriyel aktivitesini arttırdığını göstermektedir (Nafis ve ark. 2021).

Yapılan *in vitro* bir araştırmada; ilaca duyarlı suşların kolistin, karanfil (*Syzygium aromaticum* L.) ve kekik (*Thymus zygis* L.) kombinasyonu ile tedavisinin, *A. baumannii* ve *K. pneumoniae* bakterileri üzerine antimikrobiyal sinerjistik olduğunu belirtmişlerdir (Vázquez-Ucha ve ark 2020). Yapılan çalışma ile K kullanımının kolistinin antibakteriyel aktivitesini arttırdığını ve mevcut tezi destekler nitelikte olduğunu göstermektedir.

Bazı dirençli gram-pozitif/negatif bakteriler üzerinde yapılan bir araştırmada; uçucu yağlar (UY) fazına lesitin eklenmesinin, Ostwald olgunlaşması yoluyla damlacık büyümesini engelleyerek antimikrobiyal nanoemülsiyonların depolama stabilitesini iyileştirmek için etkili bir yöntem olduğunu gösterdiğini belirtmişlerdir. MIC ve MBC sonuçları, UY'nin bir nanoemülsiyon preparasyonuna dönüştürülmesinin, üst solunum yolu enfeksiyonlarını üreten bir dizi mikroorganizmaya karşı antimikrobiyal aktivitesini geliştirdiğini

göstermişlerdir. Buhar fazında, hem nanoemülsiyonlar hem de dökme yağ, *S. pneumoniae*'ye karşı antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğunu ve bakteriyel büyümenin engellenmesi için buhar fazında gereken UY içeriği, sıvı fazda gerekenden daha az olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamıza benzer şekilde, yapılan çalışma ile K kullanımının antibakteriyel aktivitesini arttırdığını göstermektedir (Ghaderi ve ark. 2017).

Kozłowska ve ark. (2015) bazı dirençli gram-pozitif/negatif bakteriler üzerinde yapılan bir araştırmada; Kekik (*T. vulgaris* L.), biberiye (*Rosmarinus officinalis* L.), kekik (*Origanum vulgare* L.), nane gibi Polonya mutfağında ve geleneksel bitkisel ilaçlarda sıklıkla kullanılan bitkilerden elde edilen sulu (etanolik ve metanolik) ekstraktların kimyasal bileşimi ve antibakteriyel aktivitesi (*Mentha piperita* L.) ile adaçayı (*Salvia officinalis* L.) karşılaştırıldı. Sulu etanolik ekstraktlar, sulu metanolik ekstraktlarla karşılaştırıldığında biraz daha yüksek fenolik seviyeleri içerdiğini ancak GC-MS analizi, kekik, biberiye ve ada çayının sulu metanolik özlerinin öjenol veya ledol gibi birkaç ek bileşik içerdiğini gösterdiğini belirtmişlerdir. *Staphylococcus aureus* suşlarının sulu (etanolik ve metanolik) biberiye ve adaçayı ekstreleri ile sulu metanolik kekik ekstraktına en duyarlı bakteriler olduğu bulunmuştur. *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883 ve *Proteus vulgaris* NCTC 4635, sulu metanolik kekik ekstraktına karşı daha duyarlıydı. Bununla birlikte, *Listeria monocytogenes* 1043S, sulu etanolik biberiye ekstraktına en duyarlı olanıydı. Gram-pozitif bakteriler genellikle test edilen ekstraktlara Gram-negatif olanlardan daha duyarlı olduğunu belirtmişlerdir (Kozłowska ve ark. 2015). Yapılan çalışma ile kekik kullanımının antibakteriyel aktivitesini arttırdığını ve mevcut tezi destekler nitelikte olduğunu göstermektedir.

Yapılan *in vitro* bir araştırmada; ilaca duyarlı suşların nisin ile sinerjistik etkileşimleri ve bir domuz trakeal epitel hücre hattı kullanarak en verimli uçucu yağların *in vitro* biyo uyumluluğunu değerlendirmek için tarçın, kekik ve kış kokulu olanlar *Streptococcus suis*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Actinobacillus suis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Haemophilus parasuis* ve *Pasteurella multocida* bakterilere karşı potansiyel antimikrobiyal aktivite gösterdiğini belirtmişlerdir. Bakteriyel patojenlere karşı etkili olan nişin, tarçın, kekik ve kış kokulu esansiyel yağların konsantrasyonlarının domuz trakeal epitel hücrelerinin canlılığı üzerinde hiçbir etkisi olmadığını tespit etmişlerdir. Elde edilen sonuçlara göre kekiğin sinerjik etki mekanizması, çalışmamızla paralellik göstermektedir (LeBel ve ark. 2019).

Altıok ve ark. (2010) yapmış oldukları *in vitro* ve *in vivo* bir araştırmada; antimikrobiyal test agar difüzyon yöntemi ile yapılmış ve farklı miktarlarda kekik yağı içeren filmlerin *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*'nın gram negatif mikroorganizmaları ve *Staphylococcus*

aureus'un gram pozitif mikroorganizmaları üzerinde büyümeyi inhibe edici etkileri test edilmesi sonucu tüm mikroorganizmalar üzerinde antimikrobiyal aktivite gösteren kitosan filmlerinde minimum kekik yağı konsantrasyonu %1.2 (v/v) olarak bulunduğunu belirtmişlerdir. Kekik yağında bulunan karvakrol başta olmak üzere en yüksek antioksidan aktiviteyi gösterdiğini ve filmlerin su buharı geçirgenliği ve oksijen geçirgenliği bir miktar artmış, bunun yanında kekik yağı ilavesiyle mekanik özellikler azaldığını belirtmişlerdir. Çalışmamıza benzer şekilde, yapılan çalışma ile kekik kullanımının antibakteriyel ve antioksidan aktivitesini arttırdığını göstermektedir (Altıok ve ark. 2010).

Yapılan *in vitro* bir araştırmada; *T. vulgaris* L. yağının ve *Origanum vulgare* L. yağının *S. aureus*'a karşı hem *in vitro* hem de taze peynir üzerindeki antimikrobiyal aktivitesini değerlendirerek ve uçucu yağların kullanımının mikrobiyolojik ve kimyasalları değiştirip değiştiremeyeceğini belirlemesi sonucu *S. aureus* konsantrasyonunun ve laktik flora sayılarının tüm peynir türleri için değişmediğini göstermiştir. *In vitro* gerçekleştirilen üç test sayesinde, timus ve kekik uçucu yağlarının *S. aureus*'a karşı gerçek antimikrobiyal gücü olduğunu belirtmişlerdir. Aynı zamanda, matris üzerinde inhibisyon testlerinden elde edilen sonuçlardan, *S. aureus* konsantrasyonunun, üretilen tüm peynir türleri için üç analiz süresinde neredeyse değişmeden kaldığını ve peynir üzerindeki inhibisyon testlerinin sonuçları, peynirle ilgili olanlarla uyumadığını tespit etmişlerdir (Amatiste ve ark. 2014). Yapılan çalışma ile kekik kullanımının antibakteriyel aktivitesini arttırdığını ve mevcut tezi destekler nitelikte olduğunu göstermektedir.

El-Newary ve ark. (2017) fareler üzerinde yapılan bir araştırmada *T. vulgaris*'in alkol aracılı hepatotoksisite sıçanlarına karşı %70 alkollü ekstresinin koruyucu etkisini araştırması sonucu *T. vulgaris*, karaciğer performansındaki iyileşmeyi ve karaciğerin oksidatif stres durumunun inhibisyonunu yansıtan, hepatositleri alkolün neden olduğu hasardan korunduğunu ve *T. vulgaris* ekstresi, silimarine kıyasla alkol aracılı hepatotoksisite sıçanlarında hepatoprotektif, hipolipidemik ve antioksidan aktiviteler gösterdiğini belirtmişlerdir (El-Newary ve ark. 2017). Çalışmamızda da kekik özütünde bulunan kimyasallar VIP neden olan bakterileri inhibe ettiğini göstermektedir.

Kozics ve ark. (2013) yaptıkları bir araştırmada; insan HepG2 hücrelerinde Adaçayı ve kekik bitki özlerinin bileşimini ve kantitatif tahminini, bitki özlerinin hidrojen peroksit ve 2,3-dimetoksi-1,4-naftokinon kaynaklı DNA hasarına karşı koruyucu etkilerini ve enzimatik ve enzimatik olmayan seviyelerini araştırmak için Bitki özlerinin antioksidan aktivitesini ölçmek için 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH), ferrik indirgeyici antioksidan güç (FRAP) ve 2,2'-

azinobis (3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit) (ABTS) tahlillerini kullanması sonucu oksidan kaynaklı DNA lezyonlarının, incelenen bitki özleri ile ön işleme tabi tutulan hücrelerde önemli ölçüde azaldığını gösterdiğini tespit etmişlerdir. Gözlenen DNA koruyucu aktivite, hem adaçayı ve kekik ile ön işleme tabi tutulmuş hücrelerde GPx aktivitesinin yükselmesi hem de adaçayı ve kekiğin antioksidan aktivitesi olduğunu belirtmişlerdir. Yapılan çalışma ile kekik kullanımının antioksidan aktivitesini arttırdığını ve mevcut tezi destekler nitelikte olduğunu göstermektedir (Kozics ve ark. 2013).

Başka bir araştırmada sıçanlarda 2,4-diklorofenoksiasetik asit (2,4-D) ile indüklenen karaciğer oksidatif hasarı üzerine kekiğin antioksidan ve hepatoprotektif etkilerini araştırarak kekiğin fitokimyasal çalışması, flavonoidler, tanenler ve fenolik asitler dahil olmak üzere fenolik bileşiklerdeki zenginliğine bağlı güçlü antioksidan özelliklerinin olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca *in vivo* kekik ile tedavi edilen hayvanlarda kontrol ile karşılaştırıldığında bu parametrelerde önemli bir değişiklik fark edilmedi ve bu nedenle kombine tedavi, değiştirilmiş hepatik fonksiyonel ve antioksidan parametrelerde ve karaciğer histopatolojisinde belirgin bir artış gösterdiğini belirtmişlerdir (Tichati ve ark. 2021). Çalışmamıza benzer şekilde, yapılan çalışma ile kekik kullanımının antioksidan özelliklerini göstermektedir.

Sıçanlar üzerinde yapılan bir araştırmada *T. vulgaris* ekstraktının yükseltilmiş artı labirentteki erkek Wistar sıçanların davranışı üzerindeki etkilerini araştırarak elde edilen veriler sonucunda ekstresinin oral uygulamasının sıçanlarda anksiyolitik bir profile sahip olabileceğini gösterdiğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda da kekik özütünde bulunan kimyasallar VIP'e neden olan bakterileri inhibe ettiğini göstermektedir. *T. vulgaris* ekstraktındaki polifenoller, flavonoidler ve esansiyel yağın varlığı, kekiğin bu çalışmada gözlemlenen anksiyolitik etkilerini pekiştirmektedir (Komaki ve ark. 2015).

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Ventilatör ilişkili pnömoniye neden olan patojen *A. baumannii* (5 izolat), *K. pneumonia* (5 izolat), *P. aeruginosa* (5 izolat), *S. aerus* (5 izolat) bakterilerinin su ve etil alkol ekstrelerinin antimikrobiyal aktiviteleri disk difüzyon yöntemi, MİC ve MBC değerleri ile, antioksidan aktiviteleri için toplam fenolik, toplam flavonoid, DPPH, CUPRAC, FRAP yöntemiyle araştırılmıştır.

5.1 Sonuçlar

1. Ekstrelerden elde ettiğimiz antimikrobiyal aktivite sonuçlarına göre disk difüzyon yönteminde etil alkol ekstresi en iyi antimikrobiyal aktiviteyi sergilerken su ekstresi çalışılan mikroorganizmalardan sadece *A. Baumannii*'ye karşı düşük aktivite göstermiştir.

2. MİC ve MBC testlerinde ise etil alkol ekstresi en iyi antimikrobiyal aktiviteyi sergilerken su ekstresinde ise etil alkole göre daha düşük etki göstermiştir.

3. Antioksidan aktivite analizlerinden oldukça yüksek aktiviteler elde edilmiştir.

4. Toplam fenolik madde miktarı çalışılan ekstraktlar arasında, en yüksek fenolik madde miktarı değerleri K'te su ekstraktı ve K'te etil alkol ekstraktı kombinasyonunda tespit edilmiştir.

5. Toplam flavonoid madde miktarı çalışılan ekstraktlar arasında, en yüksek flavonoid madde miktarı değerleri K(EE) ve K(SE) olarak tespit edilmiştir.

6. DPPH radikal giderme aktivitesi çalışılan ekstraktlar arasında, en yüksek DPPH radikal giderme aktivitesi değerleri K(SE) kombinasyonunda ve BS+K(EE) kombinasyonunda tespit edilmiştir.

7. CUPRAC aktivitesi çalışılan ekstraktlar arasında, en yüksek CUPRAC aktivitesi değerleri K(SE) ve K(EE) kombinasyonunda tespit edilmiştir.

8. FRAP aktivitesi çalışılan ekstraktlar arasında, en yüksek FRAP aktivitesi değerleri K(SE) ve K(EE) kombinasyonunda tespit edilmiştir.

9. Çalışmamızda toplam fenolik, toplam flavonoid, DPPH, FRAP ile antioksidan aktivite korelasyonunu destekler nitelikte bulgular elde edilmiştir.

10. Çalışmamıza konu olan Ventilator ilişkili pnömoni ile ilgili literatürde bu güne kadar birçok çalışma bulunmakla birlikte ancak beyaz sarımsak, siyah sarımsak, kekik ve bu bitkilerin kombinasyonlarından oluşan bir çalışmaya rastlanmamaktadır. Bu açıdan çalışmamızın özgün değeri oldukça yüksektir.

5.2 Öneriler

Yapılan tez çalışması ile

1. Sarımsağın işlenmiş/işlenmemiş formlarının ve kekiğın sağıık koruyucu etkileri ön plana çıkarılıp, yapılacak *in vitro/ in vivo* çalışmalarda kullanılması fikri ortaya çıkabilir.
2. Ortaya çıkan bilimsel birikim daha sonra VIP ve türevleri ile ilgili yapılacak çalışmalara basamak teşkil edebilir.
3. VIP hastalarının kullandığı antibiyotik ilaçlar ile sarımsak/kekik sinerjik olarak kullanılabilir. Bu sayede antibiyotik dirençli bakteriler bertaraf edilebilir.
4. Yapılacak *in vivo* çalışmalarda, siyah/beyaz sarımsak ve kekiğın hangi yöntem (oral, intravenöz, introperitoneal vs.) ve hangi etkin doz ile uygulanacağı belirlenebilir.
5. Sarımsağın rahatsız edici kokusunun siyah sarımsakta bulunmayışının sarımsaktan daha fazla yararlanılması durumunu ortaya çıkarabilir.

KAYNAKLAR

- Abdul Qadir, M., Shahzadi, S.K., Bashir, A., Munir, A., and Shahzad, S., 2017, Evaluation of Phenolic Compounds and Antioxidant and Antimicrobial Activities of Some Common Herbs, *International Journal of Analytical Chemistry*, 3475738
- Abdülrahman, M., Hirata, Ş., Mukae, T., Yamada, T., Savada, Y., El-Syaed, M., Yamada, Y., Sato, M., Hirai, M.Y., and Shigyo, M., 2021, Comprehensive Metabolite Profiling in Genetic Resources of Garlic (*Allium sativum* L.) Collected from Different Geographical Regions, *Molecules*, 26(5):1415.
- Abe, R., Takagi, H., Fujimoto, K., and Sugiur, K., 2020, Evaluation of the antimicrobial use in pigs in Japan using dosage-based indicators, *PLoS One*, 15(10):e0241644.
- Abedini, A., Roumy, V., Mahieux, S., Gohari, A., Farimani, M.M., Rivière, C., Samaillie, J., Sahpaz, S., Bailleul, F., Neut, C., and Hennebelle, T., 2014, Antimicrobial activity of selected Iranian medicinal plants against a broad spectrum of pathogenic and drug multiresistant micro-organisms, *Letters in Applied Microbiology*, 59(4):412-21.
- Abidullah, M., Jadhav, P. Sujan, S.S., Shrimanikandan, A.G., Reddy, C.R., and Wasan, R.K., 2021, Potential Antibacterial Efficacy of Garlic Extract on *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, and *Klebsiella pneumoniae*: An *In vitro* Study, *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, S590–S594.
- Abu El Ezz, N.M.T., Aboelsoued, D., Hassan, S.E., Abdel Megeed, K.N., and El-Metenawy, T.M., 2020, Therapeutic effect of *Moringa oleifera* and *Thymus vulgaris* oils against hepatic coccidiosis in experimentally infected rabbits, *Tropical Biomedicine*, 37(4):1018-1028
- Adham, A.N., Hegazy, M.E.F., Nakişbendi, A.M., and Efferth, T., 2020, Induction of Apoptosis, Autophagy and Ferroptosis by *Thymus vulgaris* and *Arctium lappa* Extract in Leukemia and Multiple Myeloma Cell Lines, *Molecules*, 25(21):5016.
- Afonso, A.F., Pereira, O.R., Neto, R.T., Silva, A.M., and Cardoso, S.M., 2017, Health-Promoting Effects of *Thymus herba-barona*, *Thymus pseudolanuginosus*, and *Thymus caespititius* Decoctions, *International Journal of Molecular Sciences*, 18(9):1879.
- Agamennone, V., Roelofs, D., van Straalen, N.M., and Janssen, T.K.S., 2018, Antimicrobial activity in culturable gut microbial communities of springtails, *Journal of Applied Microbiology*, 125(3):740-752.
- Ahmad-Mansour, N., Loubet, P., Pouget, C., Dunyach-Remy, C., Sotto, A., Lavigne, J.P., and Molle V., 2021, *Staphylococcus aureus* Toxins: An Update on Their Pathogenic Properties and Potential Treatments, *Toxins (Basel)*, 13(10):677.
- Ahmed, T., and Wang, Ç.K., 2021, Black Garlic and Its Bioactive Compounds on Human Health Diseases: A Review, *Molecules*, 26(16):5028.

- Akbıyık, A., Hepçivici, Z., Eşer, İ., Uyar, M., and Çetin, P., 2021, Pozisyon değişikliği öncesi orofaringeal aspirasyonun ventilatör ilişkili pnömoni insidansını azaltmadaki etkisi, *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 40(3): 615-622.
- Akermi, S., Smaoui, S., Fourati, M., Elhadeif, K., Chaari, M., Mtibaa, A.C., and Melloul, L., 2022, In-Depth Study of *Thymus vulgaris* Essential Oil: Towards Understanding the Antibacterial Target Mechanism and Toxicological and Pharmacological Aspects, *BioMed Research International*, 2022:3368883.
- Al-Bayati, F.A., 2008, Synergistic antibacterial activity between *Thymus vulgaris* and *Pimpinella anisum* essential oils and methanol extracts, *Journal of Ethnopharmacology*, 116(3):403-6.
- Aldosary, S.K., El-RahmanSS S.N.A., Al-Jameel, S.S., and Alromihi, N.M., 2021, Antioxidant and antimicrobial activities of *Thymus vulgaris* essential oil contained and synthesis *Thymus vulgaris* silver nanoparticles, *Brazilian Journal of Biology*, 83:e244675.
- Altıok, D., Altıok, E., and Tihminlioglu, F., 2010, Physical, antibacterial and antioxidant properties of chitosan films incorporated with thyme oil for potential wound healing applications, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 21(7):2227-36.
- Amatiste, S., Sagrati, D., Giacinti, G., Rosa, G., Carfora, V., Marri, N., Tammara, A., Bovi, E., and Rosati, R., 2014, Antimicrobial Activity of Essential Oils Against *Staphylococcus aureus* in Fresh Sheep Cheese, *Italian Journal of Food Safety*, 3(3): 1696.
- Amor, S., González-Hedström, D., Martín-Carro, B., Inarejos-García, A.M., Almodóvar, P., Prodanov, M., García-Villalón, A.L., and Granado, M., 2019, Beneficial Effects of an Aged Black Garlic Extract in the Metabolic and Vascular Alterations Induced by a High Fat/Sucrose Diet in Male Rats, *Nutrients*, 11(1): 153.
- Apak, R., Güçlü, K., Demirata, B., Özyürek, M., Çelik, S.E., Bektasoglu, Ber K.I., and Özyurt, D., 2007. Comparative evaluation of various total antioxidant capacity assays applied to phenolic compounds with the kuprak assay. *Molecules*, 12, 1496-1547.
- Arzanlou, M., Bohlooli, S., Jannati, E., and Mirzanejad-Asl, H., 2011, Allicin from garlic neutralizes the hemolytic activity of intra- and extra-cellular pneumolysin O *in vitro*, *Toxicon*, 57(4):540-5.
- Asafiri, Ö., Song, A.A.L., Tan, G.H., Haniş, İ., Haşim, A.M., and Yusoff, H., 2021, *Klebsiella* virus UPM2146 lyses multiple drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* *in vitro* and *in vivo*, *PLoS One*, 16(1):e0245354.
- Azuama, O.C., Ortiz, S., Quirós-Guerrero, L., Bouffartigues, E., Tortuel, D., Maillot, O., Feuilloley, M., Corneli, P., Lesouhaitier, O., Grougnet, R., Boutefnouchet, S., Wolfender, J.L., Chevalier, S., and Tahrioui, A., 2020, Tackling *Pseudomonas aeruginosa* Virulence by Mulinane-Like Diterpenoids from *Azorella atacamensis*, *Biomolecules*, 10(12):1626.

- Badr, G.M., and AL-Mulhim, J.A., 2014, The Protective Effect of Aged Garlic Extract on Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Gastric Inflammations in Male Albino Rats, *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 759642.
- Başgozina, E.A., Sovalkin, V.I., and Lukach, V.N., 2009, Analysis of the clinical features and outcome of ventilator-associated *Pseudomonas aeruginosa*-related pneumonia in an intensive care unit, *Anesteziol Reanimatol*, (2):62-4.
- Bassetti, M., Vena, A., Russo, A., Croxatto, A., Calandra, T., and Guery, B., 2018, Rational approach in the management of *Pseudomonas aeruginosa* infections, *Current Opinion in Infectious Diseases*, 31(6):578-586.
- Bat-Chen, W., Golan, T., Peri, I., Ludmer, Z., and Schwartz, B., 2010, Allicin purified from fresh garlic cloves induces apoptosis in colon cancer cells via Nrf2, *Nutrition and Cancer*, 62(7):947-57.
- Batiha, G.E.S., Beshbishy, A.M., Wasef, L.G., Elewa, Y.H., Al Sagan A. A., El-Hack M.E.A., Taha, A.E., Abd-Elhakim, Y.M., and Devkota, H.P., 2020, Chemical Constituents and Pharmacological Activities of Garlic (*Allium sativum* L.): A Review, *Nutrients*, 12(3):872.
- Bedlovičová, Z., Strapáč, I., Baláž, M., and Salayová, A., 2020, A Brief Overview on Antioxidant Activity Determination of Silver Nanoparticles, *Molecules*, 25(14):3191.
- Bellissimo-Rodrigues, F., and Bellissimo-Rodrigues, W., T., 2012, Ventilator-associated pneumonia and oral health, *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 45(5):543-4.
- Benvenuti S., Pellati F., Melegari M., and Bertelli D., 2004, Polyphenols, Anthocyanins, Ascorbic Acid and Radical Scavenging Activity of Rubus, Ribes and Aronia, *Journal of Food Science*, 69: 164–169.
- Benzie, I. F., 1996, An automated, specific, spectrophotometric method for measuring ascorbic acid in plasma (EFTSA), *Clinical biochemistry*, 29(2), 111-116.
- Benzie, I.F., and Szeto, Y.T., 1999, Total antioxidant capacity of teas by the ferric reducing/antioxidant power assay. *Journal of agricultural and food chemistry*, 47(2), 633-636.
- Bialek-Davenet, S., Criscuolo, A., Ailloud, F., Passet., Jones, L., Delannoy-Vieillard, A.S., Garin, B., Hello, S.L., Arlet, G., Nicolas-Chanoine, M.H., Decré, D., and Brisse, S., 2014, Genomic definition of hypervirulent and multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* clonal groups, *Emerging Infectious Diseases*, 20(11):1812-20.
- Bontempo, P., Stiuso, P., Lama, S., Napolitano, A., Piacente, S., Altucci, L., Molinari, A.M., De Masi, L., and Rigano, D., 2021, Metabolite Profile and In Vitro Beneficial Effects of Black Garlic (*Allium sativum* L.) Polar Extract, *Nutrients*, 13(8): 2771.

- Boparai, J.K., and Sharma, P.K., 2020, Mini Review on Antimicrobial Peptides, Sources, Mechanism and Recent Applications, *Protein & Peptide Letters*, 27(1):4-16.
- Boruga, O., Jianu, C., Misca, C., Golet, I., Gruia, A.T., and Horhat, F.G., 2014, *Thymus vulgaris* essential oil: chemical composition and antimicrobial activity, *Journal of medicine and life*, 3(3):56-60.
- Bouqellah, N.A., Mohamed, M.M., and Ibrahim, Y., 2019, Synthesis of eco-friendly silver nanoparticles using *Allium* sp. and their antimicrobial potential on selected vaginal bacteria, *Saudi Journal of Biological Sciences*, 26(7):1789-1794.
- Caldart, R.V., Fonseca, E.L., Freitas, F., Rocha, L., and Vicente, A.C., 2019, *Acinetobacter baumannii* infections in Amazon Region driven by extensively drug resistant international clones, 2016-2018, *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 114:e190232.
- Campos, C., G., P., Pacheco, A., Gaspar M., D.,d.,R., Arcaro, G., Reche P., M., Nadal J.,M., and Farago P., V., 2021, Analysis of diagnostic criteria for ventilator-associated pneumonia: a cohort study, *Revista Brasileira de Enfermagem*, 74(6):e20190653.
- Canturan, S., Y., Yılmaz, N., Sarıkaya, R., Avşar, Z., Ertek, M., and Uyaner, İ., 2021, Retrospective Assessment of Ventilator-Associated Pneumonias due to *Acinetobacter baumannii* in an Oncology Hospital, *The Medical Bulletin of Sisli Etfal Hospital*, 55(2):193-196.
- Capasso, A., 2013, Antioxidant action and therapeutic efficacy of *Allium sativum* L., *Molecules*, 18(1):690-700.
- Carmona-Ribeiro, A.M., and de Melo Carrasco, L.D., 2013, Cationic antimicrobial polymers and their assemblies, *International Journal of Molecular Sciences*, 14(5):9906-46.
- Catella, C., Camero, M., Lucente, M.S., Fracchiolla, G., Sblano, S., Tempesta, M., Martella, V., Buonavoglia, C., and Lanave, G., 2021, Virucidal and antiviral effects of *Thymus vulgaris* essential oil on feline coronavirus, *Research in Veterinary Science*, 137:44-47.
- Cheema, H., A., Shahid, A., Ayyan, M., Mustafa, B., Zahid, A., Fatima, M., Ehsan M., Athar, F., Duric, N., and Szakmany, T., 2022, Probiotics for the Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials, *Nutrients*, 14(8):1600.
- Chen, C.M., Wang, M., Li, X.P., Li, P.L., Tian, J.J., Zhang, K., and Luo, C., 2021, Homology analysis between clinically isolated extraintestinal and enteric *Klebsiella pneumoniae* among neonates, *BMC Microbiology*, 21(1):25.
- Chen, C.Y., Tsai, T.Y., and Chen, B.H., 2021, Effects of Black Garlic Extract and Nanoemulsion on the Deoxy Corticosterone Acetate-Salt Induced Hypertension and Its Associated Mild Cognitive Impairment in Rats, *Antioxidants*, 10(10): 1611.

- Chen, L., Li, H., Wen, H., Zhao, B., Niu, Y., Mo, Q., and Wu, Y., 2020, Biofilm formation in *Acinetobacter baumannii* was inhibited by PA β N while it had no association with antibiotic resistance, *Microbiologyopen*, 9(9):e1063.
- Cheung, G.Y.C., Bae, J.S., and Otto, M., 2021, Pathogenicity and virulence of *Staphylococcus aureus*, *Virulence*, 12(1):547-569.
- Chevalier, S., Bouffartigues, E., Bodilis, J., Maillot, O., Lesouhaitier, O., Feuilleley, M.G., Orange, n., Dufour, A., and Cornelis, P., 2017, Structure, function and regulation of *Pseudomonas aeruginosa* porins, *Federation of European Microbiological Societies Microbiology Review*, 41(5):698-722.
- Chew, K.L., Lin, R.T.P., and Teo, J.W.P., 2017, *Klebsiella pneumoniae* in Singapore: Hypervirulent Infections and the Carbapenemase Threat, *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 7:515.
- Choi, S., Cha, H.S., and Lee, Y.S., 2014, Physicochemical and antioxidant properties of black garlic, *Molecules*, 19(10):16811-23.
- Cortes, M., F., Almeida de, B., L., Espinoza, E., P., S., Campos, A., F., Moura, M., L., d., N., Salomão, M., C., Boszczowski, I., Freire, M., P., Carvalho, L., B., d., Glaucia, Paranhos-Baccalà, Costa, S., F., and Guimarães, T., 2021, Procalcitonin as a biomarker for ventilator associated pneumonia in COVID-19 patients: Is it an useful stewardship tool?, *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 101(2):115344.
- Coulombier, N., Jauffrais, T., and Lebouvier, N., 2021, Antioxidant Compounds from Microalgae: A Review, *Marine Drugs*, 19(10):549.
- Crosby, H.A., Kwiecinski, J., and Horswill, A.R., 2016, *Staphylococcus aureus* Aggregation and Coagulation Mechanisms, and Their Function in Host-Pathogen Interactions, *Advances in Applied Microbiology*, 96:1-41.
- Csikós, E., Csekő, K., Eşref, E.R., Kemeny, Á., Kereskai, L., Kocsis, B., Böszörmenyi, A., Helyes, Z., and Horváth, G., 2020, Effects of *Thymus vulgaris* L., *Cinnamomum verum* J.Presl and *Cymbopogon nardus* (L.) Rendle Essential Oils in the Endotoxin-induced Acute Airway Inflammation Mouse Model, *Molecules*, 25(15):3553.
- Çanta, A., and Chattopadhyay, R.R., 2015, Evaluation of Synergistic Antibacterial and Antioxidant Efficacy of Essential Oils of Spices and Herbs in Combination, *PLoS One*, 10(7):e0131321.
- Çegini, Z., Khoshbayan, A., Moghadam, M.T., Farahani, I., Jazireian, P., and Şeriati A., 2020, Bacteriophage therapy against *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: a review, *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 19(1):45.
- Çörtük, M., Acat, M., Yazıcı, O., Yaşar, Z., Kiraz, K., Yapıcıoğlu Ataman, S., Tanrıverdi, E., Zitouni, B., Kıraklı, C., Ediboğlu, Ö., Tuksavul, F., Dirican, A., Çelik, H., K., Özkaya, Ş., and Çetinkaya, E., 2017, Retrospective review of epidemic viral pneumonia cases in Turkey: A multicenter study, *Experimental and Therapeutic Medicine*, 13(4): 1431–1437.

- da Silva, A.C., Rodrigues, M.X., and Silva, N.C.C., 2020, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in food and the prevalence in Brazil: a review, *Brazilian Journal of Microbiology*, 51(1):347-356.
- Dai, Y., Pinedo, V., Tang, A.Y., Cava, F., and Geisinger, E., 2021, A New Class of Cell Wall-Recycling L,d-Carboxypeptidase Determines β -Lactam Susceptibility and Morphogenesis in *Acinetobacter baumannii*, *mBio*, 12(6):e0278621.
- de Lacerda Coriolano, D., de Souza, J.B., Bueno, E.V., de Fatima Ramos Dos Santos Medeiros, S.M., Cavalcanti, I.D.L., and Cavalcanti, I.M.F., 2021, Antibacterial and antibiofilm potential of silver nanoparticles against antibiotic-sensitive and multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains, *Brazilian Journal of Microbiology*, 52(1):267-278.
- de Oliveira, M.A., da C Vegian, M.R., Brighenti, F.L., Salvador, M.J., and Koga-Ito, C.Y., 2021, Antibiofilm effects of *Thymus vulgaris* and *Hyptis spicigera* essential oils on cariogenic bacteria, *Future Microbiology*, 16:241-255.
- Diggle, S.P., and Whiteley, M., 2020, Microbe Profile: *Pseudomonas aeruginosa*: opportunistic pathogen and lab rat, *Microbiology (Reading)*, 166(1):30-33.
- Dikasso, D., Lemma, H., Urga, K., Debella, A., Addis, G., Tadele, A., and Yirsaw, K., 2002, Investigation on the antibacterial properties of garlic (*Allium sativum*) on pneumonia causing bacteria, *Ethiopian Medical Journal*, 40(3):241-9.
- Dongol, S., Kayastha, G., Maharjan, N., Pyatha, S., KK, R., Thwaites, L., Basnyat, B., Baker, S., and Karkey, A., 2021, Epidemiology, etiology, and diagnosis of health care acquired pneumonia including ventilator-associated pneumonia in Nepal, *PLoS One*, 16(11):e0259634.
- Dorrigiv, M., Zareiyan, A., and Hüseyinzade, H., 2020, Garlic (*Allium sativum*) as an antidote or a protective agent against natural or chemical toxicities: A comprehensive update review, *Phytotherapy Research*, 34(8):1770-1797.
- Dönma, M.M., and Donma, O., 2020, The effects of *Allium sativum* on immunity within the scope of COVID-19 infection, *Medical Hypotheses*, 144:109934.
- Druzian, S.P., Pinheiro, L.N., Susin N.M.B., Pra, V.D., Mazutti, M.A., Kuhn, R.C., and de Marsillac Terra, L., 2020, Production of metabolites with antioxidant activity by *Botryosphaeria dothidea* in submerged fermentation, *Bioprocess and Biosystems Engineering*, 43(1):13-20.
- Ebani, V.V., Pieracci, Y., Cagnoli, G., Bertelloni, F., Munafò, C., Nardoni, S., Pistelli, L., and Mancianti, F., 2023, In Vitro Antimicrobial Activity of *Thymus vulgaris*, *Origanum vulgare*, *Satureja montana* and Their Mixture against Clinical Isolates Responsible for Canine Otitis Externa, *Veterinary Sciences*, 10(1):30.
- Egea, L.A., Merida-García, R., Kilian, A., Hernandez, P., and Dorado, G., 2017, Assessment of Genetic Diversity and Structure of Large Garlic (*Allium sativum*) Germplasm Bank, by Diversity Arrays Technology "Genotyping-by-Sequencing" Platform (DArTseq), *Frontiers in Genetics*, 8:98.

- El-Newary, S.A., Shaffie, N.M., and Omer, E.A., 2017, The protection of *Thymus vulgaris* leaves alcoholic extract against hepatotoxicity of alcohol in rats, *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 10(4):361-371.
- Ene, A., Miller-Ensminger, T., Mores, C.R., Giannattasio-Ferraz, S., Wolfe, A.J., Abouelfetouh, A., and Putonti, C., 2021, Examination of *Staphylococcus aureus* Prophages Circulating in Egypt, *Viruses*, 13(2):337.
- Fani, M., and Kohanteb, C., 2017, In Vitro Antimicrobial Activity of *Thymus vulgaris* Essential Oil Against Major Oral Pathogens, *Journal of Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 22(4):660-666.
- Fiester, S.E., and Actis, L.A., 2013, Stress responses in the opportunistic pathogen *Acinetobacter baumannii*, *Future Microbiology*, 8(3):353-65.
- Follador, R., Heinz, E., Wyres, K.L., Ellington, M.J., Kowarik, M., Holt, K.E., and Thomson, N.R., 2016, The diversity of *Klebsiella pneumoniae* surface polysaccharides, *Microbial Genomics*, 2(8):e000073.
- Foroutan-Rad, M., Tappeh, K.H., and Khademvatan, S., 2017, Antileishmanial and Immunomodulatory Activity of *Allium sativum* (Garlic): A Review, *Journal of Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 22(1):141-155.
- Fournomiti, M., Kimbaris, A., Mantzourani, I., Plessas, S., Theodoridou, I., Papaemmanouil, V., Kapsiotis, I., Panopoulou, M., Stavropoulou, E., Bezirtzoglou, E.E., and Alexopoulos, A., 2015, Antimicrobial activity of essential oils of cultivated oregano (*Origanum vulgare*), sage (*Salvia officinalis*), and thyme (*Thymus vulgaris*) against clinical isolates of *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, and *Klebsiella pneumoniae*, *Microbial Ecology in Health and Disease*, 26: 10.3402/mehd.v26.23289.
- Gam, D.H., Park, J.H., Kim, J.H., Gagasi, D.H., and Kim, J., 2021, Effects of *Allium sativum* Stem Extract on Growth and Migration in Melanoma Cells through Inhibition of VEGF, MMP-2, and MMP-9 Genes Expression, *Molecules*, 27(1):21.
- Ghaderi, L., Moghimi, R., Aliahmadi, A., McClements, D.J., and Rafati, H., 2017, Development of antimicrobial nanoemulsion-based delivery systems against selected pathogenic bacteria using a thymol-rich *Thymus daenensis* essential oil, *Journal of Applied Microbiology*, 123(4):832-840.
- Gheorghe, I., Barbu, I.C., Surleac, M., Sarbu, I., Popa, L.I., Paraşciv, S., Feng, Y., Lazar, V., Chifiriuc, M.C., Oţelea, D., and Zhiyong, Z., 2021, Subtypes, resistance and virulence platforms in extended-drug resistant *Acinetobacter baumannii* Romanian isolates, *Scientific Reports*, 11(1):13288.
- Gholami, M., Shahzamani, K., Marzban, A., and Lashgarian, H.E., 2018, Evaluation of antimicrobial activity of synthesised silver nanoparticles using *Thymus kotschyianus* aqueous extract, *IET Nanobiotechnology*, 12(8): 1114–1117.

- Gibson, B., H., Sharpe, J., P., Lewis, R., H., Newell, J., S., Swanson, J., M., Wood, G., C., Fabian, T., C., Croce, M., A., and Magnotti, L., J., 2018, Use of Aerosolized Antibiotics in Gram-Negative Ventilator-Associated Pneumonia in Trauma Patients, *The American Surgeon*, 84(12):1906-1912.
- Gimza, B.D., Jackson, J.K., Frey, A.M., Budny, B.G., Chaput, D., Rizzo, D.N., and Shaw, L.N., 2021, Unraveling the Impact of Secreted Proteases on Hypervirulence in *Staphylococcus aureus*, *mBio*, 12(1):e03288-20.
- Gu, W.-J., Gong, Y.-Z., Pan, L., Ni, Y.-X., and Liu, J.-C., 2012, Impact of oral care with versus without toothbrushing on the prevention of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, *Critical Care*, 16(5):R190.
- Guidry, C., A., Mallicote, M., U., Petroze Ri., T., Hranjec, T., Rosenberger, L., H., Davies, S., W., and Sawyer, R., G., 2014, Influence of bronchoscopy on the diagnosis of and outcomes from ventilator-associated pneumonia, *Surgical Infections(Larchmt)*, 15(5):527-32.
- Guillamet, C., V., and Kollef, M., H., 2015, Update on ventilator-associated pneumonia, *Current Opinion in Critical Care*, 21(5):430-8.
- Harding, C.M., Hennon, S.W., and Feldman, M.F., 2018, Uncovering the mechanisms of *Acinetobacter baumannii* virulence, *Nature Reviews Microbiology*, 16(2):91-102.
- Hazzaa, S.M., Abdelaziz, S.A.M., Eldaim, M.A.A., Abdel- Daim, M.M., and Elgarawany, G.E., 2020, Neuroprotective Potential of *Allium sativum* against Monosodium Glutamate-Induced Excitotoxicity: Impact on Short-Term Memory, Gliosis, and Oxidative Stress, *Nutrients*, 12(4):1028.
- Hegazy, E.M., Sabry, A., and Khalil, W.K.B., 2022, Neuroprotective effects of onion and garlic root extracts against Alzheimer's disease in rats: antimicrobial, histopathological, and molecular studies, *BioTechnologia*, 103(2): 153–167.
- Hemmadi, V., and Biswas, M., 2021, An overview of moonlighting proteins in *Staphylococcus aureus* infection, *Archives of Microbiology*, 203(2):481-498.
- Hilliam, Y., Kaye, S., and Winstanley, C., 2020, *Pseudomonas aeruginosa* and microbial keratitis, *Journal Of Medical Microbiology*, 69(1):3-13.
- Horváth, G., Horvath. A., Reichert, G., Böszörményi, A., Sipos, K., and Pandur, E., 2021, Three chemotypes of thyme (*Thymus vulgaris* L.) essential oil and their main compounds affect differently the IL-6 and TNF α cytokine secretions of BV-2 microglia by modulating the NF- κ B and C/EBP β signalling pathways, *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 21(1):148.
- Hu, Y., He, L., Tao, X., Meng, F., and Zhang, J., 2016, Biofilm may not be Necessary for the Epidemic Spread of *Acinetobacter baumannii*, *Scientific Reports*, 6:32066.
- Indraningrat, A.A.G., Smidt, H., and Sipkema, D., 2016, Bioprospecting Sponge-Associated Microbes for Antimicrobial Compounds, *Marine Drugs*, 14(5):87.

- Iten, F., Saller, R., Abel, G., and Reichling, J., 2009, Additive antimicrobial [corrected] effects of the active components of the essential oil of *Thymus vulgaris*--chemotype carvacrol, *Planta Medica*, 75(11):1231-6.
- Ito, M., and Sugai, Y., 2021, Nanobubbles activate anaerobic growth and metabolism of *Pseudomonas aeruginosa*, *Scientific Reports*, 11(1):16858.
- Jafri, H., and Ahmad, I., 2020, *Thymus vulgaris* essential oil and thymol inhibit biofilms and interact synergistically with antifungal drugs against drug resistant strains of *Candida albicans* and *Candida tropicalis*, *Journal of Medical Mycology*, 30(1):100911.
- Jain, S., Khanna, P., and Sarkar, S., 2021, Comparative evaluation of ventilator-associated pneumonia in critically ill COVID- 19 and patients infected with other corona viruses: a systematic review and meta-analysis, *Monaldi Archives for Chest Disease*, 92(2).
- Jang, H.J., Lee, H.J., Yoon, D.K., Ji,D.S., Kim, J.H., and Lee, C.H.,2018, Antioxidant and antimicrobial activities of fresh garlic and aged garlic by-products extracted with different solvents, *Food Science and Biotechnology*, 27(1): 219–225.
- Jenkins, A., Diep, B.A., Mai. T.T., Vo, N.H., Warrenner, P., Suzich, J., Stover, C.K., and Sellman, B.R., 2015, Differential expression and roles of *Staphylococcus aureus* virulence determinants during colonization and disease, *mBio*, 6(1):e02272-14.
- Ji, H., Kim, H., Beuchat, L.R., and Ryu, J.H.,2019, Synergistic antimicrobial activities of essential oil vapours against *Penicillium corylophilum* on a laboratory medium and beef jerky, *Int J Food Microbiol*, 16;291:104-110.
- Jiang, G., Ramachandraiah, K., Murtaza, M.A., Wang, L., Li, S., and Ameer, K., 2021, Synergistic effects of black ginseng and aged garlic extracts for the amelioration of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in mice, *Food and Nutrition Sciences*, 9(6):3091-3099.
- Jung Jung, Y., Kim, E., J., and Choi Y., H., 2022, Aerosolized antibiotics in the treatment of hospital-acquired pneumonia/ventilator-associated pneumonia, *The Korean Journal of Internal Medicine*, 37(1): 1–12.
- Jurado-Martin, I., Sainz-Mejías, M., and McClean, S., 2021, *Pseudomonas aeruginosa*: An Audacious Pathogen with an Adaptable Arsenal of Virulence Factors, *International Journal of Molecular Sciences*, 22(6):3128.
- Jurowski, K., Fołta, M., Tatar, B., and Krośniak, M., 2022, The Comprehensive Toxicological Assessment of Total Chromium Impurities in Traditional Herbal Medicinal Product with *Thymi herba* (*Thymus vulgaris* L. and *Thymus zygis* L.) Available in Pharmacies in Poland: Short Communication, *Biological Trace Element Research*, 200(6):2983-2988.
- Kabra, R., Chauhan , N., Kumar, A., Ingale, P., and Sing , S., 2019, Efflux pumps and antimicrobial resistance: Paradoxical components in systems genomics, *Progress in Biophysics & Molecular Biology*, 141:15-24.

- Kadmy I.M.S., and Aziz, S.N., 2021, Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* as an emerging concern in hospitals, *Molecular Biology Reports*, 48(10):6987-6998.
- Kalanuria A., A., Zai, W., and Mirski M., 2014, Ventilator-associated pneumonia in the ICU, *Critical Care*, 18(2): 208.
- Kamaruzzaman, N.F., Tan, L.P., Hamdan, R.H., Choong. S.S.i, Wong, W.K., Gibson, A. J., Chivu, and de Fatima Pina, M., 2019, Antimicrobial Polymers: The Potential Replacement of Existing Antibiotics?, *International Journal of Molecular Sciences*, 20(11):2747.
- Karnjanapratum, S., Supapvaniç, S., Kaewthong, P., and Takeungwongtrakul, S., 2021, Impact of steaming pretreatment process on characteristics and antioxidant activities of black garlic (*Allium sativum* L.), *Journal of Food Science and Technology*, 58(5):1869-1876.
- Kawada-Matsuo, M., Le M.N.T., and Komatsuzawa, H., 2021, Antibacterial Peptides Resistance in *Staphylococcus aureus*: Various Mechanisms and the Association with Pathogenicity, *Genes (Basel)*, 12(10):1527.
- Kelman, D., Posner, E.K., McDermid, K.J. , Tabandera, N.K., Wright, P.R., and Wright, A.D., 2012, Antioxidant activity of Hawaiian marine algae, *Marine Drugs*, 10(2):403-16.
- Khubber, S., Haşimifesaraki, R., Muhammed, M., and Gharibzahedi, S.M.T., 2020, Garlic (*Allium sativum* L.): a potential unique therapeutic food rich in organosulfur and flavonoid compounds to fight with COVID-19, *Nutrition Journal*, 19(1):124.
- Kim, K., İslam, M., Jung H.W., Lim, D., Kim, K., Lee, S.G., Park, C., Lee, J.C., and Shin, M., 2021, ppGpp signaling plays a critical role in virulence of *Acinetobacter baumannii*, *Virulence*, 12(1):2122-2132.
- Kim, N., Kim, H.J., Oh, A.H., Kim, S.Y., Kim, M.H., Son, J.H., Kim, S.I., Shin, M., Lee, Y.C., and Lee, J.C., 2021, The role of Zur-regulated lipoprotein A in bacterial morphology, antimicrobial susceptibility, and production of outer membrane vesicles in *Acinetobacter baumannii*, *BMC Microbiology*, 21(1):27.
- Kim, S.H., Jung, E.Y., Kang, D.H., Chang, U.J., Hong, Y.H., and Suh, H.J., 2012, Physical stability, antioxidative properties, and photoprotective effects of a functionalized formulation containing black garlic extract, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 117:104-10.
- Kimura, S., Tung, Y.C., Tava, M.H., Su, N.W., Su, Lai, Y.J., and Cheng, K.C., 2017, Black garlic: A critical review of its production, bioactivity, and application, *Journal of Food and Drug Analysis*, 25(1):62-70.
- Komaki, A., Hoseini, F., Shahidi, S., and Baharlouei, N., 2015, Study of the effect of extract of *Thymus vulgaris* on anxiety in male rats, *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 6(3):257-61.
- Kong, C., Neoh, H.m., and Nathan, S., 2016, Targeting *Staphylococcus aureus* Toxins: A Potential form of Anti-Virulence Therapy, *Toxins (Basel)*, 8(3):72.

- Kowalczyk, A., Przychodna, M., Sopata, S., Bodalska, A., and Fecka, I., 2020, Thymol and Thyme Essential Oil-New Insights into Selected Therapeutic Applications, *Molecules*, 25(18):4125.
- Kozics, K., Bučková, M., Puškárová, A., Kalászová, V., Cabicarová, T., and Pangallo, D., 2019, The Effect of Ten Essential Oils on Several Cutaneous Drug-Resistant Microorganisms and Their Cyto/Genotoxic and Antioxidant Properties, *Molecules*, 24(24): 4570.
- Kozics, K., Klusova, V., Srančíková, A., Mucaji, P., Slameňová, D., Hunáková, L., Kusznierevich, B., and Horváthová, E., 2013, Effects of *Salvia officinalis* and *Thymus vulgaris* on oxidant-induced DNA damage and antioxidant status in HepG2 cells, *Food Chemistry*, 141(3):2198-206.
- Kozłowska, M., Laudy, A.E., Przybył, J., Ziarno, M., and Majewska, E., 2015, chemical composition and antibacterial activity of some medicinal plants from lamiaceae family, *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 72(4):757-67.
- Kubatka, P., Uramova, S., Kello, M., Kajo, K., Samec, M., Jasek, K., Vybohova, D., Liskova, A., Mojzis, J., Adamkov, Zubor, P., Smejkal, K., Svajdenka, E., Güneş P., Samuel, S.M., Zulli, A., Kassayova, M., Lasabova, Z., Kwon, T.K., Pec, M., Danko, J., and Büsselberg, D., 2019, Anticancer Activities of *Thymus vulgaris* L. in Experimental Breast Carcinoma in Vivo and in Vitro, *International Journal of Molecular Sciences*, 20(7):1749.
- Kumar, M., 2016, Multidrug-Resistant *Staphylococcus aureus*, India, 2013-2015, *Emerging Infectious Diseases*, 22(9):1666-7.
- Kumar, S., Anwer, R., and Azzi, A., 2021, Virulence Potential of Multi-Drug Resistant (MDR) *Acinetobacter baumannii* and Treatment Options, *Microorganisms*, 9 (10): 2104.
- Lau, A., CW., Yani, HM., Tang, SL., Yeung, A., Lam, SM., and Yan, WW., 2015, Prevention of ventilator- associated pneumonia, *Hong Kong Medical Journal*, 21(1):61-8.
- LeBel, G., Vaillancourt, K., Bercier, P., and Grenier, D., 2019, Antibacterial activity against porcine respiratory bacterial pathogens and in vitro biocompatibility of essential oils, *Archives of Microbiology*, 201(6):833-840.
- Lee, H.,-H., Lin, L., Y., Yang, H.,-F., Tang, Y., Y., and Wang, P.,-H., 2021, Application of an Automatic Medical Information System to Implement Bundle Care for the Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(21):11128.
- Li, X., Huang, T., Xu, K., Li, Ç., and Li, Y., 2019, Molecular characteristics and virulence gene profiles of *Staphylococcus aureus* isolates in Hainan, China, *BMC Infectious Diseases*, 19(1):873.
- Li, F.J., Starrs, L., and Burgio, G., 2018, Tug of war between *Acinetobacter baumannii* and host immune responses, *Pathogens and Disease*, 76(9):ftz004.

- Li, G., Ma, X., Deng, L., Zhao, X., Wei, Y., Gao, Z., Jia, J., Xu, J., and , Sun, C., 2015, Fresh Garlic Extract Enhances the Antimicrobial Activities of Antibiotics on Resistant Strains *in Vitro*, *Jundishapur Journal of Microbiology*, 8(5): e14814.
- Li, M., Yan, Y.X., Yu, Q.T., Deng, Y., Wu, D.T., Wang, Y., Ge Y.Z., Li, S.P., and Zhao, J., 2017, 1Comparison of Immunomodulatory Effects of Fresh Garlic and Black Garlic Polysaccharides on RAW 264.7 Macrophages, *Journal of Food Science*, 82(3):765-771.
- Liao, Y.,-H., Wang, Z.,-C., Zhang, F.,-G., Abbod, M., F., Shih, C., H., and Shieh, J.,-S., 2019, Machine Learning Methods Applied to Predict Ventilator-Associated Pneumonia with *Pseudomonas aeruginosa* Infection via Sensor Array of Electronic Nose in Intensive Care Unit, *Sensors (Basel)*, 19(8):1866.
- Lin, F., Yu, B., Wang, Q., Yuan, M., and Ling, B., 2021, Combination inhibition activity of chlorhexidine and antibiotics on multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* *in vitro*, *BMC Infectious Diseases*, 21(1):266.
- Lister, J.L., and Horswill, A.R., 2014, *Staphylococcus aureus* biofilms: recent developments in biofilm dispersal, *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 4:178.
- Liu, J., Zhang, G., Kong, X., and Wen, C., 2018, Black Garlic Improves Heart Function in Patients With Coronary Heart Disease by Improving Circulating Antioxidant Levels, *Frontiers in Physiology*, 9:1435.
- Löffler, B., and Tuchscher, L., 2021, *Staphylococcus aureus* Toxins: Promoter or Handicap during Infection?, *Toxins (Basel)*, 13(4):287.
- Lu, J., Li, N., Li, S., Liu, W., Li, M., Zhang, M., and Chen, H., 2023, Biochemical Composition, Antioxidant Activity and Antiproliferative Effects of Different Processed Garlic Products, *Molecules*, 28(2):804.
- Lu, X., Li, N., Qiao, X., Qiu, Z., and Liu, P., 2017, Composition analysis and antioxidant properties of black garlic extract, *Journal of Food and Drug Analysis*, 25(2):340-349.
- Madani, A., Choobkar, N., and Garmakhany, A.D., 2023, Determination of phenolic compounds and their antioxidant activity of Iranian *Allium sativum controversum* extracts and their antimicrobial properties in fresh sausages, *Food Science & Nutrition*, 11(1):274-283.
- Magrys, A., Önder, A., and Tchórzewska, D., 2021, Antibacterial properties of *Allium sativum* L. against the most emerging multidrug-resistant bacteria and its synergy with antibiotics, *Archives of Microbiology*, 203(5):2257-2268.
- Majewski, M., 2014, *Allium sativum*: facts and myths regarding human health, *Roczniki Panstwowego Zakladu Higieny*, 65(1):18.
- Mandell, L.A., 2015, Community-acquired pneumonia: An overview, *Postgraduate Medicine*, 127(6):607-15. Aǵustos;127.

- Marangoz, F.İ. (2016). Sirke Üretim Prosesinin Karadut Meyvesinin Biyoaktif Bileşenleri ve Antioksidan Özelliklerine Etkisi. (Yüksek Lisans Tezi). Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi.
- Marinescu, M., 2021, Biginelli Reaction Mediated Synthesis of Antimicrobial Pyrimidine Derivatives and Their Therapeutic Properties, *Molecules*, 26(19):6022.
- Martin, R.M., and Bachman, M.A., 2018, Colonization, Infection, and the Accessory Genome of *Klebsiella pneumoniae*, *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 8:4.
- Martin-Loeches, I., and Torres, A., 2022, Hospital-Acquired Pneumonia/Ventilator-Associated Pneumonia after Guidelines, *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 43(2):173-174.
- McCracken, G.H., 2000, Etiology and treatment of pneumonia, *Pediatric Infectious Disease Journal*, 19:373–7.
- McGuinness, W.A., Malachowa, N., and DeLeo, F.R., 2017, Vancomycin Resistance in *Staphylococcus aureus*, *Yale Journal of Biology and Medicine*, 90(2):269-281.
- Medine, M.Á.T., Perez-Aparicio, J., Moreno-Ortega, A., and Moreno-Rojas, R., 2019, Influence of Variety and Storage Time of Fresh Garlic on the Physicochemical and Antioxidant Properties of Black Garlic, *Foods*, 8(8):314.
- Medine. M.A.T., Merinas-Amo, T., Fernandez-Bedmar, Z., Font, R., Rio-Celestino, M.D., Perez-Aparicio, J., Moreno-Ortega, A., Alonso-Moraga, Á., and Moreno-Rojas, R., 2019, Physicochemical Characterization and Biological Activities of Black and White Garlic: In Vivo and In Vitro Assays, *Foods*, 8(6):220.
- Mehta, A., and Bhagat R., 2016, Prevention of Ventilator-Associated Infections, *Chest Diseases Clinics*, 37(4),683-692.
- Michie, K.L., Dees, J.L., Fleming, D., Mustafa, D.A., Goldberg, J.B., Rumbaugh, K.P., and Whiteley, M., 2020, Role of *Pseudomonas aeruginosa* Glutathione Biosynthesis in Lung and Soft Tissue Infection, *Infection and Immunity*, 88(6):e00116-20.
- Micucci, M., Protti, M., Aldini, R., Frosini, M., Corazza, I., marzetti, c., Mattioli, L.B., Tocci, G., Chiarini, A., Mercolini, L., and Budriesi, R., 2020, Thymus vulgaris L. Essential Oil Solid Formulation: Chemical Profile and Spasmolytic and Antimicrobial Effects, *Biomolecules*, 10(6):860.
- Mielko, K.A., Jabłoński, S.J., Milczewska, J., Sands, D., Łukaszewicz, and M., Mlynarz, P., 2019, Metabolomic studies of *Pseudomonas aeruginosa*, *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 35(11):178.
- Ming, L., Li, Z., Li, X., Tang, L., and He, G., 2021, Antiviral activity of diallyl trisulfide against H9N2 avian influenza virus infection in vitro and in vivo, *Virology Journal*, 18(1):171.

- Moradigaravand, D., Martin, V., Peacock, S.J., and Parkhill, J., 2017, Evolution and Epidemiology of Multidrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in the United Kingdom and Ireland, *mBio*, 8(1):e01976-16.
- Moreno-Ortega, A., Pereira-Caro, G., Ordóñez, J.L., Moreno-Rojas, R., Ortíz-Somovilla, V., and Moreno-Rojas, J.M., 2020, Bioaccessibility of Bioactive Compounds of 'Fresh Garlic' and 'Black Garlic' through In Vitro Gastrointestinal Digestion, *Foods*, 9(11), 1582.
- Mostafa, R.M., Moustafa, Y.M., Mirghani, Z., AlKusayer, G.M., and Moustafa, K.M., 2013, Antioxidant effect of garlic (*Allium sativum*) and black seeds (*Nigella sativa*) in healthy postmenopausal women, *SAGE Open Medicine*, 1: 2050312113517501.
- Mulcahy, L.R., Isabella, V.M., and Lewis, K., 2014, *Pseudomonas aeruginosa* biofilms in disease, *Microbial Ecology*, 68(1):1-12.
- Murata, M., 2021, Browning and pigmentation in food through the Maillard reaction, *Glycoconjugate Journal*, 38(3):283-292.
- Müctehidzade, M., Boojar, M., M., E., Habtemariam, S., Nabavi, S., M., Necefi, A., Ghahremanian, A., Baktaş, M., Ağaabdollahyan, S., Sureda, A., and Bağeri, M., 2021, Systematic review: Effectiveness of herbal oral care products on ventilator-associated pneumonia, *Phytotherapy Research*, 35(7):3665-3672.
- Nafis, A., Iriti, M., Ouchari, L., Otmani, F.E., Marraiki, N., Elgorban, A.M., Syed, A., Mezrioui, N., Hassani, L., and Custódio, L., 2021, New Insight into the Chemical Composition, Antimicrobial and Synergistic Effects of the Moroccan Endemic *Thymus atlanticus* (Ball) Roussine Essential Oil in Combination with Conventional Antibiotics, *Molecules*, 26(19): 5850.
- Nair, G., B., and Niederman, M., S., 2017, Using Ventilator-Associated Pneumonia Rates as a Health Care Quality Indicator: A Contentious Concept, *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 38(3):237-244.
- Najar, B., Pistell, L., Ferri, B., Angelini, L.G., and Tavarini, S., 2021, Crop Yield and Essential Oil Composition of Two *Thymus vulgaris* Chemotypes along Three Years of Organic Cultivation in a Hilly Area of Central Italy, *Molecules*, 26(16):5109.
- Nakagawa, K., Maeda, H., Yamaya, Y., and Tonosaki, Y., 2020, Maillard Reaction Intermediates and Related Phytochemicals in Black Garlic Determined by EPR and HPLC Analyses, *Molecules*, 25(19): 4578.
- Nam, H., Jung, H., Kim, Y., Kim, B., Kim, K.H., Park, S.J., and Suh, J.G., 2017, Aged black garlic extract regulates lipid metabolism by inhibiting lipogenesis and promoting lipolysis in mature 3T3-L1 adipocytes, *Food Science and Biotechnology*, 27(2):575-579.
- Nie, D., Hu, Y., Chen, Z., Li, M., Hou, Z., Luo, X., Mao, X., and Xue, X., Outer membrane protein A (OmpA) as a potential therapeutic target for *Acinetobacter baumannii* infection, *Journal of Biomedical Science*, 27(1):26. doi: 10.1186/s12929-020-0617-7.

- Oğuz, S., Değer, I., 2013, Ventilator-associated pneumonia in patients using HME filters and heated humidifiers, *Journal Of Medical Sciences*, 182(4):651-5.
- Oliveira, J., Zagalo, C., and Cavaco-Silva, P., 2014, Prevention of ventilator-associated pneumonia, *Revista Portuguesa de Pneumologia*, 20(3):152-61.
- Pachuta-Stec, A., 2022, Antioxidant Activity of 1,2,4-Triazole and its Derivatives: A Mini-Review, *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 22(7):1081-1094.
- Parada, J., Díaz, M., Hermosilla, E., Vera J., Tortella, G., Seabra, A.B., Quiroz, A., Hormazábal, E., and Rubilar, O., 2022, Synthesis and Antibacterial Activity of Manganese-Ferrite/Silver Nanocomposite Combined with Two Essential Oils, *Nanomaterials (Basel)*, 12(13): 2137.
- Parham, S., Kharazi, A.Z., Bakhsheshi-Rad, H.R, Nur, H., Fauzi Ismail, A., Sharif, S., RamaKrishna, S., and Berto, F., 2020, Antioxidant, Antimicrobial and Antiviral Properties of Herbal *Materials*, *antioxidants*, 9, 1309.
- Park Y-S, Jung S-T, Kang S-G, and Heo BK, Arancibia-Avila P, Toledo F, Drzewiecki J, Namiesnik J, Gorinstein S: Antioxidants and proteins in ethylene-treated kiwifruits. *Food Chem* 2008, 107:640–648.
- Park, E., Baek, S.H., Bang, Kim, N.H., and Takimoto, K., 2019, Fermented Garlic Extract Increases Oxygen Consumption and UCP-1 mRNA Expression in Human Adipose-Derived Stem Cells, *Cell Journal*, 21(3):357-362.
- Pavlović, D.R., Veljković, M., Veljković, N.M., Gočmanac-Ignjatović, M., Mihailov-Krstev, T., Branković, S., Sokolović, D., Marčetić, M., Radulović, N., and Radenković, M., 2017, Influence of different wild-garlic (*Allium ursinum*) extracts on the gastrointestinal system: spasmolytic, antimicrobial and antioxidant properties, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 69(9):1208-1218.
- Peña, M., S., Restrepo, L., A., O., Arroyave, F., A., B., and Brochero, O., F., S., 2021, Impact of an Educational Intervention Aimed at Nursing Staff on Oral Hygiene Care on the Incidence of Ventilator-Associated Pneumonia in Adults Ventilated in Intensive Care Unit, *Investigacion y Educacion en Enfermeria*, 39(3):e06.
- Petruk, G., Giudice, R.D., Rigano, M.M., and Monti, D.M., 2018, Antioxidants from Plants Protect against Skin Photoaging, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018:1454936.
- Pinto, L., Cefola, M., Bonifacio, M.A., Cometa, S., Bocchino, C., Pace, B., De Giglio, E., Palumbo, M., Sada, A., Logrieco, A.F., and Baruzzi, F., 2021, Effect of red thyme oil (*Thymus vulgaris* L.) vapours on fungal decay, quality parameters and shelf-life of oranges during cold storage, *Food Chemistry*, 336:127590.
- Pisoschi, A.M., Pop, A., Cimpeanu, C., and Predoi, G., 2016, Antioxidant Capacity Determination in Plants and Plant-Derived Products: A Review, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016:9130976.

- Pozuelo-Carrascosa, D., P., Torres-Costoso, A., Alvarez-Bueno, C., Cavero-Redondo, I., Muñoz P., L., and Martínez-Vizcaino, V., 2018, Multimodality respiratory physiotherapy reduces mortality but may not prevent ventilator-associated pneumonia or reduce length of stay in the intensive care unit: a systematic review, *Journal of Physiotherapy*, 64(4):222-228.
- Pradhan, S., Shrestha, P., S., Shrestha, N., A., and Marhatta, M., N., 2020, Clinical impact of lung ultrasound monitoring for diagnosis of ventilator associated pneumonia: A diagnostic randomized controlled trial, *Journal Critical Care*, 58:65-71.
- Prince, A., and Lung, T.W.F., 2020, Consequences of Metabolic Interactions during *Staphylococcus aureus* Infection, *Toxins (Basel)*, 12(9):581.
- Qiu, Z., Lu, X., Li, N., Zhang, M., and Qiao, X., 2018, Characterization of garlic endophytes isolated from the black garlic processing, *MicrobiologyOpen*, 7(1):e00547.
- Rafiei, H., and Rahimi, S., Shafaei M., Ommatmohammadi, M., 2020, Emergency nurses' knowledge about ventilator-associated pneumonia, *International Emergency Nursing*, 48:100783.
- Ramirez, M.S., Bonomo, R.A., and Tolmasky, M.E., 2020, Carbapenemases: Transforming *Acinetobacter baumannii* into a Yet More Dangerous Menace, *Biomolecules*, 10(5):720.
- Reiter, J., Borlinghaus, J., Dörner, P., Schröder, W., Gruhlke, M.CH., klaas, m., and Slusarenko, A.J., 2020, Investigation of the deposition behaviour and antibacterial effectivity of allicin aerosols and vapour using a lung model, *Experimental and Therapeutic Medicine*, 19(2):15411549.
- Rezoagli, E., Zanella, A., Cressoni, M., Marchi, L., Kolobow, T., and Berra, L., 2017, Pathogenic Link Between Postextubation Pneumonia and Ventilator-Associated Pneumonia: An Experimental Study, *Anesthesia & Analgesia*, 124(4):1339-1346.
- Riciluca, K.C.T., Oliveira, U.C., Mendonça, R.Z., Junior, J.C.B., Schreier, S., and da Silva Junior P.I., 2021, Rondonin: antimicrobial properties and mechanism of action, *FEBS Open Bio*, 11(9):2541-2559.
- Roberts, K., L., Micek, S., T., Juang, P., and Kollef, M., H., 2017, Controversies and advances in the management of ventilator associated pneumonia, *Expert Review of Respiratory Medicine*, 11(11):875-884.
- Rodos, N., J., Cruce, C., E., O'Donnell, J., N., Wunderink, R., G., and Hauser, A., R., 2018, Resistance Trends and Treatment Options in Gram-Negative Ventilator-Associated Pneumonia, *Current Infectious Disease Reports*, 20(2):3.
- Roshan, N., Riley, T.V., and Hammer, K.A., 2017, Antimicrobial activity of natural products against *Clostridium difficile* in vitro, *Journal of Applied Microbiology*, 123(1):92-103.
- Rudolph, K., Parthier, C., Egerer-Sieber, C., Geiger, D., Muller, Y.A. Kreis, W., and Müller-Uri, F., 2016, Expression, crystallization and structure elucidation of γ -terpinene synthase

- from *Thymus vulgaris*, *Acta crystallographica. Section F, Structural biology communications*, 72(1):16-23.
- Ryder, J., H., and Kalil, A., C., 2022, The Puzzles of Ventilator-Associated Pneumonia and COVID-19: Absolute Knowns and Relative Unknowns, *Critical Care Medicine*, 50(5):894-896.
- Sallam, K.I., Ishioroshi, M., and Samejima, K., 2004, Antioxidant and antimicrobial effects of garlic in chicken sausage, *Lebensmittel-Wissenschaft & Technologie*, 37(8):849-855.
- Sarfaraz, D., Rahimmalek, M., and Saidi, G., 2021, Polyphenolic and molecular variation in *Thymus* species using HPLC and SRAP analyses, *Scientific Reports*, 11(1):5019.
- Saryono, Nani, D., Proverawati, A., and Sarmoko, 2021, Immunomodulatory effects of black solo garlic (*Allium sativum* L.) on streptozotocin-induced diabetes in Wistar rats, *helyon*, 7(12): e08493.
- Sauvage, S., and Hardouin, J., 2020, Exoproteomics for Better Understanding *Pseudomonas aeruginosa* Virulence, *Toxins (Basel)*, 12(9):571.
- Shin, J.H., Lee, C.W., Oh, S.J., Yun, J., Kang, M.R., Han, S.B., Park, H., Jung, J.C., Chung, Y.H., and Kang, J.S., 2014, Hepatoprotective Effect of Aged Black Garlic Extract in Rodents, *Toxicological Research*, 30(1): 49–54.
- Singleton, V. L. and Rossi, J. A., 1965. Colorimetry of Total Phenolics with Phosphomolybdic-Phosphotungstic Acid Reagents 16, 144-158.
- Slinkard, K. and Singleton, V. L., 1977. Total Phenol Analysis: Automation and Comparison with Manual Methods, *American Journal of Enology and Viticulture*, 28: 49-55.
- Soliman, M.M., Aldhahrani, A., and Metwally, M. M., 2021, Hepatoprotective effect of *Thymus vulgaris* extract on sodium nitrite-induced changes in oxidative stress, antioxidant and inflammatory marker expression, *Scientific Reports*, 11(1):5747.
- Somrani, M., Inglés, M.C., Debbabi, H., Abidi, F., and Palop, A., 2020, Garlic, Onion, and Cinnamon Essential Oil Anti-biofilms' Effect against *Listeria monocytogenes*, *Foods*, 9(5):567.
- Soorni, A., Borna, T., Alemdardan, A., Çakrabarti, M., Hunt, A.G., and Bombarely, A., 2019, Transcriptome Landscape Variation in the Genus *Thymus*, *Genes (Basel)*, 10(8):620.
- Souza-Oliveira, A., C., Cunha, T., M., Passos, L., B., d. S., Lopes, G., C., Gomes, F., A., and Röder D., V., D., d., B., 2016, Ventilator-associated pneumonia: impact of reducing bacterial resistance, prescription errors, and the impact of antimicrobial therapy on mortality rates, *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 20(5):437-43.
- Sun, X., Zhu, S., Li, N., Çeng, Y., Zhao, J., Qiao, Lu, L., Liu, S., Wang, Y., Liu, C., Li, B., Guo, W., Gao, S., yang, z., Li, F., Zeng, Z., Tang, Q., Pan, Y., Guan, M., Zhao, J., Lu, X., Meng, H., Han, Z., Gao, C., Jiang, W., Zhao, X., Tian, S., Su, J., Çeng, Z., and Liu, T., 2020, A Chromosome-Level Genome Assembly of Garlic (*Allium*

- sativum*) Provides Insights into Genome Evolution and Allicin Biosynthesis, *Molecular Plant*, 13(9):1328-1339.
- Tan, D., Zhang, Y., Çeng, M., Le, Ş., Gu, J., Bao, J., Qin, J., Guo, X., and Zhu, T., 2019, Characterization of *Klebsiella pneumoniae* ST11 Isolates and Their Interactions with Lytic Phages, *Viruses*, 11(11):1080.
- Tang, Y., Li, F., Gu, D., Wang, W., Huang, J., and Jiao, X., 2021, Antimicrobial Effect and the Mechanism of Diallyl Trisulfide against *Campylobacter jejuni*, *Antibiotics (Basel)*, 10(3):246.
- Tashiro, Y., Yawata, Y., Toyofuku, M., Uchiyama, H., and Nomura, N., 2013, Interspecies interaction between *Pseudomonas aeruginosa* and other microorganisms, *Microbes and Environments*, 28(1):13-24.
- Tesfaye, A., 2021, Revealing the Therapeutic Uses of Garlic (*Allium sativum*) and Its Potential for Drug Discovery, *The Scientific World Journal*, 30;2021:8817288.
- Thomas, A., Thakur, S., and Habib R., 2017 Comparison of Antimicrobial Efficacy of Green Tea, Garlic with Lime, and Sodium Fluoride Mouth Rinses against *Streptococcus mutans*, *Lactobacilli* species, and *Candida albicans* in Children: A Randomized Double-blind Controlled Clinical Trial, *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 10(3): 234–239.
- Tichati, L., Trea, F., and Ouali, K., 2021, The antioxidant study proprieties of *Thymus munbyanus* aqueous extract and its beneficial effect on 2, 4-Dichlorophenoxyacetic acid-induced hepatic oxidative stress in albino Wistar rats, *Toxicology Mechanisms and Methods*, 31(3):212-223.
- Țigu, A.B., Moldovală, C.S., Toma, V.A., Farcaș, A.D., Moț, A.C., Jurj, A., Fischer-Fodor, E., Mircea, C., and Parvu, M., 2021 , Phytochemical Analysis and In Vitro Effects of *Allium fistulosum* L. and *Allium sativum* L. Extracts on Human Normal and Tumor Cell Lines: A Comparative Study, *Molecules*, 26(3):574.
- Toğaçar, M., ve ark., 2019, Zatürre Hastalığının Derin Öğrenme Modeli ile Tespiti, *Fırat Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 31: 223-230.
- Torres, A., Niederman, M.S., Chastre, J., Ewig, S., Patricia Fernandez-Vandellos, Hanberger, H., Kollef, M., Bassi, G. L., Luna, C. M., Ignacio Martin-Loeches, Paiva, J.A., Read, R.C., Rigau, D., Timsit J.F., Welte, T., and Wunderink, R., 2017, International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT), *European Respiratory Journal*, 50(3):1700582.

- Tran, G.B., Barajı, S.M., and Le, N.P.T., 2018, Amelioration of Single Clove Black Garlic Aqueous Extract on Dyslipidemia and Hepatitis in Chronic Carbon Tetrachloride Intoxicated Swiss Albino Mice, *International Journal of Hepatology*, 2018:9383950.
- Tsai, J.C., Chen, Y.A., Wu, J.T., Cheng, K.C., Lai, P.S., Liu, K.F., Lin, Y.K., Huang, Y.T., and Hsieh, C.W., 2019, Extracts from Fermented Black Garlic Exhibit a Hepatoprotective Effect on Acute Hepatic Injury, *Molecules*, 24(6):1112.
- Uzun, L., Dal, T., Kalcıoğlu M.T., Yürek, M., Açıkgöz, Z.C. and Durmaz, R., 2019, Antimicrobial Activity of Garlic Derivatives on Common Causative Microorganisms of the External Ear Canal and Chronic Middle Ear Infections, *Turkish Archives Of Otorhinolaryngology*, 57(4): 161–165.
- Vallecoccia, M., S., Dominedò, C., Cutuli, S., L., Martin-Loeches, I., Torres, A., and Pascale, G., D., 2020, Is ventilated hospital-acquired pneumonia a worse entity than ventilator-associated pneumonia?, *European Respiratory Review*, 29(157):200023.
- Vanspauwen, MJ., Schnabel, RM., Bruggeman, CA., Drent, M., Mook, WNKA v., Bergmans DCJJ., and Linssen, CFM., 2013, Mimivirus is not a frequent cause of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients, *Journal of Medical Virology*, 85(10):1836-41.
- Vázquez-Ucha, J.C., Martínez-Gutián, M., Lasarte- Monterrubio, C., Conde-Pérez, K., Arca-Suárez, J., Álvarez-Fraga, L., Pérez, A., Crecente-Campo, J., Alonso, M.J., Bou, G., Poza, M., and Beceiro, A., 2020, *Syzygium aromaticum* (clove) and *Thymus zygis* (thyme) essential oils increase susceptibility to colistin in the nosocomial pathogens *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae*, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 130:110606.
- Viale, A.M., and Evans. B.A., 2020, Microevolution in the major outer membrane protein OmpA of *Acinetobacter baumannii*, *Microbial Genomics*, 6(6):e000381.
- Vijay, G., Mandal, A., Sankar J., Kapil, A., Lodha, R., and Kabra, SK., Pediatr, H., J., 2018, Ventilator Associated Pneumonia in Pediatric Intensive Care Unit: Incidence, Risk Factors and Etiological Agents, *Indian Journal of Pediatrics*, 85(10):861-866.
- Vlachojannis, C., Chrubasik-Hausmann, S., Hellwig, E., Vach, K., and Al-Ahmad, A., 2018, Activity of preparations from *Spilanthes oleracea*, propolis, *Nigella sativa*, and black garlic on different microorganisms involved in oral diseases and on total human salivary bacteria: A pilot study, *Phytotherapy Research*, 32(10):1992-2001.
- Walker, K.A., Miner, T.A., Palacios, M., Trzilova, D., Frederick, D.R., Broberg, C.A., Sepúlveda, V.E., Quinn, J.D., and Miller, V.L., 2019, A *Klebsiella pneumoniae* Regulatory Mutant Has Reduced Capsule Expression but Retains Hypermucoviscosity, *mBio*, 10(2):e00089-19.
- Wang, G., Zhao, G., Chao, X., Xie, L., and Wang, H., 2020, The Characteristic of Virulence, Biofilm and Antibiotic Resistance of *Klebsiella pneumoniae*, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(17):6278.

- Wang, X., Jiao, F., Wang, Q.W., Wang, J., Yang, K., Hu, R.R., Liu, H.C., Wang, H.Y., and Wang, Y.S., 2012, Aged black garlic extract induces inhibition of gastric cancer cell growth in vitro and in vivo, *Molecular Medicine Reports*, 5(1):66-72.
- Wareth, C., and Neubauer, H., 2021, The Animal-foods-environment interface of *Klebsiella pneumoniae* in Germany: an observational study on pathogenicity, resistance development and the current situation, *Veterinary Research*, 52(1):16.
- Wu, J., Liu, Y., Dou, Z., Wu, T., Liu, R., Sui, W., Jin, Y., and Zhang, M., 2020, Black garlic melanoidins prevent obesity, reduce serum LPS levels and modulate the gut microbiota composition in high-fat diet-induced obese C57BL/6J mice, *Food & Function*, 11(11):9585-9598.
- Xia, Y., Chen, C., Liu, Y., Ge, G., Dou, T., and Wang, P., 2018, Synthesis and Structure-Activity Relationship of Daphnetin Derivatives as Potent Antioxidant Agents, *Molecules*, 23(10):2476.
- Xiang, J., Liu, F., Wang, B., Chen, L., Liu, W., and Tan, S., 2021, A Literature Review on Maillard Reaction Based on Milk Proteins and Carbohydrates in Food and Pharmaceutical Products: Advantages, Disadvantages, and Avoidance Strategies, *Foods*, 10(9):1998.
- Xu, Z., Zhang, H., Yu, H., Dai, Q., Xiong, J., Sheng, H., Qiu, J., Jiang, L., Peng, J., Xu, X., Xin, R., Li, D., and Zhang, K., 2019, Allicin inhibits *Pseudomonas aeruginosa* virulence by suppressing the *rhl* and *pqs* quorum-sensing systems, *Can J Microbiol*, 65(8):563-574.
- Yaagoubi, M.E., Mechqoq, H., Hamdaoui, A.E., Mukku, V.J., Musadik, A. E., Msanda, F., and Aouad, N.E., 2021, A review on Moroccan Thymus species: Traditional uses, essential oils chemical composition and biological effects, *Journal of Ethnopharmacology*, 278:114205.
- Yang, C.H., Su, P.W., Moi, S.H., and Chuang, L.Y., 2019, Biofilm Formation in *Acinetobacter Baumannii*: Genotype-Phenotype Correlation, *Molecules*, 24(10):1849.
- Yang, G.q., Wang, D., Wang, Y.s., Wang, Y.y., and Yang, K., 2013, Radiosensitization effect of black garlic extract on lung cancer cell line Lewis cells, *Zhongguo zhong xi yi jie he za zhi Zhongguo Zhongxiyi jiehe*, 33(8):1093-7.
- Yıldız, O., Şahin, H., Kara, M., Aliyazıcıoğlu, R., Tarhan, Ö., and Kolaylı, S., 2010, Maillard Reaksiyonları ve Reaksiyon Ürünlerinin Gıdalardaki Önemi, *Akademik Gıda*, 8(6) 44-51.
- Zhou, K., Li, C., Chen, D., Pan, Y., Tao, Y., Qu, W., Liu, Z., Wang, X., and Xie, S., 2018, A review on nanosystems as an effective approach against infections of *Staphylococcus aureus*, *International Journal of Nanomedicine*, 13:7333-7347.
- Žiemytė, M., Carda-Diéguez, M., Rodríguez-Díaz, J.C., Ventero, M.P., Mira, A., and Ferrer, M.D., 2021, Real-time monitoring of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm growth dynamics and persister cells' eradication, *Emerging Microbes & Infections*, 10(1):2062-2075.

<https://www.drhenri.com.tr/sarimsak-allium-sativum-bitki13>[Ziyaret Tarihi: 5 Nisan 2023].

<https://garden.org/plants/photo/179524/>[Ziyaret Tarihi: 19 Mayıs 2023].

<https://plantmaster.com/plants/eplant.php?plantnum=26841>[Ziyaret Tarihi: 22 Mayıs 2023].



ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Ali BABAT
Uyruğu : T.C.

EĞİTİM

Derece	Adı, İlçe, İl	Bitirme Yılı
Üniversite	: İnönü Üniversitesi, Malatya	2012
Yüksek Lisans	: Batman Üniversitesi, Batman	2023
Doktora	:	

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görevi
2012-2013	Bozburun İlk Öğretim Okulu	Öğretmen
2013-2014	Özel Hatem Sağlık lisesi	Öğretmen
2014-.....	İdil Anadolu Lisesi	Öğretmen

UZMANLIK ALANI

Moleküler Biyoloji

YABANCI DİLLER

İngilizce

YAYINLAR

Özdemir, O., Yılmaz, N., Babat, A., Bekiroğlu, H.K., Onat, M.A., İmren, İ., Kaya, M.O., 2023, Investigation of antimicrobial effects of Mimosa, Fig-opuntia and Loquat on ventilato-associated pneumonicbacteria.