



T.C.
BATMAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

**REİSHİ MANTARI, TARÇIN VE
KEÇİBOYNUZUNUN ANTİBİYOTİKLER İLE
VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİ
BAKTERİLERİNE KARŞI
SİNERJİK ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Biyoloji Anabilim Dalı

Mehmet Ali ONAT

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan ÖZDEMİR

Haziran-2023
BATMAN
Her Hakkı Saklıdır

TEZ KABUL VE ONAYI

Mehmet Ali ONAT tarafından hazırlanan “Reishi Mantarı, Tarçın ve Keçiboynuzunun Antibiyotikler İle Ventilator İlişkili Pnömoni Bakterilerine Karşı Sinerjik Etkisinin Araştırılması” adlı tez çalışması 05/06/2023 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 onaylıyorum.

Prof. Dr. Osman Pakma
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü V.

Bu tez çalışması Batman Üniversitesi BAP tarafından BTÜBAP-2022-YL-07 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.

Mehmet Ali ONAT

05/06/2023

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

REİSHİ MANTARI, TARÇIN VE KEÇİ BOYNUZUNUN ANTİBİYOTİKLER İLE VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİ BAKTERİLERİNE KARŞI SİNERJİK ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Mehmet Ali ONAT

Batman Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan ÖZDEMİR

2023, 112 Sayfa

Jüri

Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan ÖZDEMİR
Doç. Dr. Mustafa Oğuzhan KAYA
Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Selçuk KURU

Bu çalışmada, tıbbi aromatik mantar ve bitkilerden, reishi mantarı (RM), keçi boynuzu (KB) ve tarçının (T) iki farklı çözücü ekstraktlarının, (su ve etil alkol) yalın (KB, RM, T), mix (KB+RM, KB+T, RM+T) ve bu formülasyonlarının ve bunların antibiyotiklerle kombinasyonları, Pnömoni ilişkili patojen bakteriler üzerinde antimikrobiyal (Agar kuyu difüzyon testi, MİK ve MBK testi) ve biyokimyasal etkileri (toplam fenolik-flavonoid ve antioksidan aktiviteleri (DPPH, CUPRAC, FRAP testi) araştırılmıştır.

Agar kuyu difüzyon testinde RM_{su} yalın *Klebsiella pneumoniae* üzerine 30.12 mm, RM_{alkol} yalın yine *K. pneumoniae* üzerinde (16.86 mm zon çap) en etkili formülasyon olarak belirlenmiştir. Siprofloksasin ilaveli $RM+KB_{su}$, *K. pneumoniae* üzerine (32.49 mm), Siprofloksasin ilaveli $RM+T_{alkol}$ *Acinetobacter baumannii* üzerine 37.51 mm inhibisyon zonu, Sefotaksim ilaveli RM_{su} , *K. pneumoniae* üzerine 32.48 mm, Siprofloksasin ilaveli RM_{alkol} *Staphylococcus aureus* üzerine 32.3 mm inhibisyon zonu ile etkili olmuştur. T_{su} yalın (19.0 mm zon çap) *S. aureus* en etkili iken, yalın T_{alkol} ekstraktında ise (14.66 mm zon çap) en etkili olduğu bakteri *K. pneumoniae* olduğu belirlendi. Sefotaksim ilaveli T_{su} en yüksek değer (31.03 mm zon çap) *K. pneumoniae*, Sefotaksim ilaveli en yüksek T_{alkol} değer (34.54 mm zon çap) ile *S. aureus* izolatu oldu. KB_{su} yalın (15.55 mm zon çap) en etkili olduğu bakteri *K. pneumoniae* iken, yalın KB_{alkol} (10.67 mm zon çap) sadece *S. aureus*'ta etkili olmuştur. Siprofloksasin ilaveli KB_{su} en yüksek değer (31.06 mm zon çap) *A. baumannii* iken, Sefotaksim ilaveli en yüksek değer KB_{alkol} (33.59 mm zon çap) ile *A. baumannii* olduğu görüldü. $RM+T_{su}$ yalın (24.4 mm zon çap) en etkili olduğu bakteri sadece *K. pneumoniae* iken yalın $RM+T_{alkol}$ (12.06 mm zon çap) *A. baumannii*'de etkili olmuştur. Siprofloksasin ilaveli en yüksek değer $RM+T_{su}$ (30.41 mm zon çap) *S. aureus* iken, $RM+T_{alkol}$ ise en yüksek değer (37.51 mm zon çap) ile *A. baumannii*'de etkili oldu. $RM+KB_{su}$ yalın (13.3 mm zon çap) en etkili olduğu bakteri sadece *K. pneumoniae* iken, $RM+KB_{alkol}$ (16.73 mm zon çap) *K. pneumoniae*'de etkili olmuştur. Siprofloksasin ilaveli $RM+KB_{su}$ (32.49 mm zon çap) *K. pneumoniae* iken, Siprofloksasin ilaveli ise en yüksek değer $RM+KB_{alkol}$ (35.45 mm zon çap) ile *S. aureus* olduğu belirlendi. $RM+T+KB_{su}$ yalın (20.74 mm zon çap) ve $RM+T+KB_{alkol}$ (13.28 mm zon çap) için sadece en etkili olduğu bakteri sadece *K. pneumoniae*'de etkili olmuştur. Siprofloksasin ilaveli en yüksek değer $RM+T+KB_{su}$ (30.2 mm zon çap) *A. baumannii* iken, $RM+T+KB_{alkol}$ (35.06 mm zon çap) en yüksek değer ile *S. aureus* izolatu oldu.

MBK testinin RM_{su} (0.750 mg/mL) tüm bakteri izolatlarında etkili iken, MİK RM_{alkol} (0.375 mg/ml) ile sadece *Pseudomonas aeruginosa* etkili olmuştur. MBK ve MİK testinin RM_{alkol} (0.750 mg/mL) tüm bakterileri izolatlarının genelinde etkili oldu. MBK testinin T_{su} (0.750 mg/mL) tüm bakteri izolatlarında etkili iken, T hiçbir ekstraktta MİK testinde bakteri izolatında etki göstermedi. MBK ve MİK testi ile T_{alkol} (0.188 mg/mL) tüm bakteri izolatlarının çoğunluğunda etkili olmuştur. MBK testi KB_{su} (0.750 mg/mL) tüm bakteri izolatlarında etkili iken MİK testinde T_{su} sadece *K. pneumoniae* (0.750 mg/mL) ve *S. aureus*'da (0.375 mg/mL) etkili olmuştur. MBK ve MİK testi T_{alkol} (0.750 mg/mL) ile tüm

bakteri izolatlarının genelinde etkili olmuştur. MBK testinde ise RM+T_{su} (0.750 mg/mL) tüm bakterilerde etkili iken MİK testinde RM+T hiçbir bakteri izolatında etkili olmamıştır. MBK testi RM+T_{alkol} (0.012 mg/mL) *A. baumannii*'nin sadece 1 izolatında etkili iken diğer bakterilerin çoğunluğunda etkili olmamıştır. RM+T_{alkol} (0.750 mg/mL) tüm bakteri izolatlarında etkili olmuştur. RM+KB_{su} (0.750 mg/mL) tüm bakterilerde etkili iken, MİK testinde RM+KB'de *K. pneumoniae* bakterisinde etkili olmadığı görüldü. RM+KB_{alkol} (0.047 mg/mL) ile tüm bakterilerde, RM+KB_{alkol} (0.750 mg/mL) tüm bakteri izolatlarında etkili olmuştur. MBK ve MİK testlerinde RM+T+KB_{su/alkol} (0.750 mg/mL) tüm bakterilerde etkili olmuştur.

Biyokimyasal analizlerde ekstraktlar arasında, en yüksek fenolik madde miktarı değerleri KB_{alkol} (1.59 mg GAE/mL) ve KB_{su} (1.32 mg GAE/mL), en yüksek flavonoid madde miktarı değerleri KB_{su} ekstraktında (0.15 mg rutin eşdeğeri/mL) tespit edildi. Antioksidan testlerinde en yüksek DPPH radikal giderme aktivitesi değeri RM_{su} (0.35 mg Troloks/mL), en yüksek CUPRAC aktivitesi değerleri KB_{alkol} (6.07 mg Troloks/mL), KB_{su} (4.22 mg Troloks/mL) olarak belirlendi. RM+T_{alkol} (3.51 mg Troloks/mL), RM+T+KB_{alkol} (1.90 mg Troloks/mL) T_{su} (1.75 mg Troloks/mL), en yüksek FRAP aktivitesi değerleri ise sırasıyla KB_{alkol} (3.56 mg Troloks/mL) ve KB_{su} (2.52 mg Troloks/mL) olarak tespit edilmiştir.

Yapılan çalışma sonucunda, zengin fenolik ve antioksidatif özellikleri belirlenen mantar ve bitkilerin antibiyotikler ile birleşiminin daha etkili olduğu, ayrıca sinerjik etkinin patojen pnömoni izolatlarına karşı antimikrobiyal özelliği arttırdığı tespit edildi. Antibiyotiklerin tıbbi ajanlar ile kullanılması, hem etkinliği artırıp, hem de antibiyotiğe dirençli bakterilerin inhibisyonunu sağlamıştır.

Anahtar Kelimeler: Antimikrobiyal aktivite, Sefotaksim, Siprofloksasin, Keçiboynuzu, Reishi Mantarı, Tarçın, Ventilator ilişkili pnömoni, Sinerjik etki

ABSTRACT

ANTIBIOTICS OF REISHI MUSHROOM, CINNAMON AND CAROB AGAINST VENTILATOR-RELATED PNEUMONIA BACTERIA INVESTIGATION OF THE SYNERGIC EFFECT

Mehmet Ali ONAT

THE GRADUATE SCHOOL of NATURAL AND APPLIED SCIENCE of
BATMAN UNIVERSITY
THE DEGREE of MASTER of SCIENCE OF BIOLOGY

Advisor: Asst.Prof.Dr. Oğuzhan ÖZDEMİR

2023, 112 Pages

Jury

Advisor Asst. Prof.Dr. Oğuzhan ÖZDEMİR

Asst. Prof.Dr. İbrahim Selçuk KURU

Assoc. Prof. Dr. Mustafa Oğuzhan KAYA

In this study, two different solvent extracts of medicinal aromatic mushrooms and plants, reishi mushroom (RM), carob (KB) and cinnamon (T), water and ethyl alcohol extracts, plain (KB, RM, T), mix (KB+RM, KB+T, RM+T) and their formulations and their combinations with antibiotics, antimicrobial (Agar well diffusion test, MIC and MBK test) and biochemical effects (total phenolic-flavonoid and antioxidant activities (DPPH, CUPRAC, FRAP) on Pneumonia-associated pathogenic bacteria) test was investigated.

In the agar well diffusion test, RM_{water} plain was determined as 30.12 mm on *Klebsiella pneumoniae*, and $RM_{alcohol}$ plain was determined as the most effective formulation on *K. pneumoniae* (16.86 mm zone diameter). Ciprofloxacin added $RM+KB_{water}$ on *K. pneumoniae* (32.49 mm), Ciprofloxacin added $RM+T_{alcohol}$ on *Acinetobacter baumannii* 37.51 mm inhibition zone, Cefotaxime added RM_{water} 32.48 mm on *K. pneumoniae*, ciprofloxacin added $RM_{alcohol}$ on *Staphylococcus aureus* 2.3 mm inhibition 3 effective with the zone. While T_{water} plain (19.0 mm zone diameter) *S. aureus* was the most effective, it was determined that *K. pneumoniae* was the most effective in plain $T_{alcohol}$ extract (14.66 mm zone diameter). The highest value of T_{water} with Cefotaxime (31.03 mm zone diameter) was *K. pneumoniae*, and the highest value of T_{water} with Cefotaxime addition (34.54 mm zone diameter) was *S. aureus* isolate. While *K. pneumoniae* was the most effective bacteria with KB_{water} plain (15.55 mm zone diameter), plain $KB_{alcohol}$ (10.67 mm zone diameter) was effective only in *S. aureus*. The highest value for BP supplemented with ciprofloxacin (31.06 mm zone diameter) was *A. baumannii*, while the highest value for BP supplemented with Cefotaxime was *A. baumannii* with alcohol (33.59 mm zone diameter). $RM+T_{water}$ bare (24.4 mm zone diameter) was the most effective bacteria only *K. pneumoniae*, while bare $RM+T_{alcohol}$ (12.06 mm zone diameter) was effective in *A. baumannii*. While $RM+T_{water}$ (30.41 mm zone diameter) *S. aureus* had the highest value with ciprofloxacin addition, $RM+T_{alcohol}$ was effective in *A. baumannii* with the highest value (37.51 mm zone diameter). While $RM+KB_{water}$ (13.3 mm zone diameter) was the most effective bacteria only *K. pneumoniae*, $RM+KB_{alcohol}$ (16.73 mm zone diameter) was effective in *K. pneumoniae*. While $RM+KB_{water}$ (32.49 mm zone diameter) with ciprofloxacin added was *K. pneumoniae*, *S. aureus* with the highest value $RM+KB_{alcohol}$ (35.45 mm zone diameter) with ciprofloxacin added. For $RM+T+KB_{water}$ bare (20.74 mm zone diameter) and $RM+T+KB_{alcohol}$ (13.28 mm zone diameter) only the most effective bacteria was effective only in *K. pneumoniae*. The highest value with ciprofloxacin supplementation was $RM+T+KB_{water}$ (30.2 mm zone diameter) *A. baumannii*, while the highest value was *S. aureus* isolate with $RM+T+KB_{alcohol}$ (35.06 mm zone diameter).

While the RM of the MBC test (0.750 mg/mL) was effective in all bacterial isolates, only *P. aeruginosa* was effective with the MIC RM (0.375 mg/mL). RM_{alcohol} (0.750 mg/mL) of MBC and MIC test was effective in all bacteria isolates. While T_{water} (0.750 mg/mL) of the MBC test was effective in all bacterial isolates, T did not affect any of the extracts in the bacterial isolate in the MIC test. By MBC and MIC testing, T_{alcohol} (0.188 mg/mL) was effective in the majority of all bacterial isolates. MBC test KB_{water} (0.750 mg/mL) was effective in all bacterial isolates, while in the MIC test T was effective only (0.750 mg/mL) *K. pneumoniae* and (0.375 mg/mL) *S. aureus*. MBC and MIC test was effective in all bacterial isolates with T_{alcohol} (0.750 mg/mL). While RM+T_{water} (0.750 mg/mL) was effective in all bacteria in the MBC test, RM+T was not effective in any bacterial isolate in the MIC test. While the MBC test RM+T_{alcohol} (0.012 mg/mL) was effective in only 1 isolate of *A. baumannii*, it was not effective in the majority of other bacteria. RM+T_{alcohol} (0.750 mg/mL) was effective in all bacterial isolates. While RM+KB_{water} (0.750 mg/mL) was effective in all bacteria, it was not found to be effective in *K. pneumoniae* bacteria in RM+KB in the MIC test. RM+KB_{alcohol} (0.047 mg/mL) was effective in all bacteria, RM+KB_{alcohol} (0.750 mg/mL) was effective in all bacterial isolates. In MBC and MIC tests, RM+T+KB_{water/alcohol} (0.750 mg/mL) was effective in all bacteria.

Among the extracts in biochemical analysis, the highest phenolic content values were found in KB_{alcohol} (1.59 mg GAE/mL) and KB_{water} (1.32 mg GAE/mL), and the highest flavonoid substance content values were found in KB_{water} extract (0.15 mg routine equivalent/mL). In antioxidant tests, the highest DPPH radical scavenging activity value was determined as RM_{water} (0.35 mg Trolox/mL), the highest CUPRAC activity value was determined as KB_{alcohol} (6.07 mg Trolox/mL), KB_{water} (4.22 mg Trolox/mL), RM+T_{alcohol} (3.51 mg Trolox/mL), RM+T+KB_{alcohol} (1.90 mg Trolox/mL) T_{water} (1.75 mg Trolox/mL), the highest FRAP activity values were KB_{alcohol} (3.56 mg Trolox/mL) and KB_{water} (2.52 mg Trolox/mL).

As a result of the study, it was determined that the combination of fungi and herbs, whose rich phenolic and antioxidant properties were determined, with antibiotics was more effective, and the synergistic effect increased the antimicrobial property against pathogen pneumonia isolates. The use of antibiotics with medicinal agents both increased efficacy and inhibited antibiotic-resistant bacteria.

Keywords: Antimicrobial activity, Cefotaxime, Ciprofloxacin, Carob, Reishi Mushroom, Cinnamon, Ventilator associated pneumonia, Synergistic effect

ÖNSÖZ

Tez çalışmamda desteğini ve yardımını hiçbir zaman eksik etmeyen, bilgi ve tecrübelerinden her daim faydalanabildiğim çok değerli danışman hocam, sayın Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan ÖZDEMİR'e teşekkürü bir borç bilirim. Çukurova Üniversitesinde laboratuvar çalışmaları kısmında emeği geçen değerli Öğr. Gör. Dr. Nurten YILMAZ'a teşekkür ederim. Antioksidan biyokimyasal analizlerde yardımlarından dolayı Siirt Üniversitesi Öğr. Gör. Merve BALABAN'a teşekkürlerimi sunarım. Laboratuvar çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen doktora öğrencisi Hatice Kübra BEKİROĞLU, yüksek lisans öğrencileri Ali BABAT ve İsa İMREN arkadaşlarıma 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'na teşekkür ederim. Ayrıca Yüksek lisans tezimi, BTÜBAP-2022-YL-07 no'lu proje ile destekleyen Batman Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne (BAP) teşekkür ederim.

Eğitim ve öğretim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen değerli babam Mehmet ONAT ve canımdan çok sevdiğim annem Saniye ONAT' a en kalbi duygularıyla teşekkür ederim. Abim Hüseyin ONAT, ablam Tuba GÜL, kardeşlerim Celal ve Abdullah ONAT'a manevi desteklerinden dolayı teşekkürlerimi sunuyorum. Tez yazımının her aşamasında yanımda olan sevgili eşim Tuba ONAT'a, tezimin sonuna yaklaşırken hayata merhaba diyerek bana mutluluk veren canım kızım Eylül Eslem ONAT 'a şükranlarımı sunuyorum.

Mehmet Ali ONAT
BATMAN-2023

İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL VE ONAYI	v
TEZ BİLDİRİMİ.....	vi
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	vi
ÖNSÖZ	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ	xii
ÇİZELGE LİSTESİ	xiv
1.GİRİŞ.....	15
1.1.Ventilatör ilişkili Pnömoni (VIP)	2
1.2. <i>Ganoderma</i> mantarı (Reishi).....	4
1.3. Keçiboynuzu (<i>Ceratonia siliqua</i>)	7
1.4. Tarçın (<i>Cinnamomum zeylanicum</i>).....	8
1.5. Antimikrobiyal aktivite	9
2. MİKROORGANİZMALAR	11
2.1. <i>Acinetobacter spp.</i>	11
2.2. <i>Klebsiella pneumoniae</i>	11
2.3. <i>Pseudomonas spp.</i>	11
2.4. <i>Staphylococcus spp.</i>	12
2.5. Antibiyotikler	13
2.5.1. Sefotaksim	14
2.5.2. Siprofloksasin	14
2.6. Antioksidanlar	14
3. KAYNAK ARAŞTIRMASI	17
4. MATERYAL VE YÖNTEM.....	20
4.1. Agar kuyu difüzyon testi.....	22
4.2. Mueller- Hinton Agarın Hazırlanması	24
4.3. Mueller-Hinton Broth Besiyerinin Hazırlanması	24
4.4. MIC (Minimum İnhibisyon Konsantrasyon) testi	24
4.5. Ekstrelerin Antioksidan aktivitelerinin tayini	26
4.5.1. Toplam fenolik madde miktarı	27
4.5.2. Toplam flavonoid miktarı.....	28
4.5.3. DPPH Yöntemi ile Antioksidan Aktivite Tayini	28
4.5.4. CUPRAC yöntemi ile antioksidan aktivite tayini.....	29

4.5.5. FRAP Yöntemi ile Antioksidan Aktivite Tayini	30
5. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	31
5.1. <i>A. baumannii</i> izolatları.....	31
5.1.2. <i>A. baumannii</i> 'nin Minimum İnhibisyon/Bakterisit Konsantrasyon Değerleri	33
5.2. <i>K. pneumoniae</i> izolatları	41
5.2.1. <i>K.pneumoniae</i> 'nın Minimum İnhibisyon/Bakterisit Konsantrasyon Değerleri	43
5.3. <i>P. aeruginosa</i> izolatları.....	51
5.3.1. <i>P.aeruginosa</i> 'nın Minimum İnhibisyon/Bakterisit Konsantrasyon Değerleri	53
5.4. <i>S.aureus</i> izolatları	61
5.4.1. <i>S. aureus</i> 'un Minimum İnhibisyon/Bakterisit Konsantrasyon Değerleri.....	63
5.5. Antioksidan kapasite sonuçları.....	71
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	86
KAYNAKÇA	87
ÖZGEÇMİŞ.....	98

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

%	: Yüzde işareti
<	: Küçüktür
>	: Büyüktür
µL	: Mikrolitre
°C	: Derece
g	: Gram
mg	: Miligram
mL	: Mililitre
mm	: Milimetre
nm	: Nanometre
µM	: Mikromolar

Kısaltmalar

BAL	: Bronkoalveolar lavaj
BHA	: Bütilendirilmiş hidroksi anisol
BHT	: Bütilendirilmiş hidroksi toluen
CDC	: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
CoPS	: Koagülaz pozitif stafilkokklar
COVID-19	: 2019 koronavirüs hastalığı
CYP	: Sitokrom P450
ÇİD	: Çoklu ilaç direnci
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
ECDC	: Avrupa Hastalık Önleme Kontrol Merkezi
ETA	: Endotrakeal aspirat
KB	: Keçiboynuzu
KF	: Kistik fibroz
KNS	: Kaogülaz negatif stafilkokklar
MBK	: Minimum Bakteri Konsantrasyonu
MDR	: Çok ilaca direnç
MİK	: Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu
MRSA	: Metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
PD	: Palladyum elementi
PSB	: Korumalı numune fırçası
RM	: Reishi Mantarı
ROS	: Reaktif oksijen
SARS-CoV-2	: Yeni koronavirüs
SOD	: Süperoksit dismutaz
SPP	: Species pulural (alt türler)
T	: Tarçın
TPTZ	: Tripiridil Triazin
VİP	: Ventilatör İlişkili Pnömoni
VİTEK 2	: Mikrobiyel identifikasyon ve antibiyotik duyarlılık test cihazı
VRE	: Vankomisine Dirençli Enterococcus
WBC	: Beyaz Kan Hücreleri

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1. Akciğer enfeksiyonlarının şematik sınıflandırması (Almirall, 2017).....	15
Şekil 1.2. Mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda kolonizasyon/enfeksiyon yolları.	3
Şekil 1.3. <i>Ganoderma lucidum</i>	6
Şekil 1.4. <i>Ceratonia siliqua</i> (Ouahioune, 2022).....	8
Şekil 1.5. Tarçın (<i>Cinnamomum zeylanicum L.</i>)	9
Şekil 4.1. Reishi mantarı ekstraksiyon işlemi	20
Şekil 4.2. Hazırlanan konsantrasyonların sterilasyonu için filtre kağıdının kullanımı ..	21
Şekil 4.3. MİK testi işlemleri.....	21
Şekil 4.4. Petrilere kuyucuk açma ve numaralandırma işlemi.....	22
Şekil 4.5. Açılan kuyucuklara ekstraktların eklenmesi işlemi, Petrillerdeki zon çaplarının tespiti.....	23
Şekil 4.6. Petride zon tespiti	23
Şekil 4.7. Miks hallerinden sonraki petrilere zon tespiti	24
Şekil 5.1. <i>A. baumannii</i> 13 su ekstrasyonu MİK sonuçları	36
Şekil 5.2. <i>A. baumannii</i> 13 alkol ekstrasyonu MİK sonuçları.....	36
Şekil 5.3. <i>A. baumannii</i> 30 su ekstrasyonu MİK sonuçları	37
Şekil 5.4. <i>A. baumannii</i> 30 alkol ekstrasyonu MİK sonuçları.....	37
Şekil 5.5. <i>A. baumannii</i> 6 su ekstrasyonu MİK sonuçları	38
Şekil 5.6. <i>A. baumannii</i> 6 alkol ekstrasyonu MİK sonuçları.....	38
Şekil 5.7. <i>A. baumannii</i> 8 su ekstrasyonu MİK sonuçları	39
Şekil 5.8. <i>A. baumannii</i> 8 alkol ekstrasyonu MİK sonuçları.....	39
Şekil 5.9. <i>A. baumannii</i> 20 su ekstrasyonu MİK sonuçları	40
Şekil 5.10. <i>A. baumannii</i> 20 alkol ekstrasyonu MİK sonuçları.....	40
Şekil 5.11. <i>K. pneumoniae</i> 2 su ekstrasyonu MİK sonuçları.....	46
Şekil 5.12. <i>K. pneumoniae</i> 2 alkol ekstrasyonu MİK sonuçları	46
Şekil 5.13. <i>K. pneumoniae</i> 3 su ekstrasyonu MİK sonuçları.....	47
Şekil 5.14. <i>K. pneumoniae</i> 3 alkol ekstrasyonu MİK sonuçları	47
Şekil 5.15. <i>K. pneumoniae</i> 16 su ekstrasyonu MİK sonuçları.....	48
Şekil 5.16. <i>K. pneumoniae</i> 16 alkol ekstrasyonu MİK sonuçları	48
Şekil 5.17. <i>K. pneumoniae</i> 19 su ekstrasyonu MİK sonuçları.....	49
Şekil 5.18. <i>K. pneumoniae</i> 19 alkol ekstrasyonu MİK sonuçları	49
Şekil 5.19. <i>K. pneumoniae</i> 21 su ekstrasyonu MİK sonuçları.....	50
Şekil 5.20. <i>K. pneumoniae</i> 21 alkol ekstrasyonu MİK sonuçları	50
Şekil 5.21. <i>P. aeruginosa</i> 3 su ekstrasyonu MİK sonuçları	56
Şekil 5.22. <i>P. aeruginosa</i> 3 alkol ekstrasyonu MİK sonuçları	56
Şekil 5.23. <i>P. aeruginosa</i> 4 su ekstrasyonu MİK sonuçları	57
Şekil 5.24. <i>P. aeruginosa</i> 4 alkol ekstrasyonu MİK sonuçları	57
Şekil 5.25. <i>P. aeruginosa</i> 8 su ekstrasyonu MİK sonuçları	58
Şekil 5.26. <i>P. aeruginosa</i> 8 alkol ekstrasyonu MİK sonuçları.....	58
Şekil 5.27. <i>P. aeruginosa</i> 11 su ekstrasyonu MİK sonuçları	59
Şekil 5.28. <i>P. aeruginosa</i> 11 alkol ekstrasyonu MİK sonuçları	59

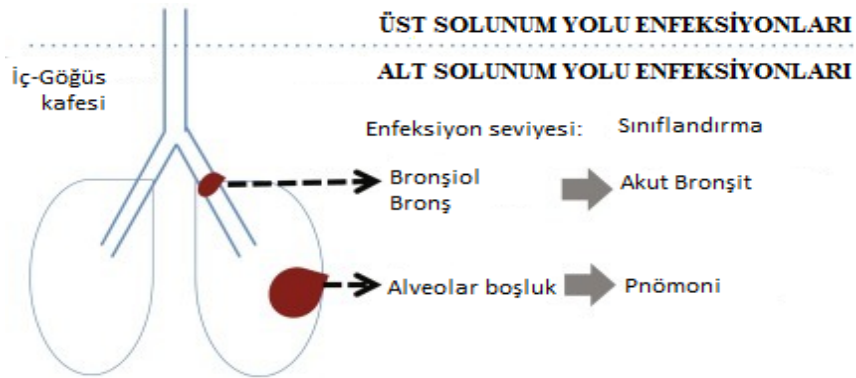
Şekil 5.29. <i>P. aeruginosa</i> 20 su ekstrasyonu MİK sonuçları	60
Şekil 5.30. <i>P. aeruginosa</i> 20 alkol ekstrasyonu MİK sonuçları	60
Şekil 5.31. <i>S. aureus</i> 1 su ekstrasyonu MİK sonuçları.....	66
Şekil 5.32. <i>S. aureus</i> 1 alkol ekstrasyonu MİK sonuçları	66
Şekil 5.33. <i>S. aureus</i> 2 su ekstrasyonu MİK sonuçları.....	67
Şekil 5.34. <i>S. aureus</i> 2 alkol ekstrasyonu MİK sonuçları	67
Şekil 5.35. <i>S. aureus</i> 3 su ekstrasyonu MİK sonuçları.....	68
Şekil 5.36. <i>S. aureus</i> 3 alkol ekstrasyonu MİK sonuçları	68
Şekil 5.37. <i>S. aureus</i> 4 su ekstrasyonu MİK sonuçları.....	69
Şekil 5.38. <i>S. aureus</i> 4 alkol ekstrasyonu MİK sonuçları	69
Şekil 5.39. <i>S. aureus</i> 6 su ekstrasyonu MİK sonuçları.....	70
Şekil 5.40. <i>S. aureus</i> 6 alkol ekstrasyonu MİK sonuçları	70
Şekil 5.41. Gallik asit standart grafiği.....	71
Şekil 5.42. Rutin standart grafiği	72
Şekil 5.43. Troloks standart grafiği.....	73
Şekil 5.44. Troloks standart grafiği.....	74
Şekil 5.45. Troloks standart grafiği.....	75

ÇİZELGE LİSTESİ

Çizelge 2.1. Antioksidanların sınıflandırılması (Atalan, 2019).....	16
Çizelge 4.1. Toplam fenolik madde miktarı için pipetleme miktarı	27
Çizelge 4.2. Toplam flavonoid miktarı için pipetleme miktarı	28
Çizelge 4.3. CUPRAC tayini için pipetleme miktarı	29
Çizelge 4.4. FRAP tayini için pipetleme miktarı.....	30
Çizelge 5.1. <i>A.baumannii</i> izolatları üzerine tıbbi aromatik mantar ve bitkilerin su/alkol ekstraktlarının antibiyotikli/siz antimikrobiyal etkisi.....	32
Çizelge 5.2. <i>A. baumannii</i> izolatlarında MİK ve MBK değerleri.....	35
Çizelge 5.3. <i>K.pneumoniae</i> izolatları üzerine tıbbi aromatik mantar ve bitkilerin su/alkol ekstraktlarının antibiyotikli/siz antimikrobiyal etkisi.....	42
Çizelge 5.4. <i>K. pneumoniae</i> izolatlarında MİK ve MBK değerleri	45
Çizelge 5.5. <i>P.aeruginosa</i> izolatları üzerine tıbbi aromatik mantar ve bitkilerin su/alkol ekstraktlarının antibiyotikli/siz antimikrobiyal etkisi.....	52
Çizelge 5.6. <i>P. aeruginosa</i> izolatlarında MİK ve MBK değerleri.....	55
Çizelge 5.7. <i>S. aureus</i> izolatları üzerine tıbbi aromatik mantar ve bitkilerin su/alkol ekstraktlarının antibiyotikli/siz antimikrobiyal etkisi.....	62
Çizelge 5.8. <i>S. aureus</i> izolatlarında MİK ve MBK değerleri	65
Çizelge 5.9. Toplam fenolik madde miktarı	71
Çizelge 5.10. Toplam flavonoid miktarı	72
Çizelge 5.11. DPPH'ın serbest radikal giderme aktivitesi	73
Çizelge 5.12. Toplam CUPRAC aktivitesi.....	74
Çizelge 5.13. Toplam FRAP aktivitesi.....	75

1. GİRİŞ

Pnömoni; bakterilerin, virüslerin veya mantarların neden olabileceği bir akciğer enfeksiyonu olarak bilinen ve alveollerin iltihaplanması, akciğerlerin sıvı veya iltihap ile dolması ile seyreden bir hastalıktır (Er, 2020). Pnömoni, dünya çapında önde gelen morbidite ve mortalite nedenleri arasındadır. Akciğer parankiminin akut enfeksiyonu olarak tanımlanır. Pnömoni; akciğerde yeni gelişimli infiltrat ve bu infiltratın enfeksiyon kaynaklı olduğunu düşündüren yeni başlayan ateş, pürülan balgam, lökositoz ve oksijenizasyonda düşme gibi klinik bulgularla seyreden bir hastalıktır. (Çiftci ve ark., 2018). *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve gram negatif basiller gibi patojenler tipik olarak orofaringeal sekresyonların aspirasyonu ile alt solunum yollarına girerler. Pnömoni, en çok ileri yaşlarda ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile enfekte yetişkinler arasında yaygındır. Çocuklarda pnömoni; iki yaşından küçük, yetersiz beslenme, kalabalık ve hem tütün dumanını hem de kapalı alanlarda yemek pişirmek gibi diğer nedenlerden kaynaklanan dumanı içeren dumana maruz kalma gibi belirli risk faktörleriyle yakından ilişkilidir (Reynolds ve ark., 2010). Hastalığın ilerlemesi, büyük ölçüde patojenik bakterilerin inokulumuna, aspiratın hacmine, aspirasyon sıklığına ve aspire edilen bakterilerin virülansına bağlıdır. Konak bağışıklık sistemi orofarenksin virülan organizmalarla kolonizasyonu, kronik yetersiz beslenme, alkolizm ve diyabet gibi komorbiditelerden etkilenir. Bu komorbiditeler, bakteriyel yüzey bağlanmasını önleyen lokal immünoglobulinler, kompleman ve tükürük fibronektinlerindeki eksiklikler gibi konakçı immün yanıtında kusurlara yol açarak enfeksiyon oluşmasını sağlamaktadır (Heron, 2017; Lanks ve ark., 2019). Şekil 1.1'de akciğer enfeksiyonlarının şematik sınıflandırması gösterilmiştir.



Şekil 1.1. Akciğer enfeksiyonlarının şematik sınıflandırması (Almirall, 2017)

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. Yoğun Bakım Ünitesine 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 COVID-19 en önemli semptomları arasında yer alan pnömoni kaynaklı invaziv mekanik ventilasyon gerektiren hastalarda mortalitenin %35-50 olduğunu göstermiştir (Zhu ve ark., 2020; Nair ve Niederman, 2021).

1.1.Ventilatör İlişkili Pnömoni (VİP)

VİP, sağlık bakımıyla ilişkili en yaygın enfeksiyonlardan biridir ve yoğun bakım ünitelerinde meydana gelen tüm enfeksiyonların %25 ila %42'sini oluşturur (Nora ve Pova, 2017). Yoğun bakımın en yaygın ve ölümcül enfeksiyonu olan VİP 48 saatlik endotrakeal entübasyondan sonra gelişen bir pnömonidir (Modi ve Kovacs, 2020). VİP, yoğun bakım ünitelerinde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (Bougle ve ark., 2017). Bu hastalık yoğun bakım hastalarında en çok görülen ikinci hastane enfeksiyonudur (Ahmadinejad ve ark., 2022).

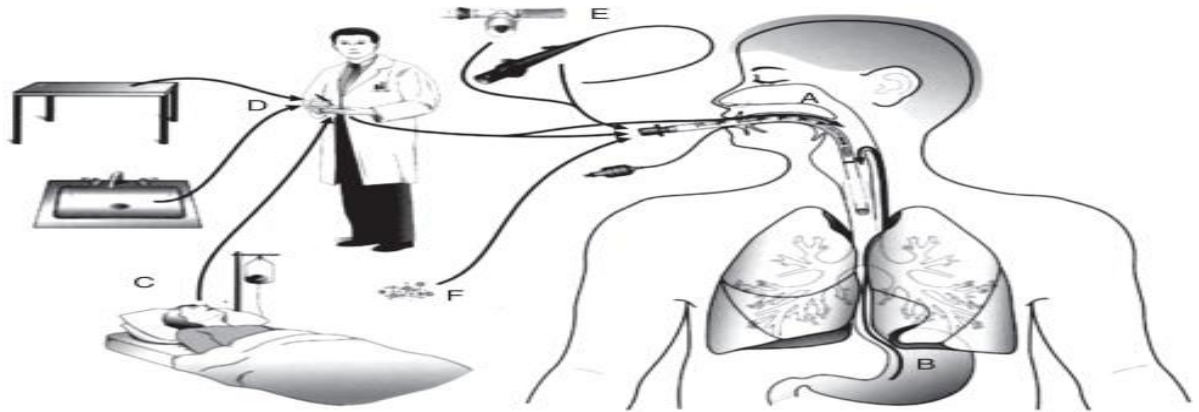
Hastane ilişkili pnömoni, hastaneye yatışında entübe olmayan hastanın hastaneye kabulünden 48 saat ve sonrasında gelişen pnömonidir. VİP ise endotrakeal entübasyondan 48 saat sonra gelişen pnömonidir. Hastane ilişkili pnömoni ve VİP tanısı için günümüzde standart bir yöntem yoktur (Çiftci ve ark., 2018).

VİP'i teşhis etmek kolay değildir. VİP için pratik bir referans standardı olmadığından, algılanan VİP oranları ve sonuçları uygulanan tanıma bağlı olarak büyük ölçüde değişir ve VİP için tedavi edilen hastaların üçte ikisi gerçekte VİP olmayabilir. VİP'i teşhis etmek ve ampirik antibiyotiklerin başlatılmasını bildirmek için geliştirilmiş yöntemlere acilen ihtiyaç vardır. Klinisyenin VİP'i teşhis etmesine neden olan patojeni tanımlamasına ve antibiyotik tedavisine rehberlik etmesine yardımcı olabilecek hassas ve spesifik biyobelirteçleri belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Genomik, proteomik ve metabolomik metodolojilerin uygulanmasıyla bir translasyonel yaklaşım, VİP'in patofizyolojisine ilişkin anlayışımızı geliştirmede ve klinisyenlere yardımcı olabilecek makul biyobelirteçleri veya profilleri belirlemede yardımcı olabilir (Papazian ve ark., 2020). Klinisyenler tipik olarak VİP'i teşhis etmek ve ampirik antibiyotikleri başlatmak için klinik, radyografik ve laboratuvar

göstergelerine güvenirlir. Bu göstergeler ateş, pürülan sekresyonlar, hipoksemi, yeni veya ilerleyici göğüs radyografik infiltratı, yüksek beyaz kan hücresi sayımı ve pozitif endotrakeal aspirat (ETA) kültürleri veya bronkoskopik örnekleme teknikleri bronkoalveolar lavaj (BAL) ve korumalı numune fırçası (PSB) gibi durumlara bakmaları gerekir. Bununla birlikte bu işaret ve testlerin yaygın olarak kullanılmasına rağmen VİP'i teşhis etmedeki doğrulukları tam olarak kanıtlanmamıştır (Fernando ve ark., 2020).

VİP'li hastalar genellikle kalp krizi, felç, ciddi bir kaza geçirmiş veya büyük bir ameliyat geçirmiş olabilirler. Tedavi gördükleri sırada bilinçleri kapalı veya uyuşturulmuş oldukları için kendi başlarına nefes alamayabilirler. Ventilatörler, ağza veya buruna yerleştirilen bir tüpten ya da boynun önündeki bir delikten hastalara oksijen sağlar. Mikropların tüpten girip hastanın akciğerlerine ulaşması durumunda VİP gelişebilir (Zhao ve ark., 2020).

VİP patojen kaynakları hastaya göre eksojen veya endojen olarak sınıflandırılabilir. En sık rastlanan eksojen kaynaklar, kontamine havanın aerosollerinden, tıbbi cihazlardan (nemlendirici, solunum devresi, kateter ve bronkoskop), sağlık çalışanlarından ve diğer hastalardan meydana gelmektedir. Endojen kaynakları ise hastanın oral, faringeal ve gastrik florası olarak sıralayabiliriz (Oliveira ve ark., 2014). Şekil 1.2' de mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda kolonizasyon/enfeksiyon yolları gösterilmiştir.



Şekil 1.2. Mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda kolonizasyon/enfeksiyon yolları
A) Oral ve faringeal kolonizasyon; B) Mide kolonizasyonu; C) Enfekte hastalar; D) Solunum ekipmanlarının taşınması; E) Solunum cihazlarının kullanımı; ve F) Kirli havadan aerosoller (Oliveira ve ark., 2014)

VİP tedavisinin ana odak noktası optimal antibiyotik tedavisidir. Başlangıçta yanlış antimikrobiyal tedavi uygulanması ya da doğru antibiyotik tedavisinin geç uygulanması, yoğun bakım ünitesindeki hastaların daha uzun süre hastanede kalmasına veya bu hastalarda daha yüksek mortaliteye neden olabilir. Bu gözlemler nedeniyle, yıllar içinde VİP için antibiyotik tedavisi için bir takım klinik uygulama kılavuzu geliştirilmiştir. VİP için optimal antimikrobiyal tedavi süresi henüz tam olarak bilinmemekle birlikte, 6-8 günlük daha kısa antibiyotik kürlerinin etkili olabileceği düşüncesi ve aynı zamanda yoğun bakımdaki yan etkiler ve maliyetler dahil olmak üzere aşırı antibiyotik kullanımının sonuçlarını en aza indirebileceğine dair artan kanıtlar vardır (Nora ve Pova 2017).

2019 koronavirüs (COVID-19) pandemisi sırasında, çok sayıda hasta invaziv mekanik ventilasyon gerektiren COVID-19 ile ilişkili ciddi solunum yetmezliği nedeniyle yoğun bakım ünitelerine kaldırılmışlardır. Genel olarak, COVID-19 hastalarının yaklaşık %25'i kritik bakım yönetimi gerektirdiğinden bu hastalarda VİP gelişme riski de artar (Russo ve ark., 2022).

COVID-19 hastalarında VİP, hem viral enfeksiyon hem de antibiyotik direnci nedeniyle tedavi sürecini zorlaştırmaktadır. Son çalışmalarla, COVID-19 pandemisi sırasında sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonların sıklığında ve antibiyotik direncinde bir artış olduğu bildirilmiştir (Garcia ve ark., 2022).

Son zamanlarda artan sayıda kimyasal ilaç ve yeni hedefe yönelik ilaçlar geliştirilmiştir. Bununla birlikte bazı hastalar hala ilaçlara direnç göstermektedir (Song ve ark., 2021). Bu nedenle bilimsel çağda yeni ilaç arayışları, farklı doğal kaynaklardan geleneksel ilaçların keşfine olan ilgiyi yeniden canlandırmıştır. Mevcut modern sağlık sistemi ilaçların kullanımını içerir ve bunların %50'si doğal kaynaklıdır. Son yıllarda ilaç endüstrisi tarafından yeni doğal ajanların araştırılmasına yönelik ilgide bir artış olmuştur (Barkat ve ark., 2021).

1.2. *Ganoderma* mantarı (Reishi)

Ganoderma lucidum (*G. lucidum*) (Şekil 1.3) Ganodermataceae familyasına ait olan ve Çin'de *Lingzhi*, Japonya'da *Reishi* olarak bilinen bir mantar türüdür. Genellikle "ölümsüzlük mantarı", "ruhsal kudret mantarı" ve "ruh bitkisi" olarak da adlandırılır. Güçlendirici etkileri hayati enerjiyi arttırması ve kalp fonksiyonunu güçlendirmesi gibi etkileyici tıbbi özellikleri nedeniyle reishi mantarı binlerce yıldır sağlığı, gençliği, canlılığı ve uzun ömürlülüğü teşvik etmek için

geleneksel bir Çin tıbbı olarak kullanılmıştır. Modern tıbbi çalışmalar bu mantarın anti-inflamatuar, antioksidan, anti-glisemik, anti-ülser, anti-kanser ve immün sistemi uyarıcı etkiler dâhil olmak üzere geniş bir biyoaktivite yelpazesine sahip olduğunu göstermiştir. Özellikle kanser ve diyabet için alternatif bir adjuvan tedavi olarak da kabul edilmiştir (Sohretoglu ve Huang, 2019).

Reishi mantarı doğada subtropikal ve ılıman iklim bölgelerinde; Asya, Avrupa, Kuzey ve Güney Amerika ormanlarında yetişir (Cör ve ark., 2018). Reishi mantarı, 4000 yıldan beri özellikle Doğu Asya ülkelerinde (Çin, Japonya, Kore) ekonomik olarak önemli bir mantar olmuştur (Ren ve ark., 2020). Asya’da immün yetmezlik, tümörler, nevrasteni gibi çeşitli hastalıkları önlemek ve tedavi etmek için yaygın olarak kullanılan geleneksel bir çin bitkisel ilacı olarak kullanılır. Son çalışmalar reishi mantarının spor tozlarının çoklu fonksiyonlara ve biyoaktif bileşiklere (polisakkaritler ,triterpenoidler, alkaloidler, enzimler ve proteinler) sahip olduğunu doğrulamıştır (Zhao ve ark., 2020).

Reishi mantarı ekstraktından elde edilerek üretilen “Karst Enjeksiyonu Polisakkariti aşısı” nevroz, polimiyozit, dermatomiyozit, atrofik miyotoni kas distrofisi ve kusurlu bir bağışıklık sisteminin neden olduğu çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Kırk yılı aşkın klinik kullanımdan sonra etkinliği, güvenliği ve uzun süreli tolere edilebilirliği nörologlar tarafından kabul edilmiştir. Dirençli miyopati tedavisinde kullanılan birkaç hormonal olmayan ilaçtan biridir. Ayrıca remisyonda olan miyopati hastası için gereken glukokortikoid miktarını azaltan kombinasyon tedavisi için de kullanılır. Bu ilaç kemoterapi sırasındaki advers reaksiyonları azaltır ve kanser hastalarının yaşam kalitesini önemli ölçüde artırır (Zeng ve ark., 2018).

Reishi mantarı gibi tıbbi mantarlar, bazı hastalıklar için kombinasyon tedavisinde kullanılan antioksidan ve prooksidatif özelliklere sahiptir. Reishi mantarından izole edilen polisakkaritler antioksidan aktivite gösterdiğinden dokuları ROS (reaktif oksijen türleri) toksisitesine karşı korur, ayrıca vücudun oksidatif durumunun korunmasına yardımcı olur (Seweryn ve ark., 2021). Reishi mantarının son yıllarda çeşitli hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için etkili bir tamamlayıcı ilaç olduğu bildirilmiştir (Cheng ve ark., 2021).

Ganoderma cinsine ait pek çok tür bulunmakla beraber, en önemli tür *G. lucidum*’dur (Şekil 1.3.). Reishi mantarı türünün sistematigi aşağıda verilmiştir (Kasim, 2019).

Alem : Fungi
 Bölüm : Basidiomycota
 Sınıf : Agaricomycetes
 Takım : Polyporales
 Familya: Ganodermataceae
 Cins : *Ganoderma*
 Tür : *G. lucidum*



Şekil 1.3. *Ganoderma lucidum*

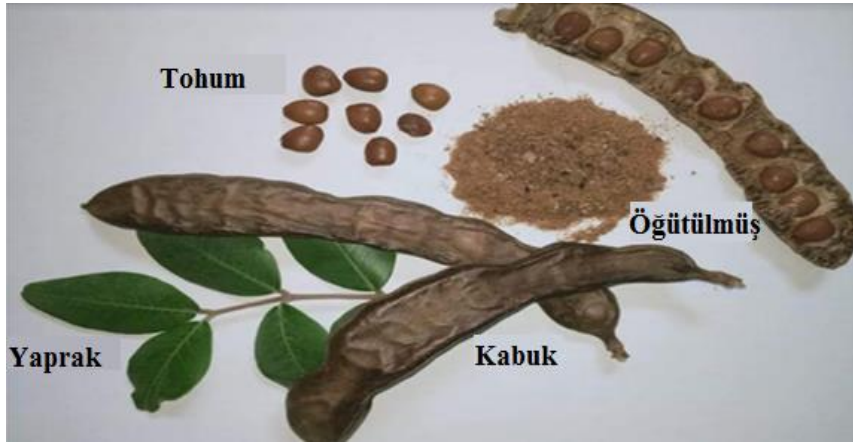
Reishi mantarı için gıda kimyası, polifenoller, polisakkaritler, steroidler, triterpenoidler, nükleotitler, amino asitler, mineraller, eser elementler ve vitaminler dahil olmak üzere çok sayıda aktif bileşik ortaya koymaktadır. Lanostan tipi triterpenoidler, reishi mantarının ana bileşenleridir ve biyolojik etkilerini sergilemede kritik bir rol oynamaktadır (Ahmad ve ark., 2021; Koo, ve ark., 2021). Ayrıca reishi mantarının ateroskleroz veya iltihaplanma gibi mevcut medeniyet hastalıklarının tedavisini desteklemedeki büyük potansiyeli kanıtlanmıştır (Seweryn ve ark., 2021). İmmünomodülatör özelliğine ek olarak, bazı *Ganoderma* türleri bakterisittir. *Ganoderma* türlerinin (reishi mantarı, *G. pfeifferi* ve *G. resinaceum*) ham özleri, *Bacillus subtilis*'in büyümesini engellemektedir. *G. pfeifferi*'den gelen iki ikincil metabolit triterpenler ganomisin A ve ganomisin B'nin, *B. subtilis*, *S. aureus* ve *Micrococcus flavus* gibi gram pozitif suşları inhibe ettiği yapılan çalışmalar ile tespit edilmiştir (Robles-Hernández ve ark., 2021). Dünya pazarında tıbbi mantarlar içerisinde

en çok talep edilen reishi mantarı hala dünya ticaretinde yaklaşık 2.5 milyar dolarlık bir pay ile dikkat çekmektedir (Kasim, 2019).

1.3. Keçiboynuzu (*Ceratonia Siliqua*)

Ceratonia siliqua (*C. siliqua*) (Şekil 1.4) ağacı, kalın bir gövdeye ve 8-17 m'ye kadar büyüyen güçlü dallara sahip yaprak dökmeyen, dioik bir bitkidir. Olgun kabuk kahverengimsidir ve buruşuk bir yüzeye sahip değişen boyutlarda uzun ve sıkıştırılmış bir şekilde (düz veya kavisli) olabilir (Gioxari ve ark., 2022). Fabaceae familyasına aittir. Akdeniz bölgesine özgü olmakla birlikte Güney Suriye, Hindistan ve İran dahil olmak üzere Doğu Akdeniz bölgesinin birçok yerinde bulunur (Khani ve ark., 2020). Bu bitki birçok lif, karbonhidrat, polifenolik bileşik, lignin, protein, kalsiyum, potasyum fosfor, glutamik asit, linolenik asit, E, D, C, B6 vitaminleri, folik asit, demir ve magnezyum içerir. Aynı zamanda antioksidan aktivitesi tanen ve fenol bileşikleri ile ilişkili olan doğal bir antioksidan kaynağıdır (Aghajani ve ark., 2019).

Keçiboynuzu meyvesi, flavonoidler ve polifenoller gibi güçlü radikal süpürücü aktiviteye sahiptir. Yapılan çalışmalar keçiboynuzunun farklı organlarda oksidatif strese karşı koruyucu etkilerine işaret etmiştir. Çeşitli *in vitro* çalışmalar, keçiboynuzu ağacının özlerinin güçlü bir antioksidan etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Ayrıca reaktif oksijen ve serbest radikaller üzerinde güçlü bir aktiviteye sahip olup oksidatif hasarı azaltırlar (Soleimanzadeh ve ark., 2020; Ouahioune ve ark., 2022). Keçiboynuzunda yaygın olarak bulunan flavonoidler olan myricetin, naringenin ve kaempferol'ün yanı sıra bir fenolik asit olan gallik asidin, kaspaz bağımlı programlanmış hücre ölümünü ve hücre döngüsü durmasını aktive ederek *in vitro* anti-kanser özelliklerin de olduğu gösterilmiştir (Gregoriou ve ark., 2021). Keçiboynuzu gıda, ilaç ve kozmetik endüstrilerinde ham madde olarak kullanılmaktadır. (Zhu ve ark., 2019; Oztekin ve ark., 2020).



Şekil 1.4. *Ceratonia siliqua* (Ouahione, 2022)

1.4. Tarçın (*Cinnamomum zeylanicum*)

Tarçın, (Şekil 1.5) birkaç yüzyıldır dünya çapında farklı kültürler tarafından kullanılan yaygın bir baharattır. İki ana türü *Cinnamomum zeylanicum* ve *Cinnamomum cassia* (Çin tarçını olarak da bilinir) olup, tropikal bir yaprak dökmeyen bitkidir. Tarçın cinsi ağaçların iç kabuğundan elde edilir (Ranasinghe ve ark., 2013). Lauraceae familyasına ait bir tür olan tarçın (*Cinnamomum zeylanicum* L. ve *Cinnamomum cassia* L.), tıpta yaygın olarak kullanılan ve dünya çapında zengin bir uygulama yelpazesi sunan bir ağaçtır. Sinnamealdehit, sinnameik asit, sinnameat gibi türevleri ve antikanser özellikleri olan polifenoller ve antioksidanlar gibi diğer birçok bileşene sahiptir. Birkaç rapor, tarçının kabuk ve ağaç kabuğu tozu şeklinde kullanıldığını ve biyoaktif yönden sayısız özelliklerinin bulunduğunu göstermiştir. Tarçın 'ın içerisindeki uçucu yağlar ve fenolik bileşikler insan sağlığına olumlu katkı sağlamaktadır. Çalışmalar son zamanlarda tarçının alzheimer, diyabet, artrit ve arterioskleroz tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir (Kowalska ve ark., 2021). Tarçın bitkileri, kas ağrısını, soğuk algınlığı ile grip belirtilerini ve semptomlarını azaltmak için alternatif olarak kullanılan doğal bir ilaçtır. Diğer geleneksel kullanımlar, idrar yolu enfeksiyonlarını ve karın rahatsızlığını gidermesiyle birlikte sindirimi iyileştirir (Rad ve ark., 2021). Tarçın yağının antimikrobiyal aktivitesi, proton hareket gücünü değiştirerek ve hücre lizisine dönüşerek mikrobiyal hücre zarı ile etkileşime giren sinnamealdehite atfedilir (El-Aziz ve ark., 2021).

Son on yılda tarçın cinsinin fitokimyası ve farmakolojisi üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu cinsten terpenler, fenilpropanoidler, lignanlar, flavonoidler, aromatik ve alifatik bileşikler, kumarinler, alkaloidler, steroidler gibi çok miktarda kimyasal izole edilmiş ve tanımlanmıştır (Wang ve ark., 2020a).



Şekil 1.5. Tarçın (*Cinnamomum zeylanicum* L.)

1.5. Antimikrobiyal aktivite

Antimikrobiyal maddeler, doğal kaynaklardan veya yapay yollarla elde edilen kimyasal bileşenler olup mikroorganizmalar üzerinde inhibe edici etki gösterebilen maddelerdir. Günden güne antimikrobiyal çalışmaların sıklaşmasındaki asıl sebebin bakterilerdeki antibiyotik direncinin artması olduğu düşünülmektedir (Albayatı, 2020). Uzun yıllardan beri bitkilerin mikroorganizmalar üzerindeki etkileri ve insan sağlığı açısından önemli olan özellikleri araştırılmaya başlanmış ve ilaçlara alternatif olacak şekilde antimikrobiyal madde içeren bitkilerin kullanılabilirliği açıklanmıştır (Dinçer, 2022). Bitkilerin doğal kökenli, düşük maliyetli olması ve tedavi amaçlı araştırılması sentetik ilaçlara olan ihtiyacın azalmasında etkili olmuştur (Shafodino ve ark., 2022). Tıbbi bitkiler yüz yıllardır hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Tıbbi ve aromatik bitkilere ait uçucu yağlardan saf ve etken maddelerinin elde edilip değerlendirilmesi bilimsel ve ekonomik açıdan büyük bir öneme sahiptir. Yapılan son çalışmalarda uçucu yağların yüksek antimikrobiyal ve antifungal aktiviteye sahip olduğu görülmektedir. Ayrıca bu yağların farmakolojik özellikleri de incelenerek tıp, ilaç, kozmetik gibi endüstriyel alanlarda yaygın olarak kullanılması son derece önemlidir (İlkimen ve ark., 2018). Tıbbi bitkilerde bulunan doğal antioksidanlara ve bitki antimikrobiallerine olan ilginin artmasının başlıca nedenleri arasında patojen mikroorganizmaların antibiyotiklere karşı direnç geliştirmesi, antibiyotiklerin istenmeyen yan etkilere sahip olabilmesi, oksidatif stresin kanser ve diyabet gibi birçok hastalığın epidemiyolojisinde rol aldığı söylenebilir (Düzgüner ve Erbil, 2020).

Mikroorganizmalara bağlı gelişen enfeksiyonlar genel olarak tedavi pratiğinde geniş bir yer tutmaktadır. Bu enfeksiyonların tedavisi morbidite ve mortaliteyi azaltmak açısından son derece önemlidir (Kılıç ve Yenilmez, 2019).

Enfeksiyonlar sağlıklı insanlarla beraber bağışıklık sistemi yetersiz veya baskılanmış olan prematüre ve yeni doğanlar, yaşlılar, immünsüpresyon tedavisi alanlar, malignitesi ve metabolik bozukluğu olanlar, travma ve yanık hastaları gibi gruplarda ölümcül sonuçlara yol açmaktadır. Hem immün sistemi uyararak bağışıklığın daha güçlü olmasını sağlayabilecek hem de antimikrobiyal etki gösterebilen bir madde ile yapılacak tedaviler bu hususta fayda sağlayabilir. Bu sayede hem koruyucu hem de tedavi edici etkiden bahsedilebilir. Bu enfeksiyonlardan özellikle sağlık bakım ilişkili olanlar, tedavi süreçlerinin uzamasına ve hastanede kalış süresinin artmasına sebep olabilmektedir (Orucu ve Geyik, 2008). Tedavi kurumunun hizmet kalitesini gösteren bir diğer unsur ise sağlık bakımında ilişkili enfeksiyonlardır. Etkili ajanların kullanılması enfeksiyonların ortaya çıkmasında önemli bir rol oynayan direnç gelişim sorununun da önüne geçebilir. Etkili ve ucuz bilinen direnç mekanizmaları dışında bir yere sahip olan antimikrobiyal tedavilerde yeni etken maddelerin geliştirilmesi ihtiyacı da doğmuştur. Bu sebeple doğada bulunan her madde istenilen ihtiyaca kaynak olmuştur (Doğru ve ark., 2021).

2. MİKROORGANİZMALAR

2.1. *Acinetobacter spp.*

Acinetobacter; oksidaz pozitif, oksidaz negatif, pigmentsiz ve gram negatif kokobasillerden oluşan oldukça çeşitli bir bakteri cinsidir. *Acinetobacter* cinsi içinde 50'den fazla tür olmasına rağmen çoğunluğu patojenik olmayan çevresel organizmalardır. Enfeksiyona neden olan en yaygın patojen tür *A. baumannii*'dir. Bunu *A. calcoaceticus* ve *A. lwoffii* takip eder (Wong ve ark., 2017).

Acinetobacter spp. türü karbapenemlere ve hemen hemen tüm diğer antimikrobiyal bileşiklere karşı artan direnç nedeniyle küresel bir halk sağlığı tehdidi haline gelen *A. baumannii-calcoaceticus*'ler başta olmak üzere önemli hastane patojenleri arasında yer alır (Rani ve ark., 2017). *Acinetobacter spp.* genellikle derinin normal florasını, mukoz membranlarını ve farinksini etkiler. İnsan solunum salgılarının bir parçası olarak kabul edilir. Çeşitli lokal ve sistemik enfeksiyonlardan; ayrıca pnömoni, sepsis ve yara enfeksiyonlarından da sorumludurlar. Hastanede yatan hastalarda bu mikroorganizmaların yaşadığı başlıca vücut bölgeleri deri, orofarenks ve sindirim sistemidir (Almasaudi, 2016). Hastane ortamlarında bu bakterinin farklı türlerinin insidansı ve oluşum oranları küresel olarak artış göstermektedir. Bu cinsten bakteriler, dünya çapında hastane enfeksiyonlarının ana kaynağı haline gelen çoklu ilaca dirençli suşları içerir. *Acinetobacter*'in patojenik türleri bakteriyemi, menenjit, pnömoni, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları ile ilişkilidir (Koizomi ve ark., 2019).

2.2. *Klebsiella pneumoniae*

K. pneumoniae, Enterobacteriaceae familyasının gram negatif, kapsüllü, hareketsiz, çubuk şekilli bir üyesidir (Vuotto ve ark., 2017). *K. pneumoniae*, idrar yolu enfeksiyonları, bakteriyemi, pnömoni ve karaciğer apseleri dahil olmak üzere çeşitli bulaşıcı hastalıklara neden olan önemli bir patojendir (Wang ve ark., 2020b). Son yıllarda, özellikle bağışıklığı baskılanmış bireylerde, yeni doğanlarda ve yaşlılarda artan ölüm oranı ile dünyanın önde gelen hastane enfeksiyonları nedenlerinden biri haline gelmiştir. Ayrıca pnömoni ve menenjit gibi toplum kökenli ciddi enfeksiyonlarda da giderek daha fazla rol oynamaktadır (Herridge ve ark., 2019).

2.3. *Pseudomonas spp.*

Pseudomonas, metabolik kapasiteleri ve farklı koşullara geniş adaptasyon potansiyeli nedeniyle farklı nişleri kolonize eden, fermente etmeyen bir gram negatif

bakteridir. Bu cinsin en önemlisi *P. aeruginosa* olmak üzere çok çeşitli türler içerir. Bu tür, gün geçtikçe artan tıbbi önemi ile güçlü bir insan patojeni olarak kabul edilmektedir. *P. aeruginosa*, antimikrobiyalere ve antiseptiklere karşı büyük direnci ve çoklu virülans faktörlerinin varlığı ile dikkat çekicidir (Roldan ve ark., 2021).

P. aeruginosa, hastane enfeksiyonları ve VİP ile ilişkili en yaygın bakteri olan fırsatçı bir patojen olarak kabul edilmiştir. Sağlıklı bireyleri nadiren etkiler ancak kistik fibroz (KF) hastalarında ve bağışıklığı baskılanmış bireylerde yüksek morbidite ve mortaliteye neden olur (Pang ve ark., 2018). Yeterli antibiyotik tedavisine rağmen *P. aeruginosa* VİP'de yüksek oranda antibiyotik başarısızlığı ve yüksek ölüm oranı olmaya devam etmektedir (Maurice ve ark., 2017).

2.4. Staphylococcus spp.

Stafilokoklar her ortamda geniş spektrumlu bir bakteri grubudur. Ancak bu bakteriler sadece insanlarda veya hayvanlarda çoğalabilir. Birçok stafilokok türü deri ve mukozal membranlarda, özellikle perine ve farinkste kolonize olur. Bu bakterileri barındıran diğer yerler gastrointestinal sistem, vajina ve aksilladır, ancak bu bölgelerde enfeksiyonun taşınması daha az görülür. Geleneksel olarak stafilokoklar, hücre dışı enzim koagülaz üretimine göre iki gruba ayrılır: koagülaz pozitif stafilokoklar (CoPS) ve koagülaz negatif stafilokoklar (KNS). Birinci grup, *S. aureus*, *Staphylococcus schleiferi*, *Staphylococcus intermedius* ve *Staphylococcus pseudintermedius* gibi iyi bilinen fırsatçı patojenlerle temsil edilir ve ikinci grup geleneksel olarak patojenik olmayan veya fırsatçı patojenleri içerir (Lysiak ve ark.,2020). İnsanlarda bulunan en yaygın iki stafilokok türü, esas olarak burun boşluğu gibi mukozal yüzeylerde yaşayan *S. aureus* ve genellikle deri yüzeylerinde yaşayan koagülaz negatif olan *Staphylococcus epidermidis* 'tir (Shoen ve ark., 2018).

S. aureus önemli bir insan patojeni olmakla birlikte dünya çapında bakteriyel enfeksiyonların önde gelen nedenleri arasında yer alır. *S. aureus*, yaygın cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarından yaşamı tehdit eden ciddi bakteriyemiye kadar geniş bir yelpazede hastalıklara neden olur. *S. aureus*'un hızla antibakteriyel direnç geliştirme yeteneği göz önüne alındığında stafilokok hastalığının önlenmesi ve tedavisi için alternatif tedavilere ihtiyaç vardır (Kobayashi ve ark., 2018).

Stafilokoklar gerek toplum kaynaklı gerekse nozokomiyal enfeksiyonların önemli etkenlerindedir. Ağır stafilokok enfeksiyonları, yaşamı tehdit eden komplikasyonlara ve yüksek mortalite oranına yol açması nedeniyle halen önemli bir

sorun olma özelliğini korumaktadır (Yerer ve ark., 2006). Hastane ortamındaki metisiline dirençli stafilocoklar, hayvan ve insan sağlığına yönelik bariz tehdidin yanı sıra, hem hasta sahibi hem de klinisyenler ve hastane için mali bir yük oluşturmaktadır (Shoen ve ark., 2018).

2.5. Antibiyotikler

Antibiyotiklerin küresel olarak yanlış kullanılmasıyla birlikte, antibiyotiğe dirençli bakterilerin hızla ortaya çıkması ve yayılması her geçen yıl artmaktadır. Bu nedenle antibiyotik direnci, 21. yüzyılın en ciddi küresel halk sağlığı tehditlerinden biridir. Dünya Sağlık Örgütü, klinik tedavide antibiyotik direncinin mevcut hızda kalması halinde 10 milyon ölüme ve 2050 yılına kadar yıllık %2-3.5 elde edilen ekonomik ölçünün azalmasına yol açabileceğini vurgulamıştır (Wang ve ark., 2020c). Yeni antibiyotik türleri gelişen teknolojinin aksine en son 1980'lerde keşfedilmiştir. Son 50 yıldan beri yeni bir molekül keşfedilememiştir (Davies ve Behroozian, 2020). Bu yüzden elde olan moleküller üzerinde modifikasyon yapılması gerekli olmuştur (Durand ve ark., 2019). Akılcı bir şekilde uygulanan uygun antibiyotik tedavisi sağ kalım, komplikasyonların ve kronikleşmenin önüne geçilmesi, hastalık şiddet ve süresinin kısaltılması açısından önemli katkı sağlamaktadır (Alame ve ark., 2020).

Antimikrobiyal ajanlar, 20. yüzyılın ikinci yarısından beri klinik tıbbın çok önemlileri arasında olmuştur ve çok sayıda insanı yaşamı tehdit eden bakteriyel enfeksiyonlardan kurtarmıştır. Bununla birlikte, 20. yüzyılın son on yılı ve 21. yüzyılın ilk on yılı, patojenik bakterilerde antibiyotik direncinin dünya çapında ortaya çıkmasına ve yayılmasına, bunun sonucunda özellikle yoğun bakım ünitelerinde antibiyotik tedavisinin başarısız olmasına tanık olmuştur. Antimikrobiyallerin aşırı kullanımı, olumsuz klinik sonuçlarla ilişkili çoklu dirençli hastane kaynaklı ikincil enfeksiyon riskini artırmış, bu da her yıl yüz binlerce ölüme yol açmıştır. (Bahçe ve ark., 2022). Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA), vankomisine dirençli *Enterococcus* (VRE), çoklu ilaca dirençli (MDR) birçok önemli patojenin direnç oranlarında kademeli artış *P. aeruginosa*, *imipeneme* dirençli *A. baumannii* ve üçüncü kuşak sefalosporine dirençli *Escherichia coli* ve *K. pneumoniae*, halk sağlığı için ciddi bir tehdit oluşturmaktadır. Bu nedenle, antibiyotik direnci sorununu çözmek için etkili stratejiler gereklidir (Lee ve ark., 2013).

Son 2.5 yılda halkın ve tıp camiasının çoğu COVID-19'a yönelirken antibiyotik direnci de küresel sağlık sorunu olarak devam etmektedir. Basetti ve arkadaşlarına

(2020) göre antibiyotik direncine bağılı ölümlerin 2050 yılına kadar 10 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Antibiyotik direnci tehdidini azaltmak için farklı stratejiler vardır. Bu stratejiler arasında uygun politika, titiz epidemiyolojik izleme ile daha güçlü sürveyans, daha hızlı teşhis, tedavi klavuzlarının daha iyi uygulanması, hastaların bağışıklığını artırma ve yeni antimikrobiyaller üzerine araştırma sayılabilir (Rostkowska ve ark., 2022).

2.5.1. Sefotaksim

Sefotaksim, birkaç ciddi enfeksiyonun ampirik tedavisinde kullanılan geniş spektrumlu bir beta-laktam antibiyotiktir ve antibiyotik kullanımına ilişkin ulusal istatistiklere göre şu anda İsveç'te en sık kullanılan intravenöz sefalosporindir (Swartling ve ark., 2022). Yarı sentetik, üçüncü kuşak bir sefalosporin olan sefotaksim, kritik durumdaki pediatrik hastalarda ciddi enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılan en çok reçete edilen antimikrobiyallerden biridir (Valero ve ark., 2022). Sefotaksim, geniş spektrumlu aktivitesi nedeniyle, klinik uygulamada başta şiddetli pnömoni olmak üzere ciddi bulaşıcı hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (Yayan ve ark., 2015).

2.5.2. Siprofloksasin

Bir florokinolon antibiyotik olan siprofloksasin 1987'de tıbbi kullanım için tanıtıldı ve kinolonlardan daha geniş bir etkinlik yelpazesine sahiptir. Siprofloksasin yaygın olarak çok çeşitli bakteriyel enfeksiyonlara karşı birinci basamak tedavi olarak reçete edilir (Ziamal ve ark., 2021). Siprofloksasin, gram negatif bakterilere karşı geniş bir antimikrobiyal aktivite spektrumuna sahip üçüncü nesil bir kinolondur ve *P. aeruginosa*'ya karşı güçlü aktivite gösterir. Siprofloksasin, hastane servislerinde, yoğun bakım ünitelerinde, *Pseudomonas* ve *Staphylococcus* enfeksiyonlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Ahire ve ark., 2015; Gai ve ark., 2019).

2.6. Antioksidanlar

Fizyolojik koşullar altında, reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumu ile bunların serbest radikal süpürücü sistem tarafından ortadan kaldırılması arasında bir denge vardır. Aşırı ROS seviyeleri redoks dengesizliklerine neden olur ve dokularda oksidatif hasara yol açar. Oksidatif stresin neden olduğu protein, lipid, DNA hasarı sonucunda artan (ROS) seviyeleri, hastalıkların başlangıcında ve gelişiminde önemli faktörlerdir (Seweryn ve ark., 2021). Antioksidanlar serbest radikallerin uzaklaştırılması veya

etkisiz hale getirilmesi ile hücreyi zedelenmeden koruyan savunma elemanlarıdır. Hücre kendi antioksidanlarını üretebildiği gibi günlük hayatta tükettiğimiz birçok besin maddesindeki flavonoidler, polifenoller, flavonlar, antosiyaninler, likopenler, resveratrol, katesin, karotenoidler gibi bileşiklerle de antioksidan aktiviteyi desteklemektedir (Bülbül ve ark., 2021).

İnsan yaşamı süresince mükemmel işleyen vücudumuzda, belli bir yaştan sonra serbest radikallerin çoğalmasıyla ilişkilendirilen pek çok hastalık ortaya çıkabilmektedir. Antioksidanların rolleri arasında serbest radikallerin fazlasını etkisiz hale getirmek, serbest radikallerin toksik etkilerine karşı hücreleri korumak ve hastalıkları önleme gibi durumlar sayılabilir (Karabulut ve Gülay, 2016). Teknolojinin ilerlemesiyle ortaya çıkan çevre kirliliği ve diğer pek çok etken çeşitli toksik maddelere maruz kalmamıza neden olmaktadır. Bu toksik maddelerden dolayı insanlarda oluşan hastalıkların (kalp, kanser, erken yaşlanma vb.) sayısı da her geçen gün artış göstermektedir. Bu hastalıklara çözüm üretmek, öncelikle bu hastalıkların oluşumunu tetikleyen etkenlerin başlıca sorumluları olan serbest radikallerin kontrol edilmesiyle gerçekleştirilebilir (Çelik ve ark., 2020).

Doğal ve sentetik olarak sınıflandırılan antioksidanlar (Çizelge 2.1), serbest radikalleri temizleyebilme, hücre hasarını engelleyebilme, organ veya hücredeki fizyolojik stresi azaltabilme gibi özelliklere sahip olmasıyla birlikte beslenme açısından da büyük önem taşımaktadır (Atalan, 2019). Doğal antioksidanlar, bitki ve hayvan dokularında bulunan ve ekstrakte edilebilen bileşenler olarak bilinirler. Genellikle meyveler, sebzeler, zeytin ve zeytinyağı aromatik bitkiler doğal antioksidan kaynağı olarak dikkat çekmektedir. Organizmanın doğal antioksidan üretimi yaş ilerledikçe düşer. Bu açığın kapatılabilmesi için bitkisel antioksidanların iyi bir seçenek olduğu düşünülmektedir (Demircan ve Güzelsoy, 2019).

Çizelge 2.1. Antioksidanların sınıflandırılması (Atalan, 2019)

Antioksidanlar		
Doğal antioksidanlar		Sentetik antioksidanlar
Enzimatik olmayan		Enzimatik
<i>Endojen</i>	<i>Eksojen</i>	
Glutatyon	E vitamini	SOD
Serüloplazmin	B-Karoten	Katalaz
Bilirubin	Askorbik asit	Glutatyon peroksidaz
Ferritin	Flavonoidler	Glutatyon redüktaz
Laktoferrin		Glutatyon-S- transferaz
Ürik asit		
Haptoglobinler		
Albumin		

Uzun yıllar boyunca doğal ürünler yeni ilaçlar için değerli bir kaynak olmuştur. Hastalıkları tedavi etmek için doğal ürünlerin kullanımı, yeni ilaçlar geliştirmenin maliyeti çok yüksek olduğundan ve hastalıkları tedavi edecek ilaçların geliştirilmesini engellediğinden daha da popülerlik kazanmıştır. Halk hekimliğinde doğal ürünler yaygın olarak kullanılmaktadır. Birçok doğal ürün de ilaç sentezinde yapı taşı olarak kullanılmaktadır (Hansen, 2021).

Tez çalışmasında, geleneksel tıpta kullanılan önemli doğal ajanlar ve antibiyotiklerin birlikte kullanımları üzerine yoğunlaşıldı. Reishi mantarı, keçiyoynuzu, ve tarçın ayrı ayrı sağlığa yararlı vs. birçok bilimsel çalışma yapılmıştır. Ancak, üçünün bir arada ve antibiyotikler ile kombin olarak pnömoni antimikrobiyal aktivitesi ile ilgili çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu bilgiler ışığında tez çalışmasında reishi, tarçın ve keçiyoynuzunun su ve etil alkol ekstraktlarının;

- VIP hastalarından izole edilen bakteri izolatlarında antimikrobiyal etkileri,
- Aynı bakterilerde iki farklı antibiyotik ile ekstraktların sinerjik etkileri,
- MİK ve MBK değerleri,
- Flavanoid, fenolik madde ve antioksidan kapasite (DPPH, CUPRAC, FRAP) etkileri araştırılması hedeflendi.

3. KAYNAK ARAŞTIRMASI

Wang ve arkadaşları (2017), yaşlanmayı önlemede reishi mantarının ortaya çıkan rolleriyle ilgili yaptıkları çalışmada çeşitli reishi mantarı özütlerinin yaşlanma karşıtı özelliklere sahip olduğunu ve yaşlanma karşıtı etkilerinin esas olarak anti-oksidasyon, immünomodülasyon ve anti-nörodejenerasyon yoluyla olduğunu bildirmiştir.

Sohretoglu ve Huang (2019), yapmış oldukları çalışmada reishi mantarının kanser hastalarında belirgin bir toksisite olmaksızın alternatif bir adjuvan tedavi olarak faydalı etkilerini göstermişlerdir. *In vitro* ve *in vivo* çalışmalardan elde edilen kanıtlarla, reishi mantarı polisakkaritlerinin (GLP), bu mantarın suda çözünür ekstraktlarındaki ana biyoaktif bileşenler olduğunu, GLP'nin immünomodülatör, anti-proliferatif, pro-apoptik, anti-metastatik ve anti-anjiyojenik etkiler yoluyla potansiyel antikanser aktivitesine sahip olduğu tespit edildi.

Zheng ve arkadaşlarının (2020), yılında yapmış oldukları çalışmada, reishi mantarından polisakkaritlerin ve triterpenoidlerin ultrasonik destekli ekstraksiyonu ile birlikte (UACE) berrak iki bileşen elde ettiler. Ekstraksiyon çözücüsü olarak optimal koşullar altında, polisakkaritlerin ve triterpenoidlerin ekstraksiyon verimlerine sırasıyla %0.63 ve %0.38'e ulaşıldı. 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil'in süpürme kapasitesi ve indirgeme gücünün değerlendirilmesi temelinde, optimal UACE işlemi ile elde edilen polisakkaritlerin antioksidan kapasiteleri, geleneksel sıcak su ekstraksiyonu kullanılarak ekstrakte edilen polisakkaritlerinkinden daha yüksek olduğunu belirttiler. Triterpenoid bakımından zengin özler, etanol maserasyon yöntemi kullanılarak elde edilenlere benzer antioksidan aktiviteler gösterdiği belirlendi.

Robles-Hernández ve arkadaşları (2021), yaptıkları bir araştırmada reishi mantarı ekstraktının, gram pozitif ve gram negatif bazı bakteriler üzerinde antibakteriyel etkiye sahip olduğunu belirtmişlerdir.

Oke ve arkadaşları (2022), yaptıkları çalışmada reishi mantarının triterpenoidleri ve polisakkaritlerinin sitotoksik, antioksidan, antimikrobiyal, antiinflamatuvar, hipoglisemik antialerjik, nöroprotektif, antitümör, immünomodülatör ve antianjiyojenik aktivitelere sahip olduğunu bildirmişlerdir. *Ganoderma* türlerinde, özellikle de reishi mantarında bulunan yüksek biyoaktif bileşik içeriği tespit etmiş ve dünyadaki herhangi bir hastalıkla mücadele etmek için biyoaktif bileşiklerin aranması söz konusu olduğunda en faydalı mantar olduğunu belirtmişlerdir. Cör Andrejč ve arkadaşları (2022), yapmış oldukları çalışmada reishi mantarından izole edilen bileşiklerin antiviral ve

immünomodülatör ajanlar olduklarını söylemişlerdir. Aynı zamanda mevcut SARS-CoV-2 pandemisi için umut verici bir potansiyel kaynak olabileceğini, reishi mantarının kanserin önlenmesi ve tedavisi için değerli bir potansiyele sahip olduğunu bildirmişlerdir.

Rached ve arkadaşları (2016), toz haline getirilmiş keçiyoynuzu küspesinden ultrason ekstraksiyon işlemi ile biyoaktif ekstraktlar elde edilerek antioksidan aktivite ile ilgili yapmış oldukları çalışma sonucunda yüksek antioksidan aktivite sergileyerek, aljinatın bir kaplama malzemesi olarak koruyucu rolünü gösterdiğini bildirmişlerdir.

Pazır ve Alper (2016), yapmış oldukları araştırmada keçiyoynuzu meyvesinin kardiyovasküler ve gastrointestinal hastalıklar üzerine olumlu etkilerinin olduğunu saptadıklarını aynı zamanda diyabet ve birçok çeşitli hastalığa karşı etkili olduğu bilinen D-pinitol üretiminde kullanılabilen doğal bir hammadde olması nedeniyle keçiyoynuzunun değerli, katma değeri yüksek bir meyve olduğu sonucuna varmışlardır.

Al-Olayan ve arkadaşları (2016), yapmış oldukları çalışmada keçiyoynuzu podlarından elde edilen ekstraktların şistozomal hepatopatoloji ile mücadelede önemli bir rol oynayabileceğini ve karaciğer fibrozunu engelleyebileceğini bildirmişlerdir.

Goulas ve Georgiou (2019), yapmış oldukları çalışmada keçiyoynuzu ekstraktlarının model gıda sistemlerinde lipid inhibitörleri olarak hareket etme potansiyelini araştırdıkları ve gallik asit, rutin ve kateşin özütlerin ana bileşenleri iken, mirisetin ve kuersetin antioksidan aktivitede önemli bir rol oynadığını belirtmişlerdir.

Abidar ve arkadaşları (2022), yapmış oldukları çalışmada 6-OHDA zebra balığı Parkinson hastalığına karşı keçiyoynuzu yapraklarından elde edilen sulu ekstraktın kimyasal bileşiminin yanı sıra bilişsel güçlendirici, anksiyolitik ve antioksidan aktiviteleri ile ilgili bilişsel işlevin gelişmesine katkıda bulunan pozitif antioksidan ve anti AChE aktiviteleri sunduğu sonucuna varmışlardır.

Khani ve arkadaşları (2020), yapmış oldukları çalışmada doksorubisin ile tedavi edilen sıçanlarda keçiyoynuzu hidroalkolik ekstraktının protamin gen ekspresyonu, testis fonksiyonu ve testis histoloji üzerinde olası etkilerini araştırdıkları ve keçiyoynuzunun doksorubisine bağlı testis yaralanmalarından koruyucu etkiye sahip olduğu sonucuna varmışlardır.

Ghazi ve arkadaşları (2022), keçiyoynuzunun pulpa korozyonunun karbon çeliği üzerindeki etkisini araştırmışlar ve iyi bir korozyon önleyici aktiviteye sahip olduğu sonucuna varmışlardır.

Özbalıkçı (2011) tarçın bitkisinin farmasotik etkilerini araştırmış ve tarçında tansiyonu dūřüren, antioksidan etkisi olan, anti-ülser etkili biyoaktif maddelerin mevcut olduğunu, öjenol ve sinnamik aldehit gibi bazı aromatik moleküllerden dolayı tarçın yağının antimikrobiyal etkisinin de mevcut olduğu sonucuna varılmıştır.

Karadagli ve arkadaşları (2014), tarçın su ekstresinin insan periferel kan lenfositlerindeki sitotoksik ve genotoksik potansiyelini araştırdıkları çalışmada tarçın kabuğu su ekstresinin *in vitro* olarak sitotoksik ve genotoksik etki potansiyelini gösterdiğini bildirmişlerdir.

Setzer ve arkadaşları (2007), tarçının beş türüyle yapmış oldukları çalışmada tarçının antimikrobiyal aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.

Kowalska ve arkadaşları (2021), yapmış oldukları araştırmada tarçının koruyucu potansiyele sahip olduğunu, önleyici tedavilerde bitki korumada kullanım için kimyasal pestisitlere umut verici alternatif olarak organik tarımda kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Collado Mateo ve arkadaşları (2015), Reishi Mantarı ve keçiboynuzunun özlerinden, 6 haftalık fibromiyalji tedavisinin hastalarda fiziksel uygunluk üzerindeki etkilerini değerlendirdikleri ve reishi mantarı fibromiyaljili kadınlarda fiziksel uygunluğu iyileştirebilirken, keçiboynuzunun ise fiziksel uygunluğu artırmada etkisiz görüldüğünü bildirmişlerdir.

Pazzi ve arkadaşları (2021), yılında reishi mantarı ve keçiboynuzunun fibromiyaljili kadınlarda kan şekeri, lipid profili ve vücut kompozisyonu üzerindeki etkilerini araştırmışlar ve fibromiyaljili kadınlarda değerlendirildiği gibi kan parametrelerini ve antropometrik önemleri kontrol etmek için besin takviyesi olarak reishi mantarı ve keçiboynuzu kullanımının desteklendiği sonucuna varmışlardır.

4. MATERYAL VE YÖNTEM

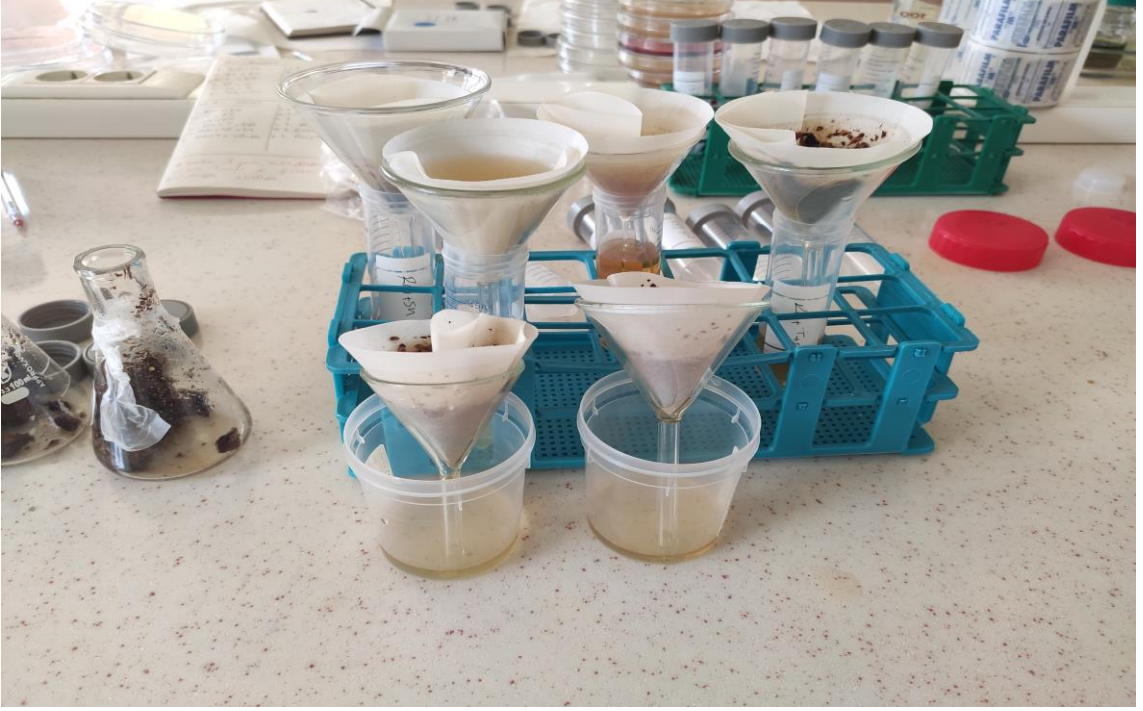
Reishi mantarı, kurutulmuş olarak Agroma Gıda Tarım Hayvancılık San. Tic Ltd. Şti'den (Denizli, Türkiye) ticari olarak temin edildi. Tarçın Bağdat Baharat (Gıda san tic ltd.şti) ve keçiboynuzu Maslahat Kuruhal (Gıda San. Tic. A.Ş.) kurumlarından satın alındı. Ürünler sertifikalı olup öğütülmemiş tüm meyve teşkili halinde alınmıştır.

Reishi mantarı, tarçın, keçiboynuzunun ve bunların karışım formülasyonlarının (reishi mantarı + tarçın, reishi mantarı + keçiboynuzu ve reishi Mantarı + tarçın+ keçiboynuzu) su ve etil alkol ekstraktlarının antimikrobiyal aktivitelerinin tespiti agar kuyu difüzyon yöntemi ile belirlendi (Perez ve ark., 1990).

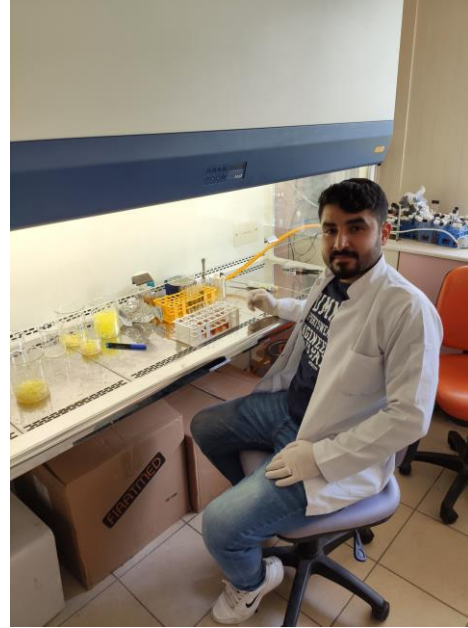
Ekstraksiyon; ekstrakte edilecek materyal içerisinde bir çözücü geçirilerek, bitkisel materyalin bünyesindeki çözünebilir maddelerin bu çözücü yoluyla çıkarılması işlemidir. Reishi mantarı, tarçın, keçiboynuzu ayrı ayrı öğütme işleminden geçirilerek toz haline getirildi. Toz haline getirildikten sonra ayrı ayrı reishi mantarı, tarçın, keçiboynuzu ekstrakte edildi. Daha sonra bunların karışım formülasyonlarına da (reishi mantarı + tarçın, reishi mantarı + keçiboynuzu ve reishi mantarı + tarçın+ keçiboynuzu) ekstraksiyon işlemi uygulandı. (Şekil 4.1) Toz halindeki reishi mantarı, tarçın ve keçiboynuzu materyalleri 5 gr materyal tartımı, 50 mL etil alkol/su olacak şekilde hesaplama yapılarak numuneler hazırlanıp bir gece çözücülerde beklenmesi sağlandı. Bu işlemlerden sonra her bir konsantrasyonun sterilizasyonu için filtre kağıdı kullanıldı (Şekil 4.2) (0. 45 µm; Millipore), süzülerek sterilize edildi ve ekstraksiyon işlemi tamamlandı. Hazırlanan stok ekstreler kullanılmaya kadar 20 °C'de karanlıkta saklandı. Elde edilen numuneler antimikrobiyal denemeler için kullanıma hazır hale getirildi (Şekil 4.3).



Şekil 4.1. Reishi mantarı ekstraksiyon işlemi



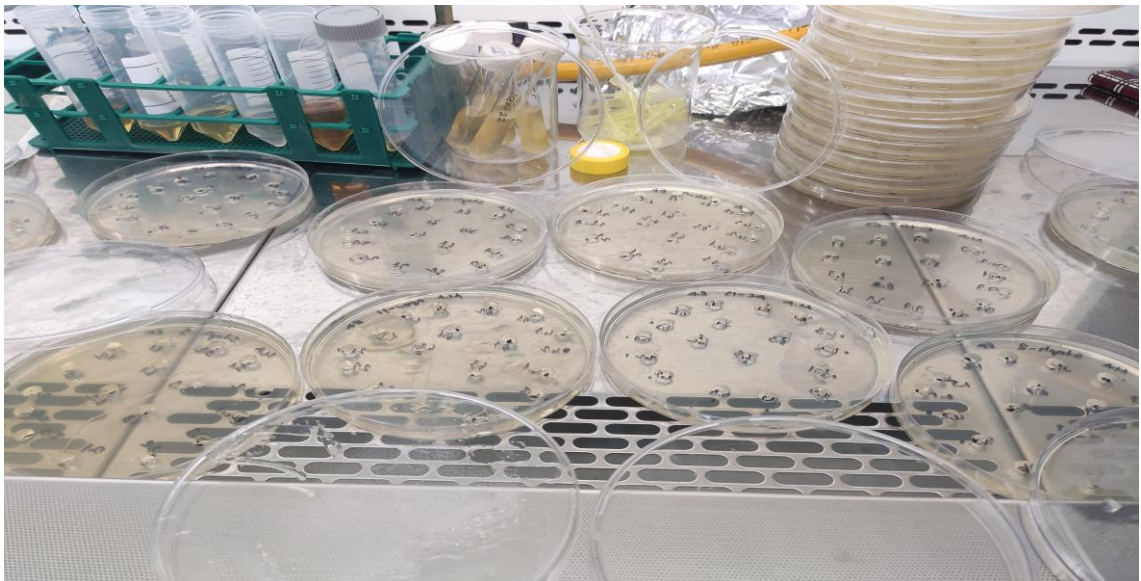
Şekil 4.2. Hazırlanan konsantrasyonların sterilasyonu için filtre kağıdının kullanımı



Şekil 4.3. MİK testi işlemleri

4.1. Agar kuyu difüzyon testi

Çalışmada kullanılacak patojen mikroorganizmaları işleme tabi tutmak, taze suş elde etmek için öncelikle bir gece boyunca sub kültür yapıldı. Böylece patojen mikroorganizmalar canlandırılarak kullanıma hazır hale getirildi. 110 mm çapında steril petrilere çalışıldı. Toplam 40 petri kabı kullanıldı, her bir petri kabı kalemle numaralandırıldı (Şekil 4.4). İzolatlar Mueller Hinton agarda (103872 Merck Millipore) agarın içine bu patojen mikroorganizmalar test mikroorganizmasının standart bir aşısı (0.5 McFarland bulanıklık standardına karşılık gelir) ile aşılandı. Beraber olarak dökme yöntemi ile petrilere aşılanmış besi yeri olarak Mueller Hinton'a yayıldı ve oda sıcaklığında 30 dk kurumaya bırakıldı. Yani 1 mL patojen mikroorganizma petriye eklenildi, üzerine 40-50 °C aralığındaki Mueller Hinton agar döküldü ve homojen olması sağlandı. Bu işlemden sonra petrilere kurumaya bırakıldı. Kuruduktan sonra üstüne 6 mm çapında steril pipet ucu ile aseptik olarak delinerek kuyucuklar açıldı (Şekil 4.4). Açılan her bir kuyucuğa 50 µl hazırlanan ekstraktlardan eklendi (Şekil 4.5). Agar besiyerinde diffüze olan antimikrobiyal ajan (RM, T, KB, RM+T, RM+KB, RM+T+KB) test edilen mikrobiyal suşun büyümesini engellediği görüldü (Magaldi ve ark.,2004; Valgas ve ark.,2007). Bu işlemlerden sonra petrilere etüve aktarıldı. 18-24 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası çıkarılan petrilere yer alan kuyuların etrafında görülen inhibisyon zon çapları dijital kumpas (Mitutoyo 500-181-30 dijital kumpas 0-150 mm) ile milimetre olarak ölçüldü. Petrilere zonu tespiti Şekil 4.6'da gösterilmiştir.



Şekil 4.4. Petrilere kuyucuk açma ve numaralandırma işlemi

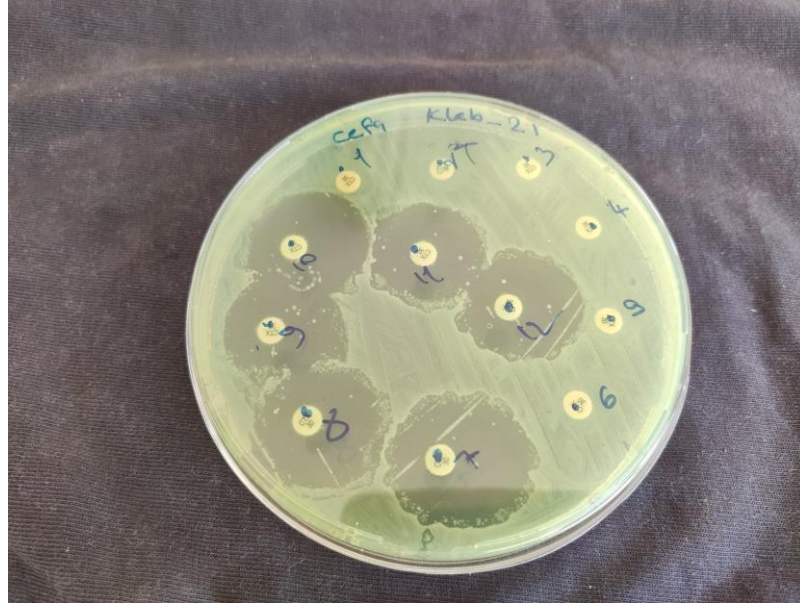


Şekil 4.5. Açılan kuyucuklara ekstraktların eklenmesi işlemi, Petrilerdeki zon çaplarının tespiti



Şekil 4.6. Petride zon tespiti

Çalışma öncelikle ekstraktlar üzerinde yürütüldü. Daha sonra ikinci aşama olarak Sefotaksim ve Sipprofloksasin (Merck, Millipore, Antimicrobial Susceptibility Test disks) antibiyotikleri ile kombine edilip miks halleri kullanıldı. Miks hallerinden sonraki petrilerde zon tespiti Şekil 4.7’de gösterilmiştir.



Şekil 4.7. Miks hallerinden sonraki petrilerde zon tespiti

4.2. Mueller- Hinton Agarın Hazırlanması

Mueller– Hinton Agar dehidre besiyeri 15.2 g tartılıp 400 mL distile su içinde (38.0 g/L) ısıtılarak eritildi, besiyerinin ağzı parafinle kapatıldı ve otoklavda 120 °C'de 15 dakika sterilize edilip, 50 °C'ye kadar soğutulularak 110 mm çaplı petri plaklarına bek alevi yanında 20'şer mL aktarıldı. Besiyerleri oda ısısında bir gece bekletildikten sonra çalışmada kullanıldı.

4.3. Mueller-Hinton Broth Besiyerinin Hazırlanması

Mueller Hinton Broth dehidre besiyeri 2.1 g tartılıp 100 mL distile su içinde (21.0 g/L) ısıtılıp eritilerek hazırlandı 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.

4.4. MIC (Minimum İnhibisyon Konsantrasyon) testi

Gösterge mikroorganizmalara karşı hazırlanan ekstraktlar için spektrofotometrik mikrodilüsyon yöntemiyle elde edilen MİK'ler, 96 kuyulu bir plaka okuyucuda (Multiskan™ FC Microplate Photometer, USA) 600 nm'de ölçüldü. Önce platalere bakteri suşlarının isimleri yazıldı. Platalerin ilk 6 sıra kuyucuğu su (reishi mantarı + tarçın, reishi mantarı + keçiboynuzu ve reishi mantarı + tarçın+ keçiboynuzu) son 6 sıra kuyucuğu ise etil alkol ekstraktı için kullanıldı. 150 µL çift kuvvetli MHB

(Mueller-Hinton sıvı besiyeri) ekstrakt kullanıldı. İlk kuyulara eklendi. 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 aşılınmış 96 kuyucuklu mikrotitrasyon plakaları 37°C'de 18 saat inkübe edildi. MİK, makroskopik değerlendirmeden sonra test edilen mikroorganizmada herhangi bir büyüme (>%90 inhibisyon) göstermeyen ekstraktın en düşük konsantrasyonu (<%50) olarak tanımlandı. Ekstraktların Minimum Bakteri Konsantrasyonu (MBK), büyüme inhibisyonu ile her bir MİK test tüpünden 100 µl numunenin taze hazırlanmış Mueller Hinton agarına kaplanmasıyla belirlendi. MBK, inkübasyon süresinden sonra agar plakası üzerinde görünür herhangi bir bakteri kolonisi büyümesine izin vermeyen ekstraktın en düşük konsantrasyonu olarak kaydedildi, ardından MİK'ler µm olarak rapor edildi (CLSI, 2012). Numune yoğunluğu plaka okuyucu tarafından tespit edildiğinde, MİK büyüme engelleyen en yüksek seyreltme olarak ifade edildi (kuyudaki maksimum bulanıklık düşüktür). MİK dilüsyonları arasında besiyerinde >%90 canlı olmayan hücrelerin pozitif tespiti olanlar MBK olarak kabul edildi (Lalitha, 2004).

Bu çalışmada, trakea'dan izole edilen çoklu ilaç direnci (MDR) olan Gram-negatif basiller; *A. baumannii* (5 izolat), *K. pneumoniae* (5 izolat), *P. aeruginosa* (5 izolat), *S. aureus* (5 izolat) büyüme hızı üzerine ekstraktların antimikrobiyal etkisi araştırılıp VİP tanısı almış hastaların kültürleri incelendi. VİP tanısı almış hastaların trakeal aspirasyon örneklerinden tüm patojenler elde edildi ve bakteri kültürü için Çukurova Üniversitesi Balcalı Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına 8 ay boyunca (Kasım 2016-Haziran 2017) numuneler alındı. Tüm numuneler öncelikle gram boyama, motilite, katalaz, oksidasyon ve fermentasyon dâhil olmak üzere morfolojik ve biyokimyasal özellikler için araştırılıp 42°C'de büyütülerek, indol ve esculin testi, izole edilen suşlar, 1'e %15 gliserol eklendikten sonra triptik soya suyuna aktarılıp 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 (CDC) ve Avrupa Hastalık Önleme Kontrol Merkezi (ECDC) tanımına göre patojen bakteri suşlarının kazanılmış direnç profilleri MDR olarak belirlendi. Üç veya daha fazla antibakteriyel kategoride bir antibiyotiğe (en az) duyarlılık olmayan MDR olarak tanımlandı, ÇİD patojenleri bu çalışmaya dâhil edildi. *In vitro* antibakteriyel aktivite testleri, sırasıyla

agar kuyusu difüzyonu için Mueller Hinton Agar ve Mueller Hinton Broth ve MİK yöntemi kullanılarak belirlendi.

Patojen bakteri suşları, glikoz içermeyen % 0.6 maya özü ile takviye edilip triptikaz soya suyunda kültürlendi ve 37 °C'de 24 saat inkübe edildi. Deneyler için taze kültür olarak kullanıldı. Muller Hinton Broth ve Muller Hinton Agar, hem MİK hem de agar kuyusu difüzyon testi için kullanıldı.

Hastadan 4 çeşit patojen mikroorganizma (*Acinetobacter*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* ve *Staphylococcus*) örneği alındı. Bu mikroorganizmalar laboratuvar ortamında çoğaltıldı ve izole edildi. Çalışmamızda 4 çeşit patojen ve her bir patojeninde 5 izolatu ile çalışıldı. Bu patojenler *Acinetobacter* (5 izolatu) , *Klebsiella* (5 izolatu) , *Pseudomonas* (5 izolatu) ve *Staphylococcus* (5 izolatu) dur. Toplamda 4 çeşit patojen bakteri ve 20 adet suş ile çalışıldı.

Pnömoni izolatları toplama ve saflaştırma işlemleri, Kasım 2016 ile Aralık 2017 tarihleri arasında Çukurova Üniversite Tıp Fakültesi Hastanesi, reanimasyon ünitesinde yapıldı. Bu çalışma yerel etik kurul tarafından onaylandı (protokol no: 54) ve Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Anabilim Dalı Projesi (FBA-2017-4409) tarafından finanse edildi. Minimum invaziv ventilasyon gerektiren ve 48 saatlik VİP tanısı konmuş tüm kritik hastalar çalışmaya dâhil edildi. Ateş ($T > 38^{\circ}\text{C}$) veya hipotermi ($T < 35.5^{\circ}\text{C}$) dahil olmak üzere aşağıdaki parametrelerden en az ikisi ile göğüs röntgeninde yeni veya ilerleyici infiltrasyon, lökositoz ($\text{WBC} > 12000$ hücre/mL), lökopeni ($\text{WBC} < 4000$ hücre/mL), pozitif trakeal kültür, pnömoni teşhisi için kullanıldı (Kalil ve ark, 2016).

4.5. Ekstrelerin Antioksidan aktivitelerinin tayini

Yöntem:

Ekstraktların Hazırlanması

Analizlerde kullanılmak üzere kurutulmuş keçiyoynuzu, tarçın ve reishi mantarı numuneleri öğütücü yardımıyla toz haline getirildi. Örnek: çözücü oranı 1:10 (g:mL) olacak şekilde hazırlandı. Reishi mantarı: su ve reishi mantarı: etanol ekstraksiyonu 1:20 (g:mL) olarak hazırlandı. Çözücü olarak su kullanılan ekstraktlar için 3 gram numune tartılıp üzerine 30 mL su ilave edildi. Çözücü olarak etanol kullanılan ekstraktlar için 3 gram numune tartılıp üzerine 30 mL etanol ilave edilerek karıştırıldı ve gece boyu oda sıcaklığında inkübe edildi. İnkübasyon sonunda karışımlar kaba filtre

kâğıdından süzdürülerek analizler için hazır hale getirildi. Kullanılmaya kadar +4°C'de muhafaza edildi.

4.5.1. Toplam fenolik madde miktarı

Toplam fenolik madde miktarı tayini Folin-Ciocalteu ayırıcının indirgenmesiyle oluşan mavi rengin absorbanasının ölçümüyle gerçekleşir. (Slinkard ve Singleton, 1977). Oluşan renk şiddeti fenolik madde konsantrasyonu ile doğru orantı olmasıyla analizi yapılan örnekteki toplam fenolik madde miktarı hesaplandı. Bu yöntemde 0.5 N Folin-Ciocalteu reaktifi ve %10 konsantrasyonda Na₂CO₃ hazırlandı. Pipetleme 3 tekrarlı olacak şekilde yapıp pipetleme işlemi yapıldıktan 30 dk sonra 760 nm'de absorban okundu (Singleton ve Rossi, 1965). Standart grafiğin hazırlanmasında fenolik bileşik olan gallik asit kullanıldı. 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 absorbanları okundu. Konsantrasyona karşı absorban grafiği çizildi. Çizilen grafiğe göre örneklerin toplam fenolik madde miktarı Gallik asit eşdeğeri olarak belirlendi. Çizelge 4.1'de toplam fenolik madde miktarı için pipetleme miktarı verilmiştir.

Çizelge 4.1. Toplam fenolik madde miktarı için pipetleme miktarı

Bileşenler	Kör	Numune
Distile su	233.3 µL	223.3 µL
Numune	-	10 µL
0,5 N Folin-Ciocalteu	133.3 µL	133.3 µL
%10 Na ₂ CO ₃	133.3 µL	133.3 µL

Tüpler vortekslenir.
30 dk sonra 760 nm'de köre karşı absorban okunur.

4.5.2. Toplam flavonoid miktarı

Toplam flavonoid miktarı tayininde flavonoid miktarının konsantrasyonuyla doğru orantılı olarak pembe renk oluşumu görüldü. Böylece analizi yapılan örnekteki toplam flavonoid miktarı hesaplandı ve bu yöntemde %10 konsantrastonda $AlCl_3$ çeker ocakta hazırlandı. %5 konsantrastonda $NaNO_2$ ve 1 N NaOH hazırlanıp pipetleme 3 tekrarlı olarak yapıldı. Pipetleme işlemi yapıldıktan sonra 510 nm'de absorbands okundu. Çizelge 4.2'de toplam flavonoid miktarı için pipetleme miktarı verilmiştir.

Standart grafiğin hazırlanmasında rutin kullanıldı. Rutin standardının metanol ile farklı konsantrasyonları (1-0, 8-0, 6-0, 4-0, 2-0, 1-0, 0-5 mg/mL) hazırlanıp absorbandsları okundu ve konsantrasyona karşı absorbands grafiği çizildi. Çizilen grafiğe göre örneklerin toplam flavonoid miktarı Rutin eşdeğeri olarak belirlendi (Park ve ark., 2008).

Çizelge 4.2. 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
$AlCl_3$	15 μ L	15 μ L	6 dk inkübasyon 15 μ L
NaOH	125 μ L	125 μ L	5 dk inkübasyon 125 μ L
<i>Tüpler vortekslenir.</i>			
510 nm'de köre karşı absorbands okunur.			

4.5.3. DPPH Yöntemi ile Antioksidan Aktivite Tayini

DPPH Yöntemi ile antioksidan aktivite tayininde Benvenuti ve ark., (2004) tarafından önerilen yöntem kullanıldı. Yöntem, DPPH radikalinin inhibisyonu sonucunda reaksiyon renginde oluşan azalmaların 517 nm dalga boyunda ölçülmesine dayanır. 25 μ L örnek üzerine, 125 μ L etanol eklenip 50 μ L 1 mM DPPH radikali ilave edilerek karanlık ortamda oda sıcaklığında 30 dakika inkübasyona bırakıldı. Örneklerin 517 nm dalga boyunda UV-Vis Spektrofotometrede absorbands değerleri kaydedildi (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 çizildi. Çizilen grafiğe göre örneklerin antioksidan aktivitesi troloks eşdeğeri cinsinden belirlendi.

4.5.4. CUPRAC yöntemi ile antioksidan aktivite tayini

CUPRAC yöntemi ile antioksidan aktivite tayini Cu^{+2} iyonlarını indirgeme ilkesine dayanır (Çizelge 4.3). Apak ve ark., (2007) yöntemi esas alınıp pipetleme ve konsantrasyon miktarları modifiye edildi. Yöntemde 0.015 M etanolik neokuprin etanolde çözdürüldü. 0.02 M CuCl_2 ve 2 M Amonyum asetat tamponu saf suda çözüldürülüp 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 çizildi. Çizilen grafiğe göre örneklerin antioksidan aktivitesi troloks eşdeğeri cinsinden belirlendi.

Çizelge 2.3. CUPRAC tayini için pipetleme miktarı

	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

4.5.5. FRAP Yöntemi ile Antioksidan Aktivite Tayini

FRAP yönteminde ferrik iyonlarını (Fe^{+3}) ferröz iyonlarına (Fe^{+2}) indirgeme kuvveti ilkesine dayanarak antioksidan aktivite belirlenir. (Benzie ve ark., 1996; Benzie ve Szeto 1999).

0.3 mm'lik Na-Asetat tamponu (pH: 3.6) hazırlandı. 40 mm'lik HCl hazırlanıp 100 mL'si TPTZ hazırlamada kullanıldı. 10 mm'lik TPTZ 40 mm'lik 100 mL HCl içinde çözündürülüp 20 mm'lik $FeCl_3$ hazırlandı.

FRAP Reaktifinin Hazırlanması; 10 hacim 0.3 M'lik Na-Asetat tamponu, 1 hacim 10mM'lik TPTZ ve 1 hacim 20 mm'lik $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ çözeltisinden oluşturuldu ve pipetleme yapıldı. 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 absorbands değerleri kaydedilerek konsantrasyona karşı absorbands grafiği çizildi. Çizilen grafiğe göre örneklerin antioksidan aktivitesi troloks eşdeğeri cinsinden belirlendi. Çizelge 4.4'te FRAP tayini için pipetleme miktarı verilmiştir.

Çizelge 4.4. FRAP tayini için pipetleme miktarı

	Tampon	$FeCl_3$	FRAP	Standart (0,2 mg/mL Troloks)	Örnek	Toplam
Standart	23.5 μ L	112.5 μ L	112.5 μ L	1.5 μ L	-	250 μ L
	22 μ L	112.5 μ L	112.5 μ L	3 μ L	-	250 μ L
	20 μ L	112.5 μ L	112.5 μ L	5 μ L	-	250 μ L
	18 μ L	112.5 μ L	112.5 μ L	7 μ L	-	250 μ L
	16 μ L	112.5 μ L	112.5 μ L	9 μ L	-	250 μ L
	13 μ L	112.5 μ L	112.5 μ L	12 μ L	-	250 μ L
	10 μ L	112.5 μ L	112.5 μ L	15 μ L	-	250 μ L
Örnek	7 μ L	112.5 μ L	112.5 μ L	18 μ L	-	250 μ L
	15 μ L	112.5 μ L	112.5 μ L	-	10 μ L	250 μ L
Kontrol	5 μ L	112.5 μ L	112.5 μ L	-	-	250 μ L
Kör	250 μ L	-	-	-	-	250 μ L

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

5. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

5.1. *A. baumannii* izolatları

A. baumannii izolatları üzerine tıbbi aromatik mantar ve bitkilerin ekstraktların antibiyotikli/siz antimikrobiyal etkileri çizelge 5.1.'de verilmiştir.

Antibiyotik ilavesiz T su ekstraktı *Acinetobacter* izolatlarının %20'sine antimikrobiyal etki gösterirken, RM, KB, RM+T, RM+KB ve RM+T+KB gruplarında hiç antimikrobiyal etki göstermemiştir. Bitkilerin antibiyotik ilavesiz etil alkol ekstraktları genel olarak su ekstraktına göre *Acinetobacter* izolatlarına daha fazla antimikrobiyal aktive göstermiştir. RM+T (12.06 – 0 zon çapı aralığı), RM+KB (10.62 - 0 zon çapı aralığı), RM (9.36 – 0 mm zon çapı aralığı) ve T (9.9-0 zon çapı aralığı) alkol ekstraktları en fazla antimikrobiyal aktiviteye sahip olmuştur. Sefotaksim antibiyotik ilaveli etil alkol ekstraktları ile hazırlanan numuneler; *A. baumannii*-6 ve *A. baumannii*-13 izolatlarına %100 antimikrobiyal etki göstermesine rağmen su ekstraktı ile hazırlanan numuneler ise *A. baumannii*-6 ve *A. baumannii*-13 izolatlarına RM etki etmezken T, KB, RM+T, RM+KB ve RM+T+KB gruplarında ise %50 antimikrobiyal etki göstermiştir. RM+T (33.31 - 30.4 zon çap aralığı), RM+KB (32.06 - 29.66 zon çap aralığı), KB (30.88-29,99 zon çap aralığı), RM+T+KB (29.52-29.24 zon çap aralığı) ve T (31.94 - 22.84 zon çap aralığı). Siprofloksasin antibiyotik ilaveli su ve alkol ekstraktları *A. baumannii*-6 ve *A. baumannii*-13 izolatlarına %100 antimikrobiyal etki göstermiştir. Alkol ekstraktında RM+T grubunda (37.51 - 35.02 zon çap aralığı) en fazla antimikrobiyal aktivite tespit edilmiştir.

Çizelge 5.1. *A. baumannii* izolatları üzerine tıbbi aromatik mantar ve bitkilerin su/alkol ekstraktlarının antibiyotikli/siz antimikrobiyal etkisi

	İndikatör bakteri	İnhibisyon zon çapı (mm)											
		Su ekstraktı						Alkol ekstraktı					
		RM	T	KB	RM+T	RM+KB	RM+T+KB	RM	T	KB	RM+T	RM+KB	RM+T+KB
Antibiyotik ilavesiz	<i>A.baumannii 6</i>	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	9.36	0.00	0.00	0.00	10.62	0.00
	<i>A.baumannii 8</i>	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	<i>A.baumannii 30</i>	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	<i>A.baumannii 13</i>	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	<i>A.baumannii 20</i>	0.00	12.27	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	9.9	0.00	12.06	0.00	0.00
		Antibiyotik ilaveli Su ekstraktı						Antibiyotik ilaveli Alkol ekstraktı					
Sefotaksim	<i>A.baumannii 6</i>	0.00	0.00	0.00	0.00	8.23	0.00	26.07	22.84	29.99	30.04	32.06	29.52
	<i>A.baumannii 13</i>	0.00	13.99	9.52	13.24	0.00	9.11	28.49	31.94	30.88	33.31	29.66	29.24
Siprofloksasin	<i>A.baumannii 6</i>	28.72	29.69	31.06	30.34	29	30.2	29.49	30.57	33.59	37.51	32.74	30.24
	<i>A.baumannii 13</i>	29.24	26.94	25.74	25.81	22.96	21.68	28.31	32.81	30.35	35.02	28.22	28.3

5.1.2. *A. baumannii*'nin Minimum İnhibisyon/Bakterisit Konsantrasyon Değerleri

A. baumannii izolatları üzerine tıbbi aromatik mantar ve bitkilerin ekstraktların minimum inhibisyon/bakterisit konsantrasyon değerleri izelge 5.2'te verilmiştir. RM su ekstraktı *Acinetobacter*'in 5 izolatında MBK değeri 0.750 mg/mL konsantrasyonu ile bakterisit etki gösterirken, minimum inhibisyon etkisi belirlenmemiştir. T su ekstraktı *Acinetobacter*'in 5 izolatında MBK değeri 0.750 mg/mL konsantrasyonu ile bakterisit etki gösterirken, minimum inhibisyon etkisi belirlenmemiştir. KB su ekstraktı *Acineobacter*'in 5 izolatında MBK değeri 0.012 ile 0.750 mg/mL konsantrasyonları ile bakterisit etki gösterirken, minimum inhibisyon etkisi belirlenmemiştir. RM+T grubu su ekstraktı *Acinetobacter*'in 5 izolatında MBK değeri 0.188 ile 0.750 mg/mL konsantrasyonları ile bakterisit etki gösterirken, minimum ihhibisyon konsantrasyonu belirlenmemiştir. RM+KB grubu su ekstraktı *Acinetobacter*'in 5 izolatında MBK değeri 0.023 ile 0.375 mg/mL konsantrasyonları ile bakterisit etki gösterirken, minimum inhibisyon konsantarsyonu yalnızca 1 izolatta 0.750 mg/mL olarak belirlenmiştir. RM+T+KB gruplarında su ekstraktı *Acinetobacter*'in 5 izolatında MBK değeri 0.012 ile 0.047 mg/mL konsantrasyonları ile bakterisit etki gösterirken, 0.188 ile 0.375 mg/mL konsantrasyonlarında minimum inhibisyon etkisi belirlenmiştir.

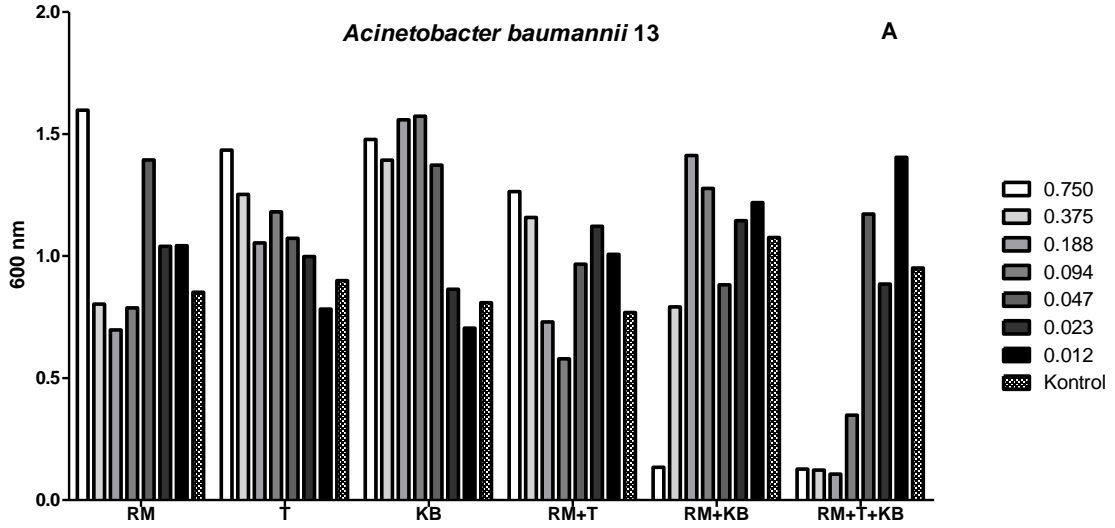
A. baumannii izolatları üzerine tıbbi aromatik mantar ve bitkilerin ekstraktların minimum inhibisyon/bakterisit konsantrasyon değerleri izelge 5.2'te verilmiştir. RM etil alkol ekstraktı *Acinetobacter*'in 2 izolatında MBK değeri 0.023 ile 0.750 mg/mL konsantrasyonu ile bakterisit etki gösterirken, 0.094 ile 0.750 mg/mL konsantrasyonlarında minimum inhibisyon etkisi belirlenmiştir. T etil alkol ekstraktı *Acinetobacter*'in 3 izolatında MBK değeri 0.012 mg/mL konsantrasyonu ile bakterisit etki gösterirken, 5 izolatta 0.023 ile 0.094 mg/mL konsantrasyonlarında minimum inhibisyon etkisi göstermiştir. KB etil alkol ekstraktı *Acineobacter*'in 4 izolatında MBK değeri 0.012 mg/mL konsantrasyonu ile bakterisit etki gösterirken, 0.047 ile 0.375 konsantrasyonlarında minimum inhibisyon etkisi belirlenmiştir. RM+T grubu etil alkol ekstraktı *Acinetobacter*'in yalnızca 1 izolatında bakterisit etki gösterirken, 0.023 ile 0.094 mg/mL konsantrasyonlarında minimum ihhibisyon belirlenmiştir. RM+KB grubu etil alkol ekstraktı *Acinetobacter*'in yalnızca 2 izolatında MBK değeri 0.012 mg/mL konsantrasyonları ile bakterisit etki gösterirken, 5 izolatta 0.023 ile 0.188 mg/mL konsantrasyonlarında minimum ihhibisyon etkisi belirlenmiştir. RM+T+KB gruplarında etil alkol ekstraktı *Acinetobacter*'in 2 izolatında MBK 0.012 mg/mL konsantrasyonu ile

bakterisit etki gösterirken, 0.023 ile 0.094 mg/mL konsantrasyonlarında minimum inhibisyon etkisi belirlenmiştir.

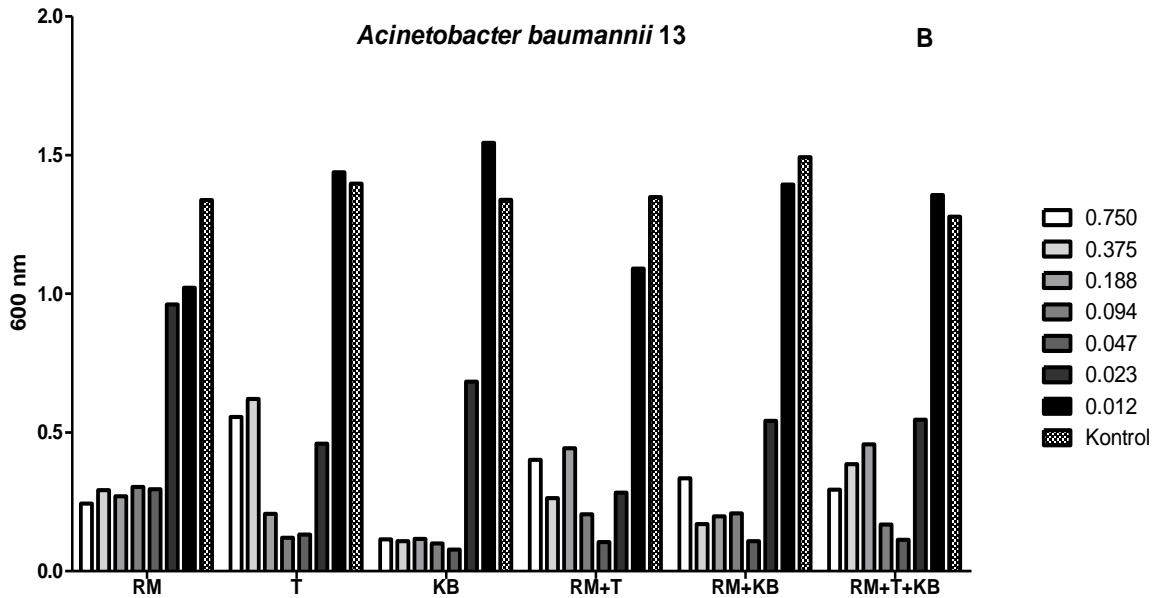
Çizelge 5.2. *A. baumannii* izolatlarında MİK ve MBK değerleri

İndikatör Bakteri	Morbidite-Mortalite											
	Su ekstraktı											
<i>A.baumannii</i>	RM		T		KB		RM+T		RM+KB		RM+T+KB	
	(Mbk) 90%	(Mik50) 50%	(Mbk) 90%	(Mik50) 50%	(Mbk) 90%	(Mik50) 50%	(Mbk) 90%	(Mik50) 50%	(Mbk) 90%	(Mik50) 50%	(Mbk) 90%	(Mik50) 50%
<i>A.baumannii</i> 6	0.750	-	0.750	-	0.750	-	0.188	-	0.094	-	0.023	0.375
<i>A.baumannii</i> 8	0.750	-	0.750	-	0.012	-	0.750	-	0.375	-	0.023	0.375
<i>A.baumannii</i> 13	0.750	-	0.750	-	0.094	-	0.750	-	0.188	0.750	0.047	0.188
<i>A.baumannii</i> 20	0.750	-	0.750	-	0.750	-	0.188	-	0.023	-	0.012	0.188
<i>A.baumannii</i> 30	0.750	-	0.750	-	0.750	-	0.750	-	0.094	-	0.047	0.375
	Etil alkol ekstraktı											
<i>A.baumannii</i> 6	0.750	0.188	0.012	0.047	0.012	0.375	-	0.047	-	0.188	-	0.047
<i>A.baumannii</i> 8	0.023	0.750	0.012	0.094	0.012	0.094	0.012	0.094	0.012	0.047	0.012	0.094
<i>A.baumannii</i> 3	-	0.750	0.012	0.094	0.012	0.047	-	0.047	0.012	0.047	0.012	0.047
<i>A.baumannii</i> 0	-	0.094	-	0.023	-	0.094	-	0.023	-	0.023	-	0.023
<i>A.baumannii</i> 0	-	0.375	-	0.094	0.012	0.188	-	0.047	-	0.047	-	0.023

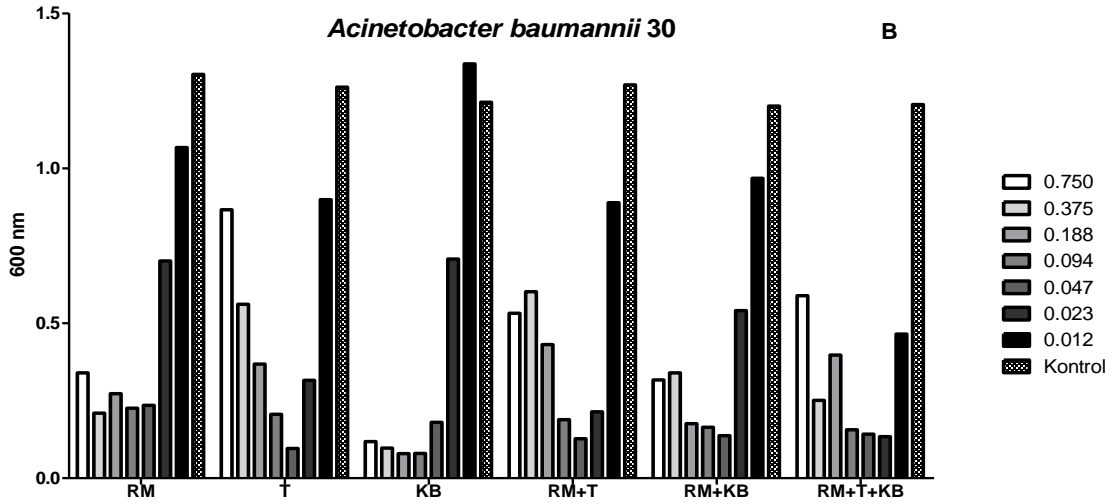
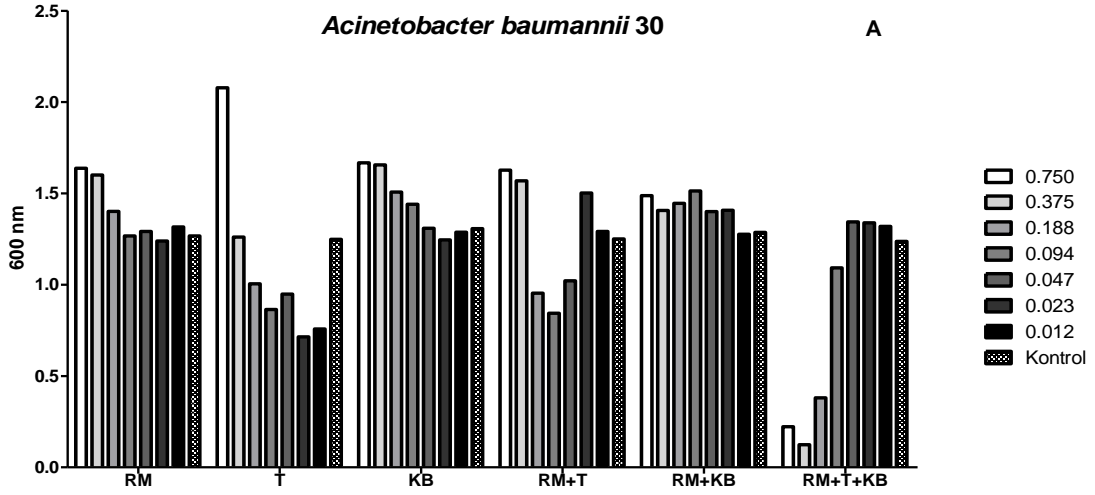
Araştırma sonucunda elde ettiğimiz *A. baumannii*'nin MİK sonuçları aşağıda şekil 5.1–5.10 aralığında gösterilmiştir. A ile gösterilen tablo su ekstraksiyonu, B ile gösterilen tablo ise alkol ekstraksiyonu MİK sonuçlarıdır.

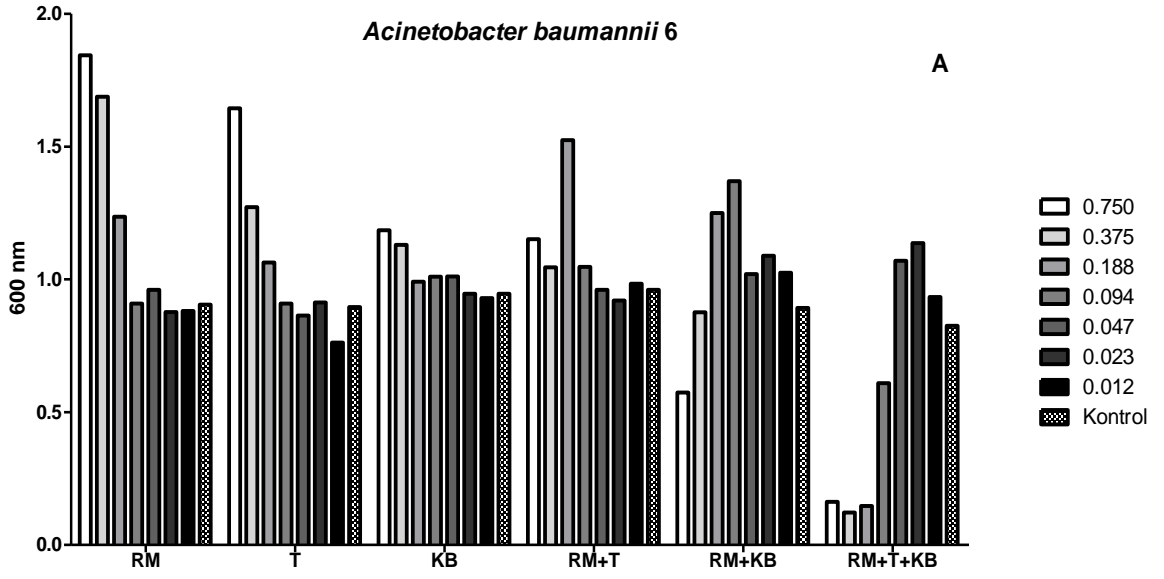


Şekil 5. 1. *A. baumannii* 13 su ekstrasyonu MİK sonuçları

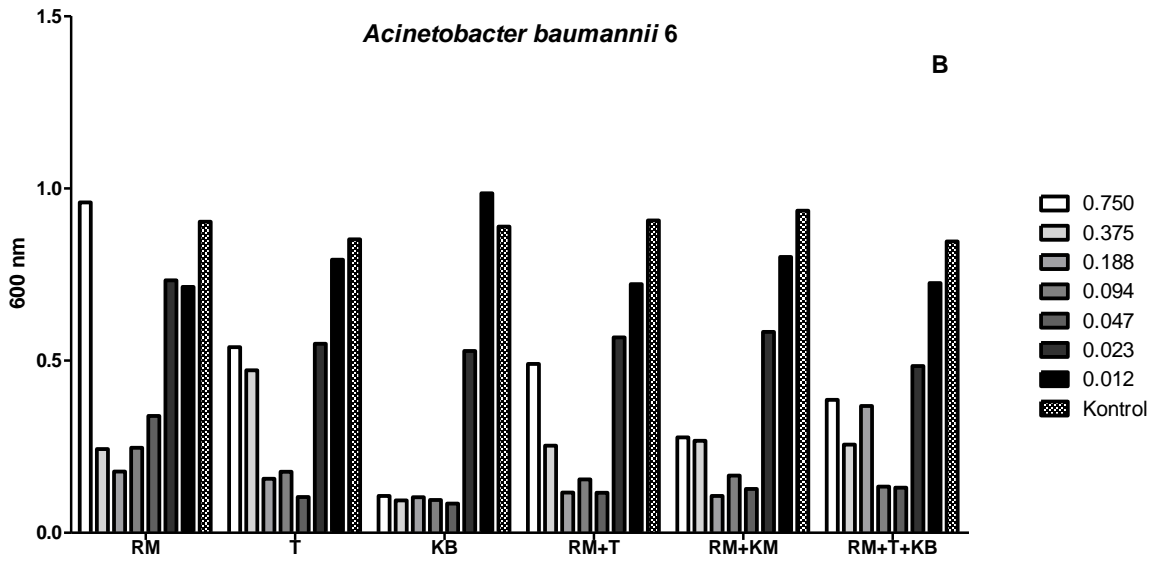


Şekil 5.2. *A. baumannii* 13 alkol ekstrasyonu MİK sonuçları

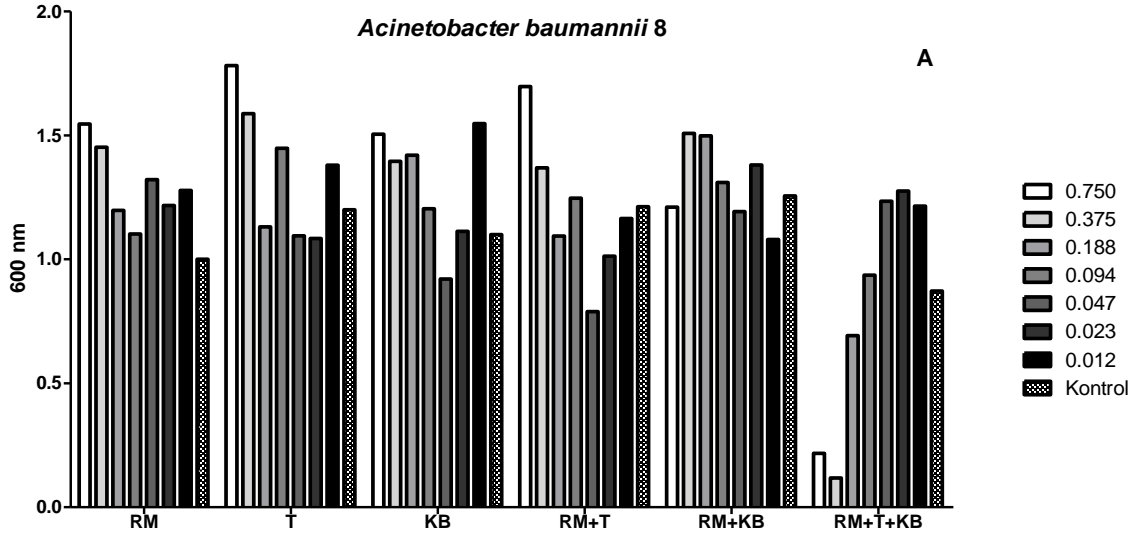




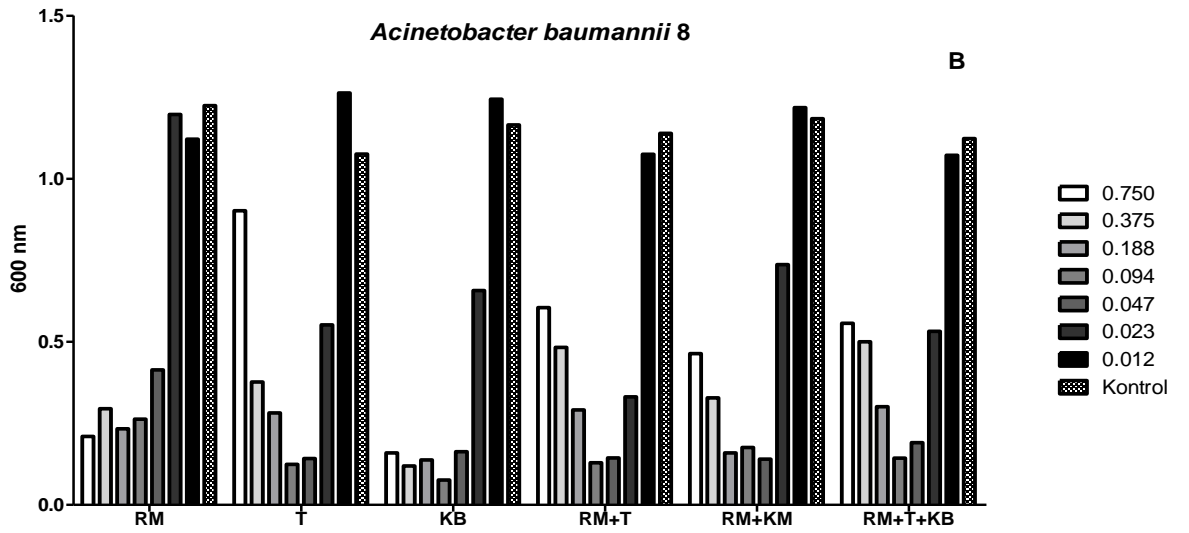
Şekil 5.5. *A. baumannii* 6 su ekstrasyonu MİK sonuçları



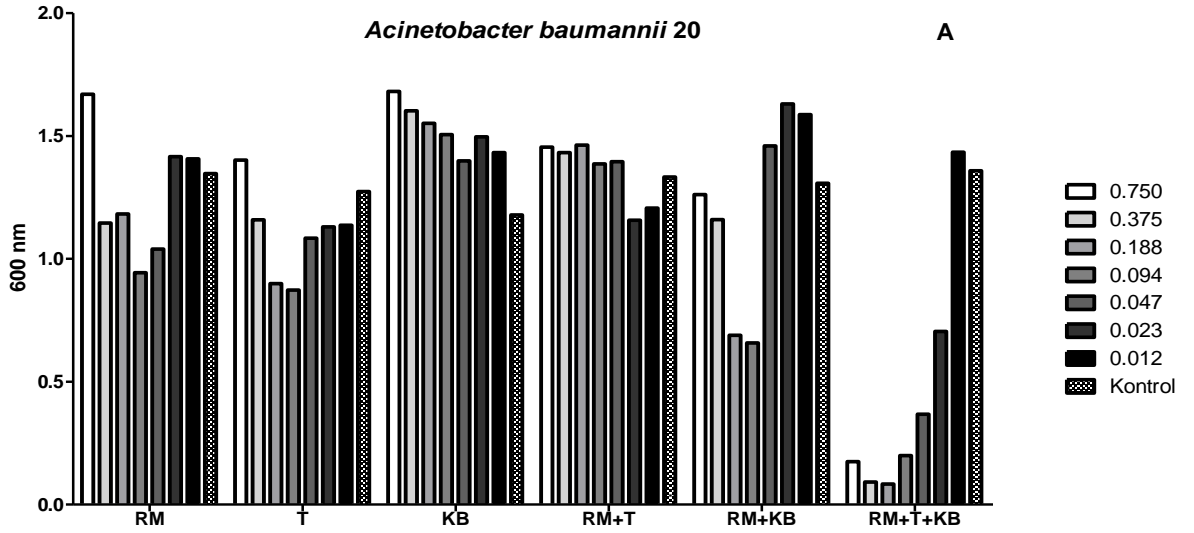
Şekil 5.6. *A.baumannii* 6 alkol ekstrasyonu MİK sonuçları



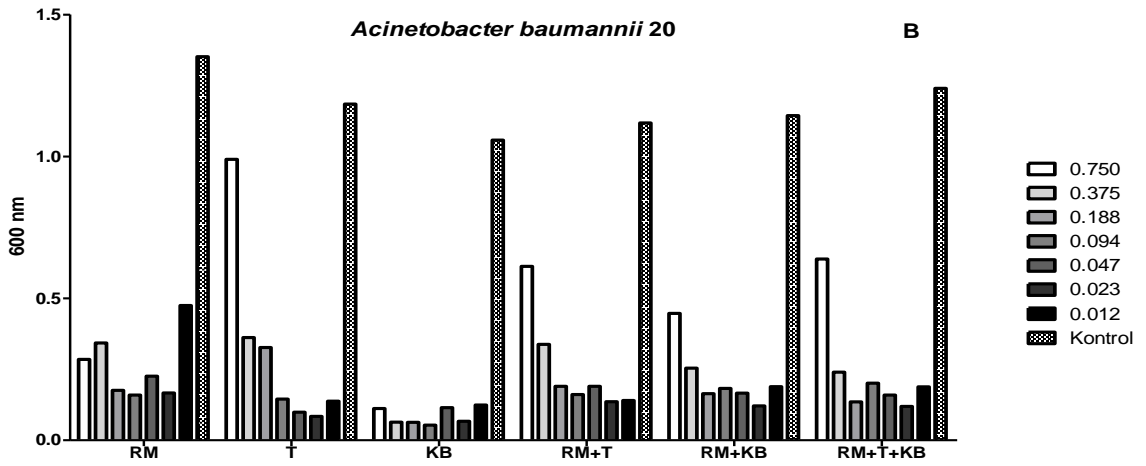
Şekil 5.7. *A. baumannii* 8 su ekstrasyonu MİK sonuçları



Şekil 5.8. *A. baumannii* 8 alkol ekstrasyonu MİK sonuçları



Şekil 5.9. *A. baumannii* 20 su ekstrasyonu MİK sonuçları



Şekil 5.10. *A. baumannii* 20 alkol ekstrasyonu MİK sonuçları

5.2. *K. pneumoniae* izolatları

K. pneumoniae izolatları üzerine tıbbi aromatik mantar ve bitkilerin ekstraktların antibiyotikli/siz antimikrobiyal etkileri çizelge 5.3.'de verilmiştir. Antibiyotik ilavesiz KB, RM+KB ve RM+T+KB gruplarının su ekstraktı *Klebsiella* izolatlarının %20'sine antimikrobiyal etki gösterirken, RM, T ve RM+T gruplarında ise %40 antimikrobiyal etki göstermiştir. Tıbbi aromatik mantar ve bitkilerin antibiyotik ilavesiz etil alkol ekstraktları genel olarak su ekstraktlarına göre *Klebsiella* izolatlarına daha fazla antimikrobiyal aktivite göstermiştir. RM+KB (11.09 - 16.73 zon çapı aralığı), RM (10.68 - 16.86 zon çap aralığı), T (11.74 - 14.66 zon çap aralığı) ve RM+T+KB (9.34 - 13.28 zon çap aralığı) alkol ekstraktları en fazla antimikrobiyal aktiviteye sahip olmuştur. Sefotaksim antibiyotik ilaveli alkol ekstraktı *K.pneumoniae*-21 ve *K.pneumoniae*-16 izolatlarına %100 antimikrobiyal etki göstermesine rağmen su ekstraktında *K.pneumoniae*-21 ve *K.pneumoniae*-16 izolatlarına RM+T, RM+KB, RM+T+KB gruplarında antimikrobiyaletki etmezken RM, T ve KB gruplarında ise %50 antimikrobiyal etki göstermiştir. RM (32.36 - 31.58 zon çap aralığı), T (28.81 - 30.04 zon çap aralığı), KB (29.26 - 24.97 zon çap aralığı), RM+T (31.7 - 28.68 zon çap aralığı), RM+KB (27.11 - 28.36 zon çap aralığı) ve RM+T+KB (29.97 - 31.3 zon çap aralığı). Siprofloksasin antibiyotik ilaveli su ve etil alkol ekstraktları *K.pneumoniae*-21 ve *K.pneumoniae*-16 izolatlarına %100 antimikrobiyal etki göstermiştir. Alkol ekstraktında RM+T (35.55 – 29.14 zon çap aralığı), KB'de (30.21 - 31.15 zon çap aralığı) en fazla antimikrobiyal aktivite tespit edilmiştir.

Çizelge 5.3. *K. pneumoniae* izolatları üzerine tıbbi aromatik mantar ve bitkilerin su/alkol ekstraktlarının antibiyotikli/siz antimikrobiyal etkisi

İndikatör bakteri		İnhibisyon zon çapı (mm)											
		Su ekstraktı						Alkol ekstraktı					
K. pneumoniae izolatları		RM	T	KB	RM+T	RM+KB	RM+T+KB	RM	T	KB	RM+T	RM+KB	RM+T+KB
Antibiyotik ilavesiz	<i>K. pneumoniae</i> 19	17.76	18.9	15.55	20.33	13.3	20.74	10.68	0.00	0.00	0.00	11.09	9.98
	<i>K. pneumoniae</i> 16	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	16.86	14.66	0.00	0.00	16.73	13.28
	<i>K. pneumoniae</i> 21	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	10.82	14.37	0.00	0.00	0.00	9.39
	<i>K. pneumoniae</i> 3	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	<i>K. pneumoniae</i> 2	30.12	10.3	0.00	24.4	0.00	0.00	0.00	11.74	0.00	0.00	0.00	0.00
		Antibiyotik ilaveli Su ekstraktı						Antibiyotik ilaveli Alkol ekstraktı					
Sefotaksim	<i>K. pneumoniae</i> 21	8.27	15.77	14.1	0.00	0.00	0.00	32.36	28.81	29.26	31.7	27.11	29.97
	<i>K. pneumoniae</i> 16	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	31.58	30.04	24.97	28.68	28.36	31.3
Siprofloksasin	<i>K. pneumoniae</i> 21	32.48	31.03	27.07	29.73	32.49	32.75	30.06	28.96	31.15	29.14	27.65	32.14
	<i>K. pneumoniae</i> 16	24.42	23.92	23.43	21.37	22.82	25.08	28.73	31.15	30.21	35.55	31.4	31.8

5.2.1. *K.pneumoniae*'nin Minimum İnhibisyon/Bakterisit Konsantrasyon Değerleri

K. pneumoniae izolatları üzerine tıbbi aromatik mantar ve bitkilerin ekstraktların minimum inhibisyon/bakterisit konsantrasyon değerleri çizelge 5.4.'te verilmiştir. RM su ekstraktı *Klebsiella*'nın 5 izolatında MBK değeri 0.375-0.750 mg/mL konsantrasyonu ile bakterisit etki gösterirken, minimum inhibisyon konsantrasyonu belirlenmemiştir. T su ekstraktı *Klebsiella*'nın 5 izolatında MBK değeri 0.750 mg/mL konsantrasyonu ile bakterisit etki gösterirken, minimum inhibisyon etkisi belirlenmemiştir. KB su ekstraktı *Klebsiella*'nın 5 izolatında MBK değeri 0.094 - 0.750 mg/mL konsantrasyonları ile bakterisit etki gösterirken, minimum inhibisyon konsantrasyonu yalnızca 1 izolatta 0.750 mg/mL olarak belirlenmiştir. RM+T grubu su ekstraktı *Klebsiella*'nın 5 izolatında MBK değeri 0.375 ile 0.750 mg/mL konsantrasyonları ile bakterisit etki gösterirken, minimum inhibisyon konsantrasyonu belirlenmemiştir. RM+KB grubu su ekstraktı *Klebsiella*'nın 5 izolatında MBK değeri 0.188 ile 0.750 mg/mL konsantrasyonları ile bakterisit etki gösterirken, minimum inhibisyon konsantrasyonu belirlenmemiştir. RM+T+KB gruplarında su ekstraktı *Klebsiella*'nın 5 izolatında MBK değeri 0.023 ile 0.750 mg/mL konsantrasyonları ile bakterisit etki gösterirken, 3 izolatta 0.750 mg/mL konsantrasyonu ile minimum inhibisyon etkisi belirlenmiştir.

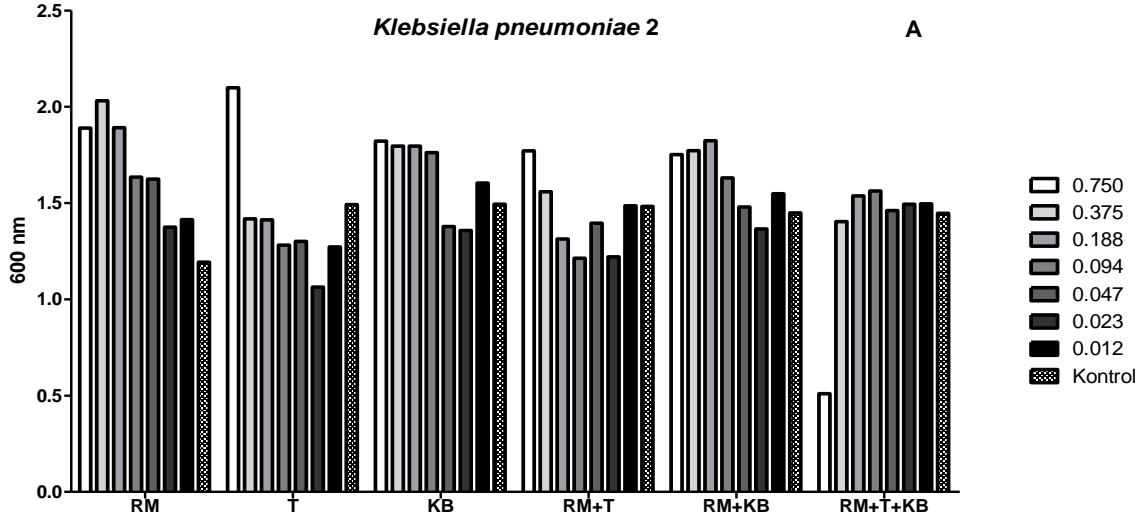
K. pneumoniae izolatları üzerine tıbbi aromatik mantar ve bitkilerin ekstraktların minimum inhibisyon/bakterisit konsantrasyon değerleri çizelge 5.4.'te verilmiştir. RM etil alkol ekstraktı *Klebsiella*'nın 5 izolatında MBK değeri 0.012 ile 0.094 mg/mL konsantrasyonu ile bakterisit etki gösterirken, 0.188 ile 0.375 mg/mL konsantrasyonlarında minimum inhibisyon konsantrasyonu belirlenmiştir. T etil alkol ekstraktı *Klebsiella*'nın 5 izolatında MBK değeri 0.012 ile 0.023 mg/mL konsantrasyonu ile bakterisit etki gösterirken, 0.094 ile 0.188 mg/mL konsantrasyonlarında minimum inhibisyon etkisi belirlenmiştir. KB etil alkol ekstraktı *Klebsiella*'nın 5 izolatında MBK değeri 0.012 ile 0.047 mg/mL konsantrasyonları ile bakterisit etki gösterirken, 0.094 ile 0.750 mg/mL konsantrasyonlarında minimum inhibisyon etkisi olarak belirlenmiştir. RM+T grubu etil alkol ekstraktı *Klebsiella*'nın 5 izolatında MBK değeri 0.012 ile 0.047 mg/mL konsantrasyonları ile bakterisit etki gösterirken, 0.094 ile 0.188 mg/mL konsantrasyonlarında minimum inhibisyon konsantrasyonu belirlenmiştir. RM+KB grubu etil alkol ekstraktı *Klebsiella*'nın 5 izolatında MBK değeri 0.012 ile 0.047 mg/mL konsantrasyonları ile bakterisit etki gösterirken, 0.094 ile 0.188 mg/mL konsantrasyonlarında minimum inhibisyon

belirlenmiştir. RM+T+KB gruplarında etil alkol ekstraktı *Klebsiella*'nın 4 izolatında MBK değeri 0.012 ile 0.023 mg/mL konsantrasyonları ile bakterisit etki gösterirken, 5 izolatta 0.094 ile 0.188 mg/mL konsantrasyonu ile minimum inhibisyon etkisi belirlenmiştir.

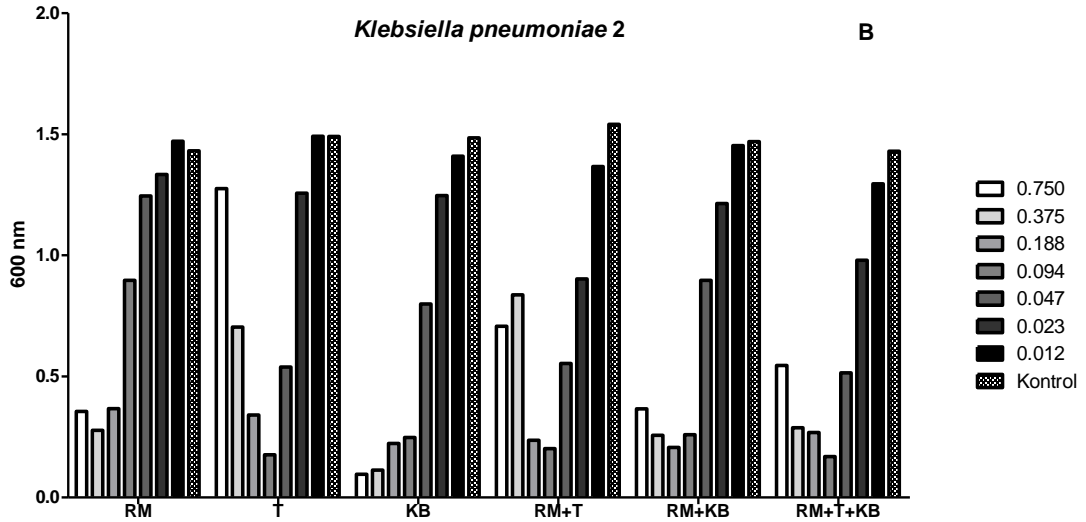
Çizelge 5.4. *K. pneumoniae* izolatlarında MİK ve MBK değerleri

İndikatör Bakteri	Morbidite-Mortalite											
	<i>K.pneumoniae</i>											
	Su ekstraktı											
	RM		T		KB		RM+T		RM+KB		RM+T+KB	
	(mbk) 90%	(Mik50) 50%	(Mbk) 90%	(Mik50) 50%	(Mbk) 90%	(Mik50) 50%	(Mbk) 90%	(Mik50) 50%	(Mbk) 90%	(Mik50) 50%	(Mbk) 90%	(Mik50) 50%
<i>K.pneumoniae3</i>	0.750	-	0.750	-	0.375	0.750	0.750	-	0.188	-	0.188	0.750
<i>K.pneumoniae16</i>	0.750	-	0.750	-	0.188	-	0.750	-	0.750	-	0.023	0.750
<i>K.pneumoniae21</i>	0.750	-	0.750	-	0.094	-	0.750	-	0.188	-	0.094	-
<i>K.pneumoniae2</i>	0.375	-	0.750	-	0.750	-	0.750	-	0.188	-	0.094	0.750
<i>K.pneumoniae19</i>	0.375	-	0.750	-	0.750	-	0.375	-	0.750	-	0.750	-
	Etil alkol ekstraktı											
<i>K.pneumoniae3</i>	0.094	0.375	0.012	0.188	0.047	0.750	0.047	0.188	0.047	0.188	0.023	0.188
<i>K.pneumoniae16</i>	0.023	0.188	0.023	0.094	0.023	0.188	0.012	0.094	0.012	0.188	0.012	0.094
<i>K.pneumoniae21</i>	0.012	0.375	0.012	0.094	0.012	0.188	0.012	0.094	0.012	0.188	-	0.188
<i>K.pneumoniae2</i>	0.012	0.375	0.012	0.094	0.012	0.750	0.012	0.094	0.012	0.188	0.012	0.094
<i>K.pneumoniae19</i>	0.023	0.188	0.012	0.094	0.023	0.094	0.012	0.094	0.012	0.094	0.012	0.094

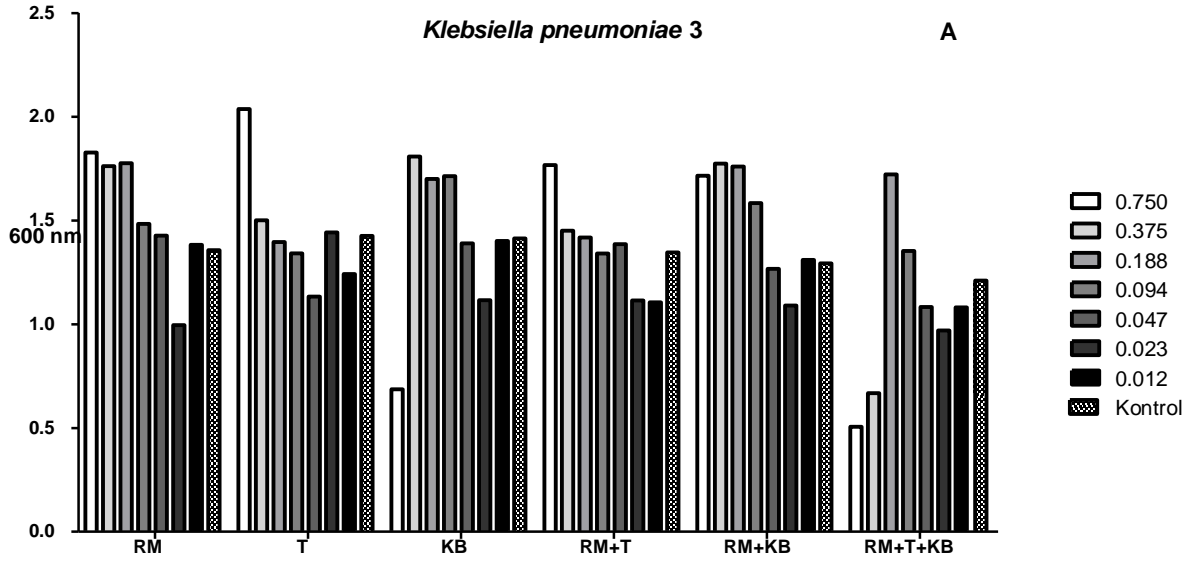
Araştırma sonucunda elde ettiğimiz *K. pneumoniae*'nin MİK sonuçları aşağıda şekil 5.11–5.20 aralığında gösterilmiştir. A ile gösterilen tablo su ekstraksiyonu, B ile gösterilen tablo ise alkol ekstraksiyonu MİK sonuçlarıdır.



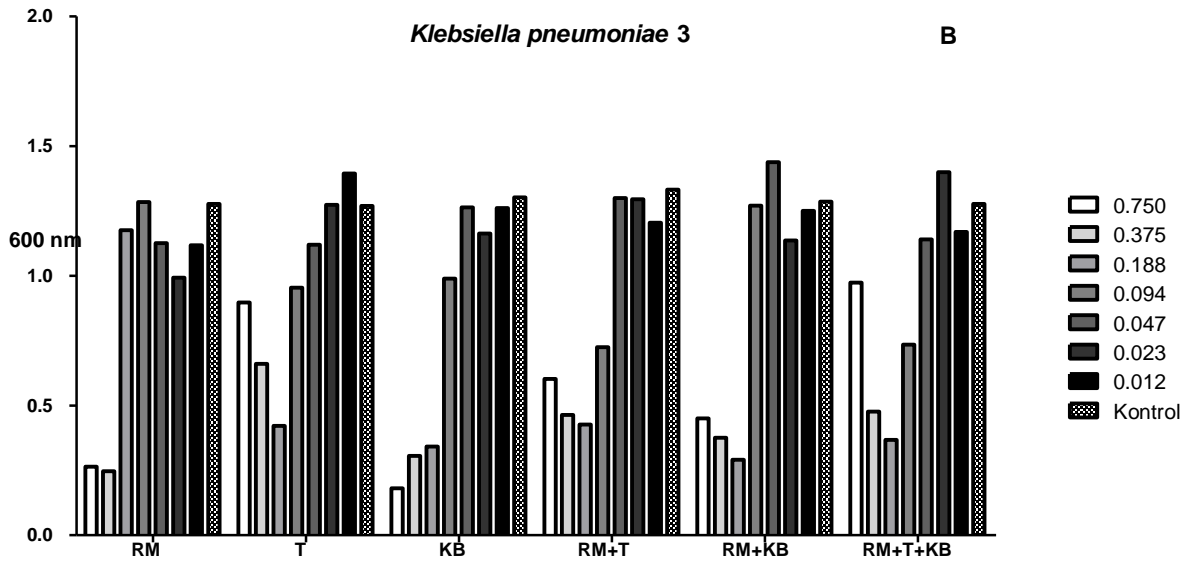
Şekil 5.11. *K. pneumoniae* 2 su ekstraksiyonu MİK sonuçları



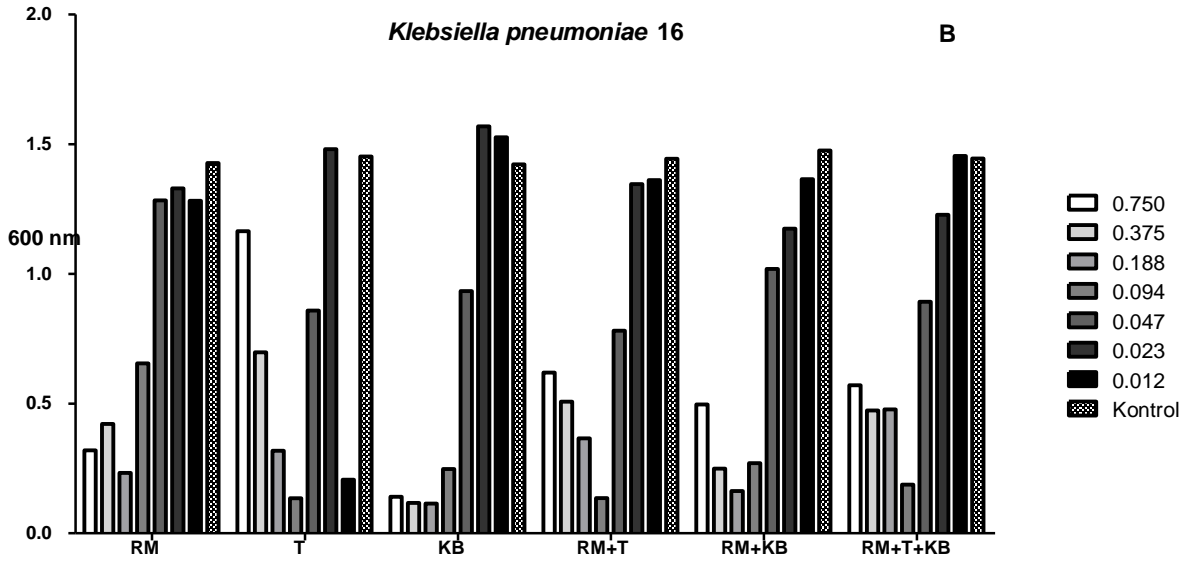
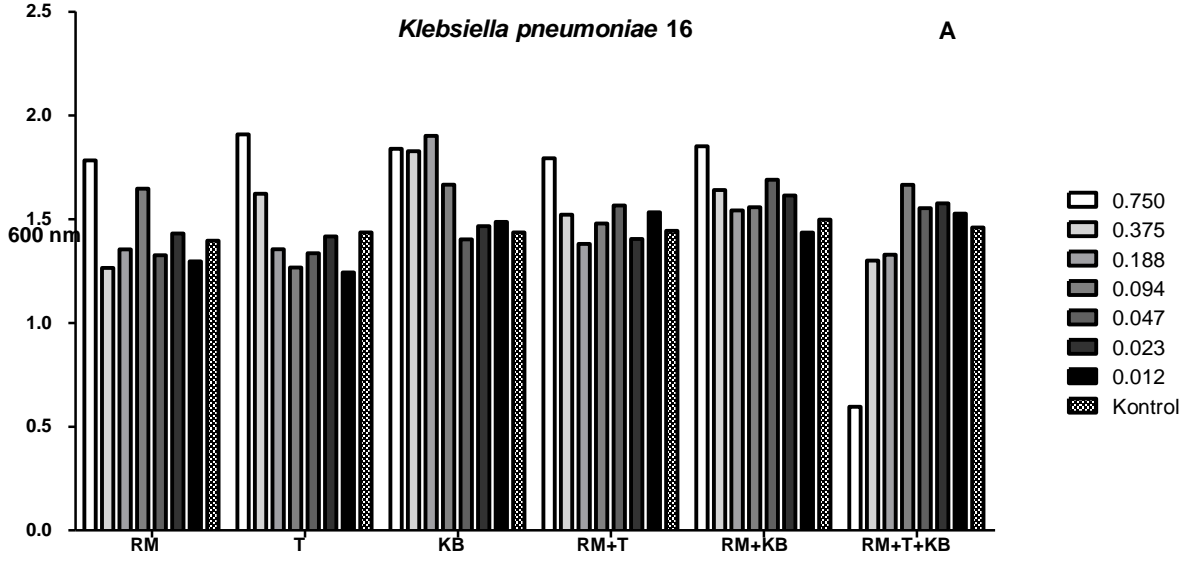
Şekil 5.12. *K. pneumoniae* 2 alkol ekstraksiyonu MİK sonuçları

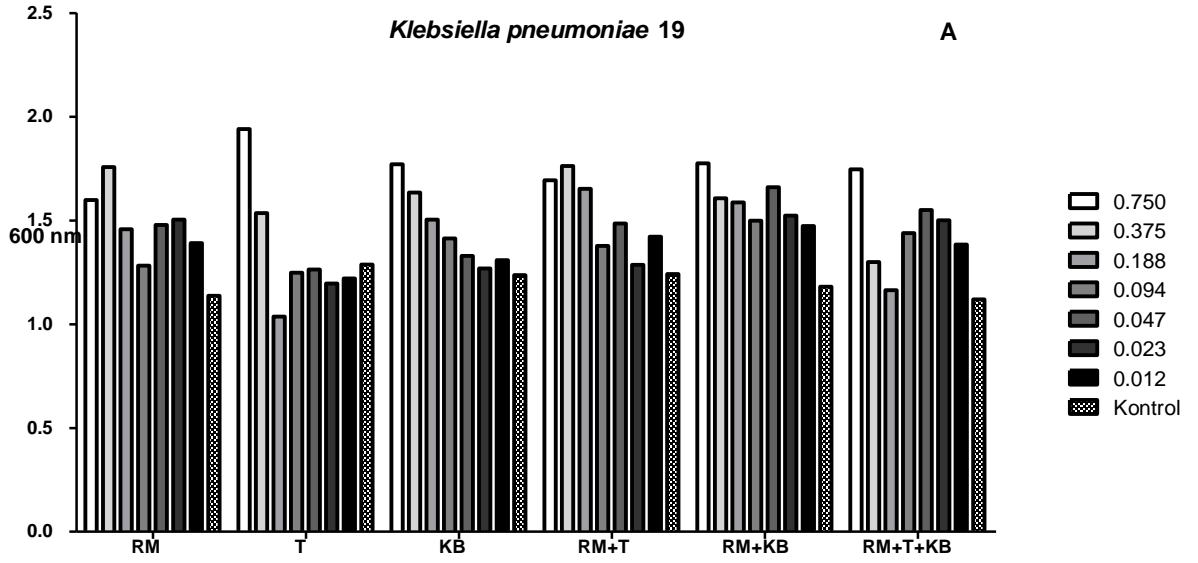


Şekil 5.13. *K. pneumoniae* 3 su ekstrasyonu MİK sonuçları

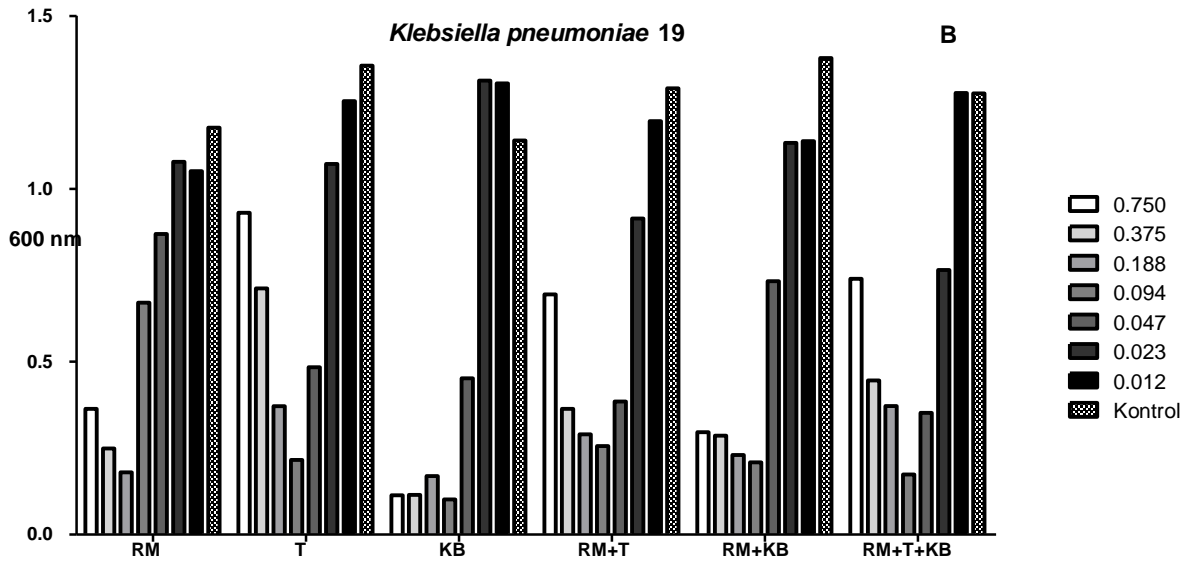


Şekil 5.14. *K. pneumoniae* 3 alkol ekstrasyonu MİK sonuçları

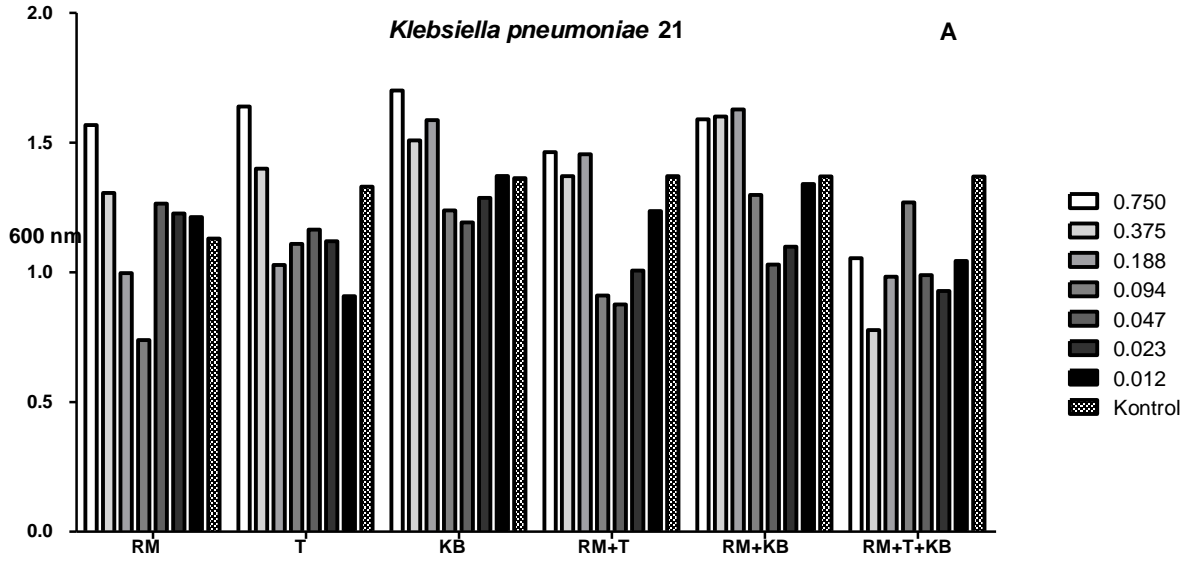




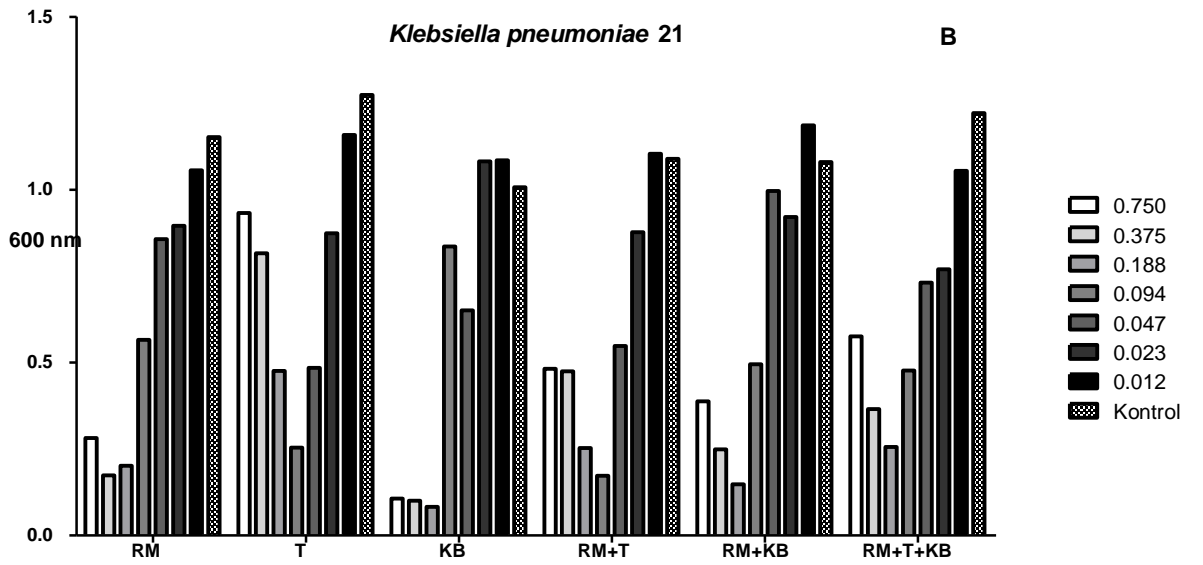
Şekil 5.17. *K. pneumoniae* 19 su ekstrasyonu MİK sonuçları



Şekil 5.18. *K. pneumoniae* 19 alkol ekstrasyonu MİK sonuçları



Şekil 5.19. *K. pneumoniae* 21 su ekstrasyonu MİK sonuçları



Şekil 5.20. *K. pneumoniae* 21 alkol ekstrasyonu MİK sonuçları

5.3. *P. aeruginosa* izolatları

P. aeruginosa izolatları üzerine tıbbi aromatik mantar ve bitkilerin ekstraktların antimikrobiyal etkileri çizelge 5.5.'te verilmiştir. Antibiyotik ilavesiz T su ekstraktı ve etil alkol *P. aeruginosa* izolatlarının %20'sine antimikrobiyal etki gösterirken, RM, KB, RM+T, RM+KB ve RM+T+KB gruplarında ise hiç antimikrobiyal etki göstermemiştir. Su ekstraktı T izolatında (10.3 – 0 mm zon çap aralığı), etil alkol T izolatında ise (9.9 – 0 mm zon çap aralığı) antimikrobiyal aktiviteye sahip olmuştur. Sefotaksim antibiyotik ilaveli alkol ekstraktı *P. aeruginosa*-20 ve *P.aeruginosa*-4 izolatlarına %100 antimikrobiyal etki göstermesine rağmen su ekstraktında *P. aeruginosa*-20 ve *P.aeruginosa*-4 izolatlarına RM, KB, RM+T ve RM+KB gruplarında antimikrobiyal etki etmemiştir. *P. aeruginosa* 20 ve 4 izolatlarında T (14.9 - 14.02 mm zon çap aralığı) ile %100 etki gösterirken RM+T+KB grubu ise % 50 (11.57 mm zon çap aralığı) antimikrobiyal etki göstermiştir. Siprofloksasin antibiyotik ilaveli su ve alkol ekstraktları *P.aeruginosa*-20 ve *P. aeruginosa*-4 izolatlarına %100 antimikrobiyal etki göstermiştir. Alkol ekstraktında RM+T grubunda (35.4 – 33.82 mm zon çap aralığı) en fazla antimikrobiyal aktiviteye sahip olmuştur.

Çizelge 5.5. *P.aeruginosa* izolatları üzerine tıbbi aromatik mantar ve bitkilerin su/alkol ekstraktlarının antibiyotikli/siz antimikrobiyal etkisi

İndikatör bakteri		İnhibisyon zon çapı (mm)											
<i>P. aeruginosa</i> izolatları		Su ekstraktı						Alkol ekstraktı					
		RM	T	KB	RM+T	RM+KB	RM+T+KB	RM	T	KB	RM+T	RM+KB	RM+T+KB
Antibiyotik ilavesiz	<i>P. aeruginosa 3</i>	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	<i>P. aeruginosa 4</i>	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	<i>P. aeruginosa 8</i>	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	<i>P. aeruginosa 11</i>	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	<i>P. aeruginosa 20</i>	0.00	10.3	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	9.9	0.00	0.00	0.00	0.00
		Antibiyotik ilaveli Su ekstraktı						Antibiyotik ilaveli Alkol ekstraktı					
Sefotaksim	<i>P. aeruginosa 20</i>	0.00	14.02	0.00	0.00	0.00	0.00	24.63	28.47	31.21	30.96	30.3	32.01
	<i>P. aeruginosa 4</i>	0.00	14.9	0.00	0.00	0.00	11.57	28.03	28.97	28.97	29.68	28.99	28.9
Siprofloksasin	<i>P. aeruginosa 20</i>	28.2	27.75	29.26	28.18	28.81	28.35	31.15	25.48	25.27	33.82	31.15	32.65
	<i>P. aeruginosa 4</i>	27.1	27.08	25.29	23.64	25.25	27.54	26.13	31.8	21.02	35.4	26.73	30.22

5.3.1. *P.aeruginosa*'nın Minimum İnhibisyon/Bakterisit Konsantrasyon Değerleri

P.aeruginosa izolatları üzerine tıbbi aromatik mantar ve bitkilerin ekstraktların minimum inhibisyon/bakterisit konsantrasyon değerleri çizelge 5.6.'da verilmiştir. RM su ekstraktı *P.aeruginosa*'nın 5 izolatında MBK değeri 0.188 ile 0.750 mg/mL konsantrasyonu ile bakterisit etki gösterirken minimum inhibisyon konsantrasyonu yalnızca 1 izolatta 0.375 mg/mL olarak belirlenmiştir. T su ekstraktı *P.aeruginosa*'nın 5 izolatında MBK değeri 0.750 mg/mL konsantrasyonu ile bakterisit etki gösterirken, minimum inhibisyon etkisi belirlenmemiştir. KB su ekstraktı *P.aeruginosa*'nın 5 izolatında MBK değeri 0.047 ile 0.750 mg/mL konsantrasyonları ile bakterisit etki gösterirken, minimum inhibisyon etkisi belirlenmemiştir. RM+T su ekstraktı *P.aeruginosa*'nın 5 izolatında MBK değeri 0.023 ile 0.750 mg/mL konsantrasyonları ile bakterisit etki gösterirken, minimum inhibisyon etkisi belirlenmemiştir. RM+ KB su ekstraktı *P.aeruginosa*'nın 5 izolatında MBK değeri 0.094 ile 0.750 mg/mL konsantrasyonu ile bakterisit etki gösterirken minimum inhibisyon konsantrasyonu yalnızca 1 izolatta 0.750 mg/mL olarak belirlenmiştir. RM+T+KB grubunda ise su ekstraktı *P.aeruginosa*'nın 4 izolatında MBK değeri 0.023 ile 0.750 mg/mL konsantrasyonu ile bakterisit etki belirtirken minimum inhibisyon konsantrasyonu yalnızca 2 izolatta 0.375 mg/mL olarak belirlenmiştir.

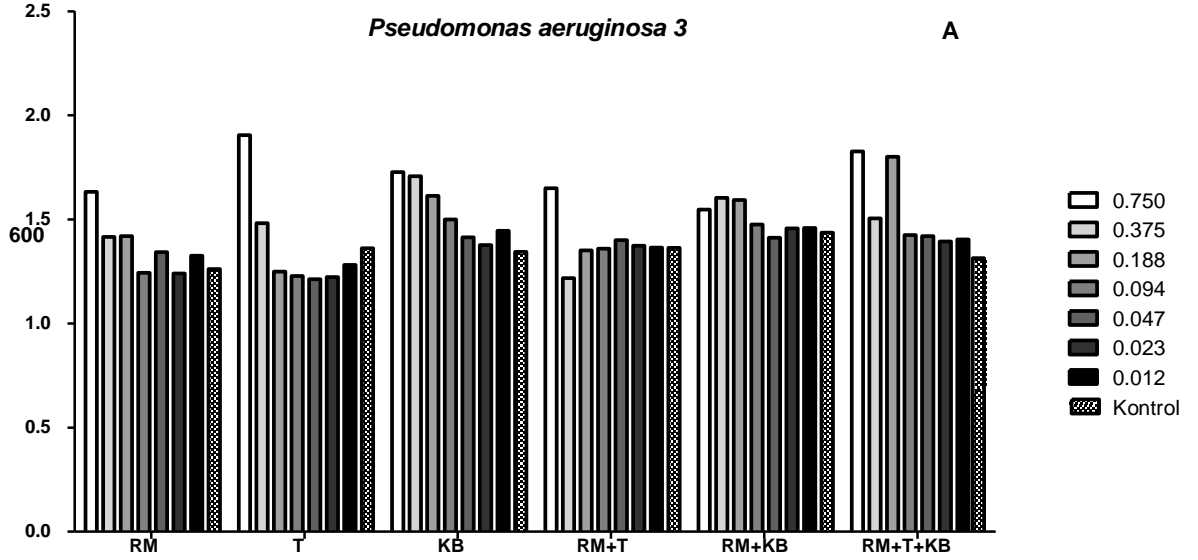
P.aeruginosa'nın izolatları üzerine tıbbi aromatik mantar ve bitkilerin ekstraktların minimum inhibisyon konsantrasyon değerleri çizelge 5.6.'da verilmiştir. RM etil alkol ekstraktı *P.aeruginosa*'nın 4 izolatında MBK değeri 0.012 ile 0.375 mg/mL konsantrasyonu ile bakterisit etki gösterirken minimum inhibisyon konsantrasyonu yalnızca 3 izolatta 0.094 ile 0.375 mg/mL olarak belirlenmiştir. T etil alkol ekstraktı *P.aeruginosa*'nın 4 izolatında MBK değeri 0.012 ile 0.375 mg/mL konsantrasyonu ile bakterisit etki gösterirken, minimum inhibisyon konsantrasyonu 3 izolatta 0.047 ile 0.094 mg/mL etki göstermiştir. KB etil alkol ekstraktı *P.aeruginosa*'nın 5 izolatında MBK değeri 0.012 ile 0.023 mg/mL konsantrasyonları ile bakterisit etki gösterirken, minimum inhibisyon konsantrasyonu 5 izolatta 0.094 ile 0.750 mg/mL minimum inhibisyon etkisi göstermiştir. RM+T etil alkol ekstraktı *P.aeruginosa*'nın 4 izolatında MBK değeri 0.012 mg/mL konsantrasyonu ile bakterisit etki belirtirken, minimum inhibisyon konsantrasyonu 4 izolatta 0.047 ile 0.750 mg/mL olarak belirlenmiştir. RM+ KB etil alkol ekstraktı *P.aeruginosa* in 5 izolatında MBK değeri 0.012 ile 0.023 mg/mL konsantrasyonu ile bakterisit etki gösterirken minimum inhibisyon konsantrasyonu 5 izolatta 0.188 ile 0.750 mg/mL olarak belirlenmiştir.

RM+T+KB grubunda ise etil alkol ekstraktı *P.aeruginosa*'nın 3 izolatında MBK değeri 0.012 ile 0.023 mg/mL konsantrasyonu ile bakterisit etki belirtirken, minimum inhibisyon konsantrasyonu 4 izolatta 0.094 ile 0.750 mg/mL olarak belirlenmiştir.

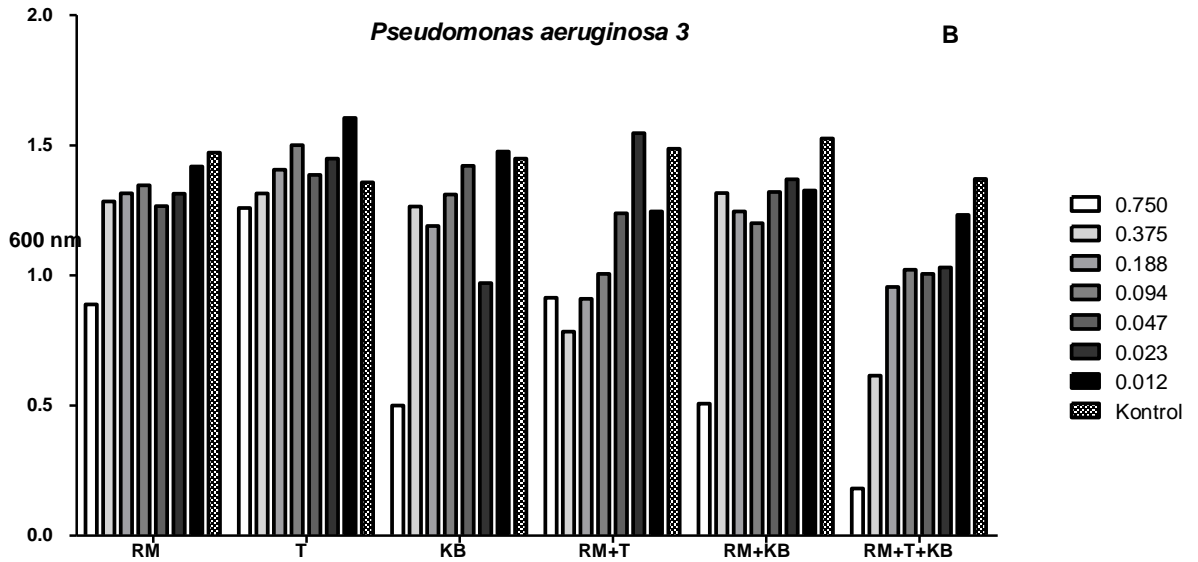
Çizelge 5.6. *P. aeruginosa* izolatlarında MİK ve MBK değerleri

İndikatör Bakteri	Morbidite-Mortalite											
	Su ekstraktı											
<i>P.aeruginosa</i>	RM		T		KB		RM+T		RM+KB		RM+T+KB	
	(Mbk) 90%	(Mik50) 50%	(Mbk) 90%	(Mik50) 50%	(Mbk) 90%	(Mik50) 50%	(Mbk) 90%	(Mik50) 50%	(Mbk) 90%	(Mik50) 50%	(Mbk) 90%	(Mik50) 50%
<i>P.aeruginosa3</i>	0.750	-	0.750	-	0.375	-	0.750	-	0.375	-	0.750	-
<i>P.aeruginosa4</i>	0.750	-	0.750	-	0.750	-	0.375	-	0.750	-	0.375	-
<i>P.aeruginosa8</i>	0.375	-	0.750	-	0.750	-	0.750	-	0.750	-	0.023	-
<i>P.aeruginosa11</i>	0.750	-	0.750	-	0.047	-	0.750	-	0.094	-	0.023	0.375
<i>P.aeruginosa20</i>	0.188	0.375	0.750	-	0.094	-	0.023	-	0.094	0.750	-	0.375
	Etil alkol ekstraktı											
<i>P.aeruginosa3</i>	0.012	-	0.012	-	0.012	0.750	0.012	-	0.023	0.750	-	0.750
<i>P.aeruginosa4</i>	0.375	-	0.375	-	0.023	0.750	0.012	0.750	0.023	0.750	0.023	-
<i>P.aeruginosa8</i>	0.012	0.375	0.012	0.094	0.012	0.188	0.012	0.094	0.012	0.188	0.012	0.094
<i>P.aeruginosa11</i>	-	0.188	-	0.047	0.012	0.094	-	0.094	0.012	0.188	-	0.094
<i>P.aeruginosa20</i>	0.012	0.094	0.012	0.094	0.012	0.094	0.012	0.047	0.012	0.188	0.012	0.094

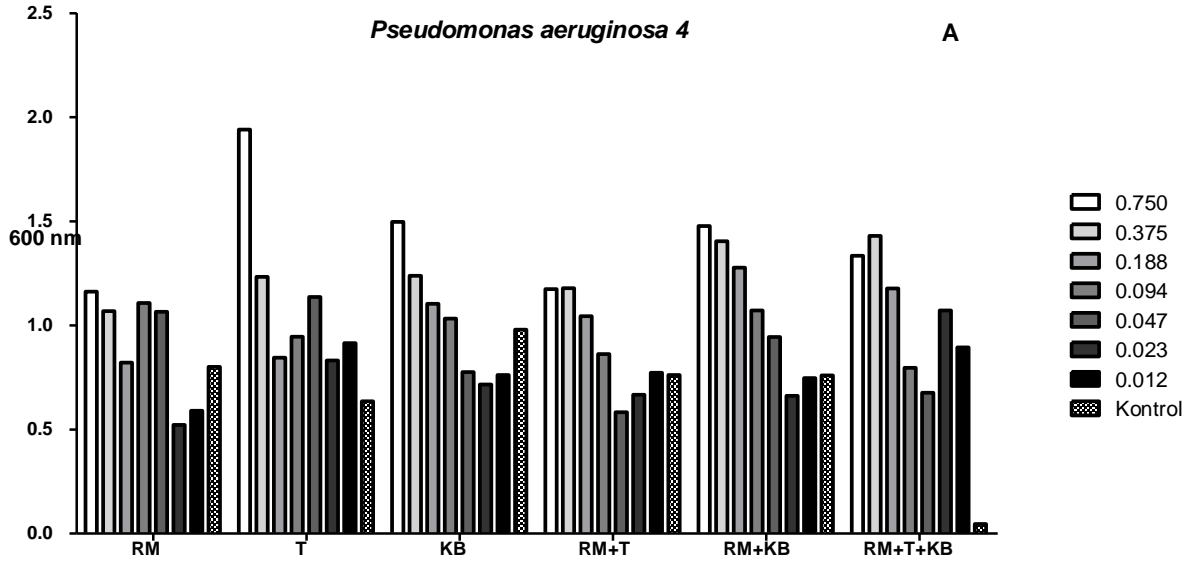
Araştırma sonucunda elde ettiğimiz *P. aeruginosa*'nın MİK sonuçları aşağıda şekil 5.21–5.30 aralığında gösterilmiştir. A ile gösterilen tablo su ekstraksiyonu, B ile gösterilen tablo ise alkol ekstraksiyonu MİK sonuçlarıdır.



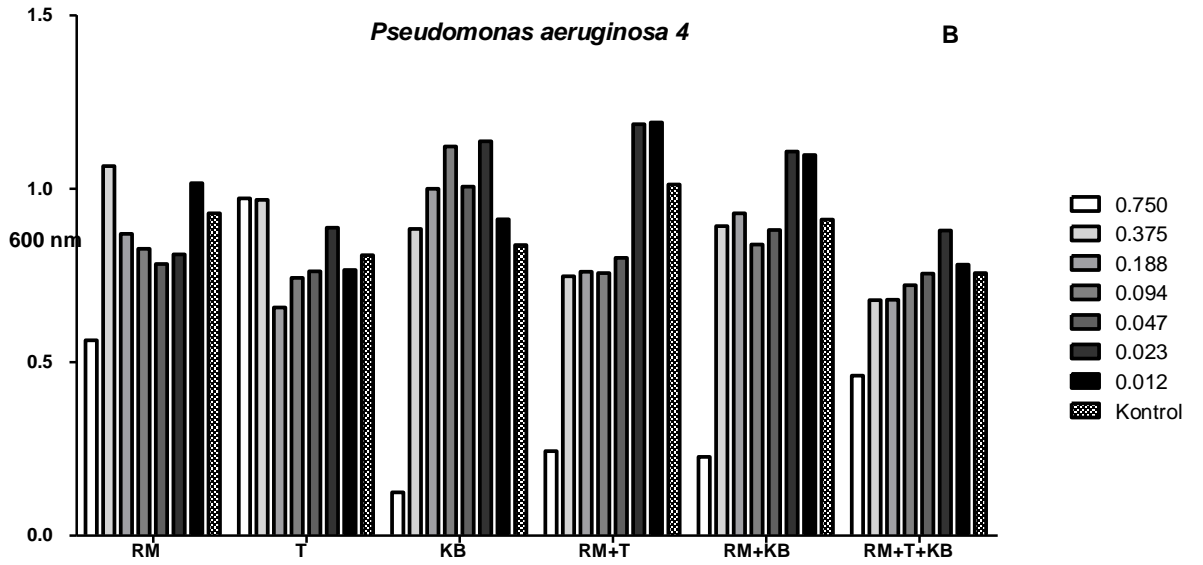
Şekil 5.21. *P. aeruginosa* 3 su ekstraksiyonu MİK sonuçları



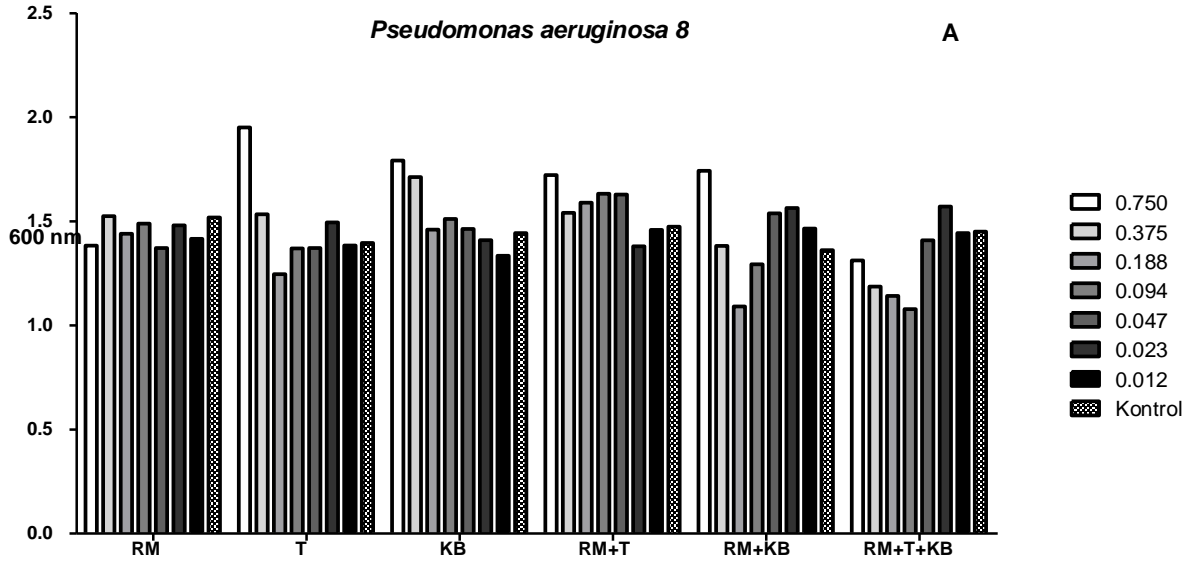
Şekil 5.22. *P. aeruginosa* 3 alkol ekstraksiyonu MİK sonuçları



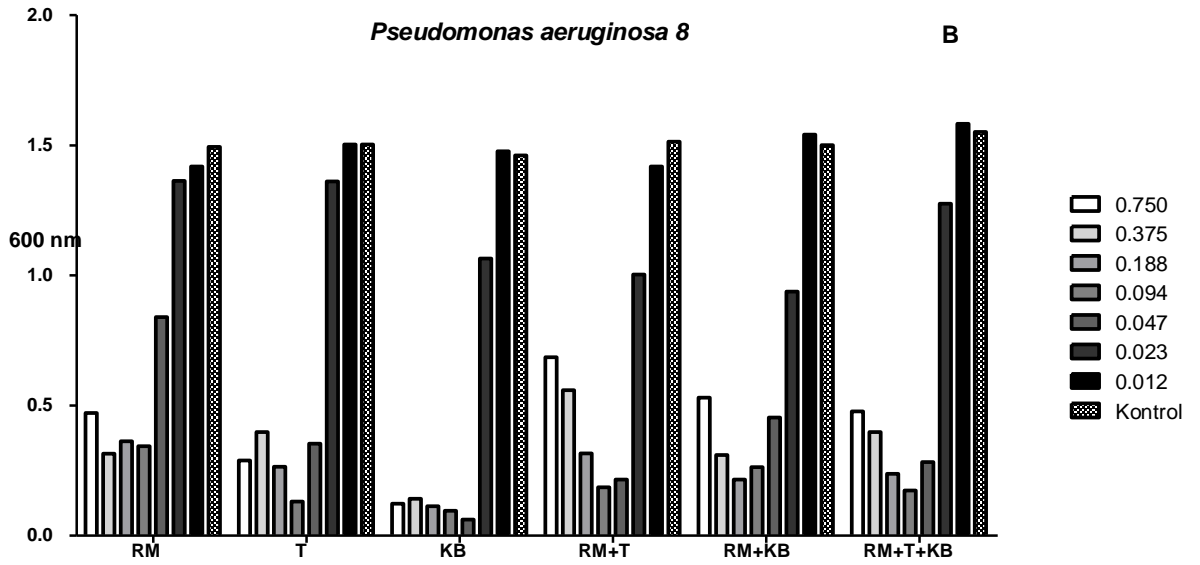
Şekil 5.23. *P. aeruginosa* 4 su ekstrasyonu MİK sonuçları



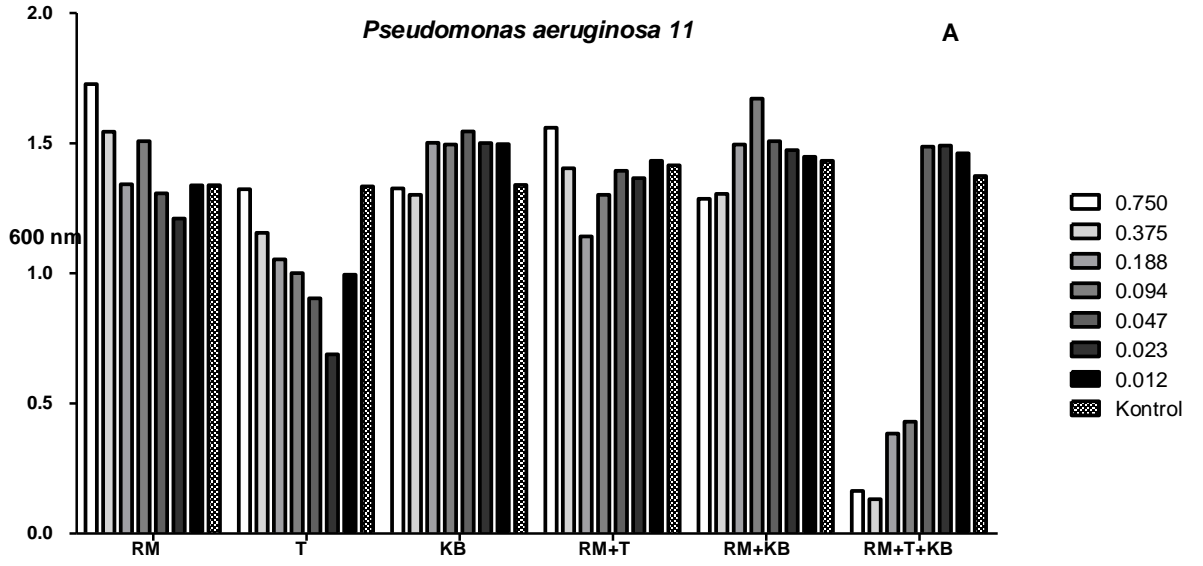
Şekil 5.24. *P. aeruginosa* 4 alkol ekstrasyonu MİK sonuçları



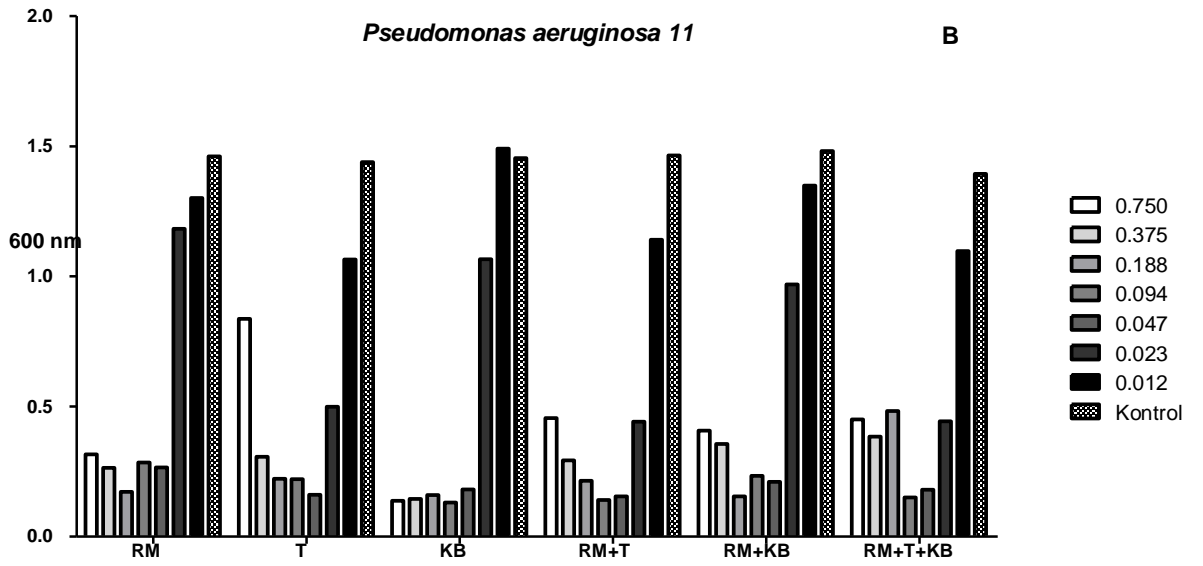
Şekil 5.25. *P. aeruginosa* 8 su ekstrasyonu MİK sonuçları



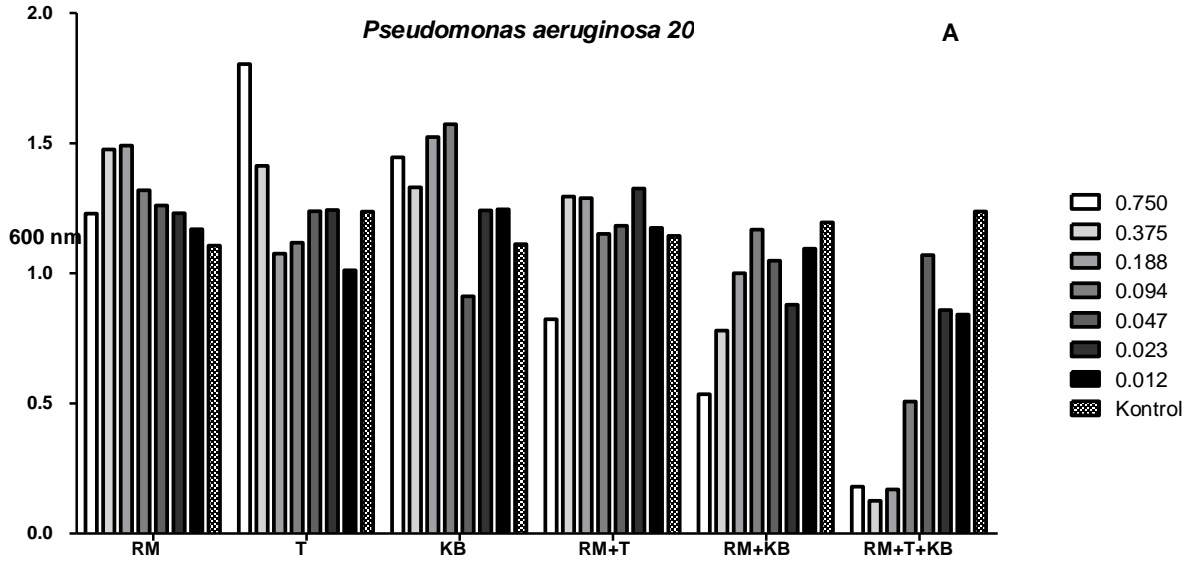
Şekil 5.26. *P.aeruginosa* 8 alkol ekstrasyonu MİK sonuçları



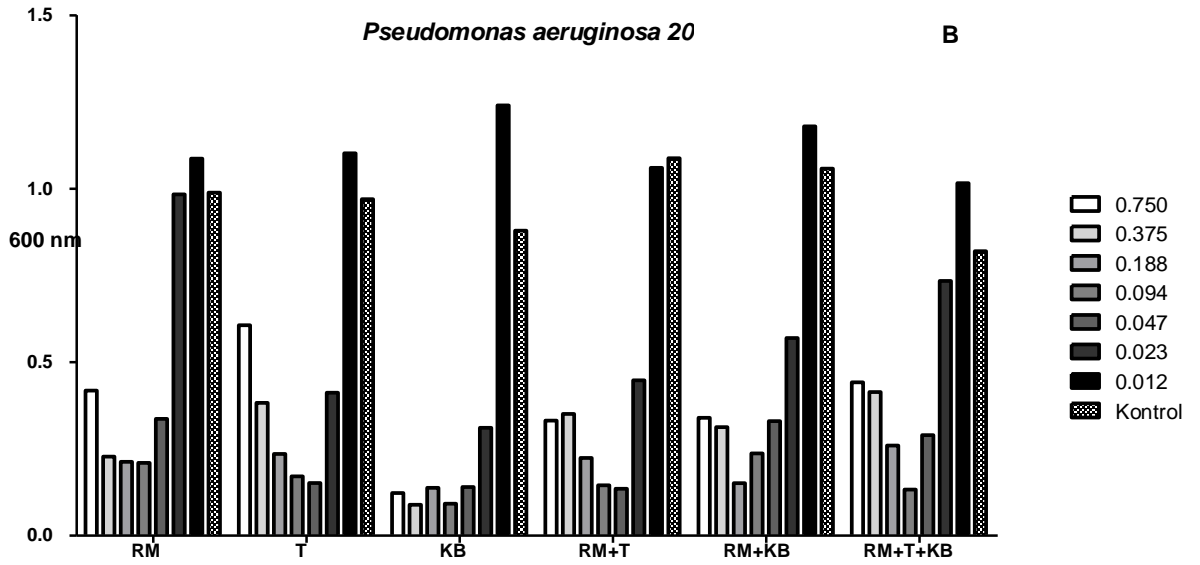
Şekil 5.27. *P. aeruginosa* 11 su ekstrasyonu MİK sonuçları



Şekil 5.28. *P. aeruginosa* 11 alkol ekstrasyonu MİK sonuçları



Şekil 5.29. *P. aeruginosa* 20 su ekstrasyonu MİK sonuçları



Şekil 5.30. *P. aeruginosa* 20 alkol ekstrasyonu MİK sonuçları

5.4. *S.aureus* izolatları

S. aureus izolatları üzerine tıbbi aromatik mantar ve bitkilerin ekstraktların antibiyotikli/siz antimikrobiyal etkileri çizelge 5.7.'de verilmiştir. Antibiyotik ilavesiz T su ekstraktı *S. aureus* izolatlarının %20'sine antimikrobiyal etki gösterirken, RM, KB, RM+T, RM+KB ve RM+T+KB gruplarında ise hiç antimikrobiyal etki göstermemiştir. Bitkilerin antibiyotik ilavesiz etil alkol ekstraktları genel olarak su ekstraktına göre *S.aureus* izolatlarına daha fazla antimikrobiyal aktive göstermiştir. T (9.56 – 0 mm zon çapı aralığı), KB (10.67 – 0 mm zon çapı aralığı), RM+ T (9.64 – 0 mm zon çapı aralığı) ve RM+KB (11.71 - 0 zon çapı aralığı) alkol ekstraktları en fazla antimikrobiyal aktiviteye sahip olmuş yalnızca RM ve RM+T+KB gruplarında aktivite göstermemiştir. Sefotaksim antibiyotik ilaveli alkol ekstraktı *S.aureus*-1 ve *S.aureus*-3 izolatlarına %100 antimikrobiyal etki göstermesine rağmen su ekstraktında *S.aureus*-1 ve *S.aureus*-3 izolatlarına RM etki etmemiştir. KB, RM+KB ve RM+T+KB gruplarında %50 antimikrobiyal etki gösterirken T ve RM+T grubu su ekstraktında ise %100 antimikrobiyal etki göstermiştir. T (16.18 - 14.87 mm zon çap aralığı), RM+T (9.79 - 8.53 mm zon çap aralığı), KB (10.33 - 0 mm zon çap aralığı), RM+KB (9.66 - 0 mm zon çap aralığı) ve RM+T+KB (9.17 - 0 mm zon çap aralığı). Siprofloksasin antibiyotik ilaveli su ve alkol ekstraktları *S.aureus*-1 ve *S.aureus*-3 izolatlarına izolatlarına %100 antimikrobiyal etki göstermiştir. Su ekstraktında RM+T grubunda (30.41 - 28.16 mm zon çap aralığı) ve alkol ekstraktında RM+KB grubunda (35.45 - 35.25 zon çap aralığı) en fazla antimikrobiyal aktivite tespit edilmiştir.

Çizelge 5.7. *S. aureus* izolatları üzerine tıbbi aromatik mantar ve bitkilerin su/alkol ekstraktlarının antibiyotikli/siz antimikrobiyal etkisi

İndikatör bakteri		İnhibisyon zon çapı (mm)											
		Su ekstraktı					Alkol ekstraktı						
<i>S. aureus</i> izolatları		RM	T	KB	RM+T	RM+KB	RM+T+KB	RM	T	KB	RM+T	RM+KB	RM+T+KB
Antibiyotik ilavesiz	<i>S.aureus 3</i>	0.00	19	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	<i>S.aureus 5</i>	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	<i>S.aureus 1</i>	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	<i>S.aureus 2</i>	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	9.56	10.67	9.64	11.71	0.00
	<i>S.aureus 4</i>	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
		Antibiyotik ilaveli Su ekstraktı					Antibiyotik ilaveli Alkol ekstraktı						
Sefotaksim	<i>S.aureus 1</i>	0.00	14.57	10.33	9.79	0.00	9.17	28.98	34.54	31.72	32.89	32.31	30.59
	<i>S.aureus 3</i>	0.00	16.18	0.00	8.53	9.66	0.00	28.5	30.4	29.66	28.27	27.39	30.75
Siprofloksasin	<i>S.aureus 3</i>	28.11	29.59	28.24	30.41	27.1	29.18	32.3	34.02	31.42	32.29	35.45	35.06
	<i>S.aureus 1</i>	28.75	28.35	29.15	28.16	27.6	27.62	29.35	29.33	31.36	36	35.28	31.37

5.4.1. *S. aureus* 'un Minimum İnhibisyon/Bakterisit Konsantrasyon Değerleri

S. aureus izolatları ¼zerinetıbbi aromatik mantar ve bitkilerin ekstraktların minimum inhibisyon/bakterisit konsantrasyon değerleri izelge 5.8.'de verilmiştir. RM su ekstraktı *S.aureus* 5 izolatında MBK değeri 0.047 ile 0.750 mg/mL konsantrasyonu ile bakterisit etki g¼sterirken, minimum inhibisyon etki g¼stermemiřtir. T su ekstraktı *S.aureus* 5 izolatında MBK değeri 0.023 ile 0.750 mg/mL konsantrasyonu ile bakterisit etki g¼sterirken, minimum inhibisyon etkisi belirlenmemiştir. KB su ekstraktı *S.aureus* 5 izolatında MBK değeri 0.012 ile 0.750 mg/mL konsantrasyonları ile bakterisit etki g¼sterirken, minimum inhibisyon konsantrasyonu yalnızca 1 izolatta 0.375 mg/mL etki g¼stermiřtir. RM+T grubu su ekstraktı *S.aureus* 5 izolatında 0.094 ile 0.750 mg/mL konsantrasyonları ile bakterisit etki g¼sterirken, minimum ihhibisyon konsantrasyonu belirlenememiştir. RM+KB grubu su ekstraktı *S.aureus* 5 izolatında 0.012 ile 0.750 mg/mL konsantrasyonları ile bakterisit etki g¼sterirken, minimum ihbisiyon konsantrasyonu yalnızca 2 izolatta 0.188 ile 0.750 mg/mL olarak belirlenmiştir. RM+T+KB gruplarında su ekstraktı *S.auerus* 4 izolatında MBK 0.023 ile 0.094 mg/mL konsantrasyonları ile bakterisit etki g¼sterirken, minimum inhibisyon konsantrasyonunda da 4 izolatta 0.047 ile 0.375 mg/mL konsantrasyonları ile etki belirlenmiştir.

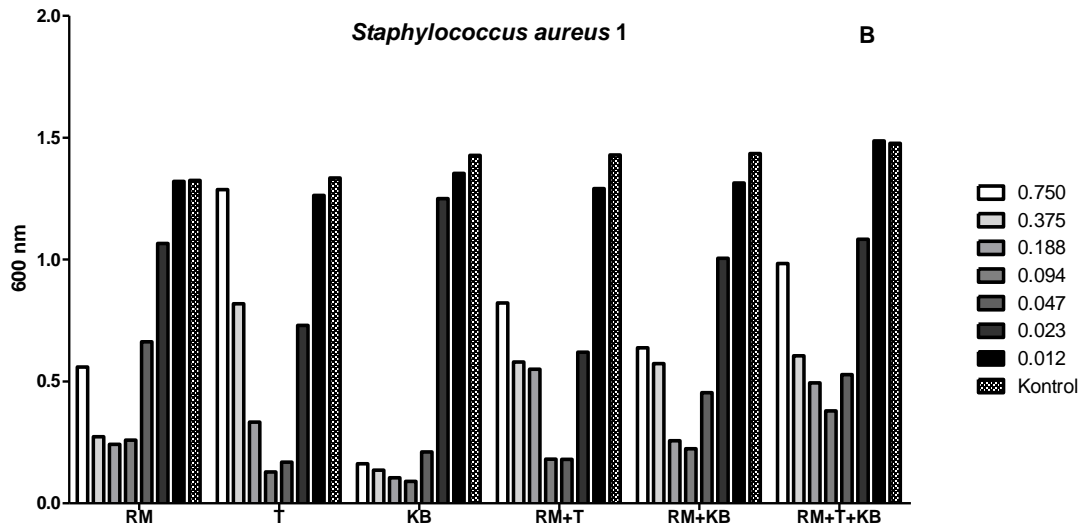
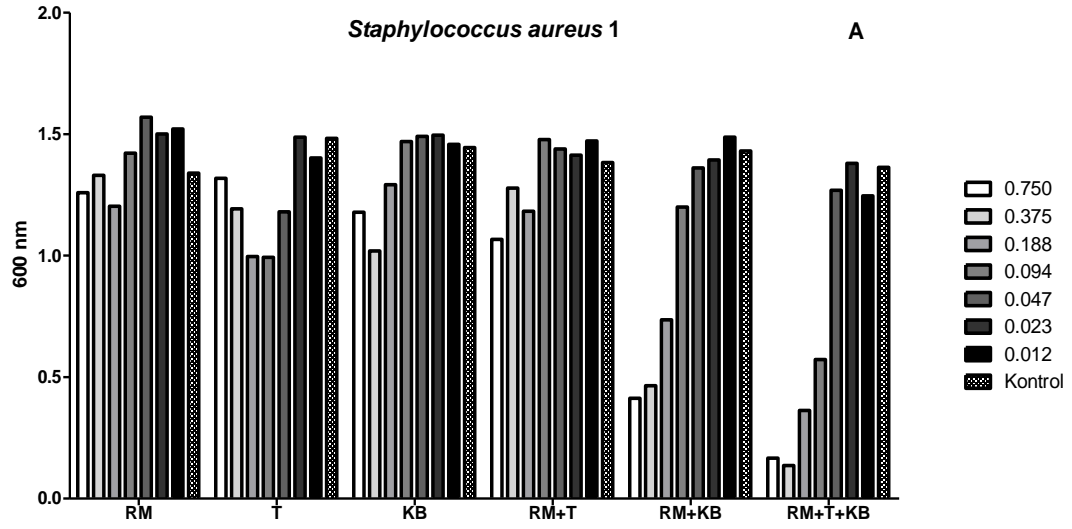
S.aureus izolatları ¼zerine tıbbi aromatik mantar ve bitkilerin ekstraktların minimum inhibisyon/bakterisit konsantrasyon değerleri izelge 5.8.'de verilmiştir. RM etli alkol ekstraktı *S.aureus* 4 izolatında MBK değeri 0.012 ile 0.750 mg/mL konsantrasyonu ile bakterisit etki g¼sterirken, minimum inhibisyon konsantrasyonunda da 4 izolatta 0.047 ile 0.375 mg/mL belirlenmiştir. T etil alkol ekstraktı *S.aureus* 5 izolatında MBK değeri 0.012 ile 0.750 mg/mL konsantrasyonu ile bakterisit etki g¼sterirken, minimum inhibisyon konsantrasyonunda 5 izolatta 0.047 ile 0.188 mg/mL olarak belirlenmiştir. KB etil alkol ekstraktı *S.aureus* 4 izolatında MBK değeri 0.012 mg/mL konsantrasyonları ile bakterisit etki g¼sterirken, minimum inhibisyon konsantrasyonu 5 izolatta 0.094 ile 0.375 mg/mL etki g¼stermiřtir. RM+T grubu etil alkol ekstraktı *S.aureus* 3 izolatında 0.012 mg/mL konsantrasyonları ile bakterisit etki g¼sterirken, minimum ihhibisyon konsantrasyonunda 5 izolatta 0.047 ile 0.094 mg/mL olarak belirlenmiştir. RM+KB grubu etil alkol ekstraktı *S.aureus* 4 izolatında da 0.012 mg/mL konsantrasyonları ile bakterisit etki g¼sterirken, minimum ihbisiyon konsantrasyonu 5 izolatta 0.047 ile 0.0.750 mg/mL olarak etki g¼stermiřtir. RM+T+KB gruplarında ise etil alkol ekstraktı *S.aureus* 3 izolatında MBK 0.012 mg/mL

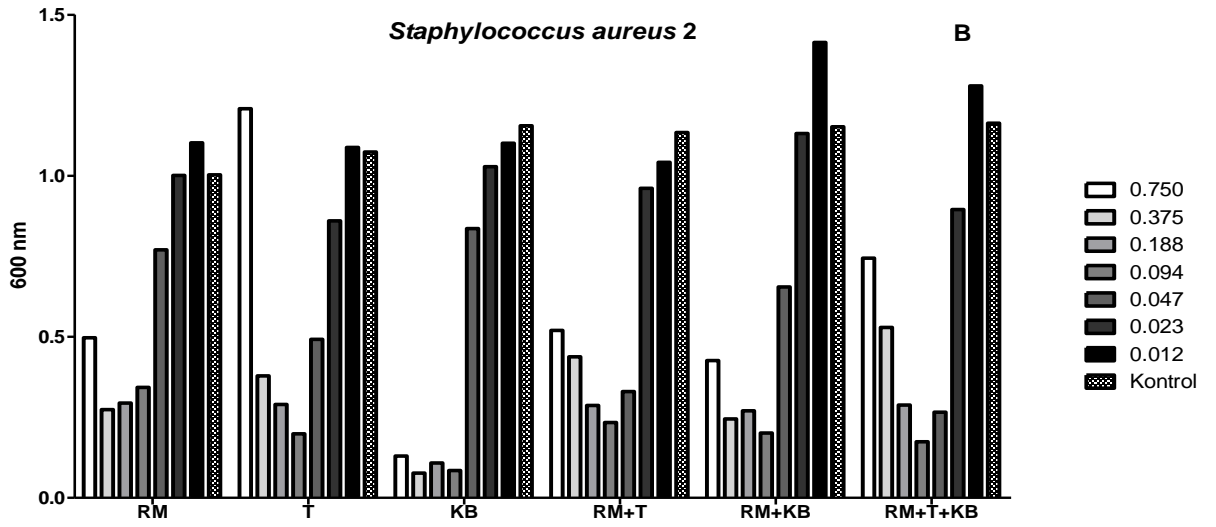
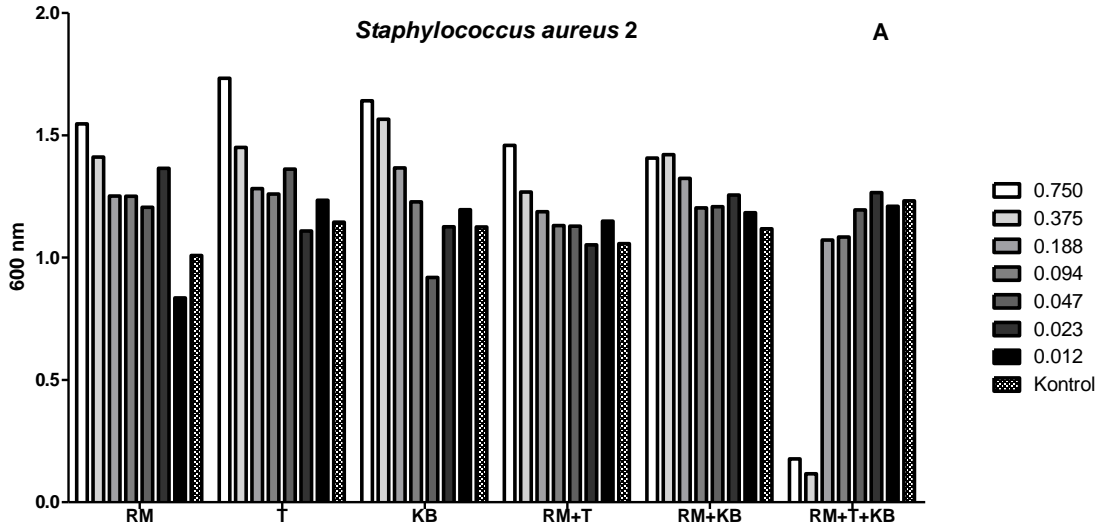
konsantrasyonları ile bakterisit etki gösterirken, minimum inhibisyon konsantrasyonunun 5 izolatında 0.047 ile 0.750 mg/mL konsantrasyonları ile etki belirlenmiştir.

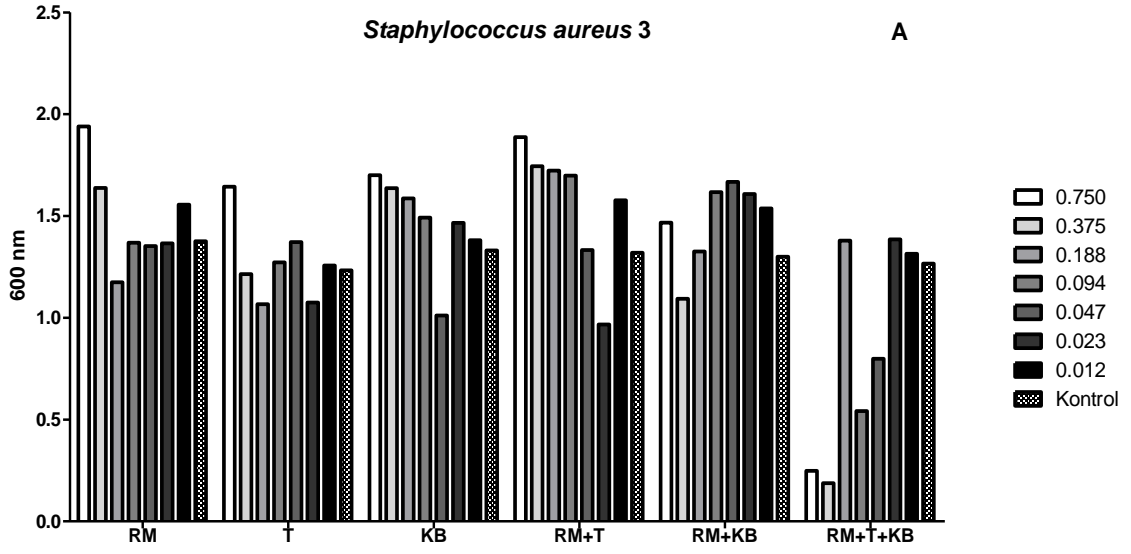
Çizelge 5.8. *S. aureus* izolatlarında MİK ve MBK değerleri

İndikatör Bakteri	Morbidite-Mortalite											
	<i>S.aureus</i>											
	Su ekstraktı											
	RM		T		KB		RM+T		RM+KB		RM+T+KB	
	(Mbk) 90%	(Mik50) 50%	(Mbk) 90%	(Mik50) 50%	(Mbk) 90%	(Mik50) 50%	(Mbk) 90%	(Mik50) 50%	(Mbk) 90%	(Mik50) 50%	(Mbk) 90%	(Mik50) 50%
<i>S.aureus1</i>	0.047	-	0.023	-	0.023	0.375	0.094	-	0.012	0.750	0.047	0.375
<i>S.aureus2</i>	0.750	-	0.750	-	0.750	-	0.750	-	0.375	-	0.023	0.375
<i>S.aureus3</i>	0.750	-	0.750	-	0.750	-	0.750	-	0.047	-	0.023	0.375
<i>S.aureus4</i>	0.375	-	0.750	-	0.375	-	0.750	-	0.375	0.188	-	0.047
<i>S.aureus6</i>	0.375	-	0.047	-	0.750	-	0.750	-	0.750	-	0.094	-
	Etil alkol ekstraktı											
<i>S.aureus1</i>	0.012	0.094	0.750	0.094	0.012	0.094	0.012	0.047	0.012	0.094	0.012	0.094
<i>S.aureus2</i>	0.012	0.375	0.750	0.094	0.012	0.375	0.012	0.094	0.012	0.094	0.012	0.094
<i>S.aureus3</i>	-	0.047	-	0.047	-	0.094	-	0.047	-	0.047	-	0.047
<i>S.aureus4</i>	0.023	0.188	0.012	0.094	0.012	0.094	0.012	0.094	0.012	0.094	0.12	0.094
<i>S.aureus6</i>	0.750	-	0.750	0.188	0.012	0.188	-	0.094	0.012	0.750	-	0.750

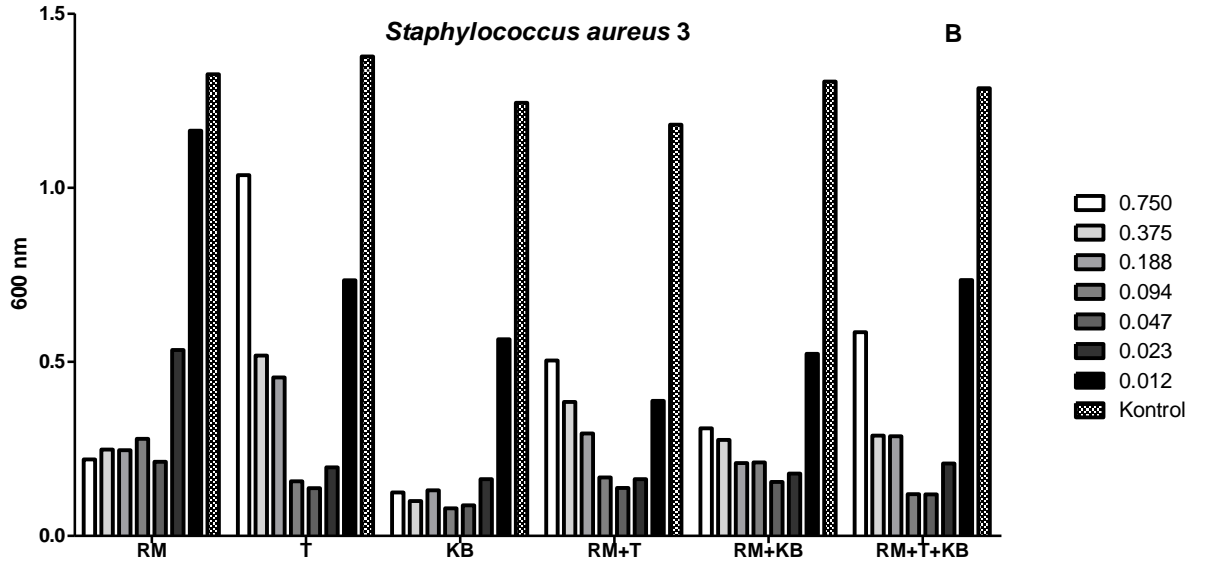
Araştırma sonucunda elde ettiğimiz *S.aureus*'un MİK sonuçları aşağıda şekil 5.31–5.40 aralığında gösterilmiştir. A ile gösterilen tablo su ekstraksiyonu, B ile gösterilen tablo ise alkol ekstraksiyonu MİK sonuçlarıdır.



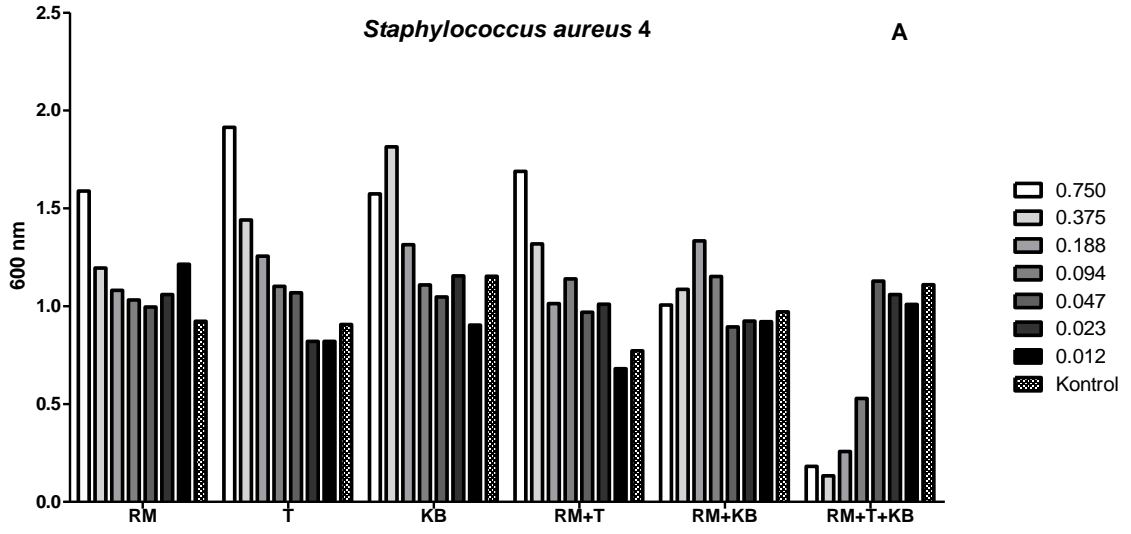




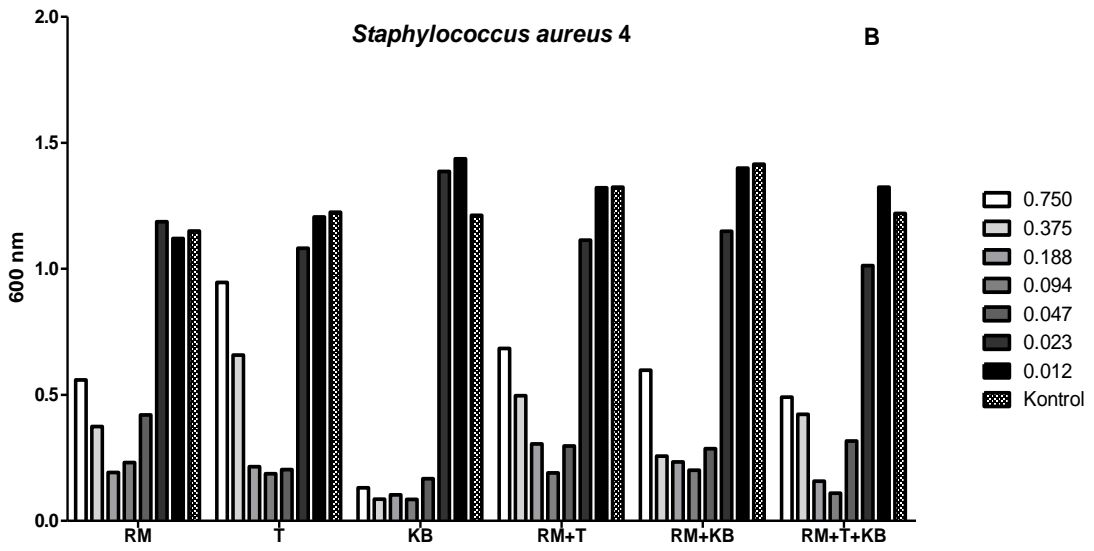
Şekil 5.35. *S. aureus 3* su ekstrasyonu MİK sonuçları



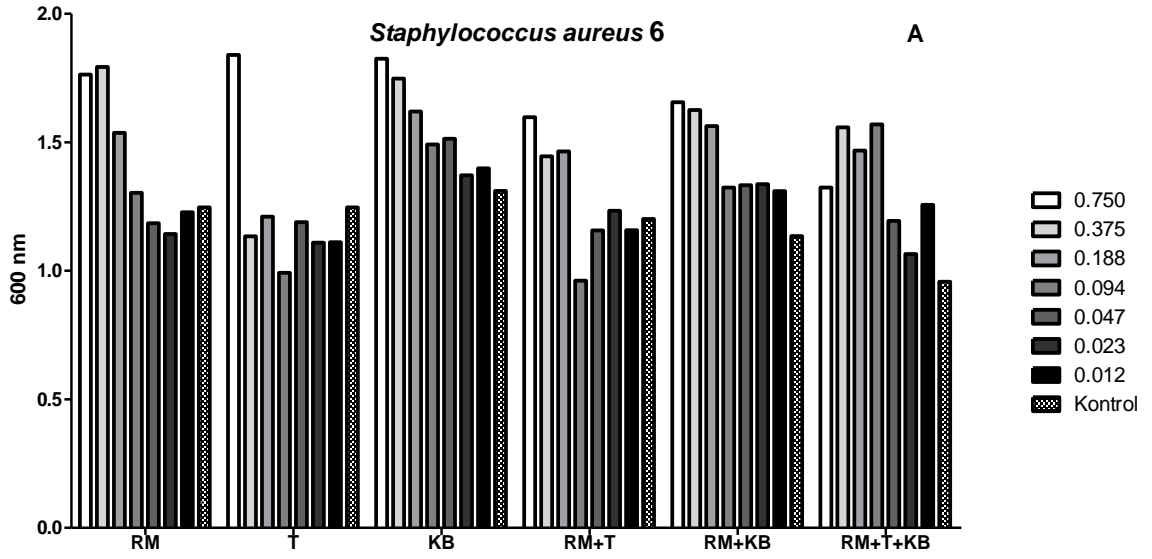
Şekil 5.36. *S. aureus 3* alkol ekstrasyonu MİK sonuçları



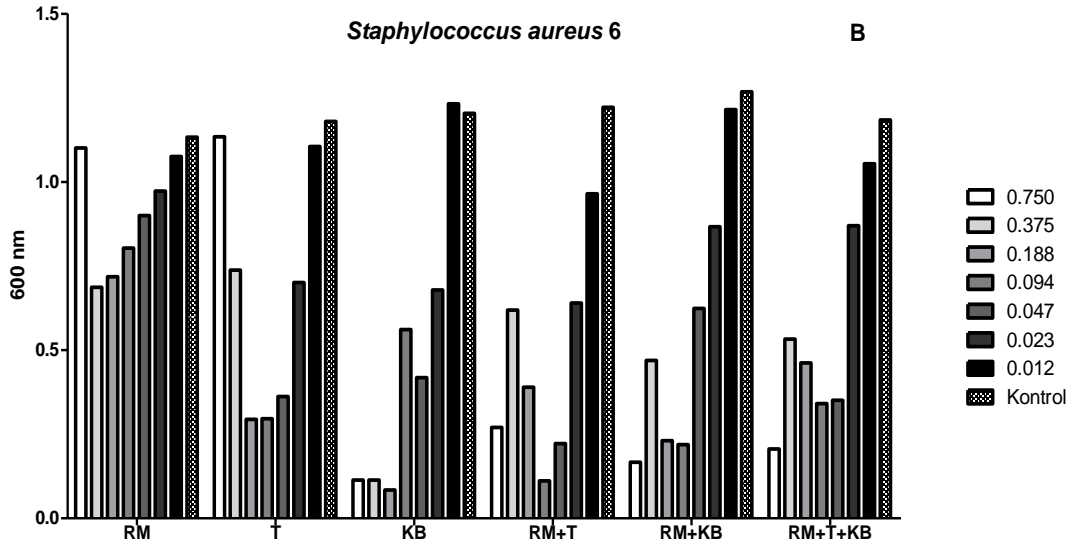
Şekil 5.37. *S. aureus 4* su ekstrasyonu MİK sonuçları



Şekil 5.38. *S. aureus 4* alkol ekstrasyonu MİK sonuçları



Şekil 5.39. *S. aureus* 6 su ekstrasyonu MİK sonuçları



Şekil 5.40. *S. aureus* 6 alkol ekstrasyonu MİK sonuçları

5.5. Antioksidan kapasite sonuçları

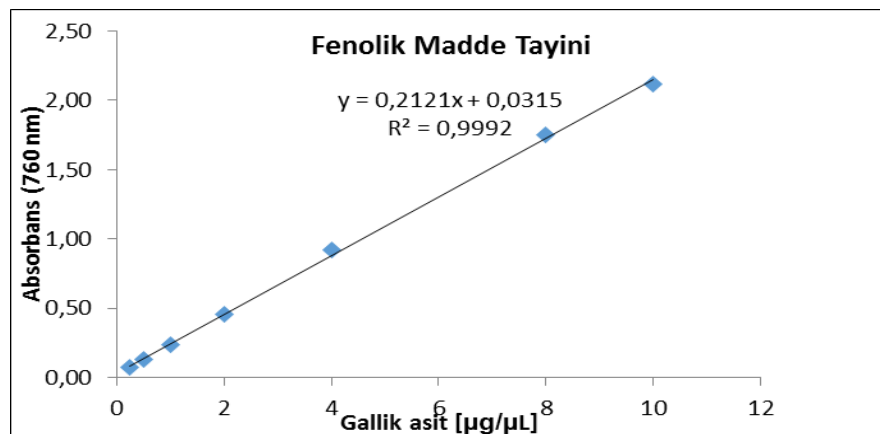
Standart grafikler kullanılarak örneklerin toplam fenolik madde miktarı mg Gallik asit eşdeğeri/mL; toplam flavonoid miktarı mg Rutin eşdeğeri/ mL; DPPH, CUPRAC ve FRAP aktiviteleri mg Troloks eşdeğeri/ mL olarak belirlenmiştir. RM, T, KB, RM+T, RM+KB ve RM+T+KB toplam fenolik madde miktarı sonuçları çizelge 5.9.'da gösterildiği gibi Gallik asit cinsinden belirlenmiştir.

Çizelge 5.9. Toplam fenolik madde miktarı

Numune	Ortalama mgGAE/mL	std sapma
1- RM (Su ekstraktı)	0.32	0.01
2-RM (Alkol ekstraktı)	0.06	0.00
3-T (Su ekstraktı)	0.60	0.00
4-T (Alkol ekstraktı)	0.15	0.01
5-KB (Su ekstraktı)	1.32	0.03
6-KB (Alkol ekstraktı)	1.59	0.05
7-RM+T (Su ekstraktı)	0.22	0.01
8-RM+T (Alkol ekstraktı)	0.88	0.04
9-RM+KB (Su ekstraktı)	0.35	0.01
10-RM+KB (Alkol ekstraktı)	0.14	0.00
11-RM+T+KB (Su ekstraktı)	0.36	0.01
12-RM+T+KB (Alkol ekstraktı)	0.59	0.03

Yapılan analizler doğrultusunda en yüksek fenolik madde miktarı KB alkol ekstraktında (1.59 mg GAE/mL), KB su ekstraktında ise (1.32 mg GAE/mL) bulunmuştur.

Gallik asit (0.1 µg/µL) kullanılarak oluşturulan standart grafik Şekil 5.41.'de gösterildiği gibidir.



Şekil 5.41. Gallik asit standart grafiği

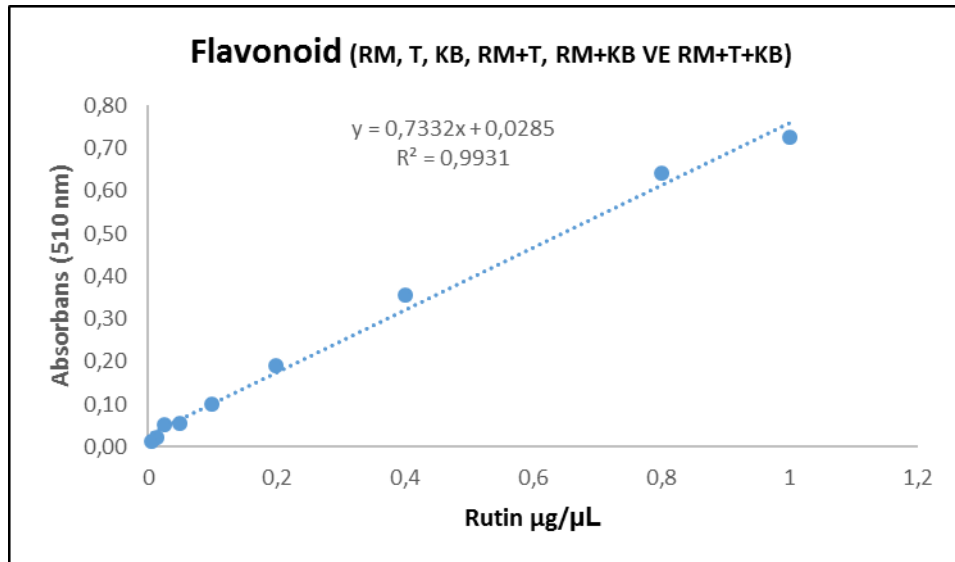
RM, T, KB, RM+T, RM+KB ve RM+T+KB toplam flavonoid miktar sonuçları çizelge 5.10’da gösterildiği gibi Rutin cinsinden belirlenmiştir.

Çizelge 5.10. Toplam flavonoid miktarı

Numune	Ortalama mg Rutin eşdeğeri/mL	Std sapma
1- RM (Su ekstraktı)	0.02	0.00
2-RM (Alkol ekstraktı)	0.00	0.00
3-T (Su ekstraktı)	0.01	0.00
4-T (Alkol ekstraktı)	0.00	8.73
5-KB (Su ekstraktı)	0.15	0.00
6-KB (Alkol ekstraktı)	0.05	0.02
7-RM+T (Su ekstraktı)	0.01	0.00
8-RM+T (Alkol ekstraktı)	0.05	0.01
9-RM+KB (Su ekstraktı)	0.01	0.00
10-RM+KB (Alkol ekstraktı)	0.00	0.00
11-RM+T+KB (Su ekstraktı)	0.01	0.00
12-RM+T+KB (Alkol ekstraktı)	0.05	0.00

Toplam flavonoid madde miktarında en yüksek değer KB su ekstraktında (0.15 mg Rutin eşdeğeri/mL) tespit edilmiştir.

Rutin kullanılarak oluşturulan standart grafik Şekil 5.42’de gösterildiği gibidir.



Şekil 5.42. Rutin standart grafiği

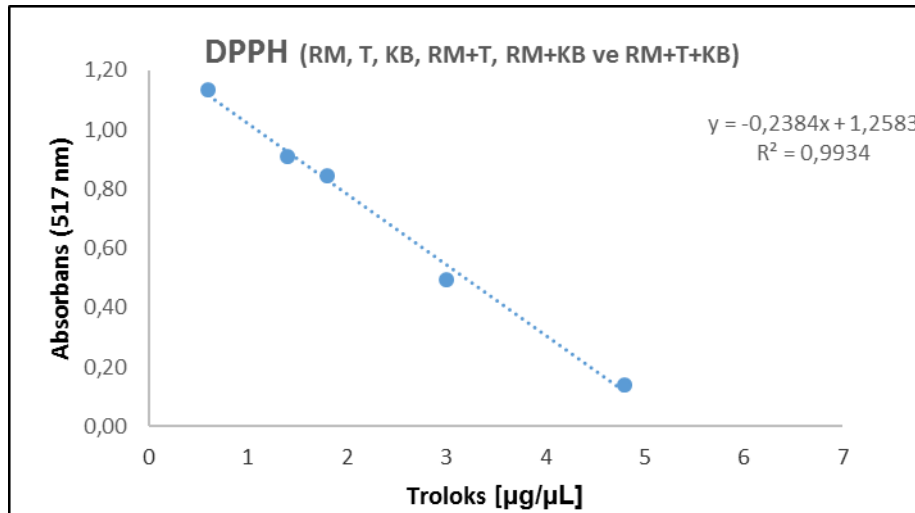
RM, T, KB, RM+T, RM+KB ve RM+T+KB DPPH radikal giderme aktivitesi sonuçları Çizelge 5.11’de gösterildiği gibi Troloks cinsinden belirlenmiştir.

Çizelge 5.11. DPPH’in serbest radikal giderme aktivitesi

Numune	Ortalama mg Troloks eşdeğeri/mL	std sapma
1- RM (Su ekstraktı)	0.35	0.00
2-RM (Alkol ekstraktı)	0.07	0.01
3-T (Su ekstraktı)	0.18	0.00
4-T (Alkol ekstraktı)	0.20	0.01
5-KB (Su ekstraktı)	0.18	0.00
6-KB (Alkol ekstraktı)	0.19	0.00
7-RM+T (Su ekstraktı)	0.10	0.01
8-RM+T (Alkol ekstraktı)	0.19	0.00
9-RM+KB (Su ekstraktı)	0.19	0.00
10-RM+KB (Alkol ekstraktı)	0.20	0.00
11-RM+T+KB (Su ekstraktı)	0.17	0.01
12-RM+T+KB (Alkol ekstraktı)	0.20	0.00

Yapılan analizler sonucunda en yüksek DPPH serbest radikal giderme aktivitesi RM su ekstraktında (0.35 mg Troloks eşdeğeri/mL) olarak bulunmuştur.

Troloks kullanılarak hazırlanan standart grafik Şekil 5.43’de gösterilmiştir.



Şekil 5.43. Troloks standart grafiği

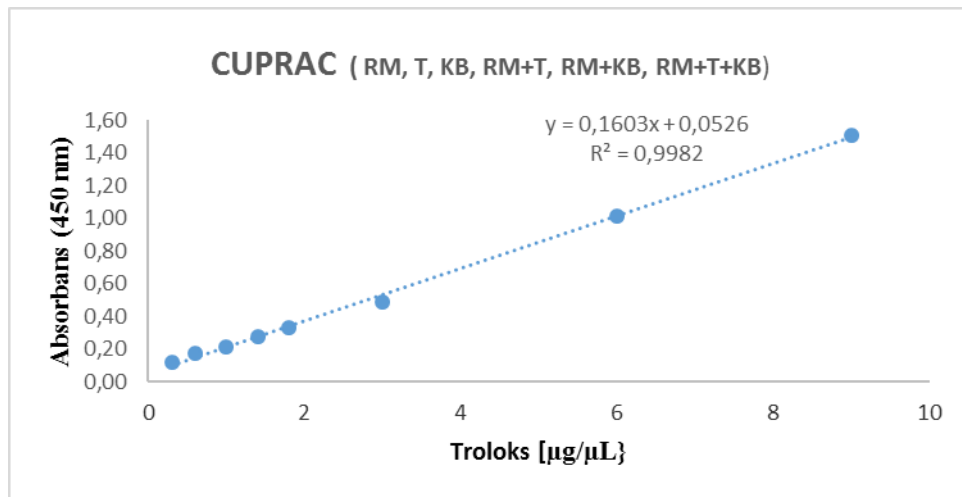
RM, T, KB, RM+T, RM+KB ve RM+T+KB CUPRAC aktivitesi sonuçları Çizelge 5.12’de gösterildiği gibi Troloks cinsinden belirlenmiştir.

Çizelge 5.12. Toplam CUPRAC aktivitesi

Numune	Ortalama mg Troloks eşdeğeri/mL	Std sapma
1- RM (Su ekstraktı)	0.80	0.01
2-RM (Alkol ekstraktı)	0.33	0.04
3-T (Su ekstraktı)	1.75	0.05
4-T (Alkol ekstraktı)	0.52	0.03
5-KB (Su ekstraktı)	4.22	0.19
6-KB (Alkol ekstraktı)	6.07	0.18
7-RM+T (Su ekstraktı)	0.41	0.02
8-RM+T (Alkol ekstraktı)	3.51	0.19
9-RM+KB (Su ekstraktı)	0.71	0.04
10-RM+KB (Alkol ekstraktı)	0.50	0.04
11-RM+T+KB (Su ekstraktı)	0.68	0.04
12-RM+T+KB (Alkol ekstraktı)	1.90	0.02

Toplam Cuprac aktivitesi miktarında en yüksek sırasında KB alkol ekstraktında (6.07 mg Troloks/mL), KB su ekstraktında (4.22 mg Troloks/mL), RM+T alkol ekstraktında (3.51 mg Troloks/mL), RM+T+KB alkol ekstraktında (1.90 mg Troloks/mL) T su ekstraktı ise (1.75 mg Troloks/mL) olarak tespit edilmiştir.

Troloks kullanılarak hazırlanan standart grafik Şekil 5.44’te gösterilmiştir.



Şekil 5.44. Troloks standart grafiği

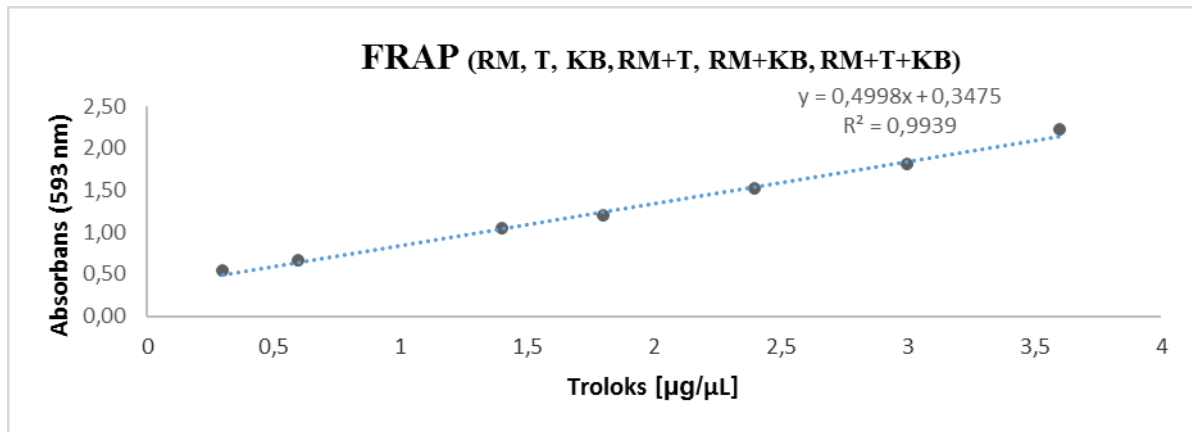
RM, T, KB, RM+T, RM+KB ve RM+T+KB FRAP aktivitesi sonuçları Çizelge 5.13.'de gösterildiği gibi Troloks cinsinden belirlenmiştir.

Çizelge 5.13. Toplam FRAP aktivitesi

Numune	Ortalama mg Troloks eşdeğeri/mL	Standart sapma
1- RM (Su ekstraktı)	0.51	0.02
2-RM (Alkol ekstraktı)	0.12	0.00
3-T (Su ekstraktı)	1.32	0.02
4-T (Alkol ekstraktı)	0.39	0.01
5-KB (Su ekstraktı)	2.52	0.09
6-KB (Alkol ekstraktı)	3.56	0.11
7-RM+T (Su ekstraktı)	0.27	0.01
8-RM+T (Alkol ekstraktı)	1.98	0.07
9-RM+KB (Su ekstraktı)	0.52	0.01
10-RM+KB (Alkol ekstraktı)	0.31	0.00
11-RM+T+KB (Su ekstraktı)	0.50	0.01
12-RM+T+KB(Alkol ekstraktı)	1.06	0.08

Toplam Frap aktivitesi miktarında en yüksek değerler sırasıyla KB alkol ekstraktında (3.56 mg Troloks/mL), KB su ekstraktında ise (2.52 mg Troloks/mL) olarak tespit edilmiştir.

Troloks kullanılarak hazırlanan standart grafik Şekil 5.45'te gösterilmiştir.



Şekil 5.45. Troloks standart grafiği

Zhang ve ark. (2022) yaptıkları bir *in vitro* çalışmada; reishi mantarının, anti-nöroinflamasyon ve anti-kolit dâhil olmak üzere anti-inflamatuar etkilere sahip olduğunu bildirmişlerdir. Reishi mantarının neden olduğu akut pnömoni üzerindeki koruyucu etkisini ve altta yatan mekanizmalarını keşfetmek için çok sayıda deney gerçekleştirdikleri ve reishi mantarının neden olduğu akut pnömoniden kaynaklanan potansiyel hasarı önleme avantajına sahip olduğunu söylemişlerdir. Reishi mantarı ile ön tedavi, enflamatuar hücre infiltrasyonunu inhibe ederek, sitokin sekresyonunu azaltarak, NRP1 ekspresyonunu aşağı doğru düzenleyerek ve pnömonosit apoptozu ve otofajiyi baskılayarak akut pnömoniyi önemli ölçüde hafiflettiği tespit edilmiş olup, böylece reishi mantarının potansiyel bir anti-inflamatuar ajan olduğu ve akut pnömoniyi önlemede etkinliği olduğu öne sürülmektedir. Yaptığımız çalışma ile reishi mantarının 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; reishi mantarının, kültür sıvılarının gram-pozitif ve gram-negatif bakteriler dâhil olmak üzere patojenik bakterileri inhibe ettiğini bulduklarını dile getirmişler ayrıca reishi mantarının APCI-kütle spektroskopisi ile ayrılmalarına dayalı olarak yeni antibakteriyel polisakkaritler ürettiğini belirtmişlerdir. Reishi mantarının kullanımının antibakteriyel aktivitesini arttırdığını yaptığımız çalışma sonucu göstermektedir (Robles-Hernández ve ark. 2021).

Reishi mantarı kullanımının antioksidan aktivitesini artırıp bağışıklık sistemini güçlendirdiğini gösteren çalışmamıza benzer şekilde Ostek ve ark. (2022) yaptıkları *in vitro* çalışmada; reishi mantarı gövdesinin anti-kanser ve antioksidan özelliklerini değerlendirmek ve özlerinde bulunan biyoaktif bileşikleri belirleyerek, bazı hücre hatlarına karşı önemli antiproliferatif aktivite gözlemlemişlerdir. Ekstreler, flavonoller, fenolik asitler, flavonlar, flavan-3-oller ve stilben ailelerinden 13 triterpenoid ve 28 polifenol içerdiği tespit edilmiştir. Ganoderik asit türevinin en bol bulunan triterpenoid (162.4 mg/g DA) olduğu, ardından ganoderik asit B'nin (145.6 mg/g DA) geldiğini söylemişlerdir. Resveratrolün, ekstrede en bol bulunan fenolik olduğunu belirtmişlerdir. (5155.7 mg/100 g DM). Reishi Mantarı ekstraktının fenolik bileşikler ve triterpenoidler gibi zengin bir biyoaktif bileşen kaynağı olduğunu söylemişlerdir.

Bazı dirençli gram-pozitif/negatif bakteriler üzerinde yapılan bir araştırmada; reishi mantarının kültür suyu, antioksidan, antibakteriyel ve a-amilaz inhibitör aktiviteleri açısından belirlendiği, bu kültür suyunun, patojenik suşlara karşı

antibakteriyel aktivite gösterdiğini söylemişlerdir. Reishi mantarı kültür suyu, hem gram-negatif hem de gram-pozitif bakterilere karşı antioksidan aktiviteler ve antibakteriyel aktivite gösterdiğini belirtmişlerdir. Kültür suyu içindeki proteinin pronaz sindirimi tamamen sindirilmiş ve protein hidrolizatlarının antioksidan aktivitesi önemsiz bir şekilde azalırken, MW >10 kDa olan proteinin önemli ölçüde azaldığı görülmüş. Ayrıca kültür suyu, hidroksil radikalının neden olduğu oksidatif DNA hasarını koruduğu ve ayrıca a-amilaz inhibe edici aktivite sergilediğini söylemişlerdir. Çalışmamızın sonuçları doğrultusunda benzer şekilde antimikrobiyal ve antioksidan aktivite gösterdiğini tespit ettik (Sarnthima ve ark. 2017).

Yapılan başka bir *in vitro* bir araştırmada; reishi mantarı meyve gövdelerinin metanol ekstraktının antibakteriyel aktivitesi, etki şeklini gösteren proteaz üreten bir *P. aeruginosa* (ESβLMDRPA) klinik izolatına karşı test edilmiş ve ekstraktın yüksek antibakteriyel aktivite gösterdiğini tespit etmişlerdir. Çalışmamıza benzer şekilde yapılan çalışma bu ile reishi mantarı kullanımının VİP'e neden olan *P. aeruginosa* bakteri izolatının antibakteriyel aktivitesini arttırdığını ve çalışmamızı destekler nitelikte olduğunu göstermektedir (El Zawawy ve ark. 2016).

Reishi mantarı kullanımının çeşitli bakteri izolatlarında antibakteriyel aktivitesini arttırdığını gösteren çalışmamıza benzer şekilde Sa-ard ve ark. (2015) yaptıkları *in vitro* çalışmada; reishi mantarının kültürlenmiş misellerinin ve meyve gövdelerinin ham proteinleri, antioksidan, antibakteriyel ve DNA koruyucu aktiviteler açısından araştırmışlardır. Reishi mantarından elde edilen misel protein özütü, meyve veren organların protein özütünden daha yüksek potansiyel antioksidan ve DNA korumasına sahip olduğunu belirtmişlerdir. Bununla birlikte meyve veren organların protein özü, daha güçlü indirgeme gücüne ve antibakteriyel aktiviteye sahip olduğunu belirtmişlerdir.

Nayak ve ark. (2015) yaptıkları bir *in vitro* çalışmada; kronik periodontitis hastalarından alınan subgingival plaktan izole edilen *Prevotella intermedia* üzerindeki reishi mantarı spor tozunun anti-mikrobiyal aktivitesini değerlendirmeyi amaçlamışlardır. Yapmış oldukları çalışmaya kronik periodontitis tanısı konan 20 hasta dâhil etmişlerdir. Havuzlanmış subgingival plak numuneleri, periodontal ceplerin en derin bölgelerinden steril küretler kullanılarak toplanmışlardır. Toplanan numuneler daha sonra 1 mL indirgenmiş taşıma sıvısı içinde nakledilmiştir. Organizmalar kültürlenmiş ve doğrulanmıştır. Bu organizmalar daha sonra minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) prosedürü için kullanılmıştır. 20 klinik numuneden 13'ü çeşitli

konsantrasyonlarda hassasiyet gösterdiği test edilmiştir. Beş numune, tüm konsantrasyonlarda hassasiyet göstermiştir. On iki örnek, 8 mcg/mL'de duyarlılık göstermiştir. 11 numune 4 mcg/mL'de hassasiyet göstermiş, 8 numune 2 mcg/mL'de hassasiyet göstermiş ve 5 numune 1 mcg/mL'de bile hassasiyet göstermiştir. Elde edilen *P. intermedia* için reishi mantarı spor tozunun ortalama MİK değeri 3.62 mcg/mL olduğunu bulmuşlardır. Çok potansiyelli biyoaktivitesi ile reishi mantarı, periodontal hastalıkta geleneksel tedavi ile birlikte bir anti-mikrobiyal olarak kullanılabileceğini ifade etmişlerdir. Çalışmamıza paralel olarak reishi mantarının antibakteriyel etkisi olduğu görülmektedir.

Yapılan *in vitro* bir araştırmada; reishi mantarı etanol ekstraktının oksidatif strese (hidrojen peroksit, H_2O_2) karşı sitoprotektif etkisi araştırılmış ve bir C_2C12 miyoblast hücre hattında altta yatan mekanizmaları aydınlatmışlardır. Reishi mantarının H_2O_2 kaynaklı büyümeyi ve ROS oluşumunu etkili bir şekilde inhibe ettiğini dile getirmişlerdir. Reishi mantarının hücre içi ROS oluşumunu baskılayarak C_2C12 miyoblastlarında H_2O_2 kaynaklı sitotoksositeye ve DNA hasarına karşı koruma sağladığını dile getirmişlerdir. Genel olarak sonuçlar, reishi mantarının Nrf2 sinyalini aktive edebileceğini ve C_2C12 hücrelerinde faz II antioksidan HO^{-1} 'in indüklenmesine katkıda bulunabileceğini ve böylece oksidatif stres kaynaklı genotoksik olaylara karşı bir hücrel savunma mekanizmasına en azından kısmen katkıda bulunabileceğini söylemişlerdir. Bu bulgular reishi mantarının C_2C12 miyoblastlarında potansiyel bir antioksidan ajan olabileceğini dile getirmişlerdir. Çalışmamıza benzer şekilde yapılan çalışma ile reishi mantarı kullanımının antioksidan aktivitesini arttırdığını göstermektedir (Lee ve ark. 2016).

Yingchutrakul ve ark. (2022) yaptıkları çalışmada reishi mantarı ekstraktından yeni bir oktapeptidi başarıyla tanımladılar. Bulguları oktapeptidin (PVRSSNCA) güçlü bir antioksidan ve tirozinaz inhibitörü olması açısından çok işlevli olduğunu düşündürdüğünü dile getirdiler. Serbest radikalleri güçlü bir şekilde temizlediğini, tirozinazı inhibe ettiğini, çoklu melanojenik enzimleri etkilediğini belirttiler ve hücrelerde önemli bir sitotoksosite göstermediğini ifade ettiler. Hedefe yönelik proteomik analiz, oktapeptidin tirozinaz ve melanogenez ile ilişkili pigmentasyondaki proteinler üzerindeki etkilerini ortaya çıkardığını bu oktapeptidin, yakın gelecekte terapötik ve kozmetik ürünlerde cilt hiperpigmentasyonunun tedavisi için sahip önemli bir potansiyele biyoaktif ajan olabileceğini söylediler. Mevcut tezi destekler nitelikte

olan bu çalışma ile reishi mantarı kullanımının antioksidan aktivitesini arttırdığını göstermektedir.

Keçiboynuzu kullanımının antibakteriyel aktiviteyi arttırdığını ve mevcut tezi destekler nitelikte olduğunu gösteren çalışmamıza paralel olarak Alqudah ve ark. (2022) fareler üzerinde yapmış oldukları *in vivo* çalışmada keçiboynuzu yapraklarının etanol özütünün periferik ve merkezi sinir sistemi içinde anti-nosiseptif bir etkiye sahip olabileceğini ve ayrıca iki *in vivo* inflamatuvar modeli kullanarak inflamatuvar yanıtları azaltma yeteneğine sahip olabileceğini gösterdiğini, ağrı ve inflamasyon tedavisinde kullanılabileceğini söylemişlerdir. Keçiboynuzu yapraklarının etanol ekstraktının ön fitokimyasal analizi tanenlerin, alkaloidlerin, flavonoidlerin ve terpenoidlerin varlığını tespit etmişlerdir.

Antopoulou ve ark. (2022) yapmış oldukları çalışmada; Keçiboynuzu kabuklarının besleme substratı olarak kullanılmasının *Tenebrio molitor* (sarı un kurdu) 'u faydalı bir şekilde etkileyip etkilemediğini, ilk kez öğütülmüş bütün keçiboynuzu kabuklarının sarı un kurtlarının yetiştirilmesi için alternatif ve potansiyel olarak yararlı bir substrat olarak kullanımını araştırmışlar ve yapmış oldukları çalışmada, %75'e kadar olan keçiboynuzu içeriğinin larva ağırlığı, gelişme süresi ve toplam kuru madde üzerinde önemli bir fark yaratmadığını, larvaların toplam fenolik içeriği ve antioksidan aktivitelerinin %75 keçiboynuzu içeriğinde önemli bir artış gösterdiğini belirtmişlerdir. Mevcut tez ile benzer sonuçlar olan çalışmada, keçiboynuzu kullanımının antioksidan aktivitesini arttırdığını göstermektedir.

Karmous ve ark. (2022) yapmış oldukları *in vivo* çalışmada keçiboynuzu kaynaklı çinko oksit nano parçacıklarının (ZnONP'ler) yeşil sentezine ve bunların bakteri ve mantarlardaki antimikrobiyal aktivite açısından değerlendirilmesine odaklanmışlardır. Sentezlenen ZnONP'ler, *S. aureus* ATCC 25 923'e (%92) karşı güçlü antimikrobiyal aktivite gösterdiğini tespit etmişlerdir. Çalışmamızda da VİP'e neden olan patojenler üzerine etkili olup sağlığa faydalı etkileri görülmüştür.

El-Haskoury ve ark. (2017) Fas keçiboynuzu ballarının serbest radikal yakalama, indirgeme gücü ve toplam antioksidan aktiviteye dayalı antioksidan aktiviteleri ile ilgili yapmış oldukları çalışmada, çeşitli bölgelerden elde edilen Fas keçiboynuzu balının kaliteli olduğunu gösteren aktif biyomoleküller açısından zengin olduğunu, balın bu yönünün Fas'ın farklı bölgelerinden, farklı coğrafi koşullar, iklim ve çevresel faktörlerden elde edilen tüm bal örneklerinde gözlemlenen önemli antioksidan ve

antiradikal aktivitelerle ilişkili olduğunu, Fas keçiboynuzu ballarının oksidan hasarla mücadelede ve birçok hastalığın patogenezi önlemede önemli potansiyele sahip olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamıza paralel olarak keçiboynuzunun antioksidan aktivitesini arttırdığını göstermektedir.

Keçiboynuzunun antioksidan aktivitesini arttırdığını ve mevcut tezi destekler nitelikte olduğunu gösteren çalışmamıza benzer şekilde El-Mansouri ve ark. (2022) yaptıkları bir *in vitro* çalışmada; farklı ekstraksiyon işlemlerinin, yani ultrasonik destekli, süperkritik sıvı, mikrodalga destekli ve keçiboynuzu kabuklarına uygulanan Soxhlet'in etkilerini araştırmak için tasarlamışlar. Toplam fenolik miktar tayini ve antioksidan aktivite, hızlı *in vitro* spektrofotometrik tahliller aracılığıyla değerlendirmişlerdir. Ekstraksiyonun etkinliği, toplam fenolik bileşik konsantrasyonu dikkate alınarak belirlendiğini ifade etmişlerdir. Bu bağlamda en yüksek toplam fenolik madde miktarı 34.38 mg GAE/g DM ile mikrodalga yardımcı ekstraksiyonda, ardından 28.38 mg GAE/g DM ile süperkritik sıvı ekstraksiyonunda bulunmuş, aynı şekilde toplam flavonoid ve yoğunlaştırılmış tane içerikleri için de mikrodalga destekli ekstraksiyonun en etkili olduğu ortaya çıktığını belirtmişlerdir. (10.53 mg QE/g DM; 6.55±0.23 mg CE/g DM). Antioksidan aktivite ile ilgili olarak, 6.07'den 11.33'e ug/mL'ye uzanan IC50 ile doza bağlı bir yanıt elde edildiği ve bu çalışmanın sonuçlarına göre, mikrodalga destekli ekstraksiyon, bitki materyallerinden biyoaktif bileşiklerin geri kazanımı için diğerlerine kıyasla umut verici bir alternatif olarak kabul edilebilir olduğunu ifade etmişlerdir.

Bazı dirençli gram pozitif/negatif bakteriler üzerinde yapılan bir araştırmada fitokimyasal olarak karakterize edilmiş keçiboynuzu sulu ekstraktının olası biyolojik aktivitelerini tespit etmek istemişlerdir. Keçiboynuzu sulu ekstraktının fenolik, flavonoid, alkaloid ve amino asitler ve karbonhidratlar içerdiğini belirtmişler, böylece keçiboynuzu sulu ekstraktının antioksidan aktivite gösterdiğini ayrıca bağırsak enzimleri olan maltaz, sükröz, laktaz ve amilazı inhibe ederek hipoglisemik etkiye sahip olduğunu söylemişlerdir. *S. aureus*, *Bacillus subtilis* ve *Escherichia coli*'ye karşı güçlü antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda da VİP'e neden olan patojenler üzerine etkili olup sağlığa faydalı etkileri görülmüş ve mevcut tez ile paralellik göstermektedir (Darwish ve ark. 2021).

Gregoriou ve ark. (2021) yaptıkları bir *in vitro* çalışmada; farklı polaritelere sahip çözücüler kullanarak olgun ve olgunlaşmamış bütün keçiboynuzu posa ve tohumlardan ekstraktlar ürettikleri bu ekstraktların toplam polifenol içeriği ve

antioksidan etkisi, Folin-Ciocalteu yöntemi ve DPPH testi kullanılarak değerlendirildiğini söylemişlerdir. En güçlü ekstraktlardaki baskın polifenollerin daha önce kanser önleyici ve sağlığı teşvik edici etkileri olduğu bildirilen Myricetin, Naringenin ve Kaempferol gibi antioksidan içeriğine rastladıklarını tespit etmişlerdir. Yapılan çalışma ile keçiyoynuzu kullanımının antioksidan aktivitesini arttırdığını ve çalışmamızı destekler nitelikte olduğunu göstermektedir.

Fidan ve ark. (2020) yapmış oldukları çalışmada keçiyoynuzu tohumlarının kimyasal bileşimi ve antioksidan potansiyeli ile izole edilmiş galaktomannan fraksiyonunun fonksiyonel özelliklerini belirlemek olduğunu dile getirmişlerdir. Elde edilen sonuçlar; keçiyoynuzu tohumlarının sadece fenolik bileşikler ve antioksidanlar açısından değil, aynı zamanda dahil oldukları gıdaların besin değerini artırabilecek fonksiyonel özelliklere sahip proteinler, lipidler, galaktomannan açısından da değerli bir kaynak olduğunu belirtmişlerdir. Yaptığımız çalışmamıza paralel olarak antioksidan etkisi olduğu görülmektedir.

Keçiyoynuzu ve 90 bitki özünün antibakteriyel ve sinerjik etkilerinin araştırıldığı prelinik bir çalışmada; 90 bitki özünün antioksidan ve domuz pankreatik lipaz inhibisyonu aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Elde ettikleri sonuçlar, güçlü antioksidan ve pankreatik lipaz inhibitör aktivitelerine sahip doğal kaynakların, obezite ve aşırı kilo probleminin tedavisi ve önlenmesinde potansiyel uygulamalar olduğunu, çay, keçiyoynuzu, zerdeçal, abdestbozan ve kıvrıcık nane özleri güçlü antioksidanlara ve domuz pankreatik lipaz inhibisyonu potansiyellerine sahip olduklarını belirtmişlerdir. Elde edilen sonuçlara göre keçiyoynuzunun sinerjik etki mekanizması, çalışmamızla paralellik göstermektedir (Jamous ve ark. 2018).

Bazı dirençli gram-pozitif/negatif bakteriler üzerinde yapılan bir araştırmada; geleneksel antimikrobiyal ajanlara dirençli olanlar için yaygın patojenlere karşı etkili yeni ajanlara ihtiyaç olduğunu belirtmeleri ile tarçın, yabani havuç, mavi okaliptus ve biberiye uçucu yağları karışımlarının Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı oldukça antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğunu belirtmişlerdir. Elde edilen verilere benzer şekilde tarçının sinerjik etki mekanizması, mevcut tezi destekler niteliktedir (Brochot ve ark. 2017).

Tarçının antioksidan etkisi olduğunu gösteren ve tezi destekler nitelikte olan çalışmamıza benzer şekilde Tarçın ve kırmızıbiberin antioksidan ve sinerjik etkilerinin araştırıldığı prelinik bir çalışmada; tarçın ve kırmızıbiber oleoresinleri karışımının sinerjistik bir antioksidan etkiye sahip olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışma, bu

oleoresinlerin etkili bir şekilde emülsifiye edildiğini ve yedi günlük gözlem boyunca sabit kaldığını doğruladığını söylemişlerdir. Peynir altı suyu proteini izolatu ve maltodekstrin, mükemmel emülgatörler olarak işlev gördüğünü; ancak arap zampkının, bu çalışmada etkili bir emülgatör olmadığını belirtmişlerdir. Sonuçlar bu emülsiyonların karotenoid içeriği ve antioksidan aktivitesi üzerinde koruyucu bir etkiye sahip olduğunu ve gıda ürünleri uygulamaları için verimli dağıtım sistemleri tasarlamak için kullanılabileceğini söylemişlerdir (Ferraz ve ark.2021).

Lyu ve ark. (2018) yaptıkları bir *in vitro* çalışmada; gram negatif pleomorfik bir bakteri üzerinde gama radyasyonu ile birlikte tarçın yağının antimikrobiyal etkisini ve mekanizmasını gözlemlemek olduğunu söylemişlerdir. Gama radyasyonunun tarçın yağının antimikrobiyal aktivitesini arttırdığını ve gama radyasyonunun gram negatif pleomorfik bakteri üzerindeki nispi radyasyon duyarlılığını tarçın yağı ile arttırıldığını belirtmişlerdir. Bu nedenle tarçın yağı ve gama radyasyonu kombinasyonu tek başına kullanılandan daha iyi bir antimikrobiyal aktivite gösterdiğini söylemişlerdir. Çalışmamızla paralellik gösteren tarçının antimikrobiyal etkisi olduğu görülmektedir.

Shahid ve ark. (2018) tarçının antioksidan potansiyelini araştırmak için yapmış oldukları *in vitro* çalışmada; yerel süper marketten tarçın çubukları ve yerel petrol endüstrisinden palm yağı temin ettikleri, elde edilen tarçın ekstraktının antioksidan aktivitesini, toplam fenolik içerik (TPC), serbest radikal süpürme aktivitesi (DPPH tahlili) yoluyla analiz etmişler ve toplam antioksidan aktivite, ferrik indirgeyici antioksidan güç (FRAP) testi ile ölçülmüş ve tarçın ekstraktının hurma yağının lipid oksidasyonunu azaltmada etkili olduğu ve gıda müstahzarlarında sentetik antioksidanların yerine başarıyla kullanılabilceği sonucuna varmışlardır. Tarçın kullanımının antioksidan aktivitesini arttırdığını gösteren bu çalışma mevcut tezi destekler niteliktedir.

Moreno ve ark. (2022) yapmış oldukları çalışmada tarçın ekstraktı hidroalkolik solüsyonda hazırlamışlardır. Analiz edilen ekstrakttaki eşdeğer miktarlarını ölçmek için gallik asit ile bir kalibrasyon eğrisi ile hesaplamışlar ve elektrokimyasal yaklaşım ile ABTS, DPPH ve Folin-Ciocalteu yöntemleriyle hesaplanan tarçın örneklerinin antioksidan profilinin, modifikasyon yapılmayan elektrot ile karşılaştırıldığında 4 kata kadar analitik işaret iyileştirmesi olduğunu gözlemlemişler ve tarçın diğer çalışmalarda elde edilen sonuçlarla uyumlu olarak yüksek bir antioksidan kapasite göstermiş ve fonksiyonel bir gıda olarak önemini vurgulamışlardır. Yapılan çalışma ile tarçın

kullanımının antioksidan aktiviteyi arttırdığı ve mevcut tez ile paralellik gösterdiği görülmektedir.

Yaptığımız çalışmada elde ettiğimiz sonuçlara göre tarçının sinerjik etki mekanizması VİP' e neden olan patojenler üzerinde etkili olup çalışmamıza benzer şekilde; Bazı dirençli gram-pozitif/negatif bakteriler üzerinde yapılan bir çalışmada tarçın esansiyel yağının tek başına ve bazı klasik antibiyotiklerle kombinasyon halinde üç çoklu ilaca dirençli bakteriye, *Escherichia coli*, *S. aureus* ve *P. aeruginosa*'ya karşı antibakteriyel aktivitesini değerlendirmek olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışma tarçın esansiyel yağının ve bazı klasik antibiyotikler arasındaki kombinasyonların, çoklu ilaca dirençli bakterilere karşı sinerjistik ve aditif etkileşimlere sahip olduğunu bildirmişlerdir. Bu kombinasyonlar ilaçların minimum etkili dozlarını azaltabilecek böylece olası yan etkilerini ve tedavi maliyetlerini azaltabilecek alternatif bir terapötik uygulama olarak kullanılabilceğini söylemişlerdir (Atki ve ark. 2019).

Tarçın kabuğu yağı ve sinamaldehitin antibakteriyel ve sinerjik etkilerinin araştırıldığı prelinik bir çalışmada; tarçın kabuğu yağı ve sinamaldehitin çoklu ilaca karşı dirençli *P. aeruginosa* (MDR-PA) izolatlarına karşı yüksek bakterisidal aktiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca gram-negatif bakteriyel enfeksiyonun tedavisi için şu anda kullanılan ilaç olan kolistin ile umut verici bir kombinasyon eğilimi gösterdiğini belirtmişlerdir. Bu nedenle sağlık ürünlerinde tıbbi uygulama için alternatif bir terapötik ajan ve anti-bakteriyel takviye olarak düşünüldüğünde, faydalı insan sağlığı için kullanılan bir bileşik, özellikle maliyeti azaltabilecek ve güvenli olabilecek doğal aktif bileşikler olabileceğini söylemişlerdir. Çalışmamızda da VİP'e neden olan *P. aeruginosa* üzerine etkili olup elde edilen sonuçlara göre tarçının sinerjik etki mekanizması çalışmamızla paralellik göstermektedir (Utchariyakiat ve ark. 2016).

Kaçániová ve ark. (2017) yapmış oldukları *in vitro* çalışmada; tatlı su balıklarından izole edilen 10 *Pseudomonas* türüne karşı 21 uçucu yağın antibakteriyel aktivitesini belirlemeyi amaçlamışlardır. Antimikrobiyal aktivitenin belirlenmesi için disk difüzyon yöntemi ve minimum inhibitör konsantrasyonun (MİK) saptanmasını kullanmışlardır. Test edilen tüm uçucu yağlar antimikrobiyal aktivite sergilemiş ancak tarçın uçucu yağı, *Pseudomonas* spp.'ye karşı en etkili olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmanın sonuçları, uçucu yağların potansiyel bir doğal antibakteriyel ajan kaynağı olduğunu ve taze yakalanmış tatlı su balıklarının mikrobiyolojik kalitesini iyileştirmek için anti-psödomonal aktiviteye sahip doğal bileşikler olarak kullanılabilceğini

söylemişlerdir. Yapılan çalışma, tarçın kullanımının antibakteriyel aktiviteyi arttırdığını ve mevcut tezi destekler nitelikte olduğunu göstermektedir.

Tarçının antioksidan etkisi olduğu ve mevcut tezi destekler nitelikte olan çalışmamıza benzer şekilde Ghosh ve ark. (2015) yapmış oldukları *in vitro* çalışmada tarçın kabuklarından üretilen su ile özütlenmiş polisakkariti analiz etmek ve antioksidan aktivitesini incelemek olduğunu belirtmişlerdir. Tarçın kabuğundan ekstrakte edilen pektik polisakkaritlerin antioksidan kapasitesini değerlendirmek için yapmış oldukları bu çalışma ele alındığında, tarçının çözünür polisakkaritlerinin mükemmel bir antioksidan olabileceğini ve bu polisakkaritlerin gıda endüstrisi tarafından doğal antioksidanlar olarak kullanılabilmesi sonucuna varmışlardır.

Karanfil ve tarçının antibakteriyel ve sinerjik etkilerinin araştırıldığı prelinik bir çalışmada; karanfil ve tarçın esansiyel yağlarının genişletilmiş spektrumlu β -laktamaz (ESBL) üreten *E.coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarına dirençli suşlara karşı antibakteriyel etkinliğinin belirlenmesini amaçlamışlardır. Bulgularına göre karanfil ve tarçının esansiyel yağlarının antibakteriyel aktiviteye sahip olduğunu, karanfil ve tarçın esansiyel yağlarının inhibisyon zon çapı ve MİK değeri ile kanıtlandığı gibi ESBL üreten *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarına karşı yüksek antibakteriyel aktivite göstererek etkili antibakteriyel ajanlar olarak ortaya çıktığı sonucuna varmışlardır. Elde edilen sonuçlara göre sinerjik etki mekanizması, çalışmamızla paralellik göstermekle beraber mevcut tezi destekler nitelikte olduğunu göstermektedir (Ginting ve ark. 2021).

Wijesinghe ve ark. (2021) yapmış oldukları *in vitro* çalışmada, tarçın yaprak esansiyel yağının *P. aeruginosa*, *S. aureus* ve *K. pneumoniae*'ye karşı antibakteriyel ve antibiyofilm aktivitesini değerlendirmeyi amaçlamışlardır. Esansiyel yağı buharının planktonik hücreler üzerindeki etkisi mikroatmosfer tekniği kullanılarak belirlemiştir. Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK) ve Minimum Bakterisidal Konsantrasyon (MBK) deneylerinde CLSI M7-A10 yöntemini kullanmışlardır. Test edilen tüm suşların, tarçın yağı buharına duyarlı olduğunu söylemişlerdir. Tarçının esansiyel yağı konakçı üzerinde minimum toksisite ile antibakteriyel ve antibiyofilm aktivitesi göstermiş, üç test suşunun tümü, tarçın yaprağı esansiyel yağı buharına 24 saat maruz kaldıktan sonra agar yüzeyinde bir büyüme inhibisyonu bölgesi göstermiştir. Bu tarçının yaprak esansiyel yağı buharının *P. aeruginosa*, *S. aureus* ve *K. pneumoniae*'nin planktonik hücrelerine karşı antibakteriyel etkisini gösterdiğini belirtmişler ve tarçının yaprak esansiyel yağının, insan hücrelerine herhangi bir toksisiteye neden olmadan *P. aeruginosa*, *S. aureus* ve *K. pneumoniae*'ye karşı yüksek

bir antibakteriyel ve antibiyofilm aktivitesi gösterdiği sonucuna varmışlardır. Çalışmamızda da VIP'e neden olan patojenler üzerine etkili olup mevcut tez ile paralellik göstermektedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu tezde elde edilen *in vitro* verilerin gösterdiği gibi, RM, KB ve T özütlerinin su ve etil alkol ekstraktlarının antibiyotikler ile kombinasyonu bileşenlerin yalın halde kullanımlarından çok daha etkili olup patojen pnömoni suşların büyümesini engellemiştir. Bu tür kombinasyonların potansiyel kullanımı, özellikle ilaca dirençli patojenlerin inhibe edilmesinde faydalı olabilir.

Çalışma sonuçları,

-Tıbbi ajanların kendi başlarına etkinliğinden ziyade, birbirleriyle ve antibiyotikler ile kombinasyonunun tedavi edici ve koruyucu özellikleri arttırdığı,

-VİP teşhisi konulmuş hastalarda doğal ajanların antibiyotik tedavisi sırasında kullanılan, sefotaksim ve siprofloksasinin etkinliğini artırabilen bir suplement olarak kullanılabilceği,

-Aynı zamanda elde edilen biyokimyasal veriler ile antioksidan özellikleri, yüksek flavonoid ve fenolik içeriklerinden, hastalarda bağışıklık sisteminin güçlenmesine fayda sağlayacağı gösterdi.

-Mevcut tez ile tıbbi mantar ve bitkilerin önemi ön plana çıkmıştır. Böylece alternatif ve tamamlayıcı tıp alanlarında bilim insanlarının dikkatini çekebilir. Aynı zamanda yüksek maliyetli tedavilere alternatif yollar geliştirilebileceğini ortaya koymuştur. Bu olumlu etkilerin diğer antibiyotik grupları için de geçerli olabileceği varsayılabilir. Bu nedenle mevcut tezde elde edilen veriler *in vivo* ve klinik bilimsel çalışmalara yön gösterici olacağı tahmin edilmektedir.

KAYNAKÇA

- Abidar, S., Hritcu, L., Nhiri, M., 2022, The Natural Neuroprotective Compounds Used in the 6-Hydroxydopamine-Induced Parkinson's Disease in Zebrafish: The Current Applications and Perspectives, *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 886-919
- Aghajani, M.M.R., Gorji, N.M., Mirabi, P., ve Mojab, F., 2019, Effect of *Ceratonia siliqua* (Carob) syrup and vitamin E on sperm parameters, oxidative stress index and sex hormones in infertile men: Protocol for a randomized controlled trial, *Caspian Journal Internal Medicine*, 13-26.
- Ahire, J.J., Neveling, D.P., Hattingh, M., Dicks, L.M.T., 2015, Ciprofloxacin-Eluting Nanofibers Inhibits Biofilm Formation by *Pseudomonas aeruginosa* and a Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, 1-13.
- Ahmad, R., ve ark., 2021. *Ganoderma lucidum* (Reishi) an edible mushroom, comprehensive and critical review of its nutritional cosmeceutical, mycochemical, pharmacological, clinical, and toxicological properties, *Phytotherapy Research*, 35:6030–6062.
- Ahmadinejad, M., Mohammadzadeh, S., Pak, H., Hashemiyazdi, S., Soltanian A., ahimi, M., Ahmadinejad, I., 2022. Bronchoalveolar lavage of ventilator-associated pneumonia patients for antibiotic resistance and susceptibility test, *Healthy Science Reports*, 4, 1-15.
- Alame D., Hess B., El-Beyrouy C., (2020), Antimicrobial Stewardship What the Clinical Laboratory Needs to Know, *Clinical Medical*, 40: 509-520.
- Almasaudi, S.B., 2016, *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: Epidemiology and resistance feature, *Saudi Journal of Biological Sciences*, 25 (586-596), 1-11.
- Almirall J., Serra-Prat M., Bolibar I., Balasso V. Yetişkinlerde toplum kökenli pnömoni için risk faktörleri: Gözlemsel çalışmaların sistematik bir incelemesi. *Solunum*. 2017, ve 94 :299–311.
- Al-Olayan, E.M., El-Khadragy, M.F., Alajmi, R.A., Othman, M.S., Bauomy, A.A., Ibrahim, S.R., Abdel, Moneim, A.E., 2016. *Ceratonia siliqua* pod extract ameliorates *Schistosoma mansoni*-induced liver fibrosis and oxidative stress, *BMC Complement Alternational Medicine*, 16(1):434.
- Alqudah, A., Qnais, EY., Wedyan, MA., Oqal, M., Alqudah, M., AbuDalo, R., Al-Hashimi, N., 2022, *Ceratonia siliqua* leaves ethanol extracts exert anti-nociceptive and anti-inflammatory effects, *Heliyon*, 8 (2022), 2405-8440.
- Antopoulou, E., Panteli, N., Feidantsis, K., Mastoraki, M., Koutsogeorgiou, E., Grivaki, E., Papagrigoriou, T., P.Christias, S., Chatzifotis, S., Lazari, D., S.Andreadis, S., Krigas, N., 2022, Carob (*Ceratonia siliqua*) as Functional Feed Is Beneficial in Yellow Mealworm (*Tenebrio molitor*) Rearing: Evidence from Growth, Antioxidant Status and Cellular Responses, *Antioxidants*, 11 (1840), 2-20.
- Apak, R., Güçlü, K., Demirata, B., Özyürek, M., Çelik, S.E., Bektasoglu, Ber K.I., Özyurt, D., 2007, Comparative evaluation of varius total antioxidant capacity

- assays applied to phenolic compounds with the kuprak assay, *Molecules*, 12, 1496-1547.
- Atalan, E. 2019, Türkiye’de Yetiştirilen Pelemir Bitkisinin [Cephalaria Syriaca (L.)] Antioksidan, Antimikrobiyal, Antifungal, Antibiyofilm Özelliklerinin Ve Tohum Morfolojisinin Araştırılması, Yüksek Lisans, *Bartın Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Bartın, 10-39.
- Atki, Y., Aouam, I., Kamari, F., Taroq, A., Nayme, K., Timinouni, M., Lyoussi, Abdellaoui, A., 2019, Antibacterial activity of cinnamon essential oils and their synergistic potential with antibiotics, *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology*, 10 (63).
- Bahçe, Y., Acer, Ö., Özüdoğru, O., 2022, Evaluation of bacterial agents isolated from endotracheal aspirate cultures of Covid-19 general intensive care patients and their antibiotic resistance profiles compared to pre-pandemic conditions, *Microbial Pathogenesis*, 164, 2-8.
- Barkat, M.A., Goyal, A., Barkat, H.A., Salauddin, M., Pottoo, F.H., Anwer, E.T., 2021, Herbal Medicine: Clinical Perspective and Regulatory Status. *Combinatorial Chemistry High Throughput Screening*, 24(10),1573-1582.
- Benvenuti S., Pellati F., Melegari M., 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., 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.
- Bougle, Ad., Foucrier, A., Dupont, H., Montravers, P., Quattara, A., Kalfon, P., Squara, P., Simon, T., Amour, J., ve fort he İdiapason study Group, 2017, Impact of the duration of antibiotics on clinical events in patients with Pseudomonas aeruginosa ventilatorassociated pneumonia: study protocol for a randomized controlled study, *BioMed Central*, 18, 1-7.
- Brochot, A., Guilbot, A., Haddioui, L., Roques, C., 2017, Antibacterial, antifungal, and antiviral effects of three essential oil blends, *Microbiology Open*, 459, 1-6.
- Bülbül, S.F., Bulat, G., Gülbahçe, A., ve Deprem, G., 2021, Bazı Besinlerin Antioksidan Özellikleri, *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 64 (25-32), 1-5.
- Cheng, P.G., Teoh, T.C., Rizman-Idid, M., 2021, Chemical compounds and computational prediction of their inhibitory effects on the HIV-1 gp120 receptor by lingzhi or reishi medicinal mushroom, ganoderma lucidum (agaricomycetes), with antler-like morphology of fruiting bodies, *International Journal of Medicinal Mushrooms* 23, 63–77.
- CLSI, (2012). Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically, Approved Standard, 9th ed., CLSI document M07-A9. Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087, USA.

- Collado Mateo, D., Pazzi, F., Domínguez, Muñoz. F.J., Martín, Martínez, J.P., Olivares, P.R., Gusi, N., Adsuar, J.C., 2015, Ganoderma lucidum improves physical fitness in women with fibromyalgia, *Nutricion Hospitalaria*. 32(5), 2126-35.
- Çiftci, F., Kaya, A., 2018, Ventilator-Associated Pneumonia and its Treatment in Adults, *Genel Göğüs Hastalıkları Serisi*, 6 (1), 104-110.
- Cör Andrejč, Knez, Z., Knez Marevci, M., 2022, Antioxidant, antibacterial, antitumor, antifungal, antiviral, anti-inflammatory, and neuro-protective activity of Ganoderma lucidum: An overview, *Frontiers in Pharmacology*, 10, 246-318.
- Cör, D., Knez, Z., ve Hrcic, M.K., 2018, Antitumour, Antimicrobial, Antioxidant and Antiacetylcholinesterase Effect of Ganoderma Lucidum Terpenoids and Polysaccharides: A Review, *Molecules*, 23 (649), 3-19.
- Çelik S.A., Ayran, İ., 2020, Antioksidan Kaynağı Olarak Bazı Tıbbi Ve Aromatik Bitkiler, *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, 13 (2), 1-8.
- Darwish, WS., El Sayed Khadr, A., El Naby Kamel, M., Abd Eldaim, MA., El Tantawy El Sayed, I., Abdel-Bary, HM., Ullah, S., Ghareeb, DA., 2021, Phytochemical Characterization and Evaluation of Biological Activities of Egyptian Carob Pods (Ceratonia siliqua L.) Aqueous Extract: In Vitro Study, *Plants*, 10 (2626), 2-14.
- Davies, J.E., Behroozian, S., 2020. An ancient solution to a modern problem, *Molecular Microbiology*, 113(3), 546-549.
- Demircan, G., Güzelsoy, Ü., 2019, Dermal Fibroblast Hücrelerinde Oleuropeinin Antioksidan Özelliğinin Ve Yaşlanma Üzerine Etkilerinin Araştırılması, *Bozok Tıp Dergisi*, 9(2), 16-24.
- Dinçer, A.Ş., 2022, Bazı Tıbbi Ve Aromatik Bitki Yüklenmiş Mikroemülsiyon Alg Mikrokompozitinin Hazırlanması Ve Antimikrobiyal Aktivitesinin Tayini, Yüksek Lisans, *İnönü Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, 16- 83.
- Doğru, F., Parlakpınar, H., Duman, Y., Özhan, O., Keskin, M. Ve Polat, A., 2021, Propolis Ve Perganın Antimikrobiyal Etkilerinin İn-Vitro Olarak Araştırılması, *İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Dergisi* 9 (3), 1-10.
- Durand G., Raoult D., Dubourg G., (2019). Antibiotic discovery: history, methods and perspectives. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 53: 371–382.
- Düzgüner, V., Erbil, N., 2019, Ardahan Yöresinde Yetişen Kılıç Otu Bitkisinin (Hypericum perforatum) Antimikrobiyal ve Antioksidan Etkilerinin Araştırılması, *Türk Tarım ve Doğa Bilimleri Dergisi*, 7 (1) 27-31.
- El-Mansouri, F., Esteves Silva, JCG., Cacciola, F., Asraoui, F., Tayeq, T., Ben Amar, YM., Lovillo, MP., Chouaibi, N., Brigui, J., 2022, Evaluation of Different Extraction Methods on the Phenolic Profile and the Antioxidant Potential of Ceratonia siliqua L. Pods Extracts, *Molecules*, 27 (6163), 2-12.
- El Zawawy, NA., Ali, SS., 2016, Anti-proteolytic activity of Ganoderma lucidum methanol extract against Pseudomonas aeruginosa, *The Journal Of Infection In Developing Countries*, 10 (9), 1020-1024.
- El-Aziz, N.K.A ve ark., 2021, Antimicrobial and antibiofilm potentials of cinnamon oil and silver nanoparticles against Streptococcus agalactiae isolated from bovine

- mastitis: new avenues for countering resistance, *BMC Veterinary Research*, 17:136.
- El-Haskoury, R., Kriaa, W., Lyoussi, B., Makni, M. 2017, Ceratonia siliqua honeys from Morocco: Physicochemical properties, mineral contents, and antioxidant activities, *Journal Of Food And Drug Analysis*, 26 (2018), 67-73.
- Er, M.B., 2020, Önceden eğitilmiş Derin Ağlar İle Göğüs Röntgeni Görüntüleri Kullanılarak Pnömoni Sınıflandırılması, *Konya Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 9 (1), 193-0202.
- Fernando, S.M., Tran, A., Chang, W., Klompas, M., Kyeremanteng, K., Mehta, S., English, S., Muscedere, J., Cook, D., Torres, A., Ranzani, O., Robichaud, A., Munshi, L., Guyatt, G., ve Rochweg, B., 2020, Diagnosis of ventilator-associated pneumonia in critically ill adult patients—a systematic review and meta-analysis, *Systematic Review*, 46, 1171-1179.
- Ferraz, MC., Ramalho Procopio, F., Figueiredo Furtado, G., Munhoz Moya, AM., Betim Cazarin, C., Hubinger, M., 2021, Cinnamon and paprika oleoresin emulsions: A study of physicochemical stability and antioxidant synergism, *Food Research International*, 11077.
- Fidan, H., Stankov, S., Petkova, N., Petkova, Z., Iliev, A. Stoyanova, M., Ivanova, T., Zhelyazkov, N., Ibrahim, S., Stoyonova, A., Ercisli, S., 2020, Evaluation of chemical composition, antioxidant potential and functional properties of carob (*Ceratonia siliqua* L.) seeds, *Journal of Food Science Technology*, 57 (7), 2404-2413.
- Gai, X., Bo, S., Shen, N., Zhou Q., Yin, A., Lu, W., 2019, Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of ciprofloxacin in elderly Chinese patients with lower respiratory tract infections caused by Gram-negative bacteria, *Chinese Medical Journal*, 132 (6), 6.
- Garcia, L., Sanjuanelo, A., Viasus, D., ve Carratala, J., 2022, Causative Agents of Ventilator-Associated Pneumonia and Resistance to Antibiotics in COVID-19 Patients: A Systematic Review, *Biomedicines*, 10 (1226), 2-9.
- Ghazi, I., Zefzoufi, M., Siniti, M., Fdil, R., Elattari, H., 2022. Corrosion Inhibition of Carob Pod Pulp (*Ceratonia siliqua* L.) on Carbon Steel Surface C38 in Hydrochloric Acid, *Journal Biomedical Tribocorros*, 8(1):31.
- Ghosh, T., Basu, A., Adhikari, D., Roy, D., Pal, A.K., 2015, Antioxidant activity and structural features of *Cinnamomum zeylanicum*, *3 Biotech*, 5(6), 939-947.
- Ginting, EV., Retnaningrum, E., Widiasih, D., 2021, Antibacterial activity of clove (*Syzygium aromaticum*) and cinnamon (*Cinnamomum burmannii*) essential oil against extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria, *Veterinary World*, 29, 2231-0916.
- Gioxari, A., Amerikanou, C., Nestoridi, I., Gourgari, E., Pratsinis, H., Kalogeropoulos, N., Adrikopoulos, N.K., ve Kaliora, A.C., 2022, Carob: A Sustainable Opportunity for Metabolic Health, *Foods*, 11 (2154), 1-12.
- Goulas, V., Georgiou, E., 2019. Utilization of Carob Fruit as Sources of Phenolic Compounds with Antioxidant Potential: Extraction Optimization and Application in Food Models, *Foods*, 24:9(1), 20.

- Gregoriou, G., Neophytou, C.M., Vasincu, A., Gregoriou, Y., Hadjipakkou, H., Pinakoulaki, E., Christodoulou, M.C., Ioannou, G.D., Stavrou, I.J., Chrstou, A., Aigner, S., Stuppner, H., Kakas, A., ve Constanstinou, A., 2021, Anti-Cancer Activity and Phenolic Content of Extracts Derived from Cypriot Carob (*Ceratonia siliqua* L.) Pods Using Different Solvents, *Molecules*, 26 (5017), 2-11.
- Hansen, P.E., 2021, NMR of Natural Products as Potential Drugs, *Molecules*, 26, 3763.
- Heron M., 2017, Deaths: leading causes for 2015, *National Vital Statistics Reports*, 66, 1-76.
- Herridge, W.P., Shibu, P., O'Shea, J., Brook, T.C., ve Hoyles, L., 2019, Bacteriophages of *Klebsiella* spp., their diversity and potential therapeutic uses, *Journal of Medical Microbiology*, 69, 176- 185.
- İlkimen, H., ve Gülbandılar, A., 2018, Lavanta, Ada Çayı, Kekik ve Papatya Ekstrelerinin Antimikrobiyal Etkilerinin Araştırılması, *Türk Mikrobiyol Cem Dergi*, 48 (4), 1-6.
- Jamous, R.M., Abu-Zatioun, S.Y., Akkawi, R.J., Ali-Shtayeh, M.S., 2018, Antiobesity and Antioxidant Potentials of Selected Palestinian Medicinal Plants, *Hindawi Evidence- Based Complementray and Alternative Medicine*, 21.
- Kačániová, M., Terentjeva, M., Vukovic, N., Puchalski, C., Roychoudhury, S., Kunova, S., Klüga, A., Tokar, M., Kluz, M., Ivanisova, E., 2017, The antioxidant and antimicrobial activity of essential oils against *Pseudomonas* spp. isolated from fish, *Saudi Pharmaceutical Journal*, 25, 1108-1116.
- Kalil, A.C., Metersky, M.L., Klompas, M., Muscedere, J., Sweeney, D.A., Palmer, L.B., Napolitano, L.M., O'Grady, N.P., Bartlett, J.G., Carratalà, J., El Solh, A.A., Ewig, S., Fey, P.D., File, T.M. Jr, Restrepo, M.I., Roberts, J.A., Waterer, G.W., Cruse, P., Knight, S.L., Brozek, J.L., 2016. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society, *Clin Infect Dis*, 63(5): 61
- Karabulut, H., Gülay, M.Ş., 2016, Serbest Radikaller, Derleme, Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, *Sağlık bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 4(1), 50-59..
- Karadagli, S.S., Agrap, B., Lermioglu, Erciyas, F., 2014, Investigation of Cytotoxic and Genotoxic Potential of *Cinnamomum Cassia* Bark Water Extract, *Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 4, 17-24.
- Karmous, I., Taheur, F.B., Zuverza-Mena, N., Jebahi, S., Vaidya, S., Tlahig, S., Mhadhbi, M., Gorai, M., Raouafi, A., Debara, M., Bouhamda, T., O.Dimkpa, C., 2022, Phytosynthesis of Zinc Oxide Nanoparticles Using *Ceratonia siliqua* L. and Evidence of Antimicrobial Activity, *Plants*, 11 (22),3079.
- Kasim, R., 2019, Ganoderma (Reishi) (*G.lucidum*) ‘‘ Ölümsüzlüğün Mantarı’’ The Ganoderma (Reishi) (*G.lucidum*) ‘The Mushroom of Immortality, *Inretnational Vocational SDchools Symposium*, 679-682.
- Khani, H.M., Shariati, M., Forouznfar, M., ve Hosseini, S.E., 2020, Protective effects of *Ceratonia siliqua* extract on protamine gene expression, testicular function, and

- testicular histology in doxorubicin-treated adult rats: An experimental study, *International Journal of Reproductive BioMedicine*, 18 (8), 1-7.
- Kılıç, E., Yenilmez, F., 2019 Türkiye ve AB Ülkelerinde Antibiyotik Kullanımı ve Dış Ticaret Dengesi Üzerine Bir Değerlendirme, *ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi*. 2019; 4(1): 45-54.
- Kobayashi, S.D., Deleo, F.R., 2018, Towards a Monoclonal Antibody-Based Therapy for Prevention and Treatment of Staphylococcus aureus Infections, *The Journal of Infectious Diseases*, 219, 848-849.
- Koizomi, Y., Sakanashi, D., Ohno, T., Yamada, A., Shioto, A., Kato, H., Hagihara, M., Watanabe, H., Asai, N., Watarai, M., Marotani, K., Yamagishi, Y., Suematsu, H., ve Mikamo, H., 2019, The clinical characteristics of Acinetobacter bacteremia differ among genomospecies: A hospital-based retrospective comparative analysis of genotypically identified strains, *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 52 (966-972), 1-7.
- Koo, M.H., ve ark., 2021, Antiinflammatory lanostane triterpenoids from Ganoderma lucidum, *Natural Product Research*, 35, 4295–4302.
- Kowalska, J., Tyburski, J., Matysiak, K., Jakubowska, M., Łukaszyk, J., Krzysińska, J., 2021. Cinnamon as a Useful Preventive Substance for the Care of Human and Plant Health, *Molecules*, , 26, 5299.
- Lanks, C.W., Musani, A., W Hsia, D., 2019, Community-acquired Pneumonia and Hospital acquired Pneumonia, *Medical Clinics North America*, 2018.12.008.
- Lalitha, P., Sun, C., Prajna, N.V., Karpagam, R., Geetha, M., Brien, K., Cevallos, V., Mcleod, S., Acharya, N., Lietman, T.M., 2014, In Vitro susceptibility of filamentous fungus isolate from a corneal ulcer clinical trial, *American Journal of Ophthalmology*, 157(2): 318-26.
- Lee, Y., Kim, J., Song, C., Jang, K., Kim, C., Kang, J., Choi, y., yoon, H., 2016, Ethanol Extract of Ganoderma lucidum augments Cellular Anti-oxidant Defense through Activation of Nrf2/HO-1, *Jouurnal of Pharmacopuncture*, 19(1) , 059-069.
- Lysiak, K.L., Lauterbach, R., Miedzobrodzki, J., Strojek, M. K., 2020, Epidemiology and Pathogenesis of Staphylococcus Bloodstream Infections in Humans: a Review, *Polish Journal of Microbiology*, 70 (1), 14-21.
- Lyu, F., Hong, Y., Cai, J., Wei, Q., Zhou, X., Ding, Y., Liu, Z., Liu, L., 2018, Antimicrobial effect and mechanism of cinnamon oil and gamma radiation on Shewanella putrefaciens, *Journal of Food Science and Technology*, 55 (9), 3353-3361.
- Marangoz, F.İ., 2016, Sirke Üretim Prosesinin Karadut Meyvesinin Biyoaktif Bileşenleri ve Antioksidan Özelliklerine Etkisi. (Yüksek Lisans Tezi). *Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi*.
- Maurice, N.M., Bedi, B., Sadikot, R.T., 2017, Pseudomonas aeruginosa Biofilms: Host Response and Clinical Implications in Lung Infections, *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 58 (4), 428- 435.

- Modi, A., Kovacs, C., 2020, Hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: Diagnosis, management, and prevention, *Cleveland Clinic Journal Of Medicine*, 87 (10), 633-638.
- Moreno, EKG., Macedo, IY., Batista, EA., Machado, F., Santos, G., Andrade, D., Rocha, M., Lima, N., Vaz, B., Gil, E., 2022, Evaluation of Antioxidant Potential of Commercial Cinnamon Samples and Its Vasculature Effects, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 13.
- Nair, G.B. and Niederman, M.S., 2021, Updates on community acquired pneumonia management in the ICU, *Pharmacology & Therapeutics*, 217: 107663.
- Nayak, RN., Dixitraj, PT., Nayak, A., Bhat, K., 2015, Evaluation of anti-microbial activity of spore powder of *Ganoderma lucidum* on clinical isolates of *Prevotella intermedia*: A pilot study, *Contemporary Clinical Dentistry*, 6, 248-252.
- Nora, D., Pova, P., 2017, Antibiotic consumption and ventilator-associated pneumonia rates, some parallelism but some discrepancies, *Annals of Translational Medicine All rights reserved*, 5(22), 3-9.
- Oke, M.A., Afolabi, F.J., Oyeleke, O.O., Kilani, T.A., Adeosun, A.R., Olanbiwoninu, A.A., Adeayo, E.A., 2022, *Ganoderma lucidum*: Unutilized natural medicine and promising future solution to emerging diseases in Africa, *Frontiers in Pharmacology*, 10, 562-6.
- Oliveira, J., Zagalo, C., ve Silva, P.C., 2014, Prevention of ventilator-associated pneumonia, *Revista portuguesa de Pneumologia portuguesa, Journal of Pulmonology*, 20(3), 153-160.
- Orucu, M., Geyik M. F. (2008). "Yoğun bakım ünitesinde sık görülen enfeksiyonlar". *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 10(1), 40-43.
- Ostek, JK., Oszmianski, J., Szyjka, A., Moreira, H., Barg, E., 2022, Anticancer and Antioxidant Activities in *Ganoderma lucidum* Wild Mushrooms in Poland, as Well as Their Phenolic and Triterpenoid Compounds, *International Journal of Molecular Sciences*, 23.
- Ouahioune, L.A., Wrona, M. Becerril, R., Salafranca, J., Nerin, C., ve Djenane, D., 2022, *Ceratonia siliqua* L. kibbles, seeds and leaves as a source of volatile bioactive compounds for antioxidant food biopackaging applications, *Food Packaging and Shelf Life* , 31, 1-10.
- Özbalıkcı, G., 2011. Tarçının (*Cinnamomum* sp.) Bazı Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkisi. Yakın Doğu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. *Yüksek Lisans Tezi*,
- Oztekin, U., Caniklioğlu, M., Firat, F., Atac, F., Doganyigit, Z., Gocmen, A.Y., Yilmaz, S., Tokpınar, A., 2020, Carob attenuates nicotine-induced oxidative stress and intratesticular damage in male rats, *Andrologia*, 52, 13670.
- Pang, Z., Raudonis, R., Glick, B.R., Lin, T.J., ve Cheng, Z., 2018, Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies, *Biotechnology Advances*, 37, 177-190.
- Papazian, L., Klompas, M., Edouard Luyt, C., 2020, Ventilator associated pneumonia in adults: a narrative review, *Springer*, 46, 888-906.

- Park Y-S., Jung S-T., Kang S-G., Heo BK., Arancibia-Avila P., Toledo F., Drzewiecki J., Namiesnik J., 2008, Gorinstein S: Antioxidants and proteins in ethylene-treated kiwifruits. *Food Chem*, 107:640–648.
- Pazır, F., Alper, Y., 2016. Keçiboynuzu Meyvesi *Ceratonia siliqua* L. ve Sağlık, *Akademik Gıda*, 14, 302-306.
- Pazzi, F., Adsuar, J.C., Domínguez-Muñoz, F.J., García-Gordillo M^Á, Gusi N, Collado-Mateo D., 2021, Effects of *Ganoderma lucidum* and *Ceratonia siliqua* on blood glucose, lipid profile, and body composition in women with fibromyalgia, *Nutricion Hospitalaria*, 38(1):139-145.
- Perez, C., Pauli, M. and Bazerque, P., 1990, An Antibiotic Assay by Agar Well Diffusion Method. *Acta Biologicae et Medicinae Experimentalis*, 15, 113-115.
- Rached, I., Barros, L., Fernandes, I.P., Santos-Buelga, C., Rodrigues, A.E., Ferchichi, A., Barreiro, M.F., Ferreira, I.C., 2016. *Ceratonia siliqua* L. hydroethanolic extract obtained by ultrasonication: antioxidant activity, phenolic compounds profile and effects in yogurts functionalized with their free and microencapsulated forms, *Food Funct*, 7(3),1319-28.
- Rad, J., Dey, A., Koirala, N., Shheen, S., El Omari, N., Salehi, B., Goloshvili, T., Silva, N., Bouyahya, A., Vitalini, S., Varoni, E., Martorell, M., Abdolshahi, A., Docea, A., Iriti, M., Calina, D., Les, F., Lopez, V., ve Carunu, C., 2021, Cinnamomum Species: Bridging Phytochemistry Knowledge, Pharmacological Properties and Toxicological Safety for Health Benefits, *Frontiers in Pharmacology*, 12, 1-18.
- Ranasinghe, P. Pigera, S., Premekmara, S., Galappaththy, P., Constantine,G., ve Katulanda, P., 2013, Medicinal properties of ‘true’ cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*): a systematic review, *BMC Complemetary and Alternarive Medicine*, 13(275), 2-8.
- Rani, F.M., Rahman, N.I.A., Ismail, S., Alattraqchi, A.G., Cleary, D.W., Clarke, S.C., ve Yeo, C.C., 2017, *Acinetobacter* spp. Infections in Malaysia: A Review of Antimicrobial Resistance Trends, Mechanisms and Epidemiology, *Frontiers in Microbiology*, 8 (2479), 1-13.
- Ren, F., Zhang, Y., Yu, H., ve Zhang, Y., 2020, *Ganoderma lucidum* cultivation affect microbial community structure of soil, wood segments and tree roots, *Scientific Reports*, 10 (3435), 1-6.
- Reynolds, J.H., Donald, G., Alton, H., Gordon, S., 2010, Pneumonia in the immunocompetent patient, *The British Journal of Radiology*, 83, 998-1009.
- Robles-Hernández, L. ve ark., 2021, Purification and Characterization of Antibacterial Activity against Phytopathogenic Bacteria in Culture Fluids from *Ganoderma lucidum*, *Molecules*, 26, 5553.
- Lee, S.H., Rol Le., C., Cho, H., Jeong, B.C., 2013, Strategies to Minimize Antibiotic Resistance, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 10 (4274-4305), 1-32.
- Roldan, L.R., Bezares, B.R., Lozano, C., Lopez, M., Chichon, G., Torres, C., ve Saenz, Y., 2021, Occurrence of *Pseudomonas* spp. in Raw Vegetables: Molecular and

- Phenotypical Analysis of Their Antimicrobial Resistance and Virulence-Related Traits, *International Journal of Molecular Sciences*, 22 (12626), 2-11.
- Rostkowska, O.M., Raczkiwicz, D., Wielgus, W.K., ve Zgliczynski, W.S., 2022, Polish Medical Doctors' Opinions on Available Resources and Information Campaigns concerning Antibiotics and Antibiotic Resistance, a Cross-Sectional Study, *Antibiotics*, 11 (882), 1-19.
- Russo, A., Olivadese, V., Trearichi, E.M., Torti, C., 2022. Bacterial Ventilator-Associated Pneumonia in COVID-19 Patients: Data from the Second and Third Waves of the Pandemic, *Jornal of Clinical Medicine*, 11(9):2279.
- Sa-ard, P., Sarnthima, R., Khammuang, S., Kanchanarach, W., 2015, Antioxidant, antibacterial and DNA protective activities of protein extracts from *Ganoderma lucidum*, *Journal of Food Science Technology*, 52 (5), 2966-2973.
- Sarnthima, R., Khammaung, S., Sa-ard, P., 2017, culture broth of *Ganoderma lucidum* exhibited antioxidant, antibacterial and amylase intibitory activities, *Journal of Food Science Technology*, 54 (11), 3724-3730.
- Setzer, W.N., Haber, W.A., 2007, Leaf Essential Oil Composition of Five Species of *Beilschmiedia* from Monteverde, Costa Rica, *Natural Product Communications*, 79-83.
- Seweryn, E., ziala, A., ve Gamian, A., 2021, Health-Promoting of Polysaccharides Extracted from *Ganoderma lucidum*, *Nutrients*, 13 (2725), 3-12.
- Shafodino, F.S., Lusila, J.M., Mwapagha, L.M., 2022, Phytochemical characterization and antimicrobial activity of *Nigella sativa* seeds, *Plon One*, 17 (8), 1-20.
- Shahid, MZ., Saima, H., Yasmin, A., Nadeem, MT., Imran, M., Afzaal, M., 2018, Antioxidant capacity of cinnamon extract for palm oil stability, *Lipids in Health and Disease*, 17 (116), 12944-018-0756.
- Shoen, H.R.C., Rose, S.J., Ramsey, S.A., Morais, H., Bermudez, L., 2018, Analysis of *Staphylococcus* infections in a veterinary teaching hospital from 2012 to 2015, *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 66 (101332), 1-3.
- 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
- Sohretoglu, D., Huang, S., 2019, *Ganoderma lucidum* Polysaccharides as an anti-cancer agent, *Author manuscript*, 18 (5), 667-674.
- Soleimanzadeh A., Kian M., Moradi S., Mahmoudi S., 2020, Carob (*Ceratonia siliqua* L.) fruit hydro-alcoholic extract alleviates reproductive toxicity of lead in male mice: Evidence on sperm parameters, sex hormones, oxidative stress biomarkers and expression of Nrf2 and iNOS, *Avicenna Journal of Phytomedicine* 10(1):35-49.

- Song, J., Zeng, M., Wang, H., Qin, C., Hou, H.Y., Sun, Z.Y., Xu, S.P., Wang, G.P., Guo, C.L., Deng, Y.K., Wang, Z.C., Ma, J., Pan, L., Liao, B., Du, Z.H., Feng, Q.M., Liu, Y., Xie, J.G., Liu, Z., 2021. Distinct effects of asthma and COPD comorbidity on disease expression and outcome in patients with COVID-19, *Allergy*, 76(2), 483-496.
- Swartling, M., Smekal, A., Furebring, M., Lpcsey, M., 2022, Population pharmacokinetics of cefotaxime in intensive care patients, *Pharmacokinetics and Disposition*, 78, 251-258.
- Utchariyakiat, I., Surassmo, S., Jaturanpinyo, M., Khuntayaporn, P., Traidej Chomnawang, M., 2016, Efficacy of cinnamon bark oil and cinnamaldehyde on anti-multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* and the synergistic effects in combination with other antimicrobial agents, *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 16 (158), 1-7.
- Valero, Y., Dorofaeff, T., Coulthard, M., Sparkes, L., Lipman, J., Wallis, S., Roberts, J. A., Parker, S., 2022, Optimal dosing of cefotaxime and desacetylcefotaxime for critically ill paediatric patients. Can we use microsampling, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 77, 2227-2237.
- Vuotto, C., Longo, F., Pascolini, C., Donelli, G., Balice, M.P., Libori, M.F., Tiracchia, V., Salvia, A., ve Varaldo, P.E., 2017, Biofilm formation and antibiotic resistance in *Klebsiella pneumoniae* urinary strains, *Journal of Applied Microbiology*, 123, 1003-1007.
- Wang, C.H., Hsieh, Y.H., M Powers, Z., ve Yen Kao, C., 2020c, Defeating Antibiotic-Resistant Bacteria: Exploring Alternative Therapies for a Post-Antibiotic Era, *International Journal of Molecular Sciences*, 21 (1061), 1-18.
- Wang, G., Zhao, G., Chao, X., Xie, L., and Wang H., 2020b, The Characteristic of Virulence, Biofilm and Antibiotic Resistance of *Klebsiella pneumoniae*, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17 (6278), 2-13.
- Wang, J., Su, B., Jiang, H., Cui, N., Yu, Z., Yang, Y., ve Sun, Y., 2020a, Traditional uses, phytochemistry and pharmacological activities of the genus *Cinnamomum* (Lauraceae): A review, *Fitoterapia*, 146 (104675), 4-20.
- Wang J., Cao, B., Zhao, H., Feug, J., 2017, Emerging Roles of *Ganoderma Lucidum* in Anti-Aging, *Aging and Disease*, 8 (6), 697-707.
- Wijesinghe, G., B Feria, S., Mama, F., Oliveria, T., Joia, F., Boni, G., Hofling, J., 2021, In-vitro Antibacterial and Antibiofilm Activity of *Cinnamomum verum* Leaf Oil against *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* and *Klebsiella pneumoniae*, *Annals of the Brazilian Academy of Sciences*, 93 (1), 1678-2690.
- Wong, D., Nielsen, T.B., Bonomo, R.A., Pantapalangkoor, P., Luna, B., Spellberg, B., 2017, Clinical and Pathophysiological Overview of *Acinetobacter* Infections: a Century of Challenges, *American Society For Microbiology*, 30 (409-447), 1-39.
- Yayan, J., Ghebremedhin, B., Rasche, K., 2015, No Resistance to Penicillin, Cefuroxime, Cefotaxime, or Vancomycin in Pneumococcal Pneumonia, *International Journal of Medical Sciences*, 12 (12), 98-986.

- Yerer, M., Metan, G., A İp, E., Eşel, D., Güven, M., Doğanay, M., 2006, Yoğun bakım ünitesi'ne kabulde metisiline dirençli staphylococcus aureus kolonizasyonu, *Erciyes Tıp Dergisi*, 29 (2), 110-114.
- Yingchutrakul, Y., Krobthong, S., Choowongkomon, K., Papan, P., Samutrtai, P., Mahatnirunkul, T., Chomtong, T., Srimingkolpithak, N., Jaroenchuensiri, T., Aonbangkhen, C., 2022, Discovery of a Multifunctional Octapeptide from Lingzhi with Antioxidant and Tyrosinase Inhibitory Activity, *Pharmaceuticals*, 15 (684), 2-14.
- Zeng, P., Guo, Z., Zeng, X., Hao, C., Zhang, Y., Zhang, M., Liu, Y., Li, H., ve Zhang, L., 2018, Chemical, biochemical, preclinical and clinical studies of *Ganoderma lucidum* polysaccharide as an approved drug for treating myopathy and other diseases in China, *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 22, 3278- 3295.
- Zhang, X., Wu, D., Tian, Y., Chen, X., Lan, J., Wei, F., Li, Y., Lou, Y., Sun, X., 2022, *Ganoderma lucidum* polysaccharides ameliorate lipopolysaccharide-induced acute pneumonia via inhibiting NRP1-mediated inflammation, *Pharmaceutical Biology*, 66 (1), 220.
- Zhao, H., Cui, S., Qin, Y., Liu, Y., Cui, X., Hu, X., Kurban, N., Li, M., Li, Z., Xu, J., ve Zhang, Y., 2020, Prophylactic effects of sporoderm-removed *Ganoderma lucidum* spores in a rat model of streptozotocin-induced sporadic Alzheimer's disease, *Journal of Ethnopharmacology*, 269 (113725), 1-8.
- Zhao, T., Wu, X., Zhang, Q., Li, C., Worthington, HV., ve Hua, F., 2020, Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia (Review), *Cochrane Library*, 10, 104-130.
- Zheng, S., Zhang, W., Liu, S., 2020, Optimization of ultrasonic-assisted extraction of polysaccharides and triterpenoids from the medicinal mushroom *Ganoderma lucidum* and evaluation of their in vitro antioxidant capacities, *Plon One*, 15 (12), 1-17.
- Zhu N., Zayed, M.z., Zhu, H., Zhao, J., Li, S.P., 2020, Functional polysaccharides of carob fruit: a review, *Chinese Medicine*, 14, 40.
- Zhu, B.J., Zayed, M.Z., Zhu, H., Zhao, J., Li, S.P., 2019, Functional polysaccharides of carob fruit: a review, *Chinese Medicine*, 30, 40.
- Ziamal, J., Leyn, S., Elane, M., Wong, N.A., Wamsley, J.W., Vercruysse, M., Alcalde, F., Osterman, A., 2021, Shared and Unique Evolutionary Trajectories to Ciprofloxacin Resistance in Gram-Negative Bacterial Pathogens, *American Society For Microbiology*, 12 (3), 1-20.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Mehmet Ali ONAT
Uyruğu : T.C.

EĞİTİM

Derece	Adı, İlçe, İl	Bitirme Yılı
Üniversite	: Batman Üniversitesi, Merkez, Batman	2014
Üniversite	: İstanbul Üniversitesi, Çocuk gelişimi, Sarıyer, İstanbul	2023
Yüksek Lisans	: Batman Üniversitesi, Biyoloji Bölümü Merkez, Batman	2023
Formasyon	: Siirt üniversitesi, Merkez, Siirt	2015
Doktora	: -	

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görevi
2014-2015	Batman Mesleki ve Teknik Anadolu Lisesi	Biyoloji Öğretmeni
2017-2018	Özel Bosb Bilim Teknik Mesleki ve Teknik Anadolu Lisesi	Biyoloji Öğretmeni
2018-2020	Özel Dünya Mesleki ve Teknik Anadolu Lisesi	Biyoloji Öğretmeni
2020-	Özel İnci Mesleki ve Teknik Anadolu Lisesi	Biyoloji Öğretmeni

UZMANLIK ALANI

YABANCI DİLLER

YAYINLAR