



T.C.

**ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**BETA HEMOLİTİK STREPTOKOKLARA KARŞI BAZI UÇUCU
YAĞLARIN VE SİNERJİK KOMBİNASYONLARIN
ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DİLEK YENİÇERİ

Tez Danışmanı

PROF. DR. BİNNUR MERİÇLİ YAPICI

ÇANAKKALE – 2025



T.C.

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**BETA HEMOLİTİK STREPTOKOKLARA KARŞI BAZI UÇUCU YAĞLARIN
VE SİNERJİK KOMBİNASYONLARIN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DİLEK YENİÇERİ

Tez Danışmanı

PROF. DR. BİNNUR MERİÇLİ YAPICI

Bu çalışma, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri kurumu tarafından desteklenmiştir.

Proje No: FYL-2024-4622

ÇANAKKALE – 2025



T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ



Dilek YENİÇERİ tarafından Prof. Dr. Binnur MERİÇLİ YAPICI yönetiminde hazırlanan ve **12/08/2025** tarihinde aşağıdaki jüri karşısında sunulan “**Beta Hemolitik Streptokoklara Karşı Bazı Uçucu Yağların ve Sinerjik Kombinasyonların Etkinliğinin Araştırılması**” başlıklı çalışma, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü **Biyoloji Anabilim Dalı**’nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

İmza

Prof. Dr. Binnur MERİÇLİ YAPICI

(Danışman)

Prof. Dr. Özlem ABACI GÜNYAR

Dr. Öğr. Üyesi Sadi Turgut BİLGİ

.....

.....

.....

Tez No : 10750543

Tez Savunma Tarihi : 12/08/2025

.....
Prof. Dr. Melis ULU DOĞRU

Enstitü Müdürü

../../2025

ETİK BEYAN

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kuralları'na uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada; tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı, bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu, bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi taahhüt ve beyan ederim.

(İmza)

Dilek YENİÇERİ

12/08/2025

TEŞEKKÜR

Öncelikle danışmanım Prof. Dr. Binnur MERİÇLİ YAPICI'ya bana verdiği tüm destek ve rehberlik için şükranlarımı sunarım. Hayatımın her döneminde olduğu gibi bu zorlu süreçte de sabırları, sevgileri ve dualarıyla yanımda olan kıymetli anneme ve babama, varlıklarıyla gücümü pekiştiren sevgili kardeşlerime teşekkürü bir borç bilirim. Tez sürecim boyunca yalnızca akademik anlamda değil, aynı zamanda hayat yolculuğumda da bana kıymetli rehberliğiyle ışık tutan kıymetli büyüğüm Fatma YONAR'a en içten teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca desteğini ve ilgisini her daim hissettiren Güler ÇENGEL Hocam'a ve ev arkadaşım Ayşenur PALİTLİ'ye de gönülden teşekkür ederim.

Dilek YENİÇERİ

Çanakkale, Ağustos, 2025

ÖZET

BETA HEMOLİTİK STREPTOKOKLARA KARŞI BAZI UÇUCU YAĞLARIN VE SİNERJİK KOMBİNASYONLARIN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Dilek YENİÇERİ

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Biyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Prof. Dr. Binnur MERİÇLİ YAPICI

12/08/2025, 130

Bu çalışmada, *Streptococcus pyogenes* ATCC 19615, *Streptococcus agalactiae* ATCC 12386, *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* ATCC 12388, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 ve *Candida albicans* suşlarına karşı çeşitli uçucu yağların antimikrobiyal aktiviteleri ve sinerjik kombinasyonlarının etkinliği araştırılmıştır. Araştırmada *Origanum vulgare* (kekik), *Mentha piperita* (nane), *Salvia officinalis* (adaçayı), *Syzygium aromaticum* (karanfil), *Lavandula officinalis* (lavanta), *Cinnamomum zeylanicum* (tarçın), *Allium sativum* (sarımsak), *Citrus limon* (limon), *Laurus nobilis* (defne), *Citrus sinensis* (portakal), *Eucalyptus globulus labill* (okaliptüs) ve *Mentha arvensis* (çin nanesi) uçucu yağlarının tek başına ve kombinasyon halinde antimikrobiyal aktiviteleri değerlendirilmiştir. Antibiyogram testlerinden elde edilen sonuçlara göre, özellikle *Origanum vulgare* (42,00 mm) ve *Cinnamomum zeylanicum* (36,00 mm) uçucu yağları, bazı referans antibiyotiklerden daha geniş inhibisyon zonları oluşturarak güçlü bir antimikrobiyal potansiyele sahip olduklarını göstermiştir. Sinerjik kombinasyonların etkinliği MİK ve MBK değerleriyle belirlenmiş, en güçlü antibakteriyel aktivitenin *Origanum vulgare*, *Syzygium aromaticum* ve *Cinnamomum zeylanicum* yağlarında (%0,0625-0,250 v/v) olduğu tespit edilmiştir. Sinerjik etki analizlerinde FIC ve FICI indekslerine göre, *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* suşuna karşı *Origanum vulgare*/*Mentha piperita*, *Origanum vulgare*/*Salvia officinalis*, *Origanum vulgare*/*Cinnamomum zeylanicum* ve *Syzygium aromaticum*/*Cinnamomum zeylanicum* kombinasyonlarının; *S. agalactiae* suşuna karşı ise *Origanum vulgare*/*Syzygium aromaticum* kombinasyonunun belirgin sinerjik etki gösterdiği

ortaya konmuştur. Etkin bulunan yağların kimyasal bileşimleri GC-MS yöntemi ile belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Uçucu Yağlar, Sinerjik Etki, Beta Hemolitik Streptokoklar, Antimikrobiyal Aktivite



ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE EFFECTIVENESS OF SOME ESSENTIAL OILS AND SYNERGISTIC COMBINATIONS AGAINST BETA-HEMOLYTIC STREPTOCOCCUS

Dilek YENİÇERİ

Çanakkale Onsekiz Mart University

School of Graduate Studies

Master of Science Thesis in Biology

Advisor: Prof. Dr. Binnur MERİÇLİ YAPICI

12/08/2025, 130

In this study, the antimicrobial activities of various essential oils and the effectiveness of their synergistic combinations were investigated against *Streptococcus pyogenes* ATCC 19615, *Streptococcus agalactiae* ATCC 12386, *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* ATCC 12388, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, and *Candida albicans* strains. The essential oils of *Origanum vulgare* (oregano), *Mentha piperita* (peppermint), *Salvia officinalis* (sage), *Syzygium aromaticum* (clove), *Lavandula officinalis* (lavender), *Cinnamomum zeylanicum* (cinnamon), *Allium sativum* (garlic), *Citrus limon* (lemon), *Laurus nobilis* (bay leaf), *Citrus sinensis* (orange), *Eucalyptus globulus labill* (eucalyptus), and *Mentha arvensis* (corn mint) were evaluated both individually and in combination. According to the results of antibiogram tests, especially *Origanum vulgare* (42.00 mm) and *Cinnamomum zeylanicum* (36.00 mm) essential oils exhibited larger inhibition zones than some reference antibiotics, indicating strong antimicrobial potential. The effectiveness of synergistic combinations was determined based on minimum inhibitory concentration (MIC) and minimum bactericidal concentration (MBC) values, revealing that *Origanum vulgare*, *Syzygium aromaticum*, and *Cinnamomum zeylanicum* had the highest antibacterial activity at concentrations between 0.0625–0.250% (v/v). FIC and FICI index analyses showed that combinations such as *Origanum vulgare*/*Mentha piperita*, *Origanum vulgare*/*Salvia officinalis*, *Origanum vulgare*/*Cinnamomum zeylanicum*, and *Syzygium aromaticum*/*Cinnamomum zeylanicum* displayed synergistic effects against *S. dysgalactiae*.

subsp. equisimilis, while the *Origanum vulgare*/*Syzygium aromaticum* combination was synergistic against *S. agalactiae*. The chemical compositions of the most effective essential oils were determined by GC-MS analysis.

Keywords: Essential Oils, Synergistic Effect, Group B Hemolytic Streptococci, Antimicrobial Activity



İÇİNDEKİLER

Sayfa No

JÜRİ ONAY SAYFASI.....	i
ETİK BEYAN.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	xi
TABLolar DİZİNİ.....	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii

BİRİNCİ BÖLÜM

GİRİŞ

İKİNCİ BÖLÜM

ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

4

2.1. Uçucu yağlar ve Antimikrobiyal Özellikleri.....	4
2.1.1. <i>Origanium vulgare</i> (Kekik).....	6
2.1.2. <i>Mentha piperita</i> (Nane).....	7
2.1.3. <i>Salvia officinalis</i> (Adaçayı).....	9
2.1.4. <i>Syzygium aromaticum</i> (Karanfil).....	10
2.1.5. <i>Lavandula officinalis</i> (Lavanta).....	12
2.1.6. <i>Cinnamomum zeylanicum</i> (Tarçın).....	14
2.1.7. <i>Allium sativum</i> (Sarımsak).....	16
2.1.8. <i>Citrus limon</i> (Limon).....	18
2.1.9. <i>Laurus nobilis</i> (Defne).....	20
2.1.10. <i>Citrus sinensis</i> (Portakal).....	22
2.1.11. <i>Eucalyptus globulus labill</i> (Okaliptüs).....	24
2.1.12. <i>Mentha arvensis</i> (Çin nanesi).....	26
2.2. Araştırmada Kullanılan Mikroorganizmalar.....	29

2.2.1. Beta Hemolitik Streptokoklar.....	29
Grup A Streptokok <i>Streptococcus pyogenes</i>	32
Grup B Streptokok <i>Streptococcus agalactiae</i>	36
Grup C ve G Streptokok <i>Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis</i>	38
2.2.2. <i>Staphylococcus</i> spp.....	40
<i>Staphylococcus aureus</i>	41
2.2.3. <i>Candida</i> spp.....	42
<i>Candida albicans</i>	43
 ÜÇÜNCÜ BÖLÜM MATERYAL YÖNTEM 	
3.1. Materyal.....	46
3.1.1. Klinik Suşlar.....	46
3.1.2. Antibiyotik ve Antifungal Diskler.....	46
3.1.3. Uçucu Yağlar.....	47
3.1.4. Kimyasal Çözeltiler.....	47
Benzidamin hidroklorür %0,15 içerikli çözelti.....	47
Benzokain %0,5 içerikli çözelti.....	48
Deksametazon %0,1 içerikli çözelti.....	48
Hipokloröz asit (HOCl) içerikli çözelti.....	49
İyodür.....	49
Asetik asit içerikli çözelti.....	49
2,3,5 Triphenyltetrazolium Chloride.....	50
3.1.5. Araştırmada Kullanılan Besiyerleri.....	50
3.2. Yöntem.....	51
3.2.1 Antibakteriyel Aktivite ve Minimum İnhibitör Konsantrasyonunun (MİK) ve Minimum Bakterisidal Konsantrasyon (MBK) Belirlenmesi.....	51
Disk Difüzyon Yöntemi.....	51
MİK ve MBK Değerlerinin Belirlenmesi.....	52
3.2.2. İstatiksel Analiz.....	53
3.2.3. Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometresi Analizi (GC-MS).....	53

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM
ARAŞTIRMA BULGULARI

54

4.1.	Uçucu Yağların Klinik Suşlara Karşı Disk Difüzyon Sonuçları.....	54
4.1.1.	<i>Streptococcus pyogenes</i> Klinik Suşu Disk Difüzyon Sonuçları.....	54
4.1.2.	<i>Streptococcus agalactiae</i> Klinik Suşu Disk Difüzyon Sonuçları.....	60
4.1.3.	<i>Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis</i> Klinik Suşu Disk Difüzyon Sonuçları.....	65
4.1.4.	<i>Staphylococcus aureus</i> Klinik Suşu Disk Difüzyon Sonuçları.....	69
4.1.5.	<i>Candida albicans</i> Mayasına Karşı Disk Difüzyon Sonuçları.....	75
4.2.	Klinik Suşlara Karşı Uçucu Yağların Sinerjik Aktiviteleri.....	79
4.2.1	Uçucu Yağların MİK ve MBC Değerleri.....	79
4.2.2.	FIC-FICI Değerleri.....	82
4.3.	Uçucu Yağların Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometrisi (GC-MS) Analizi Sonuçları.....	86

BEŞİNCİ BÖLÜM
SONUÇ ve ÖNERİLER

99

KAYNAKÇA	101
----------------	-----

SİMGELER VE KISALTMALAR

°C	Santigrat derece
µL	Mikrolitre
µg	Mikrogram
v/v	Hacimce hacme oran (volume/volume)
MİK	Minimum İnhibitör Konsantrasyon
MBC	Minimum Bakterisidal Konsantrasyon
FIC	Fraksiyonel İnhibisyon Konsantrasyonu
FICI	Fraksiyonel İnhibisyon Konsantrasyonu İndeksi
GC-MS	Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometrisi
ATCC	American Type Culture Collection
DNA	Deoksiribonükleik Asit
Kob	Koloni oluşturan birim
YEA	Yeast Extract Agar
MHA	Mueller hinton agar
MHB	Mueller hinton broth
NA	Nutrient agar
NB	Nutrient broth
TSA	Tryptic soya agar
TSB	Tryptic soya broth

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Tablo Adı	Sayfa No
Tablo 1	Antibiyotik ve antifungal disk özellikleri	46
Tablo 2	<i>Streptococcus pyogenes</i> klinik suşuna karşı uçucu yağlar, antibiyotikler ve kimyasallardan elde edilen disk difüzyon sonuçları	55
Tablo 3	<i>Streptococcus agalactiae</i> klinik suşuna karşı uçucu yağlar, antibiyotikler ve kimyasallardan elde edilen disk difüzyon sonuçları	60
Tablo 4	<i>Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis</i> klinik suşuna karşı uçucu yağlar, antibiyotikler ve kimyasallardan elde edilen disk difüzyon sonuçları	65
Tablo 5	<i>Staphylococcus aureus</i> klinik suşuna karşı uçucu yağlar, antibiyotikler ve kimyasallardan elde edilen disk difüzyon sonuçları	70
Tablo 6	<i>Candida albicans</i> türüne karşı uçucu yağlar, antifungal ajanlar ve kimyasallardan elde edilen disk difüzyon sonuçları	75
Tablo 7	Uçucu yağların Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK) ve Minimum Bakterisidal Konsantrasyonu (MBC) (v/v) bulguları	80
Tablo 8	İkili uçucu yağ kombinasyonlarının mikroorganizmalara etki eden FIC ve FICI değerleri	84
Tablo 9	Uçucu yağların Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometrisi (GC-MS) analizi sonuçları	88

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Şekil Adı	Sayfa No
Şekil 1	<i>Streptococcus pyogenes</i> klinik suşuna karşı Y1- <i>Origanium vulgare</i> (Kekik), Y2- <i>Mentha piperita</i> (Nane), Y3- <i>Salvia officinalis</i> (Adaçayı) (a) ve Y4- <i>Syzygium aromaticum</i> (Karanfil), Y5- <i>Lavandula officinalis</i> (Lavanta), Y6- <i>Cinnamomum zeylanicum</i> (Tarçın) (b) uçucu yağlarının antimikrobiyal aktivitesi	56
Şekil 2	<i>Streptococcus pyogenes</i> klinik suşuna karşı E (Erythromycin), VA (Vancomycin), DA (Clindamycin) (a) ve C (Chloramphenicol), LEV (Levofloxacin), CLR (Clarithromycin) (b) antibiyotik disklerin antimikrobiyal aktivitesi	59
Şekil 3	<i>Streptococcus agalactiae</i> klinik suşuna karşı Y1- <i>Origanium vulgare</i> (Kekik), Y2- <i>Mentha piperita</i> (Nane), Y3- <i>Salvia officinalis</i> (Adaçayı) (a) ve Y4- <i>Syzygium aromaticum</i> (Karanfil), Y5- <i>Lavandula officinalis</i> (Lavanta), Y6- <i>Cinnamomum zeylanicum</i> (Tarçın) (b) uçucu yağlarının antimikrobiyal aktivitesi	62
Şekil 4	<i>Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis</i> klinik suşuna karşı Y1- <i>Origanium vulgare</i> (Kekik), Y2- <i>Mentha piperita</i> (Nane), Y3- <i>Salvia officinalis</i> (Adaçayı) (a) ve Y4- <i>Syzygium aromaticum</i> (Karanfil), Y5- <i>Lavandula officinalis</i> (Lavanta), Y6- <i>Cinnamomum zeylanicum</i> (Tarçın) (b) uçucu yağlarının antimikrobiyal aktivitesi	68
Şekil 5	<i>Staphylococcus aureus</i> klinik suşuna karşı Y1- <i>Origanium vulgare</i> (Kekik), Y2- <i>Mentha piperita</i> (Nane), Y3- <i>Salvia officinalis</i> (Adaçayı) (a) ve Y4- <i>Syzygium aromaticum</i> (Karanfil), Y5- <i>Lavandula officinalis</i> (Lavanta), Y6- <i>Cinnamomum zeylanicum</i> (Tarçın) (b) uçucu yağlarının antimikrobiyal aktivitesi	71
Şekil 6	<i>Staphylococcus aureus</i> klinik suşuna karşı TK1-TK2-TK3 (a) ve TK4-TK5-TK6 (b) kimyasal çözeltilerin antimikrobiyal aktivitesi	73
Şekil 7	<i>Candida albicans</i> mayasına karşı Y6- <i>Cinnamomum zeylanicum</i> (Tarçın) (a) KTC (b) uçucu yağı ve antifungal diskin antimikrobiyal aktivitesi	77

BİRİNCİ BÖLÜM

GİRİŞ

Beta hemolitik streptokoklar, günümüzde eritromisin ve klindamisin gibi ikinci basamak antibiyotiklere karşı artan düzeyde direnç geliştirmektedir. Dünya genelinden elde edilen verileri içeren yakın tarihli bir meta analize göre, Beta hemolitik streptokok izolatlarında eritromisin direnci %38,8 klindamisin direnci ise %32,3 olarak rapor edilmiştir. Bu yüksek direnç oranları, alternatif tedavi yaklaşımlarının sınırlı kalmasına ve halk sağlığında tedavi başarısının azalmasına neden olmaktadır (Hsu vd., 2025).

Ayrıca küresel düzeyde antibiyotik direncine bağlı ölümlerin yılda yaklaşık 4,95 milyon kişi olduğu ve bunun 1,27 milyonunun doğrudan antibiyotik direncinden kaynaklandığı tahmin edilmektedir (Murray vd., 2022). Bu veriler, antibiyotik direncinin yalnızca bireysel tedavi sonuçlarını değil, aynı zamanda toplum sağlığını da tehdit eden küresel bir kriz hâline geldiğini göstermektedir.

Beta hemolitik streptokoklara bağlı enfeksiyonlarda antibiyotik direnci alarm verici düzeyde artmaktadır. Örneğin, 2003–2022 yılları arasında Kore'de yapılan bir retrospektif çalışmada, *Streptococcus agalactiae* izolatlarının yaklaşık %40,2'sinin klindamisine dirençli olduğu tespit edilmiştir (Shin vd., 2025). Bu yüksek direnç oranı, özellikle klindamisinin birinci basamak alternatif olduğu kişilerde ciddi tedavi zorlukları yaratmakta ve yeni antimikrobiyal stratejilerin geliştirilmesinin zorunlu olduğunu göstermektedir.

Antifungal direnç de dünya çapında ciddi bir sorun halini almıştır. *Candida albicans*, özellikle bağışıklığı baskılanmış bireylerde invaziv enfeksiyonlara neden olmakta ve mevcut antifungal ajans sayısının az olması nedeniyle tedavi zorlaşmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü 2022'de yayımladığı “Fungal Prioritized Pathogens List” ile *C. albicans*'ı en kritik patojenler arasında tanımlamıştır. Ayrıca invaziv mantar enfeksiyonlarına bağlı ölümlerin yılda yaklaşık 1,5 milyon olduğu, bu enfeksiyonların *Candida* kaynaklı mortalitenin toplamda 1 milyon yakın olabileceği belirtilmiştir (Global incidence and mortality – 1 565 000 vaka, 995 000 ölüm) (GBD Fungal Diseases, 2022; Fisher ve Denning, 2023).

Denning ve ekibi (2024), dünya genelinde yılda yaklaşık 6,5 milyon invaziv fungal olay olduğunu ve bunların 3,8 milyonunun ölümle sonuçlandığını, bunların yaklaşık 2,5 milyonunun doğrudan mantar enfeksiyonuna bağlı olduğunu rapor etmektedir. *Candida*

kaynaklı invaziv enfeksiyonlarda ise yıllık 1.565 milyon vaka ve 995.000 ölüm gerçekleşmekte, bu da hastanelerde ciddi antifungal direnç sorununu gözler önüne sermektedir (Denning vd., 2024).

Bu direnç krizine karşılık, bilimsel araştırmalar doğal kaynaklı antimikrobiyal ajanlara yönelmiş; bu bağlamda uçucu yağlar önemli bir potansiyel sergilemiştir. Uçucu yağlar, monoterpenler, fenolik bileşikler ve aromatik alkoller gibi biyolojik olarak aktif bileşenler içerir. Bu bileşenlerin çoğu, mikrobiyal hücre zarlarını hedef alarak zar geçirgenliğini artırmakta, hücre içi iyon dengesini bozmaktadır. Bu da hücrelerin hayatta kalma mekanizmalarını sekteye uğratar (Burt, 2004; Ultee ve Smid, 2001). Özellikle karvakrol ve timol'ün ATP üretimini inhibe ettiği; eugenol ve linalool'ün hem antibakteriyel hem antifungal özellikler taşıdığı *in vitro* çalışmalarla gösterilmiştir (Abd-El-Baky ve Hashem, 2016). Bu çok yönlü etki profili, uçucu yağların klasik antibiyotiklerle kombine edildiğinde sinerjik etkiler sunabileceğini de ortaya koymaktadır.

Çeşitli çalışmalar, uçucu yağların konvansiyonel antibiyotik ve antifungal ajanlarla birlikte kullanıldığında belirgin sinerjik etkiler yaratabildiğini göstermiştir. Örneğin, karvakrol'ün *Streptococcus pyogenes* suşlarına karşı bakterisidal etki sergilediği ve hücre zarlarını bozarak membran geçirgenliğini artırdığı *in vitro* çalışmalarla desteklenmiştir (Wijesundara vd., 2024). Ayrıca, bazı uçucu yağ kombinasyonlarının flukonazol veya amfoterisin B ile kullanıldığı deneylerde, *Candida albicans* suşlarında FICI değerleri 0,25–0,31 aralığında güçlü sinerji göstermiştir (Soulaïmani vd., 2021).

Başka bir araştırmada kekik (*Origanum vulgare*) yağı ve ana bileşeni karvakrol, *Pseudomonas aeruginosa* gibi patojenlerin biyofilm matrislerini önemli ölçüde azalttığı gözlemlenmiştir. Ayrıca kapsamlı bir derleme çalışması, çay ağacı ve kekik yağlarının biyofilm yapısını bozduklarını, hücre zarına nüfuz ederek antibiyotiklerle sinerji oluşturduklarını açıkça ortaya koymuştur (Touati vd., 2025).

Uçucu yağlar, patojenlerin quorum sensing (QS) iletişim sistemini etkileyerek virülans ve biyofilm oluşumunu azaltabilir; bu da antibiyotik etkinliğini ve enfeksiyon kontrolünü destekler. Örneğin, çay ağacı, karanfil ve kekik gibi yağlar *Chromobacterium violaceum* modelinde QS'yi inhibe ederek pigment üretimini azaltmış, ayrıca *Pseudomonas*

aeruginosa ve *Staphylococcus aureus* gibi patojenlerde biyofilm ve virölans faktörlerini zayıflatmıştır (Reichling, 2020).

Bu çalışmada, artan antimikrobiyal direnç tehdidine karşı, beta hemolitik streptokoklar, *Staphylococcus aureus* ve *Candida albicans* gibi klinik öneme sahip patojenlere karşı bazı uçucu yağların ve sinerjik kombinasyonlarının antimikrobiyal etkinliği araştırılmış olup araştırma bulgularının literatüre katkı sağlaması beklenmektedir.



İKİNCİ BÖLÜM

ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

2.1. Uçucu Yağlar ve Antimikrobiyal Özellikleri

Günümüzde artan antibiyotik direnci, mikrobiyal kontrol stratejilerinin çeşitlenmesini zaruri kılmaktadır. Bu doğrultuda, bitkisel kökenli uçucu yağlar, yalnızca klinik değil, gıda güvenliği, kozmetik ve farmasötik alanlarda da öne çıkan alternatiflerdir (Khwaza ve Aderibigbe, 2025).

Uçucu yağların antimikrobiyal etkileri, içeriklerindeki anahtar bileşiklerin biyokimyasal düzeydeki etkilerine dayanmaktadır. Özellikle karvakrol, timol, eugenol, linalool ve mentol gibi monoterpenler ve fenolik bileşikler, mikroorganizma hücre zarlarında geçirgenlik artışı oluşturarak iyon dengesini bozar. Bu durum hücresel homeostaziye sekteye uğratar, ATP sentezini engeller ve hücre içi metabolik süreçleri baskılar. Ayrıca, bu bileşiklerin DNA replikasyonu ve protein sentezi üzerinde inhibe edici etkiler gösterdiği *in vitro* deneylerle ortaya konmuştur. Bu mekanizmalar, söz konusu bileşenler patojenlere karşı güçlü bir biyolojik savunma işlevi gördüğünü göstermektedir (Angane vd., 2022).

Bu etkiler sadece bakterilere değil, *Candida albicans* gibi mantarlara ve bazı virüslere karşı da geçerlidir. Örneğin, *C. albicans*'ta sterol bağlanması yoluyla hücre zar bütünlüğünün bozulduğu; bazı RNA virüslerinde ise replikasyon döngüsünün inhibe edildiği gösterilmiştir (Iqhrammullah vd., 2023; Reichling, 2022).

Son üç yılın araştırmaları, uçucu yağ kombinasyonlarının tek başına kullanımına kıyasla çok daha güçlü antimikrobiyal ve antifungal etkiler sunduğunu vurgulamaktadır. Özellikle nanoformülasyonlarla (örneğin nanoemülsiyonlar), yağların hedefe ulaşma kabiliyeti, biyofilm penetrasyonu ve genel etkinliği anlamlı şekilde artmıştır (Dos Santos vd., 2025).

Uçucu yağ bileşenleri, klinik izolatlarda uygulandığında karvakrol ile eritromisin kombinasyonunun, *Streptococcus* suşlarına karşı belirgin sinerji gösterdiği (FICI <0,5) bildirilmiştir (Wijesundara vd., 2024).

Aynı şekilde, uçucu yağ bileşenleri flukonazol veya amfoterisin B gibi antifungallerle kombine edildiğinde *C. albicans* üzerindeki antifungal etkinlik en az iki katına çıkmaktadır. Bu durum özellikle *Lavandula angustifolia* uçucu yağı gibi uçucu yağlarla yapılan çalışmalarda açıkça ortaya konmuştur. Nitekim yapılan bir *in vitro* çalışmada, çay ağacı yağı (linalool odaklı) ve flukonazol kombinasyonunun *C. albicans* ATCC 10231 suşunda FICI değerlerinin 0.136–0.264 arasında olduğu, dolayısıyla iki kat üzerinde sinerjik etki sağladığı bildirilmiştir (Adaszyńska-Skwirzyńska vd., 2023).

Uçucu yağlar biofilm oluşumunu da hedefleyerek biyofilm yapısını bozmakta, quorum sensing mekanizmalarını engellemekte ve antibiyotik penetrasyonunu artırmaktadır. Bu etkinin, *Pseudomonas aeruginosa*, MRSA ve *C. albicans* biyofilm modellerinde açıkça kanıtlandığı son literatürde yer almaktadır (Barak vd., 2025).

Uçucu yağların kimyasal bileşimi ve biyolojik aktivitesi, yalnızca bitkisel türün genetik yapısına değil; aynı zamanda çevresel koşullara ve özellikle hasat zamanına bağlı olarak önemli ölçüde değişiklik gösterebilmektedir. *Salvia officinalis* (adaçayı) üzerinde yapılan bir çalışmada, farklı gün içi hasat zamanlarının uçucu yağ verimi ve bileşen dağılımı üzerinde belirgin etkiler oluşturduğu rapor edilmiştir. Özellikle 1,8-cineole, camphor ve α -thujone gibi ana bileşenlerin oranlarının sabah saatlerinden öğleye kadar olan süreçte dalgalanma gösterdiği; bu durumun bitkisel metabolit sentezinin ışık, sıcaklık ve nem gibi faktörlerle dinamik olarak ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Bu bulgular, uçucu yağ üretiminde standart ve tekrarlanabilir kalite elde etmek için doğru hasat zamanının belirlenmesinin kritik olduğunu ortaya koymaktadır (Hazrati vd., 2022).

Son olarak, uçucu yağların toksikolojik profili de dikkatle değerlendirilmelidir. Bazı uçucu yağlar, özellikle yüksek konsantrasyonlarda uygulandıklarında, deri tahrişi, alerjik reaksiyonlar ya da sitotoksisite gibi olumsuz etkiler yaratabilir. Bu nedenle, klinik uygulamalarda uygun doz aralıklarının belirlenmesi ve bu yağların güvenli taşıyıcı sistemlerle formüle edilmesi büyük önem taşımaktadır. Nitekim yakın tarihli bir çalışmada, altı farklı taşıyıcı yağın, uçucu yağ bileşenlerinin hem antimikrobiyal etkinliği hem de toksikolojik profili üzerindeki etkileri değerlendirilmiş ve taşıyıcıların doğru seçiminin, yağların güvenli kullanımı açısından kritik olduğu gösterilmiştir (Moola vd., 2023).

Bu bölümde çalışmada kullanılan uçucu yağlar ve klinik suşlar hakkında genel bilgiler ve yağlar ile ilgili yapılan bilimsel araştırmalar hakkında bilgiler derlenmiştir.

2.1.1. *Origanium Vulgare* (Kekik)

Origanum vulgare uçucu yağı, özellikle karvakrol ve timol gibi fenolik monoterpenler açısından zengin olmasıyla dikkat çeker. Bu bileşenler, hücre zarı bütünlüğünü bozarak mikroorganizmaların iyon dengesini ve enerji metabolizmasını sekteye uğratmakta, böylece antimikrobiyal etki göstermektedir. Moghrovyan ve Sahakyan (2024) tarafından yürütülen bir çalışmada, karvakrolün özellikle zar geçirgenliğini artırarak ATP üretimini baskıladığı ve bu etkilerin dirençli bakteriler üzerinde dahi gözlemlendiği rapor edilmiştir. Aynı zamanda kekik yağının anti-inflamatuvar, antioksidan ve antiviral özellikleri de farmasötik uygulamalarda kullanım potansiyelini artırmaktadır (Cicalău vd., 2021).

Son yıllarda, kekik uçucu yağının nanoemülsiyon, buhar ve mikrokapsül formülasyonları ile kullanımı biyoyararlanımı ve antimikrobiyal etkinliğini artırmıştır. Örneğin, nanoemülsiyon formunda uygulanan kekik yağı, standart forma göre daha düşük minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri sergilemiş; ayrıca *Pseudomonas aeruginosa* ve *Listeria monocytogenes* gibi patojenlerde biyofilm oluşumunu %80'in üzerinde inhibe etmiştir (Asensio vd., 2020; Ghosh vd., 2024).

Özellikle *C. albicans* gibi fırsatçı mantarlar üzerinde kekik uçucu yağının antifungal etkisi güçlü bir şekilde ortaya konmuştur. Literatürde, *Origanum vulgare* yağı buhar fazında uygulandığında, dirençli *C. albicans* biyofilm oluşumunu önemli ölçüde inhibe ettiği, hücre zarının geçirgenliğini artırarak yapısal bütünlüğü bozduğu gösterilmiştir (Hacıoğlu vd., 2022).

Gıda güvenliği açısından değerlendirildiğinde, kekik yağı (*Thymus vulgaris*), çeşitli formülasyonlarda (örneğin nano-taşıma sistemleri veya doğrudan yüzey uygulamaları) *Salmonella* spp., *Escherichia coli* ve *Staphylococcus aureus* gibi gıda kaynaklı patojenlere karşı etkinlik göstermiştir. Örneğin, nano-kekik yağı formülasyonları 0,4 mg/mL seviyesinde yaklaşık 5 log (yaklaşık %99,999) oranında azaltma sağlamış; yüzey uygulamalarında ise %0,5–1 oranında kullanıldığında *Salmonella* kontaminasyonunu 1–3 log CFU/g seviyesine düşürmüştür (Monsef vd., 2024; Di Rosario vd., 2025). Bu bulgular, kekik yağının gıda sektöründe doğal antimikrobiyal koruyucu olarak kullanılabilirliğini güçlü şekilde desteklemektedir.

Kekik yağı (*Thymus vulgaris*) timol içeren özütü, biyogenik gümüş nanopartiküller (bioAgNP) ile birlikte kullanıldığında, özellikle enteroagregatif *Escherichia coli* ve KPC-üreten *Klebsiella pneumoniae* gibi dirençli suşlarda antibiyofilm etkisini ciddi şekilde artırmaktadır. Scandorieiro ve arkadaşları (2023) bu kombinasyonun, önceden oluşmuş biyofilm yapısını bozduğunu, yeni biyofilm oluşumunu engellediğini ve mikrobiyal metabolik aktiviteyi % 87,5 oranında azalttığını bildirmiştir (Scandorieiro vd., 2023).

Kekik yağı (*Thymus vulgaris*) ve chemotypically ilgili türler olan *Origanum compactum* ve *Thymus zygis*, majör kimyasal bileşenleri olan karvakrol ve timol oranlarına göre biyolojik aktivitelerinde belirgin farklılıklar gösterirler. Chroho ve arkadaşlarının (2024) çalışmalarına göre, *O. compactum* yağında karvakrol oranı %75,7 iken, *T. zygis* yağında timol oranı %40,7 olarak saptanmıştır. Bu bileşimler, hem antioksidan hem de antibakteriyel aktiviteleri güçlü biçimde yönlendirmektedir (Chroho vd., 2024).

Ayrıca Borugă ve arkadaşları (2014) tarafından *T. vulgaris* yağında yapılan GC-MS analizinde, p-cymene %8,41, γ -terpinene %30,90 ve timol %47,59 oranları tespit edilmiştir; bu bileşenlerin kombinasyonu, disk difüzyon yöntemiyle yapılan testlerde antimikrobiyal etkiyi net olarak göstermiştir (Borugă vd., 2014).

Sonuç olarak *Origanum vulgare* uçucu yağı, hem gıda güvenliği hem de farmasötik uygulamalarda çok yönlü ve doğal bir antimikrobiyal ajan olarak öne çıkmaktadır. Bununla birlikte, klinik uygulamalara geçişte dikkat edilmesi gereken hususlar bulunmaktadır; doğru dozajın belirlenmesi, toksikolojik sınırların değerlendirilmesi ve farmakokinetik özelliklerin detaylı şekilde araştırılması gereklidir (Llana-Ruiz-Cabello vd., 2017; Horký vd., 2019). Bu tür doğal ajanların, gelecekte antibiyotik direncine karşı sürdürülebilir çözümler sunma potansiyeli oldukça yüksektir.

2.1.2. *Mentha piperita* (Nane)

Mentha piperita yağı, başta menthol ve menthone olmak üzere yüksek oranda okside monoterpen içerir; bu bileşenler bakteriyel hücre zarını bozarak geçirgenliği artırır, iyon dengesini bozar ve güçlü antimikrobiyal ile antifungal etkiler ortaya koyar (Floare vd., 2023; Zhao vd., 2023). Ayrıca, menthone'nin methicillin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) üzerindeki lipidome çalışmaları, bu bileşiğin hücre zarında belirgin yapısal bozulmaya neden

olduğunu göstermiştir (Zhao vd., 2023). Nanoemülsiyon formülasyonları özellikle etkilidir: *Mentha piperita* nanoemülsiyonlarında menthol içeriği %32,3 olarak tespit edilmiş ve bu yapı, *in silico* ve *in vitro* çalışmalarda *Escherichia coli* ve *Staphylococcus aureus* üzerinde güçlü etki göstermiştir (Jabbar vd., 2024).

Mentha piperita uçucu yağı, antifungal etkisiyle özellikle fırsatçı bir maya olan *Candida albicans* üzerinde dikkat çekici bir etki göstermektedir. Serra ve arkadaşlarının (2018) yürüttüğü çalışmada, ticari nane yağı preparatlarının hem planktonik hücreler hem de biyofilm formundaki *C. albicans* yapıları üzerinde anlamlı düzeyde fungistatik etki gösterdiği bildirilmiştir. Bu etki, özellikle hücre zarının bütünlüğünü bozarak morfolojik dönüşüm ve hücre proliferasyonunu baskılaması ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmada nane yağı, diğer uçucu yağlarla karşılaştırıldığında düşük konsantrasyonlarda dahi etkili olmuş, biyofilm oluşumunu engelleme potansiyeliyle ön plana çıkmıştır.

Mentha piperita uçucu yağının antibakteriyel etkinliği, özellikle geleneksel antibiyotiklerle kombinasyon halinde kullanıldığında belirgin biçimde artış göstermektedir. Soulaïmani ve arkadaşlarının (2025) yürüttüğü güncel bir derleme çalışmasında, nane yağının içerdiği başlıca aktif bileşik olan mentholün hücre zar geçirgenliğini artırarak antibiyotiklerin mikroorganizma hücrelerine girişini kolaylaştırdığı ve bu yolla antimikrobiyal etkinliğin güçlendiği belirtilmiştir. Özellikle *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi dirençli suşlar üzerinde yapılan *in vitro* testlerde, nane yağı ile gentamisin, ciprofloksacin veya amoksisilin gibi antibiyotiklerin kombinasyonları sonucu daha düşük minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri elde edilmiş ve FICI (Fractional Inhibitory Concentration Index) skorlarının <0.5 olması, bu kombinasyonların sinerjik etkisini teyit etmiştir. Bu bulgular, nane uçucu yağının hem farmakolojik hem de antimikrobiyal dirençle mücadelede yardımcı ajan olarak umut vadeden doğal bir bileşen olduğunu göstermektedir.

Mentha piperita yağı nanoemülsiyon formunda (PEONE), *in vitro* olarak *Escherichia coli* ve *Staphylococcus aureus*'a karşı belirgin antibakteriyel etki göstermiştir. *In vivo* broiler modelinde ise, PEONE uygulaması, enrofloxacin (200 µl doz) ile karşılaştırıldığında, vücut ağırlığı, besin dönüşüm oranı ve cecal mikrobiyal profil üzerinde benzer ya da daha iyi sonuçlar sağlamıştır (Jabbar vd., 2024).

Son olarak, Floare ve arkadaşları (2023) çalışmasında nane yağının ozonla kombinasyonunun bakteriyel inhibisyon kapasitesini anlamlı ölçüde artırdığı, özellikle

gram-pozitif (*S. aureus*) ve gram-negatif (*E. coli*) patojenlerde zaman-konsantrasyon bağımlı etki oluştuğu gösterilmiştir.

2.1.3. *Salvia officinalis* (Adaçayı)

Salvia officinalis, halk arasında adaçayı olarak bilinen bu bitki, uçucu yağının zengin kimyasal yapısı sayesinde hem bakımında hem de gıda endüstrisinde antimikrobiyal potansiyeliyle dikkat çekmektedir. Adaçayı yağı, başta fenolik bileşikler (örneğin 1,8-cineole, borneol, kamfor), monoterpenler ve seskiterpenler açısından zengindir; bu bileşenler mikroorganizma hücre zarını bozarak potent antimikrobiyal aktivite sağlar (Miguel vd., 2011; Božin vd., 2007). Božin ve arkadaşları (2007), adaçayı yağının hem gram-pozitif (*Staphylococcus aureus*) hem de gram-negatif (*Escherichia coli*, *Salmonella typhi*) bakterilere karşı anlamlı inhibitör etki gösterdiğini, ayrıca *Candida albicans* ve dermatofitler üzerinde antifungal aktivite sergilediğini raporlamışlardır. Bu sonuçlar, adaçayı yağının çok yönlü antimikrobiyal profilini ortaya koyarak hem farmasötik hem gıda uygulamaları açısından cazip bir doğal ajan olduğunu göstermektedir.

Salvia officinalis yağı, özellikle klinik önemdeki patojenler olan *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pneumoniae* üzerinde güçlü antimikrobiyal etki gösterdiği bildirilmiştir. Örneğin, *S. officinalis* uçucu yağının hem *S. aureus* hem *S. pneumoniae* karşısında kayda değer minimum inhibitör konsantrasyon (MİK = 0.625 mg/mL) ile etkili olduğu gösterilmiştir (Vukić vd., 2025). Bu etki, moleküler modelleme çalışmalarına göre zar geçirgenliğini artırma, ATPaz enzim aktivitesini baskılama ve hücre içi enerji üretimini sekteye uğratma mekanizmaları ile açıklanmaktadır (Vukić vd., 2025; Salević vd., 2021). Bu veriler, adaçayı yağını özellikle antibiyotiklere direnç geliştirmiş patojenlere karşı alternatif bir tedavi ajanı olarak öne çıkarmaktadır.

Adaçayı yağı (*Salvia officinalis*) dahil bazı bitkisel uçucu yağların antibiyotiklerle birlikte kullanımı, özellikle gram-negatif patojenlere karşı sinerjistik etki yaratmaktadır. Örneğin, Romo-Castillo ve arkadaşları (2023), çeşitli yağların β -laktam antibiyotiklerle kombinasyonunun multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* suşlarında minimum inhibitör konsantrasyonları düşürdüğünü ve antibiyotik performanslarını anlamlı ölçüde artırdığını

saptamıştır. Bu durum, adaçayı yağı için de öne sürülen sinerjistik etki mekanizmasını destekleyen önemli bir örnek teşkil etmektedir.

Salvia officinalis uçucu yağı, özellikle *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pneumoniae* gibi önemli gram-pozitif patojenler üzerinde güçlü antimikrobiyal etkiler göstermektedir. Ayrıca, *Candida albicans*, *Aspergillus niger* ve *Fusarium oxysporum* gibi yaygın patojenik mantarlara karşı da inhibitör aktivite sergilediği çeşitli *in vitro* çalışmalarla doğrulanmıştır (Gál vd., 2023; Miguel ve Faleiro, 2011). Bu antibakteriyel ve antifungal etkiler, özellikle hücre zarında geçirgenliği artırma, protein yapısını bozma ve ATP üretimini engelleme gibi biyokimyasal mekanizmalarla açıklanmaktadır. Bu veriler, adaçayı yağının hem yüzeysel hem sistemik mantar enfeksiyonlarına karşı potansiyel bir doğal tedavi aracı olarak öne çıktığını göstermektedir.

Bazı çalışmalar, *Salvia officinalis* uçucu yağı ile *Origanum vulgare* (kekik) yağı gibi diğer bitkisel yağların kombinasyon halinde kullanıldığında, tek başına kullanımın ötesinde sinerjik antimikrobiyal etki gösterebildiğini ortaya koymaktadır. Araştırmalar, bu karışımın *Bacillus cereus*, *Bacillus megaterium* ve *Xanthomonas campestris* gibi patojenlere karşı tek başına kullanılan yağlara göre daha etkili olduğunu bildirmiştir. Bu sinerjik etki, farklı dozajlarda bile daha güçlü antimikrobiyal performans sağlayarak doğal koruyucu ve potansiyel tedavi ajanı olarak adaçayı–kekik kombinasyonunu öne çıkarmaktadır (Elshafie ve Camele, 2023).

Yakın tarihli başka bir çalışmada, *Salvia officinalis* uçucu yağının *Listeria monocytogenes* gibi önemli gıda kaynaklı patojenler üzerinde inhibitör etki gösterdiği ve bu etkinin özellikle 1,8-cineole ve camphor gibi ana bileşenlere bağlı olduğu bildirilmiştir (Gál vd., 2023). Bu durum, adaçayı yağının hem klinik hem de endüstriyel kullanımlar açısından değerli bir doğal koruyucu ajan olabileceğini desteklemektedir.

2.1.4. *Syzygium aromaticum* (Karanfil)

Syzygium aromaticum (karanfil) uçucu yağı, sahip olduğu yüksek eugenol içeriği sayesinde geniş spektrumlu bir antimikrobiyal ajan olarak dikkat çekmektedir. Yapılan güncel incelemeler, bu yağın hem gram-pozitif hem de gram-negatif bakterilere karşı etkili

olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes* ve *Bacillus cereus* gibi klinik ve çevresel öneme sahip mikroorganizmalar üzerinde anlamlı düzeyde inhibitör etki gösterdiği bildirilmektedir. Bu etkiler, hücre zarında yapısal hasara neden olma, geçirgenlik artışı, sitoplazmik içerik sızıntısı ve ATP kaybı gibi çok yönlü mekanizmalarla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, eugenol'ün protein denatürasyonu ve enzim aktivitesini baskılama yoluyla mikrobiyal hücre metabolizmasını çökerttiği de bildirilmiştir (Valarezo vd., 2025). Bu bulgular, karanfil uçucu yağının yalnızca gıda kaynaklı değil, genel mikrobiyal enfeksiyonların kontrolünde de potansiyel bir doğal ajan olabileceğini göstermektedir.

Eugenol içeren *Syzygium aromaticum* (karanfil) uçucu yağı, klasik antibiyotiklerle birleştirildiğinde özellikle çoklu ilaç dirençli (MDR) gram-negatif patojenlere karşı etkisini güçlendirmektedir. Örneğin, Kong ve arkadaşları (2023) tarafından yürütülen araştırmada, eugenol ile kolistin kombinasyonu, kolistin-rezistan *Pseudomonas aeruginosa* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarına karşı güçlü bir sinerjik etki göstermiştir. Checkerboard testi FICI değerlerini 0.078 ila 0.3125 arasında belirlerken, zaman-kill deneylerinde kombinasyon yalnızca 2 saat içinde bakterilerin hayatta kalmasını tamamen engellemiştir. Ayrıca antibiyofilm aktivitesinde de belirgin bir artış gözlemlenmiş, tüm etkiler eugenolün membran geçirgenliğini arttırması yoluyla açıklanmıştır (Kong vd., 2023).

Bu sinerjik etki, antibiyotik dozlarının ciddi şekilde düşürülmesini mümkün kılarak hem toksisite riskini azaltmakta hem de antibiyotik direncinin gelişimini yavaşlatma potansiyelini ortaya koymaktadır.

Yağın başlıca etkin bileşeni olan eugenol, son yıllarda yapılan çalışmalarda çok çeşitli kanser hücre hatları üzerinde de anlamlı antiproliferatif ve apoptotik etkiler göstermiştir. Eugenol'ün antikanser etkisinin, mitokondriyal yolağı aktive ederek programlanmış hücre ölümünü (apoptoz) indüklemesi, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini artırarak oksidatif stres oluşturmaları ve anti-apoptotik proteinlerin baskılanması (örn. Bcl-2) gibi çoklu mekanizmalarla ilişkili olduğu ortaya konmuştur (Zari vd., 2021).

Buna ek olarak, eugenol'ün tümör hücrelerinde DNA replikasyonunu ve hücre döngüsü progresyonunu inhibe ederek büyümeyi durdurduğu; aynı zamanda metastatik kapasiteyi düşüren etkiler sergilediği de bildirilmektedir. Özellikle meme, kolon, cilt ve akciğer kanserleri üzerine yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar, eugenol'ün hem tek başına

hem de kemoterapötik ajanlarla kombinasyon halinde sitotoksik ve sinerjik etki sağlayabildiğini göstermektedir. Bu yönleriyle karanfil yağı, kanser tedavisinde tamamlayıcı tıp uygulamalarında umut vadeden bir doğal ajan olarak değerlendirilmektedir (Zari vd., 2021).

Yakın tarihli bir çalışmada, *Syzygium aromaticum* (karanfil) uçucu yağının gıda güvenliğini destekleyen potansiyel etkileri incelenmiş; özellikle 5 % (v/v) ve 10 % konsantrasyonlardaki karanfil yağı içeren yıkama çözeltilerinin, hazır tüketime hazır ıspanak (*Spinacia oleracea* L.) üzerindeki patojenik kontaminasyonu hızla ortadan kaldırdığı belirlenmiştir. Çalışmada *Shigella flexneri*, *Salmonella Typhimurium* ve *Salmonella enterica* türlerinin 5 dakika içinde; *E. coli* ve *Staphylococcus aureus* suşlarının ise sırasıyla 10 ve 30 dakika içinde kültürde büyümesinin tamamıyla önlendiği rapor edilmiştir (Armah vd., 2025). Bu bulgular, karanfil yağının gıda yıkamada etkili, doğal bir dezenfektan olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Mahasin Ahmed Wadi (2025) tarafından yapılan bir çalışmada, ticari nane yağı yerine *Syzygium aromaticum*'un sulu özütü (aqueous extract) GC–MS yöntemiyle analiz edilmiştir. Sonuçlar, özütte eugenol oranının %53,2 olduğunu göstermiştir. Bu yüksek eugenol içeriği, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi hem gram-pozitif hem gram-negatif patojenlere karşı güçlü antibakteriyel aktivite ile ilişkilendirilmiştir; örneğin inhibisyon zon çapları 20 mm'ye ulaşmıştır. Bu veriler, eugenolün oranının artmasıyla antimikrobiyal etkinliğin pozitif korelasyon sergilediğini açıkça ortaya koymaktadır (Wadi, 2025).

2.1.5. *Lavandula officinalis* (Lavanta)

Lavandula officinalis uçucu yağı, aromaterapi, cilt bakımı ve yara tedavisi gibi geleneksel uygulamalardan modern tıbbi kullanımlara kadar geniş bir kullanım yelpazesi sunar. Bu çok yönlülüğün temelinde yer alan kimyasal profil, yüksek oranda linalool, linalil asetat, kamfor ve eucalyptol gibi monoterpen ve monoterpen esterlerini içerir. Diass ve arkadaşları (2023) tarafından yapılan GC-MS analizinde, bu bileşenler yağın toplam içeriğinin yaklaşık %50–60'ını oluşturmuştur. Bu bileşenler, yalnızca hoş koku ve sinir sistemi üzerindeki rahatlatıcı etkileriyle değil, aynı zamanda etkili bir antimikrobiyal ajan

olarak da önemli roller üstlenir. *In vitro* çalışmalarda linalool ve eucalyptol başta olmak üzere bu bileşiklerin, *Escherichia coli*, *Salmonella* ve *Staphylococcus aureus* gibi hem gram-pozitif hem de gram-negatif patojenlere karşı hücresel membran geçirgenliğini artırarak, iyon dengesini bozarak ve ATP sızıntısı oluşturarak bakteri büyümesini anlamlı şekilde engellediği saptanmıştır. Bunların yanı sıra, moleküler modellemeler bu bileşiklerin bakteri proteinlerine bağlanarak hücresel süreçleri sekteye uğrattığını desteklemektedir (Diass vd., 2023).

Yine bu çalışmada Fas kaynaklı lavanta yağı üzerindeki GC-MS analizine göre, yağın başlıca bileşenleri şunlardır: linalool (14.93 %), kamfor (14.11 %), linalil asetat (11.17 %) ve eucalyptol (10.99 %). Bu bileşiklerin yüksek oranları, *Escherichia coli* ve *Salmonella newport* gibi gram-negatif patojenlere karşı 88.7 µg/mL MIC göstererek belirgin bir antimikrobiyal etki ortaya koymuştur. Ayrıca moleküler docking analizleri, eucalyptol ile linalil asetatın, *E. coli*'nin kritik protein yapısına güçlü şekilde bağlandığını göstererek biyomoleküler sinerjiyi desteklemiştir (Diass vd., 2023).

Lavanta uçucu yağı bileşenleri sayesinde bakteriyel hücre zarının geçirgenliğini artırarak iyon dengesini bozduğu, ATP üretimini engellediği ve bu yolla mikroorganizmaların hayatta kalma kapasitelerini düşürdüğü belirlenmiştir. Ayrıca lavanta yağının mantar enfeksiyonlarına karşı da antifungal etkileri bulunduğu, özellikle *Candida albicans* gibi fırsatçı türlerin çoğalmasını inhibe ettiği bildirilmektedir. Tüm bu etkiler, lavanta yağının hem geleneksel tedavi yaklaşımlarında hem de modern farmakolojik araştırmalarda ön plana çıkarmaktadır (Sharma vd., 2023).

Lavandula angustifolia uçucu yağı, 45 farklı uçucu yağla sinerjik etkileşim potansiyelini değerlendiren de Rapper ve arkadaşları (2013) tarafından yürütülen kapsamlı bir çalışmada incelenmiştir. Checkerboard yönteminde elde edilen FICI değerlerine göre, lavanta yağı %26,7 oranında sinerjik, %48,9 oranında ise ekleyici etki (additif) göstermiştir. En güçlü sinerjik etki ise 1:1 oranında *Cinnamomum zeylanicum* (tarçın) ile kullanılan kombinasyonda *Candida albicans* üzerinde ve *Citrus sinensis* (portakal) ile kullanılan kombinasyonda *Staphylococcus aureus* üzerinde saptanmıştır. Bu sonuçlar, lavanta yağının diğer uçucu yağlarla kombinasyonunda, özellikle enfeksiyon tedavilerinde terapötik etkinliği artırabileceğini ortaya koymaktadır (de Rapper vd., 2013).

Lavandula angustifolia uçucu yağı, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) suşlarına karşı etkili bir antimikrobiyal ajan olarak öne çıkmaktadır.

Adaszyńska-Skwirzyńska ve arkadaşlarının (2023) çalışmasında, yayılma ve mikrodilüsyon testlerinde lavanta yağının MRSA üzerinde doğrudan inhibisyon etkisi gösterdiği rapor edilmiştir. Ayrıca yağın antibiyofilm aktivitesi de analiz edilmiş; sonuçlar, *S. aureus* suşlarında biyofilm oluşumunun önemli ölçüde bastırıldığını ortaya koymuştur. Bu etkiler, lavanta yağının antimikrobiyal dirençle mücadelede doğal ve tamamlayıcı bir ajan olarak kullanılabileceğini doğrular (Adaszyńska-Skwirzyńska vd., 2023).

2.1.6. *Cinnamomum zeylanicum* (Tarçın)

Cinnamomum zeylanicum uçucu yağı, geleneksel kullanımı binlerce yıl öncesine dayanan, günümüzde ise özellikle antimikrobiyal etkileriyle bilimsel olarak sıkça incelenen bir bitkisel ürün niteliğindedir. Şu anda 500’den fazla patentli ilaç formülasyonunda aktif içerik olarak yer almakta olup hem medikal hem de endüstriyel kullanımlarda değerlendirilmektedir (Guo vd., 2024). GC–MS analizleri, yağın başlıca aktif bileşenlerinin cinnamaldehit, cinnamic acid ve eugenol olduğunu göstermektedir. Bu bileşenler; *Staphylococcus aureus*, *Salmonella spp.* ve *Escherichia coli* gibi önemli patojenlere karşı belirgin antimikrobiyal etki gösterirken, özellikle çoklu ilaç dirençli (MDR) suşlarda sinerjik etkilere sahip olduğu da rapor edilmiştir.

Antimikrobiyal mekanizmalar; bakteriyel hücre zarını bozmak, ATPaz aktivitesini inhibe etmek ve biyofilm oluşumunu engellemek gibi çok yönlü etkileri kapsamaktadır. Ayrıca, yağın anti-inflamatuvar etkileri; vasküler adezyon molekülleri ve makrofaj koloni uyarıcı faktörlerin baskılanması yoluyla da desteklenmektedir. Bu çok boyutlu etkinlik profili, tarçın yağını antik mikrobiyal dirençle mücadelede, aynı zamanda doğal bir antiinflamatuvar ve koruyucu ajan olarak büyük potansiyele sahip hale getirmektedir (Guo vd., 2024).

İn vitro çalışmalar, *C. zeylanicum* uçucu yağı ve bileşeni cinnamaldehit’in, beta hemolitik streptokok türleri olan *Streptococcus pyogenes* ve *Streptococcus agalactiae* üzerinde düşük minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleriyle güçlü antimikrobiyal etkinlik sergilediğini göstermiştir. Örneğin, Firmino ve arkadaşları (2018) tarafından gerçekleştirilen çalışmada *S. pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli* biyofilm oluşumunda azalma %99,9 oranında rapor edilmiştir. Ayrıca, cinnamaldehit’in

hücre zarını destabilize ettiği, ATP üretimini baskıladığı ve DNA ile protein sentezine zarar vererek çoklu biyokimyasal yollardan etkili olduğu belirtilmektedir (Firmino vd., 2018). Bu veriler, tarçın yağının beta hemolitik streptokoklara karşı etkili ve potansiyel bir doğal antimikrobiyal ajan olduğunu desteklemektedir.

Cinnamomum zeylanicum uçucu yağı, antifungal etkinliği açısından da önemli bir doğal ajan olarak değerlendirilmektedir. Özellikle *Candida albicans* ve *Candida auris* gibi fırsatçı mantar türlerine karşı etkili olduğu gösterilmiştir. Tran ve arkadaşları (2020) çalışmasında, tarçın kabuğu yağının düşük minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri ile bu mantar türlerinin büyümesini baskıladığı, hücre zarının yapısını bozarak içerik kaybına yol açtığı ve böylece mantar hücrelerinin yaşamsal işlevlerini durdurduğu bildirilmiştir. Bu etkiler, uçucu yağın kimyasal bileşimi ile yakından ilişkilidir ve özellikle sinnalaldehitin baskın katkısıyla gerçekleşmektedir (Tran vd., 2020).

Cinnamomum zeylanicum (tarçın) uçucu yağı, özellikle kolistin-rezistan gram-negatif bakterilere karşı gösterdiği güçlü antimikrobiyal aktivite ile dikkat çekicidir. Ben Selma ve arkadaşlarının (2024) yaptığı çalışmada, GC–MS analizi ile yağın %94,3 oranında cinnamaldehit içerdiği bulunmuştur. Bu bileşen, başta *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi MDR suşlara karşı, disk difüzyon metodunda 24–37 mm arası inhibisyon zonları göstermiştir. Minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) ve minimum bertaraf etme konsantrasyonu (MBC) sırasıyla 0,625–5 mg/mL aralığında belirlenmiş, MBC/MIC oranının 1 olması antibakteriyel aktivitenin büyük ölçüde bakterisidal olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar, cinnamaldehit'in hücre zarı destabilizasyonu ve iyon homeostazının bozulması yoluyla güçlü bir antimikrobiyal ajan olarak kullanılma potansiyelini açıkça ortaya koymaktadır (Ben Selma vd., 2024).

Shahina ve arkadaşları (2022) tarafından yapılan bir *in vitro* çalışmada, *Cinnamomum zeylanicum* yaprağı yağı ile *Eugenia caryophyllus* (karanfil) yağı birleşik kullanımı; hyphal (germ tüpü) oluşumunu inhibe etmiş, mikrobiyal biyofilm yapısını bozmada ve mycelial büyümeyi baskılamada etkin sonuçlar elde etmiştir. Checkerboard testine göre ekleştirici (additif) etki ($FICI = 0,72 \pm 0,16$) ile, özellikle klinik izolatlardaki suşlar üzerinde sinerji ($FICI = 0,50 \pm 0,00$) gözlemlenmiştir. Hem tek başına hem kombinasyon halinde kullanıldığında, 500–1000 µg/mL MIC aralığında etki görülen yağlar, zar geçirgenliği artışı ve sitoplazmatik içerik sızıntısı yoluyla hücre ölümünü tetiklemiştir (Shahina vd., 2022). Bu bulgular, tarçın ve karanfil yağlarının birlikte kullanımının, *C.*

albicans virölans yollarını hedef alarak geleneksel antifungal stratejilere güçlü bir tamamlayıcı sağlayabileceğini ortaya koymaktadır.

Son olarak *Cinnamomum zeylanicum* uçucu yağı, sadece mikrobiyal etkiye değil, aynı zamanda güçlü antioksidan özelliklere de sahiptir. Kimyasal analizi sayesinde bu yağın başlıca bileşenleri olan cinnamaldehit ve eugenol, serbest radikalleri nötralize ederek oksidatif stres yoluyla oluşan hücresel hasarları azaltır. *In vitro* çalışmalar, bu bileşiklerin antioksidan savunma sistemlerini aktive ederek lipid peroksidasyonunu engellediğini ve hücre içi detoksifikasyon yollarını desteklediğini göstermektedir (Alonso vd., 2024; Tran vd., 2020). Bu özellikleriyle tarçın yağı, antimikrobiyal etkiyi tamamlayan ve kronik inflamasyona karşı koruyucu bir etkisi olan çok yönlü bir biyolojik ajandır.

2.1.7. *Allium sativum* (Sarımsak)

Allium sativum (sarımsak) uçucu yağı, yüzyıllardır geleneksel tıpta kullanılagelen ve günümüzde bilimsel olarak da antimikrobiyal etkinliği kanıtlanmış doğal bir ajan olarak dikkat çekmektedir. Bu etkinliğin temelinde, özellikle allicin, ajoene, diallyl disulfide (DADS) ve diallyl trisulfide (DATS) gibi organosülfür bileşenler yer almaktadır. Bu bileşikler, bakteriyel hücre zarının geçirgenliğini bozarak iyon dengesizliğine ve hücresel enzimlerin inhibisyonuna neden olmakta; aynı zamanda DNA replikasyonu, protein sentezi ve metabolik süreçlerde geri dönüşü olmayan hasarlar oluşturmaktadır. *In vitro* çalışmalar, bu bileşenlerin başta *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Salmonella spp.* gibi klinik öneme sahip patojen bakterilere karşı etkili olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, bu bileşiklerin antibiyotiklerle birlikte kullanıldığında sinerjik etki gösterdiği, dirençli suşlara karşı daha düşük dozlarla güçlü bir antimikrobiyal etki sağladığı bildirilmiştir (Bhatwalkar vd., 2021).

Yakın tarihli bir çalışmada, Çin'in farklı bölgelerinden izole edilen ve genişlemiş spektrumlu β -laktamaz (ESBL) üreten *Escherichia coli* suşlarına karşı, sarımsak yağı ile sefalosporin grubu bir antibiyotik olan cefquinome'un birlikte kullanımının sinerjik etki oluşturduğu gösterilmiştir. Bu kombinasyon, cefquinome'un tek başına etkisiz olduğu izolatlarda bile antibakteriyel etkiyi geri kazandırmış, ayrıca antibiyotik konsantrasyon ihtiyacını önemli ölçüde azaltmıştır. Çalışma, bu etkinin sarımsak yağının hücre zarı

geçirgenliğini artırıcı ve direnç genlerinin ifadesini baskılayıcı etkilerinden kaynaklandığını ortaya koymuştur (Tong vd., 2023). Bu bulgular, sarımsak uçucu yağının dirençli bakterilere karşı antibiyotiklerin etkisini yeniden kazandırabilecek doğal bir sinerjistik ajan olduğunu kanıtlamaktadır.

Son zamanlarda geliştirilmiş nanoemülsiyon formülasyonları, *Allium sativum* uçucu yağının gıda kaynaklı patojenler üzerindeki potansiyelini güçlendirmiştir. Liu ve arkadaşları (2022) tarafından yapılan bir çalışmada, yüksek güçlü ultrasonik işlemle hazırlanan sarımsak yağı nanoemülsiyonu (partikül boyutu ≈ 215 nm), 30 günlük depolama süresince kararlılığını korurken, gıda kaynaklı metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) suşlarına karşı düşük minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) ile etkili olduğu rapor edilmiştir. Anti-MRSA etkisi, hücre zarının depolarizasyonu, nükleik asit ve protein sızıntısı yoluyla mekanik olarak teyit edilmiştir. Bu bulgular, sarımsak yağı nanoemülsiyonunun, başta işlenmiş et ürünleri olmak üzere çeşitli gıda matrislerinde kontaminasyon riskini azaltarak raf ömrünü uzatma potansiyeli taşıdığını göstermektedir (Liu vd., 2022).

Sarımsak yağı, *Candida albicans* gibi fırsatçı mantarlara karşı güçlü antifungal etki gösterir. Li ve arkadaşları (2016) tarafından gerçekleştirilen çalışmada, sarımsak yağının minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) yalnızca 0,35 $\mu\text{g/mL}$ olarak belirlenmiş, ayrıca sürekli doz uygulamalarında *C. albicans* büyüme eğrisi ötelendi ve hücre zarının ile organel zarlarının yapısal bütünlüğü kaybolduğu gösterilmiştir. Elektron mikroskop görüntüleri, sitoplazmanın dışa sızdığını ve organellerde parçalanma olduğunu net biçimde ortaya koymuştur. Bu bulgular, sarımsak yağının mantar hücre zarını zedeleyerek, sitoplazmik bütünlüğü ortadan kaldırdığını ve sporlaşma sürecini baskılayarak fungistatik ve fungisidal etkiler sağladığını doğrulamaktadır (Li vd., 2016).

Allium sativum (sarımsak) uçucu yağı ve içeriğindeki organosülfür bileşikler, antiviral etkinlikleriyle dikkat çeken doğal ajanlar arasında yer almaktadır. Allicin, dialil trisülfid ve ajoene gibi bileşiklerin antiviral etkilerinin temelinde; viral zarfın yapısal bütünlüğünü bozma, viral enzimleri inhibe etme ve konak hücreye giriş mekanizmalarını engelleme gibi çok yönlü biyolojik süreçler yer almaktadır. Rouf vd. (2020) tarafından yapılan sistematik derlemede, bu bileşiklerin *Herpes simplex virus* (HSV-1, HSV-2), *Influenza A*, *Parainfluenza*, *HIV-1*, *Rhinovirus* ve *Coxsackievirus* gibi çeşitli virüs türleri üzerinde *in vitro* ve bazı *in vivo* modellerde anlamlı inhibisyon sağladığı bildirilmiştir. Özellikle allicin'in viral replikasyonun erken evrelerinde etkili olduğu ve viral yükün

azaltılmasında önemli bir rol oynadığı vurgulanmaktadır. Bu bulgular, *Allium sativum* yağının hem koruyucu hem de tamamlayıcı antiviral tedavi stratejilerinde değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Allium sativum su bazlı özütü (AGE), meme kanseri hücre hatlarında (CAL-51 ve AMN-3) anlamlı antiproliferatif ve sitotoksik etki göstermiştir. Mohammed (2024) tarafından yürütülen *in vitro* çalışmada, AGE'nin dozla doğru orantılı olarak hücre canlılığını azalttığı gözlemlenmiştir; 500 µL konsantrasyonda CAL-51 hücrelerinde %95, AMN-3 hücrelerinde ise %93 ölüm sağlanmıştır. Daha düşük dozlarda (%100–400 µL arası) da belirgin sitotoksik etkinin devam ettiği rapor edilmiştir. Bu sonuçlar, sarımsak özütünün özellikle meme kanserinde erişilebilir ve düşük maliyetli tamamlayıcı bir tedavi seçeneği oluşturabileceğini ortaya koymaktadır (Mohammed, 2024).

2.1.8. *Citrus limon* (Limon)

Citrus limon uçucu yağı, içerdiği biyolojik olarak aktif bileşenler sayesinde geniş spektrumlu bir antimikrobiyal potansiyele sahiptir. Özellikle d-limonene, β-pinene, γ-terpineneve citral gibi monoterpenlerin yüksek oranda bulunması, bu etkinin temel kaynağı olarak öne çıkmaktadır. Kačániová ve arkadaşları (2024) tarafından yapılan kapsamlı bir çalışmada, *C. limon* yağının hem *in vitro* hem de *in situ* ortamda çeşitli mikroorganizmalar üzerinde güçlü bir inhibitör etki gösterdiği doğrulanmıştır. Özellikle *Salmonella enterica* suşlarına karşı gıda yüzeylerinde uygulandığında, bu uçucu yağın biyofilm oluşumunu engelleyici, hücre duvarı geçirgenliğini artırıcı ve protein denatürasyonunu tetikleyici etkiler gösterdiği rapor edilmiştir. Bu etkiler yalnızca laboratuvar ortamıyla sınırlı kalmamış, aynı zamanda gıda modellerinde (örneğin havuç yüzeyi) test edildiğinde de güçlü koruyucu ve antimikrobiyal aktivite ortaya koymuştur. Bu bulgular, limon uçucu yağının hem klinik hem de gıda endüstrisinde potansiyel bir doğal antimikrobiyal ajan olarak değerlendirilmesini mümkün kılmaktadır.

Staphylococcus aureus, *Escherichia coli* ve *Listeria monocytogenes* gibi klinik ve gıda kaynaklı patojenler üzerinde yapılan *in vitro* çalışmalar, *C. limon* yağının düşük Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK) değerleriyle etkili olduğunu ortaya koymuştur. Bu etkinin temelinde, uçucu yağın lipofilik bileşenlerinin bakteriyel hücre zarındaki

fosfolipit tabakayı çözerek iyon sızıntısı ve enerji kaybına neden olması yatmaktadır. Ayrıca, limonen ve sitral gibi ana bileşiklerin DNA sentezini ve protein yapımını da sekteye uğrattığı rapor edilmiştir (Angane vd., 2022).

Citrus limon uçucu yağı yalnızca antibakteriyel değil, aynı zamanda güçlü antifungal özellikleriyle de dikkat çekmektedir. Yapılan *in vitro* çalışmalarda, özellikle *Candida albicans*, *Candida glabrata* ve *Aspergillus niger* gibi fırsatçı mantar türlerine karşı anlamlı inhibitör etkiler göstermiştir. Bu antifungal etki mekanizmasının temelinde, yağın hücre zarının yapısal bütünlüğünü bozarak membran geçirgenliğini artırması ve buna bağlı olarak reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini tetiklemesi yer almaktadır. ROS artışı, mitokondriyal hasar ve oksidatif stres yoluyla mantar hücrelerinde apoptoz ve nekroz benzeri hücre ölümü mekanizmalarını aktive etmektedir. Bu etkilerin en belirgin şekilde limonen, sitral ve linalool gibi bileşenlerin varlığına bağlı olduğu ifade edilmiştir (Kačániová vd., 2024).

El Aboubi ve arkadaşları (2023) tarafından yapılan çalışmada, *Citrus limon* (limon) kabuğundan elde edilen uçucu yağların kimyasal bileşimi ile biyolojik aktiviteleri üç farklı Fas bölgesi örneği üzerinden kapsamlı olarak değerlendirilmiştir. Çalışmada, uçucu yağların baskın bileşeni olarak d-limonen tespit edilmiş ve bunun yanı sıra β -pinene, γ -terpinene, linalool gibi monoterpenlerin de anlamlı oranlarda bulunduğu belirtilmiştir. Bu bileşenlerin, yağın antioksidan potansiyelinde kilit rol oynadığı bildirilmiştir. GC-MS analizleriyle belirlenen bu bileşikler, DPPH ve ABTS radikal süpürme testlerinde yüksek antioksidan kapasite ile ilişkilendirilmiş; özellikle d-limonen'in serbest radikalleri nötralize etmede etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, bu kimyasal profilin aynı zamanda antiinflamatuvar ve antidiabetik özellikler ile de ilişkili olduğu, iltihap yanıtını baskılayan ve α -glukozidaz inhibitörü olarak etki gösteren bileşenler içerdiği ifade edilmiştir.

Son yıllarda, *Citrus limon* uçucu yağının antibakteriyel ilaçlarla sinerjistik etkileri üzerine yürütülen araştırmalar dikkat çekici bulgular ortaya koymaktadır. Touati ve arkadaşları (2025) tarafından yürütülen çalışmada, sitralin hücre zarının geçirgenliğini artırarak antibiyotiklerin hücre içine daha etkili biçimde girişini kolaylaştırdığı ve bu sayede düşük dozda antibiyotik kullanımına rağmen yüksek antimikrobiyal etkinlik sağlandığı rapor edilmiştir. Özellikle biyofilm oluşturan dirençli bakterilere karşı kombinasyon tedavilerinde *C. limon* yağı, antibiyotiklerin etkinliğini artırmakla kalmayıp aynı zamanda direnç gelişimini de sınırlandırma potansiyeli sunmaktadır.

Bu bulgular, *Citrus limon* uçucu yağının çok yönlü farmakolojik potansiyelini ortaya koymakta olup, özellikle oksidatif stresle ilişkili patolojik süreçlerin yönetiminde doğal bir ajan olarak değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır.

2.1.9. *Laurus nobilis* (Defne)

Son yıllarda yapılan biyogüvenlik ve etkinlik odaklı çalışmalar, *Laurus nobilis* (defne) uçucu yağının yalnızca aromatik nitelikleriyle değil, aynı zamanda mikrobiyal dirençle mücadelede sunduğu potansiyel ile de öne çıktığını göstermektedir. Caputo ve arkadaşlarının (2017) yürüttüğü kapsamlı çalışmada, defne yağının kimyasal bileşiminde yer alan 1,8-cineole, eugenol ve sabinene gibi majör bileşenlerin, geniş spektrumlu antimikrobiyal etkiler sergilediği; özellikle dirençli *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli* gibi klinik izolatlar üzerinde yüksek inhibitör aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Bu etkinin, hem hücre zarının geçirgenliğini bozarak mikroorganizmalarda yapısal bozulmalara neden olduğu, hem de oksidatif stresin artmasıyla hücresel mekanizmaların çökmesine yol açtığı belirtilmiştir. Böylece defne yağı, doğal ve etkili bir antimikrobiyal ajan olarak değerlendirilmektedir.

Laurus nobilis uçucu yağı, çeşitli mantar türlerine karşı dikkate değer antifungal aktivite sergilemektedir. Özellikle *Candida* türleri (örneğin *Candida albicans*) üzerinde etkili olduğu çalışmalarda ortaya konmuştur. Örneğin, Peixoto ve arkadaşları (2017), defne yağının hem planktonik hücrelere hem de 48 saatlik biyofilm formasyonuna karşı 250–500 µg/mL aralığında minimum inhibe eden ve öldürücü konsantrasyonlar (MIC/MFC) gösterdiğini bildirmiştir. Bu konsantrasyonların, biyofilm oluşumunu engelleme açısından nistatin ile karşılaştırılabilir düzeyde olduğu ifade edilmiştir (Peixoto vd., 2017). Antifungal etki, yağın hücre duvarı sentezi ve membran geçirgenliği üzerinde oluşturduğu bozulmalarla ilişkilendirilmektedir.

Buna ek olarak, defne uçucu yağının *Cryptococcus neoformans* gibi kapsüllü mantarlara karşı da antifungal olduğu gösterilmiştir. Pinheiro ve arkadaşları (2017), su buharı distilasyonu ile elde edilen defne yağı kullanılarak yapılan çalışmada, bu yağın *C. neoformans* suşları üzerinde ortalama 256 µg/mL MIC100 ve 512–1024 µg/mL MFC değerleriyle fungistatik etki gösterdiğini bildirmiştir (Pinheiro vd., 2017).

Genel olarak defne uçucu yağının antifungal etkileri; başta 1,8-sineol, isoeugenol ve sabinen olmak üzere yapısında bulunan monoterpenler ve fenolik bileşenler aracılığıyla mantar hücre duvarı ve membran yapısında hasar oluşturarak gerçekleşmektedir. Ayrıca bu etkinin hem planktonik mantar formlarına hem de biyofilm yapılarına karşı gözlemlenmesi, klinik öneme sahip dirençli enfeksiyonlarla mücadelede bu yağı önemli bir aday haline getirmektedir (Peixoto vd., 2017; Pinheiro vd., 2017).

Son yıllarda yapılan kapsamlı çalışmalar, *Laurus nobilis* yaprak ekstraktının fenolik bileşikler yönünden zengin içeriği sayesinde yüksek antioksidan kapasiteye sahip olduğunu göstermektedir. Altın ve arkadaşlarının (2025) hem deneysel hem de hesaplamalı yaklaşımları birleştirdikleri çok merkezli çalışmada, defne ekstraktının toplam fenolik içeriği oldukça yüksek bulunmuş ve bu içerik ile antioksidan etkisi arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Çalışmada, DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) ve ABTS (2,2'-azinobis-3-etilbenzotiyazolinin-6-sülfonik asit) gibi serbest radikal süpürme testleri uygulanmış, defne ekstraktının bu radikalleri etkili bir şekilde nötralize ettiği saptanmıştır.

Araştırmada tanımlanan başlıca fenolik bileşenler arasında kafeik asit, klorojenik asit, rosmarinik asit, kuersetin ve rutin yer almakta olup; bu bileşenlerin antioksidan aktiviteyi desteklediği vurgulanmıştır (Altın vd., 2025). Aynı çalışmada ayrıca, *in silico* moleküler yerleşim analizleri ile bu bileşiklerin antioksidan hedef enzimlere yüksek bağlanma afinitesi gösterdiği de rapor edilmiştir. Bu bulgular, defne ekstraktının yalnızca serbest radikal süpürücü etkisiyle değil, aynı zamanda oksidatif stresin moleküler hedefleri üzerinde doğrudan etki gösterme potansiyeliyle de önemli bir doğal antioksidan ajan olduğunu ortaya koymaktadır.

Buna ek olarak, Ariffin ve arkadaşları (2025) tarafından yapılan bir çalışma, defne yaprağı etanolik ekstraktı fitokimyasal analizlerle değerlendirilmiş ve yapının fenolik asitler (örneğin galik asit, vanilik asit), flavonoidler (kuersetin, luteolin) ve uçucu bileşenler (1,8-sineol, α -terpineol) bakımından zengin olduğu belirlenmiştir. Bu fitokimyasallar, ekstraktın biyolojik aktivitelerine doğrudan katkı sağlamaktadır. Çalışmada ayrıca antibakteriyel aktivite de değerlendirilmiş ve defne yaprağı ekstraktının *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi yaygın bakteriyel patojenlere karşı anlamlı düzeyde inhibitör etki gösterdiği tespit edilmiştir. Bu antimikrobiyal etki, fenolik bileşiklerin hücre zarını zayıflatarak geçirgenliği artırması ve hücresel metabolizmayı bozması gibi mekanizmalarla açıklanmıştır (Ariffin vd., 2025).

Sonuç olarak, *Laurus nobilis* uçucu yağı, hem geniş spektrumlu antimikrobiyal etkileri hem de oksidatif ve inflamatuvar süreçlerdeki düzenleyici rolleriyle modern fitoterapötik stratejilerde dikkate değer bir ajan olarak değerlendirilmektedir. Ancak, yağın biyolojik etkilerini klinik uygulamalara taşıyabilmek için daha fazla randomize, kontrollü çalışmaya ve toksikolojik profilin detaylı analizine ihtiyaç duyulmaktadır.

2.1.10. *Citrus sinensis* (Portakal)

Citrus sinensis (portakal) kabuğundan elde edilen uçucu yağ, başta d-limonen, β -pinen ve terpinolen olmak üzere çeşitli monoterpen bileşikleri bakımından zengin bir kimyasal profile sahiptir. Bu bileşiklerin varlığı, portakal kabuğu yağının hem antimikrobiyal hem de antioksidan aktivitelerinde temel belirleyici faktör olarak öne çıkmaktadır (Sagaste vd., 2024).

Sagaste ve arkadaşlarının (2024) yaptığı çalışmada, portakal kabuğu atıklarından elde edilen uçucu yağın *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella enterica* ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi önemli patojen mikroorganizmalara karşı anlamlı düzeyde antibakteriyel etki gösterdiği rapor edilmiştir. Disk difüzyon yöntemi ile yapılan testlerde, portakal yağı 20 mm'ye kadar zon çapları oluşturarak güçlü inhibitör özellik sergilemiştir.

Aynı çalışmada, uçucu yağın antioksidan kapasitesi de DPPH ve FRAP analizleriyle değerlendirilmiş ve sonuçlar, serbest radikal temizleme ve ferrik indirgeme potansiyelinin yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle d-limonen içeriği, yağın oksidatif stres karşıtı etkilerinde önemli rol oynamaktadır (Sagaste vd., 2024).

Bu bulgular, portakal uçucu yağının gıda endüstrisinde doğal koruyucu ajan olarak kullanılabilirliğini desteklemekte; ayrıca kozmetik ve farmasötik uygulamalarda da potansiyelini ortaya koymaktadır.

Citrus sinensis (portakal) uçucu yağı, özellikle içerdiği d-limonen, β -pinen ve myrcene gibi monoterpen bileşikler sayesinde geniş spektrumlu antimikrobiyal aktivite göstermektedir. 2020 yılında yapılan bir çalışmada, bu uçucu yağın hem gram-pozitif (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*) hem de gram-negatif (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*) bakterilere karşı inhibisyon oluşturduğu bildirilmiştir (Erdogan vd., 2020).

Bu çalışmada, portakal yağının yaygın antibiyotiklerden ampisilin ve antifungal ajanlardan flukonazol ile etkileşimi incelenmiştir. Bu kombinasyonlar sonucunda bazı mikroorganizmalarda sinerjistik etki gözlenmiştir; bu da portakal yağının klasik antimikrobiyal tedavilere destekleyici potansiyel taşıyabileceğini göstermiştir. Özellikle flukonazol ile birlikte kullanıldığında *Candida albicans* suşlarında antifungal etkinin anlamlı düzeyde arttığı belirtilmiştir.

Araştırmada, portakal yağının minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) değerleri, bazı suşlarda antibiyotiklerin etkinliğini artıracak düzeyde düşük bulunmuştur. Bu sonuçlar, doğal uçucu yağların, antimikrobiyal dirençle mücadelede sinerjistik ajan olarak değerlendirilebileceğini ortaya koymaktadır (Erdogan vd., 2020).

Portakal (*Citrus sinensis*) kabuğundan elde edilen uçucu yağ, hem antimikrobiyal hem de antioksidan özellikleri ile dikkat çeken doğal bir biyolojik ajan olarak öne çıkmaktadır. Bu çift yönlü biyolojik aktivite, uçucu yağın hem gıda güvenliği hem de sağlık uygulamalarında kullanılabilirliğini desteklemektedir (Manzur vd., 2023).

2023 yılında *Antioxidants* dergisinde yayımlanan çalışmada, portakal uçucu yağının DPPH, ABTS ve FRAP testleri ile yüksek antioksidan kapasite sergilediği rapor edilmiştir. Yağın bileşiminde baskın olarak bulunan d-limonen, myrcene ve α -pinene gibi monoterpen bileşiklerin, serbest radikalleri nötralize etme ve oksidatif stresle ilişkili hücresel hasarları azaltma potansiyeline sahip olduğu belirtilmiştir (Manzur vd., 2023).

Ayrıca bu çalışmada, portakal yağı ile muamele edilen gıda sistemlerinde lipid peroksidasyonunun azaldığı, bu etkinin özellikle gıdaların raf ömrünü uzatma ve besin kalitesini koruma açısından önemli olduğu vurgulanmıştır. Hücresel düzeyde yapılan *in vitro* analizlerde ise, portakal yağının oksidatif stresin neden olduğu reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu azalttığı ve hücre zarlarını koruyucu etki gösterdiği gözlemlenmiştir.

Bu veriler ışığında, *Citrus sinensis* uçucu yağı, yalnızca antimikrobiyal değil, aynı zamanda güçlü bir antioksidan ajan olarak da işlev görebilecek niteliktedir. Bu yönüyle hem doğal koruyucu madde olarak gıda endüstrisinde, hem de fonksiyonel bileşen olarak kozmetik ve farmasötik alanlarda değerlendirilebilir.

2.1.11. *Eucalyptus globulus labill* (Okaliptüs)

Eucalyptus globulus, tıbbi açıdan değerli bitkiler arasında yer almakta olup özellikle yapraklarından elde edilen uçucu yağ sayesinde çok çeşitli biyolojik aktivite göstermektedir. Ahmad ve arkadaşlarının (2021) gerçekleştirdiği kapsamlı çalışmada, bu bitkinin kimyasal bileşimi ve farmakolojik etkileri detaylı olarak incelenmiştir.

Araştırmada, *E. globulus* yapraklarında yoğun olarak bulunan başlıca bileşiklerin 1,8-cineole (eucalyptol), α -pinene, limonene, globulol ve aromadendrene olduğu tespit edilmiştir. Bu bileşiklerin varlığı, bitkinin antibakteriyel, antifungal, antiviral, antiinflamatuvar ve antioksidan etkilerinden sorumlu tutulmaktadır (Ahmad vd., 2021).

Çalışmada özellikle 1,8-cineole bileşiğinin, bakteriyel hücre duvarlarında yapısal bozulmalara neden olduğu ve bu yolla patojenlerin çoğalmasını inhibe ettiği vurgulanmıştır. Bunun yanı sıra, *E. globulus* özütlerinin serbest radikalleri etkisiz hale getirme kapasitesine sahip olduğu ve bu sayede oksidatif stresi azaltıcı, hücresel yapıları koruyucu özellik gösterdiği belirtilmiştir.

Ayrıca bitkinin geleneksel tıpta bronşit, sinüzit ve solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde yaygın olarak kullanıldığı; modern farmasötik uygulamalarda ise bu etkilerin bilimsel temellere dayandırıldığı ifade edilmiştir (Ahmad vd., 2021).

Salaria ve arkadaşlarının (2023) gerçekleştirdiği çok yönlü çalışmada, hem *in silico* (hesaplamalı) hem de *in vitro* (laboratuvar) yöntemler kullanılarak bu etkinlik ayrıntılı biçimde analiz edilmiştir.

Çalışmada, 1,8-cineole ve diğer uçucu bileşenlerin bakteriyel hedef proteinlerle olan etkileşimleri moleküler yerleşim analizleri (docking) ile incelenmiş ve bu bileşiklerin *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi önemli patojen bakterilere ait proteinlerle yüksek bağlanma afinitesi gösterdiği tespit edilmiştir (Salaria vd., 2023). Bu sonuçlar, uçucu yağın antimikrobiyal etkisinin moleküler düzeyde açıklanmasına katkı sağlamaktadır.

Ayrıca, yapılan *in vitro* analizlerde *E. globulus* uçucu yağının özellikle gram-pozitif bakteriler üzerinde anlamlı düzeyde inhibisyon oluşturduğu, disk difüzyon yönteminde 18–22 mm’ye ulaşan zon çaplarıyla doğrulandığı belirtilmiştir. Bu etki, bitkinin uçucu yağında

yer alan oksijenli monoterpen bileşiklerin bakteriyel hücre zarlarında geçirgenliği artırması ve hücre içi metabolizmayı bozmasına bağlanmaktadır edilmiştir (Salaria vd., 2023).

Mirsaid ve arkadaşları (2024), *in vitro* yöntemlerle yapılan çalışmada, eucalyptol'ün tinea enfeksiyonuna yol açan dermatofit türleri (örneğin *Trichophyton indotineae*) üzerinde 0.78–25 mg/mL arasında değişen MIC (minimum inhibitör konsantrasyon) değerleriyle etkili antifungal aktivite gösterdiğini bildirmiştir. Ayrıca, checkerboard yöntemiyle yapılan kombinasyon testlerinde terbinafine bazı nedenlerde sinerjik etki sergilerken, diğer antifungallerle birlikte kullanımda etkisi nötral veya antagonistik gözlemlenmiştir (Mirsaid vd., 2024).

Eucalyptus globulus yapraklarından elde edilen uçucu yağ, içerdiği zengin uçucu bileşikler sayesinde anti-inflamatuar etkinlik açısından dikkat çeken doğal bir ajan olarak değerlendirilmektedir. Belkhodja ve arkadaşlarının (2022) gerçekleştirdiği çalışmada, bu yağın hem *in vitro* hem de *in vivo* koşullarda iltihap karşıtı etkileri ayrıntılı olarak incelenmiştir.

Araştırmanın *in vitro* bölümünde, protein denatürasyonu inhibitör testi uygulanmış ve *E. globulus* uçucu yağının, özellikle 250 µg/mL konsantrasyonda, klasik anti-inflamatuar ilaçlardan biri olan diklofenak ile karşılaştırılabilir düzeyde protein denatürasyonunu engellediği gözlemlenmiştir. Bu bulgu, yağın anti-inflamatuar etkisinin biyokimyasal temelde protein yapılarını koruma yoluyla gerçekleştiğini göstermektedir (Belkhodja vd., 2022).

Çalışmanın *in vivo* bölümünde ise, Wistar sıçanlarında dekstran ile indüklenen akut ayak ödemi modeli kullanılmıştır. Elde edilen veriler, 1 % dekstran çözeltisi ile oluşturulan inflamasyonun, *Eucalyptus globulus* uçucu yağı uygulamasıyla anlamlı düzeyde azaldığını ortaya koymuştur. Özellikle ödem hacminde %50'ye varan azalma, yağın inflamatuvar süreci baskılayıcı etkisini doğrulamaktadır.

Bu bulgular, *E. globulus* uçucu yağının hem moleküler hem de fizyolojik düzeyde anti-inflamatuar etki gösterebildiğini; dolayısıyla doğal ve etkili bir tamamlayıcı tedavi ajanı olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir.

Eucalyptus globulus başta olmak üzere çeşitli okaliptüs türlerinden elde edilen uçucu yağlar, içeriklerinde baskın olarak bulunan 1,8-cineole (eucalyptol), α -pinene ve limonene gibi bileşikler sayesinde dikkat çekici antiviral aktivite sergilemektedir. Mieres-Castro ve

arkadaşlarının (2021) gerçekleştirdiği çalışmada, okaliptüs uçucu yağlarının çeşitli insan virüslerine karşı potansiyel etkileri kapsamlı olarak değerlendirilmiştir.

Bu derlemede, okaliptüs yağlarının özellikle zarflı virüsler (örneğin influenza A, herpes simplex virus ve SARS-CoV-2) üzerinde güçlü bir etkisi olduğu vurgulanmıştır. Bu etki, öncelikle virüs zarındaki lipit ve protein yapılarına zarar vererek, viral partikülün konak hücreye tutunma ve girme yeteneğini azaltmasından kaynaklanmaktadır (Mieres-Castro vd., 2021).

Ayrıca çalışmada yer alan moleküler modelleme analizleri, 1,8-cineole'ün SARS-CoV-2'nin ana proteazı (Mpro) ve insan ACE2 reseptörü gibi enfeksiyon için kritik öneme sahip moleküllere yüksek bağlanma afinitesi gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu bağlanma, viral çoğalma döngüsünün erken aşamalarında engelleyici bir etki oluşturarak, enfeksiyonun yayılmasını durdurabilmektedir.

Aynı zamanda, eucalyptol'ün immünomodülatör özellikleri sayesinde konak bağışıklık sisteminin aşırı tepkilerini baskılayarak anti-inflamatuar destek sağladığı da belirtilmiştir. Bu durum, viral enfeksiyon sürecinde görülen ikincil inflammatuar hasarların önlenmesinde önemli rol oynayabilir.

Okaliptüs yağı, güçlü antimikrobiyal, anti-inflamatuar, analjezik ve antiviral özellikleri ile sağlık alanında büyük bir potansiyel taşımaktadır. Bununla birlikte, okaliptüs yağı kullanırken dikkat edilmesi gereken bazı noktalar bulunmaktadır. Özellikle doğrudan cilt üzerine uygulanmadan önce seyreltilmesi gerektiği ve aşırı kullanımının ciltte tahrişe yol açabileceği unutulmamalıdır. Gelecekteki araştırmalar, okaliptüs yağının farmasötik ve kozmetik uygulamalarda daha geniş bir kullanım alanı bulmasını sağlayabilir ve bu yağın daha fazla terapötik etkisini ortaya koyabilir.

2.1.12. *Mentha arvensis* (Çin nanesi)

Mentha arvensis uçucu yağı, yüksek mentol (ortalama %70) içeriğiyle tanınan güçlü fitokimyasal profile sahip bir bitkisel kaynaktır. Özellikle yüksek irtifa koşullarında yetiştirilen Ermenistan kaynaklı örneklerde yapılan kimyasal analizler, bu yağın mentol, mentone, izomenthone ve neomenthyl acetate gibi monoterpen bileşikler barındırdığını göstermiştir. Belirtilen yağın, yakın tarihli yapılan testlerde, hem gram-pozitif hem

gram-negatif bakterilere karşı yüksek antimikrobiyal aktivite sergilediği belirtilmiştir. Bu araştırmalarda kullanılan agar difüzyon yöntemi ile elde edilen sonuçlara göre *Mentha arvensis* yağı, *Escherichia coli* ve *Salmonella typhimurium* gibi bakterilere karşı 8,0–21,6 mm zon çaplarıyla etkili bulunmuştur. Dahası, yüksek dozlarda kullanılan yağ, hem vahşi hem de aminoglikozid direnci taşıyan *E. coli* suşlarının çoğalmasını eşit derecede engelleyebilmiştir; MIC (minimum inhibitör konsantrasyon) değeri tüm suşlarda yalnızca 0.18 mg/mL olarak tespit edilmiştir. Bu keşif, çok ilaçlı dirençli patojenlere karşı bile *Mentha arvensis* yağına güçlü bir antimikrobiyal potansiyel kazandırmaktadır. Dahası, MBC (minimum bakterisid konsantrasyon) değerlerinin MIC ile eşdeğer olması, yağın bakterilere karşı hem inhibitör hem öldürücü etkiler sergilediğini göstermektedir (Tadevosyan vd., 2023).

Mentha arvensis uçucu yağı, içerdiği yüksek mentol oranı ve monoterpen yapısı sayesinde yalnızca antimikrobiyal değil, aynı zamanda güçlü antifungal etkiler de göstermektedir. Bu etkinin bilimsel temelleri, farklı mantar türleri üzerinde yapılan kontrollü deneylerle desteklenmiştir.

Valková ve arkadaşlarının (2023) gerçekleştirdiği çalışmada, *Mentha arvensis* uçucu yağı, *Penicillium expansum*, *Penicillium crustosum* ve *Penicillium citrinum* türlerine karşı hem *in vitro* hem de gıda matriksinde test edilmiştir. Çalışmada, havuç üzerine inoküle edilen mantar türleri ile yapılan deneylerde, uçucu yağın 1250 µL/L konsantrasyonunda uygulandığında tüm türlerde mantar gelişimini önemli ölçüde inhibe ettiği rapor edilmiştir. Ayrıca, agar difüzyon testlerinde gözlenen 2.9–12.3 mm’lik inhibisyon zonları, yağın doğrudan fungal büyümeyi baskıladığını göstermiştir. Araştırmacılar, bu antifungal etkinin özellikle mentol bileşiğinin hücre zar bütünlüğünü bozucu etkisinden kaynaklandığını ve hücre geçirgenliğini değiştirerek spor gelişimini engellediğini ifade etmişlerdir. Elde edilen sonuçlar, *Mentha arvensis* uçucu yağının yalnızca laboratuvar ortamında değil, gıdaya uygulanabilir ortamlarda da etkili olabileceğini ortaya koymakta; doğal ve toksik olmayan antifungal ajanlara duyulan ihtiyacın karşılanmasında önemli bir alternatif sunduğunu göstermektedir (Valková vd., 2023).

Mentha arvensis uçucu yağı, içerdiği yüksek orandaki menthol bileşiği ile belirgin bir analjezik potansiyele sahiptir. Menthol, sinir sistemi üzerindeki etkileri sayesinde ağrı iletimini modüle edebilen doğal bir monoterpen olarak dikkat çeker. Ziping Li ve arkadaşlarının (2022) yayımladığı kapsamlı çalışmada, menthol’ün çeşitli moleküler

hedefler aracılığıyla ağrı algısını azalttığı ortaya konmuştur. Özellikle TRPM8 reseptörlerinin aktivasyonu sonucunda oluşan serinlik hissi, ağrı sinyallerinin iletimini baskılayarak geçici bir analjezi sağlamaktadır. Bunun yanında, menthol'ün voltaj kapılı sodyum ve kalsiyum kanallarını inhibe etmesi, sinir uçlarından ağrı iletiminin azaltılmasında önemli rol oynamaktadır.

Çalışma, menthol'ün yalnızca periferik sinir sisteminde değil, merkezi sinir sisteminde de opioid reseptörleriyle etkileşime girerek analjezik etkiler gösterdiğini ileri sürmektedir. Özellikle kappa ve delta opioid yollarını etkileyen bu bileşik, farmakolojik araştırmalarda non-opioid ağrı kesici ajanlara alternatif olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca Li ve arkadaşları, menthol'ün farmasötik formülasyonlarda ve topikal uygulamalarda migren, nevralji ve kas iskelet ağrılarının semptomatik tedavisinde yaygın olarak kullanıldığını ve bu etkinin moleküler düzeyde anlamlı şekilde desteklendiğini belirtmiştir (Li vd., 2022).

Yakın tarihli bir çalışmada, bu yağın özellikle antioksidan, analjezik ve kovucu (repellent) etkileri değerlendirilmiş ve hem biyogüvenlik profili hem de terapötik potansiyeli açısından önemli bulgular elde edilmiştir. Yapılan *in vivo* testlerde, *Mentha arvensis* yağının 125 mg/mL'lik konsantrasyonlarda *Nauphoeta cinerea* modeli üzerinde lipid peroksidasyon düzeylerini anlamlı biçimde azalttığı, aynı zamanda non-protein tiyol düzeylerini koruyarak serbest radikal baskılayıcı etki gösterdiği belirlenmiştir (dos Santos vd., 2024).

Bu durum, uçucu yağın oksidatif stres kaynaklı hücrel hasara karşı koruyucu bir etki sunabileceğini göstermektedir. Aynı çalışmada, menthol ve menton bileşiklerinin moleküler modelleme (docking) analizleri sonucunda gastrointestinal emilime uygun farmakokinetik profile sahip oldukları ve analjezik etkiden sorumlu olabilecek hedef proteinlerle yüksek bağlanma afinitesi gösterdikleri rapor edilmiştir (dos Santos vd., 2024).

Bu bulgular, söz konusu bileşiklerin ağrı kesici potansiyel taşıdığını desteklemektedir. Ayrıca uçucu yağın repellent etkisi incelendiğinde, 15.625–250 mg/mL aralığında uygulanan dozların *N. cinerea* üzerinde belirgin kaçınma davranışı oluşturduğu, ancak 72 saatlik maruziyet sonunda mortaliteye neden olmaması nedeniyle akut toksik etkisinin oldukça düşük olduğu tespit edilmiştir (dos Santos vd., 2024)

Sonuç olarak, *Mentha arvensis* uçucu yağı; antimikrobiyal, antifungal, anti-inflamatuar ve analjezik özelliklerinin yanı sıra, solunum ve cilt sağlığı üzerindeki çok yönlü etkileri ile dikkat çekmektedir. Bu doğal bileşiğin yeni ilaç formülasyonlarında, özellikle

dirençli enfeksiyonlar ve kronik inflamatuvar hastalıklar için destekleyici bir ajan olarak değerlendirilme potansiyeli artmaktadır. Gelecekte yapılacak klinik çalışmalar, bu yağın güvenlik profili ve etki mekanizmalarının daha derinlemesine anlaşılmasına olanak sağlayacaktır.

2.2. Araştırmada Kullanılan Mikroorganizmalar

2.2.1. Beta Hemolitik Streptokoklar

Beta hemolitik streptokoklar, özellikle *Streptococcus pyogenes* ve *Streptococcus agalactiae* türleri ile temsil edilen ve insan sağlığı üzerinde ciddi etkiler yaratan patojen gruplarındandır. Bu mikroorganizmalar, farenjitten nekrotizan fasiite, neonatal sepsisten invaziv toksik şok sendromuna kadar uzanan geniş bir klinik spektrumda enfeksiyonlara neden olmaktadır. Gergova ve arkadaşlarının (2024) yaptığı güncel bir derleme, bu enfeksiyonların dünya genelinde önemli bir morbidite ve mortalite kaynağı olduğunu ve özellikle immün sistemi zayıf bireylerde ölümcül seyredebileceğini ortaya koymuştur.

Bu patojenler, halen penisilin gibi beta-laktam antibiyotiklere duyarlı olsalar da, makrolid, linkozamid ve tetrasiklin grubu antibiyotiklere karşı gelişen direnç, tedavi yönetiminde ciddi bir zorluk oluşturmaktadır. Söz konusu çalışmada, son on yılda Avrupa, Asya ve Amerika'da yapılan direnç taramaları değerlendirilmiş; bazı bölgelerde makrolid direncinin %50'yi aştığı belirtilmiştir (Gergova vd., 2024). Ayrıca, direnç mekanizmalarının mef(A), erm(B) ve tet(M) genleri aracılığıyla geliştiği ve bu genetik öğelerin horizontal gen transferiyle hızla yayıldığı vurgulanmıştır.

Gergova ve ekibi, artan antimikrobiyal direncin hem toplum kökenli hem de hastane kaynaklı enfeksiyonların kontrolü açısından yeni stratejilere ihtiyaç doğurduğunu belirtmiştir. Bu kapsamda, moleküler düzeyde yapılan epidemiyolojik izlem çalışmalarının, enfeksiyon kontrol politikalarının merkezine alınması gerektiği ifade edilmiştir. Ayrıca aşılama ve alternatif tedavi yaklaşımlarının, özellikle invaziv streptokokal enfeksiyonların azaltılmasında önemli bir rol oynayabileceği vurgulanmıştır (Gergova vd., 2024).

Beta hemolitik streptokokların sınıflandırılması, hücre duvarlarında bulunan C karbonhidrat antijenlerine dayanan Lancefield sınıflaması ile gerçekleştirilir (Lancefield,

1933). Bu sistem, streptokokları A'dan V'ye kadar serogruplara ayırmakta ve özellikle beta hemolitik türlerin tanımlanmasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak, zamanla yetersiz kalan bu serolojik sınıflandırma, tür düzeyindeki biyokimyasal ve genetik farklılıkları dikkate alan yeni yöntemlerin geliştirilmesini gerekli kılmıştır (Facklam, 2002).

Bu doğrultuda, 16S rRNA gen dizileme, multilokus dizi tiplendirme (MLST) ve tam genom dizileme (WGS) gibi moleküler teknikler streptokok taksonomisinde yeni bir dönem başlatmıştır (Facklam, 2002). Özellikle *Streptococcus pyogenes* gibi genetik çeşitliliği yüksek türlerde fenotipik tanı yöntemlerinin sınırlılıkları, daha hassas ve özgül analiz tekniklerinin önemini artırmıştır. Toorop ve arkadaşlarının (2023) tanımladığı core-genome multilocus sequence typing (cgMLST) yaklaşımı, klasik MLST'ye kıyasla çok daha yüksek çözünürlükte filogenetik analiz yapma olanağı sunmaktadır. Çalışmada, *S. pyogenes* suşları için optimize edilmiş 1.170 lokusu kapsayan genişletilmiş bir cgMLST çerçevesi oluşturulmuş ve bu yöntem ile genetik olarak ilişkili kümelerin belirlenmesinde yüksek doğruluk sağlanmıştır.

Bu sistem, hem salgın ilişkili hem de sporadik suşlar arasında ayırım yapma kapasitesine sahiptir. Özellikle invaziv enfeksiyonlara neden olan suşlar ile asemptomatik taşıyıcılıkla ilişkili olanlar arasında genetik farkların belirlenmesi, enfeksiyon zincirlerinin izlenmesinde kritik öneme sahiptir (Toorop vd., 2023). Avrupa genelinden toplanan 1.200'ün üzerinde *S. pyogenes* genomu üzerinde test edilen bu sistemin, salgın tanımlaması ve kaynak takibi açısından halk sağlığı laboratuvarlarında etkili bir araç olarak değerlendirildiği belirtilmiştir.

Modern tanı yöntemleri, yalnızca tiplendirme değil, aynı zamanda virülans faktörlerinin belirlenmesi açısından da büyük katkı sağlamaktadır. Borek ve arkadaşları (2012), *S. pyogenes* suşlarında 20 farklı virülans faktörünü eşzamanlı olarak saptayabilen bir multiplex PCR protokolü geliştirmiştir. Bu protokol ile tespit edilen başlıca genler arasında speA, speB, speC gibi süperantijen genleri ve smeZ, scpA, sic, spyCEP gibi doku invazyonu ve immün kaçışla ilişkili genler yer almıştır.

Genetik belirteçlerin farklı kombinasyonlarda bulunması, *S. pyogenes*'in patojenitesinin oldukça değişken olduğunu göstermektedir. Ayrıca PCR temelli yaklaşımların, klasik fenotipik yöntemlerin ötesine geçerek daha hassas ve kapsamlı analizler sunduğu ifade edilmiştir (Borek vd., 2012). Multiplex PCR'nin sunduğu hız ve

doğruluk, hem erken tanı hem de hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarının planlanmasında önemli avantajlar sunmaktadır.

Beta hemolitik streptokoklar, yalnızca yüzeysel enfeksiyonlarla sınırlı kalmayıp, aynı zamanda nekrotizan fasiit, streptokokal toksik şok sendromu (STSS) ve post-streptokokal glomerülonefrit (PSGN) gibi ciddi invaziv ve immün-aracılı hastalıklara neden olabilmektedir. Bu tablo, hem klinik hem de patojenik açıdan bu grubun önemini artırmaktadır. Son dönemde yapılan sistematik derlemeler, belirli *Streptococcus pyogenes* suşlarının hipervirülan gen profilleri taşıdığını ve bu durumun özellikle invaziv enfeksiyonlarda daha ağır seyir ve tedavi yanıtının yetersizliği ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Örneğin, süperantijen (speA, smeZ) ve toksin (slo, speB) kodlayan genlerin varlığı, invaziv GAS suşlarında yüksek sıklıkta bulunmuş ve bu genetik özelliklerin klinik ciddiyetle doğrudan bağlantılı olduğu tespit edilmiştir (Rampersadh vd., 2024).

Farenjit ve tonsillit, beta hemolitik streptokokların en sık neden olduğu üst solunum yolu enfeksiyonları arasında yer alır. Bu durumlar özellikle çocuklarda (%20–30) ve yetişkinlerde (%5–15) belirli sıklıklarda görülmekte olup, enfeksiyonun kötüleşmesi halinde romatizmal ateş, akut post-streptokokal glomerülonefrit (APSGN) ve kızıl gibi komplikasyonlara neden olabilir (Ashurst vd., 2025). Klinik belirtiler arasında ani başlayan boğaz ağrısı, ateş, tonsiller eksudat, farinks inflamasyonu ve hassas boyun lenf nodları sıralanabilir. Bununla birlikte öksürük veya rinore genellikle viral etiyolojiyi işaret etse de GAS enfeksiyonu ihtimalini dışlamaz (Ashurst vd., 2025).

Beta hemolitik streptokokların neden olduğu nekrotizan deri ve yumuşak doku enfeksiyonları (NSTI), hızlı ilerleyen ve yüksek mortalite oranına sahip klinik tablolardır. *Streptococcus pyogenes* başta olmak üzere, grup A, B, C ve G streptokoklar bu enfeksiyonların en sık etkenleri arasında yer almaktadır. Horn ve arkadaşlarının (2021) yaptığı çok merkezli bir çalışmada, beta hemolitik streptokok kaynaklı NSTI vakaları detaylı şekilde incelenmiş ve özellikle klindamisin direncinin hastalık prognozu üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir.

Çalışmada, klindamisin dirençli suşlarla enfekte olan hastaların, dirençsiz suşlarla enfekte olanlara kıyasla daha yüksek amputasyon oranlarına (%27 karşı %15) ve daha kötü klinik sonuçlara sahip olduğu belirlenmiştir. Ayrıca klindamisin direncinin, invaziv hastalık formunda mortaliteyi belirgin şekilde artırabileceği vurgulanmıştır. Bu bulgular, klindamisin gibi protein sentez inhibitörlerinin yalnızca antibakteriyel değil, aynı zamanda toksin

baskılayıcı etkisi nedeniyle NSTI tedavisinde önemli bir yere sahip olduğunu göstermektedir (Horn vd., 2021).

Streptokokal Toksik Şok Sendromu (STSS), *Streptococcus pyogenes* gibi β -hemolitik streptokokların ürettiği süperantijenik toksinlerin tetiklediği, hızla ilerleyen ve yüksek mortaliteye sahip sistemik bir klinik tablodur. Bu sendrom, tipik olarak ani başlangıçlı ateş, hipotansiyon, multiorgan yetmezliği ve ciltte nekrotizan lezyonlar ile karakterizedir. Son yıllarda yapılan klinik gözlemler, erken tanı ve zamanında tedavinin bu ciddi enfeksiyonun seyrini önemli ölçüde etkileyebileceğini ortaya koymuştur.

Mihalov ve arkadaşları (2025) tarafından yayımlanan çalışmada, Slovakya'da STSS tanısı almış beş hastaya ait klinik veriler değerlendirilmiştir. Çalışmada dikkat çeken bulgulardan biri, hastaların tamamında erken dönemde uygulanan hızlı antijen testlerinin (point-of-care testing) tanıya ulaşmada etkili olmasıdır. Ayrıca olguların çoğunda klindamisin ve penisilin kombinasyonu kullanılarak yapılan erken antimikrobiyal tedavinin, hayatta kalım oranını artırdığı bildirilmiştir. Bu bulgular, STSS yönetiminde hem erken tanı hem de hızlı tedavi protokollerinin hayati öneme sahip olduğunu bir kez daha doğrulamaktadır (Mihalov vd., 2025).

Verilen bilgiler ışığında, beta hemolitik streptokokların neden olduğu enfeksiyonların yalnızca klinik açıdan değil, aynı zamanda tanı ve tedavi yaklaşımları yönünden de çok yönlü değerlendirilmesi gerektiği açıktır. Antibiyotik direncindeki artış, hipervirülan suşların yayılımı ve invaziv enfeksiyonların şiddeti, bu patojenlerin halk sağlığı açısından taşıdığı riski artırmaktadır. olayısıyla, beta hemolitik streptokok enfeksiyonlarının kontrol altına alınabilmesi için hem tanı hem de tedavi süreçlerinde bütüncül ve güncel yaklaşımların benimsenmesi gerekmektedir.

Grup A Streptokok *Streptococcus pyogenes*

Grup A streptokoklar (GAS), başlıca *Streptococcus pyogenes* türü ile temsil edilen, insanlara özgü, gram-pozitif ve zincirler halinde dizilen bakterilerdir. Lancefield sınıflamasına göre hücre duvarlarında bulunan C-karbonhidrat antijenine dayanarak A grubu içinde yer alırlar. Bu bakteriler, solunum yolları ve cilt başta olmak üzere birçok dokuda enfeksiyona neden olabilmekte ve enfeksiyonlar yüzeysel ya da sistemik düzeyde

seyredebilmektedir. Newberger ve Hollingshead (2025), GAS'ın insanlara özgü patojenik adaptasyon gösterdiğini ve farenjit ile cilt enfeksiyonlarından nekrotizan fasiit ve streptokokal toksik şok sendromu gibi hayatı tehdit eden invaziv enfeksiyonlara kadar uzanan geniş bir klinik spektruma yol açabildiğini belirtmektedir. Özellikle farenjit vakalarında çocuklarda %20–30, yetişkinlerde ise %5–15 oranında GAS etken olarak saptanmakta ve bu enfeksiyonlar zamanında tedavi edilmediğinde akut romatizmal ateş ve post-streptokokal glomerülonefrit gibi immün-aracılı komplikasyonlara neden olabilmektedir (Newberger ve Hollingshead, 2025).

Beta hemolitik streptokoklar arasında yer alan *Streptococcus pyogenes* (Grup A streptokok; GAS), yüzeysel enfeksiyonlardan invaziv sistemik hastalıklara kadar geniş bir klinik yelpazeye neden olan önemli bir patojendir. Rampersadh ve arkadaşlarının (2024) gerçekleştirdiği sistematik derleme ve meta-analiz, invaziv GAS enfeksiyonlarına neden olan suşlardaki sık rastlanan virülans genlerinin dağılımını kapsamlı bir şekilde analiz etmiştir. Çalışmada yer alan 115 araştırma makalesinin incelenmesi sonucunda, invaziv enfeksiyon izolatlarında en sık tespit edilen genler arasında *speB*, *slo*, *smeZ*, *speC* ve *speA* gibi süperantijen ve toksin kodlayan faktörlerin yer aldığı belirtilmiştir (Rampersadh vd., 2024).

Bu virülans genlerinin özellikle doku invazyonu, bağışıklık sisteminden kaçış ve sistemik inflamatuvar yanıtları tetikleme gibi rolleri olduğu; bu nedenle invaziv enfeksiyonlardaki klinik ciddiyetle doğrudan ilişkili olabileceği vurgulanmaktadır. Örneğin, *speA* ve *smeZ* genlerinin varlığı, streptokokal toksik şok sendromu (STSS) gibi ağır klinik tablolarda daha yüksek oranda saptanmıştır. Ayrıca *slo* (streptolizin O) ve *speB* (sistin proteaz) gibi genlerin, hücre zarını yıkıcı etkileri nedeniyle doku hasarını artırdığı bildirilmiştir.

Rampersadh ve arkadaşlarının çalışması, bu virülans genlerinin yalnızca tanısal açıdan değil, aynı zamanda salgın takibi, moleküler tiplendirme ve potansiyel aşı hedeflerinin belirlenmesi açısından da kritik öneme sahip olduğunu ortaya koymuştur. Yazarlar, invaziv GAS enfeksiyonlarının kontrol altına alınmasında genetik düzeyde virülans profilinin izlenmesinin, enfeksiyon yönetiminde daha etkili stratejiler geliştirilmesine olanak sağlayabileceğini ifade etmektedirler (Rampersadh vd., 2024).

Streptococcus pyogenes, Grup A streptokoklar (GAS) arasında en yaygın ve klinik açıdan en önemli patojenlerden biri olarak öne çıkmaktadır. Bu bakterinin enfeksiyon

yeteneği, sahip olduğu çok sayıda virlans faktörü ile doğrudan ilişkilidir. Özellikle M proteini, streptolizin S ve O, streptokinaz, DNazlar, hyaluronidaz ve kapsül yapısındaki hyaluronik asit gibi faktörler; hem konak bağışıklığından kaçışı kolaylaştırmakta hem de doku invazyonunu mümkün kılmaktadır. M proteini, fagositoza karşı koruma sağlarken; streptolizin O ve S, hücre membranlarını parçalayarak hücre ölümüne yol açar (Gao vd., 2019).

Gao ve arkadaşlarının (2019) yaptığı özgün bir çalışmada, *Streptococcus pyogenes*'in virlans mekanizmaları, proteomik analizlerle detaylı şekilde incelenmiş ve özellikle Cas9 geni yokluğunda bakterinin virlans profiline dair önemli değişiklikler gözlenmiştir. Bu analizler, CRISPR-Cas9 sisteminin yalnızca gen düzenlemede değil, aynı zamanda bakterinin konak savunmasına karşı geliştirdiği stratejilerde de rol oynayabileceğini ortaya koymuştur. Bu bulgular, patojenitenin yalnızca klasik virlans faktörleri ile sınırlı olmadığını, genetik regülasyon mekanizmalarının da enfeksiyon süreçlerine katkı sunduğunu göstermektedir.

Bu bilgiler ışığında, *S. pyogenes*'in kompleks virlans yapısı ve genetik düzenleme sistemleri, enfeksiyonların hem tanı hem de tedavi süreçlerinde dikkate alınması gereken çok yönlü bir mikrobiyal stratejiyi temsil etmektedir (Gao vd., 2019).

Grup A streptokoklar (*Streptococcus pyogenes*), halen penisilin gibi beta-laktam antibiyotiklere duyarlı kalmayı sürdürmekle birlikte, makrolid, linkozamid ve tetrasiklin gibi alternatif tedavi seçeneklerine karşı artan direnç eğilimiyle dikkat çekmektedir. Bu bağlamda, İspanya'da 2007–2020 yılları arasında yürütülen retrospektif bir ulusal gözetim alışması, *S. pyogenes* izolatlarında bu antibiyotiklere karşı gelişen direnç profilini detaylı şekilde ortaya koymuştur (Villaln vd., 2023).

Çalışma kapsamında incelenen 4.128 invaziv *S. pyogenes* izolatının %8'inde eritromisin, %6,6'sında klindamisin ve %8,2'sinde tetrasiklin direnci tespit edilmiştir. En sık görülen makrolid direnç fenotipi cMLSB (konstitutif makrolid-linkozamid-streptogramin B direnci) olurken, bu fenotipin genetik temeli olarak sıklıkla erm(B) geninin varlığı saptanmıştır. Ayrıca tet(M) ve tet(O) genlerinin, tetrasiklin direncinin temel belirleyicileri olduğu bildirilmiştir. Bu genetik öğelerin çoğunlukla mobil genetik elementlerle taşındığı ve böylece horizontal gen transferi yoluyla hızla yayılabileceği vurgulanmıştır (Villaln vd., 2023).

Bir başka çalışma olan Yu ve arkadaşlarının (2023) yaptığı derlemede, β -laktam antibiyotiklere karşı gelişen bu azalmış duyarlılığın altında yatan temel mekanizmanın, penicillin binding protein 2X (pbp2x) geninde meydana gelen nokta mutasyonları olduğu bildirilmiştir. Bu mutasyonlar, penisilin ve sefalosporinlerin hedefi olan transpeptidaz bölgesinde yapısal değişikliklere yol açmakta ve bu sayede antibiyotik bağlanmasını azaltarak bakterinin yaşamını sürdürmesini mümkün kılmaktadır. Söz konusu mutasyonların Japonya, ABD, Kanada ve Çin gibi farklı ülkelerde izole edilmiş çeşitli suşlarda tanımlanması, bu olgunun küresel düzeyde izlenmesi gerektiğini göstermektedir.

Çalışmada ayrıca, bu mutasyonları taşıyan suşların fenotipik olarak hala duyarlı aralıkta değerlendirildiği; ancak minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) değerlerinde belirgin bir artış gözlemlendiği belirtilmiştir. Bu artış, rutin klinik duyarlılık testlerinde fark edilmeyebilir; dolayısıyla moleküler izleme yöntemlerinin kullanımı bu bağlamda önem kazanmaktadır. Araştırmacılar, antibiyotik baskısı altında bu mutant suşların seçim avantajı kazanabileceğine dikkat çekmiş ve bu nedenle antibiyotik kullanımında dikkatli olunması gerektiğini vurgulamışlardır.

Yu ve ekibi, henüz yüksek düzeyde dirençli *S. pyogenes* suşlarının yaygınlaşmadığını belirtmekle birlikte, *pbp2x* mutasyonlarının varlığına dair artan kanıtların, β -laktam antibiyotiklere karşı duyarlılıkta evrimsel bir kayma olabileceğini düşündürdüğünü ifade etmiştir. Bu nedenle, hem genetik düzeyde direnç izleme sistemlerinin geliştirilmesi hem de β -laktam dışı alternatif tedavi stratejilerinin değerlendirilmesi önerilmektedir.

Streptococcus pyogenes başta olmak üzere Grup A streptokokların ciddi invaziv enfeksiyonlara neden olabilmesi, giderek artan antibiyotik direnç eğilimleri ve bazı suşların hipervirülan özellikler göstermesi, mevcut tedavi yaklaşımlarının yetersiz kalabileceğini göstermektedir. Beta-laktamlara duyarlılık büyük ölçüde korunmakla birlikte, bazı izolatlarda azalmış duyarlılık ve alternatif antibiyotiklere karşı gelişen direnç, bu patojenle mücadelede yeni ve etkili yöntemlerin geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır. Bu bağlamda, özellikle bitkisel kaynaklı antimikrobiyal ajanlar ve sinerjik kombinasyonların potansiyel tedavi alternatifleri olarak değerlendirilmesi giderek daha fazla önem kazanmaktadır.

Grup B Streptokok *Streptococcus agalactiae*

Grup B Streptokoklar (*Streptococcus agalactiae*), hem insanlarda hem de hayvanlarda enfeksiyon oluşturan önemli bir patojen grubudur. Lancefield sınıflamasına göre B grubu olarak tanımlanan bu bakteriler, özellikle gebelik döneminde kadın genital kanalında kolonize olarak doğum sırasında vertikal geçişle yenidoğan enfeksiyonlarına yol açabilmektedir. *S. agalactiae*, başta sepsis, menenjit ve pnömoni olmak üzere ciddi yenidoğan enfeksiyonlarının en sık nedenlerinden biridir (Shabayek ve Spellerberg, 2018).

Bu mikroorganizmanın genetik çeşitliliği, özellikle yüzey proteinleri ve kapsüler polisakkarit antijenleri temelinde belirlenen serotip yapısıyla dikkat çeker. Günümüzde *S. agalactiae* için tanımlanmış dokuz farklı serotip (Ia, Ib, II–IX) bulunmakta ve bu serotipler, coğrafi bölgeye ve hasta grubuna göre farklılık göstermektedir. Özellikle serotip III, invaziv neonatal enfeksiyonlarla en sık ilişkilendirilen serotiplerden biri olarak öne çıkmaktadır (Shabayek ve Spellerberg, 2018).

Kolonizasyon ve invazivlik arasında belirgin bir ilişki vardır; özellikle gebeliğin son trimesterinde maternal vajinal ve rektal kolonizasyon, neonatal hastalık açısından ciddi bir risk faktörüdür. Bu nedenle birçok ülkede gebelik sırasında rutin tarama ve intrapartum antibiyotik profilaksisi gibi önleyici uygulamalar önerilmektedir. Bununla birlikte, antibiyotik direncinin artması ve aşılama stratejilerine yönelik çalışmalar, GBS enfeksiyonlarının önlenmesinde uzun vadeli çözümler geliştirilmesini gerekli kılmaktadır (Shabayek ve Spellerberg, 2018).

Norveç'te 1996–2019 yılları arasında gerçekleştirilen kapsamlı bir ulusal çalışma, *Streptococcus agalactiae*'nin erişkinlerde yol açtığı invaziv enfeksiyonların insidansında belirgin bir artış olduğunu ortaya koymuştur. Çalışmada, erişkinlerde invaziv GBS insidansı, 1996'da 1,10/100.000 kişi-yıl iken 2019'da 6,70/100.000 kişi-yıl'a yükselmiş ve bu artış yılda ortalama %6,4'lük bir orana karşılık gelmiştir (Uggen vd., 2024). Bu oran özellikle 60 yaş ve üzeri bireylerde en yüksek düzeye ulaşmıştır.

Çalışma aynı zamanda diyabet, kardiyovasküler hastalık ve kanser gibi kronik hastalıkların GBS enfeksiyonları açısından öne çıkan risk faktörleri olduğunu bildirmiştir. Bu bağlamda, GBS'nin erişkin popülasyonda, özellikle komorbiditesi olan ve ileri yaş

grubundaki bireylerde ciddi klinik tablolar (bakteriyemi, yumuşak doku enfeksiyonları, osteomyelit, endokardit) oluşturabileceği net olarak gösterilmiştir (Uggen vd., 2024).

Moleküler düzeyde değerlendirildiğinde, *S. agalactiae*'nin virülans potansiyeli başta kapsüler polisakkarit yapısı olmak üzere, yüzey proteinleri, beta hemolizin, C5a peptidaz ve hyaluronidaz gibi birçok faktörle ilişkilendirilmektedir. Kapsüler polisakkaritler özellikle fagositoza karşı koruyuculuk sağlayarak bağışıklık sisteminden kaçışa olanak tanırken; beta hemolizin gibi toksinler doku invazyonunu kolaylaştırmakta ve konak hücre hasarına neden olmaktadır. Bu virülans faktörlerinin ekspresyonu, çevresel koşullara ve konak savunma yanıtına göre değişkenlik gösterebilmektedir (Patras ve Nizet, 2018).

Ancak son yıllarda GBS izolatlarında antibiyotik direncinde belirgin bir artış gözlemlenmiştir. Hsu ve arkadaşlarının (2025) 57 ülkeden 266 çalışmayı kapsayan güncel ve kapsamlı bir meta-analizinde, GBS'e karşı antibiyotik direnç profilleri detaylı biçimde değerlendirilmiştir. Bulgulara göre, tetrasiklin direnci küresel ölçekte oldukça yaygın olup %80,1 (95 % CI: 77,1–82,8) oranında saptanmıştır. Bununla birlikte eritromisin ve klindamisin gibi makrolid ve lincosamid grubu antibiyotiklere karşı direnç oranlarının da artış gösterdiği rapor edilmiştir. Özellikle beta-laktam antibiyotiklere alerjisi olan gebelerde alternatif olarak kullanılan bu antibiyotiklere karşı gelişen direnç, mevcut önleme protokollerinin etkinliğini tehdit etmektedir (Hsu vd., 2025).

Çalışmada ayrıca, direnç genlerinin coğrafi dağılımına ve zaman içindeki değişimine de yer verilmiş; Asya ve Güney Amerika gibi bazı bölgelerde direnç oranlarının daha yüksek olduğu, buna karşın Avrupa'da göreceli olarak daha düşük seviyelerde seyrettiği bildirilmiştir. Bu farklılıklar, yerel antibiyotik kullanım alışkanlıkları ve sağlık politikalarının etkisini yansıtmaktadır. Makalede vurgulanan bir diğer önemli bulgu ise, çoklu ilaç direnci gösteren suşların artışı ve horizontal gen transferi yoluyla bu direnç öğelerinin yayılma potansiyelidir (Hsu vd., 2025).

Elde edilen bu bulgular, mevcut antibiyotik profilaksisi stratejilerinin sürdürülebilirliği konusunda endişelere yol açmakta ve GBS enfeksiyonlarıyla mücadelede yeni yaklaşımların geliştirilmesi gerektiğine işaret etmektedir. Bu kapsamda, evrensel aşılama stratejileri ve alternatif antimikrobiyal tedavilerin geliştirilmesi, gelecekte GBS kaynaklı neonatal enfeksiyonların kontrolü açısından kritik öneme sahip olabilir.

Grup C ve G Streptokok *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*

Grup C ve G streptokoklar, özellikle *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (SDSE) başta olmak üzere, insanlarda giderek artan sayıda enfeksiyona neden olan beta hemolitik streptokok gruplarıdır. Lancefield sınıflamasında C ve G grubu antijenlerine sahip olan bu mikroorganizmalar, klinik olarak *Streptococcus pyogenes* ile benzer enfeksiyon tabloları oluşturabilmektedir. Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, farenjit, bakteriyemi, endokardit, nekrotizan fasiit ve streptokokal toksik şok sendromu gibi invaziv vakalar, bu patojenlerin neden olduğu başlıca klinik tablolarıdır (Baracco, 2019).

Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, Grup C ve G streptokokların neden olduğu invaziv enfeksiyonların sıklığında belirgin bir artış gözlenmiştir. Özellikle yaşlı bireyler, diyabet hastaları ve bağışıklık sistemi baskılanmış kişiler, bu enfeksiyonlara karşı daha duyarlı bir profil çizmektedir. Baracco (2019), SDSE'nin patogeneğinde rol oynayan virülans faktörlerinin *S. pyogenes* ile yüksek düzeyde benzerlik gösterdiğini belirtmekte ve bu nedenle tedavi ve tanı yaklaşımlarının benzer şekilde ele alınması gerektiğini vurgulamaktadır.

Grup C ve G streptokoklar arasında yer alan *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (SDSE), geleneksel olarak hayvan patojeni olarak değerlendirilmiş olsa da, son yıllarda insanlarda giderek daha fazla sayıda invaziv enfeksiyon etkeni olarak tanımlanmaktadır. SDSE, özellikle yaşlı ve komorbid bireylerde bakteriyemi, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları, artrit ve endokardit gibi ciddi klinik tablolara neden olabilmektedir. Bu tür, antijenik yapısı nedeniyle Lancefield C ve G gruplarına ait olarak sınıflandırılrsa da, moleküler düzeyde *Streptococcus pyogenes* (Grup A Streptokok) ile yüksek oranda benzerlik göstermektedir (Xie vd., 2024).

Xie ve arkadaşlarının (2024) belirttiği üzere, SDSE ve *S. pyogenes* arasında hem genetik hem de fenotipik düzeyde dikkate değer örtüşmeler mevcuttur. Her iki bakteri, M proteini gibi önemli virülans faktörlerine sahiptir ve süperantijen genleri taşıyabilmektedir. Bu nedenle SDSE'nin bazı suşları, *S. pyogenes*'e benzer şekilde toksik şok sendromu (STSS) veya nekrotizan fasiit gibi invaziv sendromlara yol açabilmektedir. Moleküler analizler, SDSE genomunun belirli bölgelerinde *S. pyogenes*'ten yatay gen transferi ile kazanılmış virülans genleri taşıdığını ortaya koymuştur.

Avrupa ve Japonya merkezli yapılan gözlemsel çok merkezli bir çalışmada, erişkinlerde invaziv SDSE enfeksiyonlarının klinik sonuçları ve mortalite belirleyicileri detaylı şekilde incelenmiştir. Toplam 588 hastanın yer aldığı bu analizde, 28 günlük ölüm oranı %10,4 olarak belirlenmiş; özellikle 60 yaş ve üzeri bireylerde ölüm riskinin anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir (Hanada vd., 2024)

Çalışmada ağır hastalık seyrinin, odaksız bakteriyemi varlığının, serum kreatinin ≥ 2.0 mg/dL ve kreatin kinaz ≥ 300 IU/L düzeylerinin ölüm riskini yükselten bağımsız faktörler olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca makrolid antibiyotiklere direnç gösteren suşlarda mortalite riski de daha yüksek olarak raporlanmıştır (HR 1,8). Bu sonuçlar, ciddi enfekte SDSE olgularında erken klinik değerlendirme ve biyokatlamların (özellikle renal ve kas enzimleri) hayat kurtarıcı olabileceğini göstermektedir.

Özellikle komorbiditesi olan yaşlı bireylerde SDSE enfeksiyonlarına bağlı mortalitenin yüksek olması, bu patojenin erişkinler için önemini vurgulamaktadır. Araştırmacılar, erken tanı, ağır hastalık belirlemesi ve antibiyotik duyarlılık testlerinin zamanında uygulanmasının mortaliteyi azaltma potansiyeline sahip olduğunu belirtmektedir (Hanada vd., 2024).

Nevanlinna ve arkadaşları (2023) tarafından Finlandiya’da yürütülen ve 18 yaş üzeri erişkinleri kapsayan kapsamlı bir nüfus tabanlı çalışmada, SDSE kaynaklı bakteriyemilerin sıklığı ve klinik özellikleri değerlendirilmiştir. Üç yıllık takip süresince elde edilen veriler, SDSE bakteriyemisinin yıllık ortalama insidansının 100.000 kişi başına 16,9 olduğunu göstermiştir.

Çalışmada SDSE bakteriyemisinin en yaygın klinik sunumu selülit olarak belirlenmiş ve tüm olguların yaklaşık %68’inde bu tabloya rastlanmıştır. Ayrıca bakteriyemilerin yaklaşık üçte birinin yaz aylarında ortaya çıkması, SDSE enfeksiyonlarının mevsimsel bir dağılım gösterebileceğine işaret etmektedir. Özellikle sıcak ve nemli havalarda cilt bariyerinin bozulmasıyla bu tür enfeksiyonların artabileceği öne sürülmüştür. Risk faktörleri açısından incelendiğinde, kronik cilt hastalıkları (özellikle egzama), diyabet, kalp hastalığı ve daha önce geçirilmiş selülit öyküsü, tekrarlayan bakteriyemi gelişimi açısından anlamlı bulunmuştur.

Grup C ve G streptokokların oluşturduğu enfeksiyonların klinik ciddiyeti ve artan antibiyotik direnci, bu patojenlerin halk sağlığı açısından yeniden değerlendirilmesini

zorunlu kılmaktadır. Ayrıca zoonotik geçiş potansiyeli de dikkate alındığında, bu grupların hem insan hem de veterinerlik alanında ortak bir takip stratejisiyle izlenmesi önerilmektedir.

2.2.2. *Staphylococcus* spp.

Staphylococcus spp., insan mikrobiyotasının önemli bir üyesi olmakla birlikte, özellikle dirençli türleri ciddi enfeksiyonlara yol açabilmektedir. Bu bakteriler, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarından septisemiye kadar geniş bir klinik yelpazede etkili olup, sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonların önde gelen etkenleri arasında yer almaktadır. Antimikrobiyal direnç mekanizmalarının artışı, tedavi yönetimini güçleştirmekte ve halk sağlığı açısından kaygı verici bir tablo ortaya koymaktadır. Güney Afrika’da 2012–2017 yılları arasında yapılan geniş çaplı bir araştırmada, klinik örneklerden izole edilen *Staphylococcus* spp. suşlarının antimikrobiyal direnç profilleri detaylı biçimde incelenmiştir (Sigudu vd., 2024).

Bu retrospektif çalışmada, 100.000’i aşkın insan örneği değerlendirilmiş ve en yaygın olarak izole edilen türün *Staphylococcus aureus* olduğu belirlenmiştir. En yüksek direnç oranları ise β -laktam grubu antibiyotiklere karşı gözlemlenmiş; özellikle kloksasilin direnci %70,5 oranında tespit edilmiştir. Buna ek olarak, çoklu ilaç direnci (MDR) gösteren izolatların oranı %25,8 olarak raporlanmıştır. Çalışmada ayrıca, trimetoprim-sülfametoksazol ve eritromisin gibi yaygın kullanılan antibiyotiklere karşı da yüksek direnç seviyeleri bildirilmiş; bu durumun özellikle toplum kökenli enfeksiyonlar açısından tedavi seçeneklerini sınırladığı vurgulanmıştır.

Navidifar ve arkadaşlarının (2025) gerçekleştirdiği kapsamlı sistematik derleme ve meta-analiz çalışmasında, 76 ülkeden elde edilen 223 çalışmanın verileri değerlendirilmiş ve küresel ölçekte *Staphylococcus* spp. izolatlarında makrolid direncinin yaygınlığı ortaya konmuştur.

Bu çalışma, eritromisin, klaritromisin ve azitromisin gibi yaygın makrolid antibiyotiklere karşı direnç oranlarının sırasıyla %57,3, %52,6 ve %57,9 olduğunu göstermiştir. Ayrıca, direnç oranları coğrafi olarak değişiklik göstermekte olup, Okyanusya’da eritromisin direnci %72’ye ulaşırken, Avrupa’da bu oran %40,7 olarak bildirilmiştir. En yüksek direnç oranları metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA)

suşlarında saptanmış; bu durum, makrolid direncinin özellikle MDR (çoklu ilaç dirençli) fenotipi ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.

Çalışma, 2020–2023 yılları arasında eritromisin direncinde sınırlı da olsa bir düşüş eğilimi saptandığını belirtmekle birlikte, direnç prevalansının halen küresel düzeyde yüksek olduğuna dikkat çekmiştir. Direnç mekanizması açısından ise özellikle *erm* genlerinin (*ermA*, *ermB*, *ermC*) plazmid aracılığıyla yatay gen transferi yoluyla yayılmasının, bu direnç profiline katkıda bulunduğu vurgulanmıştır (Navidifar vd., 2025).

Bu bulgular ışığında, *Staphylococcus spp.*'nin neden olduğu enfeksiyonların yönetiminde hem lokal direnç paternlerinin göz önünde bulundurulması hem de alternatif tedavi seçeneklerinin araştırılması büyük önem taşımaktadır. Artan direnç tehdidi, özellikle hastane kaynaklı enfeksiyonlarda mortaliteyi artırabileceği gibi, toplum sağlığını da doğrudan etkilemektedir.

Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus, insan vücudunun normal mikrobiyotasında yer alabilen fakat aynı zamanda ciddi enfeksiyonlara yol açabilen önemli bir gram-pozitif bakteridir. Bu mikroorganizma, özellikle hastane kaynaklı ve toplum kökenli enfeksiyonların başlıca etkenlerinden biri olup; cilt enfeksiyonlarından bakteriyemiye, endokarditten toksik şok sendromuna kadar geniş bir klinik spektrumda rol oynamaktadır (Touaitia vd., 2025).

S. aureus'un patojenitesinin temelinde çeşitli virülans faktörlerinin koordineli ekspresyonu yer alır. Hücre duvarına bağlı proteinler (örneğin ClfA, ClfB, FnBPA/B), konak dokulara tutunmayı kolaylaştırarak kolonizasyonu başlatır. Bununla birlikte hiyalüronidaz, stafilokinaz ve lipaz gibi enzimler, doku invazyonunu kolaylaştırırken; hemolizinler (α , β , δ ve γ), lökositinler (özellikle PVL) ve süperantijen toksinleri (TSST-1, enterotoksinler) gibi ekzotoksinler doğrudan hücre hasarına ve immün yanıtın disregülasyonuna neden olur (Touaitia vd., 2025).

Son yıllarda, antibiyotik direnci, özellikle metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) suşlarının ortaya çıkmasıyla daha da önemli hale gelmiştir. MRSA, özellikle hastane kaynaklı enfeksiyonlarda önemli bir patojen olarak öne çıkmaktadır. MRSA'nın prevalansı dünya genelinde bölgesel farklılıklar göstermekte olup, bazı ülkelerde bu oran endişe verici

düzeyle ulaşmıştır. Umar ve arkadaşlarının (2024) Hindistan'ın kuzeyinde gerçekleştirdiği retrospektif çalışmada, üçüncü basamak bir sağlık kurumuna başvuran hastalardan izole edilen *S. aureus* suşlarının %64,7'sinin MRSA olduğu belirlenmiştir. Bu yüksek prevalans oranı, bölgedeki sağlık sistemleri için önemli bir halk sağlığı tehdidi oluşturmaktadır.

Aynı çalışmada MRSA izolatlarının antibiyotik duyarlılık profilleri de değerlendirilmiştir. Bulgular, MRSA suşlarının en yüksek duyarlılığı (%60,8) linezolid ve vankomisin gibi glikopeptid sınıfı antibiyotiklere gösterdiğini ortaya koymuştur. Buna karşılık, siprofloksasin gibi yaygın kullanılan bazı ajanlara karşı direnç oranlarının oldukça yüksek olduğu (%97,94 dirençli) belirtilmiştir. Özellikle klindamisine karşı duyarlılık oranının %44,3'te kalması, tedavi planlamasında bu antibiyotiğin dikkatli kullanılmasını gerekli kılmaktadır (Umar vd., 2024).

Çalışmanın sonuçları, MRSA enfeksiyonlarının hem prevalans hem de direnç profili açısından ciddi bir tehdit oluşturduğunu ve antibiyotiklerin rasyonel kullanımının yanı sıra enfeksiyon kontrol önlemlerinin artırılması gerektiğini ortaya koymaktadır.

2.2.3. *Candida* spp.

Candida spp., genellikle yuvarlak ya da oval şekilli, tek hücreli maya formlarında bulunan ve insan vücudunun normal mikrobiyotasında yer alan fırsatçı fungal organizmalardır. Bazı türleri, özellikle *Candida albicans*, çevresel stres veya konak savunma mekanizmalarına maruz kaldığında dimorfik dönüşüm geçirerek psödohif ve gerçek hif formlarına geçebilir; bu değişim, patojenitenin artmasında ve doku invazyonunda kritik rol oynar (Silva vd., 2017; Junqueira ve Mylonakis, 2023).

Candida türleri, bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde mukokutanöz kandidiyazis (oral pamukçuk, vajinal kandidiyazis), kutanöz enfeksiyonlar ve kandidemi gibi sistemik enfeksiyonlara neden olabilmektedir. Özellikle biyofilm oluşturarak antimikrobiyal tedavilere direnç geliştirme yetenekleri, bu türlerin klinik önemini artırmaktadır (Silva vd., 2017; Junqueira ve Mylonakis, 2023).

Candida türleri, insan mikrobiyotasının doğal üyeleri olmalarına rağmen, özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde fırsatçı enfeksiyonlara yol açabilen önemli patojenlerdir. Bu maya türleri, mukozal yüzeylerden damar içi kateterler gibi tıbbi cihazlara

kadar birçok alanda biyofilm oluşturma yetenekleri ile dikkat çekmektedir. Junqueira ve Mylonakis (2023), *Candida* biyofilmlerinin oluşturulması, gelişimi ve klinik etkileri üzerine yapılan çok sayıda çalışmayı bir araya getirerek, bu mikroorganizmaların patojenitesinde biyofilmlerin merkezi rol oynadığını vurgulamaktadır.

Candida biyofilmleri, klasik antifungal ajanlara karşı yüksek direnç göstermekte olup, enfeksiyonların kronikleşmesine, tedaviye yanıtınlığa ve nüks riskine yol açmaktadır. Bu biyolojik yapılar, hem hücre dışı matriks ile ilaç penetrasyonunu engellemekte hem de “persister” hücre popülasyonları sayesinde antifungal tedaviden kaçmayı başarmaktadır. Editöryal çalışmada, biyofilm kaynaklı enfeksiyonların, özellikle *C. albicans* başta olmak üzere diğer türlerde de ciddi morbiditeye neden olabileceği ve bu durumun hem hastane kaynaklı hem de toplum kaynaklı enfeksiyonlar açısından artan bir tehdit oluşturduğu ifade edilmiştir (Junqueira ve Mylonakis, 2023).

Başka bir çalışmada da Silva ve arkadaşları (2017), *Candida* biyofilmlerinin klasik antifungal ajanlara karşı önemli ölçüde dirençli olduğunu ve bu direncin çoklu moleküler mekanizmalarla ilişkili olduğunu belirtmektedir.

Çalışmada, biyofilmlerin antifungal direnç mekanizmaları dört temel başlık altında değerlendirilmiştir: (i) hücre dışı matriksin ilaçları tutarak hedefe ulaşmalarını engellemesi, (ii) hücre membranında ekspresyonu artmış olan ilaç taşıyıcı pompalar (özellikle ABC ve MFS taşıyıcıları), (iii) hücresel stres yanıt sistemlerinin aktivasyonu ve (iv) biyofilm içindeki “persister” hücrelerin varlığı. Bu mekanizmalar, antifungal ajanlara karşı *Candida* biyofilmlerinin toleransını artırmakta ve tedavi başarısını ciddi biçimde sınırlandırmaktadır (Silva vd., 2017). Bu nedenle, *Candida* enfeksiyonları hem tedavi hem de korunma açısından özel yaklaşımlar gerektirmektedir.

Candida albicans

Candida albicans, insanlarda en sık izole edilen fırsatçı fungal patojenlerden biri olup hem yüzeysel hem de sistemik enfeksiyonlardan sorumludur. Sağlıklı bireylerde gastrointestinal ve genitoüriner mukozalarda kolonize halde bulunan bu maya türü, bağışıklık sisteminin baskılandığı durumlarda patojenik hale gelerek ciddi klinik tablolara yol açabilmektedir. Özellikle HIV/AIDS hastalarında, kanser kemoterapisi alanlarda ve

yoğun bakım hastalarında *C. albicans* enfeksiyonlarının mortaliteyi artırdığı bildirilmiştir (Parambath vd., 2024).

Bu türün klinik önemini artıran başlıca faktörler arasında dimorfik büyüme yeteneği, biyofilm oluşturma kapasitesi ve antifungal direnç mekanizmaları yer almaktadır. Dimorfizm, *C. albicans*'ın maya formundan filamentöz (hif) forma geçerek epitel dokulara invazyon yeteneği kazanmasını sağlar. Ayrıca biyofilm formasyonları, özellikle kateterler ve protez gibi tıbbi cihazlar üzerinde gelişerek antifungal ajanlara karşı ciddi direnç oluşturur. Parambath ve arkadaşlarının (2024) Dünya Sağlık Örgütü Fungal Öncelikli Patojenler Listesi'ni bilgilendirmek amacıyla gerçekleştirdiği sistematik derleme, *C. albicans*'ın küresel sağlık açısından öncelikli bir patojen olduğunu ve özellikle az gelişmiş ülkelerde invaziv kandidiyazisin yüksek oranda morbidite ve mortaliteye yol açtığını ortaya koymuştur.

Candida albicans, kadınlarda vajinal kandidiyazisin en yaygın etkeni olarak öne çıkan bir maya türüdür. Normal vajinal mikrobiyotanın bir parçası olarak sessizce bulunabilen bu mikroorganizma, çeşitli predispozan faktörlerin etkisiyle patojenik hale gelerek vajinal mukozada enfeksiyona neden olabilir. Özellikle antibiyotik kullanımı, hormonal değişiklikler, gebelik, diyabet ve bağışıklık sisteminin baskılanması gibi durumlar, *C. albicans*'ın aşırı çoğalmasını kolaylaştırarak enfeksiyon gelişimini tetiklemektedir (Faustino vd., 2025).

Candida albicans'ın vajinal enfeksiyonlardaki başarısında, biyofilm oluşturma yeteneği ve epitel hücrelerine tutunma kapasitesi gibi çeşitli virülans faktörleri önemli rol oynamaktadır. Vajinal kandidiyazis sıklıkla vulvovajinal kaşıntı, akıntı ve irritasyon gibi semptomlarla kendini göstermekte ve bu durum kadınların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemektedir. Klasik antifungal tedavilere direnç gelişiminin artmakta olup ve bunun da tedavi başarısını olumsuz etkileyebileceği vurgulanmıştır (Faustino vd., 2025).

C. albicans, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ve diğer fırsatçı mikroorganizmalarla simbiyotik veya rekabetçi ilişkiler kurarak bu biyofilm yapılarının stabilitesini artırmakta ve enfeksiyonların klinik seyrini karmaşıktırmaktadır. (Pohl, 2022). Bu çalışmada bu tür polimikrobiyal biyofilm yapılarının antifungal tedavilere yanıt vermediğini, bu nedenle konvansiyonel tedavi yaklaşımlarının yetersiz kaldığını vurgulanmaktadır.

Bu bulgular ışığında, *Candida albicans* enfeksiyonlarının erken tanı ve etkili tedavi yaklaşımları ile yönetilmesi büyük önem taşımakta; aynı zamanda bu patojene yönelik alternatif tedavi stratejilerinin geliştirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır.



ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Klinik Suşlar

Bu araştırmada dört farklı bakteri ve bir maya olmak üzere toplam beş mikroorganizma kullanılmıştır. Klinik mikroorganizmalar arasında yer alan *Streptococcus pyogenes* ATCC 19615, *Streptococcus agalactiae* ATCC 12386 ve *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* ATCC 12388 suşları, ticari olarak temin edilmiştir. *S. aureus* ATCC 25923 ve *Candida albicans* ise Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Temel ve Endüstriyel Mikrobiyoloji laboratuvarı koleksiyonundan temin edilmiştir (Çolak ve Meriçli Yapıcı., 2015).

3.1.2. Antibiyotik ve Antifungal Diskler

Kullanılan antibiyotik disklerle ait kod, isim ve etkin madde miktarları Tablo 1’de detaylı şekilde sunulmuştur.

Tablo 1.

Antibiyotik ve antifungal diskleri ve özellikleri

Kod	Antibiyotik Disk Adı	Konsantrasyon/disk
AMC 30	Amoxicillin / Clavulanic acid	30 µg
AM 10	Ampicillin	10 mcg/Disk
C 30	Chloramphenicol	30 µg
CLR 15	Clarithromycin	15 µg
CRO 30	Ceftriaxone	30 µg
CTX 30	Cefotaxime	30 µg
DA 2	Clindamycin	2 µg
E 15	Erythromycin	15 µg
KTC 10	Ketoconazole	10 mcg/Disk
LEV 5	Levofloxacin	5 µg
P 10	Penicillin-G	10 Units/Disk
TE 30	Tetracycline	30 µg
VA 30	Vancomycin	30 mcg/Disk
VOR 1	Voriconazole	1 µg

Bu çalışmada kullanılan klinik mikroorganizmaların yaygın olarak kullanılan antibiyotik ve antifungal ajanlara karşı duyarlılık profillerini belirlemek ve uçucu yağların antimikrobiyal etkinlikleriyle karşılaştırmalı bir değerlendirme yapmak amacıyla, çapı 6 mm olan antibiyotik diskler (Bioanalyse®) kullanılmıştır.

3.1.3. Uçucu yağlar

Bu çalışmada kullanılan uçucu yağlar, antimikrobiyal etkinlikleri literatürde daha önce gösterilmiş ve geniş spektrumlu biyolojik özelliklere sahip olan aromatik bitkilerden elde edilmiştir. Çalışmada test edilen uçucu yağlar şunlardır: *Origanum vulgare* (kekik), *Mentha piperita* (nane), *Salvia officinalis* (adaçayı), *Syzygium aromaticum* (karanfil), *Lavandula officinalis* (lavanta), *Cinnamomum zeylanicum* (tarçın), *Allium sativum* (sarımsak), *Citrus limon* (limon), *Laurus nobilis* (defne), *Citrus sinensis* (portakal), *Eucalyptus globulus* labill (okaliptüs) ve *Mentha arvensis* (çin nanesi).

Tüm uçucu yağlar piyasadan ticari formda temin edilmiş olup, orijinal ambalajlarında ve üretici önerilerine uygun koşullarda saklanmıştır. Yağlar, testler öncesinde karanlık ve serin ortamda, ışık ve oksijen ile temas ettirilmeden muhafaza edilmiştir.

Bu bitkisel yağların seçilmesinde hem geleneksel kullanım geçmişleri hem de literatürde beta hemolitik streptokoklara karşı potansiyel antimikrobiyal etkilerinin raporlanmış olması etkili olmuştur (Burt, 2004; Bakkali vd., 2008).

3.1.4. Kimyasal Çözeltiler

Benzidamin hidroklorür %0,15 içerikli çözelti

Çalışmada, benzidamin hidroklorür içeren ticari formülasyonların mikrobiyal suşlara karşı potansiyel antimikrobiyal etkilerini değerlendirmek amacıyla, %0,15 oranında benzidamin hidroklorür içeren çözeltiden emdirilmiş diskler kullanılmıştır.

Disk difüzyon yöntemiyle gerçekleştirilen analizlerde, bu çözelti ile hazırlanan disklerin test edilen mikroorganizmalar üzerinde oluşturduğu inhibisyon zon çapları

ölçülmüş ve bu veriler doğrultusunda benzidamin hidroklorürün antimikrobiyal potansiyeli değerlendirilmiştir.

Benzidamin hidroklorür, özellikle oral ve farengeal enfeksiyonlarda topikal olarak kullanılan bir non-steroidal antiinflamatuvar ajan olup, literatürde düşük düzeyde de olsa bazı bakteri ve mantar türlerine karşı antimikrobiyal özellik gösterdiği bildirilmiştir (Fanaki ve El-Nakeeb, 1992). Bu nedenle çalışmada, bu bileşiğin test edilen mikroorganizmalar üzerindeki olası antimikrobiyal etkisinin değerlendirilmesi amacıyla analizler gerçekleştirilmiştir.

Benzokain %0,5 içerikli çözelti

Güncel bir çalışma, CPC/benzokain içeren formülasyonların 5 dakikalık maruziyet süresinde başta *Streptococcus pyogenes*, *S. aureus* ve *Candida albicans* olmak üzere birçok patojen üzerinde bakterisidal etki gösterdiğini bildirmiştir (Peiter vd., 2025)

Bu çalışmada, %0,5 oranında hazırlanmış benzokain çözeltisi, disk difüzyon yöntemi kullanılarak test edilmiş ve seçilen mikroorganizmalar üzerindeki olası antimikrobiyal etkisi değerlendirilmiştir. Diskler, steril koşullarda emdirilerek agar yüzeyine yerleştirilmiş ve inkübasyon sonrasında oluşan zon çapları ölçülerek mikroorganizmalar üzerindeki olası inhibisyon etkisi değerlendirilmiştir.

Deksametazon %0,1 içerikli çözelti

Deksametazon, güçlü bir kortikosteroid olup immünosupresif ve antiinflamatuvar etkileriyle bilinir. Yakın tarihli *in vitro* çalışmalarda, deksametazonun özellikle gram-pozitif ve gram-negatif bakterilerle birlikte kullanıldığında hücre duvarı geçirgenliğini ve antibiyotik duyarlılığını olumlu yönde etkilediği bildirilmiştir (Kim vd., 2025).

Güncel bir *in vitro* çalışmada, deksametazonun tek başına anlamlı bir antibakteriyel etki göstermediği; ancak bazı patojenler üzerinde, özellikle antibiyotiklerle birlikte uygulandığında antibiyotik duyarlılığını artırabildiği bildirilmiştir. *Staphylococcus pseudintermedius*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Streptococcus canis* gibi göz enfeksiyonu

etkenlerinde yapılan testlerde, deksametazon varlığının bazı antibiyotiklerin etkinliğini artırabildiği gösterilmiştir (Kim vd., 2025). Bu bağlamda, çalışmamızda da deksametazonun mikroorganizmalar üzerindeki potansiyel etkisi %0,1'lik çözeltisiyle bağımsız olarak değerlendirilmiştir.

Hipokloröz asit (HOCl) içerikli çözelti

Hipokloröz asit (HOCl), güçlü oksidatif özellikleri sayesinde mikroorganizmaların hücre duvarı, protein ve enzim yapılarını bozarak etkili bir antimikrobiyal ajan olarak kullanılır. Güncel *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar, düşük konsantrasyonlarda bile HOCl çözeltilerinin çoklu bakteri türleriyle birlikte virüs ve mantarlara karşı etkili olduğunu göstermektedir (Abass vd., 2024).

Bu çalışmada, HOCl içerikli çözeltiler disk difüzyon yöntemiyle test edilmiş ve seçilen mikroorganizmalar üzerindeki inhibisyon zon çapları ölçülerek potansiyel antimikrobiyal etkinlik analiz edilmiştir.

İyodür

İyodür (I^-) bileşikleri, oksidatif süreçlerle hipokloröz asit (HOCl) haline dönüşerek güçlü antimikrobiyal aktivite sergiler. Son çalışmalar, özellikle tükürükteki iyodürün, HOCl üretimini artırarak bakteriler ve virüslere karşı bir savunma mekanizması oluşturduğunu göstermiştir (Akiba vd., 2022). Bu çalışmada, iyodür içeren çözeltiler disk difüzyon yöntemi ile test edilmiş; farklı mikroorganizma türleri üzerinde inhibisyon zon çapları ölçülerek biyolojik etkisi analiz edilmiştir.

Asetik asit içerikli çözelti

Asetik asit, düşük pH'a sahip güçlü bir organik asit olup, hücre zarı geçirgenliğini bozarak mikroorganizmaların büyümesini ve metabolik aktivitelerini inhibe edebilmektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, asetik asidin yalnızca bakteriyel büyümeyi engellemekle kalmayıp aynı zamanda biyofilm oluşumunu ve virülans faktörlerini de baskılayabildiğini göstermektedir (Feng vd., 2022). Bu kapsamda, çalışmamızda kullanılan asetik asit çözeltisinin potansiyel antimikrobiyal etkisi, farklı patojenler üzerinde analiz edilmiştir.

2,3,5 Triphenyltetrazolium Chloride

Minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) değerlerinin belirlenmesinde, 96 kuyucuklu mikrodilüsyon plakları kullanılarak her kuyucuğa %1 oranında steril 2,3,5-Triphenyltetrazolium chloride (TTC) çözeltisi eklenmiştir. TTC, mikroorganizmaların metabolik olarak aktif hücreleri tarafından indirgenerek kırmızı renkli formazan bileşiğine dönüşür; bu dönüşüm, hücresel canlılığın doğrudan bir göstergesi olarak değerlendirilir. Bu yöntem, antibakteriyel duyarlılık testlerinde renk değişimiyle mikrobiyal büyümenin varlığını hızlı ve güvenilir biçimde saptamak amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır (Datar vd., 2021).

Bu kapsamda, çalışmamızda TTC kullanımı hem yöntemsel açıdan hem de bilimsel geçerlilik açısından desteklenmektedir.

3.1.5. Araştırmada Kullanılan Besiyerleri

Çalışmada, bakteri ve maya türlerinin kültürü ve duyarlılık testleri için farklı amaçlara yönelik çeşitli besiyerleri kullanılmıştır. Bakteriyel duyarlılık testlerinde yaygın olarak tercih edilen Mueller Hinton Broth (MHB) ve Mueller Hinton Agar (MHA), antibiyotik ve antimikrobiyal ajanların etkinliğini değerlendirmede standartlaştırılmış ortamlar sunar. Bununla birlikte, genel bakteri izolasyonu ve çoğaltımı için Tryptic Soy Agar (TSA) ve Tryptic Soy Broth (TSB) besiyerleri kullanılmıştır. Özellikle hemolitik aktivite gözlemlerinde, %5 Koyun Kanlı Agar tercih edilmiştir. Maya türlerinin çoğaltımı ve gözlemlenmesi amacıyla ise Yeast Extract Agar (YEA) besiyeri kullanılmıştır.

Bu besiyerlerinin seçimi, çalışmada kullanılan mikroorganizma türlerinin biyolojik özelliklerine ve yapılacak testlerin hassasiyetine göre belirlenmiştir.

3.2. Yöntem

3.2.1. Antibakteriyel Aktivite ve Minimum İnhibitör Konsantrasyonunun (MİK) ve Minimum Bakterisidal Konsantrasyon (MBK) Belirlenmesi

Disk Difüzyon Yöntemi

Belirlenen mikroorganizmalara karşı kullanılan etken maddelerin antibakteriyel aktiviteleri, disk difüzyon yöntemi ile belirlenmiştir. Disk difüzyon yöntemi, Clinical ve Laboratory Standards Institute (CLSI) M100 standartlarına uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Stok kültürler, %20 oranında gliserol içeren 10 ml’lik Tryptic Soy Broth (TSB; Merck) besiyerinde hazırlanarak -20 °C’de depolanmıştır. Uzun süreli saklama koşullarında gliserolün kriyoprotektan özellik göstermesi nedeniyle bu yöntem tercih edilmiştir (Tutrina ve Zhurilov, 2024).

Depolanan kültürler, deney öncesinde +4 °C’deki TSB besiyerine mikropipet yardımıyla aktarılmış ve canlılıklarının yeniden kazanılması sağlanmıştır. Aktive edilen kültürler, 37 °C’de 24 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyonun ardından bakteri süspansiyonları, 0.5 McFarland standardına ($\sim 10^8$ CFU/ml) eşdeğer olacak şekilde TSB ile seyreltilmiştir (CLSI, 2021). Hazırlanan bakteriyel süspansiyon, Tryptic Soy Agar (TSA) ve %5 koyun kanlı agar içeren steril petrilere 100 µl pipetlenerek eklenmiş ve L-bağet kullanılarak agar yüzeyine homojen bir şekilde dağıtılmış ve inokulumun besiyeri tarafından tamamen emilmesi için kısa bir süre beklenmiştir. 6 mm çapında steril Whatman diskler pens yardımıyla besiyeri üzerine yerleştirilip, uçucu yağlar ve diğer kimyasal çözeltiler 10 µl hacminde diskler damlatılmıştır. Uçucu yağların homojenizasyonu için Tween 80 kullanılmış ve bu şekilde uçucu yağların stok çözeltileri hazırlanmıştır. Boş diskler negatif kontrol, antibiyotik diskler ise pozitif kontrol olarak kullanılmıştır. Petriler bakteriler için 37 °C’de 24 saat, maya için 27 °C’de 48 saat boyunca inkübe edildikten sonra disk etrafında oluşan inhibisyon zon çapları diskler dahil olmak üzere mm cinsinden ölçülmüştür (CLSI, 2021). Deneyler dubletli olarak yürütülmüştür.

MİK ve MBK Değerlerinin Belirlenmesi

Bu çalışmada MİK (Minimum İnhibitör Konsantrasyon) ve MBK (Minimum Bakterisidal Konsantrasyon) değerlerinin belirlenmesi, Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (EUCAST) tarafından önerilen mikrodilüsyon esaslı yöntem protokolüne ve Clinical ve Laboratory Standards Institute (CLSI) M07-A10 yönergelerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir (EUCAST, 2024; CLSI, 2020).

Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK), bir antimikrobiyal maddenin mikroorganizmaların büyümesini engelleyebileceği en düşük konsantrasyon miktarını ifade eder. Minimum Bakterisidal Konsantrasyon (MBK) değeri ise bir antimikrobiyal maddenin bir mikroorganizmanın belirli bir yüzdesini öldürmek için gereken en düşük konsantrasyonunu belirler. Disk difüzyon metoduyla yüksek inhibisyon zonu veren uçucu yağların MİK değerleri belirlenmiştir.

TSB’de bulunan stok kültürler çalışmadan bir gün önce TSB’ye aktarılmıştır. 37 °C’de 24 saat inkübe edilen kültürler, TSB kullanılarak seyreltilmiş ve mikroorganizma yoğunluğu, McFarland standardına göre 10^8 kob/ml olan klinik suş süspansiyonları hazırlanmıştır. Uçucu yağ seyreltmeleri, MİK konsantrasyon aralığı %32 (v/v) ile %0,015625 (v/v) arasında, geometrik bir şekilde düzenlenmiş ve seyreltmeler Mueller-Hinton Broth (MHB, Merck) besiyerinde gerçekleştirilmiştir. 96 kuyucuklu plakların A1 kuyucuğuna 200 µl McFarland standardına göre 10^8 kob/ml yoğunlukta klinik suş süspansiyonu ilave edilmiş ve pozitif kontrol olarak kabul edilmiştir. Plakların yatay ve dikey ilk sırasına 180 µl farklı konsantrasyonlarda hazırlanmış olan uçucu yağlar ve 20 µl klinik suş süspansiyonu ilave edilmiştir. Diğer kuyucuklara ise karşılığı gelen konsantrasyondaki her iki uçucu yağdan 90 µl eklenmiş ve üzerine 20 µl 10^8 kob/ml yoğunlukta klinik mikroorganizma süspansiyonu ilave edilmiştir. Son sıraya ise negatif kontrol olarak 200 µl MHB ilave edilmiştir.

Plakalar inkübe edildikten sonra her bir kuyucuğa 20 µl %2,5 steril tetrazoliumklorid eklenerek 3 saat bekletilmiş ve oluşan renk değişimi gözlemlenmiştir. Renk değişimi gözlemlenen son konsantrasyon da dahil olmak üzere sonraki üç konsantrasyondan mikroorganizmanın türüne göre %5 koyun kanlı agar veya YEA besiyerine 10 µl hacimde

damla ekim yöntemi ile ekim yapılmıştır. Petriler gerekli süre ve sıcaklıkta inkübasyona tabi tutularak MİK değerleri belirlenmiştir. Daha sonra MBC değerleri belirlenmiştir.

3.2.2. İstatiksel Analiz

İstatistiksel analizler, Minitab 17.0 programı kullanılarak Display Statistics (aritmetik ortalama ve standart sapma) metodu ile yapılmıştır. Yapılan analizler, Minitab kılavuzuyla (Minitab, 2023) uyumlu sonuçlar sağlamıştır.

3.2.3. Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometresi Analizi (GC-MS)

Disk difüzyon ve Minimum İnhibitör Konsantrasyon deneyleri sonucunda etkili olduğu belirlenmiş olan *Origanium vulgare* (kekik), *Menta piperita* (nane), *Salvia officinalis* (adaçayı), *Syzygium aromaticum* (karanfil), *Cinnamomum zeylanicum* (tarçın), *Allium sativum* (sarımsak) uçucu yağlarının kimyasal kompozisyonları, Kastamonu Üniversitesi Merkezi Araştırma ve Uygulama Laboratuvarı'nda Shimadzu GC-MS cihazı kullanılarak GC MS solution (Shimadzu, Japonya) yazılımı aracılığıyla TIC (Total Ion Chromatogram) modu ile analiz edilmiştir. Her bir örnekteki bileşenler, kütle spektrumlarının NIST kütüphanesi ile karşılaştırılması sonucu tanımlanmıştır.

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Uçucu yağların Klinik Suşlara Karşı Disk Difüzyon Sonuçları

Bu bölümde, *Streptococcus pyogenes* ATCC 19615, *Streptococcus agalactiae* ATCC 12386, *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* ATCC 12388, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 ve *Candida albicans* türüne karşı, ticari olarak temin edilen *Origanum vulgare* (kekik), *Mentha piperita* (nane), *Salvia officinalis* (adaçayı), *Syzygium aromaticum* (karanfil), *Lavandula officinalis* (lavanta), *Cinnamomum zeylanicum* (tarçın), *Allium sativum* (sarımsak), *Citrus limon* (limon), *Laurus nobilis* (defne), *Citrus sinensis* (portakal), *Eucalyptus globulus* (okaliptüs) ve *Mentha arvensis* (çin nanesi) uçucu yağlarının ve bunların çeşitli sinerjik kombinasyonlarının antimikrobiyal etkileri değerlendirilmiştir.

İlk olarak, tüm uçucu yağlar ve kombinasyonlarının klinik suşlara karşı disk difüzyon yöntemi ile oluşturduğu inhibisyon zon çapları belirlenmiştir. Bu çalışmada elde edilen zon çapı değerleri, literatürde uçucu yağların antimikrobiyal etkinliğini değerlendirmek için önerilen eşik değerler doğrultusunda yorumlanmıştır (Hammer vd., 1999; Burt, 2004). Buna göre, ≥ 20 mm zon çapı yüksek duyarlılık, 15–20 mm orta düzeyde duyarlılık, 9–14 mm düşük duyarlılık, ≤ 8 mm ise dirençli olarak kabul edilmiştir.

Bu veriler doğrultusunda, yüksek antimikrobiyal aktivite gösteren uçucu yağlar ve kombinasyonları için dama tahtası yöntemi kullanılarak sinerjistik etki düzeyleri analiz edilmiştir. Ardından, seçili örneklerde Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK), Minimum Bakterisidal Konsantrasyon (MBK), Fraksiyonel İnhibitör Konsantrasyon (FIC) ve FIC İndeksi (FICI) değerleri belirlenmiştir. Son olarak, en etkili bulunan uçucu yağların kimyasal içerikleri Gaz Kromatografisi–Kütle Spektrometresi (GC-MS) analizleri ile incelenmiş ve elde edilen sonuçlar ayrıntılı şekilde sunulmuştur.

4.1.1. *Streptococcus pyogenes* Klinik Suşu Disk Difüzyon Sonuçları

Streptococcus pyogenes klinik suşuna karşı uçucu yağların, antibiyotiklerin ve kimyasalların zon çapları Tablo 2’ de verilmiştir.

Tablo 2

Streptococcus pyogenes klinik suşuna karşı uçucu yağlar, antibiyotikler ve kimyasallardan elde edilen disk difüzyon sonuçları

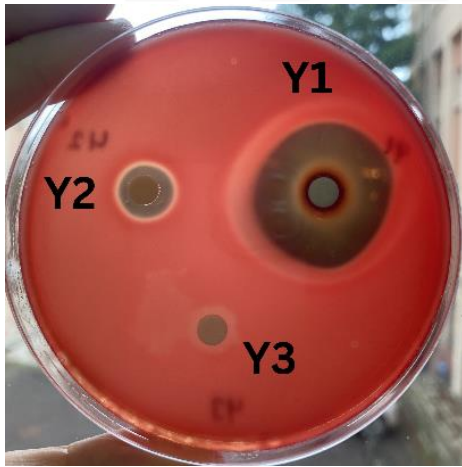
<u>Uçucu yağlar, Antibiyotikler ve Kimyasallar</u>	<u>İnhibisyon Zonları (mm) <i>Streptococcus pyogenes</i></u>
<i>Origanum vulgare</i> (Kekik)	27,50±1,25*
<i>Mentha piperita</i> (Nane)	13,00±0,83
<i>Salvia officinalis</i> (Adaçayı)	9,50±0,82
<i>Syzygium aromaticum</i> (Karanfil)	17,00±1,77
<i>Lavandula officinalis</i> (Lavanta)	10,25±0,53
<i>Cinnamomum zeylanicum</i> (Tarçın)	16,50±0,53
<i>Allium sativum</i> (Sarımsak)	20,50±0,50
<i>Citrus limon</i> (Limon)	14,50±1,02
<i>Laurus nobilis</i> (Defne)	11,50±0,00
<i>Citrus sinensis</i> (Portakal)	8,12±2,14
<i>Eucalyptus globulus labill</i> (Okaliptus)	7,75±1,02
<i>Mentha arvensis</i> (Çin nanesi)	8,85±0,50
P	40,60±1,28
AM	35,60±0,97
AMC	31,85±1,50
E	30,80±1,44
VA	23,60±1,86
DA	28,50±1,29
TE	32,50±0,50
CTX	38,25±0,86
CRO	36,85±1,44
C	26,00±0,00
LEV	22,50±1,02
CLR	33,60±2,06
TK1	-**
TK2	9,50±1,44
TK3	12,00±0,00
TK4	-
TK5	11,00±0,00
TK6	8,25±1,25

* Sonuçlar standard sapma ile verilmiştir. ** İnhibisyon zon çapı tespit edilmemiştir. P: Penisilin, AM:Ampisilin, AMC:Amoksisilin Klavulanik Asit, VA: Vankomisin, DA:Klindamisin, TE:Tetrasiklin, CTX: Sefotaksim, CRO:Seftriakson, C: Kloromfenikol, LEV: Levofloksavin, CLR: Klaritromisin, TK1: Benzidamin hidroklorür %0,15 içerikli çözelti TK2: Benzokain %0,5 içerikli çözelti, TK3: Deksa metazon %0,1 içerikli çözelti, TK4: Hipokloröz asit (HOCl) içerikli çözelti, TK5: İyodür, TK6: Asetik asit içerikli çözelti

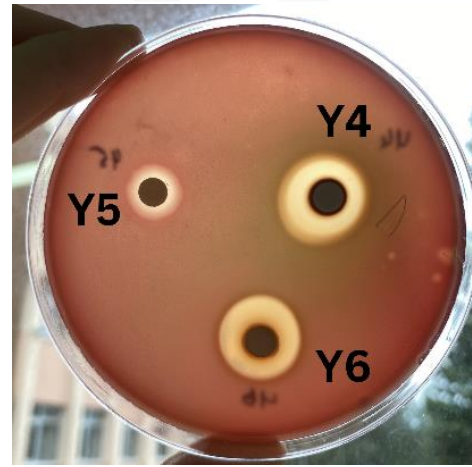
Elde edilen sonuçlara göre en yüksek antibakteriyel etki *Origanum vulgare* (kekik) uçucu yağına karşı gözlenmiş olup, 27,50 mm'lik inhibisyon zon çapı ile *Streptococcus pyogenes* bu yağa karşı yüksek düzeyde duyarlılık göstermiştir. Kekik yağının iki başlıca

fenolik bileşiği olan karvakrol ve timol, gram-pozitif bakterilerin hücre zar yapısını hedef olarak antimikrobiyal etki göstermektedir. Carvacrol, hücre zarının yapısını bozarak membran geçirgenliğini artırmakta ve sitoplazmik içeriklerin sızmasına yol açmaktadır (Wijesundara vd., 2021). Thymol ise hücre zarına bağlı enzimlerin fonksiyonlarını bozarak potasyum ve ATP kaybına neden olmakta ve bu yolla hücre ölümünü tetiklemektedir (Di Pasqua vd., 2007).

Allium sativum (sarımsak) uçucu yağına karşı gözlenen 20,50 mm'lik inhibisyon zon çapı, çalışmamızda değerlendirilen klinik suşun bu yağa karşı yüksek düzeyde duyarlılık gösterdiğini ortaya koymuştur. Sarımsakta bulunan başlıca organosülfür bileşiklerinden allicin, bakteri hücre zarını geçerek hücre içi proteinlerin yapısını bozan reaktif özellikler göstermektedir. Bu bileşik, hücre enzimlerinin sülfhidril gruplarıyla etkileşerek metabolik fonksiyonları baskılamakta ve zar bütünlüğünü bozmaktadır (Bhatwalkar vd., 2021). Ayrıca diallil disülfid, membran yapısını hedef alarak lipid tabakasını zayıflatmakta, zar geçirgenliğini artırmakta ve sub-inhibitör konsantrasyonlarda bile bakteriyel toksin üretimini baskılamaktadır (Jin vd., 2021).



a



b

Şekil 1. *Streptococcus pyogenes* klinik suşuna karşı Y1-*Origanium vulgare* (Kekik), Y2-*Mentha piperita* (Nane), Y3-*Salvia officinalis* (Adaçayı) (a) ve Y4-*Syzygium aromaticum* (Karanfil), Y5-*Lavandula officinalis* (Lavanta), Y6-*Cinnamomum zeylanicum* (Tarçın) (b) uçucu yağlarının antimikrobiyal aktivitesi

Syzygium aromaticum (karanfil) ve *Cinnamomum zeylanicum* (tarçın) uçucu yağlarına karşı sırasıyla 17,00 mm ve 16,50 mm’lik inhibisyon zonları gözlemlenmiş; bu sonuçlar, çalışmamızda kullanılan *S. pyogenes* klinik suşunun her iki yağa karşı da orta düzeyde duyarlılık sergilediğini göstermektedir. Karanfildeki eugenol ve tarçındaki cinnamaldehyde, mikrobiyal hücre zarlarını hedef alarak antimikrobiyal etki yaratmaktadır. Eugenol’ün, mikrobiyal zar geçirgenliğini artırarak ATP kaybına ve enzim fonksiyonlarının bozulmasına yol açtığı, ayrıca TEM görüntüleriyle hücresel hasarın net biçimde gözlemlendiği bildirilmiştir (Fajdek-Bieda vd., 2025). Trans-cinnamaldehyde ise bakteriyel membran yapısına zarar vererek DNA, RNA, protein ve hücre duvarı sentezini bozmakta; bu durum *Escherichia coli* 042 suşunda hem anti-adhesif etkilerle hem de intestinal kolonizasyonun azalmasıyla *in vivo* ortamda gösterilmiştir (Pereira vd., 2021).

Citrus limon (14,50 mm), *Mentha piperita* (13,00 mm), *Salvia officinalis* (9,50 mm), *Lavandula officinalis* (10,25 mm) ve *Laurus nobilis* (11,50 mm) uçucu yağlarına karşı gözlemlenen inhibisyon zon çapları, çalışmamızda kullanılan *Streptococcus pyogenes* klinik suşunun bu yağlara karşı düşük düzeyde duyarlılık gösterdiğini ortaya koymaktadır. Bu yağlarda bulunan limonen, mentol ve 1,8-cineole gibi bileşikler, hücre zarına bağlanarak permeabiliteyi artırmakta ve hücre ölümünü tetiklemektedir. Özellikle 1,8-cineole’ün, bakteriyel hücrelerde zar geçirgenliğini bozmasının yanı sıra, *Escherichia coli* suşlarında biyofilm oluşumunu ve patojeniteyi düzenleyen luxS geninin ekspresyonunu önemli ölçüde baskıladığı gösterilmiştir. Bu durum, mikrobiyal virulansın ve kolonizasyon yeteneğinin azalmasına neden olmaktadır (Wang vd., 2022).

Citrus sinensis (8,12 mm), *Eucalyptus globulus* (7,75 mm) ve *Mentha arvensis* (8,85 mm) uçucu yağlarına karşı gözlemlenen inhibisyon zon çapları, çalışmamızda kullanılan *Streptococcus pyogenes* klinik suşunun bu yağlara karşı dirençli olduğunu göstermektedir. Bu durum, aktif bileşenlerin konsantrasyonlarının veya etki mekanizmalarının *S. pyogenes* suşuna karşı yeterli düzeyde olmamasından kaynaklanabilir. Özellikle *Eucalyptus globulus* örneğinde, analiz edilen çok sayıda türevde (örneğin *E. globulus*) temel bileşik olan eucalyptol/1,8-cineole, konsantrasyonları yüksek olmasına rağmen *S. pyogenes*’e karşı sınırlı inhibitör etki sergilemiştir (Muhizi vd., 2025). Bu da bileşen yoğunluğunun tek başına yeterli olmadığını, etkinlik için psikokimyasal bileşim ve hedef suşa özgü duyarlılık faktörlerinin birlikte değerlendirilmesinin önemini ortaya koymaktadır.

Antibiyotikler incelendiğinde; penisilin (40,60 mm), ampisilin (35,60 mm), amoksisilin-klavulanik asit (31,85 mm), sefotaksim (38,25 mm), seftriakson (36,85 mm) ve klaritromisin (33,60 mm) antibiyotiklerine karşı çalışmamızda kullanılan *Streptococcus pyogenes* klinik suşunun yüksek düzeyde duyarlılık gösterdiği belirlenmiştir. Bu etki, *S. pyogenes*'te PBPs (penicillin-binding proteins) genlerinde henüz β -laktamlara direnç oluşturacak önemli mutasyonlar bulunmadığı için β -laktam sınıfının etkinliğini korumasından kaynaklanmaktadır (Yu vd., 2023). Bununla birlikte özellikle amoksisilin-klavulanik asit kombinasyonunun, beta-laktamaz inhibitörü ihtiva etmesi nedeniyle beta-laktamaz üreten kommensal bakteri sınırlarında da koruyucu bir etki sağladığı bilinmektedir. Literatürde, *S. pyogenes*'in β -laktamlara karşı direnç geliştirme potansiyelinin düşük olduğu, ancak bazı invaziv suşlarda pbp2x geninde mutasyonlar gözlemlendiği rapor edilmiştir; bu nedenle β -laktamların birinci basamak tedavi olarak yerini koruduğu, ancak genetik sürveyansın kritik olduğu vurgulanmaktadır (Yu vd., 2023).

Kimyasal maddeler arasında TK2 (9,50 mm), TK3 (12,00 mm) ve TK5 (11,00 mm) çözeltilerine karşı çalışmamızda kullanılan *Streptococcus pyogenes* klinik suşunun düşük düzeyde duyarlılık gösterdiği belirlenmiştir. Diğer kimyasal çözeltilere karşı görülen 9 mm ve altındaki inhibisyon zon çapları, bu suşun bu maddelere dirençli olduğunu ortaya koymaktadır. Bu bulgu, bitkisel uçucu yağların özellikle monoterpen ve fenilpropanoid bileşenlerin içerdiği bileşiklerle kimyasal çözeltilere kıyasla daha güçlü bir doğal alternatif olabileceğini desteklemektedir. Gerçekten de Khwaza ve Aderibigbe'nin (2025) analizine göre; karvakrol, timol, eugenol ve cinnamaldehyde gibi bitkisel bileşenler, biyofilm oluşumunu engelleyen, mikrobiyal membran bütünlüğünü hedef alan ve çoklu direnç mekanizmalarına sahip bakterilere karşı etkili aktiviteleriyle öne çıkmaktadır (Khwaza ve Aderibigbe, 2025).

Bitkisel uçucu yağların antimikrobiyal etkinliği, içerdikleri fenolik bileşikler, terpenler, aldehytler ve diğer biyoaktif fitokimyasallarla doğrudan ilişkilidir. Bu bileşenler yalnızca *S. pyogenes* gibi patojen bakterilere karşı etkili olmakla kalmayıp, aynı zamanda hem gram-pozitif (*Staphylococcus aureus*) hem de gram-negatif (*Escherichia coli*) türlerine karşı da etki gösterebilmektedir. Mráz ve arkadaşları (2025) tarafından yürütülen çalışmada, otuz bir farklı uçucu yağ test edilmiş; özellikle thymol, carvacrol, limonen gibi bileşenler içeren yağlar *E. coli* ve *S. aureus* suşlarında 128 μ g/mL kadar düşük MIC değerlerinde güçlü inhibitör etki göstermiş, ayrıca çift kombinasyonlarla sinerjik aktivite ($FIC \leq 0,75$)

gözlemlenmiştir. Bunun yanında, Hajibonabi ve arkadaşları (2023) tarafından hazırlanan nanoformülasyonlar, carvacrol ve thymol'ün çözünürlüğü ile mikrobiyal zar geçirgenliğini iyileştirerek özellikle antibiyotiklere dirençli suşlara karşı etkiyi artırmıştır. Her iki çalışma da bu fitokimyasal bileşenlerin membran bozulması, biyofilm engelleme ve sinerjik uygulamalar yoluyla güçlü antimikrobiyal alternatifler oluşturabileceğini ortaya koymaktadır.



Şekil 2. *Streptococcus pyogenes* klinik suşuna karşı E (Erythromycin), VA (Vancomycin), DA (Clindamycin) (a) ve C (Chloramphenicol), LEV (Levofloxacin), CLR (Clarithromycin) (b) antibiyotik disklerin antimikrobiyal aktivitesi.

Bulgular, çalışma kapsamında test edilen bazı antibiyotiklerle karşılaştırıldığında, özellikle kekik yağının, tetrasiklin (32,50 mm), sefotaksim (38,25 mm) ve seftriakson (36,85 mm) gibi geniş spektrumlu antibiyotiklerden nispeten daha düşük ancak belirgin bir antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir. Bu sonuç, kekik yağında bulunan karvakrol ve timol gibi fenolik bileşiklerin antimikrobiyal etkinliğini desteklemektedir. Lupia ve arkadaşları (2024) tarafından yapılan güncel bir çalışmada, kekik yağı ve diğer uçucu yağların antibiyotiklere karşı dirençli bakterilere karşı anlamlı düzeyde antibakteriyel aktivite gösterdiği; ayrıca bu yağların antibiyotiklerle birlikte kullanıldığında sinerjik etki oluşturarak antibiyotiklerin etkinliğini artırabildiği vurgulanmıştır (Lupia vd., 2024).

Genel olarak, elde edilen sonuçlar; özellikle kekik (*Origanum vulgare*), sarımsak (*Allium sativum*), karanfil (*Syzygium aromaticum*) ve tarçın (*Cinnamomum zeylanicum*) uçucu yağlarına karşı, çalışmamızda kullanılan *Streptococcus pyogenes* klinik suşunun yüksek düzeyde duyarlılık gösterdiğini ortaya koymaktadır. Bitkisel kökenli uçucu yağların bu düzeyde etkinlik göstermesi, özellikle dirençli mikroorganizmalara karşı alternatif stratejiler arayışında olan antimikrobiyal araştırmalar açısından dikkat çekicidir. Güncel literatürde de çeşitli uçucu yağların doğal peptitlerle birlikte kullanıldığında geniş spektrumlu patojenlere karşı sinerjik etki oluşturduğu ve bu bileşiklerin antimikrobiyal potansiyellerinin değerlendirilmesinin umut verici bir yaklaşım sunduğu bildirilmiştir (Fratini vd., 2025)

4.1.2. *Streptococcus agalactiae* Klinik Suşu Disk Difüzyon Sonuçları

Streptococcus agalactiae klinik suşuna karşı uçucu yağların, antibiyotiklerin ve kimyasalların zon çapları Tablo 3’ de verilmiştir.

Tablo 3

Streptococcus agalactiae klinik suşuna karşı uçucu yağlar, antibiyotikler ve kimyasallardan elde edilen disk difüzyon sonuçları

<u>Uçucu yağlar, Antibiyotikler ve Kimyasallar</u>	<u>İnhibisyon Zonları (mm) <i>Streptococcus agalactiae</i></u>
<i>Origanum vulgare</i> (Kekik)	26,75±0,79
<i>Mentha piperita</i> (Nane)	20,00±0,53
<i>Salvia officinalis</i> (Adaçayı)	16,75±1,16
<i>Syzygium aromaticum</i> (Karanfil)	21,00±0,50
<i>Lavandula officinalis</i> (Lavanta)	23,50±0,35
<i>Cinnamomum zeylanicum</i> (Tarçın)	37,50±0,82
<i>Allium sativum</i> (Sarımsak)	-
<i>Citrus limon</i> (Limon)	8,00±0,00
<i>Laurus nobilis</i> (Defne)	11,00±0,75
<i>Citrus sinensis</i> (Portakal)	11,25±1,16
<i>Eucalyptus globulus labill</i> (Okaliptus)	11,25±1,02
<i>Mentha arvensis</i> (Çin nanesi)	14,50±0,88
P	39,00±0,83
AM	38,25±0,82
AMC	37,50±1,77
E	31,75±0,53
VA	22,75±0,50
DA	32,00±0,00
TE	33,50±0,91
CTX	42,50±1,16

Tablo 3'ün devamı

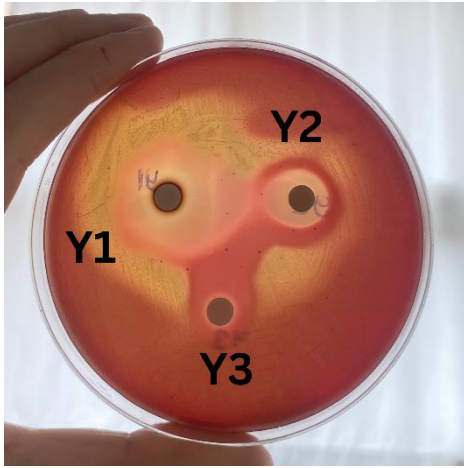
CRO	41,00±0,00
C	29,75±1,16
LEV	20,50±1,02
CLR	32,75±1,02
TK1	6,00±0,00
TK2	13,25±0,88
TK3	16,50±0,50
TK4	-
TK5	10,75±0,75
TK6	9,50±1,16

Test edilen uçucu yağlar arasında en yüksek antibakteriyel etki *Cinnamomum zeylanicum* (tarçın) uçucu yağına karşı gözlemlenmiş olup, 37,50 mm'lik inhibisyon zon çapı ile çalışmada değerlendirilen tüm doğal ajanlar içerisinde en yüksek düzeyde etkinlik gösteren bileşen olarak öne çıkmıştır. Bu sonuç, *Streptococcus agalactiae* klinik suşunun bu yağa karşı oldukça yüksek düzeyde duyarlılık gösterdiğini ortaya koymaktadır. Tarçın yağının başlıca aktif bileşeni olan trans-sinamaldehitin, bakteriyel hücre zarını hedef alarak geçirgenliği artırdığı, hücre içeriğinin sızmasına neden olduğu ve böylece bakterisidal etki gösterdiği çeşitli çalışmalarda rapor edilmiştir (Yanakiev, 2020; He vd., 2019). Ayrıca trans-sinamaldehitin, dirençli bakterilere karşı etkili bir doğal antimikrobiyal ajan olarak değerlendirilebileceği, *in vitro* çalışmalarda antibiyotik direncini azaltıcı etkiler gösterdiği de bildirilmektedir (Usai ve Di Sotto, 2023). Bu etkinin, özellikle *Streptococcus* türleri gibi gram-pozitif bakterilerde daha belirgin olduğu vurgulanmakta ve elde edilen sonuçları desteklemektedir.

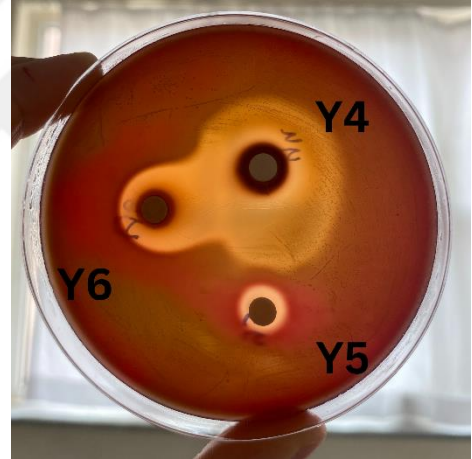
Lavandula officinalis (lavanta) uçucu yağına karşı 23,50 mm'lik inhibisyon zon çapı gözlemlenmiş olup, bu sonuç çalışmamızda kullanılan *Streptococcus agalactiae* klinik suşunun bu yağa karşı yüksek düzeyde duyarlılık gösterdiğini ortaya koymaktadır. Bu bulgu, lavanta yağının antimikrobiyal etkinliğinde etkili olduğu bilinen linalool, linalil asetat ve benzeri monoterpen bileşiklerin varlığıyla ilişkilendirilmektedir. Nitekim güncel literatürde, *Lavandula* türlerine ait uçucu yağların özellikle gram-pozitif bakterilere karşı anlamlı antibakteriyel aktivite gösterdiği ve bu etkinin linalool ve türevleri ile doğrudan bağlantılı olduğu bildirilmiştir (Bălaşoiu vd., 2024).

Benzer şekilde, *Syzygium aromaticum* (karanfil) uçucu yağına karşı gözlemlenen 21,00 mm'lik inhibisyon zon çapı, çalışmamızda kullanılan *Streptococcus agalactiae* klinik

suşunun bu yağa karşı yüksek düzeyde duyarlılık gösterdiğini ortaya koymaktadır. Karanfilin temel bileşeni olan eugenol, lipofilik yapısı ile bakteri hücre zarının bütünlüğünü bozarak geçirgenliği artırmakta ve bu sayede bakteriyel hücre içeriğinin sızmasına neden olmaktadır. Bu etki mekanizması, çalışmamızda elde edilen güçlü antibakteriyel etkiyle uyumlu bir biyolojik temel sunmaktadır. Nitekim, eugenolün antibakteriyel etkisine dair güncel bir çalışmada, bu bileşiğin kolistin ile sinerjik etki göstererek özellikle dirençli *Pseudomonas aeruginosa* ve *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında membran geçirgenliğini artırdığı ve bakterisidal etkiyi güçlendirdiği gösterilmiştir (Kong vd., 2023). Bu bulgular, eugenolün çoklu patojen gruplarında etkili olduğunu ve bizim çalışmamızda da gözlemlenen yüksek düzeyde antibakteriyel etkinliği desteklediğini göstermektedir.



a



b

Şekil 3. *Streptococcus agalactiae* klinik suşuna karşı Y1-*Origanum vulgare* (Kekik), Y2-*Mentha piperita* (Nane), Y3-*Salvia officinalis* (Adaçayı) (a) ve Y4-*Syzygium aromaticum* (Karanfil), Y5-*Lavandula officinalis* (Lavanta), Y6-*Cinnamomum zeylanicum* (Tarçın) (b) uçucu yağlarının antimikrobiyal aktivitesi.

Mentha piperita (nane) ve *Salvia officinalis* (adaçayı) uçucu yağlarına karşı sırasıyla 20,00 mm ve 16,75 mm'lik inhibisyon zonları gözlemlenmiştir. Bu sonuçlara göre, çalışmamızda kullanılan *Streptococcus agalactiae* klinik suşu nane yağına karşı yüksek, adaçayı yağına karşı ise orta düzeyde duyarlılık göstermiştir. Özellikle nane uçucu yağı, mentol ve menton gibi bileşenleri aracılığıyla hücre zarında yapısal bozulmalara neden

olarak antimikrobiyal etki göstermektedir. Nitekim, *Mentha piperita* uçucu yağının antibakteriyel kapasitesi üzerine yapılan güncel bir çalışmada, bu yağın ozonla birlikte kullanıldığında hem gram-pozitif hem de gram-negatif bakterilere karşı etkili olduğu; etkisini ise hücre zarının geçirgenliğini artırarak gerçekleştirdiği belirlenmiştir (Floare vd., 2023).

Mentha arvensis (14,50 mm), *Laurus nobilis* (11,00 mm), *Citrus sinensis* (11,25 mm) ve *Eucalyptus globulus* (11,25 mm) uçucu yağlarına karşı gözlemlenen inhibisyon zon çapları, çalışmamızda kullanılan *Streptococcus agalactiae* klinik suşunun bu yağlara karşı düşük düzeyde duyarlılık gösterdiğini ortaya koymaktadır. Ayrıca, *Citrus limon* uçucu yağına karşı 8,00 mm'lik zon çapı elde edilmiş olup, bu durum suşun bu yağa karşı dirençli olduğunu göstermektedir. Bu sınırlı antimikrobiyal etkinlik, özellikle *Citrus* türlerinde yaygın olarak bulunan limonen ve sitral gibi bileşiklerin gram-pozitif bakteri zarına yeterli düzeyde nüfuz edememesine bağlanmaktadır. Nitekim, limonen açısından zengin limon yaprağı uçucu yağlarının dahi *Staphylococcus aureus* gibi gram-pozitif bakterilere karşı ancak yüksek konsantrasyonlarda etkili olduğu gösterilmiştir (Petretto vd., 2023).

Öte yandan, *Allium sativum* (sarımsak) yağına ilişkin inhibisyon zonu bu çalışmada saptanamamıştır. Bu durum, sarımsağın temel aktif bileşeni olan allicin'in kararsız doğasıyla açıklanabilir. Yeni bir çalışmada, sentezlenen saf allicin'in hem sıcaklık hem de endojen bileşiklerle temas halinde hızla parçalandığı, bu nedenle laboratuvar koşullarında etkinliğinin hızlı şekilde azaldığı gösterilmiştir. Özellikle allicin'in glutatyon ve sistein gibi bileşenlerle yüksek reaktivite gösterdiği ve bu durumun biyolojik etkisini sınırladığı vurgulanmıştır (Zhou vd., 2025). Dolayısıyla, bu çalışmada allicin temelli etkinin gözlemlenememesi metodolojik sınırlamalarla ilişkili olabilir.

Antibiyotiklere karşı yapılan değerlendirmede; sefotaksim (42,50 mm), seftriakson (41,00 mm), penisilin (39,00 mm) ve ampisilin (38,25 mm) en yüksek inhibisyon zon çaplarını oluşturmuş olup, çalışmamızda kullanılan *Streptococcus agalactiae* klinik suşunun bu antibiyotiklere karşı yüksek düzeyde duyarlılık gösterdiği belirlenmiştir. Bu durum, beta-laktam grubu antibiyotiklerin streptokok türleri üzerindeki etkinliğini ortaya koymaktadır. Beta-laktamların etki mekanizması, bakteriyel hücre duvarı sentezinde görev alan penisilin bağlayıcı proteinlere (PBP) bağlanarak transpeptidasyon sürecini inhibe etmelerine dayanır. Beta-laktam antibiyotiklerine karşı düşük direnç oranları, *Streptococcus* türlerinde bu antibiyotiklerin klinik etkinliğini koruduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, PBP

mutasyonlarına bağılı olarak azalmış duyarlılık vakaları rapor edilmekte olup, bu durum direnç gelişimi açısından dikkatle izlenmesi gereken bir husustur (Yu vd., 2023).

Bununla birlikte, *Cinnamomum zeylanicum* (tarçın), *Lavandula officinalis* (lavanta) ve *Syzygium aromaticum* (karanfil) uçucu yağlarına karşı gözlemlenen yüksek inhibisyon zon çaplarının, bazı antibiyotiklerle benzer düzeyde olması; bu doğal ajanların antimikrobiyal potansiyellerinin farmasötik uygulamalar açısından dikkate değer olduğunu göstermektedir.

Kimyasal çözeltiler arasında TK3 (deksametazon) çözeltisine karşı 16,50 mm'lik inhibisyon zonu gözlemlenmiş olup, bu sonuç çalışmamızda kullanılan *Streptococcus agalactiae* klinik suşunun bu çözeltiliye karşı orta düzeyde duyarlılık gösterdiğini ortaya koymaktadır. TK2, TK5 ve TK6 çözeltilerine karşı gözlemlenen zon çapları düşük düzeyde duyarlılığa işaret ederken, TK1 ve TK4 çözeltilerine karşı ise herhangi bir anlamlı inhibisyon zonu oluşmamış ve bu çözeltiler dirençli olarak değerlendirilmiştir. Bu sonuçlar, bazı topikal solüsyonların *S. agalactiae* gibi patojenler üzerinde antimikrobiyal potansiyele sahip olduğunu ancak etkinliğin kullanılan aktif bileşene bağılı olarak değiştiğini göstermektedir. Nitekim literatürde, deksametazonun yalnızca antiinflamatuvar etkisiyle değil, aynı zamanda bazı durumlarda mikroorganizmalara karşı dolaylı antibakteriyel etkiler gösterebildiği belirtilmiştir. Bu etkinin, inflamatuvar yanıtı baskılaması ve hücre ortamındaki bağışıklık bileşenleriyle etkileşimi üzerinden dolaylı yolla gerçekleştiği düşünülmektedir (Mirabelli vd., 2021).

Elde edilen veriler, özellikle *Cinnamomum zeylanicum*, *Lavandula officinalis* ve *Syzygium aromaticum* uçucu yağlarına karşı çalışmamızda kullanılan *Streptococcus agalactiae* klinik suşunun dikkat çekici düzeyde duyarlılık gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu yağlara karşı gözlemlenen inhibisyon zon çaplarının bazı konvansiyonel antibiyotiklerle benzer seviyelere ulaşması, doğal bileşiklerin terapötik potansiyelini bir kez daha ortaya koymaktadır. Nitekim, bu bitkisel yağların içerdiği cinnamaldehit, linalool ve eugenol gibi bileşiklerin, hücre zarını hedef alarak geçirgenliği artırdığı ve bakteriyel hücre yapısını bozarak antimikrobiyal etki gösterdiği deneysel çalışmalarda doğrulanmıştır (Usai vd., 2023; Bălaşoiu vd., 2024; Kong vd., 2023). Bu bağlamda, uçucu yağların enfeksiyon kontrolünde destekleyici ajanlar olarak değerlendirilmeleri anlamlı bir yaklaşım olabilir. Özellikle antibiyotiklerle birlikte kullanıldıklarında ortaya çıkabilecek sinerjik etkiler, tedavide daha

düşük dozlarla etkili sonuçlar alınmasına ve direnç gelişiminin yavaşlatılmasına katkı sağlayabilir (Lupia vd., 2024).

4.1.3. *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* Klinik Suşu Disk Difüzyon Sonuçları

Streptococcus dysgalactiae subsp. *equisimilis* klinik suşuna karşı uçucu yağların, antibiyotiklerin ve kimyasalların zon çapları Tablo 4’ de verilmiştir.

Tablo 4

Streptococcus dysgalactiae subsp. *equisimilis* klinik suşuna karşı uçucu yağlar, antibiyotikler ve kimyasallardan elde edilen disk difüzyon sonuçları

<u>Uçucu yağlar, Antibiyotikler ve Kimyasallar</u>	<u>İnhibisyon Zonları (mm) <i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i></u>
<i>Origanium vulgare</i> (Kekik)	29,75±1,02
<i>Mentha piperita</i> (Nane)	14,50 ±1.16
<i>Salvia officinalis</i> (Adaçayı)	13,00±0,82
<i>Syzygium aromaticum</i> (Karanfil)	22,25±2,14
<i>Lavandula officinalis</i> (Lavanta)	15,12±3,65
<i>Cinnamomum zeylanicum</i> (Tarçın)	35,50±1,02
<i>Allium sativum</i> (Sarımsak)	12,50±2,75
<i>Citrus limon</i> (Limon)	6,00±0,75
<i>Laurus nobilis</i> (Defne)	10,25±1,02
<i>Citrus sinensis</i> (Portakal)	11,00±0,91
<i>Eucalyptus globulus labill</i> (Okaliptus)	12,50±0,91
<i>Mentha arvensis</i> (Çin nanesi)	14,75±0,50
P	40,00±0,73
AM	38,50±1,57
AMC	39,00±0,79
E	29,75±0,82
VA	23,00±0,82
DE	26,50±1,15
TE	20,00±1,56
CTX	39,50±1,12
CRO	35,25±1,70
C	27,00±0,88
LEV	26,50±1,05
CLR	34,00±0,54
TK1	6.00±0,00
TK2	10,75±0,79
TK3	13,50±0,75
TK4	-
TK5	10,50±0,91
TK6	7,50±0,82

Çalışmada test edilen uçucu yağlar arasında en geniş inhibisyon zonu, 35,50 mm ile *Cinnamomum zeylanicum* (tarçın) uçucu yağına karşı elde edilmiştir. Bu bulgu, *Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis* klinik suşunun söz konusu yağa karşı yüksek düzeyde duyarlılık sergilediğini göstermektedir. Bu etkili antibakteriyel aktivitenin, tarçın yağında doğal olarak bulunan trans-sinnamealdehit bileşiğine bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu bileşiğin bakteriyel hücre zarını hedef alarak yapısal bütünlüğü bozduğu, metabolik süreçleri kesintiye uğrattığı ve hücre ölümüne yol açtığı bildirilmektedir (Vasconcelos vd., 2018). Ayrıca trans-sinnamealdehitin, hücre zar geçirgenliğini artırarak bakterilerin ozmotik dengesini bozduğu ve özellikle gram-pozitif mikroorganizmalar üzerinde belirgin bir etki gösterdiği de literatürde vurgulanmaktadır (He vd., 2019; Sim vd., 2019). Elde edilen bu sonuçlar, tarçın uçucu yağının streptokok enfeksiyonlarının kontrolünde potansiyel doğal bir ajan olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir.

29,75 mm'lik inhibisyon zon çapı ile *Origanum vulgare* (kekik) uçucu yağı da yüksek antibakteriyel etki göstermiş; bu durum, çalışmamızda kullanılan *Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis* klinik suşunun bu yağa karşı yüksek düzeyde duyarlılık gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu güçlü etki, kekik yağında yüksek oranda bulunan karvakrol ve timol gibi fenolik bileşiklerin hücre zarının yapısını bozarak geçirgenliği artırmasından kaynaklanmaktadır. Bu bileşikler, bakteri hücre membranında iyon dengesini bozarak hücre içi içeriklerin sızmasına neden olmakta ve böylece bakterisidal etki oluşturmaktadır. Nitekim güncel çalışmalar da karvakrol ve timolün, antibiyotik direnci gösteren gram-pozitif bakterilere karşı bile etkili olabildiğini ve bu bileşiklerin sinerjik etki göstererek geleneksel antibiyotiklerin etkinliğini artırabildiğini bildirmektedir (Mráz vd., 2025; Hajibonabi vd., 2023)

Syzygium aromaticum (karanfil) uçucu yağının 22,25 mm'lik inhibisyon zon çapı, *Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis* klinik suşunun bu bileşene karşı yüksek seviyede duyarlılık sergilediğini göstermektedir. Bu etkili antibakteriyel etkinlik, karanfil yağının ana bileşeni olan eugenolün, bakteriyel hücre zarının geçirgenliğini artırarak hücre içi bileşenlerin sızıntısına yol açması ile ilişkilendirilmektedir. Güncel bir çalışmada, eugenolün membran stabilitesini bozarak antibiyotiklerin etkisini artırdığı, bu sayede dirençli gram-negatif bakterilere karşı bile güçlü sinerjik etkiler oluşturduğu bildirilmiştir (Kong vd., 2023). Bu bulgu, eugenolün yalnız başına da zar yapısını hedef alarak bakterisidal etki oluşturabileceğini ve bu mekanizmanın *Streptococcus* türleri gibi gram-pozitif

bakterilere karşı da etkili olabileceğini desteklemektedir. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar, eugenol içeren karanfil uçucu yağının önemli patojenlere karşı etkili doğal bir ajan olabileceğini göstermektedir.

Lavandula officinalis (lavanta) uçucu yağına karşı gözlemlenen 15,12 mm'lik inhibisyon zon çapı, çalışmamızda kullanılan *Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis* klinik suşunun bu yağa karşı orta düzeyde duyarlılık sergilediğini ortaya koymaktadır. Bu antimikrobiyal etkinliğin, lavanta yağının majör bileşenleri arasında yer alan linalool ve linalil asetat gibi monoterpen yapıları bileşiklerin biyolojik aktivitesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Güncel bir çalışmada linaloolün, gram-negatif bir model organizma olan *Pseudomonas fluorescens* üzerinde hücre zarının geçirgenliğini artırarak ve içeriğin sızmasına neden olarak bakterisidal etki gösterdiği ortaya konmuştur (Guo vd., 2021). Bu mekanizma, benzer zar yapısına sahip gram-pozitif bakterilerde de etkili olabileceğini düşündürmekte olup, lavanta yağının özellikle antibiyotiklere alternatif veya tamamlayıcı doğal bir ajan olarak potansiyel taşıdığını desteklemektedir.

Mentha arvensis ve *Mentha piperita* uçucu yağlarının oluşturduğu inhibisyon zon çapları sırasıyla 14,75 mm ve 14,50 mm olarak ölçülmüş; bu bulgular, *Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis* klinik suşunun bu yağlara karşı düşük duyarlılık sergilediğine işaret etmektedir. Bu sınırlı etki, nane türlerinin uçucu yağlarında yüksek oranda bulunan mentol ve menton gibi monoterpen bileşiklerin zar yapısını etkileyerek geçirgenliği artırmasına bağlanabilir. Bunun yanı sıra, özellikle düşük konsantrasyonlarda bu etkinin sınırlı kaldığı, daha yüksek dozlarda veya sinerjik kombinasyonlarda etkisinin belirginleştiği bildirilmiştir. Örneğin, *Mentha arvensis* ve *Cinnamomum cassia* uçucu yağlarının *Salmonella enterica* üzerindeki etkisi değerlendirildiği çalışmada, mentol içeren mint yağı yüksek sıcaklıklarda daha güçlü antimikrobiyal etki göstermiştir (Vepštaitė-Monstavičė vd., 2023).

Salvia officinalis (13,00 mm), *Allium sativum* (12,50 mm), *Eucalyptus globulus* (12,50 mm), *Citrus sinensis* (11,00 mm) ve *Laurus nobilis* (10,25 mm) uçucu yağlarına karşı çalışmamızda kullanılan *Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis* klinik suşunun düşük düzeyde duyarlılık gösterdiği belirlenmiştir. Buna karşın, *Citrus limon* (6,00 mm) yağına karşı suşun dirençli olduğu tespit edilmiştir. Özellikle limon yağının zayıf etkisi, limon yağının başlıca bileşenleri olan limonen ve sitralin yüksek uçuculuğu ve hedef mikroorganizma üzerindeki membran geçirgenliği oluşturma kapasitesinin sınırlı olmasıyla

ilişkilendirilebilir. Nitekim Petretto ve arkadaşları (2023) tarafından yapılan çalışmada da *Citrus limon* yapraklarından elde edilen uçucu yağların limonen ve sitral açısından zengin bir profil sergilediği ancak bu bileşenlerin antimikrobiyal etkilerinin, türler arası farklılık gösterebildiği vurgulanmıştır. Bu bağlamda, limon yağı gibi bazı uçucu yağların etkinliğinin, formülasyon tipi, uygulama dozu ve hedef mikroorganizmanın duyarlılık profili ile yakından ilişkili olduğu söylenebilir.



Şekil 4. *Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis* klinik suşuna karşı Y1-*Origanium vulgare* (Kekik), Y2-*Mentha piperita* (Nane), Y3-*Salvia officinalis* (Adaçayı) (a) ve Y4-*Syzygium aromaticum* (Karanfil), Y5-*Lavandula officinalis* (Lavanta), Y6-*Cinnamomum zeylanicum* (Tarçın) (b) uçucu yağlarının antimikrobiyal aktivitesi.

Antibiyotikler ile karşılaştırıldığında, penisilin (40,00 mm), sefotaksim (39,50 mm), ampisilin (38,50 mm), amoksisilin-klavulanik asit (39,00 mm), seftriakson (35,25 mm) ve klaritromisin (34,00 mm) gibi ajanların yüksek zon çapları sergilediği gözlenmiştir. Bu bulgu, beta-laktam antibiyotiklerin ve makrolitlerin söz konusu streptokok türleri üzerinde hâlâ güçlü bir etkinliğe sahip olduklarını göstermektedir. Yakın tarihli bir çalışmada, Japonya’da izole edilen 85 SDSE suşunun tamamının beta-laktamlara duyarlı olduğu, dolayısıyla bu antibiyotiklerin tedavi hedefi olarak güvenle kullanılmaya devam edilebileceği bildirilmiştir (Nakashima vd., 2024). Ayrıca, çalışmamızda elde edilen bazı uçucu yağ zon çaplarının bu antibiyotiklerle karşılaştırılabilir olması, biyoyenilik açısından

bu doğal ajanların hem destekleyici hem de alternatif bir potansiyele sahip olabileceğini düşündürmektedir.

Kimyasal çözeltilerden TK2, TK3 ve TK5'e karşı çalışmamızda kullanılan *Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis* klinik suşunun düşük düzeyde duyarlılık gösterdiği; TK1 ve TK6 çözeltilerine karşı ise dirençli olduğu tespit edilmiştir. TK4 çözeltilerine karşı ise inhibisyon zon çapı gözlemlenmemiştir. Bu bulgular, bazı kimyasal çözeltilerin antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğunu göstermesine karşın, etkinliklerinin geniş spektrumlu antibiyotikler ve belirli uçucu yağlarla karşılaştırıldığında sınırlı kaldığını ortaya koymaktadır.

Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis suşuna karşı yürütülen disk difüzyon analizleri, özellikle *Cinnamomum zeylanicum*, *Origanum vulgare* ve *Syzygium aromaticum* uçucu yağlarının kayda değer antimikrobiyal aktivite sergilediğini ortaya koymuştur. Bu üç uçucu yağ, geniş spektrumlu antibiyotiklerle karşılaştırılabilir düzeyde inhibisyon zonları oluşturarak, doğal antimikrobiyal ajanlar arasında öne çıkmıştır. Bu durum, alternatif veya tamamlayıcı tedavi yaklaşımlarında uçucu yağların değerlendirilebileceğini göstermektedir. Mevcut bulgular, özellikle klasik antibiyotik tedavilerine karşı direnç gelişen vakalarda, uçucu yağların potansiyel bir alternatif veya tamamlayıcı ajan olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir. Bu doğal bileşiklerin, çoklu etki mekanizmaları sayesinde hem bakteriyel hücre yapısını hedef alarak doğrudan antimikrobiyal etki göstermeleri hem de bazı antibiyotiklerle sinerjik bir etkileşim kurarak tedavi etkinliğini artırmaları mümkün görünmektedir. Bununla birlikte, bu potansiyelin klinik düzeyde doğrulanabilmesi için biyoyararlanım, toksikolojik güvenlik ve etki mekanizması gibi konulara odaklanan ileri düzey araştırmalara gereksinim duyulmaktadır. Özellikle çoklu ilaç direncine sahip suşlara karşı, uçucu yağların bireysel veya kombine formülasyonlar halinde değerlendirilmesi, gelecekteki çalışmalarda öncelikli bir araştırma alanı olarak öne çıkmaktadır (Visan ve Negut, 2024).

4.1.4. *Staphylococcus aureus* Klinik Suşu Disk Difüzyon Sonuçları

Staphylococcus aureus klinik suşuna karşı uçucu yağların, antibiyotiklerin ve kimyasalların zon çapları Tablo 5' de verilmiştir.

Çalışmada, *Staphylococcus aureus* klinik suşuna karşı test edilen uçucu yağlar, antibiyotikler ve kimyasal çözeltilerin antimikrobiyal etkinlikleri disk difüzyon yöntemi ile değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular, bazı uçucu yağların bu patojen üzerinde kayda değer inhibitör etki oluşturduğunu ortaya koymuştur (Tablo 5).

Test edilen uçucu yağlar arasında en yüksek inhibisyon zon çapı *Origanum vulgare* (kekik) yağına karşı elde edilmiştir. Bu sonuç, çalışmamızda kullanılan klinik suşun bu yağa karşı yüksek duyarlılık gösterdiğini ortaya koymaktadır.

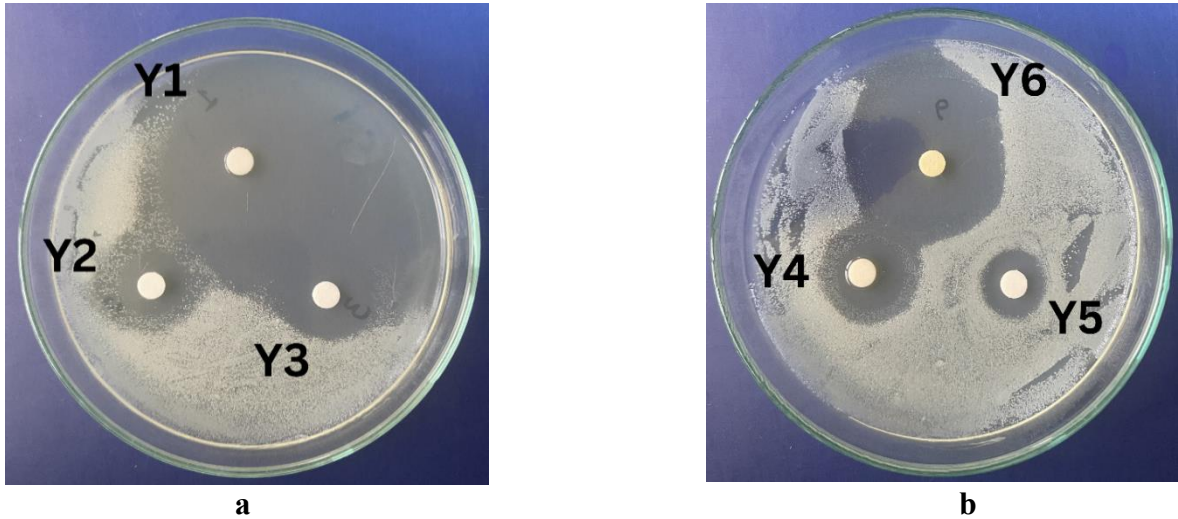
Tablo 5

Staphylococcus aureus klinik suşuna karşı uçucu yağlar, antibiyotikler ve kimyasallardan elde edilen disk difüzyon sonuçları

<u>Uçucu yağlar, Antibiyotikler ve Kimyasallar</u>	<u>Inhibisyon Zonları (mm) <i>Staphylococcus aureus</i></u>
<i>Origanum vulgare</i> (Kekik)	42,00±0,75
<i>Mentha piperita</i> (Nane)	15,00 ±1,16
<i>Salvia officinalis</i> (Adaçayı)	25,00±1,02
<i>Syzygium aromaticum</i> (Karanfil)	16,25±0,53
<i>Lavandula officinalis</i> (Lavanta)	13,50±0,50
<i>Cinnamomum zeylanicum</i> (Tarçın)	36,00±0,91
<i>Allium sativum</i> (Sarımsak)	8,50±1,77
<i>Citrus limon</i> (Limon)	8,50±0,79
<i>Laurus nobilis</i> (Defne)	9,50±0,72
<i>Citrus sinensis</i> (Portakal)	-
<i>Eucalyptus globulus labill</i> (Okaliptus)	-
<i>Mentha arvensis</i> (Çin nanesi)	15,00±0,50
P	27,00±0,53
AM	30,00±1,16
AMC	30,00±0,83
E	30,00±0,35
VA	20,25±1,91
DA	10,00±0,00
TE	7,00±1,73
CTX	6,00±0,00
CRO	7,00±0,00
C	25,75±2,06
LEV	31,00±0,50
CLR	32,50±2,08
TK1	9,25±1,27
TK2	10,50±1,00
TK3	12,00±0,00
TK4	-
TK5	11,75±1,73
TK6	8,50±2,08

Test edilen uçucu yağlar arasında en yüksek inhibisyon zon çapı *Origanum vulgare* (kekik) yağına karşı elde edilmiştir. Bu sonuç, çalışmamızda kullanılan klinik suşun bu yağa karşı yüksek duyarlılık gösterdiğini ortaya koymaktadır. Kekik yağının bu güçlü etkinliği, içerdiği başlıca fenolik bileşenler olan karvakrol ve timolün bakteriyel hücre zarını bozarak membran geçirgenliğini artırması ve böylece hücresel içeriklerin dışarı sızmasına neden olmasıyla ilişkilendirilmektedir. Nitekim çeşitli çalışmalarda karvakrolün, antibiyotiklerle birlikte kullanıldığında metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) suşlarına karşı sinerjik antibakteriyel etki oluşturduğu, bu etkinin bakteriyel zar yapısını bozarak gerçekleştiği gösterilmiştir (Al-Tawalbeh vd., 2024).

Bu etki Stamova ve arkadaşları (2025) tarafından yürütülen bir başka çalışmada daha desteklenmiştir; çünkü bu güncel araştırmada, karvakrol içeren uçucu yağların ve C vitamini kombinasyonlarının *S. aureus* üzerine uygulandığında zar yapısını güçlkle bozduğu ve antibiyotik benzeri etkiler ortaya koyduğu gösterilmiştir. Araştırmada ayrıca, bu kombinasyonun bakteri içindeki reaktif oksijen türlerinin artışına neden olarak hücre ölümünü tetiklediği, bu sayede vitamini destekleyici bir yardımcı ajan rolü üstlendiği bildirilmiştir (Stamova vd., 2025).



Şekil 5. *Staphylococcus aureus* klinik suşuna karşı Y1-*Origanum vulgare* (Kekik), Y2-*Mentha piperita* (Nane), Y3-*Salvia officinalis* (Adaçayı) (a) ve Y4-*Syzygium aromaticum* (Karanfil), Y5-*Lavandula officinalis* (Lavanta), Y6-*Cinnamomum zeylanicum* (Tarçın) (b) uçucu yağlarının antimikrobiyal aktivitesi.

En dikkat çekici ikinci antibakteriyel etki *Cinnamomum zeylanicum* (tarçın) uçucu yağına karşı gözlemlenmiştir. 36,00 mm’lik inhibisyon zon çapı, çalışmamızda kullanılan klinik suşun bu yağa karşı yüksek düzeyde duyarlılık gösterdiğini ortaya koymaktadır. Tarçın yağının bu güçlü etkisi, içeriğindeki ana bileşen olan sinnamaldehitin bakteriyel hücre metabolizmasını bozma kapasitesi ile ilişkilendirilmektedir. Güncel bir çalışmada, sinnamaldehitin özellikle metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) suşlarında SarA adlı global regülatör proteini hedef alarak, bakterinin virülans faktörlerini ve direnç mekanizmalarını baskıladığı gösterilmiştir. Bu durum, sinnamaldehitin hem doğrudan antimikrobiyal hem de antibiyotiklerin etkinliğini artırıcı sinerjik bir ajan olarak potansiyelini ortaya koymaktadır (Li vd., 2024).

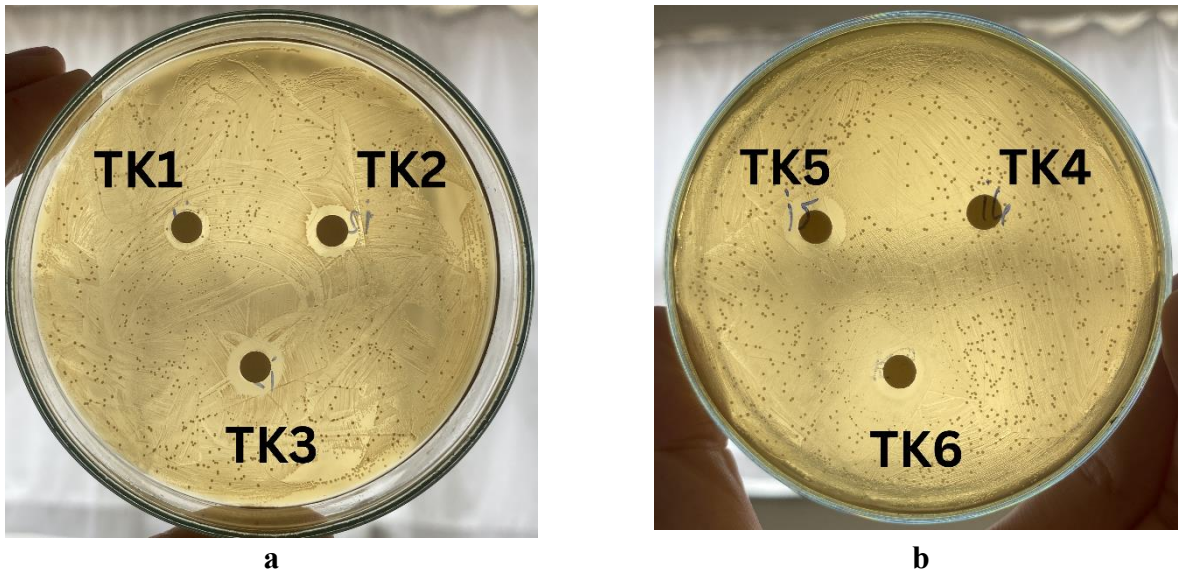
Salvia officinalis (adaçayı) uçucu yağına karşı 25,00 mm’lik inhibisyon zon çapı gözlemlenmiş olup, çalışmamızda kullanılan klinik suşun bu yağa karşı yüksek düzeyde duyarlılık gösterdiği tespit edilmiştir. Bu etki yağın başlıca bileşenlerinden olan 1,8-cineole, camphor ve thujone gibi monoterpenoidlerin bakteriyel hücre zar geçirimini bozup membran bütünlüğünü bozarak hücre içeriğinin dışarı sızmasına neden olmasıyla açıklanmaktadır. Bu mekanizmanın bilimsel dayanağı, Acimović ve arkadaşları (2022) tarafından yapılan çalışmada açıkça ortaya konmuştur; çalışmada *S. officinalis* uçucu yağının cis-thujone (~23.5 %), camphor (~17.7 %) ve 1,8-cineole (~10 %) içeriği analiz edilmiş, bu bileşenlerin gram-pozitif ve gram-negatif bakterilere karşı anlamlı antimikrobiyal aktivite sağladığı gösterilmiştir.

Syzygium aromaticum (karanfil) uçucu yağına karşı gözlemlenen 16,25 mm’lik inhibisyon zon çapı, çalışmamızda kullanılan klinik suşun bu yağa karşı orta düzeyde duyarlılık gösterdiğini göstermektedir. Eugenol başta olmak üzere fenolik bileşikler içeren karanfil yağının, *S. aureus* üzerine etkili olduğu çeşitli *in vitro* araştırmalarda tespit edilmiştir. Özellikle Bai ve arkadaşları (2023) tarafından yürütülen çalışmada, karanfil yağının hem planktonik hem de gıda kaynaklı patojenlerde membran çökmesine, hücre içi protein ve nükleik asit sızıntısına sebep olduğu, ayrıca ATP seviyelerinde belirgin düşüş yaratarak bakterisidal etki sağladığı bildirilmiştir. Bu bulgular, karanfil yağının etkisinin çoklu, zar hedefli mekanizmalarla ortaya çıktığını teyit etmektedir.

Mentha piperita (nane) ve *Mentha arvensis* (çin nanesi) uçucu yağlarına karşı ölçülen 15,00 mm’lik inhibisyon zon çapları, çalışmamızda kullanılan klinik suşun her iki

yağa karşı da orta düzeyde duyarlılık gösterdiğini ortaya koymaktadır. Bu etki, mentol ve menton gibi başlıca aktif bileşenlerin bakteri hücre membranı üzerinde yarattığı yapısal bozulmalardan kaynaklanmaktadır. Literatürde, nane uçucu yağının hem antibakteriyel hem de anti-biyofilm etkiler gösterdiği, *S. aureus* üzerinde hücre duvarı bütünlüğünü zayıflatarak hücre içeriği sızıntısına yol açtığı ve bu şekilde bakteriyel yaşamı ciddi biçimde engellediği bildirilmektedir (Kang vd., 2019).

Lavandula officinalis (lavanta) uçucu yağına karşı gözlemlenen 13,50 mm’lik inhibisyon zon çapı, çalışmamızda kullanılan klinik suşun bu yağa karşı düşük düzeyde duyarlılık gösterdiğini ortaya koymaktadır. Linalool ve linalyl asetat içeriğiyle antimikrobiyal etki gösterdiği bilinen lavanta yağının, *Staphylococcus aureus* üzerindeki etkisi literatürde desteklenmektedir. Lavanta yağının yüksek linalool (yaklaşık %25–38) ve linalyl asetat (%25–45) oranlarına sahip olduğu, ayrıca bu yağın hem gram-pozitif hem gram-negatif patojenlere karşı anlamlı antimikrobiyal aktivite sergilediği sistematik kimyasal analizlerle doğrulanmıştır. Bu etki, linalool ve linalyl asetatın bakteriyel hücre zarını bozarak geçirgenliği artırdıkları ve hücresel içerik sızıntısına neden oldukları mekanizmalar üzerinden açıklanmaktadır (Slimani vd., 2024).



Şekil 6. *Staphylococcus aureus* klinik suşuna karşı TK1-TK2-TK3 (a) ve TK4-TK5-TK6 (b) kimyasal çözeltilerin antimikrobiyal aktivitesi

Allium sativum (sarımsak), *Citrus limon* (limon) ve *Laurus nobilis* (defne) uçucu yağlarına karşı sırasıyla 8,50 mm, 8,50 mm ve 9,50 mm'lik inhibisyon zon çapları gözlemlenmiş olup, çalışmamızda kullanılan klinik suşun bu yağlara karşı düşük düzeyde duyarlılık gösterdiği belirlenmiştir. Sarımsak yağının antimikrobiyal etkisinin sınırlı kalması, başlıca aktif bileşenlerinden biri olan allicinin ortam koşullarına karşı yüksek derecede kararsız yapısından kaynaklanabilir. Allicin, ısı ve oksijen varlığında kolayca bozunarak biyolojik etkisini yitirebilir.

Ayrıca, sarımsakta bulunan organosülfür bileşiklerinin etkinliği, ekstraksiyon ve formülasyon koşullarına bağlı olarak değişebilmektedir. Nitekim yapılan kapsamlı incelemelerde, bu bileşiklerin antibakteriyel ve bağışıklık düzenleyici etkilerinin olduğu belirtilse de biyoyararlanım ve stabilite açısından çeşitli kısıtlılıklar taşıdığı vurgulanmaktadır (El-Saadony vd., 2024).

Citrus sinensis (portakal) ve *Eucalyptus globulus* (okaliptüs) uçucu yağlarına karşı çalışmamızda kullanılan klinik suşta inhibisyon zon çapı oluşmamış olup, bu yağların ilgili suş üzerinde antimikrobiyal etkinlik göstermediği tespit edilmiştir. Bu durum, söz konusu yağların ana bileşenleri olan limonen, 1,8-cineole ve diğer uçucu terpenlerin, *Staphylococcus aureus* gibi gram-pozitif bakterilerin hücre duvarı yapısına etkili şekilde nüfuz edememesi ile ilişkilendirilmektedir. Literatürde, bu tür yağların bazı mikroorganizmalar üzerinde sınırlı ya da selektif etkiler gösterebildiği ve özellikle dirençli suşlar üzerinde yeterli etki oluşturamayabileceği bildirilmiştir (Lv vd., 2011).

Antibiyotiklerle karşılaştırıldığında, *Origanum vulgare* (kekik) uçucu yağı, *Staphylococcus aureus* suşuna karşı penisilin (27,00 mm), ampisilin (30,00 mm), klaritromisin (32,50 mm) ve levofloksasin (31,00 mm) gibi bazı güçlü antibiyotiklerden daha yüksek inhibisyon zon çapı göstermiştir. Bu bulgular, antibiyotik direnciyle mücadelede uçucu yağların potansiyel tamamlayıcı ajanlar olarak değerlendirilebileceğini ortaya koymaktadır. Nitekim yakın tarihte yürütülen bir çalışmada, karvakrol bakımından zengin kekik yağının *S. aureus*'a karşı ortalama 29,1 mm inhibisyon zonu oluşturduğu ve bu etki mekanizmasının hücre zarını bozarak meydana geldiği belirtilmiştir (Hao vd., 2021).

Kimyasal maddeler arasında TK1 (9,25 mm), TK3 (12,00 mm), TK2 (10,50 mm) ve TK5 (11,75 mm) çözeltilerine karşı çalışmamızda kullanılan klinik suşun düşük duyarlılık gösterdiği belirlenmiştir. Öte yandan, TK4 ve bazı uçucu yağlar ise suş üzerinde etkisiz

bulunmuştur. Bu veriler, bitkisel kaynaklı uçucu yağların — özellikle kekik (*Origanum vulgare*), tarçın (*Cinnamomum zeylanicum*) ve adaçayı (*Salvia officinalis*) gibi türlerin — tek başlarına veya kombinasyon halinde kullanıldıklarında konvansiyonel ajanlara alternatif veya tamamlayıcı tedavi seçenekleri sunabilecek potansiyele sahip olduklarını ortaya koymaktadır. Nitekim, bu yağların içerdiği karvakrol, sinnamaldehit ve 1,8-sineol gibi bileşiklerin hücre zarında yapısal bozulmalara yol açarak *S. aureus* gibi dirençli patojenlere karşı etkili olabileceği rapor edilmiştir (Lupia vd., 2024).

4.1.5. *Candida albicans* Mayasına Karşı Disk Difüzyon Sonuçları

Candida albicans türüne karşı uçucu yağlar, antifungal diskler ve kimyasalların oluşturduğu zon çapları Tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 6

Candida albicans türüne karşı uçucu yağlar, antifungal ajanlar ve kimyasallardan elde edilen disk difüzyon sonuçları

Uçucu yağlar, Antibiyotikler ve Kimyasallar	İnhibisyon Zonları (mm) <i>Candida albicans</i>
<i>Origanum vulgare</i> (Kekik)	59,50 ±1,26
<i>Mentha piperita</i> (Nane)	21,50 ±0,86
<i>Salvia officinalis</i> (Adaçayı)	13,25±0,82
<i>Syzygium aromaticum</i> (Karanfil)	28,25±1,27
<i>Lavandula officinalis</i> (Lavanta)	14,50±1,91
<i>Cinnamomum zeylanicum</i> (Tarçın)	72,75±0,58
<i>Allium sativum</i> (Sarımsak)	17,75±1,26
<i>Citrus Lemon</i> (Limon)	13,25±0,96
<i>Laurus nobilis</i> (Defne)	21,75±0,50
<i>Citrus sinensis</i> (Portakal)	10,25±1,73
<i>Eucalyptus globulus labill</i> (Okaliptus)	-
<i>Mentha arvensis</i> (Çin nanesi)	22,50±0,53
KTC	38,50±1,00
VOR	6,00±0,00
TK1	8,75±2,08
TK2	14,25±0,96
TK3	12,00±0,00
TK4	-
TK5	12,50±1,26
TK6	-

KTC: Ketokonazol VOR: Vorikonazol

Candida albicans türüne karşı yapılan disk difüzyon analizleri sonucunda, uçucu yağların büyük bir kısmının anlamlı antifungal aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Özellikle *Cinnamomum zeylanicum* (tarçın) ve *Origanum vulgare* (kekik) yağları, sırasıyla 72,75 mm ve 59,50 mm'lik inhibisyon zon çaplarıyla, bu çalışmada test edilen tüm ajanlar arasında en yüksek antifungal etkiyi göstermiştir. Bu düzeyde bir inhibisyon, yalnızca çok güçlü antifungal etkiyi değil, aynı zamanda ilgili uçucu yağların potansiyel klinik kullanım açısından yüksek değer taşıdığını ortaya koymaktadır. Nitekim yapılan bir çalışmada, tarçın ve karanfil yağlarının *Candida albicans* virülans özelliklerini (örneğin, hyphal geçiş ve biyofilm oluşumu) etkilediği ve güçlü membran-destruktif mekanizmalar yoluyla antifungal etki sağladığı gösterilmiştir (Shahina vd., 2022).

Tarçın yağının başlıca aktif bileşeni olan sinnamaldehit, hücre zarının bütünlüğünü bozarak mantar hücresinin enerji üretim mekanizmalarını durdurmakta ve protein sentezini engelleyerek hücre ölümüne neden olmaktadır. Bu bileşiğin *Candida spp.* üzerindeki etkisi, biyofilm oluşumunu engellemesi, düşük toksisite profili ve insan hücrelerine karşı seçici etkisi ile de desteklenmiştir (Alves vd., 2020).

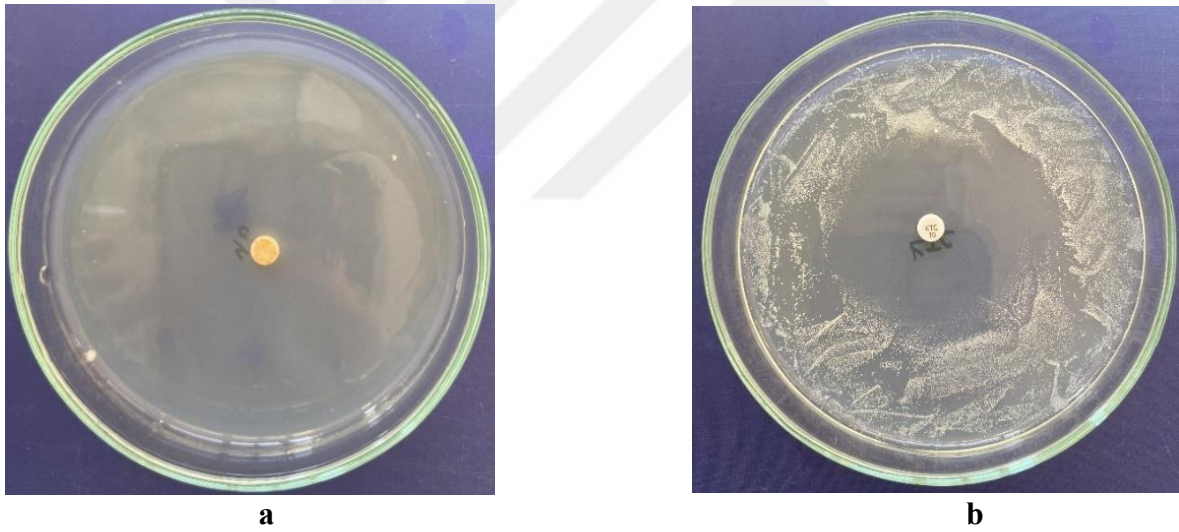
Benzer şekilde, kekik yağının fenolik bileşenlerinden biri olan karvakrol, hücre zarının geçirgenliğini artırarak hücresel iyon dengesini bozar ve kalsiyum girişini tetikleyerek Ca^{2+} /kalsinörin yolu üzerinden apoptotik süreçleri başlatır. Bu etki *Candida albicans* hücrelerinde morfolojik bozulma ve DNA parçalanmasıyla sonuçlanan güçlü antifungal aktiviteyi tetikler (Niu vd., 2020).

Ayrıca, kekik yağında bulunan bir diğer bileşik olan thymol, hücre zarındaki sterollere bağlanarak geçirgenliği artırmakta ve nistatin gibi antifungal ajanlarla sinerjik etki oluşturarak *Candida* türlerine karşı etkinliği önemli ölçüde artırmaktadır (Castro vd., 2015).

Syzygium aromaticum (karanfil), *Mentha arvensis* (çin nanesi), *Laurus nobilis* (defne) ve *Mentha piperita* (nane) uçucu yağlarına karşı sırasıyla 28,25 mm, 22,50 mm, 21,75 mm ve 21,50 mm'lik inhibisyon zon çapları gözlemlenmiş olup, çalışmamızda kullanılan klinik suşun bu yağlara karşı yüksek düzeyde duyarlılık sergilediği belirlenmiştir. Bu bulgu, özellikle *Laurus nobilis* uçucu yağının antimikrobiyal potansiyelini destekleyen güncel literatürle örtüşmektedir. 2024 yılında gerçekleştirilen çok disiplinli bir çalışmada, *Laurus nobilis* yağının başlıca bileşenlerinden olan 1,8-cineole, sabinene ve terpenoidlerin, bakteriyel zar proteinleriyle güçlü etkileşim gösterdiği ve bu bileşiklerin moleküler düzeyde

antimikrobiyal etki mekanizmalarına sahip olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada, yağın hem gram-pozitif hem de gram-negatif bakteriler üzerinde etkili olduğu ve potansiyel bir doğal antimikrobiyal ajan olarak değerlendirilebileceği vurgulanmıştır (Belbachir vd., 2024). Bu kapsamda, çalışmamızda elde edilen inhibisyon verileri, defne yağı da dahil olmak üzere test edilen uçucu yağların etkili mikrobiyal engelleyiciler olabileceğini desteklemektedir.

Limon ve portakal uçucu yağlarının sınırlı düzeyde antifungal etki göstermesi ise, bu yağların ana bileşenlerinden biri olan D-limonene'in bazı türlerde yalnızca sinerjistik etkilerle antifungal potansiyel gösterebildiği bulgusuyla uyumludur. Örneğin, D-limonene'in tek başına sınırlı etkisi varken, flukonazol ile kombinasyon halinde *Candida* izolatlarında duyarlılığı belirgin biçimde artırdığı ve antifungal direnç üzerinde olumlu etki sağladığı gösterilmiştir (Ahmedi vd., 2024).



Şekil 7. *Candida albicans* mayasına karşı Y6-*Cinnamomum zeylanicum* (Tarçın) (a) KTC (b) uçucu yağ ve antifungal diskin antimikrobiyal aktivitesi

Öte yandan, *Salvia officinalis* (adaçayı), *Lavandula officinalis* (lavanta), *Citrus limon* (limon), *Allium sativum* (sarımsak) ve *Citrus sinensis* (portakal) uçucu yağlarına karşı sırasıyla 13,25 mm, 14,50 mm, 13,25 mm, 17,75 mm ve 10,25 mm'lik inhibisyon zon çapları gözlemlenmiş olup, çalışmamızda kullanılan klinik suşun bu yağlara karşı düşük düzeyde duyarlılık sergilediği belirlenmiştir. Özellikle sarımsak yağı içerisinde bulunan allicin'in

çeşitli mantar türlerine karşı antifungal etki gösterdiği bilinmektedir. *Trichosporon asahii* üzerinde yapılan güncel bir çalışmada, allicin'in bu patojenin hücre duvarı yapısını bozduğu, reaktif oksijen türlerinin (ROS) artışına neden olduğu ve mitokondriyal membran potansiyelini düşürerek fungisidal etki gösterdiği tespit edilmiştir (Yang vd., 2023). Ancak bu güçlü etkiye rağmen çalışmamızda sarımsak yağının diğer uçucu yağlara göre daha düşük inhibisyon zon çapı göstermesi, formülasyon, uygulama yöntemi veya bileşen konsantrasyonu gibi teknik faktörlerle ilişkili olabilir.

Test edilen antifungal ajanlardan ketokonazol (KTC), 38,50 mm'lik inhibisyon zon çapı ile çalışmamızda kullanılan *Candida albicans* türüne karşı güçlü antifungal etki göstermiştir. Öte yandan, vorikonazol (VOR) ise yalnızca 6,00 mm'lik zon çapı ile suşun vorikonazole karşı dirençli olduğunu ortaya koymuştur. Bu sonuç, son yıllarda *Candida* türlerinde azol direncinin yükselişte olduğunu gösteren küresel bulgularla örtüşmektedir. Özellikle *ERG11* geninde meydana gelen Y132F, K143R ve T220L mutasyonları, *C. albicans* ve diğer türlerde vorikonazol dahil olmak üzere birçok azol türevinin etkinliğini azaltmaktadır. Kolombiya'dan bildirilen bir çalışmada bu mutasyonları taşıyan *C. albicans*, *C. auris* ve *C. parapsilosis* izolatlarının dolaşımında olduğu ve yaygın azol direncine yol açtığı belirtilmiştir (Ceballos-Garzon vd., 2023). Bu durum, azol grubu antifungallere karşı artan direnç sorununun küresel düzeyde izlenmesini ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesini gerekli kılmaktadır.

Kimyasal maddelerden bazıları, örneğin TK2 (benzokain içerikli çözelti) 14,25 mm, TK3 (deksametazon içerikli çözelti) 12,00 mm, TK5 (iyot içerikli çözelti) 12,50 mm ve TK1 (benzidamin HCl) 8,75 mm'lik inhibisyon zon çapları ile çalışmamızda kullanılan *Candida albicans* klinik suşunun bu çözeltilere karşı düşük düzeyde duyarlılık gösterdiğini ortaya koymaktadır. Buna karşın, TK4 ve TK6 çözeltilerine karşı herhangi bir inhibisyon zon çapı gözlemlenmemiş olup, suşun bu maddelere karşı dirençli olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, söz konusu kimyasal maddelerin doğrudan antifungal etki yerine destekleyici veya antiinflamatuvar etkiler sunduğunu göstermektedir. Nitekim, deksametazonun tek başına sınırlı antifungal aktiviteye sahip olduğu; ancak fluconazole ile kullanıldığında dirençli *C. albicans* suşlarında sinerjistik etki gösterdiği, efflux pompası baskılanması ve biyofilm oluşumunun azaltılması yoluyla antifungal duyarlılığı artırdığı bildirilmiştir (Sun vd., 2017).

Benzer şekilde, iyotlu çözeltilerin *Candida albicans* ve *Candida glabrata* türlerinde hücre zarında yapısal bozulma ve oksidatif stres yaratarak fungistatik etki gösterdiği belirlenmiştir (Cuéllar-Rufino vd., 2022).

Genel olarak değerlendirildiğinde, bu çalışmada test edilen uçucu yağların büyük çoğunluğu *Candida albicans*'a karşı anlamlı düzeyde antifungal aktivite göstermiştir. Özellikle tarçın, kekik ve karanfil yağları antifungal ajanlarla karşılaştırılabilecek düzeyde etkinlik ortaya koymuştur. Bu yağların cilt üzerine uygulanan tedavilerde ya da ilaç geliştirme süreçlerinde kullanılabilecek potansiyeli bulunmaktadır. Ayrıca, dirençli *Candida* suşlarına karşı etkili doğal ajanlara olan gereksinim, bu tür çalışmaların önemini daha da artırmaktadır.

4.2. Klinik Suşlara Karşı Uçucu yağların Sinerjik Aktiviteleri

4.2.1. Uçucu yağların MİK ve MBC Değerleri

Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK), bir mikroorganizmanın görünür çoğalmasını durdurmak için gerekli olan en düşük antimikrobiyal madde düzeyini ifade ederken; Minimum Bakterisidal Konsantrasyon (MBK) ise, bakteri popülasyonunun %99,9'unun öldürülmesini sağlayan en düşük konsantrasyonu tanımlar. Bu iki ölçüt, bir ajanın yalnızca büyümeyi baskılayıcı mı yoksa öldürücü mü olduğunu ayırt etmek açısından önemlidir. MİK ve MBK değerleri, antimikrobiyal ajanların potansiyel klinik etkinliğini değerlendirmede temel parametreler arasında yer almaktadır (Wiegve vd., 2008).

Bu çalışmada, tek başına etkili olduğu belirlenen altı uçucu yağın (*Origanum vulgare* (kekik), *Mentha piperita* (nane), *Salvia officinalis* (adaçayı), *Syzygium aromaticum* (karanfil), *Cinnamomum zeylanicum* (tarçın) ve *Allium sativum* (sarımsak)) farklı ikili kombinasyonlarına ait MİK ve MBC değerleri değerlendirilmiştir. Elde edilen veriler, kombinasyonların klinik izolatlarla karşı gösterdiği inhibitör ve bakterisidal etkinlik düzeylerini ortaya koymuştur.

Tablo7

Uçucu yağların Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK) ve Minimum Bakterisidal Konsantrasyonu (MBC) (v/v) Bulguları

E.Yağlar	Aktivite	Mikroorganizmalar				
		<i>S.pyogenes</i>	<i>S.agalactiae</i>	<i>S.dsyagalactiae</i> <i>subs. equisilimis</i>	<i>S.</i> <i>aureus</i>	<i>C.</i> <i>albicans</i>
<i>Origanum</i>	MİK	0,0625	0,125	0,125	0,125	0,250
<i>vulgare</i>	MBC	0,1250	0,250	0,250	0,250	0,50
<i>Menta</i>	MİK	16	16	32	8	16
<i>piperita</i>	MBC	32	32	Büyüme	16	32
<i>Salvia</i>	MİK	8	8	8	8	2
<i>officinalis</i>	MBC	16	16	16	16	4
<i>Syzygium</i>	MİK	4	4	4	0,250	0,250
<i>aromaticum</i>	MBC	8	8	8	0,50	0,50
<i>Cinnamomum</i>	MİK	0,250	0,125	2	2	2
<i>zeylanicum</i>	MBC	0,50	0,250	4	4	4
<i>Allium</i>	MİK	Büyüme	Büyüme	Büyüme	Büyüme	Büyüme
<i>sativum</i>	MBC	Büyüme	Büyüme	Büyüme	Büyüme	Büyüme

Origanum vulgare (kekik) yağı, test edilen tüm mikroorganizmalarda en düşük MİK ve MBC değerlerini göstererek en güçlü inhibitör ve bakterisidal etkiyi sergilemiştir. Özellikle *Streptococcus pyogenes*'e karşı 0,0625/0,125 (v/v) gibi çok düşük konsantrasyonlarda aktif olması ve diğer klinik suşlarda da 0,125–0,50 (v/v) aralığında etkili olabilmesi, bu uçucu yağın geniş spektrumlu bir antimikrobiyal ajan olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Bu güçlü etki, kekik yağında baskın şekilde bulunan karvakrol ve timol içeriği ile açıklanabilir; bu bileşiklerin, hücre zarını delip geçirgenliğini artırarak hızlı membran hasarı oluşturduğu ve hem gram-pozitif hem gram-negatif patojenlere karşı düşük MİK değerleri (0,25–1 mg/mL) elde edildiği bildirilmektedir (Ermenlieva vd., 2025)

Benzer şekilde, *Cinnamomum zeylanicum* (tarçın) yağı da düşük MİK ve MBC değerleri ile dikkat çekmiştir. *S. pyogenes* ve *S. agalactiae* klinik suşlara karşı 0.25/0.125 (v/v) gibi oldukça düşük konsantrasyonlarda etkinlik göstermesi, bu yağın potansiyel bir doğal antimikrobiyal ajan olarak değerlendirilmesini desteklemektedir. *S. dsyagalactiae subs. equisilimis*, *S. aureus* ve *C. albicans* gibi diğer suşlarda da 2-4 (v/v) aralığında etkinlik gösterdiği gözlemlenmiştir. Bu bulgular, *Cinnamomum verum* uçucu yağının ana bileşeni

olan sinnamaldehitin, bakteriyel hücre zarını tahrip ederek sitoplazmik sızıntıya neden olan etkisini ortaya koyan elektron mikroskobu bulgularıyla desteklenmektedir (Franciscato vd., 2022). Ayrıca bu çalışmada bildirilen düşük MİK (0,8–1,6 mg/mL) ve MBC (1,6–6,4 mg/mL) değerleri, tarçın yağının klinik açıdan umut vadeden bir antimikrobiyal ajan olduğunu doğrulamaktadır.

Çalışmamızda test edilen *Syzygium aromaticum* (karanfil) uçucu yağına ait MİK ve MBC değerlerinin çoğunlukla 4–8 (v/v) aralığında yoğunlaştığı gözlemlenmiştir. Bu bulgu, karanfil yağının test edilen klinik suş üzerinde sınırlı fakat anlamlı bir antimikrobiyal etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Elde edilen bu etkinliğin temelinde, karanfil yağının majör bileşeni olan eugenol yer almaktadır.

Nitekim, Maggini ve arkadaşları (2024) tarafından yapılan güncel bir çalışmada da benzer sonuçlara ulaşılmış; *Syzygium aromaticum* uçucu yağının, özellikle *Staphylococcus aureus* başta olmak üzere çeşitli insan patojenlerine karşı dikkate değer düzeyde antimikrobiyal etki gösterdiği belirtilmiştir. Söz konusu çalışma, eugenolün hem hücre membranı yapısına zarar verdiğini hem de mikrobiyal enerji metabolizmasını sekteye uğratarak hücre ölümünü indüklediğini ortaya koymuştur. Bu veriler, çalışmamızda gözlemlenen sınırlı fakat kararlı antimikrobiyal etkinin moleküler düzeydeki karşılığını ortaya koymakta ve sonuçlarımızı desteklemektedir.

Salvia officinalis (adaçayı) ve *Mentha piperita* (nane) uçucu yağları, yapılan çalışmada genellikle daha yüksek konsantrasyonlarda antimikrobiyal etki göstermiştir. MİK ve MBC değerlerinin çoğunlukla 8–32 (v/v) aralığında olması, bu yağların tek başlarına sınırlı inhibitör özelliklere sahip olduğunu göstermektedir. Özellikle *Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis*'e karşı *Mentha piperita* yağının etkisiz kalması (büyüme gözlenmesi), bu türün bazı uçucu yağlara karşı dirençli olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgu, literatürde bildirilen verilerle de örtüşmektedir. Swamy ve arkadaşlarının (2016) yaptığı kapsamlı derleme çalışmasında hem *Salvia officinalis* hem de *Mentha piperita* uçucu yağlarının antimikrobiyal aktivitelerinin büyük ölçüde bileşen oranlarına, hedef mikroorganizmaya ve uygulama dozuna bağlı olduğu, özellikle bazı gram-pozitif bakterilere karşı etkinlik gösterse de bu etkinin genellikle orta düzeyde kaldığı ifade edilmiştir. Çalışmada ayrıca, mentol, menton, 1,8-cineole gibi bileşenlerin zar geçirgenliğini artırma

yoluyla etki gösterdiği ancak bu mekanizmanın tüm mikroorganizmalarda aynı düzeyde etkili olmadığı belirtilmiştir.

Allium sativum (sarımsak) yağının bu çalışmada test edilen beş farklı klinik suşa karşı gösterdiği antimikrobiyal aktivite incelendiğinde, tüm mikroorganizmalarda hem MİK hem de MBC değerlerinin tespit edilemediği, dolayısıyla sarımsak yağı uygulamasına rağmen mikroorganizmaların üremeye devam ettiği görülmüştür. Bu bulgu, sarımsak yağının çalışma koşullarında test edilen konsantrasyon aralıklarında hiçbir inhibitör ya da bakterisidal/fungisidal etki göstermediğini ortaya koymaktadır. Bu bulgu, sarımsak yağının çalışma koşullarında test edilen konsantrasyon aralıklarında hiçbir inhibitör ya da bakterisidal/fungisidal etki göstermediğini ortaya koymaktadır. Literatürde yer alan kapsamlı çalışmalar, benzer gözlemleri desteklemektedir. Martin ve arkadaşları (2023), *Allium sativum*'un uçucu yağındaki aktif bileşenlerin antibakteriyel etkilerinin patojen türlerine ve direnç profillerine bağlı olarak ciddi değişkenlik gösterdiğini, bazı suşlarda belirgin etkinlik gözlemlense de pek çok klinik izolatın bu yağla inhibitör veya öldürücü bir yanıt vermediğini bildirmiştir.

Genel olarak değerlendirildiğinde, *Cinnamomum zeylanicum* (tarçın) ve *Origanum vulgare* (kekik) yağları, sergiledikleri düşük MİK ve MBC değerleri ile öne çıkmış ve en güçlü antimikrobiyal etkiyi göstermiştir; bu yağları *Syzygium aromaticum* takip etmiştir. *S. officinalis* ve *M. piperita* ise daha yüksek konsantrasyonlarda etkili olmuş ve bu nedenle daha sınırlı bir potansiyele sahip olarak değerlendirilmiştir.

4.2.2. FIC-FICI Değerleri

Antimikrobiyal ajanların kombinasyonları üzerine yapılan çalışmalarda, iki ajanın birlikte kullanıldığında gösterdiği etkileşimi nicel olarak değerlendirmek amacıyla Fraksiyonel İnhibisyon Konsantrasyonu (FIC) ve Fraksiyonel İnhibisyon Konsantrasyonu İndeksi (FICI) hesaplamaları yaygın olarak tercih edilmektedir. Bu yöntem, sinerjistik, additif, indifferent veya antagonistik etkilerin belirlenmesinde standart bir yaklaşım olarak kabul görmektedir (Doern, 2014).

FIC değeri, her bir ajanın kombinasyon içindeki minimum inhibitör konsantrasyonunun (MİK), aynı ajanın tek başına gösterdiği MİK değerine oranlanması ile hesaplanır. Buna göre, $FIC_1 = MİK_1 \text{ (kombinasyon)} / MİK_1 \text{ (tek başına)}$, $FIC_2 = MİK_2 \text{ (kombinasyon)} / MİK_2 \text{ (tek başına)}$ formülleri ile hesaplanan değerlerin toplamı FICI olarak adlandırılır ($FICI = FIC_1 + FIC_2$). Bu indeks yardımıyla iki ajanın birlikte oluşturduğu etkinlik; $FICI \leq 0.5$ ise sinerjik, $0.5 < FICI \leq 1.0$ ise additif, $1.0 < FICI \leq 4.0$ ise etkisiz (indifferent) ve $FICI > 4.0$ ise antagonistik olarak sınıflandırılmaktadır. Bu yöntemin uçucu yağ gibi doğal bileşiklerin kombinasyonel kullanımını değerlendirmede bilimsel bir temel sunduğu vurgulanmıştır (Ni vd., 2015).

Uçucu yağlar, çok bileşenli yapıları ve çeşitli biyolojik hedeflere etki edebilme özellikleri sayesinde, dirençli bakterilere karşı potansiyel birer antimikrobiyal ajan olarak değerlendirilmektedir. (Shahin vd., 2025).

Bu yaklaşımın temelinde, yağların bileşiminde yer alan çeşitli biyoaktif bileşenlerin bir araya geldiğinde birbirlerinin etkisini güçlendirme potansiyeli yatmaktadır. Hleba ve arkadaşları (2024), bu doğrultuda gerçekleştirdikleri çalışmada, çeşitli uçucu yağ karışımlarının antifungal etkinliğini değerlendirmiş ve kombinasyonların etkileşim düzeylerini sayısal yöntemlerle analiz etmiştir. Bu tür araştırmalar, uçucu yağların yalnızca tek başına değil, birlikte kullanıldığında da önemli bir mikrobiyal kontrol aracı olabileceğini göstermektedir.

Bu çalışmada da disk difüzyon analizlerine göre etkili bulunan altı farklı uçucu yağ, belirli kombinasyonlarla değerlendirilmiş ve bu kombinasyonlardan elde edilen FIC ve FICI değerleri dikkate alınarak, yağların bir araya geldiklerinde sinerjik, additif, etkileşimsiz ya da antagonistik özellik gösterip göstermediği belirlenmiştir.

Literatürde de benzer şekilde, farklı uçucu yağların kombinasyonlarının FIC/FICI analizleriyle değerlendirilmesi, doğal kaynaklı antimikrobiyal formülasyonların geliştirilmesine yönelik önemli bir yöntem olarak kabul edilmekte ve potansiyel sinerjik etkilerin bilimsel olarak desteklenmesini sağlamaktadır (Hleba vd.,2024).

Tablo 8

İkili Uçucu yağ Kombinasyonlarının Mikroorganizmalara Etki Eden FIC ve FICI Değerleri

<u>E.Yağlar</u> <u>Karışımları</u>	<u>Aktivite</u>	<u>Mikroorganizmalar</u>				
		<u><i>S.pyogenes</i></u>	<u><i>S.agalactiae</i></u>	<u><i>S.dysgalactiae</i></u> <u>subs. equisilimis</u>	<u><i>S.aureus</i></u>	<u><i>C.albicans</i></u>
Ori + Menta	FIC1	0,480	0,50	0,240	4,00	4,00
	FIC2	0,0625	0,030	0,03125	0,0625	0,031
	FICI	0,5425	0,530	0,27125	4,0625	4,031
	ETKİ	AD	AD	S	A	A
Ori + Sal	FIC1	1,00	1,00	0,120	0,120	1,00
	FIC2	2,00	0,50	0,250	2,00	0,060
	FICI	3,00	1,50	0,370	2,120	1,060
	ETKİ	EG	EG	S	EG	EG
Ori + Syz	FIC1	0,50	0,120	1,00	0,480	4,00
	FIC2	0,0625	0,0625	1,00	2,00	0,480
	FICI	0,5625	0,1825	2,00	2,480	4,480
	ETKİ	AD	S	EG	EG	A
Ori + Cin	FIC1	2,00	0,120	0,120	0,480	0,480
	FICI2	2,00	0,480	0,250	2,00	0,250
	FICI	4,00	0,60	0,370	2,480	0,730
	ETKİ	EG	AD	S	EG	AD
Syz + Cin	FIC1	0,125	0,030	0,015	0,480	0,240
	FIC2	0,480	2,00	0,060	0,125	0,125
	FICI	0,605	2,030	0,075	0,605	0,365
	ETKİ	AD	EG	S	AD	S

Ori: *Origanum vulgare*, Menta: *Mentha piperita*, Sal: *Salvia officinalis*, Syz: *Syzygium aromaticum*, Cin: *Cinnamomum zeylanicum* Etki: $FIC \leq 0.5$: sinerjik etki (S); $0.5 < FIC \leq 1$: additive etki (AD); $1 < FIC \leq 4$: etki göstermeyen (EG); $FIC > 4$: antagonistik etki (A).

Verilere göre, bazı kombinasyonların belirli mikroorganizmalar üzerinde güçlü sinerjik etki gösterdiği gözlemlenmiştir. Özellikle *S. dysgalactiae* subsp. *equisilimis* suşuna karşı *Origanum vulgare* + *Mentha piperita*, *Origanum vulgare* + *Salvia officinalis*, *Origanum vulgare* + *Cinnamomum zeylanicum* ve *Syzygium aromaticum* + *Cinnamomum zeylanicum* kombinasyonları sırasıyla 0,27125, 0,37, 0,37 ve 0,075 FICI değerleri ile sinerjik etki göstermiştir. Bu etki, büyük ölçüde uçucu yağların içerdiği fenolik, terpenoid ve aldehit yapıdaki bileşiklerin mikroorganizma hücre zarında neden olduğu yapısal bozulmalardan kaynaklanmaktadır. Söz konusu bileşiklerin lipid çift tabakayı parçalayarak hücre zarının geçirgenliğini artırdığı, hücre içi bileşen kaybına ve metabolik dengenin bozulmasına neden

olduğu bildirilmektedir. Ayrıca bu bileşenlerin bir araya gelerek hücre duvarı yapısını çoklu hedeflerle bozduğu ve sinerjik etkinin temelini oluşturduğu anlaşılmaktadır (Andrade-Ochoa vd., 2021; Ben Miri, 2025).

Ayrıca, *S. agalactiae* suşu üzerinde *Origanum vulgare* + *Syzygium aromaticum* kombinasyonu ile elde edilen 0.1825 FICI değeri, dikkate değer bir sinerjik etkiyi ortaya koymakta ve bu iki yağın birlikte kullanımının potansiyel terapötik değerini işaret etmektedir. Bu durum, özellikle *Syzygium aromaticum*'un ana bileşeni olan karvakrol ve eugenol gibi güçlü fenolik bileşiklerin membran yapısında yol açtığı yapısal bozulmalar ve hücre içi metabolik süreçlerin bozulmasıyla ilişkilendirilmektedir. Literatürde bu iki bileşiğin bir arada kullanıldığında, hücre zarında artan geçirgenlik ve protein denatürasyonu gibi mekanizmalarla belirgin bir sinerji oluşturduğu belirtilmektedir (Andrade-Ochoa vd., 2021; Ben Miri, 2025).

Bazı kombinasyonlar ise additif yani birbirini destekleyici etkiler ortaya koymuştur. Örneğin *S. pyogenes* ve *S. agalactiae* suşlarına karşı *Origanum vulgare* + *Mentha piperita* kombinasyonu sırasıyla 0.5425 ve 0.53 FICI değerleriyle additif etki göstermiştir. Aynı şekilde, *Syzygium aromaticum* + *Cinnamomum zeylanicum* kombinasyonu da *S. pyogenes* ve *S. agalactiae* üzerinde additif olarak değerlendirilmiştir.

Additif etkileşimler, sinerjinin altında ancak antagonizmin üzerinde kalan etkili bir birleşme biçimini yansıtır. Bu tür kombinasyonlarda, uçucu yağların bileşiminde yer alan terpenoid, fenolik ve aldehit bileşiklerin birbirinin antimikrobiyal etkisini tamamladığı ve çoğu zaman hücre zarında yapısal değişimler, enzim aktivitesi baskılanması ve iyon dengesizliği yoluyla etkilerini sürdürebildikleri gösterilmiştir (Chouhan vd., 2017; Naccari vd., 2025).

Bununla birlikte, bazı kombinasyonların belirli mikroorganizmalar üzerinde etkisiz olduğu, yani bireysel yağların etkilerinin toplamından daha fazlasını ortaya koyamadığı gözlemlenmiştir. Özellikle *Origanum vulgare* + *Salvia officinalis* ve *Origanum vulgare* + *Cinnamomum zeylanicum* kombinasyonları, birçok suşta $1 < \text{FICI} \leq 4$ aralığında değerler vermiştir.

Literatürde, bu tür “etkisiz” (indifferent) etkileşimlerin, uçucu yağların sinerjik potansiyelinin yalnızca kimyasal içeriklerine değil, aynı zamanda konsantrasyon düzeyine,

mikrobiyal hedefin fizyolojik durumuna ve bileşenler arasındaki biyokimyasal etkileşime bağlı olarak değiştiği belirtilmektedir. Bileşenlerin benzer etki mekanizmalarına sahip olması durumunda, bu kombinasyonlar çoğunlukla sinerji yerine additif ya da etkisiz sonuçlar verebilmektedir (Bunse vd., 2022; Soulaïmani, 2025).

Çalışmada en dikkat çeken bulgulardan biri, bazı kombinasyonların özellikle *S. aureus* ve *C. albicans* suşları üzerinde antagonistik etki göstermesidir. Örneğin *Origanum vulgare* + *Mentha piperita* ve *Origanum vulgare* + *Syzygium aromaticum* kombinasyonları bu iki mikroorganizma üzerinde sırasıyla 4.0625 ve 4.48 gibi FICI değerleriyle değerlendirildiğinde, antimikrobiyal etkinin azaldığı ve bileşenler arasında baskılayıcı bir etkileşim olabileceği anlaşılmaktadır.

Antagonistik etkileşimler genellikle uçucu yağ bileşenlerinin hücre zarında rekabetçi bağlanma olasılıklarından veya lipofilik yapılarının bir araya gelmesiyle membran geçirgenliğini azaltmasından kaynaklanabilir. Ayrıca bazı kombinasyonlarda aktif bileşiklerin kimyasal etkileşimlerle etkisizleştikleri, yani birbirlerini nötralize ettikleri raporlanmıştır (de Lima vd., 2024)

Bu durum, uçucu yağların kombinasyon halinde kullanılacağı farmakolojik ya da fitoterapötik uygulamalarda dikkatli değerlendirme yapılmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır. Zira literatürde de vurgulandığı üzere, uçucu yağlar çok bileşenli ve kimyasal olarak kompleks yapılar sergiler; bu da potansiyel sinerji kadar antagonistik etkileşimlerin de göz önünde bulundurulmasını zorunlu kılar. Klinik ve terapötik uygulamalarda, yanlış kombinasyonlar etkiyi azaltabileceği gibi, hedef dışı toksik yanıtlar da oluşturabilir. Bu nedenle kombinasyon stratejileri hem kimyasal bileşim hem de biyolojik hedefler açısından kapsamlı ön testlere tabi tutulmalıdır (Soulaïmani, 2025; Bunse vd., 2022).

4.3. Uçucu yağların Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometrisi (GC-MS) Analizi Sonuçları

Bu bölümde çalışmada kullanılan altı farklı bitki türüne ait uçucu yağların kimyasal profilleri Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometrisi (GC-MS) tekniği ile analiz edilmiştir. GC-MS, uçucu bileşenlerin kalitatif ve kantitatif analizinde yüksek duyarlılık ve doğruluk sağlayan bir yöntemdir. Bu teknik, kompleks bitkisel özütlerdeki uçucu bileşiklerin hem

tanımlanmasını hem de bileşim oranlarının saptanmasını mümkün kılarak, farmakolojik özelliklerin kimyasal temellere dayandırılmasına katkı sunmaktadır (El-Kased ve El-Kersh, 2022). Bu bağlamda *Origanum vulgare* (kekik), *Mentha piperita* (nane), *Salvia officinalis* (adaçayı), *Syzygium aromaticum* (karanfil), *Cinnamomum zeylanicum* (tarçın) ve *Allium sativum* (sarımsak) türlerine ait ticari uçucu yağlar incelenmiştir.

GC-MS analizine göre *Origanum vulgare* uçucu yağında en yüksek oranda bulunan bileşen karvakrol (%53,20) olmuştur. Bu bileşiği sırasıyla p-cymene (%8,12), linalool (%6,17), squalene (%5,44), β -myrcene (%2,48), β -bisabolene (%2,08), α -terpinene (%1,90), borneol (%1,81) ve limonene (%0,80) gibi terpenoid yapılar takip etmektedir.

Karvakrol, hücre zarının bütünlüğünü bozarak sitoplazmik içeriğin dışarı sızmasına neden olan güçlü bir fenolik bileşik olarak tanımlanmıştır. p-Cymene ise, zar geçirgenliğini artırıcı etkisiyle karvakrolün mikrobiyal hücreye nüfuzunu kolaylaştırmaktadır. Ayrıca linalool, β -myrcene ve borneol gibi bileşenlerin antimikrobiyal etkinliği desteklediği ve kombine etkilerin sinerjistik potansiyel oluşturabileceği bildirilmiştir (Tao vd., 2025).

Squalene, triterpen sınıfında yer alan doğal bir hidrokarbon olup, biyolojik zar yapısına katılarak hücre membranında geçirgenlik ve akışkanlık gibi özellikleri etkileyebilmektedir. Du ve arkadaşlarının (2024) çalışmasında da belirtildiği üzere, squalene'in hücre zarı üzerindeki düzenleyici etkileri, lipofilik bileşiklerle birlikte kullanıldığında antimikrobiyal etkinliğe katkı sağlayabilmektedir. Ayrıca antioksidan kapasitesinin yüksek olması nedeniyle hücresel stres altında mikrobiyal yapıların savunma mekanizmalarını zayıflatabileceği düşünülmektedir (Du vd., 2024).

Çalışmada tespit edilen minör bileşenlerden borneol, α -terpineol ve β -pinene, daha önce çeşitli araştırmalarda antimikrobiyal etki potansiyelleriyle ilişkilendirilmiştir. Literatürde, α -terpineol'ün özellikle hücre zarının bütünlüğünü bozarak sitoplazmik içeriğin sızmasına yol açtığı ve bu yolla bakteriyel hücrelerde yapısal bozulmalara neden olduğu gösterilmiştir.

Benzer şekilde, β -pinene'nin lipofilik özelliği sayesinde hücre zarını geçerek zar geçirgenliğini artırdığı ve böylece antibakteriyel etkinliği desteklediği bildirilmektedir. Borneol ise özellikle gram-pozitif mikroorganizmalar üzerinde baskılayıcı etki göstererek, uçucu yağların toplam antimikrobiyal aktivitesine katkı sağlamaktadır (Guimarães vd., 2019).

Tablo 9

Uçucu yağların Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometrisi (GC-MS) Analizi Sonuçları

<u>Bileşenler</u>	<u>Uçucu yağ</u>					
	<u><i>Origanium vulgare</i></u>	<u><i>Menta piperita</i></u>	<u><i>Salvia officinalis</i></u>	<u><i>Syzygium aromaticum</i></u>	<u><i>Cinnamomum zeylanicum</i></u>	<u><i>Allium sativum</i></u>
<u>α-Pinene</u>	1,20	4,48	3,53	-	0,92	-
<u>Carvacrol</u>	53,20	-	-	-	-	-
<u>α-Thujene</u>	0,48	-	5,58	-	-	-
<u>Camphene</u>	0,55	-	3,43	-	-	-
<u>β-pinene</u>	0,19	0,80	3,01	-	0,39	-
<u>β-Myrcene</u>	2,48	0,24	1,12	-	-	-
<u>α-phellandrene</u>	0,31	-	-	-	-	-
<u>α-Terpinene</u>	1,90	-	0,22	-	-	-
<u>Limonene</u>	0,80	0,94	-	-	0,28	4,16
<u>β-phellandrene</u>	0,31	-	-	-	-	-
<u>p-Cymene</u>	8,12	0,30	1,89	-	0,51	-
<u>α-terpinolene</u>	0,16	-	-	-	0,05	-
<u>1-octen-3-ol</u>	0,34	-	0,21	-	-	-
<u>Trans-sabinene hydrate</u>	0,76	0,28	0,32	-	-	-
<u>Linalool</u>	6,17	0,42	-	-	0,05	-
<u>Aromadendrene</u>	0,21	-	0,24	-	-	-
<u>α-terpineol</u>	0,16	0,10	0,15	-	-	-
<u>Borneol</u>	1,81	-	1,60	-	-	-
<u>Δ^3-Carene</u>	0,13	-	-	-	1,87	-
<u>Eucalyptol</u>	0,10	-	22,70	-	0,14	-
<u>β-Ocimene</u>	0,13	-	-	-	-	-
<u>Carvone</u>	1,52	-	24,27	-	0,47	-
<u>Menthol</u>	0,51	22,01	-	-	-	-
<u>Thymol methyl ether</u>	0,66	-	-	-	-	-
<u>Linalate</u>	0,05	-	0,09	-	-	-
<u>α-Terpinyl acetate</u>	0,34	-	0,05	-	-	-
<u>trans-Neryl acetate</u>	0,07	-	-	-	-	-
<u>Isoamyl phenylacetate</u>	0,10	-	-	-	-	-
<u>neryl acetate</u>	0,12	-	-	-	-	-
<u>β-caryophyllene</u>	1,56	0,78	5,90	10,16	0,15	-
<u>α-Bergamotene</u>	0,08	-	-	-	-	-
<u>α-caryophyllene</u>	0,10	-	1,98	-	-	-
<u>α-Humulene</u>	0,08	-	0,18	2,50	0,56	-
<u>Viridiflorene</u>	0,15	0,06	1,07	-	0,04	-
<u>β-Bisabolene</u>	2,08	0,27	-	-	-	-
<u>γ-Cadinene</u>	0,15	-	-	-	-	-
<u>δ-Cadinene</u>	0,20	-	-	0,57	2,12	-
<u>Caryophyllene oxide</u>	0,29	0,32	0,66	1,07	0,90	-
<u>α-Epi-murolol</u>	0,13	-	-	-	-	-
<u>Nerolidol</u>	0,62	-	0,09	-	-	-

Tablo 9'un devamı

<u>Squalene</u>	5,44	-	-	-	-	-
<u>Methyl 9,10-Dihydroxy-Octadecanoate bis(TFA)</u>	0,16	-	-	-	-	-
<u>3-Trifluoroacetoxy-pentadecan</u>	-	0,03	-	-	-	-
<u>Ethyl isovalerate</u>	-	0,18	-	-	-	-
<u>Sabinene</u>	-	0,43	0,46	-	-	-
<u>Ethylhexanol</u>	-	0,25	-	-	-	-
<u>1,8-Cineole</u>	-	4,93	-	-	-	-
<u>trans-Ocimene</u>	-	0,04	-	-	-	-
<u>2-Propylheptanol</u>	-	0,04	-	-	-	-
<u>Pentyl isovalerate</u>	-	0,12	-	-	-	-
<u>Isopulegol</u>	-	0,11	-	-	-	-
<u>cis-3-Carene</u>	-	55,81	-	-	-	-
<u>(+)-Neomenthol</u>	-	3,47	-	-	-	-
<u>Bicyclogermacrene</u>	-	0,12	0,18	-	-	-
<u>D-Neoisomenthol</u>	-	0,17	0,08	-	-	-
<u>3-Octenyl acetat</u>	-	0,09	-	-	-	-
<u>3-Hexenyl isovalerate</u>	-	0,13	-	-	-	-
<u>Piperitone</u>	-	1,12	-	-	-	-
<u>Isomenthol acetate</u>	-	0,09	-	-	-	-
<u>Dihydroedulan</u>	-	0,09	-	-	-	-
<u>Menthyl acetate</u>	-	0,96	-	-	-	-
<u>Menthone</u>	-	0,40	-	-	0,20	-
<u>Mint furanone 2</u>	-	0,15	-	-	-	-
<u>Germacrene-D</u>	-	0,07	-	-	-	-
<u>Spathulenol</u>	-	0,16	-	-	0,18	-
<u>cis-β-Salvene</u>	-	-	0,48	-	-	-
<u>Tricyclene</u>	-	-	0,08	-	-	-
<u>γ-Terpinene</u>	-	-	0,62	-	0,04	-
<u>Trans-Linalool oxide</u>	-	-	0,14	-	-	-
<u>Trans-Piperitol</u>	-	-	0,21	-	-	-
<u>para-Piperitol</u>	-	-	0,14	-	-	-
<u>α-Thujol</u>	-	-	0,08	-	-	-
<u>Camphor</u>	-	-	17,45	-	-	-
<u>Exo-Methyl-camphenilol</u>	-	-	0,07	-	-	-
<u>p-Cymenol</u>	-	-	0,07	-	-	-
<u>Myrtenol</u>	-	-	0,10	-	-	-
<u>Nona-3,5-dien-2-ol</u>	-	-	0,06	-	-	-
<u>Bornyl acetate</u>	-	-	1,17	-	0,05	-
<u>Isoborneol</u>	-	-	0,20	-	-	-
<u>α-Copaene</u>	-	-	0,05	-	0,34	-
<u>β-Alloaromadendrene</u>	-	-	0,09	-	-	-
<u>Eugenol</u>	-	-	-	78,33	0,91	-
<u>β-Selinene</u>	-	-	-	0,06	0,05	-
<u>trans-Cadinene</u>	-	-	-	0,07	-	-
<u>α-Farnesene</u>	-	-	-	0,04	-	-

Tablo 9'un devamı

<u>Acetyleugenol</u>	-	-	-	6,73	-	-
<u>cis-β-Ionone</u>	-	-	-	0,05	-	-
<u>α-Selinene</u>	-	-	-	0,05	0,04	-
<u>α-Humulene oxide</u>	-	-	-	0,14	0,15	-
<u>Cubebol</u>	-	-	-	0,06	-	-
<u>β-Ionol</u>	-	-	-	0,12	-	-
<u>trans-Anethole</u>	-	-	-	0,07	-	-
<u>Decynol</u>	-	-	-	-	0,01	-
<u>cis-p-Menth-6-en-2-yl acetate</u>	-	-	-	-	0,07	-
<u>Geraniol</u>	-	-	-	-	0,19	-
<u>Cinnamal</u>	-	-	-	-	85,57	-
<u>Limonene oxide</u>	-	-	-	-	0,34	-
<u>Longifolan</u>	-	-	-	-	0,16	-
<u>Cinnamyl acetate</u>	-	-	-	-	1,37	-
<u>α-Murolene</u>	-	-	-	-	0,04	-
<u>Isodihydrocarvone</u>	-	-	-	-	0,33	-
<u>Bicyclosquiphellandren</u>	-	-	-	-	0,08	-
<u>α-Acorenol</u>	-	-	-	-	0,07	-
<u>Benzylbenzoate</u>	-	-	-	-	1,10	-
<u>Nerol</u>	-	-	-	-	-	1,92
<u>8-(Methylthio)-1,4-dioxaspiro [4.5] decane</u>	-	-	-	-	-	3,50
<u>Diallyl disulfide</u>	-	-	-	-	-	87,67
<u>Citronellol</u>	-	-	-	-	-	2,75

Mentha piperita GC-MS analizinde öne çıkan bileşenler arasında cis-3-carene (%55,81) ve menthol (%22,01) dikkat çekmektedir. Bu yüksek oranlı bileşikler, nane yağının tipik serinletici etkisini sağlayan unsurlardır ve aynı zamanda antimikrobiyal aktivitenin temelini oluştururlar. Nitekim menthol'un, hücre zarında lipit akışkanlığını bozarak zar geçirgenliğini artırdığı, bu sayede özellikle gram-pozitif mikroorganizmalar üzerinde membran bütünlüğünü zayıflatarak hücre ölümüne yol açtığı rapor edilmiştir. Bu etki, bitkisel kaynaklı bileşenlerin antimikrobiyal ilaçlara alternatif olarak değerlendirilmesinde önemli bir mekanizmayı temsil etmektedir (Seukep vd., 2022).

Mentolün yanında, (+)-neomenthol (%3,47), menthone (%0,40), piperitone (%1,12), menthyl acetate (%0,96), isomenthol acetate (%0,09), D-neoisomenthol (%0,17), isopulegol (%0,11) gibi çeşitli monoterpen alkoller ve ketonlar da tespit edilmiştir. Özellikle monoterpenlerin lipofilik yapıları sayesinde mikrobiyal hücre zarlarını hedef alarak zar

geçirgenliğini artırdığı, bu yolla hücre içi homeostazı bozarak mikrobiyal büyümeyi baskıladığı bildirilmektedir. Ayrıca, bu bileşiklerin oksidatif stresle mücadelede de etkin rol üstlenmesi, uçucu yağların çok yönlü biyolojik aktivitelerine önemli ölçüde katkı sağladığını göstermektedir (Masyita vd., 2022).

Ayrıca, α -pinene (%4,48) ve β -pinene (%0,80) gibi monoterpen hidrokarbonlar ile limonene (%0,94), β -myrcene (%0,24), p-cymene (%0,30), trans-sabinene hydrate (%0,28), ethyl isovalerate (%0,18) ve sabinene (%0,43) gibi uçucu bileşenler de analizde yer almaktadır. Bu bileşenlerin her biri, çeşitli gram-pozitif ve gram-negatif bakterilere karşı antimikrobiyal aktivite göstermeleriyle bilinmektedir. Özellikle α -pinene ve β -pinene enantiyomerlerinin, hücre zarının geçirgenliğini artırarak bakteriyel hücrelerde yapısal bozulmalara yol açtığı ve bu yolla mikrobiyal büyümeyi baskıladığı gösterilmiştir. Ayrıca bu bileşiklerin, mantarlara karşı da fungistatik etki gösterdiği rapor edilmiştir (Rivas vd., 2012).

Bununla birlikte, *Mentha piperita* yağında bulunan caryophyllene oxide (%0,32), β -caryophyllene (%0,78), viridiflorene (%0,06), β -bisabolene (%0,27) ve bicyclogermacrene (%0,12) gibi seskiterpenler, yağın farmakolojik etkilerini pekiştiren ve oksidatif stabilitesini artıran önemli bileşenlerdir. Yapılan güncel araştırmalar, bu tür seskiterpenlerin antimikrobiyal, antioksidan ve antiinflamatuvar özellikler taşıdığını; özellikle oksidatif stresle ilişkili hücresel mekanizmalarda koruyucu rol üstlendiklerini göstermektedir. Ayrıca β -caryophyllene gibi bileşiklerin, mikrobiyal zar yapısını hedef alarak patojenlere karşı doğrudan etki gösterdiği de rapor edilmiştir (Hudz vd., 2023).

Salvia officinalis uçucu yağı, kimyasal açıdan oldukça zengin ve çeşitli biyolojik aktivitelere sahip bileşikler içermektedir. Özellikle carvone (%24,27) ve eucalyptol (%22,70) bu yağın baskın bileşenleridir ve her iki bileşik de literatürde güçlü antimikrobiyal ve antioksidan etkileriyle tanımlanmıştır. *S. officinalis*'in bu biyolojik aktiviteleri, uçucu yağında yer alan başta monoterpenler olmak üzere çeşitli oksijenli bileşiklerin varlığına bağlanmakta; özellikle eucalyptol ve carvone'un gram-pozitif bakterilere karşı belirgin inhibitör etkiler gösterdiği bildirilmiştir (Al-Mijalli vd., 2022).

Carvone, özellikle L-karvon izomeri ile tanınan bir monoterpen ketondur ve antimikrobiyal etkileri birçok çalışmada gösterilmiştir. Bouyahya ve arkadaşları (2021), carvone'un özellikle zar geçirgenliğini artırarak mikrobiyal hücre bütünlüğünü bozduğunu

ve bu yolla hem gram-pozitif hem de gram-negatif bakterilere karşı etkili olduğunu bildirmiştir. Ayrıca, bu bileşiğin antifungal ve antioksidan özellikleri de vurgulanmış, çok yönlü farmakolojik potansiyeli dikkat çekici bulunmuştur.

Yağın ikinci major bileşiği olan eucalyptol (1,8-cineole), özellikle solunum yolu enfeksiyonlarında kullanılan birçok bitkisel preparatın aktif maddesidir. Bu monoterpen oksit, güçlü antimikrobiyal, antifungal, antiinflamatuvar ve mukolitik özelliklere sahiptir. 1,8-cineole'un hem gram-pozitif hem gram-negatif bakteriler üzerinde etkili olduğu, özellikle solunum yolu patojenlerine karşı etkisini nümayiş ettirdiği raporlanmıştır (Stange vd., 2023).

Ayrıca yağda %5,90 oranında bulunan β -caryophyllene, doğal bir bisiklik seskiterpen olup antienflamatuvar etkileriyle öne çıkan farmakolojik açıdan önemli bir bileşendir. Bu bileşiğin, özellikle hücre zarındaki CB2 reseptörlerine bağlanarak inflamatuvar yanıtı baskıladığı gösterilmiştir. Dolayısıyla, *Salvia officinalis* uçucu yağında bulunan β -caryophyllene'in bu özelliği, enfeksiyonlara karşı hem doğrudan antimikrobiyal bir savunma oluşturabileceğini hem de immün yanıtı düzenleyici bir potansiyel taşıdığını göstermektedir (Russo, 2016).

Camphor (%17,45), *Salvia officinalis*'in karakteristik bileşiklerinden biridir. Sinir sistemi üzerinde stimulan etkisi olduğu kadar antimikrobiyal etkileri de geniş literatürle desteklenmektedir. Son dönem bir derlemede camphor'un, hem bakteriyel hem de fungal patojenler üzerinde güçlü bakterisit etki gösterdiği; özellikle *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus* türlerine karşı etkinliğinin deneysel verilerle aktarıldığı bildirilmiştir (Duda-Madej ve Topola, 2024).

Bunların yanı sıra, yağın daha düşük oranlarda içerdiği camphene (%3,43), α -thujene (%5,58), α -pinene (%3,53), borneol (%1,60), α -caryophyllene (%1,98), γ -terpinene (%0,62), cis- β -salvene (%0,48), isoborneol (%0,20) ve bornyl acetate (%1,17) gibi bileşenler, sinerjik şekilde antimikrobiyal ve antioksidan potansiyeli artırmaktadır. Zhao ve arkadaşları (2024) tarafından yapılan çalışmada, uçucu yağlardaki terpenoidlerin, konvansiyonel antibiyotiklerle birlikte kullanıldığında çoklu direnç gösteren patojenlere karşı sinerjik etki oluşturduğu ve tek başına bileşenlere göre daha geniş biyolojik etkinlik sağladığı gösterilmiştir.

Ayrıca, tabloda yalnızca *Salvia officinalis*'e ait olduğu bildirilen ve düşük miktarlarda bulunan diğer bileşikler (ör. α -thujol, tricyclene, trans-linalool oxide, myrtenol, trans-piperitol, para-piperitol, p-cymenol, exomethyl-camphenilol) gibi oksijenli monoterpenler de bu karmaşık yapının farmakolojik potansiyeline katkı sağlamaktadır. Gerçekten de bu tür oksijenli monoterpenler, antioksidan ve antimikrobiyal aktivitelerini destekleyerek uçucu yağın biyolojik etkinliğini artırabilmektedir (Erdoğan ve Sıcak, 2018).

Bu kapsamlı kimyasal bileşen profili, *Salvia officinalis* uçucu yağının özellikle patojen mikroorganizmalara karşı geniş spektrumlu etkiler sergileyebileceğini göstermektedir. Yüksek oranda bulunan eucalyptol ve carvone gibi bileşikler, yağın antimikrobiyal kapasitesini belirleyen başlıca unsurlardır. Bu bağlamda *S. officinalis* uçucu yağı, beta hemolitik streptokoklara karşı potansiyel bir biyolojik ajan olarak değerlendirilebilecek niteliktedir (Speranza vd., 2023).

Syzygium aromaticum (karanfil) uçucu yağı, temel olarak eugenol (%78,33), β -caryophyllene (10.16%) ve acetyleneugenol (%6,73) bileşenlerinden oluşmaktadır. Bu üç ana bileşiğin toplam oranının %95'in üzerinde olması, karanfil yağının antimikrobiyal potansiyelini doğrudan etkilemektedir. Nitekim bu yapı hem tek başına hem de kombinasyon halinde bakteriyel hedefler üzerinde baskılayıcı özellik gösterebilir. Özellikle eugenol'ün hem hücre duvarı bütünlüğünü bozduğu hem de biyofilm oluşumunu engellediği bildirilmektedir. Jafri ve Ahmad (2021), bu bileşiğin ve karanfil yağının alt konsantrasyonlarda dahi *Staphylococcus spp.* ve *Streptococcus mutans* gibi gram-pozitif bakteriler üzerinde hemolizin üretimini azalttığını ve hidrofobik yüzey etkileşimlerini baskıladığını ortaya koymuştur. Bu bulgular, karanfil yağının fenolik yapısının sadece doğrudan antimikrobiyal değil, aynı zamanda bakteriyel patojenitenin temel süreçlerine müdahale eden bir mekanizmaya sahip olduğunu desteklemektedir.

Eugenol, *Syzygium aromaticum* (karanfil) uçucu yağının ana bileşeni olarak, güçlü antibakteriyel, antioksidan ve koruyucu özellikleriyle dikkat çekmektedir. Fenolik yapısı nedeniyle hücre zarını hedef alarak zarın yapısal bütünlüğünü bozmakta ve bu yolla bakterilerin yaşamsal fonksiyonlarını sekteye uğratmaktadır (Ulanowska ve Olas, 2021). Liu ve arkadaşları (2023), eugenol'ün carbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* suşlarına karşı etkili olduğunu ve bu etkinin reaktif oksijen türleri (ROS) üretimiyle ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu mekanizma, eugenol'ün sadece zar geçirgenliğini bozmakla kalmayıp, hücre

içi metabolik yolları da çöktürdüğünü ortaya koymaktadır. Ayrıca, Fajdek-Bieda ve arkadaşları (2025), eugenol ve izoeugenol'ün kozmetik ürünlerde hem antimikrobiyal etkinlik hem de formülasyon stabilitesi açısından koruyucu ajan olarak kullanılabileceğini, bu bileşiklerin özellikle gram-pozitif bakterilere karşı yüksek etki potansiyeline sahip olduğunu bildirmiştir.

β -caryophyllene, *Syzygium aromaticum* uçucu yağının karakteristik bileşenlerinden biri olup hem antimikrobiyal hem de antiinflamatuvar özellikleri ile dikkat çeker. Yapısal olarak bir seskiterpen hidrokarbon olan bu bileşik, lipofilik özelliği sayesinde bakteriyel hücre zarına kolayca entegre olabilir ve zarın bütünlüğünü bozarak hücresel homeostazı olumsuz yönde etkileyebilir. Nitekim yapılan bir çalışmada, *Bacillus cereus* üzerine uygulandığında membran geçirgenliğini artırarak zeta potansiyelini değiştirdiği, hücre içeriği sızıntısına yol açtığı ve bu yolla bakterisidal etki gösterdiği rapor edilmiştir (Moo vd., 2020). Ayrıca antiinflamatuvar etkisi, CB₂ reseptörlerini aktive etme yoluyla proinflamatuvar sitokinlerin (örneğin TNF- α , IL-1 β) baskılanmasıyla ilişkilendirilmiş; bu durum hem doku hasarının önlenmesine hem de yara iyileşmesinin hızlanmasına katkı sağlamaktadır (Gushiken vd., 2022).

Acetyleneugenol, *eugenol*'ün asetillenmiş türevi olup, etkili antimikrobiyal aktivite gösteren bir fenilpropanoiddir. Örneğin, Abdulhamid ve arkadaşları (2021), *Acacia nilotica*'dan izole ettikleri acetyleneugenol'ün hem gram-pozitif hem gram-negatif bakterilere karşı güçlü antibakteriyel aktivite sergilediğini ve özellikle *Mycobacterium tuberculosis* hedef sisteminde bile etkili olduğunu belirtmiştir. Bir başka çalışmada hem eugenol hem de acetyleneugenol içeren karanfil özü, *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi patojenlere karşı anlamlı inhibisyonzonları oluşturmuş, böylece acetyleneugenol'ün mikrobiyal varlıkta belirgin bir baskı mekanizması taşıdığı gösterilmiştir (Elbestawy vd., 2023).

Ayrıca, acetyleneugenol'ün antiinflamatuvar etkisi de literatürde yer almaktadır. In silico ve in vivo deneylerinde, bu bileşik DNFB ile indüklenen kulak ödemi modelinde eugenol'e kıyasla daha güçlü bir ödem giderici aktivite sunmuş, ayrıca yüksek COX-2 afinite skorları elde edilmiştir. Bu da acetyleneugenol'ün daha düşük iritan özelliklerle sistemik antiinflamatuvar potansiyele sahip olduğunu göstermektedir (Abdou vd., 2024).

Yağın diğer önemli bileşenleri olan α -humulene (%2,50) ve caryophyllene oxide (%1,07), sahip oldukları antiinflamatuvar ve immünmodülatör özellikler sayesinde uçucu yağın antimikrobiyal etkisini destekleyici niteliktedir. Becker ve Holtmann (2024) tarafından yapılan *in vitro* çalışmada, α -humulene'in lipopolisakkarit (LPS) ile uyarılmış THP-1 hücrelerinde TNF- α , IL-6 ve IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını anlamlı düzeyde azalttığı ve bu etkinin NF- κ B yollarının inhibisyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu durum, α -humulene'in inflamatuvar süreçlerin baskılanmasında etkili bir doğal ajan olabileceğini ortaya koymaktadır. Benzer şekilde, Gulli ve arkadaşlarının (2022) sistematik derlemesinde, caryophyllene oxide'un çeşitli prelinik modellerde bağışıklık sistemi hücrelerinde stres yanıtlarını dengelediği, oksidatif stresle ilişkili yolları düzenlediği ve inflamatuvar mediyatörlerin üretimini azalttığı belirtilmiştir. Bu bulgular, karanfil yağında düşük oranda bulunan bu seskiterpenlerin sinerjik etki mekanizmalarıyla uçucu yağın mikrobiyal ve konak odaklı savunma sistemlerini desteklediğini göstermektedir.

GC-MS analizinde düşük oranlarda tespit edilen δ -cadinene (%0,57), caryophyllene oxide (%1,07), α -humulene oxide (%0,14), α -selinene, β -selinene, trans-cadinene, α -farnesene, cubebol, β -ionol ve trans-anethole gibi terpenoid yapılar, uçucu yağın antimikrobiyal aktivitesine katkı sağlayabilecek biyoaktif bileşikler arasında yer almaktadır. Bu minör bileşenlerin varlığı, uçucu yağın kompleks bir biyolojik aktivite profili geliştirmesine zemin sağlar. Kačániová ve arkadaşlarının 2022 tarihli çalışmasında, δ -cadinene'nin (%36,3) başı çeken bileşen olarak hem gram-pozitif (örneğin *Micrococcus luteus*) hem de gram-negatif suşlarda antibakteriyel etkiler gösterdiği; ayrıca bu bileşiklerin buhar fazıyla biyofilm oluşumuna karşı *in situ* baskılayıcı etkisinin olduğu rapor edilmiştir (Kačániová vd., 2022).

Karanfil yağına ait bu bileşen profili, yağın beta hemolitik streptokoklar gibi gram-pozitif bakterilere karşı etkili bir alternatif tedavi ajanı olabileceğini güçlü biçimde desteklemektedir.

Cinnamomum zeylanicum uçucu yağı, trans-cinnamaldehit (cinnamal) adlı aromatik aldehit açısından son derece zengindir. GC-MS analizlerine göre bu bileşik, yağın toplam bileşiminde %66–92 gibi geniş bir aralıkta baskın düzeyde bulunmakta ve antimikrobiyal etkinliğin ana kaynağı olarak tanımlanmaktadır. Çalışmamızda GC-MS analizine göre

cinnamal oranı %88,57 olarak tespit edilmiştir. Cinnamaldehit, bakteriyel hücre zarını bozma, geçirgenliğini artırma ve enzim sistemlerini inhibe etme yoluyla hem gram-pozitif hem de gram-negatif patojenlere karşı güçlü inhibisyon sağlar. Bu özellikleri sayesinde doğal bir antimikrobiyal ajan ve gıda ya da kozmetik ürünlerde koruyucu madde olarak kullanım potansiyeline sahiptir (Foudah vd., 2021)

Yağın içeriğinde bulunan diğer önemli bileşenler ise eugenol (%0,91), δ -cadinene (%2,12), caryophyllene oxide (%0,90), α -humulene (%0,56), α -selinene (%0,04), α -humulene oxide (%0,15), spatulenol (%0,18) ve bornyl acetate (%0,05) olarak öne çıkmaktadır. Bu düşük oranlı bileşenlerin varlığı, uçucu yağın biyolojik aktivitesine katkı sağlayarak hem antimikrobiyal etkileri sinerjik olarak desteklemekte hem de oksidatif stresin azaltılmasına yardımcı olmaktadır. Özellikle caryophyllene oxide ve α -humulene gibi bileşenlerin, inflamatuvar yanıtların modülasyonuna ve hücre zarı geçirgenliğinin değiştirilmesine aracılık ederek antimikrobiyal aktiviteyi artırabildiği bildirilmiştir (Gulli vd., 2022). Benzer şekilde, eugenol ve spatulenol'ün serbest radikal süpürücü özellikleri sayesinde mikrobiyal hücrelerde oksidatif hasarı tetiklediği ve bu yolla patojen büyümesini baskıladığı ifade edilmiştir (Fajdek-Bieda vd., 2025).

GC-MS analizinde düşük oranlarda tespit edilen limonene (%0,28), β -pinene (%0,39), γ -terpinene (%0,04) ve linalool (%0,05) gibi monoterpenler, uçucu ve lipofilik özellikleri sayesinde bakteriyel hücre zarına entegre olarak zarın geçirgenliğini bozabilir; bu da iyon dengesinde bozulma ve bakteriyel ölümle sonuçlanabilir. Buna ek olarak, bu bileşikler uçucu yağın aromatik profilini çeşitlendirirken, antioksidan ve mikrobiyal stabilizeye de katkı sağlayarak gıda ve kozmetik koruma potansiyelini artırır. Literatürde, monoterpenlerin bu işlevlerinin sinerjik etkiyle güçlendiği, dolayısıyla majör bileşenlerden ziyade tüm uçucu yağ kompozisyonunun biyolojik aktivite belirleyici olduğu vurgulanmaktadır (Masyita et al., 2022). Genel olarak değerlendirildiğinde, *Cinnamomum zeylanicum* uçucu yağı fenolik aldehitlerce (özellikle cinnamal) zengin olup, beta hemolitik streptokoklara karşı tek başına veya diğer yağlarla birlikte güçlü bir antimikrobiyal ajan olarak kullanılabilecek potansiyele sahiptir.

Allium sativum uçucu yağı, yüksek oranda diallyl disulfide (%87,67) ve bununla birlikte Limonene (4.16%), 8-(methylthio)-1,4-dioxaspiro [4.5] decane (%3,50), citronellol (%2,75), nerol (%1,92) gibi sülfür türevleri ve alifatik alkoller içermektedir.

Sülfür içeren bileşikler, özellikle diallyl disulfide, diallyl trisulfide ve allicin, sarımsağın antimikrobiyal etkinliğinde temel belirleyicilerdir. Bu bileşiklerin bakteriyel hücre duvarını tahrip ettiği, enzimlerin aktif bölgelerine bağlanarak metabolik süreçleri bozduğu ve oksidatif stres yoluyla hücre ölümünü hızlandırdığı belirtilmiştir. Ayrıca bu doğal bileşenler, gram-pozitif ve gram-negatif bakterilere karşı geniş spektrumlu bir inhibisyon gücüne sahiptir (El-Saber Batiha vd., 2020).

8-(Methylthio)-1,4-dioxaspiro [4.5] decane gibi daha az yaygın bileşiklerin varlığı, sarımsak yağının karmaşık sülfür yapılı içeriğine katkıda bulunmakta ve potansiyel olarak sinerjik antimikrobiyal etki potansiyelini arttırmaktadır. Heimesaat ve arkadaşları (2021) tarafından yürütülen placebo kontrollü bir hayvan modeli çalışmasında, sarımsak uçucu yağının patojenik bakterilere karşı etkisinin sadece baskın sülfür bileşiklerine değil, aynı zamanda az miktarda bulunan yardımcı bileşiklerin varlığına da bağlı olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma, sarımsak yağının bakteri yükünü azaltma, intestinal inflamasyonu baskılama ve mikrobiyal kompozisyonu düzenleme kapasitesinin bileşikler arası etkileşimlerle ilişkili olduğunu vurgulamaktadır.

Citronellol (%2,75) ve nerol (%1,92) gibi monoterpen alkoller bu yağda düşük oranlarda tespit edilmiştir. Bu bileşikler yalnızca hoş aromatik özellikleriyle değil, aynı zamanda yüzey etkileriyle mikrobiyal hücre zarlarını hedef alarak antimikrobiyal potansiyel göstermeleriyle de dikkat çekmektedir. Wei ve arkadaşları (2025), citronellol'un membran lipitleriyle etkileşerek zar geçirgenliğini artırdığını ve bakteriyel hücrelerde yapısal bütünlüğü bozduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca citronellol ve benzeri yapıda olan monoterpen alkollerin, oksidatif modifikasyon sonrası antimikrobiyal etkinliklerinin arttığı ve bu etkinin özellikle gram-pozitif bakterilere karşı belirgin olduğu bildirilmiştir.

GC-MS verilerinde az miktarda da olsa menthone (%0,20) ve spatulenol (%0,18) gibi bileşiklerin varlığı da not edilmiştir. Bu bileşikler, temel olarak antioksidan ve anti-inflamatuvar etkileriyle tanınır ve uçucu yağın genel biyolojik etkilerini destekleyebilir. Nascimento ve arkadaşları (2018), *Psidium guineense* uçucu yağında bulunan spathulenol'un, *in vitro* ve *in vivo* modellerde belirgin anti-inflamatuvar ve antioksidan etkiler gösterdiğini, özellikle ödem oluşumunu baskılayarak enflamatuvar süreçleri azalttığını bildirmiştir. Bu sonuçlar, düşük oranlarda bulunan bu tip seskiterpen bileşiklerin biyolojik aktiviteye anlamlı katkılar sunabileceğini göstermektedir.

Allium sativum uçucu yağı, özellikle yüksek diallyl disulfide içeriği sayesinde güçlü antimikrobiyal potansiyel taşımaktadır. Bu etkinliğin *beta hemolitik streptokoklar* gibi hedef mikroorganizmalara karşı kullanımı, literatürde de sıklıkla vurgulanmıştır. El Faqer ve arkadaşları (2024), Fas kökenli *A. sativum* uçucu yağının hem kimyasal bileşimini hem de antimikrobiyal etkisini değerlendirdikleri çalışmada, diallyl disulfide'nin en baskın bileşen olduğunu ve bu maddenin bakteriyel hücre zarına bağlanarak zar geçirgenliğini bozduğunu göstermiştir. Ayrıca in silico analizler, bu bileşiğin mikrobiyal protein hedeflerine yüksek afiniteyle bağlandığını ortaya koymuş, bu da onun protein sentezi ve metabolizma üzerinde baskılayıcı etki yaratabileceğini desteklemiştir.

Ayrıca sinerjik etkiler açısından değerlendirildiğinde, sarımsak yağı fenolik içeriği yüksek diğer uçucu yağlarla birlikte kullanıldığında antimikrobiyal etkinliği daha da artabilir. Bu durumun mekanizmaları arasında, organosülfür bileşiklerin hücre zar geçirgenliğini artırma etkisine ek olarak, fenolik bileşiklerin hücre içi hedeflere daha etkin ulaşabilmesi de yer almaktadır. Basavegowda ve Baek (2021) tarafından yapılan derleme, uçucu yağ kombinasyonlarının antibakteriyel etkilerinin, tek başına kullanım durumlarına kıyasla sinerjik olarak arttığını göstermektedir. Örneğin, uçucu yağlarda bulunan monoterpen ve fenolik bileşik kombinasyonları, *E. coli* gibi gram-negatif bakterilere karşı hem antioksidan hem de antibakteriyel sinerjik etki gösterme potansiyeline sahiptir (Basavegowda ve Baek, 2021).

Bu bulgular, çalışmada değerlendirilen uçucu yağların kimyasal çeşitliliğinin yalnızca majör bileşiklerden değil, aynı zamanda düşük oranlı fakat biyolojik olarak aktif minör bileşenlerden de kaynaklandığını ortaya koymaktadır. Özellikle zar geçirgenliğini etkileyen, oksidatif stresi tetikleyen veya inflamatuvar süreçleri modüle eden bu bileşikler, sinerjik etkilerle antimikrobiyal kapasiteyi önemli ölçüde artırmaktadır. Uçucu yağların bu çok bileşenli ve çok yönlü yapısı, onları *beta hemolitik streptokoklara* karşı potansiyel biyolojik ajanlar arasında güçlü bir aday konumuna getirmektedir.

BEŞİNCİ BÖLÜM

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında, başta *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* ve *Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis* olmak üzere beta hemolitik streptokoklar ile *Staphylococcus aureus* ve *Candida albicans* gibi önemli klinik mikroorganizmalara karşı bazı ticari uçucu yağların ve bu yağların sinerjik kombinasyonlarının antimikrobiyal etkinliği değerlendirilmiştir.

Disk difüzyon analizleri, özellikle *Origanum vulgare*, *Cinnamomum zeylanicum*, *Syzygium aromaticum* ve *Allium sativum* uçucu yağlarının beta hemolitik streptokoklara karşı belirgin antimikrobiyal aktivite sergilediğini ortaya koymuştur. Bu yağlar arasında, kekik ve tarçın yağları geniş inhibisyon zon çapları ve düşük MİK/MBK değerleri ile öne çıkmıştır. Elde edilen bulgular, bu uçucu yağların tek başına dahi etkili olabilecek nitelikte olduğunu ve doğal antimikrobiyal ajanlar olarak değerlendirilebileceğini ortaya koymuştur.

Çalışmanın dikkat çekici sonuçlarından biri de, bazı uçucu yağ kombinasyonlarının sinerjik etkiyle sahip olduğunun ortaya çıkarılmış olmasıdır. Özellikle *Origanum vulgare* + *Cinnamomum zeylanicum* ve *Origanum vulgare* + *Mentha piperita* kombinasyonları, *S. pyogenes* ve *S. dysgalactiae subsp. equisimilis* suşlarında FICI $\leq 0,5$ değeriyle sinerjik etki göstermiştir. Bu durum, fenolik bileşikler ve monoterpenlerin birlikte kullanımının, hücre zarı geçirgenliği, enzim inhibisyonu ve oksidatif stres gibi farklı mekanizmalar yoluyla etkiyi artırabileceğini düşündürmektedir.

GC-MS analizleri, uçucu yağların antimikrobiyal etkinliğini destekleyen kimyasal bileşimlerin tespit edilmesine olanak tanımıştır. Özellikle *Origanum vulgare*'de karvakrol (%53,20), *Cinnamomum zeylanicum*'da cinnamal (%85,57), *Syzygium aromaticum*'da eugenol (%78,33) ve *Allium sativum*'da diallyl disulfide (%87,67) gibi bileşenler yüksek oranlarda tespit edilmiştir.

Bu bulgular, doğal uçucu yağların, özellikle antibiyotik direncinin yaygınlaştığı günümüzde, alternatif veya tamamlayıcı tedavi seçenekleri olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir. Elde edilen veriler, doğal antimikrobiyal ajanların klinik ve farmasötik alanlarda kullanım potansiyelini ortaya koymakta; özellikle boğaz enfeksiyonları ve cilt

lezyonları gibi durumlarda geliştirilecek doğal sprej, gargara veya merhemlerde etkin bileşen olarak değerlendirilebileceğini ortaya koymuştur. Çalışmada sinerji gösteren *Origanum vulgare* + *Mentha piperita* ve *Syzygium aromaticum* + *Cinnamomum zeylanicum* kombinasyonlar, mikroemülsiyon veya nanopartikül taşıyıcı sistemler gibi yeni nesil farmasötik formülasyonlar için aday olarak değerlendirilebilir.

Uçucu yağların çok bileşenli yapıları sayesinde farklı mikrobiyal hedefleri eş zamanlı olarak etkileyebilmeleri, onları direnç gelişimine karşı avantajlı hâle getirmektedir. Dünya Sağlık Örgütü ve diğer sağlık otoriteleri tarafından da vurgulanan bu özellik, bitkisel kaynaklı antimikrobiyal ajanlara olan ilgiyi artırmaktadır.

Sonuç olarak, bu çalışma doğal uçucu yağların hem Gram-pozitif bakterilere hem de fırsatçı bir maya olan *Candida albicans*'a karşı anlamlı bir antimikrobiyal potansiyele sahip olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle beta hemolitik streptokoklara karşı gözlenen güçlü inhibisyon ve sinerjik etkiler, bu mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların yönetiminde bitkisel kökenli ajanların değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymuştur. Elde edilen sonuçların klinik uygulamalara aktarılabilmesi için daha fazla *in vitro* ve *in vivo* araştırmaların yapılması; mikrobiyoloji, farmakoloji, kimya ve klinik bilimleri içeren multidisipliner bir yaklaşımla bu doğal ajanların potansiyelinin daha kapsamlı biçimde değerlendirilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKÇA

- Abass, S. M., Khalaf, B. S., Issa, M. I. ve Al-Khafaji, A. M. (2024). Antimicrobial efficiency of hypochlorous acid incorporation and its effect on surface properties of irreversible hydrocolloid materials. *Dentistry 3000*, 12(1), Article e726.
- Abd El Baky, R. M. ve Hashem, Z. S. (2016). Eugenol and linalool: Comparison of their antibacterial and antifungal activities. *African Journal of Microbiology Research*, 10(44), 1860–1872. <https://doi.org/10.5897/AJMR2016.8283>
- Abdou, A., Ennaji, H., Maaghlood, F. E., Elmakssoudi, A., JamalEddine, J. ve Dakir, M. (2024). *In silico* and *in vivo* anti-inflammatory effect of eugenol and acetyleneugenol. *Scientific African*, 24, e02205. <https://doi.org/10.1016/j.sciaf.2024.e02205>
- Abdulhamid, A., Awad, T. A., Ahmed, A. E., Koua, F. H. M. ve Ismail, A. M. (2021). Acetyleneugenol from *Acacia nilotica* (L.) exhibits a strong antibacterial activity and its phenyl and indole analogues show a promising anti-TB potential targeting PknE/B protein kinases. *Microbiology Research*, 12(1), 1–15. <https://doi.org/10.3390/microbiolres12010001>
- Aćimović, M., Pezo, L., Čabarkapa, I., Trudić, A., Stanković Jeremić, J., Varga, A., Lončar, B., Šovljanski, O. ve Tešević, V. (2022). Variation of *Salvia officinalis* L. essential oil and hydrolate composition and their antimicrobial activity. *Processes*, 10(8), 1608. <https://doi.org/10.3390/pr10081608>
- Adaszyńska Skwirzyńska, M., Dziecioł, M. ve Szczerbińska, D. (2023). *Lavandula angustifolia* essential oils as effective enhancers of fluconazole antifungal activity against *Candida albicans*. *Molecules*, 28(3), 1176. <https://doi.org/10.3390/molecules28031176>
- Ahmad, M. I., Ali, N., Feroz, F., Faizan, M., Usman, M., Farman, M. ve Arif, S. (2021). Phytochemical and pharmacological profile of *Eucalyptus globulus*. *Global Scientific Journal*, 9(5). Retrieved from https://www.globalscientificjournal.com/researchpaper/Phytochemical_and_Pharmacological_Profile_of_Eucalyptus_Globulus.pdf

- Ahmedi, S., Khan, I., Ghanem, S. ve Manzoor, N. (2024). Limonene synergistically augments fluconazole susceptibility in clinical *Candida* isolates from cleft lip and palate patients. *National Journal of Maxillofacial Surgery*, 15(1), 47–54. https://doi.org/10.4103/njms.njms_34_23
- Akiba, Y., Leung, A. M., Bashir, M.-T., Ebrahimi, R., Currier, J. W., Neverova, N. ve Kaunitz, J. D. (2022). Excess iodine exposure acutely increases salivary iodide and antimicrobial hypoiodous acid concentrations in humans. *Scientific Reports*, 12(1), 20935. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-23803-8>
- Al-Mijalli, S. H., Assaggaf, H., Qasem, A., El-Shemi, A. G., Abdallah, E. M., Mrabti, H. N. ve Bouyahya, A. (2022). Antioxidant, antidiabetic, and antibacterial potentials and chemical composition of *Salvia officinalis* and *Mentha suaveolens* grown wild in Morocco. *Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences*, 2022, 2844880. <https://doi.org/10.1155/2022/2844880>
- Alonso, P., Fernández Pastor, S. ve Guerrero, A. (2024). Application of *cinnamon* essential oil in active food packaging: A review. *Applied Sciences*, 14(15), 6554. <https://doi.org/10.3390/app14156554>
- Al-Tawalbeh, D., Alkhawaldeh, Y., Sawan, H. M., Al-Mamoori, F., Al-Samydai, A. ve Mayyas, A. (2024). Assessment of carvacrol-antibiotic combinations' antimicrobial activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Frontiers in Microbiology*, 14, 1349550. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1349550>
- Altın, S., Işık, M., Alp, C., Dikici, E., Köksal, E., Kırboğa, K. K., Rudrapal, M., Rakshit, G., Beydemir, Ş. ve Khan, J. (2025). Therapeutic potential of *Laurus nobilis* extract by experimental and computational approaches: Phenolic content and bioactivities for antioxidant, antidiabetic, and anticholinergic properties. *Frontiers in Chemistry*, 13, 1541250. <https://doi.org/10.3389/fchem.2025.1541250>
- Alves, D. D. N., Monteiro, A. F. M., Andrade, P. N., Lazarini, J. G., Abílio, G. M. F., Guerra, F. Q. S. ve de Castro, R. D. (2020). Docking prediction, antifungal activity, anti-biofilm effects on *Candida* spp., and toxicity against human cells of cinnamaldehyde. *Molecules*, 25(24), 5969. <https://doi.org/10.3390/molecules25245969>

- Andrade-Ochoa, S., Chacón-Vargas, K. F., Sánchez-Torres, L. E., Rivera-Chavira, B. E., Noguera-Torres, B. ve Nevárez-Moorillón, G. V. (2021). Differential antimicrobial effect of essential oils and their main components: Insights based on the cell membrane and external structure. *Membranes*, 11(6), 405. <https://doi.org/10.3390/membranes11060405>
- Angane, M., Swift, S., Huang, K., Butts, C. A. ve Quek, S. Y. (2022). Essential oils and their major components: An updated review on antimicrobial activities, mechanism of action and their potential application in the food industry. *Foods*, 11(3), 464. <https://doi.org/10.3390/foods11030464>
- Ariffin, F., Subramaniam, H., Aziz, A. N., Asari, A., Maulidiani, M. ve Abdul Wahab, N. H. (2025). Evaluation of phytochemical, antioxidant and antibacterial properties of *Laurus nobilis* leaf extract. *Malaysian Journal of Analytical Sciences*, 29(2), 1288–1301.
- Armah, A. A., Ofori, K. F., Sutherland, K., Otchere, E., Lewis, W. A. ve Long, W., III. (2025). Antimicrobial effectiveness of clove oil in decontamination of ready to eat spinach (*Spinacia oleracea* L.). *Foods*, 14(2), 249. <https://doi.org/10.3390/foods14020249>
- Asensio, C. M., Quiroga, P. R., Al Gburi, A., Huang, Q. ve Grosso, N. R. (2020). Rheological behavior, antimicrobial and quorum sensing inhibition study of an Argentinean oregano essential oil nanoemulsion. *Frontiers in Nutrition*, 7, Article 569913. <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.569913>
- Ashurst, J. V., Weiss, E., Tristram, D. ve Edgerley-Gibb, L. (2025). Streptococcal pharyngitis. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Bai, J., Li, J., Chen, Z., Bai, X., Yang, Z., Wang, Z. ve Yang, Y. (2023). Antibacterial activity and mechanism of clove essential oil against foodborne pathogens. *LWT – Food Science and Technology*, 173, 114249. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2022.114249>
- Bakkali, F., Averbeck, S., Averbeck, D. ve Idaomar, M. (2008). Biological effects of essential oils – A review. *Food and Chemical Toxicology*, 46(2), 446–475. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2007.09.106>

- Bălașoiu, R. A. C. (Jigău), Obistioiu, D., Hulea, A., Suleiman, M. A., Popescu, I., Floares, D., Imbrea, I. M., Neacșu, A.-G., Șmuleac, L., Pașcalău, R., Crista, L., Popescu, C. A., Samfira, I. ve Imbrea, F. (2024). Analysing the antibacterial synergistic interactions of Romanian lavender essential oils via gas chromatography–mass spectrometry: *In vitro* and in silico approaches. *Plants*, 13(15), 2136. <https://doi.org/10.3390/plants13152136>
- Baracco, G. J. (2019). Infections Caused by Group C and G Streptococcus (*Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* and Others): Epidemiological and Clinical Aspects. *Microbiology Spectrum*, 7(2). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.GPP3-0016-2018>
- Barak, T. H., Eryilmaz, M., Karaca, B., Servi, H., Ertekin, S. K., Dinc, M. ve Ustuner, H. (2025). Antimicrobial, Anti-Biofilm, Anti-Quorum Sensing and Cytotoxic Activities of *Thymbra spicata* L. subsp. *spicata* Essential Oils. *Antibiotics*, 14(2), 181. <https://doi.org/10.3390/antibiotics14020181>
- Basavegowda, N. ve Baek, K.-H. (2021). Synergistic antioxidant and antibacterial advantages of essential oils for food packaging applications. *Biomolecules*, 11(9), 1267. <https://doi.org/10.3390/biom11091267>
- Becker, L. ve Holtmann, D. (2024). Anti-inflammatory effects of α -humulene on the release of pro-inflammatory cytokines in lipopolysaccharide-induced THP-1 cells. *Inflammation Research*, 82, 839–847. <https://doi.org/10.1007/s00011-024-01712-8>
- Belbachir, Y., El Farissi, H., Ed-Dahmouny, M. ve Bellaouchi, R. (2024). Multidisciplinary study of Laurus Nobilis essential oil: From chemical composition to molecular interactions. *Moroccan Journal of Chemistry*, 12(3). <https://doi.org/10.48317/IMIST.PRSM/morjchem-v12i3.47003>
- Belkhodja, H., Meddah, B., Sidelarbi, K., Bouhadi, D., Medjadel, B., Brakna, A., ve Side Larbi, K. (2022). *In vitro* and *in vivo* anti-inflammatory potential of *Eucalyptus globulus* essential oil. *Zenodo*. <https://doi.org/10.5281/zenodo.5826169>
- Ben Miri, Y. (2025). Essential oils: Chemical composition and diverse biological activities: A comprehensive review. *Journal of Natural Products*, First published online January 31, 2025. <https://doi.org/10.1177/1934578X241311790>

- Ben Selma, W., Ferjeni, S., Farouk, A., Marzouk, M. ve Boukadida, J. (2024). Antimicrobial activity of *Cinnamomum zeylanicum* essential oil against colistin resistant Gram negative bacteria. *International Journal of Environmental Health Research*, 35(1), 169–181. <https://doi.org/10.1080/09603123.2024.2348094>
- Bhatwalkar, S. B., Mondal, R., Krishna, S. B. N., Adam, J. K., Govender, P. ve Anupam, R. (2021). Antibacterial properties of organosulfur compounds of garlic (*Allium sativum*). *Frontiers in Microbiology*, 12, 613077. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.613077>
- Borek, A. L., Obszańska, K., Hryniewicz, W. ve Sitkiewicz, I. (2012). Detection of *Streptococcus pyogenes* virulence factors by multiplex PCR. *Virulence*, 3(6), 529–533. <https://doi.org/10.4161/viru.21540>
- Borugă, O., Jianu, C., Mișcă, C., Goleț, I., Gruia, A. T. ve Horhat, F. G. (2014). *Thymus vulgaris* essential oil: chemical composition and antimicrobial activity. *Journal of Medicine and Life*, 7(3), 56–60. PMCID: PMC4391421, PMID: 25870697
- Bouyahya, A., Mechchate, H., Benali, T., Ghchime, R., Charfi, S., Balahbib, A., Burkov, P., Shariati, M. A., Lorenzo, J. M. ve El Omari, N. (2021). Health Benefits and Pharmacological Properties of Carvone. *Biomolecules*, 11(12), 1803. <https://doi.org/10.3390/biom11121803>
- Božin, B., Mimica Đukić, N., Samojlik, I. ve Jovin, E. (2007). Antimicrobial and antioxidant properties of rosemary and sage (*Rosmarinus officinalis* and *Salvia officinalis*) essential oils. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55(19), 7879–7885. <https://doi.org/10.1021/jf0715323>
- Bunse, M., Daniels, R., Gründemann, C., Heilmann, J., Kammerer, D. R., Keusgen, M., Lindequist, U., Melzig, M. F., Morlock, G. E., Schulz, H., Schweiggert, R., Simon, M., Stintzing, F. C. ve Wink, M. (2022). Essential oils as multicomponent mixtures and their potential for human health and well-being. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 956541. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.956541>
- Burt, S. (2004). Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods—A review. *International Journal of Food Microbiology*, 94(3), 223–253. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2004.03.022>

- Caputo, L., Nazzaro, F., Souza, L. F., Aliberti, L., De Martino, L., Fratianni, F., Coppola, R. ve De Feo, V. (2017). *Laurus nobilis*: Composition of Essential Oil and Its Biological Activities. *Molecules*, 22(6), 930. <https://doi.org/10.3390/molecules22060930>
- Castro, R. D., de Souza, T. M. P. A., Bezerra, L. M. D., Ferreira, G. L. S., Costa, E. M. M. B. ve Cavalcanti, A. L. (2015). Antifungal activity and mode of action of thymol and its synergism with nystatin against *Candida* species involved with infections in the oral cavity: an *in vitro* study. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 15, 417. <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0947-2>
- Ceballos-Garzon, A., Peñuela, A., Valderrama-Beltrán, S., Vargas-Casanova, Y., Ariza, B.ve Parra-Giraldo, C. M. (2023). Emergence and circulation of azole-resistant *C. albicans*, *C. auris* and *C. parapsilosis* bloodstream isolates carrying Y132F, K143R or T220L Erg11p substitutions in Colombia. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 13, 1136217. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1136217>
- Chouhan, S., Sharma, K. ve Guleria, S. (2017). Antimicrobial activity of some essential oils—present status and future perspectives. *Medicines*, 4(3), 58. <https://doi.org/10.3390/medicines4030058>
- Chroho, M., Rouphael, Y., Petropoulos, S. A. ve Bouissane, L. (2024). Carvacrol and Thymol Content Affects the Antioxidant and Antibacterial Activity of *Origanum compactum* and *Thymus zygis* Essential Oils. *Antibiotics*, 13(2), 139. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13020139>
- Cicalău, G. I. P., Babes, P. A., Calniceanu, H., Popa, A., Ciavoi, G., Iova, G. M., Ganea, M. ve Scrobotă, I. (2021). Anti-inflammatory and antioxidant properties of carvacrol and magnolol, in periodontal disease and diabetes mellitus. *Molecules*, 26(22), 6899. <https://doi.org/10.3390/molecules26226899>
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). (2020). *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically* (11th ed.). CLSI Standard M07.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). (2021). *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing* (31st ed.). CLSI Supplement M100.

- Cuellar-Rufino, S., Arroyo-Xochihua, O., Salazar-Luna, A. ve Arroyo-Helguera, O. (2022). Iodine induces toxicity against *Candida albicans* and *Candida glabrata* through oxidative stress. *Iranian Journal of Microbiology*, 14(2), 260–267. <https://doi.org/10.18502/ijm.v14i2.9195>
- Çolak, A. ve Meriçli Yapıcı, B. (2015). Çeşitli antibakteriyel ve antifungal ajanların mikroorganizmalar üzerine etkisi. *Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 1(1), 25–34.
- Datar, R., Perrin, G., Chalansonnet, V., Perry, A., Perry, J. D., van Belkum, A. ve Orena, S. (2021). Automated antimicrobial susceptibility testing of slow-growing *Pseudomonas aeruginosa* strains in the presence of tetrazolium salt WST-1. *Journal of Microbiological Methods*, 186, 106252. <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2021.106252>
- de Lima, P. M. N., Pereira, T. C., de Carvalho, L. S., de Souza, A. B., Lima, F. J. S. ve Silva, R. O. (2024). Antimicrobial and synergistic effects of lemongrass and geranium essential oils against *Streptococcus mutans*, *Staphylococcus aureus*, and *Candida* spp. *World Journal of Critical Care Medicine*, 13(3), 92531.
- de Rapper, S., Kamatou, G. P. P., Viljoen, A. M. ve van Vuuren, S. F. (2013). The *in vitro* antimicrobial activity of *Lavandula angustifolia* essential oil in combination with other aroma therapeutic oils. *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013, 852049. <https://doi.org/10.1155/2013/852049>
- Denning, D. W. (2024). *Global incidence and mortality of severe fungal disease*. Manchester Fungal Infection Group, University of Manchester. <https://doi.org/10.2139/ssrn.4578345>
- Di Pasqua, R., Betts, G., Hoskins, N., Edwards, M., Ercolini, D. ve Mauriello, G. (2007). Membrane toxicity of antimicrobial compounds from essential oils. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55(12), 4863–4870. <https://doi.org/10.1021/jf0636465>
- Di Rosario, M., Continisio, L., Mantova, G., Carraturo, F., Scaglione, E., Sateriale, D., Forgione, G., Pagliuca, C., Pagliarulo, C., Colicchio, R., Vitiello, M. ve Salvatore, P. (2025). Thyme Essential Oil as a Potential Tool Against Common and Re-Emerging

- Foodborne Pathogens: Biocidal Effect on Bacterial Membrane Permeability. *Microorganisms*, 13(1), 37. <https://doi.org/10.3390/microorganisms13010037>
- Diass, K., Merzouki, M., Elfazazi, K., Azzouzi, H., Challioui, A., Azzaoui, K., Hammouti, B., Touzani, R., Depeint, F., Ayerdi Gotor, A. ve Rhazi, L. (2023). Essential oil of *Lavandula officinalis*: Chemical composition and antibacterial activities. *Plants*, 12(7), 1571. <https://doi.org/10.3390/plants12071571>
- Doern, C. D. (2014). When does 2 plus 2 equal 5? A review of antimicrobial synergy testing. *Journal of Clinical Microbiology*, 52(12), 4124–4128. <https://doi.org/10.1128/JCM.01121-14>
- dos Santos, C. A. L., Moreira, A. M. T., da Silva Teles, B. R., Kamdem, J. P., AlAsmari, A. F., Alasmari, F., Khan, M., Barros, L. M. ve Ibrahim, M. (2024). *Mentha arvensis* oil exhibits repellent, acute toxic and antioxidant activities in *Nauphoeta cinerea*. *Scientific Reports*, 14, 21599. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-72722-3>
- dos Santos, R. D., Matos, B. N., Freire, D. O., Silva, F. S., do Prado, B. A., Gomes, K. O., Araújo, M. O., Bilac, C. A., Rodrigues, L. F. S., da Silva, I. C. R., Barreto, L. C. L. S., da Camara, C. A. G., de Moraes, M. M., Gelfuso, G. M. ve Orsi, D. C. (2025). Chemical characterization and antimicrobial activity of essential oils and nanoemulsions of *Eugenia uniflora* and *Psidium guajava*. *Antibiotics*, 14(1), 93. <https://doi.org/10.3390/antibiotics14010093>
- Du, X., Ma, X. ve Gao, Y. (2024). The physiological function of squalene and its application prospects in animal husbandry. *Frontiers in Veterinary Science*, 10, 1284500. <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1284500>
- Duda Madej, A. ve Topola, E. (2024). Is camphor the future in supporting therapy for skin infections? *Pharmaceuticals*, 17(6), 715. <https://doi.org/10.3390/ph17060715>
- El Aboubi, M., Ben Hdech, D., Bikri, S., Benayad, A., El Magri, A., Aboussaleh, Y., ve Aouane, E. M. (2023). Chemical composition of essential oils of *Citrus limon* peel from three Moroccan regions and their antioxidant, anti-inflammatory, antidiabetic and dermatoprotective properties. *Laboratory of Natural Resources and Sustainable Development, Ibn Tofail University*.

- El Faqer, O., Rais, S., Ouadghiri, Z., El Faqer, A., Benchama, Z., El Ouaddari, A., Dakir, M., El Amrani, A. ve Mtairag, E. (2024). Physicochemical properties, GC–MS profiling, and antibacterial potential of *Allium sativum* essential oil: *In vitro* and *in silico* approaches. *Scientific African*, 26. <https://doi.org/10.1016/j.sciaf.2024.e02484>
- Elbestawy, M. K. M., El-Sherbiny, G. M. ve Moghannem, S. A. (2023). Antibacterial, antibiofilm and anti-inflammatory activities of eugenol clove essential oil against resistant *Helicobacter pylori*. *Molecules*, 28(6), 2448. <https://doi.org/10.3390/molecules28062448>
- El-Kased, R. F. ve El-Kersh, D. M. (2022). GC–MS profiling of naturally extracted essential oils: Antimicrobial and beverage preservative actions. *Life*, 12(10), 1587. <https://doi.org/10.3390/life12101587>
- El-Saadony, M. T., Saad, A. M., Korma, S. A., Salem, H. M., Abd El-Mageed, T. A., Alkafaas, S. S., Elsalahaty, M. I., Elkafas, S. S., Mosa, W. F. A., Ahmed, A. E., Mathew, B. T., Albastaki, N. A., Alkuwaiti, A. A., El-Tarabily, M. K., AbuQamar, S. F., El-Tarabily, K. A. ve Ibrahim, S. A. (2024). Garlic bioactive substances and their therapeutic applications for improving human health: A comprehensive review. *Frontiers in Immunology*, 15, 1277074. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1277074>
- El-Saber Batiha, G., Beshbishy, A. M., Wasef, L. G., Elewa, Y. H. A., Al-Sagan, A. A., Abd El-Hack, M. E., Taha, A. E., Abd-Elhakim, Y. M. ve Devkota, H. P. (2020). Chemical constituents and pharmacological activities of garlic (*Allium sativum* L.): A review. *Nutrients*, 12(3), 872. <https://doi.org/10.3390/nu12030872>
- Elshafie, H. S. ve Camele, I. (2023). Synthesis of new blended formulations of oregano–sage essential oils: Chemical characterization, antimicrobial and phytotoxic activities. *Plants*, 12(2), 350.
- Erdogan, E., Yabalak, E. ve Sıcak, Y. (2020). Chemical composition and antimicrobial activity of essential oil of *Citrus sinensis*: Interaction with ampicillin and fluconazole. *Revue Roumaine de Chimie*, 65(10), 899–907. <https://doi.org/10.33224/rrech.2020.65.10.05>

- Erdoğan, E. A. ve Sıcak, Y. (2018). Components and antimicrobial activity of essential oil of aerial parts of sage (*Salvia officinalis* L.). *Journal of Ongoing Chemical Research*, 3(2), 63–66. Document ID: 2018JOCR26
- Ermenlieva, N., Stamova, S. ve Georgieva, E. (2025). New perspectives in the antimicrobial potential of thyme and oregano essential oils. *Farmacia*, 73(2), 393–402.
- EUCAST. (2024). *Broth microdilution method for MIC determination of antimicrobial substances*. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.
- Facklam, R. (2002). What happened to the streptococci: Overview of taxonomic and nomenclature changes. *Clinical Microbiology Reviews*, 15(4), 613–630. <https://doi.org/10.1128/CMR.15.4.613-630.2002>
- Fajdek-Bieda, A., Pawlińska, J., Wróblewska, A., Żwieręto, W., Łuś, A. ve Klimowicz, A. (2025). Antibacterial and preservative potential of eugenol and isoeugenol in cosmetics: a natural solution for product stability. *Applied Sciences*, 15(4), Article 2129. <https://doi.org/10.3390/app15042129>
- Fanaki, N. H. ve El-Nakeeb, M. A. (1992). Antimicrobial activity of benzydamine, a non steroid anti inflammatory agent. *Journal of Chemotherapy*, 4(4), 347–352.
- Faustino, M., Ferreira, C. M. H., Pereira, A. M. ve Carvalho, A. P. (2025). *Candida albicans*: the current status regarding vaginal infections. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 109(1), 91. <https://doi.org/10.1007/s00253-025-13478-2>
- Feng, L., Xu, M., Zeng, W., Zhang, X., Wang, S., Yao, Z., Zhou, T., Shi, S., Cao, J. ve Chen, L. (2022). Evaluation of the antibacterial, antibiofilm, and anti-virulence effects of acetic acid and the related mechanisms on colistin-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Microbiology*, 22, Article 306. <https://doi.org/10.1186/s12866-022-02716-6>
- Firmino, D. F., Cavalcante, T. T. A., Gomes, G. A., Firmino, N. C. S., Rosa, L. D., de Carvalho, M. G. ve Catunda Jr, F. E. A. (2018). Antibacterial and antibiofilm activities of *Cinnamomum* sp. essential oil and cinnamaldehyde: Antimicrobial activities. *The Scientific World Journal*, 2018, Article 7405736. <https://doi.org/10.1155/2018/7405736>

- Fisher, M. C. ve Denning, D. W. (2023). The WHO fungal priority pathogens list as a game-changer. *Nature Reviews Microbiology*, 21(4), 211–212. <https://doi.org/10.1038/s41579-023-00861-x>
cidrap.umn.edu+3pubmed.ncbi.nlm.nih.gov+3research.manchester.ac.uk+3
- Floare, A.-D., Dumitrescu, R., Alexa, V. T., Balean, O., Szuhaneck, C., Obistioiu, D., Cocan, I., Neacsu, A.-G., Popescu, I., Fratila, A. D. ve Galuscan, A. (2023). Enhancing the antimicrobial effect of ozone with *Mentha piperita* essential oil. *Molecules*, 28(5), 2032. <https://doi.org/10.3390/molecules28052032>
- Floare, A.-D., Dumitrescu, R., Alexa, V. T., Balean, O., Szuhaneck, C., Obistioiu, D., Cocan, I., Neacsu, A.-G., Popescu, I., Fratila, A. D. ve Galuscan, A. (2023). Enhancing the antimicrobial effect of ozone with *Mentha piperita* essential oil. *Molecules*, 28(5), 2032. <https://doi.org/10.3390/molecules28052032>
- Foudah, A. I., Shakeel, F., Alqarni, M. H., Ross, S. A., Salkini, M. A. ve Alam, P. (2021). Simultaneous estimation of cinnamaldehyde and eugenol in essential oils and traditional and ultrasound-assisted extracts of different species of cinnamon using a sustainable/green HPTLC technique. *Molecules*, 26(7), 2054. <https://doi.org/10.3390/molecules26072054>
- Franciscato, L. M. S. dos S., Sekine, K. H., Sakai, Ó. A., Caramão, E. B., Lancheros, C. A. C., Nakamura, C. V., Ângelo, E. A. ve Moritz, C. M. F. (2022). Antimicrobial activity of cinnamon (*Cinnamomum verum*) essential oil and cinnamaldehyde against *Staphylococcus aureus*. *Research, Society and Development*, 11(13), e162111335844. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i13.35844>
- Fratini, F., Pecorini, C., Resci, I., Copelotti, E., Nocera, F. P., Najjar, B. ve Mancini, S. (2025). Evaluation of the synergistic antimicrobial activity of essential oils and Cecropin A natural peptide on Gram-negative bacteria. *Animals*, 15(2), 282. <https://doi.org/10.3390/ani15020282>
- Gál, R., Čmíková, N., Prokopová, A. ve Kačániová, M. (2023). Antilisterial and antimicrobial effect of *Salvia officinalis* essential oil in beef sous vide meat during storage. *Foods*, 12(11), 2201. <https://doi.org/10.3390/foods12112201>

- Gao, N. J., Al-Bassam, M. M., Poudel, S., Wozniak, J. M., Gonzalez, D. J., Olson, J., Zengler, K., Nizet, V. ve Valderrama, J. A. (2019). Functional and proteomic analysis of *Streptococcus pyogenes* virulence upon loss of its native Cas9 nuclease. *Frontiers in Microbiology*, 10, 1967. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01967>
- GBD Fungal Diseases Collaborators. (2022). Global incidence and mortality of severe fungal disease: systematic analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 22(7), 1008–1021.
- Gergova, R., Boyanov, V., Muhtarova, A. ve Alexandrova, A. (2024). A review of the impact of streptococcal infections and antimicrobial resistance on human health. *Antibiotics*, 13(4), 360. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13040360>
- Ghosh, V., Chandwani, S. K., Lonhare, A. ve Balan, N. S. (2024). Antibacterial nanoemulsion of oregano oil for food preservation: *In vitro* and *in situ* evaluation against *Escherichia coli*. *BioNanoScience*, 14(1), 1–12. <https://doi.org/10.1007/s12668-024-01300-8>
- Guimarães, A. C., Meireles, L. M., Lemos, M. F., Guimarães, M. C. C., Endringer, D. C., Fronza, M. ve Scherer, R. (2019). Antibacterial activity of terpenes and terpenoids present in essential oils. *Molecules*, 24(13), 2471. <https://doi.org/10.3390/molecules24132471>
- Gulli, M., Percaccio, E., Di Giacomo, S. ve Di Sotto, A. (2022). Novel insights into the immunomodulatory effects of caryophyllane sesquiterpenes: A systematic review of preclinical studies. *Applied Sciences*, 12(5), 2292. <https://doi.org/10.3390/app12052292>
- Guo, F., Chen, Q., Liang, Q., Zhang, M., Chen, W., Chen, H., Yun, Y., Zhong, Q. ve Chen, W. (2021). Antimicrobial activity and proposed action mechanism of linalool against *Pseudomonas fluorescens*. *Frontiers in Microbiology*, 12, 562094. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.562094>
- Guo, J., Jiang, X., Tian, Y., Yan, S., Liu, J., Xie, J., Zhang, F., Yao, C. ve Hao, E. (2024). Therapeutic potential of cinnamon oil: Chemical composition, pharmacological actions, and applications. *Pharmaceuticals*, 17(12), 1700. <https://doi.org/10.3390/ph17121700>

- Gushiken, L. F. S., Beserra, F. P., Hussni, M. F., Gonzaga, M. T., Ribeiro, V. P., de Souza, P. F. ve Hussni, C. A. (2022). Beta-caryophyllene as an antioxidant, anti-inflammatory and re-epithelialization activities in a rat skin wound excision model. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022, Article ID 9004014. <https://doi.org/10.1155/2022/9004014>
- Hacıoğlu, M., Oyardı, Ö. ve Kirinti, A. (2021). Oregano essential oil inhibits *Candida* spp. biofilms. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 76(11–12), 443–450. <https://doi.org/10.1515/znc-2021-0002>
- Hajibonabi, A., Yekani, M., Sharifi, S., Nahad, J. S., Dizaj, S. M. ve Memar, M. Y. (2023). Antimicrobial activity of nanoformulations of carvacrol and thymol: New trend and applications. *OpenNano*, 12, 100170. <https://doi.org/10.1016/j.onano.2023.100170>
- Hajibonabi, A., Yekani, M., Sharifi, S., Sadri Nahad, J., Maleki Dizaj, S. ve Memar, M. Y. (2023). Antimicrobial activity of nanoformulations of carvacrol and thymol: new trend and applications. *OpenNano*, 13, 100170. <https://doi.org/10.1016/j.onano.2023.100170>
- Hammer, K. A., Carson, C. F. ve Riley, T. V. (1999). Antimicrobial activity of essential oils and other plant extracts. *Journal of Applied Microbiology*, 86(6), 985–990. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2672.1999.00780.x>
- Hanada, S., Wajima, T., Takata, M., Morozumi, M., Shoji, M., Iwata, S. ve Ubukata, K. (2024). Clinical manifestations and biomarkers to predict mortality risk in adults with invasive *Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis* infections. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 43(8), 1609–1619. <https://doi.org/10.1007/s10096-024-04861-4>
- Hao, Y., Li, J. ve Shi, L. (2021). A carvacrol-rich essential oil extracted from oregano (*Origanum vulgare* “Hot and Spicy”) exerts potent antibacterial effects against *Staphylococcus aureus*. *Frontiers in Microbiology*, 12, 741861. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.741861>
- Hazrati, S., Beidaghi, P., Beyraghdar Kashkooli, A., Hosseini, S. J. ve Nicola, S. (2022). Effect of harvesting time variations on essential oil yield and composition of sage

- (*Salvia officinalis*). *Horticulturae*, 8(2), 149.
<https://doi.org/10.3390/horticulturae8020149>
- He, Z., Huang, Z., Jiang, W. ve Zhou, W. (2019). Antimicrobial activity of cinnamaldehyde on *Streptococcus mutans* biofilms. *Frontiers in Microbiology*, 10, 2241. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02241>
- Heimesaat, M. M., Mousavi, S., Weschka, D. ve Bereswill, S. (2021). Garlic essential oil as promising option for the treatment of acute campylobacteriosis—Results from a preclinical placebo-controlled intervention study. *Microorganisms*, 9(6), 1140. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9061140>
- Hleba, L., Hlebová, M. ve Charousová, I. (2024). *In vitro* evaluation of synergistic essential oils combination for enhanced antifungal activity against *Candida* spp. *Life*, 14(6), 693. <https://doi.org/10.3390/life14060693>
- Horký, P., Škalicková, S., Šmeřková, K. ve Skládanka, J. (2019). Essential oils as feed additives: pharmacokinetics and potential toxicity in monogastric animals. *Animals*, 9(6), 352.
- Horn, D. L., Roberts, E. A., Shen, J., Chan, J. D., Bulger, E. M., Weiss, N. S., Lynch, J. B., Bryson-Cahn, C. ve Robinson, B. R. H. (2021). Outcomes of β -hemolytic streptococcal necrotizing skin and soft-tissue infections and the impact of clindamycin resistance. *Clinical Infectious Diseases*, 73(11), e4592–e4598. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa976>
- Hsu, C. Y., Moradkasani, S., Suliman, M., Uthirapathy, S., Zwamel, A. H., Hjazi, A., Vashishth, R. ve Beig, M. (2025). Global patterns of antibiotic resistance in Group B *Streptococcus*: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Microbiology*, 13, 1541524. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2025.1541524>
- Hudz, N., Kobylinska, L., Pokajewicz, K., Horčinová Sedláčková, V., Fedin, R., Voloshyn, M., Myskiv, I., Brindza, J., Wiczorek, P. P. ve Lipok, J. (2023). *Mentha piperita*: Essential oil and extracts, their biological activities, and perspectives on the development of new medicinal and cosmetic products. *Molecules*, 28(21), 7444. <https://doi.org/10.3390/molecules28217444>

- Iqhrammullah, M., Rizki, D. R., Purnama, A., Duta, T. F., Harapan, H., Idroes, R. ve Ginting, B. (2023). Antiviral Molecular Targets of Essential Oils against SARS CoV 2: A Systematic Review. *Scientia Pharmaceutica*, 91(1), 15. <https://doi.org/10.3390/scipharm91010015>
- Jabbar, M., Baboo, I., Majeed, H., Farooq, Z. ve Palangi, V. (2024). Characterization and antibacterial application of peppermint essential oil nanoemulsions in broiler. *Poultry Science*. Advance online publication.
- Jafri, H. ve Ahmad, I. (2021). *In vitro* efficacy of clove oil and eugenol against *Staphylococcus* spp. and *Streptococcus* mutans on hydrophobicity, hemolysin production and biofilms and their synergy with antibiotics. *Advances in Microbiology*, 11(02), 117–143. <https://doi.org/10.4236/aim.2021.112009>
- Jin, Z., Li, L., Zheng, Y. ve An, P. (2021). Diallyl disulfide, the antibacterial component of garlic essential oil, inhibits the toxicity of *Bacillus cereus* ATCC 14579 at sub-inhibitory concentrations. *Food Control*, 126, 108090. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2021.108090>
- Junqueira, J. C. ve Mylonakis, E. (2023). Editorial: *Candida* biofilms. *Frontiers in Microbiology*, 13, 1128600. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1128600>
- Kačániová, M., Čmiková, N., Vukovic, N. L., Verešová, A., Bianchi, A., Garzoli, S., Ben Saad, R., Ben Hsouna, A., Ban, Z. ve Vukic, M. D. (2024). Citrus limon essential oil: Chemical composition and selected biological properties focusing on the antimicrobial (*in vitro*, *in situ*), antibiofilm, insecticidal activity and preservative effect against *Salmonella enterica* inoculated in carrot. *Plants*, 13(5), 726.
- Kačániová, M., Galovičová, L., Valková, V., Ďuranová, H., Štefániková, J., Čmiková, N., Vukic, M., Vukovic, N. L. ve Kowalczewski, P. Ł. (2022). Chemical composition, antioxidant, *in vitro* and *in situ* antimicrobial, antibiofilm, and anti-insect activity of *Cedrus atlantica* essential oil. *Plants*, 11(3), 358. <https://doi.org/10.3390/plants11030358>
- Kamińska, D., Urban, M., Gajda, A., Hryniewicz, W. ve Szczapa, J. (2024). Macrolide and lincosamide resistance of *Streptococcus agalactiae* in pregnant women and

- neonates in Poland. *Scientific Reports*, 14, 3877. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-54521-y>
- Kang, J., Jin, W., Wang, J., Sun, Y., Wu, X. ve Liu, L. (2019). Antibacterial and anti-biofilm activities of peppermint essential oil against *Staphylococcus aureus*. *LWT - Food Science and Technology*, 101, 639–645. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2018.11.093>
- Khwaza, V. ve Aderibigbe, B. A. (2025). Antibacterial Activity of Selected Essential Oil Components and Their Derivatives: A Review. *Antibiotics*, 14(1), 68. <https://doi.org/10.3390/antibiotics14010068>
- Kim, D., Park, J., Jung, J. S., Hwang, J., Kwon, H., Kwon, M., Yong, J., Yoon, H. ve Park, K. M. (2025). Dexamethasone–antibiotic interactions in canine ocular bacteria: *In vitro* susceptibility changes in common corneal infection pathogens. *Veterinary Ophthalmology*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/vop.13315>
- Kong, J., Wang, Y., Yao, Z., Lin, Y., Zhang, Y., Han, Y., Zhou, T., Ye, J. ve Cao, J. (2023). Eugenol works synergistically with colistin against colistin-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae* isolates by enhancing membrane permeability. *Microbiology Spectrum*, 11(4), e0366622. <https://doi.org/10.1128/spectrum.03666-2>
- Lancefield, R. C. (1933). A serological differentiation of human and other groups of hemolytic streptococci. *Journal of Experimental Medicine*, 57(4), 571–595.
- Li, J., Lu, T., Chu, Y., Zhang, Y., Zhang, J., Fu, W., Sun, J., Liu, Y., Liao, X.-P. ve Zhou, Y.-F. (2024). Cinnamaldehyde targets SarA to enhance β -lactam antibiotic activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *mLife*, 3(2), 291–306. <https://doi.org/10.1002/mlf2.12121>
- Li, W.-R., Shi, Q.-S., Dai, H.-Q., Liang, Q., Xie, X.-B., Huang, X.-M., Zhao, G.-Z. ve Zhang, L.-X. (2016). Antifungal activity, kinetics and molecular mechanism of action of garlic oil against *Candida albicans*. *Scientific Reports*, 6, 22805. <https://doi.org/10.1038/srep22805>

- Li, Z., Zhang, H., Wang, Y., Li, Y., Li, Q. ve Zhang, L. (2022). The distinctive role of menthol in pain and analgesia: Mechanisms, practices, and advances. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 15, 1006908. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.1006908>
- Liu, M., Pan, Y., Feng, M., Guo, W., Fan, X., Feng, L., Huang, J. ve Cao, Y. (2022). Garlic essential oil in water nanoemulsion prepared by high power ultrasound: Properties, stability and its antibacterial mechanism against MRSA isolated from pork. *Ultrasonics Sonochemistry*, 90, 106201. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2022.106201>
- Liu, W., Chen, G., Dou, K., Yi, B., Wang, D., Zhou, Q. ve Sun, Y. (2023). Eugenol eliminates carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* via reactive oxygen species mechanism. *Frontiers in Microbiology*, 14, 1090787. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1090787>
- Llana Ruiz Cabello, M., Maisanaba, S., Puerto, M., Pichardo, S., Jos, Á., Moyano, R. ve Cameán, A. M. (2017). A subchronic 90-day oral toxicity study of *Origanum vulgare* essential oil in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 101, 36–47.
- Lupia, C., Castagna, F., Bava, R., Naturale, M. D., Zicarelli, L., Marrelli, M., Statti, G., Tilocca, B., Roncada, P., Britti, D. ve Palma, E. (2024). Use of essential oils to counteract the phenomena of antimicrobial resistance in livestock species. *Antibiotics*, 13(2), 163. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13020163>
- Lv, F., Liang, H., Yuan, Q. ve Li, C. (2011). *In vitro* antimicrobial effects and mechanism of action of selected plant essential oil combinations against four food-related microorganisms. *Food Research International*, 44(9), 3057–3064. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2011.07.030>
- Maggini, V., Semenzato, G., Gallo, E., Nunziata, A., Fani, R. ve Firenzuoli, F. (2024). Antimicrobial activity of *Syzygium aromaticum* essential oil in human health treatment. *Molecules*, 29(5), 999. <https://doi.org/10.3390/molecules29050999>
- Manzur, M., Luciardi, M. C., Blázquez, M. A., Alberto, M. R., Cartagena, E. ve Arena, M. E. (2023). *Citrus sinensis* essential oils: An innovative antioxidant and antipathogenic dual strategy in food preservation against spoilage bacteria. *Antioxidants*, 12(2), 246. <https://doi.org/10.3390/antiox12020246>

- Martin, B., Le, I. T. ve Braff, D. (2023). The antibacterial activity of *Allium sativum*, *Thymus vulgaris*, *Origanum vulgare*, *Curcuma longa*, *Rosmarinus officinalis*, and *Cinnamomum* species against various antibiotic-resistant strains of bacteria: A literature review [Preprint]. *Qeios*. <https://doi.org/10.32388/BYFR7H>
- Masyita, A., Sari, R. M., Astuti, A. D., Yasir, B., Rumata, N. R., Bin Emran, T., Nainu, F. ve Simal-Gandara, J. (2022). Terpenes and terpenoids as main bioactive compounds of essential oils, their roles in human health and potential application as natural food preservatives. *Food Chemistry*, 13, 100217. <https://doi.org/10.1016/j.fochx.2022.100217>
- Mieres-Castro, D., Ahmar, S., Shabbir, R. ve Mora-Poblete, F. (2021). Antiviral activities of *Eucalyptus* essential oils: Their effectiveness as therapeutic targets against human viruses. *Pharmaceuticals*, 14(12), 1210. <https://doi.org/10.3390/ph14121210>
- Miguel, M. G., Cruz, C., Faleiro, M. L., Simões, M. T., Figueiredo, A. C., Barroso, J. G. ve Pedro, L. G. (2011). *Salvia officinalis* L. essential oils: effect of hydrodistillation time on the chemical composition, antioxidant and antimicrobial activities. *Natural Product Research*, 25(5), 526–541. <https://doi.org/10.1080/14786419.2010.499513>
- Mihalov, P., Kovalíková, S., Laktiš, K., Bendžala, M. ve Sabaka, P. (2025). Streptococcal toxic shock syndrome: Diagnostic and therapeutic approaches incorporating point-of-care antigen testing—case series. *Clinics and Practice*, 15(4), 70. <https://doi.org/10.3390/clinpract15040070>
- Minitab, LLC. (2023). *Getting Started with Minitab 19 for Windows*. Retrieved from Minitab website.
- Mirabelli, C., Wotring, J. W., Zhang, C. J., McCarty, S. M., Fursmidt, R., Pretto, C. D. ve Abo, K. M. (2021). Morphological cell profiling of SARS-CoV-2 infection identifies drug repurposing candidates for COVID-19. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 118(36), e2105815118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2105815118>
- Mirsaid, R. G. M., Falahati, M., Farahyar, S., Ghasemi, Z., Roudbary, M. ve Mahmoudi, S. (2024). *In vitro* antifungal activity of eucalyptol and its interaction with antifungal drugs against clinical dermatophyte isolates including *Trichophyton indotineae*. *Discover Public Health*, 21, 73. <https://doi.org/10.1186/s12982-024-00197-8>

- Moghrovyan, A. ve Sahakyan, N. (2024). Antimicrobial activity and mechanisms of action of *Origanum vulgare* L. essential oil: Effects on membrane-associated properties. *AIMS Biophysics*, 11(4), 508–526. <https://doi.org/10.3934/biophy.2024027>
- Mohammed, N. T. (2024). Antiproliferative effect of garlic extract on cancer cell lines. *Journal of Animal Health and Production*, 12(3), 444–449 <https://doi.org/10.17582/journal.jahp/2024/12.3.444.449>
- Monsef, A. S., Nemattalab, M., Parvinroo, S. ve Hesari, Z. (2024). Antibacterial effects of thyme oil loaded solid lipid and chitosan nano-carriers against *Salmonella Typhimurium* and *Escherichia coli* as food preservatives. *PLOS ONE*, 19(12), e0315543. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0315543>
- Moo, C. L., Yang, S. K., Osman, M. A., Yuswan, M. H., Loh, J. Y., Lim, W. M., Lim, S. H. E. ve Lai, K. S. (2020). Antibacterial activity and mode of action of β -caryophyllene on *Bacillus cereus*. *Polish Journal of Microbiology*, 69(1), 1–6. <https://doi.org/10.33073/pjm-2020-007>
- Moola, S., Orchard, A. ve van Vuuren, S. (2023). The antimicrobial and toxicity influence of six carrier oils on essential oil compounds. *Molecules*, 28(1), 30. <https://doi.org/10.3390/molecules28010030>
- Mráz, P., Kopecký, M., Hasoňová, L., Hoštičková, I., Vaníčková, A., Perná, K., Žabka, M. ve Hýbl, M. (2025). Antibacterial activity and chemical composition of popular plant essential oils and their positive interactions in combination. *Molecules*, 30(9), 1864. <https://doi.org/10.3390/molecules30091864>
- Muhizi, T., Manizabayo, G., Uwamariya, C., Nkuranga, J. B. ve Umereweneza, D. (2025). Antibacterial activity of eucalyptus essential oils in both culture media and coated materials. *International Journal of Microbiology*, 2025, Article 2756030. <https://doi.org/10.1155/ijm/2756030>
- Murray, C. J. L., Ikuta, K. S., Sharara, F., Swetschinski, L., Aguilar, G. R., Gray, A. ve Hay, S. I. (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: A systematic analysis. *The Lancet*, 399(10325), 629–655. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)

- Naccari, C., Ginestra, G., Micale, N., Palma, E., Galletta, B., Costa, R., Vadalà, R., Nostro, A. ve Cristani, M. (2025). Binary combinations of essential oils: antibacterial activity against *Staphylococcus aureus*, and antioxidant and anti-inflammatory properties. *Molecules*, 30(3), 438. <https://doi.org/10.3390/molecules30030438>
- Nakashima, N., Jin, W., Wachino, J., Koyama, S., Tamai, K., Arakawa, Y. ve Kimura, K. (2024). β -Lactam susceptibility of *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* clinical isolates in Japan. *Japanese Journal of Infectious Diseases*, 77(4), 236–239. <https://doi.org/10.7883/yoken.JJID.2023.339>
- Nascimento, K. F. do, Moreira, F. M. F., Santos, J. A., Kassuya, C. A. L., Croda, J. H. R., Cardoso, C. A. L., Vieira, M. do C., Ruiz, A. L. T. G., Foglio, M. A., de Carvalho, J. E. ve Formagio, A. S. N. (2018). Antioxidant, anti-inflammatory, antiproliferative and antimycobacterial activities of the essential oil of *Psidium guineense* Sw. and spathulenol. *Journal of Ethnopharmacology*, 210, 351–358. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.08.030>
- Navidifar, T., Banadkouki, A. Z., Parvizi, E., Mofid, M., Golab, N., Beig, M. ve Sholeh, M. (2025). Global prevalence of macrolide-resistant *Staphylococcus spp.*: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Microbiology*, 16, 1524452. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2025.1524452>
- Nevanlinna, V., Huttunen, R., Aittoniemi, J., Luukkaala, T. ve Rantala, S. (2023). Incidence, seasonal pattern, and clinical manifestations of *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis* bacteremia: A population-based study. *European Journal of Clinical Microbiology ve Infectious Diseases*, 42(7), 819–825. <https://doi.org/10.1007/s10096-023-04607-8>
- Newberger, R. ve Hollingshead, C. M. (2025, January 14). Group A streptococcal infections. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. Retrieved June 24, 2025.
- Ni, W., Shao, X., Di, X., Cui, J., Wang, R. ve Liu, Y. (2015). *In vitro* synergy of polymyxins with other antibiotics for *Acinetobacter baumannii*: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 45(1), 8–18. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.10.002>

- Niu, C., Wang, C., Yang, Y., Chen, R., Zhang, J., Chen, H., Du, B., Wu, F. ve Jia, C. (2020). Carvacrol induces *Candida albicans* apoptosis associated with Ca^{2+} /calcineurin pathway. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10, 192. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00192>
- Parambath, S., Dao, A., Kim, H. Y., Zawahir, S., Alastruey-Izquierdo, A., Tacconelli, E., Govender, N., Oladele, R., Colombo, A., Sorrell, T., Bongomin, F., Richardson, M. ve Denning, D. W. (2024). *Candida albicans*—A systematic review to inform the World Health Organization Fungal Priority Pathogens List. *Medical Mycology*, 62(8), myae074. <https://doi.org/10.1093/mmy/myae074>
- Patras, K. A., ve Nizet, V. (2018). Group B Streptococcal maternal colonization and neonatal disease: Molecular mechanisms and preventative approaches. *Frontiers in Pediatrics*, 6, 27. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00027>
- Peiter, T., de Grey Warter, F., Eggers, M. ve Suchomel, M. (2025). Bactericidal and virucidal action of cetylpyridinium chloride/benzocaine lozenges and their effect on upper respiratory tract pathogens. *GMS Hygiene and Infection Control*, 20, Article 7. <https://doi.org/10.3205/dgkh000530>
- Peixoto, L. R., Rosalen, P. L., Ferreira, G. L. S., Freires, I. A., de Carvalho, F. G., Castellano, L. R. ve de Castro, R. D. (2017). Antifungal activity, mode of action and anti-biofilm effects of *Laurus nobilis* L. essential oil against *Candida* spp. *Archives of Oral Biology*, 73, 179–185. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2016.10.013>
- Pereira, W. A., Pereira, C. D. S., Assunção, R. G., da Silva, I. S. C., Rego, F. S., Alves, L. S. R., Ferreira, M. R. A., Borges, M. F., Andrade, L. N., Fernandes, G. W. ve Abreu, A. G. (2021). New insights into the antimicrobial action of cinnamaldehyde towards *Escherichia coli* and its effects on intestinal colonization of mice. *Biomolecules*, 11(2), Article 302. <https://doi.org/10.3390/biom11020302>
- Petretto, G. L., Vacca, G., Addis, R., Pintore, G., Nieddu, M., Piras, F., Sogos, V., Fancello, F., Zara, S. ve Rosa, A. (2023). Waste *Citrus limon* leaves as source of essential oil rich in limonene and citral: chemical characterization, antimicrobial and antioxidant properties. *Antioxidants*, 12(6), 1238. <https://doi.org/10.3390/antiox12061238>

- Pinheiro, L. S., Oliveira Filho, A. A., Guerra, F. Q. S., Scotti, L., Scotti, M. T., de Freitas Barbosa, A. M. ve Menezes, I. R. A. (2017). Antifungal activity of the essential oil isolated from *Laurus nobilis* L. against *Cryptococcus neoformans* strains. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 7(5), 115–118. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2017.70520>
- Pohl, C. H. (2022). Recent advances and opportunities in the study of *Candida albicans* polymicrobial biofilms. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12, 836379. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.836379>
- Rampersadh, K., Salie, M. T., Engel, K. C., Moodley, C., Zühlke, L. J. ve Engel, M. E. (2024). Presence of *Group A Streptococcus* frequently assayed virulence genes in invasive disease: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 14, 1337861. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1337861>
- Reichling, J. (2020). Anti-biofilm and virulence factor reducing activities of essential oils and oil components as a possible option for bacterial infection control. *Planta Medica*, 86(8), 520–537. <https://doi.org/10.1055/a-1147-4671>
- Reichling, J. (2022). Antiviral and virucidal properties of essential oils and isolated compounds – A scientific approach. *Planta Medica*, 88(8), 587–603. <https://doi.org/10.1055/a-1382-289>
- Rivas, A. C. da S., Lopes, P. M., Barros, M. M. de A., Machado, D. C. C., Alviano, C. S. ve Alviano, D. S. (2012). Biological Activities of α -Pinene and β -Pinene Enantiomers. *Molecules*, 17(6), 6305–6316. <https://doi.org/10.3390/molecules17066305>
- Romo-Castillo, M., Flores-Bautista, V. A., Guzmán-Gutiérrez, S. L., Reyes-Chilpa, R., León-Santiago, M. ve Luna-Pineda, V. M. (2023). Synergy of plant essential oils in antibiotic therapy to combat *Klebsiella pneumoniae* infections. *Pharmaceuticals*, 16(6), 839. <https://doi.org/10.3390/ph16060839>
- Rouf, R., Uddin, S. J., Sarker, D. K., Islam, M. T., Ali, E. S., Shilpi, J. A., Nahar, L., Tiralongo, E. ve Sarker, S. D. (2020). Antiviral potential of garlic (*Allium sativum*) and its organosulfur compounds: A systematic update of pre-clinical and clinical data. *Trends in Food Science ve Technology*, 104, 219–234.

- Russo, E. B. (2016). Beyond cannabis: Plants and the endocannabinoid system. *Trends in Pharmacological Sciences*, 37(7), 594–605. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2016.04.005>
- Sagaste, C. A., Coronado, M. A., Ayala, J. R., Rojano, B. A., Montes, D. G., García, C. ve Valenzuela, E. (2024). Antimicrobial and antioxidant properties of essential oils from orange peels and eucalyptus leaves wastes. *BioResources*, 19(4), 8844–8859.
- Salaria, D., Rolta, R., Prakash, A., Fadare, O. A., Jachak, S. ve Medhi, B. (2023). *In silico* and *in vitro* antibacterial activity of essential oil of *Eucalyptus globulus* Labill [Preprint]. *Research Square*. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3415356/v1>
- Salević, A., Stojanović, D. ve Pavlović, M. (2021). Structuring of sage (*Salvia officinalis* L.) extract incorporating edible zein based materials with antioxidant and antibacterial functionality. *Foods*, 10(5), 1035. <https://doi.org/10.3390/foods10051035>
- Scandorieiro, S., Teixeira, F. M. M. B., Nogueira, M. C. L., Panagio, L. A., de Oliveira, A. G., Durán, N., Nakazato, G. ve Kobayashi, R. K. T. (2023). Antibiofilm effect of biogenic silver nanoparticles combined with oregano derivatives against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Antibiotics*, 12(4), 756. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12040756>
- Serra, E., Hidalgo-Bastida, L. A., Verran, J., Williams, D. ve Malic, S. (2018). Antifungal activity of commercial essential oils and biocides against *Candida albicans*. *Pathogens*, 7(1), 15. <https://doi.org/10.3390/pathogens7010015>
- Seukep, A. J., Mbuntcha, H. G., Zeuko'o, E. M., Woquan, L. S., Nembu, N. E., Bomba, F. T., Watching, D. ve Kuete, V. (2022). Antibacterial drugs from plants. In V. Kuete (Ed.), *Advances in Botanical Research* (Vol. 106, pp. 81–149). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/bs.abr.2022.08.005>
- Shabayek, S. ve Spellerberg, B. (2018). Group B Streptococcal Colonization, Molecular Characteristics, and Epidemiology. *Frontiers in Microbiology*, 9, 437. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00437>
- Shahin, H. H., Baroudi, M., Dabboussi, F., Ismail, B., Salma, R., Osman, M. ve El Omari, K. (2025). Synergistic antibacterial effects of plant extracts and essential oils against

- drug-resistant bacteria of clinical interest. *Pathogens*, 14(4), 348. <https://doi.org/10.3390/pathogens14040348>
- Shahina, Z., Molaeitabari, A., Sultana, T. ve Dahms, T. E. S. (2022). Cinnamon leaf and clove essential oils are potent inhibitors of *Candida albicans* virulence traits. *Microorganisms*, 10(10), 1989. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10101989>
- Sharma, D., Kaur, G., & Maurya, R. V. (2023). *A review on pharmacological potential of lavender*. Shir Ram Murti Smarak College of Engineering and Technology & S. R. Institute of Pharmacy, Bareilly, India.
- Shin, A., Kim, D. R., Sung, J. H., Yang, J., Choi, S. J., Roh, C. R., Kim, T. Y., Huh, H. J., Lee, N. Y., Oh, S. Y. ve Kim, Y. J. (2025). Group B *Streptococcus* detection rate and clindamycin resistance among reproductive age women in Korea during 2003–2022. *Journal of Korean Medical Science*, 40(15), e29. <https://doi.org/10.3346/jkms.2025.40.e29>
- Sigudu, T. T., Oguttu, J. W. ve Qekwana, D. N. (2024). Antimicrobial resistance of *Staphylococcus spp.* from human specimens submitted to diagnostic laboratories in South Africa, 2012–2017. *Microorganisms*, 12(9), 1862. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12091862>
- Silva, S., Rodrigues, C. F., Araújo, D., Rodrigues, M. E. ve Henriques, M. (2017). *Candida* species biofilms' antifungal resistance. *Journal of Fungi*, 3(1), 8. <https://doi.org/10.3390/jof3010008>
- Sim, J. X. F., Khazandi, M., Pi, H., Venter, H., Trott, D. J. ve Deo, P. (2019). Antimicrobial effects of cinnamon essential oil and cinnamaldehyde combined with EDTA against canine otitis externa pathogens. *Journal of Applied Microbiology*, 127(1), 99–108. <https://doi.org/10.1111/jam.14298>
- Slimani, C., Bakchiche, B., Gherib, A., Mohamed, Y. S., Siniti, H., Koudjina, M. S. ve Flamini, G. (2024). Chemical composition and antimicrobial potential of *Lavandula angustifolia* essential oils from six cultivars against pathogenic bacteria. *Plant, Soil and Environment*, 70(2), 111–123. <https://doi.org/10.17221/438/2023-PSE>
- Soulaimani, B., Varoni, E., Iriti, M., Mezrioui, N.-E., Hassani, L. ve Abbad, A. (2021). Synergistic anticandidal effects of six essential oils in combination with fluconazole

- or amphotericin B against four clinically isolated *Candida* strains. *Antibiotics*, 10(9), 1049. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10091049>
- Soulaimani, B., El Idrissi, M. ve Bouhrim, M. (2025). Comprehensive review of the combined antimicrobial activity of essential oil mixtures and synergism with conventional antimicrobials. *Journal of Natural Products*, 88(2), 145–162. <https://doi.org/10.1177/1934578X251328241>
- Speranza, B., Guerrieri, A., Racioppo, A., Bevilacqua, A., Campaniello, D. ve Corbo, M. R. (2023). Sage and lavender essential oils as potential antimicrobial agents for foods. *Microbiology Research*, 14(3), 1089–1113. <https://doi.org/10.3390/microbiolres14030073>
- Stamova, S., Ermenlieva, N., Tsankova, G., Nikolova, S. P. ve Georgieva, E. (2025). Synergistic antimicrobial activity of essential oils and vitamin C: Mechanisms, molecular targets and therapeutic potential. *Applied Sciences*, 15(8), 4294. <https://doi.org/10.3390/app15084294>
- Stange, R., Junka, A. ve Markowski, J. (2023). Multifaceted action of 1,8-cineole in antibacterial and anti-inflammatory treatment of respiratory tract diseases. *Otolaryngologia Polska*, 79(1), 37–44. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0054.9607>
- Sun, W., Wang, D., Yu, C., Huang, X., Li, X. ve Sun, S. (2017). Strong synergism of dexamethasone in combination with fluconazole against resistant *Candida albicans* mediated by inhibiting drug efflux and reducing virulence. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 50(3), 399–405. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.03.015>
- Swamy, M. K., Akhtar, M. S. ve Sinniah, U. R. (2016). Antimicrobial properties of plant essential oils against human pathogens and their mode of action: An updated review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016, 3012462. <https://doi.org/10.1155/2016/3012462>
- Tadevosyan, S. K., Shirvanyan, A. H., Markosian, A. A., Sahakyan, N. A., Harutyunyan, A. H. ve Sargsyan, M. A. (2023). Chemical composition and antibacterial activity of essential oil of *Mentha arvensis* L. harvested at high-altitude Armenian flora.

- Proceedings of Chemistry and Biology*, 57(3), 230–237.
<https://doi.org/10.46991/PYSU:B/2023.57.3.230>
- Tao, L., Liang, Y., Xia, Z., Wang, X., Wang, X., Chao, Z. ve Guo, J. (2025). Antibacterial activities of oregano essential oils and their active components. *Frontiers in Pharmacology*, 16, 1579283. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1579283>
- Tong, Y.-C., Li, P.-C., Yang, Y., Lin, Q.-Y., Liu, J.-T., Gao, Y.-N., Zhang, Y.-N., Jin, S., Qing, S.-Z., Xing, F.-S., Fan, Y.-P., Liu, Y.-Q., Wang, W.-L., Zhang, W.-M. ve Ma, W.-R. (2023). Detection of antibiotic resistance in feline-origin ESBL *Escherichia coli* from different areas of China and the resistance elimination of garlic oil to cefquinome on ESBL *E. coli*. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(11), 9627. <https://doi.org/10.3390/ijms24119627>
- Toorop, M. M. A., Kraakman, M. E. M., Hoogendijk, I. V., van Prehn, J., van der Linden, M. P., Hahné, S. J. M., Schouls, L. M. ve Boers, S. A. (2023). A core-genome multilocus sequence typing scheme for the detection of genetically related *Streptococcus pyogenes* clusters. *Journal of Clinical Microbiology*, 61(11), e00558-23. <https://doi.org/10.1128/jcm.00558-23>
- Touaitia, R., Mairi, A., Ibrahim, N. A., Basher, N. S., Idres, T. ve Touati, A. (2025). *Staphylococcus aureus*: A review of the pathogenesis and virulence mechanisms. *Antibiotics*, 14(5), 470. <https://doi.org/10.3390/antibiotics14050470>
- Touati, A., Mairi, A., Ibrahim, N. A. ve Idres, T. (2025). Essential oils for biofilm control: Mechanisms, synergies, and translational challenges in the era of antimicrobial resistance. *Antibiotics*, 14(5), 503. <https://doi.org/10.3390/antibiotics1405050>
- Tran, H. N. H., Graham, L. ve Adukwu, E. C. (2020). *In vitro* antifungal activity of *Cinnamomum zeylanicum* bark and leaf essential oils against *Candida albicans* and *Candida auris*. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 104(20), 8911–8924. <https://doi.org/10.1007/s00253-020-10829-z>
- Tutrina, A. ve Zhurilov, P. (2024). Efficacy assessment of different cryoprotectants for preserving the viability of *Enterobacterales* strains at -20°C . *Scientific Reports*, 14, Article 20843. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-71529-6>

- Uggen, E., Olaisen, C., Lyng, R. V., Simonsen, G. S., Bævre-Jensen, R. M., Gran, F. W., Åsvold, B. O., Nilsen, T. I. L., Damås, J. K. ve Afset, J. E. (2024). Incidence of invasive infections with Group B streptococcus in adults in Norway 1996–2019: a nationwide registry-based case–control study. *Infection*, 52(5), 1745–1752. <https://doi.org/10.1007/s15010-024-02210-3>
- Ulanowska, M. ve Olas, B. (2021). Biological properties and prospects for the application of eugenol—a review. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(7), 3671. <https://doi.org/10.3390/ijms22073671>
- Ultee, A. ve Smid, E. J. (2001). Influence of carvacrol on growth and toxin production by *Bacillus cereus*. *International Journal of Food Microbiology*, 64(3), 373–378. [https://doi.org/10.1016/S0168-1605\(00\)00480-3](https://doi.org/10.1016/S0168-1605(00)00480-3)
- Umar, M. H., Uddin, G. ve Katiyar, K. (2024). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): Prevalence and antimicrobial susceptibility profile among patients attending tertiary care hospital in Northern India. *International Journal of Chemical and Biochemical Sciences*, 24(25), 130–136.
- Usai, F. ve Di Sotto, A. (2023). Trans-Cinnamaldehyde as a novel candidate to overcome bacterial resistance: An overview of *in vitro* studies. *Antibiotics*, 12(2), 254. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12020254>
- Valarezo, E., Ledesma-Monteros, G., Jaramillo-Fierro, X., Radice, M. ve Meneses, M. A. (2025). Antimicrobial activity of clove (*Syzygium aromaticum*) essential oil in meat and meat products: A systematic review. *Antibiotics*, 14(5), 494. <https://doi.org/10.3390/antibiotics14050494>
- Valková, V., Ďúranová, H., Galovičová, L., Vukovic, N. L., Vukic, M. ve Kačániová, M. (2023). Antifungal efficacy of mint essential oil against *Penicillium* spp. inoculated on carrots. *Bilge International Journal of Science and Technology Research*, 7(1), 9–16. <https://doi.org/10.30516/bilgesci.1206873>
- Vasconcelos, N. G., Croda, J. ve Simionatto, S. (2018). Antibacterial mechanisms of cinnamon and its constituents: A review. *Microbial Pathogenesis*, 116, 227–237. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.04.036>

- Vepštaitė-Monstavičė, I., Ravoitytė, B., Būdienė, J., Valys, A., Lukša, J. ve Servienė, E. (2023). Essential oils of *Mentha arvensis* and *Cinnamomum cassia* exhibit distinct antibacterial activity at different temperatures in vitro and on chicken skin. *Foods*, 12(21), 3938. <https://doi.org/10.3390/foods12213938>
- Villalón, P., Bárcena, M., Medina-Pascual, M. J., Garrido, N., Pino-Rosa, S., Carrasco, G. ve Valdezate, S. (2023). National surveillance of tetracycline, erythromycin, and clindamycin resistance in invasive *Streptococcus pyogenes*: A retrospective study of the situation in Spain, 2007–2020. *Antibiotics*, 12(1), 99. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12010099>
- Visan, A. I. ve Negut, I. (2024). Coatings based on essential oils for combating antibiotic resistance. *Antibiotics*, 13(7), 625. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13070625>
- Vukić, D., Lončar, B., Pezo, L. ve Vukić, V. (2025). *Application of predictive modeling and molecular simulations to elucidate the mechanisms underlying the antimicrobial activity of sage (Salvia officinalis L.) components in fresh cheese production*. *Foods*, 14(13), 2164.
- Wadi, M. A. (2025). Evaluation of antibacterial activity and chemical analysis of clove aqueous extract (*Syzygium aromaticum*). *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 25(1), 146. <https://doi.org/10.1186/s12906-023-04243-x>
- Wang, Y., Zhang, Y., Song, X., Fang, C., Xing, R., Liu, L., Zhao, X., Zou, Y., Li, L., Jia, R., Ye, G., Shi, F., Zhou, X., Zhang, Y., Wan, H., Wei, Q. ve Yin, Z. (2022). 1,8-Cineole inhibits biofilm formation and bacterial pathogenicity by suppressing luxS gene expression in *Escherichia coli*. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 988245. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.988245>
- Wei, T., Regeard, C., Barroca-Aubry, N., Roger, P. ve Aymes-Chodur, C. (2025). Chemoenzymatic oxidation of citronellol and geraniol: Synthesis and antibacterial activity assessment. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 114723. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2025.114723>
- Wiegand, I., Hilpert, K. ve Hancock, R. E. W. (2008). Agar and broth dilution methods to determine the minimal inhibitory concentration (MIC) of antimicrobial substances. *Nature Protocols*, 3(2), 163–175. <https://doi.org/10.1038/nprot.2007.521>

- Wijesundara, N. M., Lee, S. F., Cheng, Z., Davidson, R. ve Rupasinghe, H. P. V. (2021). Carvacrol exhibits rapid bactericidal activity against *Streptococcus pyogenes* through cell membrane damage. *Scientific Reports*, 11, Article 1487. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79713-0>
- Wijesundara, N. M., Lee, S. F., Cheng, Z. ve Rupasinghe, H. P. V. (2024). Carvacrol alters the membrane phospholipid in erythromycin-resistant *Streptococcus pyogenes*. *Phytomedicine Plus*, 4(3), 100614. <https://doi.org/10.1016/j.phyplu.2024.100614>
- Wijesundara, N., Lee, S. F., Cheng, Z. ve Rupasinghe, H. P. V. (2024). Bactericidal activity of carvacrol against *Streptococcus pyogenes* involves alteration of membrane fluidity and integrity through interaction with membrane phospholipids. *Pharmaceuticals*, 14(10), 1992
- Xie, O., Davies, M. R. ve Tong, S. Y. C. (2024). *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* infection and its intersection with *Streptococcus pyogenes*. *Clinical Microbiology Reviews*, 37(3), e00175-23. <https://doi.org/10.1128/cmr.00175-23>
- Yanakiev, S. (2020). Effects of cinnamon (*Cinnamomum* spp.) in dentistry: A review. *Molecules*, 25(18), 4184. <https://doi.org/10.3390/molecules25184184>
- Yang, X., Bai, S., Wu, J., Fan, Y., Zou, Y., Xia, Z., Ao, J., Chen, T., Zhang, M. ve Yang, R. (2023). Antifungal activity and potential action mechanism of allicin against *Trichosporon asahii*. *Microbiology Spectrum*, 11(3), e00907-23. <https://doi.org/10.1128/spectrum.00907-23>
- Yu, D., Guo, D., Zheng, Y. ve Yang, Y. (2023). A review of penicillin binding protein and group A *Streptococcus* with reduced- β -lactam susceptibility. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 13, 1117160. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1117160>
- Zari, A. T., Zari, T. A. ve Hakeem, K. R. (2021). Anticancer properties of eugenol: A review. *Molecules*, 26(23), 7407. <https://doi.org/10.3390/molecules26237407>
- Zhao, K., Jiang, Y., Dev, K., He, X., Sharma, V. ve Pang, X. (2024). Terpenoids as principal bioactive compound of *Cissampelos oppositifolia* essential oils: enhancing synergistic efficacy with conventional antibiotics. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 14, 1481656. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1481656>

- Zhao, W., Yang, C., Zhang, N., Peng, Y., Ma, Y., Gu, K., Liu, X., Liu, X., Liu, X., Liu, Y., Li, S. ve Zhao, L. (2023). Menthone exerts its antimicrobial activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by affecting cell membrane properties and lipid profile. *Drug Design, Development and Therapy*, 17, 229–243
- Zhou, S., Yan, X., Qiao, X., Qiu, Z., Zhu, W., Lu, X., Zheng, Z. ve Zhang, B. (2025). Evaluate the stability of synthesized allicin and its reactivity with endogenous compounds in garlic. *NPJ Science of Food*, 9, Article 18.

